



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

C07C 43/225 (2006.01)

C07C 49/223 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0048188

(43) 공개일자 2007년05월08일

(21) 출원번호 10-2007-7003113

(22) 출원일자 2007년02월08일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월08일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/012577

(87) 국제공개번호 WO 2006/006496

국제출원일자 2005년07월07일

국제공개일자 2006년01월19일

(30) 우선권주장 JP-P-2004-00202437 2004년07월08일 일본(JP)

(71) 출원인
아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본국 나가노켄 하니시나군 사가키-마치 오아지-사가키 6351

(72) 발명자
도미야마 히로시
일본 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자사카키 6351고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
요코타 마사유키
일본 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자사카키 6351고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
노다 아쓰시
일본 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자사카키 6351고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
고바야시 요시노리
일본 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자사카키 6351고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
오가사와라 준코
일본 나가노켄 하니시나군 사카키마치 오아자사카키 6351고토부키 세이야쿠 가부시키키가이샤
하야시 야스마사
일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤
이나코시 마사토시
일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤
나카무라 히로후미
일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤
고이데 도쿠오

일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 사카모토 겐이치로
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 야마시타 요헤이
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 미야후지 아키오
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 스키 다카유키
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 가와노 노리유키
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 미야타 준지
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 이마무라 마사카즈
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤
 스가네 다카시
 일본 도쿄도 추오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고아스텔라스세이야쿠
 가부시키가이샤

(74) 대리인 장훈
 이범래

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 아줄렌 유도체의 제조방법 및 이의 합성 중간체

(57) 요약

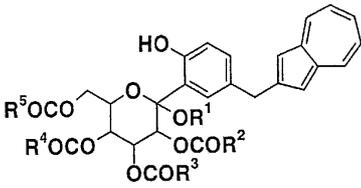
아줄렌 유도체의 펜타아실 화합물 및 테트라아실 전구체 또는 이의 전구체의 염의 적어도 1종을, 환원 및 탈보호하여 C-글리코시드 화합물을 수득함을 특징으로 하는, Na⁺-글루코스 공수송체 저해제로서 유용한 아줄렌 유도체를 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경 보호에도 적합한, 공업적으로 유리하게 제조하는 방법 및 이의 제조과정에서 수득되는 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

특허청구의 범위

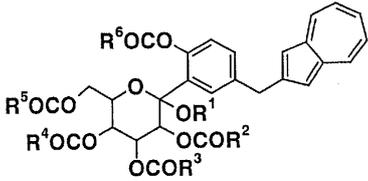
청구항 1.

화학식 1의 화합물 또는 이의 염으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물, 또는 이의 모노아실화 화합물인 화학식 2의 화합물로부터 선택된 적어도 1종의 화합물, 또는 화학식 1 및 화학식 2의 화합물의 혼합물 또는 화학식 1 및 화학식 2의 화합물의 염의 혼합물을 환원 및 탈보호하여, 화학식 3의 화합물을 수득함을 특징으로 하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

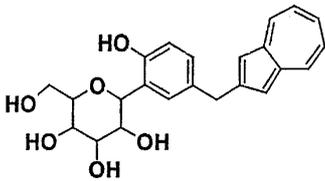
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 화학식 1 및 2에서,

R¹은 저급 알킬 그룹이고,

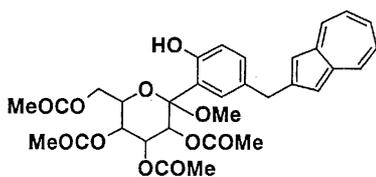
R² 내지 R⁵는 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이고,

R⁵는 R² 내지 R⁵와 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 R¹이 메틸이고, R² 내지 R⁵가 메틸인 화학식 1a의 화합물인 아줄렌 유도체의 제조 방법.

화학식 1a



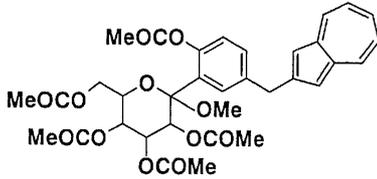
상기 화학식 1a에서,

Me는 메틸이다

청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 R¹이 메틸이고, R² 내지 R⁵ 및 R⁶이 메틸인 화학식 2a의 화합물인 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 2a



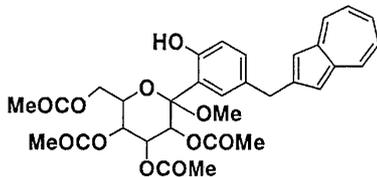
상기 화학식 2a에서,

Me는 메틸이다.

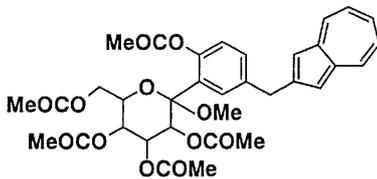
청구항 4.

화학식 1a의 화합물 또는 화학식 2a의 화합물 및 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물의 염으로부터 선택된 적어도 어느 1종의 화합물, 또는 화학식 1a와 화학식 2a의 혼합물 또는 이들의 염의 혼합물을 환원 및 탈보호하여, 화학식 3의 화합물을 수득함을 특징으로 하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

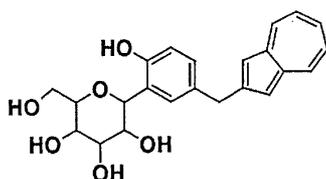
화학식 1a



화학식 2a



화학식 3

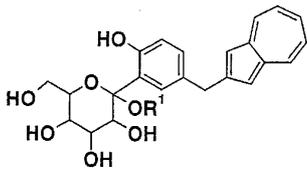


상기 화학식 1a 및 2a에서,
Me는 메틸이다.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 아실화제로 처리함으로써, 화학식 1의 화합물 및/또는 화학식 2의 화합물을 수득함을 포함하는, 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 4

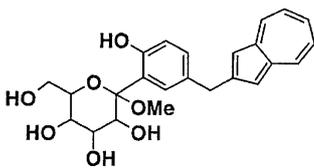


상기 화학식 4에서,
R¹은 저급 알킬 그룹이다.

청구항 6.

제5항에 있어서, 화학식 4의 화합물이 R¹이 메틸인 화학식 4a의 화합물이고, 아실화제가 아세틸화제인 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 4a

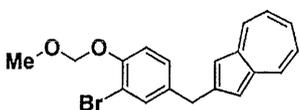


상기 화학식 4a에서,
Me는 메틸이다.

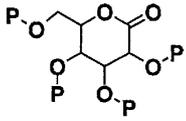
청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 4의 화합물로서, 화학식 5의 화합물을 화학식 6의 화합물에 부가시켜 탈보호 및 탈메틸글리코실화함으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 5



화학식 6



상기 화학식 5 및 6에서,

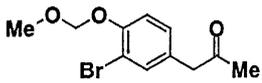
Me는 메틸이고,

P는 트리메틸실릴 그룹 또는 이의 대체 보호기이다.

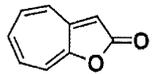
청구항 8.

제7항에 있어서, 화학식 5의 화합물로서, 화학식 7과 화학식 8의 화합물을 반응시켜 아줄렌화합으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 7



화학식 8



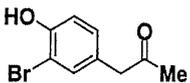
상기 화학식 7에서,

Me는 메틸을 나타낸다.

청구항 9.

제8항에 있어서, 화학식 7의 화합물로서, 화학식 9의 화합물 또는 이의 염을 메톡시메틸화함으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 9



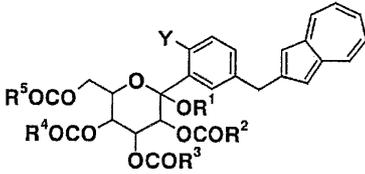
상기 화학식 9에서,

Me는 메틸이다.

청구항 10.

화학식 1b의 화합물 또는 이의 염.

화학식 1b



상기 화학식 1b에서,

R¹은 저급 알킬 그룹이고,

R² 내지 R⁵는 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이고,

Y는 -OH 또는 -OCOR⁶이고,

R⁶은 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이다.

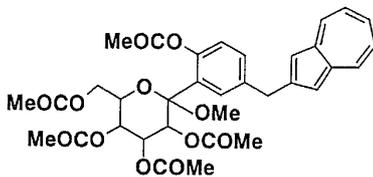
청구항 11.

제10항에 있어서, 화학식 1b의 화합물에 있어서, Y가 -OCOR⁶이고, R⁶이 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹인 화합물 또는 이의 염.

청구항 12.

제11항에 있어서, 화학식 1b의 화합물이 R¹이 메틸이고, R² 내지 R⁵가 모두 메틸이고, -OCOR⁶중의 R⁶이 메틸인 화학식 2a의 화합물인 화합물.

화학식 2a



상기 화학식 2a에서,

Me는 메틸이다.

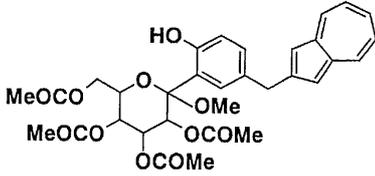
청구항 13.

제9항에 있어서, 화학식 1b의 화합물에서, Y가 -OH인 화합물 또는 이의 염.

청구항 14.

제13항에 있어서, 화학식 1b의 화합물이 R¹이 메틸이고, R² 내지 R⁵가 모두 메틸인 화학식 1a의 화합물인 화합물.

화학식 1a



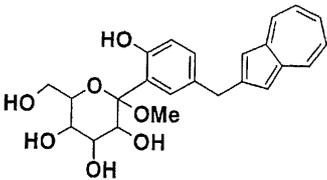
상기 화학식 1a에서,

Me는 메틸이다.

청구항 15.

화학식 4a의 화합물 또는 이의 염.

화학식 4a



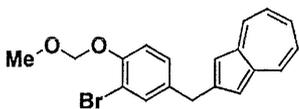
상기 화학식 4a에서,

Me는 메틸이다.

청구항 16.

화학식 5의 화합물.

화학식 5



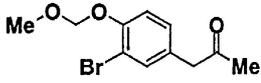
상기 화학식 5에서,

Me는 메틸이다.

청구항 17.

화학식 7의 화합물.

화학식 7



상기 화학식 7에서,

Me는 메틸이다.

명세서

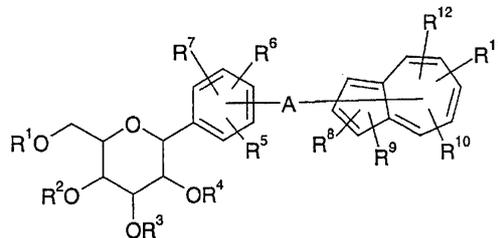
기술분야

본 발명은, Na⁺-글루코스 공수송체 저해제로서 유용한 아줄렌 유도체의 제조방법 및 이의 합성 중간체에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경 보호에도 적합한, 공업적으로 유리한 아줄렌 유도체의 제조방법 및 이의 제조과정에서 수득되는 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

배경기술

하기 화학식 I의 아줄렌 유도체 및 이의 염은, Na⁺-글루코스 공수송체 저해 작용을 가지며, 당뇨병 등의 치료제로서 유용한 것이 알려져 있다[참조: 국제공개 제04/13118호 팜플렛(이하 특허문헌 1이라고 한다)].

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹ 내지 R⁴는 동일하거나 상이하며, 수소원자, 저급 알킬, -C(=O)-저급 알킬, 또는 -저급 알킬렌-아릴이고,

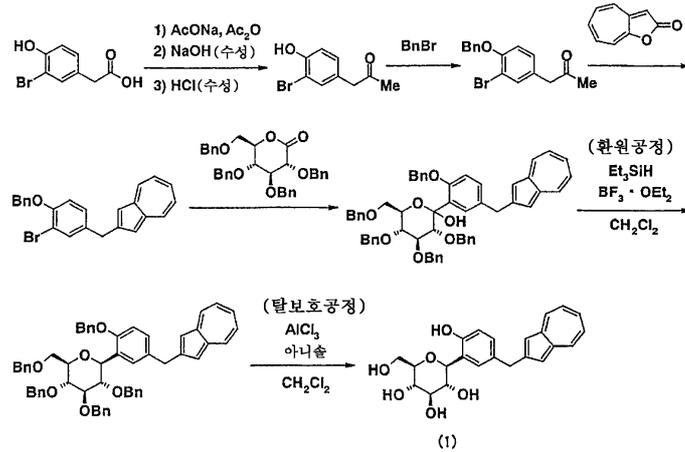
R⁵ 내지 R¹²는 동일하거나 상이하며, 수소원자, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 할로젠원자, -OH, -O-저급 알킬, -저급 알킬렌-OH, -저급 알킬렌-O-저급 알킬, -O-저급 알킬렌-O-저급 알킬, -O-저급 알킬렌-아릴, -저급 알킬렌-O-C(=O)-저급 알킬, -COOH, 니트로, 아미노, 치환된 아미노 또는 -C(=O)-O-저급 알킬이고,

A는 결합, 저급 알킬렌 또는 할로젠 치환된 저급 알킬렌이고,

단, -A-는 아줄렌환의 1위치 내지 8위치 중 어느 위치에 결합하고 있어도 양호하며, 또한, R⁵, R⁶ 및 R⁷중 어느 2개는, 인접하는 탄소원자와 일체가 되어 벤젠환을 형성하고 있어도 양호하다.

특허문헌 1에 기재된 상기 화학식 I의 아줄렌 유도체중, (1S)-1,5-무수-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨(이하, 「화합물(1)」이라고 하는 경우가 있다)의 제조방법은, 특허문헌 1에 기재된 참고예 및 실시예를 참조하면, 하기 반응식 II의 것을 알 수 있다.

반응식 II



그러나, 상술한 특허문헌 1에 있어서의 제조방법에 의해서 화합물(1)을 공업적으로 제조하는 경우, 이하와 같은 문제가 있었다.

특허문헌 1의 참고예 66, 67, 68, 69 및 실시예 74, 75에 나타내어진 바와 같이, 목적 화합물인 화합물(1)의 전체 합성 수율은 1.4%이고, 수율면과 비용면에서 공업적으로 반드시 충분히 만족할 만한 것은 아니었다.

특허문헌 1의 실시예 74, 75에 나타낸 바와 같이, 목적 화합물인 화합물(1)을 수득하는 공정중의 환원 공정 및 탈보호 공정에 있어서, 반응 용매로서 염화메틸렌을 사용하는 동시에, 후처리에 있어서, 추출, 칼럼 크로마토그래피의 용매로서 클로로포름이 사용되고 있고, 이러한 염소계 용매의 사용은 환경보호의 면에서 공업적으로 반드시 충분히 만족할 만한 것은 아니었다.

특허문헌 1의 참고예 66, 67, 68, 69 및 실시예 74, 75에 나타낸 바와 같이, 목적 화합물인 화합물(1)을 수득하는 전체 공정에서, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 조작을 필요로 하고, 수율면과 비용면 및 환경 보호의 면에서 공업적으로 반드시 충분히 만족할 만한 것은 아니었다.

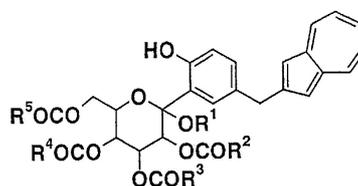
발명의 개시

본 발명은, 상기 문제를 감안하여 이루어진 것이며, 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경 보호에도 적합한, 공업적으로 유리한 아줄렌 유도체의 제조방법 및 이의 제조과정에서 수득되는 유용한 합성 중간체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

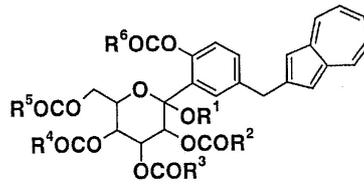
상기 목적을 달성하기 위해서, 본 발명자들은 화합물(1)의 공업적인 제조방법에 관해서 예의 검토한 결과, 소정의 합성 중간체를 사용함으로써, 염소계 용매의 사용을 회피하여, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제를 전혀 필요로 하지 않으며, 통상 수율이 향상된 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경 보호에도 적합한, 공업적으로 유리한 아줄렌 유도체를 제조할 수 있는 것을 밝혀내고, 본 발명을 완성시켰다. 즉, 본 발명에 의해서 이하의 아줄렌 유도체의 제조방법 및 이의 합성 중간체가 제공된다.

[1] 하기 화학식 1의 화합물(3), 또는 이의 염으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물 또는 이의 모노아실화 화합물인 하기 화학식 2의 화합물(2)로부터 선택된 적어도 1종의 화합물, 또는 상기 화합물(2)과 상기 화합물(3)의 혼합물, 또는 상기 화합물(2)과 상기 화합물(3)의 염의 혼합물을 환원 및 탈보호하여, 하기 화학식 3의 화합물(이하, 「화합물(1)」로 언급함)을 수득함을 특징으로 하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

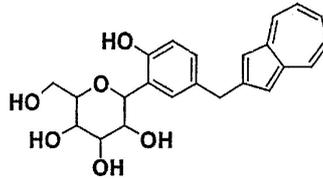
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 화학식 1 및 화학식 2에서,

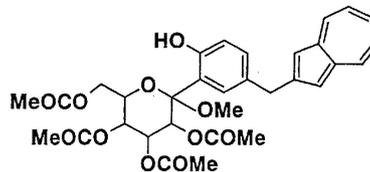
R¹은 저급 알킬 그룹이고,

R² 내지 R⁵는 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이고,

R⁵는 R² 내지 R⁵와 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이다.

[2] 상기 항목 [1]에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물(3)이 R¹ 내지 R⁵가 메틸인 하기 화학식 1a인 아줄렌 유도체의 제조 방법.

화학식 1a

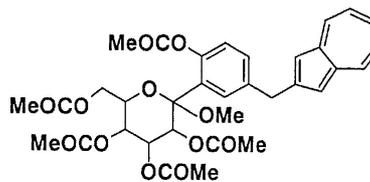


상기 화학식 1a에서,

Me는 메틸이다.

[3] 상기 항목 [1]에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물(2)이 R¹이 메틸이고, R² 내지 R⁵ 및 R⁶이 메틸인 하기 화학식 2a인 아줄렌 유도체의 제조 방법.

화학식 2a

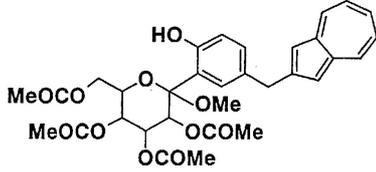


상기 화학식 2a에서,

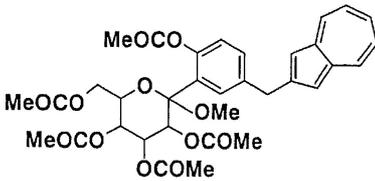
Me는 메틸이다.

[4] 하기의 화학식 1a의 화합물(3'), 또는 하기의 화학식 2a의 화합물(2') 및 상기 화합물(2'), 또는 상기 화합물(3')의 염으로부터 선택된 적어도 어느 1종의 화합물, 또는 상기 화합물(2')과 상기 화합물(3')의 혼합물, 또는 이들의 염의 혼합물을 환원 및 탈보호하여 하기 화학식 3의 화합물(1)을 수득함을 특징으로 하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

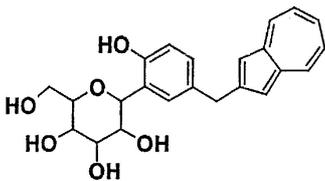
화학식 1a



화학식 2a



화학식 3



상기 화학식 1a 및 2a에서,

Me는 메틸이다.

[5] 상기 항목 [1] 내지 [4] 중의 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 4의 화합물(4) 또는 이의 염을 아실화제로 처리함으로써, 상기 화학식 1의 화합물(3) 및/또는 상기 화학식 2의 화합물(2)을 수득하는 것을 포함하는, 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 4

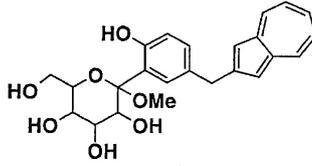


상기 화학식 4에서,

R¹은 저급 알킬 그룹이다.

[6] 상기 항목 [5]에 있어서, 화합물(4)이 R¹이 메틸인 하기 화학식 4a의 화합물이고, 아실화제가 아세틸화제인 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 4a

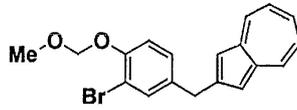


상기 화학식 4a에서,

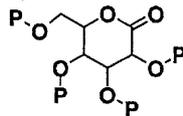
Me는 메틸이다.

[7] 상기 항목 [1] 내지 [6] 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물(4)로서, 하기 화학식 5의 화합물(5)을 하기 화학식 6의 화합물(6)에 부가시키고, 탈보호 및 탈메틸글리코실화함으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 5



화학식 6



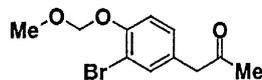
상기 화학식 5 및 6에서,

Me는 메틸이고,

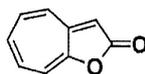
P는 트리메틸실릴 그룹 또는 이의 대체 보호기이다.

[8] 상기 항목 [7]에 있어서, 상기 화합물(5)로서, 하기 화학식 7의 화합물(7)과 하기 화학식 8의 화합물(8)을 반응시켜 아줄렌화함으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 7



화학식 8

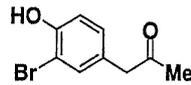


상기 화학식 7에서,

Me는 메틸이다.

[9] 상기 항목 [8]에 있어서, 상기 화합물(7)로서, 하기 화학식 9의 화합물(9) 또는 이의 염을 메톡시메틸화함으로써 수득되는 화합물을 사용하는 아줄렌 유도체의 제조방법.

화학식 9

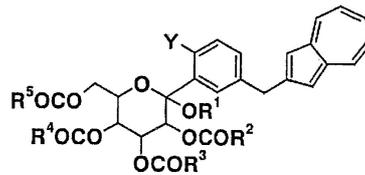


상기 화학식 9에서,

Me는 메틸이다.

[10] 하기 화학식 1b의 화합물 또는 이의 염.

화학식 1b



상기 화학식 1b에서,

R^1 은 저급 알킬 그룹이고,

R^2 내지 R^5 는 동일하거나 상이하고, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이고,

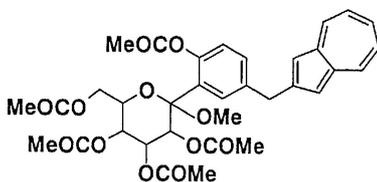
Y는 $-OH$ 또는 $-OCOR^6$ 이고,

R^6 은 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이다.

[11] 상기 항목 [10]에 있어서, 상기 화학식 1b의 화합물에 있어서, Y는 $-OCOR^6$ 이고, R^6 이 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹인 화합물 또는 이의 염.

[12] 상기 항목 [11]에 있어서, 상기 화학식 1b의 화합물이 R^1 내지 R^5 가 모두 메틸이고, $-OCOR^6$ 중의 R^6 도 메틸인 하기 화학식 2a의 화합물인 화합물.

화학식 2a



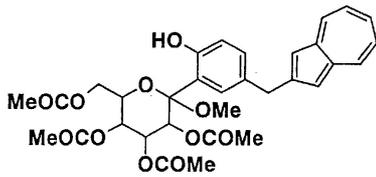
상기 화학식 2a에서,

Me는 메틸이다.

[13] 상기 항목 [9]에 있어서, 상기 화학식 1b의 화합물에 있어서, Y가 $-OH$ 인 화합물 또는 이의 염.

[14] 상기 항목 [13]에 있어서, 상기 화학식 1b의 화합물이 R^1 내지 R^5 는 모두 메틸인 하기 화학식 1a의 화합물인 화합물.

화학식 1a

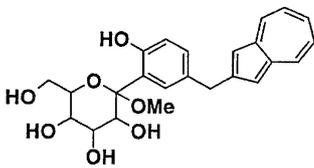


상기 화학식 1a에서,

Me는 메틸이다.

[15] 하기 화학식 4a의 화합물 또는 이의 염.

화학식 4a

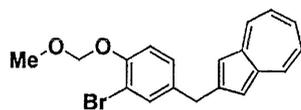


상기 화학식 4a에서,

Me는 메틸이다.

[16] 하기 화학식 5의 화합물.

화학식 5

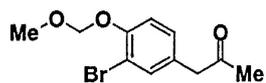


상기 화학식 5에서,

Me는 메틸이다.

[17] 하기 화학식 7의 화합물.

화학식 7



상기 화학식 7에서,

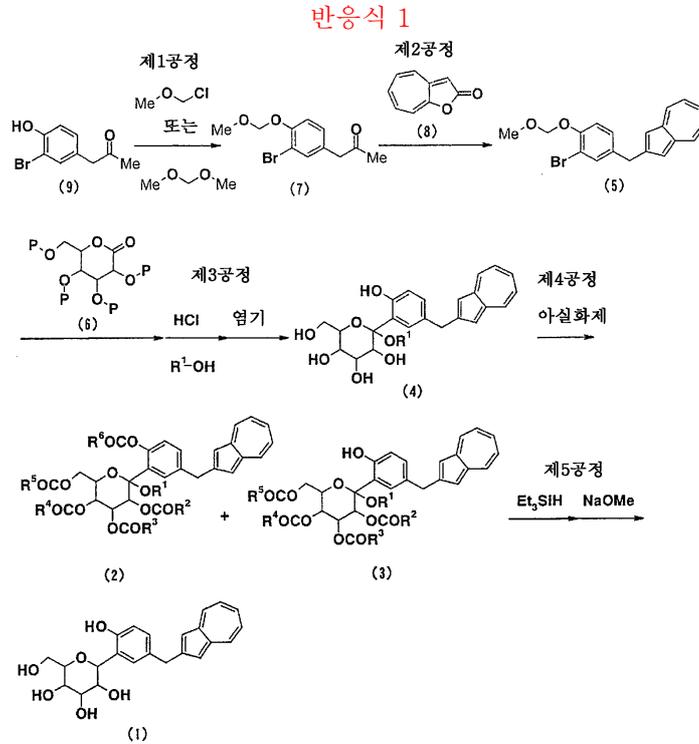
Me는 메틸이다.

본 발명에 의해서, 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경보호에도 적합한, 공업적으로 유리한 아줄렌 유도체의 제조방법, 및 이의 제조과정에서 제조되고, 전기의 제조방법에 불가결한 합성 중간체가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 최선의 양태

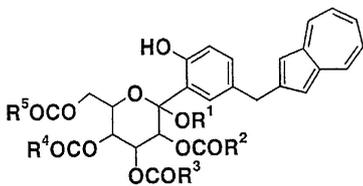
이하, 본 발명을 실시하기 위한 최선의 형태를 구체적으로 설명한다.

본 발명의 아줄렌 유도체의 제조방법에 있어서의 바람직한 공정(제1 공정 내지 제5 공정)을 반응식 I에 나타내고, 이하, 각 공정을 제5 공정 내지 제1 공정의 순서로 구체적으로 설명한다.

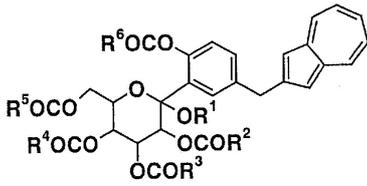


제조방법에 관해서 구체적으로 설명하기 전에, 화학식 1 및/또는 화학식 2의 화합물(이하, 「화합물(2, 3)이라고 하는 경우가 있다」)에 관해서 설명한다. 상기의 반응식 1에 있어서는, 화학식 1의 화합물을 화합물(3), 화학식 2의 화합물을 화합물(2)로서 표시하고 있다. 그런데, 하기 화학식 1의 화합물(3) 및 이의 모노아실화 화합물이고, 하기 화학식 2의 화합물(2)은 모두 신규 물질이다. 또한, 상기에 있어서, 저급 알킬이란, 탄소수 1 내지 6의 측쇄를 갖고 있어도 양호한 알킬 그룹이고, 아릴 그룹이란, 치환기를 갖고 있어도 양호한 페닐 그룹 등이다. 또한, 상기 화합물(4)에 있어서 R¹의 저급 알킬 그룹도, 상기와 동일하게, 탄소수 1 내지 6의 측쇄를 갖고 있어도 양호한 저급 알킬 그룹을 의미한다. 또한, 신규 화학 물질로서의 화합물(2 및 3)은, 화학식 1 및 2로 나타낸다.

화학식 1



화학식 2



상기 화학식 1 및 2에서,

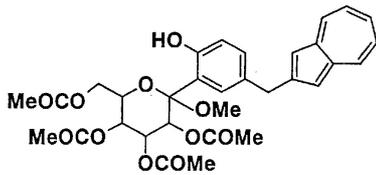
R¹은 저급 알킬 그룹이고,

R² 내지 R⁵는 동일하거나 상이해도 양호하며, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이고,

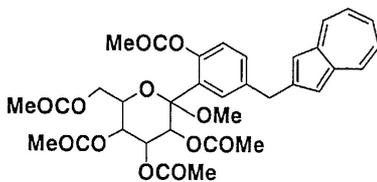
R⁶은 R² 내지 R⁵와 동일하거나 상이해도 양호하며, 저급 알킬 그룹 또는 아릴 그룹이다.

물론, 상기 화학식 1b에 있어서, R¹ 및 R² 내지 R⁵가 모두 메틸이고, Y가 -OH일 때의 화합물은, 하기 화학식 1a의 화합물(3')에 상당하며, 상기 화학식 1에 있어서, R¹ 및 R² 내지 R⁵가 모두 메틸이고, Y가 -OCOR⁶이고, R⁶이 메틸일 때의 화합물은, 하기 화학식 2a의 화합물(2')에 상당한다. 모두 신규 물질이고, 상기 화학식 I의 아줄렌 유도체의 합성 중간체로서 유용하다.

화학식 1a



화학식 2a

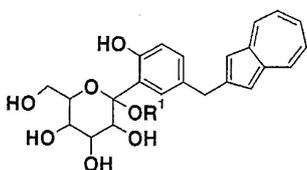


상기 화학식 1a 및 2a에서,

Me는 메틸이다.

또한, 상기의 화학식 4a의 화합물, 하기 화학식 4의 화합물(4), 화학식 5의 화합물(5), 및 화학식 7의 화합물(7)은, 모두 신규 물질이고, 각각 상기 화학식 I의 아줄렌 유도체의 합성 중간체로서 매우 유용하다.

화학식 4



상기 화학식 4에서,

R¹은 저급 알킬 그룹이다.

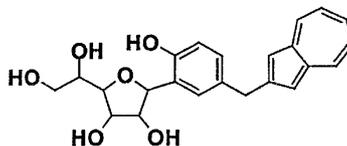
(제5 공정)

그런데, 반응식 I에 나타내는 제5 공정은, 화합물(2) 및 화합물(3) 또는 이의 염, 또는 화합물(2) 및 화합물(3) 또는 이의 염 중의 어느 하나(이하, 「화합물(2, 3)이라고 하는 경우가 있다」)를 환원 및 탈보호하여, 화합물(1)을 수득하는 공정이다.

환원 반응은, 적당한 환원제 및 산촉매 존재하, 적당한 용매속에서 이루어진다. 환원제로서는, 트리에틸실란, 트리아소프로필실란, 3급-부틸디메틸실란, 수소화붕소나트륨, 트리아세톡시수소화붕소나트륨 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리에틸실란이다. 산으로서는, 3플루오르화붕소디에틸에테르 착체, 트리플루오로메탄설포산트리메틸실릴, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리플루오로메탄설포산트리메틸실릴이다. 용매로서는, 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화 탄화수소류; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 바람직하게는 아세토니트릴이다. 계속되는 탈보호 반응은, 적당한 염기 존재하, 적당한 용매속에서 이루어진다. 염기로서는, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 금속수산화물; 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드 등의 금속알콕사이드류 등을 들 수 있고, 바람직하게는 나트륨메톡사이드이다. 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 물 등을 들 수 있고, 바람직하게는 메탄올이다. 구체적인 반응 조건은, 화합물(2, 3), 예를 들면, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 사용한 경우에는, 이들 화합물 중의 적어도 어느 하나의 화합물을 아세토니트릴중, 과잉량, 바람직하게는 4당량의 트리에틸실란과 과잉량, 바람직하게는 3당량의 트리플루오로메탄설포산트리메틸실릴 존재하, 냉각 내지 실온하, 바람직하게는 -10 내지 0°C에서 이루어지며, 통상적으로 5 내지 20시간으로 반응은 종료된다. 이 때, 당량의 물을 첨가하면 반응이 가속되기 때문에 바람직하다. 반응액에 톨루엔, 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 추출하고, 유기층의 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 잔사를 메탄올중, 과잉량, 바람직하게는 2당량의 나트륨메톡사이드 존재하, 냉각 내지 실온하, 바람직하게는 -5 내지 5°C에서 이루어지며, 통상 1 내지 2시간으로 반응은 종료된다. 반응액을 염화수소아세트산에틸 용액으로 중화하여, 용매를 감압하에서 증류 제거후, 잔사에 아세트산에틸, 물을 가하여 추출한다. 유기층에 묶은 수산화리튬 수용액을 가하여 추출한다. 수층에 묶은 염산을 가하여 중화후, 아세트산에틸을 가하여 추출한다. 유기층의 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 잔사에 이소프로판올, 물을 가하여, 석출된 결정을 여과 취득하여, 건조시키면 화합물(1)을 수득할 수 있다.

화합물(1)은, 화합물(4)을 상술의 환원 반응으로 처리함으로써 직접 수득할 수도 있지만, 이 때, 하기 화학식 10의 화합물(10)이 부생성물로서 다량으로 생성되기 때문에, 공업적 제조방법으로서 바람직하지 못하다. 한편, 예를 들면, 후술하는 제4 공정에 나타낸 바와 같이, 화합물(4)의 아실화, 예를 들면, 아세틸화에 의해 수득되는 화합물(2, 3)을 환원, 탈보호하여, 화합물(1)을 수득하는 본 발명의 제조방법은, 상술의 부생성물의 생성을 회피할 수 있기 때문에, 공업적 제조방법으로서 바람직하다. 또한, 본 공정에서 사용되는, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 포함하는 화합물(2, 3)은, 당업자에게 공지된 방법으로 용이하게 제조할 수도 있지만, 후술하는 제4 공정에 나타내는 방법이 공업적 제조방법으로서 유리하다.

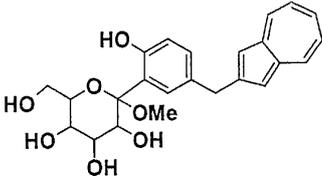
화학식 10



(제4 공정)

반응식 I에 나타내는 제4 공정은, 화합물(4) 또는 이의 염, 특히, 화합물(4)이 하기 화학식 4a의 화합물 또는 이의 염을 사용하여, 이를 아실화제로 처리함으로써 화합물(2, 3)을 수득하는 공정이다.

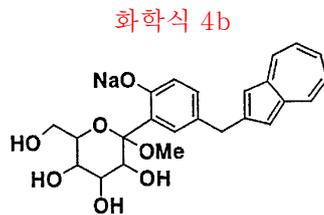
화학식 4a



상기 화학식 4a에서,

Me는 메틸이다.

화합물(2, 3)은, 화합물(4) 또는 이의 염, 특히, 화학식 4a의 화합물 또는 이의 염을 적당한 용매중, 적당한 염기 존재하, 아실화제, 예를 들면, 아세틸화제와 반응시켜 제조할 수 있다. 본 공정에서 사용되는 화합물(4), 특히 R¹이 메틸인 화학식 4a의 화합물 또는 이의 염으로서는, 하기 나트륨염(화학식 4b의 화합물(4'))이 바람직하다.



상기 화학식 4b에서,

Me는 메틸이다.

용매로서는, 아세톤, 2-부탄올 등의 케톤류; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 아세트산에틸, 아세트산이소프로필 등의 아세트산에스테르류; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등의 비양성자성 극성 용매; 염화메틸렌, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류; 피리딘; 물 등을 들 수 있고, 바람직하게는 아세트산에틸이다. 염기로서는 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 금속수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 금속탄산염; 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 3급-부톡시칼륨 등의 금속알콕사이드류; 수소화나트륨과 같은 금속수소화물; 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 아민류; 피리딘, 루티딘 등의 피리딘 유도체 등을 들 수 있고, 바람직하게는 피리딘이다.

아실화제로서는, 염화아세틸, 염화프로피오닐, 브롬화아세틸 등의 할로젠화아세틸류로 대표되는 저급 지방산의 할로젠화물이나 염화벤조일 등의 방향족 카르복시산의 할로젠화물; 무수 아세트산, 무수프로피온산, 무수부티르산 등의 무수물 등을 들 수 있다. 이 중에서도, 염화아세틸, 무수 아세트산 등이 바람직하고, 보다 바람직하게는 무수 아세트산이다. 예를 들면, 반응 조건은 화합물(4)을 아세트산에틸중, 과잉량의, 바람직하게는 8당량의 피리딘 존재하, 과잉량의, 바람직하게는 6당량의 아실화제, 예를 들면, 무수 아세트산을 사용하여 냉각 내지 실온하에서 실시되며, 통상 5 내지 20시간으로 반응은 종료된다. 또한, 반응에 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하면 반응이 가속되기 때문에 바람직하다. 반응액에 물 또는 묽은 염산을 가하여 추출하여, 유기층을 탄산수소나트륨 수용액, 식염수로 세정후, 유기층의 용매를 감압하에서 증류 제거함으로써, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 포함하는 화합물(2, 3)을 고순도로 수득할 수 있다. 특히 아실화제로서 아세틸화제를 사용하였을 때에는, 화학식 1a 또는 화학식 2a의 화합물을 고순도로 수득할 수 있다.

또한, 상술의 반응에 의해서 수득되는 화합물(3)은 유리체이지만, 원하는 바에 따라 화합물(3)을 대응하는 염 또는 이들의 수화물로서 수득할 수 있다. 염으로서는, 예를 들면, 리튬, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 나트륨, 알루미늄 등의 무기염; 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민 등의 유기 아민염; 리신, 오르니틴 등의 염기성 아미노산염 또는 암모늄염 등을 들 수 있다.

본 발명의 합성 중간체인 화합물(3)은, 상술의 유리체, 염 및 이들의 수화물이나 결정다형의 화합물을 포함한다. 제5 공정의 원료로서 사용하는 경우는 유리체가 바람직하다.

본 공정에서 사용되는, 화학식 4a의 화합물로 예시되는 화합물(4)는, 당업자에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수도 있지만, 후술하는 제3 공정에 나타내는 방법이 공업적 제조방법으로서 유리하다. 즉, 화합물(5)을 화합물(6)에 부가시켜 탈보호 및 메틸글리코실화하는 방법을 사용하는 것이 바람직하다.

(제3 공정)

반응식 I에 나타내는 제3 공정은, 화합물(5)을 알킬리튬 시약 존재하, 적당한 용매속에서 화합물(6)에 부가시키고, 이어서 메탄올 존재하, 산으로 처리한 후, 원하는 바에 따라 적당한 염기로 처리하여, 화학식 4a의 화합물을 포함하는 화합물(4) 또는 이의 염을 제조하는 공정이다.

화학식 4a의 화합물을 포함하는 화합물(4)의 염으로서, 예를 들면, 나트륨, 리튬, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기염; 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민 등의 유기 아민염; 리신, 오르니틴 등의 염기성 아미노산염 또는 암모늄염 등을 들 수 있다.

본 발명의 합성 중간체인, 화학식 4a의 화합물을 포함하는 화합물(4)는, 수화물이나 결정다형의 화합물을 포함한다. 제4 공정의 원료로서 사용하는 경우는, 나트륨염(화합물(4'))이나 유리체가 바람직하다.

부가반응에 있어서, 알킬리튬 시약으로서, n-부틸리튬, 2급-부틸리튬, 3급-부틸리튬 등을 들 수 있으며, n-부틸리튬이 바람직하고, 용매로서는, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류 등을 들 수 있고, 톨루엔과 테트라하이드로푸란의 혼합 용매가 바람직하다. 반응은, 화합물(5)의 톨루엔-테트라하이드로푸란(5:1) 용액에 0.95 내지 1.05당량, 바람직하게는 1.0당량의 n-부틸리튬을 -80 내지 -60°C에서 가한 반응 혼합물을 1.05 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.2당량의 화합물(6)의 톨루엔 용액에 -80 내지 -60°C에서 가함으로써 실시할 수 있다. 반응은 -80 내지 -60°C에서 통상적으로 2 내지 24시간으로 종료된다.

이어서, 메탄올 존재하, 산으로 처리한 후, 적당한 염기로 처리하는 공정에 있어서, 산으로서, 염화수소, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등을 들 수 있고, 염화수소가 바람직하다. 염기로서는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드 등의 나트륨알콕사이드류를 들 수 있고, 수산화나트륨이 바람직하다. 반응은, 상술의 부가반응 혼합물을 3당량의 염화수소의 아세트산에틸-메탄올 용액에 가하고, -5 내지 5°C에서 통상적으로 2시간 동안 반응시킴으로써 실시할 수 있다. 이러한 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액에 분산후, 석출된 결정을 여과 취득하여, 건조시켜 예를 들면, 화학식 4a의 화합물로 예시되는 화합물(4)을 수득할 수 있다.

또한, 화합물(6)의 보호기로서는, 제3 공정에서 다른 관능기에 영향을 미치지 않고, 하이드록실 그룹으로 변환할 수 있는 산소상의 치환기이면 어느 그룹이라도 양호하며, 구체적으로는 문헌[참조: Greene and Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis(third edition)」]에 기재된 그룹을 들 수 있다. 이 중에서도, 트리메틸실릴 그룹이 바람직하다.

본 공정에서 사용되는 화합물(5)은, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수도 있지만, 후술하는 제2 공정에 나타내는 방법이 공업적 제조방법으로서 유리하다.

(제2 공정)

반응식 I에 나타내는 제2 공정은, 화합물(7)을 적당한 아민과 적당한 용매속에서 반응시키고, 이어서 화합물(8)과 반응시킴으로써 화합물(5)을 제조하는 공정이다.

화합물(7)과 아민의 반응은, 아민으로서, 모르폴린, 피롤리딘, N-메틸피페라진, 디에틸아민, 디이소프로필아민 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 피롤리딘이고, 용매로서는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류; 염화메틸렌, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류 등을 들 수 있고, 바람직하게는 톨루엔이다. 또한, 황산마그네슘, 황산나트륨, 몰레컬러시브 등의 탈수제를 첨가해도 양호하다. 공업적 제조상은 조작의 간편성으로부터, 반응에서 생성되는 물을 제거하기 위해서 용매와 물을 공비 증류 제거하는 방법이 바람직하다. 구체적으로는, 화합물(7)을 톨루엔중, 1 내지 3당량의 피롤리딘과 40°C 내지 환류 온도로 가열하여 감압하 또는 상압하에서 용매를 증류 제거하면서 이루어진다. 반응이 정지된 경우에는 적절하게 피롤리딘을 추가함으로써 반응을 완결시킬 수 있다.

계속되는 화합물(8)과의 반응에 있어서, 용매로서는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜류; 염화메틸렌, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류; 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 이소프로판올중, 가열 환류하에서 이루어진다. 통상적으로 5 내지 25시간으로 반응은 종료된다. 반응액의 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 잔사에 톨루엔, 묽은 염산을 가하여 추출한다. 이 때 불용물이 석출되기 때문에, 불용물을 제거하고 나서 분액하면 양호하다. 유기층을 탄산수소나트륨 수용액, 식염수로 세정후, 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 잔사에 이소프로판올, 헵탄을 가하여 석출된 결정을 여과 취득하여, 건조시키면 화합물(5)을 고순도로 수득할 수 있다.

또한, 아민 이외를 사용하여 화합물(7)로부터 화합물(5)을 수득하는 방법으로서, 화합물(7)을 대응하는 에놀에테르류로 변환하여 화합물(8)과 반응시켜도 양호하다.

본 공정에서 사용되는 화합물(7)은, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수도 있지만, 후술하는 제1 공정에 나타내는 방법이 공업적 제조방법으로서 유리하다.

(제1 공정)

반응식 I에 나타내는 제1 공정은, 화합물(9)의 페놀성 하이드록실 그룹을 보호하여 화합물(7)을 수득하는 공정이다. 이하, 바람직한 보호기인 메톡시메틸을 도입하는 방법을 나타낸다. 화합물(7)은, 적당한 용매중, 염기존재하, 화합물(9)에 클로로메틸메틸에테르를 작용시켜 제조할 수 있다. 용매로서는, 아세톤, 2-부타논 등의 케톤류; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 아세트산에틸, 아세트산이소프로필 등의 아세트산에스테르류; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등의 비양성자성 극성 용매; 염화메틸렌, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류 등을 들 수 있고, 바람직하게는 아세톤이다. 염기로서는, 수소화나트륨과 같은 금속수소화물; 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 아민류; 탄산칼륨과 같은 금속탄산염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄산칼륨이다. 반응은, 아세톤중, 1.1 내지 2당량, 바람직하게는 1.5당량의 탄산칼륨과, 1.1 내지 1.5당량, 바람직하게는 1.5당량의 클로로메틸메틸에테르를 화합물(9)에 작용시켜 이루어진다. 반응 온도는 냉각하 또는 실온에서 실시할 수 있지만, 바람직하게는 -5 내지 5℃에서, 통상 30분 내지 1시간 동안 반응시킨다. 반응액에 물과 톨루엔을 가하여 추출하여, 미반응의 화합물(9)를 제거하기 위해서 유기층을 묽은 수산화나트륨 수용액으로 세정후, 감압하 용매를 증류 제거하여 화합물(7)을 고순도로 수득할 수 있다.

한편, 클로로메틸메틸에테르는 독성면에서 대량 합성에 있어서 사용을 회피할 것이 요망되고 있다. 그래서, 클로로메틸메틸에테르의 대체 시약으로서 메티랄을 사용하는 것이라도 화합물(9)로부터 화합물(7)을 제조할 수 있다. 즉, 적당한 용매중, 산 또는 탈수제 존재하, 화합물(9)에 메티랄을 작용시킨다. 용매로서는, 아세톤, 2-부타논 등의 케톤류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 아세트산에틸, 아세트산이소프로필 등의 아세트산에스테르류; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르류; 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등의 비양성자성 극성 용매; 염화메틸렌, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류 등을 들 수 있으며, 메티랄을 용매로서 사용할 수도 있지만 바람직하게는 톨루엔이다. 산으로서, 황산, 메탄설포산, p-톨루엔설포산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등의 브렌스테드산류; 염화알루미늄, 염화철, 트리플루오로메탄설포산트리메틸실릴 등의 루이스산 등을 들 수 있으며, 탈수제로서는, 오산화이인, 몰레큘러시브 등을 들 수 있고, 바람직하게는 오산화이인이다. 반응은, 톨루엔중, 3 내지 4당량, 바람직하게는 3당량의 오산화이인과, 8 내지 25당량, 바람직하게는 10당량의 메티랄을 화합물(9)에 작용시켜 이루어진다. 반응은 냉각하 또는 실온에서 실시할 수 있지만, 바람직하게는 -5 내지 5℃에서, 통상적으로 3 내지 19시간 동안 반응시킨다. 반응액에 물과 톨루엔을 가하여 추출하여, 미반응의 화합물(9)를 제거하기 위해서 유기층을 탄산칼륨 수용액으로 세정후, 감압하 용매를 증류 제거하여 화합물(7)을 고순도로 수득할 수 있다.

메톡시메틸 이외의 보호기로서는, 제2, 3공정에서 다른 관능기에 영향을 미치지 않고, 제3 공정에서 기재한 하이드록실 그룹으로 변환할 수 있는 산소상의 치환기이면 어느 그룹이라도 양호하며, 구체적으로는, 앞서 서술한 「Protective Groups in Organic Synthesis(third edition)」에 기재된 그룹을 들 수 있다.

메톡시메틸 이외의 보호기의 도입도, 동일하게 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 실시할 수 있다. 예를 들면, 앞서 서술한 「Protective Groups in Organic Synthesis(third edition)」에 기재되어 있는 방법에 준하여 실시할 수 있다.

본 발명의 제조방법은, 적절한 합성 중간체를 사용하여, 하이드록실 그룹의 보호기를 벤질 그룹이 아니라, 메톡시메틸, 트리메틸실릴 그룹 및 아세틸 그룹을 사용하는 것으로, 완화된 산성 또는 염기성 조건하에서도 용이하게 탈보호를 가능하게

하여, 수율의 대폭적인 향상을 달성한 것이다. 또한, 전공정에서 염소계 용매의 사용을 회피하여, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 조작을 하지 않고, 높은 순도로 화합물(1)을 수득하는 것을 가능하게 한 것이다. 이로 인해, 본 발명의 제조방법은, 고수율로 간편하면서 저비용으로 환경보호에도 적합한, 공업적으로 유리한 제조방법으로서 유용성이 높다.

실시예

이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이러한 실시예에 의해 조금도 한정되는 것이 아니다. 또한, 화합물(1)의 특허문헌 1에 기재된 합성법(참고예 1 내지 6) 및 원료 화합물의 합성법(참고예 7)을, 참고예 1 내지 7로서 이하에 나타낸다.

(참고예 1)

1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤의 합성

3-브로모-4-하이드록시페닐아세트산(28.5g)의 무수 아세트산(100mL) 용액에 아세트산나트륨(50.5g)을 가하여 21시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 실온으로 되돌려 20% 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH를 11로 하고, 1시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 실온으로 되돌려 10% 염산 수용액을 가하여 pH를 6으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 중탄산나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과후 감압하 용매를 증류 제거하여, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-n-헥산)로 정제하여 1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤(22.2g, 수율 79%)을 수득하였다.

(참고예 2)

1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]아세톤의 합성

1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤(4.0g)의 DMF(40mL) 용액에 탄산칼륨(2.7g), 벤질브로마이드(2.3mL)를 가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 물에 옮겨 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 물, 포화 식염수로 세정후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과후 감압하 용매를 증류 제거하여, 수득된 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-n-헥산)로 정제하여 1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]아세톤(3.65g, 수율 66%)을 수득하였다.

(참고예 3)

2-[4-(벤질옥시)-3-브로모벤질]아줄렌의 합성

1-[4-(벤질옥시)-3-브로모페닐]아세톤(3.65g)의 디에틸에테르(30mL) 용액에 피롤리딘(1.9mL), 황산마그네슘(2.74g)을 가하여, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 여과후 감압하 용매를 증류 제거하여, 수득된 잔사를 감압하 건조시키고, 에탄올(30mL)에 용해시키고, 2H-사이클로헥타[b]푸란-2-온(0.5g)을 가하여 8시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 농축시키고, 수득된 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-n-헥산)로 정제하고 2-[4-(벤질옥시)-3-브로모벤질]아줄렌(0.84g, 수율 61%)을 수득하였다.

(참고예 4)

1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코피라노스의 합성

2-[4-(벤질옥시)-3-브로모벤질]아줄렌(0.25g, 0.62mmol)의 THF(4.0mL) 용액에 -50°C 에서 n-부틸리튬의 1.58M n-헥산 용액(0.39mL, 0.62mmol)을 적가하여, 30분 동안 동온에서 교반하였다. 당해 용액에 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(0.28g, 0.52mmol)의 THF(4.0mL) 용액을 적가하여, 30분 동안 동온에서 교반하고, 다시 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응액에 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정하여 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과후 감압하 용매를 증류 제거하여, 수득된 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-n-헥산(1:4))로 정제하고 1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코피라노스(0.16g, 0.20mmol, 수율 38%)를 수득하였다.

(참고예 5)

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 합성

1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코피라노스(1.80g, 2.09mmol)의 아세트니트릴(20mL) 용액에 트리에틸실란(1.0mL, 6.26mmol)과 트리플루오로아세트산(0.33mL, 4.28mmol)을 가하여, -15℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응액에 트리에틸실란(1.0mL, 6.26mmol)과 트리플루오로아세트산(0.33mL, 4.28mmol)을 추가하고, 실온에서 3시간 동안 교반후, 포화탄산수소나트륨 수용액에 반응액을 옮기고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과후 감압하 용매를 증류 제거하여, 수득된 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-n-헥산(1:4))로 정제하고 (1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(0.65g, 0.77mmol, 수율 37%)을 수득하였다.

(참고예 6)

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨의 합성

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-(벤질옥시)페닐]-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(0.07g)의 염화메틸렌(5mL) 용액에 염화알루미늄(0.12g)과 아니솔(4.0mL)을 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 얼음물에 옮기고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과후 여과액을 농축하여, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하고, (1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨(0.01g, 수율 31%)을 수득하였다.

(참고예 7)

1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤의 합성

1-(4-하이드록시페닐)아세톤(50g, 333mmol)의 메탄올(250mL) 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(49.5g)을 -10 내지 0℃에서 가하여, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 감압하 용매를 증류 제거하여, 수득된 잔사에 아세트산에틸(300mL), 톨루엔(100mL), 물(400mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 물(400mL)로 세정하여, 감압하 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 톨루엔(150mL)을 가하고, 0℃로 냉각후, 접종하여 16시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고, 결정을 냉톨루엔(50mL)으로 세정후, 감압 건조시켜 1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤(58.32g, 수율 77%, 순도 96%(HPLC))을 백색 결정으로서 수득하였다.

(실시예 1)

1-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]아세톤의 합성

1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤(515.05g, 2.25mol)의 아세톤(2.58L) 용액에 탄산칼륨(466.61g)과 클로로메틸메틸에테르(272.23g)를 가하여, -5 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응액에 톨루엔(4.2L), 물(4.2L)을 가하여 추출하였다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 수용액(4.2L), 계속해서 물(4.2L)로 2회 세정후, 감압하 용매를 증류 제거하여 1-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]아세톤(605.25g, 수율 99%, 순도 96%(HPLC))을 담황색 오일상물로서 수득하였다.

(실시예 2)

1-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]아세톤의 합성

오산화이인(1.70g)의 톨루엔(9mL) 용액에 메틸알(3.04g), 1-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아세톤(0.915g, 3.99mmol)을 가하여, -5 내지 5℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(9mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 10% 탄산칼륨 수용액(9mL)으로 2회 세정후, 감압하 용매를 증류 제거하고 1-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]아세톤(1.09g, 수율 100%, 순도 94%(HPLC))를 담황색 오일상물로서 수득하였다.

(실시예 3)

2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)벤질]아줄렌의 합성

1-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]아세톤(68.7g, 251.54mmol)의 톨루엔(690mL) 용액에 피롤리딘(41mL)을 가하여, 상압 증류로 용매를 73mL 증류 제거하였다. 또한 피롤리딘(20mL)을 가하여, 상압 증류로 용매를 27mL 증류 제거하였다. 반응액을 냉각시켜 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 2H-사이클로헥타[b]푸란-2-온(40g), 이소프로판올(370mL)을 가하고, 19시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 농축시키고, 잔사에 톨루엔(690mL), 1M 염산(690mL)을 가하고, 상청액을 데칸트하여 석출된 불용물을 제거후, 분액하였다. 유기층에 다시 1M 염산(690mL)을 가하고, 상청액을 데칸트하여 석출된 불용물을 제거후, 분액하고, 다시 1회 이러한 조작을 반복하였다. 유기층을 5% 탄산수소나트륨 수용액(690mL), 25% 식염수(690mL)로 세정후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 이소프로판올(280mL), n-헵탄(70mL)을 가하여, 15°C에서 집중한 석출된 결정을 여과하였다. 수득된 결정을 냉 이소프로판올(35mL)로 세정후, 감압 건조시켜 2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)벤질]아줄렌(25.32g, 수율 26%, 순도 97%(HPLC))을 청색 결정으로서 수득하였다.

(실시예 4)

나트륨 4-(아줄렌-2-일메틸)-2-(1-메톡시-D-글루코피라노실)페놀레이트의 합성

2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)벤질]아줄렌(5.00g, 14.00mmol)의 톨루엔(84mL)-THF(17mL) 용액에 -75 내지 -70°C에서 n-부틸리튬의 1.58M n-헥산 용액(8.9mL)을 적가하여, 30분 동안 동온에서 교반하였다. 이 반응액을 2,3,4,6-테트라키스-O-(트리메틸실릴)-D-글루코노-1,5-락톤(7.85g)의 톨루엔(50mL) 용액에 -75 내지 -65°C에서 가하여, -60°C에서 19시간 동안 교반하였다. 당해 반응액을 4M 염화수소아세트산에틸 용액(10.9g)의 메탄올(25mL) 용액에 -10 내지 0°C에서 가하여, 3시간 동안 동온에서 교반하였다. 당해 반응액을 수산화나트륨(4.02g)의 물(100mL) 용액에 0 내지 10°C에서 가하고, 3시간 동안 동온에서 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여, 수득된 결정을 물(5mL), 톨루엔(5mL)으로 세정하였다. 수득된 결정을 물(50mL)에 현탁시키고, 0°C에서 15시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하여, 수득된 결정을 물(5mL)로 세정후, 감압 건조시켜 나트륨 4-(아줄렌-2-일메틸)-2-(1-메톡시-D-글루코피라노실)페놀레이트(3.14g, 수율 50%, 순도 90%(HPLC))를 청색 결정으로서 수득하였다.

또한, 유리체의 명칭은, 메틸 1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드이다.

(실시예 5)

메틸 1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드의 합성

2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)벤질]아줄렌(3.0g, 8.39mmol)의 테트라하이드로푸란(30mL) 용액에 아르곤 분위기하, -45°C에서 n-부틸리튬의 1.58M n-헥산 용액(6.1mL, 9.64mmol)을 적가하고, 동온에서 15분 동안 교반하였다. 당해 용액을 2,3,4,6-테트라키스-O-(트리메틸실릴)-D-글루코노-1,5-락톤(4.7g, 10.08mmol)의 톨루엔(30mL) 용액에 -45°C에서 적가하여, 동온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 염화수소의 4M 아세트산에틸 용액(6.3mL, 25.17mmol)을 메탄올(15mL)에 가한 용액을 가하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1M 수산화나트륨 수용액(50mL)을 가하고, 톨루엔으로 추출하여, 유기층을 1M 수산화나트륨 수용액으로 추출하였다. 모든 수층에 10% 염산을 가하고, pH를 5.5로 한 후에 아세트산에틸로 추출하였다. 이러한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과후 감압하 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사를 2-프로판올-물로부터 결정화시키고, 메틸 1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드(1.2g, 2.81mmol, 수율 33%)를 수득하였다.

(실시예 6)

메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드와 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드의 혼합물의 합성

나트륨 4-(아줄렌-2-일메틸)-2-(1-메톡시-D-글루코피라노실)페놀레이트(3.00g, 6.69mmol)의 아세트산에틸(30mL) 용액에 피리딘(4.23g), 4-디메틸아미노피리딘(8mg), 무수 아세트산(4.10g)을 가하여, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에 물(30mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 물(30mL)로 3회, 5% 탄산수소나트륨 수용액(30mL), 25% 식염수(30mL)로 세정후, 감압하에서 용매를 증류 제거하고 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드와 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드의 혼합물(4.24g, 수율 100%(메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)

-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드를 기준으로 하여 계산))을 청색 비정질로서 수득하였다. HPLC상, 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드가 40%, 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드가 42%이었다.

(실시예 7)

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨의 합성

메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드(3.34g, 5.25mmol)의 아세트니트릴(33mL) 용액에 물(0.09g), 트리에틸실란(2.44g), 트리플루오로메탄설폰산트리메틸실릴(3.56g)을 가하고, -5℃에서 15시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에 톨루엔(50mL), 5% 탄산수소나트륨 수용액(50mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 메탄올(33mL), 28% 나트륨메톡사이드의 메탄올 용액(2.02g)을 가하고, 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에, 4M 염화수소아세트산에틸 용액(2.63mL)을 가하고 중화하여, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 아세트산에틸(67mL), 물(67mL)을 가하고 추출하여, 유기층을 물(33mL)로 세정하였다. 수층을 아세트산에틸(67mL)로 추출하였다. 유기층을 처음의 유기층과 합치고, 당해 유기층을 0.5% 수산화리튬 수용액(67mL)으로 증류 제거하였다. 또한 유기층을 0.5% 수산화리튬 수용액(33mL)으로 2회 추출하여, 추출된 수층을 1M 염산(0.80mL)으로 중화하여, 아세트산에틸(67mL)로 추출하였다. 수층을 다시 아세트산에틸(34mL)로 추출하였다. 추출된 유기층을 합하여 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사를 이소프로판올(1.8mL), 물(1.8mL)에 용해시키고, 물(3.6mL)을 가하여 실온에서 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여, 수득된 결정을 이소프로판올-물(1:3)의 혼합 용매(1.8mL)로 2회 세정후, 감압 건조시키고 (1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨(1.43g, 수율 69%, 순도 93%(HPLC))을 청색 결정으로서 수득하였다.

(실시예 8)

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨의 합성

메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드(4.60g, 7.73mmol)의 아세트니트릴(46mL) 용액에 물(0.14g), 트리에틸실란(3.60g), 트리플루오로메탄설폰산트리메틸실릴(5.25g)을 가하여, -5℃에서 16시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에 톨루엔(69mL), 5% 탄산수소나트륨 수용액(69mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 메탄올(46mL), 28% 나트륨메톡사이드의 메탄올 용액(2.98g)을 가하고, 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에, 4M 염화수소아세트산에틸 용액(3.87mL)을 가하여 중화하여, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 아세트산에틸(92mL), 물(92mL)을 가하고 추출하여, 유기층을 물(46mL)로 세정하였다. 수층을 아세트산에틸(92mL)로 추출하였다. 유기층을 처음의 유기층과 합치고, 당해 유기층을 0.5% 수산화리튬 수용액(92mL)으로 추출하였다. 또한 유기층을 0.5% 수산화리튬 수용액(46mL)으로 2회 추출하여, 추출된 수층을 1M 염산(2.19mL)으로 중화하여, 아세트산에틸(92mL)로 추출하였다. 수층을 다시 아세트산에틸(46mL)로 추출하였다. 추출된 유기층을 합하여 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사를 이소프로판올(3.28mL), 물(3.28mL)에 용해시키고, 물(6.56mL)을 가하여 실온에서 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여, 수득된 결정을 이소프로판올-물(1:3)의 혼합 용매(1.64mL)에서 4회 세정후, 감압 건조시켜 (1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨(2.12g, 수율 69%, 순도 94%(HPLC))을 청색 결정으로서 수득하였다.

(실시예 9)

(1S)-1,5-무수-1-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨의 합성

메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드와 메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[5-(아줄렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루코피라노시드의 39:48의 혼합물(24.77g, 38.91mmol(메틸 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-[2-(아세틸옥시)-5-(아줄렌-2-일메틸)페닐]-D-글루코피라노시드를 기준으로 하여 계산))의 아세트니트릴(250mL) 용액에 물(0.70g), 트리에틸실란(18.12g), 트리플루오로메탄설폰산트리메틸실릴(26.64g)을 가하고, -5℃에서 17시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에 톨루엔(380mL), 5% 탄산수소나트륨 수용액(380mL)을 가하여 추출하였다. 유기층을 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 메탄올(250mL), 28% 나트륨메톡사이드의 메탄올 용액(15.0g)을 가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 반응액에, 4M 염화수소아세트산에틸 용액(20.2g)을 가하여 중화하여, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사에 아세트산에틸(500mL), 물(500mL)을 가하여 추출하여, 유기층을 물(250mL)로 세정하였다. 수층을 아세트산에틸(500mL)로 추출하였다. 유기층을 처음의 유기층과 합치고, 당해 유기층을 0.5% 수산화리튬 수용액(500mL)으로 추출하였다. 또한 유기층

을 0.5% 수산화리튬 수용액(250mL)으로 3회 추출하여, 추출된 수층을 1M 염산(73mL)으로 중화하여, 아세트산에틸(500mL)로 추출하였다. 수층을 다시 아세트산에틸(250mL)로 추출하였다. 추출된 유기층을 합하여 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 수득된 잔사를 이소프로판올(17mL), 물(17mL)에 용해시키고, 물(34mL)을 가하여 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여, 수득된 결정을 이소프로판올-물(1:3)의 혼합 용매(6mL)로 3회 세정후, 감압 건조시켜 (1S)-1,5-무수-1-[5-(아졸렌-2-일메틸)-2-하이드록시페닐]-D-글루시톨(7.40g, 수율 48%, 순도 97%(HPLC))을 청색 결정으로서 수득하였다.

(본 발명의 제5 공정에서의 화합물(1)의 합성 수율)

본 발명의 제5 공정은 환원 및 탈보호 공정이며, 구체적으로는 실시예 7, 8, 9에 기재되어 있다. 당해 제5 공정에 상당하는 종래 기술에 있어서의 공정은, 참고예 5, 6에 기재된 공정이다. 표 1에 기재한 바와 같이, 본 발명의 제5 공정에서의 화합물(1)의 합성 수율은 48 내지 69%이고, 특허문헌 1(종래 기술)의 합성 수율이 11.5%인 것과 비교하여, 4배 이상으로 비약적으로 향상되고 있는 것을 알 수 있다.

[표 1]

환원 및 탈보호공정의 수율	
본 발명의 제5공정	48 ~ 69%
특허문헌 1(종래기술)	11.5%

(본 발명의 제5 공정에서의 화합물(1)의 합성 수율의 산출)

본 발명의 제5 공정에서의 화합물(1)의 합성 수율이 48 내지 69%인 것은, 본 발명의 실시예 7에 있어서의 수율이 69%, 실시예 8에 있어서의 수율이 69%, 실시예 9에 있어서의 수율이 48%인 것에 의한다. 또한, 특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 화합물(1)의 합성 수율이 11.5%인 것은, 참고예 5에 있어서의 수율이 37%, 참고예 6에 있어서의 수율이 31%이었던 때문에, 각각의 수율을 곱함으로써 11.5%(구체적으로는, $37 \times 0.31 = 11.5\%$)로 산출되었다.

또한, 특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 경우, 환원, 탈보호 공정을 2공정에서 실시하고 있다. 즉, 환원 반응을 실시하여, 일단 환원체를 단리하고 나서, 탈보호 공정을 실시하고 있다. 이에 대하여, 본 발명의 제5 공정의 경우, 환원 및 탈보호 공정을 환원체를 단리하지 않고 연속하여 실시할 수 있다. 이로 인해, 높은 조작성을 실현할 수 있는 동시에, 제조 기간의 단축화에 의해 높은 제조 효율도 달성할 수 있다.

(본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율)

표 2에 기재한 바와 같이, 본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율은 6.2 내지 9.0%이고, 특허문헌 1(종래 기술)의 전체 합성 수율이 1.4%인 것과 비교하여, 4.4 내지 6.4배로 비약적으로 향상되고 있는 것을 알 수 있다.

[표 2]

화합물 1의 전체 합성 수율	
본 발명	6.2 ~ 9.0%
특허문헌 1(종래기술)	1.4%

또한, 본 발명 및 특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율은 이하와 같이 하여 산출되었다.

(본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율의 산출)

본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율(하한치)이 6.2%인 것은, 본 발명의 실시예 2에 있어서의 수율이 100%, 실시예 3에 있어서의 수율이 26%, 실시예 4에 있어서의 수율이 50%, 실시예 6에 있어서의 수율이 100%, 실시예 9에 있어서의 수율이 48%인 것을 기준으로 산출되었다. 즉, 본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율(하한치)은, 각 공정에 있어서의 각각의 수율을 곱함으로써 산출되었다. 구체적으로는, $100 \times 0.26 \times 0.50 \times 1.00 \times 0.48 = 6.2\%$ 로 산출되었다.

또한, 본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율(상한치)이 9.0%인 것은, 본 발명의 실시예 2에 있어서의 수율이 100%, 실시예 3에 있어서의 수율이 26%, 실시예 4에 있어서의 수율이 50%, 실시예 6에 있어서의 수율이 100%, 실시예 7에 있어서의 수율이 69%(또는 실시예 8에 있어서의 수율이 69%)인 것을 기준으로 산출되었다. 즉, 본 발명에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율(상한치)은, 각 공정에 있어서의 각각의 수율을 곱함으로써 산출되었다. 구체적으로는, $100 \times 0.26 \times 0.50 \times 1.00 \times 0.69 = 9.0\%$ 로 산출되었다.

(특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율의 산출)

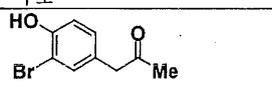
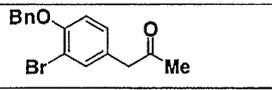
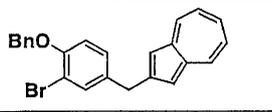
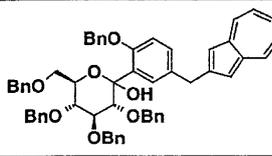
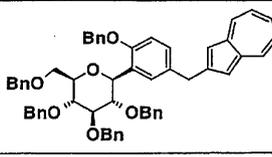
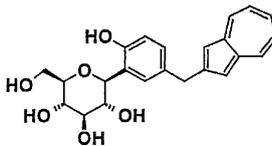
특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율이 1.4%인 것은, 참고예 1에 있어서의 수율이 79%, 참고예 2에 있어서의 수율이 66%, 참고예 3에 있어서의 수율이 61%, 참고예 4에 있어서의 수율이 38%, 참고예 5에 있어서의 수율이 37%, 참고예 6에 있어서의 수율이 31%인 것을 기준으로 산출되었다. 즉, 특허문헌 1(종래 기술)에 있어서의 화합물(1)의 전체 합성 수율은, 각 공정에 있어서의 각각의 수율을 곱함으로써 산출되었다. 구체적으로는, $79 \times 0.66 \times 0.61 \times 0.38 \times 0.37 \times 0.31 = 1.4\%$ 로 산출되었다.

상기 참고예 화합물 및 실시예 화합물의, 화학식 및 물리화학적 성상을, 표 3 내지 5에 정리하여 기재한다.

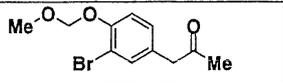
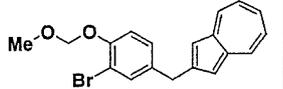
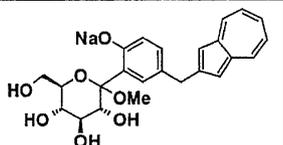
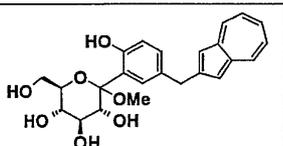
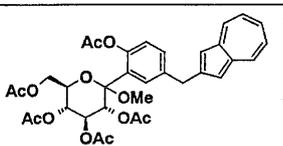
또한, 표중의 기호는 이하의 의미를 갖는다.

Rf.: 참고예 번호, Ex.: 실시예 번호, STRUCTURE: 화학식, P: 트리메틸실릴 그룹 또는 이의 대체 보호기, Me: 메틸, Ac: 아세틸 그룹, Et: 에틸 그룹, Bn: 벤질 그룹, DATA: 물성 데이터, NMR: 핵자기 공명 스펙트럼(TMS 내부 표준), MS: 질량 분석기

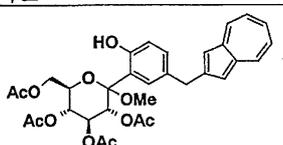
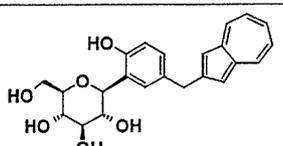
[표 3]

참조예	구조	데이터
1, 7		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.17 (3H, s), 3.61 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.31 (1H, d) FAB-MS(m/z): 230[M+H] ⁺
2		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.88-7.67 (2H, dd), 7.32-7.48 (6H, m)
3		FAB-MS(m/z): 404[M+H] ⁺
4		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.70-4.98 (19H, m), 6.89 (2H, d), 3.44 (3H, s), 7.08-7.63 (31H, m), 8.11 (2H, d)
5		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.58-3.97 (7H, m), 4.29-4.99 (12H, m), 6.85-7.49 (33H, m), 8.08 (2H, d) FAB-MS(m/z): 848[M+H] ⁺
6		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.37-3.59 (4H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 4.56 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.02-7.16 (5H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 8.17 (2H, d) FAB-MS(m/z): 397[M+H] ⁺

[표 4]

실시예	구조	데이터
1, 2		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.17 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.62 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.40 (1H, d)
3		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.51 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.06-7.17 (6H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 8.20 (2H, d)
4		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.09 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.63 (1H, ddd), 3.77-3.92 (3H, m), 4.21 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.08-7.12 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.15 (2H, d)
5		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.09 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.63 (1H, ddd), 3.77-3.92 (3H, m), 4.21 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.08-7.12 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.15 (2H, d)
6		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.53 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.43 (1H, dd), 5.17 (1H, dt), 5.27 (1H, d), 5.53 (1H, t), 6.99 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.14 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.52 (1H, t), 8.18 (2H, d) FAB-MS(m/z):637[M+H] ⁺

[표 5]

실시예	구조	데이터
6		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.67 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.09 (1H, dt), 4.19 (1H, dd), 4.24 (2H, s), 4.36 (1H, dd), 5.16 (1H, d), 5.29 (1H, t), 5.57 (1H, t), 6.84 (1H, d), 7.10-7.17 (5H, m), 7.50 (1H, t), 8.18 (2H, d) FAB-MS(m/z):595[M+H] ⁺
7, 8, 9		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.37-3.59 (4H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 4.56 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.02-7.16 (5H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 8.17 (2H, d) FAB-MS(m/z):397[M+H] ⁺

산업상 이용 가능성

본 발명의 아줄렌 유도체의 제조방법 및 합성 중간체를 사용하여 제조된, 아줄렌 유도체 및 이의 염은, Na⁺-글루코스 공수송체 저해 작용 및 혈당 강하 작용을 갖기 때문에, 의약, 특히, Na⁺-글루코스 공수송체 저해제로서, 예를 들면, 인슐린 의존성 당뇨병(1형 당뇨병), 인슐린 비의존성 당뇨병(2형 당뇨병), 인슐린 저항성 질환 및 비만의 치료, 및 이들의 예방에 유효하다. 또한, 본 발명을 사용하여 제조된 아줄렌 유도체 및 이의 염이, 현저한 Na⁺-글루코스 공수송체 저해 작용 및 혈당 강하 작용을 갖는 것은, 특허문헌 1에 있어서의[약리시험](시험예 1 및 시험예 2)에 의해 확인되고 있다.