

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

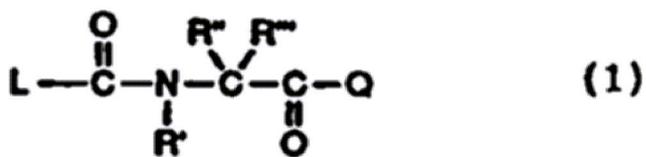
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 401/12		(45) 공고일자 2000년05월01일	
		(11) 등록번호 10-0254757	
		(24) 등록일자 2000년02월07일	
(21) 출원번호	10-1992-0004818	(65) 공개번호	특1992-0018011
(22) 출원일자	1992년03월25일	(43) 공개일자	1992년10월21일
(30) 우선권주장	910/91-9 1991년03월26일	스위스(CH)	
(73) 특허권자	에프. 호프만-라 로슈 아게 프리돌린 클라우스너, 룰란드 비. 보레르 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124		
(72) 발명자	레오알리흐 스위스연방 CH-4303 카이제라우그스트 리브뤼티 스트라세 32 파울하드바리 스위스연방 CH-4105 비엘-벤켄 너이마텐베그 8 마리안느 훔펠러 스위스연방 CH-4658 대니켄 그로트 12 마르셀뮐러 스위스연방 CH-4402 프렌켄도르프 켈렌베그 10 베아트스타이너 스위스연방 CH-4112 배트빌 임 브룬나커 18 토마스뵐러 스위스연방 CH-4051 바즐 뮌쯔가세 3		
(74) 대리인	김창세		

심사관 : **퇴-신동인**

(54) N-아실-알파-아미노산 유도체

요약

하기 일반식(1)의 N-아실- α -아미노카복실산 유도체는 혈소판에 대한 결합 단백질의 결합, 및 혈소판 응집 및 세포-세포결합에 의해 야기된 질병의 치료 또는 예방용으로 사용할 수 있다:



상기식에서, L, R' 내지 R''' 및 Q는 특허청구범위에 나타난 의미를 갖는다.

상기 화합물은 상응하는 보호된 화합물에서 보호 그룹을 절단시키거나 또는 상응하는 니트릴에서 시아노 그룹을 아미디노 그룹으로 전환시킴으로써 제조한다.

명세서

[발명의 명칭]

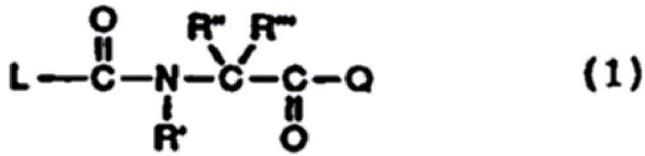
N-아실- α -아미노산 유도체

[발명의 상세한 설명]

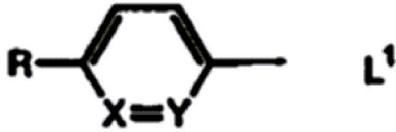
본 발명은 신규한 N-아실- α -아미노산 유도체, 그의 제조방법, 상기 화합물을 함유하는 약학 제제 뿐만 아니라 상기 약학제제의 제조에서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 특히 하기 일반식(1)의 N-아로일- α -아미노 카복실산 유도체 뿐만 아니라 그의 수화물 또는

용매화물 및 그의 생리학적으로 이용가능한 염에 관한 것이다:



상기식에서,

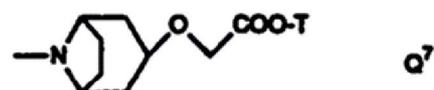
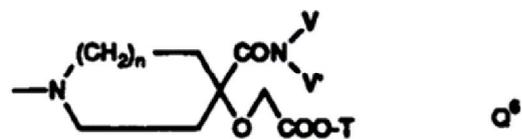
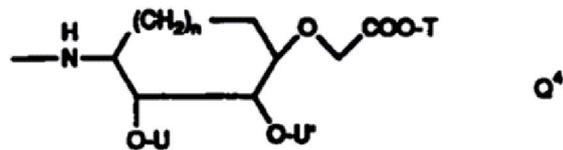
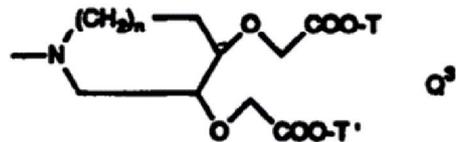
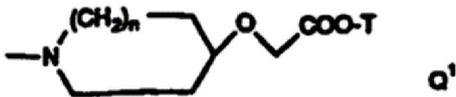


L은 일반식

또는

의 그룹이고, 이때, R은 아미디노 또는 구아니디노이고, X 및 Y중의 하나는 CH이고, 다른 하나는 CH 또는 NO이고, R⁰는 수소 또는 아미디노이고, t는 2 내지 6의 정수이고, R', R'' 및 R'''는 수소 또는 α-아미노 카복실산에 통상적인 N-치환체 또는 측쇄이고, 상기에 의해서 R', R'' 및 R'''에 존재하는 하이드록시 또는 카복시 그룹이 에테르화되거나, 또는 각각 에스테르화 또는 아미드화될 수 있고, R', R'' 및 R'''에 존재하는 아미노 그룹은 C₁₋₆-알카노일화 또는 아로일화될 수 있고,

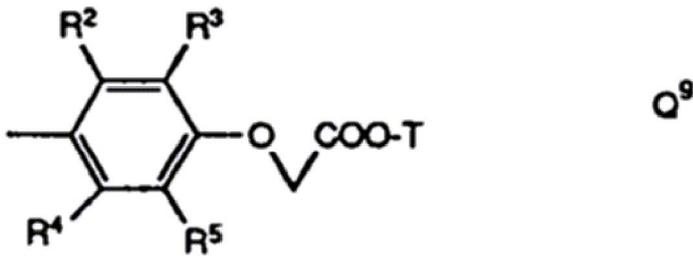
Q는 일반식



또는



의 그룹이거나, 또는 R' 및 R''가 이들이 결합된 N 원자와 C 원자와 함께 고리를 형성할 때 또한 일반식



의 그룹일 수 있고, 이때 n은 0 또는 1이고, v는 0 내지 3의 정수이고, T 및 T'는 수소 또는 생리학적 조건하에서 절단될 수 있는 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬 그룹이고, V 내지 V'''는 수소 또는 저급 알킬이고, u 및 u'는 수소, C₁₋₆-알카노일 또는 아로일이고, Ar은 아릴이고, R² 내지 R⁵는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 -OCH₂COO-T' 그룹이거나 또는 R² 및 R³는 이들이 결합된 페닐 그룹과 함께 1-나프틸 그룹을 형성한다.

본 발명의 범위에서 Me는 메틸을 나타내고, Ac는 아세틸을 나타내고, tBu는 t-부틸을 나타내고, Boc는 t-부톡시카보닐을 나타내고, Z는 벤질옥시카보닐을 나타내고, Fmoc는 9-플루오레닐메톡시카보닐을 나타내고, Val은 L-발릴을 나타내고, Phe는 L-페닐알라닐을 나타내고, Ser은 L-세릴을 나타내고, Gly는 글리실을 나타내고, Ala는 L-알라닐을 나타내고, Asp는 L-α-아스파틸을 나타내고, Leu는 L-류실을 나타내고, Tyr은 L-티로실을 나타내고, Sar은 사코실을 나타내고, Orn은 L-오르니틸을 나타내고, Lys는 L-라이실을 나타내고, Phg는 L-α-페닐글리실을 나타내고, Pro는 L-프롤릴을 나타내고, Glu는 L-글루타밀을 나타내고, Trp는 L-트리토파닐을 나타낸다.

"저급"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4개를 갖는 그룹을 나타낸다. 저급 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-, s- 또는 t-부틸 및 헥실이 있다. 생리학적 조건하에서 절단될 수 있는 저급 알킬 그룹의 예로는 1급 및 2급 저급 알킬 그룹이 있다.

α-아미노카복실산 잔기 -N(R')C(R'',R''')CO- 에서 R', R'' 및 R''' 기호는 수소 또는 열린-쇄 또는 환형의 천연 또는 합성 α-아미노카복실산에 통상적인 N-치환체 또는 측쇄를 나타낸다. 상기와 같은 N-치환체 R' 및 측쇄 R'' 및 R'''의 예로는 OH, COOH, NH₂ 또는 아릴, 특히 페닐, 하이드록시페닐, 하이드록시 요오도페닐 또는 하이드록시디요오도페닐에 의해 임의로 치환된 저급 알킬이 있다. 상기 방식으로 임의로 치환된 2개의 저급 알킬 그룹 R' 및 R''는 각각 이들이 결합된 N원자와 C원자와 함께 4- 내지 6-원, 특히 5-원 고리를 형성할 수 있다. N-치환체 R' 및 측쇄 R'' 및 R'''에 존재하는 하이드록시 및 카복시 그룹은 에테르화되거나, 또는 각각 에스테르화 또는 아마이드화 될 수 있고 아미노 그룹은 C₁₋₆-알카노일화 또는 아로일화 될 수 있다. 이러한 에테르, 에스테르 및 아마이드 그룹의 예로는 각각 -O-T⁰, -COO-T⁰ 및 -CON(V,V')(여기에서, V 및 V'는 상기와 같은 의미를 가지며, T⁰는 저급 알킬, 특히 메틸, 헥실 및 tBu이거나 또는 아르알킬, 특히 벤질이다)이 있다.

열린-쇄 α-아미노카복실산의 예로는 H-IY-OH, H-Ala-OH, H-Orn-OH 및 H-Tyr-OH가 있으며 환형 α-아미노카복실산, 즉 R' 및 R''가 각각 이들이 결합된 N원자와 C원자와 함께 고리를 형성하는 α-아미노카복실산의 예로는 H-Pro-OH, H-Pro(4-OH)-OH 및 2-피페리딘카복실산이 있다.

C₁₋₆-알카노일 그룹 U 및 U'의 예는 포르밀, 아세틸 및 프로피오닐이다. 아릴은 3개 이하의 치환체, 예를 들면 알킬, OH, 저급 알콕시, 할로겐 또는 할로 저급 알킬, 특히 CF₃를 임의로 갖는 페닐을 나타낸다. 아로일은 상응하는 벤조일 그룹을 나타낸다.

일반식(1)의 화합물은 용매화, 특히 수화될 수 있다. 수화는 제조 공정중에 수행되거나, 또는 일반식(1)의 초기 무수 화합물의 흡수성의 결과로서 점진적으로 발생할 수 있다.

일반식(1) 화합물의 생리학적으로 이용가능한 염의 예로는 생리학적으로 상용성인 무기산, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산; 또는 유기산, 예를 들면 메탄설폰산, 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 주석산, 숙신산 또는 살리실산과의 염이 있다. 유리 카복시 그룹을 갖는 일반식(1)의 화합물은 또한 생리학적으로 상용성인 염기와 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 알킬암모늄염, 예를 들면 Na, K, Ca 또는 테트라메틸암모늄염이 있다. 일반식(1)의 화합물은 또한 양쪽성이온의 형태로 존재할 수도 있다.

하나 이상의 비대칭 C 원자를 함유하는 일반식(1)의 화합물은 에난티오머, 디아스테레오머 또는 그의 혼합물, 예를 들면 라세메이트로서 존재할 수 있다.

일반식(1)에서, L¹ 그룹의 R은 바람직하게는 아마디노이고, X는 CH가 바람직하며, Y는 CH 또는 NH가 바람직하고, Q는 Q¹, Q², Q⁴, Q⁵ 또는 Q⁹의 그룹이 바람직하다.

Q가 Q¹인 일반식(1)의 화합물에서, n은 바람직하게는 1이고, T는 수소 또는 메틸이 바람직하며, -N(R')C(R'',R''')CO-는 Gly, Ala, D-Ala, Val, Leu, Sar, Orn, Lys, Phg, 2-메틸-Pro, Phe, Tyr,

3-요오도-Tyr, 3,5-디요오도-Tyr, Ser(Ac), Ser, Asp, Glu, Pro, 4-벤질옥시-Pro, 4-하이드록시-Pro 및 2-피페리딜렌카보닐, NHCH(CH₂CH₂NH₂)CO, Trp, Tyr(Me), Tyr(헥실), O,N(Me)₂-Tyr 및 N(MeOCH₂CH₂)Gly 잔기들중의 하나가 바람직하다.

Q가 Q², Q⁴ 또는 Q⁵인 화합물은 n이 1이고, T가 H이며, U 및 U'가 H 또는 Ac 이고, Ar이 α, α, α-트리플루오로-m-톨릴이며 N-(R¹)C(R^{''},R^{'''})CO-가 Ala인 것이 바람직하다.

Q가 Q⁹인 경우, R² 내지 R⁵가 H이거나 또는 R²가 카복시메톡시 또는 메톡시카보닐메톡시이고, T가 H 또는 CH₃이고, -N(R¹)C(R^{''},R^{'''})CO-가 Pro인 화합물이 바람직하다.

바람직한 화합물의 예는 하기 그룹으로부터 선택된다:

- [1-N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]-아세트산,
- [1-N-(5-아미디노-2-피리딜)카보닐]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산,
- [1-N-(p-아미디노벤조일)-3-(4-하이드록시-3-요오도페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산,
- [1-[3-아세톡시-N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산,
- [p-[1-(p-아미디노벤조일)-2-피롤리디닐]카보닐]페녹시]아세트산,
- [-[N-(4-아미디노-2-피리딜)카보닐]-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 및 특히
- [1-N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산,

일반식(1)의 더욱 바람직한 화합물은 Q가 특히 n이 0이고 T가 수소인 Q³ 그룹이거나, 또는 특히 T가 수소인 Q⁷ 그룹인 화합물이며, Q가 특히 V가 1이고, T가 수소 또는 부틸이며, V' 내지 V^{''}가 수소인 Q⁸ 그룹인 화합물이다.

이러한 화합물의 예는 하기와 같다:

(S)-1-[2-(5-아미디노피리딘-2-일카보닐아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일옥시아세트산,

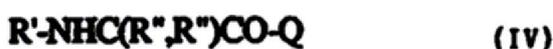
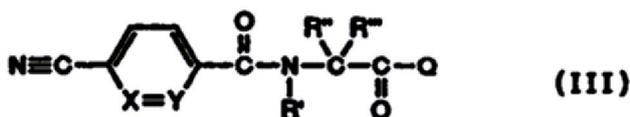
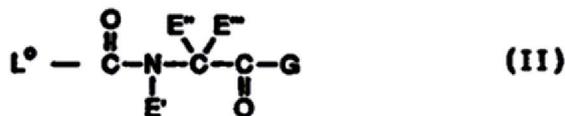
에틸 (S)-1-[2-(4-아미디노벤즈아미도)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일옥시아세테이트,

(S)-1-[2-(4-아미디노벤즈아미도)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일옥시아세트산, 및

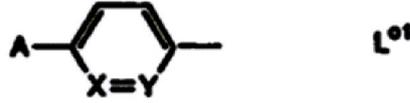
[1-[N-(4-아미디노벤조일)-4'-헥실옥시-L-페닐알라닐]피페리딘-4-일옥시]아세트산.

상기 N-아실-α-아미노산 유도체는

- a) 하기 일반식(II)의 화합물에서 에테르 그룹 또는 보호된 아미노, 아미디노 또는 구아니디노 그룹 또는 카복실산 에스테르를 절단시키거나, 또는
- b) 하기 일반식(III)의 니트릴에서 시아노 그룹을 아미디노 그룹으로 전환시키거나, 또는
- c) 하기 일반식(IV)의 아민을 일반식 L¹-COOH의 산 또는 그의 반응성 유도체와 반응시키고,
- d) 경우에 따라, 일반식(1)의 화합물에 존재하는 반응성 그룹의 작용기를 변형시키고,
- e) 경우에 따라, 일반식(1)의 화합물을 생리학적으로 상용성인 염으로 전환시키거나 또는 일반식(1) 화합물의 염을 유리산 또는 염기로 전환시킴으로써 본 발명에 따라 제조할 수 있다:



상기식들에서,



또는



L^0 는 일반식

의 그룹이고, 이때 A는 임의로 보호된 아미디노 또는 구아니디노 그룹이고, R^1 은 임의로 보호된 아미노 또는 구아니디노 그룹이고, E^1 , E^2 , E^3 및 G는 각각 일반식(1)에서 R^1 , R^2 , R^3 및 Q와 동일한 의미를 가지나, 단, R^1 이 아미노 또는 구아니디노이거나, A가 아미디노 또는 구아니디노인 경우에, E^1 , E^2 , E^3 및 G 중 적어도 하나는 적어도 하나의 카복실산 에스테르 그룹 및/또는 에테르 그룹 및/또는 보호된 아미노 그룹을 함유하며, R^1 , R^2 , R^3 및 Q는 각각 일반식(1)에서 나타낸 바와 같다.

절단가능한 카복실산 에스테르 그룹의 예로는 벤질-OCO- 및 저급 알킬-OCO-, 예를들면 tBu-OCO-가 있다. 절단가능한 보호된 아미노, 아미디노 및 구아니디노 그룹의 예로는 -NH-Z, -NH-Boc 및 -N₃; -C(NH)NH-Z, -C(NH)NH-Boc, C(N-Boc)N(Boc)₂ 및 -C(N-Boc)NH-Boc; -NHC(NH)NHNO₂ 및 -NHC(N-Boc)NH-Boc가 있다. 절단가능한 에테르 그룹의 예는 tBu-O이다.

에스테르 그룹은 그 자체가 공지된 방법, 예를들면 메탄올 또는 물과 같은 용매중에서 알칼기 금속 수산화물(예: 수산화 나트륨)과 같은 염기; 또는 염산과 같은 산을 사용하여 가수분해시킬 수 있다. 벤질 에스테르는 약 40°C 이하, 바람직하게는 실온에서 메탄올, 에탄올, 포름산 또는 아세트산과 같은 용매중에서 활성탄상 팔라듐(Pd/C)과 같은 귀금속 촉매의 존재하에서 수소화에 의해 절단시킬 수 있다. A 그룹에 존재하는 Z와 같은 아미디노 보호 그룹은 동시에 절단된다.

tBu-OCO-와 같은 에스테르 그룹 뿐만 아니라 아미노 및 Boc와 같은 아미디노 보호 그룹 및 tBu-O와 같은 에테르 그룹은 예를들면 40°C 이하, 바람직하게는 실온에서 임의로 디클로로메탄과 같은 용매중에서 포름산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산, 또는 HCl로 포화된 빙초산을 사용하여 절단시킬 수 있다.

별항 b)는 황화수소 및 피리딘중의 트리에틸아민과의 반응에 의해 니트릴(III)을 티오아미드로 전환시키고 이를 아세톤중의 요오드화 메틸을 사용하여 메틸화시키고 연속해서 메탄올중의 아세트산 암모늄을 사용하여 가암모니아 분해시켜 화합물(1)로 전환시킴으로써 수행할 수 있다.

아민(IV)과 산 L^1 -COOH 또는 그의 반응성 유도체(예: 산염화물)의 커플링 c)은 40°C 이하, 바람직하게는 실온에서 디클로로메탄과 같은 용매중의 피콜린과 같은 염기의 존재하에서 수행한다.

Q 그룹에 존재하는 저급 알콕시카보닐 그룹 -COO-T 또는 -COO-T' 또는 C₁₋₆-알카노일록시 또는 아로일록시 그룹 -O-U 또는 -O-U'의 절단, 또는 산(1)의 카복시 그룹의 에스테르화 및 촉매 R" 또는 R"'에 존재하는 아릴 그룹의 할로겐화, 특히 요오드화를 공정 별항 d)에 따른 반응성 그룹의 작용기 변형으로서 칭한다.

따라서, Q그룹에 존재하는 부톡시카보닐 또는 메톡시 카보닐 그룹은 수성 아세트산 또는 아세트산과 같은 산 또는 염기성 조건하에서, 예를들면 메탄올중의 수성 수산화 나트륨을 사용하여 비누화시킬 수 있으며 아세톡시 그룹은 메탄올중의 탄산칼륨을 사용하여 비누화시킬 수 있다. 카복시 그룹의 에스테르화는 예를들면 촉매량의 H₂SO₄의 존재하에서 상기 산과 적합한 알콜의 반응에 의해 수행한다.

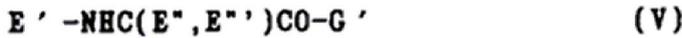
촉매 R" 또는 R"'에서 아릴 그룹, 특히 하이드록시-페닐 그룹의 요오드화는 화합물(1)과 클로르아민 T에 이어서 물/DMF중의 요오드화 나트륨의 반응에 의해서 수행할 수 있다.

L^1 이 H₂H(CH₂)_t 그룹인 아민(1)을 40°C 이하의 온도에서 Na₂CO₃ 또는 NaOH와 같은 염기의 존재하에서 2-S-이소티오우레아에탄설포네이트와 반응시킴으로써 상응하는 구아니딘(1)(이때 L은 NH=C(NH₂)NH(CH₂)_t를 나타낸다)으로 전환시킨다:

일반식(II) 및 (III)의 화합물은 신규한 것이며 또한 본 발명의 목적이다. 이들을 그 자체가 공지된 방법으로 제조한다.

따라서, L^0 가 아릴 그룹 L^1 을 나타내는 화합물(II)를 하기 일반식(V)의 아민과 하기 일반식(VI)의 산 또

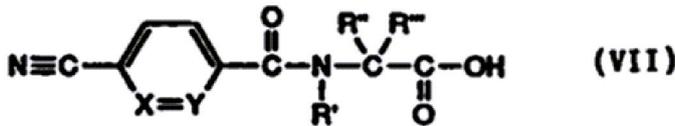
는 그의 반응성 유도체, 예를들면 산 염화물을 반응시킴으로써 제조한다:



상기식들에서, G'는 Q¹ 내지 Q⁹ 그룹들중의 하나를 나타내고, 이때, -COO-T 그룹 및 임의로 존재하는 -COO-T' 그룹은 카복실산 에스테르 그룹으로서 존재한다.

상기 반응은 임의로 디클로로메탄과 같은 용매중에서, 테트라-n-부틸암모늄 수소 설페이트 및 수성 중탄산 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 수행할 수 있다.

아민 H-Q⁰ (여기에서, Q⁰는 Q¹ 내지 Q⁸의 아미노 그룹들중의 하나를 나타내고, 이때 -COO-T 그룹 및 임의로 존재하는 -COO-T' 그룹은 카복실산 에스테르 그룹으로서 존재한다)를 하기 일반식(VII)의 산을 사용하여 니트릴(III)으로 전환시킬 수 있다:



상기 반응은 DMF와 같은 용매중에서 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 및 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재하에서 수행할 수 있다.

A가 아미디노인 화합물(II)는 상기 화합물(II)에 상응하는 니트릴중의 시아노 그룹을 아미디노 그룹으로 전환시킴으로써 수득할 수 있다. 상기 일반식(II)에 상응하는 니트릴은 상기 일반식(IV)의 아민을 하기 일반식(VIII)의 산 또는 그의 작용기 유도체, 예를 들면 산 염화물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다:

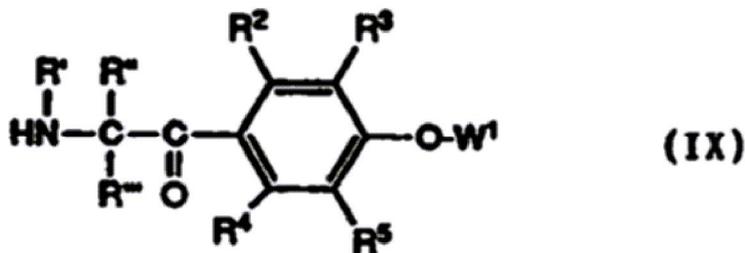


상기 커플링은 디클로로메탄과 같은 용매중에서 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT) 및 N-메틸모르폴린과 같은 염기의 존재하에서 수행할 수 있다.

보호된 아미노 또는 구아니디노 그룹 R¹을 갖는 화합물(II)(이때 L⁰는 L² 그룹을 나타낸다)는 아민(V)를 예를들면 HBTU 및 N-메틸모르폴린의 존재하에서 일반식 R¹-(CH₂)_t-COOH의 산과 커플링시킴으로써 수득한다.

Q가 Q⁹ 그룹인 니트릴(III)은 예를들면 하기와 같이 제조할 수 있다.

하기 일반식(IX)의 아민을 산(VIII) 또는 그의 작용기 유도체와 반응시키고, 보호 그룹을 절단시키고, 생성 페놀을 브로모아세트산 유도체 BrCH₂COO-T로 처리한다:



상기식에서, R¹ 및 R²는 이들이 결합된 N원자와 함께 고리를 형성하고, W₁은 보호 그룹이다.

아민(IX)와 산(VIII)에 상응하는 산 염화물의 반응은 DMF 중의 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 수행할 수 있다. 보호 그룹 W₁, 예를 들면 벤질은 에탄올중의 Pd/C 상에서 가수분해에 의해 절단시킬 수 있으며 상기 페놀과 브로모아세트산 유도체의 반응은 탄산 칼륨의 존재하에서 DMF 중에서 수행할 수 있다.

아민(IV) 및 (V)는 예를들면 하기 일반식(X)의 N-보호된 아미노산을 아민 H-Q⁰와 커플링시키고 커플링 생

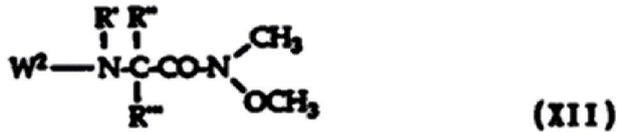
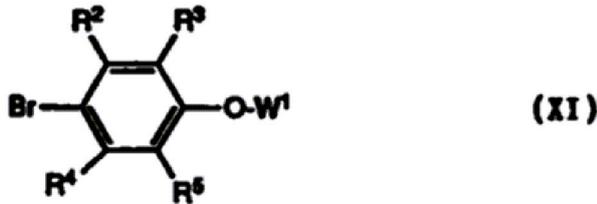
성물중의 보호 그룹 W^2 , 예를들면 Z 또는 Boc를 제거함으로써 제조할 수 있다:



산(VII)는 산(VIII)의 작용기 유도체, 예를들면 산염화물을 아민 $R^1-NHC(R^2, R^3)COO$ -저급 알킬(X^1)과 커플링시키고 커플링 생성물중의 에스테르 그룹을 절단시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 커플링은 예를들면 트리에틸아민의 존재하에서 디클로로메탄중에서 수행할 수 있다. 저급 알킬 그룹, 예를들면 메틸은 메탄올중의 수성 LiOH를 사용하여 제거할 수 있다.

일반식 $R^1-NHC(R^2, R^3)COOH(X^1)$ 의 아미노산, 예를들면 글리신은 또한 수성 중탄산 나트륨의 존재하에서, 임의의 디클로로메탄중의 테트라메틸아모늄 설페이트의 존재하에서 산(VIII)에 상응하는 산 염화물을 사용하여 산(VII)를 직접 전환시킬 수도 있다.

아민(IX)는 하기 일반식(XI)의 브로마이드의 그리나드 시약을 하기 일반식(XII)의 화합물과 반응시키고 반응 생성물로 부터 아미노 보호 그룹 W^2 를 제거함으로써 제조할 수 있다:



Q^0 가 Q^1 내지 Q^8 의 아미노 그룹들중 하나를 나타내고, 이때 $-COO-T^1$ 그룹 및 임의로 존재하는 $-COO-T^1$ 그룹이 카복실산 에스테르 그룹으로 존재하는 상기 사용된 아민 HQ^0 는 이후의 실시예 1a)b)c), 2a), 46a)b), 47a) 및 48a)b)에 개시한 바와 같이 제조할 수 있다.

일반식(I)의 화합물, 그의 용매화물 및 그의 염은 혈소판의 피브리노겐 수용체(당단백질 IIb/IIIa)에 대한 피브리노겐, 피브로넥틴 및 빌레브란트 인자의 결합 뿐만 아니라, 상이한 유형의 세포 표면상의 상응하는 수용체에 대한 상기 및 또한 비트로넥틴, 콜라겐 및 라미닌과 같은 유착 단백질의 결합을 억제한다. 그러므로 상기 화합물들은 세포-세포 및 세포-메트릭스간의 상호 작용에 영향을 미친다. 특히, 이들은 혈소판 혈전의 형성을 방지하며 혈전증, 발작, 심근경색, 염증 및 동맥경화와 같은 질병을 억제 또는 예방하는데 사용할 수 있다. 더욱, 상기 화합물들은 그들의 전이를 억제하는 종양 세포에 대해 작용한다. 따라서, 이들은 또한 종양치료제로서도 사용할 수 있다. 더욱, 이들은 상처의 치유를 가속화시킬 수 있다. 이들은 또한 골 퇴화를 방지하므로 골다공증의 치료에 사용할 수 있다.

피브리노겐 수용체인 당단백질 IIb/IIIa에 대한 피브리노겐의 결합 억제는 하기와 같이 입증할 수 있다:

당단백질 IIb/IIIa는 인간 혈소판의 트리톤 X-100 추출물로부터 수득하고 렉틴 친화성 크로마토그래피(*Analytical Biochemistry* 151, 1985, 169-177) 및 Arg-Gly-Asp-Ser 친화성 컬럼상에서의 크로마토그래피(*Science* 231, 1986, 1559-62)에 의해 정제한다. 이렇게 수득된 수용체 단백질을 미량역가 플레이트에 결합시킨다. 고정된 수용체에 대한 피브리노겐의 비(specific) 결합을 ELISA 시스템("효소-결합된 면역흡착제 분석")의 도움으로 측정한다. 하기의 IC_{50} 값은 고정된 수용체에 대한 피브리노겐

의 결합을 50%까지 억제하는데 필요한 시험 물질의 농도에 상응한다.

실시예의 생성물	1	3	4	5	6	7	8	9
IC ₅₀ (mM)	0.01	0.0017	0.14	0.001	0.027	0.033	0.008	0.08

실시예의 생성물	10	13	14	15	16	18	21	22
IC ₅₀ (mM)	0.017	0.001	0.018	0.053	0.002	0.0017	0.16	0.47

실시예의 생성물	24	27	30	37	39	40	41
IC ₅₀ (mM)	0.026	0.008	0.015	0.0003	0.0008	0.05	0.0007

실시예의 생성물	42	43	44
IC ₅₀ (mM)	0.007	0.0016	0.01

상기 화합물들은 낮은 독성을 갖는다. 따라서, 실시예 3 및 14의 생성물은 마우스에서 정맥내 투여로 250mg/kg의 LD₅₀을 가지며 실시예 5의 생성물은 500mg/kg의 LD₅₀을 갖는다.

초기에 언급한 바와 같이, 본 발명의 목적은 또한 일반식(1) 화합물, 그의 용매화물 또는 그의 염을 함유하는 약제, 및 하나 이상의 상기 화합물 및 경우에 따라 하나 이상의 기타 치료학적으로 귀중한 물질을 생약 투여 형태로 제조함을 포함하는 상기 약제의 제조 방법이다. 약제는 경구적으로, 예를들면, 정제, 코팅정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 액제, 에멀션 또는 현탁제의 형태로 투여하거나, 또는 직장으로, 예를들면, 좌제 형태로 또는 분무기로 투여할 수 있다. 그러나, 또한 비경구적으로, 예를들면, 주사액제의 형태로, 또는 주입액으로서 투여할 수도 있다.

활성 성분은 정제, 코팅정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해서 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 혼합할 수 있다. 락토오즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염을, 예를들면 정제, 당의 정 및 경질 젤라틴 캡슐에 대한 부형제로서 사용할 수 있다. 연질젤라틴 캡슐에 적합한 부형제는 예를들면 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올이다; 그러나, 활성 성분의 성질에 따라서 연질 젤라틴 캡슐의 경우에 일반적으로 부형제는 필요하지 않다. 액제 및 시럽의 제조에 적합한 부형제는 예를들면, 물, 폴리올, 사카로즈, 전화당 및 글루코즈이며; 주사액제에 적합한 부형제는 예를들면, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일이며, 좌제에 적합한 부형제는 예를들면 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반-고체 또는 액체 폴리올이다. 더욱, 약학 제제는 방부제, 가용화제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미제, 색소, 향료, 삼투압 변화에 필요한 염, 완충제, 코팅제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

상기에 관련된 질병을 억제 또는 예방하기 위해서, 활성 성분의 투여량을 광범위한 범위내에서 변화시킬 수 있으며, 물론, 각각의 특정한 경우에 개별적인 필요조건에 맞출 수 있다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 하루에 약 0.1 내지 20mg/kg, 바람직하게는 약 0.5 내지 4mg/kg의 투여량이 성인에게 적합하며, 투여량이 지시된 경우에는 상기에 주어진 상한선을 초과할 수도 있다.

[실시예 1]

디클로로메탄/트리플루오로아세트산(1:1) 15ml 중의 t-부틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)글리실]-4-피페리디닐]-옥시]아세테이트 2.43g 용액을 실온에서 5시간동안 정치시킨다. 용매를 증발시키고 크로마토그래피[실활화된 실리카겔(LiChroprep RP-18), 메탄올/물 구배]시킨 후에, [[1-[N-(p-아미노디벤조일)글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산(용점 233-236°C)의 트리플루오로아세테이트 0.46g을 수득한다.

MS(FAB): 363(M+H)⁺

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 트리에틸아민 69.1ml 및 벤질 클로로포메이트 70.2ml을 0°C에서 연속해서 디클로로메탄 500ml 중의 4-하이드록시 피페리딘 50g 용액에 가한다. 생성 현탁액을 밤새 실온에서 교반하고 연속해서 여과한다. 여액의 농축물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에 분리된 잔류물을 물 및 1N 염산으로 세척하고, 건조 농축시킨다. N-벤질록시카보닐-4-하이드록시피페리딘 73.6g을 수득한다. R_f = 0.56(에틸아세테이트/메탄올 9:1), MS(EI): 235(M)⁺.

b) 물 10ml 중의 t-부틸 브로모아세테이트 28ml 및 테트라-n-부틸암모늄 수소 설페이트 1.4g을 톨루엔 300ml 중의 N-벤질록시카보닐-4-하이드록시피페리딘 30.1g 용액에 가한다. 그 후에, 물 125ml 중의 수산화나트륨 125g 용액을 상기에 적가한다. 밤새 교반한 후에, 유기 추출물을 분리시키고, 건조 농축시킨다. 건조시킨 후에 N-벤질록시카보닐-4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]-피페리딘 34.1g을 수득한다. R_f = 0.76(에틸 아세테이트). MS(EI) : 293(M-C₄H₉)⁺.

c) Pd/C(10%) 1.5g을 에탄올 50ml 중의 b)의 생성물 30g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 수소화시킨다. 그 후에, 촉매를 여과하고, 에탄올로 세척하고, 여액을 농축시킨다. t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 17.4g을 수득한다. $R_f = 0.14$ (에틸 아세테이트/메탄올 1:1). MS(EI) : 215(M⁺).

d) Z-글리신 5.8g을 먼저 CDMT 5.4g으로 활성화시키고 이어서 디클로로메탄중의 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 6.0g 및 N-메틸모르폴린 6.3ml과 커플링시켜 벤질[[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디닐]카보닐]메틸]카바메이트 10g을 수득한다. MS(EI): 406(M⁺).

e) Pd/C(10%) 0.7g 및 아세트산 1.4ml의 존재하에서 에탄올 200ml 중의 d)의 생성물 10g 용액을 가수소분해시킴으로써, 에틸 아세테이트/메탄올(1:1)로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 1-[(1-글리실-4-피페리디닐)옥시]아세테이트 4.1g을 수득한다. MS(EI): 273(M+H⁺).

IR: 1746cm⁻¹.

f) p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드(DMF의 존재하에서 THF 중의 염화 티오닐과의 반응에 의해 p-아미디노벤조산으로부터 제조함) 2.95g을 실온에서 디클로로 메탄/탄산수소나트륨 포화용액(4:3) 210ml 중의 e)의 생성물 4.1g 및 테트라-n-부틸암모늄 수소 설페이트 0.03g의 혼합물에 가한다. 방배 교반한 후에, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하고 pH를 1N 수산화 나트륨 용액을 가하여 9 내지 10으로 조절하고, 유기 추출물을 분리시키고, 건조 농축시킨다. 건조시킨 후에 원하는 출발 물질 2.43g을 수득한다. MS(FAB): 419(M+H⁺).

[실시예 2]

A) 피리딘/트리에틸아민(40:3) 215ml중의 메틸[[1-[N-p-시아노벤조일]글리실]-4피페리디닐]옥시]아세테이트 1.5g 용액을 황화수소로 포화시키고 실온에서 24시간동안 정치시킨다. 용매를 제거한 후에 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 염화나트륨 포화 용액으로 세척한다. 유기 추출물을 건조 농축시킨다. 에틸 아세테이트에 이어서 에틸 아세테이트/메탄올로 실리카겔상에서 잔류물을 크로마토그래피시킨 후에 메틸 [[1-[N-p-(티오카바오닐)벤조일]글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.34g을 단리한다. MS(FAB): 394(M+H⁺).

B) 아세톤 150ml 중에서 요오드화 메틸 7.5ml과 선행 단계의 생성물 1.25g을 비등온도에서 반응시키고, 여과하고 용매를 제거시킨 후에 메틸[[1-[N-[p-[1-(메틸티오)포름이미도일]벤조일]글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 하이드로요오다이드 1.65g을 수득한다. MS(FAB): 408(M+H⁺).

C) 비등온도에서 메탄올 100ml 중의 아세트산 암모늄 0.32g의 존재하에서 B)의 생성물 1.5g을 가암모니아분해시킴으로써 메틸 [[1-[N-[p-(아미디노벤조일)글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 하이드로요오다이드 0.76g을 수득한다. 융점 103 내지 105°C. MS(FAB): 377(M+H⁺).

니트릴 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 염화 티오닐의 존재하에서 메탄올중의 4-피페리디닐록시아세트산의 트리플루오로아세테이트(실시예 1c)의 생성물을 디클로로메탄중의 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제조함)를 에스테르화시킴으로써 메틸 4-피페리디닐록시아세테이트 하이드로클로라이드를 수득한다. MS(EI): 173(M⁺).

b) DMF 중의 HBTU 및 N-메틸모르폴린의 존재하에서 N-(p-시아노벤조일)글리신(탄산수소나트륨 포화 용액 중의 p-시아노벤조일클로라이드와 글리신을 반응시킴으로써 제조함) 1.18g과 a)의 생성물 1.35g을 커플링시켜, 실리카겔(에틸 아세테이트/메탄올 9:1 내지 1:1)상에서 크로마토그래피시킨 후에 원하는 출발 니트릴 1.66g을 수득한다. MS(EI): 359(M⁺).

[실시예 3]

t-부틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 13g을 디클로로메탄중의 트리플루오로아세트산(실시예 1에 개시한 바와 같음)으로 처리하여, 메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정시킨 후에 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트리플루오로아세테이트(

융점 120°C(분해) 8.9g을 수득한다. MS(FAB): 377(M+H⁺). $[\alpha]_D^{20} = +24.7^\circ$ (c=0.7, 물).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) Z-L-알라닌 18g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 17.4g과 커플링시키고 실시예 1d) 및 e)에서와 같이 수득한 생성물을 연속해서 가수소분해시켜 t-부틸 1-[(1-L-알라닐-4-피페리디닐)옥시]아세테이트의

아세테이트 15.8g을 수득한다. 융점 93 내지 96°C. $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ (c = +1.0, 메탄올)

b) a)의 생성물 4.7g을 실시예 1f)에서와 같은 p-아미디노 벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 3.4g과 커플링시켜 원하는 출발 물질 4.2g을 수득한다. MS(EI): 433(M+H⁺).

[실시예 4]

t-부틸 [[1-[N-(t-부톡시카보닐)아미디노벤조일]-D-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 0.3g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-D-알라닐]-4-피페리디

닐]옥시]아세트산 0.1g을 수득한다. 융점 115°C(분해). $[\alpha]_D^{20} = -27.5^\circ$ (c=0.8, 물), MS(FAB): 377(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 1d)에 개시한 바와 같이 Z-D-알라닌 2.43g과 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 3g을 반응시킴으로써, 에틸아세테이트/헥산(1:1)으로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 벤질[(R)-1-[[4-(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디닐]카보닐]에틸]카바메이트 3.1g을 수득한다. MS(EI): 420(M)⁺.

b) 실시예 1e)에 개시한 바와 같이 a)의 생성물 3.1g을 가수분해시킴으로써 t-부틸 1-[[1-D-알라닐-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 2.5g을 수득한다. MS(EI): 215(M-C₃H₇NO).

c) 트리에틸아민의 존재하에서 상기 단계의 생성물 1g을 DMF 중의 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 0.66g과 반응시키고 연속해서 디-t-부틸 디카보네트로 처리함으로써, 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 원하는 출발 물질 0.3g을 수득한다. MS(FAB) : 533(M+H)⁺.

[실시예 5]

염화 수소로 포화된 빙초산중의 t-부틸 [[1-N-[(5-아미디노-2-피리딜)카보닐]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.6g을 가수분해시킴으로써, 실릴화된 실리카겔 RP-18 상에서 크로마토그래피시키고 THF/에틸 아세테이트로부터 재결정시킨 후에 [[1-N-[(5-아미디노-2-피리딜)카보닐]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.15g을 수득한다. 융점 200°C 이상(분해). MS(FAB): 378(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 1d)에 따라서 t-부틸 1-[(1-L-알라닐-4-피페리디닐)옥시]아세테이트의 아세테이트(실시예 3a) 2.4g을 5-시아노-2-피콜린산 1.0g과 반응시킴으로써 t-부틸 [[1-N-[(5-시아노-2-피리딜)카보닐]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 2.43g을 수득한다. MS(FAB): 417(M+H)⁺.

b) 실시예 2A)B)C)에 개시된 바와 같이 선행 단계의 생성물 2.4g을 연속 처리하여 원하는 출발 물질 2g을 수득한다. 융점 142-145°C. MS(FAB): 434(M+H)⁺.

[실시예 6]

t-부틸 [[1-N-(p-아미디노벤조일)-L-발릴]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 1g을 에틸 아세테이트로부터 결정화시킨 후에, 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-N-(p-아미디노벤조일)-L-발릴]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.8g을 수득한다. 융점 210 내지 211°C. MS(FAB): 405(M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = 32.6^\circ$ (c = 0.8, 물).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다.

a) 실시예 2b)에 개시된 바와 같이 Z-L-발린 2.5g을 t-부틸4-피페리디닐록시아세테이트 2g과 커플링시킴으로써 t-부틸 [[1-N-[(벤질록시)카보닐]-L-발릴]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 4g을 수득한다. MS(EI): 449(M+H)⁺.

b) 아세트산을 가함을 제외하고, 실시예 1e)와 유사하게, 실시예 6a)의 생성물 1.9g으로부터 t-부틸 1-[(1-L-발릴-4-피페리디닐)옥시]아세테이트 1.4g을 수득한다. MS(EI): 315(M+H)⁺.

c) 실시예 1f)와 유사하게, 실시예 6b)의 생성물 3.3g 및 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 2.5g을, 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 95:4:1) 및 디에틸 에테르로부터 결정화시킨 후에 원하는 아세테이트 출발물질 1.1g을 수득한다. 융점 179 내지 182°C. MS(FAB): 461(M+H)⁺.

[실시예 7]

t-부틸 [[1-N-(p-아미디노벤조일)-L-류실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 1.5g을 에틸아세테이트/디에틸 에테르로부터 결정화시킨 후에 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-N-(p-아미디노벤조일)-L-류실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 1.1g을 수득한다. 융점 216 내지 218°C.

MS(FAB): 419(M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +22.5^\circ$ (c = 0.8, 물).

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 1d)에 개시한 바와 같이 Z-L-류신 2.6g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 2g과 커플링시킴으로써 t-부틸 [[1-N-[(벤질록시)카보닐]-L-류실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 4.1g을 수득한다. MS(FAB): 463(M+H)⁺.

b) 실시예 6b) 및 1f)와 유사하게, 실시예 7a)의 생성물 4.1g을 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 95:4:1) 및 디에틸 에테르로부터 결정화시킨 후에 원하는 아세테이트

1.5g을 수득한다. 융점 120 내지 129°C(분해). MS(FAB): 475(M+H)⁺.

[실시예 8]

t-부틸 [[1-[(p-아미디노-N-메틸벤즈아미도)아세틸]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 1.4g을 디에틸 에테르로부터 결정화시킨 후에 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[(p-아미디노-N-메틸벤즈아미도)아세틸]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.9g을 수득한다. 융점 134-135°C. MS(FAB): 377(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) THF 중의 트리에틸아민의 존재하에서 Z-사르코신 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 2.0g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 1.3g과 커플링시킴으로써 벤질[4-[[[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카바모일]메틸]메틸카바메이트 2.1g을 수득한다. MS(FAB): 421(M+H)⁺.

b) 실시예 6b) 및 1f)와 유사하게, 실시예 8a)의 생성물 4g을 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 93:5:2) 및 디에틸 에테르로부터 결정화한 후에 원하는 아세테이트 1.5g을 수득한다. 융점 188 내지 189°C MS(FAB): 432(M+H)⁺.

[실시예 9]

t-부틸 [[1-[N²-(p-아미디노벤조일)-N⁵-(t-부톡시카보닐)-L-오르니틸]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 5.4g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N²-(p-아미디노벤조일)-L-오르니틸]-4-피페리디닐]옥시아세트산 4.9g을 수득한다. MS(FAB):

420(M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ$ (c = 0.8, MeOH).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 1d)에 개시한 바와 같이 N²-Z-N⁵-Boc-L-오르니틴 10.2g을 4-피페리디닐록시아세테이트 6g과 반응시킴으로써, 에틸 아세테이트/헥산(1:1)으로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 [[1-[N²-(벤질록시카보닐)-N⁵-(t-부톡시카보닐)-L-오르니틸]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 11g을 수득한다. MS(FAB): 564(M+H)⁺.

b) 실시예 1e)에 개시된 바와 같이 a)의 생성물 11g을 가수소 분해시킴으로써 t-부틸 [[1-[N⁵-(t-부톡시카보닐)-L-오르니틸]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 9g을 수득한다. MS(FAB): 430(M+H)⁺.

c) 실시예 1f)에 개시된 바와 같이 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 4.4g과 b)의 생성물 9g을 반응시킴으로써 원하는 출발 물질 5.7g을 수득한다. MS(FAB): 576(M+H)⁺.

[실시예 10]

t-부틸 [[1-[N²-(p-N-(t-부톡시카보닐)-아미디노벤조일)-N⁶-(t-부톡시카보닐)-L-리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 0.54g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N²-(p-아미디노벤조일)-L-리실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.35g을 수득한다. MS(FAB): 434(M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$ (c = 0.8, 물).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 1d)에 개시한 바와 같이 N²-Z-N⁶-Boc-L-리신 2.8g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 2g과 반응시킴으로써, 에틸 아세테이트/헥산(1:1)으로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 [[1-[N²-(벤질록시카보닐)-N⁶-(t-부톡시카보닐)-L-리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 2.6g을 수득한다. MS(FAB): 578(M+H)⁺.

b) 실시예 1e)에 개시된 바와 같이 생성물 2.6g을 가수소분해시킴으로써 t-부틸 [[1-[N⁶-(t-부톡시카보닐)-L-리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 2g을 수득한다. MS(FAB): 444(M+H)⁺.

c) 실시예 4c)에 개시된 바와 같이 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 1g과 b)의 생성물 2g을 반응시킴으로써 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올 20:1)시킨후에, 원하는 출발 물질 1.95g을 수득한다. MS(FAB): 690(M+H)⁺.

[실시예 11]

t-부틸 [[1-N-[(p-아미디노벤조일)-L-페닐글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 0.4g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-페닐글리실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.25g을 수득한다. 융점 250°C 이상(에틸 아세테이트/디에틸에테르 1:1).

MS(FAB): 439(M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +6.5^\circ$ (c = 0.6, MeOH).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다 :

a) 실시예 8a)에 개시된 바와 같이 Z-L-페닐글리신 N-하이드록시 숙신이미드 에스테르 3.5g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 1.85g과 반응시킴으로써, 석유 에테르/디에틸 에테르(1:1)로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 [[1-N-(벤조일록시카보닐-L-페닐글리실)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 3.8g을 수득한다. MS(FAB): 349(M+H)⁺.

b) 실시예 6b)에 개시된 바와 같이 생성물 4.7g을 가수소분해 시킴으로써 [[1-(L-페닐글리실)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 3.2g을 수득한다. MS(FAB): 349(M+H)⁺.

c) 실시예 1f)에 개시된 바와 같이 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 2.2g과 b)의 생성물 3.2g을 반응시킴으로써 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 95:5:2)시킨 후에, 원하는 아세테이트 0.4g을 수득한다. 융점 207 내지 220°C(에틸 아세테이트, 분해), MS(FAB): 495(M+H)⁺.

[실시예 12]

t-부틸 [[1-[1-(p-아미디노벤조일)-2-메틸-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 0.5g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[1-(p-아미디노벤조일)-2-메틸-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.14g을 수득한다. 융점 219 내지 220°C(아세트니트릴). MS(FAB):

417(M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +17.1^\circ$ (c = 0.9, MeOH).

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 2-메틸-L-프롤린 하이드로브로마이드를 실시예 2b)와 유사하게 p-시아노벤조일 클로라이드와 반응시킴으로써 1-(p-시아노벤조일)-2-메틸-L-프롤린을 수득한다. MS(EI): 213(M-COOH)⁺.

b) t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 1.67g을 1-(p-시아노벤조일)-2-메틸-L-프롤린의 산 염화물[a] 단계의 생성물을 염화 티오날로 처리함으로써 수득함] 0.8g과 반응시킴으로써 t-부틸 [[1-[1-(p-시아노벤조일)-2-메틸-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 0.89g을 수득한다. 융점 180 내지 182°C(에틸 아세테이트).

c) b)의 생성물 0.89g을 실시예 2A)B)C)에서 개시한 바와 같이 연속적으로 처리함으로써, 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18; 물/메탄올 9:1)시킨 후에, 원하는 아세테이트 0.59g을 수득한다. 융점 191 내지 192°C(에틸 아세테이트, 분해). MS(FAB): 473(M+H)⁺.

[실시예 13]

t-부틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-3-페닐-L-알라닌]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 2.5g으로부터 실시예 1과 유사하게 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-3-페닐-L-알라

닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 1.9g을 수득한다. 융점 234 내지 235°C(에틸 아세테이트). $[\alpha]_D^{20} = 17.9^\circ$ (c = 1.0, MeOH). MS(EI): 453(M+H)⁺.

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 2.15g을 실시예 2b)에 개시된 바와 같이 Z-L-페닐알라닌 3.0g과 반응시킴으로써 t-부틸 [[1-(N-벤질록시 카보닐-3-페닐-L-알라닌)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 4.8g을 수득한다. MS(FAB): 497(M+H)⁺.

b) 실시예 6b)에 개시된 바와 같이 생성물 4.8g을 가수소분해시키고 연속적으로 실시예 1f)에 개시된 바와 같이 p-아미디노 벤조일클로라이드 하이드로클로라이드 2.0g과 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 22:2:1)시킨 후에, 원하는 아세테이트 2.5g을 수득한다. 융점 176 내지 178°C(디에틸 에테르). MS(FAB): 509(M+H)⁺.

[실시예 14]

t-부틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-3-(p-t-부톡시페닐)-L-알라닌]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 2.5g으로부터 실시예 1과 유사하게 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18, 물/메탄올 구배)시킨 후에, 트리플루오로아세테이트로서 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 1.0g을 수득한다. 융점 125 내지 130°C(에틸 아세테이트, 분해). MS(FAB): 469(M+H)⁺.

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 2.15g을 실시예 2b)에 개시한 바와 같이 N-Z-(OtBu)-L-티로신 3.71g과 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔; 디에틸 에테르/석유 에테르 1:1)시킨 후에, t-부틸 [[1-N-(벤질록시카보닐)-3-[p-(t-부톡시페닐)-L-알라닌]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 4.8g을 수득한

다. 융점 96°C(디에틸 에테르), MS(EI): 417(M-C₇H₇-C₄H₈)⁺, $[\alpha]_D^{20} = +5.4^\circ$ (c = 0.8, CH₃OH).

b) 실시예 6b)에 개시된 바와 같이 선행 단계의 생성물 4.8g을 가수소분해시키고 연속적으로 실시예 1f)에 개시된 바와 같이 p-아미디노벤조일클로라이드 하이드로클로라이드 1.5g과 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔; 디클로로메탄/메탄올/아세트산 22:2:1)시킨 후에, 원하는 아세테이트 2.6g을 수득한다. 융점 170 내지 172°C(디에틸 에테르). MS(FAB): 581(M+H)⁺.

[실시예 15]

메틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 트리플루오로아세테이트 0.09g을 실시예 14에 개시된 크로마토그래피의 부산물로서 단리한다. 융점 189 내지 190°C(에틸 아세테이트). MS(FAB): 483(M+H)⁺.

[실시예 16]

[[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트리플루오로아세테이트(실시예 14) 0.58g을 클로라민 T에 이어서 물/DMF 8:1중의 요오드화 나트륨과 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18 물/아세트오닐트릴 구배)시킨 후에, [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-3-(4-하이드록시-3-요오도페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.04g을 수득한다. 융점 230°C(물, 분해). MS(FAB): 595(M+H)⁺.

[실시예 17]

[[1-[N-(p-아미디노벤조일)-3-(4-하이드록시-3,5-디요도페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.09g을 또한 실시예 16에 개시한 반응으로부터 단리시킨다. 융점 220 내지 221°C(물, 분해). MS(FAB): 720(M+H)⁺.

[실시예 18]

t-부틸 [[1-[3-t-부톡시-N-[p-[N-(t-부톡시카보닐)아미디노]벤조일]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.3g을 빙초산중의 염화 수소로 처리함으로써, 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18, 메탄올/물 구배)시킨 후에 [[1-[3-아세톡시-N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트

산의 하이드로클로라이드 0.45g을 수득한다. $[\alpha]_D^{20} = +0.9$ (c = 1.0, MeOH). MS(FAB): 435(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) Z-L-Ser(tBu)-OH 7.5g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 7.0g과 커플링시키고 연속해서 실시예 1d)e)에 개시된 바와 같이 생성물을 가수소분해시킴으로써 t-부틸 [[1-(3-t-부톡시-L-알라닐)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트 10.6g을 수득한다. 융점 76 내지 78°C. MS(FAB): 359(M+H)⁺.

b) 선행 단계의 생성물 9.9g을 트리에틸아민의 존재하에서 DMF 중의 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 5.2g과 반응시키고 연속해서 디-t-부틸 디카보네이트로 연속적으로 처리함으로써, 디클로로메탄/메탄올(20:1)에 이어서 에틸 아세테이트/헥산(3:1)으로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 [[1-[3-t-부톡시-N-[p-[N-(t-부톡시카보닐)아미디노벤조일]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 4.3g을 수득한다. 융점 162 내지 165°C. MS(FAB): 605(M+H)⁺.

[실시예 19]

t-부틸 [[1-[3-t-부톡시-N-[p-[N-(t-부톡시카보닐)아미디노]벤조일]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트(실시예 18) 1.0g을 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18, 물)시킨 후에, 실시예 1과 유사하게 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-세릴]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트리플루오로아세테이트 0.58g을

수득한다. $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$ (c = 1.0, 물). MS(FAB): 393(M+H)⁺.

[실시예 20]

L-N-(p-아미디노벤조일)-3-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디닐]카보닐-β-알라닌 t-부틸 에스테르 5g을 에틸 아세테이트/THF를 사용하여 결정화시킨 후에 실시예 1과 유사하게 L-N-(p-아미디노벤조일)-3-[[4-(카복시메톡시)피페리디노]카보닐-β-알라닌의 트리플루오로아세테이트 2.0g을 수득한다. 융점 145 내지 150°C. MS(FAB): 421(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) A-L-Asp(O-tBu)-OH의 일수화물 11g을 실시예 2b)에 개시된 바와 같이 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 7.0g과 커플링시킴으로써 L-N-(벤질록시카보닐)-3-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]-β-알라닌 t-부틸에스테르 16g을 수득한다. MS(FAB): 521(M+H)⁺.

b) 선행 단계의 생성물 17g을 실시예 6b)에서와 같이 가수소 분해시킨 후에 L-3-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]-β-알라닌 t-부틸 에스테르 11g을 단리한다. MS(FAB): 387(M+H)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 11g을 실시예 1f)에서와 같이 p-아미디노 벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 6.9g과 커플링시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 디클로로메탄/메탄올 9:1) 시킨 후에, 원하는 출발 물질 10.2g을 단리한다. MS(FAB): 533(M+H)⁺.

[실시예 21]

[[1-[N-(p-아미디노벤조일)-4-t-부톡시-L-글루탐모일]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 0.5g을 에틸 아세테이트를 사용하여 결정화시킨 후에 실시예 1과 유사하게 [[1-N-(p-아미디노벤조일)-L- α -글루탐모일]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트리플루오로아세테이트 0.25g을 수득한다. 용점 105 내지 108°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ \quad (c = 0.8, \text{메탄올}). \text{MS(FAB): } 435(\text{M}+\text{H})^+$$

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

- Z-L-Glu(OtBu)-OH 11g을 실시예 1d)에 개시한 바와 같이 t-부틸 4-피페리디닐옥시아세테이트 7.0g과 커플링시킴으로써 t-부틸 [[1-[N-(벤질록시카보닐)-4-t-부톡시-L-글루탐모일]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.54g을 수득한다. MS(FAB): 535(M+H)⁺.
- 선행 단계의 생성물 15.4g을 실시예 6b)에서와 같이 가소수 분해시킨 후에 t-부틸 [[1-(4-t-부톡시-L-글루탐모일)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 7.5g을 수득한다. MS(FAB): 401(M+H)⁺.
- 선행 단계의 생성물 7.5g을 실시예 1f)에서와 같이 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 3.9g과 커플링시킴으로써, t-부틸 [[1-[N-아미디노벤조일]-4-t-부톡시-L-글루탐모일]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 6.9g을 수득한다. MS(FAB): 547(M+H)⁺.

[실시예 22]

t-부틸 [[(R/S)-1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-3-피페리디닐]메톡시]아세테이트 2g 을 실시예 1 과 유사하게 [[(R/S)-1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-3-피페리디닐]메톡시]아세트산의 트리플루오로아세테이트 0.6g을 수득한다. 용점 87 내지 90°C(에틸 아세테이트). MS(FAB): 391(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

- rac-3-(하이드록시메틸)피페리딘으로부터 실시예 1a)와 유사하게 rac-N-벤질록시카보닐-3-(하이드록시메틸)피페리딘을 수득한다. MS(EI): 249(M)⁺.
- a)의 생성물로부터 실시예 1b)와 유사하게 벤질 rac-3-[[t-부톡시카보닐]메톡시]메틸]-1-피페리딘카복실레이트를 수득한다. MS(EI): 307(M-C₄H₈)⁺.
- b)의 생성물을 실시예 1c)와 유사하게 t-부틸 rac-(3-피페리디닐메톡시)아세테이트로 수소화시킨다. MS(EI): 172(M-C₄H₈)⁺.
- c)의 생성물을 실시예 1d)에서와 같이 Z-L-알라닌과 커플링시킴으로써 벤질 [(S)-1-[[R/S]-3-[[t-부톡시카보닐]메톡시]피페리디노]카보닐]에틸]카바메이트를 수득한다. MS(EI): 434(M)⁺.
- d)의 생성물을 실시예 1e)에서와 같이 수소화시킴으로써 t-부틸 [[R/S]-1-L-알라닐-3-피페리디닐]메톡시]아세테이트의 아세테이트를 수득한다. MS(EI): 285(M-CH₃)⁺.
- e)의 생성물을 실시예 1f)에서와 같이 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드와 커플링시킴으로써, 크로마토그래피(실릴화된 실리카겔 RP-18)시킨 후에 원하는 출발 물질을 수득한다. MS(FAB): 447(M+H)⁺.

[실시예 23]

t-부틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 2.7g을 실시예 1과 유사하게 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.7g을 수득한다. 용점 280°C 이상(물/메탄올). MS(FAB): 521(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

- 4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-올로부터 실시예 1a)와 유사하게 벤질 4-하이드록시-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-1-피페리딘카복실레이트를 수득한다. MS(EI): 379(M)⁺.
- a)의 생성물로부터 실시예 1b)와 유사하게 벤질 4-[[t-부톡시카보닐]메톡시]-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-1-피페리딘 카복실레이트를 수득한다. MS(FAB): 494(M+H)⁺.
- b)의 생성물을 실시예 1e)에서와 같이 수소화시킴으로써 [[4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트를 수득한다. MS(EI): 227(M-C₆H₁₂O₃)⁺.
- c)의 생성물을 실시예 1d)에서와 같이 Z-L-알라닌과 커플링시킴으로써 벤질 [(S)-1-[[4-[[t-부톡시카보닐]메톡시]-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-1-피페리디닐]카보닐]에틸]카바메이트를 수득한다. MS(FAB): 565(M+H)⁺.
- e) d)의 생성물을 실시예 1e)에서와 같이 수소화시킴으로써 t-부틸-1-[[L-알라닐-4-(α, α, α -트리플루오로-m-톨릴)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트를 수득한다.

오로-m-톨릴)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트의 아세테이트를 수득한다. MS(EI): 415(M-CH₃)⁺.

f) e)의 생성물을 실시예 1f)에서와 같이 p-아미디노벤조일클로라이드 하이드로클로라이드와 커플링시킴으로써, 원하는 출발 물질을 수득한다. MS(EI): 577(M+H)⁺.

[실시예 24]

디클로로메탄 10ml 및 트리플루오로아세트산 10ml 중의 t-부틸 [[1-[1-(p-아미디노벤조일)-L-프로필]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 150mg 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 증발시킨다. 잔류물을 에테르에 현탁시키고 흡입여과한다. [[1-[1-(p-아미디노벤조일)-L-프로필]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 트리플루오로아세테이트 141mg을 수득한다. 융점 234 내지 236℃.

출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 디클로로메탄 300ml 및 5% 탄산수소 나트륨 용액 150ml 중의 4-시아노벤조일 클로라이드 4.97g, L-프롤린 3.45g 및 테트라메틸암모늄 설페이트 0.73g 을 48시간동안 교반한다. 수성상을 3N 황산으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 물을 사용하여 실리카겔(RP-18)상에서 크로마토그래피시켜 1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린 3.70g을 수득한다. 융점 80 내지 85℃.

b) 1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린 250mg을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 215mg과 커플링시키고, 에틸 아세테이트/메탄올(98:2)로 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨 후에, t-부틸 [[1-[1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 300mg을 수득한다. MS: 422(M+H)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 1g을 실시예 2A)B)C)에서와 같이 처리하여 t-부틸 [[1-[1-(p-티오카바모일)벤조일]-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트(융점 108-110℃)를 통해 원하는 아세테이트(융점 100℃, 분해) 72mg을 수득한다.

[실시예 25]

실시예 24 와 유사하게, t-부틸 [[1-[(4R)-1-(p-아미디노벤조일)-4-벤질록시-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 하이드로요오다이드 150mg을 실리카겔 (RP-18, 물/THF 95:5)상에서 크로마토그래피시킨 후에 [[1-[(4R)-1-(p-아미디노벤조일)-4-벤질록시-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 72mg을 수득한다. 융점 226 내지 227℃.

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 트리에틸아민 1.46ml을 디클로로메탄 50ml 중의 (4R)-하이드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 905mg 및 4-시아노벤조일클로라이드 828mg 용액에 가한다. 상기 용액을 교반한 후에 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트/헥산 5:1)상에서 크로마토그래피시켜 (4R)-1-(p-시아노벤조일)-4-하이드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 810mg을 수득한다. 융점 101 내지 102℃.

b) 트리플루오로메탄설포산 40μl를 사이클로헥산 5ml 및 디클로로메탄 5ml 중의 선행 단계 생성물 730mg 및 벤질트리클로로아세트이미데이트 600μl 용액에 적가한다. 생성된 침전물을 흡입하에 여과하고 여액을 5% 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트)상에서 크로마토그래피시켜 (4R)-4-벤질록시-1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린 메틸 에스테르 940mg 을 수득한다. MS: 305(M-59).

c) 선행 단계의 생성물 880mg 및 2N 수산화 리튬 용액 1.2ml을 메탄올 10ml 중에서 교반한다. 메탄올을 제거한 후에 수성 잔류물을 1N 염산 2.4ml로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 건조시키고 증발시켜 (4R)-4-벤질록시-1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린 470mg을 수득한다. 융점 58 내지 60℃.

d) c)의 생성물 450mg을 HBTU의 존재하에서 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 280mg과 커플링시킨다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고 에틸 아세테이트상을 5% 탄산수소나트륨 용액, 1N 황산수소 칼륨 용액 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔(디클로로메탄/메탄올 98:2)상에서 크로마토그래피시킨 후에 t-부틸 [[1-[(4R)-4-벤질록시-1-(p-시아노벤조일)-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 500mg을 수득한다. MS: 548(M+H)⁺.

e) 선행 단계의 생성물 400mg을 실시예 2A)B)C)에서와 같이 처리하여 원하는 아세테이트 177mg을 수득한다. 하이드로요오다이드의 융점: 148 내지 150℃.

[실시예 26]

디클로로메탄 20ml 및 트리플루오로아세트산 20ml 중의 t-부틸 [[1-[(4R)-1-(p-아미디노벤질)-4-하이드록시-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.60g 용액을 2시간동안 실온에서 교반하고 증발시킨다. 잔류물을 에탄올에 용해시키고 물로 처리한다. 침전물을 흡입여과하고 건조시켜 [[1-[(4R)-1-(p-아미디노벤조일)-4-하이드록시-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 트리플루오로아세테이트 1.25g 을 수득한다. 융점 220℃.

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) (4R)-1-(벤질록시카보닐)-4-하이드록시-L-프롤린 14.78g을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 12.0g 과 커플링시키고, 실리카겔(에틸 아세테이트/메탄올 95:5)상에서 크로마토그래피시킨 후에, t-부틸 [[1-[(4R)-1-(벤질록시카보닐)-4-하이드록시-L-프롤린]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 17.83g 을 수득한다.

MS: 463(M+H)⁺.

b) Pd/C(10%) 2.0g의 존재하에서 에탄올중의 선행단계의 생성물 17.0g을 수소화시켜, 촉매를 여과하고 농축시킨 후에, t-부틸 [[1-[(4R)-4-하이드록시-L-프롤릴]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 11.06g을 수득한다. MS: 329(M+H)⁺.

c) 선행단계의 생성물 2.0g을 실시예 1f)에 따라 p-아미디노벤조일 클로라이드 1.34g과 반응시켜 원하는 아세테이트 1.95g을 수득한다.

[실시예 27]

디클로로메탄 20ml 및 트리플루오로아세트산 20ml 중의 t-부틸 [[1-[[1-(p-아미디노벤조일)-2-피페리디닐]카보닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 700mg 용액을 3시간동안 실온에서 교반하고 증발시킨다. 잔류물을 에탄올에 용해시키고 에테르로 처리한다. 침전물을 흡입여과하고 건조시키고 실리카겔(RP-18, 물/THF 9:1)상에서 크로마토그래피시켜 [[1-[[1-(p-아미디노벤조일)-2-피페리디닐]카보닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 111mg을 수득한다. 용점 233 내지 234°C.

아세테이트 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 1-(벤조일옥시카보닐)-2-피페리딘카복실산 5.26g을 t-부틸 4-피페리디닐옥시아세테이트 4.30g과 커플링시키고, 실리카겔(에틸 아세테이트/헥산 2:1)상에서 크로마토그래피시켜, 벤질 2-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]-1-피페리딘카복실레이트 7.33g을 수득한다. MS: 461(M+H)⁺.

b) Pd/C(10%) 0.4g의 존재하에서 선행단계의 생성물 4.6g을 수소화시켜, 촉매를 여과하고 용매를 농축시킨 후에, t-부틸 [[1-(2-피페리디닐카보닐)-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 3.2g을 수득한다. MS: 327(M+H)⁺.

c) 선행단계의 생성물 3.26g을 실시예 1f)에 따라 p-아미디노벤조일 클로라이드 2.49g과 반응시켜 원하는 아세테이트 1.56g을 수득한다. 용점 93 내지 95°C.

[실시예 28]

디클로로메탄 5ml 및 트리플루오로아세트산 5ml 중의 t-부틸 [[(1RS, 2RS, 3RS, 4SR)-[[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]아미노]-2,3-디아세톡시사이클로헥실]옥시]아세테이트 하이드로 클로라이드 130mg 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 농축시킨다. 잔류물을 에테르에 현탁시키고 흡입 여과하여 [[1RS, 2RS, 3RS, 4SR)-4-[[N-(아미디노벤조일)-L-알라닐]아미노]-2,3-디아세톡시사이클로헥실]옥시]아세트산 트리플루오로아세테이트 126mg 수득한다. MS: 507(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) DMF 중의 시스-4-아미노-2-사이클로헥센-1-올 4.64g, N-(벤질옥시카보닐옥시)숙신이미드 10.2g 및 트리에틸아민 5.7ml 용액을 에테르로 희석하고, 교반한 후에, 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 건조 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트/헥산 2:1)상에서 크로마토그래피시켜 벤질(1RS, 4SR)-4-하이드록시-2-사이클로헥센-1-카바메이트 5.62g을 수득한다. MS: 156(M+H)⁺.

b) 선행 단계의 생성물 2.1g을 상 전이 조건(톨루엔 30ml, 50% 수산화 나트륨 용액 30ml, 테트라부틸암모늄 수소 설페이트 100mg)하에서 t-부틸 브로모아세테이트 1.76ml 과 반응시킨다. 교반한 후에 유기상을 분리시키고, 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고 건조농축시킨다. 잔류물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 3:1)상에서 크로마토그래피시켜 벤질(1RS, 4SR)-4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]-2-사이클로헥센-1-카바메이트 1.91g을 수득한다. MS: 333(M-28)⁺.

c) 아세톤 20ml 및 물 10ml 중의 선행 단계의 생성물 722mg, N-에틸모르폴린 N-옥사이드 280mg 및 오스뮴 테트라옥사이드 26mg 용액을 교반하고 이어서 아세톤을 감압하에서 제거하고 수성상을 에테르로 추출한다. 유기상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜, 실리카겔(에틸아세테이트/헥산 2:1)상에서 크로마토그래피시킨 후에 벤질(1RS, 2RS, 3SR, 4SR)-4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]-2,3-디하이드록시사이클로헥산카바메이트 476mg 을 수득한다. MS: 396(M+H)⁺.

d) 에탄올 10ml 중의 선행단계의 생성물 728g 용액을 10% Pd/C 100mg 의 존재하에서 수소화시킨다. 이어서, 촉매를 여과하고, 여액을 증발시키고 잔류물을 HBTU 697mg 및 트리에틸아민 200μl 의 존재하에서 THF 30ml 중의 N-벤질옥시카보닐-L-알라닌 410mg 과 커플링시킨다. 반응용액을 에테르로 희석하고, 중탄산 나트륨 포화 용액 및 염화 나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조 농축시킨다. 실리카겔(에틸 아세테이트/메탄올 95:5)상에서 크로마토그래피시켜 벤질[(S)-1-[[1RS, 2SR, 3SR, 4SR)-4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]-2,3-디하이드록시사이클로헥실]카바모일]에틸]카바메이트 521mg 을 수득한다. MS: 467(M+H)⁺.

e) 아세트산 무수물 10ml 및 피리딘 10ml 중의 선행단계의 생성물 800mg 을 아세틸화시키고 반응용액을 농축시켜, 실리카겔(에틸 아세테이트/헥산 2:1)상에서 크로마토그래피시킨 후에 벤질[(S)-1-[[1RS, 2SR, 3SR, 4SR)-4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]-2,3-아세톡시사이클로헥실]카바모일]에틸]카바메이트 670mg 을 수득한다. MS: 551(M+H)⁺.

f) 10% Pd/C 100mg 의 존재하에서 에탄올 10ml 중의 상기 단계의 생성물 670mg 을 수소화시키고 촉매를 여과하고 용액을 증발시켜, p-아미디노벤조일 클로라이드 329mg 으로 처리(실시예 1f)와 유사하게)하고 실리카겔(RP-18, 물/메탄올 9:1)상에서 크로마토그래피시킨 후에 원하는 출발 물질 230mg 을 수득한다.

MS: 563(M+H)⁺.

[실시예 29]

메탄올 10mℓ 중의 실시예 28의 생성물 220mg 및 탄산칼륨 300mg 을 실온에서 교반하고 이어서 메탄올을 증발시킨다. 실리카겔(RP-18, 물/아세트니트릴 95:5)상에서 크로마토그래피 시킨 후에 [(1RS, 2RS, 3RS, 4SR)-4-[[N-(p-아미디노벤조일)-L-알라닐]아미노]-2,3-디하이드록시사이클로헥실]옥시]아세트산 110mg을 수득한다.

[실시예 30]

메틸 rac-[p-[[1-(p-시아노벤조일)-2-피롤리디닐]카보닐]페녹시]아세테이트 1.3g 을 실시예 2A)B)C)에 개시된 바와 같이 처리하여, 크로마토그래피(실리화된 실리카겔 RP-18, 물/메탄올 구배) 및 에탄올로부터 재결정시킨 후에 메틸 rac-[p-[[1-(p-아미디노벤조일)-2-피롤리디닐]카보닐]페녹시]아세테이트의 아세테이트 0.45g 을 수득한다. 융점 210 내지 211°C. MS(FAB): 410(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) p-벤질록시브로모벤젠 8.3g 및 마그네슘 부스러기 0.8g으로 부터의 그리나드 시약을 THF 중의 Z-L-프롤린 N-메톡시메틸아미드와 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르/석유 에테르 1:1) 시킨 후에, rac-1-(벤질록시카보닐)-2-(p-벤질록시벤조일)피롤리딘 4.3g을 단리시킨다. MS(EI): 211(C₁₄H₁₁O₂)⁺, 204(C₁₂H₁₄O₂)⁺.

b) 선행 단계의 생성물 3.3g을 실시예 6b)에서와 같이 수소화시키고 연속해서 트리에틸아민의 존재하에서 DMF 중의 p-시아노벤조일 클로라이드 1.32g과 반응시킴으로써 rac-1-(p-시아노벤조일)-2-(p-하이드록시벤조일)피롤리딘 2.8g을 수득한다. 융점 194 내지 196°C(에틸 아세테이트). MS(EI): 320(M)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 2.8g을 탄산칼륨의 존재하에서 DMF중의 메틸 브로모아세테이트 1.53g과 반응시켜, 크로마토그래피(실리카겔, 디클로로메탄/메탄올 99:1)시킨 후에, 원하는 출발 물질 1.3g을 수득한다. MS(EI): 392(M)⁺.

[실시예 31]

수성 아세트산중의 실시예 30의 생성물 0.30g을 가열함으로써, 크로마토그래피(실리화된 실리카겔 RP-18, 물/아세트니트릴 구배)시킨 후에 rac-[[[1-(p-아미디노벤조일)-2-피롤리디닐]카보닐]페녹시]아세트산 0.11g을 수득한다. 융점 250°C 이상. MS(FAB): 396(M+H)⁺.

[실시예 32]

디메틸 [[4-[1-(p-시아노벤조일)-DL-프롤릴]-m-페닐렌]디옥시]디아세테이트 0.85g을 실시예 2A)B)C)에 개시된 바와 같이 처리함으로써 크로마토그래피(실리화된 실리카겔 RP-18, 물/메탄올 구배) 및 디에틸 에테르로부터 재결정시킨 후에 디메틸 [[4-[1-(p-아미디노벤조일)-DL-프롤릴]-m-페닐렌]디옥시]디아세테이트의 아세테이트 0.09g을 수득한다. 융점 93 내지 95°C. MS(FAB): 498(M+H)⁺.

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 메틸 3-하이드록시페녹시아세테이트 4g의 마그네슘염을 Z-L-프롤리날 5.8g과 반응시키고 반응물을 30c)에 개시된 바와 같이 메틸 브로모아세테이트 3.8g 으로 에테르화시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르/석유 에테르 4:1)시킨 후에, 디메틸 [[4-[(RS)-[1-(벤질록시카보닐)-DL-프롤릴]하이드록시메틸]-m-페닐렌]디옥시]디아세테이트 7.6g 을 수득한다. MS(FAB): 488(M+H)⁺.

b) 선행 단계의 생성물 5.3g 을 디에틸 에테르중의 존스 시약 7.5mℓ 로 산화시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 디클로로메탄/메탄올 99:1)시킨 후에, 디메틸 [[4-[1-(벤질록시카보닐)-DL-프롤릴]-m-페닐렌]디옥시]디아세테이트 2.2g 을 수득한다. MS(EI): 485(M)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 2.2g 을 실시예 6b)에서와 같이 수소화시키고 연속해서 트리에틸아민의 존재하에서 클로로포름중의 p-시아노벤조일 클로라이드 1.0g 과 반응시킴으로써 크로마토그래피(실리카겔, 디클로로메탄/메탄올 99:1)시킨 후에 원하는 출발물질 0.85g 을 수득한다. MS(EI): 480(M)⁺.

[실시예 33]

실시예 32 의 생성물 0.09g 을 50°C 에서 메탄올중의 수성 수산화 나트륨을 사용하여 가수분해시킴으로써, 아세트산으로 중화시키고, 크로마토그래피(실리화된 실리카겔 RP-18, 물/아세트니트릴 구배) 및 에탄올로부터 결정화시킨 후에 [[4-[1-(p-아미디노벤조일)-DL-프롤릴]-m-페닐렌]디옥시]아세트산의 일나트륨염 0.09g 을 수득한다. 융점 241 내지 242°C. MS(FAB): 492(M+Na)⁺, 470(M+H)⁺.

[실시예 34]

[[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]4-피페리디닐]옥시]아세트산(실시예 14) 0.47g을 촉매량의 농황산의 존재하에 에탄올중에서 에스테르화시킴으로써, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/에탄올 구배)시킨 후에, 에틸 [[1-[N-(p-아미디노벤조일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 헤미살페이트 0.3g 을 수득한다. 융점 182 내지 184°C(에탄올). MS(ISO = 이온스프레이): 497(M+H)⁺.

[실시예 35]

t-부틸 [[1-[N-[5-(1-t-부톡시포름아미도)펜타노일]-3-(p-t-부톡시페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 0.48g을 디에틸 에테르로부터 결정화시킨 후에 실시예 1과 유사하게 [[1-[N-(5-아미노펜타노일)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트리플루오로아세테이트 염 0.2g을 수득한다. 융점 78 내

지 88°C(분해). $[\alpha]_D^{20} = +11.6^\circ$ (c=0.7, 메탄올). MS(FAB): 422(M+H)⁺.

에스테르 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

t-부틸 [[1-[3-(p-t-부톡시페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트(실시예 14a)의 생성물을 가수 소분해시킴으로써 제조함) 0.7g 을 HBTU 및 N-메틸모르폴린의 존재하에서 N-Boc-5-아미노펜타노산 0.35g 과 실시예 2b)에서와 같이 반응시켜 에스테르 출발물질 0.55g 을 수득한다. $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ (c=0.4, 메탄올). MS(FAB): 634(M+H)⁺.

[실시예 36]

[(S)-3-(p-아미디노벤즈아미도)-3-[[4-(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]프로필]t-부틸카바메이트 0.6g 을 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 THF 중에서 연마시킨 후에 실시예 1과 유사하게 [[1-[(S)-2-(p-아미디노벤즈아미도)-4-아미노부타노일]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 트

리플루오로 아세테이트 염 0.26g을 수득한다. 융점 170°C 이상(분해). $[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ$ (c=0.5, 물). MS(EI): 406(M+H)⁺.

출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다.

a) t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트 1.0g 을 HBTU 및 훔니그(**Hünig**)염기의 존재하에서 N²-Fmoc-N⁴-Boc-(S)-2,4-디아미노부티르산 2.0g 과 실시예 2b)에 개시한 바와 같이 반응시켜, 크로마토그래피(실리카겔 EtOAc/헥산 1:1.5)시킨 후에, 3-t-부틸-1-(플루오렌-9-일메틸)-(S)-1-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]트리메틸렌디카바메이트 2.2g 을 수득한다. MS(FAB): 638(M+H)⁺.

b) a)의 생성물 2.3g 을 피페리딘(DMF 중의 20%)과 반응시켜, 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/메탄올 4:1)시킨 후에, t-부틸[(S)-3-아미노-3-[[4-[(t-부톡시카보닐)메톡시]피페리디노]카보닐]프로필]카바메이트 0.65g 을 수득한다. MS(FAB): 416(M+H)⁺.

c) b)의 생성물 0.65g 을 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로 클로라이드 0.38g 과 실시예 1f)에서와 같이 반응시킴으로써 카바메이트 출발물질 0.6g 을 수득한다. MS(FAB): 562(M+H)⁺.

[실시예 37]

t-부틸 [[1-[N-[(5-아미디노-2-피리딜-카보닐)-3-(p-t-부톡시페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세트산의 아세테이트염 0.25g 을 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 에틸 아세테이트 중에서 연마시킨 후에 실시예 1)에서와 같이 [[1-[N-[(5-아미디노-2-피리딜)카보닐]-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세트산 0.12g을 수득한다. 융점 198 내지 200°C(분해). MS(FAB): 470(M+H)⁺.

출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다.

a) t-부틸[[1-[3-(p-t-부톡시페닐)-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 2.5g 을 실시예 1d)에서와 같이 5-시아노-2-피콜린산 0.85g 과 반응시켜 t-부틸[[1-[3-(p-t-부톡시페닐)-N-[[5-시아노-2-피리딜]카보닐]-L-알라닐]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 1.55g 을 수득한다. 융점 122 내지 123°C(디에틸 에테르/석유 에테르 4:1). MS(FAB): 565(M+H)⁺.

b) 선행단계의 생성물 1.43g 을 실시예 2a)b)c)에서 개시한 바와 같이 연속 처리하여 원하는 출발물질 0.98g 을 수득한다. 융점 183 내지 186°C. MS(EI): 582(M+H)⁺.

[실시예 38]

에틸 (S)-1-[2-(5-시아노피리딘-2-일카보닐아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 0.7g 을 실시예 2A)B)C)에 개시한 바와 같이 반응시켜, 물로부터 결정화시킨 후에 에틸 (S)-1-[2-(5-아미디노피리딘-2-일카보닐아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트의 아세테이트 염 0.1g 을 수득한다. 융점 180 내지 181°C(분해). MS(ISP): 512(M+H)⁺.

니트릴 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) N-Z-L-티로신 이수화물 7g 을 에틸 4-피페리디닐록시아세테이트(상응하는 t-부틸 에스테르(실시예 1c)를 트리플루오로아세트산에 이어서 에탄올성 염산으로 처리함으로써 수득함) 4.5g 과 실시예 d)에서와 같이 반응시킴으로써 에틸[[1-[N-(벤질록시카보닐)-L-티로실]-4-피페리디닐]옥시]아세테이트 6.5g 을 수득한다. 상기 생성물을 탄산 칼륨의 존재하에서 DMF 중의 요오드화 메틸로 처리함으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 염화 메틸렌/메탄올 99:1)시킨 후에 에틸(S)-1-[2-벤질록시카보닐아미노-3-(4-메톡시페

닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 4.2g 을 수득한다. $[\alpha]_D^{20} = +1.9^\circ$ (c=0.8, 메탄올). MS(ISP): 499(M+H)⁺.

b) a)의 생성물 4g 으로부터 실시예 1e)와 유사하게 에틸 (S)-1-[2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 3.5g 을 수득한다. MS(EI): 365(M+H)⁺.

c) b)의 생성물 1.46g 을 실시예 1d)에 따라 5-시아노-2-피콜린산 0.74g 과 커플링시켜, 실리카겔(염화 메틸렌/메탄올 40:1)상에서 크로마토그래피시킨후에 니트릴 출발 물질 0.72g 을 수득한다. MS(ISP): 495.5(M+H)⁺.

[실시예 39]

에틸 (S)-1-[2-(5-아미디노피리딘-2-일카보닐아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트(실시예 38)를 pH=12 에서 비누화시킴으로써, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 에탄올중에서 연마시킨후에, (S)-1-[2-(5-아미디노피리딘-2-일카보닐아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세트산을 수득한다. 융점 250℃ 이상. MS(ISP): 484.4(M+H)⁺.

[실시예 40]

에틸 (S)-1-[2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트(실시예 38b) 1.2g 을 실시예 1f)와 유사하게 3-피콜린중의 4-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로 클로라이드 0.77g과 커플링 시킴으로써, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 에틸 아세테이트로 연마시킨 후에 에틸 (S)-1-[2-(4-아미디노벤즈아미도)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]-피페리딘-4-일록시아세테이트의 하이드로클로라이드 0.25g을 수득한다. 융점 105 내지 107℃. MS(ISP): 511.3(M+H)⁺.

[실시예 41]

에틸(S)-1-[2-(4-아미디노벤즈아미도)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트(실시예 40)의 하이드로클로라이드 0.35g 을 pH=12 에서 비누화시킴으로써, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 에탄올/물로부터 결정화시킨 후에 (S)-1-[2-(4-아미디노벤즈아미도)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]-피페리딘-4-일록시아세테이트 0.05g 을 수득한다. 융점 191 내지 192℃. MS(ISP): 483.3(M+H)⁺.

[실시예 42]

t-부틸 [1-[N-(4-아미디노벤조일)-L-트립토파닐]피페리딘-4-일록시]아세테이트 1.6g 으로부터 실시예 1 과 유사하게 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배), 및 THF 및 아세트니트릴로 연마시킨 후에 [1-[N-(4-아미디노벤조일)-L-트립토파닐]피페리딘-4-일록시]아세트산 0.7g 을 수득한다. 융점 210℃(분해). MS(ISP): 492.2(M+H)⁺.

에스테르 출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) t-부틸 4-피페리딘일록시아세테이트(실시예 1c) 5.1g 을 실시예 2b)에 개시한 바와 같이 HBTU 및 N-메틸모르폴린의 존재하에서 Z-Trp-OH 8.0g 과 반응시켜, 크로마토그래피(실리카겔, 염화 메틸렌/메탄올 20:1)시킨 후에 t-부틸[1-(N-벤질록시카보닐-L-트립토파닐)피페리딘-4-일록시]아세테이트 11.5g 을 수득한다. MS(ISP): 536.0(M+H)⁺.

b) 메탄올중의 a)의 생성물 6.6g 용액을 10% Pd/C 및 포름산 암모늄의 존재하에서 비등온도로 가열한다. 여과 및 크로마토그래피(실리카겔, 염화 메틸렌/메탄올 9:1)시킨후에 t-부틸(1-L-트립토파닐-피페리딘-4-일록시)아세테이트 4.3g 을 수득한다. MS(EI): 384(M-NH₃)⁺.

c) b)의 생성물 1.9g을 실시예 1f)에 개시한 바와 같이 피리딘중의 4-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로 클로라이드 1.15g 과 반응시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 염화메틸렌/메탄올 7:1)시킨 후에 에스테르 출발물질 1.6g을 수득한다. MS(ISP): 548.3(M+H)⁺.

[실시예 43]

포름산중의 t-부틸 1-[N-(4-아미디노벤조일)-4'-핵실록시-L-페닐알라닐]피페리딘-4-일록시]아세테이트 3.2g 용액을 밤새 실온에서 정치시킨다. 농축시키고, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/메탄올 구배) 및 디에틸 에테르로 연마시킨 후에 [1-[N-(4-아미디노벤조일)-4'-핵실록시-L-페닐알라닐]피페리딘-4-일록시]아세트산 0.45g을 단리시킨다. 융점 160℃(분해). $[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$ (c=0.5, 메탄올). MS(ISP): 553.2(M+H)⁺.

에스테르 출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 실시예 38a)와 유사하게, t-부틸[[1-[N-(벤질록시카보닐)-L-티로실]-4-피페리딘]옥시]아세테이트 5.6g 을 80℃ 에서 1-요오도핵산과 반응시켜, 크로마토그래피(실리카겔, 핵산/에틸 아세테이트 2.5:1)시킨 후에 t-부틸[1-(N-벤질록시카보닐-4'-핵실록시-L-페닐알라닐)피페리딘-4-일록시]아세테이트 3.9g 을 수득한다. MS(EI): 445(M-Z-NH₂)⁺.

b) 메탄올중의 a)의 생성물 3.9g을 실시예 1c)에서와 같이 수소화시킴으로써 t-부틸[1-(4'-핵실록시-L-페닐알라닐)피페리딘-4-일록시]아세테이트 2.85g 을 수득한다. MS(EI): 462(M)⁺, 445(M-NH₃)⁺.

c) b)의 생성물 0.5g 을 실시예 1f)와 유사하게 피리딘중의 4-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로

라이드 0.3g 과 반응시킴으로써 크로마토그래피(실리카겔, 염화 메틸렌/메탄올 5:1)시킨후에 에스테르 출발물질 0.7g 을 수득한다. MS(ISP): 609.4(M+H)⁺.

[실시예 44]

포름산중의 t-부틸 (R,S)-1-[2-(4-아미노이미노메틸-N-메틸벤조일아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 0.65g 용액을 실온에서 밤새 정치시킨다. 농축 및 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/아세트니트릴 구배)시킨후에 (R,S)-1-[2-(4-아미노이미노메틸-N-메틸벤조일아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세트산 0.13g 을 단리시킨다. 융점 181-182°C. MS(ISP): 497.1(M+H)⁺.

에스테르 출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) Z-N-Me-Tyr(Me)-OH (J.A.C.S., 112, 1990, 7663) 1.38g 을 t-부틸 4-피페리디닐록시아세테이트(실시예 1c) 0.86g 과 커플링시킴으로써, 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르/헥산 5:1)시킨 후에 실시예 2b)에 개시된 바와 같이 t-부틸 (R,S)-1-[2-(N-벤질록시카보닐-N-메틸아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 1.6g 을 수득한다. MS(EI): 541.0(M+H)⁺.

b) 메탄올중의 a)의 생성물 1.5g 을 실시예 1c)에 개시한 바와 같이 수소화시킴으로써 오일 1.05g 을 수득하고, 이를 피리딘중의 4-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 0.58g 과 실시예 1f)에 개시한 바와 같이 직접 반응시킨다. 크로마토그래피(실리카겔, 염화 메틸렌/메탄올 9:1)시킨 후에, 에스테르 출발 물질 0.7g 을 수득한다. 융점 109 내지 111°C. MS(ISP): 553.24(M+H)⁺.

[실시예 45]

에탄올중의

(R,S)-1-[2-(4-아미노이미노메틸-N-메틸벤조일아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세트산 0.07g 을 실시예 34 에 개시된 바와 같이 에스테르화시킴으로써, 크로마토그래피(LiChroprep RP-18, 물/에탄올 구배) 및 디에틸 에테르로 연마시킨 후에, 에틸(R,S)-1-[2-(4-아미노이미노메틸-N-메틸벤조일아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로피오닐]피페리딘-4-일록시아세테이트 0.056g 을 수득한다. 융점 126 내지 128°C. MS(ISP): 525.5(M+H)⁺.

[실시예 46]

트리플루오로아세트산 5ml 을 염화 메틸렌 5ml 중의 t-부틸 (S)-시스-1-[2-(4-아미디노벤조일아미노)프로피오닐]-4-t-부톡시카보닐메톡시-피롤리딘-3-일록시아세테이트 100mg 에 가한다. 실온에서 교반한 후에 용매를 증발시키고 잔류물을 물/THF(0 내지 50%)를 사용하여 실리카겔 RP-18 상에서 크로마토그래피시킨다. (S)-시스-1-[2-(4-아미디노벤조일아미노)프로피오닐]-4-카복시메톡시피롤리딘-3-일록시아세트산 73mg 을 수득한다. MS: 437(M+H)⁺.

에스테르 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 톨루엔 10ml 중의 시스-N-벤질록시카보닐피롤리딘-3,4-디올 237mg, t-부틸 브로모아세테이트 1ml 및 테트라부틸암모늄 수소 설페이트 100mg 을 상 전이 조건하에서 50% 수산화 나트륨 용액 10ml 과 함께 교반한다. 유기상을 물로 세척하고 증발시킨다. 증발 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(1:3)을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 벤질시스-3,4-비스-t-부톡시카보닐메톡시-피롤리딘-1-카복실레이트 354mg 을 수득한다. MS: 354(M-111).

b) EtOH 10ml 중의 선행 단계의 생성물 320mg 을 10% Pd/C 100mg 의 존재하에서 수소화시키고, 2시간 후에 촉매를 여과하고 THF 10ml 중의 잔류물을 트리에틸아민 100μl 의 존재하에서 N-벤질록시카보닐-L-알리닌 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 224mg과 교반한다. 반응 용액을 에테르로 희석하고, 유기상을 1M KHSO₄ 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 t-부틸 (S)-시스-1-(2-벤질록시카보닐아미노프로피오닐)-4-t-부톡시카보닐메톡시피롤리딘-3-일록시아세테이트 260mg 을 수득한다. MS: 537(M+H)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 250mg을 10% Pd/C 100mg의 존재하에서 EtOH 10ml 중에서 수소화시키고, 4시간 후에 촉매를 여과하고 피리딘 10ml 중의 잔류물을 p-아미디노벤조일 클로라이드하이드로클로라이드 102mg 과 교반한다. 용액을 증발시키고 잔류물을 물/THF(5 내지 30%)를 사용하여 실리카겔 RP-18 상에서 크로마토그래피시켜 에스테르 출발 물질 143mg 을 수득한다. 융점 127°C (d).

[실시예 47]

에틸

(S)-8-[2-(4-아미노이미노메틸벤조일아미노)-3-(4-t-부톡시페닐)프로피오닐]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-엔도-3-일록시아세테이트 하이드로클로라이드 150mg 용액을 실온에서 CH₂Cl₂ 5ml 및 트리플루오로아세트산 2.5ml 중에서 교반하고 증발시킨다. 에테르를 갖는 잔류물을 흡입하에서 여과하여 결정을 수득하고 EtOH 5ml에 용해시킨다. 물 1ml에 용해된 NaOH 40mg 을 상기 용액에 가하고 혼합물을 실온에서 교반한다. 반응용액을 1N 염산으로 중화시키고 증발시킨다. 잔류물을 물/THF를 사용하여 실리카겔 RP-18 상에서 크로마토그래피시켜 (S)-8-[2-(4-아미노이미노메틸벤조일아미노)-3-(4-하이드록시페닐)프로피오닐]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-엔도-3-일록시아세트산 75mg을 수득한다. MS: 495(M+H)⁺.

에스테르 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 톨루엔 2ml 중의 에틸 디아조아세테이트 2ml 을 80℃ 에서 톨루엔 3ml 중의 N-벤질록시카보닐노르트로핀 1g 및 로동(II) 아세테이트 20mg 용액에 가한다. 3.5시간 후에 용액을 증발시키고 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(20 내지 50%)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨다. 벤질 엔도-3-에톡시카보닐메톡시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 555mg 을 수득한다. MS: 348(M+H)⁺.

b) EtOH 20ml 중의 선행 단계의 생성물 500mg 용액을 10% Pd/C 100mg 의 존재하에서 수소화시키고, 3시간 후에 촉매를 여과하고 여액을 증발시킨다. 잔류물을 THF 10ml 에 용해시키고 0℃ 에서 1시간동안 교반한 THF 10ml 중의 N-Z-L-Tyr(tBu)-OH 828mg, N-메틸모르폴린 140μl 및 HBTU 569mg 용액을 가한다. 교반한 후에 반응 용액을 증발시키고 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨다. 에틸 (S)-8-[2-벤질록시카보닐아미노-3-(4-t-부톡시페닐)프로피오닐]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-엔도-3-일록시아세테이트 650mg 을 수득한다. MS: 567(M+H)⁺.

c) 선행 단계의 생성물 600mg 을 10% Pd/C 100mg 의 존재하에서 EtOH 20ml 중에서 수소화시키고 16시간 후에 촉매를 여과하고 피리딘 10ml 중의 잔류물을 실온에서 p-아미디노벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드 262mg 과 교반한다. 용액을 증발시키고 잔류물을 물/THF(0 내지 50%)를 사용하여 실리카겔 RP-18 상에서 크로마토그래피시켜 에스테르 출발 물질 198mg 을 수득한다. MS: 579(M+H)⁺.

[실시예 48]

부틸 (E)-또는 (Z)-(S)-[3-[2-[4-(t-부톡시카보닐이미노-디-t-부톡시카보닐아미노메틸)벤조일아미노]프로피오닐아미노]프로폭시]아세테이트 7.6mg을 20℃에서 염화메틸렌 1.5ml 및 트리플루오로아세트산 1.5ml 중에서 교반한다. 진공하에서 용매를 증발시킨 후에, 톨루엔을 증발시키고 아세트니트릴로부터 결정화시켜 부틸 (S)-[3-[2-[4-(아미노이미노메틸)벤조일아미노]프로피오닐아미노]프로폭시]아세테이트 트리

플루오로아세테이트(1:1) 407mg 을 수득한다. 융점 163 내지 165℃. $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 0.5, 메탄올).

출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) 아크릴로니트릴, 부틸 글리콜레이트 및 탄산칼륨을 60℃ 로 가열한다. 에틸 아세테이트 및 물로 후처리한 후에 2-시아노에톡시아세테이트를 증류시킨다. 융점 100 내지 120℃ 0.03mmHg(벌브-튜브).

b) 상기를 Pd/C 상에서 아세트산중에서 수소화시키고 상기에 의해 생성된 아민을 N-벤질록시카보닐-L-알라닌과 커플링시켜 부틸 (S)-[3-(2-벤질록시카보닐아미노프로피오닐아미노)프로폭시]아세테이트를 수득

한다. 융점 54 내지 55℃, $[\alpha]_D^{20} = -11.0^\circ$ (c=0.5, 메탄올).

c) 아세트산중의 Pd/C 상에서 수소화시킴으로써 부틸 [3-(2-아미노프로피오닐아미노)프로폭시]아세테이트를 수득하고 이를 p-[E/Z]-트리(t-부톡시카보닐)아미디노벤조산과 커플링시켜 출발물질을 수득한다.

MS: 707(27 M+H), $[\alpha]_D^{20} = +21.4^\circ$ (c = 0.5, 메탄올).

[실시예 49]

부틸 (S)-[3-[2-[4-(아미노이미노메틸)벤조일아미노]프로피오닐아미노]프로폭시]아세테이트 416mg 을 20℃ 에서 25% 염산 8.3ml 중에서 교반한다. 용액을 증발시키고 잔류물의 물을 증발시킨다. THF 로부터 수화물(1:1)로서 (S)-[3-[2-[4-(아미노이미노메틸)벤조일아미노]프로피오닐아미노]프로폭시]아세트산하이드로클로라이드 211mg 을 수득한다. 융점 89 내지 90℃, $[\alpha]_D^{20} = +23.4^\circ$ (c = 0.5, 메탄올).

[실시예 50]

3급-부틸 1-[N-[4-(t-부톡시카보닐이미노-디-t-부톡시카보닐아미노메틸)벤조일]-N-(2-메톡시에틸)글리실]피페리딘-4-일록시아세테이트 1g 을 20℃ 에서 염화 메틸렌 3.8ml 및 트리플루오로아세트산 3.8ml 중에서 교반한다. 용매 혼합물을 증발시키고, 잔류물의 물을 증발시키고, 에틸 알콜에 용해시키고 메탄올 성 암모니아 용액을 사용하여 pH 를 8 로 조절하여, 그후에 1-[N-[4-(아미노이미노메틸)벤조일]-N-(2-메톡시에틸)글리실]피페리딘-4-일록시아세트산이 수화물(2:1)로서 결정화된다. 융점 > 250℃. MS: 421(100, M+H).

에스테르 출발물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:

a) N-(2-메톡시에틸)글리신 t-부틸 에스테르 에테르 및 중탄산나트륨 포화수용액중의 벤질 클로로포메이트를 사용하여 N-벤질록시카보닐-N-(2-메톡시에틸)글리신 t-부틸 에스테르로 전환시킨다. MS: 324(82, M+H).

b) 상기를 염화메틸렌/트리플루오로아세트산중에서 N-벤질록시카보닐-N-(2-메톡시에틸)글리신으로 절단시킨다. MS: 267(1, M).

c) 이를 t-부틸 피페리딘-4-일록시아세테이트와 커플링시켜 t-부틸 1-[N-벤질록시카보닐-N-(2-메톡시에틸)글리실]피페리딘-4-일록시아세테이트가 생성된다. MS: 465(100, M+H).

d) 메탄올중에서 Pd/C 상에서 촉매적으로 수소화시킴으로써 이로부터 t-부틸 1-[N-(2-메톡시에틸)글리실]피페리딘-4-일록시아세테이트를 수득한다. MS: 331(100, M+H).

e) 이를 4-(t-부톡시카보닐이미노-디-t-부톡시카보닐아미노메틸)벤조산과 커플링시켜 에스테르 출발물질

을 수득한다. MS: 777(70, M+H).

[실시예 A]

일반식(I)의 화합물을 활성 성분으로서 그 자체가 공지된 방법으로 사용하여 하기 조성의 정제를 제조할 수 있다:

	정제당
활성성분	200mg
미정질 셀룰로즈	155mg
옥수수 전분	25mg
활석	25mg
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	20mg
	425mg

[실시예 B]

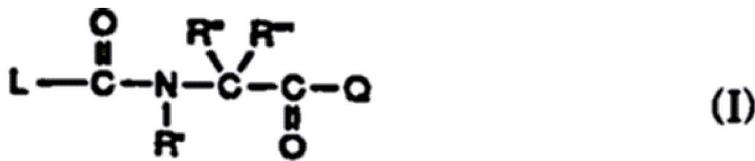
일반식(I)의 화합물을 활성 성분으로서 그 자체가 공지된 방법으로 사용하여 하기 조성의 캡슐을 제조할 수 있다:

	캡슐당
활성성분	100.0mg
옥수수 전분	20.0mg
락토오즈	95.0mg
활석	4.5mg
스테아르산 마그네슘	0.5mg
	220.0mg

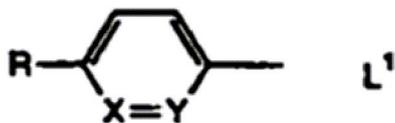
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 N-아로일- α -아미노카복실산 유도체 및 그의 수화물 또는 용매화물 및 그의 생리학적 으로 이용가능한염:



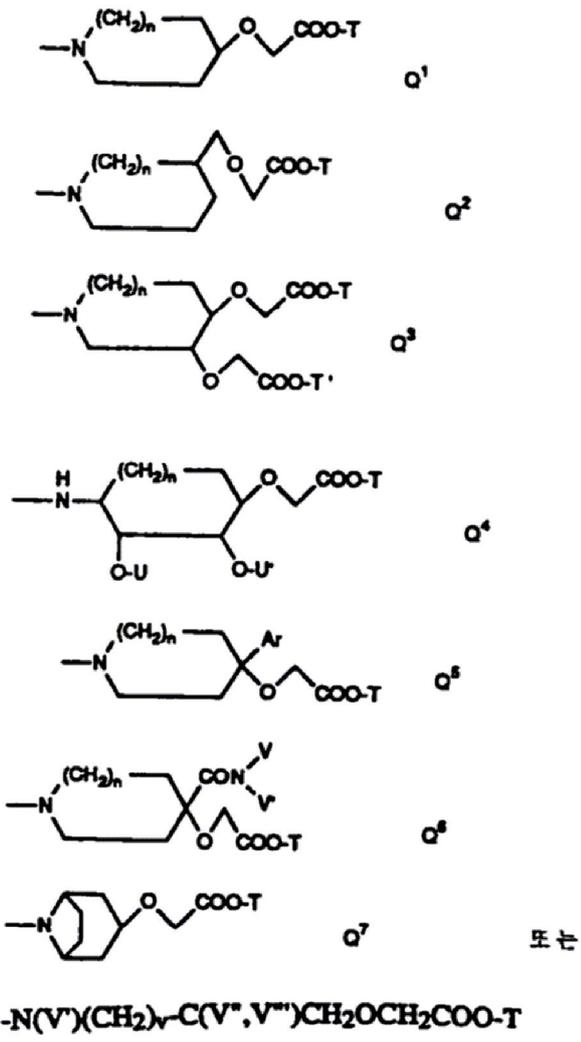
상기식에서,



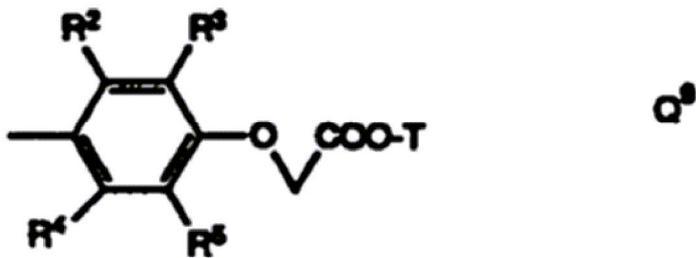
L은 일반식 (I)의 그룹이고, 이때,

R은 아미디노 또는 구아니디노이고, X 및 Y중의 하나는 CH이고, 다른 하나는 CH 또는 NO이고, R', R'' 및 R'''는 수소 또는 α -아미노카복실산에 통상적인 N-치환체 또는 측쇄이고, 상기에 의해서 R', R'' 및 R'''에 존재하는 하이드록시 또는 카복시 그룹이 에테르화되거나, 또는 각각 에스테르화 또는 아마이드화될 수 있고, R', R'' 및 R'''에 존재하는 아미노 그룹은 C₁₋₆-알카노일화 또는 아로일화될 수 있고,

Q는 일반식



의 그룹이거나, 또는 R¹ 및 R²가 이들이 결합된 N 원자와 C 원자와 함께 고리를 형성할 때 또한 일반식



의 그룹일 수 있고, 이때 n은 0 또는 1이고,

v는 0 내지 3의 정수이고,

T 및 T'는 수소 또는 생리학적 조건하에서 절단될 수 있는 저급알킬 또는 페닐저급알킬 그룹이고,

V 내지 V''는 수소 또는 저급알킬이고,

U 및 U'는 수소, C₁₋₆ 알카노일 또는 아로일이고,

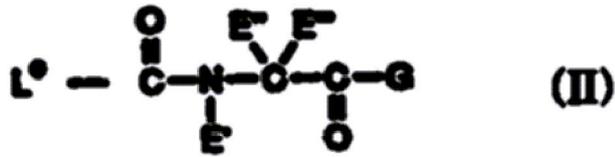
Ar은 아릴이고,

R² 내지 R⁵는 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐 또는 -OCH₂COO-T' 그룹이거나 또는

R² 및 R³는 이들이 결합된 페닐 그룹과 함께 1-나프틸 그룹을 형성한다.

청구항 2

하기 일반식(II)의 화합물:



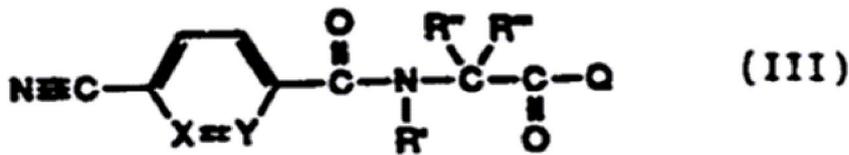
상기식들에서, L⁰는 일반식 (I)의 R¹, R², R³, Q, X 및 Y와 동일한 의미를 가지나, 단, A가 아미디노 또는 구아니디노인 경우에, E', E'', E''' 및 G 중 적어도 하나는 적어도 하나의 카복실산 에스테르 그룹, 에테르 그룹 또는 보호된 아미노 그룹을 함유한다.

청구항 3

활성 성분으로서 제1항에 따른 화합물을 함유하는, 혈소판에 대한 유착 단백질의 결합, 및 혈소판 응집 및 세포-세포 유착에 의해 야기된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학 제제.

청구항 4

하기 일반식(III)의 화합물:



상기식들에서, R', R'', R''', Q, X 및 Y는 각각 제1항의 일반식(I)의 화합물에서 정의된 바와 같다.