



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월04일

(11) 등록번호 10-2027889

(24) 등록일자 2019년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07C 405/00 (2006.01) C07D 307/935 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7020311

(22) 출원일자(국제) 2012년12월10일

심사청구일자 2017년12월08일

(85) 번역문제출일자 2014년07월18일

(65) 공개번호 10-2014-0107541

(43) 공개일자 2014년09월04일

(86) 국제출원번호 PCT/HU2012/000132

(87) 국제공개번호 WO 2013/093528

국제공개일자 2013년06월27일

(30) 우선권주장

P11 00701 2011년12월21일 헝가리(HU)

(56) 선행기술조사문헌

EP02143712 A1\*

C. Aswathanarayanappa 외,  
‘Diastereoselective Reduction of the Enone  
Intermediate of Travoprost’, Org. Process  
Res. Dev., Vol. 15, pp.1085-1087 (2011) 1부.\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메크  
에크 기야라 제트알티.

헝가리 에이취-1045 부다페스트 토 우카 1-5

(72) 발명자

커르도시 주전너

헝가리 에이취-1045 부다페슈트 토 우 1-5 이퍼료  
그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르  
메크에크 기야라 제트알티.

키시 티보르

헝가리 에이취-1045 부다페슈트 토 우 1-5 이퍼료  
그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르  
메크에크 기야라 제트알티.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 38 항

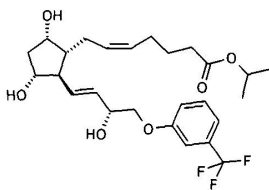
심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 트라보프로스트의 제조 방법

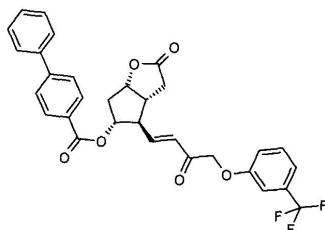
### (57) 요약

본 발명은, 화학식 II의 화합물을 입체선택적으로 환원시키고, 수득한 화학식 III의 화합물을, 경우에 따라, 결정화시키고, 상기 화학식 III의 화합물의 락톤 그룹을 환원시키고, 이와 같이 수득한 화학식 IV의 화합물의 *p*-페닐-벤조일 보호 그룹을 제거하고, 수득한 화학식 V의 트리올을, 경우에 따라, 결정화 후에, 비티히 반응에 의해 화학식 VI의 산으로 전환시키고, 이어서 이를 에스테르화시킴을 포함하는, 화학식 I의 트라보프로스트의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I

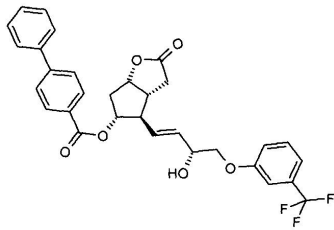


화학식 II

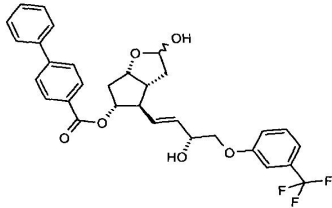


(뒷면에 계속)

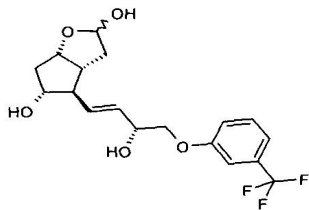
화학식 III



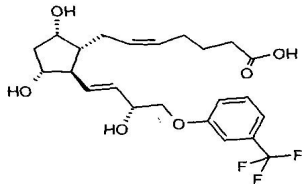
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



(72) 발명자

**라슬로피 이슈트반**

헝가리 에이치-1045 부더페슈트 토 우 1-5 이퍼료 그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메 크에크 기야라 제트알티.

**호르토바지이 이렌**

헝가리 에이치-1045 부더페슈트 토 우 1-5 이퍼료 그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메 크에크 기야라 제트알티.

**비슈츠호프 졸탄**

헝가리 에이치-1045 부더페슈트 토 우 1-5 이퍼료 그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메 크에크 기야라 제트알티.

**보디시 아담**

헝가리 에이치-1045 부더페슈트 토 우 1-5 이퍼료 그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메 크에크 기야라 제트알티.

**허버시 가보르**

헝가리 에이치-1045 부더페슈트 토 우 1-5 이퍼료 그 키노인 기요기스제르 에스 베기에스제티 테르메 크에크 기야라 제트알티.

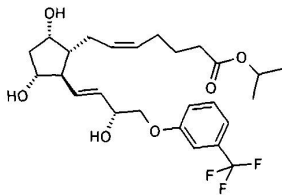
## 명세서

### 청구범위

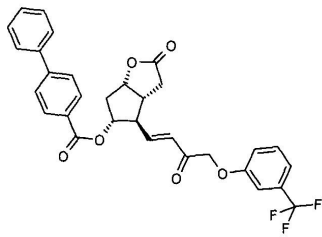
#### 청구항 1

화학식 II의 화합물을 입체선택적으로 환원시키고, 수득한 화학식 III의 화합물을, 경우에 따라, 결정화시키고, 상기 화학식 III의 화합물의 락톤 그룹을 환원시키고, 이와 같이 수득한 화학식 IV의 화합물의 *p*-페닐-벤조일 보호 그룹을 제거하고, 수득한 화학식 V의 트리올을, 경우에 따라, 결정화 후에, 비티히(Wittig) 반응에 의해 화학식 VI의 산으로 전환시키고, 이어서 이를 에스테르화시킴을 포함하는, 화학식 I의 트라보프로스트의 제조 방법.

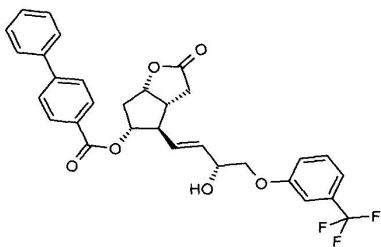
화학식 I



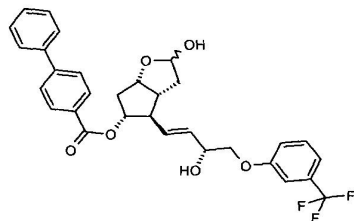
화학식 II



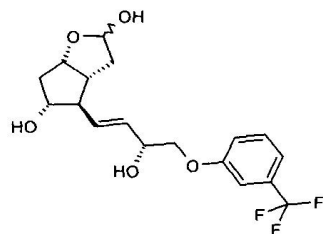
화학식 III



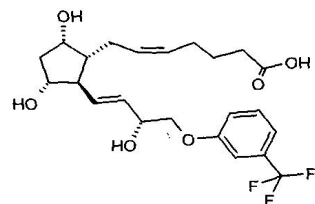
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물의 선택적 환원이 보란-타입 환원제를 사용하여 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 보란-타입 환원제로서 카테콜보란이 적용됨을 포함하는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물의 환원이 키랄 촉매의 존재하에 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, CBS-옥사자보롤리딘이 촉매로서 사용됨을 포함하는, 방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환원이 탄화수소- 또는 에테르-타입 용매 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 환원이 톨루엔, 헥산, 헵탄, 펜탄, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 디메톡시에탄, 3급-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 또는 디에틸 에테르 중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 환원이 톨루엔-테트라하이드로푸란 혼합물 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 9

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환원이 -10℃ 내지 -90℃의 온도에서 수행됨을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 환원이 -10℃ 내지 -20℃의 온도에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 11

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 수득한 화학식 III의 화합물이 결정화에 의해 정제됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 결정화가 탄화수소, 염소화 탄화수소, 에테르, 에스테르, 케톤 또는 알콜-타입 용매 중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 결정화가 상이한 용매 중에서 또는 이들의 혼합물 중에서 반복해서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 결정화가 헥산:아세톤 혼합물 중에서 및/또는 메탄올 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 15

제12항에 있어서, 상기 수득한 화학식 III의 화합물을 환류 온도에서 알콜 중에서 용해시키고, 점진적으로 냉각시켜 결정화한 다음, 여과제거하고, 세척하고, 건조시키는 방식으로 -20℃ 내지 70℃의 온도에서 상기 결정화를 수행함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물의 환원이 디이소부틸알루미늄 수소화물을 사용하여 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화학식 IV의 화합물의 *p*-페닐벤조일 보호 그룹이 염기 조건하에 메탄올분해로 제거됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 보호 그룹이 탄산칼륨의 존재하에 제거됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화학식 V의 중간체가 결정화에 의해 정제됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 결정화가 극성 용매와 비극성 용매와의 혼합물 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 결정화가 에틸 아세테이트-헥산 혼합물 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 원치않는 이성체의 양을, 상기 결정화 과정을 충분히 반복하면서 무시할 범위 (0.05%) 미만으로 감소시킴을 포함하는, 방법.

#### 청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화학식 VI의 화합물의 에스테르화가 이소프로필 요오다이드를 사용하여 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 에스테르화가 사이클릭 3급-아미드 타입 용매 중에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 사이클릭 3급-아미드 타입 용매로서 *N*-메틸피롤리돈 또는 1,3-디메틸이미다졸리디논이 적용됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 26

제23항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 에스테르화는 20℃ 내지 90℃의 온도 범위 내에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 에스테르화가 40℃ 내지 50℃의 온도 범위 내에서 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 생성물이 크로마토그래피로 정제됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 생성물이 중량측정(gravimetric) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제됨을 포함하는, 방법.

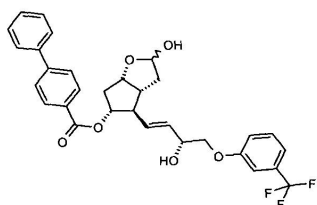
#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 크로마토그래피 정제가 탄화수소, 염소화 탄화수소, 에테르, 에스테르, 알콜, 케톤 및 산-타입 용매 또는 이들의 혼합물을 용출액으로서 사용하여 수행됨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 31

화학식 IV의 화합물.

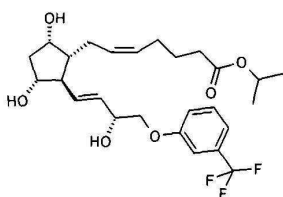
화학식 IV



#### 청구항 32

제31항에 있어서, 화학식 I의 트라보프로스트를 제조하기 위한, 화학식 IV의 화합물.

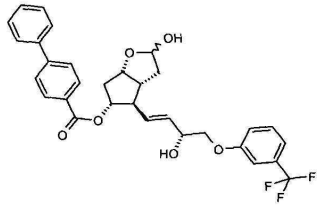
화학식 I



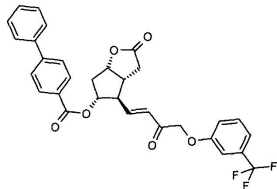
#### 청구항 33

화학식 II의 화합물을 입체선택적으로 환원시키고, 수득한 화학식 III의 화합물의 락톤 그룹을 환원시킴을 포함하는, 화학식 IV의 화합물의 제조 방법.

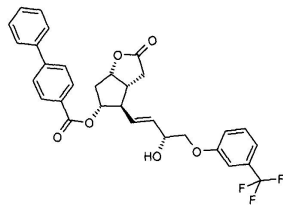
화학식 IV



화학식 II



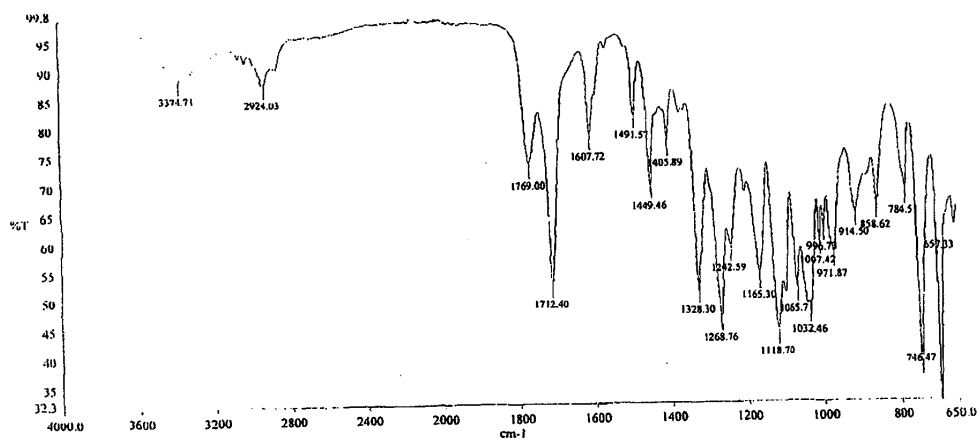
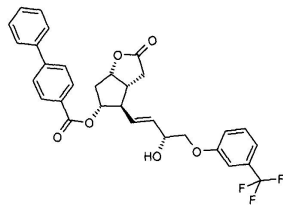
화학식 III



청구항 34

129.5℃ 내지 134.5℃의 융점을 가지며, 다음의 IR 스펙트럼을 갖는, 화학식 III의 결정성 화합물.

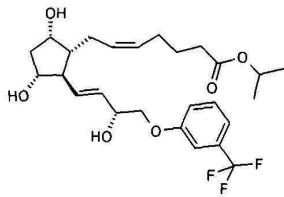
화학식 III



청구항 35

제34항에 있어서, 화학식 I의 트라보프로스트를 제조하기 위한, 화학식 III의 결정성 화합물.

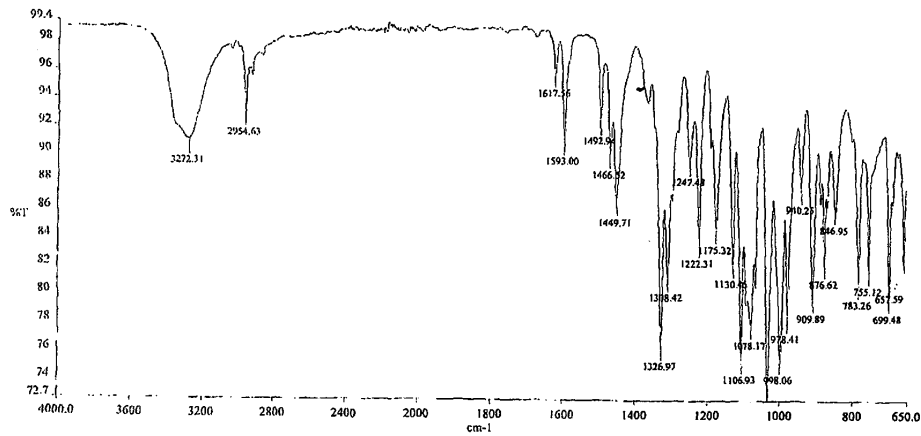
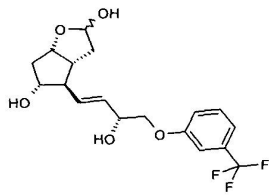
화학식 I



청구항 36

85.4℃ 내지 86.6℃의 융점을 가지며, 다음의 IR 스펙트럼을 갖는, 화학식 V의 결정성 화합물.

화학식 V



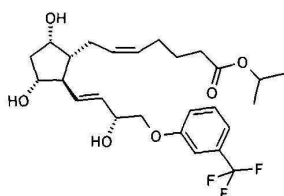
청구항 37

제36항에 있어서, 0.05% 미만의 원치않는 이성체의 양을 갖는, 화학식 V의 결정성 화합물.

청구항 38

제36항에 있어서, 화학식 I의 트라보프로스트를 제조하기 위한, 화학식 V의 결정성 화합물.

화학식 I



발명의 설명

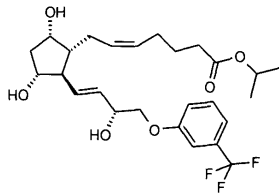
기술 분야

[0001] 본 발명의 주제는 트라보프로스트의 신규한 제조 방법이다.



[0002] 화학식 I의 트라보프로스트는 녹내장 및 높은 안압의 치료를 위해 사용되는 공지된 프로스타글란딘 유도체이다 (US 5510383).

[0003] 화학식 I



[0004]

[0005] 트라보프로스트의 제조 방법은, 예를 들어, EP 2143712, WO 2011/046569 및 WO 2011/055377에 기재되어 있다.

[0006] EP 2143 712에 따른 방법은 도 1에 나타낸다.

[0007] 에논 → 에놀 환원의 입체선택성은 88.7% 이다(실시에 10.).

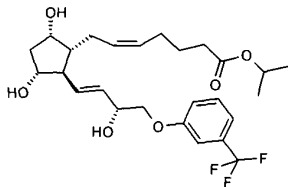
[0008] WO 2011/046569에 기재된 방법에 따라, 15-epi 불순물은, 디올의 OH 그룹을 3급-부틸-디메틸실릴 그룹(TBDMS)으로 보호하고, 이와 같이 수득된 보호된 디올을 결정화시킴에 의해 제거된다.

[0009] WO 2011/055377에 따른 방법에서, 에논→에놀 전환은 코리(Corey) 촉매 (CBS-옥사자보롤리딘)의 존재하에 환원제로서 *N,N*-디에틸아닐린 - 보란 착물을 사용하여 수행된다. 상기 생성물은 제조용 HPLC로 정제한다. 전체 수율은 7%이다.

[0010] 본 발명의 발명자들은 보다 높은 입체선택성 및 보다 우수한 수율을 갖는 방법을 모색하는 것을 목적으로 하였다.

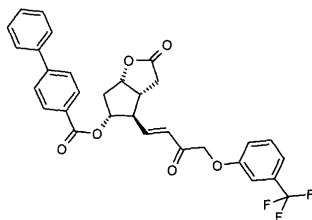
[0011] 본 발명의 주제는, 화학식 II의 화합물을 입체선택적으로 환원시키고, 수득한 화학식 III의 화합물의 락톤 그룹을 환원시키고, 이와 같이 수득한 화학식 IV의 화합물의 p-페닐벤조일 보호 그룹을 제거하고, 수득한 화학식 V의 트리올을 비티히(Wittig) 반응에 의해 화학식 VI의 산으로 전환시키고, 이어서 이를 에스테르화시킴에 의한 화학식 I의 트라보프로스트의 제조이다.

[0012] 화학식 I



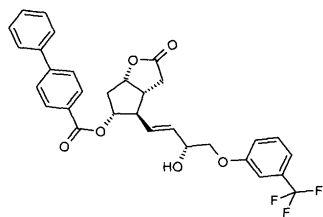
[0013]

[0014] 화학식 II



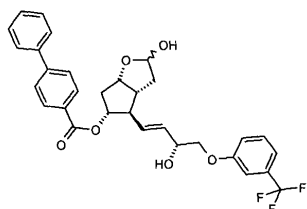
[0015]

[0016] 화학식 III



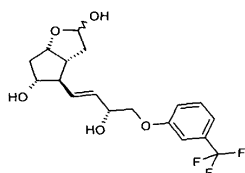
[0017]

[0018] 화학식 IV



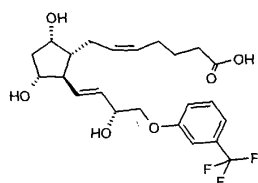
[0019]

[0020] 화학식 V



[0021]

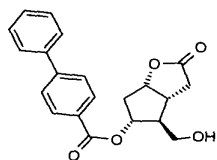
[0022] 화학식 VI



[0023]

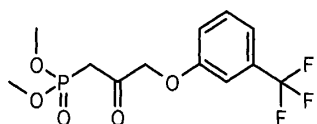
[0024] 화학식 II의 출발 화합물은, 예를 들어, 화학식 XII의 PPB-코리-락톤을 알데하이드로 산화시키고, 이어서 고체 수산화칼륨의 존재하에 무수 매질에서 HWE 반응 중에 포스포네이트를 사용하여 화학식 II의 화합물로 전환시켜 제조할 수 있다.

[0025] 화학식 XII



[0026]

[0027] 화학식 XIII



[0028]

[0029] 상기 발명을 기초로 하는 방법의 한 양태에 따라, PPB-코리-락톤은 피츠너-모파트 반응 조건(Pfitzner-Moffatt reaction conditions)하에 알데하이드로 산화시키고(문헌참조: Pfitzner, K.E., Moffatt J.G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3027), 이어서, 고체 수산화칼륨의 존재하에 무수 조건하에서 적당한 포스포네이트를 사용하여 호르너-바드스보르트-에몬스(HWE) 반응의 도움으로 하부쇄(lower chain)를 증강시킨다(built up)(문헌참조: Wadsworth, W.; *Org. React.*, **1977**, 25, 73). 포스포네이트의 탈양성자화를 위해 - 광범위하게 기재된 수산화

나트륨, 칼륨 3급-부틸레이트, 탄산리튬, DBU, 할로젠화리튬, 할로젠화마그네슘, 트리에틸아민, 칼륨 헥사메틸 디실라지드(KHMDS) 또는 크라운 에테르 염기 대신 - 본 발명의 발명자는 경제적이고 산업적 규모에서 안전하게 사용될 수 있는 고체 수산화칼륨을 적용하였다.

[0030] 상기 HWE 반응은 40 내지 (-50)℃의 온도 범위, 바람직하게는 (-10)℃에서 용매로서 방향족 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔 또는 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 디메톡시에탄, 3급-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디에틸 에테르 또는 이들의 혼합물을 사용함에 의해 비양성자 유기 용매 중에서 수행한다.

[0031] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 화학식 II의 화합물의 선택적 환원은 보란-타입 환원제로 성취한다.

[0032] 보란-타입 환원제로서, 보란-디메틸 설파이드, (-)-B-클로로디이소피노캄페닐보란(DIP-Cl), 카테콜보란, 특히 카테콜보란이 적용될 수 있다. 상기 방법의 추가의 양태에 따라, 화학식 II의 화합물의 환원 공정은 키랄 촉매의 존재하에 수행한다. 키랄 촉매로서, CBS-옥사자보롤리딘이 사용될 수 있다. 상기 반응은 (10℃) 내지 (-80℃), 바람직하게는 (-10℃) 내지 (-20℃)의 온도에서 유기 용매의 존재하에 수행한다. 용매로서, 톨루엔, 헥산, 헵탄, 펜탄, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 디메톡시에탄, 3급-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디에틸 에테르 또는 이들의 혼합물이 적용될 수 있고, 무엇보다 톨루엔 - 테트라하이드로푸란 혼합물이 사용된다.

[0033] 생성된 화학식 III의 화합물은 결정화에 의해 정제하고, 목적하지 않은 이성체의 양은 유의적인 방식으로 감소시킨다. 화학식 III의 화합물의 결정 형태는 이전에 공지된바 없고 이는 신규 형태이다. 결정화는 극성 또는 비극성 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 수행한다.

[0034] 본 발명에 따른 방법의 양태에서, 상기 결정화는 상기 물질을 환류 온도에서 알콜 중에 용해시키고 점진적으로 냉각시킴에 의해 결정화되는 방식으로 (-20) 내지 70℃에서 수행한다. 이어서, 상기 결정을 여과제거하고, 세척하고, 건조시킨다.

[0035] 화학식 III의 화합물의 환원은 디이소부틸-알루미늄 수소화물(DIBAL-H)을 사용하여 수행할 수 있다. 용매로서, 불활성 비양성자성 용매, 예를 들어, THF, 톨루엔, 헥산, 및 헵탄이 적용될 수 있다. 상기 반응은 (-80℃) 내지 (-50℃), 특히 (-80℃) 내지 (-70℃)의 온도에서 수행한다.

[0036] DIBAL-H 환원의 생성물인 화학식 IV의 중간체는 신규 화합물이다.

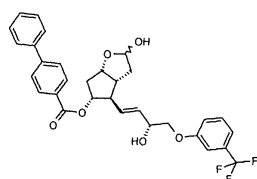
[0037] 상기 PPB-보호 그룹은 염기성 조건, 특히, 탄산칼륨의 존재하에 메탄올분해에 의해 공지된 방식으로 제거될 수 있다.

[0038] 상기 방법의 추가의 양태에서, 수득한 화학식 V의 중간체는 결정화에 의해 정제하고, 목적하지 않은 이성체의 양은 엄격한 한계치 미만으로 감소된다. 화학식 V의 화합물의 결정 형태는 이전에 기재된바 없고, 이는 신규 형태이다. 결정화는 극성 용매와 비극성 용매와의 혼합물 중에서 수행한다. 극성 용매와 비극성 용매와의 혼합물로서, 에틸 아세테이트 - 헥산 혼합물이 사용될 수 있다. 화학식 V의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환은 비티히 반응에 의해 수행하고, 화학식 VI의 화합물의 에스테르화는 이소프로필 요오다이드를 사용하여 수행한다.

[0039] 에스테르화 반응에서, 사이클릭 3급 아마이드, 예를 들어, N-메틸피롤리돈 및/또는 1,3-디메틸이미다졸리딘이 용매로서 사용된다. 상기 에스테르화는 20 내지 90℃, 특히, 40 내지 50℃의 온도에서 수행한다.

[0040] 본 발명의 추가의 주제는 신규한 화학식 IV의 화합물 및 트라보프로스트의 제조를 위한 이의 용도이다.

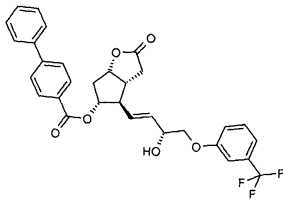
[0041] 화학식 IV



[0042]

[0043] 또한, 본 발명의 주제는 129.5 내지 134.5℃의 융점을 갖는 화학식 III의 결정성 화합물 및 트라보프로스트의 제조를 위한 이의 용도이다.

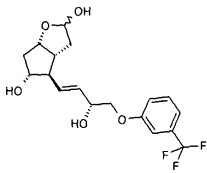
[0044] 화학식 III



[0045]

[0046] 또한, 본 발명의 주제는 85.4 내지 86.6℃의 융점을 갖는 화학식 V의 결정성 화합물 및 트라보프로스트의 제조를 위한 이의 용도이다.

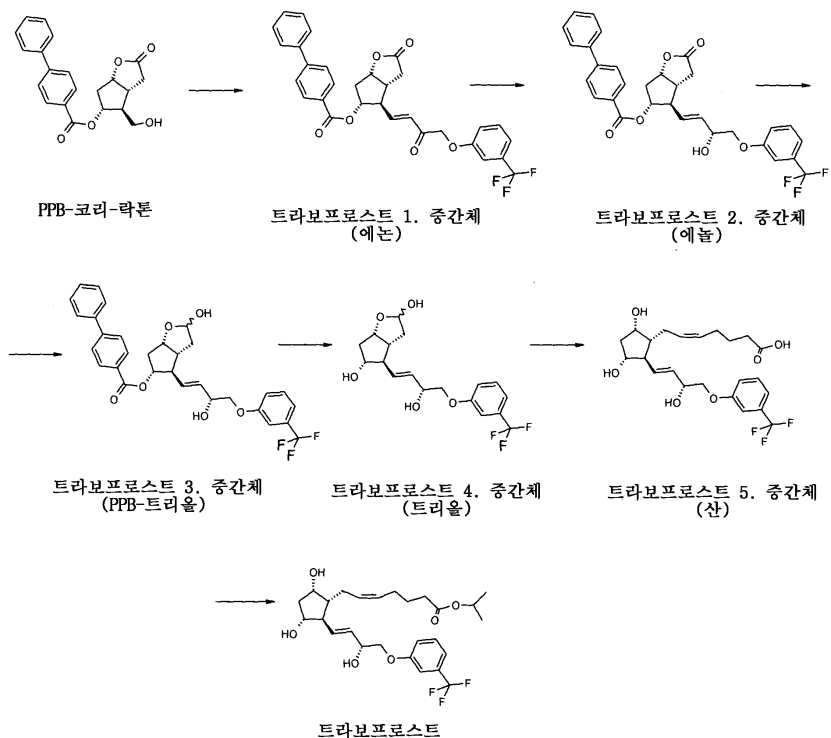
[0047] 화학식 V



[0048]

[0049] 본 발명에 따른 트라보프로스트의 완전한 합성의 하나의 양태는 하기 반응식 1에서 입증된다:

[0050] [반응식 1]



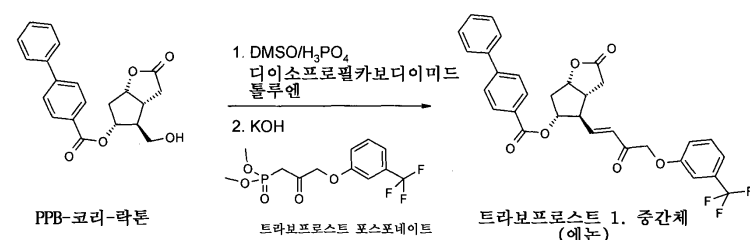
[0051]

[0052] PPB-코리-락톤으로부터 출발하는 본 발명의 하나의 양태에서, 하부 쇄는 호르너-바드스보르트-에몬스에 의해 적당한 포스포네이트의 도움으로 제조된다. 상기 포스포네이트의 탈양성자화를 위해, 저렴하며 산업적 규모에서 안전하게 적용가능한 고체 수산화칼륨이 사용된다. 수득한 트라보프로스트 1. 중간체(에논-화학식 II의 화합물)의 환원은 2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 촉매의 존재하에 카테콜보란과 같은 보란-타입 환원제를 사용하여 수행하여, 90%의 입체선택성을 수득한다. 이와 같이 수득한 트라보프로스트 2. 중간체(에놀 - 화학식 III의 화합물)을 결정화에 의해 정제하고, 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL-H)로 환원시킨다. 수득한 트라보프로스트 3. 중간체(PPB-트리올 - 화학식 IV의 화합물)로부터, PPB-보호 그룹을 제거하고, 이와 같이 수득한 트라보프로스트 4. 중간체(트리올 - 화학식 V의 화합물)를 결정화에 의해 정제한다. 트라보프로스트 5. 중간체(산 - 화학식 VI의 화합물)을 비티히 반응으로 제조한다. 마지막으로, 에스테르화는 DMI(1,3-디메틸이미다졸리딘-2-온) 용매 중에서 이소프로필 요오다이드로 수행하여 에스테르(트라보프로스트 - 화학식 I의 화합물)를 수득한다.

- [0053] 본 발명에 의해 도입된 방법의 이점:
- [0054] · HWE 반응에서, 화학식 II의 출발 화합물을 제조하기 위해, 포스포네이트의 탈양성자화는, 현재의 실시에서 통상적으로 널리 사용되는 고가의 인화성 수산화나트륨 대신에, 저렴하며 산업적 규모에서 안전하게 적용가능한 고체 수산화칼륨을 사용하여 수행된다.
- [0055] · 트라보프로스트의 합성시 15-옥소 그룹의 환원을 위한 CBS-옥사자보롤리딘 및 카테콜보란의 사용은, 이전에는 적용되지 않았던 신규 해결책으로, 90 내지 92%보다 높은 부분입체이성체 과량에 도달할 수 있다. EP 2 143712에 기재된 방법에서, 선택성은 DIP-Cl을 사용하여 de(S)=88.7%이다. WO 2011/055377 A1에 기재된 공정에서, CBS 촉매 외에 *N,N*-디에틸아닐린-보란 착물을 적용하지만, 입체선택성 정도는 제시되지 않는다.
- [0056] · 15-*epi*-불순물의 제거가 문헌에 공지된 MPLC(중압 크로마토그래피 정제 방)(WO 2011/046569 A1) 또는 제조용 HPLC(WO 2011/055377 A1) 방법들에 반해 고수율로 크로마토그래피 없이 결정화에 의해 완료되기 때문에, 정제 전략이 완전히 신규하다.
- [0057] · 화학식 III의 화합물의 결정 형태 및 화학식 V의 화합물의 결정 형태는 이전 문헌에 기재되어 있지 않다. 본 발명의 방법에서, 상기 결정 형태는 또한 중간체의 정제 및 원치않는 이성체의 제거를 위해 사용된다.
- [0058] · 에스테르화 단계에서, 신규한 용매로서, 1,3-디메틸이미다졸리디논(DMI)이 사용되는데, 이는, 일반적으로 사용되는 디메틸포름아미드(EP 2 143 712 A1, WO 2011/046569 A1)와 대조적으로 강한 독성이 아니다. DMI는 미용 산업에 사용되는 용매이다. 추가의 이점으로서, 널리 사용되는 디메틸포름아미드 용매로부터 발생하는 포밀-불순물은 DMI로부터 형성되지 않는다. 에스테르화 반응은 매우 높은 전환율로 새로운 불순물 형성 없이 수행될 수 있다(~100%).
- [0059] · 신규한 방법의 전체 수율은 16%로 매우 높으며, 이는 WO 2011/055377 A1에 기재된 수율(7%)보다 2배 더 높다.
- [0060] · 본 발명에 대한 추가의 상세한 설명이 포함되지만, 하기 실시예들로 제한되지 않는다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 실시예
- [0062] 1. 하부 샤프의 제조(산화 및 HWE 반응)
- [0063] [1,1'-비페닐]-4-카복실산, (3aR,4R,5R,6aS)-헥사하이드로-2-옥소-4-[(1E)-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]-2H-사이클로펜타[b]푸란-5-일 에스테르/화학식 II의 화합물/의 제조



C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

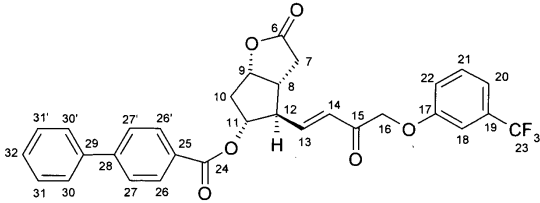
Mr: 352.39

C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Mr: 550.54

- [0064]
- [0065] 1069g의 PPB-코리-락톤을 불활성 분위기하에 11.1L의 무수 톨루엔 중에 현탁시킨다. 상기 현탁액에 1.4L의 디이소프로필카보디이미드에 이어, 인산 중의 0.855L의 디메틸 설폭사이드를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 인산 중의 추가의 0.34L의 디메틸 설폭사이드를 나누어 첨가한다. 산화 반응을 성취한 후에, 상기 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 이 온도를 유지하면서 316g의 수산화칼륨에 이어 톨루엔 용액 중의 1.45kg의 트라보프로스트 포스포네이트를 첨가한다. HWE 반응이 완료되면, 상기 반응 혼합물을 1M의 염산 용액에 붓고 상기 혼합물을 교반한다. 침전된 결정을 여과제거하고, 세척한다. 여액의 상을 분리하고, 유기 상을 1M 탄산수소나트륨 용액으로 세척한 다음, 묶은 염산 용액으로 세척한다. 상기 유기 상을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼(용출액: 톨루엔 - 에틸 아세테이트 혼합물) 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 주요 분획을 증발시키고, 에틸 아세테이트 - 헥산 혼합물로부터 결정화시킨다.

- [0066] 수율: 915g, 55 %.
- [0067] 융점: 112.5-114.5℃
- [0068] 트라보프로스트 1. 중간체의 IR 스펙트럼을 도 2에 도시한다.
- [0069] 트라보프로스트 1. 중간체 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 및 <sup>19</sup>F NMR 데이터:



- [0070]
- [0071] 트라보프로스트 1. 중간체 (예는 - 화학식 II의 화합물):

넘버링	<sup>13</sup> C/ <sup>19</sup> F (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>1</sup> H의 갯수	다중도	커플링 상수 (Hz) (+/- 0.2Hz)
6	176.56	-	-		
7	34.46	β: 2.96* α: 2.55	1 1	m (dd) d	J <sub>gem</sub> =17.3; J <sub>7β,8</sub> =10.2
8	42.17	3.00*	1	m (dddd)	
9	83.32	5.13	1	td	J <sub>8,9</sub> =J <sub>9,10β</sub> =6.4; J <sub>9,10α</sub> =1.3
10	37.50	β: 2.63 α: 2.14	1 1	dt dd	J <sub>gem</sub> =15.2; J <sub>10β,11</sub> =6.4; J <sub>10α,11</sub> =3.6
11	78.95	5.35	1	dt	J <sub>11,12</sub> =5.6
12	53.66	3.10	1	m (ddd)	J <sub>8,12</sub> =5.0
13	146.19	6.99	1	dd	J <sub>13,14</sub> =16.0; J <sub>12,13</sub> =8.1
14	127.24	6.44	1	d	
15	194.08	-	-	-	
16	71.12	5.17	2	s	
17	158.14	-	-	-	
18	111.16 (q)	7.22**	1	broad	<sup>3</sup> J <sub>C-18,F</sub> =3.8; J <sub>18,20</sub> =1.5; J <sub>18,22</sub> =2.5
19	130.24 (q)	-	-	-	<sup>2</sup> J <sub>C-19,F</sub> =31.7
20	117.50 (q)	7.285	1	m (d)	<sup>3</sup> J <sub>C-20,F</sub> =3.8; J <sub>20,21</sub> =7.8; J <sub>20,22</sub> =0.8;
21	130.63	7.495***	1	m (dd)	J <sub>21,22</sub> =8.2

- [0072]

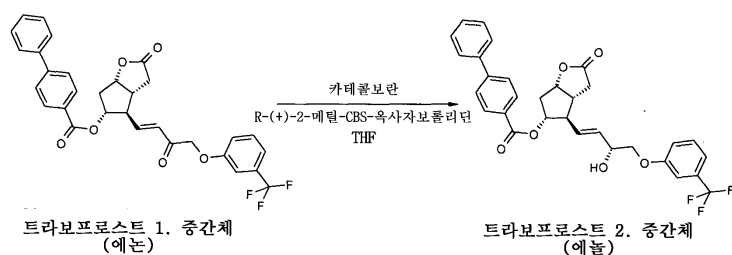
22	118.75	7.20**	1	m (dd)	
23	123.95 (q)	-	-	-	$^1J_{C-23,F} = 272.5$
23-F	-61.10 (s, 3)	-	-	-	
24	164.94	-	-	-	
25	128.16	-	-	-	
26, 26'	129.95	8.015	2	m	$J_{26,27}=8.5$ ;
27, 27'	126.87	7.81	2	m	
28	144.93	-	-	-	
29	138.77	-	-	-	
30, 30'	127.01	7.74	2	m (dd)	$J_{30,31}=7.4$
31, 31'	129.10	7.51***	2	m (t)	$J_{31,32}=7.4$
32	128.46	7.43	1	m (tt)	$J_{30,32}=1.6$

[0073]

[0074] \*, \*\*, \*\*\*: 중첩하는  $^1H$  NMR 신호

[0075] 2. 15-옥소-환원 (입체선택적 환원)

[0076] [1, 1'-비페닐]-4-카복실산, (3aR, 4R, 5R, 6aS)-헥사하이드로-4-[(1E, 3R)-3-하이드록시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]-2-옥소-2H-사이클로펜타[b]푸란-5-일 에스테르/화학식 III의 화합물/의 제조



$C_{31}H_{25}F_3O_6$

Mr: 550.54

$C_{31}H_{27}F_3O_6$

Mr: 552.55

[0077]

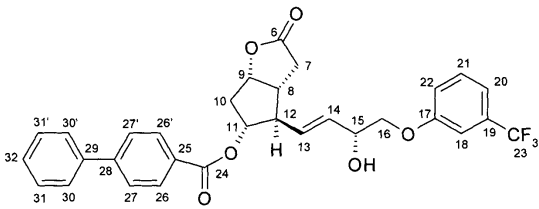
[0078] 279ml의 카테콜보란을 4.6L의 테트라하이드로푸란(THF) 중에 용해시키고, 549ml의 R-(+)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘의 1M 톨루엔 용액을 이에 첨가한다. 상기 혼합물을  $-10^{\circ}C$ 로 냉각시키고, 이 온도를 유지하면서 6.9L의 THF 중의 915g의 트라보프로스트 1. 중간체(에논 - 화학식 II의 화합물)의 용액을 첨가한다. HWE 반응이 완료되면, 상기 혼합물을 13L의 1M  $NaHSO_4$  용액으로 교반하면서 분해시킨다. 이어서, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상을 분리시킨다. 유기 상을 NaOH 용액에 이어, 염산 용액으로 세척한다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 원치않는 이성체를 제거하기 위해 먼저 헥산:아세톤 혼합물로부터, 이어서, 메탄올로부터 결정화시킨다. de(S)92% - >de(S)98%. (de는 부분입체이성체 과량을 의미함)

[0079] 수율: 701g, 76.3% de(S): 98%

[0080] M.p.:  $129.5-134.5^{\circ}C$

[0081] 트라보프로스트 2. 중간체의 IR 스펙트럼을 도 3에 도시한다.

[0082] 트라보프로스트 2. 중간체 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 및 <sup>19</sup>F NMR 데이터:



넘버링	<sup>13</sup> C/ <sup>19</sup> F (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>1</sup> H의 갯수	다중도	커플링 상수 (Hz) (+/- 0.2Hz)
6	176.76	-	-	-	
7	34.53	β: 2.93 α: 2.46	1 1	dd dd	J <sub>gem</sub> =17.8; J <sub>7β,8</sub> =10.0 J <sub>7α,8</sub> =0.9
8	42.14	2.85*	1	m (dddd)	
9	83.28	5.09	1	td	J <sub>8,9</sub> =J <sub>9,10β</sub> =6.5; J <sub>9,10α</sub> =1.4
10	37.20	β: 2.55 α: 2.05	1 1	dt m (dd)	J <sub>gem</sub> =15.2; J <sub>10β,11</sub> =6.4; J <sub>10α,11</sub> =4.6
11	79.58	5.20	1	m (ddd/dt)	J <sub>11,12</sub> ~5.5
12	53.49	2.83*	1	m (ddd)	
13	129.87 <sup>s</sup>	5.76**	1	m	

[0083]



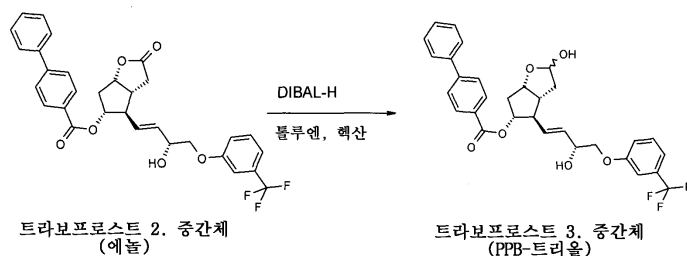
14	132.18	5.76**	1	m	
15	68.83	4.34	1	m (broad)	
15-OH		5.26	1	d	$J_{15, OH}=4.9$
16	72.18	a: 3.95 b: 3.90	1 1	dd dd	$J_{gem}=9.8$ ; $J_{15,16a}=4.6$ ; $J_{15,16b}=6.7$
17	158.88	-	-	-	
18	111.08 (q)	7.195***	1	m	$^3J_{C-18,F}=3.7$
19	130.25 (q)	-	-	-	$^2J_{C-19,F}=31.5$
20	117.04 (q)	7.25	1	d	$^3J_{C-20,F}=3.7$ ; $J_{20,21}=7.7$ ; $J_{18,20}=1.4$ ; $J_{20,22}=1.0$
21	130.63	7.47 <sup>#</sup>	1	m (t/dd)	$J_{21,22}=8.2$
22	118.80	7.20***	1	m	$J_{18,22}=2.5$ ;
23	123.98 (q)	-	-	-	$^1J_{C-23,F}=272.4$
23-F	-61.16 (s, 3)	-	-	-	
24	165.02	-	-	-	
25	128.33	-	-	-	
26, 26'	129.87 <sup>s</sup>	7.99	2	d	$J_{26,27}=8.4$
27, 27'	126.80	7.77	2	d	
28	144.81	-	-	-	
29	138.77	-	-	-	
30, 30'	126.97	7.72	2	d	$J_{30,31}=7.4$
31, 31'	129.07	7.50 <sup>#</sup>	2	m (t)	$J_{31,32}=7.4$
32	128.42	7.43 <sup>#</sup>	1	m (tt)	

[0084]

[0085] \*, \*\*, \*\*\*, #, ## : 중첩하는  $^1H$  NMR 신호. § : 중첩하는  $^{13}C$  NMR 신호.

[0086] 3. 락톤 환원 (락톤의 제조)

[0087] [1,1'-비페닐]-4-카복실산, (3aR,4R,5R,6aS)-헥사하이드로-4-[(1E,3R)-3-하이드록시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]-2-하이드록시-사이클로펜타[b]푸란-5-일 에스테르/ 화학식 IV의 화합물/의 제조



$C_{31}H_{27}F_3O_6$

Mr: 552.55

$C_{31}H_{29}F_3O_6$

Mr: 554.57

[0088]

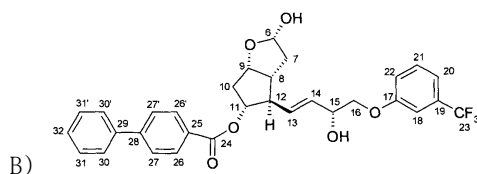
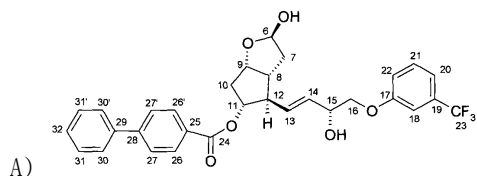
[0089] 멀티넥 플라스크에 질소 분위기 하에 701g의 엔올을 충전시킨 다음, 실온에서 6.8L의 THF 중에 용해시킨다. 투명한 용액을 -75℃로 대략 30분 동안 냉각시키고, 미리 냉각시킨(-75℃) 2921ml의 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL-H)의 1M 헥산 용액을 이에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 -75℃에서 교반한다. 적합한 전환에 도달한 후에, 상기 반응 혼합물을  $NaHSO_4$  용액과 에틸 아세테이트와의 혼합물에 붓는다. 상을

분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 원치않는 유기 상을  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 희석된 염산 용액으로 세척한 다음, 트리에틸아민(TEA)을 이에 첨가하면서 증발시킨다. 639.5g의 오일을 수득한다.

수율: 639.5g, 91%

트라보프로스트 3. 중간체의 IR 스펙트럼을 도 4에 도시한다.

트라보프로스트 3. 중간체  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{19}\text{F}$  NMR 데이터:



트라보프로스트 3. 중간체, 부분입체이성체 A

넘버링	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ 의 갯수	다중도	커플링 상수 (Hz) ( $\pm 0.2\text{Hz}$ )
6	98.78	5.53	1	td	$J_{6,\text{OH}}=4.6$ ; $J_{6,7}=2.2$ 및 4.6
6-OH		6.02	1	d	
7	39.31 <sup>s</sup>	a: 1.93* b: 1.89*	1 1	m m	
8	45.28	2.565**	1	m	
9	79.43	4.565	1	td	$J_{8,9}=6.2$ ; $J_{9,10}=2.7$ 및 6.2
10	37.21	$\beta$ : 2.51 $\alpha$ : 1.74***	1 1	m m (ddd)	$J_{\text{gem}}\sim 14.0$ $J_{10\alpha,11}=6.9$
11	79.72	5.08	1	m (q/dt)	$J_{10\beta,11}=J_{11,12}=6.9$
12	53.23	2.575**	1	m	
13	130.60	5.75 <sup>+</sup>	1	dd	$J_{13,14}=15.6$ ; $J_{12,13}=6.5$
14	131.71	5.70 <sup>+</sup>	1	dd	$J_{14,15}=4.5$
15	68.79	4.32 <sup>++</sup>	1	m (dddd)	
15-OH		5.23 <sup>+++</sup>	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=5.0$
16	72.23 <sup>ss</sup>	a: 3.91 <sup>#</sup> b: 3.87 <sup>#</sup>	1 1	m (dd) m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.7$ ; $J_{15,16a}=4.8$ ; $J_{15,16b}=6.7$

17	158.88 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
18	111.09 (q)	7.16 <sup>##</sup>	1	m	<sup>3</sup> J <sub>C-18,F</sub> =3.6; J <sub>18,20</sub> ~J <sub>18,22</sub> ~1.3
19	130.24 <sup>\$\$</sup> (q)	-	-	-	<sup>2</sup> J <sub>C-19,F</sub> =31.7
20	117.01 <sup>\$\$</sup> (q)	7.22 <sup>###</sup>	1	m	<sup>3</sup> J <sub>C-20,F</sub> =3.8; J <sub>20,21</sub> =7.8
21	130.56	7.44 <sup>&amp;</sup>	1	m (t/dd)	J <sub>21,22</sub> =7.8
22	118.73	7.15 <sup>##</sup>	1	m	
23	123.97 <sup>\$\$</sup> (q)	-	-	-	<sup>1</sup> J <sub>C-23,F</sub> =272.4
23-F	-61.19 (s, 3)	-	-	-	
24	165.16	-	-	-	
25	128.61	-	-	-	
26, 26'	129.75 <sup>\$\$</sup>	7.985 <sup>&amp;&amp;</sup>	2	d	J <sub>26,27</sub> =8.4
27, 27'	126.90 <sup>\$\$</sup>	7.77	2	d	
28	144.71 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
29	138.84 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
30, 30'	126.96 <sup>\$\$</sup>	7.70 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	2	m (d)	J <sub>30,31</sub> =7.5
31, 31'	129.07 <sup>\$\$</sup>	7.50 <sup>ε</sup>	2	m (t/dd)	J <sub>31,32</sub> =7.4
32	128.40 <sup>\$\$</sup>	7.43 <sup>&amp;</sup>	1	m (tt)	

[0097]

[0098]

\* \*\*, \*\*\*, +, ++, ++, #, ##, ###, &, &&, &&&, €: 중첩하는 <sup>1</sup>H NMR 신호. \$: DMSO 신호와 중첩하는 <sup>13</sup>C NMR 신호.

[0099]

\$\$: 중첩하는 <sup>13</sup>C NMR 신호.

[0100] 트라보프로스트 3. 중간체, 부분입체이성체 B

넘버링	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ 의 갯수	다중도	커플링 상수 (Hz) ( $\pm 0.2\text{Hz}$ )
6	99.70	5.45	1	m (td/ddd)	$J_{6,7}=0.9$ and $4.5$
6-OH		6.25	1	d	$J_{6,\text{OH}}=3.4$
7	37.51	$\beta$ : 1.99 <sup>ee</sup> $\alpha$ : 1.73***	1 1	m m	$J_{7,8\beta}=5.7$ $J_{\text{gem}}\sim 11.8$ ; $J_{6,7\alpha}=1.9$
8	44.64	2.41	1	m (q/ddd)	$J_{8,12}=10.1$
9	80.04	4.46	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=7.3$ ; $J_{9,10\alpha}=5.2$
10	39.45 <sup>\$</sup>	$\beta$ : 2.65 $\alpha$ : 1.90*	1 1	dt m	$J_{\text{gem}}=13.0$ ; $J_{10\beta,11}=7.3$
11	78.11	5.00	1	td	$J_{10\alpha,11}=J_{11,12}=9.8$
12	52.34	3.10	1	td	$J_{12,13}=7.1$
13	130.74				
14	131.85				
15	68.68				
15-OH		5.21 <sup>+++</sup>	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=5.1$
16	72.25 <sup>\$\$</sup>	a: 3.88 <sup>#</sup> b: 3.84 <sup>#</sup>	1 1	m m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.7$ $J_{15,16b}=6.6$
17	158.86 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
19	130.22 <sup>\$\$</sup> (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	116.97 <sup>\$\$</sup> (q)	7.205 <sup>###</sup>	1	m	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8$ ; $J_{20,21}=7.8$
21		7.41 <sup>&amp;</sup>	1	m (dd)	$J_{21,22}=8.1$
22	118.64	7.11 <sup>##</sup>	1	m (dd)	2.3; 0.8
23	123.95 <sup>\$\$</sup> (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.4$
23-F	-61.21 (s,3%)	-		-	

[0101]

24	165.28	-	-	-	
25	128.57	-	-	-	
26, 26'	129.76 <sup>\$\$</sup>	7.995 <sup>&amp;&amp;</sup>	2	d	$J_{26,27}=8.4$
27, 27'	126.85 <sup>\$\$</sup>	7.73	2	d	
28	144.68 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
30, 30'	126.94 <sup>\$\$</sup>	7.68 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	2	m (d)	$J_{30,31}=7.5$
31, 31'	129.065 <sup>\$\$</sup>				

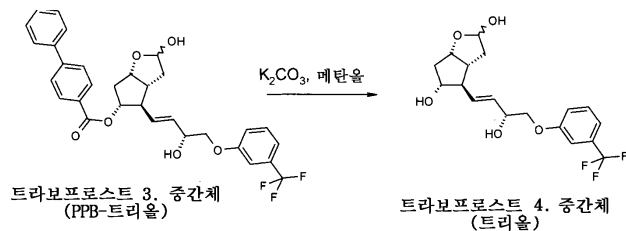
[0102]

[0103] \*, \*\*\*, +++, #, ##, ###, &, &&, &&& : 중첩하는  $^1\text{H}$  NMR 신호. \$ : DMSO 신호와 중첩하는  $^{13}\text{C}$  NMR 신호. <sup>ee</sup> : 에틸 아세테이트의 신호와 중첩하는  $^1\text{H}$  NMR 신호. \$\$ : 중첩하는  $^{13}\text{C}$  NMR 신호. % 3개의 플루오로 원자의 존재는  $^{19}\text{F}$  및  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼으로 나타낸다.

[0104] 4. 보호 그룹의 제거(트리올의 제조)

[0105] 4a.

[0106] 2H-사이클로펜타[b]푸란-2,5-디올, 헥사하이드로-4-[(1E,3R)-3-하이드록시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]-, (3aR,4R,5R,6aS)- /화학식 V의 화합물/의 제조



$C_{31}H_{29}F_3O_6$

Mr: 554.57

$C_{18}H_{21}F_3O_5$

Mr: 374.36

[0107]

[0108] 639.5g의 PPB-트리올을 6.4L의 메탄올 중에 용해시키고, 상기 용액을 40℃로 가열한다. 95g의  $K_2CO_3$ 을 첨가하고, 상기 혼합물을 반응이 완료될 때까지 40℃에서 교반한다. 적합한 전환에 도달한 후에, 상기 반응 혼합물을 2℃로 냉각시키고, 인산 용액을 나누어 첨가한다. 침전된 PPB-메틸 에스테르 결정을 여과제거하고, 세척한다. 여액을 농축시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상을 분리한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 용액을 증발시킨다. 조악한 오일을 에틸 아세테이트:헥산 혼합물로부터 결정화시킨다. 침전된 결정을 여과제거하고, 헥산:에틸 아세테이트 혼합물로 세척하고, 건조시킨다.

[0109] 수율: 367g, 85%

[0110] 융점: 85.4-86.6℃

[0111] 4b.

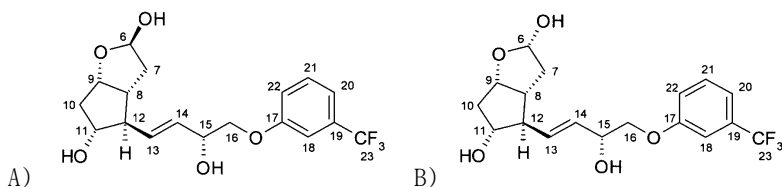
[0112] 2H-사이클로펜타[b]푸란-2,5-디올, 헥사하이드로-4-[(1E,3R)-3-하이드록시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]-, (3aR,4R,5R,6aS)- /화학식 V의 화합물 - 트리올/의 재결정화

[0113] 침전된 결정을 10배의 에틸-아세테이트 중에 용해시키고, 이후 10배의 n-헥산을 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 혼합한다. 수득한 결정-현탁액에 20배의 n-헥산을 첨가하고, 실온에서 혼합한다. 침전된 결정을 여과하고, 헥산:에틸-아세테이트의 혼합물로 세척하고, 건조시킨다. 상기 과정을 어느 때나 반복하면서, 또한 원치않는 이성체의 양을 무시할 범위 미만(<0.05%)으로 감소시키면서 원치않는 이성체의 양을 임의의 양으로 감소시킬 수 있다.

[0114] 수율: 52-85% (재결정화 회수에 의존)

[0115] 트라보프로스트 4. 중간체의 IR 스펙트럼을 도 5에 도시한다.

[0116] 트라보프로스트 4. 중간체  $^1H$ ,  $^{13}C$  및  $^{19}F$  NMR 데이터:



[0117]

[0118] 트라보프로스트 4. 중간체, 부분입체이성체 A  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{19}\text{F}$  NMR 데이터:

넘버링	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ 의 갯수	다중도	커플링 상수 (Hz) ( $\pm 0.2\text{Hz}$ )
6	98.73	5.42	1	td	$J_{6,7}=4.6$ 및 2.6
6-OH		5.90	1	d	$J_{6,\text{OH}}=4.6$

[0119]

7	39.04 <sup>\$</sup>	1.75	2	m	
8	44.65	2.27**	1	m	
9	78.29	4.345***	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=7.1$ ; $J_{9,10\alpha}=4.3$
10	40.58	$\beta$ : 2.24** $\alpha$ : 1.44	1 1	m m (ddd)	$J_{\text{gem}}=14.0$ ; $J_{10\alpha,11}=9.1$
11	76.60	3.67	1	m (dddd)	$J_{10\beta,11}=7.2$ ; $J_{11,12}=9.2$
11-OH		4.80	1	d	$J_{6,\text{OH}}=5.9$
12	55.97	1.95 <sup>+</sup>	1	m (td)	$J_{8,12}=9.2$ ; $J_{12,13}=7.4$
13	132.44	5.69	1	dd	$J_{13,14}=15.6$
14	130.30	5.55	1	dd	$J_{14,15}=5.6$
15	69.24	4.32***	1	m	
15-OH		5.16 <sup>++</sup>	1	d	$J_{15,\text{OH}}=4.9$
16	72.48 <sup>\$\$</sup>	a: 3.97 <sup>+++</sup> b: 3.92 <sup>#</sup>	1 1	m (dd) m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.9$ ; $J_{15,16a}=4.4$ ; $J_{15,16b}=7.0$
17	158.99 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	
18	111.17 (q)	7.22	1	m (dd)	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.7$ ; $J_{18,20}=1.6$ ; $J_{18,22}=3.6$
19	130.28 (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	117.04 (q)	7.27 <sup>##</sup>	1	m (dd)	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8$ ; $J_{20,21}=8.0$
21	130.70	7.51	1	m (t)	$J_{21,22}=8.0$
22	118.93	7.25 <sup>##</sup>	1	m (dd)	$J_{20,22}=1.0$
23	124.03 (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.5$
23-F	-61.14 (s, 3)	-	-	-	

[0120]

[0121] \*, \*\*, \*\*\*, +, ++, +++, #, ##: 중첩하는  $^1\text{H}$  NMR 신호. \$: DMSO의 신호와 중첩하는  $^{13}\text{C}$  NMR 신호.

[0122] \$\$: 중첩하는  $^{13}\text{C}$  NMR 신호.

[0123] 트라보프로스트 4. 중간체, 부분입체이성체 B  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{19}\text{F}$  NMR 데이터:

넘버링	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ 의 갯수	다중도	$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ 커플링 상수 (Hz) (+/- 0.2Hz)
6	99.55	5.36	1	m (t/ddd)	$J_{6,7\beta}=5.1$
6-OH		6.10	1	d	$J_{6,\text{OH}}=3.8$
7	37.86	$\beta$ : 1.92 <sup>+</sup> $\alpha$ : 1.61	1 1	m m	$J_{7,8\beta}=5.7$ $J_{\text{gem}}=12.9$ ; $J_{6,7\alpha}\sim 1.5$
8	44.85	2.18 <sup>**</sup>	1	m (dt/dddd)	$J_{7\alpha,8}\sim 1.5$ ; $J_{8,12}=9.9$
9	80.07	4.28 <sup>***</sup>	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=7.8$ ; $J_{9,10\alpha}=5.7$
10	42.88	$\beta$ : 2.26 <sup>**</sup> $\alpha$ : 1.72 <sup>*</sup>	1 1	m m (ddd)	$J_{\text{gem}}=12.7$ ; $J_{10\alpha,11}=9.9$
11	76.02	3.59	1	m (dddd)	$J_{10\alpha,11}=6.5$ ; $J_{11,12}=9.9$
11-OH		4.75	1	d	$J_{6,\text{OH}}=5.9$
12	55.03	2.52 <sup>###</sup>	1	m (td)	$J_{12,13}\sim 7.3$ ,
13	133.10				
14	130.08				
15	69.32				
15-OH		5.15 <sup>++</sup>	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=4.9$
16	72.53 <sup>\$\$</sup>	a: 3.98 <sup>#</sup> b: 3.92 <sup>#</sup>	1 1	m (dd) m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.9$ ; $J_{15,16a}=4.4$ $J_{15,16b}=6.9$
17	159.01 <sup>\$\$</sup>	-	-	-	

[0124]

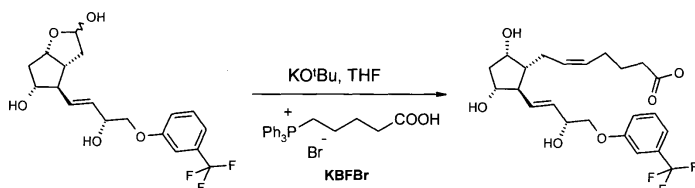
[0125] \*, \*\*, ++, #, ###: 중첩하는  $^1\text{H}$  NMR 신호. ###: DMSO의 신호와 중첩하는  $^1\text{H}$  NMR 신호. \$\$: 중첩하는  $^{13}\text{C}$  NMR 신호.

[0126]

5. 상부 섹의 제조(트라보프로스트 산의 제조)

[0127]

5-헵탄산, 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-디하이드록시-2-[(1E,3R)-3-하이드록시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-1-부텐-1-일]사이클로펜틸]-, (5Z)- /화학식 VI의 화합물/의 제조



트라보프로스트 4. 중간체 (트리올)

트라보프로스트 5. 중간체 (산)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$

Mr: 374.36

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_6$

Mr: 458.48

[0128]

[0129]

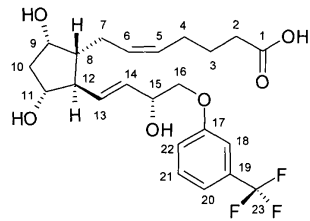
질소 분위기 하에 1509g의 4-카복시부틸-포스포늄 브로마이드(KBFBr)를 12.8L의 THF 중에 용해시키고, 상기 용액을 0℃로 냉각시키고, 이 온도를 유지하면서 1.12kg의 칼륨 3급-부틸레이트를 이에 나누어 첨가한다. 15분 교반시킨 후에, 상기 반응 혼합물을 (-)10℃로 냉각시킨 다음, 2.24L의 THF 중에 용해된 367g의 트리올을 첨가하고, 혼합물을 (-10)℃에서 교반한다. 반응이 완료되면, 상기 혼합물을 물로 분해하고, 톨루엔을 첨가한다. 수성 상을 디클로로메탄(DKM)으로 추출하고,  $\text{NaHSO}_4$ 의 용액으로 산성화시킨다. 이어서, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상을 분리하고, 상기 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합쳐진 유기 상을 희석된 염화나트륨 용액으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 건조 물질을 여과제거하고, 여액을 세척하고, 상기 여액을 증발시킨다. 잔류물을 아세톤:디이소프로필 에테르 혼합물로부터 결정화시킨다. 상기 결정을 여과제거하고, 디이소

프로필 에테르:아세톤 혼합물로 세척한다. 모액을 증발시킨다.

수율: 463g, 103%

트라보프로스트 5. 중간체의 IR 스펙트럼을 도 6에 도시한다.

트라보프로스트 5. 중간체 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 및 <sup>19</sup>F NMR 데이터:



넘버링	<sup>13</sup> C/ <sup>19</sup> F (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>1</sup> H의 갯수	다중도	<sup>1</sup> 커플링 상수 (Hz) (+/- 0.2Hz)
1	174.37	-	-	-	
1-COOH		11.95	1	broad (s)	
2	33.09	2.13*	2	t	J <sub>2,3</sub> =7.4
3	24.46	1.49**	2	m (tt)	J <sub>3,4</sub> =7.4
4	26.06	1.96***	2	m	
5	128.56	5.23	1	dt	J <sub>5,6</sub> =10.7; J <sub>4,5</sub> =7.2
6	129.73	5.43	1	dt	J <sub>6,7</sub> =7.4
7	24.78	b: 2.10* a: 1.96***	1 1	m m	
8	48.78	1.32	1	m (dddd / tt)	11.1; 10.0; 5.0; 5.0
9	69.58	3.90 <sup>+</sup>	1	m	
9-OH		4.36 <sup>++</sup>	1	broad (s)	
10	43.96	b: 2.20* a: 1.44**	1 1	ddd ddd	J <sub>gem</sub> =14.1; J <sub>10b,11</sub> =8.4; J <sub>9,10b</sub> =5.8; J <sub>10a,11</sub> =5.6; J <sub>9,10a</sub> =2.3;
11	75.64	3.69	1	m	
11-OH		4.53	1	broad (s)	
12	54.30	2.18*	1	m (td)	
13	133.97	5.57	1	dd	J <sub>13,14</sub> =15.5; J <sub>12,13</sub> =8.0
14	131.01	5.51	1	dd	J <sub>14,15</sub> =5.7
15	69.51	4.32 <sup>++</sup>	1	q (ddd)	5.6
15-OH		5.125	1	broad (s)	
16	72.55	b: 3.96 <sup>+</sup> a: 3.93 <sup>+</sup>	1 1	dd dd	J <sub>gem</sub> =9.9; J <sub>15,16b</sub> =4.9 J <sub>15,16a</sub> =6.6
17	158.97	-	-	-	
18	111.13 (q)	7.20 <sup>+</sup>	1	m (t/dd)	<sup>3</sup> J <sub>C-18,F</sub> =3.7; J <sub>18,20</sub> =1.5; J <sub>18,22</sub> =2.5
19	130.29 (q)	-	-	-	<sup>2</sup> J <sub>C-19,F</sub> =31.7

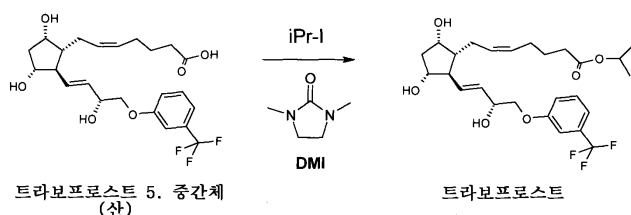


20	117.01 (q)	7.26 <sup>+++</sup>	1	m (ddd)	<sup>3</sup> J <sub>C-20,F</sub> = 3.8; J <sub>20,21</sub> =7.8; J <sub>20,22</sub> =0.7
21	130.68	7.50	1	t (dd)	J <sub>21,22</sub> =8.2
22	118.75	7.24 <sup>+++</sup>	1	m (ddd)	
23	124.01 (q)	-	-	-	<sup>1</sup> J <sub>C-23,F</sub> = 272.4
23-F	-61.19 (s, 3)	-	-	-	

[0135]

[0136] \*, \*\*, \*\*\*, +, ++, +++ : 중첩하는 <sup>1</sup>H NMR 신호.

[0137] 6. 트라보프로스트/화학식 I의 화합물/의 제조



C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Mr: 458,48

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Mr: 500,56

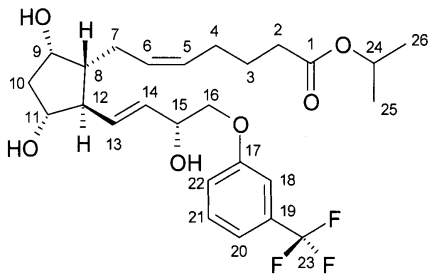
[0138]

[0139] 463g의 트라보프로스트 산을 2.3L의 1,3-디메틸이미다졸리딘(DMI) 중에 용해시키고, 420g의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 300ml의 이소프로필 요오다이드를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 45℃에서 교반한다. 반응을 완료시킨 후에, NaHSO<sub>4</sub> 용액, 물, 헥산 및 에틸 아세테이트를 첨가한다. 상기 혼합물을 진탕시킨 다음, 상을 분리하고, 더 아래쪽의 수성 상을 헥산:에틸 아세테이트 혼합물로 추출한다. 합쳐진 유기 상을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 건조 물질을 여과제거하고, 용액을 증발시킨다. 생성물을 디이소프로필 에테르, 아세톤, 디클로로메탄, 이소프로판올 혼합물을 용출액으로부터 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제한다.

[0140] 수율: 338.7g, 67%

[0141] 트라보프로스트의 IR 스펙트럼을 도 7에 도시한다.

[0142] 트라보프로스트 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 및 <sup>19</sup>F NMR 데이터:



넘버링	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>1</sup> H 의 갯수	다중도	<sup>1</sup> 커플링 상수 (Hz) (+/- 0.2Hz)
1	172.23	-	-	-	
2	33.19	2.16*	2	t	J <sub>2,3</sub> =7.3
3	24.42	1.49**	2	tt	J <sub>3,4</sub> =7.3
4	25.93	1.96***	2	m (q)	J <sub>4,5</sub> =7.3
5	128.36	5.23	1	dt	J <sub>5,6</sub> =10.7
6	129.85	5.44	1	dt	J <sub>6,7</sub> =7.4
7	24.75	b: 2.09 a: 1.96***	1 1	m (dt) m	
8	48.76	1.31	1	m (dddd / tt)	11.2; 10.0; 4.8; 4.8
9	69.54 <sup>§</sup>	3.90	1	m (dddd)	2.0; 5.3; 5.3, 5.3
9-OH		4.36	1	d	J <sub>9,OH</sub> =4.9
10	43.96	b: 2.20* a: 1.44**	1 1	m (ddd) ddd	J <sub>gem</sub> =14.1; J <sub>10b,11</sub> =8.7; J <sub>9,10b</sub> =5.9; J <sub>10a,11</sub> =5.7; J <sub>9,10a</sub> =2.3;
11	75.63	3.69	1	m (dddd / tt)	7.9; 7.9; 5.9; 5.9
11-OH		4.54	1	d	J <sub>11,OH</sub> =5.8
12	54.30	2.175*	1	m	
13	134.01	5.57	1	dd	J <sub>13,14</sub> =15.5; J <sub>12,13</sub> =8.0
14	131.03	5.51	1	dd	J <sub>14,15</sub> =6.0

[0143]

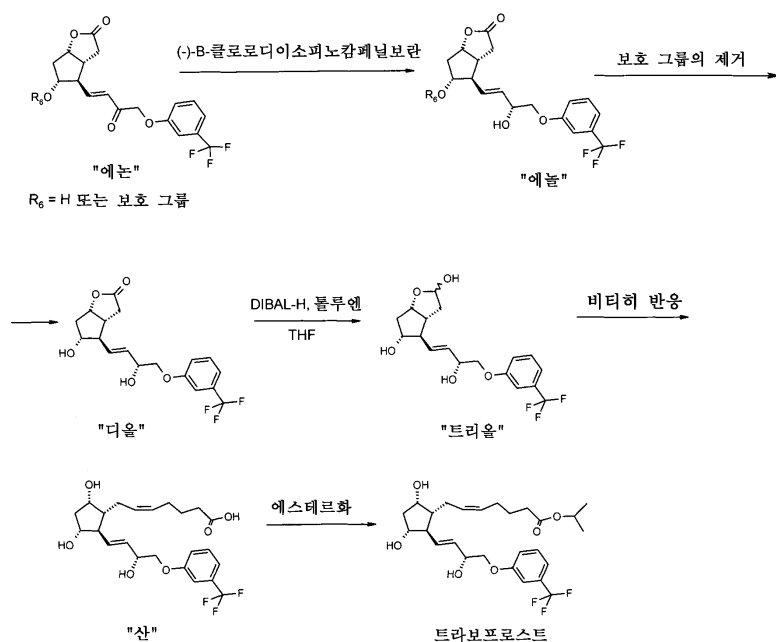
15	69.54 <sup>§</sup>	4.315	1	qui (tt)	5.5
15-OH		5.12	1	d	$J_{15,OH}=4.8$
16	72.55	a: 3.94 b: 3.95	1 1	m m	
17	158.96	-	-	-	
18	111.07 (q)	7.20	1	m	$^3J_{C-18,F} = 3.7$ ; $J_{18,20}=J_{18,22}=2.0$
19	130.28 (q)	-	-	-	$^2J_{C-19,F} = 31.8$
20	117.02 (q)	7.27 <sup>+</sup>	1	t	$^3J_{C-20,F} = 3.9$ ; $J_{20,21}=8.0$ ; $J_{20,22}=0.7$
21	130.67	7.51	1	t	$J_{21,22}=8.0$ ;
22	118.77	7.24 <sup>+</sup>	1	dd	
23	124.01 (q)	-	-	-	$^1J_{C-23,F} = 272.2$
23-F	-61.28 (s, 3)	-	-	-	
24	66.80	4.84	1	sep	$J_{24,25}=6.3$
25; 26	21.55	1.13	6	d	

[0144]

[0145] <sup>§</sup>: 중첩하는 <sup>13</sup>C NMR 신호. \*, \*\*, \*\*\*, +: 중첩하는 <sup>1</sup>H NMR 신호.

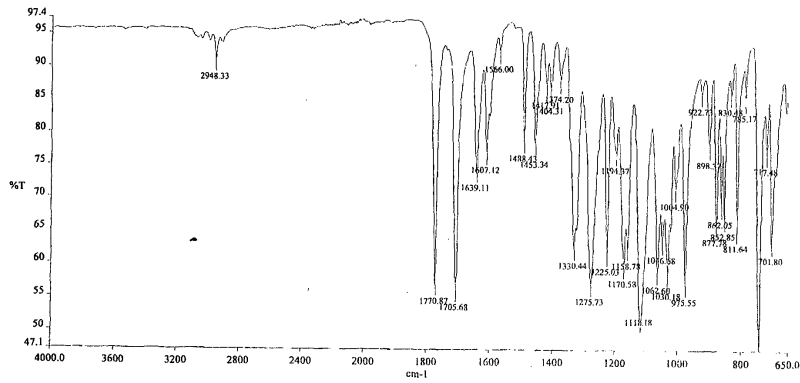
## 도면

### 도면1



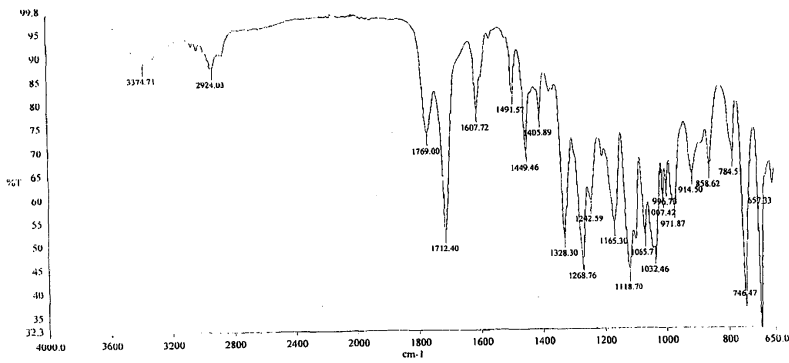
도면2

트라보프로스트 1. 중간체 IR 스펙트럼:



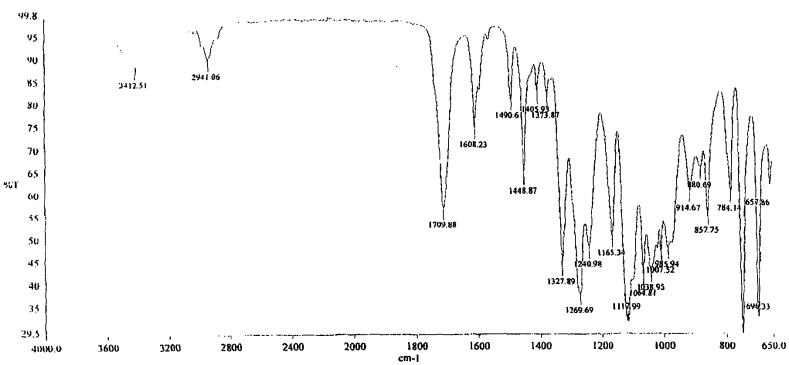
도면3

트라보프로스트 2. 중간체 IR 스펙트럼:



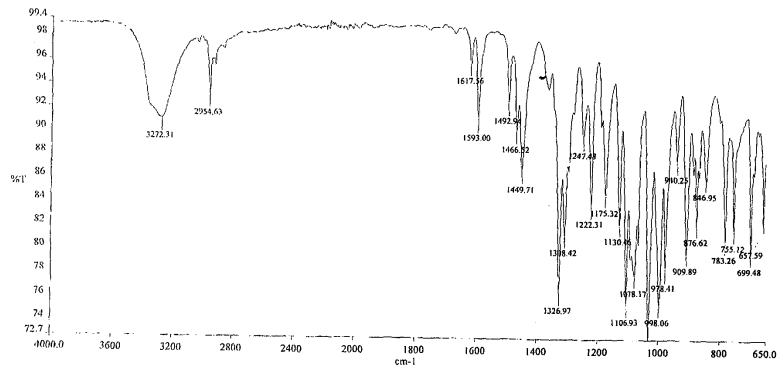
도면4

트라보프로스트 3. 중간체 IR 스펙트럼:



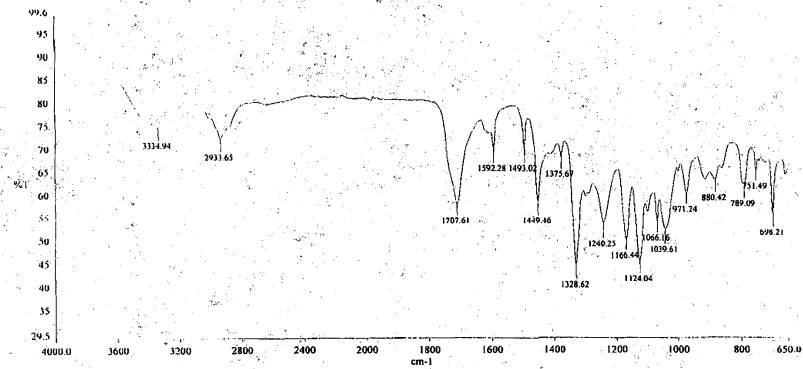
도면5

트라보프로스트 4. 중간체 IR 스펙트럼:



도면6

트라보프로스트 5. 중간체 IR 스펙트럼:



도면7

트라보프로스트 IR 스펙트럼

