

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

|   |  |             |               |
|---|--|-------------|---------------|
| (51) Int. Cl. <sup>6</sup><br>C07C 259/06 |  | (45) 공고일자   | 2002년11월13일   |
|   |  | (11) 등록번호   | 10-0312097    |
|   |  | (24) 등록일자   | 2001년10월05일   |
| (21) 출원번호                                 | 10-1996-0700667  | (65) 공개번호   | 특1996-0703843 |
| (22) 출원일자                                 | 1996년02월09일  | (43) 공개일자   | 1996년08월31일   |
| 번역문제출일자                                   | 1996년02월09일  |             |               |
| (86) 국제출원번호                               | PCT/JP1994/01284   | (87) 국제공개번호 | WO 1995/04715 |
| (86) 국제출원일자                               | 1994년08월03일  | (87) 국제공개일자 | 1995년12월16일   |
| (81) 지정국                                  | 국내특허 : 대한민국 미국 중국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴   |             |               |
| (30) 우선권 주장                               | 93-218124 1993년08월09일 일본(JP)   |             |               |
| (73) 특허권자                                 | 가네보 가부시기가이샤  |             |               |
| (72) 발명자                                  | 일본 도쿄도 131 스미다구 스미다 5초메 17반 4고<br>히라야마 료이치<br>일본국534호고겐아카시시후타미초니시후타미44 5반3-112고<br>츠키다 다카히로<br>일본국 534 오오사카후 오오사카시 미야코지마구 도모부치초 1초메 6반 9-101고<br>야마모토 미노루<br>일본국 534 오오사카후 오오사카시 미야코지마구 미야코지마미나미도리 2초메 12반 2-707고<br>이케다 쇼지<br>일본국 658 호고겐 고베시 히가시나다구 니시오카마토1초메 6반 8-402고<br>사카모토 후미오<br>일본국 574 오오사카후 다이토시 가와나카신마치 16반 504고<br>오바타 유지<br>일본국 534 오오사카후 오오사카시 미야코지마구 도모부치초 1초메 3반 22-513고<br>마츠오 고노미<br>일본국 534 오오사카후 오오사카시 미야코지마구 미야코지마미나미도리 2초메 12반 2-602고 |             |               |
| (74) 대리인                                  | 박종혁, 정진상, 장용식  |             |               |

**심사관 : 고태욱**

(54) 아실페닐글리신 유도체 및 그 화합물을 유효성분으로하는,콜라게나제활성증진에기인한질환의예방 및치료제

**명세서**

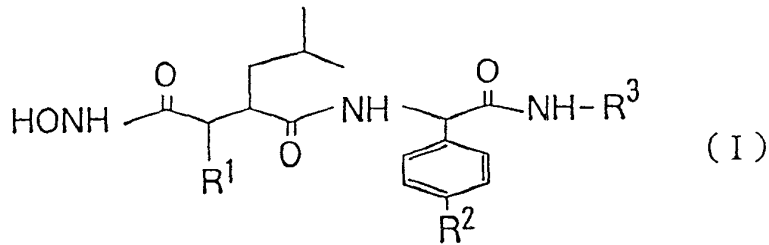
**도면의 간단한 설명**

<1> 제 1도는 애주번트 관절염 예방시험 (시험예3)에 있어서의 애주번트 비접종 발의 용적의 시간에 따른 변화를 도시한다.

**발명의 상세한 설명**

<2> (기술분야)

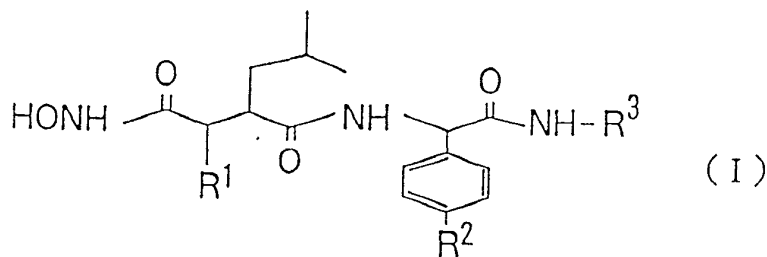
<3> 본 발명은 콜라게나제(collagenase) 저해작용을 갖는 신규의 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염(鹽) 및 이들을 유효성분으로 하는, 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환의 예방 및 치료 제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 하기식(1)



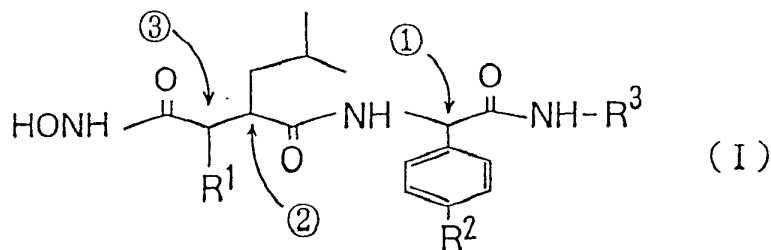
- <5> (식중,  $R^1$ 은 수소원자, 메틸기, 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기를 나타내고,  $R^2$ 는 수소원자, 수산기, 플루오르원자 또는 탄소수 1~4의 직쇄 혹은 분지쇄상 알킬기를 나타내고,  $R^3$ 은 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타낸다.)로 표시되는 신규의 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염 및 이들을 유효성분으로 하는, 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환의 예방제 및 치료제에 관한 것이다.

### 배경기술

- <6> 콜라게나제는 결합조직 매트릭스의 대사(代謝)에 관여하는 효소로, 이 효소활성의 증진은 관절 질환, 골흡수질환, 치주(齒周) 질환, 각막개양, 표피수포증 등, 각종 질환의 주된 원인으로 생각되고 있다.
- <7> 예컨대, 만성 관절류마티스, 변형성 관절증 등의 관절질환에는 콜라게나제 활성의 증진이 그라벨레제(E.M. Gravaliese) 등에 의해 보고 [Arthritis Rheum., 34(9), 1076(1991)] 되어 있다.
- <8> 골흡수질환은 골형성과 골흡수로 되는 골의 리모델링 과정이 골흡수에 치우친 사실에 의한 질환으로, 고칼슘혈증, 골조송증 등이 알려져 있다.
- <9> 이들 질환의 흡수증진에 대해서는 종래 카테프신 L등의 시스테인프로테아제의 관여가 주목되고 있었으나, 최근에 콜라게나제로 관여하고 있다는 에버츠(V. Everts) 등의 보고 [J. Cell. Physiol. 150, 221 (1992)] 가 있다.
- <10> 따라서 콜라게나제에 대하여 저해활성을 갖는 화합물은, 콜라게나제 활성이 증진하고 있는 질환의 치료약이 될 가능성이 있는 사실로 인하여, 콜라게나제 저해활성을 갖는 각종 화합물이 연구되고 있다 (가령, 특개소 62-103052호, 특개소 62-230757호, 특표평 4-502008호, 미국특허 5,114,953호 등). 그러나 생체내 투여후의 혈중저해활성의 유지에 불충분한 점이 있고, 투여후 장시간에 걸쳐 생체내에서 높은 콜라게나제 저해활성을 유지하는 화합물의 개발이 요망되고 있다.
- <11> (발명의 개시)
- <12> 본 발명의 목적은, 투여후 장시간에 걸쳐 생체내에서 높은 콜라게나제 저해활성을 유지하는 신규의 화합물 및 해당 화합물을 유효성분으로 하는 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환의 예방제 및 치료제를 제공함에 있다.
- <13> 본 발명자들은 여러가지 검토를 행한 결과, 하기식(1)



- <15> (식중,  $R^1$ 은 수소원자, 메틸기, 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기를 나타내고,  $R^2$ 는 수소원자, 수산기, 플루오르원자 또는 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타내며,  $R^3$ 은 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타낸다.)
- <16> 로 표시되는 아실페닐글리신 유도체 및 약학적으로 허용되는 그것의 염이 상기 목적에 적합하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.
- <17> 본원 명세서에 있어서 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기라는, 가령 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기 또는 tert-부틸기 등을 들 수 있다.
- <18> 본 발명 화합물 중에서는 상기식(1)에 있어서  $R^1$  및  $R^3$ 이 모두 메틸기이고,  $R^2$ 가 수소원자인 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염이 생체내에서 우수한 활성을 가지고, 특히 우수하다.
- <19> 상기 식(1)에 있어서  $R^1$ 가 메틸기, 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기와 화합물에는 하기 식



(식중,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기와 같음.)

으로 표시되는 부제탄소(不齋炭素) ①, ② 및 ③에 유래하는 입체 이성체가, 그리고  $R^1$ 이 수소 원자인 화합물에는 부제탄소 ① 및 ②에 유래하는 입체 이성체가 존재하나, 본발명 화합물에는 이들 입체 이성체 및 이들 혼합물이 포함된다.

이들 입체 이성체 중에서는 부제탄소 ①에 있어서의 입체 배치가 (S), 부제탄소 ②에 있어서의 입체 배치가 (R)인 화합물이 활성이 강하고 바람직하다.

본발명 화합물(1)의 구체예로는 가령 이하의 것을 들 수 있다.

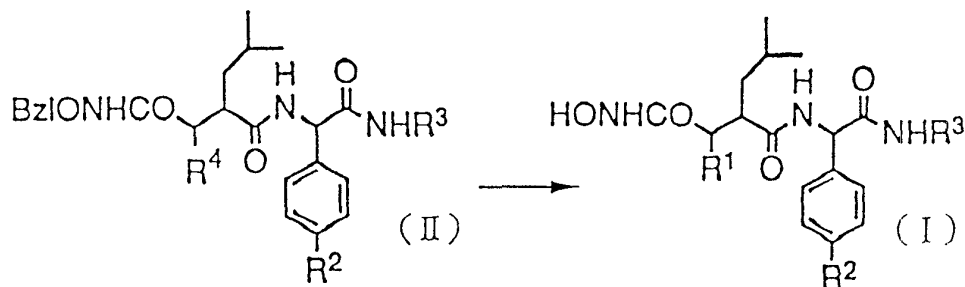
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-P-히드록시페닐글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(R)-모노폴리노메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-모노폴리노메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(R)-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(R)-메틸아미노메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-메틸아미노메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드
- [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드

그 중에서도 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 (실시예 5의 화합물)가 생체내에서의 활성이 우수하고, 특히 바람직하다.

본발명 화합물(1)의 약학적으로 허용되는 염으로는, 가령 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 등의 금속 염을 들 수 있다. 또,  $R^1$ 이 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기인 화합물에 있어서는, 염산, 질산 등의 무기산과의 및 또는 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 등의 유기산과의 염을 들 수 있다.

본발명 화합물(1) 및 약학적으로 허용되는 그것의 염은 이하에 표시하는 (A)법에 의해 제조할 수 있다.

#### (A) 법



(식중, Bzl은 벤질기를,  $R^4$ 는 수소원자, 메틸기, N-벤질-N-메틸아미노메틸 또는 모르폴리노메틸기를 나타내고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기와 같다.)

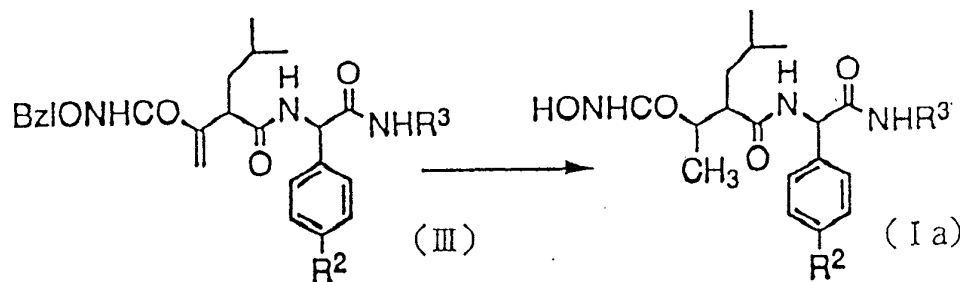
즉, 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염은 화합물(II)의 수소화 분해에 의해 제조할 수 있다. 화합물(II)의 수소화분해는 통상, 메탄올, 에탄올 등의 저급알콜 중, 필요하면 물, 염산, 아세트산, N, N-디메틸포름아미드 (이하, DMF라 약칭함.)등을 가하여 10% 팔라듐카본 등의 촉매 존재시의 수소기류하 또는 가압하의 실온 ~60°C에서 행한다.

광학활성인 화합물(1)은 광학활성인 원료화합물(II)를 수소화분해하여 제조할 수 있다. 또, 화

합물(II)의 디아스테레오 혼합물을 수소화분해하여 (I)의 제조를 행한후, 결정화 또는 여러가지의 크로마토그래피 [고속액체 크로마토그래피 (HPLC), 조제용 박층 크로마토그래피 (P. TLC) 등] 의 수단으로 분리를 행하고, 광학활성인 화합물(I) 을 제조할 수도 있다.

<43> 본발명 화합물(1) 중  $R^1$ 이 메틸기인 화합물(1a)은 하기 (B) 법에 의해서도 제조할 수가 있다.

<44> (B) 법



<46> (식중, Bzl,  $R^2$ ,  $R^3$ 은 상기와 같다.)

<47> 즉, 화합물(III) 을 촉매에 의해 환원시켜 화합물(1a)을 얻을 수 있다.

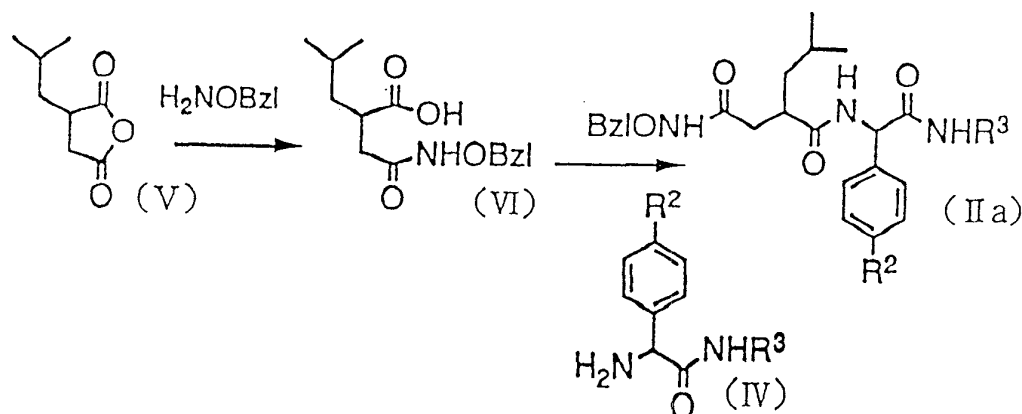
<48> 화합물(III) 의 촉매에 의한 환원반응은 상기 (A) 법에 제시한 수소화분해와 같은 조건을 이용할 수 있다,

<49> (B) 법에 있어서 광학활성인 화합물(1a)은 광학활성인 원료화합물(III) 을 이용하여 반응을 행하고, 디아스테레오 혼합물로서 얻어지는 (1a) 를 상기 수단에 의해 분리하여 얻을 수 있다.

<50> 이상의 방법 (A법 또는 B법)에 의해 얻어지는 본발명 화합물(I)을 통상법에 의해 약학적으로 허용되는 염으로 변환시킬수 있다.

<51> 다음에, 상기 (A)법 및 (B)법에서 이용하는 원료화합물 제조방법에 대하여 설명한다.

<52> 상기 (A)법에서 이용되는 원료화합물(II)중,  $R^4$ 가 수소원자인 화합물(IIa) 은 이하의 방법에 의해 제조할 수 있다.



<54> (식중, Bzl,  $R^2$ ,  $R^3$ 은 상기와 같다.)

<55> 즉, 우선 공지의 산무수물(V) 와 당량의 0-벤질히드록실아민을 에테르, 테트라히드로푸란 (이하, THF 라 약칭함.) 또는 이들의 혼합용액내의 -78~ 0℃에서 1~5 시간 반응시켜 화합물(VI)을 얻는다.

<56> 이어서, 화합물(VI)과 아미노체(IV)를 축합 (縮合) 한다. 이 축합반응은 DMF, THF 또는 디클로로메탄 등의 비프로톤성 용매중에서 펩티드 합성에 이용되는 통상의 축합제, 가령 디시클로헥실카보디이미드 (이하, DCC 라 약칭함.), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노 프로필) 카보디이미드 · 염산염 (이하, WSC 라 약칭함.)등을 이용하여 행할 수 있다. 반응은 통상 0℃~실온에서 2~24시간동안 행한다. 반응에 제공되는 화합물의 몰비는 아미노체(IV) 1몰에 대하여 통상, 화합물(VI) 0.8~1.5몰, 축합제 1.0~1.5몰이다.

<57> 또, 화합물(VI)과 아미노체(IV)의 축합은 혼합산무수물법에 의해 행할 수 있다. 이 경우, 상기과 같은 비프로톤성 용매에 화합물(VI)을 용해하여 트리에틸아민이나 N-메틸모르폴린 등의 3급아민을 당량 첨가한 후, 바람직하게는 -20~5℃에서 에틸클로로포르메이트 등의 클로로카본에스테르 또는 염화피바로일 등의 산염화물을 첨가하여 혼합산 무수물을 조제한다. 이어서 아미노체(IV)를 첨가하여 바람직하게는 2~8 시간 동안, 0℃~실온에서 반응시켜 목적하는 화합물(IIa) 을 얻을 수 있다.

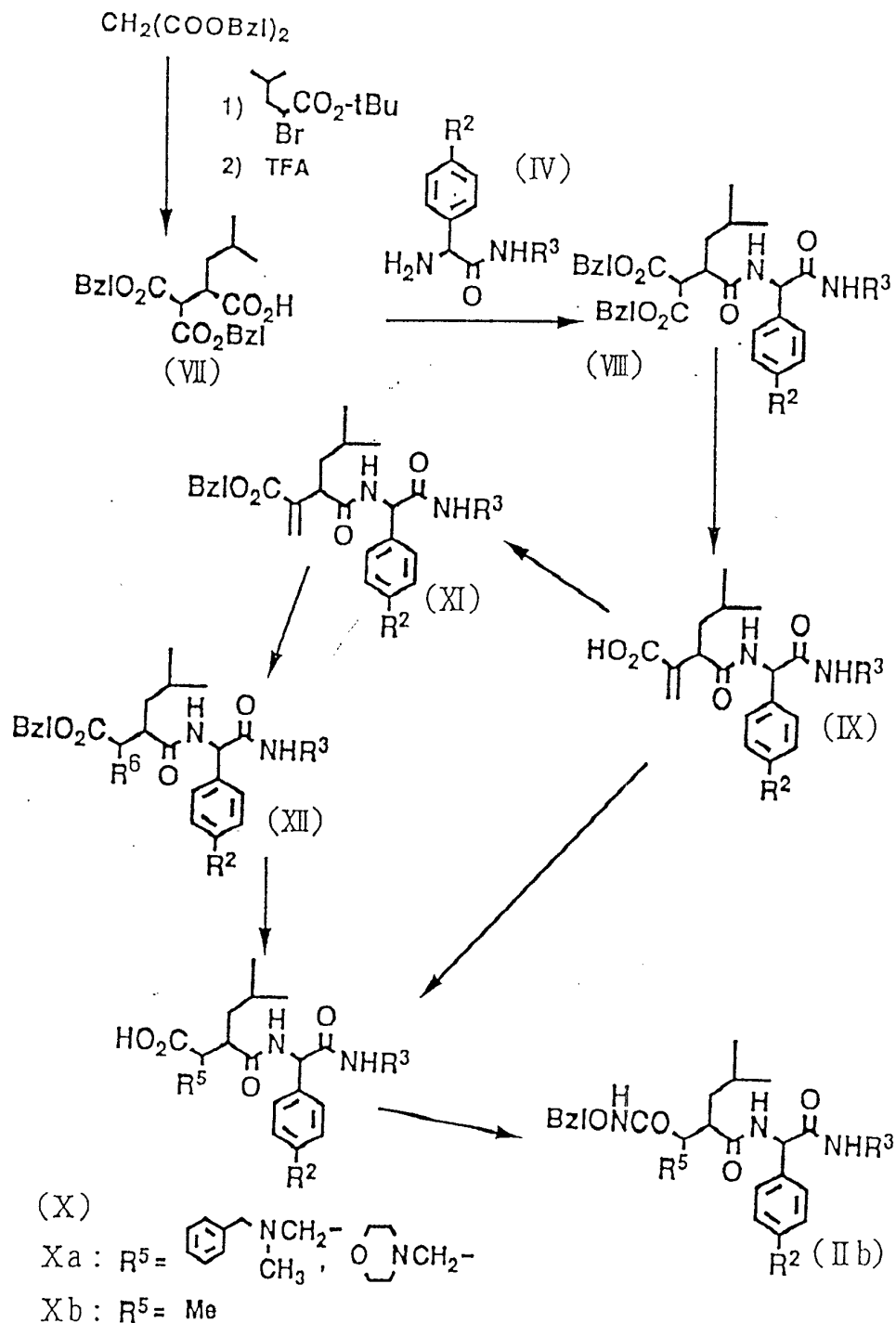
<58> 또한, 반응에는 아미노체(IV) 1몰에 대하여 화합물(VI) 0.8~1.2몰, 클로로카본에스테르 또는 산염화물 1.0~1.2몰을 통상 사용한다.

<59> 광학활성인 화합물(IIa) 은 광학활성인 화합물(VI)과 D- 혹은 L- 페닐글리신으로 조제한 광학활성인 아미노체(IV)를 반응시킴으로써 얻어진다. 광학활성인 화합물(VI)은 상기 방법에 의해 제조한 (VI) 의 라세미체를 가령 신킨리딘 또는 D-1-페닐에틸아민 등의 광학활성 아민을 분할제로 하고, 통상법에 따

라 광학분할하여 얻을 수 있다.

<60>

상기 (A)법에서 사용되는 원료화합물(II)중, R<sup>4</sup>가 메틸기, N-벤질-N- 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기인 화합물(IIb)는 이하 방법으로 제조할 수 있다.



<62>

(식중, R<sup>5</sup>는 메틸기, N-벤질-N-메틸아미노메틸기, 또는 모르폴리노메틸기를 R<sup>6</sup>은 N- 벤질-N- 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기를, TFA는 트리플루오로아세트산을 나타내고, Bzl, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>은 상기와 같다.)

<63>

즉, 우선, 말론산디벤질을 DMF중 칼륨 t-부톡시드 존재하 2-브로모-4- 메틸펜탄산 t- 부틸에스테르 (공지의 2-브로모-4- 메틸펜탄산을 통상법에 의해 2-메틸프로펜과 반응시켜서 조제할 수 있다.)와 반응시키고, 얻어진 t-부틸에스테르체를 트리플루오로아세트산으로 산분해하여 카르복실산 유도체(VII)를 얻었다.

<64>

다음에 카르복실산 유도체(VII)와 아미노체(IV)를 상기의 축합제에 의한 방법 또는 혼합산무수물법에 의해 축합시킨다. 이어서 얻어진 디벤질에스테르체 (VIII)를 수소화분해하고, 얻어진 디카르복실산과 포름알데히드와의 반응에 의해 α- 메틸렌카르복실산 유도체(IX)를 얻는다. 디벤질에스테르(VIII)의 수소화분해의 반응조건은 상기 화합물(II)의 수소화분해조건 외에 수소원으로서 포름산, 포름산암모늄 등을 사용하여, 10% 팔라듐탄소, 라네이 니켈 등의 환원촉매 존재하에 반응시키는 방법도 있다. 디카르복실

산과 포름알데히드와의 반응은, 디카르복실산과 당물의 염기 (가령 피페리딘 등) 및 크게 과잉한, 바람직하게는 5~6 배 몰량의 포름알데히드의 수용액을 혼합하여 실온에서 하루밤동안 교반하고, 그후 다시 1~2 시간동안 가열환류하는 것이 좋다.

<65> 다음에, 화합물(IX)과 N- 벤질메틸아민 또는 모르폴린을 반응시켜서, 식(X) 에 있어서 R<sup>5</sup>가 N-벤질-N- 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기인 화합물 Xa를 얻는다. 반응은, THF등의 용매내에서 혹은 용매없이, 등몰 내지 30배몰의 N-벤질메틸아민 또는 모르폴린을 사용하여 실온 ~ 100℃에서 수시간 내지 24시간동안 행하는 것이 바람직하다.

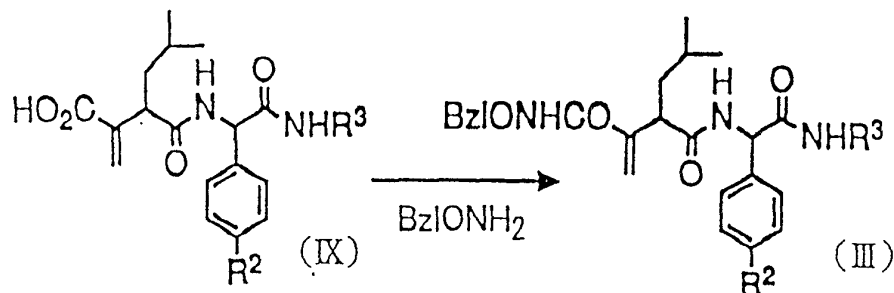
<66> 또, 화합물 Xa는 화합물(IX)을 벤질에스테르화하여 화합물(XI)로 하고, 여기에 N- 벤질메틸아민 또는 모르폴린을 반응시켜서 화합물(XII)로 한 후, 화합물 (XII)를 수소화 분해하여 제조하는 것도 가능하다.

<67> 한편, 식(X)에 있어서, R<sup>5</sup>가 메틸기인 화합물 Xb는 화합물(IX)을 촉매에 의해 환원시켜 얻을 수 있다. 이 경우, 상기 (B)법에서 설명한 촉매에 의한 환원과 같은 반응조건을 적용할 수 있다.

<68> 최후로, 화합물(X) 와 0- 벤질히드록실아민을 상기 OCC 혹은 WSC 등의 축합제를 사용하는 방법 또는 혼합산무수물법으로 축합하여 상기 식(II)에 있어서 R<sup>4</sup>가 메틸기, N-벤질-N-메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기인 화합물, 즉 화합물 (IIb)를 얻는다.

<69> 광학활성인 화합물(IIb)를 얻는데는, 우선 광학활성인 카르복실산(VII)과 광학활성인 아미노체(IV)를 사용하여 광학활성인 화합물(IX)을 조제한다. 이어서, 환원반응 또는 모르폴린 혹은 N- 벤질메틸아민과의 반응에 의해 화합물(X)를 디아스테레오 혼합물로서 얻는다. 그후, 결정화 또는 HPLC 등의 수단으로 목적하는 입체 이성체를, 분리하고, 이어서 0- 벤질히드록실아민과 축합시켜서 광학활성인 화합물(IIb)를 얻는다. 또한, 디아스테레오혼합물인 화합물(X)을 0- 벤질히드록실아민과 축합시켜 얻을 수 있는 화합물(IIb)의 디아스테레오 혼합물을 상기과 동일한 수단으로 분리하여 광학활성인 화합물(IIb)를 얻을 수 있다.

<70> (B) 법에서 사용하는 원료화합물(III)은 상기 화합물(IX)에서 이하 방법으로 조제할 수 있다.



<72> 즉, 상기 화합물(X)과 0- 벤질히드록실아민과의 축합인 경우와 동일하게, 화합물(IX)과 0-벤질히드록실아민을 축합제에 의해 또는 혼합산무수물법에 의해 축합함으로써 화합물(III)을 얻을 수 있다.

<73> 광학활성인 화합물(III)은 화합물(IX)의 광학활성체와 0- 벤질히드록실아민을 반응시켜서 용이하게 얻을 수 있다.

<74> 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염은 경구 또는 비경구로적으로 사람에게 투여된다.

<75> 경구투여의 제형은, 정제, 과립제, 분말제, 세립제(細粒劑), 정(硬)캡슐제 등의 고형제제 외에 시럽제, 연캡슐제 등의 액제가 포함된다.

<76> 이같은 제제는 통상법에 의해 제조가능하고, 정제, 과립제, 분말제 또는 세립제는 본 발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염과, 가령 젤라틴, 전분, 결정셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로스, 활석 등의 통상 사용되는 의약 첨가물을 혼합하여 제조되고, 경캡슐제는 상기 세정제 또는 분말제를 적당한 캡슐에 충전하여 제조된다.

<77> 또, 시럽제는 백당, 카르복시셀룰로스 등을 함유하는 수용액에 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염을 용해 또는 현탁하여 제조되고, 연캡슐제는 지질부형제(脂質賦形劑), 가령 식물유, 유성예멀션, 글리콜 등에 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염을 용해 또는 현탁하고 연캡슐에 충전하여 제조된다.

<78> 비경구투여의 제형은, 주사제 외에 좌약, 질좌약 등의 좌제, 분무제 등의 경비투여제 등이 예시된다.

<79> 이들 제제는 통상법에 의해 제조가능하고, 가령 주사제는 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염을 생리식염수 또는 지질부형제, 가령 식물유, 유성예멀션, 글리콜 등에 용해 또는 유화시켜 무균적(無菌的)으로 앰플 또는 바이알에 봉입함으로써 제조된다.

<80> 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염의 투여량은 환자의 연령, 성별 또는 체중 또는 증상 등에 따라 다르나, 일반적으로는 화합물(1)로서 0.1~200mg/kg체중/일(日), 바람직하게는 1~100mg/kg체중/일이 적량이고, 이것을 1일 1회 또는 2 ~ 4회 나누어 투여한다.

<81> 본발명 화합물은, 생체내에 투여후 장시간에 걸쳐 강한 골라게나제 저해활성을 나타내고 경구흡수성에도 우수하다. 이 사실은 동물을 이용한 시험에 있어서도 확인되고 있다 (하기 시험예 1 및 2참조).

- <82> 적혈구 침강속도 및 발의 부음 (애주번트(Adjuvant)비접종 발바닥 의 용적증가) 을 지표로 하여 애주번트관절염모델로 관절염에 대한 효과를 검토하였던 바, 본발명 화합물은 우수한 효과를 갖는 것이 확인되었다 (하기 시험에 3참조).
- <83> 그리고 골흡수의 지표인 소변중 히드록시프로린 (대 크레아티닌 비)및 혈청칼슘농도 상승에 대한 억제작용도 확인되었다 (하기 시험에 3참조).
- <84> 또, 칼슘이 결핍된 음식으로 사육한 래트에 본발명 화합물을 투여하여 소변중의 히드록시프로린량 (대 크레아티닌 비) 을 지표로 하여 골흡수억제효과를 검토하였던 바, 본발명 화합물은 소변중의 히드록시프로린량 (대 크레아티닌 비) 을 저하시켰다 (하기 시험에 4참조).
- <85> 한편, 본발명 화합물은 저독성이다.
- <86> 가령, 실시예 5의 화합물을 마우스에 경구투여 (3000mg/kg 체중) 하였으나 사망에는 확인되지 않았다.
- <87> 따라서, 본발명 화합물(1) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염은 콜라게나제의 증진에 기인하는 질환, 가령 만성관절류마티스, 변형성관절증 등의 관절질환, 고칼슘혈증, 골조송증 등의 골흡수성질환의 예방 및 치료 약으로서 유용하다.
- <88> 이하에 시험예를 기재하고, 본발명의 작용 및 효과를 상세히 설명한다.
- <89> [시험예 1] 콜라게나제 활성저해율 (마우스사용)
- <90> 1. 시험화합물
- <91> · 화합물A . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드
- <92> ( 실시예 1의 화합물 )
- <93> · 화합물B . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P- 히드록시페닐) 글리신-N- 메틸아미드 (실시예 2의 화합물)
- <94> · 화합물C . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(모르폴리노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 · 염산염 (실시예 4의 화합물)
- <95> · 화합물D . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 (실시예 5의 화합물)
- <96> · 화합물E . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 (실시예 6의 화합물)
- <97> · 화합물F . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 ( 실시예 7의 화합물 )
- <98> · 화합물G . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드 (실시예 8의 화합물)
- <99> · 화합물H . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P- 이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드 (실시예 9의 화합물)
- <100> · 공지화합물X . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-O-메틸티로신-N- 메틸아미드 (특개소 62-103052호 기재의 화합물)
- <101> · 공지화합물Y . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-(2- 티에닐) 티오메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N- 메틸아미드(특표평 4-502008호 기재의 화합물 )
- <102> · 공지화합물Z . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-트립토판-N- 메틸아미드 (미국특허 5,114,953호 공보 기재의 화합물 )
- <103> 2. 시험방법
- <104> 시험화합물을 0.5% CMC에 현탁하여 마우스에 1군 3마리로 하여 경구투여 (시험화합물의 투여량 30mg/ks) 하고, 일정시간후에 복부대정맥에서 헤파린 존재하에 채혈하여 방냉하였다. 이것을 4℃하에서 10,000rpm으로 5분간 원심분리하여 혈장을 얻었다. 이 혈장 400 μl 에 증류수 600 μl 을 첨가하여 100℃로 10분간 가열하였다. 냉각후, 10,000rpm 으로 5분간 원심분리후, 미량한외여과유닛(몰컷트 11, 밀리포어) 로 여과하여 콜라게나제 활성측정용 시료(A) 로 하였다. 이 시료를 사용하여 하기 측정법에 따라 혈중 콜라게나제 활성저해율을 구하였다.
- <105> 상기 시료(A) 를 측정용 완충액 (0.2M 염화나트륨, 5mM 염화칼슘, 0.05% Brij-35 및 0.02% 아지드화나트륨을 함유하는 50mM 트리스염산완충액, pH 7.5) 에 용해한 기지량 (既知量) 의 콜라게나제 (특개평 3-103178호 기재의 방법에 의해 조제한 콜라게나제를 사용) 용액과 혼합하여, 플루오레스세인아소티오시아네이트로 표시한 I형( 型 ) 콜라겐을 기질로 하여 나가이(氷井 · 人名) 등의 방법 [Japanese Journal of Inflammation, 4, 123 (1984)]에 준하여 콜라게나제 활성 A를 측정하였다. 한편, 시험화합물이 투여되지 않은 마우스에서 채혈하여 같은 처리를 한 시료(B)에 대하여 같은 방법에 의해 콜라게나제 활성B 를 측정하여, 하기식

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



에 의해 저해율을 구하였다.

### 3. 결과

경구투여 1시간후와 3시간후에 있어서의 혈중 콜라게나제 활성저해율을 표 1에 표시한다.

표 1

| 경구투여후의 혈중의 콜라게나제 활성저해율 |     |     |
|------------------------|-----|-----|
| 시험화합물                  | 1h후 | 3h후 |
| 화합물A                   | 88  | 83  |
| 화합물B                   | 84  | 62  |
| 화합물C                   | 75  | 64  |
| 화합물D                   | 87  | 76  |
| 화합물E                   | 82  | 61  |
| 화합물F                   | 89  | 53  |
| 화합물G                   | 83  | 64  |
| 화합물H                   | 74  | 63  |
| 공지화합물X                 | 60  | 43  |
| 공지화합물Y                 | 14  | 21  |
| 공지화합물Z                 | 58  | 51  |

[시험예 2] 콜라게나제 활성저해율 (랫트사용)

#### 1. 시험화합물

· 화합물A . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 ( 실시예 1의 화합물 )

· 공지화합물X . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-O-메틸티로신-N- 메틸아미드 (특개소 62-103052호 기재의 화합물 )

#### 2. 시험방법

마우스 대신 랫트 (1군 3마리) 를 사용하여 시험화합물 투여량을 100mg/kg 으로 하는 것 이외는 시험예 1과 같다.

#### 3. 시험결과

경구투여 1시간후, 3시간후와 6시간후에 있어서의 혈중 콜라게나제 활성저해율을 표2에 표시한다.



표 2

| 경구투여후의 혈중의 콜라게나제 활성저해율 |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|
| 시험화합물                  | 1h후 | 3h후 | 6h후 |
| 화합물A                   | 100 | 91  | 64  |
| 공지화합물X                 | 45  | 44  | 33  |

[시험예 3] 관절염 모델에 의한 시험

### 1. 시험화합물

· 화합물D . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 (실시에 5의 화합물)

· 공지화합물Y . . . [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-(2-티에닐) 티오메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N- 메틸아미드(특표평 4-502008호 기재의 화합물 )

### 2. 시험방법 및 평가항목

8 주생( 週生 )와 웅성( 雄性 )루이스제 래트 [니혼 찰츠 리버(주 )] 를 1군 7마리로 하여 4군 (정상 대조군 (正常材照群) 및 콘트롤군 각 1군, 시험화합물 투여군 2군) 으로 나누었다.

콘트롤군 및 시험화합물 투여군의 래트의 오른쪽 발바닥에 1마리당 0.6mg의 *M. butyricum* 가열사균( 加熱死菌 )을 함유하는 유동 파라핀 현탁액 0.1ml를 접종하여 애주번트 관절염을 야기하였다. 시험화합물을 0.5% CMC로 현탁하여 100mg/kg 비율로 애주번트접종 직후 및 그 후 12시간마다 시험화합물 투여군의 래트에 20일간 투여하였다.

콘트롤군의 래트에는 애주번트 접종직후 및 그 후 12시간마다 0.5% CMC를 20일간 투여하였다.

정상대조군의 래트에는, 애주번트는 접종하지 않고, 시험화합물 투여에 대응하여 0.5% CMC 만을 투여하였다.

평가항목 및 그 측정방법은 이하와 같다.

#### 1) 발바닥 용적

애주번트 접종직후 및 접종후 3, 7, 10, 14, 17 및 20일째에 발용적측정장치를 이용하여 발바닥 용적을 측정하였다. t- 검정법에 의해 콘트롤군에 대한 시험화합물 투여군의 유의성( 有意性 )을 검정하였다.

#### 2) 적혈구 침강속도

21일째에 전부 채혈하여 시료로 하였다.

적혈구침강속도측정장치 (마츠요시식 혈침대( 血沈台 )를 이용하여 측정하고, 둔네트(Dunnett)법에 의해 콘트롤군에 대한 시험화합물 투여군의 유의성을 검정하였다.

#### 3) 혈청칼슘농도

상피 2) 와 동일한 시료에 대하여 칼슘테스트와코 (와코준야쿠) 를 사용하여 측정하고 둔네트법에 의해 콘트롤군에 대한 시험화합물 투여군의 유의성을 검정하였다.

#### 4) 소변중 히드록시프롤린

20일째의 시험화합물 최종투여후에 래트를 다시 케이지로 옮기고, 절식, 절수하에 하루 밤동안 채뇨하여 시료로 하였다. 이하의 방법에 의해 소변량, 크레아티닌 및 히드록시프롤린을 정량하여 소변중 히드록시프롤린량을 대 크레아티닌 비로서 산출하고, 튜케이(Tukey) 법에 의해 콘트롤군에 대한 시험화합물 투여군의 유의성을 검정하였다. 크레아티닌의 정량에는 크레아티닌테스트와코 (와코준야쿠) 를 이용하였다.

히드록시프롤린은 소변을 6N 염산가수분해후, 고속액체크로마토그래피 장치로, 이온교환컬럼( 히다치겔 # 2619 )을 이용하여 분리하고, 0-프탈알데히드와 반응시켜 히드록시프롤린 유도체로 한 후, 형광광도계를 이용하여 측정하였다.

### 3. 시험결과

#### 1) 발바닥 용적

제 1도에 애주번트 비접종 발바닥 용적의 시간경과에 따른 변화를 도시한다. 도면에 있어서, 절선(折線) n, c, y, d는 각각 이하의 군의 발바닥 용적을 나타낸다.

n: 정상군

c: 콘트롤군



&lt;155&gt;

표 4에 혈청칼슘농도를 표시한다.

표 4

| 투여군      | 혈청칼슘농도 (mg/dl)          |
|----------|-------------------------|
| 정상대조군    | 8.6 ± 0.1               |
| 컨트롤군     | 9.5 ± 0.1               |
| 화합물D 투여군 | 8.9 ± 0.1 <sup>**</sup> |
| 화합물Y 투여군 | 9.0 ± 0.1               |

<sup>\*\*</sup> P < 0.01 ( 대컨트롤군 )

&lt;157&gt;

화합물D 는 혈청칼슘농도의 증가를 상당히 억제하였으나 화합물Y에는 이같은 효과는 확인되지 않았다.

&lt;158&gt;

4) 소변중 히드록시프롤린

&lt;159&gt;

표 5에 소변중 히드록시프롤린의 측정결과 (대 크레아티닌 비) 를 표시한다.

표 5

| 투여군      | 소변중 히드록시프롤린량<br>( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 크레아티닌) |
|----------|--|
| 정상대조군    | $71.8 \pm 2.6$                                   |
| 컨트롤군     | $94.3 \pm 1.8$                                   |
| 화합물D 투여군 | $78.4 \pm 6.1$                                   |
| 화합물Y 투여군 | $107.1 \pm 6.5$                                  |

&lt;161&gt;

화합물D는 소변중 히드록시프롤린 증가를 억제하는 경향을 보였다.

&lt;162&gt;

[시험예 4] 골흡수억제시험

&lt;163&gt;

## 1. 시험화합물

&lt;164&gt;

· 화합물D ··· [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸  
아미드 (실시예 5의 화합물)

&lt;165&gt;

· 공지화합물Y ··· [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3(S)-(2- 티에닐)  
티오메틸숙시닐]-L- 페닐알라닌-N- 메틸아미드 (특표평 4-502608호 기재의 화합물 )

&lt;166&gt;

## 2. 시험방법

&lt;167&gt;

6 주생 위스터(Wister)계 웅성랫트 (일본 에스엘시(SLC)(주))를 칼슘결핍된 음식 (오리 엔탈 효  
모 (주), 칼슘 0.0105-0.012%, 인 0.62%) 으로 사육을 시작하고, 6일째에 화합물D 또는 화합물Y 를  
100mg/kg, 0.5% CMC 현탁액으로 하여 경구투여하고, 그 직후부터 16시간 동안 물은 주면서 단식하는 조건  
에서 채뇨하여 시험예 3기재의 방법으로 소변량, 소변중 히드록시프롤린, 크레아티닌을 정량하여 소변중  
히드록시프롤린의 크레아티닌비를 산출하였다. 튜케이법에 의해 컨트롤군에 대한 시험화합물 투여군의 유  
의성을 검정하였다.

&lt;168&gt;

## 3. 시험결과

<169> 표 6에 소변중 히드록시프롤린의 크레아티닌 비를 표시한다.

표 6

| 투여군      | 소변중 히드록시프롤린량<br>( $\mu\text{g}/\text{mg}$ 크레아티닌) |
|----------|--|
| 정상대조군    | 134 $\pm$ 7                                      |
| 컨트롤군     | 174 $\pm$ 7                                      |
| 화합물D 투여군 | 144 $\pm$ 5*                                     |
| 화합물Y 투여군 | 161 $\pm$ 3                                      |

\*  $P < 0.05$  (대 컨트롤군)

<171> 정상대조군에 비교하여 컨트롤군의 소변중 히드록시프롤린의 크레아티닌 비는 상당히 증가하였다. 이 증가를 화합물Y는 거의 억제하지 않았으나 화합물D는 컨트롤군에 대하여 상당히 억제하였다.

<172> (발명의 실시하기 위한 최적의 형태)

<173> 이하에 참고예, 실시예를 들어 본 발명은 더욱 상세히 설명한다.

<174> 참고예 1

<175> [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미노 [일반식(JJa)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

<176> (1) 4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시산: 디히드로-3(RS)-(2-메틸프로필)-2,5-푸란 디온 124g 을 에테르 400ml에 용해하여 염산 0-벤질히드록시아민 128g 을 탄산칼륨으로 중화한 에테르용액 400 ml를 0℃로 적하하였다. 3.5시간동안 교반한후 생기는 백색 고체를 여과하여 수거하였다. 에테르와 아세트산에틸의 혼합용매 (에테르/아세트산 에틸 = 2/1) 300ml 로 세정함으로써 4-(N-벤질옥시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시산 98.6g을 얻었다.

<177> 이어서, 얻어진 4-(N-벤질옥시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시산 98.6g을 DMF 2000ml 에 용해하고, D-1-페닐에틸아민 42.8g을 DMF 1000ml 에 용해하여 가하고 밤새도록 실온에서 방치하였다.

<178> 얻어진 결정은 재차 DMF 2000ml 에서 재결정하였다.

<179> 얻어진 결정에 2N 염산 600ml를 가하고, 아세트산에틸 500ml으로 추출하여, 물로 세척한후 황산 마그네슘상에서 건조하였다.

<180> 용매를 감압하에서 종류제거함으로써 4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시산 30.5g을 얻었다.

&lt;181&gt;

용점: 93~95℃

$$[\alpha]_D = +21^\circ \quad (C=0.5, \text{MeOH})$$

 $^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \delta: 0.85(6\text{H}, t), 1.12-1.22(1\text{H}, m), 1.37-1.60(2\text{H}, m),$ 
 $2.05(1\text{H}, dd), 2.24(1\text{H}, dd), 2.64-2.73(1\text{H}, m), 4.76(2\text{H}, s), 7.38(5\text{H}, s), 11.0(1\text{H}, s), 12.2(1\text{H}, s).$ 

&lt;183&gt;

(2) N-벤질옥시카르보닐-L-페닐글리신-N-메틸아미드:

&lt;184&gt;

N-벤질옥시카르보닐-L-페닐글리신 35.2g 및 트리에틸아민 14.9g을 THF 900ml에 용해하고, 빙냉 하에서 에틸클로로포르메이트 16.0g을 적하하여 5~6℃에서 약30분간 교반하여 혼합산 무수물을 조제한 후, 메틸아민의 40% 메탄올 용액 28.7g을 가하여 빙냉하에서 2시간동안 교반하였다. 불용물을 여과분별하여 용액에 아세트산에틸을 가하고, 1노르말염산, 포화중탄산나트륨수용액 이어서 물로 차례로 세정하였다. 아세트산에틸층을 무수 황산마그네슘상에서 건조하여 감압하에 용매를 증류제거하였다. 잔류 물을 n-헥산과 에테르의 혼합용매로 세정하고, N-벤질옥시카르보닐-L-페닐글리신-N-메틸아미드 33.3g을 얻었다(수율 90.7%).

 $^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \delta: 2.55(3\text{H}, d), 4.98(2\text{H}, s), 5.16(1\text{H}, d), 7.2-7.5(10$ 
 $\text{H}, m), 7.6-7.4(1\text{H}, m), 7.95-8.2(1\text{H}, d).$ 

&lt;186&gt;

(3) [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드:

&lt;187&gt;

N-벤질옥시카르보닐-L-페닐글리신-N-메틸아미드 27g을 메탄올 400ml에 용해하고, 10% Pd/C500mg을 가하여, 3-4kg/cm<sup>2</sup>의 수소분위기하에서 촉매에 의한 환원을 행하였다. 이어서, 촉매를 여과 분별하고, 감압농축을 행하여 유(oil) 상의 L-페닐글리신-N-메틸아미드를 얻었다. 이 유상물을 DMF 400ml에 용해하고, 4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시산 24.4g WSC 17.8g을 가하여 실온에서 하루 밤동안 교반하였다. 감압농축을 행하여 얻어진 잔류물을 클로로포름 1l에 용해하고, 0.1N염산, 포화중탄산나트륨수용액, 식염수로 차례로 세정후, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 클로로포름을 증류제거하고, 얻어진 고체를 아세트산에틸/메탄올의 혼합용매에서 재결정을 행하여 무색결정 29g을 얻었다(수율 73%).

&lt;188&gt;

용점: 230 ~ 232℃

 $^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6) \delta: 0.82(3\text{H}, d, J=6.3\text{Hz}), 0.87(3\text{H}, d, J=6.3\text{Hz}), 1.0-1$ 
 $.1(1\text{H}, m), 1.35-1.55(2\text{H}, m), 1.97(1\text{H}, dd, J=7, 14.4\text{Hz}), 2.13(1\text{H}, dd, J=7.4, 14.4\text{Hz})$ 
 $, 2.57(3\text{H}, d, J=4.5\text{Hz}), 2.8-2.95(1\text{H}, m), 4.66(1\text{H}, d, J=11\text{Hz}), 4.71(1\text{H}, d, J=11\text{Hz})$ 
 $, 5.38(1\text{H}, d, J=7.8\text{Hz}), 7.2-7.4(5\text{H}, m), 8.13(1\text{H}, q, J=4.5\text{Hz}), 8.45(1\text{H}, d, J=7.8\text{Hz})$ 
 $, 10.9(1\text{H}, s).$ 
 $\text{IR} (\text{KBr}) \text{cm}^{-1}: 3292, 3224, 2960, 1660, 1646, 1566, 1538.$ 
원소분석 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여)

계산치(%) C, 67.74; H, 7.34; N, 9.87.

실측치(%) C, 67.49; H, 7.25; N, 9.73.

&lt;190&gt;

참고예 2

&lt;191&gt;

[4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(p-히드록시페닐)-글리신-N-메틸아미드 [일반식 (IIa)에 있어서 R<sup>2</sup>가 수산기, R<sup>3</sup>이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

&lt;192&gt;

4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시산 1.3g, L-(p-히드록시페닐)글리신-N-메틸아미드 0.7g (특개소 54-84546호 기재의 방법에 의해 제조하였다.)을 DMF 20ml에 용해하고, 빙냉 교반하에서 WSC 0.54g을 첨가하여 실온에서 하루밤동안 교반하였다. 감압농축을 행하여 얻은 잔류물에 클로로포름 15ml, 0.1N염산 15ml을 가하여 교반하고, 석출한 고체를 여과수거한 후, THF와 n-헥산의 혼합용매에서 재결합을 행하여 무색결정 0.54g을 얻었다.

<193> (수율 24.8%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.81(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.86(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0-1.1(1H, m), 1.35-1.55(2H, m), 1.96(1H, dd,  $J=7.14.5\text{Hz}$ ), 2.12(1H, dd,  $J=7.3, 14.5\text{Hz}$ ), 2.56(3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.6-2.7(1H, m), 4.68(1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 4.72(1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 5.25(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.67(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.36(5H, s), 7.97(1H, q,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 8.28(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.34(1H, s), 10.96(1H, s)

<195> 참고예 3

<196> [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드  
[일반식(11b)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기,  $R^5$ 가 모르폴리노메틸기인 화합물의 광학활성체 (디아스테레오머 a')]의 제조

<197> (1) 2-(R)-브로모-4-메틸펜탄산 t-부틸에스테르:

<198> 2(R)-브로모-4-메틸펜탄산(D-로이신으로 조제하였다.) 33g을 염화메틸렌 100ml에 용해하고, -40℃에서 교반하면서 2-메틸프로펜 47g을 붙여넣고, 아세트산 0.8ml를 가하여 실온에서 하루밤동안 교반하였다. 반응액을 1/2양이 되기까지 감압농축한후, 10% 탄산나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 이어서 감압농축을 행하여 2(R)-브로모-4-메틸펜탄산 t-부틸에스테르 27.4g을 얻었다.

$[\alpha]_D = +29^\circ$  ( $c = 2$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.92(3H, d), 0.95(3H, d), 1.45(9H, s), 1.7-2.0(3H, m), 4.18(1H, t).

<200> (2) 2-벤질옥시카르보닐-3(R)-히드록시카르보닐-5-메틸헥산산벤질에스테르:

<201> 디벤질말론산 68g을 DMF 500ml에 용해하고, 빙냉하에서 교반하면서 칼륨 t-부톡시드 26.5g을 조금씩 첨가하였다. 이어서 2(R)-브로모-4-메틸펜탄산 t-부틸에스테르 54.5g을 DMF 100ml에 용해한 것을 0℃에서 1시간 동안 적하하고, 0 ~ 5℃에서 4일간 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸 500ml, 포화염화암모늄 수용액 300ml를 가하여 잘 교반한 후, 유기층을 분리채취하고, 수층을 아세트산에틸 500ml로 재차 추출하였다.

<202> 유기층을 합해서 식염수로 세정하여 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압농축을 행하여 유상물을 얻었다.

<203> 이것을 실리카겔중압액체크로마토그래피 (n-헥산/아세트산에틸 = 30/1)에서 분리정제하여 2-벤질옥시-3(R)-t-부톡시카르보닐-5-메틸헥산산벤질에스테르 48.9g을 얻었다.

<204> 이어서, 이 2-벤질옥시카르보닐-3-t-부톡시카르보닐-5-메틸헥산산벤질에스테르 23.2g을 95% 트리플루오로아세트산 수용액 75ml에 용해하고, 실온에서 하루밤동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산을 감압증류제거하고, 잔류물을 염화메틸렌 100ml에 용해하여 포화 식염수로 세정후, 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 감압농축을 행하여 얻은 시료를 에테르 70ml에 용해하고, n-헥산 200ml를 가하여 석출한 결정을 여과분별하고, 농액을 감압농축하여 2-벤질옥시-3(R)-히드록시카르보닐-5-메틸헥산산벤질에스테르 12.5g을 얻었다.

$[\alpha]_D = +30^\circ$  ( $c = 2$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.77(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.0-1.1(1H, m), 1.4-1.6(2H, m), 2.8-3.0(1H, m), 3.71(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.09-5.25(2H, m), 7.2-7.4(10H, m)

<206> (3) [4-벤질옥시-3-벤질옥시카르보닐-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(VIII)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]:

<207> 4-벤질옥시-3-벤질옥시카르보닐-2(R)-이소부틸숙시닐산 23g, L-페닐글리신-N-메틸아미드 10.3g을 DMF 100ml에 용해하고, 빙냉하에서 N-히드록시벤조트리아졸 10.6g, 4-디메틸아미노피리딘 3.6g, WSC 13.3g을 가하여 실온에서 하루밤동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압농축하여 얻어진 잔류물을 아세트산에틸 800ml에 용해하고, 물, 0.1% 염산, 포화중탄산나트륨수용액 포화식염수로 세척하여 무수황산마그네슘으로 건조후, 감압농축을 행하고, [4-벤질옥시-3-벤질옥시카르보닐-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드를 무색결정으로서 얻었다 (26.6g, 수율 95%).



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.75(3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 0.82(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.0-1.1(1H, m), 1.4-1.6(2H, m), 2.56(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.2-3.35(1H, m), 3.67(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.95(2H, s, ), 5.07(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.16(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.39(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.15-7.45(15H, m), 8.11(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.74(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ).

<209> (4) [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3- 메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [일반식(IX)에 있어서  $R^2$  가 수소원자,  $R^3$  이 메틸기인 화합물의 광학활성체]:

<210> 상기 3) 에서 얻은 차합물 26g을 에탄올 600ml에 용해하고, 포름산암모늄 20g, 10% Pd/C6g 을 가하여 실온에서 1.5시간동안 교반하였다. Pd/C를 여과분리하여 얻은 여과액에 피페리딘 5.2g을 가하여 30분간 교반후, 포름알데히드 수용액 (37%) 32.7ml를 가하여 실온에서 18시간동안 교반하고, 그후 다시 1.5시간 가열환류하였다.

<211> 감압농축을 행하여 얻은 잔류물을 10% 시트르산 수용액 500ml에 용해하고, 아세트산에틸로 추출하였다. (500ml  $\times$  5회). 이어서 유기층을 10% 탄산칼슘수용액으로 추출하고(300ml  $\times$  3회), 얻어진 추출액의 pH 를 묶은 염산으로 4로 조정하고, 염화메틸렌으로 추출하였다 (400ml  $\times$  5회). 추출액을 합하여 무수황산마그네슘으로 건조후, 감압 농축을 행하여 무색결정성 분말의 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드를 얻었다 (12.3g, 수율 69%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.83(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.88(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.3-1.7(1H, m), 1.4-1.6(2H, m), 2.57(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.6-3.7(1H, m), 5.37(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.6(1H, s), 6.1(1H, s), 7.2-7.4(5H, m), 8.16(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 12.6(1H, bs).

<213> (5) [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3(RS)-(모르폴리노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [일반식(X)에 있어서  $R^2$  가 수소원자,  $R^3$  이 메틸기,  $R^5$  가 모르폴리노메틸기인 화합물의 디아스테레오머 혼합물]:

<214> 상기 (4)에서 얻은 결정 12g에 모르폴린 100ml를 가하고 40-45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2일간 교반하였다. 감압농축을 행하여 얻어진 잔류물을 5% 중탄산나트륨수용액 300ml에 용해하고, 에테르로 세정하였다. 수층을 묶은 염산으로 pH1로 용매량이 1/5~1/6 량이 되기까지 감압농축후, 클로로포름 (300ml  $\times$  5회)으로 추출하였다.

<215> 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조후, 감압농축을 행하고 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3(RS)-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 염산염(3위치의 부제탄소에 의거한 2 종의 디아스테레오머의 혼합물)11.6g을 얻었다 (수율 70%).

<216> 분석목적을 위하여 미량의 디아스테레오머 혼합물을 하기조건의 HPLC;

<217> HPLC조건 컬럼: GL사이언스(Science) 사 Inertsil ODS-2(4.6  $\times$  150mm)

<218> 이동상: 0.1% TFA수용액: 아세토니트릴 = 7:3

<219> 유량: 1ml/min

<220> 으로 분리하였던 바 한쪽의 디아스테레오머는 이하의 NMR스펙트럼을 나타내었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.84(3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 0.90(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.1-1.2(1H, m), 1.45-1.65(2H, m), 2.57(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.9-3.15(7H, m), 3.16-3.9(5H, m), 5.38(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.5(5H, m), 8.6(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.81(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

<222> (6) [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 모르폴리노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식 (Ijb) 에 있어서  $R^2$  가 수소원자,  $R^3$  이 메틸기,  $R^5$  가 모르폴리노 메틸기인 화합물의 광학활성체 (디아스테레오머 a')]:

<223> 이어서, 상기 (5)의 디아스테레오머 혼합물 2.65g, 0-벤질히드록실아민 · 염산염 1.08g, 히드록시벤조트리아졸 1g을 염화메틸렌 50ml/DMF25ml의 혼합용매에 용해하고, 빙냉하에서 WSC 1.29g을, 이어서 N-메틸모드폴린 1.2ml를 가하여 실온에서 하루밤동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, 얻어진 잔류물을 클로로포름에 용해하고, 물, 포화탄산나트륨수용액으로 세정후, 무수황산마그네슘상에서 건조하였다. 감압농축을 행하여 얻어진 고체는 이하의 HPLC 분석에 있어서, 약 5.9분 및 6.5분의 유지시간으로 용출되는 2개의 입체 이성체 (각각 디아스테레오머 a' 및 동 b' 라 한다.)의 혼합물이었다.

<224> HPLC조건 컬럼: GL사이언스사 Inertsil ODS-2(4.6 × 150mm)

<225> 이동상: 0.1% TFA수용액: 아세토니트릴 = 7:3

<226> 유량: 1ml/min

<227> (디아스테레오머 a' 및 동 b' 의 피크면적비는 약 5:1)

<228> 디아스테레오머 a' 및 동 b' 의 혼합물을 메탄올에 용해하고, 에테르를 가하여 결정화시키고 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드의 광학활성체 (디아스테레오머 a') 1.56g을 얻었다 (수율 51%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.77(3H, d, J=6.4Hz), 0.82(3H, d, J=6.4Hz), 0.85  
- 0.9(1H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.73(1H, dd, J=3.1, 11.8Hz), 1.9-2.0(2H, m), 2.5  
5-2.7(2H, m), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 3.3-3.5(4H, m), 4.76(1H, d, J=11.3Hz), 4.81(  
1H, d, J=11.3Hz), 5.45(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.45(10H, m), 8.1(1H, q, J=4.6Hz), 8.71  
(1H, d, J=8Hz), 11.0(1H, s).

<230> 참고예 4

<231> [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식 (III)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 광학활성체]

<232> 참고예 3 (4)에서 얻은 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 0.3g, 및 트리에틸아민 0.1g을 THF 20ml 에 용해하고, 빙냉교반하에서 에틸클로로포르메이트 0.108g을 가하여 10분간 교반하였다. 이어서 0-벤질히드록실아민염산염 0.144g 및 트리에틸아민 0.1g 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

<233> 불용물을 여과분별한 후, 여과액을 1N 염산, 물로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조후, 감압 농축을 행하였다.

<234> 얻어진 잔류물을 분리체취하는 박층크로마토그래피(TLC) 로 정제하고, [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 135mg을 얻었다 (34.3%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d, J=6.4Hz), 0.86(3H, d, J=6.4Hz), 1.25  
- 1.65(3H, m), 2.56(3H, d, J=4.5Hz), 3.58(1H, t, J=7Hz), 4.79(2H, s), 5.36(1H, d, J=  
7.9Hz), 5.37(1H, s), 5.58(1H, s), 7.2-7.45(10H, m), 8.21(1H, q, J=4.5Hz), 8.48(1H  
, d, J=7.8Hz), 11.4(1H, s).

<236> 참고예 5

<237> [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(N-벤질-N-메틸아미노) 메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(IIb)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기,  $R^5$ 가 N-벤질-N-메틸아미노메틸기인 화합물의 광학활성체] 제조

<238> (1) [4-벤질옥시-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(XI)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]:

<239> 참고예 3 (4)에서 얻은 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 3.0g을 DMF 50ml 에 용해하고, 탄산수소나트륨 1.5g 및 벤질브로마이드 7.7g을 가하여 실온에서 21시간동안 교반하였다. 반응액에 물 100ml을 가하고 아세트산에틸로 추출하고, 무수황산마그네슘으로 건조후, 감압 농축을 행하였다.

<240> 얻어진 잔류물을 실리카겔중압액체크로마토그래피 (n-헥산/ 아세트산에틸= 2/1)에서 분리 정제하여 [4-벤질옥시-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 2.8g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d, J=6.4Hz), 0.83(3H, d, J=6.4Hz), 1.3-1.6  
(2H, m), 1.6-1.7(1H, m), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 3.7-3.8(1H, m), 5.1-5.2(2H, m), 5.38  
(1H, d, J=7.8Hz), 5.65(1H, s), 6.17(1H, s), 7.2-7.4(10H, m), 8.19(1H, d, J=4.6Hz), 8  
.51(1H, d, J=7.8Hz)

<242> (2) [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(N-벤질-N-메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(XII)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기,  $R^5$ 가 N-벤질-N-메틸아미노메틸기

인 화합물의 광학활성체]:

<243>

상기 (1)에서 얻은 화합물 1.0g 및 N- 벤질메틸아민 0.32g을 용매없이 60℃로 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 디아스테레오머의 혼합물 (혼합비 5:1) 을 박층크로마토그래피로 정제하고 [4-벤질옥시-2(R)-이소부틸-3-(N-벤질-N- 메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 0.4g 을 단일한 광학활성체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.8(3H, d, J=6.5Hz), 0.85(3H, d, J=6.5Hz), 1.0-1.6(3H, m), 2.1(3H, s), 2.1-2.4(2H, m), 2.8(3H, s), 5.3(1H, s), 5.8(2H, s), 7.2-7.8(15H, m),

<245>

(3) [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(N-벤질-N- 메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [일반식(11b) 에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기,  $R^5$ 가 N-벤질-N- 메틸아미노메틸기인 화합물의 광학활성체]:

<246>

상기 (2)에서 얻은 광학활성체 0.4g을 메탄올 30ml 에 용해하고, 10% Pd/C100mg을 가하여 수소분위기하에서 촉매에 의한 환원을 행하였다. 이어서, 촉매를 여과 분별하고, 감압농축을 행하여 얻은 고체를 참고예 3 (6)과 같은 반응을 행하고 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(N-벤질-N- 메틸아미노) 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드의 광학활성체 0.12g을 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.8(3H, d, J=6.5Hz), 0.85(3H, d, J=6.5Hz), 1.0-1.6(3H, m), 2.1(3H, s), 2.1-2.3(2H, m), 2.75(3H, s), 2.7-3.5(2H, m), 4.1(2H, s), 4.85(2H, s), 5.5(1H, s), 7.3-7.5(15H, m).

<248>

#### 참고예 6

<249>

[4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-에틸아미드 [일반식(11a) 에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체] 의 제조

<250>

(1) N- 벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신-N- 에틸아미드:

<251>

메틸아민의 메탄올용액 대신 에틸아민의 메탄올용액을 이용한 것 이외는 참고예 1 (2)와 같이 반응을 행하고, N-벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신에서 N- 벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신-N- 에틸아미드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.03(3H, t), 2.9-3.3(2H, m), 5.03(2H, s), 5.20(1H, d), 7.2-7.6(11H, m), 8.0-8.3(1H).

<253>

(2) [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 에틸아미드:

<254>

N-벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신-N- 메틸아미드 대신 N- 벤질옥시카르보닐 -L- 페닐글리신-N- 에틸아미드를 사용하여 참고예 1 (3)과 같이 반응을 행하고, [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 에틸아미드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.82(3H, d, J=6.3Hz), 0.88(3H, d, J=6.3Hz), 0.98(3H, t, J=7.2Hz), 0.95-1.17(1H, m), 1.30-1.55(2H, m), 1.98(1H, dd, J=7.2Hz, 14.3Hz), 2.14(1H, dd, J=7.4Hz, 14.3Hz), 2.85-2.98(1H, m), 3.02-3.12(2H, m), 4.67(1H, d, J=11.1Hz), 4.71(1H, d, J=11.1Hz), 5.41(1H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.42(10H, m), 8.14(1H, t, J=5.4Hz), 8.44(1H, d, J=8.1Hz), 10.97(1H, s).

<256>

#### 참고예 7

<257>

[4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P- 플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드 [일반식(11a) 에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체] 의 제조

<258>

(1) N-벤질옥시카르보닐-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드:

<259>

문헌[Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 2359-2365(1992)]에 기재된 방법에 의해 제조된 L-(P 플루오로페닐) 글리신 220mg과 물 20ml, 탄산나트륨 551mg의 혼합물에 벤질옥시카르보닐 클로리드 244mg 의 디옥산 용액을 빙냉하에서 반응시켜 아세트산에틸로 세정후, 수용액을 염산으로 산성화하고 클로로포름으로 추출하여 황산마그네슘에서 건조하였다. 용매를 감압농축하여 N- 벤질옥시카르보닐체 460mg을 유상잔유물로서 얻었다. 이것을 N- 메틸아민과 참고예 1 (2)와 같은방법으로 반응시켜 N- 벤질옥시카르보닐-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드 262mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.8(3H, d), 5.05(2H, s), 5.11(1H, d), 5.6–5.8(1H, m), 6.0–6.2(1H, m), 6.8–7.5(9H, m).

(2) [4-(H-벤질옥시아미노)-2-(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드:

N-벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신-N- 메틸아미드 대신 N- 벤질옥시카르보닐-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드를 이용하여 참고예 1 (3)과 동일한 반응을 행하여 [4-(N-벤질옥시아미노)-2-(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P- 플루오로페닐) 글리신-N- 메틸아미드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.85(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0–1.1(1H, m), 1.35–1.52(2H, m), 1.96(1H, dd,  $J=7.0\text{Hz}$ , 14.5Hz), 2.12(1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14.5Hz), 2.57(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.8–2.9(1H, m), 4.65(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.69(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.38(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.11(2H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ , 8.9Hz), 7.35(5H, s), 7.40–7.45(2H, m), 8.13(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.47(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.95(1H, s).

참고예 8

[4-(N-벤질옥시아미노)-2-(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P- 이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드 [일반식 (IIa) 에 있어서  $R^2$ 가 이소프로필기,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

(1) N-벤질옥시카르보닐-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드:

문헌[Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 2359–2365(1992)]에 기재된 방법에 의해 제조한 L-(P-이소프로필페닐) 글리신을 참고예 7 (1)의 기재와 같이하여 N- 벤질옥시카르보닐화하고, 이어서 참고예 1 (2)와 동일하게 메틸아민과 반응시켜서 N- 벤질옥시카르보닐-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.2(6H, d), 2.75(3H, d), 5.0(2H, s), 5.18(1H, d), 5.4–5.6(1H, m), 5.9–6.1(1H), 7.1–7.3(9H, s).

(2) [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P- 이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드:

N-벤질옥시카르보닐-L- 페닐글리신-N- 메틸아미드 대신 N- 벤질옥시카르보닐-L-(P- 이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드를 이용하여 참고예 1 (3)과 같이하여 반응을 행하고 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-(P- 이소프로필페닐) 글리신-N- 메틸아미드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.82(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.87(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0–1.2(1H, m), 1.2(3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.35–1.52(2H, m), 1.97(1H, dd,  $J=6.8\text{Hz}$ , 14.5Hz), 2.12(1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 14.5Hz), 2.57(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.75–2.92(2H, m), 4.65(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 4.69(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 5.33(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35(5H, s), 8.06(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.96(1H, s).

참고예 9

[4-(N-벤질옥시아미노)-2-(R)-이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [일반식 (IIb)에 있어서  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기,  $R^5$ 가 메틸기인 화합물의 광학활성체(디아스테레오머 e')]의 제조

(1) [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3(RS)- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드

참고해 3 (4)에서 얻은 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3- 메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 11.1g을 700ml의 에탄올에 용해하고 10% Pd/C 1.0g을 가하여, 수소분위기하에 2시간동안 교반하였다. 촉매를 여과분별하고 여과액을 감압하에서 농축건고하여 [4-히드록시-2(R)-이소부틸-3(RS)- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드(3위치의 부제탄소에 의거한 2종의 디아스테레오머의 혼합물) 11g 을 얻었다. 이 고체는 이하의 HPLC 분석에 있어서 약 8.1분 및 약 9.5분의 유지시간으로 용출되는 2종의 입체이성체(각각 디아스테레오머 e' 및 f'로 한다)의 혼합물이었다.

HPLC조건 컬럼: GL사이언스사 Inertsil Prep-ODS (6 × 250mm)

&lt;277&gt;

이동상: 0.1%TFA수용액: 아세토니트릴 = 6:4

&lt;278&gt;

유량: 1ml/min

&lt;279&gt;

분석의 목적을 위하여 미량의 디아스테레오머 혼합물을 상기 조건의 HPLC로 분리한 바, 각 디아스테레오머는 이하의 NMR 스펙트럼을 표시하였다.

&lt;280&gt;

디아스테레오머 e'

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.8(3H, J=6.5Hz), 0.87(6H, d, J=6.6Hz), 0.9-1.1(1H, m), 1.3-1.6(2H, m), 2.2-2.4(1H, m), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 2.6-2.8(1H, m), 5.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.2-7.45(5H, m), 8.12(1H, d, J=4.6Hz), 8.73(1H, d, J=8.0Hz), 12.16(1H, bs).

&lt;282&gt;

디아스테레오머 f'

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.82(3H, d, J=6.5Hz), 0.86(3H, d, J=6.4Hz), 0.95(3H, d, J=7.1Hz), 1.0-1.15(1H, m), 1.45-1.6(2H, m), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 2.5-2.6(1H, m), 2.7-2.85(1H, m), 5.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.2-7.4(5H, m), 8.12(1H, d, J=4.6Hz), 8.50(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, bs).

&lt;284&gt;

(2)[4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드

&lt;285&gt;

상기 (1)에서 얻은 화합물 11g을 DMF 150ml와 염화메틸렌 200ml의 혼합물에 용해하고, 방냉하에서 0- 벤질히드록실아민 · 염산염 8.0g, 히드록시벤조트리아졸 5.5g, 및 트리에틸아민 5.1g 을 가한 후, WSC 7.8g을 가하여 실온에서 하루밤 동안 교반하였다. 반응액중에서 석출한 고체를 여과수거하고, 묶은 염산 다음에, 소량의 메탄올로 세정하고, [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드의 광학이성체의 한쪽 7.7g을 얻었다.

&lt;286&gt;

반응액 중에는 이하의 HPLC 분석에 있어서 유지시간 8.2분 및 9.6분에서 용출하는 2개의 입체이성체( 각각 디아스테레오머 e, 동 f라 한다 )가 관찰되었으나 상기 조작으로 얻어진 화합물을 이 안의 한쪽( 디아스테레오머 e) 이었다.

&lt;287&gt;

HPLC조건 컬럼: GL사이언스사 Inertsil Prep-ODS (6 ×250mm)

&lt;288&gt;

이동상: 0.1%TFA수용액: 아세토니트릴 = 5:5

&lt;289&gt;

유량: 1ml/min

&lt;290&gt;

용점: 256~257 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.76(3H, d, J=2.1Hz), 0.78(3H, d, J=2.5Hz), 0.84(3H, d, J=6.4Hz), 0.9(1H, m), 1.3(2H, m), 2.1(1H, m), 2.56(3H, d, J=4.5Hz), 2.66(1H, m), 4.77(2H, s), 5.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.42(10H, m), 8.07(1H, dd, J=4.6Hz), 8.74(1H, d, J=8.0Hz), 11.04(1H, s)

&lt;292&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 68.31; H, 7.57; N, 9.56.

실측치 (%) C, 68.08; H, 7.49; N, 9.51.

&lt;294&gt;

실시예 1

&lt;295&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [ 일반식(1) 에 있어서  $R^1, R^2$ 가 모두 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체] 의 제조

&lt;296&gt;

참고예1 에서 얻은 [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 7.3g을 메탄올 300ml에 용해하고, 10% Pd/C 200mg을 가하고, 3kg/  $\text{m}^2$ 의 수소압하에서 촉매에 의한 환원을 행하였다. 촉매를 여과분별한후, 감압농축을 행하여 얻은 잔류물을 THF메탄올의 혼합용매에서 재결정을 행하고, 표기화합물 4g을 무색결정으로서 얻었다( 수율71.8%).

&lt;297&gt;

중점 169~170 °C

$$[\alpha]_D = +97.4^\circ \quad (c = 0.2, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.87(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0-1.15(1H, m), 1.45-1.6(2H, m), 1.97(1H, dd,  $J=7.4, 14.4\text{Hz}$ ), 2.13(1H, dd,  $J=6.6, 14.4\text{Hz}$ ), 2.55(3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.8-2.95(1H, m), 5.38(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.4(5H, m), 8.13(1H, q,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 8.45(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.72(1H, s), 10.36(1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3296, 1644, 1538.

&lt;299&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 60.88; H, 7.51; N, 12.53.

실측치 (%) C, 60.78; H, 7.63; N, 12.36

&lt;301&gt;

실시예 2

&lt;302&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-히드록시페닐)글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$ 이 수소원자,  $R^2$ 가 수산기,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

&lt;303&gt;

참고예 2에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-히드록시페닐)글리신-N-메틸아미드 0.54g을 메탄올 2.0ml에 용해하고, 10% Pd/C 50mg을 가하고, 상압수소 기류하에서 촉매에 의한 환원을 행하였다.

&lt;304&gt;

촉매를 여과분별한 후, 여과액을 감압농축하여 얻은 잔류물을 분리채취용 HPLC로 분리정제하고, 표기 화합물 240mg을 무색결정으로 얻었다(수율 55.8%).

&lt;305&gt;

용점 187~188 °C

$$[\alpha]_D = +116.6^\circ \quad (c = 0.2, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.86(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0-1.15(1H, m), 1.35-1.6(2H, m), 1.95(1H, dd,  $J=7.5, 14.4\text{Hz}$ ), 2.11(1H, dd,  $J=6.8, 14.4\text{Hz}$ ), 2.55(3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.8-2.95(1H, m), 5.22(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.69(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, q,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 8.29(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.72(1H, s), 9.37(1H, s), 10.34(1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3304, 3072, 1642, 1552, 1518, 1442.

&lt;307&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 로 하여):

계산치 (%) C, 58.11; H, 7.17; N, 11.96.

실측치 (%) C, 57.88; H, 7.15; N, 11.93.

&lt;309&gt;

실시예 3

&lt;310&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$ 이 모르폴리노메틸기,  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체(디아스테레오머 a)의 제조

&lt;311&gt;

참고예 3에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드의 디아스테레오머 a' 1.5g을 메탄올 20ml, THF 20ml에 용해하고, 수소분위기하에서 촉매에 의한 환원을 행하여 촉매를 여과분별한 후, 감압농축을 행하여 고체를 얻었다. 이것을 메탄올·에테르에서 결정화시키고 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 1.06g을 단일의 광학활성체(이것을 디아스테레오머 a라 한다)로서 얻었다(수율 85.8%).



&lt;312&gt;

융점 216~217 °C (dec.)

$$[\alpha]_D = +85.1^\circ \quad (c = 0.2, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.78(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.83(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.85-0.97(1H, m), 1.35-1.46(2H, m), 1.72(1H, dd,  $J=3, 11.8\text{Hz}$ ), 1.90-1.92(2H, m), 2.15-2.35(3H, m), 2.56(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.5-2.57(2H, m), 3.4-3.45(4H, m), 5.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.2-7.45(5H, m), 8.10(1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.66(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.77(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 10.36(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3312, 1646, 1566.

&lt;314&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{H}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 하여):

계산치 (%) C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38.

실측치 (%) C, 58.43; H, 7.98; N, 12.39.

&lt;316&gt;

실시예 4

&lt;317&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드  
· 염산염 [일반식(1)에 있어서  $R^1$ 이 모르폴리노메틸기,  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체(디아스테레오머 a)의 염산염]의 제조

&lt;318&gt;

실시예 3에서 얻은 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-(모르폴리노메틸)숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드(디아스테레오머 a) 0.2g을 메탄올 5ml에 용해하고 빙냉하에서 4N-HCl 디옥산용액 1ml를 가하고, 감압농축을 행하여 표기염산염 0.2g을 무색결정으로서 얻었다(수율92%).

&lt;319&gt;

융점 150~160 °C (dec.)

$$[\alpha]_D = +88.4^\circ \quad (c = 0.2, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.85(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.95-1.1(1H, m), 1.4-1.55(2H, m), 2.57(3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.6-3.2(7H, m), 3.5-3.9(5H, m), 5.43(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.2-7.5(5H, m), 8.20(1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.92(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 10.37(1H, s), 10.84(1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1648, 1530.

&lt;321&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ 로 하여):

계산치 (%) C, 54.04; H, 7.63; N, 11.46.

실측치 (%) C, 53.76; H, 7.44; N, 11.34.

&lt;323&gt;

실시예 5

&lt;324&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$  및  $R^3$ 이 메틸기,  $R^2$ 가 수소원자인 화합물의 광학활성체(디아스테레오머 c)]의 제조

&lt;325&gt;

참고예 4에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸렌숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드의 결정 125mg을 메탄올 5ml에 용해하고, 10% Pd/C 50mg을 가하여 촉매에 의한 환원을 행하였다. 촉매를 여과분별한 후, 감압농축을 행하여 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드를 2종의 입체이성체(생성비는 약 3:1이었다. 각각 디아스테레오머 C 및 동 d라 한다.) 혼합물로서 얻었다. 하기조건하에서 분리채취용 HPLC로 정제하여 디아스테레오머 C 32mg을 얻었다(수율 36%).

&lt;326&gt;

HPLC조건 컬럼: GL사이언스사 Inertsil Prep-ODS (20.0 × 250mm)

&lt;327&gt;

이동상: 0.1%TFA수용액: 아세토니트릴 = 7:3



- <328> 유량: 10ml/min  
 <329> 유지시간 : 디아스테레오머 c 약 9분  
 <330> 디아스테레오머 d 약 11분  
 <331> ( 디아스테레오머 c의 물리적성질 )  
 <332> 융점 224~226 °C

$$[\alpha]_D = +129.6^\circ \quad (c = 0.1, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.78(3H, d, J=6.8Hz), 0.79(3H, d, J=6.3Hz), 0.85(3H, d, J=6.4Hz), 0.9-0.95(1H, m), 1.35-1.5(2H, m), 2.10(1H, m), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 2.6-2.7(1H, m), 5.47(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.4(5H, m), 8.07(1H, d, J=4.6Hz), 8.72(1H, d, J=8Hz), 10.42(1H, s).

- <334> 원소분석 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 로 하여):

계산치 (%) C, 61.08; H, 7.97; N, 11.87

실측치 (%) C, 61.06; H, 7.92; N, 11.87.

- <336> 실시예 6

- <337> [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드  
 [ 일반식(1) 에 있어서  $R^1$ 이 메틸아미노메틸기,  $R^2$ 가 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체 ]의 제조

- <338> 참조예 5에서 얻은 [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(N-벤질-N- 메틸아미노) 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드의 광학활성체 110mg을 메탄올 내에서 실시예 5와 동일하게 촉매에 의해 환원시키고, [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸-3-(N-메틸아미노메틸) 숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드의 광학활성체 50mg을 얻었다.

- <339> 융점 177~180°C

$$[\alpha]_D = +93.4^\circ \quad (c = 0.1, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.79(3H, d, J=6.4Hz), 0.84(3H, d, J=6.4Hz), 0.9-0.98(1H, m), 1.35-1.5(2H, m), 2.08(3H, s), 2.1-2.3(2H, m), 2.57(3H, d, J=4.5Hz), 2.6-2.7(1H, m), 5.46(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.4(5H, m), 8.12(1H, d, J=4.5Hz), 8.69(1H, d, J=8.1Hz).

- <341> 실시예 7

- <342> [4-(N-히드록시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 [ 일반식(1) 에 있어서  $R^1$ ,  $R^2$ 가 모두 수소원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체 ]의 제조

- <343> 참조예 6에서 얻은 [4-(N- 벤질옥시아미노)-2(R)- 이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 150mg을 실시예 1과 동일하게 촉매에 의한 환원을 행하여 [4-(N- 히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 54mg을 결정성 분말로서 얻었다.

&lt;344&gt;

융점 185~190 °C

$$[\alpha]_D = +71^\circ \quad (c=0.5, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.82(3H, d, J=6.3Hz), 0.87(3H, d, J=6.3Hz), 0.98(3H, t, J=7.2Hz), 1.04–1.16(1H, m), 1.38–1.55(2H, m), 1.97(1H, dd, J=7.5Hz, 14.4Hz), 2.13(1H, dd, J=6.9Hz, 14.4Hz), 2.83–2.95(1H, m), 3.02–3.12(2H, m), 5.39(1H, d, J=8Hz), 7.22–7.42(5H, m), 8.14(1H, t, J=5.4Hz), 8.43(1H, d, J=8Hz), 8.70(1H, bs), 10.35(1H, s).

&lt;346&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 61.87, H, 7.79; N, 12.03.

실측치 (%) C, 61.98; H, 7.85; N, 11.98.

&lt;348&gt;

실시예 8

&lt;349&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$ 이 수소원자,  $R^2$ 가 플루오르원자,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

&lt;350&gt;

참고예 7에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N-메틸아미드 320mg을 실시예 1과 같은 방법으로 촉매에 의해 환원시켜 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-플루오로페닐) 글리신-N-메틸아미드 155mg을 결정성 분말로서 얻었다.

&lt;351&gt;

융점 170~172 °C

$$[\alpha]_D = +78^\circ \quad (c=0.1, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81(3H, d, J=6.3Hz), 0.85(3H, d, J=6.3Hz), 1.0–1.1(1H, m), 1.40–1.52(2H, m), 1.96(1H, dd, J=7.3Hz, 14.4Hz), 2.12(1H, dd, J=7.0Hz, 14.4Hz), 2.6(3H, d, J=4.6Hz), 2.8–2.9(1H, m), 5.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.14(2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.4–7.45(2H, m), 8.13(1H, d, J=4.6Hz), 8.45(1H, d, J=7.8Hz), 10.34(1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3288, 2962, 1641, 1543, 1511

&lt;353&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 57.78; H, 6.85; N, 11.89.

실측치 (%) C, 57.83; H, 6.96; N, 11.84.

&lt;355&gt;

실시예 9

&lt;356&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$ 이 수소원자,  $R^2$ 가 이소프로필기,  $R^3$ 이 메틸기인 화합물의 광학활성체]의 제조

&lt;357&gt;

참고예 8에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N-메틸아미드 300mg을, 실시예 1과 같은 방법으로 촉매에 의해 환원시켜 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-(P-이소프로필페닐) 글리신-N-메틸아미드 180mg을 결정성분말로서 얻었다.

&lt;358&gt;

용점: 219 ~ 222°C

$$[\alpha]_D = +95.3^\circ \quad (c = 0.1, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.85(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0-1.08(1H, m), 1.2(6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.47-1.52(2H, m), 1.95(1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14.4Hz), 2.15(1H, dd,  $J=6.9\text{Hz}$ , 14.4Hz), 2.60(2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.80-2.92(2H, m), 5.3(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.2(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.3(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 8.4(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.7(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 10.34(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

$$\text{IR (KBr)} \text{ cm}^{-1}: 3298, 2962, 1662, 1639, 1608, 1572.$$

&lt;360&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 63.64; H, 8.28; N, 11.13.

실측치 (%) C, 63.47; H, 8.30; N, 11.13.

&lt;362&gt;

실시예 10

&lt;363&gt;

[4-(히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^5$  및  $R^3$ 이 메틸기,  $R^2$ 가 수소원자인 화합물의 광학활성체 (디아스테레오머 c)]의 제조

&lt;364&gt;

참고예 9에서 얻은 [4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 (디아스테레오머 e) 7.7g을 DMF 500ml에 현탁하고, 10% Pd/C 0.7g을 가하고, 수소 분위기하에서 4시간동안 교반하였다. 촉매를 여과분별한후, 여과액을 감압하에서 농축하고 메탄올로부터 잔류물을 재결정하여 표기화합물을 5.2g을 얻었다.

&lt;365&gt;

이 화합물은 HPLC 분석에 있어서, 실시예 5에서 제조된 디아스테레오머 c와 동일한 유지시간으로 용출되고, 또한,  $^1\text{H-NMR}$ 의 스펙트럼도 디아스테레오머 c와 일치하였다.

&lt;366&gt;

용점 217 ~ 219°C

$$[\alpha]_D = +136^\circ \quad (c = 0.1, \text{MeOH})$$

&lt;368&gt;

원소분석 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 로 하여):

계산치 (%) C, 61.87; H, 7.79; N, 12.03

실측치 (%) C, 61.70; H, 7.79; N, 11.97.

&lt;370&gt;

실시예 11

&lt;371&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 [일반식(1)에 있어서  $R^1$  및  $R^3$ 이 메틸기,  $R^2$ 가 수소원자인 화합물의 광학활성체 (디아스테레오머 c)]의 나트륨염의 제조

&lt;372&gt;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드의 광학활성체 (디아스테레오머 c) 101mg을 메탄올 20ml에 용해하고, 빙냉하에서 1/10 N 수산화나트륨 수용액 2.9ml를 가하여 5분간 교반하였다. 얻어진 용액을 감압하에서 농축건고하여 무색고체 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드나트륨염 107mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.75(3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.77(3H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 0.82(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.0(1H, m), 1.4(2H, m), 2.0(1H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.56(3H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.42(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.2-7.4(5H, m), 8.02(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.52(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

&lt;374&gt;

실시예 12

&lt;375&gt;

이와와 같이 [4-(히드록시아미노)-2(R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 (실시예 5의 화합물) 100mg을 함유하는 정제를 얻는다.

&lt;376&gt;

[처방]

| <u>성 분</u>        | <u>배합량</u> |
|-------------------|------------|
| 주성분 (실시에 5의 화합물)  | 100중량부     |
| 콘스타치 (Cornstarch) | 46중량부      |
| 미세결정셀룰로스          | 98중량부      |
| 히드록시프로필셀룰로스       | 2중량부       |
| 스테아르산마그네슘         | 4중량부       |

&lt;379&gt;

[조작]

&lt;380&gt;

주성분 콘스타치 및 미세결정셀룰로스를 혼합하고 여기에 물 50중량부로 용해한 히드록시프로필 셀룰로스를 가하여 충분히 반죽한다. 반죽물을 체질하여 과립상의 입자로 만들고 건조한 후, 얻어진 과립에 스테아르산마그네슘을 혼합하여 1정이 250mg인 정제를 만든다.

&lt;381&gt;

실시에13 . . . 과립제의 제조

&lt;382&gt;

이와와 같이 [4-( 히드록시아미노 )-2(R)-이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N- 메틸아미드 (실시에 5의 화합물) 200mg을 함유하는 과립제를 얻는다.

&lt;383&gt;

[처방]

| <u>성 분</u>        | <u>배합량</u> |
|-------------------|------------|
| 주성분 (실시에 5의 화합물)  | 200중량부     |
| 젓당                | 185중량부     |
| 콘스타치 (Cornstarch) | 109중량부     |
| 히드록시프로필셀룰로스       | 6중량부       |

&lt;385&gt;

[조작]

&lt;386&gt;

주성분, 젓당 및 콘스타치를 혼합하고, 여기에 물 120중량부로 용해한 히드록시프로필 셀룰로스를 가하여 충분히 반죽한다. 이 반죽물을 20메쉬(mesh)체로 쳐서 과립을 만들고, 건조하고, 크기를 조정하여 과립제를 얻는다.

&lt;387&gt;

실시에14 . . . 캡슐제의 제조

&lt;388&gt;

이와와 같이 1캡슐내에 [4-( 히드록시아미노 )-2(R)-이소부틸-3- 메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드 (실시에 5의 화합물) 100mg을 함유하는 캡슐제를 얻는다.

&lt;389&gt;

[처방]

성 분배합량

주성분 (실시에 5의 화합물)

100중량부

젖당

35중량부

콘스타치(Cornstarch)

60중량부

스테아르산마그네슘

5중량부

&lt;391&gt;

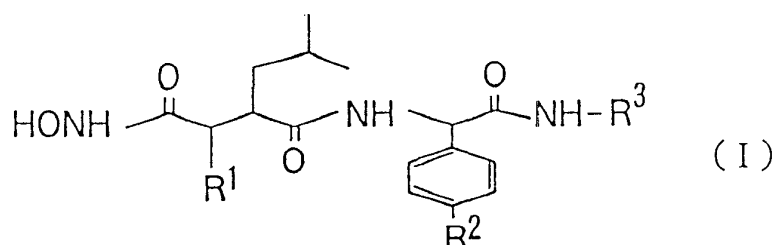
[조작]

&lt;392&gt;

상기 각 성분을 충분히 혼합하고, 이 혼합분말의 200mg을 할당하여 캡슐에 충전함으로써 캡슐제를 얻는다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

하기식 (I)



(식중,  $R^1$ 은 수소원자, 메틸기, 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기를 나타내고,  $R^2$ 는 수소원자, 수산기, 플루오르원자 또는 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타내고,  $R^3$ 은 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타낸다.)

로 표시되는 것을 특징으로 하는, 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염.

**청구항 2**

제 1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^3$ 이 모두 메틸기이고,  $R^2$ 가 수소원자인 것을 특징으로 하는, 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염.

**청구항 3**

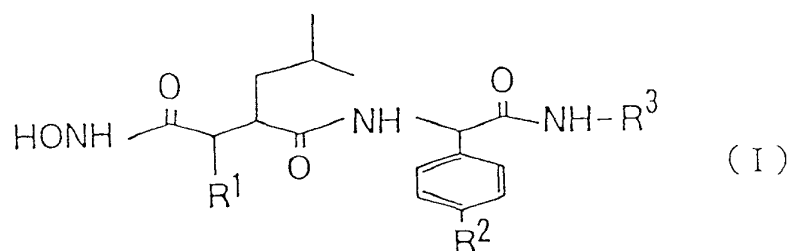
제 1항 또는 제 2항에 의한 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염을 유효 성분으로 하는, 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환의 예방 및 치료 제.

**청구항 4**

제 3항에 있어서, 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환이 관절질환 또는 골흡수질환인 것을 특징으로 하는 예방 및 치료 제.

**요약**

하기식 (I)



(식중,  $R^1$ 은 수소원자, 메틸기, 메틸아미노메틸기 또는 모르폴리노메틸기를 나타내고,  $R^2$ 는 수소

원자, 수산기, 플루오르원자 또는 탄소수 1~4 의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타내고, R<sup>3</sup>은 탄소수 1~4 의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기를 나타낸다) 로 표시되는 아실페닐글리신 유도체 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염 및 이들을 유효성분으로 하는, 콜라게나제 활성증진에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

화합물(I) 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염은 생체에 투여후, 장시간에 걸쳐 혈중에서 강한 콜라게나제 저해활성을 유지하고, 콜라게나제 활성의 증진에 기인한다고 생각되는 각종 질환의 치료제로서 유용하다.

**대표도**

**도1**

**도면**

도면1

