

1, 4-Dihydropyridine 유도체들의 합성 및 혈압강하 효과

심 영 기 · 전 재 상 · 김 완 주

한국화학연구소

(Received April 13, 1988)

Synthesis and Cardiovascular Activities of 1,4-Dihydropyridine Derivatives

Young Key Shim, Jae Sang Chun and Wan Joo Kim

Korea Research Institute of Chemical Technology, Dae Jeon 302-343, Korea

Abstract—4-Aryl-1,4-dihydropyridines(DHP) derived from Hantzsch type condensation of aromatic aldehydes with aminocrotonates and acetoacetic esters are studied as calcium channel blocking drugs. New DHP derivatives containing alkenyl ester show fairly good cardiovascular activity in mice. Preparation of the DHP derivatives and their major biological activity are presented along with their physical data.

1968년 Bayer에서 처음 Nifedipine이 개발된¹⁾ 이후 수많은 calcium channel antagonists가 개발되어왔다. 다양한 1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카복실산의 유도체들이 알려졌으며, 특히 3과 5 위치에 있는 에스테르기가 서로 다를 경우 더 월등한 약효가 있는 것으로 나타나 이러한 비대칭화합물을 만들기 위해 여러 합성 방법이 연구되어왔다. 그 알려진 방법들로서는 적당한 에스테르기를 갖고 있는 아세토초산 에스테르와 다른 에스테르기를 갖고 있는 아미노 크로토네이트를 벤즈알데하이드와 반응시키는 이른바 Hantzsch reaction²⁾, 아세토초산 에스테르와 벤즈알데하이드를 먼저 반응시켜 벤지리텐을 만들고 아미노크로토네이트를 반응시키는 것³⁾, 그리고 금속 알콕사이드 등을 이용해 한쪽의 에스테르만을 치환하는 방법⁴⁾ 등이 알려졌다.

지금까지 발표된 1,4-디하이드로피리딘 유도체들 가운데서 의약적으로 활성이 있는 물질들을 살펴볼 때 기본 구조에는 큰 변화가 없으면서도 간단한 알킬에스테르기로 되어있는 것들이 좋은 약효를 나타내고 있는 것들이 많이 발표되었다. 한편 곁가지가 있는 알케닐 에스테르화합물을 갖고 있는 유도체들은 발표된 바가 없어 1번 및 2번 위치에 메틸기가 있는 간단한 알케닐 에스테르유도체들을 합성하여 시험해 본 결과

우수한 약효 및 지속시간이 긴 화합물들을 얻게 되어 그들의 합성 및 cardiovascular activity를 발표하고자 한다. 약물의 합성은 Hantzsch reaction

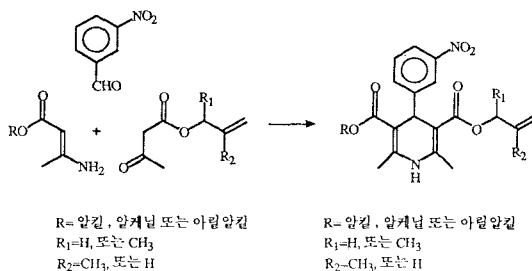


Table I-Dihydropyridines prepared by means of Hantzsch reaction

R	Entry	
	Series A	Series B
-CH ₃	1	—
-CH ₂ CH ₃	2	8
-CH(CH ₃) ₂	3	9
-CH ₂ CH=CH ₂	4	10
-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	5	11
-CH ₂ CH(CH ₃)=CH ₂	6	—
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	7	12

series A, R₁=H, R₂=CH₃
 series B, R₁=CH₃, R₂=H

에 따라 벤즈알데하이드유도체(1)와 아미노 크로토네이트 에스테르(2) 및 아세트산 에스테르(3)를 동시에 이소프로필 알코올에서 환류시켜서 제조하였다(Table 1).

실 험 방 법

시약—실험에 사용한 시약은 모두 미국 Aldrich 일급 및 특급시약을 사용하였으며 NMR은 Varian EM360A NMR Spectrometer를 사용했고 융점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus로 측정했다.

화합물의 합성—2,6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실산-3-메틸-5-(2-메틸-2-프로페닐) 에스테르(1)—이소프로필알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.33g(8.775mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세토아세테이트 1.37g(8.775mmole) 및 메틸-3-아미노 크로토네이트 1.01g(8.775mmole)을 용해시킨 후 6시간 환류시키고, 이어서 이를 감압증류하여 얻어진 잔류물질을 5% ethylacetate (methylenechloride)을 이용해 판크로마토그래피하고 용매를 증류하여 순수한 상기 목적화합물을 1.83g 얻었다.

수율 : 54%

융점 : 122~123°C

NMR(CDCl₃) :

1. 60(s, 3H, -CH₃),
2. 30, 2. 33(s, each 3H, -CH₃),
3. 57(s, 3H, -OCH₃), 4. 37(s, 2H, -OCH₂-),
4. 73(s, 2H, =CH₂), 5. 03(s, 1H, C₄-H),
6. 07(b, 1H, >NH),
7. 03~8. 07(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산-3-(2-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-에틸에스테르(2)—이소프로필알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.33g(8.775mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세토아세테이트 1.37g(8.775mmole) 및 에틸-3-아미노 크로토네이트 1.13g(8.775mmole)을 상기 실시예와 동

일하게 반응하여 순수한 상기 목적화합물 2.42g을 얻었다.

수율 : 69%

융점 : 118~119°C

NMR(CDCl₃) :

1. 17(t, 3H, -CH₃), 1. 60(s, 3H, -CH₃),
2. 27, 2. 30(s, each 3H, -CH₃),
4. 33(s, 2H, -OCH₂-), 4. 70(s, 2H, =CH₂)
5. 00(s, 1H, C₄-H), 6. 07(b, 1H, >NH),
6. 97~8. 00(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(2-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-이소프로필에스테르(3)—이소프로필알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.33g(8.775mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세토아세테이트 1.37g(8.775mmole) 및 이소프로필-3-아미노 크로토네이트 1.26g(8.775mmole)을 상기 예와 동일하게 반응하여 순수한 상기 목적화합물 2.29g을 얻었다.

수율 : 63%

융점 : 96~110°C

NMR(CDCl₃) :

1. 08, 1. 21(d, each 3H, -CH₃),
1. 60(s, 3H, -CH₃),
2. 27, 2. 30(s, each 3H, -CH₃),
4. 27~4. 40(m, 2H, -OCH₂-),
4. 63~5. 10(m, 4H, -OCH<, -CH₂=C₄-H),
5. 97(b, 1H, >NH),
7. 03~8. 10(m, 4H, 방향족)

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(2-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-알릴에스테르(4)—이소프로필알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.33g(8.775mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세토아세테이트 1.37g(8.775mmole) 및 알릴-3-아미노 크로토네이트 1.235g(8.775mmole)을 상기 실시예와 동일하게 반응하여, 순수한 목적화합물 2.92g을 얻었다.

수율 : 81%

융점 : 87~88°C

NMR(CDCl₃) :

1. 63(s, 3H, -CH₃), 2. 33(s, 6H, -CH₃),
4. 40(s, 4H, -OCH₂-), 4. 53(s, 2H, CH₂=C<),
4. 73(s, 2H, =CH₂),
5. 03~5. 27(m, 2H, C₄-H, -CH=),
6. 63(b, 1H, >NH),

7. 07~8. 07(m, 4H, 방향족)

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(2-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-(2-메톡시에틸)에스테르(5) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1. 33g(8. 77mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세트아세테이트 1. 37g(8. 77mmole) 및 2-메톡시 에틸-3-아미노 크로토네이트 1. 40g(8. 77mmole)을 상기 시예와 동일하게 반응하여 순수한 목적화합물 2. 98g을 얻었다.

수율: 87. 8%

용점: 89~90°C

NMR(CDCl₃):

1. 8(s, 3H, -CH₃), 2. 3(s, 6H, -CH₃),
3. 35(s, 3H, -OH₃), 3. 53(t, 2H, -CH₂-OCH₃),
4. 17(t, 2H, -OCH₂-), 5. 05(d, 2H, =CH₂),
4. 70~5. 35(m, 1H, -OCH<),
5. 27(s, 1H, C₄-H),
5. 40 } 6. 10(m, 1H, =CH-),
6. 5(b, 1H, >NH),
7. 20~8. 15(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(2'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘디카-3, 5-르복실산-디(2-메틸-2-프로페닐)에스테르(6) — 이소프로필 알콜 7ml에 2-니트로벤즈알데히드 1. 76g(1. 17mmole), 2-메틸-2-프로페닐 아세트아세테이트 1. 83g(1. 17mmole) 및 2-메틸-2-프로페닐-3-아미노 크로토네이트 1. 81g(1. 17mmole)을 상기 실시예와 동일하게 반응하여 순수한 목적화합물 3. 12g을 오일상태로 얻었다.

수율: 61. 2%

NMR(CDCl₃):

1. 53(s, 6H, -CH₃), 2. 27(s, 6H, -CH₃),
4. 37(s, 4H, -OCH₂-),
4. 53~4. 73(m, 4H, =CH₂),
5. 73(s, 1H, C₄-H), 5. 87(b, 1H, >NH),

7. 03~7. 67(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-베타-(N-벤질-N-메틸아미노) 에틸에스테르-5-(2-메틸-2-프로페닐)에스테르(7) — 이소프로필 알콜 15ml에 3-니트로벤즈알데히드 2. 45g(16. 18mmole), 2-(N-벤질-N-메틸아미노)에틸-3-아미노크로토네이트 4. 05g(16. 18mmol) 및 1-메틸-2-프로페닐 아세트아세테이트 2. 52g(16. 18mmole)을 상기 실시예와 동일하게 반응하여 순수한 목적화합물 5. 28g을 고체로 얻었다.

수율: 61. 6%

용점: 96~110°C

NMR(CDCl₃):

1. 63(s, 3H, -CH₃), 2. 17(s, 3H, -N-CH₃),
2. 30, 2. 33(s, each 3H, -CH₃),
2. 60(t, 2H, -CH₂-N), 3. 43(s, 2H, PhCH₂-),
4. 10(t, 2H, -OCH₂-), 4. 40(s, 2H, -OCH₂-),
4. 67~4. 83(m, 2H, =CH₂),
5. 07(s, 1H, -C₄-H), 6. 03(b, 1H, >NH),
7. 13(s, 5H, Ph-),
7. 30~8. 20(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(1-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-에틸에스테르(8) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 0. 6g(7. 022mmole), 1-메틸-2-프로페닐 아세트아세테이트 1. 10g(7. 022mmole) 및 에틸-3-아미노크로토네이트 0. 91g(7. 022mmole)을 상기 실시예와 동일하게 실시한 결과, 순수한 목적화합물 2. 0g을 얻었다.

수율: 71%

용점: 96~98°C

NMR(CDCl₃):

1. 17, 1. 33(d, 3H, -CH₃), 1. 20(t, 3H, -CH₃),
2. 33(s, 6H, -CH₃), 4. 07(q, 2H, -OCH₂-),
5. 05(d, 2H, -CH₂-), 5. 27(s, 1H, C₄-H),
4. 75~5. 35(m, 1H, -OCH<),
5. 40~6. 10(m, 1H, =CH-),
6. 35(b, 1H, >NH),
7. 20~8. 20(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(1-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-이소프로필에스테르(9) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.06g (7.022mmole), 1-메틸-2-프로페닐아세트아세테이트 1.10g(7.022mmole) 및 이소프로필-3-아미노크로토네이트 1.26g(7.022mmole)을 상기 실시예와 동일하게 반응하여, 순수한 목적화합물 2.2g을 얻었다.

수율 : 76%

용점 : 58~60°C

NMR(CDCl₃) :

1.00~1.40(m, 9H, -CH₃), 2.35(s, 6H, -CH₃), 5.06(d, 2H, =CH₂), 5.30(s, 1H, C₄-H), 4.75~5.40(m, 2H, -OCH<), 5.45~6.10(m, 1H, =CH-), 6.35(b, 1H, >NH), 7.20~8.15(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(1-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-알릴에스테르(10) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.06g(7.022mmole), 1-메틸-2-프로페닐아세트아세테이트 1.10g(7.022mmole) 및 알릴-3-아미노 크로토네이트 0.99g(7.022mmole)을 상기예와 동일하게 반응하여, 순수한 목적화합물 2.2g을 얻었다.

수율 : 76.5%

용점 : 73~75°C

NMR(CDCl₃) :

1.17, 1.33(d, 3H, -CH₃), 2.35(s, 6H, -CH₃), 4.53(d, 2H, -OCH₂-), 4.95~5.25(m, 4H, CH₂=), 5.27(s, 1H, C₄-H), 4.70~5.50(m, -OCH<), 5.50~6.10(m, 2H, -CH=), 6.40(b, 1H, >NH), 7.20~8.15(m, 4H, 방향족).

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(1-메틸-2-프로페닐)에스테르-5-(2-메톡시에틸)에스테르(11) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.06g(7.022mmole), 1-메틸-2-프로페닐아세트아

세테이트 1.10g(7.022mmole) 및 2-메톡시에틸-3-아미노크로토네이트 1.12g(7.022mmole)을 상기 예와 동일하게 반응하여, 순수한 상기 목적화합물 1.6g을 얻었다.

수율 : 53%

용점 : 98~99°C

NMR(CDCl₃) :

1.17~1.33(d, 3H, -CH₃), 2.35(s, 6H, -CH₃), 3.35(s, 3H, -OCH₃), 3.53(t, 2H, -CH₂-OCH₃), 4.17(t, 2H, -OCH₂-), 5.05(d, 2H, =CH₂), 4.70~5.35(m, 1H, -OCH₂-), 5.27(s, 1H, C₄-H), 5.40~6.10(m, 1H, =CH-), 6.5(b, 1H, >NH), 7.20~8.15(m, 4H, 방향족)

2, 6-디메틸-4-(3'-니트로페닐)-1, 4-디하이드로피리딘-3, 5-디카르복실산 3-(2'-N-벤질 N-메틸아미노에틸)에스테르-5-(1-메틸-2-프로페닐)에스테르(12) — 이소프로필 알콜 7ml에 3-니트로벤즈알데히드 1.06g(7.022mmole), 2-(N-벤질-N-메틸아미노에틸)-3-아미노크로토네이트 1.1g(7.022mmole)을 상기 실시예와 동일하게 반응하여, 순수한 목적화합물 2.2g을 얻었다.

수율 : 60.4%

용점 : 66~69°C

NMR(CDCl₃) :

1.15, 1.30(d, 3H, -CH₃), 2.20(s, 3H, -N-CH₃), 2.30(s, 6H, -CH₃), 2.20(s, 3H, -N-CH₃), 2.30(s, 6H, -CH₃), 2.60(t, 2H, -CH₂N-), 3.45(s, 2H, PhCH₂-), 4.15(t, 2H, -OCH₂-), 4.70~5.35(m, 1H, -OCH<), 5.05(d, 2H, =CH₂), 5.25(s, 1H, -C₄H), 5.40~5.90(m, 1H, =CH-), 6.40(b, 1H, >NH), 7.20(s, 5H, Ph-), 7.30~8.15(m, 4H, 방향족)

측정방법—13내지 20주된 SHR(선천성 고혈압 쥐)에 Pentobarbital sodium 50mg/kg을 복강내 투여한 후, Infusion pump를 이용, 마취제를 50mg/kg/시간의 비율로 정맥내 주사하여 상

기 SHR을 파취시켰다. 이어서, 파취된 SHR의 우측경동맥내에 약물투여를 위한 카테테르(catheter)를 삽입하고, 압력변환기로 혈압과 심박수를 약물투여전후에 지속적으로 측정, 폴리그래프상에 기록하였다. 또한, 투여약물의 농도변화에 따른 약효를 약물 투여전에 대한 투여후의 혈압과 심박수의 비율(%)로 나타내고, 그 약효의 지속시간은 약물투여전과 비교하여 나타내되, 30 μ g/kg 투여시의 최대변화에 대한 50% 변화시간을 기준으로 하였다.

실험 결과

위의 방법에 따른 시험의 결과를 다음 Table II와 Table III 및 Fig. 1에 나타내었다.

이상과 같이 본 발명에 따라 제조된 2,6-디저급알킬-4-치환피리딘-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실산 에스테르 유도체화합물은 위의 시험방법에 의거하여 그의 약효를 시험한 결과, 대부분의 화합물은 혈압을 용량의존적으로 감소시켰으며 이때 심박수는 $\pm 10\%$ 범위내에서 변화

Table II-Hypotensive activity.

약물명	실험동물수	측정내용	약물농도					약효지속시간(Min)
			1 μ g/kg	3 μ g/kg	10 μ g/kg	30 μ g/kg	100 μ g/kg	
1	(3)	D. B. P.	0	-21 \pm 8	-21 \pm 10	-33 \pm 5	-36 \pm 3	4.4 \pm 0.3
		S. B. P.	0	-6 \pm 6	-13 \pm 8	-21 \pm 4	-22 \pm 4	
		H. R.	0	0	0 \pm 1	+5 \pm 4	-8 \pm 8	
2	(3)	D. B. P.	0	-4 \pm 4	-11 \pm 6	-37 \pm 4	-42 \pm 3	2.3 \pm 0
		S. B. P.	0	-3 \pm 3	-4 \pm 3	-27 \pm 5	-34 \pm 3	
		H. R.	0	0	+1 \pm 1	-2 \pm 3	-2 \pm 5	
3	(2)	D. B. P.	0	-5 \pm 5	-21 \pm 9	-40 \pm 8	-45 \pm 3	3.3 \pm 0.6
		S. B. P.	0	-3 \pm 3	-13 \pm 8	-29 \pm 5	-35 \pm 7	
		H. R.	0	+3 \pm 2	+2 \pm 0	+4 \pm 3	-2 \pm 5	
4	(4)	D. B. P.	-2 \pm 1	-10 \pm 1	-25 \pm 4	-56 \pm 4		6.0 \pm 0.3
		S. B. P.	-1 \pm 1	-6 \pm 2	-14 \pm 6	-33 \pm 6		
		H. R.	0	+1 \pm 1	+ 3 \pm 2	+3 \pm 4		
5	(3)	D. B. P.	-1 \pm 1	-8 \pm 3	-18 \pm 3	-51 \pm 10	-54 \pm 3	6.4 \pm 1.7
		S. B. P.	-1 \pm 1	-6 \pm 3	-14 \pm 3	-35 \pm 8	-39 \pm 8	
		H. R.	-1 \pm 1	-2 \pm 2	-1 \pm 2	-17 \pm 12	-19 \pm 12	
7	(2)	D. B. P.	0		-32 \pm 4	-54 \pm 9		10.2 \pm 2.2
		S. B. P.	0		-15 \pm 1	-36 \pm 3		
		H. R.	0		+9 \pm 2	+9 \pm 2		
8	(3)	D. B. P.		-5 \pm 2	-14 \pm 4	-41 \pm 4		6.9 \pm 2.5
		S. B. P.		-3 \pm 3	-6 \pm 2	-24 \pm 4		
		H. R.		+2 \pm 1	+2 \pm 1	+2 \pm 1		
9	(3)	D. B. P.	-3 \pm 3	-3 \pm 3	-5 \pm 1	-37 \pm 9	-42	4.8 \pm 1.9
		S. B. P.	0	-2 \pm 2	-2 \pm 1	-21 \pm 2	-21	
		H. R.	0	0	0	-1 \pm 3	-5	

10	(3)	D. B. P.	0	0	-8± 2	-34± 2	-44± 5	3.3±1.1
		S. B. P.	0	0	-3± 2	-15± 1	-20± 6	
		H. R.	0	0	0	-5± 3	-9± 6	
11	(3)	D. B. P.	-3±3	-11± 1	-36± 3	-51± 8		8.3±1.5
		S. B. P.	-1±1	-5± 2	-16± 1	-25± 2		
		H. R.	+1±1	-2± 2	-1± 1	-3± 4		
12	(2)	D. B. P.	-1±1	-33±11	-42±12	-44		10.7
		S. B. P.	-1±1	-13± 5	-15± 4	-13		
		H. R.	0	0± 1	-7± 4	-12		
Nicardipine	(2)	D. B. P.		-5± 1	-20± 1	-53± 3		3.6±0.8
		S. B. P.		-1± 0	-10± 1	-30± 7		
		H. R.		+4± 0	+8± 1	+7± 1		

Table III-Hypotensive activity.

약물명	실험동물 수	측정내용	약물 농도				약물지속 시간(Min)	
			10배 희석액	30μl/kg	100μl/kg	300μl/kg		1,000μl/kg
6	(2)	D. B. P.		0	-4±4	-13±5	-41±10	3.2±0.9
		S. B. P.		0	-2±2	-4±1	-24±14	
		H. R.		0	+3±2	+2±2	+4± 3	

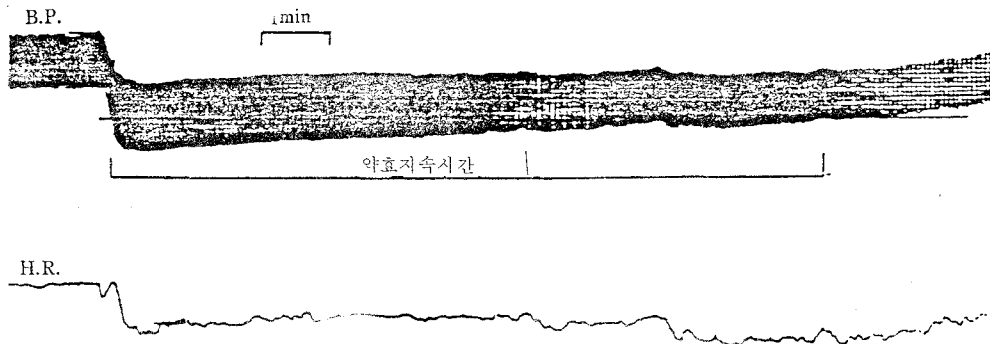


Fig. 1- Changes and duration of blood pressure and heart rate.

하였다. 약효 지속 시간은 실험동물 마리수가 작기 때문에 정확한 판정은 어려우나 Nicardipine 과 비교해 볼 때 비슷 하거나 몇몇의 경우엔 수 배 이상의 지속시간을 갖는 것이 있었으며 대체 적으로 우수하고 지속적인 혈압 저하 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

동물 실험은 동아제약의 협조로 이루어졌으며, 이에 깊은 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) J. Prous, P. Blancafort, J. Castaner, M.N. Serradell, and N. Mealy: Biologically active 1,4-dihydropyridine derivatives, *Drugs of the Future* 6, 427 (1981).
- 2) a. U. Eisner, J. Duthan: The Chemistry of Dihydropyridines, *Chem. Rev.* 72, 1 (1972).
b. M. Iwanami, M. Murakami, K. Takahashi, M. Fujimoto, T. Shibamura, R. Kawai, and T. Takenaka (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), *Japan Kokai* 74, 109,384.
- 3) M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi, and M. Murakami: Synthesis of New Watersoluble Dihydropyridine Vasolidators, *Chem. Pharm. Bull.* 27, 1426 (1979).
- 4) M. Nencioni (Prodotti Chimici Alimentari S.P.A), Belg. BE 900,207.