



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0033465
(43) 공개일자 2009년04월03일

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01) C07D 207/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002349

(22) 출원일자 2009년02월05일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/052294

국제출원일자 2006년07월07일

(87) 국제공개번호 WO 2008/007169

국제공개일자 2008년01월17일

(71) 출원인

피라말 라이프 사이언시스 리미티드

인도, 마하라슈트라, 뭄바이 400 013, 로워 파렐, 간파트라오 카담 마르그, 피라말 타워

(72) 발명자

시바쿠마르, 미나크쉬

인도 뭄바이 (마하라슈트라) 400 063 고어가운(이스트), 엔에스이콤플렉스, 니어, 오프 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 닐론 콤플렉스, 니콜라스 피라말 인디아 리미티드 1, 니콜라스 피라말 리서치 센터

슈크라, 마노즈

인도 뭄바이 (마하라슈트라) 400 063 고어가운(이스트), 엔에스이콤플렉스, 니어, 오프 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 닐론 콤플렉스, 니콜라스 피라말 인디아 리미티드 1, 니콜라스 피라말 리서치 센터

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이동기

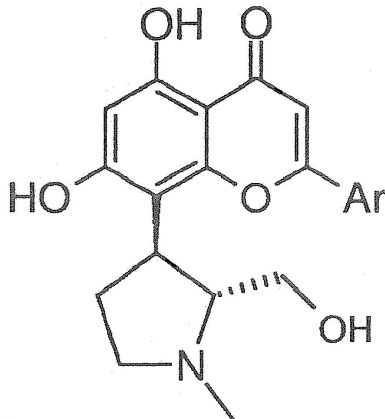
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 플라본으로 치환된 피롤리딘의 광학선택적 합성방법 및 이의 중간체

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 염으로 표시되는, 플라본으로 치환된 피롤리딘의 (+)-트랜스 광학이성질체의 광학선택적(입체선택적) 합성(enantioselective synthesis)에 관한 것으로서,

[화학식 1]



(상기 식에서 Ar은 상세한 설명에 정의된 바와 같음)

사이클린(cyclin) 의존적인 키나아제의 저해제이며 압과 같은 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는 물질의 광학선택적(입체선택적) 합성(enantioselective synthesis)에 관한 것이다.

(72) 발명자

자드하브, 프라모드 쿠마르

인도 뭄바이 (마하라슈트라) 400 063 고어가운(이스트), 엔에스이콤플렉스, 니어, 오프 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 닐론 콤플렉스, 니콜라스 피라말 인디아 리미티드 1, 니콜라스 피라말 리서치 센터

보하드, 아지트

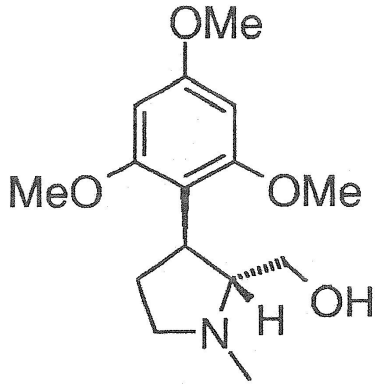
인도 뭄바이 (마하라슈트라) 400 063 고어가운(이스트), 엔에스이콤플렉스, 니어, 오프 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 닐론 콤플렉스, 니콜라스 피라말 인디아 리미티드 1, 니콜라스 피라말 리서치 센터

특허청구의 범위

청구항 1

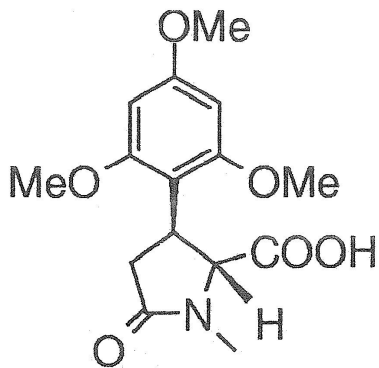
하기 화학식 A로 표시되는 화합물(화합물 A)인 (-)-트랜스-(1-메틸-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-일)메탄올의 제조방법으로서,

[화학식 A]



하기 화학식 E로 표시되는 화합물(화합물 E)인 (-)-트랜스-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-피롤리딘-2-카르복실산을,

[화학식 E]



용매에서 환원제로 처리하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조방법.

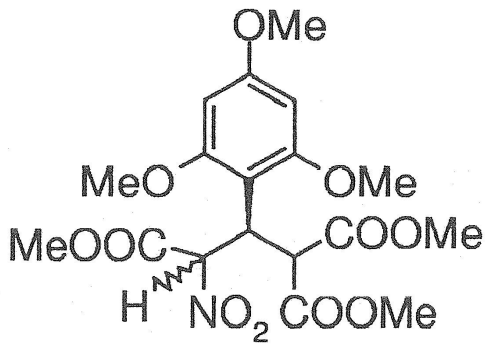
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물 E는,

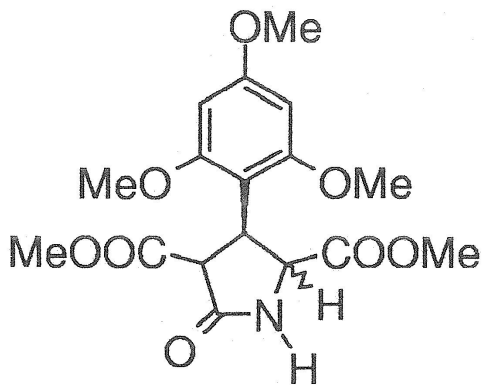
(a) 키랄 비스(chiral bis)(옥사졸린) 리간드 및 금속 착물을 포함하는 촉매 착물(catalyst complex), 염기 및 분레컬러시브(molecular sieves)의 존재 하에서 용매 내의 (E)-메틸-2-니트로-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴레이트에 대한 디메틸 말론산염(dimethyl malonate)의 입체특이적인 마이클 첨가반응(Michael addition)을 수행하여 하기 화학식 B로 표시되는 화합물(화합물 B)인 (+)-트리메틸 3-니트로-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)프로판-1,1,3-트리카르복시산염을 수득하는 단계;

[화학식 B]



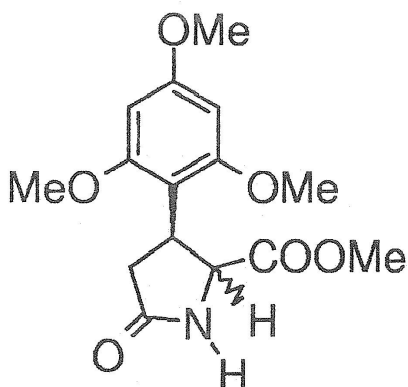
(b) 상기 (a) 단계에서 수득된 화합물 B를 용매에서 환원제로 처리하여 하기 화학식 C로 표시되는 화합물(화합물 C)인 (+)-디메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-피롤리딘-2,4-디카르복시산염을 수득하는 단계;

[화학식 C]



(c) 상기 화합물 C를 용매에서 염화나트륨으로 처리하고, 처리결과 얻은 반응 혼합물을 120-170℃의 온도까지 가열하여 하기 화학식 D로 표시되는 화합물(화합물 D)인 (+)-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염을 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 수득하는 단계; 및

[화학식 D]



(d) 상기 화합물 D를 용매에서 메틸화제(methylating agent)와, 알칼라인 금속 수소화물(alkaline metal hydride) 및 알칼라인 금속 탄산염(alkaline metal carbonate)으로부터 선택된 염기와 반응시키고, 반응결과 얻은 시스 및 트랜스 화합물의 혼합물을 알콜에서 알칼라인 금속 수산화물(alkaline metal hydroxide)로 알칼라인 가수분해시키며, 반응결과 얻은 혼합물을 50-100℃의 온도까지 가열하여 상기 화합물 E를 단일 트랜스 이성질체

로서 수득하는 단계를 수행하여 제조되는 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 단계 (a)에서 사용된 키랄 비스(옥사졸린) 리간드는 (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(시클로프로판-1,1-디일)비스(8,8a-디히드로-3aH-인덴노[1,2d]옥사졸)인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 단계 (a)에서 사용된 금속 착물은 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트(magnesium trifluoromethanesulphonate), 마그네슘 퍼클로레이트(magnesium perchlorate), 구리 트리플루오로메탄술포네이트(copper trifluoromethanesulphonate), 아연 트리플루오로메탄술포네이트(zinc trifluoromethanesulphonate), 란탄 트리플루오로메탄술포네이트(lanthanum trifluoromethanesulphonate), 니켈 트리플루오로메탄술포네이트(nickel trifluoromethanesulphonate), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), 브롬화 구리(copper bromide), 브롬화 아연(zinc bromide), 브롬화 니켈(nickel bromide), 요오드화 마그네슘(magnesium iodide), 요오드화 구리(copper iodide), 요오드화 아연(zinc iodide), 요오드화 니켈(nickel iodide), 마그네슘 아세틸아세토네이트(magnesium acetylacetonate), 구리 아세틸아세토네이트(copper acetylacetonate), 아연 아세틸아세토네이트(zinc acetylacetonate) 및 니켈 아세틸아세토네이트(nickel acetylacetonate)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 금속 착물은 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

청구항 제2항의 (a) 단계에서 사용된 염기는 트리에틸아민(triethylamine), 디이소프로필아민(diisopropylamine), 2,6-루티딘(2,6-lutidine), N-메틸몰포린(N-methylmorpholine), N-에틸피페리딘(N-ethylpiperidine), 이미다졸(imidazole) 및 5,6-디메틸벤지미다졸로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 염기는 N-메틸몰포린인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

청구항 제2항의 (b) 단계에서의 환원제는 염화제1주석(stannous chloride)인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 용매는 에틸 아세테이트(ethyl acetate)인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 10

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

청구항 제2항의 (b) 단계에서의 환원제는 레이니니켈(Raney nickel)인 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 용매는 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 디옥산(dioxane) 및 N,N-디메틸포름아미드로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 A의 제조방법.

명세서

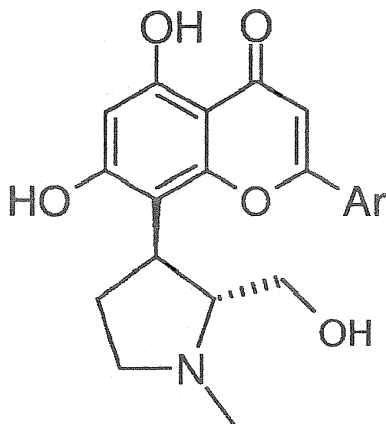
기술분야

<1> 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 염으로 표시되는, 플라본으로 치환된 피롤리딘의 (+)-트랜스 광학이성질체의 광학선택적(입체선택적) 합성(enantioselective synthesis)에 관한 것으로서, 사이클린(cyclin) 의존적인 키나아제의 저해제이며 암과 같은 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는 물질의 광학선택적(입체선택적) 합성(enantioselective synthesis)에 관한 것이다.

배경기술

<2> 사이클린(cyclin) 의존적인 키나아제(Cdks)는 세포주기 진행의 조절을 위한 필수적인 효소이다. 사이클린(cyclin) 의존적인 키나아제의 저해제는 광범위한 증식성 질병, 특히 암의 치료적 유용성을 갖는 것으로 기대된다. 이러한 결과, CDKs 는 신약 발견을 위한 표적으로 사용되었고, CDKs의 수 많은 저분자 저해제가 확인되고 연구되었다. 하기 화학식 1에 의해 표시되는 CDK/사이클린(cyclin) 복합체의 저해제는 본 명세서에 참고문헌으로서 통합되는 PCT 국제특허출원 제PCT/IB2006/052002호에 기술되어 있다:

[화학식 1]



<4>

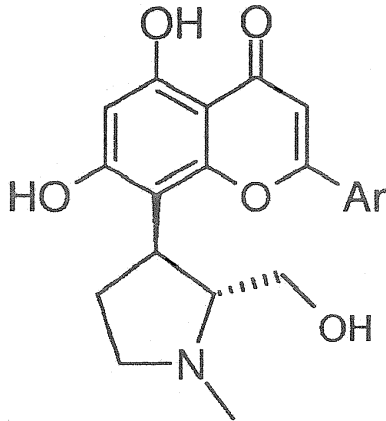
<5> 상기 식에서 Ar은 상세한 설명에 정의된 바와 같다.

<6> 상기 화합물들은 다양한 증식성 세포계(cell line)에 대한 양호한 선택성과 세포독성을 나타낸다. 진술한 특허출원에 개시된 새로운 화합물들은 2개의 키랄중심(chiral center)을 갖고 있고, 따라서 4개의 광학이성질체(enantiomer), 즉 (+)-트랜스(trans), (-)-트랜스(trans), (+)-시스(cis) 및 (-)-시스(cis)로서 존재할 수 있다. 이러한 키랄성(chirality)은 의약분야에서 중요성이 증대되고 있는데, 이는 현재까지 개발된 의약의 80% 이상이 키랄 특성을 갖는다는 사실로부터 입증되는 바와 같다. 다양한 광학이성질체들은 신체에서 완전히 상이한 효과를 나타내는데, 투여된 2개 이상의 광학이성질체 형태들 중 단지 하나만이 약효를 나타낼 수 있다. 화학식 1의 화합물의 경우, (+)-트랜스 광학이성질체 만이 활성을 갖는 반면에 (-)-트랜스 광학이성질체는 비활성인 것이 관찰되었다. 화학식 1의 라세미화합물(racemic compound) 및 이들의 분리된 광학이성질체의 효과에 대한 본 발명자들의 광범위한 연구 결과는 PCT 국제특허출원 제PCT/IB2006/052002호에 개시되어 있다. 화학식 1에 의해 표시되는 화합물들 중 어느 하나의 활성(+)-트랜스 광학이성질체로서 실질적으로 다른 이성질체는 없는 활성(+)-트랜스 광학이성질체는 약물의 투여량의 감소를 가능하게 하였다. 사이클린(cyclin) 의존적인 키나아제의 저해제로서, 화학식 1로 표시되는 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체의 중요성 때문에 이들의 생산을 위한 경제

적이고 유효한 합성과정의 개발에 대한 요구가 존재한다.

<7> 본 출원인의 PCT 국제특허출원 제PCT/IB2006/052002호에서는 하기 화학식 1로 표시되는, 플라본으로 치환된 피롤리딘의 (+)-트랜스 광학이성질체의 제조과정을 기술하고 있다:

<8> [화학식 1]



<9>

<10> 상기 식에서 Ar은 상세한 설명에 정의된 바와 같다.

<11> 상기 PCT 국제특허출원 제PCT/IB2006/052002호에 기술된 제조과정은 중간체 화합물의 분해와, 분해된 중간체 화합물의 화학식 1의 화합물로의 전환을 포함한다. 예를 들어, (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-크로멘-4-온[(+)-*trans*-2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-(2-hydroxymethyl-1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-chromen-4-one]은 중간체인 (±)-트랜스-[1-메틸-3-(2,4,6-트리메톡시-페닐)-피롤리딘-2-일]-메탄올[(±)-*trans*-[1-methyl-3-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol]의 분해와, 상기 중간체의 (-)-트랜스 이성질체의 (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-크로멘-4-온[(+)-*trans*-2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-(2-hydroxymethyl-1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-chromen-4-one]으로의 전환에 의해 제조된다.

<12> 상기 중간체의 (-)-트랜스 이성질체의 제조는 이것의 라세미 화합물(racemate)을 광학활성보조체(chiral auxiliary)로 처리하여 대응하는 (+)-트랜스 및 (-)-트랜스 부분 입체이성질체 염(diastereomeric salts)을 수득하고, 결정화에 의해 원하는 부분 입체이성질체 염을 분리하며, 이를 염기로 처리하여 원하는 (-)-트랜스 광학이성질체를 생성하는 단계들을 포함한다.

<13> 그런데, 이러한 분해법은 중요한 공정을 포함하고, 또한 분해제의 사용은 공정의 단가를 높게 된다. 분해제의 부분적인 재활용이 가능하지만 이러한 재활용 역시 추가적인 공정을 요구하고 있어 비용이 추가되고 폐기물 생성과 연관되어 있다. 그리고, 원하지 않는 광학이성질체는 재활용될 수 없고 버려진다. 실험실 단위의 생산에 있어서 수득되는 주요 중간체의 이론적인 최대 수율은 단지 50%인데, 이는 라세미 화합물의 절반이 손실되기 때문이다. 또한, 이러한 수율은 높은 키랄 순도에 대한 요구로 인해 추가적으로 감소될 수 있다(>95% 광학이성질체 초과 요구). 따라서, 원하는 (+)-트랜스 광학이성질체를 효율적이면서 보다 특이적인 방식으로 제공하는 다른 방식의 비대칭적 합성법의 개발에 대한 요구가 있다고 하겠다.

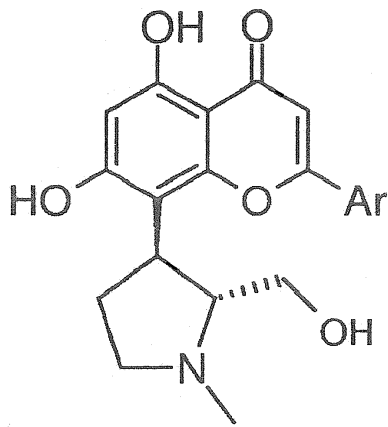
<14> 본 발명의 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체의 다른 제조공정으로서 광학선택적 제조공정을 제공하는 것이다. 본 발명의 제조공정은 종래의 분해 기술의 결점을 극복함으로써 효과적인 대규모 합성을 가능하게 한다.

발명의 상세한 설명

<15> **발명의 개요**

<16> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체의 광학선택적 합성을 위한 새로운 제조공정을 제공한다.

<17> [화학식 1]

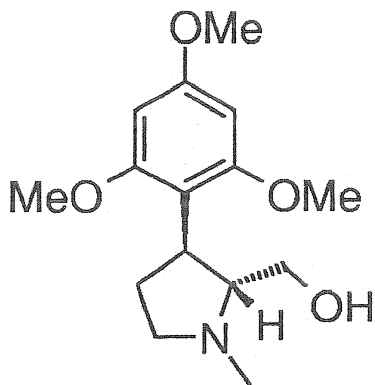


<18>

<19> 상기 식에서 Ar은 상세한 설명에 정의된 바와 같다.

<20> 본 발명의 제조공정은 또한 화학식 1의 화합물의 키랄 전구체(chiral precursor)인 하기 화학식 A의 화합물의 광학선택적 합성을 포함한다:

<21> [화학식 A]



<22>

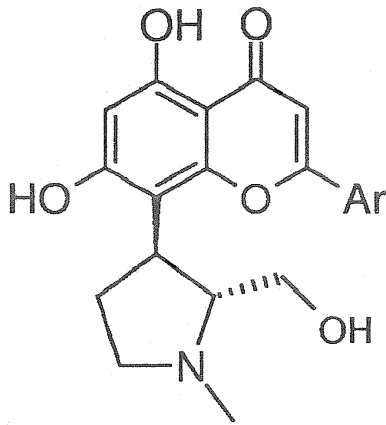
<23> 본 발명의 제조공정은 전술한 공정의 결점을 회피하는 화학식 1의 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체에 대한 광학선택적 합성을 제공한다.

<24> 또한, 본 발명의 제조공정은 공정 중간체가 결정체(crystalline)이고 추가적인 정제가 필요없기 때문에 비용 및 시간의 관점에서 추가적인 장점을 갖는다.

<25> 발명의 상세한 설명

<26> 본 발명은 특히 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체의 광학선택적 합성을 위한 공정에 관한 것이다:

<27> [화학식 1]



<28>

<29> 상기 식에서, Ar은 페닐로서, 치환되지 않은 페닐이거나, 할로젠, 니트로, 시아노, C₁-C₄-알킬, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, 카르복시, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-알킬렌히드록실, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, 시클로알킬, NR₁R₂ 및 SR₃로 구성된 군으로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 동일한 또는 상이한 치환기에 의해 치환된 페닐이고, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알킬카르보닐 및 아릴(aryl)로 구성된 군으로부터 선택되거나, R₁ 및 R₂는 질소 원자에 결합되어 질소원자와 함께 하나의 5-원환(5-membered ring) 또는 6원환(6-membered ring)을 형성하되 선택적으로 적어도 하나의 추가 헤테로원자를 포함할 수 있으며, R₃는 수소, C₁-C₄-알킬, 아릴 및 SR₄로 구성된 군으로부터 선택되고, R₄는 C₁-C₄-알킬 또는 아릴이다.

<30> 본 발명의 화합물을 기술하기 위해 사용되는 다양한 용어에 대한 정의가 아래에서 목록으로 설명된다. 이들 정의들은 특정한 경우에 제한되지 않는 한 명세서 전체에 걸쳐서 개별적으로 또는 상위 그룹의 일부로서 사용되는 용어들에 대해 적용된다. 이들 정의들은 문언적 의미로 해석되어서는 아니된다. 이들은 일반적인 정의가 아니며 오로지 본 명세서에 대해서만 관련된 것이다.

<31> 용어 "알킬"(alkyl)은 포화된 지방족 그룹의 라디칼을 의미하고, 직쇄상 알킬기 및 분지된 알킬기를 포함한다. 또한, 다른 의미로 언급되지 않는 한, 용어 "알킬"은 치환되지 않은 알킬기와, 하나 이상의 상이한 치환기로 치환된 알킬기를 포함한다. 1개 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 알킬기의 예로서 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 옥타데실 및 에이코실(eicosyl)이 있고, 이들 알킬기의 *n*-이성질체로는 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2,3,4-트리메틸헥실, 이소데실, sec-부틸, 또는 *t*-부틸이 있다.

<32> 용어 "시클로알킬"(cycloalkyl)은 치환되지 않거나 하나 이상의 상이한 치환기로 치환될 수 있는 약 3개 내지 7개의 탄소로 이루어진 비-방향족 단일고리계 또는 비-방향족 다중 고리계를 의미한다. 시클로알킬의 예로서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 있다.

<33> 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"(alkoxy)는 전술한 바와 같이 정의된 알킬기에 산소 라디칼(radical)이 부착된 것을 의미한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, *t*-부톡시 등이 있다.

<34> 용어 "할로젠"(halogen)은 염소(chlorine), 브롬(bromine), 불소(fluorine) 및 요오드(iodine)를 의미한다.

<35> 용어 "헤테로원자"(heteroatom)는 질소, 산소, 황(sulphur) 및 인(phosphorus)을 의미한다.

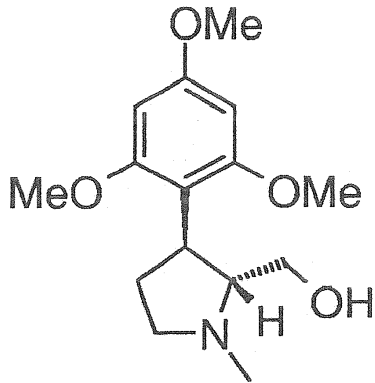
<36> 용어 "광학이성질체 초과"(enantiomeric excess)는 생성 혼합물 내에 존재하는 어느 하나의 광학이성질체의 양과, 다른 광학이성질체의 양과의 차이를 의미한다. 따라서, 예를 들어 광학이성질체 초과 96%는 어느 하나의 광학이성질체는 98%이고 다른 광학이성질체는 2%인 생성 혼합물을 의미한다.

<37> 구조에서 입체화학(stereochemistry)이 묘사되는 경우, 이는 절대적인 구조(구성) 보다는 상대적인 구조(구성)를 나타낸다.

<38> 본 발명의 일실시예에서, 하기 화학식 A로 표시되는 화합물(이하, "화합물 A"라 함)인 (-)-트랜스-(1-메틸-3-

(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-일)메탄올[(-)-*trans*-(1-methyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)pyrrolidin-2-yl)methanol] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 광학선택적 합성을 위한 제조공정이 제공되는데,

<39> [화학식 A]

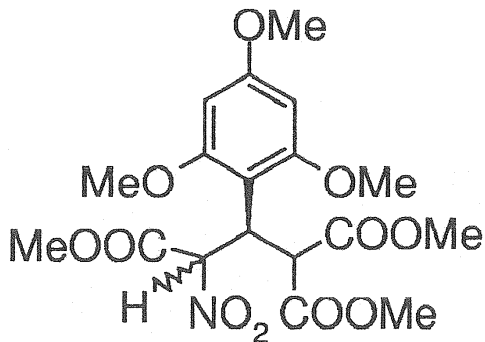


<40>

<41> 상기 제조공정은,

<42> (a) 키랄 비스(chiral bis)(옥사졸린) 리간드 및 금속 착물을 포함하는 촉매 착물(catalyst complex), 염기 및 몰레큘러시브(molecular sieve)의 존재 하에서 용매 내의 (E)-메틸-2-니트로-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴레이트에 대한 디메틸 말론산염(dimethyl malonate)의 입체특이적인 마이클 첨가반응(Michael addition)을 수행하여 하기 화학식 B로 표시되는 화합물(이하, "화합물 B"라 함)인 (+)-트리메틸 3-니트로-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)프로판-1,1,3-트리카르복시산염을 수득하는 단계;

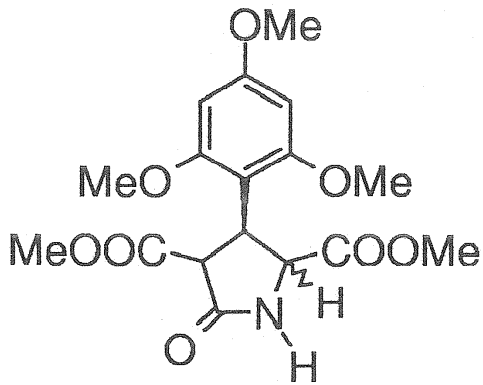
<43> [화학식 B]



<44>

<45> (b) 상기 (a) 단계에서 수득된 화합물 B를 적합한 용매에서 환원제로 처리하여 하기 화학식 C로 표시되는 화합물(이하, "화합물 C"라 함)인 (+)-디메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-피롤리딘-2,4-디카르복시산염을 수득하는 단계;

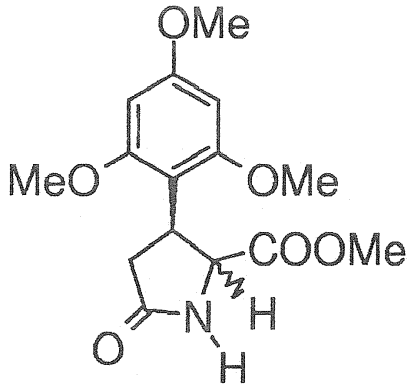
<46> [화학식 C]



<47>

<48> (c) 상기 화합물 C를 용매에서 염화나트륨으로 처리하고, 처리결과 얻은 반응 혼합물을 120-170℃의 온도까지 가열하여 하기 화학식 D로 표시되는 화합물(이하, "화합물 D"라 함)인 (+)-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염을 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 획득하는 단계;

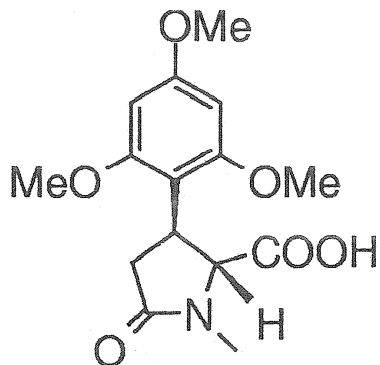
<49> [화학식 D]



<50>

<51> (d) 상기 화합물 D를 용매에서 메틸화제(methylating agent)와, 알칼라인 금속 수소화물(alkaline metal hydride) 및 알칼라인 금속 탄산염(alkaline metal carbonate)으로부터 선택된 염기와 반응시키고, 반응결과 얻은 시스 및 트랜스 화합물의 혼합물을 알콜에서 알칼라인 금속 수산화물(alkaline metal hydroxide)로 알칼라인 가수분해시키며, 반응결과 얻은 혼합물을 50-100℃의 온도까지 가열하여 하기 화학식 E로 표시되는 화합물(이하, "화합물 E"라 함)인 (-)-트랜스-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-피롤리딘-2-카르복시산을 단일 트랜스 이성질체로서 획득하는 단계; 및

<52> [화학식 E]



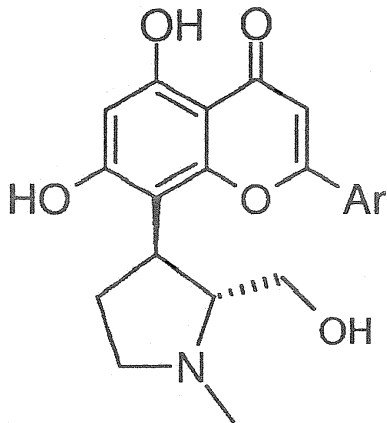
<53>

<54> (e) 상기 화합물 E를 용매에서 환원제로 처리하여 화학식 A로 표시되는 (-)-트랜스-(1-메틸-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-일)-메탄올을 수득하는 단계를 포함한다.

<55> 본 발명의 일실시예에 있어서, 본 발명은 전술한 바와 같은 새로운 제조공정에 의해 수득된 화합물 A를 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조에 사용하는 것을 제공한다.

<56> 본 발명의 다른 실시예에 따르면 하기 화학식 1로 표시된 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조공정이 제공되는데,

<57> [화학식 1]



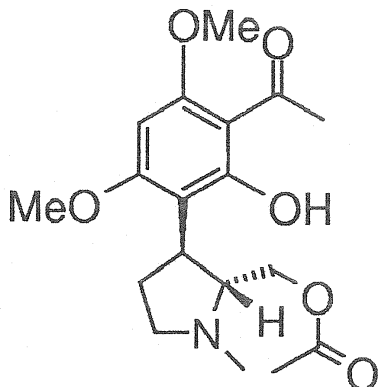
<58>

<59> 상기 화학식 1에서, Ar은 페닐로서, 치환되지 않은 페닐이거나, 할로겐, 니트로, 시아노, C₁-C₄-알킬, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, 카르복시, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-알킬렌히드록실, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, 시클로알킬, NR₁R₂ 및 SR₃로 구성된 군으로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 동일한 또는 상이한 치환기에 의해 치환된 페닐이고, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알킬카르보닐 및 아릴(aryl)로 구성된 군으로부터 선택되거나, R₁ 및 R₂는 질소 원자에 결합되어 질소 원자와 함께 하나의 5-원환(5-membered ring) 또는 6-원환(6-membered ring)을 형성하되 선택적으로 적어도 하나의 추가 헤테로원자를 포함할 수 있으며, R₃는 수소, C₁-C₄-알킬, 아릴 및 SR₄로 구성된 군으로부터 선택되고, R₄는 C₁-C₄-알킬 또는 아릴이고,

<60> 상기 제조공정은,

<61> (i) 화합물 A를 촉매 존재 하에서 아세트산 무수화물(acetic anhydride)로 처리하여 하기 화학식 F로 표시되는 화합물(이하, "화합물 F"라 함)인 (-)-트랜스-아세트산-3-(3-아세틸-2-히드록시-4,6-디메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-2-일-메틸 에스테르를 수득하는 단계;

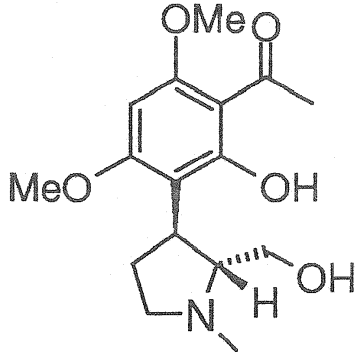
<62> [화학식 F]



<63>

<64> (ii) 상기 화합물 F를 알칼리 수용액으로 처리하고, 반응 혼합물의 온도를 약 50℃까지 상승시켜 하기 화학식 G로 표시되는 화합물(이하, "화합물 G"라 함)인 (-)-트랜스-1-[2-히드록시-3-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-4,6-디메톡시-페닐]-에탄온을 수득하는 단계;

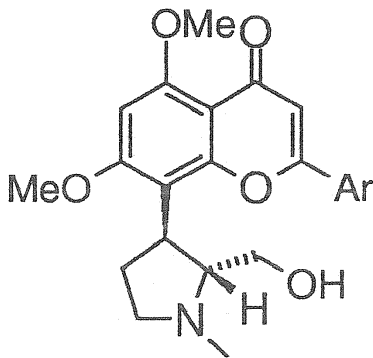
<65> [화학식 G]



<66>

<67> (iii) 상기 화합물 G를 질소 분위기 하에 염기와 적합한 용매의 존재 하에서 ArCOOCH₃(Ar은 화학식 1에 정의된 것과 같음)의 에스테르와 반응시키고, 산촉매화된 고리화 반응(acid catalyzed cyclisation)을 수행하여 하기 화학식 2로 표시되는 디메톡시 화합물(이하, "화합물 2"라 함)을 수득하는 단계; 및

<68> [화학식 2]

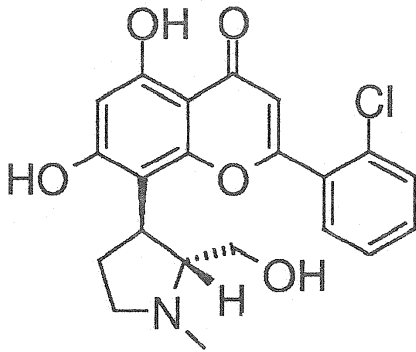


<69>

<70> (iv) 상기 화합물 2를 120-180℃의 온도에서 디메틸화제(demethylating agent)로 처리하면서 가열하여 디메틸화를 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물의 (+)-트랜스 광학이성질체를 수득하는 단계를 포함한다.

<71> 본 발명의 가장 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 1A로 표시되는 화합물(화학식 1의 화합물의 Ar 그룹이 염소로 치환된 페닐인 경우로서, 이하, "화합물 1A"라 함)인 (+)-트랜스-2-(2-클로로-페닐)-5,7-디히드록시-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-크로멘-4-온의 광학선택적 합성을 위한 제조공정을 제공하는 데,

<72> [화학식 1A]

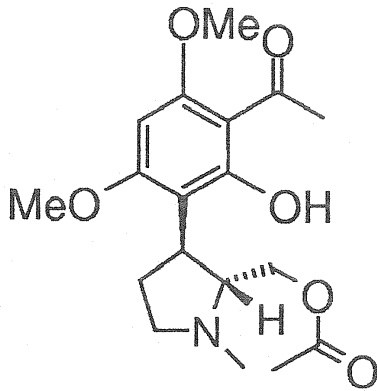


<73>

<74> 상기 제조공정은,

<75> (i) 화합물 A를 촉매 존재 하에서 아세트산 무수물로 처리하여 하기 화학식 F로 표시되는 화합물(이하, "화합물 F"라 함)인 (-)-트랜스-아세트산-3-(3-아세틸-2-히드록시-4,6-디메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-2-일 메틸 에스테르를 수득하는 단계;

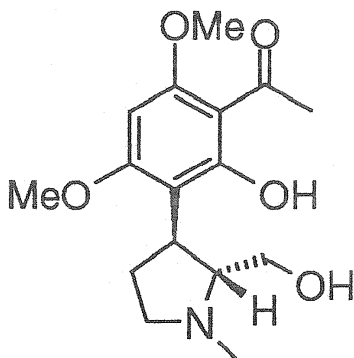
<76> [화학식 F]



<77>

<78> (ii) 상기 화합물 F를 알칼리 수용액으로 처리하고 반응 혼합물의 온도를 약 50°C까지 상승시켜 하기 화합물 G로 표시되는 화합물(이하, "화합물 G"라 함)인 (-)-트랜스-1-[2-히드록시-3-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-4,6-디메톡시-페닐]-에탄온을 수득하는 단계;

<79> [화학식 G]

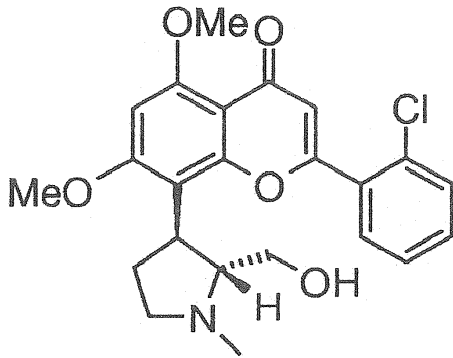


<80>

<81> (iii) 상기 화합물 G를 질소 분위기 하에 염기와 적합한 용매의 존재 하에서 메틸-2-클로로벤조에이트와 반응시키고, 산촉매화된 고리화 반응(acid catalyzed cyclisation)을 수행하여 하기 화학식 2A로 표시되는 화합물(이하, "화합물 2A"라 함)인 (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-5,7-디메톡시

-크로멘-4-온을 수득하는 단계;

<82> [화학식 2A]



<83>

<84> (iv) 상기 화합물 2A를 120-180°C의 온도에서 피리딘 염산염(pyridine hydrochloride)으로 처리하면서 가열하여 디메틸화를 수행하여 화합물 1A를 수득하는 단계; 및

<85> (v) 선택적으로, 화합물 1A를 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환하되, 통상의 방법에 따라 염산염인 (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-크로멘-4-온 염산염으로 전환하는 단계를 포함한다.

<86> 상기 단계 (a)에서 사용된 화합물인 (E)-메틸-2-니트로-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴레이트는 암모늄 아세테이트와 황산마그네슘(magnesium sulphate)의 존재 하에서 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드와 메틸 니트로아세테이트를 반응시켜 제조될 수 있다. 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드는 포스포릴 클로라이드(phosphoryl chloride)와 N,N-디메틸포름아미드와의 반응에 의해 2,4,6-트리메톡시벤젠으로부터 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다. 메틸 니트로아세테이트는 니트로메탄으로부터 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는데, 예를 들어 니트로메탄을 수산화칼륨(potassium hydroxide)과 같은 염기와 함께 160°C에서 가열하고, 황산과 메탄올로 15°C에서 처리하면 제조될 수 있다.

<87> 상기 단계 (a)에서 사용된 촉매 착물은 키랄 비스(옥사졸린)리간드 및 금속 착물을 포함한다. 촉매를 이용한 비대칭적 합성에서의 키랄 비스(옥사졸린)리간드의 사용은 광범위하게 보고되고 있다(Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1-45). 본 발명에 따르면, 바람직한 키랄 비스(옥사졸린)리간드는 (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(시클로프로판-1,1-디일)비스(8,8a-디히드로-3aH-인덴노[1,2d]옥사졸)이며, 이는 본 명세서의 일부로 통합되는 문헌인 J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124(44), 13097-13105에 보고된 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 반응은 단지 4 내지 6 몰%의 키랄 비스(옥사졸린)리간드를 이용해서만 수행될 수 있다.

<88> 촉매 착물을 제공하기에 적합한 금속 착물로는 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트(magnesium trifluoromethanesulphonate), 마그네슘 퍼클로레이트(magnesium perchlorate), 구리 트리플루오로메탄술포네이트(copper trifluoromethanesulphonate), 아연 트리플루오로메탄술포네이트(zinc trifluoromethanesulphonate), 란탄 트리플루오로메탄술포네이트(lanthanum trifluoromethanesulphonate), 니켈 트리플루오로메탄술포네이트(nickel trifluoromethanesulphonate), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), 브롬화 구리(copper bromide), 브롬화 아연(zinc bromide), 브롬화 니켈(nickel bromide), 요오드화 마그네슘(magnesium iodide), 요오드화 구리(copper iodide), 요오드화 아연(zinc iodide), 요오드화 니켈(nickel iodide), 마그네슘 아세틸아세토네이트(magnesium acetylacetonate), 구리 아세틸아세토네이트(copper acetylacetonate), 아연 아세틸아세토네이트(zinc acetylacetonate), 및 니켈 아세틸아세토네이트(nickel acetylacetonate)가 있다. 본 발명에 따르면, 바람직한 금속 착물로는 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트이다.

<89> 상기 단계 (a)에서 사용된 염기는 트리에틸아민(triethylamine), 디이소프로필아민(diisopropylamine), 2,6-루티딘(2,6-lutidine), N-메틸몰포린(N-methylmorpholine), N-에틸피페리딘(N-ethylpiperidine), 이미다졸(imidazole) 및 5,6-디메틸벤지미다졸로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하기로는 N-메틸몰포린이 염기로서 사용된다.

- <90> 상기 단계 (b)에서 사용된 환원제는 염화제1주석(stannous chloride) 또는 레이니니켈(Raney nickel)일 수 있다. 염화제1주석이 환원제로 사용될 때 화합물 C가 단일 이성질체로서 수득된다. 레이니니켈이 환원제로 사용될 때에는 ¹H NMR이 나타내는 바와 같이 화합물 C가 이성질체 혼합물로서 수득된다. 이성질체 혼합물의 소량의 샘플을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 이성질체를 분리할 경우, 이성질체들 중 하나는 환원제로서 염화제1주석을 사용하여 수득한 단일 이성질체와 동일한 것을 확인할 수 있다. 상기 단계 (b)에서 사용된 용매는 아프로틱 솔벤트(aprotic solvent)가 바람직한데, 예를 들어, 에틸 아세테이트(ethyl acetate), 디옥산(dioxane), N,N-디메틸포름아미드 및 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)이 있다. 환원반응이 염화제1주석을 이용하여 수행되면 용매는 에틸 아세테이트를 사용하는 것이 바람직하고, 환원반응이 레이니니켈을 이용하여 수행되면 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산 및 N,N-디메틸포름아미드로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- <91> 상기 단계 (c)의 탈카르복시화(decarboxylation) 과정에서 사용되는 용매는 N-메틸피롤리돈(N-methylpyrrolidone) 및 디메틸 술폭사이드(dimethyl sulphoxide)와 같은 극성 아프로틱 솔벤트(polar aprotic solvent)가 바람직하다.
- <92> 상기 단계 (d)에서 사용되는 메틸화제는 요오드화 메틸(methyl iodide) 또는 디메틸 설페이트(dimethyl sulphate)일 수 있다. 상기 단계 (d)에서 사용되는 용매는 극성 아프로틱 솔벤트(polar aprotic solvent)가 바람직하고 N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란 및 디옥산으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 알칼라인 금속 탄산염(alkaline metal carbonate)은 탄산나트륨 또는 탄산칼륨일 수 있다. 알칼라인 금속 수소화물(alkaline metal hydride)은 수소화나트륨(sodium hydride)일 수 있다. 알칼라인 금속 수산화물(alkaline metal hydroxide)은 수산화나트륨(sodium hydroxide) 또는 수산화칼륨(potassium hydroxide)일 수 있다. 사용된 알콜로는 비고리형 알콜(acyclic alcohol)이 바람직하고, 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 보다 바람직하다.
- <93> 상기 단계 (e)에서 사용된 환원제는 수소화물(hydride)이 바람직하고, 리튬 알루미늄 수소화물(lithium aluminium hydride), 디이소부틸 알루미늄 수소화물(diisobutyl aluminium hydride) 및 수소화붕소나트륨(sodium borohydride)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 보다 바람직하다. 환원 단계에서 사용되는 용매로는 에테르가 바람직하고, 테트라하이드로퓨란, 디옥산 및 디에틸 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 보다 바람직하다.
- <94> 화학식 A의 중간 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 공정에 있어서, 상기 (i) 단계에서 사용되는 촉매는 루이스산(Lewis acid) 및 폴리인산(polyphosphoric acid)으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 루이스산 촉매는 염화아연(zinc chloride), 염화 알루미늄(aluminium chloride), 삼불화 붕소(boron trifluoride) 및 삼브롬화 붕소(boron tribromide)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 가장 바람직한 루이스산 촉매는 삼불화 붕소이다.
- <95> 상기 단계 (ii)에서 사용된 알칼리는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨일 수 있다.
- <96> 상기 단계 (iii)에서 사용된 염기는 수소화나트륨, n-부틸 리튬, 리튬 헥사메틸디실라자이드(lithium hexamethyldisilazide) 및 리튬 디이소프로필아미드(lithium diisopropylamide)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 사용된 염기로는 수소화나트륨이 바람직하다. 상기 단계 (iii)에서 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드 및 디옥산으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 사용된 용매로는 N,N-디메틸포름아미드가 바람직하다.
- <97> 상기 단계 (iv)에서 사용된 디메틸화제는 피리딘 염산염(pyridine hydrochloride), 삼브롬화 붕소(boron tribromide), 붕소 트리플루오라이드 이써레이트(boron trifluoride etherate) 및 삼염화 알루미늄(aluminium trichloride)으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 디메틸화제는 피리딘 염산염이다.
- <98> 따라서, 본 발명에 따르면 화학식 A의 화합물은 97% 이상의 광학이성질체 초과(enantiomeric excess)의 키랄 순도를 갖고 수득되고, 이어서 화학식 1의 화합물은 99% 이상의 광학이성질체 초과(enantiomeric excess)의 키랄 순도를 갖고 수득된다.
- <99> 본 발명의 새로운 제조공정에 의해 수득된 화학식 1의 화합물은 선택적으로 대응하는 약제학적 또는 독성학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있고, 특히 약제학적으로 유용한 염으로 전환될 수 있다.
- <100> 하나 이상의 염기성 기(basic group), 즉 양성자를 수용할 수 있는 기를 포함하는 화학식 1의 화합물은 비독성 무기산 또는 유기산의 산부가염 형태로 사용될 수 있다. 적합한 무기산의 예로는 붕산(boric acid), 과염소산(perchloric acid), 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 술폰산

(sulphamic acid), 인산(phosphoric acid), 질산(nitric acid) 및 당업자에게 알려진 다른 무기산을 들 수 있다. 적합한 유기산의 예로는 아세트산, 글루콘산(gluconic acid), 프로피온산(propionic acid), 숙신산(succinic acid), 글리콜산(glycolic acid), 스테아린산(stearic acid), 젖산(lactic acid), 말산(malic acid), 타르타르산(tartaric acid), 시트르산, 아스코르브산, 파모인산(pamoic acid), 말레산(maleic acid), 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산(glutamic acid), 벤조산(benzoic acid), 살리실산(salicylic acid), 설파닐산(sulphanilic acid), 2-아세톡시벤조산(2-acetoxybenzoic acid), 푸마르산(fumaric acid), 톨루엔술폰산(toluenesulphonic acid), 메탄술폰산(methanesulphonic acid), 에탄디술폰산(ethanedisulphonic acid), 옥살산(oxalic acid), 이세티온산(isethionic acid), 케토글루타르산(ketoglutaric acid), 벤젠술폰산(benzenesulphonic acid), 글리세로인산(glycerophosphoric acid) 및 당업자에게 알려진 다른 유기산을 들 수 있다. 산기(acidic group)를 포함하는 화학식 1의 화합물은 예를 들어 Li, Na 및 K과 같은 알칼리 금속염으로서 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 그룹 및 산성 그룹을 포함하는 대상 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 염은 적합한 용매 또는 분산제에서 자유 염기, 또는 자유 산을 목적하는 염-형성 무기산 또는 유기산, 또는 염기의 화학량론적 양 또는 과량과 접촉시키거나, 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 적합한 용매로는 에틸 아세테이트, 에테르, 알콜, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 디옥산 또는 이들 용매의 혼합물을 들 수 있다.

<101> 본 발명의 다양한 실시예들의 키랄성(chirality)에 영향을 주지 않는 반응조건들의 변형예들이 본 명세서에 개시된 본 발명의 범위 내에 포함되는 것임을 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자라면 용이하게 이해할 것이다. 따라서, 다음의 실시예들은 설명을 위한 것이며 본 발명을 한정하는 것이 아님을 밝혀 둔다.

실시예

<102> **실시예 1:**

<103> (E)-메틸-2-니트로-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴레이트

<104> 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(20.75g, 0.105 몰)를 디클로로메탄(300 mL)에 용해시키고, 이 용액에 황산 마그네슘(magnesium sulphate)(15g, 0.124 몰), 암모늄 아세테이트(10g, 0.129 몰) 및 메틸 니트로아세테이트(12.60g, 0.105 몰)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 교반이 끝날 때, 물(300 mL)을 반응액에 첨가한 후 디클로로메탄(2x 100 mL)으로 유기층을 분리하고 수성층(aqueous layer)을 추출하였다. 유기층들을 합친 후 감압 하에 농축하여 고체를 얻고 메탄올(100 mL)로 결정화하였다.

<105> 수율: 22g (66.82 %)

<106> ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.37(s, 1H), 6.08(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.82(s, 6H).

<107> MS(ES+): 298 (M+1)

<108> **실시예 2:**

<109> (+)-트리메틸-3-니트로-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)프로판-1,1,3-트리카르복시산염

<110> 2개의 목을 가지고 있고 바닥이 둥근 500 mL 플라스크를 질소 하에 유지하고, 여기에 클로로포름(10 mL), 마그네슘 트리플레이트(magnesium triflate)(0.161g, 0.5 밀리몰) 및 물(0.036 mL, 2.0 밀리몰)을 첨가하였다. 상기 교반된 용액에 (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(시클로프로판-1,1-디일)비스(8,8a-디히드로-3aH-인테노[1,2d]옥사졸)(비스(옥사졸린))(0.196g, 0.55 밀리몰)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 교반이 끝날 때, 클로로포름(30 mL) 및 몰레큘러시브(molecular sieves)(2g)를 첨가하고 혼합물을 추가로 90분간 교반하였다. (E)-메틸-2-니트로-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)아크릴레이트(3.1g, 0.01 몰), 디메틸 말론산염(1.92g, 0.014 몰) 및 N-메틸포도린(0.06 g, 0.6 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 후, 4시간 동안 40°C에서 가열하였다. 석유 에테르(Petroleum ether)(15 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 10분간 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 몰레큘러시브를 메틸-t-부틸 에테르로 세척하고 합쳐진 유기층을 5% 인산(10 mL) 및 브라인(brine)(15 mL)으로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하여 오일을 얻었다. 상기 오일을 메탄올(10 mL)에 용해시킨 후, 냉각하고 여과하여 백색 결정체의 고체를 얻었다.

<111> 수율: 2.9g (67.82 %)

<112> ¹H NMR (CDCl₃): δ (6.05 (br.s, 1H), 6.03(br.s, 1H), 6.0(d, 1H, 12.0 Hz), 5.24(dd, 1H, 9.0 Hz, 12.0 Hz),

4.26(d, 1H, 9.0 Hz), 3.83(s, 6H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.4(s, 3H).

<113> MS(ES+): 430 (M+1)

<114> **실시예 3:**

<115> (+)-디메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2,4-디카르복시산염

<116> **제조방법 1**

<117> (+)-트리메틸-3-니트로-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)프로판-1,1,3-트리카르복시산염(7.8g, 0.018 몰)을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, 이 용액에 염화제1주석2수화물(stannous chloride dihydrate)(25g, 0.118 몰)을 조금씩 저어주면서 10분간에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 용액을 2시간 동안 55℃까지 가열하였다. 그런 다음, 상기 반응 혼합물을 10℃까지 냉각시키고 10% 수산화나트륨으로 pH 9 까지 염기성화시킨 후, 세라이트 패드(celite pad)를 통해 여과하고 패드를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(2x 100 mL)로 추출하였다. 유기층은 합쳐진 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에서 농축하여 백색 고체의 본 발명의 화합물을 얻었다.

<118> 수율: 4.5g (67.44 %)

<119> ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.06(br.s, 2H), 6.00(br.s, 1H), 4.98(dd, 1H), 4.59(d, 1H), 3.96(d, 1H), 3.79(s, 3H), 3.76(s, 9H), 3.35(s, 3H).

<120> MS(ES+): 368 (M+1)

<121> **제조방법 2**

<122> 1L 압력 반응기에 테트라하이드로퓨란(100 mL) 및 레이니니켈(20g)을 첨가한 후, 테트라하이드로퓨란(300 mL)내의 (+)-트리메틸-3-니트로-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)프로판-1,1,3-트리카르복시산염(32g, 0.074 몰) 용액을 첨가하였다. 교반 하에 상기 압력 반응기에 대해 질소 퍼지(purge) 후 수소 퍼지(purge)하는 것을 3회 반복하였다. 상기 반응 혼합물을 80psi의 수소 압력 하에 밤새 동안 교반하였다. 반응이 끝날 때, 레이니니켈을 여과하여 제거하고 질소 하에 테트라하이드로퓨란(150 mL)으로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 얻었다. ¹H NMR은 이성질체의 혼합물의 존재를 나타내었다. 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물이 25g (91.32 %)의 수율로 수득되었다. 클로로포름 내의 5% 메탄올을 용리제(용출제)(eluting agent)로서 이용하여 반응 혼합물의 소량의 샘플을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 이성질체를 분리하였다. 그 결과, 분리된 이성질체들 중 하나는 염화제1주석을 사용한 환원에 의해 수득한 이성질체와 동일한 것을 알 수 있었는데, 이는 ¹H NMR, 질량 분광분석법(mass spectra) 및 HPLC에 의해 확인되었다.

<123> ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.06(br.s, 2H), 6.00(br.s, 1H), 4.98(dd, 1H), 4.59(d, 1H), 3.96(d, 1H), 3.79(s, 3H), 3.76(s, 9H), 3.35(s, 3H).

<124> MS(ES+): 368 (M+1)

<125> **실시예 4:**

<126> (+)-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<127> (+)-디메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2,4-디카르복시산염(4.0g, 0.0109 몰)을 N-메틸피롤리돈(15 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 염화나트륨(0.631g, 0.0109 몰) 및 물(0.196 mL, 0.0109 몰)을 첨가하고 반응 혼합물을 5시간 동안 170℃까지 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음(50g) 위에 붓고 고체를 여과하고 건조시켰다.

<128> 수율: 1.5g (44.5 %)

<129> 위 과정에서 얻어진 생성물은 ¹H NMR에서 확인되는 바와 같이 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물이었다. 상기 이성질체들의 혼합물을 추가 반응을 위해 분리하지 않고 사용하였다. 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 스펙트럼 분석(특성화)을 위해, 상기 이성질체 혼합물의 소량을 컬럼 크로마토그래피(클로로포름 내의 5% 메탄올)로 정제하였다.

<130> (+)-시스-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<131> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.08 (s, 2H), 5.89(br.s, 1H), 4.62(m, 1H), 4.48(d, 1H, 9.6Hz), 3.79(s, 3H), 3.76(s, 6H), 3.34(s, 3H), 2.74(dd, 1H), 2.60(dd, 1H).

<132> MS(ES+): 310 (M+1)

<133> (+)-트랜스-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<134> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.15(s, 2H), 5.87(br.s, 1H), 4.42(d, 1H, 7.5Hz), 4.26(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.81(s, 6H), 3.68(s, 3H), 2.76(dd, 1H), 2.53(dd, 1H).

<135> MS(ES+): 310 (M+1)

<136> **실시예 5:**

<137> (+)-메틸-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<138> (+)-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염(1.7g, 0.0055 몰)을 N,N-디메틸포름아미드(15 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 상기 용액에 수소화나트륨(Sodium hydride)(0.134g, 0.0056 밀리몰)이 조금씩 10분 간에 걸쳐 첨가되었고 0°C에서 추가 20분 동안 교반되었다. 요오드화 메틸(Methyl iodide)(0.514 mL, 0.0082 몰)이 적가되었고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온까지 따뜻해 지도록 방치하였다. 상기 반응 혼합물을 분쇄된 얼음(20g)과 1:1 염산 수용액(5 mL)의 혼합물 위에 천천히 부었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 50 mL)로 추출하고 브라인(brine)으로 세척하였으며, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축하여 오일을 얻었다. 상기 오일을 석유에테르로 잘게 만든 후 최종적으로 얻어진 고체를 여과하였다.

<139> 수율: 1.7g (96.04 %)

<140> 위 과정에서 얻어진 생성물은 $^1\text{H NMR}$ 에서 확인되는 바와 같이 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물이었다. 상기 이성질체들의 혼합물을 추가 반응을 위해 분리하지 않고 사용하였다. 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 스펙트럼 분석(특성화)을 위해, 상기 이성질체 혼합물의 소량을 컬럼 크로마토그래피(클로로포름 내의 5% 메탄올)로 정제하였다.

<141> (+)-시스-메틸-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<142> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.07(s, 2H), 4.44(dd, 1H), 4.27(d, 1H, 9.6Hz), 3.79(s, 3H), 3.74(s, 6H), 3.38(s, 3H), 3.20(dd, 1H), 2.90(s, 3H), 2.45(dd, 1H)

<143> MS(ES+): 324 (M+1)

<144> (+)-트랜스-메틸-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염

<145> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.12 (s, 2H), 4.13(d, 1H, 6.3Hz), 4.05(dd, 1H), 3.80(s, 3H), 3.76(s, 6H), 3.70(s, 3H), 2.88(s, 3H), 2.64(m, 2H).

<146> MS(ES+): 324 (M+1)

<147> **실시예 6:**

<148> (-)-트랜스-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산

<149> 메틸-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복시산염(1.6g, 0.0049 몰)의 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물을 메탄올(15 mL)에 용해시키고, 여기에 물(4 mL)에 녹인 수산화칼륨(0.96g, 0.017 몰) 용액을 첨가한 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 65°C에서 가열하였다. 감압 하에서 메탄올을 제거하고 15 mL 물을 첨가한 후, 혼합물을 1:1 염산 용액으로 pH 2 까지 산성화시켰다. 최종적으로 얻어진 고체를 여과하고 물로 세척한 후 건조시켰다.

<150> 수율: 0.94g (61.44 %)

<151> $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 6.13(s, 2H), 4.16(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 6H), 2.93(s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.62(m, 1H).

<152> MS(ES+); 310(M+1)

<153> $[\alpha]_D^{25}$: -37.83° (c= 0.518, MeOH)

<154> **실시예 7:**

<155> (-)-트랜스-(1-메틸-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-일)메탄올

<156> 질소 분위기 하에서 리튬 알루미늄 수소화물(Lithium aluminum hydride)(0.304g, 0.008 몰)을 테트라하이드로퓨란(40 mL) 내에서 교반하였다. (-)-트랜스-1-메틸-5-옥소-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산(1.0g, 0.0032 몰)을 조금씩 첨가하였고, 반응 혼합물을 90분 동안 50°C에서 가열하면서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 10°C까지 냉각시킨 후 교반 하에 물(2.5 mL)과 15% 수산화나트륨 용액(0.6 mL)으로 희석하였다. 얻어진 고체를 여과하였고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 합친 후 감압 하에서 농축하여 백색 고체를 얻었다.

<157> 수율: 0.91g (100 %)

<158> $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 6.16(s, 2H), 3.98(m, 1H), 3.64(s, 9H), 3.62(dd, 1H), 3.43(d, 1H), 3.21(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.04(m, 2H)

<159> MS(ES+): 282 (M+1)

<160> $[\alpha]_D^{25}$: -20° (c= 0.2, MeOH)

<161> **실시예 8:**

<162> (-)-트랜스-아세트산-3-(3-아세틸-2-히드록시-4,6-디메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-2-일-메틸 에스테르

<163> 아세트산 무수물(18g, 0.178 몰)내의 (-)-트랜스-(1-메틸-3-(2,4,6-트리메톡시페닐)피롤리딘-2-일)메탄올(10g, 0.0356 몰) 용액에, 붕소 트리플루오라이드 디에틸 이써레이트(Boron trifluoride diethyl etherate)(25.2g, 0.178 몰)를 0°C에서 질소 분위기 하에 저어주면서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그리고 나서 반응 혼합물을 분쇄된 얼음(1kg) 위에 붓고 포화된 탄산나트륨 수용액으로 염기성화한 후, 에틸 아세테이트(3x 200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 농축하여 본 발명의 화합물을 얻었다.

<164> 수율: 10g (80 %)

<165> $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.20(s, 1H), 5.96(s, 1H), 4.10(d, 2H), 3.90(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.85(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.21(m, 2H), 2.10(s, 3H).

<166> **실시예 9:**

<167> (-)-트랜스-1-[2-히드록시-3-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-4,6-디메톡시-페닐]-에탄올

<168> 메탄올(25 mL)내의 (-)-트랜스-아세트산-3-(3-아세틸-2-히드록시-4,6-디메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-2-일-메틸 에스테르(10g, 0.0284 몰) 용액에, 10% 수산화나트륨 수용액(25 mL)을 실온에서 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 45분 동안 50°C까지 상승시키고 실온으로 냉각한 후, 1:1 염산 용액으로 산성화하였고 농축하여 메탄올을 제거하였다. 그리고 포화된 탄산나트륨 수용액으로 염기성화하였다. 침전된 화합물을 여과하고 물로 세척한 후 건조시켰다.

<169> 수율: 7.14g (81.1 %)

<170> IR (KBr): 3400, 3121, 3001, 1629, 1590 cm^{-1} .

<171> $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 5.96(s, 1H), 3.93(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.59(dd, 1H), 3.37(d, 1H), 3.13(m,

1H), 2.75(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.59(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.00(m, 2H).

<172> MS(ES+): m/z 310 (M+1)

<173> **실시예 10:**

<174> (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-5,7-디메톡시-크로멘-4-온

<175> N,N-디메틸포름아미드(15 mL)내의 (-)-트랜스-아세트산-3-(3-아세틸-2-히드록시-4,6-디메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-2-일-메틸 에스테르(0.7g, 0.0022 몰) 용액에, 수소화나트륨(50%, 0.54g, 0.01125 몰)을 0℃에서 질소 분위기 하에 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 10분 후에 메틸 2-클로로벤조에이트(1.15g, 0.00675 몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 메탄올을 20℃이하에서 조심스럽게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 분쇄된 얼음(300g) 위에 붓고 1:1 염산 용액으로 pH 2 까지 산성화한 후, 에틸 아세테이트(2x 100 mL)로 추출하였다. 수성층은 포화된 탄산나트륨 수용액에 의해 pH 10 까지 염기성화되었고, 클로로포름(3x 200 mL)을 이용하여 추출되었다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조되었고 농축되었다. 나머지 부분(잔사)에 농축 염산(25 mL)이 첨가되고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음(300g) 위에 붓고 포화된 탄산나트륨 수용액으로 염기화하였다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름(3x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물은 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 농축하여 본 발명의 화합물을 얻었다.

<176> 수율: 0.67g (68.88 %)

<177> mp: 95-97℃

<178> IR (KBr): 3400, 1660 cm⁻¹.

<179> [α]_D²⁵ = + 5.8° (c=0.7, 메탄올)

<180> ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7(dd, 1H), 7.41(m, 1H), 7.45(m, 2H), 6.55(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.17(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.65(dd, 1H), 3.37(dd, 1H), 3.15(m, 1H), 2.77(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.05(m, 2H).

<181> MS: m/e 430 (M⁺), 398 (M-31)

<182> **실시예 11:**

<183> (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-5,7-디히드록시-크로멘-4-온

<184> 용해된 피리딘 염산염(pyridine hydrochloride)(4.1g, 0.0354 몰)을 (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-5,7-디메톡시-크로멘-4-온 (0.4g, 0.0009 몰)에 첨가하고 1.5 시간 동안 180℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 냉각하고 메탄올(10 mL)로 희석한 후, 탄산나트륨을 이용하여 pH 10 까지 염기성화하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 유기층을 농축하였다. 나머지 부분(잔사)을 물(5 mL)에 30 분 동안 저어서 현탁시키고 여과한 후 건조시켜 본 발명의 화합물을 얻었다.

<185> 수율: 0.25g (66.86 %)

<186> IR (KBr): 3422, 3135, 1664, 1623, 1559 cm⁻¹.

<187> ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.56 (d, 1H), 7.36(m, 3H), 6.36(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.02(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.35(m, 1H), 1.88(m, 1H).

<188> MS(ES+): m/z 402 (M+1)

<189> 분석결과: C₂₁H₂₀ClNO₅ C, 62.24 (62.71); H, 5.07 (4.97); N, 3.60 (3.48); Cl, 9.01 (8.83).

<190> **실시예 12:**

<191> (+)-트랜스-2-(2-클로로-페닐)-5,7-디히드록시-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-크로멘-4-온 염산염

<192> (+)-트랜스-2-(2-클로로페닐)-8-(2-히드록시메틸-1-메틸-피롤리딘-3-일)-5,7-디메톡시-크로멘-4-온 (0.2g, 0.48 밀리몰)을 메탄올(2 mL)에 현탁한 후, 에테르성 HCl(ethereal HCl)(5 mL)을 첨가하였다. 상기 현탁액이

투명한 용액이 될 때까지 교반하였다. 얻어진 투명한 용액을 감압 하에 농축하여 본 발명의 화합물을 얻었다.

<193> 수율: 0.21g (97 %)

<194> $[\alpha]_D^{25} = +21.2^\circ$ (c= 0. 2, 메탄올)

<195> $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 7.80(d, 1H), 7.60(m, 3H), 6.53(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.23(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.59(dd, 1H), 3.38(m, 1H), 2.90(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H).

<196> MS(ES+): m/z 402 (M +1), 염기 없음.