

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|---|---|--|
| (51) Int. Cl. ⁶ C07D 417/12 A61K 31/44 | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2000년04월01일 10-0249988 1999년 12월29일 |
| (21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국 | 10-1993-0703064 1993년 10월09일 1993년 10월09일 PCT/US 92/02566 1992년04월06일 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 헝가리 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 루마니아 미국 캐나다 몽골 폴란드 | (65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자 |
| (30) 우선권주장 | 91-078836 | 1991년04월11일 일본(JP) |
| (73) 특허권자 | 파마시아 앤드 업존 컴퍼니 로렌스 티. 마이젠헬더 미국 49001 미시건주 칼라마주 헨리에타 스트리트 301다깨다 케미칼 인더스트리즈, 리미티드 다깨다 구니오 | |
| (72) 발명자 | 일본국 오사까 541 주오꾸 도쇼마찌 4초메 1-1 소다 다까시 일본국 오사까 569 다까쯔끼 히가시간마찌 2-쫘메 27-20 이께다 히도시 일본국 오사까 578 히가시오사까 니시-이와따 3-쫘메 3213-71 존 씨.그린필드 미합중국 미시간 49083 리취랜드 이스트 이 애비뉴 6695 제리 알. 콜카 미합중국 미시간 49009 텍사스 타운쉽 콘팅고 8181 에드가 앤. 페트졸드 미합중국 미시간 49080 플레인웰 사우쓰 레이크 도스터 드라이브 159 김창세, 장성구 | |
| (74) 대리인 | | |

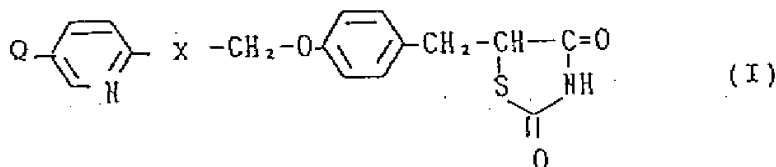
심사관 : 이미정

(54) 티아졸리딘디온 유도체, 그의 제조방법 및 용도

요약

티아졸리딘디온 유도체, 이들의 제조 방법 및 용도

하기 일반식 (I)의 티아졸리딘디온 유도체, 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수한 입체 이성체를 개시하고 있다:



상기 식에서,

X는 -CH₂- 또는 -CO-이고,

Q는 X가 -CH₂- 인 경우에는 CH₃CO-, CH₃CH(OR)- 또는 -CH₂COOH(여기서 R은 수소 원자 또는 아실 그룹이다) 이거나, 또는 X가 -CO-인 경우에는 CH₃CH₂-이다.

일반식(1)의 티아졸리딘온 유도체는 저혈당성 및 저지질혈증 활성을 갖는다.

명세서

[발명의 명칭]

티아졸리딘온 유도체, 그의 제조방법 및 용도

[발명의 상세한 설명]

[발명의 분야]

본 발명은 저혈당성 및 저지질혈증 활성을 가진 신규한 티아졸리딘온 유도체, 그의 제조방법 및 이를 함유한 당뇨병 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[발명의 배경]

당뇨병 치료제로서 각종 비구아나이드 화합물 및 설포닐우레아 화합물을 사용하여 왔다. 그러나, 비구아나이드 화합물은 락트산증을 유발하기 때문에 최근에는 이들을 거의 사용하지 않고 있다. 설포닐우레아 화합물은 강한 저혈당 활성을 갖지만, 이들은 종종 심한 저혈당증을 야기하므로 이들은 주의해서 사용해야 한다.

[발명의 목적]

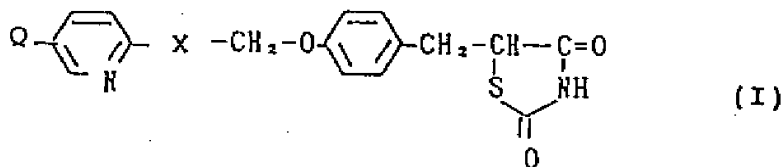
본 발명자들은 상기 단점이 없으며 저혈당 활성을 갖는 화합물을 찾고자 집중적으로 연구하여 왔다. 그 결과, 탁월한 저혈당 및 저지질혈증 활성을 갖는 신규한 티아졸리딘온 유도체를 알아냈다. 따라서 본 발명이 이루어졌다.

본 발명의 주 목적은 통상적인 비구아나이드 화합물 및 설포닐우레아 화합물의 상기 단점들을 갖지 않은 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

상기 목적 뿐만 아니라 본 발명의 기타 목적 및 잇점은 하기 설명으로 인해 본 기술분야에 숙련된 자들에게 명백해질 것이다.

[발명의 개요]

본 발명에 따라, 하기 일반식(1)의 티아졸리딘온 유도체, 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수한 입체이성체를 제공한다.



상기 식에서,

X는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이고;

Q는 X가 $-CH_2-$ 인 경우에는 CH_3CO- , $CH_3CH(OR)-$ (이때, R은 수소 원자 또는 아실 그룹이다) 또는 $-CH_2COOH$ 이고, X가 $-CO-$ 인 경우에는 CH_3CH_2- 이다.

또한, 본 발명은 유효 성분으로서 일반식(1)의 티아졸리딘온 유도체, 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수한 입체이성체를 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[발명의 상세한 설명]

일반식(1)에서 R로 표시되는 아실 그룹의 예로는 포밀, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬카보닐(예: 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 펜타노일, 이소펜타노일, 헥사노일 등), 8 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 아르알킬카보닐(예: 페닐아세틸, 페닐프로피오닐 등), 7 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 아릴카보닐(예: 벤조일, p-톨루오일 등) 등을 들 수 있다. 아르알킬카보닐 및 아릴카보닐은 할로겐(불소, 염소, 브롬 등), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콕시(메톡시, 에톡시 등), 트리플루오로메틸 등과 같은 하나 이상의 치환체를 가질 수도 있다.

일반식(1)의 티아졸리딘온 유도체(이후에는 화합물(1)이라 칭한다)는 티아졸리딘 환에 산성 질소원자 및 피리딘 환에 염기성 질소원자를 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물(1)은 그의 산성염과 염기성 염 둘 다로 존재할 수 있다. 산성염의 예로는 염산, 브롬화 수소산, 황산, 인산 등과 같은 무기 산과의 염, 및 메탄설포산, 톨루엔 설포산, 옥살산, 말론산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 말산 등과 같은 유기 산과의 염을 들 수 있다. 염기성 염의 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 알루미늄 염, 마그네슘 염, 칼슘 염 등과 같은 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있다.

화합물(1)의 구체적인 예들은 하기와 같다:

- 5-[4-[2-(5-아세틸-2-피리딜)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-아세톡시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-프로피오닐옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-부틸옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-이소부틸옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-발레릴옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-이소발레릴옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-[5-(1-피발로일옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-(5-(1-벤조일옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;
 5-[4-[2-(5-카복시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온; 및
 5-[4-[2-(5-에틸)-2-피리딜]-2-옥소에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온;

화합물(1), 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수 입체이성체는 저혈당 및 저지질혈증 활성을 갖는다. 또한, 화합물(1), 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수 입체이성체는 저독성을 갖는다. 예를 들어, 하기 실시예 1 또는 2에서 수득한 화합물을 300mg/kg의 투여량으로 쥐에게 경구 투여한 경우에도, 치사한 쥐는 나타나지 않았다. 따라서, 화합물(1), 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 순수 입체이성체는 그대로 또는 공지된 약리학적으로 허용되는 담체, 부형제, 충전제 등과 함께 인간을 비롯한 포유동물의 당뇨병을 치료하는데 사용될 수 있다.

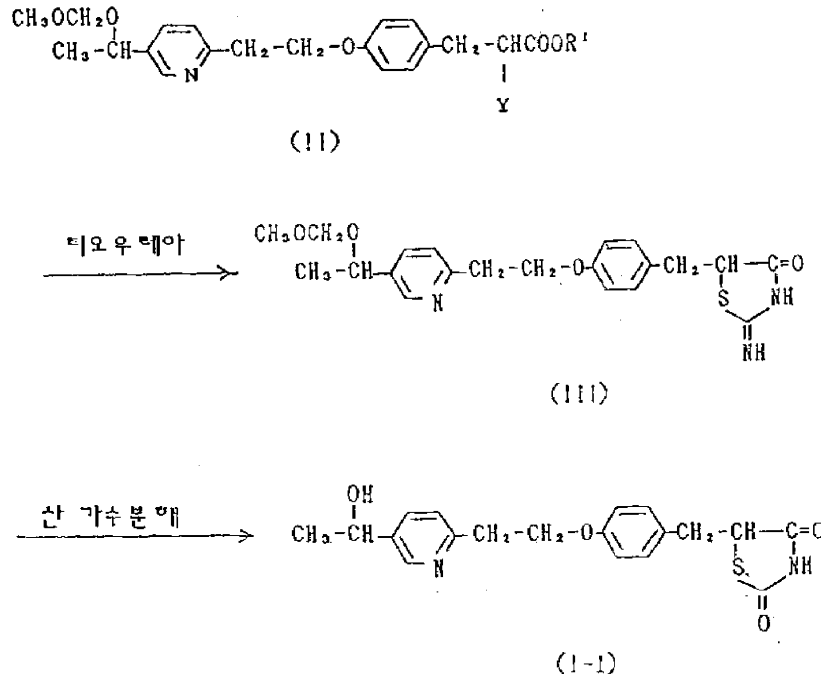
보편적으로, 화합물(1), 그의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성체를 예를들어 정제, 캡슐(예: 연질 캡슐 및 미세캡슐), 분말, 과립 등의 형태로 경구 투여할 수 있다. 경우에 따라, 이를 주사 가능한 용액, 좌약, 팜릿 등의 형태로 비경구 투여할 수도 있다. 경구 투여하는 경우, 0.05 내지 10mg/kg의 일일 투여량으로 하루에 1 내지 3회 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물(1) 및 그의 염을 하기와 같이 제조할 수 있다.

(1) X가 $-CH_2-$ 이고, Q가 $CH_3CH(OH)-$ 인 화합물(1)의 제조방법

화합물(1-1)은 도식 1에 따라 제조할 수 있다.

[도식 1]



여기서,

R^1 은 수소 원자 또는 저급 알킬 그룹이고,

Y는 이탈그룹이다.

R^1 으로 나타낸 저급 알킬 그룹의 예로는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등)을 포함한다. 특히 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 그룹이 바람직하다. Y로 나타낸 이탈그룹의 예로는 할로겐 원자(예: 염소, 브롬, 요오드)등을 포함한다.

티오우레아와 화합물(II)의 반응은 보편적으로 알콜(예 : 메탄올, 에탄올, 프로판올, 2-프로판올, 부탄올, 이소부탄올, 2-메톡시에탄올 등), 디메틸 설펡사이드, 설펡란 등과 같은 용매 중에서 수행한다. 반응 온도는 보편적으로는 20 내지 180℃, 바람직하게는 50 내지 150℃이다. 사용할 티오우레아의 양은 화합물(II)의 1몰당 1 내지 2몰이다. 상기 반응에서, 브롬화 수소가 반응이 진행됨에 따라 부산물로서 생성된다. 이어서 브롬화 수소를 제거하기 위해 나트륨 아세테이트, 칼륨 아세테이트 등과 같은 탈산작용제의 존재하에 반응을 수행할 수 있다. 탈산 작용제는 보편적으로 화합물(II) 1몰당 1 내지 1.5몰의 양으로 사용한다. 상기 반응에 의해 화합물(III)을 제조한다. 화합물(III)은 임의로 단리시킬 수 있지만 다음 산 가수분해 단계에서 단리시키지 않고 사용할 수 있다.

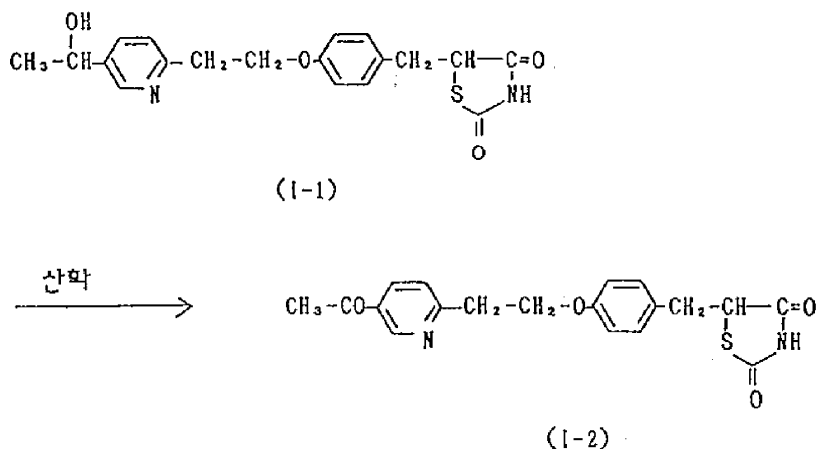
보편적으로, 물 및 무기 산의 존재하에 적당한 용매중에서 화합물(III)을 가수분해한다. 용매의 예로는 화합물(II)와 티오우레아의 반응에 사용되는 용매들을 포함한다. 무기 산의 예는 염산, 브롬화 수소산, 황산 등을 포함한다. 사용할 무기 산의 양은 1몰의 화합물(III)당 0.1 내지 20몰, 바람직하게는 0.2 내지 10몰이다. 물은 보편적으로 과잉의 양으로 가한다. 상기 반응은 보편적으로 가온 또는 가열 조건하에 수행한다. 반응 온도는 보편적으로 60 내지 150℃이다.

가열시간은 수 시간 내지 20+ 수시간이다.

(2) X가 $-CH_2-$ 이고, Q가 CH_3CO- 인 화합물(1)의 제조방법

상기 화합물(1-2)은 도식 2에 따라 제조할 수 있다.

[도식 2]



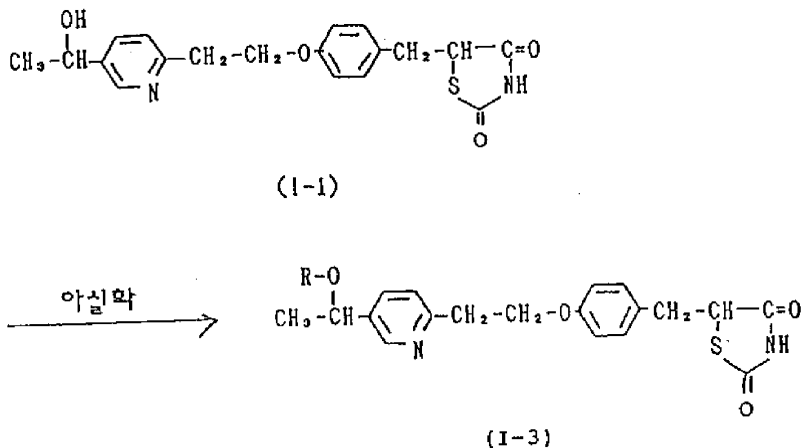
공지된 방법에 의해 산화시킬 수 있다. 이들의 예는 이산화 망간과의 산화, 크롬 산(예 산화 크롬(IV)-피리딘 착화합물)과의 산화, 디메틸 설펡사이드와의 산화 등을 포함한다([Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15(1-1), (1-2), Japan Chemical Society, Maruzen Shuppan, 1976]참조).

예를들어, 디메틸 설펡사이드로 산화시키는 경우에는, 클로로포름, 디클로로메탄, 벤젠, 톨루엔 등과 같은 불활성 용매중에서 보편적으로 산화시킨다. 디메틸 설펡사이드를 용매로서 사용할 수 있다. 아세트산 무수물, 인산 무수물, 디사이클로카보디이미드, 염소 등과 같은 친전자 시약의 존재하에 산화시킨다. 상기 반응은 보편적으로 약 -100 내지 $+60^\circ C$ 에서 수행한다. 반응 시간은 약 0.5 내지 50시간이다.

(3) X가 $-CH_2-$ 이고, Q가 $CH_3CH(OR)-$ 이고, R이 수소 원자가 아닌 화합물(1)의 제조방법

화합물(1-3)은 도식 3에 따라 제조할 수 있다.

[도식 3]



보편적으로 염기 존재하에 적당한 용매중에서 화합물(1-1)을 아실화제와 반응시킴으로써 아실화시킨다. 용매의 예는 에틸 아세테이트 등과 같은 에스테르, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 방향족 탄화수소, 디

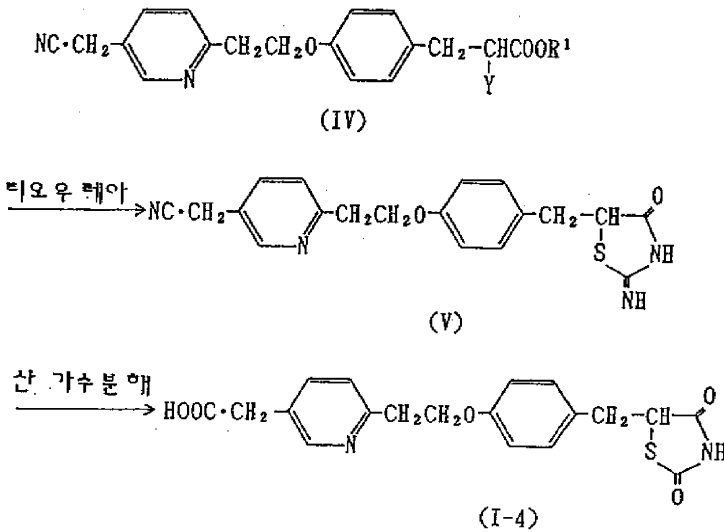
에틸 에테르, 디이소프로필에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산 등과 같은 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등과 같은 케톤, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등과 같은 염소화 탄화수소, 디메틸포름아미드 등을 포함한다. 아실화제의 예는 포름산, 및 지방족, 아릴 지방족 및 방향족 카복실산으로 부터 유도된 산 무수물과 산 할라이드를 포함한다. 지방족 카복실 산의 예는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 카복실산(예 : 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 발레산, 이소발레산, 헥사논산 등)을 포함한다. 아릴 지방족 카복실산의 예는 8 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 아릴 지방족 카복실 산(예 : 페닐아세트산, 페닐프로피온산 등)을 포함한다. 방향족 카복실산의 예는 7 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 방향족 카복실산(예 : 벤조산 등)을 포함한다. 상기 방향족 환은 할로겐 원자(예 : 불소, 염소, 브롬 등), 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 저급 알콕시(예 : 메톡시, 에톡시 등), 트리플루오로메틸 등과 같은 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

사용한 아실화제의 양은 화합물(1-1) 1몰당 보편적으로는 1 내지 10몰, 바람직하게는 1 내지 2몰이다. 염기의 예는 피리딘, 트리에틸아민 등과 같은 아민, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 중탄산 칼륨 등과 같은 탄산염 및 중탄산염을 포함한다. 사용할 염기는 아실화제를 기준으로 보편적으로 동일하거나 과량이다. 염기로서 피리딘을 사용하면, 과량의 피리딘을 용매로서 사용할 수도 있다. -20 내지 +40°C 에서 반응을 수행한다. 반응 시간은 보편적으로 10분 내지 24시간이다.

(4) X가 $-CH_2-$ 이고, Q가 $-CH_2COOH$ 인 화합물(1)의 제조방법

화합물(1-4)은 도식 4에 따라 제조할 수 있다.

[도식 4]



여기서,

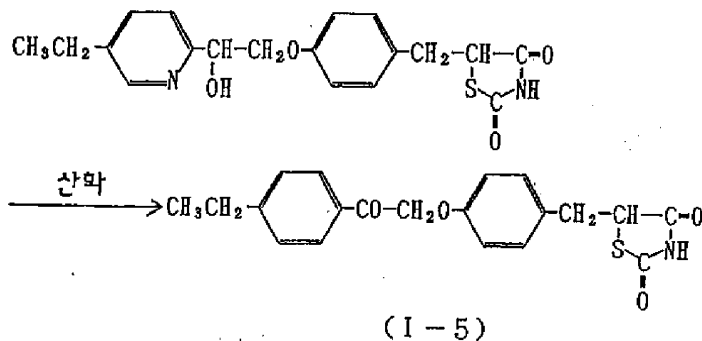
Y는 상기 정의한 바와 같다.

화합물(IV)과 티오우레아와의 반응은 화합물(II)과 티오우레아와의 반응에 대해 기재된 바와 동일한 방식으로 수행하여 화합물(V)을 수득할 수 있다. 화합물(V)의 산 가수분해는 화합물(III)의 가수분해에 대해 기재된 바와 동일한 방식으로 수행할 수 있다.

(5) X가 $-CO-$ 이고, Q가 CH_3CH_2- 인 화합물(1)의 제조방법

화합물(1-5)은 도식 5에 따라 제조할 수 있다.

[도식 5]



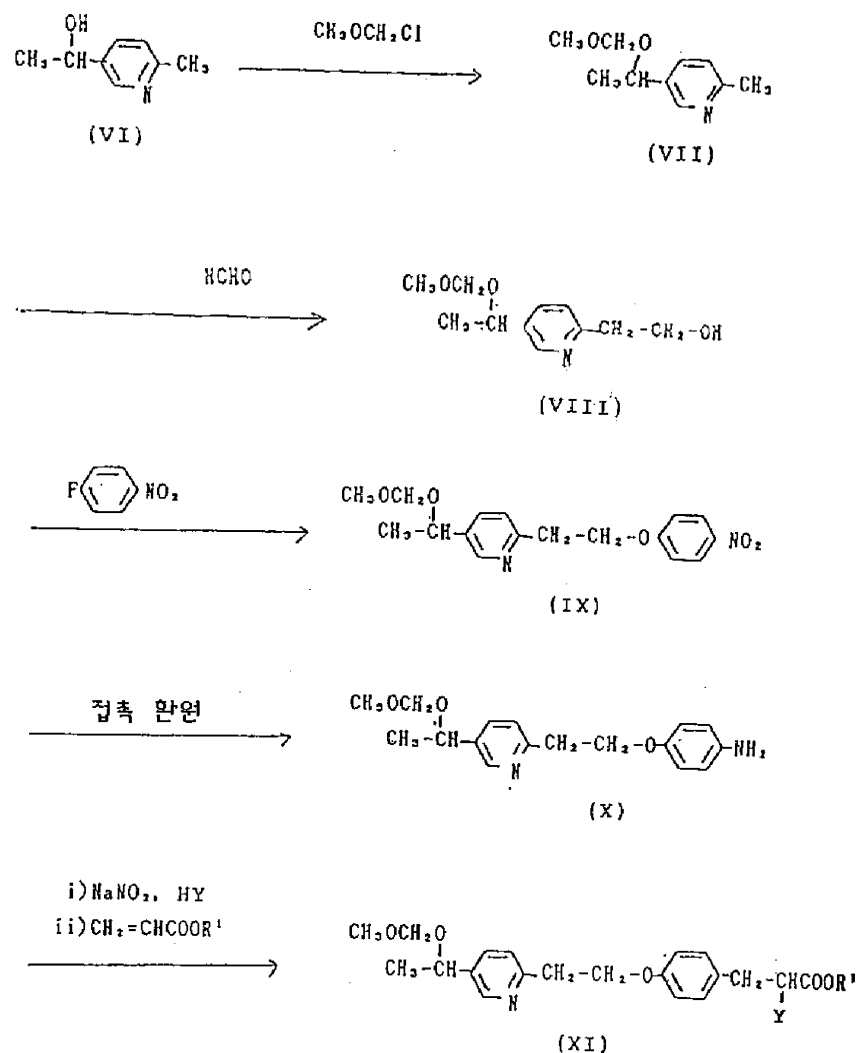
화합물(1-1)을 화합물(1-2)로 산화시키는 것에 대해 기재된 바와 동일한 방식으로 산화시킬 수 있다.

수득한 화합물(1), 그의 염 또는 입체이성체를 단리시켜 농축, 감압하에 농축, 결정화, 재결정화, 다른

용매중에 용해, 크로마토그래피 등과 같은 공지된 분리 및 정제 기술에 의해 정제할 수 있다.

출발 물질(II)은 도식 6에 따라 제조할 수 있다.

[도식 6]

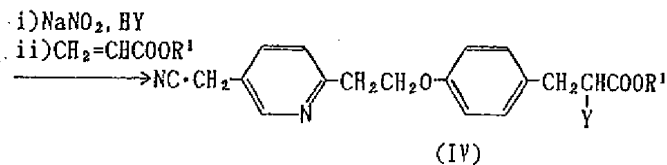
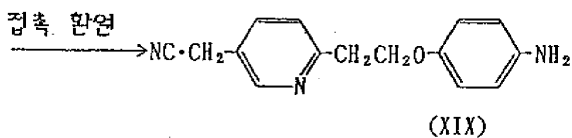
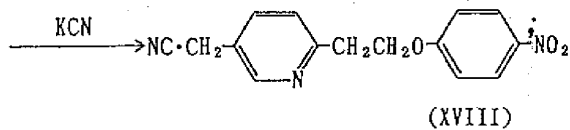
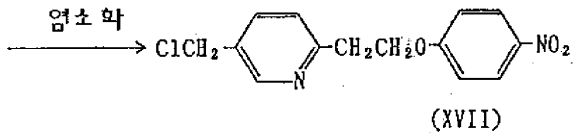
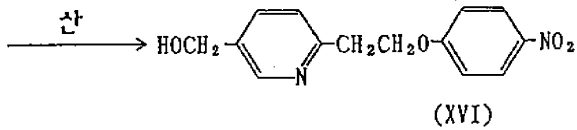
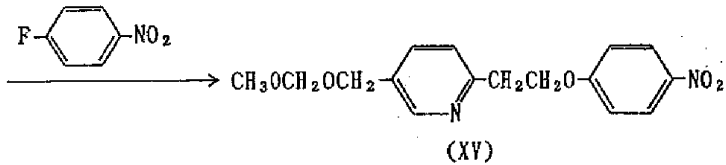
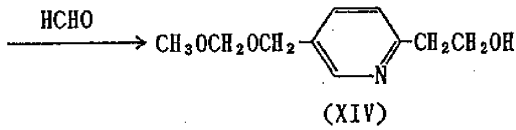
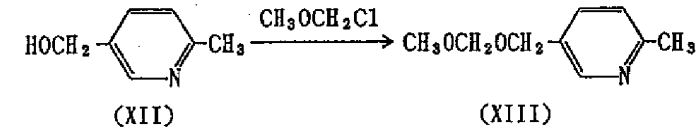


여기서, Y는 상기 정의한 바와 같다.

나트륨 하이드라이드, 나트륨 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드 등의 존재하에 화합물(VI)을 클로로 메틸 메틸 에테르와 반응시킴으로써 화합물(VI)을 화합물(VII)로 전환시킬 수 있다. 상기 반응은 -20 내지 $+60^\circ\text{C}$ 에서 디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드, 테트라하이드로푸란 등과 같은 용매 중에서 수행할 수 있다. 이어서, 화합물(VII)을 100 내지 180°C 에서 포름알린과 반응시켜 화합물(VIII)을 제조한다. 나트륨 하이드라이드, 나트륨 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드 등의 존재하에 화합물(VIII)을 4-플루오로니트로 벤젠과 반응시킴으로써 화합물(VIII)을 화합물(IX)로 전환시킬 수 있다. 상기 반응은 -20 내지 $+60^\circ\text{C}$ 에서 디메틸 포름아미드, 디메틸 설펍사이드, 테트라하이드로푸란 등과 같은 용매중에서 수행할 수 있다. 화합물(IX)의 접촉 수소화는 예를들어 통상적인 방식에 따라 촉매로서 탄소상 팔라듐을 사용하여 수행하여 화합물(X)을 수득한다. 화합물(X)을 할로겐화 수소 존재하에 디아조화한 후 디아조 화합물을 구리 촉매 (예 : 산화 제1구리, 산화 제2구리, 염화 제1구리, 염화 제2구리, 브롬화 제1구리, 브롬화 제2구리 등) 존재하에 아크릴 산 또는 그의 에스테르와 반응시키는 소위 미어웨인(Meerwein) 아실화하여 화합물(X)을 화합물(XI)로 전환시킨다.

화합물(IV)은 도식 7에 따라 제조할 수 있다.

[도식 7]



상기 공정에서, 화합물 (IX)에 대한 제조 방법에 기재된 바와 동일한 방식에 따라 제조한 화합물 (XV)을 산과 반응시켜 화합물 (XVI)을 수득한다. 상기 반응은 0 내지 100°C에서 물을 함유한 용매 중 염산, 황산 등과 같은 산의 존재하에 수행할 수 있다. 화합물 (XVI)을 염화 티오닐과 염소화시켜 화합물 (XVII)을 수득한다. 화합물 (XVII)을 0 내지 100°C에서 아세톤, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드 등과 같은 용매중에서 시안화 칼륨(또는 시안화 나트륨)과 반응시켜 화합물 (XVIII)을 수득한다. 화합물 (IX)에 대해 기재된 바와 동일한 방법에 의해 화합물 (XVIII)을 접촉 환원화시켜 화합물 (IV)을 수득한다.

상기 도식 5의 출발 물질은 공지되어 있고 미합중국 특허 제4,582,839호에 개시되어 있다.

하기 실험은 본 발명의 화합물 (I)의 탁월한 저혈당 및 저지질혈증 활성을 가짐을 나타내고 있다.

[쥐의 저혈당 및 저지질혈증 활성 실험]

시험 화합물들을 0.005 중량%의 비율로 실험용 음식물(CE-2, 일본국 도쿄에 소재하는 클리 저팬 인코포레이티드(clea Japan Inc.)제)과 혼합하였다. 음식 혼합물을 4일 동안 자유롭게 KKA^Y-쥐(수컷, 9 내지 10 주생)에게 주었다. 그 기간동안 물을 자유로이 주었다. 혈액은 오비트랄 정맥총(orbital venous plexus)으로부터 수집했다. 혈당량은 글루코스 산화 효소 방법에 의해 측정했다. 혈장 지질량은 키트 클린테크 티지-에스(Kit Cleantech TG-S, 일본국 도쿄의 야트론(Iatron)제)을 사용하여 효소적으로 측정했다. 그 결과는 표 1에 나타나 있다. 수치들은 대조용 그룹으로부터 환산하여 %로 나타낸다.

[표 1]

| 화합물 (실시에 번호) | 저혈당 활성 (%) | 저지질혈증 활성 (%) |
|-----------------|---------------|-----------------|
| 1 | 46 | 5 |
| 2 | 56 | 43 |

표 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물(1)은 저혈당 및 저지질혈증 활성이 탁월하며 당뇨병, 지질과잉혈증 등의 치료를 위한 치료제로서 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물(1)은 락트산증 또는 심각한 저혈당증도 유발시키지 않는다.

상기에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따르면, 락트산증 및 저혈당증을 유발하지 않으면서 탁월한 저혈당 및 저지질혈증 활성을 갖는 신규한 티아졸리딘디온 유도체 또는 그의 염이 제공된다.

또한, 하기 실시예 및 참조예들은 본 발명을 상세히 설명하지만 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

[실시예 1]

메틸 2-브로모-3-[4-[2-[5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜]에톡시]페닐]프로피오네이트(27.0g), 티오우레아(4.6g), 나트륨 아세테이트(4.9g) 및 에탄올(250ml)의 혼합물을 4시간동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물에 2N 염산(250ml)을 가하였다. 또한 혼합물을 20시간동안 환류 가열하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득한 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(40:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 메틸 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(14.8g, 수율 66%)을 제공하였다. 상기 조 화합물을 에탄올로 재결정화하여 무색 프리즘을 수득하였다. 융점 155 내지 156°C.

$C_{19}H_{20}N_2O_4S \cdot 1/4C_2H_5OH$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 61.00; H, 5.64; N, 7.30

실측치 : C, 60.87; H, 5.70; N, 7.31.

[실시예 2]

아세트산 무수물(25ml)을 디메틸 설펡사이드(100ml) 중 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(8.4g)의 용액에 가하였다. 혼합물을 4일 동안 실온에서 방치하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(100:1, v/v)로 용출한 분획물은 5-[4-[2-[5-아세틸]-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온을 제공하였다. 상기 화합물을 에탄올로 재결정화하여 무색 프리즘을 제공하였다. 융점 114 내지 115°C.

$C_{19}H_{18}N_2O_4S \cdot 1/4C_2H_5OH$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 61.32; H, 5.15; N, 7.33

실측치 : C, 61.40; H, 5.08; N, 7.43.

[실시예 3]

5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(0.3g)을 염화 수소-에탄올(25%, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 30분 동안 실온에서 교반하고 침전된 결정을 여과하였다. 결정을 에탄올로 재결정하여 무색 프리즘 형태로 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 하이드로클로라이드(0.21g, 수율 : 62%)를 수득하였다. 융점 212 내지 213°C.

$C_{19}H_{20}N_2O_4S \cdot HCl \cdot 1/4C_2H_5OH$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 55.71; H, 5.39; N, 6.66

실측치 : C, 55.75; H, 5.36; N, 6.77.

[실시예 4]

5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 · 1/4 에탄올(384mg), 아세트산 무수물(0.5ml) 및 피리딘(5ml)의 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 물(5ml)을 첨가한 후, 혼합물을 감압하에 농축시키고 남아 있는 결정을 여과하였다. 결정을 에틸 아세테이트-헥산으로 재결정하여 무색 프리즘 형태로 5-[4-[2-[5-(1-아세톡시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 (345mg, 수율 : 83%)를 수득하였다. 융점 143 내지 144°C.

$C_{21}H_{22}N_2O_5S$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 60.85; H, 5.35; N, 6.76

실측치 : C, 60.73; H, 5.45; N, 6.79.

[실시예 5]

5-[4-[2-(5-시아노메틸-2-피리딜) 에톡시]벤질]-2-이미노-4-티아졸리딘디온(2.3g) 및 4N 염산(100ml)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열하여 감압하에 농축시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 중화시키고 아세트산을 첨가하여 산성화 하였다. 침전된 결정을 여과하여 에틸 아세테이트(200ml)-메탄올(200ml)에 용해시켰다. 생성 용액을 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증류 제거하여 5-[4-[2-(5-카복시메틸-2-피리딜)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(1.9g, 수율 : 79%)을 수득하였다. 상기 화합물을 에탄올로 재결정하여 무색 프리즘을 수득하였다. 용점 144 내지 145°C.

C₁₉H₁₈N₂O₅S에 대한 원소 분석

계산치 : C, 59.06; H, 4.70; N, 7.25

실측치 : C, 59.89; H, 4.69; N, 7.08.

[실시예 6]

5-[4-[2-(5-에틸-2-피리딜)-2-하이드록시에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 · 1/2C₂H₅ OH(396mg), 아세트산 무수물(1.5ml) 및 디메틸설폭사이드(4ml)의 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반한 후 물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증류하여 제거하였다. 유성 잔사를 실리카겔 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(100:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 5-[4-[2-[5-에틸-2-피리딜)-2-옥소-에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(75mg, 수율 : 20%)을 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트-헥산으로 재결정하여 무색 프리즘을 수득하였다. 용점 148 내지 149°C.

C₁₉H₁₈N₂O₄S에 대한 원소 분석

계산치 : C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56

실측치 : C, 61.39; H, 4.91; N, 7.37.

[실시예 7]

[정제의 제조방법]

하기 제형에 따라 정제를 제조하였다.

(1) 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 ¼ 에탄올 용질 100g

(2) 락토즈 50g

(3) 옥수수 전분 15g

(4) 칼슘 카복시메틸셀룰로즈 44g

(5) 마그네슘 스테아레이트 1g

1000개의 정제 210g

(1),(2) 및 (3)의 모든 성분 및 30g의 성분(4)를 물과 함께 혼합하였다. 혼합물을 진공에서 건조시킨 후 과립화하였다. 과립들을 14g의 성분(4) 및 1g의 성분(5)과 혼합하였다. 생성 혼합물을 타정기에 의해 정제로 압축시켜 정제당 100mg의 성분(1)을 함유한 8mm 직경의 정제 1000개를 제조하였다.

[참조예 1]

오일 중 나트륨 하이드라이드(60%, 7.0g)를 N,N-디메틸포름아미드(120ml)중 5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸피리딘(20.0g) 용액에 빙-냉시키면서 가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 클로로메틸 메틸 에테르(14.1g)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙-냉하에 30분간 더 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증류시켜 5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-메틸피리딘(21.5g, 수율 : 81%)을 수득하였다. 비점 78 내지 80°C/0.8mmHg.

[참조예 2]

5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-메틸피리딘(21.0g)과 포르말린(37% 수성 HCHO, 14.1g)의 혼합물을 밀봉시킨 관에서 8시간 동안 150 내지 160°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(25:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 2-[5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜]에탄올을 오일 형태로 제공하였다(7.8g, 수율 : 32%).

NMR (CDCl₃ 중, δ ppm) : 1.49(3H, d, J=7Hz), 3.01(2H, t, J=6Hz), 3.36(3H, s), 4.03(2H, t, J=6Hz), 4.53(1H, d, J=7Hz), 4.61(1H, d, J=7Hz), 4.77(1H, d, J=7Hz), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.46(1H, d, J=2Hz).

[참조예 3]

오일 중 나트륨 하이드라이드(60%, 1.6g)을 N,N-디메틸포름아미드(50ml) 중 2-[5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜] 에탄올(7.5g) 및 4-플루오로니트로벤젠(5.0g)의 용액에 빙-냉시키면서 소량씩 가하였다. 반응 혼합물을 빙-냉시키면서 1시간 더 교반하고 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트층

을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(40:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 오일 형태로 5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘을 제공하였다(8.4g, 수율 : 71%).

NMR (CDCl₃ 중, δ ppm) : 1.49(3H, d, J=7Hz), 3.30(2H, t, J=6Hz), 3.36(3H, s), 4.48(2H, t, J=6Hz), 4.52(1H, d, J=7Hz), 4.62(1H, d, J=7Hz), 4.79(1H, d, J=7Hz), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.18(2H, d, J=9Hz), 8.53(1H, d, J=2Hz).

[참조예 4]

5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(8.2g), 5% 팔라듐-탄소(50% 습윤, 0.8g) 및 에틸 아세테이트(100mL)의 혼합물을 실온 및 1기압하에서 접촉 환원시켰다. 촉매를 여과하여 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔사를 아세톤(80mL)-브롬화 수소 산(47%, 16.9g)중에 용해시켰다. 물(5mL)중 아질산 나트륨(1.9g) 용액을 0 내지 5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 5°C에서 20분간 더 교반하였다. 이어서, 메틸 아크릴레이트(12.7g)을 가하고 생성 혼합물을 37°C로 가온하였다. 상기 혼합물을 격렬히 교반하면서 산화 제1구리(0.3g)을 상기 혼합물에 소량씩 가하였다. 질소 기체 방출을 중지시킨 후, 반응 혼합물에 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 에테르-헥산-트리에틸아민(25:25:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 메틸 2-브로모-3-[4-[2-[5-(1-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜]에톡시]페닐]프로피오네이트(5.6g, 수율 : 50%)를 오일 형태로 제공하였다.

NMR (CDCl₃ 중, δ ppm) : 1.48(3H, d, J=7Hz), 3.1-3.4(2H, m), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.36(3H, s), 3.71(3H, s), 4.33(2H, t, J=6Hz), 4.53(1H, d, J=7Hz), 4.61(1H, d, J=7Hz), 4.5-4.7(1H, m), 4.77(1H, d, J=6Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 7.09(2H, d, J=9Hz), 7.245(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.50(1H, d, J=2Hz).

[참조예 5]

테트라하이드로푸란(50mL) 중 메틸 6-메틸니코티네이트(45.4g) 용액을 실온에서 테트라하이드로푸란(250 mL) 중 리튬 알루미늄 하이드라이드(LiAlH₄ 4, 5.7g)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 더 교반하고 빙-냉시키면서 물(30mL)을 적가하였다. 불용성 물질을 여과하여 여액을 농축시켰다. 잔사를 감압하에 증류시켜 6-메틸-3-피리딜메탄올(31g, 수율 : 84%)을 수득하였다. 비점 98 내지 100°C/0.5mmHg.

[참조예 6]

6-메틸-3-피리딜메탄올(30.8g)을 테트라하이드로푸란(200mL)중에 용해시키고 오일 중 나트륨 하이드라이드(60%, 11g)를 상기에 가하였다. 혼합물을 30분 동안 빙-냉시키면서 교반하였다. 이어서 클로로메틸 메틸 에테르(22.1g)을 빙냉시키면서 적가하고 혼합물을 1시간 더 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 감압하에 증류시켜 5-메톡시메톡시에틸-2-메틸피리딘을 수득하였다(31g, 수율 : 74%), 비점 85 내지 87°C/0.5mmHg.

[참조예 7]

5-메톡시메톡시에틸-2-메틸피리딘(30.5g)과 포르말린(37% 수성 HCHO, 22.2g)의 혼합물을 150 내지 160°C에서 8시간 동안 밀봉된 관에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(25:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 오일 형태로 2-(5-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜)에탄올(11.8g, 수율 : 32%)을 제공하였다.

NMR (CDCl₃ 중, δ ppm) : 3.02(2H, t, J=6Hz), 3.41(3H, s), 4.02(2H, t, J=6Hz), 4.59(2H, s), 4.71(2H, s), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.48(1H, d, J=2Hz).

[참조예 8]

N,N-디메틸포름아미드(100mL) 중 2-(5-메톡시메톡시에틸)-2-피리딜)에탄올 (11.6g) 및 4-플루오로니트로벤젠(8.5g)의 용액에 오일중 나트륨 하이드라이드(60%, 2.8g)을 나누어 빙-냉시키면서 가하였다. 반응 혼합물을 빙-냉시키면서 1시간 더 교반시키고 물에 부은 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물과 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 감압하에 농축시켰다. 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 클로로포름-메탄올(40:1, v/v)로 용출시킨 분획물은 오일 형태로 5-메톡시메톡시에틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(14.7g, 수율 : 79%)을 제공하였다.

NMR (CDCl₃ 중, δ ppm) : 3.30(2H, t, J=6Hz), 3.41(3H, s), 4.47(2H, t, J=6Hz), 4.60(2H, s), 4.71(2H, s), 6.94(2H, d, J=9Hz), 7.26(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.17(2H, d, J=9Hz), 8.54(1H, d, J=2Hz).

[참조예 9]

5-메톡시메톡시에틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(14.5g), 2N 염산(50mL) 및 메탄올(50mL)의 혼합물을 2시간 동안 환류시키면서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔사를 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 5-하이드록시메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(9.7g, 수율 : 88%)을 수득하였다. 상기 화합물을 에틸 아세테이트로 재결정하여 무색 프리즘을 수득하였다. 융점 144-145°C.

C₁₄H₁₄N₂O₄에 대한 원소 분석

계산치 : C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21

실측치 : C, 61.01; H, 5.14; N, 10.13.

[참조예 10]

클로로포름(100ml) 중 5-하이드록시메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(9.4g) 용액에 염화 티오닐(7.0g)을 가하고 혼합물을 30분 동안 환류시키면서 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 중탄산 나트륨 포화 수용액에 이어 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 5-클로로메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(9.7g, 수율 : 85%)을 수득하였다. 화합물을 에틸 아세테이트-헥산으로 재결정하여 무색 침상물(needles)을 수득하였다. 융점 77 내지 78°C.

$C_{14}H_{13}N_2O_3Cl$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 57.44; H, 4.48; N, 9.57

실측치 : C, 57.07; H, 4.42; N, 9.46.

[참조예 11]

5-클로로메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(9.5g), 시안화 칼륨(3.2g) 및 N,N-디메틸포름아미드(100 ml) 혼합물을 2시간동안 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 5-시아노메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(9.0g, 수율 : 98%)을 수득하였다. 상기 화합물을 에틸 아세테이트-헥산으로 재결정하여 무색 프리즘을 수득하였다. 융점 94 내지 95°C.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치 : C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83

실측치 : C, 63.19; H, 4.63; N, 14.41.

[참조예 12]

5-시아노메틸-2-[2-(4-니트로페녹시)에틸]피리딘(8.8g), 5% 팔라듐-탄소(50% 습윤, 1.0g) 및 에틸 아세테이트(100ml)의 혼합물을 실온 및 1기압하에 접촉 환원시켰다. 촉매를 여과하여 여액을 감압하에 농축하였다. 유성 잔사를 아세톤(80ml)-브롬화 수소산(47%, 21.4g)중에 용해시켰다. 물(5ml)중 아질산 나트륨(2.4g) 용액을 상기 용액에 0 내지 5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 5°C에서 20°C분 동안 더 교반하고 메틸아크릴레이트(16.1g)를 상기에 가하였다. 혼합물을 37°C로 가온시키고 혼합물을 격렬히 교반시키면서 산화 제1구리(0.3g)를 소량씩 가하였다. 질소 기체 방출을 중지시킨 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 농축 NH_4OH 로 염기성으로 만들고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 유성 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 에테르-헥산-트리에틸아민(25:25:1, v/v)으로 용출시킨 분획물은 오일 형태로 메틸 2-브로모-3-[4-[2-(5-시아노메틸-2-피리딜)에톡시]페닐]프로피오네이트를 제공하였다(7.3g, 수율 : 58%).

NMR ($CDCl_3$ 중, δ ppm) : 3.1-3.4(2H, m), 3.26(2H, t, J=6Hz), 3.71(2H, s), 3.74(3H, s), 4.3-4.4(1H, m), 4.33(2H, t, J=6Hz), 6.76(2H, d, J=9Hz), 7.2-7.4(3H, m), 7.65(1H, dd, J=8 및 2Hz), 8.50(1H, d, J=2Hz).

[참조예 13]

메틸 2-브로모-3-[4-[2-(5-시아노메틸-2-피리딜)에톡시]페닐]프로피오네이트(7.2g), 티오우레아(1.2g), 아세트산 나트륨(1.3g) 및 에탄올(80ml)의 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하고 감압하에 농축시켰다. 잔사에 포화 중탄산 나트륨 수용액(100ml)-에테르(50ml)를 가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 침전된 결정들을 여과하여 5-[4-[2-(5-시아노메틸-2-피리딜)에톡시]벤질]-2-이미노-4-티아졸리딘(2.5g, 수율 : 38%)을 수득하였다. 상기 화합물을 클로로포름-메탄올로 재결정하여 무색 프리즘을 수득하였다. 융점 211 내지 212°C.

$C_{19}H_{18}N_4O_2S$ 에 대한 원소 분석

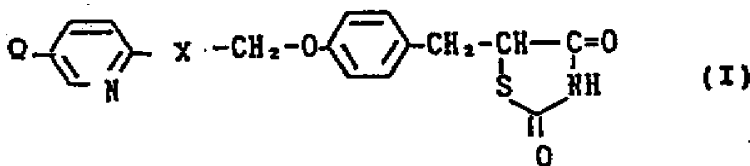
계산치 : C, 62.28; H, 4.95; N, 15.29

실측치 : C, 62.21; H, 4.89; N, 15.15.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(1)의 티아졸리딘디온 유도체, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 순수한 입체이성체;



상기 식에서, X는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이고, Q는 X가 $-CH_2-$ 인 경우 CH_3CO- , $CH_3CH(OR)-$ (여기서, R은 수소 원자

또는 포밀, 탄소수 2 내지 6의 알킬카보닐, 탄소수 8 내지 9의 아르알킬카보닐 또는 탄소수 7 내지 8의 아릴카보닐이고, 이때 아르알킬카보닐 및 아릴카보닐은 할로겐, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 트리플루오로메틸에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다) 또는 $-CH_2COOH$ 이고, X가 $-CO-$ 인 경우에는 CH_3CH_2- 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이고, Q는 X가 $-CH_2-$ 인 경우 CH_3CO- 또는 $CH_3CH(OR)-$ (여기서, R은 포밀, 탄소수 2 내지 6의 알킬카보닐, 탄소수 8 내지 9의 아르알킬카보닐 또는 탄소수 7 내지 8의 아릴카보닐이고, 이때 아르알킬카보닐 및 아릴카보닐은 할로겐, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 트리플루오로메틸에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다)이고, X가 $-CO-$ 인 경우에는 CH_3CH_2- 인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 $-CH_2-$ 이고, Q가 $CH_3CH(OH)-$ 또는 $-CH_2COOH$ 인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, 5-[4-[2-(5-아세틸-2-피리딜)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-아세톡시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 7

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-프로피오닐옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 8

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-부틸옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 9

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-이소부틸옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 10

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-발레릴옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 11

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-이소발레릴옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 12

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-피발로일옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 13

제1항에 있어서, 5-[4-[2-[5-(1-벤조일옥시에틸)-2-피리딜]에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 14

제1항에 있어서, 5-[4-[2-(5-카복시메틸-2-피리딜)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

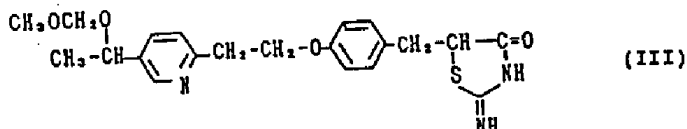
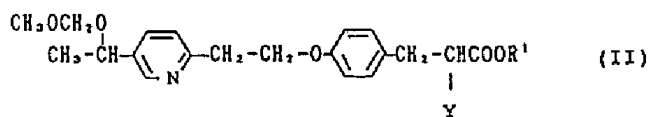
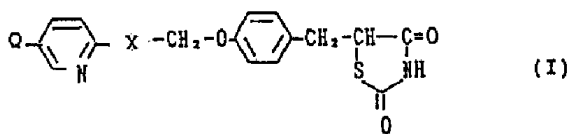
청구항 15

제1항에 있어서, 5-[4-[2-(5-에틸-2-피리딜)-2-옥소에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온 또는 그의 염인 티아졸리딘디온 유도체.

청구항 16

하기 일반식(II)의 화합물을 티오우레아와 반응시킨 후 생성되는 하기 일반식(III)의 화합물을 산 가수분

해시킴으로써 하기 일반식 (I)의 유도체를 제조하는 방법:



상기 식에서, X는 $-\text{CH}_2-$ 이고, Q는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 이고, R¹은 수소 원자 또는 저급 알킬이고, Y는 이탈그림이다.

청구항 17

제1항에 따른 티아졸리딘디온 유도체 및 약리학적으로 허용되는 당체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물.

청구항 18

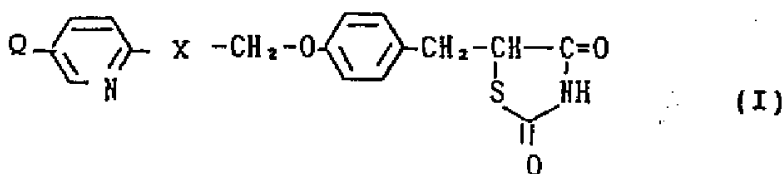
제2항에 따른 티아졸리딘디온 유도체 및 약리학적으로 허용되는 당체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물.

청구항 19

제3항에 따른 티아졸리딘디온 유도체 및 약리학적으로 허용되는 당체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물.

청구항 20

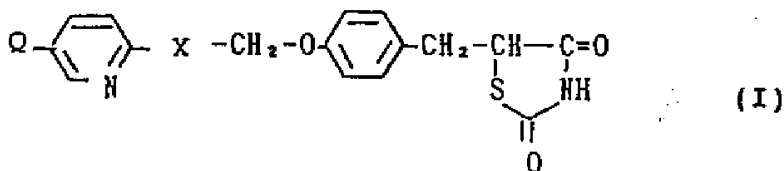
제16항에 따른 일반식 (I)의 유도체를 산화시킴으로써 하기 일반식 (I)의 유도체를 제조하는 방법:



상기 식에서, X는 $-\text{CH}_2-$ 이고, Q는 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 이다.

청구항 21

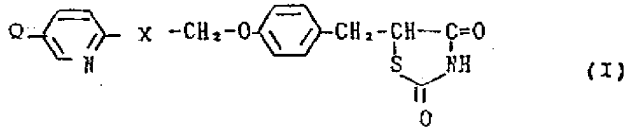
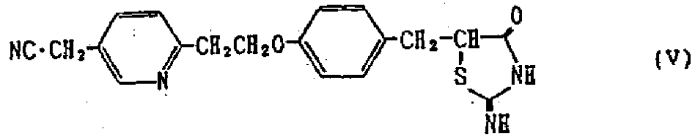
제16항에 따른 일반식 (I)의 유도체를 아실화시킴으로써 하기 일반식 (I)의 유도체를 제조하는 방법:



상기 식에서, X는 $-\text{CH}_2-$ 이고, Q는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$ (여기서, R은 포밀, 탄소수 2 내지 6의 알킬카보닐, 탄소수 8 내지 9의 아르알킬카보닐 또는 탄소수 7 내지 8의 아릴카보닐이고, 이때 아르알킬카보닐 및 아릴카보닐은 할로겐, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 트리플루오로메틸에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다)이다.

청구항 22

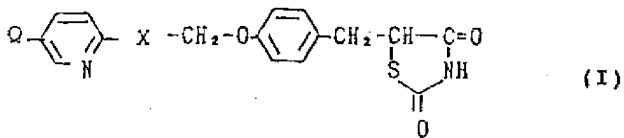
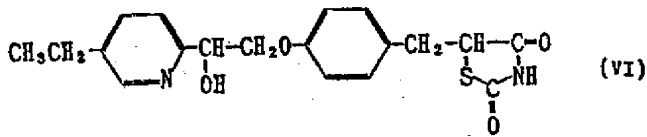
하기 일반식(V)의 화합물을 산 가수분해시킴으로써 하기 일반식(I)의 유도체를 제조하는 방법:



상기 식에서, X는 $-\text{CH}_2-$ 이고, Q는 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 이다.

청구항 23

하기 일반식(VI)의 화합물을 산화시킴으로써 하기 일반식(I)의 유도체를 제조하는 방법:



상기 식에서, X는 $-\text{CO}-$ 이고, Q는 CH_3CH_2- 이다.