

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 213/64

(45) 공고일자 2003년11월01일

(11) 등록번호 10-0383305

(24) 등록일자 2003년04월25일

(21) 출원번호	10-1996-0704963	(65) 공개번호	특 1997-0701698
(22) 출원일자	1996년09월09일	(43) 공개일자	1997년04월12일
번역문제출일자	1996년09월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1995/00373	(87) 국제공개번호	WO 1995/24393
(86) 국제출원일자	1995년03월08일	(87) 국제공개일자	1995년09월14일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 헝가리 일본 대한민국 미국 멕시코 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독 일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		

(30) 우선권 주장 9404734.7 1994년03월10일 영국(GB)
 9407036.4 1994년04월08일 영국(GB)

(73) 특허권자 후지사와 야꾸형 고교 가부시키키가이샤
 일본 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼마치 3-4-7
(72) 발명자 다니구치 기요시
 일본 효고켄 고베시 스마쿠 미나미오치아이 2-1-28
 나가노 마사노부
 일본 효고켄 가와니시시 미도리다이 4-6-19
 핫토리 고지
 일본 효고켄 다카라즈카시 스미레가오카 1-7-1-915
 츠바키 가즈노리
 일본 오사카후 스이타시 야마다니시 3-21-3-108
 오키츠 오사무
 일본 효고켄 니시노미야시 구마노초 4-20-519
 다부치 세이이치로
 일본 효고켄 니시노미야시 구마노초 4-20-411
(74) 대리인 나영환, 이상섭, 이광현, 신정건

심사관 : 강춘원

(54) 프로스타글란딘₁ 작용물질로서의 나프탈렌 유도체

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 약제로서 유용한 신규 나프탈렌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

배경기술

<2> 몇몇의 나프탈렌 유도체는, 예를 들면 EP 제0542203A2호에 기재된 바와 같이 공지되어 있다.

발명의 상세한 설명

<3> 본 발명은 신규한 나프탈렌 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 혈소판 응집에 대한 억제 활성, 혈관 확장 활성, 항고혈압 활성 등과 같은 약리 활성을 지니며, 프로스타글란딘 I₂ 작용물질인 신규한 나프탈렌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 약제 제조에 사용하는 방법에 관한 것이다.

<4> 따라서, 본 발명의 제1목적은 신규하고 유용한 나프탈렌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고자 하는 것이다.

<5> 본 발명의 제2목적은 나프탈렌 유도체 및 이의 염의 제조 방법을 제공하고자 하는 것이다.

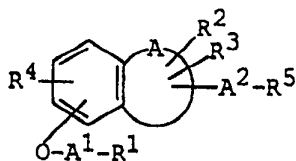
<6> 본 발명의 제3목적은 활성 성분으로서 상기 나프탈렌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염을 함유하는 약학적 조성물을 제공하고자 하는 것이다.

<7> 본 발명의 제4목적은 동맥폐색증, 대뇌혈관 질환, 간 경변증, 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 경피 경관 관상 혈관 성형술 후의 재발협착증, 고혈압 등의 치료 및/또는 예방 치료를 위한 약제의 제조에서의 나프탈렌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고자 하는 것이다.

<8> 본 발명의 나프탈렌 유도체는 하기 화학식 1로 나타낼 수 있다.

<9> [화학식 1]



<11> 상기 식에서, R¹은 카르복시 또는 보호된 카르복시이며;

<12> R²는 수소, 히드록시 또는 보호된 히드록시이고;

<13> R³는 수소, 히드록시, 보호된 히드록시, 저급 알킬 또는 할로겐이며;

<14> R⁴는 수소 또는 할로겐이고;

<15> A¹은 저급 알킬렌이며;

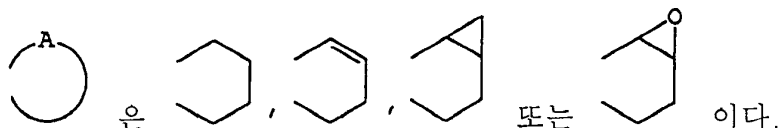
<16> A²는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

-R⁵는 [여기서, R⁶는 모노 (또는 디 또는 트리) 아릴 (저급) 알킬이며, Z는 N 또는 CH임) 또는

또는 [여기서, -A³-은 ,

또는 (여기서, R⁹은 수소 또는 저급 알킬임)이고, Q는 N 또는 CH이며, R⁷은 아릴이고, R⁸은 아릴임)]이며;

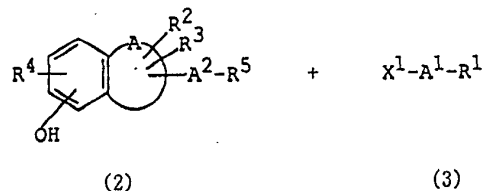
<20>



<22> 본 발명에 의하면, 신규한 나프탈렌 유도체(화학식 1)는 하기 반응식에 예시된 방법으로 제조될 수 있다.

<23> 제법 1

<24> [반응식 1]

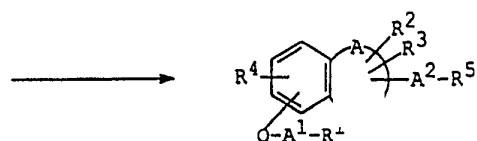


(2)

(3)

또는 이의 염

또는 이의 염



(1)

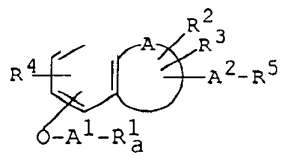
또는 이의 염

<27>

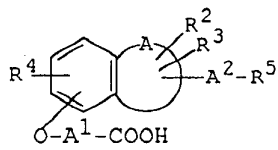
제법 2

<28>

[반응식 2]

(1a)
또는 이의 염

카르복시 보호기 제거 반응

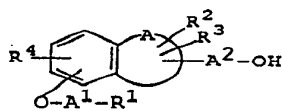
(1b)
또는 이의 염

<30>

제법 3

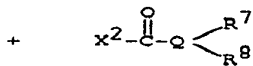
<31>

[반응식 3]



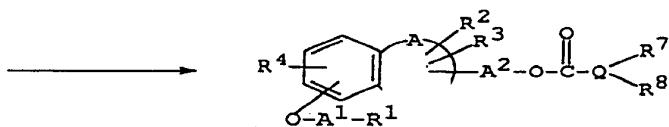
(4)

또는 이의 염



(5)

또는 이의 염



(1c)

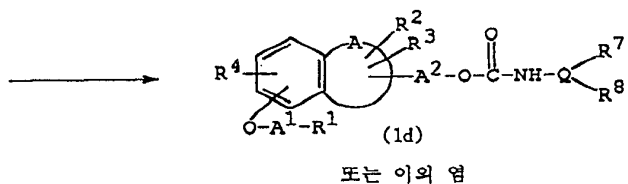
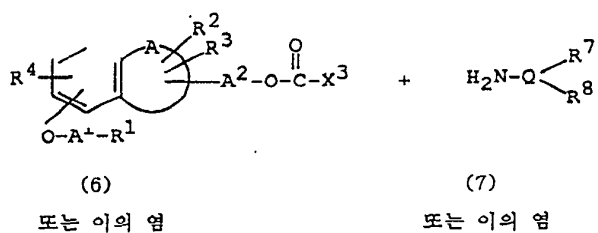
또는 이의 염

<33>

제법 4

<34>

[반응식 4]

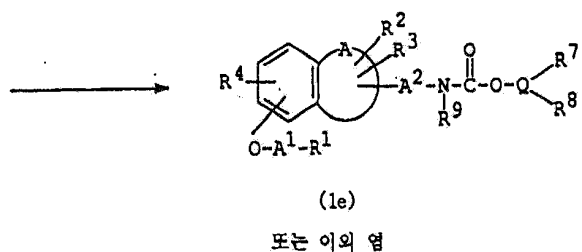
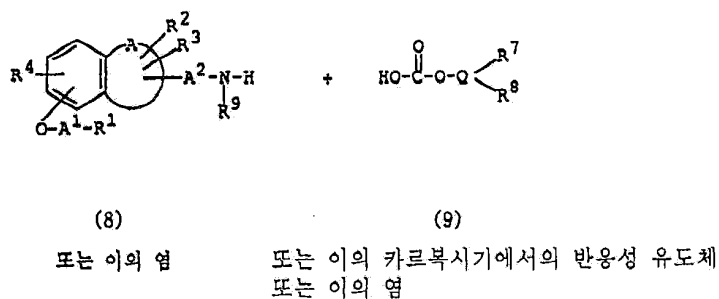


<36>

제법 5

<37>

[반응식 5]

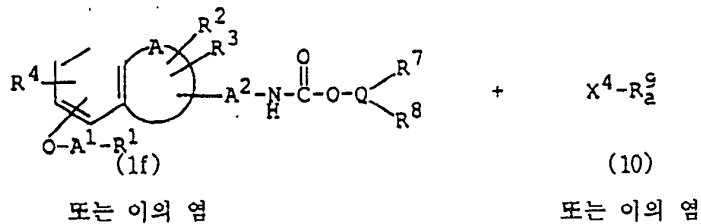


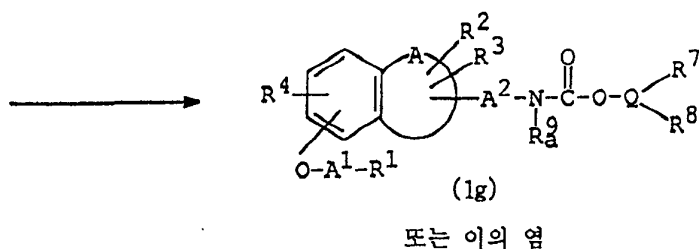
<39>


제법 6

<40>

[반응식 6]





상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , A^1 , A^2 , Q 및  은

<44> 각각 상기 정의된 바와 같고,

<45> X^1 은 산 잔기이며,

<46> R^1a 는 보호된 카르복시이고,

<47> X^2 는 할로겐이며,

<48> X^3 은 할로겐이고,

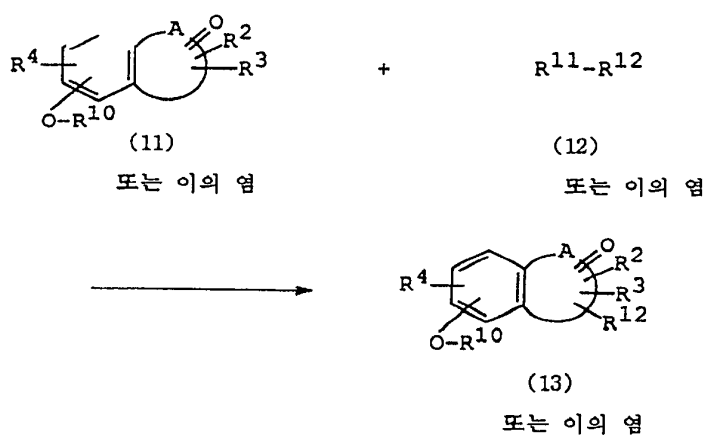
<49> X^4 는 할로겐이며,

<50> R^9a 는 저급 알킬이다.

<51> 몇몇의 출발 물질은 신규하며, 하기와 같은 방법으로 제조될 수 있다.

<52> **제법 A**

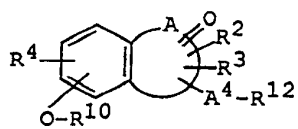
<53> [반응식 7]



<55> **제법 B**

<56>

[반응식 8]

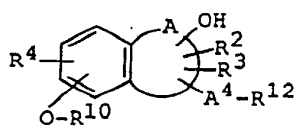


(14)

또는 이의 염



환원 반응



(15)

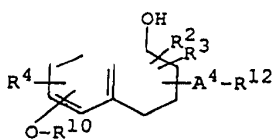
또는 이의 염

<58>

제법 C

<59>

[반응식 9]

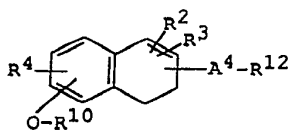


(16)

또는 이의 염



탈수 반응



(17)

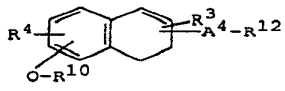
또는 이의 염

<61>

제법 D

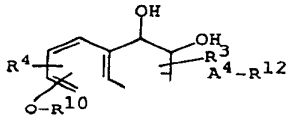
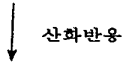
<62>

[반응식 10]



(18)

또는 이의 염



(19)

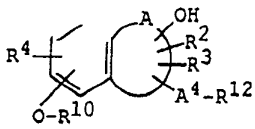
또는 이의 염

<64>

제법 E

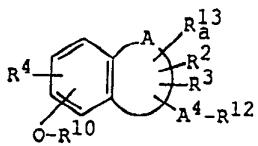
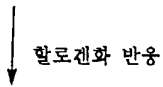
<65>

[반응식 11]



(15)

또는 이의 염



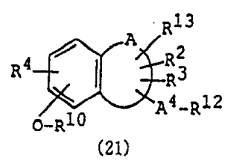
(20)

<67>

제법 F

<68>

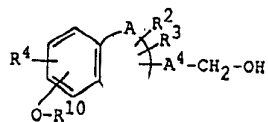
[반응식 12]



또는 이의 염



환원 반응



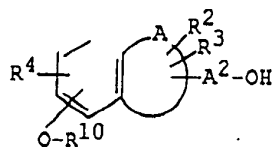
또는 이의 염

<70>

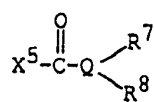
제법 G

<71>

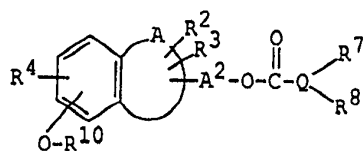
[반응식 13]



또는 이의 염



또는 이의 염



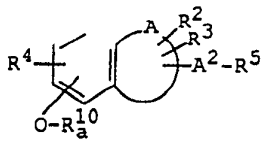
또는 이의 염

<73>

제법 H

<74>

[반응식 14]

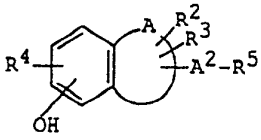


(44)

또는 이의 염



히드록시 보호기의 제거 반응



(2)

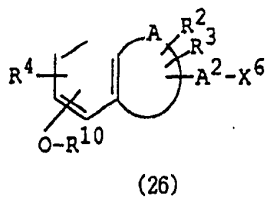
또는 이의 염

<76>

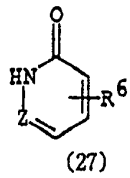
제법 I

<77>

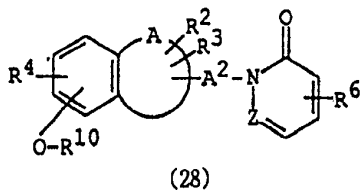
[반응식 15]



또는 이외 염



또는 이외 염



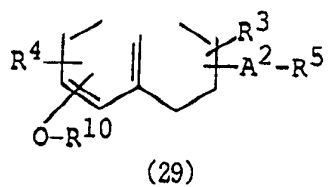
또는 이외 염

<79>

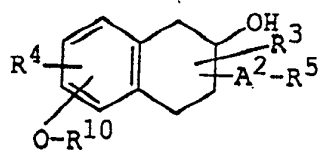
제법 J

<80>

[반응식 16]



또는 이의 염



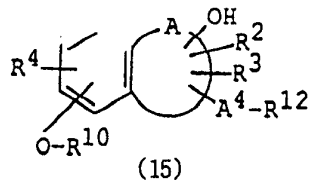
또는 이의 염

<82>

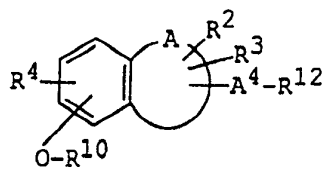
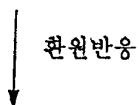
제법 K

<83>

[반응식 17]



또는 이의 염



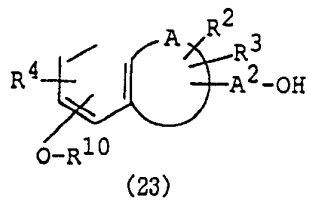
또는 이의 염

<85>

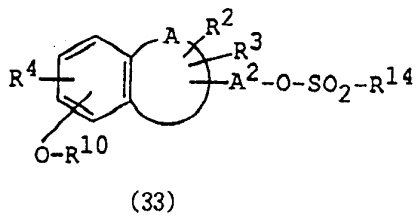
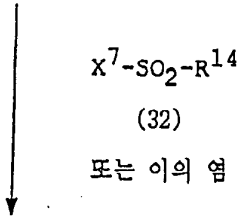
제법 L

<86>

[반응식 18]



또는 이의 염



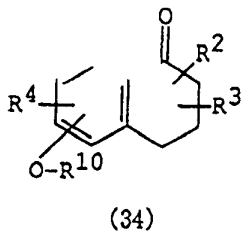
또는 이의 염

<88>

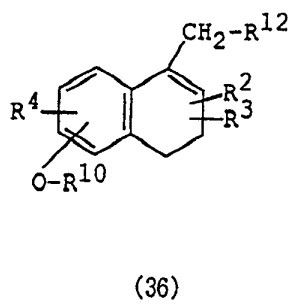
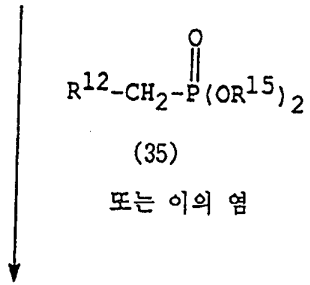
제법 M

<89>

[반응식 19]



또는 이의 염



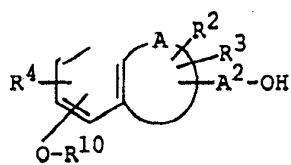
또는 이의 염

<91>

제법 N

<92>

[반응식 20]

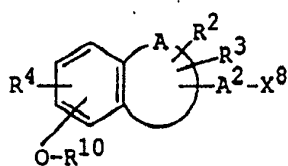


(23)

또는 이의 염



할로젠화 반응



(45)

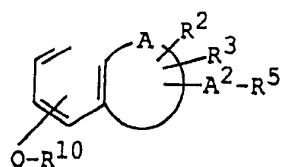
또는 이의 염

<94>

제법 0

<95>

[반응식 21]

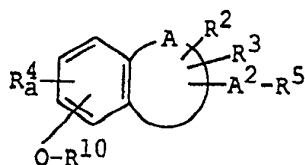


(37)

또는 이의 염



할로젠화 반응



(38)

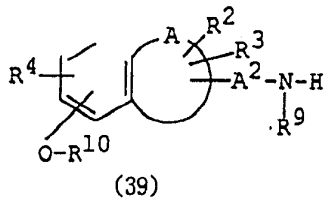
또는 이의 염

<97>

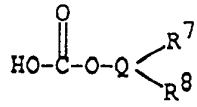
제법 P

<98>

[반응식 22]

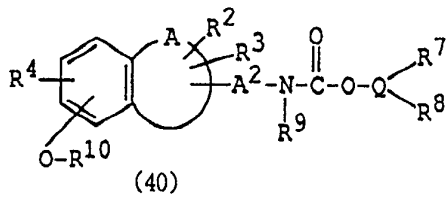


또는 이의 염



또는 카르복시기에서의

반응성 유도체 또는 이의 염



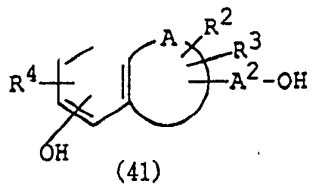
또는 이의 염

<100>

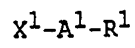
제법 Q

<101>

[반응식 23]

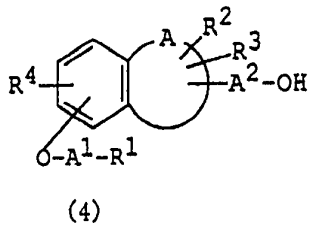


또는 이의 염



(3)

또는 이의 염



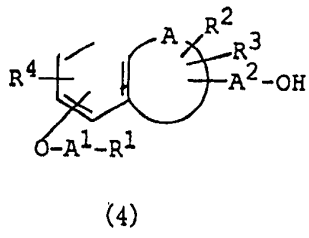
또는 이의 염

<103>

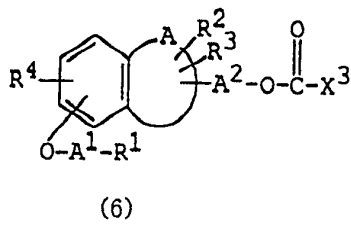
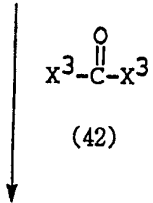
제법 R

<104>

[반응식 24]



또는 이의 염



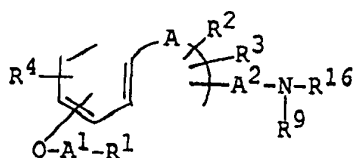
또는 이의 염

<106>

제법 S

<107>

[반응식 25]

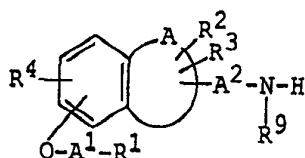


(43)

또는 이의 염




아미노 보호기의 제거 반응



(8)

또는 이의 염

<109>

상기 식에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A^1, A^2, Z, Q, X^1, X^3$ 및 는 상기 정의된 바와 같으며, R^{10} 은 수소 또는 히드록시 보호기이고, R^{11} 은 이탈기이며, R^{12} 는 카르복시 또는 보호된 카르복시이고, A^4 는 결합 또는 C^1-C^5 알킬렌이며, R_a^{13} 는 할로겐이고, R^{13} 은 수소 또는 할로겐이며, X^5 는 할로겐이고, R_a^{10} 는 히드록시 보호기이며, X^6 는 산 잔기이고, X^7 은 할로겐이며, R^{14} 는 적절할 치환체(들)를 지닐 수 있는 아릴 또는 저급 알킬이고, R^{15} 는 저급 알킬이며, X^8 은 할로겐이고, R_a^{14} 는 할로겐이며, R^{16} 은 아미노 보호기이다.

<110>

목적 화합물(1)의 적절한 약학적 허용염은 통상의 비독성염이고, 상기 염의 예로는 금속염, 예컨대, 알칼리 금속염(예. 나트륨 염, 칼륨 염 등) 및 알칼리 토금속염(예, 칼슘염, 마그네슘염 등), 암모늄염, 유기 염기염(예, 트리에틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등), 유기 산염(예. 아세트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 포름산염, 톨루엔설폰산염, 트리플루오로아세트산염 등), 무기 산염(예. 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 등), 아미노산을 갖는 염(예. 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산 등)등이 있다.

<111>

본 발명의 전술한 내용 및 후술하는 설명에 있어서, 본 발명의 영역에 포함되는 적절한 실시예 및 각종 정의의 예시에 사용된 용어의 정의는 다음과 같다.

<112>

"저급"이란 특별한 언급이 없는 한 C_1-C_6 을 의미한다.

<113>

용어 "모노 (또는 디 또는 트리)아릴 (저급) 알킬"에서 적절한 "아릴" 및 "아릴 부분"에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다.

<114>

적절한 "저급 알킬렌"으로는 C_1-C_6 직쇄 및 분지쇄, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 트리에틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등, 바람직하게는 C_1-C_3 직쇄 또는 분지쇄의 것이다.

<115>

적절한 " C_1-C_5 저급 알킬렌"은 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 트리에틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌 등이다.

<116>

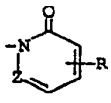
"모노(또는 디 또는 트리)아릴(저급)알킬"에서 적절한 "저급 알킬" 및 "저급 알킬 부분"은 C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄의 것, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, t-펜틸, 헥실 등, 바람직하게는 C_1-C_4 의 것이다.

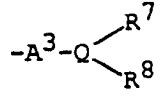
- <117> 적절한 "보호된 카르복시"는 에스테르화 카르복시 등을 포함한다.
- <118> 에스테르화 카르복시의 에스테르 부분의 적절한 예로는
- <119> 1종 이상의 적절한 치환체(들)를 지닐 수 있는 저급 알킬 에스테르(예. 메틸에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 헥실 에스테르 등), 에컨대, 저급 알카노일옥시(저급)알킬 에스테르[예. 아세톡시메틸 에스테르, 프로피오닐옥시메틸 에스테르, 부틸옥시메틸 에스테르, 발레릴옥시메틸 에스테르, 피발로일옥시메틸 에스테르, 헥사노일옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2)-아세톡시에틸 에스테르, 1(또는 2 또는 3)-아세톡시프로필 에스테르, 1 (또는 2 또는 3 또는 4)-아세톡시부틸 에스테르, 1 (또는 2)-프로피오닐옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2 또는 3)-프로피오닐옥시프로필 에스테르, 1 (또는 2)-부틸옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2)-이소부틸옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2)-피발로일옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2)-헥사노일옥시메틸 에스테르, 이소부틸옥시메틸 에스테르, 2-에틸부틸옥시메틸 에스테르, 3,3-디메틸부틸옥시메틸 에스테르, 1 (또는 2)-펜타노일옥시메틸 에스테르 등], 저급 알킬설포닐 (저급)알킬 에스테르(예. 2-메실에틸 에스테르 등), 모노 (또는 디 또는 트리)-할로(저급) 알킬 에스테르(예. 2-요오도에틸 에스테르, 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 등), 저급 알콕시카르보닐옥시(저급)알킬 에스테르(예. 메톡시카르보닐옥시메틸 에스테르, 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르, 2-메톡시카르보닐옥시메틸 에스테르, 1-에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르, 1-이소프로폭시카르보닐옥시메틸 에스테르 등), 프탈리딜리덴 (저급)알킬 에스테르, 또는 (5-저급 알킬 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일) (저급)알킬 에스테르[예. (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, (5-에틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, (5-프로필-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)에틸 에스테르 등];
- <120> 저급 알케닐 에스테르(예. 비닐 에스테르, 알릴 에스테르 등);
- <121> 저급 알키닐 에스테르(예. 에티닐 에스테르, 프로피닐 에스테르 등);
- <122> 1종 이상의 적절한 치환체(들)를 갖는 모노(또는 디 또는 트리)-페닐(저급)알킬 에스테르 같은 1종 이상의 적절한 치환체(들)를 갖는 아르(저급)알킬 에스테르(예. 벤질 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르, 4-니트로벤질 에스테르, 펜에틸 에스테르, 트리틸 에스테르, 벤즈히드릴 에스테르, 비스(메톡시페닐)메틸 에스테르, 3,4-디메톡시벤질 에스테르, 4-히드록시-3,5-디-t-부틸벤질 에스테르 등);
- <123> 1종 이상의 치환체(들)를 갖는 아릴 에스테르(예. 페닐 에스테르, 4-클로로페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 크실릴 에스테르, 메시틸 에스테르, 쿠메닐 에스테르 등);
- <124> 프탈리딜 에스테르 등이 있다.
- <125> 적절한 "산 잔기"로는 할로겐(예. 염소, 브롬, 요오드 등), 설포닐옥시(예. 메틸설포닐옥시, 페닐설포닐옥시, 톨릴설포닐옥시 등) 등이 있다.
- <126> 적절한 "보호된 히드록시"의 예로는 아실옥시 등이 있다.
- <127> "아실옥시"에서 적절한 "아실 부분"은 지방족 아실 기 및, 방향족 또는 헤테로시클릭 고리를 함유하는 아실 기 등이 있다.
- <128> 상기 아실의 적절한 예로는 저급 알카노일(예. 프로밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸, 이소부틸, 발레일, 이소발레일, 옥살릴, 숙시닐, 피발로일 등); 저급 알콕시카르보닐(예. 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 1-시클로프로필에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐 등); 저급 알칸설포닐(예. 메실, 에탄설포닐, 프로판 설포닐, 이소프로판설포닐, 부탄설포닐 등); 아렌설포닐(예. 벤젠설포닐, 토실 등); 아로일(예. 벤조일, 톨루오일, 크실로일, 나프토일, 프탈로일, 인단카르보닐 등); 아르(저급)알카노일(예. 페닐 아세틸, 페닐프로피오닐 등); 아르(저급)알콕시카르보닐(예. 벤질옥시카르보닐, 펜에틸옥시카르보닐 등) 등이 있다.
- <129> 적절한 "할로겐"의 예로는 염소, 브롬, 요오드 및 불소이다.
- <130> 적절한 "이탈기"의 예로는 알콕시(예. 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시 등)이다.
- <131> "적절한 치환체(들)를 갖는 아릴"에서 적절한 "치환체"로는 전술한 바와 같이 저급 알킬 등이다.
- <132> 적절한 "아미노기 보호기"의 예로는 상술된 바와 같은 아실, 모노(또는 디 또는 트리)아릴(저급) 알킬 등이다.
- <133> 적절한 "히드록시 보호기"는 상술된 저급 알킬, 1 내지 3개의 적절한 치환체(들)를 가질 수 있는 실릴 등이다.
- <134> "1 내지 3개의 적절한 치환체(들)를 가질 수 있는 실릴"에서의 적절한 "치환체"의 예로는 전술된 바와 같은 저급 알킬, 전술된 바와 같은 아릴 등이다.
- <135> 목적 화합물(화학식 1)의 바람직한 구체에는 다음과 같다.
- <136> R^1 은 카르복시 또는 보호된 카르복시(보다 바람직하게는 에스테르화 카르복시, 가장 바람직하게는 저급 알콕시카르보닐)이고;
- <137> R^2 는 수소, 히드록시 또는 보호된 히드록시(보다 바람직하게는 아실옥시)이며;
- <138> R^3 는 수소, 히드록시, 보호된 히드록시(보다 바람직하게는 아실옥시), 저급 알킬 또는 할로겐이고;


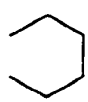
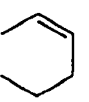
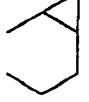
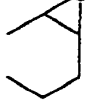
<139> R^4 는 수소 또는 할로겐이며;

<140> A^1 는 저급 알킬렌(보다 바람직하게는 C_1-C_3 알킬렌, 가장 바람직하게는 메틸렌)이고;

<141> A^2 는 결합 또는 저급 알킬렌(보다 바람직하게는 C_1-C_3 알킬렌, 가장 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌)이며;

<142>  $-R^5$ 는 [여기서, R^6 는 디아릴(저급)알킬(보다 바람직하게는 디페닐(저급)알킬, 가장 바람직하게는 디페닐메틸)이며, Z는 N 또는 CH임] 또는

<143>  [여기서, $-A^3-$ 은 $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-N(R^9)-C(=O)-O-$ (여기서, R^9 는 수소 또는 저급 알킬임)이고, Q는 N 또는 CH이며, R^7 은 아릴(보다 바람직하게는 페닐)이고, R^8 은 아릴(보다 바람직하게는 페닐)임)]이며;

<145>     또는  이다

<145> 본 발명 목적 화합물 및 출발 화합물을 제조하는 방법은 하기에 상세하게 예시하였다.

<146> **제법 1**

<147> 화합물(1) 또는 이의 염은 화합물(2) 또는 이의 염을 화합물(3) 또는 이의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<148> 이 반응은 일반적으로 아세토니트릴, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 클로로포름, 디에틸 에테르와 같은 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매 중에서 수행된다.

<149> 반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가열하에 실시한다.

<150> 반응은 통상 염기의 존재하에서 수행한다.

<151> 적절한 염기로는 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물(예. 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알칼리 토금속 수산화물(예. 수산화마그네슘, 수산화칼슘 등), 알칼리 금속 탄산염(예. 탄산나트륨, 탄산칼륨 등), 알칼리 금속 중탄산염(예. 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등), 알칼리 토금속 탄산염(예. 탄산마그네슘, 탄산칼슘 등)등, 유기 염기, 예컨대 트리(저급)알킬아민(예. 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등), 디(저급)알킬아닐린(예. 디메틸아닐린 등), 피리딘 등이 있다.

<152> **제법 2**

<153> 화합물(1b) 또는 이의 염은 화합물(1a) 또는 이의 염을 카르복시 보호기의 제거 반응에 의해 제조할 수 있다.

<154> 이 반응의 적절한 방법의 예로는 가수분해, 환원 반응 등과 같은 통상의 방법이 있다.

<155> (i) 가수 분해:

<156> 가수분해는 염기 또는 루이스산을 비롯한 산의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

<157> 적절한 염기의 예로는 무기 염기 및 유기 염기, 예컨대 알칼리 금속[예. 나트륨, 칼륨 등], 이의 수산화물 또는 탄산염 또는 중탄산염, 트리알킬아민[예. 트리메틸아민, 트리에틸아민 등], 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 등이다.

<158> 적절한 산의 예로는 유기 산[예. 포름산, 아세트산, 프로피온산 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등] 및 무기 산[예. 염산, 브롬화수소산, 황산, 염화수소산, 브롬화수소산 등]이다. 트리할로아세트산[예. 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등]과 같은 루이스산을 사용한 제거 반응은 양이온 포획제[예. 아니솔, 페놀 등]의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

<159> 이 반응은 물, 알콜[예. 메탄올, 에탄올 등], 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 이의 혼합물과 같은 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매중에서 수행하는 것이 일반적이다. 또한 액상 염기 또는 산을 용매로서 사용할 수 있다. 반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가온하에 수행한다.

<160> (ii) 환원:

<161> 환원은 화학적 환원 및 촉매적 환원을 비롯한 통상의 방법으로 수행된다.

<162> 화학적 환원에 사용하고자 하는 적당한 환원제의 예로는 금속(예. 주석, 아연, 철 등) 또는 금속계 화합물(예. 염화크롬, 아세트산크롬 등)과 유기산 또는 무기 산(예. 포름산, 아세트산, 프로피온산,

트리플루오로아세트산, p-톨루엔설폰산, 염산, 브롬화수소산 등)의 조합물이다.

<163> 촉매 환원에 사용하고자 하는 적절한 촉매의 예로는 백금 촉매(예. 백금판, 해면상 백금, 백금 블랙, 콜로이드상 백금, 산화백금, 백금 와이어 등), 팔라듐 촉매(예. 해면상 팔라듐, 팔라듐 블랙, 산화 팔라듐, 탄소상 팔라듐, 콜로이드상 팔라듐, 황산바륨상 팔라듐, 탄산바륨상 팔라듐 등), 니켈 촉매(예. 환원된 니켈, 산화 니켈, 래니 니켈 등), 코발트 촉매(예. 환원된 코발트, 래니 코발트 등), 철 촉매(예. 환원된 철, 래니 철 등), 구리 촉매(예. 환원된 구리, 래니 구리, 울만 구리 등)이다. 환원 반응은 통상 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 또는 이의 혼합물과 같이 반응에 악영향을 미치지 않는 통상의 용매중에서 수행한다. 또한, 화학적 환원반응에 사용하고자 하는 전술한 산이 액상인 경우에, 이들 또한 용매로서 사용할 수 있다.

<164> 환원 반응의 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가온하에 실시된다.

<165> 제법 3

<166> 화합물(1c) 또는 이의 염은 화합물(4) 또는 이의 염을 화합물(5) 또는 이의 염과 반응시켜 제조될 수 있다.

<167> 이 반응은 아세트니트릴, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 클로로포름, 디에틸 에테르와 같은 용매 또는 상기 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매중에서 수행한다.

<168> 상기 반응의 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가열하에 실시된다.

<169> 상기 반응은 염기의 존재하에 실시된다.

<170> 적절한 염기는 제법 1에 언급된 것을 사용할 수 있다. 또한, 액상 염기를 용매로서 사용할 수 있다.

<171> 제법 4

<172> 화합물(1d) 또는 이의 염은 화합물(6) 또는 이의 염을 화합물(7) 또는 이의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

<173> 반응은 아세트니트릴, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 클로로포름, 디에틸 에테르와 같은 용매 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매중에서 수행한다.

<174> 반응의 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가열하에 실시된다.

<175> 반응은 염기의 존재하에 실시된다.

<176> 적절한 염기는 제법 1에 언급된 것을 사용할 수 있다.

<177> 제법 5

<178> 화합물(1e) 또는 이의 염은 화합물(8) 또는 이의 염을 화합물(9) 또는 카르복시기에서의 반응성 유도체 또는 이의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<179> 화합물(9)의 카르복시기에서의 적절한 반응성 유도체의 예로는 산 할로겐화물, 산 무수물, 활성화 아미드, 활성화 에스테르 등이다. 적절한 예로는 산 염화물; 산 아지드; 치환된 인산(예. 디알킬인산, 페닐인산, 디페닐인산, 디벤질인산, 할로겐화인산 등), 디알킬인산, 아황산, 티오황산, 알칸설폰산(예. 메탄설폰산, 에탄설폰산 등), 황산, 알칼카르본산, 지방족 카르복실산(예. 피발산, 펜탄산, 이소펜탄산, 2-에틸부티르산 또는 트리클로로아세트산 등), 방향족 카르복실산(벤조산 등)등의 산과 산 무수물의 혼합물; 대칭형 산 무수물; 이미다졸, 4-치환된 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸, 또는 테트라졸로 활성화된 아미드; 활성화된 에스테르(예. 시아노메틸 에스테르, 메톡시메틸 에스테르, 디메틸이미노메틸 $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ 에스테르, 비닐 에스테르, 프로파르길 에스테르, p-니트로페닐 에스테르, 2,4-디니트로페닐 에스테르, 트리클로로페닐 에스테르, 펜타클로로페닐 에스테르, 메실페닐 에스테르, 페닐아조페닐 에스테르, 페닐 티오에스테르, p-니트로페닐 티오에스테르, p-크레실 티오에스테르, 카르복시메틸 티오에스테르, 피라닐 에스테르, 피리딜 에스테르, 피페리딜 에스테르, 8-퀴놀린 티오에스테르 등), 또는 N-히드록시 화합물(예. N,N-디메틸히드록실아민, 1-히드록시-2-(1H)-피리돈, N-히드록시숙신아미드, N-히드록시벤조트리아졸, N-히드록시프탈아미드, 1-히드록시-6-클로로-1H-벤조트리아졸 등)과의 에스테르 등이다. 이러한 반응성 유도체는 상기에서 사용된 화합물(9)의 유형에 따른 것으로부터 임의로 선택될 수 있다.

<180> 반응은 물, 아세톤, 디옥산, 이세토니트릴, 클로로포름, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 유기 용매중에서 수행한다. 또한, 통상의 용매는 물을 포함한 혼합물내에서 사용될 수 있다.

<181> 화합물(9)은 반응내에서 유리 산 형태 또는 이의 염 형태로 사용되며, 반응은 통상의 촉합제, 예컨대 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드; N-시클로헥실-N'-모르폴리노에틸카르보디이미드 등의 존재하에 수행되는 것이 바람직하다.

<182> 또한, 상기 반응은 무기 또는 유기 염기, 예컨대, 알칼리 금속 중탄산염, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-(저급)알킬모르폴린, N,N-디(저급)알킬벤질아민 등의 존재하에 실시될 수 있다. 반응의 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가열하에 실시된다.

<183> 제법 6

<184> 화합물(1g) 또는 이의 염은 화합물(1f) 또는 이의 염을 화합물(10) 또는 이의 염으로 반응시켜

제조할 수 있다.

<185> 반응은 하기의 실시예 20에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<186> **제법 A**

<187> 화합물(13) 또는 이의 염은 화합물(11) 또는 이의 염을 화합물(12) 또는 이의 염으로 반응시켜 제조할 수 있다.

<188> 반응은 하기의 제조예 31에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<189> **제법 B**

<190> 화합물(15) 또는 이의 염은 화합물(14) 또는 이의 염을 반응시켜 제조할 수 있다.

<191> 반응은 하기의 제조예 32에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<192> **제법 C**

<193> 화합물(17) 또는 이의 염은 화합물(16) 또는 이의 염을 탈수 반응시켜 제조할 수 있다.

<194> 반응은 하기의 제조예 33에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<195> **제법 D**

<196> 화합물(19) 또는 이의 염은 화합물(18) 또는 이의 염을 산화 반응시켜 제조할 수 있다.

<197> 반응은 하기 제조예 34 및 35에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<198> **제법 E**

<199> 화합물(20) 또는 이의 염은 화합물(15) 또는 이의 염을 할로겐화 반응시켜 제조할 수 있다.

<200> 반응은 하기 제조예 40-(1)에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<201> **제법 F**

<202> 화합물(22) 또는 이의 염은 화합물(21) 또는 이의 염을 환원 반응시켜 제조할 수 있다.

<203> 반응은 제조예 1, 11, 13 및 40-(2)에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<204> **제법 G**

<205> 화합물(25) 또는 이의 염은 화합물(23) 또는 이의 염을 화합물(24) 또는 이의 염으로 반응시켜 제조할 수 있다.

<206> 반응은 제조예 2 및 46에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<207> **제법 H**

<208> 화합물(2) 또는 이의 염은 화합물(44) 또는 이의 염에서 히드록시 보호기 제거 반응으로 제조할 수 있다.

<209> 반응에 사용된 제제의 예로는 할로트리알킬실란(예. 요오드트리메틸실란 등), 알칼리 금속 티오알콕시드(예. 나트륨 티오에톡시드 등), 알칼리 금속 황화물(예. 황화나트륨 등), 알칼리 금속 디페닐 인화물(예. 디페닐 인화리튬 등), 할로겐화 알루미늄(예. 염화알루미늄, 브롬화알루미늄 등), 트리할로겐화 붕소(예. 삼염화붕소, 삼브롬화붕소 등), 피리딘 염산물, 할로겐화 알킬마그네슘(예. 요오드화 메틸마그네슘 등), 할로겐화 리튬(예. 염화리튬 등), 할로겐화 테트라알킬암모늄(예. 플루오르화 테트라부틸암모늄 등), 메티오닌 및 설펜산의 조합물(예. 메탄설펜산 등)등이다.

<210> 반응은 물, 알콜(예. 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 등), 테트라히드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 이염화에틸렌, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드와 같은 통상의 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 유기 용매중에서 수행한다.

<211> 상기 반응 온도는 중요하지 않으며, 상기 반응은 통상 냉각 내지 가열하에서 수행시킨다.

<212> **제법 I**

<213> 화합물(28) 또는 이의 염은 화합물(26) 또는 이의 염을 화합물(27) 또는 이의 염으로 반응시켜 제조할 수 있다.

<214> 반응은 제조예 8, 17 및 19에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<215> 화합물(27) 또는 이의 염은 제조예 7에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<216> **제법 J**

<217> 화합물(30) 또는 이의 염은 제조예 54에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법에 의해 화합물(29) 또는 이의 염으로 제조할 수 있다.

<218> **제법 K**

<219> 화합물(31) 또는 이의 염은 화합물(15) 또는 이의 염을 환원 반응시켜 제조할 수 있다.

<220> 반응은 제법 2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 사용된 제제 및 반응 조건(예. 용매, 반응 온도 등)은 제법 2에 기재된 것을 사용할 수 있다.

제법 L

화합물(33) 또는 이의 염은 화합물(23) 또는 이의 염을 화합물(32) 또는 이의 염으로 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 아세토니트릴, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 피리딘, 클로로포름, 디에틸 에테르와 같은 통상의 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매중에서 실시한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가온하에서 실시한다.

반응은 통상적으로 염기의 존재하에 실시한다.

적절한 염기의 예는 제법 1에 언급된 것을 사용할 수 있다.

제법 M

화합물(36) 또는 이의 염은 화합물(34) 또는 이의 염을 화합물(35) 또는 이의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

반응은 제법 38에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

제법 N

화합물(45) 또는 이의 염은 화합물(23) 또는 이의 염을 할로겐화 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 제조에 14 및 15에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

제법 O

화합물(38) 또는 이의 염은 화합물(37) 또는 이의 염을 할로겐화 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 제조에 21에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

제법 P

화합물(40) 또는 이의 염은 화합물(39) 또는 이의 염을 화합물(9) 또는 카르복시기에서의 반응성 유도체 또는 이의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

반응은 제법 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 사용된 제제 및 반응 조건(예. 용매, 반응 온도 등)은 제법 5에 기재된 것을 사용할 수 있다.

제법 Q

화합물(4) 또는 이의 염은 화합물(41) 또는 이의 염을 화합물(3) 또는 이의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

반응은 제법 1에 기재된 방법과 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 사용된 제제 및 반응 조건(예. 용매, 반응 온도 등)은 제법 1에 기재된 것을 사용할 수 있다.

제법 R

화합물(6) 또는 이의 염은 화합물(4) 또는 이의 염을 화합물(42)로 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 아세토니트릴, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 클로로포름, 디에틸 에테르와 같은 통상의 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 기타 용매중에서 실시한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상 냉각 내지 가열하에서 실시한다.

적절한 염기의 예는 제법 1에 언급된 것을 사용할 수 있다.

제법 S

화합물(8) 또는 이의 염은 화합물(43) 또는 이의 염을 아미노 보호기의 제거 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 상기 제법 2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 사용된 제제 및 반응 조건(예. 용매, 반응 온도 등)은 제법 2에 기재된 것을 사용할 수 있다.

본 발명의 목적 화합물(1) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 혈소판 응집에 대한 억제 활성, 혈관확장 활성, 항고혈압 활성과 같은 약리 활성을 가지며, 프로스타글란딘 I_2 작용물질이므로, 동맥폐색증(예. 만성 동맥폐색증), 대뇌혈관 질환, 위궤양, 간염, 간기능부전증, 간경변증, 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 경피 경관 관상 혈관 성형술 후의 재발협착증, 고혈압, 염증, 심부전증, 신장 질환(예. 신부전증, 신장염 등), 당뇨 합병증(예. 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 당뇨 망막병증 등), 말초 순환 장애 등의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있으며, 이식술 후의 기관을 보호하기 위하여 사용할 수도 있다.

목적 화합물(화합식 1)의 유용성을 예시하기 위하여, 이의 대표적인 화합물의 약리 데이터를 하기에 제시하였다.

i) ADP에 의해 유도된 사람의 혈소판 응집 억제

[1] 테스트 화합물 :

(1) [5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이

트의 나트륨 염

(2) 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다진은

[I] 테스트 방법

건강한 지원자에게서 채혈한 사람의 혈액을 pH 7.4의 3.8% 구연산나트륨 1/10 부피와 혼합하였다. 구연산염이 첨가된 혈액을 $150 \times g$ 에서 10 분간 원심분리시키고, 혈소판이 풍부한 혈장 (PRP)을 제거하였다. 잔류하는 혈액을 $1500 \times g$ 에서 10분간 추가로 원심 분리시켜 혈소판이 적은 혈장 (PPP)을 얻었으며, 이를 혈소판 응집용 표준 물질로 사용하였다. 응집 연구를 헤마트레이서 801(NBS, 일본), 8 채널 응집기를 사용하여 수행하였다. $25 \mu\text{l}$ 의 시료 용액과 $225 \mu\text{l}$ 의 PRP를 혼합하고, 1000 rpm , 37°C 에서 2 분간 교반하였다. ADP 용액에 의해 최종 농도 $2.5 \mu\text{M}$ 에서 응집을 유도시켰다.

[표 1]

[III] 테스트 결과

테스트 화합물	억제율(%)
(1) $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$	97 ± 1.2
(2) $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$	100 ± 0.4

평균 \pm 표준 오차

ii) 의식이 있는 래트에 있어서 평균 동맥 혈압에 미치는 영향

[I] 테스트 화합물

[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨 염

[II] 테스트 방법

생후 8-9 스프라그-돌리 주령의 수컷 래트를 에테르로 마취시켰다. 헤파린 용액으로 충전된 폴리 에틸렌 캐놀라를 래트의 대뇌 동맥에 삽입하여 평균 혈압을 측정하였다. 평균 혈압을 압력 변환기로 측정 하고, 폴로그래프상에 기록하였다. 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 및 증류수(1:1:1)에 용해된 테스트 화합물 을 대뇌 정맥에 삽입된 폴리에틸렌 캐놀라를 통해 1 ml/kg 의 용적으로 투여하였다. 테스트 화합물의 정맥 내 혈압강하 효과를 최대 감소율(R_{max})로 표기하였다. 간략하게, R_{max} 는 테스트 화합물 투여 전의 평균 혈 압에 대한 최대 변화율(%)로 표기하였다.

[표 2]

[III] 테스트 결과

테스트 화합물	R_{max} (%)
10 mg/kg	27.5

iii) 수용체 결합 분석

[I] 테스트 화합물

(2R)-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

[II] 테스트 방법

사람 IP 수용체의 cDNA를 클로닝시키고, 이를 참고 문헌[*J. Biol. Chem.*, Vol. 269, No. 16, 12173-12178 페이지(1994) : *Circulation*, Vol. 90, No. 4, 1643-1647 페이지(1994) : *FEBS Letters* 344(1994) 74-78]에 기재된 것과 유사한 방법으로 pCDM8 벡터를 사용하여 COS7로 형질발현시켰다.

세포를 전위시킨 후, 사람 IP 수용체를 형질발현시킨 세포를 세포 수집기로 4°C 에서 수집한 후, -80°C 에서 저장하였다.

분석용 완충액의 조성은 $20 \text{ mM MES}(\text{pH } 6.0)$, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA 및 0.1 mM PMSF 이다. 냉동

시킨 세포를 해동시키고, 분액(4.5×10^5 세포)을 60 분 동안 교반하에 테스트 화합물(1×10^{-6} M)의 존재 또는 부재하에 10 nM의 [3 H]-일로프로스트를 포함하는 100 μ l 분석용 완충액이 든 30℃ 플라스틱 튜브중에서 항온배양시켰다.

<272> 비특이성 결합을 측정하기 위해, 10 μ M의 일로프로스트를 첨가하였다. 각각의 분석을 2회 실시하였다. 반응 혼합물을 Whatman GF/C 유리 여과지로 여과시켜 반응을 종결시켰다. 얼음 냉각된 분석용 완충액으로 여과지를 세척한 후, 여과지의 방사능을 계수하였다. 전체 결합에서 비특이성 결합을 빼서 특이성 결합을 얻었다. 테스트 화합물의 효과를 특이성 [3 H]-일로프로스트 결합의 억제율(%)로 나타냈다.

<273> [III] 테스트 결과

<274> 억제율(%) : 96.5

<275> 본 발명의 약학적 조성물은 활성 성분으로서 목적 화합물(화학식 1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 직장, 폐(코 또는 협측 흡입), 코, 눈, 외부(국소용), 경구 또는 비경구(피하, 정맥내 및 근육내) 투여용 또는 흡입법으로 적절한 약학적 제형, 예컨대, 고형, 반고형 또는 액상 제형(예. 정제, 펠릿, 구내정, 캡슐, 좌약, 크림, 연고, 분무약, 산제, 액제, 에멀전, 현탁액제 등)으로 사용할 수 있다.

<276> 본 발명의 약학적 조성물은 각종 유기 또는 무기 담체 물질을 포함하며, 이는 통상 약학적 목적으로 사용되는 것, 예컨대, 부형제(예. 자당, 전분, 만나이트, 소르비트, 락토오스, 글루코스, 셀룰로오스, 탈크, 인산칼슘, 탄산칼슘 등), 결합제(예. 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리프로필리롤리돈, 젤라틴, 아라비아검, 폴리에틸렌글리콜, 자당, 전분 등), 붕해제(예. 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스의 칼슘염, 하이드록시프로필 전분, 나트륨 글리콜-전분, 중탄산나트륨, 인산칼슘, 구연산칼슘 염), 윤활제(예. 스테아르산 마그네슘, 탈크, 라우릴황산나트륨 등), 방향제(예. 구연산, 멘톨, 글리신, 오렌지 분말 등), 방부제(예. 벤조산나트륨, 아황산수소나트륨, 메틸파라벤, 프로필 파라벤 등), 안정화제(예. 구연산, 구연산나트륨, 아세트산 등), 침전방지제(예. 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산 알루미늄 등), 분산제, 수성 희석제(예. 물), 베이스 왁스(예. 카카오 버터, 폴리에틸렌글리콜, 백색 페트롤라툼 등)이다.

<277> 유효 성분을 1 일 0.01~50 mg/kg의 단위 투여량으로 1 내지 4회 투여할 수 있다. 그러나, 상기의 투여량은 연령, 체중, 환자의 상태, 또는 투여 방법에 따라 증감될 수 있다.

실시에

<278> 본 발명을 보다 상세히 예시하기 위한 목적으로 하기 제조에 및 실시예들을 제시하였다.

<279> 제조예 1

<280> 테트라히드로푸란(15 ml)내의 에틸 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)아세테이트(1.02 g) 및 수소화리튬알루미늄(0.20 g)의 현탁액을 0℃에서 2.5시간동안 교반하였다. 용액을 자온의 1N 염산에 붓고, 생성된 혼합물을 셀라이트에 여과시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켜 무색 오일인 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에탄올(0.85 g)을 얻었다.

NMR (CDCl₃, δ) : 1.66-2.07 (7H, m), 2.49-2.76 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.77 (2H, t, J=6.8Hz), 3.81 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, d, J=7.7Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 7.7Hz)

(+) APCI MS m/z : 207 (M⁺+1)

<282> 제조예 2

<283> 피리딘(180 mg)내의 (1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)에탄올(192 mg) 및 N,N-디페닐카르바모일 클로라이드(348 mg)의 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트 및 1N 염산에 분배시켰다. 유기 층을 염수, 중탄산나트륨 수용액 및 염수의 순서로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄시켜 담자색 분말인 (1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸 N,N-디페닐카르바메이트(218 mg)를 얻었다.

mp : 143.5-146℃

IR (누출) : 1710, 1260 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22-1.43 (1H, m), 1.8-2.05 (2H, m), 2.35-2.6 (2H, m), 2.65-2.9 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.06-4.23 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65 (1H, d, J=7.9Hz), 7.11 (1H, t, J=7.9Hz), 7.16-7.38 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 388 (M⁺+1)

<285> 제조예 3

<286> 제조예 2와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<287> 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트

mp : 97℃

IR (누출) : 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.68-2.01 (6H, m), 2.46-2.74 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.16-7.38 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 402 (M^++1)

<289> 제조예 4

<290> 메탄설폰산(47.9 mL)내의 (1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트(1.93 g) 및 DL-메티오닌(7.43 g)의 현탁액을 실온에서 22 시간동안 교반시키고, 이를 얼음물에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수(2 회), 중탄산나트륨 수용액 및 염수의 순서로 연속적으로 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)하여 황색 고체인 (1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트(82 mg)를 얻었다.

mp : 96-98℃

IR (누출) : 3330, 1675, 1585 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25-1.47 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.42-2.59 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 4.07-4.23 (2H, m), 5.05 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.15-7.68 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 374 (M^++1)

<292> $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 에 대한 원소 분석

<293> 이론치 : C 77.19, H 6.21, N 3.75

<294> 실험치 : C 77.31, H 6.29, N 3.67

<295> 제조예 5

<296> 메탄설폰산(15 mL)내의 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트(0.93 g) 및 DL-메티오닌(3.50 g)의 현탁액을 실온에서 16 시간동안 교반시키고, 이를 얼음물에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 5% 염산 및 염수의 순서로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에서 증발시켜 미가공 2-(5-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트(0.77 g)를 얻었다.

<297> 실시예 1

<298> N,N-디메틸포름아미드(1.0 mL)중의 (1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)에틸 N,N-디페닐카르바메이트(67 mg), 에틸 브로모아세테이트(33 mg) 및 탄산칼륨(37 mg)의 현탁액을 실온에서 5.5 시간동안 교반시키고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수(2회)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)하여 오일인 [5-(메톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트(61 mg)를 얻었다.

<299> IR(필름): 1755, 1710, 1585, 1200 cm^{-1}

<300> (+) APCI MS m/z : 460(M^++1)

<301> 실시예 2

<302> 실시예 1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<303> 2-[5-(메톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트

<304>

IR(필름) : 1760-1700 (br) cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.57-2.00(6H, m),2.48-2.76(3H, m), 4.18-4.31(4H, m), 4.60(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),6.61(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.50-7.38(10H, m)

<306>

(+) APCI MS m/z : 474($M^+ + 1$)

<307>

실시예 3

<308>

에탄올(1.5 mL)중의 [5-(에톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트(59 mg) 및 1N 수산화나트륨 용액(0.15 mL)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 이를 1N 염산(0.15 mL)으로 중화시킨 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산으로부터 분말화시켜 무색 분말인 [5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트(47 mg)를 얻었다.

mp : 137-141.5°C

IR (누출) : 1740, 1705, 1580, 1250 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.2-1.35 (1H, m), 1.75-2.0 (2H, m), 2.27-2.83 (4H, m), 4.06 (2H, br d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.23-7.43 (10H, m), 12.95 (1H, br s)

(+) APCI MS m/z : 432 ($M^+ + 1$)

<310>

실시예 4

<311>

디옥산(5 mL)중의 2-[5-(에톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트(0.83 g) 및 1N 수산화나트륨 용액(2.1 mL)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반시키고, 에테르로 세척하였다. 생성된 수성 층을 10% 염산으로 산성화시키고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 2-프로판올로부터 분말화시켜 무색 분말인 2-[5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트(0.46 g)를 얻었다.

mp : 145°C

IR (누출) : 1730, 1695 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.60-1.91 (6H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 3.57 (1H, broad), 4.15 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.1, 7.7\text{Hz}$), 7.20-7.41 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 446 ($M^+ + 1$)

<313>

실시예 5

<314>

에탄올중의 2-[5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트(0.12 g) 및 1N 수산화나트륨 용액(0.265 mL)의 용액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 에탄올로부터 분말화시켜 무색 분말인 2-[5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨 염(0.11 g)을 얻었다.

mp : 200-215°C

IR (누출) : 1700, 1610 cm^{-1}

NMR (CD_3OD , δ) : 1.67-2.01 (6H, m), 2.57-2.85 (3H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.35 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=8.1, 7.7\text{Hz}$), 7.20-7.40 (10H, m)

FAB MS m/z : 468 (M^+)

<316>

실시에 6

<317>

에탄올 (20 mL) 중의 [5-(에톡시카르보닐메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트(570 mg) 용액에 1N 수산화나트륨 용액(1.2 mL)을 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반시킨 후, 용매를 진공하에 제거하여 [5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨 염(500 mg)을 얻었다.

IR (누줄) : 3300-3400, 1700, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.2-1.6 (2H, m), 2.1-2.6 (4H, m),
3.72 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$),
4.13 (2H, s), 6.29 (2H, m), 6.4-7.0 (12H, m)

FAB MS m/z : 470 (M^++1)

<319>

제조예 6

<320>

무수 피리딘(10 mL) 중의 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메탄올(1.00 g) 용액에 p-톨루엔설폰일 클로라이드(1.15 g)를 얼음 냉각 배쓰내에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하루동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 물(2회), 1N 염산 및 염수로 세척하고, 진공하에 증발시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=10:1)로 잔류물을 정제하여 백색 분말인 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메틸 p-톨루엔설폰네이트(1.70 g)를 얻었다.

mp : 81-82°C

IR (누줄) : 1590, 1370, 1260, 1180, 790, 770,
720 cm^{-1}

MASS (+ APCI) : 347 (M^++1)

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10-1.50 (1H, m), 1.80-2.20 (2H, m), 2.20-2.60 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.95 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

<322>

제조예 7

<323>

1,2-디메톡시에탄(75 mL) 중의 1,1-디페닐아세톤(25 g) 및 글리옥살산 일수화물(41.6 g)의 용액을 3일 동안 환류시켰다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기층을 물(2회)로 세척하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 및 암모니아 용액(200 mL)에 분배시키고, 수성층을 분리하였다. 수성층에 히드라진 수화물(22.6 g)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이를 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에서 재결정화시켜 백색 분말인 6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(6.26 g)을 얻었다.

<324>

mp : 161-162°C

<325>

IR(누줄) : 3300-2800, 1660, 1600, 760, 740, 700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 5.44(1H, s), 6.88(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$),

7.10-7.40(11H, m), 11.29(1H, br s)

MASS (+APCI) : 263(M^++1)

<327>

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 원소 분석

<328>

이론치 : C 77.84, H 5.38, N 10.68

<329>

실측치 : C 77.76, H 5.39, N 10.66

<330>

제조예 8

<331>

무수 N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 중의 6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.58 g) 및 수소화나트륨(60%, 110 mg) 현탁액을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메틸 p-톨루엔설폰네이트(0.77 g) 용액을 실온에서 상기 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반시키고, 얼음-1N 염산에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 분리하고, 물(2회) 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 이를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=5:1~3:1)로 정제시켜 담황색 오일인 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.61 g)을 얻었다.

다.

IR (필름) : 1660, 1590, 770, 730, 700 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35-1.55 (1H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.25-3.00 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.00-7.35 (12H, m)
 MASS (+ APCI) : 437 ($M^+ + 1$)

<333> 제조예 9

<334> 무수 디클로로메탄(5 mL)중의 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.60 g) 용액에 디클로로메탄(1.5 mL)중의 1N 삼브롬화붕소(1.5 mL)를 얼음 냉각 배스 내에서 적가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 염산에 붓고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 분리하고, 염수로 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 담황색 오일인 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.44 g)을 얻었다.

IR (필름) : 3000-3500, 1650, 770, 700 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35-1.66 (1H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.25-2.90 (5H, m), 4.00-4.30 (2H, m), 5.47 (1H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 6.90-7.35 (14H, m)
 MASS (+ APCI) : 423 ($M^+ + 1$)

<336> 실시예 7

<337> 아세트니트릴(15 mL)중의 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(425 mg), 에틸 브로모아세테이트(184 mg) 및 탄산칼륨(152.9 mg) 현탁액을 6 시간동안 환류시켰다. 이를 냉각시킨 후, 침전된 고체를 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 담황색 오일인 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-에톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.43 g)을 얻었다.

IR (필름) : 1750, 1660, 1580, 760, 720, 700 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35-1.60 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-3.20 (5H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.10-7.35 (11H, m)
 MASS (+ APCI) : 509 ($M^+ + 1$)

<339> 실시예 8

<340> 1,2-디메톡시에탄(9.0 mL)중의 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-에톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.43 g) 및 1.0 N 수산화나트륨 수용액(0.85 mL) 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 증발시키고, 에틸 아세테이트 및 1N 염산으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산, 에틸 아세테이트 및 에테르로부터 결정화시켜 백색 분말인 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(330 mg)을 얻었다.

mp : 176-178°C

IR (누울) : 2600-2200, 1740, 1640, 770, 700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.45 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.10-2.90 (5H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.20-7.35 (11H, m), 12.96 (1H, br s)

MASS (+ APCI) : 481 ($M^+ + 1$)

<342>

제조예 10

<343>

메탄올(50 mL)중의 (1R,2S)-메틸 [1-히드록시-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]포르메이트(2.22 g) 및 10% 탄소상 팔라듐 혼합물을 수소(2~3 atm)하에 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=4:1)로 정제하여 무색 오일인 (S)-메틸 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)포르메이트(1.66 g)을 얻었다.

NMR (CDCl₃, δ) : 1.70-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.50-3.00 (5H, m), 3.74 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.60-6.75 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m)

MASS (+ APCI) : 221 ($M^+ + 1$)

<345>

제조예 11

<346>

무수 테트라히드로푸란(THF)중의 수소화리튬알루미늄(0.28 g) 혼합물에 7HF(7 mL)중의 (S)-메틸 [5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]포르메이트(1.65 g) 용액을 -60°C에서 질소하에 적가하였다. 1 시간 후, 1N 염산 용액(5 mL) 및 THF(5 mL) 혼합물을 반응 혼합물에 -60°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 1N 염산 용액, 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켜 백색 분말인 (5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메탄올(1.23 g)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{30} = -71.98^\circ$ (C=1.26, CH₂Cl₂)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25-2.20 (4H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.62 (2H, d, J=6.3Hz), 3.81 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=7.9Hz), 6.72 (1H, d, J=7.9Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz)

<348>

제조예 12

<349>

제조예 6과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<350>

(S)-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메틸 메탄설폰네이트

$[\alpha]_D^{25} = -45.70^\circ$ (C=1.00, CH₂Cl₂)

IR (필름) : 1580, 1340, 1170 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30-1.60 (1H, m), 1.90-2.30 (2H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=6.5Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.00-7.25 (1H, m)

MASS (+ APCI) : 271 ($M^+ + 1$)

<352>

제조예 13

<353>

톨루엔(10 mL)내의 메틸 (5-메톡시-3,4-디히드로-2-나프틸)포르메이트(0.75 g) 용액에 수소화디이소부틸알루미늄 용액[톨루엔(6.7 mL)중의 1.02 N]을 4~6°C에서 질소 대기하에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일 조건하에서 2.5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 용액에 붓고, 유기 층을 분리한 후, 염수로 세척한다. 이를 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켜 무색 오일인 미가공 (5-메톡시-3,4-디히드로-2-나프틸)메탄올(0.66 g)을 얻었다.

IR (필름) : 3700-3100, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.28 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.22 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 6.42 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m)

MASS (+APCI) : 173 ($M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$)

<355> 제조예 14

<356> 사브롬화탄소(1.00 g \times 4)를 디클로로메탄(40 mL)중의 3,4-디히드로-5-메톡시-2-나프틸)에탄올 (2.00 g) 및 트리페닐포스핀(4.14 g) 용액에 실온에서 분액으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반시키고, 이를 진공하에 증발시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 백색 분말을 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에 증발시켜 담황색 오일인 미가공 3-브로모메틸-1,2-디히드로-8-메톡시나프탈렌을 얻었다.

<357> 제조예 15

<358> 디클로로메탄(10 mL)중의 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에탄올(0.20 g) 및 트리페닐포스핀(0.42 g) 용액에 테트라브로모메탄(0.90 g)을 5°C에서 첨가하였다. 용액을 5°C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이를 진공하에 증발시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 불용성 물질을 여과로 제거하였다. 에틸아세테이트 용액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(n-헥산)하여 무색 오일인 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸 브로마이드(0.18 g)를 얻었다.

NMR(CDCl_3 , δ): 1.64-1.85 (4H, m), 2.02-2.29 (2H, m),

2.57-2.76 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.81 (3H, s),

6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$

Hz)

<360> MASS (APCI) m/z : 269, 271 ($M^+ + 1$)

<361> 제조예 16

<362> 제조예 8과 유사한 방법으로 (S)-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸)메틸 메탄설포네이트로부터 (S)-2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논을 제조하였다.

$[\alpha]^{30}_{\text{D}} = -29.76^\circ$ ($C=0.86$, CH_2Cl_2)

NMR(CDCl_3 , δ): 1.35-1.55 (1H, m), 1.80-2.00 (1H, m),

2.25-3.00 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.61

(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$),

7.00-7.35 (12H, m)

<364> MASS (+APCI) : 437 ($M^+ + 1$)

<365> 제조예 17

<366> 무수 N,N-디메틸포름아미드(4 mL)중의 칼륨 t-부톡시드(0.39 g) 및 18-크라운-6(0.08 g) 용액에 6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.83 g)을 실온에서 첨가하였다. 10 분후, 3-브로모메틸-1,2-디히드로-8-메톡시나프탈렌(0.80 g)을 용액에 첨가하고, 동일한 온도에서 방해 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1N 염산에 붓고, 유기 층을 분리한 후, 물, 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 이를 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 2-[3,4-디히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.55 g)을 얻었다.

IR(CH₂Cl₂) : 1670, 1600 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 2.22 (2H, t, J=8.0Hz), 2.77 (2H, t, J=8.0Hz),

3.82 (3H, s), 4.84 (2H, s), 5.44 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.22 (1H, d,

J=8.3Hz), 6.73 (1H, d, J=7.5Hz), 6.86 (1H, d, J=9.6Hz), 7.00-7.33

(12H, m)

<368>

MASS (+APCI) m/z : 435 (M⁺+1)

<369>

제조예 18

<370>

제조예 17과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<371>

(1) 1-[(3,4-디히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-5-디페닐메틸-2(1H)-피리돈

IR(CH₂Cl₂) : 1650, 1600 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 2.16 (2H, t, J=8.2Hz), 2.75 (2H, t, J=8.2Hz),

3.83 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.55-6.60 (2H,

m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.35 (12H, m)

<373>

MASS (+APCI) : 434 (M⁺+1)

<374>

(2) 1-[(3,4-디히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]-3-디페닐메틸-2(1H)-피리돈

IR(CH₂Cl₂) : 1650, 1600 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ) : 2.18 (2H, t, J=8.2Hz), 2.79 (2H, t, J=8.2Hz),

3.81 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.11 (1H, t, J=6.8Hz), 6.24

(1H, s), 6.60-6.90 (3H, m), 7.05-7.35 (12H, m)

MASS (+APCI) : 434 (M⁺+1)

<376>

제조예 19

<377>

N,N-디메틸포름아미드(2 ml)중의 6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.22 g) 및 칼륨 t-부톡시드(0.10 g) 용액에 N,N-디메틸포름아미드(3 ml)중의 2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸 브로마이드(0.18 g) 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 동일한 온도에서 교반시키고, 이를 물 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 층을 물(3회) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(n-헥산-에틸 아세테이트)하여 오일인 2-[2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.25 g)을 얻었다.

NMR(CDCl₃, δ) : 1.65-2.05 (4H, m), 2.10-2.28 (1H, m),

2.50-2.85 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.07-4.33 (3H, m), 5.46 (1H, s), 6.64

(1H, d, J=8.5Hz), 6.69 (1H, d, J=9.4Hz), 6.84 (1H, d, J=9.4Hz),

<379>

7.02-7.36 (12H, m)

<380>

MASS (APCI) (m/z) : 451 (M⁺+1)

<381>

제조예 20

<382>

제조예 9와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<383>

(1) (S)-2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논

$$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -30.28^{\circ} \text{ (C=1.04, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

IR(필름) : 3500-3000, 1650, 770, 700 cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 1.35-1.60 (1H, m), 1.80-2.00 (1H m)

2.25-2.90 (5H, m), 4.00-4.30 (2H, m), 5.47 (1H, s), 6.55-6.65 (2H, m),

6.90-7.35 (14H, m)

<385>

MASS (+APCI) : 423 ($\text{M}^+ + 1$)

<386>

(2) 2-[(3,4-디히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논

mp : 174-176 $^{\circ}\text{C}$ IR(누출) : 3200, 1650 cm^{-1} NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.09 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 4.72 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$),6.65 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 7.15-7.40 (11H, m), 9.23

(1H, s)

<388>

MASS (+APCI) : 421 ($\text{M}^+ + 1$)

<389>

(3) 1-[(3,4-디히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-5-디페닐메틸-2(1H)-피리돈

mp : 178-180 $^{\circ}\text{C}$ IR(누출) : 3150, 1650 cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 2.15 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$),4.62 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$),6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.95-7.33 (13H, m)MASS (+APCI) : 420 ($\text{M}^+ + 1$)

<391>

(4) 1-[(3,4-디히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]-3-디페닐메틸-2(1H)-피리돈

mp . 196-197°C

IR(누출) : 3250, 1640 cm^{-1} NMR(DMSO- d_6 , δ) : 2.10 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 4.63 (2H, s), 5.65 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.24 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$),6.42 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.85-7.35 (12H, m),

7.55-7.60 (1H, m) 9.24 (1H, s)

MASS (+APCI) m/z : 420 ($M^+ + 1$)

<393>

제조예 21

<394>

1,4-디옥산(1.5 ml) 중의 (1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸 N,N-디페닐카르바메이트(100 mg) 및 N-클로로숙신이미드(35.8 mg) 혼합물을 100°C에서 5 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 염수에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)하여 무색 고체인 (6- 또는 8-클로로-1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸 N,N-디페닐카르바메이트(62 mg)를 얻었다.

mp . 138-144°C

IR(누출) : 3320, 1675, 1575, 1220 cm^{-1} NMR(CDCl_3 , δ) : 1.20-1.41 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m),

2.18-2.32 (1H, m), 2.42-2.56 (1H, m), 2.74-2.94 (2H, m), 4.07-4.28

(2H, m), 4.91 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.16-7.39 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 408 ($M^+ + 1$)

<396>

제조예 22

<397>

테트라히드로푸란(4 ml) 중의 디에틸 아조디카르복실레이트(871 mg) 용액을 테트라히드로푸란(10 ml) 중의 (1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메탄올(961 mg), 프탈이미드(736 mg) 및 트리페닐포스핀(1.31 g)의 교반된 용액에 실온에서 느리게 첨가하고, 생성된 혼합물을 동일 온도에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔)하였다. 용출물을 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 n-헥산으로 분쇄하여 무색 분말인 N-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시-2-나프틸)메틸]프탈이미드(888 mg)를 얻었다.

mp : 143-144°C

IR(누졸) : 1770, 1705, 1580, 1260 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.33-1.55 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m),
2.15-2.25 (1H, m), 2.35-2.63 (2H, m), 2.75-2.97 (2H, m), 3.71 (2H, d,
 $J=7.1\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.62-6.69 (2H, m), 7.06 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$),
7.68-7.77 (2H, m), 7.82-7.90 (2H, m)

(+) APCI MS m/z : 322 ($M^+ + 1$)

<399>

제조예 23

<400>

제조예 4와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<401>

N-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]프탈이미드

IR(누졸) : 3310, 1765, 1690, 1585 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.38 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.05 (1H, m),
2.34-2.5 (2H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.58 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.47 (1H,
d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.81-7.93
(4H, m), 9.15 (1H, s)

(+) APCI MS m/z : 308 ($M^+ + 1$)

<403>

제조예 24

<404>

에탄올(14 ml)중의 N-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]프탈이미드(634 mg) 및
히드라진 일수화물(309 mg) 용액을 3 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 진공하에
증발시켰다. 잔류물을 염기성 알루미늄상에서 크로마토그래피(염화메틸렌-메탄올)하여 무색 분말인 6-(아
미노메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프톨(281 mg)을 얻었다.

mp : 183-192°C

IR(누졸) : 3350-3100, 2750-2300, 1580 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.11-1.32 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.91-1.97
(1H, m), 2.23-2.45 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 3.1 (3H, br), 6.49
(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$)

(+) APCI MS m/z : 178 ($M^+ + 1$)

<406>

제조예 25

<407>

디클로로메탄(15 ml)중의 4-니트로페닐 클로로포르메이트(2.02 g) 용액을 얼음 냉각하에 디클로
로메탄(18 ml)중의 벤즈히드롤(1.84 g) 및 피리딘(1.19 g)의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을
동일 온도에서 잠시 교반하고, 실온에서 3일 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 얼음-물, 얼음-1N 염산 및
얼음-염수의 순서로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류

물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)하여 무색 결정인 벤즈히드릴 (4-니트로페닐)카르보네이트(3.32 g)을 얻었다.

mp : 53-59°C

IR(필름) : 1770, 1520, 1345, 1260-1180 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 6.81 (1H, s), 7.30-7.47 (12H, m), 8.25 (2H,

d, $J=9.2\text{Hz}$)

(+) APCI-MS m/z : 167

<410>

제조예 26

<411>

N,N-디메틸포름아미드(0.5 mL)중의 6-아미노메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프톨(23 mg) 및 4-니트로페닐(벤즈히드릴)카르보네이트(45 mg) 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 중탄산나트륨 수용액(3회) 및 염수의 순서로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)하여 오일인 벤즈히드릴 N-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-히드록시-2-나프틸)메틸]카르바메이트(40 mg)을 얻었다.

IR(필름) : 3350, 1695 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.35-1.45 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.45-2.6

(2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.22 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.04 (1H, m), 6.58

(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, t,

$J=7.8\text{Hz}$), 7.15-7.35 (11H, m)

(+) APCI MS m/z : 167

<413>

제조예 27

<414>

제조예 9와 유사한 방법으로 (6R)-5,6,7,8-테트라히드로-6-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1-나프톨을 제조하였다.

IR(필름) : 3500-3350, 1585 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.38 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.5-2.2 (3H, m),

2.45-2.65 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 4.05 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.4-7.35

(9H, m)

(+) APCI MS m/z : 268 ($M^+ + 1$)

<416>

제조예 28

<417>

디메틸설폭사이드(3 mL)중의 (6R)-5,6,7,8-테트라히드로-6-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1-나프톨(267 mg) 용액을 디메틸설폭사이드(0.5 mL)중의 60% 수소화나트륨(44 mg, n-헥산으로 세정함)의 교반된 현탁액에 실온에서 질소 대기하에 15분 동안 적가하고, 혼합물을 50°C에서 10분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 디메틸설폭사이드(1 mL)중의 에틸 브로모아세테이트(167 mg)를 이에 첨가하고, 생성된 혼합물을 동일 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음-물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(디클로로메탄-에탄올)하여 갈색 오일인 에틸 [(6R)-5,6,7,8-테트라히드로-6-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1-나프틸옥시]아세테이트(243 mg)를 얻었다.

IR(필름) : 3320, 1755, 1730(쇼울더), 1585, 1195 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$),

1.48 (3H, br m), 2.09 (1H, br m), 2.48-3.02 (4H, m), 4.04 (1H, q,

$J=6.6\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.58 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

6.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20-7.33 (5H m)

(+) APCI MS : 354 ($M^+ + 1$)

<420>

제조예 29

<421>

에틸 [(6R)-5,6,7,8-테트라히드로-6-(((1S)-1-페닐에틸)아미노)-1-나프틸옥시]아세테이트(185 mg)을 에틸 아세테이트중의 4N 염화수소를 사용하여 통상의 방법으로 염산염으로 전환시켰다. 에탄올(40 ml)중의 상기 염산염, 10% 탄소상 팔라듐(50% 습윤, 100 mg) 및 포름산암모늄(330 mg) 혼합물을 환류하에 30 분 동안 교반시키고, 고온의 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 수용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켜 오일인 에틸 [(6R)-6-아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸옥시]아세테이트(95 mg)를 얻었다.

IR(필름) : 3600-3150, 1750, 1730(쇼울더), 1580, 1195 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46-1.66 (3H, m), 2.01

(1H, m), 2.48-2.78 (2H, m), 2.92-3.16 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),

4.62 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (1H,

t, $J=7.8\text{Hz}$)

<423>

제조예 30

<424>

아세트오닐트릴(10 ml)중의 (5-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)메탄올(0.20 g), 에틸 브로모아세테이트(0.15 ml), 요오드화칼륨(점촉량) 및 탄산칼륨(0.20 g) 현탁액을 환류하에 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르 및 1N 염산에 분배시켰다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피 (n-헥산-에틸 아세테이트)하여 오일인 (5-에톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)메탄올(0.29 g)을 얻었다.

IR(필름) : 3400, 1730 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.44 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 1.80-1.95 (4H, m),

2.63-2.98 (3H, m), 3.80 (2H, dd, $J=5.4, 5.4\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),

4.62 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.09 (1H,

dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$)

MASS (APCI) m/z : 265 ($M^+ + 1$), 247 ($M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$)

<426>

제조예 31

<427>

톨루엔(300 ml)중의 디에틸카르보네이트(10.3 ml) 및 수소화나트륨(4.2 g, 오일내의 60%) 용액에 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(17 g)을 100°C에서 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 동일 온도에서 교반한후, 냉각시킨 용액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매

를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-t-부틸디페닐실릴옥시-3-에톡시카르보닐-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(20 g)을 얻었다.

IR(니트) : 1730, 1680 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.11 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.3-2.7 (2H, m), 2.8-3.4 (2H, m), 3.60 (1H, dd, $J=5.2, 10.4\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.4-6.8 (2H, m), 7.2-7.8 (11H, m)

MASS m/z : 473 ($M^+ + 1$)

<430>

제조예 32

<431>

에탄올(100 mL) 및 테트라히드로푸란(100 mL) 혼합물중의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-2-에톡시카르보닐-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(17 g) 용액에 NaBH_4 (1.4 g)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 혼합물 중에서 용해시키고, 유기 용액을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-히드록시-2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(7.9 g)을 얻었다.

IR(니트) : 3450, 1730 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.2-2.5 (2H, m), 2.5-3.4 (4H, m), 4.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.02 (1H, m), 6.2-6.4 (1H, m), 6.7-7.0 (2H, m), 7.2-7.8 (10H, m)

<433>

제조예 33

<434>

톨루엔(100 mL)중의 1-히드록시-2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(5.9 g) 용액에 KHSO_4 (2.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류하에 교반시키고, 냉각된 용액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조된 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌(7.4 g)을 얻었다.

IR(니트) : 1700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.11 (9H, s), 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.5-2.7 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.3-6.5 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.1-7.8 (11H, m)

MASS m/z : 457 ($M^+ + 1$)

<436>

제조예 34

<437>

t-부틸 알콜(30 mL) 및 물(30 mL) 혼합물중의 AD-mix- α (상표명, 알드리치)(9.2 g) 용액을 1 시간 동안 교반시킨 후, 메탄설폰아미드(0.62 g) 및 2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌(3.0 g)을 상기 용액에 실온에서 첨가하였다. 20 시간 동안 동일 온도에서 교반시킨 후 아황산 나트륨(9.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 (1S,2R)-1,2-디히드록시-2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(3.1 g)을 얻었다.

IR(니트) . 3450, 1705 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) . 1.09 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.1-2.3 (2H, m), 2.50 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 2.9-3.2 (2H, m) 3.58 (1H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.3-7.8 (10H, m)

MASS m/z : 470 ($M^+ - 17$)

<440> HPLC : 카이랄셀 AD, 5% 이소프로판올/헥산, 12.9 $\text{ml}/\text{분}$

<441> **제조예 35**

<442> 제조예 34와 유사한 방법으로 AD-mix- α 대신에 AD-mix- β (상표명, 알드리치)를 사용하여 하기 화합물을 얻었다.

<443> (1R,2S)-1,2,-디히드록시-2-메톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

<444> HPLC : 카이랄셀 AD, 5% 이소프로판올/헥산, 11.0 $\text{ml}/\text{분}$

<445> **제조예 36**

<446> 테트라히드로푸란(50 ml)중의 2-메톡시카르보닐-5-메톡시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (3.9 g) 용액에 NaH(0.73 g, 오일중의 60%)를 첨가한 후, 요오드화메틸(3 ml)을 0°C 에서 N_2 하에 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반시킨후, 용액을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-메톡시카르보닐-5-메톡시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(4.0 g)을 얻었다.

<447> IR(니트) : 1720, 1680 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) 1.49 (3H, s), 1.9-2.1 (1H, m), 2.4-3.0 (3H, m) 3.66 (3H, m), 3.88 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS m/z . 249 ($M^+ + 1$)

<449> **제조예 37**

<450> 트리플루오로아세트산(20 ml)중의 2-메틸-2-메톡시카르보닐-5-메톡시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(2.0 g) 용액에 트리에틸실란(2.0 ml)을 실온에서 첨가하였다. 6 시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트 및 물 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-메톡시카르보닐-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(4.0 g)을 얻었다.

IR(니트) : 1720 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, s), 1.6-2.3 (2H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 3.20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3.66 (3H, m), 3.80 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

MASS m/z : 235 ($M^+ + 1$)

<452>

제조예 38

<453>

디메톡시에탄(200 mL)중의 디에틸인산 에틸 에스테르(19 g) 용액에 NaH(3.4 g, 오일내의 60%)를 0℃에서 N₂하에 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨후, 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로 나프탈렌(20 g)을 혼합물에 첨가하였다. 12 시간 동안 80℃에서 교반시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔(100 mL) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]-7-운데센(17 mL) 혼합 물에 용해시키고 혼합물을 3일 동안 100℃에서 교반시켰다. 용액을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-에톡시카르보닐메틸-3,4-디히드로나프탈렌(20.3 g)을 얻었다.

IR(니트) : 1740 cm⁻¹NMR(CDCl₃, δ) : 1.10 (9H, m), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.2-2.4

(2H, m), 2.99 (2H, t, J=8.2Hz), 3.40 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz),

6.00 (1H, m), 6.3-6.5 (1H, m), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.8 (10H, m)

MASS m/z : 471 (M⁺+1)

<455>

제조예 39

<456>

THF(210 mL)중의 디이소프로필아민(17 mL) 용액에 n-부틸리튬(67 mL, 헥산중의 1.6N)을 -78℃에서 N₂하에 첨가하였다. 30 분 동안 0℃에서 상기 용액을 교반시킨 후, -78℃로 냉각시켰다. 상기 용액에 에틸 아세테이트(12 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 동일 온도에서 교반시켜 Li-에놀레이트 용액을 얻었다. THF(50 mL)중의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(10 g) 용액을 -78℃로 냉각시키고, 상기 Li-에놀레이트 용액(35 mL)을 첨가한후, 1 시간 동안 동일 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-히드록시-1-에톡시카르보닐메틸-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(8.0g)을 얻었다.

IR(니트) : 3400. 1705 cm⁻¹NMR(CDCl₃, δ) : 1.10 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.6-2.2

(4H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7Hz), 6.30 (1H, d, J=8Hz),

6.77 (1H t, J=8Hz), 7.10 (1H, d J=8Hz), 7.2-7.8 (10H, m)

MASS m/z : 471 (M⁺-17)

<458>

제조예 40

<459>

(1) CH₂Cl₂ (20 mL)중의 (1S,2R)-1,2-디히드록시-2-에톡시카르보닐-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.8 g) 용액에 트리페닐포스핀(2.9 g) 및 CBr₄(4.9 g)를 실온에서 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트(200 mL)를 상기 용액에 첨가하였다. 여과후, 모액을 물 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 건조된 용매를 진공하에 증발시켜 잔류물을 얻었다.

<460>

(2) 얻은 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 얻은 오일을 테트라히드로푸란(30 mL)에 용해시키고, LiAlH₄(420 mg)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 동일 온도에서 교반시키고, 1N HCl로 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 건조된 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-히드록시-2-히드록시메틸-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.8 g)을 얻었다.

IR(니트) : 3500, 1600 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 2.85 (2H, s),

3.00 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.59 (2H, m), 6.29 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.6-6.8

(2H, m), 7.3-7.8 (10H, m)

MASS m/z : 397 (M^+-35)

<462>

제조예 41

<463>

제조예 40과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<464>

(2S)-2-히드록시-2-히드록시메틸-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

<465>

제조예 42

<466>

제조예 1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<467>

5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-(2-히드록시메틸)-3,4-디히드로나프탈렌

IR(니트) : 3400-3300 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.06 (9H, s), 2.2-2.4 (2H, m), 2.6-3.0 (4H,

m), 3.76 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.96 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.7-6.9

(2H, m), 7.2-7.8 (10H, m)

<469>

MASS m/z : 429 (M^++1)

<470>

제조예 43

<471>

벤젠(10 ml)내의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-2-히드록시메틸-3,4-디히드로나프탈렌(1.0 g) 용액에 디에틸 아연(7.2 ml, 헥산내의 1M 용액) 및 디요오도메탄(1.2 ml)을 0°C에서 N_2 하에 첨가하였다. 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 에틸아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2-메틸렌-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 얻었다.

<472>

제조예 44

<473>

제조예 43과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<474>

1,2-메틸렌-1-(2-히드록시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR(니트) : 3400-3300, 1700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ) : 0.7-0.9 (2H, m), 1.08 (9H, s), 1.2-1.5 (2H,

m), 1.7-2.5 (3H m), 2.6-2.9 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.7-3.9 (2H,

m), 6.27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.2-7.8 (10H, m)

MASS m/z : 443 (M^++1)

<476>

제조예 45

<477>

CH_2Cl_2 (30 ml)중의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-(2-히드록시메틸)-3,4-디히드로나프탈렌(1.0 g) 용

액에 Na_2CO_3 (290 mg) 및 m-클로로퍼벤조산 (750 mg)을 0℃에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (20 mL)에 용해시키고, LiAlH_4 (200 mg)를 0℃에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 타르타르산칼륨나트륨 포화 용액으로 반응을 종결시켰다. 여과 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (cis)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-(2-히드록시에틸)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (1.1 g)을 얻었다.

IR (니트) : 3300 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.8-2.3 (4H, m), 2.8-3.2 (3H, m), 3.6-4.2 (3H, m), 6.2-6.4 (1H, m), 6.6-6.8 (2H, m), 7.0-7.8 (10H, m)

MS m/z : 429 ($\text{M}^+ - 17$)

제조예 46

피리딘 (15 mL) 중의 (2S)-2-히드록시-2-히드록시-메틸-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (1.4 g) 및 N,N-디페닐카르바모일 클로라이드 (3 g) 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸아세테이트 및 1N HCl에 분배시켰다. 유기 층을 물, NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (1.3 g)을 얻었다.

IR (니트) : $3400, 1700\text{ cm}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.8-2.0 (3H, m), 2.6-3.1 (4H, m), 4.16 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.8 (20H, m)

MS m/z : 628 ($\text{M}^+ + 1$)

HPLC: 카이랄셀 OD, 10% 이소프로판올/헥산, 12.0 mL/분

제조예 47

제조예 46과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

(1) (2S)-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

HPLC: 카이랄셀 OD, 10% 이소프로판올/헥산, 10.1 mL/분

(2) (cis)-1-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08 (9H, s), 1.6-2.1 (3H, m), 2.5-3.2 (2H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.4-4.8 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.6-6.9 (2H, m), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 610 ($\text{M}^+ - 1$)

(3) (trans)-1-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08 (9H, s), 1.4-2.1 (3H, m), 2.6-3.1 (2H, m), 4.13 (1H, dd, $J=11.2, 5.2\text{Hz}$), 4.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=11.2, 4.4\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.77 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 610 ($\text{M}^+ - 1$)

(4) 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2-메틸렌-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.2 (2H, m), 1.6-1.9 (2H, m),
2.0-2.3 (1H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 4.20 (1H, d,
 $J=11.2\text{Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.25 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 6.6-7.0 (2H, m), 7.1-7.8 (20H, m)

<493>

(5) 5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-1,2-메틸렌-1-[2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.6-0.9 (2H, m), 1.08 (9H, s),
1.2-2.5 (5H, m), 2.6-3.1 (2H, m), 4.0-4.4 (2H,
m), 6.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

<495>

(6) 1-[2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸]-5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌

IR (나트) : 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 2.1-2.3 (2H, m),
2.72 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$),
4.30 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.78 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$),
6.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.6-6.9 (2H, m), 7.1-7.8
(20H, m)

MS m/z : 624 (M^++1)

<497>

(4) (*cis*)-5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.6-2.3 (4H, m),
2.7-3.2 (3H, m), 4.0-4.4 (3H, m), 6.25 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66 (1H, t,
 $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

<499>

제조예 48

<500>

제조예 13 및 46과 유사한 방법으로 2-메톡시카르보닐-5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌으로부터 2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸-5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌을 제조하였다.

IR (나트) : 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, m), 2.23 (2H, t,
 $J=8.4\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.77 (2H, s),
6.23 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d,
 $J=6.8\text{Hz}$), 6.68 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.8 (20H, m)

<502>

제조예 49

<503>

제조예 1 및 46과 유사한 방법으로 2-메톡시카르보닐-2-메틸-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌으로부터 2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸-2-메틸-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 제조하였다.

IR (나트) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83 (3H, s), 1.4 (2H, m),
2.2-2.8 (4H, m), 3.80 (3H, m), 3.90 (1H, d,
 $J=10.4\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (1H, t,
 $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

MS m/z : 402 (M^++1)

<505>

제조예 50

<506>

제조예 1 및 46과 유사한 방법으로 1-에톡시카르보닐메틸-1-히드록시-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌으로부터 1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1-히드록시-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 제조하였다.

IR (나트) : 3450, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.09 (9H, s), 1.6-2.2 (6H, m),
2.7-3.0 (2H, m), 4.33 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.26
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.96 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 626 (M^+-17)

<508>

제조예 51

<509>

실시에 21과 유사한 방법으로 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-3,4-디히드로나프탈렌으로부터 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2-디히드록시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 제조하였다.

IR (나트) : 3500-3400, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.09 (9H, m), 1.7-2.2 (4H, m),
2.6-3.1 (2H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.4 (2H,
m), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.77 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

<511>

제조예 52

<512>

톨루엔(40 mL)중의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2-디히드록시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(2.0 g) 및 p-톨루엔설폰산(20 mg) 용액을 30 분 동안 환류하에 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.0 g)을 얻었다.

IR (나트) : 1800, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.12 (9H, s), 2.0-2.6 (4H, m),
2.7-3.0 (1H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 4.0-4.2 (2H,
m), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.76 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 638 (M^++1)

<514>

제조예 53

<515>

테트라히드로푸란(20 mL)중의 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(0.9 g) 용액에 브롬화메틸마그네슘(2.0 mL, THF중의 1M 용액)을 0°C에서 N_2 하에서 첨가하였다. 1 시간동안 실온에서 교반시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트와 물의 혼합물에 부었다. 유기 층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-t-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(0.6 g)을 얻었다.

IR (나트) : 3400, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.11 (9H, s), 1.22 (3H, s),
1.6-2.6 (5H, m), 2.6-3.2 (2H, m), 4.0-4.4 (2H,
m), 6.27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 638 (M^+-18)

<517>

제조예 54

<518>

테트라히드로푸란(20 mL)중의 1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-5-t-부틸디페닐실릴옥시-3,4-디히드로나프탈렌(20 g) 용액에 BH_3 (4.8 mL, TFF중의 1M 용액)을 0°C에서 N_2 하에서 첨가하였다. 12 시간동안 실온에서 교반시킨 후, 2N NaOH 용액(1.5 mL) 및 H_2O_2 (1.0 mL, 35% 용액)를 상기 용액에 첨가하고, 이를 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 유기층을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을

실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (trans)-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.1 g)을 얻었다.

IR (나트) : 3400, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.10 (9H, s), 1.7-2.1 (4H, m),
2.7-3.0 (3H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (2H
m), 6.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.67 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.8 (20H, m)

MS m/z : 642 ($M^+ + 1$)

<520> 제조예 55

<521> 메틸 [5-메톡시-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]포르메이트(2.50g), D-10-캄포르설포산 (124 mg), $[\text{RuCl}_2(\text{S})\text{-binap}]_2\text{NEt}_3$ (90 mg) [참고문헌: *Tetrahedron Letters*, Vol. 35, No. 26, 4559-4562 페이지, 1994], 에틸 아세테이트(23.8 ml) 및 메탄올(1.25 ml) 용액을 수소(90 atm)하에 50°C에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1)로 정제하여 백색 분말인 (1R,2S)-메틸 [1-히드록시-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]포르메이트(2.47 g)를 얻었다.

<522> mp : 87-88°C

<523> 실시예 9

<524> 실시예 7과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<525> (1) (S)-2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-메톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다진은

$[\alpha]_D^{26} = -20.63^\circ$ (C=0.95, CH_2Cl_2)

IR (필름) : 1750, 1660, 1580, 760, 720, 700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35-1.60 (1H, m), 1.29 (3H, t,
 $J=7.1\text{Hz}$), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-3.20 (5H, m),
4.15-4.20 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61
(2H, s), 5.45 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
6.64 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$),
7.08 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.10-7.35 (11H,
m)

<527> (2) 2-[3,4-디히드로-5-메톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다진은

IR (필름) : 1740, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.23 (2H, t,
 $J=8.3\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.26 (2H, q,
 $J=7.1\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 4.84 (2H, s), 5.44 (1H,
s), 6.26 (1H, s), 6.50-6.70 (2H, m), 6.85-6.90
(1H, m), 7.00-7.35 (12H, m)

MASS (+ APCI) : 507 ($M^+ + 1$)

<529> (3) 1-[(3,4-디히드로-5-메톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)에틸]-5-디페닐메틸-2(1H)-피리돈

IR (필름) : 1750, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.17 (2H, t,
 $J=8.1\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.27 (2H, q,
 $J=7.1\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.14 (1H,
s), 6.50-6.70 (3H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 7.05-
7.35 (12H, m)

MASS (+ APCI) : 506 ($M^+ + 1$)

<531>

(4) 1-[(3,4-디히드로-5-메톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)메틸]-3-디페닐메틸-2(1H)-피 리돈

IR (필름) : 1750, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.20 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.30 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.12 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.60-6.70 (3H, m), 7.00-7.35 (12H, m)

MASS (+ APCI) : 506 ($M^+ + 1$)

<533>

실시에 10

<534>

실시에 1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<535>

(1) [1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트

mp : 89.5-91°C

IR (누줄) : 1765, 1710, 1590, 1205 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.23-1.44 (1H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.35-2.75 (3H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.07-4.23 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.16-7.38 (10H, m)

(+ APCI MS m/z : 446 ($M^+ + 1$))

<537>

(2) [6- 또는 8-클로로-1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트

IR (필름) : 1755, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25-1.36 (1H, m), 1.8-2.05 (2H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.4-2.65 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07-4.27 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.16-7.39 (10H, m)

(+ APCI MS m/z : 480 ($M^+ + 1$))

<539>

(3) 벤즈히드릴 N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트

mp : 101-102°C

IR (누줄) : 3350, 3320, 1765, 1680, 1250, 1215 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35-1.43 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.36-2.59 (2H, m), 2.78-3.03 (2H, m), 3.22 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.99 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.35 (10H, m)

(+ APCI MS m/z : 167)

<541>

실시에 11

<542>

테트라히드로푸란(20 mL)중의 (2R)-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐 실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.9 g) 용액에 플루오르화 테트라부틸암모늄(5 mL, 1N THF 용액)을 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시켰다. 얻은 오일을 N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (1.0 g) 및 에틸 브로모아세테이트(0.6 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 동일 온도에서 교반한 후, 아틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (2S)-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-메톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히

드로나프탈렌(1.1 g)을 얻었다.

IR (나트) : 3400, 1720, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.0 (2H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

MS m/z : 476 ($M^+ + 1$)

<544> HPLC : 카이랄셀 AD, 50% 에탄올/헥산, 12.8ml/분

<545> 실시예 12

<546> 실시예 11와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<547> (1) (2S)-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

<548> HPLC : 카이랄셀 AD, 50% 에탄올/헥산, 11.7 ml/분

<549> (2) 2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-3,4-디히드로나프탈렌

IR (나트) : 1740, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.18 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.5-6.7 (2H, m), 7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

<551> (3) (cis)-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3400, 1740, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-2.1 (3H, m), 2.4-3.2 (3H, m), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.4-4.7 (5H, m), 6.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

MS m/z : 458 ($M^+ - 17$)

<553> (4) (trans)-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3400, 1740, 1695 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-2.1 (3H, m), 2.5-3.1 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.47 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (12H, m)

MS m/z : 458 ($M^+ - 17$)

<555> (5) 1,2-메틸렌-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1700, 1740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.1 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.5-2.2 (3H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 4.1-4.4 (4H, m), 4.69 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

<557>

(6) 1,2-메틸렌-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1700, 1740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.6-1.9 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.2-2.2 (5H, m), 2.6-3.1 (2H, m), 4.0-4.4 (4H, m), 4.60 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.0-7.5 (12H, m)

MS m/z : 486 ($M^+ + 1$)

<559>

(7) 1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-2-메틸-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,2,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3400, 1740, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.23 (3H, s), 1.4-2.0 (4H, m), 2.2-2.8 (3H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 4.0-4.4 (4H, m), 4.59 (2H, m), 6.52 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.4 (10H, m)

MS m/z : 486 ($M^+ - 17$)

<561>

(8) (cis)-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3400, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.3 (5H, m), 2.6-3.0 (3H, m), 4.0-4.5 (5H, m), 4.61 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.4 (10H, m)

MS m/z : 490 ($M^+ + 1$)

<563>

(9) (trans)-1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3400, 1700-1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.0 (4H, m), 2.6-3.0 (3H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.4 (4H, m), 4.60 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.4 (10H, m)

MS m/z : 490 ($M^+ + 1$)

<565>

(10) 1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1-히드록시-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3450, 1720, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.2 (6H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 4.1-4.4 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.5-6.9 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.4 (10H, m)

MS m/z : 472 ($M^+ - 17$)

<567>

(11) 1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-5-에톡시카르보닐메틸옥시-3,4-디히드로나프탈렌

IR (나트) : 1740, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.1 (2H, m),
 2.7-2.9 (4H, m), 4.2-4.4 (4H, m), 4.61 (2H, s),
 5.79 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94
 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.4
 (10H, m)

<569>

실시예 13

<570>

2-(2-(5-에톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸)-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.25 g)의 염화메틸렌 용액(10 ml)에 삼브롬화붕소의 염화메틸렌 용액(1N, 0.78 ml)을 -5°C 에서 첨가하고, 상기 용액을 동일 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물은 미가공 2-[2-(5-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.34 g)이다.

<571>

미가공 2-[2-(5-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.34 g), 탄산칼륨(0.16 g) 및 에틸 브로모아세테이트(0.2 ml)의 N,N-디페닐포름아미드 용액(15 ml)을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(n-헥산-에틸 아세테이트=3:2)하여 담황색 오일인 2-[2-(5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.17 g)을 얻었다.

IR (CH_2Cl_2 용액) : 1750, 1660, 1585 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.50-2.02 (6H, m), 2.04-2.58 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 4.10-4.31 (4H, m), 4.60 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
 6.72 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$),
 6.97-7.54 (12H, m)

MASS (APCI) m/z : 523 (M^++1)

<573>

실시예 14

<574>

실시예 13과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<575>

2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-2-메틸-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 1740, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83 (3H, s), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
 1.52 (2H, m), 2.2-2.9 (4H, m), 3.92 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

MS m/z : 474 (M^++1)

<577>

실시예 15

<578>

CH_2Cl_2 (30 ml)중의 2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(1.3 g) 용액에 Na_2CO_3 (290 mg) 및 m-클로로퍼벤조산(550 mg)을 0°C 에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 증발시켰다.

<579>

잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 1,2-에폭시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-t-부틸디페닐실릴옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 얻었다. 상기 화합물을 실시예 11과 유사한 방법으로 처리하여 1,2-에폭시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(370 mg)을 얻었다.

IR (니트) : 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-1.9 (1H, m), 2.1-2.5 (2H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.59 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.58 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.7 (10H, m)

MS m/z : 474 ($M^+ + 1$)

<581>

실시에 16

<582>

톨루엔(20 mL)중의 5-*t*-부틸디페닐실릴옥시-1-[2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(800 mg) 용액에 KHSO_4 (100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류하에 교반시킨 후, 냉각시킨 용액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 플루오르화테트라부틸암모늄(2 mL, 1N THF 용액)을 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시켰다. 얻은 오일을 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해시키고, 에틸 브로모아세테이트(0.2 mL)를 실온에서 이에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 동일 온도에서 교반시키고, 이를 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기층을 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 건조된 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-[2-(*N,N*-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-메틸-5-에톡시카르보닐메틸옥시-3,4-디히드로나프탈렌(310 mg)을 얻었다.

IR (니트) : 1740, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 1.9-2.2 (1H, m), 2.8-3.3 (3H, m), 3.42 (1H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 4.1-4.4 (4H, m), 4.62 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

MS m/z : 486 ($M^+ + 1$)

<584>

실시에 17

<585>

에틸 [5,6,7,8-테트라히드로-6-(2-히드록시에틸)-1-나프틸옥시]아세테이트(50 mg), *N,N*-디페닐카르바모일 클로라이드(50 mg) 및 피리딘(32 mg)의 혼합물을 100°C에서 1 시간 40 분 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 1N 염산에 분배시켰다. 에틸 아세테이트층을 물, 중탄산나트륨 수용액 및 염수의 순서로 연속적으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)로 정제하여 시럽인 2-[5-(에톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]에틸 *N,N*-디페닐카르바메이트(31 mg)을 얻었다.

IR (필름) : 1755, 1705, 1195 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.42 (1H, m), 1.61-1.70 (3H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.29-2.64 (2H, m), 2.71-2.97 (2H, m), 4.20-4.32 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.13-7.36 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 474 ($M^+ + 1$), 261

<587>

실시에 18

<588>

포스겐 이량체(0.027 mL)의 염화메틸렌 용액(1 mL)에 (5-에톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)메탄올(0.12 g) 및 피리딘(0.1 mL)의 염화메틸렌 용액(2 mL)을 -5°C에서 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 염화메틸렌(2 mL) 중의 1,1-디페닐히드라진 염산염(0.10 g) 및 피리딘(0.05 mL) 용액을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 상기 용액을 교반시키고, 5% 염산 및 염수로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(*n*-헥산-에틸아세테이트)로 정제하고 무색 고체인 2-[[5-(에톡시카르보닐메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]메톡시카르보닐]-1,1-디페닐히드라진(0.13 g)을 얻었다.

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.1Hz),
1.65-2.00 (3H, m), 2.44-3.32 (4H, m), 4.25 (2H,
q, J=7.1Hz), 4.15-4.44 (2H m), 4.62 (2H, s),
6.56 (1H, d, J=7.8Hz), 6.65-7.20 (8H, m), 7.20-
7.40 (5H, m)

MASS (APCI) m/z : 475 (M⁺+1)

<590>

실시에 19

<591>

N,N-디메틸포름아미드(2 ml)중의 에틸 (6-아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸옥시)아세테이트 (83 mg) 및 4-니트로페닐(벤즈히드릴)카르보네이트(116 mg) 용액을 50℃에서 1 시간 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 5회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피 (톨루엔-에틸 아세테이트)로 정제하여 오일인 벤즈히드릴 N-[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]카르바메이트(110 mg)를 얻었다.

IR (필름) : 1750, 1720, 1705, 1210 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J=16.4, 8.0Hz), 2.79-2.89 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J=16.3, 4.5Hz), 4.04 (1H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.62 (2H, s), 4.91 (1H, br d), 6.54 (1H, d, J=8.1Hz), 6.71 (1H, d, J=7.6Hz), 6.81 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=7.9Hz), 7.15-7.35 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 167

<593>

실시에 20

<594>

N,N-디메틸포름아미드(1.2 ml)중의 벤즈히드릴 N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트(117 mg) 및 요오드화 메틸(36 mg)의 교반된 용액에 60% 수소화나트륨 (10.2 mg)을 얼음 냉각하에 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 7 시간 동안 교반시킨 후, 60% 수소화나트륨(10.2 mg) 및 요오드화 메틸(36 mg)을 이에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일동안 교반시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피(톨루엔-에틸 아세테이트)로 정제하여 오일인 벤즈히드릴 N-메틸-N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트(71 mg)를 얻었다.

IR (필름) : 1755, 1730 (쇼울더), 1690, 1200 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25-1.45 (1H, m), 1.85-2.15 (2H, m), 2.35-2.8 (3H, m), 2.96 and 3.08 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.3-3.5 (2H), 3.79 (3H, s), 4.63 (2H), 6.51 (1H, d, J=7.9Hz), 6.66 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.18-7.33 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 167

<596>

실시에 21

<597>

아세트니트릴(10 ml) 및 물(5 ml) 혼합물중의 2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-3,4-디히드로나프탈렌(270 mg) 용액에 4-메틸모르포린 N-옥시드(0.34 ml) 및 OsO₄(1 ml, t-부틸 알콜중의 2.5%)를 0℃에서 첨가하였다. 4 시간 동안 교반시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 1,2-디히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 얻었다.

IR (니트) : 3400, 1720 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.6-2.2 (2H, m), 2.6-3.2 (4H, m), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 4.4-4.6 (3H, m), 4.61 (2H, s), 6.61 (1H, m), 7.1-7.6 (12H, m)

MS m/z : 474 (M⁺-17)

<599>

제조예 22

<600>

제조예 21과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<601>

1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-1,2-디히드록시-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

IR (나트) : 3450, 1740, 1705 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.2 (4H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.2-4.4 (4H, m), 4.59 (2H, s), 6.50 (1H, m), 7.1-7.4 (12H, m)MS m/z : 488 (M^+-17)

<603>

실시에 23

<604>

CH_2Cl_2 (30 ml) 중의 1,2-에폭시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(0.2 g) 용액에 HF-피리딘(0.5 ml)을 0°C에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-플루오로-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(70 mg)을 얻었다.

IR (나트) : 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.5-2.1 (4H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 4.0-4.5 (4H, m), 4.62 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=52\text{Hz}$), 6.69 (1H, m), 7.0-7.5 (12H, m)MS m/z : 494 (M^++1)

<606>

실시에 24

<607>

CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(100 mg) 용액에 트리플루오르화 디에틸아미노황(0.5 ml)을 -78°C에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(40 mg)을 얻었다.

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.0 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 4.26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (2H, d, $J=22\text{Hz}$), 4.76 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)MS m/z : 478 (M^++1)

<609>

제조예 25

<610>

실시에 24와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<611>

1-[2-(N,N-디페닐카르바모일옥시)에틸]-2-플루오로-5-에톡시카르보닐메틸옥시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (4H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 4.1-4.4 (4H, m), 4.60 (2H, s), 6.5-6.7 (2H, m), 7.0-7.4 (11H, m)MS m/z : 492 (M^++1)

<613>

실시에 26

<614>

디클로로메탄(5 ml) 중의 2-[(3,4-디히드로-5-에톡시카르보닐메톡시-2-나프틸)에틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.20 g) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(94 mg) 용액을 냉동기(약 -15°C)에서 밤새 정치시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 탄산수소나트륨 용액에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척한 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물 및 에틸 아세테이트(5 ml)와 아세트산(1방울) 중의 10% 탄소상 팔라듐을 수소(1 atm)하에 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔

럼 크로마토그래피(n-헥산-에틸 아세테이트=2:1~1:1)로 정제하여 담황색 오일인 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-에톡시카르보닐메톡시-2-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논(0.08 g)을 얻었다.

IR (CH₂Cl₂) : 3600-3100, 1750, 1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.00 (2H, m), 2.75-3.00 (4H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.61 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8Hz), 6.61 (1H, d, J=8Hz), 6.90-7.35 (13H, m)

MASS (+ APCI) : 525 (M⁺+1)

<616> 실시예 27

<617> 디옥산(1.5 ml)내의 2-[(5-에톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)메톡시카르보닐]-1,1-디페닐히드라진(0.17 g) 및 1N 수산화나트륨 수용액(1 ml)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이를 5% 염산 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 이소프로판올로 세척하여 무색 분말인 2-[(5-카르복시메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)메톡시카르보닐]-1,1-디페닐히드라진(0.08 g)을 얻었다.

IR (누출) : 3230, 1730, 1700 cm⁻¹

NMR (CD₃OD, δ) : 1.49-2.01 (4H, m), 2.70-3.13 (3H, m), 4.10-4.47 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.62-7.30 (14H, m)

MASS (APCI) m/z : 447 (M⁺+1)

<619> 제조예 28

<620> 실시예 3, 4 및 8과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<621> (1) S-2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논

$[\alpha]_D^{25} = -27.6^\circ$ (C=0.75, CH₂Cl₂)

mp : 144-145°C

IR (누출) : 2600-2200, 1740, 1640, 770, 700 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20-1.45 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.10-2.90 (5H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.20-7.35 (11H, m), 12.96 (1H, br s)

MASS (+ APCI) : 481 (M⁺+1)

<623> (2) 2-[(3,4-디히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논

mp : 156-158°C

IR (누출) : 1710, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.12 (2H, t, J=8.9Hz), 2.67 (2H, t, J=8.9Hz), 4.66 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=7.9Hz), 6.71 (1H, d, J=7.9Hz), 6.95 (1H, d, J=9.6Hz), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15-7.40 (11H, m), 13.0 (1H, br s)

MASS (+ APCI) : 479 (M⁺+1)

<625> (3) 2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시-2-히드록시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메틸-3(2H)-피리다지논

mp : 122-123°C

IR (누졸) : 3600-3200, 1730, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.50-1.90 (2H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 3.82 (2H, br s), 4.23 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.37 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.63 (2H, s), 5.44 (1H, s), 6.50-6.65 (2H, m), 6.95-7.40 (13H, m)

MASS (+ APCI) : 497 ($M^+ + 1$)

<627>

(4) 1-[(3,4-디히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)에틸-1-5-디페닐에틸-2(1H)-피리돈

mp : 181-182°C

IR (누졸) : 1730, 1650 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.11 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.41 (1H, s), 6.03 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.35 (13H, m), 12.98 (1H, br s)

MASS (+ APCI) : 478 ($M^+ + 1$)

<629>

(5) 1-[(3,4-디히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)에틸-3-디페닐에틸-2(1H)-피리돈

mp : 186-188°C

IR (누졸) : 1750, 1640 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.13 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 5.65 (1H, s), 5.99 (1H, s), 6.25 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.00-7.35 (11H, m), 7.59 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$)

<631>

(6) 2-[2-(5-카르복시메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸)에틸]-6-디페닐에틸-3(2H)-피리다지

닌

NMR (CD_3OD , δ) : 1.60-2.25 (6H, m), 2.55-2.90 (3H, m), 4.11-4.29 (2H, m), 4.47 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.54-6.61 (2H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 7.17-7.35 (11H, m)

MASS (APCI) m/z : 495 ($M^+ + 1$)

<633>

(7) 2-[(5-카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트

mp : 175-177.5°C

IR (누졸) : 2750-2250, 1765, 1675 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.24 (1H, m), 1.57 (3H, m), 1.79 (1H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 4.19 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.56-6.64 (2H, m), 7.00 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.18-7.39 (10H, m)

(+) APCI MS m/z : 446 ($M^+ + 1$), 233

<635>

(8) [5-(카르복시메톡시)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트

IR (누졸) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83 (3H, s), 1.44 (2H, m), 2.2-2.9 (4H, m), 3.92 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 446 (M^++1)

<637>

실시예 29

<638>

1N 수산화나트륨 수용액(0.20 mL), 메탄올(1 mL) 및 1,2-디메톡시에탄(1 mL) 혼합물중의 벤즈히드릴 N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트(60 mg) 용액을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 1N 염산으로 중화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 오일상 잔류물을 디이소프로필 에테르로부터 분말화시켜 무색 분말인 벤즈히드릴 N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(카르복시메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트(51 mg)를 얻었다.

mp : 160-161°C

IR (누졸) : 3350, 2800-2300, 1755, 1685 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.2-1.35 (1H, m), 1.84 (2H, m), 2.25-2.5 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.56-6.67 (3H, m), 7.00 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.30-7.38 (10H, m), 7.57 (1H, t), 12.9 (1H, br)

(+) APCI MS m/z : 412

<640>

제조예 30

<641>

실시예 29와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<642>

[6- 또는 8-클로로-5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트

mp : 138-144.5°C

IR (누졸) : 2700-2300, 1740, 1710 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.23 (1H, br m), 1.84 (2H, br m), 2.12-2.27 (1H, m), 2.35-2.6 (1H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15-7.42 (11H, m)

(+) APCI MS m/z : 466 (M^++1)

<644>

실시예 31

<645>

에탄올(20 mL)중의 (2R)-2-히드록시-2-(N,N-디페닐카르바모일옥시메틸)-5-메톡시카르보닐메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌(0.9 g) 용액에 1N NaOH 용액(1.9 mL)을 첨가하였다. 4 시간 동안 동일 온도에서 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하여 (2R)-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨 염(0.9 g)을 얻었다.

IR (누졸) : 3400, 1700, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.2-1.6 (2H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 3.72 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.13 (2H, s), 6.29 (2H, m), 6.4-7.0 (11H, m)

FAB MS m/z : 470 (M^++1)

<647>

HPLC : 카이랄셀 AGP, 8% 아세트니트릴/0.02N 인산염 완충액(pH=6.0), 5.3 mL/분

<648>

실시예 32

<649>

실시예 6 및 31과 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<650> (1) 벤즈히드릴 N-[5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]카르바메이트의 나트륨염

mp : 209-223°C (분해)

IR (누출) : 3340, 1695, 1615, 1250 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.57 (1H, m), 1.94 (1H, m),
2.51-2.67 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.60 (1H,
m), 4.10 (2H, s), 6.48-6.56 (2H, m), 6.69 (1H,
s), 6.94 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26-7.38 (10H, m),
7.57 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)

FAB MS m/z : 454 (M^++1), 432

<652> (2) (2S)-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

<653> HPLC : 카이랄셀 AGP, 8% 아세토니트릴/0.02N 인산염 완충액(pH=6.0), 7.4 ml/분

<654> (3) [5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1710 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.2 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m),
4.08 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.50
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98 (1H,
t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 452 (M^++1)

<656> (4) [5-(카르복시메톡시)-1,2-디히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400, 1650-1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.6-1.8 (2H, m), 2.5-2.8 (2H, m),
4.0-4.9 (5H, s), 6.53 (1H, m), 6.9-7.5 (12H, m)

FAB MS m/z : 486 (M^++1)

<658> (5) [5-(카르복시메톡시)-1,2-에폭시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.4-1.7 (1H, m), 1.9-2.2 (2H, m),
2.8-3.1 (1H, m), 3.65 (1H, s), 4.08 (2H, s),
4.20 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$),
6.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05
(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 468 (M^++1)

<660> (6) (trans)-[5-(카르복시메톡시)-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400-3200, 1700, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.2-1.5 (1H, m), 1.6-1.9 (2H, m),
2.2-2.8 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.1-4.4 (3H, m),
6.52 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5
(10H, m)

FAB MS m/z : 470 (M^++1)

<662> (7) (cis)-[5-(카르복시메톡시)-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400-3200, 1690, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.4-2.0 (3H, m), 2.2-2.8 (2H, m),
4.10 (2H, s), 4.1-4.4 (3H, m), 6.58 (1H, d,
J=8Hz), 6.74 (1H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, t,
J=8Hz), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 470 (M^++1)

<664>

(8) [5-(카르복시메톡시)-1-플루오로-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400-3300, 1710, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.4-2.2 (2H, m), 2.5-3.2 (2H, m),
3.9-4.5 (4H, m), 5.00 (1H, d, J=52Hz), 6.7-7.5
(13H, m)

FAB MS m/z : 488 (M^++1)

<666>

(9) [5-(카르복시메톡시)-1,2-메틸렌-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.8-1.4 (2H, m), 1.7-2.1 (3H, m),
3.0 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.10 (1H, d,
J=10.8Hz), 4.20 (1H, d, J=10.8Hz), 6.50 (1H, d,
J=8Hz), 6.71 (1H, d, J=8Hz), 6.93 (1H, t,
J=8Hz), 7.2-7.6 (10H, m)

FAB MS m/z : 466 (M^++1)

<668>

(10) [5-(카르복시메톡시)-2-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR(누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ) : 1.6-2.0(2H,m), 2.5-3.0(4H,m), 4.08(2H,s),
4.25(2H d, J=20Hz), 6.47(1H,d,J=8Hz), 6.51(1H, d, J=8Hz),
6.97(1H,d,J=8Hz), 7.1-7.5(10H,m)

FAB MS m/z : 472 (M^++1)

<671>

(11) 2-[5-(카르복시메톡시)-1,2-메틸렌-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1705, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.5-0.8 (2H, m), 1.0-2.0 (5H, m),
2.5-3.0 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.0-4.3 (2H, m),
6.49 (1H, d, J=8Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.5
(10H, m)

FAB MS m/z : 480 (M^++1)

<673>

(12) 2-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400, 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.05 (3H, s), 1.1-2.0 (4H, m),
2.0-2.4 (2H, m), 2.75 (1H, m), 4.07 (2H, s),
4.0-4.3 (2H, m), 6.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.46 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 498 ($M^+ + 1$)

<675> (13) 2-[5-(카르복시메톡시)-2-메틸-3,4-디히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.68 (3H, s), 2.0-3.2 (4H, m),
3.2-4.2 (4H, m), 4.12 (2H, s), 6.5-6.7 (2H, m),
7.0-7.8 (11H, m)

FAB MS m/z : 480 ($M^+ + 1$)

<677> (14) 2-[5-(카르복시메톡시)-1,2-디히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3300, 1700, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-2.2 (4H, m), 2.5-2.7 (1H, m),
2.8-3.0 (1H, m), 3.75 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.0-4.3
(2H, m), 4.38 (2H, s), 6.6-6.8 (1H, m), 7.0-7.4
(12H, m)

FAB MS m/z : 500 ($M^+ + 1$)

<679> (15) (cis)-2-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.5-2.1 (4H, m), 2.4-2.8 (3H, m),
3.83 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.0-4.3 (2H, m),
6.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87
(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 484 ($M^+ + 1$)

<681> (16) (trans)-2-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.5-1.9 (4H, m), 2.5-2.7 (3H, m),
3.73 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.0-4.3 (2H, m),
6.39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87
(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 484 ($M^+ + 1$)

<683> (17) 2-[5-(카르복시메톡시)-2-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.5-2.0 (4H, m), 2.5-2.9 (3H, m)
3.73 (1H, m), 4.08 (2H, s), 4.0-4.3 (2H, m),
6.41 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91
(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

<685> (18) 2-[5-(카르복시메톡시)-1-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바

메이트의 나트륨염

IR (누출) : 3400, 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.4-2.0 (6H, m), 2.5-2.6 (2H, m),
4.0-4.2 (2H, m), 4.37 (2H, s), 6.58 (1H, t,
J=5Hz), 7.02 (2H, d, J=5Hz), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 484 ($\text{M}^+ + 1$)

<687> (19) 2-[5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염

IR (누출) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.2 (2H, m), 2.5-2.7 (4H, m),
4.0-4.3 (4H, m), 5.75 (1H, m), 6.63 (1H, d,
J=8Hz), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, t,
J=8Hz), 7.0-7.4 (10H, m)

FAB MS m/z : 466 ($\text{M}^+ + 1$)

<689> 실시예 33

<690> 0.1N 수산화나트륨(1.27 ml) 및 메탄올중의 벤즈히드릴 N-메틸-N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트(60 mg) 용액을 실온에서 방출 교반하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산으로부터 분말화시켜 담황색 분말인 벤즈히드릴 N-메틸-N-[[1,2,3,4-테트라히드로-5-(카르복시메톡시)-2-나프틸]메틸]카르바메이트의 나트륨염(50 mg)을 얻었다.

mp : 100-105°C

IR (누출) : 1695, 1605, 1200 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.2 (1H, br m), 1.75-2.05 (2H,
m), 2.25-3.1 (4H, m), 2.87 and 3.08 (3H, s),
3.2-3.4 (2H, m), 4.06 (2H, s), 6.48 (2H, br d),
6.70 (1H, s), 6.94 (1H, br t), 7.2-7.4 (10H, m)

FAB MS : 482 ($\text{M}^+ + 1$)

<692> 실시예 34

<693> 1N 수산화나트륨 수용액(2.0 ml), 메탄올(7 ml) 및 1,2-디메톡시에탄(7 ml)중의 [1,2,3,4-테트라히드로-5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트(600 mg) 용액을 실온에서 40분 동안 교반하고, 1N 염산으로 중화시킨 후, 진공하에 증발시키며, 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산으로 세척하여 무색 분말(500 mg)을 얻고, 이를 메탄올(20 ml), 메탄올(30 ml) 및 테트라히드로푸란(10 ml) 혼합물에 용해시켰다. 용액을 1N 수산화나트륨 수용액(1.10 ml)과 혼합하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산으로 세척하여 무색 분말인 [5-(카르복시메톡시)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염(475 mg)을 얻었다.

IR (누출) : 1715, 1625, 1600 (쇼올더) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.24 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.25-
2.81 (4H, m), 4.03-4.08 (4H, m), 6.45-6.52 (2H,
m), 6.92 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20-7.43 (10H, m)

FAB MS m/z : 454 ($\text{M}^+ + 1$)<695> $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NNaO}_5$ 에 대한 원소 분석

<696> 이론치: C 68.87, H 5.33, N 3.09

<697> 실측치: C 68.59, H 5.31, N 3.08

<698> 실시예 35

<699> 1-[(3,4-디히드로-5-카르복시메톡시)-2-나프틸]메틸]-5-디페닐메틸-2(1H)-피리돈(100 mg) 및 점촉량의 10% 탄소상 팔라듐(50% 습윤) 혼합물을 실온에서 수소 기체 대기하에 5 시간동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=5:1)로 정제하여 담황색 분말인 1-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시)-2-나프틸]메틸-5-디페닐메틸-2(1H)-피리돈(94.5 mg)을 얻었다.

mp : 162-163°C

IR (누줄) : 1670, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.10-1.40 (1H, m), 1.70-4.00 (8H, m), 4.28 (2H, s), 5.39 (1H, s), 6.35-6.55 (4H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.10-7.50 (11H, m)

MASS (+ APCI) : 480 ($\text{M}^+ + 1$)

<701>

실시에 36

<702>

실시에 35와 유사한 방법으로 하기 화합물을 얻었다.

<703>

1-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카복시메톡시-2-나프틸)에틸]-3-디페닐에틸-2(1H)-피리돈

mp : 185-187°C

IR (누줄) : 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-4.00 (9H, m), 4.30 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.15-6.25 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 6.70-7.40 (12H, m), 7.55-7.70 (1H, m)

<705>

실시에 37

<706>

실시에 31과 유사한 방법으로 2-[5-(메톡시카르보닐메톡시)-2-메틸-3,4-디히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트로부터 2-[5-(카복시 메톡시)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염을 제조하였다.

IR (누줄) : 1700, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.3-2.9 (4H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 6.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

FAB MS m/z : 482 ($\text{M}^+ + 1$)

<708>

실시에 38

<709>

물 및 에틸 아세테이트 혼합물중의 (2R)-[5-(카복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염(0.2 g) 용액을 1N HCl 용액 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 용매를 진공하에 증발시키고, 에틸 에테르로부터 재결정시켜 (2R)-[5-(카복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트(150 mg)를 얻었다.

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.6-2.0 (2H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.5 (10H, m)

산업상이용가능성

<711>

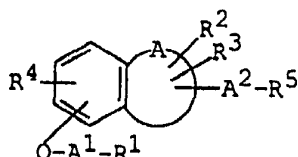
본 발명에 의하면, 혈소판 응집에 대한 억제 활성, 혈관 확장 활성, 혈압강하 활성등과 같은 약리학적 활성을 지니며, 동맥폐색증, 대뇌 혈관 질환, 간 경변증, 동맥 경화, 허혈성 심장 질환, 경피 경강성 관상 혈관 성형술 이후의 재발혈착증 또는 고혈압 등의 치료학적 및/또는 예방적 치료를 위한 약제 프로스타글란딘 I_2 작용물질인 신규한 나프탈렌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 약제 제조에 사용하는 방법이 제공된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

화학식 1



N 또는 CH임) 또는 $-A^3-Q\begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$ [여기서, $-A^3-$ 은 $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-N-C(=O)-O-$ (여기서, R^9 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, Q는 N 또는 CH이고, R^7 은 페

닐이고, R^8 은 페닐인데, Q가 CH인 경우, $-A^3-$ 은 $-N-C(=O)-O-$ 임]인 것인 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 은 카르복시 또는 저급 알콕시카르보닐이며;

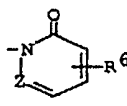
R^2 는 수소, 히드록시 또는 아실옥시이고;

R^3 는 수소, 히드록시, 아실옥시, 저급 알킬 또는 할로겐이며;

R^4 는 수소 또는 할로겐이고;

A^1 은 메틸렌이며;

A^2 는 결합, 메틸렌 또는 에틸렌이고;

$-R^5$ 는  [여기서, R^6 는 디페닐메틸이며, Z는 N 또는 CH임] 또는

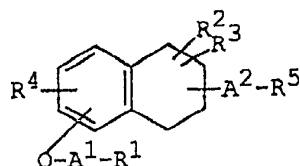
$-A^3-Q\begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$ [여기서, $-A^3-$ 은 $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-N-C(=O)-O-$ (여기서, R^9 은 수소 또는 저급 알킬임)이고, Q는 N 또는 CH이며, R^7 은 페닐이고, R^8 은 페닐인데, Q

가 CH인 경우, $-A^3-$ 은 $-N-C(=O)-O-$ 임]인 것인 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화학식 1h의 화합물인 것인 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1h]



상기 식에서, R^1 은 카르복시 또는 저급 알콕시카르보닐이며;

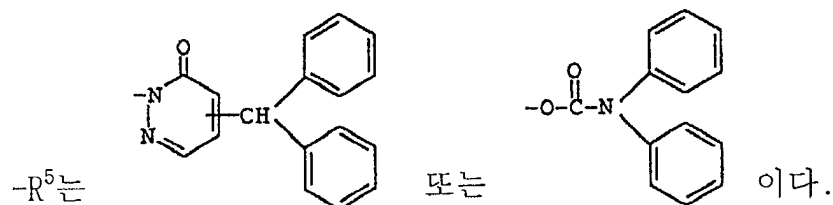
R^2 는 수소 또는 히드록시이고;

R^3 는 수소, 히드록시, 저급 알킬 또는 할로겐이며;

R^4 는 수소 또는 할로겐이고;

A^1 은 메틸렌이며;

A^2 는 메틸렌 또는 에틸렌이고:



청구항 6

제5항에 있어서,

(1) (2R)-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]메틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염,

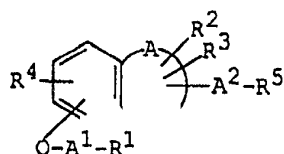
(2) (trans)-2-[5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸]에틸 N,N-디페닐카르바메이트의 나트륨염 및

(2) (S)-2-[(1,2,3,4-테트라히드로-5-카르복시메톡시-2-나프틸)메틸]-6-디페닐메탈-3(2H)-피리다지논으로 구성된 군에서 선택되는 것인 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

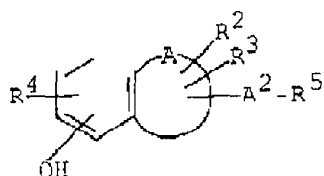
청구항 7

하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 하기 화학식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 염을 얻는 것을 포함하는 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 식에서, A^1 은 저급 알킬렌이며;

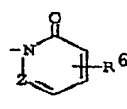
A^2 는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

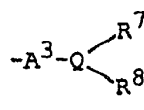
R^1 은 카르복시 또는 보호된 카르복시이며;

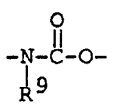
R^2 는 수소, 히드록시 또는 보호된 히드록시이고;

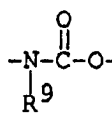
R^3 는 수소, 히드록시, 보호된 히드록시, 저급 알킬 또는 할로겐이며;


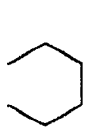
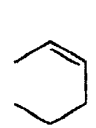
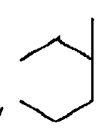
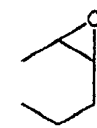
R^4 는 수소 또는 할로겐이고;

$-R^5$ 는  [여기서, R^6 는 모노 (또는 디 또는 트리) 아릴 (저급) 알킬

이며, Z는 N 또는 CH임] 또는  [여기서, $-A^3$ -은 $-O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-NH-$

또는  (여기서, R⁹은 수소 또는 저급 알킬임)이며, Q는 N 또는 CH이고, R⁷

은 아릴이며, R⁸은 아릴인데, Q가 CH인 경우, -A³-는  임]이며,

 은 , ,  또는  이고;
X¹은 산 잔기이다.

청구항 8

활성 성분으로서 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 항체와 혼합된 상태로 포함하는, 동맥폐색증, 경피 경관 관상 혈관 성형술 후의 재발협착증, 동맥경화증, 대뇌혈관 질환 또는 허혈성 심장 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

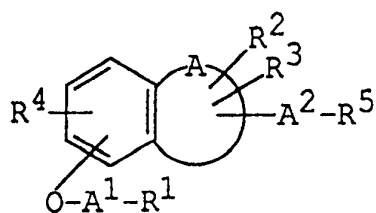
청구항 9

활성 성분으로서 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된 상태로 포함하는, 간염, 간기능부전 또는 간경변증을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

요약

본 발명은 약제로서 유용한 하기 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다 :

화학식 1



상기 식에서, R¹은 카르복시 또는 보호된 카르복시이며;

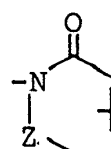
R²는 수소, 히드록시 또는 보호된 히드록시이며;

R³는 수소, 히드록시, 보호된 히드록시 등이며;

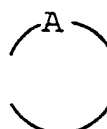
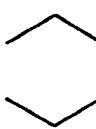
R⁴는 수소 또는 할로겐이며;

A¹은 저급 알킬렌이며;

A²는 결합 또는 저급 알킬렌이며;

-R⁵는  (이때, R⁶는 모노 (또는 디 또는 트리) 아릴 (저급) 알킬

이며, Z는 N 또는 CH 임)이며:

 은  등이다.