

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07F 9/38

(45) 공고일자 1981년 10월 26일  
(11) 공고번호 특허1981-0001525

(21) 출원번호	특1978-0003806	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1978년 12월 19일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	에프.호프만-라 룩슈주식회사 쿠르트 네셀보쉬 스위스연방, 바솔, 그렌자체르스트라세 124-184에프.호프만-라 룩슈주식회사 한스 스투콜린 스위스연방, 바솔, 그렌자체르스트라세 124-184		
(72) 발명자	프랭크 라트클리프 아서톤 영국, 허트포드셔 웰원, 가든시, 파크웨이 148 마이클 존 홀 영국, 허트포드셔 웰원, 캐논스필드로우드 15 세드릭 허버트 핫살 영국, 허트포드셔 웰원, 테윈 우드, 테윈 클로즈, "트레레크" 로버트 윌슨 램버트 영국, 허트포드셔 웰원, 그렌지힐 6 피터 스투아트 링로우즈 영국, 캠브리지셔, 할스톤, 더리임스 41		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 이돈상 (책자공보 제617호)

(54) 펩타이드 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

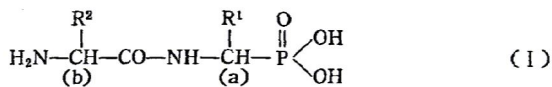
명세서

[발명의 명칭]

펩타이드 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제로 유용한 다음 구조식 (1)의 펩타이드 유도체의 제조방법에 관한 것이다.



상기 구조식에서

R<sup>1</sup> 은 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸 또는 모노-, 디- 또는 트리할로메틸이고

R<sup>2</sup> 는 단백질에서 보통 발견되는 형태의 α-아미노산의 특성그룹이 아닌 저급알킬, 하이드록시-(저급알킬) 또는 구아니디노-(저급알킬)이고

(a)로 표시된 탄소원자에서의 배열은 R<sup>1</sup> 이 수소가 아닐 경우 (R)이고

(b)로 표시된 탄소원자에서 배열은 (L)이다.

"저급알킬"이란 탄소수 8까지의 직쇄 또는 측쇄알킬로서 에틸, 프로필, 부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실 등이 있다.

R<sup>2</sup> 로 표시된 하이드록시-(저급알킬)의 예는 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 4-하이드록시부틸 등이다.

"할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 요도이고, 할로메틸의 예는 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리플루오로메틸 등이다.

구조식(I)에서 R<sup>1</sup> 이 수소가 아닐 경우 (a)로 표시된 탄소원자에서의 배열은 (R)이다. 즉 천연의 α-아미노산의 카복실 그룹을 인부위로 치환하므로써 얻어지는 배열이다.

본 발명에 의해 제조되는 바람직한 펩타이드 유도체는 R<sup>1</sup> 이 수소 또는 메틸인 구조식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 무독한 염이다. 더욱 바람직한 것은 R<sup>2</sup> 가 저급알킬, 특히 에틸, n-프로필 또는 n-부틸인 구조식(I)의 화합물이다.

상술한 구조식(I)의 화합물에는 다음과 같다.

- (1R)-1-[L-(α-아미노부티릴)아미노]-에틸포스포산,
- (1R)-1-(L-노르로이실아미노)-에틸포스포산,
- (1R)-1-(L-노르발릴아미노)-에틸포스포산,
- (1R)-1-[L-(α-아미노부티릴)아미노]-메틸포스포산,
- (1R)-1-[L-노르로이실아미노]-메틸포스포산,
- (1R)-1-(L-노르발릴아미노)-메틸포스포산,
- (1R)-1-(L-호모아르기닐아미노)-에틸포스포산 및
- (1R)-1-(L-호모아르기닐아미노)-메틸포스포산.

본 발명에 따라 구조식(I)의 펩타이드 유도체 및 이의 약학적으로 무독염은 다음 구조식(II)의 화합물을 다음 구조식(II)의 보호된 α-아미노산과 축합시킨후 보호그룹 또는 축합생성물에 존재하는 그룹들을 분리시켜 제조한다.



상기 구조식에서 R<sup>10</sup>은 상술한 R<sup>1</sup> 이거나 보호된 하이드록시 메틸이고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 는 각각 수소 또는 저급알킬보호 그룹이고,

(a)로 표시된 탄소원자에서의 원자 배열은 R<sup>10</sup>이 수소가 아닐 경우 (R)이고,

R<sup>5</sup>는 보호된 아미노기이고,

R<sup>20</sup>는 상술한 R<sup>2</sup> 이거나 상응하는 보호된 형태의 하이드록시-(저급알킬) 또는 구아니다노-(저급알킬)이고,

(b)로 표시된 탄소원자에서의 원자 배열은 (L)이다.

출발물질인 구조식(III)의 보호된 아미노산 중에서 R<sup>5</sup>로 표시된 보호된 아미노 그룹은 펩타이드 화학 분야에서 잘 알려진 보호된 아미노기중 어느 것도 가능하다.

본 발명의 제조법중 바람직한 태양에서는 아미노그룹을 아르알콕시카보닐, 특히 벤질옥시카보닐, 또는 3급 부톡시카보닐 그룹으로 보호시킨다. 그러나, 아미노그룹은 예를 들어 포르밀, 트리틸, 트리플루오로아세틸, 또는 2(비페닐릴)-이소프로필옥시카보닐 그룹으로 보호시킬 수 있거나 프탈이미도 그룹 형태일 수 있다.

보호된 하이드록시 메틸그룹 R<sup>10</sup> 또는 보호된 하이드록시(저급알킬) 그룹 R<sup>20</sup>에 존재하는 보호그룹은 통상의 하이드록시 보호 그룹중 어느 것도 가능하며, 예를 들면 아르알콕시카보닐(예, 벤질옥시카보닐), 저급알카노일(예 : 아세틸, 프로피오닐 등), 아로일(예, 벤조일), 저급알킬(예 : 3급 부틸) 또는 저급아르알킬(예 : 벤질)이다.

구조식(II)의 화합물과 구조식(III)의 보호된 α-아미노산과의 축합반응은 펩타이드 화학에서 이미 알려진 방법으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 혼합무수물법, 아지드법, 활성에스테르법, 산염화물법, 카보디이미드 또는 EEDQ(1-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린)법에 따라 수행한다.

한 방법으로, 구조식(II)의 화합물을, 카복실 그룹이 유기 또는 무기산과 함께 형성된 혼합무수물 잔기인 구조식(III)의 보호된 α-아미노산과 축합시킬 수 있다. 적합하기로는 구조식(III)의 보호된 α-아미노산을 불활성용매(예 : 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디클로로메탄, 톨루엔, 석유 에테르 등)중에서 트리(저급알킬)아민(예 : 트리에틸아민) 또는 N- 에틸모르폴린 같은 3급염기로 처리하고, 얻어진 염을 저온에서 적합한 클로로포르메이트(예 : 에틸 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트와 같은 저급알킬포르메이트)와 반응시킨 다음, 수득된 혼합물 수물을 동일반응계내에서 구조식(II)의 화합물과 적당하게 축합시킨다.

다른 방법으로 구조식(II)의 화합물을, 카복시 그룹이 산아지드 형태인 구조식(III)의 보호된 α-아미노산과 반응시킨다.

이 축합반응은 디메틸폼아미드 또는 에틸 아세테이트와 같은 불활성 유기용매 존재하에 저온에서 수행하는 것이 바람직하다.

또다른 방법으로 구조식(II)의 화합물을, 카복시그룹이 활성 에스테르 형태(예 : 4-니트로페닐, 2,4,5

트리클로로페닐, 또는 N-하이드록시석신이미드 에스테르인 구조식(III)의 보호된  $\alpha$ -아미노산과 반응시킨다. 이 축합반응은 수성 디메틸포름 아미드와 같은 불활성 다용매내에서 수행하는 것이 적합하며, 또는 구조식(II)의 화합물중 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 모두 저급알콕시일 경우 수성 에탄올과 같은 저급알칸올에서 수행하는 것도 적합하다.

또 다른 방법으로, 구조식(II)의 화합물을, 카복시 그룹이 산염화물 형태인 구조식(III)의 보호된  $\alpha$ -아미노산과 축합시킨다. 이 축합반응은 저온에서 염기존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

또 다른 방법으로 구조식(II)의 화합물을 카보디이미드(즉 디사이클로헥실 카보디이미드) 또는 EEDQ 존재하에 구조식(III)의 보호된  $\alpha$ -아미노산과 축합시킨다. 이 축합반응은 실온 또는 실온 이하의 온도에서 불활성 유기용매(예 : 메틸렌클로라이드 또는 메탄올, 에탄올 등과 같은 저급알칸올) 존재하에 수행할 수 있다.

보호 그룹 또는 축합생성물로부터의 보호그룹의 분리는 공지된 방법으로 행할 수 있다. 즉, 보호그룹의 분리에 실제적으로 이용되는 방법 또는 문헌에 기재된 방법을 사용한다.

예를 들면 아르알콕시카보닐(예 : 벤질옥시카보닐), 2급 부톡시카보닐 또는 비페닐일-이소프로필옥시카보닐 그룹은 가수분해로 분리시킬 수 있다(예를 들어 빙초산내에서 HBr로 처리). 아르알콕시카보닐(예 : 벤질옥시카보닐)은 수첨분해(예를 들어 pd/c 또는 수산화백금 존재하에)로 분리시킬 수 있다.

4급 부톡시카보닐 또는 2-비페닐일-이소프로필옥시카보닐 그룹은 디옥산내에서 염화수소를 사용하여 분리시킬 수 있다. 트리틸 그룹은 화아세트산으로 처리하여 분리시킬 수 있고, 프탈이미드 그룹은 가히드라진 분해시켜 아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다. R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>로 표시된 저급알킬 보호그룹은 빙초산내에서 HBr로 처리하거나 트리메틸 클로로실란 또는 트리메틸브로모실란을 사용하여 처리한 후 수성 가수분해하여 분리시킬 수 있다. 1개 이상의 보호그룹이 존재할 경우 이 보호들의 분리는 상기 그룹들의 성질에 따라 1단계 또는 여러 단계로 수행할 수 있다. 그러나 바람직한 것은 1단계로 분리시킬 수 있는 보호그룹을 사용하는 것이다.

전술한 구조식(I)의 화합물은 양성이며 약학적으로 무독한 강산(즉, 염산, 브롬산, 황산, 메탄설폰산, 파라톨루엔설폰산 등) 및 염기(즉 NaOH, KOH 등)와 함께 약학적으로 무독한 염을 형성한다.

구조식(II) 및 (III)의 출발물질은 기지의 화합물이거나 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명에 따라 제조된 펩타이드 유도체는 다음과 같은 광범위한 그람양성 및 그람음성 박테리아에 대해 항균작용을 갖는다 : 대장균, 황색포도상구균, 용혈성, 인푸렌자균, 변형균, 영균(靈菌), 대변연쇄구균, 고초균, 쥐티프스균, 녹농균, 존재균 등.

덧붙여, 본 발명의 펩타이드 유도체는 페니실린 및 세파로스포린 항생제 및 D-사이클로세린을 포함하는 항생제의 효과를 강화시킨다. 본 발명의 펩타이드 유도체에 의해 작용이 강화되는 항생제에는 아목시실린, 세프라딘, 세팔로틴, 세팔렉신, 칼베니실린, 암피실린, 페니실린G, 설베니실린, 세파졸린, 세폭시틴, 리팜피신, [(R)1-(2-푸로일옥시)-3-메틸부틸] 페니실린, (6R)-6-[[[hexahydro-1H-azepin-1-yl]-methylamino]penicillan, 세파만돌, (피발로일록시)메틸(6R)-6-[[[hexahydro-1H-azepin-1-yl]methylamino]penicillan에이드 세팔로리딘, 세팔로글리신, 페네티실린, 메티실린, 프로피실린, 티카라실린, 아목시실린, 알기닌염, 포스포노마이신, 반코마이신 및 가나마이신이 있다.

또한 본 발명은 전술한 펩타이드 유도체를 함유하는, 필요한 경우 첨가제와 함께 기타 항생제를 함유할 수도 있는 약학적 제제도 포함한다.

본 발명에 따른 약학적 제제에 사용되는 담체로는 전술한 펩타이드 유도체와 또는 항생제(존재할 경우)와 양립할 수 있으며, 투여에 적합한 고체 또는 액체 담체물질일 수 있다.

담체물질은 장내(예 : 경구) 또는 비경구 투여에 적합한 유기 또는 무기 담체 물질이다. 담체로는 물, 젤라틴, 유당, 전분, 마그네슘, 스테아레이트, 탈크, 식물유, 아라비아검, 폴리알킬렌글리콜, 제리 등이 있다.

약학적 제제는 고체형태(예 : 정제, 당의정, 좌약 또는 캡슐) 또는 액체형태(예 : 용액, 현탁액, 유제)로 제형할 수 있다. 약학적 제제는 통상의 멸균법이 사용될 수 있고 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압을 변화시키는데 사용되는 염 및 완충제 같은 보조제를 함유할 수 있다. 완충제를 사용할 경우 pH의 범위는 이 분야에서 공지되어 있다. 본 발명의 약학적 제제가 펩타이드 유도체와 항생제를 함유할 때, 펩타이드 유도체와 항생제의 중량비는 매우 광범위하다.

일반적으로, 약학적 제제는 1 : 100 내지 100 : 1의 바람직하기로는 1 : 64 내지 64 : 1의 중량비로 펩타이드 유도체와 항생제를 포함할 수 있으나 특히 바람직한 것은 1 : 16 내지 16 : 1의 중량비이다.

단독으로 또는 항생제와 복합으로 투여되는 펩타이드 유도체의 1일 투여용량은 펩타이드 유도체 종류, 항생제의 종류, 투여경로 및 치료할 감염증에 따라 그 범위가 매우 광범위하다. 예로서, 펩타이드 유도체를 단독으로 투여할 때 경구투여시 1일 용량은 약 2000mg 내지 400mg이고 비경구 투여시 1일 용량은 800 내지 2000mg이다. 펩타이드 유도체와 항생제를 복합으로 투여할 경우 경구 투여시 1일 용량은 펩타이드 유도체와 항생제의 복합 용량으로 약 750 내지 1500mg이고 비경구 투여시 1일 용량은 약 200mg 내지 2000mg이다.

1일 용량은 1회 투여 또는 분할 투여될 수 있고, 이미 언급된 것과 같이 개인의 필요량에 따라 매우 다양하게 처방하는 의사의 결정에 따라 특별한 사정에 맞도록 한다. 다음 실시예는 본 발명을 상세히 설명한다.

[실시예 1]

## (A) 출발물질의 제조

L- $\alpha$ -아미노부티르산 5.0g(48밀리몰)을 2-N 수산화나트륨 24ml에 녹이고 용액을 0°C까지 녹인다. 벤질 클로로포름에이트 12.3g(72밀리몰)와 4-N 수산화나트륨 18ml(72밀리몰)을 온도가 10°C가 넘지 않도록 하고 pH를 약 11로 유지시키며 교반하면서 0.5시간 동안 교대로 가한다. 이 혼합물을 서서히 실온까지 내리고 철야 교반한다. 혼합물을 서서히 실온에서 내리고 철야 교반한다. 혼합물을 디메틸 에테르 50ml로 추출하고 유기 및 수성상을 분리시킨다. 수성상에 5N 염산을 가하여 pH 2로 산성화시켜 오일상 혼합물을 얻는다. 이 혼합물을 디메틸 에테르 75ml씩 2회 추출한다. 추출물을 황산나트륨상에서 탈수시키고 증발시켜 무색오일 9.6g을 수득한다. 이 오일을 에틸 아세테이트 10ml에 녹이고 석유 에테르 100ml(비점 40 내지 60°C)를 가하여 오일상 용액을 얻고 이것을 0°C에서 방치한다. 얻어진 백색 결정성 물질을 여과하고 석유 에테르로 세척한 후 융점 76 내지 78°C인 N-벤질옥시카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티르산 8.40g(73%)를 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -20.3^\circ$

(C = 1% 에탄올내에서).

## (B) 과정

(i) N-벤질옥시카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티르산 8.30g(35밀리몰)과 N-하이드록시 석신이미드 4.02g(35밀리몰)을 교반하면서 디메톡시에탄 75ml에 녹이고 용액을 0°C까지 냉각한다. 디사이클로헥실 카보디이미드 7.94g(38.5밀리몰)을 가하고 혼합물을 0°C에서 2시간동안 교반한 후 0°C에서 1철야 방치한다. 고체의 부산물을 여과, 제거한다.

여액을 증발시켜 딱딱한 검상의 N-벤질옥시 카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티르산 N-하이드록시석신이미드 에스테르를 수득한다. 이것은 더 정제하지 않고 사용한다.

(ii) (1R)-1-아미노에틸포스폰산 4.38g(35밀리몰)을 물 40ml, 트리에틸아민 7.07g(70밀리몰)과 디메틸포름아미드 40ml의 혼합물에 교반하면서 녹인다. 얻은 용액을 0°C로 냉각시키고 디메틸포름아미드 40ml에 녹인 N-벤질옥시카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티르산 N-하이드록시석신이미드 35밀리몰 용액을 급히 적가한다. 혼합물을 0°C에서 교반하고 철야교반하면서 실온까지 올린다. 이 혼합물을 여과하여 소량의 고체를 제거한다. 여액을 오일-펄프 진공하에서 증발시키고 잔류물을 메탄올 30ml와 물 10ml 혼합물에 녹인후 이온 교환 수지컬럼(B.D.H., Zerclit 225, SRC 13,  $RSO_3H$  : 150g : 산회로에서 재생됨)을 통과시키며 같은 용매로 용출시킨다.

산용출물에 수집하고 증발시켜 약간 검성인 백색 고체를 얻는다. 이 고체를 디에틸에테르 100ml로 처리하고 디에틸에테르를 경사, 제거한다. 잔류 고체를 메탄올 100ml과 물 50ml의 혼합물에 녹이고 얻은 용액을 4-N 수용 벤질아민(적정액 : 8.0ml, 이론치 8.75ml)으로 pH 4.5까지 적정한다.

혼합물은 적정의 종점에 다다르면 고체화된다.

침전물을 여과하고 물로 세척하고 건조시켜 융점 228 내지 231°C(분해)인 : (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티릴)아미노]-에틸포스폰산의 모노벤질아민염 8.84g을 수득한다.

:  $[\alpha]_D^{20} = -31.3^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -105^\circ$  (C = 빙초산내의 1%)

(iii) (11R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L- $\alpha$ -아미노부티릴)아미노]-에틸포스폰산의 모노벤질아민염 8.7g(19.3밀리몰)을 빙초산에 녹인 45% HBr과 빙초산 8ml의 혼합물 20ml을 6시간 동안 실온에서 교반한다. 에테르 100ml을 가하고 검상물질을 침전시킨다. 이 검상물질을 디에틸 에테르 100ml을 가하여 경사 세척하고 메탄올 100ml에 녹인다. 이 용액을 교반하고 프로필렌 옥사이드를 5ml씩 2회 가하여 pH 5로 하여 백색 침전물을 얻는다. 이 혼합물을 철야 방치하고 침전물을 여과한 후 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 융점 98°C(분해)인 조(1R)-1-(L- $\alpha$ -아미노부티릴아미노)-에틸포스폰산 4.05g을 얻는다.

물 750ml과 에탄올 1500ml의 혼합물로 재결정하여 백색결정성 침전물을 얻고 이를 에탄올로 세척하고 디에틸 에테르로 세척한 후 진공하에 건조시켜 융점 296 내지 298°C(분해)인 (1R)-1-(L- $\alpha$ -아미노부티릴아미노)-에틸포스폰산 3.58g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -33.1^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -145^\circ$  (C = 1N NaOH, 새로 녹조)

[실시에 2]

## (A) 출발물질의 제조

L-노르발린(L-Norvaline) 5.0g(42.5밀리몰)을 실시에 1(A)에서와 같이 벤질클로로포메이트 및 수산화나트륨 10.2g(60밀리몰)으로 처리한다. 조오일상 생성물을 디에틸 에테르 10ml과 석유 에테르(비점 40 내지 60°C) 20ml로 재결정하여 융점 85° 내지 87°C인 N-벤질옥시카보닐-L-노르발린 8.2g(77%)를 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -9.9^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -26.5^\circ$  (C = 1%, 에탄올내에서)

## (B) 과정

(i) 실시에 1(B)(i)에서와 같은 방법으로 수행하되, N-벤질옥시카보닐-L-노르발린 8.1g(32밀리몰), N-하이드록시석신이미드 3.68g(32밀리몰)을 및 디사이클로헥실 카보디이미드 7.21g(35밀리몰)을 사용하고 생성된 오일상 물질을 에탄올 25ml로 처리하여 백색 결정성물질을 얻은 다음 석유 에테르(비점 40 내지 60°C) 25ml를 가하고 여과하여 직접 다음 단계에 사용할 수 있는 N-벤질옥시카보닐-L-노르발린 N-하이드

록시 석신이미드 에스테르 9.82g을 얻는다. 정제된 샘플의 융점은 95 내지 97°C이고 선광도  $[\alpha]_D^{20} = -35.1^\circ$  (C=1% 에탄올에서)이다.

(ii) 실시예 1(B)(ii)의 방법으로 수행하되, N-벤질옥시카보닐-L-노르발린 N-하이드록시석신이미드 에스테르 9.82g(28밀리몰)과 (1R)-1-아미노에틸포스포산 37.5g(30밀리몰)을 사용하고 디에틸 에테르 대신 메탄올 150ml과 물 30ml의 혼합물로 처리하여 융점 225 내지 230°C(분해)인 (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L-노르발린)아미노]-에틸포스포산의 모노벤질아민 7.61g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -29.9^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -98.8^\circ$  (C=1% 아세트산내에서)

여액을 증발시켜 잔류물을 뜨거운 물 100ml로 처리한 후 여과하고 에탄올로 세척, 다시 디에틸에테르로 세척하여 두 번째 생성물인, 융점 231 내지 234°C(분해)인 (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L-노르발린)아미노]-에틸포스포산의 모노벤질아민염 1.99g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -29.7^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -99.2$  (C=1% 아세트산내에서) 전체 수득량 : 9.60g(73%)

(iii) 실시예 1(B)(iii)에서와 같은 방법으로 수행하되, (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L-노르발린)아미노]-에틸포스포산의 모노벤질아민염 9.0g(19밀리몰)을 사용하여 물 80ml과 에탄올 160ml의 혼합물로 재결정하여 융점 260 내지 262°C(분해) :  $[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -75.3^\circ$  (C=1%, 물내에서) 인 (1R)-1-(L-노르발린아미노)-에틸포스포산 3.54g(82%)을 수득한다.

[실시예 3]

(A) 출발물질의 제조

L-노르로이신 5.0g(38밀리몰)을 실시예 1(A)와 같은 방법에 따라 벤질클로로포메이트 9.7g(57밀리몰)와 수산화나트륨으로 처리한다. 생성물인 N-벤질옥시카보닐-L-노르로이신을 결정화시키고 오일의 형태로 유리시킨다.

(B) 과정

(i) 실시예 1(B)(i)와 같은 방법으로 수행하되, N-벤질옥시카보닐-L-노르로이신 (약38밀리몰), N-하이드록시석신이미드 4.38g(38밀리몰)과 디사이클로헥실카보디이미드 8.65g(42밀리몰)을 사용하고 생성된 조오일상 생성물을 디에틸에테르 100ml로 처리하여 결정성 고체의 N-벤질옥시카보닐-L-노르로이신 N-하이드록시 석신이미드 에스테르 7.47g을 수득한다.

융점 82 내지 84°C :  $[\alpha]_D^{20} = -20.7^\circ$  (C=1%, 아세톤내에서)

(ii) 실시예 1(B)(ii)와 같은 방법으로 수행하되, N-벤질옥시카보닐-L-노르로이신N-하이드록시석신이미드 에스테르 7.40g(20.5밀리몰)과 (1R)-1-아미노에틸 포스포산 2.56g(20.5밀리몰)을 사용하고 이온교환 단계에서 메탄올/물(3 : 1)대신에 메탄올/물(5 : 1)을 사용하고 생성된 조생성물을 증발시킨 후 에테르로 처리하고 뜨거운 물 150ml에 녹인 다음 냉각, 여과하여 융점 192 내지 194°C(분해)인 (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L-노르로이실)아미노]-에틸포스포산의 5.64g(74%)을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -37.8^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -126.5^\circ$  (C=0.5% 아세트산내에서)

(iii) 실시예 1(B)(iii)와 같은 방법으로 수행하되, (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-L-노르로이실)아미노]-에틸포스포산 5.20g(14.0밀리몰)을 사용하고, 수득된 생성물을 물 70ml과 에탄올 280ml의 혼합물로부터 재결정하여 융점 254 내지 256°C(분해)인 (1R)-1-(L-노르로이실아미노)-에틸포스포산 3.02g(91%)을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -18.6^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -70.1^\circ$  (C=1% 물내에서)

[실시예 4]

(i) 실시예 1(B)(ii)와 실시예 2(B)(ii)와 같은 방법으로 수행하되, N-벤질옥시카보닐-L-노르발린 N-하이드록시 석신이미드 에스테르 17.4g(50밀리몰)과 아미노메틸 포스포산 5.55g(50밀리몰)을 사용하고 250ml 메탄올과 50ml 물의 혼합물내에서 벤질아민으로 처리하여 융점 195 내지 198°C인 생성물(생성물)의 조모노벤질아민염 17.3g을 얻는다. 여액을 증발시키고 잔류물을 메탄올(80ml)과 물(20ml)의 혼합물로 재결정하여 융점 180 내지 185°C(분해)인 순수한 생성물 2.19g을 얻는다. 전체수득량 : 19.5g(86%).

생성물(1) 0.5g을 뜨거운 물 10ml로 재결정하여 융점 203 내지 205°C(분해)인 순수한(N-벤질옥시카보닐-L-노르발린)아미노 메틸포스포산의 모노메틸아민염 0.39g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -21.3^\circ$  (C=0.5%, 아세트산내에서)

(b) 실시예 1(B)(iii)와 같은 방법으로 수행하되, (N-벤질옥시 카보닐-L-노르발린)-아미노메틸포스포산의 모노벤질아민염 18.9g(42밀리몰)을 사용하고 물 80ml과 메탄올 160ml의 혼합물로부터 재결정하여 융점 273 내지 275°C(분해)인 L-(노르발린아미노)메틸 포스포산 6.65g(75%)을 수득한다..

$[\alpha]_D^{20} = +61.2$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = +224^\circ$  (C=0.54%, H<sub>2</sub>O내에서)

[실시예 5]

N-벤질옥시카보닐-L-노르발린(45.4g, 0.181몰)을 메틸렌클로라이드 용액(200ml)에서 교반하며 디메틸 아미노메틸포스포네이트 하이드로클로라이드(31.76g, 0.181몰)을 가한다. 생성된 현탁액을 -12°C까지 냉각

시키고 무수 트리에틸아민(25.3ml 0.181몰)을 적가한다. 적가가 끝났을 때 냉혼합물을 15분 동안 교반하고 메틸렌 디클로라이드(100ml)에 녹인 E, E, D, Q(56.8g, 0.23몰)을 급히 가한다. 이 혼합물을 2시간 동안 냉각시키며 교반하고 1주일동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 물(100ml)로 세척하고 다시 1N 염산(4회, 각 100ml씩)로 세척한다. 전체 산세척물을 메틸렌디클로라이드(2×50ml)로 추출하고 합한 유기용액을 다시 물(100ml)로 세척하고 마지막으로 15% KHC<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 용액으로 (3×100ml) 세척한 후 무수 황산나트륨상에서 탈수시킨다.

용액을 여과하고 증발시킨다. 잔류오일을 벤젠으로 재증발시켜 잔류물 78.13g을 얻는다. 처음 결정화시킨다. 오일을 무수 에테르(200ml)로 처리한다. 매우 급속한 결정화가 용액으로 퍼진다.

용액을 1시간 동안 냉각시키고, 고체를 여과한 후 에테르로 세척하고 건조하에서 일정한 무게로 건조시켜 융점 77 내지 80℃인 물질 58.2g을 수득한다. 이것을 뜨거운 에틸아세테이트(200ml)에 녹이고 용액을 여과한다. 냉각된 여액에 에테르(200ml)를 가한다.

이 혼합물을 결정화하고 철야 냉장한 다음 고체를 여과하고 에테르로 세척한 후 진공에서 건조하여 융점 82 내지 84℃인 잔류물 50.64g을 수득한다.

[(N-벤질옥시카보닐-L-노르발릴)아미노]디메틸 포스페이트를 아세트산(120ml)에 녹인 45% HBr내에서 5시간 동안 교반한다. 처음에는 이산화탄소가 급속히 발생한다.

에테르(500ml)을 가하면 오일로 침전된다. 혼합물을 40분 동안 교반하고 그대로 방치한다. 에테르를 경사 제거하고 오일을 에테르로 각 500ml씩 2회 세척한다. 오일을 메탄올(300ml)에 녹이고 용액을 교반하며 프루필렌옥사이드(40ml)를 가한다. 약 5분후 생성물이 결정화되기 시작한다. 혼합물을 pH 4로 조절하고 철야 냉장한다. 고체로 여과하고 메탄올로 잘 세척한 후 에테르로 세척한다. 이것을 진공에서 건조하여 융점 228 내지 289℃인 잔류물 20.13g을 얻는다.

이것을 뜨거운 물(200ml)에 녹이고 여과한다.

여액에 400ml의 에탄올을 가하고 방치하면 생성물이 결정화된다.

이것을 2시간 동안 냉각하고 고체를 여과한 후 에탄올로 세척하고 다시 에테르로 세척한 다음 진공하에 오산화인산에서 건조하여 융점 293 내지 294℃(분해)인 (L-노르발릴아미노)-메틸 포스폰산 16.66g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} = +62.7^\circ$  (C=0.5%물내에서)

[실시예 6]

(a) L-니트로-호모알기닌(2.33g, 10밀리몰, 융점 227 내지 230℃(분해))을 벤질클로로에이트 3.41g(20밀리몰)와 수산화나트륨으로 실시예 1(A)의 방법에 따라 처리한다. 조오일상 생성물을 디에틸 에테르 대신에 에틸 아세테이트(100ml씩 2회)로 재결정한다.

얻은 조오일상 생성물인 N-벤질옥시카보닐-W-니트로-L-호모알기닌을 황산나트륨상에서 탈수시키고 증발시켜 정제하지 않고 다음 단계에서 사용될 수 있는 검상물질을 수득한다.

(b) 실시예 1(B)(i)와 같은 방법으로 수행하되, 용매로서 디메틸포름아미드(50ml)를 사용하고 조 N-벤질옥시카보닐-W-니트로-L-호모알기닌(상기에서 얻은)약 4.2g(약 10밀리몰), N-하이드록시석신아미드 1.15g(10밀리몰)과 디사이클로헥실카보디이미드 2.27g(11밀리몰)을 사용하여 디사이클로헥실렌 1.73g을 제거하고 여액을 증발시켜 조생성물인 황색 오일상의 N-벤질옥시카보닐-W-니트로-L-호모알기닌 N-하이드록시석신아미드 에스테르를 수득하는데 이는 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

(c) 실시예 1(B)(ii)의 방법으로, N-벤질옥시 카보닐-W-니트로-L-호모알기닌 N-하이드록시석신아미드 에스테르 약10밀리몰을 (1R)-1-아미노에틸포스폰산 1.25g과 반응시키고 MeOH : H<sub>2</sub>O 3 : 1 대신 5 : 1을 사용한 이온 교환수지 RS<sub>3</sub>O<sub>3</sub>H로 처리한다. 산용출물을 증발시키고 물(300ml)과 에틸아세트(150ml)에 분배한 후 불용성 물질을 얻고 이것을 여과하고 건조하여 융점 190 내지 193℃인 조생성물(생성물 1, TLC와 NMR로 확인)을 1.36g을 수득한다.

여액 용매층을 분리시키고 수성층을 증발, 건조한 후 잔류물을 아세톤(50ml)으로 처리하여 백색 침전물을 얻는다.

이 침전물을 여과하고 아세톤으로 세척한 후 건조시켜 융점이 184 내지 188℃(분해)인 (1R)-1-[(N 벤질옥시카보닐-W-니트로-L-호모알기닌)아미노]-에틸포스폰산(생성물 2) 1.43g을 수득한다.

생성물 1과 생성물 2를 더 정제할 필요없이 다음 단곡에 사용한다.

(d) 실시예 1(B)(iii)와 같은 방법으로 수행하되, (1R)-1-[(N-벤질옥시카보닐-W-니트로-L-호모알기닌)아미노]-에틸포스폰산(상기에서 수득된 생성물 1과 2) 2.7g(약 5.7밀리몰)을 사용하고 15ml의 물과 150ml 에탄올의 혼합물로 재결정시켜 융점이 190℃(분해)인 (1R)-1-(L-W-니트로 호모알기닌 아미노)-에틸포스폰산 1.23g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$  :  $[\alpha]_{25}^{20} = -43.5^\circ$  (C=0.53%, H<sub>2</sub>O내에서)

여액을 증발시키고 물(150ml)과 에탄올(100ml)로 재결정시켜 융점 약 190℃(분해)인 생성물 0.14g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} = -11.2^\circ$  :  $[\alpha]_{25}^{20} = -43.2^\circ$  (C=0.51%, H<sub>2</sub>O내에서)

전체 수득량 : 1.37g(71%)

(e) 상기에서 제조한 (1R)-1-L-W-니트로-호모알기닌 아미노-에틸포스폰산 1.2g(3.5밀리몰)을 물 500ml에 녹이고 10% pd/C 0.35g을 가한다. 이 혼합물을 실온 및 상압하에서 수소화시킨다. 혼합물을 여과하여 축



매를 제거하고 이액을 증발시킨다. 경상고체잔류물을 냉수 15ml에 녹이고 용액을 여과하고, 120ml의 메탄올로 처리하여 침전물을 얻고 1시간 동안 방치, 여과하여 용점 약 195°C(분해)인 (1R)-1-(L-호모알기닐아미노)-메틸포스포산 0.76g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} = -11.9^\circ$  (C=0.5%, H<sub>2</sub>O)

[실시에 7]

(i) 실시예 1(B)(ii)와 같은 방법으로, 40ml 디메틸포름아미드에 녹인 N-벤질옥시카보닐-L-α-아미노부티르산 N-하이드록시석신아미드 에스테르 45밀리몰과 아미노메틸포스포산 44.4g(40밀리몰)을 사용하고 메탄올:물 2 : 1 대신에 4 : 1을 사용하여 용점 185 내지 195°C(분해)인 [(N-벤질옥시카보닐-L-α-아미노부티릴)아미노]-메틸-포스포산의 모노벤질아민염 14.1g을 얻는다. 여액을 증발시키고 잔류물을 물 50ml와 메탄올 50ml 혼합물로 재결정시켜 용점 205 내지 2.8°C(분해)인 생성물인 1.6g의 백색 결정성 침전물을 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} = -21.1^\circ$  (C=0.51%, CH<sub>3</sub>COOH)

(ii) 실시예 1(B)(iii)와 같은 방법으로 수행하되, 상기에서 제조한 [(N-벤질옥시카보닐)-L-α-아미노부티릴)아미노]-메틸-포스포산의 모노벤질아민염 15.6g(약 36밀리몰)을 사용하여 용점 253 내지 255°C(분해)인 조생성물 5.92g을 얻는다.

혼합물을 물 60ml과 에탄올 120ml로 재결정하여 용점 263 내지 265°C(분해)인 (L-α-아미노부티릴아미노)-메틸포스포산 4.93g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{20} +57.0^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} +212^\circ$  (C=0.51%, H<sub>2</sub>O)

[실시에 8]

(i) 실시예 3(B)(ii)와 같은 방법으로 수행하되 N-벤질옥시카보닐-L-노르로이신 N-하이드록시석신아미드 에스테르 2.52g(7밀리몰)과 아미노메틸포스포산 0.78g(7밀리몰)을 사용하고 이온교환단계에서 메탄올/물 5 : 1 대신 2 : 1을 사용하여 산용출액을 직접 벤질아민으로 처리하고 (증발, 에테르로 처리 및 뒤이은 메탄올/물에 녹이는 것은 생략) 100ml의 아세톤과 함께 교반하여 용점 185 내지 189°C(분해)인 [(N-벤질옥시카보닐-L-노르로이실)아미노]-메틸 포스포산의 모노벤질아민염 0.56g을 수득한다. 이 액을 증발시키고 디에틸에테르 50ml로 처리하여 용점 170° 내지 180°C(분해)인 생성물 1.9g을 추가로 수득한다.

(ii) 실시예 1(B)(iii)와 같은 방법으로, 상기에서 제조한 [(N-벤질옥시카보닐-L-노르로이실)아미노]-메틸-포스포산의 모노벤질아민염 2.40g(약 5.2밀리몰)으로부터 두가지 생성물을 사용하여 용점 263 내지 266°C(분해)인 조생성물 1.04g을 얻는다.

혼합물을 물 20ml와 에탄올 120ml로 재결정하여 용점 272 내지 274°C(분해)인 (L-노르로이실아미노)-메틸포스포산 0.88g을 수득한다.

$[\alpha]_D^{20} +63.4^\circ$  :  $[\alpha]_{365}^{20} +231^\circ$  (C=0.5%, H<sub>2</sub>O).

다음에는 본 발명의 펩타이드 유도체를 함유하는 전형적인 약학적 제제를 설명한다.

[제형에 A]

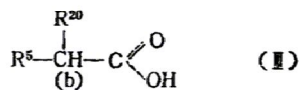
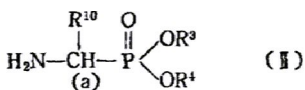
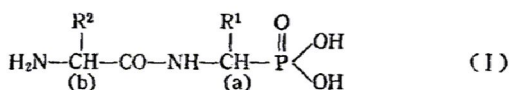
다음 유효성분을 포함하는 비경구용 제제는 제형할 수 있다.

	1000ml당
구조식(I)의 펩타이드 유도체	50.0g
클로로크레졸	1.0g
빙초산	1.2g
NaOH 용액(0.1) 적당량	가하여 pH 4.5로
주사용 증류수	가하여 1000ml로

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(II)의 화합물을 다음 구조(III)의 보호된 α-아미노산과 축합시키고 보호그룹 또는 축합 생성물에 존재하는 그룹들을 분리시킴을 특징으로 하여 다음 구조식(I)의 펩타이드 유도체의 제조하는 방법.



상기 구조식에서

$R^1$  은 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸, 또는 모노-, 디- 또는 트리할로메틸이고,

$R^2$  는 단백질에서 보통 발견되는 형태의  $\alpha$ -아미노산의 특성 그룹이 아닌 저급알킬, 하이드록시-(저급알킬) 또는 구아니디노(저급알킬)이고, 구조식(1)에서

(a)로 표시된 탄소원자에서의 배열은  $R^1$  이 수소가 아닐 경우 (R)이고,

(b)로 표시된 탄소원자에서의 배열은 (L)이고,

$R^{10}$  은 상술한  $R^1$  이거나, 보호된 하이드록시 메틸이고,

$R^3$  와  $R^4$  는 수소 또는 저급알킬 보호그룹이고,

구조식(II)에서 (a)로 표시된 탄소원자에서의 배열은  $R^{10}$ 이 수소가 아닐 경우 (R)이고,

$R^{20}$  는 상술한  $R^2$  이거나 보호된 하이드록시-(저급알킬)또는 구아니디노-(저급알킬) 그룹이고

$R^5$  는 보호된 아미노그룹이고 구조식(III)에서 (b)로 표시된 탄소원자에서의 배열은 (L)이다.