

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 339/00

(45) 공고일자 1990년 10월 08일
(11) 공고번호 특 1990-0007319

(21) 출원번호	특 1983-0002905	(65) 공개번호	특 1984-0005126
(22) 출원일자	1983년 06월 25일	(43) 공개일자	1984년 11월 03일
(30) 우선권주장	8218472 1982년 06월 25. 일	영국(GB)	
(71) 출원인	지마 싸 피에르 쿠바트, 알버트 알본 스위스연방 니용 126 루트 데 레트라츠		
(72) 발명자	안드레 진 와이스 스위스연방 시그니 1261 필립 마르셀 나르벨 스위스연방 프랑킨스 1197 케민 데 라 레도우트 1		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 정진수 (책자공보 제2054호)

(54) 디티오 화합물의 제조방법

요약

내용 없음.

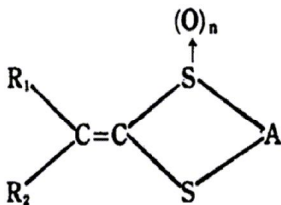
명세서

[발명의 명칭]

디티오 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 간 질환, 호흡기계 질환 및 혈관계 질환의 치료에 유용한 디티오 화합물, 특히 다음 일반식(1)의 케텐티오아세탈 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서, R₁은 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며; R₂는 수소, 임의로 치환된 탄화수소 라디칼, 헤테로아릴, 아실라디칼, 일반식 -S(O)_m-R_a의 그룹(여기에서, m은 0, 1 또는 2이며, R_a는 임의로 치환된 탄화수소 라디칼이다), 또는 임의로 작용적으로 변형된 설포를 나타내고; A는 임의로 치환된 2가 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내며; n은 0 또는 1이다.

본 발명은 또한 간질환 치료에 있어서의 디티오화합물의 용도, 이러한 화합물을 함유하는 약학적 제제 및 신규한 디티오화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 유용한 약학적 특성을 갖는다.

본 발명은 또한 간질환, 호흡기계 질환 및 혈관계 질환의 치료를 위한 상기 일반식(1)의 케텐티오아세탈 및 염-형성 그룹을 함유하는 약학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

본 명세서의 범주내에서 사용되는 정의의 의미는 바람직하게는 다음과 같다 :

아릴 라디칼 R₁은, 예를 들어 특히 탄소수 20이하의 모노사이클릭, 또는 비사이클릭과 같은 폴리사이클릭 아릴라디칼이며, 예를 들면 페닐 또는 나프틸 라디칼 등이 있다. 이러한 라디칼은 예를 들어, 하이드록시; 에테르화 하이드록시[예를 들면 카복시, 에스테르화 카복시, 이치환된 아미노, 할로겐 설포 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 저급 알콕시(예 : 저급 알콕시, 카복시-저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐-저급 알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 할로-저급 알콕시, 설포-저급 알콕시 또는 하이드록시-저급 알콕시)]; 에스테르화 하이드록시(예 : 할로겐, 저급 알카노일옥시, 또는 디-저급 알킬아미노-저급 알카노일옥시); 탄소수 20이하, 특히 탄소수 14이하의 알킬; 하이드록시, 에스테르화 하이드록시, 에테르화 하이드록시 또는 이치환된 아미노에 의해 치환된 저급 알킬(예 : 할로-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬 또는 디-저급 알킬 아미노-저급 알킬); 저급 알카노일; 카복시; 이치환된 아미노에 의

해 임의로 치환된 저급 알콕시카보닐 (예 : 저급 알콕시카보닐 또는 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시카보닐); 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및/또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐; 니트로; 및/또는 임의로 치환된 아미노[예 : 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노, 임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급 알킬렌아미노, 및/또는 아실아미노(예 : 저급 알카노일아미노 또는 카복시-저급 알카노일 아미노)]에 의해 일치환 또는 다치환(예를 들어, 일치환 또는 삼치환)될 수 있다.

헤테로아릴 R_1 은, 예를 들어, 바람직하게는 환 탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합된 비사이클릭, 또는 특히 모노사이클릭라디칼이다. 상응하는 모노사이클릭 라디칼로서, R_1 은 특히 1,2 또는 3개의 질소원자 및/또는 산소 또는 황원자를 함유하며, 예를 들면 5개의 환성분을 함유하는 아자-, 옥사-, 티아-, 디아자-, 옥사아자- 또는 티아자-사이클릭라디칼, 또는 6개의 환성분을 함유하는 모노아자- 또는 디아자-사이클릭 라디칼이 있다.

상응하는 비사이클릭라디칼 R_1 은, 예를 들어, 환성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 산소 또는 황원자를 함유하는 방향족 특성의 5-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 구성되거나, 환성분으로서 2개, 또는 특히 1개의 질소원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 구성된다. 이러한 라디칼은, 예를 들어 하이드록시, 저급 알콕시와 같은 에테르화 하이드록시, 할로겐과 같은 에스테르화 하이드록시, 저급-알킬, 할로-저급알킬 및/또는 니트로에 의해 일치환 또는 다치환(예를 들어 일치환 또는 삼치환)될 수 있다.

임의로 치환된 탄화수소 라디칼 R_2 는, 예를 들어, 탄소수 20이하, 특히 탄소수 12이하의 상응하는 지방족, 지환족, 지환족-저급 지방족, 방향족 방향족-저급 지방족 또는 헤테로방향족-저급 지방족 라디칼이다.

임의로 치환될 수 있는 지방족라디칼 R_2 는 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 특히 저급 알킬이다. 저급 알케닐, 저급 알키닐 및, 특히 저급 알킬 라디칼 R_2 의 치환체는, 예를 들어, 하이드록시; 에스테르화 하이드록시[예를 들면, 저급 알칸카복실산, 임의로 니트로, 할로겐, 저급 알킬 및/또는 저급 알콕시로 치환된 벤조산, 또는 하이드로할산에 의해 에스테르화된 하이드록시(예 : 저급 알카노일옥시, 상응하는 치환된 벤조일옥시 또는 할로겐)]; 에테르화 하이드록시(예 : 저급 알콕시 또는 저급 알케닐옥시); 에테르화 메트캅토(예 : 저급 알킬 티오 또는 페닐티오); 저급 알킬 설퍼닐; 페닐설퍼닐; 저급 알킬설퍼닐; 니트로; 카복시; 작용적으로 변형된 카복시(예 : 저급 알콕시카보닐, 시아노 또는 임의로 N-모노-또는 N, N-디저급알킬화된 카바모일); 또는 임의로 치환된 아미노[예 : 아미노, 저급 알킬-또는 디-저급 알킬아미노, 아미노-저급 알킬아미노(여기에서, 말단 아미노 그룹은 저급 알킬, 저급 알킬렌, 또는 임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급 알킬렌에 의해 임의로 치환된다), 저급 알킬렌 아미노, 또는 임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급 알킬렌 아미노]이다.

지환족라디칼 R_2 는, 예를 들어 사이클로알킬이다.

지환족-저급 지방족라디칼 R_2 는 특히 사이클로 알킬-저급 알킬이다.

지환족 및 지환족-저급 지방족 라디칼 R_2 는 지환족 또는 저급 지방족 부위에서 저급 알킬, 하이드록시, 에테르화 하이드록시(예 : 저급 알콕시), 에테르화 하이드록시(예 : 할로겐), 카복시 또는 에스테르화 카복시(예 : 저급 알콕시 카보닐)에 의해 하나 또는 그 이상 치환된다.

임의로 치환된 방향족 라디칼 R_2 는, 예를 들어 R_1 의 정의에서 언급한 아릴라디칼 중의 하나이다.

방향족-저급 지방족 라디칼 R_2 는 언급된 저급 지방족 라디칼 중의 하나, 특히 저급 알킬이며, 이는 1 내지 3개의 방향족 라디칼, 특히 R_1 의 정의에서 언급한 아릴 라디칼중의 하나에 의해 치환될 수 있다. 이러한 라디칼은 상술한 방법과 같은 방법으로 방향족 부위에서 일치환 또는 다치환 될 수 있다. 이러한 라디칼의 예로는 저급 알킬, 에테르화 하이드록시(예 : 저급 알콕시), 에스테르화 하이드록시(예 : 할로겐), 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐-저급 알킬이 있다.

헤테로방향족-저급 지방족 라디칼 R_2 는 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 산소 또는 황원자를 함유하는 R_1 의 정의에서 언급한 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 라디칼 중의 하나에 의해, 예를 들면 푸릴(예 : 2- 또는 3-푸릴), 티에닐(예 : 2- 또는 3-티에닐), 또는 피리딜(예 : 2-, 3- 또는 4-피리딜)에 의해 치환된, 바람직하게는 일치환된 저급 지방족 라디칼, 특히 저급 알킬이며, 예를 들면 상응하는 푸릴-, 티에닐-, 또는 피리딜-저급 알킬, 특히 메틸이다. 헤테로아릴 라디칼은, 예를 들어, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 할로-저급 알킬에 의해 임의로 치환된다.

헤테로아릴 라디칼 R_2 는 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 산소 원자를 함유하는 모노-사이클릭 헤테로아릴 라디칼; 또는 환 성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 산소 또는 황원자를 함유하는 방향족 특성의 5-원 헤테로 환과 융합된 벤젠 환으로 구성되거나, 환 성분으로서 1 또는 2개의 질소원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 구성된 비사이클릭 헤테로아릴 라디칼이다. 이러한 헤테로아릴 라디칼은, 예를 들어 라디칼 R_1 의 정의중에서 언급된 헤테로아릴 라디칼이다.

아실라디칼 R_2 는 예를 들어, 특히 탄소수 20이하의 임의로 치환된 저급 지방족, 지환족, 방향족, 방향족-저급 지방족 또는 헤테로방향족 카복실산의 아실라디칼이며, 예를 들면 임의 치환된 저급 알카노일, 사이클로알카노일, 아로일, 아릴-저급 알카노일 또는 헤테로아로일, 또는 이들의 헤테로동족체 유도체(예

: 상응하는 티오- 또는 이미노-아실 라디칼)를 나타낸다. 이러한 라디칼의 적합한 치환체로는, 예를 들어 하이드록시, 에스테르화 하이드록시(예 : 할로겐), 에테르화 하이드록시(예 : 저급알콕시), 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 저급 알케닐, 카복시, 에스테르화 카복시(예 : 저급 알콕시카보닐), 시아노, 니트로 및/또는 예를 들어 저급 알킬에 의해 임의로 치환된 페닐이 있다. 또한, 아실 라디칼 R_a로는 예를 들어, 카복시, 작용적으로 변형된 카복시[예 : 에스테르화 카복시, 특히 예를 들어 탄소수 20이하, 바람직하게는 탄소수 9이하의 알콕시카보닐], 시아노 또는 아마이드화 카복시, 특히 카바모일, 모노- 또는 디-저급 알킬화된 카바모일 또는 저급 알킬렌, 저급 알케닐, 저급 알카노일 또는 벤조일에 의해 치환된 카바모일과 같은 임의로 작용적으로 변형된 카본산의 아실라디칼; 또는 아마이드화 티오카복시[예 : 예를 들어 저급 알킬에 의해 임의로 일치환 또는 일치환되거나 저급 알킬렌에 의해 임의로 치환된 티오 카바모일]와 같은 작용적으로 변형된 티오카본산의 아실라디칼이 있다.

일반식 -S(O)_m-R_a의 그룹에서, 임의로 치환된 탄화수소 라디칼 R_a는, 예를 들어 임의로 치환된 탄화수소 라디칼 R₂의 정의에서 상술한 라디칼중의 하나이며, 예를 들면 저급 알킬, 에테르화 하이드록시(예 : 저급 알콕시), 에스테르화 하이드록시(예 : 할로겐) 및/또는 니트로에 의해 각각 임의로 치환된 페닐- 또는 페닐-저급 알킬과 같은 저급 알킬, 또는 아릴 또는 아릴-저급 알킬이다. 일반식 -S(O)_m-R_a의 그룹은, 예를 들어, 저급 알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐설피닐, 페닐-저급 알킬설피닐, 저급 알킬설포닐, 페닐설포닐 또는 페닐-저급 알킬설포닐이며, 여기에서 페닐 라디칼은 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.

임의로 작용적으로 변형된 설포 R₂의 예로는 설포, 에스테르화 설포, 특히 저급 알콕시설포닐 또는 페닐-저급 알콕시설포닐, 또는 특히 아마이드화 설포(예 : 임의로 저급 알킬화 또는 페닐화된 아마노설포닐)가 있다.

임의로 치환된 2가 지방족 탄화수소 라디칼 A는 예를 들어, 1 내지 5개, 특히 2 내지 4개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 하나 또는 그 이상으로 임의로 치환될 수 있는 상응하는 저급 알킬렌, 저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 라디칼이다. 이러한 라디칼의 치환체로는, 예를 들어 옥소, 하이드록시, 에스테르화 하이드록시(예 : 할로겐, 저급 알카노일옥시, 할로-저급 알카노일옥시, 또는 예를 들어 니트로, 저급 알킬 및/또는 저급 알콕시에 의해 임의로 치환된 벤조일 옥시), 또는 에테르화 하이드록시(예 : 저급 알콕시, 페닐 부위에서 예를 들어 니트로, 할로겐, 저급 알킬 및/또는 저급 알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐-저급 알콕시 또는 예를 들어 니트로, 저급 알킬, 저급 알콕시 및/또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페녹시)가 있다. 그외의 치환체로는 예를 들어 에테르화 메르캅토(예 : 저급 알킬티오, 페닐티오 또는 페닐-저급 알킬티오), 임의로 작용적으로 변형된 카복시(예 : 카복시, 저급 알콕시카보닐, 시아노, 카바모일 또는 모노- 또는 디-저급 알킬화된 카바모일), 아마노 또는 치환된 아마노[예 : 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노, 저급 알케닐아미노, 아닐리노, 페닐-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노 또는 유키 설포닐아미노(예 : 저급 알칸 설포닐아미노, 또는 예를 들어 저급 알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 벤젠 설포닐아미노)]가 있다. 또한, 이러한 라디칼 A는 예를 들어 니트로, 사이클로알킬, 아릴(예 : 아릴 R₁의 정의에서 기술된 임의로 치환된 아릴 라디칼중의 하나) 또는 헤테로아릴(예 : 아릴 R₁의 정의에서 기술된 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼 중의 하나)에 의해 치환될 수 있다.

본 명세서에서, 치환체 또는 화합물의 정의에 관하여 사용된 용어 "저급"은 달리 정의하여 설명하지 않는 한, 탄소수 7이하, 바람직하게는 탄소수 4이하의 상응하는 치환체 또는 화합물을 의미한다.

저급 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시 또는 3급-부톡시이다.

카복시-저급 알콕시는, 예를 들어 카복시메톡시 또는 2-카복시메톡시이다.

저급 알콕시카보닐-저급 알콕시는, 예를 들어 메톡시카보닐메톡시 또는 에톡시카보닐메톡시이다.

디-저급 알킬아미노-저급 알콕시는 예를 들어 2-(N, N-디메틸아미노)-에톡시 또는 2-(N, N-디에틸아미노) - 에톡시이다.

할로-저급 알콕시는, 예를 들어 트리플루오로메톡시이다.

설포-저급 알콕시는, 예를 들어 설포메톡시 또는 2-설포메톡시이다.

하이드록시-저급 알콕시는, 예를 들어 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시프로폭시 또는 2, 3- 디하이드록시 프로폭시이다.

할로겐은, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

저급 알카노일옥시는, 예를 들어 포르말옥시, 아세트옥시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 피발로일옥시 또는 발레로일옥시이다.

디-저급 알킬아미노-저급 알카노일옥시는 예를 들어 N, N-디메틸글리실옥시, N, N-디에틸글리실옥시, N, N-디메틸알라닐옥시 또는 N, N-디메틸-β-알라닐옥시이다.

알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸과 같은 저급 알킬, 또는 n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실, 또는 n-테트라데실, 또한 n-헥사데실 또는 n-옥타데실과 같은 탄소수 8 내지 20의 알킬이다.

할로-저급 알킬은, 예를 들어 트리플루오로메틸이다.

저급 알콕시-저급 알킬은, 예를 들어 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 또는 에톡시에틸이다.

디-저급 알킬아미노-저급 알킬은 예를 들어 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸 또는 2-디에틸아미노

에틸이다.

저급 알카노일은 예를 들어 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, n-부틸, 피발로일 또는 발레로일이다.

저급 알콕시카보닐은 예를 들어 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, n-프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, n-부톡시카보닐, 2급-부톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐, n-펜톡시카보닐, n-헥실옥시카보닐 또는 n-헵틸옥시카보닐이다.

디-저급 알킬아미노-저급 알콕시카보닐의 예로는 2-(N, N-디메틸아미노)- 또는 2-(N, N-디에틸아미노)- 에톡시카보닐이 있다.

저급 알킬아미노의 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노 또는 n-부틸아미노가 있으며, 디-저급 알킬아미노의 예로는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-n-프로필아미노, 디이소프로필아미노, 또는 메틸-디이소프로필아미노가 있다.

저급 알킬렌아미노는 특히 탄소수 4 내지 6이며, 예를 들면 피롤리딘-1-일 또는 피페리디노가 있다.

임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급 알킬렌아미노는, 예를 들어, 탄소수 4 내지 6이며, 예를 들면 피페라지노, 4-저급 알킬피페라지노(예 : 4-메틸- 또는 4-에틸-피페라지노), 모르폴리노 또는 티오모르폴리노가 있다.

저급 알카노일아미노는, 예를 들어 포르밀아미노, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 또는 부틸아미노가 있다.

카복시-저급 알카노일아미노의 예로는 말로닐- 또는 석시닐아미노가 있다.

모노사이클릭 5-원 헤테로아릴 R₁의 예로는 1H-피롤릴-2-일 또는 -3-일과 같은 1H-피롤릴, 2- 또는 3-푸릴과 같은 푸릴, 2- 또는 3-티에닐과 같은 티에닐, 1H-피라졸-3-일 또는 -4-일과 같은 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸-2-일과 같은 1H-이미다졸릴, 2-옥사졸릴과 같은 옥사졸릴, 3- 또는 5-이속사졸릴과 같은 이속사졸릴, 또는 2- 또는 4-티아졸릴과 같은 티아졸릴이 있다. 모노사이클릭 6-원헤테로아릴 R₁의 예로는 2-, 3- 또는 4-피리딜과 같은 피리딜, 3-피리다지닐과 같은 피리다지닐, 2-피라지닐과 같은 피라지닐, 또는 2-, 4- 또는 5-피리미디닐과 같은 피리미디닐이 있다. 비사이클릭 헤테로아릴 R₁의 예로는 1H-인돌-2-일, -3-일 또는 -4-일과 같은 1H-인돌릴, 1H-인다졸-3-일과 같은 1H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸-2-일과 같은 1H-벤즈이미다졸릴, 2-, 3- 또는 5-벤조푸라닐과 같은 벤조푸라닐, 2-, 3- 또는 4-벤조티에닐과 같은 벤조티에닐, 2-벤즈옥사졸릴과 같은 벤즈옥사졸릴, 2-벤조티아졸릴과 같은 벤조-티아졸릴, 또는 2-, 4-, 5- 또는 6-퀴놀리닐과 같은 상응하는 퀴놀리닐, 1- 또는 4-이소퀴놀리닐과 같은 이소퀴놀리닐, 2-, 4- 또는 6-퀴나졸리닐과 같은 퀴나졸리닐, 또는 2- 또는 6-퀴녹살리닐과 같은 퀴녹살리닐이 있다. 이러한 라디칼은 상기에서 정의한 바와 같이 비치환되거나 치환될 수 있다.

저급 알케닐의 예로는 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 2- 또는 3-메틸알릴 또는 3-부테닐이 있다.

저급 알키닐의 예로는 프로파길 또는 3-부틸릴이 있다.

저급 알케닐옥시의 예로는 비닐옥시 또는 알릴옥시가 있다.

저급 알킬티오의 예로는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오 또는 3급-부틸티오가 있다.

저급 알킬설피닐의 예로는 메틸설피닐, 에틸설피닐, n-프로필설피닐, n-부틸설피닐 또는 3급-부틸설피닐이 있다.

저급 알킬설포닐의 예로는 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소프로필설포닐, n-부틸설포닐, 이소부틸설포닐 또는 3급-부틸설포닐이 있다.

N-모노-저급 알킬화 카바모일의 예로는 N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-카바모일이 있으며, N, N-디-저급 알킬화 카바모일의 예로는 N, N-디메틸- 또는 N, N-디에틸-카바모일이 있다.

말단 아미노 그룹이 저급 알킬, 저급 알킬렌, 또는 임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자로 차단된 저급 알킬렌에 의해 임의로 치환된 아미노-저급 알킬아미노의 예로는 2-(N, N-디메틸아미노)- 또는 2-(N, N-디에틸아미노)-에틸아미노와 같은 디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 2-(피롤리딘-1-일)- 또는 2-피페리디노-에틸아미노, 또는 2-모르폴리노-에틸아미노와 같은 저급 알킬렌아미노, 또는 2-(4-메틸피페라지노)-에틸아미노와 같은 2-(4-저급 알킬피페라지노)-저급 알킬아미노가 있다.

치환된 저급 알킬 그룹 R₂의 예로는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸 또는 2, 3-디하이드록시프로필 등의 하이드록시-저급 알킬, 트리플루오로메틸 등의 할로-저급 알킬, 2-아세톡시메틸 등의 저급 알카노일 옥시-저급 알킬, 벤조일옥시메틸 또는 4-메톡시벤조일옥시메틸 등의 임의로 치환된 벤조일-옥시-저급 알킬, 에톡시메틸 등의 저급 알콕시-저급 알킬, 2-알릴옥시메틸 등의 저급 알케닐옥시-저급 알킬, n-부틸티오메틸 등의 저급 알킬티오-저급 알킬, 페닐티오메틸 또는 1-페닐티오에틸 등의 페닐티오-저급 알킬, 페닐설피닐메틸 또는 2-페닐설피닐에틸 등의 페닐설피닐-저급 알킬, 메틸설포닐메틸 또는 2-메틸설포닐에틸 등의 저급 알킬설포닐-저급 알킬, 시아노메틸 또는 시아노에틸 등의 시아노-저급 알킬, 카복시메틸, 2-카복시- 또는 1, 2-디카복시메틸 등의 카복시-저급 알킬, 에톡시카보닐메틸 또는 2-이소프로폭시카보닐메틸 등의 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 카바모일메틸 또는 N, N-디에틸카바모일메틸 등의 임의로 모노- 또는 디-저급 알킬화된 카바모일-저급 알킬, 에틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노메틸 또는 메틸-이소프로필아미노메틸 등의 저급 알킬아미노- 또는 디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 피

롤리디노에틸 또는 2-피페리디노에틸 등의 저급 알킬렌아민-저급 알킬, 모르폴리노에틸 등의 모르폴리노-저급 알킬, 또는 2-모르폴리노 에틸아미노에틸 등의 모르폴리노-저급 알킬아미노-저급 알킬이 있다. 치환된 저급 알케닐 그룹 R_2 의 예로는 2-에톡시카보닐 비닐 등의 저급 알콕시카보닐-저급 알케닐, 또는 2-에틸설피닐비닐 등의 저급 알킬설피닐-저급 알케닐이 있다.

사이클로알킬은 예를 들어, 3 내지 8개, 특히 5 또는 6개의 환성분을 함유하며, 특히 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실, 또는 사이클로프로필 또는 사이클로헥틸이 포함된다.

사이클로알킬-저급 알킬의 예로는 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 또는 2-사이클로헥실에틸이 있다.

페닐-저급 알킬의 예로는 벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸 또는 2-페닐에틸이 있다.

사이클로알카노일의 예로는 사이클로펜타노일, 사이클로헥사노일 또는 사이클로헥타노일이 있다.

아로일의 예로는 각각 저급 알킬, 하이드록시, 할로겐과 같은 에스테르화 하이드록시, 저급 알콕시와 같은 에테르화 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노 또는 저급 알카노일아미노와 같은 임의로 일- 또는 이- 치환된 아미노, 카복시, 저급 알콕시카보닐과 같은 작용적으로 변형된 카복시 또는 임의로 일 또는 이- 저급 알킬화된 카바모일, 및/또는 니트로에 의하여 임의로 일-, 이- 또는 삼치환된 벤조일 또는 나프토일이 있다.

아릴-저급 알카노일의 예로는 페닐아세틸 또는 페닐프로피오닐 등의 페닐-저급 알카노일이 있다.

헤테로아로일의 예로는 질소, 황 및/또는 산소원자를 함유하며 저급 알킬 또는 할로겐 등의 에스테르화 하이드록시에 의해 임의로 치환된 모노사이클릭 5-원 헤테로아렌 카복실산의 아실 라디칼, 예를 들어 2- 또는 3-푸로일 등의 푸로일, 또는 2- 또는 3-테노일 등의 테노일, 또는 질소원자 1 또는 2개를 함유하는 모노사이클릭 6-원 헤테로아렌 카복실산의 아실 라디칼, 특히 2-, 3- 또는 4-피리도일과 같은 피리도일, 또는 하이드록시, 저급 알콕시와 같은 에테르화 하이드록시, 할로-저급 알킬 및/또는 시아노 등에 의해 치환된 상응하는 피리도일이 있다.

티오아실 라디칼 R_2 는 R_3 가 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 페닐-저급 알킬 등을 나타내는 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 라디칼이다.

아미노아실 라디칼 R_2 의 예로는 R_3 가 상술한 의미를 가지며 R_4 는 저급 알킬, 페닐 또는 페닐-저급 알킬 등을 나타내는 일반식 $R_3-C(=NR_4)-$ 의 그룹이 있다.

라디칼 R_2 로서 탄소수 20이하의 알콕시카보닐의 예로는 상기한 바와 같은 저급 알콕시카보닐, n-옥틸옥시카보닐, n-노닐옥시카보닐 또는 n-데실옥시카보닐, 또한 n-도데실옥시카보닐 또는 세틸옥시카보닐이 있다.

아미드화 카복시 또는 티오카바모일 라디칼에서의 저급 알킬렌의 예로는 탄소수가 4 내지 6인 1, 4-부틸렌, 1, 5-펜틸렌 또는 1, 6-헥실렌이 있다.

라디칼 A에서의 저급 알킬렌의 예로는 에틸렌, 1, 2- 및 1, 3-프로필렌, 1, 2-, 1, 3-, 1, 4- 및 2, 3-부틸렌, 1, 4-, 2, 3- 또는 2, 4-펜틸렌 등이 있다.

저급 알킬티오의 예로는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오 또는 3급-부틸티오가 있다.

페닐-저급 알킬티오의 예로는 벤질티오 또는 2-페닐에틸티오가 있다.

페닐-저급 알킬설피닐의 예로는 벤질설피닐 또는 2-페닐에틸설피닐이 있다.

저급 알킬설포닐의 예로는 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소프로필설포닐 또는 n-부틸설포닐이 있다.

페닐-저급 알킬설포닐의 예로는 벤질설포닐 또는 2-페닐에틸설포닐이 있다.

저급 알콕시설포닐의 예로는 메톡시설포닐 또는 에톡시설포닐이 있으며, 페닐-저급 알콕시설포닐의 예로는 벤질옥시설포닐이 있다.

저급 알킬화 아미노설포닐의 예로는 N-메틸- 또는 N-에틸-아미노설포닐과 같은 N-저급 알킬아미노설포닐, 또는 N, N-디메틸- 또는 N, N-디에틸-아미노설포닐 등의 N, N-디-저급 알킬-아미노설포닐이 있으며, 페닐화 아미노설포닐의 예로는 N-페닐아미노설포닐이 있다.

또한 불포화될 수 있는 저급 알킬리덴 라디칼 A의 예로는 메틸렌, 에틸리덴, 1- 또는 2-프로필리덴, 2-부틸리덴, 비닐리덴 또는 1-프로펜-1-일리덴이 있다.

이중결합이 디티아헤테로사이클의 내부에 위치하거나 환의 외부에 존재할 수 있는 저급 알케닐렌 라디칼A의 예로는 비닐렌, 1, 2- 및 1, 3-프로페닐렌, 1, 2-, 1, 3- 및 1, 4-부트-1-에닐렌, 1, 3- 및 2, 3-부트-2-에닐렌 또는 2-메틸렌-1, 3-프로필렌이 있다.

할로-저급 알카노일옥시의 예로는 클로로아세톡시 또는 트리플루오로아세톡시가 있다.

페닐-저급 알콕시의 예로는 벤질 옥시, 2-페닐에톡시 또는 디페닐메톡시가 있다.

저급 알케닐아미노의 예로는 알릴아미노 또는 2-메틸알릴아미노가 있다.

페닐-저급 알킬아미노의 예로는 벤질아미노 또는 2-페닐에틸아미노가 있다.

저급 알칸설폰닐아미노의 예로는 메탄설폰닐아미노 또는 에탄설폰닐아미노가 있다.

일반식(1)의 화합물의 염은 특히, 유리카복실 또는 설폰 그룹 등의 산성 그룹에 의한 일반식(1) 화합물의 염과 같은 약학적으로 허용되는 무독성 염이다. 이러한 염은 특히, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘염들의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염, 암모니아 또는 적합한 유기 아민에 의하여 형성된 암모늄염과 같은 금속 또는 암모늄염이다. 염형성에 대해서는 특히, 지방족, 지환족, 지환족-지방족 또는 아르지방족 1급, 2급 또는 3급 모노-, 디- 또는 폴리-아민 및, 저급 알킬아민(예 : 디- 또는 트리-에틸아민), 하이드록시-저급 알킬아민(예 : 2-하이드록시에틸아민), 비스-(2-하이드록시에틸)-아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)-아민), 염기성 지방족 에스테르 또는 카복실산(예 : 4-아미노벤조산, 2-디에틸아미노에틸 에스테르), 저급 알킬렌아민(예 : 1-에틸피페리딘), 사이클로알킬아민(예 : 디사이클로헥실아민), 또는 벤질아민(예 : N, N'-디벤질에틸렌디아민)과 같은 헤테로사이클릭 염기가 있다.

염기성 그룹을 갖는 일반식(1)의 화합물은 예를 들어, 염산, 황산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 석신산, 푸마르산, 타타르산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔-설폰산 등의 적합한 유기 카복실산 또는 설폰산과 산부가염을 형성할 수 있다. 몇몇 산성 또는 염기성 그룹의 존재하에서, 모노- 또는 폴리-염이 형성될 수 있다. 산성 그룹(예 : 유리 카복시그룹) 및 염기성 그룹(예 : 아미노 그룹)을 갖는 일반식(1)의 화합물은 또한 내염, 즉 썬비터 이온형으로 존재하거나, 분자의 일부가 내염의 형태로, 나머지 부분은 통상적인 염형태로 존재할 수 있다.

분리 또는 정제를 위해, 약학적으로 허용되는 염 이외에 다른 염을 사용할 수도 있다.

라디칼 R₁ 및 R₂가 상이하며 A가 비대칭, 또는 비대칭적으로 치환된 2가의 지방족 탄화수소 라디칼인 일반식(1)의 화합물은 시스-트랜스 이성체 형태일 수 있다. 또한 하나 또는 그 이상의 부제 탄소원자를 갖는 일반식(1)의 화합물은 에난티오머 등 각각의 입체이성체, 또는 라세메이트와 같은, 부분입체이성체 혼합물 또는 에난티오머 혼합물 형태 등의 두가지 이상의 입체이성체의 혼합물 형태일 수 있다.

일반식(1)의 화합물은 동일 분자와 상당히 관련된 여러가지 유용한 약리학적 특성을 나타낸다.

특히, 이러한 화합물은 간 괴사 및 간 섬유증(fibrosis)의 예방에 흥미있는 활성을 나타낸다. 또한, 이들은 면역조절작용을 갖고있다. 이들 화합물은 기관지에서 점액분비의 점탄성을 변형시키고, 점막섬모에 의한 수송을 촉진시키며, 평활근을 이완시킨다. 또한 소염작용 및 혈관 보호작용을 갖고 있다.

이들 화합물의 간 괴사억제 특성은 인체 바이러스성 간염의 형태학적 및 생화학적 변화에 대한 재생성의 신뢰도가 높은 공지된 모델인 래트에서 갈락토사민 간염시험에 의하여 입증된다. 이러한 물질을 10 내지 200mg/kg의 투여량으로 복강내 또는 경구 처리한 래트는 갈락토사민에 의해 유발된 간 괴사가 방지되었다. 간에 대한 작용은 트랜스 아미나제의 혈장농도측정 및 간의 조직학적 검사에 의해 평가한다.

본 물질의 간 섬유증 억제특성은 사염화탄소로 만성 중독시킨 래트를 모델로 하여 입증된다. 사염화탄소를 래트에게 0.5ml/kg의 투여량(1주일당 2회씩 9주일 계속)으로 투여하면 심한 간 섬유증과 연관된 독성 간염이 야기된다. 본 화합물 50 내지 200mg/kg의 투여량으로 예방적 처리(9주일의 중독 기간동안)하거나 치료적 처리(중독 기간의 제6주 내지 제9주 사이)하면 만성 중독과 관련된 간 기능의 변화 뿐만 아니라 간 섬유증이 감소된다. 간 기능은 실험이 종결된 무렵에 Bsp(브론코설폰프탈레인)시험, 빌리루빈의 혈장농도 및 트랜스 아미나제의 혈장농도와 같은 시험으로 평가한다. 간 섬유증의 중증도는 콜라겐의 양을 반영하는 간의 하이드록시프롤린 함량 측정, 및 간의 조직학적 검사에 의하여 평가한다. 이들 파라미터는 모두 본 화합물에 의한 처리에 의하여 바람직하게 변화된다.

이들 물질에 의한 치료적 처리 도중에 간 섬유증의 감소는 본 화합물이 콜라겐 대사를 변형시킬 수 있음을 시사한다. 콜라겐 대사에 대한 직접적인 작용은 동물 또는 인체의 섬유 아세포 생체내 배양물에 대한 이들의 작용을 연구하여 입증할 수 있다. 이들 물질을 배양배지 ml당 1 내지 10 μg의 농도로 첨가하면, 섬유 아세포에 의해 합성되는 콜라겐에 혼입되는 ¹⁴C-프롤린의 감소가 나타난다. 이 활성은 비-콜라겐성 단백질의 생합성을 변형시키지 않고 일어나며, 본 화합물에 의해 영향을 받는 콜라겐 생합성의 특이 억제 작용에 상응한다.

본 화합물의 면역조절 특성은 면역학에서 통상적으로 사용되는 시험방법에 의하여 입증된다 :

(a) 체액 면역성 시험 : 마우스에서의 소 알부민에 대한 항체의 생성. 항원(소의 알부민)을 투여한지 15 분후에 본 발명의 화합물을 10 내지 100mg/kg의 투여량으로 투여함으로써, 항원에 대한 항체 생성을 촉진하며, 이는 15 내지 28일 후에 수동 혈구응집 기술에 의하여 측정된다.

(b) 세포면역성 시험 : 기니아 픽에서의 소 알부민에 대한 과민성 반응의 지연. 본 발명의 화합물을 10 내지 100mg/kg의 투여량으로 피하투여함으로써, 항원을 피하주사한지 21일후에 지연된 과민성 반응이 시작된다.

(c) 종양세포에 대한 마우스 마크로파지의 세포 독성시험 : 본 발명의 화합물을 10내지 100mg/kg의 투여량으로 처리한 마우스로부터 수집한 마크로파지는 종양 타겟 세포에 대한 세포독성을 자극한다.

이들 시험결과에 의하여, 면역학적 방어작용에 관계되는 세가지 주요과정(체액 면역성, 세포면역성 및 마크로파지)이 본 발명의 화합물의 작용에 의해 변형되는 것으로 인정되며, 이들의 면역 조절 특성이 입증된다.

따라서, 일반식(1)의 화합물은 바이러스, 독성물질 또는 알콜에 의한 급성 및 만성질환의 치료에 사용될 수 있다. 주로 간 괴사 및 섬유증으로부터 초래되는 간 기능의 부전은 본 화합물에 의하여 감소된다.

콜라겐 생합성 억제작용으로 인하여, 본 화합물은 만성 간 질환 및, 특히 간경화의 치료에 있어서 특히

중요하다.

본 발명의 화합물에 의한 면역학적 방어작용의 자극은 급성 및 만성 바이러스성 간염의 치료 및, 세균성 또는 바이러스성 재감염 또는 암질환과 같은 면역학적 방어반응이 변화되는 경우의 치료에 유용하다. 후자의 경우에, 본 화합물의 중요성은 종양세포에 대한 마크로파지의 세포독성 작용의 활성화에 의하여 구체적으로 입증된다.

이들 화합물은 점액분비의 점탄성을 변화시키며 기관지에서 점막 섬모에 의한 수송을 촉진시키고, 기관지 평활근을 이완시킨다. 이러한 특성에 의해 본 화합물은 만성 기관지염 등의 호흡기 질환치료에 유용하다.

본 화합물에 의한 점액 샘플의 점탄성 변화는 마이크로레오메터로 측정한다.

점액은 돼지의 위 찰과물(scrapings)로부터 수득하며 사용하기 전에 생화학적으로 정제한다. 시험 화합물을 특정용매, 증류수, 인산염 완충액, 메탄올 수성 혼합물, 또는 DMSO(디메틸설폭사이드)에 용해시킨다. 점액 50mg 분취량에 시험용액 5 내지 10 μ l를 가한다. 샘플을 혼합하여, 원심분리하고 30분동안 배양하여 상호작용이 일어나도록 한다. 이어서, 샘플을 진동 구상 자기 마이크로레오메터의 셀에 충전시킨 다음, 200 μ m의 철구를 샘플 중심에 놓고 5분동안 이완이 일어나게 한다. 유동학적 거동을 25°C에서 주파수 0.1 내지 20Hz 범위에 걸쳐 측정한다.

점막섬모 수송 촉진은 약리학적 모델인 개구리 구개에 의하여 입증된다. 이 시스템에서, 개구리 구개의 섬모상피에 의해 입자가 이동되는 속도를 측정한다. 개구리 구개에 시험 화합물 용액(0.1 내지 1mg/ml)을 가하고, 수송 속도의 증가를 측정한다.

본 화합물의 기관지 평활근 이완작용은 기니아 픽에서 히스타민 에어로졸로 유발된 기관지 경련에 대한 본 화합물의 보호작용으로 입증된다.

기니아 픽을 본 발명의 신규 화합물(10 내지 100mg/kg)로 복강내 투여하여 전처리하면, 동물은 히스타민 에어로졸에 대하여 5분이상 견디게 되며 : 대조동물은 1분 30초 이상 견디지 못한다.

또한, 본 화합물은 점액성 또는 동맥성 순환계 질환의 치료에도 유용하다.

본 화합물의 소염, 혈관 보호작용은 다음과 같이 입증할 수 있다 :

1) 100 내지 500mg/kg의 투여량을 비경구 또는 경구투여함으로써 갈락토사민, 열 및 울혈로 야기된 부종을 감소시킬 수 있다. 더욱 중요한 점은, 이러한 유리한 효과가 중추 혈액 동력학적 작용의 부재하에 나타나는 것이다. 본 화합물은 대- 및 소-순환 모두에 있어 혈관 반응성을 바람직하게 변화시킨다. 또한 말초혈액순환(다리)을 개선시킬 수 있다. 최종적으로, 본 물질은 상피세포의 배양물에서 히스타민의 독성 작용을 억제한다.

2) 과콜레스테롤 혈증은 혈관계 질환을 악화시키는 인자이다. 고 콜레스테롤-콜산 사료를 7일동안 제공한 마우스의 혈청 콜레스테롤 수준에 대하여 본 화합물이 미치는 효과를 측정한다. 본 신규 화합물은 100내지 500mg/kg의 경구투여량에서 혈청 콜레스테롤 수준을 현저하게 저하시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이러한 감소는 매우 밀도가 낮은 지단백질과 연관된 콜레스테롤의 감소로부터 초래되는 것으로 입증할 수 있다.

본 발명은, 특히 R₁이 임의로, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 저급알콕시카보닐-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 할로-저급알콕시, 설포-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 20 이하의 알킬, 하이드록시-, 할로겐-, 저급알콕시 - 또는 디-저급알킬 아미노-치환된 저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 임의로 디-저급알킬아미노로 치환된 저급알콕시카보닐, 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된 페닐, 니트로, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노, 저급알카노일아미드 및/또는 카복시-저급알카노일아미노에 의해 치환된 탄소수 20 이하의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 아릴라디칼을 나타내거나; 또는 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 하나의 산소 또는 황원자를 함유하는 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로 아릴라디칼, 또는 환성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 1개의 산소 또는 황원자를 함유하는 방향족 특성의 5-원 헤테로환과 융합된 벤젠환, 또는 환성분으로서 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 이루어진 비사이클릭 헤테로아릴 라디칼(여기서, 헤테로 아릴라디칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되며, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 할로-저급알킬 및/또는 니트로에 의해 치환된다)을 나타내며; R₂는 R₁의 정의와 동일하거나, 수소; 각각, 하이드록시, 저급알카노일옥시, 임의로 니트로-, 할로겐-, 저급알킬- 및/또는 저급알콕시-치환된 벤조일옥시, 할로겐, 저급알콕시, 저급알케닐옥시, 저급알킬티오, 페닐티오, 저급알킬설폰, 페닐설폰, 저급알킬설폰, 니트로, 카복시, 시아노, 저급알콕시카보닐, 임의로, 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급 알킬아미노, 아미노-저급알킬아미노(여기서, 말단아미노그룹은 저급알킬, 저급알킬렌, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된다), 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알킬, 저급알케닐 또는 저급알킬닐; 각각, 저급알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 카복시 또는 저급알콕시카보닐에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알킬-저급알킬; 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐-저급 알킬; 각각, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 또는 할로-저급알킬에 의해 임의로 치환된 푸릴-, 티에닐- 또는 피리딜-저급알킬; 임의로, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노 및/또는 저급알킬로 임의 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알카노일 : 사이클로알카노일; 각각, 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알카노일아미

노, 카복시, 저급알콕시카보닐, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 및/또는 니드로에 의해 임의로 치환된 벤조일 또는 나프토일; 페닐-저급알카노일 : 각각 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸로일 또는 테노일; 하이드록시, 저급알콕시, 할로-저급알킬 및/또는 시아노에 의해 임의로 치환된 피리도일; 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 티오아실라디칼 또는 일반식 $R_3-C(=NR)-$ 의 이미노아실라디칼(여기서, R_3 은 수소, 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이고, R_4 는 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이다) : 카복시; 탄소수 20 이하의 알콕시카보닐; 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 또는 저급알킬렌, 저급알케닐, 저급알카노일 또는 벤조일에 의해 치환된 카바모일; 저급알킬 또는 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된 티오 카바모일; 저급 알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐설피닐, 페닐-저급알킬설피닐, 저급알킬설피닐, 페닐설피닐 또는 페닐-저급알킬설피닐(여기서, 페닐 라디칼은 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된다); 설폰; 저급알콕시설폰; 페닐-저급알콕시설폰, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노설폰을 나타내며; A는 각각, 1 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 임의로 옥소, 하이드록시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일옥시, 임의로 니트로, 저급알킬 및/또는 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일옥시, 저급알콕시, 임의로 페닐부위가 니트로, 할로겐, 저급알킬 및/또는 저급알콕시로 치환된 페닐-저급알콕시, 임의로 니트로, 저급알킬, 저급알콕시 및/또는 할로겐으로 치환된 페녹시, 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노, 임의로 모노- 또는 디- 저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 저급알케닐아미노, 아닐리노, 페닐-저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 저급알칸설피닐아미노, 임의로 저급알킬 또는 할로겐으로 치환된 벤젠설폰아미노, 사이클로알킬, 니트로, 또는 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 카복시, 저급알콕시카보닐 또는 디-저급알킬아미노로 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬렌, 저급알킬리덴 또는 저급알케닐렌 라디칼을 나타내며, n은 0 또는 1인 일반식(1)의 화합물 및 염-형성 그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 간질한 치료제로서의 용도에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 R_1 이 각각, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 설폰-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 14 이하의 알킬, 할로-저급알킬, 디-저급알킬아미노-저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 저급알콕시카보닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자로 차단된 저급알킬렌 아미노, 저급알카노일아미노 및/또는 카복시-저급알카노일 아미노에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 나타내거나; 또는 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리미디닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐(여기에서 이러한 헤테로아릴라디칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되고, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬 및/또는 할로-저급알킬에 의해 치환된다)을 나타내고; R_2 는 R_1 의 정의와 동일하거나, 수소 : 저급알킬; 하이드록시-저급알킬; 할로-저급알킬; 저급알콕시-저급알킬; 저급알킬티오-저급알킬; 페닐티오-저급알킬; 페닐설피닐-저급알킬; 저급알킬설피닐-저급알킬; 카복시-저급알킬; 저급알콕시카보닐-저급알킬, 임의로 모노 또는 디-저급알킬화된 카바모일-저급알킬; 디-저급알킬아미노-저급알킬; 저급알킬렌아미노-저급알킬(여기서, 저급알킬렌 라디칼은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된다); 아미노-저급알킬아미노-저급알킬(여기서, 말단 아미노 그룹은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된 저급알킬렌 또는 저급알킬에 의해 임의로 치환된다); 저급알케닐; 사이클로알킬; 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐-저급알킬; 각각, 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸릴-, 티에닐-, 또는 피리딜-저급알킬; 할로겐, 카복시, 시아노 및/또는 페닐에 의해 임의로 치환된 저급알카노일; 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 디-저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 카복시 및/또는 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일에 의해 임의로 치환된 벤조일; 페닐-저급알카노일; 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 티오아실라디칼(여기서, R_3 는 저급알킬 또는 페닐이다); 카복시; 탄소수 20 이하의 알콕시 카보닐 : 시아노; 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일 또는 저급알킬렌 또는 저급알케닐로 치환된 카바모일 : 저급알킬에 의해 임의로 치환된 티오카바모일; 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐설피닐, 저급알킬설피닐 또는 페닐설피닐(여기서, 페닐라디칼은 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다; 설폰, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노 설폰을 나타내며; A는 각각, 1 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 임의로, 옥소, 하이드록시, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일옥시, 임의로 저급알킬에 의해 치환된 벤조일옥시, 카복시, 시아노 또는 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일에 의해 치환된 저급알킬렌, 저급알케닐렌 또는 저급알킬리덴 라디칼을 나타내며; n은 0 또는 1인 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 간질한 치료제로서의 용도에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 R_1 이 임의로 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 카복시-저급알콕시(예 : 카복시 메톡시), 설폰-저급알콕시(예 : 2-설폰에톡시), 디-저급알킬아미노-저급알콕시(예 : 2-디메틸아미노에톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 저급알카노일(예 : 발레로일), 저급알킬(예 : 메틸), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸), 카복시, 아미노, 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노), 4-저급알킬피페라지노(예 : 4-메틸피페라지노), 저급알카노일아미노(예 : 아세틸아미노) 및/또는 카복시-저급알카노일아미노(예 : 석시닐아미노)에 의해 치환된 페닐; 피리딜(예 : 2- 또는 3-피리딜); 또는 티에닐(예 : 2-티에닐)을 나타내고; R_2 는 수소; 임의로, 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸) 및/또는 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노)로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 메틸); 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸); 카복시-저급알킬(예 : 카복시메틸); 저급알콕시 카보닐-저급알킬(예 : 에톡시카보닐메틸); 디-저급알킬아미노-저급알킬(예 : 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노 메틸 또는 메틸-이소프로필아미노메틸), 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌 아미노에 의해 치환된 저급알킬(예 : 피롤리디노메틸 또는 모르폴리노메틸); 페닐-저급알킬(예 : 벤질); 저급알카노일(예 : 아세틸); 하이드록시 또는 메톡시와 같은 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일; 카복시 : 탄소수 9 이하의 알콕시카보닐(예 : 메톡시

카보닐, 이소프로폭시 카보닐 또는 n-옥틸옥시카보닐); 시아노 또는 디-저급알킬 아미노 설포닐(예 : 디메틸아미노설포닐)을 나타내며; A는 각각 2 내지 4개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 저급알케닐렌 라디칼(예 : 각각, 옥소 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 에틸렌, 1,3-프로필렌 또는 1,4-부틸렌, 또는 비닐렌)을 나타내며; n은 0 또는 1인 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 간질환치료제로서의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 특히, R₁이 할로겐(예 : 불소), 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노), 저급알콕시(예 : 메톡시), 또는 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로 메틸)에 의해 치환된 페닐; 또는 피리딘(예 : 2-피리딜)을 나타내며; R₂는 수소; 할로겐(예 : 불소)에 의해 임의로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 메틸); 저급알콕시(메톡시)에 의해 치환된 벤조일; 또는 탄소수 9 이하의 알콕시카보닐(예 : 이소프로폭시카보닐 또는 n-옥틸옥시카보닐)을 나타내며; A는 각각, 2 내지 4개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 저급알케닐렌(예 : 에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,4-부틸렌 또는 비닐렌)을 나타내며; n은 0인 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염의간질환 치료제로서의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 R₁이 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₂는 수소, 임의로 치환된 탄화수소라디칼, 헤테로아릴, 아실라디칼, 일반식 -S(O)_m-R_a의 그룹(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, R_a는 임의로 치환된 탄화수소라디칼이다) 또는 임의로 작용적으로 변형된 설포를 나타내며, A는 임의로 치환된 2가의 지방족 탄화수소라디칼을 나타내고, n은 0 또는 1이며, 단, R₁ 및 R₂가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시, 또는 저급알콕시 또는 이-치환된 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 임의로 치환된 페닐라디칼을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 2-페닐- 또는 2-저급알킬-1, 3-프로필렌이 아니며; 또한 R₁이 3-피리딜을 나타내고, R₂가 수소를 나타내며, n이 0인 경우에 A는 3-피리딜비닐렌이 아니며; 또한 R₁이 페닐을 나타내고, R₂가 벤조일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 페닐비닐렌이 아닌 일반식(1)의 케텐티오아세탈 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

본 발명은 특히, R₁이 임의로, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 저급알콕시카보닐-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 할로-저급알콕시, 설포-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 20 이하의 알킬, 하이드록시-, 할로겐-, 저급알콕시-또는 디-저급알킬아미노-치환된 저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 임의로 디-저급알킬 아미노로 치환된 저급알콕시카보닐, 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된 페닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노, 저급알카노일아미노 및/또는 카복시-저급알카노일아미노에 의해 치환된 탄소수 20 이하의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 아릴라디칼을 나타내거나; 또는 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 하나의 산소 또는 황원자를 함유하는 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로 아릴라디칼 또는 환성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 1개의 산소 또는 황원자를 함유하는' 방향족 특성이 5-원 헤테로환과 융합된 벤젠환, 또는 환성분으로서 1 또는 2개의 질소원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 이루어진 비사이클릭 헤테로아릴 라디칼(여기서, 헤테로, 아릴 라디칼은 환탄소원자에 의해 이중 결합의 탄소 원자에 결합되며, 임의로 하이드록실, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 할로-저급알킬 및/또는 니트로에 의해 치환된다)을 나타내며; R₂는 R₁의 정의와 동일하거나, 수소; 각각, 하이드록시, 저급알카노일옥시, 임의로 니트로-, 할로겐-, 저급 알킬- 및/또는 저급알콕시-치환된 벤조일옥시, 할로겐, 저급알콕시, 저급알케닐옥시, 저급알킬티오, 페닐티오, 저급알킬설피닐, 페닐설피닐, 저급알킬설포닐, 니트로, 카복시, 시아노, 저급알콕시 카보닐, 임의로 모노-또는디-저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급알킬아미노, 아미노-저급알킬아미노(여기서, 말단아미노 그룹은 저급알킬, 저급알킬렌, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된다), 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌 아미노, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노에 의해 임의로 치환된 저급알킬, 저급 알케닐 또는 저급알키닐; 각각 저급알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 할로젠, 카복시 또는 저급알콕시카보닐에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알킬-저급알킬; 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐-저급알킬; 각각 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 또는 할로-저급알킬에 의해 임의로 치환된 푸릴-, 티에닐- 또는 피리딜-저급알킬; 임의로, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노 및/또는 저급알킬로 임의로 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알카노일; 사이클로알카노일; 각각, 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 카복시, 저급알콕시카보닐, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 및/또는 니트로에 의해 임의로 치환된 벤조일 또는 나프토일; 페닐-저급알카노일; 각각 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸로일 또는 테노일; 하이드록시, 저급알콕시, 할로-저급알킬 및/또는 시아노에 의해 임의로 치환된 피리도일; 일반식 R₃-C(=S)-의 티오아실라디칼 또는 일반식 R₃-C(=NR₄)-이미노 아실 라디칼(여기서, R₃은 수소, 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이고, R₄는 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이다); 카복시; 탄소수 20 이하의 알콕시카보닐; 임의로 모노-또는 디-저급알킬화된 카바모일 또는 저급알킬렌, 저급알케닐, 저급알카노일 또는 벤조일에 의해 치환된 카바모일; 저급알킬 또는 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된 티오카바모일; 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐설피닐, 페닐-저급알킬설피닐, 저급알킬설포닐, 페닐설포닐 또는 페닐-저급알킬설포닐(여기서, 페닐라디칼은 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된다); 설포; 저급알콕시설포닐; 페닐-저급알콕시 설포닐, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노설포닐을 나타내며; A는 각각, 1 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 임의로, 옥소, 하이드록시 할로겐, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일옥시, 임의로 니트로, 저급알킬 및/또는 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일옥시, 저급알콕시, 임의로 페닐부위가 니트로, 할로겐, 저급알킬 및/또는 저급알콕시로 치환된 페닐-저급알콕시, 임의로 니트로, 저급알킬, 저급알콕시 및/또는 할로

겐으로 치환된 페녹시, 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 저급알케닐 아미노, 아닐리노, 페닐-저급알킬아미노, 저급알카노일 아미노, 저급알칸설폰아미노, 임의로 저급알킬 또는 할로겐으로 치환된 벤젠설폰아미노, 사이클로알킬, 니트로, 또는 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 카복시, 저급알콕시카보닐 또는 디-저급알킬아미노로 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬렌, 저급알킬리덴 또는 저급알케닐렌 라디칼을 나타내며; n 은 0 또는 1이며, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시, 또는 저급알콕시 또는 이-치환된 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 임의로 치환된 페닐라디칼을 나타내고, n 이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 2-페닐- 또는 2-저급알킬-1, 3-프로필렌이 아니고; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 벤조일을 나타내며, n 이 0인 경우에 A는 페닐비닐렌이 아닌 일반식(1)의 화합물 및 염-형성 그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적제제에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 R_1 이 각각 하이드록시, 저급알콕시 카복시-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 설폰- 저급알콕시, 하이드록시 - 저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디 -저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 14 이하의 알킬, 할로-저급알킬, 디 -저급알킬아미노-저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 저급알콕시카보닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자 또는 차단된 저급알킬렌 아미노, 저급알카노일아미노 및/또는 카복시-저급알카노일아미노에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프탈을 나타내거나; 또는 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐(여기에서 이러한 헤테로아릴라디칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되고, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬 및/또는 할로-저급알킬에 의해 치환된다)을 나타내고; R_2 는 R_1 의 정의와 동일하거나, 수소; 저급알킬; 하이드록시-저급알킬; 할로-저급알킬; 저급알콕시-저급알킬; 저급알킬티오-저급알킬; 페닐티오-저급알킬; 페닐설피닐-저급알킬; 저급알킬설폰-저급알킬; 카복시-저급알킬; 저급알콕시카보닐-저급알킬; 임의로 모노 또는 디-저급알킬화된 카바모일-저급알킬; 디-저급알킬아미노-저급알킬; 저급알킬렌아미노-저급알킬(여기서, 저급알킬렌 라디칼은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된다); 아미노-저급알킬아미노-저급알킬(여기서, 말단 아미노그룹은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된 저급알킬렌 또는 저급알킬에 의해 임의로 치환된다); 저급알케닐; 사이클로알킬; 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐-저급알킬; 각각, 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸릴-, 티에닐-, 또는 피리딜-저급알킬; 할로겐, 카복시, 시아노 및/또는 페닐에 의해 임의로 치환된 저급알카노일; 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 디 -저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 카복시 및/또는 임의로 모노- 또는 디 -저급알킬화된 카바모일에 의해 임의로 치환된 벤조일; 페닐-저급알카노일; 일반식 $R_3-C(=S)$ -의 티오아실라디칼(여기서, R_3 는 저급알킬 또는 페닐이다.); 카복시; 탄소수 20 이하의 알콕시 카보닐; 시아노; 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일 또는 저급알킬렌 또는 저급알케닐로 치환된 카바모일; 저급알킬에 의해 임의로 치환된 티오카바모일; 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐 설피닐, 저급알킬설폰 또는 페닐설폰(여기서, 페닐 라디칼은 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다); 설폰, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노 설폰을 나타내며; A는 각각, 1 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자를 분리시키고, 임의로 옥소, 하이드록시, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일옥시, 임의로 저급알킬에 의해 치환된 벤조일옥시, 카복시, 시아노 또는 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일에 의해 치환된 저급알킬렌, 저급알케닐렌 또는 저급알킬리덴 라디칼을 나타내며; n 은 0 또는 1이며, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시, 또는 이-치환된 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 임의로 치환된 페닐 라디칼을 나타내며, n 이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌 또는 2-저급알킬-1, 3-프로필렌이 아닌 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은, R_1 이 임의로, 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 카복시-저급알콕시(예 : 카복시메톡시), 설폰-저급알콕시(예 : 2-설폰메톡시), 디-저급알킬아미노-저급알콕시(예 : 2-디메틸아미노메톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 저급알카노일(예 : 발레로일), 저급알킬(예 : 메틸), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸), 카복시, 아미노, 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노), 4- 저급알킬피페라지노(예 : 4-메틸피페라지노), 저급알카노일아미노(예 : 아세틸아미노) 및/또는 카복시-저급알카노일아미노(예 : 석시닐아미노)에 의해 치환된 페닐; 피리딜(예 : 2- 또는 3-피리딜); 또는 티에닐(예 : 2-티에닐)을 나타내고; R_2 은 수소; 임의로, 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸) 및/또는 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노)로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 메틸); 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸); 카복시-저급알킬(예 : 카복시메틸); 저급알콕시 카보닐-저급알킬(예 : 에톡시카보닐메틸); 디-저급알킬아미노-저급알킬(예 : 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노메틸 또는 메틸-이소프로필아미노메틸); 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌 아미노에 의해 치환된 저급알킬(예 : 피롤리디노 메틸 또는 모르폴리노메틸); 페닐-저급알킬(예 : 벤질); 저급알카노일(예 : 아세틸); 하이드록시 또는 메톡시와 같은 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일; 탄소수 9 이하의 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐 또는 n -옥틸옥시카보닐); 시아노 또는 디-저급알킬 아미노 설폰(예 : 디메틸아미노설폰)을 나타내며; A는 각각, 2 내지 4개의 탄소 원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 저급알케닐렌 라디칼(예 : 각각, 옥소 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 에틸렌, 1, 3-프로필렌 또는 1, 4-부틸렌, 또는 비닐렌)을 나타내며; n 은 0 또는 1이며, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시 또는 저급알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐라디칼을 나타내고, n 이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌 또는 2-저급알킬-1, 3-프로필렌이 아닌 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 R_1 이 할로겐(예 : 불소), 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노), 저급알콕시(예 : 메톡시), 또는 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸)로 치환된 페닐; 또는 피리딜(예 : 2-피리딜)을 나타내고; R_2 는 수소; 할로겐(예 : 불소)에 의해 임의로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 메틸); 저급알콕시(예 : 메톡시)로 치환된 벤조일; 또는 탄소수 9 이하의 알콕시카보닐(예 : 이소프로폭시카보닐 또는 n-옥틸옥시카보닐)을 나타내고; A는 각각 2 내지 4개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 저급알케닐렌(예 : 에틸렌, 1, 3-프로필렌, 1, 4-부틸렌 또는 비닐렌)을 나타내며; n은 0인 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, R_2 는 치환된 페닐, 임의로 치환된 폴리사이클릭 아릴 라디칼, 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 산소원자를 함유하는 모노사이클릭헤테로아릴, 비사이클릭헤테로아릴, 임의로 치환된 지방족, 지환족, 지환족-저급 지방족, 방향족-저급 지방족 또는 헤테로 방향족-저급 지방족 탄화수소 라디칼, 일반식 $-S(O)_mR_a$ 의 그룹(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, R_a 는 임의로 치환된 탄화수소 라디칼이다), 임의로 치환된 저급 지방족, 지환족, 방향족, 방향족-저급 지방족 또는 헤테로방향족 카복실산, 티오카복실산 또는 이미노카복실산의 아실 라디칼, 임의로 에스테르화 또는 아미드화된 카복시, 저급알킬 또는 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된 티오카바모일, 또는 임의로 작용적으로 변형된 설포를 나타내며; A는 임의로 치환된 2가 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고; n은 0 또는 1이거나; 또는 R_1 이 임의로 에스테르화 또는 에스테르화된 하이드록시에 의해 이치환된 페닐을 나타내고, R_2 는 수소를 나타내며, A 및 n은 각각 상기와 같고, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고 각각 4-위치에서 하이드록시, 또는 이치환된 아미노 또는 저급알콕시에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 2-페닐- 또는 2-저급알킬-1,3-프로필렌 또는 옥살릴이 아니며; R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, R_2 가 임의로 에스테르화 또는 아미드화된 카복실을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 카복시메틸렌 또는 저급알콕시 카보닐메틸렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 메틸, 3급-부틸 또는 페닐티오메틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 디-벤조일비닐렌 또는 2-페닐-2-3급-부틸에틸리덴이 아니며; R_1 이 2-톨릴을 나타내고, R_2 가 4-메톡시페닐을 나타내며, n이 0인 경우에, A는 1-(2-톨릴)-2-(4-메톡시페닐)-비닐렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 가 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 벤조일, 또는 포르밀 또는 아세틸을 나타내며, n이 0인 경우에, A는 일- 또는 이-치환된 비닐렌, 2,2-이치환된 에틸리덴 또는 1,1-이-치환된 2-옥소에틸렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 카복시 또는 메톡시 카보닐을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 임의로 메틸-에스테르화된 1-페닐-1-카복시에틸리덴 또는 1-페닐-2-메톡시카보닐비닐렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 가 티오포르밀, 티오아세틸, 페닐티오 카보닐, 페닐아미노메틸, 메틸이미노메틸, N-페닐 카바모일 또는 임의로 치환된 티오카바모일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 일- 또는 이-치환된 비닐렌 또는 테트라메틸에틸렌이 아니며; R_1 이 페닐 또는 2-피리딜을 나타내고, R_2 가 벤조일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아니며; R_1 이 2-피리딜을 나타내고, R_2 가 이소부틸릴 또는 3-메틸부틸릴을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 페닐설포닐, 메틸설포닐 또는 벤질설포닐을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아닌 일반식(1)의 신규화합물 및 염-형성 그룹을 함유하는 이의 염, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은, 특히 R_1 이 임의로, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 저급알콕시카보닐-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 할로-저급알콕시, 설포-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬 아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 20 이하의 알킬, 하이드록시-, 할로겐, 저급알콕시- 또는 디-저급알킬 아미노-치환된 저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 임의로 디-저급알킬아미노로 치환된 저급알콕시카보닐, 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된 페닐, 니트로, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노, 저급알카노일아미노 및/또는 카복시-저급알카노일아미노에 의해 치환된 탄소수 20이하의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 아릴라디칼을 나타내거나; 또는 환성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 1개의 산소 또는 황원자를 함유하는 방향족 특성의 5-원 헤테로환과 융합된 벤젠환, 또는 환성분으로서 1 또는 2개의 질소원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 이루어진 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 라디칼(여기서, 헤테로 아릴라디칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되며, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 할로-저급알킬 및/또는 니트로에 의해 치환된다)을 나타내며; R_2 는 나프틸; 각각 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 저급알콕시카보닐-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 할로-저급알콕시, 설포-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 20 이하의 알킬, 하이드록시-, 할로겐-, 저급알콕시-또는 디-저급알킬아미노-치환된 저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 임의로 디-저급알킬아미노로 치환된 저급알콕시카보닐, 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된 페닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자로 차단된 저급알킬렌 아미노, 및/또는 저급알카노일아미노에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸; 1, 2 또는 3개의 질소원자 및/또는 하나의 산소원자를 함유하는 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 라디칼, 또는 환성분으로서 2개의 질소원자를 함유하거나 1개의 질소원자 및/또는 산소 또는 황원자를 함유하는 방향족 특성의 5-원 헤테로환과 융합된 벤젠환, 또는 환성분으로서 1 또는 2개의 질소원자를 함유하는 방향족 특성의 6-원 헤테로환과 융합된 벤젠환으로 이루어진 비사이클릭 헤테로아릴 라디칼(여기서, 헤테로아릴라디칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되고, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 할로-저급알킬 및/또는 니트로에 의해 치환된다); 각각,

하이드록시, 저급알카노일옥시, 임의로 니트로-, 할로겐-, 저급알킬- 및/또는 저급알콕시-치환된 벤조일 옥시, 할로겐, 저급알콕시, 저급알케닐옥시, 저급알킬티오, 페닐티오, 저급알킬설폰, 페닐설폰, 저급알킬설폰, 니트로, 카복시, 시아노, 저급알콕시카보닐, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급알킬아미노, 아미노-저급알킬아미노(여기서, 말단 아미노그룹은 저급알킬, 저급알킬렌, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된다), 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 또는 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알킬, 저급알케닐 또는 저급알키닐; 각각, 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 카복시 또는 저급알콕시카보닐에 의해 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알킬-저급알킬; 저급알킬, 할로겐, 저급알콕시 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐-저급알킬; 각각, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 또는 할로-저급알킬에 의해 임의로 치환된 푸랄-, 티에닐- 또는 피리달-저급알킬; 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐설폰, 페닐-저급알킬설폰, 저급알킬설폰, 페닐설폰 또는 페닐-저급알킬설폰(여기서, 페닐라디칼은 임의로 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 및/또는 니트로로 치환된다); 임의로, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노 및/또는 저급알킬로 임의 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알카노일; 사이클로알카노일; 각각, 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 카복시, 저급알콕시카보닐, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 및/또는 니트로에 의해 임의로 치환된 벤조일 또는 나프토일; 페닐-저급알카노일; 각각 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸로일 또는 테노일; 하이드록시, 저급알콕시, 할로-저급알킬 및/또는 시아노에 의해 임의로 치환된 피리도일; 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 티오아실라디칼 또는 일반식 $R_3-C(=NR_4)-$ 의 이미노아실라디칼(여기서, R_3 은 수소, 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이고, R_4 는 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이다); 카복시; 탄소수 20이하의 알콕시 카보닐; 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일 또는 저급알킬렌, 저급알케닐, 저급알카노일 또는 벤조일에 의해 치환된 카바모일; 저급알킬 또는 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된 티오카바모일; 설폰; 저급알콕시-설폰; 페닐-저급알콕시 설폰, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노설폰을 나타내며; A는 각각 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 임의로, 옥소, 하이드록시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일 옥시, 임의로 니트로, 저급알킬 및/또는 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일옥시, 저급알콕시 임의로 페닐 부위가 니트로, 할로겐, 저급알킬 및/또는 저급알콕시로 치환된 페닐-저급알콕시, 임의로 니트로, 저급알킬, 저급알콕시 및/또는 할로겐으로 치환된 페녹시, 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 카복시, 저급알콕시카보닐, 시아노, 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 저급알케닐아미노, 아닐리노, 페닐-저급알킬아미노, 저급알 카노일아미노, 저급알칸설폰아미노, 임의로 저급알킬 또는 할로겐으로 치환된 벤질설폰아미노, 사이클로알킬, 니트로, 또는 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬, 카복시, 저급알콕시카보닐 또는 디-저급알킬아미노로 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬렌, 저급알킬리덴 또는 저급알케닐렌 라 디칼을 나타내며; n은 0 또는 1이거나; 또는 R_1 이 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급알콕시, 설폰-저급알콕시 및/또는 할로겐으로 이치환된 페닐을 나타내고; R_2 는 수소를 나 타내며; A 및 n은 상기에서 정의한 바와같고, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시, 또 는 이치환된 아미노 또는 저급알콕시에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 치환된 페닐 라디칼을 나타내 며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 2-페닐- 또는 2-저급알킬-1, 3-프로필렌 또는 옥살일이 아니며; R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, R_2 가 카복시, 알콕시카보닐 또는 임의로 치환된 카바모일을 나타 내며, n이 0인 경우에 A는 카복시메틸렌 또는 저급알콕시카보닐 메틸렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 메틸, 3급-부틸 또는 페닐티오메틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1,3-프로필렌 또는 2-페닐-2-3 급-부틸에틸리덴이 아니며; R_1 이 2-톨릴을 나타내고, R_2 가 4-메톡시페닐을 나타내며; n이 0인 경우에 A는 1-(2-톨릴)-2-(4-메톡시페닐)-비닐렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 가 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 벤조일, 또는 포르밀 또는 아세 틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 상기한 바와같이 일- 또는 이-치환된 비닐렌, 상기한 바와같이 2,2- 이치환된 에틸리덴 또는 1,1-이치환된2-옥소에틸렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 카복시 또는 메톡시 카보닐을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 임의로 메틸-에스테르화된 1-페닐-1-카복시에틸리덴 또 는 1-페닐-2-메톡시카보닐 비닐렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 페닐 을 나타내고, R_2 가 티오포르필, 티오아세틸, 페닐티오카보닐, 페닐이미노메틸, 메틸이미노메틸 또는 상기 한 바와같이 임의로 치환된 티오카바모일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 상기한 바와같이 일- 또는 이-치환된 비닐렌, 또는 테트라메틸 에틸렌이 아니며; R_1 이 페닐 또는 2-피리달을 나타내고, R_2 가 벤조 일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아니며; R_1 이 2-피리달을 나타내고, R_2 가 이소부틸 또는 3-메틸부틸릴을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1,3-프로필렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 페닐 설폰, 메틸설폰 또는 벤질설폰을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아닌 일반식(1)의 화합 물 및 염-형성 그룹을 함유하는 이 화합물의 염, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 더욱 특히, R_1 이 각각, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급 알콕시, 설폰-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저 급알카노일옥시, 탄소수 14이하의 알킬, 할로-저급알킬, 디-저급알킬아미노-저급알킬, 저급알카노일, 카 복시, 저급알콕시카보닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급 알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자로 차단된 저급알킬렌아미노, 저급알카노일아미노 및/또는 카 복시-저급알카노일아미노에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 나타내거나; 또는 푸릴, 티에닐, 피 라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리달, 피리디닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐(여기에서 이러한 헤테로아릴 라디 칼은 환탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되고, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저

급알킬 및/또는 할로-저급알킬에 의해 치환된다)을 나타내고; R_2 는 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 설폰-저급알콕시, 하이드록시-저급알콕시, 할로겐, 저급알카노일옥시, 디-저급알킬아미노-저급알카노일옥시, 탄소수 14이하의 알킬, 할로-저급알킬, 디-저급알킬아미노-저급알킬, 저급알카노일, 카복시, 저급알콕시카보닐, 아미노, 저급알킬아미노, 디-저급알킬아미노, 저급알킬렌아미노, 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노, 및/또는 저급알카노일아미노에 의해 치환된 페닐을 나타내거나; 또는 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐(여기에서, 이러한 헤테로아릴 라디칼은 환 탄소원자에 의해 이중결합의 탄소원자에 결합되고, 임의로 하이드록시, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬 및/또는 할로-저급알킬에 의해 치환된다; 저급알킬; 하이드록시-저급알킬; 할로-저급알킬; 저급알콕시-저급알킬; 저급알킬티오-저급알킬; 페닐티오-저급알킬; 페닐설피닐-저급알킬; 저급알킬설폰닐-저급알킬; 카복시-저급알킬; 저급알콕시카보닐-저급알킬; 임의로 모노 또는 디-저급알킬화된 카바모일-저급알킬; 디-저급알킬아미노-저급알킬; 저급알킬렌아미노-저급알킬(여기서, 저급알킬렌 라디칼은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된다); 아미노-저급알킬아미노-저급알킬(여기서, 말단 아미노 그룹은 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 임의로 차단된 저급알킬렌 또는 저급알킬에 의해 임의로 치환된다); 저급알케닐; 사이클로알킬; 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐-저급알킬; 각각, 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 푸랄-, 티에닐-, 또는 피리딜-저급알킬; 저급알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급알킬티오, 페닐설피닐, 저급알킬설폰닐 또는 페닐설폰닐(여기서, 페닐 라디칼은 저급알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된다); 할로겐, 카복시, 시아노 및/또는 페닐에 의해 임의로 치환된 저급알카노일; 저급알킬, 하이드록시, 할로겐, 저급알콕시, 디-저급알킬아미노, 저급알카노일아미노, 카복시 및/또는 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일에 의해 임의로 치환된 벤조일; 페닐-저급알카노일; 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 티오아실라디칼(여기서, R_3 는 저급알킬 또는 페닐이다); 카복시 탄소수 20이하의 알콕시카보닐; 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일 또는 저급알킬렌 또는 저급알케닐로 치환된 카바모일; 저급알킬에 의해 임의로 치환된 티오카바모일; 설폰, 또는 임의로 저급알킬화 또는 페닐화된 아미노 설폰닐을 나타내며; A는 각각, 1 내지 5개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키고, 임의로 옥소, 하이드록시, 저급알카노일옥시, 할로-저급알카노일옥시, 임의로 저급알킬에 의해 치환된 벤조일옥시, 카복시, 시아노 또는 임의로 모노- 또는 디-저급알킬화된 카바모일에 의해 치환된 저급알킬렌 저급알케닐렌 또는 저급알킬리덴 라디칼을 나타내며; n은 0 또는 10이거나; 또는 R_1 이 하이드록시, 저급알콕시 또는 할로겐으로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 는 수소를 나타내며, A 및 n은 상기에서 정의한 바와 같고, 단, R_1 및 R_2 가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시, 또는 이치환된 아미노에 의해 임의로 치환된 저급알콕시로 치환된 페닐라디칼을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌, 2-저급알킬-1, 3-프로필렌 또는 옥살릴이 아니며; R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, R_2 가 카복시 알콕시 카보닐 또는 임의로 치환된 카바모일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 카복시 메틸렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 메틸, 3급-부틸 또는 페닐티오메틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 가 4-위치에서 불소 또는 브롬에 의해 임의로 치환된 벤조일, 또는 포르밀 또는 아세틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 상기한 바와 같이 알- 또는 이치환된 비닐렌, 상기한 바와 같이 2, 2-이- 치환된 에틸리덴 또는 상기한 바와 같이 1, 1-이-치환된 2-옥소에틸렌이 아니며; R_1 이 4-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내고, R_2 가 티오아세틸, 페닐티오카보닐, 또는 상기한 바와 같이 임의로 치환된 티오카바모일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 상기한 바와 같이 알- 또는 이-치환된 비닐렌, 또는 테트라메틸에틸렌이 아니며; R_1 이 페닐 또는 2-피리딜을 나타내고, R_2 가 벤조일을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아니며; R_1 이 2-피리딜을 나타내고, R_2 가 이소부틸 또는 3-메틸 부틸을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 페닐설폰닐 또는 메틸설폰닐을 나타내며, n이 0인 경우에 A는 에틸렌이 아닌 일반식(1)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 염, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 가장 특허, R_1 이 임의로, 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 카복시-저급알콕시(예 : 카복시메톡시), 설폰-저급알콕시(예 : 2-설폰에톡시), 디-저급알킬아미노-저급알콕시(예 : 2-디메틸-아미노에톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 저급알카노일(예 : 발레로일), 저급알킬(예 : 메틸), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸), 카복시, 아미노, 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노), 4-저급알킬피페라지노(예 : 4-메틸피페라지노), 저급알카노일아미노(예 : 아세틸아미노) 및/또는 카복시-저급알카노일아미노(예 : 석시닐아미노)에 의해 치환된 페닐; 피리딜(예 : 2- 또는 3-피리딜) : 또는 티에닐(예 : 2-티에닐)을 나타내고; R_2 는 하이드록시, 저급알콕시(예 : 메톡시), 카복시-저급알콕시(예 : 카복시메톡시), 할로겐(예 : 불소 또는 염소), 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸), 카복시 및/또는 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노)로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 에틸); 페닐-저급알킬(예 : 벤질); 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸); 카복시-저급알킬(예 : 카복시메틸); 저급알콕시 카보닐-저급알킬(예 : 메톡시카보닐메틸); 디-저급알킬아미노-저급알킬(예 : 디메틸아미노메틸, 2-디메틸아미노에틸 또는 메틸-이소프로필아미노메틸); 임의로 저급알킬화된 질소원자 또는 산소 또는 황원자에 의해 차단된 저급알킬렌아미노에 의해 치환된 저급알킬(예 : 피롤리디노 메틸 또는 모르폴리노메틸); 하이드록시 또는 메톡시와 같은 저급알콕시에 의해 치환된 벤조일; 카복시; 탄소수 9이하의 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐 또는 n-옥틸옥시카보닐); 또는 디-저급알킬아미노 설폰닐(예 : 디메틸아미노설폰닐)을 나타내며; A는 각각 2 내지 4개의 탄소원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 저급알케닐렌 라디칼(예 : 각각, 옥소 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된 에틸렌, 1, 3-프로필렌 또는 1, 4-부틸렌, 또는 비닐렌)을 나타내며; n은 0 또는 10이거나; 또는 R_1 이 저급알콕시(예 : 메톡시)에 의해 이-치환된 페닐을 나타내고; R_2 는 수소를 나타내며; A 및 n은 상기에서 정의한 바와 같고, 단, R_1 및 R_2

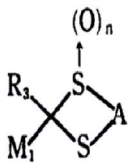
가 동일하고, 각각 4-위치에서 하이드록시 또는 저급알콕시로 치환된 페닐라디칼을 나타내며, n 이 0인 경우에 A는 1,3-프로필렌, 2-저급알킬-1,3-프로필렌 또는 옥살릴이 아니며; R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 가 메틸 또는 3급-부틸을 나타내며, n 이 0인 경우에 A는 1, 3-프로필렌이 아닌 일반식(I)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 특히, R_1 이 할로겐(예 : 불소) 또는 할로-저급알킬(예 : 트리플루오로메틸)에 의해 치환된 페닐; 또는 피리딜(예 : 2-피리딜)을 나타내고; R_2 는 할로겐(예 : 불소)으로 치환된 페닐; 저급알킬(예 : 메틸); 페닐-저급알킬(예 : 벤질); 저급알콕시(예 : 메톡시)로 치환된 벤조일; 또는 탄소수 9이하의 알콕시카보닐(예 : 이소프로폭시카보닐 또는 n -옥틸옥시카보닐)을 나타내며; A는 각각, 2 내지 4개의 탄소 원자에 의해 황원자들을 분리시키는 저급알킬렌 또는 알케닐렌(예 : 에틸렌, 1, 3-프로필렌, 1, 4-부틸렌 또는 비닐렌)을 나타내며, n 은 0이거나; 또는 R_1 이 페닐을 나타내고, R_2 는 디-저급알킬아미노(예 : 디메틸아미노)로 치환된 페닐을 나타내며, A 및 n 은 상기에서 정의한 바와 같거나; 또는 R_1 이 저급알콕시(예 : 메톡시)에 의해 이치환된 페닐을 나타내고, R_2 는 수소를 나타내며, A 및 n 은 상기에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물 및 염-형성그룹을 함유하는 이 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

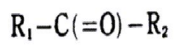
본 발명의 화합물은 그 자체로서 공지된 방법에 따라 수득한다.

일반식(I) 화합물 및 염-형성 그룹을 함유하는 이 화합물의 염은 예를 들어 다음과 같이 제조한다 : a) 하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시키거나, b) 하기 일반식(IV)의 화합물을 라디칼 A를 도입시킬 수 있는 시약과 반응시켜 n 이 0인 하기 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, c) 하기 일반식(V)의 화합물을 제거제로 처리하거나, d) 하기 일반식(VI)의 화합물을 하기 일반식(VII)의 화합물로 처리하여 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, e) 하기 일반식(VIII)의 화합물을 하기 일반식(IX)의 디티올 화합물과 반응시켜 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, f) 하기 일반식(X)의 니트릴을 일반식(IX)의 화합물과 반응시켜 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, g) 하기 일반식(XI)의 모노티오카보네이트를 하기 일반식(XII)의 티오아미드로 처리하여 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, h) 하기 일반식(XIII)의 카베늄염을 하기 일반식(IVc)의 메틸렌 화합물로 처리하거나, i) 하기 일반식(XIV)의 화합물을 폐환시켜 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, j) 하기 일반식(XV)의 화합물을 탈수화제로 처리하여 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, k) 하기 일반식(XVI)의 화합물을 하기 일반식(XVII)의 알미늄 화합물로 처리하여 n 이 0이고 R_2 가 아실이 아닌 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, l) 하기 일반식(XVIII)의 화합물을 이성체화하여, R_2 가 적어도 하나의 α -수소원자를 갖는 임의로 치환된 탄화수소 라디칼이고, n , R_1 및 A가 일반식(I)에서 정의한 바와같은 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, m) 하기 일반식(XIX)의 화합물을 그룹 A를 도입시킬 수 있는 2가 알킬화제로 처리하여 R_2 가 일반식 $R_3-C(=S)-$ 의 티오아실라디칼 또는 일반식 $R_3-C(=NR_4)-$ 의 이미노아실라디칼(여기에서, R_3 는 수소, 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이고, R_4 는 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이다), 또는 저급알킬에 의해 임의로 치환된 티오카바모일 그룹이고 A는 치환된 에틸렌 또는 치환된 비닐렌 그룹이고 n 은 0이며 R_1 은 일반식(I)에서 정의한 바와같은 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, n) 하기 일반식(XX)의 화합물을 가수분해제로 처리하여 R_2 가 수소이고 n 은 0이며 A 및 R_1 은 일반식(I)에서 정의한 바와같은 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, o) 일반식(XXI)의 티아디아졸로부터 질소를 제거하여 R_2 가 수소, 임의로 치환된 탄화수소 라디칼, 아릴 또는 헤테로아릴이고 A는 일반식 $-C(R_1)=C(R_2)-$ 의 비닐렌 라디칼이고 n 은 0이며 R_1 은 일반식(I)에서 정의한 바와같은 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, p) 하기 일반식(XXII)의 디아조케톤을 이황화탄소와 반응시켜 A는 일반식 $-C(R_1, R_2)-CO-$ 의 옥소에틸렌라디칼이고 n 은 0이며 R_1 및 R_2 는 일반식(I)에서 정의한 바와같은 일반식(I)의 화합물을 제조하거나, 또는 q) 하기 일반식(XXIII)의 화합물을 탈황화제로 처리하여 n 이 0인 일반식(I)의 화합물을 제조하고, 여기에서, 생성된 일반식(I)의 화합물에서 존재하는 보호된 작용 그룹을 유리 작용 그룹으로 전환시키고, 경우에 따라, 생성된 일반식(I)의 화합물을 일반식(I)의 다른 화합물로 전환시키고/거나, 경우에 따라, 생성된 염을 유리 화합물 또는 상이한 염으로 전환시키고/거나, 경우에 따라, 생성된 염-형성 그룹을 함유하는 일반식(I)의 유리 화합물을 염으로 전환시키고/거나, 경우에 따라, 생성된 일반식(I)의 이성체 화합물의 혼

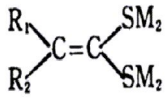
합물을 각각의 이성체로 분리시킴을 특징으로 한다.



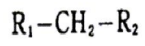
(II)



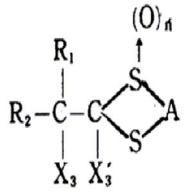
(III)



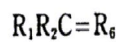
(IV)



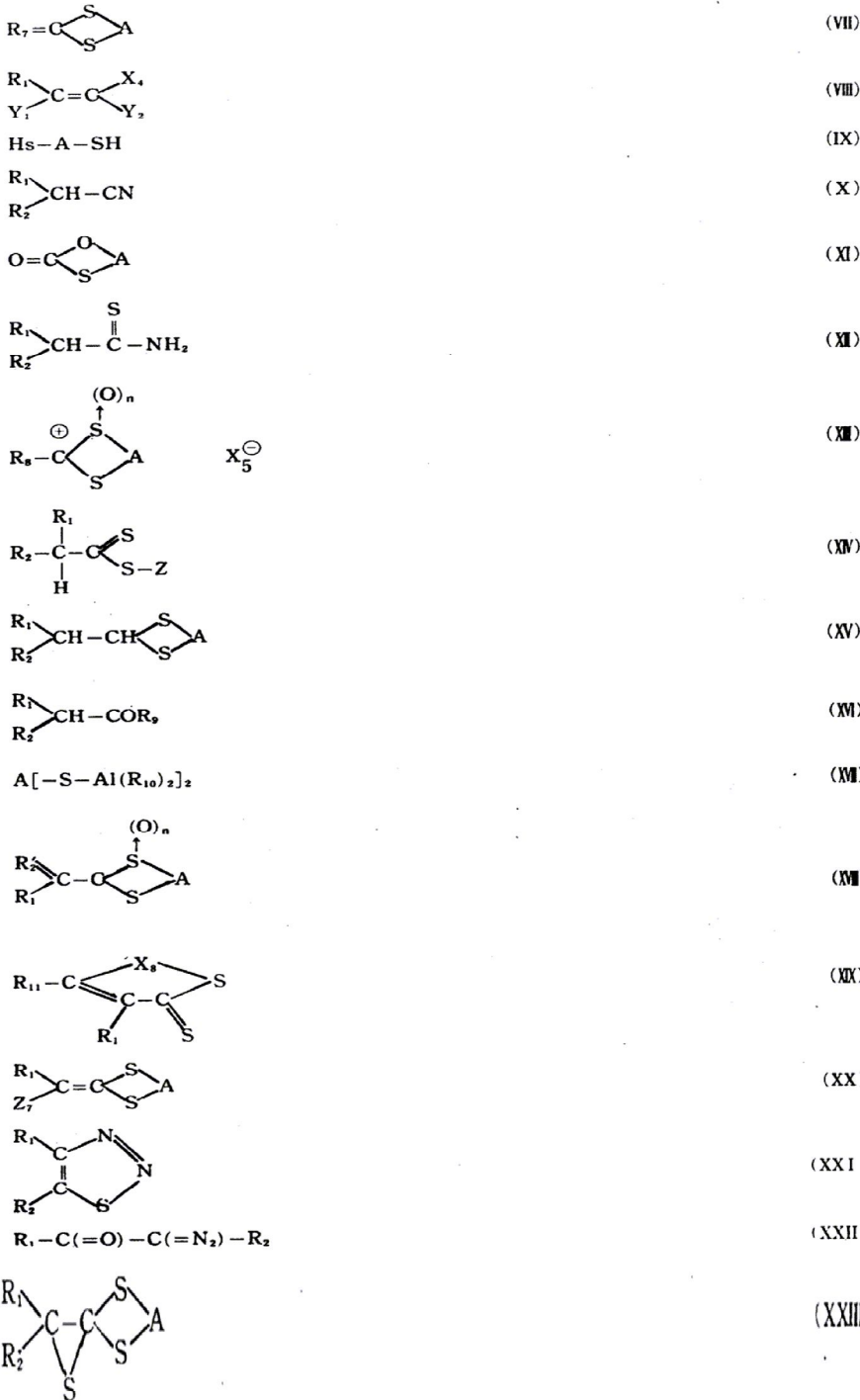
(IVc)



(V)



(VI)



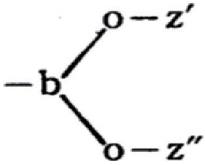
상기 식에서, R₁, R₂, A 및 n은 일반식(I)에서 정의한 바와 같고, R₅는 이탈 그룹을 나타내고, M₁ 및 M₂는 금속 라디칼이며, X₃ 및 X'₃ 라디칼중의 하나는 이탈 그룹이고, 다른 하나는 수소이며, R₆ 및 R₇ 라디칼중의 하나는 포스포라닐리덴 그룹이고, 다른 하나는 산소 또는 황이며, X₄는 작용적으로 변형된 하이드록시 그룹 또는 에테르화된 메르캅토 그룹이고, Y₁는 라디칼 R₂를 나타내고, Y₂는 작용적으로 변형된 하이드록시 그룹 또는 이치환된 아미노 그룹이거나, 또는 Y₁ 및 Y₂가 함께는 탄소-탄소 결합을 나타내고,

X₄는 작용적으로 변형된 하이드록시 그룹이고, R₉는 에테르화된 메르캅토 그룹이며, X₅⁻는 음이온이고, Z는 폐환반응에 의해 라디칼 A로 전환되는 라디칼이고, R₉은 에테르화된 하이드록시 그룹이며, R₁₀은 저급 알킬이고, R'₂는 임의로 치환된 하이드로카빌리덴 라디칼이며, R₁₁은 R₃와 동일하거나, 또는 임의로 저급 알킬에 의해 일- 또는 이치환되거나 저급 알킬렌에 의해 치환된 아미노이거나, 또는 메르캅토이고, X₈은 황원자 또는 저급 알킬에 의해 임의로 치환된 이미노 그룹이며, Z₇은 포스포늄 그룹이고, 일반식(XXI) 및 (XXII)에서 라디칼 R₁ 및 R₂는 상호 교환될 수 있으며, 일반식(II) 내지 (XXII)의 화합물에서 작용그룹은 필요에 따라 보호된다.

방법 a)

일반식(II)의 화합물에서, 이탈 그룹 R_5 의 예로는 유기 실릴 또는 스타닐 그룹 또는 붕소 에스테르 라디칼이 있다. 유기 실릴 그룹 R_5 는 특히, 규소원자가 바람직하게는 저급 알킬(예 : 메틸, 에틸 또는 3급-부틸), 아릴(예 : 페닐), 또는 아릴-저급 알킬(예 : 벤질)을 치환체로서 함유하는 삼-치환된 유기 실릴 그룹이다.

상응하는 실릴 그룹은 특히, 트리-저급 알킬실릴, 예를 들면 트리메틸실릴, 또는 트리아릴실릴(예 : 트리페닐실릴)이다. 유기 스타닐 그룹 R_5 는 특히, 트리-저급 알킬 스타닐 그룹, 예를 들면 트리에틸스타닐, 트리-n-부틸스타닐 또는 바람직하게는 트리메틸스타닐이다. 붕소 에스테르 라디칼 R_5 는 하기 일반식의 사이클릭 또는 사이클릭 에스테르 라디칼이다.



상기 식에서, z' 및 z'' 는 동일하거나 상이한 저급 알킬 그룹, 예를 들면 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸이거나, 또는 함께는 저급 알킬렌 그룹, 예를 들면 에틸렌, 1, 3-프로필렌 또는 2, 2-디메틸-1, 3-프로필렌이다.

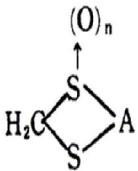
적합한 금속 라디칼 M_1 은 특히 알칼리금속 라디칼, 바람직하게는 리튬이다.

일반식(II)와 (III) 화합물의 반응은 통상적인 방법으로, 유리하게는 에테르와 같은 불활성 용매중에서, 예를 들면 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디메톡시에탄중에서, 또는 헥산 또는 벤젠과 같은 탄화수소 또는 이의 혼합물중에서, 실온 또는 감온 또는 승온에서, 예를 들면 약 -80 내지 약 60°C에서, 경우에 따라 불활성 가스 대기, 예를 들면 질소 대기하에서 수행한다.

이러한 방법의 바람직한 양태는 특히, R_5 가 트리메틸실릴이고 M_1 은 리튬인 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 옥소화합물과 반응시키는 것이다.

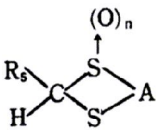
일반식(II) 및 (III)의 출발물질은 공지되어 있거나, 또는 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(II)의 유기 금속성 화합물은 유리하게 동일 반응조건에서, 예를 들면 하기 일반식(IIa)의 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 후속반응에서 사용하는 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란중에서, 저온, 예를 들면 약 -20 내지 약 -80°C에서, 저급 알킬 또는 페닐알칼리금속 화합물과 같은 금속화제, 예를 들면 n-부틸리튬, 및 일반식 R_5-Cl (IIb)의 실리화제 또는 스타닐화제로 처리하여 제조한다.



(IIa)

붕소 에스테르 방법을 선택하는 경우, 일반식(IIa)의 화합물을 예를 들어, 트리메틸보레이드로 처리하고, 계속해서 무기산(예 : 염산)으로 처리한 다음, 에스테르화제로 처리하여 z' 및 z'' 그룹을 도입시키고, 이와 같이 수득한 하기 일반식(IId)의 화합물을 다시 1당량의 금속화제, 예를 들면 n-부틸리튬과 즉시 반응시킨다. 생성된 일반식(II)의 화합물은 상기의 방법 a)에서 직접 사용할 수 있다.



(IId)

방법 b)

일반식(IV)의 출발물질에서 금속 라디칼 M_2 는 예를 들어 일반식 M_2^+ 또는 $M_2^{2+}/2$ 의 라디칼인데, 여기에서 M_2^+ 는 특히 알칼리금속 양이온, 예를 들면 리튬, 나트륨 또는 칼륨 양이온이고, $M_2^{2+}/2$ 는 특히 알칼리토금속 양이온, 예를 들면 칼슘 양이온이다.

라디칼 A를 도입시키는 시약은 예를 들어, 일반식 X_1-A-X_1' (IVa)의 화합물(여기에서, X_1 및 X_1' 는 친핵성 치환에 의해 치환될 수 있는 동일하거나 상이한 라디칼이다)이거나, 일반식 $X_2-A'-X_2$ (IVb)의 화합물(여기에서, X_2 및 X_2' 는 티올부가반응이 용이하며, 티올부가반응을 수행한 후에 그룹 A'와 함께 라디칼A를 형성시키는 라디칼이거나, X_2 및 X_2' 라디칼중의 하나는 상기한 라디칼이며 다른 하나는 친핵성 치환에 의해 치환될 수 있는 라디칼이다)이다.

일반식(IVa) 또는 (IVb)의 출발물질중에서, 친핵성 치환에 의해 치환될 수 있는 라디칼은 예를 들어, 반응성 에스테르화 하이드록시 그룹, 특히 할로겐, 그중에서도 염소, 브롬 또는 요오드, 방향족 또는 지방족 설포닐옥시, 그중에서도 p-톨루엔 설포닐옥시 또는 메탄 설포닐옥시, 또는 아실옥시, 예를 들면 비치

환되거나 치환된 저급 알칸노일옥시 또는 벤조일옥시, 그중에서도 아세톡시 또는 트리플루오로아세톡시이다. 또한 치환될 수 있는 라디칼은 4급 암모늄 그룹, 특히 트리-저급 알킬암모늄 그룹(예 : 트리에틸암모늄 그룹), 및 설포늄 그룹, 특히 디-저급 알킬설포늄 그룹(예 : 디메틸설포늄 그룹)이다. 티올부가 반응이 용이한 라디칼 X_2 및/또는 X_2' 는 예를 들어, 옥소 그룹 또는 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합, 특히 친전자 치환체에 인접된 것으로 예를 들면 카보닐 그룹 또는 시아노 그룹을 함유한다.

일반식 (IVb)의 적합한 출발 화합물에는 그중에서도 특히, α , β -불포화(올레핀성 또는 아세틸렌성)카보닐 화합물, α , β - 또는 γ -할로 카보닐 화합물 및 아세틸렌 디카복실산 유도체가 포함된다.

치환 및/또는 부가반응은 불활성 용매, 예를 들면 에탄올 또는 3급-펜탄올과 같은 저급 알칸올, 디에틸에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르, 디메틸설포사이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 쌍극성 비양성자 용매, 물 또는 이의 혼합물중에서, 실온 또는, 승온 또는 저온, 예를 들면 약 -50 내지 약 100 °C에서, 특히 약 20 내지 약 50°C에서, 통상적인 방법으로 수행한다.

일반식(IV), (IVa) 및 (IVb)의 출발물질은 공지되어 있거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(IV)의 디티올레이트 화합물은 예를 들어, 불활성 용매, 특히 상술한 용매중에서, 일반식 $R_1-CH_2-R_2$ (IVc)의 메틸렌 화합물을 알칼리 또는 알칼리토금속의 수소화물, 저급 알콕사이드, 페녹사이드, 아마이드 또는 수산화물과 같은 염기성 촉합제(예 : 수소화나트륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 3급-펜타노레이트, 리튬 2, 6-디-3급-부틸-4-메틸-페녹사이드, 나트륨 아마이드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 디사이클로헥실아미드 또는 수산화칼륨) 2당량 및 이황화탄소로 처리하여, 동일 반응조건에서 유리하게 제조한다. 생성된 일반식(IV)의 디티올레이트는 상술한 일반식 X_1-A-X_1' (IVa) 또는 $X_2-A'-X_2'$ (IVb)의 화합물로 직접 처리할 수 있다.

또한 동일 반응조건과정에서, 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 용매, 또는 과량의 이황화탄소중에 용해된 일반식(IVc)의 메틸렌 화합물, 이황화탄소 및 일반식(IVa) 또는 (IVb) 화합물로 이루어진 혼합물을 테트라부틸암모늄 클로라이드와 같은 상전이 촉매하에서, 강염기수용액, 예를 들면 50% 수산화나트륨 용액으로 처리한다. 또한, 불활성 용매중에 용해된 상기의 혼합물을 마크로사이클릭 폴리에테르(" 크라운 에테르 ")의 존재하에서, 알칼리금속 탄산염, 예를 들어 탄산칼륨으로 처리할 수 있다.

방법 c)

일반식(V)의 출발물질에서 이탈 그룹 X_3 또는 X_3' , 수소원자와 함께 X_3 및 X_3' 가 각각 β -위치에서 α , β -제거반응이 용이한 라디칼이다.

이러한 그룹 X_3 또는 X_3' 는 예를 들어, 하이드록시, 반응성 에스테르화 하이드록시, 에테르화 하이드록시, 시아노, 에테르화 메르캅토 또는 이치환된 아미노이며, 또한 통상적인 음이온, 예를 들어 무기 음이온, 특히 클로라이드 또는 브로마이드와 함께는 질소원자 및 황원자에서 각각 양성 하전을 중화시키는 4급 암모늄 그룹 또는 설포늄 그룹이다. 적합한 반응성 에스테르화 하이드록시 그룹, 4급 암모늄 그룹 및 설포늄 그룹은 특히 방법 b)에서 라디칼 X_1 , X_1' , X_2 및 X_2' 의 정의에 있어서 상술한 그룹이다. 에테르화 하이드록시는, 예를 들어, 저급 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시) 또는 벤질옥시와 같은 지방족 또는 아르지방족 알콜로 에테르화된 하이드록시이다. 에테르화된 메르캅토는 예를 들면, 저급 알킬티오(예 : 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 또는 n-부틸티오) 또는 벤질티오와 같은 지방족 또는 아르지방족 라디칼로 치환된 메르캅토이다. 이치환된 아미노는 예를 들어, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노와 같은 디-저급 알킬아미노, 또는 피롤리딘-1-일 또는 피페리디노와 같은 저급 알킬렌아미노이다. 특히, X_3 또는 X_3' 는 하이드록시 또는 할로겐, 예를 들어 염소이다.

제거제는 β -위치에서 수소원자와 함께 라디칼 X_3 또는 X_3' 의 제거를 용이하게 하는 시약이며, 예를 들면 물, 일반식 $H-X_3$ 의 화합물(여기에서, X_3 는 예를 들어, 시아노, 반응성 에스테르화 하이드록시, 에테르화 메르캅토 또는 에테르화 하이드록시이다), 또는 2급 아민, 3급 아민 또는 설파이드를 인접된 수소원자와 함께 제거시키는 시약이다. 물을 제거시키는 적합한 시약의 예로는 무기산(예 : 염산, 황산, 또는 인산), 알칼리금속 황산수소염(예 : 황산수소칼륨) 또는 강유기산, 특히 p-톨루엔-설포산이 있다. 인접한 수소원자와 함께 상응하는 산, 메르캅탄, 알콜 또는 2급 아민, 또는 3급 아민 또는 설파이드의 제거 반응을 수행하는 적합한 시약은 예를 들어, 3급 아민(예 : 피리딘) 또는 트리-저급 알킬아민(예 : 트리에틸아민), 또는 알칼리 저급 알콕사이드(예 : 나트륨 에톡사이드 또는 특히, 칼륨 3급-부톡사이드)와 같은 유기 염기이다.

제거반응은 통상적인 방법으로 수행한다. 물을 제거하는 경우에는, 일반식(V)의 화합물을 불활성 용매, 예를 들어 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화된 탄화수소 또는 헥산, 벤젠 또는 톨루엔과 같은 탄화수소중에서, 실온 또는 승온에서, 예를 들어 20 내지 100°C, 특히 사용하는 용매의 비점에서, 바람직하게는 생성되는 물을 공비 제거하면서, 촉매량의 제거제, 예를 들어 p-톨루엔 설포산으로 처리한다. β -위치의 수소원자와 함께 산, 알콜, 메르캅탄 또는 2급 아민, 또는 3급 아민 또는 설파이드를 제거하는 경우에는, 일반식(V)의 화합물을 불활성 용매, 예를 들어 에탄올 또는 3급-부탄올과 같은 저급 알칸올, 테트라하이드로푸란 또는 디에틸에테르와 같은 지방족 에테르, 벤젠과 같은 탄화수소, 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 탄화수소 또는 이들의 혼합물중에서, 실온 또는, 경우에 따라 감온 또는 승온에서, 예를 들어 0 내지 120°C, 유리하게는 20 내지 60°C에서, 1몰량의 유기 염기로 처리하는 것이 바람직하다.

일반식(V)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

X₃가 하이드록시인 일반식(V)의 화합물은 예를 들어, 하기 일반식(IIa)의 화합물을-부틸리튬과 금속화제와 반응시키고, 생성된 리튬염을 하기 일반식(III)의 카보닐 화합물로 처리하여 제조할 수 있다.



X₃이 반응성 에스테르화 하이드록시 그룹인 일반식(V)의 화합물은 예를 들면, 상응하는 하이드록시 유도체를 전술한 바와 같은 유기 염기의 존재하에서, 티오닐 클로라이드, 삼브롬화인, 아세틸 클로라이드 또는 메탄설포닐 클로라이드와 같은 에스테르화제로 처리하여 제조할 수 있다. 2당량의 염기를 사용하는 경우, 생성된 아실화 생성물은 동일 반응조건에서 일반식(I)의 상응하는 화합물로 전환된다.

X₃이 시아노, 에테르화 하이드록시, 에테르화 메르캅토, 3급 암모늄 그룹 또는 설포늄 그룹인 일반식(V)의 화합물은 예를 들어, 상응하는 클로로 또는 메탄 설포닐옥시 유도체를 시아나이드, 알콜, 메르캅탄, 3급 아민 및 설파이드로 각각 처리하여 제조할 수 있다.

X₃'가 이치환된 아미노 그룹인 일반식(V)의 화합물은 예를 들면, 염기의 존재하에서 하기 일반식(Va)의 암모늄 화합물을 하기 일반식(IVc)의 반응성 메틸렌 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



상기 식에서, R_a 및 R_b는 함께 저급 알킬렌 그룹을 나타낸다. 생성된 일반식(V)의 중간체(여기서, X₃'은 R_a, R_b' 이치환된 아미노를 나타낸다)는 동일 반응조건에서 과량의 염기 존재하에서 가열함으로써 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

방법 d)

포스포르아닐리덴 그룹은 일반식=P(Z₁, Z₂, Z₃)의 그룹[여기서, Z₁, Z₂ 및 Z₃은 동일하거나 상이한 저급알콕시 그룹(예 : 메톡시, 에톡시 또는 n-부톡시), 저급 알킬 그룹(예 : 에틸, n-프로필 또는 n-부틸) 또는 페닐 그룹이다. 또는 일반식=P(-O M₃⁺)(Z₄)(Z₅)의 그룹[여기서, M₃⁺는 알칼리금속 양이온(예 : 리튬, 나트륨 또는 칼륨)과 같은 강염기의 양이온이고, Z₄ 및 Z₅는 저급 알콕시(예 : 메톡시, 에톡시, n-프로필 또는 n-부톡시), 및/또는 페닐 그룹을 나타낸다]이다. 바람직한 포스포르아닐리덴 그룹은 알칼리금속 이온(예 : 나트륨)과의 디에틸포스포노이다.

반응은 위티그 축합반응(wittig condensation)에 적합한 것으로 공지된 방법으로, 헥산 또는 톨루엔과 같은 탄화수소, 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 탄화수소, 디에틸에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르, 디메틸포름아미드, 또는 메탄올과 같은 저급 알칸올 또는 이들의 혼합물과 같은 불활성 용매의 존재하에서, 시약의 반응성 및 반응하는 포스포늄 화합물의 선택에 따라 약 -80 내지 130°C의 온도 범위에서, 경우에 따라 아르곤 대기 또는 질소 대기와 같은 불활성 대기하에서 수행한다.

상응하는 트리-저급 알콕시 또는 포스포르아닐리덴 화합물 이외에, 일반식(VI) 또는 일반식(VII)의 포스포르아닐리덴 화합물은 동일 반응조건에서, 하기 일반식(VIa) 또는 하기 일반식(VIIa)의 포스포란을 출발물질로하여 제조하는 것이 바람직하다.



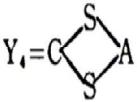
상기 식에서, Y₃는 일반식 -P[⊖](Z₁ Z₂ Z₃) Z₆[⊖]의 그룹 또는 일반식 -P[⊖](O[⊖])(Z₄)(Z₅)의 그룹이

며, 여기서 Z₆는 통상적인 음이온, 예를 들어 클로라이드 또는 브로마이드 음이온과 같은 할라이드이다.

적합한 염기성 시약으로 처리하면, 일반식(VIa)의 화합물 및 일반식(VIIa)의 화합물은 각각 일반식(VI) 및 (VII)의 포스포르아닐리덴 화합물로 전환된다. 적합한 염기성 시약의 예로는 탄산나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 탄산염 또는 알칼리 수산화물, 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 알칼리 저급 알콕사이드, 수산화나트륨과 같은 알칼리금속 수산화물, 부틸 리튬, 페닐 리튬 또는 나트륨 아미드와 같은 금속화된 탄화수소 또는 아민, 또는 트리-저급 알킬아민 또는 아미딘형의 사이클릭 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 1, 5-디아자비사이클로[5. 4. 0] 운데크-5-엔과 같은 3급 아민이 있다. 전환반응은 상술한 후속의 위티그 축합반응 매질과 동일한 반응매질중에서 수행한다.

상술한 방법의 바람직한 양태에 있어서, 사용되는 출발물질은 Y₃가 구조식

$-P^{\ominus}(-O^{\ominus}(OC_2H_5)_2)$ 의 그룹인 일반식(VIa) 또는 (VIIa)의 화합물이며, 이들은 전술한 에테르 또는 탄화수소와 같은 불활성 용매중에서, 약 -80 내지 -20℃와 같은 저온에서, 부틸리튬 또는 수산화나트륨과 같은 강염기로 처리한 다음, 중간생성물인 포스포르아닐리덴 화합물을 분리하지 않고 하기 일반식(VIb) 또는 (VIIb)의 옥소 또는 티오옥소 화합물로 처리한다.



(VIIb)

상기 식에서, Y₄는 산소 또는 황이다.

포스포르아닐리덴 화합물을 미리 생성할 필요가 없으며, 매우 약한 조건하에서도 수행할 수 있는 다른 방법은, 예를 들어 Y₃이 구조식 $-P^{\oplus}(-O^{\ominus})(OC_2H_5)_2$ 의 그룹인 일반식(VIa) 또는 (VIIa)의 출발물질을, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 수-불혼화성 용매 및 수산화나트륨 수용액과 같은 염기 수용액으로 이루어지며, 트리에틸벤질암모늄 클로라이드와 같은 통상적인 상전이 촉매를 함유하는 2상계(two-phase system)를 사용하여 실온에서 적합한 옥소 또는 티오옥소 화합물로 처리한다.

또 다른 단일-반응기 과정에 있어서, 하기 일반식(IVa) 또는 (IVb)의 화합물을 바람직하게는 저온에서, 예를 들면 -50 내지 0℃에서, 디에틸에테르와 같은 불활성 용매중의 하기 일반식(VIe)의 알데히드, 이황화탄소 및 트리-저급 알킬포스핀으로 구성된 혼합물에 가하여 R₂가 수소인 일반식(I)의 화합물을 수득한다.



상기 식에서, X₁, X₁', X₂, X₂', A 및 A'는 상기의 방법 b)에서 정의한 바와 같다.

일반식(VI) 및 (VII)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(VIa) 및 (VIIa)의 화합물을 예를 들면, 상응하는 할라이드(Y₃은 할로겐이다)를 일반식 P(Z₁, Z₂, Z₃)의 삼치환된 포스핀으로 처리하여 제조할 수 있다.

R₆(또는 R₇)이 트리-저급 알콕시포스포르아닐리덴 그룹인 일반식(VI)(또는 VII)의 화합물은 예를 들면, 일반식(VIb) 또는 (VIIb)의 화합물을 과량의 트리-저급 알콕시포스핀과 반응시켜 제조할 수 있다.

반응 e)

작용적으로 변형된 하이드록시 그룹 X₄ 및/또는 Y₂는 에테르화 또는 에스테르화 하이드록시 그룹이다. 에테르화 하이드록시 그룹의 예로는 페녹시 또는 4-니트로 페녹시와 같은, 비치환되거나 할로겐 및/또는 니트로로 치환된 페녹시 그룹, 또는 특히 메톡시, 에톡시 또는 n-부톡시와 같은 저급알콕시가 있다. 에스테르화 하이드록시는 특히 염소 또는 브롬과 같은 할로겐, 또는 메탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시와 같은 지방족 또는 설포닐옥시이다. 또다른 에스테르화 하이드록시 그룹은 아세톡시 또는 벤조일옥시와 같은 저급알카노일옥시 그룹이다. 에테르화 메르캅토 그룹의 예로는 메틸티오, 에틸티오, 이소-프로필티오 또는 n-부틸티오와 같은 저급알킬티오, 벤질티오와 같은 페닐-저급알킬티오, 또는 페닐티오가 있다. 이치환된 아미노 그룹은 디에틸아미노 또는 디에틸아미노와 같은 저급알킬, 피롤리딘-1-일 또는 피페리디노와 같은 저급알킬렌, 또는 모르폴리노 또는 티오-모르폴리노와 같은 옥사-또는 티아-저급 알킬렌으로 이치환된 아미노 그룹이다.

반응은 통상적인 방법으로, 예를 들면 메탄올과 같은 저급알칸올, 디에틸에테르와 같은 에테르, 벤젠과 같은 탄화수소, 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 탄화수소, 디메틸설폭사이드 또는 물 등의 적합한 용매 또는 이들의 혼합물중에서, 촉매량의 염화수소와 같은 촉매의 존재하에서 또는 특히, 수산화칼륨과 같은 알칼리 수산화물, 탄산칼륨과 같은 알칼리 탄산염, 나트륨 에톡사이드, 또는 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 알칼리 저급알콕사이드, 또는 트리에틸아민과 같은 3급 아민 등의 염기의 존재하에서, 경우에 따라, 예를 들어 약 -20 내지 약 120℃의 온도 범위 및/또는 질소대기와 같은 불활성 대기하에서 냉각 또는 가열하면서 두가지 반응성분을 반응시켜 수행한다.

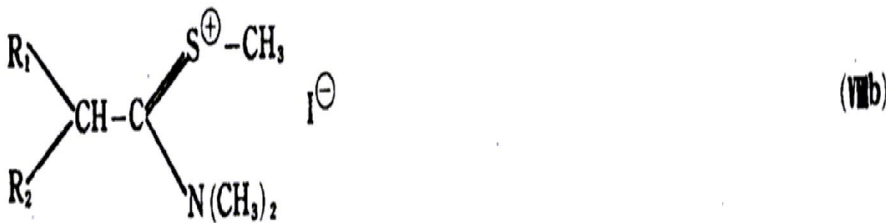
일반식(VIII) 및 (IX)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질의 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

예를 들면, X₄ 및 Y₂가 둘다 작용적으로, 변형된 하이드록시 그룹이고, Y₁이 R₂라디칼인 일반식(VIII)의 화합물은 하기 일반식(VIIIa)의 화합물을 염기성 제제로 처리하여 제조할 수 있다



또한, R₂가 수소인 일반식(VIIIa)의 화합물을 염기성 제제로 처리하여 Y₁ 및 Y₂가 함께 C-C결합을 나타내고, X₄가 작용적으로 변형된 하이드록시 그룹인 일반식(VIII)의 화합물을 수득할 수 있다.

X₄가 에테르화 메르캅토 그룹이고, Y₂가 이치환된 아미노 그룹이며, Y₁ 및 R₂그룹인 일반식(VIII)의 화합물은 동일반응조건에서, 예를들어 하기 일반식(VIIIb)의 S-메틸-설포늄 염을 탄산칼륨과 같은 염기로 처리함으로써 유리하게 제조한다.



방법 f)

본 발명은 암모니아를 제거시키는 조건하에서 통상적인 방법으로, 바람직하게는 약 80 내지 약 200°C, 특히 약 130 내지 약 180°C와 같은 승온에서, 바람직하게는 촉매량의 염기성 촉합제, 예를들어 피리딘 또는 3급 아민, 특히 트리에틸아민, 트리-n-프로필아민 또는 트리-n-부틸아민과 같은 지방족 3급 아민의 존재하에서, 상응하는 고비점의 불활성 용매, 예를들어, 디페닐 에테르 또는 디-n-부틸 에테르와 같은 에테르, 또는 톨루엔, 크실렌 또는 데칼린과 같은 탄화수소 중에서, 또는 특히 염기성 촉합제의 존재하에서, 경우에 따라 질소와 같은 불활성 대기하에서, 일반식(X)의 니트릴과 일반식(IX)의 디티올을 직접 가열함으로써 용매를 가하지 않고 수행할 수 있다.

방법 g)

촉합 반응은 이산화탄소 및 암모니아를 제거시키는 조건하에서 통상적인 방법으로, 바람직하게는 승온에서, 예를들면, 100 내지 250°C, 특히 130 내지 170°C에서, 상기한(방법 f에서) 불활성 용매중에서, 또는 바람직하게는 용매를 가하지 않고, 경우에 따라 질소대기와 같은 불활성 대기하에서 수행한다.

일반식(XI) 및 (XII)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(XI)의 모노티오카보네이트는 예를들면, 산소 존재하에서 일반식 HO-S-SH(XIa)의 화합물을 니켈 테트라카보닐로 카보닐화하거나, 일반식(XIa)의 화합물을 포스겐과 반응시켜 제조할 수 있다

방법 h)

에테르화 메르캅토 그룹 R₈은 예를들면, 임의치환된 저급알킬티오 라디칼 또는 아릴티오 라디칼이다. 임의 치환된 저급알킬티오 라디칼 R₈은 예를들면, 저급알킬 또는 페닐로 치환된 저급알킬이며, 특히 저급알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 2급-부틸이 있으며, 페닐-저급알킬의 예로는 벤질이 있다. 아릴티오 라디칼의 예로는 페닐티오가 있다.

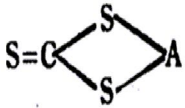
음이온 X₅⁻는 무기산 또는 유기산의 1가 음이온으로, 예를들면, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 퍼클로레이트와 같은 할라이드, 메틸 설페이트와 같은 저급알킬설페이트, 메탄설포네이트와 같은 치환되거나 비치환된 저급알칸설포네이트, p-톨루엔설포네이트 또는 테트라플루오로보레이트와 같은 치환되거나 비치환된 벤젠설포네이트의 음이온이다.

촉합반응은 통상적인 방법, 즉 수소화나트륨과 같은 알칼리 금속 수소화물, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물, 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 알칼리금속 저급알콕사이드, 또는 피리딘과 같은 아민을 예로 들 수 있는 일반식(IVc)의 출발 화합물을 그의 음이온으로 변환시키는 적합한 염기의 존재하에, 불활성 용매중에서, 예를들어 에테르, 에탄올 또는 3급-부탄올, 디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드, 또는 피리딘을 염기로 사용하는 경우에는 아세트산중에서 수행한다. 반응은 실온 또는, 감온 또는 0 내지 80°C와 같은 승온에서 또는 사용하는 용매의 비점 근처에서, 경우에 따라, 질소대기와 같은 불활성 가스대기하에서 수행할 수 있다.

일반식(VIII)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(VIII)의 카베논 화합물은, 예를들면, 하기 일반식(XIIIa)의 트리티오카보네이트를 메틸요오다이드

또는 디메틸설페이트와 같은 에테르화제로 처리하여 제조할 수 있다.



(XIIa)

요오다이드 또는 메틸 설페이트와 같은 생성된 카베늄염의 음이온은 보다 안정된 결정형 염을 수득하기 위해, 퍼클로레이트와 같은 다른 음이온으로 치환시킬 수 있다. 또한 일반식(XIII)의 카베늄 염은 분리 및 정제하지 않고 사용할 수 있다.

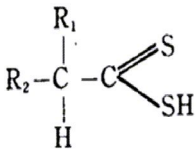
방법 i)

폐환시킴으로써 라디칼 A로 전환되는 라디칼 Z는, 예를들면 일반식 $-A''-X_6$ 의 라디칼이며, 여기서 X_6 은 친핵성 치환반응으로 치환될 수 있는 치환체이고 A''는 A와 동일하거나, X_6 은 티올 부가반응이 용이한 라디칼이며, 티올부가반응이 수행된 후에 라디칼 A''와 함께 라디칼 A를 형성한다. 따라서, 두번째의 예에서 A''는 예를들어, 1-위치에서 티오 라디칼로 치환되고 ω -위치에서 X_6 로 치환되며, A의 정의에서 상술된 바와같이 추가로 치환될 수 있는 탄소수 4 이하의 저급알킬렌 라디칼이다.

일반식(XIV)의 출발물질에서, 친핵성 치환반응으로 치환되거나 용이하게 티올 부가반응을 하는 그룹 X_6 은 특히 방법 b)의 라디칼 X_1, X_1', X_2 및 X_2' 의 정의에서 기술한 그룹이다.

폐환반응은 불활성 용매, 예를들어 에탄올과 같은 저급알칸올, 디에틸에테르와 같은 에테르, 디메틸포름아미드, 물 또는 이들의 혼합물중에서, 경우에 따라 염기, 예를들어 수산화칼륨과 같은 알칼리 수산화물, 수소화나트륨과 같은 금속 수소화물, 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 알칼리 금속 저급알콕사이드, 리튬아미드, 나트륨아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 금속아미드, 또는 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 3급 아민의 존재하에, 실온 또는 승온 또는 감온에서, 예를들어 약 -20 내지 약 +100°C 근처의 온도범위내에서, 특히 0 내지 50°C에서, 또는 용매 부재하에 승온, 예를들어 100 내지 150°C에서 또는 특히 워터 펌프(water-pump) 진공하에서와 같은 감압하에서 출발물질의 비점에서 수행한다.

일반식(XIV)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 예를들어 하기 일반식(XIVa)의 디티오카복실산을 염기의 존재하에서 X_7 이 브롬과 같은 반응성 에스테르화 하이드록시 그룹인 하기 일반식(XIVb)의 알킬화제로 에스테르화하여 제조할 수 있다.



(XIVa)

Z-X₇

(XIVb)

방법 j)

탈수소화반응은 통상적인 방법으로 탈수소화제를 사용하여 실온 또는 승온 또는 감온에서 예를들면, 약 -70 내지 약 200°C의 온도범위에서, 디에틸에테르, 디페닐에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르, 메탄올 또는 3급-부탄올과 같은 저급알칸올, 헥산 또는 크실렌과 같은 탄화수소 또는 클로로벤젠과 같은 할로겐화된 탄화수소 등의 불활성 용매중에서, 경우에 따라, 부틸 리튬과 같은 금속화된 탄화수소, 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 3급-부톡사이드와 같은 알칼리 알콕사이드 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 수산화물 등의 염기 존재하에서, 경우에 따라 밀폐용기내에서 가압하에, 경우에 따라 질소와 같은 불활성 대기하에서 수행할 수 있다. 적합한 탈수소화제의 예로는 서브-그룹 VIII의 금속을 함유하는 촉매, 특히, 백금-트리페닐포스핀 클로라이드와 같은 전이금속 촉매가 있으며, 촉매는 탄소, 산화알루미늄 또는 이산화규소와 같은 적합한 담체상에서 지지될 수 있다. 탈수소화제의 다른 예로는, 퀴논, 예를들어 테트라클로로-p-벤조퀴논 또는 2, 3-디클로로-4, 5-디시아노-p-벤조퀴논과 같은 p-벤조퀴논, 또는 페난트렌-9, 10-퀴논, N-할로겐화 설펜아미드, 예를들어 클로르아민-T와 같은 N-할로겐화 방향족 설펜아미드, 또는 유기 저원자가 황 또는 셀레늄 화합물, 예를들어 디페닐 디설파이드, 2, 2'-디피리딜 디설파이드 또는 2, 2'-디티오비스(벤조티아졸)과 같은 디설파이드, 또는 셀레닌산 또는 벤젠셀레닌산 무수물과 같은 이의 유도체가 있다.

바람직한 탈수소화제는 부틸리튬과 같은 강염기 존재하에, 질소대기하에서, 테트라하이드로푸란 또는 헥산 중에서, -70 내지 -10°C와 같은 저온에서 사용하는 상기한 디설파이드이다. 또다른 바람직한 탈수소화제는 클로르아민-T이다. 이 시약을 사용하는 경우, 반응은 2단계로 수행하는 것이 바람직하다. 우선, 일반식(XV)의 출발물질을 메탄올과 같은 저급알칸올중에서 0 내지 20°C의 온도범위에서 클로르아민-T와 반응시킨후; 생성된 하기 일반식(XVa)의 S-도실이미노 화합물을 실온에서, 3급-부탄올과 같은 저급

서 칼륨 3급-부톡사이드로 처리하여 제조할 수 있다 :



상기식에서, R₂''는 α 탄소원자가 구핵성 그룹(예 : 염소원자)으로 치환된 탄화수소 라디칼 R₂이다.

방법 m)

일반식(XIX)의 출발 화합물에서 X₈이 황원자를 나타내는 경우, R₁₁은 수소, 저급알킬, 페닐, 페닐-저급알킬이거나, 저급알킬 또는 저급알킬렌에 의해 임의로 치환된 아미노 그룹이 바람직하다.

일반식(XIX)의 출발물질에서 X₈이 특히 비-치환된 아미노 그룹을 나타내는 경우, R₁₁은 메르캅토 그룹을 나타낸다.

일반식(XIX)의 출발물질에서 X₈이 저급알킬로 치환된 아미노 그룹을 나타내는 경우, R₁₁은 특히 수소, 저급알킬, 페닐, 페닐-저급알킬 또는 메르캅토 그룹이다.

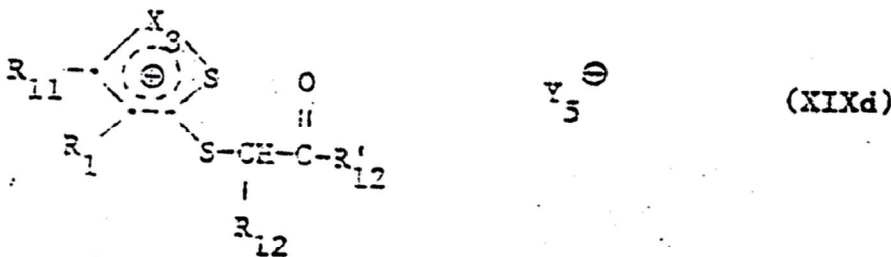
그룹 A를 도입시킬 수 있는 2가의 알킬화제는, 예를들어 하기 일반식(XIXa)의 할로겐화 옥소 화합물 : 또는 하기 일반식(XIXb)의 에틸렌 유도체 : 또는 하기 일반식(XIXc)의 치환된 아세틸렌 화합물이다 :



상기식에서, R₁₂ 및 R₁₂'는 수소 또는 동일하거나 상이한 유기 라디칼, 예를들어 저급알킬(예 : 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸), 사이클로알킬(예 : 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실), 페닐 또는 페닐-저급알킬(예 : 벤질)이고, Y₅는 염소 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐이며, R₁₃ 및 R₁₃'는 R₁₂ 및 R₁₂'의 정의와 동일하고, R₁₄는 임의로 치환된 페닐 그룹(예 : 페닐, p-클로로 페닐 또는 p-메톡시페닐), 3급-아미노 그룹(예 : 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 피롤리딘-1-일), 페닐-저급알킬(예 : 벤질), 시아노, 카복시 또는 저급알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐)과 같이 3중 결합을 활성화시키는 치환체이고, R₁₄'는 수소, 저급알킬(예 : 메틸)이거나, R₁₄의 정의와 동일하다.

반응은 그 자체로서 공지된 방법으로 수행하며, 2가 알킬화제의 특성에 따른다.

일반식(XIXa)의 옥소 화합물을 2가의 알킬화제로서 선택하는 경우, 반응은 2단계로 수행한다. 첫째, 일반식(XIX)의 티오노 화합물을 케톤(예 : 아세톤), 저급알칸올(예 : 메탄올 또는 에탄올), 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중에서, 상온, 또는 적당한 감온 또는 승온, 예를들어 약 0 내지 약 40°C의 온도 범위에서, 일반식(XIXa)의 알킬화제로 처리한다. 이어서, 생성된 하기 일반식(XIXd)의 중간체 화합물을 임의로는 분리시키지 않고, 상온 또는 승온, 예를들어 약 20 내지 약 120°C의 온도범위 에서, 바람직하게는 용매의 비점에서, 불활성용매, 예를들어 에테르(예 : 디메톡시에탄 또는 테트라하이드로푸란), 아미드(예 : 디메틸포름아미드), 또는 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 또는 피리딘과 같은 사용되는 과량의 액상 염기중에서, 피리딘 또는 3급 아민(예 : 트리에틸아민)과 같은 염기 및 오황화인과 같은 황화제로 처리하여 폐환시킨다.



일반식(X IXb)의 에틸렌 화합물을 2가의 알킬화제로서 사용하는 경우, 탄화수소(예 : 헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌), 또는 할로겐화 탄화수소(예 : 염화 메틸렌, 디클로로에탄 또는 클로로벤젠)와 같은 불활성 용매중의 상기한 알킬화제 및 일반식(X IX)의 화합물로 이루어진 혼합물을 50℃를 초과하지 않는 온도, 바람직하게는 0 내지 20℃에서, 경우에 따라 질소와, 같은 불활성 가스하에, 자외선, 예를들어 고압 수은 램프를 사용하여 조사한다.

일반식(X IXc)의 아세틸렌성 화합물에 의한 알킬화반응은 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔, 또는 크실렌), 할로겐화 탄화수소(예 : 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름), 에테르(예 : 디에톡시에탄 또는 디옥산), 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴과 같은 불활성 용매중에서, 상온 또는 승온, 예를들어 약 20 내지 약 130℃의 온도 범위에서, 특히 사용한 용매의 비점 근처에서 수행한다.

일반식(X IX), (X IXa), (X IXb) 및 (X IXc)의 출발 물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

예를들면, X₆이 황원자인 일반식(X IX)의 화합물은 일반식 R₁₁-C(=O)-CH(-R₁)-COOC₂H₅의 β-케토에스테르를 오택화인과 반응시켜 제조한다.

X₆이 임의로 저급 알킬에 의해 치환된 아미노 그룹인 일반식(X IX)의 화합물은 하기 일반식(X IXe)의 화합물을 브롬과 반응시킨 다음, 암모니아 또는 저급 알킬아민과 반응시켜 제조한다.



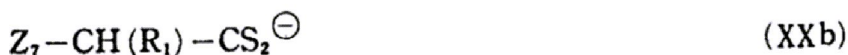
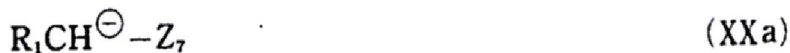
방법 n)

포스포늄 그룹 Z₇은 예를들어, 2회 에스테르화된 포스포노 그룹 또는, 특히 양하전의 인원자를 중화시키는 음이온으로 3회 치환된 포스포니오 그룹이다. 적합한 포스포노 또는 포스포니오 그룹 Z₇은 저급 알킬(예 : 메틸 또는 에틸) 또는 페닐-저급 알킬(예 : 벤질)에 의해 2회 에스테르화된 포스포노 그룹, 또는 저급알킬(예 : n-부틸) 또는, 특히 아릴(예 : 페닐)로 3회 치환된 포스포니오 그룹과 같이, 워티그 축합반응에 통상적으로 사용되는 그룹이다. 그룹 Z₇로는 트리페닐포스포니오가 바람직하다. 포스포니오 그룹의 양하전원자를 중화시키는 음이온은 특히 설포네이트(예 : 벤질설포네이트, p-톨루엔설포네이트 또는 메탄설포네이트)와 같은 강유기 또는 무기산의 음이온, 또는 특히 할라이드 음이온(예 : 클로라이드 또는 브로마이드 음이온)이다.

가수분해제는 알칼리금속 탄산염(예 : 탄산나트륨 또는, 특히 알칼리 금속 수산화물(예 : 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)과 같은 염기성 제제. 특히 강 무기염기이다.

반응은 적합한 용매, 예를들어 저급 알칸올(예 : 메탄올 또는 에탄올, 또는 저급 지방족 디에테르(예 : 디에톡시에탄)와 같은, 물 및 수-혼화성 유기용매를 함유하는 물 또는 용매 혼합물중에서, 특히 승온, 바람직하게는 사용한 용매 또는 용매 혼합물의 비점에서, 경우에 따라 질소 대기와 같은 불활성 가스 대기하에서 수행한다.

일반식(XX)의 출발 화합물은 공지된 화합물이거나, 그 자세로서 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 예를들어 하기 일반식(XXa)의 포스포늄 화합물을 이황화탄소로 처리한 다음, 생성된 하기 일반식(XXb)의 디티오 카복실레이트를 염기성 제제의 존재하에 하기 일반식(XXc)의 디할라이드와 반응시켜 제조할 수 있다 :



상기식에서,

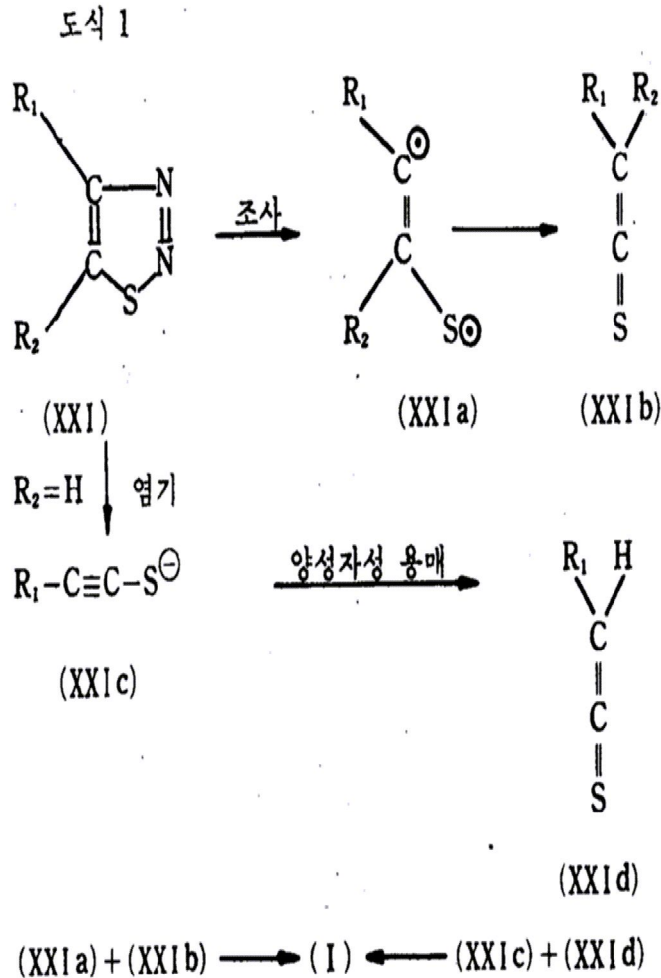
Z₇이 포스포노 그룹인 경우, 음하전은 나트륨과 같은 통상적인 양이온에 의해 중성화되며, Y₅는 염소 또는 브롬이다.

방법(o)

일반식(XXI)의 화합물로부터 질소를 제거시키는데 바람직한 제제는 예를들어, 자외선 조사 또는 염기성 제제이다.

자외선을 조사하는 경우, 일반식(XXI)의 티아디아졸은 질소가 유리된 일반식(XXI a)의 디-라디칼로 전환

되며, 이는 어느정도 전위되어 일반식(XXIb)의 티오케텐으로 된다. 이어서, 일반식(XXI a) 및 (XXI b)의 예상 중간체들은 결합하여 일반식(I)의 화합물이 형성된다.[도식 1; 참조 : A Shafiee, I.Lalezari, J.Heterocycl. Chem. 10, 11(1973)].



일반식(XXI)의 출발 물질이 염기성 제제에 의해 일반식(I)의 화합물로 전환되는 것은 일반식(XXIc)의 음이온에 의하여 유사한 방법으로 진행된다고 여겨진다[도식 1 : 참조 : A.Shafiee, I.Lalezari, 상기 문헌]. 이러한 과정은 R₂가 수소이며 수소 공여 용매, 즉 양성자성 용매를 사용하는 경우에만 가능한 과정임이 명백하다.

전환반응은 통상적인 방법으로 수행된다. 예를들면, 일반식(XXI)의 출발물질은 저급 알칸올(예 : 메탄올)과 같은 불활성 용매중에서 또는, 바람직하게는 탄화수소(예 : 벤젠 또는 헥산)중에서, 적합한 자외선 램프(예 : 수정 침지 램프 또는 중등압 수은 증기 램프)를 사용하여, 상온 또는 승온, 예를들어 약 20 내지 약 80°C의 온도범위에서 경우에 따라 불활성 가스(예 : 질소)하에 조사시킬 수 있다.

알칼리 수산화물(예 : 수산화칼륨), 알칼리 저급 알콕사이드(예 : 나트륨 메톡사이드 또는 칼륨 에톡사이드), 또는 금속화된 탄화수소(예 : 부틸리튬 또는 페닐 리튬과 같은, 알칼리 또는 알칼리 토금속에 의해 금속화된 저급 알칸 또는 벤젠)와 같은 염기성 제제를 사용하는 경우, 반응은 양성자성 용매중에서 또는 물 또는 저급 알칸올(예 : 메탄올 또는 에탄올), 또는 이들의 혼합물과 같은 하나 이상의 양성자성 용매를 함유하는 용매 혼합물 중에서, 상온, 감온 또는 승온, 예를 들어 -20 내지 +100°C, 특히 20 내지 60°C의 온도 범위에서, 경우에 따라 불활성 가스(예 : 질소)하에서 수행한다. 또한, 반응은 2단계로 진행시킬 수 있다. 예를들면, 일반식(XXI)의 출발 화합물을 에테르(예 : 디메톡시 에탄 또는 테트라하이드로푸란)와 같은 불활성 용매중에서, 저온, 예를들어 약 -70 내지 약 -20°C의 온도범위에서 부틸리튬과 같은 강염기로 처리한 다음, 중간체(XXIc)의 금속염(예 : 리튬염)을 함유하는 생성용액을 상온 또는 승온, 예를들어 약 20 내지 약 100°C, 특히 20 내지 60°C의 온도범위에서, 경우에 따라 질소와 같은 불활성 가스하에 상기한 바와같은 양성자 용매로 이송시킬 수 있다.

일반식(XXI)의 출발 화합물은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 예를들어 일반식 R₁-C(CH₂R₂)=NNHCONH₂(XXIe)의 세미카바존을 티오닐 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

방법 p)

일반식(XXII)의 디아조케톤과 이황화탄소와의 반응은 일산화탄소 및 질소를 제거시키는 조건하에서 통상적인 방법으로, 예를들어 에테르(예 : 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산)와 같은 불활성 용매중에서 또는, 특히 과량의 이황화탄소중에서, 상온 또는 약간 승온에서, 예를들어 약 20 내지 약 50°C의 온도범위, 바람직하게는 이황화탄소의 비점 근처에서, 경우에 따라 질소와 같은 불활성 가스하에서

수행한다.

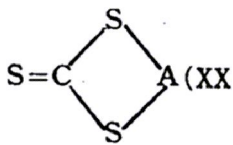
일반식(XXII)의 출발물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 예를들어 일반식 $R_1-CO-CO-R_2$ (XXIIa)의 화합물을 토실 하이드라진과 반응시킨 다음, 일반식 $R_1-C(=O)-C(=N-NH-Tos)-R_2$ (XXIIb)이 생성된 하이드라존(여기서, Tos는 토실 그룹을 나타낸다)을 염기성 제제를 사용하여 분리시킨다.

방법 q)

탈황화제의 예로는 금속화된 탄화수소(예 : 부틸 리튬 또는 페닐 리튬과 같은, 알칼리 또는 알칼리 토금속에 의해 금속화된 저급 알칸 또는 벤젠) 또는 금속화된 2급아민(예 : 리튬 디이소프로필아민과 같은 금속화된 디-저급 알킬아민), 또는 3가의 인 화합물 [예 : 포스파이트(예 : 트리에틸포스파이트와 같은 트리-저급 알킬포스파이트) 또는 삼-치환된 포스핀(예 : 트리-n-부틸포스핀과 같은 트리-저급알킬-또는 트리아릴포스핀)], 또는 약한 조건하에서 탈황화시킬 수 있는 금속(예 : 구리)등이 있다.

탈황화 반응은 통상적인 방법으로, 예를들어 지방족 또는 방향족 탄화수소(예 : 헥산, 벤젠 또는 크실렌), 지방족 또는 방향족 에테르(예 : 디에틸에테르, 디-n-부틸에테르 또는 디페닐에테르), 또는 할로겐화 탄화수소(예 : 클로로포름)와 같은 불활성 용매중에서, 상온, 감온 또는 승온, 예를들면, 강염기를 탈황화제로서 사용하는 경우에는 -60 내지 20°C의 온도범위에서, 또는 금속 또는 3가의 인 화합물을 사용하는 경우에는 20 내지 150°C의 온도범위에서, 특히 사용한 용매의 비점에서, 경우에 따라 질소 대기와 같은 불활성 가스 대기하에서 수행한다.

일반식(XXIII)의 출발 물질은 공지된 화합물이거나, 신규 물질인 경우에는 그 자체로서 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 예를들어 일반식 $R_1-C(=N_2)-R_2$ (XXIIIa)의 디이조 화합물을 일반식



IIIb의 트리티오카보네이트로 처리하여 제조할 수 있다.

일반식(II) 내지 (XXIII)의 출발 화합물에 있어서, 존재하는 작용 그룹, 특히 카복시, 아미노 및 하이드록시 그룹, 및 또한 설포 그룹은 제조 유기 화학 분야에서 일반적으로 사용되는 통상적인 보호그룹에 의해 임의로 보호시킨다. 보호된 카복시, 아미노, 하이드록시 및 설포 그룹은 약한 조건하에서, 분자 구조가 파괴됨이 없이 또는 바람직하지 않은 부반응이 일어남이 없이 유리 카복시, 아미노, 하이드록시 및 설포 그룹으로 전환될 수 있다.

보호 그룹을 도입시키는 목적은 작용 그룹을 반응성분과의 바람직하지 않은 반응으로부터 보호함으로써, 이들이 제거되거나 유도체로 전환되는 것을 방지하는 것이다. 한편으로, 반응 성분은 보호되지 않은 작용그룹과 반응하여 바람직하지 않은 방법으로 소비되거나 결합될 수 있으므로, 실제 반응에 있어서는 더 이상 유용하지 않다. 특정한 반응을 위한 보호 그룹의 선택은 보호할 작용 그룹(카복시 그룹, 아미노 그룹 등)의 특성, 치환체가 작용 그룹인 분자의 구조 및 안정성, 및 반응조건에 따라 다르다.

상기의 조건에 부합하는 보호 그룹 및 이들의 도입과 제거방법은 잘 알려져 있으며, 이들이 기술되어 있는 참고문헌은 예를들어 다음과 같다. : J.F.W.McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New Yourk 1973, T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides", Vo1.1, Schroeder and Luebke, Academic Press, London. New York 1965; 및 Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vo1.15/1, Georg Thieme Verlag,

Stuttgart, 1974.

따라서, 카복시 그룹은 예를들면 에스테르화된 형태로 보호되며, 이는 약한 조건하에서, 특히 알칼리성 조건하에서 용이하게 제거되는 에스테르 그룹에 대하여 가능하다. 이러한 에스테르화된 카복시 그룹은 에스테르화 그룹으로서 특히 1-위치에서 가교결합되거나 1-또는 2-위치에서 적합하게 치환된 저급 알킬 그룹을 함유한다. 에스테르화된 형태로 존재하는 바람직한 카복시 그룹은 특히 다음과 같다 :

저급 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 이소프로폭시카보닐) : 1 내지 3개의 아릴 라디칼 또는 헤테로아릴 라디칼을 함유하는 아릴 메톡시카보닐[여기서, 아릴 부위는 3급-저급 알킬(예 : 3급-부틸)과 같은 저급 알킬 또는 할로겐(예 : 염소), 및/또는 니트로 등에 의해 임의로 일-또는 디-치환된 페닐라디칼을 나타내며, 예를들어 상기한 방법으로 임의 치환된 벤질옥시카보닐(예 : 4-니트로벤질옥시카보닐), 예를들어 상기한 방법으로 임의 치환된 디페닐메톡시카보닐(예 : 디페닐메톡시카보닐), 또는 트리페닐메톡시카보닐, 또는 예를들어 상기한 방법으로 임의 치환된 피콜릴옥시카보닐라디칼(예 : 4-피콜릴옥시카보닐) 등이다]; 1-저급 알콕시카보닐(예 : 메톡시메톡시카보닐, 1-메톡시에톡시카보닐 또는 에톡시메톡시카보닐) : 아로일 그룹이 브롬과 같은 할로겐 등으로 임의로 치환된 벤조일을 나타내는 아로일 메톡시카보닐(예 : 펜아실옥시카보닐); 2-할로-저급 알콕시카보닐과 같은 할로-저급 알콕시카보닐(예 : 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2-브로모에톡시카보닐 또는 2-요오도에톡시카보닐); 또는 저급 알콕시카 4 내지 7개의 탄소원자를 함유하는 ω -할로-저급 알콕시카보닐(예 : 4-클로로부톡시카보닐); 2-트리-저급-알킬실릴에톡시카보닐(예 : 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 또는 2-(디-n-부틸-메틸-실릴)-에톡시카보닐), 또는 2-트리아릴실릴 에톡시카보닐(예 : 2-트리-페닐실릴에톡시카보닐)과 같이, 치환체가 각각 독립적으로 비치환되거나, 예를들어, 상응하는 임의로 치환된 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 사이클로알킬 또는 페닐과 같은 저급 알킬, 저급 알콕시, 아릴, 할로겐 및/또는 니트로에 의해 치환된 예를들어 탄소수 15이하의 지방족, 아르지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소 라디칼을 나타내는 프탈이미도에톡시카보닐 또는 2-(삼치환된 실릴) -에톡시카보닐.

에스테르화된 형태로 존재하는 다른 보호된 카복시 그룹은 상응하는 실릴옥시카보닐 그룹, 특히 유기실

릴록시카보닐 그룹, 및 또한 상응하는 스타닐옥시카보닐 그룹이다. 여기서, 규소 또는 주석 원자는 각각 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 또한 메톡시와 같은 저급 알콕시를 치환체로서 함유한다. 적합한 실릴 및 스타닐 보호 그룹은 특히 트리-저급 알킬실릴, 특히 트리메틸실릴 또는 디메틸-3급-부틸실릴, 또는 상응하게 치환된 스타닐 그룹(예 : 트리-n-부틸스타닐)이다.

보호된 아미노 그룹은 예를들어, 용이하게 분리될 수 있는 아실아미노, 실릴아미노 또는 스타닐아미노 그룹의 형태로 존재할 수 있다.

상응하는 아실아미노 그룹에 있어서, 아실은 예를들어 탄소수 18 이하의 유기 카복실산, 특히 할로겐, 시아노 또는 아릴 등에 의해 임의로 치환된 알칸카복실산 또는 카본산 세미-에스테르의 아실 라디칼 등이다. 이러한 아실 그룹의 예로는, 포르밀, 아세틸 또는 프로피오닐과 같은 저급 알카노일, 2-할로아세틸, 특히 2-클로로-, 2-브로모-, 2-요오도-, 2, 2, 2-트리플루오로- 또는 2, 2, 2-트리클로로아세틸과 같은 할로-저급 알카노일, 페녹시 카보닐, 메톡시카보닐, 이소부톡시카보닐 또는 3급-부톡시카보닐과 같은 저급알콕시카보닐, 각각 임의로 니트로에 의해 치환된 벤질옥시카보닐 또는 디페닐메톡시카보닐과 같은 아릴-저급 알콕시카보닐, 또는 임의로 1-위치에서 축쇄상이고/거나 1-또는 2-위치에서 유기실릴, 설포닐, 포스포니오, 시아노 또는 아릴로 치환된 저급 알콕시카보닐(예 : 2-트리메틸실릴 메톡시카보닐과 같은 2-트리-저급 알킬실릴 메톡시카보닐, 2-메틸설포닐 메톡시카보닐과 같은 2-설포닐-메톡시카보닐, 2-트리메틸포스포니오 메톡시카보닐과 같은 2-포스포니오 메톡시카보닐, 1, 1-디메틸-2-시아노 메톡시카보닐과 같은 2-시아노-저급 알콕시카보닐 또는 플루오레닐 메톡시카보닐)이 있다. 실릴아미노 또는 스타닐아미노 그룹은 특히, 규소 또는 주석 원자가 치환체로서 각각 바람직하게는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 또한 저급 알콕시(예 : 메톡시)를 함유하는 유기실릴아미노 또는 스타닐아미노 그룹이다. 상응하는 실릴 또는 스타닐 그룹은 특히 트리메틸실릴, 디메틸-3급-부틸실릴과 같은 트리-저급 알킬실릴 또는, 트리-n-부틸스타닐과 같은 상응하게 치환된 스타닐이다.

약한 조건하에서 제거될 수 있는 하이드록시-보호그룹은 예를들어, 할로겐 또는 에테르화된 하이드록시에 의해 임의로 치환된 저급 알카노일과 같은 아실 라디칼이며, 예를들면 저급 알카노일(예 : 포르밀, 아세틸 또는 피발로일), 할로-저급 알카노일(예 : 클로로 아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸), 저급 알콕시-저급 알카노일(예 : 메톡시아세틸), 아릴-저급 알콕시-저급 알카노일(예 : 트리페닐 메톡시아세틸), 또는 아릴옥시-저급 알카노일(예 : 페녹시 아세틸), 벤조일, 저급 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 3급-부톡시카보닐), 아릴-저급 알콕시카보닐(예 : 각각 임의로 니트로 또는 유기실릴(예를들면 보호된 카복시 또는 아미노 그룹에 대하여 언급한 실릴 그룹중의 하나로, 특히 트리-저급 알킬실릴 그룹이다)에 의해 치환될 수 있는 벤질옥시카보닐 또는 디페닐 메톡시카보닐)이 있다.

보호된 설포 그룹은 특히 에스테르화된 설포 그룹이며, 예를들어, 지방족, 지환족, 지환족-지방족, 방향족 또는 아르지방족 알콜(예 : 저급 알칸올), 또는 실릴 또는 스타닐 라디칼(예 : 트리-저급 알킬실릴)에 의해 에스테르화된 설포 그룹이다. 설포 그룹에서 하이드록시 그룹은, 예를들면 에스테르화된 카복시 그룹에서 하이드록시 그룹과 같이 동일한 방법으로 보호될 수 있다.

하나 또는 그 이상의 작용 그룹이 보호된 일반식(1)의 생성된 화합물에서, 예를들어 보호된 카복시, 아미노, 하이드록시 및/또는 설포 그룹인 이들 그룹은 그 자체로서 공지된 방법으로 가수분해 또는 가알콜 분해와 같은 가용매 분해 방법에 의해 유리시킬 수 있다. 따라서, 아미노-또는 하이드록시-보호 그룹으로서 사용된 아실라디칼은 그 자체로서 공지된 방법으로, 특히 가알콜 분해 또는 가수분해 방법에 의해 제거할 수 있다. 아실라디칼을 가알콜 분해시켜 제거하는 것은 예를들어, 강염기성 제제의 존재하에서 수행할 수 있다. 이 과정에서는 특히 에탄올 또는 n-부탄올과 같은 저급 알칸올 및, 강염기로서 알칼리 금속 알콕사이드(예 : 나트륨 또는 칼륨 에톡사이드 또는 n-부톡사이드와 같은 나트륨 또는 칼륨 저급 알콕사이드) 또는 알칼리 금속 수산화물(예 : 나트륨 또는 칼륨 수산화물)을 사용한다. 본 발명의 범주 내에서 사용된 보호 그룹은 또한 가수분해로 제거할 수 있다. 가수분해는 특히 상기에서 언급한 강염기 또는 질소염기, 예를들어 트리-저급 알킬아민(예 : 에틸 디아스포필아민), 피리딘 또는 4급 암모늄 화합물(예 : 벤질 트리메틸암모늄 수산화물)의 존재하에서 수행할 수 있다. 에톡시카보닐과 같은, 아미노-보호 그룹으로서 사용된 저급알콕시카보닐 그룹은 또한 약한 조건하에서 가산 분해, 예를들어 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제거할 수 있다. 또한, 아미노-또는 카복시-보호그룹으로서 사용된 이-치환된 실릴 에톡시카보닐 그룹은 또한 마크로사이클릭 폴리테르의 존재하에서 플루오라이드 음이온을 생성시키는 알칼리 금속 불화물(불화나트륨)과 같은 불화수소산의 염으로 처리하거나, 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드와 같은 유기 4급 염기의 플루오라이드로 처리하여 제거할 수 있다. 트리-저급 알킬-실릴 또는 스타닐과 같은 유기실릴 또는 스타닐 그룹에 의해 보호된 작용 그룹은 통상적인 방법으로 가용매 분해, 예를들어 물 또는 저급 알칸올(예 : 메탄올)과 같은 알콜로 처리하여 유리시킬 수 있다.

본 발명에 따라 수득할 수 있는 일반식(1)의 화합물은 그 자체로서 공지된 방법으로 일반식(1)의 상이한 화합물로 전환시킬 수 있다.

R_1 및/또는 R_2 가 하이드록시 치환된 아릴라디칼을 나타내는 일반식(1)의 화합물에서, 하이드록시는 통상적인 방법으로 에테르화될 수 있다. 상응하는 저급 알킬-아릴 에테르를 형성하는 반응은 예를들어, 알칼리 금속 수산화물 또는 탄산염(예 : 수산화나트륨 또는 탄산칼륨)과 같은 염기의 존재하에서 디저급 알킬 설페이트 또는 저급 알킬 할라이드를 사용하거나, 탈수제의 존재(예 : 디사이클로헥실 카보디이미드)하에서 저급 알칸올을 사용하여 수행할 수 있다.

지방족 또는 지환족으로 결합된 하이드록시 그룹이, 예를들어 라디칼 R_1 , R_2 또는 A의 치환체로서 존재하는 일반식(1)의 화합물에서, 이들 하이드록시그룹은 통상적인 방법으로 에테르화할 수 있다. 적합한 에테르화제로는 예를들어 비치환되거나 치환된 디아조-저급 알칸과 같은 디아조 화합물(예 : 디아조메탄, 디아조에탄, 디아조-n-부탄 또는 디아조아세트산 에스테르)이 있다. 이를 시약은 적합한 불활성 용매 예를들어 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소의 존재하에서 사용한다. 또한, 적합한 에테르화제는 상응하는 알콜의 에스테르, 특히 광산(예 : 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산과 같은 하이드로할산,

및 황산, 또는 플루오로황산과 같은 할로황산) 또는 메틸과 같은 저급 알킬, 브롬과 같은 할로겐, 및/또는 니트로로 치환되거나 비치환된 저급 알칸설폰산과 같은 강유기 설폰산(예 : 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산) 등의 강유기 또는 유기산과의 에스테르이다. 이러한 에스테르는 특히, 임의로 치환된 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 아릴-저급 알킬할라이드(예 : 메틸요오다이드, 알릴 브로마이드, 벤질브로마이드, 또는 에틸 브로모 아세테이트), 설페이트(예 : 디메틸설페이트), 플루오로설포네이트(예 : 메틸 플루오로설포네이트), 또는 비치환되거나 할로겐-치환된 메탄설포네이트(예 : 트리플루오로메탄 설포네이트)이다.

이들은 통상적으로 비치환되거나 할로겐화된, 예를 들어 염소화된 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소와 같은 불활성 용매의 존재하에서 사용한다. 또한, 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염(예 : 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨(통상적으로 황산염과 함께))과 같은 적당한 촉합제, 또는 입체적으로 장애된 트리-저급 알킬아민(예 : N, N-디이소프로필-N-에틸아민(바람직하게는 플루오로설폰산 저급 알킬 에스테르 또는 비치환되거나 할로겐-치환된 메탄설폰산 저급 알킬 에스테르와 함께))과 같은 유기염기를 사용하는 것이 바람직하다. 상술한 에테르화 반응은 상-전이 촉매로 상당히 촉진시킬 수 있다[참조 : Dehmlow, Angewandte Chemie, Vo1.86, page 187(1974)]. 상-전이 촉매로서, 4급 포스포늄염, 및 특히 4급 암모늄염, 예를 들어 비치환되거나 치환된 테트라알킬 암모늄 할라이드(예 : 테트라부틸 암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드), 또는 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드를 촉매량 또는 동물량 이하의 양으로 사용할 수 있다. 유기상에서는 물과 혼합될 수 없는 용매층의 어느 하나, 예를 들어 비치환되거나 할로겐화된, 예를 들어 염소화된, 저급 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소중의 하나를 사용할 수 있다. 염기에 민감한 화합물을 사용하는 경우, 에테르화시키는 동안에 pH가 7 내지 8.5의 범위로 유지되도록 촉합제로서 적합한 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염(예 : 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨), 알칼리 금속 인산염(예 : 인산칼륨), 및 알칼리 금속 수산화물(예 : 수산화나트륨)을 자동 적정 장치 등을 사용하여 반응 혼합물에 적정법으로 가할 수 있다.

또한, 에테르화제로는 p-톨루엔 설폰산과 같은 강유기 설폰산 및 디-저급 알킬 설포사이드 또는 알킬렌 설포사이드와 같은 적합한 용매의 존재하에 사용하는 적합한 아세탈 화합물, 예를 들어 gem-디-저급알콕시-저급 알칸(예 : 2,2-디메톡시프로판), 강유기산(예 : 황산) 또는 강유기 설폰산(예 : p-톨루엔설폰산), 및 에테르와 같은 적합한 용매의 존재하에 사용하는 적합한 오르토 에스테르(예 : 트리에틸 오르토 포르메이트와 같은 오르토 포름산의 트리-저급 알킬 에스테르)가 있다.

일반식(1)의 화합물에서, 라디칼 R_1 , R_2 또는 A에 함유된 아미노 또는 저급 알킬아미노 그룹은, 예를 들어, 염기성 촉합제의 존재하에 반응성 저급 알킬에스테르와 반응시켜 디-저급 알킬아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다. 반응성 저급 알킬에스테르로는, 예를 들어 저급 알킬할라이드(예 : 저급 알킬 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드), 저급 알킬설포네이트(예 : 저급 알킬 메탄설포네이트 또는 에탄설포네이트와 같은 저급알킬-저급알칸설포네이트), 저급알킬벤젠설포네이트(예 : 벤젠설포네이트), 4-톨루엔-설포네이트 또는 4-브로모 벤젠설포네이트, 또는 저급 알킬플루오로-설포네이트 또는 디-저급 알킬설페이트가 있다. 염기성 촉합제로는, 예를 들어 알칼리 또는 알칼리 토금속의 수산화물 또는 탄산염(예 : 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화칼슘, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨), 3급 유기질소 염기(예 : 트리에틸아민 또는 디-이소프로필 에틸아민과 같은 트리-저급 알킬아민), 또는 헤테로 방향족 질소염기(예 : 피리딘)가 있다. 유사한 방법으로, 라디칼 R_1 , R_2 또는 A에서 아미노 그룹은 저급 알킬렌 디할라이드 또는 디설포네이트, 예를 들어 1,3-디브로모프로판 또는 1,4-디브로모부탄과 반응시켜 저급 알킬렌아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다.

R_1 이 아릴을 나타내며 R_2 가 수소를 나타내는 일반식(1)의 화합물을 이소시아네이트(예 : 저급 알킬이소시아네이트 또는 임의로 치환된 페닐 이소시아네이트), 또는 케텐(예 : 디-저급 알킬케텐 또는 디페닐케텐)과 반응시켜 R_2 가 아미드화된 카복시 또는 디-저급 알킬-또는 디페닐아세틸을 나타내는 일반식(1)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

n 이 0인 일반식(1)의 화합물은 산화제를 사용하여 n 이 1인 일반식(1)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 적합한 산화제로는 예를 들어, 무기 과산(예 : 과요오드산 또는 과황산), 유기 과산(예 : 퍼포름산, 퍼아세트산, 트리플루오로퍼아세트산, 퍼말레산, 퍼벤조산, 3-클로로퍼벤조산, 모노퍼프탈산, 4-톨루엔퍼설폰산) 또는 산화성 무기염(예 : 과요오드산나트륨)이 있으며, 상기 산들은 또한 동일반응조건에서, 예를 들어 상응하는 카복실산 및 과산화수소로부터 생성될 수 있다. 반대로, n 이 1인 일반식(1)의 화합물은 환원제로 처리하여 n 이 0인 일반식(1)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 환원제로는 예를 들어, 상응하는 화합물, 또는 무기 또는 유기 성질의 착화합물의 형태, 예를 들어 주석(II)클로라이드, 플루오라이드, 아세테이트 또는 포르메이트, 철(II)클로라이드, 설페이트, 옥살레이트 또는 석시네이트, 구리(I) 클로라이드, 벤조에이트 또는 옥사이드, 또는 망간(II)클로라이드, 설페이트, 아세테이트 또는 옥사이드의 형태, 또는 예를 들어 에틸렌디아민 테트라 아세트산 또는 니트록로 트리아세트산과의 착화합물의 형태로 사용되는 환원성 주석, 철, 구리 또는 망간 양이온; 알칼리금속과 같은 상응하는 무기 또는 유기염의 형태, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 디티오나이트, 요오드화 나트륨 또는 칼륨, 또는 시안화나트륨 또는 칼륨-철(II)로 사용되는 환원성 디티오나이트, 요오다이드 또는 철(II)시아나이드 음이온; 포스핀, 또한 포스포너스산, 포스피너스산 또는 포스포러스산의 에스테르, 아미드 및 할라이드, 및 이러한 인-산소 화합물과 상응하는 인-황 화합물과 같은 환원성 3가 무기 또는 유기 인 화합물(여기서, 유기 라디칼은 특히 저 지방족, 방향족 또는 아르지방족 라디칼, 예를 들어 임의로 치환된 저급알킬, 페닐 또는 페닐-저급알킬이다)(예 : 트리페닐포스핀, 트리-n-부틸포스핀, 디페닐포스포너스산 메틸에스테르, 디페닐클로로포스핀, 페닐디클로로포스핀, 벤젠포스포너스산 디메틸 에스테르, 부탄 포스포너스산 메틸 에스테르, 포스포르산 트리메틸 에스테르, 포스포러스산, 트리메틸 에스테르, 삼염화인, 삼브롬화인 등); 하나 이상의 수소원자가 규소원자에 결합되며, 할로겐(예 : 염소, 브롬 또는 요오드)은 제외하고 지방족 또는 방향족 그룹과 같은 유기 라디칼(예 : 임의로 치환된 저급알킬 또는 페닐)을 함유할 수 있는 환원성 할로실란 화합물(예 : 클로로실란, 브로모실란, 디- 또는 트리-클로로실란, 디- 또는 트리-브로모실란, 디-페닐클로로실란 또는 디메틸클로로실란); 환원성 4급 클로로메틸렌 이미늄 염, 특히 클로라이드 또는 브로마이드

드[여기서, 이미늄 그룹은 2가 또는 2개의 1가 유기 라디칼(예 : 임의로 치환된 저급 알킬렌 또는 저급 알킬)에 의해 치환된다.](예 : N-클로로메틸렌-N,N-디에틸-이미늄 클로라이드 또는 N-클로로메틸렌 피롤리디늄 클로라이드)가 있다.

라디칼 R_1 , R_2 및 A종의 하나 이상의 에스테르화된 하이드록시로 치환된 일반식(1)의 화합물은, 라디칼 R_1, R_2 및 A종의 하나 이상의 하이드록시로 치환된 일반식(1)의 화합물을 목적하는 아실 라디칼을 도입시키는 아실화제로 처리하여 수득할 수 있다. 이러한 아실화제의 예로는, 임의로 치환된 저급 알칸카복실산, 임의로 치환된 벤조산 또는 이의 반응성 유도체, 예를들어 무수물 또는 산할라이드(예 : 산클로라이드 또는 브로마이드), 또는 특히 반응성 에스테르 형태의 하이드로할산(예 : 티오닐 클로라이드 및 삼브롬화인)이 있다. 반응은 임의로 촉합제의 존재하에 수행할 수 있으며, 임의로 치환된 저급 알칸카복실산과 반응시키는 경우에는 예를들어, 카보디이미드 화합물(예 : 디사이클로헥실 카보디이미드) 또는 디이미다졸릴 카보닐의 존재하에서 수행하거나, 산할라이드와 같은 산 유도체를 사용하는 경우에는 예를들어, 트리-저급 알킬아민(예 : 트리에틸아민) 또는 헤테로사이클릭 염기(예 : 피리딘)과 같은 염기성 제제의 존재하에서 수행한다. 반대로, 라디칼 R_1, R_2 및 A종의 하나 이상이 에스테르화된 하이드록시로 치환된 일반식(1)의 화합물은 라디칼 R_1, R_2 및 A종의 하나 이상이 하이드록시로 치환된 일반식(1)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 하이드록시로 전환은 예를들어, 저급알칸올(예 : 메탄올 또는 에탄올)에 의해 가알콜분해시키거나. 바람직하게는 가수분해, 예를들어 수산화나트륨의 존재하에, 염기 촉매의 가수분해에 의하여 수행한다.

또한, 라디칼 A가 구핵성 이탈 그룹으로 치환된 저급 알킬렌을 나타내는 일반식(1)의 화합물은 라디칼A가 저급 알케닐렌인 일반식(1)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 구핵성 이탈 그룹의 예로는, 하이드로할산, 저급 알칸카복실산, 할로알칸카복실산 또는 임의로 치환된 벤조산으로 에스테르화된 하이드록시와 같은 에스테르화 하이드록시, 예를들어 할로겐(예 : 염소 또는 브롬), 저급 알카노일옥시(예 : 아세톡시), 할로-저급 알카노일옥시(예 : 트리플루오로아세톡시) 또는 임의로 치환된 벤조일(예 : 벤조일 또는 2,4-디니트로-벤조일), 에테르화된 하이드록시, 예를들어 저급 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시), 임의로 치환된 페닐-저급 알콕시(예 : 벤질옥시) 또는 임의로 치환된 페녹시(예 : 페녹시), 또는 에테르화 메르캅토, 예를들어 저급알킬티오(예 : 메틸티오), 페닐티오 또는 페닐-저급알킬티오(예 : 벤질티오)가 있다. 구핵성 이탈그룹이 β - 위치에서 수소원자와 함께 제거되는 전환 반응은 염기의 존재하에, 예를들어 알칼리금속 또는 알칼리 토금속 수산화물(예 : 수산화나트륨 또는 수산화칼륨), 알칼리금속 또는 알칼리토금속 탄산염(예 : 탄산나트륨 또는 탄산칼륨), 알칼리금속 저급 알콕사이드(예 : 칼륨 3급-부톡사이드 또는 칼륨 3급-펜톡사이드), 아민, 특히 입체적으로 장해된 2급 아민(예 : 디사이클로헥실아민), 트리-저급 알킬아민과 같은 지방족 3급 아민(예 : 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민), 비사이클릭 3급 아민(예 : 1,5-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-5-엔), 또는 방향족 아민(예 : 피리딘)의 존재하에 수행하는 것이 유리하다.

R_2 가 카복시를 나타내거나 라디칼 R_1, R_2 및 A종의 하나 이상이 치환체로서 카복시를 함유하는 일반식(1)의 화합물은 R_2 가 작용적으로 변형된 카복시 또는 티오카복시를 나타내거나 R_1, R_2 및/또는 A가 치환체로서, 작용적으로 변형된 카복시를 함유한 상응하는 화합물로부터 카복시 그룹을 유리시켜 수득할 수 있다. 카복시 그룹은 그 자체로서 공지된 방법, 특히 가수분해에 의해 유리시킬 수 있다. 가수분해에 적합한 작용적으로 변형된 카복시 그룹은 예를들어, 에스테르화된 카복시(예 : 알콕시카보닐), 아마이드화된 카복시(예 : 임의로 치환된 카바모일) 및 시아노일) 및 시아노일)이다. 작용적으로 변형된 티오카복시는 예를들어, 임의로 치환된 티오카바모일이다. 가수분해는 수성 또는 수성-유기염기성 매질, 예를들어 수성 또는 수성-저급 알칸올성알칼리 수산화물 용액 또는 알칼리탄산염 용액중에서 수행하는 것이 바람직하다.

R_2 가 작용적으로 변형된 카복시를 나타내거나, 라디칼 R_1, R_2 및 A종의 하나 이상의 치환체로서 이를 함유하는 일반식(1)의 화합물은 R_1, R_2 및/또는 A가 유리카복시, 또는 그 자체로서 공지된 방법으로 상이하게 작용적으로 변형된 카복시를 나타내거나 함유하는 상응하는 화합물로부터 후자의 그룹을 전환시켜 수득할 수 있다.

작용적으로 변형된 카복시는 예를들어, 에스테르화 카복시, 특히 저급 알콕시-카보닐, 또는 아마이드화 카복시, 특히 임의로 치환된 카바모일이다. 카복시 또는 그의 반응성 작용 유도체, 예를들어 무수물, 특히 혼합된 무수물, 예를들면 하이드로할산 또는, 카본산의 모노 에스테르, 또한 활성화된 에스테르(예 : 시아노메틸 에스테르 또는 4-니트로벤질 에스테르), 및 저급 알킬에스테르와의 무수물을 작용적으로 변형된 카복시로 전환시키는 반응은 예를들어, 하이드록시 화합물(예 : 저급 알칸올) 또는 암모니아 또는 1급 또는 2급아민에 의하여 수행한다.

그러나, 유리 카복실산의 염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리토금속염을 하이드록시 화합물(예 : 저급 알칸올)의 반응성 에스테르, 예를들어 하이드로할산 에스테르, 또는 유기설폰산과의 에스테르, 예를들어 저급알칸설폰산 또는 아렌설폰산 에스테르(예 : 메탄 설폰산 또는 4-톨루엔설폰산 에스테르)와 반응시키거나, 또한 유리카복실산을 디아조-저급 알칸과 반응시켜 저급 알킬 에스테르를 형성시키거나, 또는 이소시아네이트와 반응시켜 N-모노-치환된 아마이드를 형성시킬 수도 있다. 또한, 그 자체로서 공지된 방법으로 니트릴을 N-비치환된 아마이드 또는 에스테르, 특히 저급 알킬에스테르로 전환시킬 수 있다. 유리 카복실산과 하이드록시 화합물과의 반응은 수-결합 촉합제, 예를들어 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드와 같은 탄화수소 라디칼로 치환된 카보디이미드의 존재하에 수행하는 것이 유리하다. 할라이드 및 다른 혼합된 무수물은 예를들어, 산결합제. 예를들어 유기, 특히 3급 질소염기(예 : 트리에틸아민, 에틸디소프로필아민 또는 피리딘) 또는 무기염기(예 : 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘과 같은 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물 또는 탄산염)의 존재하에 반응시킨다. 유리 카복실산과 암모니아, 또는 1급 또는 2급아민과의 반응은 예를들어, 상술한 수-결합제의 존재하에서 수행한다.

그러나, 유리 카복실산 및 암모니아 또는 아민으로부터 형성된 암모늄염을 불활성 용매중에서 가열하고,

증류, 임의로는 공비 증류에 의하여 반응도중에 유리된 물을 제거하여 아미드로 전환시킬 수도 있다. 염-형성 그룹을 함유하는 일반식(1)화합물의 염은 그 자체로서 공지된 방법으로 생성할 수 있다. 예를 들어, 산성 그룹을 함유하는 일반식(1)화합물의 염은, 예를들어 적합한 유기 카복실산의 알칼리금속염과 같은 금속 화합물, 또는 무기 알칼리 또는 알칼리토금속염, 암모니아 또는 적합한 유기아민의 화학양론적량 또는 염-형성제의 약간 과량으로 처리하여 생성할 수 있다. 일반식(1)화합물이 산부가염은 통상적인 방법, 예를들면 산 또는 적합한 음이온 교환제로 처리하여 수득한다. 예를들어 유리 카복시 그룹을 함유한 일반식(1)화합물의 내염은 산부가염과 같은 염을, 예를들어 약염기로 등전점까지 중화시키거나, 액상 이온교환제로 처리하여 형성시킬 수 있다.

염은 통상적인 방법으로, 금속 및 암모늄염은 예를들어 적합한 산으로 처리하고, 또한 산부가염은 예를 들어 적합한 염기성 제제로 처리하여 유리 화합물로 전환시킬 수 있다.

이성체의 혼합물은 그 자체로서 공지된 방법으로, 예를들어 분별결정화, 크로마토그래피법 등에 의하여 각각의 이성체로 분리할 수 있다.

상술한 반응은 그 자체로서 공지된 방법에 따라서, 희석제의 존재 또는 부재하에, 바람직하게는 시약에 대하여 불활성이며 시약을 용해시키는 희석제, 촉매, 촉합제 또는 중화제의 존재하에 및/또는 불활성 대기하에, 실온 또는 승온, 예를들어 사용한 용매의 비점에서 상압 또는 승압하에 냉각시키면서 수행한다.

염을 포함한 일반식(1)의 화합물은 또한 수화물의 형태로 수득될 수 있으며 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있다.

유리형태 및 그의 염형태의 신규 화합물간에는 밀접한 관계가 있으므로, 본 명세서중 유리화합물 또는 그의 염은 정의 및 목적에 있어서 상응하는 염 또는 유리 화합물로 이해되어야 한다.

본 발명은 또한 본 공정의 어느 단계에서 중간체로 수득될 수 있는 화합물을 출발물질로 사용하여 나머지 공정단계를 수행하거나, 출발 물질이 반응조건하에서 생성되거나 유도체의 형태, 임의로는 염의 형태로 사용되는 공정 형태에 관한 것이다.

본 발명의 방법에서는 특히 중요한 것으로서 전술한 화합물을 생성하는 출발물질을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명은 또한 신규의 출발물질 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 약학적 제제는 활성성분으로서 하나이상의 일반식(1)의 화합물 또는 그의 염과 통상적인 약학적 담체를 함유한다. 담체의 형태는 주로 용도에 따른다. 활성성분으로서 일반식(1)의 화합물을 함유하는 본 발명에 따르는 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

활성성분의 투여량은 온혈동물의 종류, 연령 및 각각의 상태 및 투여방법에 따른다. 경구투여시에는, 온혈동물에 대한 1일 권장 투여량이 체중 kg당 0.1 내지 250mg, 바람직하게는 0.5 내지 50mg의 범위이다. 비경구투여시에는, 온혈동물에 대한 1일 권장투여량이 체중 kg당 0.01 내지 100mg, 바람직하게는 0.1 내지 25mg의 범위이다. 경우에 따라, 1일 투여량은 3 내지 4회 균등 분할 투여될 수 있다.

신규의 약학적 제제는, 예를 들면 약 1 내지 약 95%, 바람직하게는 약 1 내지 약 50%의 활성성분을 함유한다. 본 발명의 약학적 제제는, 예를 들면 당의정, 정제, 캡셀제 또는 앰플 등의 단위투여형을 갖는다.

본 발명에 따르는 약학적 제제는 그 자체로서 공지된 방법에 의해, 예를 들면 통상의 혼합, 과립화, 당제화, 용해 또는 동결화 과정에 의해 제조된다.

따라서, 경구용 약학적 제제는 활성성분을 고체 담체와 혼합하고, 생성 혼합물을 임의로 과립화한 다음, 경우에 따라 적합한 보조제를 가한 후, 혼합물 또는 과립을 정제 또는 핵정으로 가공하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 담체로는 특히 충전제, 예를 들면 락토오스, 삭카로즈, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당, 셀룰로오스 제제 및/또는 트리칼슘 포스페이트 또는 인산 수소칼슘과 같은 인산칼슘, 전분, 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제 및/또는, 경우에 따라 상기한 전분, 카복시메틸 전분, 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 이의염 등의 붕해제를 들 수 있다. 보조제로는 특히 유동성조절제 및 활탁제, 예를 들면 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘 또는 칼슘과 같은 이의 염, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 핵정은 적합한 피복물, 임의로는 위액에 내성을 지닌 피복물로 제공되며, 그중에서도 특히 아라비아고무, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄을 임의 함유하는 농축 당용액, 적합한 유기용매 또는 용매 혼합물중의 락커 용액, 또는 위액에 내성이 있는 피복물을 제조하기 위해서는 아세틸 셀룰로오스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로오스 제제의 용액이 사용된다. 예를 들어 활성성분을 확인하거나 상이한 용량의 활성성분을 특정화하기 위해 착색제 또는 색소를 정제 또는 당의정 피복물에 첨가할 수 있다.

또다른 경구투여용 약학적 제제에는 젤라틴으로 제조된 경질 캡셀제 및 젤라틴과 글리세린 또는 소르비톨과 같은 가소제로부터 제조된 연질밀봉 캡셀제가 있다. 경질 캡셀제는 과립형태의 활성성분을, 예를 들어 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 활탁제, 및 임의로는 안정화제 등과의 혼합물로서 함유할 수 있다. 연질 캡셀제에서는 활성성분을 지방유, 파라핀유 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜 등의 적합한 액체에 용해시키거나 현탁시키는 것이 바람직하며, 여기에 또한 안정화제를 임의로 첨가할 수 있다.

비경구 투여용으로는, 수용성 염과 같은 수용성 형태의 활성성분의 수용액, 또는 호마유와 같은 지방유 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 등의 적합한 친유성 용매 또는 비히클을 사용한 상응하는 유성 주사용 현탁액 또는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란과 같이 점도를 증가시키는 물질 및 임의로는 안정화제를 함유하는 수성 주사용 현탁액과 같은 활성성분의 현탁액이 특히 적합하다.

다음 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서 본 발명을 제한하지는 않는다. 온도는 섭씨이다.

실시예 1

무수 테트라하이드로푸란(170ml)중의 2-트리메틸실릴-1,3-디티안(16.2g)의 용액을 -65° 에서 핵산(45ml) 중의 n-부틸리튬 1.9M 용액에 가한다. 반응 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 0° 로 서서히 가온한 후, -65° 로 냉각한다.

무수 테트라하이드로푸란(100ml)중의 4-디메틸아미노-벤조페논(19.2g)의 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 밤새 서서히 실온으로 가온하고, 물(1000ml)과 디클로로 메탄(200ml)의 혼합물에 붓는다. 층을 분리시킨후, 수용액을 디클로로메탄($3 \times 200\text{ml}$)으로 추출한다. 합한 유기 용액을 물(100ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜(4-디메틸아미노페닐)-(1,3-디티안-2-일리덴)-페닐메탄(융점 172 내지 174°)을 수득한다.

실시예 2

실시예 1과 동일하나, 4-디메틸아미노 벤조페논대신에 4,4'-디플루오로벤조페논(18.4g)을 사용한다. 1-프로판올로부터 재결정시킨후, 진공중에서 일정 중량이 되도록 건조시켜 (1,3-디티안-2-일리덴)-비스-(4-플루오로페닐)메탄(융점 169 내지 171°)을 수득한다.

실시예 3

실시예 1과 동일하거나, 4-디메틸아미노 벤조페논대신에 α, α, α -트리플루오로아세토페논(14.7g)을 사용한다. n-핵산으로부터 2회 재결정화후, 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에탄(융점 $87-88^{\circ}$)을 수득한다.

실시예 4

핵산(28ml)중의 부틸리튬 1.3M 용액을 -78° 에서 무수 테트라하이드로푸란(70ml)중의 2-디에톡시포스포릴-1,3-디티올란(8.1g)의 용액에 가한다. 혼합물을 -78° 에서 1시간동안 교반한 다음, 4-플루오로아세토페논을 가한다(4.3g). 혼합물을 동일온도에서 다시 1시간동안 교반하고, 서서히 실온으로 가온한다. 용매를 제거한 후, 잔사를 디클로로메탄(200ml)에 용해시킨다. 용액을 염화암모늄 10% 수용액($3 \times 100\text{ml}$)으로 세척하고 물($2 \times 100\text{ml}$)로 세척한 다음, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공중에서 증발시킨다. 오일상 잔사를 실리카겔 상에서 용출제로서 핵핵산/톨루엔 1 : 1을 사용하여 컬럼 크로마토 그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정 중량이 되도록 건조시켜 1-(1,3-디티올란-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-에탄(융점 $27-31^{\circ}$)을 수득한다.

실시예 5

디클로로메탄(70ml)중의 2-디에톡시포스포릴-1,3-디티안(23.4g) 및 3,4-디메톡시벤즈알데히드(16.0g)의 용액을 디클로로메탄(85ml), 수산화나트륨 50% 수용액 (170ml) 및 트리에틸벤질암모늄 클로라이드(1.4g)의 혼합물에 가한다. 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반한다. 이어서, 두상을 분리시킨다. 수용액을 디클로로 메탄(100ml)으로 추출하고, 합한 유기용액을 염화암모늄 10% 수용액($3 \times 100\text{ml}$)으로 세척하고, 물($2 \times 100\text{ml}$)로 세척한다. 디클로로메탄을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 실리카겔 상에서 용출제로서 클로로포름을 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜(1,3-디티올란-2-일리덴) -(3,4-디메톡시페닐) -메탄(융점 $74-75^{\circ}$)을 수득한다.

실시예 6

수소화나트륨(6.5g, 광유중의 55% 분산액)을 핵산($3 \times 15\text{ml}$)으로 세척한다. 이어서, 무수 디메틸설폭사이드(20ml)중의 2-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-에타논(20.0g)의 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하고, 1,2-디브로모에탄(19.2g) 및 에테르(40ml)의 혼합물을 서서히 가한다. 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반한다. 물(100ml)을 가하고, 상을 분리시킨다. 수성상을 에테르($3 \times 150\text{ml}$)로 추출한 다음, 합한 유기 용액을 물($5 \times 200\text{ml}$)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 진공중에서 용매를 증발시킨후, 잔사를 이소프로판올로부터 재결정한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 2-(1,3-디티올란-2-일리덴)-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-에타논(융점, 138 내지 139°)을 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 재조할 수 있다 : 아니솔(32.4g) 및 삼염화알루미늄(36.0g)을 1,2-디클로로에탄(240ml)에 가한다. 혼합물을 -5° 로 냉각시키고, (3-트리플루오로메틸페닐)-아세틸 클로라이드(66.8g)을 서서히 가한다. 혼합물을 1.5시간동안 교반하고, 분쇄된 얼음(400g) 및 물(150ml)의 혼합물에 붓는다. 실온으로 가열한 후, 화합물을 에테르($3 \times 200\text{ml}$)로 추출한다. 합한 유기상을 수산화나트륨의 2% 수용액(200ml)으로 세척하고 물($3 \times 200\text{ml}$)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공중에서 용매를 제거한다. 잔사를 핵산으로부터 재결정화한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 2-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐) -에타논(융점 94 내지 95°)을 수득한다.

실시예 7

무수 디메틸설폭사이드(180ml)를 수소화나트륨 (9.0g, 광유중의 55% 분산액)에 가한다. 30분후 이소프로필 4-플루오로페닐아세테이트(17.7g) 및 이황화탄소(8.2g)를 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 이어서, 1,2-디브로모에탄(18.6g)을 서서히 가한다. 반응은 발열성이며, 온도를 30° 이하로 유지한다. 혼합물을 1시간동안 교반한후, 에테르(200ml)를 가한다. 0° 로 냉각시킨후, 물(200ml)을 서서히 가한다. 두상을 분리시킨다. 수성 상을 에테르($2 \times 100\text{ml}$)로 추출하고, 합한 유기 용액을 물($2 \times 50\text{ml}$)로 세척한다. 황산마그네슘상에서 건조시킨후, 용매를 진공중에서 증발시키고 잔사를 핵산으로 재결정한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 이소프로필(1,3-디티올란-2-일리덴) -(4-플루오로페닐)-아세테이트(융점 106 내지 107°)을 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 : 4-플루오로페닐아세트산(123.0g), 2-프로판올(96.0g), p-톨루엔설폰산(9.6g) 및 벤젠(1.3 l)의 혼합물을 딘-스탁(Dean-stark) 분리기를 사용하여 7시간 동안 환류시킨다. 용액을 탄산나트륨 10% 수용액(2×500ml)으로 세척하고 물(2×500ml)로 세척한다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매 및 과량의 2-프로판올을 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 증류시켜(51-53° / $3 \cdot 10^{-2}$ Torr) 이소프로필 4-플루오로페닐아세테이트를 수득한다.

실시예 8

디메틸설포사이드(1.2 l)중의 이소프로필 4-플루오로페닐아세테이트(98.1g)의 용액에 이황화탄소(38.0g)를 가한 후, 물(150ml)중의 수산화칼륨(84.9g)의 용액을 서서히 가한다. 혼합물을 40° 에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시킨다. 시스-1,2-디클로로에틸렌(50g)을 매우 서서히 가하고, 혼합물을 45° 에서 2시간 동안 교반한다. 물(1.5 l) 및 헥산(1 l)을 가하고, 두상을 분리한 다음, 수용액을 헥산(3×1 l)으로 추출한다. 합한 유기상을 물(2×1 l)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 헥산으로 결정화한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 이소프로필(1,3-디티올-2-일리덴)-(4-플루오로페닐)-아세테이트(용점 86°)를 얻는다.

실시예 9

동일 화합물은 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다 : 수소화나트륨(2.2g, 광유중의 55% 분산액)을 무수 테트라하이드로푸란(500ml)중의 이소프로필 4-플루오로페닐 아세테이트(3.9g)의 용액에 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 이어서, 2-메틸티오-1,3-디티올리움퍼클로레이트(5.5g)를 가한 후, 혼합물을 7시간 동안 환류하에 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(300ml)을 서서히 가한다. 용액을 에테르(3×200ml)로 추출한다. 합한 유기 용액을 물(100ml)로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시킨, 다음, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 실리카겔 상에서 용출제로서 헥산/톨루엔 1 : 1을 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 리그로인으로 재결정하고, 진공중에서 일정중량이 될 때까지 건조시켜 이소프로필(1,3-디티올-2-일리덴)-(4-플루오로페닐)-아세테이트(용점 86°)(실시예 8과 동일)를 수득한다.

실시예 10

실시예 7과 동일하나, 이소프로필 4-플루오로페닐 아세테이트 대신에 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트(28.5g)를 사용한다. n-옥틸(1,3-디티올란-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트(용점 42 내지 43°)를 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 : 3-트리플루오로메틸페닐아세트산(150.0g), n-옥탄올(130.0g), P-톨루엔설폰산(9.5g) 및 벤젠(800ml)의 혼합물을 딘-스탁 분리기를 사용하여 7시간 동안 환류시킨다. 용액을 탄산나트륨 10% 수용액(3×500ml)으로 세척하고, 물(3×500ml)로 세척한다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 증류(95 내지 97° / $2 \cdot 10^{-2}$ Torr)하여 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트를 수득한다.

실시예 11

실시예 7과 동일하나, 1, 2-디브로모에탄 대신에 1, 3-디클로로프로판(14.8g)을 사용하고, 이소프로필 4-플루오로페닐아세테이트 대신에 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트(28.5g)를 사용한다. n-옥틸(1,3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트(용점 49°)를 수득한다.

실시예 12

동일 화합물을 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다 : 디메틸설포사이드(850ml)중의 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트(112.2g)의 용액에 이황화탄소(30.4g)를 가한 후, 물(100ml)중의 수산화칼륨(60.0g)의 용액을 서서히 가한다. 혼합물을 40° 에서 2시간 동안 교반한다. 이어서, 1, 3-디클로로프로판(40.1g)을 가하고, 혼합물을 50° 에서 3시간 동안 교반한다. 물(800ml) 및 헥산(800ml)을 가하고, 두상을 분리한 다음, 수용액을 헥산(2×500ml)으로 추출한다. 합한 유기상을 물(400ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 펜탄으로 결정화한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 n-옥틸(1,3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트(용점 49°)(실시예 11과 동일)를 수득한다.

실시예 13

실시예 7과 동일하나, 1, 2-디브로모에탄 대신에 1,3-디클로로아세톤(17.1g)을 사용하고, 이소프로필 4-플루오로페닐 아세테이트 대신에 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트(28.5g)를 사용한다. 조생성물을 실리카겔상에서 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트(80 : 20)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. n-옥틸(5-옥소-1, 3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트(비점 220 내지 225° / $1.5 \cdot 10^{-2}$ Torr)를 액체로서 수득한다.

실시예 14

실시예 7과 동일하나, 1, 2-디브로모에탄 대신에 1, 4-디브로모부탄(29.2g)을 사용하고, 이소프로필 4-플루오로페닐아세테이트 대신에 n-옥틸 3-트리플루오로메틸페닐아세테이트(28.5g)를 사용한다. 조생성물을 실리카겔 상에서 용출제로서 헥산/톨루엔(3 : 7)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다.

n-옥틸(3-트리플루오로메틸페닐)-(1,3-디티에판-2-일리덴)-아세테이트(비점 241-243° / $2.5 \cdot 10^{-2}$ Torr)를 액체로서 수득한다.

실시예 15

실시에 1과 동일하나, 4-디메틸아미노벤조페논 대신에 3-아세틸피리딘(10.2g)을 사용한다. 반응혼합물을 물(1000ml)에 붓고, 에틸아세테이트(3×200ml)로 추출한다. 합한 유기용액을 물(100ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 잔사는 실리카겔상에서 용출제로서 디클로로메탄/에틸아세테이트(1 : 1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 될때까지 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(3-피리딜)-에탄(융점 34 내지 36°)을 수득한다.

실시에 16

실시에 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 2-페닐-1-(2-피리딜)-에탄(16.6g)을 사용한다. 2-프로판올로 재결정하고, 진공중에서 일정중량이 될때까지 건조하여 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-2-페닐-1-(2-피리딜)-에탄(융점 96.5 내지 97.5°)을 수득한다.

실시에 17

실시에 15와 동일하거나, 3-아세틸피리딘 대신에 2-디메틸아미노-1-페닐-에탄올(13.7g)을 사용한다. 조물질을 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 산화 알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 실온에서 오일상 물질로서 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-2-디메틸아미노-1-페닐에탄을 수득한다.

생성물을 에탄올(150ml)에 용해시키고 푸마르산(7.9g)을 가한다. 혼합물을 교반하고, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사에 물(200ml)을 가하고, 약간 혼탁한 용액을 여과한 다음, 동결건조시켜 물을 제거한다. 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-2-디메틸 아미노-1-페닐-에탄푸마레이트(융점 136 내지 139°)를 수득한다.

실시에 18

무수 테트라하이드로푸란(600ml)중의 2-트리메틸실릴-1,3-디티안(29.1g)의 용액에 헥산(108ml)중의 n-부틸리튬 1.4M 용액을 -65° 에서 가한다. 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 서서히 0° 로 가온하고, -65° 로 냉각시킨다. 추가로 헥산(108ml)중의 n-부틸리튬 1.4M 용액 및 무수테트라하이드로푸란(180ml)중의 4-하이드록시 벤조페논(30.0g)의 용액을 가하고, 온도는 -60° 이하로 유지시킨다. 반응 혼합물을 방출 서서히 실온으로 가온한다. 현탁액을 서서히 물(2ℓ)에 붓고 염산(32%)으로 pH 2가 되도록 산성화시킨다. 화합물을 즉시 에틸아세테이트(4×500ml)로 추출한다. 합한 유기용액을 물(3×250ml)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 헥산(3×50ml)으로 세척한 다음, 사염화탄소로부터 재결정한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (1, 3-디티안-2-일리덴)-(4-하이드록시페닐)-페닐에탄 (융점 135 내지 137°)을 수득한다.

실시에 19

실시에 18과 동일하나, 4-하이드록시벤조페논 대신에 4-벤조일 벤조산(34.2g)을 사용한다. 조물질은 2-프로판올 및 아세톤의 혼합물로부터 재결정하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (4-카복시페닐)-(1, 3-디티안-2-일리덴)-페닐에탄 (융점 261 내지 262°)을 수득한다.

생성물(10.0g)을 에탄올(1ℓ)에 용해시키고, 수산화나트륨(1.2g)을 가한다. 혼합물을 용해될때까지 50° 에서 15분동안 교반하고, 용매는 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 물로부터 재결정한다. 화합물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (4-카복시페닐)-(1,3-디티안-2-일리덴)-페닐에탄의 나트륨염(융점 >300°)을 수득한다.

실시에 20

수소화 나트륨(9.6g 광유중 55% 분산액)에 무수디메틸설폭사이드(130ml)를 가한다. 30분후, 무수디메틸설폭사이드(70ml)중의 N, N-디메틸-벤질설포아미드(20.0g)의 용액 및 이황화탄소(7.6g)를 가한다. 혼합물을 30분동안 교반하고, 1,3-디클로로프로판(12.3g)을 서서히 가한다. 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반한다. 0° 로 냉각시킨후, 물 (300ml)을 서서히 가하고, 에틸 아세테이트(5×400ml)로 추출한다. 합한 유기용액을 물(2×300ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 800ml로 농축시킨다. 1일 후, 침전물을 여과하고, 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (1,3-디티안-2-일리덴)-(N, N-디메틸설포아미드)-페닐에탄(융점 159 내지 160°)을 수득한다.

실시에 21

실시에 18과 동일하나, 4-하이드록시벤조페논 대신에 3-하이드록시 아세토페논(20.6g)을 사용한다. 조물질은 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(3-하이드록시페닐)-에탄(융점 63 내지 64°)을 수득한다.

실시에 22

물(30ml)중의 수산화나트륨(1.3g)용액에(1,3-디티안-2-일리덴)-(4-하이드록시페닐)-페닐에탄(3.0g) 및 클로로아세트산(1.4g)을 가한다. 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 생성된 수용액을 pH 3이 되도록 진한 염산으로 서서히 산성화시킨다.

수성상을 물(3×20ml)로 추출한다. 합한 유기상을 물(2×10ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 용출제로서 디클로로메탄/포름산(99 : 1)을 사용하여 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 중성이 될때까지 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (4-카복시메톡시페닐)-(1,3-디티안-2-일리덴)-페닐에탄(융점 176 내지 177°)을 수득한다.

실시예 23

실시예 2와 동일하나, (1, 3-디티안-2-일리덴) -(4-하이드록시페닐) -페닐메탄 대신에 1-(1, 3-디티안-2-일리덴) -1-(3-하이드록시페닐) -에탄(2.4g)을 사용한다.

합한 에틸아세테이트 용액을 포화 탄산수소 나트륨용액(4×60ml)으로 추출한다. 수용액을 합하여 진한 염산으로 산성화하고 디클로로메탄(3×200ml)으로 추출한다. 합한 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사는 디클로로에틸렌으로부터 재결정시킨다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 융점이 133 내지 134° 인 1-(3-카복시메톡시페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)에탄을 수득한다.

생성물(1.0g)을 에탄올(40ml)에 용해시키고, 수산화나트륨 0.1N 용액(33.8ml)을 가한다. 용매를 진공중에서 증발시키고 1-(3-카복시메톡시페닐)-1-(1, 3- 디티안-2-일리덴)에탄의 나트륨염(융점 >300°)을 수득한다.

실시예 24

실시예 1과 동일하나, 4-디메틸아미노벤조페논 대신에 2-아세틸티오펜(10.6g)을 사용한다. 조물질은 용출제로서 헥산/디클로로메탄(8 : 2)을 사용하여 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 1-(1, 3-디티안-2-일리덴) -1-(2-티에닐)-에탄(비점 200 내지 205° / 0.2 Torr)을 액체로서 수득한다.

실시예 25

(1, 3-디티안-2-일리덴) -비스-(4-플루오로페닐)메탄(960mg) 및 메탄과 요오드산 나트륨을 디옥산(60ml) 및 물(6ml)중에 용해시킨다. 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반하고, 여과한다. 여액의 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 용출제로서 에틸아세테이트/디클로로메탄(1 : 1)을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을, 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (1, 3-디티안-1-옥사이드-2-일리덴) -비스-(4-프루오로페닐) -메탄(융점 176 내지 177°)을 수득한다.

실시예 26

실시예 1과 동일하나, 4-디메틸아미노-벤조페논 대신에 4-(4-메틸피페라지노) -아세토펜(18.3g)을 사용한다. 조물질을 헥산 및 에틸아세테이트로부터 재결정한다. 생성물을 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-[4-(4-메틸-피페라지노)-페닐]-에탄(융점이 91 내지 92°)을 수득한다.

푸마레이트는 실시예 17에서와 같이 제조한다(융점 185 내지 186°)

실시예 27

에탄올(375ml)중의 n-옥틸(1, 3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트(15g)의 용액에 물(375ml)중의 수산화칼륨 30% 용액을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공중에서 제거한다. 물(500ml) 및 에테르(500ml)를 가한다. 수용액을 5N 황산을 사용하여 pH 4로 산성화시킨다. 상을 분리시키고, 수용액을 에테르(3×350ml)로 추출한다. 합한 유기용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 석유 에테르(비점 40 내지 65°)중에서 연마하고, 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 (1, 3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세트산(융점 165 내지 166°)을 수득한다. 나트륨염은 실시예 23에서와 같이 제조한다(융점 >300°).

실시예 28

나트륨(0.37g)을 무수메탄올(5ml)에 가한다. 나트륨이 반응할때, 무수톨루엔(20ml)중에 용해된 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(3-하이드록시-페닐)에탄 (3.83g)을 가한다. 혼합물을 1.5시간동안 교반하고, 메탄올을 증류시킨다. 이어서, 무수톨루엔(10ml)중에 용해된 1-클로로-2-디메틸아미노 에탄(3.44g)을 가한다. 혼합물을 100° 에서 1.5시간동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨다. 물(150ml)을 가하고, 두상을 분리시킨 다음, 수용액을 에틸아세테이트(3×50ml)로 추출한다. 합한 유기 용액을 물(50ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 잔사를 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1,3-디티안-2-일리덴) -1-[3-(2-디메틸아미노에톡시) -페닐]-에탄을 액체로서 수득한다.

푸마레이트는 실시예 17에서와 같이 제조한다(융점 134.5 내지 135.5°).

실시예 29

실시예 18과 동일하나, 4-하이드록시벤조페논 대신에 3-카복시-4-메톡시-아세토펜(29.2g)을 사용한다. 조물질을 디에틸에테르(500ml)에 용해시키고, 탄산수소나트륨의 2N 수용액(2×300ml)으로 추출한다. 유기상의 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 진공중에서 건조시켜 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(4-메톡시-3-발레릴-페닐)-에탄을 액체로서 수득한다(비점 250 내지 255° /0.5 Torr). 추출물의 합한 수성상을 염산(32%)으로 pH 2로 산성화시키고, 디에틸 에테르(3×500ml)로 추출한다. 합한 유기상을 물(2×100ml)로 세척한 다음, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 진공중에서 제거한다. 잔사를 용출제로서 에틸아세테이트/클로로포름/포름산(5 : 5 : 1)을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정 중량이 되도록 건조시켜 1-(3-카복시-4-메톡시페닐)-1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-에탄(융점 130 내지 132°)을 수득한다.

1-(3-카복시-4-메톡시페닐)-1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-에탄(10.0g)을 에탄올(200ml)중에 용해시키고, 물(10ml)중의 수산화나트륨(1.3g)의 용액을 가 한다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 에탄올(50ml)을 가한다. 현탁액을 교반한 다음, 고체를 여과하고, 일정중량이 되도록 진공중에서 건조시킨다. 1-(3-카복시-4-메톡시페닐) -1-(1,3-디티안-2-일리덴) -에탄의 나트륨염(융점 >300°)을 수득한다.

실시예 30

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 1-(2, 5-디메톡시페닐)-2-디메틸아미노-에탄(19.0g)을 사용한다. 조물질은 용출제로서 n-헥산/에틸아세테이트(9 : 1)를 사용하여 산화알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(2, 5-디메톡시페닐)-2-디메틸아미노-에탄을 미황색 액체로서 수득한다.

생성물을 에탄올(500ml)에 용해시키고, 옥살산(6.2g)을 가한다. 혼합물을 교반한 다음, 용매를 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 아세톤(400ml)에 가한다. 혼합물을 15분동안 교반한다. 고체를 여과하고, 진공중에서 일정중량이 되도록 건조시켜 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(2, 5-디메톡시페닐)-2-디메틸아미노-에탄 옥살레이트(용점 153.5 내지 156.5°)를 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

2-브로모-1-(2,5-디메톡시페닐)-에탄(10.0g)을 톨루엔(450mg)중의 디메틸아민(6.1g)의 용액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 염산 1N 수용액(3×250ml)으로 추출한다. 혼합된 수성상을 수산화나트륨 25% 수용액(200ml)으로 알칼리화한 다음, 디클로로메탄(4×250ml)으로 추출한다. 합한 유기상을 물(3×200ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증류하고, 잔사를 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(2, 5-디메톡시페닐)-2-디메틸아미노-에탄을 액체로서 수득한다(비점 250 내지 255°).

실시예 31

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 3-디메틸아미노-1-페닐-1-프로판(15.7g)을 사용한다. 조물질은 용출제로서 n-헥산/에틸아세테이트(9 : 1)를 사용하여 산화알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-3-디메틸아미노-1-페닐프로판을 수득한다(용점 136 내지 138°). 푸마레이트는 실시예 17에서와 같이 제조한다(용점 144 내지 147°).

실시예 32

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 1-(4-플루오로페닐)-2-디메틸아미노-에탄(15.4g)을 사용한다. 조물질은 용출제로서 헥산/에틸아세테이트(95 : 5)를 사용하여 산화알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-디메틸아민-에탄을 오일로서 수득한다.

푸마레이트는 실시예 17에서와 같이 제조하고, n-프로판올로부터 재결정한다.(용점 171 내지 172°).

실시예 33

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노에탄(19.0g)을 사용한다. 조물질은 헥산 및 에틸아세테이트의 혼합물로부터 재결정하여 정제한다. 생성물을 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노에탄(용점 104.5 내지 106°)을 수득한다.

기체상 염산을 디에틸에테르(600ml)중의 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노에탄(5.0g)의 용액을 통해 30분 동안 버블링시킨다. 2시간 동안 -20°로 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, 진공중에서 건조시켜 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노-에탄염산염을 수득한다(용점 193 내지 194°).

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

톨루엔(100ml)중의 모르폴린(16.0g)의 용액을 톨루엔(250ml)중의 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-에탄(20.0g) 용액에 서서히 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 염산 1N 수용액(3×250ml)으로 추출한다. 합한 수성상을 수산화나트륨 50% 수용액(55ml)으로 알칼리화하고, 에틸아세테이트(3×250ml)로 추출한다. 합한 유기상을 물(3×100ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 진공중에서 증류하고, 잔사는 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노-에탄을 액체로서 수득한다.

실시예 34

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 3-아미노아세토페논(11.5g)을 사용한다. 조물질은 주요불순물로서 출발물질 3-아미노아세토페논을 함유하며, 이는 사염화탄소로부터 결정화하여 제거한다. 결정물의 모액을 진공중에서 증발시키고, 잔사를 용출제로서 헥산/에틸아세테이트(8 : 2)를 사용하여 산화알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물은 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(3-아미노페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)에탄을 수득한다(용점 99 내지 100°).

염산염은 실시예 33에서와 같이 제조한다(용점 182 내지 185°).

실시예 35

석신산 무수물(0.63g)을 무수톨루엔중의 1-(3-아미노페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)-에탄(1.00g)의 용액에 가한다. 혼합물을 교반하면서 60°에서 20분 동안 가열한다. 침전물을 여과하고, 톨루엔으로 세척한 다음, 40°에서 진공하에서 일정중량으로 건조시킨다.

1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(3-해미석신아미도페닐)에탄을 수득한다(용점 146 내지 148°). 나트륨염은 실시예 23에서와 같이 제조한다(용점 >300°).

실시예 36

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 1-(4-플루오로페닐)-2-(1-피롤리디닐)-에탄논(17.6g)을 사용한다. 조물질은 헥산/에틸아세테이트(9 : 1)를 용출제로서 사용하여 산화알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 헥산중에서 연마하고, 여과한 다음, 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(1, 3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-(1-피롤리디닐)-에탄을 수득한다(용점 69 내지 70°).

염산염은 실시예 33에서와 같이 제조한다(용점 164 내지 165°).

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

무수디에틸에테르(600ml)중의 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-에탄논(32.5g) 및 피롤리딘(21.4g)용액을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하고, 기체상 염산을 용액을 통해 30분 동안 버블링 시킨다. 에테르 300ml를 증류시켜 제거하고, 침전물을 여과한다. 에탄올 및 디에틸에테르의 혼합물로부터 재결정 한 다음, 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(4-플루오로페닐)-2-(1-피롤리디닐)-에탄논 염산염(용점 204 내지 205°)을 수득한다. 통상적인 방법에 의해, 1-(4-플루오로페닐)-2-(1-피롤리디닐)-에탄논을 고체로서 수득한다(용점 49 내지 50°).

실시예 37

실시예 15와 동일하나, 3-아세틸피리딘 대신에 1-(4-플루오로페닐)-2-(이소프로필-메틸아미노)-에탄논(17.8g)을 사용한다. 조물질은 헥산/에틸아세테이트(9 : 1)를 용출제로서 사용하여 산화 알루미늄 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 진공중에서 일정중량으로 건조시킨 후, 1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-(이소프로필메틸아미노)-에탄을 오일로서 수득한다.

염산염은 실시예 33에서와 같이 제조한다(용점 159 내지 161°).

출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

무수디에틸에테르(600ml)중의 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-에탄논(32.5g) 및 이소프로필메틸아민(21.9g) 용액을 실온에서 20시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하고, 기체상 염산을 30분동안 용액을 통해 버블링시킨다. 에테르 300ml를 증류시켜 제거하고 침전물을 여과한다. 에탄올 및 디에틸에테르의 혼합물로부터 재결정하고, 진공중에서 일정중량으로 건조시켜 1-(4-플루오로페닐)-2-(이소프로필메틸아미노)-에탄논 염산염을 수득한다(용점 188 내지 190°).

통상적인 방법에 의해, 1-(4-플루오로페닐)-2-(이소프로필메틸아미노)-에탄논을 오일로서 수득한다.

실시예 38

약학적 정제 :

a) 정제 : 정제 10만개의 성분

- | | |
|---|---------|
| (1) 활성물질, 예를들어 2-(1, 3-디티올란
-2-일리덴)-2-(3-트리플루오로메틸페닐)
-1-(4-메톡시페닐)에탄 | 50.0 kg |
| (2) 카복시메틸 전분 | 2.0 kg |
| (3) 이산화규소(Aerosil®-200) | 0.5 kg |
| (4) 스테아르산 마그네슘 | 0.25kg |
| (5) 미세결정성, 셀룰로오즈(Avicel®-102) | 5.0 kg |

57.75kg

활성물질은 진동 검정기 상에 놓인 1mm의 격자를 통해 검정한다.

드럼 믹서에서 활성물질을 20분 동안 카복시메틸 전분(2), 이산화규소(3) 및 미세결정성 셀룰로오즈(5)와 혼합하고; 이어서, 스테아르산 마그네슘(4)를 가하고, 혼합과정을 5분 동안 계속한다. 혼합물은 중량이 577.8mg/정제이고 직경이 10.5mm인 양쪽이 볼록한 둥근 모양의 정제를 제조하는데 사용한다. 이들 정제의 경도는 130 내지 180N(Heberlein)이며, 인공 위액(pH 1 : 2 : Pharmacopee Helv.VI)에서의 붕해는 15분 이하이다. 회전 정제 기계는 이들 정제를 제조하는데 사용한다.

b) 정제 : 정제 10만개의 성분

- | | |
|--|-----------|
| (1) 활성물질, 예를들어 2-(1,3-디티올란
-2-일리덴)-2-(3-트리플루오로메틸페닐)
-1-(4-메톡시페닐)에탄 | 50.0 kg |
| (2) 카복시메틸 전분 | 1.0 kg |
| (3) 증류수 | (21.0) kg |

(4) 이산화규소(Aerosil®-200) 0.25 kg

(5) 스테아르산 마그네슘 0.25kg

활성물질을 원심분리하고, 분말 형태로 건조시킨 다음, 20분 동안 차동 믹서내에서 카복시메틸 전분(2)과 혼합하고, 증류수로 습윤시킨 후, 20분동안 혼련시킨다. 수득된 호상의 덩어리를 진공 과립기상에 놓인 3.0mm의 격자를 통해 과립화시킨 다음, 70°의 유도대기의 베드에서 건조시킨다. 수득된 과립제는 1.5mm의 격자를 통해 검정하고, 자유낙하-믹서내에서 이산화규소(4) 및 스테아르산 마그네슘(5)와 혼합한다.

이와 같이 수득한 혼합물을 회전 정제기계로 압착시켜 경도가 120 내지 150N(Heberlein)인 515mg/정제의 둥근정제를 만든다. 인공위액(Pharm.Helv.VI)중에서의 붕해속도는 15분 이하이다.

c) 캡셀제 : 캡셀제 10,000개의 성분

(1) 활성물질, 예를들어 2-(1, 3-디티올란 50000 g

-2-일리덴)-2-(3-트리플루오로메틸페닐)

-1-(4-메톡시페닐)-에탄

(2) 스테아르산 30 g

(3) 스테아르산 마그네슘 10 g

활성물질의 버미셀리(vermicellis)는 1mm의 격자를 통해 검정한 다음, 스테아르산(2) 및 스테아르산 마그네슘(3)과 20분 동안 혼합한다. 혼합물은 적합한 캡셀화 장치를 사용하여 활성성분 500mg을 함유하는 사이즈 0의 캡셀제를 제조하는데 사용한다. 인공위액(Pharm.Helv.VI)에서 이들 캡셀제의 붕해는 15분 이하이다.

(d) 주사용 제제

활성물질, 예를들어 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-디메틸아미노-1-페닐에탄푸마레이트(100g)를 무균발열성 유리수(10 l)중에 용해시킨다. 발열성 유리 염화나트륨(50g)을 가한다. 이어서, 용액을 무균상태하에서 밀균막(Millipore OA 03-GS, 0.22 μm)을 통해 여과한 다음, 무균 상태하에서 앰플내에 충전시킨다.

앰플을 밀봉하고, 활성물질의 미립자오염, 멸균도, 발열성, 삼투성, pH 및 농도를 각각 검사한다. 이러한 방법에 의해, 10ml 앰플 1000개는 각각 100mg의 활성물질을 함유한다.

약리학적 시험

본 발명에 따르는 화합물의 간-보호특성은 다음 실험방법에 의해서 평가한다.

I 래트에서의 갈락토사민 간염 모델

갈락토사민은 간염 바이러스에 의해 인체에서 생성되는 간염 병변과 유사한 간염 병변을 래트에서 유발시키는 것으로 알려져 있다[참조 : D.Depler 등, Experimental molecular pathology, 9, 279(1968)]. 따라서, 갈락토사민 간염 모델은 간염 보호 화합물을 평가하는데 널리 사용된다.

체중 300g의 수컷 래트(RA 25, CIBA-GEIGY breedings, basle)를 사용한다. 시험 그룹당 8마리의 래트가 포함된다. 간손상은 갈락토사민 염산염 500mg/kg의 용량을 피하주사함으로써 발생된다.

시험 화합물은 물중의 폴리에틸렌 글리콜 300, 50% 현탁액으로 복강내 투여한다. 대조용 동물에는 용매만을 투여한다. 화합물을 갈락토사민을 주사하기 24시간 전에 또는 동시에 여러가지 투여량으로 투여한다. 갈락토사민을 주사한 후에 동물을 절식시키고, 24시간 후에 희생시킨다. 간 손상의 생화학적 자료로서 혈액의 글루타메이트 옥살로아세테이트 트랜스아미나제(GOT)를 측정한다. 갈락토사민은 간 과사와 상호 관련된 혈액 트랜스 아미나제(GOT)를 매우 증가시킨다. 시험 화합물 및 갈락토사민으로 처리한 동물에서, 혈액 트랜스 아미나제의 수준은 상당히 감소된다. 갈락토사민 및 화합물로 처리한 동물에서의 혈액 트랜스아미나제의 변형율은 갈락토사민 만으로 처리한 동물과 비교하여 계산한다. 각각의 화합물은 갈락토사민-중독된 래트에서 혈액 트랜스아미나제를 50% 감소시키는 투여량(μmoles/kg)을 특징으로 한다.

II. 사염화탄소로 중독된 마우스의 펜토바르비탈 마취시간

펜토바르비탈 마취시간은 간의 대사활성을 반영한다. 따라서, 본 시험은 간 손상 정도 및 간보호 화합물의 효능을 측정하는데 사용할 수 있다[참조 : J.A.Castro 등, Toxicology and applied Pharmacology, 41 305(1977)] .

체중이 약 25g인 수컷마우스(MA 01, Ciba-Geigy breeding, Basle)를 본 시험에 사용한다. 화합물은 10% 프로필렌글리콜중의 용액으로서 복강내 투여한다. 대조용 동물에는 용매만을 투여한다. 각 그룹은 10마리의 마우스를 포함한다. 30분후, CCl₄ 0.17ml/kg)를 액상 파라핀 중의 용액으로서 복강내 투여하여 간손상을 일으킨다. CCl₄를 주사한 후에 동물을 절식시킨다. 24시간 후, 펜토바르비탈 나트륨염(20mg/kg)을 복강내 투여하고, 마취시간을 기록한다.

각각의 그룹에서 마취시간의 평균치(CCl₄로 처리된 동물 및, CCl₄ 및 시험화합물로 처리된 동물)를 계산한다. 간-보호된 마우스에서 마취시간은 CCl₄로 처리된 마우스에서의 마취시간과 비교하여 감소된다. 결과는 소정의 용량에 대하여, CCl₄ 단독으로 처리한 마우스에서의 마취시간과 비교하여 CCl₄ 및 시험화합

물로 처리한 마우스에서의 마취시간의 변화율로 나타낸다. 갈락토사민 모델 및 CCl₄모델에 사용된 본 발명에 따르는 다수의 화합물에 대한 시험결과를 표 1에 기재되어 있다.

화 합 물	갈락토사민모델 DE ₅₀ (μ mole/kg)	CCl ₄ 모델 마취 시간의 변화율%
(4-디메틸아미노페닐)-(1,3-디티안-2-일리덴)-페닐메탄	10	-40(100mg/kg)
(1,3-디티안-2-일리덴)-비스-(4-플루오로페닐)-에탄	5	-19(100mg/kg)
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에탄	23	
1-(1,3-디티올란-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-에탄	31	-60(100mg/kg)
(1,3-디티올란-2-일리덴)-(3,4-디메톡시페닐)-메탄	98	-6(100mg/kg)
2-(1,3-디티올란-2-일리덴)-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-에탄	26	-57(25mg/kg)
이소프로필(1,3-디티올란-2-일리덴)-(4-플루오로페닐)-아세테이트	156	-75(100mg/kg)
이소프로필(1,3-디티올-2-일리덴)-(4-플루오로페닐)-아세테이트	95	-39(100mg/kg)
n-옥틸(1,3-디티올란-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트	72	-46(100mg/kg)
n-옥틸(1,3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트	17	-45(100mg/kg)
n-옥틸-(3-트리플루오로메틸페닐)-(5-옥소-1,3-디티안-2-일리덴)-아세테이트	11	
n-옥틸(1,3-디티올란-2-일리덴)-3-트리플루오로메틸페닐)-아세테이트	76	-26(100mg/kg)
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(3-피리딜)-에탄	500	
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-2-페닐-1-(2-피리딜)-에탄	137	-34(100mg/kg)
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-2-디메틸아미노-1-페닐-에탄 푸마레이트	33	
(1,3-디티안-2-일리덴)-N,N-디메틸설포나미도-페닐메탄	187	
(4-카복시페닐)-(1,3-디티안-2-일리덴)-페닐-메탄, 나트륨염	286	
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(3-하이드록시페닐)-에탄	115	
1-(3-카복시메톡시페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)-에탄 나트륨염	406	
(1,3-디티안-1-옥사이드-2-일리덴)-비스-(4-플루오로페닐)-에탄	77	-100(75mg/kg)
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-[4-(4-메틸피페라지노)-페닐]에탄 푸마레이트	95	
(1,3-디티안-2-일리덴)-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세트산 나트륨염		-17(100mg/kg)
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-[3-(2-디메틸아미노에톡시)-페닐]-에탄 푸마레이트	269	
1-(3-카복시-4-메톡시페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)-에탄 나트륨염		
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(2,5-디메톡시페닐)-2-디메틸아미노-에탄 옥살레이트	101	
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-3-디메틸아미노-1-페닐-프로판 푸마레이트	122	
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-디메틸아미노-에탄 푸마레이트	36	
1-(1,3-디티안-2-일리덴)-1-(4-플루오로페닐)-2-모르폴리노-에탄 염산염	205	
1-(3-아미노페닐)-1-(1,3-디티안-2-일리덴)-에탄 염산염	197	-73(10mg/kg)
(1,3-디티안-2-일리덴)페닐아세토니트릴*	65	

* 공지 화합물 : K.A.Jensen 및 L.Henriksen, Acta Chem. Scand. 22, 1107 내지 1128(1968)

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(IIId)의 화합물을 금속화제와 반응시킨 후, 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁은 비치환되거나, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 디-저급알킬아미노-저급알콕시, 할로겐, C₁-C₆-알카노일, 저급알킬, 할로-저급알킬, 카복시, 아미노, 디-저급알킬아미노, 4-저급알킬피페라지노 및/또는 카복시-저급 알카노일아미노에 의해 치환된 페닐; 피리딜; 또는 티에닐을 나타내고, R₂는 하이드록시, 저급알콕시, 카복시-저급알콕시, 할로겐, 카복시 및/또는 디-저급알킬아미노로 치환된 페닐; 저급알킬; 페닐-저급알킬; 할로-저급알킬; 디-저급알킬아미노-저급알킬; 저급알킬렌아미노 또는 모르폴리노에 의해 치환된 저급알킬; 저급알콕시에 의해, 치환된 벤조일; 카복시; 탄소수 9 이하의 알콕시카보닐; 또는, 디-저급알킬 아미노설포닐을 나타내며, A는 1,2-에틸렌, 1, 3-프로필렌, 1,4-부틸렌, 1,2-에테닐렌 또는 2-옥소-1,3-프로필렌을 나타내며, n은 0 또는 1이거나; 또는 R₁이 저급알콕시에 의해 이-치환된 페닐을 나타내고, R₂는 수소를 나타내며, A 및 n은 상기에서 정의한 바와 같고; 단, R₁ 및 R₂가 동일하고 각각 4-위치에서 하이드록시 또는 저급알콕시로 치환된 페닐 라디칼을 나타내며 n이 0인 경우에, A는 1, 3-프로필렌이 아니며, R⁵는 이탈그룹이다.

청구항 2

하기 일반식(IVc)의 화합물을 염기성 촉합제와 반응시킨후, 이황화탄소 및 하기 일반식(IVa)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁, R₂, A는 제1항에서 정의한 바와 같고, n은 0이며, X₁, 및 X'₁'는 반응성 에스테르화 하이드록시를 나타낸다.

청구항 3

하기 일반식(III)의 화합물을 염기성 시약의 존재하에 하기 일반식(VIIa)의 화합물로 처리함을 특징으로

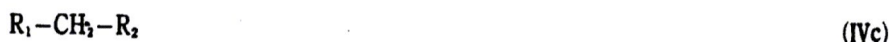
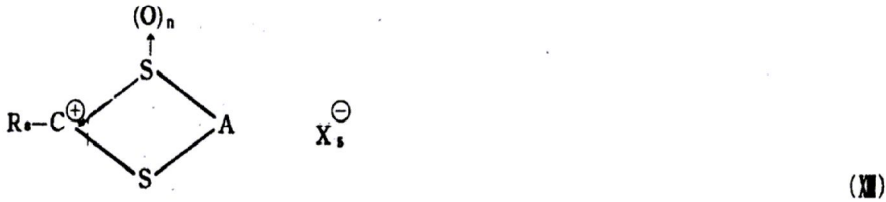
하여, 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁, R₂ 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고, n은 0이며, Y₃은 디-저급알콕시포스포릴을 나타낸다.

청구항 4

하기 일반식(VIII)의 카베논염을 하기 일반식(IVc)의 메틸렌 화합물로 처리함을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁, R₂, A 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같고, R₈은 저급알킬티오이며, X_s[⊖]는 음이온이다.