

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 237/26

(45) 공고일자 1988년04월29일
(11) 공고번호 88-000728

(21) 출원번호	특1985-0005362	(65) 공개번호	특1986-0001076
(22) 출원일자	1985년07월26일	(43) 공개일자	1986년02월22일
(30) 우선권주장	8419253 1984년07월27일 영국(GB)		
(71) 출원인	베링거 비오케이아 로빈 에스.피.에이. 마시밀리아노 판체라, 세르기오 토그넬라 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5		
(72) 발명자	기오르기오 시그나렐라 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5 카르멜로 에이. 간돌피 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5 오도아르도 토파네티 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5 피에리비토 시폴라 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5 세르기오 토그넬라 이탈리아공화국 밀라노 비아 에스. 우구존 5		
(74) 대리인	장수길, 이세진		

심사관 : 박병석 (책자공보 제1393호)

(54) 트리시클릭 디히드로피리다지논류의 제조 방법

요약

내용 없음.

명세서

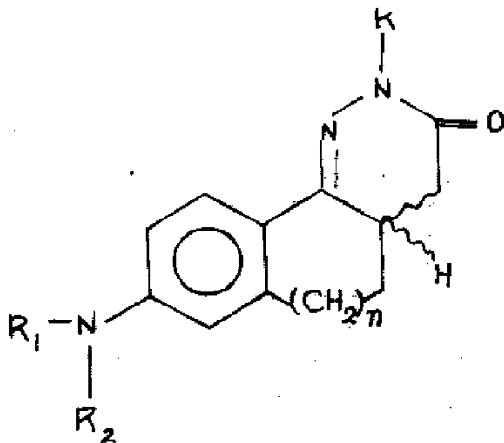
[발명의 명칭]

트리시클릭 디히드로피리다지논류의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 트리시클릭 디히드로피리다지논류의 제조방법에 관한 것이다.

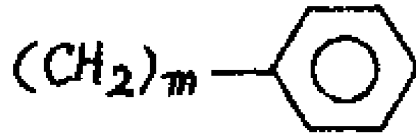
본 발명에 의한 화합물은 다음과 같은 일반식(I)으로 표시된다.



(I)

상기 식중,

n은 0 또는 1 내지 2의 정수이고,



R은 수소, C₁₋₆ 저급알킬, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH 및 (여기에서, m은 0 또는 1 내지 3의 정수임)으로 되는 군 중에서 선택된 기이고, R₁ 및 R₂는 수소, C₁₋₆ 저급

알킬, (CH₂)_m



m는 상기 정의한 바와 같음), -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, R₃-CO- [여기에서 R₃CO는 C₁-C₁₆ 비분지 및 분지 지방족 지방산 및 그 유도체(이 유도체는 히드록시, 아미노, 할로겐, 또는 티올기를 함유하며, 예를들면, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 스테아르산, 락트산, 시스테인, 알라닌, 로이신, 발린, 티오글리콜산, 글리콜산, ε-아미노카프론산, 클로로아세트산, 2-클로로프로피온산), 방향족산(예, 벤조산, o,m,p-톨루산, 3,4,5-트리메톡시벤조산, p-히드록시-3,5-디메톡시벤조산, p-플루오로-벤조산, p-클로로-벤조산, p-아미노벤조산, 살리산산, p-히드록시벤조산), 헤테로시클릭산(예, 니코틴산, 이소니코틴산, 피라졸-3-카르복실산, 이속사졸-3-카르복실산 및 5-카르복실산, 2-티오펜카르복실산, 2-푸릴카르복실산), C₄-C₈ 시클로지방족산(예, 시클로프로필카르복실산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로헥산 카르복실산), C₅-C₁₆ 시클로지방족 알킬, 아랄킬, 헤테로알킬산(예, 시클로펜틸 아세트산, 시클로펜틸 프로피온산, 시클로펜톡시아세트산, 시클로헥실 프로피온산, 펜옥시아세트산, 페닐 프로피온산, 1-이미다졸릴아세트산, 2-푸릴프로피온산, 2-테트라히드로푸릴 프로피온산, 신남산, 2-플루오로-신남산, 카페산), 디카르복실릭 지방산(예, 옥살산, 숙신산, 글루타르산, 기타 카르복실 기가 없거나, 또는 저급 C₁-C₆ 알킬로 염화되거나 또는 에스테르화된 푸마르산), 카르보산으로 되는 군 중에서 선택된 카르복실산 R₃CO₂H 중의 아실 부분이고, 상기 식 중, R₃는 또한 C₁-C₆ 저급 알콕시 벤질옥시 또는 NHRc(여기에서, R_c는 수소, C₁₋₆ 저급알킬 또는 벤질임)임], 또는 R₄SO₂- (여기에서, R₄SO₂는 적 합하기로는 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 및 캄포르술폰산으로 되는 군 중에서 선택된 술폰산의 술폰닐 부분이고, 여기에서 R₄는 메틸, 에틸, 페닐, p-메틸페닐, 캄포르 중에서 선택된 기임)으로 되는 군 중에서 독립적으로 선택된다.


상기 일반식 (1)의 화합물 중 n=0인 화합물은

4,4a-디히드로-5H-인데노-[1,2-c]-피리다진-3-온이고, 고리A에서의 아미노 치환체는 7-아미노 치환체이다.

일반식 (1)의 화합물 중 n=1인 화합물은 4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온이고, A고리에서의 아미노 치환체는 8-아미노-치환체이다.

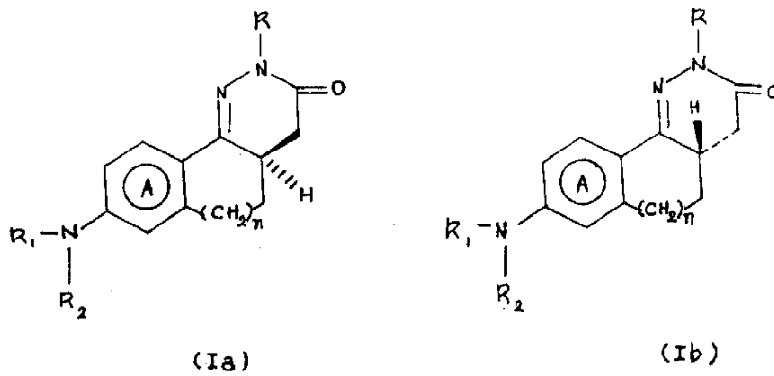
일반식 (1)의 화합물 중 n=2인 화합물은 2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조-[6,7]시클로헵텐-[1,2-c]-피리다진-3-온이고, A 고리에서의 아미노 치환체는 9-아미노 치환체이다.

본 발명은 또한 약물학적으로 적합하거나 또는 수의약품용으로 적합한 일반식 (1) 화합물의 비독성 염류와 광학 대장체, 즉 에난티오머, 광학 대장체의 라세미 혼합물 및 부분 입체 이성질체 혼합물도 포함된다.

본 명세서에 기재된 일반식에 있어서, B/C 고리의 접합에서 CH 결합의 절대 배열이 정의될 경우에, 굵은 실선  은 B/C 고리의 접합점에서의 치환체가 β-배열인 것, 즉 A/B고리에 의해 형성된 평면 위에 위치함(엑소 배열)을 의미하고, 점선(...)은 B/C고리의 접합에서의 치환체가 α-배열인 것, 즉 A/B 고리에 의해 형성된 평면 밑에 위치함(엑도 배열)을 의미한다.

파형선(ξ)결합은 B/C 고리의 접합부에서 치환체의 입체 화학이 일반식 (1) 화합물의 라세미 혼합물의 경우에서와 같이 정의되지 않는 것을 의미한다.

상기 일반식 (1)의 화합물 중 R, R₁, R₂가 키랄성이 없는 치환체인 경우에, 이 화합물은 다음과 같은 구조식으로 표시되는 화합물의 1:1혼합물이다.



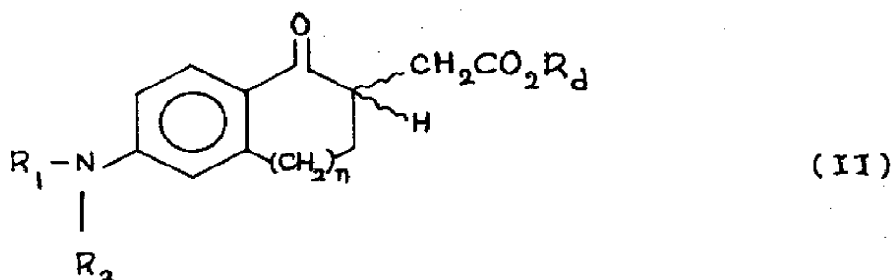
따라서, R, R₁, R₂가 키랄성 치환체인 경우에, 본 발명에 의한 화합물은 라세미 부분 입체 이성질체의 혼합물이 되고, 이것은 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명에 의한 화합물 중 적합한 화합물의 예를 들면 다음과 같다. 즉,

- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-아미노,
- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-포름아미드,
- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-아세트아미드,
- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-벤즈아미드,
- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-(3',4',5'-트리메톡시)-벤즈아미드,
- 4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온-7-니코티닐-아미드,
- 4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)신놀린-3-온-8-아미노,
- 4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)신놀린-3-온-8-아세트아미드,
- 4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)신놀린-3-온-8-2'-클로로아세트아미드,
- 2-n-부틸-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)신놀린-3-온-8-아미노,
- 2-n-부틸-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-[6,7]-시클로헵텐[1,2-c]피리다진-3-온-8-아미노,
- 2-n-부틸-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-[6,7]-시클로헵텐[1,2-c]피리다진-3-온-8-벤즈아미드,
- 2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조-[6,7]-시클로헵텐[1,2-c]피리다진-3-온-8-아미노,
- 2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조-[6,7]-시클로헵텐[1,2-c]피리다진-3-온-8-아세트아미드,

2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조-[6,7]-시클로헵텐[1,2-c]피리다진-3-온-8-벤즈아미드 및 단일 광학 대장체들,

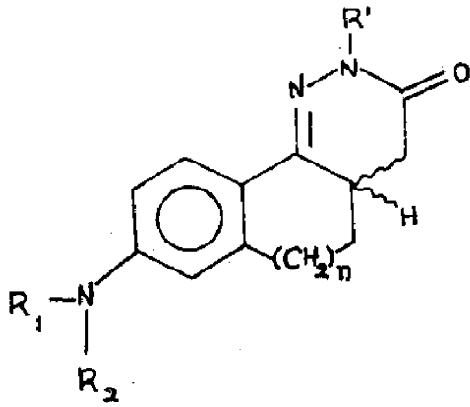
본 발명에 의한 화합물은 하기 일반식 (II)으로 표시되는 라세미 및(또는) 광학적으로 활성인 화합물



(식 중, n, R₁ 및 R₂는 상기 정의한 바와 같고, Rd는 수소 및 C₁-C₆ 저급 알킬기로 되는 군 중에서 선택된 기임)을 일반식(III)의 히드라진 화합물



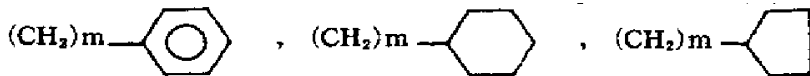
(식 중, R'는 수소, C₁-C₆ 저급 알킬, 페닐기로 되는 군 중에서 선택된 기임)과 반응시켜서, 일반식 (Ia)의 화합물을 얻는 반응으로 되는 방법에 의해 제조된다.



(Ia)

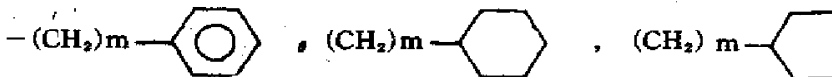
(식 중, n, R₁, R₂ 및 R'는 상기 정의한 바와 같음).

상기 일반식(Ia)의 화합물 중 R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 C₁-C₆ 저급 알킬,



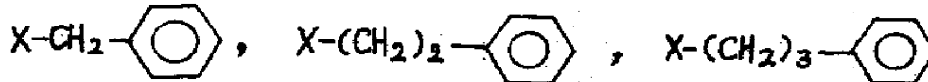
CH인 화합물은 구조식 R₃CO₂H(여기에서, R₃는 상기 정의한 바와 같음)으로 표시되는 카르복실산의 편리하게 활성화된 형태 및(또는) 구조식 R₄SO₃H(여기에서, R₄는 상기 정의한 바와 같음)으로 표시되는 술폰산의 편리하게 활성화된 형태와 임의로 반응시킬 수 있다.

R₁ 및 R₂ 모두가 수소인 일반식 (Ia)의 화합물은 임의로 알킬화시켜서, R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 C₁-C₆ 저급 알킬, 구조식



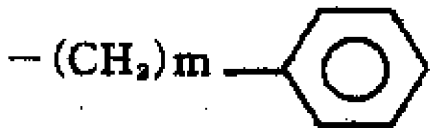
의 기인 화합물을 얻을 수 있고, 알킬화된 화합물은 구조식 R₃CO₂H 또는 R₄SO₃H의 활성화된 산으로 임의로 아실화시킬 수 있다.

R'가 수소인 일반식 (Ia)의 화합물은 염기 존재 하에 C₁-C₆ 저급 알킬-X, XCH₂-CH=CH₂, X-CH₂-C≡CH,



Cl, Br 또는 I이고, 이 중에서 요오드가 적합함)와 같은 할로화합물과 반응시켜서, R'가 상기 정의한 것 이외의 의미를 갖는 화합물로 임의로 변형시킬 수 있다. (여기에서, X는

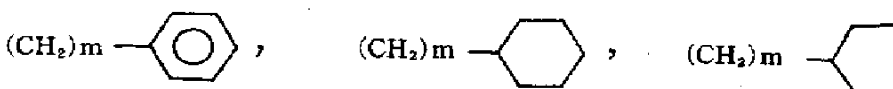
상기 알킬화 반응은 또한 R'가 수소이고, R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 구조식 R₃-CO 또는 R₄SO₂ 기인 화합물의 경우에도 임의로 행할 수 있으며, 그리하여 R 및 R₁ 또는 R₂ 중 어느 하나가 C₁-C₆ 저급 알킬, 알릴, 프로파르길, 또는 구조식



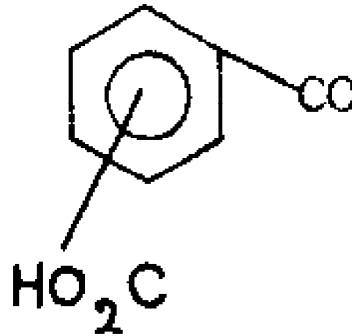
으로 알킬화된 생성물을 얻을 수도 있다. (여기에서, m는 1,2 또는 3임) 기인 일반식 (I)의 이중

본 발명에 의한 화합물의 제조 방법에 있어서, 출발 물질인 일반식 (II)의 화합물이 라세미체일 경우에 본 발명의 최종 화합물이 라세미체가 된다.

이 경우에 있어서, 일반식 (Ia) 또는 (I)의 화합물은 임의로 이들의 광학 대장체로 광학적으로 분할시킬 수 있다. 그러므로, 예를 들면, 일반식 (Ia)의 화합물 중 R₁ 및 R₂가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 저급 알킬, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH,



인 화합물은 예를 들면, l-타르타르산, d-타르타르산, l- 및 d-디벤조일타르타르산, d- 및 l-캄포르술폰산, d- 및 l-6-엑소-클로로-7-신-카르복시-비시클로[2,2,1]-헵탄-3-온-3,3-에틸렌디옥시, d- 및 l-만델산, d- 및 l-말산과 같은 광학적으로 활성인 산과의 염류를 결정화시켜서, 광학적으로 분할시킬 수 있다. 다른 방법으로서, R₁ 및 R₂ 중 어느 하나가 R₃CO아실 치환체 [여기에서, R₃는 HO₂C-(CH₂)_q-(식 중, q는



0, 또는 1 내지 6의 정수임) 또는 구조식 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2$ -기와 같은 ω -유리 카르복실산기임]인 경우에, 임의로 광학적 분할은 예를 들면, d-및 l- 에페드린, d-및 l- α -페닐에틸아민, 디히드로아비에틸아민 등과 같은 광학적으로 활성인 염기와 염류를 분별 결정화시켜서 행할 수 있다.

한편, 예를 들면, 일반식 (Ia) 또는 (I)의 화합물에 있어서, R_1 및 R_2 중 어느 하나가 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_q$ -



$\text{CO}(q=1-6)$ 또는

기와 같은 ω -유리 염기성기, 또



는 예를 들면, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ 기와 같은 염기성 헤테로시클릭기로 되는 $R_3\text{CO}$ -아실 치환체일 경우에, 임의의 광학적 분할은 상기 광학적으로 활성인 산과의 염류를 결정화시켜서 행할 수 있다. 이와 같은 통상의 방법 이외에, 필요에 따라서는 임의의 광학적 분할은 광학적으로 활성인 상에 대해서 크로마토그래피로 분리시켜서 행할 수 있다.

임의의 광학적 분할은 일반식 (Ia)의 라세미 화합물에 대해서 행하는 것이 적합하며, 즉 일반식 (II)의 광학적으로 활성인 화합물의 케토기의 엔올화에 기인한 라세미화를 고려해서, 일반식 (II)의 라세미 화합물을 일반식 (III)의 히드라진 화합물과 반응시킨 후에 상기 광학적 분할을 행하는 것이 적합하다.

일반식 (II)의 화합물과 일반식 (III)의 히드라진 화합물과의 반응은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알코올류, 글리콜류(예, 에틸렌 글리콜, 프로필렌글리콜), 에테르류(예, 디메톡시 에탄, 디옥산, 테트라히드로푸란), 물, 포름산, 아세트산 및 이들의 혼합물로 되는 군 중에서 선택된 용매 중에서, 이 용매에 용해될 수 있는 등분자량 및(또는) 과량의 히드라진 화합물 및(또는) 그 염류를 사용하여, 실온 내지 혼합물의 비점 사이의 온도에서 수분 내지 24시간의 반응 시간 동안 행할 수 있다.

용매로서 적합한 것은 에탄올이고, 적합한 온도는 환류 온도에서 10분 동안 행하는 것이다.

R_1 또는 R_2 중 어느 하나가 수소인 일반식 (Ia)의 화합물의 임의 아실화 반응은 무기 및(또는) 유기 염기의 존재하에, 디클로로에탄, 1,2-디클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드, 피리딘, 디메틸아닐린, N,N-디에틸아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서, 공지된 활성화 형태의 카르복실산 $R_3\text{-CO}_2\text{H}$ 또는 술폰산 $R_4\text{-SO}_3\text{H}$ 를 사용해서 행할 수 있다.

활성화된 형태로 적합한 것은 산 염화물, 무수물 및 이들의 혼합 무수물이다.

무기 염기로는 알칼리 및 알칼리 토금속 중탄산염류 및 탄산염류가 적합하다.

유기 염기로는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, 콜리딘, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린과 같은 제3급 아민류로 되는 군 중에서 선택된다. 반응은 0°C 내지 용매의 환류 온도 사이의 온도에서 등분자량 및(또는)과량의 아실화제를 사용하여 행할 수 있다. 온도로는 실온이 적합하다.

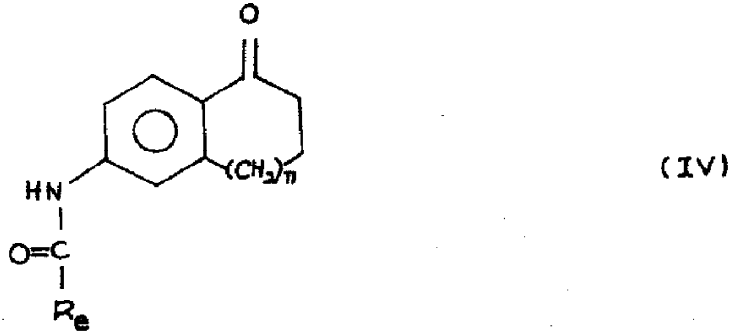
일반식 (Ia)의 화합물의 임의 알킬화 반응은 당업계의 공지된 방법, 예를 들면, 이 화합물을 아데히드 및(또는) 케톤과 NaCNBH_3 와 반응시켜서, 환원성 아미노화를 행하는 것이 적합하다. 이와 같이 하여 얻어진 알킬아미노 유도체는, 이어서 필요에 따라 상기 방법으로 아실화시킬 수 있다.

R' 가 수소인 디히드로피리다진은 고리를 임의로 알킬화시키는 반응은 이 화합물을 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 벤젠, 디에틸아세트아미드 및 이들의 혼합물과 같은 불활성 용매 중에서, 수산화칼륨, tert-부톡시화 칼륨, 탄산칼륨, $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{Na}$,

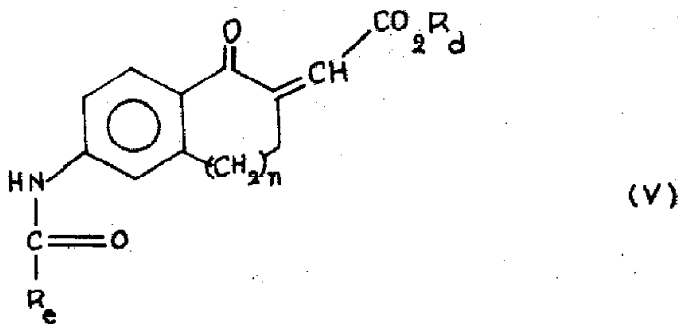
$\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{K}$, 수소화나트륨, 디소프로필디티오아미드와 같은 염기 존재하에, 적합한 할로 화합물과 반응시켜 행한다 이 반응은 -60° 내지 80°C 의 온도에서, 등분자량의 반응물 및 (또는) 과량의 반응물을 사용하여, 수분 내지 24시간 사이에서 행한다.

상기 일반식(II)의 화합물은 공지되어 있지 않은 화합물이므로, 이 화합물 또한 본 발명의 목적이 된다.

화합물 II는 단단계 공정으로 다음과 같이 제조된다. 즉, 하기 일반식(IV)의 화합물을 자체에서 형성된 글리옥실산 또는 그의 에스테르와 반응시켜서, 일반식(V)의 알킬리덴 화합물을 얻는다.

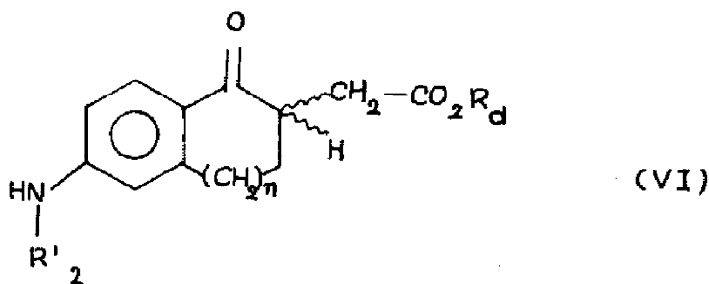


[식중, n는 상기 정의한 바와 같고, R_e 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 저급알킬(메틸이 적합함), CF_3 , 페닐, 벤질옥시기 중에서 선택됨]



(식중, R_e , R_d 및 n는 상기 정의한 바와 같음).

이어서, 화합물 (V)을 환원시켜서, 하기 일반식 (VI)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 이어서 임의로 가수분해시킨 후, 얻어진 유리 아미노기를 당 업계에 공지된 방법을 사용하여, 예를들면, 지방족, 방향족, 헤테로시클릭 아랄킬, 헤테로알킬 알데히드류 및 케톤류로 환원성 알킬화 반응을 행해서 치환 아미노기로 임의로 전환시킨 다음, 얻어진 화합물을 활성화된 형태의 $R_3\text{CO}_2\text{H}$ 및 $R_4\text{SO}_3\text{H}$ 산을 사용하여 임의로 아실화 시키고, 이 화합물을 임의로 이들의 라세미 형태 또는 광학적으로 활성인 형태로 광학적으로 분할시킨다.



[식 중, R_d 는 상기 정의한 바와 같고, R'_2 는 수소, 저급 아실(아세틸, 트리플루오로아세틸이 적합함), 벤조일, 벤질옥시카르보닐기 중에서 선택된 기임].

글리옥실산 에스테르는 공지된 화합물로서, 이 화합물은 타르타르산 및 타르타르산 에스테르를 산성

매질중에서 알칼리 과요오드산염과 반응시켜서 자체에서 형성될 수 있다.

상기 일반식(IV)의 화합물과 글리옥실산 유도체(유리산 또는 에스테르)와의 반응은 물과 혼합시킬 수 있는 용매, 예를들면, 저급 알킬 알코올, 적합하기로는 글리옥실산, 디메톡시에탄, 테트라히드로 푸란, 디옥산 및 이들의 혼합물을 에스테르화시키는 알코올 중에서 알칼리 수산화물, 알칼리 중탄산 염 및 탄산염 수용액과 같은 염기성 촉매 존재 하에 및(또는) 트리톤 A, 수산화테트라부틸암모늄, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘과 같은 강한 유기 염기 존재 하에서 행한다.

이 반응은 -5°C 내지 용매의 환류 온도에서 행하는 것이 적합하고, 실온에서 행하는 것이 특히 적합하다 반응 시간은 수분 내지 수 일이 소요되지만, 통상적으로는 8시간을 초과하지 않고, 3시간 정도 이면 반응을 종결시키기에 충분하다.

상기 일반식(V) 화합물의 이중 결합을 환원시키는 반응은 이 화합물을 아세트산 수용액 중에서 아연분과 80° - 110°C 의 온도에서 30분 동안 가열 반응시켜서 간단히 행한다.

다른 방법으로, 환원 반응은 특히 아미노기의 아실화기가 벤질옥시카르보닐기인 경우에, 목탄 기재 아담스(Adam's) 백금 및(또는)팔리듐 존재 하에 실온과 상압 하에서 접촉 수소 첨가 반응으로 행할 수 있는데, 이 반응으로 엑소시클릭 이중 결합의 환원과 아미노기의 보호기 제거를 동시에 행할 수 있다.

아미노기의 아실 보호기 제거 반응은 R'_2 가 저급아실, 트리플루오로아세틸, 또는 벤조일기인 일반식(VI)의 화합물과 HC^{Cl} , HBr 또는 $6\text{N H}_2\text{SO}_4$ 와 같은 진한 무기산 용액과의 용액을 수 분 동안 환류시켜서 행하며, 유리된 아민은 알칼리로 처리한 후 회수한다.

일반식(VI)의 화합물의 임의 광학적 분할 반응은 일반식(VI)(R'_2 =수소, 저급 알킬)의 아미노 화합물과 일반식(VI)(R =수소)의 카르복실산을 모두 출발 물질로 사용하여, 공지된 방법으로 행할 수 있고, 이들 각각은 공지된 광학적으로 활성인 산이고, 아민이다.

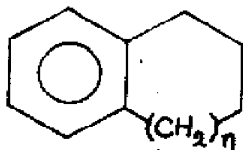
일반식(IV)의 화합물은 또한 공지된 화합물로부터 출발하여, 다단계 공정으로 제조할 수도 있다.

일반식(IV)의 화합물에 있어서, n 이 0일 경우에, 이 방법에서 사용한 출발 물질은 인단이다.

일반식(IV)의 화합물에 있어서, n 이 1의 정수일 경우에, 출발물질로서는 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈린을 사용한다.

일반식(IV)의 화합물에 있어서, n 이 정수2일 경우에, 출발 물질로서는 벤조-시클로헥탄을 사용한다.

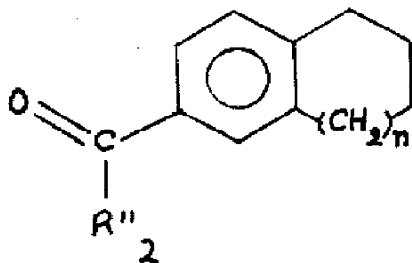
일반식(V)의 화합물의 출발물질은 하기 일반식(VII)으로 표시되는 비시클릭 화합물이다.



(VII)

(식 중, n 는 상기 정의한 바와 같음).

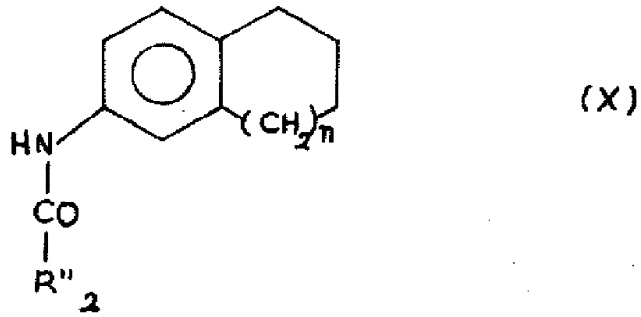
일반식(VII)의 화합물로부터 일반식(IV)의 화합물을 합성하는 방법은 다음과 같은 단계로 된다. (a) 일반식(VIII), $\text{R}'_2-\text{COCl}$ (여기에서, R'_2 는 C_2-C_4 저급 알킬 또는 페닐기임)의 아실클로라이드와 반응시켜서 하기 일반식(IX)의 케톤을 얻는 프리델-크라프트 반응.



(IX)

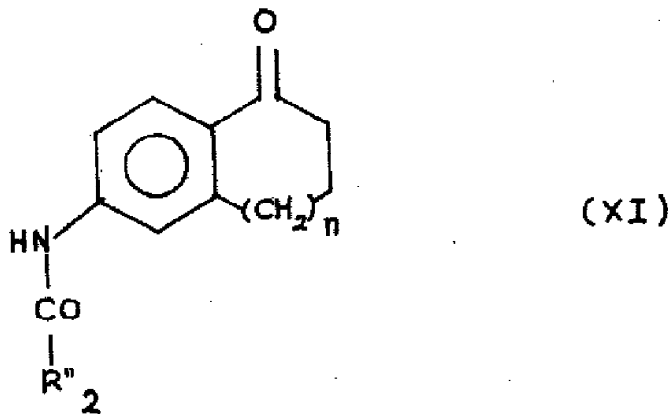
(식 중, n 및 R'_2 는 상기 정의한 바와 같음).

(b) 일반식(IX)의 케톤 중 옥심의 벡크만(Beckmann) 전위, 및(또는) 동일한 케톤을 히드라조산 용액으로 처리해서 하기 일반식(X)의 아미드를 얻는 임의 공정 슈미트 반응,



(식 중, R''₂ 및 n는 상기 정의한 바와 같음)

(c) 상기 아미드 화합물의 벤질 산화를 행해서 하기 일반식(XI)의 케톤을 얻고, 필요에 따라서, 이 케톤의 아실아미노기를 가수분해시킨 후, 트리플루오로아세트산 무수물 또는 벤질옥시카르보닐 클로라이드와 임의로 반응시켜서 상기 일반식(IV)의 화합물을 얻는다.

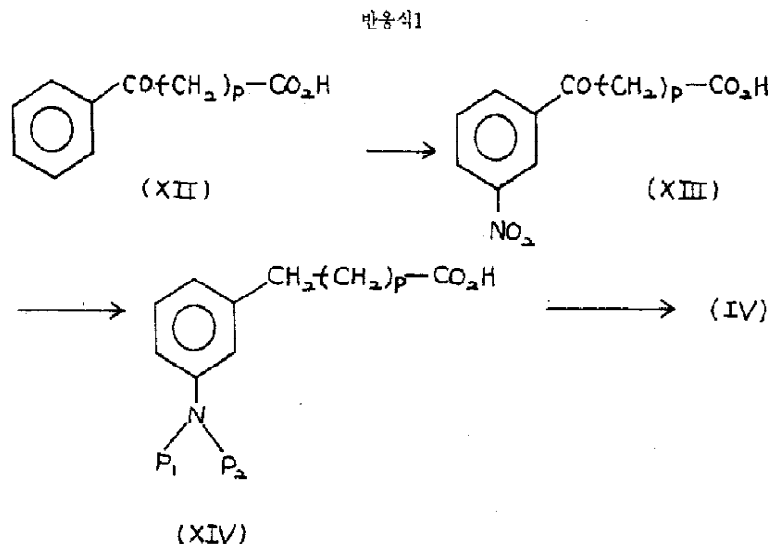


(식 중, R''₂ 및 n는 상기 정의한 바와 같음).

상기 반응은 당 업계에 공지된 것이므로, 더 이상 구체적으로 설명하지 않는다.

벤조시클로헥탄, 즉 n가 정수 2인 일반식(1)의 화합물은 항상 쉽게 얻을 수 있는 것이 아니므로, 이에 대응하는 일반식(IV)의 화합물을 5-옥소-5-페닐-펜탄산을 출발물질로서 사용해서 제조할 수도 있다. 당 업계에 잘 알려진 바와 같이, 이 화합물은 벤젠 및 글루타르산 무수물로부터 프리델-크라프트 반응으로 얻는다.

다음과 같은 반응식(1)에 기재된 방법은 또한 프리델-크라프트 조건 하에서 벤젠 및 숙신산 무수물로부터 얻을 수 있는 4-옥소-4-페닐-부탄산으로 반응을 개시해서 n가 정수 1인 일반식(IV)의 화합물을 제조하는데 유용할 수 있다.

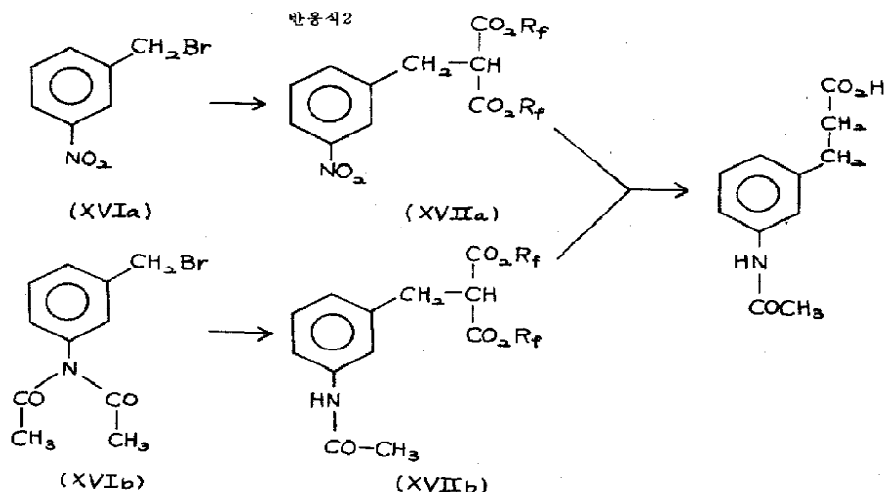


상기 반응식에 나타낸 바와 같이, p가 정수 1 내지 2인 일반식(XII)의 ω -케토- ω -페닐-알칸 화합물을 이에 대응하는 m-니트로-화합물(XIII)로 전환시키고, 이어서 케토기와 니트로기를 동시에 접촉 환원 반응시켜서, 일반식(XIV)(여기에서, P₁ 및 P₂는 수소임)의 m-아미노-페닐- ω -알칸산을 얻는다.

이 환원 반응은 무수물 및 (또는) 혼합 무수물 존재하에 임의로 행하여서, 일반식(XIV)(여기에서, P₁, P₂중 어느 하나는 수소이고, 다른 하나는 아실 잔기임)의 아실아미노 화합물을 얻을 수 있다.

다른 방법으로, 필요에 따라서, 아실화 반응을 접촉 환원 반응 중기에 행하여, 일반식(XIV)[여기에서, P₁, P₂중 어느 하나는 수소이고, 다른 하나는 C₂-C₄ 저급 아실(아세틸, 트리플루오로아세틸이 적합함), 벤조일, 벤질옥시 카르보닐의 군 중에서 선택된 기임]의 아실아미노 화합물을 얻고, 이 화합물을 예를 들면, 폴리인산 중에서 고리화시켜서, 일반식(IV)의 화합물을 제조할 수 있다.

하기 반응식 2에 의해, 실질적으로 같은 원리를 이용하여, 일반식(IV)의 화합물 중 R_e가 메탈기이고, n가 0인 화합물은 하기 일반식(XVI a,b)의 공지된 브로모벤질 화합물을 출발 물질로 하여, 알킬 사슬을 말론산 에스테르(XVII a,b, R_f=저급 알킬)를 사용하여 신장시킨 후, m-아세틸아미노페닐-3-프로판산으로 전환시키고, 이것을 폴리인산을 사용하여 고리화시켜서, 5-아세틸아미노-인단-3-온을 얻음으로써 제조할 수도 있다.



상기 방법에서는, 당업계에 잘 알려진 반응 조건, 예를 들면 말론산 에스테르를 알킬화시키고, 가수분해 시킨 후, 탈카복실화시키고, 최종적으로 촉매로서 폴리인산을 사용하여 고리화시키는 반응 조건을 사용한다.

한편, m-니트로벤조산을 카르보닐이미다졸로 처리하여, 이에 대응하는 이미다졸리드로 변환시키고, 이 화합물을 마그네슘에톡시드-모노말론산 에틸에스테르와 반응시켜서, m-니트로벤조일 아세트산 에틸 에스테르를 얻을 수 있다.

이어서, 이 화합물을 수소첨가시켜서, 일반식(XIV)(여기에서, p는 정수 1임)의 화합물을 얻은 후, 이 화합물을, 예를 들면 폴리인산을 사용하여 고리화시켜서 일반식(IV)(여기에서, n는 0임)의 화합물

을 얻을 수 있다.

일반적으로, 본 발명에 의한 화합물은 인체용 의약품 또는 수의 약품에 있어서 심장혈관 보호제로서 사용될 수 있다.

우선, 본 발명에 의한 화합물은 급성 독성이 낮고, 매우 유리한 치료학적 지수로 특징지어진다.

예를 들면, 본 발명에 의한 대표적인 화합물 중 다음과 같은 화합물을 사용한 생쥐에서의 급성 독성 실험결과를 표1에 나타내었다.

BBR-1507d⁸ -7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]피리다진-3-온,

BBR-1508d⁸ -8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온,

BBR-1509d⁸ -8-아세틸아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헵탄[1,2-c]-피리다진-3-온,

BBR-15010d⁸ -8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온,

BBR-15011d⁸ -1-n-부틸-8-아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온,

BBR-15012d⁸ -7-아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온,

BBR-1513 d⁸ -9-아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헵탄[1,2-c]-피리다진-3-온,

BBR-1514 d⁸ -8-클로로아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온,

본 발명에 의한 화합물을 경구 및 복강내로 투여했다.

[표1]

화합물	LD ₅₀ mg/kg		화합물	LD ₅₀ mg/kg	
	경구	복강내		경구	복강내
BBR-1507	>1000	310	BBR-1511	>1000	1000
BBR-1508	>1000	360	BBR-1512	400	200
BBR-1509	>1000	>1000	BBR-1513	700	483
BBR-1510	>1000	610	BBR-1514	>1000	>1000

이들 화합물 모두가 고도의 항-응집 작용을 나타내었다.

기니아픽(guinea pig)의 혈소판-풍부 혈장(PRP)을 사용하고, 이 혈소판 응집 작용을 본(Born) 응집기[Born G.V.R. Nature(런던)194, 927(1962년)참조]내에서의 광투과율을 계속적으로 기록하여 검사한 결과, 본 발명에 의한 화합물이 시험관 내에서 혈소판 응집 작용을 억제하는 것으로 증명되었다.

BBR-1507에서 BBR-1514까지의 화합물을 응집화제 ADP(0.5 μM), 콜라겐(8 μg/ml), 트롬빈(0.625U/ml)을 첨가하기 전에 PRP중에서 37°C에서 10분 동안 배양시킨 결과, 5-15 μg/ml의 농도에서 시험했을 때 이들 화합물은 모두 억제 작용을 나타냈다.

이와 동일한 BBR-1507에서 BBR-1513까지의 화합물을 생쥐에 경구 투여하여, 아라키도네이트로 인한 급사를 방지했다. 화합물 BBR-1509, BBR-1511 및 BBR-1513 20mg/kg의 스크리닝 투여량은 아세틸 살리실산(ASA)투여량 200mg/kg과 같은 활성을 나타내었다.

화합물 BBR-1507, 1510, 1512는 ASA와 비교했을 때 20-30%의 보호 작용 증가를 나타냈고, 피시험 화합물이 BBR-1508일 경우에는 40%의 증가율을 나타내는 것이 명백했다.

사람의 사망에 주 원인이 되는 급사(SD)는 엄격히 정의하면 심실 세동과 관련된 급성 심기능 부전이다.

이 병인(病因)은 매우 복잡한 것으로서, 혈관구축, 혈전색전증, 죽상경화증 및 부정맥과 연관될 수 있다.

크롬복산 A₂는 혈관 수축, 혈소판 응집 및 부정맥의 작용으로 인한 SD의 조정제로서 생각되어진다 [에이, 케이, 마이어스(A.K. Myers) 및 피.더블유.람웰(P.W. Ramwell)의 Thromboxane and Sudden death. Proceed. Platelets Prostaglandins and cardiovascular system, 22페이지, 플로스, 2월 8-11일(1984년)참조].

그러므로, 본 발명에 의한 화합물은 포유동물의 혈소판 응집 작용을 억제하고, 혈전 형성을 예방 및 억제하며, 혈소판의 유착을 감소시키는데 유용하다.

그리하여, 본 발명의 화합물은 혈전증 및 심근 경색의 치료 및 예방, 죽상경화증의 치료, 뇌빈혈성 노인병 환자의 예방 치료와 심근 경색 후의 장기 치료에 유용하다.

이것은 특히 BBR-1511, 1513 및 1509와 같은 화합물의 경우에 적용되며, 이 화합물을 의식 상태에서 정상 혈압이고, 무의식 상태에서 고혈압인 쥐에 100-200mg/kg의 투여량으로 복강내 투여해서 실험했을 때, 저혈압 효과가 연장되었지만, 단지 약간(5-8mmHg)의 저혈압 효과만 나타냈다.

이와는 대조적으로, 화합물 BBR-1507, 1508 및 BBR-1510은 의식 상태에서 정상 혈압이고, 무의식 상태에서 고혈압인 쥐에 복강내 및 경구로 투여했을 때, 보다 확실하고, 지속적인 저혈압 효과를 나타내었다.

하기 표2에 나타낸 바와 같이, 심장 수축으로 인한 정중위(正中位) 혈압의 감소는 장기간 지속되었으며, 이러한 효과의 지속은 투여량과 관련이 있었다.

[표2]

화합물	투여량 mg/kg	SHR 쥐				성압성 쥐	
		복강내		경구		경구	
		ΔBP sist	시간 (hr)	ΔBP sist	시간 (hr)	ΔBP sist	시간 (hr)
BBR-1507	50	-55	>4				
	12.5	무변		-58	5.6	-26	3
	6.25	무변		-50	>4	-8	3
	3.125	무변		-25	3	무변	
	1.56	무변		-18	1.5	무변	
BBR-1508	25	-90	3	-65	4.6	-48	4
	12.5	-50	3	-55	4.6	-20	4
	6.25	무변		-30	4	-8	1.5
	3.125	무변		-30	2		불활성
BBR-1510	12.5	-80	>4	-60	>3	-28	>6
	6.25	-55	1	-40	3.4	무변	
	3.125	무변		-46	2	무변	
	1.56			-48	1	무변	

본 발명에 의한 화합물인 저혈압성 및 혈관확장 작용을 갖고 있으므로, 본태성 고혈압증과 같은 고혈압성질환, 특히 혈소판의 고응집성에 관련된 고혈압성 발현 치료에 유용하다.

세포 보호능은 이 화합물들 모두의 공통된 특징이다.

이 화합물들은 20-100mg/kg의 투여량으로 에탄올 및 ASA로 인한 위 손상의 예방에 양호한 효능을 나타냈다.

상기 세포 보호 효과는 특히 놀라운 것인데, 그 이유는 BBR-1507, 1508 및 BBR-1510과 같은 피시험 화합물 중 일부가 카라기닌으로 인한 발(paw) 부종을 감소시키는 데도 특히 효과적이기 때문이다. 본 발명에 의한 화합물들을 3개의 투여 단위, 즉, 20, 60 및 200mg/kg으로 경구 투여했을 경우에 ASA보다 약간 더 (1.5-2배) 활성을 나타내었다.

화합물 BBR-1509, BBR-1514 및 BBR-1513 모두가 혈소판 응집 억제에 관한 생체 내 및 시험관 내 실험에 있어서, ASA와 적어도 동일한 활성을 나타내었다 하더라도(상기 참조), 발 부종을 감소시키는 데 있어서, 화합물 BBR-1509 및 BBR-1514는 불활성이었고, 화합물 BBR-1513은 거의 효과가 없었다.

이러한 실험적 증거로, 시클로옥시게나제 효소의 억제 작용은 본 발명에 의한 화합물의 작용 메카니즘으로 적합한 것이 아님을 주장할 수 있다.

본 발명에 의한 화합물의 저혈압성 및 혈관 확장작용, 시험관 내 및 생체 내에서의 항응집 작용 및 세포 보호작용을 포함한 생물학적 작용은 프로스타사이클린과 상당히 유사한 작용으로 나타났다.

그러므로, 본 발명에 의한 화합물은 또한 말초 순환계 장애에 유용하고, 따라서 정맥염, 간신장 증후군, 비폐쇄적 장간막 저혈, 관절염 및 다리의 저혈성 궤양화와 같은 질병의 예방 및 치료에 유용

하다.

이 화합물들은 경구, 정맥내 주사, 피하 주사, 근육주사, 직장 내로 투여할 수 있다.

위급한 경우에는, 정맥내 주사로 투여하는 것이 적합하다.

투여량은 환자의 상태, 체중, 나이 및 투여 방법에 따라 0.5 내지 100 mg/kg/일의 가변량으로 사용할 수 있다.

상기한 바와 같이, 본 발명에 의한 화합물은 인체 또는 동물에게 각종 투여 형태로 투여할 수 있는데, 예를 들면 정제, 캡슐제 또는 액제 형태로 경구 투여할 수 있고, 좌약 형태로 직장 내 투여, 비경구, 피하 주사 또는 근육내 주사(위급한 경우에는 정맥내 주사가 적합함) 또는 지속 효과를 얻기 위하여 멸균 이식 형태로 투여할 수 있다. 본 발명에 의한 화합물을 함유하는 액제 또는 수의 액제는 통상의 방법으로 제제할 수 있고, 이 액제에 통상의 담체 및(또는)희석제를 함유시킬 수 있다.

예를 들면, 정맥내 주사 또는 주입의 경우에는, 멸균 등장 수용액체가 적합하다. 피하 또는 근육내 주사의 경우에는, 수용성 또는 비수용성 매질 중의 멸균 용액제 또는 현탁액제를 사용할 수 있고, 조직 이식의 경우에는, 본 발명의 화합물을 함유하거나 또는 침지시킨 멸균 정제 또는 실리콘 고무 캡슐제를 사용한다.

통상의 담체 또는 희석제의 예로서는 물, 젤라틴, 락토오즈, 덱스트로오즈, 사카로오즈, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오즈, 활석, 스테아르산, 스테아르산 칼슘 또는 스테아르산 마그네슘, 글리콜, 전분, 아리비아검, 트라가칸트 검, 알긴산 또는 알긴산염, 레시틴, 폴리소르베이트, 식물성유 등이 있다.

이하, 본 발명을 다음과 같은 비한정적 실시예에 의해서 더 구체적으로 설명한다.

[실시예 1]

90% 히드라진 수화물 0.26ml의 용액을 에탄올 20ml중에 용해시킨 d¹-[1-옥소-5-아미노-인단-2-일]아세트산 1g의 용액에 첨가했다.

이 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열시켰다. 이 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후, 결정성 침전물을 여과시켜서, d¹-7-아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온 0.87g을 얻었다. 융점 235℃(분해)

I.R. 3200, 3280, 1650cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS) 10.4(s, 1H, N=NH), 6.4-7.4(m, 3H, Ar), 5.6(s, 2H, NH₂), 2.4-3.6(m, 5H, CH₂-CH-CH₂)p.p.m.

[실시예 2]

n-부틸히드라진 염산염 1g과 아세트산 칼륨 0.82g으로부터 제조된 n-부틸히드라진 아세트산염을 에탄올 15ml중에 용해시킨 용액을 에탄올 15ml 중에 용해시킨 d¹-6-아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산 에틸 에스테르 0.9g의 용액에 첨가했다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열시킨 후, 과량의 에탄올을 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 5%K₂HPO₄ 수용액 사이에 분할 시켰다. 유기상을 모아서, 중성이 될때까지 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시킨 후, 증발시켜서 건조시켰다.

이 잔류물을 메탄올을 사용해서 재결정화시켜서, d¹-1-n-부틸-8-아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온을 얻었다. 융점 140° -142℃

IR : 3450, 3330, 1670cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/TMS)=8(d, 1H), 6.6(d, 2H), 3.7-3.9(m), 2.1-2.9(m), 1.8(m).

[실시예 3]

아세톤 75ml중에 용해시킨 d¹-8-아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온 3g과 n-부틸-브로마이드 5.7g의 용액을 미분시킨 탄산칼륨 5g의 존재 하에 환류 온도에서 가열시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 아세톤을 증발시킨 후, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분할시켰다. 이것을 통상적으로 처리하여, 조화합물 3.9g을 얻고, 이 화합물을 메탄올을 사용하여 결정화시켜서, d¹-1-n-부틸-8-아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온을 얻었다. 융점 141° -142℃.

이와 유사한 방법으로, 7-아미노-인데노피리다진-3-온류와 9-아미노-벤조시클로헥텐피리다진-3-온류를 출발 물질로 사용해서 다음과 같은 화합물을 얻었다.

d¹-1-n-부틸-7-아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온, d¹-1-n-부틸-7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온, d¹-1-n-부틸-9-아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐[1,2-c]-피리다진-3-온, 융점 97° -98℃, d¹-1-n-부틸-9-아세틸아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐[1,2-c]-피리다진-3-온.

[실시예 4]

히드라진 염산염 1.05g과 아세트산 칼륨 2g을 혼합하여 제조한 히드라진 아세테이트를 에탄올 20ml

중에 용해시킨 용액을 에탄올 중에 용해시킨 5-아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일 아세트산 2g의 용액에 첨가했다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 이어서 0° -5°C에서 2시간 동안 냉각시켰다. 결정성 침전물을 여과시켜서, d⁸-7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온 1.85g을 얻었다. 융점 315°C,

I.R. 3200, 1700, 1650cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS)=10.8(s, 1H), 10.1(s, 1H), 7.4-7.8(m, 3H, Ar), 2.4-3.3(m, 5H), 2(s, 3H, CH₃CO).

[실시예 5]

에탄올 60ml 중에 용해시킨 d⁸-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산 3.27g 용액을 90% 히드라진하이드레이트 1ml로 처리한 후, 환류 온도에서 3시간 동안 가열시켰다. 이 혼합물을 0° -5°C에서 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 분리시키고, 아세톤-에탄올을 사용하여 재결정시켜서, 8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온을 얻었다.

융점 284°C

I.R. 3100, 1700, 1650cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS)=11.4(s, 1H), 10.4(s, 1H), 7.8-8.5(m, 3H, Ar).

4N HCl 38ml 중의 상기 화합물 2.55g의 현탁액을 완전한 용액을 얻을 때까지 환류 온도에서 가열시켰다.

2.5시간 후, 이 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 에틸아세테이트를 사용하여 추출시켜서, 미반응 물질을 제거시켰다. 수용액 상을 pH 8.5로 염기성으로 만든 후, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출시키고, 통상의 처리를 행한 후, 8-아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-2H-벤조(h)-신놀린-3-온을 얻었다.

융점 277°C

I.R. 3180, 3130, 1670cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS)=10.8(s, H), 7.8-6.3(m, 3H, Ar), 5.5(br.s, 2H, NH₂).

[실시예 6]

d⁸-7-아세틸아미노-1-옥소-벤조시클로헥탄-2-일-아세트산을 사용하여 실시예 5에 기재된 방법으로 행한 결과, 다음과 같은 디히드로피리다진류를 얻었다.

d⁸-9-아세틸아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐[1,2-c]-피리다진-3-온.

융점 253° -256°C (에탄올로 부터).

I.R. 3200, 1700, 1650cm⁻¹

DMSO-d₆/TMS : 10.6(s, 1H), 9.9(s, 1H), 7.2(m, 3H, Ar), 1.8(s, 3H, CH₃CO).

d⁸-9-아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐[1,2-c]-피리다진-3-온. 융점 212° -214°C.

I.R. 3420, 3340, 3200, 1700cm⁻¹

DMSO-d₆/TMS : 10.8(s, 1H), 6.4-7.4(m, 3H, Ar), 5.3(s, 2H, NH₂).

[실시예 7]

톨루엔 25ml 중에 용해시킨 d⁸-7-아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온 1.1g의 용액을 트리에틸아민 0.65g과 클로로아세틸클로라이드 0.735g으로 처리하고, 6시간 동안 50°C에서 교반시켰다. 이 혼합물을 냉각시킨 후, 물을 사용하여 분할시키고, Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 증발시켜서 건조시켰다.

잔류물을 DMF-물을 사용하여 결정화시켜서, d⁸-7-α-클로로아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온 1.05g을 얻었다.

융점 200°C

I.R. 3200, 1725, 1640, 1550cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS) : 10.8(s, 1H), 7.5-8(m, 3H, Ar), 4.4(s, 2H, CH₂Cl).

티오아세트산 칼륨 0.4g을 DMF 8ml 중에 용해시킨 상기 화합물 0.5g의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후, 이어서 물 25ml로 희석시켰다. 침전물을 여과시켜서 모으고, 아세톤을 사용하여 결정화시켜서 d⁸-7-아세틸티오아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온 0.42g을 얻었다.

I.R. 3200, 1720, 1641, 1550, 1230cm⁻¹

H-NMR : 10.8(s, 1H), 10.1(s, 2H), 7.4-7.8(m, 3H, Ar), 4.2(s, 2H), 2(s, 3H, CH₃-CO).

[실시예 8]

α-클로로-프로피오닐-클로라이드와 벤젠술폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 7에 기재된 방법으로 행한 결과, 다음과 같은 화합물을 얻었다.

7-α-클로로프로피오닐아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온, 융점 250℃, 7-벤젠술폰닐아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온.

[실시예 9]

무수 삼염화 알루미늄 25g을 아세틸클로라이드 11.8g, 인단 24g과 건조 벤젠 100ml의 혼합물을 5° - 8℃에서 교반시킨 혼합물에 적가시켰다. 이 혼합물을 염화수소 가스의 방출이 중지될 때까지 이 온도에서 6시간 동안 계속해서 교반시킨 후, 이어서 이 혼합물을 얼음 200g과 6N 염산 100ml 사이에 분할시키고, 유기상을 분리시키고, 수용액 상은 벤젠을 사용하여 추출시켰다. 유기 벤젠층을 모아서, 중성이 될때까지 세척하고, MgSO₄를 사용하여 건조시킨 후, 과량의 용매를 진공 하에서 증발시켰다.

이 잔류물 28.5g을 고진공(1mmHg)중에서 증류시키고, 비점이 80° -85℃인 분류물을 모아서, 5-아세틸인단 16g을 얻었다.

I.R.=1680cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/TMS)=7.1-7.8(m, 3H, Ar), 2.9(t, 4H), 2.55(s, 3H, CH₃), 1.9-2.4(m, 2H).

에탄올 50ml중에 용해시킨 5-아세틸인단 15g의 용액을 에탄올 50ml중에 용해시킨 히드록실아민 염산염 15g과 아세트산 칼륨 21.5g의 용액과 환류 온도에서 20분동안 반응시켰다. 과량의 용매를 진공중에서 증발시킨 후, 이 혼합물을 물로 희석시켰다. 이 침전물을 여과시켜 모아서, 5-아세틸인단 옥심 15.01g을 얻었다.

융점 104℃.

I.R.=3200cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/TMS)=8.15(s, 1H, N-OH), 2.3(s, 3H, CH₃).

0° -2℃로 냉각시킨 피리딘 140ml 중에 용해시킨 상기 옥심 13.8g의 용액을 교반시키면서 벤젠술폰닐 클로라이드 18ml와 반응시켰다. 이 혼합물을 3시간 동안 계속해서 교반시킨 후, 이 혼합물을 얼음 0.7kg과 6N HCl 450ml중에 부었다.

침전물을 모아서, 진공 하에서 건조시키고, 에탄올 수용액을 사용하여 결정화시켜서, 5-아세틸아미노 인단 11.2g을 얻었다. 융점 61℃.

I.R.=3250, 1660cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/TMS)=7.6-7.9(m, 1H, NH), 7.1-7.5(m, 3H, Ar).

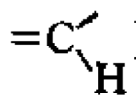
아세틸아미노인단 11g을 아세트산 무수물 8.4ml를 첨가한 빙초산 30ml중에 용해시키고, 이어서, 여기에 아세트산 14.7ml와 물 3.7ml중에 용해시킨 크롬산무수물 8.4g의 용액을 교반시키면서 적가시킨 후, 5° -10℃로 냉각시켰다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 더 교반시키고, 이어서 중아황산나트륨 수용액으로 처리하여, 과량의 산화제를 분해시킨 후, 얼음-물(1:1) 250g에 부었다. 결정성 침전물을 여과시켜 모아서, 에탄올을 사용하여 결정화시킨 후, 5-아세탈아니노인단-1-온 7.8g을 얻었다. 융점 168℃.

I.R.=3250, 1690cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/TMS)=8.05(s, 1H, NH), 7.2-7.8(m, 3H, Ar), 2.5-3.3(m, 4H, CH₂-CH₂), 2.2(s, 3H, CH₂-CO).

물 20ml중에 용해시킨 타르타르산 8g의 냉각용액을 0° -2℃로 냉각시킨 NaIO₄ 11.3g과 H₂SO₄ 1.3ml로부터 제조한 과요오드산을 물 75ml중에 용해시킨 교반 용액에 첨가하여, 글리옥실산을 자체에서 제조하였다.

이어서, 에탄올 75ml와 2.75N NaOH 수용액 86.5ml중에 용해시킨 5-아세탈아미노-인단-1-온 5g의 용액을 약 20° -24℃의 온도로 유지시킨 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 15시간 동안 계속해서 교반시킨 후 침전물을 여과시켜 제거시켰다. 용출액을 2N H₂SO₄를 사용하여 산성화시켜서, 5-아세탈아미노-1-옥소-인단-2-일리덴-아세트산 2.5g을 결정화시켰다. 융점 255° -258℃.



H-NMR(DMSO-d₆/TMS) : 10.7(s, 1H, NH), 6.4-6.8(m, 1H,), 2(s, 3H, CH₃CO-).

아연분 1.65g을 80% 아세트산 수용액 25ml중에 용해시킨 인덴-2-일아세트산 2.25g의 용액에 조금씩 첨가하고 100℃로 가열시키고, 45분 동안 계속해서 교반시켰다. 무기 물질을 여과시켜 제거시키고,

가온시킨 80% 아세트산 수용액 25ml로 세척하였다. 용출액을 모으고, 과량의 아세트산을 진공 중에서 제거시켰다. 잔류 수용액 상을 에틸에테르를 사용하여 추출시켰고, 통상의 처리를 행한 후, 5-아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일 아세트산 1.65g을 얻었다. 178° -180°C.

I.R.=3330, 1690, 1550cm⁻¹

H-NMR(DMSO/TMS):6.3-8.3(m, 4H, Ar 및 NH), 3.15(t, 2H, CH₂), 2.75(t, 2H, CH₂), 2.2(s, 3H, CH₃CO-).

진한 염산 2.5ml 중에 용해시킨 상기 화합물 0.5g의 용액을 환류 온도에서 20분 동안 가열시키고, 이 혼합물을 10°C로 냉각시킨 후, pH 4가 될 때까지 2N NaOH로 처리하였다.

이 침전물을 여과시켜서, 5-아미노-1-옥소-인단-2-일-아세트산 0.39g을 얻었다. 융점 192° -194°C.

I.R.=3300-3400, 1690cm⁻¹

[실시에 10]

1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌을 사용하여, 실시에 9에 기재된 방법으로 행한 결과, 다음과 같은 화합물을 얻었다.

6-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌, 비점 88° -90°C, 0.2mmHg,

6-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌, 융점 104° -105°C(에탄올),

6-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌, 융점 105° -106°C(에탄올 수용액),

6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌, 융점 123° -124°C,

6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일리덴-아세트산, 융점 223° -225°C,

6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-1-일-아세트산, 융점 195° -197°C,

6-아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-1-일-아세트산,

[실시에 11]

클로로포름 70ml 중에 용해시킨 1M HN₃ 용액을 클로로포름 20ml 중에 용해시킨 6-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 5g의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 H₂SO₄ (밀도 1.84) 2.5ml를 교반시키면서 40분에 걸쳐서 적가시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 더 교반시킨 후, 물, 10% K₂HPO₄ 수용액 및 물을 각각 사용하여, 세척액이 중성이 될 때까지 세척하였다. 유기상을 CaCl₂를 사용하여 건조시키고, 용매를 진공중에서 증발시켜서, 6-아세틸아미노-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌 4.65g을 얻었다. 융점 105.5° -106°C.

I.R.=3150, 1670cm⁻¹

H-NMR : 10.1(s, 1H, NH), 7.1-8.0(m, 3H, Ar), 1.7-3.1(m+s, 11H).

이와 유사한 방법으로, 5-아세틸-인단을 출발물질로 하여, 5-아세틸아미노-인단을 얻었다. 융점 62°C.

[실시에 12]

벤젠 40ml 중에 용해시킨 글루타르산 무수물 60g의 용액을 5° -10°C로 냉각시킨 벤젠 200ml 중에 용해시킨 삼염화 알루미늄 152g의 교반 현탁액에 첨가하여, 4-벤조일부탄산(융점 124° -126°C)을 제조했다. 4-벤조일부탄산 30g을 -15°C로 냉각시킨 HNO₃ 60ml와 H₂SO₄ 6ml의 교반 혼합물에 첨가했다.

반응 혼합물을 실온에서 가온시킨 후, 얼음 450g에 붓고, 결정성 침전물을 여과에 의해 분리시켜서, 에틸 에테르로부터 4-(m-니트로벤조일) 부탄산 21.7g을 얻었다. 융점 135° -137°C. 상기 화합물을 아세트산 500ml와 아세트산 무수물 30ml 중에 용해시킨 용액을 10% 목탄기재 팔라듐 3g 존재 하에 65°C에서 수소첨가시켰다.

축매를 여과하여 제거시키고, 용출액을 진공 중에서 50ml로 농축시킨 후, 이어서 물 150ml로 희석시켰다. 침전물을 여과에 의해 분리시키고, 에탄올 수용액을 사용하여 결정화시켜서, 5-(m-아세틸아미노-페닐)펜탄산 16.8g을 얻었다. 융점 137° -138°C.

상기 화합물을 100°C로 가온시킨 폴리인산(85% P₂O₅) 110ml에 첨가했다. 이 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 유지시킨 후, 이어서 얼음과 물 500g중에 부었다. 수용액 상을 메틸렌디클로라이드를 사용하여 추출시키고, 유기 추출물을 모아서 50% NaHCO₃ 수용액을 사용하여 세척하여 중화시킨 후, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 에탄올을 사용하여 결정화시켜서, 7-아세틸아미노-벤조시클로헥탄-1-온- 8.23g을 얻었다. 융점 115° -116°C.

I.R.=3300, 1650, 1600cm⁻¹

H-NMR(CDCI₃/TMS) : 7.2(m, 3H, Ar), 2.2-3.0(m, 8H), 1.8(s, 3H, CH₃CO-).

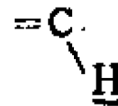
물 27ml 중에 용해시킨 타르타르산 9.4g의 냉각용액을 0° -2°C로 냉각시킨 NaIO₄ 9.8g과 H₂SO₄ 1.25ml로부터 제조한 과요오드산을 물 74ml 중에 용해시킨 교반용액에 첨가하여, 글리옥실산을 자체로 제

조했다.

이어서, 7-아세틸아미노-벤조시클로헥탄-1-온- 6.5g, 2.75N NaOH 수용액 170ml와 에탄올 160ml을 약 20° -24℃의 온도에서 16시간 동안 상기 반응 혼합물에 첨가했다.

이 혼합물을 물 250ml로 더 희석시킨 후, 에틸에테르로 세척하여 미반응 중성 물질을 제거하였다. 수용액상을 4N H₂SO₄로 산성화시켜서, 황색 침전물을 얻고, 이것을 여과시켜 분리시켰다. 이 물질을 에탄올을 사용하여 결정화시켜서, 7-아세틸아미노-1-옥소-벤조시클로헥탄-2-일리덴-아세트산 6.15g을 얻었다. 융점 240° -243℃.

I.R.=3300, 1720, 1650 및 1600cm⁻¹



H-NMR(DMSO-d₆ /TMS) : 10.2(s, 1H, NH), 7.4-7.6(m, 3H, Ar), 6.6(s, 1H,), 2.4-3.6(m, 6H), 2.0(s, 3H, CH₃CO).

아연분 5.3g을 100℃로 가온시킨 80% 아세트산 수용액 70ml중의 7-아세틸아미노-1-옥소-벤조시클로헥탄-2-일-아세트산 6g의 교반 현탁액에 조금씩 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 계속해서 교반시켰다. 이 중 무기 물질을 여과시켜 제거하고, 가온시킨 80% 아세트산 수용액 70ml로 세척하였다. 용출액을 모으고, 아세트산을 진공하에서 증류하여 제거하였다. 잔류 수용액상을 에틸 에테르를 사용하여 추출시키고, 모아진 추출물을 NaSO₄를 사용하여 건조시킨 후, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 헥산-에틸 에테르로 처리해서 7-아세틸아미노-1-옥소-벤조 시클로헥탄-2-일-아세트산 5.1g을 얻었다. 융점 198℃.

또한 이 화합물을 6N HCl 수용액을 사용하여 환류 온도에서 가수분해시켜 7-아미노-1-옥소-벤조시클로헥탄-2-일-아세트산 4.2g을 얻었다.

[실시예 13]

실시예 12에 기재된 방법으로 4-벤조일-부탄산 대신에 3-벤조일-프로피온산을 사용하여 다음과 같은 중간체들을 얻었다.

3-(m-니트로벤조일)프로피온산,

3-(m-아세틸아미노메틸)부탄산,

6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌,

[실시예 14]

건조 테트라히드로푸란 50ml 중에서 N₂ 분위기 하에 용해시킨 말론산 모노에틸에스테르 19.8g의 용액을 건조 테트라히드로푸란 40ml중의 마그네슘 에톡사이드 8.58g의 교반 현탁액에 첨가시키고, 반응물이 완전히 용액이 될 때까지 계속해서 교반시켰다.

이와 별개로, 건조 THF 40ml중에 용해시킨 m-니트로벤조산 16.7g의 용액을 0° -5℃로 냉각시킨 건조 THF 40ml중에 용해시킨 카르보닐이미다졸 16.8g의 교반 용액에 20분 이내에 첨가했다. 이어서, 이와 같이 하여 얻어진 m-니트로벤조일이미다졸리드 용액을 마그네슘-모노말론산 에틸에스테르 복합체의 교반용액에 10분 이내에 첨가하고, 1시간 동안 계속해서 교반시켰다.

이어서, 이 반응 혼합물을 10% NaH₂PO₄ 수용액 40ml에 붓고, 침전물을 여과시켜 분리해서 m-니트로벤조일 아세트산 에틸에스테르 12.2g을 얻었다.

실시예 12에 기재된 방법으로, 상기 화합물을 아세트산 250ml와 트리플루오로아세트산 무수물 12ml중에 용해시킨 용액을 수소첨가시켜서 3-(m-트리플루오로아세틸아미노-페닐) 프로피온산을 얻고, 이어서, 이것을 폴리인산을 사용하여 고리화시켜서 5-트리플루오로아세틸아미노-인단-1-온을 얻었다.

[실시예 15]

실시예 12 및 1에 기재된 방법으로, 5-트리플루오로 아세틸아미노-인단-1-온을 사용하여 다음과 같은 화합물을 얻었다.

5-트리플루오로아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일리덴-아세트산,

5-트리플루오로아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일-아세트산,

d⁸ -7-트리플루오로아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온(융점 234℃), 이 화합물을 1N H₂SO₄를 사용하여 가수분해시켜서 d⁸ -7- 아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노[1,2-c]-피리다진-3-온을 얻었다.

[실시예 16]

에탄올 30ml중에 용해시킨 (R) -(+)-1-페닐에틸아민 2.69g의 용액을 에탄올 90ml중의 d⁸-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산 5.8g의 교반 현탁액에 첨가했다. 이 혼합물을 60℃에서 가열시켜서, 완전한 반응 용액을 얻고, 이어서, 이 용액을 자연적으로 실온으로 냉각시켰다.

이 용액으로부터 분리된 연분홍 결정성 물질 4.6g을 여과시키고, 에탄올로 2회 결정화시켜서, (+)-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산-(R)-(+)-1-페닐에틸-암모늄염 2.8g을 얻었다.

융점 195°C.

이 염을 물 중에 용해시키고, 2N 염산으로 처리한 후, 여과시켜서 (+)-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산을 모았다.

$[\alpha]_D^{20} = +23.2$ (DMSO), 융점 195°C.

이 방법에 의해 (S)-(-)-1-페닐에틸아민을 사용해서 (-)-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산을 얻었다. $[\alpha]_D^{20} = +22.75^\circ$ (DMSO), 융점 193°C.

[실시예 17]

에탄올 24ml 중의 (1R, 2S)-(-)-에페드린 5.36g과 d₆-(-)-5-아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일)-아세트산 8g의 현탁액을 환류 온도에서 가열시켜서, 반응물의 완전한 용액을 얻었다.

이 용액을 실온에서 자연 냉각시킨 후, 이 용액으로부터 분리된 결정성 물질 6.09g을 여과시켜서 에탄올로 3회 결정화시킨 결과, 순수한 (-)-5-아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일)-아세트산 (1R, 2S)-(-)-에페드린 염을 얻었다.

융점 160° -162°C.

이 염을 물 중에 용해시키고, 2N H₂SO₄ 로 처리한 후, (-)-(1-옥소-5-아세틸아미노-인단-2-일)-아세트산을 얻었다.

$[\alpha]_D^{20} = -31.1^\circ$ (DMSO), 융점 190° -192°C. 이 방법으로 (1R, 2S)-(+)-에페드린을 사용해서, (+)-(1-옥소-아세틸아미노-인단-2-일)-아세트산을 또한 얻었다.

$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (DMSO), 융점 191° -192°C.

[실시예 18]

90% 히드라진 하이드레이트 0.32ml를 50:50의 에탄올-물 중에 용해시킨 (+)-6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산-(R)-(+)-1-페닐에틸 암모늄염 1.1g의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열시켰다.

이 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후, 결정성 침전물을 여과시켜서, (-)-8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-벤조(h)-신놀린-3-온 0.72g을 얻었다. 융점 283° -288°C.

$[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ (DMSO), DMSO. d₆-TMS δ 11.4(s, 1H, = N-NH).

이와 유사한 방법으로, (Z)-(1-옥소-5-아세틸아미노-인단-2-일)-아세트산-(-)-에페드린염을 출발 물질로 사용해서, (-)-7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노-[1,2-c]-피리다진-3-온을 얻었다. 융점 307°C.

$[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (DMSO).

[실시예 19]

실시예 16 및 17에 의해 제조된 광학적으로 활성인산, 즉 6-아세틸아미노-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-나프트-2-일-아세트산, (5-아세틸아미노-1-옥소-인단-2-일)-아세트산, (7-아세틸아미노-1-옥소-벤조시클로헥탄-2-일)-아세트산을 사용하여, 실시예 4 및 5에 기재된 방법으로 행한 결과, 다음과 같은 화합물들을 얻었다.

(-)-8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로-벤조(h)-신놀린-3-온, (+)-(8-아세틸아미노-4,4a,5,6-테트라히드로)-벤조(h)-신놀린-3-온, 융점 284° -285°C, $[\alpha]_D^{20} = +158^\circ$ (DMSO), (-)-7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노-[1,2-c]-피리다진-3-온,

(+)-7-아세틸아미노-4,4a-디히드로-5H-인데노-[1,2-c]-피리다진-3-온, 융점 308° -309°C, $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$ (DMSO), (-)-9-아세틸아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐-[1,2-c]-피리다진-3-온, 융점 255° -256°C.

(+)-9-아세틸아미노-2,4,4a,5,6,7-헥사히드로-3H-벤조[6,7]-시클로헥텐-[1,2-c]-피리다진-3-온, 융점 252° -253°C.

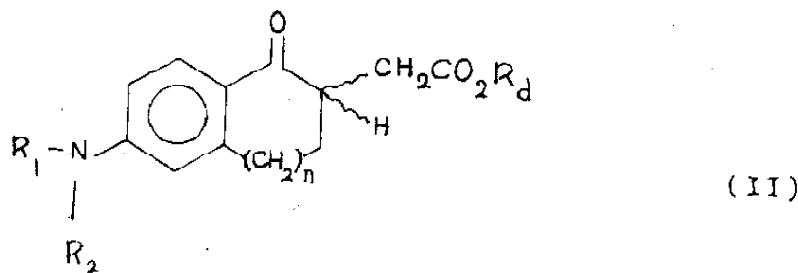
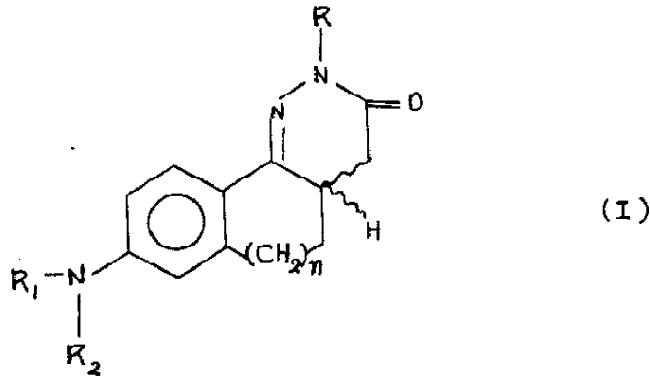
약물학적 시험 과정 모두에 있어서, 우선성 대장체가 좌선성 대장체 보다 더 큰 활성을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 히드라진 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 하

기일반식 (I)로 표시되는 화합물의 라세미 또는 광학적으로 활성인 에난티오머 및 그 염의 제조 방법.



상기 식중, n은 0 및 1 내지 2의 정수이고, R은 수소, C₁-C₆ 저급 알킬, -CH₂-CH=CH₂, CH₂-C≡CH 및 (CH₂)_m-C₆H₅ 기 (여기에서, m는 0 또는 1 내지 3의 정수임)이고 R₁ 및 R₂는 수소, C₁-C₆ 저급알킬, (CH₂)_m-C₆H₅, (CH₂)_m-C₆H₁₁, (CH₂)_m-C₅H₉ (여기에서, m는 0 또는 1 내지 3의 정수임), -CH₂-CH-CH₂, -CH₂-C≡CH, R₃-CO-[여기에, R₃는 C₁-C₁₆ 분지 및 비분지 알킬사슬(이 알킬 사슬은 히드록시, 아미노, 할로겐, 티올기 또는 유리 또는 에스테르화 카르복실기를 함유함), 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환 방향족 고리, 시클로지방족 고리, 시클로지방족 알킬, 아랄킬 및 헤테로알킬, C₁-C₆ 저급 알콕시, 벤질옥시 또는 NHR₆ (여기에서 R₆은 수소, C₁-C₆ 저급 알킬 또는 CH₂-C₆H₅ 임)으로 되는 군 중에서 선택됨] 또는 R₄SO₂ 기 (여기에서, R₄는 CH₃C₂H₅, 페닐, p-메틸페닐, 캄포르의 군 중에서 선택됨)으로 되는 군중에서 독립적으로 선택되고, Rd는 수소 또는 C₁-C₆ 저급 알킬기 이고, R'는 수소, C₁-C₆ 저급 알킬 또는 페닐기로 되는 군 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 히드라지노 화합물과의 반응을 C₁-C₄알코올, 글리콜, 에테르, 물, 포름산 및 아세트산으로 되는 군중에서 선택된 용매 중에서 행함을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, 일반식(II)의 출발 화합물 중 R₁ 또는 R₂가 수소인 경우에, 일반식(I)의 화합물을 편리하게 활성화시킨 형태의 일반식 R₃COOH(여기에서, R₃는 상기 정의한 바와 같음)의 카르복실산 또는 일반식 R₄SO₃H(여기에서, R₄는 상기 정의한 바와 같음)의 술폰산과 임의로 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 2항에 있어서, 일반식(II)의 출발 화합물중 R₁ 및 R₂ 모두가 수소인 경우에, 일반식(I)의 화합물을 임의로 알킬화시켜서, R₁ 또는 R₂가 상기 정의한 바와 같으나, 수소가 아닌 일반식(I)의 화합물을 얻고, 이어서 이 화합물을 편리하게 활성화시킨 형태의 일반식 R₃COOH(여기에서, R₃는 상기 정의한 바와 같음)의 카르복실산 또는 일반식 R₄SO₃H(여기에서, R₄는 상기 정의한 바와 같음)의 술폰산과 임의로 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 일반식(III)의 출발화합물 중 R'가 수소인 경우에, 일반식(I) 화합물을 일반식 R'X(여기에서, R'는 상기 정의한 바와 같으나 수소가 아니고, X는 Cl, Br 또는 I임)의 할로 화합물과 임의로 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(II)의 출발화합물이 라세미 화합물인 경우에, 일반식(I)의 화합물을 임의로 광학적으로 분할시킴을 특징으로 하는 방법.