

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 4
C07D 221/12

(45) 공고일자 1985년03월 15일
(11) 공고번호 특 1985-0000273

(21) 출원번호 특 1981-0002717 (65) 공개번호 특 1983-0006217
(22) 출원일자 1981년07월27일 (43) 공개일자 1983년09월20일

(30) 우선권주장 173,207 1980년07월28일 미국(US)
(71) 출원인 화이자 인코포레이티드 월리암 지. 맥크리리
미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 미카엘 로스 존슨
미합중국 뉴런던군 커네티컷주 게일스페리 이글 리지 드라이브 17
(74) 대리인 이병호

실사관 : 김혜원 (책자공보 제1048호)

(54) 9-아미노-1-하이드록 시옥타하이드로 벤조[C] 퀴놀린의 제조 방법

요약

내용 없음.

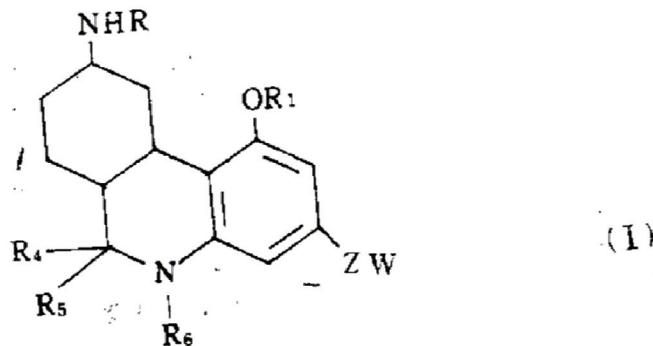
명세서

[발명의 명칭]

9-아미노-1-하이드록 시옥타하이드로 벤조[C] 퀴놀린의 제조 방법

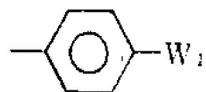
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 진통제 및 진토제로 유용한 일반식(I)의 신규 9-아미노-1-하이드록시옥타하이드로벤조[C]퀴놀린 유도체와 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 제조방법에 관한 것이다.

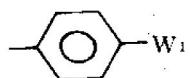
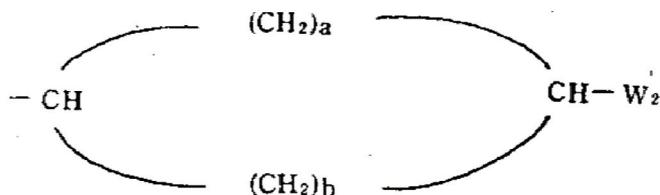


상기식에서

R은 수소, COR₇ 또는 SO₂R₈이며 이때, R₇은 수소, C₁ 내지 C₅ 알킬, C₂ 내지 C₆ 알케닐 또는 알키닐, 트리플로우로메틸, 벤질, 푸릴, 티에닐, 피리딜 또는 R₉C₆H₄이며, R₆는 C₁ 내지 C₅ 알킬 또는 R₉C₆H₄이고, R₉은 H, NH₂, F, Cl, Br, CH₃ 또는 OCH₃이며 : R₁은 수소, 벤질, 벤조일, C₁ 내지 C₅알카노일 또는 -CO-(CH₂)₆-NR₂R₃이고 이때 P는 0 또는 1 내지 4의 정수이고, R₂ 및 R₃는 각기 독립적으로 수소 또는 C₁ 내지 C₄알킬이거나 R₂ 및 R₃ 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께는 피페리디노, 피롤로, 피롤리디노, 모르폴리노 및 알킬그룹이 C₁ 내지 C₄ 인 N-알킬피페라지노중에서 선택되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클환을 형성하고 ; R₄는 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 또는 -(CH₂)_z-C₆H₅(이때 z는 1 내지 4의 정수이다)이며 ; R₅는 수소, 메틸 또는 에틸이고 ; R₆는 수소, 알콕시그룹이 C₁ 내지 C₄인 -(CH₂)_y-카브알콕시(이때 y는 0 또는 1 내지 4의 정수이다), 카보벤질옥시, 포르밀, C₂ 내지 C₅ 알카노일, C₁ 내지 C₆ 알킬, -(CH₂)_{2x}-C₆H₅ 또는 -CO(CH₂)_{x-1}-C₆H₅(이때 x는 1 내지 4의 정수이다)이며 ; Z는 (a) C₁ 내지 C₉ 알킬렌 또는 (b)-(alk₁)-X-(alk₂)-n-인데 이때 (alk₁)과 (alk₂)는 각기 C₁ 내지 C₉ 알킬렌인데, 단 (alk₁)과 (alk₂) 중의 탄소원자의 합계가 9이상은 아니며, m과 n은 각기 0 또는 10이고, X는 O, S, SO 및 SO₂이고 ; W는 수소, 메틸 피리딜, 피페리딜,



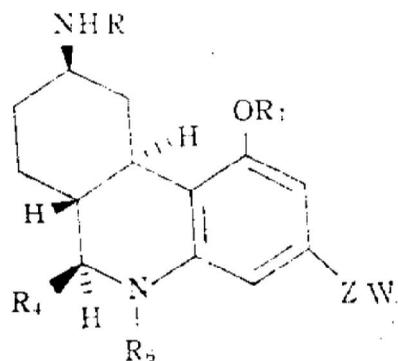
(이때 W_1 은 수소, 플루오로 및 클로로로 구성되는 그룹중에서 선택된다) 또는



(이때 W_2 는 수소 또는

(W_1 은 전술한 바와 같다)이고 a는 1 내지 5의 정수이며 b는 0 또는 1 내지 5의 정수인데, 단 a와 b의 합은 5를 넘지 않는다)이다.

본 발명은 특히 다음 일반식(IA)의 신규 6a, 10a-트랜스-9- β -아미노-1-하이드록시옥타하이드로 벤조[C]퀴놀린 유도체의 제조방법에 관한 것이다.



(IA)

상기식에서

R은 수소, COR_7 (여기에서 R_7 은 수소, C_1 내지 C_5 알킬, 트리플루오로메틸 또는 페닐이다) 또는 SO_2R_8 (여기서 R_8 은 메틸 또는 P -톨릴이다)이고; R_1 은 수소, 벤질 또는 C_1 내지 C_5 알카노일이며; R_4 는 수소 또는 메틸이고; R_6 는 수소 또는 메틸이며; Z는 $-(alk_1)_n-O-(alk_2)_m$ [여기서 (alk_1) 및 (alk_2) 는 각각 C_1 내지 C_9 알킬렌인데, 단 (alk_1) 과 (alk_2) 중의 총 탄소수는 9이하이고 m 및 n 은 각각 0 또는 1이다]이고; W는 페닐이다.

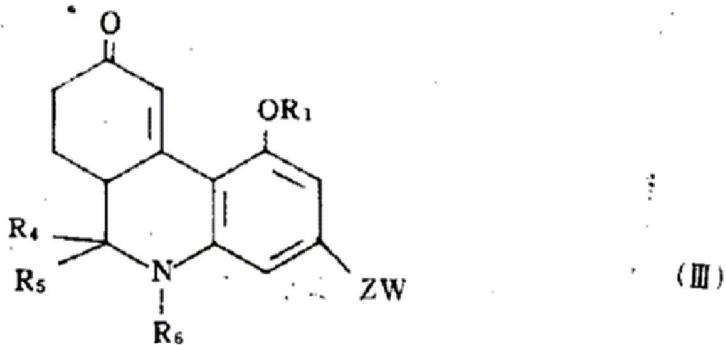
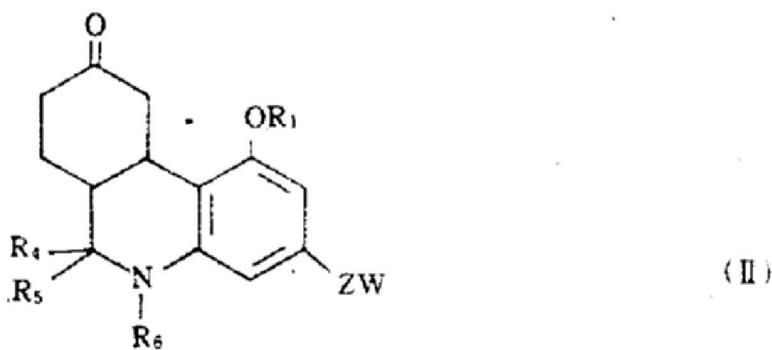
본 발명 화합물은 포유동물에 진통제, 신경안정제, 진통제, 이뇨제, 항경련제, 지사제, 진해제, 녹내장 치료제 및 이의 중간물질로써 유용된다.

본 발명의 일반식(I) 화합물의 다른 명명법은 "벤조[C] 퀴놀린" 골격을 "페난트리딘"으로 대체시키는 것이다. 따라서 dI-트랜스-5,6,6a,7,8,9,10, 10a-옥타하이드로-1-아세톡시-9 β -아세트아미도-6 β -메틸-3-(5-페닐-2-펜틸옥시) 벤조[C] 퀴놀린은 dI-트랜스-5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로-1-아세톡시-9 β -아세트아미도-6 β -메틸-3-(5-페닐-2-펜틸옥시) 페난트리딘이 된다.

현재 수많은 진통제가 유용되고 있음에도 불구하고, 통증을 광범위하게 조절할 수 있고 부작용은 최소인 제제가 없음이 지적되어 신규의 개선된 제제에 대한 연구가 계속되어 왔다. 가장 통상적으로 사용되는 제제인 아스피린은 중증 통증 조절에는 실제 가치가 없으며 여러가지의 원치않는 부작용을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 또한 d-프로폭시펜, 코데인 및 모르핀과 같은 보다 강력한 진통제는 탐닉성이 있다. 따라서 개선된 강력한 진통제의 요구가 더욱 명백히 되고 있다.

1977년 11월 16일 특허된 벨기에왕국 특허 제 854,665호에서는 다음 일반식(II) 및 (III)의 화합물과 상

응하는 9-하이드록시 화합물을 기술하고 있다.



상기식에서

R₁, R₄, R₅, R₆, Z 및 W는 전술된 바와 같다. 일반식(II)의 케톤 및 상응하는 9-하이드록시 화합물은 CNS 제, 특시 진통제, 신경안정제, 혈압강하제, 이뇨제 및 녹내장 치료제로 유용한 것으로 언급되어 있다. 1979년 6월 26일 출원된 계류증인 미합중국 특허원 제52,324호에서는 일반식(II)의 화합물 및 상응하는 1,9-디하이드록시-옥타하이드로 벤조[C] 퀴놀린을 진통제로써 기술하고 있다.

9-노르-9 β -하이드록시-헥사하이드로 칸나비놀 및 기타의 칸나비노이드 구조 화합물 예를들면 δ -8-테트라하이드로칸나비놀(δ -8-THC) 및 그의 1차 대사물인 11-하이드록시- δ -8-THC의 진통작용이 다음 문헌에 보고되어 있다[참조 : Wilson and May, Absts. Papers. Am. Chem. Soc., 168 Meet., MED111 (1974), J. Med. Chem. 17, 475-476(1974), and J. Med. Chem., 18, 700-703(1975)].

9-위치에 알킬, 하이드록시 및 옥소와 같은 치환제를 지닌 구조적으로 관련된 디벤조[b, d] 피란계열 화합물이 미합중국 특허 제3,507,885호, 제3,636,058호, 제3,649,650호, 제3,856,821호, 제3,928,598호, 제3,944,673호, 제3,953,603호 및 제4,143,139호에 밝혀져 있다. 이중 특히 흥미 있는 것은 동물에서 진통작용을 지닌 진토, 항불안제로 유용되며 현재는 일반적으로 나빌론(nabilone)으로 불리는 d1-트랜스-1-하이드록시-3-(1,1-디메틸헵틸)-6,6-디메틸-6,6a,7,8,10,10a-헥사하이드로-9H-디벤조[b, d] 피란-9-온이다.

미합중국 특허 제4,152,450호에서는 9-위치에 아미노 또는 아미도그룹을 지니고 진통제, 항우울제, 항불안제 및 혈압강하제로 유용한 3-알킬-1-하이드록시-테트라하이드로 및 헥사하이드로디벤조[b, d] 피란이 공개되어 있다.

미합중국 특허 제3,878,219호에서는 진통제로 유용한 5H-[1]벤조피리노 [3,4-d]피리딘이 공개되어 있으며 미합중국 특허 제3,888,946호에서는 C-환이 6원환인 상응하는 화합물이 공개되어 있다.

베르겔등은 7,8, 9, 10-테트라하이드로-3-펜틸릴-6, 6, 9-트리메틸-6H-디벤조[b, d] 피란-1-올의 3-위치의 펜틸그룹이 탄소원자 4 내지 8개의 알콕시그룹으로 치환된 화합물을 조사하여 이들 화합물은 10 내지 20mg/kg에서 탐닉성이 거의 없거나 전혀 없는 것을 밝혀냈다[참조 : Bergel et al., J. Chem. Soc. 286(1943)].

더욱 최근의 시험에서 로에브 등은 3-치환체가 $-OCH(CH_3)C_5H_{11}$, $-CH_2CH(CH_3)C_5H_{11}$ 또는 $-CH(CH_3)CH_2C_5H_{11}$ 인 7,8,9,10-테트라하이드로-3-치환된-6,6,9-트리메틸-6H-디벤조 [b, d]-피란-1-을과 비교하여 보고하였다[참조 : Loev et al., J. Med. Chem. 16, 1200-1206(1973)].

에테르 측쇄 함유 화합물은 알킬 측쇄가 산소원자가 개재되어 결합되지 않고 직접 방향족 환에 결합된 상응하는 화합물에 비해 종주신경제 활성이 50% 적었으며, 산소가 메틸렌으로 치환된 화합물보다는 5배 강했다.

다음 참조 문헌에서 후프 등은 본 명세서에서 7,8,9,10-테트라하이드로-1-하이드록시-5,6,6,9-테트라메틸-3-n-펜틸페난트리딘으로 언급된 δ -6a(10a)-테트라하이드로칸나비놀의 5-아자 동족체의 제법을 기술하고 있으나 이 화합물의 용도에 대해서는 보고하지 않았다[참조 : Hoops et al., J. Org. Chem. 33, 2955-1996(1968)]. 다음 문헌에서 베일은 이 화합물이 "동물 약물학적인 면에 있어서 완전히 불활성"이라고 보고하고 있다[참조 : Beil, in "Psychomimetic Drugs" edited by Efron, Raven, New York 1970,

page 336].

하드만은 다음 문헌에서 7,8,9,10-테트라하이드로-1-하이드록시-6,6,9-트리메틸-3-n-펜틸페난트리딘, 즉 5-아자-δ-6a(10) a-테트라하이드로칸나비놀의 약물학적 활성을 보고하고 있다[참조 : Hardman et al., Proc. West. Pharmacol. Soc., 14, 14-20(1971)].

다음 문헌에서 메콜만 및 에드리는 테트라하이드로칸나비놀 분자에서의 주요 구조변화로 진통작용이 현저히 감소될 수 있음을 보고하고 있다[참조 : Mechoulam and Edery in "Marijuana" edited by Mechoulam, Academic Press, New York, 1973, page 127].

페튼은 다음 문헌에서 칸나비노이드 사이의 구조-작용 관계에 대한 개념을 종합적으로 기술하였다[Paton, in Annual Review of Pharmacology 15, 192(1975)]. 칸나비노이드 활성에서는 피란환중의 젠(gem) 디메틸그룹의 존재가 문제시되며 피란환중의 0가 N으로 치환되면 활성이 없어진다.

미합중국 특허 제4,087,545호에서는 1-하이드록시-3-알킬-6,6a,7,8,10,10a-헥사하이드로-9H-디벤조-[b, d] 피란-9-온의 진로 및 항오심작용이 기술되어 있다. 셀렌등은 다음 문헌에서 경구용 δ-9-테트라하이드로 칸나비놀은 암 화학요법을 받는 환자에서 진통작용을 나타내는 것으로 보고되었다[참조 : Sallan et al., N. E. J. Med. 293, 795(1975)].

쉔 네등은 δ-9-테트라하이드로칸나비놀은 개에서 아포모르핀 유도성 구토에 진통효과가 없는 것으로 보고되었다[참조 : Shannon et al. (Life Sciences 23, 49-54, 1978)].

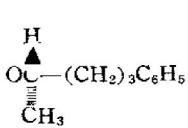
보리슨은 다음 문헌에서 동물 모델로서 마취시키지 않은 고양이를 사용하여 암 화학요법제로 유도된 구토증과 관련한 화합물의 진통효과를 측정 보고하고 있다[참조 : Borison et al., N. England J. of Med. 298, 1480(1978)]. 또한 이들은 여기에서 마취시키지 않은 고양이에 1-하이드록시-3-(1',1' - 디메틸헵틴)-6,6-디메틸-6,6a,7,8,10,10a-헥사하이드로-9H-디벤조 [b,d] 피란-9(8H)-온(나비론)을 전처리한 경우 하암제 주사후 일어나는 구토를 현저히 억제시킴을 밝히고 있다.

특정 벤조[C]퀴놀린 즉 일반식(I)의 9-아미노-1-하이드록시옥타하이드로-6H-벤조[C]퀴놀린 및 그의 아미드는 유효한 CNS 제로 표유동물에 신경안정제, 항경련제, 이뇨제, 지사제, 진해제 및 녹내장치료제로써 유용됨이 밝혀져 있다 ; 이들 화합물은 특히 사람을 포함한 포유류에 진통제 및 특히 항종양제로 유도된 경우의 구토와 오심치료 및 예방제로써 유효하다. 언급된 본 발명 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 비마약성으로 탐닉성이 없다.

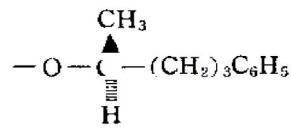
또한 본 발명에는 일반식(I) 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염이 포함된다. 대표적인 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 스페이트, 나이트레이트, 포스페이트와 같은 무기산염과 시트레이트, 아세테이트, 설포살리실레이트, 타트레이트, 글리콜레이트, 말로네이트, 말리에이트, 푸마레이트, 말레이트, 2-하이드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 프탈레이트, 석시네이트, 글루코네이트, 만델레이트, 락테이트 및 메탄 설포네이트와 같은 유기산염이다.

상기 일반식(I)의 화합물은 9,6a- 및 10a-위치에 비대칭 중심을 지닌다. 그 밖에도 3-위치 치환체-Z-W), 5-위치 치환체(R_6), 6-위치 및 6-위치 치환체에 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 9β -배위를 갖는 부분입체이성체는 일반적으로 9α -이성체에 비해 생물학적 활성이 더욱 크므로 (정량적으로) 일반적으로 더욱 우수하다. 마찬가지 이유로 일반식(I) 화합물의 트랜스(6a, 10a) 부분입체이성체는 시스(6a, 10a) 부분입체이성체에 비해 일반적으로 더욱 우수하다. 특정한 화합물의 에난티오머 중 하나는 일반적으로 다른 에난티오머 및 라세메이트에 비해 활성이 더욱 크므로 더욱 우수하다. 더욱 우수한 에난티오머를 본 명세서 중에 기술된 방법에 의해 확인한다. 예를들면 5,6,6a-β,7,8,9,10,10a-α-옥타하이드로-1-아세트시-9β-아미노-5,6β-디메틸-3-(5-페닐-2-펜틸옥시) 벤조 [C]-퀴놀린은 I-에난티오머 및 라세메이트에 비해 진통작용이 더욱 크므로 더욱 우수하다.

3-위치(ZW)부분입체이성체중 하나는 일반적으로 나머지에 비해 더욱 우수하다.



예를들면 ZW가



인 일반식(I)의 화합물은 ZW가

인 상용하는 화

합물에 비해 진통작용이 더욱 크므로 더욱 우수하다. 편의상 상기 식에는 본 발명 화합물의 라세미 혼합물, 부분입체이성체 혼합물, 순수 에난티오머 및 그의 부분입체이성체가 포함된 일반적인 것으로 생각한다. 라세미 혼합물, 부분입체이성체 혼합물은 물론 순수 에난티오머 및 부분입체이성체의 용도를 하기 기술되는 생물학적 평가법에 의해 측정한다.

특히 바람직한 일반식(I)의 화합물은 RO_1 수소, COR_7 또는 SO_2R_8 (이때 R_7 은 C_1 내지 C_5 알킬 또는 CF_3 이고, R_8 은 상기 정의된 바와 같음)이고 ; R_1 은 수소 또는 C_1 내지 C_5 알카노일이며, R_5 는 수소 또는 메틸이고, R_4 와 R_6 는 각각 수소 또는 C_1 내지 C_6 알킬이며 ; Z는 알킬렌 또는 $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n$ 이고 W는 수소 또는 페닐인 화합물이다. 바람직한 X는 산소이다.

Z가 $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n$ 일때, 바람직하게는 $-O-(alk_2)_n$ 이며, 특히 바람직한 ZW는 $-OCH(CH_3)(CH_2)(CH_2)_4CH_3$ 또는 $-OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$ 이다. Z가 알킬렌일때, 바람직한 ZW는 $-C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$ 이다. 특히 바람직한 화합물은

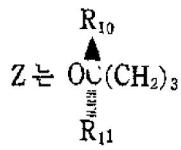
RO_1 CH_3CO , CF_3CO 또는 CH_3SO_2 이고 ;

R_1 은 CH_3CO 이며;

R_4 는 메틸이고;

R_5 는 수소이며;

R_6 은 수소 또는 메틸이고;



이며 (이때 R_{11} 과 R_{10} 중의 하나는 수소이고 나머지는 메틸이다);

W 는 폐닐인 일반식(I)의 화합물이다.

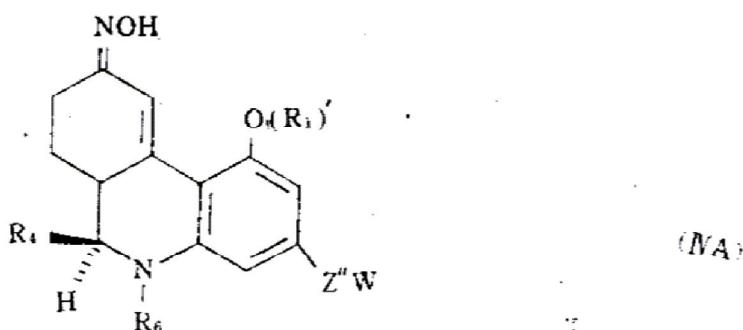
이들중 가장 특히 바람직한 것은 R 과 R_1 이 CH_3CO 이고 R_4 가 메틸이며 R_5 가 수소이고 R_6 가 메틸이며 R_{10} 이 수소이고 R_{11} 이 메틸인 일반식(I)의 절대배위체 [3(1R); 6S, 6aR, 9R, 10aR]의 단일 에난티오마이다.

상기 언급된 바와 같이 본 발명 화합물은 사람을 포함한 포유류에 특히 진통제 및 진통제로 유용된다. 본 발명에서는 또한 포유류를 진통시키는 방법 및 오심을 일으키는 포유류에 오심을 예방 및 치료하는 방법을 제공하여 각 경우 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염유효량을 경구 또는 비경구투여한다.

또한 본 발명에서는 진통제조성물은 물론 오심예방 및 치료 목적에 적합하여 본 발명의 화합물 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다.

R_1 수소인 일반식(I) 화합물은 또한 R_1 이 COR_7 또는 SO_2R_8 (이때 R_7 및 R_8 는 상기 정의된 바와 같음)인 상응하는 화합물 제조시 중간물질로써 유용된다.

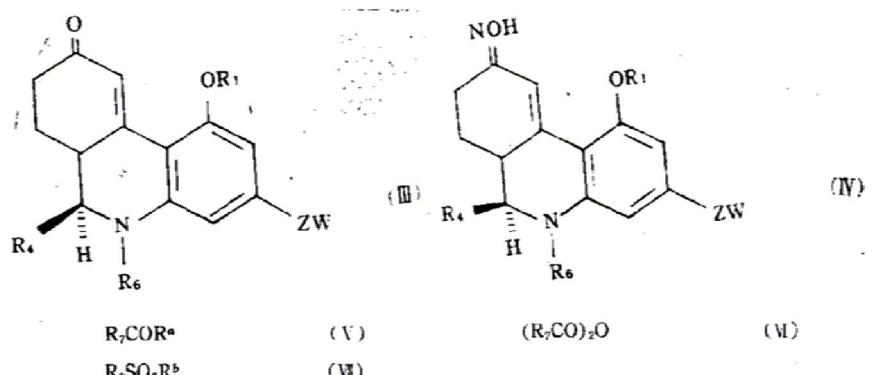
또한 본 발명에서는 β - R_4 치환체, β - NHR 치환체 및 트랜스(6a, 10a) 환상구조를 함유하는 일반식(I)화합물 제조시 중간물질로써 유용되는 일반식(IVA)의 6 β - R_4 -치환된 옥심을 제공한다.



상기식에서

$(R_1)'$ 는 수소, 벤질, 벤조일 또는 C_1 내지 C_5 알카노일이고; Z'' 는 X 가 0으로만 제한되는 것을 제외하고는 상기의 Z 에서 정의된 바와 같으며; R_4 , R_6 및 W 는 전술된 바와 같다.

본 발명은 일반식(III)의 에논을 하이드록실아민 또는 그의 산 부가염과 반응시켜 일반식(IV)의 옥심 중간체를 생성시킨 후 폴라듐 촉매 존재하에서 일반식(IV)의 옥심중간체를 수소화시키거나, 생성된 화합물을 일반식(V) 또는 (VI)의 화합물로 아실화시키거나 일반식(VII)의 화합물로 실포닐화시켜 일반식(IA)의 6a, 10a-트랜스-9- β -아미노-1-하이드록시옥타하이드로벤조[C]퀴놀린 유도체 또는 그의 약학적으로 무독한 산 부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



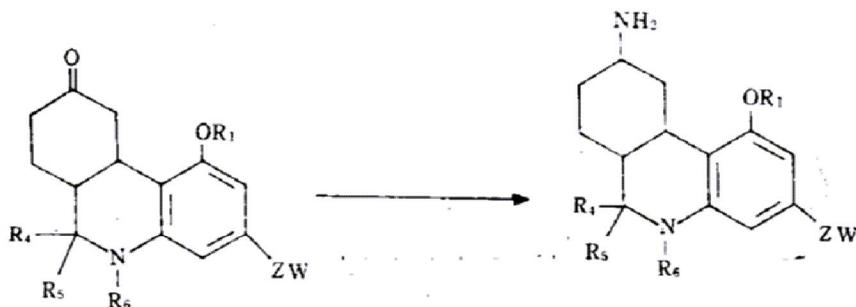
상기식에서

R_1, R_4, R_6, Z 및 W 는 전술한 바와 같으며 ; R^a 는 OH, C_1 내지 C_4 알콕시, Cl 또는 Br 이고 ; R^b 는 OH, Cl 또는 Br 이다.

본 발명의 바람직한 방법은 일반식(III)의 에논을 동물량의 하이드록실아민 또는 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 피리딘의 존재하에 실온에서 반응시킨 후 분리된 일반식(IV)의 옥심을 알코올성 용매의 존재하에 1.5 내지 2배 중량의 Pd/C 촉매로 수소화시키는 방법이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 방법은 일반식(IV)의 옥심은 실온에서 대기압 내지 3.5 kg/cm^2 압력하에 수소화시키는 방법이다.

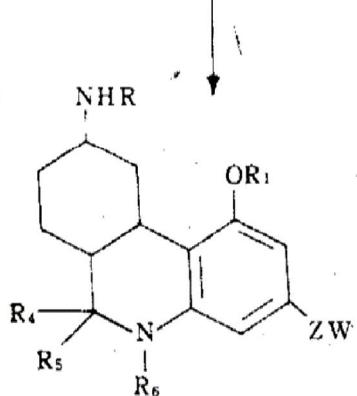
일반식(I) 화합물은 일반적으로 일반식(II)의 상응하는 9-옥소 화합물을 환원적 아미노화시켜 a -9-아미노 화합물(I, $R=H$)을 수득하고 이를 또한 하기 기술된 바와 같이 반응시켜 바람직한 아미드를 수득하는 방법에 의해 제조한다.



(II)

(II), $R=H$

RX'



(I)

일반식 RX' 의 시약은 아민을 아미드로 전환시키는 본 분야에 공지된 일반시약이다. 바람직한 RX' 는 $R_7COR^a, (R_7CO)_2O, R_8SO_2R^b$ 이고 이때 R^a 는 OH, C_1 내지 C_4 알콕시, Cl 또는 Br 이며 ; R^b 는 OH, Cl 또는 Br 이고 R_7 및 R_8 는 상기에 정의된 바와 같다. 일반식(II)의 9-옥소 화합물을 일반식 (I, $R=H$)의 상응하는 9-아미노화합물로 전환시키는 반응은 케톤을 1급 아민으로 전환시키는 공지의 환원적 아미노화법중의 어느 것으로 수행할 수 있다. [참조 : "Organic Reactions", 4, 174(1948) ; ibid, 5, 301(1949) ; Migrdichian, "Organic Synthesis", Reinhold Publ. Co., New York 1957, Vol. 1, p.472 ; and Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 93 2897(1971)]

이 반응은 암모니아나 그의 산 부가염 및 환원제 존재하에 시행한다. 바람직한 환원제에는 니켈, 팔라듐, 백금, 로듐 또는 루테늄과 같은 귀금속 촉매하의 수소 ; 나트륨 시아노보로하이드리드, 나트륨 브로하이드리드 또는 리튬 보로하이드리드와 같은 금속 하이드리드 환원제와 포름산이 포함된다. 특히 바람직한 환원제는 효율 및 경제적인 이유에서 팔라듐 존재하의 수소이다.

통상의 반응에서는 예를들면 황이 함유되지 않은 일반식(II)의 9-케톤 출발물질, 특히 1-하이드록시 그룹이 에스테르 또는 벤질 에테르로써 보호된 환합물을 수소 및 암모늄 클로라이드 1을 과량과 일반식(II)의 케톤의 약 1/2 내지 2배 중량과 동일한 량의 5% 팔라듐/탄소 촉매 존재하에 메탄올과 같은 반응 불활성 유기용매중에서 반응시킨다. 이 반응은 대기압 및 주위온도에서 반응이 거의 완결될 때까지 통상 약 8 내지 48시간 동안 수행한다. 바람직한 아민을 본 분야에 공지된 표준 방법에 의해 회수한다.

이러한 방법에 의해 수득된 생성물은 본 분야의 숙련자에게는 잘 인지되어 있는 바와 같이 일반식(II) 화합물중의 R_1 , R_4 , R_6 및 ZW 로써 환원제로 수소 및 귀금속 촉매를 사용하여 분해시킬 수 있는 벤질 또는 카보벤질옥시그룹을 1개 이상 함유하는 경우를 제외한 기타의 구조적 양상을 지닌 일반식(II)의 9-옥소 출발물질에 상응하는 일반식(I, $R=H$)의 9α -아미노 및 9β -아미노 이성체의 혼합물이다. 아미노 잔기 R 을 도입시켜 일반식(I) 화합물을 제조하기전에 이 9 -아미노 이성체의 혼합물을 분리시킬 수 있으나 부분입체이성체(I, $R=H$)의 혼합물을 상기에 정의된 Rx^1 와 반응시켜 일반식(I)의 부분입체이성체성 아미드의 상응하는 혼합물을 제조하고 이 후자의 혼합물을 분리시키는 것이 통상 바람직하다.

일반식(I)의 9α -아미노 및 9β -아미노 부분입체이성체의 분리는 본 분야에 공지되어 있는 분리법, 예를들면 분별 결정화법 또는 크로마토그라피법에 의해 수행한다. 후자의 방법을 사용할 경우에는 실리카겔상에서 에틸에테르, 이소프로필에테르, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 툴루엔, 사이클로헥산, 에틸아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 그의 혼합물과 같은 용매로 용출시켜 컬럼 크로마토그라피하는 것이 바람직하다.

9α -아미노, 9β -아미노 화합물(I, $R=H$) 또는 그의 혼합물을 반응시켜 일반식(I)의 상응하는 아미드를 수득하는 방법은 공지된 여러가지 방법에 의해 수행한다. 예를들면 한가지의 방법은 R^a 가 C_1 내지 C_4 알콕시이고 R_7 이 진술된 바와 같은 일반식 R_7COR^a 의 에스테르를 사용하는 것이다. 아민(I, $R=H$)을 일반식 R_7COR^a 의 에스테르 적어도 동물량, 바람직하게도 물과량 예를들면 용매량과 반응시킨다. 이 반응에서는 또한 Mg 나이트륨 또는 칼륨인 일반식 MOR^a 의 알칼리 금속 알콕사이드 또는 나이트륨 하이드리드, 칼슘 하이드리드 또는 칼륨 하이드리드와 같은 금속 하이드리드등의 염기를 사용할 수 있다.

ROI R_7CO (이때 R_7 은 수소가 아니다)인 일반식(I)의 화합물은 바람직하게는 상응하는 아민(I, $R=H$)을 R^a 가 C_1 또는 Br 인 일반식 R_7COR^a 의 산 할라이드 또는 $(R_7CO)_2O$ 의 무수산으로 본 분야의 공지의 방법에 의해 아실화시켜 제조한다. 예를들면 통상의 아실화법에서는 9-아미노 화합물을 적절한 산 할라이드 또는 무수산 적어도 당량, 바람직하게는 물 초과량과 반응 불활성 유기용매중에서 바람직하게는 산 수용체 당량 존재하에 반응시키는 것이다. 이 반응은 광범위한 온도범위에서 성공적으로 수행할 수 있으나 약 -30 내지 $50^{\circ}C$, 특히 -20 내지 $30^{\circ}C$ 범위의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 이 반응에 적합한 반응 불활성 용매의 예로는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에틸 에테르, 테트라하이드로푸탄, 디옥산, 벤젠, 툴루엔, 헥산등이 있다. 사용될 수 있는 적절한 산 수용체의 예로는 트리에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N , N -디메틸아닐린, N -메틸모르폴린 및 N -에틸피페리딘과 같은 3급 아민 및 수산화나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨 및 중탄산나트륨과 같은 무기염기가 있다.

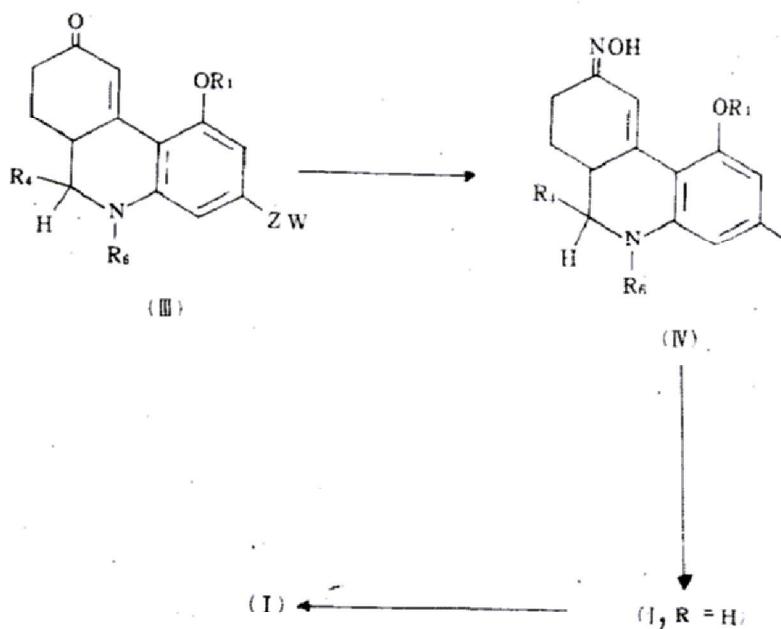
생성물은 공지의 방법, 예를들면 물과 혼합될 수 없는 용매와 물 사이에 분배시키고 유기 상을 적절히 세척하여 용매를 증발시키는 방법에 의해 분리시킨다. 수득된 생성물은 대개 적합한 순도를 가지나 경우에 따라 표준방법 예를들면 결정화법 또는 컬럼크로마토그라피에 의해 더욱 정제시킨다. 후자의 두 방법을 단독사용 또는 병용하여 목적하는 생성물의 부분 입체이성체 혼합물을 분리시킬 수 있다.

ROI R_8SO_2 인 일반식(I)의 본 발명의 설폰아미드는 유사한 방법에 의해 적절한 산 또는 R_8 또는 R^b 가 전술된 바와 같은 일반식 $R_8SO_2R^b$ 의 산 할라이드로부터 제조한다. 바람직한 시약은 R^b 가 Cl 또는 Br 인 산 할라이드이다. 바람직한 산 할라이드와 9-아미노 화합물(I, $R=H$)을 설폰화시키고 상기의 아실 할라이드 및 무수물에서 기술된 바와 같이 생성물을 분리시킨다. 3-치환체(ZW)가 황을 함유하는 잔기이거나 일반식(II)의 출발물질이 벤질 또는 벤질옥시카보닐 그룹과 같이 촉매적 환원에 민감한 바람직한 그룹을 함유하는 경우에 일반식(I) 아미드의 9-아미노 전구체를 제조하는 바람직한 방법에서는 일반식(II)의 9-옥소 화합물을 환원적 아미노화시키기 위해 암모니아 또는 암모늄염 존재하에 나이트륨 사아노보로하이드리를 사용한다. 일반적으로 일반식(II)의 출발물질과 나이트륨 사아노보로하이드리를 동물량을 암모늄염 예를들면 암모늄아세테이트 또는 암모늄 클로라이드 물 초과량 존재하에 메탄올, 에탄올 또는 테트라하이드로푸탄과 같은 반응 불활성 용매중에서 반응시켜 생성된 혼합물을 반응이 거의 완결될 때까지 용매의 환류온도로 유지시킨다.

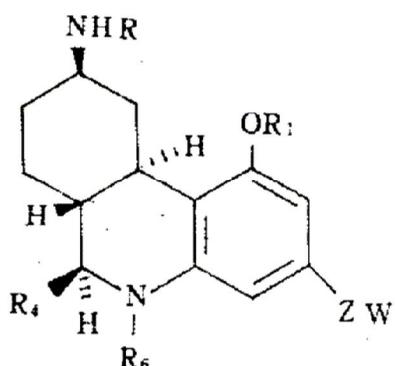
황을 함유하는 일반식(II)의 출발물질 또는 일반식(I)의 생성물에 함유시키킬 원하는 벤질 또는 벤질옥소카보닐그룹을 함유하는 일반식(II)의 출발물질을 환원적 아미노화시키는 다른 바람직한 방법에서는 공지의 류카르트 반응에서와 같이 암모늄 포르메이트 또는 포름아미드 존재하에서 포름산을 사용한다. [참조 : Organic Reactions 5, 301(1949)]. 통상적으로 일반식(II)의 출발물질을 과량의 포름산의 포름아미드 존재하에 혼합물의 환류온도에서 반응이 거의 완결될 때까지 반응중에 생성되는 물은 제거시키면서 가열한다. 혼합물은 본 분야의 공지된 방법에 의해 냉각 및 분리시킨다.

R_5 가 수소인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 기타의 바람직한 방법은 하기예요약된 바와 같이 일반식(III, $R_5=H$)의 에논을 하이드록실아민과 반응시키고, 중간생성물 옥심(IV)을 환원시킨 후 아실화 또는 설

폰화시킴을 특징으로 한다.



상기 방법의 특히 바람직한 변형법을 이용하면 Z가 상기 정의된 바와 같이 알킬렌 또는-(alk₁)_m-0-(alk₂)_n-이고 β -R₄ 치환체, β -NHR 치환체 및 트랜스(6a, 10a)환상구조를 지니며 고도의 입체 선택성을 갖는 일반식(I)화합물이 제조된다. 이 방법은 R₄가 β -치환체이고 R₆가 수소인 상응하는 일반식(III)화합물을 메탄올이나 에탄올과 같은 알콜성 용매중에서 수소 기압하의 팔라듐/탄소 약 1/2 내지 2중량부로 환원시켜 중간물질 6a, 10a-트랜스-9- β -아미노 화합물(IA, R=H)을 수득하여 상기에 기술된 바와 같이 아실화 또는 설폰화시켜 일반식 (IA)의 아미드로 전환시킴을 특징으로 한다.



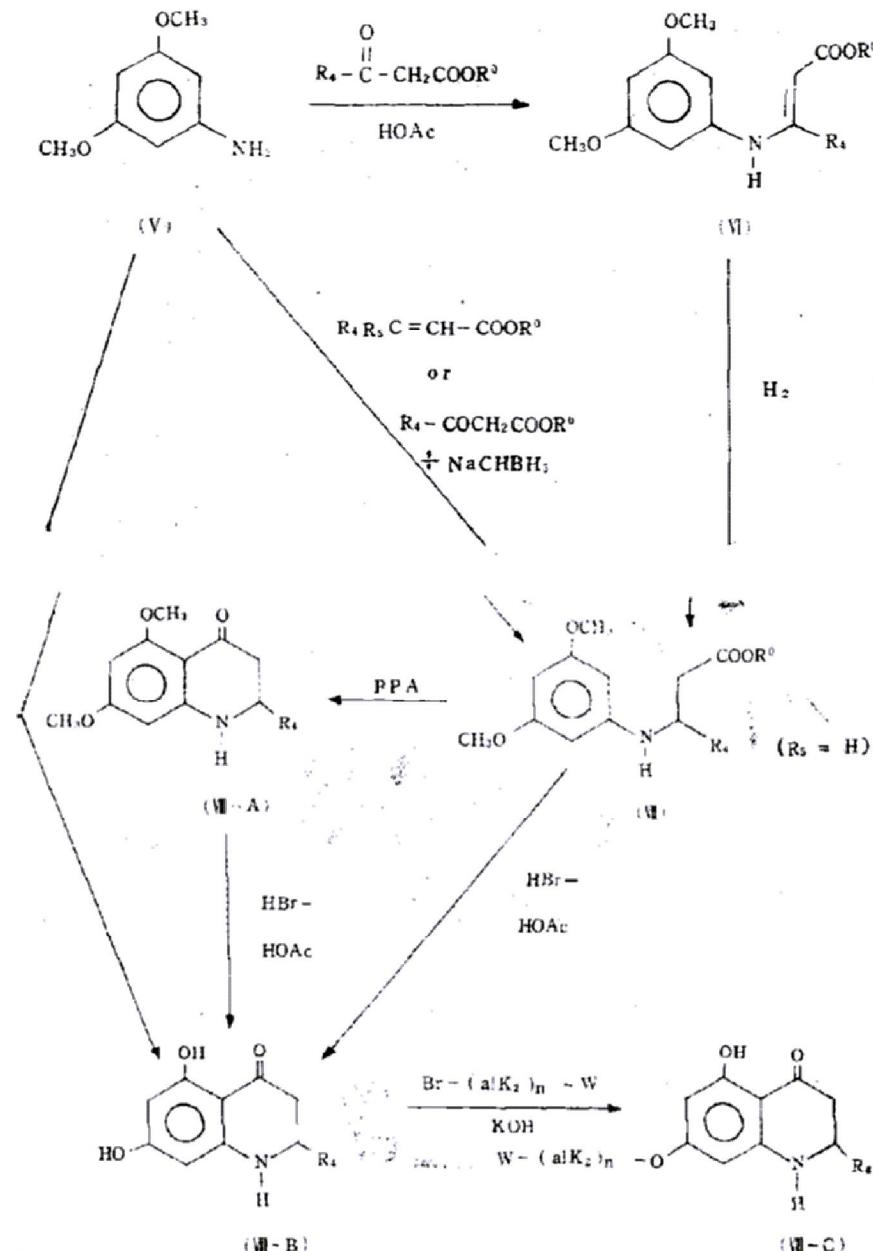
이 방법의 바람직한 변형법의 진형적 태양에서는, 무수 피리딘에 용해시킨 적절한 일반식(III)화합물을 하이록드실아민 또는 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 같은 산 부가염 동물량과 반응시킨다. 이 화합물을 실온 근처에서 옥심의 생성이 거의 완결될때까지 교반한다. 다음에 일반식(IV)의 옥심을 표준 방법에 의해 분리시켜 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜성 용매중에 취하여 옥심의 약 1/2 내지 2중량의 Pd/C 촉매 존재하에 수소화시킨다. 수소화 반응은 바람직하게는 경제성 및 효율적인 이유로 실온 및 대기압 내지 50psi (3.5kg/cm²)까지의 압력에서 수행한다. 다음에 촉매를 제거시키고 여액을 증발시켜 상응하는 9- β -아미노 화합물(IA, R=H)을 수득한다. 이를 적절한 일반식 RX'의 시약과 상기 일반식(I)화합물에서 기술된 바와 같이 반응시켜 바람직한 일반식(IA)화합물을 수득한다.

일반식(II) 및 (III)의 출발물질은 벨기에 왕국 특허 제854,655호에 기술된 방법에 따라 제조된다. 적절한 방법에서는 적절히 치환된 아닐린, 예를들면 3-하이드록시-5-(Z-W-치환된) 아닐린(V) 또는 3-하이드록시 그룹이 제거가 용이한 그룹(Y₁), 예를들면 메틸, 에틸, 벤질, 치환된 벤질(이때 치환체는 예를들면 C₁ 내지 C₄알킬, 할로(Cl, Br, F, I) 및 C₁ 내지 C₄알콕시이다)에 의해 보호된 그의 유도체로부터 출발한다 Z가-(alk₁)_m-X-(alk₂)_n-일 경우 Y₁은 바람직하게는 벤질 또는 치환된 벤질그룹이며 이는 이 그룹이 Z그룹에 손상을 입히지 않고 제거될 수 있기 때문이다.

일반식 (V)의 보호된 아닐린 유도체는 하기 기술된 바와 같은 공지된 방법에 의해 일반식(VI)의 화합물로 전환된다. -Z-W-가 OCH₃인 일반식(V)의 3-(보호된 하이드록시)-5-(Z-W-치환된) 아닐린으로부터 출발

하여 일반식VIII-A-C의 대표적 화합물을 제조하는 반응도식(반응계통도 A)을 하기에 표시한다;

[반응 계통도 A]



상기 반응 계통 도중에서 R^0 는 C_1 내지 C_6 알킬을 나타낸다(반응계통도 전반에서는 R_5 를 수소로 표시하였다. 그러나 $V \rightarrow VI$ 또는 $V \rightarrow VIII-B$ 열중에서는 R_5 가 수소, 메틸 또는 에틸이 될 수 있다).

구조식(V)화합물의 5-치환체로는 일반식(II) 또는 (III)의 화합물에서 요구되는-Z-W 그룹 또는 이 그룹으로 용이하게 전환될 수 있는 그룹이 될 수 있다. 그룹-Z-W 중의 잔기가-(alk₁)_n-X-(alk₂)_n-이고(이때 X는 O 또는 S이며 m과 각기 0이다) W가 수소일때 5-치환체는 일반식-X-Y₁의 -XH 즉 OH 또는 SH 또는 보호된 -XH 그룹이며 이때 Y₁는 상기에 정의된 바와같다. 물론 Z-W가-(alk₁)_m-X-(alk₂)_n-W(이때 m은 10이고 n은 0이며 W는 수소이다) 일 경우에는 5-치환체가-(alk₁)_n-X-H이다. -XH 그룹은 상기에 기술된 방법에 의해 보호되는 것이 유리하다.

적절한 3-(보호된 하이드록시)-5-치환된 아닐린을 아세트산 존재하에 벤젠 또는 톨루엔과 같은 반응 불활성 용매중 약 50°C 내지 용매의 환류온도에서 부산물인 물이 제거되는 조건하에 알킬 β -케토에스테르와 반응시키면 상응하는 β -(3-(보호된 하이드록시)-5-치환된 아닐리노)- β -(R₄)-아크릴레이트(VI)가 제조된다. 알킬 β -아닐리노- β -(R₄)-아크릴레이트(VI)는 예를들면 나트륨 보로하이드리드-아세트산 또는 촉매적 수소화법(불균일계 또는 균일계 촉매반응)에 의해 환원되어 상응하는 알킬-3-[(3-보호된 하이드록시-5-치환된 아닐리노)-3-(R₄)-프로피오네이트(VII)로 된다.

물론, 보호그룹 또는 보호그룹들이 벤질 또는 치환된 벤질일 경우에는 촉매적 환원법에 의해 제거된다. 이러한 이유로 구조식(V) 반응물의 3-및/또는 5-하이드록시 그룹의 보호그룹으로는 메틸 또는 에틸그룹