

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

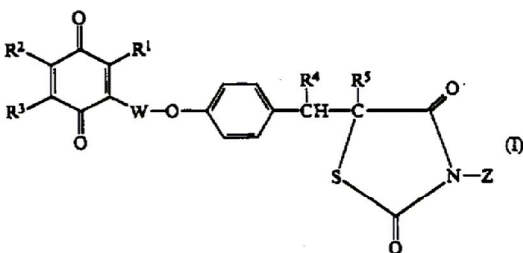
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 277/20	(45) 공고일자 1999년06월15일	(11) 등록번호 10-0198183
(21) 출원번호 10-1992-0025528	(24) 등록일자 1999년02월26일	(65) 공개번호 특1993-0012735
(22) 출원일자 1992년12월24일	(43) 공개일자 1993년07월21일	
(30) 우선권주장 91-344570 1991년12월26일 일본(JP)		
(73) 특허권자 상교 가부시킴가이샤 가와무라 요시부미		
(72) 발명자 일본 도쿄도 주오구 니혼바시 혼초 3초메 5방 1고 요시오 까다까오		
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 니시 다까히데	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 가나이 스토무	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 아이자와 유이찌	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 와다구니오	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 후지따 다까시	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 호리꼬시 히로요시	
	일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교 가부시킴가이샤 나이 박해선, 이준구	

심사관 : 이유형

(54) 퀴논기를 함유하는 티아졸리딘 화합물, 이의 제조방법 및 치료용도

요약

하기 일반식(I) :



(상기 식에서, R¹은 알킬이고; R² 및 R³은 각각 알킬 또는 알콕시이거나 R² 및 R³은 함께 치환가능한 벤젠 고리를 형성하며, R² 및 R³이 함께 이러한 벤젠 고리를 형성할 경우 R¹은 수소, 할로겐 또는 알킬이며; R⁴ 및 R⁵는 모두 수소를 나타내거나 함께 단일 탄소-탄소 결합을 나타내며; W가 단일결합 또는 알킬렌이고; Z가 수소원자 또는 양이온이다) 의 화합물은 항-당뇨 활성을 포함하여, 유용한 치료적 및 예방적 활성을 갖고 있다.

명세서

[발명의 명칭]

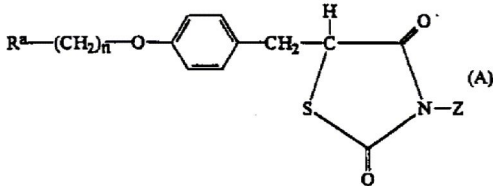
퀴논기를 함유하는 티아졸리딘 화합물, 이의 제조방법 및 치료용도

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 특히 분자내에 퀴논기의 존재로 특징 지워지는 티아졸리딘 유도체 계열의 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 항 당뇨 활성을 포함하는 유용한 치료적 및 예방적 활성을 갖고 있으므로, 본 발명은 또한 상세히 후술하는 바와 같이, 당뇨병 및 당뇨합병증의 치료 및 예방을 위한 이들 화합물을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 또한 본 발명은 이들 신규 화합물의 제조방법을 제공한다.

치환된 알콕시-벤질기가 티아졸리딘-2,4-디온기의 5-위치에 부착된 수 많은 화합물들이 공지되어 있다. 이들 화합물은 일반적으로 하기 일반식 (A)로 나타낼 수 있다 :

화학식 1



예를 들면, 유럽 특허 공고 제8,203호에는 R^a가 알킬 또는 시클로알킬기일 수 있는 일반식(A) 형태로 나타내는 일련의 화합물이 기술되어 있다. 유럽 특허 공고 제139421호에는 일반식(A)에서 R^a에 상당하는 기가 크로만 또는 이와 유사한 기인 화합물이 기술되어 있고, 와이. 가와마쓰 등(Y. Kawamatsu et al., Chem. Pharm. Bull., 30, 3580~3600(1982))은 R^a가 다양한 페닐, 치환 페닐, 알킬아미노, 시클로알킬, 테르페닐 및 헤테로시클릭기일 수 있는 광범위한 일반식(A)의 화합물에 관하여 발표하였다.

상술한 선행의 티아졸리딘 유도체 모두는 저혈당화하는 능력을 갖고 있다고 알려졌고 이는 말초계내의 인슐린 내성을 감소시키므로써 달성된다고 생각되었다.

그러나, 현재로는 본 발명의 화합물에 가장 가까운 선행의 화합물은 본 발명의 양수인에게 양도된 유럽 특허 공고 제441,605호에 기술된 것으로 생각되는데, 그 이유는, 비록 일반식 -(CH₂)_n-의 알킬렌기에 상이한 방법으로 부착되어 있지만, 본 발명의 화합물과 같이 이들은 퀴논기를 함유할 수 있기 때문이다.

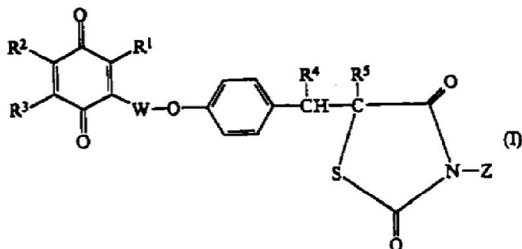
본 발명자들은 말초 조직에 인슐린 내성을 감소시키는 능력(이는 선행 화합물 대부분의 항 당뇨 활성의 유일한 근거이다)외에, 다른 활성, 예를 들면 유럽 특허공고 제441,605호의 화합물과 같은 활성을 보여주는 일련의 신규한 화합물을 최근에 발견하였고, 이들 화합물은 당뇨병 원인중의 하나인 간에서의 간글루코겐 재생(hepatic gluconeogenesis)을 억제하는 능력을 갖고 있었다. 저독성과 함께 이러한 추가적인 활성은 본원 발명의 화합물이 선행 공지의 화합물보다 더욱 유효하며 광범위한 장애를 치료할 수 있다는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 유럽 특허공고 제441,605호에 개시된 선행의 공지 화합물보다 실질적으로 더 나은 활성을 갖는다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다.

따라서, 본 발명의 목적은 항 당뇨 활성과 같은 유용한 치료활성을 갖는 화합물을 제공하는데 있다.

다른 목적 및 잇점은 하기 설명으로부터 명백해질 것이다.

따라서, 본 발명의 화합물은 하기 일반식(1)의 화합물에 해당된다 :

화학식 2



상기 식에서, R¹은 탄소수 1~5의 알킬기이고; R² 및 R³은 같거나 다르며, 각각 탄소수 1~5의 알킬기 또는 탄소수 1~5의 알콕시기를 나타내거나, R² 및 R³은 함께 비치환되거나, 하기에서 정의하는 치환기 A로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환되는 벤젠고리를 형성하며, R² 및 R³가 함께 이러한 벤젠 고리를 형성할 경우, R¹은 수소원자, 할로겐원자 또는 탄소수 1~5의 알킬기를 나타내며; R⁴ 및 R⁵는 모두 수소원자를 나타내거나, R⁴ 및 R⁵는 함께 탄소-탄소 단일결합(일반식에서 볼 수 있는 바와 같이 부

착되어 2개의 탄소원자 사이에 이중결합을 형성할 수 있다)을 나타내고; W는 단일 결합 또는 탄소수 1~5의 알킬렌기를 나타내며; Z는 수소원자이거나 x가 양이온의 전하량을 나타낼 경우 1/x 당량의 양이온이며; 치환기 A는 탄소수 1~5의 알킬기, 탄소수 1~5의 알콕시기 및 할로겐 원자로 구성된 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 약제학적 허용 담체 또는 희석제와 배합되어 유효량의 활성 화합물을 함유하고, 이러한 활성 화합물이 상기에서 정의한 일반식(1)의 화합물로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 당뇨병 또는 과지방혈증의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물을 제공하는데 있다.

또한, 본 발명은 인간을 포함하는 포유 동물에 유효량의 활성 화합물을 투여하고 활성 화합물이 상기에서 정의한 일반식(1)의 화합물로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 포유동물중의 당뇨병 또는 과지방혈증의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하는데 있다.

추가로, 본 발명은 하기에서 더욱 상세히 기술하는 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 화합물중에서, R¹, R² 또는 R³은 알킬기를 나타낼 경우, 이는 탄소수 1~5의 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 나타낼 수 있고, 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펀틸 및 이소펜틸기이다. 이들 중에서, 바람직한 것은 탄소수 1~4의 알킬기이고, 가장 바람직한 것은 메틸기이다.

R² 및 R³은 함께 벤젠고리(즉, 벤젠고리는 고리와 융합되어 나프토퀴논계를 형성한다)를 형성하며, 이는 비치환되거나 R² 및 R³으로 나타내는 고리부분상에 후술하는 치환기 A로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 또한, 이 경우에, R¹은 수소원자, 할로겐원자, 또는 상술한 알킬기 중의 하나를 나타낼 수 있다. 또한, 이 경우에, 치환기 A는 상술한 바와 같은 탄소수 1~5의 알킬기, 탄소수 1~5의 알콕시기 및 할로겐원자로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

융합 벤젠고리가 치환될 경우, 치환 가능한 부분의 수이거나 입체적 구속으로 가능하게 부여될 수 있지만 하다면, 치환기의 수에 관해서는 특정하지 않는다. 일반적으로, 거의 바람직한 것은 없지만 1~4개의 치환기가 가능하며, 1~3개가 일반적으로 바람직하고, 1~2개가 더욱 바람직하다. 가장 바람직한 것은 치환기가 없는 융합 벤젠고리이다.

R², R³ 또는 치환기 A는 알콕시기를 나타낼 경우에, 이는 탄소수 1~5의 직쇄 또는 측쇄 알콕시기를 나타낼 수 있으며, 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시, 네오펀틸옥시 및 이소펜틸옥시기가 있다. 이들 중에서, 바람직한 것은 탄소수 1~4의 알콕시기이고, 가장 바람직한 것은 메톡시기이다.

R¹ 또는 치환기 A가 할로겐원자를 나타낼 경우에, 이의 예로는 염소, 플루오로 또는 브롬원자이고, 바람직한 것은 염소 또는 플루오르원자이며, 가장 바람직한 것은 염소원자이다.

W는 단일결합 또는 알킬렌기를 나타낼 수 있다. W가 알킬렌기를 나타낼 경우에, 이는 탄소수 1~5의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌기를 나타낼 수 있다. 알킬렌기에 의하여, 한편으로는 벤조퀴논 또는 나프토퀴논기에 부착되고, 다른 한편으로는 산소원자에 부착되는 알킬렌기의 결합은 동일 탄소원자상에서나 다른 탄소원자상에서 일어날 수 있다. 이 결합이 동일 탄소원자상에서 이루어질 경우에, 이들 기는 가끔 알킬리덴기로 언급된다. 그러나, 통용되는 알킬렌기의 용어는 이들 결합이 동일 탄소원자상에서 이루어지는 경우와 다른 탄소원자상에서 이루어지는 경우 모두를 포함한다. 이러한 기의 예로는 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 메틸메틸렌, 2,2-디메틸트리메틸렌, 2-에틸트리메틸렌, 1-메틸테트라메틸렌, 2-메틸테트라메틸렌 및 3-메틸테트라메틸렌기를 포함하고, 이들 중에서, 바람직한 것은 탄소수 1~4의 알킬렌기(직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이고, 가장 바람직한 것은 탄소수 2 또는 3의 직쇄 알킬렌기이다.

Z는 수소원자 또는 양이온을 나타낼 수 있다. 양이온이 다수의 전하, 예를 들면 2+ 를 갖는 경우에, Z는 이 전하에 상당하는 당량의 수를 나타낸다. 예를 들면, Z가 리튬, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속을 나타낼 경우, 이들 금속에 의하여 보유되는 전하는 1+ 이고, Z는 일반식(1)의 화합물의 1당량에 대하여 1당량의 금속을 나타낸다. Z가 칼슘 또는 바륨과 같은 알칼리토금속을 나타낼 경우, 이들 금속에 의하여 보유되는 전하는 2+ 이고, Z는 일반식(1)의 화합물의 1당량에 대하여 1/2 당량의 금속을 나타낸다. Z가 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산을 나타낼 경우, 이들 산에 의하여 보유되는 전하는 1+ 이므로, Z는 일반식(1)의 화합물의 1당량에 대하여 1당량의 산을 나타낸다.

바람직한 Z는 알칼리 금속, 1/2 당량의 알칼리 토금속 또는 염기성 아미노산을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 티아졸리딘 고리의 5-위치에 적어도 하나의 비대칭 탄소를 필수적으로 함유하며, R¹, R², R³ 및 W에 의하여 나타나는 기 및 원자의 성질에 따라 이들 분자내에 수개의 비대칭 탄소원자들을 함유할 수 있다. 이로써 이들은 광학 이성체를 형성할 수 있다. 또한 이들은 티아졸리딘 고리의 2- 및 4-위치에 있는 옥소기들에 의하여 형성된 이미드기의 식 -N=C(OH)- 의 기로의 상호 전환에 기인하여 토모토머를 형성할 수 있다. 이러한 광학 이성체 및 토모토머는 본 명세서에서 단일 분자식으로 표현하였지만, 본 발명은 이의 라세미체를 포함하여 이들 각각, 분리된 이성질체 및 혼합물을 포함한다. 입체특이성 합성기술이 사용되거나 광학 활성 화합물이 출발물질로서 사용될 경우, 개별적인 이성질체는 직접 제조될 수 있으며, 다른 한편 이성질체의 혼합물이 제조되려면, 개별적인 이성질체가 통상적인 분리기술로 얻어질 수 있다.

본 발명의 바람직한 부류의 화합물은 R¹이 탄소수 1~5의 알킬기이고; R² 및 R³이 같거나 다르며, 특히 같

은 것이 바람직하고, 각각 탄소수 1~5의 알킬기, 또는 탄소수 1~5의 알콕시기를 나타내거나, R² 및 R³이 함께 비치환 벤젠고리를 형성하며, R² 및 R³이 함께 이러한 벤젠고리를 형성할 경우, R¹이 수소원자, 메틸기 또는 염소원자, 더욱 바람직하게는 수소원자를 나타내며; R⁴ 및 R⁵는 각각 수소원자이고; W는 탄소수 1~5의 알킬렌기이며; Z가 수소원자 또는 나트륨 원자를 나타내는 일반식(1)의 화합물이다.

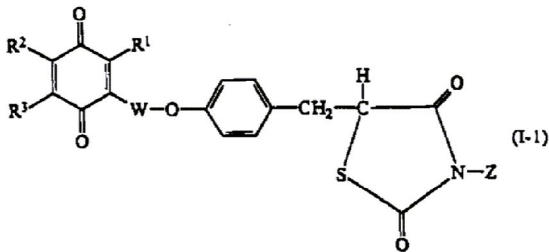
본 발명의 더욱 바람직한 부류의 화합물은 R¹이 탄소수 1~5의 알킬기이고; R² 및 R³이 같거나 다르며, 각각 탄소수 1~5의 알킬기를 나타내며; R⁴ 및 R⁵가 각각 수소원자이고; W가 탄소수 2~4의 알킬렌기이며; Z가 수소원자 또는 나트륨 원자를 나타내는 일반식(1)의 화합물이다.

본 발명의 가장 바람직한 부류의 화합물은 R¹, R² 및 R³이 각각 메틸기이고; R⁴ 및 R⁵가 각각 수소원자이며; W가 에틸렌 또는 트리메틸렌기이고; Z가 수소원자 또는 나트륨 원자를 나타내는 일반식(1)의 화합물이다.

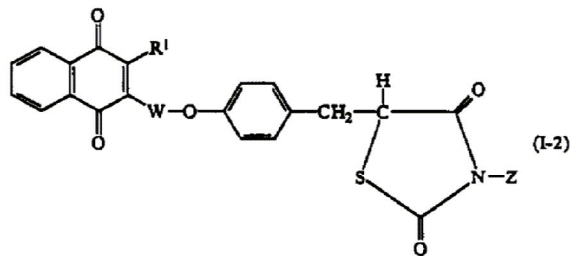
본 발명의 특정 화합물의 예로는 하기 일반식(1-1) 내지 (1-3)의 화합물들이고, 여기서 치환기는 일반식(1-1)에 관계되는 표 1, 일반식(1-2)에 관계되는 표 2 및 일반식(1-3)에 관계되는 표 3의 각각에서 정의한 바와 같다. 표에서, 특정기를 위하여 다음의 약자를 사용하였고, 이외에는 원자를 나타내기 위하여 표준 국제 인정 부호를 사용하였다 :

Bu-부틸 ; Et-에틸; Me-메틸.

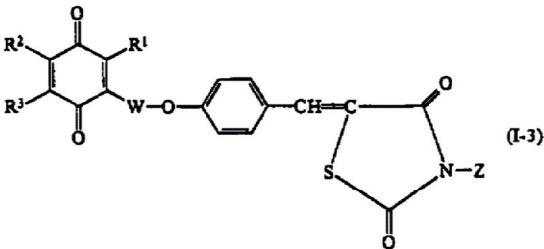
화학식 3a



화학식 3b



화학식 3c



[표 1]

화합물번호	R ¹	R ²	R ³	W	Z
1-1	Me	Me	Me	단일결합	H
1-2	Me	Me	Me	단일결합	Na
1-3	Me	Me	Me	-CH ₂ -	H
1-4	Me	Me	Me	-CH ₂ -	Na
1-5	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
1-6	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-7	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
1-8	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-9	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
1-10	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
1-11	Me	Et	Et	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-12	Me	Bu	Bu	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-13	Me	MeO	MeO	단일결합	H
1-14	Me	MeO	MeO	단일결합	Na
1-15	Me	MeO	MeO	-CH ₂ -	H
1-16	Me	MeO	MeO	-CH ₂ -	Na
1-17	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₂ -	H
1-18	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₂ -	Na
1-19	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	H
1-20	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	Na
1-21	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	H
1-22	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	Na

[표 2a]

화합물번호	R ¹	W	Z
2-1	H	탄일결합	H
2-2	H	탄일결합	Na
2-3	H	-CH ₂ -	H
2-4	H	-CH ₂ -	Na
2-5	H	-(CH ₂) ₂ -	H
2-6	H	-(CH ₂) ₂ -	Na
2-7	H	-(CH ₂) ₃ -	H
2-8	H	-(CH ₂) ₃ -	Na
2-9	H	-(CH ₂) ₄ -	H
2-10	H	-(CH ₂) ₄ -	Na
2-11	Me	탄일결합	H
2-12	Me	탄일결합	Na
2-13	Me	-CH ₂ -	H
2-14	Me	-CH ₂ -	Na
2-15	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
2-16	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
2-17	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
2-18	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
2-19	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
2-20	Cl	탄일결합	H
2-21	Cl	탄일결합	Na
2-22	Cl	-CH ₂ -	H
2-23	Cl	-CH ₂ -	Na
2-24	Cl	-(CH ₂) ₂ -	H
2-25	Cl	-(CH ₂) ₂ -	Na
2-26	Cl	-(CH ₂) ₃ -	H
2-27	Cl	-(CH ₂) ₃ -	Na
2-28	Cl	-(CH ₂) ₄ -	H

[표 2b]

화합물번호	R ¹	W	Z
2-29	H	-(CH ₂) ₅ -	H
2-30	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
2-31	Me	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
2-32	Cl	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H

[표 3]

화합물번호	R ¹	R ²	R ³	W	Z
3-1	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
3-2	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
3-3	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
3-4	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
3-5	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
3-6	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
3-7	Me	-CH=CH-CH=CH-		-(CH ₂) ₂ -	H
3-8	Me	-CH=CH-CH=CH-		-(CH ₂) ₃ -	H

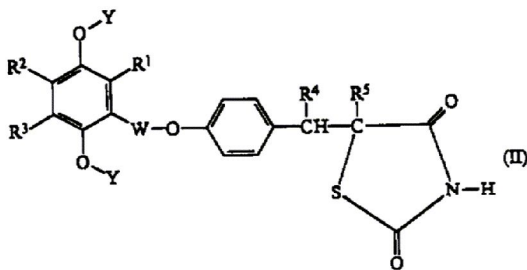
상기에 예시한 화합물중에서, 바람직한 것은 다음 번호의 화합물들이다 :

- 1-4. 5-[4-(3,5,6-트리메틸-1,4-벤조퀴논-2-일-메톡시)벤질]티아졸리딘-2,4-디온 나트륨염 ;
- 1-5. 5-[4-[2-(3,5,6-트리메틸-1,4-벤조퀴논-2-일)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 ;
- 1-7. 5-[4-[3-(3,5,6-트리메틸-1,4-벤조퀴논-2-일)프로폭시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 ;
- 1-8. 5-[4-[3-(3,5,6-트리메틸-1,4-벤조퀴논-2-일)프로폭시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 나트륨염 ; 및
- 1-9. 5-[4-[4-(3,5,6-트리메틸-1,4-벤조퀴논-2-일)부톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 .

더욱 바람직한 화합물은 화합물 번호 1-5 및 1-8인 것이고, 가장 바람직한 것은 화합물 번호 1-5인 것이다.

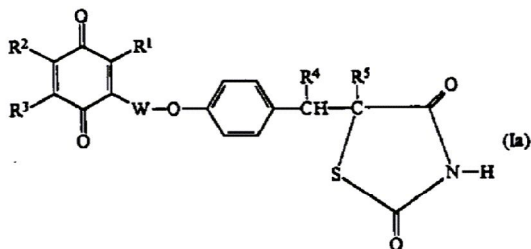
본 발명의 화합물은 이러한 형태의 화합물의 제조를 위한 공지된 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 일반적으로, 이들은 하기 일반식 (II) :

화학식 4



(상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 W는 상기에서 정의한 바와 같고, Y는 수소원자, 탄소수 1~5의 알킬기, 탄소수 1~6의 지방족 카르복실 아실기, 카르보시클릭 방향족 카르복실아실기 또는 알콕시알킬기를 나타내고, 여기서, 각각의 알킬 또는 알콕시 잔기는 탄소수 1~4를 갖는 것이다)의 화합물을 산화시켜 하기 일반식(Ia) :

화학식 5



(상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 W는 상기에서 정의한 바와 같다)의 화합물을 얻음으로써 제조될 수

있으며, R⁴ 및 R⁵가 각각 수소원자일 경우에, 필요시에 상기 화합물을 산화시켜 R⁴ 및 R⁵가 함께 단일 결합을 형성하는 일반식(11a)의 화합물을 얻을 수 있고, 필요에 따라, 생성물을 조염시킬 수도 있다.

Y가 알킬기를 나타낼 경우, 이는 탄소수 1~5의 직쇄 또는 측쇄기를 나타낼 수 있고, 이의 예로는 R¹으로 나타낼 수 있는 알킬기와 관련하여 주어진 것과 같으며, 바람직하게는 메틸기이다. Y가 지방족 카르복실 아실기를 나타낼 경우, 이는 탄소수 1~6의 직쇄 또는 측쇄기일 수 있으며, 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일이 있으며, 아세틸기가 바람직하다. Y가 카르보시클릭 방향족 카르복실 아실기를 나타낼 경우, 방향족 잔기는 카르보시클릭 고리중에 탄소수 6~10을 가질 수 있으며, 예로는 벤조일 및 나프토일기가 있다. Y가 알콕시알킬기를 나타낼 경우, 알킬 및 알콕시잔기는 탄소수 1~4를 가질 수 있으며, 예로는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 부톡시메틸, 2-메톡시메틸, 2-에톡시메틸, 2-프로폭시메틸, 2-부톡시메틸, 3-메톡시프로필 및 4-메톡시부틸기를 포함한다. 특히 바람직한 Y는 메틸 또는 아세틸기이다.

다른 방법으로는, W가 단일결합이고 R⁴ 및 R⁵가 각각 수소원자인 일반식(1a)의 화합물은 후술하는 반응도식 C에 따라 제조될 수 있다.

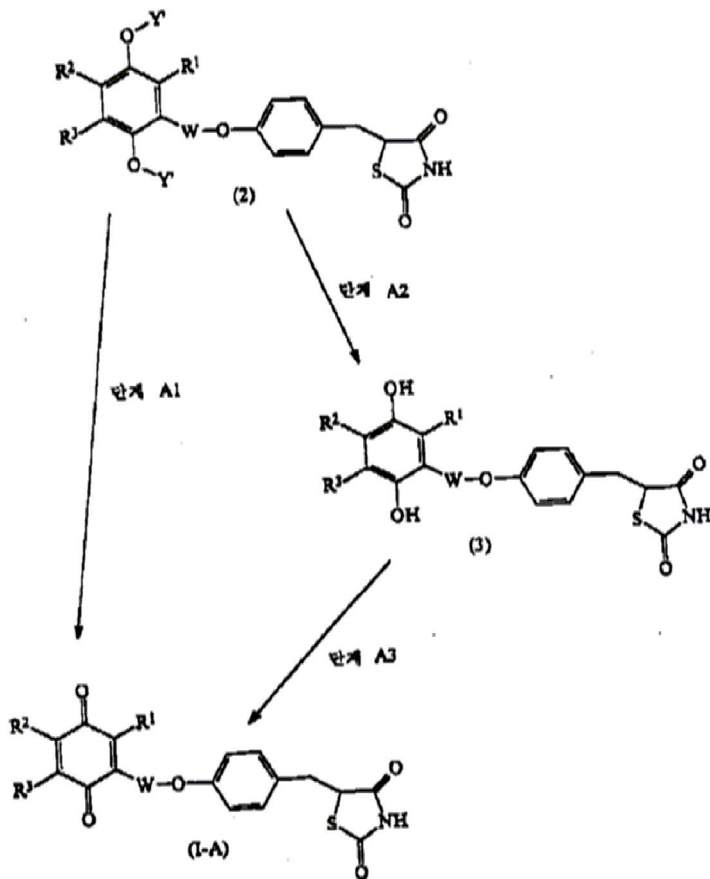
일반식(11)의 화합물 또는 이의 염은 일반식(1)의 화합물의 제조시에 중간체로서 중요한 것이다.

후술하는 반응 도식 A, B, C 및 D에 의하여 예시하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 제조과정을 더욱 상세히 나타낼 것이다.

[반응도식 A]

반응 도식 A에서, 원하는 일반식 (1-A)의 화합물이 후술하는 반응도식 E, F, G 또는 H에서 예시하는 바와 같이 제조될 수 있는 일반식(2)의 중간체로부터, 임의로는 일반식(3)의 중간체를 경유하여 제조된다.

반응식 1



상기 식들에서, R¹, R², R³ 및 W는 상기에서 정의한 바와 같고, Y'는 Y와 관련하여 정의하고 예시한 바와 같이 알킬기, 아실기 또는 알콕시알킬기를 나타낸다.

반응 도식의 단계 A1에서, 원하는 일반식(1-A)의 화합물의 일반식(2)의 중간체를 직접 산화하여 제조된다. 예컨대, 일반식(2)의 화합물 중에서 Y'가 저급알킬기, 특히 메틸기일 경우에, 원하는 일반식(1-A)의 화합물은 본 명세서에서 참고로 인용하는 문헌(Fieser Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 7, pp. 55, A Wiley-Interscience Publication, ed. by John Wiley Sons)에 기술된 절차에 따라 일반식(2)의 중간체를 질산 암모늄 세럼(IV)으로 처리하여 제조될 수 있다.

