

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 213/60

(45) 공고일자 1990년07월16일
(11) 공고번호 90-005010

(21) 출원번호	특1984-0002297	(65) 공개번호	특1984-0008322
(22) 출원일자	1984년04월28일	(43) 공개일자	1984년12월14일
(30) 우선권주장	490,081 1983년04월29일 미국(US)		
(71) 출원인	메렐 다우 파마슈티칼스 인코포레이티드 가리 디. 스트리트 미합중국 오하이오 45215 신시내티 이스트 갈브레이드 로드 2110		

(72) 발명자	원톤 디. 존스 미합중국 오하이오 45240 해밀頓 신시내티 롱 에이커 드라이브 1464 리차드 에이. 쉬네틀러 미합중국 오하이오 45242 해밀頓 신시내티 포리스트 글렌 드라이브 9874 리차드 씨. 데이지 미합중국 오하이오 45242 해밀頓 신시내티 쉐도우힐 웨이 7825
(74) 대리인	이병호

심사관 : 박병석 (책자공보 제1943호)

(54) 5-아실-2-(1H)-피리디논 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

영세서

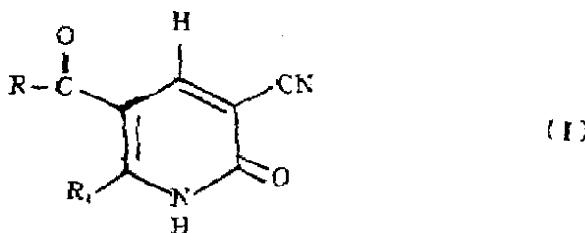
[발명의 명칭]

5-아실-2-(1H)-피리디논 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 강심제로서 유효한 신규의 5-아실-2-(1H)-피리디논의 제조방법에 관한 것이다.

더욱 상세하게 말하면, 본 발명은 약제학적으로 활성인 다음 일반식(I)의 5-아실-2-(1H)-피리디논 및 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



상기 일반식에서, R는 C₃-C₁₀ 저급알킬이며, R₁은 메틸 또는 에틸이다.

이들 화합물은 심장기능 부전을 치료하거나 또는 강심제로 심장작용을 강화시키는 것이 요청되는 다른 중상을 치료하는데 있어서 강심제로서 유효하다.

여기서 사용되는 '알킬'이란 용어는 직쇄, 측쇄 또는 고리화하이드로카르빌기를 포함한다. 이러한 알킬기의 대표적인 예로서는 그의 측쇄 및 고리화계 뿐만 아니라, n-프로필, n-부틸, 펜틸, 헥실, 셀릴, 옥틸, 노닐 및 데실을 들 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 본 발명의 범위에 포함되는 두가지 형태, 즉 유리염기의 형태로서 유효하다. 단순히 사용하는데는 산부가염이 더 편리한 형태이지만, 산부가염의 용도는 실질적으로 유리염기의 용도에 상당하다.

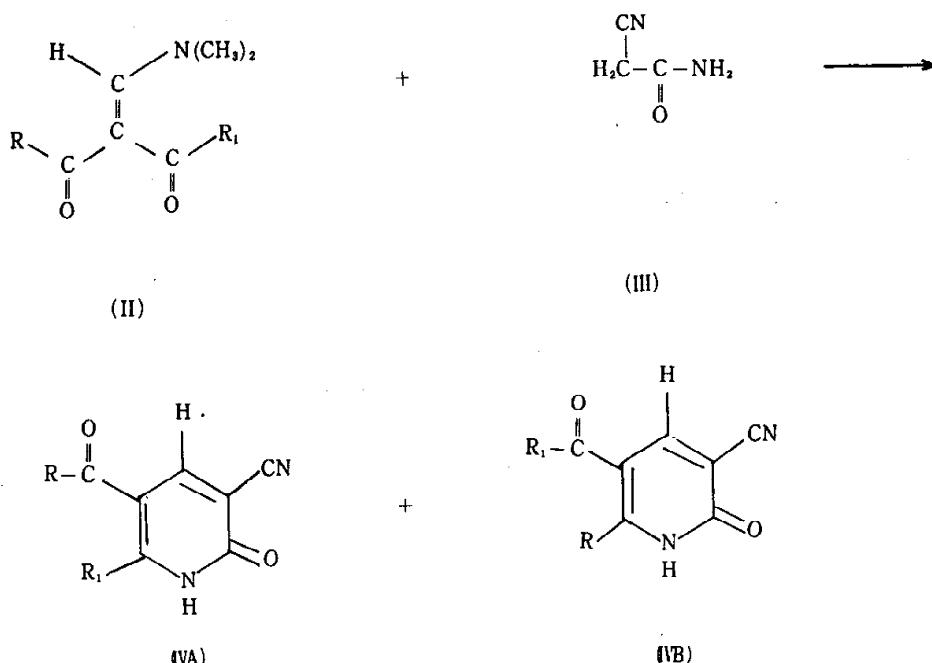
사용가능한 산은 유리염기와 결합했을 경우 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 것, 즉 그의 음이온이 약제학적인 염을 투여하는데 있어서 동물성 유기체에 비교적 무해한 염을 포함한다. 실질적으로는, 황산염, 인산염, 메탄설페이트 또는 락트산염을 형성하는 것이 적합하다. 다른 산부가염은 무기산(예, 염산) 및 유기산(예, 아세트산, 시트르산, 타타르산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산등)으로부터 유도된 것들이 있다. 산부가염은 표준방법, 예를 들면 유리염기를 수성이나 수성알

코올용액중에 또는 적절한 산을 함유하는 다른 적합한 용매중에 반응시킨후 용액을 증발시켜 분리함으로써 제조하거나, 또는 유리염기를 유기 용매중에 반응시킴으로서 제조하는데 이 경우 염은 직접 분리하거나 또는 용액을 농축시켜 수득할 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 당해 기술분야에 유사하게 공지된 표준 방법으로 제조한다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 있어서의 바람직한 합성법은 적합한 1-R-3R₁-2-(1-디메틸아미노-1-메틸리텐일)-1,3-프로판디온(II)과, 표준미카엘(Michael)산부가반응 조건에 따른 적합한 아세토아세트아미드와의 반응을 포함하는 것이 좋다. 바람직하게, 아세트아미드(III)는 아르곤 기류하에 불활성유기 용매(예, 테트라하이드로푸란)중에서 수소화나트륨과 반응하여 음이온을 형성한 다음, 이 음이온을 불활성 유기용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란등으로 반응물을 가열함으로써 디케톤(II)과 함께 축합한다. 반응온도는 비록 실온 내지 100°C의 온도에서 반응이 잘 진행한다 하더라도 약 50°C가 바람직하다. 가열은 비록 하룻밤 진행시키는 것이 바람직하다 할지라도 여려시간 동안 수행한다. R₁ 및 R₂가 같지 않을 경우에는, 반응생성 혼합물을 60 내지 200메쉬 실리카겔로 혼합한 다음 칼럼을 적절한 용매계(예, 35% 에틸아세테이트-65% 염화메틸렌)로 용출시키는 성광 크로마토그래피로 잘 분리함으로써 생성혼합물을 수득한다. 용출물의 분획은 박층 크로마토그래피로 검사한다.

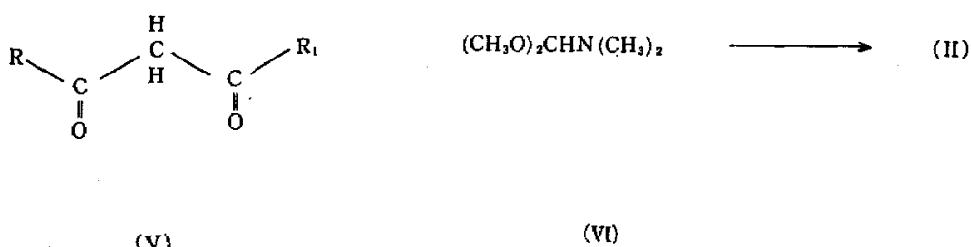
상술된 반응과정은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

[반응단계 A :]



상기 반응식에서, R 및 R₁은 앞서 정의한 바와 같다.

1-R-3R₁-2-[(1-디메틸아미노)알킬리덴일]-1,3-프로판디온(II)은, 예를들면 등몰량의 반응물을 경우에 따라 불활성 유기용매중에 접촉시킨 다음 혼합물을 약 실온에서 1 내지 12시간 교반시키는 것과 같은, 표준 축합반응 조건에 따라 다른 적절히 치환된 N,N-디알킬아미노-디알콕시메탄(예, 디메틸 포름아미드 아세탈)과 적절히 치환된, 1,3-프로판디온을 축합시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다. 이 반응과정은 다음과 같이 나타낼 수 있다.



상기 일반식에서, R 및 R₁은 앞서 정의한 바와 같다. 이하는 실시예에 의해서 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[중간 물질의 제조]

[실시예 1]

[4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-노난디온]

디메틸포름아미드 디메틸아세탈(16.68g, 0.136몰)과 3,5-노난디온(21.2g, 0.136몰)의 혼합물을 아르곤 기류하에 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 수득된 레드오일을 회전식 증발기로 농축시켜 4-[(디메틸

아미노)메틸렌일]-3,5-노난디온을 수득한다.

[실시예 2]

[3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-옥탄디온]

2,4-옥탄디온(7.11g, 0.50몰)과 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(7.15g, 0.60몰)의 혼합물을 아르곤 기류하에 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 수득된 레드오일을 회전식 증발기로 농축시킨 다음 쿠러로어(kugelrohr)로-15mm, 140°C 내지 155°C에서 증류하여 860g(87%)의 3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-옥탄디온을 수득한다.

[실시예 3]

[3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-노난디온]

2,4-노난디온(10.00g, 0.0649몰)과 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈(8.97g, 0.075몰)을 아르곤 기류하에 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 수득된 오렌지액을 회전식 증발기로 농축시킨 다음 쿠겔로어로 0.05mm,-140°C에서 증류하여 10.1g(73%)의 연한 황색 액체를 수득한다.

[실시예 4]

[4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-데칸디온]

3,5-데칸디온(10.00g, 0.067몰) 및 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(8.97g, 0.075몰)을 아르곤 기류하에 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 혼합물을 회전식 증발기로 농축시켜 바람직한 화합물을 수득한다. 유사한 방법, 즉 바람직한 R과 R₁의 일부분을 포함하는 바람직한 1,3-프로판디온과 전술한 실시예의 1-R-3R₁-1,3-프로판디온을 치환시킨 다음, 실질적으로 전술한 실시예의 절차를 반복함으로써 본 발명의 범위내에 포함되는 화합물(I)을 제조하는데 필요한 바람직한 중간물질을 제조한다.

[최종화합물의 제조]

[실시예 5]

[5-(1-옥소펜틸)-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-3-피리딘 카르보니트릴]

3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-옥탄디온(7.29g, 0.037몰)을 시아노 아세트아미드(3.36g, 0.04몰)과 수소화나트륨(1.0g, 0.04몰)의 교반된 혼탁액에 가한다. 반응혼합물을 50°C에서 교반시키면서 하룻밤 가열한다. 반응 혼합물을 아세트산을 사용하여 pH 6으로 중화한 다음 회전식 증발기로 농축시킨다. 잔사는 50:50 CH₂Cl₂-H₂O 혼합물로 분쇄하여 수집한다. 약 3.0g의 상기 분말을 8.0g의 60 내지 200매쉬 실리카겔로 혼합한 다음 35% EtOAC-65% CH₂Cl₂로 용출시켜 65ml 분획을 수집하여 섬광 크로마토그래피한다. 600mg의 5-(1-옥소펜틸)-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-3-피리딘 카르보니트릴(융점 215 내지 217°C)을 5 내지 6의 분획으로 수집한다. 상술된 섬광 크로마토그래피를 계속하여 12 내지 25의 분획으로 1.8g의 5-아세틸-1,2-디하이드로-6-부틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴(융점 195 °C 내지 197°C)을 수득한다. 이 화합물은 본 발명의 범위내에 포함되지 않는다.

[실시예 6]

[5-(1-옥소펜틸)-1,2-디하이드로-6-에틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴(II)]

4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-노난디온(7.8g, 0.037몰)을 시아노아세트아미드(3.36g, 0.04몰)와 수소화나트륨(1.0g, 0.04몰)의 교반된 혼탁액에 가한다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반시키면서 하룻밤 가열한다. 반응 혼합물을 아세트산을 사용하여 pH 6으로 중화한 다음 건조도로 농축시킨다. 잔사를 50:50 CH₂Cl₂-H₂O 혼합물로 분쇄하여 고체를 생성시킨 다음, 이 고체를 실리카겔상에 크로마토그래피하여 5-(1-옥소펜틸)-1,2-디하이드로-6-에틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴을 수득한다.

[실시예 7]

[5-(1-옥소헥실)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴]

건조 THF(20ml)중에 용해된 3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-노난디온(10.1g, 0.0475몰)을 건조 THF(175ml)중에 시아노 아세트아미드(4.20g, 0.050몰)과 수소화나트륨(2.5g, 0.05몰)의 혼탁액에 아르곤 기류하, 실온에서 한꺼번에 가한다. 이어서 반응 혼합물을 50°C로 가온하여 하룻밤 교반시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 빙초산(5.5ml)으로 중화시킨다. 수득된 비스코스 오렌지 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음 염화메틸렌과 물로 분배한다. 염화메티レン층을 5.0% 중탄산나트륨 용액으로 분리. 추출하고, 소금물로 분리. 세척하고, MgSO₄를 분리 건조하여 여과한 다음 회전식 증발기로 농축시킴으로써 고체를 수득한다. 이 고체를 헥산(300ml)으로 분쇄하고 여과하여 8.9g(81%)의 5-(1-옥소헥실)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴(융점 55 내지 159 °C)을 수득한다. 15% EtOAC-헥산 85%로 용출시키는 섬광 크로마토그래피는 바람직한 화합물(융점 178 내지 180°C)을 생성시킨다.

[실시예 8]

[5-(1-옥소헥실)-6-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴]

건조 THF중에 용해된 4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-데칸디온(10.7g, 0.0475몰)을 건조 THF중에 시아노아세트아미드(4.20g, 0.050몰)과 수소화나트륨(2.50g, 0.05몰)의 혼탁액에 아르곤 기류하, 실온에서 한꺼번에 가한다. 이어서 반응 혼합물을 아르곤 기류하에, 50°C에서 하룻밤 교반시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 빙초산으로 중화시킨다. 수득된 액을 회전식 증발기로 농축시킨 다음

염화메틸렌 및 물로 분배한다. 염화메티렌층을 5.0% NaHCO₃로 추출, 소금물로 수세, 분리, 건조(MgSO₄) 및 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피하여 5-(1-옥소헥실)-6-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-파리딘카르보니트릴을 수득한다. R가 5개 이상의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화합물은, 유사한 방법, 즉 실질적으로 전술한 실시예 1 내지 8에 기술된 절차에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 이러한 특징의 화합물은 실시예 5 내지 8의 5-위헵타노일, 옥타노일, 노나노일 및 데카노일 동족체를 포함한다.

일반식(I)의 화합물은 울혈성 순환부전, 후방부전, 전방부전, 좌심실성 부전 또는 우심실성 부전을 포함하는 심장기능 부전을 치료하거나, 또는 강심제로 심장활동을 강화시키는 것이 요청되는 다른 증상을 치료하는데 사용하여도 좋다.

일반식(I) 화합물의 강심제로서의 유용성은 적절한 부형제중의 시험화합물(0.01 내지 10mg/kg)을 동그렐종 개(6마리)의 정맥내, 복강내, 십이지장내 또는 위내에 투여하여 측정하여도 좋다. 시험용개를 마취시킨 다음 동액혈액을 기록하기 위하여 0.1% 해파린-Na로 채워진 폴리에틸렌 카테터와 투여화합물을 주입하는 적합한 동맥(예, 대퇴 또는 통상의 경동맥) 및 정맥(예, 대퇴 또는 통상의 경정맥)을 각각 분리시켜 작성한다. 흉부는 중심선에서 흉골을 분리하거나 또는 좌측 제5근육공간을 절개함으로서 벌어지고 또한 심막의 크레이들(cradle)은 심장을 보조하기 위하여 형성된다. 윌튼-브로디에(Walton-Brodie)스트레인 게이지는 모니터 심근증 수축력으로 좌심실 또는 우심실에 통합된다. 관상혈량보다 적은 심장혈액박출량을 측정하기 위하여 상행대동맥 중심 주위에 전자유량계를 놓는다. 심장기능부전은, 나트륨 펜토바비탈(20 내지 40mg/kg)을 투여한 다음 혈액을 살포한 심장에 1 내지 2mg/kg/min으로 연속주입하거나, 또는 프로프란알을 하이드로클로라이드(4mg/kg)를 투여한 다음 혈액을 살포한 심장에 0.18mg/kg/min으로 연속 주입함으로써 발생한다. 이들 심장억제제의 어느 하나를 투여하면, 우심방 압력은 급격히 증가하고, 심장혈액 박출량은 현저히 감소한다. 시험화합물에 의한 이들 효과의 상반작용은 강심제 활성을 나타낸다.

바람직한 효과를 얻기 위해서는 화합물을 다양한 방법으로 투여하여도 좋다. 화합물은 경구적 또는 비경구적(즉, 정맥내 또는 근육)으로 치료할 환자에게 단독으로 또는 약제학적 제제형태로 투여하여도 좋다. 화합물의 투여량은 환자, 심장 기능부전의 심도 및 투여방법에 따라 다를 것이다.

경구 또는 비경구 투여에 있어서, 강심제로서의 화합물 적정량은 1일당 환자 체중의 약 0.01mg/kg 내지 1일당 환자 체중의 약 500mg/kg, 바람직하게는 1일당 환자 체중의 약 0.10mg/kg 내지 1일당 환자 체중의 약 200mg/kg이다.

경구 투여에 있어서의 1회 용량은 예를 들면, 활성성분의 1.0 내지 750mg, 바람직하게는 활성성분의 약 10 내지 250mg를 포함한다. 비경구 투여에 있어서의 1회 용량은 예를 들면, 활성성분의 5 내지 500mg, 바람직하게는 약 10 내지 250mg를 포함한다. 매일 화합물을 반복투여하는 것은 필요하지만, 환자의 컨디션 및 투여방법에 따라 다를 것이다.

여기서 사용되는 환자란 용어는 온혈동물(예, 닭 및 칠면조와 같은 조류) 및 포유동물(예, 영장류, 사람, 면양, 말, 암소, 황소, 돼지, 개, 고양이, 래트 및 마이스)이란 의미를 포함한다.

경구 투여에 있어서의 화합물은 예를 들어 캡슐, 환제(丸劑), 정제, 소정제, 산제(散劑), 액제(液劑), 혼탁제 또는 유제와 같은 고상 또는 액상제제 형태로 나타날 수 있다. 고체 단위 용량 형태는, 예를 들어 락토오스, 스크로오스 및 옥수수녹말과 같은 윤활제 및 불활성 충진제를 포함하는 통상의 젤라틴 형태인 캡셀일수도 있다. 또 다른 실시태양에 있어서, 일반식(I)의 화합물로서는 결합제(예, 아카시아, 옥수수녹말 또는 젤라틴), 분쇄제(예, 감자녹말 또는 알긴산) 및 윤활제(예, 아스테르산 또는 마그네슘스테아레이트)와 병용하여 통상의 정제영기(예, 락토오스, 수크로오스 및 옥수수녹말)를 들 수 있다.

비경구 투여에 있어서의 화합물은 활성제 및 다른 약제학적으로 허용되는 보조제를 첨가하거나 또는 첨가하지 않는 무독한 액체(예, 물, 알코올, 유지 및 기타 허용되는 유기용매)일 수 있는 약제학적인 담체와 생리학적으로 허용되는 희석제중에서 화합물의 액제 또는 혼탁제의 주사용량으로 투여하여도 좋다. 이들 제제로 사용될 수 있는 오일의 예로서는 석유, 동물, 식물, 또는 합성계(예, 낙화생유, 대두유 및 광물유)를 들수 있다. 일반적으로, 물, 염류, 수성 덱스트로오스 및 관련된 당액, 에탄올 및 글리콜(예, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸글리콜 또는 2-피롤리돈)은 액상담체, 특히 주사액으로서 바람직하다.

화합물은 활성성분의 지효성을 가능하게 하는 방식으로 제형화될 수 있는 대포우주사 또는 주입제제 형태로 투여할 수 있다. 활성 성분은 소환제 또는 소형 환 형태로 압축될 수 있으며 또한 대포우주사 또는 주입제제로서 피하 또는 근육내에 주입할 수 있다. 주입제제는 예를 들어 미생물 분해성 중합체 또는 합성실리콘, 예를 들면 실라스틱(Silastic, 다우 코닝사에서 제조한 실리콘고무)과 같은 불활성 물질로 사용하여도 좋다.

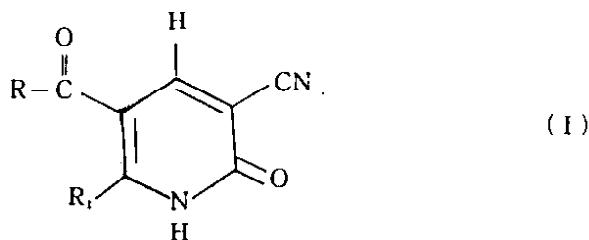
앞서 기술된 대부류에서 밝힌 바와같이, 부류중 특정의 부구성요소 및 특정의 구성요소는 인간의 질병을 치료하는데 있어서의 약제학적 활성이란 점에서 바람직하다. 이 경우 일반식(I)의 바람직한 화합물은 R가 n-부틸 또는 n-펜틸인 것이다. 가장 바람직한 특정화합물은 3-시아노-6-메틸-5-n-펜타노일-2(1H)피리디논 및 3-시아노-6-에틸-5-n펜타노일-2(H)피리디논이다. 화합물의 일반부류중 나머지 구성 요소에서 두번째 바람직한 화합물은 R가 펜틸인 것, 즉 특정화합물 3-시아노-6-메틸-5-n-헥사노일-2(1H)피리디논 및 3-시아노-6-에틸-5-n-헥사노일-2(H)피리디논이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

적합한 1R-3R₁-2-(1-디메틸아미노-1-메틸리덴일)-1,3-프로판디온을 시안아세트아미드와 반응시킴을

특징으로 하는 일반식(I) 화합물의 제조방법.



상기 일반식에서, R는 C₃-C₁₀ 알킬기이며, R₁은 메틸 또는 에틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 반응이 표준 미카엘 부가반응 조건하에 일어나는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 1,3-프로판디온이 3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-아세탄디온인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 1,3-프로판디온이 4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-노난디온인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 1,3-프로판디온이 3-[(디메틸아미노)메틸렌일]-2,4-노난디온인 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 1,3-프로판디온이 4-[(디메틸아미노)메틸렌일]-3,5-데칸디온인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항중 어느 한 항에 있어서, 수득된 생성물이 성광 크로마토그래피에 의해 분리되는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 5-n-펜타노일-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 5-n-펜타노일-1,2-디하이드로-6-에틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴인 방법.

청구항 10

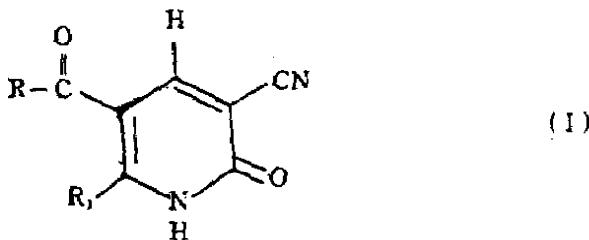
제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 5-n-헥사노일-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 5-n-헥사노일-6-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴인 방법.

청구항 12

일반식(I)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.



상기 식에서 R는 C₃ 내지 C₁₀ 알킬이고, R₁은 메틸 또는 에틸이다.

청구항 13

제12항에 있어서, R01 n-부틸인 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R₁OI n-펜틸인 화합물.

청구항 15

제12항에 있어서, R₁OI n-메틸인 화합물.

청구항 16

제12항에 있어서, R₁OI n-에틸인 화합물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 화합물이 5-n-펜타노일-1,2-디하이드로-6-메틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴인 화합물.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 화합물이 5-n-펜타노일-1,2-디하이드로-6-에틸-2-옥소-3-피리딘카르보니트릴인 화합물.

청구항 19

제12항에 있어서, 상기 화합물이 5-n-헥사노일-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴인 화합물.

청구항 20

제12항에 있어서, 상기 화합물이 5-n-헥사노일-6-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로-3-피리딘카르보니트릴인 화합물.