

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.⁵
C07C 279/04
C07C 279/08(45) 공고일자 1990년 10월 31일
(11) 공고번호 특허 1990-0008137

(21) 출원번호	특 1983-0004071	(65) 공개번호	특 1984-0006332
(22) 출원일자	1983년 08월 30일	(43) 공개일자	1984년 11월 29일
(30) 우선권주장	151698 1982년 09월 02일 일본(JP)		
(71) 출원인	자이단호오진 비세이부쓰 가가꾸 겐꾸우가이 이찌가와 도꾸지 일본국 도오교오도 시나가와구 가미오오사끼 3쵸오메 14방 23고		
(72) 발명자	우메자와 하마오 일본국 도오교오도 네리마구 도요다마기다 4쵸오메 23반지 다께우찌 도미오 일본국 도오교오도 시나가와구 히가시고단다 5쵸오메 1방 11고 니시자와 린쵸오 일본국 도오교오도 도시마구 스가모 3-18-14 다까하시 가쓰도시 일본국 도오교오도 기다구 가미야 3-10-8-512 나까무라 데루야 일본국 시가켄 구사쓰시 노무라쵸오 831반지 6 우메다 요시히사 일본국 시가켄 오오쓰시 진료오 2-27-21		
(74) 대리인	최재철		

심사관 : 김영우 (책자공보 제2092호)

(54) 스페르구알린-관련 화합물의 제조방법

요약

내용 없음.

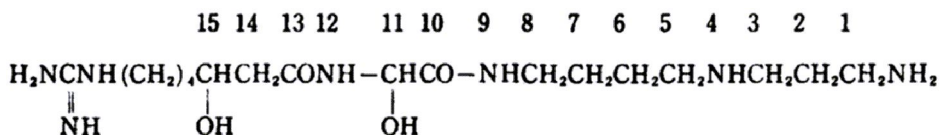
명세서

[발명의 명칭]

스페르구알린-관련 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

스페르구알린 본 발명의 발명자들이기도 한 우메자와 등에 의해 바실루스(Bacillus)속의 스페르구알린-생성 균주의 배양여액으로부터 분리된 화합물이며 다음과 같은 구조를 가지고 있다.



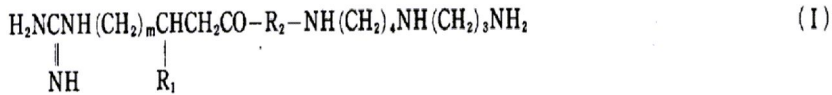
스페르구알린의 그람-양성 및 -음성 세균에 대해 성장억제작용을 보인다. 치료실험에서, 그것은 또한 생쥐 백혈병 L-1210과 FL-4 에르리히(Ehrlich) 암종, 그리고 육종 180(S-180)에 대해 뚜렷한 치료효과의 생명연장 효과를 보인다. 따라서 그것은 항종양제로 기대되는 화합물이다(영국 특허 공고 제 2,084,999A호). 스테르구알린을 화학합성에 의해 얻을 수 있다는 것은 공지되어 있다(항생물질지 제34권 1625면(1981년 발행)).

스페르구알린의 15위치에서의 데옥시 유도체인 15-데옥시 스페르구알린이 스페르구알린과 유사한 효과를 가지고 있다는 것도 공지되어 있다. 더우기 스페르구알린의 15위치에서의 히드록실기의 아실 유도체인 15-O-아실스페르구알린에 대해 연구를 한 우메자와 등은 결국 이 화합물 역시 유사한 생물학적 작용을 가진다는 것을 발견하였다. 이러한 화합물들은 탁월한 항암작용을 가지고 있지만 수용액에서의 불충분한 안정성으로 인해 임상학적으로 사용할 수가 없었다.

본 발명자들은 수용액에서 안정할 뿐만 아니라 항균작용을 가지는 스페르구알린-관련 화합물에 대해 더욱 연구를 하였다. 그 결과, 10 내지 12 위치의

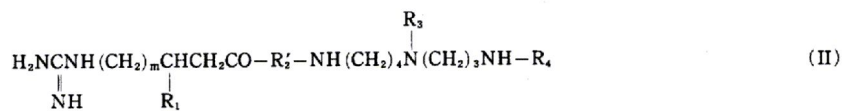
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{-NHCHCO-} \end{array}$$
 기를 각종 아미노산 잔류물로 전환시킴으로써 상기의 목적을 달성할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 된 것이다.

본 발명은 다음과 같은 일반식 (I) 또는 그것의 염에 의해 표시되는 새로운 화합물에 관한 것이다.



상기 식에서, R₁은 수소원자, 히드록실기, 또는 1 내지 10개의 탄소원자를 가지는 지방족 아실록시기이고, R₂는 α- 또는 ω-아미노산의 α- 또는 ω-아미노기와 α-카르복실기로부터 각각 한개의 수소원자와 히드록실기를 제거하여 형성된 아미노산 잔류물(α-히드록시글리신의 잔류물은 제외)인데, 상기 아미노산 잔류물은 인접한 카르보닐기 및 아이노기와 산아미드 결합을 형성한다. 그리고 m은 4 내지 6의 정수이다.

본 발명은 또한 일반식 :



으로 표시되는 보호 스페르구알린-관련 화합물로부터 공지된 방법으로 보호기들을 제거하는 것을 포함하는 일반식(19)의 화합물 또는 그것의 염의 제조방법에 관한 것이다.

상기 식에서, R₁은 앞서 정의한 바와 같고, R₂'는 α- 또는 ω-아미노산의 α- 또는 ω-아미노기 및 α-카르복실기로부터 각각 하나의 수소원자와 히드록실기를 제거하여 형성된 아미노산 잔류물(α-히드록시글리신의 잔류물은 제외)인데 (이 경우에, α- 또는 ω-아미노산은 작용기를 가지며, 그 기는 보호된다), 상기 아미노산 잔류물은 인접한 카르보닐기 및 아이노기와 산아미드 결합을 형성하고, R₃와 R₄는 서로 같거나 다르며, 아미노기들을 위한 보호기들을 뜻하고, m은 4 내지 6의 정수이다.

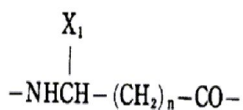
본 발명에 관하여 상세히 설명하면 다음과 같다.

일반식 (I)에서의 R₁은 수소원자, 히드록실기 또는 포르밀록시, 아세톡시, 프로피온일록시, 부탄오일록시, 펜탄오일록시, 헥산오일록시, 헵탄오일록시, 옥탄오일록시, 노난오일록시와 같은 1 내지 10개의 탄소원자를 가지는 지방족 아실록시기, 또는 데칸오일록시기인데, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 가지는 저급-아실록시기이다.

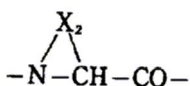
R₂는 α- 또는 ω-아미노산의 α- 또는 ω-아미노기 및 카르복실기로부터 각각 하나의 수소원자 및 히드록실기를 제거함으로써 형성된 잔류물(α-히드록시글리신의 잔류물 제외)이다(이후 이러한 잔류물은 간단히 아미노산 잔류물이라고 칭한다).

공지된 α- 또는 ω-아미노산으로부터 유도된 어떠한 아미노산 잔류물로 R₂로서 적당하다. 광학 활성탄소 원자가 아미노산 잔류물에 존재할 때에는 그것은 L, D 및 DL 구조이다.

R₂에 의해 표시되는 아미노산 잔류물들의 예는 일반식 :



의 것들인데, 상기 식중 X₁는 수소원자 또는 치환체로서 히드록실, 저급알콕시, 카르복실, (저급)알킬록시카르보닐, 아미노, 구아니디노, 페닐, 히드록시-치환페닐, 이미다졸, 인돌, 메르캅토 또는 (저급)알킬 메르캅토기를 가지고 있는 1 내지 6개의 탄소원자의 직쇄 또는 알킬기이고, n은 0 내지 5의 정수이며, 다른 하나의 예로는 일반식 :



의 것인데, 상기 식중 X₂는 치환체로서 히드록실기를 가지고 있는 프로필렌기이다. 상기 아미노산 잔류물들에 대응하는 개개의 아미노산들의 예에는 글리신, 알라닌, α-아미노부티르산, 프롤린, 발린, 노르발린, 이소류신, 알로이소류신, 류신, 노르류신, 세린, 호모세린, 트레오닌, 알로트레오닌, 0-메틸세린, 0-메틸세린, 0-메틸호모세린, 0-메틸호모세린, 0-메틸트레오닌, 0-메틸트레오닌, 0-메틸알로트레오닌, 0-메틸알로트레오닌, 오르니틴, 리신, 아스파르트산, 글루타민산, 아스파라긴, 글루타민, 아르기닌, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘, 트립토판, 시스테인, 호모시스테인, S-메틸시스테인, S-메틸시스테인, 메티오닌 및 에티오닌과 같은 α-아미노산과 β-알라닌, γ-아미노부티르산, δ-아미노발레르산 및 ε-아

미노카프로산과 같은 다른 아미노산이 있다.

일반식 (I)에서 m은 4 내지 6의 정수이다.

R_1 이 수소원자 이외의 기일 때는, R_1 에 부착된 탄소원자의 구조는 S, R 또는 RS이다. 일반식 (I)의 화합물들중에 명백한 생물학적 작용을 가지고 바람직한 화합물들은 m이 4 또는 6이고, 아미노산 잔류물이 글리신, 세린, β -알라닌, γ -아미노부티르산, 아르기닌 또는 페닐알라닌의 잔류물인 것들이다.

일반식 (I)의 화합물들의 전형적인 예들은 다음과 같은 화합물들이다 :

10-[N-(7-구아니디노헵타노일)-글리실]-1,5,10-트리아제데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵타노일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵타노일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵타노일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵타노일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵타노일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵타노일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵타노일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵타노일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-L-, D- 및 DL-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵타노일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵타노일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵타노일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵타노일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)- β -알라닐]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵타노일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵타노일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵타노일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵타노일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)- γ -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵타노일)-L-, D- 및 DL- α -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵타노일)-L-, D- 및 DL- α -아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL- α -아미노부탄오일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL- α -아미노부탄오일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-프롤릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-프롤릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-프롤릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-프롤릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-발릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-발릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-발릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-발릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-이소류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-이소류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-이소류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-이소류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-류실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트레오닐]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트레오닐]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트레오닐]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-트레오닐]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N^a-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-리실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N^a-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-리실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N^a-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-리실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N^a-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-리실]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타민일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타민일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타민일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-글루타민일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르기닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르기닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르기닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-아르기닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-티로실]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-티로실]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-티로실]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-티로실]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-히스티딜]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-히스티딜]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-히스티딜]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N^a-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-히스티딜]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트립토판]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트립토판]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트립토판]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-트립토판]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-메티온일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-메티온일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-메티온일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-메티온일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸세릴]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸세릴]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸세릴]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸세릴]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-S-메틸시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸
 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-S-메틸시스테인일]-1,5, 10-트리아자데칸

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-S-메틸시스테인일]-1,5,10-트리아자데칸

일반식(1)의 화합물들은 산류와 염들을 형성한다. 염들을 형성하는데 적당한 산류는 그 염이 비독성이 되는 한 무기산일수도 있고 유기산일수도 있다. 이러한 무기산류와 유기산류에 대해서는 특별한 제한은 없으나, 바람직한 유기산은 염산, 황산, 질산 및 인산이고 ; 바람직한 유기산은 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 푸마르산, 말레인산, 농금산, 타르타르산, 글루타르산, 시트르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 프로판술폰산, 아스파르트산 및 글루탐산이다.

일반식(1)의 본 화합물들은 환원, 가수분해 또는 산분해와 같은 공지된 방법에 의해 일반식(II)의 화합물들로부터 보호기들을 제거함으로써 제조된다.

그 반응은 보통 -50° 내지 100°C , 바람직하게는 -40° 내지 70°C 의 온도에서 불활성용매내에서 실행된다. 용매의 예로는 물, 그리고 저급알코올(메탄올, 에탄올등) 저급알킬카르복실산(아세트산등), 디옥산등과 같은 불활성 유기용매가 있다.

R_2 가 일반식 :



(상기 식에서, X_1 과 n 은 앞서 정의한 바와 같다)으로 표시되는 기인 일반식(1)의 화합물은 R_2' 가 일반식 :



상기 식에서, X_1' 는 수소원자이거나, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가지는 알킬기인데, 그 알킬기는 치환체로서 히드록실, 저급알콕시, 카르복실, (저급)-알킬록시카르보닐, 아미노, 구아니디노, 페닐, 히드록시-치환 페닐, 이미다졸, 메르캅토 또는 (저급)알킬메트캅트기를 가지고 있으며, 그러한 치환체들 내의 기능기는 보호된다. 그리고 n 은 0 내지 5의 정수이다)로 표시되는 기인 일반식(n)의 화합물로부터 보호기를 제거함으로써 제조된다. 전형적인 보호기들과 그들의 제거방법들을 표 1에 기술하였는데, 그중 카르복실, 히드록실, 메르캅토, 이미다졸 및 구아니디노기들의 보호기의 남은 R_2' 과 상기 보호기들과 함께 보호되는 상기 보호기들을 가지고 있는 때의 보호기들과 그들의 제거방법들을 보여준다. 표 1에서 각각의 보호기는 + 기호로 표시된 방법에 의해 제거될 수 있으나 - 기호로 표시된 방법에 의해서는 제거되지 않으며, ± 기호로 표시된 방법에 의해서는 일부 제거 또는 분해되지만 보호기의 제거에 적합한 방법은 아니다.

본 발명에서 사용될 수 있는 보호기들은 표 1에 기술된 것에 제한되지 않고 예를 들면 1969년 교리쥬 슈판에서 출간한 시로 아카보리, 다케호 카네코 및 카조나리타 저 "단백질 화학, I, 아미노산과 펩티드" ; 1975년 마루젠 출판 노부오 이주미야 저 "펩티드 합성" ; 1965년 뉴욕의 아카데미 프레스 출판 E.Schroder와 K.Lubke 저 "펩티드" ; 1974년 스투트카르트 Georg Thiem Verlag 출판 E.Wusch 저 "Synthese von Peptiden" in Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie" ; 1976년 뉴욕의 Interscience Publishers 출판 M.Bodamszky 및 M.A.Ondetti 저 "펩티드 합성"과 같은 논문에 기재된 모든 것들이 사용될 수 있다.

보호기 R_3 와 R_4 는 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐기, 벤질록시카르보닐기, 할로겐-치환 벤질록시카르보닐기, 니트로-치환 벤질록시카르보닐기, (저급)알콕시-치환 벤질록시카르보닐기, 아실기, 특히 할로(저급) 알킬카르보닐기들 또는 프탈릴산이다.

보호기를 제거하기 위해 적합한 방법은 보호기에 따라 변화한다. 그러한 방법에는 팔라듐과 같은 값비싼 금속촉매 존재하의 촉매환원, 금속나트륨 등으로의 환원, 그리고 할로겐화 수소, 저급지방산(예를 들면, 아세트산) 또는 저급지방산의 할로게노 유도체(예를 들면, 트리플루오로아세트산)과 같은 산을 사용하는 산부해가 있다.

보호기의 제거에 의해 생성된 반응혼합물로부터의 일반식(1)의 화합물의 분리는 다음과 같은 방법에 의해 수행된다.

예를 들면, 보호기가 촉매로서 팔라듐 블랙으로 촉매환원에 의해 제거된 때에는 촉매는 여과에 의해 제거되고 여액은 감압하에서 농축된다. 그리고 나서 잔류물은 CM-세파덱스[®] (Na^+)과 세파덱스[®] LH -20을 사용하는 공지된 정제방법으로 정제된다(1981년 출간, T. 다케우치등의 항생물질지 34권, 1619면). 보호기가 트리플루오로아세트산의 사용에 의해 제거된 때에는 반응혼합물을 직접 감압하에서 농축함으로써 분리할 수 있고 잔류물은 상기의 공지된 정제방법에 의해 정제한다. 상기의 정제방법으로 염산 형태의 일반식(1)의 스페르구알린-관련 화합물을 생산한다. 염산을 다른 염으로 전환시키기 위해, 예를 들면 염산의 수용액을 강한 염기성 이온-교환수지에 통과시키고 목적 생성물을 함유한 용출액을 수집한 다음 원하는 산 또는 그것의 용액을 물이나 메탄올, 에탄올, 아세톤, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 친수성 유기용매에 부가함으로써 중화시킨다. 중화된 용액을 감압하에 증발시켜 건조시키거나 또는 용액이 유기용매를 함유하고 있을 때에는 감압하에서 증류하여 유기용매를 제거한다. 그리고 동결 건조시킨다. 다른 방법으로서 일반식(1)의 화합물의 염산의 다른 염으로의 전환은 수성 수산화 또는 산화 용액을 염산에 부가하여 염화수소를 중화시키고 불용성 염화물을 여과에 의해 제거한 다음 여액에 원하는

산을 부가하여 염을 형성시키고 생성된 염을 동결 건조함으로써 수행한다. 얻어진 생성물은 처리조건에 따라 가끔 수화물을 형성한다.

본 발명의 방법에서 출발물질로서 사용되는 일반식(II)의 화합물은 새로운 화합물이며, 일반식 :



(상기 식에서, R_3 와 R_4 는 앞서 정의한 바와 같다)로 표시되는 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸을 일반식 :



(상기 식에서, R_5 는 R_3 및 R_4 와는 다른 보호기로 보호되는 아미노기를 가지는 α - 또는 ω -아미노산의 α -카르복실기로부터 히드록실기를 제거함으로써 형성된 잔류물(α -히드록시글리신의 잔류물 제외)이다)로 표시되는 N-보호 α - 또는 ω -아미노산과 응축시켜 일반식 :



(상기 식에서, R_3 , R_4 및 R_5 는 앞서 정의한 바와 같다)로 표시되는 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸을 얻고, 이 화합물로부터 통상적인 방법으로 아미노산 잔류물 R_5 의 아미노기를 위한 보호기를 제거하여 일반식 :



(상기 식에서, R'_2 , R_3 및 R_4 는 앞서 정의한 바와 같다)로 표시되는 10-아미노아실-1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸을 얻고 생성된 화합물을 일반식 :



(상기 식에서 R_1 과 m 은 앞서 정의한 바와 같다)으로 표시되는 ω -구아니디노-지방산과 반응시켜 일반식(II)의 화합물을 얻음으로써 합성될 수 있다. 중요한 것은 아니지만 반응혼합물 내에서 일반식(VI)의 화합물에 대한 일반식(VII)의 화합물의 몰비는 보통 0.2 내지 5, 바람직하게는 0.6 내지 1.5이다.

일반식(VI)의 화합물의 일반식(VII)의 화합물과의 응축은 디시클로헥실카르보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드등을 사용하는 카르보디이미드방법, 히드라지드에 의한 아지드 방법, 에틸클로로카르보네이트, 이소부틸클로로카르보네이트등을 사용한 혼합 산무수물 방법, 시아노메틸에스테르, 비닐에스테르, 치환 또는 미치환 페닐에스테르, 티오펜에스테르, 히드록시숙신이미드에스테르등과 같은 활성 에스테르 방법, 아세트산, 시클로헥산온옥심등을 사용하는 0-아실히드록실아민 유도체 방법, 그리고 카르보닐디이미다졸등을 사용하는 N-아실화합물 방법과 같은 펩티드 결합을 형성하는데 보통 이용되는 방법에 따라 달성된다. 응축에 사용되는 용매는 펩티드 결합의 형성에 사용되는 것들로 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산과 같은 에테르류 ; 초산에틸과 같은 에스테르류 ; 아세톤 및 메틸 에틸케톤과 같은 케톤류 ; 염화메틸렌과 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소류 ; 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드와 같은 아미드류 ; 그리고 아세트니트릴과 같은 니트릴류등이 있다. 반응온도는 보통 -30° 내지 60° , 바람직하게는 -20° 내지 30° 의 범위 이내이다.

출발물질로서 사용되는 일반식(III)의 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸은 일반식 :



(상기 식에서, R_6 는 앞서 언급된 R_4 와는 상이한 아미노-보호기이다)의 모노아미노-보호 1,4-부탄디아민을 일반적인 방법으로 일반식 :



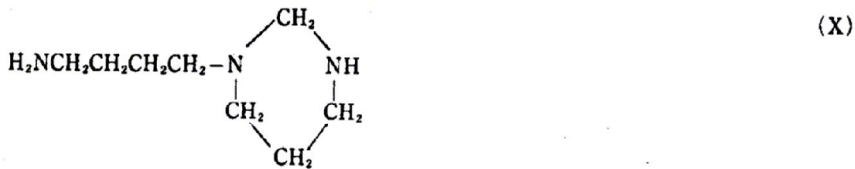
(상기식에서, R_4 는 앞서 언급된 바와같이 아미노-보호기이고, X 는 할로겐원자이다)의 아미노-보호 3-할로게 노프로판아민과 응축시켜 일반식 :



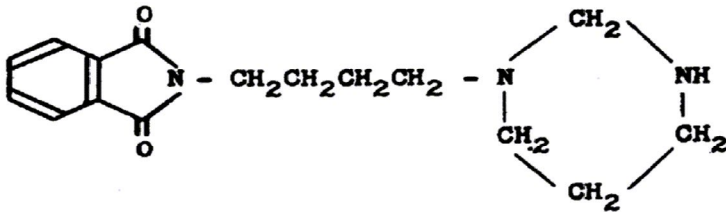
(상기식에서 R_4 와 R_6 는 서로 다른 아미노-보호기들이다)의 화합물을 형성하고, 잔존 아미노기를 R_6 와는 다르며 아미노-보호기 R_4 의 제거방법과 같은 방법으로 제거될 수 있는 R_3 로 표시되는 아미노-보호기로 보호하고 나서, 아미노-보호기 R_6 를 선택적으로 제거하여 일반식(III)의 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸

을 생성함으로써 합성될 수 있다.

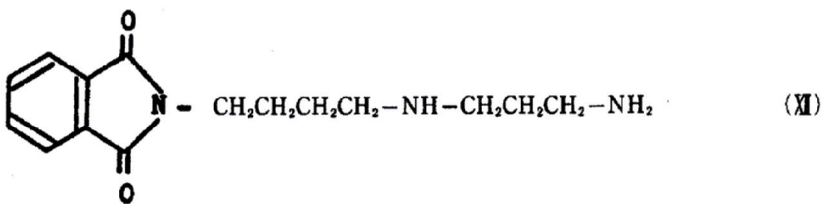
R_3 와 R_4 가 같은 보호기인 일반식(III)의 다른 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸을 일반식 :



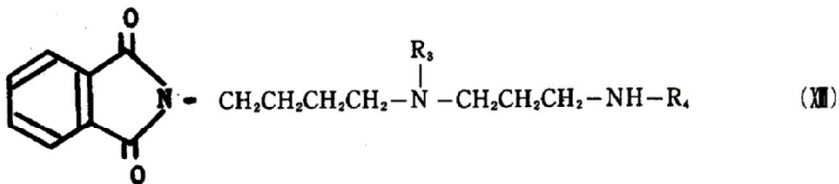
의 1-(4-아미노부틸)-헥사히드로피리미딘을 N-에톡시카르보닐프탈이미드와 반응시켜 일반식 :



의 1-(4-프탈이미도부틸)-헥사히드로피리미딘을 생성하고 나서 생성된 화합물을 산성조건하에서 가수분해하여 일반식 :



의 10-프탈릴-1,5, 10-트리아자데칸으로 전환하고 아미노기들을 일반적인 방법으로 보호하여 일반식 :

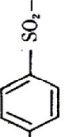
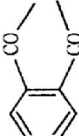
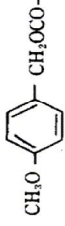
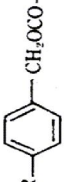


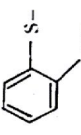
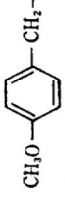
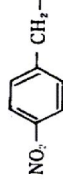
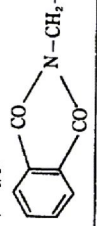
(상기식에서, R_3 과 R_4 는 같은 보호기이다)의 10-프탈릴-1,5-di 보호-트리아자데칸을 생성하고 프탈릴기를 통상적인 방법으로 제거하여 R_3 과 R_4 가 같은 기인 일반식(III)의 1,5-di 보호-1,5, 10-트리아자데칸을 얻음으로써 합성된다. 상기의 과정에서 종래의 펩티드 합성에 보통 사용되는 어떠한 아미노-보호기들도 사용될 수 있지만 아미노-보호기 R_6 는 선택적으로 제거될 수 있어야 하며 아미노-보호기들 R_3 과 R_4 에는 어떠한 영향도 주어서는 안된다.

일반식(VII)의 ω -구아니디노-지방산들은 예를들면 다음과 같은 방법으로 합성된다.

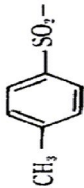
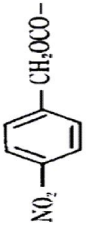
R_1 이 히드록실기이고, m 이 4인 일반식(VII)의 화합물은 1981년 발간된 항생물질지 제36권 1623페이지에 기술된 공지 화합물이며, 스페르구알린의 가수분해에 의해 얻어진다. R_1 이 아실록시기이고, m 이 4인 일반식(VII)의 화합물은 R_1 이 히드록실기인 상기 화합물의 아실화에 의해 얻어진다. 또한 R_1 이 수소원자이고 m 이 4 내지 6일 때에는 그 화합물은 일반적인 방법으로 대응 ω -아미노산을 구아니디노로 전환시킴으로써 얻어지는 영국특허 제 1,153,424호에 기술된 화합물과 동일한 것이다.

[표 1]

약	자	H ₂ /Pd	Na/NH ₃	HBr/ AcOH	HCl	AcOH	CF ₃ COOH	NH ₃ NH ₂	NaOH	NH ₄ OH	HF
제거제		팔라듐 존재하 의 수소	금속 나트륨	브롬화수소	염화수소	아세트산	트리플루오 로아세트산	히드라진	수산화나트륨	암모니아	액체플루오 로화수소
용 매		저급알코올, 디메틸포름아미 드, 아세트산	액체 암모니아	아세트산	초산에틸, 저급 알코올, 아세트 산, 디옥산	아세트산	트리플루오 로아세트산	저급알코올	물	물	액체플루오 로화수소
온 도		실온 50℃까지	-30℃ 이하	0° 내지 50℃	0° 내지 실온	0° 내지 비등점	0° 내지 실온	실온 내지 비등점	0° 내지 50℃	0° 내지 50℃	20℃ 이하
압 력		대기압 내지 100kg/cm ²	대기압	대기압	대기압	대기압	대기압	대기압	대기압	대기압	대기압
아미노- 보호기	C ₆ H ₅ CH ₂ OCO-	+	+	+	±	-	±	+	-	-	+
	(CH ₃) ₂ COCO-	-	-	+	+	±	+	-	-	-	+
	(C ₄ H ₉) ₃ C-	+	+	±	+	+	+	-	-	-	
	CH ₃ - 	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	HCO-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
		-	±	-	-	-	-	+	±	±	-
	CF ₃ CO-	-	±	-	±	-	-	±	+	+	-
	CH ₃ O- 	+	+	+	+	-	+	-	-	-	
	R- 	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
	C ₆ H ₅ CH ₂ -	+	+	-	-	-	-	-	-	-	

아미노- 보호기 (제독)	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOCO}-$	-	+	-	-	-	+
	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HOCO}-$	+	+	+	+	+	-
		-	+	+	+	+	+
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}-\text{S}-$	-	-	+	+	+	+
카르복실- 보호기	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOCO}-$	-	±	-	-	-	+
	주 : R = Cl, Br, NO ₂						
	저급알킬	-	±	±	±	±	-
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	-	±	±	±	±	±
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	+	±	±	±	±	+
		+	+	+	+	+	+
		+	+	-	-	-	±
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$	+	+	±	±	±	+
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	-	-	-	-	-	+
		-	+	+	+	+	+
	$\text{CH}_3\text{CO}-$	-	-	-	-	-	-
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	-	-	-	-	-	-
	(페닐성)	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-

카르복실 -보호기	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	+
	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$ (페닐성)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
		-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$ (페닐성)	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
에프카포 -보호기	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-	+
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
이미다졸기 물 위한 점 소 보호기	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+		+	+
-	-	+	-
-	-		
-	-	+	+
-	-		
-	-	-	+
-	-	+	+
+	+	+	-
+	-	+	-
NO_2^-			$(\text{CH}_3)_3\text{COCO}-$
구아니디노-보호기			

일반식(II)의 화합물들은 또한 일반식 :



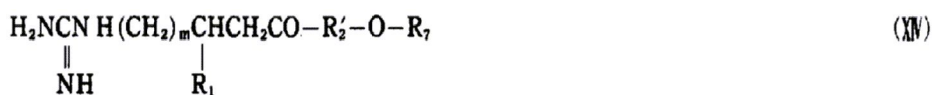
(상기식에서, R_1 , R'_2 및 m 은 앞서 정의한 바와 같다)의 ω -구아니디노아실아미노산의 산염을 일반식 :



(상기식에서, R_3 과 R_4 는 앞서 정의한 바와 같다)의 보호 1,5,10-트리아자데칸과 응축함으로써 합성될 수 있다. 일반식(XIV)의 ω -구아니디노아실아미노산은 새로운 화합물이며, 그리고 일반식(VII)의 ω -구아니디노 지방산의 산염을 일반식 :



(상기식에서, R_2' 는 앞서 정의한 바와 같고, R_7 은 α - 또는 ω -아미노산의 α -카르복실기를 위한 보호기 또는 수소원자를 의미한다)의 α - 또는 ω -아미노산과 응축시켜 일반식 :



(상기식에서, m , R_1 , R_2' 및 R_7 은 앞서 정의한 바와 같다)의 ω -구아니디노아실아미노산의 산염을 형성하고 만약 R_7 이 보호기라면 일반적인 방법에 의해 그것을 제거함으로써 얻을 수 있다.

일반식(XIV)의 ω -구아니디노아실아미노산과 일반식(III)의 보호 1,5,10-트리아자데칸의 응축반응은 일반식(VI)의 화합물과 일반식(VII)의 화합물과의 응축과 같은 방법으로 실행될 수 있다.

일반식(II)의 보호 스페르구알린-관련 화합물들의 전형적인 예들은 다음과 같다 :

- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-글리실]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.

보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부틸시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-O-3차-부틸-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-O-벤질-L-, D- 및 DL-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-아세톡시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-프로피오닐록시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-부탄오일록시헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노헵탄오일)-β-알란일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-β-알란일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노-3-히드록시노난오일)-β-알란일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-γ-아미노부탄오일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-γ-아이노부탄오일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-α-아미노부탄오일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-프롤릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-발릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-이소류실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-류실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-류신]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-호모세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트레온일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트레온일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-트레온일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^β-(7-구아니디노헵탄오일)-N^ε-벤질록시카르보닐-L-, D- 및 DL-리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-벤질-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-아스파르틸]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-글루타밀]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-아스파라긴일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-글루타민일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^α-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르긴일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^α-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르긴일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^α-(7-구아니디노헵탄오일)-N⁹-니트로-L-, D- 및 DL-아르긴일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^α-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-아르긴일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-페닐알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(9-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-티로실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N^α-(7-구아니디노헵탄오일)-N^{im}-벤질록시카르보닐-L-, D- 및 DL-히스티딜]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-트립토판]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-S-P-메톡시벤질-L-, D- 및 DL-시스테인일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-S-벤질-L-, D- 및 DL-호모시스테인일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-메티온일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.
- 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-O-메틸세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노-3-히드록시헵탄오일)-L-, D- 및 DL-메틸세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-메틸세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-, D- 및 DL-S-메틸시스테인일]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-, D- 및 DL-S-메틸시스테인일]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸.

본 발명의 화합물들의 수용액에서의 안정성, 바실루스 서브틸리스의 성장억제작용, 생쥐 백혈병 L 1210 세포의 증식에 대한 시험관내 억제작용 및 그와 같은 세포를 이식에 의해 수용한 생쥐에 대한 생명연장에 대한 생체내 작용, 그리고 독성에 대한 연구를 위한 실험을 행하였다.

표 2는 이러한 실험에 사용된 본 발명의 화합물들을 보여준다.

[표 2]

$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_m\text{CHCH}_2\text{CO}-\text{R}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \\ \parallel \quad \quad \quad \\ \text{NH} \quad \quad \quad \text{R}_1 \end{array}$				
화합물 번호	m	R ₁	R ₂	(아미노산 잔류물)
1	4	H	-NH-CH ₂ -CO-	(L) (글리실)
2	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-세릴)
3	4	(S) OH	"	(L) (L-세릴)
4	4	H	"	(D) (D-세릴)
5	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-알라닐)
6	4	H	-NH-CH ₂ CH ₂ -CO-	(β-알라닐)
7	4	H	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-	(γ-아미노부탄오일)
8	4	H	$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{N} \end{array}$	(L) (L-프롤릴)
9	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-류실)
10	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (아스파르틸)
11	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-글루타밀)
12	4	H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L-아르기닐)
13	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-레닐알라닐)
14	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{N} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-히스티딜)
15	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-트레오닐)
16	4	(S)-OCOCH ₃	-NH-CH ₂ -CO-	(글리실)
17	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(L) (L-세릴)
18	4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$	(DL) (DL-호모세릴)

1. 수용액내에서의 본 발명의 화합물들의 안정성

(1) 실험방법

본 발명의 화합물들의 각각을 농도가 0.5(w/w)%가 되도록 물에 용해한다. 수용액을 40±1℃로 유지하며 일정한 시간간격으로 샘플을 채취한다.

각 샘플을 고성능 액체 크로마토그래피 분석을 하여 각 샘플링 시간에서의 화합물의 정점지역을 측정하고 첫번째 샘플링 시간에서 일정시간 경과 후에 정점지역의 비율을 계산한다. 계산결과는 상기 화합물의

초기함량을 100%로 하고 일정시간 경과 후의 본 발명의 화합물의 수용액내에의 함량을 결정하는데 사용된다.

(2) 실험결과

상기 실험의 결과는 표 3에 나타내었다.

[표 3]

수용액내에서의 본 발명의 화합물들의 잔류함량(%)

경과시간(시간) 화합물 번호	0	12	24	48	72	120	168
1	100	99.7	100	99.7	99.7	99.8	99.9
2	"	100	100	99.8	100	99.7	99.8
3	"	99.3	99.5	100	99.6	99.7	100
4	"	101	100	100	99.7	99.6	100
5	"	99.8	99.8	100	99.6	99.0	99.9
6	"	100	100	99.6	99.6	99.9	100
7	"	99.9	100	99.8	99.9	100	99.8
8	"	100	100	99.6	99.8	99.8	100
9	"	99.7	99.9	99.8	100	100	99.9
10	"	99.9	99.4	99.8	100	99.8	99.9
11	"	99.5	99.7	101	99.5	100	99.3
12	"	100	99.4	99.7	99.9	100	99.7
13	"	99.8	99.5	99.9	100	101	100
14	"	99.1	99.0	99.6	99.5	99.9	99.6
15	"	99.2	99.8	99.1	100.2	99.6	100.1
16	"	99.9	99.5	99.6	99.2	99.6	99.6
17	"	99.6	100.2	99.8	99.7	100	99.3
18	"	100	99.5	99.7	99.3	99.7	99.5
스페르구알린	"	94.6	90.8	84.6	78.5	69.9	65.1

2. 바실루스 서브틸리스에 대한 본 발명의 화합물들의 성장-억제작용

(1) 실험방법

본 발명의 화합물들의 각각을 영양한천배지에 용해시켜 최종농도가 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 및 1.56 μ g/ml 되게 하여 실험을 위한 한천판들을 제조한다. 바실루스 서브틸리스 PCI219의 영양육즙내의 함량을 1×10^6 개의 생세포/ml가 되게 하고 한천판들의 위에 육즙을 고리모양으로 붓는다. 그 판들을 고정된 조건하에서 37 $^{\circ}$ C로 20시간 동안 배양하고 바실루스 서브틸리스의 콜로니의 형성을 관찰한다. 콜로니가 형성되지 않는 최소농도를 최저억제농도(MIC)로 한다.

(2) 실험결과

표 4는 바실루스 서브틸리스에 대한 본 발명의 화합물들의 전형적인 예들의 성장-억제작용을 나타내고 있다. 이 작용의 효력은 MIC로 표시된다.

[표 4]

바실루스 서브틸리스에 대한 본 발명의 화합물들의 성장-억제작용

화합물(실험 번호)	MIC($\mu\text{g/ml}$)
1	6.25
2	12.5
3	6.25
4	12.5
5	25.0
6	25.0
7	25.0
8	>100
9	>100
10	>100
11	>100
12	12.5
13	>100
14	50.0
15	100
16	>100
17	6.25
18	100

3. 생쥐 백혈병 L1210 세포에 대한 본 발명의 화합물들의 시험관내 증식-억제작용

(1) 실험방법

백혈병 L1210 세포($1 \times 10^5/0.2\text{ml}$)를 암컷 DBA/2 생쥐들의 복강내에 이식한다. 4일이 경과한 후에 복수를 수집하고 원심분리하여 증식된 L1210 세포들을 얻는다. 수집된 L1210 세포들을 소의 태아혈청과 2-메르캅토 에탄올을 함유한 RPMI 1640 배지에 부가하여 최종농도가 5×10^4 개의 세포/0.9ml인 L1210 세포의 현탁액을 얻는다. 본 발명의 화합물들의 각각을 상기 배양배지에 용해시켜 최종농도가 0.062 내지 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위내인 용액을 제조한다. 0.9ml의 L1210 세포 현탁액과 0.1ml의 각 실험용액을 시계접시에서 혼합하여 이산화탄소 가스의 대기하에 보온기내에서 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 48시간 동안 배양한다. 배양 전과 후의 L1210 세포들의 수를 계수하고 대조군의 증식의 50%까지 L1210 세포의 증식을 억제하는 화합물의 농도(IC₅₀)를 측정한다.

(2) 실험결과

표 5는 생쥐 백혈병 L1210 세포에 대한 본 발명의 화합물들의 전형적인 예들의 증식-억제작용을 보여준다. 작용의 효과는 IC₅₀ 값으로 표시된다.

[표 5]

생쥐 백혈병 L1210 세포에 대한 본 발명의 화합물들의 시험관내 증식억제작용

화합물(실험 번호)	투여량(mg/kg/day)	T/C(%)	체중의 변화(g)
대 조	0.00	100	1.8
1	50.00	12.9	-
	25.00	>279	-1.6
	12.50	>528	+0.2
	6.25	>769	+0.9
	3.13	>667	+0.8
	1.56	>388	+1.0
	0.78	>250	+2.7
	0.39	126	+1.8
	50.00	12.8	-
2	25.00	130	-
	12.50	>612	-0.2
	6.25	>705	+1.0
	3.13	>769	+0.6
	1.56	>769	+1.3
	0.78	>346	+1.5
	0.39	124	+2.7
	50.00	>342	+0.2
	25.00	>524	+1.1
스페르구알린	12.50	>700	+0.8
	6.25	>769	+0.9
	3.13	>665	+1.2
	1.56	>224	+2.5
	0.78	129	+0.8

4. 생쥐 백혈병 L1210에 대한 본 발명 화합물들의 생명 연장효과와 특성

(1) 실험방법

백혈병 L1210(1×10^5 /0.2ml)를 슛컷 CDF₁-SLC 생쥐들(6마리/1그룹)의 복강내에 이식한다. 본 발명의 화합물들을 각각 생리식염수로 희석하여 여러가지 농도로 만든다.

각 희석액을 0.1ml/체중 10g의 투여량으로 이식한 다음날로부터 9일간 투여한다. 대조그룹의 쥐들에게는 생리식염수를 투여한다.

L1210을 이식한 다음날로부터 60일간 쥐들을 관찰하여 각각의 쥐들이 며칠 동안이나 생존하는 가를 관찰한다. 본 발명의 화합물을 섭취한 그룹이 생존한 평균일수를 나누고 100을 곱한다(T/C(%)). T/C 값이 125 이상인 것을 효과적인 것이라고 간주한다.

본 발명의 화합물들의 독성의 측정을 위해 이식하지 않은 상태에서 본 발명의 화합물을 섭취한 그룹의 체중변화와 생리식염수를 섭취한 대조그룹의 체중변화 사이의 차이를 측정한다.

(2) 실험결과

표 6은 본 발명의 화합물들의 전형적인 예들의 생쥐 백혈병 L1210에 대한 생명-연장효과와 독성을 보여 준다. 생명 연장효과는 T/C로 표시되고 독성은 체중의 변화로 표시된다.

[표 6]

생쥐 백혈병 L1210에 대한 본 발명의 화합물들의 생명 연장효과와 그것들의 독성

화합물(실험 번호)	투여량(mg/kg/day)	T/C(%)	체중의 변화(g)
대 조	0.00	100	1.8
1	50.00	12.9	-
	25.00	>279	-1.6
	12.50	>528	+0.2
	6.25	>769	+0.9
	3.13	>667	+0.8
	1.56	>388	+1.0
	0.78	>250	+2.7
	0.39	126	+1.8
2	50.00	12.8	-
	25.00	100	-
	12.50	>612	-0.2
	6.25	>705	+1.0
	3.13	>769	+0.6
	1.56	>769	+1.3
	0.78	>346	+1.5
	0.39	124	+2.7
스페르구알린	50.00	>342	+0.2
	25.00	>524	+1.1
	12.50	>700	+0.8
	6.25	>769	+0.9
	3.13	>665	+1.2
	1.56	>224	+2.5
	0.78	129	+0.8

상기의 실험예들에서 명백히 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 우수한 생물학적 작용들, 높은 안정성을 가지고 있고 항종양제와 같은 약제로서 기대할만 하다.

일반식(1)으로 표시되는 화합물들중에서, m이 4 내지 6이고, R₁은 수소원자 또는 히드록실기를 뜻하며, R₂로서의 아미노산 잔류물이 글리실, 세릴, β-알라닐, γ-아미노부탄오일, 아르긴일 또는 페닐알라닐인 것들이 그 효력이 보다 우수하여 바람직하다.

본 발명은 실시예들을 이용하여 좀더 상세히 설명될 것이다. 실시예에서 박층 크로마토그래피(TLC)의 R_f 값은 원하는 생성물의 용액을 일정위치(소위 기점)에서 실리카겔 60 F₂₅₄판(0.25mm의 두께, Merck) 위에 바르고, 그 판을 약 8cm의 거리를 두고 지시된 전개제로 전개한 다음 원점으로부터 원하는 생성물의 발색점의 중심까지의 거리를 원점으로부터 전개지역의 앞쪽 끝(소위 용매 전액면)까지의 거리로 나누어 결정한다. 원하는 생성물은 UV(2537 Å), 닐하이드린 및 사카구치 시약을 사용하여 탐지된다.

실시예 1

삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸

유상물질인 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 20.8g(24.0mmol당량)을 300ml의 메탄올과 10ml의 아세트산의 혼합물에 용해한다. 0.50g의 팔라듐 블랙을 그 용액에 부가하고 그 혼합물을 대기압 하의 실온에서 3시간 동안 촉매적으로 환원한다. 반응후에 촉매를 여과로 제거하고 여액을 감압하에서 농축하여 19.5g의 유상물질을 얻는다. 유상물질을 70ml의 증류수에 용해하고, 그 용액을 1500ml의 CM-세파덱스 C-25(Na⁺)로 충전된 관을 통과시킨다. 7500ml의 증류수와 7500ml의 1M 염화나트륨 수용액 사이에서 구배 용출을 한다. 유효부분을 수집하고 감압하에 농축

하여 건조시킨다. 메탄올을 잔류물에 부가하고 불용성 염화나트륨을 여과에 의해 제거한다. 이러한 정제과정을 두 번 반복한다. 남아있는 소량의 염화나트륨을 제거하기 위해 생성된 유상물질을 50ml의 메탄올에 용해하고, 그 용액을 400ml의 세파덱스[®] LH-20을 충전한 관을 통과시킨다. 그 관을 메탄올로 용출하고 유효부분을 수집한 후, 그것들을 감압하에서 농축하여 5.30g의 유상물질을 얻는다. 그 유상물질을 20ml의 증류수에 용해하고 불용성분을 여과로 제거한다. 여액을 동결 건조시켜 5.20g의 원하는 생성물을 45.1%의 수율로 얻는다.

융점 : 163-165°C

NMR(DMSO-d₆) : δ = 0.9-1.8(b, 12H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.6-3.3(b, 10H), 3.63(d, 2H, J=5Hz), 6.9-9.2(b, 12H)

IR(KBr) : ν (cm⁻¹)=3410, 3310, 3150, 2930, 1640, 1520, 1470, 1410, 1160, 965

TLC(n-프로판올 : 피리딘 : 물 : 아세트산=6 : 4 : 3 : 2 v/v)

Rf=0.4

MS(FD) : m/z 372(M+1)

실시예 2

삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-세릴]-1,5,10-트리아자데칸

2.50g(2.65mmol 당량)의 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-L-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 30ml의 메탄올과 1ml의 아세트산의 혼합물에 용해한다. 0.1g의 팔라듐 블랙을 그 용액에 부가하고 그 혼합물을 대기압하에서 50°C로 가열하여 5시간 동안 촉매적으로 환원한다. 반응 후에 촉매를 여과로 제거하고 여액을 감압하에서 농축하여 1.7g의 유상물질을 얻는다.

유상물질을 6ml의 증류수에 용해하고 그 용액을 300ml의 CM-세파덱스[®] C-25(Na⁺)로 충전된 관으로 크로마토그래피 한다. 그 관을 2000ml의 증류수와 2000ml의 1.5M 염화나트륨 수용액 사이에서 구배 용출하여 용리한다. 유효부분을 수집하고 감압하에서 건조시킨다. 메탄올을 잔류물에 부가하고 불용성 염화나트륨을 여과로 제거한다. 이러한 정제과정을 다시 한번 반복한다. 남아있는 소량의 염화나트륨을 제거하기 위해 생성된 유상물질을 5ml의 메탄올에 용해시키고 그 용액을 100ml의 세파덱스[®] LH-20으로 충전된 관을 통과시킨다. 그 관을 메탄올로 용출하고 유효부분을 수집한 다음 수집된 부분을 감압하에서 농축한다. 생성된 유상물질을 5ml의 증류수에 용해시키고 불용물질은 여과로 제거한다. 여액을 동결 건조시켜 36.6%의 수율로 0.50g의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(DMSO-d₆) : δ = 0.8-1.8(b, 12H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.5-3.4(b, 10H), 3.57(d, 2H, J=5Hz), 4.18(m, 1H), 5.5-6.5(b, 1H), 6.7-9.5(b, 12H)

IR(KBr) : ν (cm⁻¹)=3350, 2940, 1640, 1535, 1465, 1375, 1160, 1060, 965

TLC(n-프로판올 : 피리딘 : 물 : 아세트산=6 : 4 : 3 : 2 (v/v))

Rf=0.3

$[\alpha]_D^{25}$ -15.2° (C=1.0, H₂O)

MS(FD) : m/z 402(M+1)

원하는 화합물은 출발물질로서 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-L-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 대신에 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 사용하여 이 실시예와 같은 방법으로 얻을 수도 있다.

염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸은 참고 실시예 2에서 N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-L-세린-히드록시숙신이미드 에스테르 대신에 N-3차-부톡시카르보닐-L-세린 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 사용하여 제조된다.

실시예 13-17

다음의 표에 기술된 일반식(II)의 화합물들은 이하에 기술된 일반식(I)의 화합물들을 얻기 위해 실시예 1

또는 2의 방법과 같은 방법으로 처리된다.

실시예	일반식(II)의 화합물	일반식(I)의 화합물
3	염화수소 10-[N-(7-구아니디노-3(S)히드록시헵탄오일)-O-벤질-L-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=0.9-2.0(b, 12H), 2.1-2.4(d, 2H, J=6Hz), 2.6-3.5(b, 10H), 3.60(d, 2H, J=5Hz), 3.8-4.7(b, 2H), 4.48(s, 2H), 4.5-5.5(b, 1H), 5.01(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.7-8.3(b, 8H), 7.27(s, 5H), 7.30(s, 10H) TLC(n-부탄올:물:아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.6	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노-3(S)히드록시헵탄오일)-L-세릴]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=1.0-1.8(b, 10H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.6-3.5(b, 10H), 3.60(d, 2H, J=5Hz), 3.7-4.3(b, 2H), 4.3-5.5(b, 2H), 6.9-9.1(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹) = 3365, 2945, 1650, 1540, 1460, 1170, 1060, 965 TLC(n-부탄올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.3 $[\alpha]_D^{25}$-14.7° (C=1.0, H₂O) MS(FD) m/z 418(M+1)
4	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-D-세릴]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=0.9-2.0(b, 14H), 2.0-2.4(b, 2H), 2.7-3.5(b, 10H), 3.58(d, 2H, J=5Hz), 4.2-4.8(b, 1H), 4.47(s, 2H), 5.01(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.7-8.3(b, 8H), 7.27(s, 5H), 7.30(s, 10H) TLC(클로로포름:메탄올:아세트산=9:1:0.5 v/v) Rf=0.2	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-D-세릴]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=0.8-1.9(b, 12H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.6-3.4(b, 10H), 3.58(d, 2H, J=5Hz), 4.18(m, 1H), 5.0-5.8(b, 1H), 6.7-9.4(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹) = 3350, 2940, 1640, 1535, 1460, 1360, 1160, 1060 TLC(n-부탄올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.4 $[\alpha]_D^{25}$+15.3° (C=1.0, H₂O) MS(FD) m/z 402(M+1)
5	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=0.9-2.0(b, 17H), 2.0-2.3(b, 2H), 2.3-3.5(b, 10H), 4.0-4.5(b, 1H), 4.99(s, 2H), 5.03(s, 2H), 6.3-8.7(b, 8H), 7.3(s, 10H) TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.8	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=0.9-1.8(b, 15H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.6-3.4(b, 10H), 3.9-4.5(b, 1H), 5.9-8.2(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹) = 3380, 2940, 1640, 1540, 1370, 1160, 965 TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.4 $[\alpha]_D^{25}$-21.6° (C=1.2, H₂O) MS(FD) m/z 386(M+1)
6	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-알라닐]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=1.0-2.1(b, 14H), 2.0-2.5(b, 4H), 2.6-3.1(b, 12H), 4.99(s, 2H), 5.03(s, 2H), 6.7-8.3(b, 8H), 7.3(s, 10H) TLC(클로로포름:메탄올:29% 암모니아물=2:2:1 v/v) Rf=0.8	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-알라닐]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d₆) δ=1.0-1.8(b, 12H), 1.9-2.5(b, 6H), 2.6-3.5(b, 12H), 7.0-9.3(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹) = 3350, 2935, 1635, 1545, 1460, 1365, 1165, 965 TLC(클로로포름:메탄올:29% 암모니아물=2:2:1 v/v) Rf=0.6 MS(FD) m/z 386(M+1)

7	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-γ-아미노부탄오일]-1,5-디벤질톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.9-2.0(b, 16H), 2.0-2.5(b, 4H), 2.7-3.7(b, 12H), 4.99(s, 2H), 5.03(s, 2H), 6.5-8.5(b, 8H), 7.30(s, 10H) TLC(n-부탄올:물:아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.6	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-γ-아미노부탄오일]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.9-1.8(b, 14H), 1.8-2.4(b, 6H), 2.6-3.4(b, 12H), 6.7-9.2(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹)=3350, 2940, 1640, 1550, 1460, 1360 TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.4 MS(FD) m/z 400(M+1)
8	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-프롤릴]-1,5-디벤질톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.9-2.4(b, 20H), 2.7-3.7(b, 12H), 4.0-4.4(b, 1H), 5.00(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.5-7.9(b, 7H), 7.33(s, 10H) TLC(n-부탄올:아세트산:물=4:1:1 v/v) Rf=0.3	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-프롤릴]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=1.0-2.4(b, 20H), 2.5-3.9(b, 12H), 4.0-4.5(b, 1H), 6.7-9.3(b, 1H) IR(KBr) ν(cm⁻¹)=3400, 2940, 1640, 1450, 1160, 965 TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.3 $[\alpha]_D^{25}$-42.3° (C=1.3, H₂O) MS(FD) m/z 412(M+1)
9	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-류실]-1,5-디벤질톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.6-1.0(b, 6H), 1.1-1.9(b, 16H), 1.9-2.4(b, 3H), 2.7-3.5(b, 10H), 3.8-4.6(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.8-8.3(b, 8H), 7.33(s, 10H) TLC(n-부탄올:물:아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.5	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-류실]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.5-1.0(b, 6H), 1.0-1.9(b, 15H), 1.9-2.3(b, 4H), 2.6-3.5(b, 10H), 3.9-4.5(b, 1H), 6.8-9.1(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹)=3400, 2945, 1645, 1535, 1465, 1370, 1165, 970 TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.4 $[\alpha]_D^{25}$-20.5° (C=1.4, H₂O) MS(FD) m/z 428(M+1)
10	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-β-벤질-L-아스파르틸]-1,5-디벤질톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=1.0-2.5(b, 14H), 1.9-2.4(b, 2H), 2.4-3.7(b, 12H), 4.3-4.9(b, 1H), 5.00(s, 2H), 5.05(s, 4H), 5.2-6.4(b, 3H), 6.7-8.0(b, 5H), 7.33(s, 15H) TLC(n-부탄올:물:아세트산=4:4:1v/v) Rf=0.4	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-아스파르틸]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.9-1.8(b, 12H), 1.8-2.6(b, 6H), 2.7-3.5(b, 10H), 4.1-4.7(b, 1H), 6.9-8.7(b, 13H) IR(KBr) ν(cm⁻¹)=3320, 2935, 1640, 1550, 1470, 1390, 1310, 1170, 965 TLC(n-부탄올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2v/v) Rf=0.4 $[\alpha]_D^{25}$-10.3° (C=1.5, H₂O) MS(FD) m/z 430(M+1)
11	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-글루타민일]-1,5-디벤질톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.9-2.4(b, 20H), 2.6-3.8(b, 10H), 3.9-4.3(b, 1H), 4.99(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.5-8.3(b, 10H), 7.34(s, 10H) TLC(클로로포름:메탄올:아세트산=8:2:1)	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-글루타민일]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d_6) δ=0.8-1.8(b, 14H), 1.8-2.4(b, 6H), 2.6-3.8(b, 12H), 4.0-4.3(m, 1H), 6.5-9.2(b, 12H) IR(KBr) ν(cm⁻¹)=3400, 2940, 1655, 1540, 1455, 1160, 965 TLC(n-프로판올:피리딘:물:아세트산=6:4:3:2 v/v)

	0.5 v/v) Rf=0.1	Rf=0.4 [α] _D ²⁰ -11.2° (C=1.1, H ₂ O) MS(FD) m/z 443 (M+1)
12	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-N ⁴ -니트로-L-아르기닌]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.0-1.9(b, 18H), 1.9-2.5(b, 2H), 2.7-3.8(b, 12H), 4.1-4.5(b, 1H), 5.01(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.0-8.4(b, 11H), 7.30(s, 10H) TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.8	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-아르기닌]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.0-1.9(b, 16H), 1.9-2.3(b, 4H), 2.7-3.8(b, 12H), 4.0-4.5(b, 1H), 6.5-9.2(b, 17H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3330, 2930, 1640, 1530, 1460, 1365, 1250, 1160, 1100 TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.2 [α] _D ²⁰ -7.2° (C=1.2, H ₂ O) MS(FD) m/z 471 (M+1)
13	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-페닐알라닌]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.9-2.4(b, 16H), 2.7-3.7(b, 10H), 3.5(s, 2H), 4.3-4.7(b, 1H), 4.98(s, 2H), 5.02(s, 2H), 6.9-8.3(b, 8H), 7.17(s, 5H), 7.30(s, 10H) TLC(n-부탄올: 물: 아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.5	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-페닐알라닌]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.9-1.8(b, 12H), 1.9-2.5(b, 4H), 2.7-3.5(b, 12H), 4.2-4.7(b, 1H), 6.9-9.3(b, 1H), 7.22(s, 5H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3320, 2930, 1645, 1530, 1455, 1370, 965, 700 TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.4 [α] _D ²⁰ +6.7° (C=1.2, H ₂ O) MS(FD) m/z 462 (M+1)
14	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-N ¹⁰ -벤질록시카르보닐-L-히스티딘]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,510-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.9-2.0(b, 14H), 2.0-3.5(b, 14H), 4.0-4.5(b, 1H), 4.99(s, 2H), 5.03(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.7-8.0(b, 12H), 7.31(s, 15H) TLC(n-부탄올: 물: 아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.4	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-히스티딘]-1,510-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.9-1.8(b, 12H), 1.8-2.3(b, 4H), 2.7-3.5(b, 12H), 4.3-4.9(b, 1H), 6.3-9.0(b, 17H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3370, 2940, 1650, 1540, 1640, 1460, 1370, 1165, 1080 TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.3 [α] _D ²⁰ -2.8° (C=1.2, H ₂ O) MS(FD) m/z 452 (M+1)
15	염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-L-트레오닌]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.6-2.4(b, 19H), 2.6-3.5(b, 10H), 3.5-4.3(b, 2H), 4.3-4.6(b, 2H), 4.6-5.2(b, 3H), 4.98(s, 2H), 5.02(s, 2H), 6.5-8.0(b, 5H), 7.2(s, 5H), 7.3(s, 10H) TLC(n-부탄올: 물: 아세트산=4:4:1 v/v) Rf=0.7	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-트레오닌]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.05(d, 3H, J=Hz), 0.8-1.9(b, 12H), 1.9-2.4(b, 4H), 2.6-4.3(b, 15H), 6.5-9.5(b, 10H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3330, 2940, 1650, 1530, 1465, 1380, 1160, 1110, 930 TLC(n-부탄올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.2 [α] _D ²⁰ -13.1° (C=1.1, H ₂ O) MS(FD) m/z 416 (M+1)
16	염화수소 10-[N-(7-구아니디노-3(S)-아세록시헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =0.9-1.9(b, 12H), 2.0(s, 3H), 2.2-2.7(b, 2H), 2.7-3.8(b, 12H), 4.9-5.3(b, 1H), 4.98(s, 2H), 5.02(s, 2H), 5.7-9.0(b, 8H), 7.3(s, 10H) TLC(n-부탄올: 물: 아세트산=4:1:1 v/v) Rf=0.8	삼염화수소 10-[N-(7-구아니디노-3(S)-아세록시헵탄오일)-글리실]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.0-1.8(b, 10H), 1.8-2.2(b, 2H), 2.0(s, 3H), 2.2-2.7(b, 2H), 2.7-3.5(b, 10H), 3.65(b, 2H, J=5Hz), 4.9-5.3(b, 1H), 5.7-9.6(b, 12H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3390, 2950, 1720, 1650, 1545, 1455, 1380, 1250, 1170, 1030 TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.27 [α] _D ²⁰ -1.4° (C=1.14, H ₂ O) MS(FD) m/z 417 (M+1)
17	염화수소 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-O-벤질-L-세릴]-1,5-벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.0-2.0(b, 18H), 2.0-2.4(b, 2H), 2.7-3.5(b, 10H), 3.58(d, 2H, J=6Hz), 4.2-4.8(b, 1H), 4.47(s, 2H), 5.01(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.9-8.3(b, 8H), 7.29(s, 5H), 7.33(s, 10H) TLC(클로로포름: 메탄올: 아세트산=9:1:0.3 v/v) Rf=0.2	삼염화수소 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-L-세릴]-1,5,10-트리아자데칸 NMR(DMSO-d ₆) δ =1.0-1.8(b, 16H), 1.8-2.4(b, 4H), 2.6-3.5(b, 11H), 3.55(d, 2H, J=5Hz), 4.0-4.3(b, 1H), 7.0-9.6(b, 12H) IR(KBr) ν (cm ⁻¹)=3350, 2940, 1655, 1540, 1470, 1160, 1060 TLC(n-프로판올: 피리딘: 물: 아세트산=6:4:3:2 v/v) Rf=0.6 [α] _D ²⁰ -5.0° (C=0.5, H ₂ O) MS(FD) m/z 430 (M+1)

실시예 18

1.04g(1.54mmol)의 아세트산 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-DL-호모세릴-1,5-티-3차-부톡시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 냉각하며 3ml의 트리플루오로아세트산에 용해한다. 그리고 나서 그 용액을 실온에서 5시간동안 교반하여 3차-부톡시카르보닐기를 제거한다.

반응후에, 트리플루오로아세트산을 감압하에 농축하여 증류시켜 버린다. 잔류물에 10ml의 1N 염산을 부가하고 그 혼합물을 감압하에서 농축하여 0.97g의 유상물질을 얻는다. 그 유상물질을 10ml의 증류수에 용해하고 그 용액을 CM-세파덱스® C-25(Na+)의 관(230ml)으로 크로마토그래피한다. 그 관을 1200ml의 증류수와 1200ml의 0.9M염화나트륨 수용액 사이의 구배용출을 이용하여 용리한다. 유효부분을 수집하고 감압하에서 농축한다. 메탄올을 잔류물에 부가하고 불용성 염화나트륨을 여과하여 제거한다. 이 정제 과정을 반복 실시한다.

남아있는 소량의 염화나트륨을 제거하기 위해 생성된 유상물질을 5ml의 메탄올에 용해하고 세파덱스® LH-20의 관(100ml)을 통과시킨다. 관을 메탄올로 용출하고, 유효부분을 수집하여 감압하에서 농축시켜 0.38g의 유상물질을 얻는다. 이 유상물질을 4ml의 증류수에 용해하고 불용물질은 여과로 제거한다. 여액을 동결 건조하여 45%의 수율로 0.37g의 원하는 생성물을 얻었다.

NMR(DMSO-d₆) : δ = 0.6-2.0(b, 14H), 2.0-2.3(b, 4H), 2.6-4.0(b, 15H), 4.0-4.7(b, 1H), 6.0-9.5(b, 10H)

IR(KBr) : ν (cm⁻¹) = 3380, 2940, 1650, 1530, 1470, 1380, 1165, 1055, 965

TLC(n-프로판올 : 피리딘 : 물 : 아세트산 = 6 : 4 : 3 : 2v/v)

Rf=0.4

MS(FD) = m/z 416(M+1)

참고실시예 1

(1) 10-(N,N-프탈릴글리실)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸

12.4g(30.0mmol)의 1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 20ml의 테트라히드로푸란에 용해하고, 4.90ml(35.0mmol)의 트리에틸아민을 그 용액에 부가한 다음 10.6g(35.0mmol)의 프탈릴글리신 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 얼음 냉각하에서 그 혼합물에 부가한다. 그리고 나서 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨다. 반응혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 1200ml의 초산에틸에 용해한다. 초산에틸 용액을 5% 탄산수소나트륨수용액 0.5N 염산 그리고 염화나트륨 포화수용액으로 차례로 세척한다. 초산에틸 층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과하여 제거한다. 여액을 감압하에서 건조시키고 초산에틸과 에틸에테르를 잔류물에 부가하여 결정화한다. 형성된 결정들을 여과로 수집하고 건조시켜 81.0%의 수율로 14.6g의 원하는 생성물을 얻는다.

용점 : 102-104°C

NMR(DMSO-d₆) : δ = 1.0-2.2(b, 6H), 2.7-3.6(b, 8H), 4.20(s, 2H), 5.01(s, 2H), 5.03(s, 2H), 6.8-8.4(9b, 2H), 7.30(s, 10H), 7.84(s, 4H)

TLC(n-클로로포름 : 메탄올 : 아세트산 = 95 : 5 : 3v/v)

Rf=0.4

출발물질은 1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸은 다음과 같은 방법으로 합성한다.

55.0g(350mmol)의 1-(4-아미노부틸)-헥사히드로피리미딘과 92.0g(420mmol)의 에톡시카르보닐프탈이미드를 580ml의 디메틸술폰에 용해한다. 그 용액에 42.0g(700mmol)의 초산 글라시알에 부가하고 그 혼합물을 교반하며 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨다. 반응혼합물을 진공펌프로 감압하에 농축한다. 잔류물을 200ml의 증류수에 용해하고 그 용액을 농축염산을 부가하여 pH 1.0으로 조정한 후, 그 용액을 감압하에서 농축한다. 잔류물을 에탄올로 재결정화하여 수율 38.5%로 옅은 황색 물질인 46.9g의 이염화수소 10-프탈릴-1,5,10-트리아자데칸을 얻는다.

용점 244-246°C

NMR(D₂O) : δ = 1.5-2.0(b, 4H), 2.0-2.5(m, 2H), 2.9-3.5(b, 6H), 3.5-3.9(b, 2H), 7.76(s, 4H)

27.9(80.0mmol)의 생성된 이염화수소 10-프탈릴-1,5,10-트리아자데칸을 300ml의 클로로포름에 용해한다. 이 용액에 43.9g(160mmol)의 벤질-S-4,6-디메틸피리미딘-2-일 티올카르보네이트와 17.8g(17.6mmol)의 트리에틸아민에 부가한다.

그 혼합물을 교반하며 실온에서 6시간 동안 반응시킨다. 반응혼합물을 1N 염산과 염화나트륨 수용액으로 차례로 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조시킨다. 건조된 용액을 감압하에서 농축하여 옅은 황색의 유상물질인 43.1g의 10-프탈릴-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ = 1.3-2.1(b, 6H), 1.9-3.9(m, 8H), 5.10(s, 4H), 7.30(s, 5H), 7.33(s, 5H), 7.73(m, 4H)

31.3g(57.6mmol)의 생성된 10-프탈릴-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 600ml의 에탄올에 용해한다. 18.2g(291mmol)의 80% 수화 히드라진을 그 용액에 부가하고 그 혼합물을 환류하에서 하룻밤 가열한다. 침전된 결정들을 여과하여 제거하고 여액을 감압하에서 농축한다. 잔류물을 300ml의 초산에틸에 용해하고 생성물을 희석염산으로 추출한다. 수성층을 초산에틸로 세척하고 탄산나트륨을 그 용액

에 부가하여 pH 10으로 조정한다. 분리되어 나온 유상물질을 500ml의 초산에틸로 추출하고 초산에틸층을 염화나트륨 포화수용액으로 세척한다. 초산에틸층을 무수황산나트륨을 건조하고 감압하에서 농축하여 84.8%의 수율로 20.1g의 1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ =1.0-2.3(b,8H), 2.3-2.9(b,2H), 2.9-3.5(m,6H), 5.05(s,2H), 5.07(s,2H), 5.1-6.1(b,1H), 7.30(s,10H)

(2) 10-글리신-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸

370ml의 에탄올과 6.00g(120mmol)의 수화 히드라진을 14.4g(24.0mmol)의 10-(N,N-프탈릴글리실)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸에 부가하고 그 혼합물을 2시간 동안 환류한다. 반응 후, 불용물질을 여과로 제거하고 여액을 감압하에서 농축한다. 생성된 유상물질을 300ml의 초산에틸에 용해하고, 그 용액을 탄산수소나트륨의 5% 수용액과 증류수의 순서로 세척한다. 초산에틸층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과로 제거한다. 여액을 감압하에서 농축하여 높은 수율로 유상물질인 12.5g의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ =0.8-2.1(b,6H), 2.8-3.5(b,10H), 5.0-6.1(b,2H), 5.06(s,12H), 5.10(s,2H), 7.33(s,10H)

TLC(클로로포름 : 메탄올 : 아세트산=95 : 5 : 3v/v)

Rf=0.1

(3) 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸.

12.5g(24mmol)당량의 10-글리실-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 120ml의 테트라히드로푸란에 용해한다. 4.00ml(29.0mmol)의 트리에틸아민을 그 용액에 부가한다. 이 혼합물에 50ml의 디메틸포름아미드에 11.3g(30mmol)당량의 염화수소 7-구아니디노헵탄산 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 넣은 용액을 얼음 냉각하에 부가하고 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨다. 반응혼합물을 감압하에서 농축하고 생성된 유상잔류물을 700ml의 초산에틸에 용해한다.

그 용액을 염화나트륨으로 포화된 0.5N 염산으로 세척한 다음 다시 염화나트륨의 포화수용액으로 세척한다. 세척하는 동안 침전된 유상물질을 소량의 에탄올을 부가하여 용해시킨다. 그리고나서 초산에틸층을 무수황산나트륨으로 건조하고 건조제를 여과하여 제거한다. 여액을 감압하에서 농축하여 유상물질인 20.8g(고수율)의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ =0.8-1.9(b,14H), 1.9-2.4(b,2H), 2.7-3.5(b,10H), 3.5-4.0(b,2H), 5.01(s,4H), 6.2-8.0(b,8H), 7.27(s,10H)

TLC(n-부탄올 : 아세트산 : 물=4 : 1 : 1v/v)

Rf=0.3

앞서 언급된 염화수소 7-구아니디노헵탄산 N-히드록시숙신이미드 에스테르는 다음과 같은 방법으로 합성한다.

50.0g(0.344mol)의 7-아미노헵탄산과 63.5g(0.514mol)의 황산 0-메틸이소우레아를 250ml의 50% 수성메탄올(v/v)에 용해한다. 그 용액에 400ml의 물에 34.3g(0.858mol)의 수산화나트륨을 넣은 용액을 적가한다. 그 혼합물을 환류하에 하룻밤 동안 가열한다. 그 반응혼합물을 감압하에서 부피를 약 반으로 농축한다. 농축물을 냉각하여 흰색 결정들을 침전시킨다. 결정들을 여과로 수집하고 건조시켜 42.6g(수율 : 66.1%)의 7-구아니디노헵탄산을 얻는다.

NMR(D₂O+DCI) : δ =1.0-2.0(b,9H), 2.2-2.6(m,2H), 3.0-3.3(m,2H)

TLC(클로로포름 : 메탄올 : 17% 암모니아수=2 : 2 : 1)

Rf=0.5

9-구아니디노노난산 역시 9-아미노노난산으로부터 합성된다.

NMR(DMSO-d₆+DCI) : δ =0.9-1.9(b,12H), 2.0-2.4(m,2H), 2.9-3.4(m,2H)

TLC(n-프로판올 : 물 : 29% 암모니아수=10 : 3 : 0.15 v/v)

Rf=0.6

상기 과정에 의해 얻어진 1.87g(10mmol)의 7-구아니디노헵탄산을 1N 염산에 용해하고 그 용액을 감압하에 농축하여 건조시켜서 2.24g(10mmol)의 염화수소 7-구아니디노헵탄산을 얻는다. 이 생성물을 10ml의 건조 디메틸포름아미드에 용해하고 2.06g(10mmol)의 디시클로헥실카르보디이미드와 1.00g(12mmol)의 N-히드록시시신이미드를 차례로 그 용액에 얼음 냉각하에 교반하며 부가한다. 반응혼합물을 0°C에서 30분간 교반하고 실온에서 하룻밤 동안 교반한다. 침전된 디시클로헥실우레아를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축한다. 석유 에테르를 생성된 유상물질에 부가하고 혼합물을 교반한 다음 상청액을 기우려 따른다. 이와 같은 세척을 7 내지 8회 반복하고 세척된 유상물질을 감압하에 농축한다. 잔여 용매를 진공펌프로 감압하에 제거하여 3.65g의 조 염화수소 7-구아니디노헵탄산 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 얻는다.

NMR(DMSO-d₆) : δ = 1.1-2.0(b, 8H), 2.67(t, 2H, J=6.0Hz), 2.84(s, 4H), 3.1(m, 2H), 7.3(b, 1H), 8.0(b, 4H)

참고실시예 2

(1) 10-(N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-L-세린)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸

4.76g(11.5mmol)의 1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 50ml의 초산에틸에 용해하고, 1.04g(10.3mmol)의 트리에틸아민을 이 용액에 추가한다. 5.87g(15mmol)의 N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-L-세린-N-히드록시숙신이미드 에스테르를 얼음 냉각하에 혼합물에 추가한다. 그리고나서 반응혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨다. 50ml의 초산에틸을 반응혼합물에 추가하고 생성된 초산에틸 용액을 탄산수소나트륨의 5% 수용액, 0.1N 염산, 그리고 염화나트륨의 포화수용액으로 차례로 세척한다. 초산에틸 층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과로 제거한다. 여액을 감압하에 농축하여 8.34g의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCl₃) : δ = 0.8-2.2(b, 6H), 1.46(s, 9H), 2.7-3.5(b, 8H), 3.66(m, 2H), 3.9-4.4(b, 1H), 4.50(s, 2H), 5.11(s, 4H), 5.1-5.4(b, 2H), 6.1-6.8(b, 1H), 7.33(s, 15H)

TLC(클로로포름 : 메탄올=9 : 1v/v)

Rf=0.8

(2) 10-(O-벤질-L-세린)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸

8.00g(11.5mmol)의 10-(N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-L-세린)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 8.0ml의 트리플루오로아세트산에 용해하고, 그 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 감압하에서 농축하고 생성된 오일을 200ml의 초산에틸에 용해한다. 그 용액을 탄산수소나트륨의 5% 수용액과 증류수로 차례로 세척하고 초산에틸 층을 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 건조제를 여과로 제거한 후에 여액을 감압하에서 농축하여 유상물질인 6.82g의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCl₃) : δ = 1.2-2.0(b, 6H), 1.74(s, 2H), 2.8-3.5(b, 8H), 3.64(m, 3H), 4.51(s, 2H), 5.12(s, 4H), 4.6-6.0(b, 2H), 7.33(s, 15H)

TLC(클로로포름 : 메탄올=9 : 1 v/v)

Rf=0.5

(3) 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-O-벤질-L-세린]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸

3.56g(6.03mmol)의 10-(O-벤질-L-세린)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 30ml의 테트라히드로푸란에 용해한다. 얼음 냉각하에 이 용액에 0.61g(6.03mmol)의 트리에틸아민을 추가한다. 이 혼합물에 10ml의 테트라히드로푸란에 6.14g(7mmol당량)의 7-구아니디노헵탄산 p-니트로페닐에스테르트리플루오로아세트레이트를 용해한 용액을 추가한다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 반응시키고 감압하에서 농축한 다음 잔류 오일을 150ml의 초산에틸에 용해한다. 그 용액을 탄산나트륨의 10% 수용액, 0.5N 염산 그리고 염화나트륨의 포화수용액으로 차례로 세척한다. 세척하는 동안 침전된 유상물질에 소량의 에탄올을 추가하여 용해시킨다. 그리고나서, 초산에틸 층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과로 제거한다. 감압하에 여액을 농축하여 유상물질인 4.77g의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(DMSO-d₆) : δ = 1.0-2.0(b, 14H), 2.0-2.4(b, 2H), 2.7-3.5(b, 10H), 3.58(d, 2H, J=5Hz), 4.2-4.8(b, 1H), 4.47(s, 2H), 5.01(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.8-8.0(b, 8H), 7.27(s, 6H), 7.30(s, 10H)

TLC(클로로포름 : 메탄올 : 아세트산=9 : 1 : 0.3v/v)

Rf=0.2

N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-D-세린, N-3차-부톡시카르보닐-L-알라닌, N-3차-부톡시카르보닐-β-알라닌, N-3차-부톡시카르보닐-γ-아미노부티르산, N-3차-부톡시카르보닐-L-프롤린, N-3차-부톡시카르보닐-L-류신, N-3차-부톡시카르보닐-L-아스파르트산-β-벤질에스테르, N-3차-부톡시카르보닐-L-글루타민, N-3차-부톡시카르보닐-N^G-니트로-L-아르기닌, N-3차-부톡시카르보닐-1-페닐알라닌, N-부톡시카르보닐-N^{im}-벤질록시카르보닐-L-히스티딘 및 N-3차-부톡시카르보닐-O-벤질-L-트레오닌과 같은 일반식(IV)의 다른 N-보호 아미노산을 사용하여 참고실시예 1 또는 2와 유사한 방법으로 각각 일반식(II)의 대응 염화수소 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-R₂']-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5,10-트리아자데칸을 얻는다.

참고실시예 3

7-구아니디노-3(S)-아세톡시헵탄산

3.55g(14.8mmol)의 7-구아니디노-3(S)-히드록시헵탄산을 100ml의 빙초산에 용해하고 염화수소가스를 실온보다 낮은 온도에서 도입시켜 포화시킨다. 반응혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에서 농축한다.

상기 과정을 두번 더 반복 실시하고 잔류물을 충분히 건조시켜 고수율로 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(DMSO-d₆) : δ = 1.0-1.9(b, 6H), 2.00(s, 3H), 2.4-2.8(b, 2H), 2.9-3.4(b, 2H), 4.9-5.3(b, 1H), 6.6-

9.3(b,6H)

TLC(알루미나판 : n-부탄올 : 피리딘 : 물 : 아세트산=6 : 4 : 3 : 1v/v)

Rf=0.5

참고실시예 4

(1) 10-(N-벤질록시카르보닐-DL-호모세린)-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸

3.76g(16.0mmol)의 N-벤질록시카르보닐-DL-호모세린 락톤을 20ml의 테트라히드로푸란에 용해한다. 생성된 용액에 5ml의 테트라히드로푸란에 2.07g(6.00mmol)의 1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸을 넣은 용액을 추가한다. 혼합물을 실온에서 3일간 반응시킨다. 반응혼합물을 실온에서 3일간 반응시킨다. 반응혼합물을 감압하에 농축한다. 잔류 오일을 전개제로서 클로로포름과 메탄올의 혼합용매(클로로포름 : 메탄올=20 : 1(v/v))를 사용하여 실리카겔(Wako-겔[®] C-200,400g)의 판 크로마토그래피한다.

유효부분을 수집하고 감압하에서 농축하여 1.38g(수율 : 37.8%)의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ =1.0-2.3(b,8H), 1.47(s,18H), 2.8-3.5(b,8H), 3.5-4.0(b,3H), 4.1-4.6(m,1H), 4.7-5.4(b,1H), 5.09(s,2H), 5.8-5.3(b,1H), 6.6-7.1(b,1H), 7.31(s,5H)

TLC(클로로포름 : 메탄올=20 : 1 v/v)

Rf=0.2

(2) 10-(DL-호모세린)-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸

1.35g(222mmol)의 10-(N-벤질록시카르보닐-DL-호모세린)-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸을 20ml의 메탄올에 용해하고 대기압하의 실온에서 8시간 동안 0.1g의 필라뮴 블랙으로 촉매 환원한다. 반응물 촉매를 여과로 제거하고 여액을 감압하에서 농축한다. 잔류 오일로서 0.91g(86.4%)의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(CDCI₃) : δ =1.1-2.2(b,10H), 1.47(s,18H), 2.8-3.5(b,9H), 3.5-4.0(m,3H), 4.6-5.6(b,1H), 7.4-7.9(b,1H)

TLC(클로로포름 : 메탄올=9 : 1v/v)

Rf=0.1

(3) 초산 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-DL-호모세린]-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸

0.88g(1.85mmol)의 10-(DL-호모세린)-1,5-디-3차-부톡시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸을 5ml의 테트라히드로푸란에 용해하고, 0.30g(2.96mmol)의 트리에틸아민을 그 용액에 추가한다. 8ml의 디메틸포름아미드에 1.19g(3.71mmol)의 염화수소 7-구아니디노헵탄산 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 용해한 용액을 얼음 냉각하에 그 혼합물에 추가한다.

그리고나서 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨다. 반응혼합물을 감압하에서 농축한다. 잔류 오일을 50ml의 2% 인산 수용액에 용해하고, 그 용액을 초산에틸로 세척한다. 탄산나트륨을 수성층에 추가하여 pH를 10.5로 조절한다. 그리고 수성 층을 두개의 50ml부의 초산에틸로 추출하고, 초산에틸 층에 그것이 실질적으로 중성이 될때까지 아세트산을 추가한다. 감압하에서 혼합물을 농축하여 유상물질인 1.08g(86.4%)의 원하는 생성물을 얻는다.

NMR(DMSO-d₆) : δ =0.9-2.0(b,16H), 1.43(s,18H), 1.84(s,3H), 2.0-2.4(b,2H), 2.7-3.7(b,11H), 3.37(t,2H), 4.1-4.6(b,1H), 6.3-8.4(b,8H)

TLC(클로로포름 : 메탄올 : 아세트산=8 : 2 0.5v/v)

Rf=0.3

참고실시예 5

염화수소 10-[N-(7-구아니디노-3(S)-아세톡시헵탄오일)글리실]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸

테트라히드로푸란(120ml)과 디메틸포름아미드(50ml)의 혼합용매에 1.28g(3.1mmol)의 1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸과 염화수소 N-(7-구아니디노-3(S)-아세톡시헵탄오일)-글리신-N-히드록시숙신이미드 에스테르를 넣은 용액에 트리에틸아민(0.50g)을 추가한다.

그 혼합물을 실온에서 하룻밤 반응시키고 그 반응혼합물을 감압하에서 농축한다. 잔류 오일을 100ml의 초산에틸에 용해한다. 그 용액을 0.5N 염산과 염화나트륨의 포화 수용액으로 차례로 세척하며, 필요하다면 유상물질의 침전을 막기 위해 부수적으로 메탄올을 조금씩 추가한다. 초산에틸 층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 건조제를 여과로 제거한다. 여액을 감압하에서 농축하여 유상물질인 1.91g(83.9%)의 원하는 생성물을 얻는다.

참고실시예 6

염화수소 10-[N-(9-구아니디노노난오일)-O-벤질-L-세린]-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸

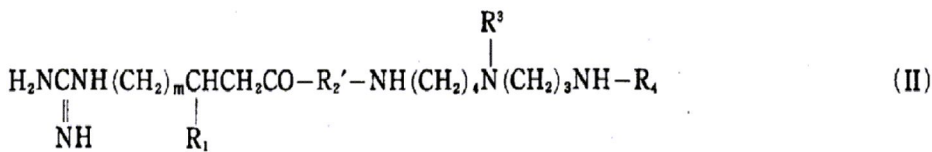
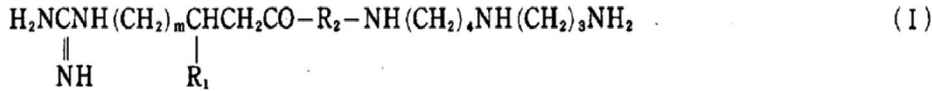
4.71g(7.98mmol)의 10-(O-벤질-L-세린)-1,5-디벤질록시카르보닐-1,5, 10-트리아자데칸을 30ml의 디메틸포

름아미드에 용해하고, 1.30g(12.8mmol)의 트리에틸아민을 얼음 냉각하에 그 용액에 부가한다. 염화수소 9-구아니디노노난산 N-히드록시숙시미드 에스테르(12mmol)의 디메틸포름아미드 용액을 상기 용액에 부가한다. 생성된 혼합물을 하룻밤 반응시키고 그것을 감압하에서 농축한 다음 생성된 유상물질을 500ml의 초산에틸에 용해한다. 그 용액을 탄산수소나트륨의 5% 수용액, 염화나트륨의 5% 수용액, 염화나트륨의 포화수용액, 0.2N 염산, 그리고 염화나트륨의 포화수용액으로 차례로 세척하며 필요하다면 유상물질의 침전을 막기위해 부수적으로 에탄올을 조금씩 부가한다. 초산에틸 층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과로 제거한다. 초산에틸 층을 감압하에서 농축하여 유상물질인 6.02g(95.7%)의 원하는 생성물을 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

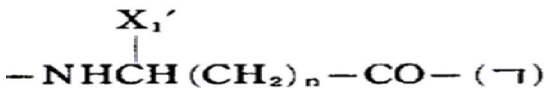
일반식(II)의 화합물이 보호기를 제거하여, 일반식(I)의 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법



위의 일반식에서, R_1 은 수소원자, 히드록실기 또는 탄소수 1 내지 10의 지방족 아실옥시기이고, R_2 는 α -또는 ω -아미노산의 α -또는 ω -아미노기 및 α -카르복실기로부터 수소원자 및 히드록실기를 각각 제거하여 형성한 아미노산 잔기(α -히드록시글리신 잔기를 제외)인데, 상기 아미노산 잔기는 인접한 카르보닐기 및 아미노기와 산아미드 결합을 형성하고, m 은 4 내지 6의 정수이고, R_2' 는 α -또는 ω -아미노산(α -또는 ω -아미노산이 치환체로서 기능기를 가지고 있을때에는 이를 보호할 수 있다)의 α -또는 ω -아미노기 및 α -카르복실기로부터 수소원자 및 히드록실기를 각각 제거하여 형성한 아미노산 잔기(α -히드록시글리신 잔기를 제외)인데, 상기 아미노산 잔기는 인접한 카르보닐기 및 아미노기와 산아미드 결합을 형성하고, R^3 및 R^4 는 같거나 다른 것으로 각각 아미노기의 보호기를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 수소원자, 히드록실기 또는 (저급)아실옥시기이고, R_2' 가 일반식 :



(상기식에서, X_1' 은 수소원자 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬기인데, 이 알킬기는 치환체로서 히드록실, 저급 알콕시, 카르복실, (저급)알킬옥시카르보닐, 아미노, 구아니디노, 페닐, 히드록시-치환페닐, 이미다졸, 메르캅토 또는 (저급)알킬메르캅토기를 가지며, 이러한 치환체 내의 기능기는 보호될 수 있고, n 은 0 내지 5의 정수이다)으로 표시되는 기 또는 일반식 :



(상기식에서, X_2 는 치환체로서 히드록실기를 가질 수 있는 프로필렌기를 의미한다)으로 표시되는 기이고,

R^2 가 일반식 :



(상기식에서, X_1 은 수소원자 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가지는 알킬기인데, 그 알킬기는 치환체로서 히드록실, 저급알콕시, 카르복실, (저급)알킬옥시 카르보닐, 아미노, 구아니디노, 페닐, 히드록시-치환페닐, 이미다졸, 메르캅토 또는 (저급)알킬메르캅토기를 가진다)로 표시되는 기인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, R_1 이 수소원자 또는 히드록실기이고, X_1' 이 수소원자, 히드록시메틸기, 구아니디노프로필기 또는 벤질기이며, 히드록시메틸 및 구아니디노프로필기는 보호될 수 있고, X_1 이 수소원자, 히드록시

메틸기, 구아니디노프로필기 또는 벤질기이고, n이 0, 1 또는 2인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리신-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸]이고, 일반식(I)의 화합물이 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리신-1,5,10-트리아자데칸인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일-0-보호-L-세릴]-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸이고 일반식(I)의 화합물이 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-L-세릴-1,5,10-트리아자데칸인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 [10-(7-구아니디노-3(S)-히드록시헵탄오일)-0-보호-L-세릴]-1,5-탈보호-1,5,10트리아자데칸인 방법.

청구항 7

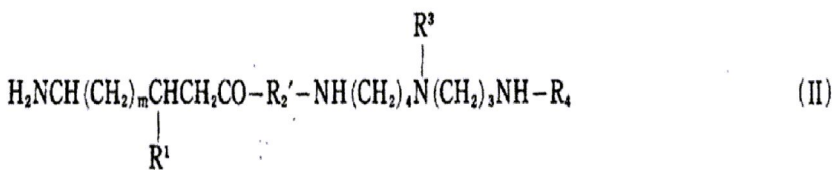
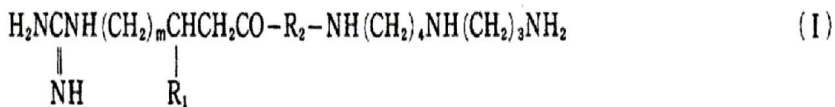
제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 10-[N-(7-구아니디노헵탄오일)-글리신-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 보호기가 환원 또는 산분해에 의해 제거되는 방법.

청구항 9

일반식(VII)의 ω -구아니디노-지방산 또는 그 반응성 유도체를 일반식(VI)의 10-아미노아실-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸과 축합반응시켜, 일반식(II)의 화합물을 수득하고, 생성된 화합물로부터 보호기를 제거하여 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



위의 일반식에서, R_1 은 수소원자, 히드록실기 또는 탄소수 1 내지 10의 지방족 아실옥시기이고, R_2 는 α - 또는 ω -아미노산의 α -또는 ω -아미노기 및 α -카르복실기로부터 수소원자 및 히드록실기를 각각 제거하여 형성한 아미노산 잔기(α -히드록시글리신 잔기를 제외)인데, 상기 아미노산 잔기는 인접한 카르보닐기 및 아미노기와 산아미드 결합을 형성하고, m은 4 내지 6의 정수이고, R_2' 는 α -또는 ω -아미노산(α -또는 ω -아미노산이 치환체로서 기능을 가지고 있을때에는 이를 보호할 수 있다)의 α -또는 ω -아미노기 및 α -카르복실기로부터 수소원자 및 히드록실기를 각각 제거하여 형성한 아미노산 잔기(α -히드록시글리신 잔기를 제외)인데, 상기 아미노산 잔기는 인접한 카르보닐 및 아미노기와 산아미드 결합을 형성하고, R^3 및 R^4 는 같거나 다른 것으로 각각 아미노기의 보호기를 나타낸다.

청구항 10

제8항에 있어서, 일반식(VII)의 화합물이 7-구아니디노헵탄산 또는 3-히드록시-7-구아니디노헵탄산이고, 일반식(VI)의 화합물이 10-글리실-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸 또는 10-L-세릴 또는 10-O-보호-L-세릴-1,5-탈보호-1,5,10-트리아자데칸인 방법.