

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 405/12

(45) 공고일자 1990년07월02일  
(11) 공고번호 90-004696

(21) 출원번호	특1988-0000599	(65) 공개번호	특1988-0009010
(22) 출원일자	1988년01월26일	(43) 공개일자	1988년09월13일
(30) 우선권 주장	87-01727 1987년01월27일 영국(GB)		
(71) 출원인	소시에떼 드 공세이 드 르세르세 에 다벨리카시옹 시앙띠피끄 게라르 보푸르 프랑스공화국 파리 퀴 뒤 독뒤프 블랑쉬 51/53(우편번호 75016)		

(72) 발명자 장-자끄 고드프로이드  
프랑스공화국 파리 퀴 데 가띠네 25(우편번호 75020)  
프랑스와즈 헤이망  
프랑스공화국 파리 볼르바르 드 라 빌레뜨 83(우편번호 75010)  
베에르 브라께  
프랑스공화국 가르세 퀴 데 스위세 8(우편번호 92380)

(74) 대리인 이세진, 장수길

심사관 : 김효정 (책자공보 제1928호)

(54) 테트라히드로푸란의 신규 5-옥시 유도체

**요약**

내용 없음.

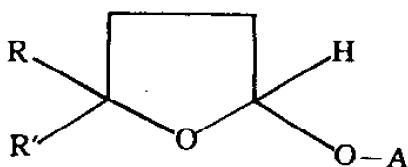
**명세서**

[발명의 명칭]

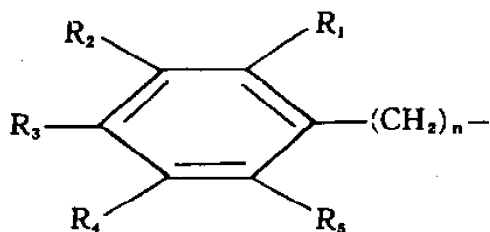
테트라히드로푸란의 신규 5-옥시 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I)로 표시되는 신규한 테트라히드로푸란 유도체에 관한 것이다.

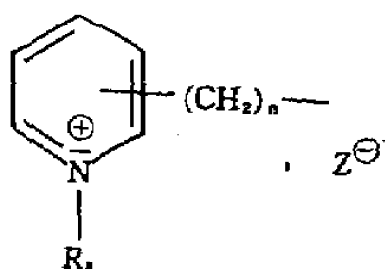
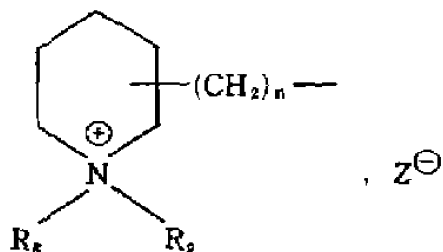
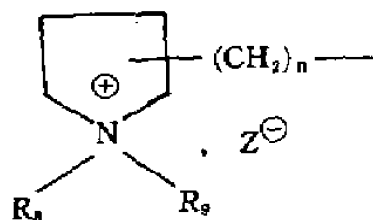


상기 식중, R 및 R'는 각각 독립적으로 수소원자, 탄소원자수 4 내지 22의 직쇄 또는 분지쇄알킬, 알케닐 또는 알키닐기, 탄소원자수 5 내지 10의 시클로알킬 또는 시클로알케닐기, 질소, 산소 또는 황원자 중에서 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭기, 또는 하기 일반식

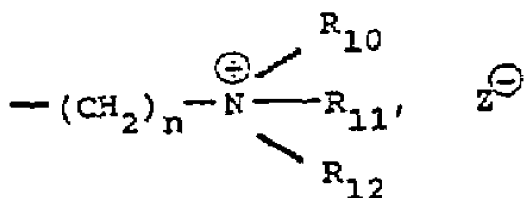


[식중, n은 0 또는 1 내지 5의 정수이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, 염소, 브롬 또는 요오드원자, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오로메틸티오기를 나타냄]으로 표시되는 기이거나, 또는 R 및 R'는 함께 탄소원자수 5 내지 10의 시클로알킬기를 형성

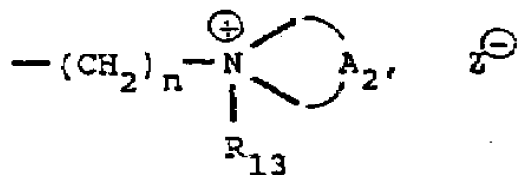
하고, A는 하기 일반식



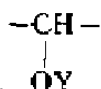
[식중, 알킬기-(CH)<sub>n</sub>-은 탄소원자수 0 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄이고, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 최대로 10의 탄소원자수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄알킬 또는 알케닐기, 페닐기 또는 페닐알킬기(여기서, 알킬기는 1 내지 5의 탄소원자수를 가짐)임]으로 표시되는 피롤리디늄-알킬 또는 피페리디늄-알킬 또는 피리디늄-알킬염이거나, 또는 하기 일반식,



또는



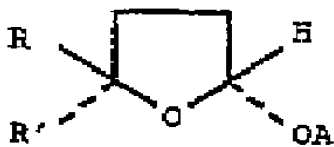
또는



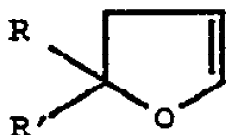
[식중, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>은 치환 사슬-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(여기서, Y는 알킬 또는 벤질기를 나타내고, m 및

p는 모두 1 이상으로서,  $m+p+1=n$ 이고, n은 2 내지 11의 정수임)이고, Z는 제약상 허용되는 음이온을 나타내고,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $CH_3$  또는  $-C_2H_5$ 를 나타내고, 고리  $NA_2$ 는 5 내지 8개의 고리 원자를 함유하는 임의로 치환된 모노시클릭 고리로서, 고리 원자중 하나의 질소원자이고, 다른 하나는 질소 또는 황 또는 산소원자이며, 그 나머지는 탄소원자임]으로 표시되는 암모늄염이거나, 또는  $-O-A$  그 자체로서 아미노산 또는 짧은 펩티드의 탈수소 잔기이거나, 또는 알킬  $-A_1$ 기[여기서, 알킬기는 탄소원자수 2 내지 11의 직쇄 또는 분지쇄이고,  $A_1$ 은 에스테르 또는 아미드 작용기를 통해 사슬에 결합되는 아미노산 또는 작은 펩티드(2 또는 3개의 아미노산) 또는 글루타티온을 나타냄]이다.

본 발명은 여러 가지 가능한 디아스테레오머 및 에난티오머의 분리되지 않은 혼합물 및 각각의 분리된 디아스테레오머 및 에난티오머 모두를 포함한다.



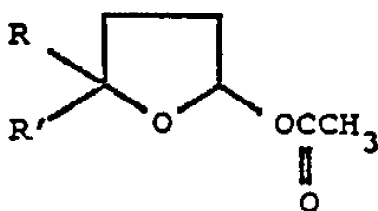
본 발명은 또한 하기 일반식(II)의 화합물과 최대로 10%의 일반식 HOB(여기서, B는 아미노기 또는 할로원자를 함유하는 A의 전구체임)로 표시되는 화합물 과량과의 반응으로 되는 상기 일반식(I)로 표시되는 화합물의 제조방법을 포함한다.



II

[상기 식중, R은 R'는 상기 정의한 바와 같음]이 반응은 비양성자성 용매(예를 들면, 사염화탄소, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드)중에서, p-톨루엔설폰산 존재하에 실온에서 행하는 것이 적합하다. 또한, B에서 A로의 전환은 B가 아미노기를 함유할 경우 요오드화 알킬로 처리하거나, 또는 B가 할로원자를 함유하는 경우 트리알킬아민으로 처리함으로써 성취된다.

상기 일반식(II)의 출발물질은 대응하는 하기 일반식(III)의 아세테이트를 감압하에 200℃의 온도에서 열분해시킴으로써 제조할 수 있다.

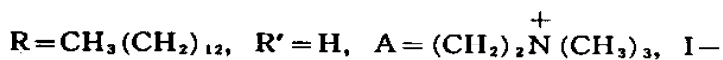


III

본 발명은 또한 유효성분으로서 상기 화합물을 함유하는 농 치료용 조성물에 관한 것이다.

[실시예 1]

2-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.



단계 a : 2-트리데실-5-디메틸아미노에톡시-테트라히드로푸란의 제조 :  $A=(CH_2)_2N(CH_3)_2$ .

건조 사염화탄소 50ml중에 용해시킨 디메틸아미노-에탄올 0.2g(2.2밀리몰) 및 건조 p-톨루엔설폰산 0.24g(2.3밀리몰)의 용액을 박층 크로마토그래피(클로로포름 : 메탄올 80 : 20, 용적비)로 측정했을 때, 모든 아미노-알코올이 그의 암모늄 토실레이트염으로 전환될 때까지 실온에서 교반시켰다. 이어서, 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 0.5g(2밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 디히드로화합물의 반응이 종료될 때까지 [TLC(석유 에테르 : 에테르 90 : 10, 용적비)로 확인] 동일 조건하에서 교반시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 탄산나트륨 포화수용액 20ml로 희석하고, 디에틸에테르로 수 회 추출하였다. 디에틸에테르상을 중화될 때까지 물로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여

과시켰다. 물을 증발시킨 후, 잔류물을 실리카겔상에서 용출제로서 용적비가 1 : 99에서 20 : 80까지 연속적으로 변화되는 메탄올 : 클로로포름의 혼합물을 사용하여 크로마토그래피한 결과, 유상물로서 시스-트란스형의 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

## NMR

(80MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HMDS\*) :  $\delta$ 0.82(t, 3H,  $\text{CH}_3$ 알킬 사슬), 1.17(강한 s, 22H,  $(\text{CH}_2)_{11}$ ), 1.92(m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ ), 2.17(s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.42(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}+\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})_2$ ), 3.25-3.87(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92(m, 1H,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 4.95(m, 1H,  $-\text{CH}-\text{C}(\text{O})_2$ ).

단계 b : 2-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드의 제조.

건조 아세톤 50ml중의 상기 단계(a)에서 제조한 화합물 0.2g(0.6밀리몰) 및 과량의 요오드화메틸 0.85g(6밀리몰)을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매 및 과량의 요오드화메틸을 제거한 후, 잔류물을 실리카겔상에서 용출제로서 메탄올 : 클로로포름(메탄올의 5 내지 20용적%)의 혼합물을 사용하여 크로마토그래피하였다. 용출제를 증발시킨 후, 백색 고상물로서 융점이 93-94°C인 표제 화합물을 얻었다.

## NMR(80

MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HMDS\*) :  $\delta$ 0.80(t, 3H,  $\text{CH}_3$ 알킬 사슬), 1.20(강한 s, 22H,  $(\text{CH}_2)_{11}$ ), 1.35-2.05(m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ ), 3.4(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ), 3.82(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{N}^++\text{CH}_2-\text{O}+\text{CH}-\text{O}$ ), 4.95(m, 1H,  $-\text{CH}-\text{C}(\text{O})_2$ ).

\* HMDS는 표준물질로서 사용된 헥사메틸 디실록산을 의미한다.

[실시예 2]

2-(2-이소부틸-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.

$\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{A}=(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{I}^-$

실시예 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 대신 2-이소부틸-2,3-디히드로푸란을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 왁스상 고상물이었다.

## NMR(80MHz,

$\text{CDCl}_3$ , HMDS) :  $\delta$ 0.85(d, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12-2.15(m, 7H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}+\text{CH}$ ), 3.37(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ), 3.6-4.15(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{O}+\text{CH}_2\text{N}^++\text{CH}-\text{O}$ ), 4.97(m, 1H,  $\text{CH}-\text{C}(\text{O})_2$ ).

[실시예 3]

2-(2-헵틸-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.

$\text{R}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{A}=(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{I}^-$

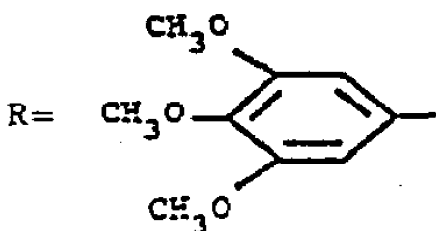
실시예 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 대신 2-헵틸-2,3-디히드로푸란을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 저융점 화합물이었다.

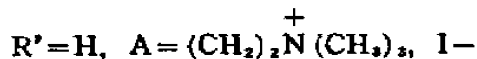
NMR(80MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

HMDS) :  $\delta$ 0.80(t, 3H,  $\text{CH}_3$ 알킬 사슬), 1.20(강한 s, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.37-2.20(m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ ), 3.37(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ), 3.6-4.25(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{O}+\text{CH}_2\text{N}^++\text{CH}-\text{O}$ ), 4.97(m, 1H,  $-\text{CH}-\text{C}(\text{O})_2$ ).

[실시예 4]



2-[2-(3,4,5-트리메톡시페닐)테트라히드로푸란-5-일옥시]에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.





실시에 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 대신 2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2,3-디히드로푸란을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 흡습성이 큰 화합물이었다.

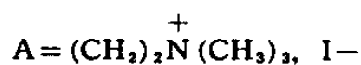
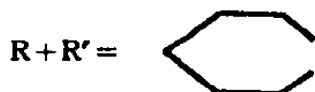
NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 2.00(m, 4H, CH<sub>2</sub>-C-O), 3.07-3.45(m, 11H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.5-3.

82(m, 11H, CH<sub>2</sub>-O+CH<sub>2</sub>O), 4.85(t, 1H, CH<sub>2</sub>)<sub>Ar</sub>, 5.15(m, 1H, CH<sub>2</sub>)<sub>O</sub>, 6.35(m, 2H, ArH). (Ar은 방

향족 고리를 의미함).


[실시에 5]

2-(시클로헥산스피로-2-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.



실시에 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 대신 2,3-디히드로-시클로헥산스피로-2-푸란을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 왁스상 물질이었다.

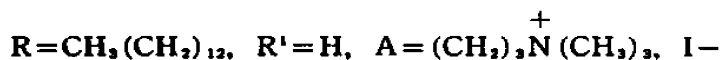
NMR(80

MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 5.12(m, 1H, CH<sub>2</sub>)<sub>O</sub>, 3.87(m, 4H, OCH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.52(s, 9H, CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>), 2.25-

1.12(m, 14H, CH<sub>2</sub>).

[실시에 6]


3-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)프로필 트리메틸암모늄 요오다이드.



실시에 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 디에틸아미노-에탄올 대신 3-디메틸아미노-프로판올을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 융점이 81°C인 담황색 고상물이었다.

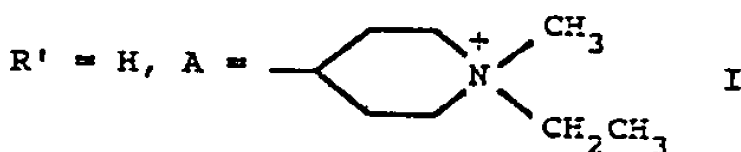
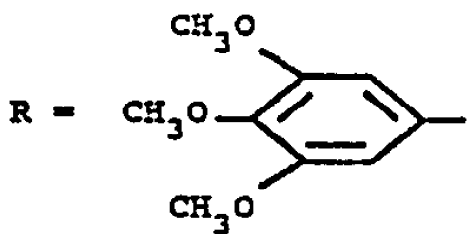
NMR(80MHz,

CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 0.80(t, 3H, CH<sub>3</sub>알킬 사슬), 1.20(강한 s, 11H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 1.35-2.20(m, 8H, CH<sub>2</sub>-C-

O), 3.37(s, 9H, CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>), 3.12-4.05(m, 5H, CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>+CH-O), 4.92(m, 1H, -CH<sub>2</sub>)<sub>O</sub>.

[실시에 7]

4-[2-(3,4,5-트리메톡시페닐)테트라히드로푸란-5-일옥시]-N-메틸-N-에틸-피페리딘 요오다이드.



실시에 1과 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 디메틸아미노-에탄올 대신 4-히드록시-N-에틸-

피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 갈색 왁스상 물질이었다.

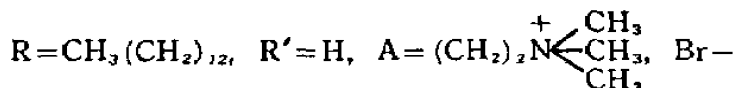
NMR (80MHz, CDCl<sub>3</sub>,

HMDS) :  $\delta$  6.57(m, 2H, ArH), 5.32(m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.97(m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82(강한 s, 9H, CH<sub>3</sub>O), 3.

92-3.12(m, 10H, CH-O+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.35-1.61(m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.33(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[실시예 8]

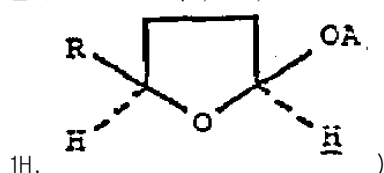
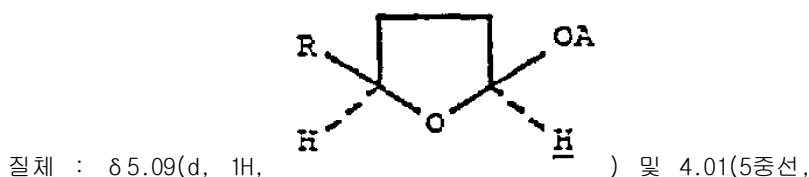
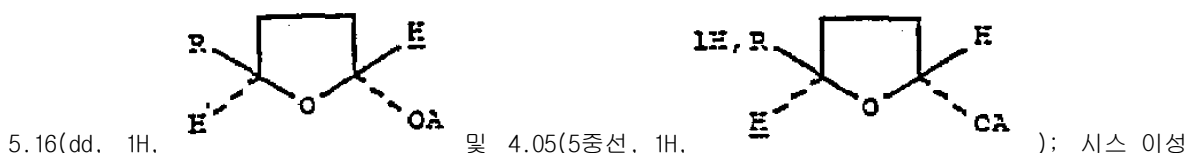
2-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 시스 및 트랜스 이성질체.



단계 a : 2-트리데실-5-(2-브로모에톡시)테트라히드로푸란, 시스 및 트랜스 이성질체의 제조 : A=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br.

사염화탄소 50ml 중의 2-트리데실-2,3-디히드로푸란 2g(8밀리몰) 및 2-브로모-에탄올 1.1g(8.8밀리몰)에 건조 p-톨루엔-술폰산 20mg(0.1밀리몰)을 첨가하였다. 실온에서 철야 교반시킨 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 탄산나트륨 수용액으로 희석시키고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 이어서 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 실리카겔상에서 용출제로서 석유에테르중의 10용적% 디에틸에테르를 사용하여 크로마토그래피하였다. 이 방법에 의해 먼저, 유상물로서 표제 화합물의 트랜스 이성질체 896mg, 이어서 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물 419mg 및 최종적으로 시스 이성질체 340mg을 얻었으며, NMR 스펙트럼 데이터에 의해 확인하였다.

NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS\*) 트랜스 이성질체 :  $\delta$



\*TMS=표준물질로서 사용된 테트라메틸실란.

단계 b : 트랜스 2-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 브로마이드의 제조.

상기 단계(a)에서 제조한 트랜스 이성질체 0.2g(0.5밀리몰) 및 클로로포름 : 이소프로판올 : 디메틸포름아미드(3 : 5 : 5, 용적비)의 혼합물 10ml를 얼음욕조중에서 냉각시키고, 가스상 트리메틸아민의 이론적인 양의 약 10배의 양(0.3g, 5밀리몰)으로 포화시켰다. 이어서, 혼합물을 2시간동안 교반시키고, 60-70℃까지 서서히 가열하였다. 용매 및 과량의 트리메틸아민을 증발시켜서 얻은 잔류 디메틸포름아미드중의 백색 고상물을 석유에테르로 처리하고, 여과한 후, 용점이 148℃인 백색 분말로써 표제 화합물을 얻었다.

NMR (80

MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  4.95(m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.12-3.62(m, 5H, CH-O+CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.40(s, 9H,

(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>), 2.32-1.5(m, 6H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1.2(강한 s, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 0.8(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

단계 c : 시스 2-(2-트리데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 브로마이드의 제조.

상기 단계 (b)와 같은 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 상기 단계 (a)에서 제조한 시스 이성질체

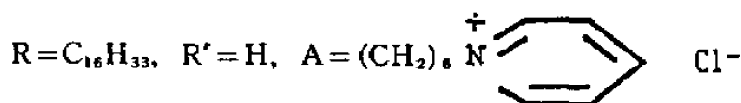
를 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물은 융점이 154℃인 백색 분말이었다.

**NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 4.90(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ),**

다른 시그날은 트랜스 이성질체와 동일함.

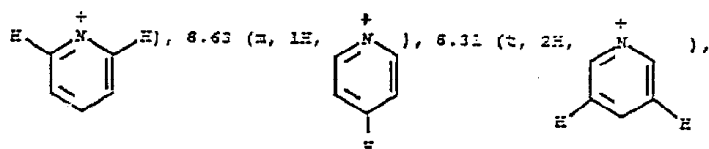
[실시예 9]

6-(2-헥사데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)헥실, 피리디늄클로라이드, 시스 및 트랜스 이성질체.



실시예 8과 유사한 방법으로 행하되, 단(단계 a)용매로서 디메틸포름아미드를 사용하고, 출발물질로서 2-헥사데실-2,3-디히드로푸란 및 2-브로모에탄올 대신 6-클로로헥산올을 사용하여 트랜스 및 시스 2-헥사데실-5-(6<sup>1</sup>-클로로)헥실옥시-테트라히드로푸란을 얻고, (단계 b)각각의 클로로화합물 0.3g(0.7밀리몰), 피리딘 2ml 및 디메틸포름아미드 2ml를 교반시키면서 철야 가열(60-80℃)함으로써 클로로원자를 피리딘으로 치환하였다. 과량의 피리딘 및 디메틸포름아미드를 증발시켜서 얻은 잔류물을 실리카겔상에서 용출제로서 CHCl<sub>3</sub> 중의 10, 15 및 20% MeOH를 연속적으로 사용하여 크로마토그래피하였다. 왁스상 고정물로서 표제 화합물을 얻었다.

**트랜스 이성질체 : NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 9.76(d, 2H,**



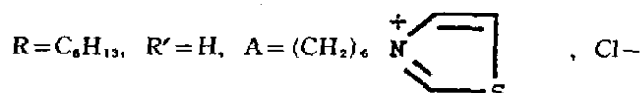
5.16(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ), 4.27-3.20(m, 5H, CH-O + CH<sub>2</sub>O + CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.4-1.52(m, 10H, CH<sub>2</sub>-C-O +

CH<sub>2</sub>-C-N<sup>+</sup>), 1.25(강한 s, 32H, (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> + 헥실 부분의 중심에 있는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.83(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

시스 이성질체 :  $\delta$ 5.10(CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ )을 제외하고 트랜스 이성질체의 NMR스펙트럼과 유사함.

[실시예 10]

6-[2-헥실-테트라히드로푸란-5-일옥시]헥실-티아졸륨클로라이드.



실시예 9와 유사한 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-헥실-2,3-디히드로푸란 및 6-클로로헥산올을 사용하였다. 동일 조건하에서 피리딘 대신 티아졸로 클로로원자를 치환시키되, 단 시스+트랜스 이성질체의 혼합물중에서 행하여 흡습성이 큰 화합물로서 표제 화합물을 얻었다.

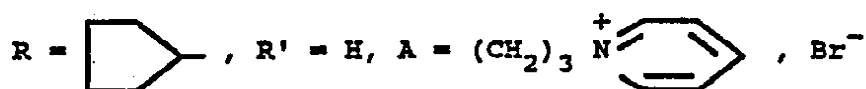
**NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$ 10.**

53. 8.60, 8.33(3H, 티아졸륨), 5.05(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ), 4.0(m, 1H, CH-O), 3.6(t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.4(t, 2H,

CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.27-1.52(m, 10H, CH<sub>2</sub>-C-O + CH<sub>2</sub>-C-N<sup>+</sup>), 1.3(강한 s, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> + (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>부분의 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.81(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[실시예 11]

3-(2-시클로펜틸-테트라히드로푸란-5-일옥시)프로필-피리디늄 브로마이드.

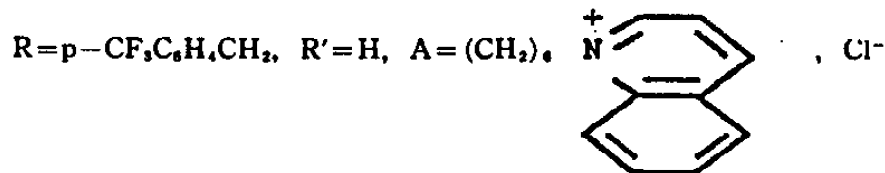


실시예 9 (a) (b)와 유사한 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-시클로펜틸-2,3-디히드로푸란 및 3-브로모프로판을 사용하여 점성 유상물로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  9.58,8.65, 8.23(5H, 피리딘), 5.08(m, 1H,  $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 4.17-3.35(m, 5H,  $\text{CH}-\text{O}+\text{CH}_2\text{O}+\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 2.32(m, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}^+$ ), 2.20-1.55(m, 7H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}+$  시클로펜틸 부분의 CH), 1.25(m, 8H, 시클로펜틸 부분의  $\text{CH}_2$ ).

[실시예 12]

6-(2-p-트리플루오로메틸-벤질-테트라히드로푸란-5-일옥시)헥실 퀴놀리늄 클로라이드.

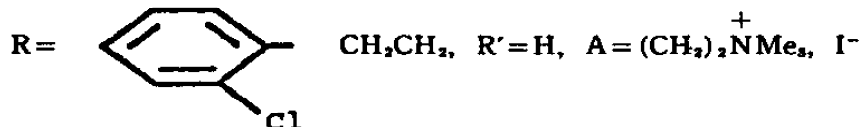


실시예 9와 유사한 방법으로 행하되, 단 단계 (a)에서 출발물질로서 2-p-트리플루오로메틸벤질-2,3-디히드로푸란을 사용하여, 단계 (b)에서 피리딘 대신 퀴놀린을 사용함으로써 점성 물질로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  10.75(1H), 9.06(1H), 8.25(m, 5H, 퀴놀린), 8.58(m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5.1(m, 1H,  $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 4.2-3.1(m, 7H,  $\text{CH}-\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$  및  $\text{CF}_3\phi\text{CH}_2$ ), 2.38-1.5(m, 10H,  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}^+$  및  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ ), 1.25(m, 4H, 헥실부분의  $(\text{CH}_2)_2$ ).

[실시예 13]

2-(2-o-클로로페닐-에틸-테트라히드로푸란-5-일옥시)에틸 트리메틸암모늄 요오다이드.

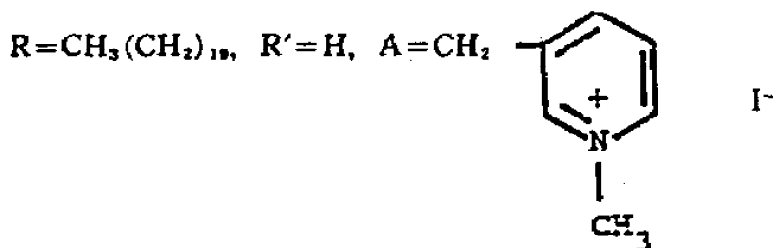


실시예 1 (a) (b)와 유사한 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-o-클로로페닐에틸-2,3-디히드로푸란을 사용하여, 왁스상 고상물로서 표제 화합물을 얻었다.

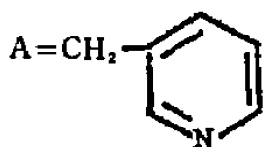
NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  7.12(m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5.0(m, 1H,  $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 3.5-4.1(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{O}+\text{CH}_2\text{N}^++\text{CH}-\text{O}$ ), 3.32(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{N}^+$ ), 2.75(t, 2H,  $\text{Cl}\phi\text{CH}_2$ ), 2.20-1.10(m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{CO}$ ).

[실시예 14]

3-(2-에이코실-테트라히드로푸란-5-일옥시)메틸-N-메틸-피리디늄 요오다이드.



단계 a : 2-에이코실-5-(피리디노-3')메톡시테트라 히드로푸란의 제조

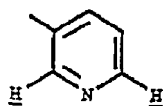


건조 디메틸술폭시드 20ml중에 용해시킨 피리딘-3-메탄올 0.3g(2.8밀리몰) 및 건조 p-톨루엔술포산 0.5g(3밀리몰)의 용액을 아미노알코올이 그의 암모늄 토실레이트 염으로 완전히 전환될 때까지 「박

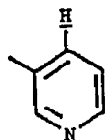


층 크로마토그래피(클로로포름/메탄올 80 : 20, 용적비)로 확인」 실온에서 교반시켰다. 이어서, 2-에이코실-2,3-디히드로푸란 1g(2.8밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 디히드로 화합물의 반응이 종료될 때까지 「TLC(석유에테르/에테르 90 : 10, 용적비)로 확인」 동일 조건하에서 교반시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 실시예 1단계 (a)에 기재된 바와 같이 처리하여 유상물로서 시스-트랜스 표제 화합물 0.8g을 얻었다.

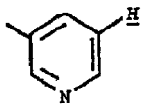
NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  8.67(m, 2H,



), 7.76(d, 1H,



), 7.35(m, 1H,



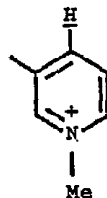
), 5.25(m, 1H, CH<math>\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}</math>), 4.82, 4.47(2

d, syst AB, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.1(m, 1H, CH-O), 2.25-1.5(m, 6H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1.25(강한 s, 36 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>), 0.85(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

단계 b : 3-(2-에이코실-테트라히드로푸란-5-일옥시)메틸-N-메틸피리디늄 요오다이드의 제조

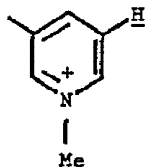
출발물질로서 단계 (a)에서 제조한 화합물을 사용하고, 실시예 1단계(b)에 기재된 바와 같이 행하여 왁스상 고상물로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  9.25(m, 2H, H-C=N<sup>+</sup>), 8.5(d, 1H,



), 8.

17(t, 1H,

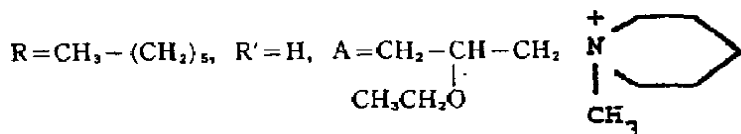


), 5.26(m, 1H, CH<math>\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}</math>), 4.85(d, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>,

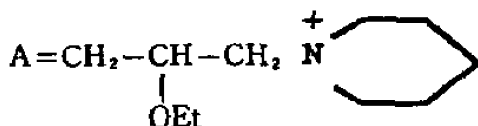
<sup>+</sup>N), 4.08(m, 1H, CHO), 2.22-1.33(m, 6H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1.25(강한 s, 36H, (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>), 0.85(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[실시예 15]

3-[(2-헥실-테트라히드로푸란-5-일옥시)-2-에톡시]프로필-N-메틸피페리딘 요오다이드.



단계 a : 3-[(2-헥실-테트라히드로푸란-5-일옥시)프로필 피페리딘의 제조



출발물질로서 2-헥실-2,3-디히드로푸란 및 (3-히드록시-2-에톡시)프로필 피페리딘을 사용하고, 실시예 14 단계(a)와 유사한 방법으로 행하여 유상물로서 시스-트랜스 표제 화합물을 얻었다.

NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  5.05(m, 1H, CH<math>\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}</math>), 3.35(m, 2H, CH-O), 3.82-3.25(m,

4H, CH<sub>2</sub>O), 2.40(m, 6H, CH<sub>2</sub>N), 2.15-1.36(m, 10H, CH<sub>2</sub>-C-O+CH<sub>2</sub>-C-N), 1.21(강한 s, 10 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>+CH<sub>2</sub> 피페리딘), 1.12(t, 3H, CH<sub>3</sub>-C-O), 0.82(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

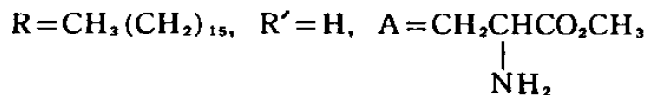
단계 b : 3-[(2-헥실-테트라히드로푸란-5-일옥시)-2-에톡시]프로필-N-메틸 피페리딘 요오다이드

출발물질로서 상기 단계(a)에서 제조한 화합물을 사용하고, 실시예 1 단계(b)와 유사한 방법으로 행하여 저융점 고상물로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  5.05(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ), 4.0(m, 2H, CH-O), 3.91-3.27(m, 10H, CH<sub>2</sub>-O+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.41(s, 3H, CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>), 1.86(m, 10H, CH<sub>2</sub>-C-O+CH<sub>2</sub>-C-N<sup>+</sup>), 1.25(강한 s, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>+CH<sub>2</sub> 피페리딘), 1.13(t, 3H, CH<sub>3</sub>-C-O), 0.82(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[실시예 16]

3-[(2-헥사데실-테트라히드로푸란-5-일옥시)-2-아미노]프로피온산 메틸에스테르.



실시예 1과 유사한 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-헥사데실-2,3-디히드로푸란 및 세린 메틸에스테르를 사용하여 흡습성 물질로서 표제 화합물을 얻었다.

IR(필름) : 3380(NH<sub>2</sub>), 2920, 2860(CH), 1745(C=O), 1030(C-O-C).

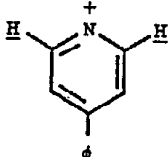
NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  5.12(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ), 4.25-3.62(m, 4H, CH-O, CH<sub>2</sub>O+CHC), 3.8(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.27(m, D<sub>2</sub>O로 교환 가능, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.25-1.55(m, 6H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1.27(강한 s, 28H, (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>), 0.85(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

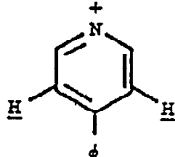
[실시예 17]

6-(2-헥실-테트라히드로푸란-5-일옥시)헥실-4'-페닐피리디늄 클로라이드, 시스 및 트랜스 이성질체.



(a) 실시예 8과 유사한 방법으로 행하되, 단 출발물질로서 2-헥실-2,3-디히드로푸란 및 2-브로모에탄올 대신 6-클로로헥산올을 사용하여, 2-헥실-5-(6'-클로로)헥실옥시테트라히드로푸란의 트랜스 및 시스 이성질체를 얻고, 각각의 클로로 화합물 0.45g(1.5밀리몰), 디메틸포름아미드 2ml 및 4-페닐피리딘 1g(7.5밀리몰)을 교반시키면서 철야 가열(60-80℃)하여 클로로 원자를 4-페닐 피리딘으로 치환하였다. 디메틸포름아미드를 증발시켜서 얻은 잔류물을 실리카 겔 상에서 용출제로서 CHCl<sub>3</sub> 중의 10% MeOH를 사용하여 크로마토그래피하였다. 표제 화합물을 왁스상 고상물로서 회수하였다.

트랜스 이성질체 : NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) :  $\delta$  9.75(d, 2H, ) ,

8.30(d, 2H, ) , 7.40(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.15(m, 1H, CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ), 4.25-3.

20(m, 5H, CHO+CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.38-1.50(m, 10H, CH<sub>2</sub>-C-O-CH<sub>2</sub>-C-N<sup>+</sup>), 1.23(강한 s, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>+O와 N사이의 헥실 부분의 중심에 있는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.82(t, 3H, CH<sub>3</sub>).

시스 이성질체 :  $\delta$  5.10(CH $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ )ppm을 제외하고 트랜스 이성질체의 NMR 스펙트럼과 유사함.

[독물학]

급성 LD<sub>50</sub> 을 측정하기 위해 본 발명의 화합물을 생쥐에 투여하였다. 본 발명의 모든 화합물은 LD<sub>50</sub> 이 600mg/kg 이상이었다.

[약리학]

다음과 같은 약리학적 실험에 의해 본 발명에 의한 화합물의 약리학적 잇점이 증명되었다.

#### (1) 뉴질랜드산 토끼의 혈소판 응집 억제

이 실험은 뉴질랜드산 토끼의 혈장중의 혈소판에 대해서 행하였다. 혈액 샘플을 심방 동맥에서 채취하여 시트르산 완충액(3.8%; pH 7.4)중에 넣었다. 이어서, 혈액을 1200RPM으로 15분 동안 원심분리하였다. DMSO중에 시험 샘플을 제조하고, 이어서 혈소판 풍부 혈장에 1분 동안 붓고, 이어서 2.5nM PAF 1회 투여량을 첨가하였다. 분리되기 전의 피크의 최대 높이에 해당하는 투과 백분율을 측정하는 크로놀로그 코울트로닉스(Cronolog Coultronics)장치를 사용하여 측정하였다.

투과 백분율에 대해서 억제 변화 백분율을 계산하였다(대조용 : 순수한 DMSO). 이 방법은 장 뵘에르 까제나브(Jean-Pierre Cazenave), 자끄 벤베니스테(Jacques Benveniste) 및 제.프라제 뤼스따르(J. Fraser Mustard)에 의한 LABORATORY INVESTIGATIONS, Vol. 41, No. 3, 제275페이지(1979년), '혈소판-활성화 인자에 의한 토끼 혈소판의 응집은 해방반응 및 아라키도네이트 경로에 무관하고, 맴브레인-활성약제에 의해 억제된다(Aggregation of Rabbits Platelets by Platelet-Activating Factor Is Independent of the Release Reaction and the Arachidonate Pathway and Inhibited by Membrane-Active Drugs.)'에 상세하게 기재되어 있다.

#### (2) 토끼에 있어서 내독소 유발 혈소판 감소증을 수반하는 혈소판 활성화 인자(PAF)에 대한 작용.

이 시험에서 대조용은 PAF 1 $\mu$ g/kg을 정맥내 투여한 토끼군(6)으로 이루어지며, 이와 같이 투여한 것을 기준 혈소판 감소증으로 하였다. 본 발명의 모든 화합물의 작용을 측정하기 위해서 각각 6마리의 토끼로 된 또다른 군들에 각각 본 발명의 특정 화합물 100mg/kg을 복강내 투여하고, 이어서 10분후 상기한 바와 같이 PAF를 정맥내 주사하였다. PAF는 내독소 속의 매개체로서 간주된다.

본 발명의 화합물이 내독소 속에 의한 혈소판 감소증 또는 백혈구 감소증의 예방에 기여하는지의 여부를 측정하기 위해서 토끼의 대장균 내독소 0.03mg/kg을 정맥내 주사하였다. 본 발명의 화합물로 미리 처리(10mg/kg을 복강내 투여)한 것은 내독소 주입 60분후 21%에서 64%로, 180분후 16%에서 68%로 혈소판 감소증이 대폭 감소되었다.

#### (3) 천식

PAF-아세테르(acether), 루코트리엔(Leukotriene) B<sub>4</sub>, 루코트리엔 D<sub>4</sub> 및 히스타민의 추근(趨筋) 작용을 과용해진 기니아픽 실험대에서 비교한 결과, 그 효력은 PAF-아세테르>LTB<sub>4</sub>>히스타민 순이었다. PAF-유발 수축에 있어서 트롬복산 A<sub>2</sub>가 매개체 역할을 하는 것으로 제안된 폐 실험의 PAF-아세테르에 대한 수축 반응은 아스피린 및 이미다졸에 의해 억제되었다. 루코트리엔 D<sub>4</sub>의 길항질 및 항히스타민제, 메피라민 모두 PAF 수축 작용이 없었다. 또한, 본 발명의 모든 화합물의 PAF 길항질로서의 작용을 히스타민, 루코트리엔 B<sub>4</sub>, 루코트리엔 D<sub>4</sub> 및 PAF-아세테르에 의해 수축된 과용해진 폐 실험에서 조사하였다.

본 발명의 화합물들은 히스타민 감응에 대해서는 효과가 없었으나, 루코트리엔 D<sub>4</sub>에 의해 유도된 수축 및 루코트리엔 B<sub>4</sub>에 의한 수축을 약간 감소시켰다. 본 발명의 화합물(7.1 $\times 10^{-6}$  M)은, 5.7 $\times 10^{-13}$  M PAF-아세테르에 의해 유발된 수축을 23-76%(평균 63%)까지 억제시키고, 5.7 $\times 10^{-10}$  M PAF-아세테르에 의해 유발된 수축을 26-71%(평균 52%)까지 억제시켰다.

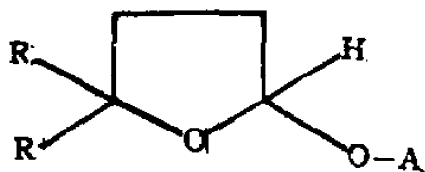
[용량학]

인체 투여에 있어서, 일반적으로 사용되는 투여량은 1일에 100 내지 400mg이다.

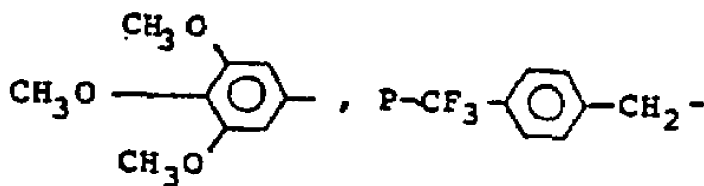
### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 일반식(I)로 표시되는 테트라히드로푸란 유도체.



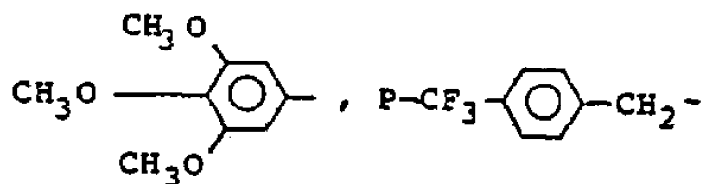
상기 식에서, R'는 수소원자이고, R은 탄소 원자수 6 내지 20의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 시클로펜틸



또는 다음 식;

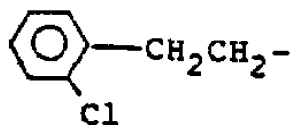
또는



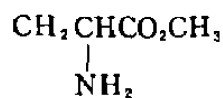
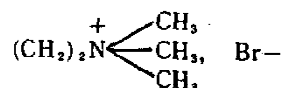
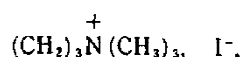
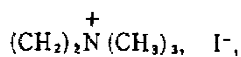
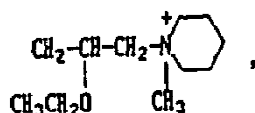
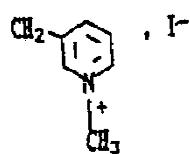
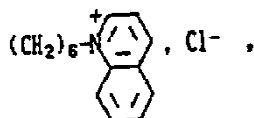
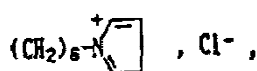
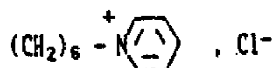
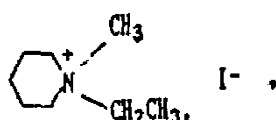


펜틸 또는 다음 식;

또는



의 기들 중에서 선택된 기이거나, 또는, R과 R'가 함께 시클로헥실기를 형성하고, A는 다음식;



또는 의 기들 중에서 선택되며, B는 아미노기 또는 할로 원자를 함유하는 A의 전구체이다.

#### 청구항 4

유효 성분으로서 제1항에 의한 화합물 충분한량과 적당한 희석제 또는 담체로 되는 농 치료용 조성물.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 상기 B가 아미노기를 함유하는 A의 전구체이고, 상기 처리가 요오드화알킬을 사용함으로써 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 상기 B가 할로 원자를 함유하는 A의 전구체이고, 상기 처리가 트리알킬아민을 사용함으로써 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.