

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁵
C07K 7/06

(11) 공개번호 특1990-0016258
(43) 공개일자 1990년11월13일

(21) 출원번호	특1990-0004637
(22) 출원일자	1990년04월04일
(30) 우선권주장	0126689-1 1989년04월04일 스위스(CH)
(71) 출원인	에프. 호프만-라 로슈 에이지 장-자크 오가이, 로랜드 보러 스위스연방 씨에이치-4002 바슬 그렌짜헤르스트라세 124-184
(72) 발명자	퀴리코 브란카 스위스연방 씨에이치-4056 바슬 렌프가세 2 알브레히트 에덴호퍼 스위스연방 씨에이치-4125 리헨 루돌프 박커나겔스트라세 35 한스 페터 메르키 스위스연방 씨에이치-4059 바슬 셀티스버거스트라세 75 베르너 나이드하르트 독일연방공화국 데-7800 프라이부르크 임 브라이스가우 올트만 스트라세 14 헨리 라우츠 스위스연방 씨에이치-4127 비르스펠덴 라인파크스트라세 3 볼프강 보스틀 독일연방공화국 데-7889 크렌차흐-바이렌 임 스트릭 2
(74) 대리인	이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) 아미노산 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

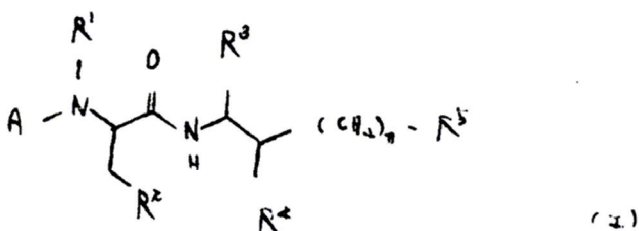
아미노산 유도체

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

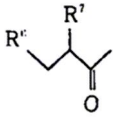
청구항 1

광학적으로 순수한 부분입체이성체, 부분입체 이성체의 혼합물, 부분입체이성체 라세메이트 또는 부분입체이성체 라세메이트의 혼합물 형태의 일반식 (1)의 아미노산 유도체 및 약제학적으로 유용한 그의 염.



상기식에서, R₁은 수소 또는 메틸이고, R₂는 에틸, 프로필, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 피라졸-3-일,

티아졸-4-일, 티엔-2-일, 에톡시카보닐, 3급-부틸카보닐메틸, 벤질옥시 카보닐메틸 또는 3급-부톡시이고, R_3 은 이소부틸, 사이클로헥실메틸 또는 벤질이고, R_4 는 하이드록시 또는 아미노이고, R_5 는 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0,1,2,3,4,5 또는 6이고, A는 일반식



(a) 및 -Y-Z(b)의 그룹중 하나를 나타내며, R^6 은 페닐, 치환된 페닐, 벤질 또는 나프틸이고, R^7 은 수소, 알콕시카보닐알킬, 알킬카보닐알킬, 사이클로알킬카보닐알킬, 헤테로사이클로알킬카보닐알킬, 아릴카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 치환된 아미노카보닐알킬, 아미노알킬카보닐알킬, 치환된 아미노알킬카보닐알킬, 아미노알킬설포닐알킬, 치환된 아미노알킬설포닐알킬, 알콕시카보닐하이드록시알킬, 알킬카보닐하이드록시알킬, 사이클로알킬카보닐하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬카보닐하이드록시알킬, 아릴카보닐하이드록시알킬, 아미노카보닐하이드록시알킬, 치환된 아미노카보닐하이드록시알킬, 디알콕시포스포록시알킬, 디페닐옥시포스포록시알킬, 아릴알킬, 알콕시카보닐아미노, 아릴알콕시카보닐아미노, 알킬티오알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 아릴티오알킬, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐알킬, 아릴알킬티오알킬, 아릴알킬설피닐알킬 또는 아릴알킬설포닐알킬이고, Y는 N-말단에서 Z와 결합된 임의로 N-및/또는 α -메틸화된 페닐글리신, 사이클로헥실글리신, 페닐알라닌, 사이클로헥실알라닌, 4-플루오로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 티로신, 0-메틸티로신, α -나프틸알라닌 또는 호모페닐알라닌이 2가 잔기이고, Z는 수소 또는 아실이며, 점선은 추가의 결합을 나타낼 수 있고, 단, (i) n 이 2,3,4,5 또는 6인 경우, R_5 는 알킬, 사이클로 알킬 또는 아릴이 아니고, (ii) n 이 1이고 R^5 가 알킬인 경우, CH_2 그룹에 결합된 알킬의 탄소원자는 축쇄화되고, (iii) n 이 0이고 R_5 가 알킬인 경우, 치환체 R_4 를 함유하는 탄소원자에 결합된 R_5 의 탄소원자는 α -위치에 메틸렌 그룹을 갖지 않으며, (iv) R_2 는 이미다졸-4-일이고, R_4 는 하이드록시이며 Y는 페닐알라닌인 경우, R_5 는 알킬이 아니고, (v) R_6 이 페닐, 벤질 또는 α -나프틸인 경우, R_7 은 알콕시카보닐아미노 또는 아릴알콕시카보닐아미노가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 수소인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, R_2 가 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 티아졸-4-일, 특히 이미다졸-4-일인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 3항중 어느 한항에 있어서, R^3 이 사이클로헥실메틸인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 4항중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 하이드록시인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 5항중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐, 특히 3-펜틸, 플루오로알킬, 사이클로헥실 또는 3-펜테닐인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 6항중 어느 한 항에 있어서, n 이 0 또는 1, 특히 1인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 7항중 어느 한 항에 있어서, A가 일반식(a)의 그룹인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^6 이 페닐 또는 치환된 페닐, 특히 페닐인 화합물.

청구항 10

제8항 또는 9항에 있어서, R^7 이 알킬카보닐알킬, 아미노알킬카보닐알킬, 치환된 아미노아릴카보닐알킬, 아미노알킬설포닐알킬, 치환된 아미노알킬설포닐알킬 또는 알킬설포닐알킬, 특히 알킬카보닐알킬 또는 알킬설포닐알킬, 특히 C_1 - C_4 -라킬카보닐메틸 또는 C_1 - C_4 -알킬설포닐메틸인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 7항중 어느 한항에 있어서, A가 일반식(b)의 그룹이고, Y는 N-말단에서 Z와 결합된 페닐알라닌의 2가 잔기인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, Z는 그룹 $R^a-O-CO-$ [여기에서, R^a 는 탄소수 10 이하의 임의로 치환된 포화 지방족 탄화수소 잔기이거나 탄소수 18이하의 임의로 치환된 헤테로 방향족 탄화수소 잔기이며, 특히 탄소수 6이하의 포화 지방족 탄화수소 잔기이다] 또는 이러한 그룹에 의해 아실화된 α -아미노산, 특히 프롤린의 잔기인 화합물.

청구항 13

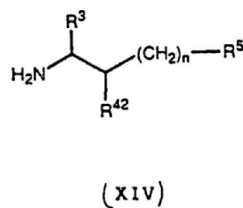
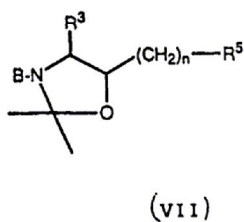
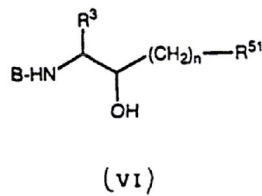
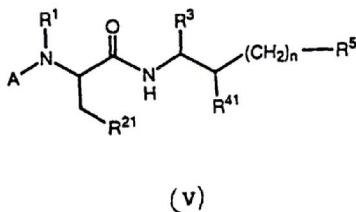
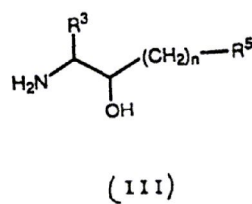
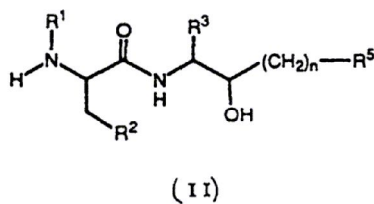
제1항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 는 이미다졸-4-일이고, R_3 은 사이클로헥실메틸이고, R_4 는 하이드록시이고, R_5 는 3-펜틸, 플루오로알킬, 사이클로헥실 또는 3-펜테닐이고, n은 1이고, R_6 은 페닐이고, R_7 은 C_1-C_4 -알킬카보닐메틸 또는 C_1-C_4 -알킬설포닐메틸이고, Y는 N-말단에서 Z와 결합된 페닐알라닌의 2가 잔기이고, Z는 그룹 $R^a-O-CO-$ [여기에서, R^a 는 탄소수 6이하의 포화 지방족 탄화수소 잔기이다]이거나 이러한 그룹에 의해 아실화된 프롤린의 잔기인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 3급-부틸(R)-2-[[[(S)- α -[[[(S)-1-[[[(1S,2S,4R)-1-(사이클로헥실메틸)-2-하이드록시-4-에틸-5-헥세닐]카바모일]-2-이미다졸-4-일메틸]카바모일]피네틸]카바모일]-1-피롤리딘 카복실레이트, 3급-부틸(R)-2-[[[(S)- α -[[[(S)-1-[[[(1S,2S)-1-(사이클로헥실메틸)-2-하이드록시-4-에틸헥실]카바모일]-2-이미다졸-4-일메틸]카바모일]피네틸]카바모일]-1-피롤리딘카복실레이트, (S)-N-[(1S,2S,4R)-1-(사이클로헥실메틸)-4-에틸-2-하이드록시-5-헥세닐]- α -[(R)- α -(3,3-디메틸-2-옥소부틸)하이드로신남아미도]이미다졸-4-프로피온아미드, (S)- α -[(S)- α -[(3급-부틸설포닐)메틸]하이드로신남아미도]-N-[(1S,2S,4R)-1-(사이클로헥실메틸)-4-에틸-2-하이드록시-5-헥세닐]이미다졸-5-프로피온아미드, 3급-부틸[(S)- α -[[[(S)-1-[[[(1S,2R 또는 2S)-3-사이클로헥실-1-(사이클로헥실메틸)-2-하이드록시프로필]카바모일]-2-이미다졸-4-일메틸]카바모일]페네틸]카바메이트, (2R 또는 S,3S)-3-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1,4-디사이클로헥실-2-부탄올, 또는 (S)-N-[(1S,2S)-1-(사이클로헥실메틸)-4-에틸-4-플루오로-2-하이드록시헥실]- α -[(R)- (3,3-디메틸-2-옥소부틸)하이드로신남아미도]이미다졸-4-프로피온아미드인 화합물.

청구항 15

하기 일반식(II), (III), (V), (VI), (VII) 및 (XIV)의 화합물.



상기식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , n 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_{41} 은 하이드록시 또는 N-보호된 아미노잔기이고, R_{21} 은 에틸, 프로필, 이소프로필, 티아졸-4-일, 티엔-2-일, 에톡시카보닐, 3급-부틸카보닐메틸, 벤질옥시카보닐메틸, 3급-부톡시 또는 임의로 N-보호된 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 피라졸-3-일이고, R_{41} 과 R_{21} 중 적어도 하나는 N-보호 그룹을 함유하며, R_{42} 는 N-보호된 아미노이고, R_{51} 은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, B는 아미노 보호 그룹이다.

청구항 16

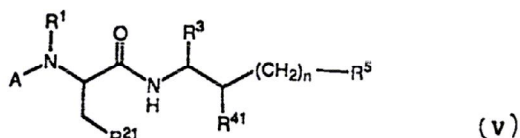
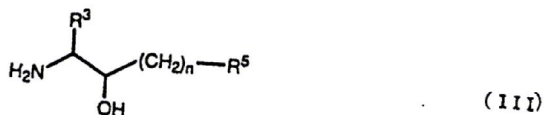
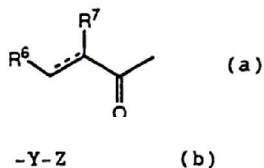
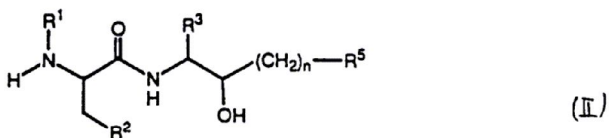
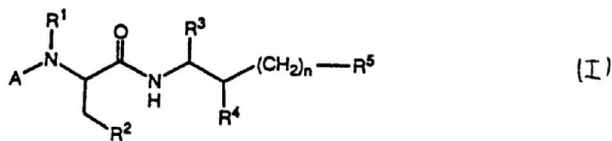
제1항 내지 14항중 어느 한 항에 있어서, 치료학적 활성 물질로서 사용하기 위한 아미노산 유도체.

청구항 17

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 있어서, 고혈압 및 심장기능부전을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 아미노산 유도체.

청구항 18

a) R^4 는 하이드록시이고, 나머지 라디칼은 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해, 일반식(II)의 화합물을 일반식(a) 또는 (b)의 그룹을 제공하는 아실화제와 반응시키거나, b) R^4 는 하이드록시이고, 나머지 라디칼은 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해, 일반식(III)의 화합물을 일반식(IV)의 화합물 또는 이의 활성화된 유도체와 반응시키거나, c) A는 일반식(b)의 그룹을 나타내고, Z는 카복실 그룹을 통해 결합된 임의로 아실화된 아미노산 또는 임의로 아실화된 디펩타이드의 1가 잔기를 나타내고, R^4 는 하이드록시이며, 나머지 라디칼은 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해, Z는 수소이고, 나머지 라디칼은 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 임의로 아실화된 아미노산 또는 임의로 아실화된 디펩타이드와 반응시키거나, d) A는 유리 아미노 그룹을 함유하고/하거나, R^4 는 아미노이고/이거나, R^2 는 아미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 피라졸-3-일인 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해 A가 N-보호된 아미노 그룹을 함유하는 일반식(I)의 상응하는 화합물 및/또는 일반식(V)의 화합물로부터 N-보호그룹(들)을 분리시키고, e) 경우에 따라, 부분입체이성체 라세메이트의 혼합물을 부분입체이성체 라세메이트 또는 광학적으로 순수한 부분입체이성체로 분리하고/하거나, f) 경우에 따라, 부분입체이성체의 혼합물을 광학적으로 순수한 부분입체이성체로 분리하고/하거나, g) 경우에 따라, 수득한 화합물을 약제학적으로 유용한 염으로 전환시킴을 특징으로하여, 제1항 내지 14항중 어느 한항에 따른 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , n, A, R^6 , R^7 , Y, Z 및 점선은 제1항에서 정의한 바와 같고, R^{41} 은 하이드록시 또는 N-보호된 아미노이고, R^{21} 은 에틸, 프로필, 이소프로필, 티아졸-4-일, 티엔-2-일, 에톡시카보닐, 3급-부틸카보닐메틸, 벤질옥시카보닐메틸, 3급-부톡시 또는 임의로 N-보호된 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 피라졸-3-일이며, 단 R^{41} 및 R^{21} 중 적어도 하나는 N-보호 그룹을 함유한다.

청구항 19

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체와 치료학적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제.

청구항 20

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체 및 치료학적으로 불활성인 부형제를 함유하는, 고혈압 및 심장기능부전을 치료하거나 예방하기 위한 약제.

청구항 21

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체를, 질환을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 용도.

청구항 22

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체를 고혈압 및 심장기능부전을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 용도.

청구항 23

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체를 고혈압 및/또는 심장기능부전에 대한 약제를 제조하는데 사용하기 위한 용도.

청구항 24

제18항에 따른 방법 또는 이와 명백하게 화학적으로 동등한 방법에 의해 제조되는 제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체.

청구항 25

본 명세서에서 전술한 발명.

청구항 26

제1항 내지 14항중 어느 한 항에 따른 아미노산 유도체와 유효량을 치료에 필요한 환자에게 투여함을 특징으로 하여, 고혈압 및/또는 심장기능부전을 치료하거나 예방하는 방법.

※참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.