

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 205/04
C07D 207/16
C07D 211/60
C07D 401/12

(45) 공고일자 1995년 10월 04일
(11) 공고번호 특 1995-0011406

(21) 출원번호	특 1992-0010664	(65) 공개번호	특 1993-0000482
(22) 출원일자	1992년 06월 19일	(43) 공개일자	1993년 01월 15일
(30) 우선권주장	91-173377 1991년 06월 19일 일본(JP) 91-352877 1991년 12월 17일 일본(JP) 91-357647 1991년 12월 26일 일본(JP)		
(71) 출원인	후지레비오 가부시끼가이샤 후쿠야마 마사루		
(72) 발명자	일본국 도쿄도 신주꾸구 니시신주꾸 2쵸메 7방 1고 호소다 아끼히코 일본국 사이따마켄 시끼시 시모무네오까 1-3-25 나까야마 유키히데 일본국 가나가와켄 요코하마시 미도리꾸 데라야마쵸 239-5 시바따 마사히로 일본국 도쿄도 다찌까와시 사까에쵸 4-13-3 아사히소 #208 세끼네 야스오 일본국 가나가와켄 요코하마시 고히꾸꾸 후지즈까 2-23-7 이나바 니로 일본국 도쿄도 다마시 도요가오까 2-1-5-403 이가와 히로시 일본국 도쿄도 세따가야꾸 미야사까 1-26-10 야마우라 데쯔아끼 일본국 사이따마켄 니이자시 니이자 2-17-8 다나베 나오꼬 일본국 도쿄도 고다이라시 오가와히가시쵸 1-11-15 이상희, 주성민, 김성택		
(74) 대리인	이상희, 주성민, 김성택		

심사관 : 정진수 (책
자공보 제4150호)

(54) 알데하이드 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

알데하이드 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 비-천연 아미노산 구조를 갖는, 칼파인 억제제로 사용할 수 있는 알데하이드 유도체보다 상세하게는 특이적 칼파인 억제 효과(즉, 칼파인 활성화에 대한 억제 효과) 및 허혈성 질환의 치료 효과를 증가시키기 위한 혈소판-응집 억제 효과를 갖는 알데하이드 유도체에 관한 것이다.

칼파인은 칼슘 이온에 의해 활성화될 수 있고, 생체 조직의 세포 중에 널리 존재하는 단백질분해 효소(시스테인 프로테아제)이다. 칼파인은 예를 들면, 근육단백질, 효소단백질, 리셉터 단백질 및 세포체질 단백질을 기질로 하는 조직의 조직붕괴, 불활성화된 효소 전구체의 활성화 및 문헌(Trends in Pharmacological Science Vol. 11, 139(1990))에 기재되어 있는 바와 같은 세포내 작용과 같은 생리학적 작용을 갖는 것으로 알려져 있다.

생체 내에서 칼파인의 효소 활성화의 비정상적 가속화는 허혈성 질환, 염증, 진행성 근 이영양증, 백내장,

면역성감퇴 및 본태성 고혈압과 같은 만성 질환을 유발시킬 수 있다는 것이 보고되어 있다. 허혈성 질환에 있어서, 칼파인은 세포 손상 및 괴사를 야기시키는 허혈 동안의 세포 내 칼슘 이온양의 증가에 의해 충분히 활성화되는 것으로 여겨지고 있다.

상기 허혈성 질환의 종래의 치료제는 혈관확장 효과를 갖는 칼슘 길항질 및 β-차단제이다. 그러나, 이들 치료제는 허혈성 질환에 있어서 세포 손상 및 괴사의 치료 및(또는) 예방에 효과적이지 못하다.

따라서 칼파인 억제제가 상기 만성 질환의 치료제로서 유용한 것으로 여겨진다. 통상적으로 알려져 있는 칼파인 억제제는 펩타이드 구조를 갖는 화합물, 예를 들면, 일본국 특허공개(평)1-121257호, 동(평)2-268145호 및 Journal of Medicinal Chemistry 33, 11(1990)에 기재되어 있는 바와 같은 디펩타이드 구조를 갖는 화합물, 일본국 특허 공개(소)58-116616호, 동(소)60-28990호 및 동(소)61-103897호에 기재되어 있는 바와 같은 트리펩타이드 구조를 갖는 화합물, 일본국 특허 공개(소)58-198453호에 기재되어 있는 바와 같은 테트라펩타이드 구조를 갖는 화합물, 및 일본국 특허 공개(소)61-10600호에 기재되어 있는 바와 같은 펜타펩타이드 구조를 갖는 화합물이다.

그러나, 칼파인 활성을 억제시키는 능력을 갖는 상기 언급한 화합물은 만성질환의 치료에 만족스러운 효과를 갖지 못한다. 왜냐하면, 상기 화합물 각각은 그 안에 천연의 아미노산 구조를 가져서 생체내에서 단백질분해 효소에 의해 절단될 수 있기 때문이다.

또한, 하기 화합물들이 통상적으로 칼파인 억제제로 알려져 있다 : 에폭시 숙신산 유도체[J.Biochem., 87, 339(1980)], 피페라진 유도체(일본국 특허 공개(소)57-169478호, 동(소)58-126879호 및 동(소)63-25575), 아미노알데하이드유도체(일본국 특허 공개(소)61-103997호, 동(평)1-12157호 및 동(평)2-268145호), 및 아미노알데하이드 유도체 및 아미노 케톤 유도체(일본국 특허 공개(평)2-256654호). 이들 화합물 중, 피페라진 유도체는 심근총 보호 효과를 갖는 것으로 보고되어 있다. 따라서 상기 피페라진 유도체는 허혈성 질환용 치료제로서 사용될 수 있는 것으로 여겨진다. 그러나, 이들 피페라진 유도체는 허혈성 질환용 치료제로서 사용하기 충분한 심근총 보호 효과 및 칼파인 억제 효과를 갖지 못한다. 피페라진 유도체 이외의 화합물은 비록 이들이 칼파인 억제 효과를 갖기는 하여도 허혈성 질환용 치료제로 만족스럽게 사용할 수 없다.

그러므로, 천연의 아미노산 구조를 갖지 않으면서 특이적 칼파인 억제 활성 및 허혈성 질환의 치료 효과를 증진시키기 위한 혈소판-응집 억제 효과를 갖는 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

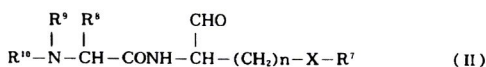
본 발명의 이러한 목적은 하기 일반식(I)의 알데하이드 유도체에 의해 달성될 수 있다.



상기 식 중,

R¹은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 또는 -X-R³기이고, X는 0, -S(O)_m(이때, m=0, 1 또는 2임)이고, R³은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, Z는 R⁴-Y-또는 R⁶O-CH(R⁵)-이고, Y는 질소를 함유하는 3-내지 7-원 포화 헤테로시클릭기 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 탄화수소기이고, R⁴은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기, 아실기, 술폰닐기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 티오카르바모일기이고, R⁵은 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R⁶은 아실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, n은 0 내지 5의 정수이다.

본 발명의 상기 목적은 하기 일반식(II)의 알데하이드 유도체에 의해서도 또한 달성된다 :



상기 식 중, R⁷은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 치환체를 갖는, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기이고, R⁸은 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R⁹은 수소 원자 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, R¹⁰은 알콕시카르보닐기, 아실기, 카르바모일기 또는 술폰닐기이고, X는 산소 원자 또는 -S(O)_m-기(이때, m=0, 1 또는 2임)이고, n은 1 내지 5의 정수이다.

상기 일반식(I)을 갖는 본 발명의 알데하이드 유도체에 있어서(11) R¹은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 또는 -X-R³기(이때, X는 0, -S(O)_m(m=0, 1 또는 2)이고, R³은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기임)이다.

R¹으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기의 예로는 페닐기, 나프틸기 및 안트라닐기를 들 수 있다.

R¹으로 나타내어지는 헤테로시클릭기의 예로는 푸릴기, 티에닐기, 피롤릴기, 피리딜기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기 및 인돌릴기를 들 수 있다.

R^1 으로 나타내어지는 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 치환되거나 또는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬기일 수 있다. R^1 으로 나타내어지는 알킬기의 특정 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 이소-헥실기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기를 들 수 있다. 치환된 알킬기의 치환체의 예로는 앞에서 언급한 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기를 들 수 있다.

R^1 으로 나타내어지는 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 치환되거나 또는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알케닐기일 수 있다. R^1 으로 나타내어지는 알케닐기의 특정 예로는 에틸닐 또는 비닐기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 이소-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1-헵테닐기, 1-시클로헥세닐기 및 2-시클로헥세닐기를 들 수 있다. 치환된 알케닐기의 치환체의 예로는 앞에서 언급한 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기를 들 수 있다.

또한, 상기한 일반식(I)에서 R^1 으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기, 및 R^1 으로 나타내어지는 알킬기 또는 알케닐기의 치환체로서의 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기는 치환체를 가질 수 있다. 치환체의 특정 예로는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기 및 헵틸기; 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 및 벤질옥시기; 할로겐원자, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드; 아미노기, 예를 들면 아미노기, 디메틸아미노기 및 디에틸아미노기 히드록실기; 및 니트로기를 들 수 있다.

일반식(I) 중의 R^1 기는 또한 $-X-R^3$ 기(이때, X는 O, -S(O)_m(m=0, 1 또는 2)이고, R^3 은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기)일 수 있다. R^3 으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 및 알킬기의 예는 일반식(I)에서 R^1 으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 및 알킬기와 각각 동일하다. R^3 으로 나타내어지는 알킬기는 R^1 으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기를 치환체로 가질 수 있다.

일반식(I)에서 Z는 R^4-Y 기(이때, Y는 질소를 함유하는 3-내지 7-원 포화 헤테로시클릭기 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 탄화수소기이고, R^4 는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 아실기, 술폰닐기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 티오카르바모일기)이다.

Y로 나타내어지는 질소를 함유하는 3-내지 7-원 포화 헤테로시클릭 고리의 예로는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 퍼히드로아제핀을 들 수 있다.

Y로 나타내어지는 질소를 함유하는 3-내지 7-원 포화 헤테로시클릭기의 예로는 아제티딘-1,2-디일기, 피롤리딘-1,2-디일기, 피롤리딘-1,3-디일기, 피페리딘-1,2-디일기, 피페리딘-1,3-디일기, 피페리딘-1,4-디일기, 퍼히드로아제핀-1,2-디일기, 퍼히드로아제핀-1,3-디일기 및 퍼히드로아제핀-1,4-디일기를 들 수 있다.

Y로 나타내어지는 3내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 탄화수소의 예로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 및 시클로헵탄을 들 수 있다.

대응하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 탄화수소기의 예로는 1,2-시클로부틸렌기, 1,3-시클로부틸렌기, 1,2-시클로펜틸렌기, 1,3-시클로펜틸렌기, 1,2-시클로헥실렌기, 1,3-시클로헥실렌기, 1,4-시클로헥실렌기, 1,2-시클로헵틸렌기, 1,3-시클로헵틸렌기 및 1,4-시클로헵틸렌기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 알킬기는 R^1 으로 나타내어지는 것과 동일한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬기이다. 보다 상세하게는 R^4 로 나타내어지는 알킬기와 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 이소-헥실기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 알킬기는 R^1 으로 나타내어지는 알킬기에서와 동일한 치환체인 방향족 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기와 같은 치환체를 가질 수 있다.

상기 알킬기의 치환체인 방향족 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기는 또한 치환체를 가질 수 있다. 치환체의 특정 예로는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기 및 헵틸기; 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 및 벤질옥시기; 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드; 아미노기. 예를 들면 아미노기, 디메틸아미노기 및 디에틸아미노기; 히드록실기; 및 니트로기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 알케닐기는 R^1 으로 나타내어지는 알케닐기와 동일한, 치환체를 가질 수 있는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭알케닐기이다. 보다 상세하게는 R로 나타내어지는 알케닐기의 예로는 비닐기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 이소-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1-헵테닐기, 1-시클로헥세닐기 및 2-시클로헥세닐기를 들 수 있다. R^4 로 나타내어지는 알케닐기의 치환체의 예로는 R^1 으로 나타내어지는 경우와 동일한

방향족 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기이다. 방향족 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기는 또한 R^4 로 나타내어지는 알킬기에서와 동일한 치환체를 가질 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기의 예로는 2-프로필기, 1-프로필기, 1-부틸기, 2-부틸기, 1-펜틸기, 1-헥실기, 1-헵틸기, 1-옥틸기, 1-노닐기, 1-데실기 및 1-메틸-2-프로필기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 아실기의 예로는 아세틸기, 프로피오닐기, 부틸릴기, 발레릴기, 헥사노일기, 헵타노일기, 이소-발레릴기, 시클로헥산 카르보닐기, 벤조일기, 1-나프토일기, 2-나프토일기, 톨루오일기, 1-(벤질옥시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐기, 신나모일기, 페닐아세틸기, 2-티에닐카르보닐기, 트리메틸 아세틸기, 시클로펜탄 카르보닐기, 2,6-디클로로벤조일기, 3,4-디클로로벤조일기, 4-페닐벤조일기, 2-클로로신나모일기, 3-클로로신나모일기, 4-클로로신나모일기, 2-니트로신나모일기, 인돌릴-2-카르보닐기, 인돌릴-3-카르보닐기, 퀴놀릴-2-카르보닐기, 퀴놀릴-3-카르보닐기, 이소퀴놀릴-3-카르보닐기, 디페닐아세틸기, 플루오레닐-9-카르보닐기, 3-페닐프로피오닐기, 4-페닐-부틸릴기, 3-(3-피리딜)아크릴로일기, 3-(3-티에닐)아크릴로일기, 3-페닐-2-메틸아크릴로일기, 3-(2-나프틸)아크릴로일기, (2S)-3-페닐-2-(벤질옥시카르보닐아미노)프로피오닐기 및 (2R)-3-페닐-2-(벤질옥시카르보닐아미노)프로피오닐기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 술폰닐기는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기와 같은 치환체를 가질 수 있다. R^4 로 나타내어지는 술폰닐기의 특정 예로는 메탄 술폰닐기, 에탄 술폰닐기, 프로판 술폰닐기, 부탄 술폰닐기, 펜탄 술폰닐기, 헥산 술폰닐기, 트리플루오로메탄 술폰닐기, 벤젠 술폰닐기, 나프탈렌-2-술폰닐기, 4-메틸벤젠 술폰닐기, 이소-퀴놀린-s-술폰닐기 및 퀴놀린-8-술폰닐기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 알콕시카르보닐기는 치환되거나 또는 치환되지 않은 포화 또는 불포화 알콕시카르보닐기이다. R^4 로 나타내어지는 알콕시카르보닐기의 특정 예로는 메톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 프로폭시 카르보닐기, 부톡시 카르보닐기, 펜톡시 카르보닐기, 헥실옥시 카르보닐기, 헵틸옥시 카르보닐기, 옥틸옥시 카르보닐기, 노닐옥시 카르보닐기, 데실옥시 카르보닐기, 이소-프로폭시 카르보닐기, 이소-부톡시 카르보닐기, s-부톡시 카르보닐기, t-부톡시 카르보닐기, 이소-펜틸옥시 카르보닐기, 네오펜틸옥시 카르보닐기, t-펜틸옥시 카르보닐기, 이소-헥실옥시 카르보닐기, 신나밀옥시 카르보닐기 및 벤질옥시 카르보닐기를 들 수 있다. R^4 로 나타내어지는 카르바모일기는 지금까지 언급한 치환되거나 또는 치환되지 않은 알킬기, 또는 치환되거나 또는 치환되지 않은 방향족 탄화수소기와 같은 치환체를 가질 수 있다. R^4 로 나타내어지는 카르바모일기의 예로는 N-메틸카르바모일기, N-에틸카르바모일기, N-페닐카르바모일기, N-(2-클로로페닐)카르바모일기, N-(3-클로로페닐)카르바모일기, N-(4-클로로페닐)카르바모일기, N-(1-나프틸)카르바모일기 및 N-벤질카르바모일기를 들 수 있다.

R^4 로 나타내어지는 티오키아르바모일기는 치환체를 가질 수 있다. 치환체의 예로는 치환되거나 또는 치환되지 않은 알킬기 및 치환되거나 또는 치환되지 않은 방향족 탄화수소기를 들 수 있다. R^4 로 나타내어지는 티오키아르바모일기의 예로는 N-메틸티오키아르바모일기, N-에틸티오키아르바모일기, N-페닐티오키아르바모일기, N-(2-클로로페닐)티오키아르바모일기, N-(1-나프틸)티오키아르바모일기, N-(2-나프틸)티오키아르바모일기 및 N-벤질티오키아르바모일기를 들 수 있다.

또한 Z는 $R^6O-CH(R^5)-$ 기(이 때, R^5 는 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R^6 은 아실기, 카르바모일기, 티오키아르바모일기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기)이다.

R^5 로 나타내어지는 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬기일 수 있다. 알킬기의 특정 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 이소-헥실기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기를 들 수 있다.

R^5 로 나타내어지는 방향족 탄화수소기의 예로는 일반식(1)에서 R^1 으로 나타내어지는 것과 동일한 페닐기, 나프틸기 및 안트라닐기를 들 수 있다.

R^5 로 나타내어지는 알킬기는 치환체를 가질 수 있다. 치환체의 예로는 일반식(1)에서 R^1 으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기를 들 수 있다.

R^6 으로 나타내어지는 아실기의 예로는 아세틸기, 프로피오닐기, 부틸릴기, 발레릴기, 헥사노일기, 헵타노일기, 이소-발레릴기, 시클로헥산 카르보닐기, 벤조일기, 1-나프토일기, 2-나프토일기, 톨루오일기, 1-(벤질옥시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐기를 들 수 있다.

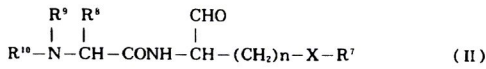
R^6 으로 나타내어지는 카르바모일기는 치환체를 가질 수 있다. 카르바모일기의 예로는 N-메틸카르바모일기, N-에틸카르바모일기, N-페닐카르바모일기, N-(2-클로로페닐)카르바모일기, N-(1-나프틸)카르바모일기 및 N-벤질카르바모일기를 들 수 있다.

R^6 으로 나타내어지는 티오키아르바모일기는 치환체를 가질 수 있다. 티오키아르바모일기의 예로는 N-메틸티오키아르바모일기, N-에틸티오키아르바모일기, N-페닐티오키아르바모일기, N-(2-클로로페닐)티오키아르바모일기, N-(2-나프틸)티오키아르바모일기 및 N-벤질티오키아르바모일기를 들 수 있다.

R^6 으로 나타내어지는 알킬기는 R^5 로 나타내어지는 알킬기와 동일하고, 치환체를 가질 수 있다. 상세하게

는 R⁶으로 나타내어지는 알킬기의 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 이소-헥실기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기를 들 수 있다. 알킬기의 치환체의 예로는 일반식(I)에서 R¹로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기를 들 수 있다.

본 발명의 목적은 또한 하기 일반식(II)의 알데하이드 유도체에 의해 달성될 수 있다.



상기 식 중, R⁷은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기와 같은 치환체를 갖는 알킬기 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기이고, R⁶은 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R⁹는 수소 원자 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, R¹⁰은 알콕시카르보닐기, 아실기, 카르바모일기 또는 술포닐기이고, X는 산소 원자 또는 -S(O)_m-기(이때, m은 0, 1 또는 2임)이고, n은 1내지 5의 정수이다.

R⁷으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기의 예로는 페닐기, 나프틸기 및 안트라닐기를 들 수 있다.

R⁷으로 나타내어지는 헤테로시클릭기의 예로는 푸릴기, 티에닐기, 피롤릴기, 피리딜기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기 및 인돌릴기를 들 수 있다.

R⁷으로 나타내어지는 치환된 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이다. R⁷으로 나타내어지는 알킬기의 특정 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기 및 이소-헥실기를 들 수 있다.

R⁷으로 나타내어지는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기의 예로는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기를 들 수 있다.

또한, 일반식(II)에서 R⁷으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기, 및 R⁷으로 나타내어지는 알킬기의 치환체로서의 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기는 치환체를 가질 수 있다. 치환체의 특정 예로는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기 및 이소-헥실기; 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기, 펜톡시기, 헥실옥시기, 부틸옥시기, 옥틸옥시기, 노닐옥시기, 데실옥시기, 이소-프로폭시기, 이소-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, 이소-펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, t-펜틸옥시기, 이소-헥실옥시기 및 벤질옥시기; 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 아미노기, 예를 들면 아미노기, 디메틸아미노기 및 디에틸아미노기; 히드록실기; 및 니트로기를 들 수 있다.

R⁸은 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이다.

R⁸으로 나타내어지는 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다. 알킬기의 특정 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기 및 이소-헥실기를 들 수 있다. R⁸으로 나타내어지는 알킬기는 R⁷으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기와 같은 치환체를 가질 수 있다.

R⁸으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기의 예는 일반식(II)에서 R⁷으로 나타내어지는 것과 동일하다. 상세하게는, R⁸으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기의 예로는 페닐기, 나프틸기 및 안트라닐기를 들 수 있다.

R⁹은 수소 원자 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다. R⁹으로 나타내어지는 알킬기는 R⁸로 나타내어지는 것과 동일할 수 있다. 보다 상세하게는, R⁹으로 나타내어지는 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다. 알킬기의 특정 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 이소-프로필기, 이소-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소-펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기 및 이소-헥실기를 들 수 있다. R⁹으로 나타내어지는 알킬기는 R⁷으로 나타내어지는 방향족 탄화수소기 및 헤테로시클릭기와 같은 치환체를 가질 수 있다.

상기 언급한 바와 같이, R¹⁰은 알콕시 카르보닐기, 아실기, 카르바모일기 또는 술포닐기이다.

R¹⁰으로 나타내어지는 알콕시카르보닐기의 특정 예로는 메톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 프로폭시 카르보닐기, 부톡시 카르보닐기, 펜톡시 카르보닐기, 헥실옥시 카르보닐기, 헵틸옥시 카르보닐기, 옥틸옥시 카르보닐기, 노닐옥시 카르보닐기, 데실옥시 카르보닐기, 이소-프로폭시 카르보닐기, 이소-부톡시 카르보닐기, s-부톡시 카르보닐기, t-부톡시 카르보닐기, 이소-펜틸옥시 카르보닐기, 네오펜틸옥시

카르보닐기, t-펜틸옥시 카르보닐기, 이소-헥실옥시 카르보닐기, 신나밀옥시 카르보닐기 및 벤질옥시 카르보닐기를 들 수 있다.

R¹⁰으로 나타내어지는 아실기의 예로는 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 발레릴기, 헥사노일기, 헵타노일기, 이소-발레릴기, 시클로헥산 카르보닐기, 벤조일기, 1-나프토일기, 2-나프토일기, 톨루오일기, 1-(벤질옥시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐기를 들 수 있다.

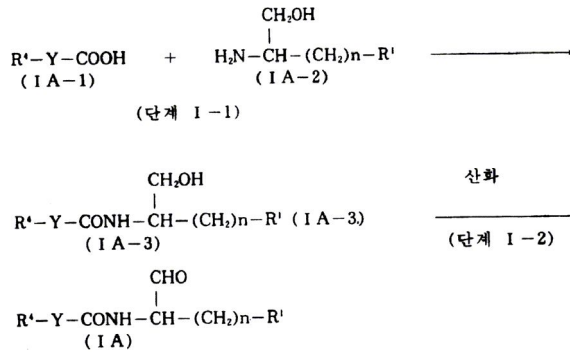
R¹⁰로 나타내어지는 카르바모일기는 치환체를 가질 수 있다. 카르바모일기의 예로는 N-메틸카르바모일기, N-에틸카르바모일기, N-페닐카르바모일기, N-(2-클로로페닐)카르바모일기, N-(1-나프틸)카르바모일기 및 N-벤질카르바모일기를 들 수 있다.

R¹⁰로 나타내어지는 술포닐기의 예로는 메탄 술포닐기, 에탄 술포닐기, 프로판 술포닐기, 부탄 술포닐기, 펜탄 술포닐기, 헥산 술포닐기, 트리플루오로메탄 술포닐기, 벤젠 술포닐기, 4-메틸벤젠 술포닐기, 이소퀴놀린-s-술포닐기 및 퀴놀린-8-술포닐기를 들 수 있다.

Z가 R⁴-Y인 상기 일반식(1), 보다 상세하게는 하기 일반식(1A)의 본 발명의 알데하이드 유도체 (1)은 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다 :



(상기 식 중, R¹은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 또는-X-R³기이고, X는 0, -S(O)_m-(O) 때, m=0, 1 또는 2임)이고, R³은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, R⁴는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기, 아실기, 술포닐기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 티오카르바모일기이고, n은 0 내지 5의 정수이다.)



(상기 식 중, R¹, R⁴, Y 및 n은 각각 일반식(1)에서와 동일하다.)

[단계 1-1]

이 단계에서는, 일반식(1A-1)의 카르복실산 유도체를 일반식(1A-2)의 아민유도체와 반응시켜 일반식(1A-3)의 알콜 유도체를 생성시켰다.

일반식(1A-1)의 카르복실산 유도체의 특정 예는 다음과 같다 :

- 1-벤질-피페리딘-4-카르복실산, 1-(2-나프틸메틸)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-4-카르복실산, 1-신나밀피페리딘-4-카르복실산, 1-벤조일피페리딘-4-카르복실산,
- 1-페닐아세틸피페리딘-4-카르복실산, 1-(3-페닐프로피오닐)피페리딘-3-카르복실산, 1-(3-페닐프로피오닐)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(4-페닐부티릴)피페리딘-4-카르복실산, 1-신나모일피롤리딘-2-카르복실산, 1-신나모일피롤리딘-3-카르복실산,
- 1-신나모일피롤리딘-4-카르복실산, 1-(1-나프토일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(2-나프토일)피페리딘-3-카르복실산,
- 1-(1-나프토일)피페리딘-4-카르복실산, 1-(2-나프토일)피롤리딘-2-카르복실산, 1-(2-나프토일)아제티딘-2-카르복실산,
- 1-(2-나프토일)퍼히드로아제핀-3-카르복실산, 1-(2-나프토일)퍼히드로아제핀-4-카르복실산, 1-(2-티에닐카르보닐)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(3-피리딜카르보닐)피페리딘-3-카르복실산, 1-아세틸피페리딘-4-카르복실산,
- 1-트리메틸아세틸피페리딘-4-카르복실산, 1-디페닐아세틸피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(9-플루오레닐카르보닐)피페리딘-4-카르복실산, 1-(2,6-디클로로벤조일)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(3,4-디클로로벤조일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(3,4-디클로로벤조일)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(2-클로로신나모일)피페리딘-2-카르복실산, 1-(2-클로로신나모일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(2-클로로신나모일)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(2-클로로신나모일)피롤리딘-3-카르복실산, 1-(3-클로로신나모일)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(4-클로로신나모일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(4-클로로신나모일)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(2-클로로신나모일)퍼히드로아제핀-3-카르복실산, 1-(2-클로로신나모일)퍼히드로아제핀-4-카르복실산,
- 1-(시클로펜틸카르보닐)아제티딘-3-카르복실산, 1-(시클로펜틸카르보닐)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(시클로헥실카르보닐)피페리딘-4-카르복실산, 1-(메틸술포닐)아제티딘-3-카르복실산,
- 1-(에틸술포닐)피롤리딘-2-카르복실산, 1-(트리플루오로메틸술포닐)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(4-메틸페닐술포닐)피페리딘-3-카르복실산, 1-(4-메틸페닐술포닐)피페리딘-4-카르복실산,
- 1-(1-나프틸술포닐)피롤리딘-3-카

르복실산, 1-(2-나프틸술포닐)피롤리딘-3-카르복실산, 1-(2-나프틸술포닐)피페리딘-3-카르복실산, 1-(2-나프틸술포닐)피페리딘-4-카르복실산, 1-(2-나프틸술포닐)퍼히드로아제핀-3-카르복실산, 1-(2-나프틸술포닐)퍼히드로아제핀-4-카르복실산, 1-벤질옥시카르보닐아제티딘-2-카르복실산, 1-벤질옥시카르보닐피롤리딘-2-카르복실산, 1-벤질옥시카르보닐피페리딘-2-카르복실산, 1-벤질옥시카르보닐피페리딘-3-카르복실산, 1-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-카르복실산, 1-에톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실산, 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-3-카르복실산, 1-신나밀옥시카르보닐피페리딘-3-카르복실산, 1-신나밀옥시카르보닐피페리딘-4-카르복실산, 1-신나밀옥시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산, 1-N-(벤질카르바모일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(N-벤질카르바모일)피페리딘-4-카르복실산, 1-N-페닐카르바모일)피롤리딘-3-카르복실산, 1-(N-페닐카르바모일)피페리딘-2-카르복실산, 1-N-페닐카르바모일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(N-페닐카르바모일)피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(2-클로로페닐)카르바모일]피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(3-클로로페닐)카르바모일]피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(4-클로로페닐)카르바모일]피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(2-나프틸)카르바모일]피페리딘-3-카르복실산, 1-[N-(2-나프틸)카르바모일]피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(2-나프틸)카르바모일]퍼히드로아제핀-3-카르복실산, 1-[N-(2-나프틸)카르바모일]퍼히드로아제핀-4-카르복실산, 1-(N-페닐티오카르바모일)피페리딘-3-카르복실산, 1-(N-페닐티오카르바모일)피페리딘-4-카르복실산, 1-[N-(2-나프틸)티오카르바모일]피페리딘-3-카르복실산, 및 1-[N-(2-나프틸)티오카르바모일]피페리딘-4-카르복실산.

일반식(1A-2)의 아민 유도체는 시판되고 있다. 그러나, 이들은 대응하는 아미노산으로부터 쉽게 생성될 수 있다.

일반식(1A-2)의 아민 유도체의 특정 예는 다음과 같다 :

(2S)-아미노부탄올, (2S)-2-아미노-3-메틸부탄올, (2S)-2-아미노펜탄올, (2S)-2-아미노-4-메틸펜탄올, (2S)-2-아미노헥산올, (2S)-2-아미노헵탄올, (2S)-2-아미노-3-페닐프로판올, (2S)-2-아미노-4-페닐부탄올, (2S)-2-아미노-s-페닐펜탄올, (2S)-2-아미노-6-페닐헥산올, (2S)-2-아미노-7-페닐헵탄올, (2S)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)프로판올, (2S)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐)프로판올, (2S)-2-아미노-3-(4-벤질옥시페닐)프로판올, (2S)-2-아미노-3-(3-인돌릴)프로판올, (2R)-2-아미노-3-벤질옥시프로판올, (2R)-2-아미노-3-벤질티오프로판올, (2R)-2-아미노-3-(2-플루오로벤질티오)프로판올, (2R)-2-아미노-3-(4-클로로벤질티오)프로판올, (2R)-2-아미노-3-메틸티오프로판올, (2R)-2-아미노-3-에틸티오프로판올, (2S)-2-아미노-4-페닐옥시부탄올, (2S)-2-아미노-4-(3-클로로페닐옥시)부탄올, (2S)-2-아미노-4-(4-클로로페닐옥시)부탄올, (2S)-2-아미노-4-벤질옥시부탄올, (2S)-2-아미노-4-에톡시부탄올, (2S)-2-아미노-4-메틸티오부탄올, (2S)-2-아미노-4-페닐티오부탄올, (2S)-2-아미노-4-(4-클로로페닐티오)부탄올, (2S)-2-아미노-4-벤질티오부탄올, (2S)-2-아미노-4-(2-클로로벤질티오)부탄올, (2S)-2-아미노-4-(4-클로로벤질티오)부탄올, (2S)-2-아미노-4-(2-플루오로벤질티오)부탄올, (2S)-2-아미노-4-(1-티에닐메틸티오)부탄올, (2S)-2-아미노-4-(2-티에닐 메틸티오)부탄올, (2S)-2-아미노-s-페닐옥시펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(4-클로로페닐옥시)펜탄올, (2S)-2-아미노-s-벤질옥시펜탄올, (2S)-2-아미노-s-에톡시펜탄올, (2S)-2-아미노-s-메틸티오펜탄올, (2S)-2-아미노-s-페닐티오펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(4-클로로페닐티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-s-벤질티오펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(2-클로로벤질티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(4-클로로벤질티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(2-플루오로벤질티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-s-(1-티에닐메틸티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-5-(2-티에닐메틸티오)펜탄올, (2S)-2-아미노-5-페닐-4-펜텐-1-올, (2S)-2-아미노-5-(2-클로로페닐)-4-펜텐-1-올, (2S)-2-아미노-4-페닐-3-부텐-1-올, 및 (2S)-2-아미노-6-페닐-5-헥센-1-올.

하기 일반식(1A-2a)의 에스테르 유도체를 일반식(1A-2)의 아미노 유도체를 대신하여 단계 1-1에 사용할 수 있다.



일반식(1A-2a)의 에스테르 유도체를 단계 1-1에 사용하는 경우, 얻어진 생성물은 그 안에 에스테르기를 함유한다. 그러므로, 일반식(1A-2a)의 에스테르 유도체를 일반식(1A-3)의 알콜 유도체로 전환시키기 위해 에스테르기를 환원시킬 필요가 있다.

단계 1-1의 반응을 촉합제 존재 하에 행하는 것이 바람직하다. 촉합제로서는 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드로클로라이드(WSC, HCl)와 같은 카르보디이미드 시약을 사용할 수 있다. 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 상기 언급한 촉합제를 일반식(1A-1)의 카르복실산 유도체 또는 일반식(1A-2)의 아민 유도체에 대해 1 내지 3 당량의 양으로 사용하는 것이 또한 바람직하고, 1.5 내지 2 당량의 양으로 사용하는 것이 보다 바람직하다.

또한, 단계 1-1의 상기 반응은 불활성 용매 중에서 행하는 것이 바람직하다. 불활성 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름 및 디클로로에탄; 방향족 탄화수소, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 및 크실렌; 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란(THF) 및 디옥산; 아미드, 예를 들면 디메틸포름아미드 : 디메틸 술폭시드(DMSO); 및 아세토니트릴을 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

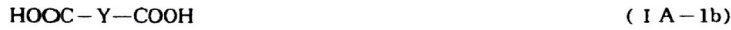
반응은 대기압 하에서 -50°C 내지 환류 온도 범위의 온도에서 진행된다. 그러나, 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 반응 온도를 -30°C 내지 30°C 의 범위로 하는 것이 바람직하다.

일반식(1A-1)의 카르복실산 유도체 중의 카르복실기는 예를 들면 단계 1-1의 상기 반응에 사용할 수 있는 활성 에스테르기, 카르복실산 할라이드기 또는 산 무수물기로 전환될 수 있다.

[단계 1-2]

이 반응 단계에서는, 단계 1-1의 반응에서 얻어지는 일반식(1A-3)의 알콜 유도체를 산화시켜 일반식(1A)의 알데하이드 유도체를 생성시킨다.

일반식(IA-3) 중의 R⁴가 알콕시카르보닐기 또는 치환된 카르바모일기일 때, 일반식(IA-3)의 알콜 유도체는 앞에서 언급한 바와 같이 단계 1-1의 반응에 의해 생성될 수 있다. 그러나, 하기 일반식 (IA-1b)의 화합물을 일반식(IA-2)의 아민 유도체와 반응시키고, 생성된 화합물을 원하는 기를 갖는 대응하는 알콜 또는 아민과 반응시킴으로써 일반식(IA-3)의 알콜 유도체를 또한 생성시킬 수 있다 :

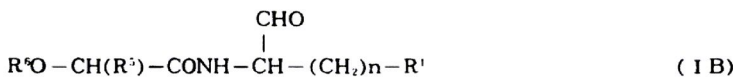


식 중, Y는 일반식(I)에서와 동일하다.

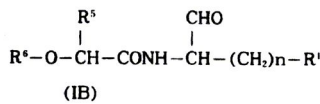
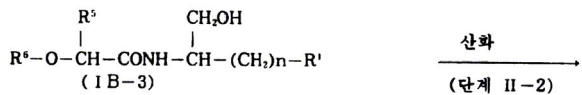
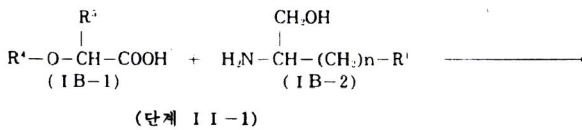
단계 1-2에서의 산화를 위해 활성 디메틸 술폭시드(DMSO) 산화 방법을 사용한다. DMSO는 산화제이고, 디시클로헥실카르보디이미드, 인 펜톡시드, 피리딘 황트리옥사이드 복합체, 옥살릴 클로라이드, 아세트산 무수물 및 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 활성화제와 함께 사용할 수 있다. 산화제는 일반식(IA-3)의 알콜 유도체에 대해 1 내지 4 당량의 범위로 사용하는 것이 바람직하다.

단계 1-2의 상기 반응을 용매 중에서 행하는 것이 바람직하다. 용매로서는, 디클로로메탄, 디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소를 사용할 수 있다. 별법으로는 산화제로 사용되는 DMSO를 과량 사용함으로써 이 반응의 용매로 사용할 수 있다. 단계 1-2 중의 상기 반응을 -20℃ 내지 30℃에서 행할 수 있다.

Z가 R⁶-CH(R⁵)인 상기한 일반식(I), 보다 상세하게는 하기 일반식(1B)의 본 발명의 알데하이드 유도체(II)는 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다



(상기 식 중, R¹은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 또는 -X-R³기이고, X는 O, -S(O)_m- (이때, m=0, 1 또는 2임)이고, R³은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, R³은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R⁶은 아실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, n은 0 내지 5의 정수이다.)

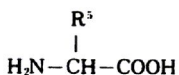


(상기 식 중, R⁵, R⁶ 및 n은 각각 일반식(I)에서와 동일하다.)

[반응식 II-1]

이 단계에서는, 일반식(1B-1)의 카르복실산 유도체를 알데하이드 유도체(1)의 제조에 사용한 일반식(IA-2)의 아민 유도체와 동일한 일반식(1B-2)의 아민 유도체와 반응시켜 일반식(1B-3)의 알콜 유도체를 생성시킨다.

일반식(1B-1)의 카르복실산 유도체는 하기 아미노 화합물로부터 쉽게 합성할 수 있다.



일반식(1B-1)의 카르복실산 유도체의 특정 예는 다음과 같다 :

(2S)-2-(3-페닐프로필옥시)-4-메틸펜탄산, (2S)-2-(N-페닐카르바모일옥시)-4-메틸펜탄산, (2S)-2-(N-페닐티오카르바모일옥시)-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(2-클로로페닐)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(1-나프틸)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(2-나프틸)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-(N-t-부틸카르바모일옥시)-4-메틸펜탄산, (2S)-2-(N-벤질카르바모일옥시)-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[(3-페닐프로필)카르보닐옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(3,4-디클로로페닐)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(3-클로로페닐)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-[N-(4-클로로페닐)카르바모일옥시]-4-메틸펜탄산, (2S)-2-(N-n-프로필카르바모일옥시)-4-메틸펜

탄산, (2S)-2-(4-페닐부틸옥시)-3-메틸부탄산, (2S)-2-(N-페닐카르바모일옥시)-3-메틸부탄산, (2S)-2-[N-(1-나프틸)카르바모일옥시]-3-메틸부탄산, (2S)-2-[N-(2-나프틸)카르바모일옥시]-3-메틸부탄산, (2S)-2-[N-(1-나프틸)카르바모일옥시]-3-페닐프로판산, (2S)-2-[N-(2-나프틸)카르바모일옥시]-3-페닐프로판산, (2S, 3S)-2-(N-페닐카르바모일옥시)-3-메틸펜탄산, (2S,3R)-2-(N-페닐카르바모일옥시)-3-메틸펜탄산, (2S,3S)-2-[N-(1-나프틸)카르바모일옥시]-3-메틸펜탄산, 및 (2S,3R)-2-[N-(1-나프틸)카르바모일옥시]-3-메틸펜탄산.

일반식(1B-2)의 아민 유도체는 시판되고 있다. 그러나, 이들을 대응하는 아미노산으로부터 승계 합성할 수 있다.

단계 II-1 중의 반응을 촉합제 존재 하에 행하는 것이 바람직하다. 촉합제로서는 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드로클로라이드(WSC·HCl)와 같은 카르보디이미드 시약을 사용할 수 있다. 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 상기 언급한 촉합제를 일반식(1B-1)의 카르복실산 유도체 또는 일반식(1B-2)의 아민 유도체에 대해 1 내지 3 당량의 양으로 사용하는 것이 또한 바람직하고 1.5 내지 2 당량의 양으로 사용하는 것이 보다 바람직하다.

또한, 단계 II-1의 상기 반응은 불활성 용매 중에서 행하는 것이 바람직하다. 불활성 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름 및 디클로로에탄; 방향족 탄화수소, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 및 크실렌; 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란(THF) 및 피리딘; 아미드, 예를 들면 디메틸포름아미드; 디메틸 술폭시드(DMSO); 및 아세토니트릴을 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

반응은 대기압 하에서 -50℃ 내지 환류 온도 범위의 온도에서 진행된다. 그러나, 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 반응 온도를 -30℃ 내지 30℃의 범위로 하는 것이 바람직하다.

일반식(1B-1)의 카르복실산 유도체 중의 카르복실기는 예를 들면 단계 II-1의 상기 반응에 사용할 수 있는 활성 에스테르기, 카르복실산 할라이드기 또는 산무수물기로 전환될 수 있다.

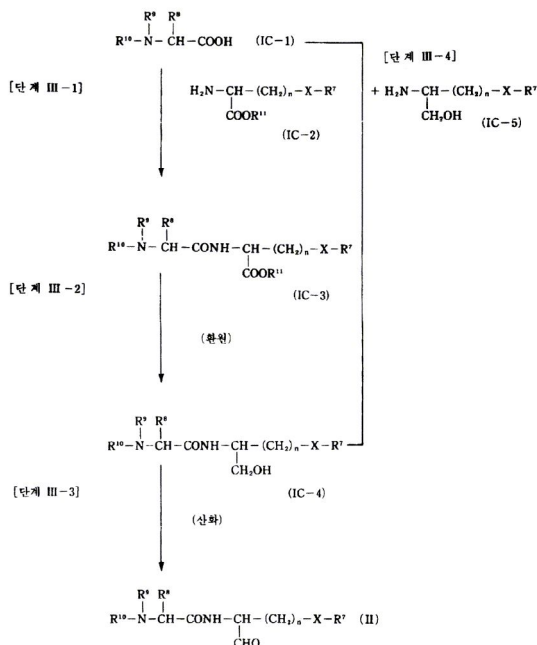
[단계 II-2]

이 단계에서는, 단계 II-1의 반응에서 얻어진 일반식(1B-3)의 알콜 유도체를 산화시켜 일반식(1B)의 알데하이드 유도체를 생성시킨다.

단계 II-2에서의 산화를 위해 활성 디메틸 술폭시드(DMSO) 산화 방법을 사용한다. DMSO는 산화제이고, 디시클로헥실카르보디이미드, 인 펜톡시드, 피리딘·삼산화 황 복합체, 옥살릴 클로라이드, 아세트산 무수물 및 트리플루오로아세트산 무수물과 같은 활성화제와 함께 사용할 수 있다. 산화제는 일반식(1B-3)의 알콜 유도체에 대해 1 내지 4 당량의 범위로 사용하는 것이 바람직하다.

단계 II-2의 상기 반응을 용매 중에서 행하는 것이 바람직하다. 용매로서는, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소를 사용할 수 있다. 별법으로는 산화제로 사용되는 DMSO를 과량 사용함으로써 이 반응의 용매로 사용할 수 있다. 단계 II-2 중의 상기 반응을 -20℃ 내지 30℃ 에서 행할 수 있다.

상기한 일반식(II)의 본 발명의 알데하이드 유도체(II)는 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다 :



상기 식 중, R⁷은 방향족 탄화수소기, 헤테로시클릭기, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 치환된 알킬기 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기이고, R⁸은 수소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 방향족 탄화수소기이고, R⁹은 수소 원자 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이

고, R¹⁰은 알콕시카르보닐기, 아실기, 카르바모일기 또는 술폰닐기이고, X는 산소 원자 또는-S(O)_m-기(이 때, m=0, 1 또는 2임)이고, n은 1 내지 5의 정수이다.

[단계 III-1]

이 단계에서는, 일반식(1C-1)의 카르복실산 유도체를 일반식(1C-2)의 아민 유도체와 반응시켜 일반식(1C-3)의 에스테르 유도체를 생성시킨다. 일반식(1C-3)에서, R¹⁰은 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 벤질기 및 디페닐메틸기이다.

단계 III-1의 반응을 촉합제 존재 하에 행하는 것이 바람직하다. 촉합제로서는 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드로클로라이드(WSC·HCl)와 같은 카르보디이미드 시약을 사용할 수 있다. 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 상기 언급한 촉합제를 일반식(1C-1)의 카르복실산 유도체 또는 일반식(1C-2)의 아민 유도체에 대해 1 내지 3 당량의 양으로 사용하는 것이 또한 바람직하고, 1.5 내지 2 당량의 양으로 사용하는 것이 보다 바람직하다.

또한, 단계 III-1의 상기 반응은 불활성 용매 중에서 행하는 것이 바람직하다. 불활성 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름 및 디클로로에탄; 방향족 탄화수소, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 및 크실렌; 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란(THF) 및 디옥산; 아미드, 예를 들면 디메틸포름아미드; 디메틸 술폰(DMSO); 및 아세토니트릴을 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

반응은 대기압 하에서 -50℃ 내지 환류 온도 범위의 온도에서 진행된다. 그러나, 반응을 효율적으로 수행하기 위하여 반응 온도를 -30℃ 내지 30℃의 범위로 하는 것이 바람직하다.

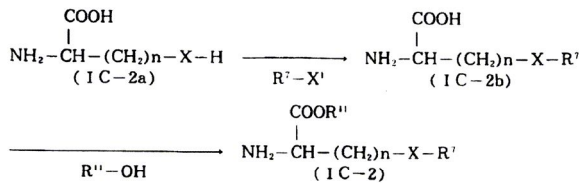
단계 III-1에서 사용한 일반식(1C-1)의 카르복실산 유도체는 시판되고 있거나 또는 시판되는 아미노산의 아미노기를 일반식(1C-2) 중의 R⁹ 및 R¹⁰기로 전환시킴으로써 얻을 수 있다.

일반식(1C-1)의 카르복실산 유도체의 특정 예는 다음과 같다 :

L-N-(벤질옥시카르보닐)류신(11)

L-N-[1-(벤질옥시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐]류신, L-N-(N-페닐아미노카르보닐)류신, L-N-(4-메틸벤젠술폰)류신, L-N-메틸-N-(벤질옥시카르보닐)류신, L-N-(신나모일)류신, L-N-(2-나프토일)류신, L-N-(벤질옥시카르보닐)발린, 및 L-N-(벤질옥시카르보닐)페닐알라닌.

단계 III-2에서 사용되는 일반식(1C-2)의 아민 유도체는 시판될 뿐만 아니라 하기 방법에 따라 일반식(1C-2a)의 아미노산으로부터 합성될 수 있다 :



상기 식 중, R⁷, R¹¹, X 및 n은 일반식(II)에서 정의한 바와 각각 동일하고, X¹은 할로겐 원자이다.

일반식(1C-2)의 아민 유도체는 일반식(1C-2a)의 아미노산의 아미노기를 펩타이드 합성에 사용되는 아미노기를 위한 보호기로 보호한 후에 합성할 수 있다.

일반식(1C-2)의 아민 유도체의 특정 예는 다음과 같다 :

L-O-(벤질)세린에틸에스테르

(11)L-S-(2-페닐에틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(3-페닐프로필)시스테인에틸 에스테르, L-O-(3-페닐프로필)세린에틸 에스테르, L-O-(3-티에닐메틸)세린에틸 에스테르, L-S-(디페닐메틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(시클로헥실메틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(시클로펜틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(2-티에닐메틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(3-티에닐메틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(1-나프탈메틸)시스테인에틸 에스테르, L-S-(2-나프탈메틸)시스테인에틸 에스테르, 및 L-S-(2-클로로벤질)시스테인에틸 에스테르.

단계 III-1에서, 일반식(1C-3)의 에스테르 유도체는 일반식(1C-1)의 카르복실산 유도체의 카르복실기를 예를 들면, 활성 에스테르기, 카르복실산 할라이드기 또는 산 무수물기로 전환시켜 활성 에스테르 화합물, 카르복실산 할라이드 화합물 또는 산 무수물 화합물을 제조한 다음 상기 화합물을 단계 III-1에서 언급한 바와 동일한 방식으로 불활성 용매 중에서 일반식(1C-2)의 아민 유도체와 반응시켜 생성시킬 수 있다.

[단계 III-2]

이 단계에서는, 일반식(1C-3)의 에스테르 유도체를 환원시켜 일반식(1C-4)의 알콜 유도체를 제조하였다.

수소화붕소 나트륨 및 수소화붕소 리튬과 같은 붕소 화합물을 이 단계 중의 환원을 위한 환원제로 사용할 수 있다.

상기 환원제의 양은 일반식(1C-3)의 에스테르 유도체 1 몰당 1 내지 4 당량의 범위인 것이 바람직하다. 환원 반응은 불활성 용매, 예를 들면 물; 메탄올 및 에탄올과 같은 알콜; 에테르, THF, 디메톡시에탄 및 디옥산과 같은 에테르; 디클로로메탄, 클로로포름 및 디클로로에탄과 같은 할로겐화 탄화수소; 및 벤젠,