

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07C 311/16	(11) 공개번호 특 1998-086893
	(43) 공개일자 1998년 12월 05일
(21) 출원번호	특 1998-016598
(22) 출원일자	1998년 05월 09일
(30) 우선권주장	197 19 585.7 1997년 05월 09일 독일(DE)
	197 19 428.1 1997년 05월 12일 독일(DE)
(71) 출원인	헥스트 아크티엔게젤샤프트 로제르트
	독일 데-65926 프랑크푸르트 암 마인
(72) 발명자	소르바르트 베르너
	독일 65239 호흐하임 암 겐스보른 3
	슈바브 빌프리트
	독일 65193 비스바덴 쇠네 아우씨히트 49
	슈도크 만프레트
	독일 65795 핫테르스하임 호흐하이머 슈트라쎬 6베
	하제 부르크하르트
	독일 65719 호프하임 퀴니그슈타이너 슈트라쎬 28
	나이제스 베른하르트
	독일 77652 오펜부르크 플뢰쎬르베크 5체
	빌렌 귄터
	독일 65527 니데른하우젠 플랏터 슈트라쎬 27베
(74) 대리인	이병호, 최달용

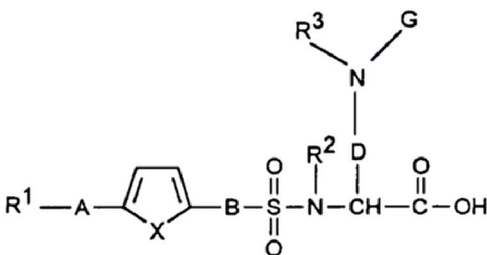
심사청구 : 없음

(54) 치환된 디아미노카복실산

요약

화학식 1의 화합물은 기질 분해 메탈로프로테이나제의 증가된 활성이 포함되는 질환의 예방 및 치료용 약제를 제조하는데 적합하다.

화학식 1



명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규 치환된 디아미노카복실산, 이의 제조 방법 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

특허출원 EP 제0 606 046호, W0 제95/35276호 및 W0 제96/27583호는 아릴설폰아미도하이드록삼산 및 기질 메탈로프로테이나제 억제제로서의 이의 작용을 기술하고 있다. 특정 아릴설폰아미도카복실산은 트롬빈 억제제(EP 제0 468 231호) 및 알도즈 환원 효소 억제제(EP 제0 305 947호)의 제조시 중간체로서 사용

된다. 특허 출원 EP 제0 757 037호는 메탈로프로테이나제 억제제로서의 설폰닐아미노카복실산 유도체의 작용을 또한 기술하고 있다.

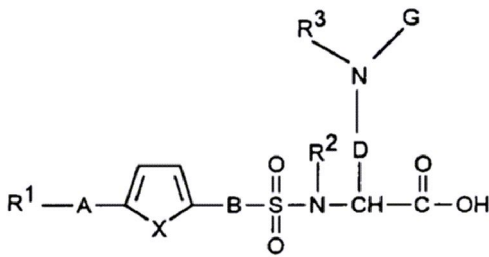
더욱이, 아릴설폰닐 그룹은  $\alpha$ -아미노카복실산의 아미노 작용기의 효과적인 보호 그룹으로서 유용한 것으로 입증되었다(참조: R. Roemmele, H. Rapoport, J. Org. Chem. 53 (1988) 2367-2371).

오늘날, 결합 조직 질환 치료용 활성 화합물을 발견하기 위한 시도에서, 본 발명에 따르는 디아미노카복실산이 기질 메탈로프로테이나제의 강한 억제제인 것으로 밝혀졌다. 스트로멜리신(기질 메탈로프로테이나제 3) 및 호중구 콜라게나제(MMP-8)의 억제시 특히 유용한데, 이는 두 효소가 모두 특히, 프로테오글리칸의 분해시 연골 조직의 중요한 구성 성분으로서 실질적으로 관여하기 때문이다(참조: A. J. Fosang et al. J. Clin. Invest. 98 (1996) 2292-2299).

**발명이 이루고자하는 기술적 과제**

따라서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 및/또는 이의 입체 이성체 형태 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

**화학식 1**



상기 화학식 1에서,

R<sup>1</sup>은

1. 페닐,
2. 2.1. 직쇄, 사이클릭 또는 측쇄형인 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 알킬,
- 2.2. -OH,
- 2.3. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-C(O)-O-,
- 2.4. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-O-,
- 2.5. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬-O-,
- 2.6. 할로겐,
- 2.7. -CF<sub>3</sub>,
- 2.8. -CN,
- 2.9. -NO<sub>2</sub>,
- 2.10. HO-C(O)-,
- 2.11. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-O-C(O)-,
- 2.12. 메탈렌디옥소,
- 2.13. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N-C(O)- 또는
- 2.14. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N-에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐, 또는
3. 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 치환된,
  - 3.1. 피롤,
  - 3.2. 피라졸,
  - 3.3. 이미다졸,
  - 3.4. 트리아졸,
  - 3.5. 티오펜,

- 3.6. 티아졸,
- 3.7. 옥사졸,
- 3.8. 이속사졸,
- 3.9. 피리딘,
- 3.10. 피리미딘,
- 3.11. 인돌,
- 3.12. 벤조티오펜,
- 3.13. 벤즈이미다졸,
- 3.14. 벤즈옥사졸,
- 3.15. 벤조티아졸 및
- 3.16. 벤조트리아졸로 부터 선택되는 헤테로 방향족 그룹이고,  
 $R^2$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 동일하거나 상이하하며,
  1. 수소 원자,
  2.  $(C_1-C_6)$  알킬-,
  3.  $HO-C(O)-(C_1-C_6)$  알킬-,
  4. 페닐- $(CH_2)_o$ -(여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 일치한 또는 이치환되며,  $o$ 는 0, 1 또는 2의 정수이다) 또는
  5. 피콜릴이거나,
  6.  $R^4$  및  $R^5$ 는 환 아미노 그룹과 함께, 4 내지 7원 환을 형성하고, 이때 카보닐 원자 중의 하나는 -O-, -S- 또는 -NH-에 의해 임의로 치환되며,  
 $R^3$  및  $G$ 는 동일하거나 상이하고,
    1. 수소 원자,
    2. 알킬이 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭형인,  $(C_1-C_6)$  알킬-,
    3.  $(C_2-C_6)$  알케닐,
    4. 페닐- $(CH_2)_m$ -(여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 일치한 또는 이치환되며,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다),
    5. 헤테로아릴- $(CH_2)_m$ -(여기서, 헤테로아릴은 3.1 내지 3.16 및/또는 2.1 내지 2.14에서 정의한 바와 같이 치환되며,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다),
    6.  $R^6-C(O)-$   
 [여기서,  $R^6$ 은 6.1.  $(C_1-C_6)$  알킬-(여기서, 알킬은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에서 기술된 것 또는  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬에 의해 치환된다),
      - 6.2.  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에서 기술된 것에 의해 치환된다),
      - 6.3.  $(C_2-C_6)$  알케닐(여기서, 알케닐은 치환되지 않거나, 6.3.1. 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에서 기술된 것에 의해 일 내지 삼치환된 페닐; 6.3.2. 3.1 내지 3.16에 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 2.1 내지 2.14에서 기술된 것에 의해 일 내지 삼치환된 헤테로아릴; 또는 6.3.3. 2.1 내지 2.14에 기술된 라디칼에 의해 일 내지 삼치환된다),
      - 6.4. 페닐- $(CH_2)_m$ -(여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것, -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CF<sub>3</sub> 또는 벤질에 의해 일 내지 삼치환되며, -(CH<sub>2</sub>)- 라디칼의 수소 원자는 라디칼 -COOH에 의해 임의로 치환되고,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다),
      - 6.5. 나프틸,
      - 6.6. 아다만틸 또는
      - 6.7. 헤테로아릴- $(CH_2)_m$ -(여기서, 헤테로아릴은 3.1 내지 3.16에 정의한 바와 같고/같거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 치환되며,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다)이다],
      7.  $R^6-O-C(O)-$ (여기서,  $R^6$ 은 위에서 정의한 바와 같다),

8.  $R^6-CH(NH_2)-C(O)-$ (여기서,  $R^6$ 은 위에서 정의한 바와 같다),

9.  $R^8-N(R^7)-C(O)-$

[여기서,  $R^8$ 은 9.1. 수소 원자,

9.2.  $(C_1-C_6)$  알킬-,

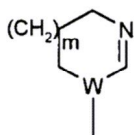
9.3. 페닐- $(CH_2)_m-$ (여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 일 또는 이치환되며,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다) 또는

9.4. 헤테로아릴- $(CH_2)_m-$ (여기서, 헤테로아릴은 3.1 내지 3.16에서 정의한 바와 같고/같거나, 2.1 내지 2.14에서 기술한 바와 같이 치환되며,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다)이고,  $R^7$ 은 수소 원자 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이거나,  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 4 내지 7원 환을 형성하며, 환은 치환되지 않거나, 환의 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 에 의해 치환된다],

10.  $R^6-SO_2-$ (여기서,  $R^6$ 은 위에서 정의한 바와 같다),

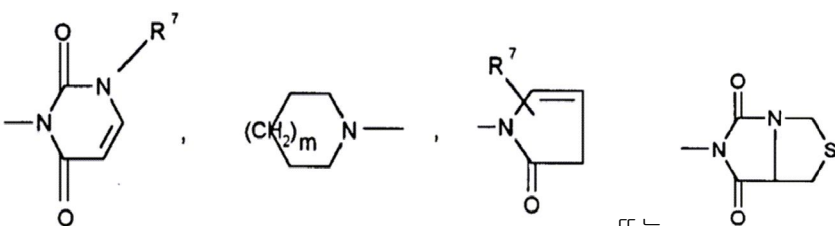
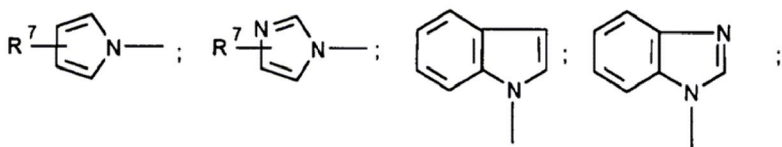
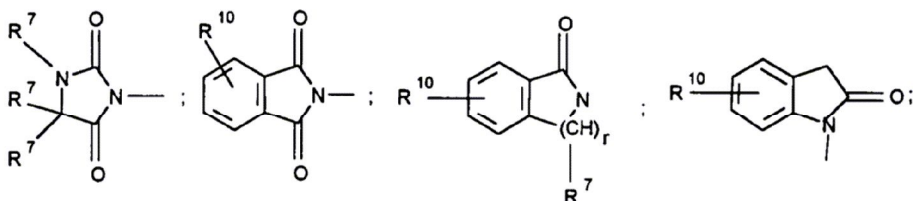
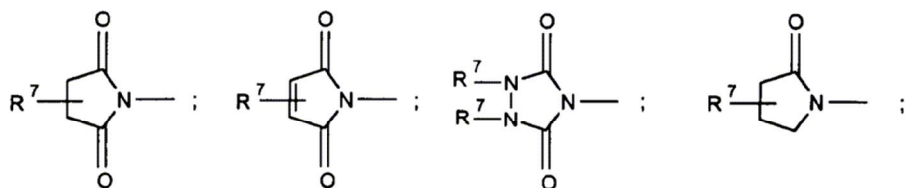
11.  $R^6-SO_2-N(R^7)-C(O)-$ (여기서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 위에서 정의한 바와 같다),

12.  $R^6-NH-C(=NR^7)-$ [여기서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 위에서 정의한 바와 같거나, 12.1.  $(C_1-C_6)$  알킬- $C(O)-$ , 12.2.  $-NO_2$  또는 12.3.  $-SO_2-(CH_2)_q-$ 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 일 또는 이치환되며,  $q$ 는 0, 1, 2 또는 3의 정수이다)이다, 또는

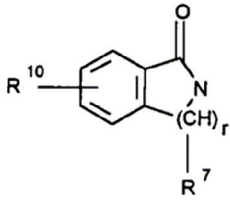


13. (여기서,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이고,  $W$ 는 질소, 산소 또는 황 원자이다)이거나,

$R^3$  및  $G$ 는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께



또는 의 환(여기서,  $r$ 은 1 또는 2의 정수이며,  $R^{10}$ 은 2.1 내지 2.14에 기술된 라디칼이고,  $R^7$  및  $m$ 은 위에서 정의한 바와 같으며, 상기



에서, 환의 탄소 원자는 산소, 황, SO<sub>2</sub> 또는 치환되지 않거나 R<sup>2</sup>에 의해 치환된 질소 원자에 의해 임의로 치환된다)을 형성하고,

A는 a) 공유 결합,

b) -O-,

c) -CH=CH- 또는

d) -C≡C-이고,

B는 a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, m은 위에서 정의한 바와 같다),

b) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (여기서, q는 1, 2, 3, 4 또는 5이다) 또는

c) -CH=CH-이며,

D는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, m은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이고,쇄 탄소 원자 중의 하나는 임의로 치환된 -NH-, -O- 또는 -S- 원자에 의해 임의로 치환된다)이고,

X는 -CH=CH-, 산소 원자 또는 황 원자이다.

### 발명의 구성 및 작용

R<sup>1</sup>이 1. 페닐이거나,

2. 1. 할로겐, 특히 염소 또는 불소, 또는

2. R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>)N- (여기서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 동일하거나 상이하며, 2.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이거나, 2.2. R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 환의 아미노 그룹과 함께 5 내지 6원 환을 형성하며, 이때 탄소 원자 중의 하나는 -O- 또는 -NH-에 의해 임의로 치환된다)에 의해 일치환된 페닐이고,

R<sup>2</sup>가 수소 원자이며,

G 및 R<sup>3</sup>이 상이하고, 이때 G가 수소 원자 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며,

R<sup>3</sup>이 1. 페닐-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에서 기술된 것에 의해 일치환 또는 일치환되며, m은 1의 정수이다),

2. 헤테로아릴-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (여기서, 헤테로아릴은 3.10에서 정의한 바와 같으며, 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에서 기술한 바와 같이 치환되고, n은 0이다),

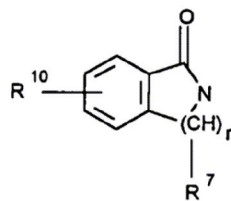
3. R<sup>6</sup>-C(O)-

[여기서, R<sup>6</sup>은 3.1. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬- (여기서, 알킬은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 형이다),

3.2. 페닐-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 바와 같이 일치환 또는 일치환되며, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- 라디칼의 수소 원자는 라디칼 -COOH에 의해 임의로 치환되고, r은 0, 1, 2 또는 3이다) 또는

3.3. 헤테로아릴-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- (여기서, 헤테로아릴은 3.1 내지 3.15에 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나, 2.1 내지 2.14에 기술된 것에 의해 치환되며, o는 0, 1, 2 또는 3이다)이다] 또는

4. R<sup>8</sup>-N(R<sup>7</sup>)-C(O)- (여기서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 5 또는 6원 환을 형성하며, 환은 치환되지 않거나, 환의 탄소 원자는 산소 원자에 의해 치환된다)이거나,



R<sup>3</sup> 및 G가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 의 환(여기서, r은 1이다)을 형성하고,

A가 공유 결합이며,

B가  $-(CH_2)_p-$ 이고, p가 0이며,

D가  $-(CH_2)_q-$ 이고, q가 2, 3 또는 4의 정수이며,

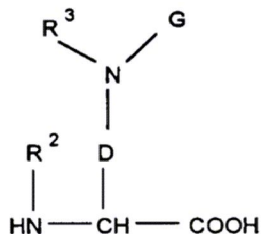
X가  $-CH=CH-$ 인 화학식 1의 화합물이 바람직하다.

$R^4$  및  $R^5$ 는 환의 아미노 그룹과 함께 4 내지 7원 환을 형성하고/하거나, 탄소 원자 중의 하나는  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 에 의해 치환된다는 표현은, 예를 들면, 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린, 피페리딘 또는 티오모르폴린으로 부터 유도되는 라디칼을 의미하는 것으로 이해한다. 용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해한다. 용어 알킬 또는 알케닐은 탄소쇄가 직쇄 또는 측쇄형인 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해한다. 사이클릭 알킬 라디칼은, 예를 들면, 3 내지 6원 모노사이클릭 시스템(예: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)이다. 또한, 알케닐 라디칼은 수개의 이중 결합을 함유할 수 있다. 화학 반응의 출발 물질은 공지되어 있거나, 문헌에 공지된 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

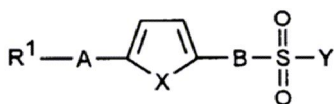
본 발명은 또한,

- a) 화학식 2의 디아미노카복실산을 염기 또는, 경우에 따라, 탈수제의 존재하에 화학식 3의 설폰산 유도체와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하거나,
- b) 화학식 4의 디아미노카복실산 에스테르를 위에서 언급한 조건하에서 화학식 3의 설폰산 유도체와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 수득하고, 바람직하게는 염기 또는 산의 존재하에 라디칼  $R^9$ 을 제거하면서 이를 화학식 1의 화합물로 전환시키거나,
- c) 화학식 6의 보호된 디아미노카복실산을 화학식 3의 설폰산 유도체와 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득한 다음, 적절한 분해제를 사용하여 보호 그룹 E를 제거하면서, 화학식 7의 화합물을 화학식 8의 화합물로 전환시키고, 이 화합물을 염기의 존재하에, 경우에 따라, 화학식 9의 화합물과 반응시켜 화학식 10의 화합물을 수득하거나,
- d) 출발 화합물로서, 화학식 11의 보호된 디아미노산 에스테르를 방법 변환 c)에 기술된 것과 동일한 방법으로 화학식 12의 에스테르로 전환시키고, 이를 임의로 방법 변환 b)에 따라 화학식 1의 상응하는 화합물로 전환시키거나,
- e) 화학식 13의 디아미노카복실산을 중간체 C를 통하여 이의 카복실 그룹에 의해 화학식 PS의 중합체 성 수지로 커플링시켜 화학식 14의 화합물을 수득한 다음, 보호 그룹 F의 선택적인 제거 후에, 이를 염기 또는, 경우에 따라, 탈수제의 존재하에 화학식 3의 설폰산 유도체와 반응시켜 화학식 15의 화합물을 수득하고, 보호 그룹 E를 제거한 후에, 화학식 15의 화합물을 염기 또는 탈수제의 존재하에 화학식 16의 카복실산 유도체와 반응시켜 화학식 17의 화합물을 수득한 다음, 지지체 물질로부터 제거한 후에, 이를 화학식 18의 화합물로 전환시킴을 포함하는, 화학식 1의 화합물 및/또는 이의 입체 이성체 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

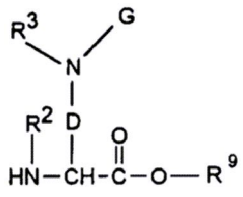
**화학식 2**



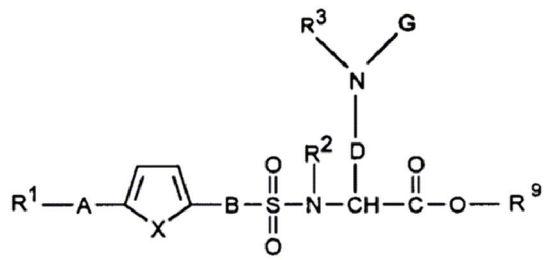
**화학식 3**



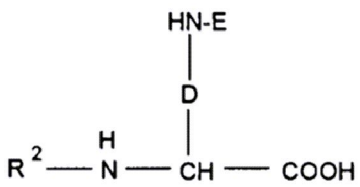
화학식 4



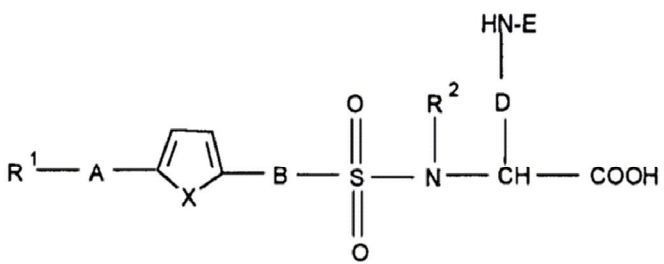
화학식 5



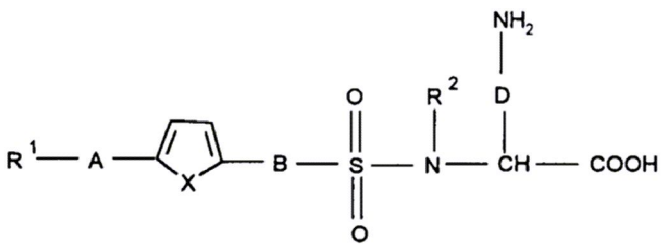
화학식 6



화학식 7



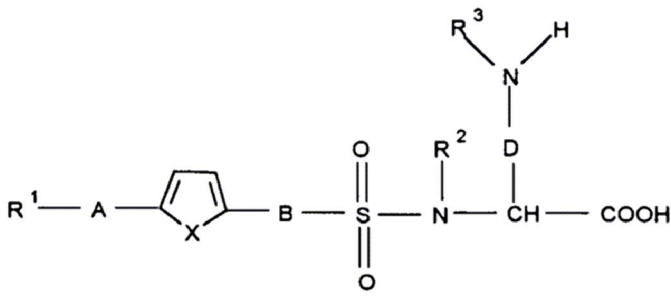
화학식 8



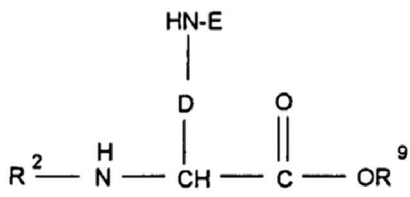
화학식 9

R<sup>3</sup>-Y

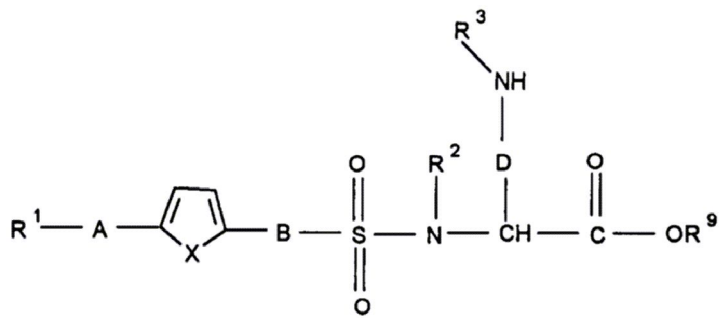
화학식 10



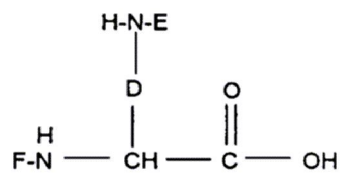
화학식 11



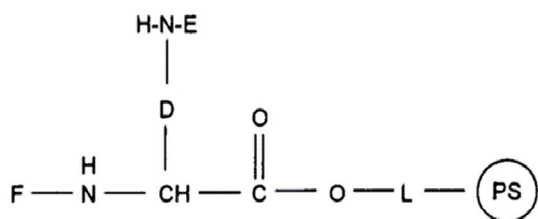
화학식 12



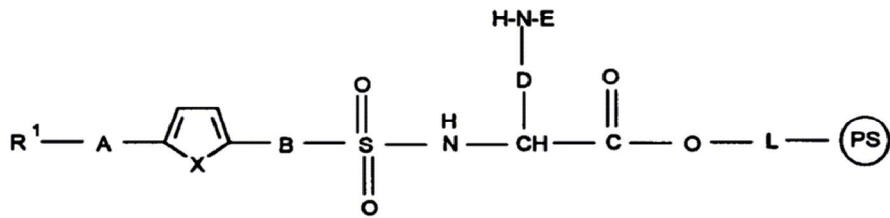
화학식 13



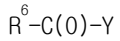
화학식 14



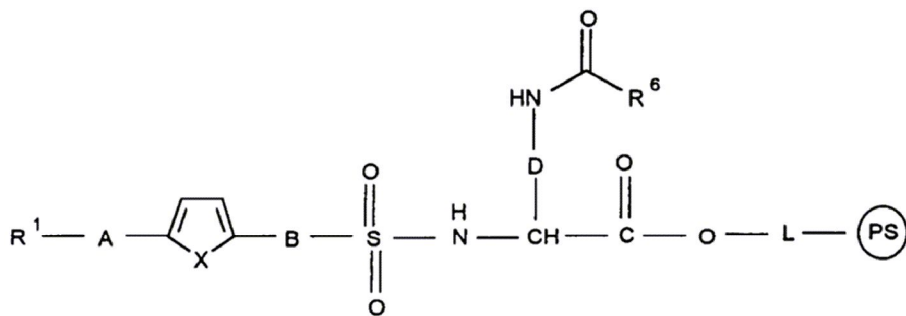
화학식 15



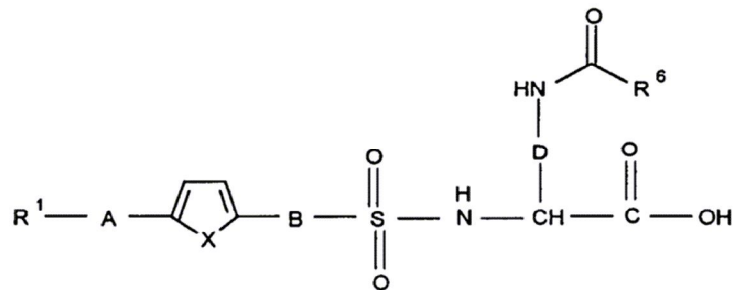
화학식 16



화학식 17



화학식 18



상기식에서,

$R^1, R^2, R^3, R^6, A, B, D, G$  및  $X$ 는 화학식 1에서 정의한 바와 같으며,

$Y$ 는 할로겐 원자, 이미다졸릴 또는  $-OR^9$ (여기서,  $R^9$ 는 수소 원자, 임의로 치환된,  $(C_1-C_6)$  알킬, 페닐, 석신이미딜, 벤조트리아졸릴 또는 벤질이다)이고,

$E$ 는 아미노 작용기에 대한 보호 그룹이며,

단 화학식 8에서,  $R^3$  및  $G$ 는 수소 원자이고, 화학식 10에서는  $G$ 는 수소 원자이며, 화학식 13에서는  $E$  및  $F$ 는 서로 상이한 N-아미노 보호 그룹이다.

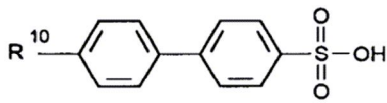
$R^2, R^3$  및  $G$ 가 수소 원자인 화학식 2의 출발 화합물은 바람직하게는 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 오르니틴, 리신 및 호모리신이다.  $R^3$  및  $G$ 가 아미노 작용기와 함께 구아니딜 그룹인 경우에, 아르기닌이 바람직하게 사용된다. 공정 변형 c), d) 및 e)에서와 같이, 화학식 6, 11 및 13의 출발 화합물의 아미노 작용기가 보호 그룹  $E$  또는  $F$ 와 함께 제공되는 경우에, 선택적인 아미노 그룹 유도체화를 문헌(참조: Houben-Weyl Methoden der Org. Chemie[Methods of Organic Chemistry], Volume 15/1)에 기술된 바와 같은 방법에 따라 수행한다.

이를 위한 적절한 보호 그룹 E 및 F는 바람직하게는 펩티드 화학에서 통상 사용되는 N-보호 그룹, 예를 들면, 우레탄 형 보호 그룹[예: 벤질옥시카보닐(Z), 3급-부톡시카보닐(Boc), 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc) 및 알릴옥시카보닐(Alloc)], 산 아마이드 형 보호 그룹, 특히 포밀, 아세틸 또는 트리플루오로아세틸이거나, 알킬 형 보호 그룹(예: 벤질)이다. (트리메틸실릴)에톡시카보닐(Teoc) 그룹이 이를 위하여 특히 적절한 것으로 입증되었다(참조: P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994). 선택적으로 유도체화된 많은 화합물이 또한 시판되고 있으므로, 방법 변형 c)에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조는 설폰산 에스테르를  $\alpha$ -아미노 그룹으로 도입시킨 후에, 측쇄 보호 그룹 E의 제거를 수행한 다음, 임의로 측쇄의 유리 아미노 그룹의 다단계 유도체화를 수행할 수 있는 단계로 구성된다. 이 과정 도중에, 카복실 그룹은 유리 형태 또는 라디칼  $-OR^9$ 와의 에스테르 형태로 존재할 수 있다. 라디칼  $-OR^9$ 가 직쇄형의 ( $C_1-C_3$ ) 알킬 라디칼인 경우에, 화학식 1의 이러한 에스테르는 이러한 형태로 치료에 또한 사용될 수 있다(프로도러그).

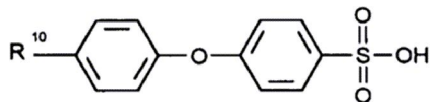
$R^9$ 가 3급-부틸 라디칼인 경우에, 에스테르 분해는 바람직하게는 마지막 합성 단계에서 디에틸 에테르 중의 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 공지된 방법에 따라 수행한다.

화학식 3의 설폰산 유도체의 제조를 위한 출발 물질은 바람직하게는, 예를 들면, 다음의 화학식 19 내지 25의 설폰산 또는 이들의 염이다.

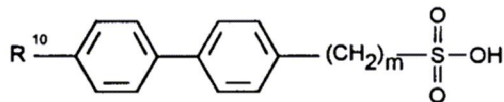
**화학식 19**



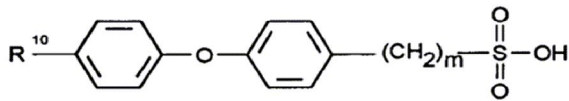
**화학식 20**



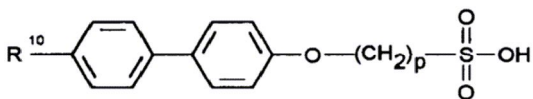
**화학식 21**



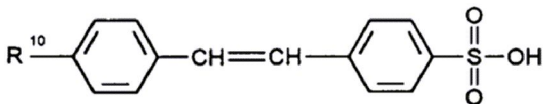
**화학식 22**



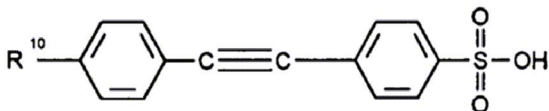
**화학식 23**



화학식 24



화학식 25



상기식에서,

R<sup>10</sup>은 페닐 2.1. 내지 2.14.에서 기술한 라디칼이다.

화학식 19 및 20의 아릴설포닉산의 제조를 위하여, 경우에 따라, 촉매, 산화환원 및 이의 부가 화합물 또는 할로설포닉산(예: 클로로설포닉산)의 존재하에, 문헌(참조: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie[Method of Organic Chemistry], Volume 9, pp. 450-546)에 기술된 진한 황산을 사용하는 설포화 공정을 바람직하게 사용한다. 특히, 화학식 20의 디페닐 에테르인 경우에, 용매로서 진한 황산 및 아세트산 무수물을 사용하거나(비교: C. M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1114), 과량의 클로로설포닉산과의 반응(참조: J. P. Bassin, R. Cremlin and F. Swinbourne; Phosphorus, Sulfur and Silicon 72 (1992) 157)이 적합한 것으로 입증되었다. 화학식 21, 22 또는 23에 따르는 설포닉산은 자체가 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 이때 상응하는 아릴알킬 할라이드는 수성 또는 수성/알콜성 용액에서 아황산염(예: 아황산나트륨 또는 아황산암모늄)과 반응시키고, 테트라오가노암모늄 염(예: 테트라부틸암모늄 클로라이드)의 존재하에 반응을 촉진시킬 수 있다.

사용되는 화학식 3에 따르는 설포닉산 유도체는 특히, 설포닐 클로라이드이다. 이들의 제조시, 이들의 염 형태(나트륨, 암모늄 또는 피리디늄 염)인 상응하는 설포닉산을 용매(예: 옥시삼염화인) 또는 불활성 용매(예: 메틸렌 클로라이드, 사이클로헥산 또는 클로로포름)의 존재 또는 부재하에, 일반적으로 20 °C 내지 사용된 반응 매질의 비점 범위인 반응 온도에서 공지된 방법으로 염화인 또는 티오닐 클로라이드와 반응시킨다.

공정 변환 a), b), c) 또는 d)에 따르는 화학식 3의 설포닉산 유도체와 화학식 2, 4, 6 또는 11의 아미노산과의 반응은 쇼텐(Schotten)-바우만(Baumann) 반응의 방법으로 유용하게 수행한다. 이를 위한 적절한 염기는 특히, 알칼리 금속 수산화물(예: 수산화나트륨) 뿐만 아니라, 알칼리 금속 아세테이트, 하이드로겐카보네이트, 카보네이트 및 아민이다. 반응은 물 속에서 또는, 수산화성 또는 비혼화성 용매(예: 테트라하이드로푸란(THF), 아세톤, 디옥산 또는 아세토니트릴)에서 일어나며, 반응 온도는 일반적으로 -10 내지 50°C로 유지한다. 반응이 무수 매질에서 수행되는 경우에, 염기(예: 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, N-에틸- 또는 디이소프로필 에틸 아민)의 존재하에 테트라하이드로푸란이나 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴 또는 디옥산이 가능하게는 촉매로서의 N,N-디메틸아미노피리딘의 존재하에 특히 사용된다.

다른 변환에 있어서, 화학식 2, 4, 6 또는 11의 아미노카복실산은 먼저 실릴화제(예: 비스-트리메틸실릴 트리플루오로아세트아미드(BSTFA))를 사용하여 이들의 실릴화 형태로 전환시킨 다음, 이들을 설포닉산 유도체와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 14에서 PS로 표시되는 중합체성 지지체는 왕 수지(Wang resin)로서 공지된, 중간체 쇠로서 L로 표시된 결합제를 갖는 가교결합된 폴리스티렌이다(참조: S. W. Wang, Journal of the American Chemical Society (1973), 1328 p-벤질옥시벤질 알콜 폴리스티렌 수지). 또는, 다양한 중간체 쇠 L을 갖는 다른 중합체성 지지체(예: 유리, 목면 또는 셀룰로즈)가 사용될 수 있다. L로 표시되는 중간체 쇠는 중합체성 지지체에 공유 결합되며, 화학식 13의 디아미노산과 가역적인 에스테르 형 결합을 하게 되고, 다른 반응 도중에, 디아미노카복실산에 안정하게 결합되지만, 강산성 반응 조건, 예를 들면, 순수한 트리플루오로아세트산하에서는, 결합제에 위치한 그룹이 다시 분리된다. 결합제로부터 화학식 1의 목적 화합물의 분리는 반응 순서의 다양한 위치에서 수행될 수 있다.

1) R<sup>3</sup> 및 G가 수소인 화학식 1의 화합물의 경우에, α-설포닐아미노-ω-카복실산 유도체는 보호 그룹 E를 제거한 후에, 수지를 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 분리된다.

2) R<sup>3</sup>이 수소이고, G가 R<sup>6</sup>-C(O)-인 화학식 1의 화합물을 수득하고자 하는 경우에, 수지로 부터 화합물의 분리는 1)에서와 같이, R<sup>6</sup>-C(O)-Y와의 간단한 아실화 후에 수행한다.

3) R<sup>3</sup> 및 G가 R<sup>6</sup>-C(O)-인 화학식 1의 화합물의 경우에, 1)에서와 같이, 아실화 촉매(예: 디메틸아미노피리딘)를 사용한 디아실화를 거친 후에 단지 제거한다.

4) 이 방법으로 R<sup>3</sup> 및 G에 대해 화학식 1에서 정의한 라디칼 2 내지 13을 반응 순서대로 이 위치에서 적

절한 시약(예: 알킬 할라이드, 알케닐 할라이드, 클로로포르메이트, 이소시아네이트, 설펜산 유도체 또는 사이클릭 무수물)을 사용하여 고체 지지체에 결합된  $\alpha$ -설포닐아미도- $\omega$ -아미노카복실산에 또한 커플링시킬 수 있다. 고체 지지체로 부터 생성된 화합물을 제거한 후에, 예를 들면, 상응하는 치환된 아민, 우레탄, 우레아, 설포아미드 또는 아미드가 또한 수득된다.

A. 화학식 13의 보호된 디아미노카복실산을 방법 e)에 따라 고체 지지체에 커플링시키는 일반적인 방법:

왕 수지(Nova-Biochem; 0.5mmol/g으로 부하) 2g을 30분 동안 무수 디클로로메탄 20ml에 팽윤시킨다(시린지 바닥에 테플론 필터가 있는 50ml PET 시린지). 용매를 여과한 후에, 시린지에 무수 디클로로메탄 약 10ml 중의 적절한  $\omega$ -Teoc- $\alpha$ -Fmoc 디아미노카복실산(D. H. Rich et al., Synthesis 198; 346에 따라 제조함) 3.5mmol, 디이소프로필카보디이미드 3.5mmol 및 N,N-디메틸아미노피리딘 0.5mmol의 용액을 충전시키고, 실온(RT)에서 16시간(h) 동안 진탕한다.

반응 혼합물을 여과한 후에, 수지를 디클로로메탄으로 수회 세척하고 건조시킨 다음, 수율을 측정하기 위하여 중량을 잰다.

B.  $\alpha$ -Fmoc 보호 그룹의 제거

A에서 제조된 수지는 무수 디메틸포름아미드(DMF) 약 20ml에서 시린지로 팽윤시킨 다음, 용매를 여과한 후에, 25% 농도의 피페리딘/DMF 용액으로 처리하고, RT에서 45분(min) 동안 진탕한다. 생성된 혼합물을 여과하고, 시린지에 잔류하는 수지는 무수 DMF로 수회 세척한다(여액 및 모든 세척액은 Fmoc 제거를 측정하기 위하여 저장할 수 있다; Solid Phase Peptide Synthesis—a practical approach, E. Atherton and R. C. Sheppard, IRL Press at Oxford University Press 1989).

C. 유리  $\alpha$ -아미노 그룹의 설펜화

시린지의 내용물은 이어서 삽입된 필터 판이 제공된 4개의 보다 작은 시린지로 균일하게 분배하고, 무수 DMF 3ml 중의 화학식 3의 다양한 설펜산 유도체(각각의 경우에 1mmol) 및 디이소프로필에틸아민(각각의 경우에 1mmol)의 용액으로 처리한 다음, RT에서 24시간 동안 진탕한다. 그 다음에, 시약 용액을 세척하고, 수지를 DMF로 수회 세척한다.

D. Teoc 보호 그룹의 제거

C에서 제조한 수지는 DMF 중의 1molar N-테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(각각의 경우에 약 3ml)으로 처리하고, RT에서 2시간 동안 진탕한다. 시약 용액을 여과하고, 잔류하는 수지는 DMF로 수회 세척한다. 4개의 각각의 별개 시린지의 시린지 내용물은 이어서, 예를 들면, 추가로 제조된 3개의 시린지로 각각 분배한다(각각의 경우에,  $1 \times 0.05\text{mmol}$  및  $2 \times 0.1\text{mmol}$ ).

E.

1. 고체 지지체로 부터의 제거

각각의 경우에, 시린지의 내용물의 약 1/5을 디클로로메탄(약 10ml)으로 세척하여 고체 지지체로 부터 물질을 제거하고 건조시킨 다음, 95% 트리플루오로아세트산, 2% H<sub>2</sub>O 및 3% 트리이소프로필실란의 용액 약 1ml와 함께 RT에서 1시간 동안 진탕한다.

시린지로 부터 여과된 용액을 증발시키고, 디에틸 에테르로 침전시킨다. 고체 잔사는 추가의 정제를 위하여 여과하고, 건조시킨다.

2. 화학식 R<sup>6</sup>-C(O)-Y의 카복실산 유도체에 의한 아실화

각각의 경우에, 다른 시린지에 DMF 중의 아세트산 무수물(분리된 아민을 기준으로 하여 1당량 또는, 비스아실화의 경우에는 3당량) 및 상응하는 양의 트리에틸아민의 1molar 용액을 충전시키고, RT에서 16시간 동안 진탕한다(아실화의 완결은, 예를 들면, 카이저(Kaiser)-닌히드린(Ninhydrin) 시험으로 체크할 수 있다; Solid Phase Peptide Synthesis—a practical approach, E. Atherton and R. C. Sheppard, JRL Press at Oxford University Press 1989).

3. 고체 지지체로 부터 화학식 17의 화합물의 제거

2에서 제조한 수지를 1에 기술된 바와 같이 디클로로메탄으로 세척하고 건조시켜, RT에서 1시간 동안 트리플루오로아세트산/H<sub>2</sub>O/트리이소프로필실란(95/2/3)으로 처리한다. 수득한 용액을 1에 기술된 바와 같이 후처리한다.

생리학적으로 허용되는 염은 자체가 공지된 방법으로 이들의 입체 이성체 형태를 포함한, 염 형성 가능한 화학식 1의 화합물로부터 제조한다. 수산화물, 카보네이트, 하이드로겐카보네이트, 알칼레이트 및 또한, 암모니아나 유기 염기(예: 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리에탄올아민) 또는 다른 염기성 아미노산(예: 리신, 오르니틴 또는 아르기닌) 등의 염기성 시약을 사용하면, 카복실산은 안정한 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 임의로 치환된 암모늄 염을 형성한다. 화학식 1의 화합물이 염기성 그룹을 가지면, 강산과의 안정한 산 부가염이 또한 제조될 수 있다. 이를 위하여 적합한 것은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 4-브로모벤젠설포산, 사이클로헥실아미도설포산, 트리플루오로메틸설포산, 아세트산, 옥살산, 타타르산, 석신산 또는 트리플루오로아세트산 등의 무기 및 유기산 모두이다.

본 발명은 또한 약제학적으로 적합하고, 생리학적으로 허용되는 부형제, 부가제 및/또는 다른 활성 화합물 및 보조제와 함께, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이의 임의의 입체 이성체 형태를 유효량 포함하는 약제에 관한 것이다.

약물학적 특성을 고려할 때, 본 발명에 따르는 화합물은 기질 분해 메탈로프로테이나제의 증가된 활성이 포함되는 모든 질환의 예방 및 치료에 적합하다. 이들은 골관절증, 척추증, 관절 외상 후의 연골증 또는, 반달 또는 슬개골 손상이나, 인대 인열 후의 비교적 긴 부동화와 같은 변성 관절 질환을 포함한다. 더욱이, 이들은 또한 결합 조직의 질환(예: 교원질증), 치주 질환, 운동 장치의 상처 치유 질환 및 만성 질환(예: 염증, 면역학적 또는 대사적으로 관련된 급성 및 만성 관절성 피진, 관절증, 근육통) 및 골 대사 질환을 포함한다. 화학식 1의 화합물은 또한, 궤양화, 아테롬성 경화증 및 협착증의 치료에 적합하다. 또한, 화학식 1의 화합물은 염증, 암성 질환, 중앙 전이의 형성, 악액질, 식욕 부진 및 패혈증 속의 치료에 적합하다.

본 발명에 따르는 약제는 일반적으로 경구 또는 비경구로 투여한다. 직장내 또는 경피 투여가 또한 가능하다.

본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 약제학적으로 적합하고, 생리학적으로 허용되는 부형제 및, 경우에 따라, 다른 적절한 활성 화합물, 부가제 또는 보조제를 사용하여 적절한 투여 형태로 제형화함을 포함하는, 약제의 제조 방법에 관한 것이다.

적절한 고체 또는 약제학적 제제 형태에는, 예를 들면, 입제, 산제, 제피정제, 정제, (마이크로) 캡셀제, 좌제, 시럽제, 주스, 현탁제, 에멀전, 드롭제 또는 주사액 및 또한, 활성 화합물의 지연성 방출을 갖는 제제가 있으며, 이의 제조시에는 통상의 보조제(예: 부형제, 붕해제, 결합제, 피복제, 팽윤제, 활탁제 또는 윤활제, 향미제, 감미제 및 가용화제)가 사용된다. 언급될 수 있는 통상 사용되는 보조제에는 탄산마그네슘, 이산화티탄, 락토즈, 만니톨과 다른 당, 활석, 락토 단백질, 젤라틴, 전분, 셀룰로스와 이의 유도체, 동물성 및 식물성 오일(예: 어간유, 해바라기유, 땅콩유 또는 참깨유), 폴리에틸렌 글리콜 및 용매(예: 멸균수 및 일가알콜 또는 다가 알콜(예: 글리세롤))가 있다.

약제학적 제제는 바람직하게는 용량 단위로 제조되어 투여되며, 각각의 단위는 활성 성분으로서 특정 용량의 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물을 함유한다. 고체 용량 단위(예: 정제, 캡셀제, 제피정제 또는 좌제)에서, 이 용량은 약 1000mg 이하, 그러나 바람직하게는 약 50 내지 300mg일 수 있고, 앰플 형태인 주사액에서는 약 300mg 이하, 그러나 바람직하게는 약 10 내지 100mg일 수 있다.

체중이 약 70kg인 성인 환자의 치료시, 화학식 1에 따르는 화합물의 효능에 따라, 하루 용량은 약 20 내지 1000mg, 바람직하게는 약 100 내지 500mg으로 제시된다. 그러나, 특정 상황에서, 보다 높거나 낮은 하루 용량이 적합할 수 있다. 하루 용량은 개개의 용량 단위 또는 수개의 보다 작은 용량 단위 형태로 단일 투여하거나, 세분된 용량을 특정 간격으로 다중 투여할 수 있다.

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트라는 통상 내부 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)을 사용하고, 실온(RT)에서 바리안(Varian)의 200MHz 장치에 기록한다. 사용된 용매가 각각의 경우에 제시된다. 통상, 최종 생성물은 질량 분석법(FAB-, ESI-MS)으로 측정한다. 온도 데이터는 °C로 제시된다. RT는 실온(22 내지 26°C)을 의미한다. 사용된 약어는 통상의 약속을 설명하거나, 이에 상응한다.

#### 실시예 1

(R)-(4-클로로비페닐설폰닐)시트롤린

방법 변환 a)에 따른 제조

R-시트롤린 1.7g(9.7mmol)을 0.5N NaOH 19.4ml에 용해시키고, THF 40ml를 부가한 후에, 0°C에서 다시 수산화나트륨 용액 19.4ml와 동시에, 4-클로로비페닐설폰닐 클로라이드의 1molar 용액 9.7ml로 서서히 처리한다. 실온에서 16시간(h) 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 20ml로 처리한다. 1M HCl로 산성화하면, 백색 침전물이 침전되는데, 이는 흡인 여과하여 건조시킨다.

수율: 2.26g(이론치의 54%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2-1.7(2m, 4H); 2.9(dd, 2H); 3.7(dd, 1H); 5.4(s, 2H); 5.9(t, 1H); 7.5-7.9(2d, s, 8H); 8.2(d, 1H)

#### 실시예 2

R-(4-클로로비페닐설폰닐)-Lys(Boc)-OH

방법 변환 c)에 따른 제조

(4-클로로비페닐설폰닐)-R-Lys(Boc)-OH를 수득하기 위한 H-D-Lys(Boc)-OH 5.15g(21mmol)의 반응은 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행하지만, 후처리는 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압하에 용매의 증발에 의해 수행한다.

수율: 9.3g(이론치의 89%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.1-1.7(m, 15H); 2.8(dd, 2H); 3.7(m, 1H); 6.7(t, 1H); 7.6; 7.8(2d, 4H); 7.9(m, 4H); 8.2(d, 1H)

#### 실시예 3

R-(4-클로로비페닐설폰닐)-Lys-OH

실시예 2로 부터 수득한 화합물 4.97g(10mmol)을 RT에서 메틸렌 클로라이드 중의 50% 농도인 TFA 15ml로 30분 동안 처리한다. 감압하에 증발시켜 목적 화합물을 수득한다.

수율: 3.73g(이론치의 94%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.1-1.7(m, 6H); 2.8(dd, 2H); 3.7(m, 1H); 6.6(m, 2H); 7.6; 7.8(2d, 4H); 7.9(m, 4H); 8.2(d, 1H)

#### 실시예 4

4-클로로비페닐설포닐-N-엡실론-(5-메틸이속사졸-4-카보닐)-Lys-OH

실시예 3으로 부터 수득한 (4-클로로비페닐설포닐)리신 0.15g(0.345mmol)을 RT에서 아세트니트릴 5ml 중의 5-메틸이속사졸-4-카보닐 클로라이드 50.1mg(0.345mmol) 및 NaHCO<sub>3</sub> 86.9mg(1.035mmol)과 함께 6시간 동안 교반한다. 그 다음에, 용매를 감압하에 증류하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 용액을 염산 및 또한, 중성 조건하에서 진탕함으로써 수회 추출한다. 유기 상을 건조시키고, 건조제를 여과한 후에, 용액을 감압하에 증발시킨다.

수율: 0.11g(이론치의 63%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.1-1.7(m, 7H); 2.6(2s, 3H); 2.8; 3.1(2m, 2H); 3.7(m, 1H); 7.6; 7.8(2d, 4H); 7.9(m, 5H); 8.2(d, 1H); 8.8(2s, 1H)

#### 실시예 5

(4-클로로비페닐설포닐)-N-델타-(페닐설포닐아미노카보닐)-Orn-OH

방법 변환 d)에 따른 제조

5a. 4-클로로비페닐설포닐-Orn(Z)-OtBu를 수득하기 위한 H-Orn(Z)-OtBu의 반응:

H-Orn(Z)-OtBu-하이드로클로라이드 11.27g(31.4mmol)을 THF 200ml 중에서 4-클로로비페닐설포닐 클로라이드 9.02g(31.4mmol) 및 디이소프로필에틸아민 10.7ml(61.8mmol)와 0°C에서 반응시킨다. 4시간 후에, 배치를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에, 염산, 중성 및 염기성 조건(탄산나트륨 용액)하에서 진탕하여 추출한다. 유기 상을 건조시킨 후에, 목적 생성물은 증발 건조 후에 수득된다.

수율: 16.7g(이론치의 93%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5(s, 9H); 1.3-1.5(m, 4H); 2.9(m, 2H); 3.6(m, 1H); 5.0(s, 2H); 7.3(m, 6H); 7.5; 7.7(2d, 4H); 7.8(s, 4H); 8.2(d, 1H)

5b. 벤질옥시카보닐 보호 그룹(Z)의 제거:

5a로 부터 수득한 생성물 16.7g(29mmol)을 메탄올-에틸 아세테이트(1:1)에 용해시키고, 다소의 과압하에 10% Pd/C 4g으로 16시간 동안 수소화시킨다. 그 다음에, 촉매를 여과하고, 잔사를 감압하에 증발시킨다.

수율: 11.2g(이론치의 91%)

<sup>1</sup>H-NMR: 보호 그룹의 특징적인 표시가 나타나지 않는다(5.0; 7.3).

5c. 페닐설포닐우레아 유도체를 수득하기 위한 5b의 반응:

5b에서 언급한 화합물 0.5g(1.14mmol)을 RT에서 디메틸아세트아미드 중의 페닐설포닐 이소시아네이트 0.23ml와 반응시킨다. 16시간 후에, 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 부터 침전되는 결정성 생성물을 에테르로 후처리한다. 디에틸 에테르 잔사는 감압하에 제거한다.

수율: 0.53g(이론치의 75%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.1(s, 9H); 1.3-1.5(m, 4H); 2.9(m, 2H); 3.6(m, 1H); 6.5(t, 1H); 7.4-7.9(m, 14H); 8.2(d, 1H); 10.6(s, 1H)

5d. 실시예 5c의 보호 그룹의 제거:

위에서 언급한 생성물 5c 0.52g을 RT에서 TFA 5ml와 함께 45분 동안 교반한다. TFA는 감압하에 제거하고, 잔사는 톨루엔과 함께 2회 공증발시킨 다음, 디에틸 에테르에 현탁시켜, 실시예 5에서와 같이 백색 결정성 고체로서 분리한다.

수율: 0.4g(이론치의 84%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3-1.5(m, 4H); 2.9(m, 2H); 3.6(m, 1H); 6.5(t, 1H); 7.4-7.9(m, 14H); 8.2(d, 1H); 10.6(s, 1H)

#### 실시예 6

2-(2R)-(4-클로로비페닐설포닐아미노)-5-프탈이미도일-펜탄산

2-(2R)-(4-클로로비페닐설포닐아미노)-5-아미노-펜탄산 하이드로클로라이드(방법 변환 c)에 따라 제조함) 0.7g(1.67mmol)을 프탈산 무수물 0.358g(2.42mmol)과 함께 150°C에서 1시간 동안 가열한다. 가스의 방출이 멈춘 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼(용출제; 에틸

아세테이트/석유 에테르/빙초산(10/10/1) 상에서 크로마토그래피한다.

수율: 29.6mg(이론치의 34.6%)

융점: 178°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3-1.7(m, 4H); 3.4-3.6(t, 2H); 3.7-3.8(m, 1H); 7.5(d, 2H); 7.7(d, 2H); 7.7-7.9(m, 8H); 8.2(d, 1H, NH); 12.6(s, 1H, broad, OH)

실시예 7

2-(2R)-(4-클로로비페닐설포닐아미노)-5-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)펜 탄산

2-(2R)-(4-클로로비페닐설포닐아미노)-5-아미노-펜탄산 하이드로클로라이드 0.32g(0.76mmol)을 프탈알데히드 0.186g(1.35mmol)과 함께 빙초산 30ml에 용해시키고, 100°C에서 3시간 동안 교반한다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 침전된 침전물을 흡인 여과한 다음, 실리카 겔 칼럼(용출제; 에틸 아세테이트/석유 에테르/빙초산(10/10/2)) 상에서 크로마토그래피한다.

수율: 185mg(이론치의 52%)

융점: 234°C(분해)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4-1.7(m, 4H); 3.1(m, 1H); 3.4-3.6(m, 2H); 4.4(d, 1H); 4.5(d, 1H); 6.9(s, 1H, broad, OH); 7.4-7.9(m, 13H)

실시예 8

R-(4-비페닐에틸설포닐)-Lys-OH

방법 변환 e)에 따른 제조

α-Fmoc-ε-Teoc-D-Lys-OH(0.18mmol)를 위에서 언급한 조건하에서 왕 수지 100mg(0.05mmol)에 커플링시키고, α-Fmoc 보호 그룹을 제거한 후에, 4-비페닐에틸설포닐 클로라이드/디이소프로필에틸아민 0.18mmol과 반응시킨다. 1molar 테트라부틸암모늄 플루오라이드/DMF 용액을 사용하여 ε-Teoc 보호 그룹을 제거하고, 생성된 리신 유도체를 수지(트리플루오로아세트산(TFA)/H<sub>2</sub>O/트리이소프로필실란, 95/2/3)로 부터 제거한 후에, 생성된 용액을 증발시킨다. 고체 잔사를 디에틸 에테르로 세척하고, 10% 농도의 수성 아세트산에 용해시켜, 동결 건조시킨 다음, 무정형의 백색 분말 형태인 표제 화합물 20mg을 수득한다.

HPLC(RP 18; UV 210nm): 구배 0 내지 15분. B = 5 내지 70%(A = 100% H<sub>2</sub>O/0.1% 트리플루오로아세트산; B = 100% 아세토니트릴/0.1% 트리플루오로아세트산)

T<sub>R</sub> = 9.49분(95%)

실시예 9

R-(4-비페닐에틸설포닐)-N-앱실론-아세틸-Lys-OH

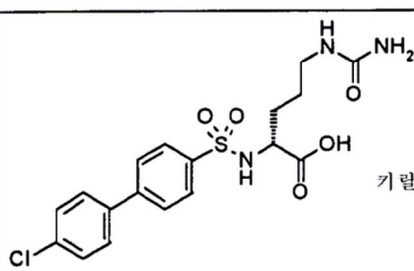
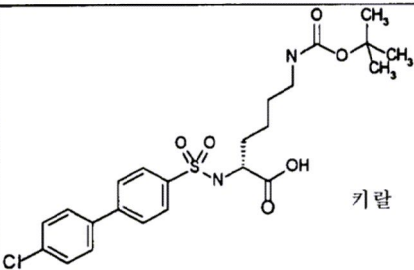
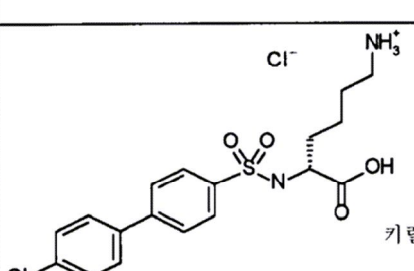
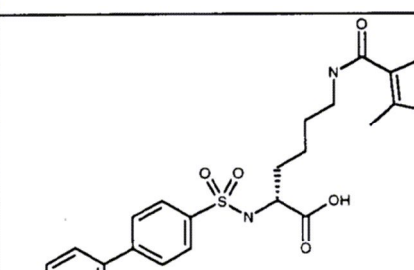
실시예 8에서 기술된 바와 같이, α-Fmoc-ε-Teoc-D-Lys 0.35mmol을 왕 수지 200mg(0.10mmol)에 커플링시키고, Fmoc 보호 그룹을 제거한 후에, 4-비페닐에틸설포닐 클로라이드/디이소프로필에틸아민과 반응시킨다. ε-Teoc 보호 그룹을 제거한 후에, 생성된 리신 유도체를 실온에서 아세트산 무수물 0.15mmol/디이소프로필에틸아민 0.15mmol과 함께 15시간 동안 교반한다. DMF, 디클로로메탄으로 철저히 세척하고, 수지(0.1mmHg)를 방출 건조시킨 후에, 목적 화합물은 트리플루오로아세트산/H<sub>2</sub>O/트리이소프로필실란(95/2/3)을 사용하여 고체 지지체로부터 제거하고, 실시예 8에서와 같이 후처리한다. 화합물 40mg을 무정형의 백색 분말로서 수득한다.

HPLC(RP 18; UV 210nm): 구배 0 내지 15분. B = 5 내지 70%(A = 100% H<sub>2</sub>O/0.1% 트리플루오로아세트산; B = 100% 아세토니트릴/0.1% 트리플루오로아세트산)

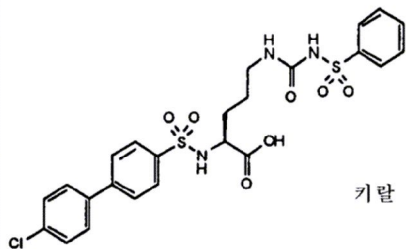
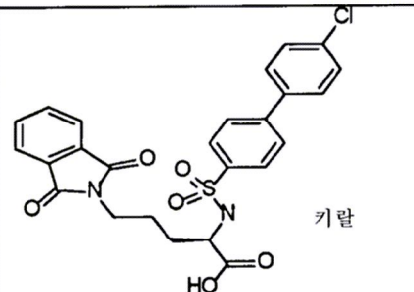
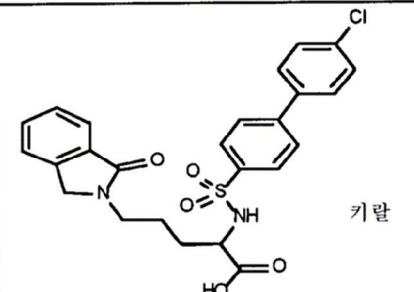
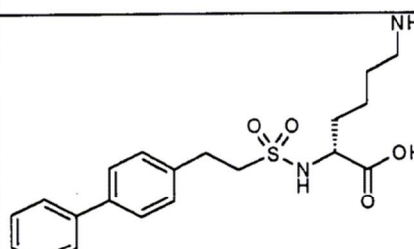
T<sub>R</sub> = 10.39분(93%)

하기의 표 1a 내지 1am에 언급된 실시예는 전술한 실시예와 유사하게 제조하였다.

[표 1a]

실시예	구조식	융점(°C)	MS (M+ H)	주
1	 <p>키랄</p>		426.1	R 이성체
2	 <p>키랄</p>		497.2	R 이성체
3	 <p>키랄</p>		397.2	R 이성체
4			506.1	R 이성체

[표 1b]

실시예	구조식	융점(°C)	MS (M+ H)	주
5	 <p>키랄</p>		588.2 (M + Na)	S 이성체
6	 <p>키랄</p>	178	513.2	R 이성체
7	 <p>키랄</p>	233-35	521.1 (M+Na)	R 이성체
8			391.2 (M + H)	R 이성체

[표 1c]

실시예	구조식	융점 (°C)	MS (M+ H)	주
9			433.2 (M + H)	R 이성체
10			383.1	R 이성체
11			383.1	S 이성체
12			397.2	S 이성체
14			483.2	R 이성체