

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 401/04

(45) 공고일자 1988년 10월 29일  
(11) 공고번호 특 1988-0002355

(21) 출원번호	특 1984-0003918	(65) 공개번호	특 1985-0001198
(22) 출원일자	1984년 07월 06일	(43) 공개일자	1985년 03월 16일
(30) 우선권 주장	83/11250 1983년 07월 06일 프랑스(FR) 84/02145 1984년 02월 13일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	프로베산 에스. 에이. 주앙 에스테베 솔러 스위스연방 1211 제네바 뵈라스 뵈 제르베, 1		
(72) 발명자	조세 에스테베 솔러		
(74) 대리인	스페인왕국 바르셀로나 비아 아우구스타 244 나영환		

심사관 : 김효정 (책자공보 제 1477호)

(54) 카복실산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

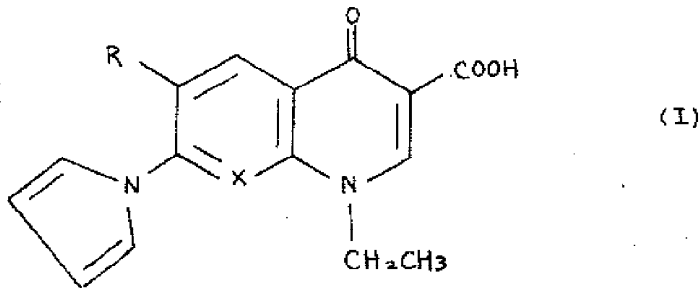
[발명의 명칭]

카복실산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1-피롤릴그룹에 의해 모두 7위치가 치환된 신규의 1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 및 1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산유도체, 이의 제조 방법 및 약제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

본 발명에 의한 신규의 유도체는 다음 일반식(1)로 표시된다 :



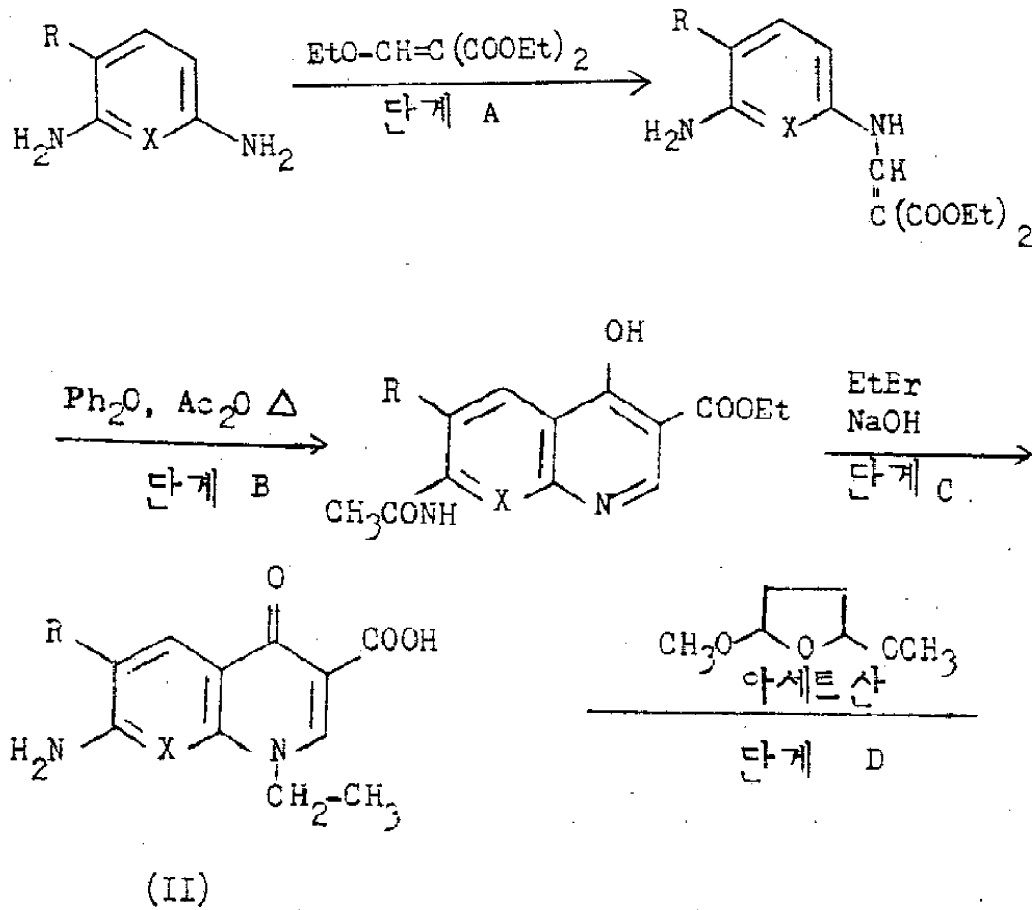
상기식에서, X는 탄소원자 또는 질소원자이며, R은 수소원자 또는 불소원자를 나타낸다.

본 발명은 또한 생리학적으로 허용 가능한 일반식(1)의 알칼리 금속염 또는 알칼리토 금속염에 관한 것이다.

일반식(1)의 유도체 및 그의 염은 약리학적 항균특성, 특히 항균 및 세균성을 지니고 있다.

본 발명에 의한 신규의 화합물은 그람양성 및 그람음성균 모두에 대하여 강력한 항균활성을 지니고 있다.

신규의 일반식(1)의 유도체는 본 발명에 따라 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다 :



위의 식에서, X 및 R은 위에서 정의한 바와 동일하다.

A단계에 있어서는, 적당한 디아민을 디에틸에톡시메틸렌-말로네이트로 직접 축합반응시켜 알코올을 제거하므로써 에틸모노 아미노메틸렌말로네이트를 제조할 수 있다.

B단계에 있어서, 화합물은 용매의 부재하에 가열하거나, 또는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 테트라린, 니트로벤젠, 디클로로벤젠, 디페닐에테르 또는 이들의 혼합물과 같은 열교환제로서의 역할을 하는 적절한 용매를 사용하므로써 고리화가 이루어진다. 반응 온도는 150° 내지 250°C, 바람직하게는 180° 내지 230°C이다. 일련의 촉매사용에 의하여 상당히 낮은 온도에서의 고리화 반응이 가능해진다. 이러한 촉매로는 폴리포스포릭에스테르, 폴리인산, 인산무수물등이 있다. 이러한 촉매를 사용할때 반응 온도는 일반적으로 60 내지 170°C, 바람직하게는 75 내지 150°C로 한다.

C단계에서, N-알킬화 화합물이 제조된다. 알킬화는 특히 알킬할라이드, 알킬설페이트 및 알킬술포네이트 등과 같은 통상의 알킬화제주의 하나를 사용하여 수행할 수 있다. 일반적으로, 반응은 알칼리 및 반응에 대해 불활성인 용매의 존재하에 진행시킨다. 이러한 용매로는 물, 메탄올, 아세톤, 디옥산, 벤젠, 디메틸포름아미드, 디메틸술포사이드 및 이들의 혼합물이다.

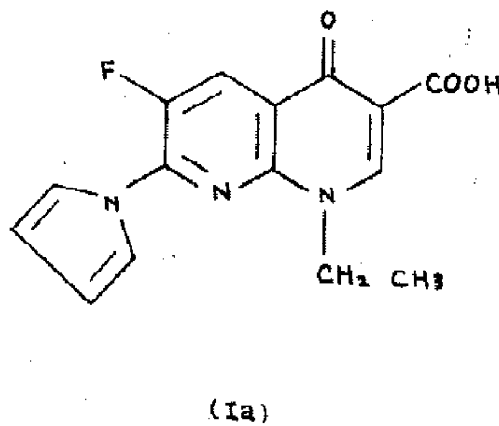
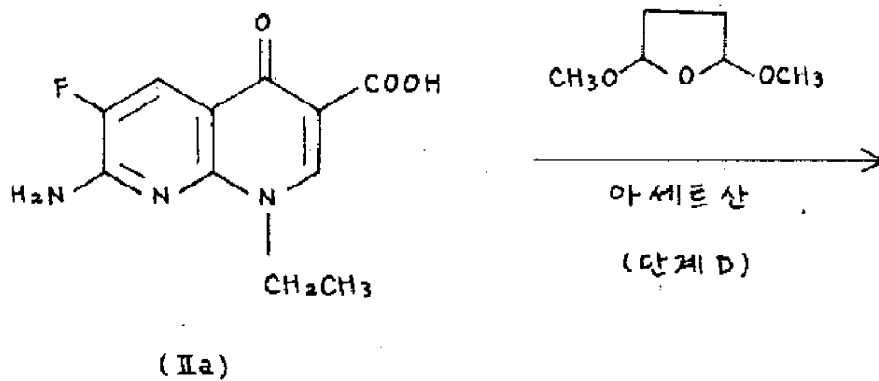
사용할 수 있는 알칼리로서 바람직한 것은 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속수산화물, 또는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리금속 탄산염이 있다.

단계 C에 있어서는, 알칼리 반응은 반응 매질이 분명히 알칼리성이기 때문에 카복실릭에스테르의 가수분해 반응이 수반됨을 주지해야 되는데, 그 결과 상응하는 카복실산이 얻어지게 된다.

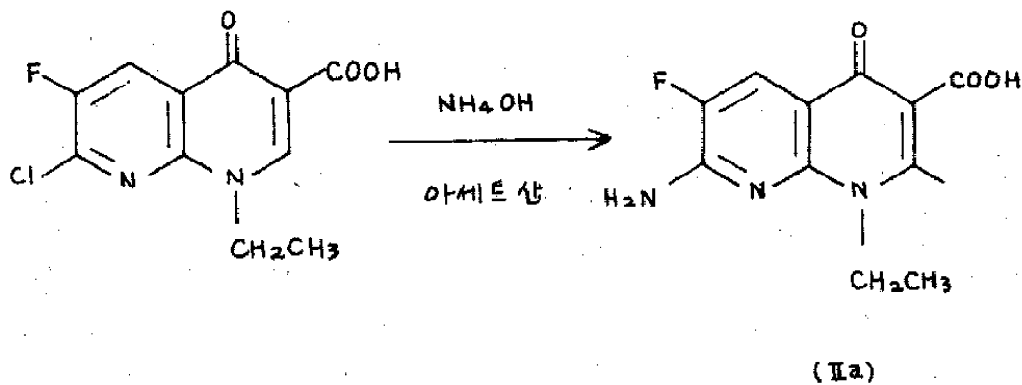
최종단계 D에 있어서, 피롤핵은 아세트산 매질내에서 반시간동안 환류시킴으로서 아민과 디에톡시테트라 하이드로푸란의 반응에 의해 그래프트된다.(참조 : Clauson Kaas, Acta Chem. Scand 6,667 및 867(1952))

특히 1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-(1-피롤일)-1,8-나프티리딘-3-카복실산을 제조하

는 경우에 있어서, D단계의 피롤핵의 그래프트 실시에 있어서, 합성중간체의 필요성이 주지되어야 하는데, 이도 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 이러한 특별한 경우에 있어서, 반응단계 D는 다음과 같이 요약할 수 있다.



이러한 합성중간체는 다음과 같은 반응에 의해, 1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-클로로-1,8-나프티리딘-3-카복실산으로부터 제조할 수 있다(참조 : 유럽특허출원 제0,027,752호) :



다음의 실시예에는, 본 발명에 따른 신규의 유도체의 제조방법뿐만 아니라, 상응하는 출발물질 및 유도체 생성물이 나타나 있다.

[실시예 1]

디에틸 3-아미노아닐리노-메틸렌말로네이트의 제조(단계 A)

메타-페닐렌디아민 10.8g을 에틸알코올 80ml에 용해시키고, 여기에 디에틸 에톡시메틸렌말로네이트 21.6g을 가한 다음, 생성된 혼합물을 환류하에 40분간 가열한다. 여과후 뜨거운 물50ml을 가하고 생성 혼합물을 교반하면서 실온에서 24 내지 36시간동안 방치한다. 형성된 침전물을 여과하고, 에탄올/물(1:1) 혼합물로 세척한 다음 60°C에서 건조시킨다. 생성물을 벤젠/헥산(2:1)혼합물 내에서 재결정시킨 결과 용점이 71 내지 74°C인 고체 10.5g을 얻었다.

에틸-7-아세트아미도-4-하이드록시-3-퀴놀린카복실레이트의 제조(단계 B)

디에틸-3-아미노아닐리노-메틸렌말로네이트 10.5g을 디페닐옥사이드 80ml에 용해시키고, 아세트산 무수물 8ml를 가한 다음, 생성 혼합물을 250℃까지 점차적으로 가열한뒤 환류하에서 10분간 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 에탄올 20ml를 가한 다음, 고체를 여과하고 에탄올로 세척한다. 생성물을 디에틸 포름아미드내에서 재결정시킨 결과 융점이 295내지300℃인 고체 4.6g을 얻었다.

#### 7-아미노-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산의 제조(단계 C)

에틸 7-아세트아미도-4-하이드록시-3-퀴놀린카복실레이트 4.6g을 10% 수산화나트륨 15ml, 물 60ml 및 에탄올 100ml에 용해시키고, 에틸브로마이드 5ml를 가한다. 혼합물을 4시간동안 환류시킨 다음 과량의 에틸브로마이드 및 에탄올을 증발시켜 버리고, 10% 수산화나트륨 10ml를 가한다. 다음에는 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고, 냉각시킨 다음, 염산을 사용해 산성화시킨후, 여과하고 70℃에서 에탄올로 처리한다. 생성물을 여과하고 디에틸포름아미드/물(1:1) 혼합물 내에서 재결정시킨 결과 융점이 304-307℃인 고체 1.0g을 얻었다.

#### 7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산의 제조(단계 D)

7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산0.30g을 아세트산 10ml에 현탁시키고, 디메톡시테트라 하이드로푸란 0.17g을 가하고, 생성된 혼합물을 고체가 용해될 때까지 가열한다. 혼합물을 여과하고 여액이 현탁해질 때까지 물을 가한다. 여액을 냉각시키고, 산출된 침전을 여과한 다음 에탄올로 세척한다. 그 결과 융점이 235내지238℃인 고체 0.12g을 얻었다.

[분광 분석자료 :]

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , [DMSO ( $d_6$ )] : 1.46(t,3H) ; 4.57(q,2H) ; 6.23(m,2H) ; 7.43(M,2H) ; 7.59[d(J=8Hz), 1H] ; 7.68(s, 1H) ; 8.18[(J=8Hz), 1H] ; 8.76(s, 1H) ; 14.80(s, 1H). IR(KBr) : 1620.1720 $\text{cm}^{-1}$

[실시예 2]

#### 4-플루오로-메타-페닐렌디아민의 제조

단일 배치 내에서 진한 염산 12ml-SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 9g 용액에 교반하에 4-플루오로-3-니트로 아닐린 1.6g을 첨가하는데 이때 급격한 반응과 함께 용해되며 이때 반응 온도는 95 내지 100℃에 이르게 된다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음내의 50% 수산화나트륨 용액 70ml에 붓는데 이때 온도는 20℃이하로 된다. 생성된 강 알칼리 용액을 에틸에테르 50ml로 3회 추출한다. 에틸에테르 추출액을 결합하고, 증류수 30ml로 세척한 다음 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 에틸에테르 용액을 증발 건조시킨 결과 암색의 오일 1.2g을 얻었다.

#### 디에틸 4-플루오로-3-아미노아닐리노-메틸렌말로네이트의 제조(단계 A)

에탄올 40ml/디에틸 에톡시메틸렌말로네이트 21.6g/4-플루오로-메타-페닐렌디아민 21.6g 용액을 환류하에 30분간 가열하고, 혼합물을 뜨거운 상태로 유지하면서 물 15ml를 가한다. 혼합물을 냉각시키고 형성된 침전물을 여과한 다음, 에탄올/물(1:1) 혼합물로 세척한다. 생성물을 60℃에서 건조시키고 벤젠/헥산(2:1) 혼합물에서 재결정화한 결과, 융점이 100내지 102℃인 결정 1.6g을 얻었다.

#### 7-아세트아미도-4-하이드록시-6-플루오로-3-퀴놀린카복실레이트의 제조(단계 B)

디페닐옥사이드 8ml/아세트산 무수물 1ml 혼합물에 디에틸 4-플루오로-3-아미노 아닐리노메틸렌말로네이트 1.6g을 용해시키고, 생성된 혼합물을 침전물이 나타나는 250℃의 온도까지 점진적으로 가열한다. 혼합물을 10분간 환류시킨다음, 냉각시킨다. 에탄올 5ml를 가하고, 고체를 여과한후, 에탄올로 세척한다. 생성물을 디에틸포름아미드 내에서 재결정시킨 결과 융점이 320℃인 고체 1g을 얻었다.

#### 6-플루오로-7-아미노-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산의 제조(단계 C)

에틸 7-아세트아미도-4-하이드록시-6-플루오로-3-퀴놀린카복실레이트 1g/에탄올 60ml/10% 수산화나트륨 용액 2.5ml 용액에 에틸브로마이드 1.5ml를 가하고, 생성된 혼합물을 4시간동안 환류시킨다. 다음에는 혼합물을 그의 절반 부피까지 농축시키고, 10% 수산화나트륨 용액 5ml를 가한후, 1시간도 안 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고 염산으로 산성화시킨 다음, 형성된 침전물을 여과한다. 침전물을 수세, 건조 및 디에틸포름아미드/물(10:1) 혼합물 내에서 재결정시킨 결과 융점이 298내지 300℃(분해)인 고체 0.65g을 얻었다.

#### 6-플루오로-7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산의 제조(단계 D)

6-플루오로-7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산 2.5g을 아세트산 15ml에 현탁시키고, 디메톡시테트라 하이드로푸란 1.32g을 가한다. 생성된 혼합물을 고체가 용해될 때까지 서서히 가열시킨 다음, 냉각시킨다. 형성된 침전을 여과하고 에탄올로 세척한다. 생성물을 아세트니트릴 내에서 재결정화한 결과 융점이 251 내지 252℃인 침상 1.4g을 얻었다.

[분광분석자료]

$^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , [DMSO ( $d_6$ )] : 1.48(t,3H) ; 4.26(q,2H) ; 6.38(t,2H) ; 7.34(q,2H) ; 7.99[d(J=61Hz), 1H] ; 8.10[d(J=11.4Hz), 1H] ; 8.92(s, 1H) ; 14.65(s, 1H). IR(KBr) : 1620.1720 $\text{cm}^{-1}$ .

[실시예 3]

#### 1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피롤릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조(단계 D)

1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피롤릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(USP 3149104) 4.6g 및 2.5-

디메톡시 테트라하이드로푸란 2.7g을 빙초산 70ml 내에서 30분간 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고 8시간 5°C로 방치한 다음, 침전물을 여과하고 아세토니트릴 내에서 재결정시킨 결과 융점이 230 내지 232°C인 침상 4.3g을 얻었다.

[분광분석자료]

<sup>1</sup>H NMR, δ, [DMSO (d6)] : 1.47(t,3H) ; 4.57(q,2H) ; 6.30(m,2H) ; 7.70(m,2H) ; 7.80[d(J=8.4Hz), 1H] ; 8.53[d(J=8.4Hz), 1H] ; 8.95(s,1H) ; 14.62(s,1H). IR(KBr) : 1625.1720cm<sup>-1</sup>.

[실시예 4]

1-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-(피롤릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조(단계 D)

융점이 229내지 303°C(분해)이며 분광분석 자료가

<sup>1</sup>H NMR, δ, [CF<sub>3</sub>COOH] : 1.70(t,3H) ; 4.83(q,2H) ; 8.10[D(J=9.4Hz), 1H] ; 9.11(s,1H) . IR(KBr) : 1650.1720,3320,3425cm<sup>-1</sup> ,인 1-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-(피롤릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산 1.4g을 아세트산과 디메틸포름아미드(1:1) 혼합물 20ml에 현탁시키고 2,5-디메톡시테트라 하이드로푸란 0.8g을 가하고, 생성 혼합물을 10분간 환류 가열한다. 냉각시킨후, 8시간동안 5°C로 방치하고, 형성된 침전물을 여과 아세톤 재결정시킨결과 융점이 257 내지 259°C인 침상 결정 0.95g을 얻었다.

[분광분석자료]

<sup>1</sup>H NMR, δ, [CF<sub>3</sub>COOH] : 1.67(t,3H) ; 4.48(q,2H) ; 6.36(m,2H) ; 8.40[d(J=11Hz), 1H] ; 9.23(s,1H) . IR(KBr) : 1625.1725cm<sup>-1</sup>.

출발 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

1-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-글로로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(유럽 특허출원 제 0,0257,752호) 1g을 20%에탄올을 함유하는 진한 암모니아 용액25ml에 가하고, 생성된 혼합물을 밀폐된 튜브내에서 120내지125°C의 온도로 4시간동안 유지한다. 혼합물을 냉각시키고, pH가 약간 산성을 나타낼 때까지 아세트산을 가한 다음, 형성된 침전을 여과하고 수세한다. 생성물을 건조시킨 결과, 융점이 299 내지 303°C인 1-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소-6-플루오로-7-아미노-1,8-나프티리딘-3-카복실산 0.8g을 얻었다.

항균 약리학적 활성

(G.L. Daquet and Y.A.Chabbert, Techniques en bacteriologie(Bacteriological techniques), Vol 3, Flammarion Medecine-Sciences, 1972 and W.B.Hugo and A.D.Rusell,Pharmaceutical Microbiology,Blackwell Scientific Publications,London, (1977)).

-비양매질 및 용매 :

항생매질 No.1(시드(seed)아가)(Oxoid CM 327), 트리프톤-소야브로드(Oxoid CM 129)Ringer의 생리학적 용액 1/4(Oxoid BR 52) 포도당 아가(BBL-11165). 0.1N수산화나트륨.

미생물

- |                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| "Bacillus subtilis" ATCC 6633       | "Pseudomonas aeruginos"ATCC 25115    |
| "Citrobacter freundii" ATCC 11606   | "Pseudomonas aeruginosa" ADSA 47     |
| "Enterobacter aerogenes" ATCC 15038 | "Salmonella typhimurium" AMES 98     |
| "Enterobacter cloacae" CHSP 20      | "Salmonella typhimurium" AMES 100    |
| "Escherichia coli" ATCC 10536       | "Sarcina lutea"ATCC 9341             |
| "Escherichia cili" R-1513           | "Serratia marcescens" ATCC 13880     |
| "Klebsiella pneumoniae" ATCC 10031  | "Shigella flexnerii"                 |
| "Micrococcus flavus" ATCC 10240     | "Staphylococcus aureus" ATCC 5488/23 |
| "Proteus mirabilis" ATCC 4675       | "Staphylococcus aureus"25178         |
| "Proteus morgani" CHSP 16           | "Streptococcus faecalis" ATCC 10541  |

-접종액의 제조 :

각 미생물을 항생매질 No.1(시드 아가)의 튜브 내에서 스트리킹시켜 배양한 다음, 37°C에서 20시간 동안 항온 배양시킨다. 베지루프(loop)를 사용하여 배양액을 트리프톤-소아 브로스(broth)내에 배양시키고, 37°C에서 20시간동안 항온 배양시킨다. 산출된 배양액을 Ringer의 생리학적 용액으로 1/4까지 희석시킨 결과 각 미생물에 대하여 10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> cfu/ml의 표준화된 현탁액을 얻었다.

-일반식(1)의 유도체를 함유한 매질의 제조 :

0.1N 수산화나트륨 용액내의 100μ g/ml 용액으로 부터 출발시킴으로서 각 생성물을 포도당 아가(사

전에 용융시키고 50℃로 유지됨)내에 계속적으로 희석시킨 결과 다음의 농도를 얻었다 : 63-32-16-8-4-2-1-0.5-0.25-0.125 μ g(유도체)/ml(매질).

각 생성물에 대해서, 각 농축물의 용액을 직경이 10cm인 페트리접시에 접시 하나당 10ml의 매질로 계속해서 분산시킨 다음 테스트한다. 매질이 냉각되자마자 접시당 0.4ml의 배양액을 사용하여 배양시킨다. 이들을 드리그라스키루프로 분산시키고 상청액을 제거한다. 시드된 접시를 37℃에서 20시간 동안 항온 배양시킨다.

[결과]

실험 결과는 다음의 표 I에 나타나 있다.

실시에 1, 2 및 4의 생성물은 장내균과(슈도모나스 에루기노사) 및 그람-양성 구균에 있어서 피페미드 산보다 더욱 높은 생체의 활성을 지니고 있다. 실시에 3의 유도체는 그람-음성 미생물에 관해서는 피페미드산과 동일한 활성을 지니며 그람-양성 구균에 관해서는 높은 활성을 지닌다.

[표]

피페미드산 농도와 비교한 생체의 MIC.(μ/ml)

미생물	실시에 1 의 희합물	실시에 2 의 희합물	실시에 3 의 희합물	피페미드산
Bacillus subtilis ATCC 6633	<0.125	<0.125	0.25	8
Citrobacter freundii ATCC 11606	16	8	32	4
Enterobacter aerogenes ATCC 15038	>64	8	>64	32
Enterobacter cloacae CHSP 20	16	1	8	8
Escherichia coli ATCC 10536	4	1	8	2
Escherichia coli R-1513	16	4	16	16
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	1	0.5	4	2
Micrococcus flavus ATCC 10240	16	8	4	> 64
Proteus mirabilis ATCC 4675	16	4	>64	16
Proteus morgani CHSP 16	8	2	8	8
Pseudomonas aeruginosa ATCC 25115	>64	16	>64	32
Pseudomonas aeruginosa ADSA 47	>64	64	>64	32
Salmonella typhimurium AMES 98	0.5	<0.125	0.5	4
Salomonella typhimurium AMES 100	4	0.5	8	8
Sarcina lutea ATCC 9341	16	16	8	> 64
Serratia marcescens ATCC 13880	8	2	16	16
Shigella flexnerii	8	2	16	4
Staphylococcus aureus ATCC 5488/23	1	0.25	8	64
Staphylococcus aureus ATCC 25178	1	0.25	4	64
Streptococcus faecalis ATCC 10541	16	1	32	> 64

[마우스에 대한 급독성]

무게가 19 내지 25g인 암, 수 C.F.L.P.알비노마우스를 실험동물로 사용하여 독성을 실험한다. 18시간 동안 물을 제외하고는 단식 시킨후, 본 발명의 물질의 유도체를 아라비아검 내의 5% 현탁액으로써 복막내에 투여한다. 투여된 현탁액의 양의 모든 경우 0.4ml/200g(20ml/kg)이며, 투여한 용량에 따라 현탁액의 농도를 변경할 수 있다. 상기 유도체 투여 1시간후, panlab 표준 래트-마우스 사료를 공급한다. 치사율 관찰 시간은 7일 이었다. 사망에 관해 어떠한 생성물로 성별에 있어 차이가 나타나지 않았다.

결과는 다음의 표 II에 나타나 있다.

[표 II]

유도체	투여경로	LD 50(mg/kg)
실시예 1	복막내	>800
실시예 2	"	> 1600
실시예 3	"	900
실시예 4	"	> 1000
나라닥스산	"	600
피팩마드산	"	> 1600

일반식(1)의 화합물의 유도체는 그의 우수한 약제학적 특성으로 인하여, 인체 및 / 또는 동물에 있어, 본 발명의 생성물에 민감한 그람-양성 및 그람-음성 RBS에 의해 야기된 급성, 만성 및 회귀성 조직 또는 국부적 감염을 치료하는데 유용하게 사용할 수 있는데. 특히 위장경로 또는 비-노 경로, 호흡 기관, 피부와 연조직뿐만 아니라 신경 및 치과-위장 감염등에 사용된다. 인체의 치료에 있어서, 본 발명에 의한 유도체의 용량은 성인에게 정제 또는 캡셀의 형태로 투여할 경우 대략 400내지 1200mg/1일이다. 이러한 투여량은 병의 경중에 따라 다양하다.

본 발명에 의한 유도체의 두 특별한 의약형태는 다음과 같다.

[정제로서의 예]

6-플루오로-7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산

카복시메틸스타치	0.018g
폴리비닐피롤리돈 K29-32	0.030g
미세결정셀룰로스	0.146g
콜로이드실리카	0.003g
마그네슘 스테아레이트	0.003g
	<u>0.600g</u>

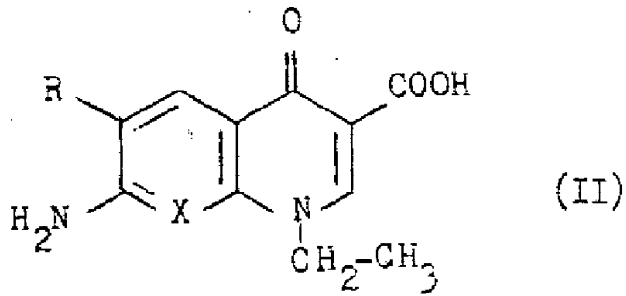
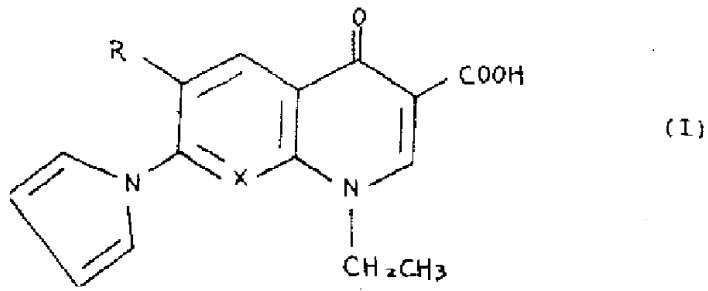
[캡셀로서의 예]

6-플루오로-7-(1-피롤릴)-1-에틸-1,4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린카복실산	0.400g
미세결정성 셀룰로스	0.0356g
콜로이드실리카	0.0022g
마그네슘 스테아레이트	0.0022g
	<u>0.440g</u>

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

다음 일반식(II)의 화합물을 아세트산매질 중에서 2,5-디메톡시테트라 하이드로푸란과 반응시킴을 특징으로 하는 다음 일반식(1)의 화합물의 제조방법 :



상기 식에서 X은 탄소원자 또는 질소원자를 나타내며, R은 수소원자 또는 불소원자를 나타낸다.