

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 413/12

(45) 공고일자 1989년11월25일  
(11) 공고번호 89-004693

(21) 출원번호	특1982-0004869	(65) 공개번호	특1984-0001969
(22) 출원일자	1982년10월28일	(43) 공개일자	1984년06월07일
(30) 우선권주장	8132671 1981년10월29일 영국(GB)		
(71) 출원인	글락소 그룹 리미티드 베리 에이 뉴삼 영국 런던 더블유 1와이 8디에치 클라지스 스트리트 6-12 클라지스 하우스		
(72) 발명자	이안 워터하우스 영국 허트포드셔 로이스톤 멜보른 로오드 50 데비드 로버트 마샬 영국 허트포드셔 허트포드 벨리 클로즈 17 에릭 윌리엄 콜링톤 영국 허트포드셔 웰윈 디스웰 워렌 웨이 103 크리스토퍼 존 윌리스 영국 허트포드셔 로이스톤 뉴마켓 로오드 눈스 폴리더 화이트 하우스 피터 할렛트 영국 허트포드셔 분팅포드 스텔스미드 117		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 백남훈 (책자공보 제1693호)

(54) 아미노사이클로펜탄알케노산의 제조방법

요약

내용 없음.

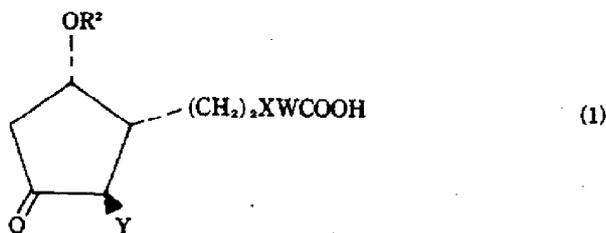
명세서

[발명의 명칭]

아미노사이클로펜탄알케노산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아미노사이클로펜탄알케노산의 제조방법에 관한 것이며, 특히 다음 일반식(1) 화합물 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 솔베이트(예, 하이드레이트)의 제조방법에 관한 것이다.



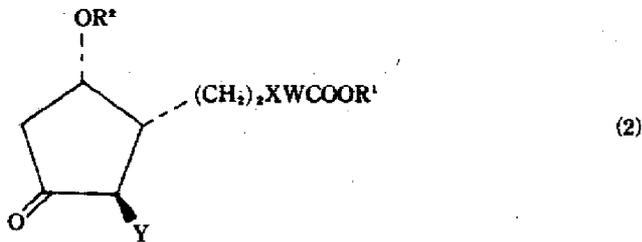
상기식에서, X는 시스 또는 트랜스-CH=CH-이며 ; W는 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1-7</sub> 알킬렌이고 ; Y는 5내지 8 원환을 가지며, (a) 임의로 환내에 -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>4</sup>- (여기에서, R<sup>4</sup>는 수소원자, C<sub>1-7</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬부분을 갖는 아르알킬이다)를 함유하고 ; 및/또는 (b) 1개 또는 그 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 포화 헤테로사이클릭 아미노 그룹을 나타내며 ; R<sup>2</sup>는 (i) 페닐 (여기에서 페닐은 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로겐, C<sub>5-7</sub> 사이클로알킬 또는 페닐(C<sub>1-4</sub>) 알킬에 의해 임의로 치환된다), 비페닐(C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환됨) 또는 나프틸에 의해 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 알케닐 ; (ii) C<sub>1-12</sub> 알킬 ; (iii) (a) 페닐[할로겐, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 하이드록시알콕시, 트리플루오로메틸, 시아노, 아르알콕시(예, 펜옥시), C<sub>5-7</sub> 사이클로알킬, 아르알콕시(예, 벤질옥시), 디메틸아미노메틸, 카복사미도(-CONH<sub>2</sub>), 티오카복사미도(-CSNH<sub>2</sub>), C<sub>1-</sub>

4 알카노일,  $-NR^5R^6$  (여기에서,  $R^5$  및  $R^6$  는 같거나 다르며, 각각 수소원자 또는  $C_{1-4}$  알킬이고 또는  $-NR^5R^6$  는 상기 정의 한 Y와 같은 포화 헤테로사이클릭 아미노 그룹이다),  $C_{1-3}$  알킬티오,  $C_{1-3}$  알킬설퍼닐,  $C_{1-3}$  알킬설포닐,  $C_{1-3}$  알킬 부분을 갖는 페닐알킬, 아미노설포닐,  $C_{1-3}$  알카노일-아미노설포닐, 페닐설포닐(페닐부분은  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시에 의해 임의로 치환된다), 니트로 또는 티에닐에 의해 임의로 치환됨), (b) 티에닐 또는 푸라닐[티에닐 및 푸라닐 그룹은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 아릴(예, 페닐) 또는 페닐( $C_{1-3}$ ) 또는 페닐( $C_{1-3}$ )-알킬 또는 페닐( $C_{1-3}$ )알콕시(각 경우에 아릴 또는 페닐 그룹은  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다), 아릴옥시(예, 페녹시),  $C_{5-7}$  사이클로알킬, 할로겐, 니트로 또는 티에닐에 의해 임의로 치환된다], (c) 비페닐(페닐 또는 1개 또는 2개의  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는 할로겐 치환제에 의해 임의로 치환됨) 또는 (d) 나프틸( $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환됨)에 의해 치환된  $C_{1-5}$  알킬이다.

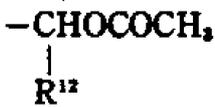
상세히 설명된 명백한 구조는 단지 하나의 광학적 대상체에 관한 것이지만, 여기에서 일반 구조식은 라세미체를 포함하는 광학적 대상체 뿐 아니라 관련화합물 각각의 광학적 대상체를 포함하는 것으로 이해된다.

이들 화합물은 체내 과산화물 및 트롬복산 길항작용을 나타내므로, 천식 및 심혈관계 질환의 치료에 중요하다.

본 발명은 다음 일반식(2) 화합물의 에스테르를 가수분해시킴을 특징으로 하여, 일반식(1)의 화합물 또는 그의 염 또는 솔베이트를 제조하는 방법을 제공한다.



상기식에서  $R^1$  은, (a)  $-CR^7R^8R^9$  [여기에서  $R^7$  및  $R^8$  은 각각 페닐 ( $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 디- $(C_{1-4})$  알킬아미노, 니트로 또는 할로겐에 의해 임의로 치환됨)이며,  $R^9$  은 수소원자 또는  $R^7$  및  $R^8$  에 대하여 정의한 바와같은 치환되거나 치환되지 않은 페닐그룹이다] ; (b)  $-CH_2BR^{10}$  [여기에서 B는 -O- 또는 -S-이고  $R^{10}$  은  $C_{1-4}$  알킬이다] ; (c)  $-CH_2OCOR^{11}$  [여기에서,  $R^{11}$  은  $C_{1-4}$  알킬 또는 메톡시이다] ; (d)



[여기에서  $R^{12}$  는 메틸 또는 페닐이다] ; (e) 테트라하이드로 -5-옥소-2-푸라닐 ; (f)  $-CH_2CH_2SiR^3$  [여기에서  $R^3$  은  $C_{1-6}$  알킬(예, 메틸)이다] ; (g)  $-CH_2CHI_3$  ; 또는 (h)  $SiR^{14}R^{15}R^{16}$  [여기에서  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$  은 아릴(예, 페닐) 또는  $C_{1-6}$  알킬이며,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$  중의 하나 이상은 아릴이다]이다.

$R^1$  은 트리페닐메틸(여기에서, 페닐그룹은 메틸, 페톡시 또는 니트로에 의해 임의로 치환된다) 또는 디페닐메틸(여기에서, 페닐그룹은 할로겐, 메틸, 메톡시 또는 디메틸아미노에 의해 임의로 치환된다)과 같은 그룹(a)가 바람직하다. 더욱 바람직하게는,  $R^1$  은 트리페닐메틸이다.

일반식(2)의 에스테르의 가수분해는 일반적으로 중성 또는 약산성 또는 염기성 조건하에서, 임의로 유기 또는 수용성 유기 용매내에서, 어떤 적합한 온도, 통상적으로는 -5 내지 25°C, 바람직하게는 실온으로 수행할 수 있다.

그러므로  $R^1$  이 (a), (b), (c), (d), (e), (f) 또는 (h)형의 그룹인 경우에, 가수분해는 강산의 존재하에서, 바람직하게는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산의 존재하에 수행할 수 있다.

이러한 가수분해에 적합한 용매로는 테트라-하이드로푸란, 에테르, 수용성 에테르 및  $CH_2Cl_2$  가 포함된다. 반응은 실온에서 수행할 수 있다.

또한,  $R^1$  이 그룹(h)인 에스테르는 적합한 용매(예, 수용성 테트라하이드로푸란)내에서 아세트산과 같은 산으로 가수분해시킬 수 있다. 반응은 실온에서 수행할 수 있다.

$R^1$  이 (b)형의 그룹인 경우에, 가수분해는 또한  $HgCl_2$  의 존재하에 (예를 들면, 용매로서 수용성  $CH_3CN$  을 사용하여), 중성 조건하에서 수행할 수 있다. 이들 에스테르는 또한 예를 들어 용매로 완충된 수용성 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄을 사용하여  $AgNO_3$  의 존재하에서 가수분해될 수 있다. 반응은 실온에서 수행하는 것이 바람직하다.

$R^1$  이  $-CH_2CCl_3$  인 에스테르는 예를 들어 pH4.2 내지 7.2에서 아연으로 처리하여 가수분해시킬 수

있다. 테트라하이드로푸란, 디옥산 및 디메톡시에탄이 적합한 용매이다. 반응은 실온에서 수행하는 것이 바람직하다.

$R^1$  이 그룹(h)인 에스테르는 또한 예를들어 반응용매로 테트라하이드로푸란 또는  $CH_3CN$ 을 사용하여 4급 암모늄 플루오라이드(예, (3급-부틸)<sub>4</sub> NF) 또는 HF에 의해서 가수분해될 수 있다. 본 반응은 실온에서 수행할 수 있다.

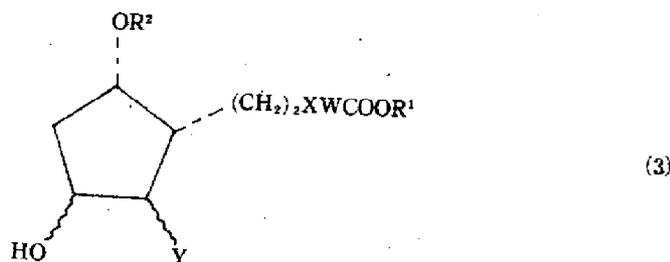
$R^1$  이 (c),(d) 또는 (e)형의 그룹인 에스테르는 또한, 예를들어  $Na_2HPO_4$ 와 같은 무기염기의 존재하에, 염기성 조건하에서 가수분해시킬수 있다. 용매는 예를 들어 수용성 알콜(예, 메탄올)일수 있으며, 반응은 실온에서 수행할 수 있다.

생성된 일반식(1)의 산은 염의 형태, 예를들어 피페리딘과 같은 유기염기와 염의 형태로 편리하게 분리된다. 원한다면, 유기산은 염으로부터 유리시킬수 있으며, 필요하다면 다른 염으로 전환시킬 수 있다.

일차적으로 분리된 염은 또한 산을 유리시키지 않고 양이온의 교환에 의하여 다른 염으로 직접 전환시킬 수 있다.

그러므로, 무기염기의 염은 염기를 수용성 유기용매내의 일반식(1)의 산의 용액에 가하여 제조할 수 있다. 어떤 염은 또한 양이온의 교환에 의하여 제조할 수 있는데, 예를들면 칼슘염은 아민 또는 알칼리금속염과같은 일반식(1) 화합물의 염의 용액에 칼슘염(예, 클로라이드 또는 아세테이트)을 가하여 제조할 수 있다.

본 발명의 또 다른 관점에서, 일반식(2)의 에스테르는 다음 일반식(3)의 상응하는 하이드록시 화합물(Y가  $\alpha$ -배위이고 한 하이드록시 그룹이  $\beta$ -배위인 화합물이 아니다)을 산화하여 제조한다.



산화의 적합한 방법은 아세톤내의 크롬산(예, 존스 시약, 바람직하게는 셀라이트와 같은 구조토실리카 존재하에서 사용한다) 또는 피리딘내의  $CrO_3$ 와 같이 적합한 용매내의  $Cr^{VI}$  산화제를 사용하는 것을 포함한다. 이들 시약은 예를들어  $-20^\circ C$  내지 실온의 온도에서 사용한다.

다른 중요한 방법은 활성화된 황시약을 사용하는 것을 포함하는데, 예를들면(i)  $-25$  내지  $25^\circ C$ , 바람직하게는  $0$  내지  $5^\circ$ 와 같은 온도에서 적합한용매(예, 톨루엔 또는 디클로로메탄) 내의 N-클로로-숙신이미드-디메틸설파이드 착화합물을 사용하거나, (ii) 예를들어  $-70$  내지  $-20^\circ C$ 에서 적합한 용매(예, 톨루엔 또는 디클로로메탄) 내의 적합한 친전자성 시약(예를들면 옥살릴 클로라이드, 아세틸브로마이드 또는 티오닐클로라이드)에 의해 활성화된 디알킬설폭사이드(예, 디메틸설폭사이드)를 사용하거나 [디사이클로헥실-카보디이미드가 또한 동일한 용매를 사용하여 예를들어  $-10^\circ C$  내지 실온에서 친전자성 시약(바람직하게는  $CF_3COOH$  또는 그의 피리디늄염)으로 사용될 수 있다) 또는 (iii) 바람직하게  $0^\circ C$  내지 실온에서 디메틸설폭사이드내의 피리딘  $-SO_3$  착화합물을 사용한다.

산화방법의 선택은  $R^1$ 의 성질에 따른다. Y가  $\alpha$ -배위인 경우에는, 예를들어  $Cr^{VI}$  산화제를 사용하여 산화후에 에피머화할 수 있는 조건을 선택하여야 한다.

출발물질에 존재하며 최종 생성물에 필요한 어떤 하이드록시 또는 아미노그룹은 본 반응에서 적절히 보호되어야 한다.

일반식(3)의 화합물은 상응하는 카복실산, 즉  $R^1$ 이 수소원자를 나타내는 일반식(3)의 화합물을 에스테르화하여 제조할 수 있다. 통상적인 에스테르화 방법이 사용될 수 있다.

예를들어,  $R^1$ 이 (f) 또는 (g)형의 그룹인 일반식(3)의 화합물은 상응하는 카복실산의 반응성 유도체를 적절한 알콜  $R^1$  OH로 처리하여 제조할 수 있다. 반응은 예를들어, 아세톤과 같은 용매를 사용하여  $-10^\circ C$  내지 실온에서 수행할 수 있다.

반응성 유도체로는 산의 혼합된 무수물이 편리하며, 이것은 예를들어,  $-12^\circ C$ 에서 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 산을 클로로포르메이트로 처리하여 형성된다.

클로로포르메이트는 예를 들어  $C_{1-6}$  알킬(예, 이소-부틸), 아릴(예, 페닐) 또는 아르알킬(예, 벤질) 클로로포르메이트일 수 있다.

다시 예를 들면,  $R^1$ 이 (a),(b),(c),(d),(e) 또는 (h)형의 그룹인 일반식(3)의 화합물은 상응하는 카복실산을 적절한 할라이드  $R^{17}-Hal$  (여기에서, Hal은 할로겐을 나타내며,  $R^{17}$ 은  $R^1$ 에 대하여 정의한 것과 같다)과 반응시켜 제조할 수 있다. 반응은 예를들어  $0^\circ C$  내지 실온의 온도에서 적합한 용매(예를

들면 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 또는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 내의 적합한 용기, 예를들면 칼륨 3급-부톡사이드 또는 입체 장애된 아민 (예를들면 트리에틸아민, N,N-디이소-프로필에틸아민, 또는 디사이클로헥실아민)의 존재하에서 수행한다.

다른 예에 있어서,  $\text{R}^1$  이(a)형의 그룹(는  $\text{R}^9$  수소원자이다)인 일반식(3)의 화합물은 상응하는 카복실산 을 예를들면 실온에서 벤젠과 같은 용매내의 적절한 디페닐디아조메탄과 반응시켜 제조할 수 있다.

일반식(3)의 에스테르 제조에 필요한 모 카복실산은 영국 특허명세서 제2075503A에 기술된 바와같이 제조할 수 있다.

본 발명의 공정은 특히 이하에서 정의하는 바와같이 일반식(1) 화합물의 제조에 적합하다. 일반식 (1) 화합물의 정의중에 상기 에서 언급한 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄이다. W를 예를들어 직쇄 또는 측쇄 체인내에 탄소원자 1개 내지 5개를 포함할 수 있으며, 바람직하게는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

일반식(1)의 화합물은 용기와 함께 염형성을 할 수 있는 능력이 있으며, 화합물은 이러한 염의 형태로 사용하는 것이 바람직하다. 적합한 염의 예로는 알칼리금속(예, 나트륨 및 칼륨), 알칼리토금속 (예, 칼슘 또는 마그네슘), 암모늄, 치환된 암모늄(예, 트로메타민 또는 디메틸아미노-에탄올), 피페라진, N,N-디메틸피페라진, 모르폴린, 피페리딘 및 3급 아미노(예, 트리에틸아민)염이 있다. 무기 염이 바람직하다.

X는 시스- $\text{CH}=\text{CH}$ -그룹이 바람직하다. 헤테로사이클릭 아미노 그룹 Y는 예를들어 피롤리디노, 피페리디 노, 모르폴리노, 피페라지노, 티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노-호모모르폴리노 및 헥사메틸 렌미노와 같은 5,6 또는 7-원환을 가질수 있다. 환의 두번째 질소원자에 대하여 존재할 수 있는 임 의의 치환체의 예로는 메틸, 에틸 및 벤질이 있다. 헤테로사이클환의 탄소원자는 예를 들어 메틸 또 는 에틸에 의해 치환될수 있다. Y는 바람직하게는 피페리디노, 모르폴리노, 호모모르폴리노, 티오모 르폴리노 또는 1,1-디옥소티오모르폴리노이며, Y가 모르폴리노, 피페리디노 그룹인 화합물이 특히 바람직하다.

아미노그룹 Y는 화합물의 말리에이트와 같은 유기산과의 염을 형성할 수 있도록 한다.  $\text{R}^2$  는 예를들 어,  $\text{C}_{5-10}$  알킬(예, 펜틸 또는 데실) ;  $\text{C}_{3-5}$  알케닐(예, 페닐에 의해 임의 치환된 알릴) ; 또는 페닐 [ $\text{C}_{1-4}$  알킬(예, 3급-부틸),  $\text{C}_{5-7}$  사이클로알킬(예, 사이클로헥실,  $\text{C}_{1-3}$  알킬티오(예, 메틸티오), 페닐 ( $\text{C}_{1-3}$ )알 킬(예, 벤질)또는 티에닐에 의해 임의 치환됨], 푸라닐 또는 티에닐(페닐그룹에 의해 임의 치환됨), 비페닐 [ $\text{C}_{1-3}$ 알킬(예, 메틸),  $\text{C}_{1-3}$ 알콕시(예, 메톡시), 할로겐(예, 염소) 또는 페닐에 의해 임의 치환됨], 또는 나프틸에 의해 치환된  $\text{C}_{1-5}$ 알킬(예, 메틸 또는 프로필)일 수 있다.

$\text{R}^2$  로는 알킬부분이 탄소원자 1개 내지 3개를 포함하며 페닐이  $\text{C}_{1-3}$ 알킬티오, 티에닐 또는  $\text{C}_{1-3}$ 알킬,  $\text{C}_{1-3}$ 알콕시, 할로겐 또는 페닐에 의해 임의로 치환된 페닐중의 하나로 치환된 페닐알킬그룹 ; 또는 알 킬부분이 탄소원자 1개 내지 3개를 포함하며 티에닐 그룹이 페닐그룹에 의해 치환된 티에닐알킬 ; 또는 신나밀이 바람직하다.

$\text{R}^2$  그룹으로 특히 바람직한 것은, 알킬부분이  $\text{C}_{1-3}$ 알킬렌 체인이며 페닐그룹이 바람직하게는 파라-위치 에 페닐치환체(여기에서, 페닐 치환체는  $\text{C}_{1-3}$ 알킬,  $\text{C}_{1-3}$ 알콕시 또는 할로겐에 의해 임의 치환되며, 이 추가의 치환체는 바람직하게는 메타 또는 더욱 특히 파라-위치가 바람직하다)를 동반하는 페닐알킬 그룹 ; 또는 바람직하게는 2-위치에서 치환되는 치환체인 페닐그룹에 의해 치환된 티에닐메틸 그룹 (특히 4-티에닐메틸 그룹) ; 또는 신나밀이다.

특히 중요한  $\text{R}^2$  그룹인 페닐, 4-메톡시페닐 또는 4-메틸페닐에 의해 치환된 (바람직하게는 파라-위치 에서)벤질 그룹이다. 특히 바람직한 일반식(1)의 화합물 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 솔베 이트(예, 하이드레이트)의 그룹은 ; X가 시스- $\text{CH}=\text{CH}$ -이며 ; W가  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  이고 ; Y 가 모르폴리노 또 는 피페리디노이며 ;  $\text{R}^2$  는 페닐그룹이 페닐(페닐 치환체는  $\text{C}_{1-3}$  알킬,  $\text{C}_{1-3}$  알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다)에 의해 치환된 페닐-( $\text{C}_{1-3}$ )알킬 ; 페닐티에닐메틸 ; 또는 신나밀인 화합물로 이루어진다.

후자의 그룹 중에서 특히 중요한 화합물은 Y가 모르폴리노이며,  $\text{R}^2$  가 1,1'-비페닐메틸 ; 파라-위치 에서 메틸, 메톡시 또는 클로로에 의해 치환되거나, 메타-위치에서 메톡시에 의해 치환되는 1,1'-비 페닐메틸 ; 1,1'-비페닐프로필 ; 2-페닐-티엔-4-일-메틸 ; 또는 신나밀인 화합물 ; 및 Y가 피페리디 노이며  $\text{R}^2$ 가 1,1'-비페닐메틸 또는 4'-메톡시-1,1'-비페닐메틸인 화합물이다.

특히 중요한 것은 :  $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(\pm)-7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]4\text{-헵테노산}$  ; 및  $[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)-7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메 톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]4\text{-헵테노산}$  ; 및 그의 하이드레이트 및 염, 특히 칼슘, 피페리딘, 피페라진 및 N,N-디메틸피페라진 염이다. 칼슘염이 특히 중요하다.

일반적으로,  $-(\text{CH}_2)_2 \text{XWCOOH}$ 그룹을 운반하는 탄소원자가 R-배위인 일반식(1)의 화합물(및 이성체를 함 유하는 혼합물)이 바람직하다.

다음 실시예는본 발명을 설명하는 것이다. 온도는  $^{\circ}\text{C}$ 이다. 다음의 약어가 사용된다 : TLC- $\text{SiO}_2$ 를 사 용하는박층 크로마토그래피 ; PE-석유 에테르(40 내지  $60^{\circ}$  에서 비등) ; THF-테트라하이드로푸란 ; EA-에틸 아세테이트 ; HOAC-아세트산 ; DMSO-디메틸설폭사이드 ; DMF-디메틸포름아미드.

크로마토그래피는 다른 설명이 없는 한 실리카겔을 사용하여 수행한다. '건조'라는 것은  $MgSO_4$  로 건조 시키는 것을 말한다. 'Hyflo'는 여과보조이다.

다음의 중간체 대한 부분은 영국 특허명세서 제2075503A호에 기술되어 있다.

[중간체 1]

$[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\pm)-7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-3\text{-하이드록시}-2-(4\text{-모르폴리닐})\text{사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노산}]$ .

[중간체 2]

$[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]]-(+)\text{-}7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-3\text{-하이드록시}-2-(4\text{-모르폴리닐})\text{사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노산}]$ .

[중간체 3]

$[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(\pm)-7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노산}]$ .

[중간체 4]

$[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)\text{-}7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노산}]$ .

[중간체 5]

$[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(\pm)\text{-트리페닐메틸 } 7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노에이트}]$

트리페닐메틸클로라이드(1.315g)를  $2^\circ$  에서  $CH_2Cl_2$ (9ml)내의 중간체 3(1.5g) 및 트리에틸아민(0.88ml)의 용액에 가한다. 2내지  $4^\circ$  에서 1시간 후에, 혼합물을 pH6 포스트페이트 완충액(75ml) 및 에테르(75ml)로 희석한다. 에테르층을 물(25ml 씩 2회)로 세척하고, 건조하여 증발시킨다. 잔사를 용출제로 에테르를 사용하여 크로마토그래피에 의하여 정제하면 포음상의 목적화합물(1.843g)을 수득한다.

$C_{48}H_{49}NO_5$ 의 분석 :

실측치 : C ; 80.2, H ; 6.9, N ; 2.1

이론치 : C ; 80.1, H ; 6.9, N ; 1.95(%)

[중간체 6]

$[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)\text{-트리페닐메틸 } 7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노에이트}]$

$CH_2Cl_2$  (5ml)내의 중간체 2 메탄설포네이트(1g) 및 트리페닐메틸 클로라이드(0.6g)의 냉각(5 내지  $10^\circ$ ) 교반용액에 트리에틸아민(0.6ml)을 가한다. 더 이상의 트리에틸아민(1.7ml)을 가하고 이어서 DMSO(5ml)내의 피리딘-설퍼트리옥사이드 착화합물의 용액을 가할때 혼합물을 0.5시간 동안  $10^\circ$  이하에서 교반한다. 냉각을 제거하고 혼합물을 1.5시간 동안 주위온도에서 교반한다. 물(30ml)을 가하고 혼합물을 에테르(20ml씩 2회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 물(15ml), 1M시트르산(8ml) 및 물(10ml)로 세척하고 건조하여 증발시킨다. 잔사를 용출제로 2 : 1에테르-석유 에테르를 사용하여 크로마토그래피로 정제하면 포음상의 목적 화합물(0.7g)을 수득한다.

$C_{48}H_{49}NO_5$ 의 분석 :

실측치 : C ; 80.0, H ; 6.7, N ; 1.8

이론치 : C ; 80.1, H ; 6.9, N ; 1.95(%)

$[\alpha]_D^{22} = 7.3^\circ$  ( $CHCl_3$ )

[중간체 7]

$[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(\pm)\text{-디페닐메틸 } 7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리닐})-3\text{-옥소사이클로펜틸}]-4\text{-헵테노에이트}]$

벤젠(15ml) 내의 중간체 3(0.5g) 및 디페닐디아조메탄(0.6g)의 용액을 4시간 동안 주위온도에서 교반한다. 용매를 진공중에서 제거하고 잔사를 용출제로 에테르를 사용하여 크로마토그래피에 의해서 정제하면 오일로써 목적 화합물(0.484g)을 수득한다.

$C_{42}H_{45}NO_5$ 의 분석 :

실측치 : C ; 78.3, H ; 7.0, N ; 2.15

이론치 : C ; 78.35, H ; 7.05, N ; 2.1(%)

[중간체 8]

$[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)\text{-}(아세틸옥시)메틸 } 7-[5-[[[(1,1'-\text{비페닐})-4\text{-일}]메톡시]-2-(4\text{-모르폴리}]$

닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노에이트.

트리에틸아민(0.3ml) 및 보로메틸아세테이트(0.3g)를 함유하는 아세톤(6ml)내의 중간체 4(0.436g)의 용액을 2시간 동안 20° 에서 교반한다. 혼합물을 pH6.5 포스페이트 완충액(50ml)내에 붓고 에테르(50ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조시키고 증발시켜 오일을 수득한다. 용출제로 에테르를 사용하여 정제하면 오일로서 목적 화합물(0.351g)을 수득한다.

C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>의 분석 :

실측치 : C ; 69.8, H ; 7.3, N ; 2.4

이론치 : C ; 69.9, H ; 7.15, N ; 2.55(%)

[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup> = -8.8° (CHCl<sub>3</sub>)

[중간체 9]

a) [1α(Z), 2β, 5α)-(±)-2,2,2-트리클로로에틸 7-[5-[[[(1,1'-비페닐)-4-일]-메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노에이트

이소-부틸 클로로포르메이트(0.68g)를 질소대기하에서 아세톤(32ml)내의 중간체3(0.8g) 및 트리에틸아민(0.92ml)의 냉각(-12° ) 교반용액에 가한다. 0.5시간후에 2,2,2-트리클로로에탄올(0.76ml)을 가하고 0.5시간 후에 혼합물을 0° 로 가온한다. 3.5시간 후에 혼합물을 pH6.5 포스페이트 완충액(60ml)으로 희석하고 에테르(65ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조하고 증발시켜서 잔사는 일차적으로는 용출제로 1:1에 테르-PE를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제한 다음에 에테르로 연마하여 용점 86.5 내지 88° 의 고체(0.22g)인 목적화합물을 수득한다.

b) [1α(Z), 2β, 5α)-(±)-(2-트리메틸실릴에틸) 7-[5-[[[(1,1'-비페닐)-4-일]-메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노에이트.

중간체 3 및 트리메틸실릴-에탄올로부터 수득하며 용점 43.5 내지 45° 용출제로 1:2 에테르-PE를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제.

[중간체 10]

[1R-[1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-(+)-메톡시메틸 7-[5-[[[(1,1'-비페닐)-4-일]메톡시]-3-하이드록시-2-(4-모르폴리닐)-사이클로펜틸]-4-헵테노에이트.

클로로메틸메틸 에테르(0.16ml)를 DMF(10ml)내의 중간체 2(0.98g) 및 디사이클로-헥실아민(0.44ml)의 교반용액에 가한다. 15분후에, 혼합물을 pH6 포스페이트 완충액(50ml)으로 희석하고 EA(50ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 물(50ml)로 세척하고 건조하여 증발시키고 잔사는 9:1 EA-메탄올로 용출시키는 크로마토그래피에 의하여 정제하여 오일로서 목적화합물(0.8g)을 수득한다.

C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>의 분석 :

실측치 : C ; 70.55, H ; 7.9, N ; 3.1

이론치 : C ; 71.1, H ; 7.9, N ; 2.7(%)

[중간체 11]

[1R-[1α(Z), 2β, 5α)]-(-)-메톡시메틸 7-[5-[[[(1,1'-비페닐)-4-일]메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노에이트.

DMSO(5ml)내의 피리딘-설퍼트리옥사이드 착화합물(0.64g)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml)내의 중간체 10(0.53g) 및 트리에틸아민(1.1ml)의 냉각(0° ) 교반용액에 가한다. 혼합물을 주위온도에서 3시간에 걸쳐 유지시킨 다음 pH6 포스페이트 완충액(50ml)내에 붓고 EA(30ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조시키고 증발시켜 잔사를 17:3 EA-PE(비점 60 내지 80° )를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하면, 용점 47.5 내지 48.5의 고체로서 목적 화합물(0.34g)을 수득한다.

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -7.45° (CHCl<sub>3</sub>)

[실시예 1]

피페리딘과 [1α(Z), 2β, 5α)-(±)-7-[5-[[[(1,1'-비페닐)-4-일]-메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노산의 화합물(1:1)

방법 a)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240ml)내의 중간체 1(60g) 및 트리에틸아민(35.4g)의 냉각(얼음/물) 교반 현탁액에 트리에틸아민(36.5ml)을 가한다. 더이상의 트리에틸아민(98ml)를 가하고 이어서 DMSO(240ml)내의 피리딘-설퍼트리옥사이드(66.5g)의 용액을 가하면서 혼합물을 10° 이하에서 0.5시간 동안 교반한다. 냉각기를 제거하고 혼합물의 온도를 1.75시간에 걸쳐 21° 로 상승시킨다. 물(600ml)을 가하고 혼합물을 에테르(420ml로 1회, 300ml로 1회)로 추출한다. 추출물을 합쳐 물(600ml), 1M 시트르산 용액(480ml) 및 물(600ml)로 세척한 다음에 20분 동안 20° 에서 트리플루오로아세트산(60ml)으로 처리한다. 용액을 8% NaHCO<sub>3</sub> 용액(830ml)로 주의하여 중화시키고 층을 분리한다. 에테르상을 20% 염수(600ml)로 세척하여 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 에테르를 더가해 총 용량을 1450ml로 만들고 에테르(50ml)내의 피페리딘(9.36g)을 첨가하는 동안에 20° 에서 교반한다. 혼합물을 밤새 5° 에서 저장한 다음에 여과하고 에테르(180ml씩 3회)로 세척하여 건조하면(3시간/1mmHg, 21° )용점 101 내지 104° 의 목적

화합물(40.9g)을 수득한다. T.L.C.SiO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-HOAc-H<sub>2</sub>O(95:4:0.5:0.5) Rf 0.31.

방법 b)

에테르(8ml)내의 중간체 5(0.512g)의 용액을 트리플루오로아세트산(0.7ml)과 함께 0.5시간 동안 20° 에서 교반한다. 에테르(25ml)를 가하고 혼합물을 pH 6의 15% 수용성 포스페이트 완충액(30ml)내에 붓는다. 층을 분리하고 에테르성상을 염수(20ml)로 세척하여 건조하고 증발시킨다. 에테르(10ml)내의 잔사를 20° 에서 2시간동안 피페리딘(0.068g)으로 처리한다. 생성된 고체를 여과하고 에테르(4ml씩 3회)로 세척하여 건조시키면 용점 103 내지 106의 목적화합물(0.328g)을 수득한다.

방법 c)

트리플루오로아세트산(3ml)을 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -에테르(3ml)내의 중간체 7(0.3g)의 냉각(0°) 교반용액을 적가한다. 15분 후에, 냉각욕을 제거하고 혼합물을 주위 온도에서 2.25시간 동안 교반한다. 혼합물을 pH6포스페이트 완충액(250ml)으로 희석하고 에테르(30ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 염수(20ml)로 세척하여 건조하고 증발시킨다. 에테르(15ml)내의 잔사용액을 20° 에서 1.5시간 동안 피페리딘으로 처리한다. 생성된 고체를 여과하고 에테르(10ml씩 2회)로 세척하여 건조시키면 용점 95.9 내지 99° 의 목적화합물(0.11g)을 수득한다.

방법 d)

THF(4ml) 및 pH 6.35포스페이트 완충액(0.8ml)내의 중간체 9a(28mg)및 활성화 아연 분말(약 0.5g)의 혼합물을 주위온도에서 3시간 동안 급속히 교반한다. 혼합물을 주위온도에서 3시간 동안 급속히 교반한다. 혼합물을 pH6.35 완충액(20ml)으로 희석하고 에테르(20ml씩 3회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조하고 증발시켜 잔사를 용출제로 에테르를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제한다. 에테르(1ml)내의 오일을 과량의 피페리딘으로 처리하여 4° 에서 19시간 동안 저장한다. 침전을 여과하고 건조하여 증발시키면 용점 97.5 내지 99° 의 고체로써 목적 화합물(9mg)을 수득한다.

방법 e)

트리플루오로아세트산(0.8ml)내의 중간체 9b(40mg)의 용액을 20° 에서 10분동안 유지시킨 다음에 pH6.5 포스페이트 완충액(5ml)내에 붓고 EA(50ml씩 2회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 pH6.5포스페이트 완충액(40ml씩 2회)으로 세척하고, 건조하여 증발시키고 잔사를 용출제로 에테르를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제한다. 에테르내의 잔사를 과량의 피페리딘으로 처리하여 용점 94 내지 96.5° 의 고체로써 목적화합물(4mg)을 수득한다.

[실시예 2]

피페리딘과 [1R-[1α(Z), 2β, 5α]]-(±)-7-[5-[[1,1'-비페닐]-4-일]메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노산의 화합물(1:1).

방법 a)

트리플루오로 아세트산(0.75ml)를 함유하는 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -에테르(20ml)내의 중간체6(0.7g)의 용액을 10° 에서 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 pH6 포스페이트 완충액(75ml)으로 희석하고 에테르(30ml씩 2회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 염수(20ml)로 세척하고 건조하여 증발시킨다. 에테르(15ml)내의 잔사를 주위온도에서 1시간 동안 피페리딘(100mg)으로 처리한다. 생성된 고체를 여과하여 에테르(10ml씩 2회)로 세척하고 건조하면 용점 97 내지 101.5° 의 목적화합물(0.36g)을 수득한다.

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>·C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N의 분석 :

실측치 : C ; 72.4, H ; 8.4, N ; 4.9

이론치 : C ; 72.6, H ; 8.2, N ; 4.9(%)

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -10.8° (CHCl<sub>3</sub>)

방법 b)

메탄올(6ml)내의 중간체 8(50mg)의 용액을 0.5M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1.5ml)로 처리하고 20° 에서 30시간 동안 교반한다. 혼합물을 20° C의 진공중에서 농축하고 pH6.5 포스페이트 완충액(30ml)으로 희석하고, EA(20ml씩 4회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 여과하고 증발시켜 잔사는 용출제로 에테르를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하면 오일을 수득한다. 에테르(0.5ml)내의 오일을 피페리딘(10mg)으로 처리하고 16시간 동안 0° C로 냉각시킨다. 침전을 여과하고 에테르(2ml씩 2회)로 세척하고 건조하면 용점 101 내지 102.5° 의 목적화합물(11mg)을 수득한다.

방법 c)

트리플루오로아세트산(3ml)을 1:1 CHCl<sub>2</sub> 에테르(3ml)내의 중간체 11a(0.5g)의 냉각(0°) 교반용액에 적가한다. 냉각욕을 제거하고 혼합물을 1시간에 걸쳐서 주위 온도로 가온한다. 혼합물을 8% NaHCO<sub>3</sub>용액으로 중화하여 pH 6포스페이트 완충액(50ml)내에 붓고 에테르(50ml씩 4회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조하고 증발시켜 에테르(5ml)내의 잔사는 피페리딘(135ml)으로 처리한다. 침전된 고체를 여과하여 에테르로 세척하고 건조하여 용점 93 내지 99° 의 목적 화합물(0.23g)을 수득한다.

[실시예 3]

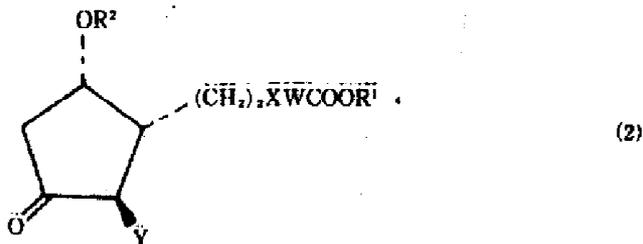
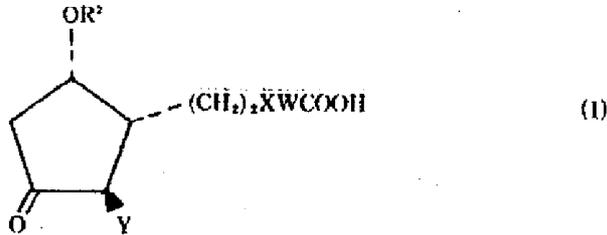
[1α(Z), 2β, 5α]]-(±)-7-[5-[[1,1'-비페닐]-4-일]-메톡시]-2-(4-모르폴리닐)-3-옥소사이클로펜틸]-4-헵테노산

물(50ml) 및 pH 6포스페이트 완충액(100ml)내의 실시예 1의 생성물(2g)의 용액을 에테르(50ml씩 4회)로 추출한다. 추출물을 합쳐서 건조하고 증발시켜 고체(1.69g)를 수득한다. 일부를 에테르-이소펜탄으로 결정화하여 융점 99내지 100°의 목적화합물을 수득한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식(2)의 에스테르를 가수분해시킴을 특징으로 하여 일반식(1) 화합물, 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물(예, 수화물)을 제조하는 방법.



상기식에서, X는 시스 또는 트랜스 -CH=CH-이며 ; W는 직쇄 C<sub>1-7</sub> 알킬렌이고 ; Y는 임의로 환 내에 -O-를 함유하는 5 내지 8원의 포화 헤테로사이클릭아미노 그룹을 나타내며 ; R<sup>2</sup>는 비페닐에 의해 치환된 C<sub>1-5</sub> 알킬이고, R<sup>1</sup>은 (a) -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup> [여기에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 페닐이며, R<sup>9</sup>은 수소원자 또는 페닐 그룹이다] ; (b) -CH<sub>2</sub>O R<sup>10</sup> [여기에서, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다] ; (c) -CH<sub>2</sub>OCOR<sup>11</sup> [여기에서, R<sup>11</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다] ; (d) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiR<sub>3</sub><sup>13</sup> [여기에서, R<sup>13</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬(예, 메틸)이다] ; 또는 (e) -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>이다.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 (a)형의 그룹인 방법.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 트리페닐메틸인 방법.

#### 청구항 4

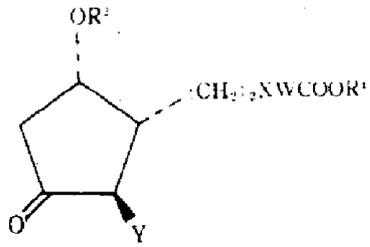
제 2항 또는 제 3항에 있어서, 반응을 유기산의 존재하에 수행하는 방법.

#### 청구항 5

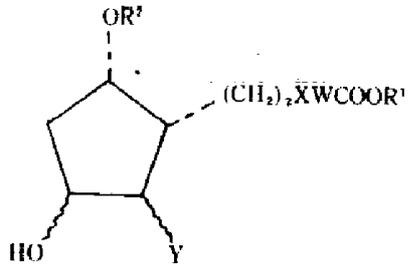
제 2항 또는 제 3항에 있어서, 반응을 트리플루오로아세트산의 존재하에 수행하는 방법.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 일반식(3)의 상응하는 하이드록시 화합물[Y가 α-위치에 존재하고, 환하이드록시 그룹이 β-위치에 존재하는 화합물은 제외]을 산화시켜 일반식(2)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법.



(2)



(3)

상기식에서, X, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서, W는 C<sub>1-5</sub> 알킬렌이며, X는 시스 -CH=CH-이고, Y는 피페리디노 또는 모르폴리노이며, R<sup>2</sup>는 비페닐에 의해 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬인 방법.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서, X는 시스 -CH=CH-이며, W가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, Y는 모르폴리노 또는 피페리디노이며, R<sup>2</sup>는 비페닐에 의해 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬인 방법.