



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0028126
 (43) 공개일자 2013년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/49 (2006.01) **C07D 277/06** (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7033919
 (22) 출원일자(국제) 2011년05월27일
 심사청구일자 2012년12월27일
 (85) 번역문제출일자 2012년12월27일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2011/062293
 (87) 국제공개번호 WO 2011/149093
 국제공개일자 2011년12월01일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2010-123169 2010년05월28일 일본(JP)

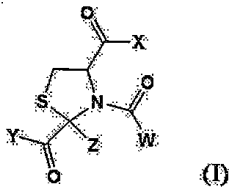
(71) 출원인
아지노모토 가부시키키가이샤
 일본국 도쿄도 주오구 교바시 1쵸메15만1고
 (72) 발명자
아미노 유스케
 일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
 스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이
다키노 요시노부
 일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
 스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
송승필, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **시스테인 유도체**

(57) 요약

본 발명은, 안정성이 우수하고, 취기가 적으며, 또한 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 갖는 시스테인 유도체 및 이 유도체를 함유하는 화장료를 제공하는 것을 목적으로 한다. 하기 화학식 (I)로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염, 및 이 유도체를 함유하는 화장료를 제공한다.



(상기 식에서, 각 기호는 명세서에 기재한 바와 같다.)

(72) 발명자

구로다 신지

일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이

이와사키 게이지

일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이

가네코 메구미

일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이

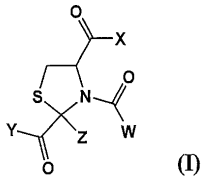
오쿠라 후미에

일본 210-8681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 화장료.



[상기 식에서,

X 및 Y는 각각 독립적으로 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄), 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나, 혹은, X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

Z는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

W는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

청구항 2

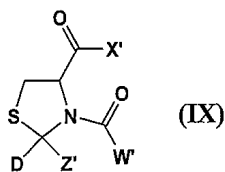
제1항에 있어서, 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르와, 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 화장료.

청구항 3

제1항에 있어서, 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체와, 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 화장료.

청구항 4

하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 화장료.



[상기 식에서,

X' 는 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄), 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내고;

D는,

(1) (i) 수산기, 및

(ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬기

로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

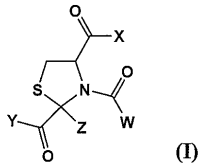
(2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

Z' 는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내고;

W'는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]

청구항 5

하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 미백제.



[상기 식에서,

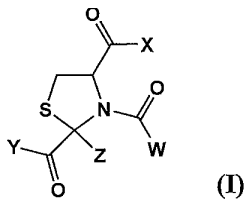
X 및 Y는 각각 독립적으로 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄), 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나, 혹은, X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

Z는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타내며;

W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]

청구항 6

하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체(단, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물을 제외함) 또는 그의 염.



[상기 식에서,

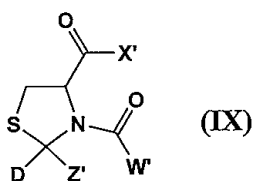
X 및 Y는 각각 독립적으로 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄), 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나, 혹은, X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

Z는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타내며;

W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]

청구항 7

하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염.



[상기 식에서,

X'는 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄), 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내고;

D는,

(1) (i) 수산기, 및

(ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기

로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

(2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타내며;

Z'는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타내고;

W'는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]

청구항 8

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 또는 그의 염.

청구항 9

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체 또는 그의 염.

청구항 10

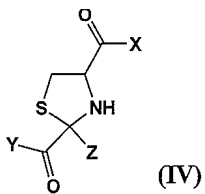
제9항에 있어서, 결정의 형태인 트랜스체.

청구항 11

제10항에 있어서, 융점이 138°C ~ 141°C인 트랜스체.

청구항 12

화학식 (IV)로 표시되는 화합물을 화학식 (V)로 표시되는 화합물 또는 화학식 (V')로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 (I)로 표시되는 시스템인 유도체(단, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물을 제외함)를 제조하는 방법.

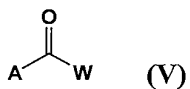


[상기 식에서,

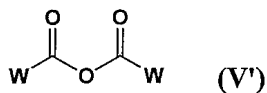
X 및 Y는 각각 독립적으로 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄),

또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나, 혹은, X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

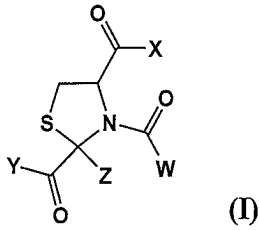
Z는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.]



[상기 식에서, A는 할로젠 원자를 나타내고; W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]



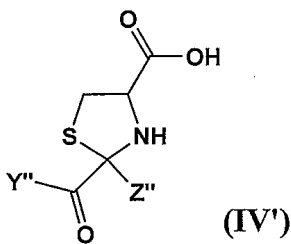
[상기 식에서, W는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]



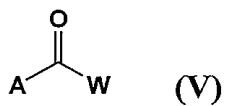
[상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

청구항 13

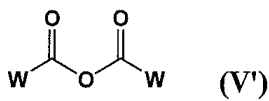
화학식 (IV')로 표시되는 화합물을, 유기 염기의 존재 하에 화학식 (V)로 표시되는 화합물과 반응시키거나, 또는 염기의 비존재 하에 화학식 (V')로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 (I')로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염의 트랜스체를 선택적으로 제조하는 방법.



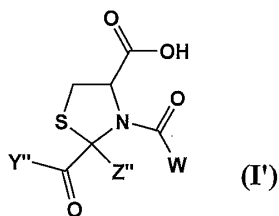
[상기 식에서, Y''는 C₁₋₂₂ 알콕시기를 나타내고; Z''는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.]



[상기 식에서, A는 할로젠 원자를 나타내고; W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]



[상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]



[상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

명세서

기술분야

본 발명은, 특정 시스테인 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 특정 시스테인 유도체의 제조 방법, 및 특정 시스테인 유도체를 함유하는 화장품 등에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 피부 중에 존재하는 인간 색소 세포(멜라노사이트) 내에서는, L-시스테인이나 L-티로신을 이용하여 멜라닌의 생산을 행하고 있다. 멜라닌 합성시에 흑색 멜라닌의 원료인 L-티로신을 보다 많이 이용하면, 흑색 멜라닌의 생산이 촉진되어 피부는 검게 된다. 한편, 멜라닌 합성시에 L-시스테인을 보다 많이 이용하면, 흑색 멜라닌의 생산이 억제되어 피부는 황색에 가까워진다. 따라서, 멜라닌 합성시에 L-시스테인을 공급함으로써 흑색 멜라닌의 생산이 억제되는 것으로 생각된다.
- [0003] 지금까지, L-시스테인을 이용한 미백제 등, L-시스테인의 화장품으로서의 이용의 시도가 여러 가지 행해져 왔다. 그러나, L-시스테인은 산화되기 쉬워, 화장품 또는 피부 외용제로서 배합하는 경우에는, 안정성의 악화, 악취에 문제가 있었다.
- [0004] 이러한 문제를 해결하기 위해 안정성이 개선된 시스테인 유도체의 개발이 검토되고 있다. 특허문헌 1에는 L-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산이 종래의 시스테인 유도체에 비하여 매우 안정적이라는 취지가 기재되어 있다.
- [0005] 또한, 특허문헌 2에는 L-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산을 에스테르화하여 얻어지는 시스테인 유도체 또는 그의 염이 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 가지며, 또한 안정적이기 때문에, 미백제 등으로서 유용하다는 취지가 기재되어 있다. 또한, 특허문헌 3에는 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 또는 그 유도체에 미백 작용이 있는 것이 기재되어 있다.
- [0006] 한편, 비특허문헌 1에는 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물이 개시되어 있지만, 이들의 안정성을 비롯한 물성, 생리 활성에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않은 것은 물론, 화장품 또는 피부 외용제에서의 사용 및 그 미백 효과에 관해서, 시사하는 보고도 전혀 이루어져 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 일본 특허 공고 소화 제48-15938호 공보
 (특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 일본 특허 공개 제2009-227660호 공보
 (특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 일본 특허 공개 제2010-1239호 공보

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1 : J. Biological Chem. (1937)121539-48

발명의 내용

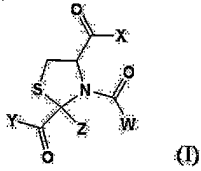
해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 과제는, 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 가지며, 보다 안정성이 우수하고, 또한 취기가 적은 시스테인 유도체 및 이 시스테인 유도체를 함유하는 장기 보존 안정성이 우수한 화장료를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 발명자들은, 예의 검토한 결과, 특정 시스테인 유도체가 특히 안정성이 우수하고, 취기가 적으며, 또한, 세포 시험에 있어서 충분한 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 갖는 것을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0011] 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0012] [1] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 화장료.



[0013]

[0014] [상기 식에서,

[0015] X 및 Y는 각각 독립적으로 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

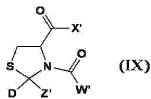
[0016] Z는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0017] W는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0018] [2] 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르와 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 상기 [1]에 기재된 화장료.

[0019] [3] 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체와 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 상기 [1]에 기재된 화장료.

[0020] [4] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 화장료.



[0021]

[0022] [상기 식에서,

[0023] X'는 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내고;

[0024] D는,

[0025] (1) (i) 수산기 및

[0026] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬기

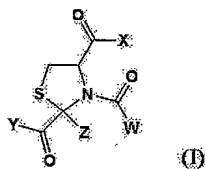
[0027] 로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

[0028] (2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0029] Z'는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내고;

[0030] W'는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0031] [5] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 미백제.



[0032]

[0033] [상기 식에서,

[0034] X 및 Y는 각각 독립적으로 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

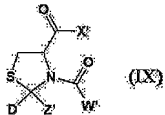
[0035] Z는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0036] W는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0037] [5a] 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르와 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 상기 [5]에 기재된 미백제.

[0038] [5b] 시스테인 유도체가, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체와 이들의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 상기 [5]에 기재된 미백제.

[0039] [5c] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 함유하는 미백제.



[0040] [상기 식에서,

[0042] X'는 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내고;

[0043] D는,

[0044] (1) (i) 수산기 및

[0045] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬기

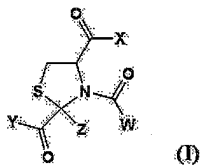
[0046] 로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

[0047] (2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0048] Z'는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내고;

[0049] W'는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0050] [6] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체(단, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물을 제외함) 또는 그의 염.



[0051] [상기 식에서,

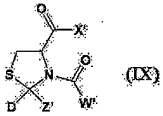
[0053] X 및 Y는 각각 독립적으로 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

[0054] Z는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0055] W는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0056] [6a] 트랜스체인 상기 [6]에 기재된 시스테인 유도체 또는 그의 염.

[0057] [7] 하기 화학식으로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염.



[0058]

[0059] [상기 식에서,

[0060] X'는 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내고;

[0061] D는,

[0062] (1) (i) 수산기, 및

[0063] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬기

[0064] 로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

[0065] (2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-22} 알킬기를 나타내며;

[0066] Z'는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타내고;

[0067] W'는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]

[0068] [7a] 트랜스체인, 상기 [7]에 기재된 시스테인 유도체 또는 그의 염.

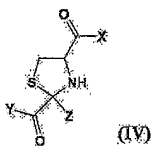
[0069] [8] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 또는 그의 염.

[0070] [9] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체 또는 그의 염.

[0071] [10] 결정의 형태인 상기 [9]에 기재된 트랜스체.

[0072] [11] 융점이 $138^\circ C \sim 141^\circ C$ 인 상기 [10]에 기재된 트랜스체.

[0073] [12] 화학식 (IV)로 표시되는 화합물을 화학식 (V)로 표시되는 화합물 또는 화학식 (V')로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 (I)로 표시되는 시스테인 유도체(단, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물을 제외함)를 제조하는 방법.

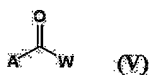


[0074]

[0075] [상기 식에서,

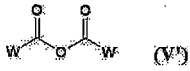
[0076] X 및 Y는 각각 독립적으로 OR^1 , NHR^2 (식 중, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고;

[0077] Z는 수소 원자 또는 C_{1-22} 알킬기를 나타낸다.]



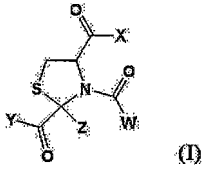
[0078]

[0079] [상기 식에서, A는 할로젠 원자를 나타내고; W는 C_{1-22} 알킬기, C_{1-22} 알콕시기 또는 C_{1-22} 알킬아미노기를 나타낸다.]



[0080]

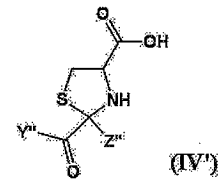
[0081] [상기 식에서, W는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]



[0082]

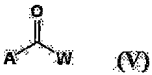
[0083] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

[0084] [13] 화학식 (IV')로 표시되는 화합물을, 유기 염기의 존재 하에 화학식 (V)로 표시되는 화합물과 반응시키거나 또는 염기의 비존재 하에 화학식 (V')로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 (I')로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염의 트랜스체를 선택적으로 제조하는 방법.



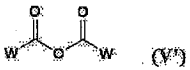
[0085]

[0086] [상기 식에서, Y'는 C₁₋₂₂ 알콕시기를 나타내고; Z'는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.]



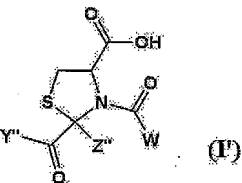
[0087]

[0088] [상기 식에서, A는 할로젠 원자를 나타내고; W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.]



[0089]

[0090] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]



[0091]

[0092] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

발명의 효과

[0093] 본 발명에 따라, 안정성이 우수하고, 취기가 적으며, 또한 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 갖는 시스테인 유도체를 제공할 수 있고, 이에 따라, 이들을 유효 성분으로 하는 장기 보존 안정성이 우수한 미백제, 화장료 또는 피부 외용제를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0094] 도 1은 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(CP), N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(N-Ac-CP), 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(CP2Et) 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(N-Ac-CP2Et)의 pH 4, 그리고 70℃에 있어서의 경시적 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

도 2는 CP, N-Ac-CP, CP2Et 및 N-Ac-CP2Et의 pH 5, 그리고 70°C에 있어서의 경시적 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

도 3은 CP, N-Ac-CP 및 N-Ac-CP2Et의 pH 6, 그리고 70°C에 있어서의 경시적 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

도 4는 CP, N-Ac-CP 및 N-Ac-CP2Et의 pH 7, 그리고 70°C에 있어서의 경시적 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0095] 본 명세서에 있어서 사용하는 용어를 이하에 정의한다.
- [0096] 「C₁₋₂₂ 알킬기」란, 탄소수 1~22개의 직쇄 또는 분지쇄형의 탄화수소기를 의미하고, 예컨대, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, 이소펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 2-에틸헥실기, tert-옥틸기, 노닐기, 이소노닐기, 데실기, 이소데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 이소트리데실기, 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 이소헥사데실기, 헵타데실기, 옥타데실기, 이소옥타데실기, 올레일기, 베헤닐기 등을 들 수 있다.
- [0097] 「C₁₋₁₆ 알킬기」로는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, 이소펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 2-에틸헥실기, tert-옥틸기, 노닐기, 이소노닐기, 데실기, 이소데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 이소트리데실기, 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 이소헥사데실기 등을 들 수 있다.
- [0098] 「C₁₋₆ 알킬기」로는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, 이소펜틸기, 헥실기 등을 들 수 있다.
- [0099] 「C₁₋₂₂ 알콕시기」란, 상기 「C₁₋₂₂ 알킬기」로 치환된 수산기를 의미하고, 예컨대, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로필옥시기, 부톡시기, 이소부틸옥시기, tert-부틸옥시기, 펜틸옥시기, 헥실옥시기, 헵틸옥시기, 옥틸옥시기, 노닐옥시기, 데실옥시기, 운데실옥시기, 도데실옥시기, 트리데실옥시기, 테트라데실옥시기, 펜타데실옥시기, 헥사데실옥시기, 헵타데실옥시기, 옥타데실옥시기, 노나데실옥시기, 에이코실옥시기, 헨에이코실옥시기, 도코실옥시기 등을 들 수 있다.
- [0100] 「C₁₋₆ 알콕시기」로는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로필옥시기, 부톡시기, 이소부틸옥시기, tert-부틸옥시기, 펜틸옥시기, 헥실옥시기 등을 들 수 있다.
- [0101] 「C₁₋₂₂ 알킬아미노기」란, 상기 「C₁₋₂₂ 알킬기」로 치환된 아미노기를 의미하고, 예컨대, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 헥실아미노기, 헵틸아미노기, 옥틸아미노기, 노닐아미노기, 데실아미노기, 운데실아미노기, 도데실아미노기, 트리데실아미노기, 테트라데실아미노기, 펜타데실아미노기, 헥사데실아미노기, 헵타데실아미노기, 옥타데실아미노기, 노나데실아미노기, 에이코실아미노기, 헨에이코실아미노기, 도코실아미노기 등을 들 수 있다.
- [0102] 「C₁₋₆ 알킬아미노기」로는 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 헥실아미노기를 들 수 있다.
- [0103] 「할로젠 원자」로는 염소 원자, 브롬 원자, 불소 원자 및 요오드 원자를 들 수 있다.
- [0104] 상기 화학식 (I)에 있어서의 각 치환기에 대해서 이하에 설명한다.
- [0105] X 및 Y는 각각 독립적으로 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타내거나 혹은 X와 Y는 함께 -O-를 형성하여도 좋다.
- [0106] R¹ 또는 R²로 표시되는 「C₁₋₂₂ 알킬기」로는 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기이며, 더욱 바람직하게는 에틸기이다.
- [0107] X 또는 Y로 표시되는 「수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기」란, 「수식되어 있어도 좋은 아미노산」의 아미노기로부터 수소 원자를 1개 제거한 기를 말한다. 여기서, 「수식되어 있어도 좋은 아미노산」의 「아미노산」으로는 α-아미노산, β-아미노산, γ-아미노산 등을 들 수 있고, 바람직하게는 α-아미노산이다. 이 「아미노산

」에는 프롤린 등의 환상 아미노산도 포함된다. 또한, 상기 「아미노산」에 L체 및 D체가 존재하는 경우에는, 모든 이성체 및 그 혼합물도 상기 「아미노산」에 포함된다. 상기 「아미노산」으로는 글리신, 알라닌, 발린 등이 바람직하고, 글리신, 알라닌이 보다 바람직하며, 글리신이 더욱 바람직하다.

- [0108] 상기 「아미노산」은 임의의 가능한 위치가 수식되어 있어도 좋다. 상기 「수식된 아미노산 잔기」로는 그 카르복실기가 수식된 아미노산 잔기가 바람직하고, 그 카르복실기가 C₁₋₂₂ 알콕시기(바람직하게는, 메톡시기, 에톡시기)로 에스테르화 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기로 아미드화된 아미노산 잔기가 보다 바람직하다.
- [0109] 상기 「수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기」로는 글리신에틸에스테르, 글리신메틸에스테르 또는 알라닌메틸에스테르로부터 유도되는 기가 바람직하다.
- [0110] X는 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기이며; 보다 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 카르복실기가 C₁₋₂₂ 알콕시기로 에스테르화 혹은 C₁₋₂₂ 알킬아미노기로 아미드화된 α-아미노산 잔기이고; 더욱 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 카르복실기가 C₁₋₂₂ 알콕시기(바람직하게는, 메톡시기, 에톡시기)로 에스테르화된 α-아미노산 잔기이며; 더욱 더 바람직하게는 OR¹[식 중, R¹은 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기)를 나타냄] 또는 카르복실기가 C₁₋₆ 알콕시기(바람직하게는, 메톡시기, 에톡시기)로 에스테르화된 α-아미노산 잔기(바람직하게는, 글리신, 알라닌)이고; 특히 바람직하게는 수산기, 메톡시기, 에톡시기, 이소프로폭시기 또는 글리신메틸에스테르, 글리신에틸에스테르 혹은 알라닌메틸에스테르로부터 유도되는 기이며, 보다 더 바람직하게는 수산기 또는 메톡시기이다.
- [0111] Y는 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이고, 보다 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이며, 더욱 바람직하게는 수산기, 메톡시기, 에톡시기이고, 보다 더 바람직하게는 수산기 또는 메톡시기이다.
- [0112] 또한, X와 Y가 함께 -O-를 형성하는 것도 바람직하다.
- [0113] Z는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.
- [0114] Z로 표시되는 「C₁₋₂₂ 알킬기」로는, 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기이며, 보다 바람직하게는 메틸기이다.
- [0115] Z는 바람직하게는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이며, 보다 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸기이다.
- [0116] W는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.
- [0117] W로 표시되는 「C₁₋₂₂ 알킬기」로는, 바람직하게는 C₁₋₁₆ 알킬기이고, 보다 바람직하게는, 메틸기, 노닐기, 펜타데실기이며, 더욱 바람직하게는 메틸기이다.
- [0118] W로 표시되는 「C₁₋₂₂ 알콕시기」로는, 바람직하게는 C₁₋₆ 알콕시기이며, 보다 바람직하게는 tert-부톡시기이다.
- [0119] W로 표시되는 「C₁₋₂₂ 알킬아미노기」로는, 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬아미노기이다.
- [0120] W는 바람직하게는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기이고, 보다 바람직하게는, C₁₋₁₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기이며, 더욱 바람직하게는 메틸기, 노닐기, 펜타데실기, tert-부톡시기이고, 특히 바람직하게는 메틸기, tert-부톡시기이다.
- [0121] 화학식 (I)로 표시되는 시스테인 유도체로는,
- [0122] 바람직하게는, X가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기이며, Y가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고, Z가 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기이며, W가 C₁₋₂₂ 알킬기 또는 C₁₋₂₂ 알콕시기이고,
- [0123] 보다 바람직하게는, X가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 카르복실기가 C₁₋₂₂ 알콕시기로 에

스테르화 혹은 C₁₋₂₂ 알킬아미노기로 아미드화된 α-아미노산 잔기이며, Y가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고, Z가 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기이며, W가 C₁₋₂₂ 알킬기 또는 C₁₋₂₂ 알콕시기이고,

[0124] 더욱 바람직하게는 X가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄) 또는 카르복실기가 C₁₋₂₂ 알콕시기로 에스테르화된 α-아미노산 잔기이며, Y가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고, Z가 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기이며, W가 C₁₋₂₂ 알킬기 또는 C₁₋₂₂ 알콕시기이고,

[0125] 더욱 더 바람직하게는, X가 OR^{1'}(식 중, R^{1'}는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄) 또는 카르복실기가 C₁₋₆ 알콕시기(바람직하게는, 메톡시기, 에톡시기)로 에스테르화된 α-아미노산 잔기(바람직하게는, 글리신, 알라닌)이며, Y가 OR^{1'}(식 중, R^{1'}는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄)이거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고, Z가 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이며, W가 C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기이고,

[0126] 특히 바람직하게는, X가 수산기, 메톡시기, 에톡시기, 이소프로폭시기 또는 글리신메틸에스테르, 글리신에틸에스테르 혹은 알라닌메틸에스테르로부터 유도되는 기이며, Y가 수산기, 메톡시기 또는 에톡시기이거나 혹은 X와 Y가 함께 -O-를 형성하여도 좋고, Z가 수소 원자 또는 메틸기이며, W가 메틸기, 노닐기, 펜타데실기 또는 tert-부톡시기인 시스템인 유도체이다.

[0127] 구체적으로는, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르가 바람직하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르가 보다 바람직하다.

[0128] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물을 제외하고, 상기 화학식 (I)로 표시되는 시스템인 유도체는 신규 화합물이다.

[0129] 상기 화학식 (IX)에 있어서의 각 치환기에 대해서 이하에 설명한다.

[0130] X'는 OR¹, NHR²(식 중, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타냄) 또는 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기를 나타낸다.

[0131] X'로 표시되는 「OR¹」, 「NHR²」 및 「수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기」는 전술한 X 또는 Y로 표시되는 「OR¹」, 「NHR²」 및 「수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기」와 동일하다.

[0132] X'는 바람직하게는 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이며, 보다 바람직하게는 OR^{1'}[식 중, R^{1'}는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기)를 나타냄]이며, 더욱 바람직하게는 수산기 또는 메톡시기이다.

[0133] D는,

[0134] (1) (i) 수산기, 및

[0135] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기

[0136] 로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는

[0137] (2) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.

[0138] D로 표시되는 「(i) 수산기, 및 (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기」의 「방향족 복소환기」로는 예컨대 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자(이 황 원자는, 산화되어 있어도 좋음) 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로원자를 1~4개 함유하는 4~7원(바람직하게는 5 또는 6원)의 단환식 방향족 복소환기 및 축합 방향족 복소환기를 들 수 있다. 상기 축합 방향족 복소환기로는 예컨대 이들 4~7원의 단환식 방향족 복소환기와, 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5 또는 6원의 방향족 복소환(예, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리딘, 피리미딘), 1개의 황 원자를

포함하는 5원의 방향족 복소환(예, 티오펜) 혹은 벤젠환 등이 1 또는 2개 축합된 기 등을 들 수 있다.

- [0139] 방향족 복소환기의 적합한 예로는,
- [0140] 푸릴(예, 2-푸릴, 3-푸릴), 티에닐(예, 2-티에닐, 3-티에닐), 피리딜(예, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐(예, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피리다지닐(예, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐), 피라지닐(예, 2-피라지닐), 피롤릴(예, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 이미다졸릴(예, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴(예, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 티아졸릴(예, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 이소티아졸릴(예, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴), 옥사졸릴(예, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 이소옥사졸릴(예, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴), 옥사디아졸릴(예, 1,2,5-옥사디아졸-3-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일), 티아디아졸릴(예, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,3,4-티아디아졸-2-일), 트리아졸릴(예, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일), 테트라졸릴(예, 테트라졸-1-일, 테트라졸-5-일), 트리아지닐(예, 1,2,4-트리아진-3-일, 1,2,4-트리아진-5-일, 1,2,4-트리아진-6-일) 등의 단환식 방향족 복소환기;
- [0141] 퀴놀릴(예, 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 6-퀴놀릴), 이소퀴놀릴(예, 3-이소퀴놀릴), 퀴나졸릴(예, 2-퀴나졸릴, 4-퀴나졸릴, 퀴녹살릴(예, 2-퀴녹살릴, 6-퀴녹살릴), 벤조푸라닐(예, 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐, 7-벤조푸라닐), 벤조티에닐(예, 2-벤조티에닐, 3-벤조티에닐), 벤즈옥사졸릴(예, 2-벤즈옥사졸릴), 벤즈이소옥사졸릴(예, 7-벤즈이소옥사졸릴), 벤조티아졸릴(예, 2-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴), 벤즈이미다졸릴(예, 벤즈이미다졸-1-일, 벤즈이미다졸-2-일, 벤즈이미다졸-5-일), 벤조트리아졸릴(예, 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일), 인돌릴(예, 인돌-1-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일, 인돌-5-일), 인다졸릴(예, 2H-인다졸-3-일), 피롤로피라지닐(예, 1H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일, 1H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일), 이미다조피리디닐(예, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일, 2H-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일), 이미다조피라지닐(예, 1H-이미다조[4,5-b]피라진-2-일), 피라졸로피리디닐(예, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일), 티에노피라졸릴(예, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일), 피라졸로트리아지닐(예, 피라졸로[5,1-c][1,2,4]트리아진-3-일), 트리아졸로피리미디닐(예, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-일), 프탈라지닐 등의 축합 방향족 복소환기;
- [0142] 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 단환식 방향족 복소환기이며, 보다 바람직하게는, 피리딜(바람직하게는, 4-피리딜)이다.
- [0143] 상기 「방향족 복소환기」는, 치환 가능한 임의의 위치에,
- [0144] (i) 수산기, 및
- [0145] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기)
- [0146] 로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 좋다. 상기 치환기의 수는, 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 1~6개, 보다 바람직하게 1~4개, 더욱 바람직하게는 1~3개이다. 상기 치환기가 2개 이상인 경우, 이들은 서로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋다.
- [0147] D로 표시되는 「(i) 수산기, 및 (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기」는, 바람직하게는, (i) 수산기, 및 (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~6개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기이고, 보다 바람직하게는, (i) 수산기, 및 (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~4개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딜(바람직하게는, 4-피리딜)]이며, 더욱 바람직하게는, 수산기, 메틸기 및 히드록시메틸기로부터 선택되는 1~4개(바람직하게는, 1~3개)의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딜(바람직하게는, 4-피리딜)]이며, 특히 바람직하게는, 3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일이다.
- [0148] D로 표시되는 「수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기」의 「C₁₋₂₂ 알킬기」는, 바람직하게는, C₁₋₁₆ 알킬기이고, 보다 바람직하게는, C₁₋₆ 알킬기이며, 특히 바람직하게는, 펜틸기이다.
- [0149] 상기 「C₁₋₂₂ 알킬기」는, 치환 가능한 임의의 위치에, 수산기를 갖고 있어도 좋다. 상기 수산기의 수는, 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 1~16개, 보다 바람직하게 1~10개, 더욱 바람직하게는 1~6개, 특히 바람직하

계는 1~5개이다.

- [0150] D로 표시되는 「수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기」는, 바람직하게는, 1~16개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기이고, 보다 바람직하게는, 1~10개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₁₆ 알킬기이며, 더욱 바람직하게는, 1~6개(바람직하게는, 1~5개)의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 펜틸기)이고, 특히 바람직하게는, 1,2,3,4,5-펜타히드록시펜틸이다.
- [0151] D는 바람직하게는
- [0152] (1) (i) 수산기, 및
- [0153] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~6개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는
- [0154] (2) 1~16개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기이고, 보다 바람직하게는,
- [0155] (1) (i) 수산기, 및
- [0156] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~4개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딘(바람직하게는, 4-피리딘)], 또는
- [0157] (2) 1~10개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₁₆ 알킬기이며, 더욱 바람직하게는,
- [0158] (1) 수산기, 메틸기 및 히드록시메틸기로부터 선택되는 1~4개(바람직하게는, 1~3개)의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딘(바람직하게는, 4-피리딘)], 또는
- [0159] (2) 1~6개(바람직하게는, 1~5개)의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 펜틸기)이며, 특히 바람직하게는,
- [0160] (1) 3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일, 또는
- [0161] (2) 1,2,3,4,5-펜타히드록시펜틸이다.
- [0162] Z'는 수소 원자 또는 C₁₋₂₂ 알킬기를 나타낸다.
- [0163] Z'는 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0164] W'는 C₁₋₂₂ 알킬기, C₁₋₂₂ 알콕시기 또는 C₁₋₂₂ 알킬아미노기를 나타낸다.
- [0165] W'는 바람직하게는 C₁₋₂₂ 알킬기이고, 보다 바람직하게는 C₁₋₁₆ 알킬기이며, 더욱 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기이고, 특히 바람직하게는 메틸기이다.
- [0166] 화학식 (IX)로 표시되는 시스테인 유도체로는,
- [0167] 바람직하게는, X'가 OR¹(식 중, R¹은 상기와 동일한 의미를 나타냄)이며,
- [0168] D가,
- [0169] (1) (i) 수산기, 및
- [0170] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~6개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 방향족 복소환기, 또는
- [0171] (2) 1~16개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₂₂ 알킬기이고,
- [0172] Z'가 수소 원자이며,
- [0173] W'가 바람직하게는 C₁₋₂₂ 알킬기이고,
- [0174] 보다 바람직하게는, X'가 OR¹[식 중, R¹는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기)를 나타냄]이며,

- [0175] D가,
- [0176] (1) (i) 수산기, 및
- [0177] (ii) 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1~4개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딜(바람직하게는, 4-피리딜)], 또는
- [0178] (2) 1~10개의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₁₆ 알킬기이고,
- [0179] Z'가 수소 원자이며,
- [0180] W'가 C₁₋₁₆ 알킬기이고,
- [0181] 더욱 바람직하게는, X'가 OR^{1'}[식 중, R^{1'}는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기)를 나타냄]이며,
- [0182] D가,
- [0183] (1) 수산기, 메틸기 및 히드록시메틸기로부터 선택되는 1~4개(바람직하게는, 1~3개)의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 방향족 복소환기[바람직하게는, 피리딜(바람직하게는, 4-피리딜)], 또는
- [0184] (2) 1~6개(바람직하게는, 1~5개)의 수산기로 치환되어 있어도 좋은 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 펜틸기)이고,
- [0185] Z'가 수소 원자이며,
- [0186] W'가 C₁₋₆ 알킬기(바람직하게는, 메틸기)이고,
- [0187] 특히 바람직하게는, X'가 수산기 또는 메톡시기이며,
- [0188] D가,
- [0189] (1) 3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일, 또는
- [0190] (2) 1,2,3,4,5-펜타히드록시펜틸이고,
- [0191] Z'가 수소 원자이며,
- [0192] W'가 메틸기이다.
- [0193] 구체적으로는, N-아세틸-2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산, N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타히드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산메틸에스테르 및 N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타히드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산이 바람직하다.
- [0194] 화학식 (I)로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염, 및 화학식 (IX)로 표시되는 시스테인 유도체 또는 그의 염을 총칭하여 「본 발명의 시스테인 유도체」라고 부른다.
- [0195] 본 발명의 시스테인 유도체에는, 티아졸리딘환의 2위와 4위의 비대칭 탄소 원자에 기초하여 (2R,4R)체, (2S,4S)체, (2R,4S)체 및 (2S,4R)체가 존재하지만, 이들 모든 이성체 및 그 혼합물 모두가 본 발명의 시스테인 유도체에 포함되는 것으로 한다(단, D와 Z'가 동일한 경우를 제외함). 본 명세서에서 (2R,4R)체, (2S,4S)체 또는 그 혼합물을 시스(cis)체라 칭하고, (2R,4S)체, (2S,4R)체 또는 그 혼합물을 트랜스(trans)체라 칭하는 경우가 있다.
- [0196] 본 발명의 시스테인 유도체로는, 안정성의 관점에서 트랜스체가 바람직하다. 특히, 본 발명의 시스테인 유도체의 트랜스체는, 산성 조건[예, pH 5 이하(바람직하게는, pH 4 이하)] 하에서의 보존 안정성이 우수하기 때문에, 이러한 pH를 나타내는 미백제 등의 화장료에 배합하는 경우에, 매우 유용하다.
- [0197] 본 발명의 시스테인 유도체로는, 특히, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 트랜스체 또는 그의 염(즉, (2S,4R)-N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산, (2R,4S)-N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산, 혹은 그 혼합물, 또는 이들의 염); N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체 또는 그의 염(즉, (2S,4R)-N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르, (2R,4S)-N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르, 혹은 그 혼합물, 또는 이들의 염)이 바람직하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체 또는 그의 염이 보다 바람직하다.

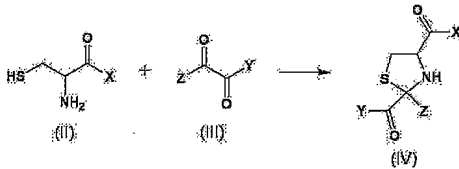
- [0198] 본 발명의 시스테인 유도체의 염으로는, 예컨대, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 아미노산과의 염 등을 들 수 있다.
- [0199] 무기 염기와의 염으로는, 예컨대, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 등을 들 수 있다.
- [0200] 유기 염기와의 염으로는, 예컨대, 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린, 신코닌, 메글루민 등과의 염을 들 수 있다.
- [0201] 아미노산과의 염으로서, 예컨대, 리신, 아르기닌, 히스티딘과의 염을 들 수 있다.
- [0202] 자체 공지된 방법에 따라, 본 발명의 시스테인 유도체와, 무기 염기, 유기 염기 또는 아미노산을 반응시킴으로써, 각각의 염을 얻을 수 있다.
- [0203] 본 발명의 시스테인 유도체는, 시스테인 프로드러그로서 사용할 수 있다. 본원 명세서에서 「시스테인 프로드러그」란, 시스테인에 어떠한 수식을 행하여 안정성 등을 향상시킨 화합물로, 생체 내에서 효소적 혹은 비효소적으로 분해되고, 시스테인 혹은 술폰닐기를 갖는 화합물로 변환되며, 생리 활성을 나타내는 화합물이다. 즉, 본 발명의 시스테인 유도체는, 계 내에서 유효하게 시스테인 혹은 술폰닐기를 갖는 화합물이 되는 한, 시스테인의 대체품으로서 사용할 수 있다.
- [0204] 본 발명의 하나의 양태로서, 본 발명의 시스테인 유도체는 흑색 멜라닌 생산 억제제, 미백제, 또는, 기미의 예방제 혹은 치료제로서 사용할 수 있다. 이들의 용도는, 본 발명의 시스테인 유도체가, 안정된 제형을 나타내는 한편, 피부 흡수를 거쳐 작용 부위에 있어서 아실라아제 등의 효소에 의해 비교적 신속하게 시스테인으로 분해되는 성질을 이용한 것이다.
- [0205] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명의 시스테인 유도체를 각종 화장품 또는 피부 외용제에 배합할 수 있다. 본 발명의 화장품 또는 피부 외용제로는, 형태에는 특별히 제한은 없고, 액상, 페이스트상, 겔상, 고체상, 분말상 등의 임의의 형태를 들 수 있다. 구체적으로는, 화장수, 로션, 크림, 유액, 미용액, 샴푸, 헤어 린스, 헤어 컨디셔너, 에나멜, 파운데이션, 아이라이너, 아이브로우 펜슬, 마스크라, 립스틱, 분, 파우더, 팩, 향수, 오데코롱, 클렌징 폼, 클렌징 오일, 클렌징 젤, 치약, 비누, 에어졸, 욕용제, 양모제(養毛劑), 햇볕에 타는 것을 방지하는 제제를 들 수 있다.
- [0206] 본 발명의 시스테인 유도체를 화장품 또는 피부 외용제에 배합하는 경우의 하한치는, 그 효과가 발휘되지만 하면 특별히 제한은 없지만, 0.0001 중량%를 하한치로 하는 것이 바람직하다. 유효한 효과를 발휘할 수 있다고 하는 관점에서 0.001 중량%가 보다 바람직하고, 0.01 중량%가 더욱 바람직하며, 0.1 중량%가 한층 더 바람직하고, 0.5 중량%가 각별히 바람직하며, 1 중량%가 특히 바람직하다.
- [0207] 본 발명의 시스테인 유도체를 화장품 또는 피부 외용제에 배합하는 경우의 상한치는, 그 효과가 발휘되지만 하면 특별히 제한은 없지만, 20 중량%를 상한치로 하는 것이 바람직하다. 18 중량%가 보다 바람직하고, 16 중량%가 더욱 바람직하며, 14 중량%가 한층 더 바람직하고, 12 중량%가 각별히 바람직하며, 10 중량%가 특히 바람직하다.
- [0208] 화장품 또는 피부 외용제로 하는 경우, 본 발명의 시스테인 유도체에 부가하여 통상 화장품, 피부 외용제, 의약품의 부외품에 사용할 수 있는 각종 성분을, 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위에서 배합하여도 좋다. 예컨대, 유성 성분, 계면활성제, 아미노산류, 아미노산 유도체류, 저급 알코올, 다가 알코올, 당알코올 및 그 알킬렌옥사이드 부가물, 수용성 고분자, 살균제 및 항균제, 항염증제, 진통제, 항진균제, 각질 연화 박리제, 피부 착색제, 호르몬제, 자외선 흡수제, 욕모제, 미백용 약제, 발한 방지제 및 수렴 활성 성분, 땀 냄새 방지제, 비타민제, 혈관확장제, 생약, pH 조정제, 점도 조정제, 필화제, 천연 향료, 합성 향료, 색소, 산화방지제, 방부제, 유화제, 지방 및 왁스, 실리콘 화합물, 향유 등을 들 수 있다.
- [0209] 본 발명의 추가적인 양태로서, 본 발명의 시스테인 유도체를 시스테인 대체품으로서, 영양제, 서플리먼트, 건강 식품, 유아용 조정 분유 등의 식품이나 음료 및 수액, 색소 침착 개선약 등의 의약품에 사용하여도 좋다. 그밖에, 예컨대 후레바 원료, 산화방지제로서 사용할 수도 있다. 그 배합량은 화장품에 있어서의 사용량과 마찬가지로 적절하게 설정하여 사용할 수 있다.
- [0210] 상기 화학식 (I)로 표시되는 시스테인 유도체[이하, 시스테인 유도체 (I)이라고 약기하는 경우가 있음]의 제조 방법은, 특별히 한정되지 않고, 기지의 방법을 조합함으로써 제조할 수 있다. 구체적으로는, 하기 방법에 의해

합성할 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0211] 시스테인 유도체 (I)의 전구체가 되는 화합물 (IV)를 이하의 제법 1 또는 제법 2에 의해 합성하고, 그 후 제법 3에 의해 시스테인 유도체 (I)을 합성할 수 있다. 화합물 (IV)는 필요에 따라 정제하여도 좋고, 하지 않아도 좋다.

[0212] **제법 1**

[0213] 시스테인, 또는, 미리 시스테인을 에스테르화 혹은 아마이드화하여 얻은 화학식 (II)로 표시되는 화합물[이하, 화합물 (II)]라고 약기하고, 다른 식으로 표시되는 화합물에 대해서도 동일함]을, 화합물 (III)과 반응시켜 환 구 축하고, 화합물 (IV)를 얻는 방법

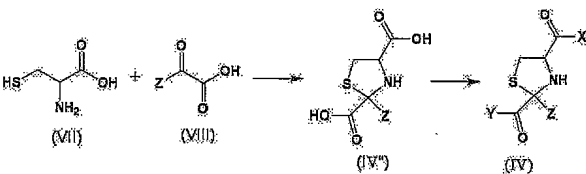


[0214] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

[0216] 화합물 (IV)는 물 또는 메탄올, 에탄올 등의 알코올 중에서 화합물 (II)와 화합물 (III)을 5~24시간 동안 반응 시킴으로써 얻어진다. 화합물 (II) 내의 시스테인에틸에스테르는 예컨대 시스테인을 에틸알코올 중에서, 염산 또는 염화티오닐 존재 하, 실온에서 5~24시간 정도 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 화합물 (II) 내의 시스테인 아마이드는 보호 시스테인과 아민을 EDCI·HCl(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드염산염)과 같은 탈수 축합제의 존재 하, 염화메틸렌, N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 같은 용매 중에서, 실온에서 5~24시간 동안 반응시켜 얻어진 화합물을 탈보호함으로써 얻어진다.

[0217] **제법 2**

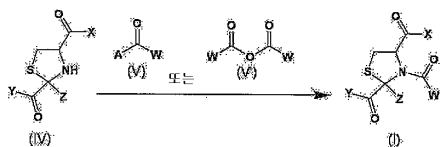
[0218] 시스테인 (VII)을 화합물 (VIII)과 반응시켜 티아졸리딘 유도체인 화합물 (IV'')를 합성한 후에, 필요에 따라 2 개의 카르복실기를 에스테르화 혹은 아마이드화하여 화합물 (IV)를 합성하는 방법



[0219] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

[0221] 시스테인 (VII)과 화합물 (VIII)을 물, 또는 메탄올, 에탄올 등의 알코올 중에서 5~24시간 동안 반응시킴으로써 화합물 (IV'')를 얻고, 필요에 따라, 화합물 (IV'')의 카르복실기를 제법 1의 시스테인의 에스테르화 또는 아마이드화와 동일한 조건에서 반응시킴으로써 화합물 (IV)를 얻을 수 있다.

[0222] **제법 3**



[0223] [상기 식에서, A는 할로젠 원자를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

[0225] 화합물 (IV)를 용매의 존재 하 또는 비존재 하, 염기의 존재 하 또는 비존재 하에 화합물 (V) 또는 화합물 (V')와 반응시켜 시스테인 유도체 (I)을 합성할 수 있다. 용매로는, THF(테트라히드로푸란), 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 아세토니트릴, 아세톤, 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 물, 혹은 이들의 혼합물 등을 들 수 있고, 바람직하게는 THF, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 아세토니트릴, 아세톤, 디클로로메탄, 물, 혹은 이들의 혼합물이다. 염기로는, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린 등의 유기 염기,

수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등의 무기 염기를 들 수 있고, 바람직하게는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린, 탄산칼륨, 탄산나트륨이다.

[0226] 화합물 (V) 또는 화합물 (V')의 사용량은, 화합물 (IV) 1몰에 대하여 1.0~5.0 몰이며, 바람직하게는 1.2~3.0 몰이다. 염기를 사용하는 경우에는, 염기의 사용량은, 화합물 (IV) 1몰에 대하여, 1.0~5.0 몰이며, 바람직하게는 1.2~4.0 몰이다. 반응 온도는, -10℃~100℃이며, 바람직하게는 0℃~90℃이다. 반응 시간은, 1 시간~48시간이며, 바람직하게는 3시간~20시간이다.

[0227] 또한, 이것을 에스테르화, 아미드화, 가수분해 또는 산무수물화 등에 의해 다른 시스테인 유도체 (I)로 변환하여도 좋다. 예컨대, X 또는/및 Y가 OH인 경우, 염기의 존재 하, 필요에 따라 EDCI·HCl 등의 탈수 촉합제를 이용하고, 유기 용매 중에서, 아미노산, 아미노산에스테르 혹은 그의 염(바람직하게는, 염산염) 또는 아미노산아미드를 반응시킴으로써, 이러한 카르복실기가 수식되어 있어도 좋은 아미노산 잔기로 아미드화된 시스테인 유도체 (I)을 얻을 수 있다. 본 반응에는, 반응 촉진을 위해, HOBt·H₂O(1-히드록시벤조트리아졸 하이드레이트) 등을 첨가하여도 좋다. 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다. 유기 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, THF, DMF, 아세트산에틸 등을 들 수 있다. 필요에 따라, 이러한 수식된 아미노산 잔기의 에스테르기, 아미드기 등을 탈보호하여도 좋다. 이러한 탈수 촉합 등의 반응 조건은 통상의 펩티드 합성에 이용되는 조건을 이용할 수 있다.

[0228] 또한, 화합물 (IV)로부터 시스테인 유도체 (I)을 제조할 때의 반응 조건을 적절하게 선택함으로써, 시스테인 유도체 (I)의 트랜스체 또는 시스체를 선택적으로 제조할 수 있다. 예컨대,

[0229] a) 화합물 (IV) 중, X가 수산기이고, 또한 Y가 C₁₋₂₂ 알콕시기인 화합물[즉, 화합물 (IV')]을, 유기 염기의 존재 하에 화합물 (V)와 반응시키거나 혹은 염기의 비존재 하에 화합물 (V')와 반응시킴으로써, 시스테인 유도체 (I) 중, X가 수산기이며, 또한 Y가 C₁₋₂₂ 알콕시기인 화합물[즉, 시스테인 유도체 (I')]의 트랜스체를 선택적으로 제조할 수 있고,

[0230] b) 화합물 (IV) 중, X 및 Y가 수산기인 화합물을, 염기의 비존재 하에 화합물 (V')와 반응시킴으로써, 시스테인 유도체 (I) 중, X 및 Y가 수산기인 화합물의 시스체를 선택적으로 제조할 수 있다.

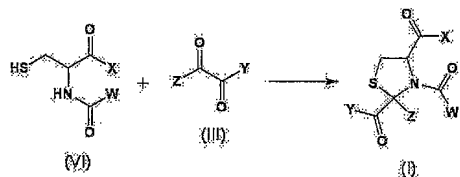
[0231] 또한, 화합물 (IV)를 무기 염기의 존재 하에 화합물 (V) 또는 화합물 (V')와 반응시키면, 시스테인 유도체 (I)의 시스체-트랜스체 혼합물, 혹은 시스체를 얻을 수 있다. 이들 반응 생성물의 시스체:트랜스체의 비율은, 화합물 (IV)에 있어서의 시스체:트랜스체의 비율에 따라 변동된다.

[0232] 상기 a)의 제조 방법에 있어서, 유기 염기로는, 트리에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 트리에틸아민이다. 본 반응은, 용매의 존재 하 또는 비존재 하에 행할 수 있다. 용매로는, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 테트라히드로푸란, 아세톤 등을 들 수 있고, 바람직하게는 아세트산에틸이다. 화합물 (V) 또는 화합물 (V')의 사용량은, 화합물 (IV) 1몰에 대하여, 1.0~5.0 몰이고, 바람직하게는 1.2~3.0 몰이다. 염기를 사용하는 경우에는, 염기의 사용량은, 화합물 (IV) 1몰에 대하여, 1.0~5.0 몰이며, 바람직하게는 1.2~4.0몰이다. 반응 온도는 -10℃~100℃이며, 바람직하게는 0℃~90℃이다. 반응 시간은 1~48시간이며, 바람직하게는 3~20시간이다.

[0233] 여기서, 트랜스체 또는 시스체를 「선택적으로」 제조한다고 하는 것은, 얻어진 시스테인 유도체 (I) 전체에 있어서의 트랜스체 또는 시스체의 비율이, 통상 70% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상인 것을 의미한다.

[0234] 시스테인 유도체 (I)은 전술한 바와 같이 안정성의 관점에서 트랜스체가 바람직하기 때문에, a)의 제조 방법에 의해 합성하는 것이 바람직하다. a)의 제조 방법에 의해 합성한 트랜스체의 시스테인 유도체 (I)은 가수분해 등에 의해, 다른 시스테인 유도체 (I)의 트랜스체(예컨대, X, Y=OH)로 변환할 수 있다.

[0235] 제법 4



[0236]

[0237] [상기 식에서, 각 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.]

[0238] N-아실화, N-알콕시카르보닐화 또는 N-알킬카르바모일화된 시스테인 유도체인 화합물 (VI)과 화합물 (III)을 반응시켜 시스테인 유도체 (I)을 합성할 수 있다. 또한, 이것을 에스테르화, 아마이드화, 가수분해 등에 의해 다른 시스테인 유도체 (I)로 변환하여도 좋다.

[0239] 시스테인 유도체 (IX)는 상기 시스테인 유도체 (I)의 제조 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0240] 실시예

[0241] 이하, 본 발명을 참고예, 합성에 및 시험예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 생성물로서 복수의 이성체가 포함되는 경우, 주생성물이 되는 이성체에 대해서 NMR 측정을 행하였다. 측정은, Bruker사 제조 Bruker AVANCE 400을 사용하여 행하였다. 시스체, 트랜스체는 각각의 결정의 X선 결정 구조 해석을 행하여 결정하였다.

[0242] [참고예 1]

[0243] 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(시스테인일피루브산; 본 명세서에서 CP라고 약기하는 경우가 있음)

[0244] 아르곤 분위기 하, L-시스테인(15 g)을 무수 에탄올(35 ml)에 용해하고, 실온에서 피루브산(18.6 ml)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하여 빙냉 에탄올로 세정하고, 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(다이아스테레오머 혼합물)을 얻었다(23 g, 수율 97%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 59 (3H, s), 1. 72 (3H, s), 2. 76 (1H, dd), 2. 97 (1H, dd), 3. 26 (1H, dd), 3. 40 (1H, dd), 3. 98 (1H, dd), 4. 19 (1H, dd). ; MS 스펙트럼 m/z ; 190 (M⁻).

[0245]

[0246] [참고예 2]

[0247] 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(본 명세서에서 CP2Et라고 약기하는 경우가 있음)

[0248] 아르곤 분위기 하, L-시스테인(10 g)을 순수(150 ml)에 용해하고, 실온에서, 에탄올(10 ml)에 용해한 피루브산 에틸에스테르(19.7 ml)를 서서히 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축시키고, 얻어진 고체를 순수에 용해시켜 클로로포름에 의한 추출을 행한 후에, 황산마그네슘 건조, 감압 농축시켜 유상 물질을 얻었다. 본 유상 물질을 클로로포름/헥산으로부터 재결정화하고, 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(다이아스테레오머 혼합물)를 얻었다(12.7 g, 수율 70%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 19 (3H, t), 1. 23 (3. 9H, t), 1. 62 (3H, s), 1. 75 (3H, s), 1. 75 (3H, s), 2. 81 (1. 3H, t), 2. 97 (1H, dd), 3. 29 (1H, dd), 3. 42 (1. 3H, dd), 4. 03 (1. 3H, dd), 4. 09 (2H, m), 4. 16 (1H, dd), 4. 20 (2. 6H

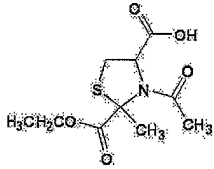
[0249]

, q). ; MS 스펙트럼 m/z ; 220 (M⁺).

[0250]

[0251] [합성예 1]

[0252] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(본 명세서에서 N-Ac-CP2Et라고 약기하는 경우가 있음)



[0253]

[0254]

참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(10.0 g, 45.6 mmol)를 THF(100 ml)에 용해하고, 용액을 0℃로 유지하였다. 용액에 트리에틸아민(12.7 ml, 91.2 mmol)을 첨가한 후에, 아세틸클로라이드(6.5 ml, 91.2 mmol)를 10분간에 걸쳐 적하하였다. 반응 온도를 서서히 승온하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하였다. 아세트산에틸층을 5% 구연산수, 5% 탄산수소나트륨수 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조, 감압 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제(아세트산에틸-5% 아세트산으로 용출)하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(트랜스체)를 연갈색 유상 물질로서 얻었다(7.7 g, 64.6%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ; 1. 27 (3H, t, $J=7.12\text{ Hz}$) , 1. 94 (3H, s) , 2. 18 (3H, s) , 3. 40 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) , 3. 56 (1H, dd, $J=5.5, 11.0\text{ Hz}$) , 4. 20 (2H, t, $J=7.08\text{ Hz}$) , 5. 00 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$) , 9. 10 (1H, br s) .

[0255]

[0256]

[합성예 2]

[0257]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 결정

[0258]

합성예 1과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 조제물(10.28 g, 유상 물질)을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제(용리액:아세트산에틸:아세트산=95:5, 체적비)하여 용출액을 감압 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하여 감압 농축시켜 비정질형의 연황색 물질을 얻었다. 아세트산에틸 및 n-헥산으로 재결정화하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(트랜스체)의 연황색 결정을 얻었다(7.0 g, 약 59%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 1. 15 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$) , 1. 77 (3H, s) , 2. 03 (3H, s) , 5. 33 (1H, d, $J=4.64\text{ Hz}$) .

[0259]

[0260]

[합성예 3]

[0261]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르

[0262]

참고예 2와 같은 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(2.00 g, 9.14 mmol)를 아세트산에틸(20 ml)에 용해하고, 용액을 0℃로 유지하였다. 용액에 피리딘(1.48 ml, 18.3 mmol)을 첨가한 후에, 아세틸클로라이드(0.97 ml, 13.7 mmol)를 적하하였다. 반응 온도를 서서히 승온하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 5% 구연산수를 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 물 및 포화 식염수로 세정하며, 무수 황산마그네슘 건조, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 트랜스체의 비율이 약 75%였음)를 연갈색 유상 물질로서 얻었다(2.02 g).

[0263]

[합성예 4]

[0264]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르

[0265]

피리딘 대신에 N-메틸모르폴린(2.01 ml, 18.3 mmol)을 사용한 것 이외에는 합성예 3과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 트랜스체의 비율이 약 80%였음)를 연갈색 유상 물질로서 얻었다(1.93 g).

[0266]

[합성예 5]

[0267]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르

[0268]

피리딘 대신에 디이소프로필에틸아민을 사용한 것 이외에는 합성예 3과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티

아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 트랜스체의 비율이 약 90%였음)를 등황색 유상 물질로서 얻었다.

- [0269] [합성예 6]
- [0270] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0271] 피리딘 대신에 탄산칼륨(2.54 g, 18.4 mmol)을 사용하고, 4시간의 교반을 16시간으로 한 것 이외에는 합성예 3과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 47:53이었음)를 무색 유상 물질로서 얻었다(0.895 g).
- [0272] [합성예 7]
- [0273] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0274] 5% 구연산수 대신에 2N HCl을 사용한 것 이외에는 합성예 6과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 등황색 유상 물질로서 얻었다. 본 유상 물질에 n-헥산을 첨가하여 감압 농축시키고, n-헥산을 더 첨가하면 고화되었다. 고체를 여과하여 취하여 감압 건조시켜 결정의 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 50:50이었음)를 얻었다(22.33 g).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ : t r a n s : 1. 2 9 (3 H, t, J=7. 1 1 Hz), 1. 9 6 (3 H, s), 2. 1 9 (3 H, s), 3. 4 2 (1 H, d, J=11. 7 Hz), 3. 6 0 (1 H, d d, J=6. 2 8, 11. 8 Hz), 4. 1 6-4. 2 9 (2 H, m), 5. 0 3 (1 H, d, J=5. 9 7 Hz).
- c i s : 1. 3 8 (3 H, t, J=7. 1 3 Hz), 1. 9 5 (3 H, s), 2. 1 6 (3 H, s), 3. 4 7 (1 H, d d, J=1. 6 6, 12. 2 Hz), 3. 7 2 (1 H, d d, J=6. 7 9, 12. 2 Hz), 4. 3 3-4. 4 8 (2 H, m), 4. 9 8 (1 H, d d, J=1. 6 8, 6. 7 8 Hz).
- [0275]
- [0276] [합성예 8]
- [0277] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0278] 참고예 2와 동일한 방법에 의해 D-시스테인으로부터 합성한 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 사용한 것 이외에는 합성예 7과 동일한 방법에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 43:57이었음)를 얻었다.
- [0279] [합성예 9]
- [0280] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0281] 참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(1.00 g, 4.59 mmol)를 아세트산에틸(10 ml)에 용해하고, 용액을 0°C로 유지하였다. 용액에 무수 아세트산(1.29 ml, 13.7 mmol)을 적하하였다. 반응액을 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 톨루엔을 첨가하여 감압 농축시키고, 아세트산에틸을 첨가하고, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조, 감압 농축시켰다. 물을 첨가하여 교반한 후에 데칸테이션으로 물을 제거하고, 감압 농축시켰다. 아세트산에틸 및 n-헥산을 첨가하여 고화시켰다. 여과하여 취한 고체를 감압 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(트랜스체)를 얻었다(0.56 g).
- [0282] [합성예 10]
- [0283] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0284] L-시스테인염산염-수화물(100 g, 569 mmol)을 물(200 ml)에 용해한 후, 6N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 5.07로 조정하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열하고, 피루브산에틸에스테르(76 ml, 684 mmol)를 서서히 첨가하고, 40°C에서 3.5시간 동안 교반하여 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 얻었다(반응액 중

의 생성물의 HPLC 차트에 있어서의 면적비를 확인한 결과, 트랜스체:시스체의 비율이 약 55:45였음). 반응 종료 후, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 얻어진 아세트산에틸 용액에 아르곤 하에서 트리에틸아민(159 ml, 1141 mmol)을 첨가하고, 염화아세틸(61 ml, 858 mmol)을 천천히 적하한 후, 반응 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 얻었다(반응액 중의 생성물의 HPLC 차트에 있어서의 면적비를 확인한 결과, 트랜스체:시스체의 비율이 약 95:5였음). 반응 종료 후, 물(100 ml)을 첨가하고, HCl을 더 첨가하여 pH를 2.5로 조정하였다. 수층을 분리한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 얻어진 아세트산에틸 용액을 900 g 농축시키고, 헵탄을 첨가하여 재결정화하며, 헵탄/아세트산에틸=2/1로 세정하고, 감압 하에 50℃에서 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체(HPLC 차트에 있어서의 면적비를 확인한 결과, 트랜스체의 비율이 약 99%였음)의 결정을 얻었다(84 g, 수율 57%). 얻어진 결정의 용점을 Electrothermal사에서 제조한 디지털식 용점 측정 장치 IA9100으로 측정한 결과, 138℃ ~ 141℃였다.

[0285] [합성예 11]

[0286] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르

[0287] D-시스테인염산염-수화물(10 g, 57 mmol)을 물(20 ml)에 용해한 후, 6N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 5.13으로 조정하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 피루브산에틸에스테르(7.6 ml, 68 mmol)를 서서히 첨가하여 40℃에서 4.5시간 동안 교반하고, 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 얻었다(반응액 중의 생성물을 NMR로 확인한 결과, 트랜스체:시스체의 비율이 약 55:45였음). 반응 종료 후, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수를 첨가하여 세정한 후, 황산마그네슘을 첨가하여 건조시켰다. 얻어진 아세트산에틸 용액에 아르곤 하에서 트리에틸아민(16 ml, 115 mmol)을 첨가하고, 염화아세틸(6.1 ml, 86 mmol)을 천천히 적하한 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 가열 환류하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 얻었다(반응액 중의 생성물을 NMR로 확인한 결과, 트랜스체:시스체의 비율이 약 97:3이었음). 반응 종료 후, 물(30 ml)을 첨가하고, 5.7M HCl을 더 첨가하여 pH를 0.9로 조정하였다. 수층을 분리하고, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 얻어진 아세트산에틸 용액을 157 g 농축시키고, 헵탄을 첨가하여 재결정화하고, 헵탄/아세트산에틸=1.5/1로 세정하고, 감압 하 50℃에서 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 트랜스체(HPLC 차트에 있어서의 면적비를 확인한 결과, 트랜스체의 비율이 약 99%였음)의 결정을 얻었다(10.7 g, 수율 71%).

[0288] 합성예 10, 11 및 하기 합성예 41에 있어서의 HPLC 분석 조건

[0289] 검출기; 자외 흡광 광도계(측정 파장; 210 nm)

[0290] 칼럼; YMC-Pack ODS-A(입자 직경 5 μm, 세공 직경 12 mm, 내경 6.0 mm, 길이 150 mm)

[0291] 용리액; 50 mM NaH₂PO₄(85% H₃PO₄에 의해 pH 2로 조정): MeOH=60:40

[0292] 유속; 1.0 ml/분

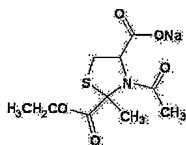
[0293] 칼럼 온도; 40℃

[0294] 주입량; 10 μl

[0295] 유지 시간(분); CP2Et(시스체): 9.0, CP2Et(트랜스체): 8.6, N-Ac-CP2Et(시스체): 7.5, (트랜스체): 9.2

[0296] [합성예 12]

[0297] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르 Na염



[0298]

[0299] 합성예 1과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 조제물(2.01 g, 유상 물질)을 에탄올(15 ml)에 용해하고, 4N NaOH(1.54 ml, 약 6.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후에 감압 농축시켜 비정질형 물질을 얻었다. 이것을 더 감압 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티

아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 Na염(트랜스체)을 연황색 분말로서 얻었다(1.95 g, 약 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ : 1.17 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.32 (1H, d, $J=11.8\text{ Hz}$), 4.

[0300]

1.2 (2H, t), 4.93 (1H, d, $J=5.68\text{ Hz}$).

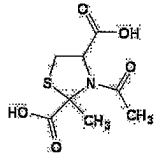
[0301]

[합성예 13]

[0302]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(N-아세틸-시스테인피루브산; 이하, N-Ac-CP라 약기하는 경우가 있음)

[0303]



[0304]

합성예 1과 동일한 조작에 의해 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 메탄올(120 ml)과 물(120 ml)의 혼합 용매에 용해하고, 2N NaOH(182.4 ml)를 첨가하였다. 아르곤 분위기 하에, 반응액을 100℃에서 4시간, 80℃에서 하룻밤 교반하면서 가열하였다. 반응액을 방냉하여 실온으로 한 후에, AMBERLITE IR120B H AG(약 250 g)를 첨가하여 용액의 pH를 1~2가 되도록 조정하였다. AMBERLITE를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축시키고, 아세트산에틸(200 ml)을 첨가하여 1시간 동안 교반한 후에 백색 결정을 여과하여 취하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(트랜스체)을 얻었다(15.99 g, 75%).

[0305]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ : 1.73 (3H, s), 2.01 (3H, s), 3.36 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 5.26 (1H, t, $J=3.6\text{ Hz}$). ; MS 스펙트럼 m/z ; $[\text{M}+\text{H}]^+=234.0$, $[\text{M}-\text{H}]^-=232.0$.

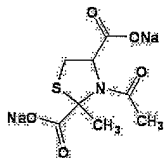
[0306]

[합성예 14]

[0307]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 2Na염

[0308]



[0309]

합성예 13과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르의 조제물(10.19 g)을 에탄올(20 ml)에 용해하고, 4N NaOH를 첨가하여 아르곤 분위기 하에 교반하고, 에탄올을 첨가하여 연황색 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 여과하여 취하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 2Na염(트랜스체)을 결정으로서 얻었다(9.09 g, 약 72%).

[0310]

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ : 1.73 (3H, s), 2.01 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J=6.6, 11.7\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$).

[0311]

[합성예 15]

[0312]

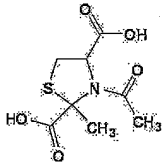
N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 DL-시스테인으로부터 참고예 2와 동일한 방법에 의해 합성한 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 이용하여 합성예 13과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(트랜스체)을 70%의 수율로 백색 고체로서 얻었다.

[0313]

[합성예 16]

[0314]

[0315] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산



[0316]

[0317] 참고예 1과 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(20 g, 104.6 mmol) 및 무수 아세트산(40 ml, 418.3 mmol)을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응액을 감압 농축시키고, 5% 구연산수(200 ml)를 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반한 후에, 진한 염산(2 ml)을 첨가하여 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하여 타르형의 물질을 제거한 후에, 여과액을 감압 농축에 의해 약 100 ml로 하였다. 이 반응액을 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(16.3 g)을 비정질형 물질로서 얻었다. 이 비정질형 물질에 물을 첨가하여 재결정화시키고, 감압 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(시스체)을 백색 고체로서 얻었다(5.3 g, 23%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 1. 80 (3H, s) , 2. 02 (3H, s) , 3. 49 (1H, dd, $J=1. 04, 12. 00\text{Hz}$) , 3. 61 (1H, dd, $J=6. 30, 12. 00\text{Hz}$) , 5. 22 (1H, dd, $J=6. 24, 1. 04$) . ; MS 스펙트럼 m/z ; $[\text{M}+\text{H}]^+=234. 0$, $[\text{M}-\text{H}]^-=232. 0$.

[0318]

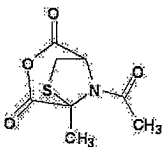
[0319] [합성예 17]

[0320] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산

[0321] DL-시스테인으로부터 참고예 1과 동일한 방법에 의해 합성한 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산을 이용하여 합성예 16과 동일한 조작에 의해 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(시스체)을 44%의 수율로 비정질형 물질로서 얻었다.

[0322] [합성예 18]

[0323] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물



[0324]

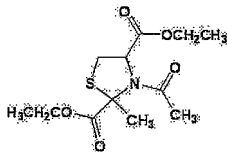
[0325] 참고예 1과 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(2.0 g, 10.5 mmol) 및 무수 아세트산(4.0 ml, 42.0 mmol)을 100에서 2시간 동안 가열하였다. 반응액을 감압 농축시키고, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물(2.12 g)을 비정질형 물질로서 얻었다. 이 비정질형 물질을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(n-헥산-아세트산에틸로 용출)하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물(시스체)을 백색 고체로서 얻었다(1.2 g, 53%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 1. 78 (3H, s) , 1. 89 (3H, s) , 3. 63 (1H, dd, $J=0. 84, 12. 64\text{Hz}$) , 3. 86 (1H, dd, $J=5. 76, 12. 64\text{Hz}$) , 4. 91 (1H, dd, $J=0. 92, 5. 72$) .

[0326]

[0327] [합성예 19]

[0328] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르



[0329]

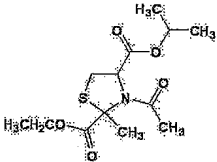
[0330] 합성예 1과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(1.5 g, 5.74 mmol)를 디클로로메탄(30 ml)에 용해하고, 반응액을 0°C로 유지하였다. 이 용액에, 에탄올(0.40 ml, 6.89 mmol), EDCI·HCl(1.32 g, 6.89 mmol) 및 DMAP(4-디메틸아미노피리딘, 0.14 g, 1.15 mmol)를 첨가하여 0°C에서부터 서서히 승온하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하였다. 아세트산에틸상을 5% 구연산수, 5% 탄산수소나트륨수 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르(트랜스체)를 연갈색 유상 물질로서 얻었다(0.69 g, 41.3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ; 1. 27 (3H, t, $J=7.12\text{ Hz}$) , 1. 33 (3H, t, $J=7.16\text{ Hz}$) , 1. 93 (3H, s) , 2. 12 (3H, s) , 3. 36 (1H, dd, $J=0.52, 11.68\text{ Hz}$) , 3. 54 (1H, dd, $J=6.16, 11.64\text{ Hz}$) , 4. 12-4. 25 (2H, m) , 4. 25-4. 33 (2H, m) , 4. 95 (1H, d, $J=5.84\text{ Hz}$) .

[0331]

[0332] [합성예 20]

[0333] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸-4-이소프로필에스테르



[0334]

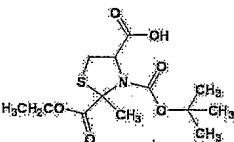
[0335] 합성예 1과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(1.5 g, 5.74 mmol)를 디클로로메탄(30 ml)에 용해하고, 반응액을 0°C로 유지하였다. 이 용액에, 이소프로판올(0.53 ml, 6.89 mmol), EDCI·HCl(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드염산염, 1.32 g, 6.89 mmol) 및 DMAP(0.14 g, 1.15 mmol)를 첨가하여 0°C에서부터 서서히 승온하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하였다. 아세트산에틸층을 5% 구연산수, 5% 탄산수소나트륨수 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸-4-이소프로필에스테르(트랜스체)를 연갈색 유상 물질로서 얻었다(0.68 g, 39.0%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ; 1. 12-1. 17 (9H, m) , 1. 93 (3H, s) , 1. 96 (3H, s) , 3. 35 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$) , 3. 53 (1H, dd, $J=6.3, 11.4\text{ Hz}$) , 4. 14-4. 29 (2H, m) , 4. 90 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$) , 5. 14 (1H, q, $J=6.0\text{ Hz}$) .

[0336]

[0337] [합성예 21]

[0338] N-tert-부톡시카르보닐-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르



[0339]

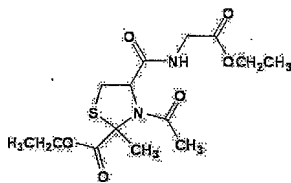
[0340] 참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(1.1 g, 5.02 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하고, 반응액을 0°C로 유지하였다. 이 용액에, (Boc)₂O(디-t-부틸디카르보네이트, 1.3 g, 6.02 mmol) 및 트리에틸아민(0.77 ml, 5.52 mmol)을 첨가하여 0°C에서부터 서서히 승온하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 DMAP(0.30 g, 2.50 mmol)를 첨가하여 6시간 더 실온에서 교반하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하였다. 아세트산에틸층을 5% 구연산수, 5% 탄산수소나트륨수 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축시켜 N-tert-부톡시카르보닐-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 50:50이었음)를 연황색 유상 물질로서 얻었다(1.00 g, 62.4%).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ ; 1.24-1.32 (9H, m), 1.97 (1.5H, d, J=6.84 Hz), 2.05 (1.5H, s), 3.26-3.52 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m).

[0341]

[0342] [합성예 22]

[0343] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-글리신에틸에스테르아미드



[0344]

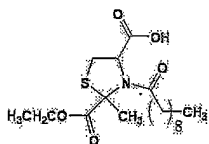
[0345] 합성예 1과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(0.200 g, 0.77 mmol)를 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고, 반응액을 0°C로 유지하였다. 이 용액에, 글리신에틸에스테르염산염(0.107 g, 0.77 mmol), 트리에틸아민(0.120 ml, 0.87 mmol), HOBt·H₂O(1-히드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 0.113 g, 0.84 mmol) 및 EDCI·HCl(0.161 g, 0.84 mmol)을 첨가하여 0°C에서부터 서서히 승온하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압 농축시킨 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하였다. 아세트산에틸층을 5% 구연산수, 5% 탄산수소나트륨수 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-글리신에틸에스테르아미드(트랜스체)를 백색 고체로서 얻었다(0.211 g, 80.0%).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ ; 1.22-1.32 (6H, m), 2.05 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=11.84 Hz), 3.60 (1H, dd, J=6.96, 11.88 Hz), 4.12 (2H, t, J=5.08 Hz), 4.15-4.26 (4H, m), 4.88 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.85 (1H, br s).

[0346]

[0347] [합성예 23]

[0348] N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르



[0349]

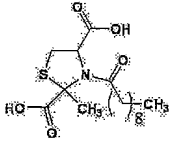
[0350] 참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 트리에틸아민 존재 하에 데카노일클로라이드로 아실화하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(트랜스체)를 백색 결정으로서 얻었다(91.9%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 0.89 (3H, t, $J=6.86\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.10\text{Hz}$), 1.19-1.33 (12H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.30-2.34 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.26, 11.7\text{Hz}$), 4.18-4.24 (2H, m), 5.06 (1H, d, $J=5.98\text{Hz}$).

[0351]

[0352] [합성예 24]

[0353] N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산



[0354]

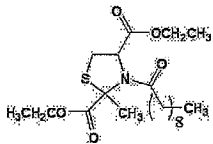
[0355] 합성예 23과 동일한 방법으로 얻어진 N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 수산화나트륨(물-에탄올 용매)으로 가수분해하여 N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(트랜스체)을 백색 결정으로서 얻었다(55.0%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 0.90 (3H, t, $J=6.87\text{Hz}$), 1.24-1.40 (12H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.27-2.40 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.62 (1H, bdd, $J=6.23, 11.9\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=6.57\text{Hz}$).

[0356]

[0357] [합성예 25]

[0358] N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르



[0359]

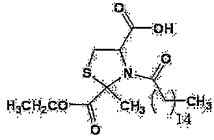
[0360] 합성예 23과 동일한 방법으로 얻어진 N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 에탄올, EDCI·HCl 및 DMAP(디클로로메탄 용매)로 에틸에스테르화하여 N-데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르(트랜스체)를 황색 유상 물질로서 얻었다(75.3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 0.89 (3H, t, $J=6.89\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.12\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.13\text{Hz}$), 1.26-1.36 (12H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.22-2.31 (2H, m), 3.36 (1H, dd, $J=0.53, 11.6\text{Hz}$), 3.51 (1H, dd, $J=6.20, 11.6\text{Hz}$), 4.17-4.24 (2H, m), 4.27-4.33 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=5.82\text{Hz}$).

[0361]

[0362] [합성예 26]

[0363] N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르



[0364]

[0365] 참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 트리에틸아민 존재 하에 헥사데카노일클로라이드로 아실화하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(트랜스체)를 백색 결정으로서 얻었다(63.2%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 0.90 (3H, t, $J=6.86\text{ Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.10\text{ Hz}$), 1.27-1.36 (27Hz, m), 1.62-1.67 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.27-2.33 (2H, m), 3.40 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.27, 11.8\text{ Hz}$), 4.1

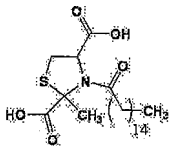
[0366]

8-4.28 (2H, m), 5.60 (1H, d, $J=5.98\text{ Hz}$).

[0367]

[0368] [합성예 27]

[0369] N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산



[0370]

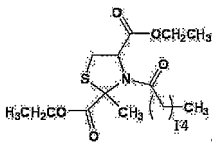
[0371] 합성예 26과 동일한 방법으로 얻어진 N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 수산화나트륨(물-에탄올 용매)으로 가수분해하여 N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(트랜스체)을 백색 고체로서 얻었다(86.8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 0.88 (3H, t, $J=6.86\text{ Hz}$), 1.23-1.29 (24H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.25-2.36 (2H, m), 3.42 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.59 (1H, bdd, $J=6.12, 11.9\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=6.66\text{ Hz}$).

[0372]

[0373] [합성예 28]

[0374] N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르



[0375]

[0376] 합성예 26과 동일한 방법으로 얻어진 N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 에탄올, EDCI·HCl 및 DMAP(디클로로메탄 용매)로 에틸에스테르화하여 N-헥사데카노일-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르(트랜스체)를 무색 유상 물질로서 얻었다(100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ : 0.88 (3H, t, $J=6.86\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.07\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.13\text{ Hz}$), 1.21-1.34 (24H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 3.35 (1H, dd, $J=0.45, 11.6\text{ Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=6.19, 11.6\text{ Hz}$), 4.16-4.22 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J=5.82\text{ Hz}$).

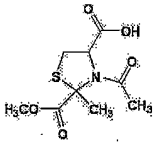
[0377]

[합성예 29]

[0378]

[0379]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-메틸에스테르



[0380]

[0381]

참고예 2와 동일하게 하여 L-시스테인 및 피루브산메틸에스테르로부터 L-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-메틸에스테르를 합성하고, 탄산칼륨 존재 하에 아세틸클로라이드로 아세틸화하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-메틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 44:56임)를 백색 고체로서 얻었다(80.2%).

[0382]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ : *trans* : 1.75 (3H, s), 2.03 (3H, s), 3.35 (1H, dd, $J=5.85$

, 11.7 Hz), 3.41 (1H, dd, $J=1.04, 11.6\text{ Hz}$), 3.61 (3H, s), 5.35 (1H, dd, $J=0.956, 5.74\text{ Hz}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : *trans* : 1.95 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.49 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.74, 12.2\text{ Hz}$), 3.76 (3H, s), 5.01 (1H, d, $J=5.80\text{ Hz}$).

cis : 2.01 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=1.68, 12.3\text{ Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=6.74, 12.2\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 5.00 (1H, dd, $J=1.68, 6.64\text{ Hz}$).

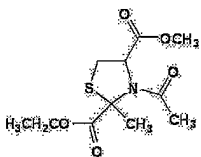
[0383]

[0384]

[합성예 30]

[0385]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸-4-메틸에스테르



[0386]

[0387]

합성예 7과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 메탄올, EDCI·HCl 및 DMAP로 메틸에스테르화하여 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸-4-메틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 40:60이었음)를 무색 유상 물질로서 얻었다(88.6%).

[0388]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; *trans* : 1.28 (3H, t, $J=7.12\text{Hz}$), 1.94 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.37 (1H, dd, $J=0.558, 11.7\text{Hz}$), 3.57 (

[0389]

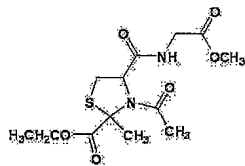
[0390]

[0391]

[합성예 31]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-글리신메틸에스테르아미드

[0392]



[0393]

합성예 7과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르 및 글리신메틸에스테르염산염을, EDCI · HCl, HOBT · H₂O 및 트리에틸아민을 이용하여 축합하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-글리신메틸에스테르아미드(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 52:48이었음)를 연황색 유상 물질로서 얻었다(93.7%).

[0394]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; *trans* : 1.36 (3H, t, $J=7.14\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.44 (1H, dd, $J=1.09, 12.3\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=7.03, 12.3\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.14-4.35 (4H, m), 4.84 (1H, dd, $J=1.02, 7.00\text{Hz}$), 9.09 (1H, bs).

[0395]

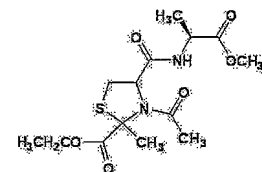
[0396]

[0397]

[합성예 32]

N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-알라닌메틸에스테르아미드

[0398]



[0399]

합성예 7과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르 및 L-알라닌메틸에스테르염산염을, EDCI · HCl, HOBT · H₂O 및 트리에틸아민을 이용하여 축합하고, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르-4-알라닌메틸에스테르아미드(NMR로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 약 49:51이었음)를 연황색 유상 물질로서 얻었다(100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; *trans* : 1.35 (3H, t, $J=7.13\text{Hz}$), 1.48 (3H, d, $J=7.20\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.41 (1H, dd, $J=0.88, 12.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=6.95, 12.2\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.19-4.24 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=0.81, 6.89\text{Hz}$), 9.00 (1H, bs).

cis : 1.29 (3H, t, $J=7.12\text{Hz}$), 1.48 (3H, d,

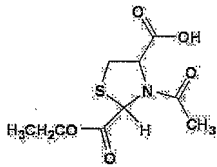
[0400]

$J=7.36$), 2.02 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.35 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.93, 11.9\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.30-4.36 (2H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=6.64\text{Hz}$), 6.83 (1H, bs).

[0401]

[0402] [합성예 33]

[0403] N-아세틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르



[0404]

[0405] L-시스테인(60.4 g, 0.50 mmol) 및 에틸글리옥실레이트(폴리머형, 47% 톨루엔 용액, 50.9 g, 0.234 mol)를 물(150 ml)에 첨가하고, 실온에서 50시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 감압 농축시키고, 석출된 고체를 여과하여 모았다. 얻어진 백색 고체(약 40 g)를 물(100 ml)에 현탁시켜, 슬러리 상태로 16시간 동안 교반하였다. 백색 결정을 여과하여 모아, 감압 건조시켜 티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 백색 고체로서 얻었다(30.08 g).

[0406] 티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(1.0 g, 4.89 mmol)를 트리에틸아민(1.02 ml, 7.33 mmol) 존재 하에 아세틸클로라이드(0.52 ml, 7.31 mmol)로 아실화하여 N-아세틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 2종의 입체 이성체의 비율이 약 37:63이었음)를 비정질형의 고체로서 얻었다(1.19 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 이성체 A : 1.29 (3H, t, $J=7.10\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=6.88\text{Hz}$), 2.18 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.68

[0407]

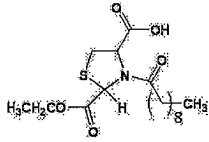
(1H, dd, $J=6.51, 12.0\text{Hz}$), 4.19-4.25 (2H, m), 4.94 (1H, d, $J=6.09\text{Hz}$), 5.36 (1H, s)

이성체 B : 2.10 (3H, s), 3.33 (1H, dd, $J=0.412, 12.2\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=7.18, 12.3\text{Hz}$), 4.19-4.32 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J=6.80\text{Hz}$), 5.27 (1H, s).

[0408]

[0409] [합성예 34]

[0410] N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르



[0411]

[0412] 합성예 33과 동일한 방법으로 얻어진 N-아세틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 트리에틸아민 존재 하, 데카노일클로라이드로 아실화하여 N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 2종의 입체 이성체의 비율이 약 46:54였음)를 백색 결정으로서 얻었다(61.2%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 이성체 A : 0.88 (3H, t, 7.14 Hz), 1.26-1.34 (12H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.18$ Hz), 1.66-1.61 (2H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 3.42 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J=6.52, 12.0$ Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.11$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=6.23$ Hz), 5.36 (1H, s).

이성체 B : 0.88 (3H, t, 7.14 Hz), 1.26-1.34 (12H, m), 1.32 (3H, t, $J=7.19$ Hz), 1.61-1.6

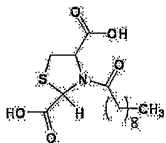
[0413]

6 (2H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 3.36 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J=7.13, 12.2$ Hz), 4.25-4.31 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J=6.84$ Hz), 5.25 (1H, s).

[0414]

[0415] [합성예 35]

[0416] N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산



[0417]

[0418] 합성예 34와 동일한 방법으로 얻어진 N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 수산화나트륨 (물-에탄올 용매)으로 가수분해하여 N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산(NMR로 확인한 결과, 2종의 입체 이성체의 비율이 약24:76이었음)을 백색 고체로서 얻었다(79.1%).

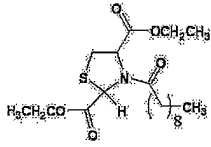
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ ; 이성체 A : 0.86 (3H, t, 6.84 Hz), 1.20-1.32 (12H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 3.22 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J=5.91, 11.8$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=6.96$ Hz), 5.55 (1H, s).

이성체 B : 0.86 (3H, t, 6.84 Hz), 1.20-1.32 (12H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 5.23 (1H, dd, $J=0.920, 5.82$ Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 5.06 (1H, s).

[0419]

[0420] [합성예 36]

[0421] N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르



[0422]

[0423] 합성에 34와 동일한 방법으로 얻어진 N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르를 에탄올, EDCI · HCl 및 DMAP로 에틸에스테르화하여 N-데카노일티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디에틸에스테르(2종의 입체 이성체의 비율이 약 21:79였음)를 황색 왁스형 물질로서 얻었다(82.7%).

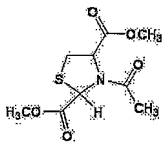
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ ; 이성체 A : 0.87 (3H, t, 6.88Hz), 1.25-1.33 (18H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 2.24-2.30 (2H, m), 3.37 (1H, dd, J=0.640, 11.8Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.44, 11.8Hz), 4.18-4.24 (4H, m), 4.90 (1H, d, J=5.96Hz), 5.35 (1H, s).

이성체 B : 0.87 (3H, t, 6.88Hz), 1.25-1.33 (18H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=0.780, 12.2Hz), 3.58 (1H, dd, J=7.22, 12.2Hz), 4.25-4.29 (4H, m), 5.15 (1H, d, J=6.60Hz), 5.28 (1H, s).

[0424]

[0425] [합성에 37]

[0426] N-아세틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디메틸에스테르



[0427]

[0428] L-시스테인 및 글리옥실산(수용액)으로부터 합성한 티아졸리딘-2,4-디카르복실산(1.00 g, 5.67 mmol)을 티오닐 클로라이드(22.6 mmol)의 메탄올 용액(15 ml)에 첨가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축시킨 후에 에테르를 첨가하여 결정을 여과하여 취하고, 결정을 에테르로 더 세정하고, 감압 건조시켜, 티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디메틸에스테르염산염을 결정으로서 얻었다(1.29 g, 94.0%).

[0429] 티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디메틸에스테르염산염(0.50 g, 2.07 mmol)을 트리에틸아민(0.58 ml, 4.17 mmol) 존재 하에, 아세틸클로라이드(0.22 ml, 3.09 mmol)로 아실화하여 N-아세틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2,4-디메틸에스테르(NMR로 확인한 결과, 2종의 입체 이성체의 비율이 약 49:51이었음)를 연황색 유상 물질로서 얻었다(0.42 g, 83.0%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ ; 이성체 A : 2. 17 (3H, s), 3. 43 (1H, dd, J=7. 02, 11. 5Hz), 3. 69 (1H, dd, J=4. 62, 11. 5Hz), 3. 75 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 4. 85 (1H, dd, J=4. 64, 7. 00Hz), 5. 77 (1H, s).

이성체 B : 5. 36 (1H, s), 2. 21 (3H, s), 3. 34 (1H, dd, J=7. 18, 11. 5Hz), 3. 52 (1H, dd, J=7. 92, 11. 5Hz), 3. 78 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 5. 05 (1H, t, J=7. 56Hz).

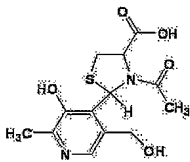
[0430]

[0431]

[합성예 38]

[0432]

N-아세틸-2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산



[0433]

[0434]

L-시스테인염산염(8.00 g, 45.6 mmol), 피리독살염산염(8.80 g, 43.25 mmol) 및 탄산수소나트륨(7.60 g, 90.5 mmol)을 물(60 ml)과 에탄올(120 ml)의 혼합 용매에 첨가하고, -20℃에서 2일간 보존하였다. 석출된 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시켜 2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산을 연황색 고체로서 얻었다(10.73 g).

[0435]

물(1.06 ml)에 2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산(500 mg, 1.85 mmol) 및 무수 아세트산(1.06 ml, 11.1 mmol)을 첨가하고, 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 톨루엔(5 ml×3)을 첨가하고 감압 농축시켜 N-아세틸-2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산을 비정질형의 고체로서 얻었다(0.64 g).

[0436]

상기 고체(75 mg)에 에테르를 첨가하여 잠시 교반하고, 침전물을 여과하여 취하고, 감압 건조시켜 분말의 N-아세틸-2-[3-히드록시-5-(히드록시메틸)-2-메틸피리딘-4-일]티아졸리딘-4-카르복실산(NMR로 확인한 결과, 2종의 입체 이성체의 비율이 약 19:81이었음)(53 mg)을 얻었다.

[0437]

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ ; 이성체 A : 2. 29 (3H, s), 3. 24 (1H, dd, J=2. 49, 10. 6Hz), 3. 39 (1H, dd, J=4. 52, 10. 7Hz), 4. 43 (2H, dd, J=12. 74, 15. 4Hz), 4. 49 (1H, dd, J=2. 20, 6. 51Hz), 6. 05 (1H, s), 7. 78 (1H, s).

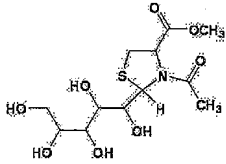
이성체 B : 2. 32 (3H, s), 3. 15 (1H, dd, J=8. 38, 10. 4Hz), 3. 36 (1H, dd, J=6. 82, 10. 4Hz), 4. 02 (1H, t, J=5. 57Hz), 4. 46 (2H, dd, J=6. 80, 13. 1Hz), 5. 88 (1H, s), 7. 81 (1H, s).

[0438]

[0439]

[합성예 39]

[0440] N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산메틸에스테르



[0441]

[0442] 아르곤 분위기 하에서, L-시스테인(2.42 g, 20.0 mmol), D-갈락토오스(3.60 g, 20.0 mmol) 및 피리딘(0.40 ml, 5.0 mmol)을 물(340 ml)에 첨가하고, 용액을 65°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온에서 2시간 동안 정치시킨 후, 석출된 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시켜 2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산(4.70 g)을 백색 결정으로서 얻었다.

[0443] 아르곤 분위기 하에서, 피리딘(28 ml, 346 mmol)을 0°C로 유지하고, 무수 아세트산(20 ml, 212 mmol) 및 2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산(2.0 g, 7.06 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축시키고, 에탄올(20 ml)을 첨가하고 교반하면 고체가 석출되었다. 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시켜 8-아세틸-4-[1,2,3,4-테트라키스(아세톡시)부틸]-3-옥사-6-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-온을 백색 결정으로서 얻었다(2.49 g).

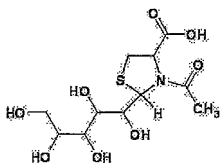
[0444] 얻어진 백색 결정(1.0 g, 2.10 mmol)을 메탄올에 용해하고, 트리에틸아민(2.1 ml, 15.12 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 감압 농축시켰다. 메탄올 및 물을 첨가하고 교반하고, 침전물을 여과하여 취하여 감압 건조시켜 N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산메틸에스테르를 백색 결정으로서 얻었다(627 mg).

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ ; 2. 23 (3H, s), 3. 24 (1H, dd, J=9.16, 11.72Hz), 3. 43 (1H, dd, J=8.36, 12.36Hz), 3. 61-3. 65 (3H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 84-3. 95 (3H, m), 4. 91 (1H, t, J=8.68Hz), 5. 28 (1H, d, J=10.2Hz).

[0445] ESI-MS [M+H]⁺=340.1, [M+Na]⁺=362.0.

[0446] [합성예 40]

[0447] N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산



[0448]

[0449] 합성예 39의 중간체로서 얻어진 8-아세틸-4-[1,2,3,4-테트라키스(아세톡시)부틸]-3-옥사-6-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-온(202 mg, 0.42 mmol)을 메탄올(1.5 ml)과 물(1 ml)의 혼합 용매에 용해하고, 2N NaOH(0.84 ml)를 첨가하였다. 반응액을 16시간 동안 교반한 후, 앰버라이트 IR120B H AG를 첨가하고, 반응액을 pH 3으로 조정하였다. 앰버라이트 IR120B H AG를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축시켰다. 소량의 메탄올을 첨가하고, 에테르를 첨가하여 결정을 석출시켰다. 결정을 여과하여 취하고, 감압 건조시켜 N-아세틸-2-(1,2,3,4,5-펜타하이드록시펜틸)티아졸리딘-4-카르복실산을 백색 결정으로서 얻었다(70 mg).

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ ; 2. 22 (3H, s), 3. 25 (1H, t, J=4.72Hz), 3. 39-3. 51 (1H, m), 3. 57-3. 64 (3H, m), 3. 80-3. 91 (3H, m), 4. 84 (1H, t, J=8.80Hz), 5. 28 (1H, d, J=10.1Hz).

[0450] ESI-MS [M+Na]⁺=348.0, [M-H]⁻=323.9.

- [0451] [합성에 41]
- [0452] N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르
- [0453] 참고예 2와 동일한 방법으로 얻어진 L-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(2.00 g, 9.13 mmol)를 디클로로메탄(19 ml)에 용해하고, 용액을 0°C로 유지하였다. 반응액에 탄산칼륨(2.54 g, 18.4 mmol)을 첨가한 후에, 아세틸클로라이드(0.97 ml, 13.7 mmol)를 적하하였다. 반응 온도를 서서히 승온하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 5% 구연산수(30 ml)를 첨가하여 디클로로메탄(20 ml×2)으로 추출하였다. 디클로로메탄층을 물(10 ml×2) 및 포화 식염수(10 ml×2)로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 황산마그네슘을 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축시켜 무색 유상 물질을 얻었다. 유상물에 소량의 n-헥산을 첨가한 결과 전체가 고화되었기 때문에, 결정을 여과하여 취하여 n-헥산으로 세정하고, 감압 건조시켜 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산-2-에틸에스테르(HPLC로 확인한 결과, 시스체:트랜스체의 비율이 96:4였음)를 무색 결정으로서 얻었다(0.847 g). 얻어진 결정의 용점을 Electrothermal사에서 제조한 디지털식 용점 측정 장치 IA9100으로 측정한 결과, 101°C ~ 105°C였다.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ : c i s : 1. 39 (3H, t, J=7. 13 Hz), 1. 95 (3H, s), 2. 16 (3H, s), 3. 47 (1H, dd, J=1. 66, 12. 2 Hz), 3. 72 (1H, dd, J=6. 79, 12. 2 Hz), 4. 33-4. 48 (2H, m), 4. 98 (1H, dd, J=1. 68, 6. 78 Hz).
- [0454]
- [0455] [비교 합성에 1] 비특허문헌 1에 기재된 방법에 따른 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 합성
- [0456] 무수 아세트산(4.5 ml, 47.1 mmol)을 0°C로 유지하고, 참고예 1과 동일한 방법으로 얻어진 2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산(3.0 g, 15.7 mmol) 및 피리딘(3.8 ml, 47.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2N HCl(25 ml)을 첨가한 후에 아세트산에틸(100 ml)로 추출하였다. 아세트산에틸층을 포화 식염수(20 ml)로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 황산마그네슘을 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축시켰다. 잔류물의 $^1\text{H-NMR}$ 을 측정한 결과, N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산의 시스체, 트랜스체 및 N-아세틸-2-메틸티아졸리딘-2,4-디카르복실산 무수물의 혼합물인 것이 판명되었다.
- [0457] [시험예 1] 70°C에 있어서의 경시적 안정성 시험
- [0458] 합성에 1에서 얻어진 N-Ac-CP2Et, 합성에 13에서 얻어진 N-Ac-CP를 이용하여 pH 4, 5, 6 및 7, 그리고 70°C에 있어서 25 mM 인산 완충액 중의 경시적 안정성 시험을 행하였다. 시험은 4일간 행하였다. 그 결과를 도 1 내지도 4에 나타낸다. 비교 대상으로서 참고예 1에서 얻어진 CP 및 참고예 2에서 얻어진 CP2Et를 이용하였다. 또한, 본 경시적 안정성 시험에는, HPLC; (펌프) HITACHI L-7100, (오토 샘플러) HITACHI L-2200, (검출기) HITACHI L-4000을 이용하였다.
- [0459] 70°C에 있어서의 경시적 안정성 시험의 지표로는, 안정성 시험 개시 0일 후의 대상 물질의 HPLC 차트에 있어서의 면적값에 대한 경시 변화 후의 대상 물질의 면적값을 %로 산출하여 잔존율로 하였다.
- [0460] HPLC 분석 조건
- [0461] 조건-1
- [0462] 검출기; 자외 흡광 광도계(측정 파장; 210 nm)
- [0463] 칼럼; Inertsil ODS-3(GL Sciences)(입경 3 μm , 내경 4.6 mm, 길이 250 mm)
- [0464] 용리액; 4 ml/l 인산 수용액:메탄올=3:1(v/v)
- [0465] 유속; 0.8 ml/분
- [0466] 칼럼 온도; 50°C
- [0467] 샘플 농도; 100 mg/dl
- [0468] 주입량; 20 μl
- [0469] 유지 시간(분); CP: 4.6, 4.8(다이아스테레오머 혼합물), N-Ac-CP:8.0

- [0470] 조건-2
- [0471] 검출기; 자외 흡광 광도계(측정 파장; 210 nm)
- [0472] 칼럼; Inertsil ODS-3(High Pressure 타입, GL Sciences)(입경 3 μ m, 내경 4.6 mm, 길이 250 mm)
- [0473] 용리액; A: 0.05M KH₂PO₄(85% H₃PO₄에 의해 pH 2로 조정), B: MeOH
- [0474] 구배 조건; 0~5분: A=100, ~25분: A:B=50:50, ~35분: A:B=50:50, ~40분: A=100, ~45분: A=100
- [0475] 유속; 0.8 ml/분
- [0476] 칼럼 온도; 30℃
- [0477] 샘플 농도; 25~50 mg/dl
- [0478] 주입량; 20 μ l
- [0479] 유지 시간(분); N-Ac-CP: 21.7, CP2Et: 29.6, 29.8(다이아스테레오머 혼합물), N-Ac-CP2Et: 31.2
- [0480] 도 1 내지 도 4로부터, 본 발명의 시스템인 유도체인 N-Ac-CP2Et, N-Ac-CP)는 CP 및 CP2Et보다도 양호한 보존 안정성을 나타내는 것을 알 수 있고, 화장품 용도 등에서의 실용화의 레벨에 이르는 매우 유용한 화합물인 것을 알 수 있었다.
- [0481] [시험예 2] 70℃에 있어서의 경시적 안정성 시험
- [0482] 합성예 7에서 얻어진 N-Ac-CP2Et의 시스체-트랜스체의 약 1:1 혼합물(20 mg/20 ml)을 이용하여 pH 4, 5, 6 및 7, 그리고 70℃에 있어서 25 mM 인산 완충액 중의 경시적 안정성 시험을 시험예 1과 동일한 방법으로 행하였다. 시험은 5일간 행하였다. 70℃에 있어서의 경시적 안정성 시험의 지표로는, 안정성 시험 개시 0일 후의 대상 물질의 HPLC 차트에 있어서의 면적값에 대한 5일 후의 대상 물질의 면적값을 %로 산출하여 잔존율로 하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.
- [0483] 검출기; 자외 흡광 광도계(측정 파장; 210 nm)
- [0484] 칼럼; Inertsil ODS-3(High Pressure 타입, GL Sciences)(입경 3 μ m, 내경 4.6 mm, 길이 250 mm)
- [0485] 용리액; A: 0.05M KH₂PO₄(85% H₃PO₄에 의해 pH 2로 조정), B: MeOH
- [0486] 구배 조건; 0~5분: A=100, ~25분: A:B=50:50, ~35분: A:B=50:50, ~40분: A=100, ~45분: A=100
- [0487] 유속; 0.8 ml/분
- [0488] 칼럼 온도; 30℃
- [0489] 샘플 농도; 25~50 mg/dl
- [0490] 주입량; 20 μ l
- [0491] 유지 시간(분); N-Ac-CP2Et(시스체): 31.9, N-Ac-CP2Et(트랜스체): 33.9

표 1

	합성예 7의 N-Ac-CP2Et (시스체)	합성예 7의 N-Ac-CP2Et (트랜스체)
pH 4에서의 잔존율(%)	69.9	95.8
pH 5에서의 잔존율(%)	93.5	99.8
pH 6에서의 잔존율(%)	98.9	>99.9
pH 7에서의 잔존율(%)	>99.9	>99.9

- [0492]
- [0493] 표 1로부터, 본 발명의 시스템인 유도체인 N-Ac-CP2Et는 시스체 및 트랜스체 모두가 양호한 보존 안정성을 나타내는 것을 알 수 있었다. 또한, 시스체와 트랜스체를 비교하면, 트랜스체 쪽이, 특히 산성 조건(특히, pH 5 이

하) 하에 있어서, 보다 안정성이 우수한 것을 알 수 있었다.

[0494] [시험예 3] 취기 시험

[0495] 합성예 10, 33 및 37의 시스테인 유도체, 참고예 1에서 얻어진 CP 및 참고예 2에서 얻어진 CP2Et의 1 중량% 수용액(pH 4 또는 7)을 작성하고, 밀폐하여, 70℃ 항온조에서 4일간 또는 6일간 보존하였다. 항온조에서 꺼낸 직후의 각 샘플에 대해서, 6명의 패널리스트가 냄새를 맡아, 이하의 기준으로 평가하였다.

[0496] 3점: 황 냄새가 전혀 느껴지지 않음

[0497] 2점: 황 냄새가 희미하게 느껴짐

[0498] 1점: 황 냄새가 느껴짐

[0499] 0점: 황 냄새가 강하게 남

[0500] 6명의 결과를 합계하여, 합계점이 15점 이상을 ◎, 10점 이상 15점 미만을 ○, 5점 이상 10점 미만을 △, 0점 이상 5점 미만을 ×로서 평가하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

	합성예 10의 시스테인 유도체	합성예 33의 시스테인 유도체	합성예 37의 시스테인 유도체	CP2Et	CP
pH 4(4일제)의 평가	○(10 점)	○(16 점)	○(10 점)	×(3 점)	×(6 점)
pH 4(6일제)의 평가	△(8 점)	◎(15 점)	△(8 점)	×(1 점)	△(7 점)
pH 7(4일제)의 평가	◎(18 점)	◎(18 점)	○(12 점)	×(3 점)	-(0 점)
pH 7(6일제)의 평가	◎(17 점)	◎(17 점)	△(8 점)	×(1 점)	-(0 점)

※ 시스테인이라고 생각되는 침전물이 확인되었기 때문에, 취기 평가를 행하지 않았다.

[0501]

[0502] 본 발명의 시스테인 유도체는 CP 및 CP2Et보다도 취기가 적고, 또한 분해에 따른 황 냄새가 적기 때문에 양호한 보존 안정성을 나타내는 것을 알 수 있으며, 화장품 용도 등에서의 실용화의 레벨에 이르는 매우 유용한 화합물인 것을 알 수 있었다.

[0503] [시험예 4] 흑색 멜라닌 생산 억제 시험

[0504] B16 멜라노머를 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(고글루코오스, 혈청 10% 함유)으로 배양하였다. 컨플루언트가 된 세포를, 트립신으로 박리하여 96웰 플레이트에 파종하였다. 다음 날, 세포가 플레이트에 정착된 후, 각 평가 샘플[컨트롤(샘플 첨가 없음), 각 합성예의 시스테인 유도체]을 소정 평가 농도(10 mM로부터 샘플에 따라 희석)를 첨가한 DMEM과 배지 교환하여 3일간 배양하였다. 플레이트 셰이커로 96웰 플레이트를 5분간 진탕하고, 450 nm에 있어서의 흡광도를 마이크로플레이트리더로 측정하였다. 컨트롤(샘플 첨가 없음)의 측정값(흡광도)을 100%로 규정한 경우의, 각 샘플 소정 농도 첨가 3일 후의 흡광도를 상대%로 함으로써, 컨트롤 중의 흑색 멜라닌량을 100%로 한 경우의, 각 샘플의 흑색 멜라닌 생산을 50% 억제하기 위해서 필요한 농도를, 50% 멜라닌 생산 억제 농도로서 산출하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[0505] 또한, 본 흑색 멜라닌 생산 억제 시험에서 사용한 마이크로플레이트리더는, Benchmark 마이크로플레이트리더, BIORAD사에서 제조한 것이다.

표 3

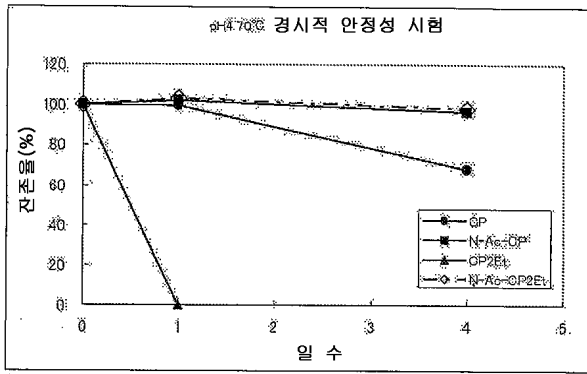
	50% 멜라닌 생산 억제 농도
합성예 1의 시스테인 유도체	4 5 3 8 μM
합성예 13의 시스테인 유도체	5 4 7 4 μM
합성예 19의 시스테인 유도체	2 6 0 6 μM
합성예 20의 시스테인 유도체	1 4 2 0 μM

[0506]

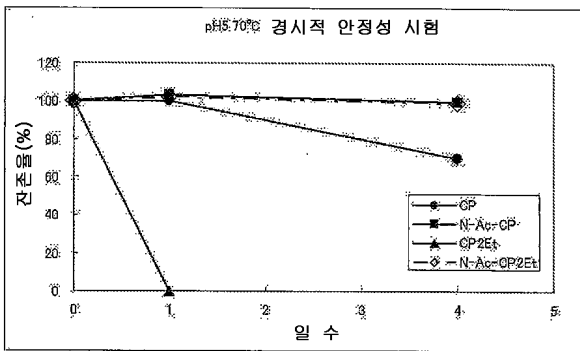
- [0507] 본 발명의 시스테인 유도체는, 세포로부터 방출되는 흑색 멜라닌량을 억제하는 효과를 갖는 것을 알 수 있었다.
- [0508] 산업상 이용가능성
- [0509] 본 발명의 시스테인 유도체는, 안정성이 우수하고, 취기가 적으며, 또한 충분한 흑색 멜라닌 생산 억제 효과를 갖는 것이 판명되었다. 이에 따라 지금까지의 L-시스테인 유도체보다도 더욱 안정성이 좋고, 또한 취기가 적은 미백제, 기미의 개선제 또는 치료제, 및 주름의 개선제 또는 치료제를 제공하는 것이 가능해지고, 또한, 이들을 함유하는 장기 보존 안정성이 우수한 화장품 또는 피부 외용제를 제공하는 것이 가능해졌다.
- [0510] 본 출원은 일본에서 출원된 일본 특허 출원 제2010-123169호를 기초로 하고 있고, 그 내용은 본 명세서에 전부 포함된다.

도면

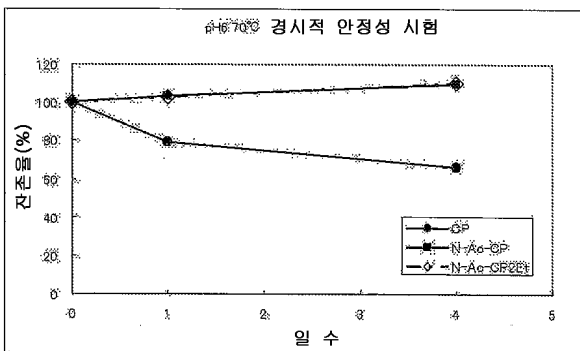
도면1



도면2



도면3



도면4

