

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 419/14

(11) 공개번호 특2002 - 0002396
(43) 공개일자 2002년01월09일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7011031
(22) 출원일자 2001년08월29일
 번역문 제출일자 2001년08월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2000/01022
(86) 국제출원출원일자 2000년02월23일

(87) 국제공개번호 WO 2000/52032
(87) 국제공개일자 2000년09월08일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장

JP - P - 1999 - 0005 1999년03월03일 일본(JP)
6052

(71) 출원인

다이닛본 세이야꾸 가부시끼가이샤
도모따께 다게시
일본 오사까후 오사까시 줌오꾸 도쇼마찌 2쵸메 6방 8고

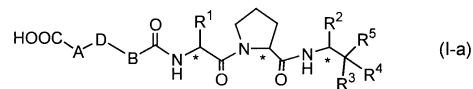
- (72) 발명자 사토,푸미노리
일본,효고켄,고베시,니시쿠,이부키다이히가시마치3초메,1 - 21
이노우에,야수나오
일본,오사카후,오사카시,요도가와쿠,히가시미쿠니3초메,11 - 24 - 602
오모다니,토모키
일본,효고켄,가와니시시,데자이케초,18 - 12 - 206
시라타케,료타로
일본,오사카후,네야가와시,나리타히가시가오카3초메,17
혼다,세이지
일본,효고켄,고베시,나다쿠,나가미네다이2초메,6 - 8
코미야,마사노부
일본,교토후,나가오카쿄시,바바이료덴,3 - 14
타케무라,타다시
일본,오사카후,미노시,한쵸4초메,12 - 11 - 503
- (74) 대리인 김윤배
이세진

심사청구 : 없음

(54) 복소환식 화합물, 그의 중간체 및 엘라스타제 저해제

요약

본 발명은 일반식(I-a)으로 표시되는 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염 및 이들을 유효성분으로 하는 인간 호중구 엘라스타제 저해제 등에 관한 것이다.



(식 중, A 및 B는 동일하거나 또는 다르고, 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬렌기이고, D는 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 단환식 또는 이환식 복소환기이고, R¹ 및 R²는 동일하거나 또는 다른 저급 알킬기이고, R³ 및 R⁴는 각각 다르게 수소원자 또는 수산기이든가, 양자가 함께 옥소기를 형성하고, R⁵는 2-벤즈옥사졸릴, 트리플루오로메틸, 벤질 아미노카보닐기 등이다).

명세서

기술분야

본 발명은 의약으로서 유용한, 특히 인간 호중구 엘라스타제 저해작용(human neutrophilic elastase inhibitory activity)을 갖는 신규 복소환식 화합물, 그의 중간체 및 이 복소환식 화합물을 유효성분으로 하는 인간 호중구 엘라스타제 저해제에 관한 것이다.

배경기술

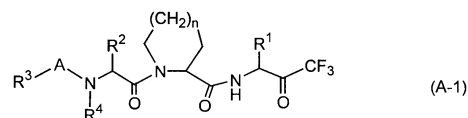
인간 호중구 엘라스타제(이하 간단히 엘라스타제로 하는 것도 있다)는, 감염증이나 염증성질환시에 출현하는 호중구의 과립으로부터 대량으로 방출되는 세린 프로테아제(serine proteases)의 일종이다. 엘라스타제는 폐, 연골, 혈관벽, 피부 등의 생체내 결합조직의 간질(間質)을 구성하는 엘라스틴, 콜라겐, 프로테오글리칸, 피브로넥틴 등의 단백질을 분해하는 효소이다. 또, 상기 엘라스타제는 기타 단백질이나 세포에도 작용하는 것이 명백해지고 있다.

생체내에서 엘라스타제는, 내인성 억제제 단백질인 α_1 - 프로테아제, 억제제, α_2 - 매크로글로불린, 분비성 백혈구 프로테아제 억제제 등에 의해서 그의 작용이 저해되면서 생체의 항상성(恒常性)을 유지하고 있다. 그렇지만, 염증부에서의 엘라스타제의 과잉방출이나 억제제 레벨의 저하에 의해 엘라스타제와 내인성 억제제의 발란스가 손상되면 엘라스타제작용의 제어가 유지될 수 없고, 조직이 상해된다.

엘라스타제의 병태로의 관여가 시준되고 있는 질환으로서, 예를 들면, 폐기종, 성인호흡궁박증후군(ARDS), 특발성 폐섬유증(IIP), 낭포성폐섬유증, 만성간질성폐염, 만성기관지염, 만성기도감염, 미만성범세기관지염, 기관지확장증, 천식, 천막염, 신염, 간부전, 만성관절류머티스, 관절경화증, 변형성관절염, 건선, 치주염, 아테롬성동맥경화증, 장기이식에 있어서 거절반응, 조기 양막파열(premature amniorrhesis), 수포증, 쇼크, 패혈증, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 크론병(Crohn's disease), 파종성혈관내응고증(DIC), 허혈 - 재관류시의 조직장해, 각막반흔조직의 형성, 척수염 등이 알려져 있다.

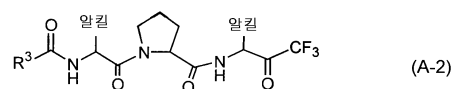
따라서, 엘라스타제 저해제는 이들 질환의 치료제, 또는 예방제로서 유용한 것으로 기대되고 있다. 이러한 기대하에 여러가지의 엘라스타제 저해제가 보고되어 있다.

예를 들면, 유럽특허공개 제189305호 (이하, Ref.1로 하는 것도 있다)에는 다음의 일반식(A-1)으로 표시되는 화합물이 기재되어 있고, 이 화합물이 엘라스타제 저해제로서 유용한 것이 기재되어 있다.



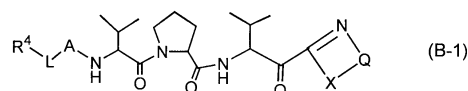
[식 중, R^1 은 탄소원자 1~5개를 갖는 저급알킬이고, R^2 은 탄소원자 1~10개를 갖는 저급알킬 등이고, R^4 는 수소원자 등이고, A는 -CO- 등이고, n은 0,1 또는 2이다]

상기 일반식에는 하기의 화합물도 포함된다.



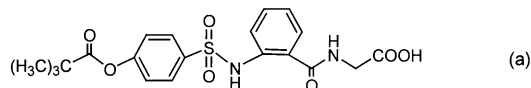
상기 식(A-2)에 있어서 R^3 에는 여러가지의 치환기가 포함되지만, 후술하는 본 발명 화합물에 있어서 특정의 치환기는 포함되지 않는다.

또, 유럽특허공개 제 291234호(이하, Ref.2로 하는 것도 있다)에는 다음의 일반식(B-1)으로 표시되는 화합물이 기재되어 있고, 이 화합물이 백혈구 엘라스타제 저해작용을 갖는 것이 기재되어 있다.



[식 중, Q는 할로젠 등의 치환체를 갖고 있어도 좋은 오르토펜렌기 등이고, X는 산소원자 또는 황원자이고, A는 -C O- 등이고, L은 페닐렌, (C₁ - C₆)알칸디일 등이고, R⁴는 아실술폰아미드 등을 의미한다]

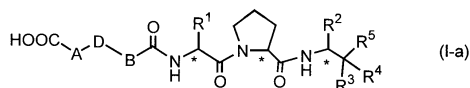
또한, 미국특허 제 5,017,610호 (이하, Ref.3으로 하는 것도 있다)의 실시예 2(63)에는 다음과 같은 화합물(a)가 기재되어 있다. 이 화합물(a)의 화학구조는 후술하는 본 발명 화합물과는 전혀 다른 것이다. 그러나, 이 화합물(a)은, 수용성의 엘라스타제 저해제로서의 개발이 가장 진척되고 있는 점에 있어서 주목된다.



발명의 상세한 설명

본 발명은 강한 엘라스타제 저해작용을 갖는 신규한 복소환식 화합물 및 그의 중간체를 제공하는 것이다.

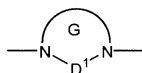
본 발명은 다음의 일반식(I-a)으로 표시되는 신규 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염에 관한 것이다.



[식 중, *표는 이 것이 표시된 탄소원자가 비대칭 탄소원자인 것을 의미하고,

A 및 B는 동일 또는 상이하며, 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 저급알킬렌기이고,

D는 다음 식으로 표시되는 단환식 또는 이환식 복소환기이고



(여기서, D¹은 메틸렌기 또는 에틸렌기이고, 이들의 기는 옥소기로 치환되어 있어도 좋고, 고리G는, 또한, 질소원자, 산소원자 및/또는 황원자로부터 선택되는 다른 헤테로원자를 갖고 있어도 좋은 5원~14원의 단환 또는 이환식의 포화 또는 불포화 복소환기를 의미하고, 이 복소환기는 치환기 T¹으로 치환되어 있어도 좋고, 여기서 T¹은

(i) 옥소기

(ii) 치환 또는 비치환 저급 알킬기

(iii) 치환 또는 비치환 아미노기

(iv) 치환 또는 비치환 카바모일기

(v) 카복실기 또는 저급 알콕시카보닐기

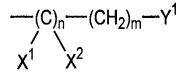
(vi) 할로젠, 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되어 있어도 좋은 페닐기, 및

(vii) 치환 또는 비치환 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 동일 또는 상이한 1~3개의 기이다),

R¹ 및 R²는 동일 또는 상이한 저급 알킬기이고,

R³ 및 R⁴는, 각각 다르게 수소원자 또는 수산기이든가, 양자가 함께 옥소기를 형성하고,

R⁵는 다음의 식



[여기서, X¹ 및 X²는 할로젠원자이고, Y¹은 수소원자, 할로젠원자, 저급 알콕시카보닐기, 저급 알킬아미노카보닐기, 아랄킬아미노카보닐기, 아랄킬옥시카보닐기, 저급 알킬카보닐기 또는 아랄킬카보닐기이든가, 또는 다음의 식으로 표시되는 기:



(식 중, U는 산소원자 또는 황원자이고, Q는 비닐렌기 또는 T²로 치환되어 있어도 좋은 오르토 페닐렌기이고, 여기서 T²는 할로젠으로 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬술포닐기, 저급 알킬카보닐옥시기 및 저급 알킬로 치환되어 있어도 좋은 아미노기로부터 선택되는 1~3개의 기이다)로 표시되는 기이고, n은 0,1 또는 2이고, m은 0~5의 정수이다].

이하, 본 발명 화합물(I-a)에 대해서 더욱 설명한다.

상기 일반식(I-a)으로 표시되는 화합물 중, R³ 및 R⁴가 함께 옥소기를 형성한 화합물(이하, 케톤체라고 하는 것도 있다)은, 우수한 엘라스타제 저해작용을 갖고 있다. 이와 같은 본 발명(I-a)의 우수한 성질의 발현에는, 일반식(I-a)에 있어서 HOOC-A-D-B로 표시되는 부분구조가 크게 기여하고 있다. 또, 이 부분에 있어서, 상기 공지화합물과도 명확하게 구별된다.

따라서, 본 발명 화합물(I-a)의 화학구조상의 제1의 특징은, 상기 특정부분 구조를 갖고 있는 점에 있다. 본 발명 화합물(I-a)의 화학구조상의 제2의 특징은, 상기 특정부분 구조부와 잔여 구조와의 조합에 있다.

또한, 상기 일반식(I-a)으로 표시되는 화합물 중, R³ 및 R⁴가 각각 다르게 수소원자 또는 수산기인 화합물(이하, OH체라고 하는 것도 있다)은, 엘라스타제 저해제인 상기 화합물(케톤체)의 직접 제조 중간체로서 유용하다.

다음에 각 치환기의 정의에 대해서 설명한다.

「저급」이란 용어는, 특히 한정하지 않는 한, 이 용어가 붙어있는 기가 1~5개의, 바람직하기는 1~4개의 탄소원자를 갖는 기를 의미한다. 따라서, 「저급 알킬기」는, 직쇄상 또는 분지상의 탄소수 1~5로부터 되는 탄화수소를 의미하고, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸 등을 들 수가 있다. 「저급 알킬렌기」는 상기 저급 알킬로부터 수소원자 1개를 제외한 기를 의미한다. 「저급 알콕시기」는, 그의 저급 알킬부분이 상기 의미를 갖는 저급 알킬옥시기이고, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 부톡시 등을 들 수가 있다.

A 및 B에 대해서 정의된 「옥소기로 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬렌기」로서는, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌과 같은 저급 알킬렌기 및 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 로 표시되는 기나 $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ 로 표시되는 말로닐기와 같은 옥소기로 치환된 저급 알킬렌기를 들 수가 있고, 메틸렌기가 적합하다.

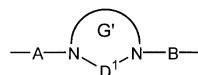
상기 일반식(I-a)에 있어서 D는 상기와 같이 정의되지만, 더 설명한다.

D는 상기 단환식 또는 이환식 복소환기이지만, 단환식 복소환기인 쪽이 더욱 적합하다. 또, 고리 중의 다른 헤테로원자인 질소원자, 산소원자 또는 황원자의 수효는, 고리 G가 단환식일 때에는 3개 이하이고, 이환식일 때에는 5개 이하이다. 고리 전체의 크기는 특히 제한되지 않지만, 단환식의 경우는, 통상, 4~9원환, 바람직하기는 5 또는 6원환이고, 이환식의 경우는, $-\text{N}-\text{D}'-\text{N}-$ 을 함유하는 고리에 축합하는 환이 통상 5~6원이다. 이들의 복소환기는 포화 복소환기이어도 좋고, 불포화 복소환기이어도 좋다.

고리 G상의 치환기 T^1 중에서, 치환 저급알킬기로서는, 아미노기, 저급 알킬아미노기, 카복실기, 페닐기 또는 페닐아미노기(이들의 페닐기에는 할로겐원자, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋다) 및 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 치환기의 1종 또는 2종 이상을 갖는 저급 알킬기; 치환 아미노기로서는, 저급 알킬기, 페닐기(할로겐원자, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋다) 및 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 1종 또는 2종으로 치환된 아미노기; 치환 카바모일기로서는, 아미노기상에 저급 알킬기, 페닐기(할로겐원자, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋다) 및 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 치환기의 1종 또는 2종을 갖는 카바모일기; 치환 저급 알킬카보닐기로서는, 저급 알킬기상에 아미노기, 저급 알킬아미노기, 카복실기, 페닐기(할로겐원자, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋다) 및 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 치환기의 1종 또는 2종 이상을 갖는 저급 알킬카보닐기를 들 수가 있다.

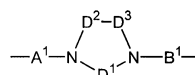
고리 G상의 치환기 T^1 의 바람직한 구체예로서는, 옥소기, 저급 알킬기, 아미노 저급 알킬기, 모노 또는 디 저급 알킬아미노 저급 알킬기, 페닐 저급 알킬기, 페닐아미노 저급 알킬기, 카복실 저급 알킬기, 아미노기, 모노 또는 디 저급 알킬아미노기, 페닐아미노기, 페닐기, 저급 알킬 페닐기, 카복실기, 카바모일기, 모노 또는 디 저급 알킬카바모일기 등을 들 수가 있다. 또한, 여기에 열거한 페닐에는 할로겐, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이 치환되어 있는 것도 있다.

$-\text{A}-\text{D}-\text{B}-$ 로 표시되는 기의 바람직한 예로서는 다음 식으로 표시되는 기를 들 수가 있다.



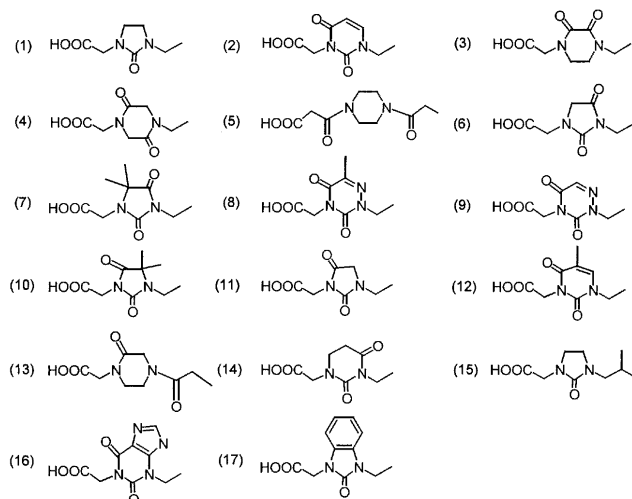
(식 중, A, B 및 D^1 은 상기한 것과 동일한 것이고, 고리 G' 는 상기 고리 G 중, 단환식 복소환기를 의미한다. 즉, 고리 G' 는 질소원자, 산소원자 및/또는 황원자로부터 선택되는 1~3개의 다른 헤테로원자를 갖고 있어도 좋은 5원~9원, 바람직하기는 5원~6원의 포화 또는 불포화 단환식 복소환기를 의미하고, 이 단환식 복소환기는 상기한 것과 동일한 치환기 T^1 을 1~3개 갖고 있어도 좋다).

더욱 구체적으로는, $-\text{A}-\text{D}-\text{B}-$ 로 표시되는 기의 바람직한 예로서는 다음 식으로 표시되는 기를 들 수가 있다.



(식 중, A¹은 메틸렌기 또는 -CH₂CO-로 표시되는 기이고, B¹은 메틸렌기 또는 -COCH₂-로 표시되는 기이고, D² 및 D³는 동일 또는 상이하고, 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기이든가, 옥소기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 메틸렌기이고, D¹은 상기한 것과 동일한 것이다. 단, D² 및 D³가 모두 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기인 경우를 제외한다).

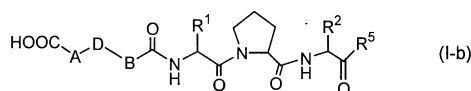
다음에, HOOC-A-D-B-로 표시되는 기의 구체예를 열거한다. 이들 중에서도 (1)~(6), 특히 (1) 또는 (2)가 적합하다.



R¹ 및 R²에 대해서 정의된 「저급 알킬기」의 예로서는, 이소프로필기가 가장 적합하며, 그 밖에 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-메틸부틸 등을 들 수가 있다. 또한, R¹ 및 R²가 결합하고 있는 탄소원자는 비대칭 탄소원자이다.

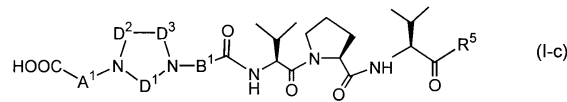
R⁵으로서, 상기 식으로 표시되는 범위의 어느 기도 포함될 수 있지만, 더욱 구체적으로는, n-부틸카보닐기와 같은 저급 알킬카보닐기; 벤질카보닐기와 같은 아랄킬카보닐기; 메톡시카보닐이나 n-프로필옥시카보닐과 같은 저급 알콕시카보닐기; 벤질옥시카보닐과 같은 아랄킬옥시카보닐기; n-프로필카보닐디플루오로메틸과 같은 저급 알킬카보닐디플루오로메틸기; 벤질카보닐디플루오로메틸과 같은 아랄킬카보닐디플루오로메틸기; n-프로필옥시카보닐디플루오로메틸과 같은 저급 알콕시카보닐디플루오로메틸기; 벤질옥시카보닐디플루오로메틸과 같은 아랄킬옥시카보닐디플루오로메틸기; n-프로필아미노카보닐디플루오로메틸기와 같은 저급 알킬아미노카보닐디플루오로메틸기; 벤질아미노카보닐디플루오로메틸기와 같은 아랄킬아미노카보닐디플루오로메틸기; n-프로필아미노카보닐과 같은 저급 알킬아미노카보닐기; 벤질아미노카보닐과 같은 아랄킬아미노카보닐기; 트리플루오로메틸이나 모노클로로메틸과 같은 할로게노 저급 알킬기; 수소원자; 치환되어 있어도 좋은 벤즈옥사졸릴과 같은 질소원자와 산소원자 또는 황원자를 갖는 치환 또는 비치환의 단환식 또는 이환식의 복소환기 등을 들 수가 있다. 특히, 바람직한 R⁵로서는 트리플루오로메틸기, 벤즈옥사졸릴기 또는 벤질아미노카보닐기를 들 수가 있다.

상기한 바와 같이, 엘라스타제 저해활성을 갖는 것은, R³ 및 R⁴가 함께 옥소기를 형성한 화합물(케톤체)이고, R³ 및 R⁴의 한 쪽이 수소원자이고, 다른 쪽이 수산기인 화합물(OH체)은 케톤체의 직접원료이다. 즉, 본 발명 화합물(I-a) 중, 엘라타제 저해활성을 갖는 화합물은 다음의 일반식(I-b)에 포함되는 케톤체이다.



(식 중, A,B,D,R¹,R², 및 R⁵는 상기한 것과 동일한 것이다).

엘라스타제 저해작용의 강도의 정도 및 수성 용매에 대한 용해성의 관점에서, 엘라스타제 저해제로서 더욱 바람직한 본 발명 화합물은 다음의 일반식(I-c)으로 표시되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다.



(식 중, A¹, B¹, D¹, D², D³, 및 R⁵는 상기한 것과 동일한 것이다. 단, D² 및 D³가 모두 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기인 경우를 제외한다).

상기 일반식(I-c)에 포함되는 화합물 중에서도 바람직한 것은, 다음에 열거하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 그 중에서도 화합물 1이나 화합물 2 및 이들의 약학적으로 허용되는 염이 특히 바람직하다.

화합물 1:

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

화합물 2:

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 3:

2 - (4 - 카복시메틸 - 2,3 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 4:

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3 - 벤질아미노 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

화합물 5:

2 - (4 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 6:

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

화합물 7:

[[4 - (2 - 카복시아세틸) - 1 - 피페라지닐]말로닐] - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드.

이 외에, 본 발명 화합물(I-a)에 포함되는 화합물로서는, 후술하는 시험예나 제조실시예에서 구체적으로 기재되어 있는 것을 열거할 수 있지만, 또한, 이하의 화합물, 그의 에스테르 및 이들의 염이 예시된다.

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 부틸 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 벤질 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 프로폭시 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 벤질옥시 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 부틸 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (4 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 벤질 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 프로폭시 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 벤질옥시 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 프로필아미노 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3 - 디플루오로 - 4 - 벤질아미노 - 1 - 이소프로필 - 2,4 - 디옥소부틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 클로로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3,4 - 비스카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 벤질 - 4 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (5 - 아미노 - 3 - 카복시메틸 - 2,4,6 - 트리옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 6 - 디에틸아미노 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (5 - 아미노 - 3 - 카복시메틸 - 2,4,6 - 트리옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 4 - 페닐아미노 - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (5 - 아미노메틸 - 3 - 카복시메틸 - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 5 - (디메틸아미노메틸) - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 5 - 페닐아미노메틸 - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (4 - 카복시 - 3 - 카복시메틸 - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3,4 - 비스카복시메틸 - 2,6 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - [3 - 카복시메틸 - 4 - (4 - 메틸페닐) - 4 - 페닐 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐]아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (4 - 카복시메틸 - 2 - 페닐 - 3,9 - 디옥소 - 1,4 - 벤조디아제핀 - 1 - 일)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - [3 - 카복시메틸 - 4 - (N,N - 디메틸카르바모일) - 1 - 이미다졸리디닐]아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

4 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)이소발레릴 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 벤즈이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드;

본 발명 화합물(I - a)의 에스테르로서는 공지의 에스테르잔기를 갖는 것은 어느 것도 포함될 수 있지만, 메틸에스테르, 에틸에스테르, 프로필에스테르, tert - 부틸에스테르와 같은 저급 알킬에스테르; 메톡시메틸에스테르와 같은 저급 알콕시 저급 알킬에스테르; 벤질옥시메틸에스테르와 같은 아랄킬옥시 저급 알킬에스테르; 벤질에스테르; 피리딜 메틸에스테르, 2 - 모르폴리닐메틸에스테르, 3 - 푸릴메틸에스테르와 같은 헤테로원자를 1개 또는 2개 갖어도 좋은 포화 또는 불포화의 5 또는 6원의 1가 단환식기로 치환되어 있는 저급 알킬에스테르; 할로젠원자, 저급 알킬, 저급 알콕시, 니트로, 저급 알킬아미노 및/또는 저급 알콕시카보닐기가 치환되어 있어도 좋은 페닐에스테르 등이 열거된다.

본 발명 화합물(I - a)의 염으로서, 특히 한정되는 것은 아니지만, 약학적으로 허용되는 염이 바람직하며, 예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N - 메틸모르폴린 등의 유기염기와 염; 나트륨이나 칼륨 등의 무기금속과의 염이 그의 염으로서 열거된다. 또, 본 발명 화합물 중 몇개는 산부가염을 형성한다. 이와 같은 산부가염으로서, 주석산, 푸마르산, 아세트산, 락트산, 호박산, 메탄술폰산, 말레인산, 말론산, 글루콘산, 아스파라긴산과 같은 아미노산 등의 유기산과

의 염, 또는 염산, 인산 등의 무기산과의 염이 열거된다.

본 발명 화합물(I-a)은, 때로는 수화물이나 용매화물로서 존재하는 것도 있다. 또, 본 발명 화합물(I-a)은 광학활성체나 입체이성체 또는 이들의 혼합물로서 존재하고 있고, 이들 모두가 본 발명에 포함된다.

또, 본 발명은 수용성의 본 발명 화합물을 유효성분으로 하는 인간 호중구 엘라스타제 저해제에 관한 것이다. 다음에 시험예를 들어서 본 발명 화합물의 인간 호중구 엘라스타제에 대한 저해작용 등에 대해서 설명한다.

실시예

시험예 1. 인간 호중구 엘라스타제 저해활성

이 시험은 in vitro에 있어서 본 발명 화합물의 인간 호중구 엘라스타제에 대한 저해활성을 시험한 것이다.

1.9M 염화나트륨, 0.38% 폴리에틸렌글리콜 6000 및 0.0019% Brij-35를 함유하는 HEPES (133mM, pH 7.5) 완충액에 1.9mU/ml 인간 호중구 엘라스타제(Sigma사)를 용해한 액을 조제했다. 이 용액의 210 μ l와 40 μ l의 본 발명 화합물의 용액($10^{-8} \sim 10^{-5}$ M)을 혼합하고, 37°C에서 6분간 전배양했다(pre-incubated). 여기에 4mM의 숙시닐-알라닐-프롤릴-알라닌-4-메틸-쿠마릴-7-아미드(기질용액, 펩티드연구소) 50 μ l 및 증류수 100 μ l를 첨가하고, 또한, 37°C에서 20분간 반응시킨 후, 생성한 7-아미노-4-메틸쿠마린농도를 형광농도(여기파장 380nm, 형광파장 460nm)로 측정했다.

또한, 상기 「Brij-35」라 함은, 폴리옥시에틸렌(23)라우릴에테르를 의미하고, HEPES는 N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술포산)을 의미한다.

엘라스타제저해활성(저해율)은 다음 식에 기초해서 계산하고, 그리고, 본 발명 화합물의 농도-저해율곡선으로부터 50% 저해농도(IC₅₀치)를 산출했다. 그 결과를 표 1에 나타냈다.

또한, 다음 식에 있어서, A는 본 발명 화합물을 첨가했을 때의 형광농도를 의미하고, B는 본 발명 화합물을 첨가하지 않았을 때의 형광농도를 의미한다.

$$\text{저해율}(\%) = (1 - A/B) \times 100$$

표 1. 엘라스타제 저해활성

화합물 번호	<chem>ROOC-A-D-B-C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C(=O)R^5</chem>		IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ⁵	
I-b-1	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	CF ₃	0.010
I-b-2	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.024
I-b-3	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	0.021
I-b-4	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.030
I-b-5	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.062
I-b-7	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	CF ₃	0.082
I-b-8	<chem>HOOC-CH2-C(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.067
I-b-9	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.027
I-b-10	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.045

(표 1의 계속)

화합물 번호	<chem>ROOC-A-D-B-C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C(=O)R^5</chem>		IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ⁵	
I-b-11	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	COOCH ₃	0.007
I-b-12	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	0.020
I-b-13	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.042
I-b-14	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.035
I-b-15	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.014
I-b-16	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.027
I-b-17	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.023
I-b-18	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.017
I-b-19	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.005
I-b-20	<chem>HOOC-CH2-N(C)C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc2c(c1)nc(C)c2</chem>	0.033

(표 1의 계속)

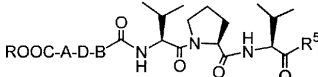
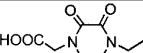
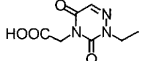
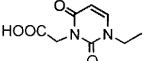
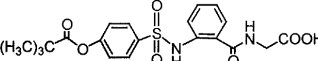
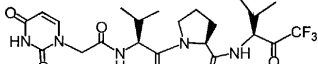
화합물 번호			IC ₅₀ (μM)
	ROOC-A-D-B	R ⁵	
I-b-21		COOCH ₃	0.006
I-b-22			0.043
I-b-23		CF ₃	0.028
대 조 (a)			0.017
대 조 (b)			1.0

표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명 화합물의 인간 호중구 엘라스타제에 대한 50% 저해농도(IC₅₀)는 0.082uM 이하이고, 그 중 몇개는 대조화합물(a)과 거의 동등했다. 전술한 바와 같이, 대조화합물(a)는, 미국특허 제 5,017,610호의 실시예 2(63)에 기재되어 있고, 화합물 코드가 「ONO-5046」으로서 알려져 있는 현재 개발중인 인간 호중구성 엘라스타제 저해제이다.

또, 본 발명 화합물의 인간 호중구성 엘라스타제에 대한 저해활성(IC₅₀)은, 표 1에 표시되어 있는 대조화합물(b)보다도 훨씬 강했다. 대조화합물(b)은 신규하지만, HOOC-A-로 표시되는 기를 갖고 있지 않는 점에 있어서, 일반식(I-a)에는 포함되지 않는다.

시험예 2. 인간 호중구 엘라스타제유발 폐출혈에 대한 억제작용

햄스터(hamster)에 인간 호중구 엘라스타제를 기관지내에 투여하면 폐에서 출혈이 유발된다. 엘라스타제투여의 일정 시간 후에 기관지로 폐를 세정해서 얻어지는 기관지폐포세정액 중에는 헤모글로빈이 검출된다. 이 실험은, 이 헤모글로빈농도를 측정하므로써 본 발명 화합물에 의해서 이 출혈이 어느 정도 제어되는가를 시험한 것이다.

햄스터(Syrian 계, 8 - 10 주령의 수컷)를 다음의 3군 (1군당 5마리)으로 나누고, 각 군에 대해서 이하의 처리를 행했다.

(A) 용매투여 대조군(무처리군)

햄스터의 기관지내에 0.2ml의 생리식염수를 투여하고, 1시간 후에 생리식염액 2.5ml로 기관지로 폐포를 5회 세정하고, 그 폐포세정액 12.5ml 중의 헤모글로빈농도(414nm의 흡광도)를 측정했다. 그 측정치를 A로 했다.

(B) 인간 호중구 엘라스타제 투여군(본 발명 화합물 비투여군)

25단위의 인간 호중구 엘라스타제(Elastin Products, Inc. 제)를 용해한 생리식염수 0.2ml를 햄스터의 기관지내로 투여해서 폐출혈을 유발시켰다. 엘라스타제투여의 1시간 후, (A)와 동일하게 해서 폐포세정액 중의 헤모글로빈농도를 측정했다. 그 측정치를 B로 했다.

(C) 인간 호중구 엘라스타제 투여군(본 발명 화합물 투여군)

햄스터에 인산완충화생리식염수(pH 7.4)에 용해한 소정량의 본 발명 화합물을 후술하는 방법에 의해 투여하고, 또한 상기한 것과 동일한 방법에 의해 인간 호중구 엘라스타제를 투여했다. 그리고, 그 1시간 후에 (A)와 동일하게 해서 폐포세정액 중의 헤모글로빈 농도를 측정했다. 그 측정치를 C로 했다.

본 발명 화합물의 투여방법

본 발명 화합물의 햄스터로의 투여는 2종류의 방법으로 행했다. 그 중 하나의 방법은, 엘라스타제투여의 5분 전에 본 발명 화합물함유 용액을 정맥내 급속투여 (intravenous bolus - administration)하는 방법이고, 다른 방법은 엘라스타제투여 10분전부터 70분간, 본 발명 화합물함유 용액을 정맥내 지속투여(intravenous infusion)하는 방법이다.

출혈억제율(%)은 다음 식에 따라서 산출했다(5경우 평균치). 또한, 식 중, A,B 및 C는 상기한 의미를 갖고, 그리고 실험결과는 표 2에 나타냈다.

$$\text{출혈억제율}(\%) = [1 - (C - A)/(B - A)] \times 100$$

표 2. 엘라스타제 유발 폐출혈 억제작용

화합물 번호	정맥내 급속투여			정맥내 지속투여		
	투여량 (mg/kg)			투여량 (mg/kg/hr)		
	(30)	(10)	(3)	(10)	(3)	(1)
I-b-1	---	97	61	94	71	54
I-b-2	97	66	24	93	62	50
I-b-3	---	77	20	90	78	32
I-b-4	---	88	57	95	76	41
I-b-5	---	67	20	90	73	55
I-b-7	---	64	50	72	53	51
I-b-8	---	78	63	---	69	33
I-b-9	---	48	---	---	---	---
I-b-10	---	76	32	92	69	52
I-b-11	---	93	61	94	43	32
I-b-12	---	99	70	89	47	31
I-b-13	91	67	32	78	44	---
I-b-14	81	72	37	53	57	39
대 조 (a)	(200)	(100)	(30)	(100)	(30)	(10)
	99	74	28	60	43	18

표 중의 숫자는 출혈저해율(%)을 나타낸다. 단, 괄호 내의 숫자는 투여량을 나타낸다.

상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명 화합물의 인간 호중구 엘라스타제 유발 폐출혈억제작용은, 대조 화합물(a) 보다는 훨씬 우수했다.

시험예 3. 마우스에 있어서 급성 독성시험

본 발명 화합물을 인산완충화 생리식염수(pH 7.4)에 용해하고, 7주령의 수컷 std:ddy계 마우스(1군당 6마리)의 꼬리정맥내로 투여했다. 24시간 후에 생사를 판정해서 다음의 표 3에 나타낸 결과를 얻었다.

표 3. 급성 독성

화합물 번호	정맥내 투여의 투여량 (mg/kg)	생존율 *
I-b-1	300	6/6
I-b-2	300	6/6
I-b-3	300	6/6

*: 생존시험동물수/시험동물수

시험예 4. 수성용액에 대한 용해도

본 발명 화합물의 수성용액에 대한 용해도를 측정하여 하기 표 4의 결과를 얻었다. 또한, 표 4에 있어서 pH치는, 본 발명 화합물을 증류수에 용해시켰을 때의 값이다.

표 4. 용해도 (25℃)

화합물 번호	용해도 (mg/ml)	
	0.1 M 인산 완충액 (pH 7.4)	물
I-b-1	>1000	>1000 (pH2.3)
I-b-2	>100	5.0 (pH2.8)
I-b-3	>100	8.7 (pH2.6)
대조 (a)	약 20	0.012 (pH4.7)

표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명 화합물의 수성 용액에 대한 용해도는 100mg/ml 이상이고, 대조 화합물(a)보다도 우수했다.

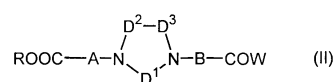
상기 시험예의 결과로부터, 본 발명 화합물은 우수한 수용성 엘라스타제 저해제이고, 여러가지의 질환, 특히 급성폐질환의 치료제로서 유용하다.

본 발명 화합물의 투여량은, 투여방법, 증상, 연령 등에 의해 다르지만, 통상 2 - 5000mg/60kg(체중)/일, 바람직하기는 10 - 2000mg/60kg(체중)/일, 특히 바람직하기는 30 - 1500mg/60kg(체중)/일이다. 투여경로는 경구투여도 좋지만, 비경구투여, 특히 정맥내투여가 좋다.

본 발명 화합물은, 제제형으로 투여되는 것이 일반적이다. 이들 제제는, 본 발명 화합물과 제제담체를 배합하므로서 조제할 수 있다. 예를 들면, 비경구투여제제인 액제에 있어서 제제담체로서는, 물, 생리식염수 등의 용제가 필수 성분이고, 이 외에 등장화제, 마취제, pH조절제, 완충제, 보존제 등의 보조성분이 적당히 배합된다.

주사제와 같은 액제는, 본 발명 화합물을 주사용 생리식염수 등의 용제에 용해하고, 소망에 따라 용해전 또는 용해후에 기타의 보조성분을 배합해서 조제할 수 있다. 동결건조제제는, 이와 같은 액제를 동결건조하므로서 조제할 수 있고, 투여할 때 재용해된다.

또, 본 발명은 다음의 일반식(II)으로 표시되는 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.



(식 중, A,B,D¹,D² 및 D³는 상기한 것과 동일한 것이고, R는 카복실보호기이고, W는 수산기, 할로젠원자 또는 저급알킬카보닐옥시기와 같은 활성 카본산 에스테르의 잔기이다. 단, A,B,D¹,D² 및 D³ 중 1개는, 옥소기로 치환된 기이고, 또한,² 및 D³가 모두 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기인 경우를 제외한다).

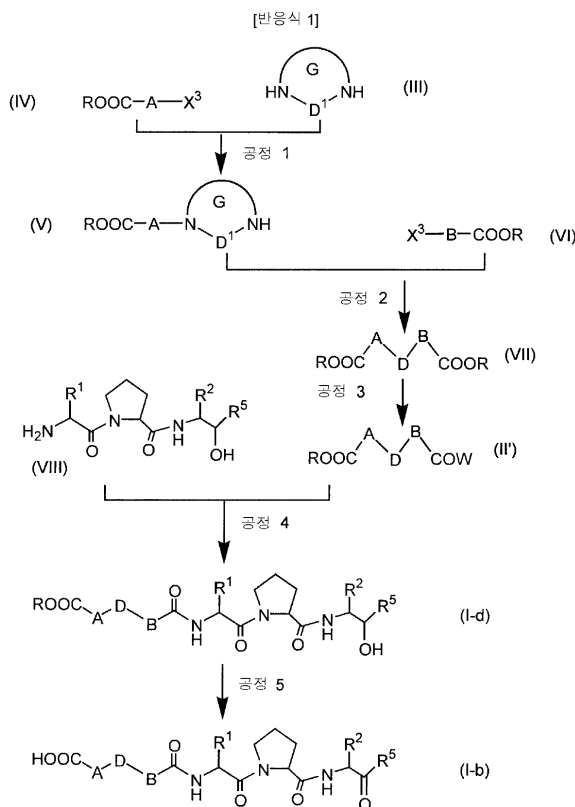
다음에, 본 발명 화합물(I-a) 및 (II)의 제조방법에 대해서 설명한다.

본 발명 화합물(I-a)의 구조는, 1개의 프롤린의 양단에 2개의 아미노산이 결합한 트리펩티드 유도체이다. 따라서, 본 발명 화합물(I-a)은 주로 아미드화반응에 의해 제조할 수가 있다.

더욱 구체적으로는 본 발명 화합물(I-a) 및 (II)는 후술하는 반응식[반응식 1]에 따라서 제조된다.

[반응식 1]에 있어서 카복실보호기 R는 목적하는 주반응에 나쁜 영향을 주지않고, 희망할 때에 다른 부분구조를 파괴하는 것 없이 용이하게 제거할 수 있는 것이라면 어느 것이라도 좋다. 카복실보호기 R는, 그의 제거수단에 의해 두가지로 분류된다. 제거수단의 하나는 산·염기 분해법이고, 다른 하나는 가수소분해법이다. 산·염기 분해법에 의해 제거하는 카복실보호기로서는, 메틸, 에틸, tert-부틸, 트리틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐, 페나실 등이 열거되며, 가수소분해에 의해 제거하는 카복실보호기로서는 벤질이나 트리틸, 벤질옥시메틸 등이 열거된다.

또, [반응식 1]에 있어서 W는 상기한 바와 같지만, 바람직하기는 수산기나 할로젠원자이고, X₃는 할로젠원자이고, 기타의 기호는 상기한 것과 동일하다.



상기 [반응식 1]에 있어서, 공정 1은 공지 화합물(III)과 (IV)를 반응시켜서 화합물(V)을 얻는 공정이다. 이 공정은, 수소화나트륨이나 리튬 tert-부톡시와 같은 염기 존재하에, 무수 디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 양원료화합물을 혼합교반하르로서 실시할 수 있다. 이 공정은 0~45°C에서 0.5~20시간 동안 행해진다.

공정 2는 공정 1에서 제조되는 화합물(V)에 화합물(VI)을 반응시켜서 화합물(VII)을 얻는 공정이다. 이 공정은 공정 1과 동일하게 실시할 수 있다. 여기서, 화합물(VI)에 있어서 카복실보호기R은, 화합물(IV)에 있어서 그 것과 동일해도 좋지만, 다른 편이 바람직하다. 예를 들면, 한 쪽이 tert - 부틸과 같은 산 · 염기 분해성기일때, 다른 쪽은 벤질과 같은 가수소분해성기가 채용된다.

이와 같이해서 얻어지는 화합물(VII)은 공정 3의 원료로서 사용된다. 공정3은 화합물(VII)에 있어서 B가 결합하고 있는 측의 카복실보호기R를 제거하여, W가 수산기인 화합물을 얻고, 이 것을 필요에 따라서 할로젠원자 등으로 변환시켜서 실시할 수 있다.

카복실보호기R의 제거방법 중 하나인 산 · 염기분해반응은, -30~100°C, 바람직하기는 0°C~실온에서 용매 중, 상기 화합물(VII)과 산 또는 염기를 접촉시켜서 실시할 수 있다. 여기서, 산으로서는 트리플루오로아세트산, 염산, 취화수소산, 황산, 아세트산 등을 들 수가 있고, 염기로서는 수산화나트륨이나 탄산나트륨 등을 들 수가 있다. 용매로서는, 물, 에타놀, 염화메틸렌, 아세트산에틸, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔 또는 이들의 혼합물 등을 들 수가 있다.

또, 가수소분해에 의한 카복실보호기 R의 제거는, 용매 중, 촉매의 존재하에, 화합물(VII)을 수소가스로 처리하므로써 유리하게 실시할 수 있다. 촉매로서는, 백금, 팔라듐, 라니 - 니켈 등이 열거되며, 용매로서는 아세트산에틸이나 에타놀이 열거된다. 이 가수소분해반응은 약 60°C 이하, 통상 실온에서 행해진다.

또한, 카복실보호기의 제거에 의해 W가 수산기인 화합물(II')이 얻어졌을 때는, 필요에 따라서, 이 수산기를 다른 활성기나 할로젠원자로 변환하는 것은 용이하다.

이와 같이해서 얻어지는 화합물(II')은 공정 4의 원료로서 사용된다.

공정 4는 화합물(II')과 화합물(VIII)을 아미드결합으로 결합시켜서 본 발명 화합물(I-d)을 제조하는 공정이다. 즉, 이 공정은 펩티드제조의 통상의 방법에 따라서 실시할 수 있다. 예를 들면, 이 공정 4는, 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 또는 부재하에, 무용매 또는 염화메틸렌이나 디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서, 화합물(II')과 화합물(VIII)을 혼합교반해서 실시할 수 있다. 화합물(II')에 있어서 W가 수산기일 때는, 이 공정 4는 1 - 에틸 - 3 - (3 - 디메틸아미노프로필)카보디이미드나 N,N' - 디시클로헥실카보디이미드, 1,1' - 카보닐디이미다졸, 탄산 N,N' - 디숙신이미딜과 같은 축합체의 존재하에 행하는 것이 유리하다. 또, W가 수산기일 때, 이 공정은 트리에틸아민이나 N - 메틸모르폴린, 바람직하기는 N - 메틸모르폴린과 같은 제3급 아민의 존재하에, 화합물(II')과 에틸클로로포르메이트를 반응시키고, 이어서 화합물(VIII)을 반응시켜서 실시해도 좋다.

또한, 화합물(VIII)의 대부분은 공지이고, 공지되지 않은 것은, 예를 들면 다음의 실시예 6 또는 7에 기재된 방법 또는 이것에 준하는 방법에 따라서 제조할 수가 있다.

이와 같이해서 얻어지는 본 발명 화합물(I-d)(OH체)은 신규하며, 엘라스타제 저해제로서 유용한 본 발명 화합물(I-b)(케톤체)의 직접적인 원료로서 다음의 공정 5에서 사용된다. 공정 5는 화합물(I-d)의 수산기를 산화하고, 이어서 필요에 따라서 카복실보호기를 앞에서 설명한 방법에 의해 제거하는 공정이다. 이 공정의 산화 반응은 염화메틸렌이나 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 톨루엔과 같은 용매 중, 화합물(I-d)에 산화제를 작용시켜서 실시할 수 있다.

산화제로서는 요오도벤젠유도체인 데스 - 마틴 시약(Dess - Martin reagent)를 들 수가 있다. 또, 디메틸술폭시드의 존재하에서 오산화인에 의한 산화, 디메틸술폭시드의 존재하에서 1 - 에틸 - 3 - (3 - 디메틸아미노프로필)카보디이미드 - C12HCOOH에 의한 산화 또는 염화옥살릴과 트리에틸아민의 조합에 의한 산화[스웜산화(Swern oxidation)]도 유망한 방법이다.

전 공정을 통해서, D부분 등에 유리의 아미노기나 카복실기가 존재할 때는, 필요에 따라서 이들의 기를 통상의 보호기로 보호해 놓고, 적당한 공정에서 당해 보호기를 제거하는 것이 바람직하다.

이와 같이해서 얻어지는 본 발명 화합물이 에스테르체일 때는 소망에 따라 카본산체로 변환시키거나, 또는 카본산체일 때는 소망에 따라 에스테르체로 변환시키거나, 또는 이들을 염으로 변환시킬 수 있다. 또, 본 발명 화합물이 각종 이성체일 때는 이들을 통상의 방법에 의해 분리할 수도 있다.

다음에 제조실시에 및 제제실시예를 들어서 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

또한, 이하의 실시예에 있어서는, 이하의 의미를 갖는 약호가 사용되는 것도 있다.

t - Bu: tert - 부틸기

Bn: 벤질기

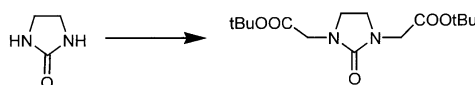
LSIMS: 액체 이차이온 질량분석

¹H - NMR: 프로톤 핵자기공명 분광분석

APCIMS (또는 APCI - MS): 대기압 화학이온화 질량분석

IR: 적외분광분석

실시에 1. 화합물(VII)의 제조(공정 1 및 2)



2 - 옥소이미다졸리딘 0.30g 및 tert - 부틸 브로모아세테이트 1.50g을 함유하는 무수 디메틸포름아미드 10ml에 빙냉하에서 리튬 tert - 부톡사이드 0.60g을 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 얼음에 붓고, 석출한 결정을 물로 세척한 후 송풍 건조했다. 조결정을 아세트산에틸로 재결정해서 목적하는 1,3 - 비스(tert - 부톡시카보닐메틸) - 2 - 옥소이미다졸리딘 0.86g을 백색 결정으로서 얻었다.

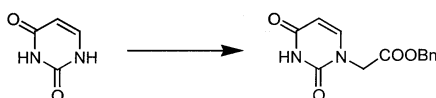
M.p. 100 - 102°C

LSIMS (m/z): 315 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (18H, s), 3.54 (4H, s), 3.89 (4H, s)

실시에 2. 화합물(VII)의 제조(공정 1 및 2)

공정 1. 화합물(V)의 제조



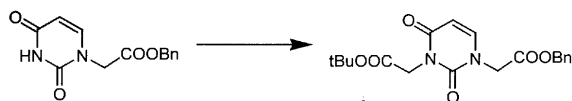
2,4 - 디옥소피리미딘 1.0g을 함유하는 무수 디메틸포름아미드용액 10ml에 벤질 브로모아세테이트 2.5g 및 탄산칼륨 2.5g을 첨가하고, 실온에서 15시간 동안 교반했다. 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압 유거하고, 석출한 결정을 디에틸에테르로 세정하여 목적하는 1 - 벤질옥시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소피리미딘 1.4g을 무색 결정으로서 얻었다.

M.p. 192-194°C

LSIMS (m/z): 261 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ): 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.62 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d), 11.4 (1H, s)

공정 2. 화합물(VII)의 제조

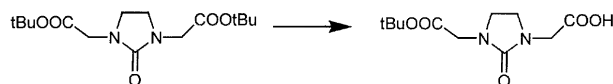


앞의 공정에서 얻은 화합물 1.0g을 함유하는 무수 디메틸포름아미드 10ml에 빙냉하에 수소화나트륨(순도 60%) 0.18g을 서서히 첨가한 후, 빙냉하에 15분간 교반했다. 이어서, t - 부틸 브로모아세테이트 0.9g을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압유거했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용매: n - 헥산 - 아세트산에틸(2:1))로 정제해서 목적하는 1 - 벤질옥시카보닐메틸 - 3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소피리미딘 1.2g을 무색 유상물로서 얻었다.

LSIMS (m/z): 375 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.81 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.36 (5H, m)

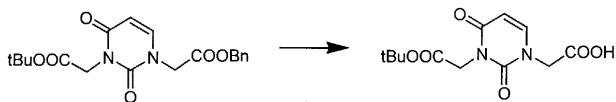
실시에 3. 화합물(II)의 제조(공정 3)



실시에 1에서 얻은 1,3 - 비스(tert - 부톡시카보닐메틸) - 2 - 옥소이미다졸리딘 1.14g을 함유하는 에타놀과 물로 되는 등량혼합물 20ml에 수산화칼륨 0.22g을 첨가하고, 70°C에서 5시간 동안 교반했다. 에타놀을 감압 유거한 후, 잔류물에 포화탄산수소나트륨수용액을 첨가하고, 수성층을 아세트산에틸로 세정했다. 이어서, 수성층을 10% 염산으로 산성으로 한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 황산 마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압유거하고, 석출결정을 아세트산에틸로 재결정해서 목적하는 2 - [(3 - tert - 부톡시카보닐메틸) - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리딘]아세트산 0.30g을 무색 결정으로서 얻었다.

M.p. 112-113°C
 LSIMS (m/z): 259 [(M+H)⁺]
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (9H, s), 3.53 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.01 (2H, s), 7.11 (1H, br s)

실시예 4. 화합물(II)의 제조(공정 3)



실시예 2에서 얻은 1 - 벤질옥시카보닐메틸 - 3 - (tert - 부톡시카보닐메틸) - 2,4 - 디옥소피리미딘 1.2g을 함유하는 아세트산에틸 20ml에 20% 수산화팔라듐 50mg을 첨가하고, 수소분위기하에 실온에서 1시간 동안 교반했다. 촉매를 여거한 후, 여액을 감압하에 농축해서 목적하는 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세트산 0.7g (무색분말)을 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.86 (1H, d), 7.17 (1H, d)

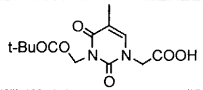
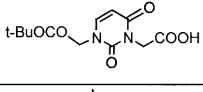
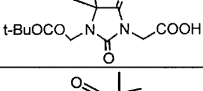
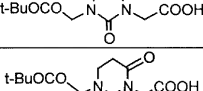
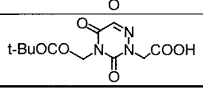
실시예 5. 화합물(II)의 제조(공정 3)

실시예 1 또는 실시예 2와 동일하게 해서 얻은 화합물(VII)을 실시예 3 또는 실시예 4와 동일하게 처리해서 다음의 표 5에 나타난 화합물(II)을 얻었다.

표 5. 화합물(II)

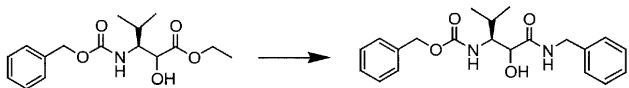
화합물		물성
II-4		LSIMS (m/z) : 287 [(M+H) ⁺] ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.47 (9H, s), 3.71 (4H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.22 (2H, br s).
II-5		LSIMS (m/z) : 287 [(M+H) ⁺] ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.41 (9H, s), 3.32 (1H, br s), 4.06 (8H, m).
II-6		APCIMS (m/z) : 259 [(M+H) ⁺] ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.46 (9H, s), 2.90 (4H, br s), 3.18 (2H, s), 3.32 (4H, br s), 3.51 (2H, s).
II-7		LSIMS (m/z) : 273 [(M+H) ⁺]
II-9		LSIMS (m/z) : 300 [(M+H) ⁺] ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 1.42 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.60 (2H, s), 13.28 (1H, br s).
II-13		LSIMS (m/z) : 273 [(M+H) ⁺]

(표 5의 계속)

II-15		LSIMS (m/z) : 299 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.48 (9H, s), 1.96 (3H, d), 4.49 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.98 (1H, d).
II-16		LSIMS (m/z) : 285 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ +CD ₃ OD, δ): 1.49 (9H, s), 4.42 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.83 (1H, d), 7.31 (1H, d).
II-17		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-19		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-20		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺)
II-22		LSIMS (m/z) : 286 ([M+H] ⁺)

실시예 6. 화합물(VIII)의 제조

(1) 벤질아미노체의 제조(벤질아미노화)

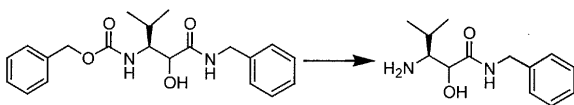


수소화리튬알루미늄 1.2g 및 테트라히드로푸란 200ml로부터 되는 현탁액을 환류하에 1.5시간 동안 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 벤질아민 17.3g을 적하했다. 이어서, (3S) - 3 - 벤질옥시카보닐아미노 - 2 - 히드록시 - 4 - 메틸부티르산에틸에스테르 10g을 함유하는 테트라히드로푸란 150ml를 적하하고, 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응용액에 조심스럽게 물을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 황산 마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압유거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피[용매:n - 헥산 - 아세트산에틸(1:1)]로 정제해서 목적하는 (1S) - 3 - 벤질아미노 - 1 - 벤질옥시카보닐아미노 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시 - 3 - 옥소프로판 9.2g을 무색 유상물로서 얻었다.

LSIMS (m/z): 371 ([M+H]⁺)

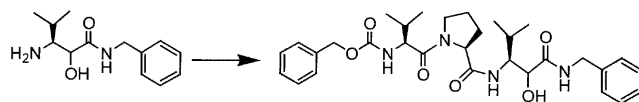
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (3H, d), 1.02 (3H, d), 2.23 (1H, m), 3.47 (1H, br t), 4.23-4.55 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.19 (1H, m), 5.59 (1H, m), 7.06-7.44 (10H, m)

(2) 원료 OH체의 제조(아미노보호기의 제거)



앞의 공정에서 받은 화합물 9.2g을 함유하는 에타놀 200ml에 20% 수산화팔라듐을 촉매량으로 첨가하고, 실온에서 가수분해했다. 촉매를 여거한 후, 여액을 감압하에 농축하여, 목적하는 (1S) - 1 - 아미노 - 3 - 벤질아미노 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시 - 3 - 옥소프로판 5.9g을 무색 유상물로서 얻었다. 이 생성물을 더 정제하지 않고 다음 반응에 제공했다.

(3) 아미노기가 보호된 화합물(VIII)의 제조(아미드화)

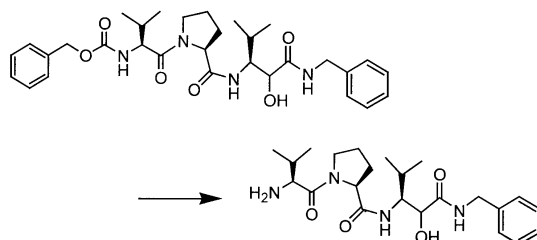


앞의 공정에서 얻은 화합물 5.9g을 함유하는 염화메틸렌 200ml에 N - (벤질옥시카보닐) - L - 발릴 - L - 프롤린 9.7g 및 1 - 에틸 - 3 - (3 - 디메틸아미노프로필)카보디이미드염산염 5.3g을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 감압농축했다. 잔류물에 아세트산에틸을 첨가하고, 1mol/ℓ 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에서 유거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그라피 [용매: 클로로포름 - 메타놀(100:1)]로 정제해서 목적하는 N - 벤질옥시카보닐 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3 - 벤질아미노 - 2 - 히드록시 - 1 - 이소프로필 - 3 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드 7.5g을 무색 유상물로서 얻었다.

LSIMS (m/z): 567 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.77-2.35 (5H, m), 3.56 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.23-4.45 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.48 (1H, br t), 7.17-7.42 (10H, m)

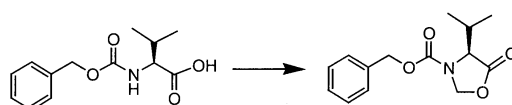
(4) 화합물(VIII)의 제조(아미노 보호기의 제거)



앞의 공정에서 얻은 화합물 9.2g의 에타놀 200ml 용액에 20% 수산화팔라듐을 촉매량으로 첨가하고, 수소분위기하에 실온에서 1시간 동안 교반했다. 촉매를 여거한 후, 여액을 감압농축해서 목적하는 L - 발릴 - N - [(1S) - (3 - 벤질아미노 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시 - 3 - 옥소프로필) - L - 프롤린아미드 5.9g을 무색 유상물로서 얻었다. 이 생성물을 더 정제하지 않고 실시예 10의 원료로서 사용했다.

실시예 7. 화합물(VIII)의 제조

(1) 원료 옥사졸리딘유도체의 제조(고리화)



N - 벤질옥시카보닐 - L - 발린 25.1g (0.1몰)의 톨루엔용액 500ml에 파라포름알데히드 4.0g 및 p - 톨루엔술폰산 · 1수화물 1.0g을 첨가하고, 30분간 가열환류했다. 그 사이에, 딘 - 스타크 장치(Dean - Stark apparatus)로 물을 제거했다. 반응액을 5% 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압하에서 제거했다. 잔류물을 톨루엔으로 재결정해서 (4S) - 4 - 이소프로필 - 5 - 옥소 - 1,3 - 옥사졸리딘 - 3 - 카본산벤질에스테르 25.0g(수율 95%)을 얻었다.

M.p. 54-55°C

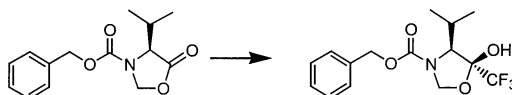
$[\alpha]_D^{24} +98.2^\circ$ (c=1.0, 클로로포름)

IR (KBr) cm^{-1} : 1786, 1691

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.41 (5H, m), 5.15-5.60 (4H, m), 4.23 (1H, brs), 2.35 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.78 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.78 Hz)

APCI-MS: 264 (MH^+)

(2) 5 - 트리플루오로메틸옥사졸리딘유도체의 제조(트리플루오로메틸화)



전향에서 얻은 (4S) - 4 - 이소프로필 - 5 - 옥소 - 1,3 - 옥사졸리딘 - 3 - 카본산벤질에스테르 5g (0.019몰)을 테트라히드로푸란 15ml에 용해하고, 불화세슘 0.58g (0.0038몰)을 첨가한 후, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 3.5ml (0.024몰)을 천천히 첨가하고 실온에서 30분간 교반했다.

이어서, 상기 테트라히드로푸란 용액에 메타놀 15ml를 첨가하여 5분간 교반한 후, 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 [n - 헥산 - 아세트산에틸 (15:1 $\rightarrow$ 10:1)]로 용출 · 정제한 후, 디이소프로필에테르로 재결정해서 (4S, 5S) - 5 - 히드록시 - 4 - 이소프로필 - 5 - 트리플루오로메틸 - 1,3 - 옥사졸리딘 - 3 - 카본산벤질에스테르 5.83g(수율 92%)을 얻었다.

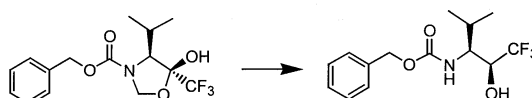
M.p. 73-74°C

$[\alpha]_D^{24} +48.2$ (c=1.0, 클로로포름)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.40 (5H, m), 5.42 (1H, brs), 5.20 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.15 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.84 (1H, d, 4.92 Hz), 4.22 (1H, brs), 3.63 (1H, brs), 2.17 - 2.26 (1H, m), 1.05 (3H, d, J=5.67 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.75 Hz)

APCI-MS: 334 (MH^+)

(3) 5 - 트리플루오로메틸유도체의 제조(고리 열림)



전항에서 얻은 에스테르 5.0g (0.015 몰)의 t-부틸메틸에테르용액 20ml를 염화아연 2.0g (0.015 몰) 및 수소화붕소 나트륨 1.1g (0.029 몰)을 함유하는 t-부틸메틸에테르용액 80ml에 적하하고, 실온에서 15시간 동안 교반했다. 반응 용액에 포화 염화암모늄수용액 80ml를 첨가하고, 아세트산에틸 50ml로 추출했다. 추출액을 포화 식염수로 세정한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에서 유거한 후, 메타놀 및 물 각각 25ml와 탄산칼륨 3.1g을 첨가하고, 1시간 동안 교반했다. 반응용매를 감압하에서 유거한 후, 물 50ml를 첨가하고, 아세트산에틸 50ml로 3회 추출했다. 추출액을 포화 식염수로 세정한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 유거했다. 석출한 결정을 여과하여 모은 후, 헥산으로 세정하여 N - [(1S,2S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 2 - 히드록시 - 1 - (이소프로필)프로필] 카바민산벤질에스테르 3.0g(수율 87%)을 얻었다.

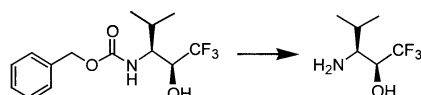
M.p. 103-104°C

$[\alpha]_D^{24}$ -22.3 (c=1.0, 클로로포름)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.26-7.45 (5H, m), 5.14 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.10 (1H, d, J=12.1 Hz), 4.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 3.99-4.15 (1H, m), 3.81 (2H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, J=6.6 Hz)

APCI-MS: 306 (MH^+)

(4) 원료 OH체의 제조(아미노보호기의 제거)



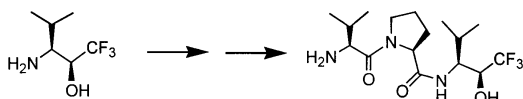
전항과 동일하게 얻은 N - [(1S,2S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 2 - 히드록시 - 1 - (이소프로필)프로필]카바민산벤질에스테르 740g(2.42 몰)을 아세트산에틸 1500ml에 용해하고, 20% 수산화팔라듐 30g을 첨가하고, 수소분위기하에 실온에서 7시간 동안 교반했다. 촉매를 여과해서 버리고, 여액을 감압하에서 농축해서 (2S,3S) - 3 - 아미노 - 1,1,1 - 트리플루오로 - 4 - 메틸 - 2 - 펜타놀 420g(수율: 정량적)을 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.95-4.02 (1H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 1.77-

1.92 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz)

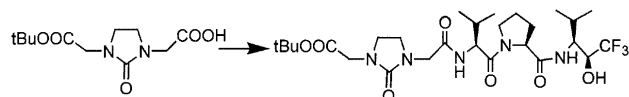
APCI-MS: 172 (MH^+)

(5) 화합물(VIII)의 제조(아미드화/아미노보호기의 제거)



전항에서 얻어진 (2S,3S) - 3 - 아미노 - 1,1,1 - 트리플루오로 - 4 - 메틸 - 2 - 펜타놀과 N - (벤질옥시카보닐) - L - 발릴 - L - 프롤린을 실시예 6(3)과 동일하게 반응시키고, 그리고, 생성물을 실시예 6(4)과 동일하게 처리해서 아미노보호기인 벤질옥시카보닐을 제거해서 목적하는 L - 발릴 - N - [(1S,2S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시프로필] - L - 프롤린아미드염산염을 얻었다.

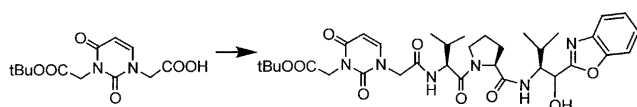
실시예 8. 화합물(I-d-1)의 제조(공정 4)



실시예 3에서 얻은 2 - [(3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)]아세트산 33g 및 실시예 7(5)에서 얻은 L - 발릴 - N - [(1S,2S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시프로필)] - L - 프롤린아미드염산염 46.4g을 함유하는 염화메틸렌 1000ml에 1 - 에틸 - 3 - (3 - 디메틸아미노프로필)카보디이미드염산염 41.4g 및 트리에틸아민 38.5g을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 실온에서 감압농축했다. 잔류물에 아세트산에틸을 첨가하고, 1몰/ℓ - 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에서 증류하여 버리고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 [용매: 클로로포름 - 메타놀(100:3)]에 의해 정제해서 목적하는 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세트 - L - 발릴 - N - [(1S,2S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시프로필)] - L - 프롤린아미드 79.5g을 무색 유상물로서 얻었다.

APCIMS(m/z):608[(M+H)⁺]

실시예 9. 화합물(I-d-2)의 제조(공정 4)



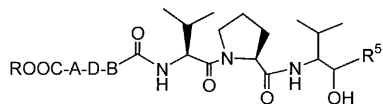
L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시에틸] - L - 프롤린아미드 1.0g을 함유하는 피리딘 20ml에 실시예 4에서 얻은 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세트산 0.7g 및 1 - 에틸 - (3 - 디메틸아미노프로필)카보디이미드염산염 0.6g을 첨가하고, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 1몰/ℓ 염산, 포화 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 유거해서 목적하는 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세트 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시에틸] - L - 프롤린아미드 1.5g을 분말로서 얻었다.

LSIMS(m/z):683[(M+H)⁺]

실시예 10. 화합물(I-d)의 제조(공정 4)

실시예 6 또는 실시예 7에서 제조한 화합물(VIII)을 실시예 8 또는 실시예 9와 동일하게 처리해서 다음의 표 6에 나타난 화합물(I-d)을 얻었다.

표 6. 화합물 I-d



번호	ROOC-A-D-B-	R ⁵	물성
Id3			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺)
Id4			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id5			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id6			APCIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id7		CF ₃	APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.00 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.97-2.24 (5H, m), 3.62-3.85 (3H, m), 4.06-4.10 (3H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 4.86 and 5.02 (1H, each d), 6.91 and 7.15 (1H, each d), 7.34 (1H, d).
Id9			APCIMS (m/z) : 698 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.08 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.74-2.52 (8H, m), 3.48-3.73 (2H, m), 3.95-4.78 (7H, m), 5.01-5.33 (1H, m), 6.96-7.89 (6H, m).
Id11		-COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.04 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.87-2.06 (5H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.08-4.69 (8H, m), 5.82 (1H, d), 7.03-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d).

(표 6의 계속)

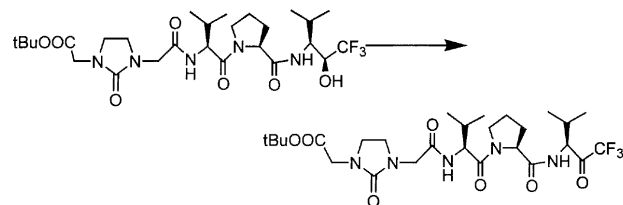
Id12			LSIMS (m/z) : 701 ([M+H] ⁺)
Id13			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.01 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.58-2.05 (8H, m), 3.51-4.34 (9H, m), 4.54-4.67 (2H, m), 5.00-5.33 (1H, m), 7.15-7.84 (7H, m).
Id14			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺)
Id15			LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] ⁺)
Id16			LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)
Id17			APCIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-0.99 (12H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.58-2.20 (6H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.17-4.82 (6H, m), 5.08-5.32 (1H, m), 7.28-7.74 (6H, m).
Id18			LSIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id19			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.81-1.03 (12H, m), 1.44 (15H, s), 1.66-2.53 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.04-4.22 (4H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.13-5.28 (2H, m), 7.29-7.66 (6H, m).
Id20			APCIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)

(표 6의 계속)

Id21		COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 626 ([M+H] ⁺)
Id22			LSIMS (m/z) : 684 ([M+H] ⁺)
Id23		CF ₃	APCIMS (m/z) : 634 ([M+H] ⁺)
Id24		CF ₃	LSIMS (m/z) : 636 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.03 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.00-2.23 (6H, m), 3.62-3.84 (2H, m), 4.04-4.87 (7H, m), 5.82 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.49-7.52 (1H, m).
Id25			LSIMS (m/z) : 673 ([M+H] ⁺)

실시예 11. 화합물(I-b-1)의 제조(공정 5)

공정 5-1. 케톤체의 제조(산화)

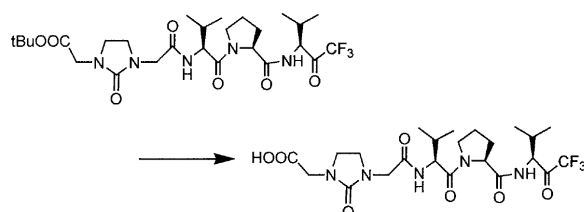


실시예 8에서 얻은 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S,2S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시프로필] - L - 프롤린아미드 79.5g을 함유하는 염화메틸렌 1000ml에 데스 - 마틴시약 112.3g을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압농축했다. 잔류물에 아세트산에틸을 첨가하고, 포화 티오황산나트륨수용액, 물, 포화 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압유거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피[용매:클로로포름 - 메타놀(100:3)]로 정제해서 목적하는 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필)] - L - 프롤린아미드 67.2g을 무색 유상물로서 얻었다.

APCIMS (m/z): 606 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.83-1.02 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.89-2.32 (6H, m), 3.48-4.06 (10H, m), 4.58 (1H, dd), 4.64 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.72 (1H, d)

공정 5-2. 화합물(I-b)의 제조(카복실보호기의 제거)



전공정(5-1)에서 얻은 에스테르체 34.9g을 함유하는 염화메틸렌 200ml에 실온에서 트리플루오로아세트산 200ml를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축했다. 잔류물에 디이소프로필에테르를 첨가하고, 석출하는 결정을 여과해서 모으고, 아세트산에틸로부터 결정화하고, 또한 아세트산에틸 - 메틸에틸케톤으로부터 재결정해서 목적하는 2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드 17.3g을 무색 결정으로서 얻었다. 고속 액체 크로마토그래피에 의하면 생성물의 순도는 98.71%이고, 0.78%의 이성체가 혼재해 있는 것이 확인되었다.

M.p. 177-178°C

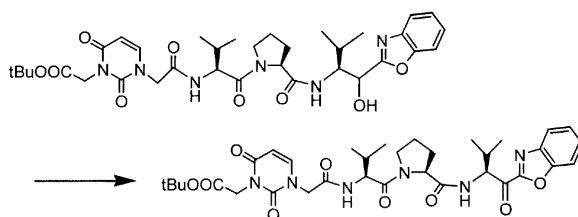
$[\alpha]_D^{20}$ -63.0° (c=1.0, 클로로포름)

APCIMS (m/z): 550 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.02 (12H, m), 1.90-2.31 (6H, m), 3.51 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.81-4.13 (5H, m), 4.58 (2H, m), 4.92 (1H, dd), 7.45 (2H, m)

실시에 12. 화합물(I - b - 2)의 제조(공정 5)

공정 5 - 1. 케톤체의 제조(산화)

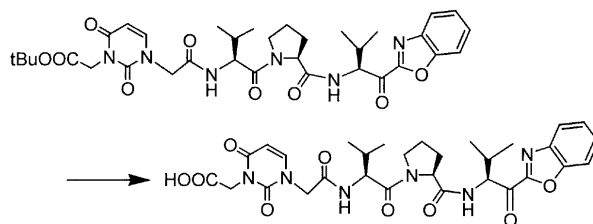


실시에 9에서 얻은 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 히드록시에틸] - L - 프롤린아미드 1.5g을 함유하는 염화메틸렌 30ml에 t - 부틸알콜 0.16g 및 데스 - 마틴시약 1.9g을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응액을 포화 티오황산나트륨수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출했다. 이 추출액을 포화 티오황산나트륨수용액, 포화 탄산수소나트륨수용액, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압유거해서 목적하는 2 - (3 - tert - 부톡시카보닐메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드 1.2g을 분말로서 얻었다.

LSIMS (m/z): 681 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.09 (12H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.54-4.75 (5H, m), 5.69 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 7.42-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)

공정 5 - 2. 화합물(I - b)의 제조(카복실보호기의 제거)



전공정 (5-1)에서 얻은 에스테르체 1.2g을 함유하는 염화메틸렌용액 30ml에 트리플루오로아세트산을 1.5ml 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응액을 감압 농축한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압유거하고, 잔류물에 에테르를 첨가해서 분말화시키고, 디클로로에탄을 사용하여 재결정을 행하여 목적하는 2- (3- 카복실메틸- 2,4- 디옥소- 1- 피리미디닐)아세틸- L- 발릴- N- [(1S)- 2- (2- 벤즈옥사졸릴)- 1- 이소프로필- 2- 옥소에틸]- L- 프롤린아미드 1.2g을 분말로서 얻었다. 고속 액체 크로마토그래피 분석에 의하면 생성물의 순도는 92%이고, 7.1%의 이성체가 혼재해 있는 것이 확인되었다.

M.p. 135-140°C

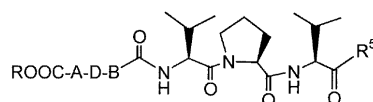
LSIMS (m/z): 625 [(M+H)⁺]

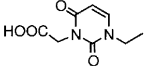
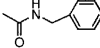
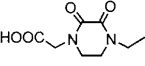
¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ): 0.85-1.05 (12H, m), 1.70-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 4.40-4.55 (5H, m), 5.28 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.64 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.45 (2H, m), 12.9 (1H, s)

실시예 13. 화합물(I-b)의 제조(공정 5)

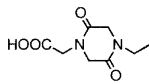
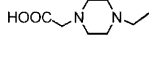
실시에 11 또는 실시예 12와 동일하게 해서 다음의 표 7에 나타낸 화합물(I-b)을 얻었다.

표 7. 화합물 I - b



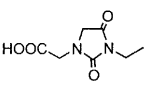
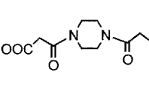
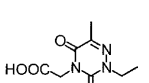
번호	ROOC-A-D-B-	R ⁵	물성
Ib3			LSIMS (m/z) : 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.75-1.06 (12H, m), 1.88-2.50 (6H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.35-4.69 (7H, m), 4.94 (1H, d), 5.82 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.18-7.40 (5H, m).
Ib3'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.83 (3H, d), 0.88-1.07 (9H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.28 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.47 (2H, d), 4.54-4.72 (5H, m), 5.29 (1H, dd), 5.81 (1H, d), 7.18-7.41 (8H, m), 7.47 (1H, d).
Ib4			LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.82-1.13 (12H, m), 1.90-2.73 (6H, m), 3.56-3.90 (6H, m), 4.13-4.36 (4H, m), 4.54-4.69 (2H, m), 5.64 (1H, dd), 7.39 (1H, br d), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.74 (1H, br d), 7.91 (1H, d).
Ib4'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)

(표 7의 계속)

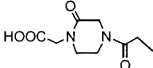
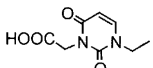
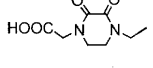
Ib5			LSIMS (m/z): 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.11 (12H, m), 1.91-2.25 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.19 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.00-4.31 (8H, m), 4.55-4.69 (2H, m), 5.65 (1H, dd), 7.36-7.59 (3H, m), 7.66 (2H, d), 7.91 (1H, d).
Ib5'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 683 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.16 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.29 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.87-4.42 (8H, m), 4.65 (1H, br t), 4.73 (1H, br t), 5.69 (1H, dd), 7.48 (1H, br t), 7.54 (1H, br t), 7.66 (1H, br d), 7.91 (1H, d).
☆ Ib6			LSIMS (m/z): 599 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.29-4.03 (14H, m), 4.37 (1H, dd), 4.51 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.69 (1H, m).
Ib6'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-2.73 (14H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 5.58 (1H, m), 7.21-7.93 (6H, m).

☆: 2 염산염

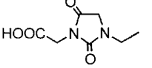
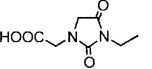
(표 7의 계속)

Ib7		CF ₃	APCIMS (m/z): 564 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.77-0.94 (12H, m), 1.69-2.23 (6H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.30-4.63 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.61 (1H, d), 13.02 (1H, br s).
Ib7'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 620 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.08 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.70-2.46 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.19-4.34 (2H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 4.86 and 4.93 (1H, each dd), 6.89 and 7.04 (1H, each d), 7.58 and 7.81 (1H, each d).
Ib8			LSIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.00 (12H, m), 1.71-2.09 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.34-3.56 (14H, m), 3.69 (1H, m), 4.33 (1H, dd), 4.50 (1H, m), 5.29 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.26 (1H, m), 8.43 (1H, m).
Ib8'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 711 ([M+H] ⁺)
Ib9			APCIMS(m/z) : 640 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.85-1.01 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.36-2.42 (1H, m), 3.48-3.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.47 (2H, s), 4.52 (1H, dd), 4.60 (2H, s), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.46 (2H, m).
Ib9'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 696 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.23 (5H, m), 2.26 (3H, s), 2.44-2.55 (1H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 4.51-4.77 (6H, m), 5.66 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).

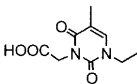
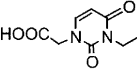
(표 7의 계속)

Ib10			LSIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.85-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.33-4.16 (12H, m), 4.32 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.31 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.43 (1H, d)
Ib10'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.85-2.55 (6H, m), 3.38-4.31 (12H, m), 4.55-4.79 (2H, m), 5.59 (1H, m), 7.43-7.92 (6H, m)
Ib11		COOCH ₃	APCIMS (m/z) : 566 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.81-0.92 (12H, m), 1.69-2.27 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.61 (7H, m), 5.74 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.38-8.48 (2H, m)
Ib11'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.93-2.32 (5H, m), 3.59-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.24-4.56 (2H, m), 4.58 (4H, s), 5.08 (1H, dd), 5.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d)
Ib12			LSIMS (m/z) : 643 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.73-1.00 (12H, m), 1.67-2.30 (6H, m), 4.00-4.20 (5H, m), 4.23-4.42 (4H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 and 5.01 (1H, each dd), 8.16 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.24 (1H, t)
Ib12'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺)

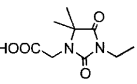
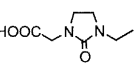
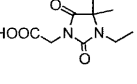
(표 7의 계속)

Ib13			APCIMS (m/z) : 613 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.01 (12H, m), 1.72-2.09 (5H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 4.05-4.14 (6H, m), 4.34 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 7.53-7.69 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.37 (1H, d), 8.44 (1H, d)
Ib13'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z) : 669 ([M+H] ⁺)
Ib14			APCIMS (m/z): 613 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.01 (12H, m), 1.72-2.04 (5H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 3.49-3.69 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.31 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.26-5.30 (1H, m), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.41 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.03 (1H, br s)
Ib14'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 669 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.91-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.26 (6H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.21-4.35 (2H, m), 4.42-4.64 (2H, m), 5.58-5.69 (1H, m), 6.94 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

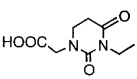
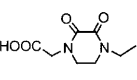
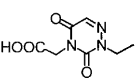
(표 7의 계속)

Ib15			LSIMS (m/z): 639 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.86-1.01 (12H, m), 1.68-2.04 (5H, m), 1.81 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.36-3.68 (6H, m), 4.31 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (3H, m), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (2H, m)
Ib15'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 695 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-1.13 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.96 (3H, s), 1.94-2.26 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.56-4.72 (5H, m), 5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.44-7.68 (5H, m), 7.91 (1H, d)
Ib16			LSIMS (m/z): 625 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.82-1.01 (12H, m), 1.71-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.29 (1H, dd), 4.41-4.52 (5H, m), 5.27 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, ddd), 7.65 (1H, ddd), 7.72 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, d)
Ib16'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 681 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.87-2.32 (5H, m), 2.48 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.60-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 6.78 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

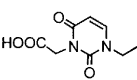
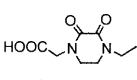
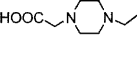
(표 7의 계속)

Ib17			LSIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.01 (12H, m), 1.31 (6H, s), 1.71-2.07 (5H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 4.04-4.06 (4H, m), 4.35 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, d), 12.83 (1H, br d)
Ib17'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺)
Ib18			LSIMS (m/z): 599 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.13 (12H, m), 1.88-2.28 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.25-3.74 (5H, m), 3.82-4.12 (5H, m), 4.54-4.71 (2H, m), 5.65 (1H, m), 7.35-7.59 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)
Ib18'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺)
Ib19			APCIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.01 (12H, m), 1.29 (6H, s), 1.72-2.02 (4H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.35 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.22 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.12 (1H, br s)
Ib19'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.08 (12H, m), 1.46 (15H, s), 1.90-2.18 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.57 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

(표 7의 계속)

Ib20			LSIMS (m/z): 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.82-1.00 (12H, m), 1.70-2.04 (5H, m), 2.38 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.29 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, d)
Ib20'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 683 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.93-2.08 (4H, m), 2.26 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.87 (2H, t), 3.52 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.66 (2H, m), 5.61 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 7.44-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)
Ib21		COOCH ₃	LSIMS (m/z): 568 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.81-1.38 (12H, m), 1.86-3.00 (7H, m), 3.53-3.95 (9H, m), 4.03-4.35 (4H, m), 4.47-4.69 (2H, m), 5.02 (1H, m)
Ib21'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 624 ([M+H] ⁺)
Ib22			APCIMS (m/z): 626 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-1.00 (12H, m), 1.70-2.06 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.31 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.51 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d)
Ib22'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCIMS (m/z): 682 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.60-4.75 (6H, m), 5.64 (1H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)

(표 7의 계속)

Ib23		CF ₃	APCIMS (m/z): 576 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.79-0.95 (12H, m), 1.69-2.23 (8H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.24-4.64 (6H, m), 5.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.46-8.63 (2H, m), 12.94 (1H, br s)
Ib23'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	APCILSIMS (m/z): 632 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.08 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.91-2.35 (6H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.58-4.71 (5H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.38-7.72 (2H, m)
Ib24		CF ₃	LSIMS (m/z): 578 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.72-1.06 (12H, m), 1.65-2.33 (6H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.98-4.18 (5H, m), 4.30-4.65 (3H, m), 8.34 (1H, t)
Ib24'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 634 ([M+H] ⁺)
☆ Ib25			LSIMS (m/z): 615 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.77-1.07 (12H, m), 1.68-2.28 (5H, m), 3.33-3.77 (10H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.98 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m), 8.19 (1H, d), 9.26 (1H, dd)
Ib25'	상기 화합물의 t-Bu 에스테르	상동	LSIMS (m/z): 671 ([M+H] ⁺)

☆: 2 염산염

실시예 A. 액제의 제조

표 8. 처방

화합물 I-b-1	500 mg
솔비톨	5 g
수산화나트륨	적당량
주사용 증류수	적당량
	100 ml

화합물(I-b-1) 및 솔비톨을 주사용 증류수의 일부에 용해하고, 이 것에 나머지의 증류수를 첨가하고, 용액의 pH를 4.0으로 조정했다. 이 용액을 멤브레인 필터(0.22 μ m)로 여과하여 주사용 액제를 얻었다.

실시예 B. 동결건조제제의 제조

표 9. 처방

화합물 I-b-1	500 mg
만니톨	5 g
수산화나트륨	적당량
주사용 증류수	적당량
	100 ml

화합물(I-b-1) 및 만니톨을 주사용 증류수의 일부에 용해하고, 이 것에 나머지의 증류수를 첨가하고, 용액의 pH를 4.0으로 조정했다. 이 용액을 멤브레인 필터(0.22 μ m)로 여과하고, 이 것을 동결건조해서 주사용 분말제를 얻었다.

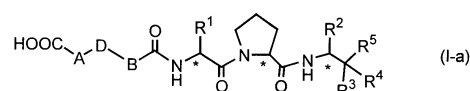
산업상 이용 가능성

본 발명은 신규 호합물을 제공하는 것이다. 본 발명 화합물은 우수한 인간호중구 엘라스타제 저해작용을 갖고, 여러가지의 질환, 특히 급성 폐질환의 예방·치료제로서 유용하다. 또, 본 발명은 상기 화합물을 제조함에 있어서 중간체를 제공하는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

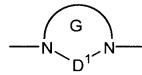
일반식(I-a)으로 표시되는 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염



[식 중, *표는 이 것이 표시된 탄소원자가 비대칭 탄소원자인 것을 의미하고,

A 및 B는 동일 또는 상이하며, 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 저급알킬렌기이고,

D는 다음 식으로 표시되는 단환식 또는 이환식 복소환기이고



(여기서, D¹은 메틸렌기 또는 에틸렌기이고, 이들의 기는 옥소기로 치환되어 있어도 좋고, 고리G는, 또한, 질소원자, 산소원자 및/또는 황원자로부터 선택되는 다른 헤테로원자를 갖고 있어도 좋은 5원~14원의 단환 또는 이환식의 포화 또는 불포화 복소환기를 의미하고, 이 복소환기는 치환기 T¹으로 치환되어 있어도 좋고, 여기서 T¹은

(i) 옥소기

(ii) 치환 또는 비치환 저급 알킬기

(iii) 치환 또는 비치환 아미노기

(iv) 치환 또는 비치환 카바모일기

(v) 카복실기 또는 저급 알콕시카보닐기

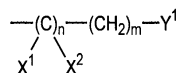
(vi) 할로젠, 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되어 있어도 좋은 페닐기, 및

(vii) 치환 또는 비치환 저급 알킬카보닐기로부터 선택되는 동일 또는 상이한 1~3개의 기이다),

R¹ 및 R²는 동일 또는 상이한 저급 알킬기이고,

R³ 및 R⁴는, 각각 다르게 수소원자 또는 수산기이든가, 양자가 함께 옥소기를 형성하고,

R⁵는 다음의 식



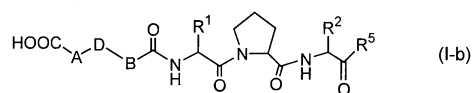
[여기서, X¹ 및 X²는 할로젠원자이고, Y¹은 수소원자, 할로젠원자, 저급 알콕시카보닐기, 저급 알킬아미노카보닐기, 아랄킬아미노카보닐기, 아랄킬옥시카보닐기, 저급 알킬카보닐기 또는 아랄킬카보닐기이든가, 또는 다음의 식으로 표시되는 기:



(식 중, U는 산소원자 또는 황원자이고, Q는 비닐렌기 또는 T²로 치환되어 있어도 좋은 오르토 페닐렌기이고, 여기서 T²는 할로젠으로 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬술포닐기, 저급 알킬카보닐옥시기 및 저급 알킬로 치환되어 있어도 좋은 아미노기로부터 선택되는 1~3개의 기이다)로 표시되는 기이고, n은 0,1 또는 2이고, m은 0~5의 정수이다].

청구항 2.

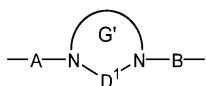
제 1항에 있어서, 화합물이 하기 일반식(I-b)



(식 중, A,B,D,R¹,R² 및 R⁵는 제 1항에 기재된 정의와 같다)으로 표시되는 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염.

청구항 3.

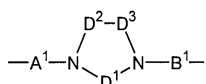
제 1항 또는 제 2항에 있어서, - A - D - B - 로 표시되는 기가 다음의 일반식으로 표시되는 기인 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염.



(식 중, A,B 및 D¹은 제 1항에 기재된 정의와 같고, 고리 G'는 질소원자, 산소원자 및/또는 황원자로부터 선택되는 1~3개의 다른 헤테로원자를 갖고 있어도 좋은 5원~9원의 포화 또는 불포화 단환식 복소환기를 의미하고, 이 단환식 복소환기는 제 1항의 기재와 동일한 치환기 T¹을 1~3개 갖고 있어도 좋다).

청구항 4.

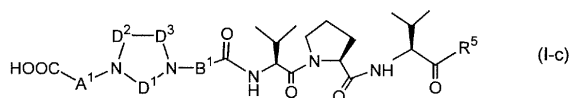
제 1항 또는 제 2항에 있어서, - A - D - B - 로 표시되는 기가 다음의 일반식으로 표시되는 기인 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염.



(식 중, A¹은 메틸렌기 또는 -CH₂CO-로 표시되는 기이고, B¹은 메틸렌기 또는 -COCH₂-로 표시되는 기이고, D² 및 D³는 동일 또는 상이하고, 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기이든가, 옥소기 또는 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 메틸렌기이고, D¹은 제 1항에 기재된 정의와 동일하다. 단, D² 및 D³가 모두 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기인 경우를 제외한다).

청구항 5.

제 4항에 있어서, 화합물이 다음의 일반식(I-c)



(식 중, D^1 및 R^5 는 제 1항에 기재된 정의와 같고, A^1, B^1, D^2 및 D^3 는 제 4항에 기재된 정의와 같다)

으로 표시되는 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 화합물이 다음의 군으로부터 선택되는 어느 것인 복소환식 화합물, 그의 에스테르 또는 이들의 염.

화합물 1: 2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

화합물 2: 2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 3: 2 - (4 - 카복시메틸 - 2,3 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 4: 2 - (3 - 카복시메틸 - 2,4 - 디옥소 - 1 - 피리미디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3 - 벤질아미노 - 1 - 이소프로필 - 2,3 - 디옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

화합물 5: 2 - (4 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 피페라지닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드;

화합물 6: 2 - (3 - 카복시메틸 - 2,5 - 디옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드;

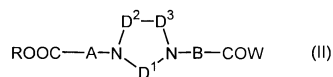
화합물 7: [[4 - (2 - 카복시아세틸) - 1 - 피페라지닐]말로닐] - L - 발릴 - N - [(1S) - 2 - (2 - 벤즈옥사졸릴) - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소에틸] - L - 프롤린아미드.

청구항 7.

90% 이상의 2 - (3 - 카복시메틸 - 2 - 옥소 - 1 - 이미다졸리디닐)아세틸 - L - 발릴 - N - [(1S) - 3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 이소프로필 - 2 - 옥소프로필] - L - 프롤린아미드(화합물 1) 또는 그의 염 및 나머지가 실질적으로 화합물 1의 입체 이성체 또는 그의 염으로부터 되는 혼합물.

청구항 8.

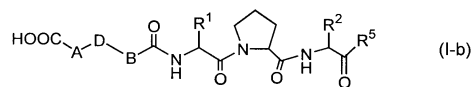
하기 일반식(II)으로 표시되는 복소환식 화합물 또는 그의 염



(식 중, A 및 B는 동일하거나 또는 다르고, 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 저급 알킬렌기이고, D^1 은 옥소기로 치환되어 있어도 좋은 메틸렌기 또는 에틸렌기이고, D^2 및 D^3 는 동일하거나 또는 다르고, 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기이든가, 옥소기 또는 저급 알킬로 치환되어 있어도 좋은 메틸렌기이고, R는 카복실보호기이고, W는 수산기, 할로겐원자 또는 활성카본산에스테르의 잔기이다. 단, A,B, D^1, D^2 및 D^3 중 1개는 옥소기로 치환된 기이고, 또한 D^2 및 D^3 가 모두 저급 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 비닐렌기인 경우를 제외한다.)

청구항 9.

하기 일반식(I - b)

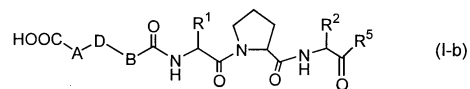


(식 중, A,B,D,R¹,R² 및 R⁵는 제 1항에 기재된 정의와 같다)

으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 하는 인간 호중구 엘라스타제 저해제.

청구항 10.

하기 일반식(I - b)



(식 중, A,B,D,R¹,R² 및 R⁵는 제 1항에 기재된 정의와 같다)

으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약조성물.