(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
(51) Int. Cl.[5]
C07D 277/36

(45) 공고일자 1994년03월19일
(11) 공고번호 특1994-0002255

(21) 출원번호(21) 출원번호	특1986-0001769	(65) 공개번호	특1986-0007235
(22) 출원일자(22) 출원일자	1986년03월12일	(43) 공개일자	1986년10월10일
(86) 국제출원번호		(87) 국제공개번호	
(86) 국제출원일자		(87) 국제공개일자	

(30) 우선권주장 3508665 1985년03월12일 독일(DE)

(71) 출원인 훽스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커,베른하르트 벡크
독일연방공화국 데 6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 45

(72) 발명자 칼-하인즈 슈오이네만
독일연방공화국 데 6000 프랑크푸르트 암 마인 71 가이젠하이머스트라세 88
발터 뒤르크하이머
독일연방공화국 데 6234 하터샤임 암 마인 임 레르 헨펠트 45
유르겐 블룸바흐
독일연방공화국 데 6000 프랑크푸르트 암 마인 71 만데르샤이더스트라세 13베
미카엘 림베르트
독일연방공화국 데 6238 호프하임 암 타우누스 암 알텐 비른바움 21
한스-울리히 쇼를렘머
독일연방공화국 데 3550 마르부르그 21 암 키르쉔발트 2
게르하르트 디크나이테
독일연방공화국 데 3550 마르부르그 줌 노이엔 히브 31
한스-하르알트 세드라섹
독일연방공화국 데 3550 마르부르그 소넨항 3

(74) 대리인 이병호

심사관 : 정진수 (책자공보 제3571호)

(54) 설파이드의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

설파이드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(II)의 설파이드의 제조방법에 관한 것이다.

$Het'-S-R^2$ (II)

상기식에서, Het'는 하나의 황원자와 1개 또는 2개의 질소원자를 갖거나, 1개 내지 3개의 질소원자를 갖는 치환되거나 치환되지 않은 5원 헤테로사이클(이는 벤조 융합될 수도 있다)을 나타내거나, 1개 내지 3개의 질소원자를 갖는 치환되거나 치환되지 않은 6원 헤테로사이클(이는 완전히 또는 부분적으로 수소화될 수도 있다)을 나타내며, R^2는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알케닐 또는 사이클로알킬을 나타낸다.

간단히 액소성 면역(humoral immunity) 또는 세포성 면역이라 부르는 생체의 방어 기전은 발명학적 변화를 일으키며 유해할 수 있는 이물체, 특히 미생물 또는 신생물 세포를 중화시키거나 제거하는데

협력하는것으로 공지되어 있다.

면역학적 연구 결과, 내부 또는 외부 인자에 의한 면역학적 활성의 감소와 감염성 또는 종양성 질병의 증가간에는 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 면역 시스템 기능의 변화 때문에 다른 질병이 발생한다. 이러한 질병으로는, 예를들면, 면역 콤플렉스에 의해 발생되는 자가 면역 질환 또는 장애가 있다. 따라서, 면역 자극제, 즉 수용체의 면역학적 활성을 변화(바람직하게는 증가)시킬 수 있고 높은 효능과 우수한 내성때문에 신체의 방어를 유지하는데 널리 사용되는 물질에 대해 오랫동안 연구하여 왔다. 면역 자극에 대해 시험된 예로는 비씨지(BCG)와 씨 파르븀(C. Pawum)뿐만 아니라 엠. 투베르쿨로시스(M. tuberculosis)와 브루셀라에 (brucellae)의 추출물이다.

그러나, 이러한 물질이 사용되는 농도에서는, 예를들면, 여러가지 크기의 국소 육아종 같은 뚜렷한 부작용이 나타난다. 이러한 물질의 정확한 성질에 대한 지식이 부족하기 때문에, 임상학적 결과를 적절하게 재현하는 조직적인 연구를 수행하는 것이 어렵다. 따라서, 이러한 관점에서, 화학적으로 명확한 물질이며 독성이 낮은 신규한 면역자극제, 예를들면, 현재 집중적으로 연구되는 저분자량의 면역자극제이며 일반적으로 과학적 참조물질인 베스타틴이 요구된다.

놀랍게도, 본 발명에 따르는 화합물이, 예를들면, 양(Sheep)의 적혈구상의 DTH 반응, 단핵 식세포의 활성화 및 현저한 CSF 활성에서 나타나는 바와 같이 강력한 면역 자극작용과 면역 회복 촉진작용을 갖는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이러한 면역 자극효과는, 예를들면, 감염에 대한 저항력의 증가에서 관찰할 수도 있다. 또한, 놀랍게도, 본 발명의 화합물은, 예를들면, 마우스 B16 흑색종에 대해 세포성색전 활성을 갖는다.

따라서, 본 발명은 면역약물학적 활성과 세포성색전 활성을 가지고, 화학적으로 명확하며, 독성이 적고 그 자체로서 또는 다른 활성 화합물과 혼합되어 유용한 약물인 특정 부류의 물질에 관한 것이다. 본 발명에 따르는 화합물은 마우스에게 정맥내 주입시 LD_{50} 값이 1,000mg/kg 이상이다. 척추동물, 바람직하게는 온혈포유동물에 유효한 면역조절양과 세포성색전양은 비경구 또는 경구 투여의 경우 체중 kg당 약 0.5 내지 약100mg이며, 이는 독성 부작용을 나타내지 않으므로 면역시스템의 질병을 치료하는 데에 매우 적합하다.

따라서, 본 발명은 면역 자극, 면역 회복 촉진 및 세포성색전을 치료하기 위한 다음 일반식(I)의 화합물의 용도 및 이러한 목적으로 사용되는 약물을 제조하기 위한 당해 일반식(I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

$Het\text{-}S\text{-}R^{1}$ (I)

상기식에서, Het는 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로사이클[이는, 예를들면, 1개 내지 4개의 헤테로원자, 특히 N(경우에 따라 S 또는 산소와 함께)을 함유할 수 있다]을 나타내고, R^{1} 은

치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 또는 알키닐[이의 쇄는 산소, S 또는 $-N-$ (여기서, R'는 단소수 1 내지 4의 알킬이다)등의 헤테로 원자에 의해 차단될 수도 있다]이거나, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬을 나타낸다.

또한, 본 발명은 일반식(I)의 화합물을 함유하는, 면역 자극, 면역, 회복 촉진 및 세포성색전 치료용 약제 및 전술한 질병을 치료하기 위한 이러한 약제의 용도에 관한 것이다.

Het의 예로는 다음의 기본 환 시스템을 언급할 수 있다. 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라줄릴, 피리딜, 피리미다지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 및 벤조 융합 유도체(예 : 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴). 또한, 이러한 환 시스템은, 예를들면, 디하이드로트리아지닐과 같이 완전히 또는 부분적으로 수소화될 수도 있다.

바람직한 환 시스템은 하나의 황원자 또는 산소원자와 1개 또는 2개의 질소원자를 갖는 5원 환 시스템, 예를들면, 티아졸릴, 특히 2-티아졸릴 및 5-티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴, 특히 1,3,4-티아디아졸-5-일, 옥사디아졸릴(예 1,3,4-옥사디아졸-5-일)이다. 기타 바람직한 환 시스템은 질소원자를 1개 내지 4개, 특히 2개 내지 4개 갖는 5원 환 시스템, 예를들면, 이미다졸릴, 바람직하게는 2-이미다졸릴, 트리아졸릴, 바람직하게는 1,3,4-트리아졸-5-일 및 1,2,4-트리아졸-5-일이다. 또한, 벤조 융합 유도체, 특히 벤즈옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일 및 벤즈이미다졸-2-일이 바람직하다.

적절하고 바람직한 기타 환 시스템은 질소원자를 1개 내지 3개, 바람직하게는 1개 또는 2개 갖는 6원 환시스템, 예를들면, 피리딜, 바람직하게는 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜, 피리미딜, 바람직하게는 2-피리미딜 및 4-피리미딜, 트리아지닐, 바람직하게는 1,2,4-트리아진-3-일 및 2,5- 및 4,5-디하이드로 -1,2,4-트리아진-3-일 이다.

Het 라디칼은 치환될 수 있으며, 적절한 치환체의 예는 다음과 같다. 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹(예 : 메틸, 에틸, n- 또는 i-프로필, i-또는 3급-부틸, 바람직하게는 메틸)[이러한 알킬 그룹은 할로겐(예 : 염소 또는 브롬), 하이드록실, 탄소수 1 내지 4의 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시), 아미노, 각 알킬 라디칼의 탄소수가 1 내지 4인 알킬아미노 또는 디알킬아미노(예 : 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 및 디에틸아미노), 머캅토, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오(예 : 메틸티오 및 에틸티오), 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐), 아미노카보닐, 각 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 N-알킬아미노카보닐 또는 N,N-디알킬아미노카보닐(예 : N-메틸아미노카보닐 및 N-에틸아미노카보닐 또는 N,N-디메틸아미노카보닐 및 N,N-디에틸아미노카보닐), 카복실, 설포, 포스포 또는 1H-테트라졸-5-일

에 의해 임의로 치환될 수 있다] , 아릴(예 : 페닐), 할로겐(예 : 염소 또는 브롬), 하이드록실,옥소, 옥시도, 탄소수 1내지 4의알콕시(예 : 메톡시또는 에톡시) , 아미노, 각 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알킬아미노 또는 디알킬아미노(예 : 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 및 디에틸아미노) , 또는 아실아미노[여기서, 아실은 카복실, 설포, 포스포, 1H-테트라졸-5-일 또는 아미노카보닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 탄소수 2 내지 5의 지방족 모노카복실산 또는 디카복실산의 라디칼, 예를들면, 아세틸, 프로피오닐, 3-카복시-프로피오닐, 4-카복시부티릴, 바람직하게는 아세탈, 알킬티오, 알케닐티오 및 알키닐티오(여기서, 알킬 부분의 탄소수는 1 내지 4이고 알케닐 및 알키닐 부분의 탄소수는 2 내지 4이다)(예 : 메틸티오, 에틸티오, 비닐티오, 알릴티오, 에티닐티오 또는 프로피닐티오)를 나타낼 수 있다], 탄소수 2 내지 4의 알케닐(예 : 비닐 또는 알릴)[이는 할로겐(예 염소 또는 브롬), 하이드록실, 탄소수 1 내지 4의 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시), 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐), 아미노카보닐, 각 알킬 부분의 탄소수가 I 내지 4인 N-알킬아미노카보닐 또는 N,N-디알킬아미노카보닐(예 N-메틸아미노카보닐 및 N-에틸아미노카보닐 또는 N,N-디메틸아미노카보닐 및 N,N-디에틸아미노카보닐), 카복실, 설포, 포스포 또는 1H-테트라졸-5-일에 의해 임의로 치환될 수 있다], 카복실, 또는 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐).

R^1이 알킬 라디칼인 경우, 알킬 라디칼로서는 아미노, 하이드록실, 특히 카복실 및 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에틸시카보닐), 탄소수 1 내지 4의 알콕시(특히, 메톡시), 아미노카보닐, 옥스이미노 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시이미노(특히, 메톡시아미노) 및 탄소수 1 내지 4의 알킬(특히, 메틸), 카복실, 아미노카보닐, 알킬부분의 탄소가 1 내기 4인 알콕시카보닐(특히, 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐) 및 할로겐(특히, 불소, 염소 및 브롬)에 의해 임의로 1회 내지 3회, 바람직하게는 1회 치환될 수 있는 페닐에 의해 임의로 치환될 수 있는, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 및 측쇄 알킬 및 바람직하게는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬(예 : 메틸, 에틸, n- 및 1-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실)이 적합하다.

R^1이 알케닐 또는 알키닐인 경우, 알케닐 또는 알키닐로서는 아미노, 하이드록실, 특히 카복실 및 알킬부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐), 탄소수 1 내지 4의 알콕시(특히, 메톡시)아미노카보닐, 및 탄소수 1 내지 4의 알킬(특히, 메틸), 카복실, 아미노카보닐, 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(특히, 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐) 및 할로겐(특히, 불소, 염소 및 브롬)에 의해 임의로 1회 내지 3회, 바람직하게는 1회 치환될 수 있는 페닐에 의해 임의로 치환될 수 있는, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 특히 2 내지 4의 직쇄 및 측쇄 알케닐 또는 알키닐(특히, 비닐,1-프로페닐, 3-프로페닐, 2-부테닐,1-프로페닐 및 3-프로페닐)이 적합하다.

일반식(I)내에서, 본 발명의 용도는 또한 신규한 화합물도 포함한다.

따라서, 또한 본 발명은 다음 일반식(II)의 신규한 저분자량 설파이드에 관한 것이다.

$R^2 - S - Het'$ (II)

상기식에서, Het'는 하나의 황원자와 1개 또는 2개의 질소원자를 갖거나, 1개 내지 3개의 질소원자를 갖는 5원 환 시스템, 예를들면, 티아졸릴, 특히 2--티아졸릴 및 5-티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 특히 1,3,4-티아디아졸-5-일, 이미다졸릴, 특히 2-이미다졸릴, 및 트리아졸릴, 특히 1,2,4-트리아졸-5일을 나타내며, 또한 이의 벤조 융합 유도체, 특히 벤조티아졸-2-일 및 벤즈이미다졸-2-일도 바람직하고, R^2는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬을 나타낸다.

또한, Het'는 1개 내지 3개의 질소원자를 갖는 6원 환 시스템(여기서, 이러한 환 시스템은, 예를들면, 디하이드로 트리아지닐과 같이 완전히 또는 부분적으로 수소화될 수 있다), 예를들면, 피리딜, 특히 2-피리딜, 피리미딜, 특히 2-피리미딜 및 트리아지닐, 특히 1,2,4-트리아진-3-일일 수 있다.

헤테로사이클 라디칼을 치환될 수 있으며, 적절한 치환체의 예는 다음과 같다. 하이드륵실, 탄소수 1 내지 4의 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시), 아미노, 각 알킬 라디칼의 탄소수가 1 내지 4인 알킬아미노 또는 디알킬아미노(예 : 메틸아미노, 에틸아미노, 티메틸아미노 및 디에틸아미노), 머캅토, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오(예 : 메틸티오 및 에틸티오), 알킬부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐), 아미노카보닐, 각 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 N-알킬아미노카보닐 또는 N,N-디알킬아미노카보닐(예 N-메틸아미노카보닐, N-에틸아미노카보닐, N,N-디메틸아미노카보닐 또는 N,N-디에틸아미노카보닐) 또는 카복실에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 6의 직쇄 및 측쇄 알킬 그룹, 아릴(예 : 페닐), 하이드록실, 옥소, 옥시도, 탄소수 I 내지 4의 알콕시(예 : 메톡시 또는 에톡시), 아미노, 각 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알킬아미노 또는 디알킬아미노(예 : 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노), 또는 아실아미노[여기서, 아실은, 예를들면, 아세틸, 프로피오닐, 3-카복시프로피오닐 및 4-카복시부티릴, 바람직하게는 아세틸 등의 탄소수 2 내지 5의 지방족 모노카복실산 또는 디카복실산 라디칼을 나타낼 수 있다], 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시(예 : 메톡시 및 에톡시), 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐), 아미노카보닐, 각 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 N-알킬아이노카보닐 또는 N,N-디알킬아미노카보닐(예 : N-메틸아미노카보닐, N-에틸아미노카보닐, N,N-디에틸아미노카보닐) 및 N,N-디에틸아미노카보닐) 및 카복실에 의해 임의로 치환된 탄소수 2 내지 4의 알케닐(예 : 비닐 및 알릴) , 카복실: 또는 알킬 부분의 탄소수가 I 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐).

R^2가 알킬 또는 사이클로알킬 라디칼을 나타내는 경우, 알킬 또는 사이클로알킬로서는 아미노, 하이드록실, 특히 카복실 및 알킬 부분의 탄소수가 1 내기 4인 알곡시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡

시카보닐, 탄소수 1 내지 4의 알콕시(특히, 메톡시), 아미노카보닐, 옥스이미노 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시이미노(특히, 메톡시이미노), 및 탄소수 1 내지 4의 알킬(특히, 메틸), 카복실, 아미노카보닐, 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(특히, 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐) 및 할로겐(특히, 불소, 염소 및 브롬)에 의해 임의로 1회 내지 3회, 바람직하게는 1회 치환될 수 있는 페닐에 의해 임의로 1회 내지 수회 치환될수 있는, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 및 측쇄 알킬과 바람직하제는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬(예 : 메틸, 에틸, n-프로필, 1-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실)이 적합하다.

R^2가 알케닐 또는 알키닐을 나타내는 경우, 알케닐 또는 알키닐로서는 아미노, 하이드록실, 특히 카복실 및 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4인 알콕시카보닐(예 : 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐), 탄소수 1 내지 4의알콕시(특히, 메톡시), 아미노카보닐, 및 탄소수 1 내지 4의 알킬(특히, 메틸), 카복실, 아미노카보닐, 알킬 부분의 탄소수가 1 내지 4연 알콕시카보닐(특히, 메톡시카보닐 및 에톡시카보밀) 및 할로겐(특히, 불소, 염소 및 브롬)에 의해 임의로 1회 내지 3회, 바람직하게는 1회 치환될 수 있는 페닐에 의해 임의로 치환될수 있는, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 특히 탄소수 2 내지 3의 직쇄 및 측쇄 알케닐 또는 알키닐(예 : 비닐, 1-프로폐닐, 3-프로페닐, 2-부테닐, 1-프로피닐 및 3-프로피닐)이 적합하다.

알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼인 R^1 또는 R^2 라디칼이 치환될 경우, 언급될 수 있는 특히 바람직한 치환체는 하이드록실, 카복실, 메톡시, 아미노카보닐, 및 특히 바람직하게는 카복실과 아미노카보닐에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

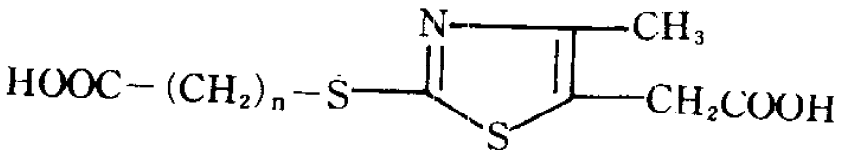
헤테로사이클 Het 및 Het'는 위에서 언급한 방식으로 1회 또는 수회, 예를들면, 1회 내지 3회 치환될 수있다. 그러나, 융합된 카복실 환 또는 헤테로사이클 환 중에 1개 또는 27개의 치환제를 갖는 헤테로사이클 Het 및 Het'가 바람직하다. 이러한 치환체 중의 적어도 하나가 산 그룹, 특히 카복실 그룹(예 : 카복시알킬 또는 카복시알킬티오)을 수반하는 헤테로사이클 Het 및 Het'가 특히 바람직하다.

또한, 헤테로사이클 부분 또는 융합된 카보사이클 환에 1개 또는 2개의 치환체(이중 적어도 하나는, 예를들면, 카복실 또는 하이드록실 등의 산성 그룹에 직접 결합된다)를 갖는 헤테로사이클 Het 및 Het'가 바람직하다.

헤테로사이클 Het 및 Het' 상의 치환체(예 : 알킬, 알케닐, 알킬티오, 알케닐티오 또는 알키닐티오)가 위에서 언급한 방식으로 더 치환될 경우, 이는 또한 하나 이상의 치환체, 예를들면, 1개 내지 3개의 다른 치환체를 가질 수 있다. 그러나, 단일 치환이 바람직하다.

R^1 및 R^2가 위에서 언급한 방식으로 치환될 경우, 이들은 1회 내지 수회, 예를들면, 1회 내지 3회 치환될 수 있다. 그러나, 1회 내지 2회, 특히 1회 치환되는 것이 바람직하다.

본 발명의 매우 특히 관심있는 화합물은 하기 일반식의 화합물이다.



상기식에서, n은 I 내지 5일 수 있다. 이 화합물 중에서, n이 3인 화합물이 특히 바람직하다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물이 산 그룹을 가질 경우,이들 화합물은 생리학적으로 허용되는 염의 형태, 예를들면, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염(예 : 바람직하게는, Na, K, Ca 또는 Mg 염) 형태이거나 암모늄 염 또는 치환된 암모늄 염[예 : NH_4^+, 에탄을암모늄, 디에탄올암모늄, 트리알킬암모늄(예 : 트리에틸암모늄) 또는 테트라알킬암모늄], 또는 염기성 아미노산(예 : 라이신 또는 아르기닌)과의 염 형태일 수 있다.

또한, 본 발명은 본 발명에 따르는 일반식(II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일반식(II)에서 R^2 및 Het'가 위에서 정의한 바와 같을 경우, 이의 제조공정은 다음 일반식(III)의 헤테로사이클릭 티오 화합물을 다음 일반식(IV)의 알킬화제와 반응시키고, 경우에 따라, 본 발명에 따르는 치환체 Het' 및/또는 R^2를 본 발명에 따르는 또 다른 치환체 Het' 및/또는 R^2로 전환시킴을 포함한다.

HS - Het' (III)

R^2-X (IV)

상기식에서, Het' 및 R^2는 각각 위에서 정의한 바와 같고, X는 용이하게 교환가능한 그룹,
예를들면, 할로겐(바람직하게는, 염소, 브롬 및 요오드) 또는 OSO_2R^3 [여기서, R^3은 C_1 내지 C_4 알킬, 바람직하게는 메틸, 할로게노-C_1 내지 C_4-알킬, 바람직하게는 트리플루오로메탈, 또는 임의로 치환된 페닐, 바람직하게는 페닐 또는 p-톨루일을 나타낸다]를 나타낸다.

또한, 본 발명에 따르는 일반식(II)의 화합물의 제조방법은 다음 일반식(V)의 헤테로사이클 화합물을 다음 일반식(VI)의 티올 화합물과 반응시키고, 경우에 따라, 본 발명에 다른 치환체 Het' 및/또

는 R^2를 본 발명의 또 다른 치환체 Het' 및/또는 R^2로 전환시킴을 포함한다.

X - Het' (V)

R^2-SH (VI)

일반적으로, 문헌에 공지된 방법을 사용하여 일반식(II)의 설파이드에서 R^2 및/또는 Het'에 포함된 치환체를 본 발명에 따르는 다른 치환체로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를들면, 알콕시카보닐 또는 아미노카보닐 그룹은 가수분해 시키거나, 또는 아미노카보닐 그룹의 경우에는 또한 니트로 화 반응시켜 유리 카복실그룹으로 전환시킬 수 있다.

당해 반응은 수용액, 유기용매(예 : 알코올, 특히 저분자량 알코올, 예를들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올), 에테르(예 : 디에틸 에테로, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산), 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트 또는 이러한 용매의 혼합물중에서 수행할 수 있다. 당해 반응은 물과 불혼화성이거나 부분적으로만 혼화성인 용매(예 : 메틸 아세테이트,디에틸 에테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포를 또는 톨루엔)와 물과의 2상(two-phase) 시스템에서 수행하는 것이 적합할 수도 있다.

언급필 수 있는 바람직한 용매의 예로서는 물, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란 및 디옥산이 있다.

전술한 제조공정을 신속히 진행시키기 위해서는, 염기성 물질(예 : 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나토륨, 탄산칼륨, 중단산나트륨 또는 중탄산칼륨)을 등몰 양 또는 10배 몸 양으로 가하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 유기 염기, 예를들면, 아민(바람직하게는, 디에틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필아민 또는 에틸디이소프로필아민), N,N-디메틸아닐린, 피리딘, 피폐리딘, N,N'-디메틸피폐리딘, 모폴린 또는 N-메틸모폴린을 사용할 수도 있다.

반응을 2상 시스템에서 수행할 경우, 예를들면, 4급 암모늄 염[예 : 바람직하게는, 테트라부틸암모늄 클로라이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 요오다이드, 테트라부틸암모늄 비설페이트, 벤질트리메탈암모늄 브로마이드 또는 벤질디메틸-n-도데실암모늄 브로마이드] 또는 3급 포스포늄 화합물[예 : 에틸트리옥틸포스포늄 브로마이드 및 헥사데실트리부틸 포수포늄 브로로마이드]등의 상 전이 촉메를 가하는 것이 유리할 수도 있다.

당해 반응은 약 -20℃ 내지 사용된 용매의 비점 또는 용매 혼합물의 비점, 바람직하게는 약 +5℃ 내지 비점에서 수행할 수 있다.

활성 화합물은 단독으로 투여하거나, 예를들면, 세균, 진균 또는 바이러스에 의한 감염과 종양성 질병에대해 상당한 효과를 갖는 하나 이상, 바람직하게는 하나의 다른 약물과 병행하여 투여할 수 있다. 본 발명에 따르면, 활성 화합물은 비경구 및 경구 투여할 수 있다. 비경구 투여용으로는, 약제학적으로 허용되는벅터, 바람직하게는 식물성 오일(예 : 땅콩유 또는 참깨유) 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액과, 예를들면, 에탄올, 프로판디올 또는 글리세롤 또는 이러한 용매의 혼합물 중의 활성 화합물의 알코올성 용액이 적합하다. 수용액을 제조하기 위해서는, 활성 화합물을 수용성인 생리학적으로 허용되는 염 형태로 사용하는것이 바람직하다. 제제는 통상적인 보조제 및 부형제를 함유할 수도 있다. 이들의 예로서는 충진제, 유화제, 윤활제 및 완충액과 향미조절제 등이 있다.

마우스의 면역반응에 대한 본 발명의 화합물의 작용 및 각종 생체내 표준 방법에서의 본 발명의 화합물의 면역자극 활성은 다음 실시예를 통하여 구체적으로 설명된다. 사용된 각종 시험법은 면역자극 및 작용의 성질을 평가하는데 특히 적합하다.

[실험예 1]

양의 적혈구에 대한 지연형의 세포성 면역반응에 대한 효과(지연형 과감작, DTH).

양에서 채취한 10^9개 또는 10^9개의 적혈 세포를 체중이 18 내지 20g인 암컷 NMRI 마우스 5마리 그룹의 각 동물에게 정맥내 투여한다. 면역학에서는 양의 적혈구가 세포성 및 액소성 면역반응을 유도하기 위한 표준 시험물질(항원)로서 간주된다. 특히, 이러한 시험은 면역 시스템의 T-세포 의존 성분(T-헬퍼 세포)의 작용에 대한 정보를 제공한다.

실시예 7에서와 같이 수득한 시험물질([2-(3-카복시-1-프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세트산)을-3,-2,-1 및 0일에 생리식염수중 10 내지 100mg/kg의 농도로 각각 복강내 및 경구 투여한다. 5일 후, 각 동물의 발바닥에 2×10^8개의 양의 적혈구를 주입하고, 24시간 후, 발의 팽창 정도를 측정한다. 발의 팽창은 지연형 피부반응(지연형 과감작, DTH)에 의해 유발되며, 본 분양의 전문가에게 알려져 있는 바와 같이 세포성 면역반응을 측정하는 것이다[참조 : colins, F. M. and Mackaness, G. B. J. Immunol. 101, 830-845, 1968]. 표 1에 수록된 결과는, 예를들면, 10^6개 또는 10^9개의 양의 적혈구로 면역화시킨 후, 본 발명에 따라서 수득한 물질을 투여함으로써 세포성 면역반응이 증가되었음을 나타낸다. 본 실험 방법에서 시험물질을 20 내지 40mg/kg 투여하면 최적의 자극을 관찰할 수 있다.

[표 1]

양의 적혈구로 마우스를 면역화함-세포성 면역반응에 대한 작용(DTH 반응)

-3, -2, -1 및 0일에 복강내 투여(하루 1회)	10^9개의 적혈구에 의한 발의 팽창율(%)
PBS*	15.1±4.2
시험물질 10mg/kg	23.5±2.8
시험물질 20mg/kg	27.8±3.7
시험물질 40mg/kg	26.3±2.5
시험물질 60mg/kg	23.8±5.7
시험물질 80mg/kg	20.8±3.5
시험물질 100mg/kg	18.2±2.7

-3, -2, -1 및 0일에 복강내 투여(하루 1회)	10^6개 적혈구
PBS	17.9±3.2
시험물질 10mg/kg	24.4±6.2
시험물질 20mg/kg	27.9±8.8
시험물질 40mg/kg	43.5±10.5
시험물질 60mg/kg	26.8±4.4
시험물질 80mg/kg	25.3±3.5
시험물질 100mg/kg	23.2±6.5

* PBS=인산염-완충 식염수(NaCl : 8,000rng/ℓ, KCl : 200mg/ℓ, $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$: 1,440mg/ℓ, KH_2PO_4 20mg/ℓ

[실험예 2]

[단핵 식세포의 비특이성 면역 활성화 자극에 대한 효과]

본 실험예는 6 내지 8주생 NMRI 마우스 복막 대식세포의 자극에 대한 실시예 7에서 수득한 시험물질의 효과를 연구한 결과를 수반한다. 암컷 마우스에 시험물질을 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg 및 200mg/kg의 용량으로 경구 또는 비경구 투여한다. 완충 식염수를 대조 그룹에게 투여한다. 투여한지 3일 후에 마우스를 희생시키고, 마우스의 복막 대식세포의 활성화 상태를 조사한다. 대식세포의 활성화를 측정하는 한가지 방법으로서 리소좀성 효소(β-갈락토시다제, β-글루코시다제 및 N-아세틸-β-D-글루코사미니다제)의 분비를 측정한다. 또한, 본 분야의 전문가에게 공지되어 있는 바와 같이, 클로이드성금(^{198}Au)의 흡수에 의하여 필적하는 대식세포 배양액중의 세포 흡수작용을 조사할 수도 있다. 활성화 상태를 측정하는 다른 방법으로서 대식세포중의 산화적 대사수준을 측정한다. 이러한 활성은 화학루미네센스(chemiluminescence)를 측정함으로써 생물발광체(biolumate)의 보조하에 측정한다.

이를 위하여, 3×16^6 대식세포를 37℃에서 5℃ CO_2를 함유하는 직경이 30mm인 페트리 접시에서 1mℓ의 TC 199배지와 함께 배양하거나, (화학루미네센스를 측정하기 위하여) 10^6개 대식세포를 바닥이 둥근 폴리에틸렌 튜브중에서 10mℓ의 배지와 함께 배양한다.

1시간 동안 배양한 후, 배양액을 세척하여 부유 세포를 제거한다. 이때, 화학루미네센스(튜브 배양액)는 직접 측정하는 반면, 페토리 접시는 37℃에서 24시간 동안 더 배양시킨 후, 배양액중의 효소와 세포 흡수활성을 측정한다. 하기 결과를 수득한다.

[표 2]

마우스 복막 대식세포에서 산화적 대사에 대한 작용 (화학루미네센스, RLU*/15본)

1회 투여		복강내	경 구
PBS		$3.09\pm0.12\times10^6$	$1.86\pm0.09\times10^6$
시험물질	25mg/kg	$34.17\pm0.16\times10^5$	$31.28\pm0.18\times10^5$
	50mg/kg	$86.42\pm0.68\times10^5$	$47.24\pm0.36\times10^5$
	100mg/kg	$143.37\pm0.82\times10^5$	$80.41\pm0.72\times10^5$
	200mg/kg	$162.04\pm1.19\times10^6$	$115.52\pm1.44\times10^6$

* RLU=상대적 광 단위

실시예 7에서와 같이 제조한 시험물질로 NMRI 마우스를 비경구 및 경구 처리하면 대식세포 활성이 자극되며, 따라서 면역자극 작용을 갖는다. 따라서, 산소 라디칼의 발생과 이와 연결된 측정가능한 광 발생과 함께 대식세포의 산화대사가 현저히 증가하게 된다. 25mg/kg 이상의 용량에서는, 용량에 따라서 비경구투여와 경구 투여 모두에서 대식세포 활성이 증가한다.

표3으로부터, 대조군 마우스로부터의 대식세포는 단지 소량의 리소좀성 효소(β-글루쿠로니다제, β-갈락토시다제 및 N-아세틸-β-D-글루코사미니다체)를 배양 상등액내로 분비한다는 것을 알 수 있다. 시험물질을 72시간 동안 경구 또는 비경구 투여한 마우스의 단핵 식세포는 위에서 언급한 산 가수분해효소(β-Glu, β-Gal 및 N-Ac-Glu)를 상당히 더 많이 분비하므로, 측정한 모든 효소에 대해 대조군보다 우수함을 입증해주는 용량효과 곡선을 나타낸다. 시험물질은 대식세포 활성에 대해 자극작용을 하며, 효소분비의 증가에 기여한다는 것이 명백하다.

마우스 복막 대식세포로부터의 리소좀성 가수분해 효소의 분비에 대한 시험물질의 교과

[표 3]

		분비율(%)	분비율(%)	분비율(%)
PBS		7.5/6.8	13.5/16.4	14.9/12.6
시험물질	25mg/kg	17.2/15.4	20.0/17.5	24.1/20.4
	50mg/kg	26.0/22.8	30.9/25.1	33.5/26.9
	100mg/kg	40.8/37.3	42.8/38.2	52.9/43.6
	200mg/kg	51.5/45.2	58.2/49.8	65.4/54.8

단핵 식세포의 세포 흡수 활성의 정량적 측정은 문헌[참조 Davies, P , Allison, A.C and Haswell,A.D., Biochem.Biophys.Res.Com. 52,627,197]의 방법에 따라서 수행한다. 이를 위하여. 입자 크기가20nm이고 고유활성이 4 내지 12mCi/Au mg인 방사성 클로이드성 금(^{198}Au)을 사용한다. 표4의 결과는엔도시토시스(endocytosis)의 효능에 대한 실시예 7에서 수득한 시험물질의 효과를 구체적으로 설명한다. 본 발명의 화합물로 처리된 동물로부터의 마우스 복막 대식세포에 의한 클로이드성 금(^{198}Au)의 세포 흡수작용은 본 발명의 화합물로 처리되지 않은 동물의 대식세포에 의한 세포 흡수작용 보다 상당히 높고 용량 의존적이다.

[표 4]

마우스 대식세포의 세포 흡수작용 효능에 대한 시험물질의 효과

1회 투여		복강내	경 구
PBS		0.201×10^3cpm	0.150×10^3cpm
시험물질	25mg/kg	0.415×10^3cmp	0.365×10^3cpm
	50mg/kg	0.558×10^3cpm	0.448×10^3cpm
	100mg/kg	0.718×10^3cpm	0.661×10^3cpm
	200mg/kg	0.862×10^3cpm	0.739×10^3cpm

[실험예 3]

캔디다 알비칸스(Candlda albIcans) 감염에 대한 Balb/c 마우스 내성의 증가

a) 치료

만성 캔디다 알비칸스 감염증을 치료하기 위하여, 암컷 Balb/c 마우스(16/그룹)에 캔디다 알비칸스(25×10^5 cfu/마우스)를 정맥내로 감염시킨다(0일). 감염시킨 후, 피검동물에게 실시예 7에서와 같이 수득한 시험물질을 13일간(3일에서 15일) 계속해서 복강내 투여하는데, 이때의 농도는 0.5, 2.0,5.0, 10.0, 30.0 및 60.0mg/kg이다. 대조 동물에게는 생리식염수를 투여한다. 19일 및 24일에 동물로부터 뇨(urine)를 수집하여 미생물 수를 측정한다. 26일에 동물을 희생시키고, 미생물 수 및 신장의 괴사를 측정한다.

표5는 시험물질의 모든 농도에서 뇨와 신장중의 미생물 수와 신장의 괴사가 감소되었음을 나타낸다. 최적 작용은 0.5 내지 5.0mg/kg에서 관찰되었다. 따라서, 본 발명의 물질을 투여함으로써 만성 감염증세가 현저히 개선될 수 있다.

[표 5]

만성 캔디다 알비칸스 감염 치로

그 룹	캔디다 알비칸스에 감염된 신장(%)	과사신장(%)	캔디다 알비칸스에 감염된 쇼	
			19일(%)	24일(%)
대조군	66	75	38	53
0.5mg/kg	27	27	0	6
2.0mg/kg	13	7	6	6
5.0mg/kg	27	47	0	7
10.0mg/kg	29	43	7	21
60.0mg/kg	38	31	13	13

3 내지 15일

복강내 10회

b) 항진균제와의 병용 치료

본 실험에서는, 실시예 7에서 수득한 시험물질을 항진균성 케토코나졸(Nizoral(R), janssen)과 함께 사용한다. 암컷 Balb/c 마우스(15/그룹)에 캔디다. 알비칸스(10^6 cfu/마우스)를 정맥내로 감염시킨다(0일). 3개의 그룹을 형성시킨다. 제1그룹에게는 생리식염수를 투여하고, 제2그룹에게는 7일간 계속해서(-1 내지 6일) 70mg/kg의 케토코나졸을 경구 투여한다. 제3그룹에게는 케토코나졸 이외의 시험물질을 3일에서 30일(3일마다)까지 2mg/kg씩 복강내 주입한다. 매일 죽은 동물의 숫자를 기록하고, 각 그룹에서 동물의 50%가 죽은 시간(T_{50})을 측정한다. 표6은 케토코나졸과 시험물질을 함께 투여한 동물은 케토코나졸만을 투여한 동물보다. 생존시간(T_{50})이 훨씬 길다는 것을 나타낸다.

[표 6]

당해 시험물질과 항진균제를 함께 투여

T_{50}값(일)	
제 1 그룹 : 대조군	8
제 2 그룹 : 케토코나졸	
70mg/kg(-1일에서 6일, 복강내)	18
제 3 그룹 : 케토코나졸	
70mg/kg(-1일에서 6일, 복강내) - 시험물질 2mg/kg(복강내 10회, 3일에서 30일, 3일마다)	30

[실시예 4]

본 발명에 따르는 화합물에 의한 DTH 반응의 자극

NMRI 마우스를 실험예 1에서, 기술한 바와 같이 본 발명에 따르는 물질로 처리한다.

DTH 반응은 면역 자극반응을 측정하는 시험으로서 검사한다.

표7은 실시예 7화합물의 최대 활성화(기준치와 자극치간의 차이)를 100%로 하여 이에 대한 시험물질의 상대 활성도를 나타낸다. 표7로부터, 시험물질로 예비처리된 동물의 DTH 반응은 상응하는 대조동물에 비해 매우 우수함을 알 수 있다.

[표 7]

실시예 번호의 화합물	용량(mg/kg)	투 여	DTH 반응(SRBC)
7	200	복강내 1회, 0일	100%
24	100	복강내 1회, 0일	115%
25	100	복강내 1회, 0일	115%
27	20	복강내 1회, 0일	144%
39	100	복강내 1회, 0일	%210

[실험예 5]

본 발명에 따르는 화합물에 의한 대식세포 활성의 자극

NMRI 마우스를 실험예 2에 기술한 바와 같이 본 발명에 따르는 화합물로 처리한다.

대식세포 작용(화학루미네센스 및 효소 활성)은 면역 자극반응을 측정하는 시험으로서 검사한다.

표8은 실시예 7화합물의 최대 활성화(기준치와 자극치간의 차이)를 100%로 하예 이에 대한 시험 물

질의 상대 활성도를 나타낸다. 표8로부터, 비처리 동물의 대식세포와 비교하여, 당해 세포의 화학루미네센스 반응은 모든 시험물질에 의해 매우 촉진되며, 이들의 리소좀성 효소 함량도 매우 증가함을 알 수 있다.

[표 8]

실시예 번호의 화합물 (100mg/kg, 복강내)	투 여	대식세포 활성	
		화학루미네센스	엑소시토시스 (Exocytosis)
1	복강내 1회, 0일	29%124	%
7	복강내 1회, 0일	100%	100%
15	복강내 1회, 0일	49%	172%
24	복강내 1회, 0일	57%	218%
25	복강내 1회, 0일	26%	186%
27	복강내 1회, 0일	22%	258%
39	복강내 1회, 0일	35%	148%

[실험예 6]

B16 흑색종의 전이형성에 대한 효과

B16 흑색종의 전이를 치료하기 위하여, 암컷 C57B1/61 마우스(10마리/그룹)에게 2×10^5 개의 살아있는 B16 흑색종 세포를 투여하여 초기 종양을 유발시킨다. 이 종양은 절단한 후, B16 흑색종은 폐로 전이하여 동물은 사망하게 된다. 종양을 유발시킨 후, 종양을 절단하기 전 또는 후 3, 5, 7, 9, 11 및 13일에 동물을 실시예 7에서 수득한 시험물질 50mg/kg로 복강내 처리한다. 초기 종양을 절단한 후 14, 17, 21, 25 및 28일에 폐에서 현미경으로 탐지 가능한 전이의 수를 측정한다.

표9로부터 명백한 바와 같이, B16 흑색종의 폐동맥 전이수는 상응하는 대조동물에서보다는 처리된 동물그룹에서 현저히 더 적다.

[표 9]

5B16 흑색종 모델에서 폐동맥 전이수

전이측정일	대조군	시험물질(50mg/kg, 복강내, 6회)	
	2×10^5개 종양세포의 전이수(치사율)	절단전 3, 5, 7, 9, 11 및 13일의 전이수	절단후 3, 5, 7, 9, 11 및 13일의 전이수
14	13±5	2±2	6±3
17	16±3	5±1	6±4
21	22±2	2±2	5±3
25	26±2 (5/10)	12±5	6±5
28	50(9/10)	15±6	12±3

[실험예 7]

골수 콜로니 형성에 대한 효과

본 실험은 6 내지 8주생 B2D2F1 마우스의 골수 콜로니 자극에 대한, 실시예 7에서 수득한 시험물질의 효과를 시험하는 것이다. 암컷 마우스에게 2.5 및 5mg/kg의 용량으로 시험물질을 복강내 투여한다. 1일후에 동물을 희생시키고, 일반적으로 공지된 방법으로 골수세포를 분리하여 배양한다[참조 : Metcalf, Immunology 21, 427, 1971 and Stanley et al, J. Exp Med 143, 631, 197] 통상적으로, L-세포-상등액(15%)을 골수 콜로니 발현을 위한 CSF 공급원(콜로니 자극인자)으로 사용한다. 배양한지 8일후에, 콜로니수를 계산한다. 표10에서 알 수 있는 바와 같이, 단일 용량의 시험물질 2.5mg 또는 5mg을 투여하면 시험판내에서는 CSF(콜로니 자극 인자)를 가하든 가하지 않든간에 골수 세포 콜로니의 생성이 현저하게 증가한다.

[표 10]

골수 콜로니 생성에 대한 생체내 효과

시험물질	골수 콜로니의 수(8일)	
복강내, 1회(mg/kg)	CSF 첨가(15%)	CSF를 첨가하지 않음(15%)
PBS	77±6	2±1
2.5	134±10	56±4
5.0	217±7	117±11

하기 실시예는 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범위가 이에 제한되지는 않는다.

[실시예 1]

[단계1]

메틸 2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트

2-머탑토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아시트산 270g(0.14mole)을 메탄올 230m1에용해시키고, 진한 염산 6m1을 적가한다 이어서, 혼합물을 실온에서 4시간 동만 교반하고, 침전물을 흡입여과한후, 소량의 메탄올로 세척한다.

수득량 : 14.3g(49.3%)

추가로 : 12.0g(41.4%)을 모액으로부터 수득한다

융점 : 134 내지 135℃

$NMR(d_6-DMSO)\ \delta =$ 8.67 ppm s 넓음, 1H, $-SH$

3.30 ppm s 2H $CH_2-COOOCH_3$

2.03 ppm s 3H 4--CH_3

[단계2]

메틸2-메틸머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트

단계 1의 화합물 28.0g(0.14mole)을 아세톤 500m1에 용해 시키고, 미분된 탄산칼륨 38.1g(0.28mole)을가한다. 10분 후, 메틸 요오다이드 21.6g(=9.5ml, 15mole)을 가한다. 온도는 약간 상승시킨다. 이어서, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 고체 요오드화칼륨을 흡입여과하고, 여액을 회전 증발기에 증발시킨다. 잔사로서 36.1g(이론치의 100%)의 황색오일을 수득한다.

$NMR(d_6\text{-}DMSO)\ \delta =$ 3.50 ppm, s 2H, --$\underline{CH_2}-COOCH_3$

3.30 ppm, s, 3H, $CH_2-COOC\underline{H_3}$

2.63 ppm, s, 3H, $-S-CH_3$

2.23 ppm, s, 3H, $4-CH_3$

[단계 3]

2-메틸머캅토-4-메틸 -1,3-티아졸-5-일 아세트산

단계2의 화합물 36.1g(0.166mole)을 메탄올 50m1에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 용액 100ml을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 환류하에 비등시키고, 메탄올을 증류하여 제거하고 혼합물을 냉가시킨 후, 에틸아세테이토로 2회 추출한다. 진한 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 침전물을 흡인여과한 후, 이소프로판올로부터 재결정화한다.

융점 : 159 내지 160℃

IR, KBr(1870, 1710, 1550cm^{-1})

$NMR(d_2-DMSO)\ \delta =$ 3.73 ppm, s, 2H, $-\underline{CH_2}-COOCH$

2.63 ppm, s, 3H, $S-CH_3$

2.20 ppm, s, 3H, $4-CH_3$

12.77 ppm, s, 1H, COOH

[실시예 2]

[단계 1]

메틸 2-에틸머캅토-4-메틸-1,3-트리아줄-5-일 아세테이트

실시예1의 단계1의 화합물 2.03g(0.01mole)을 탄산칼륨 및 에틸 요오다이드와 반응시키고 실시예I의 단계2와 유사한 방법으로 후처리한다

수득량 : 오일 2.8g

NMR(d_6-DMSO) δ = 3.83 p, s, 2H, $-CH_2-CO_2CH_3$

3.63p, s, 3H, $COO-CH_3$

3.10 p, q, 2H, $S\underline{CH_2}CH_3$

2.23 p, s, 3H, $4CH_3$

1.33 p, t, 3H, $S-CH_2\underline{CH_3}$

[단계 2]

2-에틸머캅토-4-메틸 -1,3-티아졸-5-일 아세트산

단계 1의 화합물 2.8g을 반응시키고 실시예 1의 단계3과 유사한 방법으로 휴처리한다.

수득량 : 1.1g

융점 : 124 내지 125℃

NMR(d_6-DMSO) δ = 3.75 p, s, 2H, $-\underline{CH_2}-COOH$

3.14 P, q, 2H, $S-\underline{CH_2}-CH_3$

2.23 p, s, 3H, $4CH_3$

1.33 p, tr, 3H, $S-CH_3\underline{CH_3}$

[실시예 3]

[단계 1]

메틸 2-벤질머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트

메틸 2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트 2.03g(0.0lmole)을 아세톤 중의 벤질 클로라이드 및 탄산칼륨과 반응시키고, 실시예1의 단계 2에 따라서 후처리한다.

수득량 : 3.3g(이론치의 100%)

NMR(d_6-DMSO) δ = 7.27 p, d, 5H, 방향족

4.40 p, s, 2H, 벤질 CH_2

3.83 p, s, 2H, $\underline{CH_2}-COOCH_3$

3.60 p, s, 3H, $COOCH_3$

2.26 p, s, 3H, $4-CH_3$

[단계 2]

2-벤질머캅토-4-메틸-I,3-티아졸-5-일 아세트산

단계 1의 화합물 3.30g(0.0lmole)을 실시예 1의 단계 3 에 따라서 2N 수산화나토륨 용액과 혼합하고, 실시예 1의 단계3에 따라서 후처리한다.

수득량 : 1.39

융 점 : 129 내지 130℃

NMR(d_6-DMSO) δ = 7.36 p, d, 5H, 페닐

4.43 p, s, 2H, 벤질 CH_2

3.75 p, s, 2H, $CH_2-COOCH$

2.28 p, s, 3H, $4-CH_3$

[실시예 4]

메틸 2-n-프로필머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트

[단계 1]

실시예 1의 단계 1의 화합물 2.03g(0.0lmole)을 실시예 1의 단계 2 와 유사한 방법으로 아세톤중의 n-프로필 요오다이드 및 탄산칼륨과 반응시키고, 실시예1의 단계2에 따라서 후처리 한다.

수득량 : 오일 3.9g(이론치의 100%)

NMR(d_6-DMSO) δ = 3.83, s, 2H, $CH_2-COOCH_3$

3.62, s, 3H, $COOCH_3$

3.10, t, 2H, $\underline{CH_3}-CH_2CH_2$

2.38, s, 3H, $4-CH_3$

1.67, q, 2H, $CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$

0.97, t, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$

[단계 2]

2-n-프로필머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

단계 1의 화합물 4.1g(0.0168mole)을 실시예 1의 단계 3 과 유사한 방법으로 2N 수산화나트륨 용액과 혼합하고, 실시예1의 단계3에 따라서 후처리한다.

수득량 : 2.0g(이론치의 52%)

융 점 : 79 내지 80℃

NMR(d_6-DMSO) δ = 12.60, br, s, 1H, COOH

3.73, s, 2H, $\underline{CH_2}-COOH$

3.11, m, 2H, $\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$

2.20, s, 3H, $4CH_3$

1.70, q, 2H, $CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$

0.97, t, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$

[실시여 15]

(2- 카복시메틸티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세 트산

2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산 7.6g을 2N 수산화타트륨 용액 50m1에 용해시키고, 브로모아세토산 6.9g을 가한다. 혼합물을 증기욕 속에서 3시간 동안 가열하고, 이 시간 동안 2N NaOH를 사용하여 pH를 8로 유지시킨다. 용액을 냉각시킨 후, 여과하고 산성화 시킨다. 융점인 I80℃인 생성물을 6.5g 수득한다.

원소분석($C_8H_9NO_4S_2$: 297.3)

계산치 ; C ; 38.3%, H ; 3.7%, N ; 5.7%, S ; 25.9%

실측치 ; C ; 38.6%, H ; 3.6%, N ; 5 6%, S ; 25.5%

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ(ppm) : 2.25(s,CH_3-티아졸, 3H), 3.70(s, 5-CH_2-티아졸, 2H), 3.93(s, 2-CH_2-S-티아졸, 2H).

[실시예 6]

[2-(2-카복시에틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세트산

2-머탑토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일아세트산 3.14g을 1N 수산화나트륨 용액 40m1에 용해시키고, 3-클로로프로피온산 2.16g을 가한다. 1N NaOH용액 10m1을 추가로 가한 후, 혼합물을 증기욕 속에서 5시간 동안 가열한다. 용액을 산성화시키고 냉각시켜 결정화한다. 여과시키고 에틸 아세테이트로부터 2회 재결정화하여 생성물을 2.5g 수득한다(융점 :124℃)

원소본석($C_9H_{11}NO_4S_2$; 261.3)

계산치 : C ; 41.4%, H ; 42%, N ; 54%

실측치 : C ; 41.3%, H ; 42%, N ; 54%

수화물은 물로부터 재결정화하여 수득할 수 있다. 10g을 재결정화하면 0.9g이 수득된다(융점 : 93℃).

원소분석($C_9H_{11}NO_4SO$: 261.3×H_20 ; 279.3)

계산치 : C ; 387%, H ; 47%, N ; 50%, S ; 22.9%

실측치 : C ; 39.25, H ; 48%, N ; 49%, S ; 231.

^{1}H-NMR(d_6-DNISO)δ(ppm) : 2.17(s, 4-CH_3-티아졸, 3H), 261 및 3.21(2xt, J-7Hz,-CH_2CH_2-,4H),3.72(s, 4-CH_2-티아졸, 2H)

[실시예 7]

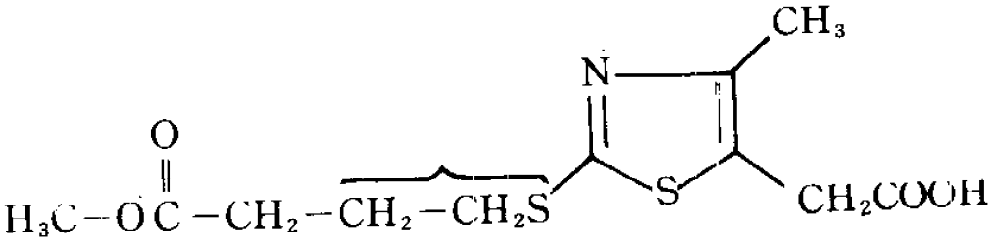
[2-(3-카복시-1-프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일] 아세트산

[단계 1]

[2-(3-메톡시카보닐-1-프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일] 아세트산

4-메톡시벤질 2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트 9.27g을 무수 DMF 100m1에 용해시키고, 무수 분쇄 탄산칼륨 7.0g을 가한다. 메틸-4-클로로부티레이트 4.5g을 상기 현탁액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 여과한 후, 용매를 제거한다. 조 생성물을 에틸 아세테이트/사이클로헥산(1 : 1)을 사용하여 실리카 겔에서 크로마토그라피하여 정제한다. 생성물 분획으로부터 용매를 제거한후, 이를 메틸렌 클로라이드 약 20m1에 용해시키고 트리플루오로아세트산 10m1을 가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 2N 중탄산나트륨 용액 100ml에 용해시킨 후, 이를 에틸 아세테이트로 수출한다. 수성 상을 산성화 시키고 층 300m1의 에틸 아세테이트로 다시 추출한다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고 용매를 제거한다. 에틸 아세테이트/디이소 프로필 에테로로부터 재결정화한후, 단계1의 화합물을 3.5g수득한다(융점 80℃)

^{1}H-NMR($CDC1_3$) s, δ=3.66 ; 3H, m, δ=2.0-2.5 , 4H,



[단계 2]

s, δ2.31 ; 3H, br.s ; δ=3.45 ; 1H, s. δ=3.71 ; 2H, t, δ=3.16 ; J=7Hz ; 2H.

[단계 2]

[2-(3-카복시-1-프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일] 아세트산

단계1의 화합물 3.5g을 메탄올 20m1에 용해시키고, 용액을 NaOH 0.8g 및 물 10ml과 함께 실온에서 6시간 동안 교반한다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 물로 재흡수시킨 다음, 용액을 2N HCl용액으로 산성화시킨다. 침전된 생성물을 여과하고 에틸 아세테이트로부터 재결정화한다. 1.8g을 수득한다(융점 : 121℃)

원소분석($C_{10}H_{13}NO_4S_2$; 275.3)

계산치 : C ; 43.6%, H ; 4.7%, N ; 5.1%, S ; 23.3%

실측치 : C ; 43.8%, H ; 4.9%, N ; 5.0%, S ; 23.0%.

^{1}H-NMR(d_6 -DMSO)δ=2.20(s, 4-CH_3 -티아졸, 3H), 1.70 내지 260(m, 2-CH_2CH2_S -티아졸, 4H), 3.15(s, $HOOCCH_2$-, 2H), 3.73(s, 5-CH_2COOH, 2H).

실시예 8 내지 13은 실시예 7에 기술한 바와 같이 합성한다.

[실시예 8]

2-(2-카복시-2-메톡시이미노에틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

융점 ; 1381℃

원소분석($C_{10}H_{12}N_2O_5S$; 304.3)

계산치 : C ; 39.5%, H ; 40%, N ; 92%, S ; 210%

실측치 : C ; 39.4%, H ;.3.8%, N ; 9.3%, S ; 20.7%

^{1}H-NMR(d_6 -DMSO)δ=2.30(s, 4-CH_3 -티아졸, 3H), 3 93(s, CH_2 S;, 2H), 3.93(s, N-OCH_3 , 3H), 4.06(s, 5-CH_2-티아졸, 2H).

[실시예 9]

2-(2-카복시-2-하이드록시이미노에틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

융점 : 166 내지 167℃

원소분석 : ($C_9H_{10}N_2O_5S$; 290.3)

계산치 : C ; 372%, H ; 3.5%, N ; 96%, S ; 22.1%

실측치 : C ; 37.5%, H ; 36%, N ; 9.9%, S ; 22.4%

^{1}H-NMR(d_6-DMSO)δ=2.23(s, 4-CH_3-티아졸, 3H), 3.79(s, CH_2S, 2H), 4.03(s, 5-CH_2-티아졸, 2H).

[실시예 10]

2-(4-카복시부틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

융점 : 110 내지 111℃

원소분석($C_{11}H_{15}NO_4S_2$; 289.3)

계산치 : C ; 45.7%, H ; 5.2%, N ; 4.8%.

실측치 : C ; 45%, H ; 5.4%, N ; 4.7%.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=1.6 및 2.2 및 3.1(각각 m,-$(CH_2)_4$-, 8H), 2.23(s, 4-티아졸-CH_3, 3H), 3.72(s, 5-CH_2-티아졸, 2H).

[실시예 11]

2-(5-카복시펜틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

융점 : 128 내지 129℃

원소본석($C_{12}H_{17}NO_4S$: 303.3)

계산치 : C ; 47.5%, H ; 5.6%, N ; 4.6%.

실측치 : C ; 47.6%, H ; 5.7%, N ; 4,5%.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=1.5 및 2.2 및 3 2(각각 m,-$(CH_2)_5$-, 10H), 2.20(s, 4-CH_3-티아졸, 3H), 3.76(s, 5-CH_2-티아졸, 2H).

2-(1-카복시-1-메틸에틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세트산

융점 : 154 내지 155℃

^{1}H-NMR(d_6-DMSO)δ=148(s, $(CH_3)_2C$, 6H), 2.25(s, 4-CH_3-티아졸, 3H), 3.80(s, 5-CH_2-티아졸, 2H).

[실시예 13]

[2-(1-카복시-1-사이클로부틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세트산

융 점 : 114 대지 11℃5

^{1}H-NNIR(d_6-DMSO)δ=1.8 내지 2.6(m, 6H, 사이클로부틸-H), 2.20(s, 4-CH_3-티아졸, 3H), 375 (s, 5-CH_2CO)

[실시예 14]

4-카복시-5-에틸티오-1,3-티아졸

메틸 5-에틸티오-1,3-티아졸-4-카복실레이트 6g을 메탄을 100m1에 용해시키고 물 10m1중의 NaOH 1.2g과 함께 약 1시간 동안 환류하에 가일한다. 용매를 회전 증발기에서 제거한 후, 고체를 여과하여 제거하고 여액을 2N HCl 용액으로 산성화시킨다. 건조시킨 후, 표제 화합물(융점 158 내지 159℃)을 4.7g 수득한다.

^{1}H-NMR(d_6-DMSO)δ(ppm) 1.2(t, 에틸티오,-CH_3, J=7Hz, 3HI), 29(q, 에틸티오-CH_3, J=7Hz, 2 H), 8.8(s, 티아졸- 2H, 1H).

MS 분자 피크 189($C_6H_7NO_2S_2$)

[실시예 15]

5-카복시메틸티오-1,3-티아졸-4-일 카복실산

메틸 5-메톡시카보닐메틸티오-1,3-티아졸-4-일 카복실 레이트 12.3g을 메탄올 100m1에 용해시키고물 20m1중의 NaOH 2g과 함께 2시간 동안 환류하에 가열한다. 메탄올을 회전 증발기에서 제거한 후, 혼합물을 여과하여 세정시키고 여액을 2N HCl용액으로 산성화시킨다. 건조시킨 후, 10.3g을 수득한다 (융점.237℃)

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ(ppm) 3.9(s, $HOOCCH_2$ S, 2H), 8.8(s, 티아졸-2H, IH) IR(KBr 디스크) ν=1680cm^{-1}(티아졸-COOH), 1710cm^{-1}(-SCH_2COOH).

[실시예 16]

5-카복시메틸티오-1,3-티아졸-4-일카복실산의 이나트륨염

실시예 32의 디카복실산 24g 및 NaOh 8.8g을 온수 약 50m1에 용해시킨다. 약간 젖빛을 될 때까지 메탄올을 가하고, 냉각시 키 면서 결정화시킨다. 여과하여 이나트륨 염을 23.5g수득한다(융점 >300℃)

원소분석($C_6H_3NO_4S_2Na_2 \times H_2O$; 281.4)

계산치 : H_2O ; 64%, Na ; 16.3%

실측치 : H_2O ; 74%, Na ; 16.0%

[실시예 17]

[4-(4-카복시-1,3-티아졸-4-일)티오]부티르산

표제 화합물의 디메틸 에스테르 4g을 에탄올 약 20ml에 용해시키고 물 5m1중의 NaOh 1.5g과 함께 1시간동안 환류하에 가열한다. 용매를 회전 증발기에서 제거하고 수용액을 여과한 후, 2N HC1용액으로 산성화시킨다. 침전물을 여과하여 건조시킨 후, 표제 화합물(융점 : 177℃)을 2.7g 수득한다.

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$: δ(ppm) : 1.9(m, s-$CH_3\underline{CH_2}CH_2COOH$, 2H), 2.4 및 3.1(각각 t, s-$\underline{CH_2}-CH_2$

$\underline{CH_2}COOH$, 각각 2H, J=7Hz), 8.9(s, 티아졸-2H)

IR(KBr 디스크) : v=1680cm^{-1}(티아졸-4-COOH), 1707cm^{-1}(s-(CH_2)3COOH).

[실시예 18]

[3-(4-카복시-1,3-티아졸-5-일) 티오]프로피온산

표제 화합물의 디메틸 에스테르 13g을 메탄올 200m1에 용해시키고 물 25m1중의 NaOH 4g과 함께 증기욕 속에서 환류하에 가일한다. 증류하여 메탄올을 제거시키고, 수성 상을 여과한 후, 2N HCl 용액으로 산성화시켜 산을 침전시킨다. 건조시킨 후, 2.3g을 수득한다(융점 172℃)

IR(KBr 디스크) v=3090cm^{-1}(C-H-티아졸), 1700cm^{-1}(COOH)

^1H-NMR(d_6-DMSO) : δ(ppm) 2.7 및 3.2(각각 t,-s-CH_2CH_2 COOH,J 대략 7Hz, 각각 2H),8.9 (s, 티아졸-2-H, IH).

[실시예 19]

[5-(4-카복시 -1,3-티아졸-5- 일) 티오] 펜타노산 이나트륨 염

표제 화합물의 디메틸 에스테르 20g을 메탄올 100㎖ 및 물 100㎖ 용해시키고, NaOH 5.6g을 가한다. 혼합물을 약 1시간 동안 환류하에 가열시키고, 메탄올을 증류하여 제거한 후 수성 상을 여과하고 2N HCl용액으로 산성화시킨다. 건조시킨 후, 15g을 수득한다(융점 187 내지 19℃). 이를 NaOH 4.2g을 함유하는 소량의 물에 용해시키고 아세톤을 가한다. 생성된 침전물을 여과하여 건조시킨다. 표제 화합물을 17.5g수득한다[융점 210℃(분해)].

^1H-NMR(D_2O) : δ(ppm) : 1.7 및 2.2 및 3.0(각각 m, -$SCH_2CH_2CH_2CH_2CO_2$,4 및 2 및 2H),8.6(s, 티아졸-2H, 1H).

원소분석($C_9H_9NO_4S_2Na_2 \times 1.5H_2O$; 332.3)

계산치(%) : C ; 32.4, H ; 36, N ; 4.2, Na ; 13.8, H_2O ; 8.1

실측치(%) : C ; 32.5, H ; 3 7, N ; 4.1, Na ;14.0, H_2O ; 8.8

[실시예 20]

[6-(4-카복시-1,3- 티아졸-5-일) 티오]헥사노산 이나트륨 염

표제 화합물의 디메틸 에스테르 20g을 물/메탄올(1:1) 20㎖ 에 용해시키고, 혼합물을 NaOH 5.4g과 함께 증기욕 속에서 1시간 동안 환류하에 가열한다. 증류시켜 메탄올을 제거한 후, 수성 상을 세정하고 2NHCl 용액으로 산성화시킨 다음, 디카복실산을 여과한다. 16.6g을 수득한다(융점 : 151 내지 152℃). 이를 소량의 물중의 NaOH 4.4g에 용해시키고, 이나트륨 염을 아세톤으로 침전시킨다.

수득량 : 18.5g[융점 : 164 내지 166℃(분해)]

^1H-NMR(D_2O) : δ(ppm) : 1.6 및 2.2 및 3.0(각각 m, -S-$(CH_2)_5$-CO $_2$, 6 및 2 및 2H),8.6(s, 티아졸-2H,1H)

원소분석($C_{10}H_{11}NO_4S_2Na_2 \times 1H_2O$; 337.3)

계산치(%) : C ; 35.6, H ; 3.9, N ; 4.1, Na ; 13.6, H_2O ; 5.4

실측치(%) : C ; 34.8, H ; 4.0, N ; 4.0, Na ; 13.3, H_2O ; 6.9

[실시예 21]

(2-카복시메틸디오- 1,3-티아졸-5-일)아세트산

(2-머캅트-1,3-티아졸-5-일)아세트산 2.97g을 2N NaOH 용액 17㎖에 용해시킨다. 여기에 브로모아세트산 2.78g을 가하고, 혼합물을 증기욕 속에서 3시간 동안 환류하에 가일한다. 혼합물을 냉각시킨 후, 세정하고 2N HCl 용액으로 산성화시킨다. 냉각기 속에서 밤새 결정화시켜 생성물을 1.4g 수득한다(융점120 : 내지 121℃).

^{1}H-NMR[d_6-DMSO) : δ(ppm) 3.65(s,S-CH_2COOH,2H), 3.8(s,티아졸-CH_2 COOH,2H),7.3(s, 티아졸-4H, 1H)

MS : M^+= 233($C_7H_7NO_4S_2$)

[실시예 22]

[2-(3 -카복시프로필티오)-1,3 -티아졸-5-일]아세트산

메탄올 5㎖ 및 2N NaOH 수용액 7㎖중의 [2-(3-메톡시카보닐프로필티오)-1,3-티아졸-5-일]아세트산 1.5g을 증기욕 속에서 3시간 동안 환류하에 가열한다. 회전 증발기에서 메탄올을 제거하고 수용액을 세정한 후, 2N HCl 용액으로 산성화시킨 다음, 결정화시켜 생성물을 0.6g 수득한다(융점 97℃)

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ(ppm) : 2.0(m, $SCH_2\underline{CH_2}CH_2COOH$,2H), 2.4 및 3.2(각각 t,s-$\underline{CH_2}CH_2$ $\underline{CH_2}COOH$, 각각 2H, J=7Hz), 3.8(s,티아졸 CH_2COOH,2H), 7.3(s,티아졸-4H,1H).

IR(KBr디스크) : υ=3100㎝$^{-1}$(티아졸-4H, 연장), 1680㎝$^{-1}$ 및 1710㎝$^{-1}$(COOH)

[실시예 23]

[2-(3-카복시벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일] 아세트산

단계1

메틸[2-(2-메톡시가보닐벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-아세테이트

메틸 2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일-아세테이트 4.1g을 DMF 50㎖에 용해시키고, 분쇄된 탄산칼륨 5g의 존재하에 메틸 2-브로모메틸벤소에이트 5.1g을 적가한다. 열방출이 멈춘 후, 혼합물을 1시간동반 교반하고, 여과한 후, DMF를 회전 증발기에서 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 2회 세척한다. 유기상을 건조시키고 용매를 진공하에 제거한다. 오일을 5.6g 수득한다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ(ppm) : 2.3(s,티아졸-4-CH_3,3H), 3.60(s,티아졸-5-CH_2,2H), 3.65(s,티아졸-5-$CH_2COO\underline{CH_3}$,3H), 3.8(s,방향족 $COOCH_3$,3H), 4.7(s,방향족 CH_2,2H), 7.1(m,방향족 H,4H)

단계2

표제 화합물

단계 1의 화합물 3.8g을 메탄올 35ml에 용해시키고, 용액을 물 5㎖ 중의 NaOH 0.9g과 함께 증기욕 속에서 2시간 동안 환류하에 가열한다. 메탄올을 회전 증발기에서 제거하고, 수용액을 세정한 후, 2N HCl 용액으로 산성화시킨다. 침전된 생성물을 이소프로판올로부터 재결정화한다.

수득량 1.5g(융점 199℃)

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ(ppm) : 2.2(s,티아졸-4-CH_3,3H), 3.6(s,티아졸-5-CH_2,2H), 4.6(s, $\underline{CH_2}S$,2H), 7.2 내지 7.8(m,방향족 H,4H)

IR(KBr 디스크) : υ=1680㎝$^{-1}$ 및 1710㎝$^{-1}$(COOH)

[실시예 24]

1-페닐-3-하이드록시-1,2,4-트리아졸-5-머캅토아세트산

1-페닐-3-하이드록시-5-머캅토-1,2,4-트리아졸 0.96g(5mmole)을 DMF 15-에 용해시킨다. 미분말 탄산칼륨 0.7g(5mmole) 및 클로로아세트산 0.6g(6mmole)을 가한다. 혼합물을 간단히 발포시킨 후, 실온에서 4시간 동안 교반한다 NaCl을 흡인여과하고, DMF를 고 진공하에 실온에서 증류시켜 제거한다.잔사를 물로 세척하여 건조시킨다.

수득량 : 0.52g=41%[융점 : 202℃(분해)]

IR(KBr) : υ=3440 : 1730 : 1630cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=12.33ppm s(1H)

7.50ppm s(5H) 방향족)

4.03ppm s(2H) S-CH_2-

1-메틸-3-하이드록시-1,2,4-트리아졸-5-일 머캅토아세트산

1-메틸-3-하이드록시-5-머캅토-1,2,4-트리아졸 1.3g(10mmole)을 DMF 20㎖에 용해시키고, 클로로아세트산 1.1g(11.6mmole)을 도입한다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반한 후, 회전 증발기에서 증발시키고, 잔사를 교반하면서 에테르로 수회 추출한다. 백색 침전물을 에테르로 세척한다.

융점 : 240℃, 수득량 : 1.4g=75%

IR(KBR) υ=3000 내지 2500cm^{-1} OH 연장 진동

1725cm^{-1} 포화 카복실산

NMR(TFA) δ=4.15ppm(s,2H)

4.03ppm(s,3H)

[실시예 25]

2,5-디카복시메틸티오-1,3,4-티아디아졸

브로모아세트산 2.55g을 1N NaOH 17㎖에 용해되어 있는 2,5-디머캅토-1,3,4-티아디아졸 3.54g에 가한다. 혼합물을 증기욕 속에서 3시간 동안 가열하고 여과한 후, +5℃로 냉각시키고, 2N HCl을 사용하여 pH를 1.8로 조정한다. 침전물을 흡연여과하고, H_2O로 세척한 후, 진공하에 건조시킨다.

수득량 : 3.44g(융점 : 168℃)

NMR(DMSO-d_6) : 4.15ppm,s,4H,CH_2

[실시예 26]

2,5-디카복시에틸티오-1,3,4-티아디아졸

3-브로모프로피온산 1.22g을 DMF 3㎖에 용해되어 있는 이나트륨 1,3,4-티아디아졸-2,5-디티올레이트 904㎎에 가한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 여과한 후, 모액을 증발시킨 다음, 잔사를 H_2O에 용해시킨다. 2N HC1로 pH를 1.8로 조정한다. 침전물을 흡인여과하고, H_2O로 세척한 후, 진공하에 건조시킨다.

수득량:0.7g(융점 140℃)

NMR(DMSO-d_6) : 2.7ppm,t,4H,CH_2CO_2

3.4ppm,4H,CH_2S

[실시예 27]

2,5-디(3-카복시-1-프로필티오)-1,3,4-티아디아졸

4-브로모부티르산 1.56g을 실시예 26과 유사한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 990㎎ 수득한다.

융점 : 111℃

NMR(DMSO-d_6) : 1.7 내지 2.6ppm,m,8H,$CH_2CH_2CO_2$

3.3ppm,t,4H,CH_2-S

하기 실시예는 실시예 23과 유사한 방법으로 수행한다.

[실시예 28]

[2-(3 -카복시벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세트산

단계1

메틸[2-(3-메톡시카보닐벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세테이트

메틸2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일-아세테이트4.1g과 메틸 3-브로모메틸벤조에이트 5.1g으로부터 오일을 5.0g 수득한다.

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ(ppm) : 2.3(s, 티아졸-4-CH_3, 3H), 3.60 및 3.62(2×s, 티아졸-5-CH_2, 2H; 티아졸-5-CH_2COOCH_3, 3H), 3.8(s, 방향족 $COOCH_3$, 3H), 4.4(s, 방향족 CH_2, 2H), 6.8 내지 7.8(m, 방향족 H, 4H)

단계2

표제 화합물

단계 1의 화합물 2.4g으로부터 표제 화합물(융점 : 221℃)을 1.2g 수득한다.

$^1H-NMR(d_6$ -DMSO) : δ(ppm) : 2.25(s, 티아졸-4-CH_3, 3H), 3.72(s, 티아졸-5-CH_2, 2H), 4.5(s, 방향족 CH_2, 2H), 7.3 내지 8.0(m, 방향족 H, 4H)

IR(KBr 디스크 : υ=1710cm^{-1}(COOH), 2500cm^{-1}(OH)

[실시예 29]

[2-(4-카복시벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세트산

단계1

메틸[2-(4-메톡시카보닐벤질)티오-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세테이토

메틸 4-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트 6.1g과 메틸 4-브로모메틸벤조에이토 8.6g으로부터 오일을 6.7g 수득한다.

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ(ppm) : 2.3(s, 티아졸-4-CH_3, 3H), 3.55(s, 티아졸-5-CH_2, 2H), 3.6(s, 티아졸-5-CH_2COOCH_3, 3H), 3.78(s, 방향족 $COOCH_3$, 3H), 4.3(s, 방향족 CH_2, 2H), 7.25 및 7.80(각각 d, J=8Hz, 방향족 H, 4H)

단계2

표제 화합물

단계 1의 화합물 6.7g으로부터, 표제 화합물[융점 : 196℃(i-프로판올)]을 4.2g 수득한다.

$^1H-NMR(d_6$ -DMSO) : δ(ppm) 2.17(s, 4-티아졸-CH_3, 3H), 3.70(s, 5-티아졸-CH_2, 2H), 4.48(s, 방향족 CH_2, 2H), 7.33 및 7.85(각각 d, J=8Hz, 방향족 H, 4H)

IR(KBr디스크) : υ=1700cm^{-1}(COOH), 2500cm^{-1}(OH)

원소분석($C_{14}H_{13}NO_4S$(323.3)

계산치(%) : C ; 52.0, H ; 4.1, N ; 4.3

실측치(%) : C ; 52.1, H ; 42, N ; 4.0

실시예 30내지 33은 실시예 5에서 기술한 바와 같이 합성한다.

[실시예 30]

2-카복시메틸티오-5-하이드록시-1-메틸-6-옥소디하이드로-1,3,4-트리아진

NMR(DMSO-d_6) δ=3.98ppm(s, CH_2)

δ=3.32ppm(s, CH_3)

[실시예 31]

2-카복시에틸티오-5-하이드록시-1-메틸-6-옥소하이드로-1,3,4-트리아진

NMR(DMSO-d_6) δ=3.28ppm(s, CH_3)

δ=3.18ppm(s, CH_2)

δ=2.73ppm(t, CH_2)

[실시예 32]

4-카복시에틸-2-카복시메틸티오-1,3 -티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=7 28ppm(s, 티아졸-H)

δ=4.1ppm(s,CH_2)

δ=3.3ppm(m,2×CH_2)

[실시예 33]

4-카복시에틸-2-카복시에틸티오-1,3-티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=7.18ppm(s,티아졸-H)

δ=3.5ppm(t,CH_2)

δ=3.3ppm(m,2×CH_2)

δ=2.7ppm(t,CH_2)

[실시예 34]

4-카복시-2-카복시에틸티오-1,3-티아졸

브로모프로피온산 6.9g을 물 100㎖ 용해시키고, 1N NaOH를 사용하여 pH를 7로 소정한다. 이 용액을 H_2O 75ml 중의 4-에톡시카보닐-2-머캅토-1,3-티아졸 7.5g의 현탁액에 적가한다. 2N NaOH를 사용하여 pH를 8 내지 10으로 조정하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 및 60℃에서 2시간 동안 교반한다. pH를 8 내지 10으로 유지시킨다. 얼음으로 냉각시키면서, 혼합물을 2N HCl로 pH 1로 산성화시키고, 생성물을 여과한다.

수득량 : 표제 화합물 7.6g

NMR(DMSO-d_6) δ=8.35ppm(s,티아졸-H)

δ=3.52ppm(t,CH_2)

δ=2.75ppm(t,CH_2)

[실시예 35]

5-카복시-2-카복시메틸티오-4-메틸-1,3-티아졸

단계1

브로모아세트산 6g을 물 50㎖에 용해시키고, 1N NaOH를 사용하여 pH를 7 내지 8로 조정한다. 용액을 60℃로 가열하고, 5-에톡시카보닐-2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸 8g을 가한 후, 혼합물을 이 온도 및 pH 8 내지 10에서 2시간 동안 교반한다. 얼음중에서 냉각시키면서, 혼합물을 2N HCl로 pH 1로 산성화시키고 생성물을 흡연여과한다. 10.9g을 수득한다.

단계2

단계 1에서 수득한 생성물 2.61g을 에탄올 21㎖에 용해시키고, 에탄올 70ml 중의 KOH 1.96g을 가한다. 혼합물을 50 내지 60℃에서 1/2시간 동안 교반하고 H_2O 60㎖로 희석시킨 후, 얼음을 냉각시키면서 1/2농도의 HCl을 사용하여 pH 0.5로 산성화시킨다. 에탄올을 회전 증발기에서 제거하면 생성물이 침전된다. 이를 여과하여 H_2O로 세척한다.

수득량 : 표제 화합물 2.05g

NMR(DMSO-d_6) δ=4.08ppm(s,CH_2)

δ=2.52ppm(t,CH_3)

실시예 36 및 37은 실시예 35에서 기술한 바와 같이 제조한다.

[실시예 36]

4-카복시-2-카복시메틸티오-1,3-티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=8.23ppm(s,티아졸-H)

δ=4.12ppm(s,CH_2)

[실시예 37]

5-카복시-2-카복시에틸티오-4-메틸-1,3-티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=3.5ppm(t,CH_2)

δ=2.75ppm(t,CH_2)

δ=2.57ppm(s,CH_3)

[실시예 38]

4-카복시-2-카복시프로필티오-1,3-티아졸

단계1

아세톤 100㎖ 중의 4-에톡시카보닐-2-머캅토-1,3-티아졸 8.3g을 K_2CO_3 6.1g 및 에틸 브로모부티레이트 10.3g과 함께 실온에서 3/4시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 건조 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 H_2O로 2회 추출한다. 용매를 증발시킨 후, 오일을 14g 수득한다.

단계2

단계 1의 생성물 13.8g을 에탄올 80㎖에 용해시키고, 에탄올 250㎖중의 KOH 11.6g을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 침전된 칼륨 염을 여과한다. 염을 물 150㎖에 용해시키고, 0℃에서 1/2농도의 HC1을 사용하여 pH를 0.5로 조정하면 생성물이 침전된다. 표제 화합물을 8.7g 수득한다.

NMR(DMSO-d_6) δ=8.22ppm(s, 티아졸-H)

δ=3.25ppm(t,CH_2)

δ=2.38ppm(t,CH_2)

δ=1.92ppm(q,CH_2)

실시예 39 내지 41은 실시예 38에서 기술한 바와 같이 제조한다.

[실시예 39]

5-카복시-2-카복시프로필티오-4-메틸-1,3-티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=3.27ppm(t,CH_2)

δ=2.58ppm(s,CH_3)

δ=2.38ppm(t,CH_2)

δ=1.93ppm(q,CH_2)

[실시 예 40]

2-카복시프로필티오-5-하이드록시-1-메틸-6-옥소디하이드로-1,3,4-트리 아진

NMR(DMSO-d_6) δ=3.28ppm(s,CH_3)

δ=3.07ppm(t,CH_2)

δ=2.37ppm(t,CH_2)

δ=1.93ppm(q,CH_2)

[실시예 41]

5-카복시-2-카복시부필티오-4-메틸-1,3-티아졸

NMR(DMSO-d_6) δ=3.23ppm(t,CH_2)

δ=2.57ppm(s,CH_3)

δ=2.27ppm(t,CH_2)

δ=1.73ppm(m,2×CH_2)

[실시예 42]

5-아세트아미도-2-카복시메필티오-1,3-티아졸

5-아세트아미도-2-머캅토-1,3-티아졸 3.48g(20mmole) 을 무수 DMF 90㎖에 용해시키고 브로모아세트산 2.78g(20mmole)을 가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하고 고체 잔사를 디에틸 에테르로 세척한다. 이소프로판을/디에틸에테르로 부터 재결정화한 후, 표제 화합물을 3.lg(67%) 수득한다.

^{1}H-NMR(d_6 -DMSO) δ=2.10ppm(s,3H,-CH_3), 3.93ppm(s,2H,-CH_2 -),7.40ppm(s,1H,티아졸-H),7.90ppm(br s,-CO_2H 및 H_2O),11.43ppm(br,s,1H,-NH)

실시예 43 내지 48에 기술된 물질은 실시예 42와 유사한 방법으로 합성한다.

[실시예 43]

N-(2-카복시메탈티오-1,3-티아졸-5-일)글루타로산의 모노아미드

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=1.56 내지 2.65ppm(m,6H,-CH_2-CH_2-CH_2-), 3. 90ppm(s,2H,-CH_2S), 7.36ppm(s 1H, 티아졸-H), 8.26ppm(br s,-CO_2H 및 $H_2$0),11.40ppm(br s,1H,-NH-)

[실시예 44]

N-(카복시메틸티오-I,3-티아졸-5-일)석신산의 모노아미드

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=2.40 내지 2.45ppm(m,4H,-CH_2-CH_2-), 3.90ppm(s,2H,-CH_2S-), 7.33ppm(s, 1H, 티아졸-H), 9.26ppm(br s-CO_2H 및 $H_2$0), 11.46ppm(br s,1H,-NH-)

[실시예 45]

(R, S)-2-(카복시메틸티오)-6-카복시-4,5,6.7-테트라하이드로-1,3-벤조티 아졸

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=1.75 내지 1.91 및 2.05 내지 2.15ppm(2개의 m,2H,티아졸-C-5상의-CH_2-), 2,51ppm(brs,1H,-CH-CO_2-), 2.6I 내지 3.01ppm(m,4H,-CH_2-CH_2-), 403ppm(s,2H,-CH_2S-)

[실시예 46]

2-(카복시메탈티오)벤조티아졸

융점:144 내지 146℃

IR:1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=4.23ppm(s,2H,-CH_2),7.2 내지 8.0ppm(m,4H, 아릴-H)

[실시예 47]

2-(카복시메틸티오)벤즈이미다졸

융점 : 172 내지 174℃

IR : 1640,1720cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=4.27ppm(s,2H,-CH_2),7.2 내지 7.4ppm(m,4H,아릴-H)

[실시예 48]

2-(카복시메틸티오)-5-카복시벤즈이미다졸

융점 : 228 내지 230℃

IR : 1610,1700cm^{-1}

^{1}H-NMR[d_6-DMSO) δ=3.97ppm(s,2H,-CH_2),7.4 내지 8.03ppm(m,3H, 아릴-H)

[실시예 49]

3-[2-(카복시메틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]프로피온산

에틸 3-(2-머캅토-4-메틸-I,3-티아졸-5-일)프로피오네이트 2g(8.6mmole)을 초기에 무수 DMF 40㎖에 도입한 후, 브로모아세트산 1.49g(8.6mmole)을 가한다. 2시간 후, 용매를 진공하에 제거하고 에틸3-[2-(카복시메틸티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]프로피오네이트 3.8g을 오일로서 수득한다. 조 생성물을 에탄올 25㎖에 용해시키고, 1N 수산화나트륨 용액 33㎖을 가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 가열한다. 반응이 종결된 후, 에탄올을 진공하에 제거하고 수성 잔사를 pH 3.0에서 진한 염산에 용해시키고 용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시킨 다음, 디에틸 에테로로부터 결정화한 후, 유기상으로부터 표제 화합물을 1.6g(71%) 수득한다.

^{1}H-NMR(d_6-DMSC) δ=2.23ppm(s,3H,-CH_3), 2.25 내지 3.15ppm(m,4H,-CH_2-CH_2-), 3.96ppm[s,2H,-CH_2S-)

[실시예 50]

(R,S)-2-(2-카복시메틸티오)-6-카복시-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸

(R,S)-6-메톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로-2-머캅토벤조티아졸1.15g(5mmole)을 아세톤 50㎖에 용해시키고, 분말 K_2CO_3 888㎎(6.5mmole) 및 에틸 3-브로모프로피오네이트 0.77㎖(5mmole)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 이어서, 고체 잔사를 여과하고 여액을 증발시킨다. 조 생성물(1.6g)을 2N 수산화나트륨 용액 및 에탄올로 가수분해시킨다. 이어서, 에탄올을 증류시키고, 2N염산을 사용하여 수성잔사를 pH 3으로 조정하면, 표제 화합물 480㎎(33%)이 고체로서 수득된다.

^{1}H-NMR(d_6-DMSC) : δ=1.4 내지 3.0ppm,(m,11H,5CH_2 그룹 및 1CH)

[실시예 51]

3-[2-(3-카복시-1-프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]폭로피온산

에틸 3-[2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일]프로피오네이트 2g(8.6mmole)을 DMF 40㎖에 초기에 도입한 후, 분말 K_2CO_3 1.48g(11mmole)와 에틸 4-브로모부티레이트 1.23㎖(8.6mmole)를 가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한다. 고체 잔사를 흡인여과하고, DMF를 진공하에 제거하여 조생성물을 3.6g 수득하고, 이를 에탄올 25㎖에 용해시킨다. 1N 수산화나트륨 용액을 가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동만 교반하고, 에탄을을 진공하에 제거한 후, 염산을 사용하여 수성 잔사를 pH 3으로 조정한다 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 증발시킨다. 표제 화합물 2.2g(88%)을 오일로서 수득한다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ=1.66 내지 2.5 및 2.6 내지 3.15ppm(2m,10H,5CH_2그룹),2.16ppm(3H,-CH_3),6.4ppm(br s,2H,-CO_2H)

실시예 52 내지 56은 실시예 51에서 기술한 바와 같이 제조한다.

[실시예 52]

2-(카복시-1-프로필티오)-6-카복시-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=1.5 내지 3.2ppm,(m,13H,6CH_2 그룹 및 1CH)

[실시예 53]

2-(카복시-1-프로필티오)-5-카복시벤즈이미다졸

융점 : 198 내지 200℃

IF : 1700cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6 -DMSO) δ=1.83 내지 2.40ppm,(m,4H,-CH_2,-CH_2),3.37ppm(t,2H,-CH_2 S), 7.4내지 80ppm(m,3H, 아릴-H)

[실시예 54]

2-(카복시-1-프로필티오) 벤즈아미다졸

융점 : 158 내지 159℃

IR : 1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ=1.76 내지 2.230ppm,(m,4H,-CH_2 -CH_2), 3.13ppm(t,2H,-CH_2S), 7.33 내지 7.8ppm(m,4H,아릴-H)

[실시예 55]

3-하이드록시-5-(3-카복시-1-프로필티오)-1-페닐-1,2,4-트리아졸

융점 : 182℃

IR : 1730cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6 -DMSO) δ=1.76 내지 2.23ppm,(m,4H,-CH_2 -CH_2), 3.13ppm(t,2H,-CH_2 S), 7.33ppm(m,5H, 아릴-H),8.85ppm(br s,1H,OH)

[실시예 56]

2-(카복시 -1-프로필티오) 벤조티아졸

융점 : 100℃

IR : 1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=2.03 내지 2.08ppm(m,4H,-CH_2-CH_2), 3.45ppm(t,2H,-CH_2S), 7.18 내지 7.9ppm(m,4H,아릴-H)

실시예 57

2 - (4 - 카복시벤질티오)벤즈이미다졸

2-머캅토벤즈이미다졸 4.6g(30mmole)을 무수 DMF 60㎖에 초기에 도입한 후, K_2CO_3 8.3g(60mmole)를 가하고, 무수 DMF 15㎖중의 α-브로모-4-톨루산 6.7g(31mmole)의 용액을 실온에서 적가한다. 4시간 후, 고체 잔사를 흡인여과하고, DMF를 진공하에 제거한 후, 잔사를 pH 2에서 수성 염산에 용해시킨다. 표제 화합물의 결정을 분리하고, 이를 물, 메탄올 및 에테르로 세척한 다음, 건조시킨다.

수득량 : 7.1g(84%)

융점 : 263 내지 265℃

IR : 1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=4.90ppm(s,2H,-CH_2), 7.27 내지 7.93ppm(m,4H,아릴-H)

실시예 58 내지 60은 실시예 57에 기술한 바와 같이 제조한다.

실시예 58

3-하이드록시-5-(4-카복시벤질티오)-1-메틸-1,2,4-트리아졸

융점 : 298℃

IR : 1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=3.43ppm(s,3H,-CH_3), 4.73ppm(s,2H,벤질-H), 7.33 내지 7.93ppm(m,4H, 아릴-H)

실시예 59

2-(4-카복시벤질티오)벤조티아졸

융점 : 190 내지 192℃

IR : 1680 내지 1710cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=4.70ppm(S,2H,-CH_2), 7.23 내지 7.86ppm(m,4H,아릴-H)

실시예60

3-하이드록시-5-(4-카복시벤질티오)-1-페닐-1,2,4-트리아졸

융점 : 138 내지 140℃

IR : 1700cm^{-1}

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) : δ=4.45ppm(s,2H,-CH_2S), 7.4 내지 7.93ppm(m,5H,아릴-H)

실시예 61

4 -(3 -카복시-1-메틸-1,2,4-트리아졸-5-일)티오부티르산

단계1

메틸 4-(3-메톡시카보닐-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)티오부티레이트

에틸 1-메틸-5-머컵토-1,2,4-트리아졸-3-일-카복실레이트 1.9g을 아세톤 30㎖에 용해시키고, 메틸 4-클로로부티레이트 1.8g을 가한 후, 혼합물을 분쇄된 K_2CO_3(포타쉬) 2.8g의 존재하에 2시간 동안 환류하에 가열한다. 여과하여 용매를 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트(Rf : 약 0.6)를 사용하여 실리카 젤에서 크로마토그라피하고, 생성물 분획을 증발시킨다.

수득량 : 오일상 생성물 1.5g

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ(ppm) = 1.3(t, $OCH_2\underline{CH_3}$, 3H)

= 2.2, 2.4 및 3.4(각각 m, $S-CH_2CH_2CH_2-COO$, 6H)

= 3.5 및 3.8(각각 s, $N-CH_3$ 및 $COOCH_3$, 6H)

= 4.3(q, $O-\underline{CH_2}CH_3$, 2H)

단계2

표제화합물

단계 1의 화합물 1.5g을 메탄올 5㎖에 용해시키고 2N NaOH 2.8㎖을 가한 후, 혼합물을 증기욕 속에서 1시간 동안 가열한다. 용액을 활성탄으로 세정하고 냉각시킨 후, 2N HC1을 사용하여 pH를 약 4로 조정한다. 생성물을 여과하고 건조시켜 0.8g을 수득한다(융점 : 118 내지 120℃)

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$: δ = 1.9(q, $-CH_2\underline{CH_2}CH_2-$, 2H)

(ppm)

= 2.4 및 3.2(각각 t, $-\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}-$, 4H)

= 3.8(s, $N-CH_3$, 3H)

하기 실시예 62 및 63은 실시예 61과 유사한 방법으로 수행한다.

[실시예 62]

2-(3-카복시프로필티오) 니코틴산

메틸 2-머캅토니고티네이트 3.4g 및 메틸 4-클로로부티레이트 3.6g을 알칼리 가수분해하여 표제 화합물(융점 : 188℃)을 3.3g 수득한다.

원소분석($C_{10}H_{11}NO_4S$; 241.3)

계산치 : C ; 49.8%, H ; 46%, N ; 58%, S ; 13.3%

실측치 : C ; 49,6%, H ; 45%, N ; 58%, S ; 13.4%

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$: δ = 1.9(Q, $-CH_2\underline{CH_2}CH_2-$, 2H)

(ppm)

= 2.3 및 3.2(각각 t, $-\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}-$, 4H)

= 7.1, 8.1 및 8.5(m, 피리딘-H, 3H)

[실시예 63]

6- (3-카복시프로필티오) 니코틴산

메틸 6-머캅토니코티네이트 0.76g과 에틸 4-브로모부티레이트 0.98g을 알칼리 가수분해시켜 표제 화합물(융점 : 185℃)을 1.0g 수득한다.

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$: δ = 2.0(q, $-CH_2CH_2CH_2-$, 2H)

(ppm)

= 2.3 및 3.2(각각 t, $-\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}-$, 4H)

= 7.3, 8.0 및 8.7(m, 피리딘-H, 3H)

[실시예 64]

5-(4-클로로벤질티오)-1,3-티아졸-4-일카복실산

표제 화합물의 메틸 에스테르 13g을 메탄올 300m1에 용해시킨다. 물 10m1에 용해된 NaOH 2g을 이에 가하고, 혼합물을 증기욕 속에서 30분 동안 가열한다. 냉각시키면 산의 Na염이 결정화된다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 물에 용해시킨 다음, 용액을 2N HCl로 산성화한다. 여과하여 건조시킨 후, 생성물(융점 : 176 내지 178℃)을 11g 수득한다.

원소분석($C_{11}H_8NO_2S_2Cl \times 0.7H_2O$; 298.3)

계산치 : C ; 44.3%, H ; 3.1%, N ; 4.7%, H_2O ; 4.2%

실측치 : C ; 44.6%, H ; 3.0%, N ; 4.7%, H_2O ; 4.4%

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$ δ =4.3(s, CH_2, 2H)

(ppm)

=7.3(s, 방향족 H, 4H)

=8.9(s, 티아졸-2-H, 1H)

[실시예 65]

5-(2-카보메톡시에틸티오)-1,3-티아졸-4-일카복실산

3급-부틸 5-(2-카보메톡시에틸티오) -1,3-티아졸-4-일카복실레이트 7.8g를 트리플루오로아세트산 100m1와 메틸렌 클로라이드 100ml의 혼합물에서 실온하에 30분간 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에테르/석유 에테르(50 내지 70℃)(1/1) 100m1와 함께 교반하여 추출한다. 여과하여 건조시킨 후, 생성물(융점 : 112 내지 116℃)을 6.2g 수득하며, 에틸 아세테이트로부터 재결정화한 후의 융점은 120 내지121℃ 이다.

원소분석($C_8H_9NO_4S_2$; 247.3)

계산치 : C ; 38.9%, H ; 37%, N ; 57%, S ; 25.9%

실측치 : C ; 38.9%, H ; 38%, N ; 54%, S ; 25.8%

^{1}H-NMR(d_6-DMSO) δ = 2.7 및 3.2(각각 t,-S-CH_2CH_2-COO, 4H)

(ppm)

=3.6(s, $COOCH_3$, $_3$H)

=8.8(s, 티아졸-2-H-, 1H)

[실시예 66]

메틸 2-(3-카복시프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일 아세테이트

[단계 1]

메틸 2-(3-(4-메톡시벤질옥시카보닐)프로필티오)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일아세테이트

메틸 2-머캅토-4-메틸-1,3-티아졸-5-일아세테이트10.2g을 아세톤 200m1에 용해시키고, 용액을 주위 온도로 유지하면서 분말 무수 단산칼륨(포타쉬) 13.0g의 존재하에 4-메톡시벤질 4-클로로부티레이트 12.1g과 함께 격렬히 교반한다. 여과한 후, 아세톤을 진공하에 제거하고 잔사를 칼럼 크로마토그라피(SiO_2, 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1 : 1)하여 정제한다.

수득량 : 오일상 화합물 21g

$^1H-NMR(d_6-DMSO)$: δ = 2.0(m, $-SCH_2\underline{CH_2}CH_2COO-$, 2H)

(ppm)

= 2.2(s, 4-CH_3-티아졸, 3H)

= 2.3 및 3.2(각각 t, $-S\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}COO-$, 4H)

= 3.6(s, $\underline{CH_2}COOCH_3$, 2H)

= 3.65 및 3.7(각각 s, 방향족 OCH_3 및 $COOCH_3$, 각각 3H)

= 4.9(s, CH_2-방향족, 2H)

= 6.8 및 7.2(각각 D, 방향족 H, 4H)

[단계 2]

[표제 화합물]

단계 1의 화합물 5.3g을 트리플루오로아세트산 20m1에 용해시키고, 30분간 교반한 후, 혼합물을 진공하에 증발시킨다. 잔사를 에밀 아세테이트/사이클로헥산(2 : 1)으로부터 2회 재결정화한다. 생성물(융점 : 104내지 105℃)을 1.6g 수득한다.

원소분석($C_{11}H_{15}NO_4S_2$; 289.3)

계산치 : C ; 45.6%, H ; 52%, N ; 48%, S ; 22.2%

실측치 : C ; 45.3%, H ; 55%, N ; 4.7%, S ; 22.0%

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ(ppm) = 2.0(m, $-SCH_2\underline{CH_2}CH_2COO-$, 2H)

= 2.3(s, 4-CH_3-티아졸, 3H)

= 2.4 및 3.2(각각 t, $-S\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}COO-$, 4H)

= 3.6(s, $COOCH_3$, 3H)

= 10.8(s, $COO\underline{H}$, 1H, D_2O와 교환가능)

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(III)의 화합물을 다음 일반식(IV)의 알킬화제와 반응시킴을 포함하여, 다음 일반식(II)의 설파이드를 제조하는 방법.

$Het'-S-R_2$ (II)

$Het'-SH$ (III)

R_2-X (IV)

상기식에서, Het'는 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 피리딘, 트리아진 또는 디하이드로 트리아진이고, R_2는 치환이거나 치환되지 않은 알킬,. 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며, X는 용이하게 교환가능한 그룹이다.

청구항 2

다음 일반식(V)의 화합물을 다음 일반식(VI)의 화합물과 반응시킴을 포함하여, 다음 일반식(II)의 설파이드를 제조하는 방법.

$Het'-S-R_2$ (II)

$Het'-X$ (V)

R_2-SH (VI)

상기식에서, Het'는 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 피리딘, 트리아진 또는 디하이드로 트리아진이고, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며, X는 용이하게 교환가능한 그룹이다.