(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 307/93
C07D 493/04
C07D 493/08

(45) 공고일자 1986년06월23일
(11) 공고번호 86-000768

(21) 출원번호	특1984-0001256	(65) 공개번호	특1984-0008149
(22) 출원일자	1984년03월13일	(43) 공개일자	1984년12월13일

(30) 우선권주장 475,272 1983년03월14일 미국(US)

(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니 아더 알. 웨일
미합중국 인디애나 인디애나폴리스 이스트 맥카티 스트리트 307

(72) 발명자 게리 엘렌 코펠
미합중국 인디애나 46260 인디애나폴리스 선셀 레인 7823
러셀 레이번 바튼
미합중국 인디애나 46256 인디애나폴리스 크레스트 레인 7231
스테펜 라일 브릭스
미합중국 인디애나 46118 클레이튼 알. 알. 1박스 483

(74) 대리인 이병호

심사관 : 권동용 (책자공보 제1169호)

(54) 치환된 푸로푸라논 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

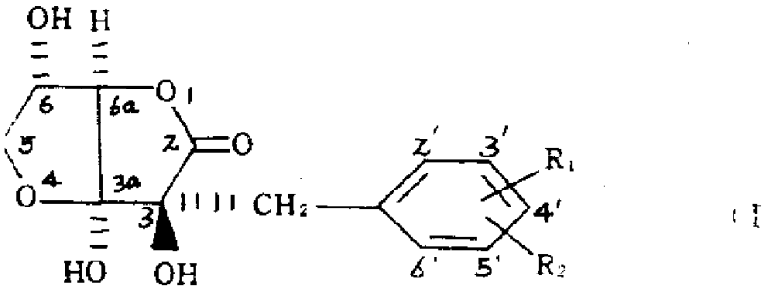
명세서

[발명의 명칭]

치환된 푸로푸라논 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 혈관 형성인자 억제제로 유용한 신규의 다음 일반식(I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_3 알킬, 할로, 트리플루오로메틸, 니트로, 또는 아미노이고, 단 R_1 및 R_2중의 하나가 수소이면, R_1 및 R_2 중의 다른 하나는 수소 또는 하이드록시일 수 없다.

종양 혈관형성은 종양세포군에 의해 유발된 모세관식눈(Sprout)의 생성이다. 이들 눈은 결국 종양괴내의 미소순환망으로 발달한다. 표면상 및 기관내에서 전이성 눈을 이식하는데 따른 경우로 보아 종양혈관형성에는 2가지 형태가 있다.

첫번째 또는 1차적인 혈관 형성은 증식하는 종양 세포괴의 초기 혈관화이며, 이것이 전이성 침착물의 생존 및 추가증식의 필수 선행조건이다.

2번째는 계속적인 또는 2차적인 혈관형성이며, 증식하는 종양괴의 말초에서 파상적으로 발생하는 현

상이다. 이 2차 혈관 형성은 새로운 미소 순환영역이 확장되어 종양을 확장 및 침윤시키는데 필수적이다.

종양 생성 또는 증식과 관련없는 다른 형태의 혈관 형성은 망막증, 건선 및 류마티스성 관절염(판너스 생성)의 진행에서 발견된다. 몇몇 연구 그룹들이 상이한 질병상태에서 얻은 혈관형성 인자를 정제하였다.

경쟁적으로 혈관형성인자를 억제하거나 몇몇 다른 기전으로 혈관형성을 억제하는 화학약품이 종양증식, 망막증 또는 류마티스성 관절염의 발생, 또는 전선의 발생에 대해 유해 효과를 나타내리라는 것은 명백하다. 본 발명의 목적은 어디에서 발견되던지 혈관형성을 억제하는 화합물을 제공하는데 있다.

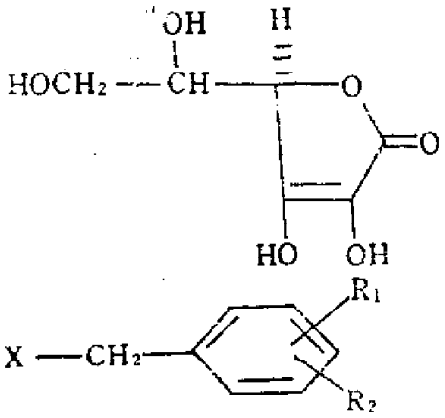
본 발명의 다른 태양은 일반식(I)의 화합물과 그의 적절한 약제학적 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 이루어진 약제학적 제제이다. 본 발명으로 제공된 제제는 혈관형성의 치료를 필요로 하는 포유동물을 치료하는데 특히 유용하다.

용어" C_1-C_3 알킬"은 메틸, n-프로필 및 이소프로필을 말한다. 용어 "C_1-C_3 알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시를 말한다. 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 R_2가 수소인 일반식(I)의 화합물이다. 특히 바람직한 일-치환된 벤질 유도체는 R_1이 할로, 트리플루오로메틸 또는 메틸인 화합물이다. 바람직한 일-치환된 화합물은 R_1이 3'-및 특히 4'-위치에 있는 화합물이다.

일반식(I)의 화합물의 화합명은 [3R-(3aα, 6α, 6aα)]-테트라하이드로 -3, 3a, 6-트리하이드록시-3-[(R_1, R_2치환된 페닐)메틸] 푸로[3, 2-b] 푸란-2-(3H)-온이다.

본 발명의 화합물은 구조식(II)의 L-아스코르브산과 일반식(III)의 치환된 벤질 할라이드를 반응시켜 제조한다.



(II)

(III)

상기식에서

R_1 및 R_2은는 전술한 바와 같고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

이 반응은 디옥산, N, N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 바람직하게는 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 비-반응성 용매 중에서 대략 등물량의 화합물 II와 III을 반응시켜 수행한다. 또한, 알칼리 금속알콕사이드, 바람직하게는 나트륨 메톡사이드와 같은 적절한 산 제거제 1몰 당량이 사용된다. 이 반응은 약 20℃ 내지 반응 혼합물의 환류온도, 바람직하게는 약 50내지 70℃의 온도에서 수행한다. 이러한 바람직한 온도에서, 반응은 일반적으로 24시간 내에 완결된다.

본 발명의 화합물은 경구 투여가 유효성이 있지만, 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비강내의 경로를 포함한 각종 경로로 투여할 수 있으며, 이는 일반적으로 약제학적 조성물의 형태로 사용된다. 그러한 조성물은 약제학적 분야에 공지된 방법으로 제조되며, 적어도 하나의 활성 화합물로 이루어진다. 따라서 본 발명에는 약제학적으로 무독한 담체와 조합된 일반식(I)의 화합물을 활성성문으로 하는 약제학적 조성물도 포함된다.

본 발명의 조성물을 제조하는데 있어서, 일반적으로 활성성분을 담체와 혼합하거나, 담체로 희석하거나, 캅셀, 사켓, 약포지 또는 기타 용기의 형태일 수 있는 담체내에 충진한다. 담체가 희석제로 제공된 경우, 담체는 고체, 반-고체 또는 액체물질 일 수 있으며, 활성성분에 대해서 비이클, 부형제 또는 매질로 작용한다. 그러므로 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠즈, 사켓, 엘릭시르, 현탁제, 유제, 액제, 시럽, 에어로졸(고체로 또는 액체 매질 중에), 활성화합물을 10중량%까지 함유하는 연고제, 연질 및 경질 젤라틴 캅셀제, 좌제, 멸균 주사액제 및 멸균포장된 산제의 형태로 제형화 할 수 있다.

적절한 담체로는 락토오즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 솔르비톨, 전분, 아라비아고무, 황산칼슘, 알지네이트, 트라가칸스, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오즈, 물, 시럽, 메틸셀룰로오즈, 메틸-및 프로필-하이드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레

이트 또는 광유가 있다. 제형화에는 부가적으로 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 감미제 또는 향미제가 포함될 수 있다 본 발명의 조성물은, 본 분야에 공지되어 있는 바와같이, 환자에게 투여한 후 활성 성분의 방출을 신속, 지속 또는 지연시키도록 제형화 할 수 있다.

조성물은 바람직하게는 단위 용량형으로 제형화하며, 각 용량은 활성성분을 5 내지 500mg, 통상적으로는 25 내지 300mg 함유한다. 용어 "단위 용량형"은 인체 및 동물용의 단일용량으로서 적절하게 물리적으로 분할한 단위를 말하며, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 조합된, 목적하는 치로효과를 얻기 위한 소정량의 활성물질을 함유한다.

이 활성 화합물은 광범위한 용량범위에 걸쳐 유효성이 있으며, 예를들면 1일당 복용량은 일반적으로 포유류의 체중 kg당 약 0.5 내지 300mg의 범위내에 있다. 성인의 치료시, 체중 kg 당 약 1내지 50mg을 단일 또는 수회용량으로 투여하는 것이 바람직하다. 그런데 실질적으로 투여해야 할 화합물의 량은 치료해야 할 상태, 투여해야할 화합물의 선택, 선택된 투여경로, 환자 개개인의 연령, 체중, 반응 및 환자 증세의 중증도를 포함하여 관련된 환경에 비추어 의사가 결정해야 할 것이므로, 상기의 용량범위로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

본 발명을 더욱 상세히 설명하기 위해서, 다음식 실시예를 제공한다. 이들 실시예는 단지 설명하는데 불과하며, 이들 실시예로 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[실시예 1]

[3R-(3aα, 6α, 6aα)]-테트라하이드로 -3, 3a, 6-트리하이드록시-3-[(플루오로페닐)메틸]푸로[3,2-b]푸란-2(3H)-온

디메틸 설폭사이드 125ml 중의 L-아스코르브산 26.4g(150밀리몰) 및 나트륨 메톡사이드 8.2g(152밀리몰)의 용액에, -65℃ 내지 70℃에서 15분에 걸쳐 디메틸설폭사이드 75ml 중의 4-플루오로 벤질 요오다이드 36.9g(156밀리몰)의 용액을 가한다. 약 65℃에서 1시간동안 교반시킨 후, 약 50℃로 온도를 감소시키고 추가로 20시간 교반시킨다. 염화나트륨포화용액(500ml)을 반응 혼합물에 가한후, 에틸아세테이트 750ml로 용액을 추출한다. 에틸아세테이트를 염화나트륨 포화용액 500ml로 세척하고, 이어서 1N티오황산나트륨 용액 500ml로 세척한 후, 추가로 염화나트륨포화용액 500ml로 세척한다. 황산마그네슘 상에서 에틸 아세테이트 용액을 건조시켜, 포백탄으로 밤새 처리한다. 에틸 아세태이트 용액을 여과한후, 여액을 진공 농축시켜 갈색의 시럽을 얻는다. 이 시럽을 최소량의 열 에틸 아세테이트 중에 용해시켜, 거대량의 톨루엔을 가한다. 8일 후, 여과하여 생성된 결정들을 모은 후, 에틸아세테이트/톨루엔으로 추가로 3회 재결정하여 융점이 약 131 내지 133℃인 표제 생성물 4.7g을 백색의 결정성 고체로 수득한다.

원소분석 : $C_{13}H_{13}FO_6$;

계산치 : C, 54.93 ; H, 4.61 ; F6.68 ;

실측치 : C, 54.73 ; H, 4.57 ; F, 6.41.

[실시예 2 내지 13]

실시예 1의 방법에 따라, 적절히 치환된 벤질 할라이드를 사용하여 다음의 화합물들을 제조한다.

[표 1]

일반식의 화합물				원소분석(%)					
실시예 번호	R_1—R_2	수득률 (%)	융 점	계 산 치			실 측 치		
				C	H	기 타	C	H	기 타
2	3′—Br	12%	137—139°C	45.24	3.80	Br, 23.15	45.08	4.00	Br, 23.30
3	3′—Cl	11%	129—131°C.	51.93	4.36	Cl, 11.79	51.99	4.25	Cl, 11.91
4	2′—Cl	17%	160—161°C.	51.93	4.36	Cl, 11.79	52.09	4.68	Cl, 11.64
5	4′—Cl	18%	148—149°C.	51.93	4.36	Cl, 11.79	52.26	4.46	Cl, 11.97
6	2′—F	22%	165—167°C.	54.93	4.61	F, 6.68	54.74	4.54	F, 6.627
7	3′—F	11%	154—156°C.	54.93	4.61	F, 6.68	54.89	4.72	F, 6.46
8	4′—CF_3	14%	150—151°C.	50.31	3.92	F, 17.05	50.47	3.90	F, 16.78.
9	3′—CH_3	8%	141—143°C.	60.00	5.75		60.23	5.89	
10	2′—CH_3	10%	132—134°C.	60.00	5.75		59.97	5.68	
11	4′—CH_3	12%	134—136°C.	60.00	5.75		60.25	5.67	
12	2′,5′—$(CH_3)_2$	13%	174—176°C.	61.22	6.17		61.44	6.02	
13	4′—NO_2	3%	131—133°C.	50.17	4.21	N, 4.53	50.40	4.29	N, 4.69

다음의 제형과 실시예는 활성 화합물로서 본 발명의 어떠한 약제학적 화합물이라도 사용할 수 있다.

[실시예 14]

경질 젤라틴 캅셀제는 다음의 성분을 사용하여 제조한다.

	분량(mg/캅셀)
활성 화합물	250
건조 전분	200
마그네슘 스테아레이트	10

상기의 성분들을 혼합하여 460mg분량으로 경질 젤라틴 캅셀에 충진한다.

[실시예 15]

정제는 하기의 성분으로 제조한다.

	분량(mg/정제)
활성 화합물	250
미세결정성 셀룰로오즈	400
훈증 이산화실리콘	10
스테아르산	5

성분들을 혼합하여, 각각 665mg이 되도록 타정한다.

[실시예 16]

다음의 성분들을 함유하는 에어로졸 용액을 제조한다 :

	중량 %
활성 성분	0.25
에탄올	29.75
추진제 22(클로로디플루오로메탄)	70

활성 화합물을 에탄올과 혼합하여 추진제 22의 일부에 가한후 -30℃로 냉각시키고, 충진기로 옮긴다. 다음에 필요량을 스테인레스 스틸용기에 공급하고, 나머지 량의 추진체로 더 희석한다. 밸브 유니트를 용기에 부착시킨다.

[실시예 17]

다음과 같이 각각 60mg의 활성성분을 함유하는 정제를 만든다 :

활성성분 60mg 나트륨 카복시메틸 전분 4.5mg

전 분 45mg 마그네슘 스테아레이트 0.5mg

머세결정성 셀룰로오즈 35mg 마그네슘 스테아레이트 0.5mg

폴리비닐피롤리돈(물중 10%용액) 4mg 합 계 150mg

활성성분, 전분 및 셀룰로오즈를 제45호 메쉬 u.s.체에 통과시켜, 골고루 혼합한다. 폴리비닐 피롤리돈의 용액을 생성된 분말과 혼합한 후 제14호 메쉬 u.s.체어 통과시킨다. 그렇게 생성된 과립을 50 내지 60℃에서 건조시켜 제18호에 메쉬 u.s.체에 통과시킨다. 사전에 제60호 메쉬 u.s.체에 통과시킨 나트륨 카복시메틸, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를, 과립에 가한후 혼합하여, 정제기상에서 150mg정량으로 타정한다.

[실시예 18]

각각 80mg의 약물을 함유하는 정제를 다음과 같이 제조한다 :

활성성분 80mg

전 분 59mg

미세결정성 셀룰로오즈 59mg

마그네슘 스테아레이트 2mg

합 계 200mg

활성성분, 셀룰로오즈, 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하여 제45호 메쉬 u.s.체에 통과시킨 후 200mg의 분량으로 경질 젤라틴 캅셀에 충진한다.

[실시예 19]

각각 225mg의 활성성분을 함유하는 좌제를 다음과 같이 제조한다 :

활성성분 225mg

활성성분을 제60호 메쉬 u.s.체에 통과시켜, 사전에 최소필요 열량으로 용융시킨 포화 지방산 글리세라이드에 현탁시킨다. 혼합물을 액면 2g의 좌제틀에 부어 냉각시킨다.

[실시예 20]

각각 5ml용량당 50mg의 약물을 함유하는 현탁제를 다음과 같이 제조한다 :

활성성분		50mg	벤조산용액	0.10ml	
나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈	50mg	향미제	적당량		
시럽		1.25ml	착색제	적당량	

정제수를 가해 5ml가 되도록 한다.

약물을 제45호 메쉬 u.s.체에 통과시켜 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈 및 시럽과 흔합하여 골고루 잘 이겨진 페이스트를 만든다. 벤조산 용액, 향미제 및 착색제를 약간의 물로 희석하여 교반시키면서 가한다. 다음에 충분한 양의 물을 가하여 필요한 부피로 만든다.

전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 종양에 의해 혈관의 증식(증식 방법의 일부로서)을 증진시키는 혈관형성인자의 작용을 억제한는데, 이 기전에 의해 종양은 적절한 혈액공급계를 형성할 수 있다. 생체내에서의 그러한 혈관 형성인자 억제작용의 시험으로 입증된다.

혈관 형성인자를 함유하는 라이소좀-미토콘드리아의 펠렛을 3683 모리스 간 종양으로부터 제조한다. 15% 피콜 7 내지 8ml로 펠렛을 희석한다. 이 희석농도로, 대조군에 대해서 후술한 바와 같이 0.2cc 주사하면 일반적으로 8 내지 10개의 사상혈관이 생성된다. 라이소좀-미토콘드리아제제당 동등한 농도의 혈관형성 인자를 얻기 위해 희석도를 상승시키거나 저하시켜 사상 혈관을 8 내지 10개의 범위내로 유발시킬 수있다.

다음에, 체중이 20 내지 22g인 15SPF/ND 4의 마우스 암컷을 좌측부의 털을 깎은 후 각 5마리씩 3그룹으로 나눈다. 15% 피콜로 희석한 라이소좀-미토콘드리아제제 0.2cc를 1그룹(약물 처리군)에게 측면부에 피하주사한다. 이 그룹의 마우스에게 개별적으로, 시험 화합물을 함유하는 표준 비이클 중의 액제 또는 현탁제 0.5cc를 일반적으로 300g/kg의 용량으로 복강내로 투여한다. 이 용량에 독성이 나타난다면, 모든 마우스들이 단일용량 투여후 살아 남을때까지 2배로 계속 희석한다. 마우스의 제2그룹(대조군)에게 피콜로 희석한 라이소좀-미토콘드리아 현탁제 0.2cc를 측면으로 피아주사하고, 0.5cc의 비이클만을 복강내 투여한다. 마우스 제3그룹(역성대조)은 화합물 또는 비이클 처리없이 피콜용액만(라이소좀-미토콘드리아 펠렛 부재)을 주사한다. 24시간후에 마우스들을 치사시킨다. 각 마우스를, 털을 깎은 부위를 위쪽으로 해부대위의 한쪽에 놓는다. 옆구리부터 시작하여, 동물의 등까지 피부를 일직선으로 자른다. 유사하게 앞다리의 후부를 자른다. 다음에는 등줄기를 따라 피부를 잘라 1인치×2인치의 피부변(피부皮膚辯)을 만든다. 겸자 및 소도(小刀)를 사용하여 접합조직에서 피부를 조심스럽게 분리시킨다. 피부변을 뒤집어 피부에 부착된, 라이소좀-미토콘드리아 이식물을 노출시킨다. 피부변을 부드럽게 편 후, 쌍안해부경을 사용하여 라이소좀-미토콘드리아 이식주위에서 사상혈관을 관찰하고, 그들의 수를 센다. 동일한 배율의 현미경(1×)으로 사상혈관의 수를 모두 관찰한다. 각 그룹의 사상혈관의 평균 수를 계산한다. 다음에는 다음의 식에 따라 퍼센트 억제율을 계산한다.

$$\%\text{억제율} = \left[1 - \frac{\overline{SV(\text{약물처리군})}}{\overline{SV(\text{대조군})}}\right] \times 100$$

[여기에서 -SV=사상혈관의 평균수이다]

상술한 역성대조군이 사상혈관을 보인다면, 이 시험은 피콜용액이 오염되었기 때문에 무효이다.

다음의 표 II는 이 시험에 대한 결과를 제공한다.

[표 II]

일반식(I)의 화합물의 종양 혈관형성 억제율*

화합물의 실예번호	% 억제율	화합물의 실예번호	% 억제율
1	62%	3	55%
2	45%	4	38%
5	52%	9	48%
6	33%	10	48%
7	57%	11	62%
8	55%	12	58%

* 모든 시험 화합물은 25mg/kg의 용량으로 복강내주사한다. 제2차 시험은 혈관형성의 억제제로서 상기 일반식(I)의 화합물의 활성도를 입증하기 위해 사용되었다. 이 시험방법은 콜라겐 관절염 분석법인데, 다음과 같이 수행된다.

스트라위치 및 님니[Strawich and Nimmi, Biochemistry, 10, 3905(1917)]의 방법으로, 소의 관절연골에서 II형 콜라겐을 분리시킨다. 이 콜라겐을 0.1M 아세트산 중에 용해시켜 -20℃에서 저장한다. II형 콜라겐용액을 2mg/ml농도로 희석하여, 동용적의 프로인트의 불안전 보조제(ICFA)로 철저히 유화시킨다. 대략 0.5mg의 콜라겐을 함유하는 에멀션을 약물 투여전 제0일에 6마리의 동계교배시킨 루이스 숫쥐(샤를스리버 종축 ; 179 내지 200g)그룹의 배면(背面)의 각 부위에 피내 주사한다. 각 쥐의 뒷발용적을 시험기간에 걸쳐 1주에 3번 측정기록하여 염증 반응도를 평가한다. 시험군동물에세 카복시메틸셀룰로오즈 비이클 중의 현탁제로서 시험화합물을 제1일에 시작하여 주당 5일(월요일-금요일)동안 경구 섭식으로 공급한다. 대조동물에게는 시험화합물이 없이 비이클만을 공급한다. 시험의 말기에(제 28 또는 30일), 이들 동물의 혈액을 심장 천자에 의해 재취하여, 혈청 항-II형 콜라겐 항체농도를 수동 혈구응집시험으로특정하는데, 이때 글루타르알데히드 처리한 양(羊)적혈구를 사용하며, 이에 II형 콜라겐이 융합된다. [참조 : Avrameas et., Immunochemistry, 6,67(1969) ; Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 613(1976)].

방사선청력지수 분석[kostiala, Immuology, 33,561(1977)]으로 II형 콜라겐에 대한 세포반응 또는 지연-형 과민성 반응을 측정한다. 특정실험에서, II형 콜라겐에 의한 면역으로 발생한 골격손상과 약제의 효과를 각 그룹에서 선택한 2 또는 3마리의 대표동물의 뒷발에 대한 방사선 그래프로 측정한다. 콜라겐 II를 함유하지 않은 ICFA를 몇 마리의 쥐에게 주사하여 역성대조로 한다 : 이 쥐들에게 시험기간동안 카보메톡시셀룰로오즈 비이클만을 공급한다.

콜라겐-유발된 관절염 계에서 특정일반식(I)의 화합물을 시험한 결과는 표 III에 요약하였다. 다음 식으로 %억제율을 계산한다. :

$$\%억제율 = \left[1 - \frac{Vt - Vv}{Vc - Vv}\right] \times 100$$

여기에서 Vt는 화합물-처리된 동물(시험군)의 뒷발용적이고, Vc는 화합물-비처리된 동물(카보메톡시셀룰로오즈만을 투여한 대조군)의 뒷발용적이며, Vv는 콜라겐 II 부재의 ICFA를 공급한, 비이클(카보메톡시셀룰로오즈) 처리된 동물(역성 대조군)의 뒷발용적이다.

[표 III]

콜라겐-유발된 관절염의 억제율

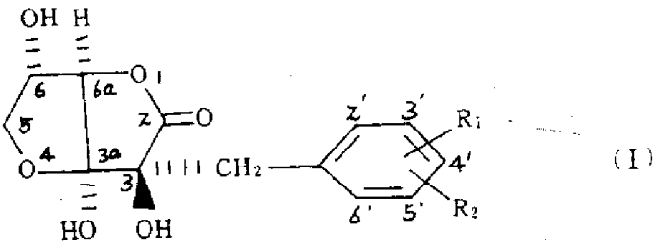
화합물의 실예번호	용 량 mg/kg*	%억제율*	화합물의 실예번호	용 량 mg/kg*	%억제율*
1	25	94%	7	25	100%
3	15	100%	11	15	94%
5	15	81%	12	25	23%

* 실험방법의 원문 참조

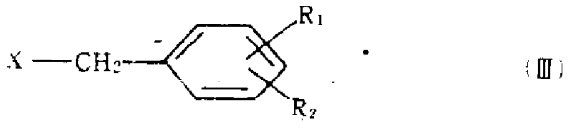
(57) 청구의 범위

청구항 1

L-아스코르브산과 일반식(III)의 치환된 벤질 할라이드를 반응시킴을 특징으로하여 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



(I)



(III)

상기식에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, 할로, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이고, 단, R_1 및 R_2중의 하나가 수소이면, R_1 및 R_2중의 다른 하나는 수소 또는 하이드록시일 수 없으며 ; X는 클로로, 브로모 또는 요오드이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1이 3'-위치에 있는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1이 4'-위치에 있는 방법.

청구항 4

제1항, 2항 또는 3항에 있어서, R_1이 할로인 방법.

청구항 5

제1항, 2항 또는 3항에 있어서, R_1이 메틸인 방법.

청구항 6

제1항, 2항 또는 3항에 있어서, R_1이 트리플루오로메틸인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, R_2 가 수소이고, R_1 이 4'-플루오로, 3'-브로모, 3'-클로로, 2'-클로로, 4'-클로로, 2'-플루오로, 3'-플루오로, 4'-트리플루오로메틸, 3'-메틸, 2'-메틸, 4'-메틸, 또는 4'-니트로이거나, R_1 및 R_2가 함께 2',5'-디메틸인 방법.