(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 국제특허출원의 출원공개공보(A)

(51) Int. Cl.[5]
C07K 5/06
A61K 37/02
C07C 257/18

(11) 공개번호 특1994-7000398
(43) 공개일자 1994년02월22일

(21) 출원번호 특1993-7002646
(22) 출원일자 1993년09월04일
번역문제출일자 1993년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US 92/001531 (87) 국제공개번호 WO 92/015607
(86) 국제출원출원일자 1992년03월05일 (87) 국제공개일자 1992년09월17일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트리아 벨기에 스위스&리히텐스타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리이스 이태리 룩셈부르크 모나코 네델란드 스웨덴 베닌 브로키나파부와르 카메룬 중앙아프리카공화국 차드 콩고 코트디부와르 가봉 기니아 말리 마리타니아 세네갈 오스트리아 호주 바바도스 불가리아 브라질 스위스 리히텐시타인 카나다 독일 덴마크 스페인 필렌드 영국 헝가리 일본 체코슬로바키아 한국 북한 스리랑카 룩셈부르크 마다가스카르 말라위 네덜란드 노르웨이 루마니아 수단 스웨덴 러시아 미국 몽골리아 폴란드

(30) 우선권주장 665,119 1991년03월06일 미국(US)
(71) 출원인 지 디 썰 앤드 캄파니 로저 에이. 윌리암스
미합중국 일리노이주 60680-5110 시카고 피.오. 박스 5110
(72) 발명자 로버트 브루스 가랜드
미합중국 일리노이주 60062 노오쓰부룩 월터스 에버뉴 2529
마사테루 미야노
미합중국 일리노이주 60062 노오쓰부룩 벨리 로드 2139
제퍼리 알란 자블록키
미합중국 일리노이주 60076 스코키에 아파트먼트 2 에이 올드 오차드 로드 10108
로리 안 슈렛쯔만
미합중국 일리노이주 60018 데스 플레인스 아파트먼트 2 디 링컨 드라이브 9122
(74) 대리인 장용식

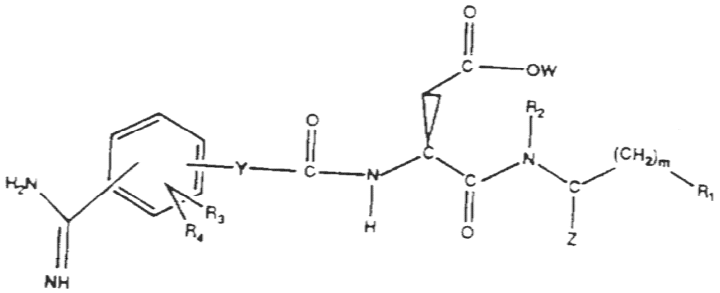
심사청구 : 없음

(54) 혈소판 응집 억제제로서 유용한 페닐아미딘 유도체

요약

본 발명은 식 (I)을 가지는 페닐아미딘 유도체 또는 혈소판 응집의 억제에 유용한 약리학적으로 수용할 수 있는 염에 관한 것이다.

또한 본 발명은 이런 페닐아미딘 유도체의 약리학적 조성물에 관한 것이다.



(I)

명세서

[발명의 명칭]

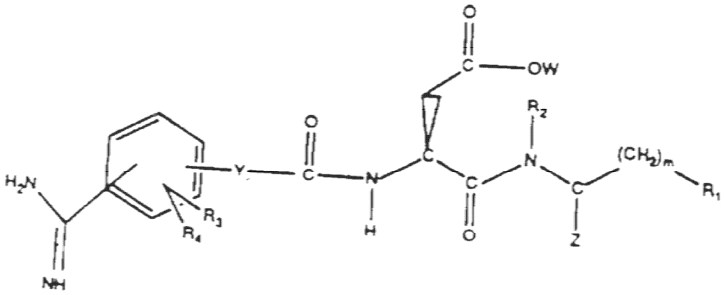
혈소판 응집 억제제로서 유용한 페닐아미딘 유도체

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음식의 화합물 또는 이것의 약리학적으로 수용할 수 있는 염.



I

여기서, R_1은 페닐, 치환된 페닐(여기서 각각의 치환체는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 할로, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 카르복실로 이루어진 기로부터 선택될 수 있다.), 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 4 탄소원자를 가지는 알킬로 치환될 수도 있다.), 카르복실, 및 5 또는 6 고리탄소원자를 가지는 완전히 불포화된 이종단일환 고리구조(여기서 고리탄소원자 1은 질소, 산소 또는 황으로써 치환되고 여기서 상기 이종단일환 고리는 벤젠고리에 결합된 것이다.)로부터 선택된 것이다.

R_2는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 페닐, 페닐알킬(여기서 알킬은 1 내지 6 탄소원자이고, 여기서 페닐고리는 1 내지 6 탄소원자 가지는 선택된 치환체로써 1회 또는 그 이상 독립적으로 치환될 수도 있다.)이다.

R_3 및 R_4는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 하드록시, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시 및 할로로 이루어진 기로부터 각각 독립적으로 선택된다.

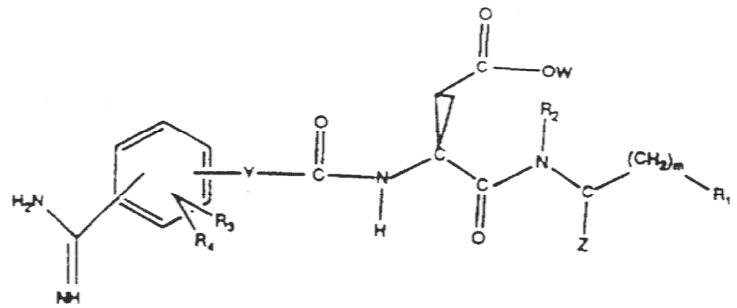
W는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

Y는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 히드록시 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 치환체로써 1회 또는 그 이상 치환될 수도 있다.), 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알키닐 또는 알킬카르보닐아미노알킬(여기서 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지며, 여기서 아미노는 1 내지 4 탄소원자를 가지는 알킬로써 보다 더 치환될 수도 있다.)이다.

Z는 하이드리도, 카르복실, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐, 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬카르복실이다. 그리고 m은 정수 0 내지 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음식의 화합물 또는 이것의 약리학적으로 수용할 수 있는 염.



I

R_1은 페닐, 치환된 페닐(여기서 각각의 치환체는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 할로, 1 내지 6 탄소원자를 가진 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 카르복실로 이루어진 기로부터 선택될 수도 있다.)로부터 선택될 수도 있다.

R_2는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

R_3 및 R_4는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 하드록시, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시 및 할로로 이루어진 기로부터 각각 독립적으로 선택된다.

W는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

Y는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 히드록시

및 옥소로부터 독립적으로 선택된 치환물로써 1회 또는 그 이상 치환될 수도 있다.), 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알케닐, 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알키닐이다.

Z는 하이드리도, 카르복실 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐이다. 그리고 m은 정수 0 내지 4이다.

청구항 3

제2항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌, 디메릴에스테르인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌, 디에틸에스테르인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, Z가 카르복실인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌 아세트산염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, N-[N-[5-[3-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4-펜티틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4E-펜테닐]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4Z-펜테닐]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-N--메틸-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1,4-디옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제5항에 있어서, N-[N-[6-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소헥실]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-4-히드록시-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제5항에 있어서, N-[N-[6-[3-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-5Z-헥세닐]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제5항에 있어서, N-[N-[4-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소부틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제5항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소부틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌, 일염화수소산염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제5항에 있어서, N-[N-[6-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소헥실]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제2항에 있어서, Z가 하이드리도인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

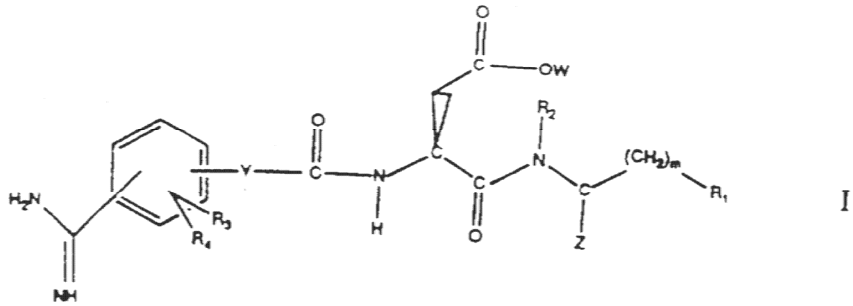
제20항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]아미노]-4-옥소-4-[(2-페닐에틸)아미노]부타노산, 아세트산염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]아미노]-4-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]아미노-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 다음식의 화합물 또는 이것의 약리학적으로 수용할 수 있는 염.



I

여기서, R_1은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서, 상기 알킬은 1 내지 4 탄소원자를 가지는 알킬로써 치환될 수도 있다.)이다.

R_2는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

R_3 및 R_4는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 하드록시, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시 및 할로로 이루어진 기로부터 각각 독립적으로 선택된다.

W는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

Y는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 히드록시 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 치환물로써 1회 또는 그 이상 치환될 수도 있다.), 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알케닐 또는 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알키닐이다.

Z는 하이드리도, 카르복실 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐이다. 그리고 m은 정수 0 내지 4이다.

청구항 24

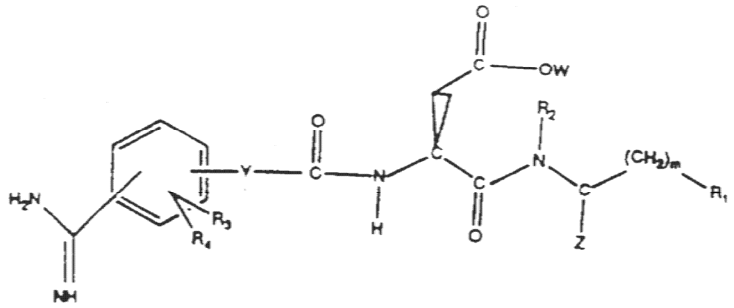
제23항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[(2-메틸프로필)아미노]-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-발린인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, 다음식의 화합물 또는 이것의 약리학적으로 수용할 수 있는 염.



I

여기서, R_1은 카르복실이다.

R_2는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 페닐, 페닐알킬(여기서 알킬은 1 내지 6 탄소원자이고, 여기서 페닐고리는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬로부터 선택된 치환체로써 1회 또는 그 이상 독립적으로 치환될 수도 있다.), 할로 및 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시이다.

R_3 및 R_4는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 하드록시, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시 및 할로로 이루어진 기로부터 각각 독립적으로 선택된다.

W는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

Y는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 히드록시 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 치환물로써 1회 또는 그 이상 치환될 수도 있다.), 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알케닐 또는 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알키닐이다.

Z는 하이드리도, 카르복실, 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐이다. 그리고 m은 정수 0 내지 4이다.

청구항 27

제26항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[(2-카르복시에틸)(페닐메틸)아미노]-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[(2-카르복시에틸)(2-페닐메틸)아미노]-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[(2-카르복시에틸)[2-(4-메톡시페닐)에틸]아미노]-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제26항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[(2-메틸프로필)아미노]-4-옥수부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 3S-[[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-4-[[2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노]-4-옥소부타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, N-[N-[2-[[3-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소프로필]메틸아미노]-1-옥소에틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, R-[[[[2S-[4-(아미노이미노메틸)페닐]-1-옥소펜틸]아미노]-3-카르복시-1-옥소프로필]아미노]벤젠펜타노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

N-[N-[2-[[6-(아미노이미노메틸)-2-나프탈레닐]옥시]-1-옥소에틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

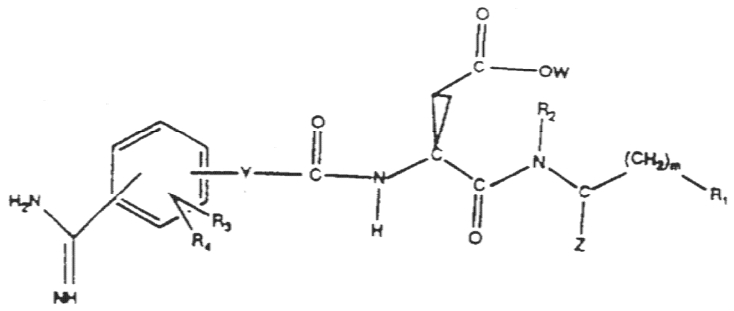
N-[N-[3-[[6-(아미노이미노메틸)-2-나프탈레닐]-1-옥소프로필]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 적어도 한개의 화합물 게다가 하나 또는 그 이상의 비독성의 약리학적으로 수용할 수 운반체의 효과적인 양으로 이루어진 혈소판 응집을 억제하기에 유용한 약리학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 다음식의 화합물로 이루어진 약리학적 조성물 또는 이것의 약리학적으로 수용할 수 있는 염.



I

R_1은 페닐 또는 치환된 페닐(여기서 각각의 치환체는 1 내지 6 탄소원자를 가진 알킬, 할로, 1 내지 6 탄소원자를 가진 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 카르복실로 이루어진 기로부터 선택될 수도 있다.)로부터 선택될 수도 있다.

R_2는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

R_3 및 R_4는 하이드리도, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 하드록시, 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시 및 할로로 이루어진 기로부터 각각 독립적으로 선택된다.

W는 하이드리도 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬이다.

Y는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬(여기서 상기 알킬은 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알킬, 히드록시 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 치환물로써 1회 또는 그 이상 치환될 수도 있다.), 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알케닐 또는 2 내지 6 탄소원자를 가지는 알키닐이다.

Z는 하이드리도, 카르복실 또는 1 내지 6 탄소원자를 가지는 알콕시카르보닐이다. 그리고 m은 정수 0 내지 4이다.

청구항 38

제37항에 있어서, 화합물 N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 약리학적 조성물.

청구항 39

제37항에 있어서, 화합물 N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4-펜티닐]-N-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 약리학적 조성물.

청구항 40

제37항에 있어서, 화합물 N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4E-펜티닐]-N-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 약리학적 조성물.

청구항 41

필요한 때 포유동물에게 치료에 효과적인 제1항의 적어도 한개의 화합물의 투약량을 투약하는 것으로 이루어진 혈소판 응집을 억제하기 위한 포유동물의 치료방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 화합물 N-[N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소펜틸]-L-α-아스파르틸]-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 화합물 N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4-펜티닐]-N-L-α-아스파르틸-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 화합물 N-[5-[4-(아미노이미노메틸)페닐-1-옥소-4E-펜티닐]-N-L-α-아스파르틸-L-페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 치료방법.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.