

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ G07F 19/00		(45) 공고일자 1999년 10월 15일	
		(11) 등록번호 10-0223662	
		(24) 등록일자 1999년 07월 10일	
(21) 출원번호	10-1997-0705508	(65) 공개번호	특 1998-0702113
(22) 출원일자	1997년 08월 09일	(43) 공개일자	1998년 07월 15일
번역문제출일자	1997년 08월 09일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/01979	(87) 국제공개번호	WO 1996/26508
(86) 국제출원일자	1996년 02월 12일	(87) 국제공개일자	1996년 08월 29일
(81) 지정국	EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 핀란드 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 바베이도스 브라질 캐나다 중국 체코 일본 대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 트리니다드토 바고		
(30) 우선권주장	8/392,423 1995년 02월 22일 미국(US)		
(73) 특허권자	일렉트로닉 데이터 시스템즈 코포레이션 프랭크 이. 아세틀리		
(72) 발명자	미국 텍사스주 75024 플라노 에이취3-3 에이-05 레가시 드라이브 5400 마르코스 미국 07046 뉴저지주 마운틴 레이크스 록아웃 로드 83 브랜트 미국 07046 뉴저지주 마운틴 레이크스 크레스트뷰 로드2 로젠즈바이그 미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 스타턴 코트 99		
(74) 대리인	장수길, 주성민		

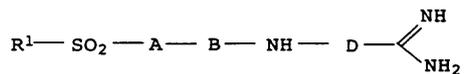
심사관 : 김재욱

(54) 자동 금전 출납기를 사용하여 송금된 돈을 지급하는 전자 송금 시스템 및 방법

요약

다음 화학식 I의 트롬빈 억제제 및 그의 제조를 위한 중간생성물들이 기술되어 있다.

화학식 I



상기 식 중, R¹, A, B 및 D는 상세한 설명에 나타난 바와 같은 의미를 갖는다.

화합물 I은 질병을 억제하는데 적합하다.

명세서

기술분야

본 발명은 N-말단 술포닐 또는 아미노술포닐 라디칼을 갖는 펩티드의 p-아미디노벤질아미드, 그의 제조 및 트롬빈 억제제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

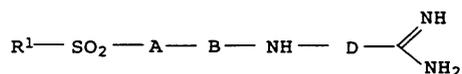
배경기술

유럽 특허 601459, 유럽 특허 672658, 국제 특허출원 94/29336 및 국제 특허출원 95/23609는 펩티드 트롬빈 억제제를 기술한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 다음 화학식 I의 트롬빈 억제제 및 그의 스테레오이소머 및 생리적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

화학식 I

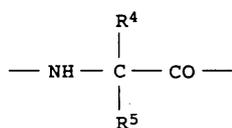


상기 식 중, 아미딘 기능성(amidine functionality)은 단일보호형 또는 이중보호형으로 존재할 수 있고, 그 치환기들은 다음의 의미를 갖는다.

R^1 은 OH, C_1-C_{20} -알킬, C_1-C_3 -플루오로알킬, C_3-C_8 -시클로알킬, 아릴- C_1-C_{10} -알킬, 아릴, 헤타릴, $R^2OOC-(CH_2)_n$ 또는 R^3R^2N [여기에서, R^2 및 R^3 는 동일하거나 다르며, 수소, C_1-C_{10} -알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_{10} -알킬이거나 또는 함께 아릴 또는 헤타릴 라디칼과 융합될 수 있거나 헤테로 원자(O, S, NH 또는 치환된 N)를 함유할 수 있는 C_2-C_7 -알킬렌 사슬을 형성함]이고, n은 1, 2, 3 또는 4이다.

A는 다음 화학식 II의 α -아미노산 잔기이다.

화학식 II



상기 식 중,

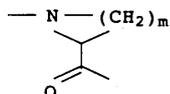
R^4 는 수소, C_1-C_8 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬, 아릴 또는 아릴- C_1-C_3 -알킬기이고,

R^5 는 수소, C_1-C_8 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 C_3-C_7 -시클로알킬- CH_2 -[고리내의 CH_2 기는 O, S, NR_6 에 의하여 치환될 수 있음], 또는 바이시클로알킬- $(CH_2)_{0,1}$ [sic], 아다만틸- $(CH_2)_{0-1}(CH_3)_3Si-C_1-C_4$ -알킬, 아릴 또는 아릴- C_1-C_3 -알킬, 헤타릴 또는 헤타릴- C_1-C_3 -알킬이며, R^4 가 H인 경우, C_1-C_8 -알킬 라디칼[여기에서 수소 원자는 SR^6 , OR^6 , $CO-OR^6$ (R^6 = 수소, C_1-C_8 -알킬 또는 아릴- C_1-C_3 -알킬) 또는 $CONR^7R^8$ (R^7, R^8 은 동일하거나 다르며 H, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 함께 C_3-C_6 -알킬렌 사슬임)]이고, 또는,

R^4 및 R^5 는 함께, 융합된 아릴 라디칼을 함유할 수 있는 C_2-C_6 -알킬렌 사슬을 형성한다.

B는 다음 화학식 III의 시클릭 α -아미노산 잔기이다.

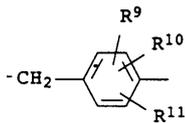
화학식 III



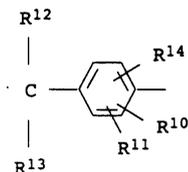
상기 식 중, m은 2, 3 또는 4이고, 고리 위의 수소는 히드록실 또는 C_1-C_3 -알킬기에 의하여 치환될 수 있으며, m이 3 또는 4인 경우 고리 내의 CH_2 기는 산소, 황, NH 또는 N- C_1-C_4 -알킬에 의하여 치환될 수 있고, 및/또는 두 개의 인접 수소 원자들은 이중결합 또는 융합된 방향계에 의하여 치환되거나 또는 메틸렌 사슬을 4-6개의 탄소 원자로 치환될 수 있다.

D는 다음 화학식 IV, V 또는 VI의 구조적 절편이다.

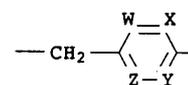
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 식 중,

R^9 는 F, Cl, Br, NO_2 , $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$, $R^{15}NH-CO$ 또는 $R^{15}OOCCH_2O$ [여기에서 R^{15} 는 H, C_1-C_6 -알킬, 벤질 또는 페닐임]이고,

R^{10} , R^{11} 은 H, C_1-C_4 -알킬 또는 $R^{15}O$ 이며, R^9 및 R^{10} 또는 R^{11} 은 함께 융합된 페닐렌 고리 또는 하나 또는 두 개의 탄소 원자는 산소로 치환될 수 있는 3 내지 5개의 탄소 원자로 구성된 알킬렌 사슬을 형성하며,

R^{12} 는 H 또는 C_1-C_4 -알킬이며,

R^{13} 은 C_1-C_4 -알킬, 페닐- C_1-C_4 -알킬, $R^{15}CO$, CF_3CO , C_2F_5CO , $R^{15}OCH_2$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2CO$, $R^{15}OCCO$ 또는 $R^{15}NHCOCO$ 이고,

R^{14} 는 H, C_1-C_4 -알킬, F, Cl, Br, NO_2 , $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$, $R^{15}NH-CO$ 또는 $R^{15}OOCCH_2O$ 이며,

W, X, Y, Z는 CH 또는 NO이냐, W, X, Y 또는 Z 라디칼 중 적어도 하나는 NO이고, VI 내의 고리는 다음 라디칼의 1 또는 2에 의하여 치환될 수 있다: C_1-C_4 -알킬, OH, $O-C_1-C_4$ -알킬, CF_3 , F, Cl, Br, $S-C_1-C_4$ -알킬, $O(CH_2)_nCOOR^6$ ($n = 1-4$).

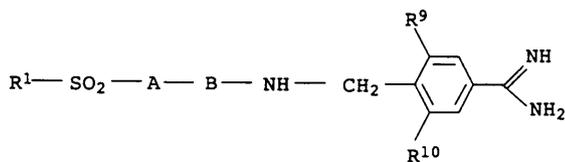
아릴이라는 용어는 고리계에 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 모노- 또는 바이시클릭 방향족기, 예를 들면 페닐 또는 나프틸기를 의미하며, 3개까지의 동일하거나 다른 치환기가 제공될 수 있다.

헤테릴이라는 용어는 N, O 또는 S와 같은 헤테로 원자를 1 또는 2개 함유할 수 있고, 예를 들면 페닐고리와 같은 아릴고리와 융합될 수 있는 5- 또는 6-원 방향족고리를 말한다.

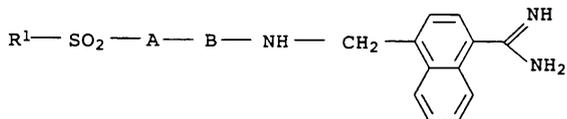
시클로알킬이라는 용어는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화된 시클릭 탄화수소 라디칼, 예를 들면 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸을 의미하며, 고리는 할로겐, C_1-C_4 -알킬 및 $O-C_1-C_4$ -알킬기에 의하여 치환되는 것이 가능하다.

다음 화합물 그룹(1a~1g)이 바람직하다.

화학식 1a



화학식 1b



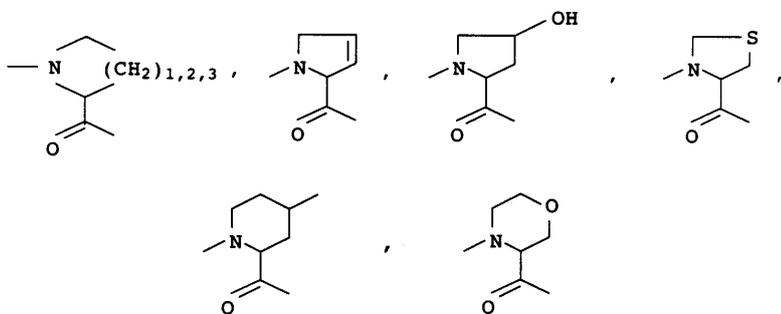
상기 식 중, 치환기 R과 절편 A 및 B는 다음 의미를 갖는다.

R¹은 OH, C₁-C₁₀-알킬, CF₃CH₂, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₄-알킬(특히, 벤질 및 페네틸), 나프틸-C₁-C₄-알킬, 피리딜, 이소퀴놀릴, NH₂, C₁-C₄-모노- 및 디알킬아미노, 피페리디닐기이다.

A는 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 페닐- 및 시클로헥실글리신, 페닐- 및 시클로헥실알라닌, 테트라히드로피라닐글리신, 테트라히드로피라닐발린, α-메틸시클로헥실알라닌, 디페닐- 및 디시클로헥실알라닌이고, 잔기에 존재하는 페닐고리는 3개까지의 동일하거나 다른 C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-알킬, OH, F, Cl 또는 COOR⁶ 라디칼, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라진, 글루타민, 필요한 경우 하나 또는 두 개의 알킬기를 지니거나 또는 C₄-C₈-고리, 세린, 호모세린, 트레오닌[여기에서 카르복실 또는 히드록실기는 C₁-C₈-알킬 라디칼에 의하여 에스테르화 또는 에테르화되는 것이 가능함]의 일부가 되는 질소 원자에 의하여 치환될 수 있다.

아미노산 A는 바람직하게 D 배열을 갖는다.

B 절편



B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

R⁹는 Cl, Br, NO₂, R¹⁵O, R¹⁵OOC, R¹⁵OCH₂, R¹⁵NH, R¹⁵CONH 또는 R¹⁵OOCCH₂O [여기에서 R¹⁵는 H, C₁-C₆-알킬, 벤질 또는 페닐임]이고,

R¹⁰은 H, C₁-C₄-알킬 또는 R¹⁵O이다.

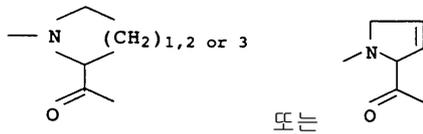
특히 바람직한 치환기 R 및 절편 A 및 B는 다음의 의미를 갖는다.

R¹은 HO, CH₃, CH₃-CH₂, CH₃-(CH₂)₃, CF₃-CH₂, 페닐, 벤질, 페네틸, 피리딜, (CH₃)₂N, CH₃-NH, NH₂ 및 피페리디닐이고,

A는 시클로헥실글리신, 시클로헥실알라닌, 테트라히드로-4-피라닐글리신, 테트라히드로-4-피라닐발린, 디시클로헥실- 또는 디페닐알라닌 또는 페닐알라닌이고, 페닐고리는 3개까지의 동일하거나 다른 CH₃O, CH₃, HO, F 또는 Cl 라디칼, 세린 또는 t-부틸세린에 의하여 치환되는 것이 가능하다.

아미노산들은 바람직하게 D 배열을 갖는다.

B 절편

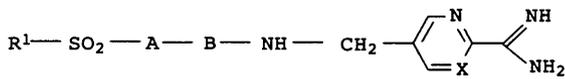


B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

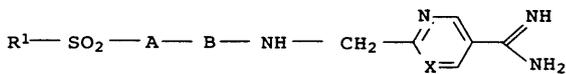
R⁹는 Cl, CH₃O 또는 HOO이고,

R¹⁰은 H, CH₃ 또는 CH₃O이다.

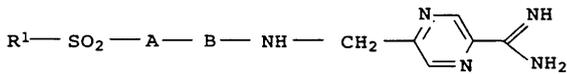
화학식 1c



화학식 1d



화학식 1e



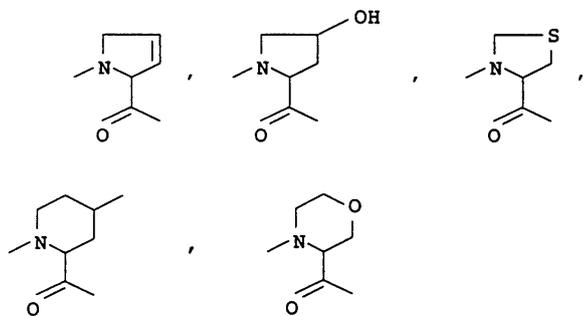
상기 식 중, 치환기 R¹, 절편 A 및 B 및 X의 의미는 다음과 같다.

R¹은 OH, C₁-C₁₀-알킬, CF₃CH₂, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₄-알킬(특히, 벤질 및 페네틸), 나프틸-C₁-C₄-알킬, 피리딜, 이소퀴놀릴, NH₂, C₁-C₄-모노- 및 디알킬아미노, 피페리디닐기이다.

A는 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 페닐- 및 시클로헥실글리신, 페닐- 및 시클로헥실알라닌, 테트라히드로피라닐글리신, 테트라히드로피라닐발린, 디페닐- 또는 디시클로헥실알라닌이고, 잔기에 존재하는 페닐고리는 3개까지의 동일하거나 다른 C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-알킬, OH, F, Cl 또는 COOR⁶ 라디칼, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라진, 글루타민, 필요한 경우 하나 또는 두 개의 알킬기를 지니거나 또는 C₄-C₈-고리, 세린, 호모세린, 트레오닌[여기에서 카르복실 또는 히드록실기는 C₁-C₈-알킬 라디칼에 의하여 에스테르화 또는 에테르화되는 것이 가능함]의 일부가 되는 질소 원자에 의하여 치환될 수 있다.

아미노산 A는 바람직하게 D 배열을 갖는다.

B 절편



B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

X는 CH 또는 N이다.

특히 바람직한 치환기 R¹ 및 절편 A 및 B 및 X의 의미는 다음과 같다.

R¹은 HO, CH₃, CH₃-CH₂, CH₃-(CH₂)₃, CF₃-CH₂, 페닐, 벤질, 페네틸, 피리딜, (CH₃)₂N, CH₃-NH, NH₂ 및 피페리디닐기이고,

A는 시클로헥실글리신, 시클로헥실알라닌[sic], 테트라히드로-4-피라닐글리신, 테트라히드로-4-피라닐발린, 디시클로헥실- 또는 디페닐알라닌 또는 페닐알라닌이고, 페닐고리는 3개까지의 동일하거나 다른 CH₃O, CH₃, HO, F 또는 Cl 라디칼, 세린 또는 t-부틸세린에 의하여 치환되는 것이 가능하다.

아미노산들은 바람직하게 D 배열을 갖는다.

B 절편



B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

X는 CH 또는 N이거나,

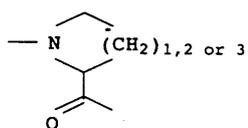
화합물 1c, 1d 및 1e에서 치환기 R, 절편 A 및 B 및 X는 다음 의미를 갖는다.

R¹은 OH, C₁-C₁₀-알킬, CF₃CH₂, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₄-알킬 (특히 벤질 및 페네틸), 나프틸-C₁-C₄-알킬, 피리딜, 이소퀴놀릴, NH₂, C₁-C₄-모노- 또는 디알킬아미노, 피페리디닐기이고,

A는 시클로헥실글리신 또는 시클로헥실알라닌[sic], 테트라히드로피라닐글리신, 테트라히드로피라닐발린, 디페닐- 또는 디시클로헥실알라닌, 페닐알라닌[CH₃O, CH₃, HO, F 또는 Cl, 또는 세린 또는 t-부틸세린기 중 2 또는 3개의 동일하거나 다른 라디칼에 의하여 치환되는 가능함]이다.

아미노산 A는 바람직하게 D 배열을 갖는다.

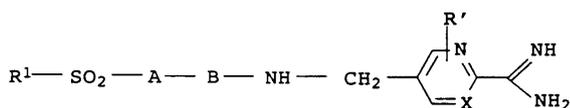
B 절편



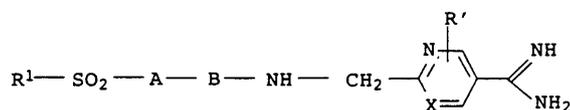
B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

X는 CH 또는 N이다.

화학식 1f



화학식 1g



상기 식 중, 치환기 R, 절편 A 및 B 및 X는 다음 의미를 갖는다.

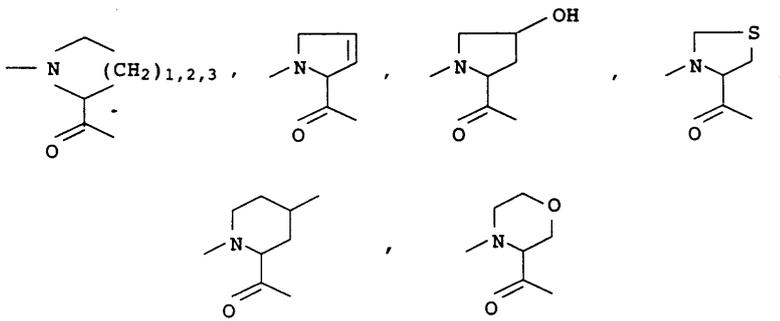
R¹은 OH, C₁-C₁₀-알킬, CF₃CH₂, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₄-알킬(특히, 벤질 및 페네틸), 나프틸-C₁-C₄-알킬, 피리딜, 이소퀴놀릴, NH₂, C₁-C₄-모노- 및 디알킬아미노, 피페리디닐기이다.

A는 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 페닐- 및 시클로헥실글리신, 페닐- 및 시클로헥실알라닌, 테트라히드로-4-피라닐글리신, 테트라히드로-4-피라닐발린, α-메틸-시클로헥실알라닌 [sic], 디페닐- 또는 디시클로헥실알라닌이고, 잔기에 존재하는 페닐고리는 3개까지의 동일하거나 다른 C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-알킬, OH, F, Cl 또는 COOR⁶ 라디칼, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라진, 글루타민, 필요한 경우 하나 또는 두 개의 알킬기를 지니거나 또는 C₄-C₈-고리, 세린, 호모세린, 트레오닌[여기에서

카르복실 또는 히드록실기는 C₁-C₈-알킬 라디칼에 의하여 에스테르화 또는 에테르화되는 것이 가능함]의 일부가 되는 질소 원자에 의하여 치환될 수 있다.

아미노산들은 바람직하게 D 배열을 갖는다.

B 절편



B 절편은 바람직하게 L 배열을 갖는다.

R'은 CH₃ 또는 CH₃O이고

X는 CH 또는 N이다.

구체적으로 다음 물질들이 언급될 수 있다.

MeSO₂-(D)-α-Me-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

EtSO₂-(D,L)-Cog-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

EtSO₂-D-(3,4-디메톡시)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D,L)-(1-테트라리닐)Gly-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D,L)-(5-디벤조수베릴)Gly-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

EtSO₂-D-(4-메톡시)Phe-Pro-NH-(2MeO)-4-amb

MeSO₂-(D,L)-(3,4,5-트리메톡시)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

CF₃SO₂-D-(4-클로로)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

CF₃SO₂-(D,L)-(Me₃Si)Ala-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

CF₃CH₂SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Phe-Aze-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-(t-부틸)Ser-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

Bz-SO₂-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

n-Bu-SO₂-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

HO-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

H₂N-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

H₂N-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

HOOC-CH₂-CH₂-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

2-나프트.-SO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D,L)-(β-페닐)Pro-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Chg-Aze-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Chg-Pic-NH-(2-MeO)-4-amb

MeSO₂-(D)-Chg-Hyp-NH-(2-MeO)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pyr-NH-(2-MeO)-4-amb
 EtSO₂-(D)-Chg-(N-시클로프로필)Gly-NH-(2-MeO)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-1-Tic-NH-(2-MeO)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-2-Ind-NH-(2-MeO)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-2-Phi-NH-(2-MeO)-4-amb
 EtSO₂-(D)-Chg-(시클로)Leu-NH-(2-MeO)-4-amb
 Pro-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-iPrO)-4-amb
 Ph-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-OH)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-OCH₂-COOH)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-NH-COMe)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-NH₂)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-COOH)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-COOMe)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-CH₂OH)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Cl)-4-amb
 HO-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Br)-4-amb
 H₂N-SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2,6-디메톡시)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2,3-디메톡시)-4-amb
 EtSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(3-MeO)-4-amb
 HOSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(3-OH)-4-amb
 CF₃SO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(3-iPrO)-4-amb
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(3-Cl)-4-amb
 EtSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(4-am)-napme
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(Me)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COOH)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COOMe)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CH₂OH)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CO-CH₂Ph)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CO-CF₃)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CHO)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COCH₂OH)
 MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COCONHCH₃)
 MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-2-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic

MeSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-5-pyraz) 메틸
 EtSO₂-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-F)-3-pic
 CF₃-CH₂-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-OH)-3-pic
 n-BuSO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-BzO)-3-pic
 n-BuSO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-OH)-3-pic
 n-Octyl-SO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-i-Pro)-3-pic
 벤질-SO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-OCH₂COOM)e-3-pic
 i-프로필-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-6-Cl)-2-pic
 페닐-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-MeO)-2-pic
 2-나프틸-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-OH)-2-pic
 3-피리닐-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-Me)-2-pic
 2-티에닐-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-4-Me)-2-pic
 N-피페리디닐-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-4-Me)-2-pic
 H₂N-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-4,6-Cl₂-2-pyrim) 메틸
 Me₂N-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-4,6-(OH)₂-5-pyrim) 메틸
 EtHN-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-4,6-Cl₂-5-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe(4-OMe)-Pro-NH-(2-am-4,6-Me₂-5-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe(3-OMe)-Pro-NH-(5-am-4,6-(OH)₂-2-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe(4-Cl)-Pro-NH-(5-am-4,6-Me₂-2-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-5-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-2-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Cl)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-4,6-(MeO)₂-5-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-4,6-(MeO)₂-2-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(2-am)-5-pyraz
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-5-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-2-pyrim) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Cl)-3-pic

MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-4,6-(MeO)₂-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-4,6-(MeO)₂-2-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Dpa-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Dpa-NH-(2-am-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Cha-Dpa(4,4'-MeO)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Cha-Dpa(4,4'-Cl₂)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D,L)Phg(3,4-Cl₂)-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 MeSO₂-(D,L)Phg(3,4-Cl₂)-Pro-NH-(5-am)-2-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Tbg-pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
 MeSO₂-(D)Asp(OH)-Pro-NH-(2-am-4,6-Cl₂-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Asp(OMe)-Pro-NH-(2-am-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Asp(OMe)-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
 MeSO₂-(D)Asp(OtBu)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Asp(OtBu)-Pro-NH-(5-am-2-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 MeSO₂-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(2-am-4,6-(MeO)₂-5-pyr im) 메틸
 MeSO₂-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(2-am-5-pyr im) 메틸
 1-나프틸-SO₂-Gly-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 1-나프틸-SO₂-Gly-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
 HOOC-(CH₂)₃-SO₂-(D)Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 HOOC-(CH₂)₃-SO₂-(D)Chg-Pro-NH-(5-am)-2-pic
 MeSO₂-(D)Ser(t-Bu)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-(D)Ser(t-Bu)-Pro-NH-(6-am)-2-pic
 HO₃S-(D)Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
 MeSO₂-TMSiA-Pro-NH-(6-am)-3-pic

다음 물질들은 바람직한 것으로서 언급될 수 있다:

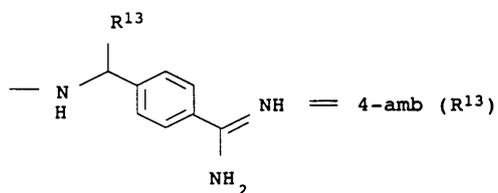
1. MeSO₂-(D)-(4-메톡시)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
2. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(Me)
3. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
4. MeSO₂-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
5. MeSO₂-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am)-3-pic
6. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
7. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(5-am)-2-pic
8. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
9. MeSO₂-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
10. HOOC-CH₂-SO₂-(D)-Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic

약어 목록:

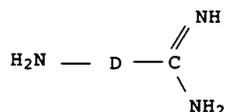
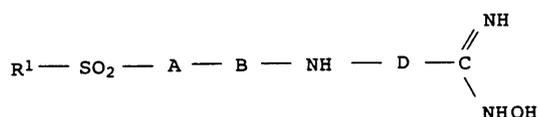
AIBN: 아조비스이소부티로딘트릴[sic]

am:	아미디노
Ala:	알라닌
4-amb:	4-아미디노벤질
Asp:	아스파르트산
Aze:	아제티딘카르복실산
Boc:	t-부틸옥시카르보닐
Bz:	벤질
Cbz:	벤질옥시카르보닐
Cha:	시클로헥실알라닌
CHg:	시클로헥실글리신
Cog:	시클로옥틸글리신
Cpa:	시클로펜틸알라닌
(시클로)Leu:	1-아미노시클로헥산카르복실산
DCM:	디클로로메탄
Gly:	글리신
Hyp:	히드록시프롤린
2-Ind:	2-인돌린카르복실[sic]산
Leu:	루이신
napme:	나프틸메틸
NBS:	N-브로모숙시니미드
Ph:	페닐
Phe:	페닐알라닌
2-Phi:	2-퍼히드로인돌카르복실산
pic:	피콜릴
Pip:	피페콜산
Pro:	프롤린
Pyr:	3,4-피롤린-2-카르복실산
pyrim:	피리미딜
pyraz:	피라지닐
Tbg:	t-부틸글리신
1-Tic:	1-테트라하이드로이소퀴놀린카르복실산
3-Tic:	3-테트라하이드로이소퀴놀린카르복실산
TMSiA:	트리메틸실릴알라닌

4-amb(R¹³)은 다음 구조이다.

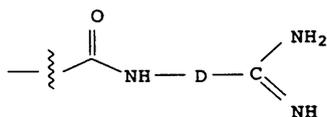


나아가서, 본 발명은 다음 화학식 VII, VIII, IX 및 X의 화합물에 관한 것이다.

화학식 VII**화학식 VIII****화학식 IX****화학식 X**

상기 식 중, R^1 , A, B 및 D는 앞서 기술된 의미를 갖고, 화학식 VIII 및 화학식 I에서의 아미딘 기능성은 단일- 또는 이중보호형에 존재할 수 있다. 중간생성물들은 신규하며, 화합물 I을 제조하는데 사용되고 세린 프로테아제 억제제를 합성하기 위한 유용한 건축블록이다.

화학식 XI의 구조적 절편은 신규하고 세린 프로테아제 억제제의 구성요소로서 유용하며, 특히 트롬빈 억제제의 구성요소로서 유용하다.

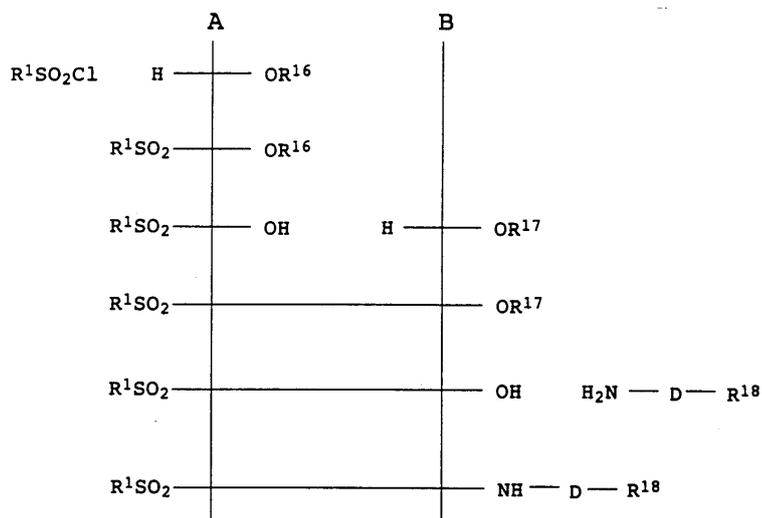
화학식 XI

화학식 I의 화합물은 그렇게 사용되거나 또는 생리적으로 허용되는 그의 염의 형태로 사용될 수도 있다. 그러한 산의 예로는, 염산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 인산, 메탄술폰산, 아세트산, 포름산, 말레산, 푸마르산, 말레[sic]산, 숙신산, 히드록시숙신산, 황산, 글루타르산, 아스파르트산, 피루브산, 벤조산, 글루쿠론산, 옥살산, 아스코르브산 및 아세틸글리신이 있다.

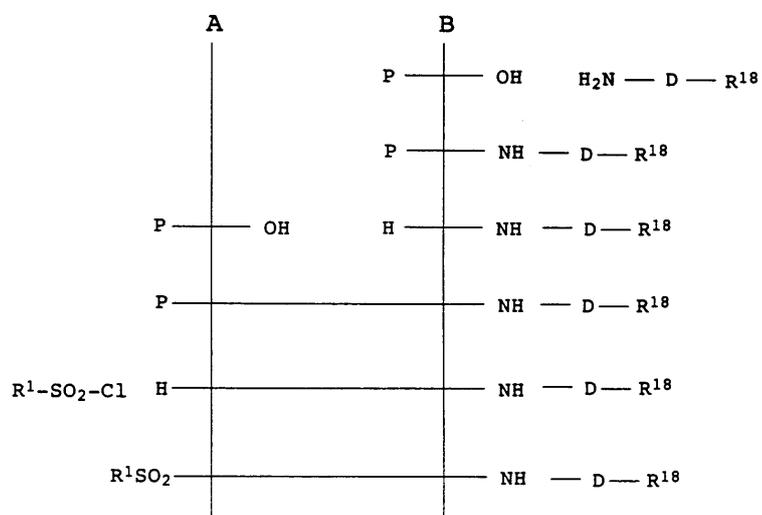
화합물 I의 아미딘 기능성은 아미노 보호기에 의하여 단일- 또는 이중보호될 수 있다. Cbz 및 BOC[sic]기는 특히 보호기로서 적합하다. 이것은 화합물 VIII의 아미딘 기능성에도 동일하게 적용된다.

화합물 I은 다음 반응식 I 및 II에서 나타난 바와 같이 α -아미노산 H-A-OH 또는 N-보호된 시클릭 아미노산 B-A-로부터 출발하여 제조될 수 있다.

반응식 I

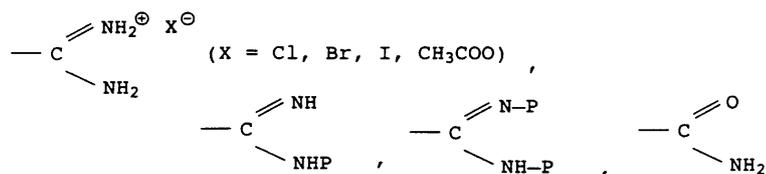


반응식 II



상기 반응식에서, R¹⁶은 H 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R¹⁷은 C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 메틸 또는 t-부틸이며, R¹⁸은 CN 또는



이고, P는 보호기이며 바람직하게는 t-부톡시카르보닐(Boc) 또는 벤질옥시카르보닐(Cbz)이다.

대안적으로, 보호된 아미노산 P-A-OH 및 H-B-OR¹⁷은 커플되어 디펩티드 P-A-B-OR¹⁷을 생성하고, 이어서 P의 제거 후에 R¹SO₂Cl과 반응하거나, R¹⁷의 제거 후에 화학식 VII 또는 VIII의 화합물과 임의적인 반응서열에 따라 반응한다.

R¹-SO₂-A-OH는 또한 H-B-NH-D-R¹⁸과 직접적으로 커플되어 최종생성물 I 또는 중간체 VII 또는 IX를 생성시킬 수 있다.

아미딘-함유 중간체가 상기 반응서열에서 보호형으로 사용된다면, 보호기(들)은 최종 단계에서 제거된다.

R¹⁸이 아마이드이면, [누락]은 P-A-B-NH-CH₂-D-CONH₂ 또는 R¹-SO₂-A-B-NH-CH₂-D-CONH₂를 생성하는 연결(linkage) 후에 니트릴 및 그로부터 나아가서 아미딘으로 전환될 수 있다.

필요한 커플링 반응은 펩티드 화학의 표준 상태 하에서 수행될 수 있다[엠. 보단스키, 에이. 보단스키 The Practice of Petide Synthesis, Springer Verlag, (1084)[sic]].

Boc 보호기는 HCl/디옥산 또는 CF_3COOH /메틸렌 클로라이드로 제거되고, Cbz 보호기는 수소화생성 또는 HF에 의하여 제거된다. 에스테르 기능성은 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜성 용매에서 NaOH 또는 LiOH로 가수분해된다. t-부틸 에스테르는 CF_3COOH 와 같은 산과 함께 가수분해된다.

트리에틸아민, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에서 술포닐 클로라이드 $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ 와의 반응은 CH_2Cl_2 , THF 또는 DMF와 같은 유기 용매 중에서 일어난다. 유리 카르복실기의 경우에, 반응은 수용성 알칼리금속 히드록사이드 또는 카르보네이트 용액의 존재하에서 수행된다.

아미딘은 고전적 피너(Pinner) 합성[R. Roger 및 D.G. Neilson, Chem. Rev. 61 (1961) 179] 또는 바람직하게는, 중간체인 이미노 티오에스테르 염을 경유하여 이루어지는 변형된 피너 합성[H. Vieweg 등, Pharmazie 39 (1984) 226]에 의하여 니트릴 전구체로부터 제조된다. 히드록실아민을 시아노기에 첨가함으로써 얻을 수 있는 N-히드록시아미딘의 촉매적 수소첨가는 알콜 용매 중에서 라니(Raney) Ni 또는 Pd/C와 함께 마찬가지로 아미딘을 생성시킨다[B.J. Broughton 등, J. Med. Chem. 18 (1975) 1117].

신규의 화합물은 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 또는 대뇌 경색 및 불안정 후두염과 같은 트롬빈-의존 트로모 색전증 질환 치료 및 예방과 또한 분산된 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)의 치료에 사용될 수 있다. 이 화합물은 나아가서 스트렙토키나아제, 유로키나아제, 프루로키나아제, t-PA, APSAC과 같은 트롬보라이틱스(thrombolytics) 및 관류 시간을 단축하고 흡장 시간을 연장하는 플라즈모겐 활성화제로 복합 치료하는데 적합하다.

그외의 용도는, 피하 관통 관상정맥 안지오프라스티 후의 트롬빈-의존 초기 흡장 및 말기 레스테노시스(restenosis)의 방지, 평활근 세포의 트롬빈-유도 번식의 방지, CNS 내 활성 트롬빈의 축적 방지 (예. 알츠하이머 병), 종양의 억제 및 종양 세포의 정착 및 전이를 일으키는 기작의 방지이다.

이 화합물의 특별한 장점은 경구 투여 후에도 효과적이라는 것이다.

본 발명의 화합물은 관용적으로 경구 또는 비경구(피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 직장) 투여될 수 있다. 투여는 또한 비인두 공간을 통한 증발 또는 분무로 이루어질 수 있다.

투여량은 환자의 연령, 상태 및 체중 및 투여 방법에 따라 다르다. 일반적으로, 한 사람에게 대한 유효 성분의 하루 투여량은 경구 투여시 약 10-2000mg이고 비경구 투여시 약 1-200mg이다. 이 투여량은 2 내지 4회의 개별 투여 또는 한꺼번에 하루 1회 투여로 공급될 수 있다.

신규의 화합물은 관용적인 고형 또는 액상 의약 형태, 예를 들면, 피복되지 않거나 (막으로)피복된 정제, 캡슐, 분말, 과립, 좌약, 용액, 연고, 크림 또는 스프레이로 사용될 수 있다. 이들은 관용적인 방식으로 생산된다. 유효 성분은 이 목적을 위하여 정제 교결제, 주입제, 방부제, 정제 분해제, 유통 조절제, 가소제, 습윤제, 분산제, 유화제, 용매, 방출-감속제, 산화방지제 및/또는 추진용 가스 [cf. H. Sucker 등: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978]와 같은 관용적인 의약 보조제로 가공될 수 있다. 이렇게 하여 얻어진 형태는 정상적으로 0.1 내지 99 중량%의 양으로 유효 성분을 함유한다.

실시예

실시예 1

N-메틸술포닐-(D)-페닐알라닐-프롤린 2-메톡시-4-아미디노벤질아미드 아세테이트

(a) 3-니트로-4-메틸벤조니트릴

4-메틸벤조니트릴 399g(2.56mol)을 -10°C 에서 90분간에 걸쳐 발연의 질산 1ℓ에 첨가하였다. 첨가하고 1시간 후에, 혼합물을 방수 2.5ℓ에 붓고, 여기에 고체가 침전되면 흡입 여과 깔때기 상에 분리하여 물로 중성 pH까지 세척하였다. 수득량은 363g(88%)이었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; ppm으로 δ): 8.3(d, 1H); 7.8(dd, 1H); 7.5(dd, 1H); 2.7(s, 3H).

(b) 3-아미노-4-메틸벤조니트릴

3-니트로-4-메틸벤조니트릴 120g을 EtOH 1.2ℓ에 현탁하고, 실온에서 Pd/C(10%) 7g의 존재하에 수소 50ℓ로 수소첨가하였다. 촉매의 제거 후에 용매를 제거하였다. 순수한 생성물 95g을 얻었다(97%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 7.1(dd, 1H); 6.90(d, 1H); 6.85(dd, 1H); 5.35(s, 2H, NH_2 [sic]); 2.15(s, 3H).

(c) 3-히드록시-4-메틸벤조니트릴

물 217ml 내의 NaNO_2 49.2g(0.72mol)의 용액을 $0-5^\circ\text{C}$ 에서 6N HCl 1.8ℓ 중에서 0.5시간에 걸쳐 3-아미노-4-메틸-벤조니트릴 85g(0.72mol)에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 $0-5^\circ\text{C}$ 에서 30분간 교반시키고 그 다음 비점에서 1시간 동안 교반시켰다. 용액을 식힌 후에, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하고, 이로부터 방냉의 5N NaOH로 페놀레이트 형태로 추출하였다. 이어서 수용액층을 6N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 41g(43%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 10.3(s, 0H); 7.25(dd, 1H); 7.15(d, 1H); 7.1(dd, 1H); 2.20(s, 3H).

(d) 3-메톡시-4-메틸벤조니트릴

DMF 30ml에 용해된 3-히드록시-4-메틸벤조니트릴 15g(0.11mol)을 DMF 30ml 내의 NaH 0.11mol의 현탁액에 첨가하고, 더 이상의 H_2 방출이 관찰되지 않을 때까지 혼합물을 교반시켰다. 이어서 요오드화메틸 10.6ml(0.17mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 용액을 방수에 붓고, 생성물을 에테르/에틸아세테이트 7:1로 추출하였다. 용매를 제거한 후에, 생성물을 느리게 결정화시키기 시작하였다.

14.8g(89%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; ppm으로 δ): 7.2(m, 2H); 7.02(s, 1H); 3.85(s, 3H); 2.25(s, 3H).

(e) 4-브로모메틸-3-메톡시벤조니트릴[sic]

1,2-디클로로에탄 210ml에 용해된 3-메톡시-4-메틸벤조니트릴 14.7g(0.1mol)을 82°C에서 아조비스이소부티로니트릴의 촉매량의 존재하에 1시간에 걸쳐 조금씩 NBS 19.1g(0.11mol)으로 브롬화시키고, 첨가가 완료된 후에 82°C에서 30분간 더 교반시켰다. n-헵탄의 첨가 후에, 침전된 숙신이미드를 제거하고, 용매를 제거하였다. 수득량은 18.5[누락](82%)이었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 7.60(dd, 1H); 7.50(d, 1H); 7.40(dd, 1H); 4.68(s, 2H); 3.96(s, 3H).

(f) 4-프탈리미도메틸-3-메톡시벤조니트릴

DMF 125ml에 용해된 4-브로모메틸-3-메톡시벤조니트릴 24.4g(108mol[sic]) 및 포타슘 프탈리미드 20.0g을 실온에서 24시간 동안 교반시키고, 이어서 50°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물에 붓으면 여기에 생성물이 고체로서 침전되었다. 21.5g(68%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 7.9(m, 4H); 7.5(d, 1H); 7.35-7.25(m, 2H); 7.78(s, 2H); 3.92(s, 3H).

(g) 4-아미노메틸-3-메톡시벤조니트릴

히드라진 수화물 10.6ml을 THF 290ml에 용해된 4-프탈리미도메틸-3-메톡시벤조니트릴 21.2g(73mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 이어서 2H [sic] HCl 180ml을 적가하고, 1.5시간 후에 용매를 완전히 제거하였다. 잔여물을 MTBE에 담그고, 1N HCl로 추출하고, 2N NaOH로 pH 9-10으로 적정하여 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 생성물을 8.0g(68%) 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 7.55(dd, 1H); 7.40(dd, 1H); 7.37(d, 1H); 3.85(s, 3H); 3.70(s, 2H); 2.5-1.6(NH_2).

(h) Boc-프롤린 4-시아노-2-메톡시벤질아미드

THF 80ml에 용해된 Boc-프롤린 16.0g(50mmol)을 히드록시숙신이미드 5.7g 및 메틸렌클로라이드 내의 DCC 10.2g과 함께 0°C에서 30분간 교반시켰다. 이어서 THF 50ml에 용해된 4-아미노메틸-3-메톡시벤질아미드 [sic] 8.0g(50mmol)을 0°C에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 고체는 여과시켜 버리고, 여과액을 같은 부피의 에틸아세테이트와 혼합하고, 냉각된 5%의 강한 NaHSO_4 용액 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하였다. 생성물을 11.5g(65%) 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 8.38(m, NH); 7.50-7.35(m, 3H); 4.40-4.05(m, 3H, $\text{N-CH}_2\text{-Ar/N-CH-CO}$); 3.87(s, OCH_3); 3.50-3.25(m, 2H, N-CH_2); 2.2-5-2.00[sic](m, 1H); 1.90-1.65(m, 3H); 1.40 및 1.30(2s, 9H).

(i) 프롤린 2-메톡시-4-시아노벤질아미드

Boc-프롤린 2-메톡시-4-시아노벤질아미드 11.4g(31.7mmol)을 메틸렌클로라이드 130ml에 용해시키고, 0-5°C에서 HCl[sic]로 포화시켰다. 2시간 후에 Boc기를 완전히 제거하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성물을 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 10.25(s, 1H); 8.60(s, 1H); 7.50(d, 1H); 7.42(dd, 1H); 7.39(d, 1H); 4.40-4.20(m, 3H); 3.88(s, 3H); 3.20(m, 2H); 2.35(m, 1H); 2.00-1.80(m, 3H).

(j) Boc-(D)-4-메톡시페닐알라닐프롤린 2-메톡시-4-시아노벤질아미드

Boc-(D)-Phe-(4-OMe)-OH 1.55g(5.25mmol) 및 프롤린 2-메톡시-4-시아노벤질아미드 히드로클로라이드 1.55g(5.25mmol)을 -5°C에서 메틸렌클로라이드 35ml 중에서 프로판포스포닉 안하이드라이드 4.4ml(5.9mmol)과 함께 혼합하고, 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응 혼합물을 1N NaOH, 1N HCl 및 포화된 염수로 세척하여 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 고체 2.4g을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 8.72 및 7.87(t, 2H); 7.42(1H); 7.35(m, 3H); 7.15(d, 2H); 6.85(d, 2H); 7.00+6.70(2d) 1H; 4.40-4.10(m, 4H); 3.85(s, 3H); 3.70(s, 3H); 3.05-2.55(m, 4H); 1.95-1.55(m, 4H); 1.2(s, 9H).

(k) (D)-4-메톡시페닐알라닐프롤린 2-메톡시-4-아미디노-벤질아미드 디히드로클로라이드

니트릴을 공지의 방법(DE 4121947)에 의하여 티오아미드 단계를 경유하여 아미딘으로 전환시켰다. 니트릴로부터 티오아미드 2.2g을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 9.85(s, 1H); 9.45(s, 1H); 8.65/7.85(2t, 1H); 7.55-6.65(m, 7H, Ar-H); 4.40-4.10(m, 4H); 3.86/3.85(2s, 3H); 3.71/3.70(2s, 3H); 3.05-2.60(m, 4H); 2.10-1.55(m, 4H); 1.35-1.10(s, 9H).

티오아미드 2.2g으로부터 요오드화메틸 및 메탄올릭 암모니아 용액과 반응 후에 실리카 겔(이동상: DCM/MeOH 9:1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 아미딘 1.7g을 요오드화수소산으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 9.28(s, 2H); 8.75/7.95(st, 1H); 7.40-6.65(m, 7H, Ar-H); 4.40-4.10(m, 4H); 3.90(s, 3H); 3.70(s, 3H); 3.7-3.4/3.0-2.6(m, 4H); 1.95-1.55(m, 4H); 1.30/1.22(2s, 9H).

아미딘 히드로아미도다이드를 IRA 420 이온 교환기 상에서 아미딘 히드로클로라이드로 전환시키고, 이어서 메틸렌 클로라이드 50ml에 용해시켜 0-5°C에서 HCl[sic]로 포화시켰다. 1시간 동안 교반시킨 후에 용매를 제거하였다. 아미딘 1.0g을 디히드로클로라이드로서 얻었다. FAB-MS (M^+) = 453

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6 ; ppm으로 δ): 9.50(5(광범위))[sic], 2H); 9.25(s(광범위), 2H); 8.85-8.65(광범위 신호, 3H); 7.40(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.90(d, 2H), 4.35-4.10(m, 4H), 3.85(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.75-3.55(m, 2H), 3.20-2.80(m, 2H), 1.90-1.40(m, 4H).

(1) N-메틸술포닐-(D)-(4-메톡시)페닐알라닐프롤린 2-메톡시-4-아미디노벤질아미드 아세테이트

메탄술포닐클로라이드 0.23g(2mmol)을 0°C에서 피리딘 20ml 내의 상기 아미디노[sic] 히드로클로라이드 0.9g(2mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 철야로 교반시켜 두었다. 용매를 증류로 제거한 후의 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (용리액: CH₂Cl₂) 메탄올/50% 강한 아세트산, 45/5/1.5에 의하여 정제하였다. 순수한 층의 용출액을 증류시키고, 끝부분에 톨루엔을 첨가하고, 잔여물을 동결건조시켰다. 아세테이트 0.5g을 백색 부정형 분말로서 얻었다. FAB-MS = 531 (M⁺).

실시예 2

N-메틸술포닐-(D)-페닐알라닐프롤린 (α-메틸-4-아미디노)-벤질아미드

(a) 벤조페논 N-(p-시아노벤질)아민

무수 K₂CO₃ 270g(2.0mol)을 아세토니트릴 450ml 내의 97% 순수 벤조페논 아민 150g(0.8mol) 및 p-시아노벤질 브로마이드 144.8g(0.74mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시켜 두었다. 무기염을 흡입하여 여과시켜버리고, 이어서 용매의 대부분을 증류로 제거한 후 물 300ml을 잔여물에 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 수회 추출하였다. 유기층을 물로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 건조되기까지 증발시켰다. 에테르로 침지하여 백색 결정 180g을 얻었다. 융점 101-102°C.

(b) 1-(4-시아노페닐)에틸아민

벤조페논 N-(p-시아노벤질)아민 20.7g(0.07mol)을 -70°C에서 abs. 테트라히드로푸란 100ml 중에서, 헥산 내의 디소프로필아민 8.15g(0.08mol) 및 15% 부틸리튬의 강한 용액 48.3ml(0.08mol)으로부터 제조된 리튬 디소프로필아민 용액에 적가하고, 혼합물을 15분간 교반시켜 두었다. 이어서 메틸아이오다이드 9.94g(0.07mol)을 적가하고, 반응 혼합물의 온도가 실온까지 상승하도록 하였다. 물 100ml을 첨가하여 에테르로 수회 추출한 후에, 에테르 층을 5% 강한 시트르산 용액, 5% 강한 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켜 에테르를 증발시켰다. 잔여물을 테트라히드로푸란 150ml에 용해시키고, 1N HCl 100ml을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 철야로 교반시켰다. 테트라히드로푸란을 감압 하에 반응 혼합물로부터 증발시키고 남은 산 층을 에테르로 수회 추출하여 벤조페논을 제거하고, 이어서 얼음 속에서 냉각시키면서 산 층을 수용성 K₂CO₃ 용액으로 알칼리로 만들고 유성 염기를 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 추출물을 K₂CO₃로 건조시켰다. 메틸렌클로라이드의 제거 후에 황색 오일 9.7g(95%)을 얻었고 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용되었다.

(c) Boc-(D)-페닐알라닐프롤린 (α-메틸-4-시아노)벤질아미드

디소프로필아민 16.2g 및 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 22ml(30mmol)을 -5°C에서 메틸렌클로라이드 150ml 내의 1-(4-시아노페닐)에틸아민 3.65g(25mmol) 및 Boc-D-Phe-Pro-OH 9.1g(25mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 이어서 온도가 -5°C로부터 20°C까지 상승하는 동안에 2시간 동안 교반시켰다. 유기층을 물, 5% 강한 소듐 바이카르보네이트 용액 및 5% 강한 시트르산 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 건조되기까지 증발시켰다. 연한 황색 결정 잔여물을 얻었고 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

(d) (D)-페닐알라닐프롤린 (α-메틸-4-아미디노)벤질아미드 디히드로클로라이드

상기 화합물 4.1g 및 트리에틸아민 4ml을 피리딘 40ml에 용해시키고, 0°C에서 H₂S로 포화시키고, 실온에서 철야로 방치하였다. TLC 검사에서 티오아미드로의 전환이 완결되었음이 나타났다. 분리하기 위하여, 피리딘의 대부분을 감압 하에 증발에 의하여 제거하고, 잔여물을 에틸아세테이트 250ml에 담가 염수, 5% 강한 시트르산 용액 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 용매를 증발에 의하여 건조 및 제거하여 순수한 결정의 티오아미드 4.1g을 얻었다.

티오아미드를 아세톤 150ml에 용해시키고, 메틸아이오다이드 7ml의 첨가 후에 실온에서 6시간 동안 방치하였다. 용매를 제거한 후의 부정형의 잔여물을 드라이 에테르로 교반시킴으로써 추출하고 이어서 건조시켰다. 메틸 S-티오이미데이트 히드로아이오다이드를 에탄올 50ml에 용해시키고, 10% 강한 암모늄 아세테이트 용액 15ml을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 분리를 위하여, 용매를 제거하고, 잔여물을 CH₂Cl₂ 100ml에 용해시키고, 불용물을 여과시켜버린 후 CH₂Cl₂를 증발시켰다. 에틸아세테이트/디에틸에테르 혼합물로 침지하여 거기에 용해될 수 있는 불순물을 제거하였다. 남은 아이오다이드/아세테이트 혼합된 염을 아세톤/물 (3/2)에 용해시키고, IRA 아세테이트 이온 교환[sic]을 사용하여 순수한 아세테이트로 전환시키고, 이어서 동결-건조시켰다. 백색 분말을 분리하였다. 융점 110-115°C.

상기 화합물을 CH₂Cl₂ 70ml에 용해시키고, HCl-포화 에틸아세테이트 80ml을 첨가하였다. 단시간 후에 침전물을 분리시키고 에테르를 첨가함으로써 완결하였다. 후자를 흡입하여 여과시켜버리고, HCl[sic]가 없어질 때까지 에테르로 세척하고, 감압 하에서 건조시켰다. 백색 결정을 얻었다. 융점 190-195°C, FAB-MS: 407 (M⁺).

(e) N-메틸술포닐-(D)-페닐알라닐프롤린 (α-메틸-4-아미디노)-벤질아미드 아세테이트

표제의 화합물을 1e에서와 같은 백색 부정형 분말로서 얻었다. FAB-MS: 485 (M⁺).

실시예 3

N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실알라닐프롤린 (2-메톡시-4-아미디노)벤질아미드

Boc-(D)-Cha-OH 1.70g(6.26mmol)을 실시예 1j에서와 같이 프롤린 (2-메톡시-4-시아노)벤질아미드 히드로클

로라이드 (실시예 1i) 1.85g(6.26mmol)로 응축하여 Boc-(D)-Cha-Pro (2-MeO-4-CN)벤질아미드 2.7g을 얻고, 이어서 Boc 보호기를 DCM에서 HCl 가스로 제거하였다. H-(D)-Cha-Pro (2-MeO-4-CN)벤질아미드 히드로클로라이드 2.0g(4.45mmol)을 0°C에서 DCM 40ml 및 디이소프로필에틸아민 8.9mmol 중에서 메틸술폰닐 클로라이드 0.7ml과 반응시켜 상응하는 술폰아미드 2.0g을 얻었다. 니트릴을 공지의 방법(DE 41 21 947)에 의하여 티오아미드 단계를 경유하여 아미딘으로 전환시켰다. 아미딘 히드로아이오다이드를 아미딘 히드로아세테이트(실시예 4b 참조)로 교환시켜 실시예 11에서와 같이 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제된 Me-SO₂-(D)-Cha-Pro (2-메톡시-4-아미디노)-벤질아미드 0.8g을 얻었다. FAB-MS: (M+H)⁺ = 496.

실시예 4

N-메틸술폰닐-(D,L)-디페닐알라닐프롤린 (2-메톡시-4-아미디노)벤질아미드

(a) Boc-(D,L)-Dpa-Pro (2-MeO-4-CN)벤질아미드

Boc-(D,L)-Dpa-OH 6.0g(17.6mmol) 및 H-Pro (2-MeO-4-CN)-벤질아미드 히드로클로라이드 5.2g(17.6mmol)을 실시예 1j에서와 같이 반응시키고 이어서 실리카 겔(이동상: DCM/4.5% MeOH) 상에서 칼럼 크로마토그래피 함으로써 정제하였다. 생성물 5.6g을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d⁶; ppm으로 δ): 8.45 및 7.95(1H, NH, (2 디아스테레오머 또는 로타머)), 7.5-6.9(14H), 5.35-4.95(m, 1H), 4.5-4.1(3H), 4.0-3.0(3H), 3.90 및 3.85(s, 3H, (2 디아스테레오머)), 2.1-1.1(13H).

(b) Me-SO₂-(D,L)-Dpa-Pro (2-MeO-4-아미디노)벤질아미드

Boc-보호 화합물(실시예 4a) 3.55g(6.0mmol)을 DCM 30ml 중에서 HCl 가스로 분해하여 H-(D,L)-Dpa-Pro (2-MeO-4-CN)벤질아미드 히드로클로라이드 3.1g을 얻고, 이 히드로클로라이드 1.5g(2.9mmol)을 DCM 30ml 및 디이소프로필에틸아민 1.1ml 중에서 메틸술폰닐 클로라이드 0.24ml로 0°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 유기층을 0.5N HCl, 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 나서 건조시키고, 생성물을 실리카 겔(이동상: DCM/5% MeOH) 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다.

그 결과, Me-SO₂-(D,L)-Dpa-Pro (2-MeO-4-CN)벤질아미드 1.15g을 얻었다. 이 니트릴 1.15g(2.1mmol)을 공지의 방법(DE 41 21 947)에 의하여 티오아미드 단계를 경유하여 아미딘으로 전환시켰다. 티오아미드 1.3g 및 이온 교환기(IRA 420) 상에서 아미딘 히드로아세테이트로 전환되는 아미딘 히드로아이오다이드 0.95g을 얻었다. Me-SO₂-(D,L)-Dpa-Pro (2-MeO-4-아미디노)-벤질아미드 히드로아세테이트 (HPLC 순도 95%) 0.77g을 얻었다. FAB-MS: (M+H)⁺ = 578.

실시예 5

N-메틸술폰닐-(D)-페닐알라닐프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴-아미드 아세테이트

(a) 2-시아노-5-(아지도메틸)피리딘

메틸렌 클로라이드 20ml에 용해된 트리플루오로아세트 무수물 14.5g(0.07mol)을 실온에서 메틸렌 클로라이드 200ml 내의 2-시아노-5-(히드록시메틸)피리딘(국제 특허출원 83/01446) 8.8g(0.07mmol) 및 트리메틸아민 6.9g의 용액에 적가하고, 이어서 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 증류에 의한 메틸렌 클로라이드의 제거 후에, 잔여물을 톨루엔 50ml 및 디메틸 술폰사이드 50ml의 혼합물에 용해시키고, 소듐 아지드 11.2g(0.17mol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 0.7g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 철야로 교반시켰다.

반응 혼합물을 물 300ml에 붓고 에테르로 수회 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시켜 증류에 의한 에테르의 제거 후에, 황색 결정 6.8g이 남았고, 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

(b) 2-시아노-5-(아미노메틸)피리딘

(a)에서 얻어진 화합물을 테트라히드로퓨란 45ml 및 물 1.2ml에 용해시키고, 교반시키면서 트리페닐포스핀 11.2g을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 철야로 방치하여 두었다. 증류에 의한 용매의 제거 후에, 잔여물을 에테르 100ml에 담그고, 침전된 트리페닐포스핀 옥사이드를 흡입하여 여과시켜버리고, 여과액을 에테르성의 염산으로 pH 2로 적정하였다. 침전된 염산염을 흡입하여 여과시켜버리고, 에테르로 세척한 후 톨루엔 및 뜨거운 이소프로판올로 침지하였다. 염산염 4.7g(40%)을 분리하였다. 용점 253-256°C (분해).

(c) Boc-(D)-페닐알라닐프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드

디이소프로필에틸아민 8.12g 및 이어서 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 11ml (15mmol)을 -5°C에서 CH₂Cl₂ 70ml 내의 2-시아노-5-(아미노메틸)피리딘 2.11g(12.5mmol) 및 Boc-D-Phe-Pro-OH 4.5g(12.5mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서 온도를 -5°C로부터 20°C까지 상승시키면서 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 유기층을 물, 5% 강한 소듐 바이카르보네이트 및 5% 강한 시트르산 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켜 건조되기까지 증발시키고, 연한 황색 결정의 잔여물을 얻었고(용점 167-170°C), 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

(d) N-메틸술폰닐-(D)-페닐알라닐프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴아미드 아세테이트

상기 화합물을 이소프로판올 100ml에 용해시키고, 이소프로판올 20ml 내의 HCl 2.3g 용액을 첨가한 후에, 50°C에서 5시간 동안 가열하고, 그 동안 보호되지 않은 화합물의 염산염을 분리하였다. 이것을 흡입하여 여과시켜버리고, HCl이 없어질 때까지 차가운 이소프로판올로 세척하였다.

상기 염산염 2.5g(6.5mmol)을 CH₂Cl₂ 50ml에 현탁시켰다. 트리메틸아민 1.35g(13.5mmol)을 첨가하여, 0 내지 5°C에서 CH₂Cl₂ 10ml에 용해된 메탄술폰닐클로라이드 0.7g(6.1mmol)가 적가된 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시키고 이어서 물, 5% 강한 시트르산 및 5% 강한 NaHCO₃ 용액으로 흔들

서 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 증류에 의하여 제거한 후, 점성의 유성 잔여물을 에틸아세테이트/에테르 혼합물(1:1)로부터 재결정화하였다.

상기 화합물 4.1g 및 트리에틸아민 4mL을 피리딘 40mL에 용해시키고, 0°C에서 H_2S 로 포화시키고, 실온에서 철야로 방치하였다. TLC 검사($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1)에서 티오아미드로의 전환이 완결되었음이 나타났다. 분리를 위하여, 피리딘의 대부분을 감압 하에 증발에 의하여 제거하고, 잔여물을 에틸아세테이트 250mL에 담가 염수, 5% 강한 시트르산 용액 및 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 용매를 증발에 의하여 건조 및 제거하여 순수한 결정의 티오아מיד 4.1g을 얻었다.

티오아미드를 아세톤 150mL에 용해시키고, 메틸아이오다이드 7mL의 첨가 후에 실온에서 6시간 동안 방치하였다. 용매를 제거한 후의 부정형의 잔여물을 드라이 에테르로 교반시킴으로써 추출하고 이어서 건조시켰다. 메틸 S-티오이미데이트 히드로아이오다이드를 에탄올 50mL에 용해시키고, 10% 강한 암모늄 아세테이트 용액 15mL를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 분리를 위하여, 용매를 제거하고, 잔여물을 CH_2Cl_2 100mL에 용해시키고, 불용물을 여과시켜버린 후 CH_2Cl_2 를 증발시켰다. 에틸아세테이트/디에틸에테르 혼합물로 침지하여 거기에 용해될 수 있는 불순물을 제거하였다. 남은 아이오다이드/아세테이트 혼합된 염을 아세톤/물 (3/2)에 용해시키고, IRA 아세테이트 이온 교환[sic]을 사용하여 순수한 아세테이트로 전환시키고, 이어서 동결-건조시켰다. 백색 분말을 분리하였다. 융점 128-137°C, FAB-MS: 473 (M^+).

실시예 6

N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴아מיד 아세테이트

(a) Boc-(D)-시클로헥실글리실프롤린

Boc-(D)-시클로헥실글리신 29g(0.113mol) 및 프롤린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 18.7g(0.113mol)을 CH_2Cl_2 300mL에 현탁시키고, 디이소프로필에틸아민 58.3g(0.45mol)에 적가하여 용해시켰다. -15°C로 냉각시킨 후, 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 113mL(0.147mol)을 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다.

물 200mL을 첨가한 후에, 유기층을 분리하여 수성 K_2CO_3 용액, 0.5N 염산 및 5% 강한 바이카르보네이트 용액으로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 용매를 증류시키고, 유성 잔여물(41g)을 에탄올 400mL에 용해시키고, 1N NaOH 120mL을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다.

알콜을 증류에 의하여 제거한 후, 수성층을 물로 희석하고, 메틸 t-부틸 에테르로 수회 추출하였다. 수성층을 KHSO_4 용액으로 산성화시키고 CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 건조시키고 메틸렌 클로라이드를 증류시킨 후에, 유성 잔여물을 디이소프로필 에테르/n-헥산(1/3)으로부터 결정화시켰다. 백색 결정 28g을 얻었다. 융점 145-148°C.

(b) Boc-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아מיד

Boc-(D)-시클로헥실글리실프롤린 26.6g(0.075mol) 및 6-시아노-3-피콜릴아민 히드로클로라이드 12.7g(0.075mol)을 CH_2Cl_2 300mL에 현탁시키고, 디이소프로필에틸아민 47g(0.364mol)에 첨가하였다. 이어서, -10°C에서 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 66mL을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 물 200mL을 첨가하여 CH_2Cl_2 층을 분리하였다. 유기층을 0.1N 소듐 히드록사이드 용액 및 물로 세척하고, 이어서 건조시키고, 용매를 증류시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 100mL에 담그고 여기에서 결정화가 신속히 시작되면 n-헥산 150mL을 첨가하여 완결시켰다. 흡입으로 여과시킨 후에 건조시켜 백색 결정 31.4g(이론치 89%)을 얻었다. 융점 150-151°C.

(c) N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴아מיד 아세테이트

실시예 5d에서와 같이, 보호기를 상기 Boc 화합물로부터 제거하고, 메탄술포닐 클로라이드로 반응을 수행하고, 시아노기를 아미딘으로 전환시켰다. 아세테이트를 백색 결정의 형태로 분리하였다. 융점 250-256°C (분해), FAB-MS: 465 (M^+).

실시예 7

N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (5-아미디노)-2-피콜릴아מיד 아세테이트

(a) 5-카르복사미도-2-피콜릴아민

라니 Ni 3g을 메탄올 80mL 및 진한 암모니아 20mL 내의 2-시아노-5-카르복사미도피리딘 3.5g(24mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 수소첨가를 수행하였다. 수소 첨가는 약 7시간 후에 완결되었다.

촉매를 흡입에 의하여 여과시켜버린 후의 여과액을 농축시키고, 잔여물을 2N 염산 20mL 및 메탄올 20mL에 용해시켰다. 에틸아세테이트 150mL을 첨가하여 염산염을 분리하고, 흡입하여 여과시켜버린 후 건조시켰다(3.7g). 유리 염기는 198-202°C에서 용융되었다.

(b) 5-시아노-2-피콜릴아민

5-카르복사미도-2-피콜리리민 41g(0.22mol)을 메탄올 150mL 및 메틸렌 클로라이드 300mL에 현탁시키고, 10°C로 냉각시키고, 트리에틸아민 150mL을 첨가하여 용해시켰다. 이어서 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 47.6g(0.22mol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다.

용매 제거 후의 잔여물을 포화된 K_2CO_3 용액과 혼합하고, 메틸렌 클로라이드로 5회 추출하였다. 복합된 추출물을 건조시키고, 용매를 증류시켜버리고, 끝부분에 톨루엔을 첨가하였다. 잔여물 5.4g을 디옥산 40

ml 및 메틸렌 클로라이드 15ml에 현탁시키고, 피리딘 4.3g을 첨가한 후, 0°C에서 트리플루오아세틱 무수물 5.2g을 적가하여 맑은 용액을 얻었다.

물 100ml를 첨가한 후 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 희석된 시트르산, NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하였다. 용매를 건조시켜 제거한 후에 황색 오일(약 5g)이 남았고, 이소프로판올 15ml 및 에틸아세테이트 30ml에 용해시키고, 에테르성 염산 용액 35ml을 첨가하였다. 철야 방치한 후, 침전된 염산염을 흡입하여 여과시켜버리고 건조시켰다. 백색 결정 4g을 분리하였다. 융점 230-234°C.

(c) Boc-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (5-시아노)-2-피콜릴아미드

Boc-(D)-시클로헥실글리신-프롤린 [sic]을 실시예 6b에서와 같이 5-시아노-2-피콜릴아민과 커플시켜 백색 결정을 얻었다. 융점 128-129°C.

(d) N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (5-아미디노)-2-피콜릴아미드 아세테이트

실시예 5d에서와 같이, 보호기를 상기 Boc 화합물로부터 제거하고, 메탄술포닐 클로라이드로 반응을 수행하고, 시아노기를 아미딘으로 전환시켰다. 아세테이트를 백색 결정의 형태로 분리하였다. 융점 149-150°C (분해), FAB-MS: 465 (M+H⁺).

실시예 8

N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴아미드 아세테이트

(a) Boc-3,4-디히드로프롤린 (6-카르복사미도)-3-피콜릴아미드

Boc-3,4-디히드로프롤린 5.0g(23.4mmol)을 CH₂Cl₂ 50ml 중에서 6-카르복사미도-3-피콜릴아민 디히드로클로라이드 5.25g 및 디이소프로필에틸아민 32.1ml(187mmol)과 함께 현탁시키고, 0-5°C에서 교반시키면서 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 23.5ml을 적가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 철야 교반시켰다. 용액을 CH₂Cl₂ 150ml로 희석시키고, 20% 강한 소듐 바이설피이트 용액 및 5% 강 시트르산 용액으로 추출하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 로터리 증발기 내에서 농축하였다. 수성층을 CH₂Cl₂로 3회 역추출하고, 유기층을 건조시켜 로터리 증발기에서 농축시키고 주생성물과 함께 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

(b) H-3,4-디히드로프롤린 (6-카르복사미도)-3-피콜릴아미드 히드로클로라이드

(a)로부터의 미정제 생성물을 CH₂Cl₂ 100ml에 용해시키고, 에테르 내의 5M HCl 10ml 첨가 후에, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다(TLC 검사). 감압 하에 건조되기까지 완전 증발시켜 감압 하에 톨루엔으로 공증류시킨 후의 미정제 생성물을 에탄올 200ml로부터 재결정화하였다. 이것을 5.03g 얻었고, 모액의 농축 후에 생성물 0.3g을 더 얻었다(이론치의 80.4%). 원소 분석에서 생성물이 모노히드로클로라이드의 형태임이 밝혀졌다.

(c) Boc-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-카르복사미도)-3-피콜릴아미드

Boc-(D)-시클로헥실알라닌 5.06g(18.66mmol)을 CH₂Cl₂ 75ml 중에서 H-3,4-디히드로프롤린 (6-카르복사미도)-3-피콜릴아미드 디히드로클로라이드 5.28g(18.66mmol)과 함께 교반시키고, 0-5°C에서 프로판포스포닉 무수물(에틸아세테이트 내의 50% 강한 용액) 18.6ml을 적가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 철야 교반시키고, 그동안 침전물을 분리시켰다. 침전물을 흡입으로 여과시켜버리고 용액을 매회 5% 강한 시트르산 25ml로 5회 추출한 후(TLC에 의하여 유기층에 디이소프로필에틸아민이 전혀 남지 않았음을 알 수 있었다), 유기층을 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 수회 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 프로판포스포닉 부산물을 최소화하기 위하여, 잔여물을 에틸아세테이트에 담그고, 포화된 바이카르보네이트 용액으로 수회 추출하고, 이어서 소듐 설페이트로 건조시켜 로터리 증발기에서 농축시켰다. 고체화된 거품으로서의 생성물을 7.0g 수득하였다(이론치의 75%).

(d) Boc-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드

Boc-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-카르복사미도)-3-피콜릴아미드 7.0g(14mmol)을 메틸렌 클로라이드 100ml 중에 디이소프로필에틸아민 9.5ml(56mmol)과 함께 용해시키고, 0-5°C로 냉각시키고, 트리플루오오아세틱 무수물 3.5ml(25.2mmol)을 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 전구체를 완전히 전환시켰다(TLC 검사). 이어서 용액을 25% 강한 소듐 설페이트 용액으로 3회, 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 3회 및 포화된 염수로 1회 추출하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 로터리 증발기 내에서 농축하였다. 수득량: 6.6g(이론치의 98%).

(e) H-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드의 제조

Boc-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드 6.6g(13.75mmol)을 이소프로판올 15ml 중에 용해시키고, 4N 이소프로판올릭 염산 용액 12.5ml의 첨가 후, 40°C에서 2시간 동안 교반시켰다(TLC 검사). 반응 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔여물을 물에 담그고, 용액을 에테르로 3회 추출하고, 수성층을 20% 강한 소듐 히드록사이드 용액으로 pH 9로 적정하고, CH₂Cl₂로 수회 추출하였다. 유기층을 포화된 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켜 로타리 증발기로 농축시켜 생성물 4.3g을 얻었다(이론치의 82%).

(f) 메틸술포닐-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드의 제조

화합물을 실시예 5d에서와 같이, H-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피콜릴아미드 및 메탄술포닐 클로라이드로부터 제조하였다. 수득량: 이론치의 95%.

(g) 메틸술포닐-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-아미디노)-3-피콜릴아미드의 제조

화합물을 실시예 5d에서와 같이, 메틸술포닐-(D)-시클로헥실알라닐-3,4-디히드로프롤린 (6-시아노)-3-피코릴아미드로부터 티오아미드 및 메틸 S-메틸티오아미데이트 히드라이오다이드를 경유하여 제조하였다. 백색 부정형 분말이 분리되었다. FAB-MS (M+H)⁺ = 477.

실시예 9

N-메틸술포닐-(D)-시클로헥실글리실-3,4-디히드로프롤린 (6-아미디노)-3-피코릴아미드 아세테이트

이 화합물은 실시예 8에서와 같이 제조되었다. 백색 부정형 분말, FAB-MS (M+H)⁺ = 463.

실시예 10

N-(히드록시카르보닐메틸렌)술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-아미디노)-3-피코릴아미드

H-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-시아노)-3-피코릴아미드(실시예 6b)를 메톡시카르보닐메틸렌술포닐 클로라이드와 반응시켜 (테트라히드론 레터 30 (1989) 2869에 제도가 개시됨) 상응하는 술포아미드를 합성하였다. 니트릴 기능성을 공지의 방법(DE 41 21 947)에 의하여 티오아미드 단계를 경유하여 아미딘기로 전환시켰다.

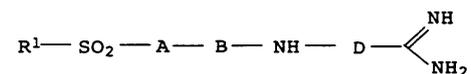
얻어진 N-(메톡시카르보닐메틸렌)술포닐-(D)-시클로헥실글리실프롤린 (6-시아노)-3-피코릴아미드 생성물을 4N 염산 및 디옥산의 혼합물 중에 80°C에서 가열하여 에스테르 기능성을 가수분해하고(TLC 검사), 이어서 용액을 농축시키고 잔여물을 RP 칼럼 상에 HPLC에 의하여 정제하고, 수성층을 동결건조하였다. 부정형 분말, FAB-MS (M+H)⁺ = 509.

(57) 청구의 범위

청구항 1

아미딘 기능성(amidine functionality)이 단일보호형 또는 이중보호형에 존재할 수 있는, 다음 화학식 I의 트롬빈 억제제 및 그의 스테레오이소머 및 생리적으로 허용되는 그의 염.

화학식 I

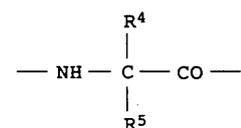


상기 식 중, 치환기들은 다음의 의미를 갖는다.

R¹은 OH, C₁-C₂₀-알킬, C₁-C₃-플루오로알킬, C₃-C₈-시클로알킬, 아릴-C₁-C₁₀-알킬, 아릴, 헤타릴, R²OOC-(CH₂)_n 또는 R³R²N [여기에서, R² 및 R³는 동일하거나 다르며, 수소, C₁-C₁₀-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₁₀-알킬이거나 또는 함께 아릴 또는 헤타릴 라디칼과 융합되거나 헤테로 원자(O, S, NH 또는 치환된 N)를 함유할 수 있는 C₂-C₇-알킬렌 사슬을 형성함]이고, n은 1, 2, 3 또는 4이다.

A는 다음 화학식 II의 α-아미노산 잔기이다.

화학식 II



상기 식 중,

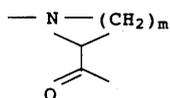
R⁴는 수소, C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-시클로알킬, 아릴 또는 아릴-C₁-C₃-알킬기이고,

R⁵는 수소, C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-시클로알킬 또는 C₃-C₇-시클로알킬-CH₂-[CH₂기는 0, S, NR⁶에 의하여 치환될 수 있음], 또는 바이시클로알킬-(CH₂)_{0,1}[sic], 아다만틸-(CH₂)₀₋₁(CH₃)₃Si-C₁-C₄-알킬, 아릴 또는 아릴-C₁-C₃-알킬, 헤타릴 또는 헤타릴-C₁-C₃-알킬이며, R⁴가 H인 경우, C₁-C₈-알킬 라디칼[여기에서 수소 원자가 SR⁶, OR⁶, CO-OR⁶(R⁶ = 수소, C₁-C₈-알킬 또는 아릴-C₁-C₃-알킬) 또는 CONR⁷R⁸(R⁷, R⁸은 동일하거나 다르며 H, C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-시클로알킬 또는 함께 C₃-C₆-알킬렌 사슬임)]이고, 또는,

R⁴ 및 R⁵는 함께, 융합된 아릴 라디칼을 함유할 수 있는 C₂-C₆-알킬렌 사슬을 형성한다.

B는 다음 화학식 III의 시클릭 α-아미노산 잔기이다.

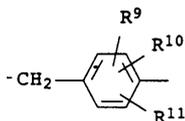
화학식 III



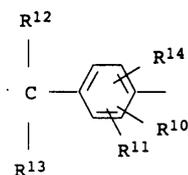
상기 식 중, m은 2, 3 또는 4이고, 고리 위의 수소는 히드록실 또는 C₁-C₃-알킬기에 의하여 치환될 수 있으며, m이 3 또는 4인 경우, 고리 내의 CH₂기는 산소, 황, NH 또는 N-C₁-C₄-알킬에 의하여 치환될 수 있고, 및/또는 두 개의 인접 수소 원자들은 이중결합 또는 융합된 방향계에 의하여 치환되거나 또는 메틸렌 사슬을 4-6개의 탄소 원자로 치환할 수 있다.

D는 다음 화학식 IV, V 또는 VI의 구조적 절편이다.

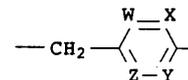
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 식 중,

R⁹는 F, Cl, Br, NO₂, R¹⁵O, R¹⁵OOC, R¹⁵OCH₂, R¹⁵NH, R¹⁵CONH, R¹⁵NH-CO 또는 R¹⁵OOCCH₂O [여기에서 R¹⁵는 H, C₁-C₆-알킬, 벤질 또는 페닐임]이고,

R¹⁰, R¹¹은 H, C₁-C₄-알킬 또는 R¹⁵O이며, R⁹ 및 R¹⁰ 또는 R¹¹은 함께 융합된 페닐렌 고리 또는 하나 또는 두 개의 탄소 원자가 산소로 치환될 수 있는 3 내지 5개의 탄소 원자로 구성된 알킬렌 사슬을 형성하며,

R¹²는 H 또는 C₁-C₄-알킬이며,

R¹³은 C₁-C₄-알킬, 페닐-C₁-C₄-알킬, R¹⁵CO, CF₃CO, C₂F₅CO, R¹⁵OCH₂, R¹⁵OOC, R¹⁵OCH₂CO, R¹⁵OCCO 또는 R¹⁵NHCOCO이고,

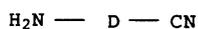
R¹⁴는 H, C₁-C₄-알킬, F, Cl, Br, NO₂, R¹⁵O, R¹⁵OOC, R¹⁵OCH₂, R¹⁵NH, R¹⁵CONH, R¹⁵NH-CO 또는 R¹⁵OOCCH₂O이며,

W, X, Y, Z는 CH 또는 NO이나, W, X, Y 또는 Z 라디칼 중 적어도 하나는 NO이고, VI 내의 고리는 다음 라디칼의 1 또는 2에 의하여 치환될 수 있다: C₁-C₄-알킬, OH, O-C₁-C₄-알킬, CF₃, F, Cl, Br, S-C₁-C₄-알킬, O(CH₂)_nCOOR⁶ (n = 1-4).

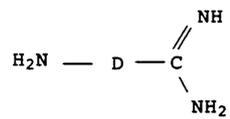
청구항 2

다음 화학식 VII, VIII, IX 및 X의 화합물.

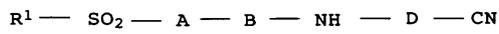
화학식 VII



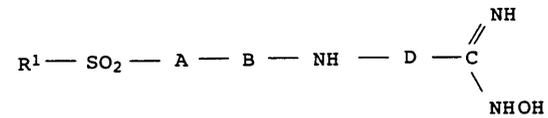
화학식 VIII



화학식 IX



화학식 X

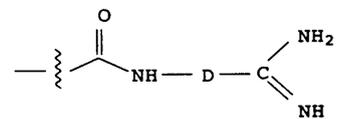


상기 식 중, R¹, A, B, D, W[sic], X[sic], Y[sic] 및 Z[sic]는 제1항에서 기술된 의미를 갖고, 화학식 VIII에서의 아미딘[sic] 기능성은 단일- 또는 이중보호형에 존재할 수 있다.

청구항 3

다음 화학식 XI의 구조적 절편을 함유하는 화합물.

화학식 XI



상기 식 중, D는 제1항에서 기술된 의미를 갖는다.

청구항 4

질병을 억제하는 용도의 제1항에 따른 화학식 I의 트롬빈 억제제.