

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 277/54
C07D 233/96
C07D 263/40
A61K 31/415
A61K 31/42
A61K 31/425

(45) 공고일자 1998년 11월 16일
(11) 등록번호 특0156533
(24) 등록일자 1998년 07월 22일

(21) 출원번호	특 1991-004818	(65) 공개번호	특 1991-016724
(22) 출원일자	1991년 03월 27일	(43) 공개일자	1991년 11월 05일
(30) 우선권주장	499,937 1990년 03월 27일 미국(US) 640,711 1991년 01월 18일 미국(US)		
(73) 특허권자	위너-램버트 캄파니 로널드 에이. 다이놀트		
(72) 발명자	미합중국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201 위아체슬로 앤턴 세텐코 미합중국 48105 미시건주 앤 아버 그린브라이어 3565 데이비드 토마스 코너 미합중국 48105 미시건주 앤 아버 엔티에탕 2453 재거디쉬 찬드라 서카 미합중국 48105 미시건주 앤 아버 차터 플레이스 3615 로더릭 조셉 소렌슨 미합중국 48105 미시건주 앤 아버 브라이어클리프 2820 폴 찰스 어빙스트 미합중국 48105 미시건주 앤 아버 미들톤 3659		
(74) 대리인	장수길		

심사관 : 이유형

(54) 소염제로서의 2-치환 티아졸리디논, 옥사졸리디논 및 이미다졸리디논의 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐 메틸렌 유도체

요약

본 발명은 5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이들 모두에 대한 억제 활성을 가지는 소염제로서의 신규한 2-치환 티아졸리디논, 옥사졸리디논 및 이미다졸리디논의 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐 메틸렌 유도체에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

소염제로서의 2-치환 티아졸리디논, 옥사졸리디논 및 이미다졸리디논의 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐 메틸렌 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1990년 3월 27일자로 출원하여 현재 계류중인 미합중국 특허 출원 제07/499,937호의 부분 연속 출원이다.

2-치환 티아졸리디논, 옥사졸리디논 및 이미다졸리디논의 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐 유도체는 다양한 화합물의 일부로서 공지되어 있다.

예를 들면, 1988년 5월 25일자로 출원되어 현재 포기된 미합중국 특허 출원 제07/198,528호, 1989년 4월 10일자로 출원되어 현재 포기된 동 제07/334,346호, 및 1989년 7월 5일자로 출원된 동 제07/375,794호는 3,5-디-*t*-부틸-4-페놀을 함유하는 티아졸리디논, 이미다졸리디논 및 옥사졸리디논을 개시하고 있다. 사실상, 1988년 5월 25일자로 출원되어 현재 포기된 미합중국 특허출원 제07/198,528호, 1989년 4월 10일자로 출원되어 현재 포기된 동 제07/334,346호 및 1989년 7월 5일자로 출원된 동 제07/375,794호는 3,5-디-*t*-부틸-4-페놀을 함유하는 티아졸리디논, 이미다졸리디논 및 옥사졸리디논을 개시하고 있다. 사실상, 1988년 5월 25일자로 출원되어 현재 포기된 미합중국 특허출원 제07/198,528호, 1989년 4월 10일자로 출원되어 현재 포기된 동 제07/334,346호 및 1989년 7월 5일자로 출원된 동 제07/375,794호의 발명의 배경에 기재된 내용은 다른 명세를 인용한 것이며, 본 명세서는 이들 특허 출원 발명을 참고 문헌으로서 기

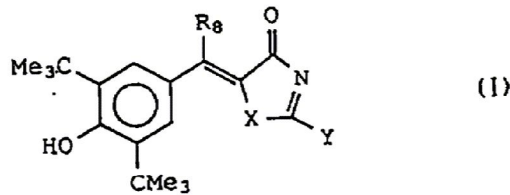
재한다.

그런데, 본 발명의 화합물은 티아졸리딘, 옥사졸리딘 또는 이미다졸리딘 고리계의 각각의 2-치환체라는 점에서 이들 인용 발명과는 다르다.

다른 참고 문헌에는 티아디아졸, 옥사디아졸 또는 트리아졸과 같은 다양한 고리를 갖는 본 발명의 2-치환체를 갖는 화합물이 개시되어 있다[1988년 11월 29일자로 출원되어 현재 포기된 미합중국 특허출원 제07/277,171호 및 1989년 10월 30일자로 출원되어 현재 계류중인 동 제07/426,814호 참조]. 그러나 이와 같은 인용 문헌은 본 발명과 헤테로아릴 고리 및 헤테로아릴 고리 부분과 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시페닐 부분 사이의 치환체 모두에 있어서 다르다. 본 발명은 메틸렌 부분에 의해 연결된 고리에 제한된다.

본 발명은 다음 일반식(I)의 신규한 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염기 또는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식에서, Me는 메틸이고, X는 S, O, NH 또는 N-저급 알킬이고, R₈은 수소 또는 메틸이고,

Y는 SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, NR₁R₂, NHCN, NHCNHR₃, NHNHCNHR₃, NHNHCNHR₃, NHNHCNHR₃, N(OR₆)R₄,
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N}(\text{OH})\text{COR}_5, \text{NR}_4\text{W}, \text{CHCO}_2\text{R}_4, (\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_4, \text{S}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6 \text{ 또는 } \text{NR}_7\text{COR}_6 \end{array}$ 이고

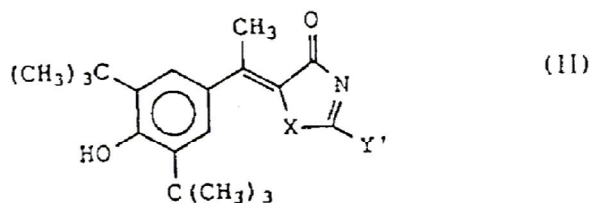
여기서, Z는 O, S, NH 또는 NCN이고, W는 CO₂R₇(여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음),

$\begin{array}{c} \text{CHCO}_2\text{H}, (\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}, (\text{CH}_2)_m\text{OH}, \text{또는 } \text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3 \end{array}$ 이고,
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \end{array}$

n은 1, 2 또는 3이고, m은 1 내지 5이고, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴알킬 또는 (CH₂)_nNR₆R₇이고, R₃은 H, 저급 알킬 또는 아릴이고, R₄는 H 또는 저급 알킬이고, R₅는 알킬, 아릴 또는 CF₃이고 R₆은 H 또는 저급 알킬이고, R₇은 저급 알킬이다.

또한 본 발명은 다음 일반식(II)의 신규한 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염기 또는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 2



상기 식에서, X는 S, O, NH 또는 N-저급 알킬이고, Y'은 OH 또는 SH이다.

또한 본 발명은 소염성, 항건선성, 항알레르기성, 항궤양성, 항허혈성, 항아테롬성동맥경화성 또는 세포 보호량의 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 제약상 허용되는 상기 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 류마티스성 관절염, 골관절염 등의 질환, 기타 염증 질환, 건선, 알레르기성 질환, 염증성 장 질환, 위장(GI) 궤양, 허혈성 심장 질환 및 아테롬성동맥경화증을 포함한 심장혈관 질환 및 허혈성 유발 세포의 손상, 특히 발작에 의한 뇌의 손상, 바람직하기로는 염증성 질환

한 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 상기 일반식(I) 또는 (II)의 염을 단위 투여형태로 투여량을 포함하여 포유동물, 특히 인간에서의 상기와 같은 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 이와 같은 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이들 화합물의 염을 의약 치료제 제조에 사용하는 용도에 관한 것이다.

본 발명의 제약 조성물 또는 치료 방법은 상기 명명한 질환 중의 1종에 대한 예방적 차원의 것도 포함한다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 본 발명의 제약 조성물을 위한 용도 및 치료 방법을 제공하는 5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이 두 효소의 억제제로서의 활성을 갖는다.

바람직한 일반식(I)의 화합물로서는 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘은, 메탄술폰산 (1:1) 염; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론, 일염산염; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온, 2-옥삼; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[히드록시(1-메틸에틸)아미노]-4(5H)-티아졸론; [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 콜린염; 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론; [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드 및 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-시아나미드를 들 수 있다.

더욱 바람직한 화합물로는 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘은, 메탄술폰산 (1:1) 염; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론, 일염산염; (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[히드록시(1-메틸에틸)아미노]-4(5H)-티아졸론 및 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 콜린염을 들 수 있다.

가장 바람직한 화합물로는 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘은, 메탄술폰산 (1:1) 염 및 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론, 일염산염을 들 수 있다.

본 발명에서 저급 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실 및 그의 이성질체를 포함하는 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬기를 의미한다.

할로겐은 염소, 요오드, 브롬 또는 불소를 나타낸다.

아릴은 탄소 원자수가 1 내지 4인 1개 이상의 각각의 알킬기의 1, 2 또는 3개의 치환체, 즉 OR_4 , SR_4 ,

$\begin{array}{c} O \\ || \\ R_4CO. \end{array}$, $C(O)OR_4$, 히드록시메틸, NR_6R_7 , 니트로 또는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐을 나타내며, 여기서 R_4 는 독립적으로 상기 정의한 바와 같고, R_6 및 R_7 는 각각 상기 정의한 바와 같다.

아랄킬은 메틸레닐, 에틸레닐, 프로필레닐, 부틸레닐 및 그의 이성질체 등의 알킬레닐을 통하여 결합된 상기와 같은 아릴을 나타낸다.

Me는 메틸을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 기하 이성질체를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 개개의 이성질체 및 그의 혼합물을 함유한다. 개개의 이성질체는 당 업계의 공지 방법에 의하여 제조하거나 분리할 수 있다.

선택된 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 투우토머(tautomer) 형태는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 지식을 가진 사람은 인식할 수 있다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 유리 염기 및 가능하다면 유리 산의 형태 또는 그의 염기 부가염의 형태 및 산 부가염의 형태에 유용하다. 그 모든 형태는 본 발명의 범주에 속한다. 사실상 사용되는 염 형태의 양은 사용되는 산 또는 유리 염기의 양과 같다. 본 발명의 범주에 속하는 제약상 허용되는 적합한 염은 염산염, 술폰산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등을 제공할 수 있는 염산 및 황산과 같은 무기산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 유기산으로부터 유도하거나 적합한 유기 또는 무기 염기와 같은 염기로부터 유도할 수 있다. 본 발명의 화합물의 염을 제조하기 위한 적합한 무기 염기의 예로서는 수산화물, 탄산염, 및 암모니아, 나트륨, 리튬, 칼륨, 마그네슘, 알루미늄, 아연 등의 중탄산염을 들 수 있다.

또한 적합한 유기 염기를 사용하여 염을 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 제약상 허용되는 염기 부가염을 제조하는데 적합한 염기로는 무독성이고 이와 같은 염을 제조할 수 있을 정도의 강염기인 유기 염기를 들 수 있다. 이들 유기 염기는 당 업계의 익숙한 자들이 쉽게 이해할 수 있는 제한된 일군을 형성한다. 보다 구체적으로 설명하자면 이 염기류로는 메틸아민, 디메틸아민 및 트리메틸아민 등의 모노-, 디- 및 트리알킬아민, 모노-, 디- 및 트리에탄올아민 등의 모노-, 디- 또는 트리히드록시알킬아민, 아르기닌, 리신 등의 아미노산, 콜린, 구아니딘, N-메틸글루코사민, N-메틸피페라진, 모르폴린, 에틸렌디아민, N-벤질페넬아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 등을 들 수 있다 (예, Pharmaceutical Salts J. Pharm. Sci., 제66(1)권, 1-19페이지, 1977년 참조)

상기 염기성 화합물의 산 부가염은 수성 알코올 용액 또는 적절한 산 또는 염기를 함유하는 다른 적합한

용매 중에 화합물(I)의 유리 염기를 용해시켜 용액을 증발시킴으로써 염을 분리하거나 또는 화합물 (I)의 유리 염기와 산을 반응시키거나 또는 화합물(I)의 유리 염기를 산과 반응시키거나 산을 가지는 화합물(I)을 염기와 반응시킴으로써 제조되고 이와 같은 반응은 유기 용매중에서 이루어지며 이런 경우 염은 곧 바로 분리시키거나 또는 용액을 농축시킴으로써 얻을 수 있다.

상기 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물의 염기 부가염은 적합한 염기를 화학양론적 당량의 일반식(I)의 산 화합물과 반응시킴으로써 그의 약리학적으로 허용되는 염으로서 얻어진다.

또한 본 발명의 화합물은 수화되거나 용매화된 형태로 존재할 수 있다.

5-리폭시게나제 또는 시클로옥시게나제 중 한종 또는 양자 모두에 대한 억제제로서, 또는 질병이나 질병 관련 상태의 치료에 있어서 본 발명의 화합물의 유용성은 다양한 표준 시험 방법의 유효성으로서 나타낼 수 있다. 각 방법의 명세는 다음과 같다.

[ARBL/ARBC 전세포 5-리폭시게나제 및 시클로옥시게나제 분석]

쥐의 호염기성 백혈병 세포주(RBL-1)를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection; 미합중국 매릴랜드주 로크빌 소재)으로부터 입수하였다.

LTB₄ 및 PGF₂α의 방사성면역분석(RIA) 키트(kits)를 각각 애머샴(Amersham; 미합중국 일리노이주 알링턴 하이츠 소재) 및 세라겐(Seragen; 매사추세츠주 보스턴 소재)로부터 입수하였다.

모든 조직 배양 배지를 GIBCO (미합중국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)로부터 입수하였다.

[방법]

RBL-1 세포를 대기-5%의 이산화탄소로 충전된 인큐베이터 중에 37°C에서 12%의 태아 상태의 송아지 혈청을 보충한 이글(Eagle)의 최소 필수 배지의 배양 현탁액 중에서 성장시켰다. 세포를 원심분리시켜 수거하였다. 이를 pH 7.4의 냉각 인산염 완충 염수 (PBS; NaCl 7.1g, Na₂HPO₄ 1.15g, KH₂PO₄ 0.2g 및 KCl 0.2g/l)로 세척하였다. 마지막으로 세포를 1.0mM의 칼슘을 함유하는 PBS 중에 2 x 10⁶ 세포/ml의 밀도로 현탁시켰다. 세포를 시험 시약을 사용하거나 또는 사용하지 않고 DMSO(1%의 DMSO는 아라키돈산 대사에 영향을 미치지 않음)중에 실온에서 10분 동안 배양시켰다. 칼슘 이온 투과담체 A23187(5μm)을 첨가한 후 세포를 37°C에서 7분 동안 배양시켰다. 얼음상에서 시험관을 10분 동안 냉각시킴으로써 반응을 종결시켰다. 세포를 원심분리법으로 분리한 후 상청액을 -20°C에서 저장하였다. 분취액 표본 (100μl)을 공급액에 의해 제공된 방사성면역분석 키트를 사용하여 LTB₄ 및 PGF₂α에 대하여 분석하였다.

표 1은 이 전세포의 분석으로부터 마이크로몰(μm) 단위의 LTB₄ 또는 PGF₂α 형성의 50% 억제 또는 억제 %를 유도하는 시험 화합물의 양을 IC₅₀으로 하여 얻은 생화학적 데이터를 나타낸다.

[카라게난-유도 쥐 발의 부종-2(CFE-2) 분석 : 프로토콜]

0.9%의 멸균 염수 용액(Travenol) 10ml 중에 카라게난(미합중국 뉴욕주 스프링필드 소재의 Marine Colloidal Div.) 100mg을 용해시킴으로써 카라게난 용액 (1% w/v)을 제조하였다. 이 용액을 30 내지 45분 동안 와동시켰다. 카라게난을 투여하기 1시간 전에 동물에게 화합물에 투여하였다. 경미하게 마취시킨 각 쥐의 오른발의 바닥 부위에 1% 카라게난 0.10ml를 피하 주사하므로써 발의 부종을 유도하였다. 수은 혈량측정기(Buxco Electronics사 제품)를 사용하여 최초의 발의 부피를 측정한 후 카라게난 투여 직후의 부피를 측정하였다. 카라게난 투여 후 5시간 후의 부종을 측정하였다. 5시간 후와 최초의 발의 부피 간의 차는 델타 부종으로서 나타냈다. 각 시험 동물군 각각에 대한 이 델타 부종을 비히클 대조군과 비교하여 시험 투여량에 있어서 화합물에 의하여 얻은 부종의 억제율(%)을 계산하는데 사용한다. 표 1에 데이터(팽창이 현저한 비율로 억제된 경우의 투여량)는 억제가 일어나는 경우의 투여량에 대한 프로비트(probit) 분석에 의해 계산된다.

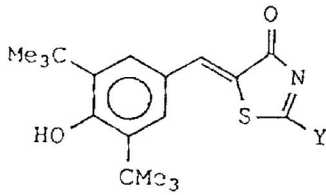
[미코박테리움속-유도 쥐의 발바닥 부종 분석 (MFE) : 프로토콜]

미코박테리움속 부티리쿰(Mycobacterium butyricum)(5mg/ml)을 방조에서 10분 동안 초음파 처리하여 파라핀유 중에 현탁시켰다. 경미하게 마취시킨 래트의 왼쪽 뒷발에 미코박테리움속 혼합물 0.1 ml를 주사하여 당일에 발의 부종을 유발시켰다. 주사된 뒷발에서의 팽창은 주사한 후 72시간 후에 수은 혈량측정법에 의하여 측정하였다. 1일 및 2일째에, 래트의 군들을 미코박테리움속을 주사하기 1시간 전에 시험용 화합물 (0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로오스와 0.2% 트윈-80중에 현탁됨) 또는 부형제로 처리하였다. 팽창 억제는 화합물로 처리한 래트 및 비히클로 처리한 래트에서의 유발 용적의 변화를 비교하여 측정하였다. ID₄₀ (팽창이 40%로 억제된 경우의 투여량)을 프로비트 분석에 의해 측정하거나 μm으로 나타낸 투여량에서의 억제율(%), 즉, μm에서의 억제율(%)로서 나타냈다.

[위궤양 유발성(UD) : 프로토콜]

위스터 종 수컷 래트 (100-250g)을 24시간 동안 굶겼다. 굶긴 후, (0.5% 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 2 ml/kg 중의) 시험용 화합물을 경구로 투여한 후, 이들 래트에게 6시간 이상 음식물과 물을 주지 않았다. 이후 이들 래트를 CO₂로 희생시켜 위의 대만곡을 따라 절개하여 위를 꺼낸후 위궤양 존재 여부를 평가하였다. 결과를 투여량에서 위궤양이 있는 래트 % 또는 UD₅₀ (래트 50%가 위궤양을 갖는 투여량)으로서 나타냈다.

화학식 3



[표 1]

실시에 번호	Y	% at μM / IC ₅₀ (μM)		% at μM / ID ₅₀ (mg/kg)		위량량 UD ₅₀
		ARBL	ARBC	CFE	MFE	
1B	NH ₂	100% @ 10 ^b	80% @ 10 ^d		<10	N @ 200 ^e
3	N(CH ₃) OCH ₃	1.7 ^a	0.33 ^c	41% @ 10	13.2	
4	NHOH	100% @ 10 ^b	81% @ 10 ^d	32% @ 10 17% @ 30		
5	SCH ₃	0.5/0.8 ^a	<0.6 ^c	47% @ 30 36% @ 10	27% @ 2 23% @ 50	
12	CH ₃ NH-CHCOOH	100% @ 10 ^b	55% @ 10 ^d			
7	S NH-NH-C-NH ₂	0.39 ^a	4.55 ^c			
9	NHCN	0.63 ^a	0.16 ^c	49% @ 30 32% @ 3		
16	NH NH-C-NH ₂	100% @ 10 ^b	87% @ 10 ^d			

^a LTB₄ 억제에 대한 IC₅₀
^b @ 10 μM 에 의한 L₁의 억제율 (%)
^c PGF₂ 억제에 대한 IC₅₀

^d PGF₂ 억제에 대한 억제율
^e N은 시험인 투여량에서 불활성임.

따라서, 본 발명은 상기 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 염의 질환 억제 또는 증상억제 유효량 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 상기 질환 또는 증상 중 어느 하나를 치료하기 위한 제약 조성물도 포함한다.

또한 본 발명은 상기 일반식(I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 대용 제약 조성물을 상기 질환 또는 증상 중 어느 한 질환으로 고통받는 인간을 포함하는 포유동물에게 경구적 또는 비경구적으로, 바람직하기로는 경구적으로 투여함으로써 상기 질환 또는 증상 중 어느 하나를 치료하는 방법에 관한 것이다.

통상의 기술을 갖는 내과의 또는 수의사는 임의의 상기 질병 중의 1종 이상의 증상을 나타내는 피검자를 쉽게 관찰할 수 있다. 선택되는 투여 경로에 상관 없이, 상기 제약 조성물 중의 본 발명의 상기 일반식(I)의 화합물은 제약업계에 알려진 종래 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 제제로서 제제화될 수 있다.

이들 화합물은 정제, 캡슐제, 환제, 분말제, 또는 과립제와 같은 경구용 단위 투여 제제로써 경구 투여할 수 있다. 또한 이들은 좌약이나 좌제와 같은 제형으로써 직장내 또는 질내 투여할 수 있고 제약업계에 알려진 제형을 사용하여 비경구적으로(예, 피하, 정맥내 또는 근육내)투여할 수 있다. 이들은 감염된 부위에 직접 사용(예를 들어 점안 액제로서 또는 흡입물 형태) 할 수도 있다. 천식, 알레르기, 특히, 홍반, 건선 및 여드름 등의 피부 질환을 치료하기 위하여, 이들 화합물은 국소적으로 연고제, 겔제 등의 제제로써 투여할 수도 있다. 그러나, 일반적으로 바람직한 투여 경로는 경구투여이다.

이 화합물의 무독성 유효량이 치료에 사용된다. 통상의 기술을 가진 내과의 또는 수의사는 질병의 진행을 방지하거나 저지할 수 있도록 투여해야 하는 치료용 화합물의 유효량을 쉽게 결정하여 처방할 수 있다. 이와 같은 방법에 있어서, 내과의나 수의사는 처음에는 상대적으로 적은 양을 투여하고 목적하는 최대 효과를 얻을 때까지 투여량을 증가시킬 수 있다.

리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이중 리폭시게나제/시클로옥시게나제 억제제가 적용되는 경우의 결정에 있어서는 무엇보다도 물론 문제의 특정 질환 및 그 질환의 심각성 뿐만 아니라 치료해야하는 피검자의 연령, 성별, 체중 등도 고려되어야 하며 이와 같은 결정은 주치의의 기술 범위에 속한다.

약제용으로서, 유효한 치료 특성을 얻기 위하여 일반식(I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약리학상 허용되는 염의 필요량은 물론, 특정 화합물, 투여 경로, 치료될 포유류 및 관련된 특정 질환 또는 질병에 따라 다양하다. 상기 임의의 질환으로 고통받고 있거나 고통을 당하기 쉬운 포유류에 대한 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 체중 kg 당 화합물 0.1 μg -500mg이다. 체내 투여하는 경우, 투여량은 체중 kg 당 화합물 0.5-500mg의 범위이고 가장 바람직하기로는 0.5 내지 50mg으로서 하루 2 내지 3회 투여한다. 국소적으로 투여할 경우, 예를 들어 피부 또는 눈에 투여하는 경우에 있어서, 적합한 투여량은 체중 1 kg 당 화합물 0.1ng 내지 100 μg , 통상적으로는 체중 1 kg 당 약 0.1

μg/kg일 수 있다.

일반적인 관절염 또는 염증의 예방 또는 치료용으로 경구 투여하는 경우에 있어서, 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 생리학적 허용되는 염의 적합한 투여량은 상기 단락에서 명기한 바와 같지만, 바람직하기로는 화합물 1mg-10mg/kg, 가장 바람직한 투여량은 1mg-5mg/kg, 예를 들면 1 내지 2mg/kg이다.

통상의 기술을 가진 내과의 또는 수의사는 질병의 진행을 방지하거나 저지할 수 있도록 투여해야 하는 치료용 화합물을 쉽게 결정하여 처방할 수 있다는 것을 이해할 수 있다. 이와 같은 방법에 있어서, 내과 의사나 수의사는 처음에는 상대적으로 적은량을 투여하고 이어 목적하는 최대 효과를 얻을 때까지 투여량을 증가시킬 수 있다.

유효 성분이 단독으로 투여될 수도 있지만, 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 그에 대한 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약상의 제제로서 존재하는 것이 바람직하다. 이와 같은 제제는 본 발명의 다른 면을 구성한다.

일반식 (I)의 화합물 외에, 제약 조성물은 또한 시클로옥시게나제 억제제, 비스테로이드계 소염제 (NSAID), 조메피락(Zomepirac), 디플루니살(diflunisal)과 같은 말초신경계 진통제 등의 다른 활성 성분을 함유할 수도 있다. 제2 활성 성분에 대한 일반식 (I)의 화합물의 중량비는 변할 수 있으며 각 성분의 유효 투여량에 좌우될 수 있다. 일반적으로 각각의 유효 투여량으로 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들면 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물이 NSAID와 결합되는 경우, NSAID에 대한 일반식 (I)의 화합물의 중량비는 일반적으로 약 1,000:1 내지 1:1,000, 바람직하기로는 약 200:1 내지 1:200의 범위이다. 일반식 (I)의 화합물과 다른 활성 성분의 결합은 일반적으로 상기 범위 내지만, 각각의 경우에 있어서 각 활성 성분의 유효 투여량을 사용할 수 있다.

일반식 (I)의 화합물과 다른 활성 성분의 결합은 일반적으로 상기 범위 내에서 이루어진다.

NSAID는 다음 5군: (1) 프로피온산 유도체, (2) 아세트산 유도체, (3) 페남산 유도체, (4) 비페닐카르복실산 유도체 및 (5) 옥시캄 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서 특징지을 수 있다.

사용할 수 있는 프로피온산 유도체는 이부프로펜, 이부프로펜 알루미늄, 인도프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루비프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 피르프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라노프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 수프로펜, 알미노프로펜, 티아프로펜, 플루프로펜 및 부클록산을 포함한다. 또한 유사한 진통성 및 소염성을 갖는 구조적으로 관련된 피로피온산 유도체가 이들 군에 포함될 수 있다.

따라서 상기 피로피온산 유도체는 통상적으로 고리 계에, 바람직하기로는 방향족 고리계에 직접적으로 또는 카르보닐 관능기를 통하여 결합되는, 유리 -CH(CH)COOH 또는 -CHCHCOOH기 (임의의 제약상 허용되는 염, 즉, -CH(CH)COONa 또는 -CHCHCOONa의 형태로 될 수 있는 기)를 갖는 비마취성 진통제/비스테로이드계 소염제이다.

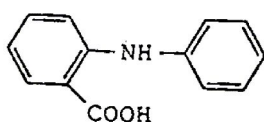
사용할 수 있는 아세트산 유도체는 바람직한 NSAID인 인도메타신, 숄린락, 톨메틴, 조메피락, 디클로페낙, 펜클로페낙, 알클로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 푸로페낙, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥수피낙 및 펜클로즈산을 포함한다. 또한 유사한 진통성 및 소염 특성을 갖는 구조적으로 관련된 아세트산 유도체가 이들 군에 포함될 수 있다.

따라서, 상기 아세트산 유도체는 통상적으로 고리 계에, 바람직하기로는 방향족 또는 헤테로방향족 고리 계에 직접적으로 결합되는 유리 -CHCOOH기 (임의의 제약상 허용되는 염, 즉 -CHCOONa의 형태로 될 수 있는 기)를 갖는 비마취성 진통제/비스테로이드계 소염제이다.

사용할 수 있는 페남산 유도체로는 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플루페남산 및 톨루페남산이 있다. 또한 유사한 진통성 및 소염 특성을 갖는 구조적으로 관련된 페남산 유도체가 이들 군에 포함될 수 있다.

따라서 상기 페남산 유도체는 다양한 치환체를 함유할 수 있으며 존재하는 -COOH기가 제약상 허용되는 염, 예를 들면 -COO⁻ Na⁺의 형태일 수 있는 다음 기본 구조식을 가지는 비마취성 진통제/비스테로이드계 소염제이다.

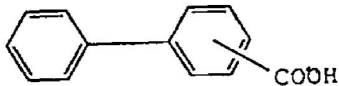
화학식 4



사용할 수 있는 비페닐카르복실산 유도체로는 디플루니살 및 플루페닐살이 있다. 또한, 유사한 진통성 및 소염성을 갖는 구조적으로 관련된 비페닐카르복실산 유도체가 이들 기에 포함될 수 있다.

따라서 비페닐카르복실산 유도체는 각종 치환체를 함유할 수 있으며 존재하는 유리 -COOH기가 제약상 허용되는 염, 예를 들면 -COO⁻ Na⁺의 형태일 수 있는 다음 기본 구조식을 가지는 비마취성 진통제/비스테로이드계 소염제이다.

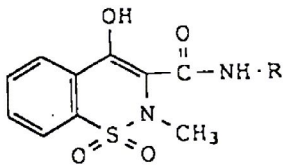
화학식 5



본 발명에서 사용할 수 있는 옥시카ם으로는 피록시카ם, 수독시카ם, 이속시카ם 및 4-히드록실-1,2-벤조티아진 1,1-디옥시드-4-(N-페닐)- 카르복사미드가 있다. 또한 유사한 진통성 및 소염성을 갖는 구조적으로 관련된 옥시카ם이 이들 군에 포함될 수 있다.

따라서 상기 옥시카ם은 식 중 R이 아릴 또는 헤테로아릴 고리계인 다음 일반식을 갖는 비마취성 진통제/비스테로이드계 소염제이다.

화학식 6



또한 다음 NAIDS, 즉, 아세메타신, 알미노프로펜, 암페낙 나트륨, 아미노프로펜, 안티트라자펜, 안트라페닌, 아우라노핀, 벤다작, 리시네이트, 벤지다민, 베프로진, 브로페라몰, 부페졸락, 카프로펜, 신메타신, 시프로쿠아존, 클리다낙, 글록시메이트, 다지다민, 데복사메트, 탈메타신, 데토미딘, 텍신도프로펜, 디아세레인, 디- 피살아민, 디펜피라미드, 에모르파존, 엔페남산, 에놀리카ם, 에피리졸, 에테르셀레이트, 에토돌락, 에토펜아메이트, 페네티졸 메실레이트, 펜클로페낙, 펜클로락, 펜도잘, 펜플루미졸, 펜티아작, 페프라존, 플록타페닌, 플루닉신, 플루녹사프로펜, 플루프로쿠아존, 포피로톨린, 포스포잘, 푸르클로프로펜, 푸로페낙, 글루카메타신, 쿠아이메살, 이부프로삼, 이소페졸락, 이소닉신, 이소프로펜, 이속세팍, 이속시카ם, 레페타민 HCl, 레플루노이드, 로페미졸, 로나졸락 칼슘, 로티파졸, 록소프로펜, 리신, 클로닉시네이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메세클라존, 마이크로프로펜, 나부메톤, 니코틴돌, 니메술리드, 오르파녹신, 옥사메타신, 옥사파돌, 옥사프로진, 페리족살 시트레이트, 피메프로펜, 피메타신, 피프록센, 피라졸락, 피르페니돈, 피르프로펜, 프라노프로펜, 프로글루메타신, 말레에이트, 프로퀴아존, 피리독시프로펜, 수독시카ם, 수프로펜, 탈메타신, 탈니플루메이트, 테녹시카ם, 티아줄리노부타존, 티에라빈 B, 티아프로펜산, 티아라미드 HCl, 티플라미졸, 티메가딘, 티옥사프로펜, 톨페남산, 톨파돌, 트립타미드, 우페나메이트 및 지도메타신을 사용할 수 있다.

마지막으로, 사용할 수 있는 NSAID는 살리실레이트, 특히 아스피린, 페닐부타존 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

또한 일반식(I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 베나드릴, 드람아민, 히스타딜, 페네르간 등의 항히스타민제와 같은 제2의 유효 성분을 함유할 수도 있다. 또한 유럽 특허 출원 제11,067호에 개시되어 있는 프로스타글란딘 길항제 또는 미합중국 특허 제4,237,160호에 개시되어 있는 트롬복산 길항제를 포함할 수 있다. 또한, 미합중국 특허 제4,325,961호에 기재되어 있는 α -플루오로메틸히스티딘과 같은 히스티딘 디카르복실라제 억제제를 함유할 수도 있다. 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물은 유럽특허 제81102976.8호에 개시되어 있는 시메티딘, 라니티딘, 테르페나딘, 파모티딘, 테멜라스틴, 아크리바스틴, 로라타딘, 세트리진, 타지필린, 아젤라스틴, 아미노티아디아졸 및 미합중국 특허 제4,283,408호, 동 제 4,362,736호, 동 제 4,394,508호 및 유럽 특허 출원 제40,696호에 개시되어 있는 유사 화합물과 같은 H₁ 또는 H₂-수용체 길항제와 유익하게 결합할 수 있다. 또한, 이 제약 조성물은 미합중국 특허

제4,255,431호에 개시되어 있는 오메프라졸 등의 K⁺/H⁺ ATP효소 억제제를 함유할 수 있다. 이 단락에서 언급한 각 문헌이 본원에 참고 문헌으로서 인용되어 있다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물을 일반적으로 다음 방법에 따라 제조하였으며 이는 본 발명의 다른 일면을 구성한다.

일반적으로, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물을 다음 방법들 중 한 방법에 의하여 제조하였다.

[소염제로서 작용하는 2-치환 티아줄리딘은, 옥사줄리딘은 및 이미다줄리딘은의 3,5-디-t-부틸-4-히드록시페닐메틸렌 유도체를 제조하는 일반적인 방법]

벤질리덴 화합물(2)을 제조하는 일반적인 방법은 24-100°C에서 티온(1) (Iso Katsumi 등, Chem. Pharm. Bull., 제34(4)권, 1619 - 1627 페이지, 1986년)과 히드록실아민, N-메틸히드록실아민, 및 N,N-디메틸에틸아민 등의 아민류를 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 히드록실계 용매 중에서 황화수소를 휘발시키면서 축합시키는 반응이다. 본 발명의 일반식(I)의 화합물에서 보여지는 Y기 정의의 변형이 본원에 각각 참고 문헌으로서 인용되어 있는 1989년 10월 30일자로 출원된 미합중국 특허 제426,814호에 개시되고 유럽 특허출원 제89121896.8호에 공고된 방법과 유사한 방법에 의하여 제조된다.

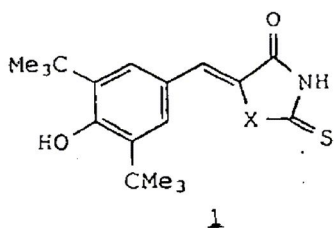
상기 화합물(2)을 제조하기 위한 별법으로서는 메틸메르캅토 화합물(3)을 24-100℃에서 N-이소프로필히드록실아민, N-시클로헥실히드록실아민, 메톡실아민, 수성 메틸아민, 수성 디메틸아민, 구아니딘, 티오세미카르바지드와 같은 아민류와 알코올계 용매 중에서 메틸메르캅탄을 휘발시키면서 축합시키는 반응이 있다.

상기 화합물(2)을 제조하기 위한 다른 방법으로서는 40-100℃에서 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 히드록실계 용매 중에서 메틸메르캅토 화합물(3)을 시아나미드, 글리신, 디-알라닌, 2-시아노아세트아미드와 칼륨 t-부톡시드의 존재하에 축합시키는 반응이 있다.

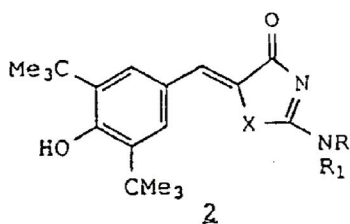
3,5-디-t-부틸-4-히드록시-2-메틸메르캅토 화합물(3)은 반응을 다양하게 변형시키기 위한 출발물질로서 사용된다. 이 화합물(3)은 디옥산 중에서 0-50℃에서 트리에틸아민의 존재하에 화합물(1)을 메틸 요오다이드와 반응시킴으로써 제조한다.

화합물(1)을 이소프로필 요오다이드 또는 브로모 아세트산으로 처리하여 식중 R이 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 인 목적 화합물(4)을 얻었다.

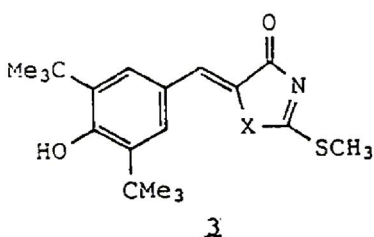
화학식 7



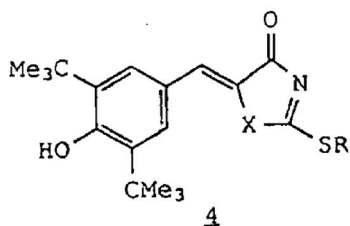
화학식 8



화학식 9



화학식 10



당 업계의 숙련된 사람은 상기 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물을 제조하기 위하여 상기 방법 중에 사용될 수 있는 유사한 반응 또는 공지된 반응으로부터 반응 순서의 변형 및 적합한 반응 조건이 변환될 수 있음을 알 수 있다.

이와 같은 적합한 산소 보호기의 도입 및 제거에 대해서는 유기 화학업계에 익히 공지되어 있다[예를 들면 Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, ed., (뉴욕주, 1973년), 페이지 43ff, 95ff, J. F. W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, 제3권, 159-190 페이지, (1963년), J. F. W. McOmie, Chem. Ind., 603, (1979년), 및 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (뉴욕주), 1981, 2, 3 및 7장 참조].

적합한 산소 보호기의 예로서는 벤질, 트리알킬실릴, 에톡시메틸, 메톡시 에톡시메틸, 메톡시메틸, 트리알킬실리메틸 등이 있다.

본 발명의 화합물을 제조하기 위하여 여기에 기재한 방법에 있어서, 보호기에 대한 필요성이 일반적으로 유기 화학업계의 통상의 기술을 가진자가 용이하게 인지할 수 있으므로 그러한 보호기가 상세히 예시되어 있지 않다 하더라도 적절한 보호기의 사용이 본원의 공정에 필수적으로 포함된다.

여기에 기재한 반응의 생성물은 추출, 증류, 크로마토그래피 등의 통상적인 방법에 의하여 분리된다.

상기하지 않은 출발 물질은 공지된 시판품이거나 또는 당업계의 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다.

상기 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물의 염은 적절한 염기 또는 산과 화학양론적인 당량의 화합물 (I) 또는 (II)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

또한 본 발명은 다음 실시예에 의해 상세하게 설명되지만 이들 실시예에만 제한되지는 않는다.

[실시예 1]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논)

3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시벤조알데하이드 9.4g (0.04 몰), 슈도티오히단톤인 4.7g (0.0405 몰), 아세트산 나트륨 8.3g (0.1 몰) 및 빙초산 200ml의 혼합물을 21시간 동안 교반시키면서 환류온도에서 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 빙수에 첨가시키고 침전된 고상물을 여과시키고 물로 세척하였다. 이 고상 잔류물을 에테르 중에 용해시킨 후 물, 중탄산나트륨 수용액 및 물로 연속하여 세척하였다. 이 추출물을 건조시키고 용매를 제거하여 잔류물 9.4g을 얻었다. 이 조야 생성물을 메탄올-에틸아세테이트로부터 재결정하여 융점이 277-279℃인 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논 3.8g (38%)을 얻었다.

$C_{18}H_{24}N_2O_2S$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 65.03; H, 7.28; N, 8.43; S, 9.64.

실측치 : C, 64.90; H, 7.30; N, 8.21; S, 9.50.

[실시예 1B]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논 메탄술폰산 (1:1) 염)

테트라히드로푸란 (4ml)중의 메탄술폰산 0.75g (0.0078몰)의 용액을 교반중인 테트라히드로푸란 (189ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-아미노-4-티아졸리딘논 2.32g (0.007 몰)의 용액에 실온에서 첨가시켰다. 이 혼합물을 25분 동안 교반시키고 감압하에 30℃ 미만의 온도에서 용매를 제거시켰다. 이 잔류물을 에테르로 연화시키고 최종 고상물을 회수하여 에테르로 세척하여 융점이 252℃인 고상물 2.99g을 얻었다. 이 잔류물을 메탄올-에테르로 재결정시켜 융점이 252℃인 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-아미노-4-티아졸리딘논 메탄술폰산(1:1)염 2.67g (89.3%)을 얻었다.

$C_{18}H_{24}N_2O_2S \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.13H_2O$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 52.96; H, 6.61; N, 6.50; S, 14.88.

실측치 : C, 52.58; H, 6.57; N, 6.38; S, 14.94.

[실시예 2]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(히드록시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론)

N-메틸히드록실아민 염산염 12.52g (0.15 몰), 탄산바륨 14.8g (0.075 몰), 에탄올 (50ml), 및 물 (50ml)의 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반시켰다. 이 혼합물에 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘논(Ikuo Katsumi; 등, Chem. Pharm. Bull., 제34(4)권, 1619-1627 페이지, 1986년 참조) 17.5 g (0.05몰) 및 에탄올 (600ml)을 첨가시키고 생성된 혼합물을 8시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 이후 이 반응 혼합물을 냉각시켜 여과시킨후 감압하에 45℃에 용매를 제거하였다. 이 잔류물을 빙수로 처리하고 최종 고상물을 여과하여 분리시키고 물로 세척한 후 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켜 잔류물 19g을 얻었다. 이 잔류물을 실리카겔 (214g) 상에서 먼저 메틸렌 클로라이드로 용출시킨 후 메틸렌 클로라이드-메탄올(9:1)로 용출시키는 플래쉬(flash) 크로마토그래피하여 순수 생성물 11.5g을 얻었다. 이 생성물을 메탄올-에틸 아세테이트로 재결정시켜 융점이 199-200℃ (분해 온도)인

(Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(히드록시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론 8.6g (48%)을 얻었다.

$C_{19}H_{26}N_2O_3S$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 62.96; H, 7.23; N, 7.73; S, 8.84.

실측치 : C, 62.72; H, 7.23; N, 7.43; S, 8.59.

[실시예 3]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론 일염산염)

메틸렌 클로라이드(50ml)중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론 8.3g (0.022 몰)의 용액을 에테르성 염화수소로 처리하여 융점이 177-179℃인 순수 생성물 9.1g (정량적인 수득량)을 얻었다. 이 생성물을 메틸렌 클로라이드-메탄올-에테르로 재결정하여 융점이 177-179℃이고 분석적으로 순수한 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론 일염산염 6.0g (66%)을 얻었다.

$C_{20}H_{28}N_2O_3S \cdot HCl$ 에 대한 원소 분석치:

이론치 : C, 58.17; H, 7.08; N, 6.78; S, 7.76; Cl, 8.58.

실측치 : C, 58.60; H, 7.20; N, 6.81; S, 7.85; Cl, 8.31.

[실시예 4]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온, 2-옥심)

히드록실아민 히드로클로라이드 40.75g (0.59 몰), 칼륨-t-부톡사이드 60.6g (0.54 몰) 및 메탄올 (500ml)의 혼합물을 실온에서 25분 동안 교반시켰다. 이 후 메탄올 (2.5 l)중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘 49.64g (0.14 몰)의 용액을 첨가하고 이 혼합물을 23시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 이 후 반응 혼합물을 냉각시키고 여과시킨 후 감압하에 45℃에서 용매를 증발시켰다. 이 잔류물을 빙수로 처리하여 생성된 고상물을 분리시켜 물로 세척한 후 에테르 중에 용해시켰다. 유기층을 건조시켜 고상물 15g을 얻었다. 이 고상물을 에테르-톨루엔으로 재결정하여 융점이 241℃(분해 온도)인 순수한 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온, 2-옥심 14.6g (30%)을 얻었다.

또한 이 실시예 4의 화합물은 실시예 2에 기재한 바의 $BaCO_3$ 법을 통하여 대응하는 적합한 출발 물질을 사용하여 제조된다.

[실시예 5]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-메틸티오)-4(5H)-티아졸론)

디옥산(1.1 l)중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘 69.9g (0.2 몰) 및 트리메틸아민 20.24g (0.2몰)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 메틸 요오다이드 141.9g (1몰)을 첨가시킨 후 이 반응 혼합물을 추가로 20시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 여과시켜 과량의 용매를 40℃ 미만의 온도에서 감압하에 제거시켰다. 이 냉각된 혼합물을 빙수에 첨가시킨 후 클로로포름으로 추출하였다. 이 용액을 물로 세척하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 먼저 톨루엔으로 이어 메탄올로 재결정시켜 융점이 159-160℃인 순수 생성물 19.2g (26%)을 얻었다. 합한 여과물을 증발시키고 잔류물을 메탄올로 재결정시켜 융점이 159-160℃인 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 20.7g (29%)의 추가량을 얻었다.

$C_{19}H_{25}NO_2S_2$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 62.77; H, 6.93; N, 3.85; S, 17.64.

실측치 : C, 62.80; H, 6.54; N, 3.47; S, 17.72.

[실시예 6]

((Z)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]글리신)

글리신 2.25g (0.03 몰), 칼륨-t-부톡사이드 2.81g (0.025 몰) 및 메탄올 (700ml)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 7.27g (0.02 몰)을 첨가시키고 이 혼합물을 20시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 이 후 이 혼합물을 여과시켜 40℃에서 감압하에 용매를 제거시켰다. 잔류물을 빙수로 처리하고 1N 수성 염산으로 산성화시킨 후 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시켜 용매를 제거하여 고상물 7.75g을 얻었다. 이 조야 고상물을 테트라히드로푸란-에테르로 재결정시켜 융점이 260℃ (분해 온도)인 순수한 (Z)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]글리신 2.95g(38%)을 얻었다.

$C_{20}H_{26}N_2O_4S \cdot 0.25C_4H_8O$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 61.74; H, 6.91; N, 6.68; S, 7.85.

실측치 : C, 61.82; H, 7.08; N, 6.50; S, 7.55.

[실시예 7]

((Z)-2-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리디닐리덴]히드라진카르보티아미드)

에탄올 (300ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 6.13g (0.0169 몰) 및 티오세미카르바지드 1.53 g (0.0169 몰)의 혼합물을 7시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 실온에서 철야 방치시킨 후, 이 생성물을 여과하여 분리시키고 에탄올로 세척하여 고상물 5.78g을 얻었다. 이 고상물을 DMF-메탄올로 재결정시켜 융점이 200-202℃인 순수한 (Z)-2-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸 리디닐리덴]히드라진카르보티아미드 3.4g (47%)을 얻었다.

$C_{19}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot H_2O$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 53.75; H, 6.65; N, 13.20.

실측치 : C, 53.76; H, 6.48; N, 13.24.

[실시예 8]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[히드록시(1-메틸에틸)아미노]-4(5H)-티아졸론)

N-이소프로필히드록실아민 염산염 5.5g (0.049 몰), 칼륨-t-부톡시드 4.83g (0.043 몰), 및 에탄올 (500ml)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 이 후 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 7.27g (0.02 몰)을 첨가시킨 후 이 혼합물을 6시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 감압하에 용매를 제거시킨 후 냉각된 반응 혼합물을 1N 염산을 함유하는 빙수의 혼합물에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세척시키고 건조시켜 용매를 증발시켜 잔류물 7.7g을 얻었다. 잔류물을 먼저 메틸렌 클로라이드로, 이어서 메틸렌 클로라이드-메탄올 (9:1)로 용출시키면서 실리카 겔 (202g)상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 정제된 생성물 7.0g을 얻었다. 이 생성물을 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트 에테르로 재결정하여 융점이 208℃(분해 온도)인 순수한 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[히드록시(1-메틸에틸)아미노]-4(5H)-티아졸론 4.2g (54%)을 얻었다.

$C_{21}H_{30}N_2O_3S$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 64.58; H, 7.74; N, 7.17.

실측치 : C, 64.52; H, 7.67; N, 6.92.

[실시예 9]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드)

에탄올(1 l)중의 시아나미드 5.04g(0.12 몰) 및 칼륨-t-부톡시드 12.28g (0.11 몰)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 이 후 이 용액에 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 36.36g (0.1 몰)을 첨가시키고 이 혼합물을 23시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 용매 (약 650ml)를 제거시킨 후 냉각시킨 반응 혼합물을 1N 염산을 함유하는 빙수의 혼합물에 부었다. 이 고상물을 여과시키고 물로 세척시킨 후 에테르-에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기층을 물로 세척하고 건조시켜 용매를 제거하여 고상물 35.7g을 얻었다. 이 고상물을 메탄올로 재결정시켜 융점이 240-242℃인 순수한 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]-메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드 25.1g (70%)을 얻었다.

$C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot 0.2CH_3OH$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 63.38; H, 6.59; N, 11.55; S, 8.81.

실측치 : C, 63.18; H, 6.70; N, 11.55; S, 8.75.

[실시예 9B]

([5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]-메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 콜린염)

[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드 12.7g(0.035 몰)의 용액에 콜린 중탄산염 12.1g(0.034 몰, 46.6% 수용액)을 첨가시켰다. 이 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거시킨 후 잔류물을 에틸 아세테이트로 분해시킨 후 냉각시키고 침전물을 여과하여 분리시키고 에틸 아세테이트로 세척하여 융점이 189-190℃인 순수한 생성물 15g을 얻었다. 이 생성물을 메탄올-에틸 아세테이트로 재결정시켜 융점이 189-190℃인 백색 결정의 분석적으로 순수한 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]-메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드 콜린염 14.02g(89.3%)을 얻었다.

$C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot C_5H_{14}NO$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 62.58; H, 7.88; N, 12.16; S, 6.96.

실측치 : C, 62.53; H, 7.86; N, 12.21; S, 7.14.

[실시예 10]

((Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노-4(5H)-티아졸론)

5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리디는 6.99g(0.02 몰), N,N-디메틸아미노에틸아민 5.29g (0.06 몰) 및 에탄올(250 ml)의 혼합물을 7.5시간 동안 교반하면서 환류시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 재결정하여 고상물 5.7g을 얻었다. 이 고상물을 메탄올-에틸 아세테이트-톨루엔으로 재결정시켜 융점이 209-211℃인 순수한 (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노-4(5H)-티아졸론 3.4g(42%)을 얻었다.

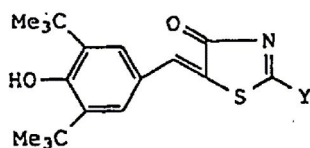
C₂₂H₃₃N₃O₂S에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 65.48; H, 8.24; N, 10.41.

실측치 : C, 65.38; N, 8.34; S, 10.19.

실시예 1-10의 방법에 이어, 다음 실시예들을 대응하는 적절한 출발 물질을 사용하여 실시하였다.

화학식 11



[표 2a]

실시예번호	Y	mp °C	수율 % g	실시 방법	크로마토그래피 용출액	정제 용액	실정식	분석 이론치/실측치
1C	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCCO}_2\text{H}$ HCCOOH	198-200	45 6.1	1B		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	58.91; 6.29; 6.25; 7.15 58.76; 6.40; 6.54; 7.15
1D	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	237-239	69 9.31	1B		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ HCl	58.66; 6.82; 7.59; 8.69; 9.64 58.66; 6.90; 7.54; 8.38; 9.45
1E	$\text{NH}_2 \cdot \text{H}_3\text{C} \cdot \text{SO}_3\text{H}$	205-207	96 14.5	1B		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	59.50; 6.39; 5.55 59.33; 6.59; 5.46
1F	$\text{NH}_2 \cdot \text{HO} \cdot \text{SO}_3\text{H}$	>140	23 2.2	1B		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	52.38; 6.60; 6.11; 13.88 51.93; 6.70; 6.08; 13.95
3A	$\text{N} \cdot \text{CH}_3$ OCH_3	187-189 (dec)	27 3.0	2	CH_2Cl_2 : 95:5	메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	63.80; 7.49; 7.74; 8.32 63.93; 7.10; 7.44; 8.48

[표 2b]

실시예번호	Y	mp °C	수율 % g	실시 방법	크로마토그래피 용출액	정제 용액	실정식	분석 이론치/실측치
4C	$\text{H} \cdot \text{O}^-$ $\text{HO} \cdot (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$	178-180	27 3.0	9B		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	61.17; 8.26; 9.30; 7.10 60.60; 8.35; 9.21; 6.94
6A	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	239-240	65 2.7	6		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	63.13; 7.22; 8.69; 7.66 63.04; 7.38; 8.68; 7.60
7A	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	157-162	23 3.5	7		디클로로메탄- 에틸 아세테이트 (크로마토그래피 용출액: 디클로로메탄; 메탄올 = 9:1)	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	60.53; 7.39; 6.42; 7.34 60.12; 7.34; 6.19; 7.30
8A	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ NH	293-295	63 7.0	8		디클로로메탄- 아세트산	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	62.66; 7.51; 13.92; 7.96 62.33; 7.79; 13.76; 8.20
10A	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	266-267	25 1.85	10		메탄올	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	62.80; 7.50; 7.44; 8.51 63.58; 7.17; 7.19; 8.52
11	$\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	191-192	51 5.93	5		메탄올-톨루엔	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$	58.94; 6.18; 3.44; 15.14 58.87; 6.40; 3.35; 15.55
12	$\text{HCH} \cdot \text{CH}_3$ CO_2H	281 (dec)	30 2.45	6		메탄올-에틸 아세테이트	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	62.35; 6.98; 6.92; 7.92 62.61; 6.86; 6.67; 7.78

[표 2c]

실시예번호	구조	mp °C	수용 용액	실시 방법	크로마토그래피 용매	정제 용매	실험식	분석			
								C	H	N	Cl
13		213-215 (dec)	29	2.5	8	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH	메틸렌 클로라이드- 에틸 아세테이트 액상	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₅	66.94; 7.96; 6.59; 7.45	66.67; 7.88; 6.39; 7.37	
14		154-155	27	10.5	5		톨루엔-메탄	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₅	64.41; 7.46; 3.58; 16.38	64.81; 7.45; 3.29; 16.59	
15		274-276	10	1.1	9	공포도포름: 메탄올 = 9:1	메트릭스도 루틴-메탄올	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₅	63.12; 6.31; 10.52; 8.03	62.79; 6.45; 10.12; 7.79	
16		267-268	31	6.0	8		메탄올-메탄올	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₅	58.23; 7.12; 16.54; 8.32	58.61; 7.21; 16.12; 8.42	
16A		217-220	24	1.9	18		메탄올-메틸 아세테이트	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ O ₅	55.53; 6.62; 13.63; 7.80; 8.63	55.37; 6.70; 13.56; 7.74; 8.77	
17		245-246	77	2.69	8		메탄올	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₅	62.96; 7.23; 7.73; 8.86	62.63; 7.03; 7.44; 8.69	

[표 2d]

실시예번호	구조	mp °C	수용 용액	실시 방법	크로마토그래피 용매	정제 용매	실험식	분석			
								C	H	N	Cl
18		308-310	69	2.4	7			C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₅	65.86; 7.56; 8.09; 8.25	65.52; 7.19; 8.12; 8.91	
18A		308-310	90	1.88	18		메탄올-메틸	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₅	59.59; 7.11; 7.31; 8.37; 8.25	59.04; 7.18; 7.01; 8.41; 9.48	
19		247-249	77	2.76	7		메탄올	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	66.63; 7.83; 7.77; 8.88	66.52; 7.75; 7.64; 8.69	
19A		247-249	75	1.8	18		메탄올-메틸	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₅	60.51; 7.56; 7.06; 8.08; 8.93	60.13; 7.37; 6.95; 8.04; 8.87	
20A		225-227	37	1.5	32		메탄올	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₅	65.48; 7.45; 3.47; 7.95	65.39; 7.22; 3.53; 7.81	

[실시예 20]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-옥사졸리딘)

3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시벤조알데히드 14.1g(0.060 몰), 2-티옥소-4-옥사졸리딘은 7.0g(0.060 몰), 아세트산 나트륨 17.4g(0.21 몰) 및 아세트산(75ml)의 혼합물을 20시간 동안 질소 분위기 하에 환류온도에서 교반시키고 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 빙수 900g에 첨가시키고 침전된 생성물을 여과하여 물로 세척시켰다. 다른 반응에 적합한 옥사졸 생성물 16.2g(81%)을 얻었다.

상기 조야 생성물 시료를 디클로로메탄 중의 2.5% 에틸 아세테이트로 용출시키고 이어서 25% 에틸아세테이트로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 하였다. 크로마토그래피한 이 생성물을 아세토니트릴 수용액으로 재결정하여 용점이 240°C(분해 온도)인 정제된 옥사졸리딘은인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-옥사졸리딘을 얻었다.

CHNOS에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 64.83; H, 6.95; N, 4.20.

실측치 : C, 65.00; H, 6.95; N, 4.17.

[실시예 20A]

상기 화합물을 제조하기 위한 방법은 다음과 같다.

톨루엔 (80 ml) 중의 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시벤조알데히드 18.8g (0.080 몰), 2-티옥소-4-옥사졸리딘은 10.0g(0.085 몰), 아세트산 (28ml) 및 β -알라닌 1.6g(0.018 몰)의 혼합물을 4시간 동안 환류 (Dean-Stark trap 내포)하에 교반시키면서 가열하였다. 침전된 조야 생성물을 냉각된 반응 혼합물로부터 여과시키고 헥산으로 세척하였다. 수성 아세토니트릴로부터 재결정시켜 앞서 제조한 것과 동일한 옥사졸리딘은 생성물, 즉, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-옥사졸리딘은 11.1g(41%)을 얻었다.

[실시예 21]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론)

테트라히드로푸란(75ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-옥사졸리딘은 5.0g(0.015몰)의 용액을 얼음 중에서 냉각시켜 트리에틸아민 2.4ml(1.7g, 0.017 몰)로 처리하였다. 이 혼합물을 얼음으로 냉각시키면서 1시간 동안 교반시킨 후 메틸 요오다이드 4.5ml(10.3g, 0.072 몰)로 처리하였다. 빙조를 제거하고 이 혼합물을 추가로 24시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 이 여과 케이크를 갖 제조한 테트라히드로푸란으로 수회 세척하였다. 합한 여액을 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 2.5-5% 에틸 아세테이트 용출액)하여 정제시킨 티오 에테르인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론 4.3g(83%)을

얻었다. 에틸 아세테이트:헥산으로 재결정시킨 시료의 융점은 164-166℃였다.

$C_{19}H_{25}NO_3$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 65.67; H, 7.25; N, 4.03.

측정치 : C, 65.72; H, 7.20; N, 3.81.

[실시예 22]

([5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드)

에탄올(50ml) 중의 시아나미드 0.38g(0.0090 몰)의 현탁액을 빙조 중에서 냉각시키고 일부를 칼륨-t-부톡시드 0.93g(0.0083 몰)으로 소량씩 처리하였다. 15분동안 교반시킨 후 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론을 첨가시킨 후 에탄올 25ml를 첨가시켰다. 혼합물을 3시간 동안 환류하에 교반시킨 후 냉각시켜 생성물의 칼륨염 침전물을 얻었다. 이 염을 여과시키고 에테르로 수회 세척하여 빙수 100ml 중에 현탁시키고 아세트산 1.0ml로 산성화시켰다. 이 혼합물을 30분 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트(4 x 75ml)로 추출하였다. 이 결합된 유기층을 염수(2 x 150ml)로 세척하여 건조(무수 황산나트륨)시킨 후 증발시켜 니트릴 생성물인 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4, 5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드 1.0g(38%)을 얻었다. 헥산:에틸 아세테이트로부터 재결정시킨 시료의 융점은 220℃(분해 온도)였다.

$C_{19}H_{23}N_3O_3$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 66.84; H, 6.79; N, 12.31.

실측치 : C, 66.81; H, 6.83; N, 11.92.

[실시예 23]

([5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드 콜린염)

메탄올(10ml) 중의 표제 화합물의 모 시아나미드 0.95g(0.0028 몰)의 용액을 메탄올(5ml) 중의 46% 수성 콜린 중탄산염 1.0g(0.0028 몰)으로 처리하였다. 이 혼합물을 수분 동안 증기조상에서 분해시키고, 여과시키고 냉각시킨 후 여액을 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 다시 용해시키고 3회 재증발시켰다. 최종 유리질 잔류물을 헥산 40ml 중에 교반시켰다. 여과시켜 융점이 85℃(분해 온도)인 콜린염, 즉 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드 콜린염 0.64g (53%)을 얻었다.

$C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 63.55; H, 8.22; N, 12.35.

실측치 : C, 63.92; H, 8.38; N, 12.31.

[실시예 24]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-이미다졸리딘)

아세트산(200ml) 중의 3,5-디-t-부틸-4-히드록시벤즈알데히드 30.0g(128 밀리몰), 2-티오히단토인 14.8g(128 밀리몰) 및 아세트산 나트륨 36g의 혼합물을 질소 분위기 하에 교반시키면서 가열 환류시켰다. 24시간 후 이 혼합물을 냉각시키고 물(2 l) 중에 교반시켰다. 한 시간 후 이 생성물을 여과시키고 물로 3회 세척한 후 건조시켰다. 아세트니트릴로부터 재결정시켜 융점이 278-279℃(분해 온도)인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-이미다졸리딘 24.6g을 얻었다.

[실시예 25]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온)

에탄올(25ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-이미다졸리딘 2.5g(7.5 밀리몰) 및 디이소프로필에틸아민 1.35ml(7.7 밀리몰)의 교반 현탁액에 요오도메탄 0.5ml(8 밀리몰)을 첨가시키고, 이 혼합물을 실온에서 불활성 분위기 하에 교반시켰다. 5시간 후, 생성 용액을 물(150ml) 중에서 교반시켰다. 1시간 후 침전물을 여과하여 3회 물로 행구어낸 후 건조시켜 융점이 248-249℃인

5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 2.6g을 얻었다.

[실시예 26]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리딘)

아세트산(150ml) 중의 3,5-디-t-부틸-4-히드록시벤즈알데히드 19.0g(81 밀리몰), 1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리딘 10.6g(81 밀리몰) 및 β -알라닌 4.7g(53밀리몰)의 혼합물을 불활성 분위기 하에 교반시키고 가열하여 환류시켰다. 5시간 후 이 혼합물을 냉각시키고 물 (1.5 l) 중에서 교반하였다. 1시간 후, 이 생성물을 여과하고 물로 3회 세척시킨 후 건조시켰다. 아세트니트릴로부터 재결정하여 융점이 242-244℃인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리딘 17.5g을 얻었다.

[실시예 27]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온)

에탄올(50ml) 중 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리디논 4.0g(12밀리몰) 및 디이소프로필에틸아민 2.4ml(14밀리몰)의 교반 현탁액에 메틸 요오다이드 1.2ml(19밀리몰)을 첨가시키고 이 혼합물을 실온에서 불활성 분위기 하에 교반시켰다. 18시간 후 이 혼합물을 물(300ml) 중에 1시간 동안 교반시키고 생성물을 여과하여 물로 3회 세척한 후 건조시켰다. 결정화 용매를 0.25당량으로 유지하면서 에틸아세테이트로부터 재결정하여 융점이 177-179℃인 순수한 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 3.0g을 얻었다.

[실시예 28]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-시아나미드)

에탄올 (25ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시 페닐]메틸렌 -1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 1.5g (3.9밀리몰) 및 칼륨-t-부톡시드 0.5g (4.3밀리몰)의 용액에 시아나미드 0.2g(4.8 밀리몰)를 첨가하고 이 혼합물을 불활성 분위기 하에 교반하고 환류될 때까지 가열하였다. 2.5 시간 후에 이 혼합물을 냉각시킨 후 물(200ml)에 붓고 인산으로 산성화시킨 후 교반시켰다. 30분 후 이 생성물을 여과하여 물로 3회 세척한 후 건조시켰다. 아세토니트릴로 재결정하여 융점이 257-259℃(분해 온도)인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-시아나미드 0.7g을 얻었다.

[출발 물질]

1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리디논을 kenyon의 방법(J. Am. Chem. Soc. 제93호(1971년), 5542페이지)에 의하여 제조하였다.

모든 다른 시약은 시판 공급처로부터 얻었다.

[실시예 29]

([5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]구아니딘)

에탄올(75ml) 중의 구아니딘 일염산염 2.0g(0.021몰)의 용액을 빙조 중에 냉각시키고 칼륨-t-부톡시드 2.2g(0.020 몰)으로 소량씩 처리하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후 재빨리 에탄올(75ml) 중의 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론 4.6g(0.013몰)의 현탁액으로 여과시켰다. 이 새로운 반응 혼합물을 3시간 동안 환류온도에서 교반시킨 후 냉각시켜 여과하였다. 여액을 50%로 증발시키고 빙수 500g에 첨가시켰다. 침전된 고상물을 여과하여 물로 세척한 후 에틸 아세테이트(200ml) 중에 용해시켰다. 이 용액을 염수(3x200ml)로 세척하고 건조(무수 황산나트륨)시키고 증발시켰다. 에틸 아세테이트 중의 10% 아세토니트릴을 용출제로 사용하여 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켰다. 정제된 생성물인 [5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]구아니딘 2.6g(55 수율%)을 얻었다. 수성 아세토니트릴로 재결정시킨 시료의 융점은 258℃(분해 온도)였다.

$C_{19}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 63.66; H, 7.31; N, 15.63.

실측치 : C, 63.93; H, 7.25; N, 15.57.

[실시예 30]

([5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]구아니딘 메탄술폰산염)

2-프로판올(80ml) 중의 표제 화합물의 모(母) 구아니딘 유도체 1.80g(0.0050몰)의 용액을 2-프로판올(50ml) 중의 메탄술폰산 0.50g(0.0052몰)의 용액으로 처리하였다. 침전물을 소량의 2-프로판올 및 온수를 첨가하므로써 재용해시켰다. 이 용액을 뜨거운 상태에서 여과하여 실온으로 서서히 냉각시켜 침전물로서 융점이 278℃(분해 온도)인 메탄술폰산염 0.76g(33 수율%)을 얻었다.

$C_{19}H_{26}N_4O_3 \cdot CH_4O_3S$ 에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 52.84; H, 6.65; N, 12.33.

실측치 : C, 52.70; H, 6.75; N, 12.19.

[실시예 31]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-구아니딘)

구아니딘 염산염 1.7g(18밀리몰)을 에탄올 (50 ml) 중의 칼륨 t-부톡시드 1.5g(13밀리몰) 및 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 3.0g(8 밀리몰) 혼합물에 첨가시키고 불활성 분위기 하에 환류온도까지 교반시키면서 가열하였다. 24시간 후 이 혼합물을 냉각시키고 물(300ml)에 부은 후 교반시켰다. 30분 후 이 생성물을 여과시키고 물로

3회 행구어낸 후 건조시켰다. 에탄올/DMF로 재결정하여 융점이 288-290℃(분해 온도)인 순수한 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-구아니딘 0.6g을 얻었다.

중간체의 제조 : 메틸(4-옥소-2-티아졸리디닐리덴)아세테이트(E:Z 이성질체의 혼합물)

칼륨-t-부톡사이드 112.2g(1몰) 및 메탄올(400ml)의 혼합물을 -10 내지 -6℃로 유지시키고 메틸 티오글리콜레이트 106.14g(1몰) 및 메틸 시아노아세테이트 99.09g(1몰)을 20분에 걸쳐 첨가시켰다. 완전히 첨가시킨 후 약 -6℃ 이하에서 20분 동안 교반시킨 후 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 에테르(1.5 l)로 희석시키고 침전물을 여과하여 제거시키고 에테르로 세척하고 대기중에 건조시켰다. 이후 침전물을 빙수중에 용해시키고 4N 염산으로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물을 여과하여 분리시키고 물로 세척한 후 건조시켜 백색 고상물 119g을 얻었다. 테트라히드로푸란-에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 171-172℃인 분석학적으로 순수한 화합물 80.95g(47 수율%)을 얻었다.

C₆H₇NO₃S에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 41.61; H, 4.07; N, 8.09

실측치 : C, 41.56; H, 4.11; N, 8.05

[실시예 32]

(메틸[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리디닐리덴]아세테이트)

(5 위치에 있는 이중 결합은 Z, 2 위치에 있는 이중 결합은 E:Z 이성질체의 혼합물임)

3,5-디-t-부틸-4-히드록시벤즈알데히드 23.4g(0.1몰), 메틸[[4-옥소-2-티아졸리디닐리덴]아세테이트 17.52g(0.101몰), 피페리딘(3ml) 및 에탄올(1 l)의 혼합물을 21시간 동안 교반시키면서 환류시켰다. 이후 반응 혼합물을 냉각시키고 침전물을 여과하여 분리시켜 융점이 256-258℃인 고상물 31.4g을 얻었다. 테트라히드로푸란-에틸 아세테이트로 재결정시켜 융점이 257-259℃이고 분석적으로 순수한 메틸[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리디닐리덴]아세테이트 19.4g(50 수율%)을 얻었다.

C₂₁H₂₇NO₄S에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 64.75; H, 6.99; N, 3.60; S, 8.23

실측치 : C, 64.59; H, 6.89; N, 3.65; S, 8.03

[실시예 33]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온)

에탄올 25ml 중의 디이소프로필에틸아민 1.35ml(7.7 밀리몰), 요오도메탄 0.5ml(8밀리몰) 및 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-티옥소-4-이미다졸리딘 2.5g(7.5밀리몰)의 혼합물을 질소(N₂) 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반시킨 후 이어 물 150ml 중에서 교반시켰다. 침전물을 여과시키고 물로 행구어내어 건조시켜 융점이 248-249℃인 순수한 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 2.5g을 얻었다.

[실시예 34]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온)

에탄올 25ml 중의 디이소프로필에틸아민 1.5ml(8.5 밀리몰), 요오도메탄 0.7ml(11밀리몰) 및 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1-메틸-2-티옥소-4-이미다졸리딘 2.5g(7밀리몰)의 혼합물에 충분한 테트라히드로푸란을 첨가시킨 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 철야 교반시킨 후 빙수 250ml 중에서 교반하였다. 침전물을 여과하여 물로 행구고 건조시키고 에틸 아세테이트로 재결정하여 융점이 177-178℃인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 1.6g을 재결정화 용매를 0.25 당량으로 유지하면서 얻었다.

[실시예 35]

(5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]시아나미드)

5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온 1.5g(3.9밀리몰), 칼륨 t-부톡사이드 0.5g(4.3밀리몰) 및 에탄올 25ml의 용액을 시아나미드 0.2g(4.8밀리몰)으로 처리한 후 환류시키면서 2.5시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 물 200ml 중에서 교반시키고 인산으로 산성화하고 침전물을 여과하고 물로 행구고 건조시킨 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 융점이 257-259℃(분해 온도)인 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]시아나미드 0.7g 을 얻었다.

[실시예 36]

(N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]구아니딘)

5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-

4-온 3.0g(8밀리몰), 구아니딘 염산염 1.7g(18밀리몰) 및 에탄올 50ml의 혼합물을 칼륨 t-부톡시드 1.5g(13밀리몰)으로 처리하고 20시간 동안 환류시키면서 가열한 후 물 400ml 중에 교반하였다. 침전물을 여과하여 물로 행구어 건조시키고 아세톤으로 재결정하여 융점이 286-287℃(분해 온도)인 생성물 1.4g을 얻었다. 이 시료를 DMF/EtOH로 재결정하여 융점이 288-290℃(분해 온도)인 분석적으로 순수한 N-[5-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]구아니딘을 얻었다.

[실시예 37]

(5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2,4-티아졸리딘디온)

톨루엔 12ml 중의 3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시아세토페논 (Tet Lett. 1981, 5293) 4.0g(16 밀리몰), 2,4-티아졸리딘디온 3.0g (26 밀리몰) 및 암모늄 아세테이트 1.9 g (25 밀리몰)의 혼합물을 질소 분위기 하에 48시간 동안 환류할 때까지 교반하고 가열한 후 회전식 증발기에 의하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 20ml 중에서 잠시 열탕한 후 냉각시켜 침전물을 여과하여 메탄올로 행군 후 건조시켜 융점이 253-254℃인 순수한 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2,4-티아졸리딘디온 3.7g을 얻었다.

[실시예 38]

(5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-티옥소-4-티아졸리딘논)

톨루엔 110ml 중의 3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시아세토페논 20.2g (81 밀리몰), 로다닌 11.8g (86 밀리몰) 및 암모늄 아세테이트 6.6g (86 밀리몰)의 혼합물을 질소 분위기 하에 3일 동안 Dean-Stark 트랩을 사용하여 환류시키면서 가열한 후 추가로 암모늄 아세테이트 3.0g (37 밀리몰)을 첨가하고 총 96시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 빙조 중에서 냉각시켜 침전물을 여과하여 톨루엔으로 행구어낸 후 에탄올로 행구고 건조시켜 융점이 244-246℃인 금갈색 결정 22.2g을 얻었다. 시료를 아세토니트릴로 재결정하여 동일 융점의 분석학적으로 순수한 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-티옥소-4-티아졸리딘논을 얻었다.

[실시예 39]

(5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론)

에탄올 20ml 중의 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-티옥소-티아졸리딘 1.6g (4밀리몰), 요오도메탄 0.45ml (7밀리몰) 및 디이소프로필에틸아민 1.1ml (6밀리몰)의 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후 물 200ml 중에서 교반시켰다. 침전물을 여과하여 물로 행구어 낸 후 건조시켜 융점이 206-209℃인 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론 1.4g을 얻었다. 시료를 아세토니트릴로 재결정하여 분석적으로 순수한 융점이 224-226℃인 화합물을 얻었다.

[실시예 40]

([5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드)

에탄올 30ml 중의 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-(메틸티오)-티아졸론 2.5g (7밀리몰)의 교반 현탁액에 칼륨 t-부톡시드 0.9g (8밀리몰)을 질소 분위기 하에 첨가시킨 후 이어 시아나미드 0.4g (10밀리몰)을 첨가시키고 이 혼합물을 환류 가열하였다. 2시간 후 이 혼합물을 냉각시키고 물 200ml 중에서 교반한 후 H_3PO_4 로 산성화시켰다. 침전물을 여과하여 물로 행구어 낸 후 건조시켜 생성물 2.3g을 얻었다. 시료를 아세토니트릴로 재결정하여 융점이 229-230℃인 분석적으로 순수한 [5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드를 얻었다.

[실시예 41]

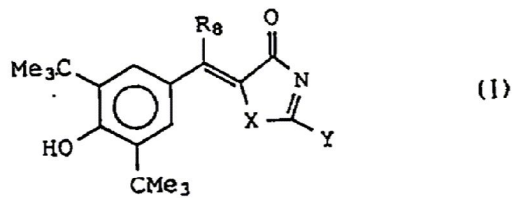
(N-[5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]구아니딘)

에탄올 30ml 중의 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-(메틸티오)-티아졸론 2.5g (7밀리몰)의 교반 현탁액에 칼륨 t-부톡시드 1.2g(10밀리몰)을 N_2 분위기 하에 교반시킨 후 구아니딘 염산염 1.4g (15 밀리몰)을 첨가하고 이 혼합물을 환류시키면서 가열하였다. 2시간 후 이 혼합물을 냉각시키고 물 200ml 중에서 교반시킨 후 침전물을 여과하여 물로 행구어 낸 후 건조시켜 생성물 2.5g을 얻었다. 시료를 에탄올/아세토니트릴로 재결정하여 융점이 277℃(분해 온도)인 분석적으로 순수한 N-[5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]구아니딘을 얻었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염기 또는 산 부가염.



상기 식에서, Me는 메틸이고, X는 S, O, NH 또는 N-저급 알킬이고, R₈은 수소 또는 메틸이고,

Y는 SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, NR₁R₂, NHCN, NHCNHR₃, NHNHCNHR₃, NHNHCNHR₃, NHNHCNHR₃, N(OR₆)R₄,
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N}(\text{OH})\text{COR}_5, \text{NR}_4\text{W}, \text{CHCO}_2\text{R}_4, (\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_4, \text{S}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6 \text{ 또는 } \text{NR}_7\text{COR}_6 \end{array}$ 이고

여기서, n은 1, 2 또는 3이고, m은 1 내지 5이고, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴알킬 또는 (CH₂)_nNR₆R₇이고, R₃은 H, 저급 알킬 또는 아릴이고, R₄는 H 또는 저급 알킬이고, R₅는 저급 알킬, 아릴 또는 CF₃이고, R₆은 H 또는 저급 알킬이고, R₇은 저급 알킬이고, Z는 O, S, NH 또는 NCN이고, W는 CO₂R₇(여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음). (CH₂)_mOH,

$\begin{array}{c} \text{CHCO}_2\text{H}, (\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}, (\text{CH}_2)_m\text{OH}, \text{또는 } \text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3 \end{array}$ 이고,
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \end{array}$

청구항 2

제1항에 있어서, X가 S인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X가 NH인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 N(CH₂)₀₋₅-CH₃인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Y가 SCH₃인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, Y가 SOCH₃인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, Y가 N(OR₆)R₄인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논인 화합물.

청구항 10

제2항에 있어서, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논 메탄술폰산염인 화합물.

청구항 11

제2항에 있어서, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-아미노-4(5H)-티아졸론인 화합물.

청구항 12

제9항에 있어서, 말레산염인 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서, 염산염인 화합물.

청구항 14

제9항에 있어서, 4-메틸벤젠술폰산염인 화합물.

청구항 15

제9항에 있어서, 2-히드록시에탄술폰산염인 화합물.

청구항 16

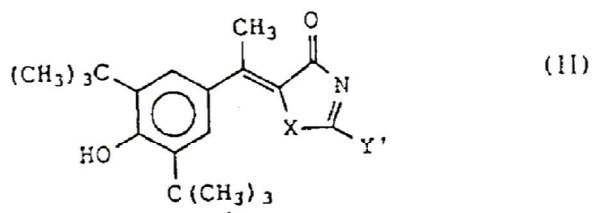
제2항에 있어서, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(히드록시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메톡시메틸아미노)-4(5H)-티아졸론, 일염산염, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘 디온, 2-옥심, 4-[[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]아미노]부탄산, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(((디메틸아미노)(이미노)메틸)아미노)-4(5H)-티아졸린, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[(2-히드록시메틸)이미노]-4-티아졸리딘, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]-4(5H)-티아졸론, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘 디온, 2-옥심, 이온(1-), 2-히드록시-N,N,N-트리메틸에탄아미늄, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론, (Z)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]글리신, (Z)-2-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]히드라진카르보티아미드, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[히드록시(1-메틸에틸)아미노]-4(5H)-티아졸론, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 2-히드록시-N,N,N-트리메틸에탄아미늄, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-4(5H)-티아졸론, (Z)-[[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]티오]아세트산, (E)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]-DL-알라닌, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(시클로헥실히드록시아미노)-4(5H)-티아졸론, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[(1-메틸에틸)티오]-4(5H)-티아졸론, (Z)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]구아니딘, (Z)-N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]구아니딘, 일염산염, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]- α -시아노-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸아세트아미드, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[메톡시아미노]-4(5H)-티아졸론, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[메틸아미노]-4(5H)-티아졸론, 염산염, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[디메틸아미노]-4(5H)-티아졸론, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-[디메틸아미노]-4(5H)-티아졸론, 염산염, [[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]아세트산, 에틸에스테르, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온, (Z)-5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-(메틸티오)-4(5H)-옥사졸론, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]시아나미드 콜린염, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-시아나미드, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]구아니딘, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-4-옥소-2-옥사졸릴]구아니딘 메탄술폰산염, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일-구아니딘, 메틸 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4-옥소-2-티아졸리딘릴리덴]아세테이트, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-1,5-디히드로-1-메틸-2-(메틸티오)-4H-이미다졸-4-온, 5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]시아나미드, N-[5-[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-4,5-디히드로-1-메틸-4-옥소-1H-이미다졸-2-일]구아니딘, 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-(메틸티오)-4(5H)-티아졸론, 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]시아나미드, 및 N-[5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-4,5-디히드로-4-옥소-2-티아졸릴]구아니딘 중에서 선택된 화합물.

청구항 17

5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이들 모두를 억제시키기에 유효한 양의 제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체로 이루어지는 5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이들 모두를 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 18

다음 일반식(II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염기 또는 산 부가염.



상기 식에서, X는 O, S, NH 또는 N-저급 알킬이고, Y'은 OH 또는 SH이다.

청구항 19

제18항에 있어서, 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2,4-티아졸리딘디온인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서, 5-[1-[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]에틸리덴]-2-티옥소-4-티아졸리딘인 화합물.

청구항 21

5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이들 모두를 억제시키기에 유효한 양의 제18항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체로 이루어지는 5-리폭시게나제, 시클로옥시게나제 또는 이들 모두를 억제하기 위한 제약 조성물.