(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07K 5/08
A61K 38/06

(45) 공고일자 1999년10월01일
(11) 등록번호 10-0219993
(24) 등록일자 1999년06월17일

(21) 출원번호 10-1991-0016772
(22) 출원일자 1991년09월26일
(65) 공개번호 특1992-0006369
(43) 공개일자 1992년04월27일

(30) 우선권주장 7/589,553 1990년09월28일 미국(US)
7/756,091 1991년09월06일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 피터 지. 스트링거
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 폴 데이비드 게젤첸
미합중국 인디애나 46240 인디애나 폴리스 하버힐 드라이브 3816
로버트 테오도르 슈만
미합중국 인디애나 46142 그린우드 윌로우 스트리트 2596

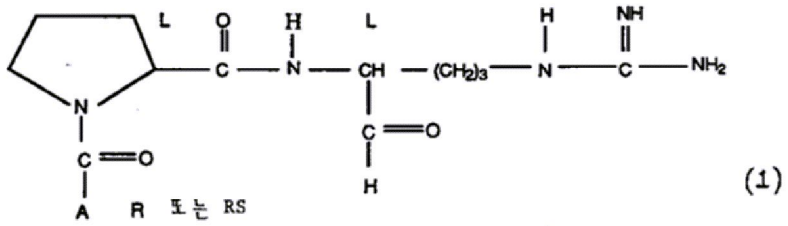
(74) 대리인 김영, 장수길

심사관 : 이처영

(54) 트리펩티드 혈전방지제

요약

본 발명은 하기 일반식(1)의 트롬빈 억제제를 제공한다 :



(1)

상기식에서, A(C=O)-는 특히 페닐글리실, 사이클로헥실글리실, 사이클로헥세닐글리실, 티에닐글리실 또는 나프틸글리실이며, α-아미노 그룹은 바람직하게는 알킬, 예를들면 메틸 또는 알콕시카보닐, 사이클로알콕시카보닐 또는 알킬록시카복시 그룹, 예를들면 t-부틸록시카보닐로 치환된다.

A(C=O)-는 또한 α-메톡시페닐아세틸과 같은 α-치환된 아세틸 그룹; 또는 테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일 그룹과 같은 비사이클릭 그룹; 또는 1-아미노사이클로헥실카보닐과 같은 1-아미노 또는 (치환된 아미노) 사이클로알킬카보닐 그룹을 나타낸다. 또한 상기 일반식의 트롬빈 억제제를 투여함으로써 인간 및 동물에 있어서 혈액 응괴의 형성을 억제하는 방법 및 상기 방법에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

명세서

[발명의 명칭]

트리펩티드 혈전방지제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 인간 및 동물에 있어서 유용한 응고억제제인 트롬빈 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 높은 혈관방지 활성을 갖는 디펩티드 L-프롤린-L-아르기닌 알데히드 유도체에 관한 것이다.

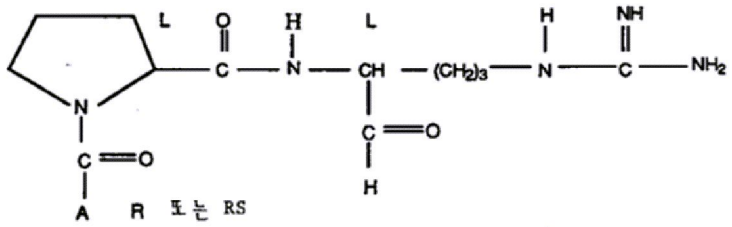
트롬빈 억제는 헤파린과 쿠마린을 투여함으로써 통상적으로 이룰 수 있다. 이러한 약제의 작용 기작은 많이 연구되어 왔다. 헤파린은 단지 비경구적으로만 투여할 수 있으며 농도를 조심스럽게 감시해야 한다. 쿠마린은 프로트롬빈의 형성을 차단하거나 억제하므로써 작용하며 최대 효과를 얻기 위해서는 약간의 시간이 필요하다.

헤파린과 쿠마린 모두가 효과적인 응고억제제이지만, 응괴형성을 방지하는데 빠르게 작용하고 존재하는 응괴를 용해시킬 때 플라스민 작용을 방해하지 않는 트롬빈 억제제가 필요하다.

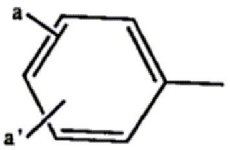
본 발명은 하기 일반식(1)의 트롬빈 억제 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무독성 염을 제공한다

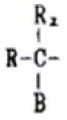
:

화학식 1

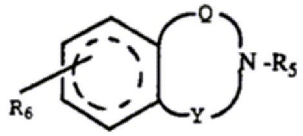


(1)



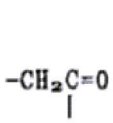


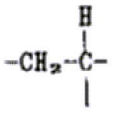
상기식에서, A는 1) 일반식 의 그룹이고, 여기에서, R은 일반식 (이때, a 및 a'는 독립적으로 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸, 아미노 또는 아미노메틸이다)의 페닐 그룹이거나, 또는 티에닐, 푸릴, 나프틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 아미노 또는 모노- 또는 디-(저급알킬)아미노 또는 하이드록시에 의해 일- 또는 이치환된 나프틸이거나, 또는 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; R_1은 수소, 메틸 또는 에틸이며; B는 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$[이때 R_2 및 R_3는 독립적으로 수소 또는 저급알킬이거나, 또는 R_2는 수소이고 R_3는 아세틸, 할로아세틸 또는 일반식 $R_4-OC(O)-$(여기에서 R_4는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_7 사이클로알킬, 벤질, 니트로벤질, 디페닐메틸 또는 상기 정의한 바와 같은 페닐 그룹이다)의 옥시카보닐 그룹이다]의 아미노 그룹이나; 단, R_1이 메틸 또는 에틸일 때, B는 메틸 또는 에틸 이외의 것이거나 또는, 2) 아미노 그룹이 상기 정의한 바와 같은 $-N(R_2)(R_3)$ 그룹인 1-아미노사이클로헥실 또는 1-아미노사이클로펜틸이거나 또는, 3) 일반식



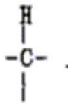


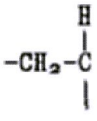
(2)의 비사이클릭 그룹이고, 여기에서, Q는 >C=O, $-CH_2-$ 및 로 나타내



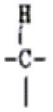


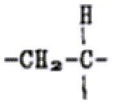
는 1 탄소라디칼, 또는 $-CH_2-CH_2-$, 또는 로 나타내는 2탄소 라디칼이고; Y는 -





CH_2-, 또는 로 나타내는 1탄소 라디칼, 또는 로 나타내는 2탄소 라디칼이나; 단, Q와 Y





중의 하나(둘다는 아님)는 또는 이고, 또한, Q와 Y중의 단지 하나만이 2탄소 라디칼이며, R_5는 수소 또는 상기 정의한 바와 같은 옥시카보닐 그룹이고; R_6는 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급알킬 또는 저급 알콕시이고; 비사이클릭 그룹의 6원 고리내의 원형 점선은 고리가 방향족 고리 또는 퍼

하이드로 고리임을 나타낸다.

일반식(Ⅰ)로 나타내는 펩티드는 유용한 혈전방지게이며 조직 플라스미노겐 활성제(tPA)는 스트렙토키나제 또는 유로키나제 요법에 대한 보조제로서 사용할 수 있다.

상기 화합물을 통상적인 커플링 방법으로 제조한다. 예를 들면, Boc-D-Phg를 L-프롤린의 에스테르와 커플링시켜 Boc-D-Phg-Pro 에스테르를 제조한다. 에스테르 그룹을 제거하고 Boc-D-Phg-Pro를 락탐 형태의 L-아르기닌과 커플링시켜 아미노 보호된 형태의 Boc-D-Phg-Pro-Arg 락탐을 얻는다. Arg 락탐 고리를 환원에 의해 개환시키고 아르기닌 아미노 보호 그룹을 제거하여 Boc-D-Phg-Pro-Arg 알데히드를 얻는다. 펩티드를 아세테이트 및 설페이트와 같은 적합한 염 형태로 전환시킨다.

본 발명은 또한 인간 및 동물에 있어서 응괴형성을 방지하는 방법 및 상기 방법 및 유용한 약학 배합물을 제공한다.

일반식(1)로 나타내는 본 발명의 화합물은 A가 페닐 글리실(Phg)과 같은 아미노산 잔기일 때 트리펩티드이며, A가 아미노산 잔기 이외의 것일 때, 예를들면 B가 아미노 또는 알킬 아미노 그룹 이외의 그룹일 때, 상기 화합물을 디펩티드 프롤린과 아르기닌 알데히드의 N-아실 유도체(Pro-Arg-H)이다. 일반식(1)에 나타낸 바와 같이, A(C=O) 부분의 비대칭 중심이 R 또는 RS인 반면, 프롤린과 아르기닌 알데히드 부분의 비대칭 중심은 L이다.

일반식(1)에 사용되는 용어를 하기와 같이 정의한다 :

저급 알킬은 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_4 알킬 그룹, 예를들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 등을 지칭한다.

저급 알콕시는 C_1-C_4 알콕시 그룹, 예를들면 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시 등을 지칭한다.

할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.

모노- 또는 디-(저급 알킬)아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, n-부틸아미노, n-프로필아미노 등과 같은 그룹을 지칭한다.

'C_1-C_6 알킬'이라는 용어는 직쇄 및 분지된 알킬 그룹, 예를들면 상기 정의한 C_1-C_4 알킬 그룹 및 또한, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이성화 헥실 그룹 등을 지칭한다. 'C_2-C_6 알케닐'은 비닐, 알릴, 부테닐, 이성화 펜테닐 및 헥세닐 그룹과 같은 올레핀계 그룹을 지칭한다. 'C_3-C_7 사이클로알킬'은 3 내지 7개의 고리 탄소원자를 갖는 환형 탄화수소, 예를들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 지칭한다.

일반식(1)에서 정의한 바와 같이, A가 (R)(R_1)(B)C-의 그룹일 때, R은 일- 또는 이치환될 수 있는 페닐 그룹일 수 있다. 이러한 페닐그룹의 예로는 페닐(a 및 a'가 H임), 4-메틸페닐, 3-에틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 3-에톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플로오로페닐, 3-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-하이드록시메틸페닐, 2-하이드록시메틸페닐, 3-아미노페닐, 4-아미노페닐, 3-아미노-4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-하이드록시-4-플루오로페닐, 3-하이드록시-4-메틸페닐, 3-메톡시-4-하이드록시페닐, 3-클로로-4-에톡시페닐 및 유사한 일- 또는 이치환된 페닐 그룹이 있다.

R이 나프틸 또는 일- 또는 이치환된 나프틸 그룹일때 R 그룹의 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 6-메톡시-2-나프틸, 8-하이드록시-1-나프틸, 8-아미노-2-나프틸, 4-메틸-1-나프틸, 6-클로로-2-나프틸, 4-하이드록시-6-에톡시-2-나프틸, 8-메틸아미노-4-클로로-2-나프틸, 6,8-디메톡시-2-나프틸, 6-에틸-1-나프틸, 4-하이드록시-1-나프틸, 3-메톡시-1-나프틸 및 유사한 나프틸 그룹이 있다.

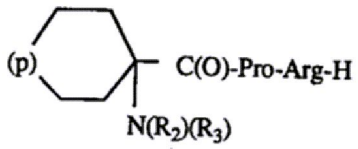
B가 -N(R_2)(R_3)의 아미노 그룹일 때 일반식(1)로 나타내는 그룹의 예는 아미노(R_2=R_3=H), 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노, 디메틸아미노 및 유사한 아미노 그룹이고; R_2가 수소이고 R_3가 R_4-O-C(O)의 옥시카보닐 그룹일 때 상기 그룹의 예는 C_1-C_6 알콕시카보닐아미노 그룹, 예를들면 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, t-부톡시카보닐아미노, 이소아밀록시카보닐아미노 등; C_2-C_6 알케닐록시카보닐아미노 그룹, 예를들면 비닐록시카보닐아미노, 알릴록시카보닐아미노, 2-부테닐록시카보닐아미노 등; C_3-C_7 사이클로알콕시카보닐아미노 그룹, 예를들면 사이클로프로필록시카보닐아미노, 사이클로펜틸록시카보닐아미노, 사이클로헥실록시카보닐아미노 등이다. 또한 B항으로 나타내는 옥시카복실아미노 그룹으로는 예를들면 벤질록시카보닐아미노, 4-니트로벤질록시카보닐아미노, 디페닐메톡시카보닐아미노, 페닐록시카보닐아미노, 또는 치환된 페닐록시카보닐아미노 그룹(여기에서, 치환된 페닐 부분은 상기 정의한 바와 같다) 등이 있다.

A가 일반식 (R)(R_2)(B)C-의 (1) 그룹 라디칼일 때 일반식(1)의 A(C=O) 그룹의 예로는 페닐글리실, 3-메톡시페닐글리실, 4-메톡시페닐글리실, 4-클로로페닐글리실, 3,4-디클로로페닐글리실, 3-트리플루오로메틸페닐글리실, N-(t-부틸록시카보닐)페닐글리실, N-(t-부틸록시카보닐-N-메틸)페닐글리실, α-메틸페닐아세틸, α-에틸페닐아세틸, α-메톡시페닐아세틸, α-이소프로폭시페닐아세틸, 1-나프틸글리실, 2-나프틸글리실, N-(t-부틸록시카보닐)-2-나프틸글리실, 2-티에닐글리실, 3-티에닐글리실, N-(사이클로펜틸록시카보닐)-2-티에닐글리실, 2-푸릴글리실, N-에틸-2-푸릴글리실, 만델로일, 4-클로로만델로일, 3-메톡시만데로일, α-하이드록시-α-(2-나프틸)아세틸, α-하이드록시-α-(2-티에닐)아세틸, 1,4-사이클로헥사디에닐글리실, 1-사이클로헥세닐글리실, N-(t-부틸록시카보닐)-1,4-사이클로헥사디에닐글리실, 사이클로헥

실글리실 및 유사한 A(CO) 그룹이 있다.

A가 아키랄 1-아미노사이클로펜틸 또는 1-아미노사이클로헥실 그룹인 일반식(1)의 펩티드 화합물을 하기 일반식으로 나타낸다 :

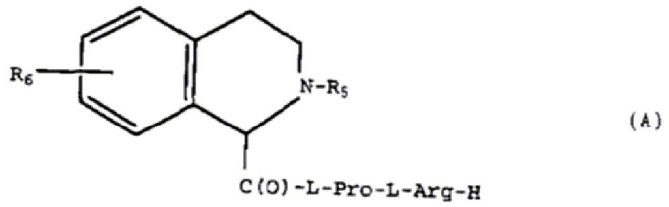
화학식 2



상기식에서, p는 탄소 대 탄소 결합 또는 $-CH_2-$이고; R_2 및 R_3는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는다. 이러한 트리펩티드의 예로는 N-(1-아미노사이클로헥사노닐)-Pro-Arg-H, N-(1-아미노사이클로펜타노일)-Pro-Arg-H; N-(1-메틸아미노사이클로헥사노일)-Pro-Arg-H, N-(1-t-부틸록시카보닐아미노사이클로헥사노일)-Pro-Arg-H등이 있다.

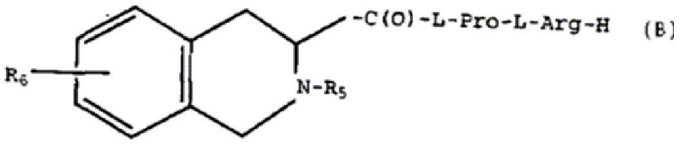
A가 상기 일반식(2)의 비사이클릭 그룹인 일반식(1)의 펩티드의 예로는 하기 일반식(A) 및 (B)의 Pro-Arg-H의 D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐 및 D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐 N-아실 유도체; 하기 일반식(C)의 디하이드로이소인돌-1-일카보닐 유도체; 하기 일반식(D) 및 (E)의 옥소 유도체; 및 그의 퍼하이드로 유도체가 있다 :

화학식 3



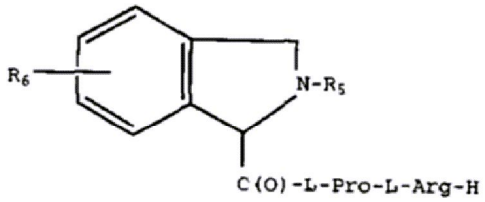
(A)

화학식 4



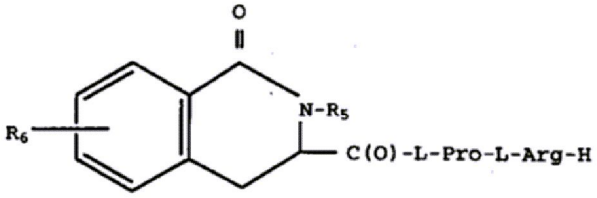
(B)

화학식 5



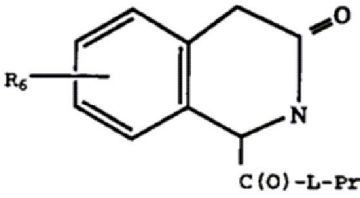
(C)

화학식 6



(D)

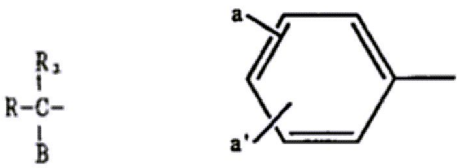
화학식 7



(E)

R_6 및 R_5는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는다. R_5는 바람직하게는 수소이며, R_6는 바람직하게는 수소, 메톡시, 에톡시, 클로로 또는 메틸이다.

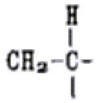
본 발명의 펩티드의 약학적으로 허용가능한 염은 무기산 및 카복실산으로 형성되는 산 부가염을 포함한다. 염 형성 무기산의 예로는 할로겐화 수소산, 염산, 브롬화수소산, 인산 및 황산이 있다. 카복실산 염은 아세트산, 프로피온산, 말론산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 벤조산, 푸마르산 및 유사한 카복실산과 같은 산으로 형성된다. 상기 산부가염을 통상적인 방법, 예를들면 화합물(1)의 유리 염기 형태를 산으로 중화시킴으로써 제조한다. 바람직한 산 부가염은 황산염 및 염산염이다.



본 발명의 바람직한 실시태양은 A가 이고 R이 의 페닐 그룹, 또는 나프틸 또는 치환된 나프틸 그룹이고, R_1이 수소이며, B가 N-(R_2)(R_3)의 아미노 그룹인 일반식(1)의 화합물이다. 더욱 바람직한 화합물은 R_2가 수소이고, R_3가 R_4O-C(O)-의 옥시카보닐 그룹인 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 실시태양은 A가 비사이클릭 그룹(2)인 일반식(1)의 화합물을 포함한다. 상기

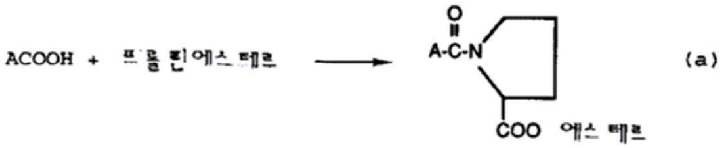
실시태양의 바람직한 화합물은 A(C=O)가 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐(일반식 2에서, Q는 $-CH_2-CH_2-$이고, Y는  이며, R_5 및 R_6는 H이다) 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐(



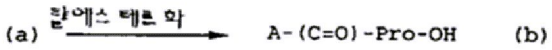
일반식 2에서 Q는 이고, Y는 -CH-이다)인 일반식(1)의 화합물이다.

일반식(1)로 나타내는 화합물을 공지된 펩티드 커플링 방법에 의해 제조한다. 상기 방법중 하나에 따라서, A-COOH산(이때 A는 일반식(1)에 대해서 정의한 바와 동일한 의미를 갖는다)을 카복시 보호된 프롤린과 커플링시켜 디펩티드(이때 A는 아미노산이다) 또는 N-아실프롤린 에스테르(이때 A는 아미노산 이외의 것이다)를 제조한다. 생성물의 프롤린 부분의 카복시 보호 에스테르 그룹을 제거하고 유리산 형태의 디펩티드를 락탐 형태의 아르기닌과 커플링시킨다. 상기 반응 순서를 하기 도식으로 예시한다 :

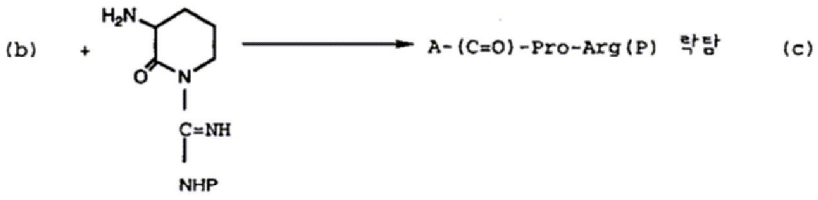
반응식 1



반응식 2



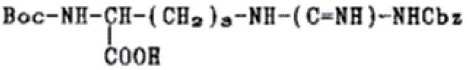
반응식 3



상기식에서, P는 아미노 보호 그룹을 나타낸다.

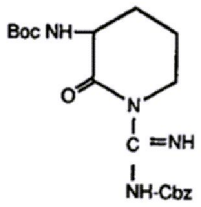
커플링된 Arg(P) 락탐 생성물(C)를 불활성 용매중에서 리튬 알루미늄 수소화물을 사용하여 환원시켜 락탐 고리를 절단하고 일반식 A(C=O)-Pro-Arg(P)-H(여기에서 Arg(P)-H는 아미노 보호된 아르기닌 알데히드를 나타낸다)로 나타내는 아르기닌 알데히드 형태의 트리펩티드를 얻는다.

락탐 형태의 아르기닌을 아미노 보호된 아르기닌 [Arg-OH]의 분자내 커플링에 의해 수득한다. 예를들면,



일반식 로 나타내는 Boc-Arg(Cbz)OH를 먼저 클로로포메이트 에스테르, 예를들면 에틸 클로로포메이트 내지 이소부틸 클로로포메이트를 사용하여 활성 혼합된 무수물과 같은 활성 에스테르 형태로 전환시킨다. 에스테르 형성은 N-메틸모르폴린과 같은 3급 아민의 존재하에서 수행한다. 트리에틸아민과 같은 보다 강한 3급 아민 염기를 가하여 내부 아실화를 수행하여 하기 구조식으로 나타내는 락탐 형태의 디-아미노 보호된 아르기닌을 얻는다 :

화학식 8



Boc보호 그룹을 상기 도식에 나타낸 A(C=O)-Pro-OH와 커플링 시키는데 사용하기 전에 트리플루오로아세트산으로 선택적으로 제거하여 필수적인 유리 아미노 그룹을 얻는다.

A가 아미노산 잔기일 때 ACOOH 화합물과 프롤린에스테르의 커플링은 먼저 아미노산의 아미노 그룹을 보호함으로써 수행한다. 아미노 그룹의 일시적인 보호 또는 차단에 통상적으로 사용되는 통상저인 아미노 보호 그룹을 사용한다. 그러한 보호 그룹의 예로는 알콕시, 알케닐록시, 사이클로알콕시 및 아릴록시카보닐 그룹, 예를들면 에톡시카보닐, t-부틸록시카보닐, 사이클로헥실록시카보닐, 아다만틸록시카보닐, 트리클로로에톡시카보닐, 벤질톡시카보닐, 디페닐메톡시카보닐 및 유사한 그룹이 있다. 커플링 반응동안 프롤린의 카복시 그룹을 보호하는데 사용되는 에스테르 그룹은 임의의 통상적으로 사용되는, 쉽게 제거할 수 있는 에스테르 그룹, 예를들면 t-부틸, 벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리클로로에틸, 펜아실 또는 트리알킬실릴 에스테르 일 수 있다. 커플링 반응의 수행에 있어서, 아미노 보호 그룹이 본래대로 남아 있는 조건하에서 제거할 수 있는 프롤린에 대한 에스테르 그룹을 사용한다. 따라서 아실화산 ACOOH의 아미노 보호 그룹은 연속적인 아르기닌 락탐 화합물과의 커플링 과정동안 아미노 그룹의 보호를 위해서 적소에 남아 있어 (C)를 형성한다.

A가 (R)(R_2)(B)C-의 그룹이고, B가 -N(R_2)(R_3)(이때 R_2는는 수소이고, R_3는 저급 알킬이다)의 아미노 그룹인 일반식(1)의 화합물을 공지된 알킬화 방법을 사용함으로써 B가 아미노인 상응하는 화합물로 제조한다. 예를들면, N-메틸-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드를 하기와 같이 환원성 알킬화에 의해 제조한다. Cbz 보호된 D-페닐글리신을 DMF중에서 디사이클로 헥실카보디이미드(DCC)와 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 사용하여 L-프롤린 t-부틸에스테르와 커플링시켜 디펩티드인 Cbz-D-페닐글리실-L-프롤린 t-부틸에스테르를 제조한다. 펩티드를 탄소상 팔라듐의 촉매상에서 에틸 알콜중에서 수소화시켜 Cbz보호 그룹을 제거하고, 포름알데히드를 환원 혼합물에 가하고 계속해서 수소화시켜 N-메틸-D-페닐글리실-L-프롤린 t-부틸 에스테르를 제조한다. N-메틸모르폴린을 함유하는 THF중에서 벤질 클로로 포메이트와 디펩티드 t-부틸 에스테르를 반응시키므로써 N-Cbz-N-메틸-D-페닐글리실-L-프로린 t-부틸 에스테르를 제조하므로써 페닐글리실 부분의 N-메틸 2급 아미노 그룹을 Cbz그룹으로 보호한다. t-부틸 에스테르 그룹을 실온에서 아니솔을 함유하는 트리플루오로아세트산중에서 제거하여 N-Cbz-N-메틸-D-페닐글리실-L-프롤린을 얻는다. 이어서 나중의 디펩티드를 Cbz 보호된 Arg 락탐에 커플링시키고 락탐 고리를 상기 개시한 바와 같이 Arg 알데히드로 환원시켜 개환시킨다. 트리펩티드의 Cbz 보호 그룹을 둘다 Pd/C 촉매상에서 수소화에 의해 제거하여 N-메틸-D-페닐 글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드를 얻는다.

A가 (R)(R_2)(B)C-이고, R이 사이클로헥사디에닐 또는 사이클로헥세닐이며, B가 -N(R_2)(R_3)의 알킬아미노 그룹인 일반식(1)의 화합물은 형성된 이민을 저급 알킬 알데히드와 시아노 붕수소화 나트륨으로 환원시킴으로써 제조할 수가 있다. 유사하게 N-알킬화를 저급 알킬 요오다이드 및 수소화 나트륨으로 수행할 수 있다.

A가 비사이클로 그룹(2)인 일반식(1)의 화합물을 상기와 동일한 커플링 방법에 의해 제조한다. 예를들면 A가 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일 그룹을 나타내는 일반식(1)의 펩티드를 벤질 에스테르와 같은 프롤린의 에스테르를 1,2,3,4-테트라하이드로-1-카복시이소퀴놀린의 활성 유도체로 아실화시키므로써 수득한다. 사용할 수 있는 활성 유도체에는 상기 개시한 바와 같이 클로로포메이트와 형성된 것들과 같은 활성 에스테르 및 무수물 뿐만 아니라 클로라이드 또는 브로마이드와 같은 산 할로겐화물, 산 아지드가 있다. 테트라하이드로이소퀴놀린(일반식 2에서, R_5는 H이다)의 고리 질소를 아실화커플링 과정동안 보호하거나 또는 알킬화시킨다. 예를들면 이소부틸클로로포메이트와 형성된 N-Boc-1,2,3,4-테트라하이드로-1-카복시-이소퀴놀린의 활성 에스테르를 프롤린 에스테르의 아실화에 사용한다. 펩티드 생성물인 N-Boc-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐-프롤린 에스테르를 탈에스테르화 시키고, 유리산을 활성 에스테르로 전환시키고, 활성 에스테르를 락탐 형태의 아르기닌에 커플

링시킨다. 이어서 락탐 생성물을 상기 개시한 바와 같이 알데히드 형태로 전환시켜 일반식(1)의 화합물, 즉 Boc-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐-Pro-Arg-H를 얻는다.

일반식(2)로 나타내는 퍼하이드로 비사이클로 그룹을 통상적인 방법에 의해서 부분적으로 환원되거나 또는 불포화된 산중의 어느 하나를 수소화시키므로써 제조한다. 예를들면, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산을 에탄올 또는 아세트산과 같은 용매중의 산화백금상에서 수소화시켜 퍼하이드로(데카하이드로) 이소퀴놀린-1-카복실산을 얻는다. 이어서 퍼하이드로산을 상기 개시한 바와 같이 프롤린 에스테르의 아실화에 사용한다. 일반식(1)로 나타내는 상기 퍼하이드로 유도체의 예는 N-(D-데카하이드로이소퀴놀린-1-오일)-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 및 N-(D-데카하이드로이소퀴놀린-3-오일)-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드이다.

상기 개시한 커플링 반응은 바람직하게는 약 -20℃ 내지 약 15℃의 온도에서 냉각하에 수행한다. 커플링 반응을 불활성 유기용매, 예를들면 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 염화메틸렌, 클로로포름 및 유사한 통상적인 용매중에서 수행한다. 일반적으로 커플링 반응에서, 아실화산의 활성 에스테르를 사용할 때는 무수 조건을 사용한다.

본 발명의 화합물은 산 부가염의 형태로 가장 잘 단리된다. 일반식(1) 화합물의 염은 혈전방지제의 투여 및 상기 약제 배합물의 제조에 약학적으로 허용가능한 염으로써 유용하며, 상기 언급한 바와 같은 산으로 형성된다. 기타의 산 부가염을 제조할 수 있으며 펩티드의 단리 및 정제에 사용할 수 있다. 예를들면, 메탄설폰산, n-부탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산과 같은 설폰산으로 형성된 염을 상기와 같이 사용할 수 있다.

일반식(1)로 나타내는 화합물을 단리하고 정제하며, 동시에 원하는 안정한 형태의 염을 제조하는 바람직한 방법이 동시계류중인 출원 제07/756,091호에 개시되어 있다. 상기 방법에 따라서, 황산염 및 염산염과 같은 무기산의 안정한 염을 C_{18} 역-상 크로마토그래피로 제조용 정제함으로써 얻는다. 수성상은 약 0.01% 내지 약 0.05% 농도의 황산 또는 염산을 포함하며 아세토니트릴, THF, 메탄올 또는 기타 적합한 용매는 유기 성분으로서 작용한다. 산성 용출제의 pH를 하이드록실 형태의 염기성 수지, 예를들면 바이오-래드(Bio-Rad) AG-1X8 수지로 약 pH4 내지 약 pH6으로 조절하며, 정확한 pH는 특정 펩티드의 함수이다. pH조절 후에, 트리펩티드 염, 예를들면 설페이트 또는 하이드로클로라이드 용액을 동결건조시켜 건조분말 형태의 정제된 염을 얻는다. 상기 방법의 실시예에서, 에피머화 D-Arg-H 설페이트로 오염된 조 D-Phg-L-Pro-L-Arg-H 설페이트를 약 0.01%의 황산에 용해시키고 용액을 Vydac C_{18} RP-HPLC컬럼상에 적하한다. 0.01%의 H_2SO_4중에서 2 내지 10% 아세토니트릴의 구배를 10시간동안 컬럼을 용출시키는데 사용한다. 다수의 분획물들을 모으고 분석 RP-HPLC에 의해 측정한 원하는 생성물을 함유하는 분획물들을 모은다. 모아진 분획물들의 pH를 하이드록실 사이클에서 바이오-래드 AG-1X8 수지로 약 pH4.0 내지 약 4.5로 조절한다. 여과 후에 용액을 동결건조시켜 순수한 D-Phg-L-Pro-L-Arg-H 설페이트를 얻는다.

본 발명에 의해 제공된 화합물(일반식(1))은 인간 및 동물에 있어서 트롬빈의 작용을 억제한다. 트롬빈의 억제는 트롬빈의 아미다제 활성의 생체의 억제에 의해 증명된다. 하기 표 1은 시험 화합물(억제제)과 트롬빈 사이의 상호 작용에 대한 겉보기 평형상수(Kass)를 목록으로 작성한 것이다. 표의 데이타는 트롬빈이 발색성 기질인 N-벤조일-D-페닐알라닐-L-발릴-L-아르기닐-p-니트로아닐리드를 가수분해시키는 분석으로 수득한 것이다.

50μl 완충액(0.03M 트리스, 0.15M NaCl, pH7.4)중에서, 트롬빈 용액(0.06M 트리스중의 트롬보스타트 분말 0.21mg/ml, 0.3M NaCl, pH7.4) 25μl, 및 0.25mg/ml의 농도의 발색성 기질의 수용액 150μl를 사용하여 분석을 수행한다. 다양한 농도의 시험 화합물(25μl) 용액을 가한다. p-니트로아닐린의 방출에 대해 405nm에서 반응을 감시함으로써 상기 기질의 가수분해 속도를 측정한다. 가수분해 속도에 대한 유리 트롬빈 농도를 그래프로 그려 표준 곡선을 작성한다. 이어서 시험 화합물로 관찰된 가수분해 속도를 표준 곡선을 사용하여 각각의 분석에서 '유리 트롬빈' 값으로 전환한다. 결합된 트롬빈(시험 화합물에 결합된)은 분석에 사용된 트롬빈의 알고 있는 초기량으로부터 각 분석에서 관찰된 유리 트롬빈의 양을 감함으로써 계산한다. 각각의 분석에서 유리 억제제의 양은 가한 억제제(시험 화합물)의 몰수로부터 결합된 트롬빈의 몰수를 감함으로써 계산한다.

Kass값은 트롬빈과 시험 화합물(Ⅰ)간의 반응에 대한 가상의 평형 상수이다.

반응식 4



반응식 5

$$Kass = \frac{[\text{트롬빈 I}]}{[(\text{트롬빈}) \times (I)]}$$

Kass를 시험 화합물의 농도 범위에 대해서 계산하고 평균값을 ℓ/몰 단위로 기록한다.

[표 1]

트롬빈 아미다제 활성의 억제

시험 억제제[1] A(C=O)-	트롬빈 아미다제 Kass X10^6(1/몰)
D-페닐글리실	75
N-Boc-D-페닐글리실	88
N-Boc-D-페닐글리실	73
N-Boc-D-페닐글리실(설페이트 염)	107
N-Boc-D-(4-하이드록시)페닐글리실	115
N-Boc-D-(4-메톡시)페닐글리실	75
N-Boc-DL-(3,4-디클로로)페닐글리실	40
N-아세틸-D-(4-메톡시)페닐글리실	15.5
N-Boc-D-1-나프틸글리실	52
N-Boc-D-2-나프틸글리실	22.2
N-Boc-DL-1-나프틸글리실	18.1
N-Boc-D-(6-메톡시)-2-나프틸글리실	6.1
N-Boc-D-2-티에닐글리실	14
N-Boc-D-사이클로헥실글리실	120
N-메틸-D-페닐글리실	91.5
N-Boc-N-메틸-D-페닐글리실	5.2
(R)-α-메틸페닐아세틸	11.0
(R)-α-에틸페닐아세틸	7.5
(R)-α-메톡시페닐아세틸	4.2
(S)-α-메틸페닐아세틸	0.2
N-Boc-DL-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐	3.8
DL-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐	87.7

A(C=O)-는 일반식(1)에 대한 것이다. 달리 지적하지 않는한 시험 억제제는 아세테이트 염의 형태이다.

본 발명의 화합물의 응고억제 활성은 표준 시험으로 측정했다. 하기 표 2는 프로트롬빈 시간, 트롬빈 시간 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(APTT)을 측정하기 위해서 사용한 시험에서 본 발명의 대표적 화합물로 수득한 데이타를 나타낸다. 표에서 수치는 3개의 시험에서 응고를 2배까지 연장하는데 필요한 시험 화합물의 농도(ng/ml)이다. 트롬빈 시간 평가는 혈장에서 수행하여 pH7.5의 완충 시스템에서 별도로 측정한다.

[표 2]

트롬빈 억제제의 응고억제 활성

시험 억제제[1] A(C=O)	혈장 응고 분석[2] 프로트롬빈 시간	APTT[3]	트롬빈 시간	완충제(pH 7.5)[2] 트롬빈 시간
D-페닐글리신	91	1139	91	NA[4]
N-Boc-D-페닐글리신[5]	667	1169	110	118
N-Boc-D-(4-메톡시)페닐글리신	NA	640	80	NA
N-Boc-D-(4-하이드록시)페닐글리신	1636	1091	182	NA
N-Boc-DL-1-나프틸글리신	1136	2272	320	112
N-Boc-D-1-나프틸글리신	1225	3100	230	105
N-Boc-D-2-나프틸글리신	1200	1200	230	142
N-아세틸-D-(4-메톡시)페닐글리신	900	2600	160	NA
N-Boc-D-(6-메톡시)-2-나프틸글리신	35489	2239	460	466
N-Boc-D-사이클로헥실글리신	522	748	79	60
N-Boc-N-메틸-D-페닐글리신	300	4545	300	NA
N-메틸-D-페닐글리신	899	>909	92	67
(R)-α-에틸페닐아세틸	700	2275	115	NA
(R)-α-메톡시페닐아세틸	>909	>909	139	173

/A(C=O)는 일반식(1)에 관한 것이다.

/응고를 2배까지 연장시키는데 필요한 시험 화합물의 농도(ng/ml).

/APTT=활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간.

/NA=얻을 수 없음.

/이 값들은 8개 분석의 평균이다.

표 2에 나타낸 데이타는 하기 목록의 분석 프로토콜로테칸 인코포레이티드(Tecan, Inc.)로부터의 코아스크리너(Coa-Screener) 기구를 사용하여 수득하였다 :

프로트롬빈 시간 : 50㎕ 혈장
50㎕ 염수
7㎕ 시험용액
50㎕ 트롬보플라스틴(Dade)

트롬빈 시간 : 50㎕ 혈장
50㎕ 염수
7㎕ 시험 화합물
50㎕ 소의 트롬빈(2NIH 단위/㎖)

pH 7.4 완충액중에서 측정한 트롬빈 시간에서는 피브리노겐을 혈장 대신에 사용한다 :

APTT : 50㎕ 혈장
50㎕ 액틴(Dade)
7㎕ 시험용액
50㎕ $CaCl_2$(0.01M)

본 발명의 대표적인 화합물의 혈전방지 활성을 래트에서 수행하는 생체내 시험으로 측정한다. 사용된 시험은 래트의 경동맥에서 동맥 혈전증을 유발시키고 폐색시간을 경과하는 50분간 혈류를 유지시키는데 필요한 시험 화합물의 주입 용량을 측정하는 것이다. 시험을 하기와 같이 수행한다.

경동맥을 손상시킴으로써 래트에게서 동맥 혈전증을 유발시킨다. 혈관을 손상시키는데 염화 제2철 용액의 국소 적용을 사용한다. 스프래그-덜리 수컷 래드(375 내지 450g)를 크실라진(20mg/kg, 피하)에 이어서 케타민 HCl(100mg/kg, 피하)로 마취시킨다. 동물들을 순환되는 물이 37℃에서 유지되는 수블랭킷상에 눕힌다. 경부 중선의 절개를 통해 경동맥에 접근한다. 조심스럽게 무딘 절개를 사용하여 경동맥초로부터 혈관을 노출시키고 단리시킨다. 비단 봉합재로 경부 바로 밑을 잡아당겨 혈관을 들어올려 간극을 제공하고 그 바로 밑에 열전쌍을 삽입한다. 혈관 온도 변화를 잉크-기록 타이머를 갖는 스트랩 챠트 레코더로 조사한다. 작은 핀셋을 사용하여 원형(직경 3mm)의 와트만 1번 필터 페이퍼를 $FeCl_3$용액(35%)에 침지시킨다. 원반들을 드릴 프레스로 가볍게 누른 예리한 스테인레스 강 튜빙(내경 3mm)을 사용하여 동일한 크기로 절단한다. 포화된 원반을 열전쌍 위의 각 경동맥상에 놓는다. $FeCl_3$ 적용과 온도가 갑자기 감소하는 시간 사이의 간격을 혈관 폐색에 대한 시간(TTO)으로서 기록한다. 2개의 혈관이 모두 폐색되는데 필요한 평균시간을 사용하여 각 동물에 대한 TTO를 나타낸다.

시험 화합물을 등장성 염수에 용해시킨다. 시린지 펌프를 사용하여 $FeCl_3$를 적용하기 15분 전에 시작하여 약물 용액을 주입하고 $FeCl_3$ 적용 후 60분 동안 계속 주입한다. 용량-반응 곡선을 도표로 작성하여 주입된 용량의 log_{10}과 손상된 동맥의 TTO간의 관계를 결정한다. 혈전방지 활성의 비교지수를 50분동안 혈류를 유지시키는데 필요한 주입 용량(ED 50분)을 계산함으로써 상기 곡선으로부터 결정한다.

혈관 폐색과 갑작스런 온도 감소간의 관계를 동일한 레코더상에서 온도와 혈류를 동시에 기록함으로써 설정한다. 펄스를 발생시키는 도플러 흐름 탐침을 혈전쌍에 인접한 경동맥 주위에 둔다. 탐침은 유속의 변화를 기록하며; 따라서 상기 탐침을 혈전증이 발생하지 않는 지점에 설치하고 혈관의 직경은 혈액의 팽창으로 인해 일정하게 남아 있는다. 기준선의 온도와 유속(다이렉쇼날 펄스드 도플러 플로우미터(Directional Pulsed Doppler Flowmeter, Model 545-C, University of Iowa Bioengi-neering)로 측정함)을 35%의 염화 제2철을 적용하기 전에 기록 한다. 결과를 초기 기준치(폐색 6분전)로부터 퍼센트 변화로서 기록한다. 혈관온도가 빠르게 감소하는 시간을 임의로 0으로 설정하고, 폐색전 및 폐색후 온도 및 흐름치를 상기온도와 비교한다.

하기 표 3은 래트에 있어서 상기 개시한 화학적으로 유발된 혈전 시험에서 시험 화합물로 수득한 결과를 포함한다.

[표 3]

래트에 있어서 혈전방지 활성 대 동맥 혈전증

시험 화합물 A(C=O) - (일반식(1))	ED_{50}[1] (mg/kg/h)
N-Boc-D-페닐글리신	2.9
N-Boc-D-사이클로헥실글리신	11.3
N-Boc-D-1-나프틸글리신	6.4
N-Boc-DL-1-나프틸글리신	5.5
N-Boc-D-2-나프틸글리신	NA[2]

/ED은 혈류를 50분간 유지시키는데 필요한 주입 용량이다.

/시험 최고 용량인 4mg/kg/h 또는 7mg/kg/h에서 활성 없음.

본 발명의 화합물은 체내의 자연적인 응괴 용해 활성을 감지할 정도로 방해함 없이 응괴 형성을 억제한다. 예를들면 화합물은 피브린 용해에 대해 낮은 억제 효과를 갖는다.

본 발명의 태양중의 하나로 인간 또는 동물에게 일반식(1) 화합물의 효과적인 응괴 억제 무독성 용량을 투여함을 포함하는, 상기 인간 및 동물에 있어서 혈액 응괴 형성을 억제하는 방법을 제공한다. 응고억제 화합물을 경구, 비경구, 예를들면 정맥 주입(iv), 근육내 주입(im) 또는 피하(sc)로 투여한다. 바람직한 투여는 정맥 주입에 의해 수행하는 것이다.

효과적인 응괴 억제 용량은 약 5mg 내지 약 1000mg이다. 투여 섭생은 다양할 수 있으며, 예를들면 예방용으로 하루에 단일 용량을 투여하거나 또는 하루에 3 또는 5회의 복수 용량이 적합할 수 있다. 위험한 보호 상황에서는 본 발명의 화합물을 약 1mg/kg/h 내지 약 50mg/kg/h 및 바람직하게는 약 2.5mg/kg/h 내지 약 25mg/kg/h의 속도로 정맥내로 투여한다.

본 발명의 방법을 또한 응괴 용해제, 예를들면 조직 플라스미노겐 활성제(tPA), 개질된 tPA, 스트렙토키나제 또는 유로키나제와 함께 실시한다. 응괴형성이 발생하고 동맥 또는 정맥이 차단된 경우에, 대개 부분적으로 또는 전체적으로 응괴 용해제를 사용한다. 본 발명의 화합물을 용해제와 함께 투여하거나 또는 연속적으로 사용하여 응괴 형성의 재발을 방지할 수 있다.

방법의 수행에 있어서 본 발명의 바람직한 화합물의 사용이 바람직하다. 예를들면 상기 개시한 바와 같은 바람직한 화합물을 사용한다. 바람직한 펩티드는 염 형태, 예를들면 설페이트 또는 하이드로클로라이

드인 N-Boc-D-페닐글리실-L-프로필-L-아르기닐 알데히드 및 N-메틸-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드이다. 상기 방법에 사용하기에 특히 바람직한 본 발명의 화합물은 N-(D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일)-2-프롤릴-2-아르기닌 알데히드 설페이트이다.

본 발명은 또한 상기 개시한 치료방법에 사용하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 유효한 응괴 억제량의 일반식(1) 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 경구 투여용으로 혈전방지 화합물을 결합제, 윤활제, 붕해제 등과 같은 부형제를 함유할 수도 있는 젤라틴 캡슐 또는 정제로 제형한다. 비경구 투여용으로는 혈전방지 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제, 예를들면 생리식염수(0.9%), 5% 덱스트로즈, 링거(Ringer) 용액 등으로 배합한다.

본 발명의 혈전방지 화합물을 약 1mg 내지 약 1000mg의 용량을 포함하는 단위 용량 조성물로 배합할 수 있다. 바람직하게 화합물은 예를들면 설페이트염, 아세테이트 염 또는 포스페이트염과 같은 약학적으로 허용가능한 염의 형태이다. 단위 용량 조성물의 예는 10ml의 멸균 유리 앰플 주사액중의 N-Boc-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트 염 5mg을 포함한다. 단위 용량 조성물의 또다른 예는 멸균 앰플 주사액 중에 함유된 등장성 염수 20ml중의 N-메틸-D-페닐글리실-L-프로릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트 약 10mg을 포함한다.

바람직한 조성물은 멸균 앰플 주사액중에 5mg 내지 50mg의 N-(D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일)-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트를 포함하는 단위 투여 형태이다.

하기의 실시예들은 본 발명을 더욱 개시하며 이를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

하기의 실시예들에서 Rf치는 하기 용매 시스템중에서 키젤겔 60F-254(Merck, Darmstadt)를 사용하여 실리카겔 박층 크로마토그래피에 의해 측정한다 :

(A) 클로로포름-메탄올-아세트산, 135 : 15 : 1, v : v : v,

(B) 에틸 아세테이트-아세트산-무수에탄올, 90 : 10 : 10, v : v : v,

(C) 클로로포름-메탄올-아세트산, 90 : 30 : 5, v : v : v.

실시예에서 사용되는 분석 HPLC방법은 하기와 같다 :

[방법 1]

0.46cm×10cm의 Vydac-C 역상 컬럼을 사용하는 워터스(Waters) 600E. 크로마토그램은 A가 0.01M의 암모늄 아세테이트이고 B가 아세토니트릴인 구배를 사용하여 220nM에서 LDC상에서 감시한 것이다.

[방법 2]

0.5cm×5.0cm의 PepRPC 측정을 사용하는 파마시아(Pharmacia)FPLC. 감시는 A가 0.01M의 암모늄 아세테이트이거나 또는 B가 아세토니트릴인 구배를 사용하여 214nM에서 파마시아 UV-M상에서 수행한다.

실시예에 사용되는 약어는 하기의 의미를 갖는다.

아미노산 : Arg=아르기닌, Pro=프롤린, Phg=페닐글리신

Boc=t-부틸록시카보닐

Bzl=벤질

Cbz=벤질록시카보닐

DCC=디사이클로헥실카보디이미드

DMF=디메틸포름아미드

DMSO=디메틸설폭사이드

FAB-MS=고속 원자 충격 질량 스펙트럼

FD-MS=장(field) 흡수 질량 스펙트럼

THF=테트라하이드로푸란

TLC=박층 크로마토그래피

[실시예 1]

N-Boc-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드(Boc-D-Phg-Pro-Arg-H) 헤미설페이트

1) Boc-D-Phg-Pro-OBzl

DMF 60ml중의 Boc-D-페닐글리신(15.0g, 59.7밀리몰) 및 프롤린 벤질 에스테르 하이드로클로라이드(14.43g, 59.7밀리몰) 용액을 0℃로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(10.3ml, 59.7밀리몰)을 가한 다음 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(8.1g, 59.7밀리몰) 및 DCC(12.3g, 59.7밀리몰)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3일간 교반한 후에, 이를 여과 하고, 여과물을 진공하에서 오일로 증발시킨다. 오일을 에틸 아세테이트 200ml 및 물 150ml에 용해시키고 진탕시킨 후에 유기층을 분리하고 0.1N HCl 100ml 분취량으로 3회, 물 150ml로 1회, 5%중탄산 나트륨 100ml 분취량으로 3회 세척하고 다시 물 150ml로 세척한다. 세척된 유기용액을 MgSO 상에서 건조시키고 이어서 진공하에서 증발시켜 고형물로서 Boc-D-Phg-Pro-OBzl 24.8g(이론치의 95%)을 얻는다 :

TLC R(A) 0.75; FAB-MS 439(M).

2) Boc-D-Phg-Pro-OH

상기 개시한 바와같이 수득한 Boc-D-Phg-Pro-OBzl 생성물(24.5g, 55.7밀리몰)을 DMF 40ml 및 이소프로필 알콜 225ml에 용해시키고 5%탄소상 팔라듐 촉매 1.0g을 상기 용액에 가한다. 질소를 가스 분산 튜브를 통해 반응 혼합물에 발포시키고 이어서 수소를 16시간동안 발포시킨 다음 5분간 질소를 퍼지시킨다. 촉매를 하이폴로 필터 패드를 통해 여과하고 여과물을 진공하에서 증발 건조시켜 고형 잔류물을 수득한다. 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트를 함유하는 디에틸 에테르로 부터 결정화시킨다. 탈에스테르화된 생성물 10.35g을 수득한다. Boc-D-Phg-Pro(2), 53% 수율 :

TLC R(A) 0.32; FAB-MS 349 (MH); H NMR(DMSO-d), δ 1.35(s, 9H), 1.71-2.10(m, 4H), 3.10(m, 1H), 3.74(M, 1H), 4.20(m, 1H), 5.45(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.25-7.40(m, 5H), 12.50(bs, 1H).

3) Boc-L-Arg(Cbz)-OH

N-Boc-아르기닌 하이드로클로라이드(Boc-Arg-OH·HCl)(82.1g, 250밀리몰)를 3-목 환저 플라스크내 240ml의 5N NaOH에 용해시킨다. 용액을 -5℃로 냉각시키고 혼합물의 pH를 5N NaOH(250ml)를 사용하여 13.2 내지 13.5로 유지시키면서 벤질 클로로포메이트(143ml, 1.0몰, 4당량)를 55분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 -5℃에서 1에서 1시간동안 교반한 후에 클로로포메이트의 부가를 완료한다. 반응 혼합물을 물 100ml 및 디에틸 에테르 500ml로 희석하고 수성층을 분리시키고 디에틸 에테르 40ml 분취량으로 2회 추출한다. 수성층을 3N HSO(560ml)를 사용하여 pH 3.0으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 550ml로 추출한다. 분리된 수성층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고 추출물을 먼저의 에틸 아세테이트 추출물과 합한다. 합한 추출물을 물로 세척하고, MgSO상에서 건조시키고 진공하에서 증발건조시킨다. 잔류물을 에테르로 연마하고 침전된 생성물을 여과하고 건조시킨다. Boc-Arg(Cbz)-OH(3) 66.1g(이론치의 65%)을 수득한다 :

TLC R(C) 0.43; FD-MS 408(M).

H NMR(CDCl), δ 1.42(s, 9H), 1.61-1.91(m, 4H), 3.23-3.41(m, 2H), 4.17(d, 1H), 5.21(s, 2H), 5.62(d, 1H), 7.30-7.42(m, 6H), 8.37(m, 1H).

4) Boc-Arg(Cbz)-락탐

무수 THF 230ml중의 상기 개시한 바와 같이 제조한 Boc-Arg(Cbz)-OH(3)(66.0g, 0.162몰) 용액을 빙-아세톤욕에서 -10℃로 냉각시킨다. 상기 냉각 용액에 N-메틸모르폴린(18.7ml, 1.05당량)을 가한 다음 이소부틸 클로로포메이트(22.5ml, 1.05당량)를 가하고 혼합물을 -10℃에서 5분간 교반한다. 이어서, 트리에틸아민(23.5ml, 1.05당량)을 가하고 혼합물을 -10℃에서 1시간 및 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 1ℓ의 빙-수 혼합물에 붓고 생성물(4)를 침전시킨다. 침전물을 여과하고, 냉수로 세척하고, 진공하에서 건조시키고, 에틸 아세테이트로부터 결정화시킨다. 생성물(4)인 Boc-Arg(Cbz)-락탐 38.05g(이론치의 60%)을 수득한다 :

TLC R(A) 0.77; FD-MS 391(M).

H NMR(CDCl), δ 1.48(s, 9H), 1.78-1.98(m, 2H), 2.50(m, 1H), 3.41(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.16(s, 2H), 5.27(m, 1H), 7.28-7.45(m, 6H), 9.41(m, 1H), 9.68(m, 1H).

5) Arg(Cbz)-락탐 트리플루오로아세테이트 염

Boc-Arg(Cbz)-락탐 (4)(38.0g, 0.097몰)를 아니솔 20ml을 함유하는 트리플루오로 아세트산 200ml과 혼합하고 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 가열함 없이 진공하에서 증발시키고 디에틸 에테르 400ml을 잔류물에 가한다. 생성된 고형물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공하에서 건조시킨다. 생성물(5)인 트리플루오로아세테이트 염 40.5g을 수득한다 :

TLC R(C) 0.29; FD-MS 291(M).

6) Boc-D-Phg-Pro-Arg(Cbz)-락탐

-15℃로 냉각된 DMF 80ml중의 상기 2)에서 개시한 바와 같이 제조한 Boc-D-Phg-Pro(14.5g, 41.6밀리몰) 용액에 N-메틸모르폴린 4.6ml을 가한 다음 이소부틸 클로로포메이트 5.4ml을 가하고 반응 혼합물을 2분간 -15℃에서 교반한다.

별도의 플라스크에서 TFA·Arg(Cbz) 락탐(15.3g, 37.8밀리몰, 상기 5)에서 개시한 바와 같이 제조된 것)을 DMF 30ml에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각하고 N-메틸모르폴린 4.6ml을 가한다. 용액을 0℃에서 2분간 교반한 후에 상기 개시한 바와 같이 제조한 Boc-D-Phg-Pro 용액에 붓는다. 수득한 반응 혼합물을 -15℃에서 4시간동안 교반하고 이어서 밤새 실온으로 가온시킨다. NaHCO(5ml) 5%용액을 반응 혼합물에 가하고 이어서 진공하에서 증발시켜 오일을 얻는다. 오일을 에틸 아세테이트 175ml에 용해시키고, 물 150ml을 가한다. 진탕시킨 후에, 유기층을 분리시키고, 5% NaHCO 및 물로 세척하고, MgSO 상에서 건조시키고 진공하에서 증발건조시켜 무정형의 고형물로서 Boc-D-Phg-Pro-Arg(Cbz) 락탐(6) 23.0g(98% 수율)을 수득한다.

TLC R(A) 0.72. FAB-MS 621(M).

7) Boc-D-Phg-Pro-Arg(Cbz)-H

상기 6)에서 개시한 바와 같이 수득한 락탐(6)(23.0g, 37밀리몰)을 무수 THF 200ml에 용해시키고 용액을 질소대기하에서 -15℃로 냉각시킨다. 냉각 용액에 10분에 걸쳐 THF(37ml, 37밀리몰)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 1M용액을 적가하고, 부가를 완료한 후에 반응 혼합물을 0℃로 가온시키고 1시간동안 교반

한다. THF 12ml 및 0.5N HSO 12ml의 용액을 10분에 걸쳐 상기 혼합물에 서서히 적가한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 200ml 및 물 200ml로 희석하고 진탕시킨 후에, 유기층을 분리시킨다. 유기층을 물 150ml분취량으로 3회 세척하고, MgSO 상에서 건조시키고 진공하에서 증발건조시켜 Boc-D-Phg-Pro-Arg(Cbz)-H 19.2g(83% 수율)을 수득한다.

FAB-MS 623(MH).

[α]=-66.1° , C=0.5, CHCl.

8) Boc-D-Phg-Arg-H 헤미설페이트

Boc-D-Phg-Pro-Arg(Cbz)-H(7)(18.2g, 29.2밀리몰)을 THF 100ml 및 물 100ml에 용해시키고 1N HSO 29.2ml 및 10% Pd/C 2g을 상기 용액에 가한다. 질소를 가스 분산 튜브를 통해 5분간 현탁액에 발포시킨 다음 4시간동안 수소를 발포시킨다. 환원을 완료시킨 후에 질소를 다시 5분간 발포시킨다. 반응 혼합물을 하이플로 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여과물을 진공하에서 증발에 의해 100ml의 부피로 농축시킨다. 수성 농축물에 n-부탄올 200ml을 가하고 유기층을 수성층으로 부터 분리시킨다. 수성층을 n-부탄올 100ml분취량으로 3회 추출하고 추출물을 합하고 유기층에 가한다. 유기층을 진공하에서 증발건조시키고, 잔류물을 디에틸 에테르/디이소프로필에테르, 1 : 1, v : v로 연마하고, 고형물을 여과하고 진공하에서 건조시켜 조 생성물(8) 10.26g을 수득한다. 조 물질을 10% 아세토니트릴-물에 용해시키고 용액을 10% 아세토니트릴-물로 미리 평형화시킨 HP-20 수지의 7.5cm×53cm 컬럼에 건다. 생성물을 수중의 아세토니트릴의 증가하는 농도(10%에서 12%에서 15%)의 순차적 용출에 의해 컬럼으로부터 용출시킨다. 다수의 분획물들을 모으고 역-상 HPLC를 통해 생성물을 분석한다. 생성물 함유 분획물들을 모으고 증발건조시켜 순수한 생성물인 Boc-D-Phg-Pro-Arg-H 헤미설페이트 5.42g(53% 수율)을 수득한다.

[α]=-125.6° , C=0.5, CHCl; FAB-MS 489(MH); RP-HPLC상에서의 보유시간(방법 2, 45분에 걸쳐 10 내지 50% B), 시간=32.3분.

[실시예 2]

N-(t-부틸록시카보닐)-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드(Boc-D-Phg-Pro-Arg-H) 디아세테이트 염

아세트산 7.1ml(2당량)을 함유하는 이소프로필 알콜 500ml중의 실시예 1의 7)에 개시한 바와 같이 제조한 Boc-D-Phg-Pro-ARg(Cbz)-H(38.0g, 61밀리몰) 용액에 10% 탄소상 Pd 촉매 2.0g을 가한다. 혼합물을 5분간 가스 분산 튜브를 통해 질소로 퍼지시키고 이어서 수소를 24시간동안 혼합물에 통과시킨다. 환원을 완료시킨 후에 질소를 5분간 다시 혼합물에 통과시킨다. 반응 혼합물을 하이플로 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여과물을 증발 건조시켜 무정형의 고형물로서 조 생성물 33.6g을 수득한다. 생성물을 Vydac C의 5cm×25cm 컬럼상에서 5g양으로 정제한다. 트리펩티드 생성물을 8시간에 걸쳐 10 내지 30%의 아세토니트릴/0.01M 암모늄 아세테이트 구배로 용출시킨다. 다수의 분획물들을 모으고 역상 HPLC에 의해 나타나는 바와 같은 생성물 함유 분획물을 모으고 동결건조시킨다. 하기 특성들을 갖는 표에 트리펩티드 11.7g(35% 수율)을 수득한다 :

FAB-MS 489(MH)

아미노산 분석 : Phg=1.07, Pro=0.94

[α]=-108.9° (C=0.5, CHCl)

CHNO에 대한 원소분석 계산치 :

이론치 : C, 55.25; H, 7.29, N, 13.81

실측치 : C, 55.52; H, 7.40, N, 13.93

보유시간=HPLC 방법 1에 의해서 31.9분; 45분에 걸쳐 10 내지 50% B.

하기 실시예 3 내지 4를 특징으로 하는 화합물을 실시예 1에 개시한 방법에 따라서 실시예 1의 페닐글리신 대신 지시한 나프틸글리신 및 p-하이드록시페닐글리신을 사용하여 수득한다.

[실시예 3]

N-Boc-D-1-나프틸글리실-Pro-Arg-H 디아세테이트

[α]=+18.87° , C=0.5, 50% 아세트산 FAB-MS(MHI)539

HPLC 방법 1, 구배 : 60분에 걸쳐 20% 내지 60% B.

보유시간=42.0분.

[실시예 4]

N-Boc-D-2-나프틸글리실-Pro-Arg-H 디아세테이트

HPLC 방법 2, 구배 : 60분에 걸쳐 30% 내지 60% B.

보유시간=18.0분.

CHNO에 대한 원소분석 계산치 :

이론치 : C, 58.35; H, 7.04; N, 12.76

실측치 : C, 58.59; H, 6.83; N, 13.03.

[실시예 5]

N-Boc-D-(4-하이드록시페닐글리실)-Pro-Arg-H 디아세테이트

HPLC 방법 2, 구배 : 40분에 걸쳐 10% 내지 40% B

보유시간=26.5분

아미노산 분석 : 4-하이드록시페닐글리신=0.99, 프롤린=1.01.

[실시예 6 내지 26]

하기 표 4에 목록으로 작성된 화합물을 실시예 1에 개시한 커플링 방법에 의해 제조하며, 이때 지시된 아미노산 또는 치환된 아세트산 [A(C=O)]는 실시예 1에 사용된 D-페닐글리신 대신 사용한다. 표 4의 화합물들은 모든 아세테이트 염의 형태이다.

[표 4]

A(C=O)-Pro-Arg-H

실시예 번호	A(C=O)-	MS[1]	HPLC 방법[2] 번호/구배	보유시간 (분)
6	N-메틸-D-페닐글리실	403	60분에 걸쳐 1/10% - 50% B	44.2
7	N-Boc-DL-1-나프틸글리실	539	30분에 걸쳐 1/5% - 50% B	27.9
8	N-Boc-D-(6-메톡시)-2-나프틸글리실	569	45분에 걸쳐 2/10% - 50% B	42.2
9	R(+)-α-에틸페닐아세틸	402	60분에 걸쳐 1/5% - 40% B	22.1
10	N-Boc-N-메틸-D-페닐글리실	503	40분에 걸쳐 2/5% - 50% B	36.9
11	R(+)-α-메톡시페닐아세틸	404	40분에 걸쳐 2/10% - 40% B	21.0
12	D-페닐글리실	388	45분에 걸쳐 2/10% - 50% B	13.6
13	N-Boc-D-(4-메톡시)페닐글리실	519	40분에 걸쳐 2/10% - 45% B	34.0
14	N-아세틸-D-(4-메톡시)페닐글리실	461	40분에 걸쳐 2/10% - 40% B	19.0
15	N-Boc-D-사이클로헥실글리실	495	45분에 걸쳐 2/10% - 50% B	36.5
16	N-Boc-DL-(3,4-디클로로)페닐글리실	557	60분에 걸쳐 2/10% - 70% B	40.5
17	R(+)-α-메틸페닐아세틸	388	45분에 걸쳐 2/10% - 50% B	21.4
18	S(-)-α-메틸페닐아세틸	388	45분에 걸쳐 2/10% - 50% B	22.6
19	N-Boc-D-2-티에닐글리실	495	60분에 걸쳐 1/10% - 60% B	23.8
20	N-Boc-D-(4-플루오로)페닐글리실	507	60분에 걸쳐 2/10% - 50% B	38.4
21	N-Boc-DL-(4-플루오로)페닐글리실	507	60분에 걸쳐 2/10% - 50% B	37.3
22	N-Boc-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐	515	60분에 걸쳐 1/20% - 60% B	49.0
23	D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐	415	60분에 걸쳐 2/5% - 50% B	30.6
24	D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐	415	60분에 걸쳐 2/5% - 50% B	26.4
25	D-퍼하이드로이소퀴놀린-1-일카보닐	421	60분에 걸쳐 2/5% - 50% B	22.2 25.9
26	N-Boc-DL-(3-트리플루오로메틸)페닐글리실	557	60분에 걸쳐 2/5% - 50% B	51.5

[실시예 27]

D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트

빙초산 185ml중의 이소퀴놀린-1-카복실산(12.5, 0.072몰) 용액에 산화 백금 2g을 가하고 현탁액을 24시간동안 파르 수소화 장치에서 60psi 수소압하에 실온에서 수소화시킨다. 반응 혼합물을 필터 패드(셀라이트)를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여과물을 진공하에서 증발 건조시킨다. 고형 잔류물을 물로 연마하고, 여과하고 건조시켜 DL-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산 8g(63% 수율)을 수득한다. FD-질량 스펙트럼 178(MH); H NMR(DMSO-d) : δ 2.80-3.00(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.30-3.40(m, 2H), 7.05-7.25(m, 4H), 7.70(m, 1H).

생성물(7.08g, 0.04몰)을 2N NaOH(40ml, 0.08몰) 및 t-부틸 알콜 40ml에 용해시키고 디-3급-부틸 디카보네이트 10.5g(0.048몰)을 용액에 가한다. 24시간동안 실온에서 교반한 후에 대부분의 t-부틸 알콜을 반응 혼합물로부터 증발시킨다. 생성된 수용액을 디에틸 에테르로 추출하고, 수성층을 분리시키고 2N HCl을 사용하여 pH 2.0으로 산성화시킨다. 산성화된 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 MgSO 상에서 건조시키고 진공하에서 증발건조시킨다. 잔류오일을 디에틸 에테르에 용해 시키고 디사이클로헥실아민 7.9ml(0.04몰)을 상기 용액에 가한다. N-Boc-DL-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산의 디사이클로헥실아민염 침전물을 4시간동안 4℃에서 정치시킨 후에 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시킨다. 순수한 염 15.7g(86% 수율)을 얻는다.

FD-질량 스펙트럼 459(MH).

CHNO에 대한 원소분석 계산치 :

이론치 : C, 70.71; H, 9.23, N, 6.11

실측치 : C, 71.07; H, 9.37, N, 5.87.

Boc 보호된 유도체(73.4g, 160밀리몰)를 에틸 아세테이트 200ml에 현탁하고, 현탁액을 1.5N시트르산 및 물로 세척하고, MgSO 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발건조시킨다. 잔류오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시키고, 2,4,5-트리클로로페놀(31.6g, 160밀리몰)을 상기 용액에 가한 다음 DCC(33g, 160밀리몰)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 및 실온에서 1.5시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 침전물을 여과하고 여과물을 진공하에서 증발건조시킨다. 잔류오일을 피리딘 100ml에 용해시키고 프롤린(18.42g, 160밀리몰)과 트리에틸아민(22.3ml, 160밀리몰)을 상기 용액에 가한다. 실온에서 24시간동안 반응 혼합물을 교반한 후에 진공하에서 증발건조시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물을 가하고 pH를 2N NaOH을 사용하여 9.5로 조절한다. 수성층을 분리시키고, 2N HCl을 사용하여 pH 2.0으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 MgSO 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 증발 건조시킨다. 오일 잔류물을 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 용액 중에서 형성된 침전물을 4시간동안 4℃에서 정치시킨 후 여과 하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 부터 재결정시킨다. 고형 생성물인 Boc-D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일-L-프롤린(Boc-D-1-Tiq-Pro-OH)을 진공하에서 건조시켜 순수한 생성물의 33% 수율인 19.6g을 얻는다.

TLC R (A) 0.44; FAB-MS, 375(MH).

CHNO에 대한 원소분석 계산치 :

이론치 : C, 64.15; H, 7.00, N, 7.48

실측치 : C, 63.26; H, 6.98, N, 7.52

[α]=+43.14° , C=0.5, 메탄올.

첫번째 플라스크에서, Boc-D-1-Tiq-Pro(17.8g, 47.5밀리몰)를 DMF 100ml에 용해시키고, 용액을 -15℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 5.3ml(52.3밀리몰)과 이소부틸클로로포르메이트 6.2ml(47.5밀리몰)을 가한다. 혼합물을 -15℃에서 2분간 교반한다.

두번째 플라스크에서, 트리플루오로아세테이트 염 [Arg(Z)-락탐·TFA]으로서 Cbz 보호된 아르기닌 락탐(19.2g, 47.5밀리몰)을 DMF 40ml에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시키고, N-메틸모르폴린 5.3ml(52.3밀리몰)을 가한다. 혼합물을 첫번째 플라스크에 가하기 전에 0℃에서 2분간 교반한다. 반응 혼합물을 -15℃에서 4시간동안 교반하고, 이어서 밤새 실온으로 서서히 가온시키고 5% NaHCO 5ml을 가한다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켜 오일을 얻는다. 오일을 에틸 아세테이트 175ml에 용해 시키고 물 150ml을 상기 용액에 가한다. 유기층을 분리시키고, 5% NaHCO, 물, 0.1N HCl로 세척하고, MgSO 상에서 건조시키기 전에 다시 물로 세척한다. 세척되고 건조된 용액을 진공하에서 증발 건조시켜 무정형의 고형물로서 생성물 Boc-D-1-Tiq-Pro-Arg-(Z)락탐 24.32g(79% 수율)을 수득한다.

TLC R(A) 0.71

FAB-MS 647(MH)

[α]=-32.8° , C=0.5 클로로포름

상기 수득된 Arg(Z) 락탐 생성물(23.4g, 36.2밀리몰)을 무수 THF 300ml에 용해시키고 N하에 둔다. 용액을 -20℃로 냉각시키고 THF(37밀리몰)중의 1M리튬 알루미늄 하이드라이드 37ml을 30분에 걸쳐 냉각 용액에 적가한다. 부가를 완료한 후에 혼합물을 30분간 -20℃에서 교반하고 THF 20ml 및 0.5N HSO 20mldml 용액을 10분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 400ml로 희석하고 물 400ml을 가한다. 유기층을 분리시키고, 물 150ml 분취량으로 2회 세척하고, MgSO 상에서 건조시킨다. 세척되고 건조된 유기층을 진공하에서 증발시켜 무정형의 고형물로서 생성물 Boc-D-1-Tiq-Pro-Arg(Z)-H 21g(89% 수율)을 수득한다.

TLC R(A) 0.28.

상기 개시한 바와 같이 수득된 Arg(Z)-H를 하기와 같이 수소화시켜 Cbz 보호 그룹을 제거한다. 생성물(18.1g, 27.9밀리몰)을 THF 200ml 및 물 80ml에 용해시키고 1N HSO 28ml 및 5% 탄소상 Pd 3.0g을 가한다. 질소를 가스 분산 튜브를 통해 5분간 현탁액에 발포시킨 다음 5시간동안 수소를 발포시키고 이후에 질소를 5분간 발포시킨다. 촉매를 여과하고 여과물을 100ml의 부피로 농축시킨다. 농축물을 n-부탄올 200ml로 희석하고 충돌을 분리시킨다. 수성층을 100ml 분취량의 n-부탄올로 3회 추출하고 추출물을 유기층과 합한다. 유기층을 진공하에서 증발시키고 반응 생성 잔류물을 디에틸 에테르 : 디이소프로필에테르, 1 : 1, v : v으로 연마하고, 고형물을 여과하고 진공하에서 건조시켜 조 생성물 11.08g을 얻는다.

생성물을 정제하고 하기와 같이 설페이트 염으로서 수득한다. 상기 개시한 바와 같이 수득된 조 생성물을 물 20ml 및 10N HSO 20ml에 용해시킨다. 용액을 25분간 50℃에서 가열하고 실온으로 냉각시키고 용액의 pH를 바이오-래드 AG1-X8수지(하이드록사이드 형태)로 4.0으로 조절한다. 수지를 여과에 의해 용액으로부터 분리시키고 용액을 동결건조시켜 설페이트 염인 D-1-Tiq-Pro-Arg-H·HSO로서 조 생성물 8.44g을 수득한다.

설페이트 염(4.2g)을 0.01% HSO에 용해시키고 용액을 연속해서 2개의 5cm×25cm HPLC역상 컬럼(Vydac C 수지)에 건다. 아세토니트릴의 증가하는 농도 구배(2%에서 10%)를 사용하여 생성물 염을 용출시킨다. 분획물들을 모으고 분석 RP-HPLC 프로파일을 기본으로 모은다. 합한 분획물들의 pH를 하이드록시드 사이클로 AG1-X8수지(50 내지 100메쉬의 바이오-래드 분석 음이온 교환 수지)를 사용하여 4.0으로 조절한다. 용액을 여과하여 수지를 제거하고 여과물을 동결건조 시킨다. 정제된 생성물 2.4g(이론치의 57%)을 수득한다.

FAB-MS 415(MH)

[α]=-76.12° , C=0.5/0.01N HSO

아미노산 분석 : Pro, 0.92; Tiq, 1.00

CHNOS에 대한 원소분석 계산치 :

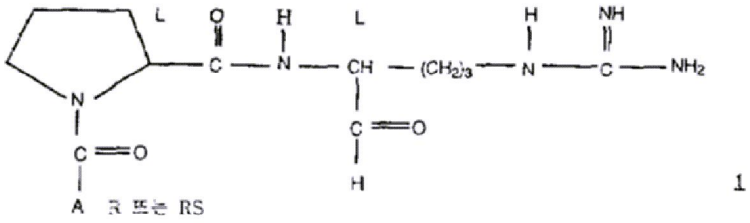
이론치 : C, 49.21; H, 6.29; N, 16.29; S, 6.26,

실측치 : C, 51.20; H, 6.17; N, 16.88; S, 5.37.

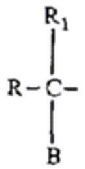
(57) 청구의 범위

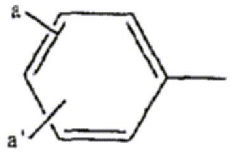
청구항 1

하기 일반식(1)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 무독성 염.

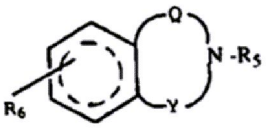


1



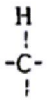


상기 식에서, A는 1) 일반식 의 기이거나, {여기에서, R은 일반식 (이 때, a 및 a'는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 하이드록시임)의 페닐기이거나, 또는 티에틸 또는 나프틸, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐 의해 일치환되거나 이치환된 나프틸이거나, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; R_1은 수소, 메틸 또는 에틸이며; B는 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ [이때, R_2 및 R_3는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_2는 수소이고 R_3는 아세틸 또는 일반식 $R_4-O-C(O)-$(여기에서, R_4는 C_1-C6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_7 사이클로알킬, 벤질, 니트로벤질, 디페닐메틸 또는 상기 정의한 바와 같은 페닐기임)의 옥시카보닐기임]의 아미노기이지만, 단, R_1이 메틸 또는 에틸인 경우, B는 메틸 또는 에틸 이외의 것

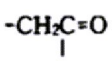


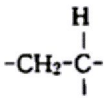


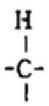
이다}, 또는 2) 일반식 (2)의 바이사이클릭기이다. {여기에서, Q는 ,

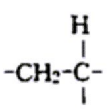


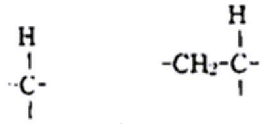
$-CH_2-$ 및 로 나타내는 1탄소 라디칼이거나, $-CH_2-CH_2-$, 또는 로 나타내는







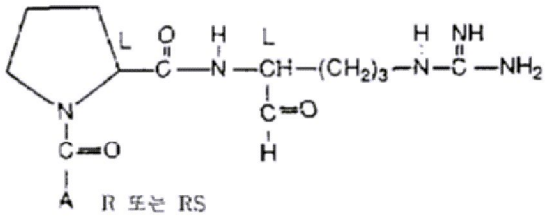
2탄소 라디칼이고; Y는 $-CH_2-$, 또는 로 나타내는 1탄소 라디칼이거나,  로 나타내는 2

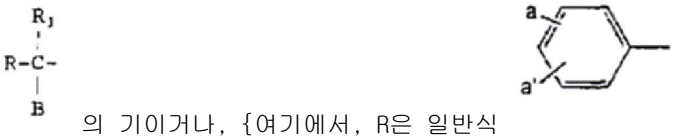


탄소 라디칼이지만, 단, Q와 Y중의 하나(둘다는 아님)는 또는 이고, 또한, Q와 Y 중의 하나만 2탄소 라디칼이며, R_5는 수소 또는 상기 정의한 바와 같은 옥시카보닐기이고; R_6는 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이며; 6원 고리내의 원형 점선은 고리가 방향족 고리 또는 피하이드로 고리임을 나타낸다.}

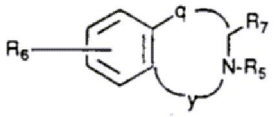
청구항 2

하기 일반식의 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 무독성 염.



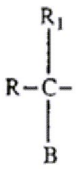


상기 식에서, A는 1) 일반식 의 기이거나, {여기에서, R은 일반식 (이때, a 및 a'는 독립적으로 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 하이드록시임)의 페닐기이거나, 또는 티에닐 또는 나프틸, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐 의해 일치환되거나 이치환된 나프틸이거나, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; R_1은 수소, 메틸 또는 에틸이며; B는 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$[이때 R_2 및 R_3는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_2는 수소 또는 저급 알킬이고 R_3는 아세틸 또는 일반식 $R_4-O-C(O)-$(여기에서, R_4는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_7 사이클로알킬, 벤질, 니트로벤질, 디페닐메틸 또는 상기 정의한 바와 같은 페닐기임)의 옥시카보닐기임]의 아미노기이지만, 단, R_1이 메틸 또는 에틸이면, B는 메틸 또는 에틸 이외의 것이



다}, 또는 2) 일반식 (3)의 바이사이클릭기이다. {여기에서, q는 탄소-탄소 결합 또는 $-CH_2-$이고; y는 탄소-질소 결합 또는 $-CH(R_8)-$이며; R_7 및 R_8은 수소 또는 >C=O이지만 단, R_7이 >C=O이면, y는 탄소-질소 결합 또는 $-CH(R_8)$이고, R_8은 수소이며, q는 $-CH_2-$이며; R_5는 수소, 저급 알킬, 벤질 또는 상기 정의한 바와 같은 옥시카보닐기이며; R_6는 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이다.}

청구항 3



제1항에 있어서, A가 일반식 의 기인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, B가 일반식 $-N(R_2)(R_3)$의 아미노기인 화합물.

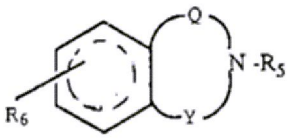
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물이 N-Boc-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기날 및 약학적으로 허용되는 그의 무독성 염인 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 화합물이 N-메틸-D-페닐글리실-L-프롤릴-L-아르기날 및 약학적으로 허용되는 그의 무독성 염인 화합물.

청구항 7



제1항에 있어서, A가 일반식 의 바이사이클릭기 및 약학적으로 허용되는 그의 무독성 염인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물이 DL-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트인 화합물.

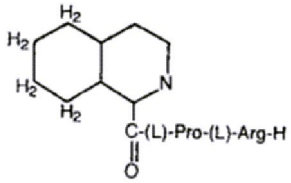
청구항 9

제7항에 있어서, 상기 화합물이 D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-오일-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 설페이트인 화합물.

청구항 10

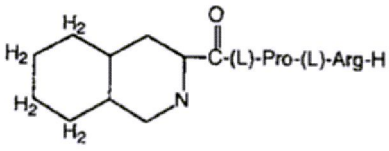
1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 활성 성분으로서 제1항에 따른 화합물을 포함하는 혈전 형성 방지용 약학 조성물.

청구항 11



제7항에 있어서, 상기 화합물이 및 약학적으로 허용되는 그의 염인 화합물.

청구항 12



제7항에 있어서, 상기 화합물이 및 약학적으로 허용되는 그의 염인 화합물.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 화합물이 D-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-오일-L-프롤릴-L-아르기닌 알데히드 및 약학적으로 허용되는 그의 염인 화합물.