

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 261/02
A61K 31/42

(45) 공고일자 1996년07월30일
(11) 공고번호 특1996-0010349

(21) 출원번호	특1987-0014373	(65) 공개번호	특1999-1000001
(22) 출원일자	1987년12월17일	(43) 공개일자	1999년01월01일
(30) 우선권주장	제P 36 43 012.9호 1986년12월17일 독일(DE)		
(73) 특허권자	책스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 베커, 베른하르트 베크		
(72) 발명자	독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 4 스테판 헨크		
	독일연방공화국 데-6232 바트 조덴 암 타우누스 2 조피엔루에 4 디이트리히 브록스		
	독일연방공화국 데-6200 비이스바덴 42 괴테링 9 볼크마르 권츨러		
	독일연방공화국 데-3550 마르부르크-카펠 마르부르거 스트라세 2 이병호		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 정진수 (책자공보 제4578호)

(54) 2, 3-이치환된 이속사졸리딘, 그의 제조방법, 그를 함유하는 제제 및 그의 용도

요약

없음

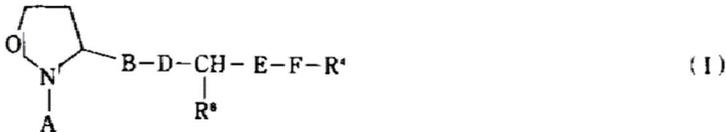
명세서

[발명의 명칭]

2, 3-이치환된 이속사졸리딘, 그의 제조방법, 그를 함유하는 제제 및 그의 용도

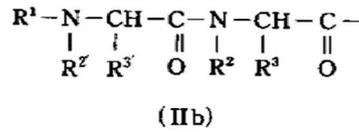
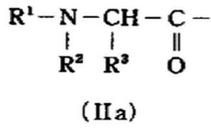
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(1)의 화합물 및 그의 생리학적을 허용되는 염에 관한 것이다.

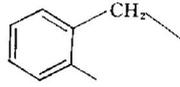


상기식에서, A는 a1) 각각의 라디칼중 1, 2 또는 3개의 수소원자가 카복실, 아미노, (C₁-C₄)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, (C₄-C₁₂)-아릴 및 (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₅)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 라디칼로 임의 치환되거나, 또는 1개의 수소원자 각각이 (C₃-C₈)-사이클로알킬, (C₁-C₄)-알킬설포닐, (C₁-C₄)-알킬설피닐, (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₄)-알킬설포닐, (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₄)-알킬설피닐, (C₆-C₁₂)-아릴옥시, (C₃-C₉)-헤테로아릴 및 (C₃-C₉)-헤테로아릴옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 임의로 치환되고 1 또는 2개의 수소원자가 카복실, 아미노, (C₁-C₄)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, (C₆-C₁₂)-아릴 및 (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₅)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일, (C₁-C₈)-알콕시카보닐 또는 (C₁-C₈)-알킬 설포닐이거나, a2) (C₃-C₈)-사이클로알킬, (C₆-C₁₂)-아릴, (C₆-C₁₂)-아릴설포닐 또는 (C₃-C₉)-헤테로아릴이거나(여기서, a1) 및 a2) 하에 정의된 라디칼중 (C₆-C₁₂)-아릴 또는 (C₃-C₉)-헤테로아릴은 각각 카복실, 아미노, 니트로, (C₁-C₄)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, 시아노, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상

이한 라디칼에 의해 임의로 치환된다), 또는 a₃) 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 라디칼이며,



R¹은 b1) 수소, 또는 b2) a1) 또는 a2)에서 정의한 A와 같고, c1) R² 및 R^{2'}는 동일하거나 상이하며 수소 또는 메틸이고 R³ 및 R^{3'}는 동일하거나 상이하며 수소, 또는 아미노, 벤질옥시카보닐아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 메틸머캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 프탈이미도, 4-이미다졸릴, 3-인돌릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 사이클로헥실에 의해 임의로 일치환된 (C₁-C₆)-알킬, c2) R² 및 R³ 및/또는 R^{2'} 및 R^{3'} 각각은 함께 CH₂ 그룹이 산소에 의해 치환될 수 있는 [-CH₂-CH₂-CH₂-]이거나, 또는 c3) 별개의



R² 및 R³ 및/또는 R^{2'} 및 R^{3'} 각각은 함께 을 나타내며, B는 카보닐, 티오카보닐, 카바미도일, N-(C₁-C₃)-알킬-카바미도일, N-(C₁-C₃)-알콕시-카바미도일 설피닐, CR⁵R⁶ 또는 직접 결합이고 d1) R⁵ 및 R⁶는 동일하거나 상이하며 수소, (C₁-C₈)-알킬 또는 (C₃-C₈)-사이클로알킬이거나, 또는 d2) R⁵ 및 R⁶는 함께 1 또는 2개의 CH₂ 그룹이 산소, 황/또는 NR⁷에 의해 임의로 치환되는 [CH₂]_m (여기에서, m은 4 또는 5이다)이고, D는 이미노, N-메틸이미노, 옥시, 메틸렌 또는 직접 결합을 나타내고, E는 카보닐, C=NR⁷, C=N-OR⁷ 또는 설피닐이거나, 또는 F가 결합인 경우, 또한 하이드록시메틸렌일 수 있으며, R⁷은 d1)에서 정의된 R⁵와 동일하며, F는 옥시, 아미노, N-메틸이미노 또는 직접 결합을 나타내고, R⁴는 각각의 알킬이 카복실, 아미노, (C₁-C₄)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, (C₆-C₁₂)-아릴 및 (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₅)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 임의 치환되고, 각각의 (C₆-C₁₂)-아릴 또는 (C₃-C₉)-헤테로 아릴이 카복실, 시아노, 아미노, 니트로, (C₁-C₄)-알킬아미노, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일 및 (C₁-C₄)-알콕시 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₆-C₁₂)-아릴, (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₅)-알킬, (C₆-C₁₂)-아릴옥시-(C₁-C₅)-알킬, (C₃-C₉)-헤테로 아릴-(C₁-C₅)-알킬이며, R⁸은 c1)에서 정의된 R³와 동일하다.

(C₆-C₁₂)-아릴은 예를들어 페닐, 나프틸 또는 비페닐릴일 것이다. 상응하는 기술이 그로부터 유도된 라디칼(예:아로일)에 적용된다.

알킬 및 그로부터 유도된 라디칼(예:알콕시)은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

할로겐은 바람직하게는 불소, 염소, 또는 브롬이다.

본 발명의 의미중에 있는 헤테로아릴 라디칼은 환 시스템중에 1 또는 2개의 질소원자 및/또는 1개의 황 또는 1개의 산소원자를 함유하는 단일환 또는 이중환(C₃-C₉)-헤테로 방향족 화합물의 라디칼이다.

헤테로 방향족 화합물에 관해서는 하기 문헌을 참고한다[참조:Garatt, Vollhardt, Aromatizität(Aromaticity) stuttgart 1973, 페이지 131 내지 153]. 적합한 헤테로 아릴 라디칼의 예로는 티오펜, 푸란, 벤조[b]-티오펜, 벤조푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 시놀린 및 푸라잔이 있다. 그로부터 유도된 아릴, 알킬, 헤테로아릴 및 라디칼은 한번 또는 화학적으로 가능한 경우 여러번 치환될 수 있다.

별도의 언급이 없는 한, 키랄 중심은 R 또는 S 배열중에 존재할 것이다. 본 발명은 광학적으로 순수한 화합물 및 에난티오머 혼합물 및 디아스테레오머 혼합물과 같은 입체이성질체 혼합물 모두에 관한 것이다.

특히 적합한 염으로는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속염, 약리학적으로 허용되는 아민과의 염, 및 염산, 브롬산, 황산, 말레산 및 푸마르산과 같은 무기 또는 유기산과의 염이 있다.

일반식(I)의 바람직한 화합물은 A가 임의 치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 임의 치환된 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 상기 a3)에서 정의한 바와 같고, R⁸가 수소이고, B가 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶(R⁵ 및 R⁶=H)인 화합물이다.

더욱 바람직한 일반식(I)의 화합물은 D가 이미노, 옥시 또는 메틸렌, 특히 바람직하게는 이미노이고 E가 카보닐이고, F는 옥시 또는 직접 결합을 나타내고/나타내거나 R⁴가 임의로 치환된 (C₆-C₁₂)-아릴, 또는 임의로 알킬 잔기가 치환되고/되거나 임의로아릴 잔기가 치환되며, 이때 아릴 잔기중에서의 적합한 치환체

는 특히 할로겐, 슈도할로겐 및 카복실 그룹이고, 아킬 잔기중에서의 적합한 치환체는 특히, 카복실, (C₁-C₄)-알콕시카보닐 및 아미노 그룹인 (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₅)-알킬인 화합물이다.

일반식(1)의 특히 바람직한 화합물은 A가 치환된 (C₁-C₈)-알카노일(적합한 치환체의 예로는 (C₄-C₁₂)-아릴-(C₁-C₄)-알킬설폰 및 (C₆-C₁₂)-아릴-(C₁-C₄)-알킬설피닐이 있다), 또는 상기 a3)에서 정의된 바 있는 일반식(11a)의 라디칼인 화합물이다.

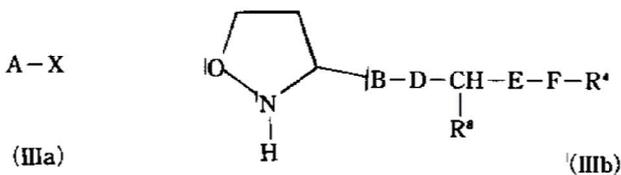
본 발명은 또한 공지된 방법으로 반응물로부터 화합물을 제조함을 특징으로 하여, 이를테면, 그의 커플링 반응으로써, 적절하게는 하나 또는 그 이상의 임시로 도입된 보호 그룹(들)을 제거하고, 적절하게는 카보닐 그룹을 티아 동족체로 전환시키고, 적절하게는 생성된 일반식(1)의 화합물을 그의 약리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 방법으로 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

상기의 반응물은 아미노산, 몇몇 아미노산을 함유하는 단편, 아미노산 유도체, 변형된 펩티드 결합을 갖는 펩티드 유도체, 다양한 방법으로 치환된 카복실산, 여러 알코올 및 그의 유도체로 이해될 것이다.

커플링은 예를들어 불활성 용매중에서 말단 카복실 그룹을 갖는 일반식(1) 화합물의 단편, 또는 반응성 산 유도체를 적절하게는 예를들어 유리 아미노 그룹을 함유하는 다른 반응물과 축합시킴으로써 수행되는데, 이때 반응중에 존재하며 반응에 관련되지 않은 다른 작용성 그룹이 적절하게는 아마이드 결합의 형성으로 보호될 수 있다. 아마이드 결합의 형성에 적합한 방법이 하기 문헌에 기술되어 있다[참조:Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie(Methods of Organic Chemistry), Volume 15/2)].

공정은 유익하게는 하기 방법으로 수행된다.

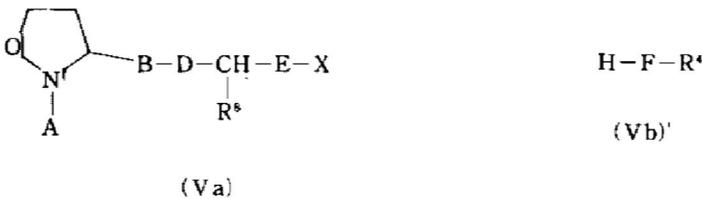
a) 일반식(111a)의 화합물을 일반식(111b)의 화합물과 축합시키거나;



(상기식에서, A, B, D, E, F, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, X는 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹(예: OH, Cl, Br, I, 토실, 트리플레이트), 또는 A가 아실 라디칼인 경우, 활성 에스테르 그룹이다) 또는, b) 일반식(1Va)의 화합물을 일반식(1Vb)의 화합물과 축합시키거나;



(상기식에서, A, B, E, F, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, D는 이미노, N-메틸이미노 또는 옥시이고, X는 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹(예: OH, Cl, Br, I, 토실, 트리플레이트) 또는 B가 카보닐인 경우, 활성 에스테르 그룹이다), 또는 c)는 일반식(1Va)의 화합물과 축합시킨다.



(상기식에서, A, B, D, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, E는 하이드록시메틸렌을 제외하고는 상기에서 정의한 바와 같고, F는 옥시, 이미노 또는 N-메틸이미노이고, X는 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹(예: OH, Cl, Br, I, 토실, 트리플레이트 또는 활성 에스테르 그룹이다)).

일반식(111a), (1Va) 또는 (Va)의 카복실산과 유리 아미노 그룹을 갖는 일반식(111b), (1Vb) 또는 (Vb)의 적절한 화합물과의 반응은 바람직하게는 적합한 축합체의 존재하에, 펩티드 화학에서 통상적인 용매, 또는 물/용매 혼합물중에서 수행되며, 이때 적합한 축합체의 예로는 하기를 들 수 있다:

- 1-하이드록시 벤조트리아졸을 첨가한 디사이클로헥실 카보디이미드[참조:DCC/HoBt 법; Lit.:Chem. Ber. 103(1970) 788].
- 3-하이드록시-4-옥소-3, 4-디하이드로-1, 2, 3-벤조트리아진을 첨가한 디사이클로헥실카보디이미드[참조:DCC/HoBt법; Lit.: Chem. Ber. 103(1970) 2034].
- N-하이드록시숙신이미드를 첨가한 디사이클로헥실 카보디이미드[참조:DCC/HONSU법; Lit.:Z.

Naturforsch. 21b(1966) 426].

4. 알칸포스폰산 무수물(예:n-프로필포스폰산 무수물) [참조:PPA법; Lit.:Angew. Chemie Int. Ed. 19(1980) 133].

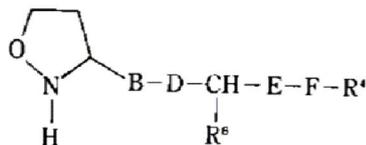
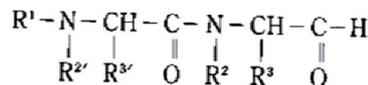
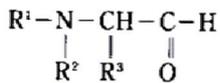
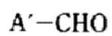
5. 디알킬포스핀산 무수물(예:메틸에틸포스핀산 무수물) [참조:MEPA법; Lit.:미합중국 특허 제4,426,325호].

본 발명에 따른 방법에서 사용된 적합한 용매는 용해도의 문제때문에 통상 극성 용매이며, 예를들어, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드, 인산 트리스(디메틸아미드), N-메틸피롤리돈, 물 또는 상기 용매와 물의 혼합물이 있다. 후자는 특히 MEPA 방법에 적용된다. 또한 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 또는 에틸 아세테이트가 사용되는 합성은 -10 내지 약 50°C, 바람직하게는 -10°C 내지 실온에서 수행될 수 있는 약 0°C에서 개시하여 계속하여 실온으로 온도를 증가시키는 것이 바람직하다.

일반식(IVa) 또는 (Va)의 카복실산과 일반식(IVb) 또는 (Vb)와의 축합반응은 -20 내지 +40°C, 바람직하게는 -20°C 내지 실온의 온도 범위에서 4-디메틸이미도피리딘 촉매와 함께 DMF와 같은 불활성 용매중에서 유익하게는 하기 문헌에 기술된 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC) 방법으로 수행되어 카복실산 에스테르를 수득할 수 있다[참조:Angew, Chem 90, 556(1978).]

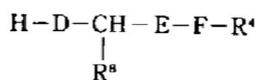
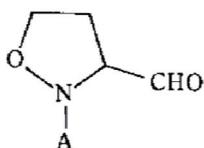
변형된 펩티드 결합선의 제조에 적합한 방법은 하기 문헌에 기술되어 있다[참조:Janssem Chimica Acta, Vol. 3, No. 2(1985)].

하기 방법이 바람직하게 사용된다: 하기 공정 d), e1), e2), e3)를 통해 나트륨 시아노보로하이드를 사용하여 알데히드와 아미노산 에스테르를 환원적 아미노화(참조:Borch et al J. Amer. Chem. Soc. 93[1971] 2897: 61[1969] 3996)시키거나, 또는 아민 또는 아미노산 유도체를 N-알킬화(참조:Houben-Weyl Methoden der Org. Chemie, Vol. 11/1) 함으로써 환원된 펩티드 결합선을 갖는 유도체를 제조한다: d) 일반식(VIa), (VIb) 또는 (VIc)를 일반식(IIIb)의 화합물과 반응시키거나,



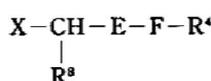
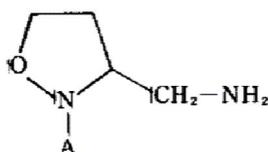
(상기식에서, B, D, E, F, R¹, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, A¹는 A의 a1)에서와 같이 임의로 치환된 (C₁-C₈)-알킬이거나, 또는 A의 a2)에서와 같이 임의로 치환된 (C₃-C₈)-사이클로알킬, (C₆-C₁₂)-아릴 또는 (C₃-C₉)-헤테로아릴이다)

e1) 일반식(VIIa)의 화합물을 일반식(IVb)의 화합물과 반응시키거나,



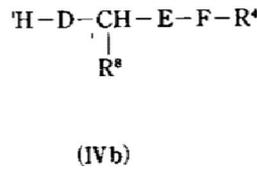
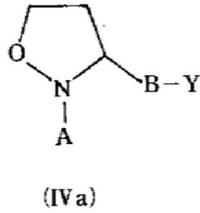
(상기식에서, A, E, F, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, A는 추가로 [2, 3:5, 6]-디이소프로필렌덴만노 푸라노실이고, D는 이미노 또는 N-메틸이미노이다)

e2) 일반식(VIIIa)의 화합물을 일반식(VIIIb)의 화합물과 반응시키거나,



(상기식에서, A, E, F, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, 이때 A는 추가로 수소일 수 있으며 X는

OH, Cl, Br, I, 토실 또는 트리플레이트와 같은 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹이다), 또는 e3) b)에 기술된 방법과 유사하게 일반식(IVa)의 화합물을 일반식(IVb)의 화합물과 반응시킨다.

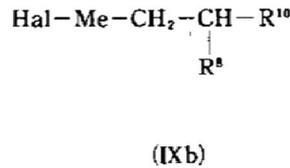
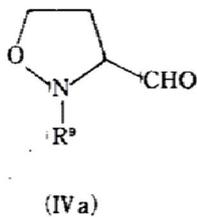


(상기식에서, A, E, F, R⁴ 및 R⁸은 상기에서 정의한 바와 같고, B는 -CH₂-이고, D는 이미노, N-메틸이미노 또는 옥시이고, X는 OH, Cl, Br, I, 토실 또는 트리플레이트와 같은 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹이다)

환원적 아미노화는 0°C 내지 비점, 바람직하게는 10 내지 40°C에서, pH 4 내지 5에서 메탄올과 같은 탄소수 4 이하의 저급 알코올중에서 수행된다.

B가 CO이고 D가 -CH₂-인 일반식(1)의 케토메틸렌 동족체의 제조는 하기 공정 f)에 의해 그리냐드 또는 리포마스키 반응(Grignard or Reformatsky reaction)으로 수행된다.

f) -80°C 내지 반응 혼합물의 비점에서 바람직하게는 디메틸 에테르, 디부틸 에테르 또는 테트라 하이드로푸란과 같은 에테르중에서 일반식(IXa) 및 (IXb) 화합물을 반응시킨다:



(상기식에서, R⁸은 바람직하게는 수소이고, R⁹은 바람직하게는 트리틸 또는 [2, 3:5, 6]-디이소프로필덴만노푸라노실이고, Me는 마그네슘 또는 아연이고, R¹⁰은 그리냐드 반응 조건하에 안정한 보호 카복실 그룹이다).

이때, 생성된 알코올은 문헌에 공지된 다양한 산화 방법에 의해 케톤으로 산화될 수 있고, 보호 그룹 R⁹은 산 촉매하에 제거될 수 있다. 공정 a) 및 c)에 의한 축합반응에 의해 최종적으로 일반식(1)의 케토메틸렌 화합물이 수득된다.

엔도티오펍티드는 유익하게는 일반식(1)의 화합물을 라웨슨(Lawesson)의 시약(2, 4-비스(4-메톡시페닐)-1, 3-디티아-2, 4-디포스페탄-2, 4-디설파이드)을 반응시켜 수득된다[참조:제법 1979, 941].

다른 작용 그룹의 일시적 보호에 적합한 보호 그룹은 통상적으로 펩티드 제법에 사용되고 이를 테면 하기 문헌에 기술된 그룹들이다[참조:Kontakte Merck 3/79, 페이지 14 내지 22 및 1/80, 페이지 23 내지 35].

아미노 그룹의 우레탄 보호 그룹의 예로는 Pyoc, Fmoc, Fcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Z-(NO₂), Dobz, Moc, Mboc, Iboc, Adoc, Adpoc, Msc 또는 Ploc를 들 수 있으며, Z 또는 Boc가 바람직하다. 이들 아미노 보호 그룹은 산, 염기 또는 환원 반응에 의해 제거된다.

구아니디노 그룹의 보호 그룹의 예로는 NO₂, 토실, Boc, Z, 메시틸렌-2-설폰닐(Mts) 등이 있다. 제거반응은 가수분해 또는 가수소분해에 의해 수행될 수 있다.

CooH부 그룹은 알킬 아스테르, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 3급-부틸 에스테르, 또는 벤질 에스테르 또는 변형된 벤질 에스테르(특히 p-NO₂, p-Cl, p-Br)로서 차단된다. 차단제거는 알칼리 또는 산 가수분해 또는 수소화 반응에 의해 수행된다.

하이드록실 보호 그룹의 예로는 3급-부틸 또는 벤질이 있다.

본 발명에 따른 물질은 프롤릴 하이드록실라제의 비가역적 저해제로서 활성이다. 결과적으로, 그들은 프로테인-결합 프롤린이 효소 프롤릴 하이드록실라제에 의해 하이드록실화되는 경로중에서 콜라겐-특히 하이드록실화 반응의 선택적 저해를 유발한다. 저해제에 의해 이 반응을 저해하는 것은 작용성이 없고 세포로부터 세포의 공간으로 단지 소량만이 방출될 수 있는 언더하이드록실화(Underhydroxylated)된 콜라겐 분자를 초래한다. 언더하이드록실화된 콜라겐은 불안정하여, 더우기 콜라겐 매트릭스(matrix)중에 혼입되고 매우 신속히 단백질 분해 작용이 저해된다. 이 효과의 결과로 세포의 침착을 당하는 콜라겐 전체 양이 환원된다. 그러므로 프롤릴 하이드록실라제의 저해제는 임상상에 결정적인 기여를 하는 콜라겐의 침착의 질환 치료에 적합한 제제이다. 특히 폐, 간 및 피부의 섬유조직 중심(부종성 경화증) 및 아테롬성 동맥경화증에 적합하다.

또한 콜라겐 생성물의 저해제가 제암(antitumor) 특성을 지니고 있음은 알려져 있다.

합성시 환원반응 및 콜라겐의 침전은 종양 성장에 필수적인 지질 전환상에서 효과를 나타내며[참조:H. Dvorak, N. Engl. J. of Med. 315(1986) 1650]; 기초막 제형의 저해제는 다양한 종양의 성장을 억제하는데 적합하다[참조:W. Klohs et al. J. N. Cl. 75(1985) 353].

또한, α , α -디피리달과 같은 공지된 저해제에 의한 프롤릴 하이드록실라제의 저해는 대식세포에 의한 Cq 생합성 저해를 초래한다[참조:W. Müller et al., FEBS Lett. 90, 218 f(1978)]. 그리하여 보체(complement) 활성의 고전적 경로는 진행되지 않는다. 그러므로 프롤릴 하이드록실라제의 저해제는 또한 예를들어 면역복합 질병과 같은 면역 억제제로서 작용한다.

그러므로 본 발명에 따른 물질은 섬유 억제제, 면역 억제제 및 아테롬성 동맥경화증 치료제(antiatherosclerotics) 및 종양 치료제로서 사용될 수 있다.

저해 활성은 하기 문헌의 방법과 유사한 효소 검정으로 결정할 수 있다[참조:B. peterkofsky 및 R. DiBlasio Anal, Biochem 66, 279 내지 286(1975)]. 이는 철(II) 이온, α -케토글루타레이트 및 아스코르베이트의 존재하에 프로필 하이드록실라제와 함께 효소적으로 하이드록실화된 언더하이드록실화 콜라겐을 필요로 한다.

저해의 자멸성은 철(II) 이온, α -케토 글루타레이트 및 아스코르베이트의 존재하에 효소를 여러시간 동안 예비 배양한 다음 펩티드 기질의 존재하에 효소의 잔여 활성을 측정함으로써 얻어진다. 활성을 측정하기 위하여 상기에서 기술한 피터코프스키 및 디블라시오의 방법 및 하기 문헌에서 언급한 바와 같은 다른 방법을 사용할 수 있다[참조:K. I. kivirikko and R, Myllyl, Meth. Enzym. 82, 245 내지 304(1982)].

표 1에서 본 발명에 따라 특정하게 선택된 화합물의 저해 활성을 명시하였다. 1시간 후에 50%의 효소를 불활성화시키는 농도로 표시되어 있다.

화 합 물	ID ₅₀ [60 분 : μ mol/l]
Ac-Pro-Opr-Gly-OtBu	8000.0
Ac-Pro-Opr-Gly-OBzl	60.0
Z-Ala-Opr-Gly-OtBu	40.0
Z-Ala-Opr-Gly-OH	330.0
Ac-Pro-Opr-Gly-NH-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	4900.0
Ac-Pro-Opr-Gly-N(C ₂ H ₅) ₂	16900.0
Ac-Pro-Opr-Gly-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	6000.0
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	3.0
Z-(D)-Ala-Opr-Gly-OBzl	>10000.0
Z-Phe-Opr-Gly-OBzl	0.8
Msc-Glu(OBzl)-Opr-Gly-OBzl	30.0
Z-Val-Opr-Gly-OBzl	40.0
Z-Glu-Opr-Gly-OBzl	5000.0
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-Opr-Gly-OBzl	1000.0
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NO ₂	540.0
Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	3.4
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CO-Opr-Gly-OBzl	2000.0
Z-Tyr-Opr-Gly-OBzl	2.4
Z-Phe-Opr-Sar-OBzl	>10000.0
Z-Lys(Phi)-Opr-Gly-OBzl	11.0
Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₅	2.4
C ₆ H ₅ -CH ₂ -Opr-Gly-OBzl	610.0
Z-Phe(r)-Opr-Gly-OBzl	1.1
H-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl	15.5
Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CN	1.1
Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-F	0.8
Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	0.9
Z-Tic-Opr-Gly-OBzl	1.5

저해 활성은 또한 세포 또는 조직 배양에서 결정될 수 있다. 이러한 목적을 위해 섬유 아세포 또는 다른 콜라겐-생성 세포, 또는 두개관(Galvariae) 또는 다른 콜라겐-생성 기관을 사용할 수 있다. 표 2는 두개관 배양중에서 본 발명에 따른 어떤 물질의 저해 활성을 기재한 것이다. ¹⁴C-프롤린으로 얻어지는 하이드록시프롤린/프롤린 묶음에서 50% 감소를 초래하는 농도가 기술되어 있다.

[표 2]

화합물	IC ₅₀ [μ M]
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	1650
Ac-Pro-Opr-Gly-OtBu	7500
Z-Val-Opr-Gly-OBzl	380
Z-Pro-Opr-Gly-OtBu	550
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-Opr-Gly-OBzl	2000
Z-Ala-Opr-Gly-OBzl	2500
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-Opr-Gly-OCH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NO ₂	2500

섬유 조직 증식의 억제 활성은 사염화탄소에 의해 유발되는 간 섬유증의 모델에서 측정될 수 있다. 이때 모델은 올리브유중에 용해된 CCl₄(1ml/kg)을 사용하여 1주일에 2번 처리한 래트이다. 시험 물질은 적절히 허용되는 용매중에서 용해되어 1일 1회, 적절하게는 1일 2회 경구적 또는 복강내 투여된다. 간 섬유증 확산의 조직적 시험이 수행된다: 간중에서 콜라겐의 비는 하기 문헌에서 기술된 바와 같은 하이드록시 프롤린 측정법으로 분석된다[참조:kvirikko et al.(Anal. Biochem. 19,249 f, (1967))]. 섬유증식 활성은 혈청중의 콜라겐 단편 및 프로콜라겐 펩티드의 방사선 면역학적 측정법으로 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 이 모델에 있어서 1 내지 100mg/kg의 농도에서 활성이다. 섬유조직 증식 억제의 활성을 평가하기 위한 다른 모델은 하기 문헌에 기술된 블레오마이신(bleomycin)-유발 폐동맥 섬유조직 증식 모델이다[참조:kelly et al.(J. Lab. clin. Med. 96, 954. (1980))]. 육아종 조직상에서 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 문헌에 기술된 바와 같은 먼 펠릿 육아종 모델을 사용하여 평가할 수 있다[참조:Meier et al. Experientia 6, 469(1950)].

그러므로 본 발명은 프롤린 하이드록실라제의 저해제로서 일반식(1)의 화합물의 사용, 및 포유동물 및 인간에 있어서 의약제로서, 특히 섬유 억제제, 면역 억제제 및 아테롬성 동맥경화증 치료제 및 종양 치료제로서 그의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 일반식(1)의 화합물 유효량 및 약리학적으로 허용되는 비이클을 함유하는 약제학적 조성물, 및 비이클과 함께, 적절하게는 다른 보조제 또는 부가제와 함께 활성 물질을 적합한 투여 형태로 전환시킴을 특징으로 하는, 이 조성물들의 제조방법에 관한 것이다. 이 조성물중에서 활성 물질의 비는 보통 0.1 내지 96%이다,

투여방법은 비내, 볼쪽(buccal)으로, 정맥내, 피하 또는 경구적 투여이다. 활성물질의 투여량은 온혈종, 체중 및 나이, 투여 방식에 따라 다양하다.

본 발명의 약제학적 생성물은 그 자체 공지된 용해, 혼합, 과립화 또는 정제 피복 방법으로 생성된다.

경구적 투여 형태의 경우, 활성물질은 이러한 목적을 위해 통상적인 부가제, 예를들어 부형제, 안정화제 또는 불활성 희석제와 혼합되고 통상적인 방법으로 정제, 피복 정제, 경 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올성 또는 오일성 현탁제, 또는 수성, 알코올성 또는 오일성 용액과 같은 적합한 투여 형태로 전환된다. 적합한 불활성 비이클의 예로는 아라비아 고무, 탄산마그네슘, 인산칼슘, 락토오즈, 글루코오즈 또는 스타아치, 특히 콘 스타아치가 있다. 이와 관련된 제조법은 건조 및 습윤 과립물 모두에서 수행된다. 적합한 오일성 부형제 또는 용제의 예로는 해바라기유 또는 생선 간유와 같은 식물성 또는 동물성 유가 있다.

피하 또는 정맥내 투여시, 활성 화합물 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염은 경우에 따라 가용화제 또는 다른 보조제와 같은 통상적인 물질과 함께 용액, 현탁액 또는 유화액으로 전환된다. 이 목적에 적합한 물질은 물, 약리학적 염수 용액 또는 알코올(예: 에탄올, 프로판올 및 글리세롤), 당 용액(글루코오즈) 또는 만니톨 용액, 또는 언급된 여러 용매의 혼합물이다.

하기 실시예는 본 발명의 영역을 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기 위해 언급된다.

사용된 약어의 목록:

AA아미노산 분석

Ac아세틸

Boc3급-부톡시카보닐

TLC박층 크로마토그래피

Dcc디사이클로헥실카보디이미드

DCU디사이클로헥실우레아

DMF디메틸포름아미드

DMSO디메틸설폭사이드

EA에틸 아세테이트

FAB고속 원자 충격

Fmoc9-플루오레닐메틸옥시카보닐

HOBT 1-하이드록시벤조트리아졸

HPhе호모페닐알라닌

M분자 피크

MeOH메탄올

MS질량 스펙트럼

CHN원소분석

NEMN-에틸모르폴린

tBu3급-부틸

Pht프탈릴

m.p.용점

THF테트라하이드로푸란

Z벤질옥시카보닐

h시간

min분

RT실온

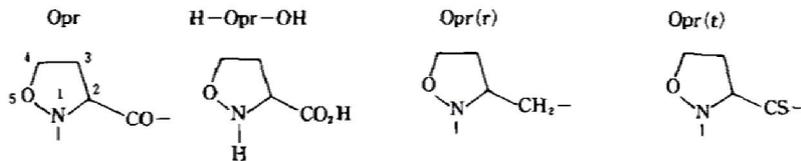
Tic1, 2, 3, 4-테트라하이드로 이소퀴놀린

Phg페닐글리신

아미노산 및 보호 그룹의 경우 사용된 다른 약어는 하기 문헌에 기술된 바 있는 펩티드 화학에 통상적인 문자 방식에 상응한다[참조:Europ J. Biochem, 138, 9 내지 37(1984)]. 별도의 지시가 없는 한, 아미노산은 항상 L 배열로 존재한다.

3-문자 방식과 부합되는 약어 Opr은 비천연 아미노산 5-옥사프롤린(=이속사졸리딘-3-카복실산)에서 도입된다.

그리하여 Opt, H-Opr-OH, Opr(r) 및 Opr(t)는 하기 구조에 상응한다.



H-Opr-OtBu는 하기 문헌에 언급된 방법과 유사하게 제조된다[참조: J. C. S. Chem. Commun. 1981, 97 내지 99].

크로마토그래피 용매 시스템:

1. CHCl₃/MeOH 9 : 1
2. EA/석유 에테르 2 : 1
3. EA/석유 에테르 1 : 1
4. EA/석유 에테르 4 : 1
5. EA/석유 에테르 3 : 1
6. CHCl₃/CH₃OH 11 : 1
7. CHCl₃/CH₃OH/EA 10 : 2 : 1

실시에:

b. 1. Z-Phe-Opr-Gly-OBzl

A.1.1. Z-Phe-Opr-OtBu

H-Opr-OtBu의 하이드로클로라이드

600mg, Z-Phe-OH 860mg, NEM 0.36ml 및 HoBt 395mg을 DMF중에 용해한다.

DCC 590mg을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 28시간 동안 반응시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 EA 20ml 중에 용해하고, 용액을 매번 각각 20% 농도의 수성 시트르산 20ml, 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액 20ml 3회 진탕시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발제거한다. Z-Phe-Opr-OtBu 1.20g을 무색 분말로 분리한다. 정제하지 않은 조생물은 다음 반응단계(A.1, 2)에서 즉시 사

용된다.

A.1.2. Z-Phe-Opr-OH

Z-Phe-Opr-OtBu 1.20g을 트리플루오로아세트산 10ml 중에 용해한다. 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 고진공하에 증발시키고, 잔사를 실리카겔(시스템 7)상에서 크로마토그래피한다. Z-Phe-Opr-OH 800mg을 분리한다: Rf(시스템 7)=0.2:MS(FAB):399(M⁺1)

A.1.3. Z-Phe-Opr-Gly-OBzl

Z-Phe-Opr-Gly-OH 800mg, H-Gly-OBzl의 하이드로클로라이드 640mg, NEM 260 μ l, HOBt 270mg 및 DCC 415mg을 DMF 20ml 중에 용해하고, 용액을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공하여 증발시킨다. 잔사를 실리카겔(시스템 3)상에서 크로마토그래피한다.

Z-Phe-Opr-Gly-OBzl 520mg을 무정형 고체로서 분리한다.

Rf(시스템 3)=0.39: MS(FAB); 546(M⁺1)

실시에 A2 내지 A62의 화합물을 실시에 A 1.1에서 기술한 방법과 유사하게 펩티드 커플링하여 제조하는데, 이때 아미노산은 H-Opr-OtBu로 제1N-말단 결합되고, 에스테르는 가수분해되고 제2아미노산이 첨가된다.

실시예 번호	화학식
A. 2.	Z-Ala-Opr-Gly-OBzl
A. 3.	Z-(D)-Ala-Opr-Gly-OBzl
A. 4.	Z-Ala-Opr-Gly-OtBu
A. 5.	Z-Ala-Opr-Gly-OH
A. 6.	Z-Arg-Opr-Gly-OBzl
A. 7.	Z-Arg(Za)-Opr-Gly-OBzl
A. 8.	Z-Asp-Opr-Gly-OBzl
A. 9.	Z-Asn-Opr-Gly-OBzl
A.10.	Mec-Asn-Opr-Gly-OBzl
A.11.	Z-Dab-Opr-Gly-OBzl
A.12.	Z-Cys(Acm)-Opr-Gly-OBzl
A.13.	Z-Cys(Bzl)-Opr-Gly-OBzl
A.14.	Z-Cys-Opr-Gly-OBzl
A.15.	Z-Gin-Opr-Gly-OBzl
A.16.	Z-Gin-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ (p-NO ₂)
A.17.	Z-Glu(OBzl)-Opr-Gly-OBzl
A.18.	Z-Glu-Opr-Gly-OBzl
A.19.	Z-Gly-Opr-Gly-OBzl
A.20.	Z-His-Opr-Gly-OBzl
A.21.	Z-Ile-Opr-Gly-OBzl
A.22.	Z-Leu-Opr-Gly-OBzl
A.23.	Mec-Leu-Opr-Gly-OBzl
A.24.	Z-Lys(Mec)-Opr-Gly-OBzl
A.25.	Z-Lys(Phl)-Opr-Gly-OBzl
A.26.	Z-Lys-Opr-Gly-OBzl
A.27.	Z-Orn-Opr-Gly-OBzl
A.28.	H-Phe-Opr-Gly-OBzl
A.29.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-F
A.30.	Z-Phe-Opr-(D)-Ala-OBzl
A.31.	Z-Phe-Opr-Sar-OBzl
A.32.	Ac-Pro-Opr-Gly-OBzl
A.33.	Z-Pro-Opr-Gly-OBzl
A.34.	Ac-Pro-Opr-Gly-OtBu
A.35.	Z-Pro-Opr-Gly-OtBu
A.36.	Z-Opr-Opr-Gly-OBzl
A.37.	Z-Opr-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl

A.38.	Z-Ser-Opr-Gly-OBzl
A.39.	Z-Thr(Bzl)-Opr-Gly-OBzl
A.40.	Z-Thr-Opr-Gly-OBzl
A.41.	Z-Tyr(CH ₃)-Opr-Gly-OBzl
A.42.	Z-Tyr-Opr-Gly-OBzl
A.43.	Z-Trp-Opr-Gly-OBzl
A.44.	Z-Val-Opr-Gly-OBzl
A.45.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅
A.46.	Z-Tic-Opr-Gly-OBzl
A.47.	Z-Phe-Opr-Gly-OEt
A.48.	Z-Phe-Opr-Gly-(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -OCH ₃
A.49.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH(C ₆ H ₅) ₂
A.50.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -(C ₆ H ₅ N)
A.51.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -2-F
A.52.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -3-F
A.53.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-F
A.54.	Z-Phe-Opr-Gly-O-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅
A.55.	Z-Phe-Opr-Gly-O-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -4-F
A.56.	Z-(4'-Cl)Phe-Opr-Gly-OBzl
A.57.	Z-(4'-F)Phe-Opr-Gly-OBzl
A.58.	Z-(4'-NO ₂)Phe-Opr-Gly-OBzl
A.59.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -CH(CO ₂ Et)-CH ₂ -C ₆ H ₅
A.60.	Z-Phe-Opr-Gly-O-CH ₂ -CH(COOH)-CH ₂ -C ₆ H ₅
A.61.	Z-Phg-Opr-Gly-OBzl
A.62.	Z-HPhe-Opr-Gly-OBzl

다양한 유형의 분석 및 분광법을 사용하여 이 방법으로 제조된 펩티드의 구조를 확인한다. 몇몇 결과를 표 3에 기재하였다.

[표 3]

(트리펩티드 A-Opr-B상의 분석 데이터)(실시에 A.1. 내지 A.62.)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm]=						기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr)	4-H ₂ (Opr)	2-H(A)	3-H ₂ (A)	2-H ₂ (B)	
A. 1.	4.85	2.5 -2.7	3.95-4.2	5.1	3.1	3.95	MS : CHN
A. 2.	4.75	2.55-4.2	3.95-4.2	4.85	1.45	4.05	MS : CHN
A. 3.	4.8	2.55-2.8	3.9 -4.05	4.2	1.35	3.95	MS : CHN
A. 4.	4.75	2.55-2.9	3.9 -4.1	4.8	1.45	4.0	MS : CHN
A. 5.	4.75	2.5 -2.75	3.9 -4.1	4.8	1.45	4.05	MS
A. 6.	4.8	2.5 -2.75	3.95-4.1	4.85	1.75	4.0	MS
A. 7.	4.8	2.5 -2.75	3.9 -4.1	4.75	1.75	4.0	MS : CHN

A. 8.	4.8	2.55-2.7	3.9 -4.15	4.9	2.8	3.9	MS
A. 9.	4.75	2.55-2.7	3.9 -4.1	4.85	2.7	3.95	MS
A.10.	4.9	2.55-2.7	3.9 -4.1	4.9	2.65	4.0	MS ; CHN
A.11.	4.9	2.5 -2.75	3.95-4.1	4.9	2.1	3.95	MS
A.12.	4.8	2.55-1.8	3.9 -4.15	4.95	3.1	4.0	MS
A.13.	4.85	2.55-2.75	3.9 -4.1	4.95	3.0	3.95	MS
A.14.	4.85	2.55-2.75	3.9 -4.05	5.0	3.05	3.95	MS ; CHN
A.15.	4.85	2.5 -2.75	3.95-4.1	4.9	2.45	3.95	MS ; CHN
A.16.	4.85	2.5 -2.75	3.95-4.1	4.9	2.5	4.0	MS
A.17.	4.7	2.5 -2.7	3.9 -4.1	4.85	2.2	4.0	MS ; CHN
A.18.	4.85	2.55-2.7	3.9 -4.15	4.8	2.2	4.05	MS ; CHN
A.19.	4.95	2.5 -2.7	3.9 -4.1	4.1	-	4.0	MS ; CHN
A.20.	4.9	2.5 -2.75	3.9 -4.15	4.9	3.2	3.95	MS
A.21.	4.9	2.55-2.7	3.95-4.1	4.85	2.0	4.0	MS
A.22.	4.9	2.5 -2.85	4.0 -4.05	4.9	1.95	4.05	MS
A.23.	4.8	2.50-2.8	3.95-4.1	4.95	1.9	4.0	MS
A.24.	4.85	2.55-2.8	3.95-4.2	4.8	1.8	4.1	MS ; CHN
A.25.	4.75	2.5 -2.75	3.9 -4.05	4.9	1.85	4.05	MS
A.26.	4.9	2.55-2.75	3.85-4.15	4.9	1.85	4.05	MS ; CHN
A.27.	4.9	2.5 -2.75	3.9 -4.05	4.85	2.05	4.0	MS
A.28.	4.85	2.55-2.80	3.9 -4.1	4.25	2.95	3.95	MS
A.29.	4.85	2.5 -2.75	3.9 -4.15	5.0	3.1	3.95	MS ; CHN
A.30.	5.05	2.5 -2.7	3.9 -4.2	4.8	3.1	4.55	MS ; CHN
A.31.	4.95	2.5 -2.65	4.0 -4.3	5.1	3.1	3.75-4.6	MS ; CHN
A.32.	4.95	2.55-2.65	4.05-4.15	5.0	2.1	4.05	MS ; CHN
A.33.	4.9	2.5 -2.6	3.6 -4.0	4.9	2.1	3.95	MS ; CHN
A.34.	4.9	2.55-2.7	3.8 -3.85	4.85	2.1	4.1	MS ; CHN
A.35.	4.9	2.5 -2.85	3.65-4.0	5.05	2.1	4.0	MS ; CHN
A.36.	4.9	2.5 -2.7	3.75-3.95	5.0	2.6	4.1	MS
A.37.	4.8	2.55-2.7	3.7 -4.0	5.0	2.55	4.0	MS
A.38.	4.9	2.5 -2.7	3.75-4.05	5.0	2.75	4.0	MS
A.39.	4.95	2.5 -2.75	3.9 -4.15	5.05	3.9	4.0	MS
A.40.	4.95	2.5 -2.7	3.9 -4.1	4.85	3.9	4.0	MS ; CHN
A.41.	4.8	2.5 -2.7	3.9 -4.1b	4.9	3.1	3.95	MS
A.42.	4.95	2.5 -2.7	3.9 -4.15	4.9	3.0	4.05	MS ; CHN
A.43.	4.95	2.5 -2.65	3.9 -4.1	4.95	3.0	4.05	MS ; CHN
A.44.	4.7	2.55-2.7	3.9 -4.1	4.9	2.1	4.05	MS ; CHN
A.45.	4.85	2.5 -2.7	3.9 -4.15	5.0	3.0	4.05	MS ; CHN
A.46.	4.8	2.5 -2.75	3.85-4.1	5.1	3.0 -3.25	3.95	MS ; CHN
A.47.	4.8	2.5 -2.8	3.9 -4.2	4.8	3.0 -3.3	3.9	MS ; CHN
A.48.	4.85	2.5 -2.85	3.9 -4.25	5.1	3.0 -3.2	4.0	MS ; CHN
A.49.	4.85	2.5 -2.8	3.85-4.2	5.05	3.1	3.9 -4.15	MS ; CHN
A.50.	4.85	2.5 -2.8	3.9 -4.15	5.1	3.1	4.05	MS ; CHN
A.51.	4.85	2.5 -2.8	3.9 -4.15	5.05	3.1	3.95	MS ; CHN
A.52.	4.8	2.5 -2.75	3.9 -4.2	5.05	3.1	3.95	MS ; CHN
A.53.	4.8	2.5 -2.8	3.9 -4.2	5.1	3.1	3.95	MS ; CHN
A.54.	4.85	2.45-2.8	3.9 -4.2	5.1	3.0 -3.2	3.9	MS ; CHN
A.55.	4.8	2.5 -2.8	3.9 -4.2	5.1	3.0 -3.2	3.95	MS ; CHN
A.56.	4.8	2.5 -2.9	3.9 -4.25	5.1	3.0 -3.3	4.0 -4.2	MS ; CHN
A.57.	4.8	2.5 -2.85	3.9 -4.25	5.1	3.05-3.3	4.0 -4.2	MS ; CHN
A.58.	4.8	2.5 -2.9	3.9 -4.3	5.1	3.1 -3.35	4.0 -4.2	MS ; CHN
A.59.	4.8	2.45-2.8	3.85-4.2	5.1	3.1 -3.3	4.0	MS ; CHN
A.60.	4.8	2.5 -2.8	3.85-4.2	5.1	3.0 -3.3	4.0	MS ; CHN
A.61.	4.9	2.5 -2.8	3.9 -4.2	5.8	-	3.95	MS ; CHN
A.62.	4.75	2.4 -2.8	3.8 -4.2	4.85	1.8 -2.1	3.9 -4.1	MS ; CHN

B.1. N-페닐아세틸-Opr-Gly의 4-니트로벤질 에스테르

B.1.1. N-페닐아세틸-Opr-OtBu

DCC 490mg을 H-Opr-OtBu의 하이드로클로라이드 500mg, 페닐아세트산 324mg, HoBt 320mg 및 DMF 10ml 중의 NEM 300 μ l에 가하고 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반시킨다. 우레아를 여과하고, 용매를 진공하에

증발 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트층에 용해하고 용액을 수성 시트르산 및 중탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 황산나트륨상에서 건조시키고 용매를 진공하에 제거하고 분리시켜 약간 불순한 목적 화합물 N-페닐아세틸-Opr-OtBu 600mg을 수득한다.

B.1.2. N-페닐아세틸-Opr-OH

B.1.1. 부터의 조 생성물 600mg을 트리플루오로아세트산 5ml중에 용해하고, 용액을 RT에서 1시간 동안 교반한다. 고진공하에 농축시키고 EA로부터 재결정한다. N-페닐아세틸-Opr-OH 250mg을 분리한다. Rf(시스템 7)=0.65; MS(FAB):235(M⁺1).

B.1.3. N-페닐아세틸-Opr-Gly의 4-니트로벤질 에스테르

N-페닐아세틸-Opr-OH 70mg, H-Gly-OBzl-NO₂의 하이드로브로마이드 87mg, NEM 40μl 및 HoBt 41mg을 용해한다, 그 다음 DCC 62mg을 가하고, 혼합물을 RT에서 8시간 동안 교반한다. 용매를 증발 제거시킨 다음 실리카겔(시스템 5)상에서 크로마토그래피한다. Rf(시스템 5)=0.43; MS(FAB):428(M⁺1).

실시에 B.2 내지 B.19의 화합물을 실시에 B.1에서 기술한 방법과 유사하게 제조하는데, 이때 H-Opr-OtBu 상에서 카복실산은 제1 N-말단 커플링된 다음 에스테르는 가수분해되고 C-말단 단위가 결합된다.

실시에 번호	
B. 2.	N-벤조일-Opr-Gly-OBzl
B. 3.	N-4-클로로벤조일-Opr-Gly-OBzl
B. 4.	N-2-플루오로벤조일-Opr-Gly-OBzl
B. 5.	N-3-하이드록시페닐아세틸-Opr-Gly-OBzl
B. 6.	N-4-플루오로페닐아세틸-Opr-Gly-OBzl
B. 7.	N-벤질옥시카보닐-Opr-Gly-OBzl
B. 8.	N-3-페닐프로피오닐-Opr-Gly-OBzl
B. 9.	N-페녹시아세틸-Opr-Gly-OBzl
B.10.	N-4-페닐부티릴-Opr-Gly-OBzl
B.11.	N-4,4-디-p-플루오로페닐부티릴-Opr-Gly-OBzl
B.12.	N-디페닐아세틸-Opr-Gly-OBzl
B.13.	피발로일-Opr-Gly-OBzl
B.14.	N-(3-페닐프로피오닐)-Opr-Gly-OCH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NO ₂
B.15.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Opr-Gly-OBzl
B.16.	N-페닐아세틸-Opr-Gly-O-CH(CH ₃) ₂
B.17.	N-(2-아세톡시-3-페닐프로피오닐)-Opr-Gly-OBzl
B.18.	N-(2-하이드록시-3-페닐프로피오닐)-Opr-Gly-OBzl
B.19.	N-[C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -CO-O-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO]-Opr-Gly-OBzl

[표 4]

(디펩티드 A-Opr-Gly-OR상의 분석 데이터)(실시에 B.2 내지 B.19)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm] =					기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr)	4-H ₂ (Opr)	CH ₂ (Gly)	CH ₂ -CO(A)	
B. 1.	4.85	2.45-2.85	3.65-4.15	4.1	3.8	MS ; CHN
B. 2.	4.9	2.5 -2.8	3.65-4.1	4.0	-	MS ; CHN
B. 3.	4.95	2.55-2.8	3.65-4.05	4.05	-	MS ; CHN
B. 4.	4.9	2.5 -2.8	3.65-4.1	4.0	-	MS ; CHN
B. 5.	4.85	2.5 -2.8	3.65-4.1	4.05	3.75	MS ; CHN
B. 6.	4.9	2.5 -2.8	3.65-4.15	4.05	4.0	MS ; CHN
B. 7.	4.9	2.5 -2.8	3.65-4.1	4.0	5.2	MS ; CHN
B. 8.	4.85	2.45-2.7	3.55-4.1	4.05	2.7	MS ; CHN
B. 9.	4.9	2.5 -2.8	3.6 -4.1	4.05	4.7	MS ; CHN
B.10.	4.9	2.5 -2.75	3.6 -4.1	4.0	2.7	MS ; CHN
B.11.	4.9	2.5 -2.8	3.6 -4.1	4.05	2.65	MS ; CHN
B.12.	4.85	2.55-1.85	3.65-4.05	4.05	5.05	MS ; CHN
B.13.	4.9	2.5 -2.8	3.6 -4.05	4.0	-	MS ; CHN
B.14.	4.85	2.45-2.75	3.6 -4.1	4.1	3.7	MS ; CHN
B.15.	4.15	2.5 -2.75	3.7 -4.05	4.2	-	MS ; CHN
B.16.	4.85	2.45-2.8	3.7 -4.1	4.1	3.8	MS ; CHN
B.17.	4.9	2.5 -2.8	4.0 -4.25	4.1	5.6	MS ; CHN
B.18.	4.95	2.5 -2.8	4.0 -4.2	4.0	4.0	MS ; CHN
B.19.	4.9	2.5 -2.8	3.8 -4.1	4.0	5.5	MS ; CHN

C.1. N-4-플루오로벤질-Opr-Gly-OBzl

C.1.1. N-4-플루오로벤질-Opr-OH

나트륨 시아노보로하이드라이드 30mg을 무수 에탄올 20ml 중의 4-플루오로벤즈알데히드 145mg 및 H-Opr-OtBu의 하이드로클로라이드 150mg에 가한다. 용액의 pH는 0.01N 메탄올성 염산을 가하여 4.0으로 유지시킨다. 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반시킨 다음, 진공하에 거의 건조 농축시키고, 잔사를 2N 수성 염산 100ml중에 용해시키고, 용액을 50℃에서 30분 동안 가열하고 냉각 방치하고 EA로 추출한다. 유기 용액을 황산 마그네슘상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 실리카겔(시스템 7)상에서 크로마토그래피한다. N-4-플루오로벤질-Opr-OH 160mg을 백색 고체로서 분리한다.

Rf(시스템 3)=0.15; MS(FAB):226(M⁺1)

C.1.2 N-4-플루오로벤질-Opr-Gly-OBzl

N-4-플루오로벤질-Opr-OH 160mg, H-Gly-OBzl 105mg, NEM 100μl, HoBt 100mg 및 DCC 150mg을 무수 DMF 10ml 중에 용해하고, 용액을 RT에서 24시간 동안 교반한다. 진공하에 농축시키고, 잔사를 메틸렌클로라이드 20ml중에 용해하고, Dcu를 여과하고 여과액을 재농축한다. 실리카겔(시스템 3)상에서 크로마토그래피하여 N-4-플루오로벤질-Opr-Gly-OBzl 180mg을 분리한다.

Rf(시스템 3)=0.45:MS(FAB):373(M⁺1)

실시에 C.2. 내지 C.6.의 화합물을 실시에 C.1.에 기술한 방법과 유사하게 제조한다.

실시에 번호	
C.2.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -Opr-Gly-OBzl
C.3.	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Opr-Gly-OBzl
C.4.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -Opr-Gly-OBzl
C.5.	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Opr-Gly-OBzl
C.6.	Z-Phe(r)-Opr-Gly-OBzl

[표 5]

(실시에 C.1. 내지 C.6.의 디펩티드상의 분석 데이터)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm]=				기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr)	4-H ₂ (Opr)	CH ₂ (Gly)	
C.1.	4.1	2.55-2.8	3.85-4.05	4.05	MS : CHN
C.2.	4.1	2.5 -2.8	3.9 -4.1	4.05	MS : CHN
C.3.	4.05	2.5 -2.8	3.85-4.05	4.0	MS
C.4.	4.05	2.5 -2.8	3.9 -4.05	4.05	MS
C.5.	4.05	2.55-2.8	3.9 -4.1	4.05	MS
C.6.	4.05	2.5 -2.75	3.85-4.05	4.05	MS : CHN

D.1. Z-Phe-Opr-NH-CH₂-CO-CH₂-CH₂-C₆H₅

D.1.1. (D, L)-4-페닐-2-하이드록시-1-부틸아민

디하이드로시남알데히드 6.70g을 무수 에탄올 20ml중에 용해하고 니트로메탄 10ml 및 테트라메틸구아니딘 1ml를 가하고, 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한다. 진공하에 농축시키고, 잔사를 에탄올 200ml 및 빙초산 5ml중에 용해하고, 활성화된 라니 니켈 10g을 가한 다음 혼합물을 50℃에서 25바아 수소압하에 5시간 동안 수소화시킨다.

촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 포화 중탄산나트륨 수용액중에 용해하고, 디에틸에테르로 추출하여 비-극성 불순물을 제거한다. 테트라하이드로푸란으로 3회 추출하고, 황산나트륨상에서 건조하고 진공하에 농축시켜 무색 오일로서 (D, L)-4-페닐-2-하이드록시-1-부틸아민 5.75g을 수득한다.

D.1.2. Z-Phe-Opr-NH-CH₂-CHOH-CH₂-CH₂-C₆H₅

Z-Phe-Opr-OH 843mg, 4-페닐-2-하이드록시-1-부틸아민 700mg, HoBt 285mg 및 DCC 436mg을 DMF 10ml 중에 용해한다.

NEM 270μl를 가한 다음, 혼합물을 RT에서 18시간 동안 방치하여 반응시킨다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해하고, 용액을 수성 시트르산 용액 및 포화 중탄산나트륨 수용액으로 3회 처리한다. 용액을 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 여과하고 증발시킨다. 실리카겔(시스템 4)상에서 크로마토그래피하여 목적 화합물 680mg을 분리시킨다.

Rf(시스템 4)=0.35; MS(FAB):546(M⁺1).

D.1.3. Z-Phe-Opr-NH-CH₂-CO-CH₂-CH₂-C₆H₅

Z-Phe-Opr-NH-CH₂-CHOH-CH₂-CH₂-C₆H₅ 200mg을 무수 메틸렌 클로라이드 20ml중에 용해하고 피리디늄 클로로

크로메이트 800mg을 가한 다음, 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반한다. 진공하에 농축시키고, 생성된 크로뮴 염 및 소량의 부가 화합물을 실리카겔(시스템 4)상에서 크로마토그래피하여 제거하다. 케톤 128mg을 분리한다.

Rf(시스템 4)=0.68; MS(FAB): 544(M⁺1).

화합물 D.2. 내지 D.28.은 실시예 D.1과 유사한 방법으로 제조된다.

실시예 번호	화학구조
D.2.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₅
D.3.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-OH
D.4.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃
D.5.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₃ -C ₆ H ₅
D.6.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH
D.7.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl
D.8.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅
D.9.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CH(CH ₃) ₂
D.10.	C ₆ H ₅ -CO-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
D.11.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CN
D.12.	H-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
D.13.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO- 
D.14.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
D.15.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-F
D.16.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CF ₃
D.17.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-COOH
D.18.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -3-CN
D.19.	N-[C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -CO-O-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO]-Opr-Gly-  -Cl
D.20.	N-(2-아세톡시-3-페닐프로피오닐)-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -Cl
D.21.	N-(2-하이드록시-3-페닐프로피오닐)-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -Cl
D.22.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CO ₂ CH ₃
D.23.	Boc-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
D.24.	Z-Glu-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
D.25.	Z-Cys-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
D.26.	Z-Phe-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH(CO ₂ Et)-CH ₂ -C ₆ H ₅
D.27.	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CN
D.28.	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO ₂ C ₆ H ₅

[표 6]

(실시에 D.1. 내지 D.28.의 디펩티드상의 분석 데이터)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm] =				기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr)	4-H ₂ (Opr)	N-CH ₂ -CO	
D.1.	4.0	2.55-2.7	3.95-4.2	4.0	MS; CHN
D.2.	5.1	2.6-2.8	3.95-4.25	4.7	MS; CHN
D.3.	5.0	2.55-2.7	3.9-4.2	4.6	MS; CHN
D.4.	4.9	2.5-2.7	3.9-4.15	4.6	MS
D.5.	5.0	2.55-2.7	3.9-4.1	4.1	MS; CHN
D.6.	5.0	2.55-2.7	3.95-4.05	4.05	MS
D.7.	5.0	2.55-2.7	3.9-4.15	4.1	MS; CHN
D.8.	4.9	2.55-2.7	3.9-4.15	4.0	MS; CHN
D.9.	5.1	2.6-2.8	3.95-4.2	4.7	MS; CHN
D.10.	4.9	2.5-2.8	3.65-4.1	4.15	MS; CHN
D.11.	4.9	2.6-2.8	3.95-4.25	4.7	MS; CHN
D.12.	4.95	2.5-2.7	3.9-4.15	4.65	MS; CHN
D.13.	4.9	2.5-2.85	3.9-4.3	4.85	MS; CHN
D.14.	4.9	2.5-2.7	3.95-4.3	4.6-4.8	MS; CHN
D.15.	4.95	2.55-2.85	3.9-4.3	4.7	MS; CHN
D.16.	4.9	2.45-2.8	3.9-4.3	4.7	MS; CHN
D.17.	4.9	2.50-2.85	3.9-4.25	4.7	MS; CHN
D.18.	4.9	2.5-2.85	3.9-4.25	4.7	MS; CHN
D.19.	4.9	2.5-2.75	3.9-4.2	4.6-4.8	MS; CHN
D.20.	4.9	2.45-2.8	3.9-4.25	4.7	MS; CHN
D.21.	4.95	2.5-2.8	3.9-4.3	4.6-4.8	MS; CHN
D.22.	4.9	2.5-2.85	3.9-4.3	4.7	MS; CHN
D.23.	4.9	2.5-2.85	3.9-4.3	4.65	MS; CHN
D.24.	4.75	2.5-2.8	3.8-4.25	4.55	MS; CHN
D.25.	4.95	2.55-2.85	3.9-4.3	4.6-4.8	MS; CHN
D.26.	5.0	2.5-2.75	3.9-4.3	4.1	MS; CHN
D.27.	4.9	2.5-2.8	3.9-4.25	4.7	MS; CHN
D.28.	4.9	2.5-2.75	3.9-4.35	4.1	MS; CHN

E.1. Z-Phe-Opr(t)-Gly-OBzl

Z-Phe-Opr-Gly-OBzl 800mg을 라웨슨 시약 350mg과 혼합하고, 혼합물을 무수 벤젠 10ml중에 현탁한다. 80℃에서 가열하여 균일한 용액을 수득한다. 용액을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축하고 잔사를 실리카겔(시스템 3)상에서 크로마토그래피한다. 티오마이드 Z-Phe-Opr(t)-Gly-OBzl(Rf(시스템 3)=0.45; MS(FAB):562(M⁺1))

210mg 및 티오아미드 Z-Phe(t)-Opr-Gly-OBzl(Rf(시스템 3)=0.61;MS(FAB): 562(M⁺1)) 62mg 을 수득한다. 화합물 E.2. 및 E.3.는 실시예 E.1.에 기술한 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 번호	
E.2.	E-Phe-Opr(t)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
E.3.	4-F-C ₆ H ₄ -CO-Opr(t)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl

[표 7]

(실시예 E.1. 내지 E.3.의 디펩티드상의 분석 데이터)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm] =				기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr(t))	4-H ₂ (Opr(t))	N-CH ₂ -CO	
E.1.	5.2	2.55-2.75	3.95-4.2	4.1	MS
E.2.	5.1	2.5-2.7	3.9-4.25	4.15	MS
E.3.	5.0	2.55-2.1	3.75-4.1	4.05	MS

F. 일반식 A-Opr(r)-Gly-F-R⁴의 화합물의 제조는 라디칼 A, F 및 R⁴에 따라 e1), e2) 또는 e3)에 기술된

방법중 한 방법으로 수행된다.

실시예 번호	
F.1.	Z-Phe-Opr(r)-Gly-O-Bzl
F.2.	Z-Phe-Opr(r)-Gly-O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl
F.3.	Z-Phe-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₅
F.4.	Z-Phe-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-OH
F.5.	Z-Phe-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃
F.6.	Z-Phe-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
F.7.	Z-Phe-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl
F.8.	Z-NH-CH(C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
F.9.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CO-O-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-CN
F.10.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
F.11.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -SO-CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-Cl
F.12.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO ₂ C ₂ H ₅
F.13.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CO-Opr(r)-NH-CH ₂ -CO-CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-COOH

G. 일반식 A-Opr-CH₂-CH₂-CO-F-R⁴의 케토 메틸렌 동족체의 제조는 상기에서 기술한 방법 f)에 의해 수행된다.

실시예 번호	
G.1.	Z-Phe-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
G.2.	Z-Phe-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-C ₆ H ₅
G.3.	Z-Phe-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃
G.4.	Z-Phe-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OCH ₃
G.5.	Z-Phe-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
G.7.	Z-NH-CH(C ₆ H ₅)-CO-Opr-CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅
G.8.	Z-Trp-Opr-CH ₂ -CH ₂ -CO-CH ₂ -C ₆ H ₅

[표 9]

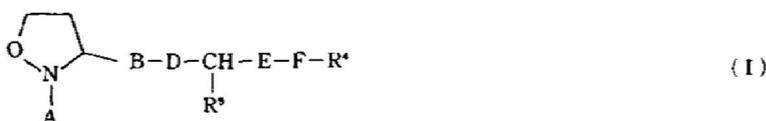
(실시예 G.1. 내지 G.8.의 디펩티드상의 분석 데이터)

번호	¹ H-NMR : δ[ppm] =			기타
	2-H(Opr)	3-H ₂ (Opr)	4-H ₂ (Opr)	
G.1.	5.2	2.55-2.75	3.9-4.15	MS ; CHN
G.2.	5.1	2.55-2.8	3.85-4.05	MS
G.3.	5.2	2.55-2.75	3.85-4.1	MS
G.4.	5.2	2.55-2.75	3.8-4.05	MS ; CHN
G.5.	5.1	2.55-2.8	3.8-4.05	MS
G.6.	5.15	2.55-2.8	3.8-4.1	MS
G.7.	5.2	2.55-2.75	3.9-4.1	MS
G.8.	5.2	2.5-2.8	3.8-4.0	MS

(57) 청구의 범위

청구항 1

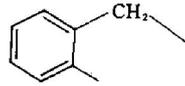
하기 일반식(1)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

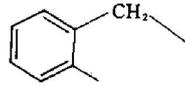


상기식에서, A는 a₁) 알킬쇄에서 하이드록실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 알킬쇄에서 페닐-(C₁-C₄)-알킬설포닐, 페닐-(C₁-C₄)-알킬설피닐 및 페닐옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 일치환되고 페닐-(C₁-C₅)-알킬에 의해 일치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐[여기에서, 각각의 페닐은 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않는다]이거나, 또는 a₃) 하기 일반식(IIa)의 라디칼이며,



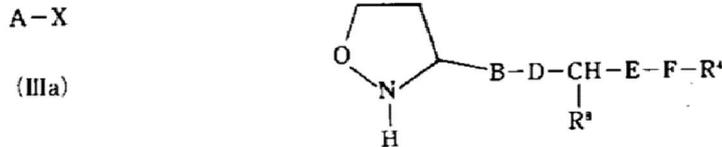
R¹은 b₁) 수소이거나, 또는 b₂) a₁)으로 정의된 A와 같으며, C₁) R²는 수소이고, R³는 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 메르캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-하이드록시페닐, 4-이미다졸릴 또는 3-인돌릴에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)-알킬이거나, C₂) R² 및 R³는 함께 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나 CH₂ 그룹이 0에 의해 치환된 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나,



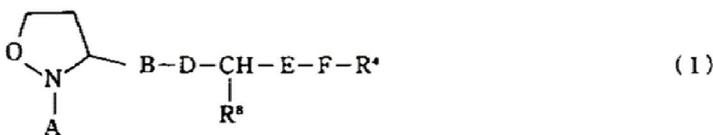
나, 또는 C₃) R² 및 R³는 함께  를 나타내고; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶이며, d₁) R⁵ 및 R⁶는 수소이고; D는 이미노, N-메틸이미노 또는 메틸렌이며; E는 카보닐이고; F는 옥시, 이미노 또는 직접결합이며; R⁴는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 알킬은 카복실, (C₁-C₄)-알콕시, (C₁-C₄)-알콕시 카보닐, 페닐 및 페닐-(C₁-C₆)-알킬[여기에서, 각각의 페닐은 카복실, 시아노, 니트로, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 치환된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다]을 나타내고; 및 R⁸은 C₁)으로 정의된 R²와 같다.

청구항 2

하기 일반식(IIIa)의 화합물을 하기 일반식(IIIb)의 화합물과 축합시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



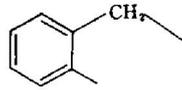
(IIIb)



상기식에서, A는 a₁) 알킬쇄에서 하이드록실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 알킬쇄에서 페닐-(C₁-C₄)-알킬설포닐, 페닐-(C₁-C₄)-알킬설피닐 및 페닐옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 일치환되고, 페닐-(C₁-C₄)-알킬에 의해 일치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐[여기에서, 각각의 페닐은 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않는다]이거나, 또는 a₃) 하기 일반식(IIa)의 라디칼이며,



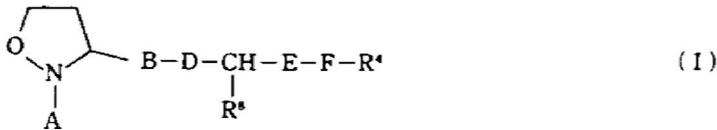
R¹은 b₁) 수소, 또는 b₂) a₁)으로 정의된 A와 같으며, c₁) R²는 수소이고, R³는 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 메르캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-하이드록시페닐, 4-이미다졸릴 또는 3-인돌릴에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)-알킬이거나, C₂) R² 및 R³는 함께 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나, CH₂ 그룹이 0에 의해 치환된 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나



나, 또는 C₃) R² 및 R³는 함께 를 나타내고; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶ 이며, d₁) R⁵ 및 R⁶는 수소이고; D는 이미노, N-메틸이미노 또는 메틸렌이며; E는 카보닐이고; F는 옥시, 이미노 또는 직접결합이며; R⁴는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 페닐-(C₁-C₄)-알킬[여기에서, 각각의 알킬은 카복실, (C₁-C₄)-알콕시, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, 페닐 및 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 페닐은 카복실, 시아노, 니트로, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 치환된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다]을 나타내고; R⁸은 C₁)으로 정의된 R²와 같으며; 및 X는 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹 또는 활성 에스테르 그룹이다.

청구항 3

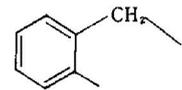
프롤릴 하이드록실라제의 저해제로서 사용하기 위한, 하기 일반식(I)의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물.



상기식에서, A는 a₁) 알킬쇄에서 하이드록실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 알킬쇄에서 페닐-(C₁-C₄)-알킬설포닐, 페닐-(C₁-C₄)-알킬설피닐 및 페닐옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 일치환되고 페닐(C₁-C₅)-알킬에 의해 일치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐[여기에서, 각각의 페닐은 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않는다]이거나, 또는 a) 하기 일반식(IIa)의 라디칼이며,



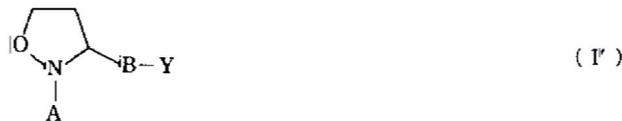
R¹은 b₁) 수소이거나, 또는 b₂) a₁)으로 정의된 A와 같으며, C₁) R²는 수소이고, R³는 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바노일, 구아니디노, 메르캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-하이드록시페닐, 4-이미디졸릴 또는 3-인돌릴에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)-알킬이거나, C₂) R² 및 R³는 함께 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나 CH₂ 그룹이 O에 의해 치환된 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거



나, 또는 C₃) R² 및 R³는 함께 를 나타내고; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶ 이며, d₁) R⁵ 및 R⁶는 수소이고; D는 이미노, N-메틸이미노 또는 메틸렌이며; E는 카보닐이고; F는 옥시, 이미노 또는 직접결합이며; R⁴는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 알킬은 카복실, (C₁-C₄)-알콕시, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, 페닐 및 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 페닐은 카복실, 시아노, 니트로, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다]를 나타내고; 및 R⁸은 c₁)으로 정의된 R²와 같다.

청구항 4

하기 일반식(I')의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

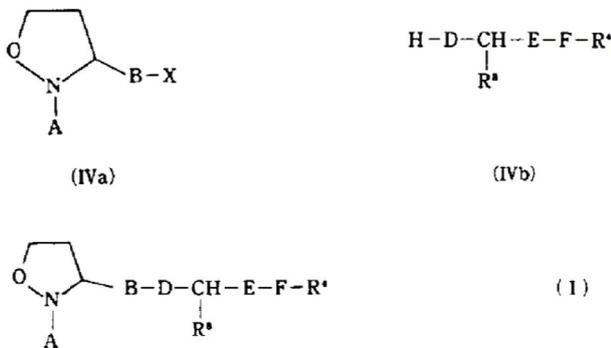


상기식에서, A는 Z-Ala, Z-(D)-Ala-, Z-Arg-, Z-Arg(Z2)-, Z-Asp-, Z-Asn-, Msc-Asn-, Z-Dab-, Z-Cys(Acm)-, Z-Cys(Bzl)-, Z-Cys-, Z-Gln-, Z-Gln(OBzl)-, Z-Glu-, Z-Gly-, Z-His-, Z-Ile, Z-Leu-, Msc-Leu-, Z-Lys(Msc)-, Z-Lys(Phl)-, Z-Lys-, Z-Orn-, H-Phe-, Z-Phe-, Z-Phe(r)-, Ac-Pro-, Z-Pro-, Z-Opr-, Z-Ser-, Z-Thr(Bzl)-, Z-Thr-, Z-Tyr(CH₃)-, Z-Tyr-, Z-Trp-, Z-Val-, Z-Phe-, Z-Tic-, Z-(할로게노)Phe-, Z-(NO₂)Phe, Z-Phg, Z-HPhe-, Boc-Phe; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록시에 의해 일치환되거나

또는 이치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐-(C₁-C₄)-아실; 벤질옥시카보닐, 페녹시아세틸, 디페닐아세틸, (C₁-C₄)-알킬-페닐-SO₂-, 2-아세톡시-3-페닐프로피오닐-, 2-하이드록시-3-페닐프로피오닐-, C₆H₅-(CH₂)₂-CO-O-CH-(CH₂-C₆H₅)-CO-; 할로겐 원자, (C₁-C₄)-알킬 또는 (C₁-C₄)-알콕시에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 벤질; C₆H₅-(CH₂)₂-SO₂-CH₂-CH(CH₂-C₆H₅)-CO-, 또는 Z-NH-CH(C₆H₅)-CO-; 피발로일, 벤조일 또는 C₆H₅(CH₂)₂-SO-CH₂-CH(CH₂-C₆H₅)-CO를 나타내며; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 -CH₂-를 나타내고; Y는 -Gly-OBzl, -Gly-OBu, -Gly-OH, -Gly-O-CH₂-니트로페닐, -Gly-O-(C₁-C₄)-알킬렌-할로게노페닐, -(D)-Ala-OBzl, -Sar-OBzl, -Gly-OEt, -Gly-(O-CH₂-CH₂)₃-OCH₃, -Gly-O-CH(C₆H₅)₂, -Gly-O-CH₂-(C₅H₄N), -Gly-O-(CH₂)₃-C₆H₅, -Gly-O-CH₂-CH(CO₂Et)-CH₂-C₆H₅, -Gly-O-CH₂-CH(COOH)-CH₂-C₆H₅, -GLY-O-CH(CH₃)₂, NH-CH₂-CO-(C₁-C₂)-알킬렌-페닐; NH-CH₂-CO-페닐 또는 -NH-CH₂-CO-(C₁-C₃)-알킬렌-페닐(여기에서, 양 페닐 부분은 치환되지 않거나 또는 하이드록시, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 카복실 또는 (C₁-C₄)-알킬-카복실에 의해 일치환된다)을 나타내거나, 또는 -NH-CH₂-CO-(2-나프틸), -NH-CH₂-CO-CH₂-CH-(CO₂Et)-CH₂-C₆H₅, -NH-CH₂-CO-CH₂-CH(CH₂-C₆H₅)-CO₂C₂H₅, -Gly-O-CH₂-할로게노페닐, -NH-CH₂-CO-CH₂-CH(CH₂-C₆H₅)-COOH, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-C₆H₅, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅, -CH₂-CH₂-CO-(C₁-C₄)-알콕시-페닐 또는 -CH₂-CH₂-CO-CH₂-(C₁-C₄)-알콕시-페닐, 또는 Gly-할로게노페닐을 나타내고, 여기에서, Ac는 아세틸이고, Boc는 3급-부톡시카보닐이며, tBu는 3급-부틸이고, Z는 벤질옥사카보닐이며, Bzl는 벤질이고, Et는 에틸이며, Msc는 메틸설포닐에틸옥시카보닐이고, Acm는 아세트아미도메틸이며, Pht는 프탈릴이고, Sar은 사코실이며, Tic는 1, 2, 3, 4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카보닐이다.

청구항 5

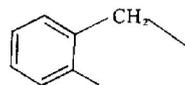
하기 일반식(IVa)의 화합물을 하기 일반식(IVb)의 화합물과 축합시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

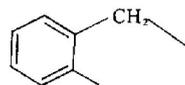


상기 식에서, A는 a₁) 알킬쇄에서 하이드록실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 알킬쇄에서 페닐-(C₁-C₄)-알킬설포닐, 페닐-(C₁-C₄)-알킬설피닐 및 페닐옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 일치환되고 페닐-(C₁-C₅)-알킬에 의해 일치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐[여기에서, 각각의 페닐은 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않는다]이거나, 또는 a₃) 하기 일반식(IIa)의 라디칼이며,



R¹은 b₁) 수소이거나, 또는 b₂) a₁)으로 정의된 A와 같으며, C₁) R²는 수소이고, R³는 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 메르캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-하이드록시페닐, 4-이미다졸릴 또는 3-인돌릴에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)-알킬이거나, C₂) R² 및 R³는 함께 [-CH₂-CH₂-CH₂-] 쇠를 나타내거나 CH₂ 그룹이 O에 의해 치환된 [-CH₂-CH₂-CH₂-]쇠를 나타내거나

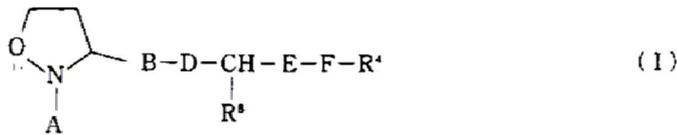
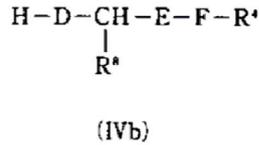
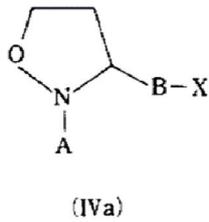


나, 또는 C₃) R² 및 R³는 함께  를 나타내고; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶이며, d₁) R⁵ 및 R⁶는 수소이고; D는 이미노, N-메틸이미노 또는 메틸렌이며; E는 카보닐이고; F는 옥시, 이미노 또는 직접결합이며; R⁴는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 알킬은 카복실, (C₁-C₄)-알콕시, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, 페닐 및 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 페닐은 카복실, 시아노, 니트로, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 치환된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다]을 나타내고; R⁸은 C₁)으로 정의된 R²와 같으며; 및 X는 친핵적으로 분리되는 이탈

그룹 또는 활성 에스테르 그룹이다.

청구항 6

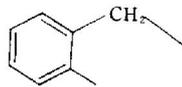
하기 일반식(Va)의 화합물을 하기 일반식(Vb)의 화합물과 축합시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기 식에서, A는 a₁) 알킬쇄에서 하이드록실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐, 또는 알킬쇄에서 페닐-(C₁-C₄)-알킬설포닐, 페닐-(C₁-C₄)-알킬설피닐 및 페닐옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 일치환되고 페닐-(C₁-C₅)-알킬에 의해 일치환된 (C₁-C₈)-알킬, (C₁-C₈)-알카노일 또는 (C₁-C₈)-알콕시카보닐 [여기에서, 각각의 페닐은 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환되거나 치환되지 않는다]이거나, 또는 a₃) 하기 일반식(IIa)의 라디칼이며,



R¹은 b₁) 수소이거나, 또는 b₂) a₁)으로 정의된 A와 같으며, C₁)은 R₂는 수소이고, R³는 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 메르캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-하이드록시페닐, 4-아미다졸릴 또는 3-인돌릴에 의해 일치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)-알킬이거나, C₂) R² 및 R³는 함께 [-CH₂-CH₂-CH₂-]쇄를 나타내거나 CH₂ 그룹이 O에 의해 치환된 [CH₂-CH₂-CH₂-]쇄를 나타



내거나, 또는 C₃) R² 및 R³는 함께 를 나타내고; B는 카보닐, 티오카보닐 또는 CR⁵R⁶이며, d₁) R⁵ 및 R⁶는 수소이고; D는 이미노, N-메틸이미노 또는 메틸렌이며; E는 카보닐이고; F는 옥시, 이미노 또는 직접결합이며; R⁴는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 페닐-(C₁-C₅)-알킬 {여기에서, 각각의 알킬은 카복실, (C₁-C₄)-알콕시, (C₁-C₄)-알콕시카보닐, 페닐 및 페닐-(C₁-C₅)-알킬[여기에서, 각각의 페닐은 카복실, 시아노, 니트로, 하이드록실, (C₁-C₄)-알콕시, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼에 의해 치환된다]}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다}을 나타내고; R⁸은 C₁)으로 정의된 R²와 같으며; 및 X는 친핵적으로 분리되는 이탈 그룹 또는 활성 에스테르 그룹이다.