(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[3]
C07D 335/06
C07D 311/04

(45) 공고일자 1983년09월12일
(11) 공고번호 특1983-0001821

(21) 출원번호 특1979-0003889
(22) 출원일자 1979년11월07일
(65) 공개번호 특1983-0001273
(43) 공개일자 1983년04월30일

(30) 우선권주장 959,023 1978년11월08일 미국(US)
(71) 출원인 화이자 인코포레이티드 테렌스 제이 · 겔라거
미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 죤 벨레타이어
미합중국 위스콘신 매디슨 유니버시티 하우시즈 10B

(74) 대리인 이병호

심사관 : 정진수 (책자공보 제850호)

(54) 할로겐 치환된 벤조피란 및 벤조 티오피란 4 카복실산의 제조방법

요약

내용 없음.

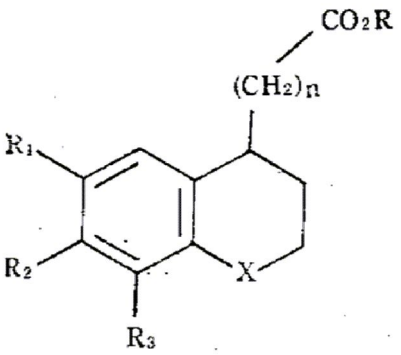
명세서

[발명의 명칭]

할로겐 치환된 벤조피란 및 벤조 티오피란 4 카복실산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 만성 당뇨병 합병증의 예방 및 경감에 유용한 다음 일반식(I)의 신규 할로겐 치환된 벤조피란 및 벤조 티오피란-4-카복실산 및 그의 유도체 및 이들의 약제학적으로 무독한 염의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서,

X는 O, ,SO 및 SO_2로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

n은 0 또는 1이고,

R은 수소 및 탄소수 1내지 4의 알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

R_1은 수소, 클로로, 브로모, 플루오로 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되고;

R_2 및 R_3는 독립적으로는 각각 수소, 탄소수 1내지 3의 알킬, 클로로, 브로모 및 플루오로 중에서 선택되며; R_2, R_3 및 이들이 결합된 탄소 원자가 함께 하는 경우에는 유합된 벤젠환을 형성하고;

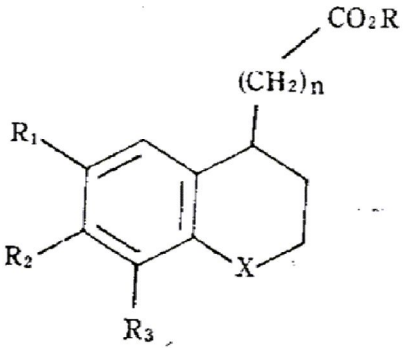
단, R_1, R_2 및 R_3중의 적어도 하나는 클로로, 브로모 및 플루오로로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

본 발명은 또한 당뇨병에 의해 야기되는 당뇨병성 백내장 및 신경질환과 같은 만성 합병증의 치료에 유용한 신규 할로겐-치환된 벤조피란-및 벤조티오피란-4-카복실산과 그의 유도체, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물의 사용방법에 관한 것이다.

과거에, 새롭고 더 효과적인 경구용 당뇨병 치료제를 얻기 위한 많은 시도가 행해져 왔다.

일반적으로 이러한 시도는 새로운 유기 화합물, 특히 설포닐우레아의 합성 및 경구 투여시 혈당치를 현저히 낮출 수 있는 이들 화합물의 능력을 측정하는데 있었다. 그러나 이들 유기 화합물의 당뇨병성 백내장, 신경질환 및 망막증과 같은 당뇨병의 만성 합병증을 예방 및 경감시키는 효과에 대해서는 거의 알려지지 않았다. 미합중국 특허 제 3,821,383호에는 1,3-디옥소-1H-벤즈[d,e]-이소퀴놀린-2(3H)-아세트산 및 그의 유도체와 같은 알도즈 환원효소 억제제가 이러한 상태의 치료에 유용하다고 기술되어 있다. 이러한 알도즈 환원효소 억제제는 알도즈 환원효소의 활성을 억제하는 기능을 가지는데, 즉 일차적으로는 인체 및 다른 동물에 있어서 글루코즈 및 갈락토즈와 같은 알도즈의, 솔비톨 및 갈락시톨과 같은 상응하는 폴리올로의 환원을 조절한다. 이러한 방법으로, 갈락토즈 혈증 환자의 수정체에 갈락티콜의 원치 않는 축적 및 여러 당뇨병 환자의 수정체, 말초신경색 및 신장에 솔비톨의 축적을 방지하거나 감소시킨다. 따라서, 이러한 화합물은 눈에서 나타나는 합병증을 포함한 만성 당뇨병 합병증을 조절하는 알도즈 환원효소 억제제로써 치료학적 가치를 가지는데, 왜냐하면, 본 분야에서 이미 알려져 있듯이 눈의 수정체에 폴리올이 존재하면 백내장이 발생되며, 동시에 수정체의 투명도가 상실되기 때문이다.

본 발명은 만성 당뇨병 합병증의 예방 및 경감을 위한 치료제로써 유용한 신규 알도즈 환원효소 억제제의 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 다음 일반식(I)의 신규 할로겐 치환된 벤조피란-및 벤조티오피란-4-카복실산 및 그의 유도체 및 이들의 약제학적으로 무득한 염이다.



(I)

상기식에서,

X는 O, S, SO 및 SO_2로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

n은 0 또는 1이고,

R은 수소 및 탄소수 1내지 4의 알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

R_1은 수소, 클로로, 브로모, 플루오로 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되고,

R_2 및 R_3는 독립적으로는 각각 수소, 탄소수 1내지 3의 알킬, 클로로, 브로모 및 플루오로 중에서 선택되며, R_2, R_3 및 이들이 결합된 탄소 원자가 함께 하는 경우에는 유합된 벤젠환을 형성하고,

단, R_1, R_2 및 R_3중의 적어도 하나는 클로로, 브로모 및 플루오로로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

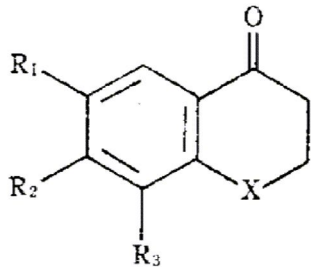
화합물중 흥이 있는 한 그룹은 X가 산소인 화합물의 그룹이다. R_1으로는 클로로, 플루오로 또는 페닐이 바람직하며, R은 수소가 바람직하고, R_2 및 R_3로 바람직한 그룹은 수소, 메틸, 클로로 및 함께 하는 경우의 융합된 벤젠환이다. 특히 바람직한 화합물은 n이 0인 화합물로, 예를들면 6-클로로-8-메틸-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산, 6,8-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산, 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1벤조피란-4-카복실산, 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-나프토-[1,2-b]피란-4-카복실산, 6-페닐-8-클로로-3,4-디하이드로-2H-1벤조피란-4-카복실산 및 6-플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산이 있다.

n이 1인 경우의 바람직한 화합물은 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-벤조피란-4-아세트산이다.

흥미있는 다른 그룹의 화합물은 X가 황인 화합물이다. 바람직하기로는 R_1은 클로로 또는 플루오로이며, R은 수소이고, R_2 및 R_3는 수소, 메틸 또는 클로로이다. n이 0인 경우에, 바람직한 화합물에는 6,7-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-카복실산 및 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-카복실산이 포함된다.

본 발명은 또한 일반식(I)화합물의 유효량을 당뇨병 환자에게 투여함을 특징으로 하여 백내장, 신경질환 또는 망막증과 같은 당뇨병 합병증을 예방 및 경감시키기 위햐 당뇨병 환자를 치료하는 새로운 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명에는 백내장, 신경질환 또는 망막증과 같은 당뇨병 합병증을 예방 또는 경감시키기 위한 일반식(I) 화합물의 유효량 및 약제학적으로 무득한 담체로 이루어진 약제학적 조성물이 포함된다.

일반식(I)의 신규 화합물은 다음 일반식(II)의 상응하는 케톤으로부터 용이하게 제조된다.



(II)

상기식에서,

R_1, R_2, R_3 및 X는 전술한 바와 같은 정의를 갖는다.

케톤 출발물질은 시판품을 사용할 수도 있으며, 또는 본 분야에서 공지된 방법으로 용이하게 합성할 수 있다. 예를들어, 케톤은 적절히(R_1, R_2,R_3)-치환된 페놀 또는 티오페놀을 벤질트리메틸 암모늄 하이드록사이드(트리톤 B)와 같은 강염기 존재하의 환류온도에서 과량의 아크릴로니트릴과 반응 시킴으로써 제조할 수 있다. 생성된 니트릴을 염산, 포름산등과 같은 산과 함께 가열하여 가수분해시켜 상응하는 3-(R_1, R_2, R_3-치환된 펜옥시)-프로피온산, 또는 그의 티오 동족체를 생성한다. 이 산은 또한 (R_1, R_2, R_3)-치환된 페놀 또는 티오페놀을 알칼리 금속 수산화물과 같은 염기 존재하, 약 50내지 100℃ 온도에서 3-브로모-프로티온산과 반응시켜서도 제조할 수 있다. 케톤은 3-(R_1, R_2, R_3-치환된-펜옥시)-프로피온산을 다가인산 또는 황산과 같은 강산 존재하에서 가열하여 폐환시켜 제조한다.

n이 0인 일반식(I) 화합물은 일반식(II)의 적절히 치환된 케톤을 트리알킬실릴 시아니드와 반응시켜4-시아노-4-트리알킬실리옥시-유도체를 형성시킨 후 원하는 산으로 환원성 가수분해 시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다. 이러한 반응에 사용하기 위한 트리알킬실릴 시아니드로는 각 알킬 그룹에 탄소수 1 내지 4개를 함유하는 저급 트리알킬실릴시아니드가 사용될 수도 있지만, 바람직한 것은 트리메틸실릴 시아니드이다. 케톤과 트리알킬실릴 시아니드의 반응은 할로겐화 아연, 할로겐화 알루미늄 또는 3 불화 붕소와 같은 루이스산 촉매의 존재하에서 수행하며, 바람직한 촉매는 요오드화 아연이다. 이 반응은 일반적으로 약 0 내지 50℃범위의 온도, 바람직하게는 0내지 20℃에서, 대표적으로는 디에틸에테르, 디메톡시 에탄, 테느라하이드로푸란, 디옥산 등과 같은 에테르인 불활성 유기용매 중에서 또는 부재하에서 수행한다. 이 반응은 불활성 대기하, 예를들면, 질소하에서 수행하는 것이 바람직하다.

다음에 4-시아노-4-트리알킬실릴옥시-유도체를 빙초산 및 염산의 혼합물과 같은 진한 산중에서 염화 제1주석 2수화물과 같은 할로겐화 제1주석과 함께 가열하여 원하는 산으로 전환시킨다. 이 반응은 약 100내지 200℃의 온도, 바람직하게는 환류온도에서 수행하며, 반응은 일반적으로 약 17내지 72시간 내에 대부분 완결된다. 상술한 반응에서 생성된 산은 통상적인 방법에 의해 예를들면 산 촉매 존재하에서 탄소수 1 내지 4의 적절한 알칸올과 함께 가열하거나, 상응하는 산 클로라이드를 생성시키고 이어서 적절한 알콜과 반응시킴에 의해 상응하는 저급 알킬에스테르로 용이하게 전환된다.

n이 1인 일반식(I)의 화합물은 일반식(II)의 케톤을 알칼리 금속 수소화물(예 : 수소화 나트륨)과 같은 염기의 존재하에서 트리메틸 포스포노-아세테이트와 같은 트리알킬 포스포네이트 에스테르와 반응시키는 위티히(Wittig)반응으로 제조한다. 이 반응은 일반적으로 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄, 디옥산등과 같은 무수 불활성 유기용매 중에서 약 0내지 50℃, 바람직하게는 약 10내지 30℃에서 수행한다. 이 반응에 의해 생성된 올레핀성 에스테르는, 예를들어 귀금속 촉매, 바람직하게는 탄소상 팔라듐 조재하에서 수소로 환원시킨다. 환원반응은 에틸아세테이트와 같은 불활성 용매중에서 수행한다. n이 1인 일반식(I)화합물은 상응하는 알킬 에스테르로써 수득되며, 이 물질은 알카리 금속 수산화물, 알콕사이드 또는 탄산염과 같은 염기 존재하에서 가수분해하여 산으로 전환시킬 수 있다.

경우에 따라, 생성된 산은 통상적인 에스테르화 방법에 의해 다른 R그룹을 갖는 에스테르로 전환시킬 수 있다.

X가 SO 또는 SO_2인 일반식(I)의 화합물은 통상적인 산화방법에 의해 X가 황인 상응하는 화합물로부터 제조할 수 있다. 따라서, 예를들어 X가 황인 화합물을 알칼리 금속 퍼요오데이트로 또는 퍼옥시산 1당량으로 산화시키면 X가 SO인 화합물이 생성된다. 산화반응에 2당량의 퍼옥시산을 사용하면 X가 SO_2인 화합물이 형성될 수 있다.

상기 방법에서, 일반식(II)의 케톤 출발 물질에는 R_1, R_2 또는 R_3위치중의 적어도 하나에 할로겐 치환체가 존재하는 것이 바람직하다. 그러나, 일반식(I)의 치환되지 않은 화합물을 (즉 R_1, R_2 및 R_3가 수소인 화합물) 본 분야에서 공지된 직접 할로겐화 방법을 사용하여 반응시켜 이러한 치환체를 도입시킬 수도 있다. R_1, R_2 및 R_3에 대한 다른 치환체는 치환되지 않은 화합물을 적절한 통상적인 시약 및 방법을 사용하여 반응시킴으로써 유사하게 도입될 수 있다.

약제학적으로 무독한 염은 통상적인 방법에 의해 R이 수소인 일반식(I)의 화합물로부터 용이하게 제조할 수 있다. 따라서, 이들 염은 할로겐 치환된 벤조피란-또는 벤조티오피란-4-카복실산을 목적하는 약제학적으로 무독한 양이온의 수용액, 예를들면 수산화물 또는 탄산염으로 용액으로 처리하고, 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에서 증발 건고시켜 용이하게 제조할 수 있다. 또한, 일반식(I)카복실산의 저급 알칸올용액을 목적하는 금속 알콕사이드와 혼합하여 생성된 용액을 증발 건고시킬 수 있다. 적절한 약제학

적으로 무독한 염에는 양이온으로써 칼륨, 나트륨, 암모늄, 칼슘 또는 마그네슘을 함유하는 것이 포함되나, 이들로 제한하는 것은 아니다.

본 발명의 일반식(I)의 신규 화합물은 알도즈 환원효소 억제제로 유용하기 때문에 백내장, 망막증 및신경질환과 같은 당뇨병의 만성 합병증의 치료에 중요한 치료학적 가치가 있다. 본 명세서에서 사용된 치료라는 용어는 이러한 합병증 상태의 예방 및 경감을 모두 포함한다. 화합물은 경구 또는 비경구적인 것을 포함하여 통상적인 여러가지 투여 방법에 의해, 치료를 요하는 환자에게 투여할 수 있다.

일반적으로, 이들 화합물은 치료 받는 환자의 체중 kg당 1일 1내지 250mg의 용량으로 투여한다. 그러나, 치료받는 환자의 상태에 따라 용량을 약간 변화시킬 필요가 있으며, 어떤 경우에나 개개 환자에 대해 적합한 용량은 전문의가 결정한다.

본 발명의 화합물은 단독으로 또는약제학적으로 무독한 담체와 조합하여 1회 또는 수회 용량으로 투여할 수 있다. 적합한 약제학적 담체로는 불활성 고체 희석제 또는 충진제, 멸균수용액 및 여러가지 비독성 유기용매가 포함된다. 일반식(I)의 신규 벤조피란-또는 벤조티오란-4-카복실산 또는 그 유도체를 약제학적으로 무독한 담체와 결합시켜 생성된 약제학적 조성물은 정제, 산제, 로젠지(lozenges), 시럽제, 주사용액등과 같은 여러가지 용량형으로 투여된다. 경우에 따라, 약제학적 조성물은 향미제, 결합제, 부형제 등의 추가성분을 함유할 수 있다. 따라서, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 여러가지 부형제를 함유하는 경구투여용 정제에는 전분 및 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산 및 복합 실리케이트와 같은 여러가지 붕해제와 함께 폴리 비닐피롤리돈, 슈크로즈, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제를 같이 사용할 수 있다. 그외에 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 활탁제가 흔히 정제 제조에 유용하게 사용된다. 유사한 형태의 고체 조성물은 연질 및 경질 젤라틴 캅셀중의 충진물로 사용할 수 있으며, 이러한 목적으로 바람직한 물질에는 락토즈 또는 유당(milk sugar) 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 경구 투여용으로 수성 현탁액이나 엘릭서가 바람직한 경우에는, 필수적인 활성성분을 여러가지의 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 색소 및 경우에 따라 유화제 또는 현탁제와 물, 에탄올, 프로필렌글리콜, 글리세린 및 이의 혼합물과 같은 희석제를 함께 조합하여 사용할 수 있다.

비경구 투여용으로는, 전술한 상응하는 수용성 알카리 금속 또는 알카리 토금속 염의 멸균 용액뿐 아니라 호마유나 낙화생유 또는 수성 프로필렌글리콜 중에 일반식(I)의 벤조피란-또는 벤조티오피란-4-카복실산 또는 그 유도체를 용해시킨 용액이 사용된다. 이러한 수용액은 경우에 따라 적당히 완충시켜야 하고 우선적으로 충분향의 식염 또는 글루코즈를 사용하여 희석액을 등장성으로 만든다. 이들 특정 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 주사용으로 적합하다. 이와 관련하여, 사용되는 멸균 수성매질은 모두 본 분야에 숙련된 사람에게 잘 알려진 표준방법에 의해 쉽게 얻어질 수 있다. 그외에 또한 일반식(I)의 화합물은 눈에 점적 투여할 수 있는 적절한 안과 용액으로 사용하여 국소적으로 투여 할 수도 있다.

만성 당뇨병 합병증을 조절하기 위한 약제로서의 본 발명 화합물의 활성은 여러가지의 표준 생물학적 또는 약물학적 시험으로 측정할 수 있다. 적절한 시험방법에는, (1) 분리된 알도즈 환원 효소의 효소 활성 억제 능력 측정방법, (2) 급성 스트렙토조토신화(streptozotocinized) (즉, 당뇨병을 일으키게한) 쥐의 좌골 신경에서의 솔비톨 축적을 감소 또는 억제시키는 능력 측정방법, (3) 만성 스트렙토조토신-유도성 당뇨병 쥐의 좌골 신경과 수정체에서 이미 상승된 솔비톨 농도를 역전시키는 능력 측정방법, (4) 급성 갈락토즈 혈증 쥐의 수정체에서 갈락티톨 생성을 예방 또는 억제시키는 능력 측정방법 및 (5) 만성 갈락토즈 혈증 쥐에서 백내장 발생을 지연시키고, 수정체 불투명의 중증도를 감소시키는 능력 측정 방법이 포함된다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 구체적으로 설명된다. 그러나, 본 발명이 이들 실시예의 특정한 기술 내용에만 국한되지 않는다는 것은 이해 되어야 한다.

[실시예 1]

자기교반기, 250ml균압 적가여두 및 질소 유입구가 장치된 500ml의 단구 반응 플라스크에 6-페닐-8-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온(5.02g) 및 무수 요오드화 아연(0.50g)을 가한다. 적가여두를 트리메틸실릴 시아니드(실라, 10ml)로 충진시키고 반응장치를 무수 질소로 충진한다. 격렬히 교반하면서 트리메틸 실릴 시아니드를 15분에 걸쳐 가하면 중등도의 발열이 일어난다. 반응 혼합물을 질소하, 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 클로로포름(500ml)으로 희석하여 유기층은 포화 중탄산나트륨으로 3회 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 휘발물질을 제거하여, 6-페닐-8-클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1벤조피란(5.5g)을 수득한다. 사이클로헥산으로 재결정시켜 융점 99내지 100℃의 생성물 1.5g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C63.76; H5.63; C1 9.90; N3.91(%)

실측치 : C63.88; H5.59; C1 10.17; N3.84(%)

[실시예 2]

자기 교반기, 환류콘덴서 및 질소 유입구가 장치된 500ml 단구 반응 플라스크에 6-페닐-8-클로로-4-시아노-4-트리메틸실리옥시-3,4-디하이드로-2H-1벤조피란(3.0g)을 가한다. 한번에 염화 제1주석 2수화물(15g)을 가한 다음에 빙초산(20ml) 및 농염산(20ml)을 가한다. 반응 플라스크를 즉시 질소로 충진하고 미리 가열한(140℃)유욕에 넣는다. 격렬히 교반하면서, 반응 혼합물을 65시간 동안 환류가열하고 실온으로 냉각하여, 클로로포름 500ml로 희석하고, 층을 분리하여, 수층을 다시 클로로포름으로 포화시킨다. 유기층을 합쳐서 2N 수산화칼륨수용액 150ml씩으로 3회 추출하고 염기성 수층을 합쳐서 에테르 150ml로 1회 역추출 한다. 염기성 수층을 빙욕중에서 냉각하면서 산성화시키고, 클로로포름 250ml씩으로 3회 추출하여 유기층을 합쳐서 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 여과 및 휘발성 물질을 제거하여 6-페

닐-8-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산을 수득한다. 산의 클로로포름 용액을 실리카겔(EM 시약, 70230메쉬) 400ml를 통해 클로로포름 3l로 용출시켜 여과하여 소량의 α-하이드록시산 불순물을 제거한다. 사이클로 헥산으로 재결정 시켜 융점 187 내지 188℃의 산 0.93g(38%)을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C66.56; H4.54; C1 12.28(%)

실측치 : C66.24; H4.55; C1 12.14(%)

m/e : 288

[실시예 3]

실시예 1의 방법에 따라, 6,7-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-온 (8.0g), 트리메틸실릴시아니드(40ml) 및 요오드화 아연(0.5g)을 반응시켜 6,7-디클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란을 얻는다. 여과하고 1:1클로로포름 : 헥산으로 용출시켜 실리카겔(200ml)상에서 크로마토그라피하여 목적 생성물 7.5g(66%)을 수득한다.

[실시예 4]

실시예 2의 방법에 따라, 6,7-디클로로-4-시아노-4-트리메틸실리옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란(7.5g)과 염화 제1주석 2수화물(30g)을 빙초산(30ml) 및 농염산(30ml)중에서 반응시켜 6,7-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-카복실산을 생성시킨다.

벤젠 및 헥산으로 재결정시켜 융점 157내지 161℃(승화)의 생성물 1.88g(32%)을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C45.64; H3.06; S12.18; C1 26.95(%)

실측치 : C45.72; H3.00; S12.28; C1 26.60(%)

[실시예 5]

실시예 1의 방법에 따라, 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온(5.0g), 트리메틸실릴시아니드(10ml) 및 요오드화 아연(0.35g)을 반응시켜 6-클로로-8-메틸-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란을 생성시킨다.

여과하고 클로로포름 : 헥산(1 : 1)으로 용출시켜 실리카겔(200ml)상에서 크로마토그라피하여 생성물 3.3g을 수득한다.

[실시예 6]

실시예 2의 방법에 따라, 6-클로로-8-메틸-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란(3.1g) 및 염화 제1주석 2수화물(12.0g)을 빙초산(25ml) 및 농염산(25ml) 중에서 반응시켜 6-클로로-8-메틸-3,4-디하드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산을 생성한다. 헥산으로 재결정시켜 융점 95 내지 96℃의 생성물 1.67g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C58.29; H4.89(%)

실측치 : C57.92; H4.81(%)

m/e : 226

[실시예 7]

실시예 1의 방법에 따라 6,8-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온(6.2g), 트리메틸실릴시아니드(20ml) 및 요오드화 아연(0.41g)을 에테르(20ml)중에서 반응시켜 6,8-디클로로-4-시아노-4-트리메틸실리옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란을 생성한다. 수성 이소프로판올로 재결정시켜 융점 84내지 85℃의 생성물 6.3g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C49.37; H4.78; N4.43(%)

실측치 : C49.48; H4.64; N4.53(%)

m/e : 315,317, 319

[실시예 8]

실시예 2의 방법에 따라, 6,8-디클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란(3.0g)과 염화 제1주석 2 수화물(15.0g)을 빙초산(25ml) 및 농염산(25ml)중에서 반응시켜 6,8-디클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산을 생성한다. 사이클로헥산으로 재결정 시켜 융점 124.5 내지 126℃의 생성물 1.33g을 수득한다.

원소분선 :

계산치 : C48.61; H3.26(%)

실측치 : C48.52; H3.27(%)

m/e : 246,248,250

[실시예 9]

실시예 1의 방법에 따라, 6-플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온 (3.74g), 트리메틸실릴 시아니드(10ml)와 요오드화 아연(0.43g)을 반응시켜 6-플루오로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란을 생성한다. 여과하고, 클로로포름 : 헥산(1 : 1)으로 용출시켜 실리카겔(150ml)상에서 크로마토그라피하여 생성물 5.0g을 수득한다.

[실시예 10]

실시예 2의 방법에 따라, 6-플루오로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란(4.72g)과 염화 제1주석 2 수화물(25g)을 빙초산(25ml) 및 농염산(25ml)중에서 반응시켜 6-플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산을 생성한다. 에틸아세테이트 : 사이클로헥산으로 재결정시켜 융점 118내지 119℃의 생성물 2.60g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C61.22; H4.62(%)

실측치 : C61.50; H4.58(%)

m/e : 196

[실시예 11]

실시예 1의 방법에 따라, 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온(5.0g), 트리메틸실릴 시아니드(8.0g) 및 요오드화 아연(0.50g)을 반응시켜 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란을 생성한다. 여과하고 클로포름 : 헥산(1 : 1)으로 용출시켜 실리카겔(80ml)상에서 크로마토그라피하여 융점 72내지 73℃의 생성물 7.21g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C55.40; H5.72; N4.97(%)

실측치 : C55.71; H5.41; N5.09(%)

[실시예 12]

실시예 2의 방법에 따라, 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란(6.0g)과 염화 제1주석 2수화물(30g)을 빙초산(25ml) 및 농염산(25ml) 중에서 반융시켜 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-카복실산을 생성한다. 여과하고 클로로포름 : 헥산(1 : 1)으로 용출시켜 실리카겔(300ml)상에서 크로마토그라피하여 응점 90내지 90.5℃의 생성물 2.91g을 수득하다.

원소분석 :

계산치 : C56.46; H4.27(%)

실측치 : C56.31; H4.35(%)

m/e : 212,214

[실시예 13]

실시예 1의 방법에 따라, 6-클로로-4H-3,4-디하이드로-2H-나프토 [1,2-b]피란-4-온 (4.13g), 트리메틸실릴시아니드(15ml) 및 요오드화 아연(0.75g)을 에테르(15ml)중에서 반응시켜 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실ㄹ리옥시-3,4-디하이드로-2H-나프토 [1,2-b]-피란을 얻는다. 여과하고 1 : 1 클로로포름 : 헥산으로 용출시켜 실리카겔(250ml)상에서 크로마토그라피하여 생성물 4.7g을 수득한다.

[실시예 14]

실시예 2의 방법에 따라, 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-나프토-[1,2-b]-피란(0.52g), 염화 제1주석 2 수화물(1.94g)을 빙초산(5ml) 및 농염산(5ml)중에서 반응시켜 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-나프토 [1,2-b]피란-4-카복실산을 생성한다. 에틸 아세테이트 : 헥산으로 재결정시켜 융점 141내지 142℃의 생성물 0.23g을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C64.01; H4.22(%)

실측치 : C64.01; H4.22(%)

m/e : 262

[실시예 15]

6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-온(6.8g)을 트리메틸실릴 시아니드(12ml) 및 요오드화아연(0.30g)과 혼합하여 실온에서 72시간동안 교반한다. 반응혼합물을 디에틸에테르로 희석하여 포화 중탄

산 나트륨 및 포화 염수로 세척한다. 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 용액을 여과하고 진공하에서 증발 건고시켜 오일상의 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실릴옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란(6.0g, 57%)을 수득한다.

[실시예 16]

실시예 2의 방법에 따라, 6-클로로-4-시아노-4-트리메틸실리옥시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란(5.8g)을 빙초산(25ml) 및 농염산(25ml)중에서 염화 제1주석 2 수화물과 반응시킨다. 벤젠 : 사이클로 헥산으로 재결정시켜 융점 153 내지 154℃의 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-카복실산(2.59g)을 수득한다.

원소분석 :

계산치 : C52.52; H3.97(%)

실측치 : C52.33; H3.90(%)

[실시예 17]

질소하에 화염 건조시키고, 기계적 교반기가 장치된 플라스크내에서, 트리메틸 포스포노아세테이트(10.9g)를 새로 제조한 무수 테트라하이드푸란 300ml 중의 50% 수소화나트륨(2.9g)의 슬러리에 적가하고 실온에서 1시간동안 교반한다. 새로 제조한 무수 테트라하이드푸란 100ml중의 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-온(10g)의 용액을 30℃ 이하의 온도를 유지시키면서 적가한다. 다음에 용액을 5시간동안 환류 가열하고 실온에서 12시간 동안 교반한다. 용액을 빙수에 붓고 디에틸 에테르로 추출하여, 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용액을 활성탄으로 처리하고 진공하에서 증발시켜 황색오일(6.3g)을 수득한다. 1 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카겔(900ml)상에서 크로마토그라피하여 융점 113 내지 115℃의 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1벤조피란-4-일리덴 아세트산 메틸 에스테르(1.6g, 12%)를 수득한다.

[실시예 18]

6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-일리덴-아세트산 메틸 에스테르(2.0g)를 에틸 아세테이트중에서 4시간동안 25℃에서 교반하면서 10% 목탄산 팔라듐 촉매(0.20g)를 사용하여 수소로 환원시킨다. 환원생성물, 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-아세트산 메틸에스테르(1.0g)를 물 25ml중의 수산화칼륨(2.4g)과 함께 환류 온도에서 3일간 가열한다. 용액을 산성화하고 클로로포름으로 추출한다. 사이클로 헥산으로 재결정시켜 융점 115내지 117℃의 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-4-아세트산(650mg, 60%)을 수득한다.

원소분석 : 1/8 C_6H_{12} · 1/8 H_2O

계산치 : C58.93; H5.36; C1 14.80(%)

실측치 : C58.56; H5.17; C1 14.98(%)

[실시예 19]

실시예 2,4,6,8,10,12,14,16 및 18에서 생성된 화합물의 알도즈 환원효소 활성을 감소 또는 억제시키는 능력을 미합중국 특허 제 3,821,383호에 기술된 방법 및 헤이만(Hayman)등의 방법 [Journal of Biological Chemistry, 240, 877(1965)]을 기초로 하여 시험한다. 사용되는 기질은 송아지 수정체로 부터 얻은 부분적으로 정제된 알도즈 환원요소이다. 10^{-4}M 농도의 각 화합물로부터 얻은 결과는 효소 활성의 억제 퍼센트로 표시한다.

실시예 화합물	10^{-4}M에서의 억제	실시예 화합물	10^{-4}M에서의 억제
2	74/67	12	85/81
4	92/76	14	88/90
6	87/89	16	70
8	82/89	18	69
10	71		

(/=이중 시험결과)

[실시예 20]

실시예 10,12 및 14 화합물의 스트렙토조토신화 (즉, 당뇨병성)쥐의 좌골신경에서의 솔비톨 축적을 감소 또는 억제시키는 능력을 미합중국 특허 제3,821,383호에 기술된 방법에 따라 시험하였다.

본 시험에서, 좌골신경에서의 솔비톨 축적양은 당뇨병 유도 27시간 후에 측정하였다. 화합물은 스트렙토조토신 투여후, 4,8 및 24시간에 25mg/kg의 용량수준으로 경구 투여한다. 이러한 방법으로 얻은 결과는 시험 화합물을 투여하지 않는 경우(즉, 솔비톨 농도가 일반적으로 27시간 동안 조직 g당 약 50내지 100mM에서 400mM까지로 상승하는 대조군)와 비교한 시험화합물의 억제퍼센트(%)로 다음과 같이 나타난

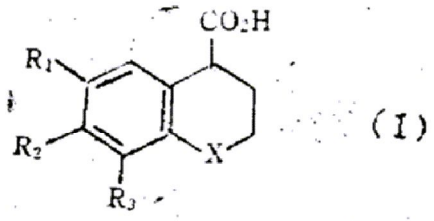
다.

실시예 화합물	25mg/kg을 경구로 3회 분복 투여시 억제%	실시예 화합물	25mg/kg을 경구로 3회 분복 투여시 억제%
10	11	14	12
12	23		

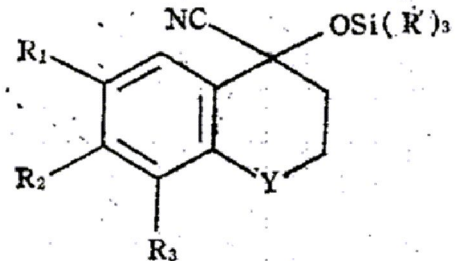
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(III)의 화합물을 산 용액중의 할로겐화 제1주석으로 환원적 가수분해시킴을 특징으로하여, 다음 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



(I)



(III)

상기식에서, X는 산소 또는 황이고, R_1은 수소, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 페닐이며, R_2 및 R_3는 독립적으로는 각각 수소, 탄소수 1내지 3의 알킬, 클로로, 브로모 또는 플루오로이고, R_2, R_3 및 이들이 결합된 탄소 원자가 함께 하는 경우에는 유합된 벤젠환을 형성하며, 단, R_1, R_2 및 R_3중의 적어도 하나는 클로로, 브로모 및 플루오로로 이루어진 그룹중에서 선택되고, R'는 탄소수 1내지 4의 알킬이며, Y는 산소 또는 황이다.