

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 239/60

(45) 공고일자 1985년02월22일  
(11) 공고번호 85-000096

(21) 출원번호	특1981-0002718	(65) 공개번호	특1983-0006234
(22) 출원일자	1981년07월27일	(43) 공개일자	1983년09월20일
(30) 우선권주장	172, 499 1980년07월28일	미국(US)	
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드	폴 에스 밀러	
	미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번가 235		
(72) 발명자	호스타스 주오자스 라젝카스 미합중국 커네티컷 워터포드 콘셔어 드라이브 5 제랄드 웨이건 홀란드		
(74) 대리인	미합중국 커네티컷 올드 라임 쿨트레인 17 이병호		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1038호)

(54) 5-치환된 디알루르산의 제조방법

요약

내용 없음.

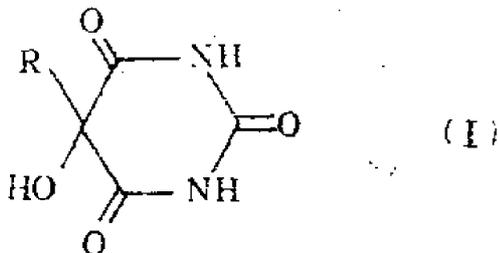
명세서

[발명의 명칭]

5-치환된 디알루르산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 혈당저하제로 유용한 5-치환된 옥사졸리딘-2, 4-디온 제조시 사용되는 하기 일반식(I)의 5-치환된 디알루르산의 신규 제조방법에 관한 것이다.

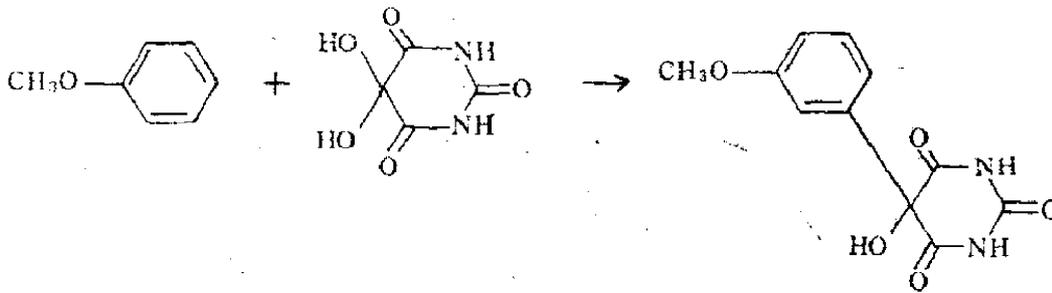


상기식에서

R은 특정반응온도에서 유기금속 시약의 자가-분해(Self-destruction)를 야기시킬 그룹이 함유되지 않은 유기 라디칼을 나타낸다.

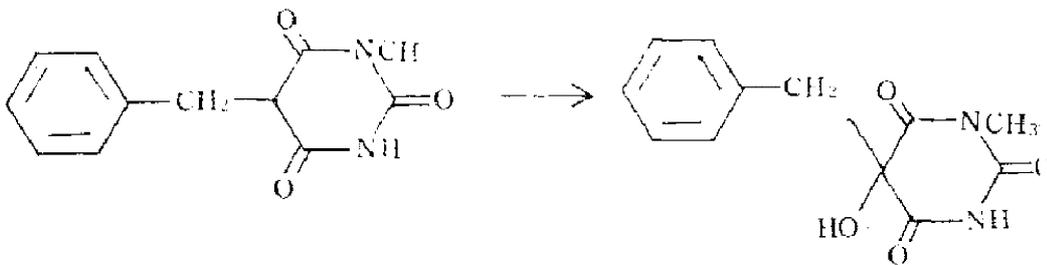
상기 혈당 저하제로 유용한 옥사졸리딘-2,4-디온류는 현재 대한민국에 출원되어 계류중인 "5-치환된 옥사졸리딘-2,4-디온류"란 명칭의 특허원의 주제이다. [참조 : 대한민국 특허원 81-2715 및 81-2716].

디알루르산은 이미 하기 반응식에서와 같이, 알록산 수화물을 방향족 아민, 페놀, 페놀성 에테르, 피롤 및 특정 피라졸론과 반응시킴으로써 제조하여 왔다.

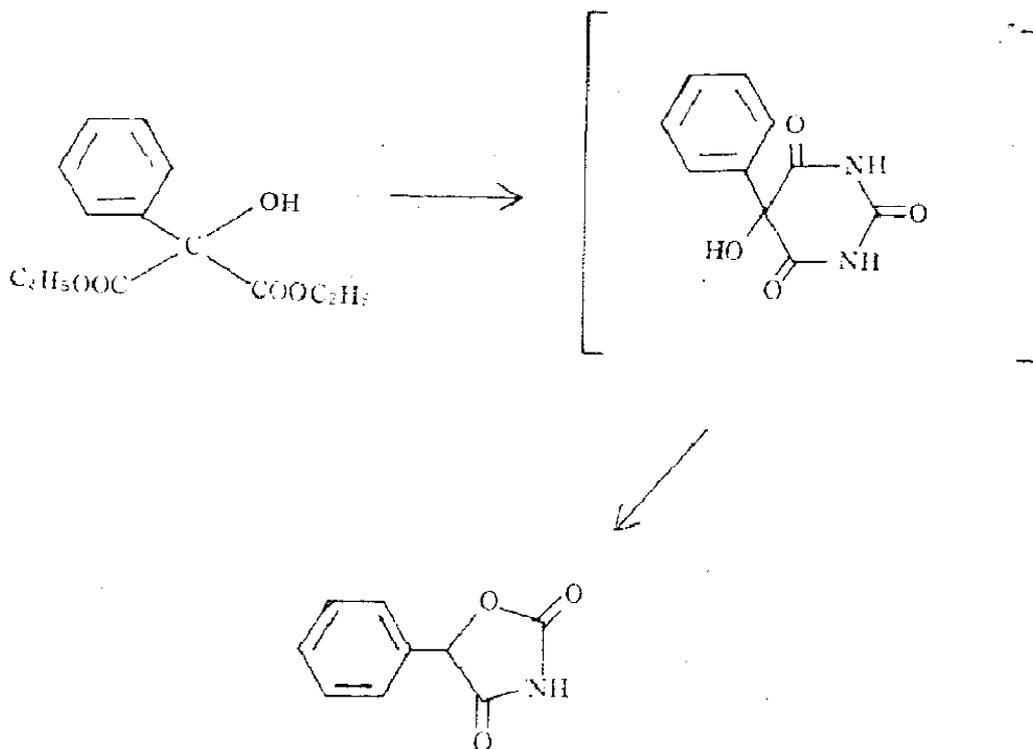


[참조 : King and Clark-Lewis의 J. Chem. Soc., pp. 3080-3085 (1951)]

또한 디알루르산은, 하기 반응식에서와 같이, 바르비투르산을 산화시킴으로써 제조하여 왔다.



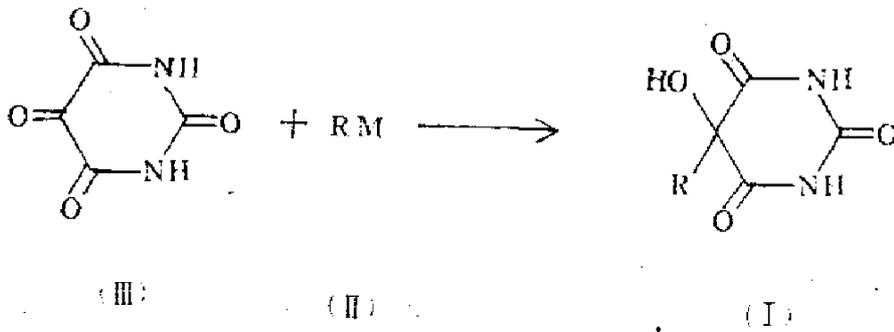
[참조 : Aspelund, Acta, Acad. Aboensis, Math. et. Phys. 10(14), p 42 (1937) ; Chem. Abstracts 31 ; pp. 6632-6633 (1937)]. 또한 디알루르산은, 하기 반응식에서와 같이, 치환된 타트론산 에스테르와 우레아와의 염기촉매화 축합반응에서 중간체로 존재한다.



[참조 : King and Clark-Lewis의 J. Chem. Soc., pp. 3077-3079 (1951)].

디알루르산을 거치는 옥사졸리딘-2,4-디온의 합성은 하기 문헌에 언급되어 있다. [참조 : Clark-Lewis의 Chem. Rev. 58, pp. 68-71 (1958)].

본 발명자는, 알록산(III)은, 그의 산성성질 및 여러개의 카보닐기를 함유함에도 불구하고, 하기 반응식에서와 같이, 유리리튬 또는 그리냐드(Grignard) 시약(II)과 반응하여 5-치환된 디알루르산[5-하이드록시-2,4,6-(1H, 3H, 5H)피리미딘 트리온(I)]을 형성한다는 것을 발견하였다.

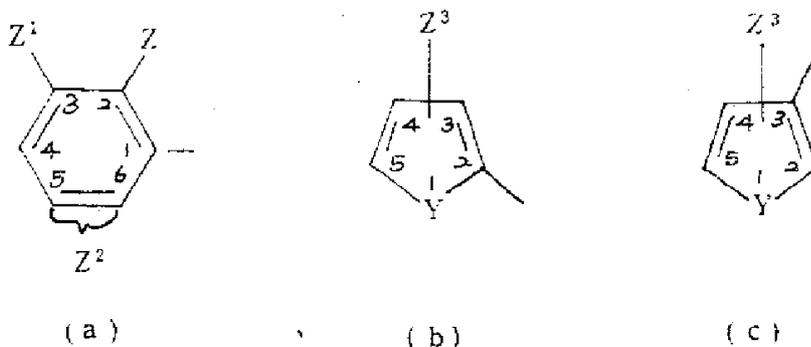


상기식에서

R은 반응조건하에서 일반식 RM의 유기금속 작용기에 대해 반응성이 있는 [따라서 시약의 자가분해를 야기시킴] 카보닐, 카복실레이트 또는 하이드록시 같은 그룹을 함유하지 않은 유기라디칼을 나타내며, M은 Li, MgCl, Mg Br, MgI 또는 기타 적당한 유기금속 작용기를 나타내며, 바람직하게는 Li이다.

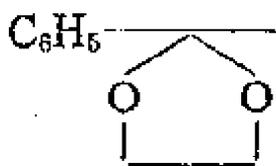
디알루르산을 제조하는 본 발명 공정 및 원하는 옥사졸리딘-2,4-디온을 제조하는 전공정은, 특히 필수 출발물질이 구입 용이할 경우, 최소의 피텐셜(potential)안전도 및 환경 문제를 나타내며 조작이 간편하기 때문에, 특히 가치가 있다.

본 발명의 바람직한 태양은 R이 하기 일반식(a), (b) 또는 (c)의 그룹을 나타내는 화합물을 제조하는 방법인데, 그 이유는 이렇게 생성된 디알루르산이 혈당 저하제로 유용한 옥사졸리딘-2,4-디온의 제조에 특히 유용하기 때문이다.



상기식에서

Z는 수소, 메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 알콕시, 클로로 또는 플루오로이고, Z<sup>1</sup>은 수소, 메틸, 클로로 또는 플루오로이며, Z<sup>2</sup>은 수소, 메틸, 클로로 또는 플루오로이며, 이는 페닐환의 5- 또는 6-위치에 결합되고, Z<sup>3</sup>은 수소, 메틸, 페닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알콕시, 플루오로, 클로로, 브로모 또는



이며, Y는 황 또는 산소이다.

페닐계열에서 특히 가치 있는 것은 Z<sup>1</sup>이 수소이고, Z<sup>2</sup>가 수소, 클로로 또는 플루오로인 화합물이고, 티오펜 및 푸란계열에서 특히 가치 있는 화합물은 Z<sup>3</sup>가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알콕시, 클로로 또는 브로모인 화합물이다.

본 발명의 가장 가치있는 태양은 R이 3-티에닐, 3-푸릴, 2-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시-5-클로로페닐 및 2-메톡시-5-플루오로페닐인 디알루르산의 제조방법인데, 왜냐하면 이들 합성에 필요한 3-티에닐/3-푸릴/치환된 페닐할라이드는 구입용이하며, 궁극적으로 유도된 옥사졸리딘-2,4-디온은 특수한 혈당강화 작용을 가지기 때문이다.

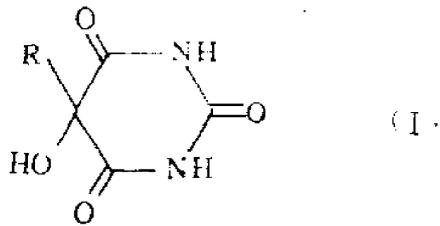
또한, 본 발명자는 알콕산(III)을 유기금속염(II)과 반응시켜 가치있는 5-치환된 디알루르산을 얻고, 이를 완화된 조건하에서 전환시켜 혈당 강하제로 유용한 5-치환된 옥사졸리딘-2,4-디온을 고수율로 얻을 수 있다는 것도 발견하였다.

반응은 유기리튬 화합물 또는 그리나드 시약이 동일 반응계내에서 형성되는 반응-불활성 용매중에서 쉽게 수행된다.

그러한 용매의 대표적인 것으로서 에테르, 이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란 및 디옥산등이 있다. 온도는 한정되어 있는것은 아니며, 광범위(예 : -90° 내지 50°C)하게 변화시킬 수 있으나, 단, 유기금속 반응물은 사용되는 온도에서 충분히 안정하여야 한다. 유기금속 반응물의 안정성이 측

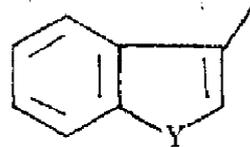
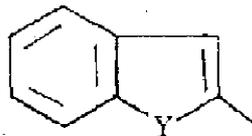
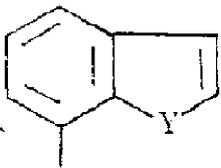
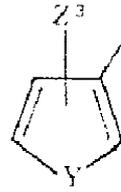
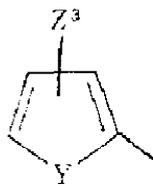
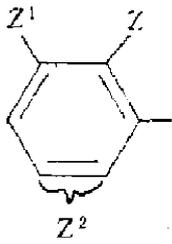
정되지 않았을때는, 편의상 반응물의 각각의 용액을 저온(예 :  $-90^{\circ}$  내지  $-30^{\circ}\text{C}$ )에서 혼합한후 주변 온도에서 반응을 진행시켜 완결시킨다.

이 공정은 하기 일반식의 화합물 (이것으로 한정되는 것은 아님)을 포함하는 광범위한 5-치환된 디알루르산의 합성에 광범위하게 적용시킬 수 있다.



상기식에서

R은 하기 일반식 (a), (b), (c), (d), (e), 또는 (f)의 그룹이다.

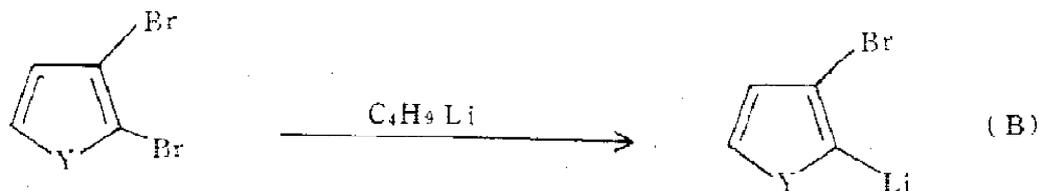
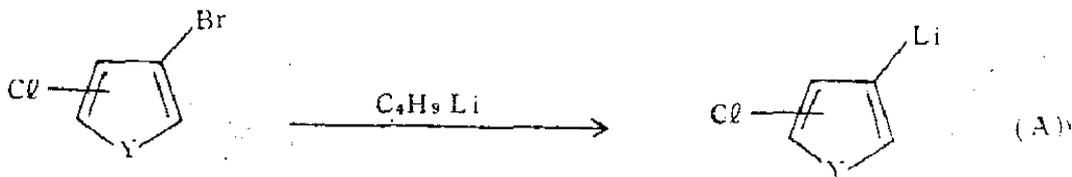


상기식에서

Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> 및 Y는 전술된 바와 같다.

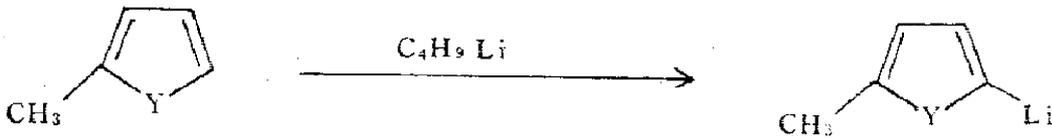
필수의 유기금속 시약(RM, 여기서 R 및 M은 전술된 바와 같다)은 공지된 방법에 의해 상응하는 할로겐화물로 부터 동일계 반응내에서 수득할 수 있다.

M이 리튬인 경우, 특히 Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> 또는 Z<sup>3</sup> 중 어느것이든 할로겐을 나타낼때가 본 발명의 바람직한 태양을 나타내는데, 그 이유는 리튬시약이, 하기 반응식(A)에서와 같이 염소 또는 불소와 브롬사이, 또는 하기 반응식(B)과 같이 2개의 위치에 있는 브롬사이에서 선택적으로 형성될 수 있기 때문이다.



더우기 대부분의 경우에 있어서, 리튬 시약은 하기 반응식에서와 같이, 할로겐화물 전구체

필요없이, 교환반응에 의해 형성될 수 있다.



본 발명에 유용한 유기 리튬시약의 제법을 기술하고 있는 특히 가치있는 참조문헌은 다음과 같다 : Guillard 등의 Bull. soc. chim. Fr. (11), pp. 4121-4126 (1967) ; Zaluski 등의 ibid. (5), pp. 1838-1846 (1970) ; Sornay 등의 ibid., (3), pp. 990-1000 (1971) ; Ly and Schiosser, Helv. chim. Acta 60 (6), pp. 2085-2088 (1977) ; Mac Dowell and Ballas, J. Org. Chem. 42 (23), pp. 3717-3720 (1977) ; and Chemica Scripta. 15, pp. 1-3 (1980).

필수적은 아니나, 본 발명에서 무수 알루미늄을 사용하는 것이 바람직하다. 무수알루미늄은 알루미늄 수화물로부터 승화에 의해 쉽게 제조된다. 알루미늄 수화물이 본 발명에 사용될때, 완전 전환을 수행하기 위해서는 2당량 이상의 금속 시약이 필요한 반면, 무수알루미늄을 사용할 경우 완전전환시키는데는 단지 1당량의 유기금속시약이 필요하다.

유기금속 시약의 제조에 필요한 할로겐화물은 시판용으로 구입용이하거나, 문헌에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 상기 인용된 문헌의 방법은 푸란/티오펜 유도체와 관련하여 특히 도움이된다. 필요한 페닐 유도체 할로겐화물은 시판용으로 구입용이하거나, 하기와 같은 표준문헌 방법으로 제조할 수 있다 : 직접 할로겐화방법[예 : 4-플루오로 아니솔을 브롬화하여 2-브로모-4-플루오로 아니솔을 얻음 ; 참조 : Weyand, Organic preparations, Interscience publishers, New York 1945, p.76] 또는 아민의 디아조화/할로겐 치환방법 [예 : 2-플루오로 아닐린을 디아조화시킨후 브롬화 제1구리와 반응시켜 2-플루오로페닐브로마이드를 얻음 ; 참조 Roe in Organic Reactions, Vol 5, John Wiley and Soms, New York, 1949, p.193].

본 발명의 디알루르산은 주변온도에서 수분간 묽은 수산화나트륨 수용액과 반응시킴으로써, 원하는 혈당강하성 옥사졸리딘-2,4-디온으로 쉽게 전환된다. 디알루르산은 분리시킬 필요는 없으나, 필요하다면 수성염기의 완화된 조건하에 노출시킴으로써 동일 반응계내에서 옥사졸리딘-2,4-디온으로 직접 전환시킬 수 있다.

본 발명의 디알루르산으로부터 제조된 옥사졸리딘-2,4-디온은 당뇨병 치료제로 유용하다. 이러한 임상용도에 요구되는 혈당강하 작용은 다음에 설명될 포당당 내성 시험에 의해 결정된다. 숫 알비노쥐를 이러한 목적에 실험시험동물로 사용한다. 시험동물을 약 18 내지 24시간 굶긴다. 쥐의 체중을 달고 번호를 붙이며 필요에 따라 5 또는 6마리씩 그룹을 지어 기록한다. 각동물 그룹에 포도당(kg당 1g)을 복강내 투여하고 물(대조군) 또는 화합물(0.1 내지 100mg/kg중에서 선택된 용량)에 경구 투여한다. 꼬리혈액 시료중 혈당량(mg/100ml)을 대조군 및 처리그룹에서 3시간에 걸쳐 측정한다. 대조군 및 처리그룹의 0시간 혈당량을 기준하여, 0.5시간, 1시간, 2시간 및 3시간에 혈당의 저하율 %를 다음과 같이 계산한다.

$$\frac{[\text{대조군 혈당량}] - [\text{처리된 혈당량}]}{[\text{대조군 혈당량}]} \times 100\%$$

임상적으로 유용한 혈당 저하제는 이 시험에서 활성을 나타내었다.

본 발명의 옥사졸리딘-2,4-디온은 사람을 포함한 포유동물에 경구 또는 비경구로 투여된다. 경구투여가 바람직하고, 보다 편리하며 주입시의 가능한 통증 및 자극을 피할수 있다. 그러나, 질병 또는 기타 장애에 의하여 환자가 약물을 복용할 수 없거나 경구투여에 따른 흡수가 불량할 경우, 약물을 비경구로 투여하여야 한다. 투여용량은 매일 환자 체중 kg당 약 0.10 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 0.10 내지 약 10mg/kg으로, 1회 투여하거나 분복 투여할 수 있다. 그러나 치료대상인 개개환자에 대한 최적용량은 치료 책임자에 의해 결정될 것이며, 일반적으로 초기에는 보다 소량의 용량을 투여하고 그후 양을 증가시켜 가장 적합한 용량을 결정하여야 할 것이다. 이것은 사용되는 특정화합물 및 치료되어야 할 환자에 따라 달라질 것이다.

이들 화합물은 화합물 또는 그의 약학적으로 무독한 산부가염을 약학적으로 무독한 담체 또는 희석제와 함께 함유하는 약제학적 제제로 사용될수 있다. 적당한 약제학적으로 무독한 담체에는 불활성 고정충진제 또는 희석제 및 멸균수성 또는 유기매체가 포함된다. 활성화합물은 그러한 약제학적 조성물중에 상술한 범위 내에서 원하는 용량을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 것이다. 따라서 경구투여를 위해서는 본 화합물을 적당한 고형 또는 액형담체나 희석제와 혼합하여 캡슐제, 정제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제등을 형성시킬 수 있다. 약제학적 조성물은, 필요하다면, 방항제, 감미제, 부형제등의 첨가성분을 함유할 수 있다.

비경구 투여를 위해서는, 화합물을 멸균수성 또는 유기매체와 혼합하여 주사가능한 용제 또는 현탁제를 형성시킬 수 있다. 예를들어, 화합물의 수용성 약제학적으로 무독한 산부가염의 수용액 뿐만 아니라, 참기름 또는 낙화생유, 수성 프로필렌 글리콜등에 함유된 용액이 사용될 수 있다. 이러한 방법으로 제조된 주사용 액제는 정맥내, 복강내, 피하내 또는 근육내 투여될 수 있으며, 사람에게는 근육내 투여가 바람직하다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 설명된다. 그러나 본 발명이 이들 실시예의 특수한 세부사항으로 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

## 5-하이드록시-5-(5-페닐-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온

2-페닐푸란(5.76g, 40밀리몰)을 100ml의 테트라 하이드로푸란과 혼합하고 -30℃로 냉각시킨다. 부틸리튬을 헥산에 녹인 용액(2.3M, 19.1ml)을, -20° 내지 -30℃로 유지시키며, 5분간에 걸쳐 적가한다. 반응혼합물을 실온으로 가온시킨후 30℃로 재냉각시킨다. 40ml의 테트라하이드로푸란중의 승화 알록산(5.96g, 42밀리몰)을, -20° 내지 -30° 0를 유지하며, 5분간에 걸쳐 적가한다. 반응혼합물을 다시 실온으로 가온시키고 0℃로 재냉각시킨후, 50ml의 1N염산을 2내지 3분에 걸쳐 적가한다. 급냉시킨 반응혼합물을 100ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 무수 황산마그네슘 베드(bed)을 통해 여과하고 증발시켜 출발물질 (Rf 0.45)이 함유된 5-하이드록시-5-(5-페닐-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온[9.4g, 검상고체, Rf 0.75(1 : 1 헥산에틸아세테이트/5% 아세트산)]을 얻는다.

[실시예 2]

## 5-(5-페닐-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4,-디온

5-하이드록시-5-(5-페닐-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(0.7g)을 15ml의 1N 수산화나트륨에 용해시키고, 실온에서 15분간 교반한 후 에틸아세테이트로 추출하고, 약 1ml의 빙초산으로 약산성으로 만든다음 25ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 나중의 에틸아세테이트 추출물을 약 6.5ml의 물로 역세척하여 무수 황산마그네슘 베드상에서 여과하고 증발시켜 고품의 5-(5-페닐-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온[100mg ; 용점 216내지 218℃ ; Rf 0.6(1 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트/5% 아세트산)]을 얻는다.

[실시예 3]

## 5-하이드록시-5-(5-메틸-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온

2-메틸푸란(3.28g, 3.58ml, 40밀리몰)을 100ml의 테트라하이드로푸란과 혼합한다. 질소 개스로 정화시킨 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, -20 내지-30℃로 유지 시키면서 부틸리튬(헥산중의 2.3M 용액, 19.1ml)을 10분에 걸쳐 가한다. 반응혼합물을 실온으로 가온시킨후 -30℃로 다시 냉각시킨다. 40ml의 테트라하이드로푸란중의 승화 알록산(5.96g)을, -20내지 -30℃로 유지시키며, 10분에 걸쳐 적가한다. 반응혼합물을 실온으로 가온시키고 다시 0℃까지 냉각시킨후 온도를 0내지 5℃로 유지하면서 50ml의 1N 염산을 적가한다. 반응 혼합물을 100ml의 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 25ml의 물로 세척하여 무수황산 마그네슘 베드를 통해 여과하고 증발시켜 고품의 5-하이드록시-5-(5-메틸-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(6.3g; m/e 224)을 얻는다.

[실시예 4]

## 5-(5-메틸-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

5-하이드록시-5-(5-메틸-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(6.3g)을 50ml의 1N수산화나트륨에 용해시키고 실온에서 15분간 교반한다. 반응혼합물을 50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고 빙초산으로 산성화시킨다. 이어서, 생성물을 매회 30ml의 새로운 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 추출액을 무수 황산 마그네슘 베드를 통해 여과시키고 증발시켜 오일상 물질을 얻는다. 이 오일을, 용출제로 1 : 1 헥산 : 에틸아세테이트/5% 아세트산을 사용한 50ml의 실리카겔상에서 크로마토그래프시킨다. 칼럼은 동일 용출제를 사용하여 tlc로 확인한다. 획분을 함유하는 투명한 생성물을 합하고 증발건조시킨후 헥산으로 처리한다(311mg, 용점 135 내지 138℃).

메탄올/물로 재결정화하여 정제된 5-(5-메틸-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온(142mg, 용점 136.5 내지 137.5℃)을 얻는다.

원소분석 :  $C_8H_7NO_4$ 

이론치 : C 53.04 H 3.90 N 7.73

실측치 : C 52.82 H 4.03 N 7.65

[실시예 5]

## 5-하이드록시-5-(3-티에닐)-2,4,6-(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온

이소프로필 에테르(40ml)를 70℃로 냉각시킨다. 헥산중의 부틸리튬(2.4M, 10ml, 24밀리몰)을 -70° 내지 -60℃로 유지하면서, 10분에 걸쳐 적가한다. 3-브로모티오펜(1.9ml, 20밀리몰)을, -72° 내지 -68℃를 유지하며 20분에 걸쳐 가한다. 혼합물을 -72° 내지 -70℃에서 30분간 더 교반한다. 25ml의 테트라하이드로푸란중의 승화 알록산(3g, 21밀리몰)을, -70° 내지 -65℃를 유지하며, 40분에 걸쳐 가한다. 이 온도에서 15분간 계속 교반한다. 냉각욕을 제거시키고 반응혼합물을 실온에서 1시간 교반시킨후 5℃로 냉각시킨다. 염산(1N, 40ml)을 서서히 가하고 유기층을 분리해낸다. 수성층을 35ml의 에틸아세테이트로 추출한다. 합한 유기층/추출물을 10ml의 물로 세척하여 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 고품의 5-하이드록시-5-(3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온(1.41g, 31%, m/e 226)을 얻는다.

이 반응을, 테트라하이드로푸란 중에서 수행하며 3-브로모티오펜을 부틸리튬에 역으로 가하고, 1당량의 무수 알록산 대신 0.5당량의 알록산 수화물을 직접 가할경우, 생성물은 상기 트리온과 5-(3-브로모-2-티에닐)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온의 혼합물이며, 이는 후술할 실시예 6의 방법에 의해 5-(3-브로모-2-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온 및 5-(3-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온의 혼합물로 전환된다.

또한, 이소프로필 에테르중 3-브로모 티오펜을 마그네슘 터닝스(turmings)와 반응시켜 상응하는 그리나드 시약을 형성한다. 테트라하이드로푸란중의 무수알록산을 적가하고

5-하이드록시-5-(3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온을 상기와 같이 분리한다. 또 다른 방법으로, 3-요오도 티오펜 또는 6-클로로티오펜을 그리나드 시약형성 기질로 사용하여 알록산과 반응시킨다.

## [실시예 6]

## 5-(3-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온

5-하이드록시-5-(3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(1.16g, 5.1밀리몰)을 1N수산화나트륨(11ml, 11밀리몰)에 용해시키고, 실온에서 15분간 방치시킨다. 용액을 아세트산으로 산성화시키고 생성물을 35분에 걸쳐 결정화시킨다. 여과하여 5-(3-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온(480mg, 51% ; 융점 133내지 135°C)을 얻는다. 모액을 에틸아세테이트로 추출함으로써 추가의 생성물을 얻는다. 추출물을 물로 역세척하고 증발 건조시켜 출발물질이 함유된 80mg의 생성물을 얻는다.

## [실시예 7]

## 5-(3-푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘트리온

실시예 54의 방법을 사용하되, 단, 3-브로모티오펜 대신 3-브로모푸란(2.94g, 1.8ml, 20밀리몰)을 사용하여 5-(3-푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온(1.62g, 오일, m/e 210)을 얻는다.

## [실시예 8]

## 5-(3-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

5-(3-푸릴)-5-하이드록시-2,4,6, (1H,3H,5H) 피리미딘-트리온(1.62g)을 15ml의 1N수산화나트륨에 용해시키고, 실온에서 15분간 방치시킨후 5ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 수성층을 빙초산(약 1.5ml)으로 산성화시키고 생성물을 25ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 5ml의 물로 역세척하고 무수황산 마그네슘 베드를 통해 여과하고 증발시켜 조생성물(470mg, m/e 167)을 오일형태로 얻는다. 이를 클로로포름으로 결정화하여 정제된 5-(3-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온(129mg, 융점 88내지 90°C, m/e 167)을 얻는다. 모액으로 부터 제2 용점 생성물을 수득한다.

## [실시예 9]

## 5-하이드록시-5-(5-메톡시-2-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온

2-메톡시티오펜(2.3g, 20밀리몰)을 35ml의 에테르에 용해시킨다. 냉각시키면서 핵산중의 부틸리튬(2.4M, 9ml, 21.6밀리몰)을 15분에 걸쳐 적가하고, 이 첨가중 온도를 35°C 정도까지 올린다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한다. 온도를 -20° 내지 -15°C사이로 유지시키면서, 20ml의 테트라하이드로푸란중의 승화알록산(3g, 21밀리몰)을 10분 동안 가한다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 0.5시간 교반한후 5°C로 냉각시키고 35ml의 1N염산을 소량씩 가하여 급냉시킨다. 유기층을 분리시키고 수성층을 25ml의 에틸아세테이트로 추출한다. 합한 유기층 및 추출물을 물로 역세척하고 농축건조시킨후 핵산으로 처리하여 고형의 5-하이드록시-5-(5-메톡시-2-티에닐)-2, 4, 6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(1.4g, m/e 256)을 얻는다.

## [실시예 10]

## 5-(5-메톡시-2-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온

5-하이드록시-5-(5-메톡시-2-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온(1.1g)을 10ml의 1N수산화나트륨에 용해시키고, 실온에서 1.5시간 동안 방치시킨후 에테르로 추출하고 아세트산으로 산성화한 다음 15ml의 물로 희석하고 여과하여 생성물 [567mg, 융점 144내지 146°C(분해)]을 얻는다. 이를 아세톤-핵산으로 재결정화하여 정제된 5-(5-메톡시-2-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온을 두 가지 생성물 [487mg, 융점 147내지 148°C (분해)]로서 얻는다.

원 소분석 : C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>NS

이론치 : C 45.08 H 3.31 N 6.57

실측치 : C 45.08 H 3.41 N 6.39

## [실시예 11]

## 5-[5-(2-페닐-1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온

실온에서 2-페닐-2-티에닐-1,3-디옥솔란(3.26g, 14밀리몰)을 35ml의 에테르에 용해시킨다. 핵산중의 부틸리튬(2.4M, 6.25ml, 15밀리몰)을 15분에 걸쳐 적가하고, 이때 온도는 33°C까지 올린다. 혼합물을 실온에서 75분간 교반한 후 냉각시킨다. -15° 내지 -20°C를 유지시키면서, 20ml의 테트라하이드로푸란중의 승화알록산(2.13g, 15밀리몰)용액을 10분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한후 5°C로 냉각시키고, 35ml의 1N염산을 소량씩 가하여 급냉시킨 다음 25ml의 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 15ml의 물로 역세척하고 무수황산나트륨 베드를 통해 여과하고 증발시켜 출발물질(Rf 0.8)이 함유된 5-[5-(2-페닐-1,3-디옥솔란-2-일)티에닐]-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온 [오일, Rf 0.25(1 : 1핵산 : 에틸아세테이트/5% 아세트산)]을 얻는다.

## [실시예 12]

## 5-[5-(2-페닐-1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]옥사졸리딘-2,4-디온

상기 실시예에서 얻은 조생성물 전량을 35ml의 1N수산화나트륨에 용해시키고 30분간 방치시킨다. 산성화시킨후 생성물을 이소프로필 에테르속으로 추출한다. 추출물을 물로 역세척하고 증발시켜 5-[5-

(2-페닐-1,3-디옥솔란-2-일)티에닐] 옥사졸리딘-2,4-디온 [0.40g, Rf 0.65(1 : 1 에틸아세테이트 : 헥산/5%아세트산)]을 얻는다.

[실시에 13]

5-(5-벤조일-2-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온

5-[5-(2-페닐-1,3-디옥솔란-2-일)-2-티에닐]-옥사졸리딘-2,4-디온(0.40g)을 30ml의 에테르에 용해시키고, 10ml의 6N염산과 함께 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 에틸아세테이트(10ml)를 가하고 유기층을 분리한후 진공중 증발건조시킨다(0.388g). 1-1핵산 : 에틸 아세테이트를 용출제로 사용한 50ml의 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 tlc로 확인하여 초기획분에서 정제된 5-(5-벤조일-2-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온 (0.22g, 융점 153내지 155°C, m/e 287)을 얻는다.

원소분석 : C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>NS

이론치 : C 58.52 H 3.16 N 4.87

실측치 : C 58.69 H 3.50 N 4.94

[실시에 14]

5-(4-브로모-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘트리온

n-부틸 리튬을 에테르중에서 2,4-디브로모푸란과 소르네이(Sornay)등의 방법 [참조 : Bull. Soc. Chim. Fr., P998(1971)]에 따라 반응시킨다. 생성된 유기리튬 용액을 실시에 5에 따라 -60° 내지 -65°C에서 알록산과 반응시켜 5-(4-브로모-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 얻는다.

[실시에 15]

5-(4-브로모-2-푸릴)-옥사졸리딘-2,4-디온

실시에 2의 방법을 사용하여, 5-(4-브로모-2-푸릴)-2,4,6-(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 5-(4-브로모-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

[실시에 16]

5-(3-클로로-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온

n-부틸 리튬 및 1당량의 디이소프로필 아민을 테트라하이드로푸란 존재하에 -80°C에서 1당량의 3-클로로푸란과 1.5시간 동안 라이(Ly) 및 솔로셔(Schlosser)의 방법 [참조 : Helv. Chim. Acta 60(6), P. 2087(1977)]에 따라 반응시킨다. 동일온도에서 테트라하이드로푸란중 1당량의 알록산을 적가하고 혼합물을 실온으로 2시간동안 가온시킨다. 5-(3-클로로-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 실시에 5의 방법에 따라 분리시킨다.

[실시에 17]

5-(3-클로로-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

실시에 2의 방법을 사용하여, 5-(3-클로로-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 5-(3-클로로-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

[실시에 18]

5-(3-브로모-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온

n-부틸 리튬을 잘루스키(Zaluski)등의 방법 [참조 : Bull. Soc. Chim. Fr., P1843(1970)] 및 소르네이(Sornay)등의 방법 [참조 : loc. Cit., P990(1971)]에 따라 -70°C, 에테르중에서 2,3-디브로모푸란과 반응시킨다. 반응 혼합물을 -20°C로 가온시키고 테트라하이드로푸란중 1당량의 무수알록산을 적가한다. 실온으로 2시간동안 가열시킴으로써 반응을 진행, 완결시킨다. 실시에 5의 방법에 따라, 생성물인 5-(3-브로모-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온을 분리시킨다.

또한, 필요한 유기리튬은, 라이 및 솔로셔의 방법 [참조 : Helv. Chim. Acta 60(6), P. 2087(1977)]에 따라, -80°C에서 테트라하이드로푸란 중의 3-브로모푸란 용액으로 부터 제조한다. 이 경우 알록산을 -80°C에서 가한다(실시에 16참조).

[실시에 19]

5-(3-브로모-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

실시에 2의 방법에 따라, 5-(3-브로모-2-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 5-(3-브로모-2-푸릴)-옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

[실시에 20]

5-(2-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온

그로노비츠(Gronowitz)등의 방법 [참조 : Chemica Scripta 15, P.2(1980)]에 따라, 2-클로로-3-브로모티오펜을 -70°C, 에테르중에서 n-부틸 리튬과 반응시킨다. 15분후, 유기리튬 시약을 -70°C에서 테트라하이드로푸란중의 알록산용액속에 붓는다. 반응 혼합물을 2시간동안 실온으로 가온시키고, 실시에 5에 따라 5-(2-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 분리시킨다.

동일한 방법에 따라, 4-브로모-2-클로로티오펜을 사용하여 5-(5-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 얻는다.

## [실시예 21]

5-(2-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온

실시예 2의 방법에 따라, 5-(2-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘트리온을 5-(2-클로로-3-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

동일 방법에 따라, 5-(5-클로로-3-티에닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 5-(5-클로로-3-티에닐)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

## [실시예 22]

5-하이드록시-5-(2-메톡시-3-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온

2-메톡시-3-브로모티오펜을, 소르네이(Solmay)등의 방법 [참조 : Bull. SOC. Chim. Fr 3, P.999 (1971)]에 따라, 0° 내지 5°C, 에테르 중에서 n-부틸리튬과 반응시킨다. 유기리튬시약을 -10° 내지 -20°C로 냉각시키고 테트라하이드로푸란중 1당량의 알록산과 반응시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 실시예 5의 방법에 따라 5-하이드록시-5-(2-메톡시-3-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온을 분리시킨다.

## [실시예 23]

5-(2-메톡시-3-푸릴)옥사졸리딘-2, 4-디온

실시예 2의 방법에 따라, 5-(2-메톡시-3-푸릴)-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘 트리온을 5-(2-메톡시-3-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

## [실시예 24]

5-(3-플루오로-2-푸릴)-5-하이드록시-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)피리미딘 트리온

실시예 16의 방법에 따라, 3-플루오로푸란을 5-(3-플루오로-2-푸릴)-5-하이드록시-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)피리미딘 트리온으로 전환시킨다.

## [실시예 25]

5-(3-플루오로-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

실시예 2의 방법에 따라, 5-(3-플루오로-2-푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘트리온을 5-(3-플루오로-2-푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

## [실시예 26]

5-(3-벤조[b]푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온

실시예 5의 방법에 따라, 3-브로모벤조 [b]푸란 [참조 : Masom et al, J. Chem. soc. p.3150(1931)]을 n-부틸리튬과 반응시킨후 알록산과 반응시켜 5-(3-벤조[b]푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온을 얻는다.

또한, 이소프로필 에테르중의 3-브로모벤조 [b]푸란을 촉매량의 메틸 요오다이드 존재하에 실온에서 마그네슘 터닝스와 반응시켜 그리나드 시약을 형성시킨다. 테트라하이드로푸란중의 승화알록산을 적가하고, 실시예 5에 따라 생성물을 분리시킨다.

## [실시예 27]

5-(3-벤조 [b]푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온

실시예 2의 방법에 따라, 5-(3-벤조 [b] 푸릴)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘트리온을 5-(3-벤조 [b] 푸릴)옥사졸리딘-2,4-디온으로 전환시킨다.

## [실시예 28]

5-페닐(및 치환된 페닐)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H) 피리미딘 트리온

실시예 5의 방법에 따라, 페닐 브로마이드, 2-브로모아니솔, 2-에토시페닐 브로마이드, 2-브로모-4-플루오로아니솔-2-브로모-4-클로로아니솔, 2-브로모톨루엔 및 2-플루오로페닐 브로마이드를 각각 하기화합물로 전환시킨다.

5-하이드록시-5-페닐-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘트리온, 5-하이드록시-5-(2-메톡시페닐)-2,4,6(1H,3H)-피리미딘트리온, 5-(2-메톡시페닐)-5-하이드록시-2,4,6-(H,3H,5H)-피리미딘트리온, 5-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘트리온, 5-(5-클로로-2-메톡시페닐)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘트리온, 5-하이드록시-5-(2-메틸페닐)-2,4,6(1H,3H,5H)피리미딘 트리온, 및 5-(2-플루오로페닐)-5-하이드록시-2,4,6(1H,3H,5H)-피리미딘트리온, 또한, 2-클로로아니솔, 2-브로모아니솔 또는 2-요오도아니솔을 디이소프로필 에테르중의 마그네슘 터닝스와 반응시켜 상응하는 그리나드시약으로 전환시킨다. 생성된 시약을 냉각시키고, 실시예 5에 따라, 무수 알록산과 반응시켜 5-(하이드록시-5-(2-메톡시페닐)-2,4,6-(H,3H,5H)피리미딘 트리온을 얻는다.

## [실시예 29]

5-페닐(및 치환된 페닐)옥사졸리딘-2,4-디온

실시예 2의 방법에 따라, 실시예 28의 여러가지 피리미딘 트리온을 각각 하기 화합물로 전환시킨다.

5-페닐옥사졸리딘-2,4-디온, 5-(2-메톡시페닐(옥사졸리딘-2,4-디온, 5-(2-메톡시페닐) 옥사졸리딘-

2,4-디온, 5-(5-플루오로-2-메톡시페닐)옥사졸리딘-2,4-디온, 5-(5-클로로-2-메톡시페닐)옥사졸리딘-2,4-디온, 5-(2-메틸페닐)옥사졸리딘-2,4-디온, 및 5-(2-플루오로페닐)옥사졸리딘-2,4-디온.

[제조예 1]

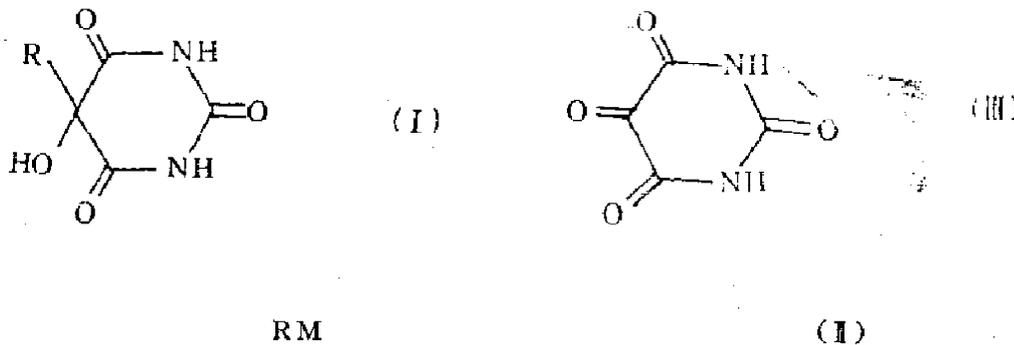
2-페닐-2-(2-티에닐)-1,3-디옥솔란

2-벤조일티오펜(19g, 0.1몰), 에틸렌글리콜(11ml, 0.2몰), 톨루엔(150ml) 및 p-톨루엔설폰산(약 0.2g)을 혼합하고 6시간동안 환류시킨다. 부산물인 물을 단-스타크 트랩(Dean-Stark trap)에 모은다. tlc(1 : 8에틸 아세테이트 : 헥산) 분석결과, 반응이 약 40%완결되었음을 알았다. 에틸렌글리콜(30ml)을 더가하고 35시간동안 계속 환류시킨다. 반응은 여전히 완결되지 않았다. 반응 혼합물을 200ml의 에테르로 희석하고 150ml의 물로 2회 세척한 후 증발, 건조시킨다. 잔류물을, 용출제로서 1 : 8에틸아세테이트 : 헥산을 사용한 약 500ml의 실리카겔 상에서 크로마토그래프시키고 tlc로 확인한다. 보다 신속히 이동하는 생성물-함유 획분을 합하고 증발시켜 2-페닐-(2-티에닐)-1,3-디옥솔란 (8g, 오일, Rf 0.6(1 : 8에틸 아세테이트 : 헥산))을 얻는다.

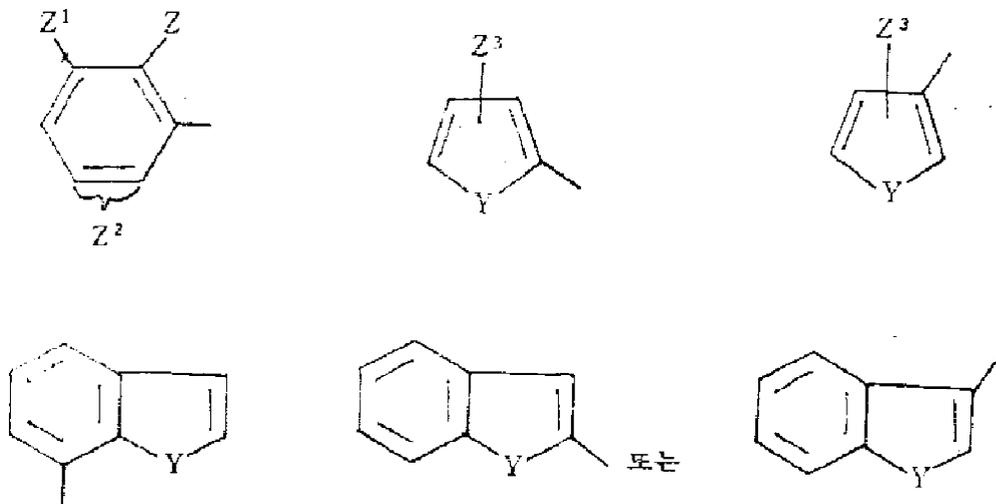
### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

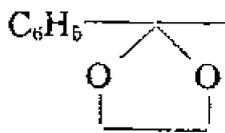
하기 일반식(III)의 알록산을 일반식(I)의 유기금속 시약과 반응-불활성 용매 존재하에  $-90^{\circ}$  내지  $50^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기 일반식에서, M은 Li 또는  $\text{Mg}_x$  (여기서 X는 Cl, Br 또는 I 이다)이고, R은



[상기식에서, Z는 수소, 메틸,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알콕시, 클로로 또는 플루오로이며,  $Z^1$ 은 수소, 메틸, 클로로 또는 플루오로이고,  $Z^2$ 은 수소, 메틸, 클로로 또는 플루오로이며,  $Z^3$ 은 수소, 메틸, 페닐,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알콕시, 플루오로, 클로로, 브로모 또는



이며, Y는 황 또는 산소이다]이다.