

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07C 177/00

(45) 공고일자 1984년07월01일  
(11) 공고번호 특허1984-0000948

(21) 출원번호	특1979-0000219	(65) 공개번호	특1983-0000687
(22) 출원일자	1979년01월25일	(43) 공개일자	1983년04월18일
(71) 출원인	팔미타리아 칼로 엘바 에스.피.에이 비토리오 페라리오 이탈리아공화국 밀란 비아 임보나티 24		
(72) 발명자	카르멜로 간돌피 이탈리아공화국 밀란 비암 엠 콜로나 9 칼로 파사로티 이탈리아공화국 (바레세) 갈라라테 비아 보르그이 11 울리암 파바 이탈리아공화국 밀란 비아 이 노에 17 안젤로 푸마갈리 이탈리아공화국 (밀란)몬자 비아 바흐 2 푸란코 파우스티니 이탈리아공화국 밀란 비아 포플리유니티 8 로베르토 체세라니 이탈리아공화국 밀란 비아 핀투리치오 24		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 신현문 (책자공보 제948호)

(54) PGI<sub>2</sub> 의 9-데옥시-9a-메틸렌 등배전자체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

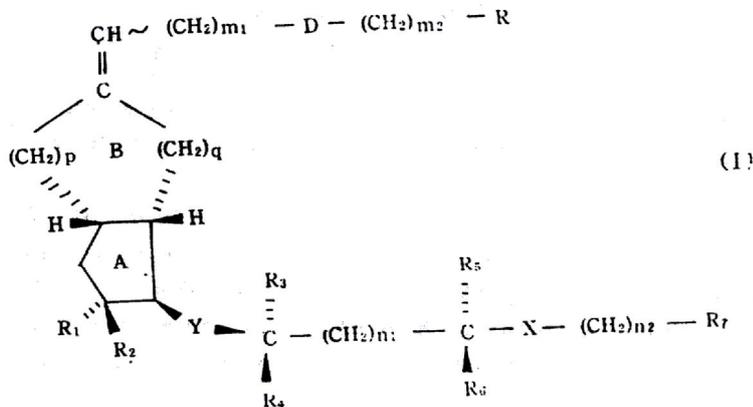
[발명의 명칭]

PGI<sub>2</sub>의 9-데옥시-9a-메틸렌 등배전자체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 PGI<sub>2</sub>의 9-데옥시-9a-메틸렌 등배전자체의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 화합물은 다음 일반식( I )로 표시한다.



상기식에서,

- R은 a) 유리 또는 에스테르화 카복시 그룹 ;  
 b)  $-C(OR')_3$  (여기에서, R'는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 페닐이다) ;  
 c)  $-CH_2-R''$  (여기에서, R''는 하이드록시 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알콕시이다) ;

d)  $-CON \begin{matrix} R_a \\ R_b \end{matrix}$  (여기에서, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알카노일 및 페닐 중 에서 선택된다) ;

e)  $-C \equiv N$  ; f)  $-C \begin{matrix} N-N \\ NH-N \end{matrix}$  ; g)  $-CHO$ ; 또는

h)  $-CH \begin{matrix} X'R'_a \\ X'R'_b \end{matrix}$  (여기에서, X'는 각각 독립적으로 -O- 또는 -S-이며, R'<sub>a</sub>' 및 R'<sub>b</sub>'는 같거나 다르며 C<sub>1</sub> 내 지 C<sub>6</sub> 알킬을 나타내거나, 함께 직쇄 또는 측쇄 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬렌을 형성한다)이며 ;

D는  $\begin{matrix} >CH-OH, & H & & H \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & \end{matrix}$  (시스),  $\begin{matrix} & H & & \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & H \end{matrix}$  (트랜스),  $-C \equiv C-$ ,  $>C=O$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $>N-R_c$  (여기 에서, R<sub>c</sub>는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알카노일 일 수 있다)이고 ;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나, 및 독립적으로 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중의 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케 닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이며, 다른 하나는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 및 독립적으로 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 옥소 그룹 을 형성하며 ;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 같거나 다르며 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 할로겐, 바람직하게는 불소이거나, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 이들이 결합된 탄소원자는 함께  $>C=CH_2$  또는  $\begin{matrix} >C \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix}$  기를 형성하고 ;

Y는  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-C \equiv C-$ ,  $\begin{matrix} & H & & Z \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & \end{matrix}$  (트랜스),  $\begin{matrix} & H & & \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & Z \end{matrix}$  (시스) (여기에서, Z는 수소 또는 할로겐이 다),  $-NH-CO-$  및  $-NH-CH_2-$  중에서 선택되며 ;

X는  $-(CH_2)_{m_3}$  (여기에서, m<sub>3</sub>은 0 또는 1이다),  $\begin{matrix} & H & & H \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & \end{matrix}$  (시스),  $\begin{matrix} & H & & \\ & \diagdown & C=C & / \\ & & & H \end{matrix}$  (트랜스),  $-O-$ ,  $-S-$  및  $>N-R_c$  (여기에서, R<sub>c</sub>는 상기 정의한 바와 같다) 중에서 선택되고 ;

m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, n<sub>1</sub> 및 n<sub>2</sub>는 같거나 다르며 0 또는 0 내지 12의 정수일 수 있으며, 단 m<sub>1</sub>+m<sub>2</sub> 및 n<sub>1</sub>+n<sub>2</sub>는 각각 150이 하이며 ;

p 및 q는 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이고, 단 p+q는 1 내지 6의 정수이어야 하며 ;

R<sub>7</sub>은 a') 수소; b') C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬; c') 하나 이상의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시로 비치환 되거나 치환된 치환족 기; d') 할로겐, 할로-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 또는 페닐 하나 이상으로 비치환되거나 비치환되거나 치환된 아릴그룹 ; 및 e') 할로겐, 할로-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알 킬, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시, 페닐 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 하나 이상으로 비치환되거나 치환된 포화 또는 불포화 헤테로사이클환 중에서 선택된다.

본 발명은 또한 일반식 (I) 화합물로부터 유도된 락코를 포함할뿐 아니라, 일반식 (I) 화합물의 약학적 으로 또는 수의과용으로 허용되는 염, 광학적 대장체 및 기하 이성체 및 부분 입체 이성체와 이들의 혼합 물을 포함한다.

본 명세서에서, 점선(.....)은 환상의 치환체가 α배위, 즉 환의 평면 아래에 있는 것을 의미하며, 또한 비사이클로[(p+q+1).3.0] 알칸 시스템(축합된 환 A 및 B로 구성됨)상의 치환체는 엔도 배위, 체인(chain)상의 치환체는 S배위인 것을 의미한다. 한편 뿔기모양의 선(▲)은 환상치환체가 β배위(즉, 치환체가 환의 평면위에 있는 것을 의미함), 비사이클로[(p+q+1).3.0] 알칸 치환체를 나타내는 것으로 환 치환체는 α 또는 β일 수 있고, 비사이클로알칸 치환체는 엔도 또는 엑소일 수 있으며 측쇄 치환체 는 R 또는 S일 수 있다.

일반식 (I) 화합물 및 그의 유도체는 축합된 환 A 및 B 사이에 시스 결합을 가지며, 결합부위에서 비 사 이클 시스템에 결합된 수소원자는 둘다 고유배위를 갖는 환에 의해 형성된 이면각(dihedral angle)의 외 부에 있다.

사이클로펜탄환 A상의 측쇄(ω 체인)는 B환에 대해 트랜스이며 비사이클 시스템에 대해서는 엑소이다.

본 발명에 따르는 화합물은 B환에 대해 엑소사이클 이중결합의 배위에 의해 형성되는 즉, 이 이중결합에 결합된 체인(체인 α)이 사이클로펜탄환 A상의 체인(체인 ω)과 같은측인지 또는 반대편인지에 따라 결

정되는 2개의 가능한 기하이성체가 있으며, 같은 쪽인 경우에 엑소사이클 이중결합은 시스로 정의되며, 반대편인 경우는 트란스로 정의된다.

일반식(1) 및 이하의 일반식에서 ~표식은 본 발명에 포함되는 기하이성체 각각 및 그 혼합물을 모두 의미하는 것이다. 이러한 표식법은 천연화합물에 대한 것이다. 그러나, 본 발명에 포함되는 에난티오머는 모든 비대칭 부위에서 천연화합물에서 나타나는 것과 반대의 입체화학을 나타낸다. 그러므로, 이들은 천연화합물의 거울상 화합물이며 이것을 정확히 나타내기 위해 그 명칭에 접두사 "ent"를 붙인다.

d, l 혼합물은 천연화합물 및 상응하는 에난티오머를 동몰량으로 함유한다.

알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 및 알카노일옥시 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 할로겐, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 및 아릴, 특히 페닐 한개 이상으로 비치환되거나 치환될 수 있다.

R은 유리 또는 에스테르화 카복실그룹 또는 그의 유도체임이 바람직하다.

C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 그룹은 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실옥시 그룹으로는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알카노일옥시, 예를 들어 아세톡시, 프로피오닐옥시 또는 벤조일옥시가 바람직하다.

C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알카노일 그룹으로는 아세틸 또는 프로피오닐이 바람직하다.

C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬렌은 바람직하게는 에틸렌 또는 프로필렌이다.

C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 그룹으로는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시가 바람직하다.

아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬그룹으로는 벤질이 바람직하며, 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알콕시 그룹으로는 벤질옥시가 바람직하다.

C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐그룹으로 바람직한 것은 -CH=CH-R<sub>8</sub>(여기에서, R<sub>8</sub>은 수소 또는 측쇄 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이다)이며 특히, 비닐 그룹이 바람직하다.

C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알키닐 그룹으로 바람직한 것은 -C≡C-R<sub>8</sub>(여기에서, R<sub>8</sub>은 상기 정의한 바와 같다)이며 특히 에티닐 그룹이 바람직하다.

할로-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬그룹으로는 트리할로-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬, 특히 트리플루오로메틸이 바람직하다.

Z가 할로겐인 경우에는, 염소 또는 브롬이 바람직하다.

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 및 불소중에서 선택하는 것이 바람직하다.

R<sub>7</sub> 이 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬인 경우에는, 메틸이 바람직하다.

R<sub>7</sub>이 아릴이라면 페닐, α-나프틸 또는 β-나프틸이 바람직하다.

R<sub>7</sub>이 지환족기라면, 모노-, 비- 또는 트리사이클일 수 있다. 모노사이클로는 사이클로펜틸, 사이크로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로헵테닐과 같은 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>9</sub>-사이클로알킬 또는 사이클로알케닐이 바람직하다. 비사이클인 경우에는 노르보닐이 바람직하며, 트리사이클로 바람직한 것은 아다만틸이다.

R<sub>7</sub>이 지환족기인 경우에는 상기 정의한 바와 같은 모노 지환족 그룹이 바람직하다.

R<sub>7</sub>이 헤테로사이클환인 경우에는, 헤테로원자로 적어도 하나의 N, S 및 O를 함유하는 모노-또는 비사이클일 수 있다. 그러나, 바람직한 헤테로사이클은 상기 정의한 바와 같은 모노사이클이며, 특히 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이 바람직하다.

R<sub>8</sub>이 에스테르화복시 그룹인 경우에는 -COOR<sub>9</sub>[여기에서, R<sub>9</sub>는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>-알킬기(특히, 메틸, 에틸, 프로필, 헵틸) 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>12</sub>-알케닐(특히, 알릴)이다]가 바람직하다.

m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, n<sub>1</sub> 및 n<sub>2</sub>는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인 것이 바람직하다.

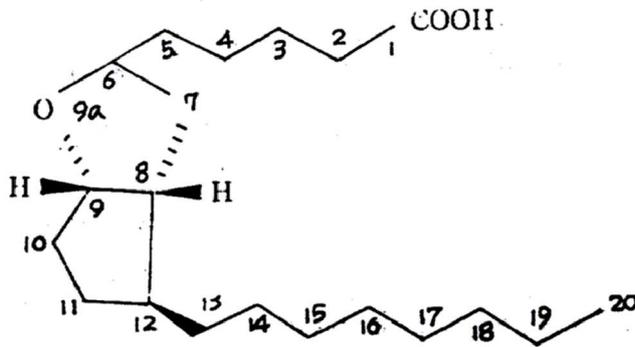
일반식(1) 화합물의 약학적으로 또는 수의과용으로 허용되는 염은 무기 및 유기산 및 염기로부터 형성될 수 있다.

약학적으로나 수의과용으로 허용되는 무기산에는 염산, 브롬화수소산, 및 황산이 포함되며, 유기산에는 시트르산, 푸마르산, 타타르산, 말산, 말레산, 메탄설폰산 및 에탄설폰산이 포함된다. 허용되는 무기염기는 알칼리 또는 알칼리 토금속, 아연 및 알루미늄의 수산화물일 수 있다. 허용되는 유기염기에는 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디부틸아민, 트라이소프로필아민, N-메틸헥실아민, 데실아민, 도데실아민, 알릴아민, 크로틸아민, 사이클로펜틸아민, 디사이클로헥실아민, 벤질아민, 디벤질아민, α-페닐에틸아민, β-페닐에틸아민, 에틸렌디아민, 디에틸렌트리아민과 같은 아민 및 다른 유사한 지방족, 방향족 및 헤테로사이클아민, 예를 들어 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 피페라진뿐 아니라 치환된 유도체, 즉 1-메틸피페리딘, 4-에틸모르폴린, 1-이소프로필피롤리딘, 2-메틸피롤리딘, 1,4-디메틸피페라진, 2-메틸피페리딘, 및 친수성 유도체, 즉 모노-, 디- 및 트리에탄올아민, 2-아미노-2-부탄올, 2-아미노-1-부탄올, 2-아미노-2-에틸-1,3-프로판디올, 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 트리스-(하이드록시메

틸)-아미노메탄, N-메틸에탄올아민, N-(p-3급-아밀페닐)-디에탄올아민, 에페드린, 프로카인, 및 리신과 알기닌 같은  $\alpha$  및  $\beta$  아미노산이 있다.

본 발명에 따르는 바람직한 염은  $ROI-COOR_d$ 이고, 여기에서  $R_d$ 가 상기 언급한 염기중의 하나로부터 유도된 약학적으로나 수의과용으로 허용되는 양이온인 일반식(1)의 화합물이다.

본 명세서에서, 본 발명에 따르는 화합물은 비사이클로[(p+q+1).0.3]알칸유도체로 칭하며, 바람직하게는 다음과 같은 구조식의 탄소수 20인 화합물, 즉 프로스타사이클라노산의 유도체로 칭한다.

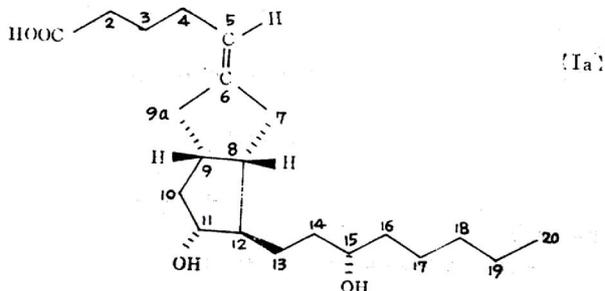


(여기에서, 산소원자의 위치는 9a위치라 부른다)

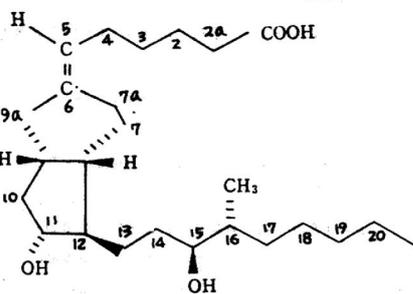
그러므로,  $p=q=1$ 인 일반식(1)의 화합물은 비사이클로[3,3,0]옥틸 유도체 또는 바람직하게 9a-데옥시-9a-메틸렌프로스타사이클라노산의 유도체인데, 왜냐하면 메틸렌 그룹이 프로스타사이클라노산의 9a위치에 있는 헤테로원자 대신에 치환되었기 때문이다.  $p=2$ 이고  $q=1$ 인 일반식(1)의 화합물은 비사이클로[4,2,0]노닐 유도체 또는 바람직하게 프로스타사이클라노산의 9a위치에 있는 헤테로원자가 2개의 메틸렌 그룹으로 치환된 것이기 때문에 9a-데옥시-9a,9b-디메틸렌프로스타사이클라노산의 유도체이다. 유사하게,  $p$ 가 3이고  $q$ 가 1인 일반식(1)의 화합물은 비사이클로(5,3,0) 도데실 유도체, 또는 바람직하게 9a-데옥시-9a,9b,9c-트리메틸렌 프로스타사이클라노산의 유도체이다.

$q$ 가 2이거나 3인 유사한 프로스타사이클라노산 유도체는 각각 “7a-호모” 또는 “7a,7b-디호모”라 부르며,  $p$  또는  $q$ 가 0인 일반식(1)의 화합물은 “9a-노르-메틸렌” 또는 “7-노르-메틸렌”이라 칭한다.

동일한 명명법(호모, 디호모, 노르, 디노르, 등)은 프로스타사이클라노산에서의 탄소원자수에 비하여  $\alpha$  및  $\omega$  체인에서 탄소수가 한개, 2개 또는 그 이상 연장되거나(전자) 또는 단축되는(후자)것을 나타내는데 사용된다. 이러한 명명법의 예로 다음과 같은 2가지 화합물(1a) 및 (1b)를 완전히 명명한다.



(1a)



(1b)

(1a) : 7-엔도-하이드록시-6-엑소-(3" s-하이드록시-옥트-1'-트랜스-1'-에닐)-비사이클로-[3,3,0]옥틸-3(5')-펜트-5'-트랜스-에노산; 또는 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로사이클린-5, 13-디에노산;

(1b) : 8-엔도-하이드록시-7-엑소-(3" R-하이드록시-4's-메틸-논-1'-일)-비사이클로[4,3,0]-노닐-3(6')-헥스-6'-시스-에노산; 또는 5c-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-16s, 2C-디메틸-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a, 2a-디호모-프로사이클린-5-에노산.

본 발명에 따르는 일반식(1)의 바람직한 화합물은,  $ROI$  유리 또는 염을 형성한 카복시 그룹이며,  $R_i$ 이

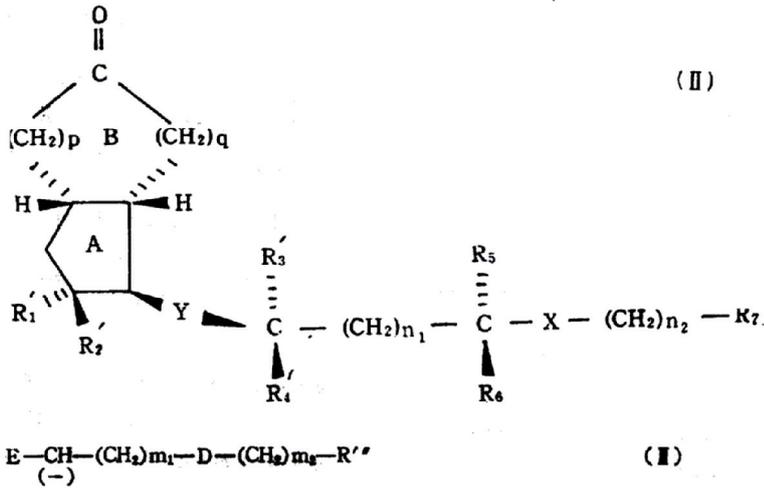
직쇄 또는 측쇄 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>-알킬, 상술한 바와 같이 임의 치환된 페닐, 포화 모노헤테로사이클(바람직하게는 테트라하이드로푸릴 또는 테트라하이드로티에닐) 또는 C<sub>5</sub> 내지 C<sub>7</sub>-모노사이클로알킬기이고 다른 치환체는 상기 정의한 바와 같은 화합물이다 :

- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라 5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-에노산 및 그의 15R 에피머 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 및 그의 15R 에피머 ;
- 상기 언급한 산들의 16S-메틸 유도체 ;
- 상기 언급한 산들의 20-메틸 유도체 ;
- 5c, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-4S, 11 $\alpha$ , 15S-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-1,4- $\gamma$ -락톤, 및 그의 4R 에피머 ;
- 5c, 13t-4S, 11 $\alpha$ , 15S-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산의 나트륨염, 및 그의 4R 에피머 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-17-페닐-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17(2')-테트라하이드로푸릴-18, 10,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-m-트리플루오로메틸펜옥시-17, 18, 19,20-네틀라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-메틸-16-부톡시-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-16R-플루오르-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5-에노산 및 그의 15R 에피머 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 및 그의 15R 에피머 ;
- 상기 언급한 산들의 16S-메틸 유도체 ;
- 상기 언급한 산들의 20-메틸 유도체 ;
- 5t, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-4S, 11 $\alpha$ , 15S-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-1,4- $\gamma$ -락톤 및 그의 4R 에피머 ;
- 5t, 13t-4S, 11 $\alpha$ , 15S-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산의 나트륨염 및 그의 4R 에피머 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17(2')-테트라하이드로푸릴-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-m-트리플루오로메틸펜옥시-17, 18, 19,20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-메틸-16-부톡시-18, 19,20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오르-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-20-메틸-13, 14-디데하이드로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;

- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-16S-플루오로-13, 14-디데하이드로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 및 그의 16R-플루오로 이성체 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-15-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16S-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 및 그의 16R-메틸 이성체 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;
- 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b, 7a-호모-트리메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-20-메틸-13, 14-디데하이드로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-7-노르-메틸렌-16S-플루오르-13, 14-디데하이드로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 및 그의 16R-플루오르 이성체 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-15-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16S-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 및 그의 16R-메틸 이성체 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ;
- 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산 ;
- 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b, 7a-호모-트리메틸렌-2-노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 ; 뿐 아니라 상기 화합물들의 11-데옥시 유도체, 11-에피머, 15R-하이드록 이성체 및 모든 에난티오머와 더불어 그들의 약학적으로나 수의과용으로 허용되는 염.

본 발명에 따르는 일반식(I)의 화합물, 다음 일반식(II)의 화합물을 다음 일반식(III)의 화합물로 알킬화하여 원한다면 계속해서 보호그룹을 제거하고, 경우에 따라, Y가 CH=CZ-(트랜스)이고 Z가 수소이며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 옥소 그룹을 형성하는 일반식(I)의 화합물을 환원하여 보호그룹을 제거한 후에 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-이고 R<sub>3</sub> 와 R<sub>4</sub>가 함께 옥소 그룹을 형성하는 일반식(I) 화합물을 수득하고/하거나, 경우에 따라 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 CH=CZ-(트랜스)이고 Z가 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 옥소 그룹을 형성하는 일반식(I) 화합물의  $\omega$  체인상의 유리 카보닐에 대한 친핵성 첨가반응으로 보호그룹을 제거한 후에 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 CH=CZ-(트랜스)이고 Z가 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중의 하나는 하이드록시이고 다른 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬인 일반식(I) 화합물을 수득하고, 경우에 따라 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH=CZ-(트랜스)이며 Z가 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중의 하나는 하이드록시이며 다른 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub>-알킬닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이고 존재하는 다른 하이드록실 그룹은 상술한 바와 같이 보호된 일반식(I) 화합물로부터 에테르 유도체를 제조하여 보호그룹을 제거한 후에 Y

가  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (트란스)이며 Z가 상기 정의한 바와 같고  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$  중의 하나는  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알콕시 또는 알릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시이며 다른 하나는 수소,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알킬,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$  알케닐,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$ -알킬닐, 페닐 또는 아릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알킬인 일반식(1)의 화합물을 수득하고/수득하거나, 경우에 따라 Y가  $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (트란스)이며, Z가 할로겐이고,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$  중의 하나는 수소,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알킬,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$  알케닐,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$ -알킬닐, 페닐 또는 아릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알킬이며, 다른 하나는 하이드록시,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시 또는 알릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시이거나  $\text{R}_3$  와  $\text{R}_4$ 가 함께 옥소 그룹을 형성하며 존재하는 하이드록시, 옥소 또는 카복시 그룹은 유리형이거나 상술한 바와 같이 보호된 일반식(1)의 화합물을 탈하이드로할로겐화하고 보호그룹을 제거한 후에, Y가  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$  중의 하나는 수소,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알킬,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$  알케닐,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$ 알킬닐, 페닐 또는 아릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알킬이며 다른 하나는 하이드록시,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시, 또는 아릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시이거나  $\text{R}_3$ 와  $\text{R}_4$ 가 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(1) 화합물을 수득하고/수득하거나, 경우에 따라 일반식(1) 화합물의 락톤 또는 염 유도체를 제조하고/제조하거나, 경우에 따라 일반식(1) 화합물의 염으로부터 일반식(1)의 유리화합물을 제조하고/제조하거나, 경우에 따라 일반식(1) 화합물의 이성체 혼합물을 개개 이성체로 분리하여 제조한다.



상기 식에서,

$p, q, Y, n_1, n_2, X, R_5, R_6, R_7, D, m_1$  및  $m_2$ 는 상기 일반식(1)에서 정의한 바와 같으며;

$\text{R}_1'$  및  $\text{R}_2'$  중의 하나 및 독립적으로  $\text{R}_3'$  및  $\text{R}_4'$  중의 하나는 수소,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알킬,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$  알케닐,  $\text{C}_2$  내지  $\text{C}_{10}$ -알킬닐, 페닐 또는 아릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알킬이고, 다른 하나는 수소, 하이드록시,  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$  알콕시, 알릴- $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알콕시 또는 에테르 결합으로 비사이클릭 시스템이나 측쇄에 결합된 보호그룹이거나,

$\text{R}_1'$  및  $\text{R}_2'$  및 독립적으로  $\text{R}_3'$  및  $\text{R}_4'$ 는 함께 케톤작용기에 대한 보호그룹을 형성하며;

E는  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-$  또는  $(\text{ReO})_2\text{P}\rightarrow(\text{O})-$ 그룹(여기에서, Re는 각각 독립적으로  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_6$ -알킬 또는 페닐일 수 있다)이고;

$\text{R}''$ 는 a<sup>-</sup>) 유리, 에스테르화 또는 염 형태의 카복실그룹,

b<sup>-</sup>)  $-\text{C}(\text{OR}')_3$ (여기에서,  $\text{R}'$ 는 상기 정의한 바와 같다.)

c<sup>-</sup>)  $-\text{CH}_2-\text{R}''$ (여기에서,  $\text{R}''$ 는  $\text{C}^2$  내지  $\text{C}^7$ -아실옥시 또는 에테르 결합으로  $-\text{CH}_2-$ 에 결합된 보호그룹이다,

d<sup>-</sup>)  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}_a \\ \text{R}_b \end{matrix}$  (여기에서,  $\text{R}_a$  및  $\text{R}_b$ 는 상기 정의한 바와 같다.)

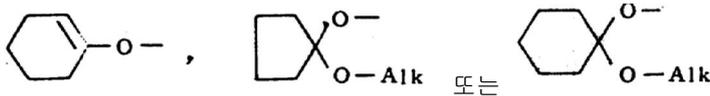
e<sup>-</sup>)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

f<sup>-</sup>)  $-\text{C} \begin{matrix} \text{N}-\text{N} \\ \text{NH}-\text{N} \end{matrix}$ , 및

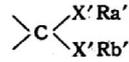
g<sup>-</sup>)  $-\text{CH} \begin{matrix} \text{X}' \text{Ra}' \\ \text{X}' \text{Rb}' \end{matrix}$  (여기에서,  $\text{X}'$ ,  $\text{Ra}'$  및  $\text{Rb}'$ 는 상기 정의한 바와 같다) 중에서 선택된다. 상술한 공정에서, 화합물에 대해 하나 이상의 치환체가 지정된다면 나머지는 모두 일반식(1)에서 이미 정의한 것이다.

하이드록실 작용기에 대해 보호그룹은 산 가수분해와 같은 온화한 조건하에서 쉽게 하이드록실 그룹으로 전환될 수 있는 에테르 또는 에스테르 잔기이다. 바람직한 그룹으로는 실릴 에테르, 예를 들면 트라메

틸, 디메틸-3급-부틸, 디메틸-이소프로필 또는 디메틸에틸실릴에테르와 같은 트리알킬실릴 에테르, 및 또한 테트라하이드로피라닐에테르, 테트라하이드로푸라닐에테르, 디옥사닐에테르, 옥사티아닐에테르,



(여기에서 Alk는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이다)와 같은 아세탈 및 에놀에테르 잔기가 포함된다.



케본보호 그룹으로 바람직한 것은 케탈 및 티오케탈 잔기 (여기에서, X', Ra' 및 Rb'는 상기 정의한 바와 같다)이다.

일반식(III) 화합물에 의한 일반식(II) 화합물의 알킬화는 화합물(II) 1몰당 화합물(III)을 적어도 1.1몰 당량의 과량으로 사용하여 수행한다. 반응은 선형 또는 사이클릭 에테르(예, 디메틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄), 지방족 또는 방향족 탄화수소(예, n-헥산, n-헵탄, 벤젠 또는 톨루엔), 할로겐화 탄화수소(예, 디크로로메탄 또는 사염화탄소) 및 이들 용매의 혼합물과 같은 불활성 용매중에서 수행할 수 있다.

특히 일반식(III) 화합물에서 E가 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P-인 경우에는 디메틸설폭사이드, 헥사메틸포스포르아미드 및 그 밖의 비양자성 용매가 특히 유용하다. 디메틸설폭사이드는 알칼리하이드라이드와 반응에 의해 디메틸실피닐카바니온을 생성하며 이것은 그 후에 상응하는 포스포란 및 포스포네이트로부터 일반식(III)의 카바니온을 생성시킬 수 있으며, 이렇게 하여 이 용매가 반응계 중에서 카바니온(III)을 생성시킬 수 있기 때문에 특히 바람직하다.

상술한 알킬화 반응에서, 반응온도는 물의 빙점 내지 비점 사이에서 변화할 수 있지만 실온이 특히 바람직하다.

일반식(II) 화합물과 (III)화합물의 반응으로 기하이성체의 혼합물이 얻어지는데, 이때 반응에 의해 형성된 새로운 엑소사이클릭 이중 결합은 시스 또는 트랜스 일수 있다. 경우에 따라, 개개 기하 이성체는 적합한 용매로부터의 분별결정화 또는 박층 크로마토그래피, 칼럼크로마토그래피 또는 저, 중 또는 고압 액체-액체 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 방법에 의해 분리할 수 있다. 지지체로는 실리카겔 또는 마그네슘 실리케이트를 사용할 수 있으며, 유동상으로는 사이클로헥산, n-헥산, 벤젠, 메틸렌클로라이드 에틸에테르, 이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 메틸아세테이트와 같은 용매를 사용한다.

필요한 경우에, 에테르 보호그룹은 온화한 산기 가수분해에 의해 하이드록실 작용기로부터 제거할 수 있는데, 온화한 산기 가수분해는 예를 들어 용매(예, 물, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 또는 저분자량 알콜)중의 모노-또는 폴리-카복실산(예, 아세트산, 포름산, 시트르산, 옥살산 또는 타타르산) 또는 저분자량 알콜(예, 무수에탄올 또는 메탄올)중의 설포산(예, p-톨루엔설포산), 또는 폴리스티렌-설포산 수지를 사용하여 수행한다. 예를 들어 0.1 내지 0.25N 폴리카복실산(예, 옥살산 또는 시트르산)을 수층 화성이며 반응이 끝난후에 진공하에서 쉽게 제거할 수 있는 적합한 저비점 용매와 함께 사용한다.

실릴에테르 잔기는 다른 보호그룹 존재하에서 테트라하이드로푸란 및 디메틸포름아미드와 같은 용매중의 F-이온을 사용하여 선택적으로 제거할 수 있다.

에스테르 보호그룹은 대표적인 비누와 반응에 의해 제거할 수 있다.

케톤을 위한 케탈 및 티오케탈 보호그룹은 일반적으로 상술한 바와같은 온화한 산기 가수분해에 의해 아세탈 또는 티오아세탈 그룹으로 제거된다.

티오케탈 및 티오아세탈은 다른 보호그룹의 존재하에서, 예를 들어 탄산칼슘 또는 탄산마그네슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염 존재하. 수성 아세톤 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물중의 염화제이수은을 사용하여 선택적으로 제거할 수 있다.

Y가 -CH=CZ-(트랜스)(여기에서, Z는 수소이다)이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(I) 화합물을 임의로 환원시켜 보호그룹을 제거한후에, Y가 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-이고 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(I) 화합물을 수득하는 반응은 공용매(예를 들어, 3급-부탄올 또는 2-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>-알킬프로판-2-올과 같은 지방족알콜, 또는 테트라하이드로푸라나 디옥산과 같은 사이클릭에테르) 존재 또는 부재하에, 액체 암모니아중에서 과량의 알칼리 또는 알칼리 토금속(예, 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘)을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다. 반응이 끝나면, 염화 암모늄 또는 황산암모늄과 같은 약산 또는 에탄올 또는 프로판올과 같은 지방족 알콜을 양자의 공급원으로 사용한다. 반응 온도는 -70°C 내지 용매의 환류 온도 사이일 수 있다.

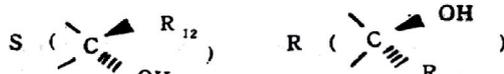
Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH=CZ-(트랜스)이고 Z는 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 옥소 그룹을 형성하는 일반식(II) 화합물에서 ω-체인 상의 유리 카보닐그룹에 대한 친핵성 첨가반응으로 친핵성시약에 따라 2급 또는 3급 알콜이 생성된다.

2급 알콜은 알칼리 또는 알칼리 토금속(예, 나트륨, 리튬, 칼슘 또는 마그네슘)보로하이드라이드 또는 아연 보로하이드라이드를 사용하여, 보호그룹을 제거한 후에 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH=CZ-(트랜스)이고, Z는 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나는 수소이고 다른 하나는 하이드록실인 일반식(II) 화합물을 수득함으로써 바람직하게 제조된다. 환원제는 선형 또는 사이클릭(예, n-에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 또는 디옥산), 지방족 또는 방향족 탄화수소(예, n-헵탄 또는 벤젠), 할로겐화 탄화수

소(예. 메틸렌클로라이드) 또는 하이드록실 함유용매(예, 메틸, 에틸 또는 이소프로필알콜)뿐 아니라 이들의 혼합물과 같은 수성 또는 무수용매 중에서, 카보닐 유도체(1) 1몰당 0.5 내지 6몰을 사용한다. 반응 온도는 -40°C 내지 용매의 사이이며 -25°C 내지 +25°C가 바람직하다.

3급 알콜은 유기금속유도체와의 반응에 의해, 보호그룹을 제거한후에 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH=CZ-(트랜스)이고 Z는 상기 정의한 바와 같으며, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub>-알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub>-알키닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이고 다른 하나는 하이드록시인 일반식(1) 화합물을 수득함으로써 제조된다. 유기 금속유도체는 R<sub>10</sub>MgHal과 같은 마그네슘 유도체(여기에서, R<sub>10</sub>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub>-알케닐, 페닐 또는 알릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이며, Hal은 할로겐 바람직하게는 염소 또는 브롬이다), R<sub>10</sub>CuLi와 같은 리튬큐프레이트(여기에서, R<sub>10</sub>은 상기와 같다), R<sub>10</sub>Li와 같은 유기리튬 유도체(여기에서, R<sub>10</sub>은 상기와 같다), 또는 알칼리 또는 알칼리토금속 아세틸라이드(R<sub>10</sub>-C≡C-)<sub>n</sub>-M<sup>at</sup> (여기에서, n은 1 또는 2이며, R<sub>11</sub>은 수소, 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴, 특히 페닐이고, M은 알칼리 또는 알칼리 토금속이다)일 수 있다. 카보닐화합물과 이러한 유기금속 유도체중의 하나와의 반응은 비양자성용매(예, 디메틸설폭사이드 또는 헥사메틸포스포로아미드)산, 형 또는 사이클릭에테르(예, n-헵탄, n-헥산, 벤젠 또는 톨루엔)과 같은 무수용매 중에서 화합물 1몰당 유기금속 유도체 1.05몰(또는 약간 과량)을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다. 반응 온도는 약 -70°C 내지 용매의 비점사이의 온도이며 바람직하게는 -60°C 내지 20°C이다.

친핵성 첨가 반응의 생성물이 2급 알콜이건 3급 알콜이건 간에, 이 생성물은 에피머 S 및 R 알콜의 혼합물이다.



물이다. 개개 알콜(여기에서, R<sub>12</sub>는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub>-알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알키닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이다)은 원하는 바에 따라 상술한 바와같은 분별 결정법 및 크로마토그래피방법을 사용하여 분리할 수 있다.

이러한 2급 및 3급 알콜로부터, 보호그룹을 제거한 후에 Y가 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH=CZ-(트랜스)이고 Z는 상기 정의한 바와 같으며 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>알콕시 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알콕시이고 다른 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알키닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬인 일반식(1) 화합물을 수득하는 임의의 에테르 제조반응은 디클로로 메탄과 같은 유기용매중, 불화황산 또는 보른트리플루오라이드와 같은 촉매의 존재하에서 임의로 아릴-치환된 디아조알칸과 2급 및 3급 알콜을 반응시켜 수행할 수 있다. 또한, 이 제조반응은 하이드록실그룹(유기 형태이거나 또는 그의 염으로)과 알킬 또는 아릴알킬 할라이드를, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매중, 산화는 과간은 염기의 존재하에서 반응시켜 수행할 수도 있다.

Y가 -CH=CZ-(트랜스)이고, Z가 할로겐이며, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 하이드록시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>알콕시 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알콕시이고 다른 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub>-알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알키닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이거나 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(1) 화합물을 임의로 탈하이드로할로겐화시켜 Y가 -C≡C-인 상응하는 화합물(1)을 수득하는 반응은 CH<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub> 클로로데센, 디아자비사이클로노넨 및 알칼리금속아미드 또는 알콜레이트중에서 바람직하게 선택된 탈하이드로할로겐화제를 사용하여 수행한다. 일반식(1) 화합물 1몰당 1내지 5몰(바람직하게는 1.5 내지 1.8 몰)의 탈하이드로할로겐화제가 사용되며, 반응은 -60°C 내지 물의 비점사이의 온도에서 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포로아미드, 상기한 바와 같은 선형 또는 사이클릭 에테르 또는 지방족 또는 방향족 탄화수소, 액체 암모니아 또는 이러한 용매들의 혼합물과 같은 불활성 용매중, 산소를 함유하지 않은 대기하에서 수행하는 것이 바람직하다. 암모니아 부재하에서는 실온이 바람직하다.

Y가 -C≡C-인 상응하는 유도체를 제조하기 위한, Y가 -CH=CH-(트랜스)이고 Z는 할로겐인 일반식(1) 화합물의 임의의 탈하이드로할로겐화 반응은 카보닐 친핵첨가 반응 및 생성물 알콜로부터의 연속적인 에테르 제조반응에 앞서수행할 수 있다.

다음 반응들은 모두 표준 공정을 사용하여 수행한다 : 일반식(1) 화합물의 다른 화합물로의 임의의 전화 반응, 임의의 락톤 또는 염 제조반응, 일반식(1) 화합물의 염으로부터 일반식(1)의 유리화합물의 제조 반응 및 이성체 혼합물로부터 개개 이성체의 분리반응.

예를들어, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 모두 수소인 일반식(1) 화합물은 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나가 수소이고 다른 하나는 하이드록시인 화합물로부터 제조할 수 있는데, 예를들어 알콜을 염기 존재하에서 토실크로라이드로 처리하여 토실레이트를 제조하고, 토실레이트를 실온 내지 용매의 비점 사이의 온도에서, 물, 수성 알콜 또는 디메틸포름아미드중의 NaBH<sub>4</sub> 또는 NaB(CN)H<sub>3</sub>로 환원시키거나 에틸에테르 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 무수용매중의 LiAlH<sub>4</sub>로 환원시켜 제조한다. 유사하게, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 모두 수소인 일반식(1)의 화합물은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>중의 하나가 수소이고 다른 하나는 하이드록시인 화합물로부터 제조할 수 있으며 D가 -CH<sub>2</sub>-인 화합물(1)은 D가

인 화합물로부터 제조할 수 있다.

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(1) 화합물은 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나가 수소이고 다른 하나는 하이드록시인 화합물을, 실온에서 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름과 같은 불활성, 바람직하게는 염소화 용매중 과량의 활성화 MnO<sub>2</sub>로 선택적 산화시키거나 또는 40°C 내지 용매의 비점사이의 온도에서 디옥산, 벤젠 또는 이들의 혼합물과 같은 불활성 용매중의 디클로로디시아노벤조퀴논 1.1내지 1.2몰 당량의

로 선택적 산화하여 제조할 수 있다.

유사한 방법으로, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 옥소그룹을 형성하는 일반식(1) 화합물은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>중의 하나가 수소이고 다른 하나는 하이드록시인 화합물로부터 제조할 수 있으며, D가  $\begin{matrix} >C=O \\ >CH-OH \end{matrix}$  인 일반식(1) 화합물은 D가  $\begin{matrix} >C=O \\ >CH-OH \end{matrix}$  인 화합물로부터 제조할 수 있다.

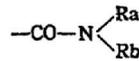
여러개의 2급 알콜 작용기중 단지 하나만이 산화되는 경우에, 나머지 작용기는 상술한 바와 같이 보호되어야 하며, 그후 보호그룹은 반응이 끝난 후에 제거한다.

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>중의 하나가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 알콕시 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알콕시인 일반식(1)의 화합물은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>중의 하나가 하이드록시인 화합물을 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>중의 하나가 하이드록시인 일반식(1) 화합물에 대해 기술한 방법과 유사한 방법으로 에테르화하여 제조할 수 있다. 또한, 여러개의 2급 알콜작용기중 단지 하나만이 반응하는 경우에 나머지 작용기는 보호되어야 하며, 이러한 보호그룹은 반응이 끝난후에 제거한다.

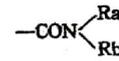
ROI 카복실릭 에스테르 그룹(예를들면, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알콕시카보닐)인 일반식(1) 화합물은 ROI 유리카복실릭그룹인 화합물로서, 표준공정에 의해, 예를들면 화합물을 p-톨루엔설폰산과 같은 산촉매의 존재하에서 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>-지방족 알콜과 같은 적절한 알콜과 반응시키거나 디아조알칸으로 처리하여 제조할 수 있다.

ROI 에스테르화카복실 그룹(즉, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub>-알콕시카보닐)인 일반식(1) 화합물의 ROI 유리카복실그룹인 화합물로의 임의의 전환 반응은 물 또는 수성알콜 중의 알칼리 또는 알칼리토금속수산화물로 처리한 수산화시키는 표준비누화공정을 사용하여 수행할 수 있다.

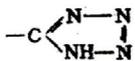
ROI 유리 또는 에스테르화 카복실그룹인 화합물로부터 ROI -CH<sub>2</sub>-R' (R' 는 하이드록시)인 일반식(1) 화합물을 제조하는 임의의 반응은 환류하에서 에틸에테르 또는 테트라하이드로푸란중의 LiAlH<sub>4</sub>로 에스테르를 환원시켜 수행할 수 있다.



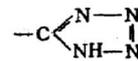
ROI 유리카복실 그룹인 일반식(1) 화합물의 ROI  $\begin{matrix} Ra \\ Rb \end{matrix}$  (Ra 및 Rb는 상기 정의한 바와 같다)인 화합물로의 임의의 전환반응은 화합물을 카보디이미드(예, 디사이클로헥실카보디이미드)와 같은 축합제 존재하에서 아민 HNRaRb으로 처리하여 수행할 수 있다. ROI 카복실릭에스테르인 일반식(1)의 화합물은 환



류하, 적합한 유기용매 중에서 2내지 3시간동안 아민 HNRaRb으로 처리하여 ROI  $\begin{matrix} Ra \\ Rb \end{matrix}$  인 화합물로 전환시킬 수 있다.



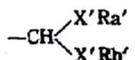
ROI  $\begin{matrix} N-N \\ NH-N \end{matrix}$  인 일반식(1) 화합물의 임의 제조공정은 ROI 유리카복실그룹인 화합물로부터, 일차적으로 상응하는 아실할라이드(바람직하게는 클로라이드, 대체로 환류 디크로로에탄 또는 디옥산중의 티오닐 또는 옥살릴클로라이드와 반응시킨다)를 형성시킨 다음 아미드유도체를 생성시키고(예를들면 암모니아와의 반응으로), 계속해서 탈수시켜 나트릴을 수득하고(예를들어 90내지 100°C에서 피리딘중의 p-톨루엔설폰닐클로라이드를 사용), 최종적으로 나트릴을 실온 내지 100°C에서 디메틸포름아미드중의 나트륨



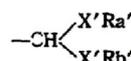
아자이드 및 염화암모늄과 반응시켜 수행할 수 있다. 카복실그룹을 -CN 또는  $\begin{matrix} N-N \\ NH-N \end{matrix}$  로 전환시키는 반응은 출발물질에 대해 수행하는 것이 바람직하다.

ROI 유리 또는 에스테르화 카복실 그룹인 일반식(1) 화합물은 ROI -CHO인 화합물로의 임의의 전환반응은 표준공정을 사용하여 수행할 수 있는데, 예를들면 산 또는 에스테르로부터 상응하는 클로라이드를 제조하고 계속해서 문헌[Org. Reactions, 4 362(1948)]에 기술된 로젠문트 반응(Rosenmund reaction)을 수행한다.

ROI -C(OR')<sub>3</sub>(R'는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(1) 화합물은 ROI 유리 또는 에스테르화카복실 그룹인 화합물로부터, 카복사미드에스테르의 염산염(표준방법으로 제조)을 예를들어 문헌[J. Amer. Chem. Soc., 64, 1827(1942)]에 기술된 공정에 따라 적절한 알콜과 반응시켜 제조할 수 있다.



ROI  $\begin{matrix} X'Ra' \\ X'Rb' \end{matrix}$  (여기에서 X'는 산소이고, Ra' 및 Rb'는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(1) 화합물의 임의 제조방법과 같은 아세탈화 반응은 p-톨루엔설폰산 또는 설폰산수지와 같은 촉매존재하, 용매중에서 알데히드와 알콜 또는 글리콜을 반응시키고 형성된 물은 공비증류시켜 제거하거나, 아세톤-디옥살란을 사용하여 교환 반응시키고 형성된 아세톤을 제거하거나, 또는 오르토-에스테르와 반응시키고 형성된 알콜은 증류제거하여 수행한다. 아세탈은 또한, 교환촉매로써의 수은염(바람직하게는 HgCl<sub>2</sub>) 및 알칼리토금속 탄산염 존재하, 불활성용매중에서 상응하는 티오아세탈을 적합한 알콜 또는 글리콜과 반응시켜 제조할 수도 있다.

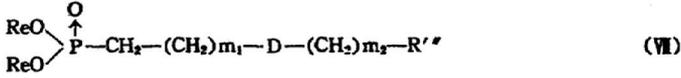


티오아세탈화 반응, 예를들면 ROI -CHO인 화합물로부터 ROI  $\begin{matrix} X'Ra' \\ X'Rb' \end{matrix}$  (여기에서 X'는 황이며, Ra' 및 Rb'는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(1) 화합물의 임의의 제조반응은 불활성 용매, 바람직하게는 할로겐화 또는 방향족 탄화수소(메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔0중, 보론 트리플루오라이드

에테레이트와 같은 촉매 존재하에서, 메틸머캅탄, 에틸머캅탄, 디티오에틸렌글리콜 또는 디티오프로필렌글리콜 같은 모노-또는 디머캅탄과 반응시켜 바람직하게 수행한다.

상응하는 케달 및 티오케달은 아세탈 및 티오아세탈에 대해 상술한 공정에 따라 케톤으로부터 제조할 수 있다. 일반식(Ⅰ) 화합물로부터의 락톤 및 염의 제조 및 그 염으로부터의 일반식(Ⅰ) 화합물의 제조는 표준 공정을 사용하여 수행한다.

개개 이성체는 분별 결정화 및 크로마토그래피와 같은 표준방법을 사용하여 이성체 화합물(Ⅰ)의 혼합물로부터 분리한다. E가  $(\text{ReO})_2\text{P}\rightarrow(\text{O})-$ (여기에서, Re는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(Ⅲ)의 화합물은 다음 일반식(Ⅶ)의 화합물을 알칼리 또는 알칼리토금속 하이드라이드(예, 나트륨, 칼륨, 리튬 또는 칼슘 하이드라이드), 알칼리 또는 알칼리 토금속알콜레이트(예, 나트륨 또는 칼륨 3급-부틸레이트), 알칼리 또는 알칼리 토금속 아마이드(예, 나트륨 아마이드), 또는 카복시 아마이드의 알칼리 또는 알칼리 토금속염(예, N-소디오아세트아미드 및 N-소디오석신이미드)와 같은 염기중의 하나의 적어도 1몰 당량과 반응시켜 제조한다.



상기식에서,

Re,  $m_1$ , D,  $m_2$  및  $\text{R}'''$ 는 상기 정의한 바와 같다.

E가  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ -인 일반식(Ⅲ) 화합물은 다음 일반식(Ⅷ)의 화합물을 벤젠, 아세트니트릴, 또는 디에틸에테르와 같은 유기 용매중의 트리페닐포스핀 1.1 내지 1.3몰 당량과 반응시킨 후에, 생성물 포스포늄 염을 동량의 NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  또는  $\text{NaHCO}_3$ 와 같은 무기염기로 처리하여 제조한다.



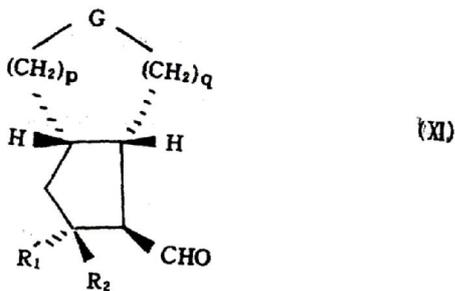
상기식에서,  $m_1$ , D,  $m_2$  및  $\text{R}''''$ 는 상기 정의한 바와 같으며, Hal은 할로겐이다.

일반식(Ⅶ)의 화합물은 코레이 등에 의해 문헌 [Corey et al., in J. Amer. Chem. Soc., 90 3247(1968) 및 88, 5654(1966)]에 기술된 방법과 같은 표준 방법을 사용하여 제조한다. 일반식(Ⅷ)의 화합물도 또한 표준 공정에 따라 제조된다.

일반식(Ⅱ)의 화합물은 본 발명에 의해 그 제조 방법이 제공되는 신규 화합물이다.

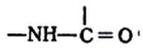
Y가  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  또는  $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (트랜스)(여기에서, Z는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(Ⅱ)의 화합물은,

- a) 다음 일반식(XI)의 화합물을 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 일반식(XII)의 화합물을 형성하고 ;
- b) 생성된 일반식(XII)의 화합물을 일반식(VIII)의 화합물로 임의 전환시켜 ;
- c) 생성물에서 G의 보호 그룹을 제거하여 다음 일반식(XIV)의 화합물을 수득하고 ;
- d)  $\text{G}^-$ 가 하이드록시이고, 존재한다면 다른 하이드록시그룹은 상술한 바와 같이 보호된 일반식(XIV)의 화합물을 임의로 산화시키는 공정에 의해 제조된다.

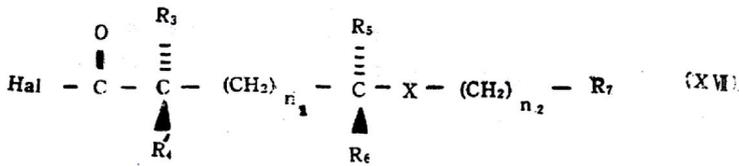




G, p, q, R<sub>3</sub><sup>'</sup>, R<sub>4</sub><sup>'</sup>, n<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, X, n<sub>2</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기 정의한 바와 같으며, R<sub>1</sub><sup>'</sup> 및 R<sub>2</sub><sup>'</sup>는 하이드록시를 제외하고는 상기 정의한 바와 같다.



Y가 인 일반식(II)의 화합물은 일반식(XV)의 화합물을 ;염기 존재하에서 다음 일반식(XVII)의 화합물과 반응시키고 계속해서 G에서의 보호그룹 및 임의로, 존재한다면 다른 보호 그룹을 제거하여 제조한다.



상기식에서,

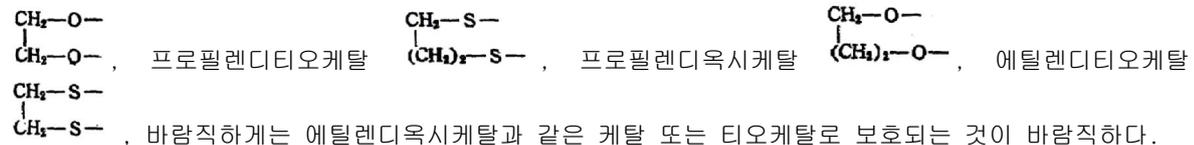
Hal은 할로겐, 바람직하게는 염소이며, R<sub>3</sub><sup>'</sup>, R<sub>4</sub><sup>'</sup>, n<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, x, n<sub>2</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기 정의한 바와 같다.

일반식(XII)화합물의 일반식(XIII)화합물로 임의의 전환 반응은 ω체인 상의 카보닐에 대한 친핵성첨가 반응, 생성물 알콜의 에테르화, 탈하이드로할로겐화 및 수소화 와 같은, 일반식(I)의 다른 화합물로 부터의 일반식(I) 화합물의 제조방법으로 상술한 것과 유사한 반응으로 수행한다.

상기 언급한 바와 같이, G가 그룹  $\text{>CH-OG'}$  인 경우에, 보호 그룹 G'는 실릴 에테르 잔기(예를들어 트리메틸, 디메틸 3급-부틸, 디메틸이소프로필 또는 디메틸에틸실릴에테르와 같은 트리아킬 실릴 에테르, 바람직하게는 디메틸-3급 부틸 실릴 에테르) 또는 아세탈 에테르 잔기(예를들어 테트라하이드로피라닐 에테르, 테트라하이드로푸리닐 에테르, 디옥사닐 에테르, 옥사티아닐 에테르, 바람직하게는 테트라하이드로 피라닐)일 수 있다.

일반식(XIII)화합물에서 보호 그룹 G'는 전술한 바와 같이 제거되는데, 즉 실릴 에테르는 F<sup>-</sup>를 사용하여, 아세탈 에테르는 산 가수분해에 의해 선택적으로 제거된다. 보호 그룹 G'가 다른 불안정한 에테르 그룹의 존재하에서 제거되어야만 하는 경우에, 이러한 다른 그룹은 -OG'가 실릴에테르인 경우에는 아세탈 에테르이며, -OG'가 아세탈 에테르인 경우에는 실릴 에테르가 되어야 한다.

G가 보호된 카보닐 그룹이면, 이 그룹은 디메톡시아세탈, 디에톡시아세탈, 디메틸티오아세탈, 디에틸티오아세탈, 바람직하게는 디메톡시아세탈과 같은 아세탈 또는 티오아세탈로, 또는 에틸렌디옥시케탈



일반식(XIII) 화합물에서 상기 보호 그룹들의 제거뿐 아니라, 일반식(XIV)호합물에서 유리 하이드록시 그룹의 임의 보호(예를들어, 아세탈 에테르 또는 실릴 에테르)는 전술한 바와 같이 수행할 수 있다.

G<sup>-</sup>가 하이드록시인 일반식(XIV) 화합물의 임의의 산화반응은 2급 알콜에 대한 표준 산화 공정을 사용하여 수행할 수 있는데, 예를들어 아세톤과 같은 유기 용매중의 알콜을 황산중의 크롬산 무수물 용액으로 일반적 공정에 따라 처리하여 수행한다.

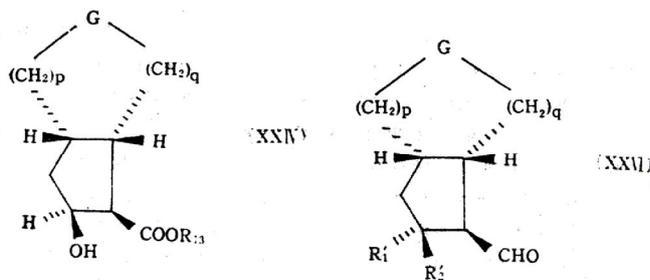
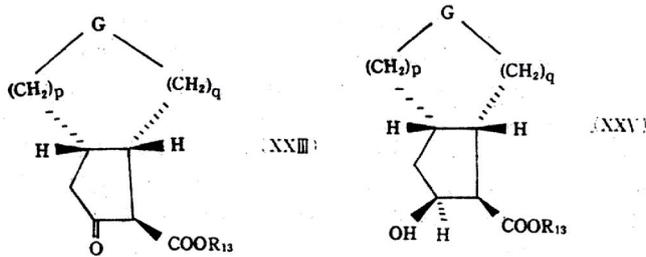
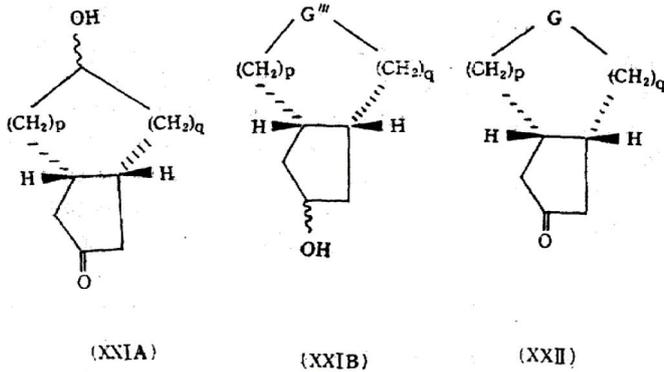
일반식(XV)화합물과 일반식(XIV) 알데히드사이의 환원적 아미노화 반응은, 바람직하게는 환원제로 NaBH<sub>4</sub> 또는 LiAlH<sub>4</sub>와 같은 혼합 무수물을 사용하여 이러한 공정의 대표적인 반응 조건하에서 수행한다.

일반식(XV)화합물과 (XVII)화합물 사이의 반응은 아민을 아실화하는 일반적 조건하에서 수행한다.

또한, 일반식(XI)의 화합물은,

- a) IV) 다음 일반식(XXIA) 또는 (XXIB)의 화합물을 일반식(XXII)의 화합물로 전환시키고 ;
- b) IV) 일반식(XXII)의 화합물을 화합물 O=C(OR<sub>13</sub>)<sub>2</sub> [여기에서, R<sub>13</sub>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이다]와 반응시켜 일반식(XXIII)의 화합물을 수득하고;
- c) IV) 생성된 일반식(XXIII)의 화합물을 환원하여 일반식(XXIV)의 화합물을 생성시켜;
- d) IV) 일반식(XXIV)의 화합물을 임의로 개개의 광학적 대장체로 분리하고;
- e) IV) 일반식(XXIV)의 화합물을 일반식(XXV)의 화합물로 임의 전환시켜;
- f) IV) 일반식(XXIV) 또는 (XXV)의 화합물을 다음 일반식(XXIV)의 화합물로 변형시키는 단계로 이루어진 공

정에 의해 제조된다.



상기식에서,

p, q, m, G, R<sub>1</sub>' 및 R<sub>2</sub>'는 상기 정의한 바와 같으며;

R<sub>13</sub>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬이고;

G'''는 상기 언급한 바와 같은 보호된 카보닐 그룹이다.

G가 그룹  $\text{>CH-OG'}$  (여기에서 G'는 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(XXII)의 화합물은 일반식(XXIA)의 화합물로부터 공지의 방법에 의해, 예를 들어 염기의 존재하에서 실릴 할라이드, 실라잔 또는 실릴 트리



플루오르아세트아미드와 반응시키거나, 공지의 공정에 따라 비닐 에테르 [여기에서 X''는 -O-, -S- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> (여기에서 r은 0 또는 1이다)이다]와 반응시켜 제조할 수 있다.

G가 보호된 카보닐 그룹인 일반식(XXII)의 화합물은 일반식(XXIB)의 화합물을, 피리딘 중에서 과량의 피리딘-크롬산 무수물 복합체로 산화하거나, 피리디늄 트리플루오로아세테이트 존재하. 벤젠과 디메틸설폭사이드의 혼합물 중에서 디사이클로헥실카보디이미드를 사용하여 모페트(Moffatt)의 방법에 따라 산화하여 제조할 수 있다.

일반식(XXII)의 화합물과 O=C(OR<sub>13</sub>)<sub>2</sub> (여기에서, R<sub>13</sub>은 상기 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 메틸이다)와의 반응은 산소 및 물을 함유하지 않는 대기중 불활성 용매 존재 또는 부재하에, 케톤 1몰당 카본산 디에스테르 6내지 12몰 과량을 사용하여 나트륨 메톡사이드, 나트륨 엑톡사이드, 나트륨 또는 칼륨하이드라이드 또는 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 염기 2내지 4몰 존재하에서 수행한다. 반응은 약 0° 내지 80°C (바람직하게는 60내지 80°C)의 온도에서 10분 내지 1시간 동안 수행한다. 수율은 온도, 반응시간 및 농도에 따라 5% 내지 90%로 변화한다.

일반식(XXIII)의 화합물은 수성 용액중, 바람직하게는 pH5.3 내지 7.2에서 알칼리 또는 알칼리 토금속 보로하이드라이드로 환원시키거나, -20°C에서 메틸렌 클로라이드/에탄올 중의 에탄올성 NaBH<sub>4</sub>로 환원시킬 수 있다. 일반적으로, 환원반응은 30분 내에 완결되며, 과량의 시약은 아세트산과 같이 쉽게 환원 가능한 화합물 및 아세트산과 같은 양자 공여체를 가해 제거한다.

G가 상기 정의한 바와 같은 일반식(XXIV) 화합물의 개개 광학적 대장체는 표준 공정을 사용하여 에스테르를 비누화하고, 퀴닌, 신코닌, 에페드린, 1-페닐-1-아미노에탄, 디하이드로아비에틸아민, 암페타민 또는 알기닌과 같은 광학적으로 활성인 염기를 사용하여 생성물 산의 염을 형성시켜 생성된 부분 입체 이성체 염을 예를들어 분별 결정에 의해 분리함으로써 분리할 수 있다. 그 후 광학적으로 활성인산은, 나트륨 염으로 전환시키고 계속해서, 그의 수용액을 G에서의 보호 그룹을 방해하지 않는 pH로 산성화하여 회수한다.

임의로, 보호 그룹의 가수분해는 광학적 단리단계에 앞서 수행할 수 있으며, 그 후 분리 공정이 끝나면 보호 그룹은 재생된다. 이러한 방법으로 제조된 광학적으로 활성인 유리산은 적합한 디아조알칸으로 처리하는 것과 같은 표준 공정에 의해 광학적으로 활성인 에스테르(XXIV)로 전환된다.

원한다면, 동일한 공정을 사용하여 화합물(XXV)의 라세미 혼합물을 개개의 광학적 대장체로 분리할 수 있다. 또한, G가 보호된 카보닐 그룹인 일반식(XXIV) 및 (XXV)의 화합물은 G에서 카보닐그룹을 탈보호시킨 그의 광학적 대장체로 단리될 수 있는데, 즉 화합물은 알기닌, 리신, 알라닌, 1-페닐-1-에틸아민 또는 1-페닐-1-프로필-아민과 같은 광학적으로 활성인 1급 아민과 반응시켜 상응하는 광학적으로 활성인 부분입체이성체 슈프(Schiff) 염기를 얻고 이것을 분별 결정 또는 HPLC와 같은 공지의 방법에 의해 분리

하여 이미노 그룹을 공지의 방법으로 가수분해하여  $>C=O$ 로 형성시키고 그 후 분리된 광학적으로 활성인 케토-에스테르를 통상적 방법으로 케탈화 또는 아세탈화하여 광학적 대장체(XXIV) 및 (XXV)로 전환시킬 수 있다.

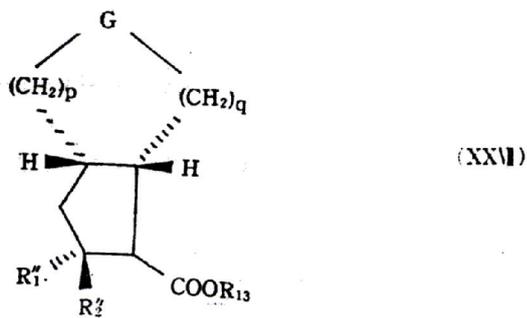
일반식(XXIV) 화합물의 일반식(XXV) 화합물로의 임의의 전환 반응은 라세미 혼합물이나 상술한 바와 같이 분리된 개개 이성체에 대해 수행할 수 있다. 이러한 전환 공정에서, 사이클로펜탄 환상의 유리 하이드록실의 배위가 역전된다. 이러한 공정은 예를들어 트리페닐포스핀 2 내지 4몰 당량 및 아세트산, 벤조산 또는 p-페닐벤조산 같은 카복실산 2 내지 4몰 당량으로 처리하거나, 임의로 할로겐화된 방향족 탄화수소[예, 벤젠 또는 클로로벤젠] 또는 사이클릭에테르(예, 테트라하이드로푸란)와 같은 불활성 용매중의 에틸 아조-비스-카복실레이트 2 내지 4몰 당량으로 처리하여 하이드록실을 에스테르화하고, 계속해서 형성된 에스테르 작용기를 알칼리 탄산염, 바람직하게는  $K_2CO_3$  존재하. 불활성 알콜  $R_{13}OH$  중에서 에스테르 교환 반응에 의해 선택적으로 비누화시켜 수행한다.

일반식(XXVI)의 화합물은 공지의 방법을 사용하여 화합물(XXIV) 또는 (XXV)로 부터 제조한다. 예를 들어, 화합물(XXIV) 또는 (XXV) 중의 유리 하이드록시 그룹은 일반식(1) 화합물의 유사한 반응에 대해 이미 기술한 에테르 제조방법을 사용하여  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 아릴- $C_1$  내지  $C_6$ -알콕시 또는 불안정한 에테르(예, 실릴 또는 아세탈에테르)로 전환시킬 수 있다.

일반식(XXIV) 또는 (XXV)의 화합물에서 유리 하이드록실 그룹은 옥소 그룹으로 산화될 수 있으며, 생성물 케톤은 일반식(1) 화합물에 대해 이미 기술한 공정에 따라 케탈 또는 티오케탈로 전환되어 3급 알콜을 수득할 수 있다.

일반식(XXIV) 또는 (XXV) 화합물 중의 유리 하이드록실 그룹은, 예를들어 p-톨루엔설포닐, 메탄설포닐 또는 벤젠설포닐 클로라이드와 같은 설포산클로라이드로 처리하고 계속해서 생성물 설포네이트를 예를들어 표준 방법으로  $LiAlH_4$ 를 사용하여 환원시켜 수소 원자로 치환될 수 있다. 이 경우에, 카복실릭 에스테르 그룹( $-COOR_3$ )은 동시에 1급 알콜( $-CH_2OH$ )로 환원된 후, 모페트 시약을 사용하여 알데히드로산화시킬 수 있다.

생성된 일반식(XXVII)의 화합물은, 예를들어 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 또는 리튬 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 표준공정에 따라 환원시켜 일반식(XXVI)의 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.



상기식에서,

$R_1$  및  $R_2$  중의 하나는 수소,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬,  $C_2$  내지  $C_{10}$ -알케닐, 아릴 또는 아릴- $C_1$  내지  $C_6$ -알킬이며, 다른 하나는 하이드록시,  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 아릴- $C_1$  내지  $C_6$ -알콕시 또는 불안정한 에테르그룹이거나,

$R_1$  및  $R_2$  가 함께 케톤 보호 그룹을 형성한다.

화합물(XXVII)이 표준 공정에 따라  $LiAlH_4$ 를 사용하여 환원되는 경우에, 생성물은 상응하는 1급 알콜이며 이러한 1급 알콜은 또한 테트라하이드로푸란중의  $BH_3$ 를 사용하는 표준 환원 반응에 의해 유리산으로 부터 제조할 수가 있다. 유리산은 에스테르의 비누화에 의해 제조된다. 그 후, 이러한 1급 알콜은 전술한 바

와 같이 모페트 시약을 사용하여 알데히드로 산화시킬 수 있다.

일반식(XV)의 화합물은 예를들어, 2급 알콜 작용기가, -OG'가 실릴 에테르인 경우에는 아세탈 에테르로, -OG'가 아세탈 에테르인 경우에는 실릴 에테르로 보호된 일반식(XXVII)의 화합물을 출발물질로하여 공지의 방법에 따라 제조된다. 예를들어, 일반식(XV)의 화합물은 다음과 같은 공저에 따라 일반식(XXVII)의 화합물로 부터 제조할 수 있다 ;

a) VII) 임의로 G의 보호그룹을 선택적으로 제거하고 ;

b) VII) 임의로,  $\text{>CH-OG'}$  로부터 유리된 유리 하이드록실 그룹은 예를들어, 존즈 시약(Jones reagent)을 사용하여 케톤으로 산화하고;

c) VII) 에스테르를 비누화하여 산을 얻고;

d) VII) 생성된 산을 아세톤, 테트라하이드로푸란 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 무수 용매중의 알킬, 벤질 또는 피발로일클로로카보네이트와 같은 산클로라이드와 반응시켜 혼합 무수물로 전환시키고;

e) VII) 혼합 무수물을 예를들어 알카리 금속 아자이드의 아세톤 용액으로 처리하여 처리하여 아자이드로 전환시키고 ;

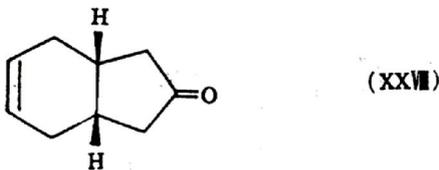
f) VII) 아자이드로부터 커티우스 전위(Curtius rearrangement)반응에 의해 아민을 제조하여 ;

g) VII) 최종적으로 일반식(xv)의 생성물 아민을 다른 화합물로 임의 전환시킨다.

일반식(XVI) 및 (XVII)의 화합물은 공지의 방법에 의해 수득할 수 있는 공지의 화합물이다.

일반식(XXIA) 및 (XXIB)의 화합물은 공지의 방법에 의해 제조된다. 예를들어 p=q=1인 화합물(XXIA)은 비사이클로-[3,3,0] 옥탄-3,7-디온을 선택적 환원[ *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 6347(1960)] 시키거나, 비사이클로-[3,3,0] 옥탄-3,7-디온-모노케탈을 환원[ *J. Org. Chem.*, 39, 2377(1974)] 시키거나, 계속해서 카보닐 작용기로부터 케탈을 제거하여 제조된다. 두 경우에 p=q=1인 생성물 하이드록시케톤(XXI)은 엔도 유도체가 약 50%인 엔도-하이드록시 및 엑소-하이드록시 유도체의 혼합물이다. 2가지 이성체는, 상기에서 여러번 기술한 바와 같이 분별 결정법 또는 크로마토그래피방법에 의해 상응하는 라세미 실릴옥시 유도체를 사용하여 쉽게분리할 수 있다.

p는 1이고 q는 2인 일반식(XXI)의 화합물은, 케톤을 케탈 또는 티오케탈로 보호하는 (상술한 바와 같이) 이중 결합을 표준 하이드로보레이트화시킨후, 이어서 케톤 보호 그룹을 상술한 바와 같이 제거하는 단계로 이루어진 공정에 의해, 2개의 환이시스 결합을 한 비사이클로-[4,3,0]논-7-엔-2-온(XXVII)으로부터 제조된다.



화합물(XXVIII)은 예를들어 제이,피,비달에 의해 문헌에 기술된 바와 같이 합성할 수 있다[J.P.Vidalin "stereochimie et Selectivite' Reactionelle en Serie Bicyclo [n.3.0] alcanique," presented at the Universite de Sciences et Techniques duLanguedoc, Academie de Montpellier, n<sup>o</sup> d'orde C. N. R. S. A. O. 11257 (1975)].

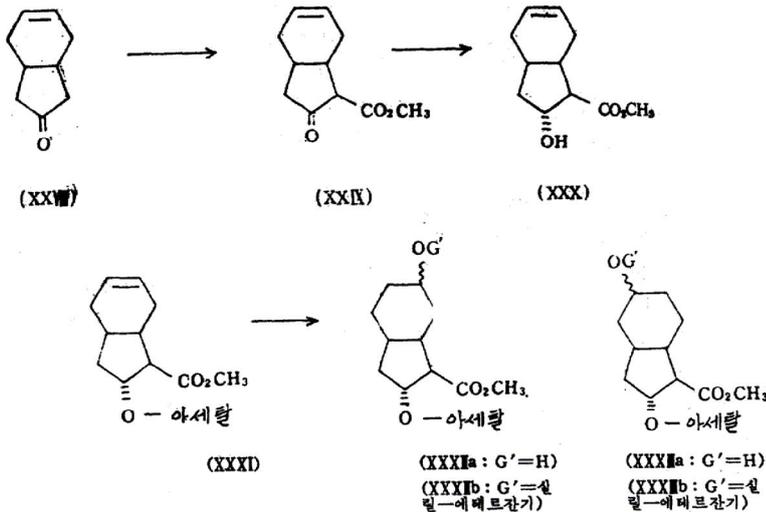
p는 1이고 q는 2인 일반식(XXIA)의 화합물[예를들어, 상술한 바와 같이 제조]은 상술한 방법과 유사한 방법을 사용하여, 연속적으로 케탈화 또는 티오케탈화, 베이더-빌링거 반응(Bayer-Wilinger) 및 생성물의 제형화를 수행하여 다른 유도체(XXI)로 전환시킬 수 있다.

p는 0이고 q는 1이거나, p가 1이고 q가 0인 일반식(XXIB)의 화합물은 공지의 방법에 의해 브로미드린 5-엑소-브로모-6-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.2.0] 헵탄-2-온 [J. Chem. Soc., Perkin, 1, 1767(1965)] 으로부터 제조할 수 있는데, 예를들어 상기 브로미드린을 그의 아세탈, 티오아세탈, 케탈 또는 티오케탈로 전환시킨 다음, 유기 화학에서의 공지 방법을 사용하여, 예를들어 크롬산(III)염으로 환원시키거나 pd/CaCO<sub>3</sub> 또는 pd/c 존재하 및 무수 할로산 수용체 존재하에서 촉매적 수소화하거나 또는 트리부틸틴 하이드라이드로 환원하여 탈할로겐화 시켜 화합물(XXIB)를 수득할 수 있다.

p는 2이고 q는 1이거나, q가 2이고 p가 1인 일반식(XXIB)의 화합물은 예를들어, 일반식(XXVIII)의 화합물로부터, 카보닐 그룹을 에틸 에테르 중의 LiAlH<sub>4</sub>를 사용하여 알콜로 환원시키고, 알콜성 그룹을 예를들어 테트라하이드로피라닐 에테르 또는 실릴 에테르로 보호하여, 통상적으로 올레핀성 이중 결합을 하이드로보레이트화 시키고 산화시켜, 보호된 하이드록시 그룹을 탈차단시킨후, 아세탈화 또는 케탈화시켜 제조할 수 있다.

p=q=2 인 일반식(XXIB)의 화합물은 예를들어, 문헌(D. K. Banerjee and K. Sankara Ram. in Ind. J. of chem. vol. x, page 1(1972)]에 기술된 방법으로 수득할 수 있는 2-하이드록시-퍼하이드로-아줄렌-6-온 으로부터 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반식(XXVIII)의 화합물은 또한 다음 반응 도식에 따라 G가 그룹  $\text{>CH-OG'}$  (여기에서, G'는 실릴 에테르의 잔기이다)이며, R<sub>1</sub>' 및 R<sub>2</sub>' 중의 하나가 수소이고 다른 하

나가 하이드록시이면, 하이드록시는 바람직하게 아세탈 에테르 또는 에스테르로 보호되는 일반식(XI)화합물의 제조에 출발물질로 사용될 수도 있다.



전술한 바와 같이 공지의 방법에 의해, 화합물(XXVIII)는 β-케톤 에스테르 (XXIX)를 전환되며, 화합물(XXIX)는 하이드록시 그룹이 아세탈에테르로 보호된 β-하이드록시에스테르(XXX)로 환원되며, 수득된 화합물(XXXI)은 통상적인 방법으로 올레핀성 이중 결합을 하이드로보레이트화시켜 알콜(XXXIIa) 및 (XXXIIb)을 얻고, 그후에 크로마토그래피 또는 분별 결저에 의해 단리시켜 상응하는 실릴 에테르(XXXIIb) 및 (XXXIIb)로 전환시키고 최종적으로 공지의 방법에 따라 톨루엔중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 환원시켜 일반식(IX)화합물로 변형시킨다.

일반식(1)의 화합물은 천연 프로스타사이클린 또는 PGI<sub>2</sub>와 동일한 약물학적 활성을 나타내지만, 본 발명에 포함되는 화합물은 PGI<sub>2</sub>와 비교하여 pH0 내지 11, 특히 생리적 pH에서 더 큰 안정성을 갖는 특별한 이점이 있는데, 이러한 이점으로 더 지속적이며 더 일정한 생물학적 활성을 나타낸다. 이러한 더 큰 안정성은 천연 프로스타사이클린과 비교하여 본 발명 화합물의 화학적 구조의 차이에기인하는 것이다. 2-옥사-비사이클로[3.3.0]옥탄 시스템에는 헤테로원자로 산소가 있기때문에, 천연 프로스타사이클린은 엑소사이클릭에놀 에테르이며 산에 대해 매우 큰 감수성이 있다. 산과의 반응 생성물인 6-케토-PGF는 천연 프로스타사이클린의 특징인 생물학적 활성을 거의 나타내지 않는다. 한편, 본 발명의 화합물은 비사이클릭 시스템에 산소를 함유하지 않기 때문에 에놀 에테르가 아니다. 이들은 천연 유도체와는 달리 불안전성이 높지 않기 때문에, 경구로 투여할 수 있다.

또한, ω-체인의 13-14위치에 삼중 결합이 있고, 15위치에서의 하이드록실 (R<sub>3</sub> 또는 R<sub>4</sub>가 하이드록시)에 인접하여 장래 그룹(예를들어 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>알킬 그룹 또는 불소와 같은 전자 수용체 그룹)이 있는 일반식(1)의 화합물은 천연프로스타사이클린보다 효소-유도된(예를들어 15-PG-데하이드로게나제) 대사성분해에 대해 저항성이 크다.

천연 프로스타사이클린의 약물학적 작용은 알려져 있다. 그러므로, 예를들어 천식 환자에 흡입시키면, 프로스타사이클린은 비특이적으로 유도된(예를들어 물을 분무하거나 기계적으로 유도된) 기관지 경축을 방지하며 [S.Bianco et al, J. Res. Medical Science. 6, 256 (1978)], 인체에 주입하면 혈압 강하작용 및 기관지 확장 작용을 나타내고 또한 혈소판 응집 억제 및 분리 특성을 나타내고 [Szekely et al. pharm. Res. Comm. 10, 545(1978)], 또한 프로스타사이클린은 원숭이 및 여자의 자궁 자극 작용을 나타내고, 또 프로스타사이클린은 시험 동물에서 황체억제작용을 나타내며, 또한 랫트와 같은 시험동물에서 아세틸 살리실산(ASA) 및 인도메타신과 같은 비스테로이드성 소염제에 의해 유도된 궤양으로부터 위점막을 보호할 수 있다.

그러나 천연 프로스타사이클린에서는 이러한 활성들이 뚜렷한 화학적 불안전성과 같이 나타나므로 약학적 용도로는 적합하지 않다. 이미 기술한 바와같이, 일반식(1)의 화합물은 천연 프로스타 사이클린과 유사한 약물학적 작용을 나타내지만, 본 발명 화합물에서는 PGI<sub>2</sub>와 같은 원치 않는 화학적 불안전성은 없다.

다음 표는 본 발명의 2가지 화합물 및 PGI<sub>2</sub>의, 혈소판이 풍부한 혈장주에서 10 μM ADP에 의해 유도된 혈소판 응집에 대한 시험관내에서의 억제효과 및 마취하지 않은 랫트에 대한 혈압강하 작용을 나타내는 것이다.

	시험관내 응집억제효과	혈압강하 효과		
	IC <sub>50</sub> ng/ml	효	력	비
(1)	1	100		
(2)	25		1.15	
(3)	20		0.25	

(1) PGI<sub>2</sub>

(2) 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드로시-9a- 데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클린-5, 13-디에노산

(3) 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드로시-9a- 데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌 -프로스타사이클린-5, 13-디에노산  
IC<sub>50</sub> = 50%혈소판 응집 억제 농도

PGI<sub>2</sub>와 혼합물 dl-5t, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드로시-9a- 데옥시-7-메틸렌 -프로스타사이클린-5, 13-디에노산을 비교하여 보면, 동일한 활성을 나타내는 응집 억제 용량에서 후자의 항괴양 활성은 PGI<sub>2</sub>의 활성보다 10배 더 큼을 알 수 있다.

PGI<sub>2</sub>와 비교하여, 동일한 응집 억제 활성을 나타내는 용량에서 햄스터 (hamster)를 사용한 시험관내 황체 억제 활성은 dl-5t, 13t-11 $\alpha$ , 15s -디하이드로시 -9a-데옥시-9a,9b-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클린-5, 13-디에노산 및 5t, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드로시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클린-5, 13-디에노산이 각각 5배 및 8배 더 크다.

본 발명의 화합물은 프로스타사이클린-및 프로스타사이클린-양 활성을 나타내므로 천연 프로스타사이클린 및 프로스타글란딘이 치료용으로 사용되는 영역에서 인체 및 수의과용 약제로 사용할 수 있다. 예를 들어, 이들 화합물은 명백한 기관지 확장 작용을 나타내기 때문에 천식의 치료에 유용하다. 이 경우에, 화합물은 여러 경로로 투여할 수 있으며, 즉 정제, 캡슐제, 환제 또는 액체(예, 적제 또는 시럽제)로 경우 투여 하거나, 좌제로 직장투여하거나, 정맥, 근육내 또는 피하 투여할 수 있으며, 또는 에어로졸 또는 기화용액으로 흡입하거나 분체를 취입시킨다. 약 0.01 내지 4mg/kg의 용량을 1일 1내지 4회 투여하는 데, 그러나 정확한 용량은 환자의 연령, 체중 및 상태 뿐 아니라 투여 방법에 따라 결정된다.

천식치료제를 사용하는 경우에, 본 발명화합물은 다른 천식치료제, 예를들면 이소프로테레놀, 에페드린 등과 같은 교감신경 흥분제, 데오필린 및 아미노필린 같은 크산틴 유도체 및 프레드니솔론 및 ACTH와 같은 코티코스테로이드와 병용할 수 있다.

본 발명에 포함되는 화합물은 또한 분만촉진 작용이 있기 때문에, 인체 및 수의과용으로 분만 또는 사망한 태아의 방출을 유도하는데 옥시토신 대신에 사용할 수 있다. 이 경우에, 화합물은 분만이 끝날때까지 약 0.01 $\mu$ g/kg분의 용량으로 정맥내 투여하거나 또는 경구 투여한다.

본 발명에 따르는 화합물은 또한 황체 억제작용을 나타내기 때문에 임신 조절에 유용하며 이들은 평활근을 훨씬 덜 자극하므로 구토 및 하리와 같은 천연 프로스타글란딘의 부작용을 나타내지 않는다는 이점이 있다.

또한, 이들 화합물은 항괴양 활성을 나타내므로 포유동물에서 과도한 위액분비를 감소시키거나 조절하는데 사용된다. 이러한 작용으로, 본 발명 화합물은 위장관의 괴양발생을 최소화하거나 경감시키며, 위장관계내에 이미 발생한 괴양의 치유를 촉진한다. 이 경우에, 화합물은 정맥내 주입하거나, 정맥내, 피하 또는 근육내 주사하여 투여하며, 정맥내 주입하는 용량은 0.1 $\mu$ g내지 500 $\mu$ g/킬로/분 범위로 투여한다. 주사 및 주입 방법으로 투여하는 경우 1일 총용량은 환자 또는 동물의 연령, 체중 및 상태와 투여방법에 따라 0.1 내지 20mg/kg 범위이다.

그러나, 천연 프로스타사이클린과 마찬가지로 본 발명 화합물의 가장 중요한 약물학적 특성은 혈소판응집 억제 활성, 즉 혈소판 응집을 억제하고 점착력을 감소시키며 혈병(clot)의 형성을 방지하고 갇혀서된 혈병을 용해시키는 작용을 나타낸다. 이러한 혈소판 응집 억제 활성은 또한 관상 동맥의 확장과 같이 나타난다. 이러한 이유로, 본 발명화합물은 심근 경색증의 예방 및 치료에 유용하며, 일반적으로 혈전증의 예방 및 치료, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증 및 더욱 일반적으로 초고지혈증(dihyperlipidemia)과 같은 질환의 치료에 유용하다.

이러한 경우는 통상적인 투여 방법, 즉 정맥내, 피하, 근육내 투여 방법을 사용한다. 위급한 상태에는 환자의 연령, 체중 및 상태와 투여 방법에 따라 0.005 내지 20 $\mu$ g/kg/일의 용량범위로 정맥내 투여하는 것이 바람직하다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 여러가지 투여 방법에 의해 인체 및 수의과용의 치료제로 유용하다. 이들 화합물은, 정제, 캡슐제, 적제 또는 시럽제의 형태로 경구투여하거나 좌제로 직장투여하거나, 피하 또는 근육내 투여하는 용액 또는 현탁제의 형태로 비경구적으로 투여하거나, 위급시에 바람직하게 정맥내 투여하거나, 에어로졸 또는 기화 용액으로 흡입시키거나, 지속적으로 작용을 위해 멸균 이식하거나, 또는 질좌제의 형태로 질내 투여한다.

본 발명 화합물의 약학적 조성물 및 수의과용 조성물은 통상의 담체 및/또는 희석제를 사용하여 통상적 방법으로 제조할 수 있다. 예를들면, 멸균 등장성 수용액이 정맥내 주사 또는 주입하기에 바람직하다. 피하 또는 근육내 주사에는 수성 또는 피수성 매질 중의 멸균 수용액 또는 현탁제가 사용된다. 활성 성분이 함유되거나 함침된 멸균 스폰(compress) 또는 실리콘 고무 캡슐을 멸균 이식에 사용할 수 있다.

통상적인 담체 및 희석제에는 물, 젤라틴, 락토즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈, 탈크, 스테아르산, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트, 클리콜, 전분, 아리비아고무, 아드라칸트 고무, 알긴산, 알기네이트, 레시틴, 폴리솔베이트, 식물유 등이 포함된다.

본 발명 화합물은 그의 염형태, 바람직하게는 나트륨 염형태의 수성 현탁제 또는 용액을 사용하여 분무시켜 투여할 수 있다. 또는 본 발명 화합물을 디클로로디플루오로메탄 또는 디크로로테트라플루오로메탄과 같은 통상적인 액화 분출제중의 하나에 현탁시키거나 용해시켜 에어로졸 분무(bomb)와 같은 가압용기를 사용하여 투여할 수 있다. 화합물이 분출제에 용해하지 않는 경우에는, 에탄올, 디프로필렌글리콜 및/또는 계면 활성제와 같은 공용매를 약학적 제제에 가할 수 있다.

다음 실시예에서 THP, DMTB, DIOX, THF, DMSO, DIBA 및 DMF는 각각 테트라하이드로피라닐, 디메틸-3급-부틸, 1, 4-디옥스-2-에닐, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 및 디메틸포름아미드를 의미한다.

다음 실시예는 본 발명을 구체적으로 설명하는 것이다. 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

메틸렌 클로라이드 100ml 및 에탄올 100ml 중의 비사이클로[3.3.0] 옥탄-3,7-디온  $11.6g(8.4 \times 10^{-2}$  몰)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 1.1g(0.029몰)을 교반하면서 가한다. 동일온도에서 45분 후에, 아세톤 20ml를 서서히 가하여 과량의 시약을 분해한다. 다음에 혼합물을 아세트산 1.4ml로 중화하고 진공하에서 증발시켜 잔사를 수득하여 이 잔사를 물 및 메틸렌 클로라이드에 녹인다. 유기상을 증발건고시키고 실리카겔(70:30 헥산:에틸 에테르를 용출제로 사용)상에서 여과하여 7-하이드록시-비사이클로[3.3.0] 옥탄-3-온 9.1g을 수득한다. I.R.(필름) 3400,  $1740cm^{-1}$ .

무수 디메틸포름아미드 27ml 중의 생성된 화합물(0.065몰)의 용액을 디메틸-3급-부틸실릴 클로라이드 12.8g 및 이미다졸 8.85g으로 처리한다. 생성된 혼합물을  $60^{\circ}C$ 로 5시간 동안 가열하고 냉각하여 2배 용량의 물로 희석하고 에틸 에테르(3×40ml 및 2×20ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 중성이 될때까지 5%  $NaHCO_3$  및 계속해서 물로 세척하고 증발 건고시켜 조생성물 15.8g(95%수율)을 수득한다. 실리카겔상에서 정제하여 용점 40내지  $42^{\circ}C$ 의 7-옥소-하이드록시-비사이클로[3.3.0]옥탄-2-온-디메틸-3급-부틸실릴 에테르 2.85g 및 융점 51 내지  $52^{\circ}C$ 의 7-엔도-하이드록시-비사이클로-[3.3.0]옥탄-3-온-7-디메틸-3급-부틸 실릴 에테르 11.8g을 수득한다.

메틸 카보네이트( $Me_2CO_3$ ) 295ml에 용해된 후자의 화합물( $11.8g, 4.63 \times 10^{-2}$  몰)의 용액을 불활성 대기하에, 물을 배제하면서 교반하고 80% 나트륨하이드라이드 6.95g으로 주의하여 처리한다. 수소 방출이 중지되면, 반응 혼합물을 40분동안 75내지  $80^{\circ}C$ 에서 가열한다. 냉각시킨후에, 혼합물을 2배량의 에틸 에테르로 희석하고 빙초산 13g으로 주의하여 처리한다. 그후, 유기상을 pH 5.2내지 5.5의 완충액으로 분리하여 수층을 에틸에테르로 추출한다. 유기 추출물을 합하여  $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고 증발 건고시켜 d, l-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3-온-2-카복시메틸에스테르-7-디메틸-3온-부틸실릴에테르 12.82g (이론치 14.49g; 수율 85%)를 수득하고, 이것을 실리카겔(45g/g, 97:3헥산:에틸에테르를 용출제로 사용)상에서 정제하여 순수생성물 10.81g을 수득한다.

$\lambda_{max}=254m\mu \epsilon=7,000$ .

액소 이성체를 출발물질로 동일한 공정을 수행하여 d, l-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3-온-2-카복시메틸에스테르-7-디-메틸-3급-부틸 실릴에테르를 수득한다.

$\lambda_{max}=254m\mu \epsilon=6,500$ .

#### [실시예 2]

디클로로메탄 75ml 및 에탄올 75ml 중의 d, l-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3-온-2-카복시메틸에스테르-7-디메틸-3급-부틸실릴에테르-DMtB-실릴에테르) 7.5g의 용액을  $-20^{\circ}C$ 로 냉각시키고, 교반하면서 나트륨 보로하이드라이드 0.9g으로 처리한다. 15분동안 교반한 후에, 아세톤 12ml를 가해 과량의 시약을 분해한다. 혼합물은  $0^{\circ}C$ 가 되도록하여 20%  $KH_2PO_4$  20ml를 가하고 용매를 진공하에 증발시켜 잔사를 에틸 에테르로 수회 추출한다. 유기 추출물을 합하여 물 5ml로 세척하고 증발건고시켜 얻은 잔사를 n-헥산으로 결정화시며 융점 68내지  $70^{\circ}C$ 의 d, l-3,7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-2-엑소--카복시메틸-에스테르 -7-DMtB-실릴에테르 4.8g을 수득한다. 모액을 실리카겔 25g상에 흡착시켜 90:10 n-헥탄 : 에틸 에테르로 용출시켜 그 자체로 사용하기에 충분히 순수한 생성물 2g을 추가로 수득한다.

80 : 20 메탄올 : 물 100ml 중의 d, l-3,7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-2-엑소--카복시메틸에스테르-7-DMtB-실릴에테르 6g의 용액을 수산화칼륨 2g으로 처리하고 30분동안 환류가열한다. 진공하에서 농축시킨후에, 혼합물을 pH 5.1로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 증발시켜 d, l-3,7-엔도-디하이드록시-2-카복시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르 5.1g을 수득한다. 아세토니트릴 150ml에 용해도니 생성된 화합물의 용액을 d-(+)-에페드린 2.81g으로 처리한다. 실온에서 4시간 후에 얻 2.9g을 수득하고 이것을 아세토니트릴로 2회 결정화시켜 (+)-3,7-엔도-디하이드록시-2-엑소-카복시 -비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-d(+)-에페드린염 1.85g을 수득한다 ( $[\alpha]_D^{25} = +52^{\circ}$ ). 모액을 모두 합하여 증발 건고시켜 잔사를 얻어 이것을 물에 용해시켜 물중의 수산화 나트륨 0.68g으로 처리한다. 벤젠으로 추출하여 d-(+)-에페드린을 회수하고, 나트륨 염용액은 pH5로 산성화하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 증발 건고시켜 얻은 잔사를 l-에페드린 2.2g으로 처리하여 수회 결정화시킨 후에 (-)-3,7-엔도-디하이드록시-2-엑소-카복시-비사이클로[3.3.0]옥탄-7-DMtB-실릴에테르-l-에페드린염 2.3g을 수득한다( $[\alpha]_D^{25} = -49^{\circ}$ ).

#### [실시예 3]

무수 에틸렌크로라이드 30ml 중의 d, l-3,7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-2-엑소-카복시메틸에스테르 6.28g의 용액을 2,3-디하이드로피란 2.19g 및 P-톨루엔설폰산 39mg으로 처리한다. 실온에서 3시간 후에, 반응 혼합물을 5%  $NaHCO_3$  (2×5ml)로 세척한다. 유기상을 증발건고시켜 d, l-3,7-엔도-디하이드록시-2-카복시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-3-THP-에테르-2-카복실메틸 에스테르 8g을 수득한 후, 무수 벤젠(2×15ml)에 용해시키고 건조하고 증발 건고시킨다. 무수 에틸 에테르 30ml 중의 생성물을 무수 에틸 에테르 40ml 중의  $LiAlH_4$  0.6g을 교반된 현탁액 15분에 걸쳐 적가

한다. 30분동안 교반을 계속한 후에, 아세톤 5ml를 주의하여 가하고 이어서 수-포화 에틸 에테르를 가해 과량의 분해한다. 그후, 무수황산나트륨 10g을 가한다. 유기 용액을 여과하고 증발건고시켜 d, 1-3, 7-엔도-디하이드록시-2-엑소-하이드록시-메틸-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-3-THP-에테르 7.2g을 수득한다 ( $M^+$  370).

상기 방법에서 광학적으로 활성인 출발물질을 사용하여 다음 화합물들을 제조한다 :

nat-3,7-엔도-디하이드록시-2-엑소-하이드록시메틸-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-3-THP-에테르 ;

ent-3,7-엔도-디하이드록시-2-엑소-디하이드록시메틸-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르-3-THP-에테르 .

2,3-디하이드로피란 대신에 1,4-디옥스-2-엔이 사용되면, 상응하는 3(2'-디옥스)-에테르가 수득된다.

#### [실시예 4]

벤젠 40ml중의 d, 1-3, 7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-7-엑소-카복시메틸에스테르-7-DMtB-실릴에테르 3.8g의 용액을 우선 벤조산 3.66g 및 트리페닐포스핀 7.9g으로 처리한 후, 교반하면서 벤젠 15ml중의 아조-비스-카복실레이트 5.30g으로 처리한다. 40분동안 교반한 후에, 유기상을 2N 황산(2×20ml)으로 세척한 다음, 탄산 나트륨(3×15ml)으로 세척하고 최종적으로 중성이 될때까지 물로 세척한다. 증발건고시켜 d, 1-3, 7-엑소-7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-2-엑소-카복시메틸에스테르-7-DMtB-실릴에테르-3-벤조에이트 [NMR : 3 엔도(H, 5.8 δ m), 2엔도(H, 3.32 δ d, d), CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(3H, 3.64 δ J), 7엔도 (H, 4.4 δ , m)와 d, 1-3, 7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥트-3-엔-2-옥소-카복시메틸에스테르-7-DMtB-실릴에테르의 혼합물을 수득한다( $M^+$  296).

조반응 생성물을 무수 메탄올에 용해시켜 3시간 동안 교반하고, 무수 탄산 칼륨 0.5g으로 처리한다. 증발 건고시켜 얻은 잔사를 에틸 아세테이트 및 포화 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>에 녹인다. 유기상을 중성이 될 때까지 세척하고 증발 건고시킨다. 잔사를 실리카겔상에 흡착시키고 핵산 및 핵산 : 에틸 에테르로 용출시켜 다음 화합물들을 수득한다.

a) d, 1-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥트-3-엔-2-카복시메틸 에스테르-7-DMtB-실릴에테르 1.01g을 수득하여 메탄올에 용해시킨 후, 5% pd/CaCO<sub>3</sub> 0.3g으로 처리하고 실온 및 가압하에서 수소화하여 d, 1-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-2-카복시메틸 에스테르-7-DMtB-실릴에테르를 수득한다( $M^+$  298);

b) d, 1-3-엑소-7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-2-카복시메틸에스테르-7-DMtB-실릴에테르 2.01g을 수득하여 익서를 80 : 20 메탄올 : 물중의 5% 탄산 칼륨을 사용하여 실시예 2에 기술한 바와 같이 비누화하여 d, 1-3-엑소-7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-2-엑소-카복실산-7-DMtB-실릴에테르를 수득한다( $M^+$  300). 다음에 이들을 (+) 및 (-) 암페타민을 사용하여 개개의 광학적 대상체로 분리한다.

(+)-3-엑소-7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-2-엑소-카복실산-7-DMtB-실릴에테르는 에테르성 디아조메탄과 반응시켜 메틸 에스테르 유도체로 전환시킨다. 계속해서 2,3-디하이드로피란과 반응시킨 후, 에틸 에테르중의 LiAlH<sub>4</sub>로 환원하여 (+)-3-옥소-7-엔도-디하이드록시-2-엑소-하이드록시-메틸-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르를 수득한다 ( $M^+$  370).

유사한 방법으로 (-) 에난티오머와 라세미 혼합물을 수득한다.

#### [실시예 5]

수성 메탄올 100ml중의 d, 1-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄 -DMtB-실릴에테르-3-엑소-카복시메틸에스테르 5g을 환류하에서 KOH 2g으로 비누화 한다. 진공하에서 메탄올을 제거한 후에, 칼륨염의 수용액을 추출하여 중성 불순물을 제거하고 산성화하여 에틸에테르로 추출한다. 나중의 추출물을 합하여 증발 건고시켜 d, 1산 4.5g을 수득하고 이것을 (+) 및 (-) 에페드린을 사용하여 광학적 대상체로 분리한다.

(-)-7-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-7-DMtB-실릴에테르-2-엑소-카복시산 1.32g을 THF 20ml에 용해시키고 THF중의 1M BH<sub>3</sub> 10ml로 처리한다. 실온에서 4시간 후에, 1.5N NaOH 20ml를 주의해서 가하여 과량의 시약을 분해한다. 그후, 진공하에서 THF를 제거하고 수성상을 에틸에테르로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 중성이 될때까지 세척하고 증발 건고시켜 (-)-7-엔도-하이드록시-2-엑소-하이드록시메틸-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-DMtB-실릴에테르 1.02g을 수득한다( $M^+$  270).

(+) 이성체 및 라세미 혼합물은 유사한 방법으로 제조한다.

#### [실시예 6]

무수 메틸렌 클로라이드 15ml 중의 d, 1-2-엑소-하이드록시케닐-3-엑소-THF-옥시-7-엔도-DMtB-실릴-옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄 0.74g의 용액을 교반하고 0내지 5°C로 냉각하면서, 무수 메틸렌 클로라이드 40ml중의 콜린스 시약(Collin's reagent) (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · CrO<sub>3</sub> 3.1g의 용액을 한꺼번에 가한다. 15분동안 교반한 후에, 여과도(filtering earth)를 가하고, 혼합물을 여과하여 상응하는 d, 1-2-엑소-포리밀-유도체의 등면한 용액을 수득한다. 진공하에서 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 무수 벤젠에 녹이고 나트륨 디메틸-(2-옥소-옥틸)-포스포네이트의 용액에 가한다. 후자의 화합물은 벤젠 10ml중의 (2-옥소-옥틸)-디메틸포

스포네이트 0.59g을 벤젠 20ml중의 80% NaH 0.07g 의 현탁액에 적가하고 생성된 혼합물을 수소 방출이 중지될 때까지 약 1시간 동안 교반하여 제조한다. 그후, 유기상을 과량의 25% 수성  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 로 중화하고 분리한다. 건조시킨 후에, 증발 건조시켜 얻은 잔사를 실리카겔상에서 정제하여(용출제로 사이클로헥산 : 에틸에테르를 사용) d, l-2-엑소-[3'-옥소-논-1'-트란스-1'-에닐]-3-엑소-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.81g을 수득한다 ( $\lambda_{\text{max}}=228\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,940$ ).

[실시예 7]

75:25 벤젠:DMSO 8ml중의 d, l-2-엑소-하이드록시메틸-3-엔도-THP-옥시-1-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 1.05g의 용액을 디사이클로헥실카보디이미드 0.89g으로 처리한 다음, 교반하면서 피리디늄 트리플루오르 아세테이트 용액 1.42ml로 처리한다. 3시간동안 교반한 후에 벤젠 20ml를 가하고 과량의 카보디이미드는 물 3.8ml 중의 옥살산 0.13g으로 처리한다. 벤젠상을 분리하여 중성이 될때까지 세척하고 진공하에서 농축하여 2-엑소-포르말-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄의 용액을 수득한다(분리체 화합물이 아님).

상기 공정을 사용하여, d, l-, nat- 및 에난티오-포르밀 유도체를 제조한다. 동일한 방법으로, 7-엑소-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3-온-7-디메틸-3급-부틸실릴 에테르를 실시예 1, 2 및 3의 공정에서 상요하면 2-엑소-포르밀-3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄이 수득된다.

[실시예 8]

벤젠 5ml중의 (2-옥소-헵틸)-디메틸 포스포네이트 322mg의 용액을 벤젠 10ml중의 80% NaH 4.5mg의 현탁액에 가하고, 생성된 혼합물을 수소 방출이 중지될 때까지 교반한다. 암소에서, 미세한 N-브로모석신이 미드 258mg을 가하고 추가로 5분동안 교반을 계속한다. 그후, 벤젠 5ml중의 2-엑소-포르말-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.37g의 가하고 생성된 혼합물을 추가로 15분동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 벤젠과 15%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  사이에 분배시킨다. 유기상을 건조시키고 소항으로 농축하여 실리카겔상에 흡착시키고 80:20 사이클로헥산 : 에틸 에테르로 용출시켜 2-엑소-[2'-브로모-3'-옥소-옥트-1'-에닐]-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=251\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=9,250$ ) 0.42g을 수득한다.

(2-옥소-3R-플루오르-헵틸)-디메틸 포스포네이트를 사용하면, 상응하는 2-엑소-[2'-브로모-3'-옥소-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-에닐]-유도체가 수득된다( $\lambda_{\text{max}}=252\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,940$ ).

[실시예 9]

[2-옥소-4(2')-테트라하이드로푸릴부틸]-디메틸 포스포네이트 0.3g의 용액을 벤젠 5ml중의 80% 나트륨 하이드라이드 36mg의 교반된 현탁액에 적가한다. 수소 방출이 중지될 때까지 교반을 계속한 다음 2-엑소-포르말-3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.37g의 용액을 가한다. 추가로 20분동안 교반한 후에, 혼합물을 벤젠 및 20% 수성 모노나트륨 포스페이트에 녹인다. 유기상을 분리하여 소항으로 농축시키고 실리카겔상에 흡착시켜 벤젠:에틸 에테르로 용출시켜 2-엑소-[3'-옥소-5'(2')-테트라하이드로푸릴-펜트-1'-트란세닐]-3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=229\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,800$ ) 0.35g을 수득한다.

[실시예 10]

상기 실시예 9의 공정에서 사용된 2-엑소-포르말-7-엑소-비사이클로유도체로 2-엑소-포르말-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 및 다음과 같은 포스페이트(A)가 사용되면 다음과 같은 화합물(B)들이 제조된다 :

A : (2-옥소-헵틸)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-옥틸)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-3S-메틸-헵틸)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-4-사이클로헥실-부틸)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-4-페닐-부틸)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-3-m-플루오루오메틸렌펜옥시-프로필)-디메틸 포스포네이트; (2-옥소-3-메틸-3-부톡시-부틸)-디메틸 포스포네이트.

B : 3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=228\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,700$ );

3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-논-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=228\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,950$ );

3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=228\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=8,400$ );

3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=228\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=9,100$ );

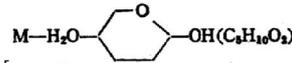
3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $\lambda_{\text{max}}=227\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=14,250$ );

3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-4'-m-트리플루오르메틸펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄;

3-엔도-THP-옥시-7-엑소-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'-옥소-4'-메틸-4'-부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄;

[실시예 11]

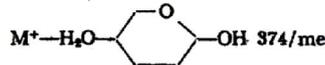
무수 에테르 10ml 중의 d, l-2-엑소-(2'-브로모-3'-옥소-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐)3-엔도-THP-옥시-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.3g의 용액을 에틸 에테르(10ml) 중의 수소화 붕소아연의 0.1M 용액에 15분에 걸쳐 적가한다. 2시간 동안 교반한 후에, 반응혼합물을 포화 염화 나트륨 및 2N 황산으로 처리한다. 에테르층을 분리하여 물, 5% NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 연속 세척한다. 증발건고시켜 3'S 및 3'R 하이드록시의 혼합물을 수득하고 용매로 이소프로필 에테르를 사용하여 액체-액체 크로마토 그래피에 의해 분리해서 d, l-2-엑소-(2'-브로모-3'S-하이드록시-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-



3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 424, 444m/e] 0.1g 및 3'R 에피머 0.1g을 수득한다.

[실시예 12]

메틸렌 클로라이드 3ml 및 에탄올 3ml 중의 2-엑소-[3'-옥소-5' (2<sup>-</sup>)-테트라하이드로푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐]-3-엔도-THP-옥시-엑소-DMtB-실릴 옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.3g의 용액을 -10° 내지 15°C로 냉각시킨 후 NaBH<sub>4</sub> 25mg으로 처리한다. 30분동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 아세톤 15ml 및 포화 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3ml로 처리하고 진공하에서 증발시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 증발건고시켜 잔사를 얻고 이것을 실리카겔상에서 정제하여(핵산 : 에틸에테르를 용출제로 사용) 2-엑소-[3'S-하이드록시-5' (2<sup>-</sup>)-테트라 하이드로푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐]-3-엔도-THP-옥시-7-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 0.1g



및 3'R 이성체 0.11g을 수득한다 (두 화합물 모두 ).

[실시예 13]

실시예 8, 9 및 10에서 제조된 α, β-불포화 케톤중의 하나를 사용하여 실시예 11 및 12의 공정을 수행하여 다음 화합물들을 제조한다 :

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 424, 426m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 346) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 360) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 360) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 386) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 380m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-4'm-트리플루오로메틸펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 450m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'S-하이드록시-4'-메틸-4' 부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 396m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(2'-브로모-3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 424, 426m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 346) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 360) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ([M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-102] 360m/e) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에

닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $[M^+-H_2O-102]386$ ) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $[M^+-H_2O-102]380$ ) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-(3'R-하이드록시-4'm-트리플루오로메틸펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $[M^+-H_2O-102]450m/e$ ) ;

3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-2-엑소-3',4'-하이드록시-4'-메틸-4'부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에틸)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 ( $[M^+-H_2O-102]396$ ) ;

[실시예 14]

무수 에틸렌 클로라이드 12ml 중의 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로-[3.3.0] 옥탄 1.17g의 용액을 2,3-디하이드로피란 120mg 및 p-톨루엔 설펜산 5mg으로 처리한다. 실온에서 4시간 후에, 유기상을 5% NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 연속 세척하고 증발 건조시켜 주 2-엑소(3'S-THP-옥시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로-[3.3.0] 옥탄 1.45g을 수득한다. 이 생성물을 THF 12ml에 용해시키고 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 2g으로 처리한다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 소량으로 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔(에틸 에테르를 용출제로 사용)상에서 정제하여 2-엑소(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-THP-옥시-7-엔도-디하이드록시-비사이클로-[3.3.0] 옥탄-3,3'-비스-THP-에테르-920mg을 수득한다 [ IR(필름) 3400cm<sup>-1</sup>].

[실시예 15]

실시예 11, 12 및 13에 따라 제조된 화합물을 사용하여 실시예 14의 공정에 따라, 다음과 같은 비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3,3'-비스-THP-에테르 유도체를 제조한다.

2-엑소-(2'-브로모-3'S-하이드록시-4'-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-디하이드로시( IR필름 3400cm<sup>-1</sup> ).

2-엑소-(2'-브로모-3'R-하이드록시-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'(2' )-테트라하이드로-푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엑소-디하이드로시( IR필름 3400cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-5'(2' )-테트라하이드로푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엑소-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(2'-브로모-3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR(필름) 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(2'-브로모-3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(2'-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시( IR필름 3400, 1250cm<sup>-1</sup> ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-4'-m-트리플리플루오로메틸펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하

이드로시 (IR필름 3400, 1250 $\text{cm}^{-1}$ ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'-m-트리플루오로메틸페녹시-부트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시 (IR필름 3400, 1250 $\text{cm}^{-1}$ ) ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-4'-메틸-4'-부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시 (IR필름 3400, 1250 $\text{cm}^{-1}$ ) ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'-메틸-4'-부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시.

[실시예 16]

크롬산 무수물 0.4g 의 용액을 피리딘 4ml에 교반하면서 조금씩 연속적으로 가한다. 일단 착화합물이 형성되면, 이 혼합물을 피리딘 4ml중의 2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-(2'')-테트라하이드로푸릴 펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엑소-디하이드로시-비사이클로 [3.3.0]옥탄-3,3'-비스-THP-에테르 0.36g으로 처리한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 유지시키고, 벤젠 3배량으로 희석하여 재추출하고, 물,  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 연속세척하여 증발건고시켜 2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-(2'')-테트라 하이드로푸릴 펜트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-하이드로시-비사이클로 [3.3.0]옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.31g을 수득한다 (IR필름 1740, 1220 $\text{cm}^{-1}$ ) ;

[실시예 17]

아세톤 20ml중의 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-7-엔도-디하이드로시-비사이클로 [3.3.0]옥탄-3,3'-비스-THP-에테르 0.8g의 교반, 냉각(-10 내지 6 $^{\circ}\text{C}$ ) 용액을 15분에 걸쳐 존스시약(Jones' reagent) 1.6ml로 처리한다. 추가로 15분동안 교반한 후에, 벤젠 80ml를 가한다. 유기상 분리하여 중성이 될때까지 15% 수성  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 로 세척하고 건조시켜 증발건고시켜 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-테트라 하이드로피라닐에테르 0.371g을 수득한다 (IR필름 1741 $\text{cm}^{-1}$ ) ;

[실시예 18]

실시예 15의 트리올에 대해 실시예 16 및 17에 기술한 산화 공정중의 어느 것을 수행하여 다음과 같은 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르를 제조한다 :

2-엑소-(2'-브로모--3'S-하이드록시-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(2'-브로모--3'R-하이드록시-4'R-플루오르-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-(2'')-테트라하이드로푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-(2'')-테트라하이드로푸릴-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(2'-브로모--3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(2'-브로모--3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-4'-m-트리플루오로메틸-펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'-m-트리플루오로메틸-펜옥시-부트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'S-하이드록시-4'-메틸-4'-부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR필름 1740 $\text{cm}^{-1}$  ;

2-엑소-(3'R-하이드록시-4'-메틸-4'-부톡시-펜트-1'-트란스-1'-에닐), IR 필름  $1740\text{cm}^{-1}$ ;

[실시예 19]

d, l-2-엑소-(3'-옥소-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄(실시예 6에 따라 제조) 2.1g의 용액을 메틸렌 클로라이드 : 에탄올중,  $-15^{\circ}\text{C}$ 에서 실시예 12의 공정에 따라  $\text{NaBH}_4$  0.17g으로 환원시켜 d, l-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-THP-옥시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄 2.01g을 수득한다. 3'S 및 3'R 알코올을 분리하지 않고 생성물을 메틸렌 클로라이드 30ml중 p-톨루엔설폰산 25mg 존재하에서 2,3-디하이드로피란 0.49g과 반응시켜 상응하는 d, l-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-하이드록시-7-엔도-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3,3'-비스-THP-에테르를 수득한다. 이 생성물을 더 정제하지 않고, THF중의 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 2.5몰당량으로 처리하여 실릴에테르를 제거한다.

그후, 생성물 d, l-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-7-엔도-디하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3,3'-비스-THP-에테르 (1.660g)를 피리딘-크롬산 무수물로 산화하여 d, l-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 1.25g을 수득한다 (IR 필름  $1740\text{cm}^{-1}$ )

[실시예 20]

THF 10ml중의 (2-옥소-5,5,5-트리메톡시-펜틸)-디메틸 포스포네이트의 용액을 무수 THF 10ml중  $\text{NaH}$ (80%) 68mg의 교반 현탁액에 적가한다. 수소 방출이 중지될 때까지 교반을 계속하고, 그후, THF 5ml중의 d, l-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엑소-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.67g의 용액을 가한다.  $40^{\circ}$  내지  $15^{\circ}\text{C}$ 에서 6시간동안 교반후에, 20%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 가하고 진공하에서 THF를 제거한다. 잔사를 에틸에테르로 추출하고 유기추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켜 증발시킨다.

잔사를 실리카겔상에 흡착시키고 사이클로헥산 ; 에틸에테르로 용출시켜 d, l-5t, 13t-4-옥소-11 $\beta$ , 15(S,R)-디하이드록시-20-메틸-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-트리메틸오르토에스테르-11.15-비스-THP-에테르 0.76g을 수득한다.

무수 메탄올 15ml중의 생성물 용액을 실온에서 5시간동안 p-톨루엔설폰산 6mg으로 처리한다. 피리딘 0.1ml를 가하고 용액을 증발건고시켜, 잔사를 실리카겔상에서(이소프로필에테르 ; 에틸에테르를 용출제로 사용)정제하여 d, l-5t, 13t-4-옥소-11 $\beta$ , 15s-디하이드록시-20-메틸-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-트리메틸-오르토에스테르(IR 필름  $1700, 1690\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  420m/e) 0.20g 및 15R 에피머 0.21g을 수득한다.

[실시예 21]

실시예 16, 17 및 18에서 제조된 비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온을 사용하여 실시예 20의 공정에 따라 다음과 같은 트리메틸오르토에스테르 및 15R 에피머가 제조된다.

5, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  406;

5, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  420;

5, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17(2')-테트라하이드로푸릴-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  434;

5, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-m-트리플루오로메틸펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  150m/e;

그후, 실시예 20 및 21의 오르토-에스테르의 각각을 0.2N 옥살산 2ml오 함께 메탄올(15ml/g)중에서 환류시키고 메탄올을 증발시키고 에틸 에테르로 추출하여 생성물을 회수해서 그의 메틸에스테르로 전환시킨다. 계속해서 80% 수성메탄올중의 2%  $\text{KHCO}_3$ 로 비누화하여 유리산을 수득한다.

[실시예 22]

메탄올 6ml 및 0.2N 옥살산 1.2ml중의 5, 13t-4-옥소-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-트리메틸오르토 에스테르( $\lambda_{\text{max}}=244\text{m}\mu$ ,  $\epsilon=9,850$ ) 0.45g의 용액을 2시간동안 환류시킨다 진공하에서 메탄올을 증발시키고 에틸에테르로 추출하여 상응하는 메틸 에스테르 0.42g을 수득한다.

무수 에틸 이테르 6ml에 용해시킨 생성물의 용액을 10분에 걸쳐 교반된 수소화 붕소 아연 0.1M용액(10ml)에 적가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 2N 황산으로 처리한다. 유기상을 분리하여 중성이 될대까지 세척하고 증발 건조시켜 5, 13t-4(S,R), 11 $\alpha$ , 15s-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산메틸 에스테르 0.4g을 수득한다. 생성물을 실리카겔상에(에틸 에테르 : 에틸 아세테이트를 용출제로 사용)크로마토 그래피 분리하여 5, 13t-4s, 11 $\alpha$ , 15s-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 메틸 에스테르[IR 필름  $3400\text{cm}^{-1}$ (브로드);  $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$  344m/e] 0.11g과 4R-에피머메틸 에스테르 0.14 g을 수득한다.

후자의 화합물을 메탄올 5ml에 용해시킨 용액을 리튬 하이드라이드 0.05g 및 H<sub>2</sub>O 0.3ml로 처리한후, 실온에서 6시간동안 교반한다. 진공하에서 메탄올을 제거하여 pH5.6으로 산성화시키고에틸 아세테이트로 신속하게 추출하여 5, 13t-4R, 11 $\alpha$ , 15s-트리하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-1,4- $\gamma$ -락톤(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 406 330m/e)을 정량적으로 수득한다.

4S에피머- $\gamma$ -락톤은 유사한 방법으로 제조한다.

[실시에 23]

불활성 가스 대기중에서, DMSO 13.5ml 중의 NaH(75% 광유 분산액) 0.4g의 교반현탁액을 4시간동안 60내지 65°C로 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20내지 22°C에서 유지시키면서 DMSO 6ml 중의 4-카복시-부틸-트리페닐 포스포늄 브로마이드 2.6g, 및 2-엑소-(3'S-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.85g을 연속해서 가한다. 3시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 물 35ml로 희석하고 수성상을 에틸 에테르(5×12ml) 및 에틸에테르 : 벤젠(7×12ml)으로 추출한다. 유기추출물을 합하여 0.5N NaOH(3×15ml)로 재추출하고 중성이 될때까지 물로 추출한 후, 버린다. 수성알칼리성 추출물을 합하여 pH 5.3으로 산성화하고 1:1 에틸에테르 : 펜탄으로 추출한다. 중성이 될때까지 세척하고 NaSO<sub>4</sub>상에서 건조시켜 용매를 제거하여 5, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-11, 15-비스-THP-에테르 0.86g을 수득한다. 다음에 이 생성물을, 디아조메탄으로 처리하여 에스테르화하고 다음과 같은 방법으로 피라닐 보호그룹을 제거한다:

메틸 에스테르를 무수메탄올에 용해시키고, p-톨루엔설폰산 10<sup>-2</sup>몰 당량용액으로 처리한다. 4시간후에 p-톨루엔설폰산을 피리딘으로중화하여 혼합물을 증발건고시킨다. 실리카겔상에서 정제하여 5, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산메틸에스테르(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O=360)를 수득한 후, 이것을 액체-액체크로마토그래피에 의해 개개 5c, 13t 및 5t, 13t 이성체로 분리한다.

유사한 방법으로 다음 화합물들을 수득한다 : 5t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 [NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.40(1H, t), 5.30(1H, t)] 및 그의 5c-이성체 [NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.00(1H, t), 5.27(1H, t)]; 및 5t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 [NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.39(1H, t), 5.30(1H, t)] 및 그의 5c-이성체 [NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.40(1H, t), 5.28(1H, t)].

[실시에 24]

무수 DMSO 12ml 중의 새로 승화시킨 칼륨 3급-부틸레이트의 용액을 교반하고 반응 온도가 20내지 22°C로 유지되도록 외부 냉각하면서, DMSO 10ml 중의 4-카복시부틸-트리페닐 포스포늄브로마이드 1.8g 및 DMSO 5ml 중의 2-엑소(2'-브로모-3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.65g으로 연속처리한다. 실온에서 8시간동안 교반한 후에, 혼합물을 동용량의 물로 희석하고 pH 5로 산성화하여 1 : 1 에틸에테르 : 펜탄으로 추출한다. 산성수성상을 버리고 유기 추출물을 합하여 0.8N NaOH(5×20ml)로 추출한 후에, 중성이 될때까지 물로 세척한다. 유기상을 버리고 수성 알칼리성 추출물을 pH 5로 산성화하고 1 : 1 에틸에테르 : 펜탄으로 추출한다. 추출물을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하여, 황색이 지속될 때까지 에테르성 디아조메탄으로 처리한다. 증발건고시켜 조 11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸 에스테르-11, 15-비스-THP-에테르를 수득한다. 피라닐 보호그룹을 제거하고 액체-액체 크로마토그래피에 의해 5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 344, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O 300, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 237)와 5t기하이성체를 수득한다.

유사한 방법으로 실시에 23의 화합물을 수득한다.

[실시에 25]

실시에 16, 17, 18 및 19에 따라 제조된 비사이클로-[3.3.0]-옥탄-7-엔-3,3'-비스-THP-에테르를 사용하여 실시에 23 및 24의 공정을 수행하면, 다음과 같은 산의 메틸 에스테르가 제조된다 :

5c, 13t-11 $\beta$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 346 ;

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362 ;

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16S-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362 ; m/e;

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17(2')테트라하이드로푸릴-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 386 m/e;

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산,  $M^+-H_2O$  344m/e;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5, 13-디에노산,  $M^+-H_2O$  346m/e;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16S-메틸프로스타사이클라-5, 13-디에노산  $M^+-H_2O$  360m/e ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸프로스타사이클라-5, 13-디에노산  $M^+-H_2O$  360m/e ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+-H_2O$  372m/e ;

5c, 13t<sup>+</sup>-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산  $M^+-H_2O$  380m/e ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-m-CF<sub>3</sub>-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+-H_2O$  450 ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16-메틸-16-부톡시-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라 5, 13-디에노산,  $M^+$  520m/e (비스트리메틸실릴에테르); 및 이들의 5-트란스-기하이성체, 특히 5t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르와 이들의 15R에피머, 특히 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르.

그후, 모든 메틸에스테르를 비누화하여, 특히 다음 유리산을 수득한다. 5t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 [NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.40(1H, 브로드), 5.28(1H, 브로드)] 및 5t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 [NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t), 4.00(1H, m), 4.39(1H, 브로드 t), 5.29(1H, 브로드 t)].

#### [실시예 26]

메틸 아세테이트중의 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-1'-에닐) -3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.45g의 용액을 주위온도 및 압력에서, 5%Pd/CaCO<sub>3</sub> 0.1g 존재하에 수소 1.0g당량이 흡수될때까지 수소화 한다. 여과하고 증발건고시켜 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-일)-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3,3'-비스-THP-에테르 0.42g을 수득한다. 이것을, 실시예 23, 24 및 25에 따라 4-카복시-부틸포스포늄 브로마이드로부터 제조된 윌티히(witting) 시약으로 처리하여 수득된 생성물을 디아조메탄으로 에스테르화하고 탈피라닐화 시켜 11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-에노산메틸에스테르(M366m/e) 0.02g을 수득한다. 5-시스 및 5-트란스 기하이성체는 액체-액체크로마토그래피에 의해 분리한다.

#### [실시예 27]

실시예 25 및 26의 공정에서 (4-카복시-부틸)-포스포늄 브로마이드 대신에 (3-카복시-프로필)-포스포늄 브로마이드를 사용하여 다음 산을 수득한다.

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-2-노르-프로스타사이클-5, 13-디에노산,  $M^+-N_2O$  318,

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-2-노르 -프로스타사이클-5-에노산,  $M^+$  338;

5c-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-2-노르 -프로스타사이클-5-에-13-이노산,  $M^+-2O$  316

#### [실시예 28]

실시예 25 및 26의 공정에서 (5-카복시펜틸)-포스포늄 브로마이드를 사용하여 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-2a-호모-프로스타사이클라-5, 13-디에노산( $M^+$  580,  $M^+-CH_3$  565; 트리스-트리메틸실릴 에테르) 및 5c, 13t-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-2a-호모-프로스타사이클라-5, 13-디에노산( $M^+$  594,  $M-CH_3$  579; 트리스-트리메틸실릴에테르)를 제조한다.

#### [실시예 29]

무수벤젠 100ml 중의 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-7-온 2.2g의 용액을 에틸렌글리콜 4ml 및 p-톨루엔 설펡산 1수화물 0.2g으로 처리하고 12시간 동안 환류시키며, 이때 반응중에 형성된 물은 수집한다. 그후 피리딘 0.25ml를 가하고 혼합물을 냉각시킨다. 유기상을 물, NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 연속 세척하고, 증발 건고시켜 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온 7,7-에틸렌디옥사이드 2.32g을 수득한다 (IR필름 3450cm<sup>-1</sup>, 1745cm<sup>-1</sup>에서는 흡수 없음).

생성물을 아세톤 40ml에 용해시킨 용액을 -5 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 이 온도에서 4.1ml로 처리한다, -5 $^{\circ}$ C에서 20분 후에, 과량의 산화제를 이소프로필 알콜 4ml로 처리한다. 벤젠 150ml를 가하고 베젠상을

20%(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 물 5%NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 연속 세척한다. 증발 건조시켜 용점 40내지 42℃의 d,1-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3,7-디온-2-카복시메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥사이드 2.1g을 수득한다. 이 화합물을 실시예 1의 방법에 따라 메틸카보네이트와 반응시켜 d,1-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-3,7-디온-2-카복시-메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥사이드를 수득한다. ( $\lambda_{max}=254nm$ ,  $\epsilon=7000$ ).

실시예 2의 공정에 따라, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20ml에 용해시켜 이 용액을 -20℃에서 NaBH<sub>4</sub>로 환원하여 d,1-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-2-엑소-카복시메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥사이드 1.72g을 수득한다(IR필름 3400cm<sup>-1</sup>, 1720cm<sup>-1</sup>).

디메틸포름아미드 3ml중에 용해된 생성 화합물 1.57g의 용액을 디메틸-3급-부틸-실릴클로라이드 1.3g 및 이미다졸 0.885g으로 처리한 다음 0℃에서 5시간 동안 유지시킨다. 냉각시킨 후에, 물을 가하고 통상적으로 처리하여 d,1-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-2-엑소-카복시메틸 에스테르-7,7-에틸렌 디옥사이드-3-디메틸-3급-부틸실릴에테르 2.2g을 수득한다(IR필름 1710cm<sup>-1</sup>). 계속해서, 실시예 3에서 기술된 바와 같이 무수 에틸 에테르 중의 LiAlH<sub>4</sub>로 환원하여 d,1-3-엔도-하이드록시-3-엑소-하이드록시-2-메틸-7,7-에틸렌디옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3-디메틸-3급-부틸실릴에테르를 정량적으로 수득한다 (IR필름 3400cm<sup>-1</sup>).

[실시예 30]

실시예 29의 공정에서 에틸렌글리콜 대신에 디티오에틸렌글리콜을 사용하여 상응하는 7,7-에틸렌디티오 동족체를 제조한다.

[실시예 31]

d,1-3-엔도-하이드록시-2-엑소-하이드록시메틸-7,7-에틸렌디옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-7-온-3-디메틸-3급-부틸실릴에테르 1.8g을 실시예 7의 공정에 따라 산화하여 상응하는 2-포르밀유도체를 수득한다. 생성물을 실시예 9에서와 같이 (2-엑소-헵탈)-디메틸포스포네이트와 반응시켜 d,1-3-엔도-하이드록시-2-엑소-(3'-옥소-옥트-1'-트랜스-1'-에닐)-7,7-에틸렌디옥시-비사이클로 [3.3.0]-옥탄-7-온-3-디메틸-3급-부틸실릴에테르 ( $\lambda_{max}=228m\mu$ ,  $\epsilon=8980$ ) 1.23g을 수득한다. 실시예 11의 공정에 따라 생성물을 에테르중의 수소화 붕소 아연으로 환원하여 d,1-2-엔도-하이드록시-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-옥트-1'-트랜스-1'-에닐)-7,7-에틸렌디옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3-디메틸-3급-부틸실릴 에테르 1.22g을 수득한다.

메탄올 25ml중에 용해시킨 생성된 화합물의 용액을 환류하에서 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10ml로 50분 동안 처리한다. 메탄올을 진공하에 증발시키고, 잔사를 에틸 에테르로 추출하여 유기산을 증발 건조시켜 조생성물 d,1-3-엔도-하이드록시-2-엑소-(3'(S,R)-하이드록시-옥트-1'-트랜스-1'-에닐)-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온 0.72g을 수득한다. 용출제로 헥산 : 에틸에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 개개 이성체를 분리하고, 실시예 14에서와 같이 메틸렌클로라이드 중의 2,3-디하이드로피란으로 처리하여 테트라하이드로 피라닐 에테르로 전환시킨다. 이러한 방법에서, 3'S-하이드로이성체로부터 실시예 17에서 제조한 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-트랜스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] -옥탄-7-온-3,3'-비스-테트라하이드로피라닐 에테르와 동일한 화합물이 제조된다.

유사하게, 실시예 29 및 31의 공정에 따라, 실시예 16,17 및 18에서 제조된 모든 화합물이 수득된다.

[실시예 32]

d,1-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복시메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥시-비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온 4.8g을 환류하에서 40분동안 80 ; 20메탄올 : 물중의 25% 탄산칼륨 100ml로 비누화하고 계속해서 실시예 2에 기술한 바와 같이 처리하여 d,1-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복시비사이클로[3.3.0] 옥탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드 4.02g을 수득한다. 생성된 화합물을 무수 테트라하이드로푸란 80ml에 용해시키고 -10℃로 냉각하여 온도를 -10℃로 유지시키면서 무수테트라하이드로푸란 12ml중의 트리에틸아민 2.1g 및 무수 테트라하이드로푸란 12ml중의 에틸클로로 카보네이트 2.2g으로 연속해서 적가처리한다. -10℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 물 12ml중의 나트륨 아자이드 1.4g을 서서히 가하여 추가로 25분 동안 교반을 계속한다.그후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 물로 희석한다. 여과하여 2-엑소-카복시-아자이드를 신속히 분리하고 진공하여 건조시킨다.

피리딘 8ml중의 생성된 화합물 4.01g의 용액을 아세트산무수물 4ml로 처리하고 5내지 8℃에서 24시간 동안 유지시킨다. 다음에 반응 혼합물을 빙수, 에틸에테르 및 2N황산 사이에 분배시킨다. 육층을 분리하여 중성이 될때까지 세척하고 건조하여증발 건조시켜 2-엔도-하이드록시-2-엑소-카복시아자이드 비사이클로 [3.3.0] 옥탄-7-온-3-아세테이트-7,7-에틸렌디옥사이드(IR 2215cm<sup>-1</sup>) 4.1g을 수득한다.

생성물을 아세트산(50ml) 및 물(8ml)에 현탁시키고 혼합물을 40℃로 가열한다. 염산방출이 확인되면 혼합물을 60내지 70℃로 2시간 동안 가열하고, 그후에 증기 증류하여 과량의 아세트산을 제거한다. 냉각시킨후에 혼합물을 에틸에테르 ; 에틸 아세테이트로 추출하고 수성상은 나트륨 하이드레이트를 가해 pH9로 만든다. 알칼리성상을 포화염용액으로 세척하여 증발 건조시켜 3-엔도-하이드록시-2-엑소-아미노-비사이클로-[3.3.0]-옥탄-7-온-3-아세테이트(-HCL 용점 111내지 113℃) 1.92g을 수득한다. 생성물을 에톡시카보닐 클로라이드 및 2S-하이드록시-헵타노산-2-아세테이트로부터의 혼합무수물과 반응시켜 3-엔도-하이드록시-2-엑소-(2'S-아세톡시-헵타노일-아미드)-비사이클로 [3.3.0]옥탄-7-온-3-아세테이트를 수득한다 (M<sup>+</sup>367).

그후, 생성물을 무수 디메틸설폭사이드에 용해시켜 4-카복시-부틸-트리페닐포스포늄 브로마이드로부터 얻은 일리드와 반응시키고 비누화한 후에 5t-11 $\alpha$ , 15S-다하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-12-아자-14-

옥소-프로스타사이클-5-에노산을 수득한다 ( $M^+$  583(트리스-트리메틸실릴 에테르로서); [NMR(유리산)CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm: 0.89(3H, t), 3.64(1H, m), 3.97(1H, m), 4.10(1H, m), 5.33(1H, 브로드 t), 7.52 (1H, 브로드 t); IR 닷트  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3360, 3300, 1705, 1630, 1545].

유사한 방법으로, 2'R-하이드록시-헵타노산으로부터 15R-에피머 동족체를 제조한다.

[실시예 33]

벤젠중의 2-옥소-브로모-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0]-헵탄-6-온의 용액에 에틸렌글리콜(15ml) 및 P-톨루엔 설폰산(0.9g)을 가하고 혼합물을 12시간 동안 환류시키면서 반응 중에 형성된 물은 제거한 후, 혼합물에 피리딘(0.6ml)을 가하고 실온에서 냉각시킨다.

유기상을 물, 2.5%수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 세척하고 건조시킨다. 벤젠(100ml)을 진공중에서 부분적으로 제거한 후에, 혼합물을 N<sub>2</sub>대기중 55° 에서 트리부틸탄-하이드라이드(41g)로 8시간동안 처리한다. 실온으로 냉각시킨후에, 유기상을 포화수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 세척하고 건조시켜 증발 건조시킨다. 생성된 잔사를 용출제로 벤젠-에틸 에테르를 사용하여 SiO<sub>2</sub>(240g)상에서 정제하여 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드 14.9g을 수득한다 [IR 필름 3460cm<sup>-1</sup>;  $M^+$  242(트리메틸실릴에테르로서)].

[실시예 34]

벤젠(340ml) 및 DMSO(112ml)중의 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [3.3.0] 헵탄-6-온 6,6-에틸렌 디옥사이드(12.75g)의 교반 용액을 디사이클로헥실카보디이미드(46.35g), 피리딘(5.9g) 및 트리플루오로아세트산(5.4g)으로 처리한다. 6시간 후에 혼합물을 벤젠(600ml) 및 물(50ml)로 희석하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 비사이클로 [3.3.0] 헵탄-3,6,-디온-6,6-디에틸렌디옥사이드를 수득한다(IR 필름 1742cm<sup>-1</sup>;  $M^+$  168)

이렇게하여 수득한 조생성물을 디메틸 카보네이트(7ml)에 용해시키고, 이 용액을 나트륨 하이드라이드의 현탁액 (광유중 80%, 4g)에 가한다. 혼합물을 H<sub>2</sub>발생이 중지될 때까지 교반한 다음, 40분동안 75내지 80°C 에서 가온한다.

냉각시킨 후에, 냉각(350ml) 및 아세트산(8.4g)으로 희석하고, 물로 세척하여 건조시키고 증발건고시켜 d, l-비사이클로 [3.3.0]-헵탄-3,6-디온-4-카카시메틸에스테르-6,6-에틸렌디옥사이드(p-1, q-0) ( $M^+$  226)의 혼합물을 수득하고, 이들은 용출제로 헥산-헥틸에테르를 사용하여 SiO<sub>2</sub>(Fe<sup>++</sup>, Fe<sup>+++</sup>을 함유하지 않음) 상에서 크로마토그래피하여 분리한다.

[실시예 35]

실시예 34의 공정에서 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌 디옥사이드 14.85g을 사용해서 산화 반응을 수행하여 비사이클로 [4,3,0] 노난-디온-3,7-디온-7,7-에틸렌디옥사이드(IR 필름 1740cm<sup>-1</sup>;  $M^+$  196 m/e) 13.9g을 수득하고, 이것을 카복메틸화시켜 d, l-비사이클로 [4.3.0]노난-3,7-디온-2-카복시메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥사이드(p=1, q=2) ( $M^+$  254m/e) 4.2g 및 d, l-비사이클로 [4.3.0]노난-3,8-디온-2-카복시메틸에스테르-8,8-에틸렌디옥사이드(p=2, q=1)로도 분리하는 d, l-비사이클로 [4.3.0]-노난-3,7-디온-4-카복시메틸에스테르-7,7-에틸렌디옥사이드 ( $M^+$  257m/e) 4.8g을 수득한다.

[실시예 36]

무수벤젠(5ml)중의 (2-옥소-헵틸)-디메틸포스포네이트(0.33g)의 용액을 무수 벤젠(10ml)중의 NaH(광유중 80% 분산액, 43.5g)의 교반 현탁액에 가한다. 1시간후에, N-브로모석신 이미드(260mg)를 가하고 5분 후에 톨루엔 (5ml)중의 비사이클로 [4.3.0] 노난 -3-엔도, 8-디하이드록시-2-옥소-포르밀-3-THP-에테르, 8-DMtB-실릴에테르(0.4g)의 용액을 가한다.

15분 동안 교반을 계속한 후에, 반응 혼합물을 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 세척하고 건조시키고 진공중에서 증발시켜 2-옥소-[2'-브로모-3'-옥소-옥트-1'-트랜스-에닐]-3-엔도-THP-옥시-8-DMtB-실릴옥시-비사이클로 [4.3.0]-노난 ( $\lambda_{max}$  251m $\mu$ ,  $\epsilon$ =8,900)을 수득한다.

[실시예 37]

벤젠(10ml)중의 (2-펜옥시-2-옥소-프로필)디메틸포스포네이트 (2.85g)의 용액을 벤젠(50ml)중의 NaH (80% 광유분산액, 10ml)의 교반현탁액에 가한다. 45분 동안 교반을 계속한 후에, 톨루엔중의 2-옥소-포르밀-2-3-엔도- THF-옥시- 7 $\zeta$ -DMtB-실릴옥시-비사이클로-[4.3.0]-노난(3.82g)의 용액을 가한다. 20분후에, 유기상을 수성 20% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 물로 세척하여 건조시키고 증발건고시켜, 용출제로 벤젠-에틸에테르를 사용해서 SiO<sub>2</sub>(38g)상에서 여과한 후에 2-옥소-[3'-옥소-4'-펜옥시-부트-1'-트랜스-에닐]-3-엔도-THF-옥시-7 $\zeta$ -DMtB-실릴옥시-비사이클로 [4.3.0] 노난(3.97g)을 수득한다( $M^+$  102 412m/e). 상기 공정에서 (5-사이클로헥실-2-옥소-부틸)-디메틸포스포네이트를 사용하고 적절한 알데히드를 출발물질로 하여 다음 화합물을 수득한다. 2-옥소-[3'-옥소-5'- 사이클로헥실-펜트 -1'-트랜스-에닐]-3-엔도-THF-옥시-7 $\zeta$ -DMtB-실릴옥시-비사이클로 [4.3.0] 노난 ( $\lambda_{max}$ =228m $\mu$ ,  $\epsilon$ =9,300); 2-옥소-[3'-옥소-5'-사이클로헥실-펜트-1'-트랜스-에닐]-3-엔도-THF-옥시-8 $\zeta$ -DMtB-실릴옥시-비사이클로 [4.3.0] 노난 ( $\lambda_{max}$ =228.6m $\mu$ ,  $\epsilon$ =9,450).

[실시예 38]

실시에 36,37의 공정에 따라 스득한 DmtB-실릴에테르- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화케톤을 (a) 알릴성 알콜로 환원시키고 ; (b) 새로 형성된 하이드록시 그룹을 THP-에테르로 보호하고; 계속해서 ( $\infty$ )DmtB-실릴에테르보호그룹을 선택적으로 제거하여 2급 알콜을 얻고; (d)2급 알콜을 산화하여 케톤을 생성시키고 ; 최종적으로 (e)모든 나머지 보호그룹을 제거한 후에, (f) SiO<sub>2</sub> 상에서 HPLC-크로마토그래피하여 에피머성 알릴 알콜을 분리한다. 2.10<sup>-2</sup> 물을 사용하여 다음 공정을 수행한다.

a) 환원 : NaBH<sub>4</sub> 1.10<sup>-2</sup>몰(0.32g)을 -10내지 -15° 로 냉각된 메틸렌클로라이드-에탄올(1 : 1)(180ml)중의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화케톤-DME-실릴에테르(2.10<sup>-2</sup>몰)의 교반된 용액에 가한다. 30분후에, 아세톤(10ml) 및 수성포화 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(25ml)를 가해 잔유하이드라이드를 분해한다. 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 물과 메틸렌클로라이드 사이에 분배시킨다. 유기층을 분리하여 건조시키고 증발 건조시켜 3'S,3'R-알릴성알콜-실릴에테르(2.10<sup>-2</sup>몰)의 혼합물을 수득한다.

b) 알릴성 알콜의 THF-에테르로의 보호: 3'S,3'R-알릴성 알콜 실릴에테르의 1 조혼합물(2.10<sup>-2</sup>몰)을 메틸렌클로라이드로 처리하고 2,3-디하이드로피란(2g) 및 p-톨루엔 설폰산(0.038g)의 교반된 용액에 가한다. 2시간 후에 반응이 완결되면 피리딘(0.5ml)을 첨가하여 중지시키고 용매를 진공에서 증발 제거하여 3'S,3'R-THP-에테르-실릴에테르의 조혼합물을 수득한다.

c) 탈실릴화 : b)에서 수득된 물질을 무수 THF(80ml)에 용해시키고 이 용액을 실온에서 무수 테트라 부틸 암모늄 플루오라이드(14g)로 12시간동안 처리한다. 진공에서 소량이 되도록 농축한 후에, 잔사를 SiO<sub>2</sub>(40g) 상에 흡착시키고 에틸 에테르로 용출시켜 2급알콜-3'S,3'R-THP-에테르(약2.10<sup>-2</sup>몰)를 수득한다.

d) 산화 ; 75 : 25 벤젠-DMSO(60ml)중의 2급 알콜-3'S,3'R-THP-에테르의 교반된 용액에 디사이클로헥실카보디이미드(6.5g), 피리딘(1ml) 및 트리플루오로아세트산(0.5ml)을 연속적으로 가한다. 4.5시간후에, 반응 혼합물을 벤젠(100ml) 및 옥살산(3g) 수용액으로 희석한다. 형성된 디사이클로헥실우레아를 여과하고 유기층을 중성이 될때까지 세척하여 건조시키고 증발건고 시킨다.

e, f) 탈피라닐화 및 크로마토그래피분리 방법 ; 메탄올(30ml) 중의 3'S,3'R-THP-에테르-케톤의 용액을 p-톨루엔설폰산(0.18g)과 함께 실온에서 3시간동안 교반하고 피리딘(0.5ml)을 가한후에, 증발 건조시킨다. 잔사를 사이클로헥산-에틸 아세테이트 (80:20)에 용해시키고, HPLC 장치에 주입하여 다음과 같은 케토 알콜을 수득한다 :

2-엑소-[2' 브로모-3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-8온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 340,342;

2-엑소-[2' 브로모-3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-8온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 340,342;

2-엑소-[3' S-하이드록시-4'-펜옥시-부트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup> 460(비스-트리메틸 실릴 에테르);

2-엑소-[3' R-하이드록시-4'-펜옥시-부트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup> 460(비스-트리메틸실릴 에테르);

2-엑소-[3' S-하이드록시-5-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 302;

2-엑소-[3' R-하이드록시-5-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 302m/e;

2-엑소-[3' S-하이드록시-5-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 302m/e;

2-엑소-[3' R-하이드록시-5-사이클로헥실-펜트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 302m/e;

[실시에 39]

무수 DMSO(70ml) 중의 NaH (광유중 80% 분산액, 2.1g) 현탁액을 N<sub>2</sub> 대기하, 65°C에서 4시간동안 교반한다. 25 내지 30°C에서 냉각시킨 후에 무수 4-카복실-부틸-트리페닐 포스포늄 브로마이드(13g)를 가하여 일리드의 암적색 용액을 수득한다.

무수 DMSO(6ml) 중의 2-엑소-[2' -브로모-3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-8-온 (1.79g)의 용액을 가한 후에, 반응 혼합물을 28°C에서 1시간동안 교반한 다음, 40°C에서 4시간 동안 교반하고, 그후 실온으로 냉각하여 물(80ml)로 희석하고 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 가해 pH4.5 까지 산성화시켜 에틸 에테르(4×50ml, 2×25ml)로 추출한다. 수층은 버리고 유기상을 합하여 물로 세척한(이 세척액은 버린다) 다음 중성이 될때까지 1N NaOH(5×10ml) 및 물로 세척한다. 알칼리성 추출물을 합하여 pH5로 산성화 시키고 에틸 에테르로 추출하여 5(Z, E)-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a,

9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산(5c-및 5t-이성체의 혼합물)을 수득한다. ( $M^+362$ ,  $M^+H_2O$  344,  $M^-2H_2O$  328,  $M^-H_2O-O_5H_{11}$  273).

용출제로 사이클로헥산-에틸 아세테이트를 사용하여 산성  $SiO_2(40g/산 1g)$  상에서 크로마토 그래피 분리한 후에 개개 기하 이성체를 수득한다.

[실시예 40]

무수 DMSO(36ml)에 용해된 새로 승화시킨 칼륨-3급-부톡사이드(3.36g)의 교반용액에  $N_2$  대기하에서 4-카복실-부틸-트리 페닐 포스포늄 브로마이드 6.5g을 가하여 알리드의 암적색 용액을 얻는다. 무수 DMSO(3ml)중의 2-엑소-[3' R-하이드록시-4'-펜옥시-부트-1'-트란스-에닐]-3-엔도 하이드록시-비사이클로- [4.3.0] 노난-7-온(0.8g)의 용액을 가한후에, 반응 혼합물을 42°C에서 5시간동안 교반하고 냉각하여 물(50ml)로 희석하고 pH5로 산성화하여 에틸 에테르(4×10ml)로 추출한다. 수성상을 버리고 에테르성 추출물을 합하여 물로 세척하고(10ml, 이 세척제은 버린다), 중성이 될때까지 0.5N NaOH(4×6ml) 및 물로 세척한다. 알카리성 추출물을 합하여 pH5로 신상화하고 에틸 에테르로 추출한다. 유기상을 합하여 건조시키고 증발 건조시켜 5(Z, E), 13t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타-5, 13-디에노산(5c 및 5 $^+$ -기하이성체의 혼합물)을 수득한다. ( $M^+400$ ,  $M^+H_2O$  382).

생성물을, 사이클로헥산-에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 산성  $SiO_2(40g/산 1g)$  상에서 크로마토그래피 분리한 후에, 개개 기하 이성체를 수득한다.

[실시예 41]

실시예 38, 40의 공정에서 실시예 37의 케토 알콜을 사용하여 다음과 같은 프로스타 사이클라노산을 제조한다.

5c-11 $\alpha$ , 15s-하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+362$   $M^+H_2O$ - $O_5H_{11}$  273m/e;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+400$ ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+404$ ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+404$ ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+362$ ,  $M^+H_2O-C_5H_{11}$  273m/e;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-16-펜옥시-17, 18, 19, 20-테트라노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+400m/e$ ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-디메틸렌-17-사이클로헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+404m/e$ ;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-호모-디메틸렌-17-사이클로-헥실-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+404m/e$ ;

[실시예 42]

실시예 33의 공정을 사용하여, 2-아세톡시-퍼하이드로아졸렌-6-온 [3-엔도-하이드록시-비사이클로 [5.3.0], 데칸-8-온 아세테이트로도 불린다. 문헌(D. K. Banerjee et al. Indian J. Chem. 10,1,1972)에 따라 수득됨] 30g을 그의 에틸렌 디옥사이드(29.1g)로 전환시킨다. 그후, 화합물을 수성 메탄올 중의 2% $K_2CO_3$ 로 처리하여 비누화해서 3-엔도-하이드록시-비사이클로 [5.3.0]-데칸-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드를 수득하고 이것을 실시예 34의 공정을 사용하여 산화시키고 디메틸 카보네이트로 처리하여 (실시예 34의 공정참조)

d1-비사이클로 [5.3.0] 데칸-3, 8-디온-2-카복시메틸에스테르-8,8-디옥사이드 ( $\lambda_{max}=254nm$ ,  $\epsilon=7,000$ )21.2g을 수득한다.

[실시예 43]

실시예 34, 35 및 42에서 수득한 비사이클로- $\beta$ -케토 에스테르 에틸렌 디옥사이드를 다음 공정에 의해 환원 시킨다 :

1 : 1 메틸렌클로라이드-에탄올(150ml)중의 비사이클로- $\beta$ -케토 에스테르-에틸렌 디옥사이드( $2.5 \times 10^{-2}$  몰)의 교반용액에  $NaBH_4(0.9g)$ 를 조금씩 가하고-20°C에서 냉각시킨다. -20°C에서 추가로 30분동안 교반한

후에, 잔류 하이드라이드를 아세톤(12ml)을 가해 분해시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 수성 20%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 로 처리한 다음 용매를 제거하고 물로 희석하여 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상을 합하여 증성이 될때까지 물로 세척하고 건조시켜 증발건고시킨다. 잔사를 실온에서 12시간동안 무수 에탄올(12ml) 및 나트륨 메톡사이드(0.54g)으로 처리하여 평형화 시키고 아세트산(0.59g)을 가한후 용매를 증발시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하여 다음과 같은 비사이클로- $\beta$ -케토 에스테르-에틸렌 디옥사이드 약  $0.22 \times 10^{-2}$ 몰을 수득한다 :

d1-3-엔도 하이드록시-비사이클로 [3. 2. 0]-헵탄-6-온-2-엑소 카복시메틸-에스테르-6, 6-에틸렌 디옥사이드, M+300(트리메틸실릴 에테르);

d1-3-엔도하이드록시-비사이클로 [3. 2. 0]-헵탄-6-온-4-엑소 카복시메틸-에스테르-6, 6-에틸렌 디옥사이드(d1-3-엔도 하이드록시-비사이클로 [3. 2. 0]-헵탄-7-온-2-엑소 카복시메틸에스테르-7, 7-에틸렌 디옥사이드로도 불린다), M+300m/e(트리메틸실릴에테르);

d1-3-엔도 하이드록시-비사이클로 [3. 2. 0]-노난-7-온-2-엑소 카복시-메틸에스테르-7, 7-에틸렌 디옥사이드, M+328(트리메틸실릴에테르);

d1-3-엔도 하이드록시-비사이클로 [4. 3. 0]-노난-8-온-2-엑소 카복시-메틸에스테르-8, 8-에틸렌 디옥사이드, M+328(트리메틸실릴에테르);

d1-3-엔도 하이드록시-비사이클로 [3. 2. 0]-데칸-8-온-2-엑소 카복시메틸-에스테르-8, 8-에틸렌 디옥사이드, M+342(트리메틸실릴에테르).

계속해서, 무수 디메틸렌클로라이드에 용해시킨 상기 화합물 각각의  $2 \times 10^{-2}$ 몰의 용액 25ml를 실온에서 2시간 동안 2, 3-디하이드로 피란(2g) 및 p-톨루엔 설폰산(38mg,  $2 \times 10^{-4}$ 몰)과 반응시킨다. 피리딘(0.1ml)을 가해 반응을 중지시키고 혼합물을 진공에서 증발건고시켜 상응하는 3-THP-에테르를 수득하여, 더 정제하지 않고 사용한다.

#### [실시예 44]

실시예 43의 공정으로 수득한 3-엔도-하이드록시 2-엑소-카복시메틸에스테르 및 그의 3-THP-에테르를 다음 공정에 따라 환원시켜 상응하는 2-엑소-하이드록시메틸 유도체를 수득한다;

무수 에틸 에테르 (25ml)중의  $\beta$ -케토에스테르(알칼 및 3-THP 에테르 모두)  $2 \times 10^{-2}$ 몰의 용액을 무수 에틸 에테르(50ml)중의  $\text{LiAlH}_4$ (4.0g)교반 현탁액에 적가한다. 추가로 30분동안 교반한 후에, 아세톤(5ml) 및 물로 포화된 에틸 에테르를 가해 잔류 하이드라이드를 분해시킨다. 무수  $\text{MgSO}_4$ 12g을 가한후 유기상을 여과하고 증발 건고시킨다.

다음과 같은 3-엔도하이드록시-2-엑소-하이드록시메틸을 수득한다;

비사이클로[3. 2. 0]-헵탄-6-온-5, 6-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>342m/e (비스-트리메틸실릴에테르);

비사이클로[3. 2. 0]-헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>342m/e (비스-트리메틸실릴에테르);

비사이클로[4. 3. 0]-노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>370m/e (비스-트리메틸실릴에테르);

비사이클로[4. 3. 0]-노난-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>370m/e (비스-트리메틸실릴에테르);

비사이클로[5. 3. 0]-데칸-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>384m/e (비스-트리메틸실릴에테르); 및 이들의 3-엔도-하이드록시-THP-에테르, 및 이하에서 기술하는 광학적 단리 단계에서 생성된 광학적 활성 물질이 환원 공정에 사용되는 경우에는 라세미체 및 광학적 활성형(nat.ant)

#### [실시예 45]

실시예 44의 2-엑소-하이드록시메틸-THP-에테르 화합물 또는 12  $\beta$ -하이드록시메틸-11-아세테이트를 출발 물질로 하여 다음과 같은 산화 공정에 따라 상응하는 알데히드를 수득한다;

75 : 25 벤젠-DMSO(6ml)중의 하이드록시메틸 화합물( $2 \times 10^{-3}$ 몰)의 교반된 용액에 디사이클로헥실카보디이미드(0.64g), 피리딘(0.1ml) 및 트리플루오로아세트산(0.05ml)를 연속적으로 가한다. 4.5시간 후에 반응 혼합물을 벤젠(20ml) 및 물(10ml)로 희석하고 30분동안 다시 교반한다. 디사이클로헥실 우레아를 여과 제거하고 유기층을 중성이 될때까지 물로 세척하여 10ml까지 농축하여 다음과 같은 알데히드의 무수벤젠 용액을 수득한다 :

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로-[3. 2. 0] 헵탄-6-온-6, 6-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>-102 180m/e;

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로-[3. 2. 0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>-102 180m/e;

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로-[4. 3. 0] 노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>-102 208m/e;

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로-[4. 3. 0] 노난-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>-102 208m/e;

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로-[5. 3. 0] 데칸-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드, M<sup>+</sup>-102 222m/e;

W(20→12) 옥타노르-12 β-포르밀-11 α-하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b-7-호모-트리메틸렌-2-노르-프로스타 사이클라-5-에노산메틸에스테르-11-아세테이트(5(Z, E); 5c; 5t),  $M^+_{322m/e}$ ; W(20→12) 옥타-노르-12 β-포르밀-11 α-하이드록시-9a-데옥시-9a, 7a-7-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5-에노산-메틸에스테르-11-아세테이트(5(Z, E); 5c; 5t),  $M^+_{322m/e}$ ;

이들 화합물은 더 정제하여 다음 윌티히호너 반응(Wittig-Horner reaction)에 사용한다.

[실시예 46]

벤젠(6ml)중의 (2-옥소-헵틸)디메틸포스포네이트(0.49g)의 용액을 벤젠(15ml)중의 HaH(광유중 80% 분산액, 66mg,  $2.2 \times 10^{-3}$ 몰)교반 현탁액에 적가한다. 추가로 45초 동안 교반한 후에, 벤젠(10ml)중의 5t-W(20→12)-옥타노르-12 β-포르밀-11 α-하이드록시-9a-데옥시-9a, 9b, 7a-호모-트리메틸렌-2-노르-프로스타사이클라-5-에노산-메틸 에스테르-11-아세테이트  $2 \times 10^{-3}$ 몰 용액을 가한다. 추가로 1시간 후에, 벤젠(5ml)중의 에세트산(132mg) 용액을 가하여 반응을 중지시키고 유기상을 중성이 될때까지 물로 세척하여 건조시키고 증발시킨다.

잔사 1.2g을 SiO<sub>2</sub>(10g)상에 흡착시킨후 사이클로헥산-에틸아세테이트로 용출시켜 5t, 13t-11 α-하이드록시-15-옥소-9a-데옥시-9a, 9b, 7a-호모-트리메틸렌-2-노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산-메틸 에스테르-11-아세테이트 (0.76g,  $\lambda_{max}=228^{***}$ ,  $\epsilon=9,800$ )를 수득한다( $M^+_{418}$ ,  $M^+-CH_3CO_2H$  358).

상기 공정에서 실시예 45의 다른 알데히드를 사용하면 다음과 같은 α, β-불포화케톤이 수득된다 : 5c, 13t-11 α-하이드록시-15-옥소-9a-데옥시-9a, 9b, 7a-호모-트리메틸렌-2-노르프로스타사이클라-5, 13-디에노산-메틸에스테르-11-아세테이트( $\lambda_{max}=228^{***}$ ,  $\epsilon=9,900$ ) 및 그의 5(Z, E) 이성체의 혼합물  $M^+_{418}$ ,  $M^+-CH_3CO_2H$  358;

5t, 13t-11 α-하이드록시-15-옥소-9a-데옥시-9a, 7a-호모-드메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산 메틸 에스테르-11-아세테이트( $\lambda_{max}=229^{***}$ ,  $\epsilon=10,000$ ) 및 그의 5t 및 5(Z, E) 이성체,  $M^+_{418}$ ,  $M^+-CH_3CO_2H$  358; 및

다음과 같은 2-엑소 [3'-옥소-옥트-1'-트란스-에닐]-3-엔도-하이드록시-THP-에테르 : 비사이클로 [3. 2. 0] 헵탄-6-온-6, 6-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  276m/e;

비사이클로 [3. 2. 0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  276m/e;

비사이클로 [4. 3. 0] 노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  304m/e;

비사이클로 [4. 3. 0] 노난-8-온-8, 8-에틸렌 디옥사이드,  $M^+_{102}$  304m/e;

비사이클로 [5. 3. 0] 데칸-8-온-8, 8-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  318m/e;

[실시예 47]

실시예 46의 공정에서, 다른 디메틸포스포네이트를 사용하여 다음과 같은 α, β-불포화케톤을 제조한다.

a) 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-포르밀-비사이클로[3. 2. 0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드( $2 \times 10^{-3}$ 몰)를 (2-옥소-3 (S, R)-플루오로-헵틸) 디메틸포스포네이트(0.54g)와 반응시켜 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-4'(R, S) 플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[3. 2. 0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드(0.72g;  $\lambda_{max}=229nm$ ,  $\epsilon=9,900$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>))를 수득한다.

b) 헵탄-6-온-6, 6-에틸렌디옥사이드 알데히드( $2 \times 10^{-3}$ 몰)를 (2-옥소-옥틸)-디메틸포스포네이트와 반응시켜 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-논-1'-트란스-에닐]-비사이클로[3. 2. 0] 헵탄-6-온-6, 6-에틸렌디옥사이드 ( $\lambda_{max}=228nm$ ,  $\epsilon=9,300$ )를 수득한다  $M^+_{102}$  290 m/e).

c) 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드 알데히드와 (2-옥소-4-페닐-부틸) 디메틸스포네이트 (0.565g)을 반응시켜 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-5'-페닐-펜트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[3. 2. 0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드를 수득한다  $M^+_{102}$  310 m/e).

d) 노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드와 (2-옥소-3s-메틸헵틸) 및 (2옥소-3R-메틸헵틸) 디메틸스포네이트 0.52g을 반응시켜 각각 다음 화합물들을 수득한다.

3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-4' S-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[4. 3. 0] 노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  318m/e; 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-4' R-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[4. 3. 0] 노난-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드,  $M^+_{102}$  318m/e;

[실시예 48]

피리딘 하이드로브로마이드퍼브로마이드(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N. HBr. Br<sub>2</sub>) 0.8g을 무수벤젠 (15ml)중의 3-엔도-THP-옥시-2-엑소-[3'-옥소-4'(R, S)-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥

사이드 의교반된 용액에 가한다. 실온에서 추가로 4시간 동안 교반한 후에, 침전을 여과 제거하고 유기 용출액을 얻음, 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 및 에틸아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기층을 냉 0.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 염소 1% 탄산나트륨 및 물로 중성이 될때까지 세척하여 2'-브로모-4' (R,S)-플루오로 화합물 0.71g을 수득하는데, 이 생성물은 2가지 부분 입체 이성체 4'S 및 4'R유도체의 혼합물이다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-에틸에테르(85:15)를 용출제로 SiO<sub>2</sub>상에 HPLC-크로마토그래피하여 개개 이성체 :

3-엔도-THP-옥시-2-엑소[2'-브로모-3'-옥소-4'R-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]-비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $\lambda_{max}$ =250nm,  $\epsilon$ =9.830) 0.22 및 4'S-플루오로 이성체( $\lambda_{max}$ =251nm,  $\epsilon$ =9.750) 0.19g을 수득한다. ( $M^+$  - 102,372,374).

상기 공정에서 다른  $\alpha$ ,  $\beta$  -불포화 케톤을 사용하여 다음 화합물을 수득한다.

3-엔도-THP-옥시-2-엑소[2'-브로모-3'-옥소-논-1'-트란스-에닐] 비사이클로[3.2.0]-헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드,  $M^+$  - 102,368,370 m/e; 및 3-엔도-THP-옥시-2-엑소[2'-브로모-3'-옥소-옥트-1'-트란스-에닐] 비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌-디옥사이드  $M^+$  - 102,382,384m/e.

[실시예 49]

실시예 46,47 및 48의  $\alpha$ ,  $\beta$  -불포화 케톤을 출발 물질로 하여 다음 공정에 따라 2급 알릴성 알콜을 수득한다. 무수 에틸에테르 (20ml)중의  $\alpha$ ,  $\beta$  -불포화 케톤( $2 \times 10^{-3}$ 몰)용액을 무수 에틸에테르 중의 0.25M 수소화 붕소아연의 교반도니 용액 (48ml)에 30분에 걸쳐 적가한다. 추가로 2시간 동안 교반한 후에, 포화 NaCl을 가해 잔유 하이드라이드를 분해한다. 유기층을 분리하여 중성이 될 때까지 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켜 증발건조 시킨다. 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 SiO<sub>2</sub>상에서 제조 용 HPLC-크로마토그래피하여 다음 화합물들을 수득한다.

5c, 13t -11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,9b,7a-호모-트리메틸렌 -2-노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산메틸-에스테르-11-아세테이트 ( $M^+$  420m/e) 및 그의 5 (Z,E) 및 5t기하 이성체;

5c, 13t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타-사이클라-5, 13-디에노산메틸 에스테르-11-아세테이트( $M^+$  420m/e) 및 그의 5 (Z,E) 및 5c기하 이성체;

다음과 같은 2-엑소[3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]3-엔도-THP-옥시 : 비사이클로[3.2.0] 헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드( $M^+$  380);

비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  380);

비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  408);

비사이클로[4.3.0] 노난-8-온-8,8-에틸렌디옥사이드( $M^+$  408);

다음과 같은 3-엔도-THP-옥시 :

2-엑소[2'-브로모-3'S-하이드록시-4'R-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  476,478);

2-엑소[2'-브로모-3'S-하이드록시-4'S-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  476,478);

2-엑소[2'-브로모-3'S-하이드록시-논-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0]-헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드( $M^+$  472,474);

2-엑소[3'S-하이드록시-논-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0]-헵탄-6-온-6,6-에틸렌-디옥사이드( $M^+$  394);

2-엑소[3'S-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  414);

2-엑소[2'-브로모-3'S-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  48 ,488);

2-엑소[3'S-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  422);

2-엑소[3'S-하이드록시-4'R-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  422);

5c, 13t -11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a,9b,7a-호모-트리메틸렌 -2-노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산메틸-에스테르-11-아세테이트 ( $M^+$  420) 및 그의 5(Z,E) 및 5t 기하이성체;

5t, 13t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산메틸에

스테르-11-아세테이트( $M^+$  420) 및 그의 5 (Z,E) 및 5c-기하이성체;

다음과 같은 2-엑소[3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐] 3-엔도-THP-옥시:

비사이클로[3.2.0] 헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드( $M^+$  380);

비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  380);

비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  408);

비사이클로[4.3.0] 노난-8-온-8,8-에틸렌디옥사이드( $M^+$  408); 및

다음과 같은 3-엔도-THP-옥시 :

2-엑소[2'-브로모-3'R-하이드록시-4'R-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로-[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  476,478);

2-엑소[2'-브로모-3'R-하이드록시-4'S-플루오로-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  476,478);

2-엑소[2'-브로모-3'R-하이드록시-논-1'-트란스-에닐] 비사이클로[3.2.0]-헵탄-6-온-6,6-에틸렌디옥사이드( $M^+$  472,474);

2-엑소[3'R-하이드록시-논-1'-트란스-에닐]비사이클로[3.2.0] 헵탄-6-온-6,6-에틸렌-디옥사이드( $M^+$  394);

2-엑소[3'R-하이드록시-5'-페닐-펜트-1'-트란스-에닐]비사이클로[3.2.0]-헵탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  414);

2-엑소[2'-브로모-3'R-하이드록시-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  486,488);

2-엑소[3'R-하이드록시-4'S-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로[4.3.0]-노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  422);

2-엑소[3'R-하이드록시 4'R-메틸-옥트-1'-트란스-에닐]비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드( $M^+$  422);

[실시예 50]

실시예 49의 공정으로 수득한 비사이클로-THP-옥시-에틸렌디옥사이드 각각을 다음 공정에 따라 상응하는 프로스타사이클레노산으로 전환시킨다.

아세톤(15ml)중의 비사이클로-THP-옥시-에틸렌디옥사이드  $1 \cdot 10^{-3}$  몰 용액을 1N 수성 옥살산(10ml)과 함께 8시간 동안 환류 시킨다. 아세톤을 진공중에서 증발 시키고 수성상을 에틸에테르로 추출한다.

통상적으로 처리한 후에 추출물을 합하여 증발 건조시켜 하이드록시케톤 약 0.6 내지  $1 \cdot 10^{-3}$  몰을 수축한다. 무수 DMSO(2ml)중의 생성된 화합물의 용액을 다음과 같은 방법으로 수득한 일리드의 용액에 가한다.  $N_2$  대기중에서 무수 DMSO(15ml)에 칼륨-3급-부톡사이드 (1.35g)를 가한후, 4-카복시-부틸-트리페닐-포스포늄브로마이드 (2.6g)를 가하여 일리드의 암적색 용액을 수득한다. 케톤을 가한후에, 반응 혼합물을 6시간 동안 40 내지 42°C로 가온하고 냉각시킨후, 물 (20ml)로 희석하여 pH5.1로 산성화 시키고 에틸에테르( $5 \times 25$ ml)로 추출한다.

수층은 버리고 유기 추출물을 합하여 물(5ml이 세척액은 버린다)로 세척하고 중성이 될때까지 0.5N NaOH( $6 \times 6$ ml) 및 물로 추출한다. 알칼리성 추출물을 합하여 pH5로 산성화하고 에틸에테르로 추출한다.

유기추출물을 합하여 물(2ml)로 세척하고  $NaSO_4$ 상에서 건조, 증발 농축시켜 5Z 및 5E산의 혼합물을 얻는다.

용출제로  $CH_2Cl_2$ -에틸아세테이트를 사용하여 산성  $SiO_2(F^{++}, Fe^{+++}$  함유되지 않음) 상에서 크로마토그래피 분리하여 개개 기하 이성체를 수득한다. (산 0.2g당  $SiO_2$  30g).

상기와 같은 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5,13-디에노산,  $M^+$  522,  $M^+$ - $CH_3$ 537,  $M^+$ - $C_5H_{11}$  481(트리스-트리메틸실릴 에테르);

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5,13-디에노산,  $M^+$  566,  $M^+$ - $CH_3$ 551,  $M^+$ - $C_5H_{11}$  481(트리메틸실릴 에테르);

5t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+$  564,

$M^+ - CH_3$  549,  $M^+ - C_5H_9$  479m/e(트리메틸실릴 에테르);

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 552$ (트리스-트리메틸-실릴 에테르);

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.89(3H,t), 3.33(1H,m) 4.05(2H,m), 5.315(1H,m), 5.55(2H,m);

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 364$ ,  $M^+ - H_2O$  346,  $M^+ - 2H_2O$  328,  $M^+ - H_2O - C_5H_{11}$  275m/e;

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ - H_2O$  346,  $M^+ - 2H_2O$  348;

5t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-16s-플루오로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ 352m/e$ ;

5t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-16R-플루오로-프로스타-사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ 352m/e$ ;

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-플루오로-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 370m/e$ ;

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-16s-메틸-프로스타-사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 378$ ,  $M^+ - H_2O$  360;

5t, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-16R-메틸-프로스타-사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 378$ ,  $M^+ - H_2O$  360;

5t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ 362$ ;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 336$ ,  $M^+ - C_5H_{11} - H_2O$  247m/e;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 350$ ;

5c-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-노르-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ 348$ ;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a--노르-메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ - H_2O$  318;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ - H_2O$  364;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,9b-디메틸렌-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ - H_2O$  346;

5c-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-16s-플루오로-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ 352$ ;

5c-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a-노르-메틸렌-16R-플루오로-프로스타-사이클라-5-엔-13-이노산,  $M^+ - H_2O$  334 m/e;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-7a--노르-메틸렌-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ - H_2O$  352;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-16s-메틸-프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 378$ ;

5c, 13t-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-16R-메틸프로스타사이클라-5, 13-디에노산,  $M^+ 378$  m/e;

5c-11  $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a,7a-호모-디메틸렌-프로스타사이클라-5-엔-13-이노산( $M^+ 362$ ) 및 이들의 15R-이성체;

[실시예 51]

에탄올(80ml)중의 비사이클로 [4.3.0]노난-7-엔--3-온 (11.42g)의 교반용액에 나트륨

보로하이드라이드(2.5g)를 가한다. 추가로 2시간 동안 교반한 후에, 아세트산(5ml)을 가하고 혼합물을 증발 건조시킨다. 잔사를 물과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  사이에 분배 시키고 유기층을 증발 건조시킨다. 생성된 비사이클로 [4.3.0]노난-7-엔-3-하이드록시 (11g)를 무수 DMF에 용해시킨 용액을 디메틸-3급-부틸-실릴 클로라이드 (15.6g) 및 이미다졸(10.85g)과 함께 연속 가열하고, 60°C에서 6시간동안 가온하여 냉각시키고 물(66ml)로 희석한다. 에틸에테르로 배기 추출하고 통상의 방법으로 처리한 후에, 비사이클로-[4.3.0]노난-7-엔-3-하이드록시-3-DMB-실릴-에테르 (19.1g)를 수득한다. 0°C에서 냉각시킨 생성물의 무수 THF(100ml)용액을 THF (75ml)중의  $\text{MBH}_3$ 용액으로 ( $\text{N}_2$ 대기하에 교반하면서) 처리한다. 2시간 후에 25°C에서 온도를 유지시키면서, 1N NaOH(25ml) 및 30% 과산화수소 (25ml)를 가한다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하고 냉각시켜 벤젠(400ml)으로 희석한다. 유기층을 1%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 포화 아황산나트륨, 포화 NaCl로 연속 세척하여 건조시키고 증발건조시켜조 비사이클로-[4.3.0]노난-7(8)온-3-디하이드록시-3-DMB-실릴 에테르(20.3g)를 수득한다. 75/25벤젠-DMSO (150ml)중의 생성된 알코올 용액을 교반하면서 디사이클로헥실카보디이미드 (16g), 피리딘(2ml) 및 트리플루오로아세트산(1ml)으로 연속처리한다.

5시간 후에, 혼합물을 벤젠(400ml), 물(50ml) 및 물(75ml)중의 옥살산(6g) 용액으로 희석하고 추가로 30분 동안 교반한 후에, 여과한다. 유기상을 중성이 될때까지 물로 세척하여 비사이클로-[4.3.0]노난-7(8)-온-3-하이드록시-DMB-실릴에테르(18.25g)를 수득하고 이것을 메탄올(60ml)에 용해시켜 p-톨루엔설폰산 1.8g으로 처리한다. 12시간후에, 혼합물을 피리딘(1.95ml)으로 처리하고 증발 건조시킨다. 잔사를  $\text{SiO}_2$ (용출제로 에틸에테르-에틸아세테이트 사용) 상에서 여과하여 비사이클로[4.3.0]노난-7(8)-온-3-하이드록시 (10g)을 수득한다.

생성된 화합물을 벤젠(50ml)에 용해시킨 용액을 무수 에틸렌 글리콜(5.2g) 및 p-톨루엔-설폰산(0.62g) 존재하에서, 반응중에 형성되는 물을 제거하면서 환류시킨다. 14시간 후에, 피리딘(2ml)을 가하고 유기상을 냉각시켜 중성이 될때까지 물, 2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  및 포화 NaCl로 세척한다. 용매를 증발시켜 비사이클로[4.3.0.]노난-7(8)-온-하이드록시-7,7(8,8)-에틸렌디옥사이드를 수득한다. (오일, IR 필름  $3400\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{M}^+$  109).

#### [실시예 52]

80% 수성 메탄올중의 2%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 d1-3-엔도-하이드록시-비사이클로 [4.3.0]노난-8-온-8,8-디에틸렌 디옥사이드-2-엑소 카복시 메틸에스테르(4.5g)를 비누화하여 유리산(4.2g)을 수득한다.

아세트니트릴(120ml)중의 유리산(4.2g)의 용액에 d(+)-에페드린(2.3g)을 가하면 실온에서 4시간 후에 염 2.8g이 결정화 되며, 이것을 아세트니트릴로 더 결정화시켜 (+) 비사이클로 [4.3.0]노난-8-온-8,8-에틸렌디옥사이드-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복실산 d(+)-에페드리늄염 2.15g을 수득한다. 모든 수용액을 합하여 증발 건조시키고 잔사를 물에 용해시켜 1N NaOH로 처리하여 알칼리성 pH(12 내지 13)로 만든다.

에테르로 추출하여 d(+)-에페드린을 회수한후, 알칼리성 수용액을 pH5로 산성화하여 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 합하여 증발건조시킨다. 잔사를 아세트니트릴로 희석하고 (-) 에페드린을 사용하여 공정을 반복 수행하여(-) 비사이클로-[4.3.0]노난-8-온-8,8-에틸렌 디옥사이드-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복실산 l(-) 에페드리늄염을 수득한다. 각각의 염을 따라 물/NaOH에 용해시키고 에틸에테르 추출하여 광학적으로 활성인 염기를 회수하고 알칼리성 수성상을 pH5 내지5.1로 산성화하여 에틸 아세테이트로 추출하므로써 (+) 비사이클로 [4.3.0]노난-8-온-8,8-에틸렌디옥사이드-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복실산, 및 (-) 비사이클로 [4.3.0]노난-8-온-8,8-에틸렌-디옥사이드-3-엔도-하이드록시-2-엑소-카복실산을 수득하며, 이 화합물을 디아조메탄 처리하여 메틸에스테르로 전환 시킨다.

#### [실시예 53]

아세톤(100ml)중의 d1-3-엔도-하이드록시-비사이클로[4.3.0]-2-엑소-카복시-메틸에스테르-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드 26g의 용액을 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20ml)와 함께 4시간 동안 환류시킨다. 아세톤을 진공중에서 증발시키고 수성상을 에틸아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 중성이 될때까지 세척하여 건조시키고 증발시켜 d1-3-엔도-하이드록시-비사이클로[4.3.0]-2-엑소-카복시메틸에스테르-7-온 21.2g을 수득한다. 무수아세트니트릴(250ml) 중의 케톤의 용액에 d-1-페닐-1-에틸아민(12.1g)을 가하고 용매를 서서히 증류하여 30분 동안 50ml를 회수한다. 혼합물을 실온으로 서서히 냉각한 후에, 여과하여(+ ) 3-엔도-하이드록시-7,7-(1'-페닐 1'-에틸렌 아미노)-2-엑소-카복시-메틸에스테르-비사이클로[4.3.0] 12.12g을 모은다. 수용액을 더 농축하여 라세미성 물질 6g을 수득한다. 최종적으로, 80ml까지 더 농축하여 (-) 3-엔도-하이드록시-7,7-(1'-페닐-1'-에틸렌아미노)-2-엑소-카복시-메틸에스테르-비사이클로[4.3.0] 11.42g을 수득한다.

따로, 2개의 슈프 염기를환류 온도에서 2시간 동안 80:20 메탄올/2N  $\text{H}_2\text{O}_4$ (200ml)로 분해한다. 용매를 진공에서 증발 시키고 에틸아세트로 추출한 후에 유기상을 합해서 중성이 될때까지 세척하여 건조시키고 진공하에 증발시켜 각각(+ ) 3-엔도-하이드록시-비사이클로[4.3.0]-2-엑소-카복시메틸-에스테르-7-온 7.2g을 수득한다.

상기 공정을 사용하여, 실시예 43의 모든 비사이클로-β-하이드록시-카복실산 에스테르-에틸렌 디옥사이드를 광학적으로 분리시켜 다음과 같은 3-엔도-하이드록시 알코올을 수득한다.

- (+) 비사이클로[3.2.0] 헵탄-6-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (+) 비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (+) 비사이클로[4.3.0] 노난-7-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (+) 비사이클로[4.3.0] 노난-8-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;

- (+) 비사이클로[5.3.0] 데칸-8-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (-) 비사이클로[3.2.0] 헵탄-6-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (-) 비사이클로[3.2.0] 헵탄-7-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (-) 비사이클로[4.3.0] 헵탄-7-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (-) 비사이클로[4.3.0] 노난-8-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;
- (-) 비사이클로[5.3.0] 데칸-8-온-2-엑소-카복시-메틸에스테르;

실시에 42의 공정을 사용하여, 이들 케톤을 그의 에틸렌디옥사이드 유도체로 전환 시킨다.

[실시에 54]

무수 DMSO(30ml) 중의 새로 승화시킨 칼륨 3급-부톡사이드(3g)의 용액을 질소 대기하의 실온에서 4-카복시-부틸-트리페닐포스포늄 브로마이드(5.4g) 및 DMSO(5ml) 중의 2-엑소-(3'S-하이드록시-논-1'-이닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로[3.3.0] 옥탄-7-온(600ml)의 용액으로 연속 처리한다. 반응 혼합물을 질소 대기하의 실온에서 15시간 동안 유지시킨후,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 의 30% 수용액에 붓는다. 수성 혼합물을 디에틸에테르로 추출하고 에데르성 추출물을 합하여 수성 1N-NaOH로 추출한다.

그후, 수성 알칼리성 추출물을 pH5로 산성화하고 디에틸에테르로 다시 추출한다. 유기상을 물로 세척하고 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켜, 증발건고 시킨다. 잔유 오일을 디에틸에테르(95.5)-아세트산(0.5)을 용출제로 해서실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 5c-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.27(1H, t)]90mg 및 5t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.30(1H, t)]90mg을 수득한다.

2-엑소-(3'R-하이드록시-논-1'-이닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로-[3.3.0] 옥탄-7-온을 출발물질로 사용하여 유사한방법으로, 5c-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.28(1H, t)] 및 5t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.39(1H, t); 5.30(1H, t)]을 수득하며, 2-엑소-(3'S-하이드록시-옥트-1'-이닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로[3.3.0] 옥탄-7-온 또는 그의 3'R-하이드록시 이성체를 출발물질로 하여 각각 다음 화합물들을 수득한다 :

5c-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.39(1H, 브로드 t); 5.29(1H, 브로드 t)] 및 5t-11 $\alpha$ , 15s-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, 브로드 t); 5.28(1H, 브로드 t)], 또는 5c-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, 브로드 t); 5.28(1H, 브로드 t)] 및 5t-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-프로스타사이클-5-엔-13-이노산[NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.39(1H, 브로드 t); 5.29(1H, 브로드 t)].

[실시에 55]

반응 온도가 20 내지 22°C에서 유지되도록 외부 냉각하고 교반하면서, 벤젠/DMSO 75/25의 혼합물(80ml) 중의 2-엑소-하이드록시메틸-3-엔도-하이드록시-비사이클로[3.3.0] 옥탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드-3-THP-에테르(12g)의 용액에 디사이클로헥실카보디이미드(12.7g), 피리딘(1.65ml) 및 트리플루오로아세트산(0.83ml)을 차례대로 가한다. 반응 혼합물을 벤젠(50ml)으로 희석하고 여과하여 중성이 될 때까지 물로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시킨다.

용매를 소량(30ml)이 되도록 증발시키고 이 용액을, 벤젠(30ml) 중의 2-옥소-옥틸-디메틸포스포네이트(10.8g)의 용액을 벤젠(125ml) 중의 80% 나트륨하이드라이드(1.35g)의 현탁액에 가하여 제조된, 나트륨 포스포네이트의 용액에 교반하면서 가한다. 15분후에 반응이 완결되면, 반응 혼합물을 아세트산(6ml)과 함께 가열하여, 중성이 될때까지 물로 세척하고황산 나트륨 상에서 건조시킨다. 진공 중에서 용매를 증발 건조시키고, 잔사는  $\text{SiO}_2$  겔상에서 크로마토그래피한다. n-헥산-에틸아세테이트(80:20)로 용출시켜 황색오일로 2-엑소(3'-옥소-논-1'-트랜스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로[3.3.0]옥탄-7-온-7,7-에틸렌디옥사이드-3-THP-에테르(12.7g)을 수득한다.

IR(넛트)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 2970, 1690, 1670, 1625 : NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.88(3H, t), 3.2 내지 4.2(7H, m), 4.60 내지 4.75(1H, m); 6.18 내지 6.20(1H, m), 6.79 내지 6.89(1H, dd)

무수 피리딘(100ml) 중의 생성된 화합물의 용액에 피리딘-브롬-브롬화 수소산(24g)을 교반하면서 가한다. 1.30시간 후에, 혼합물을  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 의 30% 수용액 (500ml)으로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 모아, 중성이 될 때까지 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켜 진공중에서 증발 건조시킨다. 잔사를  $\text{SiO}_2$  겔상에서 정제하여(용출제 헥산-에틸에테르 80:20) 2-엑소-(2'-브로모-3'-옥소-논-1'-트랜스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-비사이클로-[3.3.0] 옥탄-7-온-7,7-에틸렌

디옥사이드-3-THP에테르(13g)를 수득한다. IR(넛트)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 2940, 1685, 1610.

수득된 브로모케톤(12.6g)을 메탄올(32ml)에 용해시킨 용액을, -20°C로 냉각된 메탄올(65ml) 중의 NaBH<sub>4</sub>(4.2g)의 용액에 적가한다. 환원 반응은 1시간 내에 완결되며, 그후 반응 혼합물을 과량의 30% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 수용액으로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 합해서 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 건조시켜 용매를 진공중에서 증발 건조시킨다. 잔사(12g)를 아세톤(100ml)에 용해시킨후, 1N 옥살산 수용액(50ml)으로 40°C에서 12시간 동안 처리한다. 진공중, 50°C에서 아세톤을 제거한 후, 수성 현탁액을 에틸아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 모아 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 용매를 증발시킨후, 잔사를 실리카겔칼럼 크로마토그래피하여 n-헥산-에틸아세테이트(50:50)로 용출시킨후, 다음과 같은 케토-알콜을 수득한다.

2-엑소-(2'-브로모-3'R-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-바사이클로[3.3.0]옥탄-7-온(3g) 및  
2-엑소-(2'-브로모-3'S-하이드록시-논-1'-트란스-1'-에닐)-3-엔도-하이드록시-바사이클로[3.3.0] 옥탄-7-온(4.2g).

불활성 기체(N<sub>2</sub>) 대기하에서, 무수DMSO(180ml)중의 칼륨-3급 부톡사이드 (18g)의 용액에 4-카복시부틸-트리페닐포스포늄 브로마이드(32.4g)를 가하여 일리드의 적색 용액을 수득한다. 그후, 5분에 걸쳐 상기 수득된 3'S 알콜(4.2g)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 불활성 기체대기하, 실온에서 15시간동안 교반하여 유지시킨다. 반응 혼합물을 과량의 30% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 수용액(약 350ml)으로 희석하고 에틸아세테르(5×50ml)로 추출한다. 에테르성 추출물을 합하여 염수(15ml)로 세척하고 1N NaOH용액(5×15ml)으로 추출하여 중성이 될때까지 물로 세척한다. 염기성 추출물을 합하여 pH5가 될때까지 산성화 한후, 에틸에테르(3×30, 1×15, 1×10)로 추출한다. 유기 추출물을 합해서 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 용매는진공중에서 증발 건조시킨다. 잔사를 에틸에테르-아세트산(100:0.5)을 용출제로 사용하여 실리카겔칼럼 크로마토그래피하여 다음 화합물들을 수득한다 :

5Z-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산(1.21g),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.27(1H, t); 및 5E-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산(1.84g),

IR(넛트)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 3350, 2115, 1705

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.9(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.30(1H, t); 6.38(3H, m).

유사한 방법으로, 상기 수득된 3'R 알콜을 출발물질로 하여 4'카복시부틸트리페닐포스포늄브로마이드와의 위티히 반응을 수행하고 에틸에테르-아세트산을 사용해서 SiO<sub>2</sub> 상에서 크로마토그래피로 분리한 후에, 다음과 같은 화합물을 수득한다 :

5Z-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-엔-5-13-이노산(0.4g),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.40(1H, t); 5.28(1H, t); 및

5E-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산(0.8g),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.90(3H, t); 4.00(1H, m); 4.39(1H, t); 5.20(1H, t).

[실시예 56]

실시예 55의 공정을 사용하여, 2-옥소-옥틸-디메틸포스포네이트 대신에 2-옥소-노닐-디메틸포스포네이트로 부터 다음과 같은 화합물을 수득한다 :

5Z-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-엔-5-13-이노산 m/e 358(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 340(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O);

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t); 2.37(2H, t); 3.98(1H, m); 4.40(1H, t); 5.30(1H, 브로드 t); 5.98(3H, 브로드);

5E-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 m/e 358(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 340(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O),

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t); 2.36(2H, t); 3.98(1H, m); 4.39(1H, t); 5.30(1H, 브로드 t); 5.62(3H, 브로드), 및 이들의 15R 에피머;

5Z-11 $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산 m/e 358(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 340(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O),

5E-11 $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-메틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산; m/e 358(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 340(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O).

## [실시예 57]

실시예 55의 공정에 따라, 2-옥소-데실-디메틸포스포네이트, 2-옥소-이소데실-디메틸포스포네이트, 2-옥소-운데실-디메틸포스포네이트, 또는 2-옥소-이소운데실-디메틸포스포네이트와 같은 인산염을 사용하여 다음 화합물들을 수득한다 :

5E-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 90.88(3H, t); 4.37(1H, t); 5.26(1H, t); 7.21(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.88(3H, t); 4.36(1H, t); 5.23(1H, t); 7.34(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.86(6H, d); 4.38(1H, t); 5.24(1H, t); 7.52(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.85(6H, d); 4.36(1H, t); 5.25(1H, t); 6.24(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.89(3H, t); 4.39(1H, t); 5.28(1H, t); 7.88(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.89(3H, t); 4.39(1H, t); 5.23(1H, t); 6.70(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.86(6H, d); 4.34(1H, t); 5.26(1H, t); 7.32(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.86(6H, d); 4.32(1H, t); 5.27(1H, t); 6.54(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.88(3H, t); 4.38(1H, t); 5.26(1H, t); 6.26(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.88(3H, t); 4.38(1H, t); 5.24(1H, t); 6.02(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.86(6H, d); 4.37(1H, t); 5.27(1H, t); 6.58(3H, 브로드);

5Z-11  $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소프로필-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 372( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.86(6H, d); 4.36(1H, t); 5.27(1H, t); 6.63(3H, 브로드);

5E-11  $\alpha$ , 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386( $M^+ - H_2O$ ),

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.89(3H,t); 4.39(1H,t); 5.26(1H,t); 6.40(3H, 브로드);

5Z-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-n-부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O),

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.89(3H, t), 4.39(1H, t), 5.25(1H, t), 6.43(3H, 브로드);

5E-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O),

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86(6H, d), 4.38(1H, t), 5.25(1H, t), 6.58(3H, 브로드),

5Z-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-20-이소부틸-프로스타사이클-5-엔-13-이노산, m/e 386(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O),

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.87(6H, d), 4.37(1H, t), 5.25(1H, t), 6.04(3H, 브로드),

[실시예 58]

실시예 55의 공정에 따라, 2-옥소-3R-메틸-헵탈-디메틸포스포네이트와 d, 1-2-엑소-하이드록시메틸-3-엔도-하이드록시비사이클로-[3. 3. 0] 옥탄-7-온-7, 7-에틸렌디옥사이드-3-THP 에테르를 출발물질로 하여, 중간체 α, β-불포화케톤을 피리디늄 하이드로 트리브로마이드로 브롬화시킨후 NaBH<sub>4</sub>로 환원시키고 보호그룹을 제거한 다음, 크로마토그래피로 분리하여 d, 1-2-엑소-(2'-브로모-3' S-하이드록시-4' R-메틸-오트-1'-트랜스-1'-에닐)-3-하이드록시-비사이클로[3. 3. 0] 옥탄-7-온

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.76(3H, d), 1.00(3H, d), 3.73(1H, d), 5.83(1H, d), 8.85(1H, d) 및 그의 3' R-에피머를 수득한다. 생성된 중간체를 실시예 55의 공정을 사용하여 다음 화합물로 전환시킨다 :

d, 1-5(Z, E)-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a메틸렌-16R-메틸 -프룻, 타사이클-5-엔-13-이노산, 및 d, 1-5(Z, E)-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a메틸렌-16R-메틸 -프룻, 타사이클-5-엔-13-이노산,

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.97(3H, d), 4.27(1H, 브로드), 5.25(1H, 브로드).

[실시예 59]

d, 1-16(R, S)-플루오로-20-메틸-카보프로스타사이클린[dL-5E, 13E-11α-15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16(R, S)-플루오르-20-메틸-프로스타사이클-5, 13-디에노산

실시예 24의 공정에 따라, d, 1-3 α-하이드록시-2 β-[3'S-하이드록시-4'-(R, S) 플루오로-1'-트랜스-노넨-일]-7-옥소-비사이클로-[3. 3. 0] 옥탄 320mg을 반응시켜 상기 표제화합물인

d, 1-16(R, S) 플루오로-20-메틸-카보프로스타사이클린과 그의 5Z-이성체 d, 1-5Z, 13E-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16(R, S) 플루오로-20-메틸-프로스타사이클-5, 13-디에노산 및 이 두가지 화합물의 15R-에피머 103mg을 수득한다. 상기 표제화합물을 박층크로마토그래피 (디에틸에테르 +2%AcOH) 한 결과는 다음과 같다 : Rf~0.25

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86(3H, t), 3.77(1H, m), 4.0 내지 4.3(1.5H, m), 4.67(0.5H, m) 5.27(1H, t) C<sub>16</sub>중의 H : J<sub>H-F</sub>~50Hz

[실시예 60]

실시예 23 및 24의 공정을 사용하여, 실시예 16, 17, 18 및 19의 공정에 따라 제조한 적절한 비사이클로[3. 3. 0] 옥탄-7-온-3, 3'-비스-THP-에테르로부터 다음과 같은 메틸에스테르를 수득한다 :

5Z-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5Z-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16S-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸 에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5E-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오로-프

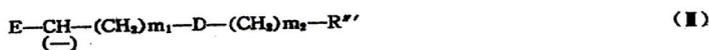
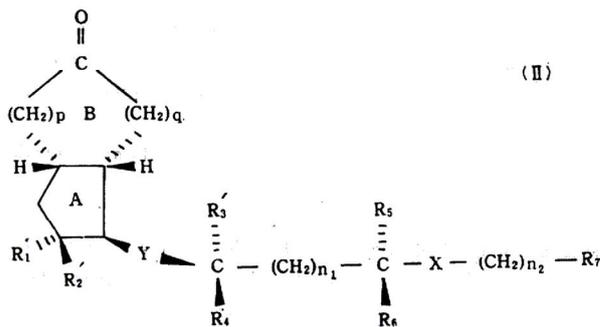
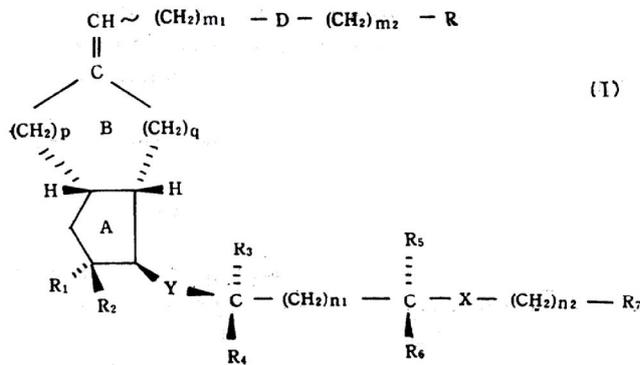
로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5E-11 α, 15S-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16S-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5Z-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5E-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16R-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362; 5E-11 α, 15R-디하이드록시-9a-데옥시-9a-메틸렌-16S-플루오로-프로스타사이클-5-엔-13-이노산메틸에스테르, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O 362.

상기 메틸에스테르를 누비화하여 유리산을 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(II)의 화합물을 다음 일반식(III)의 화합물로 알킬화합을 특징으로하고, 보호그룹을 제거하여, 다음 일반식(I)의 화합물과 일반식(I)화합물로부터 유도된 락톤 및 이들의 약학적으로 또는 수의 과용으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서,

R은 a) 유리 또는 에스테르화 카복시그룹;

b)  $-\text{C}(\text{OR}')_3$  (여기에서, R'는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 페닐이다);

c)  $-\text{CH}_2-\text{R}''$  (여기에서, R''는 하이드록시 또는 C<sub>2</sub> 또는 C<sub>7</sub> 알콕시이다);

d)  $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}_a \\ \text{R}_b \end{array}$  (여기에서, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알카노일 및 페닐중에서 선택된다);

e)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ;

f)  $-\text{C} \begin{array}{l} \text{N}-\text{N} \\ \text{NH}-\text{N} \end{array}$ ;

g)  $-\text{CHO}$ ; 또는

h)  $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{X}'\text{R}_a' \\ \text{X}'\text{R}_b' \end{array}$  (여기에서, X'는 각각 독립적으로 -O- 또는 -S-이며, R<sub>a</sub>' 및 R<sub>b</sub>'는 같거나 다르며 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>-알킬을 나타내거나, 함께 직쇄 또는 측쇄 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬렌을 형성한다)이며;

D는  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{>CH-OH}$ ,  $\text{>C=C<H}$  (시스),  $\text{>C=C<H}$  (트랜스),  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $\text{>C=O}$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  또는

$\text{>N-R}_c$  (여기에서, R<sub>c</sub>는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알카노일 일수 있다)이고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나, 및 독립적으로 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중의 하나는 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알키닐, 페닐 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이며, 다른 하나는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 또는 아릴-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시를 나타내거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 및 독립적으로 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 옥소그룹을 형성하며;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 같거나 다르며, 수소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 또는 할로겐을 나타내거나 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 이들이 결합

된 탄소원자는 함께  $\text{>C=CH}_2$  또는  $\text{>C}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  기를 형성하고,

Y는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $\text{H}\text{>C=C<}^{\text{Z}}$  (트란스),  $\text{H}\text{>C=C<}^{\text{Z}}$  (시스) (여기에서, Z는 수소 또는 할로겐이다),  $-\text{NH-CO}-$  및  $-\text{NH-CH}_2-$  중에서 선택되며;

X는  $-(\text{CH}_2)_{m_3}$  (여기에서,  $m_3$ 는 0 또는 1이다),  $\text{H}\text{>C=C<}^{\text{H}}$  (시스)  $\text{H}\text{>C=C<}^{\text{H}}$  (트란스),  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$

및  $\text{>N-R}_6$  (여기에서,  $R_6$ 는 상기 정의한 바와 같다)중에서 선택되고;

$m_1$ ,  $m_2$ ,  $n_1$  및  $n_2$ 는 같거나 다르며 0 또는 1내지 12의 정수일수 있으며 단,  $m_1+m_2$  및  $n_1+n_2$ 는 각각 15이하이며;

p 및 q는 독립적으로 0 또는 1내지의 3의 정수이고, 단,  $p+q$ 는 1내지 6의 정수이어야 하며;

$R_7$ 은 a') 수소; b')  $C_1$ 내지  $C_4$  알킬; c') 하나이상의  $C_1$ 내지  $C_6$  알킬 또는  $C_1$ 내지  $C_6$  알콕시로 비치환되거나 치환된 지환족기; d') 할로겐, 할로- $C_1$ 내지  $C_6$ -알킬,  $C_1$ 내지  $C_6$  알킬,  $C_1$ 내지  $C_6$  알콕시 또는 페닐 하나 이상으로 비치환되거나 치환된 아릴구름; 및 e') 할로겐, 할로- $C_1$ 내지  $C_6$  알킬,  $C_1$ 내지  $C_6$  알콕시, 페닐 또는  $C_1$ 내지  $C_6$  알킬하나 이상으로 비치환되거나 치환된 포화 또는 불포화 헤테로사이클환중에서 선택되고;

$R_1'$  및  $R_2'$ 중의 하나 및 독립적으로  $R_3'$  및  $R_4$ 중의 하나는 수소,  $C_1$ 내지  $C_6$  알킬,  $C_2$ 내지  $C_{10}$ -알케닐,  $C_2$ 내지  $C_{10}$  알키닐, 페닐 또는 아릴- $C_1$ 내지  $C_6$  알킬이고, 다른 하나는 소소, 하이드록시,  $C_1$ 내지  $C_6$  알콕시, 아릴- $C_1$ 내지  $C_6$  알콕시 또는 에테르결합으로 비사이클릭시스템이나 측쇄에 결합된 보호그룹이거나,

$R_1'$  및  $R_2'$  및 독립적으로  $R_3'$  및  $R_4$ 는 함께 케톤작용기에 대한 보호그룹을 형성하며;

E는  $(C_6H_5)_3P-$  또는  $(R_6O)_2P\rightarrow(O)-$ 그룹 (여기에서,  $R_6$ 는 각각 독립적으로  $C_1$ 내지  $C_6$  알킬 또는 페닐일수 있다)이고;

$R''$  은 a'') 유리, 에스테르화 또는 영형태의 카복실그룹,

b'')  $-\text{C}(\text{OR}')_3$  (여기에서,  $R'$ 는 상기 정의한 바와 같다),

c'')  $-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{IV}}$  (여기에서,  $R^{\text{IV}}$ 는  $C_2$ 내지  $C_7$ -아실옥시 또는 에테르결합으로  $-\text{CH}_2-$ 에 결합된 보호 그룹이다),

d'')  $-\text{CON}\begin{matrix} \text{R}_a \\ | \\ \text{R}_b \end{matrix}$  (여기에서,  $R_a$  및  $R_b$ 는 상기 정의한 바와 같다),

e'')  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

f'')  $-\text{C}\begin{matrix} \text{N}-\text{N} \\ | \quad || \\ \text{NH}-\text{N} \end{matrix}$ , 및

g'')  $-\text{CH}\begin{matrix} \text{X}'\text{R}_a' \\ | \\ \text{X}'\text{R}_b' \end{matrix}$  (여기에서,  $X'$ ,  $R_a'$  및  $R_b'$ 는 상기 정의한 바와 같다)중에서 선택된다.