

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 285/10
C07D 417/12
C07D 413/04

(45) 공고일자 1985년05월25일
(11) 공고번호 특1985-0000759

(21) 출원번호	특1980-0003492	(65) 공개번호	특1983-0003434
(22) 출원일자	1980년09월04일	(43) 공개일자	1983년06월20일
(30) 우선권주장	72,517 1979년09월04일 미국(US)		
(71) 출원인	브리스톨 마이어스 컴페니 이삭 자코브스키 미합중국, 뉴욕 10154, 뉴욕, 파아크 에버뉴 345		
(72) 발명자	로니 레이 크렌쇼오 미합중국, 뉴욕, 데위트, 차링로우드 107 알도 안토니오 알기리		
(74) 대리인	미합중국, 뉴욕, 페이에테빌, 바니다레인 113 유영대 외 1인		

심사관 : 권동용 (책자공보 제1075호)

(54) 3, 4-이치환-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드와 1, 1-디옥 사이드의 제조방법

요약

내용 없음.

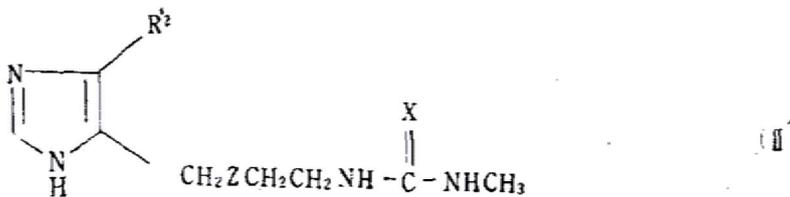
명세서

[발명의 명칭]

3, 4-이치환-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드와 1, 1-디옥 사이드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

하기식(II')의 화합물중에서 브람아미드(IIa')는 최초의 임상학적으로 효과적인 H₂-리셉터 길항물질이었다. 이 화합물은 동물과 인간에서 위액분비를 억제하지만, 경구투여시 흡수성이 적은 단점이 있었다.



(IIa') ; R²=H, Z=CH₂, X=S 브람아미드

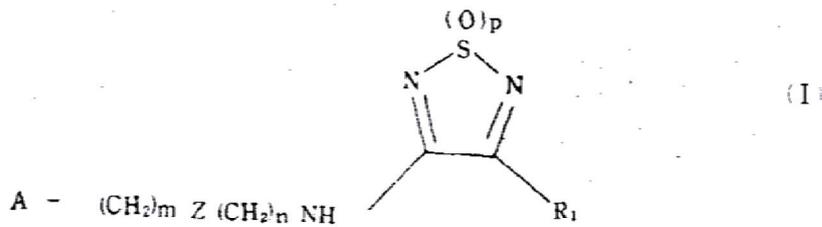
(IIb') ; R²=CH₃, Z=S, X=S 메티아미드

(IIc') ; R²=CH₃, Z=S, X=NCN 시메티딘

후에 검토된 H₂-길항물질인 메티아미드(IIb')는 브람아미드 보다 효능이 있고, 인간에 있어서 경구적으로 활성이라는 것을 알게 되었으나, 임상적 유용성은 독성(무 과립구 증)때문에 제한되었다. 시메티딘(IIc')은 무 과립구 증 없이 메티아미드와 같은 효과적인 H₂-길항물질이다. 그러나, 시메티딘의 반감기는 비교적 짧으므로 매일의 투여량은 정제로서 200-300mg 밖에 되지 않는다. 그러므로 항궤양제로서 시메티딘보다 약효가 오래 지속되고 효능이 있는 것이 필요했다.

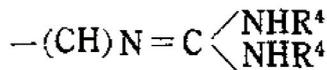
본 발명은 인간을 포함한 동물에서 위산분리의 효과적인 억제제이며 소화궤양병의 치료에 유용한 히스타민 H₂-길항물질에 관한 것으로, 본 발명의 화합물, 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화

합물(solvate) 또는 N-옥사이드 물은 하기식 (I)의 구조를 갖는다.



상기식에서 P는 1 또는 2의 정수이며 ; R¹는 수소 또는 NR²R³이며 ; R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬, 싸이클로(저급)알킬(저급)알킬, 하이드록실(저급)알킬, (저급)알콕시 (저급)알킬, (저급)알킬티오(저급)알킬, 아미노(저급)알킬 (저급)알킬 아미노(저급)알킬, 디(저급)알킬아미노(저급)알킬, 피롤리디노(저급)알킬, 피페리디노(저급)알킬, 모르폴리노(저급)알킬, 아미노 피페라지노(저급)알킬, 피리딜(저급)알킬, 아미노(저급)알킬아미노디(저급)알킬아미노, 2, 2, 2-트리플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 하이드록시, (저급)알콕시, 2, 3-디하이드록시프로필, 시아노, 시아노(저급)알킬, 아미디노, (저급)알킬아미디노, A'(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n,-, 페닐, 페닐(저급)알킬, 치환페닐 또는 치환페닐(저급)알킬, 치환페닐 또는 치환페닐(저급)알킬이며 여기에서 페닐환은(저급)알킬, 하이드록시, (저급)알콕시 중에서 선택된 하나 또는 두개의 치환제를 포함하고 있거나 메틸렌디옥시, 트리플루오로메틸과 디(저급)알킬아미노 기에서 선택된 하나의 치환제이며, 이때 두 R²와 R³가 함께 싸이클로(저급)알킬, 페닐, 치환페닐, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노 하이드록시, (저급)알콕시, 시아노, 아미디노, (저급)알킬아미디노 또는 A'(CH₂)_m', Z'(CH₂)_n',-가 아님을 조건으로 하며 :

또는 R²와 R³는 함께 -CH₂CH₂X(CH₂)_r-를 형성하며 ; r는 1 내지 3의 정수이고 ; X는 메틸렌, 황, 산소 또는 N-R⁴이며 r이 1일때 X는 메틸렌인 것을 조건으로 하고 있으며 ; R⁴는 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, (저급)알카노일 또는 벤조일이며 ; m과 m'는 각각 0에서 2까지의 정수이며 ; n과 n'는 각각 2내지 4의 정수이며 ; Z와 Z'는 각각 황, 산소 또는 메틸렌이며 ; A와 A'는 각각 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜로서 A와 A'는 각각 한개 또는 두개의치환체를 갖는데 첫번째 치환체는 (저급)알킬 하이드록시, 트리플루오도메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸,



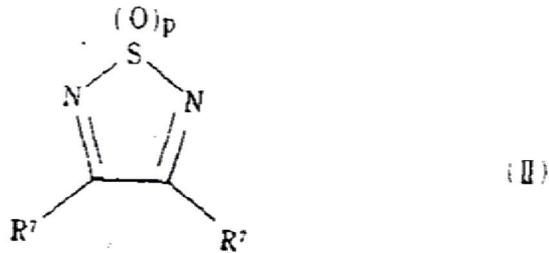
(저급)알콕시, 및 -(CH₂)₂NR⁵R⁶으로부터 선택되며, 두번째 치환체는 (저급)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸, (저급)알콕시에서 선택되는데, 여기서q는 0내지 6의 정수이며, R⁴는 상기 정의와 같거나 또는 두개의 R⁴기가 함께 메틸렌을 형성하며, R⁵와 R⁶는 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐인데 이 때 두 R⁵와 R⁶가 함께 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐이 아님을 조건으로 하며, R⁵및 R⁶이 함께 질소와 결합하여 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노, 메틸피페리디노 또는 호모피페라지노를 형성한다.

본 발명은 또한 상기식 (I)화합물의 제조시 중간물질에 관한 것이며, 또한 상기식 (I)화합물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 상기식 (I)의 화합물의 쓰비터 이온형, 광학 이성질체, 기하이성질체, 토모토머형 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 명세서에 있어서, "(저급)알킬", "(저급)알케닐", (저급)알키닐", "(저급)알콕시" 그리고 "(저급)알킬티오"는 넓은 의미에서, 탄소수 1내지 12의 직쇄 혹은 측쇄의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 그리고 알킬티오 기를 의미한다. 이러한 기들은 적당하게는 탄소수 1내지 8개이며, 가장 적당하게는 탄소수 1내지 6이다. "비독성의 약리학적으로 사용 가능한 염"은 산점 가염 뿐만 아니라, 알칼리금속염 및 알칼리토금속 염도 포함한다. 상기식 (I)의 화합물은 나트륨, 칼륨, 칼슘과 같은 금속염을 형성한다. 티아디아졸링의 바로 옆에 위치한 질소 원자로부터 혹은 하이드록시(R¹이 하이드록시기일때)로 부터 프로톤으로의 치환에 의해 형성되지만, 그러나 이것은 단 하나의 이론이지 본 발명이 여기에 국한되는 것은 아니다.

상기식 (I)에서 A와 A'는 각각 임의적으로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜링이 바람직하다. 가장 바람직하게는 A와 A'는 각각 치환된 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜링 일 때이다. A와 A'기가 구 아니디노-치환 티아졸릴, 디(저급)알킬아미노(저급)알킬-치환푸릴, (저급)알킬-치환이미다졸릴, 디(저급)-알킬아미노(저급)알킬-치환티아졸릴, 디(저급)알킬아미노(저급)알킬-치환페닐과 디(저급)알킬아미노(저급)알킬-치환티에닐부 일때 특히 바람직하다.

m은 0 또는 1이고 n은 2 또는 3일때 바람직하며 X가 황, 산소, 또는 메틸렌(가장 적당하게는 황 또는 산소)일때 바람직하다. 또한 R¹은 NR²R³이고 R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐 또는 A'(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n,-, 특히 R²와 R³는 모두 수소 또는 메틸기일때 바람직하다. 구체적으로 R²는 수소이고 R³가 수소, (저급)알킬 (특히 메틸, 에틸, 프로필), (저급)알케닐(특히 2-프로테닐), (저급)알키닐(특히 2-프로페닐) 또는 A'(CH₂)_m', Z'(CH₂)_n'이며, 여기서 m'는 0 또는 1이고 n'은 2 또는 3이고, Z'가 황 또는 산소이며, A'가 치환티아졸리르 페닐 또는 푸릴링(특히 구아니디노-치환 티아졸릴 또는 디메틸아미노 메틸치환 페닐 또는 푸릴)일때 바람직하다.

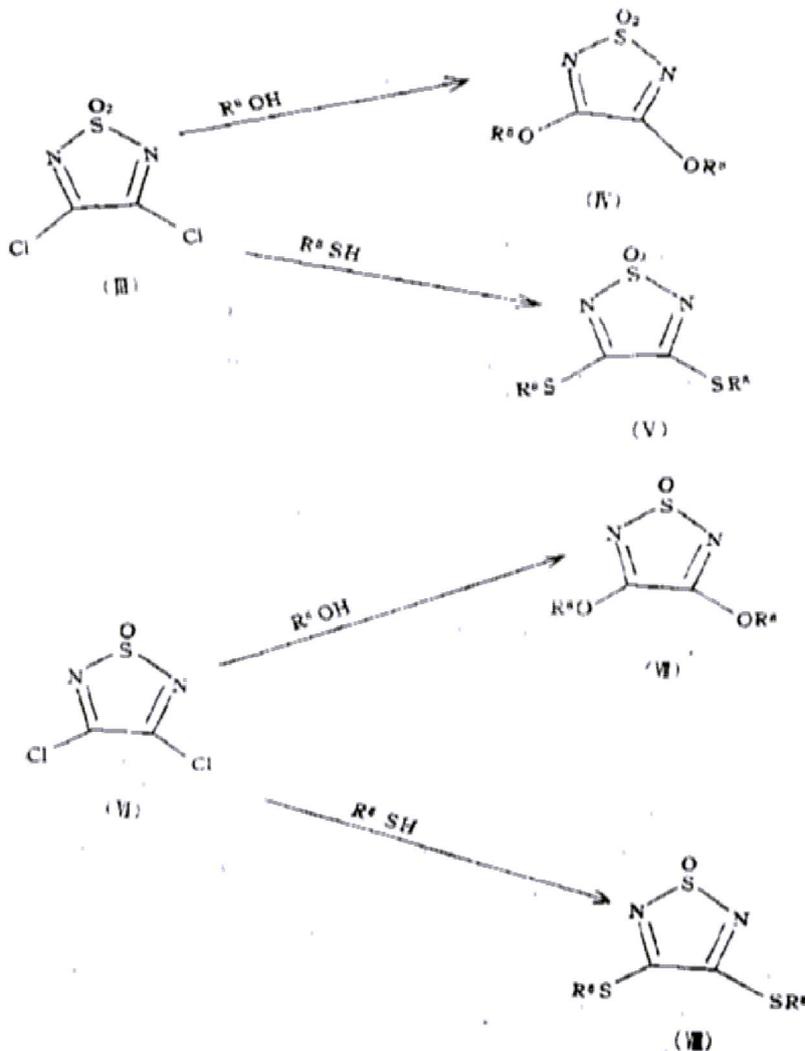
상기식(Ⅰ)의 화합물은 여러가지 방법으로 제조하며, 하기식(Ⅱ)화합물을 출발물질로 한다.



상기식에서 R^7 은 할로겐, 페녹시, 치환페녹시, 페닐티오, 치환페닐티오 또는 알콕시, 알킬티오 이탈기이다. 적합한 이탈기는 기술상 잘 알려져 있으며, R^7 가 (저급)알콕시(특히 메톡시)기일때 바람직하다.

출발물질의 제조

상기 P는 2이고 R^7 은 클로로, 메톡시 또는 에톡시인 상기식(Ⅱ)의 출발물질은 공지되어 있으며, 이들의 제조에 대해서는 저널 오브 오르가닉 케미스트리, 40,2743(1975)에 설명되어 있다. P가 2이고 R^7 이 알콕시, 알킬티오, 페녹시, 페닐티오, 치환페녹시 또는 치환페닐티오(하기식(Ⅳ)와(Ⅴ)의 화합물)인 상기식(Ⅱ)의 출발물질은 하기식(Ⅲ)의 디클로로 화합물과 알카놀, 알킬티올, 페놀, 티오펜올, 치환페놀 또는 치환티오펜올 과를 반응 시켜서 하기식(Ⅳ) 또는 (Ⅴ)의 대응하는 화합물을 제조함으로써 얻을 수 있다.



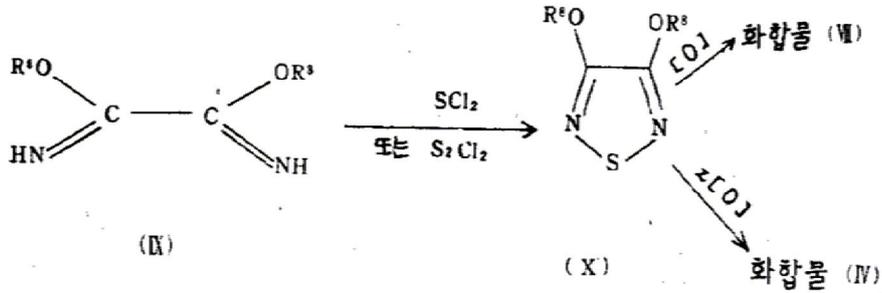
상기식에서, R^8 은 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐이다. 이 반응은 테르, 디메틸포름아미드와 같은 비활성 유기용매에서 실시된다. 반응물 R^8OH 또는 R^8SH 가 액체, 즉 메탄올, 에탄올, 에틸메르캅탄 또는 티오펜올 일때, 반응은 용매와 같은 과량의 반응물에서 실시된다.

P가 1인 대응하는 상기식(Ⅱ)의 출발물질(하기식(Ⅶ)과 (Ⅷ)화합물)은 R^7 이 클로로(하기식(Ⅵ))인

상기식(II) 화합물로부터 같은 방법으로 제조된다.

상기식(VI)의 화합물은 신규의 화합물이지만 공지된 화합물 3, 4-디하이드록시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드로부터 또는 3, 4-디하이드록시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드로부터 상기식(III) 화합물을 제조하는 방법(J. Org. Chem., 40, 273, 1995)과 같은 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기식(VII)과 (VIII)의 출발물질도 또한 신규의 화합물이다.

또 다른 방법으로, 상기식(IV)와 (VII)의 출발물질은 디메틸포름아미드의 비활성용매에서 상기식(IX)의 치환 옥살 디이미데이트 에스테르를 SCl₂ 또는 S₂Cl₂와 반응시켜 대응하는 상기식(X)의 치환 3, 4-이치환 1, 2, 5-티아디아졸을 얻은후 대응하는 상기식(VII)의 1-옥사이드 또는 상기식(IV)의 1, 1-디옥사이드로 산화시킴으로써 얻을 수 있다.



R⁸가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸인 상기식(IX)의 옥살디이미데이트 에스테르 및 그 제법은 Chem. Ber., 107, 3121 (1974)에 설명되어 있다.

R⁸이 (저급)알킬, (저급)알콕시, 할로겐 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기인 대응하는 상기식(IX)의 화합물로 또한 상기와 유사한 방법에 의해 제조된다. R⁸이 메틸 또는 에틸기인 상기식(X)의 화합물은 J. Org. Chem., 40, 2749(1975)에 설명되어 있다. 1, 2, 5-티아디아졸 핵이 산화에 민감하여, 과산화물의 티아디아졸의 산화는 링파괴와 황산이온의 형성을 수반하므로 링분할의 결과로 인한 어미링(parent ring)의 과산화에 의해 1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드를 제조하려는 시도가 문헌에 제시되어 있다. 따라서, 본 발명가들은 상기식(VII)의 3, 4-이치환-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드와 상기식(IV)의 1, 1-디옥사이드는 m-클로로퍼벤조인산과 같은 과산과 상기식(X)의 3, 4-이치환 1, 2, 5-티아디아졸의 산화에 의해(클로로포름과 같은 비활성용매에서) 높은 수율로 용이하게 제조할 수 있다는 것을 알게 되었다. 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드의 제조는 실시예 4(A단계)에 나타나 있으며, 대응하는 1,1-디옥사이드의 제조는 하기에 명시되어 있다.

제 (1) 제조과정

3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드

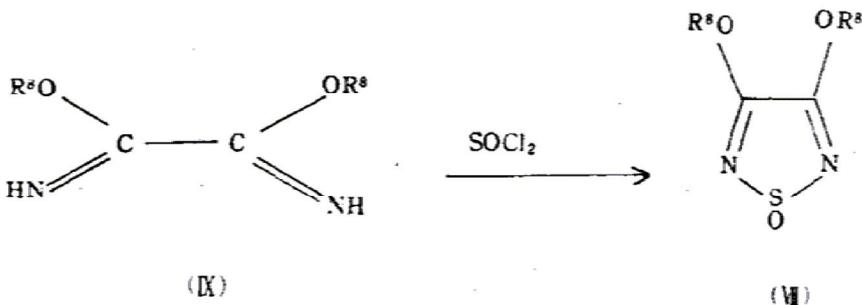
20ml의 클로로포름에 용해된 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸(1.48g ; 10.1 mmole) 용액(J. Org. Chem., 40, 2749(1975)에 명시된 방법에 따라 제조됨)을 60ml 클로로포름에 용해된 m-클로로퍼벤조인산(4.11g ; 20.3 mmole ; 순도 85%)의 교반된 용액에 1분동안 가한다. 1시간동안 주위 온도에서 교반한후, 혼합물을 환류온도에서 8시간 가열하고, 주위온도에서 다시 1시간 더 교반한다. 반응혼합물을 물과 중탄산소다 수용액으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조한후, 여과하여 감압 증류한다. 잔사는 메탄올로 처리하고 여과하여 1.03g의 생성물을 얻는다. 메탄올에서 재결정한 본 표제의 화합물의 융점은 200-202°C이다.

C₆H₆N₂O₄S의 분석

산출치 : C 26.97, H 3.39 N 15.72, S 18.00

산출치 : C 26.82, H 3.18 N 16.09, S 18.00

상기식(VII)의 화합물을 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해 상기식(IX) 화합물로부터 직접 1단계 반응으로 제조할 수 있다는 것을 본 발명가들은 알게되었다.



이 반응은 메틸렌클로라이드, 클로로포름과 같은 비활성 유기용매에서 실시한다. 반응은 산

스캐빈저(acid scavenger)와 같은 염기의 첨가 없이도 진행하지만, 형성된 HCl을 제거하기 위해서 약 2 당량의 염기를 첨가하는 것이 바람직하다. 상기식(VII)화합물의 높은 수율은 이렇게 얻어진 것이다. 적당한 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 같은 무기염, 그리고 티리에틸아민, 피리딘과 같은 유기염이다. 이 공정은 한 단계를 생략할 수 있을뿐만 아니라, M-클로로퍼벤조 산과 같은 값비싼 산화제 사용을 피할 수 있으므로 더욱 경제적이다. 반응은 -20° 내지 25°C, 바람직하게는 0° 내지 10°C에서 실시한다. 하기 제 (2) 제조과정은 이러한 방식에 의한 R⁸이 메틸인 상기식(VII)화합물의 제조공정을 예시한 것이다.

제 (2) 제조과정

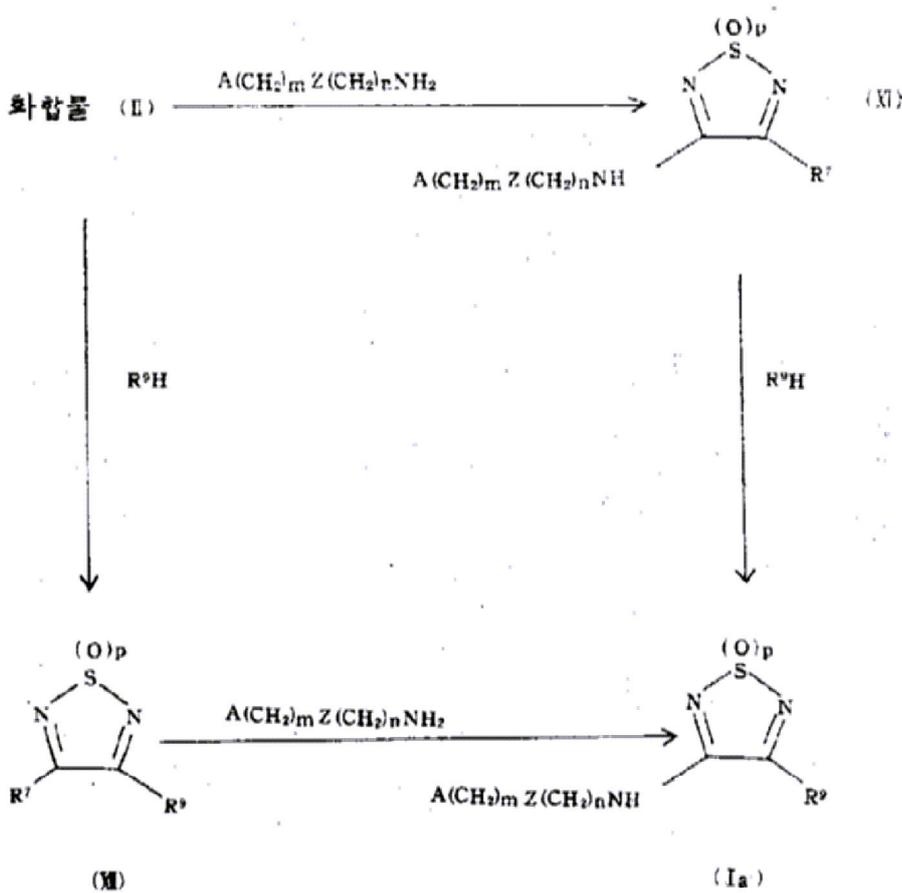
3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

CH₂Cl₂ 8ml에 용해된 디메틸 옥살다이미데이트(4.0g;34.5 mmole)과 피리딘(5.71ml, 5.58g;70.6 mmole)의 용액을 0° 내지 15°C의 반응온도를 유지하면서 질소 존재하에 18ml의 CH₂Cl₂에 용해된 티오닐클로라이드(2.61ml 4.25g;34.7 mmole)에 냉각시킨 용액에 적가한다. 주위 온도로 20분 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 0.055N HCl 수용액 11ml로 2번 세척한다. 수용액은 CH₂Cl₂ 20ml로 2번 추출하고 유기층을 수취하여 건조하고 감압증류한다. 고체잔사는 이소프로필 알콜에서 재결정하여 본 표제의 화합물 3.0g을 얻는다.

(용점 137-139°).

상기식(I)화합물은 여러 중간물질을 거치는 여러가지 반응단계를 거쳐 상기식(II)화합물로 부터 제조된다.

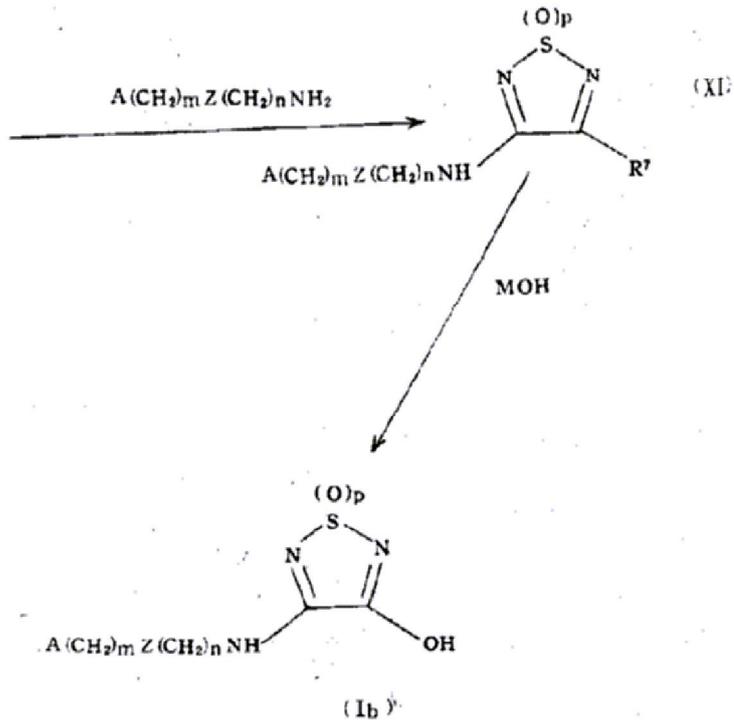
반응개요1



반응개요 1에서, R⁹은 -NR²R³ 또는 -NH(CH₂)_n, Z'(CH₂)_m'A'이다. A', Z', m', n'이 A, Z, m, n의 정의와 같을 때, 반응은 A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ 2당량의 상기식(II)의 화합물을 반응시키는 1단계의 반응에 의해 실시된다. 상기식(XI)의 중간물질은 모두 신규의 화합물이다. 상기식(XII)중간물질은 P는 2이고 R⁷은 메톡시이며, R⁹은 모르폴리노인 화합물을 제외하고는 신규의 화합물인데, 이 공지된 화합물은 저널 오브 오르 게틱 케미스트리, 40,2743(1975)에 설명되어 있다. 반응은 비활성 유기용매에서 진행되는데, 메탄올이 쉽게 이용할 수 있는 용매이다.

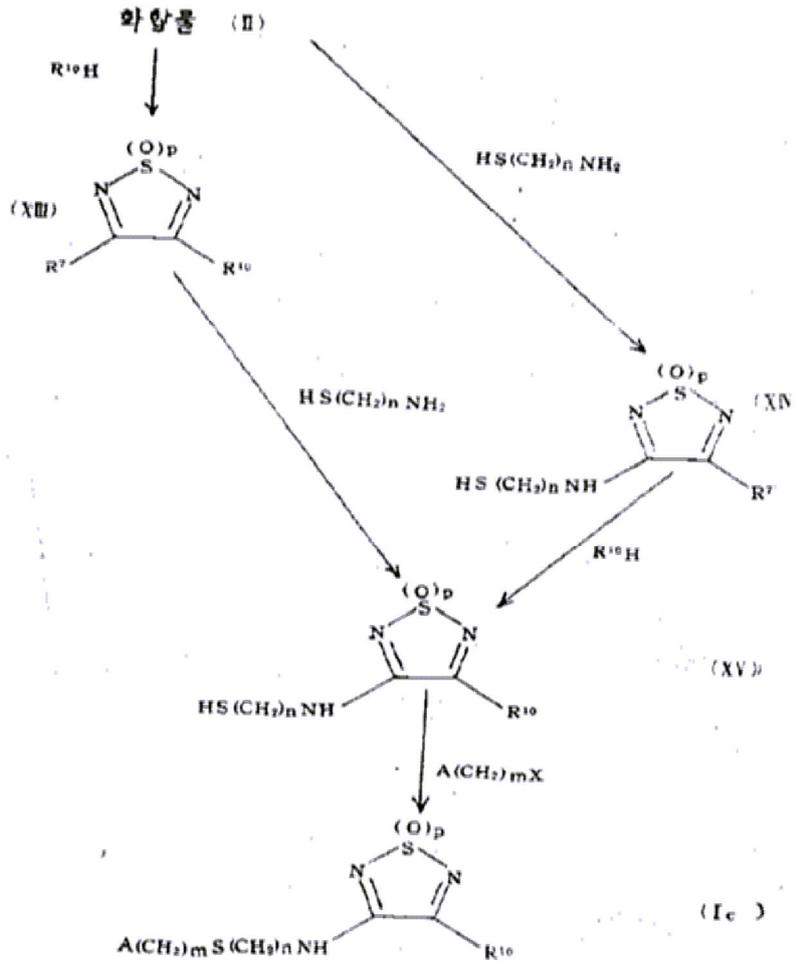
반응온도는 중요하지 않으며, 대부분의 출발물질은 반응성이며 실온이하(즉, 0-10°)에서 반응시키는 것이 바람직하다. 반응성이 보다 적은 화합물은 실온에서 반응을 진행시키는 것이 편리하다. 때때로 반응을 완결하기 위해서 반응 혼합물의 온도를 상승(50-60°C)시키는 것이 필요하다.

반응개요 2
 화합물(II)



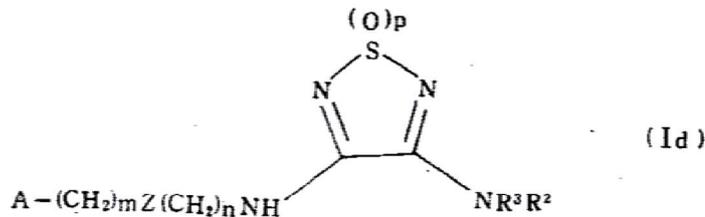
반응개요 2에서, M은 K^+ , Li^+ , Na^+ 의 금속양이온이며, 반응조건과 용매는 반응개요 1에서 설명한 바와 같다. 또한, 상기식(XI)의 모든 중간물질은 신규의 화합물이다.

반응개요 3



반응개요 3에서 R^{10} 은 $-NR^2R^3$ 또는 $-NH(CH_2)_n-Z'(CH_2)_m A'$ 이며 X는 상용의 이탈기이다. 적당한 이탈기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, $-O_3SR^{11}$ 이며, 여기서 R^{11} 은 (저급)알킬, 아릴 또는 치환아릴, O_3SF , 아세톡시 및 2, 4-디니트로 페녹시이다. X가 염소일때 바람직하다. 상기식(XIII), (XIV), (XV)의 화합물의 제조 반응 조건은 반응개요 1에 설명한 바와 같다. 상기식(XV) 화합물과 $A(CH_2)_m X$ 과의 반응은 알카놀, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭 사이드, 아세톤 등과 같은 비활성 유기용매에서 진행한다. 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 알카놀에서 반응시키는 것이 바람직하며 반응온도는 그리 중요하지 않으나 0 내지 $200^\circ C$ 에서 보통 실시된다. 낮은 온도에서의 반응은 느리고 높은 온도에서는 분해와 부생성물의 생성으로 인해서 순도가 낮아진다. 따라서, 실온에서 반응시키는 것이 바람직하다. 상기식(XV) 화합물과 $A(CH_2)_m X$ 과의 반응은 염기 존재하에서 실시된다.

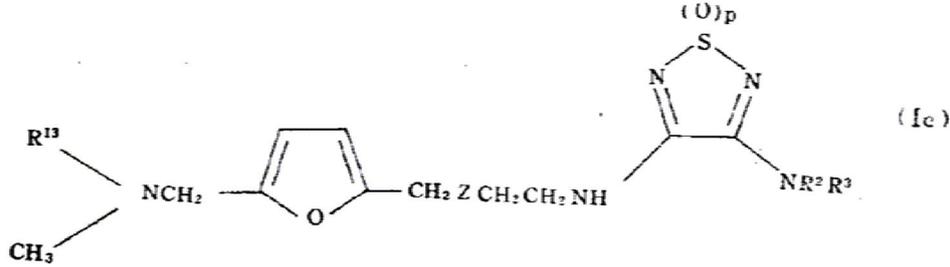
적합한 염기는 NaOH, KOH, LiOH, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 소듐 에톡 사이드 등이다. 여기에서 X는 하이드록실기이고, 반응은 진한 무기산(염산)에서 진행한다. 상기식 (XIII), (XIV), (XV)의 중간물질은 모두 신규의 화합물이다. 본 발명의 상기식 (I)의 화합물에서, 구체적인 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기식(I d)의 구조를 갖는다.



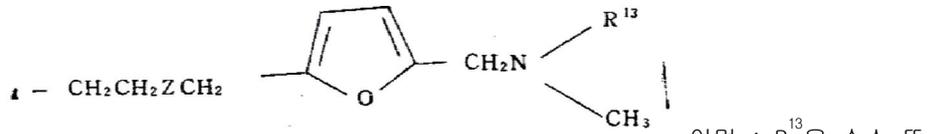
상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; R^2 와 R^3 는 각각 수소, (저급)알킬, 저급(알케닐), (저급)알키닐, 싸이클(저급)알킬(저급)알킬, 피리딜(저급)알킬, $A-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n$ -페닐(저급)알킬 또는 3, 4-디메틸렌디옥시벤질이나 혹은 R^2 및 R^3 모두가 $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n$ -가 아니며 ; m과 m'는 각각 0 또는 1이며 ; n과 n'는 각각 2 또는 3이며, Z과 Z'는 각각 황, 산소 메틸렌이며, A와 A'는 각각 페닐, 이미다졸, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜으로서 A와 A'는 각각 하나 또는 2개의 치환체를 포함하는데, 첫번째 치환체는

$$-N=C \begin{cases} NHR^4 \\ NHR^4 \end{cases}$$
 (저급)알킬, $-CH_2NR^{5,6}$ 과 $-CH_2NR^{5,6}$ 에서 선택되며, 2번째 치환체는 (저급)알킬에서 선택되며 ; R^4 는 각각 수소 또는(저급)알킬이거나 혹은 두개의 R^4 가 함께 에틸렌을 형성하며 ; R^5 와 R^6 는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R^5 와 R^6 는 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노, 메틸피페리디노, N-메틸피페리디노 또는 호모피페리디노를 형성한다.

상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기식(1e)의 구조를 갖는다.

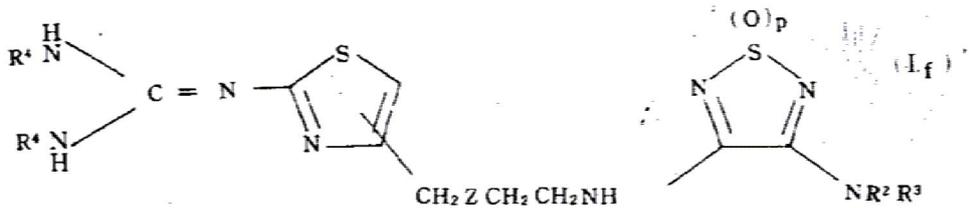


상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R^2 와 R^3 는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나, 혹은 R^2 가 수소일 때 R^3 는 (저급)알케닐, (저급)알킬닐, 페닐(저급)알킬, 싸이클로(저급)알킬, (저급)알



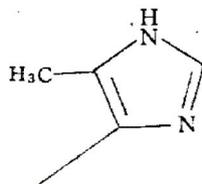
킬, 피리딜메틸 또는 메틸이다. ; R^{13} 은 수소 또는 메틸이다.

본 발명의 상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기식(1f)의 구조를 갖는다.



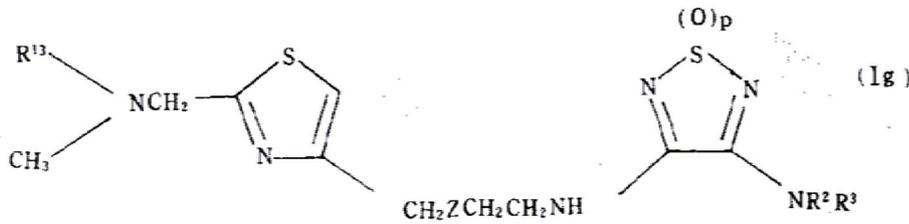
상기식에서, P는 1 또는 2이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R^4 는 각각 수소 또는 메틸이거나 또는 2개의 R^4 가 함께 에틸렌을 형성하며 ; R^2 및 R^3 는 각각 수소, (저급)알킬이거나 또는 R^2 가 수소일때 R^3 는 (저

급)알케닐, (저급)알킬닐, 피리딜메틸, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 이다 ;

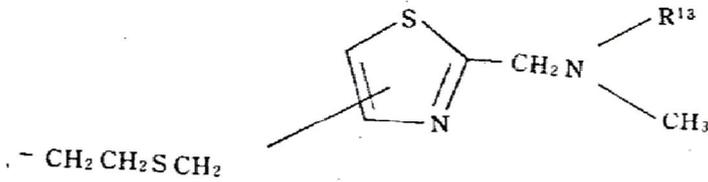


본 발명의 상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적인 화합물 또는 이의 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기

식(1g)의 구조를 갖는다.

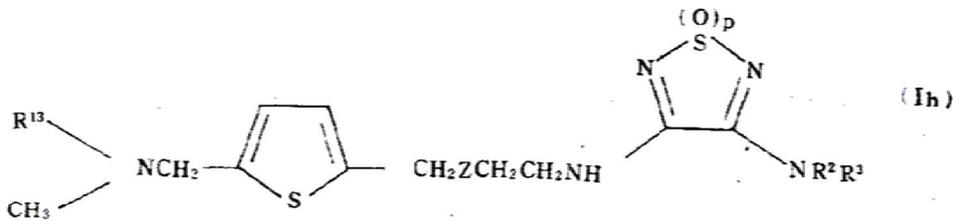


상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R²와 R³는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R²가 수소일때 R³는 (저급)알케닐, (저급)알키닐

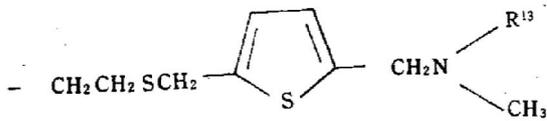


또는 CH₂CH₂SCH₂ 이며 ; R¹³은 수소 또는 메틸이다.

본 발명의 상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적인 화합물 또는 이의 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드물은 하기식(1h)의 구조를 갖는다 :

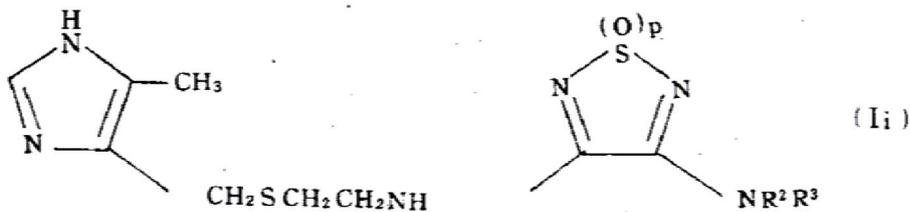


상기식에서, P는 1 또는 2이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R²와 R³는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R²가 수소일때 R³는 (저급)알케닐, (저급)알키닐, 페닐(저급)알킬, 피리딜메틸, 3, 4-메틸렌디옥시

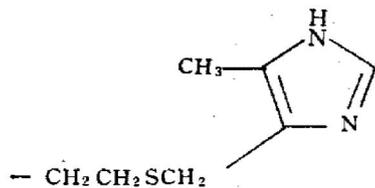


벤질 또는 이며, R¹³은 수소 또는 메틸이다.

본 발명의 상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적인 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드물은 하기식(1i)의 구조를 갖는다 :



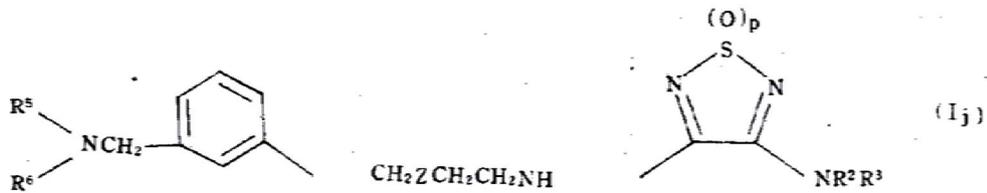
상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; R²와 R³는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 혹은 R²가 수소일때 R³는 (저



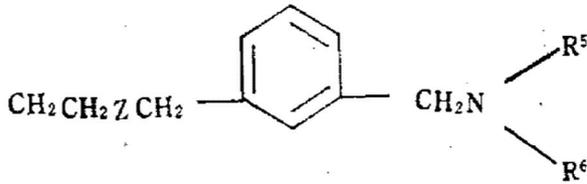
급)알케닐, (저급)알키닐, 또는 이다.

상기식(1)의 화합물에서 또 다른 구체적인 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물,

용매 화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기식(Ij)의 구조를 갖는다 :



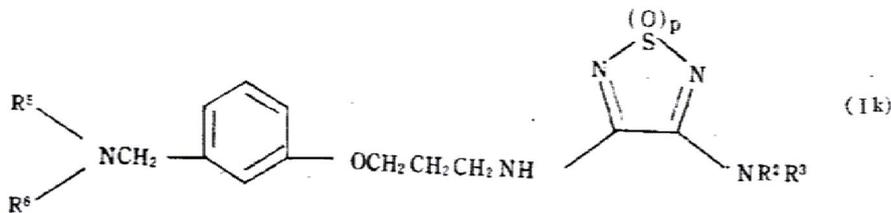
상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이고 ; R²와 R³는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R²가 수소일때 R³는 (저급)알케닐, (저급)알킬닐



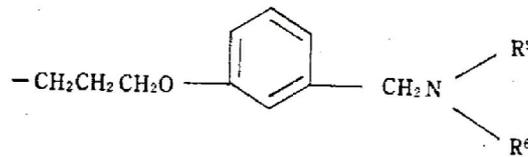
또는 이다.

이며, R⁵와 R⁶은 각각 수소 또는 (저급)알킬

본 발명의 상기식 (I)의 화합물에서 또 다른 본 발명의 구체적인 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화합물 또는 N-옥사이드 물은 하기식(Ik)의 구조를 갖는다.



상기식에서 P는 1 또는 2이며 R²와 R³는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R²가 수소일때 R³는 (저



급)알케닐, (저급)알킬닐 또는

이며 ; R⁵와 R⁶는 각각

수소 또는 (저급)알킬이거나 R⁵가 수소일때 R⁶는 (저급)알케닐 또는 (저급)알킬닐이거나 R⁵와 R⁶가 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노 또는 호모피페리디노를 형성한다.

본 발명의 구체적인 중요한 화합물은 하기와 같다 :

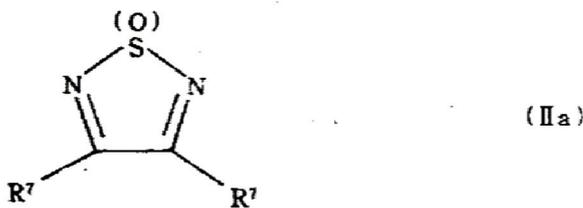
- a) 3-{2[5-디메틸아미노메틸-2-폰릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- b) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- c) 3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- d) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-(n-프로필)아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- e) 3-알릴아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- f) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-(2-프로피닐아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- g) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- h) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-옥사이드,
- i) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-디메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,

- j) 3-{4-(5-디메틸아미노-2-푸릴)-부틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- k) 3, 4-비스{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- l) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- m) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-2-프로피닐아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- n) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-4-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- o) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-4-아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- p) 3-{2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- q) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- r) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-에틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드,
- s) 3-{2-[(5-메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- t) 3-아미노-4-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드,
- u) 3-벤질 아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- v) 3-{2-[(3-{디메틸아미노메틸} 페닐메틸티오)-에틸아미노]-4-메틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- w) 3-아미노-4-{2-[(3-{디메틸아미노메틸}페닐)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- x) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에틸)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- y) 3-아미노-4-{4-[(5-디메틸아미노메틸-1-푸릴)-부틸아미노]-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- z) 3-아미노-4-{2-[(2-디메틸아미노 메틸-4-티아졸린)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- aa) 3-부틸아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- bb) 3-싸이클로프로필메틸-4-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- cc) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]-에틸아미노}-4-[(2-피리딜)메틸아미노]-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- dd) 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- ee) 4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-3-(1-프로필아미노)-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- ff) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- gg) 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- hh) 3-{3-[(3-디메틸아미노메틸페녹시)프로필아미노]-4-메틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- ii) 3-벤질아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에틸)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- jj) 4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-3-(3-피리딜)메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- kk) 3-{[2-{2, 3-디메틸구아니디노}티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- ll) 3-아미노-4-{2-{2, 3-디메틸구아니디노} 티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-

옥사이드,

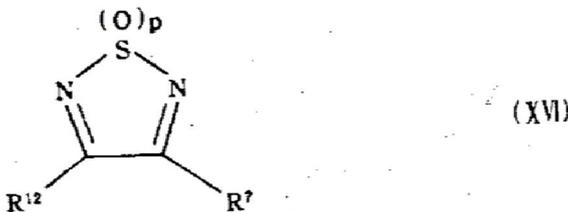
- mm) 3-아미노-4-{3-(3-디메틸아미노메틸페녹시)-프로필아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- nn) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-4-[(2-피리딜) 메틸아미노]-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- oo) 3, 4-비스-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- pp) 3-아미노-4-{2-[(2-메틸구아니디노)티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- qq) 3-메틸아미노-4-{3-(3-피페리디노메틸페녹시)-프로필아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- rr) 3-아미노-4-{3-(3-피페리디노메틸페녹시)-프로필아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1-옥사이드,
- ss) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-4-에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- tt) 3-아미노-4-{3-(3-피페리디노메틸페녹시)프로필아미노}-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,
- uu) 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-4-[(4-피리딜메틸아미노)-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드,

다른면에서, 본 발명은 하기식(IIa)의 신규의 출발물질에 관한 것이다.



상기식에서 R⁷은 각각 할로겐, (저급)알킬, (저급)알콕시 및 니트로부터 선택된 1 또는 2치환제를 함유하고 있는 페닐티오, 페녹시, (저급)알킬티오, (저급)알콕시 및 할로겐으로부터 선택되는 이탈기이다. 상기식(IIa)화합물에서 R⁷ 각각 이 (저급)알콕시, 페녹시 또는 치환페녹시인 화합물이 바람직하며 R⁷은 메톡시기인 화합물이 가장 바람직하다.

또 다른면에서, 본 발명은 하기식(XVI)의 신규의 중간물질 또는 이의 염, 수화물, 용매화합물 또는 N'-옥사이드물에 관한 것이다.



상기식에서 P는 1 또는 2이며, R⁷은 할로겐, (저급)알킬, (저급)알콕시 및 니트로기에서 선택한 치환체 1 내지 2개를 함유하는 페닐환을 갖는 치환페녹시와 치환페닐티오, 그리고 할로겐, (저급)알콕시, (저급)알킬티오, 페녹시 페닐티오에서 선택된 이탈기이며 ; R¹²는 A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH-, R²R³N 또는 HS(CH₂)_nNH-인

데, 여기서 R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알킬닐, 싸이클로(저급)알킬, 싸이클로(저급)알킬(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, (저급)알콕시(저급)알킬, (저급)알킬티오(저급)알킬, 아미노(저급)알킬, (저급)알킬아미노(저급)알킬, 디(저급)알킬아미노(저급)알킬, 피롤리디노(저급)알킬, 피페리디노(저급)알킬, 모르폴리노(저급)알킬, 피페리지노(저급)알킬, 모르폴리노(저급)알킬, 피페라지노(저급)알킬, 피리딜(저급)알킬, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 2, 2, 2-트리플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 하이드록시, (저급)알콕시, 2, 3-디하이드록시프로필, 시아노, 시아노(저급)알킬, 아미디노, (저급)알킬아미디노, A'-(CH₂)_m-Z'(CH₂)_n-페닐, 페닐(저급)알킬, 치환페닐 또는 치환페닐(저급)알킬이며, 여기에서 페닐환은(저급)알킬, 하이드록시, (저급)알콕시 및 수소로 부터 선택한 한개 또는 2개의 치환제 또는 메틸렌디옥시 트리플루오로에틸 및 디(저급)알킬아미노기에서 선택한 하나의 치환체를 함유하고 있으며, 이때 R²와 R³ 모두가 싸이클로(저급)알킬, 페닐, 치환페닐, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 또는 A'-(CH₂)_m-Z'(CH₂)_n 아니거나 또는 R²와 R³가 함께 -CH₂CH₂X(CH₂)_r-(r은 1 내지 3 ; X는 메틸렌, 황, 산소 또는 N-R⁴임)을 형성하는 것을 조건으로 하며, 또한 P는 2이고 R⁷는 메톡시일때 R²와 R³ 모두는 질소원자와 함께 모르폴리노를 형성하지 않으며 r이 1일때 X는 메틸렌인 것을 조건으로 하여 ; R⁴는 수소(저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알킬닐, (저급)알카노일 또는 벤조일이며 ; m과 m'는 각각 0 내지 2의 정수이며 ; n과 n'는 각각 2 내지 4의 정수이며 ; Z와 Z'

는 각각 황, 산소 또는 메틸렌이며 ; A와 A'는 각각 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 또는 피리딜인데 A와 A'는 각각 1개 또는 2개의 치환체를 함유하며, 이중 첫번째 치환체는 (저급)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸,

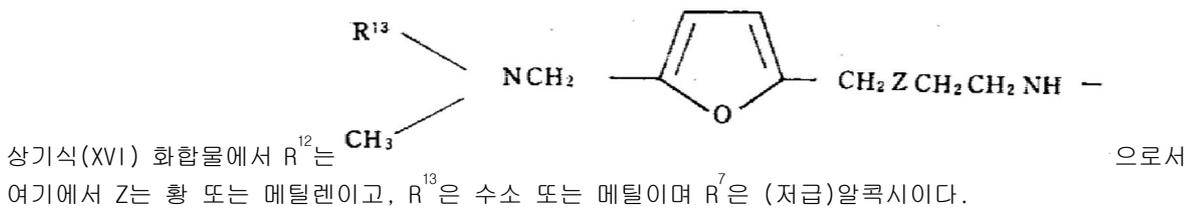
$-N=C \begin{matrix} \text{NHR}^4 \\ \text{NHR}^4 \end{matrix}$ 및 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 로부터 선택되며 두번째 치환체는 (저급)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸 및 (저급)알콕시로부터 선택되는데, 이중 q는 0 내지 6의 정수이며 R⁴ 각각은 상기한 바와같거나 두개의 R⁴기가 함께 에틸렌을 형성하며 ; R⁵와 R⁶는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐이며 이때 R⁵와 R⁶ 모두가 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐가 아님을 조건으로 하며 ; 또는 R⁵와 R⁶가 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노, 메틸피페리디노, N-메틸피페라지노 또는 호모 피페리디노를 형성한다.

구체적인 상기식(XVI)화합물에 있어서, R¹²는 A가 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜인 A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH-으로서 A 각각은 하나 또는 두개의 치환체를 가지는데 첫번째 치환체는 (저급)알

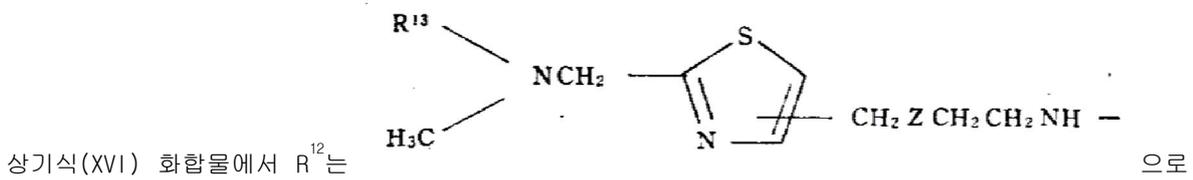
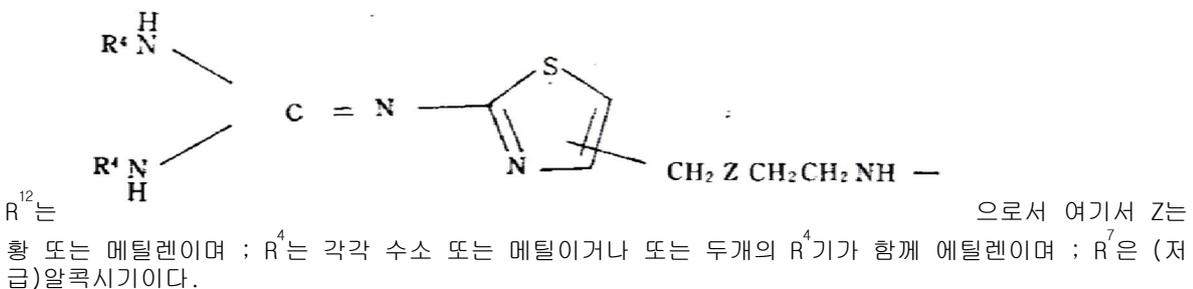
$-N=C \begin{matrix} \text{NHR}^4 \\ \text{NHR}^4 \end{matrix}$ 및 $-CH_2NR^5R^6$ 로부터 선택되며 두번째 치환체는 (저급)알킬로부터 선택되며 ; Z는 황, 산소 또는 메틸렌이며 ; m은 0 또는 1이며 ; n은 2 또는 3이며 ; R⁴는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 두개의 R⁴기가 에틸렌을 형성하며 ; R⁵와 R⁶는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R⁵와 R⁶가 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노, 메틸피페리디노, N-메틸피페라지노 또는 호모피리디노를 형성하며 ; R⁷은 (저급)알콕시이다. 구체적인 상기식(XVI)화합물에서, R¹²는 R²R³N-인데 여기서 R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬, 피리딜(저급)알킬, A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n-, 페닐(저급)알킬 또는 3, 4-메틸렌디옥시벤질이며 이때 R²와 R³ 모두가 A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n-가 아님을 조건으로 하며 이중 m'은 0 또는 1이며 ; n'는 2 또는 3이며 ; Z'는 황, 산소 또는 메틸렌이며 ; A'는 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜으로서, 각각은 한

$-N=C \begin{matrix} \text{NHR}^4 \\ \text{NHR}^4 \end{matrix}$ 및 $-CH_2NR^5R^6$ 에서 선택되며 ; R⁴는 각각 수소 또는 (저급)알킬이나 또는 두개의 R⁴가 함께 에틸렌이며 ; R⁵와 R⁶는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 또는 R⁵와 R⁶가 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 페페리디노, 메틸피페리디노, N-메틸피페라지노, 또는 호호피페리디노를 형성하며 ; R⁷는 (저급)알콕시기이다.

구체적인 상기식(XVI)의 화합물에서, R¹²는 n이 2 내지 4의 정수이고 R⁷는 (저급)알콕시인 HS(CH₂)_nNH-이다.

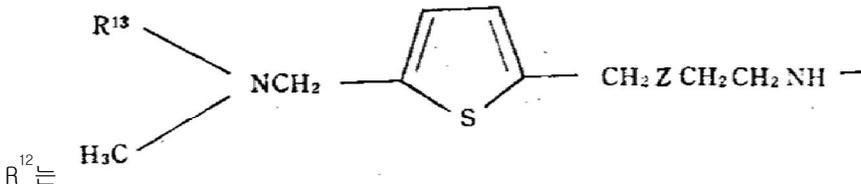


상기식(XVI) 화합물에서



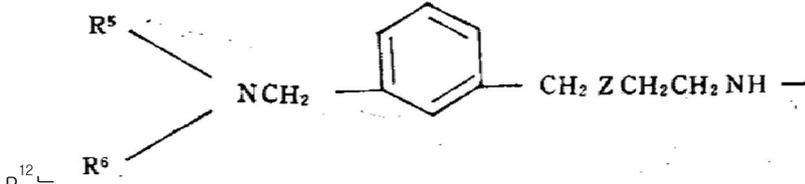
서 여기서 R¹³은 수소 또는 메틸이며, Z는 황 또는 메틸렌이며 R⁷은 (저급)알콕시기이다.

구체적인 상기식(XVI) 화합물에서



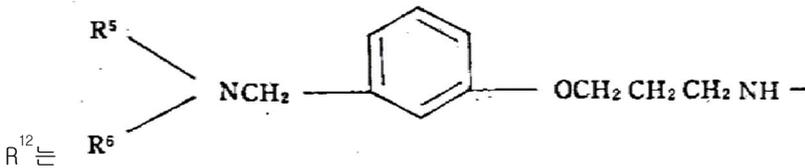
R¹²는 H₃C
 R¹³은 수소 또는 메틸이며, Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R⁷은 (저급)알콕시기이다.

구체적인 상기식(XVI) 화합물에서



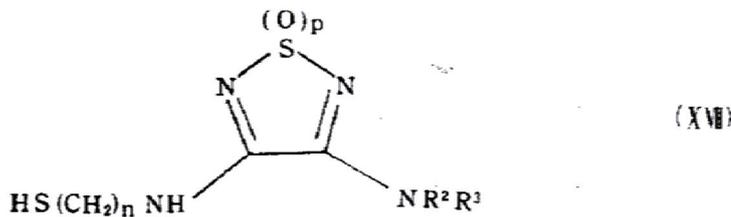
R¹²는 R⁵
 R⁵ 및 R⁶는 수소 또는 (저급)알킬이며 ; Z는 황 또는 메틸렌이며 ; R⁷은 (저급)알콕시기이다.

또 다른 구체적 상기식(XVI) 화합물에서

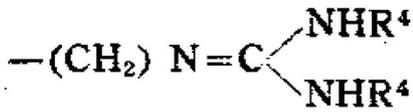


R¹²는 R⁵
 R⁵ 및 R⁶는 각각 수소 또는 (저급)알킬이거나 R⁵가 수소일때 R⁶는 (저급)알케닐 또는 (저급)알키닐이며, 또는 R⁵ 및 R⁶이 질소원자와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노 또는 호모피페리디노를 형성하며 ; R⁷은 (저급)알콕시기이다.

다른 면에서, 본 발명은 하기식(XVII)의 신규의 중간물질 또는 그 염, 수화물 용매화합물 또는 N-옥사이드 물에 관한 것이다.

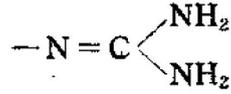


상기식에서 P는 1 또는 2이며 ; n은 2 내지 4의 정수이며 ; R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 사이클로(저급)알킬, 사이클로(저급)알킬(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, (저급)알콜시(저급)알킬, 아미노(저급)알킬, (저급)알킬티오(저급)알킬, (저급)알킬아미노(저급)알킬, 디(저급)알킬아미노(저급)알킬, 피롤리디노(저급)알킬, 피페리디노(저급)알킬, 모르폴리노(저급)알킬, 피페라지노(저급)알킬, 피리딜(저급)알킬, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 2,2,2-트리플루오로메틸, 2-플루오로메틸, 하이드록시, (저급)알콕시, 2,3-디하이드록시프로필, 시아노, 시아노(저급)알킬, 아미디노, (저급)알킬아미디노, A¹-(CH₂)_mZ¹(CH₂)_n-, 페닐, 페닐(저급)알킬, 치환페닐 또는 치환페닐(저급)알킬인데, 여기서 페닐링은 (저급)알킬, 하이드록시, (저급)알콕시, 할로겐으로부터 선택되는 1 또는 2의 치환체를 함유하고 있으며 이중 첫번째 치환체는 메틸렌디옥시, 트리플루오로 메틸 및 디(저급)알킬아미노로 부터 선택되며, 이때 R²와 R³ 모두는 사이클로(저급)알킬, 페닐, 치환페닐, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 하이드록시, (저급)알콕시, 시아노, 이미디노, (저급)알킬아미디노, 또는 A¹-(CH₂)_mZ¹(CH₂)_n-가 아님을 조건으로 하며; 혹은 R²와 R³는 함께 -CH₂CH₂X(CH₂)_r-를 형성하며 ; r는 1내지 3의 정수이며 ; X는 틸틸렌, 황, 산소 또는 N-R⁴인데 r는 1일때 X는 메틸렌임을 조건으로 하며 ; R⁴는 수소(저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, (저급)알카노일 또는 벤조일이며 ; m'는 0 내지 2의 정수이며 ; n'는 2 내지 4의 정수이며 ; Z¹는 황, 산소, 메틸렌이며 ; A¹는 페닐, 아미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 트리아졸릴, 타아지아졸릴, 옥사디아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜이며, 이때 A¹는 두개의 치환체를 함유하고 있는데 첫번째 치환체는 (저급)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸, (저급)알콕시,



이드록시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 아미노, 하이드록시메틸과 (저급)알콕시기로 부터 선택되며; q는 0 내지 6의 정수이며; R⁴는 각각의 상기와 같거나 두개의 R⁴기가 함께 에틸렌을 형성하며; R⁵와 R⁶는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐으로서 R⁵ 및 R⁶이 모두 싸이클로(저급)알킬 또는 페닐이 아님을 조건으로 하며; 혹은 R⁵와 R⁶이 질소와 함께 피롤리디노, 모르폴리노, 피페리디노, 메틸피페리디노, N-메틸피페라지노 또는 호모피페리디노를 형성한다.

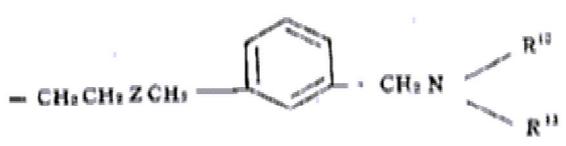
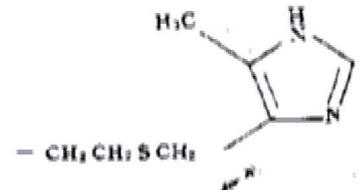
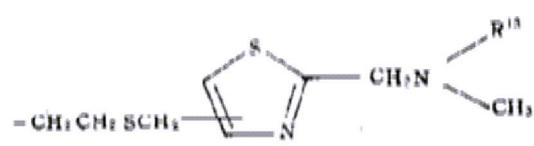
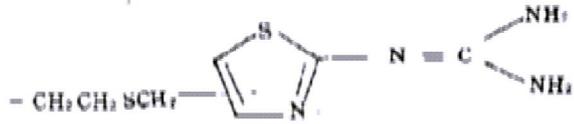
구체적인 상기식(XVII)의 화합물에서 R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저급)알키닐, 싸이클로(저급)알킬, (저급)알킬, 페닐(저급)알킬, 피리달(저급)알킬, 3,4-메틸렌디옥시벤질 또는 A'(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n에서 선택되는데 R²와 R³가 모두 A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n가 아님을 조건으로 하며; m'은 0 내지 2의 정수이며; n'과 n는 각각 2 내지 4의 정수이며; Z'는 황, 산소, 메틸렌이며; A'는 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리달으로서 각각은 한개 또는 두개의 치환체를 함유하고 있는데



첫번째 치환체는 (저급)알킬 그리고 -CH₂NR⁵R⁶으로부터 선택되며 두번째 치환체는 (저급)알킬로부터 선택되며; R⁵와 R⁶는 각각 수소 또는 (저급)알킬이다.

구체적인 상기식(XVII)의 화합물에서 n은 2이며; R²와 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, (저

급)알킬닐과 페닐(저급)알킬이거나 혹은 R²가 수소일때 R³는



이러

Z는 황 또는 메틸렌이고 ; R¹³는 수소 또는 메틸기이다.

여기서 사용한 바와같이, 비독성의 약리학적으로 허용되는 염은 상기식(1)의 화합물과 비독성의 약리학적으로 허용되는 유기 또는 무기산과의 염이다. 이러한 산은 공지되어 있으며, 염산, 브롬산, 황산, 설파산, 인산, 질산, 말레산, 푸마르산, 썩신산, 옥살산, 벤조산, 메탄설폰산, 에탄디설폰산, 벤젠설폰산, 초산, 프로피온산, 타르타르산, 구연산, 캄포설폰산이 있다. 그 염은 잘 알려진 방법으로 제조한다.

본 명세서에 서술된 상기식(1) 화합물과 중간물질 중 몇몇은 디-염, 트리-염이다. 중간물질의 염은 이러한 중간물질 자체가 의약품으로 사용되지 않을때 비독성의 약리학적으로 허용되는 산과의 염을 국한시키지 않는다. 대부분의 상기식(1)화합물은 결정화하여 용매와 단단히 결합하여 있다는 것을 알게 되었다. 따라서 어떤 경우에는 생성물은 용매 화합물이며, 어떤 경우에는 생성물 용매중에 남거나 용매 화합물과 용매와의 혼합물로서 존재한다. 용매는 높은 온도에서 건조하여 제거될 수 있지만 종종 결정질의 생성물을 접착성의 고체로 변화시키기도 한다. 용매생성물은 예민한 용점을 가지므로 실온에서 그 생성물을 건조하였다. 용매가 건조후에 남아 있는 것은 NMR로서 그 용매량을 측정한다. 하기의 예는 용매의 양과 분석이 기술되어 있는데 용점은 다른설명에 없는 한 용매화 생성물이다.

치료학적 용도에 있어서, 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물은 약리학적으로 가능한 담체와 함께 비독성의 약리학적으로 허용되는 산 첨가염형 또는 염형의 활성성분으로 구성되는 약학적 조성물로서 투여된다. 약학적 조성물은 경구적, 비경구적, 직장 좌약 방식에 의해 투여된다. 여러 약학적 형태의

것이 사용된다. 그러므로, 고체담체를 사용하면 제조는 정제로되고 분말 또는 펠릿형의 경젤라틴캡슐에 넣어진다. 액체담체를 사용하면, 제조형태는 시럽, 에멀션, 소프트 젤라틴 캡슐, 주사제 또는 소용액 또는 비수용성의 서스펜션으로 된다. 약리학적 조성물은 적합한 제조법에 맞게 그리고 적합한 기술에 의해 제조한다.

활성성분의 1회복용량은 0.5 내지 150mg 바람직하게는 2내지 50mg이다. 활성성분은 1일 2내지 4회 투여되며, 1일 투여량은 1내지 600mg 바람직하게는 4내지 200mg이다. 히스타민 H-수용체 길항제는 동물과 인간에 있어서 위장분비에 억제효과가 있다는 것을 알았다.

(Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86, (1975)). H-수용체 길항제 시메티딘의 임상학적 평가에 의해 이는 소화성 질병에 대해 효과적인 치료제라는 것을 알게되었다(Gray et al., Lancet, 1, 8001(1977)). 히스타민 H-길항제의 분비억제력을 결정하는 표준동물중의 하나는 유문 결찰한 생쥐이다. 하기의 표 1은 여러 본 발명의 화합물에 대한 생쥐 ED₅₀값이다.

2시간 유문결찰(웨이)한 쥐에서 위분비 억제활성의 측정

생쥐에서의 유문 결찰방법은 위게양 연구로서 Shay et al., Gastroenterology, 5, 53(1945)에 기재되어 있으며, 생쥐위액분비에 대한 연구로서 Shay et al., Gastroenterology 26, 906(1954), Brodie, D.A. Am. J. Dig. Dis., 11, 231(1966)에 기재되었다. 이러한 방법을 개선하여 위액분비억제 활성에 대한 화합물을 평가하는데 사용된다. 수컷의 롱 에반스 생쥐(280-300mg)이 사용된다. 이 동물을 각각의 케이지(cage)에 넣고, 24시간동안 단식시키되 물은 공급시킨다. 에테르 마취하에서, 위를 중간 절개하여 얻고 면화실 결찰사로 유문 주위를 꿰맨다. 상처를 닫은 후 에테르투여를 중단하고 실험 화합물 또는 대조 부형제를 1ml/kg의 부피의 양으로 복강내 또는 피하에 투여한다.

모든 화합물을 1당량의 HCl로 용해하고 적당량의 부피를 물에 넣는다. 동물을 물이 제거된 케이지에 다시 넣은 다음, 2시간이 경과한후 에테르를 제거한다. 위를 제거하고 2시간동안 부피양의 측정을 위해 눈금이 있는 시험관에 위 분취물을 넣는다. 적정산도는 1ml의 샘플을 0.02 NaOH로 pH 7.0으로 적정하여 측정하는데 이때 자동뷰렛과 전자 pH미터(방사측정미터)를 사용한다. 적정된 산 방출은 밀리리터의 부피양을 리터당 밀리당량의 산 농도를 곱함으로써 밀리당량으로 계산된다. 산 방출의 억제도(%)는 하기와 같이 계산된다 :

$$\text{산방출의억제도(\%)} = \frac{\text{산방출(대조)} - \text{산방출(약제)}}{\text{산방출(대조)}}$$

각 투여 수준에 대해 5마리의 생쥐가 사용되었으며 최소한 3회 투여로 투여 응답커브를 측정한다. 처음에 본 실험은 실험화합물 또는 대조 부형제를 복강내에 주사함으로써 실시되었다. 그러나, 실험화합물은 피하에 주사될 때 더욱 민감하다는 것을 알고 그후 모든 실험은 피하방식으로 실시되어 졌다.

[표 1]

2시간동안 유문 결찰한 생쥐에서 위산방출에 대한 본 발명의 화합물의 효과

실시예번호,의 화합물	투여 량	FD ₅₀ (umoles/kg)
1	(부량 내)	12.5(4.90-33.0)
2	(비량)	~10
3	(복량 내)	0.46(0.20-0.74)
5	(복량 내)	51.1(11.1-89.8)
6B	(복량 내)	0.69(0.31-1.33)
6C	(비량)	0.20(0.03-2.9)
7	(부량 내)	0.28(0.11-0.69)
8	(비량)	0.46(0.22-3.1)
9	(비량)	~10
12	(비량)	53 (8.7-141)
13	(비량)	0.38(0.02-5.33)
14	(비량)	0.34(0.15-0.81)
15	(비량)	1.15(0.52-3.7)
16	(비량)	0.30(0.09-1.0)
19	(비량)	1.30(0.30-4.91)
20	(복량 내)	0.41(0.19-0.81)
21	(복량 내)	0.08(0.03-0.15)
22	(비량)	0.57(0.16-1.84)
24	(비량)	0.08(0.02-0.22)
25	(비량)	1.59(0.48-6.46)
27	(비량)	~350
31	(비량)	0.07(0.02-0.32)
33	(비량)	0.14(0.01-0.41)
34	(비량)	0.04(0.015-0.12)
36	(비량)	0.02(0.008-0.04)
38	(비량)	0.08(0.04-0.22)
37	(비량)	0.25(0.07-0.84)
38	(비량)	0.86(0.24-2.69)
41	(비량)	0.14(0.07-0.32)
46	(비량)	0.52(0.08-2.33)
52	(비량)	0.61(0.15-1.89)
55	(비량)	1.05(0.45-4.45)
58	(비량)	0.05(0.03-0.14)
61	(비량)	0.07(0.03-0.14)
65	(비량)	~0.5
70	(비량)	~10.0
80	(비량)	~0.04
81	(비량)	~0.04

괄호안의 범위는 95% 신뢰한계값이다.

셀라이트(Celite)트는 규조토에 대한 존스-말빌 프로덕트 코오포레이션의 상품명이다. 스킬리솔브 B(Skellysolve B)는 n-헥산으로 되어있고, 60-68의 비점을 갖는 석유 에테르로서 스킬리오일 컴퍼니의 상품명이다.

실시예에서 사용한 "플레쉬 크로마토그래피"는 W.C.Still et al. in J. Org. Chem. 43, 2933-2925(1978)에 서술된 비교적 새로운 크로마토그래피 기술에 대한 것이다. 더 빠른 크로마토그래피의 분리를 주기위해 더욱 미세한 크로마토그래피매질과 대기압이상의 압력을 사용했다. 하기의 실시예에서, 모든 온도는 섭씨이다.

[실시예 1]

3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-(2-프로피닐)아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

주위온도에서 메탄올 200ml 중의 저널오브 오르 가닉 케미스트리 40,2743(1975)에 따라 제조한 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드의 잘 교반한 서스펜션을 메탄올 25ml 중에 용해된 벨기에 특허 제779,775호에 따라 제조한 2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아민 용액에 간한다. 30분 교반

후에, 본 표제의 화합물의 에탄올 용액이 생성된다.

TLC[실리카 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (90 : 10)]의 $R_f=0.44$

B. 3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-(2-프로피닐)아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A 단계의 생성물이 에탄올 용액에 2-프로피닐아민 7ml를 가한다. 주위온도에서 20분동안 교반후, 반응 혼합물을 감압증류하고, 잔류오일은 실리카겔에 넣고 메틸렌클로라이드-에탄올을 사용하여 그라디언트 용출(gradient elution)에 의해 크로마토그래피한다. 오일로서 본 표제의 화합물 2.74g을 얻는다.

부가정제는 두번째 실험에서 얻은 것과 상기물질들을 혼합하여 실시한다. 그리고 혼합물을 실리카겔에 위치시키고 메틸렌 클로라이드 에탄올을 사용하여 그라디언트용출에 의해 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 에탄올과 혼합하여 감압하에 증류해서 고체(용점 82-103℃)로서 본 표제의 화합물 2.93g을 얻는다 : d디메틸 설펡사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHZ)에 의해 에탄올 1/3몰의 존재를 알 수 있다.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/3\text{CH}_3\text{OH}$ 의 분석

산출치 : C 42.19 H 4.97 N 23.95 S 18.27

실측치 : C 42.05 H 5.05 N 24.01 S 18.45

[실시예 2]

3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

아이스 배스에서 2℃로 냉각한 무수 에탄올 50ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.5g : 14.0mmole)의 잘 교반한 서스펜션에 25ml 에탄올중의 2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아민 용액을 25분간 적가한다. 2° 에서 20분동안 가열후, 무수메틸아민을 6분간 가하고, 순환온도에서 30분간 교반을 계속한다. 이 반응혼합물을 감압증류하고 잔사를 50g의 실리카겔에 위치시키고, 메틸렌클로라이드-에탄올 용액을 사용하여 그라디언트용출하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 본 표제의 화합물 3.2g을 얻는다. 칼럼 크로마토그래피를 사용한 생성물의 부가정제에 의해 고체(용점 98-110°)로서 본 표제의 화합물의 샘플을 얻는다.

NMR 스펙트럼(100MHZ d_6 디메틸설펡사이드) δ : 7.46(S, 1H) : 3.70(S, 2H) : 2.53(t, 2H) : 2.86(S, 3H) : 2.72(t, 2H) : 2.15(S, 3H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 의 분석

산출치 : C 37.96 H 5.09 N 26.56 S 20.27

실측치(1.60% H_2O 로 보정) : C 37.79 H 5.16 N 26.52 S 20.24.

[실시예 3]

3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-1-아미다졸-4-일)메틸티오]메틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드의 -10℃ 교반용액에 에탄올 35ml 중의 2-[(2-구아니디노-티오졸-4-일)메틸티오]에틸아민을 급한 가한다. -10℃에서 30분간 교반한후, 용액을 주위온도에서 방치한다. 반응혼합물을 감압증류하고 잔사는 실리카겔 45g에 위치시킨후 염화메틸렌-에탄올(4 : 1)1리터를 사용하여 크로마토그래피한다.

적당한 부분을 모아서 증류하고, 잔사(5.82g)을 산화 알루미늄 80g상에 놓고 에틸아세테이트-에탄올의 그라디언트용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 셀라이트를 통하여 여과하고 감압증류하여 본 표제의 화합물을 고체로서 2.5얻는다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_4 \cdot 2/3\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 의 분석

산출치 : C 38.96 H 5.14 N 24.34 S 22.29

실측치 : C 39.08 H 4.96 N 24.48 S 22.26

[실시예 4]

3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

클로로포름 100ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸(35.2g : 24.1mmole) 용액을 32℃이상으로 상승하여 발열반응을 유지하기 위해 냉각하면서 클로로포름(20°)900ml 중의 -클로로퍼 벤조산(50.7g : 25.0mmole)의 교반용액에 3분 이상 가한다. 주위온도에서 3시간동안 교반한 후, 과량의 과산을 2.0g의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸과 반응시키고 1시간 교반한다.

유기용액을 NaHCO_3 (1%)용액 300ml로 2번 추출하고 물 250ml로 세척하여 건조하고 감압증류하여 생성물(47.0g)을 얻는다. 이소프로필알콜에서 재결정하여 본 표제화합물 34.0을 얻는다. 용점 135-1347℃

$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 의 분석

산출치 : C 29.63 H 3.72 N 17.27 S 19.77

실측치 : C 29.53 H 3.75 N 17.26 S 19.83

B. 3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드 상기 A단계로부터 얻은 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드를 2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸-티오]에틸아민과 반응시키고 생성된 3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드를 과량의 메틸아민으로 처리하여 표제 화합물을 얻는다.

[실시예 5]

3-하이드록시-4-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드 3-{2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드의 메탄올성 용액이 메탄올중의 수산화나트륨으로 실시예 12(B)단계의 일반적 방법에 처리될때 표제화합물이 생성된다.

(용점 263-265° , 분해).

$C_9H_{13}N_5S_2O_3$ 분석

산출치 : C 35.64 H 4.32 N 23.09 S 21.13

실측치 : C 35.56 H 4.38 N 23.01 S 21.13

[실시예 6]

3-{2-[5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드와 3,4-비스-{(2-[5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 3-{2-[(5-디메틸아미노에틸-2-푸릴)메틸-티오]에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

무수메탄올 20ml 중의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민(2.41g)용액을 메탄올 200ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.0g)의 서스펜션에 냉각교반하면서 일시에 가한다. 8-10° 에서 15분동안 교반하면 본 표제의 메탄올성 용액이 생성된다.

B. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

무수메틸아민 A단계에서 생성된 냉각된 메탄올성 용액에 6분간 가한다. 10분간교반을 계속하고 혼합물을 감압증류한다. 잔사를 실리카겔 45g에 위치시켜 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출을 사용하여 크로마토 그래피한다. 적당한 부분을 메틸렌 클로라이드-메탄올(95 : 5)을 사용하여 메탄올에 조합한 후 셀라이드를 통하여 여과하고 감압증류하여 생성물을 얻는다. 메탄올에서 재결정하면 본 표제화합물(1.76g)을 얻는다(용점 82-90°). d_6 디메틸설펍사이드에서 NMR스펙트럼(100MHZ)에 의해 2/3몰의 메탄올이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_{13}H_{21}N_5O_3S_2 \cdot 2/3 CH_3OH$ 의 분석

산출치 : C 43.10 H 6.26 N 18.38 S 16.83

실측치(17.2% H_2O 로 보정) : C 43.30 H 6.12 N 18.57 S 16.96

C. 3,4-비스-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

B단계에서 크로마토 그래피로 부터 염화메틸렌-메탄올(9 : 1)을 사용하여 느리게 용출한 성분을 알루미늄 옥사이드 45g상에 위치시키고 에틸아세테이트-메탄올의 그라디언트 용출을 이용하여 크로마토그래피했다. 적당한 부분을 증류하고 잔사는 에테르-아세토니트릴 존재하에 분쇄하여 무색고체(428mg)를 얻는다.

(용점 92.5-96)

$C_{22}H_{34}N_6S_3O_4 \cdot H_2O$ 의 분석

산출치 : C 47.12 H 6.47 N 14.99 S 17.15

실측치 : C 47.28 H 6.48 N 15.09 S 17.39

H_2O 의 산출치 : 3.21%, 실측치 : 3.32%

[실시예 7]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸-아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

무수 메탄올 20ml 중의 2-[5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민(2.41g : 11.2몰)용액을 메탄올 200ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.0g : 11.2몰)의 냉각한 서스펜션에 가한다. 1-5° 에서 15분간 교반한후에, 에틸아민(4.0ml)을 가하고, 5° 에서 20분간 교반을 계속한다. 반응

혼합물을 감압증류하고 잔사는 실리카겔 46g에 위치시킨 후 메틸렌클로라이드-메탄올의 그래디언트용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 증류하고 여과하여 무색고체(2.81g)을 얻는다. 메탄올에서 두번재결정하고 주위온도의 P₂O₅에서 건조해서 표제 화합물을 얻는다(융점 155-160°). d₆ 디메틸 설피드 사이드에서의 NMR 스펙트럼에 의해 메탄올 0.8몰이 존재한다는 것을 확인할 수 있다.

C₁₅H₂₃N₅O₃S₂ · 0.8CH₃OH의 분석

산출치 : C 44.54 H 6.62 N 17.55 S 16.07

실측치 : C 44.35 H 6.58 N 17.44 S 16.18

실시예 8

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-4-(2-프로피닐)아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

무수메탄올 20ml 중의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민(2.41g)용액을 200ml 메탄올중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.0g)의 교반냉각(10)한 서스펜션에 25분간 적가한다. 1-2° 에서 15분간 교반후, 무수메탄올 10ml 중의 2-프로피닐아민(4.0ml) 용액을 한번에 전부 가하고 주위 온도에서 1시간 교반한다. 반응 혼합물을 감압증류하고, 잔사를 실리카겔 50g에 정치후, 메틸렌클로라이드-메탄올의 그래디언트 용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 증류하고 메탄올에서 재결정하여 생성물 4.0g을 얻는다. 메탄올에서 재결정하여 표제화합물(2.90g)을 얻는다(융점 92-100°). d₆디메틸설피드 사이드에서의 NMR 스펙트럼에 의해 1몰의 메탄올로 용매화된 생성물이 존재함을 확인할 수 있다.

C₁₅H₂₁N₅O₃S₂ · CH₃OH의 분석

산출치 : C 46.25 H 6.06 N 16.85 S 15.43

실측치 : C 46.36 H 6.22 N 16.95 S 15.73

[실시예 9]

3-메틸아미노-4-{2-[(5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]-메틸}-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]메틸}-2-푸릴메탄올

얼음물 냉각배스에 냉각한 푸르푸릴알콜(2.49g : 25.4밀리몰)에 N-메틸프로피닐 아민하이드로클로라이드(4.0)와 40%포르말린(3.13ml)을 가하고 혼합물을 교반하여 주위온도에 이르게 한다. 1시간동안 교반한후 주위온도에서 4일동안 방치한다. 반응혼합물을 얼음물에 넣고 40% NaOH 수용액으로 염기화 한후 5배의 염화메틸렌으로 추출한다. 유기층을 조합하여 건조하고, 여과하여 감압증류한다. 감압증류하면 표제화합물을 얻는다(비점 : 102-106/0.3mmHg).

C₁₀H₁₃NO₂의 분석

산출치 : C 67.02 H 7.31 N 7.82

실측치 : C 66.80 H 7.44 N 7.93

B. 2-[(5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]메틸}-2-푸릴)메틸티오]에틸아민

냉각한 진한 염산 100ml 중의 5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]메틸}-2-푸란메탄올(40.0g : 223밀리몰 : 상기단계 A에서 제조된)을 진한 염산 125ml 중의 시스티아민 하이드로클로라이드(27.9g : 26.4밀리몰)의 교반한 용액에 냉각하면서 가한다. 용액을 0° 로 2.1/2일 정도 방치하고 주위온도로 7시간동안 반응을 진행시켜 반응을 완결시킨다. 반응혼합물을 냉각하고, 물 200ml로 증류하여, 40% NaOH 수용액으로 강알칼리화한후 3배의 염화메틸렌으로 추출한다. 유기층을 조합하여 건조하고, 여과하여, 감압증류하면 오일(46.4g)을 얻는다. 오일을 급속감압증류하여 표제화합물을 얻는다(비점 136-140° /0.2mmHg).

C₁₂H₁₈N₂O₅의 분석

산출치 : C 60.47 H 7.61 N 11.76 S 13.46

실측치 : C 59.82 H 7.68 N 11.61 S 13.27

C. 3-메틸아미노-4-{2-[(5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]메틸}-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

무수 메탄올 200ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.0g : 11.2밀리몰)의 냉각 서스펜션에 2-[(5-{[N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노]메틸}-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(2.68g : 11.2밀리몰 : 상기단계 B에서 제조됨)용액을 가한다. 3-7° 에서 15분간 교반한 후에, 메틸아민을 용액에 16분간 머물린다. 반응혼합물을 감압증류하고 오일잔사를 100g의 실리카겔에 정치한 후 아세토니트릴-메탄올을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 염화메틸렌에 용해하고, 1%수산화나트륨 수용액으로 추출한다. 물층은 5% 염산수용액으로 pH 9로 하며, 분리한 오일은 3배의 염화메틸렌으로 추출한다. 혼합한 추출액은 건조하고, 여과하여 감압증류해서 거품의 생성물을 얻는다. 이소프로필알콜에서 재결정하여 표제화합물을 얻는다(융점 50-51°).

d₆ 디메틸설피드 사이드에서의 NMR(100MHz)스펙트럼에 의해 이소프로필알콜 1/4몰에 존재함을 알 수 있다.

$C_{15}H_{21}N_5O_3S_2$ $1/4C_3H_8O$ 의 분석

산출치 : C 47.47 H 5.82 N 17.57 S 16.09

실측치 : C 47.51 H 6.21 N 16.40 S 15.97

[실시예 10]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-3-메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 5-디메틸아미노 메틸-3-메틸-2-푸란메탄올

3-메틸-2-푸르푸릴알콜(11.2g : 0.1몰 : J. Am. Chew. Soc., 72, 2195(1950)의 방법에 따라 제조됨), 디메틸아민 하이드로클로라이드(12.23g, 0.15몰) 및 37%포름알데히드(12ml 0.15몰)의 혼합물을 2.5시간동안 약 5° 로 교반하고, 주위온도에서 하룻밤 방치한다. 용액을 스팀욕에서 10분간 가열하고, 물 12ml로 희석하여, 탄산나트륨에 의해 염기성으로 한다. 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 건조, 여과하고 감압증류하여 본 표제의 화합물을 얻는다(비점 : 88-96/0.05-0.08mmHg).

B. 2-[5-디메틸아미노 메틸-3-메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민 얼음 배스에서 -10° 로 냉각된 진한 염산 20ml 중의 2-아미노 에탄올염산(2.27g, 20.0밀리몰)용액에 상기 A(3.38g : 20.0밀리몰)을 적가하고 혼합물을 15분간 교반후 0° 에서 하룻밤 방치한다. 17시간후 냉각된 용액을 수산화칼륨 용액에 의해 강염기로 하고 5배의 염화메틸렌으로 추출한다. 혼합된 유기층을 건조하고, 여과하여 감압하에 증류해서 본 표제화합물(4.16g)을 얻는다(비점 : 110-128/0.1mmHg).

C. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드의 메탄올서스펜션과 등몰량의 2-[(5-디메틸아미노메틸-3-메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민이 반응해서 생성된 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드를 과량의 메틸아민으로 처리하여 표제화합물을 얻는다.

[실시예 11]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

A. 2-디메틸아미노메틸-3-메틸푸란

200ml의 염화메틸렌에 용해된 3-메틸-2-푸르푸릴알콜(25.2g : 22.5밀리몰)과 트리에틸아민(27.3g : 27.0밀리몰)의 용액을 얼음 배스에서 -15°C로 냉각시키고 30ml의 염화메틸렌에 용해된 염화티오닐(18.0ml, 24.8밀리몰)의 용액을 -10° 에서 -15° 로 유지시키면서 한방울씩 가한다. 15분후, 이 혼합물을 얼음-물에 붓고 유기층을 분리한다. 3-메틸-2-클로로메틸푸란을 함유한 염화메틸렌 층은 400ml의 무수에탄올에 용해된 디메틸아민(137.0g : 3.04몰)의 교반된용액에 0° 로 가한후 이 결과의 용액을 주위온도에서 17시간동안 교반시킨다. 이것을 감압하에서 증발시킨후 잔사를 400ml의 물과 혼합하고, 40% 수산화나트륨 수용액으로 강염기화한후 염화메틸렌으로 5회 추출한다. 조합된 추출물은 건조시키고, 필터로 거른후 감압하에서 증발하여서 26.0g의 상기의 본 화합물을 얻는다(비점 64-70° , 20mmHg).

TLC[실리카CHCl₃ : CH₃OH(85 : 15)]의 Rf=0.50° 임.

B. 2-클로로 메틸-5-디메틸아미노 메틸-3-네틸푸란 250ml 의 클로로포름에 용해된 2-디메틸아미노메틸-3-메틸푸란(6.5g : 37.0밀리몰)(단계 A에서 제조된 것)의 용액에 파라포름알데하이드(1.67g : 55.7밀리몰)과 염화아연(312mg)을 가한후, 염화수소 가스를 주위온도로 15분간 교반하면서 거품통과시킨다. 교반을 2시간동안 계속한 후 다시 1시간동안 더 교반시킨다. 이때 파라포름알데하이드(1.67g : 55.7밀리몰)을 가하고 15분간 HCl가스를 천천히 통과시킨다. 주위온도로 15분간 교반한후, 셀라이트로 여과시킨후 여과시킨것은 감압하에서 증발시켜 상기의 본 화합물(4.97g)을 얻으며, 이때 이 화합물은 더 정제할 필요없이 하기 단계 C에서 사용할 수 있다.

NMR(60MHz)(DCI₃) δ : 6.33(s, 1H) : 4.55(s, 2H) : 4.30(d, 2H) : 2.83(d, 6H) : 2.13(s, 3H)

C. 2-[(5-디메틸아미노 메틸-4-메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민

얼음물 배스에서 냉각된 20ml의 진한염산내의 2-클로로메틸-5-디메틸아미노메틸-3-메틸푸란(773mg, 45밀리몰)(단계 (B)에서 제조된 것)용액에 2-아미노에탄올 하이드로클로라이드(392mg, 3.45밀리몰)을 가한후, 혼합물을 30분간 교반시킨다. 이 용액을 3일간 0° 로 방치한 후, 50% KOH용액으로 염기화 한후 염화메틸렌으로 5회 추출시킨다. 조합된 추출물은 건조, 여과시키고 감압하에서 증발시켜 유사 상기의 본 화합물을 산출시킨다. 이 화합물을 순수 에탄올로 용해하고, 염산 무수물로 처리하고 감압하에서 증발처리시킨다. 잔사를 뜨거운 이소프로필 알콜로 용해하고 목탄처리후, 필터로 걸르고 농출시켜서 염산염을 결정화 시킨다. 이소프로필 알콜로 부터 재결정화 시키면 녹는점 185-190° (분해)의 디하이드로클로라이드 염의 상기의본 화합물이 산출된다.

D. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드의 메탄올 서스펜션을 동물의 2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(단계(C)에서 제조된 것)과 반응시키고 이 결과의 3-{2-[(5-디메틸아미노

메틸-4-메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드를 과량의 메틸아민과 반응시켜서 상기의 본 화합물을 생성시킨다.

[실시예 12]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-히드록시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드
A. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

25ml의 무수메탄올에 용해된 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(2.14g : 10.0mmole)의 용액을 35분간 걸쳐 얼음물을 배스에서 1°C로 냉각된 180ml의 무수메탄올 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(1.78g : 10.0mmole)의 서스펜전에 한방울씩 가한다. 0° 에서 15분이 경과한 후 상기의 본 화합물이 생성된다.

TLC[실리카/CH₂Cl₂ : CH₃OH (9 : 1)]의 Rf=0.48이 됨. 2.0ml의 용액정제수를 6.0N 염산으로 산성이 되게 하고 가열없이 감압하에서 증발처리하면 염화수소의 염으로 상기의 본 화합물이 산출된다.

NMR(100MHz)(D₂O) δ : 6.45(d, 1H) : 6.19(d, 1H) : 4.14(s, 2H) : 4.0(s, 3H) : 3.64(s, 2H) : 3.37(t, 2H) : 2.65(s, 6H) : 2.61(t, 2H).

B. 3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-히드록시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

단계(A)의 용액에, 얼음 배스에서 0° 로 냉각시킨채 25ml의 무수메탄올 내의 수산화나트륨 펠릿(2.10g : 52.5밀리몰)용액을 가한다. 0° 의 온도에서 2시간동안 그리고 주위온도에서 68시간동안 교반후, 이 혼합물은 8.75ml(52.5밀리몰)의 6.0N 염산 수용액으로 중화시킨후 10분간 교반후 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 95%에틸알콜에서 결정화하여서 메탄올에 녹는 조생성물을 얻은 후, 여과시켜서 염화나트륨을 제거하고 60g의 실리카겔에 장치한 후 염화메틸렌-메탄올의 그래디언트용출법으로 크로마토그래피시킨다. 적절한 부분을 조합시키고 감압하에서 증발시키면 3.19g이 산출된다. 메탄올 수용액에서 재결정화 시키면 상기의 본 화합물이 산출된다(융점 : 109-122°).

C₁₂H₁₈N₄O₄S₂의 분석

산출치 : C 41.61 H 5.24 N 16.17 S 18.51

실측치(1.15% H₂O 보정) : C 41.59 H 5.32 N 16.32 S 18.81

[실시예 13]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

25ml의 메탄올에 용해된 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민(3.30g : 15.4밀리몰)용액을 얼음물 배스에서 12-15°C로 냉각시킨 3,4-디메톡시 1-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드(2.50g, 15.4mmole)(실시예 4, 단계(A)에 따라 준비된 것)의 잘 교반된 서스펜전에 14분간 걸쳐 한 방울씩 가하였다. 이 용액을 주위온도에서 1.5시간동안 교반하여서 상기의 본 화합물을 메탄올 용액으로 산출시킨다.

B. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

얼음물의 배스에서 5°C로 냉각된 단계(A)의 메탄올 용액에 8분간 무수메틸아민을 가한후 이 반응 혼합액을 주위온도에서 17시간동안 교반시킨다. 감압하에서 증발처리하여 황색유가 산출되는데 55g의 실리카겔에 위치치시킨후 염화메틸렌-메탄올로 그래디언트용출시켜 크로마토그래피처리한다. 적절한 부분을 증발시키고, 메탄올에 용해후 디에틸에테르로 희석하여서 P₂O₅ 상에서 3시간동안 주위온도에서 진공상태로 건조시킨 고체물로 상기의 본 화합물(2.32g)이 산출된다(녹는점 : 86-92°).

C₁₃H₂₁N₅O₂S₂의 분석

산출치 : C 45.46 H 6.16 N 20.39 S 18.67

실측치 : C 45.24 H 6.24 N 20.41 S 18.90

[실시예 14]

3-알릴아미노-4-{2[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

얼음물의 배스에서 0° 로 냉각시킨 200ml의 메탄올중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(2.08g : 11.7밀리몰)의 부분적인 서스펜전에 45분간 걸쳐 30ml 메탄올 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-푸릴)메틸티오]에틸아민용액을 가한다. 첨가가 끝나면, 10.5ml의 알릴아민을 가하고 이용액은 주위온도에서 18시간동안 교반시킨다. 이 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 120g의 실리카겔상에 위치한후 염화메틸렌-메탄올의 그래디언트 용출로 크로마토그래피시킨다. 적절한 부분을 조합시키고, 감압하에서 증발시켜 잔사를 이소프로필알콜로 결정시키면 상기의 본 화합물이 산출된다(융점 : 83-86°).

NMR(100MHz) (d₆디메틸설폭사이드)스펙트럼 결과에 의하면 약 0.9몰의 이소프로필알콜이 존재함을 알 수 있다.

$C_{15}H_{23}N_5O_3S_2$. 0.9 C_3H_8O 의 분석

산출치 : C 48.36 H 6.92 N 15.93 S 14.59

실측치 : C 48.46 H 6.96 N 16.13 S 14.58

실시예 15

3-메틸아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드 및 3,4-비스-2-[(5-메틸아미노 메틸-2-푸릴)에틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

A. 3-메틸아미노-4-{2-[(5-메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

8° 로 냉각된 210ml의 메탄올 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸(1.89g : 10.5밀리몰)의 부분적인 서스펜전에 한꺼번에 21ml의 메탄올 내의 2-[(5-메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(0.7g : 3.51밀리몰)(벨기에 특허 857,388에 따라 제조된 것)용액을 첨가한다. 이 혼합물을 15분간 교반한 후 얼음물의 배스에서 1°C로 냉각시킨 후, 무수 메틸아민을 6분동안 용액에 거품첨가시킨다. 15분간 교반 후, 이 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 아세토니트릴에서 아세토니트릴-메탄올-빙초산(50 : 50 : 0.5)의 그라디언트용출을 사용하면서 110g의 실리카겔상에 위치시킨다.

Rf : 0.50[TLC-실리카/CH₃CN : CH₃OH : CH₃COOH(50 : 50 : 1)]의 첫번째 용출성분을 지닌 적절한 부분을 조합한 후 감압하에서 증발시켜서 거품상의 상기 본 화합물을 산출시킨다(녹는점 50-56°). d₆디메틸설폭사이드의 NMR스펙트럼(100MHz)는 다음과 같다.

NMR 스펙트럼(100MHz) (d₆디메틸설폭사이드 : δ 6.20(m, 2H) : 3.80(s, 2H) : 3.62(s, 2H) : 3.50(t, 2H) : 2.90(s, 3H) : 2.70(t, 2H) : 2.28(s, 3H) 또한 약 0.2몰의 메탄올의 존재를 보임.

$C_{12}H_{19}N_5O_3S_2$. 0.2CH₃OH의 분석

산출치 : C 41.65 H 5.65 N 19.96 S 18.28

실측치 : (1.42% 물로 보정) : C 41.98 H 5.69 N 19.54 S 18.54

B. 3,4-비스{2-[(5-메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

Rf=0.07[TLC-실리카/CH₃CN : CH₃OH : CH₃COOH (50 : 50 : 1)]인 단계(A)에서의 크로마토그래피로부터 더 낮게 용출한 성분을 함유한 부분을 조합하여 증발처리 후 잔사를 2.5N수산화나트륨과 에틸아세테이트 사이에서 분리시킨다. 수용성층은 에틸아세테이트로 수회 추출하고 조합된 유기층은 건조 후 감압하에서 증발처리하여 유상의 상기 본 화합물을 산출시킨다.

d₆ 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz) : δ 6.22(m, 4H) : 3.82(s, 4H) : 3.65(s, 4H) : 3.50(t, 4H) : 2.72(t, 4H) : 2.30(s, 6H)

[실시예 16]

3-{4-(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴) 부틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

40ml의 무수메탄올에 용해된 4-(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-부틸아민용액(1.5g : 7.64밀리몰)(미국특허 제 4,128,658에 서술된 공정에 따라 생산된 것)을 얼음물의 배스에서 3° 로 냉각시킨 200ml의 무수메탄올내의 3,4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(1.36g : 7.64밀리몰)의 교반용액에 45분간 걸쳐 한방울씩 가한다. 3° 에서 15분 후, 무수 메틸아민을 10분 동안 냉각된 용액에 거품통과 시킨다. 이것을 감압하에서 증발시키고 잔사를 60g의 실리카겔에 위치시켜 아세토니트릴-메탄올의 그라디언트용출을 써서 크로마토그래피처리한다. 적절한 부분을 조합하여서 2.16g의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 재결정화시키면 상기의 본 화합물이 산출된다(녹는점 152-153°).

$C_{14}H_{23}N_5O_3S$ 의 분석

산출치 : C 49.25 H 6.79 N 20.51 S 9.39

실측치 : C 49.41 H 6.87 N 20.61 S 9.28

[실시예 17]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴) 메틸티오] 에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

A. 3-메틸아미노-4-(2-머캅토에틸)-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

20ml의 메탄올에 용해된 2-아미노에탄 티올용액(염산염 1.91g : 16.8밀리몰)을 얼음물의 배스에서 1°C로 냉각된 250ml의 메탄올 내의 잘 교반된 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(3.0g : 16.8mmole)의 서스펜전을 한방울씩 첨가한다. 2-4° 에서 10분이 경과한 후 메틸아민을 6분간 냉각된 용액에 거품통과하고 주위온도로 30분간 더 교반시킨다. 이것을 감압하에서 증발시키고 잔사를 45g의 실리카겔에 위치시킨 후 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피시킨다. 적절한 부분을 조합하고 증발시킨 후 생성물(2.43g)을 무수메탄올로 결정화 한다. 따라서, 본 표제의 화합물이 생성된다(녹는점 259-260° (분해)).

$C_5H_{10}N_4O_2S$ 의 분석

산출치 : C 27.03 H 4.54 N 25.20

실측치 : C 27.13 H 4.55 N 24.86

B. 3-{2-[15-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

20ml의 진한염산중의 3-메틸아미노-4-(2-메캡토 에틸-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(1.0g : 4.5밀리몰)(단계(A)에서 준비된 것)과 5-디메틸아미노메틸-2-푸란메탄올(0.82g : 4.5밀리몰)(J. Chem. soc., 4128(1958)에 따라 제조된 것)을 함유한 혼합물을 2시간동안 얼음물의 배스에서 교반시키고 0° 에서 64시간동안 방치시킨다. 이것을 주위온도에서 24시간동안 교반한 후 감압하에서 가열없이 건조시키고 잔사를 물과 염화메틸렌사이에서 분리시킨다. 수용층은 이탄산나트륨으로 염기성을 띄게하고 염화메틸렌으로 추출시킨다. 조합된 유기층은 포화염수액으로 세척후, 건조시키고 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 25g의 실리카겔에 위치시키고 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피 처리한다. 적절한 부분을 증발시키고 생성물은 메탄올로 부터 결정화 시켜 본 표제 화합물을 생성시킨다(녹는점 92-96°).

[실시예 18]

3-{2-[5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

A. 3-메틸아미노-4-(2-메르 캡토 에틸)-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

25ml의 메탄올에 용해된 2-아미노 에탄티올(염산염 2.04g, 18.0밀리몰)용액을 30분간에 걸쳐서 3° 로 냉각된 150ml의 메탄올내의 잘 교반된 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-디옥사이드(2.92g : 18.0밀리몰)(실시예 4, 단계(A)로 부터 준비된 것)에 한방울씩 첨가한다. 10분후, 무수메틸아민을 6분간 용액에 거품 통과시키고 주위 온도로 20분간 더 교반시킨다. 이것을 감압하에서 증발시키고 잔사를 45g의 실리카겔에 위치시키고 증발시켜서 2.74g의 생성물을 얻는다. 메탄올과 95%에탄올로부터 재결정화시키면 본 표제의 화합물이 산출된다.(녹는점 191-193°).

B. 3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

3-메틸아미노-4-(2-머캡토 에틸)-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드 [단계(A)에서 제조된 것]을 실시예 17, 단계(B)에 서술된 공정에 따라 진한염산내의 5-디메틸아미노메틸-2-푸란-메탄올 일당량과 반응시키면, 본 표제의 화합물이 산출된다. 실시예 13생성물과 동일.

[실시예 19]

3-{2-[5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-디메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

200ml의 메탄올에서 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(2.08g : 11.7밀리몰)의 부분적인 서스펜션(6°C)에 45분간에 걸쳐 50ml의 메탄올내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(2.5g : 11.7밀리몰)을 한방울씩 가한다. 첨가가 끝나면, 무수디메틸아민을 10분간 6° 로 유지시키면서 용액에 거품통과시킨다. 주위온도에서 18시간동안 교반한후, 감압하에서 증발시키고 잔사를 200g의 실리카에 위치시키고 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출로 크로마토그래피 시킨다. 적절한 부분을 조합시켜 증발후 잔사를 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출을 써서 75g의 산화알루미늄상에서 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합하고 감압하에서 증발 처리하면 본 표제의 화합물이 산출된다(녹는점 139-142°).

C₁₉H₂₄N₅O₃S₂의 분석

산출치 : C 44.90 H 6.46 N 18.70 X S 17.12

실측치 : (0.51% H₂O로 보정) : C 44.77 H 6.25 N 18.89 S 17.42

[실시예 20]

3-{2-[2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

300ml의 메탄올에 용해된 2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아민용액(디하이드로클로라이드 4.27g : 14.0밀리몰)을 10° 로 250ml의 메탄올 내의 잘 교반된 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(2.5g : 14.0밀리몰)에 가한다. 10° 에서 15분이 경과한 후 이 용액을 냉각조에서 1° 로 냉각시키고 무수메틸 아민을 10분간 용액에 거품통과시킨다. 이것을 감압하에서 증발시키고 잔사를 60g의 실리카겔에 위치시키고 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출을 써서 크로마토그래피시킨다. 생성물 4.53g을 함유한 적절한 부분을 80g의 산화알루미늄상에 위치시키고 에틸아세테이트-메탄올의 그라디언트용출을 써서 재크로마토그래피시킨다. 적절한 부분을 조합시키고 증발시켜 메탄올에서 결정화하는 거품상의 2.38g의 본 표제의 화합물을 산출시킨다(녹는점 196-198° (분해)).

C₁₉H₁₆N₆O₂S₃의 분석

산출치 : C 31.90 H 4.28 N 29.77 S 25.55

실측치 : C 31.85 H 4.24 N 29.79 S 25.45

[실시예 21]

3-{2-[2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-(2-프로피닐)아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-

디옥사이드

25ml의 메탄올에 용해된 2-[(2-구 아 니 디 노 티 아 졸-4-일) 메 틸 티 오]-에 틸 아 민(디 하 이 드 로 클 로 라 이 드, 3.42g : 11.2밀리몰) 용액을 200ml의 메탄올 내의 잘 교반된 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디 옥 사 이 드(2.0g : 11.2밀리몰)의 서스펜션(8°C)에 가한다. 8-10° 에서 15분간 방치한 후 1° 로 냉각시키고 15ml의 메탄올 내의 6.0ml 2-프로피닐아민 용액을 가한다. 이 반응 용액을 감압하에서 증발시키고 잔사를 50g의 실리카겔에 위치시키고 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출을 써서 크로마토그래피시킨다. 메탄올로 결정질의 생성물(1.74g)을 산출시킨다. 이를 뜨거운 메탄올에 녹이고, 셀라이드로 여과시킨 후, 냉각시켜 본 표제의 화합물을 얻는다(녹는점 176-178°).

C₁₂H₁₆N₈O₂S₃의 분석

산출치 : C 35.99 H 4.03 N 27.98 S 24.02

실측치 : C 35.82 H 4.12 N 28.41 S 24.28

[실시에 22]

3-{2-[2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴]메틸티오}에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디 옥 사 이 드

A. N-카르보 페녹시-N-메틸아미노 아세트 니트릴

11의 염화메틸렌(얼음물의 배스에서 냉각된 것)중의 메탈아미노 아세트니트릴하이드로클라이드(100g : 0.94몰)의 서스펜션에 트리에틸아민(260ml, 1.88몰)과 500ml의 염화메틸렌내의 페닐클로로포르메이트(155.0g : 0.99몰) 용액을 가한다. 이것을 환류온도로 18시간 가열하고, 감압하에서 증발시켜 11의 디에틸 에테르로 분말화되는 반고체를 산출하고 여과시킨다. 이것을 감압하에서 증발시키고 잔사를 진공 증류하여 본 표제의 화합물(123g)을 얻는다(비점 111-113° /0.25mmHg).

NMR 스펙트럼(60MHz)(CDCl₃) δ : 7.23(m, 5H) 4.30(s, 2H), 3.13(s, 3H)

B. (N-카르보 페녹시-N-메틸아미노)티오 아세트 아마이드

917ml의 무수 DMF에서 N-카르보 페녹시-N-메틸아미노 아세트니트릴(131.0g : 0.69몰)(단계(A)에서 제조된 것)과 티오 아세트아מיד(57.1g : 0.71mole) 용액을 발열반응이 발생할때까지 염화수소 가스로 처리하고, 20분간 스팀배스에서 가열한다. 이것을 감압하에서 부분적으로 증발시켜서 용매를 제거하고, 포화 NaHCO₃용액으로 염기성을 띄게하고, 에테르와 물 사이에서 분리시킨다. 수용액 층은 에테르로 추출하고 조합된 에테르 층은 물로 세척하고, 염화나트륨 용액으로 포화시킨 후 건조한다. 용매를 여과하고 증발시켜 메틸 시클로hex산으로 분말화되는 교체를 산출시킨다. 이소프로필알콜로 재결정화시키면 본 화합물이 산출된다(녹는점 101-103°).

C₁₀H₁₂N₂O₂S의 분석

산출치 : C 53.55 H 5.40 N 12.49 S 14.30

실측치 : C 53.65 H 5.51 N 12.69 S 14.41

C. 4-클로로메틸-2-(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)메틸티아졸

6ml의 순수 에탄올에서(N-카르보페녹시-N-메틸아미노) 티오아세트 아마이드(1.0g : 4.46밀리몰)과 무수피리딘(0.36ml : 4.46밀리몰) 용액에 순수 에탄올 3ml 중의 1, 3-디클로로프로판올(10.57g : 4.49밀리몰) 용액을 가한다. 이 혼합물을 환류온도에서 1.5시간동안 가열시키고, 감압하에서 증발시킨 후 유상의 잔사를 에테르와 물 사이에서 분리한다. 수용액층은 에테르로 추출하고, 조합된 에테르 층은 물로 세척하면 염화나트륨 용액으로 포화시킨 후 건조한다. 여과 및 증발처리에 의해 점성유의 본 화합물 1.02g이 산출된다.

TLC [실리카/CH₂Cl₂ : CH₃CN(85 : 15)]의 Rf=0.82임.

NMR 스펙트럼(60 MHz)(COCl₂) δ : 7.16(m, 6H) : 4.77(넓은 s, 2H) : 4.60(s, 2H) : 3.07(넓은 s, 3H)

D. 2-[[2-(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)메틸-4-티아졸릴]메틸티오}에틸아민

0°, 질소 대기하의 290ml 순수 에탄올에 용해된 소듐 메톡사이드(26.1g : 0.48몰) 용액에 시스트 아민하이드로클로라이드(27.6g : 0.25몰)과 218ml 순수 에탄올을 가한다. 0° 에서 1시간동안 교반한 후 218ml 순수 에탄올 중의 4-클로로메틸-2-(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)메틸티아졸(72.5g : 0.24몰)(218ml 순수 에탄올에서)을 15분에 걸쳐 가하였다. 이 반응 혼합물을 주위온도에서 18시간동안 교반시키고, 여과시킨 후 감압하에서 증발처리하면 염화메틸렌과 물 사이에서 분리되는 유상이 산출된다. 수용액층은 염화메틸렌으로 추출하고, 건조, 여과 및 감압하에서 증발처리시키고 n-프로판올에서 푸마릭산(23.6g)으로 처리하면 염(47.0g)이 산출되는 유상의 생성물(68.5g)이 산출되었다. 순수 에탄올로 재결정화시키면 푸마레이트 염의 본 화합물이 산출된다(녹는점 145-146°).

C₁₅H₁₉N₃O₂S₂ · C₄H₄O₄의 분석

산출치 : C-, 50.31 H 5.11 N 9.27 S 14.14

실측치 : C 50.02 H 5.16 N 9.47 S 14.22

E. 2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸일)메틸티오}에틸아민

질소 대기하에 2-[2-N-카르보 페톡시-N-메틸아미노)메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아민(0.50g : 1.48mmole)(단계 D에서 제조된 것)용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.17g : 4.48mmole)를 가하고 혼합물은 환류온도에서 0.5시간동안 가열한다. 테트라하이드로푸란 10ml를 더 가하고 3시간동안 가열한다. 이 반응혼합액을 물 0.17ml, 15% 수산화나트륨용액 0.17ml 및 물 0.51ml로 처리한후 셀라이트로 여과시켜 건조시킨다. 이를 더 여과시키고 감압하에서 증발처리하여 순수 에탄올에 용해되는 유상을 얻고 디에틸에테르로 희석시키고 무수염산으로 산성화시킨다. 상기 본 화합물의 염 산염을 수집하여 2.5N 수산화나트륨과 염화메틸렌사이에서 분리한다. 유기층을 물로 세척하여 건조처리후 여과시킨다. 이것을 감압하에서 증발처리 하면 30ml 고온 아세트 니트릴에서 무수 옥살산(0.24g : 1.90밀리몰)과 조합된 상기 본 화합물의 유리염기가 유상(0.22g : 0.95mmole)으로 산출된다. 이것을 고온의 순수 에탄올로부터 증발처리하면 본 화합물이 산출되어었다(녹는점 168-171°).

$C_9H_{17}N_3O_4S_2 \cdot 2C_2H_4O_4$ 의 분석

산출치 : C 39.95 H 5.15 N 10.21 S 15.59

실측치 : C 37.95 H 5.04 N 9.81 S 15.27

F. 3-{(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

80ml 에탄올 중의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(0.74g : 4.17밀리몰)의 냉각서스펜전(6°)에 45분간에 걸쳐 2-[(2-디메틸아미노 메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아민(0.96g : 4.17밀리몰)(단계 E에서 제조된 것) 용액을 한방울씩 가하여 3-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(Rf=0.64실리카/CH₂Cl₂ : CH₃OH (9 : 1))을 얻는다. 온도를 6° 로 유지하고 무수 메틸아민을 용액에 8분간 거품통과시킨다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 80g실리카겔에 위치시킨후 염화메틸렌-에탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피시켜서 0.52g의 생성물을 산출한다. 이소프로필 알콜/에테르로 재결정화시켜 본 화합물을 얻는다(녹는점 144-148° (거품상)).

$C_{12}H_{20}N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 38.28 H 5.35 N 22.32 S 25.55

실측치 : C 37.89 H 5.43 N 22.19 S 25.40

[실시에 23]

3-{2-[2-디메틸아미노 메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

A. N-카르보 에톡시-N-메틸아미노 아세트 니트릴

트리에틸아민(5.2ml : 37.6mmole)을 20ml 염화메틸렌에서 메틸아미노아세트니트릴 하이드로클로라이드(2.0g : 18.8밀리몰)서스펜전에 가한다. 이 결과의 서스펜전을 얼음 배스에서 냉각시키고 10ml 염화메틸렌에서 에틸클로로포름용액(2.14g : 0.19.8밀리몰)을 0.5시간에 걸쳐 가한후. 이것을 환류온도에서 18시간 동안 가열한다. 이 반응 혼합액을 감압하에 증발처리하면 디에틸에테르로 분할이된 반고체잔사가 산출되고, 이를 여과한후 감압하에서 증발시키면 유사(2.2g)의 본 화합물이 산출된다(비점 96-98° /5.2mmHg).

B. (N-카르보에톡시-N-메틸아미노)티오 아세트 아마이드

175ml 무수 DMF에서 N-카르보 에톡시-N-메틸아미노아세트니트릴(9.8g : 6.9밀리몰)[단계 A에서 제조된 것], 및 티오 아세트아미드(10.35g : 13.8밀리몰)을 격렬한 발열반응이 발생할때까지 염화수소 가스로 처리하고, 스팀배스에서 15분간 가열한다. 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 염기성을 띄게하고, 에테르로 추출한후, 물로 세척하고 건조한다. 에테르 층을 감압하에서 증기처리하여 염화메틸렌에 용해되는 고체물을 얻어서, 물로 세척한다. 유기층은 건조, 여과한후 감압하에서 증발처리하여 생성물(2.5g)을 얻는다. 에틸아세테이트-헥산으로 재결정화하면 상기의 본 화합물이 제조된다(녹는점 91-93°).

$C_6H_{12}N_2O_2S$ 의 분석

산출치 : C 40.89 H 6.87 N 15.96 S 18.92

실측치 : C 40.73 H 6.85 N 16.13 S 18.86

C. 2-(N-카르보 에톡시-N-메틸아미노)메틸-4-카르보에톡시티아졸

180ml 순수 에탄올에 용해된 (N-카르보 에톡시-N-메틸 아미노)티오 아세트 아마이드(30.7g : 0.17밀리몰)[단계 B에서 제조된 것] 용액에 130ml 순수 에탄올 의의 에틸브롬 피루 베이트(25.0ml : 0.20mole) 용액을 다. 반응혼합물을 환류온도에서 17시간동안 가열시킨후 감압하에서 증발시키고, 잔사를 에테르와 물 사이에서 분리한다. 유기층은 물로 세척하고 염화나트륨용액으로 포화시킨후, 건조, 여과시키고, 감압하에서 증발처리시켜 실리카겔에 위치시킨후 디에틸에테르를 용출용매로 크로마토그래피시키면 유상이 얻어진다. 따라서, 유사형의 본 화합물이 제조된다.

[TLC실리카/CH₂Cl₂ : CH₃CN(85 : 15)]의 Rf=0.50.

NMR 스펙트럼(60 MHz)(d₆디메틸설폭사이드에서) δ : 8.49(s, 1H) : 4.79(s, 2H) : 4.23(m, 4H) :

3.00(s, 3H) : 1.30(q, 6H).

D. 2-디메틸아미노 메틸-4-하이드록시메틸티아졸

80ml 무수테트라하이드로푸란 중의 리튬알루미늄 하이드라이드의 냉각 서스펜전에 1시간에 걸쳐 160ml 무수테트라하이드로푸란중의 2-[N-카보 에톡시-N-메틸아미노] 메틸-4-카르보에톡시티아졸(20.0g : 0.07mole) [단계 C에서 제조된 것] 용액을 가한다. 이 반응혼합물을 환류온도에서 8시간동안 가열, 냉각 및 Na₂SO₄와 40% 수산화칼륨으로 분해한다. 이 혼합액을 여과 건조 및 감압하에서 증발처리하면 4.2g의 상기 본 화합물이 유상으로 산출된다.

TLC(산화알루미늄/CH₃CN) Rf=0.45

NMR스펙트럼(60MHz) (CDCl₃) δ : 7.17(s, 1H) : 4.73(d, 2H) : 3.43(s, 2H) : 3.35(s, 6H).

E. 2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아민

2-디메틸아미노 메틸-4-하이드록시메틸티아졸[단계 D에서 제조된 것]을 티오닐클로라이드와 반응시키고 이 결과의 2-디메틸아미노메틸-4-클로로메틸티아졸을 동일몰의 시스트 아민 하이드로클로라이드와 2당량의 염기와 실시예 22단계 D의 일반공정에 준하여 반응시키면 상기의 본 화합물이 산출된다.

F. 3-{2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드[실시예 4, 단계 A에서 제조된 것] 메탄올 서스펜전을 동물의 2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오] 에틸아민 [실시예 22 단계 E에서 준비된 것]과 반응시키고 이 결과의 3-{2-[(2-디메틸아미노 메틸-4-티아졸릴)메틸티오] 에틸아미노} -4-메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드를 메틸아민으로 처리하면, 상기의 본 화합물이 산출된다.

[실시예 24]

3-아미노-4-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노} -1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

30ml 메탄올에 용해된 2-[(2-구아니디노 티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아민(2.75g : 11.9밀리몰) [2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아민 디하이드로클로라이드(4.0g : 13.0밀리몰)를 2.5N 수산화나트륨 용액으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하여 얻는 것]을 1시간에 걸쳐서 220ml 메탄올 내의 잘 교반된 2, 4-디메톡시-(1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(2.12g : 11.9밀리몰) 냉각 서스펜전(0°C)에 가한다. 0° 는 유지시키는 동안, 무수 암모니아를 용액에 6분간 거품통과시키고 주위온도에서 0.5시간동안 계속 교반한다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 잔사를 실리카겔 120g에 위치시킨 후 염화 메틸렌-메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합, 증발시키고, 잔사를 염화 메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출을 써서 40g의 실리카겔상에서 다시 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합, 진공농축, 여과 및 높은 진공하에서 건조시키면 상기의 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 134-149° , 거품상).

NMR 스펙트럼(100MHz) (d₆디메틸설폭사이드/D₂O/DCI) δ : 7.16(s, 1H) ; 3.84(s, 2H) ; 3.52(t, 2H) ; 2.75(t, 2H) ; 약 1.2mole의 메탄올의 존재도 나타남.

C₉H₁₄N₆O₂S₃. 12CH₃OH의 분석

산출치 : C 30.65 H 4.72 N 27.95 S 23.99

실측치 : (1.3% H₂O로 보정) : C 230.19 H 4.32 N 27.91 S 24.71

[실시예 25]

3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-(2-하이드록시메틸아미노)-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드

3° 의 200ml 무수 메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드(2.05g : 11.5밀리몰)의 잘 교반된 서스펜전에 30분에 걸쳐 40ml 무수메탄올에서의 2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아민(디하이드로클로라이드로부터 : 3.5g : 11.5밀리몰) 용액을 가한다. 3° 에서 15분동안 방치한 후, 10ml 메탄올에서의 에탄올 아민(1.03ml, 17.3밀리몰) 용액을 급속히 적가하고 15분동안 교반시킨다. 감압하에서 증발처리시켜서 메탄올로부터 결정화된 거품상의 생성물을 산출시킨다. 메탄올로부터 2번 재결정화하여 본 화합물을 얻는다. 녹는점(115°)에서 천천히 수지화가 시작되며 175° 에서 분해가 시작된다.

C₁₁H₁₈N₆O₂S₃의 분석

산출치 : C 32.50 H 4.46 N 27.57 S 23.66

실측치 : (3.85% H₂O로 보정) : C 32.77 H 4.21 N 27.90 S 24.39

[실시예 26]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노} -4-히드라지노-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드

30ml 무수 메탄올에 용해된 2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아민(2.41g : 11.2밀리몰) 용액을 45분간 걸쳐 250ml 메탄올 중의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(2.0g :

11.2밀리몰)의 잘 교반된 냉각 서스펜전에 가한다. 0° 로 15분동안 교반한 후 30ml 무수메탄올에서 무수 히드라진(1.8g : 56.13밀리몰) 용액을 즉시 가하고, 30분간 계속 교반한다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 고체잔사를 클로로포름으로 처리하고 여과하여서 3.28의 본 화합물을 산출한다(녹는점 170° (분해)).

[실시예 27]

3-메틸아미노-4-{2-[(2-피리딜)메틸티오] 에틸아미노} -1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

25ml 무수 에탄올에 용해된 2-[(2-피리딜)메틸티오] 에틸아민용액 (디하이드로브로마이드로부터 3.5g : 10.6밀리몰) [벨기에 특허 779,775에 서술된 공정에 따라 제조된 것]을 30분에 걸쳐 0-5° 의 얼음물 베스에서 200ml 무수 메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드 서스펜전에 가한다. 15분간 교반한 후, 무수메틸아민을 용액에 15분간 거품 통과시킨다. 이 반응 혼합물을 주위온도에서 45분간 교반하고, 감압하에서 증발시키고 잔사는 메탄올로 결정화한다.

메탄올로 결정화하면 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 168-171°).

C₁₁H₁₅N₅O₂S₂의 분석

산출치 : C 42.15 H 4.82 N 22.35 S 20.46

실측치 : C 22.28 H 20.73 N 42.07 S 4.75

[실시예 28]

3-{2-[(4-메틸-1, 2, 5-옥사디아졸-3-일)메틸티오] 에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

A. 3-하이드록시메틸-4-메틸푸라잔

질소대기하의 180ml 테트라하이드로푸란(얼음 베스에서 냉각)에서 3-메틸-1, 4-푸라잔 카복실산(27.0g : 0.21몰) 용액에 테트라하이드로푸란(8.25g : 0.84몰) 중의 1.02M의 보란용액을 적가하였다. 첨가가 끝나면, 주위온도에서 하룻밤동안 방치한다. 20시간후, 6N염산을 수소의 분해가 끝날때까지 가하고 이 반응혼합물을 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 염화메틸렌과 물 사이에서 분리하고, 탄산칼륨으로 염기성을 띄게한후 염화메틸렌 추출물은 건조시키고 감압하에서 증발시키면 21.0g의 생성물이 산출된다. 이를 진공증류시키면 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 99° /1mmHg).

B. 2-[(4-메틸-1, 2, 5-옥사디아졸-3-일)메틸티오] 에틸아민

60ml의 48% 브롬산에 용해된 3-히드록시메틸-4-메틸푸라잔(2.49g : 21.8밀리몰) (단계 A에서 제조된 것)과 2-아미노에탄티올 하이드로클로라이드(2.48g : 21.8밀리몰) 용액을 교반하고 환류온도에서 23시간동안 가열시킨 후 주위온도에서 40시간동안 방치한다. 감압하에서 과량의 브롬산을 제거하고, 유상의 잔사를 이소프로필알콜에 용해시키고, 셀라이트를 통하여 여과시키고 생성물을 결정화시킨 후 얼음, 이소프로필알콜에서 재결정화시키면 상기의 본 화합물이 하이드로브로마이드염으로 산출된다(녹는점 142-143°).

C. 3-{2-[(4-메틸-1, 2, 5-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸아미노-1, 2, 5-티오디아졸-1, 1-디옥사이드

3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드의 메탄올성 서스펜전을 연속하여서 동일몰의 2-[(4-메틸-1, 2, 5-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아민 [단계 B에서 제조된 것]과 과량의 메틸아민으로 실시예 2의 일반공정에 의하여 처리하여, 상기의 본 화합물을 산출한다.

[실시예 29]

3-{2-[(5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아민} -4-메틸 아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

A. 2-[(5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아민

시스트 아민하이드로클로라이드(3.03g : 26.7밀리몰)을 수회의 부분으로 10분에 걸쳐 0° 의 50ml 메탄올 내의 소듐 메틸레이트(2.89g : 53.4밀리몰) 교반용액에 가한다. 0° 로 70분간 교반한 후, 15ml 메탄올에서의 3-클로로 메틸-5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸(3.54g : 26.7밀리몰) 용액을 15분간 적가하고, 이 반응용액을 주위 온도에서 16시간동안 교반시킨다. 여과, 증발시킨 후 이소프로필알콜에 재용해하면 본 화합물이 황색유로 산출된다(5.64g).

NMR 스펙트럼(60 MHz)(CDCl₃) δ : 3.73(s, 2H) ; 2.77(m, 4H) ; 2.63(s, 3H).

B. 3-{2-[(5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸 아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드의 메탄올성 서스펜전을 연속해서 2-[(5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸-3-일) 메틸티오] 에틸아민[단계(A)에서 제제된 것]과 메틸 아민으로 실시예 2의 일반공정에 의하여 처리하면, 상기의 본 화합물이 산출됨.

[실시예 30]

3-{2-[(2-메틸-1, 3, 4-옥사디아졸-5-일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸 아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

A. 2-[(2-메틸-1, 3, 4-옥사디아졸-5-일) 메틸티오] 에틸아민

시스트 아민 하이드로클로라이드(1.13g : 0.01몰)를 아르곤 대기하에서 0° 의 20ml 메탄올 및 20ml의 소듐 메탈레이트용액(1.08g : 0.02밀리몰)에 가한다. 이 혼합물을 0° 로 1시간동안 교반시키고 이 결과의 서스펜전은 23분간 15ml 메탄올 내의 2-메틸-5-클로로 메틸-1, 3, 4-옥사디아졸 (1.32g : 0.01몰) [Hel. Chim. Acta 55, 1979(1972)에 서술된 공정에 의하여 제제] 교반용액에 가한다. 이 반응용액을 주위온도에서 45분간 교반시키고, 거의 건조상태로 농축시킨 후 염화메틸렌으로 희석하고, 여과처리 및 감압하에 증발처리하여서 본 화합물(1.91g)의 황색유를 얻는다.

NMR 스펙트럼(60MHz)(DCI₃) δ : 3.87(s, 2H) ; 2.8(m, 4H) ; 2.53(s, 3H)

B. 3-{2-[(2-메틸-1, 3, 4-옥사디아졸-5-일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드 서스펜전을 동일몰의 2-[(2-메틸-1, 3, 4-옥사디아졸-5-일) 메틸티오] 에틸아민 [단계 A에서 제조된 것]과 과량의 메틸아민으로 실시예 2의 공정에 따라 처리하면 상기의 본 화합물에 산출된다.

[실시예 31]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

25ml 무수 메탄올에서의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)메틸티오] 에틸아민(1.0g : 4.34밀리몰)[벨기에 특허 867,105에 따라 준비된 것] 용액을 35분간 0-3° 의 150ml 무수 메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드(0.77g : 4.34밀리몰)의 교반용액에 첨가한다. 첨가가 끝난 후, 무수 메틸아민을 용액에 10분간 통과시키고 15분간 계속 교반시킨다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 50g 실리카겔상에 위치시키고 아세토니트릴-메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합하여 1.0g의 생성물을 산출시킨다. 메탄올로 재결정화하면 본 화합물이 산출된다(녹는점 60.5-66°).

[실시예 32]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴) 메틸티오] 에틸아미노} -4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

25ml의 무수 메탄올 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴) 메틸티오] 에틸아민(2.64g : 12.3밀리몰)용액을 30분간 8° 로 냉각된 75ml 무수메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드(2.0g : 12.3밀리몰)의 교반용액에 가한다. 15분후 40ml의 에틸아민을 가하고 실온에서 1시간 교반시킨다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 55g 실리카겔에 위치시킨 후 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합하고 감압하에서 증발시킨 후 잔사를 에테르로 처리하고 분리한다. 잔사를 에테르로 처리하면 1.5g의 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 68-74°).

C₁₄H₂₃N₅O₂S₂의 분석

산출치 : C 47.04 H 6.48 N 19.59 S 17.94

실측치 : C 46.54 H 6.33 N 19.37 S 17.96

[실시예 33]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아미노} -4-프로필아미노 -1, 2, 5- 티아디아졸-1, 1-디옥사이드

25ml의 무수 메탄올 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아민(2.41g : 11.2밀리몰) 용액을 30분간 2° 로 냉각된 200ml 무수 메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드(2.0g : 11.2밀리몰)의 교반서스펜전에 가한다. 15분후, 4.0ml의 n-프로필아민을 즉시 가하고 이것을 주위온도로 30분간 교반시킨다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 55g 실리카겔에 위치시키고 염화메틸렌메탄올의 그라디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합하고 감압하에서 증발시킨 후 잔사를 에테르로 결정화시키면 3.7g의 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 164-166°).

NMR 스펙트럼(200MHz) (d₆디메틸설폭사이드)에 의해 0.9mole의 메탄올이 존재함을 알 수 있다.

C₁₂H₂₅N₅O₃S₂. 0.9CH₄O의 분석

산출치 : C 45.86 H 6.92 N 16.82 S 15.40

실측치 : C 45.60 H 6.93 N 17.03 S 15.47

[실시예 34]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

25ml 메탄올 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아민(3.3g ; 15.4밀리몰) 용액을 30분간 8° 로 냉각된 75ml 메탄올내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드(2.5g : 15.4밀리몰)에 가한다. 1.5시간 후 무수 암모니아를 8분간 용액에 거품통과시키고 주위온도에서 30분간 교반시킨다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 60g 실리카겔에 위치시킨 후 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합, 증발시키고 생성물은 아세토니트릴로부터 결정화시킨

다.

이소프로필알콜로 재결정화시키면 2.59g의 상기 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 139-142°).

$C_{12}H_{19}N_5O_2S_2$ 의 분석

산출치 : C 34.95 H 5.81 N 21.26 S 19.46

실측치 : C 43.71 H 6.05 N 21.32 S 19.51

[실시예 35]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

50ml의 무수 메탄올내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아민(2.5g : 11.7밀리몰)을 45분간 5°의 200ml 무수메탄올에서의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸 1, 1-디옥사이드(2.08g : 11.8밀리몰)의 교반용액에 가한다. 30분후, 무수 암모니아를 10분간 용액에 거품통과시키고 주위온도에서 78시간 동안 거품통과시킨다. 이것을 감압하에서 증발 처리하고 잔사를 200g의 실리카겔에 위치시키고 염화메틸렌-메탄올의 그래디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합시키고 증발시키면 3.6g의 생성물이 산출됨. 메탄올-에테르로부터 재결정화하면 상기의 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 156-158°).

$C_{12}H_{19}N_5O_3S_2$ 의 분석

산출치 : C 41.72 H 5.54 N 20.28 S 18.56

실측치 : C 41.50 H 5.52 N 20.33 S 18.74

[실시예 36]

3-아미노-4-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드

50ml 메탄올내의 2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오]에틸아민(디하드로클로라이드로부터 : 6.0g : 20.0밀리몰)을 45분간 150ml 메탄올 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1-옥사이드 (3.24g : 20.2밀리몰)의 교반용액에 가한다.

5-10°로 1.5시간 교반후, 무수암모니아를 10분간 용액에 거품통과시키고 18시간동안 실온에서 계속 교반한다. 이 반응물을 감압하에서 증발처리하고 잔사를 65g을 실리카겔에 위치시킨 후 염화메틸렌-메탄올의 그래디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합, 증발시키면 메탄올로부터 4.16g의 생성물이 산출된다. 재결정화시키면 본 화합물이 산출된다(녹는점 167-170° (분해)).

$C_9H_{14}N_6OS_3$ 의 분석

산출치 : C 31.20 H 4.07 N 32.35 S 27.76

실측치 : (0.48%물로 보정) : C 30.39 H 3.97 N 32.25 S 27.91

95%에탄올로 조생성물을 재결정화시키면 단일수화형이 상기 본화합물이 산출된다(녹는점 136-138(분해)).

$C_9H_{14}N_6OS_3 \cdot H_2O$ 의 분석

산출치 : C 29.66 H 4.42 N 30.75 S 26.39

실측치 : C 29.92 H 4.42 N 30.84 S 26.58

유리염기의 생산물을 95% 에탄올에 현탄시키고, 1당량의 6N 염산으로 처리하고 여과시키면 염산염이 산출된다(녹는점 200-201° (분해)).

$C_9H_{15}ClN_6OS_3$ 의 분석

산출치 : C 28.23 H 3.95 N 29.26 S 9.26

실측치 : (1.02%로 보정) : C 28.26 H 3.83 N 29.41 S 9.53

[실시예 37]

3-벤질아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오] 에틸아미노}-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

30ml 무수메탄올에서의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴) 메틸티오]에틸아민(2.4g : 11.2밀리몰)을 35분간 1-3°의 200ml 무수메탄올내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드 (2.0g : 11.2밀리몰)의 교반용액에 가한다. 1-3°에서 15분이 경과한 후, 벤질아민(1.8g, 1.83ml : 16.8밀리몰)을 가하고 실온에서 1시간 교반한다. 이 반응물을 감압하에서 증발시키고 잔사는 50g의 실리카겔에 위치시킨 후 염화메틸렌-메탄올의 그래디언트용출로 크로마토그래피한다. 적절한 부분을 조합하여 4.1g의 생성물을 산출시킨다. 메탄올 수용액으로 재결정화시키면 본 화합물이 산출된다(녹는점 : 152° (분해)).

NMR 스펙트럼(100MHz) (d_6 디메틸설폭사이드에서)에 의해 1.0몰의 메탄올이 존재함을 알 수 있다.

$C_{19}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot CH_4O$ 의 분석

산출치 : C 51.37 H 6.25 N 14.98

실측치 : C 51.51 H 6.05 N 14.78

[실시예 38]

3-{2-[(3-[디메틸아미노메틸]페닐)메틸티오] 에틸아미노}-4-메틸아미노-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드

무수 메탄올 25ml 내의 2-[(3-[디메틸아미노메틸]페닐)-메틸티오] 에틸아민(2.51g : 11.2밀리몰) (벨기에 특허 제 867,106호에 명시된 공정에 따라 제조)을 얼음-물의 배스에서 2° 까지 냉각된 무수 메탄올 200ml 내의 3, 4-디메톡시-1, 2, 5-티아디아졸-1, 1-디옥사이드 (2.0g : 11.2밀리몰)의 잘 교반된 현탁액에 30분에 걸쳐 적가한다. 2-5° 에서 15분 후에 무수 메틸아민을 10분동안 용액에 첨가한 다음 그 용액을 30분동안 주위온도에서 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 60g에 첨가하고 염화메틸렌-메탄올을 그래디언트용출에 의해 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 2.96g의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 재결정한 다음 메탄올로 다시 재결정하면 융점 152-158° 인 표제화합물이 생성된다.

d_6 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의하여 약 0.6몰의 메탄올이 존재함을 알 수 있다.

$C_{15}H_{23}N_5O_2S_2$. 0.6CH₄O의 분석

산출치 : C 48.20 H 6.59 N 18.02 S 16.49

실측치 : C 47.99 H 6.78 N 17.81 S 16.90

[실시예 39]

3-아미노-4-{2-[3-[디메틸아미노메틸]페닐)-메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드

무수메탄올 25ml 내의 2-[(3-[디메틸아미노메틸]페닐)-메틸티오] 에틸아민(2.77g : 12.3밀리몰)용액을 얼음-물의 배스에서 5° 로 냉각시킨 무수메탄올 100ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드(2.0g : 12.3밀리몰)의 잘 교반된 용액에 45분간에 걸쳐 적가한다. 첨가가 끝났을 때 용액을 주위온도에서 1.5시간동안 교반한 다음 5° 로 냉각하고 무수암모니아를 그 용액에 8분동안 첨가한다. 주위온도에서 16시간 교반한 후 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 55g에 첨가하여 염화메틸렌-메탄올을 그래디언트용출에 의해 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합시켜 아세토니트릴로부터 3.0g의 생성물을 얻는다. 아세톤으로 재결정하면 융점 122-125° 의 인 표제화합물이 생성된다.

$C_{14}H_{21}N_5OS_2$ 의 분석

산출치 : C 49.53 H 6.23 N 20.63 S 18.89

실측치 : C 49.18 H 6.08 N 20.93 S 19.25

[실시예 40]

3-{2-[(5-[디메틸아미노메틸-2-티에닐) 메틸티오]-에틸아미노]-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드

무수메탄올 25ml 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐) 메틸티오] 에틸아민(1.5g : 6.5밀리몰)용액을 얼음물의 배스에서 3° 로 냉각시킨 무수메탄올 15ml 내의 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드(1.06g : 6.5밀리몰)용액에 45분동안에 걸쳐 적가한다. 3° 에서 15분 동안 방치한 후 무수 메틸아민을 5분 동안 그 용액에 첨가하고 그 용액을 15분 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 하루밤 동안 정치시킨 후 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 75g에 정치시킨 다음 아세토니트릴-메탄올의 그래디언트용출에 의해 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합시키면 아세토니트릴로부터 결정생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 재결정시키면 융점 98.5-102° 인 표제화합물을 얻는다.

$C_{13}H_{21}N_5OS_3$ 의 분석

산출치 : C 43.42 H 5.89 N 19.48 S 26.76

실측치 : C 43.70 H 5.58 N 19.71 S 26.79

[실시예 41]

3-아미노-4-{4-(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)부틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

무수메탄올 25ml 내의 4-(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-부틸아민(1.61g : 8.2밀리몰)용액을 얼음물의 배스에서 0-3° 로 냉각시킨 무수메탄올 150ml 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(1.46g : 8.2밀리몰)용액에 35분간에 걸쳐 적가한다. 15분후에, 무수 암모니아를 5분동안 그 용액에 첨가한다음 30분동안 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시킨 다음 잔류물을 실리카겔 60g에 첨가하고 아세토니트릴-메탄올의 그래디언트용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합시켜 증발하면 1.68g의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 결정화시키면 융점 154-156° (분해)인 표제화합물을 얻는다.

$C_{13}H_{21}N_5O_3S$ 의 분석

산출치 : C 47.69 H 6.47 N 21.39 S 9.80

실측치 : C 47.73 H 6.28 N 21.43 S 9.84

[실시예 42]

3-아미노-4-{2-(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오}-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드
 무수 메탄올 20ml 내의 2-[(2-디메틸아미노메틸-4-티아졸릴)메틸티오] 에틸아민(0.9g : 3.89밀리몰)용액
 을 8° 로 냉각된 메탄올 70ml 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(0.69g :
 3.89밀리몰)용액에 40분에 걸쳐 적가한다. 무수 암모니아를 8분 동안 그 용액에 첨가한 다음 주위 온도
 에서 18시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 150g에 첨가한 다음
 아세토니트릴-메탄올의 그래디언트용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 증발하
 면 0.66g의 생성물을 얻는다. 거품을 2-프로판올에 용해시켜 증발건조시키면 융점 60-65° 인 표제화합물
 을 얻는다. d_6 디메틸솔폭사이드에서의 NMR스펙트럼(100MHz)에 의해 약 0.15몰의 2-프로판올이 존재한다는
 것을 알수 있다.

$C_{17}H_{18}N_6O_2 \cdot 0.15C_3H_8O$ 의 분석

산출치 : C 37.02 H 5.21 N 22.62 S 25.89

실측치 : (2.79% H_2O 로 보정) : C 36.75 H 5.13 N 21.75 S 25.03

[실시예 43]

3-{2-(2-구아니디노티아졸-5-일)메틸아미노}-에틸아미노-4-메틸 아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

(A) 에틸 2-구아니디노-5-티아졸 카르복실레이트 하이드로 클로라이드

무수 메탄올 3.5ℓ 내의 아미디노티우레아(117g : 0.99몰)의 에틸클로로- α -포르밀아세테이트(150g : 1.0
 몰)용액을 주위온도에서 18시간동안 교반한 다음 1시간동안 환류온도에서 가열한다. 이때 부가 에틸클로
 로-2-포르밀 아세테이트(20.0g : 0.13몰)를 첨가하고 1시간 후에 에틸클로-2-포르밀 아세테이트 20.0g을
 첨가한다. 환류온도에서 2시간동안 가열한 후 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 1.5ℓ 아세톤
 으로 연화하여 여과하면 103g의 생성물을 얻는다. 2-프로판올로 재결정하면 융점 204-206° 인 표제화합
 물을 얻는다.

$C_7H_{11}ClN_4O_2S$ 의 분석

산출치 : C 33.53 H 4.43 N 22.35 C 114.14 S 12.79

실측치 : C 33.38 H 4.40 N 22.51 C 113.97 S 12.92

(B) 2-구아니디노-5-히드록시메틸티아졸

에틸 2-구아니디노-5-노티아졸카르복실레이트 하이드로클로라이드(1.0g : 3.99밀리몰)(단계 A로부터 제
 조)를 테트라하이드로푸란 25ml내의 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.46g : 12.1밀리몰)의 얼음물의 배스
 에서 냉각된 현탁액에 첨가한다.

반응혼합물을 2시간 동안 환류 온도에서 가열하고 냉각한 다음 물 0.46ml 그리고 15% NaOH 0.46ml 및
 물 1.38ml에 용해시키고 여과한다. 여과액을 건조시키고 감압하에서 증발하면 0.61g의 생성물이 얻어진
 다. 아세토 니트릴로 재결정하면 융점 168-170° 인 표제화합물을 얻을 수 있다.

$C_5H_8N_4OS$ 의 분석

산출치 : C 34.87 H 4.68 N 32.54 S 18.62

실측치 : C 34.55 H 4.52 N 32.63 S 18.54

(C) 2-[(2-구아니디노 티아졸-5-일 메틸티오)]-에틸아민

시스테인하이드로클로라이드(10.6g : 9.3밀리몰)와 2-구아니디노-5-히드록시메틸티아졸(16.0g : 9.3밀
 리몰)(단계 B에서 제조)을 묽은 염산 80ml에 용해시키고 그 용액을 1시간 동안 주위온도에서 교반한 다
 음 3시간 동안 환류온도에서 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고 40% 수용성 수산화나트륨으로 염기성(pH
 11)으로 만든 다음 여과하면 15g의 생성물을 얻을 수 있다. 아세토니트릴로 재결정하면 융점 150-153°
 인 표제화합물을 얻는다.

$C_7H_{13}N_5S_2$ 의 분석

산출치 : C 36.34 H 5.66 N 30.27 S 27.72

실측치 : C 36.29 H 5.70 N 30.40 S 27.64

(D) 3-{2-[(2-구아니디노티아졸-5-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사
 이드

메탄올 60ml 내의 2-[(2-구아니디노티아디아졸-5-일)메틸티오]-4-메틸아민(2.0g : 8.64밀리몰)(단계 C에
 서 제조)을, 얼음물의 배스에서 8° 로 냉각시킨 메탄올 160ml 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아
 디아졸-1,1-디옥사이드(1.54g : 8.64밀리몰) 현탁액에 40분에 걸쳐 적가한다. 8° 로 유지하면서 무수 메
 틸아민을 8분 동안 그 용액에 첨가한다. 주위온도에서 8분 동안 교반한 후에 반응혼합물을 감압하에서
 증발하고 실리카겔 175g에 잔사를 첨가하고 아세토 니트릴-메탄올의 그래디언트 용출을 사용하여 크로마

토그래피한다.

적당한 부분을 조합하여 1.3g 의 생성물을 얻는다. 메탄올로 재결정시키면 융점 225-226° (분해)인 표제 화합물이 생성된다.

$C_{10}H_{16}N_8O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 31.90 H 4.28 N 29.76 S 25.55

실측치 : C 32.07 H 4.14 N 29.92 S 25.60

[실시예 44]

3-아미노-4-{2-[(2-구아니디노티아졸-5-일)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1-디옥사이드

메탄올 70ml 내의 2-[(2-구아니디노 티아졸-5-일)메틸티오]-에틸아민(3.0g : 13.0몰)(실시예 43의 단계 C에서 제조) 용액을, 8° 로 냉각시킨 메탄올 200ml 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드(2.1g : 13.0밀리몰) 용액에 40분에 걸쳐 적가한다. 주위온도에서 18시간 동안 교반한 후에 반응 혼합물을 감압하에서 증발한 다음 잔사를 실리카겔 225g에 첨가하고 이세토니트릴-메탄올의 그래디언트 용출을 사용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 융점 85-132° 인 표제화합물을 3.6g을 얻는다.

d_6 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 0.3몰의 아세토니트릴이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_9H_{14}N_8OS_3 \cdot 0.3C_2H_3N$ 의 분석

산출치 : C 32.24 H 4.22 N 32.41 S 26.71

실측치 : (1.84% H_2O 로 보정) : C 32.63 H 4.33 N 32.55 S 26.62

[실시예 45]

3-시클로프로필아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 싸이클로프로필아민을 사용하고, 생성물을 메탄올로 결정하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 이소프로필알콜로 재결정하여 융점 194-195° (분해)인 본 화합물을 3.5g을 얻는다.

d_6 디메틸황화물에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 0.1몰의 이소프로필알콜이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_{15}H_{23}NO_3 \cdot C_3H_8O$ 의 분석

산출치 : C 48.52 H 7.01 1 N 15.72

산출치 : C 48.36 H 6.95 N 14.87

[실시예 46]

3-시클로프로필메틸아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-디옥사이드-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민을 동물의 싸이클로프로필메틸아민으로 대체시키고 생성물을 메탄올로 결정화되는 것을 제외하고, 실시예 8의 일반공정을 반복한다. 메탄올로 재결정화하면 융점 86-89° (분해)인 표제화합물 1.6g이 얻어진다. d_6 디메틸 황화물에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 1.25몰의 메탄올이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_{16}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot 1.25CH_4O$ 의 분석

산출치 : C 47.13 H 6.88 N 15.93

실측치 : (0.68% H_2O 로 보정) : C 47.40 H 6.49 N 15.77

[실시예 47]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-모르폴리노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

디메틸아민 대신 동물의 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고 실시예 19의 일반적인 공정을 반복한다. 크로마토그래피후 생성물을 이소프로필알콜로 결정화시킨다.

혼합물을 Skellysolve B로 희석하여 여과하면 융점 122-127° 인 표제화합물이 얻어진다.

$C_{16}H_{25}N_5O_4S_2$ 의 분석

산출치 : C 46.24 H 6.06 N 16.86

실측치 : (0.61% H_2O 로 보정) : C 45.82 H 6.06 N 16.62

[실시예 48]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-(2-메톡시에틸아미노)-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 2-메톡시에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 크로마토그래피후 잔사를 이소프로필알콜로 처리하고 증발건조시켜 냉각하면 3.79g의 생성물이 생성된다. 이소프로필알콜로 재결정시켜 융점 56-58° 인 표제화합물을 얻는다.

d6 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 0.6몰의 이소프로필알콜이 존재함을 알 수 있다.

$C_{15}H_{25}N_5O_4S_2$. 0.6 C_3H_8O 의 분석

산출치 : C 45.90 H 6.83 N 15.93

실측치 : (0.74% H_2O 로 보정) : C 45.50 H 6.72 N 15.63

[실시예 49]

3-{2-[(5-디메틸아미노 메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-피롤리디노)-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

디메틸아민 대신 동물의 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 19의 일반적인 공정을 반복한다. 조반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 이소프로필알콜로 처리한다음 여과하면 융점 151-152° 인 표제화합물 3.9g을 얻는다.

$C_{16}H_{25}N_5O_3S_2$ 의 분석

산출치 : C 48.09 H 6.31 N 17.53

실측치 : C 48.00 H 6.10 N 17.71

[실시예 50]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-4-피페리디노)-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

디메틸아민 대신 동물의 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 19의 일반적인 공정을 반복한다. 크로마토그래피하면 3.8g의 생성물이 생성된다. 뜨거운 수용성 에탄올로 재결정하여 융점 106-108° 인 표제화합물을 얻는다.

$C_{18}H_{27}N_5O_3S_2$ 의 분석

산출치 : C 49.37 H 6.58 N 16.94

실측치 : (0.2% H_2O 로 보정) : C 49.17 H 6.52 N 17.14

[실시예 51]

3-부틸아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 부틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 원래의 생성물을 3번 크로마토그래피하고 3.5시간 동안 진공하에서 가열하여 건조시켜 다소 고무질의 거품 모양으로서 1.81g의 표제화합물을 얻는다.

$C_{16}H_{27}N_5O_3S_2$ 의 분석

산출치 : C 47.86 H 6.78 N 17.44

실측치 : (1.34% H_2O 로 보정) : C 47.60 H 6.81 N 17.81

[실시예 52]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-[(2-피리딜)메틸아미노]-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 2-아미노메틸피리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 크로마토그래피에 의한 적당한 부분을 조합하여 3.9g의 생성물을 얻는다.

이소프로필알콜로 2번 재결정하여 융점 43-45° 인 표제화합물을 얻는다. 샘플을 무수 메탄올로 재결정하고 고체를 6시간 동안 60° 에서 진공하에 가열하면 용해물이 얻어진다. 그 용해물을 뜨거운 이소프로필알콜에 용해시키고 주위온도에서 여과하여 수차하고 높은 진공하에서 건조하여 융점 45-47° 인 표제화합물을 얻는다. d₆ 디메틸설폭사이드에서의 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 1.25의 이소프로필알콜이 존재함을 알 수 있다.

$C_{18}H_{24}N_6O_3S_2$. 1.25 C_3H_8O 의 분석

산출치 : C 51.05 H 6.70 N 16.42

실측치 : (0.58% H₂O로 보정) : C 51.08 H 6.32 N 16.03

[실시예 53]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오 에틸아미노]-4-하이드록실아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 하이드록실아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 기름으로 생성물을 용착시킨 조 반응 혼합물을 모든 생성물이 결정화가 될 때까지 환류온도로 가열한 다음 여과 건조하여 융점 203-205° 인 표제화합물 2.5g을 얻는다.

C₁₂H₁₉N₅O₄S₂의 분석

산출치 : C 39.87 H 5.30 N 19.38 S 17.74

실측치 : (1.18% H₂O로 보정) : C 39.53 H 5.04 N 19.61 S 17.62

[실시예 54]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-4-도데실아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메탄올 25ml 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)-메틸티오]에틸아민(2.41g : 11.2밀리몰) 용액을 메탄올 200ml 내의 잘 교반된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(2.0g : 11.2밀리몰)의 차거운 용액에 적가한다. 2-5° 에서 15분동안 교반한후에, 메탄올 25ml 내의 도데실아민(4.15g : 22.4밀리몰) 용액을 한번에 모두 첨가하고 주위온도에서 18시간동안 교반을 계속한다. 반응혼합물을 여과한 다음 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 60g에 첨가하고 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출을 이용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하고 증발시킨다음 잔사를 아세니트릴-메탄올의 그라디언트용출을 이용하여 실리카겔 60g으로 크로마토그래피한다. 두번째 크로마토그래피분석으로 부터의 적당한 부분을 조합한다음 감압하에서 농축시켜 결정화된 생성물을 여과 수집하여 건조하면 융점 136-139° 인 표제화합물 2.13g이 생성된다.

C₂₄H₄₅N₅O₃S₂의 분석

산출치 : C 55.89 H 8.79 N 13.58 S 12.43

실측치 : C 56.16 H 8.57 N 13.38 S 12.61

[실시예 55]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노-4-메톡시아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

2-프로피닐아민 대신 동물의 메톡시아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 8의 일반적인 공정을 반복한다. 반응 혼합물을 결정침전물이 형성되는 동안 주위온도에서 하룻밤 동안 교반한다. 그 용액을 냉각 여과하고 회수된 고체물을 건조시켜 융점 224-226(분해)인 표제화합물 3.8g을 얻는다.

C₁₃H₂₁N₅O₄S₂의 분석

산출치 : C 41.59 H 5.64 N 18.65 S 17.08

실측치 : (0.79% H₂O로 보정) : C 41.25 H 5.54 N 18.50 S 17.16

[실시예 56]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-4-프로필아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메틸아민 대신 동물의 프로필아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 31의 일반적인 공정을 반복한다. 크로마토그래피하여 3.5g의 결정 생성물을 얻는다. 아세토 니트릴로 재결정화하여 융점 194-196° (분해)인 표제 화합물을 얻는다.

C₁₅H₂₅N₅O₂S₃의 분석

산출치 : C 44.64 H 6.24 N 17.35 S 23.84

실측치 : C 44.66 H 6.02 N 17.88 S 23.87

[실시예 57]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1-디옥사이드

메탄올 25ml 내의 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]-에틸아민(2.84g : 12.3밀리몰) 용액을 얼음물의 배스에서 3° 로 냉각된 메탄올 200ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드(2.0g : 12.3밀리몰)의 교반된 용액에 35분에 걸쳐 적가한다. 15분동안 교반한후에, 무수 암모니아를 5분동안 그 용액에 첨가한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 60g에 첨가한 다음 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트 용출을 이용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 1.73g의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 재결정화시켜 융점 149-152° (분해)인 표제 화합물을 얻는다.

[실시예 58]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-4-[(3-피리딜)메틸아미노]-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메틸아민 대신 동물의 3-아미노메틸피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31의 일반적인 공정을 반복한다. 칼럼 로마토그래피로부터의 적당한 부분을 기름으로서 표제화합물 3.10g이다. 그 생성물을 과량의 5% 염산에 용해시켜 증발시킨다음 이소프로필알콜로 연화하여 고체생성물을 얻는다. 95% 수용성 에탄올로부터 재결정화하여 염화수소염으로서 융점 143-146.5° 인 표제화합물을 얻는다.

$C_{18}H_{26}Cl_2N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 41.13 H 4.99 N 15.99 S 18.30

실측치 : (2.04% H_2O 로 보정) : C 41.25 H 4.90 N 16.18 S 18.52

[실시예 59]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐) 메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메탄올 25ml 내의 [(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-에틸티오]에틸아민(2.0g : 8.68밀리몰) 용액을 얼음물의 배스에서 3° 로 냉각된 메탄올 200ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(1.55g : 8.68밀리몰)의 교반된 용액에 35분에 걸쳐 적가한다. 15분 동안 교반한 후, 무수 암모니아를 10분 동안 그 용액에 첨가한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시켜 표제화합물 3.3g을 얻는다. d_6 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz) δ : 6.88(d,1H) : 6.78(d,1H) : 4.03(s,2H) : 3.61(s,2H) : 3.54(t,2H) : 2.74(t,2H) : 2.22(s,6H)

또한 약 2/3몰의 메탄올이 존재함을 알 수 있다.

[실시예 60]

3-벤질아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티에닐)-메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메틸아민 대신 동물의 벤질아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31의 일반적인 공정을 반복한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시켜 생성물을 얻는다. 메탄올로 재결정화하여 융점 203-205.5° (분해)인 표제화합물 2.63g을 얻는다.

$C_{19}H_{25}N_5O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 50.53 H 5.58 N 15.51 S 21.30

실측치 : C 50.79 H 5.34 N 15.78 S 20.94

[실시예 61]

3-[3-(3-디메틸아미노메틸페녹시)프로필아미노]-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메탄올 50ml 내의 3-[3-(디메틸아미노메틸)페녹시]-프로필아민(2.73g : 14.0밀리몰)[별기에 특허 867,106호에 기술된 공정에 따라 제조됨] 용액을 얼음물의 배스에서 4° 로 냉각된 메탄올 250ml 중의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.5g : 14.0mmoles)의 교반된 서스펜션에 60분에 걸쳐 적가한다. 20분 동안 교반한 후에 무수메틸아민을 그 용액에 10분동안 첨가한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔 75g에 첨가한 다음 염화메틸렌-메탄올의 그라디언트용출을 이용하여 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하고 증발시킨 다음 n-프로판올에 용해시키고 동량의 염산으로 처리하면 염산염으로서 생성물을 얻을 수 있다. 수용성메탄올로 재결정화시켜 염산염으로서 융점 140-145° 인 표제화합물을 얻는다.

$C_{15}H_{24}ClN_5O_3S$ 의 분석

산출치 : C 46.20 H 6.20 N 17.96 S 8.22 C 19.09

실측치 : (3.79% H_2O 로 보정) : C 46.21 H 6.06 N 18.24 S 8.38 C 19.05

[실시예 62]

3-{2-[(2-디메틸아미노메틸티아졸-5-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

A. 5-카르브에톡시-2-(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)-메틸티아졸

(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)티오아세트아미드(46.7g : 0.21몰)을 1,2-디클로로에탄 270ml에서 에틸 α -포르밀클로로아세테이트(3.0g : 0.20몰)과 혼합하고 2시간동안 환류온도로 가열한다. 에틸 α -포르밀클로로아세테이트(3.0g : 0.02몰)를 첨가하고 1.5시간동안 계속 가열한다. 반응혼합물을 차가운 5%의 탄산나트륨 수용액 300ml로 2회 추출하고 물 300ml로 2회 세척한다음 황산나트륨으로 건조시킨다. 증발시켜 천천히 결정화되는 생성물을 얻는다. 2-프로판올로 재결정화시켜 융점 81-83° 안 표제화합물 26g을 얻는다.

$C_{15}H_{16}N_2O_4S$ 의 분석

산출치 : C 56.24 H 5.03 N 8.74 S 10.01

실측치 : C 56.48 H 4.97 N 8.54 S 10.17

B. 2-하이드록시메틸-5-디메틸아미노메틸티아졸

5-카르브에톡시-2-(N-카르보페녹시-N-메틸아미노)-메틸티아졸(19.8g : 0.62몰)[단계 A에서 제조을 무수테트라하이드로푸란 544ml 내의 리튬알루미늄하이드라이드 6.12g : 0.16몰)의 차가운(5°)교반 서스펜션에 첨가한다. 반응혼합물을 0.5시간동안 환류온도로 가열한 다음 주위온도에서 냉각하여 용해시키고 셀라이트를 통해 여과시킨후 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 3N의 염산 80ml에 용해시켜 에테르로 추출한다. 수성층을 pH 8로 조정한 다음 염화메틸렌으로 추출한다. 유기층은 건조시켜 여과하고 진공에서 증발시켜 오일의 6.0g의 표제화합물을 얻는다.

CDCl₃에서의 NMR 스펙트럼(60MHz) δ : 7.50(s,1H) : 4.85(s,2H) : 4.15(s,1H) : 3.75(s,2H) : 2.35(s,6H)

C. 2-클로로메틸-5-디메틸아미노 메틸티아졸 하이드로클로라이드

티오닐클로라이드(27.4g : 0.16몰)을 염화메틸렌 300ml 내의 얼음물의 배스에서 냉각된 5-하이드록시메틸-2-디메틸아미노메틸티아졸(8.9g : 52.0밀리몰)[단계 B에서 제조]에 첨가한다. 혼합물을 2시간동안 환류온도에서 가열한 다음 감압하에서 증발시켜 12.3g의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로 결정화시켜 융점 143-144° 인 표제화합물을 얻는다.

C₇H₁₂Cl₂N₂S의 분석

산출치 : C 37.01 H 5.32 N 12.33 C 131.63

실측치 : (0.91% H₂O로 보정) : C 36.88 H 5.11 N 12.14 C 131.65

D. 2-[(2-디메틸아미노 메틸티아졸-5-일)메틸티오]에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(0.2g : 1.73밀리몰)와 5-클로로메틸-2-디메틸아미노메틸티아졸 하이드로클로라이드(0.4g : 1.76밀리몰)[단계 C에서 제조]를 진한염산 2.5ml에 용해시키고 그 용액을 100° 의 오일 배스온도에서 가열한다. 2시간후 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 40% 수산화나트륨 수용액으로 염기화한다. 수용액층을 메틸아세테이트로 추출하고 유기층은 건조시켜 여과한다음 증발시켜 오일로서 0.3g의 표제화합물을 얻는다.

NMR(60MHz)(CDCl₃) δ : 7.50(s,1H) , 3.95(s,2H) , 3.76(s,2H) , 2.85(m,4H) , 2.40(s,6H) , 1.85(s,2H).

E. 3-{2-[(2-디메틸아미노메틸티아졸-5-일)-메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티오디아졸-1,1-디옥사이드

메탄올 60ml 내에 2-[(2-디메틸아미노메틸티아졸-5-일)메틸티오]에틸아민(1.55g : 6.7밀리몰)[단계 D에서 제조] 용액을 8° 로 냉각된 메탄올 130ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(1.19g : 6.7밀리몰)의 부분 서스펜션에 40분에 걸쳐 첨가한다. 적가를 끝낸후 바로 무수 메틸아민을 이 용액에 8분동안 첨가한 다음 주위온도에서 하루동안 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔류물을 아세토니트릴 메탄올의 그라디언트용출을 이용하여 실리카겔 150g으로 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하여 1.05g에 생성물을 얻는다. 2-프로판올로 재결정화시켜 융점 170-172° 인 표제화합물을 얻는다.

C₂H₂₀N₆O₂S₃의 분석

산출치 : C 38.28 H 5.36 N 22.13 S 25.56

실측치 : C 38.31 H 5.32 N 22.13 S 25.96

[실시예 63]

3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드 대신 동물의 상용하는 1-옥사이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20의 일반적인 공정을 반복한다. 컬럼크로마토그래피에 의한 적당한 부분을 조합하여 4.5g의 생성물을 얻는다. 무수 에탄올로 결정화시키면 175-177° 인 표제화합물 3.05g을 얻는다.

C₁₀H₁₆N₆OS₃의 분석

산출치 : C 33.32 H 4.47 N 31.09 S 26.68

실측치 : C 33.10 H 4.42 N 31.00 S 26.51

[실시예 64]

3-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-히드록시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

메탄올 50ml내의 2-[(구아니디노 티아졸-4-일)메틸티오]-에틸아민(4.15g : 17.9밀리몰) 용액을 얼음물의 배스에서 냉각된 에탄올 350ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(2.91g : 17.9밀리몰) 용액에 30분에 걸쳐 첨가한다. 반응 혼합물을 메틸올중의 수산화나트륨 펠렛(3.58g : 89.5밀리몰)의 용액으로 처리한다. 주위온도에서 하루밤 동안 교반한 다음, 혼합물을 6.0N와 염산14.9ml(89.5밀리몰)로

중성화시킨 다음 10분후에 감압하에서 증발시킨다. 고체잔사를 주위온도에서 물 70ml로 2시간동안 연화한 다음 여과하여 생성물을 얻는다. 물로 재결정화시켜 융점 148-151° 인 표제화합물을 얻는다.

$C_9H_{13}N_7O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 31.11 H 3.77 N 28.22 S 27.69

실측치(5.52% H_2O 로 보정) : C 30.95 H 3.76 N 28.27 S 28.11

[실시에 65]

3-아미노-4-{2-[2-(2-메틸구아니디노)-티아졸-4일]메틸티오}에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 2-{[2-(2-메틸 구아니디노)티아졸-4-일] 메틸티오}-에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(1.89g : 16.6밀리몰)와 2-(2-메틸구아니디노)-4-클로로메틸티아졸하이드로클로라이드(4.0g : 16.6밀리몰) [(N-메틸아미디노)티오우레아와 1,3-디클로로-2-프로판으로부터 제조]를 묽은 염산 20ml에서 혼합하고 그 용액을 100° 의 얼음배스에서 가열한다. 2시간 후 혼합물을 감압하에서 증발하고 잔사를 수산화나트륨(40%)수용액으로 염기성으로 만든다. 수용액층은 메틸아세테이트로 여러번 추출하고 유기층은 건조시켜 여과한 다음 증발시켜 표제화합물 3.35g을 얻는다.

NMR (60MHz) (D_2O) : δ 6.52(s, 1H), 3.60(s, 2H), 2.70(m, 7H).

B. 3-아미노-4-{2-[2-(2-메틸구아니디노) 티아졸-4-일] 메틸티오} 에틸아미노} -1,2,5-티아디아졸 1- 옥사이드

메탄올 50ml의 2-{[2-(2-메틸구아니디노) 티아졸-4-일]메틸티오} 에틸아민(2.1g : 8.56밀리몰) [단계A에서 제조]를 7° 로 냉각된 메탄올 170ml 내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(1.39g : 8.56밀리몰)용액에 30분에 걸쳐 적가한다. 무수 암모니아를 7분동안 그 용액에 첨가한 다음 주위온도에서 밤새 교반한다.

반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 아세트 니트릴-메탄올의 그래디언트 용축을 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의하여 실리카겔(230-400메쉬) 100g상에서 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하고 증발시킨다음 잔사를 μ -포라실 실리카겔을 이용하여 분취 HPLC 시스템에서 크로마토그래피한다. 적당한 부분을 조합하고 농축시켜 부피를 줄이고 여과하면 융점 86-91° 인 표제화합물을 얻는다 : d_6 디메틸설폭사이드에서 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 약 0.8몰의 메탄올이 존재함을 알 수 있다.

$C_{10}H_{16}N_8O_3 \cdot 0.8C_2H_6O$ 의 분석

산출치 : C 35.06 H 5.28 N 28.20 S 24.21

실측치 : (1.64% H_2O 로 보정) : C 35.66 H 5.05 N 28.33 S 23.96

[실시에 66]

3-아미노-4-[3-(3-디메틸아미노메틸페녹시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드

메탄올 35ml 내의 3-[3-디메틸아미노메틸]페녹시]-프로필아미(2.5g : 12.9밀리몰)용액을, 얼음물의 배스에서 2° 로 냉각된 메탄올 200ml내의 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드의 교반된 용액에 30분에 걸쳐 적가한다. 15분동안 교반한 후, 무수 암모니아를 5분동안 그 용액에 첨가한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시켜 결정질생성물을 얻는다. 메탄올로부터 두번 재결정화시켜 융점 165-166.5° (분해)인 표제화합물을 얻는다.

$C_{14}H_{21}N_5O_2S$ 의 분석

산출치 : C 51.99 H 6.55 N 21.66 S 9.92

실측치 : C 51.58 H 6.49 N 22.03 S 10.19

[실시에 67]

3-아미노-4{2-[2-(2-메틸아미노티아졸-4-일)메틸티오 에틸아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 2-{[2-(2-메틸아미노티아졸-4-일)메틸티오}-에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(2.8g : 24.6밀리몰)와 2-메틸아미노-4-클로로메틸티아졸(4.0g : 24.6밀리몰 : N-메틸티오우레아와 1,3-디클로로-2-프로판으로부터 제조)을 진한 염산 20ml에 용해시키고 그 용액을 오일배스 온도 100° 로 가열시킨다. 30분동안 가열한 후, 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 수산화나트륨(40%) 수용액으로 염기성으로 한다.

수용액층은 메틸아세테이트로 추출하여 건조하고 여과증발시켜 단계 B에서 더이상 정화시키지 않고 사용될 오일로서 표제화합물 1.75g을 얻는다.

B. 3-아미노-4-{2-[2-(2-메틸아미노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

상기단계 A의 생성물을 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드와 수성암모니아를 실시에 65의 단계 B의 일반진행에 따라 반응시키고 크로마토그래피시킨다. 플래시 크로마토그래피로부터의 적합한 부분을 아세톤으로 결정화하여 표제화합물을 얻는다(융점 180-183° (분해)).

$C_9H_{14}H_6OS_3$ 의 분석

산출치 : C 33.94 H 4.43 N 26.39 S 30.31

실측치 : (1.41% H_2O 로 보정) : C 33.96 H 4.11 N 26.27 S 30.44

[실시예 68]

3-아미노-4-{2-[(2-2,3-디메틸구아니디노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 2-[(2-{2,3-디메틸구아니디노} 티아졸-4-일)-메틸티오] 에틸아미노 디하이드로클로라이드

시스테인 하이드로클로라이드(2.25g : 19.6밀리몰)와 4-클로로메틸-2-(2,3-디메틸구아니디노)티아졸(5g : 19.6밀리몰 : 1,3-디클로로-2-프로판과, 디메틸시아노디티오이미노 카본에이트와 메틸아민으로부터 제조된(N,N'-디메틸아미디노) 티오우레아로부터 제조된 것)을 농축된 염산 17.5ml에 용해시키고 100°의 오일베스온도에서 가열시킨다. 24시간후 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 무수에탄올로 결정화시켜 표제화합물을 얻는다(용점 : 242-245°).

B. 3-아미노-4-{2-[(2-{2,3-디메틸구아니디노}(티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

상기단계 A의 생성물을 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드와 무수 암모니아와 실시예 65의 단계 B의 일반 진행에 의해 연속적으로 반응시킨다. 부스러기 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 메탄올로 결정화시켜 표제화합물을 얻는다(용점 201-203° (분해)).

$C_{11}H_{18}N_8OS_3$ 의 분석

산출치 : C 35.28 H 4.48 N 29.82 S 25.69

실측치 : (0.88% H_2O 로 보정) : C 34.93 H 4.56 N 30.27 S 25.92

[실시예 69]

3,4-비스-{2-[(2-구아니디노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노} -1,2,5-티아디아졸-1-옥사이드

얼음물의 배스에서 0°로 냉각한 CH_3OH 100ml에 용해시킨 소듐메톡사이드(2.16g : 40.0mmoles)의 용액에 2-[(2-구아니디노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아민 디하이드로클로라이드(6.09g : 20.0mmoles)을 첨가하고 20분동안 교반후, 용액을 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(1.62g, 10mmoles)로 처리한다. 반응혼합물을 주위온도에서 65시간 동안 교반하고 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 아세토니트릴-메탄올의 그라디언트용출을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카겔(230-400메쉬) 100g 상에 크로마토그래피시킨다.

적합한 부분을 조합, 증발시키고 잔류물을 μ -포라실 실리카겔을 사용하여 분취 HPLC시스템상 크로마토그래피시킨다. 적합한 부분을 조합하고 감압하에서 증발시켜 무수고체로서 표제화합물을 얻는다.

d_6 디메틸설폭사이드에서의 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의한 에탄올 0.11몰이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_{16}H_{24}N_{12}OS_5 \cdot 0.11C_2H_6O$ 의 분석

산출치 : C 34.42 H 4.39 N 29.71 S 28.33

실측치 : (0.88% H_2O 로 보정) : C 34.95 H 4.41 N 29.04 S 27.71

[실시예 70]

3-{2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노} -4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아민 디클로라이드

시스테인 하이드로클로라이드(5.65g : 50.0밀리몰)과 2-아미노-4-클로로메틸티아졸 하이드로클로라이드(9.25g : 50.0밀리몰)를 진한 염산 70ml에 용해시키고 105°의 오일 베스온도에서 가열한다. 가열 65시간후 혼합물에 감압하에 증발시키고 잔사를 아세톤으로 처리한다.

수집된 생성물을 에탄올로 재처리, 여과하고 건조시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 170-200°).

$C_6H_{13}Cl_2N_3S_3$ 의 분석

산출치 : C 27.48 H 4.90 N 16.02 S 24.46 Cl 127.04

실측치 : C 27.39 H 5.07 N 15.91 S 24.15 Cl 127.24

B. 3-{2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오]에틸-아미노} -4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드

메탄올 25ml에 용해시킨 2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오]-에틸아민(디하이드로클로라이드로부터 : 3.0g : 11.4 밀리몰, 단계 A에서 제조된 것)의 용액을 메탄올 55ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.03g : 11.4 밀리몰)의 냉각(5°)한 후, 교반된 부분 서스펜션에 적가한다. 1.5시간후, 무수메틸아민을 30분간 기포화시키고 5°에서 19시간 교반한다.

반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔 400g상에 놓고 아세톤-메틸렌클로라이드(7: 3)

를 사용하여 크로마토그래피시킨다. 적합한 부분을 조합하고 증발시켜 생성물을 얻는다. 95% 에탄올로부터 재결정화시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 200-201°).

$C_9H_{14}N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 32.32 H 4.32 N 25.13 S 28.76

실측치 : C 32.25 H 4.20 N 25.06 S 29.14

[실시예 71]

3-아미노-4-{2-[(2-디메틸아미노 메틸티아졸-5-일)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

메탄올 70ml에 용해시킨 2-[(2-디메틸아미노 메틸티아졸-5-일) 메틸티오] 에틸아민(2.05g : 8.86밀리몰, 실시예 62, 단계 D에서 제조됨)의 용액을 메탄올 170ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(1.44g : 8.88밀리몰)의 냉각 8°), 교반된 용액에 적가한다.

무수 암모니아를 용액으로 8분간 기포화시킨후 주위온도에서 0.5시간 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔류물을 아세트 니트릴로 처리하여 생성물 1.76g을 얻는다.

생성물을 아세트니트릴-메탄올을 사용하여 실리카겔(230-400메쉬) 100g상이 플레시 크로마토그래피에 의해 정제시킨다. 적합한 부분을 조합, 증발시키고 잔사를 아세톤으로 결정화시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 131-133°).

$C_{11}H_{17}N_6OS_3$ 의 분석

산출치 : C 38.13 H 5.24 N 24.26 S 27.76

실측치 : (0.49% H₂O로 보정) : C 37.86 H 5.06 N 24.34 S 27.68

[실시예 72]

3-아미노-4-{2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

메탄올 20ml에 용해시킨 2-[(2-아미노티아졸-4-일)메틸티오]-에틸아민(디하이드로클로라이드, 2.62g : 10.0밀리몰, 실시예 70, 단계 A에서 제조된 것)의 용액을 메탄올 50ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(1.62g : 10.0밀리몰)의 냉각(5°) 용액에 30분간에 걸쳐 적가한다. 1.5시간 교반 후, 무수 암모니아를 용액으로 30분간 용액으로 기포화시키고 용액을 5° 에서 17시간 방치시킨다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 μ -포라실 실리카겔을 사용하여 분취 HPLC 시스템상에서 크로마토그래피시킨다. 적합한 부분을 조합하고 감압하에서 증발시켜 무소고체로서 표제화합물을 얻는다.

d_6 디메틸설폭사이드에서의 NMR 스펙트럼(100MHz)에 의해 에탄올 0.4몰이 존재한다는 것을 알 수 있다.

$C_8H_{12}N_6OS_3 \cdot 0.4C_2H_6O$ 의 분석

산출치 : C 32.74 H 4.50 N 26.03 S 29.80

실측치 : (1.39% H₂O로 보정) : C 32.39 H 4.28 N 28.39 S 30.02

[실시예 73]

3-메틸아미노-4-{2-[(2-2,3-디메틸구아니디노티아졸-4-일)-메틸티오] 에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메탄올에 용해시킨 2[(2-{2,3-디메틸구아니디노} 티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아민 (2.5g : 9.64밀리몰, 실시예 68, 단계 A에서 제조된 것)의 용액을 메탄올 270ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(1.72g : 9.64밀리몰)의 냉각(8°), 교반된 서스펜션에 40분간에 걸쳐 첨가한다. 무수 메틸아민을 용액으로 7분간 기포화시키고 용액을 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 플레쉬 크로마토그래피에 의해 실리카겔(230-400메쉬) 100g 상에서 크로마토그래피시키고 적합한 부분을 조합하고 증발시켜 기포로서 생성물 2.5g을 얻는다. 수성 에탄올로 결정화시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 132-137°).

$C_{12}H_{20}N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 35.63 H 4.98 N 27.70 S 23.78

실측치 : (4.78% H₂O로 보정) : C 35.74 H 5.04 N 27.87 S 23.56

[실시예 74]

3-{2-[(2-디메틸아미노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노} -4-아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 2-[(2-디메틸아미노 티아졸-4-일(메틸티오)-에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(5.24g : 4.59밀리몰)과 2-디메틸아미노-4-클로로메틸티아졸 하이드로클로라이드(9.8g : 45.9밀리몰 N,N-디메틸티오우레아와 1,3-디클로로-2-프로피논으로부터 제조됨)을 진한 염산 45ml에서 용해시키고 100° 의 오일 배스온도에서 96시간 가열한다. 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 40% 수성수산화나트륨으로 염기화시킨다. 수성층을 메틸아세트테이트로 추출, 건조하고 증발시켜 단계 B에서 더욱 정제없이 사용되는 오일로서 표제화합물을 얻는다.

D₂O에서 NMR 스펙트럼(60 MHz) : δ 6.97(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.15(s, 3H), 3.05(m, 4H)

B. 3-{2-[(2-디메틸아미노티아졸-4-일)-메틸티오]-에틸아미노}-4-아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

메탄올 70ml에 용해시킨 2-[(2-디메틸아미노티아졸-4-일)-메틸티오] 에틸아민(3.5g : 16.1밀리몰 단계 A에서 제조됨)의 용액을 메탄올 200ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(2.61g : 16.1밀리몰)의 냉각(7°), 교반된 용액에 30분간 걸쳐 적가한다.

무수 암모니아를 용액으로 8분간 기포화시키고 30분간 교반 후 혼합물을 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 이소프로필알콜로 처리한 후 메탄올에서 용해, 여과하고 증발시켜 생성물을 얻는다. 생성물은 메틸렌 클로라이드-메탄올을 사용하여 실리카겔(230-400메쉬) 100g상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

적합한 부분을 조합하고 μ -포라실 실리카겔컬럼상 HPLC에 의해 제크로마토그래피시킨다. 적합한 부분을 조합하고 감압하에서 증발시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 116-122°).

d₆ 디메틸설폭사이드에서 NMR스펙트럼(100MHz)에 의해 에탄올 1/3몰이 존재한다는 것을 알 수 있다.

C₁₀H₁₆N₆O₃·1/3C₂H₆O의 분석

산출치 : C 36.83 H 5.22 N 24.16

실측치 : (11.92% H₂O로 보정) : C 36.61 H 4.06 N 24.22

[실시예 75]

3-{2-[(2-디메틸아미노티아졸-4-일)메틸티오] 에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

2-[(2-디메틸아미노티아졸-4-일)-메틸아미노] 에틸아민(2.5g : 11.5밀리몰, 실시예 74, 단계 A에서 제조됨)의 용액을 메탄올 200ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(2.05 g : 11.5밀리몰)의 냉각(7°) 교반된 서스펜션에 30분간 걸쳐 적가한다.

무수메틸아민을 용액으로 7분간 기포화시키고 30분간 교반 후, 혼합물을 감압하에서 증발시킨다.

잔사를 메탄올로 결정화시켜 생성물 1.6g을 얻는다.

2-메톡시에탄올로 두번 재결정화시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 227-229°).

[실시예 76]

3-{2-[(2-{2-이미다졸리디닐}이미노티아졸-4-일)메틸티오]-에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

A. 2-[(2-{2-이미다졸리디닐} 아미노티아졸-4-일)-메틸티오] 에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(2.22g : 19.5밀리몰)와 2-[(2-이미다졸리디닐) 아미노] -4-클로로메틸티아졸 하이드로클로라이드(4.94g : 19.5밀리몰, 2-(시아노이미노) 이미다졸린으로부터 제조된 N-(2-이미다졸리딘-2-일) 티오우레아와 1,3-디클로로-2-프로판올로부터 제조된 것)을 진한 염산 20ml에 용해시키고 100°의 오일배스에서 5.5시간 가열한다.

반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 40% 수산화나트륨으로 염기화시킨다. 수성층을 메틸아세테이트로 추출, 건조하고 증발시켜 더욱 정제없이 다음 단계에서 사용되는 표제화합물 2.02g을 얻는다.

B. 3-{3-[(2-{2-이미다졸리디닐} 아미노티아졸-4-일)메틸티오]에틸아미노}-4-메틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메탄올 85ml에 용해시킨 2-[(2-{2-이미다졸리디닐} 이미노티아졸-4-일) 메틸티오] 에틸아민(2.02g : 7.85밀리몰, 단계 A에서 제조됨)의 용액을 메탄올 190ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸-1,1-디옥사이드(1.4g : 7.85밀리몰)의 냉각(8°), 교반된 서스펜션에 45분간 걸쳐 적가한다. 무수 메틸아민을 용액으로 7분간 기포화시키고 주위온도에서 30분후, 혼합물을 감압하에서 증발시켜 생성물 3.5g을 얻는다. 생성물을 μ -포라실 실리카겔을 사용하여 분취 HPLC시스템상 크로마토그래피시킨다.

적합한 부분을 조합, 증발시키고 잔사를 메탄올로 재결정화시켜 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 229-231°).

수성메탄올로부터 재결정화에 의해 융점 136-140° 인 표제화합물을 얻으며 이것을 융점 219-224° 에서 재용융으로 재고체화시킨다.

C₁₂H₁₈N₆O₂S₃의 분석

산출치 : C 35.81 H 4.51 N 29.84 S 23.90

실측치 : (4.59% H₂O로 보정) : C 35.51 H 4.43 N 27.98 S 23.56

[실시예 77]

3-{3-[(5-디메틸아미노메틸-2-티엔일) 메틸티오] 에틸아미노}-4-[(2-피리딜)메틸아미노]-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메틸아민 대신 동물수의 2-아미노 메틸피리딘을 이용하는 것을 제외하고 상기 실시예 31의 일반적 진행을 반복시킨다. 조 고체에 대한 컬럼크로마토그래피에 의해 생성물 3.08g을 얻을 수 있다.

이소프로필알콜로 재결정화하여 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 162-164° (분해)).

$C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 47.76 H 5.34 N 18.57

실측치 : C 47.80 H 5.32 N 18.75

[실시예 78]

3-{3-[(5-디메틸아미노메틸-2-티엔일) 메틸티오] 에틸아미노}-4-[(4-피리딜)메틸아미노]-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

실시예 31의 일반적 진행을 메틸아민 대신 동물수의 4-아미노메틸피리딘을 사용하는 것을 제외하고 반복시킨다. 크로마토그래피 시킨 후 조 생성물을 뜨거운 이소프로필알콜에 용해시키고 불용성 물질로부터 경사분리시키고 용액을 무수 HCl로 처리하여 염산염으로서 표제화합물을 얻는다.

본 염을 물에서 용해시키고 포화된 수성소디움 비카르본 에이트 용액으로 알칼리성으로 하여 여과 후 유리염기로서 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 88-90°).

$C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 47.76 H 5.34 N 18.57

실측치 : (3.73% H₂O로 보정) : C 47.54 H 5.32 N 19.09

[실시예 79]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티엔일) 메틸티오] 에틸아미노}-4-에틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메틸아민 대신 동물수의 에틸아민을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 31의 일반적 과정을 반복시킨다.

컬럼크로마토그래피로부터 적합한 부분을 뜨거운 이소프로필알콜에서 용해시키고 수성 HCl로 포화시킨다.

결정성고체를 여과에 의해 수집, 아세톤으로 세척하고 건조시켜 이들의 염산염으로서 표제화합물 2.9g을 얻는다(녹는점 246-247° (분해)).

$C_{14}H_{24}ClN_5O_2S_3$ 의 분석

산출치 : C 39.47 H 5.68 N 16.44 Cl 18.32

실측치 : C 39.81 H 5.74 N 16.62 Cl 18.20

[실시예 80]

3-메틸아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸페녹시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메탄올 30ml에 용해시킨 3-(3-피페리디노메틸페녹시) 프로필아민(2.35g : 9.45 밀리몰, 영국출원 제2,023,133호에 따라 제조됨)의 용액을 얼음배스에서 1° 로 냉각된 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(1.68g : 9.45밀리몰)의 교반된 부분 서스펜션에 40분간 걸쳐 적가한다. 15분후, 무수 메틸아민을 용액으로 5분간 기포화시키고 용액을 주위온도에서 30분간 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 메탄올 아세트 니트릴을 사용하여 실리카겔(230-400메쉬) 100g상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피한다. 적합한 부분을 조합하고 증발시켜 생성물 2.2g을 얻는다.

목탄처리로 아세토니트릴로의 재결정화에 의해 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 182-184°).

$C_{18}H_{27}N_5O_3S$ 의 분석

산출치 : C 54.94 H 6.92 N 17.80 S 18.15

실측치 : C 54.90 H 7.07 N 18.14 S 18.29

[실시예 81]

3-아미노-4-[3-(3-피페리디노 메틸페녹시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

메탄올 40ml에 용해시킨 3-(3-피페리디노메틸페녹시)프로필아민(디하이드로클로라이부터, 4.0g : 12.4밀리몰)의 용액을 얼음배스에서 0° 로 냉각한 메탄올 200ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(2.01g : 12.4밀리몰)의 용액을 50분간 걸쳐 적가한다.

15분후, 무수암모니아를 용액으로 5분간 기포화시키고 용액을 증발시키고 잔사를 메탄올-아세토니트릴을 사용하여 실리카겔(230-400메쉬) 100g상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피시킨다.

적합한 부분을 조합하고 증발시켜 생성물 4.18g을 얻는다. 95% 수성에탄올로의 재결정화에 의해 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 155-157° (분해)).

C₁₇H₂₅N₅O₂S의 분석

산출치 : C 56.17 H 6.93 N 19.27 S 8.82

실측치 : C 55.97 H 7.04 N 19.57 S 8.63

[실시예 82]

3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸페녹시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1,1,-디옥사이드

메탄올 35ml에 용해시킨 3-(3-피페리디노메틸페녹시)-프로필아민(디하이드로클로라이드로부터, 4.00g : 12.4밀리몰)의 용액을 얼음물 배스에서 2° 로 냉각한 메탄올 200ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드(2.22g : 12.4밀리몰)의 교반된 부분 서스펜션에 65분간에 걸쳐 적가한다. 15분후 무수 암모니아를 용액으로 5분간 기포화시키고 용액을 주위온도에서 30분간 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔사를 실리카겔(230-400메쉬) 100g상에 위치시키고 메탄올-아세토니트릴을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피시킨다.

적합한 부분을 조합하고 증발시켜 생성물 3.2g을 얻는다.

d₆ 디메틸설폭사이드에서의 NMR 스펙트럼(100MHz) δ : 4.2(m, 1H)

6.9(m, 3H), 4.1(t, 2H) 3.5(t, 2H), 3.4(s, 2H), 2.3(m, 4H), 2.0(m, 2H), 1.4(넓은 s, 6H)

[실시예 83]

3-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티엔일) 메틸티오] 에틸아미노} -4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드

메탄올 30ml에 용해시킨 2-[(5-디메틸아미노메틸-2-티엔일)-메틸티오]에틸아민(2.02g : 8.8밀리몰)의 용액을 얼음물 배스에서 0° 로 냉각한 메탄올 200ml에 용해시킨 3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드(1.56g : 8.8밀리몰)의 교반된 용액에 40분간에 걸쳐 적가한다. 30분후, 피페로닐아민(1.46g : 9.6밀리몰)을 첨가하고 혼합물을 주위온도에서 3시간동안 교반한다. 반응혼합물을 증발시켜 건조시키고, 에테르를 첨가하고 혼합물을 여과하여 생성물 3.47g을 얻는다. 메탄올 재결정화하여 표제화합물을 얻는다(녹는점 : 180-182°)

C₂₀H₂₅N₅O₄S₃의 분석

산출치 : C 48.46 H 5.08 N 14.13

실측치 : (0.38% H₂O로 보정) : C 48.92 H 4.88 N 14.52

[실시예 84]

3-아미노-4{2-[(6-디메틸아미노메틸-2-피리딜) 메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

A. 6-(N,N-기메틸카르바밀)-2-카르보메톡시피리딘

티오닐클로라이드 80ml에 용해시킨 6-카르보메톡시-2-피클린산(22.8g : 0.13몰)의 용액을 100° 의 오일 배스온도에서 3시간 가열한다. 용액을 감압하에서 증발시키고 잔사를 디옥산 200ml에 용해시킨 후 디옥산에 용해시킨 디메틸아민(70g)의 용액에 적가한다. 반응혼합물을 2시간 교반한후 4° 에서 하룻밤동안 방치한후 여과하고 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 톨루엔에서 용해하고 메틸싸이클로헥산으로 희석하고 여과하여 표제화합물 20.7g을 얻는다(녹는점 : 90-92°)

C₁₀H₁₂N₂O₃의 분석

산출치 : C 57.68 H 5.81 N 13.45

실측치 : C 57.64 H 5.85 N 13.77

B. 6-디메틸아미노 메틸-2-하이드록시메틸피리딘

테트라하이드로푸란 200ml에 용해시킨 6-(N,N-디메틸카르바밀-2-카르보메톡시피리딘(20.3g : 97.5밀리몰)의 용액을 테트라하이드로푸란 500ml에 용해시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드(9.6g : 0.25밀리몰)의 서스펜션에 첨가한다. 혼합물을 교반하고 질소기압이 환류온도에서 3시간 가열한 후 주위온도에서 하룻밤동안 방치한다. 혼합물을 황산나트륨의 포화된 수성용액으로 분해, 여과, 건조하고 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 산화알루미늄 275g상에 놓고 메틸렌클로라이드로 용출한다. 적합한 부분을 조합하고 증발시켜 표제화합물 5.2g을 얻는다.

CDCl₃에서의 NMR 스펙트럼(60MHz) δ : 7.38(m, 3H), 4.75(s, 2H), 3.58(s, 2H), 2.27(s, 6H).

C. 2-[(6-디메틸아미노메틸-2-피리딜)메틸티오]-에틸아민

시스테인 하이드로클로라이드(3.5g : 31.5밀리몰)과 6-디메틸아미노-2-하이드록시메틸피리딘(5.0g : 30.1밀리몰, 단계 B에서 제조됨)을 50ml의 브롬산(48%)에 용해시키고 환류온도에서 12시간 가열한 후 주위온도에서 8시간 방치한다. 반응혼합물을 감압하에서 증발시켜 체적을 반으로 줄이고 40% 수성 수산화나트륨으로 염기성으로 하고 메틸렌클로라이드로 수회추출한다.

혼합된 유기층을 소량의 물로 세척하고 소금용액으로 포화시킨 후 건조하고 감압하에서 증발시켜 표제화합물 3.14g을 얻는다.

CDCl₃에서의 NMR스펙트럼(60MHz) : 7.5(m,3H), 3.83(s,2H), 3.56(s,2H), 2.79(m,4H), 2.28(s,6H).

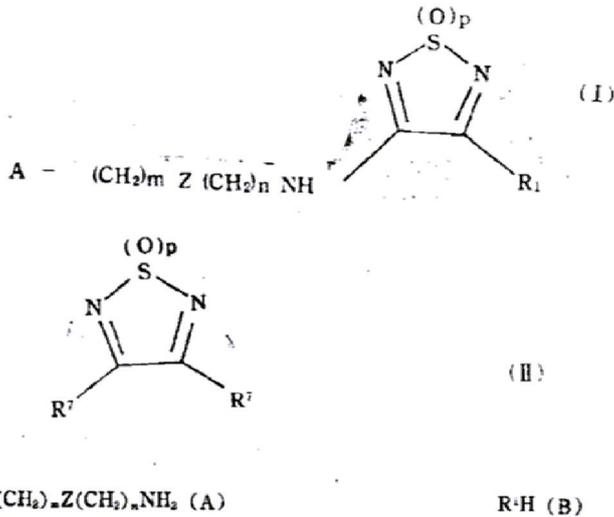
D. 3-아미노-4-{2-[(6-디메틸아미노 메틸-2-피리달)-메틸티오] 에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드

3,4-디메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드의 메탄올성 용액이 2-[96-디메틸아미노메틸-2-피리달]메틸티오-에틸아민 [단계 C에서 제조됨]의 동몰양과 과량암모니아로 계속적으로 처리될 때, 표제화합물이 생성된다.

(57) 청구의 범위

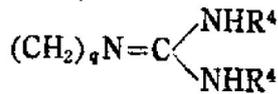
청구항 1

하기식(II)의 화합물을 불활성 유기용매에서 하기식(A)의 화합물과 하기식(B)의 화합물로 차례로 처리하는 것을 특징으로 하는 하기식(I)의 화합물 또는 비독성의 약리학적으로 허용되는 그 염, 그 수화물 또는 그 용매 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, P는 1 또는 2이며 R¹은 -NR²R³이며 R² 및 R³는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알케닐, 저급 알킬닐, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬 (저급)알킬, (저급)알콕시 (저급)알칼, 피리달(저급)알킬, 아미노, (저급)알킬아미노, 히드록시, (저급)알콕시, A¹-(CH₂)_m Z¹-(CH₂)_n-, 페닐(저급)알킬, 메틸렌

디옥시페닐(저급)알킬, 혹은 R² 및 R³는 질소원자와 함께 모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노를 형성하며, m 및 m¹는 0 또는 1이며, n 및 n¹는 2 또는 3이며, z 및 z¹는 황, 산소 또는 메틸렌이며, A 및 A¹는 각각 페닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리달으로서, A 및 A¹는 각각(저급)알



킬, 히드록시, 아미노, 또는 -(CH₂)_qNR⁵R⁶로부터 선택되는 치환제에 의해 치환될 수 있으며, q는 0 또는 1이며, R⁴는 수소, (저급)알킬 또는 두 R⁴가 함께 에틸 다리결합을 형성하며, R⁵ 및 R⁶은 수소, (저급)알킬, (저급)알킬닐 또는 R⁵ 및 R⁶는 질소원자와 함께 피페리디노를 형성하며, R⁷은 할로겐, (저급)알킬, (저급)알콕시 및 니트로로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환제를 함유한 페닐티오, 페녹시, (저급)알킬티오, (저급)알콕시 또는 할로겐임.