(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 413/04

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0191386
(24) 등록일자 1999년01월25일

(21) 출원번호 10-1991-0013939
(22) 출원일자 1991년08월13일
(65) 공개번호 특1992-0004383
(43) 공개일자 1992년03월27일

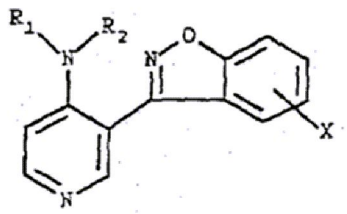
(30) 우선권주장 566,932 1990년08월13일 미국(US)
(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드
미국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 요셉 토마스 클레인
미합중국 뉴져지 08807 브릿지워터 루트 202-206 노스 1075
리챠드 챨스 에플랜드
미합중국 뉴져지 08807 브릿지워터 롤링 힐즈 로오드544
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 류종훈

(54) 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 및 유도체,이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 일반식(I)의 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 및 적용 가능할 경우, 이의 기하 및 이성체, 광학 이성체와 이의 라세미체 혼합물에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 알킬 또는 아실이고, R_2는 수소, 저급 알킬 또는 아릴알킬이며, X는 수소, 할로겐, 니트로 또는 아미노이다.

본 발명의 화합물은 콜린 작용성 기능 감퇴로 특징지워지는 다양한 기억 기능 장애를 완화시키기 위한 진통제로서, 알쯔하이머 질환과 같은 퇴행성 치매에 있어서 인지 증진제로서 및 다양한 피부 질환의 치료를 위한 국부적 소염제로서 유용하다.

명세서

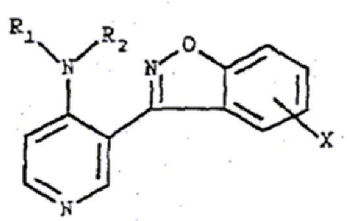
[발명의 명칭]

3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 및 유도체, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)의 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 부가염 및 적용 가능할 경우, 이의 기하 이성체, 광학 이성체 및 라세미체 혼합물에 관한 것이다.

화학식 1



(I)

상기 식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 알킬 또는 아실이고, R_2는 수소, 저급 알킬 또는 아릴알킬이

며, X는 수소, 할로겐, 니트로 또는 아미노이다.

본 발명의 화합물은 콜린 작용성 기능 감퇴로 특징지워지는 다양한 기억 기능 장애(memory dysfunction)를 완화시키기 위한 진통제로서, 알쯔하이머 질환과 같은 퇴행성 치매의 치료에 있어서 인지 증진제로서 및 예를 들어, 외인성 피부염(예를 들면, 일광화상, 광알레르기성 피부염, 두드러기, 접촉 피부염, 알레르기성 피부염), 내인성 피부염(예를 들면, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 연전상(nummular) 피부염), 미지의 병원체의 피부염(예를 들면, 일반화된 박리성 피부염) 및 염증성 요소를 갖는 기타 피하 질환(예를 들면, 건선)을 포함하는 각종 피부 질환 치료용 국부 소염제로서 유용하다.

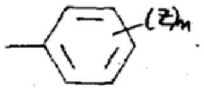
명세서와 첨부된 청구범위를 통해, 주어진 화학적 일반식 또는 명칭은, 이성체와 혼합물이 존재하는 한, 이들의 모든 입체 이성체, 광학 이성체 및 기하학적 이성체를 포괄할 것이다.

특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 다음의 정의는 명세서와 첨부된 청구범위를 통해 적용될 것이다.

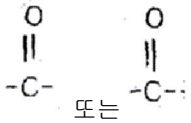
저급 알킬은 불포화를 포함하지 않는, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄를 가진 탄화수소(예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-부틸, 네오펜틸, n-헥실 등)를 나타내고; 아릴 알킬은



일반식 으로 정의되는, 아릴 그룹으로 구성된 1가 치환체(예를 들면, 페닐, o-톨릴, m-메톡시페닐 등)를 나타내며, 여기에서 Z는 하기 정의와 같고, n은 1 내지 3의 정수이며, 알킬렌 그룹의 탄소로부터의 유리 원자가 결합을 갖는 알킬렌 그룹을 통해 결합되며, 하기



일반식 을 가지며, 여기에서 Z는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리 플루오로메틸, 니트로 및 아미노를 나타내며; 알킬렌은 저급 측쇄 또는 직쇄의 알킬 그룹의 2가 라디칼을 나타내며(이는 이들의 두 개의 말단 탄소로부터의 원자가 결합을 갖는 것으로부터 유래한다), 예를 들면, 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 이소프로필렌($CH_3-CH_2-CH_2-$) 등을 나타내고, 아

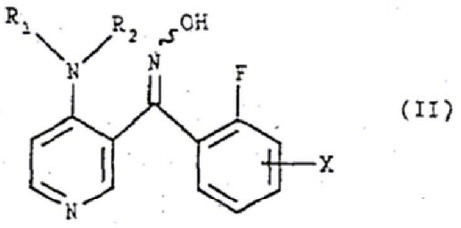


실은 일반식 저급 또는 갖는 치환체 예를 들면, 아세틸, 벤조일 등을 나타내며, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 구성된 할로겐족의 구성원을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 다음의 방법으로 제조된다. 달리 언급하지 않는 한, 치환제 R_1, R_2 및 X는 상기 정의와 같다.

일반식(II)의 옥심을 염기 존재하에 폐환시켜 화합물(I)을 제공한다.

화학식 2

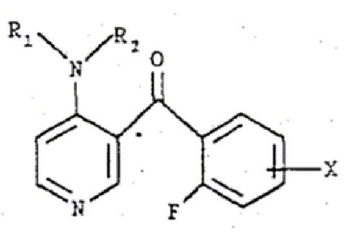


(II)

이 반응은 전형적으로 강한 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡사이드 등)의 존재하에 저급 알칸올 용매(예를 들어, 메탄올, 에탄올 등) 중에서 약 0 내지 100℃(또는 환류 온도)의 온도에서 1 내지 24시간 수행한다.

화합물(II)는 일반식(III)의 화합물을 적절한 용매(예를 들면, 피리딘 또는 에탄올) 중에서 적절한 염기(예를 들면, 나트륨 아세테이트)의 존재하에 25℃ 내지 환류 온도에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 제조한다.

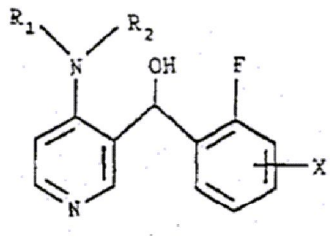
화학식 3



(III)

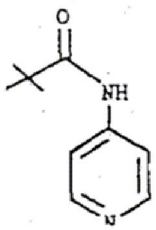
화합물(III)은 일반식(IV)의 화합물로부터 이를 적절한 용매(예 : 디메틸포름아미드) 중에서 피리디늄 디크로메이트 또는 기타 적절한 시약으로 산화시켜 제조한다.

화학식 4



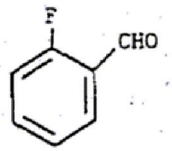
(IV)

화합물(IV)는 다음의 방법으로 제조한다.



다음 일반식의 2,2-디메틸-N-(4-피리디닐)프로판아미드를 n-부틸리튬과 반응하도록 하고, 생성된 2가 음이온을 다음 일반식의 오르토-플루오로벤즈알데하이드와 반응시켜 화합물(IV)를 생성시킨다.

화학식 5



전형적으로, 첫 번째 반응은 적절한 용매(예 : 테트라하이드로푸란) 중에서 약 -78 내지 25℃의 온도에서 수행한다. 두 번째 반응 또한 적절한 용매(예 : 테트라하이드로푸란) 중에서 수행한다.

본 발명의 화합물은 진통제로서 유용하다. 이 유용성은 무통 분석의 표본인, 마우스에서의 페닐-파라-퀴논 뒤틀기(writhing) 검정으로 입증된다[참조 : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729(1957)]. 뒤틀기의 % 억제로 나타낸 본 발명 화합물의 진통 효과는 표1에 나타내었다.

[표 1]

억제 화합물	피하 투여량(체중 kg당 mg)	뒤틀기의 %
3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 말리에이트	20	40
프로폭시펜(표준)	3.9	50

고통을 진통적으로 제거하는 것은, 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 일일 체중 1kg 당 0.1 내지 25mg을 경구, 비경구 또는 정맥내 투여하여 성취할 수 있으며, 특히 유효한 양은 일일 체중 1kg당 약 5mg이다. 어떤 특정의 환자에 대해 특정한 투여 범위는 반드시, 개개인의 요구 및 전술한 화합물을 투여 또는 처방하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정되어야만 한다. 또한, 본원에 나타낸 투약 세트는 단지 예로서 든 것이며 이것이 어떠한 정도로든 본 발명의 정도 또는 실시를 제한하지는 않는다.

본 발명의 화합물은 또한 알쯔하이머 질환과 같은 콜린 작용성 기능 감퇴로 특징지워지는 다양한 기억 기능 장애의 치료에도 유용하다. 이 유용성은 어둠 회피 검정(Dark Avoidence Assay)으로 입증된다.

[어둠 회피 검정]

이 검정에서, 마우스에 대해 24시간 동안 달갑지 않은 자극에 대한 기억 능력을 시험한다. 한 마리의 마우스를 어두운 분획을 갖는 상자속에 둔다; 강한 백열광으로 마우스를 어두운 곳으로 유도한 다음, 이곳에서 금속판을 통해 바닥에 전기 충격을 가한다. 마우스를 시험 장치로부터 꺼내고, 24시간 후, 전기 충격에 대한 기억 능력에 대해 다시 시험한다.

항콜린 작용성으로 기억력 손상을 유발시키는 것으로 알려진 스코폴아민이 마우스가 시험 상자에 최초로 노출되기 전에 투여되었다면, 이 마우스는 24시간 후에 시험 상자중에 다시 놓았을 때 얼마 있지 않아서 어두운 분획으로 다시 들어가게 된다. 스코폴아민의 효과는 활성 시험 화합물에 의해 차단되며, 어두운 분획으로 다시 들어가는 데까지는 시간차가 크게 벌어지게 된다.

활성 화합물에 대한 결과는, 시험 상자내에 위치시키고 어두운 분획으로 다시 들어가기 까지의 시간차가 커지는 것에 의해 입증되는, 스코폴아민의 효과가 차단된 동물 그룹의 %로서 나타낸다. 본 발명의 일부 화합물 및 참조 화합물에 대한 결과는 표2에 나타냈다.

[표 2]

유도된 화합물	투여량 mg/kg s.c.	스코폴아민을 가진 동물의 % 기억 기능 손상 회복
N-[3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드	3.0	20
3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 말리에이트	10.0	33
	1.0	21
피소스티그민(참조)	0.31	20

본 발명의 화합물들은 또한 전반부에서 언급한 바와 같은 여러 가지 피부병의 치료를 위한 국부용 소염제로서도 유용하다. 본 발명 화합물의 피부병학적 활성도는 다음의 방법을 참고로 확인할 수 있다.

[피부병학적 시험 방법]

[TAP-유도된 귀부종(TPAEE)]

이 검정의 목적은 TPA(포르볼 12-미리스테이트 아세테이트)의 국부적 적용에 의해 유도된 귀부종을 예방하기 위한 국부-적용된 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 수컷 스위스 웹스터 마우스의 오른쪽 귀에 TPA(10ug/귀)를 왼쪽 귀에는 비히클을 국부적으로 처리한다. 시험 화합물(10ug/귀)을 양쪽 귀에 적용한다. 5시간 후, 마우스를 희생시키고 양쪽 귀로부터 펀치(4㎜)를 취한다. 활성을 측정하기 위해 각 동물

체의 각 오른쪽 및 왼쪽 귀펀치 중량을 측정한다[표준 : 하이드로코르티손 ED=47㎍/귀) : 참조 : Young, J.M. et al., J. Invest. Dermatol., 80(1983), pp.48-52].

본 발명 화합물에 대한 피부병학적 활성도는 표3에 나타내었다.

[표 3]

화합물	TPAEE (10㎍)
N-[3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐]-2,2-디메틸프로판아미드	-23%
3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 말리에이트	-29%

본 발명 화합물의 유효량은 투여 대상에게 다양한 방법 중의 하나, 예를 들어, 캡슐 또는 정제의 형태로서 경구 투여, 무균 용액 또는 현탁제로서 비경구적 투여 및 일부의 경우 무균 용액으로서 정맥내 투여 등으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 그 자체로서도 유효하지만, 안정성, 재결정화의 편의성 및 용해도 증가 등을 위해 이들의 약제학적으로 허용가능한 부가염의 형태로 제형화 및 투여할 수 있다.

바람직한 약제학적으로 허용 가능한 부가염은 무기산(예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산) 뿐만 아니라 유기산(예를 들면, 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 숙신산, 말레산, 푸마르산 및 옥살산)의 염을 포함한다.

본 발명의 활성 화합물은 예를 들어, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여할 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐내에 담거나 정제로 타정할 수 있다. 경구적 치료상 투여 목적을 위해서, 이 화합물은 부형제와 혼합시켜 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁제, 시럽, 웨이퍼 및 씹는 검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 적어도 0.5%의 활성 화합물을 함유해야만 하나, 특정한 형태에 따라서 다양할 수 있으며 통상적으로, 단위의 4% 내지 약 75% 사이일 수 있다. 이런 조성물중에 존재하는 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득될 수 있는 정도이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구 투여 단위의 형태가 1.0 내지 300mg 사이의 활성 화합물을 함유하도록 제조한다.

정제(tablet) 환제, 캡슐 및 트로키 등은 또한 다음의 성분을 함유할 수도 있다; 결합제(예를 들어, 미세 결정성 셀룰로즈, 검 트라가칸트 또는 젤라틴); 부형제(예를 들어, 전분 또는 락토스); 붕해제(예를 들어, 일간산, 프리모겔(Primogel) 및 옥수수 전분 등); 활주제(예를 들어, 콜로이드성 이산화규소) 및 감미제(예를 들어, 자당 또는 사카린) 또는 풍미제(예를 들어, 페퍼민트, 메틸 살리실 레이트 또는 오렌지향)가 첨가될 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 타입의 물질에 더하여, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 다른 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태(예를 들어, 피막의 피복)를 변경시킬 수 있는 기타 다양한 물질을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 셀락 또는 기타 장용 피복제로 피복시킬 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여 감미제로서 자당 및 특정의 보존제, 염료 및 발색제와 풍미제를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물을 제조하는데 사용되는 물질은 약제학적으로 순수하고 사용된 양으로서는 무독성이어야만 한다.

비경구적 치료상 투여 목적을 위해서, 본 발명의 화합물은 액제 또는 현탁액중에 혼입시킬 수 있다. 이들 제제는 적어도 0.1%의 상기 화합물을 함유해야만 하나, 이들의 중량에 대해 0.5 내지 30% 사이에서 다양할 수 있다. 이와 같은 조성물중 활성 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득될 수 있는 양이면 된다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구적 투여 단위가 활성 화합물을 0.5 내지 100mg 사이의 양을 함유하도록 제조한다.

액제 또는 현탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다; 주사용수와 같은 멸균 희석제, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항생제(예를 들어, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤); 산화방지제(예를 들어, 아스코르브산 또는 중아황산나트륨); 킬레이트화제(예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산); 완충제(예를 들어, 아세테이트, 시트 레이트 또는 포스페이트) 및 강장 조정제(예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로스). 비경구용 제제는 앰풀, 1회용 주사기, 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 수회 투여할 수 있는 용기중에 담을 수 있다.

본 발명의 화합물의 예로서는 다음을 둘 수 있다; N-[3-(1,2)벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐)-N-메틸-2,2-디메틸프로판아미드; 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)N-메틸-4-피리딘아민; 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)N-페닐메틸-4-피리딘아민; 3-(5-니트로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민; 3-(5-아미노-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 및 3-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민.

하기의 실시예들은 설명의 목적으로 주어진 것이며 본원의 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[실시예 1]

a. α-(2-플루오로페닐)-4-아미노피리딘-3-메탄올 하이드로 클로라이드

200ml 메탄올 및 20ml의 10% 수성 수산화나트륨중의 α-[4-)2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-α-(2-플루오로페닐-1)-메탄올(18g)의 용액을 75 내지 80℃에서 2시간 동안 교반시키고 나서 냉각 및 증발

시키며, 물과 함께 교반하고 에틸 아세테이트-에테르로 추출한다. 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조(무수 MgSO)시키고, 여과시키며 증발시켜 13g의 오일을 수득한다. 이를 섬광 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올)시켜 융점 60 내지 65℃인 고체로서의 생성물 11.5g을 수득한다. 이중 3g을 메탄올-에테르 중에서 하이드로 클로라이드염으로 전환시켜 융점 210 내지 213℃인 고체 2.8g을 수득한다. 이를 메탄올-에테르로부터 재결정하여, 융점 215 내지 216℃인 2.2g의 α-(2-플루오로 페닐)-4-아미노피리딘-3-메탄올 하이드로클로라이드를 수득한다.

$C_{12}H_{12}ClFN_2O$에 대한 원소분석

계산치: 56.59% C 4.75% H 11.00% N

실측치: 56.60% C 4.75% H 10.94% N

b. (4-아미노-3-피리디닐)-(2-플루오로페닐)-메타논옥심

125ml의 피리딘중의 (4-아미노-3-피리디닐)-(2-플루오로페닐)-메타논(19g)의 용액을 환류하에 2시간 동안 교반하고, 냉각 및 증발시킨다. 잔사를 물과 교반하고 중탄산 나트륨으로 염기성화시키며 에틸 아세테이트-에테르로 추출한다. 유기 추출물을 물과 포화 염화나트륨으로 세척하고 건조(무수 $MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 25g의 오일을 수득한다. 이 오일을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 희석시키고 실리카를 통해 섬광 크로마토그래피시켜 융점 170 내지 180℃인 14.6g의 고체를 수득한다. 이중 3g을 아세토 니트릴로부터 재결정하여, 고체로서 융점 212 내지 214℃인 1.7g의 (4-아미노-3-피리디닐)-(2-플루오로페닐)-메타논옥심을 수득한다.

$C_{12}H_{10}FN_3O$에 대한 원소분석

계산치: 62.33% C 4.36% H 18.18% N

실측치: 62.11% C 4.41% H 17.99% N

c. N-[3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐]-2,2-디메틸-프로판아미드

20ml 메탄올 및 2ml의 10% 수성 수산화나트륨중의 [4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-2-플루오로페닐-메타논 옥심(2.3g)의 용액을 환류하에 2시간 동안 교반한 후 냉각시키고 물과 교반하며 디클로로메탄으로 추출한다. (무수 황산 마그네슘으로)건조시킨 유기층을 여과시키고 증발시켜 2.4g의 고체를 수득한다. 이를 앞서의 과정으로부터 수득한 생성물 1.5g과 혼합하고 디클로로메탄(DCM) 중의 5% 에틸 아세 테이트를 사용하여 실리카를 통해 용출시키고 섬광 컬럼 크로 마토그래피시켜, 융점 133 내지 134℃인 2.5g의 고체를 수득한다. 고체를 메탄올로부터 재결정하여, 융점 137 내지 138℃인 2.3g의 N-[3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐]-2,2-디메틸-프로판아미드를 수득한다.

$C_{17}H_{17}N_3O_2$에 대한 원소분석

계산치: 69.13% C 5.80% H 14.23% N

실측치: 69.11% C 5.82% H 14.19% N

[실시예 2]

3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 말리에이트

60ml 메탄올 및 10ml의 10% 수성 수산화나트륨중의 [4-(2,2-디메틸프로피온아미도)-3-피리디닐]-2-플루오로페닐-메타논 옥심(5.2g)의 용액을 환류하에 4시간 동안 교반한 후 냉각시키고 물과 함께 교반하여 DCM으로 추출한다. (무수 황산 마그네슘으로)건조시킨 유기층을 여과 및 증발시켜 3.7g의 오일을 수득한다. 이 오일을, DCM 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카를 통해 용출시킨 후 에틸 아세테이트로 용출시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 고체로서 융점 146 내지 148℃인 생성물 2.2g을 수득한다. 이 고체를 메탄올 중에서 말리에이트 염으로 전환시킨 후 메탄올로부터 재결정화하여 융점 188 내지 190℃(분해)인 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 말리에이트 3.3g을 수득한다.

$C_{16}H_{13}N_3O_5$에 대한 원소분석

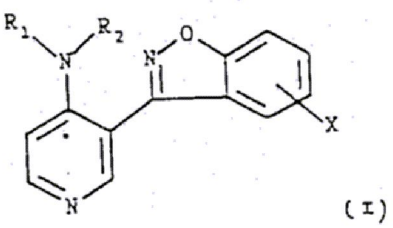
계산치: 58.71% C 4.00% H 12.84% N

실측치: 58.66% C 3.99% H 12.84% N

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 부가염, 또는 이의 기하 이성체, 광학 이성체 및 라세미체 혼합물.



(I)

상기 식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 알킬 또는 아실이고, R_2는 수소, 저급 알킬 또는 아릴알킬이며, X는 수소, 할로겐, 니트로 또는 아미노이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1이 아실인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1이 수소인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, N-[3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리디닐-2,2-디메틸프로판아미드 및 3-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-4-피리딘아민 또는 이의 말리에이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 5

통증 치료에 유효한 양으로 존재하는 제1항에서 정의한 화합물과 이의 적절한 담체를 함유함을 특징으로 하는, 통증치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

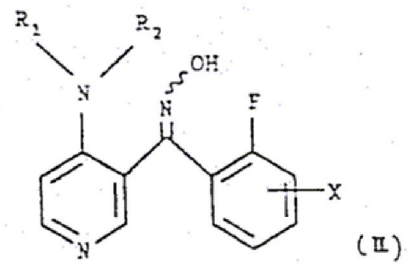
기억 증진에 유효한 양의 제1항에서 정의한 화합물과 이의 적절한 담체를 함유함을 특징으로 하는, 기억력 증진용 약제학적 조성물.

청구항 7

피부 질환의 치료에 유용한 양으로 존재하는 제1항에서 정의한 화합물과 이의 적절한 담체를 함유함을 특징으로 하는, 피부 치료용 조성물.

청구항 8

일반식(II)의 화합물을 저급 알카놀 용매 속에서 염기와 반응시킴을 특징으로 하여 제1항에서 정의한 화합물을 제조하는 방법.



(II)

상기 식에서, R_1은 수소, 저급 알킬, 아릴 알킬 또는 아실이고, R_2는 수소, 저급 알킬 또는 아릴알킬이며, X는 수소, 할로겐, 니트로 또는 아민이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 칼륨 t-부톡사이드로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 용매가 메탄올, 에탄올 및 테트라하이드로푸란으로부터 선택되는 방법.