

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 309/32 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년04월11일 10-0569771 2006년04월04일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7002546	(65) 공개번호	10-2001-0023864
(22) 출원일자	2000년03월10일	(43) 공개일자	2001년03월26일
번역문 제출일자	2000년03월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/017993	(87) 국제공개번호	WO 1999/12919
국제출원일자	1998년09월03일	국제공개일자	1999년03월18일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 짐바브웨, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 크로아티아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/058,618 1997년09월11일 미국(US)

(73) 특허권자 파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨
미국 미시간주 칼라마주

(72) 발명자 게이시,제임스,알.
미국49002미시건주포티지포인트-오-우즈341

켈리,로버트,씨.
미국49012미시건주오거스타이스트걸레이크드라이브936

휴이트,브래들리,디.
미국49004미시건주칼라마주우드레아6300

(74) 대리인 주성민
김영

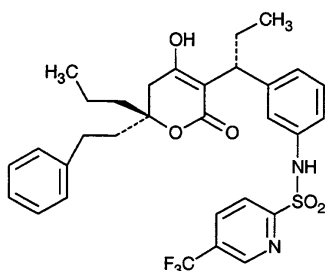
심사관 : 이민정

(54) 프로테아제 억제제로서 유용한 4-히드록시-2-옥소-피란유도체의 제조 방법

요약

HIV 바이러스 감염된 사람을 치료하는데 유용한 프로테아제 억제제인 $[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드$ (XIX)의 신규 제조 방법 및 제조용 신규 중간체가 기재되어 있다.

화학식 XIX



색인어

프로테아제 억제제, HIV 바이러스, 4-히드록시-2-옥소-피란 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 HIV 바이러스 감염된 사람을 치료하는데 유용한 프로테아제 억제제인 $[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드$ (XIX)의 신규 제조 방법 및 제조용 신규 중간체에 관한 것이다.

배경기술

$[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드$ (XIX)는 국제 특허 공개 WO95/30670 및 WO94/11361에 기재되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

문헌 [*J. Med. Chem.*, 39(22), 4349 (1996)]은 라세미 형태의 환식 에스테르 VI를 개시한다. 이 문헌은 또한 상이한 합성 경로에 의한 환식 에스테르 VI의 프로테아제 억제제 XIX로의 변환을 설명한다.

문헌 [*J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3627 (1997)]은 아미노 화합물 XVIII을 설명한다.

문헌 [*Tetrahedron Letters*, 34(2), 277-280 (1993)]은 β -히드록시카르보닐 화합물의 화학식 VI 및 CVI의 화합물과 유사한 고리로의 전환 방법을 설명한다. 선행 기술에서의 β -히드록시카르보닐 화합물은 2차 알콜이고, 본 발명에서의 β -히드록시카르보닐 화합물은 3차 알콜이다. 또한, 방법들도 완전히 상이하여, 문헌 [*Tetrahedron Letters*]의 방법은 본 발명의 3차 알콜 VI 및 CIV에는 실행될 수 없다.

문헌 [*J. Med. Chem.*, 39(23), 4630-4642 (1996)]은 본 발명과 상이한 출발 물질로부터, 연관없는 방법에 의한 라세미 형태의 화학식 VI 및 CVI의 화합물과 유사한 화합물의 제조 방법을 설명한다.

국제 특허 공개 WO95/14012는 라세미 형태의 본 발명의 환식 화합물 VI, XVII 및 XXV와 유사한 환식 화합물을 특허청구하고 있다. 본 발명의 방법은 광학적으로 순수한 형태의 이들 화합물을 제조한다.

<발명의 요약>

(R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산 IV 및 그의 제약학상 허용되는 염을 개시한다.

(6R)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온도 또한 개시한다.

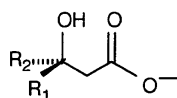
[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[1-(3-니트로페닐)프로필]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVII)을 추가로 개시한다.

추가로 (S)-메틸 3-(3-니트로페닐)펜타노에이트를 개시한다.

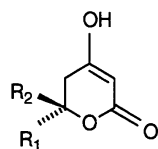
[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[(Z)-1-(3-니트로페닐)프로페닐]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온도 또한 개시한다.

- (1) 하기 화학식 CIV의 염을 산과 접촉시켜 유리산을 제조하는 단계,
 - (2) 반응 혼합물로부터 유리 산을 추출하는 단계,
 - (3) 유리 산을 활성화제와 접촉시키는 단계,
 - (4) 유리 산/활성화제의 반응 혼합물을 말로네이트 모노에스테르 및 2가 금속과 접촉시키는 단계,
 - (5) 단계 (4)의 반응 혼합물을 산과 접촉시키는 단계,
 - (6) 단계 (5)의 반응 혼합물을 C₁-C₄ 알콜, THF 또는 DMF의 존재하에 염기와 접촉시키는 단계
- 를 포함하는 하기 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법도 또한 개시한다.

화학식 CIV



화학식 CVI



상기 식 중,

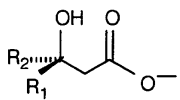
R₁은 C₁-C₆ 알킬, 시클로헥실, 페닐, -CH₂-CH₂-ØR₁₋₁(여기서, R₁₋₁은 -OH (및 그의 보호된 형태), -NH₂ (및 그의 보호된 형태), -H, -NH-CO-CH₃, -N(-CO-CH₃)₂임)이고,

R_2 는 C_1-C_6 알킬, 시클로헥실, 페닐, $-CH_2-CH_2-O R_{2-1}$ (여기서, R_{2-1} 은 $-OH$ (및 그의 보호된 형태), $-NH_2$ (및 그의 보호된 형태), $-H$, $-NH-CO-CH_3$, $-N(-CO-CH_3)_2$ 임)이다.

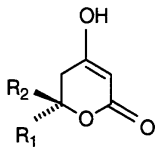
- (1) 하기 화학식 CIV의 음이온 또는 그의 유리 산 형태를 활성화제와 접촉시키는 단계,
- (2) 유리 산/활성화제의 반응 혼합물을 말로네이트 모노에스테르 및 2가 금속과 접촉시키는 단계,
- (3) 단계 (2)의 반응 혼합물을 산과 접촉시키는 단계,
- (4) 단계 (3)의 반응 혼합물을 C_1-C_4 알콜, THF 또는 DMF의 존재하에 염기와 접촉시키는 단계

를 포함하는 하기 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법을 추가로 개시한다.

<화학식 CIV>



<화학식 CVI>



상기 식 중,

R_1 은 C_1-C_6 알킬, 시클로헥실, 페닐, $-CH_2-CH_2-O R_{1-1}$ (여기서, R_{1-1} 은 $-OH$ (및 그의 보호된 형태), $-NH_2$ (및 그의 보호된 형태), $-H$, $-NH-CO-CH_3$, $-N(-CO-CH_3)_2$ 임)이고,

R_2 는 C_1-C_6 알킬, 시클로헥실, 페닐, $-CH_2-CH_2-O R_{2-1}$ (여기서, R_{2-1} 은 $-OH$ (및 그의 보호된 형태), $-NH_2$ (및 그의 보호된 형태), $-H$, $-NH-CO-CH_3$, $-N(-CO-CH_3)_2$ 임)이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 HIV 감염된 사람을 치료하는데 유용하고 프로테아제 억제제인 것으로 공지되어 있는 $[R-(R^*, R^*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드 (XIX)$ 의 신규 제조 방법 및 제조용 신규 중간체에 관한 것이다.

반응식 A는 케톤 I의 대응하는 케토-에스테르 II로, 대응하는 산 III으로, 대응하는 염 IV로, 대응하는 케토-알콜 V로 및 최종적으로 대응하는 환식 에스테르 VI으로의 변환을 설명하며, 또한 실시예 1 내지 4 및 바람직한 방법 실시예 18을 참조한다.

반응식 B는 4-클로로티오펜 VII의 대응하는 클로로에테르 VIII로, 대응하는 비페닐 화합물 IX로의 변환을 설명하며, 또한 실시예 5 및 6을 참조한다.

반응식 C는 비페닐 화합물 IX와 염 IV의 에스테르 에테르 X으로의 축합, 및 에스테르 에테르 X의 대응하는 알콜 XI로 및 대응하는 알데히드 XII로의 변환을 설명한다. 또한 광학적으로 순수한 니트로에스테르 XIII을 알데히드 XII와 커플링시켜 대응하는 니트로에테르 XIV를 제조하는 것을 설명하며, 또한 실시예 7 내지 10을 참조할 수 있다.

반응식 D는 니트로에테르 XIV의 대응하는 니트로케톤 XV로, 대응하는 니트로알콜 XVI으로, 대응하는 니트로- α,β -불포화 에스테르 XVII로, 대응하는 아미노 화합물 XVIII로, 및 대응하는 프로테아제 억제제 XIX로의 변환을 설명하며, 또한 실시예 11 내지 15를 참조한다.

반응식 E는 반응식 C에서 사용된 광학적으로 순수한 니트로에스테르 XIII의 제조 방법을 설명한다. 반응식 E는 라세미체 1-(3-니트로페닐)프로판올 XX을 광분할시켜 대응하는 광학적으로 순수한 1-(3-니트로페닐)프로판올 XXI을 제조하는 방법 및 그의 대응하는 메틸술포네이트 XXII로, 대응하는 디에스테르 XXIII으로, 대응하는 니트로산 XXIV로 및 대응하는 광학적으로 순수한 니트로에스테르 XIII으로의 변환을 설명하며, 또한 제조에 1-5를 참조할 수 있다.

반응식 F는 환식 에스테르 VI의 대응하는 니트로- α,β -불포화 에스테르 XVII로의 별법의 바람직한 변환 경로를 설명한다. 환식 에스테르 VI은 6(R)-올레핀 XXV로 되기 위하여 첨가된 *m*-니트로페닐 부가물을 갖고 (실시예 16 참조), 이것을 적절한 촉매로 수소첨가반응시켜 환원된 화합물인 니트로- α,β -불포화 에스테르 XVII를 제조한다(실시예 17 참조). 니트로- α,β -불포화 에스테르 XVII은 이어서 앞에서 논의한 프로테아제 억제제 XIX로 변환된다.

반응식 G는 화학식 CVI의 광학적으로 순수한 히드록시 락톤의 제조 방법을 설명한다. 화학식 CIV의 염의 화학식 CVI의 히드록시 락톤으로의 변환 방법은 실시예 1 내지 4 및 18을 따른다. 출발 물질 CI의 히드록실 및 아미노기는 당 업계의 통상의 숙련인에게 공지되어 있는 바와 같이 보호될 수 있다. 이들 보호기는 당 업계의 통상의 숙련인에게 공지되어 있는 방법에 의해, 후속되는 공정 단계들 중의 다양한 지점에서 제거될 수 있거나, 또는 생성물에까지 운반되어 여기서 제거되어 바람직한 생성물을 제조한다. 광학적으로 순수한 CIV를 제조하는데에는 많은 방법들이 있음은 당 업계의 통상의 숙련인에게서는 명백한 것이다. 광학적으로 순수한 CIV를 제조하는 실시예 3의 분할이 어떻게 수행되는지는 중요하지 않다. 여기서 본 발명은 광학적으로 순수한 CIV의 광학적으로 순수한 CVI로의 전환이다.

산 III은 충분한 농도의 염기와 반응하였을 때 염기 부가염을 형성한다. 제약학상 허용되는 염은 무기 및 유기 염기를 모두 포함한다. 제약학상 허용되는 염은 보다 수용성이고 보다 결정질인 화합물을 제조하기 때문에 유리 산보다 바람직하다. 바람직한 제약학상 허용되는 염은 하기의 염기, 예를 들면 수산화물, 암모니아, 트로메타민 (THAM), 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, (1R,2S)-노르에페드린, (1S,2R)-노르에페드린, (R)-2-아미노-2-페닐에탄올, (S)-2-아미노-2-페닐에탄올, (R)-1-페닐에틸아민 및 (S)-1-페닐에틸아민의 염을 포함한다. 염이 (1R,2S)-노르에페드린염인 것이 바람직하다.

실시예 15의 화합물인 [R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술포아미드 (XIX)는 HIV 감염된 사람을 치료하는데 유용한 것으로 공지되어 있다 (국제 특허 공개 WO95/30670 및 WO94/11361 참조). 이 화합물은 레트로바이러스 프로테이나제를 억제하고 따라서 바이러스의 복제를 억제한다. 본 발명의 화합물은 사람의 레트로바이러스 프로테아제를 억제하는데 있어서 유용하다. 본 발명의 화합물은 사람의 레트로바이러스, 예를 들면 후천성 면역결핍증 (AIDS) 및(또는) 관련 질환을 야기시키는 인체 면역결핍 바이러스 (HIV-1 또는 HIV-2의 균주) 또는 인체 T-세포 백혈병 바이러스 (HTLV-I 또는 HTLV-II)로 감염된 사람 환자를 치료하는데 유용하다.

치료하고자 하는 환자는 (1) 혈청 중에 측정가능한 바이러스성 항체 또는 항원의 존재에 의해 결정되는 1종 이상의 인체 레트로바이러스 균주로 감염되고, (2) HIV의 경우, 무증후성 HIV 감염 또는 증후성 AIDS로 정의된 감염, 예를 들면 (a) 파종성 히스토플라스마증, (b) 동종건선, (c) 뉴모시스티스 (pneumocystic) 폐렴을 포함하는 기관지 및 폐 칸디다증, (d) 비호지킨 림프종 또는 (e) 카포시육종을 갖고 60세 미만이거나 또는 말초 혈액에서 절대 CD4⁺ 림프구수가 500/mm³ 미만인 개체일 수 있다. 치료는 환자 내에서 언제나 본 발명의 화합물의 억제 수준을 유지하는 것으로 이루어진다.

본 발명의 화합물은 후천성 면역결핍증 (AIDS) 및 관련 질환을 야기시키는 인체 면역결핍 바이러스 (HIV)로 감염된 환자의 치료에 유용하다. 이를 위해서, 이들 화합물은 경구, 비강내, 경피, 피하 및 비경구 (근육내 및 정맥내를 포함) 경로에 의해 하루에 체중 1 kg 당 0.1 mg 내지 100 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. ccc는 경구로 투여하는 것이 바람직하다.

당 업계의 통상의 숙련인은 화합물을 어떻게 적절한 제약학상 투여형으로 제형화하는지 알고 있다. 투여형의 예로는 경구 제제, 예를 들면 정제 또는 캡슐, 또는 비경구 제제, 예를 들면 멸균 용액을 들 수 있다.

본 발명의 화합물이 경구로 투여될 때, 유효량은 하루에 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg이다. 유효량이 하루에 체중 1 kg 당 약 10 mg 내지 약 100 mg인 것이 바람직하다. 유효량이 체중 1 kg 당 약 30 mg 내지 약 90 mg인 것이 더욱 바람직하다. ccc는 매일 2 내지 5회, 보다 바람직하게는 매일 3회 투여하는 것이 바람직하다. 투여량이 약 2,700 mg/일 내지 약 4,500 mg/일인 것이 바람직하다.

고체 또는 유체 투여형이 경구 투여용으로 제조될 수 있다. ccc는 고체 투여형, 보다 바람직하게는 캡슐로서 제공되는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물이 비경구로 투여될 때, 이들은 주사 또는 정맥내 주입에 의해 제공될 수 있다. 유효량은 하루에 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 100 mg이다. 비경구 용액은 본 발명의 화합물을 수성 부형제 (vehicle) 중에 용해시키고 용액을 여과 멸균시킨 후, 적합한 밀봉가능한 바이알 또는 앰플에 넣음으로써 제조된다. 비경구 현탁액은 멸균 현탁액 부형제가 사용되고 본 발명의 화합물이 부형제 중에 현탁되기 전에 에틸렌 옥사이드 또는 적합한 가스로 멸균되는 것을 제외하고는 실질적으로 동일한 방식으로 제조된다.

정확한 투여 경로, 투여량 또는 투여 빈도수는 당 업계의 통상의 숙련인에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 연령, 체중, 일반적인 신체적 조건 및(또는) 치료하고자 하는 환자에 특이적인 다른 임상학적 증상에 따라 다르다.

하기의 정의 및 설명은 명세서 및 특허 청구의 범위를 모두 포함하는 본 서류 전체를 통해 사용된 용어에 대한 것이다.

모든 온도는 섭씨 도수이다.

TLC는 박막 크로마토그래피를 말한다.

HPLC는 고압 액체 크로마토그래피를 말한다; 4.6 x 250 mm 조르박스 (Zorbax) C-8 컬럼, 이동상 A = 메탄올, 이동상 B = 물 중의 *t*-부틸 암모늄 히드록시드 6.5 g, 아세트산을 이용하여 pH 4.0으로, 20 분 동안에 걸쳐 65/35 A/B 내지 70/30 A/B 구배, 이어서 5 분 동안 동등한 70/30 A/B, 이어서 20분 동안에 걸쳐 90/10 A/B로의 구배; 유속은 1.0 ml/분이고; 254 nm에서 UV 검출.

THF는 테트라히드로푸란을 말한다.

DMF는 디메틸포름아미드를 말한다.

MTBE는 메틸 *t*-부틸 에테르를 말한다.

DMSO는 디메틸설폭시드를 말한다.

염수는 염화나트륨 포화 수용액을 말한다.

크로마토그래피 (컬럼 및 플래쉬 크로마토그래피)는 (지지체, 용출제)로 표현된 화합물의 정제/분리를 말한다. 적절한 분획물들을 합하고 농축시켜 바람직한 화합물(들)을 얻는 것으로 이해할 수 있다.

CMR은 C-13 자기 공명 분광법을 말하고, 화학적 이동은 TMS로부터 다운필드의 ppm (δ)으로 보고된다.

NMR은 핵 (양성자) 자기 공명 분광법을 말하고, 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터 다운필드의 ppm (δ)으로 보고된다.

MS는 m/e , m/z 또는 질량/전하 단위로 표현된 질량 분광계를 말한다. $[M + H]^+$ 는 모체 + 수소 원자의 양성 이온을 말한다. EI는 전자 충격을 말한다. CI는 화학적 이온화를 말한다. FAB는 고속 원자 충격을 말한다.

에테르는 디에틸 에테르를 말한다.

제약학상 허용되는이란 약물학적/독성학적 관점에서 환자에게 허용되고, 조성, 제제, 안정성, 환자수용성 및 생체내이용성에 관한 물리적/화학적 관점에서 제조하는 제약학적 화학자에게 허용되는 성질 및(또는) 물질을 말한다.

용매 쌍이 사용될 때, 사용된 용매들의 비는 부피/부피 (v/v)이다.

용매 중의 고체의 용해도가 사용될 때, 고체 대 용매의 비는 중량/부피 (wt/v)이다.

화합물은 [R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드 (XIX)를 말한다.

알킬은 직쇄 및 분지쇄 이성체들을 모두 포함하는 C₁-C₄ 알킬을 말한다.

W₁은 에틸 및 *t*-부틸을 말한다.

실시예

추가 설명없이도, 당 업계의 통상의 숙련인은 상기한 설명을 이용하여 본 발명을 완전한 정도로 실행할 수 있다. 하기의 상세한 실시예는 어떻게 각종 화합물을 제조하는지 및(또는) 어떻게 본 발명의 각종 방법을 수행하는지를 설명하는 것으로, 단지 예시적인 것이지만 어떤 의미에서든 앞의 설명을 제한하지는 않는다. 당 업계의 통상의 숙련인은 반응물질에 관해서 및 반응 조건 및 기술에 관해서 모두 본 발명의 방법으로부터의 적절한 변형법을 바로 인식할 수 있을 것이다.

<제조예 1>

(±)-1-(3-니트로페닐)프로판올 (XX)의 (S)-1-(3-니트로페닐)프로판올 (XXI) 및 (R)-1-(3-니트로페닐)프로판올 아세테이트로의 전환에 의한 분할

셀라이트 지지된 PS-30 리파제 [아마노 (Amano)] 24 g 및 이소프로페닐아세테이트 22.00 ml (0.20 몰)을 MTBE 240 ml 중의 (±)-1-(3-니트로페닐)프로판올 (XX) 24.00 g (0.13 몰)에 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25 °C에서 2 일 동안 교반시켰다. 이 기간의 끝에 촉매를 여과시켜 제거하고, 촉매 케이크를 에테르로 세척하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세테이트-알콜 혼합물을 얻었다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 혼합물의 분리로 (R)-1-(3-니트로페닐)프로판올 아세테이트 13.03 g [$\alpha_D^{25} = +68.7$]. (에탄올, c=1) 및 (S)-1-(3-니트로페닐)프로판올 10.7 g [$\alpha_D^{25} = -33.0$]. (에탄올, c=1)을 얻었다.

<제조예 2>

(S)-1-(3-니트로페닐)프로판올 메실레이트 (XXII)

다이소프로필에틸아민 1.07 g (8.3 mmol)을 메틸렌 클로라이드 20 ml 중의 (S)-1-(3-니트로페닐)프로판올 (XXI, 제조예 1) 1 g (5.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -20 °C로 냉각시키고 메탄술폰일 클로라이드 0.69 g (6.02 mmol)을 첨가하였다. 반응을 -20 °C에서 10 분 동안 유지시킨 다음, 0 °C에서 40분 동안 유지시켰다. 반응을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 중탄산나트륨 (5%)를 첨가하여 상들을 분리시켰다. 메틸렌 클로라이드를 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. [$\alpha_D^{25} = -79.9$]. (에탄올, c=1); TLC (실리카겔 GF, 에틸 아세테이트/헥산, 20/80) R_f=0.19; NMR (CDCl₃, TMS) 0.96-1.01, 1.88-2.17, 2.89, 5.54-5.59, 7.57-7.62, 7.70-7.73 및 8.20-8.24 δ.

<제조예 3>

(S)-디메틸 1-[1-(3-니트로페닐)프로필]말로네이트 (XXIII)

무수 에탄올 55 mL 중에 나트륨 금속 1.27 g (0.055 몰)을 용해시켜 에톡시화나트륨 (1.0 M)의 용액을 제조하였다. 디에틸 말로네이트 8.84 g (0.055 몰)을 0 °C에서 상기 용액에 첨가하였다. (S)-1-(3-니트로페닐)프로판올 메실레이트 (XXII, 제조예 2) 1.43 g (5.5 mmol)을 -20 °C에서 소듐 말로네이트의 상기 용액 6.4 mL (6.4 mmol)에 첨가하였다. 20-25 °C에서 2 시간 후, 소듐 말로네이트의 추가의 분취액 5 mL (5.0 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 20-25 °C에서 밤동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 염산 (1 N) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 용매를 제거하여 조 생성물을 얻고, 이것을 크로마토그래피시켜 (실리카겔; 에틸 아세테이트/헥산, 10/90) 표제 화합물을 얻었다. $[\alpha]_D = +19.4$. (에탄올, $c=1$); TLC (실리카겔 GF, 에틸 아세테이트/헥산, 20/80) $R_f=0.48$; NMR ($CDCl_3$, TMS) 0.70-0.75, 0.96-1.00, 1.27-1.32, 1.56-1.88, 3.37-3.45, 3.65-3.69, 3.86-3.96, 4.21-4.28, 7.44-7.49, 7.54-7.57 및 8.08-8.11 δ .

<제조예 4>

(S)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 (XXIV)

(S)-디메틸 1-[1-(3-니트로페닐)프로필]말로네이트 (XXIII, 제조예 3) 0.73 g (2.26 mmol)을 염산 (6 N) 10 mL 중에서 18 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 상을 물로 세척하고, 분리시키고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. $[\alpha]_D = 13.3$. (메탄올, $c=1$); TLC (실리카겔 GF, 아세트산/에틸 아세테이트/헥산, 2/20/80) $R_f=0.46$; NMR ($CDCl_3$, TMS) 0.78-0.83, 1.59-1.82, 2.59-2.78, 3.07-3.17, 7.44-7.54 및 8.04-8.10 δ .

<제조예 5>

(±)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 메틸 에스테르 (XIII)

메탄올 250 mL 중의 (±)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 (XXIV) 30.21 g (135 mmol)의 용액에 진한 황산 0.6 mL을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각하자, 혼합물이 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 (5% 수성) 사이에 분배되었다. 수성층을 분리시켜 추가의 에틸 아세테이트 2부로 역추출시켰다. 합한 유기상들을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC (실리카겔 GF) 아세트산/에틸 아세테이트/헥산 (2/20/80)의 경우 $R_f=0.54$, 에틸 아세테이트/헥산 (20/80)의 경우 $R_f=0.54$; NMR ($CDCl_3$, TMS) 0.80, 1.56-1.83, 2.55-2.75, 3.05-3.2, 3.57, 7.4-7.55 및 8.03-8.12 δ .

<제조예 6>

(S)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 메틸 에스테르 (XIII)

(S)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 (XXIV, 제조예 4)으로 출발하는 것을 제외하고는 제조예 5의 일반적인 방법에 따르고 결정적이지 않게 변화시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 1>

에틸-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥사노에이트 (II)

-58 °C에서 테트라히드로푸란 240 ml 중의 디이소프로필아민 32.2 ml (230 mmol)의 용액에 1 시간에 걸쳐 헥산 중의 2.63 M n-부틸 리튬 87.4 ml (230 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 21.4 ml (220 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키는데, 그 동안에 반응 혼합물을 -70 °C로 냉각시켰다. 1-페닐-3-헥사논 (I) 35.2 g (200 mmol)을 30 분 동안에 걸쳐 서서히 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반 냉각시켰다. 혼합물을 염화암모늄 수용액 100 ml로 종결시키고, 20-25 °C로 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 염산 (4 M)으로 산성화시켰다. 소정의 생성물을 메틸 t-부틸 에테르로 추출시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC $R_f=0.71$ (에틸 아세테

이트/헥산, 30/70); NMR (CDCl₃) 7.28-7.12, 4.13, 3.60, 2.73-2.63, 2.50, 1.83-1.77, 1.58-1.53, 1.41-1.36, 1.24 및 0.93 δ; CMR (CDCl₃) 173.0, 143.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 125.8, 72.8, 60.6, 42.9, 41.3, 30.1, 17.0, 14.6 및 14.2 δ; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 282 (100), 264 (63), 247 (10), 194 (13), 172 (5), 159 (5).

<실시예 2>

3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산 (III)

에틸-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥사노에이트 (II, 실시예 1, 200 mmol)를 메탄올 423 ml 중에 용해시키고, 2M 수산화 나트륨 150 ml (300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20-25 °C에서 밤동안 교반시켰다. 메탄올을 제거하고 잔류 수성 혼합물을 염산 (4 M)으로 산성화시켰다. 소정의 생성물을 메틸 *t*-부틸 에테르로 추출시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성물을 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC R_f = 0.10 (에틸 아세테이트/헥산, 30/70); NMR (CDCl₃) 7.43-7.13, 2.77-2.62, 2.06, 1.87-1.76, 1.63-1.57, 1.45-1.31 및 0.93 δ; CMR (CDCl₃) 176.9, 141.9, 128.4, 128.3, 125.9, 73.4, 42.7, 41.4, 40.9, 31.9, 17.0 및 14.5 δ; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 254 (100), 236 (28), 218 (3), 194 (3), 159 (5).

<실시예 3>

(R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산, (1R,2S)-노르에페드린염 (IV)

3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산 (III, 실시예 2) 2.83 g (메틸 *t*-부틸 에테르에 대하여 조절된 11.97 mmol)을 아세트 니트릴 15 ml 중에 용해시켰다. (1R,2S)-노르에페드린 910 mg (5.99 mmol, 0.5 당량)을 첨가하여 혼합물을 20-25 °C에서 밤동안 교반시켰다. 대략 1 시간 후에, 생성물이 침전되기 시작하였다. 다음날 아침에 슬러리를 1 시간 동안 0 °C로 냉각시킨 후 여과시켜 히드록시산 염을 수집하였다. 케이크를 아세트니트릴 9 ml (냉)로 세척하고 감압 하에 열로 건조시켜 소정의 생성물을 얻었다.

이 물질 약 1.5 g을 아세트니트릴 21 ml 중에서 슬러리화시키고 30 분 동안 70 °C로 가열시켰다. 생성된 용액을 점차적으로 20-25 °C로 냉각시키고 이 때 생성물이 침전되었다. 20-25 °C에서 2 시간 후에, 생성물을 진공 여과시켜 수집하고, 아세트니트릴 21 ml로 세척하고 20-25 °C에서 감압 하에 건조시켰다.

다시, 이 물질을 아세트니트릴 21 ml 중에 슬러리화시키고, 30 분 동안 70 °C로 가열시켰다. 생성된 용액을 점차적으로 실온 20-25 °C로 냉각시키고 이 때 생성물이 침전되었다. 20-25 °C에서 2 시간 후에, 생성물을 진공 여과시켜 수집하고, 아세트니트릴 21 ml로 세척하고 20-25 °C에서 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. 융점 = 113-117 °C; NMR (메탄올) 7.41-7.08, 5.18, 4.98, 3.15, 2.65-2.60, 2.34, 1.79-1.73, 1.56-1.52, 1.43-1.37, 1.06 및 0.92 δ; CMR (메탄올) 181.4, 144.6, 142.2, 130.2-129.3, 127.6, 127.1, 74.5, 73.9, 54.0, 46.4, 43.6, 43.4, 31.9, 31.9, 18.6, 15.7 및 12.9 δ; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 388 (25), 303 (15), 254 (30), 236 (7), 152 (100); $[\alpha]_D^{25}$ = 16 (C=1.0, 메탄올).

<실시예 4>

(6R)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (VI)

(R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산, (1R,2S)-노르에페드린염 (IV, 실시예 3) 81 g (209 mmol)을 에틸 아세테이트 810 ml 중에서 슬러리화시키고 염산 (1 M) 810 ml를 첨가하여 유리 산인 (R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산으로 전환시켰다. 유리 산을 에틸 아세테이트로 추출하고 에틸 아세테이트 층을 수집하고 오일로 농축시켰다. 이어서 유리 산을 테트라히드로푸란 490 ml 중에 재용해시키고, 용액을 -10 °C로 냉각시켰다. 카르보닐-다이미다졸 37.3 g (230 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반 냉각시켰다. 모노에틸 말로네이트 마그네슘염 65.9 g (230 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤동안 교반하면서 점차적으로 20-25 °C로 가온시켰다. 반응을 염산 (1M) 490 ml로 종결시키고, 유기 층을 수집하였다. 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 (R)-에틸 5-히드록시-3-옥소-7-페닐-5-프로필헵타노에이트 (V)를 함유하는 294 ml로 농축시켰다. 수산화나트륨 (0.5 M) 460 ml (230 mmol)의 용액을 농축 용액에 첨가하고, 생성된 혼탁한 혼합물을 20-25 °C에서 밤동안 교반시켰다. 메틸 *t*-부틸 에테르를 첨가하고 수성 층을 수집하였다. 수성 상을 염산 (4 M)으로 산성화시키고 생성물을 메틸 *t*-부틸 에테르로 추출하였다. 메틸 *t*-부틸 에테르 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC R_f = 0.22 (에틸 아세테이트/헥산, 50/50); NMR (CDCl₃) 7.29-7.13,

3.39, 2.70 2.71-2.62, 1.98-1.93, 1.74-1.66, 1.45-1.34 및 0.93 δ ; CMR (CDCl_3) 176.89, 167.5, 140.4, 128.6, 128.4, 128.2, 126.3, 83.2, 60.1, 47.1, 44.3, 40.7, 40.4, 29.6, 16.8 및 14.5 δ ; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 278 (100), 254 (15), 236 (15), 217 (5), 195 (5), 159 (3).

<실시예 5>

(4-페닐페녹시)(4-클로로티오펜옥시)메탄 (VIII)

22 $^{\circ}\text{C}$ 에서 톨루엔 243 ml 중의 파라포름알데히드 36.24 g (1.21 몰, 1.58 당량)의 슬러리에 수성 브롬화수소산 (48.5 wt%) 652 ml (5.86 몰, 7.68 당량)을 첨가하였더니 흡열반응하여 18 $^{\circ}\text{C}$ 로 되었다. 생성된 2상 용액을 40 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고, 톨루엔 116 ml 중의 4-클로로티오펜올 (VII) 138.81 g (0.960 몰, 1.26 당량)의 용액을 40-43 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 1/2 시간 동안에 걸쳐 첨가하고, 톨루엔 50 ml로 행궜다. 이어서 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 10 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 상들을 분리시키고, 수성 상을 톨루엔 250 ml로 세척하였다. 합한 유기상들을 빙수 500 ml, 헥산 350 ml로 처리하고, 상들을 분리시켰다. 이어서 수성 상을 톨루엔 200 ml로 세척시키고, 합한 유기 상들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 브로모메틸티오-4-클로로벤젠 268.01 g을 얻었다. NMR 7.43, 7.34, 4.79 δ ; CMR 134.37, 132.05, 131.78, 129.46, 37.32 δ ; HRMS (EI^+) $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClS}$ 에 대한 계산치 = 235.9063, 실측치 = 235.9063.

-10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 DMF 400 ml 중의 4-페닐페놀 129.91 g (0.763 몰, 1.00 당량)의 용액에 5 $^{\circ}\text{C}$ 미만으로 유지하면서 THF 중의 t-부톡시화칼륨 (20 wt%) 429.40 g (0.765 몰, 1.00 당량)의 용액을 첨가하고 이어서 THF 50 ml를 첨가하였다. 혼합물을 557 g 순중량으로 농축시키고 DMF 33 ml를 첨가한 다음 위에서 제조한 조 브로모메틸티오-4-클로로벤젠을 첨가하였더니 자유 발열 반응으로 22 $^{\circ}\text{C}$ 로부터 70 $^{\circ}\text{C}$ 가 되었다. 조 브로모메틸티오-4-클로로벤젠을 DMF 50 ml로 행궜고, 생성된 슬러리를 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1/2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 22 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후 헥산 400 ml를 첨가하고 이어서 물 500 ml를 첨가하였다. 침전물을 진공 여과시켜 수집하고, 물 1500 ml 및 메탄올 300 ml로 세척하고, 질소 스트림 중에서 건조시켜 고상물 251.25 g을 얻었다. 고상물을 메틸렌 클로라이드 1 l 중에 용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 메틸렌 클로라이드 200 ml로 세척하였다. 이어서 총 1.35 l의 메탄올을 첨가하면서 일정한 부피 농도 1300-1800 ml를 만들어 순중량 1344 g으로 종료시켰다. 생성된 침전물을 20-25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 진공 여과시켜 수집하고, 메탄올 1 l로 세척시키고 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. 융점 = 99-101 $^{\circ}\text{C}$; TLC (R_f = 0.64, 에틸 아세테이트/헥산, 1/9); HPLC (rt) = 9.67 분; NMR (CDCl_3) 7.55-6.99 및 5.44 δ ; CMR (CDCl_3) 155.99, 140.52, 135.28, 133.48, 132.06, 129.18, 128.75, 128.24, 126.90, 126.80, 116.34, 73.15 δ ; MS (CI, NH_3) m/z (상대 세기) 346 (1.7), 344 (3.5), 328 (3.8), 326 (8.1), 201 (11), 200 (100).

<실시예 6>

1-클로로메톡시-4-페닐벤젠 (IX)

21 $^{\circ}\text{C}$ 에서 메틸렌 클로라이드 750 ml 중의 (4-페닐페녹시)(4-클로로티오펜옥시)메탄 (VIII, 실시예 5) 176.45 g (539.9 mmol)의 혼합물에 8 분 동안에 걸쳐 23 $^{\circ}\text{C}$ 미만으로 유지하면서 메틸렌 클로라이드 150 ml 중의 술폰릴 클로라이드 73.32 g (543.2 mmol, 1.01 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 11분 동안 교반시킨 다음 3 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드 100 ml 중의 시클로헥센 60.7 ml (599 mmol, 1.11 당량)의 혼합물을 3-5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10 분 동안에 걸쳐 첨가한 다음 19 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고 10 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 총 부피 600 ml로 농축시키고 헥산 500 ml를 첨가하였다. 혼합물을 500 ml로 농축시키고 헥산 300 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 500 ml로 농축시키고 펜탄 1.3 l를 첨가하였다. 슬러리를 -50 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고 침전물을 진공 여과시켜 수집하고, -30 $^{\circ}\text{C}$ 펜탄 700 ml로 세척하고 건조시켜 고상물 115.28 g을 얻었다. 고상물 110.34 g 분량을 메틸렌 클로라이드 200 ml 중에 용해시켰다. 헥산 1 l를 첨가하고 혼합물을 949 g으로 농축시켰다. 헥산 200 ml를 첨가하고 혼합물을 589 g으로 농축시켰다. 헥산 500 ml를 첨가하고, 슬러리를 -30 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 침전물을 진공 여과시켜 수집하고, 헥산 300 ml로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. 융점 = 67-70 $^{\circ}\text{C}$; TLC R_f = 0.68 (에틸 아세테이트/헥산, 8/92); HPLC rt = 6.45 분; NMR 7.80-7.13 및 5.89 δ ; CMR (CDCl_3) 155.03, 140.34, 136.49, 128.78, 128.35, 127.10, 126.88, 116.39 및 77.16 δ ; HRMS (EI^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}$ 에 대한 계산치 = 218.0498, 실측치 = 218.0493.

<실시예 7>

(R)-(4-페닐페녹시)메틸-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥사노에이트 (X)

20-25 °C에서 물 185 ml 및 MTBE 185 ml 중의 (R)-3-히드록시-(2-페닐에틸)헥산산 (-)노르에페드린염 (IV, 실시예 4) 25.04 g (64.62 mmol)의 슬러리에 염산 수용액 (37.5 wt%) 7.51 g (77.24 mmol, 1.20 당량)을 첨가하여 pH를 8.04로부터 1.30으로 조절하였다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 MTBE 185 ml로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 이어서 농축물에 톨루엔 77 ml, N,N-디이소프로필에틸아민 96 ml (551 mmol, 8.53 당량) 및 1-클로로메톡시-4-페닐벤젠 (IX, 실시예 6) 71.88 g (328.68 mmol, 5.09 당량)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 110 °C로 가온시키고, 110-117 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 65 °C로 냉각시키고 메탄올 800 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 -30 °C로 냉각시키고, 생성물을 진공 여과시켜 수집하고, 메탄올 200 ml로 세척하고 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 이어 결정화시켜 표제 화합물을 얻어 분석 샘플을 얻었다. 융점 = 104.0-105.5 °C; TLC R_f = 0.50 (15% 에틸 아세테이트/헥산); HPLC r_t = 13.8 분; NMR ($CDCl_3$) 7.51-7.04, 5.78, 5.32, 2.75, 2.64-2.58, 2.03-1.97, 1.78-1.72, 1.41-1.28 및 0.86 δ ; CMR ($CDCl_3$) 169.38, 157.14, 156.14, 142.04, 140.71, 140.41, 135.85, 134.56, 128.75, 128.68, 128.35, 128.29, 128.09, 126.97, 126.81, 126.73, 125.78, 116.13, 87.34, 85.20, 80.40, 41.19, 38.80, 38.61, 29.73, 16.74, 14.35 δ ; MS (CI, NH_3) m/z (상대 세기) 620 (1.7), 619 (7.8), 618 (19), 418 (13), 266 (100); $[\alpha]_D^{25}$ = -4 (C=1.0, 메틸렌 클로라이드).

<실시예 8>

(R)-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥산올 (XI)

-20 °C로 유지하면서 톨루엔 500 ml 중의 조 (R)-(4-페닐페녹시)메틸-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥사노에이트 (X, 실시예 7, 56.5 w%) 49.32 g (46.38 mmol)의 슬러리에 톨루엔 중의 수소화 디이소부틸알루미늄 용액 (1.52 M) 85 ml (129.2 mmol, 2.79 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 2.5 시간에 걸쳐 1 °C로 서서히 가온시킨 다음 1/2 시간 동안 교반시켰다. 아세톤 8.0 ml (108.5 mmol, 2.34 당량)을 첨가하고 혼합물을 물 433 ml 중의 시트르산 일수화물 136 g (647.2 mmol, 14.0 당량)의 18 °C 용액 내로 삽관하여 발열 반응을 28 °C로 조절하고 톨루엔 100 ml로 행켰다. 혼합물을 20-25 °C에서 1.5 시간 동안 교반시키고, 불용성 물질을 진공 여과시켜 제거하고, 톨루엔으로 세척하였다. 상들을 여액 중에서 분리시키고, 수성 상을 톨루엔 2 x 300 ml로 세척하였다. 유기 상들을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 수성 산화나트륨 (0.5 M) 2 x 500 ml로 세척하였다. 유기 상들을 순증량 137 g으로 농축시키고, 메탄올 250 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 농축시키고 메탄올 250 ml를 첨가하였다. 혼합물을 다시 농축시키고 메탄올 250 ml를 첨가하였다. 슬러리를 -60 °C로 냉각시키고 불용성 물질을 여과시켜 제거하였다. 여액을 순증량 60 g으로 농축시키고, 헥산 500 ml를 첨가하고 혼합물을 22 g의 순증량으로 농축시켰다. 헥산 500 ml를 첨가하고, 혼합물을 다시 40 g의 순증량으로 농축시켰다. 메틸렌 클로라이드 25 ml를 첨가한 후 헥산 500 ml 및 펜탄 250 ml를 서서히 첨가하면서 -55 °C로 냉각시켰다. 생성물을 진공 여과시켜 수집하고, 펜탄 200 ml로 세척하고, 질소 스트림 중에서 건조시켜 소정의 생성물을 얻었다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 이어 결정화시켜 표제 화합물을 얻어 분석 샘플을 얻었다. 융점 = 49-53 °C; TLC R_f = 0.14 (15% 에틸 아세테이트/헥산); HPLC r_t = 9.18 분; NMR ($CDCl_3$) 7.56-7.07, 5.36, 3.76-3.74, 2.63-2.58, 1.94-1.88, 1.70-1.65, 1.38-1.30, 0.93 δ ; CMR ($CDCl_3$) 157.05, 142.25, 140.73, 134.68, 128.70, 128.42, 128.29, 128.21, 126.76, 125.85, 116.07, 87.05, 81.85, 58.89, 38.77, 38.60, 38.23, 29.90, 17.04, 14.62 δ ; MS (CI, NH_3) m/z (상대 세기) 423 (2.3), 422 (9.9), 252 (100); $[\alpha]_D^{25}$ = 6 (C=1.0, 메틸렌 클로라이드).

<실시예 9>

(R)-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥산알 (XII)

0 °C에서 메틸렌 클로라이드 47 ml 중의 조 (R)-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥산올 (XI, 실시예 8, 91.1 wt%) 15.40 g (34.68 mmol)의 혼합물에 물 20.5 ml 중의 브롬화칼륨 0.4057 g (3.409 mmol, 0.098 당량) 및 중탄산나트륨 1.557 g (18.53 mmol, 0.53 당량)의 용액을 첨가하고 이어서 4-히드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘닐옥시 유리 라디칼 0.3060 g (1.776 mmol, 0.051 당량)을 첨가하였다. 이어서 수성 차아염소산나트륨 (13.4 wt%/vol) 26.6 ml (47.88 mmol, 1.38 당량)을 1-5 °C로 유지하면서 1 시간 동안에 걸쳐 주사기 펌프로 첨가하였다. 이어서 물 14 ml 중의 티오황산나트륨 오수화물 0.5182 g (2.088 mmol, 0.0602 당량)의 용액을 첨가하였다. 0 °C에서 상들을 분리시키고, 수성

상을 메틸렌 클로라이드 2 x 50 ml로 세척하였다. 유기 상들을 마그네졸 50.25 g을 통해 즉시 여과시키고, 메틸렌 클로라이드 400 ml로 행켰다. 추출물을 오일로 농축시키고, 헥산 500 ml를 첨가하였다. 혼합물을 250 g의 순중량으로 농축시키고 헥산 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 186 g의 순중량으로 농축시키고, 펜탄 300 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 -50 °C로 냉각시키고, 소정의 생성물을 진공 여과시켜 수집하고, -50 °C 펜탄 100 ml로 세척하고 건조시켜 고상물을 얻고, 분석학적으로 순수한 표제 화합물을 얻었다. 융점 = 47.0-48.5 °C; TLC R_f = 0.41 (에틸 아세테이트/헥산, 10/90);

HPLC r_t = 10.95 분; NMR ($CDCl_3$) 9.79, 7.53, 7.40, 7.26, 7.20-7.08, 5.40, 2.67, 2.65-2.56, 1.99, 1.76, 1.38, 0.93 δ ; CMR ($CDCl_3$) 201.83, 156.90, 141.69, 140.68, 134.82, 128.72, 128.47, 128.29, 128.24, 126.77, 125.99, 116.03, 87.19, 80.36, 50.14, 39.21, 39.14, 29.74, 16.86, 14.45 δ ; MS (CI, NH_3) m/z (상대 세기) 420 (3.5), 220 (100); $[\alpha]_D^{25}$ = 14 (C=1.0, 메틸렌 클로라이드).

<실시예 10>

(3S),(7R) 4-카르보메톡시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-7-[(4-페닐페녹시)메톡시]데칸-5-올 (C-4 및 C-5에서의 부분입체이성체들의 혼합물) (XIV)

-80 °C에서 THF 55 ml 중의 (S)-3-(3-니트로페닐)펜탄산 메틸 에스테르로도 알려진 (S)-메틸 3-(3-니트로페닐)펜타노에이트 (XIII, 제조예 6) 3.78 g (15.932 mmol)의 혼합물에 -80 내지 -85 °C로 유지시키면서 7 분 동안에 걸쳐 THF (0.935 M) 17.5 ml (16.36 mmol, 1.027 당량) 중의 소듐 헥사메틸디실라지드의 용액을 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 -74 °C로 가온시키고, -74 내지 -76 °C에서 18분 동안 교반시켰다. 혼합물을 -90 °C로 냉각시키고, THF 중의 (R)-3-(2-페닐에틸)-3-[(4-페닐페녹시)메톡시]헥산알 (XII, 실시예 9) 6.50 g (16.147 mmol, 1.013 당량)의 용액을 -85 내지 -90 °C로 유지하면서 10 분 동안에 걸쳐 첨가하고, THF 20 ml로 행켰다. 이어서 혼합물을 -71 °C로 가온시키고, 포화 염화암모늄 수용액 90 ml를 첨가한 후 물 90 ml 및 MTBE 90 ml를 첨가하고, 혼합물을 20 내지 25 °C로 가온시켰다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 MTBE 90 ml로 세척시켰다. 추출물들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)시켜 표제 화합물을 얻어 분석 샘플을 얻었다. TLC R_f = 0.16, 0.24 (에틸 아세테이트/헥산, 10/90); HPLC r_t = 12.52, 12.68, 12.97 분; MS (전자스프레이, 아세트산나트륨) m/z (상대 세기) 662.5 (100).

<실시예 11>

(3S),(7R) 4-카르보메톡시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-7-[(4-페닐페녹시)메톡시]데칸-5-온 (C-4에서의 부분입체이성체들의 혼합물)

메틸렌 클로라이드 530 ml 중의 (3S),(7R) 4-카르보메톡시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-7-[(4-페닐페녹시)메톡시]데칸-5-올 (XIV, 실시예 10) 11.12 g (79.0 wt%, 13.73 mmol)의 용액을 11 °C 미만으로 유지시키면서 피리디늄 클로로크로메이트 16.099 g (74.685 mmol, 5.44 당량), 아세트산나트륨 6.984 g (85.14 mmol, 6.20 당량) 및 플로리실 5.181 g의 분쇄 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 21 °C로 가온시키고, 20-25 °C에서 20 시간 동안 교반시켰다. 생성된 슬러리를 마그네졸 47.7 g을 통해 여과시키고, 메틸렌 클로라이드 375 ml로 행켰다. 여액을 오일로 농축시켰다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)시켜 표제 화합물의 분석 샘플을 얻었다. TLC R_f = 0.34 (에틸 아세테이트/헥산, 10/90); HPLC r_t = 13.02, 13.23 분; NMR ($CDCl_3$) 8.05-8.01, 7.60-7.00, 5.37, 5.21, 4.03, 3.94, 3.75, 3.58-3.43, 3.39, 2.96, 2.78-1.37, 1.20, 0.91, 0.71-0.61 δ ; CMR ($CDCl_3$) 200.89, 200.60, 168.29, 167.81, 157.10, 157.05, 148.38, 148.30, 143.58, 143.32, 141.99, 141.93, 140.73, 140.69, 135.29, 135.01, 134.78, 129.38, 129.23, 128.75, 128.45, 128.36, 128.23, 126.77, 125.91, 125.80, 122.96, 122.80, 122.04, 122.00, 116.16, 87.14, 86.92, 80.93, 80.44, 66.34, 65.92, 52.79, 52.35, 49.02, 48.62, 46.28, 46.20, 38.70, 38.51, 38.43, 37.99, 30.10, 29.52, 26.92, 26.71, 16.64, 16.39, 14.39, 14.16, 11.81, 11.58; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 656 (2.8), 655 (6.1), 136 (100).

<실시예 12>

(3S),(7R) 4-카르보메톡시-7-히드록시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-데칸-5-온 (C-4에서의 부분입체이성체들의 혼합물) (XVI)

23 °C에서 THF 20 ml 중의 (3S),(7R) 4-카르보메톡시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-7-[(4-페닐페녹시)메톡시] 데칸-5-온 (XV, 실시예 11) 9.14 g (83.7 wt%, 11.995 mmol)의 혼합물에 메탄올 중의 황산 용액 (0.524 M) 20 ml (10.48 mmol, 0.87 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 23 °C에서 22 시간 동안 정치시킨 다음, 물 50 ml 중의 중탄산나트륨 3.52 g (41.90 mmol, 3.49 당량)의 용액에 첨가한 후, MTBE 50 ml를 첨가하였다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 MTBE 30 ml로 세척하였다. 합한 유기상들을 5 °C에서 수성 수산화나트륨 (0.5 M) 2 x 50 ml에 이어 물 2 x 10 ml로 세척하고, 이어서 염화암모늄 포화 수용액 15 ml와 물 35 ml의 혼합물로 2회 세척하였다. 유기상들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 오일로 농축시켰다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)시켜 표제 화합물의 분석 샘플을 얻었다. TLC R_f = 0.39 (에틸 아세테이트/헥산, 25/75); HPLC rt = 8.15, 8.50 분; NMR ($CDCl_3$) 8.15-7.85, 7.48-7.01, 3.99, 3.92, 3.78, 3.50-3.39, 3.38, 3.32-1.21, 0.82 및 0.74-0.67 δ ; CMR ($CDCl_3$) 205.20, 204.99, 168.00, 167.46, 148.38, 143.10, 142.04, 141.97, 135.23, 134.99, 129.47, 129.33, 128.46, 128.41, 128.28, 128.18, 125.85, 122.82, 122.58, 122.17, 73.83, 73.49, 66.63, 66.36, 52.92, 52.50, 50.79, 50.60, 46.25, 46.17, 41.57, 41.01, 40.83, 30.03, 29.60, 26.95, 17.05, 16.90, 14.55, 14.43, 11.74 및 11.47 δ .

<실시예 13>

[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[1-(3-니트로페닐)프로필]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVII)

메탄올 35 ml 중의 4 °C 수산화나트륨 수용액 (1 M) 11.4 ml (11.4 mmol, 1.89 당량)을 조 (3S),(7R) 4-카르보메톡시-7-히드록시-3-(3-니트로페닐)-7-(2-페닐에틸)-데칸-5-온 (C-4에서의 부분입체이성체들의 혼합물) (XVI, 실시예 12) 3.740 g (73.3 wt%, 6.018 mmol)에 첨가하고, 5 °C 미만으로 유지시키면서 메탄올 45 ml로 행했다. 혼합물을 격렬하게 교반시켜 대부분의 조 오일을 용해시킨 다음, 0-5 °C에서 67 시간 동안 온화하게 교반하였다. 혼합물을 -5 °C로 냉각시키고, 헥산 90 ml를 첨가하였다. 5 °C 미만에서 상들을 분리시키고, 유기 상을 5 °C 미만에서 메탄올 50 ml 및 물 7 ml의 혼합물로 세척하였다. 합한 유기상의 pH를 5 °C 미만에서 아세트산 1.52 g (25.31 mmol, 4.21 당량)으로 12.55로부터 6.24로 조절하였다. 수성 상을 농축시키고, 메틸렌 클로라이드 2 x 40 ml로 추출시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물 0.401 g의 샘플에 에테르 1.0 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 -30 °C로 냉각시키고, 침전물을 진공 여과시켜 수집하고, 잔 에테르로 세척시키고, 질소 스트림 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC R_f = 0.49 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1); HPLC rt = 6.93 분; NMR ($CDCl_3/CD_3OD$, 1/1) 8.08, 7.80, 7.56, 7.22, 7.07-6.88, 3.98, 3.33-3.30, 2.50-2.37, 1.92-1.70, 1.58-1.50, 1.22-1.14, 0.76 및 0.72 δ ; CMR ($CDCl_3/CD_3OD$, 1/1) 169.05, 166.66, 148.66, 147.79, 141.99, 135.30, 129.21, 129.02, 128.70, 126.55, 123.51, 121.23, 105.13, 81.39, 42.58, 40.39, 40.09, 36.76, 30.38, 24.95, 17.44, 14.54 및 13.04 δ .

<실시예 14>

[3a(R),6(R)]3-[1-(3-아미노페닐)프로필]-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVIII)

THF 50 ml 중의 [3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[1-(3-니트로페닐)프로필]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVII, 실시예 13) 0.6993 g (1.651 mmol)의 용액에 탄소 상의 팔라듐 (5%, 50% 수분 습윤) 0.2574 g (0.06048 mmol, 0.0366 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50 psi에서 파르 (Parr) 진탕기 상에서 21 시간 동안 수소첨가반응시켰다. 셀라이트 2.07 g을 첨가하고, 촉매를 진공 여과시켜 제거하고, THF로 행했다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC R_f = 0.45 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1); HPLC rt = 5.18 분.

<실시예 15>

[R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-디히드로-4-히드록시-2-옥소-6-(2-페닐에틸)-6-프로필-2H-피란-3-일]프로필]페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰아미드 (XIX)

메틸렌 클로라이드 3.10 ml, DMSO 0.100 ml (1.409 mmol, 1.02 당량) 및 피리딘 0.56 ml (6.92 mmol, 5.02 당량) 중의 [3a(R),6(R)]3-[1-(3-아미노페닐)프로필]-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVIII, 실시예 14) 조 0.555 g (표제 화합물 XIX에 기초한 1.378 mmol)의 혼합물에 -25 내지 -30 °C에서 2 시간 동안

에 걸쳐 상기에서 제조한 메틸렌 클로라이드 중의 5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰닐 클로라이드의 조 혼합물 5.23 ml (티올에 기초한 ~2.3 mmol, ~1.7 당량)을 첨가하고, 5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘술폰닐 클로라이드 혼합물로 적정시켜 1.4 면적% 잔류 [3a(R),6(R)]3-[1-(3-아미노페닐)프로필]-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVIII, 실시예 14)의 HPLC 종료점으로 하였다. 염산 수용액 (1 M) 6.2 ml (6.2 mmol, 4.50 당량) 및 에틸 아세테이트 5.2 ml를 첨가하고 상들을 분리시켰다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 세척하고, 합한 유기상들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이 농축물을 에틸 아세테이트/헥산 (10/90)으로 팍킹된 실리카 겔 컬럼 (9.76 g 실리카겔) 상에 부하시키고, 생성물을 하기 헥산 중의 에틸 아세테이트 혼합물 (50 ml 10%, 100 ml 20%, 100 ml 30% 및 50 ml 40%)로 용출시켰다. 용출액을 합하고 에틸 아세테이트 체이스로 오일로 농축시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 (5.2 ml), 생성물을 헵탄 15 ml를 서서히 첨가하여 침전시켰다. 생성된 슬러리를 -30 °C로 냉각시키고, 침전물을 진공 여과시켜 수집하고, 에틸 아세테이트 1 ml 및 헵탄 4 ml의 -30 °C 혼합물로 세척하고, 질소 스트림 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. 융점 = 86-89 °C; TLC R_f = 0.66 (에틸 아세테이트/헥산, 50/50); NMR (CD_3OD) 8.94, 8.19, 8.02, 7.25-6.97, 3.93, 2.68-2.52, 2.15-2.09, 1.96-1.64, 1.33, 0.88 및 0.83 δ ; CMR (CD_3OD) 169.9, 167.0, 161.6, 148.1, 147.6, 142.8, 137.7, 137.0, 130.1, 129.5, 129.3, 127.0, 126.1, 124.2, 122.6, 120.3, 106.2, 81.9, 43.6, 40.5, 40.5, 37.4, 30.9, 25.8, 17.9, 14.7 및 13.3 δ ; MS (CI, 암모니아) m/z (상대 세기) 621 (1.7), 620 (5.4), 604 (1.1), 603 (3.4), 411 (12), 394 (12), 148 (100); IR (mull) 1596, 1413, 1359, 1326, 1177, 1149, 1074 및 720 cm^{-1} (기준과 동일한 고체 상태 형태).

<실시예 16>

[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[(Z)-1-(3-니트로페닐)프로페닐]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XXV, 주성분) 및 [3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[(E)-1-(3-니트로페닐)프로페닐]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XXV, 부성분)

(6R)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (VI, 실시예 4) 50.0 g (187 mmol)을 m-니트로프로피오펜논 33.5 g (187.2 mmol) 및 THF 375 ml와 합하였다. 피리딘을 첨가하고 (31.0 mL, 374 mmol), 생성된 혼합물을 교반시키고 -5 °C 이하로 냉각시켰다. 사염화티타늄 31 ml (280 mmol)를 톨루엔 80 ml에 첨가하여 용액을 제조하고, 이 용액을 반응 온도를 10 °C 미만으로 유지시키는 조절된 방식으로 혼합물에 첨가하였다. 톨루엔 15 ml를 사용하여 사염화티타늄 용액 전체를 행구고, 이 첨가 끝에 반응 혼합물을 35-45 °C 사이로 가온시키고, 이 범위에서 약 16 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 200 ml를 한 번에 첨가하였다. 모든 고상물이 용해될 때까지 이 혼합물을 교반시켰다. 혼합물을 15 °C 이상으로 가온시킨 다음, 물 250 ml 및 에틸 아세테이트 500 ml를 사용하는 분리 깔때기로 이동시켜 혼합물을 희석시켰다. 수성 상을 분리시키고, 제거하고, 에틸 아세테이트 150 ml로 추출하고 버렸다. 1차 유기 층을 염산 (1 N) 2 x 150 ml, 물 150 ml 및 포화 중탄산나트륨 150 ml로 연속적으로 세척하였다. 각 세척물을 버리기 전에 에틸 아세테이트 150 ml 추출물로 추출하였다. 이 때 1차 유기 층 및 추출물을 합하고, 감압 하에 농축시켜 농축물을 얻었다. 이어서 농축물을 메틸렌 클로라이드 350 ml 중에 용해시켰다. 이 용액을 1 N 수산화나트륨 4 x 50 ml에 이어 3 x 100 ml의 총 500 ml로 추출하였다. 합한 수성 추출물들을 메틸렌 클로라이드 4 x 50 ml에 이어 3 x 100 ml의 총 500 ml로 세척한 다음, 염산 (3 N) 150 ml로 처리하였다. 산성화시킨 혼합물을 메틸렌 클로라이드 400 ml에 이어 6 x 100 ml로 추출하고, 합한 유기 추출물들을 물 200 ml에 이어 염수 200 ml로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 추가로 건조시킨 후, 혼합물을 마그네졸의 패드를 통해 여과시킨 다음 감압 하에 농축시켜 표제 화합물들의 혼합물을 얻었다. TLC R_f = (Z)-이성체의 경우 0.18, (E)-이성체의 경우 0.28 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1); CMR ($CDCl_3$) 166.93, 166.53, 148.27, 142.53, 142.39, 140.96, 132.23, 132.12, 131.82, 131.74, 129.87, 129.12, 128.55, 128.14, 126.16, 121.67, 120.56, 101.09, 81.77, 39.78, 35.23, 29.73, 16.91, 15.75, 15.69 및 14.23 δ ; MS (CI + NH_3) m/z (상대 세기) 439 (100), 422 (18), 409 (9), 392 (9), 278 (9), 194 (10), 136 (9).

<실시예 17>

[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[1-(3-니트로페닐)프로필]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XVII)

[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[(Z)-1-(3-니트로페닐)프로페닐]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (XXV, 실시예 16) 4.24 g (10 mmol) 및 [(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)-1,2-비스-(2R,5R)-디메틸-포스폴라노)벤젠]테트라플루오로보레이트 6.0 mg (0.01 mmol)을 불활성 대기 중에서 합하고, 탈산소화시킨 메탄올 20 ml 중에 용해시켰다. 대기를 80 psig 또는 그 이상의 압력에서 수소로 대체시키고 반응을 55 °C로 가온시키고 24 시간 동안 교반시

켰다. 이 기간 중반에, 반응을 20-25 °C로 냉각시키고 수소를 불활성 대기로 대체시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 잔류물을 메탄올/물 혼합물 (3/1)로부터 결정화시켜 표제 화합물을 얻었다. TLC R_f = 0.49 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1); HPLC r_t = 6.93 분; NMR ($CDCl_3/CD_3OD$, 1/1) 8.08, 7.80, 7.56, 7.22, 7.07-6.88, 3.98, 3.33-3.30, 2.50-2.37, 1.92-1.70, 1.58-1.50, 1.22-1.14, 0.76 및 0.72 δ ; CMR ($CDCl_3/CD_3OD$, 1/1) 169.05, 166.66, 148.66, 147.79, 141.99, 135.30, 129.21, 129.02, 128.70, 126.55, 123.51, 121.23, 105.13, 81.39, 42.58, 40.39, 40.09, 36.76, 30.38, 24.95, 17.44, 14.54 및 13.04 δ .

<실시예 18>

(6R)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온 (CVI)

(R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산, (1R,2S)-노르에페드린염 (CIV) 180 g (486 mmol)을 메틸렌 클로라이드 1100 ml 중에서 슬러리화시키고 염산 (2 M) 720 ml를 첨가하여 (R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산으로 전환시켰다. 유리 산을 메틸렌 클로라이드로 추출시키고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드 총 700 ml를 증량 첨가하여 대기 증류시켜 공비적으로 건조시켰다. 유리 산 혼합물 350 ml를 -10 내지 0 °C에서 메틸렌 클로라이드 80 ml 및 피리딘 210 ml 중의 카르보닐-다이이미다졸 90.5 g (558 mmol)의 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 가온시키고, 1 시간 동안 교반시켰다.

포타슘 말로네이트 모노에틸 에스테르의 아세톤 슬러리 144 g (아세톤 350 ml 중의 846 mmol)을 메틸렌 클로라이드 100 ml 중의 염화마그네슘 슬러리에 아세톤 250 ml를 서서히 첨가하여 제조한 염화마그네슘의 슬러리 72 g (756 mmol)에 첨가하여 말로네이트 모노에틸 에스테르 마그네슘염의 슬러리를 제조하였다. 대기 증류시켜 부피를 350 ml로 하여 말로네이트염 제조를 완료하였다.

카르보닐-다이이미다졸 활성화로부터의 (R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥사노일 이미다졸 혼합물을 10-20 °C에서 마그네슘 에틸 말로네이트 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 20-25 °C로 가온시키고, 대략 16 시간 동안 교반시켰다. 염산 (5 N) 850 ml를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 메틸렌 클로라이드 125 ml를 첨가하고 상들을 분리시켰다. 생성물을 함유하는 유기 층을 염산 (1 N) 400 ml에 이어 포화 중탄산나트륨 용액 500 ml로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 약 200 ml로 농축시키고, 메탄올 700 ml를 첨가하고, 진공 농축을 계속하여 최종 부피를 150 ml로 하였다. (R)-에틸 5-히드록시-3-옥소-5-(2-페닐에틸)-옥타노에이트의 메탄올계 용액에 15-20 °C에서 수산화칼륨의 메탄올계 용액 (85%, 59.5 g; 메탄올 200 ml 중에 용해된 902 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 물 350 ml를 첨가하고, 생성물을 함유하는 수성 층을 메틸 t-부틸 에테르 (350 ml, 각 세척시)로 2회 세척하였다. 수성 상을 염산 (6 M) 220 ml로 산성화시키고, 생성물을 톨루엔 550 ml로 추출하였다. 톨루엔 혼합물을 물 150 ml로 세척하고, 감압 하에 200 ml로 농축시켰다. 분지 옥탄 (약 400 ml를 2 부분으로 하여 첨가 사이에 결정화가 일어나도록 함)을 첨가하여 생성물을 결정화시켰다. 냉각시, 생성물을 진공 여과시켜 분리시키고, 분지 옥탄으로 세척하고, 20-25 °C에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 19>

5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-(4-치환된)페닐)에틸]-6-이소프로필-2H-피란-2-온 (CVI)

4-히드록시-, 4-아미노-, 4-모노알킬아미노 또는 4-디알킬아미노- 페닐-2-메틸-3-펜타논 (CI)로 출발하는 것을 제외하고는 실시예 1 내지 4의 일반적인 방법에 따르고 결정적이지 않게 변화시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 20>

(6S)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-페닐-2H-피란-2-온 (CVI)

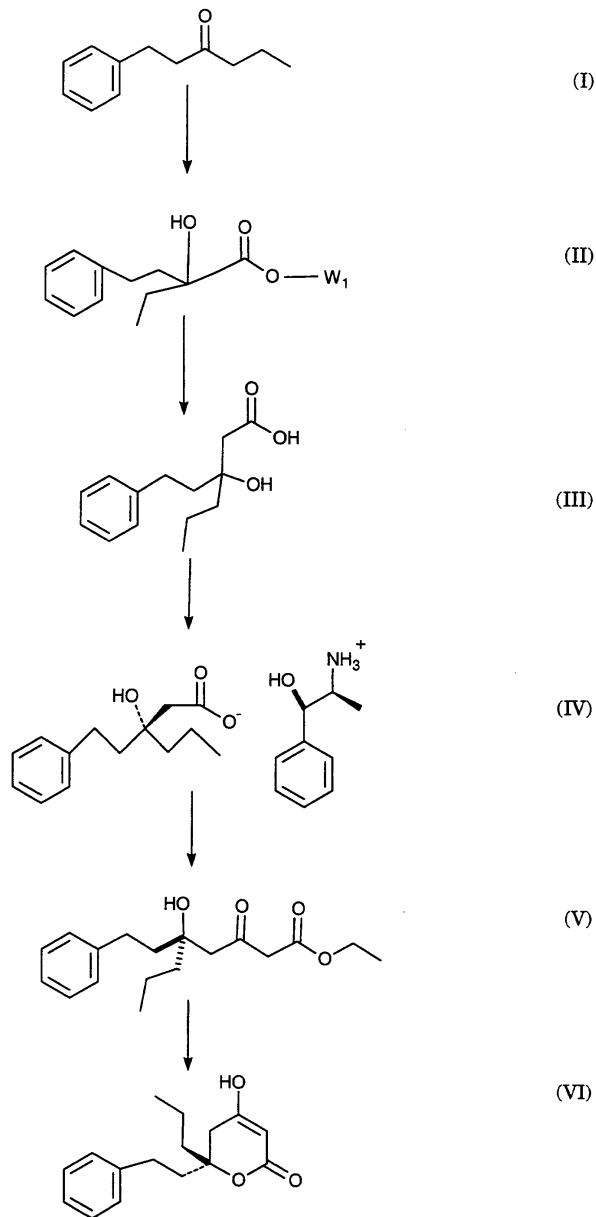
1,3-디페닐-1-프로판논 (CI)로 출발하는 것을 제외하고는 실시예 1 내지 4의 일반적인 방법에 따르고 결정적이지 않게 변화시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 21>

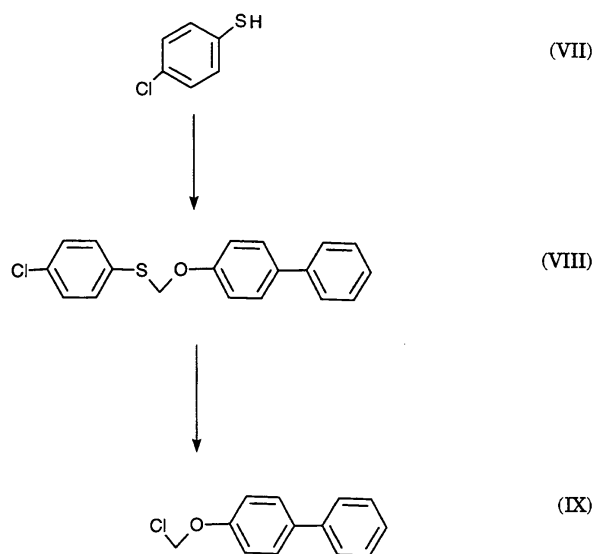
t-부틸-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥사노에이트 (II)

에틸 아세테이트 대신에 *t*-부틸 아세테이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 일반적인 방법에 따르고 결정적이지 않게 변화시켜 표제 화합물을 얻었다. *t*-부틸 아세테이트를 사용하는 것이 바람직하다.

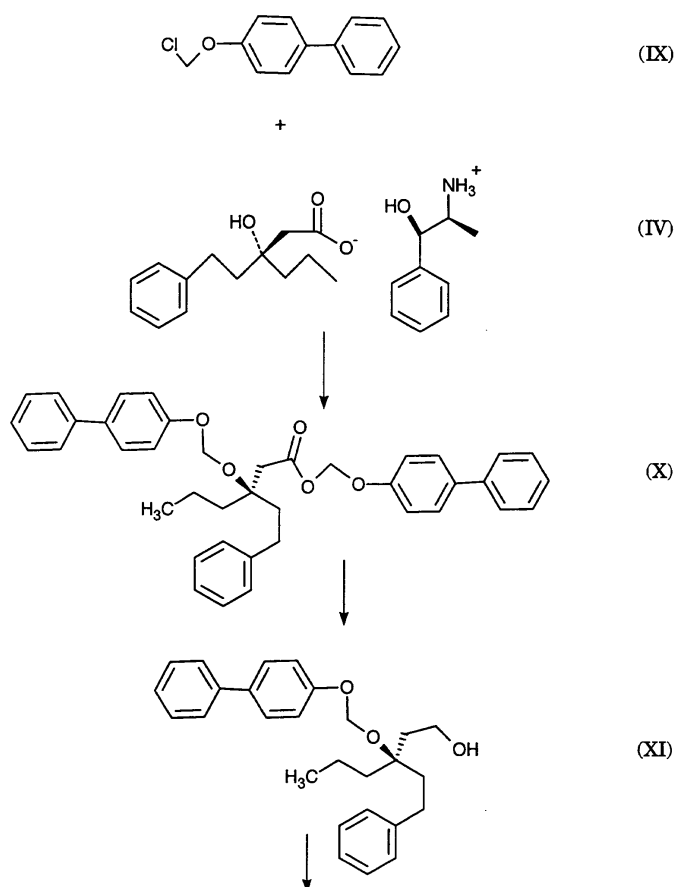
반응식 A



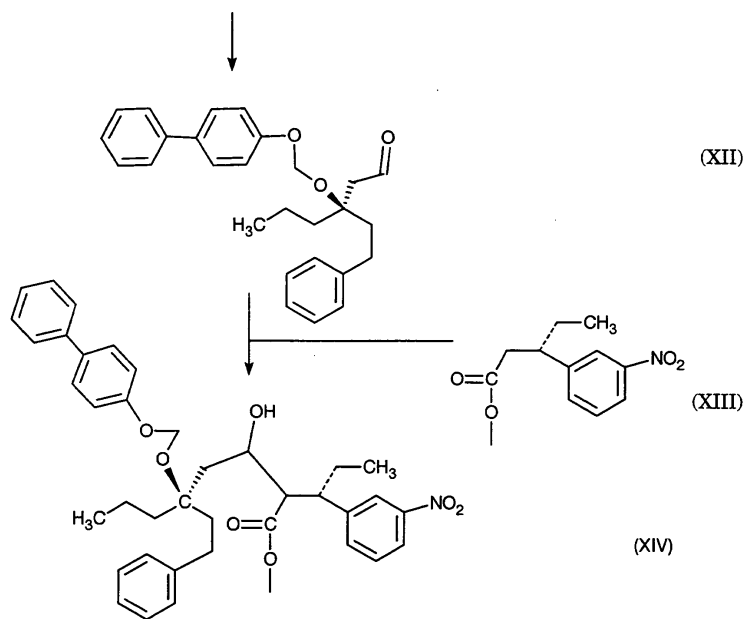
반응식 B



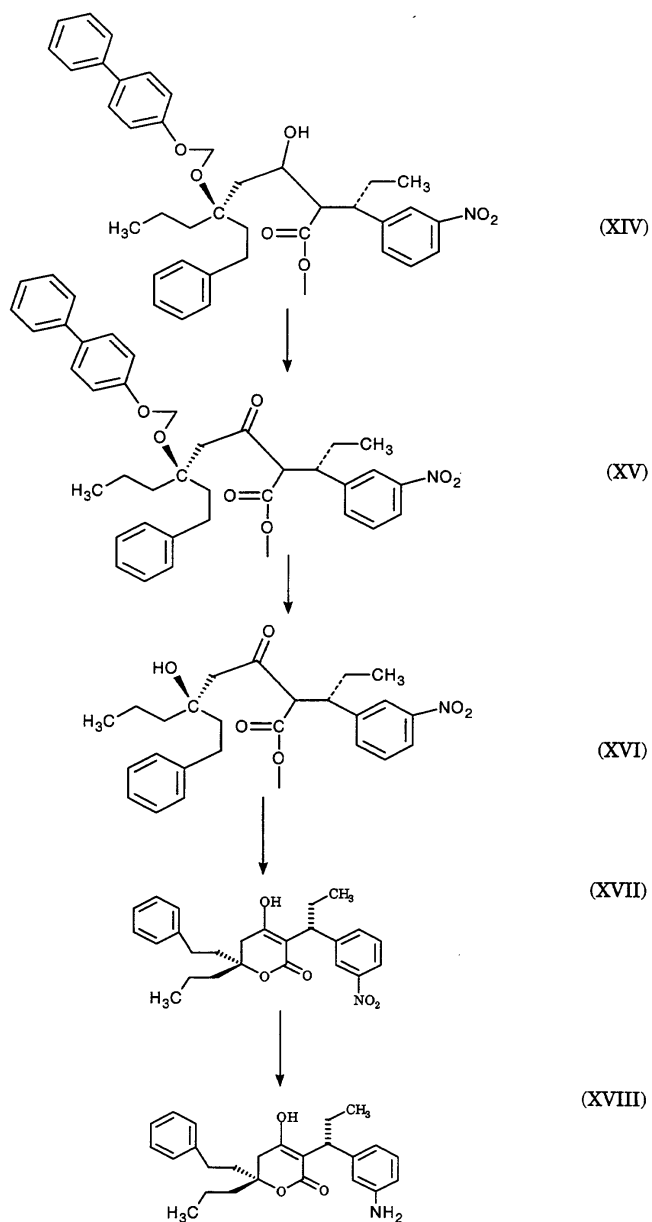
반응식 C



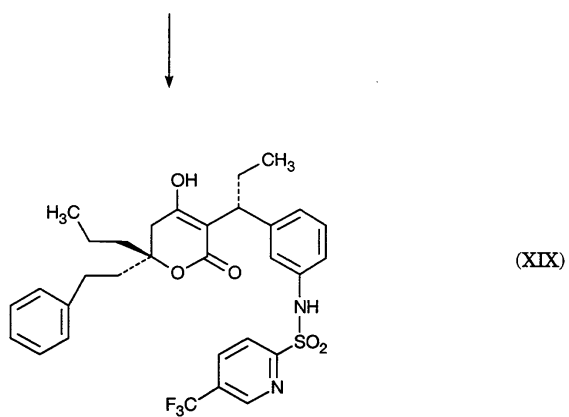
<계속>



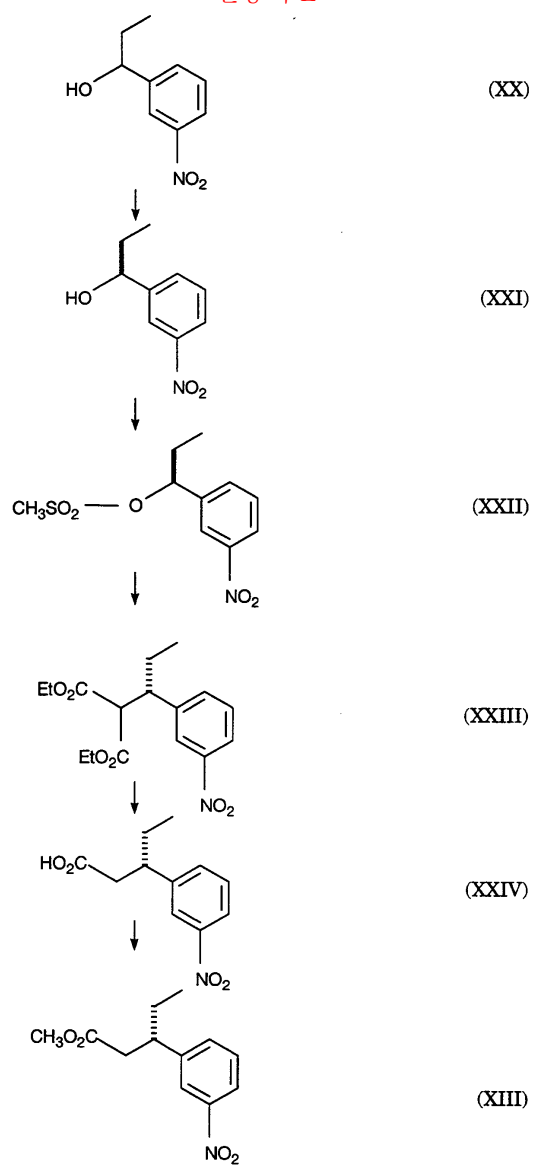
반응식 D



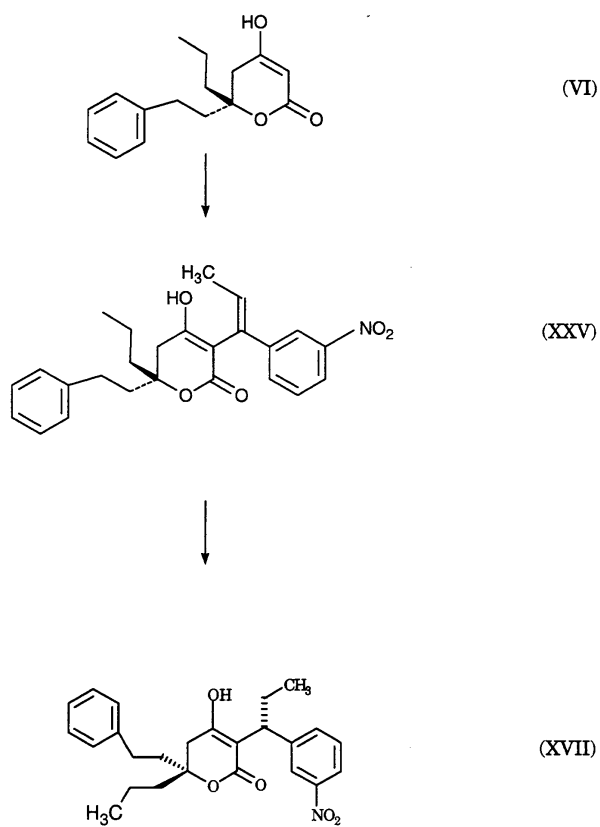
<계속>



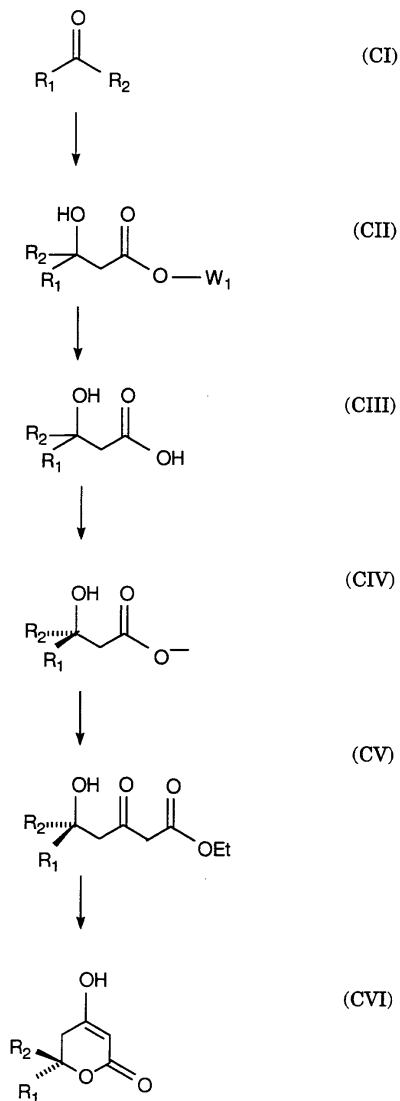
반응식 E



반응식 F



반응식 G



(57) 청구의 범위

청구항 1.

(R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 제약학상 허용되는 염이 수산화물, 암모니아염, 트로메타민(THAM)염, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올염, (1R,2S)-노르에페드린염, (1S,2R)-노르에페드린염, (R)-2-아미노-2-페닐에탄올염, (S)-2-아미노-2-페닐에탄올염, (R)-1-페닐에틸아민염 및 (S)-1-페닐에틸아민염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, (R)-3-히드록시-3-(2-페닐에틸)헥산산, (1R,2S)-노르에페드린염인 화합물.

청구항 4.

(6R)-5,6-디히드로-4-히드록시-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온.

청구항 5.

[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[1-(3-니트로페닐)프로필]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온.

청구항 6.

(S)-메틸 3-(3-니트로페닐)펜타노에이트.

청구항 7.

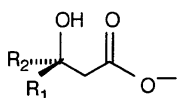
[3a(R),6(R)]5,6-디히드로-4-히드록시-3-[(Z)-1-(3-니트로페닐)프로페닐]-6-[1-(2-페닐)에틸]-6-프로필-2H-피란-2-온.

청구항 8.

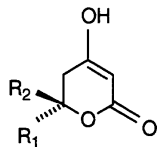
- (1) 하기 화학식 CIV의 염을 산과 접촉시켜 유리 산을 제조하는 단계,
- (2) 반응 혼합물로부터 유리 산을 추출하는 단계,
- (3) 유리 산을 카르보닐-다이미다졸과 접촉시키는 단계,
- (4) 유리 산/카르보닐-다이미다졸의 반응 혼합물을 말로네이트 모노에스테르 및 2가 금속과 접촉시키는 단계,
- (5) 단계 (4)의 반응 혼합물을 산과 접촉시키는 단계,
- (6) 단계 (5)의 반응 혼합물을 C₁-C₄ 알콜, THF 또는 DMF의 존재하에 염기와 접촉시키는 단계를 포함하며,

단계 (1) 및 (5)에서의 산이 염산, 황산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 시트르산, 트리플루오로아세트산, 클로로아세트산, 황산수소나트륨 및 황산수소칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단계 (6)에서의 염기가 수산화물, C₁-C₄ 알콕시화물 및 탄산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 하기 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

<화학식 CIV>



<화학식 CVI>



상기 식 중,

R_1 은 C_1-C_6 알킬, 페닐 또는 $-CH_2-CH_2-\phi R_{1-1}$ (여기서, R_{1-1} 은 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-H$ 임)이고,

R_2 는 C_1-C_6 알킬 또는 $-CH_2-CH_2-\phi R_{2-1}$ (여기서, R_{2-1} 은 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-H$ 임)이다.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제8항에 있어서, 상기 유리 산의 추출을 비극성 유기 용매로 수행하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 비극성 유기 용매가 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 벤젠, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르, 에틸 에테르 및 헥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

제8항에 있어서, 상기 단계 (3)을 피리딘, 4-N,N-디메틸아미노피리딘, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 트리에틸아민, 트리부틸아민 및 콜리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 수행하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

제8항에 있어서, 과잉의 말로네이트 모노에스테르를 단계 (6) 전에 추출에 의해 제거하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 31.

삭제

청구항 32.

(1) 하기 화학식 CIV의 음이온 또는 그의 유리 산 형태를 카르보닐-디이미다졸과 접촉시키는 단계,

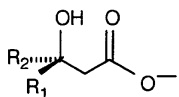
(2) 유리 산/카르보닐-디이미다졸의 반응 혼합물을 말로네이트 모노에스테르 및 2가 금속과 접촉시키는 단계,

(3) 단계 (2)의 반응 혼합물을 염산, 황산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 시트르산, 트리플루오로아세트산, 클로로아세트산, 황산수소나트륨 및 황산수소칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택된 산과 접촉시키는 단계,

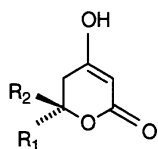
(4) 단계 (3)의 반응 혼합물을 C_1-C_4 알콜, THF 또는 DMF의 존재하에 수산화물, C_1-C_4 알콕시화물 및 탄산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기와 접촉시키는 단계

를 포함하는 하기 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

<화학식 CIV>



<화학식 CVI>



상기 식 중,

R_1 은 C_1-C_6 알킬, 페닐 또는 $-CH_2-CH_2-O-R_{1-1}$ (여기서, R_{1-1} 은 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-H$ 임)이고,

R_2 는 C_1-C_6 알킬 또는 $-CH_2-CH_2-O-R_{2-1}$ (여기서, R_{2-1} 은 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-H$ 임)이다.

청구항 33.

삭제

청구항 34.

제32항에 있어서, 상기 단계 (1)을 피리딘, 4-N,N-디메틸아미노피리딘, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 트리에틸아민, 트리부틸아민 및 콜리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 수행하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

제8항 또는 제32항에 있어서, 상기 말로네이트 모노에스테르가 $KO-CO-CH_2-CO-O-R_e$ (여기서, R_e 는 C_1-C_4 알킬 또는 페닐임)로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 말로네이트 모노에스테르가 C_1 또는 C_2 에스테르인 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 39.

제8항 또는 제32항에 있어서, 상기 2가 금속이 Mg^{+2} , Ca^{+2} 및 Zn^{+2} 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 2가 금속이 Mg^{+2} 인 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

제32항에 있어서, 과잉의 말로네이트 모노에스테르를 단계 (4) 전에 추출에 의해 제거하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.

청구항 49.

제30항에 있어서, 상기 말로메이트 모노에스테르를 수산화물, 3급 아민 염기, 탄산염 및 중탄산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 염기로 추출시켜 제거하는 화학식 CVI의 히드록시 락톤의 제조 방법.