

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 215/12

(45) 공고일자 1999년07월 15일

(11) 등록번호 10-0208867

(24) 등록일자 1999년04월 19일

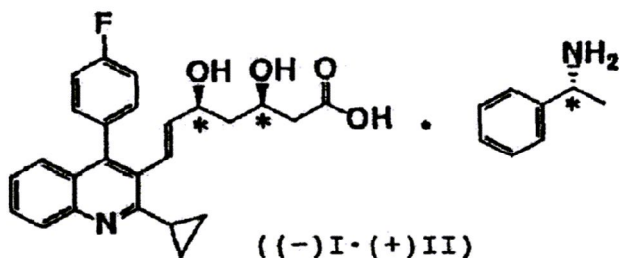
(21) 출원번호	10-1992-0011018	(65) 공개번호	특 1993-0000486
(22) 출원일자	1992년06월24일	(43) 공개일자	1993년01월 15일
(30) 우선권주장	91-151810 1991년06월24일 일본(JP) 92-127277 1992년05월20일 일본(JP)		
(73) 특허권자	닛산 가가쿠 고교 가부시키 가이샤 도쿠시마 히데이치		
(72) 발명자	일본 도쿄도 지요다구 간다니시키토 3초메 7반지1 오하라 요시오 일본국 지바켄 후나바시시 쓰보이쵸 722반쵸 1 닛산가가쿠고오교가부시키가 이샤 주오 겡꾸쇼 나이 스즈끼 미끼오 일본국 지바켄 후나바시시 쓰보이쵸 722반쵸 1 닛산가가쿠고오교가부시키가 이샤 주오 겡꾸쇼 나이 야나가와 요시노부 일본국 지바켄 후나바시시 쓰보이쵸 722반쵸 1 닛산가가쿠고오교가부시키가 이샤 주오 겡꾸쇼 나이 미야찌 노부히데 일본국 지바켄 후나바시시 쓰보이쵸 722반쵸 1 닛산가가쿠고오교가부시키가 이샤 주오 겡꾸쇼 나이 박해선, 이준구, 조영원		
(74) 대리인	박해선, 이준구, 조영원		

심사관 : 김희수

(54) 광학활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염

요약

구조식 ((-)-I · (+)-II)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염:



명세서

[발명의 명칭]

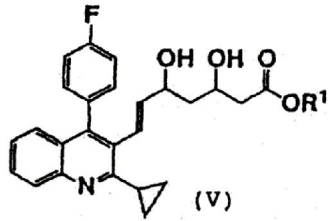
광학활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염

[발명의 상세한 설명]

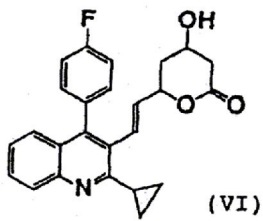
본 발명은 고지혈증, 동맥경화증 등의 예방 또는 치료에 유용한 광학 활성 퀴놀린메발론산 유도체의 제조를 위한 중요한 중간체 및 그의 광학 분해 방법에 관한 것이다.

하기 구조식 (V)의 퀴놀린메발론산 화합물 및 하기 구조식(VI)의 퀴놀린메발로노락톤 화합물은 일본국 및 한국 특허 공개 제 279866/1989호 및 89-3745 호에 기재되어 있는 라세미 혼합물을 또는 4개의 광학 이성질체를 갖는 화합물이며, 이들은 콜레스테롤 생합성의 속도제한 효소인 HMG-CoA 리덕타제에 대한 강한 저해제이므로, 고지혈증, 동맥 경화증 등의 예방, 치료를 위한 약품으로서 유용할 것으로 기대된다.

화학식 1



화학식 2

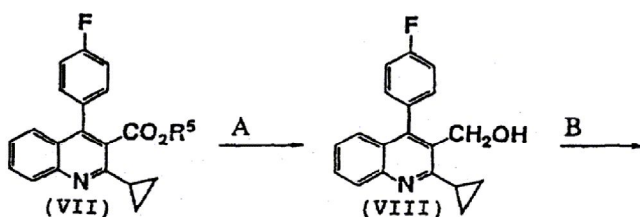


[상기 식중에서, R¹은 수소원자, C₁ ~₄ 저급알킬기, 예컨대 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, t-부틸기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기 또는 Na, K, 1/2 Ca 또는 R², R³ 및 R⁴가 수소, C₁ ~₃ 저급알킬기 또는 2-히드록시에틸기이거나, R²가 수소 또는 메틸일때, R³ 및 R⁴가 함께 -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- 또는 -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂를 형성하는 HNR²R³R⁴이다.]

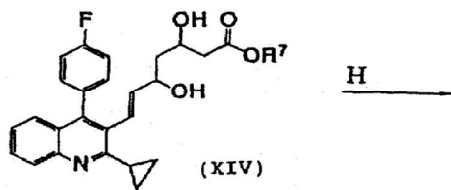
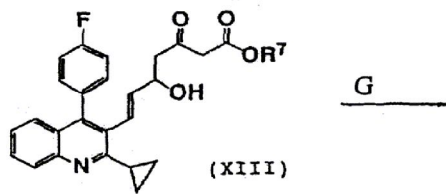
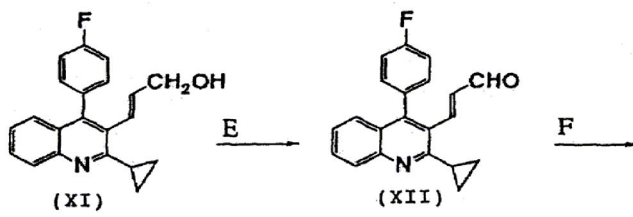
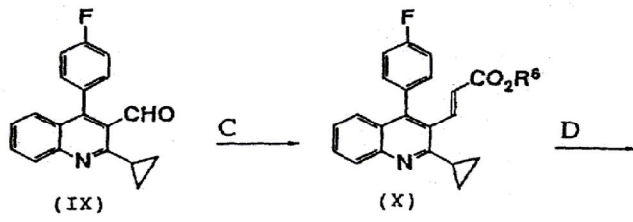
또한, HMG-CoA 리덕타제 저해제로서의 퀴놀린카르복실산 유도체가, 예를 들면 하기 문헌에 기재되어 있다: 독일연방공화국 특허 제 DE-3905908 호, 미합중국 특허 제 4,761,419 호, 미합중국 특허 제 4,923,861 호 및 유럽 특허 공보 제 EP 356788A 호.

일본국 및 한국 공개 공보 제 279866/1989 및 제 89-3745에 기재되어 있는 바와 같이, 구조식 (V) 및 (VI)의 화합물을 하기와 같이 제조할 수 있다:

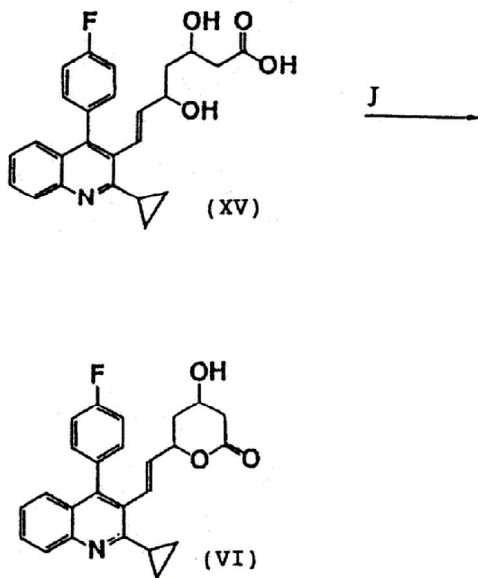
반응식 1a



반응식 1b



반응식 1c



[상기 식들중에서, 각각의 R^5, R^6 및 R^7 은 $C_1 \sim 4$ 저급알킬기, 예컨대 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, t-부틸기, n-부틸기, i-부틸기 또는 s-부틸기이다].

단계 A는 에스테르 (VII)의 1차 알콜 (VIII)로의 환원 반응이며, 반응은 테트라히드로푸란 또는 톨루엔과 같은 용매내에서 -20°C 내지 20°C , 바람직하게는 -10°C 내지 10°C 의 온도에서, 다양한 금속 수소화물, 바람직하게는 디이소부틸알루미늄 히드라이드를 사용하여 실행될 수 있다.

단계 B는 1차 알콜 (VIII)의 알데히드 (IX)의 산화반응이며, 반응은 다양한 산화제를 사용하여 실행될 수 있다. 바람직한 방법은 산화가 0°C 내지 25°C 의 온도에서 메틸렌 클로라이드중의 피리디늄 클로로크로메이트를 사용하여 실행되는 방법, 산화가 옥살릴 클로라이드, 디메틸 술폰이드 및 3차 아민 (예컨대 트리에틸아민)을 사용하여 실행되는 방법 (Swern 산화), 산화가 오산화인, 디메틸 술폰이드 및 3차 아민 (예컨대 트리에틸아민)을 사용하여 실행되는 방법 또는 산화가 삼산화황-피리딘 착체를 사용하여 실행되는 방법이다.

단계 C는, α, β -불포화카르복실산에스테르 (X)의 합성을 위한 것이며, 알콕시카르보닐메틸, 포스포네이트를 사용하는, 소위 Horner-Wittig 반응에 의해 트랜스 형의 α, β -불포화카르복실산 에스테르 (X)를 얻을 수 있는것에 의한다. 염기로서, 수소화나트륨, 칼륨-t-부톡시드 등이 사용되고, 반응은 건조 테트라히드로푸란내에서 -30°C 내지 0°C , 바람직하게는 -20°C 내지 -15°C 에서 실행된다.

단계 D는 α, β -불포화 카르복실산 에스테르 (X)의 알릴 알콜 (XI)로의 환원 반응이며, 반응은 건조 테트라히드로푸란 또는 톨루엔과 같은 용매내에서 -10°C 내지 10°C , 바람직하게는 -10°C 내지 0°C 의 온도에서, 다양한 금속 수소화물, 바람직하게는, 디이소부틸알루미늄 히드라이드를 사용하여 실행할 수 있다.

단계 E는 알릴 알콜 (XI)의 에날 (XII)로의 산화반응이며, 반응은 다양한 산화제를 사용하여 실행된다. 테트라히드로푸란, 아세톤, 에틸에테르 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매내에서, 0°C 내지 100°C , 바람직하게는 15°C 내지 50°C 의 온도에서 활성화된 이산화마그네슘을 사용하여 산화가 실행되는 방법, 삼산화황-피리딘 착체를 사용하여 산화가 실행되는 방법, 오산화인, 디메틸술폰이드 및 3차 아민 (예컨대, 트리에틸아민)을 사용하여 산화가 실행되는 방법이 바람직하며, 보다 바람직하게는 옥살릴 클로라이드, 디메틸 술폰이드 및 3차 아민 (예컨대 트리에틸아민)을 사용하여 산화가 실행되는 방법 (Swern 산화)이다.

단계 F는 에날 (XII) 및 아세트아세테이트의 이중 음이온과의 축합반응이며, 반응은 바람직하게는 테트라히드로푸란 내에서 -80°C 내지 20°C , 바람직하게는 -30°C 내지 0°C 의 온도에서 염기로서 나트륨 수소화물 및 n-부틸 리튬을 사용하여 실행된다.

단계 G는 화합물 (XIII)의 카르보닐기의 환원반응이다. 에탄올 내에서 -10°C 내지 5°C 의 온도에서 금속 수소화물, 바람직하게는 수소화 붕소 나트륨을 사용하여 환원이 실행되는 방법, 건조 에테르 또는 건조 테트라히드로 푸란내에서 -100°C 내지 25°C , 바람직하게는 -80°C 내지 -50°C 에서 수소화붕소 아연을 사용하여 환원이 실행되는 방법이 있으며, 보다 바람직하게는 환원이 건조 테트라히드로푸란-메탄올 내에서 -80°C 내지 -60°C 의 온도에서 수소화붕소나트륨 및 트리에틸보란 또는 디에틸메톡시보란을 사용하여

실행되는 방법이 있다 (화합물 (XIV)는 R^1 이 $C_1 - 4$ 저급알킬기인 화합물 (V)에 상응한다).

단계 H는 에스테르 (XIV)를 가수분해하기 위한 단계이며, 이는 메탄올 또는 에탄올의 물과의 용매 혼합물내에서 10°C 내지 25°C 의 온도에서 동몰량의 염기, 바람직하게는 수산화 칼륨 또는 수산화나트륨을 사용하여 실행될 수 있다 (화합물 (XV)는 R^1 이 수소원자인 화합물 (V)에 상응한다).

단계 J는 유리 히드록시산 (XV)의 탈수반응에 의한 메발로노락톤을 형성하기 위한 단계이며, 반응은 적절한 산촉매, 바람직하게는 트리플루오로아세트산을 사용하여 실행될 수 있다. 또는 반응은 벤젠 또는 톨루엔 내에서 가열하면서 환류시키는 동안 생성수를 제거하거나, 적절한 탈수제, 예컨대 분자체 등을 첨가함으로써 실행될 수 있다. 또한, 반응은 10°C 내지 35°C , 바람직하게는 20°C 내지 25°C 의 온도에서, 건조 메틸렌 클로라이드층의 락톤화제, 예컨대 카르보디이미드, 바람직하게는 수용성 카르보디이미드, 예컨대 N-시클로헥실-N'-[2'- (메틸모르폴리늄)에틸]카르보디이미드 p-톨루엔술포네이트를 사용하여 실행될 수 있다.

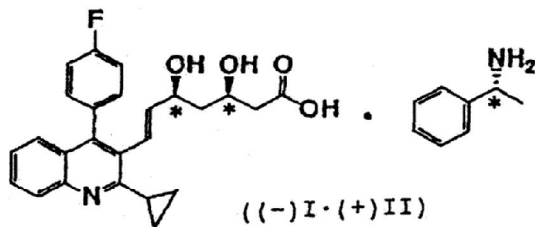
의약품의 경우, 광학 이성질체간의 약리활성 및 안전성이 다른 예가 있다. 우수한 의약품을 개발하기 위해서는 이들을 광학 분해에 의해 분리하는 것이 바람직하다.

그러나, 퀴놀린메발론산 ((±)I)의 라세미체를 분리하기에 공업적으로 유용한 것으로 공지된 광학 분해 방법은 없다.

본 발명자들은, 퀴놀린메발론산 ((±)I)의 라세미체가 광학 활성 아민인 D(+) 페네틸아민 ((+)II)와 염을 형성하여서, 이에 의하여 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)I)이 광학 분해될 수 있음을 발견하였다. 본 발명은 이 발견을 기초로하여 성취되었다.

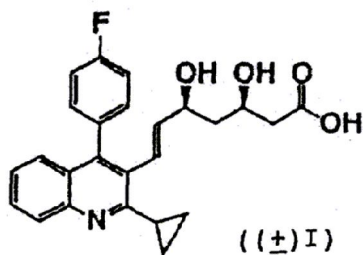
즉, 본 발명은 구조식 ((-)I · (+)II)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염을 제공한다:

화학식 3

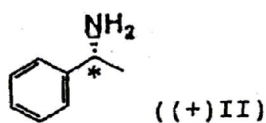


본 발명은 또한, 구조식 ((±)I)이 퀴놀린메발론산과 구조식 ((+)II)의 D(+) 페네틸아민을 반응시키고, 구조식 ((-)I · (+)II)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 생성 디아스테레오머염을 분리시키는 것을 포함하는 퀴놀린메발론산 ((±)I)의 광학 분해 방법을 제공한다:

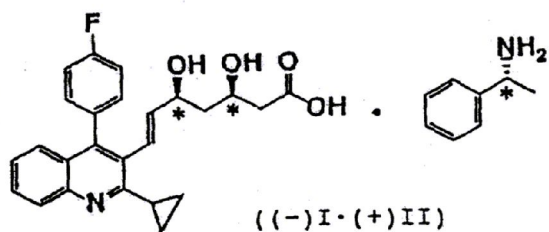
화학식 4



화학식 5

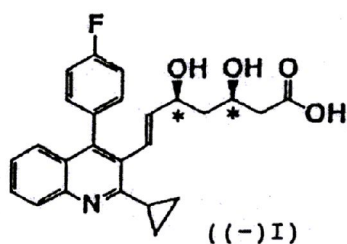


화학식 6



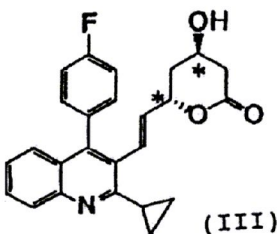
또한, 본 발명은 구조식 (($-$)-I · ($+$)-II)의 광학 활성 퀸놀린메발론산의 디아스테레오염을 산으로 처리하는 것을 포함하는 구조식 (($-$)-I)의 광학 활성 퀸놀린메발론산의 제조방법을 제공한다:

화학식 7



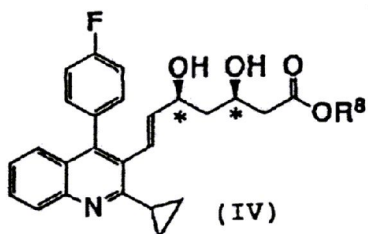
또한, 본 발명은 구조식 (($-$)-I)의 광학 활성 퀸놀린메발론산을 탈수시키는 것을 포함하는 구조식 (III)의 광학 활성 퀸놀린메발로노락톤의 제조방법을 제공한다:

화학식 8



본 발명은 또한 구조식 (($-$)-I)의 광학 활성 퀸놀린메발론산을 염기와 반응시키는 것을 포함하는 구조식 (IV)의 광학 활성 퀸놀린메발론산염의 제조방법을 제공한다.

화학식 9



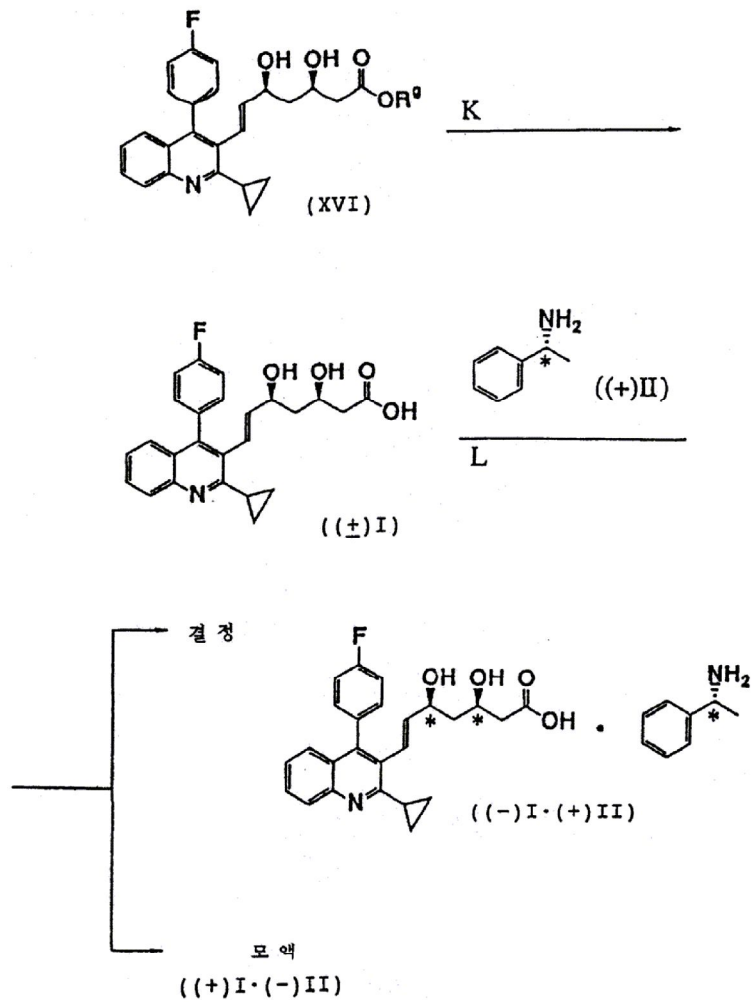
[상기 식중에서, R^8 은 Na, K, $1/2$ Ca 또는 각각의 R^2 , R^3 , R^4 가 수소, $C_1 \sim 3$ 저급알킬기 또는 2-히드록시에틸기이거나, R^2 가 수소 또는 메틸일때, R^3 및 R^4 가

함께 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$ 를 형성하는 $HNR^2R^3R^4$ 이다.]

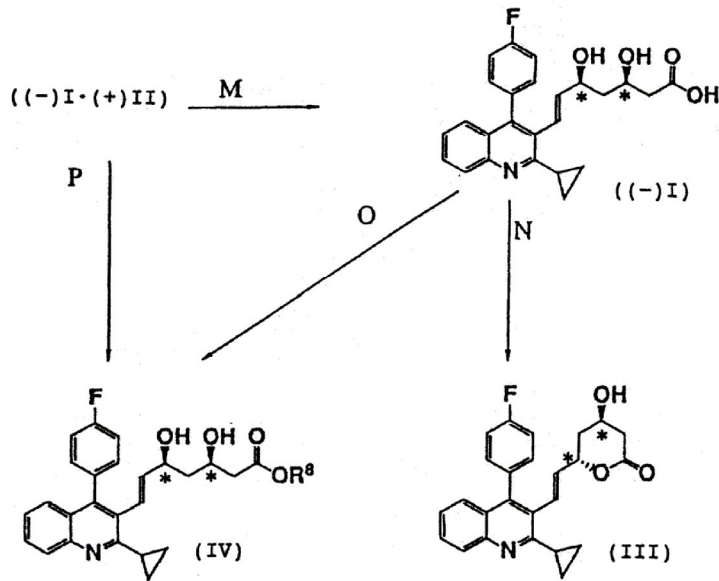
또한, 본 발명은 구조식 ((-)|·(+))I의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염을 염기와 반응시키는 것을 포함하는 구조식 (IV)의 광학 활성 퀴놀린메발론산염의 제조방법을 제공한다.

이제, 본 발명은 바람직한 실시양태를 참고로하여 상세히 기술된 것이다.

반응식 2



반응식 3



[상기 식들중에서, R^8 은 Na, K, $1/2 \text{ Ca}$ 또는 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 가 수소, $\text{C}_1 \sim 3$ 저급알킬기 또는 2-히드록시에틸기이거나, R^2 가 수소 또는 메틸일때, R^3 및 R^4 가 함께 $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 를 형성하는 $\text{HNR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 이고 R^9 는 $\text{C}_1 \sim 4$ 저급알킬기이다].

단계 K는 라세미 에스테르 (XVI)를 가수분해하기 위한 단계이며, 가수분해는 메탄올 또는 에탄올의 물과의 용매 혼합물내에서 0°C 내지 25°C 의 온도에서 동량의 염기, 바람직하게는 수산화 칼륨 또는 수산화나트륨을 사용하여 실행될 수 있으며, 그후에 산수용액, 바람직하게는 염산을 사용하여, 유리 퀴놀린메발론산 ((±)I)을 수득한다.

단계 L은 석출을 위하여 퀴놀린메발론산 ((±)I)에 대하여 광학분해제로서의 D(+)-페네틸아민 ((+)-II)을 반응시켜 결정으로서의 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I · (+)-II)의 디아스테레오머염을 수득하기 위한 단계이다.

마찬가지로, L(-)-페네틸아민 ((-)-II)가 광학 분해제로서 사용될때, 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((+)-I · (-)-II)의 디아스테레오머염을 수득할 수 있다. 그러므로, 광학 분해제를 선택함으로써, 퀴놀린메발론산 ((±)I)의 목적 광학 이성질체를 수득할 수 있다. 용매로서, 케톤형 용매, 예컨대 디에틸 케톤 또는 메틸 이소부틸 케톤, 또는 톨루엔 또는 크실렌과 같은 용매가 단독으로 사용될 수 있거나, 상기 용매와 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜용매, 또는 디메틸포름아미드 또는 디메틸술폰 등의 용매와의 용매 혼합물을 바람직하게 사용할 수 있다. 반응 온도는 통상적으로 0°C 내지 100°C 이고 석출은 통상적으로 -20°C 내지 100°C , 바람직하게는 -10°C 내지 80°C 의 온도에서 실행된다.

단계 M에서, 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I)를 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I · (+)-II)의 디아스테레오머염을 각종 산수용액과 처리하여 용이하게 수득할 수 있다. 산으로서의 포름산, 트리플루오로아세트산 또는 염산이 바람직하다. 특히 바람직한 것은 염산이다.

단계 N은 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I)의 탈수반응에 의하여 광학 활성 퀴놀린메발론산 (III)을 형성하기 위한 단계이며, 탈수 반응은 산촉매, 바람직하게는 트리플루오로아세트산을 사용하여 실행될 수 있다. 또한, 반응은 벤젠 또는 톨루엔내에서 가열하면서 환류하여 생성수를 제거함으로써, 또는 분자체와 같은 탈수제를 첨가함으로써 실행될 수 있다. 또한, 탈수를 10°C 내지 35°C , 바람직하게는 20°C 내지 25°C 의 온도에서, 건조 메틸렌 클로라이드중의 락톤화제, 예컨대 카르보디이미드, 바람직하게는 수용성 카르보디이미드, 예컨대 N-시클로헥실- π' -[2'-(메틸모르폴리늄)에틸]카르보디이미드 p-톨루엔술포네이트를 사용하여 실행할 수 있다.

단계 O는 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I)를 염기와 반응시켜 광학 활성 퀴놀린메발론산염 (IV)를 수득하는 단계이다. 여기에 사용되는 염기는 피페라진, 모르폴린, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 또는 CaO 일 수 있다.

단계 P에 있어서, 광학 활성 퀴놀린메발론산염 (IV)의 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I · (+)-II)의 디아스테레오염으로부터 광학 활성 퀴놀린메발론산 ((-)-I)를 단리함이 없이 수득할 수 있다. 즉, 알칼리금속 수산화물 (예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)의 수용액을 광학 활성 퀴놀린메발론산

((-)(+)(+))의 디아스테레오염에 첨가함으로써 알칼리 금속염 (예컨대 R⁸ 이 Na 또는 K인 퀴놀린메발론산염 (IV))을 직접 수득할 수 있다. 또한, 알칼리 토금속의 염화물 (예컨대 CaCl₂)의 수용액을 상기 알칼리금속의 염 수용액에 첨가함으로써, 알칼리 토금속염 (예컨대 R⁸이 1/2 Ca인 퀴놀린메발론산염 (IV))을 수득할 수 있다.

이제, 본 발명이 하기 실시예를 참고로하여 기술될 것이나, 본 발명은 실시예에 의해 어떤 식으로도 제한되는 것으로 이해해서는 안된다.

[참고예 1]

[((-)(+)(+))(-)(E)-3,5-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-엔산 화합물 ((±)(I))]

60g의 ((±)(E)-에틸-3,5-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-에노에이트 (R⁹가 Et인 화합물 (XVI))을 100ml의 에탄올에 현탁하고, 200ml의 1N 수산화 나트륨 수용액을 거기에 첨가한다. 반응이 진행됨에 따라, 현탁액은 균일한 용액으로 된다. 가수분해를 완결한후에, 200ml의 1N 염산을 거기에 첨가한다. 이 반응 용액을 500ml의 디클로로메탄으로 추출하여 목적 화합물 ((±)(I))을 수득한다.

H-NMR (CDCl₃), δ ppm

1.0 ~ 1.1 (m, 2H), 1.3 ~ 1.4 (m, 3H), 1.5 ~ 1.6 (m, 1H), 2.3 ~ 2.4 (m, 1H), 2.51 (d, 2H, J=6.1), 2.8 ~ 3.5 (b, 3H), 4.1 ~ 4.2 (m, 1H), 4.4 ~ 4.5 (m, 1H), 5.59 (dd, 1H, J=6.1, J=16.1), 6.63 (d, 1H, J=6.1), 7.1 ~ 7.4 (m, 6H), 7.5 ~ 7.7 (m, 1H), 7.9 ~ 8.0 (m, 1H).

[참고예 2]

[비대칭 유기아민을 사용하는 디아스테레오머염의 분해]

참고예 1에서 수득된 화합물 ((±)(I))의 디클로로메탄 용액에 표 1에 표시한 1 당량의 비대칭 유기아민을 첨가한 다음 용매를 증류 제거하여 상응하는 디아스테레오염을 함유하는 잔류물을 수득한다. 잔류물이 오일인 경우를 제외하고는 잔류물을 10배 중량의 메틸 이소부틸케톤-디메틸포름아미드 (20:1, v/v)에 용해시키고, 결정화를 시키기 위하여 10 내지 25℃의 온도를 냉각시킨다. 광학수율은 수득된 디아스테레오염을 산으로 처리하고 락톤으로 전환시킨 다음, 광학 수율을 광학 분해 컬럼 (chiraSpher, 상표명, E. Merck Company 제조)을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정한다.

[표 1]

분해제 (비대칭 유기 아민)	화학수율 (%)	광학수율 (% ee)
D(+) 페넬알아민	44	73
R(+) α - (p - 톨릴) 에틸아민	30 ¹⁾	60
R(-) 2 - 아미노 - 1 - 부탄올	80	0
D(-) α - 페닐글리시놀	- ²⁾	-
(-) N - 벤질 - α - 페닐에틸아민	- ²⁾	-
(-) p - 브로모 - α - 페닐에틸아민	- ²⁾	-

- 1) 겔 물질이 석출된다.
- 2) 디아스테레오머염은 오일상 물질이다.

[실시예 1]

[(E)-3(R)-5(S)-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-엔산 · D(+) 페네틸아민 염 화합물 ((-)| · (+)II)]

참고예 1에서 수득된 화합물 ((±)I)의 디클로로메탄 용액에, 16.2g의 D(+) 페네틸아민 ((±)II)을 첨가하고, 혼합물을 교반한다. 그후, 디클로로메탄을 증류제거하여 잔류물을 수득한다. 잔류물을 메틴 이소부틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤-에탄올 (10:1, v/v)로 부터 반복적으로 결정화하여 19.8g의 목적 화합물 ((-)| · (+)II)를 백색결정으로 수득한다 (용점 : 144~147°C, 광학순도 : 97% ee).

[실시예 2]

[(E)-6(S)-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일에테닐]-4(R)-히드록시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-온 화합물 (III)]

실시예 1에서 수득된 14.08g의 (E)-3(R)-5(S)-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-엔산 · D(+) 페네틸아민염 화합물 ((-)| · (+)II)에, 25.9ml의 1N 염산 및 235ml의 물을 첨가하고, 화합물을 용해시킨다. 이 용액에, 250ml의 에틸 아세테이트를 첨가하여 화합물 ((-)|)를 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 용매를 감압하에 증류제거한다. 잔류물에, 250ml의 건조 톨루엔을 첨가하고 가열하면서 3시간동안 Dean Stark 기구에 의해 환류시킨다. 용매를 감압하 증류제거하고, 수득된 잔류 오일을 톨루엔-헵탄으로 부터 재결정화하여 6.4g의 목적 화합물 (III)을 수득한다 (용점 136~139°C).

[실시예 3]

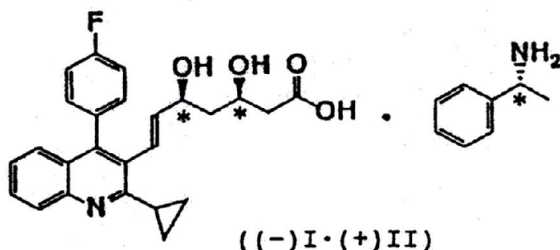
[(E)-3(R)-5(S)-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-엔산 · 1/2 칼슘염]

실시예 1에서 수득된 12.0g의 (E)-3(R)-5(S)-디히드록시-7-[4'-(4-플루오로페닐)-2'-시클로프로필퀴놀린-3'-일]헵트-6-엔산 · D(+) 페네틸아민염 화합물 ((-)| · (+)II)에, 24.3ml의 1N 수산화나트륨 수용액 및 200ml의 물을 첨가하고 교반하여 화합물을 용해시킨다. 이 용액에, 200ml의 물에 1.47g의 건조 염화 칼슘을 용해시켜 수득한 염화 칼슘 수용액을 적가한다. 이 반응용액을 하룻밤동안 교반시키고, 생성 백색 석출물을 여과에 의해 수집하여 9.0g의 백색 결정 (용점 : 190~192°C (분해))을 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

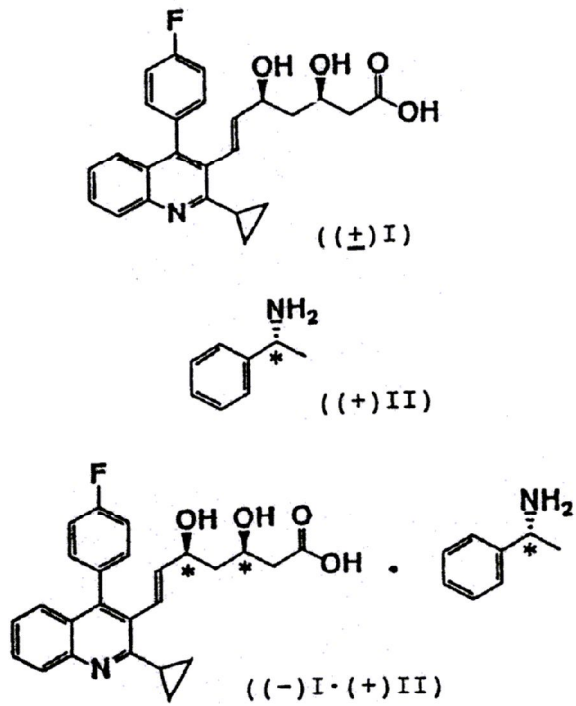
구조식 ((-)| · (+)II)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염:



청구항 2

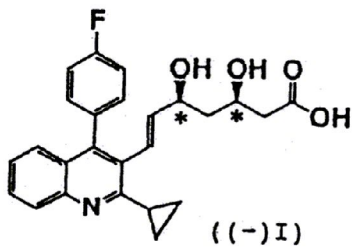
구조식 ((±)I)이 퀴놀린메발론산과 구조식 ((+)|)의 D(+) 페네틸아민을 반응시키고, 구조식 ((-)| · (+)II)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 생성 디아스테레오머염을 분리시키는 것을 포함하는 퀴놀

린메발론산 ((±)I)의 광학 분해 방법:



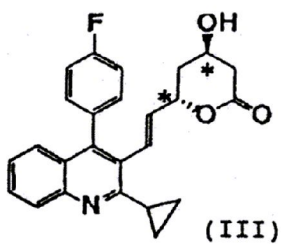
청구항 3

제1항에 정의된 구조식 ((-)I·(+II))의 광학 활성 퀴놀린메발론산이 디아스테레오염을 산으로 처리하는 것을 포함하는 구조식 ((-)I)의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 제조방법:



청구항 4

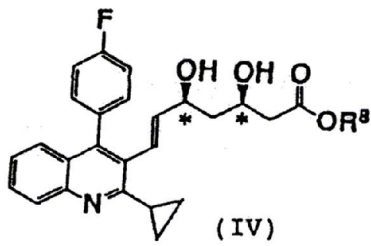
제3항에 정의된 구조식 ((-)I)의 광학 활성 퀴놀린메발론산을 탈수시키는 것을 포함하는 구조식 (III)의 광학 활성 퀴놀린메발로노락톤의 제조방법:



청구항 5

제3항에 정의된 구조식 ((-)I)의 광학 활성 퀴놀린메발론산을 염기와 반응시키는 것을 포함하는 구조식

(IV)의 광학 활성 퀴놀린메발론산염의 제조방법:



[상기 식들중에서, R^8 은 Na, K, $1/2$ Ca 또는 각각의 R^2 , R^3 및 R^4 가 수소, $C_1 \sim 3$ 저급알킬기 또는 2-히드록시에틸기이거나, R^2 가 수소 또는 메틸일때, R^3 및 R^4 가 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$ 를 형성하는 $HNR^2R^3R^4$ 이다].

청구항 6

제1항에 정의된 구조식 ((-)|·(+))의 광학 활성 퀴놀린메발론산의 디아스테레오머염을 얻기와 반응시키는 것을 포함하는 제5항에 정의된 구조식 (IV)의 광학 활성 퀴놀린메발론산 염의 제조방법.