

고콜레스테롤혈증 치료제로서 3-치환 4,5-헥사메틸렌피라졸 유도체의 합성

최영희 · 김진일 · 장영동*

영남대학교 약학대학

(Received March 31, 1994)

Synthesis of 3-Substituted 4,5-Hexamethylenepyrzazole Derivatives as Potential Antihypercholesterolemic Agents

Young Hee Choe, Jin-Il Kim and Yurngdong Jahng*

College of Pharmacy Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

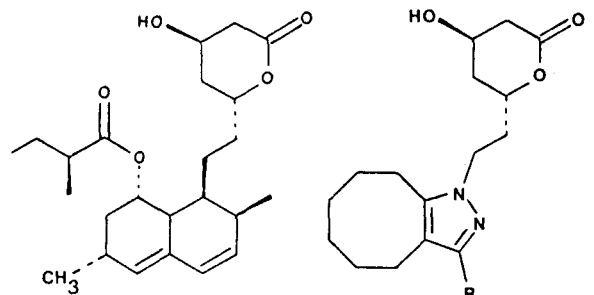
Abstract—A series of 6-[2-(3-substituted 4,5-hexamethylenepyrzazo-1-yl)ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones were synthesized from 3-substituted 4,5-hexamethylenepyrzazole in 7 steps as potential antihypercholesterolemic agents.

Keywords □ 3-Substd. 4,5-hexamethylenepyrzazole, antihypercholesterolemic agents, 6-[2-(3-substd. 4,5-hexamethylenepyrzazo-1-yl)ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones.

혈중의 콜레스테롤 농도를 효과적으로 낮추기 위하여서는 콜레스테롤 생합성의 율속단계 관여효소인 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A(HMG-CoA) 환원효소를 효과적으로 억제할 필요가 있다.¹⁾ Mevinolin^{2a,b)} (1) 및 그 유사 화합물에 대한 구조활성관계 연구에서 HMG-CoA 환원효소에 대하여 억제작용을 나타내는 데 필수적인 부위가 락톤부위인 것으로 밝혀졌다.²⁾ 이를 근거로 새로운 저해제의 설계와 합성이 수행되어 상당수의 유사 화합물이 합성되었으며 주요 모핵으로는 pyrrole, pyrazole, imidazole 등이 도입되어 있다.³⁾ 본 논문에서는 mevinolin 유사화합물의 하나로 pyrazole 핵을 가지면서 생물학적 활성을 나타내는데 필요로 하는 입체적 요구조건은 3번 위치에 도입된 치환기와 4, 5번 위치에 도입된 헥사메틸렌 부위로 제공한 화합물(2a-c)의 합성에 대하여 다루고자 한다.

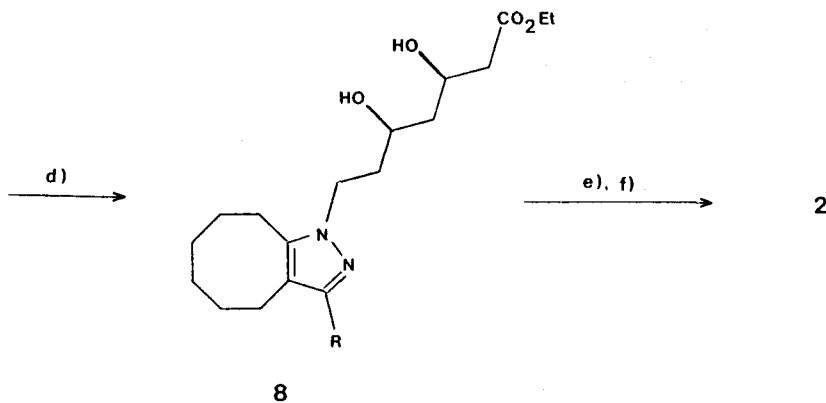
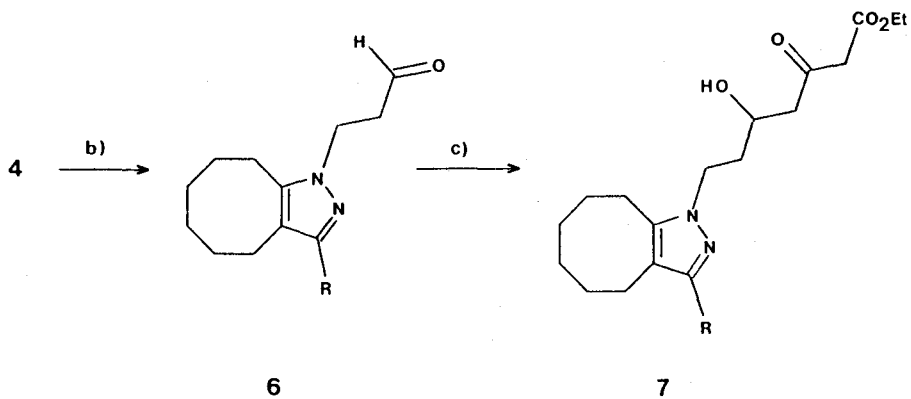
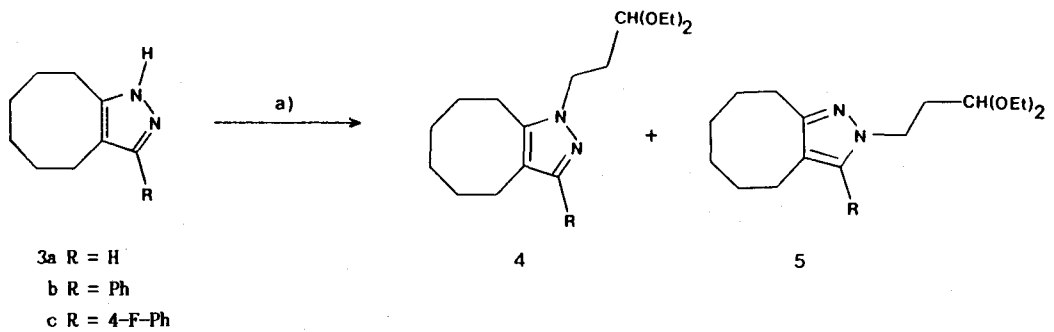
합성에 이용한 전구물질인 3-치환 4,5-헥사메틸렌피라졸(3)은 시클로옥타논으로부터 3단계[i) morpholine, *p*-TsOH, ii) RCOCl, pyridine, iii) H₂NNH₂]의 반응과정을 거쳐 합성하였다. 3-치환 4,5-헥사메

틸렌피라졸을 NaH 처리하고 ClCH₂CH₂CH(OEt)₂⁴⁾를 작용시켜 화합물 4와 그 regioisomer인 5를 68~73%의 수득물로 얻었다. 화합물 5는 생성된 음이온의 공명에 의한 것으로 생각되며, 그 생성비는 3번 탄소에 도입되어 있는 치환기에 크게 영향을 받았다. 입체적으로 크기가 큰 치환체의 경우 예측대로 N₁-알킬화된 생성물이 보다 많은 비율로 생성되었으며 4-F-Ph일 경우가 95%의 생성비로 최대를 나타내었다. 두 이성질체는 R=H일 경우(4a, 5a)에는 통상적인 방법으



2a R = H
b R = Ph
c R = 4-F-Ph

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



a) i) NaH, ii) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, b) H_2O , *p*-TsOH, c) $^- \text{CH}_2\text{CO}^- \text{CHCO}_2\text{Et}$, d) NaBH_4 , Et_3B , e) i) 3N aq. LiOH, ii) H_3O^+ , f) DCC, toluene.

로는 분리가 불가능하여 다음 반응의 수행이 어려웠다. 그러나, 그 밖의 경우에는 칼럼크로마토그래피에 의하여 쉽게 분리되었으며, 각각의 구조는 300 MHz ^1H NMR 스펙트럼의 분석으로 쉽게 결정할 수 있었다. 그러나, N_2 -알킬화된 생성물(5)의 양은 대부분의

경우 너무 적어 다음 과정의 반응수행에 어려움이 있었다. 화합물 4를 가수분해(*p*-TsOH, H_2O , 75%)하여 생성된 알데히드 화합물(6)을 에틸 아세토아세테이트를 i) NaH, ii) *n*-BuLi 처리하여 생성되는 $^- \text{CH}_2\text{CO}^- \text{CHCO}_2\text{Et}$ 과 반응시켜 3-케토-5-히드록시 에스

테르 화합물(7)을 68~75%의 수득률로 얻었다. 3-케토 부위를 Narasaka 등의 방법⁵⁾을 이용하여 입체선택적으로 환원하여 *cis*-3,5-디히드록시 화합물(8)을 얻고 그 구조를 분광학적인 방법으로 확인하였다. 화합물 8을 통상적인 방법 [i) 3N LiOH, ii) 3N HCl, iii) DCC, toluene, 45~58%]으로 조작하여 원하는 구조의 설계된 화합물 2⁹⁾를 합성하고 그 구조를 확인하였다.

합성된 화합물의 혈중 콜레스테롤 강하효과에 대한 평가와 이들 화합물에 대한 chiral synthesis를 수행 중에 있으며 이에 대해서는 추후 보고할 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 영남대학교 학술연구조성비에 의한 것으로 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Grundy, S. M., HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia, *N. Engl. J. Med.*, **319**, 24 (1988).
 - 2) a) Alberts, A. W., Chen, J., Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, C., Rothrock, J., Lopez, M., Joshua, H., Harris, E., Patchett, A., Monaghan, R., Currie, S., Stapley, E., Albers-Schoenberg, G., Hensens, O., Hirshfield, J., Hoogsteen, K., Liesch, J. and Springer, J., Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase and a cholesterol lowering agent, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **77**, 3957 (1980), b) Endo, A., Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a monascus species, *J. Antibiotics*, **32**, 852 (1979), c) Endo, A. Compactin (ML-236B) and related compounds as potential cholesterol-lowering agents that inhibits HMG-CoA reductase, *J. Med. Chem.* **28**, 401 (1985).
 - 3) Smith, R. L. HMG-CoA reductase inhibitors and lipid-lipoprotein metabolism, *Antilipidemic Drugs*, ed. by Witiak, D. T., Newman, H. A. I. and Feller, D. R., 121 (1991), and references therein.
 - 4) Büchi, G. and Wuest, H., Synthesis of(±)-nuciferol, *J. Org. Chem.*, **34**, 1122 (1969). 3-Chloropropionaldehyde diethyl acetal can be readily prepared by employing the method described therein.
 - 5) a) Narasaka, K. and Pai, H. C., Stereoselective synthesis of *meso(or erythro)* 1,3-diols from β-hydroxyketones, *Chem. Lett.*, 1415 (1980), b) Narasaka, K. and Pai, F. -C., Stereoselective reduction of β-hydroxyketones to 1,3-diols, *Tetrahedron* **40**, 2233 (1984).
 - 6) All new compounds prepared in the reaction sequence were fully characterized by spectroscopic methods. The spectral data of final products(2b, c) are as follows: (±)-*trans*-6-[2-(3-Phenyl-4,5-hexamethylenepyrazol-1-yl)ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one(2b): 54%, mp 142~143°C, IR(thin film) ν 3400, 3050, 2900, 1700, 1430, 1250, 1060, 730, 690 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.54(dd, J=7.1, 1.5 Hz, 2H), 7.37(td, J=7.1, 1.2 Hz, 2H), 7.28(td, J=7.0, 1.2 Hz, 2H), 4.67(ddt, J=11.4, 8.5, 3.2 Hz, H₆), 4.20(t, J=7.0 Hz, H₈), 4.16(s, OH), 4.12(quintet, J=3.6 Hz, H₄), 2.77(t, J=6.1 Hz, 2H), 2.64(t, J=5.8 Hz, 2H), 2.52(AB quartet, 2H, H₃), 2.21(ddd, J=14.7, 7.0, 3.4 Hz, H_{7B}), 2.04(dtd, J=14.7, 8.2, 7.0 Hz, H_{7A}), 1.86~1.81(br. d, J=14.3 Hz, H_{5A}), 1.69(br. s, 4H), 1.59(ddd, J=14.5, 11.5, 2.9 Hz, H_{5B}), 1.48(br. s, 4H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75.5 MHz) 170.4, 149.0, 141.5, 134.1, 128.3, 127.7, 127.3, 116.0, 73.3, 61.8, 44.5, 38.4, 36.2, 35.6, 30.6, 28.1, 25.8, 25.3, 22.7, 22.5.
- (±)-*trans*-6-[2-[3-(4-Fluorophenyl)-4,5-hexamethylenepyrazol-1-yl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one(2c): 43%, mp 118~120°C, IR(thin film) ν 3400, 3020, 2900, 1700, 1430, 1250, 1060, 890, 840, 730 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) 7.51(m, 2H), 7.07(m, 2H), 4.70(ddt, J=11.4, 8.8, 3.3 Hz, H₆), 4.23(t, J=7.0 Hz, H₈), 4.20(quintet, J=3.6 Hz, H₄), 3.87(s, OH), 2.76(t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60(t, J=5.8 Hz, 2H), 2.58(AB quartet, 2H, H₃), 2.25(ddd, J=14.2, 7.2, 3.5 Hz, H_{7B}), 2.09(dtd, J=14.2, 8.8, 7.2 Hz, H_{7A}), 1.91~1.86(br. d, J=14.3 Hz, H_{5A}), 1.62(ddd, J=14.2, 11.4, 3.2 Hz, H_{5B}), 1.68~1.59(m, 4H), 1.48(m, 4H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.3, 162.3(d, ¹J_{C-F}=245 Hz), 148.1, 141.6, 130.3(d, ¹J_{C-F}=3 Hz), 129.6(d, ²J_{C-F}=8 Hz), 115.9, 115.2(d, ³J_{C-F}=22 Hz), 73.3, 62.0, 44.5, 38.5, 36.3, 35.8, 30.6, 29.1, 25.6, 25.4, 22.8, 22.5.