

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 307/62

(45) 공고일자 1994년01월05일
(11) 공고번호 특1994-0000073

(21) 출원번호	특1986-0003855	(65) 공개번호	특1986-0009001
(22) 출원일자	1986년05월17일	(43) 공개일자	1986년12월19일
(30) 우선권주장	PCT/JP 85/272 1985년05월17일 일본(JP) PCT/JP 85/340 1985년06월18일 일본(JP)		
(71) 출원인	다께다야꾸헝 고오교 가부시끼가이샤 구라바야시 이쿠시로 일본국 오오사까시 히가시쿠 도쇼마찌 2쵸메 27반찌		
(72) 발명자	데라오 신지 일본국 오오사까후 도요나까시 신센리 미나미마찌 2쵸메 26방 3고 히라따 미노루 일본국 오오사까후 이께다시 후시오다이 1쵸메 26방 13고		
(74) 대리인	이준구, 신용길		

심사관 : 정진수 (책자공보 제3506호)

(54) 아스코르브산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

아스코르브산 유도체의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

도면 1은 실험예 1의 산화 억제 활성을 나타낸 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아스코르브산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 순환계 기능 장애의 예방 및 치료에 유용한 아스코르브산 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

성인에게 주로 관측되는 심장, 뇌, 콩팥 등의 질병은 주로 병의 근본 단계인 저혈에서 기인된 세포 또는 조직의 파괴 및 장애가 그 원인이며, 이는 에너지 공급을 지연시키는 저혈을 초래한다. 예를들면, 저혈 심장 질환, 저혈 뇌 질환, 저혈 콩팥 장애 및 저혈성 위장 궤양의 질병율은 최근 사회가 더욱 문명화되고 나이는 사람들의 비율이 더 높아 질수록 증가되며, 또한 이것은 선진국의 주요한 치사율의 요인이 되고 있다.

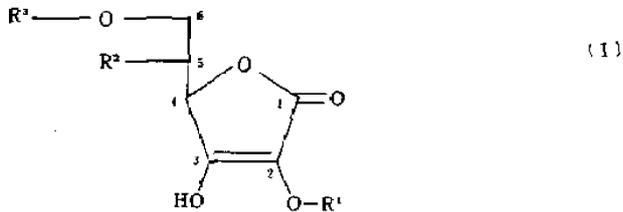
최근에 생물학적으로 활성화된 산소류 또는 반응성 유기 라디칼류가 저혈 조직의 손상을 악화시키는 데 주요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다(즉, 세포 기능의 저하, 세포의 장애, 파괴 및 괴사등)[이. 프리도비츠, Annual Review of Pharmacology and Toxicology 23, 239(1983) ; 제이.엠.맥코드, The New England Journal of Medicine, 312, 159(1985) ; 케이.피.부르튼, 제이.엠.맥코드 및 지.가하이, American Journal of Physiology, 246, H776(1984)]. 생체계내의 활성화된 산소류 또는 반응성 유기 라디칼류로는 과산화물 음이온 라디칼(O₂⁻) 히드록시 라디칼(·OH) 일 중항산소(¹O₂) 및 과산화물 라디칼(ROO·)이 있다. 특히, 생체계 내의 O₂⁻의 발생과 반응성 산소류에 의한 순차적인 세포 또는 조직의 손상은 저혈성 질병에 중요한 의미를 갖는다. 특히, 저혈 손상 부위의 혈액 재환류 후 또는 저혈 후의 과량의 O₂⁻발생에 의한 발육 조직의 손상은 중요한 의미를 갖는 것으로 생각된다.

과산화물 디스뮤타아제는 특이하게 O₂⁻를 제거하여 효과적으로 조직을 손상으로 부터 보호하며 저혈 부위의 재환류 후 또는 저혈 후의 조직 장애를 완화시킨다고 공지되어 있다[디.엔.그랑거, 지.롤랄리, 제이.엠.맥코드, Gastroenterology, 81, 22(1981)]. 또한, 아스코르브산, α-토코페롤, 시스테인 및 환원 글루타티온이 유리 라디칼 제거 활성을 갖고 있으며, 병리학

적 조건에서 유리 라디칼에서 의해 유발되는 것 같은 조직의 손상을 억제할 수 있다고 보고되었다 [아이.프리도비츠, Science, 201, 875(1978)].

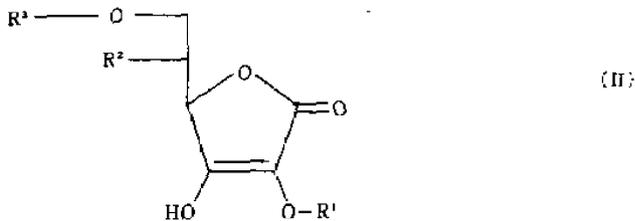
반응성 산소류 및 유기 라디칼이 생체계에서 조직 장애를 유발하는 중요한 물질임을 밝힌 지금까지의 연구를 기초로 본 발명자들은 반응성 산소류 및 유리 라디칼을 제거하기 위한 약학적 및 약리학적으로 뛰어난 신규 제약을 발견하기 위해 연구를 계속 수행하였다. 그 결과, 본 발명자들은 2-O-치환된 아스코르브산 유도체 및 그의 유사체가 생체의 실험 및 여러 동물 시험에서 반응성 산소류 및 유기 라디칼을 제거하는 강한 활성을 나타내고, 이들은 저혈 심장 질환, 뇌기능 장애 또는 콩팥 질환을 조절할 수 있음을 발견하였다.

본 발명은 순환계 기능 장애의 예방 및 치료에 유용한 하기 일반식 (I)의 아스코르브산 유도체 또는 그의 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제가 함유된 약학적 조성물 ;



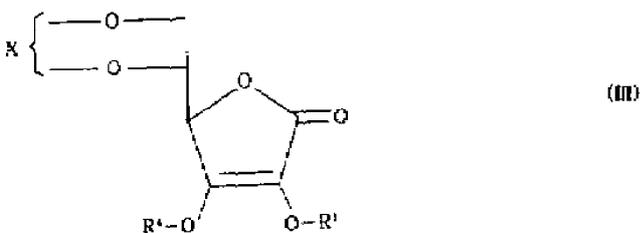
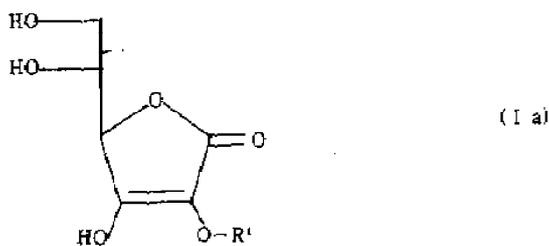
[식중, R¹은 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; R²는 수소 또는 히드록시기이며 ; R³는 수소, 아실기, 임의로 치환된 포스포노기 또는 술폰기이고, R³와 R²이 히드록시기는 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기를 형성할 수 있다]

하기 일반식(II)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체 또는 그의 염 ;



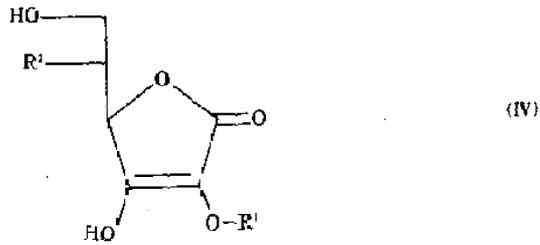
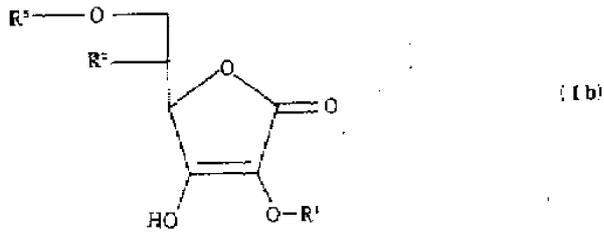
[식중, R¹은 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; R²는 수소 또는 히드록시기이며 ; R³는 수소, 아실기 또는 임의로 치환된 포스포노기이고, R¹이 치환된 벤질, 펜아실, 시클로알킬메틸 및 히드록시 또는 벤질옥시로 치환된 C₁₋₂₂ 알킬을 제외한 분자량 15 내지 400의 유기 잔기 이외의 것이라면 R²가 히드록시기 및 R³가 수소인 경우에 R³ 및 R²의 히드록시기는 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기를 형성할 수 있다.]

하기 일반식(III)으로 표시될 수 있는 화합물을 가수분해 또는 산 가수분해 시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(1a)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체 또는 그의 염의 제조방법 ;



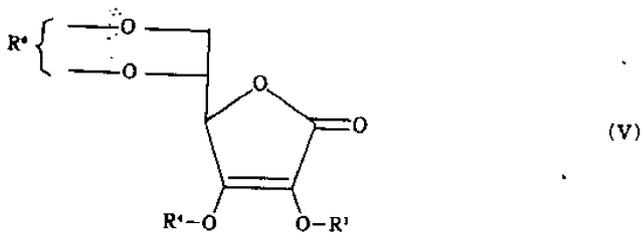
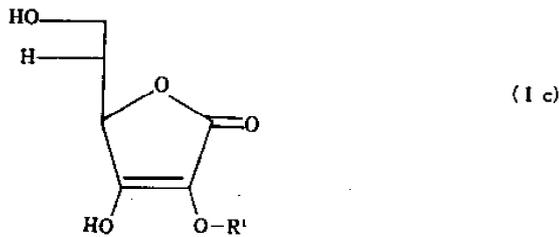
[식중, R¹은 치환된 벤질, 펜아실, 시클로알킬메틸 및 히드록시 또는 벤질옥시로 치환된 C₁₋₂₂ 알킬의 분자량 15 내지 400의 유기 잔기이고 ; R⁴는 가수분해 또는 환원에 의해 분해될 수 있는 기이며 ; 및 X는 2개의 수소, 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기이다.]

하기 일반식(IV)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체를 아실화 포스포릴화시키고, 아실화시킬 경우에는 필요하다면 아실 이동 또는 탈아실화를 계속 수행함을 특징으로 하는 하기 일반식 (Ib)로 표시되는 아스코르브산 유도체의 제조방법 ;



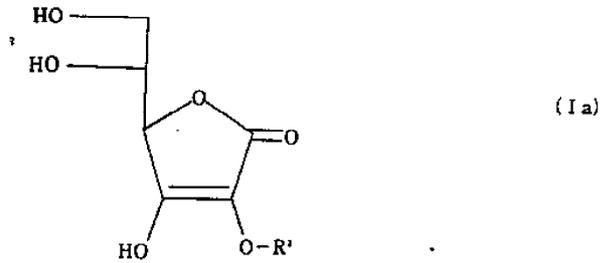
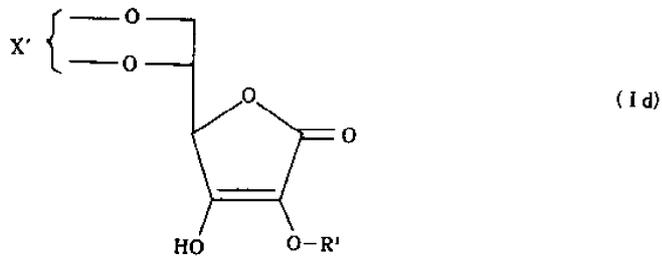
(식중, R¹ 및 R²는 상기 정의와 동일하고 ; R⁵는 아실 또는 임의로 치환된 포스포노이다.)

하기 일반식(V)로 표시될 수 있는 화합물을 탈수화시키고 환원시킨 후, 필요하다면 가수분해시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(Ic)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체의 제조방법 ; 및



(식중, R¹ 및 R⁴는 상기 정의와 동일하고 ; R⁶는 아세탈 잔기, 케탈 잔기 또는 $\text{O}=\text{S}(\text{O})_2$ 기이다.)

하기 일반식(Ia)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체를 아세탈화 또는 케탈화시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(Ic)로 표시될 수 있는 아스코르브산 유도체의 제조방법 ;



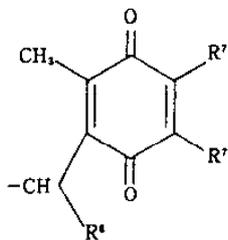
(식중, R¹은 상기 정의와 동일하고 ; X'는 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기이다.)에 관한 것이다.

상기 일반식중에서 R¹으로 표시된 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기에는 예를들면 치환기가 임의로 함유된 직쇄 또는 측쇄 알킬기가 있다.

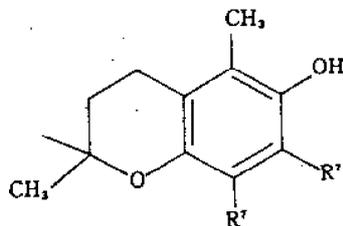
상기의 임의로 치환기가 함유된 분자량 15 내지 700의 직쇄 또는 측쇄 알킬기는 바람직하게는 1 내지 22개의 탄소원자, 좀 더 바람직하게는 9 내지 20개의 탄소원자가 함유된 것, 더 더욱 바람직하게는 14 내지 20개의 탄소원자가 함유된 직쇄 알킬기이다. 이런 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-트리데실, n-테트라데실, n-펜타데실, n-헥사데실, n-헵타데실, n-옥타데실, n-노나데실, n-에이코실, n-헨에이코실 및 n-도코실이 있다.

분자량이 15 내지 700인 직쇄 또는 측쇄 치환된 알킬기 내의 메틸렌기의 수는 바람직하게는 1 내지 22이다.

상기 알킬기의 치환기의 예로는 임의로 치환된 히드록시기, 임의로 치환된 아미노기, 임의로 치환된 카르복시기, 임의로 치환된 아미노카르보닐기, 임의로 치환된 비닐기, 임의로 치환된 에틸닐기, 임의로 치환된 시클로알킬기, 임의로 치환된 아릴기, 임의로 치환된 헤테로고리기, 하기 일반식으로 표시될 있는 퀴놀



또는 하기 일반식으로 표시될 수 있는 크로만-2-일이 있다.



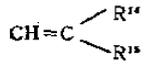
(식중, R⁷은 메틸기, 메톡시기이고, 2개의 R⁷은 -CH=CH-CH=CH-기를 형성하며 ; R⁸은 페닐, 나프틸, 티에닐 또는 피리딜이다.)

임의로 치환된 히드록시기는 일반식 -O-R⁹으로 표시될 수 있는 것이다(식중, R⁹은 수소, C₁₋₃ 알킬 또는 페닐이다.)

임의로 치환된 아미노기는 일반식 으로 표시될 수 있는 것이다(식중, R¹⁰ 및 R¹²은 각각 수소,

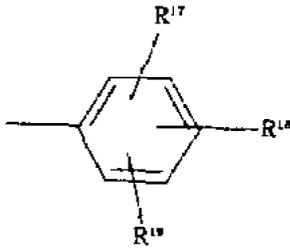
C₁₋₃ 알킬, 페닐 또는 p-히드록시페닐이다).

임의로 치환된 카르복시기는 일반식 -CO-O-R¹²로 표시될 수 있는 것이다(식중, R¹⁰는 수소, C₁₋₃ 알킬 또는 페닐이다). 임의로 치환된 아미노카르보닐기는 일반식 -CO-NH-R¹³으로 표시될 수 있는 것이다(식중, R¹³은 수소, C₁₋₃ 알킬, 페닐 또는 p-히드록시페닐이다). 임의로 치환된 비닐기는 일반식



으로 표시될 수 있는 것이다(식중, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 수소, 페닐, p-메톡시페닐, 3-피리딜 또는 3,4-메틸렌 디옥시페닐이다). 임의로 치환된 에틸기는 일반식 -C≡C-R¹⁶으로 표시될 수 있는 것이다(식중, R¹⁶은 C₁₋₆ 알킬이다).

임의로 치환된 시클로알킬기내의 시클로알킬기는 바람직하게는 C₃₋₆의 것이고, 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이 있다. 시클로알킬에는 임의로 카르복시, 히드록시 또는 C₁₋₆ 알킬과 같은 1~3개의 치환기가 함유될 수 있다. 임의로 치환된 아릴기의 예로는 하기 일반식으로 표시될 수 있는 기 또는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로겐, 카르복시 또는 아세틸중 1 내지 3개로 임의로 치환된 나프틸을 들 수 있다.



(식중, R¹⁷, R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로겐, 에톡시카르보닐에테닐, 페닐, 카르복시, 카르복시메틸 또는 1-카르복시메틸이다.)

C₁₋₆ 알킬에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실이 있다.

C₁₋₃ 알킬에는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이 있다.

C₁₋₃ 알콕시에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 또는 이소프로폭시가 있다.

할로겐에는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드가 있다.

상기의 치환기가 함유된 히드록시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시와 같은 C₁₋₃ 알콕시 및 페녹시가 있다. 상기 치환기가 함유된 아미노기의 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노의 모노 C₁₋₃ 알킬 또는 디 C₁₋₃ 알킬, 페닐아미노 및 p-히드록시페닐아미노가 있다. 상기 치환기가 함유된 카르복시기의 예로는 메톡시, 카르보닐, 에톡시카르보닐 및 페녹시카르보닐이 있다. 상기 치환기가 함유된 아미노카르보닐기의 예로는 메틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, 페닐아미노카르보닐 및 p-히드록시페닐아미노카르보닐이 있다.

상기 치환기가 함유된 비닐기의 예로는 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 1, 1-디페닐에테닐, 1-페닐-1-(3-피리딜)에테닐 및 1-페닐-1-(2-티에닐)에테닐이 있다. 상기 치환기가 함유된 에틸기의 예로는 메틸에틸, 에틸에틸 및 n-펜틸에틸이 있다.

상기 치환기가 함유된 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-카르복시시클로프로필, 2-카르복시시클로프로필, 1-카르복시시클로펜틸, 1-카르복시시클로헥실 및 4-카르복시시클로헥실이 있다. 상기 치환기가 함유된 아릴기의 예로는 페닐, 1- 또는 2-나프틸, 2-, 3- 또는 4-모노메틸페닐, 2-, 3- 또는 4-모노메톡시페닐, 2-, 3- 또는 4-메톡시페닐, 2-, 3- 또는 4-모노할로겐페닐(할로겐 원자는 염소, 브롬 또는 불소원자를 의미한다), 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-(에톡시카르보닐에테르)페닐, 4-이소프로필페닐, 4-메톡시카르보닐페닐, 3,4,5-트리메틸페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐, 4-비페닐, 4-카르복시페닐, 4-카르복시메틸페닐 및 4-(1-카르복시메틸)페닐이 있다. 상기 치환기가 함유된 헥테로 고리기의 예로는 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-티에닐, 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 4-페닐피페라지닐, 4-(p-플루오르페닐)피페라지닐, 4-디페닐메틸피페라지닐 및 4-(p-메톡시페닐)피페라지닐이 있고, 이들은 C₁₋₃ 알킬, 카르복시기, 히드록시기, 페닐, 할로겐, 카르복시메틸 또는 벤조일과 같은 치환기를 1~3개 함유할 수 있다.

상기 일반식에서 R¹으로 표시된 분자량이 72 내지 700인 유기 잔기에는 예를들면 임의로 치환기가 함유된 직쇄 또는 측쇄 알킬기가 있다.

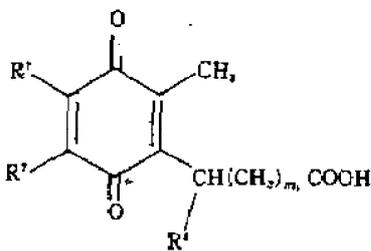
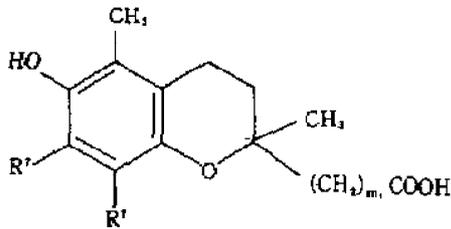
상기의 임의로 치환된 분자량이 72 내지 700인 직쇄 또는 측쇄 알킬기내의 알킬기는 바람직하게는 n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-트리데실, n-테트라데실, n-펜타데실, n-헥사데실, n-헵타데실, n-옥타데실, n-노나데실, n-에이코실, n-헨에이코실, n-도코실 등과 같은 6 내지 22개의 탄소원자, 좀 더 바람직하게는 11 내지 20개의 탄소원자가 함유된 것이다.

분자량이 15 내지 700인 상기의 직쇄 또는 측쇄치환된 알킬기내의 메틸렌기의 수는 바람직하게는 1 내지 22이다.

분자량이 72 내지 700인 상기의 치환된 직쇄 또는 측쇄기 내의 치환기는 앞에서 기술한 분자량이 15 내지 700인 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 알킬기내의 치환기와 동일하다.

상기 일반식에서 R³ 및 R⁵로 표시된 아실기에는 탄소수가 1 내지 22인 직쇄 또는 측쇄 지방산, 임의로 치환된 벤조산, 임의로 치환된 티에닐 아세트산, 임의로 치환된 페닐 아세트산, 디카르복실산, 하기 일반식으로 표시될 수 있는 카르복실산으로부터 유도된 아실기 또는 임의로 치환된 아미노카르보닐기가 있다.

또는



(식중, R⁷ 및 R⁸은 상기 정의와 동일하고, m₁은 1 또는 2의 정수, m₂는 2 내지 8의 정수이다)

지방산의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 발레산, 부티르산, 헥사노산, 헵타노산, 옥타노산, 노나노산, 데카노산, 운데카노산, 트리데카노산, 테트라데카노산, 펜타데카노산, 헥사데카노산, 옥타데카노산, 노나데카노산, 에이코사노산, 이소프로피온산 등과 같은 C₁₋₂₀ 지방산이 있다.

상기의 임의로 치환된 벤조산은 치환기에는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 메틸렌디옥시, 할로겐 등이 있다.

임의로 치환된 2- 또는 3-티에닐 아세트산의 치환기에는 C₁₋₃ 알킬이 있다. 임의로 치환된 페닐 아세트산의 치환기에는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 메틸렌디옥시, 할로겐 등이 있다. R¹⁷으로 표시될 수 있는 임의로 치환된 페닐기, 티에닐기 또는 나프틸기의 치환기에는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 메틸렌디옥시, 할로겐 등이 있다.

상기의 임의로 치환된 아미노카르보닐기의 치환기에는 임의로 모노- 또는 디- 치환된 C₁₋₆ 저급 알킬기 또는 모노 페닐기가 있다. C₁₋₆ 저급 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 들 수 있다. 치환기에는 페닐, 나프틸, 피리딜, 이미다졸릴 등이 있다.

디카르복실산으로 부터 유도된 아실기에는 모노 에스테르 형태의 것이 있다. 디카르복실산에는 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산 등이 있다.

상기의 C₁₋₆ 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 들 수 있다.

상기의 C₁₋₃ 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등을 들 수 있다.

상기의 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 등을 들 수 있다.

상기의 할로겐의 예로는 염소, 브롬, 요오드 및 불소를 들 수 있다. 상기 일반식에서 R³로 표시되는 임의로 치환된 포스포노기에서의 치환기는 바람직하게는 일반식 -(CH₂)_n-R²⁴ (식중, n은 1 내지 3의 정수이고, R²⁴는 아미노, 디알킬아미노, 트리알킬아미노 또는 질소가 함유된 헤테로고리기이다)로 표시될 수 있는 모노-치환된 것이다.

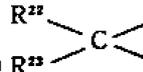
R²⁴로 표시되는 디알킬아미노 및 트리알킬아미노의 알킬의 바람직한 예로는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필이 있다.

R²⁴로 표시되는 질소-함유된 헤테로고리에는 1-피리디노, 1,3-티아졸리노, 피페라지닐, 피페리디노,

모르폴리노, 피롤리디닐 등이 있다.

상기의 일반식에서, R⁴로 표시된 가수분해에 의해 분해될 수 있는 기의 예로는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 2-테트라히드로피라닐, 트리메틸실릴, 디메틸 3차 부틸실릴 등이 있고, R⁴로 표시된 환원에 의해 분해될 수 있는 기의 예로는 벤질, P-메톡시벤질 등이 있다.

상술한 아세탈 잔기에는 일반식 $R^{21}-CH<$ (식중, R²¹은 C₁₋₃ 알킬, 페닐 또는 P-메톡시페닐이다)로 표



시될 수 있는 기가 있고, 케탈 잔기에는 일반식 $R^{22} > C <$ [식중, R²² 및 R²³은 각각 수소 또는 C₁₋₃ 알킬을 의미하고, 또는 R²² 및 R²³는 -(CH₂)_a-를 형성한다(a는 4 또는 5이다)]로 표시될 수 있는 기가 있다.

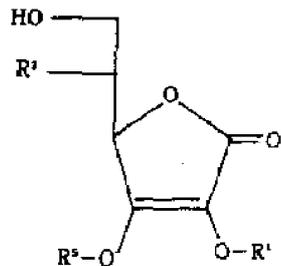
상술한 C₁₋₃ 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필을 들 수 있다.

화합물(I) 또는 (II)가 염을 형성할 수 있는 경우, 이는 염으로 만들어질 수 있고 이런 염에는 나트륨염, 칼륨염, 암모늄염, 염산염, 황산염 등의 무기염이 있고, 또는 내부염을 형성할 수 있다.

화합물(III)의 보호기가 가수분해에 의해 분해된 경우, 화합물(1a), 즉 R²가 히드록시기이고 R³가 수소인 화합물(I)은 화합물(1a)를 산 가수분해시켜 5- 및 6- 위치의 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기 및 3-위치의 보호기를 동시에 제거시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물(III)의 3-위치의 보호기 R⁴가 환원에 의해 분해된 경우, 화합물(1a)는 화합물(III)을 산 가수분해시켜 5,6-위치의 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기를 제거시킨 후, 3-위치의 보호기를 촉매 환원으로 제거시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물(1b), 즉 R³가 아실기인 화합물(I)은 화합물(IV), 즉 R³가 수소인 화합물(I)을 아실화시키거나, 또는 하기 일반식(VI)으로 표시될 수 있는 화합물을 아실화로 제조할 경우, 화합물을 아실-재배열 반응시켜서 제조할 수 있다.



(VI)

(식중, R¹, R² 및 R⁵는 상기 정의와 동일하고, R⁵는 아실기이다.) 화합물(1c), 즉 R² 및 R³가 모두 수소인 화합물(I)은 화합물(V)을 염기 조건하에서 가수 분해시킨 후, 촉매 환원 및 필요하다면 산 가수분해시켜서 제조할 수 있다.

상기의 산 가수분해는 약 10~80℃의 물 또는 메탄올, 에탄올, 디옥산, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄과 같은 유기 용매 또는 이들의 수성 혼합물내에서 약 1-2시간 동안 수행한다.

상기의 촉매 환원은 팔라듐, 팔라듐-탄소, 백금 흑분, 염화 팔라듐, 백금 산화물 등의 존재하에 약 10~100℃의 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디옥산, 1,2-디메톡시 에탄 등의 유기 용매내에서 약 4~10시간 동안 수행한다.

상기의 아실화에서는 3-위치의 엔올성 히드록시기의 반응성이 6-위치의 것보다 더 크기 때문에 3-위치의 히드록시기가 먼저 아실화된다. 아실기의 종류에 따라 3-O-아실 유도체는 약 염기 조건하에 쉽게 내부 재배열을 하여 6-O-아실 유도체(VI)로 된다. 3-O-아실유도체(VI)는 중간체로 존재할 뿐만 아니라 쉽게 내부 이동 또는 가수분해되어 화학적으로 불안정한 화합물이 된다. 따라서, 6-O-아실 유도체는 3-O-아실 유도체를 내부 이동시켜서 제조할 수 있다. 내부 이동은 약 염기[예, 피리딘, 탄산나트륨, 완충용액 (약 pH 7~8)]의 존재하에 약 20~100℃에서 약 1~10시간 이내에 종결된다.

상기의 아실화는 보통 통상적인 방법으로 수행한다. 용매로는 산 염화물 또는 카르복실산 무수물(혼합 산무수물 포함)을 사용하고, 반응은 피리딘, 트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등과 같은 염기의 존재하에 약 -10~-50℃에서 수행한다. 대부분의 경우, 반응 시간은 약 1~10시간 이내이다.

상기의 포스포릴화에서, 사용된 포스포릴화제는 2-시아노에틸포스페이트 디시클로헥실카르보디이미드, 디-p-니트로벤질포스필클로라이드, 디옥산 디포스페이트, 디모르폴릴 인산 클로라이드, 파이로 포스포릴 테트라클로라이드 등이 있다.

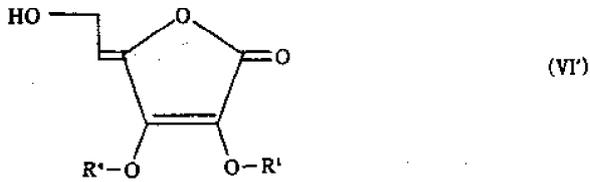
상기의 술폰화에서, 사용된 술폰화제에는 황산 무수물(SO₃), 황산 무수물피리딘(SO₃-C₂H₅N), 황산 디옥산(SO₃OC₄H₈O), 황산 무수물 디메틸포름아미드 [SO₃-HCON(CH₃)₂], 황산 무수물 트리에틸아민 [SO₃-N(C₂H₅)₃]등이 있다.

상기의 포스포릴화 및 술폰화에서 사용된 용매에는 디옥산, 디메틸포름아미드, 클로로포름, 메틸렌

클로라이드 등이 있다. 반응 온도는 -10°C 내지 -50°C의 범위내이고, 반응 시간은 약 1~10시간이다. 화합물을 염으로 수득하기 위해서 통상적인 방법을 사용한다. 3-위치의 아실기는 등물의 탄산수소나 트롬 또는 피리딘을 가하고 실온에서 가수분해하여 제거한다. 반응 시간은 약 1~6시간이다.

탈수는 30~80°C의 온도 범위에서 1,5-디아자비시클로[4,3,0]-5-노번, 1,4-디아자비시클로[2,2,0]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센, 피리딘, 트리에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 디옥산, 테트라히드로푸란, 벤젠 등과 같은 유기 용매 내에서 약 1~4시간이면 종결된다.

탈수를 수행하여 하기 일반식(VI')의 화합물을 수득할 수 있다.



(식중, R¹ 및 R⁴는 상기 정의와 동일하다)

화합물(VI')을 환원시키고, 필요하다면 가수분해시켜서 화합물(Ic)를 제조할 수 있다. 환원 및 가수분해는 상기의 방법으로 수행할 수 있다.

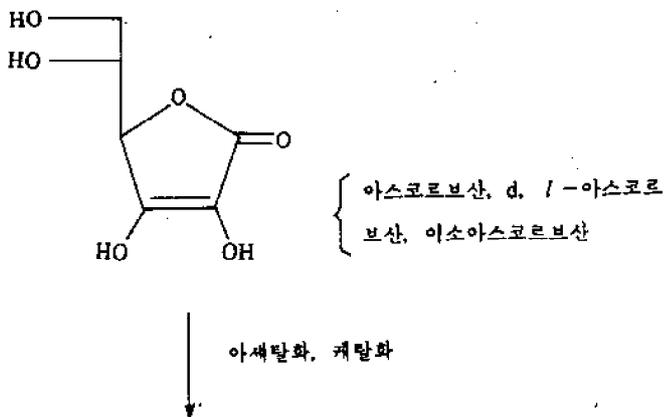
화합물(1a)를 아세탈화 또는 케탈화시켜 화합물(1d)를 제조하기 위한 반응은 출발 화합물을 아세톤, 벤즈알데히드, 시클로펜탄, 시클로헥산 등의 알데히드 또는 케톤과 반응시켜서 수행한다. 사용된 반응 용매에는 톨루엔, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디에틸에테르, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등이 있다. 반응 온도는 약 15 내지 150°C의 범위이고, 반응은 산 촉매의 존재하에 수행한다. 촉매의 예로는 아세트클로라이드, 황산, p-톨루엔 술폰산, 캄포르술폰산을 들 수 있다. 반응 시간은 약 1 내지 24시간의 범위이다.

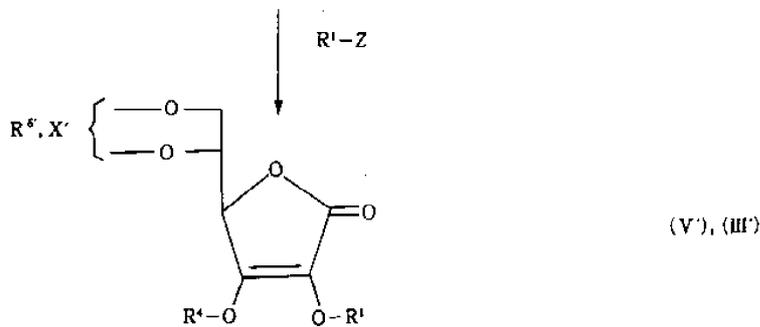
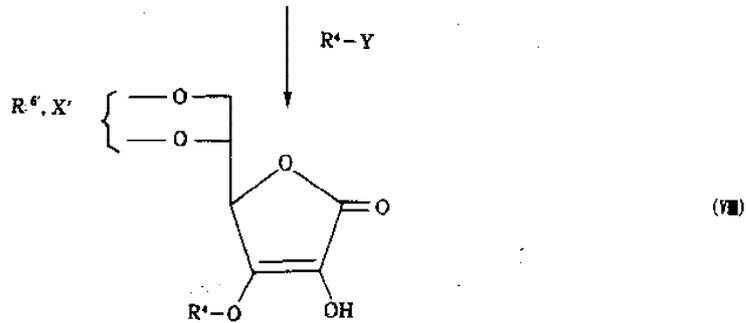
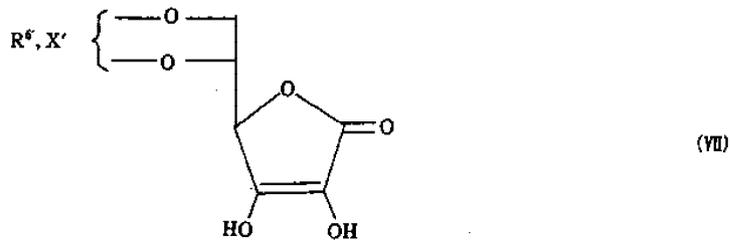
이렇게 제조된 아스코르브산 유도체(1)는 공지된 분리 및 정제 방법(예, 실리카겔, 폴리스티렌 수지, 활성 탄소, 역상계 등을 사용한 컬럼 크로마토그래피, 재결정 등)으로 분리 및 수거될 수 있다.

본 발명의 방법에서 출발 물질로 사용된 화합물은, 예를들면 하기 반응 단계에 따라 제조될 수 있다.

본 발명의 방법에서 출발 물질로 사용된 화합물은, 예를들면 하기 반응 단계에 따라 제조될 수 있다.

(A)-화합물(III'), 즉 X가 아세탈 또는 케탈 잔기인 화합물(III) 및 화합물(V'), 즉 R⁶가 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기인 화합물(V)의 제조방법 :





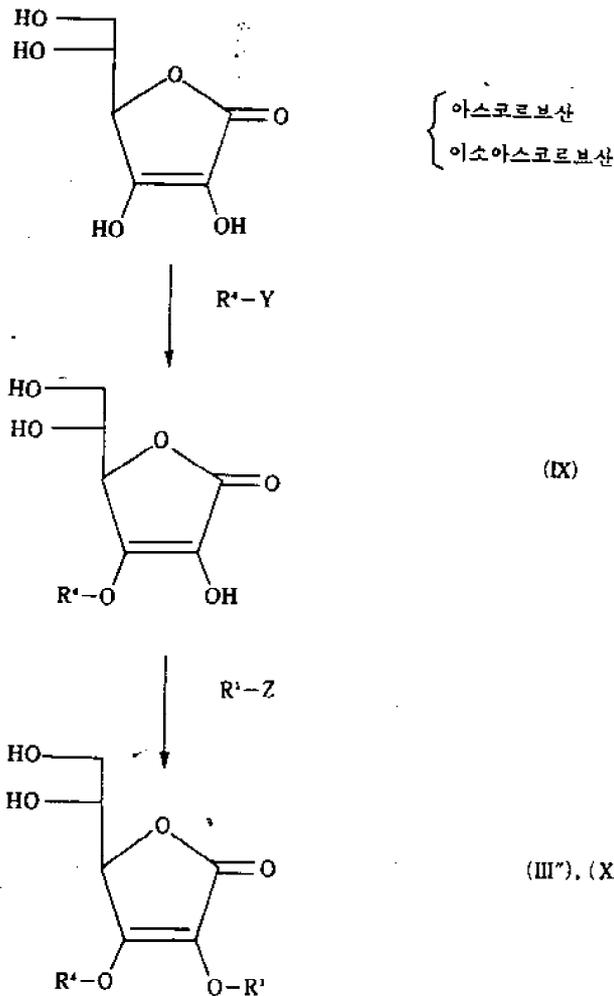
상기 식중에서 X' 및 R⁶는 아세탈 또는 케탈 잔기이다.

출발 물질로 아스코르브산이 사용되는 경우, 우선 아스코르브산을 아세탈화 또는 케탈화 시켜서 화합물(VII)을 제조한다. 이 반응은 아스코르브산을 아세톤, 벤즈 알데히드, 시클로펜탄, 시클로헥산 등과 같은 케톤 또는 알데히드와 반응시켜 수행된다. 사용된 반응 용매에는 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디에틸에테르, 디클로로메탄 또는 디클로로에탄이 있다. 반응 온도는 실온 내지 60°C의 범위이고, 반응은 산 촉매의 존재하에 수행된다. 촉매의 예로는 아세틸 클로라이드, 황산, P-톨루엔 술폰산 및 캄포르 술폰산을 들수 있다. 반응 시간은 4 내지 24시간의 범위이다. 그리고 화합물(VII)을 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 탄산수소나트륨과 같은 무기 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸포스포르아미드 또는 테트라히드로푸란 단독 또는 그의 용매 혼합물 내에서 일반식 R⁴-Y(식중, R⁴는 상기 정의와 동일하고, Y는 할로겐(예, 염소, 브롬)이다.)로 표시될 수 있는 화합물과 반응시켜 화합물(VIII)을 제조한다. 반응 온도는 0 내지 40°C의 범위(바람직하게는 25°C)이다. 반응은 18시간 이내에 종결된다.

그후, 수득된 화합물(VIII)을 무기염기(예, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨)의 존재하에 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 헥사메틸포스포르아미드 또는 테트라히드로푸란 단독 또는 그의 용매 혼합물 내에서 및 10-60°C의 온도에서 일반식 R¹-Z(식중, R¹은 상기 정의와 동일하고, Z는 할로겐(예, 염소, 브롬)이다)로 표시될 수 있는 화합물과 1 내지 18시간 동안 반응시켜 화합물(III') 또는 (V')를 제조한다.

화합물(III'), 즉 X가 2개의 수소 원자인 화합물(III)은 화합물(III')을 상술한 가수분해시켜 제조할 수 있다.

(B)-화합물(III'), 즉 X가 2개의 수소원자인 화합물(III)은 하기 방법으로 제조할 수 있다.



상기 방법에서 아스코르브산 또는 이소아스코르브산을 출발물질로 사용하고, 3-위치의 히드록시기와 에톡시메틸 클로라이드, 에톡시메틸 클로라이드, 벤질 브로마이드, 트리메틸실릴 클로라이드, 디메틸 3차 실릴 클로라이드 등을 통상적인 방법으로 반응시켜 3-O-에테르 화합물(IX)를 수득한 후, 수득된 화합물(IX)와 일반식 R¹-Z[식중, R¹ 및 Z는 상기 정의와 동일하다]로 표시될 수 있는 화합물과 약 10~60°C의 온도 범위 및 디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 헥사메틸 포스포르아미드, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 단일 또는 용매 혼합물 내에서 무기 염기 (예, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등)의 존재하에 1 내지 20시간 동안 반응시켜 화합물(X)를 수득한다.

(C) -화합물(V'), 즉 R⁶가 $O=S<$ 기인 화합물(V)의 제조 방법 :

상기 화합물은 티오닐 클로라이드와 화합물(X)를 반응시켜 제조한다.

반응은 트리에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센과 같은 유기 염기의 존재하에 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 메틸렌클로라이드 등과 같은 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 0~30°C에서 약 1~6시간 동안 수행한다. 상기 방법에 따라 제조된 화합물(III) 및 (V)는 예를 들면 화합물(1)의 합성시 중간체로 유용하다.

화합물(1) 및 그의 염은 안정한 라디칼 또는 뇌의 균질액을 사용한 생체의 실험에서 지질 과산화 억제작용을 나타내고, 쥐의 심장의 저혈-재환류 실험 또는 산소 유리 라디칼에서 기인된 공팔 장애 실험에서도 각각의 기능 장애를 억제 또는 치료하는 반면, 아주 낮은 독성을 나타내고 부작용은 없다. 화합물(1) 및 그의 염은 다양한 기능 장애, 예를 들면 저혈 심장 질환(부정맥, 관상 혈관 경축, 심장 조직의 괴사, 심근경색증 등), 지방막하 출혈, 저혈 뇌조직 질환(예, 뇌경색, 치매, 노인성 치매 등), 저혈 공팔 질환, 장 저혈(예, 장 궤양 등)에 대해 예방 및 치료 효과를 나타내므로 순환계 기능 장애의 예방 및 치료에 유용하다.

순환계 기능 장애의 치료 및 예방제로 사용된 특별한 예로는 순환계 치료제, 공팔 기능 치료제, 스트레스장 궤양 치료제 등을, 즉 항부정맥제, 항심근경색제, 항뇌경색제, 노인성 치매 억제제, 지방막하출혈 후의 치료제를 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 독성이 낮으므로(예, 생쥐에 대한 급성 독성에서 1000mg/kg의 양을 투여해도 시험 동물이 모두 생존한다.) 화합물(1)을 통상적인 약학적 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제 등과 공지된 방법으로 혼합하여 제조한 약학적 조성물[예, 정제, 캡슐(연질 캡슐 및 경질 캡슐 포함), 액체, 좌약, 주사약, 코 흡입용 제조물]을 안전하게 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 투여량은 투여 경로, 증세 등에 따라 변하지만 보통 상기 포유 동물에 투여할 경우에는 약 0.1mg/kg 체중~50mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.5mg/kg 체중~20mg/kg 체중씩 하

루에 1~3회 투여한다.

화합물(1)을 좌약과 같이 비경구 투여할 경우에는 약 5mg~10mg/kg의 화합물(1)을 하루에 1~2회 씩 투여한다. 주사 투여할 경우에는 약 0.1mg/kg~5mg/kg의 화합물(1)을 하루에 1~2회 씩 투여한다.

상기 조성물을 경구용으로 제조할 경우에는 결합제(예, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시메틸프로필 메틸 셀룰로오즈, 마크로폴 등), 붕해제(예, 녹말, 카르복시메틸 셀룰로오즈 칼슘 등), 부형제(예, 락토오즈, 녹말 등), 윤활제(예, 마그네슘 스테아레이트, 활석 등) 등이 적당히 함유될 수 있다.

주사용 제조물과 같은 비경구용 조성물의 경우에는 등장제(예, 글루코오스, D-소르비톨, D-마니톨, 염화나트륨 등), 방부제(예, 벤질 알코올, 글로로부탄올, 메틸-p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트 등), 완충액(예, 인산염 완충액, 초산 나트륨 완충액 등) 등이 적당히 함유될 수 있다.

하기의 실험예, 참고예 및 실시예를 들어 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명한다.

[실험예 1]

안정한 라디칼을 사용하여 결정된 산화 억제 활성 : 엠. 에스. 브로이스[Nature, 181, 1199, 1958]의 방법에 따라 산화 억제 활성의 지수로 사용되는 안정한 유리 라디칼을 환원시키는 활성, α, α -디페닐- β -피크릴 히드라질(DPPH)을 결정한다. 좀 더 구체적으로는 시험약물[즉, 화합물(1-12)로 때때로 명명되는 $R^1=-(CH_2)_{17}CH_3$, $R^2=OH$, $R^3=H$ 인 화합물(1)]을 0.1밀리몰의 DPPH 에탄올 용액 3ml에 가한다. 20분 후, 517nm에서의 흡수도를 분광 광도계로 측정한다. 시료 용액과 기준 용매 사이의 흡수도 차이(0.5% 이하의 DMF)를 환원 활성으로 한다.

실험 결과는 도면 1에 표시한다. 이때, \bullet 는 상기 시험 약물의 결과이고, \circ 는 비타민 E, \blacktriangle 는 비타민 C의 결과를 의미한다.

상기의 시험 약물은 $10^{-5}M$ 이상의 농도에서 사용된 양에 따라 DPPH를 환원시키는 알았다. 비타민 C 및 E도 시험 약물과 동등한 활성을 나타내었다.

[실험예 2]

쥐의 뇌조직 균질액 내의 지질 과산화물 형성 억제 활성 :

(i) 방법 :

수컷 SD 쥐 (12주생)를 펜도바르비탈로 마취시킨 상태에서 혈액을 완전히 제거한 후, 뇌를 절개한다. 뇌조직을 인산염 완충 용액 (pH 7.4)내에서 균질화시켜서 5% 균질액을 제조한다. 균질액을 37°C에서 1시간 동안 항온 처리한 후, 형성된 지질 과산화물의 양을 오호까와 등의 보고에 따라 티오바르비투르산(TBA)법 [Analytical Biochemistry 95, 351(1979)]으로 결정한다.

시험 약물을 항온 처리하기 전에 최종 농도가 $10^{-5}M$ 이 되도록 5%균질액에 가한다. 지질 과산화물 억제 활성을 용매 (DMSO)를 가한 기준기와 비교하여 억제%로 나타낸다.

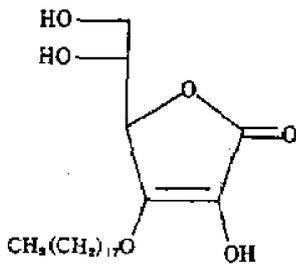
(ii) 결과는 하기 표 1에 기재한다 :

지질 과산화물 형성 억제 활성은 일반식(1)의 측쇄 메틸렌기의 수(n)가 7~21의 범위내일 경우, 측쇄의 길이에 따라 변한다. n이 13~19의 범위내일 경우, 상응하는 화합물은 80% 이상의 억제 활성을 나타내며 이것은 비타민 E보다 더 강력한 것이다. n이 17인 3-위치에 메틸렌기가 함유된 화합물과 비교하면 화합물(1-12)는 더 높은 활성을 나타낸다. 동일한 실험계에서 비타민 C는 지질 과산화물의 형성을 현격히 촉진한다.

화합물 [1]	억제효과(%)
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{17}CH_3$	-6.6 ± 3.0
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{19}CH_3$	40.0 ± 1.1
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{11}CH_3$	55.7 ± 26.5
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{13}CH_3$	93.1 ± 5.3
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{15}CH_3$	100.0 ± 0
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{17}CH_3$	78.5 ± 11.7
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{19}CH_3$	88.6 ± 6.8
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{11}CH_3$	95.4 ± 4.6
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{13}CH_3$	38.1 ± 16.6
3-위치에 기를 갖는 화합물	45.4 ± 8.7
비타민 C	-71.6 ± 36.8
비타민 E	44.9 ± 11.7

주) 각 화합물의 농도는 10^{-5} M이고 실험의 실시예 수는 3이다. 억제 효과(%)는 평균값±표준편차로 기재했다.

주) 3-위치에기가 함유된 화합물 :



[실험예 3]

Fe^{3+} 니트릴로트리아세테이트에 의한 쥐의 공팔장애 완화 효과 :

(i) 방법

수컷 SLC-위스타 쥐(4주생, 64-85g)을 사용한다. 동물을 각각 대사틀에 가두고 자유롭게 물 및 음식을 공급한다. 체중, 소변양 및 소변내 단백질(비오-라드법)을 매일 조사하고, 잠복혈 반응도 시험한다(라브스틱법). 실험 마지막날에 공팔을 절개하여 중량을 측정한다.

동물을 한번 더 매일 시험약물 또는 그의 운반체(아라비아고무내 현탁액)를 경구 투여하고 40~60분 후, 니트릴로트리아세테이트(NTA) 또는 Fe^{3+} -NTA를 복강내 투여한다. Fe^{3+} -NTA는 혼합물의 형태 (1 : 4 몰비)로 사용하고, 투여량은 3일간 Fe^{3+} 로 5mg/kg씩 투여한 후 계속해서 5일간은 10mg/kg씩 투여한다.

시험약물은 화합물(1~12), 비타민 C 및 비타민 E이고 투여량은 모두 30mg/kg씩이다.

(ii) 결과

실험 마지막날에 관측된 결과는 하기 표 2 및 3에 기재한다. 운반체를 투여한 동물군에서는 공팔장애가 관찰되고 공팔의 중량이 현격히 증가되며, 대부분의 경우 잠복혈 시험이 양성일 뿐만아니라 소변양 및 소변내 단백질의 양도 현저히 증가됨이 관찰된다. 화합물(1~12)를 투여한 동물군에서는 운반체를 투여한 군과 비교해서 공팔장애가 완화되고 공팔의 무게도 상당히 적으며, 소변양 및 소변내 단백질의 양도 상당히 낮을 뿐만아니라 단지 시험동물의 절반정도에서만 잠복혈이 검출된다. 비타민 E도 아주 유사한 효과를 보이지만 시험동물의 절반 이상이 양성의 잠복혈 시험결과를 나타낸다. 비타민 C는 현격한 공팔장애 완화 효과를 나타내지 않는다.

[표 2]

Fe^{3+} -니트릴로트리아세테이트(NTA)에 의한 공팔장애 효과(NTA)

기	n	체중(g)	공팔중량(mg)	잠복혈시험
없음 ^{*1}	2	118	51	0/2
운반체 ^{*2}	6	86.6±3.7	68.2±2.1	5/6
화합물(1~12)	6	95.5±3.0	56.5±2.0**	3/6
비타민 C	6	89.2±4.1	64.5±1.7	5/6
비타민 E	6	99.3±2.3	54.3±2.7**	4/6

각 시험약물의 투여량은 경구투여시 30mg/kg이다.

n : 시험동물수

없음^{*1} : 대조군은 Fe^{3+} -NAT를 투여하지 않음

운반체^{*2} : 아라비아고무 현탁액

[표 3]

Fe³⁺-니트릴로트리아세이트(NTA)에 의한 중금속장애효과

기	n	소변부피 (ml/일)	소변내 단백질 (mg/일)
없음	6	5.4±1.2	3.0±1.1
운반체	6	13.2±2.0	15.1±1.9
화합물(1-12)	6	7.4±1.3*	8.1±2.1*
비타민 C	6	10.3±1.7	10.7±2.4
비타민 E	6	9.0±1.0	6.3±1.4*

각 시험약물의 투여량은 경구투여시 30mg/kg이다.

n : 시험동물수

없음 : 대조군은 Fe³⁺-NTA를 투여하지 않음

운반체 : 아리비아고무 현탁액

[실험예 4]

쥐의 심장내 관상 동맥 폐쇄-재관류시 발생하는 심실 부정맥 억제효과 :

(i) 방법

수컷 SD 쥐(9~13주생, 250~370g)를 사용한다. 동물을 펜토바르비탈을 투여하여 마취 상태로 유지하면서 인공호흡기에 흉강 절개한다. 좌측 전방 하향 관상동맥을 은실로 5분간 결찰시킨 후, 결찰을 유리하여 재관류되도록 하고 동물을 10분간 관측한다. 표준 지질 납 II 심전도를 기록하여 심실 부정맥의 발생을 조사한다. 비마취하에서 동물에게 아리비아고무 현탁액내에 현탁시킨 시험 약물을 관상동맥을 폐쇄하기 약 90분경에 30mg/kg, 약 45분경에 20mg/kg(전체 : 50mg/kg)씩 투여하거나, 또는 관상동맥을 폐쇄하기전 약 90분경 및 45분경에 10mg/kg씩(전체 : 20mg/kg) 투여한다. 그 결과는 전체투여량으로 표 4에 기재한다.

(ii) 결과

좌측 전방 하향 관상동맥을 5분간 폐쇄한 후 재관류시킨 경우에는 조기 심실 박동(PVCs), 심실빈맥(VT) 및 심실세동(VF)과 같은 심실 부정맥이 관측된다. VT 및 VF는 발작적으로 반복되며 계속된 VF는 죽음을 초래 한다.

운반체를 투여한 군에서는 90% 이상의 동물에서 VF 및 VT가 관측되며, 지속기간은 각각 약 80초 및 20~30초이다. 동물중에서 10~25%는 계속된 VF로 죽었다.

화합물(1~12)을 각각 20 및 50mg/kg씩 투여한 군에서는 이런 부정맥의 발생이 상당히 억제되며, 억제 정도는 투여량에 의존한다. 또한 부정맥이 발생된 경우에도 증상이 지속되는 시간이 짧다. 따라서 VF에 기인한 치사율이 낮다. 운반체 투여군의 PVCs 빈도는 약 10번/분인 반면, 화합물(1~12)을 투여한 군의 빈도는 상당히 낮다. 한편, 비타민 C 또는 E를 50mg/kg씩 경구 투여해도 어떤 뛰어난 효과 가 관측되지 않는다.

[표 4]

쥐심장의 관상동맥을 폐쇄한후 재관류될 수행할때 관측되는 심실 부정맥에 대한 효과

기	심실 세동		심실 빈맥			
	발생율	지속기간	발생율	지속기간	기외수축	치사율
대조군	7/8(88)	83.9±27.5	7/8(88)	31.8±15.0	10.8±3.5	2/ 8(25)
화합물(1-12)						
5mg/kg	2/9*(22)	1.2± 0.8**	2/9*(22)	3.2±2.6*	1.1±0.3**	0/ 9(0)
대조군	16/18(89)	74.2±30.8	17/18(94)	26.5±6.8	11.8±4.0	2/18(11)
화합물(1-12)						
20mg/kg	9/17*(53)	31.0±28.2	11/17(65)	10.2±3.2*	3.3±0.8**	1/17(6)
대조군	17/18(94)	74.1±36.0	17/18(94)	16.6±4.4	7.3±1.7	3/18(17)
비타민 C						
50mg/kg	6/6(100)	9.7± 2.5	6/ 6(100)	19.0±3.0	5.1±1.0	0/ 6(0)
비타민 E						
50mg/kg	6/10(60)	43.4±36.0	7/10(70)	22.3±9.7	7.0±4.1	1/10(10)

* : P<0.05, ** : P<0.01, (대조군과 비교)

심실세동 및 심실빈맥의 발생율은 시험받는 동물수에 대한 증상을 나타내는 동물수의 백분율로 표시

하고, 증상의 지속기간은 평균 ±SEM을 초로 표시한다. 기의 수축은 수축/분의 수로 표시하고, 치사율은 시험받는 동물수에 대한 죽은 동물수의 백분율로 표시한다.

실험예 5

SHR 쥐의 양측 공통 경동맥의 결찰에 의한 저혈 발작의 억제

(i) 방법

수컷 SHR 쥐 (22주생, 약 360g)를 사용한다. 에테르로 약간 마취한 상태에서 동물의 목을 중간선을 따라 절개하여 양측 공통 경동맥을 선발하고 결찰하여 뇌저혈을 유발한다. 그후, 동물을 마취에서 깨어나게 하여 약 4시간 동안의 행동을 관측한다. 양측 공통 경동맥을 결찰시키기 60분전에 아라비아 고무 현탁액에 현탁시킨 시험약물을 경구 투여한다. 그 결과는 표 5에 기재한다.

(ii) 결과

양측 공통 경동맥을 결찰하여 뇌저혈을 유발시킨 경우, 운반체를 투여한 군은 약 150분 후에 경련 및 저혈발작이 관측된다. 발작은 180분 이내에 약 90%의 쥐에서 관측되지만, 화합물(1~12) 100mg/kg을 경구 투여한 군에서는 발작이 약 40분간 연기된다. 그리고, 180분 이내에 발작이 나타나는 발생율은 20% 정도로 억제된다.

[표 5]

SHR 쥐에서 양측 공통 경동맥을 결찰시킨 경우에 관측되는 저혈 경련적 발작의 억제활성

기	n	시간(분)	저혈경련적 발작
			발생율(%)
운반체	41	151.4	36/41(87.8%)
화합물(1~12)	5	199.13*	1/5*(20%)

화합물 (1 ~ 12) : 100mg/kg p. o .

운반체 : 아라비아고무 현탁액

@ 180분 이내

* : P<0.05

[실험예 6]

생쥐의 급성 독성

(i) 방법

수컷 Crj-ICR 생쥐(4주생, 21-26g)를 사용한다. 6마리씩 2군으로 나누어서 화합물(1~12)을 300 또는 1000mg/kg씩 경구 투여한다. 그후, 각 군을 틀에 넣고 24시간 동안 관측한다. 시험약물은 아라비아 고무내에 현탁시키고, 0.1ml/10g씩 투여한다.

(ii) 결과

화합물(1~12)를 300 및 1000mg/kg 투여한 양군에서는 진정 및 하수중이 관측되지만 3시간 이내에 모두 회복된다. 24시간-관측동안 각각의 군에서 단 한마리도 죽지 않는다.

[참고예 1]

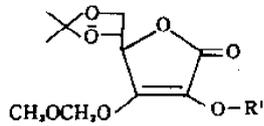
(1) L-아스코르브산 아세토니드(42g, 0.19몰)을 디메틸포름아미드(100ml) 및 헥사메틸포스포르아미드(100ml)의 용매 혼합물내에 용해시키고 탄산칼륨(32g, 0.23몰)을 가한후, 빙냉시킨다. 테트라히드로푸란 (25ml) 내에 용해시킨 클로로메틸 메틸 에테르(18g, 0.22몰) 용액을 혼합물에 20분간 적가한다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한후, 반응 혼합물에 물(200ml)을 가한다. 2N 염산을 가해서 pH5.0으로 조절하고 4배의 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축하고 잔류물을 이소프로필에테르-에틸아세테이트(2 : 1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 잔류물을 동일한 용매계로 재결정하여 융점이 93~94℃인 L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-메톡시메틸아스코르브산(46g)을 수득한다.

원소분석 (C₁₇H₁₆O₇)

실측치 : C ; 50.84, H ; 6.05%

계산치 : C ; 50.77, H ; 6.20

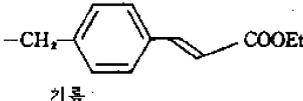
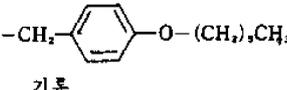
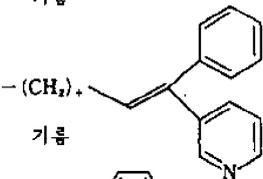
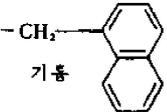
(2) L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-메톡시메틸아스코르브산(1.84g, 7.1몰)을 디메틸술폭사이드 (10ml) 내에 용해시키고 옥타데실 요오드화물(2.68g) 및 탄산칼륨(1.0g)을 가한후, 60℃에서 6시간 동안 반응을 진행한다. 반응 종결후, 반응 혼합물에 물(50ml)을 가하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축하고 잔류물을 이소프로필 에테르로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 잔류물을 이소프로필 에테르-에틸아세테이트 로 재결정하여 L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴 -3-0-메톡시메틸 -2-0-옥타데실아스코르브산(RI -11) (0.8g)을 수득한다. 물리 화학적 특성은 표 6에 기재한다. 참고예 1과 동일한 방법으로 표 6의 화합물 [(RI-1)~(RI-33)] 을 제조한다.



(5- 및 6-위치는 이소프로필리덴을 형성)

[표 6]

화합물	R' 용접 (°C)	NMR
R 1- 1	-(CH ₂) ₂ Me 기름	0.87(3H, m), 1.25(8H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.50(3H, s), 4.09(5H, m), 4.51(1H, d, 2Hz), 5.40(2H, s)
R 1- 2	-(CH ₂) ₃ Me 기름	0.85(3H, m), 1.25(12H, s), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.46(3H, s), 4.12(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s)
R 1- 3	-(CH ₂) ₄ Me 기름	0.85(3H, m), 1.27(14H, m), 1.33(3H, s), 1.36(3H, s), 3.48(3H, s), 4.12(5H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s)
R 1- 4	-(CH ₂) ₆ Me 기름	0.87(3H, m), 1.26(18H, m), 1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.48(3H, s), 4.12(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s)
R 1- 5	-(CH ₂) ₁₁ Me 기름	0.85(3H, m), 1.25(20H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.47(3H, s), 4.12(5H, m), 4.55(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s)
R 1- 6	-(CH ₂) ₁₂ Me 기름	0.86(3H, m), 1.25(22H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.48(3H, s), 4.13(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s)
R 1- 7	-(CH ₂) ₁₃ Me 기름	0.86(3H, m), 1.25(24H, m), 1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.45(3H, s), 4.12(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s)
R 1- 8	-(CH ₂) ₁₄ Me 기름	0.87(3H, m), 1.24(26H, m), 1.33(3H, m), 1.37(3H, s), 3.49(3H, s), 4.43(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.44(2H, s)
R 1- 9	-(CH ₂) ₁₆ Me 기름	0.85(3H, m), 1.26(28H, m), 1.34(3H, s), 1.38(3H, s), 3.50(3H, s), 4.11(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.44(2H, s)
R 1-10	-(CH ₂) ₁₈ Me 기름	0.85(3H, m), 1.26(30H, m), 1.33(3H, s), 1.36(3H, s), 3.47(3H, s), 4.11(5H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.47(2H, s)
R 1-11	-(CH ₂) ₁₇ Me 기름	0.85(3H, m), 1.25(32H, m), 1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.50(3H, m), 4.12(5H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.47(2H, s)
R 1-12	-(CH ₂) ₁₈ Me 57-58	0.85(3H, m), 1.25(36H, m), 1.33(3H, s), 1.36(3H, s), 3.47(3H, s), 4.25(5H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.43(3H, s)
R 1-13	-(CH ₂) ₁₈ COOMe 기름	1.29(16H, m), 2.30(2H, t, 7Hz), 3.51(3H, s), 3.66(3H, s), 4.11(3H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s)
R 1-14	-(CH ₂) ₁₈ OH 기름	1.30(20H, m), 3.50(3H, s), 3.51(3H, m), 4.03(5H, m), 4.51(1H, d, 2Hz), 5.58(2H, s)
R 1-15	-Bz 기름	1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.38(3H, s), 4.06(3H, m), 4.50(1H, d, 2Hz), 5.05(2H, s), 5.17(2H, s), 7.20(5H, s)
R 1-16	-(CH ₂) ₁₈ Ph 기름	1.31(3H, s), 1.35(3H, s), 1.97(2H, m), 2.67(2H, m), 3.42(3H, s), 4.06(5H, m), 4.50(1H, d, 2Hz), 5.36(2H, s), 7.16(5H, m)

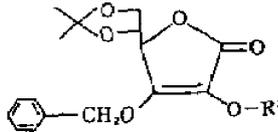
R 1-17	4-Br-Bz 기름	1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 3.46(3H, s), 4.12(3H, m), 4.58(1H, d, 2Hz), 5.09(2H, s), 5.32(2H, s), 7.31(2H, d, 7Hz), 7.50(2H, d, 7Hz)
R 1-18	4-Cl-Bz 기름	1.34(3H, s), 1.38(3H, s), 3.46(3H, s), 4.14(3H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.10(2H, s), 5.31(2H, s), 7.30(4H, s)
R 1-19	4-Me-Bz 기름	1.34(3H, s), 1.39(3H, s), 2.33(3H, s), 3.43(3H, s), 4.10(3H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.10(2H, s), 5.26(2H, m), 7.16(2H, d, 8Hz), 7.31(2H, d, 8Hz)
R 1-20	3-Me-Bz 기름	1.34(3H, s), 1.38(3H, s), 2.34(3H, s), 3.43(3H, s), 4.11(3H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.24(2H, s), 5.24(2H, m), 7.20(4H, m)
R 1-21	4-iPr-Bz 기름	1.23(6H, d, 7Hz), 2.90(1H, hept, 7Hz), 3.42(3H, s), 4.12(3H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.10(2H, s), 5.25(2H, m), 7.29(4H, m)
R 1-22	4-COOMe-Bz 기름	1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.46(3H, s), 3.90(3H, s), 4.12(3H, m), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.19(2H, s), 5.32(2H, s), 7.49(2H, d, 8Hz), 8.04(2H, d, 8Hz)
R 1-23	 기름	1.32(3H, t, 7Hz), 1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.44(3H, s), 4.10(3H, m), 4.23(2H, q, 7Hz), 4.57(1H, d, 2Hz), 5.14(2H, s), 5.31(2H, s), 6.42(1H, d, 16Hz), 7.47(4H, m), 7.67(1H, d, 16Hz)
R 1-24	-CH ₂ CH(Ph) ₂ 기름	1.32(6H, s), 2.46(2H, m), 3.44(3H, s), 4.06(6H, m), 4.53(1H, d, 2Hz), 5.36(2H, s), 7.25(10H, s)
R 1-25	-(CH ₂) ₄ OBz 기름	1.34(12H, m), 1.37(6H, s), 3.46(2H, t, 7Hz), 3.49(3H, s), 4.09(5H, m), 4.48(2H, s), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.42(2H, s), 7.31(5H, s)
R 1-26	-CH ₂ -Cyclohexyl 기름	1.34(3H, s), 1.38(3H, s), 1.50(11H, m), 3.50(3H, s), 4.12(5H, m), 4.56(1H, d, 2Hz), 5.43(2H, s)
R 1-27	-Phenacyl 기름	1.33(3H, s), 1.37(3H, s), 3.53(3H, s), 4.11(3H, m), 4.61(1H, d, 2Hz), 5.54(2H, m), 5.74(2H, m), 7.53(3H, m), 7.91(2H, m)
R 1-28	 기름	0.88(3H, m), 1.35(14H, m), 3.40(3H, s), 3.91(3H, t, 7Hz), 4.08(3H, m), 4.52(1H, d, 2Hz), 5.01(2H, s), 5.18(2H, s), 6.80(2H, d, 7Hz), 7.27(2H, d, 7Hz)
R 1-29	 기름	1.36(3H, s), 1.38(3H, s), 1.66(6H, m), 2.18(2H, m), 3.48(3H, s), 6.11(1H, t), 7.38(7H, m), 8.42(1H, m), 8.50(1H, m)
R 1-30	 기름	1.36(3H, s), 1.44(3H, s), 3.36(3H, s), 3.07(3H, m), 4.51(1H, d), 5.08(2H, s), 5.57(2H, s), 7.45(7H, m)
R 1-31	-(CH ₂) ₄ -CH=CH-(CH ₂) ₄ -CH ₃ 기름	0.88(3H, m), 1.30(2H, m), 1.36(3H, s), 1.37(3H, s), 2.00(4H, m), 3.51(3H, m), 4.10(5H, m), 4.57(1H, d), 5.31(2H, m), 5.42(2H, s)
R 1-32	-CH ₂ COOMe 기름	1.37(6H, s), 3.52(3H, s), 3.74(3H, s), 4.12(3H, m), 4.54(1H, d), 4.75(2H, s), 5.49(1H, d), 5.62(1H, d)
R 1-33	-(CH ₂) ₄ COOMe 기름	1.37(6H, s), 1.72(4H, m), 2.35(2H, m), 3.49(3H, s), 3.65(3H, s), 4.10(5H, m), 5.36(2H, s)

Bz : 벤질, Me : 메틸, Ph : 페닐, iPr : 이소프로필, Et : 에틸

[참고예 2]

(1) L-아스코르브산 아세토니드(21.6g, 0.1몰)을 디메틸포름아미드(120ml) 내에 용해시키고 용액을 얼음으로 냉각시킨다. 용액에 탄산칼슘(14g, 0.1ml)를 가하고 연속적으로 벤질 브로마이드(11.2ml)를 가한후, 실온에서 20분간 교반한다. 반응 종결후, 물(100ml)을 반응용액에 가하고 2N 염산으로 pH5.0으로 조정후, 2배의 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조(황산마그네슘) 시킨후, 감압하에 농축한다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하고 이소프로필에테르-에틸 아세테이트 (3 : 1)로 용출한다. 용출액을 농축시킨후, 잔류물을 이소프로필에테르-에틸아세테이트로 재결정하여 용점이 105~106℃인 L-5, 6-O, 0-이소프로필리덴-3-O-벤질 아스코르브산(13g, 40%)을 수득한다.

(2) L-5, 6-O, 0-이소프로필리덴-3-O-벤질아스코르브산(3.06g, 0.01몰)을 디메틸-술폭시드(20ml) 및 테트라히드푸란(15ml)의 용매 혼합물내에 용해시키고 탄산칼슘(1.5g, 0.011몰)을 가한다. 혼합물에 옥타데실 요오드화물(3.83g)을 가하고 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 종결후, 물(100ml)를 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조(황산마그네슘) 시킨후, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 이소프로필에테르-에틸아세테이트(10 : 1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 L-5, 6-O, 0-이소프로필리덴-3-O-벤질-2-O-옥타데실아스코르브산[화합물(R2-7)] (3.8g)을 수득한다. 물리화학적 특성은 표 7에 기재한다. 참고에 2와 동일한 방법으로 표 7의 화합물[(R2-1) ~ (R2-12)]을 제조한다.



(5- 및 6- 위치는 이소프로필리덴을 형성)

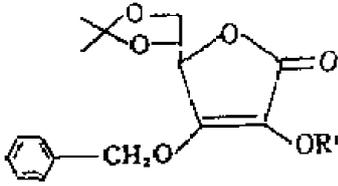
[표 7]

화합물	R' 용점(°C)	NMR
R2-1	-(CH ₂) ₃ Me 기름	0.87(3H, m), 1.27(12H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.06(5H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R2-2	-(CH ₂) ₄ Me 기름	0.86(3H, m), 1.26(16H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.08(5H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.37(5H, s)
R2-3	-(CH ₂) ₅ Me 기름	0.86(3H, m), 1.24(26H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.08(5H, m), 4.53(1H, d, 2Hz),
R2-4	-(CH ₂) ₆ Me 기름	0.86(3H, m), 1.26(26H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.10(5H, m), 4.53(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R2-5	-(CH ₂) ₈ Me 기름	0.85(3H, m), 1.25(26H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.06(5H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s), 7.37(5H, s)
R2-6	-(CH ₂) ₁₀ Me 기름	0.87(3H, m), 1.25(28H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.08(5H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R2-7	-(CH ₂) ₁₇ Me 44-55	0.88(3H, m), 1.26(32H, m), 1.38(6H, s), 4.08(5H, m), 4.51(1H, d, 2Hz), 5.43(2H, s), 7.29(5H, s)
R2-8	-(CH ₂) ₁₈ Me 48-50	0.87(3H, m), 1.24(36H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.06(5H, m), 4.54(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s), 7.36(5H, s)
R2-9	-(CH ₂) ₂₁ Me 60-61	0.87(3H, m), 1.24(40H, m), 1.34(3H, s), 1.37(3H, s), 4.08(5H, m), 4.53(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s), 7.36(5H, s)
R2-10	-(CH ₂) ₁₀ 기름	1.26(16H, m), 1.35(3H, s), 1.37(3H, s), 2.14(3H, s), 4.12(3H, m), 4.51(1H, m), 4.81(2H, m), 4.88(2H, s), 4.95(2H, s), 7.30(15Hz)
R2-11	-CH ₂ CON 기름	1.37(6H, s), 3.55(6H, m), 4.10(3H, m), 4.55(2H, m), 4.81(2H, m), 5.67(2H, s),

[참고에 3]

(1) L-5, 6-O, 0-이소프로필리덴-3-O-벤질-2-O-옥타데실아스코르브산(3.8g)을 테트라히드로푸란(40ml) 및 메탄올(10ml)의 용매 혼합물에 용매시킨후, 2N 염산(20ml)을 가하고 50℃에서 24시간 동안 교반한다. 반응 종결후, 반응 용액을 감압하에 농축시키고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축하고 잔류물을 이소프로필에테르-에틸아세테이트로 재결정하여 3-O-벤질-2-O-옥타데실아스코르브산[화합물(R3-7)] (2.6g)을 수득한다. 물리화학적 특성은 표 8에 기재한다.

(2) 참고예 2에서 수득된 화합물을 상기와 유사한 방법으로 화합물[(R3-1) ~ (R3-12)]을 제조하고 이를 표 8에 기재한다.



[표 8]

화합물	R ¹ 용접(℃)	NMR
R3-1	-(CH ₂) ₇ Me 기름	0.87(3H, m), 1.26(12H, m), 4.00(5H, m), 4.66(1H, d, 2Hz), 5.45(2H, s), 7.32(5H, s)
R3-2	-(CH ₂) ₈ Me 기름	0.86(3H, m), 1.25(16H, m), 3.80(2H, m), 4.00(3H, m), 4.68(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R3-3	-(CH ₂) ₁₃ Me 65-66	0.86(3H, m), 1.25(24H, m), 3.80(2H, m), 4.00(3H, m), 4.68(1H, d, 2Hz), 5.47(2H, s), 7.35(5H, s)
R3-4	-(CH ₂) ₁₁ Me 52-53	0.87(3H, m), 1.23(26H, m), 3.82(2H, m), 4.02(3H, m), 4.68(1H, d, 2Hz), 5.47(2H, s), 7.36(5H, s)
R3-5	-(CH ₂) ₁₃ Me 71-72	0.86(3H, m), 1.25(28H, m), 3.85(2H, m), 4.02(3H, m), 4.69(1H, d, 2Hz), 5.47(2H, s), 7.37(5H, s)
R3-6	-(CH ₂) ₁₆ Me 57-58	0.88(3H, m), 1.25(30H, m), 3.79(2H, m), 4.00(3H, m), 4.67(1H, d, 2Hz), 5.44(2H, s), 7.33(5H, s)
R3-7	-(CH ₂) ₁₇ Me 75-76	0.87(3H, m), 1.25(32H, m), 3.80(2H, m), 4.01(3H, m), 4.68(1H, m), 5.46(2H, s), 7.34(5H, s)
R3-8	-(CH ₂) ₁₈ Me 77-78	0.86(3H, m), 1.24(36H, m), 4.00(5H, m), 4.68(1H, m), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R3-9	-(CH ₂) ₂₁ Me 83-85	0.86(3H, m), 1.25(40H, m), 3.82(2H, m), 4.02(3H, m), 4.69(1H, d, 2Hz), 5.46(2H, s), 7.36(5H, s)
R3-10	-(CH ₂) ₁₀ 기름 	1.40(16H, m), 2.13(3H, m), 2.23(2H, m), 3.91(6H, s), 4.06(5H, m), 4.90(2H, s), 4.97(2H, m), 5.57(2H, m), 7.30(15H, m)
R3-11	-CH ₂ CON  기름	3.37(4H, m), 3.49(4H, m), 3.90(2H, m), 4.20(1H, m), 4.79(2H, m), 4.89(1H, d), 5.56(1H, d), 5.75(1H, d), 7.40(5H, s)
R3-12	-CH ₂ CON  기름	2.04(4H, m), 3.49(2H, m), 3.50(3H, s), 4.02(3H, m), 4.23(1H, m), 4.53(3H, m), 7.34(5H, s)

참고예 4

L-5, 6-O, 0-이소프로필리덴 아스코르브산(52g, 0.24몰)을 테트라히드로푸란(200ml) 및 DMF(50ml)을 혼합물내에 용해시키고 탄산칼륨(42g, 0.3몰)을 가한후, 혼합물을 실온에서 10분간 교반한다. 반응 혼합물에 클로로메틸 에틸에테르(27ml, 0.3몰)를 병용으로 20℃를 유지하며 5분 동안 가한다. 실온에서 4시간 동안 교반후, 반응 혼합물을 물(300ml)에 붓고 2N 염산을 가해서 pH8로 조정한다. 에

틸 아세테이트로 2회 (400ml, 200) 추출한후, 유기층을 물로 세척하고 감압하에 농축한다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (300g, Merck Ltd, Art 7734, 전개용매 : 에틸 아세테이트 : 이소프로필 에테르=1 : 2)로 정제하고 이소프로필 에테르로 재결정 (냉장고내에서 결정화된다)하여 5,6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-에톡시메틸 -(L)-아스코르브산(40g, 61%)을 수득한다.

참고예 5

L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-에톡시메틸 아스코르브산(13.6g, 0.05몰) 및 옥타데실 요오드화물 (20g, 0.055몰)을 테트라히드로푸란(200ml) 및 DMSO(50ml)의 혼합물내에 용해시키고 실온에서 교반하며 탄산칼륨(8g, 0.06몰)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한후, 물(300ml)을 가한다. 반응 혼합물의 pH를 2N 염산을 사용하여 7로 조정후, 이소프로필 에테르(600ml)로 추출다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축시킨다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (300g, 전개용매 ; 이소프로필에테르)로 정제하여 5,6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-에톡시메틸-2-0-옥타데실- (L) -아스코르브산(15g, 57%)을 수득한다. 이 화합물은 실온에서 결정을 형성하지 않는다.

참고예 6

(1) 클로로포름(20ml)내에 용해시킨 2-0-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰)의 용액에 피리딘 (1ml)을 가하고 실온에서 벤조일 클로라이드(0.28g, 2밀리몰)를 적가한후, 1시간 동안 교반하고 2N 염산을 가해서 반응 혼합물을 산성화시킨다. 유기층을 물로 세척하고 건조(황산마그네슘)시킨후, 용매를 증발 제거한다. 생성물을 이소프로필에테르-에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 68-69℃인 3-0-벤조일-2-

0-옥타데실 -L-아스코르브산 (0.6g, 49%)을 수득한다.



실측치(%) : C ; 69.94, H ; 8.98.

분석 계산치 (%) : C ; 69.89, H ; 9.08

(2) 상기와 동일한 방법으로 2-0-헥사데실-0-아스코르브산을 벤조일화시켜 융점이 77~78℃인 3-0-벤조일 -2-0-헥사데실 -L-아스코르브산을 수득한다.



실측치(%) : C ; 69.21, H; 8.82.

분석 계산치 (%) : C ; 69.02, H ; 8.79

실시예 1

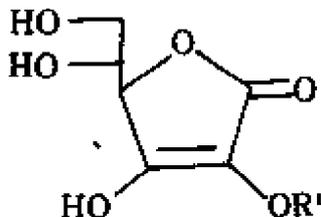
L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴 -3-0-에톡시메틸 -2-0-옥타데실아스코르브산 (1.2g)을 메탄올 (30ml) 및 테트라히드로푸란(10ml)을 혼합 용매내에 용해시키고 2N 염산(10ml)을 가한후, 50℃에서 6시간 동안 교반한다. 반응 용액을 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조(황산마그네슘) 시킨후, 감압하에 농축하고 잔유물을 이소프로필에테르-에틸아세테이트로 재결정하여 2-0-옥타데실아스코르브산[화합물(1-12)](0.82g)을 수득한다. 이 화합물은 L-5, 6-0, 0-이소프로필리덴-3-0-에톡시메틸 아스코르브산을 상술한 가수분해시켜서 수득할 수도 있다. 물리화학적 특성은 표 9에 기재한다.

실시예 2

3-0-벤질-2-0-옥타데실아스코르브산(2.1g)을 에틸 아세테이트(25ml)내에 용해시키고 5% Pd-C(0.5g)를 가한후, 대기압하에 촉매 환원시킨다. 그후, 촉매를 여과 제거하고 여과액을 감압하에 농축시킨다. 반응 생성물을 이소프로필에테르-에틸 아세테이트로 재결정하여 2-0-옥타데실아스코르브산[화합물(1-12)] (1.5g)을 수득한다. 물리화학적 특성은 표 9에 기재한다.

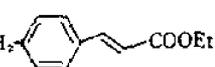
실시예 3

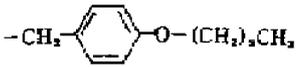
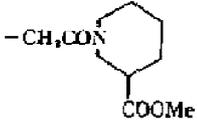
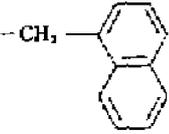
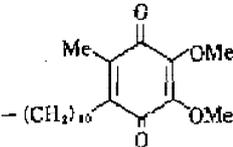
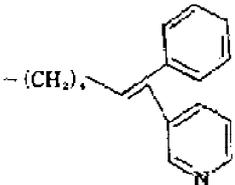
상기 실시예 1 및 2와 유사한 방법으로 제조한 화합물[(1-1)~(1-38)]을 표9에 기재한다.



[표 9]

화합물	R'	중속된 실 사예 번호	용점(°C)	NMR
1- 1	-(CH ₂) ₁ Me	1	100-101	0.88(3H, m), 1.32(8H, m), 3.54(2 H, m), 3.89(3H, m), 4.70(1H, d, 1 Hz)
1- 2	-(CH ₂) ₂ Me	1, 2	115-117	0.84(3H, m), 1.26(12H, m), 3.53(2 H, m), 3.85(3H, m), 4.70(1H, d, 1 Hz)
1- 3	-(CH ₂) ₃ Me	1, 2	122-123	0.86(3H, m), 1.25(14H, m), 3.54(2 H, m), 3.87(3H, m), 4.71(1H, d, 1 Hz)
1- 4	-(CH ₂) ₄ Me	2	118-120	0.85(3H, m), 1.24(16H, m), 3.43(2 H, m), 3.86(3H, m), 4.72(1H, d, 1 Hz)
1- 5	-(CH ₂) ₅ Me	1	124-125	0.86(3H, m), 1.24(18H, m), 3.50(2 H, m), 3.87(3H, m), 4.71(1H, d, 1 Hz)
1- 6	-(CH ₂) ₆ Me	1	127-128	0.85(3H, m), 1.24(20H, m), 3.53(2 H, m), 3.91(3H, m), 4.72(1H, d, 1 Hz)
1- 7	-(CH ₂) ₇ Me	1	129-130	0.85(3H, m), 1.25(22H, m), 3.52(2 H, m), 3.91(3H, m), 4.72(1H, d, 1 Hz)
1- 8	-(CH ₂) ₈ Me	1, 2	126-127	0.85(3H, m), 1.25(24H, m), 3.51(2 H, m), 3.90(3H, m), 4.74(1H, d, 1 Hz)
1- 9	-(CH ₂) ₉ Me	1, 2	126-127	0.85(3H, m), 1.26(25H, m), 3.45(2 H, m), 3.86(3H, m), 4.73(1H, d, 1 Hz)
1-10	-(CH ₂) ₁₀ Me	1, 2	128-129	0.86(3H, m), 1.24(28H, m), 3.59(2 H, m), 3.94(3H, m), 4.75(1H, d, 1 Hz)
1-11	-(CH ₂) ₁₁ Me	1, 2	127-129	0.86(3H, m), 1.27(30H, m), 3.54(2 H, m), 3.86(3H, m), 4.71(1H, d, 1 Hz)
1-12	-(CH ₂) ₁₂ Me	1, 2	127-128	0.85(3H, m), 1.26(32H, m), 3.51(2 H, m), 3.91(3H, m), 4.75(1H, d, 1 Hz)

1-13	$-(CH_2)_{14}Me$	1, 2	126-127	0.85(3H, m), 1.23(36H, m), 3.45(2H, m), 3.85(3H, m), 4.70(1H, d, 1 Hz)
1-14	$-(CH_2)_{21}Me$	1, 2	125-127	0.86(3H, m), 1.24(40H, m), 3.46(2H, m), 3.86(3H, m), 4.70(1H, s)
1-15	$-(CH_2)_{10}COOMe$	1	78-79	1.26(16H, m), 2.26(2H, t, 7Hz), 3.45(2H, m), 3.54(3H, m), 4.73(1H, s)
1-16	$-(CH_2)_9OH$	1	73-74	1.30(16H, m), 3.45(4H, m), 3.80(3H, m), 4.73(1H, s)
1-17	-Bz	1	126-127	3.44(2H, m), 3.78(1H, m), 4.74(1H, s), 4.96(2H, s), 7.38(5H, m)
1-18	$-(CH_2)_8Ph$	1	107-108	1.92(2H, m), 2.67(2H, m), 3.48(2H, m), 3.77(1H, m), 3.92(2H, t, 7 Hz), 4.77(1H, s), 7.23(5H, m)
1-19	4-Br-Bz	1	184-185	3.45(3H, m), 3.76(1H, m), 4.75(1H, s), 4.92(2H, s), 7.36(2H, d, 8 Hz), 7.54(2H, d, 8Hz)
1-20	4-Cl-Bz	1	174-175	3.55(2H, m), 3.84(1H, m), 4.75(1H, s), 4.98(2H, s), 7.38(4H, m)
1-21	4-Me-Bz	1	157-158	2.28(3H, s), 3.45(2H, m), 3.75(1H, m), 4.73(1H, s), 4.90(2H, s), 7.14(2H, d, 7Hz), 7.31(2H, 7Hz)
1-22	3-Me-Bz	1	92-93	2.30(3H, s), 3.44(2H, m), 3.77(1H, m), 4.75(1H, d, 1Hz), 4.92(2H, s), 7.20(4H, m)
1-23	4-iPr-Bz	1	118-119	1.20(6H, d, 7Hz), 3.87(1H, hep, 7 Hz), 3.45(2H, m), 3.76(1H, m), 4.73(1H, s), 4.77(2H, s), 7.27(4H, m)
1-24	4-COOMe-Bz	1	171-172	3.44(2H, m), 3.75(2H, m), 3.84(3H, s), 4.74(1H, s), 5.03(2H, s), 7.55(2H, d, 7Hz), 7.95(2H, d, 7Hz)
1-25	$-CH_2-$  $-COOEt$	1	158-160	1.28(3H, t, 7Hz), 3.46(2H, m), 3.81(1H, m), 4.22(2H, q, 7Hz), 4.78(1H, s), 5.22(2H, s), 6.22(1H, d, 16Hz), 7.49(2H, d, 8Hz), 7.62(1H, d, 16Hz), 7.72(2H, m)
1-26	$-(CH_2)_8CH(Ph)_2$	1	129-130	2.37(2H, m), 3.45(2H, m), 3.78(3H, m), 4.17(1H, t, 7Hz), 4.74(1H, d, 1Hz), 7.26(10H, m)
1-27	$-(CH_2)_8OCH_2Ph$	1	75-76	1.29(12H, m), 3.40(4H, m), 3.87(3H, s), 4.42(2H, s), 4.74(1H, s), 7.29(5H, s)
1-28	$-CH_2$ 시클로 헥실	1	125-126	1.25(6H, m), 1.63(7H, m), 3.37(2H, m), 3.62(3H, s), 4.64(1H, s)
1-29	-펜아실	1	145-146	3.43(2H, m), 3.78(1H, m), 4.76(1H, s), 5.33(2H, s), 7.58(3H, m), 7.89(2H, m)

1-30		1	133-134	0.88(3H, m), 1.33(3H, m), 3.45(2H, m), 3.73(1H, m), 3.93(2H, t, 7 Hz), 4.72(1H, d, 1Hz), 4.86(2H, s), 6.84(2H, d, 8Hz), 7.32(2H, d, 8 Hz)
1-31		2	기름	3.56(1H, m), 4.40(1H, m), 4.56(2H, m), 4.84(1H, d, 2Hz)
1-32		2	기름	1.95(4H, m), 3.44(5H, m), 3.62(3H, s), 4.35(1H, m), 4.60(1H, m), 4.74(1, d, 2Hz)
1-33		1	기름	3.66(5H, m), 4.74(1H, d, 2Hz), 5.40(2H, m), 7.45(7H, m)
1-34		1	101-104	0.88(3H, m), 1.25(22H, m), 1.38(4H, m), 2.80(5H, m), 4.69(1H, d, 2 Hz), 5.21(2H, t, 6Hz)
1-36	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	1	기름	3.54(3H, m), 3.55(3H, s), 3.88(5H, m), 4.67(1H, d, 2Hz)
1-36	$-(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$	1	기름	1.70(4H, m), 2.35(2H, m), 3.65(3H, s), 3.88(5H, m), 4.67(1H, d, 2 Hz)
1-37		2	기름	1.28(16H, m), 2.12(3H, s), 2.57(2H, m), 3.90(5H, m), 3.85(6H, s)
1-38		1	기름	1.46(6H, m), 2.10(2H, m), 3.80(5H, m), 4.63(1H, d, 2Hz), 6.10(1H, t, 7Hz), 7.38(7H, m), 8.45(2H, m)

화합물(1-37)은 실시예 2와 유사한 방법으로 제조된 히드로퀴논 화합물을 염화제 2철로 산화시켜서 수득한다.

실시예 4

(1) 클로로포름(20ml)내에 용해시킨 2-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰) 용액에 피리딘(1ml) 및 4,4-디메틸아미노피리딘(0.1g)을 가한후, 실온에서 아세틸 염화물을 가한다. 반응 용액을 18시간 동안 교반하여 유기층을 2N염산으로 세척하고 물로 세척한후, 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발 제거하고 생성물을 이소프로필에테르-에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 117~118°C인 6-O-아세틸-2-O-옥타데실-L-아스코르브산(0.6g, 65%)을 수득한다.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7$

실측치 (%) : C ; 66.24, H ; 9.95%

분석 계산치 : C ; 66.35, H ; 9.85

(2) 상기와 유사한 방법으로 2-O-펜타데실-L-아스코르브산, 2-O-헥사데실-L-아스코르브산 및 2-O-옥

타데실-L-아스코르브산을 각각 아세틸화, 벤조일화, 페닐-아세틸화 및 숙시닐화시켜 하기 화합물을 수득한다.

(i) 6-0-아세틸-2-0-펜타데실-L-아스코르브산, 융점 112~113°C



실측치 (%) : C ; 64.59, H; 9.48.

분석 계산치 : C ; 64.46, H ; 9.41.

(ii) 6-0-벤조일-2-0-펜타데실-L-아스코르브산, 융점 139~140°C



실측치 (%) : C ; 68.36, H : 8.78.

분석 계산치 : C ; 68.55, H ; 8.63.

(iii) 6-0-페닐아세틸-2-0-펜타데실-L-아스코르브산, 융점 126~127°C



실측치 (%) : C ; 68.79, H ; 8.99.

분석 계산치 : C ; 69.02, H ; 8.79.

(iv) 6-0-아세틸-2-0-헥사데실-L-아스코르브산, 융점 114~115°C.



실측치 (%) : C ; 65.02, H ; 9.46.

분석 계산치 : C ; 65.13, H ; 9.56.

(v) 6-0-니코티노일-2-0-옥타데실-L-아스코르브산 염산염, 융점 142~143°C.



실측치 (%) : C ; 66.49, H ; 8.70, N ; 2.20

분석 계산치 : C ; 66.06, H ; 7.83, N ; 2.27

(vi) 6-0- (3-카르복시프로피오닐) -2-0-테트라데실 - L-아스코르브산, 융점 155 ~ 156°C



실측치 (%) : C ; 60.73, H ; 8.66.

분석 계산치 : C ; 60.99, H ; 8.53.

(vii) 6-0 - (3-카르복시브로피오닐) -2-0-펜타데실 - L-아스코르브산, 융점 156 ~ 157°C



실측치 (%) : C ; 61.59, H ; 8.87.

분석 계산치 : C ; 61.71, H ; 8.70.

(viii) 6-0- (3-카르복시프로피오닐) -2-0-옥타데실 - L -아스코르브산, 융점 155-156°C



실측치 (%) : C ; 63.49, H ; 9.33.

분석 계산치 : C ; 63.61, H ; 9.15.

실시예 5

클로로포름(20ml)내에 용해시킨 2-0-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰)에 피리딘(1ml)을 가하고 여기에 실온에서 아세틸 염화물을 적가한다. 반응 용액을 1시간 동안 교반하고 2N 염산으로 세척한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 용매를 감압하에 증발 제거한다. 생성물을 이소프로필 에테르-에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 78~79°C인 3-0-아세틸-2-0-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 87%)을 수득한다.



실측치 (%) : C ; 66.07, H ; 9.80.

분석 계산치 : C ; 66.35, H ; 9.85.

실시예 6

클로로포름(20ml)내에 용해시킨 2-0-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰) 및 페닐이소시아네이트(0.24g, 2밀리몰)의 용액에 트리클로로아세트산(0.1ml)을 가하고 60°C에서 1시간동안 교반한후,

물로 세척하고 건조 및 농축하여 생성물을 수득한다. 수득된 생성물을 이소프로필에테르-에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 149~150°C인 6-O-페닐카르바오일-2-O-옥타데실-L-아스코르브산(0.75g)을 수득한다.

C₃₁H₄₉O₇

실측치 (%) : C ; 68.14, H ; 9.08, N ; 2.74.

분석 계산치 : C ; 67.98, H ; 9.20, N ; 2.56.

실시에 7

(1) 디메틸포름아미드(50ml)내에 용해시킨 소듐 D-이소아스코르베이트(120g, 0.1몰) 용액에 벤질 브롬 화물(12ml)을 적가하고 50°C에서 4시간동안 가열한후, 물(100ml)을 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조 및 농축시킨후, 조 생성물을 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피하고 에틸 아세테이트로 전개하여 2-O-벤질-D-이소아스코르브산(10g, 37%)을 수득한다. 이 벤질 화합물(10g, 0.037몰)을 디메틸 술폭시드(40ml) 및 테트라히드로푸란(10ml)의 혼합물에 용해시키고 탄산칼륨의 존재하에 50°C에서 옥타데실 요오드화물과 2시간 동안 반응시킨다. 냉각후, 반응 생성물에 물(100ml)을 가하고 이소프로필 에테르로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축시킨다. 농축물을 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피하고 이소프로필 에테르 : 에틸 아세테이트(1 : 1)로 전개하여 수득된 조 결정을 핵산 : 이소프로필 에테르(1 : 1)로 재결정하여 융점이 62~63°C인 2-O-옥타데실-3-O-벤질-D-이소아스코르브산(5g, 26%)을 수득한다.

C₃₁H₅₀O₈

실측치 (%) : C ; 72.02, H ; 9.67.

분석 계산치 : C ; 71.78, H ; 9.72.

(2) 상기에서 수득된 2-O-옥타데실-3-O-벤질-D-이소아스코르브산(3g, 6.7몰)을 에탄올(50ml)내에 용해시키고 5% Pd-C(0.2g)의 존재하에 대기압하에서 수소화시킨다. 18시간후에 촉매를 여과 제거하고 여과액을 감압하에 농축한다. 농축액을 에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 103~104°C인 2-O-옥타데실-D-이소아스코르브산 (2g, 80%)을 수득한다.

C₂₄H₄₄O₆

실측치 (%) : C ; 67.45, H ; 10.46.

분석 계산치 : C ; 67.26, H ; 10.35.

실시에 8

테트라히드로푸란 (20ml)내에 용해시킨 5, 6-O- 0-이소프로필리덴 -3-O- 메톡시 메틸 -2-O-옥타데실 -L-아스코르브산(5g, 10밀리몰)에 1, 8-디아자비스클로[5, 4,0] -7-운데센(3ml)을 가하고 혼합물을 50°C에서 2시간동안 교반한후, 냉각하고 메틸아세테이트(40ml)를 가한다. 혼합물을 2N-염산으로 2회 세척하고 다시 물로 세척한후, 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 60°C에서 농축액을 에탄올(40ml) 및 2N염산(20ml) 혼합물내에 6시간동안 교반한다. 반응 용액을 감압하에 농축시키고 생성물을 에틸 아세테이트내에 용해시킨후, 물로 세척하고 건조 및 농축시킨다. 수득된 조 생성물을 이소프로필에테르로 재결정하여 융점이 114~115°C인 2-O-옥타데실-5-데히드록시아스코르브산(2g, 51%)을 수득한다.

C₂₄H₄₂O₅

실측치 (%) : C ; 70.14, H ; 10.42.

분석 계산치 : C ; 70.21, H ; 10.31.

상기에서 수득된 2-O-옥타데실-5-데히드록시아스코르브산(0.4g, 1밀리몰)을 에탄올(10ml)내에 용해시키고 5% Pd-C(0.2g)를 가한후, 대기압하 질소기체 내에서 4시간동안 교반한다. 반응 종결후, 촉매를 83~84°C인 d, 1-2-O-옥타데실-5-데옥시아스코르브산(0.2g)을 수득한다.

C₂₄H₄₄O₅

실측치 (%) : C ; 69.33, H ; 10.74.

분석 계산치 : C ; 69.86, H ; 10.75.

실시에 9

하기 성분을 사용하여 통상적인 방법으로 정제를 제조한다.

화합물 (1-12)

[R ¹ =(CH ₂) ₁₋₄ ,CH ₃ 이고 R ² =OH, R ³ =H인 화합물(1)]	50mg
옥수수 녹말	90mg
락토오스	30mg
히드록시프로필 셀룰로오즈 L	25mg
마그네슘 스테아레이트	5mg
전체	200mg (정제당)

투여량은 식후(3회/일)에 1-3 정제/어른이다.

실시에 10

하기 성분을 사용하여 통상적인 방법으로 정제를 제조한다.

화합물(1-9)

[R ¹ =(CH ₂) ₁₋₄ ,CH ₃ 이고 R ² =OH, R ³ =H인 화합물(1)]	60mg
옥수수 녹말	30mg
락토오스	30mg
히드록시프로필 셀룰로오즈 L	25mg
마그네슘 스테아레이트	5mg
전체	200mg

투여량은 식후(3회/일)에 1-3 정제/어른이다.

실시에 11

(1) 아세톤(50ml)내에 용해시킨 2-0-옥타데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰) 용액에 P-톨루엔 술폰산(50mg)을 가하고 실온에서 6시간동안 교반한다. 반응 용액에 탄산수소나트륨(100mg)을 가하여 감압하에 농축시킨다. 생성된 조 결정을 디이소프로필 에테르(IPE)로 재결정하여 융점이 81~82°C인 2-0-옥타데실-5, 6-0-0-이소프로필리덴-L-아스코르브산(0.8g, 91%)을 수득한다.

(2) 2-0-도데실-L-이소코르브산 및 2-0-헥사데실-L-아스코르브산을 각각 상기와 유사한 반응을 시켜 하기의 화합물을 각각 수득한다.

(i) 2-0-도데실-5, 6-0-0-이소프로필리덴-L-아스코르브산, 융점 83~84°C

(ii) 2-0-헥사데실-5, 6-0-0-이소프로필리덴-L-아스코르브산, 융점 85~86°C

실시에 12

(1) 톨루엔(50ml)내에 용해시킨 2-0-헥사데실-L-아스코르브산(0.8g, 2밀리몰) 및 시클로헥사논(0.3%)의 용액에 P-톨루엔 술폰산(50mg)을 가하고 환류하여 생성된 물을 분리한다. 냉각후, 반응 용액을 포화탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 건조시킨후, 감압하에 농축하여 조 결정을 수득한다. 수득된 조 결정을 IPE로 재결정하여 융점이 80~81°C인 2-0-헥사데실-5, 6-0-0-시클로헥실리덴-L-아스코르브산(0.6g, 84%)을 수득한다.

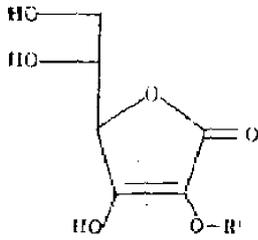
(2) 2-0-도데실-L-아스코르브산을 상기와 유사한 반응을 시켜 하기 화합물을 수득한다.

(i) 2-0-도데실-5, 6-0-0-시클로헥실리덴-L-아스코르브산, 융점 85~86°C

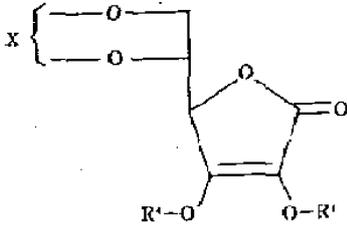
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화합물(III)로 표시되는 화합물의 보호기가 가수분해에 의해 분해되는 경우, 상기 화합물을 물, 유기 용매 또는 그의 수성 혼합물에서 산으로써 가수분해 하여 5- 및 6-위치의 아세탈 잔기 또는 캐탈 잔기 및 3-위치의 보호기를 동시에 제거시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (Ia)의 아스코르브산 유도체의 제조방법.



(I a)



(III)

식중, R¹은 치환된 벤질, 펜아실, 시클로알킬메틸 및 히드록시 또는 벤질옥시로 치환된 C₁₋₂₂ 알킬의 분자량 14 내지 400의 유기 잔기이고 ; R⁴는 가수분해에 의해 분해될 수 있는 기이며 ; X는 2개의 수소, 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R¹이 치환된 벤질, 펜타실, 시클로알킬메틸 또는 히드록시 또는 벤질옥시로 치환된 C₁₋₂₂ 알킬인 방법.

청구항 3

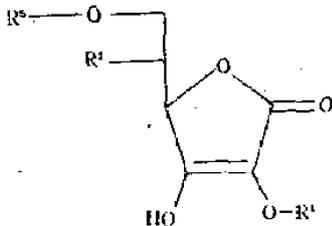
제 1항에 있어서, 아스코르브산 유도체가 2-O-(8-벤질옥시옥틸) -L-아스코르브산인 방법.

청구항 4

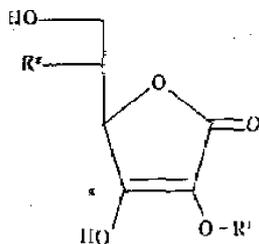
제 1항에 있어서, 아스코르브산 유도체가 2-O-(4-헥실옥시벤질) -L-아스코르브산인 방법.

청구항 5

하기 일반식 (IV)로 표시되는 아스코르브산 유도체를 염기의 존재하에 산 염화물, 카르복실산 무수물 또는 그의 혼합산 무수물에서 3- 및 6-위치의 히드록시기를 아실화 하는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (I b)의 아스코르브산 유도체의 제조방법.



(I b)



(IV)

식중, R¹은 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; R²는 수소 또는 히드록시이며 ; R⁴는 아실 또는 임의로 치환된 포스포노이다.

청구항 6

제 5항에 있어서, R¹이 각각 치환될 수 있는 히드록시, 카르복시, 아미노카르보닐, 비닐, 에틸닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로 고리, 퀴놀린메틸 및-크로만-2-일로 구성된 군중에서 선택된 것으로 치환될 수 있는 탄소 원자 1 내지 22개의 직쇄 또는 측쇄 알킬인 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서, R²가 히드록시인 방법.

청구항 8

제 5항에 있어서, R²가 수소인 방법.

청구항 9

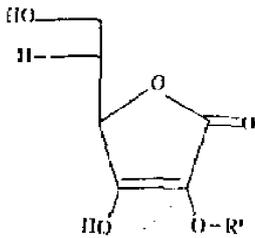
제 5항에 있어서, R³가 아실인 방법.

청구항 10

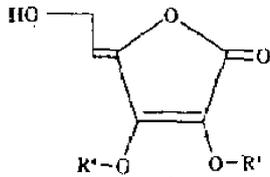
제 5항에 있어서, 아스코르브산 유도체가 6-O-니코티노일-2-4-O-옥타데실-L-아스코르브산인 방법.

청구항 11

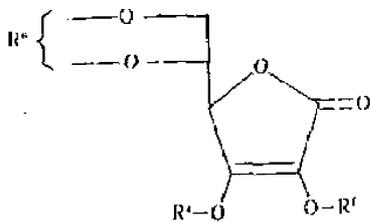
하기 일반식 (V)로 표시되는 화합물을 유기 염기의 존재하의 유기 용매에서 탈수를 수행하여 하기 일반식 (VI')의 화합물을 수득하고, 이 화합물을 용매의 존재하에서 접촉환원시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (Ic)의 아스코르브산 유도체의 제조방법.



(Ic)



(VI')



(V)

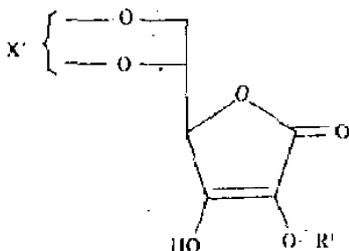
식중, R¹은 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; R⁴는 가수분해 또는 환원에 의해 분해될 수 있는 기이며 ; R⁶는 아세탈 잔기, 케탈 잔기 또는 O=S 기이다.

청구항 12

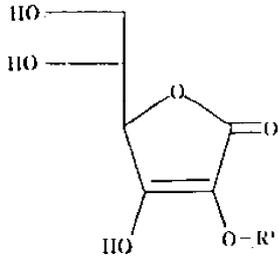
제11항에 있어서, R¹이 탄소원자 9 내지 20개의 직쇄 알킬인 방법.

청구항 13

하기 일반식 (Ia)로 표시되는 화합물을 산 촉매의 존재하에 알데히드류 또는 케톤류와 반응시켜 아세탈화 또는 케탈화시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (Id)의 아스코르브산 유도체의 제조방법.



(Id)



(Ia)

식중, R¹은 분자량이 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; X'는 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기이다.

청구항 14

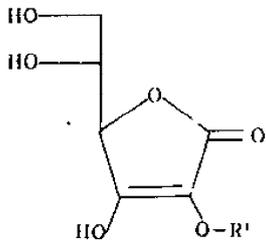
제13항에 있어서, R¹이 탄소 원자 9 내지 20개인 직쇄 알킬인 방법.

청구항 15

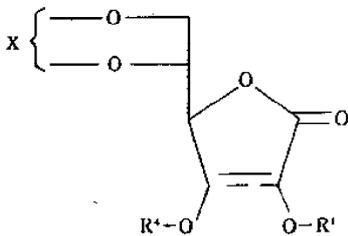
제13항에 있어서, X'가 케탈 잔기인 방법.

청구항 16

하기 일반식 (III) 화합물의 3-위치 보호기 R⁴가 환원에 의해 분해되는 경우, 상기 화합물을 산에 의해 가수분해 하여 5,6-위치의 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기를 제거한 다음, 얻어진 화합물을 촉매의 존재하에 유기 용매에서 접수 환원하여 3-위치의 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 일반식 (Ia)의 아스코르브산 유도체의 제조방법 :



(I a)

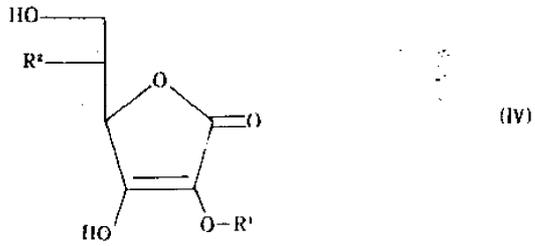
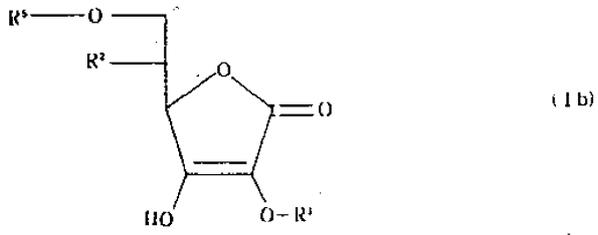


(III)

식중, R¹은 치환된 벤질, 펜아실, 시클로알킬메틸 및 히드록시 또는 벤질옥시로 치환된 C₁₋₂₂ 알킬의 분자량 15 내지 400의 유기 잔기이고 ; R⁴는 환원에 의해 분해될 수 있는 기이며 ; X는 2개의 수소, 아세탈 잔기 또는 케탈 잔기이다.

청구항 17

하기 일반식 (IV)로 표시되는 아스코르브산 유도체를 포스포릴화제의 존재하에 디옥산, 디메틸포름아미드, 클로로포름 및 메틸렌 클로라이드로 구성되는 군에서 선택되는 용매에서 포스포릴화 하는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (Ib)의 아스코르브산 유도체의 제조방법.



식중, R¹은 분자량 15 내지 700인 유기 잔기이고 ; R²는 수소 또는 히드록시이며 ; R⁵는 아실 또는 임의로 치환된 포스포노이다.

도면

도면1

