(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 213/63
C07D 213/68

(45) 공고일자 1988년04월29일
(11) 공고번호 특1988-0000727

(21) 출원번호 특1983-0005102
(22) 출원일자 1983년10월28일
(65) 공개번호 특1984-0006338
(43) 공개일자 1984년11월29일

(30) 우선권주장 188930/82 1982년10월29일 일본(JP)
197624/83 1983년10월24일 일본(JP)

(71) 출원인 도야마 가가꾸 고교 가부시끼 가이샤 나까노 다다오
일본국 도오꾜도 신주꾸-꾸 니시신주꾸 3쪼메 2-5

(72) 발명자 나리따 히로까주
일본국 도야마껭 도야마시 오꾸다혼마찌 6-40
고니시 요시노리
일본국 도야마껭 다까오까시 사가노(사가노신마찌) 1000-72
니따준
일본국 도야마껭 나메까와시 고모하라 200
미수미 순지로
일본국 도오꾜도 쵸후시 히가시쭈쯔지가오까 3-쪼메 11-21
나가끼 히데요시
일본국 도야마껭 도야마시 후지꼬시죠 24-8
기따야마 이사오
일본국 도야마껭 도야마시 도요따마찌-1-쪼메 6-4
나가이 요리꼬
일본국 도야마껭 도야마시 고후꾸 1763
와따나베 야수오
일본국 도야마껭 도야마시 니시덴지 가따마찌 2-4-9
마쯔바라 노부유끼
일본국 도야마껭 도야마시 나까가와라신마찌 285-4
미나미 신자부로
일본국 도야마껭 도야마시 나까따 167
사이까와 이사무
일본국 도야마껭 도야마시 오이주미나까마찌 7-52

(74) 대리인 이병호

*심사관 : 박병석 (책자공보 제1393호)*

# (54) 4-옥소-1,4-디하이드로 니코틴산 유도체의 제조방법

*요약*

내용 없음.

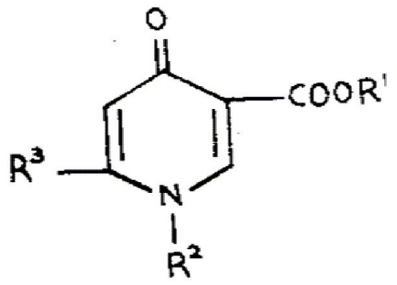
*명세서*

[발명의 명칭]

4-옥소-1,4-디하이드로 니코틴산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제로 유용한 신규의 다음 일반식(I) 4-옥소-1,4-디하이드로 니코틴산 유도체 및 이의 염의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기 일반식에서

$R^1$는 수소원자 또는 카복실 보호그룹이고

$R^2$는 치환된 아릴그룹이거나 비치환 또는 치환된 헤테로 사이클릭 그룹이고

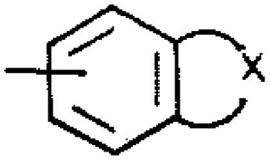
$R^3$는 할로알킬그룹, 아미노알킬그룹, 또는 비치환되거나 치환된 아케닐, 아르알케닐, 아르알킬, 아르알카다에닐, 아르알키닐, 헤테로 사이클릭 알킬, 헤테로 사이클릭 알케닐, 아릴, 사이클로 알킬, 사이클로 알케닐, 아실, 이미노알킬, 헤테로 사이클릭 또는 가교된(bridged) 탄화수소 그룹이다.

본 발명 발명자들은 광범위한 항균 영역을 지니며, 즉 그램-양성균 및 그램-음성균에 대한 항균활성이 우수하며, 독성이 낮고 경구 또는 비경구투여시 혈중 농도가 높고 인체 및 동물의 질병을 치료하는데 효과가 우수한 화합물을 발견하고자 실험을 기울였다. 결과로서, 여러가지 종래의 항균제와는 그 화학구조가 다른 4-옥소-1,4-디하이드로 니코틴산 유도체 또는 이의 염이 상술한 특성을 나타낸다는 것을 발견하였다.

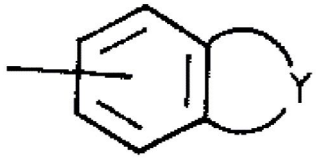
본 발명의 목적은 광범위한 항균영역을 지니며 독성이 낮고 경구 또는 비경구투여시 잘 흡수되며 인체 및 동물의 질병을 치료하는데 효과가 우수한 화합물을 제조하는데 있다.

상기의 일반식에서 $R^1$은 수소원자 또는 카복실-보호그룹이다. 카복실-보호그룹은 완화한 조건하에서의 촉매적 환원, 화학적 환원 또는 기타의 처리방법으로 제거될 수 있는 에스테르-형성그룹 ; 생체에서 용이하게 제거될 수 있는 에스테르-형성그룹 물이나 알콜올로 처리하므로써 용이하게 제거될 수 있는 기타 공지된 에스테르-형성그룹, 예를들면 유기실린-함유그룹, 유기 인-함유그룹, 유기 주석-함유 그룹 등이 있다.

전형적인 카복실-보호그룹의 예는 다음과 같다 : (a) 알킬그룹, 예를들면 $C_1$-$_4$ 알킬 ; (b) 다음과 같은 치환제중 적어도 하나로 치환된 저급 알킬그룹 ; 할로겐, 니트로, 아실, 알콕시, 옥소, 시아노, 하이드록시, 디-$C_1$-$_4$ 알킬아미노, 사이클로 알킬, 아릴, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬 설포닐, 알콕시카보닐, 5-알킬-2-옥소-2,3-디옥솔-4-일, 1-인다닐, 2-인다닐, 푸닐, 피리딜, 4-이미다졸릴, 프탈이미도, 석신이미도, 아제티디노, 아지리디노, 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 타아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 페나지닐, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 쿠마리닐, N-저급 알킬피페라지노, 2,5-디메틸-피롤리디노, 1,4,5,6-테트라하이드로 피리미디닐, 4-메틸피페리디노, 2,6-디메틸 피페리디노, 4-(5-메틸-2-피롤리닐), 4-(2-피롤리닐), N-메틸 피페리디닐, 1,3-벤조디옥솔라닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실옥시, 아실아미노, 아실티오, 디알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알리사이클-옥시, 헤테로 사이클-옥시, 알콕시카보닐옥시, 알케닐옥시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 아르알킬옥시카보닐옥시, 알리사이클-옥시카보닐옥시, 헤테로 사이클-옥시카보닐옥시, 알케닐옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알킬옥시카보닐, 알리사이클-옥시카보닐, 헤테로 사이클-옥시카보닐, 알킬아닐리노, 또는 할로겐, 저급 알킬 또는 저급알콕시로 치환된 알킬아닐리노 ; (c) 시클로알킬그룹, 저급알킬-치환된 시클로 알킬그룹 또는 [2,2-디(저급알킬)-1,3-디옥솔란-4-일] 메탈그룹 ; (d) 알케닐 그룹 ; (e) 알키닐그룹 ; (f) 페닐그룹, 상기(b)항에서 예시한 치환체중 적어도 하나로 치환된 페닐그룹 ; 또는 다음 일반식의 아릴그룹 또는 이의 치환된 유도체(여기서 치환체는 상기(b)항에서 예시된 바와 같다).



(상기식에서 -X-는 -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -$CH_2$ $CH_2$ S-, -CH=N-CH=N-, -CH=CH-CH=CH-, -CO-CH=CH-CO-, 또는 -CO-CO-CH=CH- 이다) 또는 다음 일반식의 아릴그룹 또는 이의 치환된 유도체 (여기서 치환체는 상기(b)항에서 예시환 바와 같다) ;

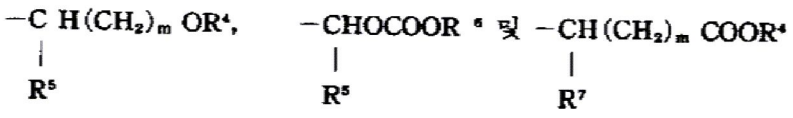


(상기식에서 -Y-는 $-(CH_2)_3-$ 및 $-(CH_2)_4-$ 같은 저급 알킬렌그룹이다.)

(g) 상기의 (b)에서 예시한 치환체중 적어도 하나로 치환된 아르알킬그룹, (h) 상기의 (b)에서 예시한 치환체중 적어도 하나로 치환된 헤테로 사이클릭 그룹, (i) 알리사이클릭인다닐 또는 프타리딜 그룹 또는 이의 치환된 유도체(여기서 치환체는 할로겐 또는 메틸이다) ; 알리사이클릭 테트라하이드로 나프틸 그룹 또는 이의 치환된 유도체(여기서 치환체는 할로겐 또는 메틸이다), 트리틸그룹, 코레스테릴 그룹 또는 비사이클로[4,4,0]-데실 그룹 ; (j) 알리사이클릭 프탈리딜리덴-저급 알킬 그룹 또는 이의 치환된 유도체(여기서 치환체는 할로겐 또는 저급 알킬그룹이다).

상기의 카복실-보호그룹은 전형적인 예이며, 미합중국 특허 제3,499,909호, 제3,573,296호, 제3,641,018호 및 독일연방공화국 공개공보 제2,301,014호, 제2,253,287호, 제2,337,105호에 기술된 그룹에서 선택된 그룹을 사용할 수도 있다.

그들중에서, 바람직한 카르복실 보호그룹은 생체내에서 쉽게 제거될 수 있는 그룹으로, 예로는 5-저급알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-저급알킬그룹, 아실옥시 알킬그룹, 아실티오알킬그룹, 프탈리딜그룹, 인다닐그룹, 페닐그룹, 치환 또는 비치환 프탈리딜리덴-저급알킬그룹, 또는 다음 일반식의 그룹이 있다.

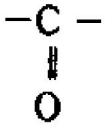
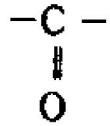


(상기 일반식에서 $R^4$는 수소원자, 또는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐, 아릴, 아르알킬, 알리사이클릭, 또는 헤테로 사이클릭 그룹을 나타내고, $R^5$는 수소원자 또는 알킬그룹을 나타내며, $R^6$은 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐, 아릴, 아르알킬, 알리사이클릭, 또는 헤테로 사이클릭 그룹을 나타내고, $R^7$는 수소원자, 할로겐원자, 또는 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로 사이클릭 그룹, 또는 $-(CH_2)_n-COOR^4$ (여기서 $R^4$는 전술한 바와 같은 n은 0,1 또는 2이다)이고 m은 0,1 또는 2를 나타낸다.

상술된 바람직한 카복실 보호기는 특히 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 메틸, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메틸, 5-프로필-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 메틸 등과 같은 5-저급알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-저급 알킬그룹 ; 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸, 프로피오날 옥시메틸, 부티릴옥시메틸- 이소부티릴옥시메틸, 발레릴 옥시메틸, 1-아세톡시-에틸, 1-아세톡시-n-프로필, 1-피발로일옥시-에틸, 1-피발로일옥시-n-프로필 등과 같은 아실옥시 알킬그룹 ; 아세틸티오 메틸, 피발로일 티오메틸, 벤조일 티오메틸, p-클로로 벤조일티오메틸, 1-아세틸티오 에틸, 1-피발로일 티오에틸, 1-벤조일티오에틸, 1-(p-클로로-벤조일티오)-에틸 등과 같은 아실티오 알킬그룹 ; 메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, 부틸옥시메틸 등과 같은 알콕시메틸그룹 ; 메톡시카보닐 옥시메틸, 에톡시카보닐 옥시메틸, 프로폭시 카보닐 옥시메틸, 이소프로폭시 카보닐옥시메틸, n-부틸옥시카보닐 옥시메틸, 3급-부틸 옥시카보닐 옥시메틸, 1-메톡시카보닐옥시에틸, 1-에톡시카보닐옥시메틸, 1-프로폭시카보닐옥시에틸, 1-이소프로폭시카보닐옥시에틸, 1-부틸옥시카보닐옥시에틸 등과 같은 알콕시카보닐 옥시 저급 알킬그룹 ; 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸 등과 같은 알콕시카보닐알킬그룹 ; 프탈리딜그룹 ; 인다닐그룹 ; 페닐그룹 ; 및 2-(프탈리딜리덴)-에틸, 2-(5-플루오로프탈리딜리덴)-에틸, 2-(6-클로로-프탈리딜리덴)-에틸, 2-(6-메톡시프탈리딜리덴)-에틸 등과 같은 프탈리딜리덴 알킬그룹 등을 포함한다.

일반식(I)의 $R^2$ 및 $R^3$에 있어서, 아릴그룹은 페닐, 나프틸 등을 포함하며 ; 헤테로 사이클릭 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 적어도 한개의 원소를 갖는 5-원, 6-원 및 융합환형 헤테로 사이클릭 그룹을 포함하는데, 그 예로는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸라자닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 피레라지닐, 피라닐, 모로폴리닐, 피리딘-1-옥사이드-3-또는 4-일, 피라다진-1-옥사이드-6-일, 퀴놀린-1-옥사이드-6-일, 트리아지닐, 벤조티에닐, 나프토티에닐, 벤조푸릴, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 이소벤조푸릴, 크로메닐, 인돌리디닐, 이소일돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 1,2-디하이드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 인돌리닐, 이소일돌리닐, 벤족사졸릴, 벤조모르폴리닐, 트리아졸로피리딜, 테트라졸로피라다지닐, 테트라졸로 피리미디닐, 티아졸로피리다지닐, 티아디아졸로피리다지닐, 트라아졸로

피리다지닐 등이 있다. 더우기, $R^3$에서 할로알킬 그룹은 할로-$C_{1-8}$ 알킬그룹을 포함하며, 그 예로는 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 1-또는 2-플루오로에틸, 1-또는 2-브로모에틸, 1-또는 2-클로로 에틸 등이 있다. $R^3$에서 알킬 그룹은 아미노 -$C_{1-8}$ 알킬그룹을 포함하며, 그 예로는 아미노메틸, 1-아미노에틸, 2-아미노 에틸 등이 있다. $R^3$에서 알케닐그룹은 $C_{2-8}$ 알케닐 그룹을 포함하며, 그 예로는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐 등이 있다. $R^3$에서 아르알케닐 그룹은 상술한 아릴그룹에 의해 치환된 상술한 알케닐 그룹을 포함한다. $R^3$에서 아르알킬그룹은 상술한 아릴그룹으로 치환된, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실 및 옥틸과 같은 $C_{1-8}$ 알킬그룹을 포함한다. $R^3$에서 아르알카디에닐 그룹은 상술한 아릴그룹으로 치환된, 1,3-부타디에닐, 2,4-펜타디에닐 등과 같은 $C_{4-8}$-알카디에닐 그룹을 포함한다. $R^3$에서 아르알키닐 그룹은 상술한 아릴그룹으로 치환된, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등과 같은 $C_{2-8}$ 알키닐 그룹을 포함한다. $R^3$에서 헤테로 사이클릭 알케닐 그룹은 상술한 헤테로 사이클릭 그룹으로 치환된 상술한 $C_{2-8}$ 알케닐 그룹을 포함한다. $R^3$에서 헤테로 사이클릭 알킬그룹은 상술한 헤테로 사이클릭 그룹으로 치환된 상술한 알킬 그룹을 포함한다. $R^3$에서 사이클로 알킬그룹은 사이클로 프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 등과 같은 $C_{3-8}$ 사이클로 알킬그룹을 포함한다. $R^3$에서 사이클로 알케닐 그룹은 $C_{3-8}$ 사이클로 알케닐 그룹을 포함하며, 그 예로는 1-사이클로프로페, 2-사이클로프로페닐, 1-사이클로부테닐, 2-사이클로부테닐, 1-사이클로펜테닐, 3-사이클로펜테틸, 4-사이클로펜테닐, 1-사이클로 헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 4-사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등이 있다. $R^3$에서 이미노알킬 그룹은 이미노-$C_{1-8}$ 알킬그룹, 예를들면, 이미노메틸, 1-이미노에틸, 2-이미노에틸 등을 포함한다. $R^3$에서 아실그룹은 포르밀그룹 ; 아세틸, 프로피오닐 등과 같은 알카노일그룹 ; 벤조일, p-니트로 벤조일 등과 같은 아로일 그룹 ; 및 테노일, 프로일 등과 같은 헤테로 시클릭카보닐 그룹을 포함한다. $R^3$에서 가교된 탄화수소 그룹은 3,6-메타노사이클로 헥센-4-일, 아다만틸 등과 같은 $C_{4-15}$ 가교된 탄화수소 그룹을 포함한다.

$R^2$ 및 $R^3$ 그룹에 대한 치환체로서는 다음과 같은 것들이 사용될 수 있다 : 불소, 염소, 브롬, 요드 등과 같은 할로겐 원자 ; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 $C_{1-10}$ 알킬그룹 ; 페닐-$C_{1-4}$ -알킬그룹 및 나프틸-$C_{1-4}$ -알킬그룹 (예 : 벤질, 펜에틸; 나트틸메틸, 나프틸에틸 등)과 같은 아르알킬그룹 ; 하이드록실그룹 ; $C_{1-10}$ 알콕시 그룹(예 : 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 헵틸옥시, 옥틸옥시 등)과 같은 알콕시그룹 ; $C_{1-10}$ 알킬티오 그룹 (예 : 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오, 2급-부틸티오, 3급-부틸티오, 펜틸티오, 헥실티오, 헵틸티오, 옥틸티오 등)과 같은 알킬티오그룹 : 니트로그룹 : 시아노그룹 : 아미노그룹 : $C_{1-8}$ 알킬아미노그룹 (예 : 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, 이소부틸아미노, 2급-부틸아미노, 3급-부틸아미노 등)과 같은 알킬아미노그룹 : 디-$C_{1-8}$알킬아미노그룹 (예 : 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-n-프로필아미노, 디-n-부틸아미노 등)과 같은 디-알킬아미노그룹 : $C_{2-8}$ 알케닐아미노그룹 (예 : 비닐아미노, 알릴아미노 등)과 같은 알케닐아미노그룹 : 카복실그룹 : 카바모일그룹 : 포르밀그룹, 알카노일그룹 (예 : 아세틸, 프로피오닐 등), 아로일그룹 (예 : 벤조일, P-니트로 벤조일 등)및 헤테로 사이클릭카보닐그룹 (예 : 테노일, 푸로일 등)과 같은 아실그룹 : 아실-O-그룹 (아실 부위는 상기와 동일함)과 같은 아실옥시그룹 : 상술한 아실그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과같은 아실알킬그룹 ; 아실-NH-그룹(아실 부위는 상기와 동일함)과 같은 아실아미노그룹 ; 알콕시  그룹(알콕시 부위는 상기와 동일함)과 같은 알콕시카보닐그룹 ; $NH_2$-알킬그룹(알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 아미노알킬그룹 ; 상술한 알킬아미노 그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 알킬아미노알킬그룹 ; 상술한 디알킬아미노 그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 디알킬아미노알킬그룹 ; HO-알킬그룹(알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 하이드록시 알킬그룹 : HON=알킬(알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 하이드록시이미노알킬그룹 ; 상술한 알콕시 그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 알콕시알킬그룹 ; HOOC-알킬그룹(알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 카복시 알킬그룹 ; 알콕시  알킬그룹(알콕시 및 알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 알콕시카보닐 알킬그룹 ; 설포그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 설포알킬그룹 ; 설포그룹 ; 설폭시그룹 ; 설파모일 그룹;설파모일그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 설파모일알킬그룹 ; 카바모일 그룹으로 치환된 상술한 알킬그룹과 같은 카바모일 알킬그룹 ; 페닐, 나프틸 등과 같은 아릴그룹 ; 아릴-S-그룹(아릴 부위는 상기와 동일함)과 같은 아릴 티오그룹 ; 아릴-O-그룹(아릴부위는 상기와 동일함)과 같은 아릴옥시그룹 ; 옥소그룹 ; 티오옥소그룹 ; 메르캅토 그룹; 우레이도 그룹 ; 하이드록시아미노그룹 ; HO-알킬-NH-그룹(알킬 부위는 상기와 동일함)과 같은 하이드록시알킬아미노그룹 ; 모노-, 디-또는 트리-할로게노-$C_{1-4}$ 알킬그룹(예

: 클로로메틸, 브로모메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 트리플루오로메틸, 디클로로에틸 등)과 같은 할로게노 알킬그룹 ; 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐 등과 같은 $C_{2-8}$ 알케닐 그룹 ; 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등과 같은 $C_{2-8}$ 알키닐그룹 ; 알케닐-NH-그룹(알케닐 부위는 상기와 동일함)과 같은 알케닐아미노그룹 ; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥시, 사이클로헵틸 등과 같은 $C_{3-8}$ 사이클로알킬그룹 ; 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타디에닐 등과 같은 $C_{6-8}$ 사이클로알카디에닐 그룹 ; 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리메틸렌디옥시 등과 같은 $C_{1-4}$ 알킬렌디옥시그룹 ; 에폭시그룹 ; 질소, 황 및 산소중 적어도 하나를 함유하는 5-원, 6-원 및 융합 환형 헤테로 사이클릭 그룹(예 : 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸라자닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 옥사디아졸릴, 타아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 모르폴리닐, 피리딘-1-옥사이드-2-일, 피리다진-1-옥사이드-6-일, 퀴놀린-1-옥사이드-6-일, 트리아지닐, 벤조티에닐, 나프토티에닐, 벤조푸릴, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 이소벤조푸릴, 크로메닐, 인돌리디닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라하이드로 퀴놀릴,1,2-디하이드로퀴놀릴, 프탈라지닐, 니프틸리디닐, 퀴녹살리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈모르폴리닐, 트리아졸로피리딜, 테트라졸로피리다지닐, 테트라졸로피리미디닐, 티아졸로피리다지닐, 티아디아졸로피리다지닐, 트리아졸로피리다지닐 등)과 같은 헤테로사이클릭 그룹 ; 및 5-니트로푸르푸릴리덴아미노 그룹등, $R^2$ 및 $R^3$ 는 상술한 치환체중 적어도 하나를 함유할 수 있다. 특히, 할로겐 원자, 알킬 그룹, 하이드록실 그룹, 아미노그룹, 알콕시그룹, 알킬아미노그룹, 디알킬아미노그룹, 니트로그룹, 아릴 그룹 및 헤테로사이클릭 그룹이 치환체로서 바람직하다.

상술한 $R^2$ 및 $R^3$의 치환체는 할로겐원자, 하이드록실그룹, 카복실그룹, 니트로그룹, 알킬그룹, 알콕시그룹, 아미노그룹, 알킬아미노그룹, 디알킬아미노그룹, 아릴그룹, 아실그룹 등에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 함유할 수 있고, 할로겐원자, 알킬그룹, 알콕시그룹, 알킬아미노그룹, 디알킬아미노그룹, 아릴그룹 및 아실그룹은 $R^2$ 및 $R^3$의 치환체로서 상술한 것들을 사용할 수 있다.

더우기, 본 발명 화합물의 $R^2$ 및 $R^3$가 하이드록실, 아미노 또는 카복실을 함유할때, 이러한 그룹들은 공지된 보호그룹으로 보호시킬 수 있다. 하이드록실 그룹에 대한 보호그룹으로서는, 통상 하이드록실 그룹의 보호에 사용할 수 있는 그룹이면 어느 것이나 사용할 수 있으며, 특히 용이하게 제거할 수 있는 아실그룹(예 : 벤질옥시카보닐, 4-니트로벤질옥시카보닐, 4-브로모벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-(페닐아조) 벤질옥시카보닐, 4-(4-메톡시페닐아조)벤질 옥시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 1,1-디메틸프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 디페닐메톡시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2,2,2-트리브로모에톡시카보닐, 2-푸르푸릴옥시카보닐, 1-아다만틸옥시카보닐, 1-사이클로프로필에톡시카보닐, 8-퀴놀릴옥시카보닐, 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸 등), 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸, 메톡시메틸, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 2-니트로페닐티오, 2,4-디니트로페닐티오 등을 사용할 수 있다. 아미노그룹에 대한 보호그룹으로서는, 통상 아미노그룹의 보호에 사용할 수 있는 그룹이면 어느것이나 사용할 수 있으며, 특히 용이하게 제거할 수 있는 아실그룹(예 : 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2,2,2-트리브로모에톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, p-톨로엔설포닐, p-니트로벤질옥시카보닐, º-브로모벤질옥시카보닐, º--니트로페닐설페닐, 아세틸, 모노-, 디-또는 트리-클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 포르밀, 3급-아밀옥시카보밀, 3급-부톡시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-(페닐아조)벤질 옥시카보닐, 4-(4메톡시페닐아조)-벤질옥시카보닐, 피리딘-1-옥사이드-2-일-메톡시카보닐, 2-푸릴옥시카보닐, 디페닐메톡시카보닐, 1,1-디메틸프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 1-사이클로프로필에톡시카보닐, 프탈로일, 석시닐, 1-아다만틸옥시카보닐, 8-퀴놀릴옥시카보닐 등), 용이하게 제거할 수 있는 그룹(예 : 트리틸, 2-니트로페닐티오, 2,4-디니트로페닐티오, 2-하이드록시벤질리덴, 2-하이드록시-5-클로로벤질리덴, 2-하이드록시-1-나프틸메틸렌, 3-하이드록시-4-피리딜메틸렌, 1-메톡시카보닐-2-프로필리덴, 1-에톡시카보닐-2-프로필리덴, 3-에톡시카보닐-2-부틸리덴, 1-아세틸, 2-프로필리덴, 1-벤조일-2-프로필리덴, 1-[N-(2-메톡시페닐)카바모일]-2-프로필리덴, 1-[N-(4-메톡시페닐)카바모일]-2-아세틸사이클로헥실리덴, 3,3-디메틸-5-옥소사이클로헥실리덴, 4-니트로푸르푸릴리덴 등), 및 디-또는 트리-알칼실릴 등을 사용할 수 있다.

카복실 그룹에 대한 보호그룹으로서는, 카복실 그룹의 보호에 통상적으로 사용할 수 있는 그룹이면 어느것이나 사용할 수 있으며, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 3급-부틸, n-부틸, 벤질, 디페닐메틸, 트리틸, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 벤조일메틸, 아세틸메틸, p-니트로벤조일메틸, p-브로모벤조일메틸, p-메탄설포닐벤조일메틸, 프탈이미도메틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,1-디메틸프로필, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 3-메틸-3-부티릴, 석신이미도메틸, 1-사이클로프로필에틸, 메틸설페닐메틸, 페닐티오메틸, 디메틸아미노메틸, 퀴놀린-1-옥사이드-2-일-메틸, 피리딘-1-옥사이드-2-일-메틸, 비스(p-메톡시페닐) 메틸등 ; 4염화티타늄과 같은 비금속 화합물 ; 및 디메틸클로로실란과 같은 실릴화합물 [참조 : 일본국 특허 공개공보 제7,073,171호 및 네덜란드 특허원(공개) 제71 05259호]을 사용할 수 있다.

일반식(I) 화합물의 염에는 통상적으로 공지된 염, 즉 아미노그룹과 같은 염기성 그룹을 갖는 염 및 카복실 그룹과 같은 산성 그룹을 갖는 염이 포함된다. 염기성 그룹을 염에는 예를들면 무기산(예 : 염산, 황산등)과의 염의, 유기카복실산(예 : 옥살산, 포름산, 트리클로로아세트산 및 트리플루오로아세트산 등)과의 염, 설포산(예 : 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌 설폰산 등)과의 염, 아미노산(예 : 아스파르트산, 글루탐산 등)과의 염이 포함된다. 산성 그룹을 갖는 염에는 예를들면 알카리금속(예 : 나트륨, 칼륨 등)과의 염 ,알칼리토금속(예 : 칼규ㅁ, 마그네슘 등)과의 염, 알모늄 염, 질소-함유 유기염기(예 : 프로카인, 디벤질 아민, N-벤질-β-펜에틸아민, 1-에펜아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등)와의 염, 및 기타 질소-함유 유기염기(예 : 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸

아닐린, N-메틸-피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 디사이클로헥실아민 등)와의 염이 포함된다.

더욱이, 일반식(I)의 화합물 및 이들 염이 이성체, 예를들면, 광학이성체, 기하이성체, 토오토머 이성체 등을 가질 경우, 이들 이성체도 본 발명에 모두 포함되며, 모든 결정형태 및 수화물도 본 발명에 포함된다.

본 발명 화합물의 항균작용 및 급성독성에 대한 시험은 다음과 같이 수행한다.

1. 항균작용

시험방법

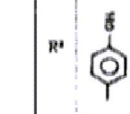
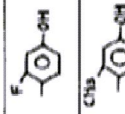
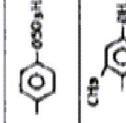
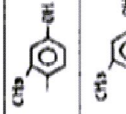
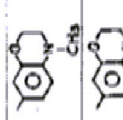
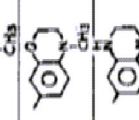
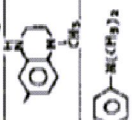
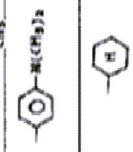
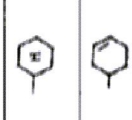
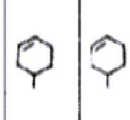
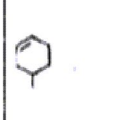
다음 문헌[참조 : Nippon Chemotherapy Society, Chemotherapy, Vol. 23, p.1-2(1975)]에 기술된 표준방법에 따라, 37℃에서 20시간 동안 심장침출액(Eiken Kagaku 제품)에서 배양하여 수득한 박테리아 용액을 시험 화합물이 함유된 심장침출 아가 배지(Eiken Kagaku 제품)에 접종시키고 37℃에서 20시간 동안 배양한다. 박테리아의 성장을 관찰하여 박테리아의 성장이 억제되는 최소 농도를 측정하여 MIC(㎍/ml)로서 표시한다. 접종한 박테리아의 양은 플레이트 당 $10^4$세포(ml당 $10^6$ 세포)이다.

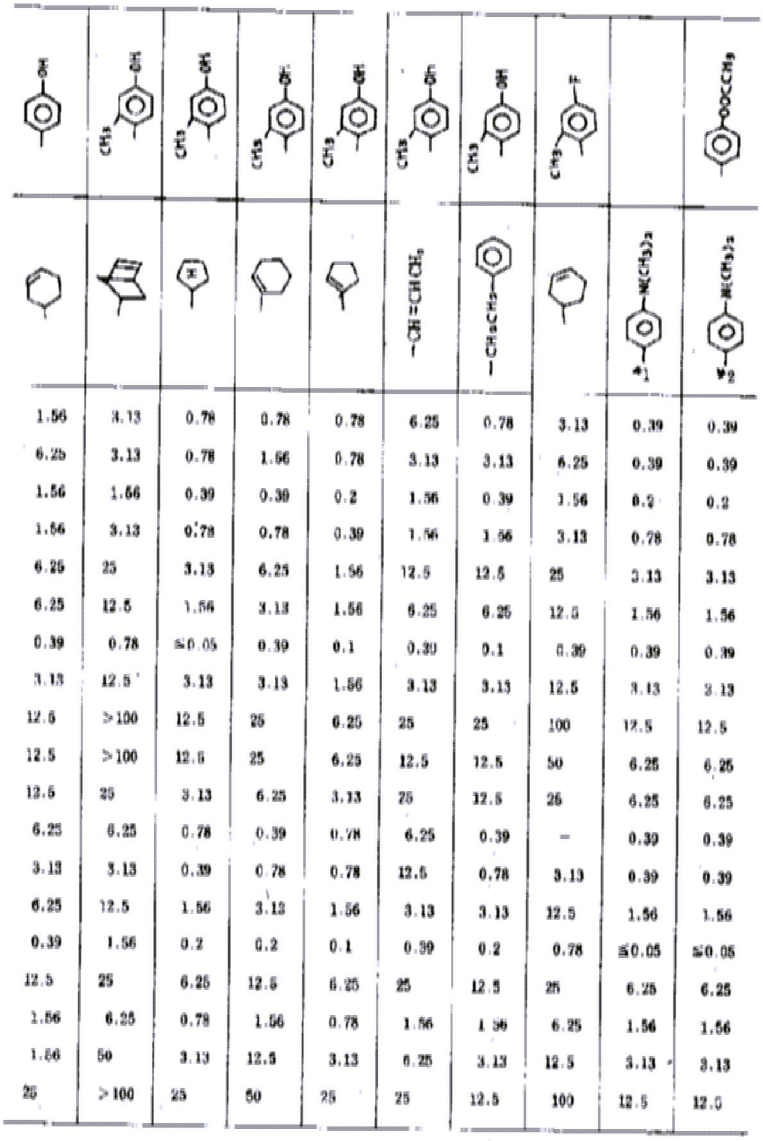
* 페니실리나제-생성 박테리아

** 세파로스 폴리나제-생성 박테리아

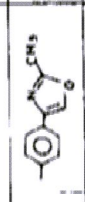
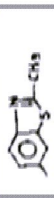
본 발명에 따른 $R^1$이 수소인 일반식(I) 화합물들의 MIC치는 표1과 같다.

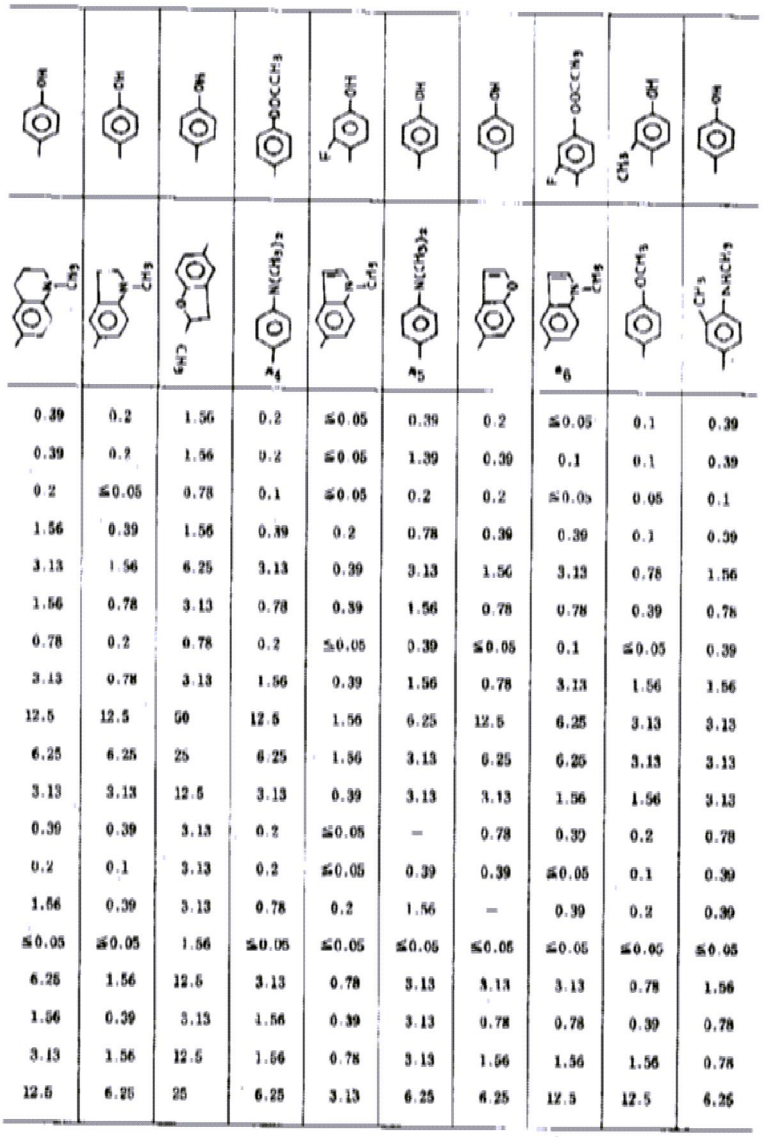
[표 1]

| 화합물 R² |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 잔주 R³ |  |  |  |  |  |  |  |
| St.아우레우스 FDA209P | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.2 | 0.39 |
| E.콜리 NIHJ JC 2 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| E.콜리 TK 111 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.78 | 0.78 | 0.1 | 0.39 |
| Kl.뉴모니아에 Y-50 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 0.78 |
| Kl.뉴모니아에 Y-41 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 25 | 6.25 | 1.56 | 0.25 |
| Ent.클로아카에 11D977 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 12.5 | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| Pro.룹가리스 GN3027 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 0.2 | ≤0.05 | 0.1 |
| Pro.모르가니 T-216 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| Ps.에루기노자 IFO3445 | 12.5 | 6.25 | 25 | 50 | 50 | 6.25 | 12.5 |
| Ps.에루기노자 S-68 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 6.25 | 12.5 |
| Pro.리허빙리스 T 111 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 25 | 12.5 | 1.56 | 12.5 |
| Aci.안티트라루스 A-6 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 0.2 | 3.13 |
| St.아우레우스 F-137* | 0.39 | 0.2 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 0.1 | 0.39 |
| E.콜리 TK 3* | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| E.콜리 GN5482** | ≤0.05 | ≤0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.39 |
| Kl.뉴모니아에 Y-4* | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 25 | 12.5 | 1.56 | 6.25 |
| Pro.룹가리스 GN76** | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| Ps.에루기노자 GN918** | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| Ps.에루기노자 GN3379* | 12.5 | 12.5 | 25 | 50 | >100 | 6.25 | 12.5 |

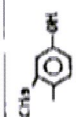
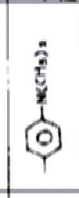


| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.56 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.39 |
| 6.25 | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 0.39 |
| 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 0.2 | 1.56 | 0.39 | 1.56 | 0.2 | 0.2 |
| 1.56 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| 6.25 | 25 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 12.5 | 12.5 | 25 | 3.13 | 3.13 |
| 6.25 | 12.5 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 1.56 | 1.56 |
| 0.39 | 0.78 | ≦0.05 | 0.39 | 0.1 | 0.39 | 0.1 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| 12.5 | >100 | 12.5 | 25 | 6.25 | 25 | 25 | 100 | 12.5 | 12.5 |
| 12.5 | >100 | 12.5 | 25 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 50 | 6.25 | 6.25 |
| 12.5 | 25 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 25 | 12.5 | 25 | 6.25 | 6.25 |
| 6.25 | 6.25 | 0.78 | 0.39 | 0.78 | 6.25 | 0.39 | - | 0.39 | 0.39 |
| 3.13 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.39 |
| 6.25 | 12.5 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 1.56 | 1.56 |
| 0.39 | 1.56 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.39 | 0.2 | 0.78 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 12.5 | 25 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 25 | 12.5 | 25 | 6.25 | 6.25 |
| 1.56 | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| 1.56 | 50 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| 25 | >100 | 25 | 50 | 25 | 25 | 12.5 | 100 | 12.5 | 12.5 |

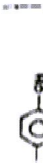
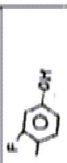
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.56 | 0.2 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | 0.2 | 0.1 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| 3.13 | 0.39 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 1.56 | 0.1 | 0.78 | 0.39 | 0.39 |
| 0.78 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | 0.1 |
| 3.13 | 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.2 | 3.13 | 0.2 | 1.56 | 0.39 | 0.78 |
| 25 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 6.25 | 0.78 | 0.78 | 0.2 | 0.39 | 6.25 | 0.39 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 0.78 | 0.2 | 0.2 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| 12.5 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 50 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 25 | 3.13 | 25 | 25 | 12.5 |
| 25 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 12.5 | 12.5 | 6.25 |
| 25 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 1.56 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.78 | ≦0.05 | 0.1 | 0.39 | 0.2 | – | – |
| 1.56 | 0.1 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | 0.2 | 0.1 | 0.39 | 0.39 | 0.78 |
| 6.25 | 0.78 | – | 0.2 | 0.39 | 3.13 | 0.2 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| 0.1 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.78 | ≦0.05 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 25 | 3.13 | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 25 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| 6.25 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| 12.5 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 50 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 25 | 6.25 | 25 | 2.5 | 6.25 |



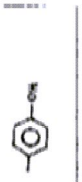
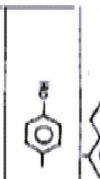
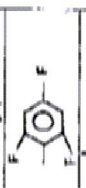
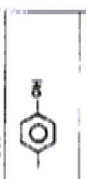
| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.39 | 0.2 | 1.56 | 0.2 | ≤0.05 | 0.39 | 0.2 | ≤0.05 | 0.1 | 0.39 |
| 0.39 | 0.2 | 1.56 | 0.2 | ≤0.05 | 1.39 | 0.39 | 0.1 | 0.1 | 0.39 |
| 0.2 | ≤0.05 | 0.78 | 0.1 | ≤0.05 | 0.2 | 0.2 | ≤0.05 | 0.05 | 0.1 |
| 1.56 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| 3.13 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 0.39 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| 1.56 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| 0.78 | 0.2 | 0.78 | 0.2 | ≤0.05 | 0.39 | ≤0.05 | 0.1 | ≤0.05 | 0.39 |
| 3.13 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 12.5 | 12.5 | 50 | 12.5 | 1.56 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 6.25 | 6.25 | 25 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 3.13 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 3.13 |
| 0.39 | 0.39 | 3.13 | 0.2 | ≤0.05 | – | 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.78 |
| 0.2 | 0.1 | 3.13 | 0.2 | ≤0.05 | 0.39 | 0.39 | ≤0.05 | 0.1 | 0.39 |
| 1.56 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 0.2 | 1.56 | – | 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| ≤0.05 | ≤0.05 | 1.56 | ≤0.05 | ≤0.05 | ≤0.05 | ≤0.05 | ≤0.05 | ≤0.05 | ≤0.05 |
| 6.25 | 1.56 | 12.5 | 3.13 | 0.78 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| 1.56 | 0.39 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| 3.13 | 1.56 | 12.5 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| 12.5 | 6.25 | 25 | 6.25 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 |

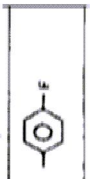
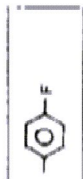
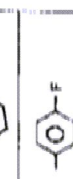
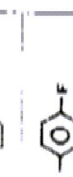
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | ≦0.05 | 0.1 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.1 | 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| 0.05 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | ≦0.05 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.2 |
| 0.2 | 0.78 | 0.1 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | 1.56 |
| 0.78 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.39 | 3.13 |
| 0.1 | 0.2 | ≦0.05 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.39 |
| 0.78 | 1.56 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| 3.13 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 25 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| 3.13 | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| 0.78 | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| ≦0.05 | 0.1 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.1 | 0.1 | 0.78 | 0.1 | 0.2 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | ≦0.05 | 0.1 |
| 0.2 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | 1.56 |
| ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.1 |
| 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| 0.39 | 0.78 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| 6.25 | 25 | 12.5 | 25 | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ≦0.05 | 0.78 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 0.2 | 3.13 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.39 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| 0.1 | 0.78 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.1 | 0.1 | ≦0.05 | 0.1 | ≦0.05 |
| 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | 0.78 | 0.2 |
| 0.78 | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.78 |
| 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.39 |
| ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.1 | 0.2 | ≦0.05 | 0.1 | 0.1 |
| 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.39 |
| 1.56 | 12.5 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 3.13 |
| 0.78 | 6.25 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| 0.2 | – | – | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | ≦0.05 | 0.1 |
| ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 1.56 | 12.5 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.78 |
| 0.2 | 1.56 | 0.2 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.39 |
| 0.2 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 |
| 0.78 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 6.25 | 3.13 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.1 | 0.78 | 0.39 | 3.13 | 12.5 | 0.1 | ≦0.05 | 0.1 | 0.1 | ≦0.05 |
| 0.2 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.1 | 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | 3.13 | 0.1 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.1 |
| 0.39 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.39 |
| 0.78 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 25 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 12.5 |
| 0.39 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 12.5 | 0.78 | 0.2 | 1.56 | 1.56 | 3.13 |
| ≦0.05 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 0.2 | ≦0.05 | 0.39 | 0.1 | 0.2 |
| 0.39 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| 1.56 | 100 | 6.25 | 25 | 25 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 25 |
| 1.56 | 25 | 6.25 | 12.5 | 100 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 12.5 |
| 1.56 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 100 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| – | 6.25 | 0.78 | 0.39 | >100 | 0.39 | 0.1 | 0.78 | 0.2 | 0.39 |
| 0.1 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 50 | 0.1 | ≦0.05 | 0.2 | 0.1 | ≦0.05 |
| 0.39 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | 0.1 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 |
| 1.56 | 25 | 12.5 | 6.25 | 50 | 3.13 | 0.78 | 6.25 | 3.13 | 12.5 |
| 0.39 | 6.25 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 0.39 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| 0.78 | 12.5 | – | – | – | – | – | – | 0.78 | 1.56 |
| 3.13 | 50 | 6.25 | 6.25 | 50 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 100 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.2 | 1.56 | 0.39 | ≦0.05 | 0.1 | ≦0.05 | 6.25 | ≦0.05 | 1.56 | 0.2 |
| 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.1 | 3.13 | 0.2 | 3.13 | 0.78 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.1 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 1.56 | ≦0.05 | 0.78 | 1.56 |
| 0.2 | 1.56 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.2 | 3.13 | 0.2 | 3.13 | 1.56 |
| 0.78 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 12.5 | 0.78 | 12.5 | 6.25 |
| 0.78 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 6.25 | 0.39 | 6.25 | 1.56 |
| ≦0.05 | 0.39 | 0.2 | ≦0.05 | 0.1 | ≦0.05 | 0.78 | ≦0.05 | 0.78 | 0.39 |
| 0.39 | 6.25 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.39 | 6.25 | 0.39 | 12.5 | 3.13 |
| 3.13 | 25 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 50 | 3.13 | 50 | 12.5 |
| 3.13 | 12.5 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 12.5 | 0.78 | 12.5 | 12.5 |
| 3.13 | 25 | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 0.39 | 50 | 0.78 | 25 | 6.25 |
| 0.39 | 25 | 0.39 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 12.5 | 0.2 | 1.56 | 0.78 |
| 0.2 | 1.56 | 0.39 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 6.25 | ≦0.05 | 1.56 | 0.2 |
| 0.2 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 6.25 | 0.39 | 6.25 | 1.56 |
| ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 | 0.39 | ≦0.05 |
| 1.56 | 12.5 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 25 | 0.78 | 25 | 6.25 |
| 0.2 | 3.13 | 0.78 | 0.2 | 0.39 | 0.2 | 3.13 | 0.2 | 3.13 | 1.56 |
| 0.78 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 50 | 3.13 | 50 | 50 |
| 3.13 | 12.5 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 25 | 3.13 | 50 | 20 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.78 | 0.2 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.1 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.2 |
| 6.25 | 1.56 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| 0.78 | 0.2 | 0.1 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| 6.25 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| 25 | 6.25 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 3.13 |
| 25 | 3.13 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.1 | ≦0.05 | 1.56 | 0.39 | 3.13 | 0.1 | 0.1 |
| 6.25 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 0.78 | 1.56 |
| 50 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 12.5 | 100 | 50 | 6.25 | 6.25 |
| 25 | 12.5 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 12.5 | 50 | 50 | 6.25 | 1.56 |
| 25 | 6.25 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 12.5 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| 6.25 | 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 0.78 |
| 0.78 | 0.1 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.39 |
| 6.25 | 3.13 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 0.78 |
| 0.2 | 0.2 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | ≦0.05 | 0.39 | 0.1 | 0.1 | ≦0.05 |
| 25 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 6.25 |
| 6.25 | 3.13 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 0.39 | 0.39 |
| 25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 50 | 50 | 12.5 | 6.25 |
| 25 | 25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | >100 | 50 | >100 | 12.5 | 3.13 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3.13 | 6.25 | 3.13 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 1.56 |
| 0.78 | 3.13 | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 0.39 |
| 0.39 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 1.56 |
| 3.13 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 |
| 1.56 | 6.25 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 6.25 |
| 0.2 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.78 |
| 1.56 | 6.25 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| 6.25 | >100 | 50 | 25 | 50 | 50 | >100 | 50 | 25 | 50 |
| 12.5 | 50 | 25 | 12.5 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 12.5 |
| 6.25 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 |
| 3.13 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| 3.13 | 6.25 | 3.13 | 0.78 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 0.78 |
| 0.78 | 6.25 | 12.5 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| 0.2 | 0.39 | 0.39 | 0.2 | 0.2 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.2 | 0.2 |
| 6.25 | 25 | 25 | 12.5 | 12.5 | 25 | 25 | 25 | 12.5 | 12.5 |
| 0.78 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| 3.13 | 100 | 50 | 12.5 | 50 | 100 | >100 | 100 | 50 | 50 |
| 25 | 50 | 25 | 12.5 | 25 | 25 | >100 | 25 | 25 | 25 |

|  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
| 0.2 | 6.25 | 3.13 | 0.2 | 12.5 | 3.13 |
| 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.2 | 0.78 | 1.56 |
| 0.2 | 0.78 | 0.78 | 0.05 | 0.39 | 0.78 |
| 0.78 | 1.56 | 0.78 | 0.2 | 0.78 | 3.13 |
| 6.25 | 6.25 | 6.25 | 0.78 | 6.25 | 12.5 |
| 3.13 | 6.25 | 3.13 | 0.39 | 3.13 | 12.5 |
| 0.2 | 0.39 | 0.39 | 0.1 | 0.2 | 0.39 |
| 3.13 | 3.13 | 6.25 | 0.78 | 6.25 | 3.13 |
| 12.5 | 25 | 25 | 3.13 | 50 | 25 |
| 12.5 | 25 | 12.5 | 3.13 | 12.5 | 25 |
| 3.13 | 12.5 | 12.5 | 1.56 | 12.5 | 25 |
| 0.39 | 3.13 | 3.13 | 0.39 | 12.5 | 25 |
| 0.1 | 6.25 | 3.13 | 0.1 | 12.5 | 6.25 |
| 3.13 | 3.13 | 3.13 | 0.39 | 1.56 | 3.13 |
| 0.1 | 0.39 | 0.2 | 0.05 | 0.2 | 0.1 |
| 6.25 | 25 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 12.5 |
| 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 1.56 |
| 12.5 | 25 | 12.5 | 1.50 | 25 | 25 |
| 25 | 50 | 25 | 3.13 | 25 | 25 |

주 :

*1 : 2-디메틸아미노 에틸 에스테르의 DL-글루탐산염.

*2 : 2-디메틸아미노 에틸 에스테르의 L-아스파르트산염.

*3 : 2,3-디하이드록시-n-프로필 에스테르.

*4 : 2-디메틸아미노 에틸 에스테르.

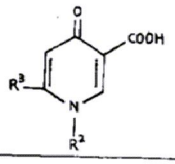
*5 : 메톡시메틸 에스테르.

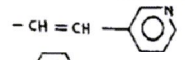
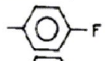
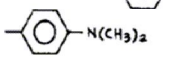
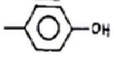
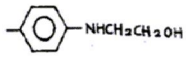
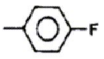
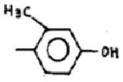
*6 : 2-디메틸아미노 에틸 에스테르.

2. 급성독성시험

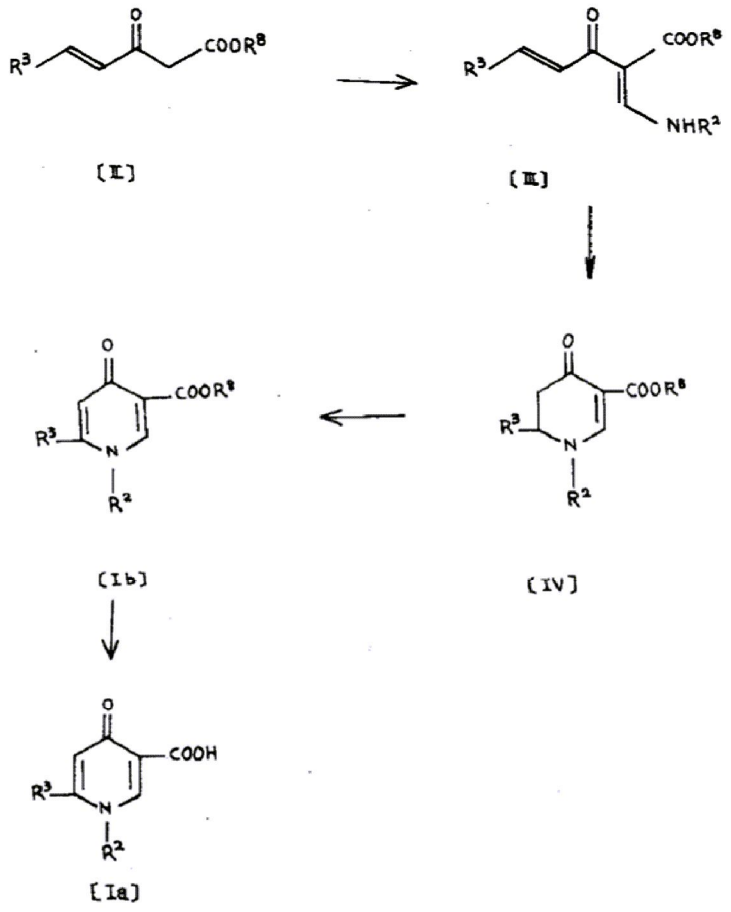
대표적인 본 발명 화합물을 마우스(ICR 종, 숫쥐, 18 내지 24g)에 정맥내 투여한 경우 $LD_{50}$ 치는 표 2와 같다.

[표 2]



| $R^3$ | $R^2$ | $LD_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|---|
|  |  | >200 |
|  |  | >200 |
|  |  | >200 |
|  |  | >200 |

본 발명의 화합물은 하가에 기술한 바와같이 제조할 수 있다.




상기 일반식에서, $R^2$ 및 $R^3$는 상기에서 정의된 바와 같고, $R^8$은 $R^1$에서 정의된 바와 같은 카복실-보호그룹이다.

일반식(II)의 화합물은 통상적인 방법, 예를들어 출발물질로 상응하는 $R^3CHO$을 사용한 위티그 반응(wittig reaction)으로 제조할 수 있다. 이 화합물을 N, N-디메틸포름 아미도 디메틸 아세탈 또는 N, N-디메틸포름아미도 디메틸 아세탈과 반응시킨후, 반응생성물을 $R^2NH_2$와 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻는다. 이 반응에 사용되는 용매는 반응에 대하여 불활성인 용매이면 어떤 것이나 사용할 수 있으며, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌등과 같은 방향족 탄화수소 ; 디옥산, 테트라하이드로푸란, 아니

솔, 디에틸렌 글리콜디메텔에테르, 디메틸셀로솔브등과 같은 에테르 ; 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄등과 같은 할로겐화탄화수소 ; N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸 아세트 아미드등과 같은 아미드 ; 또는 디메틸설폭사이드 등과 같은 설폭사이드가 있다.

사용된 아세탈의 양은 일반식(II)화합물 몰당1몰 또는 그이상, 바람직하게는 1.0 내지 1.2몰이다. 상기 반응은 보통 0℃ 내지 80℃ 온도에서 10분 내지 10시간 동안에 완결된다. 이어서 생성물을 $R^2NH_2$와 반응시키기 위해서는, 위에서 언급한 것과 같은 용매를 사용하고, 아민은 일반식(II)의 화합물 몰당1몰을 사용한다. 반응은 0℃ 내지 100℃ 온도에서 30분 내지 10시간 동안 수행한다.

또 다른 방법으로는, 일반식(II)의 화합물을 아세트산 무수물 존재하에 에틸 오프토포르메이트 또는 메틸 오르토포르메이트와 반응시킨후 생성물을 $R^2NH_2$와 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 제조한다. 이 경우에 있어서, 오르토프름산에스테르는 일반식(II)의 화합물의 몰당1몰 또는 그 이상, 바람직하게는 1.0 내지 1.2몰을 사용하고, 반응은 20℃ 내지 100℃의 온도에서 5분 내지 10시간 동안 수행한다. 이어서, 반응 생성물을 일반식(II)의 화합물 몰당1몰 또는 그이상, 바람직하게는 1.0 내지 1.2몰의 $R^2NH_2$와 상기에 언급한 용매 존재하 또는 용매 부재하에 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻는다. 일반식(IV)의 화합물은 일반식(III)의 화합물을 폐환반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응은 아미드(예 : N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트 아미드등),설폭사이드(예 : 디메틸설폭사이드등) 또는 인산에스테르(예 : 에틸폴리포스페이트등)과 같은 용매 존재하 또는 부재하에서 수행하며 , 50℃ 내지 150℃의 온도에서 1시간 내지 10시간 동안에 완결시키는 것이 바람직하다.

또한, 일반식(Ib)의 화합물은 일반식(IV)의 화합물을 탈수소화제와 반응시켜 제조한다. 탈수소화제로는 통상적으로 사용될 수 있는 모든 탈수소화제가 사용 가능하나, 바람직하기로는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논, 2,3,5,6-테트라클로로-p-벤조퀴논, 3,4,5,6-테트라클로로-ㅇ-벤조퀴논 등이며, 이탈수소화제는 일반식(IV)의 화합물 몰당1몰 또는 그이상, 바람직하기로는 1.0 내지 1.2몰로 사용할 수 있다. 이 반응은 보통 용매중에서 수행되는데, 바람직한 용매는 벤젠, 톨루엔, 키실렌등과 같은 방향족 탄화수소 ; 및 디옥산, 테트라하이드로푸란, 아니솔, 디에틸렌글리클 디메틸 에테르, 디메틸 셀로솔브 등과 같은 에테르이다. 상기 반응은 0℃ 내지 100℃ 온도에서 1분 내지 10시간 동안에 완결된다.

수득된 화합물을 통상적인 방법에 따라 가수분해, 예를들면 알칼리 또는 산 조재하에 0℃ 내지 100℃ 온도에서 5분 내지 10시간 동안 가수분해하여 일반식(Ia)의 화합물을 수득한다.

상기에 기술한 반응 경로에 따라 일반식(Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제조하는데 있어서, 일반식(III)의 화합물 및/또는 일반식(IV)의 화합물은 분리시키지 않은채 다음 반응에 사용할 수 있다.

일반식(II), (III), (IV) 및 (Ib) 의 화합물이 반응위치가 아닌 다른 위치에 하이드록실그룹, 아미노그룹, 카복실그룹등과 같은 활성그룹을 함유할 경우, 그 활성그룹들을 통상적인 방법으로 보호그룹으로 미리 보호시키며, 반응이 완결된후 이 보호그룹을 제거하여 상기 화합물들을 얻는다.

필요에 따라, 이렇게 제조된 화합물들을, 할로겐화, 에스테르화, 아미드화, 우레이드화 알킬화, 알케닐화, 알킬리덴화, 아실화, 하이드록실화, 아미노 메틸화, 환원등과 같은 공지의 반응을 수행하여 다른 화합물들을 유도할 수 있으므로 이들은 중간물질로서 유용한다.

본 발명의 화합물을 의약품으로 사용할 때는 통상적으로 사용되는 적합한 담체를 사용하여 정제, 캡슐, 분말제, 시럽제, 과립, 좌제, 연고, 주사액 등으로 제형화할 수 있다. 투여방법, 투여량 및 투여시간은 환자의 증상에 따라 달라지며, 보통 성인의 경우 일반식(I)의 화합물을 0.1 내지 100mg/kg/ 일 투여함으로 한번에 또는 여러번으로 나눠서 경구 또는 비경구투여(주사투여 또는 직장내 투여)할 수 있다.

본 발명을 후술한 참조 실시예, 실시예 및 조제 실시예 통하여 보다 상세히 설명한다.

[참조 실시예 1]

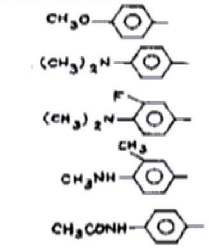
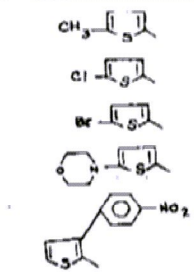
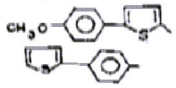
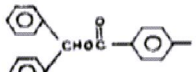
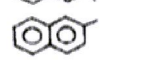
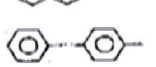
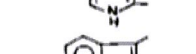
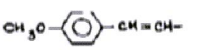
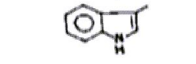
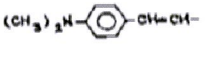
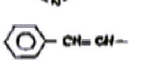
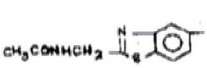
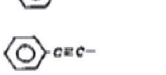
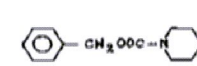
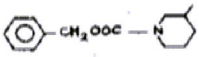
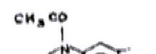
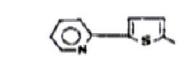
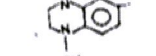
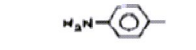
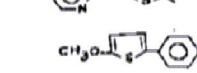
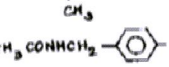
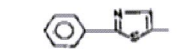
200ml의 메탄올에 1.6g의 벤조[b] 티오펜-2-알데히드와 5.1g의 [2-메톡시-3-(메톡시-카보닐)알릴]트리페닐포스포늄 브로마이드를 용해시킨 후, 이 용액에 메탄올중의 나트륨 메톡사이드 28 중량% 용액 2.1g을 실온에서 교반하면서 10분간 적가한다. 혼합물을 동일온도에서 20분간 더 반응시킨후 감압하에 증류시켜 용매를 제거한다. 잔류물에 20ml의 물을 가한후 생성된 혼합물을 20m의 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 감압하에 증류시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피[Wako Silica Gel C200 ; 용출제 : 벤젠/n-헥산(부피비로 3 : 1)혼합물]하여 오일상 물질을 수득한다. 이 오일상 물질을 12ml의 디옥산에 용해시킨후 0.1N 황산 12ml를 가한다. 혼합물을 100℃에서 1시간 30분동안 반응시킨 후, 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 여기에 20ml의 물을 가한다음, 여과시켜 침전된 결정을 모은다. 결정을 물로 세척한 후 건조시켜 융점이 105 내지 107℃인 메틸 5-(2-벤조[b] 티에닐)-3-옥소-4-펜테노에이트 1.1g을 수득한다.

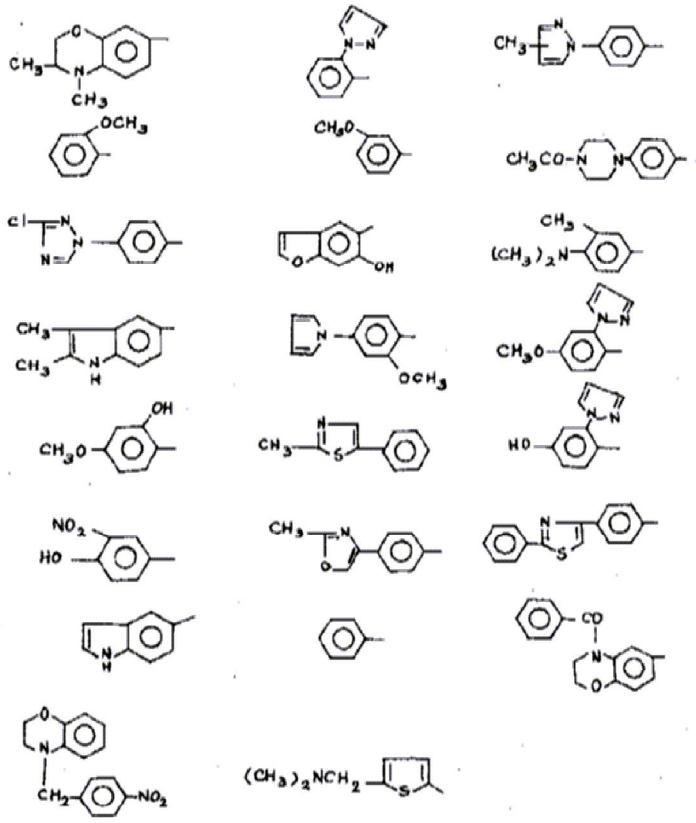
IR(KBr)$cm^{-1}$ : " t-10 " 1625

하기 표 3에 나열한 화합물들도 상기와 동일한 방법으로 제조하였다:

[표 3]

$R^2CH=CHCOCH_2COOCH_3$

| $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



[참조 실시예 2]

100ml의 메탄올에 25.7g의 [2-메톡시-3-(메톡시카보닐)알릴]트리페닐포스포늄 브로마이드를 용해시킨 후, 이 용액에 메탄올중의 나트륨 메톡사이드를 28중량% 용액 10.5g을 실온에서 교반하면서 10분간 적가한다. 이혼합용액에 5g의 1,2,3,6-테트라히드로벤즈 알데히드를 실온에서 가한후 동일온도에서 2시간 동안 반응시킨다. 반응이 종결된 후, 감압하에 증류시켜 용매를 제거하고 잔류물에 50ml의 물을 가한다. 생성된 혼합물을 50ml의 클로로포름으로 추출한 후 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 증류시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 컬럼 크로마토 그래피[Wako Silica Gel C-200;용출제 : 벤젠/n-헥산(부피비로 3 : 1)혼합물]로 정제하여 오일상 물질을 수득한다. 오일상 물질을 100ml의 디옥산에 용해시킨 후, 이용액에 0.1N 황산 100ml를 가한다. 생성된 혼합물을 100℃에서 1시간 30분동안 반응시킨후 감압하에 증류시켜 용매를 제거하고 잔류물에 100ml의 클로로포름을 가한다. 생성된 혼합물을 100ml의 물로 세척한 후, 유기상을 분리시키고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 증류시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피[Wako Silica Gel C-200 : 용출제 : 벤젠/n-헥산(부피비로 3 : 1)혼합물] 정제하여 오일상인 메틸 5-(사이클로헥센-4-일)-3-옥소-펜테노에이트 7.5g을 수득한다.

IR(meat)$cm^{-1}$ : " t-12 " 1740

하기 표 4에서 나열한 화합물들도 상기와 동일한 방법으로 제조하였다.

[표 4]