

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 487/04

(45) 공고일자 1990년08월03일  
(11) 공고번호 90-005658

(21) 출원번호	특1987-0005648	(65) 공개번호	특1988-0000437
(22) 출원일자	1987년06월04일	(43) 공개일자	1988년03월25일
(30) 우선권 주장	871011 1986년06월05일 미국(US)		
(71) 출원인	메릴 다우 파마슈티칼즈 인코포레이티드 게리 디. 스트리트 미합중국 오하이오 45215 신시네티 이스트 갈브레이스 로드 2110		
(72) 발명자	로버트 제이. 크리지 미합중국 인디애나 46077 지온스빌 카디날 드라이브 909		
(74) 대리인	이병호		

**심사관 : 김혜원 (책자공보 제1976호)**

(54) 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 및 이의 제조방법

**요약**

내용 없음.

**명세서**

[발명의 명칭]

2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 기관지 확장제로서 유용한 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

8-메틸-6-(1-피페리딘일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 및 기관지 경축을 완화시키기 위한 그의 용도가 미합중국 특허 제3,915,968호 및 제 4,136,182호에 기술되어 있다. 상기 화합물은 사실, 임상적으로 연구되었으며 이 화합물의 노대사 산물을 측정하는 연구가 수행되었다. 이들 대사산물의 구조를 연구 하는 데에는 질량 분석법이 사용되었고 이러한 조작기술의 몇가지는 문헌[참조 : Bucknell lecture series(1982.12.1); Thirty-first Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics(Boston,1983); Thirty-third Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics(San Die해,1985); 및 Finnigan MAT Seminar Series(cincinnati, 1985)]에 기술되어 있다.

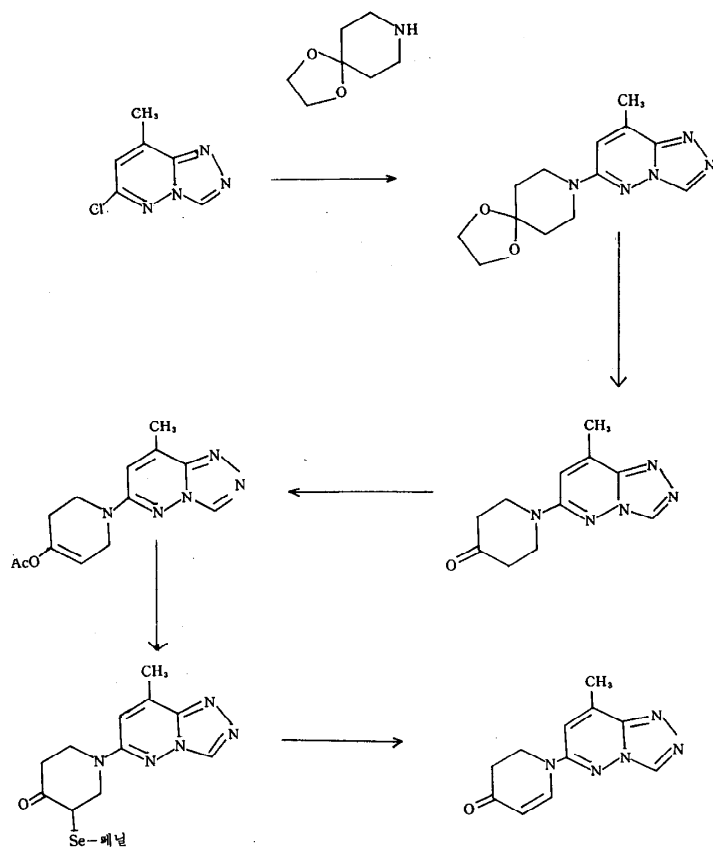
이들 문헌에는 여러가지 가능한 대사산물이 논의되어 있다. 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논은 상기 문헌에서 제시된 가능한 대사산물중의 한종류이지만 단지 소량으로만 존재한다. 이외에도, 분석한 순수한 대사산물 그 자체에 대해서 보다는 오히려 대사산물의 혼합물을 함유한 노샘플에 대해 수행되었음을 주지해야 한다.

그러므로, 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논이 대사산물로 제시되었지만 이 화합물은 정제된 형태로 분리된 것이 아니다.

또한, 그 당시에는 상기 제시된 대사산물의 구조가 독립적인 화학합성에 의해 보정되었음을 확인하는 것은 불가능하였다. 특히, 이러한 화합물은 디하이드로피리디논 구조 때문에 상기 인용된 특허에 기술된 합성 방법 또는 다른 확실한 방법에 의해 수득할 수가 없었다.

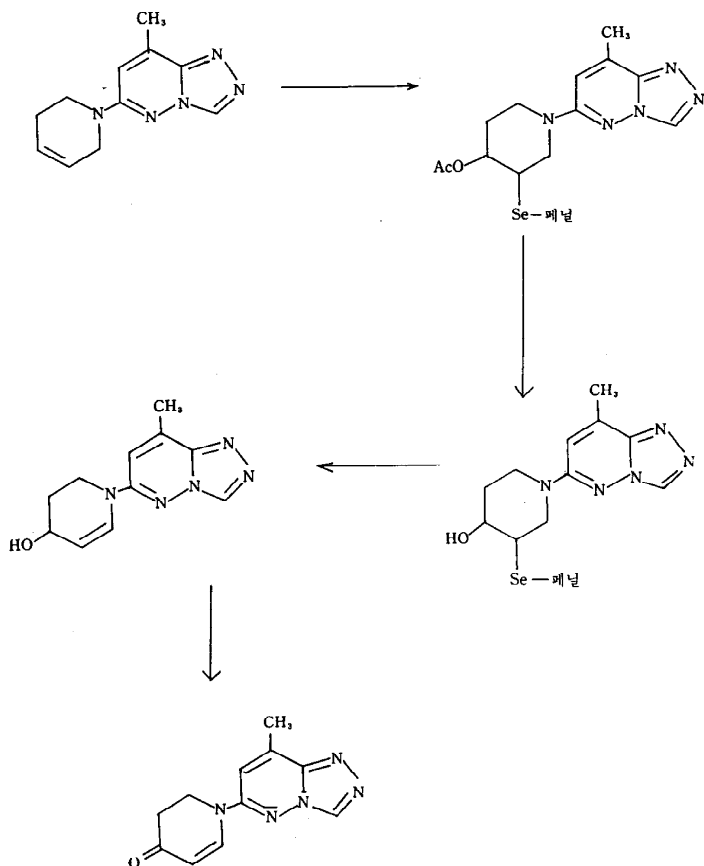
그러므로 본 발명은 그 자체 및 실질적으로 순수한 형태의 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명 화합물의 기관지 확장제로서의 용도 및 이들 화합물을 함유하는 기관지 확장 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 이르러, 상기에서 언급한 피리디논은 하기의 반응도식에 따라 제조할 수 있음을 알게 되었다.



그러므로, 6-클로로-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진을 4-피페리디논의 에틸렌케탈과 반응시켜 상응하는 6-치환된 트리아졸로피리다진을 수득한다. 케탈 작용기를 가수분해시켜 상응하는 케톤을 수득한 다음, 이를 엔올 에스테르로 전환시킨다. 이 엔올 에스테르는 페닐셀레닐트리플루오로아세테이트(동일반응계내에서 제조됨)와 반응시켜 상응하는  $\alpha$ -페닐셀레닐케톤을 수득한다. 다음에는, 이 생성물을 m-클로로퍼벤조산으로 산화시키고 염기로 처리하여 목적생성물을 수득한다.

다음 방법은 테트라하이드로피리딘 출발물질을 사용하여 수행하는 방법으로서 하기의 반응도식으로 도시할 수 있다.



N-치환된 테트라하이드로피리딘 출발물질을 페닐셀레닐아세테이트와 반응시켜 상응하는 4-아세톡시-3-페닐셀레닐피레리딘을 수득한 다음 이 생성물을 염기로 가수분해시켜 상응하는 4-피페리딘올을 수득한다.

이어서, 페닐셀레닐 화합물을 N-클로로숙신이미드 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데스-7-엔과 차례로 반응시켜 페닐셀레닐그룹을 제거하고 피페리딘 환에 2,3-이중결합을 도입시킨다. 생성된 불포화 피레리딘올을 이산화망간으로 산화시켜 목적생성물을 수득한다.

상기 언급한 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 화합물은 기관지확장제이므로 기관지 천식과 같은 기관지 질환의 치료제로서 유용하다. 그러므로, 본 발명에서는 상기 화합물을 사용한 기관지 확장 방법도 포함한다.

본 발명의 방법을 실시하는데 있어서, 본 발명의 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논의 기관지확장 유효량을 기관지확장을 필요로 하는 포유류에 포유류의 기관조직과 접촉시키기에 효과적인 경로로 내복투여한다. 투여방법은 정맥내, 복강내, 피하 또는 근육내 주사와 같은 비경구경로로 수행하거나, 예를 들어 혈류를 통해 접촉이 이루어지도록 경구 또는 직장 투여에 의해 위장관내로 도입시켜 수행하거나, 예를 들어 스프레이 형태의 액체를 흡입시키는 기관내 투여로 수행할 수 있다.

본 발명 화합물의 기관지 확장 유효량, 즉 기관지 경축을 억제하거나 완화시키기에 충분한 양은 치료해야 할 동물의 크기, 형태 및 나이, 사용할 특정 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 투여방법 및 회수, 경축의 중증도 및 발병원, 및 투여시간과 같은 여러 가지 인자에 의해 결정된다. 특정 경우에 있어서, 투여량은 통상적인 용량범위 결정기술로, 예를 들면 상이한 용량비에 있어서의 기관지확장 활성을 관찰하여 결정할 수 있다. 더욱 특히, 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 화합물은 동물의 체중 kg당 약 0.1 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 약 50mg 또는 1 내지 10mg의 범위로 투여할 수 있다. 일반적으로, 편리한 투여 계획에 따라 기관지 경축을 치료할 수 있는 최소량의 개별용량을 투여하는 것이 바람직하다. 경구투여에 적합한 용량단위, 예를 들면 정제, 캡슐제, 로젠지, 엘릭서제, 시럽제 등이 일반적으로 바람직하며, 급속한 활성이 요구될 경우 주사용 조성물 또는 흡입용 분무제 및 에어로졸이 바람직하지만 활성 화합물을 통상적인 시간 방출 캡슐제 또는 정제로 제형화할 수 있다. 개별적 용량단위의 예를 들면, 정제는 100mg의 활성성분을 함유하며 일일에 1 내지 6회, 바람직하게는 2 내지 4회 투여할 수 있다.

본 발명에 따른 방법에서, 활성성분을 바람직하게는 약제학적 담체 및 약 5 내지 약 90중량%의 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논 화합물을 함유하는 조성물중에 혼합시킨다. 용어 “약제학적 담체”는 약제학적 활성 화합물을 동물에 투여하기 위해 제형화하는데 유용한 공지의 약제학적 부형제를 의미하며 실질적으로 사용조건하에서 무독성이고 비-감응성이다. 조성물은 정제, 캡슐제, 로젠지, 트로키제, 좌제, 엘릭서제, 시럽제, 유제, 분산제, 습윤 및 비등산제, 멸균 주사용 조성물, 및 분무용 액제를 제조하기 위한 공지기술에 의해 제조할

수 있으며 목적조성물을 특정 형태로 제조하는데 유용한 것으로 알려진 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 약제학적 담체 및 제형기술은 표준참고서[예를 들면 "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania"]에 밝혀져 있다.

본 발명 화합물의 기관지 확장 활성은 스킷 기니아 피그(guinea pig) 기관의 분리된 단편을 시험관 내에서 시험하여 입증할 수 있다. 이 단편을 변형된 번(Burn)용액중에 현탁시키고 95% 산소 및 5% 이산화탄소를 통해 준 다음 8g의 장력하에 둔다. 다음에는 조직을, 농도-수축 곡선으로부터 예정된 70 내지 80%의 최대 반응율이 얻어지는 농도의 몇가지 수축제중 한종류 [히스타민( $1 \times 10^{-5}$  M), 5-하이드록시트립트라민( $2 \times 10^{-6}$  M) 또는 염화칼륨(20mM)]로 예비수축시킨다. 시험화합물을 최대 이완반응이 얻어질때까지 누적방법으로 욕에 가한다. 시험화합물의 각 농도에 대한 이완효과를  $3.2 \times 10^{-7}$  이 소프로테렌올로 수득한 이완효과에 대한 백분율로 나타내고 이 백분율을 사용하여 시험화합물의  $ED_{50}$ 을 계산한다. 모든 데이터는 적어도 다섯가지의 상이한 조직으로부터 얻는다. 대조용으로, 기관지 확장 활성을 나타내는 것으로 알려진 화합물 두종류(아미노필린 및 8-메틸-6-(1-피페리디닐)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진)을 동시에 시험한다. 본 발명의 화합물은 피페리디닐 화합물과 유사한 효능을 가지면서 수축제에 의해 야기된 수축을 환원시켜 주는 것으로 밝혀졌다.

또한 본 화합물의 기관지 확장 활성을 평가하기 위해 원숭이를 대상으로 시험하였다. 이 시험에서, 리이서스(rhesus)원숭이를 마취시켜 마비시키고 인공호흡시키면서 폐역학을 기록할 준비를 한다. 히스타민을 정맥내 투여하여 폐저항력을 증가시키고 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 반-로그 증가 용량을 사용하여 거한제로서 정맥내 투여한다. 수반된 폐저항성의 최대 반전을 사용하여 로그 용량-반응곡선을 작성한다.

이 곡선으로부터 본 발명의 디하이드로피리디논의  $ED_{50}$ 은 약 0.18mg/kg인 것으로, 나타났으며, 이때  $ED_{50}$ 은 폐저항성의 인위적 증가를 50% 반전시키는 용량을 의미한다.

다음 실시예는 본 발명을 설명하는 것이지, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

6-클로로-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 42.1g, 4,4-에틸렌디옥시피페리딘 53.7g, 트리에틸아민 50.5g 및 무수 에탄올 700ml의 혼합물을 24시간동안 질소대기하에 환류시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 수득된 반-고체 잔사를 약800ml의 디클로로메탄중에 용해시킨 다음 포화수성 중탄산나트륨으로 2회 세척한다. 이어서 유기상을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 오렌지색 오일을 수득한다. 이 오일을 약 1200ml의 에틸아세테이트중에 용해시킨 다음 결정화 될 때까지 농축시킨다. 그런다음, 혼합물을 5°C로 냉각시키고 여과하여 결정성 고체를 수거한 다음 순수한 에틸아세테이트용액으로 세척하고 건조시켜 용점이 약 156 내지 157°C인 6-(4,4-에틸렌디옥시-1-피페리디닐)-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진을 수득한다.

#### [실시예 2]

10% 수성 아세트산 350mg중의 6-(4,4-에틸렌디옥시-1-피페리디닐)-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 62.5g의 용액을 7시간동안 환류시킨다. 이어서 용매를 감압하에서 증발시키고 잔사를 끓는 에탄올 1100ml중에 녹인다. 에탄올 용액을 600ml로 농축시키고 병용내에서 냉각시킨다. 형성된 결정성 고체를 여과하여 분리하고 순수한 에탄올로 세척한 다음 에틸에테르로 세척하고 건조시켜 크림색 침상물질로서 용점이 약 196.5 내지 199°C인 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4-피페리디논을 수득한다.

#### [실시예 3]

무수 아세트산 250ml중의 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4-피페리디논 23.1g의 현탁액에 22.8g의 4-톨루엔설폰산을 한번에 가하고 실온에서 교반시킨다. 즉시 형성된 등명한 담황색 용액을 약 35°C로 가온시킨다. 10분경과 후, 침전물이 형성되면 이어서 혼합물을 유욕내에서 2시간 동안 140°C로 가열한다. 혼합물상에 질소 스트림을 통과시키면서 2시간 동안 더 가열을 계속한다. 이로인해 용량이 약간 감소될뿐, 과량의 아세트산 무수물은 벌브를 통한 진공 증류(약 0.1mmHg에서 60°C)에 의해 제거한다.

생성된 갈색 고무상 물질을 메틸렌클로라이드중에 용해시키고 수성포화 중탄산나트륨으로 일회 세척한 다음 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 갈색오일을 수득한다. 이 오일은 워터스 어소시에이트 프레프.(Water's associates prep) 500 액체 크로마토그래프 실리카겔상에서 크로마토그래피한다[용출제 : 10% 용량의 농수산화암모늄을 함유하는 에탄올 5%와 디클로로메탄 95%를 사용한다]. 이렇게하여 황갈색 고체로서 등명한 생성물인 6-(4-아세톡시-1,2,3,6-테트라하이드로-1-피리디닐)-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진)을 수득한다.

#### [실시예 4]

디클로로메탄200ml중의 은 트리플루오로아세테이트 18.8g의 현탁액을 질소하에 교반시키고 간단하게 가열한 다음 환류시켜 가능한 다량의 고체를 용해시킨다. 그러나 대부분의 고체는 용해되지 않는다. 생성된 현탁액을 냉각시키고 이 현탁액에 디클로로메탄 100ml중의 페닐셀레닐클로라이드 14.9g의 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 90분 동안 격렬하게 교반시키고 생성된 혼합물에 디클로로메탄 100ml중의 6-(4-아세톡시-1,2,3,6-테트라하이드로-1-피리디닐)-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 16.4g을 단 한번에 가한다. 혼합물을 실온에서 교반시키면 색깔이 곧 사라지면서 담황색의 현탁액이 형성된다.

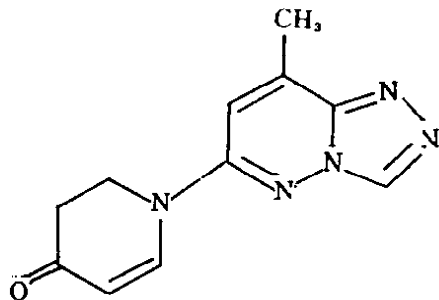
혼합물을 우선 조여과지를 통하여 여과시킨 다음 실리카겔의 플러그를 통해 여과시키고 워터 프레프 500기기를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피 한다; 용출제로서는 10%의 농수산화암모늄을 함

유한 에탄올 2.5%와 디클로로메탄 97.5%의 혼합물을 사용한다. 이렇게하여 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐셀레닐)-4-피페리디논을 수득한다.

#### [실시예 5]

선행된 실시예에서 수득한 8.8g의 피페리디논을 400ml의 디클로로메탄중에 용해시켜 용액을 생성하고 9.4g의 무수 탄산칼륨 분말을 가하여 현탁액을 수득한다.

이 현탁액을 실온에서 교반시키고 디클로로메탄 200ml중의 3-클로로퍼옥시 벤조산 5.9g의 용액을 2.5시간 동안에 걸쳐 적가한다. 첨가를 완결할 즈음에 박층 크로마토그래피하여 반응의 완결을 확인한다. 용액을 세라이트(Celite)를 통해 여과한 후 증발건조시키고 잔사를 에테르로 본쇄시키면 세레닐 부산물은 용해되어 제거되면서 고체물질만 남는다. 이 고체를 메탄올로 결정화하여 황색 침상으로서 융점이 약 268 내지 270°C인 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 수득한다. 이 화합물의 구조는 하기와 같다.



#### [실시예 6]

에탄올 1ℓ 중의 6-클로로-8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 84.3g, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘 62.4g 및 트리에틸아민 101g의 용액을 21시간 동안 질소대기하에 환류시킨다. 과량의 용매를 회전증발기에서 제거한다. 반-고체 잔여물을 1000ml의 디클로로메탄중에 용해시키고 중탄산나트륨 포화용액 500ml로 세척한다. 수층을 순수한 디클로로메탄(2 S200ml)용액으로 역세척하고 합한 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 증발시켜 담갈색 오일을 수득하면 이 물질은 서서히 고체화 한다. 이 오일을 230ml의 뜨거운 에틸아세테이트중에 녹이고 냉각시킨다. 혼합물을 실온으로 서서히 냉각시킨 후 이어서 5°C로 냉각시켜 형성된 크림색 침상물을 수거하고 에틸에테르/에틸아세테이트(2/1) 및 에틸에테르로 차례로 세척한 다음 건조시켜 융점이 약 103 내지 106°C인 8-메틸-6-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진을 수득한다.

#### [실시예 7]

빙초산 25ml 중의 디페닐디셀레니드 3.0g과 무수 칼륨아세테이트 3.7g의 혼합물에 빙초산 5,1 중의 브롬 1.5g의 용액을 급속히 가하면서 실온에서 교반시킨다. 반응은 약간의 발열반응으로 진행된다.

질은 적갈색 혼합물을 10분 동안 교반시킨 다음 8-메틸-6-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 4.0g을 가하고 실온에서 계속 교반시킨다. 10분경과 후, 혼합물의 색깔이 대부분 사라지면 박층 크로마토그래피[실리카겔, 용출제로서 95% 디클로로메탄/5% 에탄올(10% 농수산화암모늄 함유)을 사용하여 반응의 완결을 확인한다. 반응물을 동일량의 디클로로메탄으로 희석시키고 무기염을 여과한다. 여액을 점성유로 농축시키고 용출제로서 상기의 박층 크로마토그래피에서 사용된 것과 동일한 용매 시스템을 사용하고 실리카겔 카트리지를 갖춘 워터스 프레프. 500 시스템상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 깨끗하게 분별하여 점성유로서 4-아세톡시-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐셀레닐)피페리딘을 수득한다.

#### [실시예 8]

에탄올 25ml 중의 4-아세톡시-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐셀레닐)피페리딘 3.6g의 용액에 1N 수산화나트륨 10ml를 가하면서 실온에서 교반시킨다.

실온에서 30분간 더 교반시킨 후 반응물을 물/디클로로메탄으로 분별한다. 층이 분리되면 수상을 순수한 디클로로메탄으로 세척하고 합한 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 무색의 유리를 수득한다. 이 물질을 50ml의 에틸 아세테이트중에서 끓여 결정성 물질을 형성한다. 실온으로 냉각시킨 후 생성물을 수거하고 건조시켜 융점이 약 157 내지 160°C인 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐셀레닐)-4-피페리딘올을 수득한다.

#### [실시예 9]

디클로로메탄중의 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐셀레닐)-4-피페리딘을 387mg의 용액을 실온에서 디클로로메탄 3ml중의 N-클로로숙신이미드 147mg의 용액으로 처리하고 실온에서 교반시킨다. 백색 침전물이 형성된다. 15분경과 후, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 305mg을 가하고 실온에서 20시간 동안 계속 교반시킨다. 결과적으로 질은 암색용액이 형성된다. 반응물의 용량을 회전 증발기에서 감축시키고 용액을 실리카겔(20g) 플래시 크로마토그래피 컬럼상에 직접 붓는다. 컬럼상의 물질을 디클로로메탄으로 세정한후, 95% 디클로로메탄/5% 에탄올(10%농수산화암모늄 함유)을 용출제로 사용하여 용출시킨다. 순수한 분획을 합하고 용매를 증발시켜 황갈색 점성유를 수득한다. 이 점성유는 서서히 결정화하면서 융점이 약 171 내지 173°C인 1-(8-메틸-

1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-4-피리딘올이 수득된다.

[실시예 10]

디클로로메탄 15ml 중의 인 1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-4-피리딘을 116mg의 용액을 이산화망간 500ml로 처리하고 환류하에 가열한다. 혼합물을 64시간 동안 환류시키고 고체를 셀라이트를 통해 여과한 다음 순수한 뜨거운 디클로로메탄으로 고르게 세척한다.

여액으로부터 용매를 증발시켜 융점이 약 264 내지 266°C(분해 인 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 수득한다. 이 물질의 핵분을 메탄올로 결정화하여 담황색 침상으로서 융점이 약 270.5 내지 271.5°C(분해)인 정제된 생성물을 수득한다. 이 물질은 실시예 5에서 수득된 생성물과 동일하다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논.

#### 청구항 2

(a) 6-클로로-8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진을 4,4-에틸렌디옥시피페리딘과 반응시켜 6-(4,4-에틸렌디옥시-1-피페리딘)-8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진을 생성하고, (b) 10% 아세트산을 사용하여 에틸렌디옥시 보호그룹을 제거하여 상응하는 케톤을 생성시킨 다음; (c) 아세트산 무수물 및 4-톨루엔설폰산을 사용하여 케톤을 상응하는 엔을 아세테이트로 전환시키고; (d) 페닐설퐄리트리플루오로아세테이트를 사용하여 엔을 에스테르를 상응하는  $\alpha$ -페닐설퐄리케톤으로 전환시킨 다음; (e) 페닐설퐄리 화합물을 3-클로로-퍼벤조산과 반응시키고 염기로 처리함을 특징으로 하여, 실질적으로 순수한 형태의 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 제조하는 방법.

#### 청구항 3

(a) 8-메틸-6-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-1-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진을 페닐설퐄리 아세테이트와 반응시켜 4-아세톡시-1-(8-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-3-(페닐설퐄리)피페리딘을 수득하고; (b) 아세톡시에스테르그룹을 염기로 가수분해시켜 상응하는 4-피페리딘올을 생성한 다음; (c) 피페리딘올을 우선 N-클로로숙신이미드와 반응시킨 다음, 이어서, 1,8-디아자 비시클로[5.4.0]운데스-7-엔과 반응시켜 상응하는 1,4,5,6-테트라하이드로-4-피리딘올을 생성하고; (d) 테트라하이드로피리딘올을 이산화망간으로 산화시킴을 특징으로 하여, 실질적으로 순수한 형태 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 제조하는 방법.

#### 청구항 4

약제학적으로 허용되는 담체중의 2,3-디하이드로-1-(8-메틸-1,2,4트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-4(1H)-피리디논을 함유하는 기관지 경축치료용 조성물.