(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 409/12

(11) 공개번호 특1993-0023363
(43) 공개일자 1993년12월18일

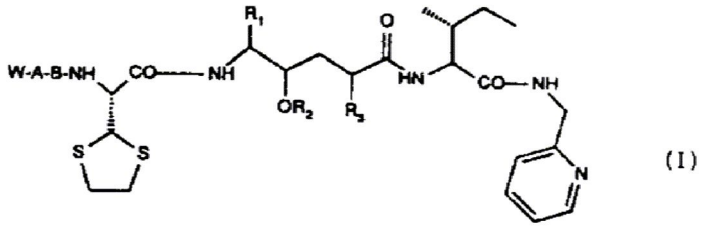
(21) 출원번호 특1993-0008201
(22) 출원일자 1993년05월13일
(30) 우선권주장 P4215874.5 1992년05월14일 독일(DE)
(71) 출원인 바이엘 악티엔게젤샤프트 클라우스 로이터. 권터 슈마허
독일연방공화국 데 5090 레버쿠센 바이엘베르크
(72) 발명자 디터 해비히
독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 크룸마허스트라쎄 82
볼프강 벤더
독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 카울바흐스트라쎄 12
유타 한센
독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 클라우디우스베크 9
아놀트 파에센스
독일연방공화국 데 5657 한 스트레제만스트라쎄 51
(74) 대리인 김성택, 주성민

심사청구 : 없음

(54) 히드록시에틸렌 동배체형의 디티올라닐글리신 함유 인간 면역결핍증 비루스(HIV) 프로테아제 억제제

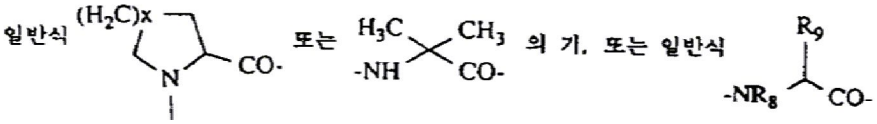
요약

본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 히드록시에틸렌 도배체형의 디티올라닐글리신 함유 HIV 프로테아제 억제제, 그의 제조 방법 및 레트로비루스성 약제로서의 그의 용도에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기 식중, W는 수소, 아미노 보호기, 또는 일반식 R_4-CO-기이고, A 및 B는 서로 동일 또는 상이한 것으로서, 직접 결합되어 있거나 또는



의 기이고, R_1은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, R_2는 수소, 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 히드록실 보호기이고, R_3은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 또는 벤질이다.

명세서

[발명의 명칭]

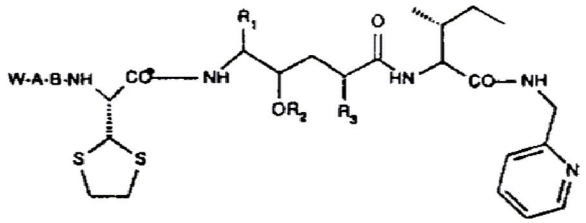
히드록시에틸렌 동배체형의 디티올라닐글리신 함유 인간 면역결핍증 비루스(HIV) 프로테아제 억제제

본 건은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

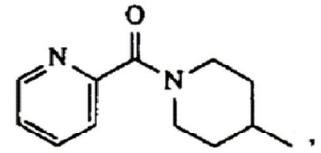
청구항 1

하기 일반식 (Ⅰ)의 화합물 및 그의 생리학상 허용되는 염.

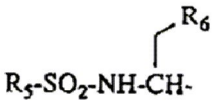


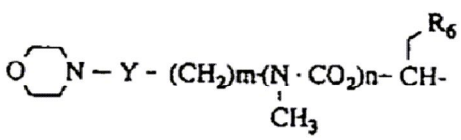
(1)

상기 식 중, W는 수소 또는 전형적인 아미노 보호기이거나 또는 일반식 R_4-CO-[여기서, R_4는 퀴놀린, 인돌릴, 피리딜, 모르폴리노 또는 피페라지닐이거나, 또는 일반식

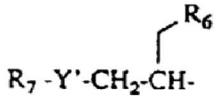


,

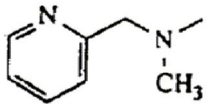




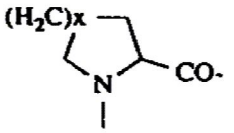
,



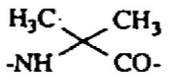
또는



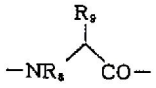
(여기서, R_5는 페닐 또는 나프틸에 의해 치환될 수 있는 탄소수 14 이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거나, 또는 탄소수 4이하의 알킬에 의해 치환된 벤질옥시 또는 탄소수 6내지 10의 아릴이거나, 또는 N을 통해 결합된 모르폴리노 또는 피롤리디닐이고, R_6은 페닐 또는 나프틸이고, R_7은 N을 통해 결합된 모르폴리노 또는 피롤리디닐을 제외한 상기 R_5에 대한 정의와 같고, Y 및 Y'는 서로 독립적으로 CO 또는 SO_2기를 나타내고, m은 0,1 또는 2의 수이고, n은 0 또는 1의 수임)의 기임]의 기이고, A 및 B는 서로 동일 또는 상이한 것으로서, 직접 결합되어 있거나 또는 하기 일반식



또는



(여기서, X는 1 또는 2임)의 기이거나, 또는 일반식



[여기서, R_8은 수소, 또는 탄소수 4 이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, R_9는 탄소수 3 내지 8의 시클로알킬 또는 탄소수 6내지 10의 아릴, 또는 수소이거나 또는 탄소수 8 이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, 여기서, 알킬은 시아노, 메틸티오, 히드록실, 메르캅토 또는 구아니딜에 의해 또는 일반식 $-NR_{10}R_{11}$ 또는 R_{12}-OC-(여기서, R_{10} 및 R_{11}은 서로 독립적으로 수소, 탄소수 8이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 페린이고, R_{12}는 히드록실, 벤질옥시, 탄소수 6 이하의 알콕시 또는 상기 $-NR_{10}R_{11}$기임)의 기에 의해 치환될 수 있거나 또는 알킬은 히드록실, 할로겐, 니트로, 탄소수 8이하의 알콕시에 의해 또는 $-NR_{10}R_{11}$(여기서, R_{10} 및 R_{11}은 상기 정의된 바와 같음)의 기에 의해 치환된 탄소수 3 태지 8의 시클로 알킬에 의해 또는 탄소수 6내지 10의 아릴에 의해 치환될 수 있거나, 또는 알킬은 대응하는 -NH관능기를 탄소수 6 이하의 알킬에 의해 또는 아미노 보호기에 의해 보호시킬 수 있는 5- 또는 6-원 질소 함유 헤테로사이클 또는 인돌릴로 치환될 수 있음]의 기이고, R_1은 시클로헥실 또는 페닐에의해 치환된 탄소수 3 이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, R_2는 수소, 또는 탄소수 4이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이거, 또는 히드록실 보호기이고, R_3은 각각 탄소수 6이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이거나 또는 벤질이다.

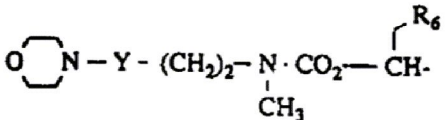
청구항 2

제 1항에 있어서, W가 수소, tert-부톡시카르보닐(BOC), 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 베질옥시카르보닐(Z) 또는 피리딜메톡시카르보닐이거나, 또는 일반식 R_4-CO-[여기서, R_4는 퀴놀릴, 인돌릴, 피리딜, 모르폴리노 또는 피페라지닐이거나, 또는

일반식



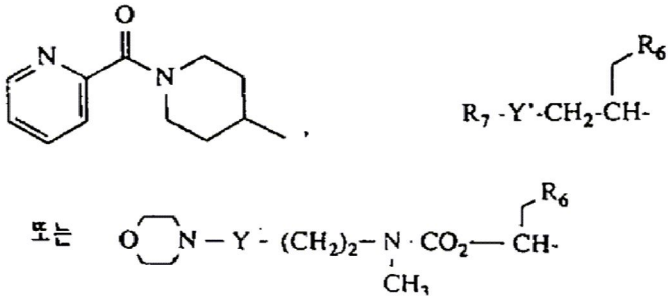
또는



(여기서, Y 및 Y'는 서로 독립적으로 CO 또는 SO_2기이고, R_6은 페닐 또는 나프틸이고, R_7은 탄소수 8이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 톨릴, 벤질옥시, 페닐 또는 나프틸임)의 기임]의기이고, A 및 B가 서로 독립적으로 직접 결합이거나, 또는 프롤린, 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 로이신, 메티오닌, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 글리신, 이소로이신, 리신, 페닐알라닌, 트립토판 또는 발린이고, R_1이 벤질 또는 메틸시클로헥실이고, R_2가 수소이고, R_3이 각각 탄소수 4이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 또는 벤질인 화합물 및 그의 생리학상 허용되는 염.

청구항 3

제 1항에 있어서, W가 수소 또늘 tert-부록시카르보닐(BOC)이거나, 또는 일반식 R_4-CO-[여기서, R_4는 퀴놀릴 또는 인돌릴이거나, 또는 일반식



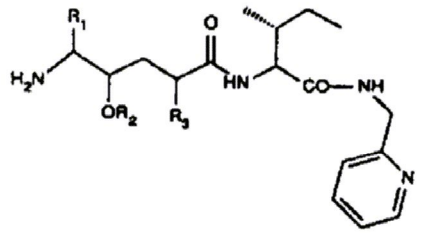
또는

(여기서, R_6은 페닐 또는 나프틸이고, R_7은 탄소수 4이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 톨릴, 벤질옥시, 페닐 또는 나프틸이고, Y 및 Y'가 서로 독립적으로 CO 또는 SO_2기임)의 기이고, A 및 B가 서로 독립적으로 직접결합이거나, 또는 페닐알라닌이고, R_1이 벤질 또는 메틸시클로헥실이고, R_2가 수소이고, R_3이 각각 탄소수 3이하의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 알릴 또는 벤질인 일반식 (Ⅰ)의 화합물 및 그의 생리학상 허용되는 염.

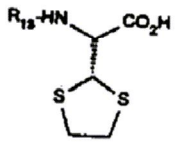
청구항 4

A 및 B가 직접 결합인 경우, 하기 일반식(Ⅲ)의 화합물을 염기 및 보조제 존재하에 불활성 유기 용매 중에서 하기 일반식(Ⅳ)의 화합물과 먼저 반응시킨 다음, W=H일 때는 펩티드 화학에서 통상적인 방법에 의해 보호기 R_{13}을 제거하고, 그리고, W≠일 때는 최종단계로서 생성물을 염기 및 보조제 존재하에 유기 용매 중에서 하기 일반식(Ⅴ)의 화합물과 반응시키고, 적절하다면 부분입체이성질체를 분리시키는 것을 특

징으로 하는, 제 1항 내지 3항에 따른 화합물의 제조방법.



(III)



(IV)

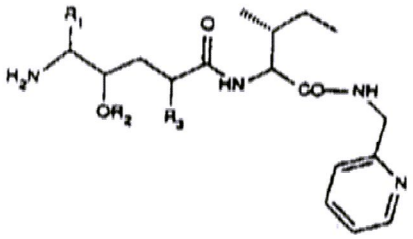
(V)

상기 식 중, R_1, R_2, R_3은 제 1항에 정의된 바와 같고, R_{13}은 제 1항의 아미노 보호기 중 하나, 바람직하게는 Boc이고, W'는 수소를 제외하고는 제 1항의 W에 정의된 바와 같고, X는 W하에 언급된 치환체의 특정 의미에 따라 다르고, 히드록실 또는 할로겐이다.

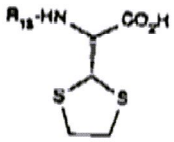
청구항 5

A 및(또는) B가 직접 결합이 아닌 경우, 하기 일반식(III)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 화합물과 직접 반응시키거나, 또는 염기 및 보조제 존재하에 불활성 용매 중에서 먼저 하기 일반식(VII)의 화합물과 반응시킨 다음, 제 4항에 기재된 바와 같이 보호기 R_{13}을 우선적으로 제거하고 생성물을 하기 일반식(V)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 일반식(III)의 화합물을 제 4항에 기재된 바와 같이 하기 일반식(IV)의 화합물과 먼저 반응시키고, 보호기 R_{13}을 제거하고, 최종 단계로서 생성물을 펩티드 화학에서 통상적인 방법에 의해, 적절하다면 카르복실산 관능기를 활성화시키고, 아민 관능기를 먼저 탈보호시킨 후, 불활성 유기 용매중에서 염기 및 보조제 존재하에 하기 일반식(VIII)의 화합물과 반응시키고,W가 수소인 경우에는 보호기를 제 4항에 기재된 바와 같이 제거하고, 적절하다면, 부분입체이성질체를 분리시키는 것

을 특징으로하는, 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법.



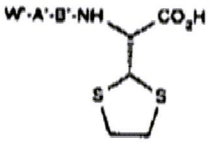
(III)



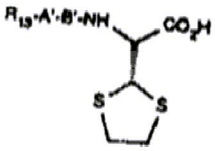
(IV)



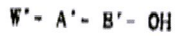
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

상기 식 중, R_1, R_2, R_8, R_{13}, W', X, A' 및 B'는 제 4항에 정의된 바와 같다.

청구항 6

제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 1종 이상 함유하는 의약.

청구항 7

제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 의약 제조 용도.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.