

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 49/517
A61K 31/2
C07C 69/03
C07C 217/08

(11) 공개번호 특1999-0077171
(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호	10-1998-0705309	(87) 국제공개번호	WO 1997/28114
(22) 출원일자	1998년07월10일	(87) 국제공개일자	1997년08월07일
번역문제출일자	1998년07월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/00247		
(86) 국제출원출원일자	1997년01월31일		
(81) 지정국	EA 유라시아특허 : 벨라루스 러시아		
	EP 유럽특허 : 벨기에 스위스 독일 스페인 프랑스 이탈리아 네덜란드 포르투갈 핀란드 영국 스웨덴		
	국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 대한민국 멕시코 노르웨이 터어키 우크라이나 미국 베트남 폴란드 루마니아		
(30) 우선권주장	35834/1996 1996년01월31일 일본(JP)		
	293184/1996 1996년10월16일 일본(JP)		
	293184/1996 1996년10월16일 일본(JP)		
(71) 출원인	니폰 가야꾸 가부시끼가이샤 다께다 가즈히코		
	일본국 도쿄도 지요다쿠 후지미 1초메 11반 2고		
(72) 발명자	사이토 세이이찌		
	일본국 찰바 277 가시와시 마쓰바쵸 4-쵸메 7-2 407		
	모리노 도미오		
	일본국 사이타마 330 오미야시 히가시오미야 3-쵸메1-70		
	마스다 구니코		
	일본국 사이타마 338 요노시 가미오찌아이 1090		
(74) 대리인	김석중, 최규팔		

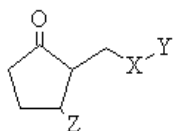
심사청구 : 없음

(54) 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체, 그의 제조방법 및 의약 용도

요약

본 발명은 다음 화학식 I로 표시되는 화합물 및 그의 약리학적으로 허용되는 염(단, (1R, 2S)-2[(2R)-(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(시스타사이클린)의 경우를 제외함), 그의 제조방법, 및 그의 의약 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며, Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하인 탄소수 1 내지 6개의 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 환 중에 1 내지 2 개의 이항 원자를 함유할 수 있다. Z는 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기 또는 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기이다.

명세서

기술분야

본 발명은 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체, 그의 제조방법 및 그의 의약 용도에 관한 것이며, 구체적으로는 신규한 신경 세포분화 촉진제에 관한 것이다.

배경기술

신경성장인자(이하, NGF로도 칭한다)에는 신경돌기를 신장시키는 작용과 신경전달물질의 생산을 조절하는 작용이 있으며, 노쇠한 동물의 신경 세포에 대해서 재생작용을 나타낸다는 사실이 시험관내에서 증명되고 있다(Age 8권, 19 페이지 (1985년)). 한편 부신흥질 갈색 세포종으로부터 클론화된 주세포인 PC12 세포는 MGF를 첨가함으로써 증식을 정지하고, 신경돌기를 가진 교감신경류의 세포에 분화시키는 것이 알려져 있다. 이와 같은 작용이 있기 때문에, 근년 항치매약의 한가지로서 주목되고 있다. 이 세포를 사용하여 NGF 외에, 섬유아세포 성장인자와 인터류킨 6 등에 대해서도, 신경돌기의 성장을 유도하는 것이 조절될 수 있지만, 최근 저분자물질인 스타로스포린도 동일하게 신경돌기의 신장을 돕는다는 것이 제시되었다(신경화학, 26권, 20 내지 220 페이지 (1987)).

상기 스타로스포린은 NGF와는 다른 저분자물질이므로 의약 용도로의 개발이 기대되고 있지만, 독성이 강하므로, 현재 실용에 이르지 못하는 실정이다.

또한 최근에 미생물의 스트렙토미세스(*Streptomyces*) SP. NK175203 주(FERM BP-4372)에 의해 생성되는 생리활성물질 NK175203에 신경돌기의 신장을 유발하는 작용이 있다는 사실이 알려져 있다(WO95/31992).

생리활성물질 NK175203(이하, 시스타사이클린이라 칭한다)은 독성도 낮고, 저분자 화합물이므로 의약품으로서의 개발이 기대되고 있지만, 시스타사이클린은 미생물에 의한 생성물이므로 생성량이 적다. 그러나, 화학합성에 의해서 얻어지는 저분자 화합물로서, 보다 독성이 낮고, 또한 신경돌기의 유도를 보다 협력적으로 촉진하는 작용을 가진 화합물의 제공이 기대되고 있다.

발명의 상세한 설명

<발명의 개시>

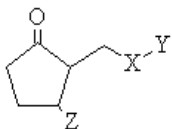
본 발명자들은 시스타사이클린의 구조 해석 및 그의 유도체에 대해 다양하게 검토한 결과, 신경세포 분화 촉진작용을 가지기 위해서는 시클로펜타논 골격 상에 치환기로서 적어도 한가지의 치환 저급 알킬기를 가지는 시클로펜타논 유도체인 것이 필요하다는 사실을 알아냈다.

활성적으로 보다 바람직한 화합물은 시클로펜타논 환에 한가지의 치환 저급 알킬기를 가지고, 또한 그의 인접하는 위치에 또 한가지의 치환기를 가진 시클로펜타논 유도체이다. 더욱 바람직한 화합물로서, 다음에 설명하는 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염인 것을 알아내어 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

즉, 본 발명은 2-치환 저급 알킬기 치환-3-치환-시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 이들 화합물의 제조방법, 및 이들을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

보다 상세하게 말하자면, 본 발명은 다음 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다:

화학식 I



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며,

Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하이고 탄소수가 1 내지 6개인 치환 또는 비치환의 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 환 중에 1 내지 2개의 이황원자를 함유할 수 있으며,

Z는 카복실기 또는 이들로부터 유도되는 기 또는 탄소수가 1 내지 4개인 치환 또는 비치환의 지방족 탄화수소 잔기이다.

본 발명은 신경세포 분화 촉진작용을 가진 신규 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 화합물은 2 개 또는 그 이상의 부제탄소를 가지며, 광학활성체 또는 광학불활성체로서 존재할 수 있지만, 광학활성체인 것이 바람직하다.

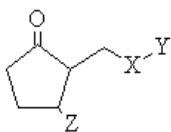
또한, 본 발명은 이 화합물을 함유하는 신경세포 분화 촉진제로서 유효한 의약 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 화합물은 신경세포 분화 촉진작용을 가지며, 항치매제, 신경세포 보호제, 및 당뇨병 등에 의한 말초신경장애의 치료제 등으로서 유용하며, 본 발명은 이들 질병의 치료제 및 치료방법을 제공하는 것이다.

보다 상세하게 말하자면, 본 발명은 다음 발명에 관한 것이다.

(1) 본 발명은 신경세포 분화 촉진작용을 가지며, 또한 다음 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타

는 유도체 및 그의 약리학적으로 허용되는 염(단, (1R, 2S)-2-[(2R)-(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오에틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(시스타사이클린)의 경우를 제외함)을 유효성분으로 하는 의약에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며,

Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하이고 탄소수 1 내지 6 개인 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 환 중에 1 내지 2 개의 이황원자를 함유할 수 있으며,

Z는 카복실기 또는 이들로부터 유도되는 기 또는 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기이다.

또한, 이 유효성분과 제약상 허용될 수 있는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(2) 본 발명은 상기 (1)에서 기재한 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체(단, 시스타사이클린을 제외함) 및 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제에 관한 것이다.

또한, 신경세포 분화 촉진제로서 유효한 상기 (1)에 기재한 의약 조성물에 관한 것이다.

(3) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서, Y에 대한 탄소수 1 내지 6개인 탄화수소 잔기가 [1] 치환기를 가진 탄소수 1 내지 6개인 알킬기, 또는 [2] 치환기를 가질 수 있는 피리디노기 또는 피리미디닐기이며, 여기서 이 치환기가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기, (ii) 아미노기 또는 이로부터 유도되는 기, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기 중에서 선택되는 치환기를 1 내지 3 개 가지는 것을 특징으로 하는, 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체 및 약리학적으로 허용되는 염인, 상기 (1) 또는 (2)에 기재한 의약 조성물, 또는 신경세포 분화 촉진제에 관한 것이다.

(4) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서,

(A) Y에 대한 치환기가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기가 -COR₁로 표시되는 기이며, R₁은 -OR₂ 또는 -NR₃R₄이고, R₂는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기이고, R₃ 및 R₄는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (ii) 아미노기 또는 아미노기로부터 유도되는 기가 -NR₅R₆이며, R₅ 및 R₆는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기가 -OR₇이며, R₇은 수소원자, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며,

(B) Z에 대한 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기가 -COR₈ 또는 -CH₂OR₉로 표시되는 기이며, R₈은 R₁과 독립적으로, R₁과 동일한 의미를 나타내며, R₉는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기인 상기 (3)의 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체 및 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 추가로 제약상 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(5) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서,

Y에 대한 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기가 치환기를 가지는 [1] 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 또는 [2] 피리디노기 또는 피리미디닐기이며, 이 치환기가 적어도 (i) 카복실기 또는 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, (ii) 아미노기 또는 아실아미노기 및 (iii) 히드록시기 또는 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시기 중에서 선택되는 기를 1 개 이상 가지며, 이들로부터 선택되는 치환기가 2 개 이상일 때에는 이들은 동일하거나 상이한 기일 수 있으며,

Z는 카복실기, 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 탄소수 1 내지 20개인 아실옥시메틸기인 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 추가로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(6) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서,

X가 S, O, SO 또는 SO₂이며,

Y에 대한, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기가 1 또는 2 개인 치환기를 가지는 탄소수 1 내지 4 개인 알킬기이며, 이 치환기가 (i) 카복실기 또는 알콕시카보닐기 및 (ii) 아미노기 또는 아실아미노기 및 (iii) 히드록시기 또는 알콕시기 중에서 선택되는 기이며, 치환기가 2 개 일 때는 이들은 동일하거나 상이한 기일 수 있으며,

Z는 카복실기, 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 아실옥시메틸기인 상기 (1)에 기재한 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 추가로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(7) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서,

X가 S, O 또는 SO이며,

Y가 2-카복시-2-아미노 또는 아실아미노에틸기, 2-알콕시카보닐 또는 알켄일옥시카보닐-2-아미노에틸기, 2-알콕시카보닐 또는 알켄일옥시카보닐-2-아실아미노에틸기, 2,3-디히드록시프로필기, 2-히드록시에틸기 또는 2-아미노 또는 아실아미노에틸기이며,

Z가 히드록시메틸기 또는 아실옥시메틸기인 상기 (5)의 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 추가로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(8) 본 발명은 상기에 기재한 (1)의 화학식 I에서,

① $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

② $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

③ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고,

④ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

⑤ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

⑥ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-[3-(\text{COOCH}_3)-\text{피리디노-2-일}]$ 기이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고,

⑦ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOCH}_3)-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,

⑧ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,

⑨ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,

⑩ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,

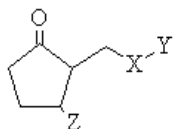
⑪ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,

⑫ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,

⑬ $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 (단, 시스타사이클린을 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 추가로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다.

(9) 본 발명은 다음 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 (단, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{S}-\text{Ph}$ 일 때는 기 Z가 비치환의 탄소수 1~6 개인 탄화수소 잔기 또는 알데히드기인 경우를 제외하고, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{SO}-\text{Ph}$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{Ph}$ 일 때, 기 Z가 $-\text{COOCH}_3$ 또는 $-\text{CN}$ 기인 경우를 제외하며, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 일 때, 기 Z가 $-\text{COOCH}_3$ 기인 경우를 제외하고, 또한 화학식 I로 표시되는 화합물이 (1R, 2S)-2-[(2R)-(2-아세틸아미노-2-카복시)에틸티오]메틸-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산 (시스타사이클린)인 경우를 제외함)에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며,

Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하인 탄소수 1 내지 6개의 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 환 중에 1 내지 2 개의 이항원자를 함유할 수 있으며,

Z는 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기 또는 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기이다.

(10) 본 발명은 상기 (1)에 기재한 화학식 I에서,

X가 O, S, SO 또는 SO₂로 표시되는 기이며,

Y에 대한 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기가 (a) 치환 또는 비치환의 포화 또는 불포화 지방족 탄화수소 잔기 또는 (b) 환중에 N 원자를 함유한 6원환으로 된 치환 또는 비치환 방향족 탄화수소 잔기이며,

Z는 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기 또는 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환의 지방족 탄화수소 잔기인, 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 (단, X-Y가 SO₂CH₃ 일 때, Z는 COOCH₃ 이외의 기를 나타내고,

또한 시스타사이클린을 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(11) 본 발명은 상기 (9)에서, X가 0 또는 S인, 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체(단, 시스타사이클린을 제외함) 및 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(12) 본 발명은 상기 (9)에 기재한 Y에 대해, 탄소수가 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기가 치환기를 가지는 [1] 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 또는 [2] 피리디노기 또는 피리미디닐기이며, 알킬기 위의 치환기가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기, (ii) 아미노기 또는 이로부터 유도되는 기, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기이며, 피리디노기 또는 피리미디닐기 위의 치환기가 저급 알킬기 또는 상기 알킬기 위의 치환기인 경우에 기재된 기이며, 치환기의 수가 1 내지 3 개이고,

Z는 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기인, 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체(단, 시스타사이클린을 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(13) 본 발명은 상기 (11)에 기재한 Y에 대한 치환기 중에서, (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기가 $-COR_1$ 로 표시되는 기이며, R_1 은 $-OR_2$ 또는 $-NR_3R_4$ 이고, R_2 는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기이고, R_3 및 R_4 는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (ii) 아미노기 또는 아미노기로부터 유도되는 기가 $-NR_5R_6$ 이며, R_5 및 R_6 는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기가 $-OR_7$ 이며, R_7 은 수소원자, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6개인 탄화수소 잔기 또는 탄소수 1 내지 20개인 아실기인 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체(단, 시스타사이클린을 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

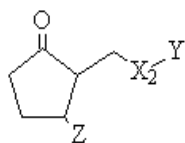
(14) 본 발명은 상기 (12)에 기재한 Y에 대해, 치환기가 적어도 (i) 카복실기 또는 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, (ii) 아미노 또는 아실아미노기 및 (iii) 히드록시기 또는 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시기 중에서 선택되는 기이며, 이들 중에서 선택되는 치환기가 2 개 이상일 때, 이들은 동일하거나 상이한 기일 수 있으며, Z는 카복실기, 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실옥시메틸기인 상기 (12)의 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

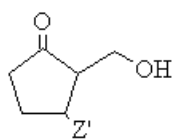
(15) 상기 (1)의 화학식 I에서,

- ① $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ 이며, Z가 $-CH_2OCOCH_3$ 이고,
- ② $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOH)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-CH_2OCOCH_3$ 이고,
- ③ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOH)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-CH_2OH$ 이고,
- ④ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-CH_2OCOCH_3$ 이고,
- ⑤ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-OH$ 이며, Z가 $-CH_2OCOCH_3$ 이고,
- ⑥ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-[3-(COOCH_3)-\text{피리디노-2-일}]$ 기이며, Z가 $-CH_2OH$ 이고,
- ⑦ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOCH_3)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOH$ 이고,
- ⑧ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOCH_2-CH=CH_2)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOH$ 이고,
- ⑨ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOH)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOH$ 이고,
- ⑩ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH(COOH)-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOCH_3$ 이고,
- ⑪ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOCH_3$ 이고,
- ⑫ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NHCOCH_3$ 이며, Z가 $-COOH$ 이고,
- ⑬ $-CH_2-X-Y$ 로 표시되는 기가 $-CH_2-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ 이며, Z가 $-CH_2OH$ 인 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체(단, 시스타사이클린을 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(16) 본 발명은 화학식 II로 표시되는 2-히드록시메틸-3-치환-시클로펜타논의 2-히드록시메틸기의 반응성 유도체(1 위치의 카보닐기는 필요에 따라 보호될 수 있다)(이하 간단히 반응성 유도체라 칭한다)에 화학식 III으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 Ia로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 및 약리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다:

화학식 Ia



화학식 II**화학식 III**

$$HX_2-Y$$

상기식에서,

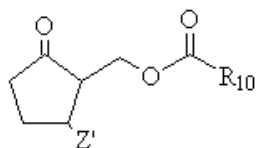
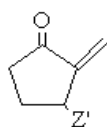
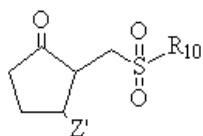
Z'은 Z에 대해 상기와 동일한 의미를 나타내지만 관능기가 있는 경우에는 그의 관능기는 필요에 따라 보호될 수 있으며,

X₂는 S, O 또는 NH를 나타내며,

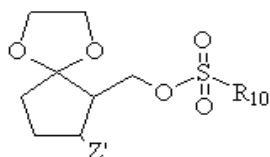
Y 및 Z는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

(17) 본 발명은 반응을 불활성 유기 용매 중에서, 섭씨 0 °C 내지 용매의 비점 온도로 수행하는 것을 특징으로 하는 상기 (15)의 제조방법에 관한 것이다.

(18) 본 발명은 반응성 유도체가 다음 화학식 IV, V, VI, VII으로 표시되는 3-치환-2-메틸렌시클로펜타논 유도체인 상기 (15)에 기재한 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 및 약리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다:

화학식 IV**화학식 V****화학식 VI**

화학식 VII



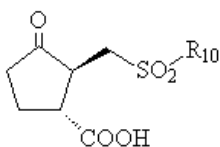
상기식에서,

R_{10} 은 탄소수 1 내지 10개의 탄화수소 잔기를 나타내고,

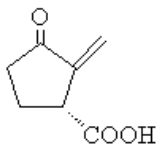
Z' 은 Z 와 동일한 의미를 나타내지만 관능기는 필요에 따라 보호되는 것으로 한다.

(19) 본 발명은 다음 화학식 XII로 표시되는 (2S, 3R)-3-카복시-2-술포닐메틸-시클로펜탄은 유도체, 그의 염 또는 그의 알킬에스테르 유도체, 또는 다음 화학식 V'으로 표시되는 2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄 카복실산, 그의 염 또는 그의 알킬에스테르에, N-보호-L-시스테인을 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는, (1R, 2S)-2-[(2R)-2-보호 또는 비보호 아미노-2-카복시-에틸]티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산 또는 그의 알킬에스테르 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다:

[화학식 XII]



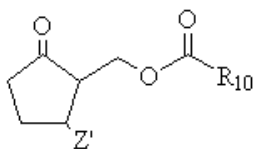
화학식 V'



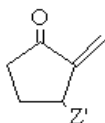
상기식에서, R_{10} 은 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 9 개인 탄화수소 잔기를 나타내며, 치환기를 가지는 경우의 치환기로서는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 수산기, 아미노기, 카복실기 또는 탄소수 1 내지 9 개인 알콕시카보닐기, 아릴기를 들 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 이들 2 이상의 조합 모두 가능하며, 또한 이들 치환기가 관능기인 경우에는 보호기로 보호시킬 수 있다.

(20) 본 발명은 다음 화학식 IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 3-치환-2-메틸렌시클로펜타논 유도체(단, 화학식 V에서 Z' 이 COOH 또는 COOCH₃인 경우 및 화학식 VI에서 Z' 이 COOH 또는 COOCH₃이며, R_{10} 이 메틸 또는 페닐인 경우를 제외함) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

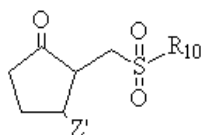
[화학식 IV]



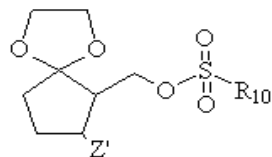
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]

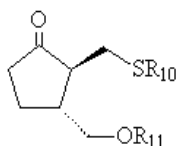


상기식에서,

R₁₀은 탄소수 1 내지 10개의 탄화수소 잔기를 나타내고,

Z'은 Z와 동일한 의미를 나타내지만 관능기는 필요에 따라 보호되는 것으로 한다.

(21) 본 발명은 다음 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜타논 유도체 또는 그의 염에 관한 것이다:

화학식 XI

상기식에서,

R₁₁은 히드록시기의 보호기를 나타내고, 또한 R₁₀은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

(22) 본 발명은 신경세포 분화 촉진작용을 가지며, 또한 시클로펜타논 골격상에 치환기로서 적어도 한가지의 치환 저급 알킬기를 가지는 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 신경세포 분화 촉진제, 또는 이를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

<본 발명을 실시하기 위한 최상의 형태>

본 발명에서 신경세포 분화 촉진작용이란 다음에 기술하는 시험법에서 PC12 세포에 대해 신경류 돌기 신장작용을 나타내는 것을 말한다.

본 발명에서 시클로펜타논 골격상에 치환기로서 적어도 한가지의 치환 저급 알킬기를 가지는 시클로펜타논 유도체는 신경세포 분화 촉진작용을 가지는 것이면, 치환기의 수, 종류 및 그 치환 저급 알킬기 상의 치환기의 종류 등은 특히 제한되지 않는다. 통상, 치환기의 수는 2 또는 그 이상이 바람직하며, 치환 위치는 시클로펜타논 골격상의 2 위 및 3 위에 치환기를 가지는 것이 바람직하다. 시클로펜타논 골격상의 치환 저급 알킬기의 치환 위치도 특히 한정되지 않지만, 바람직한 치환 위치는 시클로펜타논 골격 상의 2 위이다.

이러한 치환 저급 알킬기의 저급 알킬기로서는 탄소수 1 내지 6 개의 포화 또는 불포화 직쇄 또는 측쇄 탄화수소기로부터 적어도 2 개의 수소원자를 제거한 기이며, 예를들어, 메틸렌기, 에틸렌기, 1,2-프로필렌기, 1,3-프로필렌기 등을 예시할 수 있지만, 메틸렌기가 바람직하다. 또한, 이 치환 저급알킬기의 치환기로서는 Y-X-기(Y, X는 상기와 동일한 의미를 나타낸다)로 표시되는 치환기가 바람직하다.

시클로펜타논 골격상의 2 위에 치환 저급알킬기를 치환기로서 가지는 경우, 추가로 3 위에 치환기를 가지는 시클로펜타논 유도체가 바람직하다. 3 위의 치환기로서는 Z-기(Z는 상기와 동일한 의미를 나타낸다)가 바람직하다.

본 발명에서 「탄화수소 잔기」라는 말은 포화 또는 불포화 탄화수소(환상의 경우에는 1 개 또는 그 이상의 이항원자를 함유할 수 있다)로부터 수소원자 한 개를 제거하고 남아 있는 기를 나타낸다.

또한, 본 발명에서 사용되는 상위개념의 기, 예를들어 탄화수소 잔기, 지방족 탄화수소 잔기, 알킬기, 알켄일기, 방향족 환기, 아실기, 아미노기, 알킬아미노기, 아실아미노기, 알콕시기, 알콕시카보닐기 등의 기는 특히 예시된 경우를 제외하고, 비치환의 경우 및 치환기를 가지는 경우의 양자를 포함하는 의미로 사용된다.

상기 화학식 I에서 Y로 표시되는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하인 탄소수 1 내지 6개인 치환 또는

비치환 탄화수소 잔기는 채상, 환상, 포화, 또는 불포화 중 어느 것이라도 좋다. 환상의 경우에는 그의 환 중에 산소, 질소, 황 등의 이항원자를 포함할 수 있다. 이러한 탄화수소 잔기는 치환 또는 비치환의 어느 것이라도 좋지만, 생리활성은 치환기를 가지는 것이 바람직하다.

이러한 탄화수소 잔기가 비치환 지방족 탄화수소 잔기일 때, 직쇄상, 측쇄상, 포화, 불포화 또는 환상의 어느 것이라도 좋다. 예를들어 (1) 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 2-메틸-부틸, 헥실 등의 알킬기, (2) 비닐기, 알릴기 등의 알켄일기, (3) 시클로펜틸 및 시클로헥실, 피페리딘일 등의 시클로 환기 등의 탄소수 1 내지 6 개의 채상 또는 환상의 것일 수 있으며, 통상 채상의 것이 바람직하다. 치환기를 가지는 지방족 탄화수소 잔기는 이들 비치환 알킬, 알켄일, 시클로 환기 상에, 예를들어 1 내지 4 개, 바람직하게는 1 내지 3 개, 보다 바람직하게는 1 내지 2 개의 치환기를 가지는 것일 수 있으며, 치환기는 본 발명의 화합물의 생리활성을 잃는 것이 아니라면, 특히 제한되지 않는다. 치환기를 함유한 Y로 표시되는 기 전체의 분자량은 400 이하, 바람직하게는 300 이하, 보다 바람직하게는 150 이하 정도이다.

치환기의 종류로서는 예를들어 (i) 카복실기 및 이로부터 유도되는 기, (ii) 아미노기 또는 이로부터 유도되는 기, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기, (iv) 할로겐원자 등일 수 있다.

상기 (i)의 카복시기로부터 유도되는 기로서는 예를들어 (1) 카복실기를 환원시켜 얻어지는 알데하이드기, 또는 (2) 카복실기가 에스테르화 또는 아마이드화된 기 또는 아마이드기를 추가로 산화시켜 얻어지는 니트릴기 등일 수 있다. 예를들어, 상기 치환기로서 바람직한 카복시기 및 이로부터 유도되는 기로서는 $-COR_1$ 으로 표시되는 기일 수 있으며, R_1 로서는 $-OR_2$ (식 중 R_2 는 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기)로 표시되는 알콕시기, 또는 $-NR_3R_4$ (식 중 R_3 및 R_4 는 각각 수소원자, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기)로 표시되는 비치환 또는 치환 아미노기일 수 있다. R_2 에서 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6개인 탄화수소 잔기로는 이미 Y로서 표시되는 기로서 설명한 것과 동일한 것일 수 있다.

또한 R_3 및 R_4 에 대해 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기는 이미 지방족 탄화수소 잔기로서 예시된 것과 동일한 기일 수 있다. R_3 및 R_4 에 대해 탄소수 1 내지 20 개인 아실기로서는 아세틸, 모노, 디 또는 트리할로게노아세틸, 프로피온일, 부타노일, 펜타노일, 헥타노일, 헥타데카노일, 벤조일, 할로게노벤조일, 등을 들 수 있으며, 카보닐기에 결합하는 탄소수 1 내지 20 개인 탄화수소 잔기는 채상, 분지상, 환상의 어느 것이어도 좋으며, 또한 이들은 치환기를 가질 수 있다. 이러한 아실기 중에서 바람직한 것은 탄소수 1 내지 6 개인 아실기이며, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3 개인 아실기이며, 아세틸기는 가장 바람직하다. 치환기에 대해서 상기 지방족 탄화수소의 경우와 동일하다.

상기 (ii)의 아미노기 또는 아미노기로부터 유도되는 기로서는 (1) $-NR_5R_6$ (식 중 R_5 및 R_6 는 각각 수소원자, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, R_5 및 R_6 는 동일하거나 다를 수 있다)로 표시되는 아미노기, 일 또는 이치환 아미노기 또는, (2) 아미노기의 산화에 의해 얻어지는 니트로기 등일 수 있다. R_5 및 R_6 의 구체에는 R_3 및 R_4 에 대해 설명된 것일 수 있다.

상기 (iii)의 히드록시기로부터 유도되는 기로서는 예를들어 히드록시기의 알킬화 또는 아실화에 의해 얻어지는 기일 수 있으며, 예를들어 $-OR_7$ (식 중 R_7 는 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기 또는 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기)로 표시되는 기이며, R_7 에 대해 탄화수소 잔기 또는 아실기로서는 Y로 표시되는 기 중에 설명된 것과 동일한 것일 수 있다.

할로겐 원자로서는 염소, 불소, 브롬 등일 수 있다. 이들 탄소수 1 내지 6 개인 지방족 탄화수소 잔기에 대한 치환기로서 바람직한 것으로서는 카복실, 탄소수 1 내지 4 개인 알콕시카보닐, 아미노, 탄소수 1 내지 4 개인 아실아미노, 할로겐 치환되는 탄소수 1 내지 4 개인 아실아미노, 히드록시알 수 있으며, 아실아미노 중에서 아세틸아미노, 트리플루오로아세틸아미노 등의 기가 바람직하다. 또한 알콕시카보닐 중에서는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프록시카보닐, 알릴(allyl)옥시카보닐 등이 바람직하다.

탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기가 방향족일 때, 탄소환식인 것일 뿐 아니라 복소환식인 것일 수 있으며, 통상 탄소수 5 내지 6 개인 불포화환상 탄화수소를 들 수 있고, 페닐, 피리딜, 피라미딜, 피라지닐, 피롤릴 등일 수 있다. 이들은 치환기를 가질 수 있으며, 그 치환기로서는 탄소수 1 내지 6 개인 지방족 탄화수소 잔기 및 상기 Y에 대한 치환기와 동일한 것일 수 있다.

Y로 표시되는 기로서 바람직한 것으로는 치환기를 1 또는 2 개 가진 탄소수 1 내지 4 개인 알킬기이며, 치환기가 (i) 카복실기 또는 알콕시카보닐기, (ii) 아미노기 또는 아실아미노기 및 (iii) 히드록시기 또는 알콕시기 중에서 선택되는 기이며, 치환기가 2 개일 때 이들은 동일하거나 다른 것일 수 있다. 이들 기 중에 나오는 「알킬기」 및 「아실기」는 이전에 설명된 것이 그대로 사용될 수 있다. 알콕시기로서는 예를들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥소시, 알릴옥시(allyloxy) 등의 탄소수 1 내지 6 개인 포화 또는 불포화의 것을 들 수 있으며, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 개인 것을 들 수 있다.

Y로 표시되는 기의 대표적인 것은 다음에 기재한 바와 같다.

2-카복시에틸기, 2-히드록시에틸기, 2-아미노에틸기, 2-아세틸아미노에틸기, 3-히드록시프로필기, 3-카복시프로필기, 3-메톡시카보닐프로필기, 2-카복시-2-아세틸아미노에틸기, 2-카복시-2-아미노에틸기, 2-카복시-2-트리플루오로아세틸아미노에틸기, 2-카복시-2-펜타데카노일아미노에틸기, 2-메톡시카보닐-2-아세틸아미노에틸기, 2-에톡시카보닐-2-아세틸아미노에틸기, 2-프로폭시카보닐-2-아세틸아미노에틸기, 2-알릴옥시카보닐-2-아세틸아미노에틸기, 2,3-디히드록시프로필기 등을 들 수 있다.

화학식 I에서 X 중에는 S, O, SO, 또는 SO_2 가 바람직하며, S 또는 O가 가장 일반적이다.

화학식 I에서 $-X-Y$ 로 표시되는 기로서 바람직한 것을 예시하면, 1 내지 2 개의 치환기를 가질 수 있는 탄

소수 1 내지 4 개인 알킬티오, 동일한 알킬술폰일, 동일한 알킬술폰닐, 동일한 알콕시, 동일한 알킬아미노, 환상에 1 내지 2 개의 치환기를 가지는 피리딜티오, 동일한 피리미니딜티오 등을 들 수 있다. 보다 바람직한 것으로서는 치환기로서, (1) 히드록시, (2) (C₁~C₄)알콕시, (3) 아미노, (4) (C₁~C₄) 알콕시카보닐 중에서 선택되는 1 내지 2 개의 치환기를 가지는 탄소수 2 내지 3 개인 알킬티오기 또는 동일한 알콕시기를 들 수 있다. 보다 바람직한 것으로서는 2-(카복시 또는 탄소수 1 내지 3 개인 알콕시카보닐)-2-(아미노 또는 아세틸아미노)-에틸티오 또는 동일한 에톡시기, 2-(아미노 또는 아세틸아미노)-에틸티오 또는 동일한 에톡시기, 2-히드록시-에틸티오 또는 동일한 에톡시기, 2,3-디히드록시-프로필티오 또는 동일한 프로폭시기를 들 수 있다.

화학식 I의 Z에 대한 카복시기 또는 이로부터 유도되는 기로서는 상기 Y의 치환기의 항에서 설명된 것 및 -CH₂OR₉(식 중 R₉는 수소원자, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기)로 표시되는 기를 들 수 있다. 또한, Z에 대한 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기로서는 Y의 항에서 설명된 탄소수 1 내지 4 개인 것을 들 수 있다.

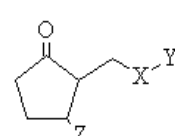
Z로서 바람직한 것으로는 -COR₈ 또는 -CH₂OR₉로 표시되는 기를 들 수 있다. R₈은 R₁과는 독립적으로 R₁과 동일한 의미를 나타내며, R₉는 상기와 동일한 의미를 나타낸다. Z 중 보다 바람직한 기로서는 카복실기, 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 아실옥시메틸기를 들 수 있다. 이들 기 중에서 「알콕시」 및 「아실」은 이미 알콕시기 및 아실기로 설명한 것과 동일한 의미를 나타낸다. 이들 중에서 Z로서 보다 바람직한 것은 카복시기, 히드록시메틸기, 탄소수 1 내지 3 개인 아실옥시메틸기이다.

본 발명의 화학식 I로 표시되는 대표적인 화합물로서, 다음의 (I) 내지 (XVI)의 화합물을 들 수 있지만, 본 발명의 화합물은 이들 대표예에 한정되는 것은 아니다.

- (I) 3-아세톡시메틸-2-[(2,3-디히드록시프로필)티오메틸]-시클로펜타논
- (II) 2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-아세톡시메틸-시클로펜타논
- (III) 2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논
- (IV) 2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-아세톡시메틸-시클로펜타논
- (V) 3-아세톡시메틸-2-[(2-히드록시-에틸)티오메틸]-시클로펜타논
- (VI) 3-히드록시메틸-2-[(3-메톡시카보닐-피리딘-2-일)티오메틸]-시클로펜타논
- (VII) 2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산
- (VIII) 2-[(2-아세틸아미노-2-알릴옥시카보닐-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산
- (IX) 2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산
- (X) 2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐시클로펜타논
- (XI) 2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논
- (XII) 2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산
- (XIII) 2-[(2,3-디히드록시프로필)옥시메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논
- (XIV) 2-[N-(2-아세틸아미노-2-카보닐-에틸)-아미노메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논
- (XV) 2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논
- (XVI) 3-히드록시메틸-2-[(6-메틸피리딘-2-일)티오메틸]-시클로펜타논
- (I') (2S, 3R)-3-아세톡시메틸-2-[(2RS)-(2,3-디히드록시프로필)티오메틸]-시클로펜타논

상기한 발명의 대표적인 화합물을 화학식 I을 사용하여 표로서 다음 표 1로 제시한다. 식 중 Ac는 아세틸기, Me는 메틸기를 나타낸다.

[표 1]

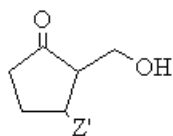
 화학식 I			
No.	X	Y	Z
(I)	-S-	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₃ OH	-CH ₂ OAc
(II)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOH	-CH ₂ OAc
(III)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOH	-CH ₂ OH
(IV)	-S-	-CH ₂ -CH ₂ -NHAc	-CH ₂ OAc

(V)	-S-	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ OAc
(VI)	-S-	-3-메톡시카보닐-피리딘-2-일	-CH ₂ OH
(VII)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOMe	-COOH
(VIII)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COO-CH ₂ CH=CH ₂	-COOH
(IX)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOH	-COOH
(X)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOH	-COOMe
(XI)	-S-	-CH ₂ -CH ₂ -NHAc	-COOMe
(XII)	-S-	-CH ₂ -CH ₂ -NHAc	-COOH
(XIII)	-O-	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH	-CH ₂ OH
(XIV)	-NH-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOH	-CH ₂ OH
(XV)	-S-	-CH ₂ -CH(NHAc)-COOMe	-COOMe
(XVI)	-S-	-6-메틸-피리미딘-2-일	-CH ₂ OAc

본 발명의 화합물은 시클로펜타논 환 및 그 치환기 부분에서, 1 개 또는 그 이상의 부제탄소원자를 가진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이들 광학활성체 및 라세미체를 포함하지만, 광학활성체로서 사용하는 것이 바람직하다. 본 명세서에서 부제탄소원자의 입체배치를 R 또는 S를 사용하여 표시한다.

본 발명의 화학식 I에서 X가 S, O 또는 NH인 화합물은 화학식 II로 표시되는 2-히드록시메틸-3-치환시클로펜타논의 2-히드록시메틸기의 반응성 유도체(1 위의 카보닐기는 필요에 따라 보호될 수 있다)(이하 간단히 반응성 유도체라 한다)에 다음 화학식 III으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 얻어질 수 있다:

[화학식 II]



[화학식 III]



상기식에서,

Z'은 Z와 동일한 의미를 나타내지만 관능기가 있는 경우에는 그 관능기는 필요에 따라 보호될 수 있으며, X₂는 S, O 또는 NH를 나타내며,

Y는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

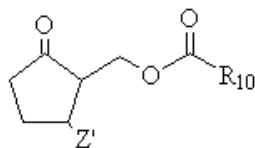
또한, 화학식 III의 HX₂-Y의 화합물에 부제탄소원자가 있는 경우에는 그의 광학활성체를 사용함으로써, 대응하는 광학활성을 가지는 화합물을 얻을 수 있다.

반응은 양자를 축합시킬 수 있다면 어떠한 방법도 사용할 수 있다. 통상은 불활성 유기 용매 중에서, 온화한 조건하에, 예를들어 -10 °C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 0 °C 내지 90 °C에서 반응시킬 수 있다. 화학식 III의 화합물이 티올 화합물인 경우에는 10 °C 내지 50 °C 정도가 보다 바람직하다. 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물은 동일량 반응시키면 좋다. 실제의 반응에 있어서, 화학식 III의 화합물을 과잉(예를들어 1 내지 2 배몰)으로 사용할 수 있다.

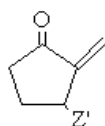
또한, 화학식 I에서, X가 SO 또는 SO₂를 나타내는 경우의 화합물은 X가 S인 화합물을 통상의 방법에 의해 SO 또는 SO₂로 산화시킴으로써 얻을 수 있다.

상기 반응성 유도체의 바람직한 것으로서 예를들어 다음 화학식 IV, V, VI 및 VII의 화합물을 들 수 있다:

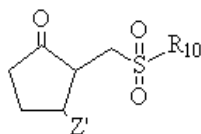
[화학식 IV]



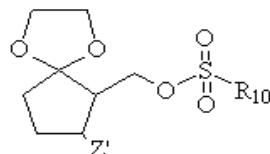
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



상기식에서,

R_{10} 은 탄소수 1 내지 10 개인 탄화수소 잔기를 나타내고, 예를들어 알킬기, 알켄일기, 아릴기 등을 나타내며, 이들 기는 치환 또는 비치환될 수 있으며, 치환기가 관능기인 경우에는 필요에 따라 보호기로 보호될 수 있거나, Z' 은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

여기서, R_{10} 으로 표시되는 탄소수 1 내지 10 개인 탄화수소 잔기로서는 이탈기를 형성하는 것이면 특히 제한되지 않지만, 예를들어 상기 Y로서 설명된 것이면 그대로 사용될 수 있다. 예를들어, 비치환의 탄소수 1 내지 10 개인 알킬기로서는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, t-부틸기, 펜틸기 등을 들 수 있다. 치환 알킬기의 치환기로서는 상기한 탄화수소 잔기 상의 치환기로서 들 수 있는 것이라면 어느 것이나 좋으며, 구체적으로 할로겐원자, 니트로기, 시아노기, 수산기, 아미노기, 카복실기 또는 탄소수 1 내지 9 개인 알콕시카보닐기, 아릴기일 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 이들 2 개 이상의 조합 중 어느 것이나 좋으며, 또한 이들 치환기가 관능기인 경우에는 보호기로 보호될 수 있다.

R_{10} 으로 표시되는 탄소수 1 내지 10 개인 탄화수소기로서는 알켄일기와 아릴기 등도 들 수 있으며, 예를들어 치환 아릴(aryl)기로서 p-메틸페닐기 등을 들 수 있다.

R_{10} 으로 표시되는 탄소수 1 내지 10 개의 탄화수소기로서는 메틸기, 에틸기, 2,3-이소프로필리덴디옥시프로필기, p-메틸페닐기 등이 바람직하다.

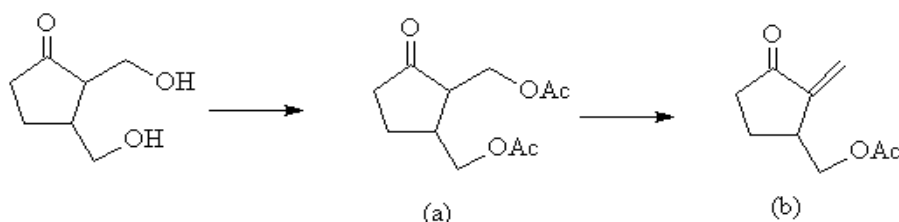
또한, Z' 이 히드록시메틸기인 경우 등에 있어서 히드록시기의 보호기로서는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬실릴기 등이 있으며, 경우에 따라 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 치환 또는 비치환 벤질기 등도 사용될 수 있다. 바람직한 알킬실릴기로서는 트리메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기, t-부틸디메틸실릴기 등을 들 수 있다.

또한, 히드록시기 이외의 관능기, 예를들어 카복실기 등의 기의 보호기로서도 상기한 히드록시기의 보호기가 모두 사용될 수 있다. 또한 아미노기의 경우에는 알킬실릴기를 제외하고 동일한 보호기가 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 명세서에 있어서, 아실기란 특히 지장이 없는 한, t-부톡시카보닐 또는 벤질옥시카보닐 등의 알콕시카보닐기를 포함하는 것이다.

화학식 IV, V, VI, VII로 표시되는 화합물로서는 예를들어 다음과 같은 화합물을 들 수 있다.

- (a) 2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논
- (b) 3-아세톡시메틸-2-메틸리덴-시클로펜타논
- (c) 2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시-프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산
- (d) 2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시-프로필)술포닐메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논
- (e) 3-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-2-메실옥시메틸-시클로펜타논
- (f) 2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산
- (g) 3-메톡시카보닐-2-메틸리덴-시클로펜타논

화합물 (a), (b)에 대해서, 다음과 같이 제조될 수 있다:

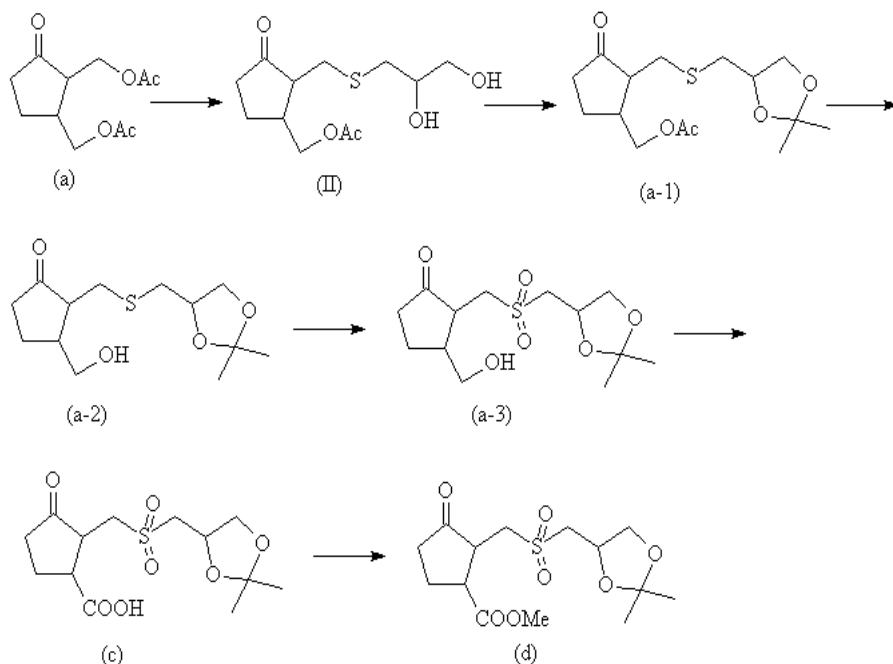


즉, 2,3-비스(히드록시메틸)-시클로펜타논을 아세틸화함으로써 화합물(a)을 얻을 수 있으며, 이것을 염기 또는 트리에틸아민 등의 강염기 아민으로 처리함으로써 화합물(b)를 용이하게 제조할 수 있다.

또한, 출발원료인 2,3-비스(히드록시메틸)-시클로펜타논은 문헌에 공지되어 있으며, 예를들어 특개평5-1044 호에 기재한 방법 또는 이에 준한 방법에 의해 제조될 수 있다.

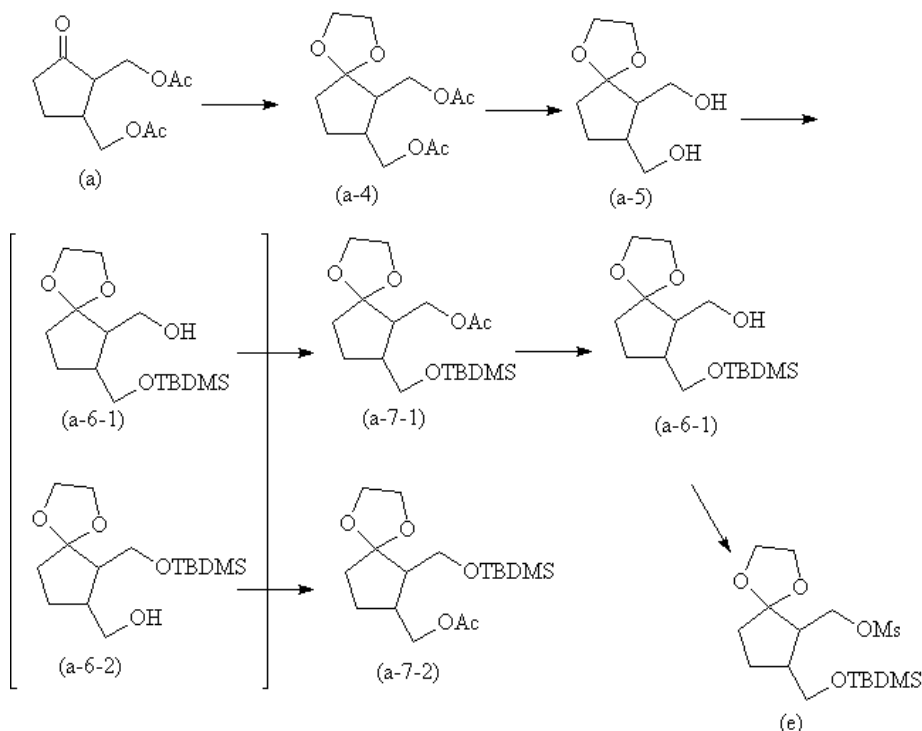
또한, 광학이성체인 (2S, 3R)-2,3-비스(히드록시메틸)시클로펜타논은 광학불활성인 것에서 광학분할용의 크로마토그래피 등에 의해 광학분할함으로써 얻어질 수 있다. 또한, (2S, 3R)체의 아실 보호된 화합물은 특개평8-231469 호에 개시된 방법으로도 얻을 수 있다.

또한, 화합물(c), (d)에 대해서, 다음과 같이 제조될 수 있다.



즉, 상기 화합물 (a)을 동일량의 알칼리 존재하에, 티오글리세린과 반응시킨 화합물(II)로 유도하고, 다음에 2 개의 수산기를 이소프로필리덴화시킴으로써 화합물(a-1)을 얻는다. 계속하여, 알칼리처리에 의해 3 위의 아세틸기를 제거하여 화합물(a-2)을 얻을 수 있다. 화합물(a-2)의 술폰드를 술폰으로 산화시킴으로써 화합물(a-3)을 얻는다. 화합물(a-3)의 3 위의 히드록시메틸기를 산화시키면 원하는 화합물(c)을 제조할 수 있다. 끝으로, 화합물(c)의 카복실산을 에스테르화시킴으로써 화합물(d)을 제조할 수 있다.

또한, 화합물(e)는 다음과 같이 제조될 수 있다. 식 중에서 Ac는 아세틸기, TBDMS는 t-부틸디메틸실릴기를 나타낸다.



즉, 상기 화합물(a)에서 통상의 방법에 의해 케탈화를 수행한 화합물(a-4)를 얻은 후, 아세톡시기를 검화시켜 디올체(a-5)를 얻는다. 화합물(a-5)의 모노실릴화를 수행하면 3 위가 실릴화된 화합물(a-6-1)과 2 위가 실릴화된 화합물(a-6-2)의 혼합물이 얻어진다. 이 혼합물을 그대로 아실화하면 화합물(a-7-1)과 화합물(a-7-2)의 혼합물을 생성한다. 이 화합물(a-7-1)과 화합물(a-7-2)의 혼합물은 크로마토그래피로 분리가 가능하며, 이에 의해 화합물(a-7-1)을 분리한다. 얻어진 화합물(a-7-1)을 검화시키면, 화합물(a-6-1)을 분리할 수 있다. 생성된 화합물(a-6-1)의 수산기를 메실화시킴으로써 화합물(e)을 제조할 수 있다.

또한, 화학식 VII에서, Z'가 카복실기인 화합물은 화합물(a-7-2)의 Ac기를 통상의 방법으로 제거한 후 히드록시메틸기를 카복실기로 통상의 방법에 의해 산화시키고, TBDMS를 제거하고, 수산기를 메실화시킴으로써 얻어질 수 있다.

화합물(f) 및 (g)는 화합물(c) 및 (d)를 수산화나트륨 등의 알칼리로 가수분해시킴으로써 얻을 수 있다.

상기 (a) 내지 (g) 이외의 화학식 IV 내지 화학식 VII의 화합물은 상기 (a) 내지 (g)의 화합물의 제조방법에 준해서 적절히 제조될 수 있다.

화학식 I로 표시되는 화합물의 제조에 대해 구체적으로 설명하면 다음과 같다:

(1) 화학식 I에서, X가 S인 화합물의 제조방법.

상기 반응성 유도체, 바람직하게는 상기 화학식 IV, V, VI로 표시되는 화합물을 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올계 용매, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 등의 수용성 용매 중에서, 또는 이들의 혼합 용매 중에서, 바람직하게는 물-메탄올 혼합 용매, 물-아세톤 혼합 용매, 물-메탄올-아세톤 혼합 용매 중에서, 수산화알칼리 금속 또는 약산의 알칼리 금속염 등, 예를들어 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨의 알칼리를 가하고, -10 °C부터 용매의 비점 부근, 바람직하게는 0 °C로부터 50 °C의 온도에서 화학식 VIII로 표시되는 머캅토 화합물과 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 X가 S인 화합물을 얻을 수 있다:

화학식 VIII

HS-Y

상기식에서, Y는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 VIII로 표시되는 화합물로서는 상기한 치환기 Y를 가지는 머캅탄 화합물이며, 보다 상세하게는 탄소수 1 내지 6 개, 바람직하게는 2 내지 4 개의 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 머캅탄 화합물, 또는 탄소수 4 내지 6 개인 치환 또는 비치환 방향족 탄화수소(1 내지 2 개의 이항원자를 포함할 수 있음) 머캅탄 화합물을 들 수 있다. 바람직하게는 1 내지 2 개의 치환기를 가진 탄소수 2 내지 4 개인 알킬머캅탄이며, 치환기로서는 히드록시기, 저급알콕시기, 카복시기, 저급알콕시카보닐기, 아미노기, 또는 아미노기의 수소원자가 알킬기 또는 아실기로 치환된 일 또는 이치환 아미노기 등을 들 수 있다. 이들의 치환기가 필요에 따라 보호될 수 있다. 저급알콕시기는 포화 또는 불포화의 탄소수 1 내지 6 개인 것을 들 수 있으며, 바람직하게는 1 내지 4 개 정도이다. 알킬기, 아실기에 대한 탄소수는 통상 1 내지 6 개 정도이다.

화학식 VIII로 표시되는 화합물의 대표적인 화합물로서는 예를들어 에틸머캅탄, 프로필머캅탄, 부틸머캅탄, 머캅토에탄올, 3-머캅토프로판올, 알파-티오글리세린, 메톡시에틸머캅탄, 머캅토초산, 머캅토프로피온산, 메톡시카보닐에틸머캅탄, 아미노에틸머캅탄, 3-아미노프로필머캅탄, 아세틸아미노에틸머캅탄, 메틸아미노에틸머캅탄, 1-아세틸아미노-2-머캅토프로피온산(N-아세틸스테인), 2-아세틸아미노-2-메톡시카보

닐에틸머캅탄(N-아세틸시스테인메틸에스테르), 2-아세틸아미노-2-알릴옥시카보닐에틸머캅탄(N-아세틸시스테인알릴에스테르), 3-메톡시카보닐-2-머캅토피리딘 등을 들 수 있다.

(2) 화학식 I에서 X가 SO 또는 SO₂인 화합물의 제조방법.

상기에서 얻어지는 화학식 I의 X가 S인 화합물을 통상의 방법에 의해 산화시킴으로써 얻어진다.

예를들어, 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소 용매 등의 불활성 용매중에서, m-클로로과안식향산 등의 산화제로 산화시키면 X가 SO₂인 화합물이 얻어지거나, 초산 등의 수성 용매중에서 과산화수소로 처리함으로써 X가 SO인 화합물이 얻어진다.

반응 온도는 특히 제한되지 않지만, -20 °C 내지 50 °C 정도, 바람직하게는 -5 °C 내지 10 °C 정도로 수행할 수 있다. 관능기가 보호될 때, 필요에 따라 탈보호시킨다.

(3) 화학식 I에서 X가 O인 화합물의 제조방법.

이들 화합물은 통상 화학식 VII로 표시되는 1,1-에틸렌디옥시-3-보호 히드록시메틸 또는 보호 카복실-2-알킬술포닐옥시메틸시클로펜탄과 화학식 IX로 표시되는 알코올을 통상 불활성 용매 중에서, 그 알코올을 알콜레이트체로 한 후, 축합시키고, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 얻어진다. 불활성 용매로서는 일반적으로 히드록시기 등의 반응성기를 가지고 있지 않은 치환 또는 비치환 탄화수소 용매가 사용되며, 예를들어 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 용매, 바람직하게는 벤젠이 사용된다. 반응은 통상 0 °C로부터 용매의 비점 부근, 바람직하게는 20 °C에서 90 °C의 온도로 수행될 수 있다.

화학식 IX

H₀-Y

상기식에서, Y는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

상기 화학식 IX의 알콜의 알콜레이트체는 통상의 방법, 예를들어 상기 반응 용매 중에서, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 수소화알칼리 금속과 반응시킴으로써 용이하게 얻을 수 있다.

화학식 IX로 표시되는 알콜로서는 탄소수 1 내지 6개인 치환 또는 비치환 알콜류를 들 수 있으며, 포화 또는 불포화의 지방족, 방향족 알콜 중 어느 것이나 좋다. 치환기는 상기 머캅탄 화합물인 경우에 든 것과 동일하게 언급될 수 있다.

대표적인 화학식 IX로 표시되는 알콜로서는 예를들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세린, 3-아실아미노프로판올, 2-아실아미노-2-카복시에틸알콜 등을 들 수 있다.

(4) 화학식 I에서 X가 NH인 화합물의 제조방법.

상기 (3)의 경우와 동일하게, 화학식 VII로 표시되는 반응성 유도체와 화학식 X로 표시되는 아민을 불활성 용매 중에서, 필요에 따라 가열환류하에, 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 얻을 수 있다.

화학식 X

H₂N-Y

상기식에서, Y는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 X로 표시되는 아민으로서는 탄소수 1 내지 6개인 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기를 가진 아민류를 들 수 있으며, 포화 또는 불포화의 지방족, 방향족 아민 중 어느 것도 좋다. 치환기는 상기 머캅탄 화합물인 경우에 든 것 등이 동일하게 언급될 수 있다. 상기 화학식 IX의 알콜로서 예시된 화합물에서 아민을 NH₂로 바꾼 화합물을 들 수 있다.

상기와 같이 얻어진 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜탄은 유도체는 2 위 및 3 위의 치환기의 입체배치가시스형, 트랜스형 어느 것도 좋지만, 통상 트랜스형이 바람직하다.

또한, 산 또는 염기와 염을 형성하는 경우에는 이들 염을 함유한다. 다시 화학식 I의 화합물이 수화물을 형성하는 경우에는, 수화물이어도 괜찮다.

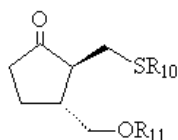
또한, 광학불활성체로부터 광학활성체를 얻는 경우에는 광학분할용의 크로마토그래피 등으로 광학 분할함으로써 얻어질 수 있다. 광학 분할은 최종 단계에서 수행되며, 도중의 중간체의 단계에서 수행될 수 있다.

예를들어, 다음 시스타사이클린의 합성에 준하여 광학활성의 원료를 사용하여 합성하는 것도 가능하다.

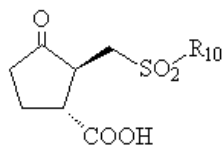
시스타사이클린의 합성 및 그 중간체의 합성.

다음 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜탄은 유도체 또는 그의 염의 관능기를 필요에 따라, 보호시킨 후, 3 위의 보호 히드록시메틸기의 보호기를 선택적으로 제거하고, 다음에 2 위의 티오메틸기를 술포닐메틸기로 산화시킨 다음에, 3 위의 히드록시메틸기를 카복실기로 산화시켜, 다음 화학식 XII로 표시되는 (2S, 3R)-3-카복시-2-술포닐메틸-시클로펜탄은 유도체 또는 그의 염을 얻고, 이것에 N-보호-L-시스테인을 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거하여, (1R, 2S)-2-[(2R)-2-보호 또는 비보호 아미노-2-카복시-에틸]티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염(아미노기의 보호기가 아세틸기인 경우 시스타사이클린)을 합성할 수 있다.

[화학식 XI]



화학식 XII



상기식에서,

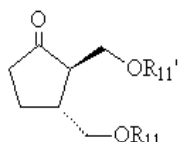
R₁₁은 히드록시기의 보호기를 나타내며, 또한,

R₁₀은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

상기 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜타논 유도체 또는 그의 염은 다음과 같이 합성될 수 있다.

다음 화학식 XIII로 표시되는 (2S, 3R)-2-아실옥시메틸-3-보호 히드록시메틸시클로펜타논과 화학식 XIV로 표시되는 머캅토 화합물을 불활성 용매, 예를들어 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알콜계 용매, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 등의 수용성 용매 중에서, 또는 이들의 혼합 용매 중에서, 바람직하게는 물-아세톤 혼합 용매 중에서, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등의 수산화알칼리, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 탄산 알칼리 등의 염기 존재하에, 바람직하게는 수산화나트륨을 동일량 가하고, 온화한 조건, 예를들어 0 °C에서 용매의 비점 부근, 바람직하게는 0 °C에서 50 °C의 온도에서 교반함으로써, 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜타논 유도체 또는 그의 염이 생성된다. 이 반응액을 농축한 후 세파덱스 또는 실리카겔 등의 크로마토그래피로 정제함으로써 화학식 XI로 표시되는 화합물을 분리할 수 있다:

화학식 XIII



화학식 XIV

HS-R₁₀

상기식에서,

R₁₁은 히드록시기의 보호기를 나타내고,

R_{11'}은 탄소수 1 내지 10개인 아실기를 나타내고, 양자는 동일하거나 다를 수 있으며,

R₁₀은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

화학식 XIII로 표시되는 (2S, 3R)-2-아실옥시메틸-3-보호 히드록시메틸시클로펜타논으로서 예를들어 다음 화합물을 들 수 있다:

(2S, 3R)-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논.

(2S, 3R)-2,3-비스(프로피오닐옥시메틸)시클로펜타논.

(2S, 3R)-2,3-비스(벤질옥시카보닐옥시메틸)시클로펜타논.

화학식 XIV로 표시되는 머캅토 화합물로서는 예를들어 다음 화합물을 들 수 있다:

프로필머캅탄, 알파-티오글리세린, 머캅토에탄올, 2-아미노-에틸머캅탄, 2-카복시에틸머캅탄.

상기 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜타논 유도체로서는 예를들

98 중량%이다. 예를들어 주사액의 경우에는 통상 0.1~30 중량% 바람직하게는 1~10 중량%의 유효성분을 함유하도록 할 수 있다. 경구투여하는 경우에는, 상기 고체 담체 또는 액상 담체와 함께 정제, 캡슐제, 분제 등의 형태로 사용한다. 이들 제제에는 일반적으로 5~100 중량%, 바람직하게는 25~98 중량%의 유효성분이 함유되는 형태로 할 수 있다.

투여량은 환자의 연령, 체중, 증상, 치료목적 등에 의해 결정되지만, 치료량은 일반적으로 비경구투여에서 1~200 mg/kg · 일, 경구투여에서 2~500 mg/kg · 일이다.

본 발명의 화합물은 저독성이며, 또한 어느 화합물도 연속투여에 의한 독성의 축적성이 적다는 것이 특징적이다. 본 발명의 화합물을 쥐복강내에 500 mg/kg의 투여량으로 1 회 투여하여도 어떠한 독성의 징후를 보이지 못하였다.

다음에 본 발명의 화학식 I의 2,3-이치환시클로펜타논 유도체의 생리활성을 시험으로 제시한다.

<시험예>

본 발명의 화합물의 PC12 세포에 대한 신경류 돌기 신장작용

그린(Green) 등의 방법[Ann, REV, Neurosci., 3권, 353 페이지 (1980년)]에 준하여 형태 변화에 의해 판정하였다.

즉, 10% 소태아혈청과 10% 말혈청을 첨가한 돌코베코 변형법 이글 배지에 PC12 세포를 10000개/㎖로 되도록 접종하고, 콜라겐 코트의 96 구멍 멀티 플레이트에서 37 °C, 5% CO₂ 하에 밤새 배양하였다. 여기에 시험 화합물을 첨가하여, 1 일 후의 형태 변화를 현미경으로 관찰한다.

그 결과, 각 화합물의 PC12 세포에 대한 신경류 돌기 신장을 일으키는 최소유효농도(MED, $\mu\text{g}/\text{ml}$)는 다음에 제시하는 표 2와 같다.

[표 2]

PC12 세포에 대한 신경류 돌기신장을 일으키는 최소유효농도

화합물 번호	MED($\mu\text{g}/\text{ml}$)
I	0.39
II	0.39
III	0.78
IV	0.39
V	0.78
VI	0.20
VII	1.56
VIII	1.56
IX	3.13
X	0.39
XI	0.39
XII	1.56
XIII	0.78

실시에

다음에 본 발명을 실시예에 의해 구체적으로 나타내지만, 본 발명은 이들 구체예에 한정되는 것은 아니다.

<실시예 1>

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2,3-디히드록시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(I)]의 제조

(1) 트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)시클로펜타논[화합물(a)]의 제조

트랜스-2,3-비스(히드록시메틸)-시클로펜타논(3.70 g, 25.7 mmol)을 무수피리딘(20 ml)에 용해시키고, 냉각하에, 무수초산(20 ml)을 가한 후, 실온에서 4 시간 교반한다. 반응 용액을 감압농축한 후, 잔류물에 물(100 ml)을 가한 후, 초산에틸(70 ml)로 3 회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(100 ml)로 세정한 후, 무수황산나트륨에서 건조하고, 감압농축함으로써 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(250 ml, 클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1)에서 정제시켜 화합물(a)(4.89 g, 21.4 mmol, 수율 83.4%)를 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.56~1.78(1H, m), 2.03(3H, m), 2.08(3H, s), 2.04~2.31(3H, m), 2.35~2.55(2H, m), 4.14~4.26(2H, m), 4.27~4.43(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 229 (M+H)⁺

또한, 원료인 트랜스-2,3-비스(히드록시메틸)-시클로펜타논은 트랜스-2,3-비스(메톡시카보닐)-시클로펜타

논[W.L. White, P.B. Anzeveno 및 F. Tohnson; J. Org. chem., Vol 47, p2379 (1982)]의 케톤부를 보호시킨 후, 통상의 방법에 의해 히드로메틸기로 환원시켜, 보호기를 제거함으로써 얻을 수 있다.

케톤부의 보호는 예를들어 메탄올 중에서 2 당량의 메틸 오르토포르메이트, 0.05 당량의 p-톨루엔술폰산의 존재하에 케탈화시킴으로써 수행될 수 있다. 또한, 히드로메틸기로의 환원은 예를들어 빙냉하에 무수 에테르 중에서 2 당량의 리튬알루미늄히드라이드로서 환원을 수행하면 된다. 또한, 보호기의 제거는 실온하에 아세톤 중에서 염산 처리하면 된다.

(2) 트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2,3-디히드록시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(I)]의 제조

트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논[화합물(a)](18.72 g, 81.8 mmol)의 아세톤(160 ml) 용액을 알파-티오글리세린(8.7 g, 81.8 mmol)에 가해 실온에서 20분간 교반한다. 반응액을 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 메탄올에 용해시키고 실리카겔(100 g)을 가해 감압건조 고형화시킨다. 이 물질을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(300 ml, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1, 5 : 1)로 정제하여 목적하는 화합물(I)(21.88 g, 79.27 mmol, 수율 96.8%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD)

δ : 1.56~1.79(1H, m), 2.07(3H, s), 2.10~2.96(9H, m), 3.56~3.60(2H, m), 3.66~3.78(1H, m), 4.21~4.34(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 277 (M+H)⁺

<실시예 2>

화합물(I)의 별도방법에 의한 제조

(1) 트랜스-3-(아세톡시)메틸-2-메틸렌-시클로펜타논[화합물(b)]의 제조

트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논[화합물(a)](2350 mg, 10.3 mmol)을 테트라히드로푸란(25 ml)에 용해시키고 트리에틸아민(2.87 ml)을 가해, 1시간 가열환류시킨다. 반응액을 감압농축한 후, 물(20 ml)을 가해, 이것을 초산에틸(20 ml)로 3 회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(20 ml)로 세정한 후, 무수황산나트륨에서 건조시키고 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(40 ml, 헥산 : 초산에틸 = 4 : 1)에서 정제하여 화합물(b)(1575 g, 9.37 mmol, 수율 91%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3)

δ : 1.48~1.81(1H, m), 2.10(3H, s), 2.16~2.73(3H, m), 2.73~3.40(1H, m), 4.00~4.31(2H, m), 5.34(1H, d, J=3Hz), 6.15(1H, d, J=3Hz)

MS(FAB, POS) m/z: 169 (M+H)⁺

(2) 화합물(I)의 제조

3-아세톡시메틸-2-메틸렌-시클로펜타논[화합물(b)](1780 mg, 10.59 mmol)의 아세톤(50 ml) 용액을 알파-티오글리세린(1122 mg, 10.59 mmol)에 가해 실온에서 1 일간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물을 세파덱스 LH-20(300 ml, 메탄올)에서 정제하여 화합물(I)(1569 mg, 5.68 mmol, 수율 53.6%)을 얻는다.

<실시예 3>

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(II)]의 제조

트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)시클로펜타논[화합물(a)](205 mg, 0.899 mmol)의 아세톤(7.2 ml) 용액을 N-아세틸-L-시스테인(147 mg, 0.899 mmol)에 가한 후, 1N-수산화나트륨(1.8 ml)을 가하고, 실온하에 15분간 교반한다. 반응액을 농축하고, 잔류물을 세파덱스 LH-20(1 l, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여 화합물(II)(276 mg, 수율 86.9%)를 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O)

δ : 1.50~1.80(1H, m), 1.59~2.60(5H, m), 2.00(3H, s), 2.07(3H, s), 2.73~3.10(4H, m), 4.16~4.28(2H, m), 4.29~4.38(1H, m)

MS(FAB, NEG) m/z: 331 (M-H)⁻

<실시예 4>

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(IV)]의 제조

트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논[화합물(a)](205 mg, 0.898 mmol)을 아세톤(7.2 ml)에 용해시키고, 여기에 N-아세틸-L-시스테인(113 mg, 0.948 mmol)과 1N-수산화나트륨(0.9 ml)을 가해 실온하에 1시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물을 세파덱스 LH-20(1 l, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여, 목적하는 화합물(IV)(250 mg, 수율 98.0%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.51~1.81(1H, m), 2.00(3H, s), 2.09(3H, s), 2.05~2.31(3H, m), 2.32~2.60(2H, m), 2.61~2.75(2H, m), 2.78~3.05(2H, m), 3.38~3.62(2H, m), 4.08~4.35(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 288 (M+H)⁺

<실시예 5>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논[화합물(III)]의 제조

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(II)](24 mg, 0.072 mmol)을 메탄올(0.6 mL)에 용해시켜 빙냉하에, 1N-수산화나트륨(0.15 mL)을 가해 3시간 교반한다. 반응액을 1N-염산으로 pH 7.0으로 조정하고, 여기에 실리카겔(100 mg)을 가해 농축건조 고형화시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼크로마토그래피(15 mL, 부탄올 : 초산 : 물 = 10 : 1 : 1)에서 정제하여 화합물(III)(14.7 mg, 수율 69.4%)을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, D₂O)

δ: 1.55~1.81(1H, m), 2.08(3H, s), 2.08~2.61(5H, m), 2.85~3.18(4H, m), 3.58~3.90(2H, m), 4.56~4.69(1H, m)

<실시예 6>

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2-히드록시-에틸)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(V)]의 제조

트랜스-3-아세톡시메틸-2-메틸리덴-시클로펜타논[화합물(b)](31 mg, 0.184 mmol)에 아세톤(1 mL), 메탄올(1 mL), 및 머캅토에탄올(0.018 mL)을 가해 실온하에 1 시간 교반한다. 반응액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼크로마토그래피(20 mL, 헥산 : 초산에틸 = 1 : 2)에서 정제하여, 화합물(V)(22 mg, 0.089 mmol, 수율 48.6%)을 얻는다.

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃)

δ: 1.40~1.98(1H, m), 1.98(3H, s), 2.02~2.51(5H, m), 2.52~2.95(4H, m), 3.67(2H, m), 4.01~4.18(2H, m)

<실시예 7>

트랜스-3-히드록시메틸-2-[(3-메톡시카보닐피리딘-2-일)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(VI)]의 제조

3-아세톡시메틸-2-메틸리덴-시클로펜타논[화합물(b)](60 mg, 0.357 mmol)을 아세톤(1 mL)에 용해시키고, 3-메톡시카보닐-2-머캅토피리딘(60 mg, 0.357 mmol)의 메탄올(2 mL) 용액을 가하고, 실온하에 15 시간 교반한다. 반응액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(20 mL, 헥산 : 초산에틸 = 2 : 1)에서 정제하여 축합체(85 mg, 수율 70.8%)을 얻는다.

얻어진 축합체(5 mg)를 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 진한 염산(0.5 mL)을 가해, 실온하에 2 시간 교반한다. 반응액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(20 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1)에서 정제하여 목적 화합물(VI)(9.3 mg, 수율 70.8%)을 얻는다.

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃)

δ: 1.52~2.20(1H, m), 2.18~2.70(5H, m), 3.33~3.66(3H, m), 3.70~4.10(1H, m), 3.91(3H, s), 7.08(1H, dd, J=5.0Hz, 8.0Hz), 8.20(1H, dd, J=2.1Hz, 8.0Hz), 8.54(1H, dd, J=2.1Hz, 8.0Hz)

<실시예 8>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(VII)]의 제조

(1) 트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시-프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(a-1)]의 제조

트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2,3-디히드록시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(I)](21.9 g, 79.27 mmol)을 무수 아세톤(120 mL)에 용해시키고, 빙냉하에, 여기에 p-톨루엔술폰산(1.4 g), 디메톡시프로판(29.4 mL)을 가한 후, 실온하에 30분간 교반한다. 반응액에 물(140 mL), 초산에틸(280 mL)을 가한 후, 포화탄산나트륨으로 수층의 pH를 7.0으로 조정한다. 초산에틸(280 mL)로 추가로 2 회 추출을 수행한 후, 초산에틸층을 포화식염수(150 mL)로 세정하고, 무수황산나트륨에서 건조시킨 후, 감압농축하여 화합물(a-1)(23.34 g, 73.87 mmol, 수율 93.2%)을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ: 1.35(3H, s), 1.42(3H, s), 1.50~1.76(1H, m), 2.08(3H, m), 2.10~2.96(9H, m), 3.65~3.74(1H, m), 4.05~4.18(2H, m), 4.18~4.29(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 317 (M+H)⁺

(2) 트랜스-3-히드록시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(a-2)]의 제조

상기 (1)에서 얻어진 트랜스-3-아세톡시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(a-1)](1097 mg, 3.47 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 빙냉하에 1N-수산화나트륨 수용액(3.47 mL)을 가해, 실온에서 15 분간 교반한다. 빙냉하에 1N-염산을 가하여, pH 7.0으로 조정한 후, 감압농축을 수행하여 잔류물을 얻는다. 잔류물에 물(3 mL)을 가하고, 초산에틸(15 mL)로 3회 추출한다.

초산에틸층을 포화식염수(10 mL)로 세정한 후, 무수황산나트륨에서 건조시키고 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(50 mL, 클로로포름 : 메탄올 = 30 : 1)에서 정제하여 화합물(a-2)(739 mg, 2.69 mmol, 수율 77.5%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.35(3H, s), 1.43(3H, s), 1.58~1.81(1H, m), 2.00~2.81(9H, m), 3.02~3.11(1H, dd, $J=3.5$, 13.2Hz), 3.64~3.73(1H, m), 3.76~3.91(2H, m), 4.06~4.34(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z : 275 ($M+H$)⁺

(3) 트랜스-3-히드록시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-시클로펜타논[화합물(a-3)]의 제조

상기 (2)에서 얻어진 트랜스-3-히드록시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)티오메틸]-시클로펜타논[화합물(a-2)](5140 mg, 18.76 mmol)을 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 빙냉하에 *m*-클로로과안식향산(순도 80%, 8093 mg, 37.32 mmol)의 디클로로메탄(80 mL) 용액을 가한 후, 실온하에 2 시간 교반한다. 반응액을 여과하고, 여액에 20% 아황산수소나트륨 용액(6 mL), 포화탄산나트륨 용액(6 mL), 추가로 물(50 mL)을 가하여 교반한다. 분액한 후, 디클로로메탄층을 포화식염수(30 mL)로 세정하고, 무수황산나트륨에서 건조시킨 후, 감압농축을 수행하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(160 mL, 헥산 : 초산에틸 = 1 : 3)에서 정제하여 화합물(a-3)(4610 mg, 15.06 mmol, 수율 80.3%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.37(3H, s), 1.46(3H, s), 1.73~1.92(1H, m), 1.98~2.73(6H, m), 3.10~3.49(3H, m), 3.68~4.08(4H, m), 4.16~4.24(1H, dd, $J=6.14$, 7.42Hz), 4.56~4.68(1H, m)

MS(FAB, POS) m/z : 307 ($M+H$)⁺

(4) 트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(c)]의 제조

상기 (3)에서 얻어진 트랜스-3-히드록시메틸-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-시클로펜타논[화합물(a-3)](2630 mg, 8.59 mmol)을 아세톤(150 mL)에 용해시키고, 존스(Jones) 시약을 반응액이 옐로우색으로 될 때까지 가한다. 빙냉하에 2-프로판올을 반응액이 녹색으로 될 때까지 가한다. 이것을 감압농축시키고, 잔류물에 물(60 mL)을 가하여 디클로로메탄(100 mL)로 3 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(40 mL)로 세정한 후, 무수황산나트륨에서 건조시키고, 감압농축을 수행하여 화합물(c)(1948 mg, 6.08 mmol, 수율 70.8%)을 얻는다. 이것을 정제하지 않고 다음 공정에 사용한다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.37(3H, s), 1.43(1.5H, s), 1.47(1.5H, s), 2.02(1H, m), 2.22~2.65(3H, m), 2.94~3.32(3H, m), 3.32~3.84(4H, m), 4.19(1H, m), 4.40(1H, brs), 4.59(1H, m)

MS(ESI, NEG) m/z : 319 ($M-H$)⁻

(5) 트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(VII)]의 제조

상기 (4)에서 얻어진 트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(c)](261 mg, 0.81 mmol) 및 *N*-아세틸-L-시스테인 메틸 에스테르(144.5 mg, 0.81 mmol)를 아세톤(8 mL)과 메탄올(2 mL)에 용해시키고, 이것에 1*N*-수산화나트륨(1.62 mL) 및 물(4 mL)을 가해 실온에서 1.5 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물에 물(3 mL)을 가하고, 1*N*-염산으로 pH 2.0으로 조정 한 후, 디클로로메탄(4 mL)으로 3 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(5 mL)로 세정한 후, 황산 나트륨에서 건조시켜 농축건조 고형화하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(80 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1)에서 정제하여 목적물을 얻는다. 이것을 메탄올(10 mL)과 물(3 mL)에 용해시키고, 1*N*-수산화나트륨으로 pH 6.8로 조정 한 후, 농축건조 고형화하여 화합물(VII)의 나트륨 염(208.2 mg, 수율 75.8%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O)

δ : 1.75~1.95(1H, m), 2.00(3H, s), 2.05~2.60(3H, m), 2.65~3.25(6H, m), 3.72(3H, s), 4.52~4.66(1H, m)

MS(FAB, NEG) m/z : 316 ($M-H$)⁻

<실시예 9>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-알릴옥시카보닐-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(VII)]의 제조

트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜타논카복실산[화합물(c)](228.6 mg, 0.714 mmol)과 *N*-아세틸-L-시스테인의 알릴 에스테르(145 mg, 0.714 mmol)을 아세톤(5 mL)에 용해시키고, 이것에 1*N*-수산화나트륨(1.42 mL)을 가하고, 실온하에 1 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 물(3 mL)을 가한 후, 1*N*-염산으로 pH를 2.5로 조정하고, 초산에틸(3 mL)로 3 회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(5 mL)로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카

겔 칼럼크로마토그래피(50 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1)에서 정제하여 화합물(VIII)(95 mg, 수율 38.4%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.93~2.18(1H, m), 2.08(1.5H, s), 2.11(1.5H, s), 2.20~2.68(3H, m), 2.69~3.18(6H, m), 4.63~4.69(2H, m), 4.80~4.94(1H, m), 5.23~5.44(2H, m), 5.81~6.04(1H, m), 6.78(0.5H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.90(0.5H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.00(1H, brs)

MS(ESI, NEG) m/z : 342 (M-H^-)

<실시예 10>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(IX)]의 제조

N-아세틸-L-시스테인(695 mg, 4.268 mmol)을 1N-수산화나트륨(12.8 mL)에 용해시킨 것에 트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(c)](1366 mg, 4.268 mmol)의 아세톤 용액(51 mL)을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 세파덱스 LH-20(1 L, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여, 목적물(IX)인 2 나트륨염(1185 mg, 수율 80.0%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O)

δ : 1.74~1.95(1H, m), 2.00(3H, s), 2.06~2.61(3H, m), 2.62~3.07(6H, m), 4.30(1H, m)

MS(FAB, NEG) m/z : 302 (M-H^-)

<실시예 11>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(X)]의 제조

(1) 트랜스-2-[2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(d)]의 제조

트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(c)](160 mg, 0.5 mmol)을 메탄올(15 mL)에 용해시키고, 이것에 디아조메탄의 에테르 용액을 반응액이 황색으로 될 때까지 가한 후, 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(15 mL, 헥산 : 초산에틸 = 1 : 2)에서 정제하여 화합물(d)(148 mg, 0.443 mmol, 수율 88.6%)를 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.37(3H, s), 1.43(1.5H, s), 1.46(1.5H, s), 1.90~2.09(1H, m), 2.20~2.65(3H, m), 2.90~3.24(3H, m), 3.27~3.89(4H, m), 3.77(3H, s), 4.18(1H, m), 4.57(1H, m)

(2) 트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(X)]의 제조

트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술포닐메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(d)](64 mg, 0.191 mmol)을 아세톤(2 mL)에 용해시키고, 이것에 N-아세틸-L-시스테인(31.2 mg, 0.191 mmol)을 1N-수산화나트륨(0.191 mL)에 용해시킨 것을 가하여, 실온에서 1 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 세파덱스 LH-20(250 mL, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여, 화합물(X)의 나트륨염(60 mg, 수율 92.1%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O)

δ : 1.82~2.06(1H, m), 1.86(3H, s), 2.00(3H, s), 2.16~2.58(3H, m), 2.62~3.20(6H, m), 3.72(3H, s), 4.30(1H, m)

MS(ESI, NEG) m/z : 316 (M-H^-)

<실시예 12>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(XI)]의 제조

상기 실시예 11에서, N-아세틸-L-시스테인 대신에 N-아세틸아미노에틸머캅탄을 사용하여, 실시예 11과 동일하게 화합물(XI)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.89~2.08(1H, m), 2.00(3H, s), 2.09~2.43(3H, m), 2.45~2.83(4H, m), 2.88~3.12(2H, m), 3.36~3.49(2H, m), 3.78(3H, s), 6.15(1H, brs)

MS(FAB, POS) m/z : 274 (M+H^+)

<실시예 13>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(XII)]의 제조

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-시클로펜타논[화합물(XI)](60 mg, 0.219 mmol)을 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 이것에 3N-염산(2 mL)을 가해, 실온에서 8 시간, 10 °C에서 15 시간

교반한다. 반응액을 1N-수산화나트륨에서 pH 7.0으로 조정하고, 농축건조 고형화시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(20 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1)에서 정제하여, 화합물(XII)(200 mg)을 얻었다.

¹H-NMR(200 MHz, CD₃OD)

δ : 1.86~2.10(1H, m), 1.94(3H, s), 2.10~2.52(3H, m), 2.60~3.18(2H, m), 3.28~3.37(2H, m)

MS(FAB, NEG) m/z: 258 (M-H)⁻

<실시예 14>

트랜스-2-[(2,3-디히드록시-프로필)옥시메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논[화합물(XIII)]의 제조

(1) 트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜탄[화합물(a-4)], 및 트랜스-2,3-비스(히드록시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜탄[화합물(a-5)]의 제조

트랜스-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논[화합물(a)](490 mg, 21.4 mmol)을 무수 벤젠(30 mL)에 용해시키고, 이것에 피리딘-p-톨루엔술폰산(1062 mg)와 에틸렌글리콜(2.8 mL, 42.8 mmol)을 가해, 수분분리 장치를 부착하여 2 시간 가열환류하였다. 반응액을 농축한 후, 잔류물에 물(30 mL)을 가해, 초산에틸(40 mL)로 3회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(30 mL)로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조시켜, 농축건조 고형화하여 조화합물(a-4)(5200 mg)을 얻는다.

이것을 메탄올(60 mL)에 용해시키고, 1N-수산화나트륨(43 mL)을 가해, 10분간 교반한 후, 0.1N-염산으로 중화한다. 반응액에 실리카겔(15 g)을 가해 농축건조 고형화시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(200 mL, 클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1)에서 정제하여, 화합물[(a-5)](2902 mg)을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CD₃OD)

δ : 1.20~1.43(1H, m), 1.68~2.22(5H, m), 3.38~3.80(6H, m), 3.85~4.03(4H, m)

(2) 트랜스-3-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-2-히드록시메틸-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜탄[화합물(a-6-1)] 및 트랜스-2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-3-히드록시메틸-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜탄[화합물(a-6-2)]의 혼합물, 트랜스-3-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-2-아세톡시메틸-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜탄[화합물(a-7-1)], 및 트랜스-3-아세톡시메틸-2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-시클로펜타논[화합물(a-7-2)]의 제조

상기 (1)의 방법에서 얻어진 화합물(a-5)(4300 mg, 24.15 mmol)을 디메틸포름아미드(5 mL)에 용해시키고, 이미다졸(3641 mg, 50.7 mmol)과 t-부틸디메틸실릴클로라이드(3641 mg, 24.15 mmol)를 가해, 실온하에 2 시간 교반한다. 반응액을 농축건조 고형화시키고, 물(100 mL)을 가해, 디클로로메탄(200 mL)으로 2 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(100 mL)로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(230 mL, 헥산 : 초산에틸 = 3 : 1)에서 정제하여, 화합물(a-6-1)과 화합물(a-6-2)의 혼합물(3450 mg)을 얻는다.

이것을 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 빙냉하에 디메틸아미노피리딘(144 mg), 무수초산(1.33 mL), 피리딘(1.97 mL)을 가해, 실온하에 2시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(300 mL, 헥산 : 초산에틸 = 4 : 1~2 : 1)에서 정제하여, 화합물(a-7-1)(2720 mg, 8.14 mmol), 및 화합물(a-7-2)(884 mg, 3.02 mmol)을 얻는다.

TLC(Rf, 헥산 : 초산에틸 = 4 : 1)

화합물(a-7-1) : 0.47,

화합물(a-7-2) : 0.56

¹H-NMR[화합물(a-7-1), 200 MHz, CDCl₃]

δ : 0.04(6H, s), 0.88(9H, s), 1.38~1.51(1H, m), 1.69~2.18(5H, m), 2.03(3H, s), 3.59(2H, m), 3.89(4H, m), 4.08~4.22(2H, m)

(3) 화합물(a-6-1)의 분리, 및

트랜스-3-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-2-(메실옥시메틸)-시클로펜탄[화합물(e)]의 제조

상기 (2)의 방법에서 얻어진 화합물(a-7-1)(2780 mg, 8.14 mmol)을 메탄올(30 mL)에 용해시키고, 1N-수산화나트륨(8.14 mL)을 가해, 15분간 교반한다. 반응액을 빙냉하에, 1N-염산에서 중화한 후, 농축하고, 잔류물에 물(50 mL)을 가해, 디클로로메탄(100 mL)으로 2 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(50 mL)로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조시키고 농축건조 고형화하여 조화합물(a-6-1)(2130 mg, 수율 89.6%)을 얻는다.

화합물(a-6-1)(278 mg, 0.95 mmol)을 빙냉하에 피리딘(3 mL)에 용해시키고, 메실클로라이드(80 μL, 0.53 mmol)을 가하여, 1 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 물(20 mL)을 가해, 디클로로메탄(20 mL)으로 2 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(10 mL)로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조시킨 후, 농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(20 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 60 : 1)에서 정제하여 화합물(e)(351 mg, 수율 99.85%)을 얻는다.

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃)

δ : 0.03(6H, s), 0.19(9H, s), 1.32~2.35(5H, m), 2.98(3H, s), 3.59(2H, m), 3.75~3.89(4H, m), 4.30(2H, m)

(4) 트랜스-2-[(2,3-디히드록시프로필)옥시메틸]-3-히드록시메틸-시클로펜타논[화합물(XIII)]의 제조

트랜스-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일-메탄올(65.6 mg, 0.497 mmol)을 무수벤젠(15 mL)에 용해시키고, 이것에 수소화나트륨(순도 60%, 49.7 mg)을 가해, 실온하에 30분, 50 °C에서 10분간 가열한 후, 3-(t-부틸 디메틸실릴옥시메틸)-1,1-에틸렌디옥시-2-(메실옥시메틸)-시클로펜탄[화합물(e)](230 mg, 0.497 mmol)의 무수벤젠 용액(5 mL)을 가해, 가열환류를 8 시간 수행한다. 냉각한 후, 초산에틸(20 mL), 에탄올(0.5 mL), 물(20 mL)을 가해, 분액한 후, 수층을 초산에틸(20 mL)로 추가 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(10 mL)로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(75 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 40 : 1)에서 정제하여, 축합체(43 mg)를 얻는다.

이것을 메탄올(3 mL)에 용해시키고, p-톨루엔술폰산(10 mg)을 가해, 실온에서 15 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20 : 1)에서 정제하여, 화합물(XIII)(6.3 mg)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3)

δ : 1.35~2.30(4H, m), 3.30~4.80(11H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 201 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺

<실시예 15>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-1-시클로펜타논[화합물(XV)]의 제조

3-메톡시카보닐-2-메틸리덴-시클로펜타논[화합물(g)](3.0 mg, 0.0195 mmol)과 N-아세틸-L-시스테인 메틸 에스테르[8.6 mg, 0.0487 mmol]을 아세트니트릴(50 μL)에 용해시키고, 이것에 2,2-아자비스이소부틸니트릴(0.1 mg)을 가해, 80 °C에서 24 시간 교반한다. 반응액을 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10 mL, 초산에틸)에서 정제하여, 목적화합물[4.0 mg, 수율 61.9%]을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)

δ : 1.83~3.18(10H, m), 2.06(1.5H, s), 2.08(1.5H, m), 3.76(3H, s), 3.78(3H, s), 4.78~4.90(1H, m), 6.56~6.58(1H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

<실시예 16>

트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(IX)]의 2 나트륨염의 제조

(1) 트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-메톡시카보닐-에틸)티오메틸]-3-메톡시카보닐-1-시클로펜타논[화합물(XV)](4 mg, 0.012 mmol)에 3N-염산(1 mL)을 가해, 실온하에 18 시간 교반한다. 반응액을 1N-수산화나트륨으로 중화한 후, 농축건조 고형화시킨다. 잔류물을 세파덱스 LH-20(20 mL, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여, 목적화합물[화합물(IX)](1.8 mg, 0.0051 mmol, 수율 43%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O)

δ : 1.74~1.95(1H, m), 2.00(3H, s), 2.06~2.61(3H, m), 2.62~3.07(6H, m), 4.30(1H, m)

MS(FAB, NEG) m/z: 302 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

(2) 2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산을 메탄올에 용해시키고, 1 당량의 수산화나트륨 및 N-아세틸-L-시스테인의 나트륨염의 수용액을 첨가하고, 실시예 6에 준하여 축합시켜 목적화합물(IX)을 제조할 수 있다.

(3) 트랜스-2-[(2,3-이소프로필리덴디옥시프로필)술폰메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(c)]을 아세톤에 용해시키고, 이것에 2 당량의 수산화나트륨을 가하여 반응시키면, 2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(f)의 나트륨염]과 (2,3-이소프로필리덴디옥시)프로필술폰산나트륨이 생성된다.

이 반응액에 N-아세틸-L-시스테인과 1 당량의 수산화나트륨을 첨가하여, 트랜스-2-[(2-아세틸아미노-2-카복시-에틸)티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산[화합물(IX)]의 2 나트륨염을 제조하였다.

2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(화합물(f))의 나트륨염과 (2,3-이소프로필리덴디옥시)프로필술폰산나트륨의 생성은 반응액을 크로마토그래피에 넣어 확인하였다.

칼럼: Wakosil-II5C18AR(상품명), 직경 4.6 mm, 길이 250 mm

전개용매: 메탄올 : 물 : 인산 = 75 : 425 : 1

유속: 0.8 mL/분

체류시간:

2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(화합물(f))의 나트륨: 약 12.5 분

(2,3-이소프로필리덴디옥시)프로필술폰산나트륨: 약 10.6분

화합물(c): 약 14.4분

<실시예 17>

3-아세톡시메틸-2-[(6-메틸피리미딘-2-일)티오메틸]-시클로펜타논(화합물(XVI))의 제조

3-아세톡시메틸-2-메틸리덴-시클로펜타논[화합물(b)][41.5 mg, 0.247 mmol]과 2-머캅토-6-메틸피리미딘[41 mg, 0.247 mmol]을 메탄올(2 mL), 아세톤(1 mL) 및 물(1 mL)에 용해시키고, 실온하에 10 시간 교반한다. 반응액에 실리카겔(250 mg)을 가해, 농축건조 고정화시킨다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피[20 mL, 헥산 : 초산에틸 = 2 : 1]에서 정제하여, 목적화합물 3-아세톡시메틸-2-[(6-메틸피리미딘-2-일)티오메틸]-시클로펜타논(화합물(XVI))[13 mg, 수율 17.9%]을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.58~1.81(1H, m), 2.03~2.56(5H, m), 2.05(3H, s), 2.45(3H, s), 3.35~3.40(1H, dd, J=4.43, 14.09Hz), 3.61~3.74(1H, dd, J=4.43, 14.09Hz), 6.84(1H, d, J=5.13Hz), 8.35(1H, d, J=5.13Hz)

<실시예 18>

(2S, 3R)-3-아세톡시메틸-2-[(2RS)-2,3-디히드록시프로필]티오메틸]-시클로펜타논(화합물(II'))의 제조

(2S, 3R)-2,3-비스(아세톡시메틸)-시클로펜타논[화합물(a')][20.56 g, 90.17 mmol]의 아세톤(178 mL) 용액에 알파-티오글리세린(9.558 g, 90.17 mmol)을 가한 다음, 메탄올(20 mL), 1N-수산화타트륨 수용액(90.17 mL)을 가하여, 실온하에 40분간 교반한다. 반응액에, 1N-염산을 가해 pH 7.0으로 조정한 후, 감압농축하여, 잔류물을 얻는다. 이것을 메탄올(200 mL)에 용해시키고, 실리카겔(120 g)을 가해 농축건조시킨다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(330 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 25 : 1~5 : 1)에서 정제하여, 목적화합물[22.06 g, 수율 88.6%]을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CD₃OD)

δ : 1.56~1.79(1H, m), 2.07(3H, s), 2.07(3H, s), 2.10~2.16(9H, m), 3.50~3.60(2H, m), 3.66~3.78(1H, m), 4.21~4.34(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 277 (M+H)⁺

<실시예 19>

(2S, 3R)-3-아세톡시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]티오메틸]-시클로펜타논(화합물(a-1'))의 제조

(2S, 3R)-3-아세톡시메틸-2-[(2RS)-2,3-디히드록시프로필]티오메틸]-시클로펜타논[화합물(II')](22.06 g, 79.92 mmol)을 무수아세톤(120 mL)에 용해시키고, 빙냉하에 여기에 p-톨루엔술폰산(1.5 g), 디메톡시프로판(29.46 mL, 240 mmol)을 가한 후, 실온하에 30 분간 교반한다. 반응액에 물(150 mL), 초산에틸(300 mL)을 가해, 수층을 포화탄산나트륨 수용액에서 수층의 pH를 7.0으로 조정한 후, 초산에틸(300 mL)로 추가 2 회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(160 mL)로 세정한 후, 무수황산나트륨에서 건조시키고, 감압농축하여 화합물(a-1')[24.00 g, 수율 95.5%]을 얻는다. 이것은 정제없이 다음 공정에 사용한다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.35(3H, s), 1.42(3H, s), 1.51~1.76(1H, m), 2.08(3H, s), 2.10~2.96(9H, m), 3.65~3.74(1H, m), 4.05~4.18(1H, m), 4.18~4.29(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 317 (M+H)⁺

<실시예 20>

(2S, 3R)-3-히드록시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]티오메틸]-시클로펜타논(화합물(a-2'))의 제조

(2S, 3R)-3-아세톡시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]티오메틸]-시클로펜타논[화합물(a-1')](25.22 g, 79.81 mmol)을 메탄올(253 mL)에 용해시키고, 빙냉하에, 1N-수산화나트륨 수용액(50 mL)을 가해, 실온하에 18 분간 교반한다. 빙냉하에 1N-염산으로 pH 5.8로 조정한 후, 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것에 물(50 mL)을 가해, 초산에틸(200 mL)로 3 회 추출한다. 초산에틸층을 포화식염수(100 mL)로 세정하고, 무수황산나트륨에서 건조한 후, 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(300 mL, 디클로로메탄 : 메탄올 = 30 : 1)에서 정제하여, 화합물(a-2')[18.67 g, 수율 85.3%]을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.36(3H, s), 1.43(3H, s), 1.58~1.81(1H, m), 2.00~2.82(9H, m), 3.02~3.11(1H, dd, J=3.6Hz, 13.2Hz), 3.64~3.73(1H, m), 3.76~3.91(2H, m), 4.06~4.34(2H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 275 (M+H)⁺

<실시예 21>

(2S, 3R)-3-히드록시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]술폰메틸]-시클로펜타논(화합물(a-3'))의 제조

(2S, 3R)-3-히드록시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]티오메틸]-시클로펜타논(화합물(a-2'))[5.558 g, 20.28 mmol]을 디클로로메탄(55 ml)에 용해시키고, 빙냉하에 m-클로로과안식향산(80% 순도, 8.74 g, 40.56 mmol)의 디클로로메탄(85 ml) 용액을 가해, 실온하에 1 시간 교반한다. 반응액을 여과하고, 여액에 20% 아황산수소나트륨 수용액(6.48 ml), 포화탄산나트륨 수용액(16.2 ml), 다시 물(50 ml)을 가해 10 분간 교반한다. 분액한 후, 디클로로메탄층을 포화식염수(100 ml)로 세정하고, 무수황산나트륨에서 건조한 후, 감압농축하여 잔류물을 얻는다. 이것을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(150 ml, 헥산 : 초산에틸 = 1 : 3)에서 정제하여, 화합물(a-3')[5.798 g, 수율 93.4%]을 얻는다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.38(3H, s), 1.45(3H, s), 1.68~1.92(1H, m), 1.99~2.76(6H, m), 3.10~3.50(3H, m), 3.70~4.08(4H, m), 4.10~4.24(1H, dd, J=6.14Hz, 7.42Hz), 4.56~4.68(1H, m)

MS(FAB, POS) m/z: 307 (M+H)⁺

<실시예 22>

(1R, 2S)-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]술폰메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(화합물(c'))의 제조

(2S, 3R)-3-히드록시메틸-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]술폰메틸]-시클로펜타논(화합물(a-3'))[5.80 g, 18.94 mmol]을 아세톤(320 ml)에 용해시키고, 존스 시약을 반응액이 오렌지색을 가질 때까지 가해, 교반한다. 빙냉하에 2-프로판올을 반응액이 녹색으로 될 때까지 가한 후, 감압농축하여 아세톤을 증류제거한다. 잔류물에 물(120 ml)을 가해, 디클로로메탄(200 ml)으로 2 회 추출한다. 디클로로메탄층을 포화식염수(80 ml)로 세정하고, 무수황산나트륨에서 건조한 후, 감압농축하여 화합물(c')[4.59 g, 수율 75.7%]을 얻는다. 이것은 정제하지 않고 다음 공정에 사용한다.

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃)

δ : 1.37(3H, s), 1.43(1.5H, s), 1.47(1.5H, s), 2.02(1H, m), 2.22~2.65(3H, m), 2.94~3.32(3H, m), 3.32~3.84(4H, m), 4.19(1H, m), 4.40(1H, brs), 4.59(1H, m)

MS(ESI, NEG) m/z: 319 (M-H)⁻

<실시예 23>

(1R, 2S)-2-[(2R)-2-아세틸아미노-2-카복시에틸]티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(화합물(IX')) : 시스타사이클린의 2 나트륨염의 제조

N-아세틸-L-시스테인(2.28 g, 14.04 mmol)을 1N-수산화나트륨 수용액(42.1 ml)과 물(15 ml)에 용해시킨 것에 (1R, 2S)-2-[(2RS)-2,3-이소프로필리덴디옥시프로필]술폰메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(화합물(c'))[4.49 g, 14.04 mmol]의 아세톤(168 ml) 용액을 가하고, 실온하에 2 시간 교반한다. 반응액을 감압농축한 후, 잔류물을 세파덱스 LH-20(2.3 L, 80% 함수 메탄올)에서 정제하여, 화합물(IX')의 2 나트륨염[(3.72 g, 수율 82.2%)]을 얻었다.

¹H-NMR(화합물(IX')) 나트륨염, 200 MHz, D₂O)

δ : 1.75~1.93(1H, m), 1.98(3H, s), 2.08~2.57(3H, m), 2.62~2.92(5H, m), 2.97(1H, dd, J=4.4, 13.6Hz), 4.30(1H, dd, J=4.5, 7.8Hz)

¹³C-NMR(50 MHz, D₂O)

δ ppm: 226.9, 185.2, 179.9, 176.6, 57.5, 56.0, 52.6, 40.8, 37.9, 33.6, 28.0, 24.8

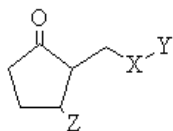
MS(FAB, POS) m/z: 348 (M+H)⁺

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 및 그의 약리학적으로 허용되는 염(단, (1R, 2S)-2-[(2R)-2-아세틸아미노-2-카복시-에틸]티오메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(시스타사이클린)을 제외함), 및 제약상 허용될 수 있는 담체를 포함하는 의약 조성물:

[화학식 I]



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며,

Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하인 탄소수 1 내지 6 개인 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 한 중에 1 내지 2 개의 이항원자를 함유할 수 있으며,

Z는 카복실기 또는 이들로부터 유도되는 기 또는 탄소수 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 의약 조성물이 신경세포 분화 촉진제인 의약 조성물.

청구항 3

제 1 또는 2 항에 있어서, 화학식 I에서, Y가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기, (ii) 아미노기 또는 이로부터 유도되는 기, 및 (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기 중에서 선택되는 치환기를 적어도 1 개 가지는 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기이거나, 치환기를 가질 수 있는 피리딘기 또는 피리미디닐기인 의약 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 화학식 I의 기 Y의 탄소수 1 내지 6개인 알킬기에 대한 치환기가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 -COR₁로 표시되는 기이며, R₁은 -OR₂ 또는 -NR₃R₄이고, R₂는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기이고, R₃ 및 R₄는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (ii) 아미노기 또는 아미노기로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 -NR₅R₆이며, R₅ 및 R₆는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 -OR₇이며, R₇은 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, 또한

화학식 I의 기 Z에 대한 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기가 -COR₈ 또는 -CH₂OR₉로 표시되는 기이며, R₈은 R₁과 독립적으로, R₁과 동일한 의미를 나타내며, R₉는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기인 의약 조성물.

청구항 5

제 1 내지 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 기 Z가 카복실기, 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 탄소수 1 내지 20개인 아실옥시메틸기인 의약 조성물.

청구항 6

제 1 내지 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 기 X가 S, O, SO 또는 SO₂인 의약 조성물.

청구항 7

제 1 내지 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 기 X가 S, O 또는 SO이며,

기 Y가 2-카복시-2-아미노-에틸기, 2-카복시-2-탄소수 1 내지 20 개인 아실아미노에틸기, 2-탄소수 1 내지 6 개인 알콕시 또는 탄소수 2 내지 6 개인 알켄일옥시카보닐-2-아미노에틸기, 2-탄소수 1 내지 6 개인 알콕시 또는 탄소수 2 내지 6 개인 알켄일옥시알콕시카보닐-2-탄소수 1 내지 20 개인 아실아미노에틸기, 2,3-디히드록시프로필기, 2-히드록시메틸기 또는 2-아미노-에틸기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실아미노-에틸기이며,

기 Z가 히드록시메틸기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실옥시메틸기인 의약 조성물.

청구항 8

제 1 내지 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I로 표시되는 화합물이

(I) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(OH)-CH₂OH이며, Z가 -CH₂OC(=O)CH₃이고,

(II) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(COOH)-NHCOCH₃이며, Z가 -CH₂OC(=O)CH₃이고,

(III) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(COOH)-NHCOCH₃이며, Z가 -CH₂OH이고,

(IV) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NHCOCH₃이며, Z가 -CH₂OC(=O)CH₃이고,

(V) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH₂-OH이며, Z가 -CH₂OC(=O)CH₃이고,

(VI) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-[3-(C(=O)OCH₃)-피리디노-2-일]기이며, Z가 -CH₂OH이고,

(VII) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(COOCH₃)-NHCOCH₃이며, Z가 -COOH이고,

(VIII) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(COOCH₂-CH=CH₂)-NHCOCH₃이며, Z가 -COOH이고,

(IX) -CH₂-X-Y로 표시되는 기가 -CH₂-S-CH₂-CH(COOH)-NHCOCH₃이며, Z가 -COOH이고(단, 시스타사이클린을 제

외함),

(X) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,

(XI) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,

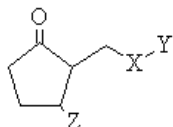
(XII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고, 또는,

(XIII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 의약 조성물.

청구항 9

다음 화학식 I로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염:

[화학식 I]



상기식에서,

X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH를 나타내며,

Y는 기 전체의 분자량이 15 이상 400 이하이고 탄소수가 1 내지 6 개인 치환 또는 비치환 탄화수소 잔기이며, 이 탄화수소 잔기가 환상인 경우에는 한 중에 1 내지 2 개의 이항원자를 함유할 수 있으며,

Z는 카복실기 또는 이들로부터 유도되는 기 또는 탄소수가 1 내지 4 개인 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소 잔기이며,

단, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{S}-\text{Ph}$ 일 때는 기 Z가 탄소수 1~6 개인 비치환 탄화수소 잔기 또는 알데히드기인 경우를 제외하고, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{SO}-\text{Ph}$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{Ph}$ 일 때, 기 Z가 $-\text{COOCH}_3$ 또는 $-\text{CN}$ 기인 경우를 제외하며, 기 $-\text{X}-\text{Y}$ 가 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 일 때, 기 Z가 $-\text{COOCH}_3$ 기인 경우를 제외하고, 또한 화학식 I로 표시되는 화합물이 (1R, 2S)-2-[(2R)-(2-아세틸아미노-2-카복시)에틸티오]메틸-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산(시스타사이클린)인 경우를 제외한다.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 기 X가 O 또는 S인 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염.

청구항 11

제 9 또는 10 항에 있어서, 화학식 I에서, Y가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기, (ii) 아미노기 또는 이로부터 유도되는 기, 및 (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기 중에서 선택되는 치환기가 적어도 1 개인 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기이거나, 치환기를 가질 수 있는 피리딘기 또는 피리미디닐기인 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염.

청구항 12

제 9 내지 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 기 Y의 탄소수 1 내지 6개인 알킬기에 대한 치환기가 (i) 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 $-\text{COR}_1$ 로 표시되는 기이며, R₁은 $-\text{OR}_2$ 또는 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 이고, R₂는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기이고, R₃ 및 R₄는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (ii) 아미노기 또는 아미노기로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 이며, R₅ 및 R₆는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, (iii) 히드록시기 또는 이로부터 유도되는 기인 경우에, 이것이 $-\text{OR}_7$ 이며, R₇은 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 탄화수소 잔기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실기이며, 또한

화학식 I의 기 Z에 대한 카복실기 또는 이로부터 유도되는 기가 $-\text{COR}_8$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OR}_9$ 로 표시되는 기이며, R₈은 R₁과 독립적으로, R₁과 동일한 의미를 나타내며, R₉는 수소원자, 탄소수 1 내지 6 개인 알킬기, 탄소수 1 내지 20 개인 아실기인 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염.

청구항 13

제 9 내지 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 기 Z가 카복실기, 탄소수 1 내지 6 개인 알콕시카보닐기, 히드록시메틸기 또는 탄소수 1 내지 20 개인 아실옥시메틸기인 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염.

청구항 14

제 9 항에 있어서, 화학식 I로 표시되는 화합물이

(I) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

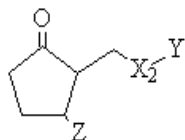
(II) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 이고,

- (III) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고,
 (IV) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ 이고,
 (V) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ 이고,
 (VI) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-[3-(\text{COOCH}_3)-\text{피리디노-2-일}]$ 기이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고,
 (VII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOCH}_3)-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,
 (VIII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고,
 (IX) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고(단, 시스타사이클린을 제외함),
 (X) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,
 (XI) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOCH}_3$ 이고,
 (XII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCCH}_3$ 이며, Z가 $-\text{COOH}$ 이고, 또는,
 (XIII) $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}$ 로 표시되는 기가 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 이며, Z가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염.

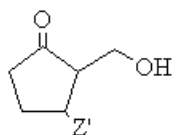
청구항 15

화학식 II로 표시되는 2-히드록시메틸-3-치환-시클로펜타논의 2-히드록시메틸기의 반응성 유도체(1 위치의 카보닐기는 필요에 따라 보호될 수 있다)(이하 간단히 반응성 유도체라 칭한다)에 다음 화학식 III으로 표시되는 화합물을 반응시키고, 필요에 따라 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 Ia로 표시되는 2,3-이치환 시클로펜타논 유도체 및 약리학적으로 허용되는 그의 염을 제조하는 방법:

[화학식 Ia]



[화학식 II]



[화학식 III]

HX_2-Y

상기식에서,

Z'은 Z와 동일한 의미를 나타내지만 관능기가 있는 경우에는 그의 관능기는 필요에 따라 보호될 수 있으며,

X_2 는 S, O 또는 NH를 나타내며,

Y 및 Z는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

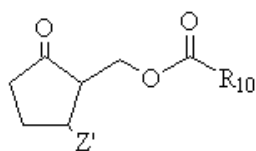
청구항 16

제 15 항에 있어서, 반응을 불활성 유기용매 중에서, 섭씨 0 °C 내지 용매의 비점 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

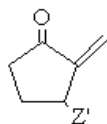
청구항 17

제 15 또는 16 항에 있어서, 반응성 유도체가 다음 화학식 IV, V, VI, VII으로 표시되는 화합물인 제조방법:

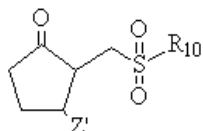
[화학식 IV]



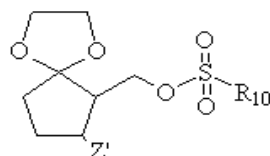
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



상기식에서,

R₁₀은 탄소수 1 내지 10 개의 탄화수소 잔기를 나타내고,

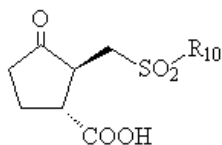
Z'은 Z와 동일한 의미를 나타내지만 관능기는 필요에 따라 보호된다.

청구항 18

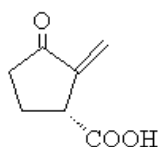
다음 화학식 XII로 표시되는 (2S, 3R)-3-카복시-2-술포닐메틸-시클로펜타논 유도체, 그의 염 또는 그의 알킬 에스테르 유도체, 또는 다음 화학식 V'으로 표시되는

(1R)-2-메틸리덴-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산, 그의 염 또는 그의 알킬 에스테르에, N-보호-L-시스테인을 반응시키고, 필요에 따라 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는, (1R, 2S)-2-[(2R)-2-보호 또는 비보호 아미노-2-카복시]에틸티오]메틸]-3-옥소-1-시클로펜탄카복실산 또는 그의 알킬 에스테르 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염을 제조하는 방법:

[화학식 XII]



[화학식 V']

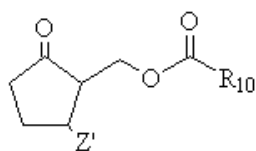


상기식에서, R₁₀은 치환기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 9 개인 탄화수소 잔기를 나타내며, 그 치환기는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 수산기, 아미노기, 카복실기, 탄소수 1 내지 9 개인 알콕시카보닐기, 또는 아릴기이며, 이들은 단독으로 또는 이들 2 이상의 조합도 가능하며, 또한 이들 치환기가 관능기인 경우에는 보호기로 보호시킬 수 있다.

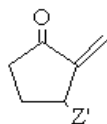
청구항 19

다음 화학식 IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 2,3-이치환-시클로펜타논 유도체:

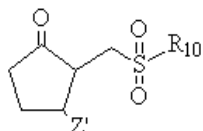
[화학식 IV]



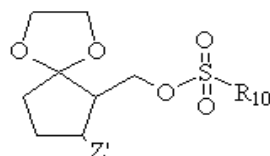
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



상기식에서,

R₁₀은 탄소수 1 내지 10개의 탄화수소 잔기를 나타내고,

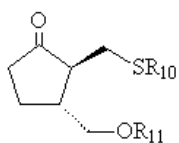
Z'은 Z와 동일한 의미를 나타내지만 관능기는 필요에 따라 보호되며,

단, 화학식 V에서 Z'이 COOH 또는 COOCH₃인 경우 및 화학식 VI에서 Z'이 COOH 또는 COOCH₃이며, R₁₀이 메틸 또는 페닐인 경우를 제외한다.

청구항 20

다음 화학식 XI로 표시되는 (2S, 3R)-3-보호 히드록시메틸-2-티오메틸시클로펜타논 유도체 또는 그의 염:

[화학식 XI]



상기식에서,

R₁₁은 히드록시기의 보호기를 나타내고, 또한 R₁₀은 상기와 동일한 의미를 나타낸다.**청구항 21**

신경세포 분화 촉진작용을 가지며, 또한 시클로펜타논 골격상에 치환기로서 적어도 한가지의 치환 저급 알킬기를 가지는 시클로펜타논 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 신경세포 분화 촉진제.