

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 209/42
C07D 215/48
C07D 223/16

(45) 공고일자 1989년04월25일
(11) 공고번호 특1989-0001146

(21) 출원번호	특1982-0001157	(65) 공개번호	특1983-0009065
(22) 출원일자	1982년03월 18일	(43) 공개일자	1983년 12월 17일
(30) 우선권주장	245,407 1981년03월 19일 미국(US)		
(71) 출원인	유 에스 브이 파마슈티칼 코포레이션 모리스 이.실버스타인 미합중국 뉴욕 터카호에 스카스데일 로우드 1		

(72) 발명자 존 티이.서
미합중국 커벡티커트 그린위치 스탠위치 로드 59
제프리 엔.바턴
미합중국 뉴욕 영커스 플로렌스 스트리트 137
존 알.리간
미합중국 뉴욕 마마로넥크 스타브 커트 4
(74) 대리인 이병호

심사관 : 박병석 (책자공보 제1551호)

(54) 아미도-아미노산 및 그의 제조 방법

요약

내용 없음.

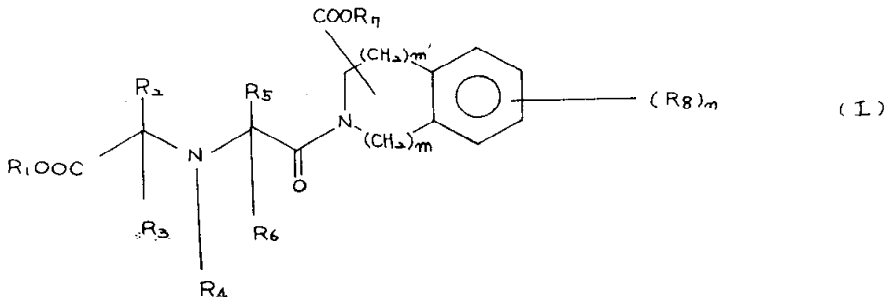
명세서

[발명의 명칭]

아미도-아미노산 및 그의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항고혈압 작용 및 안지오텐신 전환 효소 억제작용을 갖는 하기 일반식 (1)의 신규 화합물 및 그의 염, 특히 약제학적으로 허용되는 산 및 염기와의 염의 제조 방법에 관한 것이다.



상기식에서 R₁ 및 R₇은 각각 수소, 저급 알킬 또는 페닐 저급알킬이고; R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 같거나 다를 수 있으며 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 융합된 아릴-사이클로알킬, 아르알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릭이고 ; R₈은 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬머캅토, 하이드록시알킬, 머캅노알킬, 할로겐, 할로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬 아미노알킬, 설펜아미도, 메틸렌 디옥시 및 트리플루오로메틸이고 하나 이상의 R₈ 그룹이 존재할 경우에는 이들은 같거나 다를 수 있으며; m은 0 내지 2의 정수이고; m'는 1내지 3의 정수이며; 단, m이 0이면 m'는 2 또는 3이고 m이 0이 아니면 m'는 1 또는 2이며, n은 0 내지 4의 정수이다.

알킬, 아르알킬, 알콕시 아미노알킬, 티오알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 중의 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이 바람직하며 섹쇄 또는 측쇄일 수 있다.

알케닐 및 알키닐 그룹은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 직쇄 및 측쇄일 수도 있다.

알킬, 알케닐, 알키닐 그룹은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 알킬 아미노, 머캅토 및 알킬머캅토 등의 치환체를 가질수 있다.

사이클로알킬 그룹은 3 내지 7개의 탄소를 함유하며, 이들은 사이클로알킬-알킬을 포함한다. 사이클로알킬 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리플루로메틸, 니트로 등의 치환체를 가질수도 있다.

아릴그룹은 6 내지 10개의 탄소를 함유하며, 페닐 및 α - 및 β - 나프틸을 포함한다. 아릴 그룹은 알킬, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알킬, 머캅토, 알킬머캅토, 머캅토알킬, 할로, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 니트로, 메틸렌 디옥시, 트리플루오로메틸, 우레이도 및 구아니디노 등의 치환체를 가질수 있다.

융합된 아릴-사이클로알킬은 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬 환에 융합된 페닐환을 포함한다. 이 그룹에는 또한 융합된 아릴-사이클로알킬-알킬이 포함된다.

헤테로사이클릭 그룹은 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화될 수 있으며, 이들 그룹에는 피리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 티오모르폴린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로 퀴놀린, 티아졸리딘, 타아졸린, 티아졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸, 티오펜, 테트라하이드로티오펜, 푸릴, 테트라하이드로푸란등이 포함된다. 이들 헤테로사이클릭 그룹은 상기 아릴 그룹에서 언급된 치환체를 가질수도 있다. 이 헤테로 사이클릭 그룹에는 또한 헤테로사이클릭 저급 알킬이 포함된다.

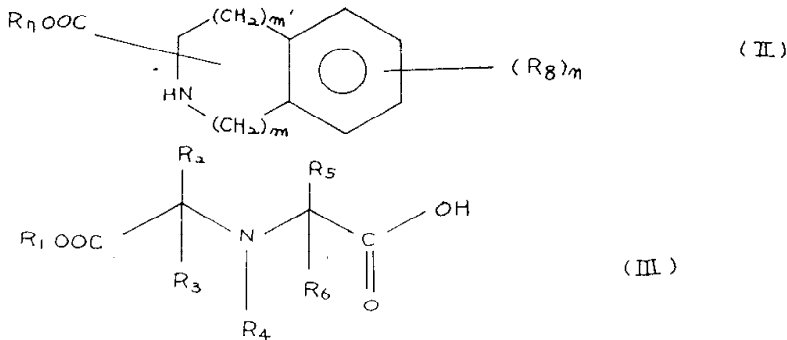
할로 그룹은 불소, 염소, 브롬, 요드를 의미한다. 바람직하게는 $-COOR_7$ 그룹을 환중의 질소에 인접한 탄소에 연결되는 것이 바람직하다.

적합한 산 부가염에는 염산염, 인산염, 황산염등의 무기산염; 아세테이트, 말레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 석시네이트, 시트레이트, 락테이트, 벤조에이트, 하이드록시 벤조에이트, 아미노벤조에이트, 니코티네이트 등의 유기 카복실레이트 및 툴루엔설폰산과 같은 유기 설폰산 및 포스포산이 포함된다.

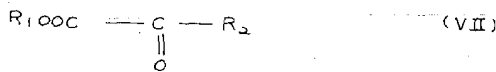
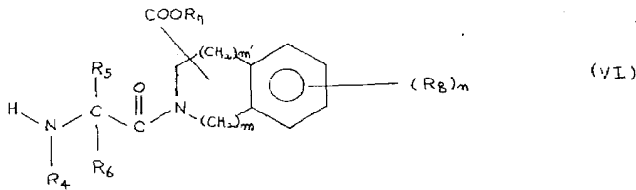
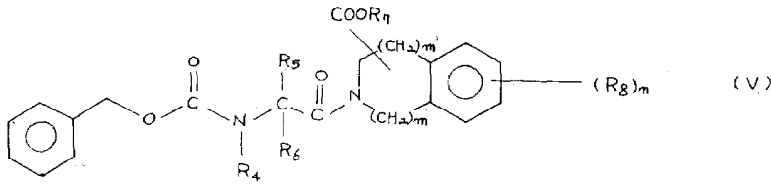
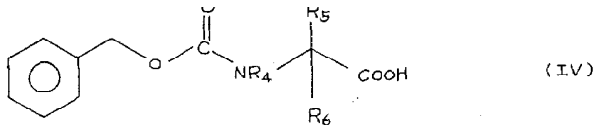
적합한 염기성 염에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 및 철 등의 알칼리 및 알칼리 토금속 염 뿐아니라 암모늄 및 4급 암모늄염이 포함된다.

본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 부재 탄소원자를 가질 수 있으며 여러종류의 라세미 혼합물뿐 아니라 각각의 광학적 활성 화합물도 본 발명의 일부이다.

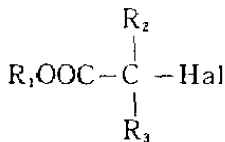
본 발명에 따른 화합물은 일반식(2)의 아민을 일반식(III)산의 아실화 유도체와 반응시켜 아마이드를 형성시킴으로써 제조한다.



이와는 달리, R_3 및 R_4 가 수소인 일반식 (I)의 화합물은 일반식(II)의 화합물을 아마이드 형성 조건하에서 일반식(IV)의 화합물로 처리하여 일반식(V)의 화합물을 얻은 후, 카보벤질옥실그룹을 분해시켜 일반식(VI)의 유리 아민을 얻고, 이 아민을 일반식 (VII)의 α -카토산 또는 에스테르와 반응 시켜 이 아민을 얻은 후 수득된 이민을 환원시킴으로써 제조할 수 있다.



일반식(VI)의 화합물을 일반식(VII)의 α-할로산 또는 에스테르의 반응시켜 R₃와 R₄가 수소이거나 상기의 R₃ 및 R₄에 언급된 다른 치환체일 수 있는 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.



(VIII)

상기 반응식에서 R₁ 내지 R₈, m, m', 및 n은 상기 언급된 바와 같고, Hal은 할로겐이다.

바람직하게는 R₄, R₃, R₄, R₅, 및 R₇ 및 R₈은 수소이다. R₂는 저급알킬 또는 페닐저급알킬이고, R₆는 저급알킬이다.

아미드를 형성시키는 반응에는 아실할라이드, 안하이드라이드, 혼합된 안하이드라이드, 저급 알킬 에스테르, 카보디아미드카보닐 디이미다졸 등의 공지의 산 유도체를 사용한다. 본 반응은 아세트니트릴, 테트라 하이드로푸란, 디옥산, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드 및 유사용매 등의 유기 용매중에서 수행한다. 아미드 형성 반응은 실온 또는 승온에서 수행한다. 승온에서 반응을 수행하며 반응시간을 약간 단축시킬 수 있다. 0°C 내지 반응계의 환류온도 범위의 온도를 사용할 수 있다. 더욱 편리하게는 본 반응은 트리메틸아민, 피리딘, 피콜린 등의 급 유기아민 같은 염기 존재 하에 수행하는 것이 좋으며, 특히 예를 들어 아실할라이드 및 아미노 화합물과 같은 아미드형성 반응에 의해 할로겐화 수소가 형성될 경우에는 더욱 그러하다. 물론, 할로겐화 수소가 생성되는 이러한 반응의 경우에는 할로겐화 수소 수용체를 보통 사용할 수 있다.

일반식(VIII)의 α-할로산 유도체의 축합반응에는 아미드 형성반응과 유사한 반응조건, 용매, 할로겐화 수소 수용체를 사용할 수 있다.

본 발명의 신규 화합물에 존재하는 여러 치환체 (예들 들어 R₈)는 출발 화합물내에 존재하거나 또는 아미드 생성물이 형성된 후에 공지의 치환 또는 전환반응에 의해 부가시킬 수 있다. 따라서, 니트로 그룹을 방향족환의 니트로화에 의해 최종 생성물에 부가시키고 이 니트로그룹을 환원에 의해 아미노와 같은 다른 그룹으로 전환시키고 아미노그룹을 디아조화시킨 후 디아조그룹을 치환시켜 할로로 전환시킬 수 있다. 다른 반응도 아미드 생성물에 적용시킬 수 있다. 아미노 그룹을 알킬화 시켜 모노 및 디알킬아미노그룹을 형성시킬 수 있으며 머캡토 및 하이드록시 그룹을 알킬화시켜, 상응하는 에테르를 형성시킬 수 있다. 최종 생성물의 치환체를 변화시키기 위해 다른 치환반응을 사용할 수 있다. 물론, 존재하는 반응성 그룹은 상기 반응 특히 아미드 결합을 형성시키는 축합 반응도중에는 적합한 보호그룹을 보호시켜야 한다.

본 발명의 화합물의 산 및 염기성 염은 표준 방법에 따라 형성할 수 있다. 이들은 보통, 본 발명의 신규한 아미도 아미노산을 제조하는 과정 도중 동일 반응계 내에서 생성된다.

본 발명 화합물은 기하 이성질체로 존재하므로 수득된 생성물은 이성체의 혼합물일 수 있으며 이들은 분리 될 수 있다. 다른 방법으로 출발물질로서 특정한 이성체를 선택하여 바람직한 기하 이성체를 얻을 수 있다. 각각의 부재 중심(키랄중심)이 S-배열인 경우에는 이성체 혼합물을 분리시키는 것 보다는 기하학적 출발물질을 선택하여 반응시키는 것이 바람직하다. 모든 부재중심에서 S-배열로 존재하는 화합물이 가장 활성이 크다. R-배열이 존재하는 화합물의 경우에는 활성이 떨어지며, R-배열, S-배열이 모두 존재하는 화합물의 경우에는 그 효과가 중간에 속한다.

본 발명을 다음 실시예로 더욱 상세히 설명한다.

[실시에 1]

A. 2-(N-벤질옥시카보닐-L-알라닐)-L-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르

10.0g(43.9밀리몰)의 L-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 및 10.4g(46.6밀리몰)의 카보벤질옥시-L-알라닌이 함유된 150ml의 무수 아세트니트릴 현탁액에 4.4g(43.6밀리몰)의 트리에틸아민을 가한다. 9.2g(44.6밀리몰)의 N,N-디사이클로헥실카보디이미드가 함유된 5ml의 무수 아세트니트릴 용액을 교반하면서 적가한다. 생성된 슬러리를 실온에서 하룻밤 교반하고 여과한 후 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 에테르중에 재용해시키고 1N염산, 포화 탄화수소 나트륨, 염수로 차례로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 농축시키면 18.3g(105%)의 조아미드가 생성된다. 이는 더 정제하지 않고 다음 반응에 사용한다.

B. 2-(N-벤조일옥시카보닐-L-알라닐)-L-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

A에서 수득된 8.0g의 조아미드 에스테르를 25ml의 1N수산화나트륨/메탄올중에 용해시킨다. 여기에 5ml의 물을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 150ml의 물중에 붓고 에테르로 추출한다. 수층을 산성화시킨 후 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 흡인기 압력에서 농축시키면 5.5g의 생성물이 수득된다. 오일 펌프 진공하에 오랜 시간 농축시키면 부서지기 쉬운 포움상물질이 수득된다.

C. 2-r-알라닐-1,2,3,4테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산하이드로브로마이드

4.8g(12.5밀리몰)의 조 카보벤질옥시 카복실산이 함유된 7ml의 아세트산 용액에 5ml 아세트산중의 포화 HBr을 가한다. 이 용액을 가스 방출에 중지될 때까지 (1 내지 1.5시간)실온에서 교반한다. 공기를 용액에 서서히 통과시켜 과량의 HBr을 제거한 다음 25ml의 에테르를 가하면 생성물이 침전된다. 이 고체를 에테르로 두번 더 세척하고 진공에서 건조시키면 2.2g의 담황색 고체가 수득된다. 융점 180°C

D. N-(1-카복시-3-페닐프로필)알라닐-1,2,3,4-테트라-하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

1.3g(6.63밀리몰)의 벤질피루브산 하이드 레이트가 함유된 5ml의 포화탄산수소나트륨 용액에 0.307g(0.93밀리몰)의 알라닐-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린 -3-카복실산을 가한 다음 0.238g(3.79밀리몰)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가한다. 이 용액을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 20g의 도웁스(Dowex)50×8칼럼중에 넣고 50%메탄올로, 이어서 3%수산화 암모늄 용액으로 용출시킨다. 암모니아 분획이 목적하는 생성물을 함유하는데, 이를 모아 동결 건조시키면 85mg의 숨털상의 백색 분말이 수득된다. 융점 97 내지 101°C

[실시에 2]

A. 2-(N-카보벤질옥시-L-발린)-L-1,2,3,4-테트라 하이드로 이소퀴놀린 -3-카복실산 메틸 에스테르

4.4g(19.3밀리몰)의 L-1,2,3,4-테트라 하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르하이드로클로라이드가 함유된 50ml의 무수 아세트니트릴 현탁액에 5.2g (20.7밀리몰)의 N-카보벤질옥시-L-발린, 2.7g(20.0밀리몰)의 1-하이드로록시벤조트리아졸 및 2.1g(20.7밀리몰)의 트리에틸아민을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하고, 4.5g(21.8밀리몰)의 디사이클로헥실 카보디이미드가 함유된 10ml의 무수 아세트니트릴 용액을 서서히 가한다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 여과하고, 실시예 1A에서와 같이 후처리를 한다. 최종적으로 농축시키면 8.3g(101%)의 농후한 오일이 수득된다.

b. 2-(N-카보벤질옥시-L-발린)-L-1,2,3,4-테트라-하이드로이소퀴놀린 -3-카복실산

상기 공정에 따라 제조한 4.5g(106밀리몰)의 조 메틸 에스테르를 10ml의 10%수산화나트륨 및 충분량의 메탄올 (35 내지 40ml)로 처리하여 균질한 용액을 얻는다. 이 용액을 실온에서 23시간동안 교반하고, 100ml의 물로 희석하 다음, 25ml의 에테르로 각각 두번 추출한다. 수층을 산성화시켜 매번 10ml의 메틸렌 클로라이드로 4회 추출한다. 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시키면 3.8g(9.3밀리몰, 87%)의 균질한 카복실산이 수득된다.

[실시에 3]

A. 2-(N-카보벤질옥시-L-이소로이실)-L-1,2,3,4테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산

4.5g(19.8밀리몰)의 L-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 5.3g(20.0밀리몰)의 N-카보벤질옥시-L-이소로이실, 2.7g(20.0밀리몰)의 1-하이드록시벤트리아졸, 및 2.1g(20.7밀리몰)의 트리에틸아민을 실시예 2A에 기술된 바와 같이 4.4g(21.3밀리몰)의 디사이클로헥실 카보디이미드로 처리한 후 후처리하여 7.8g(90%)의 조 메틸에스테르를 수득한다. 이를 30ml의 메탄올에 용해시키고 10ml의 10%수산화나트륨으로 처리한다. 이 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고, 상기와 같이 후처리하여 황색 오일상의 1.8g(21.4%)의 목적하는 산을 수득한다.

[실시에 4]

2-N-[(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-알라닐]-이소퀴날드산

벤질2-(N-카보벤즈옥시-L-알라닐)이소퀴날데이트의 메탄올 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 이 용액을 여과하고 에틸 2-옥소-4-페닐-부티르산, 알킬리 및 나트륨 시아노보로하이드라이드로 실시예 1D에서와 같이 처리한다. 생성물을 크로마토그래피 및 동결건조시켜 정제시킨다.

[실시에 5]

2-N-(1-카복실에틸)-L-알라닐-이소퀴날드산

벤질2-(N-카보벤즈옥시-L-알라닐)-아소퀴날데이트 및 피루브산의 에탄올성 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 실시예 1D에서와 같이 여액을 농축시키고 정제시킨다.

[실시예 6]

A. 1-(N-카보벤즈옥시-L-알라닐)-2-벤즈옥시 카보닐 인돌린

N-카보벤질옥시-L-알라닌 및 2-벤질옥시카보닐-인돌린의 메틸렌 클로라이드 용액을 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드로 처리한다. 생성물의 정제는 실리카겔 상에서 크로마토그래피 시켜 수행한다.

B. 1-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-알라닐]-2-카복시-인돌린

1-(N-카보벤질옥시-L-알라닐)-2-벤질옥시카보닐-인돌린의 에탄올 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 여과된 용액에 에틸 2-옥소-4-페닐 부티르산, 알칼리 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 실시예 1D에서와 같이 가한다. 생성물을 크로마토그래피 및 동결건조시켜 정제한다.

[실시예 7]

1-[N-(1-카복시에틸)-L-알라닐]-2-카복시-인돌린

1-(N-카보벤질옥시-L-알라닐)-2-벤질옥시카보닐-인돌린의 에탄올 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 여과한 용액에 에틸 피루베이트, 알칼리 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가한다. 생성물을 크로마토그래피 및 동결건조시켜 정제한다.

[실시예 8]

1-벤질옥시카보닐-2-(N-카보벤질옥시-L-알라닌)-5-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀

N-카보벤질옥시-L-알라닐 및 1-벤질옥시카보닐-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀의 메틸렌 클로라이드 용액을 실시예 3A에서와 같이 N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드로 처리하고 최종 생성물을 실리카겔 크로마토그래피시켜 정제한다.

[실시예 9]

1-카복시-2-N-(1-카복시-3-페닐프로필)-L-알라닐-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀

1-벤질옥시카보닐-2-(N-카보벤질옥시-L-알라닐)-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀의 에탄올 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 용액을 여과하여 알칼리, 나트륨 시아노보로하이드라이드 및 2-옥소-4-페닐 부티르산으로 실시예 1D에서와 같이 처리한다. 생성물은 크로마토그래피 시켜 정제한다.

[실시예 10]

1-카복시-2-[N-(1-카복시-3-메틸부틸)-L-알라닐]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀

1-벤질옥시카보닐-2-(N-카보벤질옥시-알라닐)-5-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈아제핀의 에탄올 용액을 pd/c로 수소 첨가시킨다. 용액을 여과하여 2-옥소-4-메틸펜타노산, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 알칼리로 실시예 1D에서와 같이 처리한다. 크로마토그래피시키고 동결건조시키면 순수한 생성물이 수득된다.

[실시예 11]

2-(N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)-L-알라닐-6,7-메틸렌디옥시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

실시예 1A의 방법에 따라 6,7-메틸렌디옥시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르 아세트니트릴중의 디사이클로헥실카보디이미드를 사용하여 카보벤질 옥시-L-알라닌과 커플링시킨다. 중성 조 생성물을 80% 메탄올중의 2당량 수산화나트륨으로 가수분해시켜 목적하는 카복실산을 수득한다.

상기 카보벤질옥시-디펩타이드를 최초반응온도 0°C에서 실시예 1C의 방법에 따라 탈보호시킨다. 0.675g(1.81밀리몰)의 상기 디펩타이드를 1.47g(7.13밀리몰)의 에틸2-옥소-4-페닐부티레이트가 함유된 25ml의 에탄올용액에 가한다. 에탄올성 수산화나트륨을 가하여 pH 6.80으로 조정된 후, 0.35g(5.57밀리몰)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가한다. 실온에서 24시간 교반한 후 0.70g의 에스테르 및 0.2g의 NaBH₃CN을 더 가하고 48시간 동안 더 교반한다. 반응 혼합물을 도웁스 50×8컬럼에 넣고 50%에탄올, 물, 1% 수산화암모늄, 3% 수산화암모늄으로 용출시킨다. 목적하는 생성물이 함유된 분획을 모아 동결 건조시키면 디아스테레오머 혼합물이 0.347g수득된다.

[실시예 12]

2-(N-(1-카보에톡시-1-(2-인다닐)-메닐)-L-알라닐)-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

유사한 방법으로, 6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸에스테르 및 카보벤질옥시-L-알라닐을 DCC커플링시킨 다음 검화시키고 HBr / HOAc로 분해시켜 적합한 디펩타이드를 제조한다.

상기 디펩타이드(0.472g, 1.17밀리몰)를 상기와 같이 pH6.75에서 1.5g(6.8밀리몰)의 에틸 α-옥스인 단-2-아세트이트 및 0.32g(5.09밀리몰)의 NaBH₃CN으로 알킬화시킨다. 24시간 후에 2차분 0.85부의 케토 에스테르 및 0.2g의 NaBH₃CN을 가한다. 반응물을 40시간 교반한다. 이온 교환 크로마토그래피시키면 0.183g의 목적 생성물이 수득된다.

[실시예 13]

2-(N-(1-카보에톡시-3-(2-피리딜)프로필)-L-발릴)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

출발물질인 디펩타이드는 상기 언급된 바와 같이 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르 및 카보벤질옥시-L-발린으로부터 제조된다. 하이드록시벤조트리아졸-매개된 DCC커플링시킨 다음 검화시키고 탈보호시켜 디펩타이드염을 제조한다. 표준 조건하, 나트륨 시아노보로하이드라이드 존재하에 에틸 2-옥소-4-(2-피리딜)부티레이트로 환원적 알킬화시켜 조 모노에스테르를 수득한다. 이를 상술한 바와 같이 이온 교환 크로마토그래피 및 동결건조시켜 정제시키면 목적생성물의 디아스테레오머 혼합물이 수득된다.

[실시예 14]

2-[N-(1-카보에톡시-3-(4-메톡시페닐)프로필)-L-이소로이실]6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

출발 디펩타이드는 카보벤질옥시-L-이소로이신 및 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스테르로부터 하이드록시벤조트리아졸 및 DCC를 사용하여 전술한 바와 같이 제조한다.

표준 조건하에서 에틸 2-옥소-4-(4-메톡시페닐)부티레이트 및 나트륨 시아노보로하이드라이드로 처리하면 환원적 알킬화 생성물이 얻어진다. 상기와 같이 정제시키면 표제화합물이 기하 혼합물로서 수득된다.

[실시예 15]

2-(N-(1-카보에톡시-3-(4-클로로페닐)-L-알라닐)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤즈[C]아제핀-3-카복실산

1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤질[C]아제핀-3-카복실산 메틸 에스테르를 실시예 1A에서와 같이 커플링화제로 DCC를 사용하여 카보벤질옥시-L-알라닌으로 아실화시키면 보호된 디펩타이드가 수득된다. 검화시키고 탈보호시키면 유리 디펩타이드가 수득된다.

실시예 12에서와 같이 에틸 2-옥소-4-(4-클로로페닐)부티레이트 및 나트륨 시아노보로하이드라이드로 N-알킬화 시키면 목적하는 생성물이 함유된 혼합물이 수득된다. 이를 전술한 바와같이 이온 교환 크로마토그래피로 동결 건조시켜 분리시킨다.

[실시예 16]

2-(N-(1-카보에톡시-3-(4-피리딜)프로필)-L-알라닌)-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤즈[C]아제핀-3-카복실산

출발 디펩타이드는 카보벤질옥시-L-알라닌 및 1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤즈[C]아제핀-3-카복실산 메틸 에스테르로부터 실시예 1의 공정에 따라 제조한다. 상기 언급한 바와 같이 에틸 2-옥소-4(4-피리딜)부티레이트 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하여 환원적 알킬화시키면 조 N-알킬화된 펩타이드가 수득된다. 이온 교환크로마토 그래피 및 동결건조시켜 정제시키면 표제화합물이 디아스테레오머 혼합물로서 수득된다.

[실시예 17]

2-(N-1-(카보에톡시-3-(3-트리플루오로메틸페닐)프로필-L-발릴)7,8-메틸렌디옥시-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤즈[C]아제핀-3-카복실산

실시예 2A에 따라, 7,8-메틸렌디옥시-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-벤즈[C]아제핀-3-카복실산 메틸 에스테르 및 카보벤질옥시-L-발린을 하이드록시 벤조트리아졸 및 DCC로 아실화시키면 보호된 디펩타이드가 수득된다. 이를 검화 시키고 HBr /HOAc로 처리하면 목적하는 펩타이드가 수득된다.

이 디펩타이드를 에틸2-옥소-4-(3-트리플루오로메틸페닐)부티레이트 및 나트륨 시아노보로하이드라이드로 pH6.5에서 실시예 12에 따라 처리하면 N-알킬화된 생성물이 수득된다. 이온 교환 크로마토그래피 및 동결 건조시키면 순수한 화합물이 디아스테레오머의 혼합물로서 수득된다.

[실시예 18]

다음 공정에 의해 S-배위 화합물을 선택적 기하학적 이성체 합성법으로 제조한다.

A. 2-(N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)알라닐)-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 벤질 에스테르

2.60g(9.31밀리몰)의 (S,S)-N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)알라닌이 함유된 20ml의 무수 THF현탁액 중에 1.51g(9.3밀리몰)의 1,1'-카보닐디이미다졸을 가한다. 투명한 용액이 얻어지면 (5-10분), 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 3.12g (7.44밀리몰)의 (S)-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산 벤질에스테르 모노타트레이트를 가한다. 반응혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음, 진공하에서 농축시키고 에테르에 재용해시킨다. 이 에테르 용액을 포화 탄산수소나트륨용액 및 물로 세척하고 농축시키면 2.2g(56%)의 목적하는 아미드가 수득되는데 이는 더이상 정제하지 않고 사용한 다.

CIMS : 529 (n=1),234,91

NMR:7.3,5.1,3.15,2.8,1.2 내지 1.5

B. 2-(N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)알라닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산하이드로클로라이드

2.10g(3.97밀리몰)의 (S,S,S)-2-(N-(1-카보에톡시-3-페닐프로필)알라닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카복실산벤질 에스테르가 포함된 20ml의 에탄올 용액에 0.2g의 10%pd/d촉매를 가한다. 이 혼합물을 약 2수소압하에서 수소의 소비가 끝날때까지 진탕하고 반응혼합물을 여과한후 진공하에서 농축시킨다. 이를 에테르와 2N염산사이에 분배시킨후 용액을 동결 건조시키고 생성된 분말을 에테르로 세척하여 0.70g(37%)의 생성물을 수득한다. 용점 101 내지 105°

[α]_D-10.9° (H₂O)

CIMS 421(M+H₂O)

EIMS 421,316,270

C₁₅H₃₁N₂O₅ · HCl · H₂O에 대한 원소분석

계산치 ; C : 60.91, H : 6.74, N : 5.18(%)

실측치 ; C : 61.16, H : 6.47, N : 5.48(%)

상기 실시예의 공정에 따라 다음 화합물을 제조한다 :

2-[N-(1-에톡시카보닐-3-메틸부틸)-L-알라닐]-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-4-메틸헥실)-L-알라닐]-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-5-메틸헥실)-L-알라닐]-이소퀴날드산

2-[N-(1,3-디카복시프로필)-L-알라닐]-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-알라닐]-6-하이드록시-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-5-메틸헥실)-L-발릴]-이소퀴날드산

2-[N-(1,3-디카복시프로필)-L-알라닐]-6-메톡시-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐헥실)-L-발릴]-8-메틸-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-페닐알라닐]-6-클로로-이소퀴날드산

2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-히스티딜]-8-하이드록시-이소퀴날드산

1-[N-(1-에톡시카보닐-3-메틸부틸)-L-알라닐]-2-카복시-인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-페닐알라닐]-2-카복시-인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐헥실)-L-알라닐]-2-카복시인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-알라닐]-2-카복시-5,6-디메틸인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-발릴]-2-카복시-인돌린

1-[N-(1,3-디카복시프로필)-L-알라닐]-2-카복시-5,6-디메틸-인돌린

1-[N-(1,3-디카복시프로필)-L-히스티딜]-2-카복시-4-클로로-인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐헥실)-L-발릴]-2-카복시-4-메톡시-인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐헥틸)-L-페닐알라닐]-2-카복시-6-메틸-인돌린

1-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-발릴]-2-카복시-3-하이드록시메틸-5,6-디메틸인돌린

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-발릴]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-3-메틸부틸)-L-히스티딜]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-4-메틸펜틸)-L-페닐-알라닐]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1,3-디카복시프로필)-L-알라닐]-7,8-디메틸-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)이소로이실]-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐헥실)-L-발릴]-6-메톡시-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-3-페닐프로필)-L-히스티딜]-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-카복시-2-페닐티오에틸)-L-알라닐]-7-메틸-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-에톡시카보닐-3-P-클로로페닐프로필)-L-발릴]7,8-디메틸-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

1-카복시-2-[N-(1-카복시-2-(3-인돌릴)에틸-L-발릴)-5H-1,2,3,4-테트라하이드로-2-벤즈 아제핀

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(4-클로로페닐)프로필)-L-로이실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-트리플루오로메틸페닐)프로필)-L-발릴]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-(3-메톡시페닐)에틸)-L-메틸티오]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(4-피리딜)프로필)-L-알라닐]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(4-메톡시페닐)프로필)-L-리실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-피리딜)프로필)-L-로이실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-(1-카보에톡시-2-(2-티에닐)에틸)-L-알기닐]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(메틸티오)프로필)-L-이소로이실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-티에닐)프로필)-L-발릴]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-페닐에틸)-L-리실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-4-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-(페녹시)에틸)-L-리실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(2-푸릴)프로필)-L-발릴]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3,4-푸메틸렌디옥시-페닐)프로필)-L-알라닐]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-클로로페닐)프로필)-L-페닐알라닐]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(2-메톡시페닐)프로필)-L-티로실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-(벤조푸란-3-일)에틸)-L-로이실]-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(4-메톡시페닐)프로필)-L-알라닐]-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(페녹시)프로필)-L-아르기닐]-6,7-메틸렌디옥시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-(인돌-3-일)에틸)-L-로이실]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(4-메톡시페닐)프로필)-L-로이실]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-피리딜)프로필)-L-메티오닐]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(메틸티오)프로필)-L-로이실]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-2-(4-이미다졸릴)에틸)-L-발릴]-7-메톡시-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-메톡시페닐)프로필)-L-리실]-6,7-메틸렌디옥시-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보에톡시-3-(3-클로로페닐)프로필)-L-히스티딜]-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카복시에톡시-3-(3-티에닐)프로필)-L-아르기닐]-7-메톡시-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

2-[N-1(1-카보시에톡시-2-페닐에틸)-L-티로실]-7-클로로-5H-1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[C]아제핀-3-카복실산

N-(1-카복시-2-인단닐메틸)-알라닐-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린-3-카복실산

본 발명에 따른 화합물은 문헌[참조 : Science 196,441-4(1977)]에 기술된 방법으로 시험할 경우 안

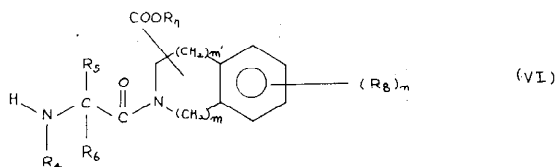
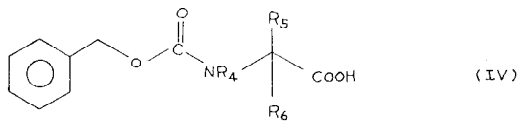
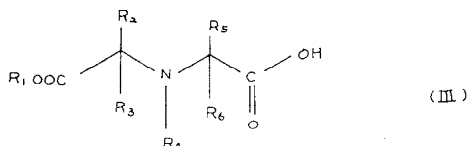
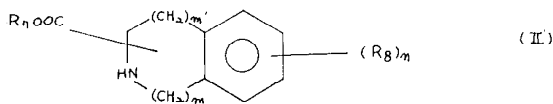
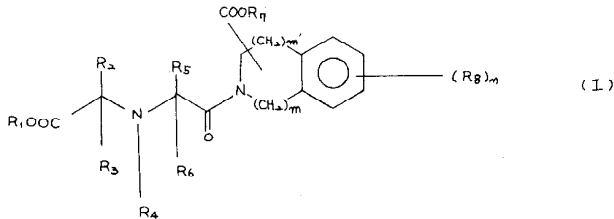
지오펜신 전환효소(ACEI활성)를 억제하는 효능적인 작용(1 50 : 0.02 내지 0.20마이크로몰)을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 래트에서 안지오펜신 I을 억제시키는데 있어 1 내지 2mg/kg(경구)의 I₅₀을 나타낸다. 마찬가지로 이들은 고혈압의 치료에 매우 유용하다.

본 화합물은 고혈압 치료에 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 투여량은 전문가나 숙련가가 정할 수 있다. 적합한 용량형에는 정제, 캡셀제, 엘릭서제 및 주사제가 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

아미드 형성조건하에서 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 산의 아실화 유도체 또는 일반식(VI)의 화합물과 반응시키거나, 일반식(VI)의 화합물을 일반식(VII)의 α-케토산 또는 에스테르와 반응시켜 이민을 얻고 수득된 이민을 환원시키거나, 일반식(VI)의 화합물을 일반식(VIII)의 α-할로산 또는 에스테르와 반응시킴을 특징으로 하여 일반식(I)의 화합물 및 그염, 특히 산 또는 염기와의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁ 및 R₇은 수소, 저급알킬 또는 페닐 저급알킬이고; R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 수소, 저급알킬, 저급알케닐, 저급알키닐, 아릴, 융합된 아릴-사이클로알킬, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 이거나, 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 알킬아미노, 머캅토 또는 알킬 머캅토 그룹에 의해 치환된 저급알킬, 저급알케닐 또는 저급알키닐 그룹이거나, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알킬, 할로, 머캅토, 알킬머캅토, 머캅토알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 니트로, 메틸렌디옥시 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹이며; 각각의 R₈은 저급알킬, 저급알케닐, 저급알키닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬머캅토, 하이드록시알킬, 머캅토알킬, 할로겐, 할로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 설펜아미도, 메틸렌디옥시 또는 트리플루오로메틸이고; m은 0 내지 2의 정수이며; m'는 1내지 3의 정수이고, 단 m이 0일 경우에는 m'는 2 또는 3이며, m이 0이 아닐 경우에는 m'는 1또는 2이고, n은 0 내지 4의 정수이고, Hal은 할로겐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, COOR₇치환제가 환중의 질소에 인접한 탄소원자에 연결되어 있는 방법.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, R₇이 수소인 방법.

청구항 4

제1항 또는 2항에 있어서, R₁이 에틸 또는 수소인 방법.

청구항 5

제1항 또는 2항에 있어서, R₂가 페닐-저급알킬인 방법.

청구항 6

제1항 또는 2항에 있어서, R₂가 펜에틸인 방법.

청구항 7

제1항 또는 2항에 있어서, R₆가 메틸인 방법.

청구항 8

제1항 또는 2항에 있어서, R₆가 이소프로필인 방법.

청구항 9

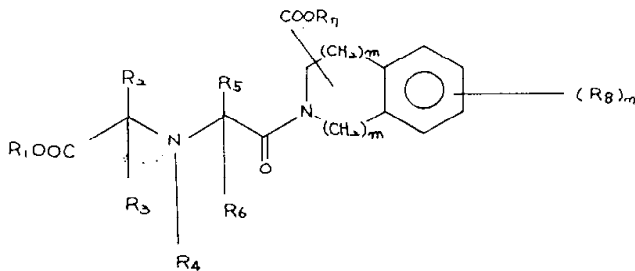
제1항 또는 2항에 있어서, R₆가 이소부틸인 방법.

청구항 10

제1항 또는 2항에 있어서, R₂는 펜에틸이고, R₆는 메틸인 방법.

청구항 11

하기 일반식(1)의 화합물 및 그의 염, 특히 산 또는 염기와의 약제학적으로 허용되는 염.

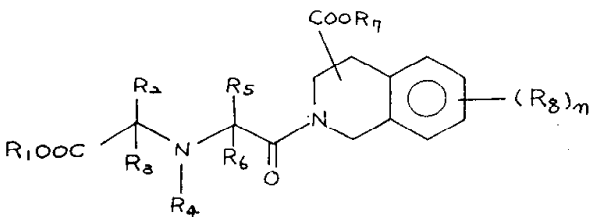


상기식에서, R₁ 및 R₇은 수소, 저급알킬 또는 페닐 저급알킬이고; R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 수소, 저급알킬, 저급알케닐, 저급알키닐, 아릴, 융합된 아릴-사이클로알킬, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 그룹 이거나, 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 알킬아미노, 머캅토 또는 알킬머캅토에 의해 치환된 저급알킬, 저급알케닐 또는 저급알키닐 그룹이거나, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시 알킬, 할로, 머캅토, 알킬머캅토, 머캅토알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 니트로, 메틸렌디옥시 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹이며; 각각의 R₈은 저급알킬, 저급알케닐,

저급알키닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 알콕시, 머캅토, 알킬머캅토, 하이드록시알킬, 머캅토알킬, 할로겐, 할로알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 설펜아미도, 메틸렌디옥시 또는 트리플루오로메틸이고; m은 0 내지 2의 정수이며; m'는 1내지 3의 정수이고, 단 m이 0일 경우에는 m'는 2또는 3이며, m이 0이 아닐 경우에는 m'는 1또는 2이고, n은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 하기 일반식의 화합물 및 그의 염, 특히 산 또는 염기와의 약제학적으로 허용되는 염.



상기식에서 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 및 n 은 제11항에서 정의한 바와같다.

청구항 13

제11항 또는 12항에 있어서, $COOR_7$ 치환체가 환중의 질소에 인접한 탄소원자에 연결되어 있는 화합물.

청구항 14

제11항 또는 제 12항에 있어서, R_7 이 수소인 화합물.

청구항 15

제11항 또는 12항에 있어서, R_1 이 에틸 또는 수소인 화합물.

청구항 16

제11항 또는 12항에 있어서, R_2 가 페닐-저급알킬인 화합물.

청구항 17

제11항 또는 12항에 있어서, R_2 가 펜에틸인 화합물.

청구항 18

제11항 또는 12항에 있어서, R_6 가 메틸인 화합물.

청구항 19

제11항 또는 12항에 있어서, R_6 가 이소프로필인 화합물.

청구항 20

제11항 또는 12항에 있어서, R_6 가 이소부틸인 화합물.

청구항 21

제11항 또는 12항에 있어서, R_2 는 펜에틸이고, R_6 는 메틸인 화합물.

청구항 22

항고혈압적 유효량의 제11항에 따르는 화합물을 함유함을 특징으로 하는, 고혈압 치료용 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 수득된 일반식(1)의 화합물을 계속해서 치환 또는 전환반응에 의해 일반식(1)의 다른 화합물로 전환시키는 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 수득된 일반식(1)의 화합물을 계속해서 그의 염, 특히 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 염으로 전환시키는 방법.