



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2015년05월18일  
 (11) 등록번호 10-1521400  
 (24) 등록일자 2015년05월12일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 209/30</i> (2006.01) <i>C07C 281/16</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7010770(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년05월05일<br/>             심사청구일자 2014년05월01일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년04월22일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0061548</p> <p>(43) 공개일자 2014년05월21일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2010-7026990<br/>             원출원일자(국제) 2009년05월05일<br/>             심사청구일자 2013년06월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/003210</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/135645<br/>             국제공개일자 2009년11월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             08008418.9 2008년05월05일<br/>             유럽특허청(EPO)(EP)<br/>             61/095,709 2008년09월10일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>             W02001057045 A1<br/>             Tetrahedron Letters, Vol. 34, No. 49, pp.<br/>             7829-7832</p> | <p>(73) 특허권자<br/>             론자 아게 (론자 엘티디.)<br/>             스위스 3930 비스프 론자슈트라쎄</p> <p>(72) 발명자<br/>             지로 마띠유<br/>             스위스 체하-1950 시옹 디올리 루뜨 드 랭뎜 42<br/>             알베리시오 페르난도<br/>             스페인 이-08007 바르셀로나 디 푸타시오 259 4에<br/>             이 6에이<br/>             (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>             특허법인코리아나</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 구아니디노 및 아미노기 보호용 인돌술포닐 보호기

**(57) 요약**

본 발명은 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나 이상의 아미노기를 포함하는 유기 화합물의 보호에 유용한 인돌술포닐 할로겐화물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이의 제조 방법 및 보호제로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 보호 반응 방법 및 이의 보호된 화합물에 관한 것이다.

(72) 발명자

**이시드로 로베르 알베르트**

스페인 이-08820 바르셀로나 엘 프라트 데 로브 1  
에이 4에이 씨/프레데릭 솔레르 60

**알바레즈 도밍고 메르세데스**

스페인 이-08028 산트 호안 데스피 라 마리나다 28

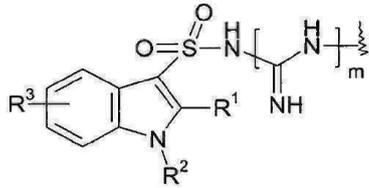
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (III) 을 하나 이상 포함하는 펩티드성 화합물:



(III)

[식 중,

R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

R<sup>3</sup> 은 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

m 은 0 또는 1 이고;

여기서 펩티드성 화합물은

(a) 아미노산 또는

(b) 펩티드이며,

상기 아미노산은 천연 아미노산, 호모아르기닌, 노르아르기닌, 호모라이신 또는 노르라이신이며,

상기 펩티드는 2 내지 15 개의 아미노산 잔기로 이루어지며, 상기 아미노산 잔기는 천연 아미노산 잔기, 호모아르기닌 잔기, 노르아르기닌 잔기, 호모라이신 잔기 또는 노르라이신 잔기이고,

상기 화학식 (III) 에서  는

(i) 구아니디노 부분(moiety)이 제외된, 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌으로서, 상기 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌은 2 내지 15 개의 아미노산 잔기로 이루어진 올리고펩티드의 부분을 형성하고,

상기 2 내지 15 개의 아미노산 잔기는  의 카르복실기 또는 알파 아미노기 중 어느 하나에서 서로 독립적으로 존재할 수 있으며; 또는

(ii) 측쇄(side chain) 아미노 부분(moiety)이 제외된, 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신으로서, 상기 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신은 개별적인 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신이거나 2 내지 15 개의 아미노

산 잔기로 이루어진 올리고펩티드의 부분을 형성할 수 있고, 상기 2 내지 15 개의 아미노산 잔기는  의 카르복실기 또는 알파 아미노기 중 어느 하나에서 서로 독립적으로 존재할 수 있으며; 또는

(iii) 알파 아미노 부분이 제외된, 천연 아미노산, 호모아르기닌, 노르아르기닌, 호모라이신 또는 노르라이신이며; 또는

(iv) 알파 아미노 부분이 제외된, 2 내지 15 개의 아미노산 잔기로 이루어진 올리고펩티드임.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  가 수소 또는 할로겐인 화합물.

**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  가 메틸이고,  $R^3$  가 수소인 화합물.

**청구항 4**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 펩티드성 화합물이 수지-결합 펩티드성 화합물인 화합물.

**청구항 5**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 펩티드성 화합물이 특허 보호되거나, 자유 말단에서 보호되거나, 또는 이들 모두에서 보호되는 것인 화합물.

**청구항 6**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 아미노산이 아르기닌, 호모아르기닌, 노르아르기닌, 알라닌, 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신인 화합물.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제 1 항에 정의된 펩티드성 화합물의 제조방법으로서, 하기의 유기 화합물:

(i) 구아니디노 부분(moiety)를 갖는, 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌으로서, 상기 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌은 2 내지 15 개의 아미노산 잔기로 이루어진 올리고펩티드의 부분을 형성하고, 상

기 2 내지 15 개의 아미노산 잔기는  의 카르복실기 또는 알파 아미노기 중 어느 하나에서 서로 독립적으로 존재할 수 있는 것인 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌; 또는

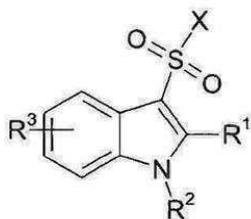
(ii) 측쇄(side chain) 아미노 부분(moiety)을 갖는, 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신으로서, 상기 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신은 개별적인 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신이거나 2 내지 15 개의 아미노산

잔기로 이루어진 올리고펩티드의 부분을 형성할 수 있고, 상기 2 내지 15 개의 아미노산 잔기는  의 카르복실기 또는 알파 아미노기 중 어느 하나에서 서로 독립적으로 존재할 수 있는 것인 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신; 또는

(iii) 알파 아미노 부분을 갖는 천연 아미노산, 호모아르기닌, 노르아르기닌, 호모라이신 또는 노르라이신; 또는

(iv) 알파 아미노 부분을 갖는 아미노산 잔기 2 내지 15 개로 이루어진 올리고 펩티드

와 하기 화학식 (II) 의 화합물을 반응시키는 제조방법.



(II)

[식 중,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 제1항에 정의된 바와 같고, X 는 염소 또는 브롬임]

**청구항 10**

제 9 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 가 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 가 수소 또는 할로젠인 방법.

**청구항 11**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 가 메틸이고, R<sup>3</sup> 가 수소이고, X 가 염소인 방법.

**청구항 12**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 상기 유기 화합물이 수지-결합 펩티드성 화합물인 방법.

**청구항 13**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 상기 유기 화합물이 측쇄 보호되거나, 자유 말단에서 보호되거나, 또는 이들 모두에서 보호되는 것인 방법.

**청구항 14**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 상기 유기 화합물이 아르기닌, 호모아르기닌, 노르아르기닌, 알라닌, 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신인 방법.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 유기 화합물이 N-알파-Fmoc-L-아르기닌인 화합물인 방법.

**청구항 17**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

본 발명은 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나 이상의 아미노기를 포함하는 유기 화합물의 보호에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 화합물의 제조 방법, 및 이의 보호제로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 보호 반응의 방법 및 이의 보호된 화합물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 구아니디노 부분의 적합한 보호는, 공지된 보호기를 제거하는 어려움으로 인해 화학에서 여전히 해결되지 않은 문제이다. 특히 다수의 약물 물질의 제조에 매우 중요한, 구아니디노 부분을 포함하는 천연 아미노산 아르기닌으로서의 펩티드 화학에 이를 적용한다. 커플링 반응 동안, 원치 않는 오르니틴 및 δ-락탐이 형성되게 하는 탈구아니딘화에 잠재적으로 뒤따르는 아실화를 막기 위해, 아르기닌의 구아니디노 보호가 필요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0003] 커플링 방법에 따라, 아르기닌에 대해 가장 통상적으로 사용되는 보호기는 p-톨루엔술포닐 (Tos), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포닐 (Pmc) 및 2,2,4,6,7-펜타메틸디히드로벤조푸란-5-술포닐 (Pbf) 이다. 그러나, 이러한 보호기는 너무 산-안정성이므로, 이에 따라 더 가혹한 제거 조건 및 더 긴 제거 시간이 필요하다. 따라서, 공지된 구아니디노 보호기는 이의 제거 시에 부산물을 형성하는 경향이 있다. 특히 문제인 것은, 다중 아르기닌 잔기를 갖는 펩티드, 또는 트립토판을 함유하는 펩티드에서의 이의 분해이다. Carpino 등 (Tetrahedron Letters 1993, Vol. 34, No. 49, 7829-7832) 은, 아르기닌 측쇄 보호에 사용될 때, Pbf 보호기와 Pmc 보호기를 비교하였다.

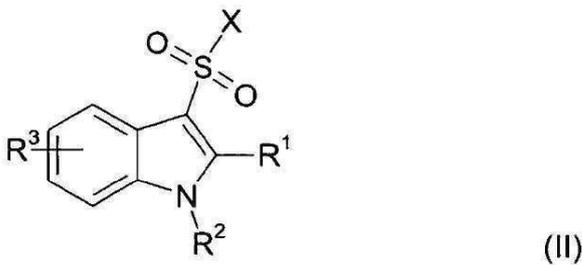
[0004] WO 01/57045 는, 벤조푸란-, 벤조티오펜- 및 인돌-중간체를 통해 수득되는 트리시클릭 술팜을 개시하고 있다.

[0005] Lowe 등은, 예를 들어 인돌 부분을 포함 하는 헤테로시클릭 술포닐우레아의 합성을 기재하고 있다 (J. Heterocyclic Chem., 1996, 33, 763-766). 본 발명의 목적은, 쉽게 유기 화합물의 구아니디노 부분을 보호하고 쉽게 제거될 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.

[0006] 상기 기재된 목적은, 청구항 제 5 항의 방법에 의해 제조될 수 있으며 청구항 제 16 항의 화합물을 제공하는 청구항 제 12 항의 보호 방법으로 청구항 제 9 항에 따라 사용되는, 청구항 제 1 항의 화합물에 의해 달성된다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II) 의 화합물에 관한 것이다:



[0008] [식 중,  
[0009]

[0010] R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

[0011] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 가 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0012] R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

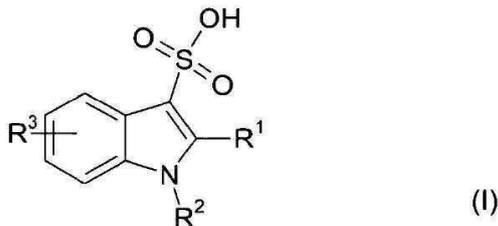
[0013] X 는 염소 또는 브롬임].

[0014] 상기 및 하기에서, "C<sub>1-n</sub> 알킬" 이라는 용어는 1 내지 n 개의 탄소 원자를 함유하는 임의의 선형 또는 분지형 알킬기를 의미하도록 이해된다. 예를 들어 "C<sub>1-6</sub> 알킬" 이라는 용어는 하기와 같은 기를 포함한다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸 (3-메틸부틸), 네오펜틸 (2,2-디메틸프로필), 헥실, 이소헥실 (4-메틸펜틸) 등.

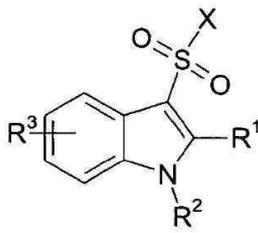
- [0015] 따라서, "C<sub>1-n</sub> 알콕시" 라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 C<sub>1-n</sub> 알킬기 및 단일 공유 결합에 의해 연결되는 산소 원자로 이루어지는 기를 의미한다.
- [0016] 마찬가지로, "C<sub>1-6</sub> 알킬티오" 라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬기 및 단일 공유결합에 의해 연결되는 황 원자로 이루어지는 기를 의미한다.
- [0017] 상기 및 하기에서, "할로젠" 이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.
- [0018] 바람직하게는, 본 발명은 1-메틸인돌-3-술포닐 클로라이드는 제외된, 화학식 (II) (식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 X 가 상기 정의된 바와 같음) 의 화합물에 관한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0019] 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고; R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고; X 는 염소 또는 브롬이다.
- [0020] 특정 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 모두 메틸이고; R<sup>3</sup> 는 수소이고; X 는 1,2-디메틸인돌-3-술포닐 클로라이드인 염소이다. 편의를 위해서, 이러한 화합물을 MIS-C1 로 축약한다.
- [0021] 본 발명의 추가적인 양태에서, 화학식 (II) 의 화합물은 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 염을 옥살릴 클로라이드 또는 옥살릴 브로마이드와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



- [0022] [식 중,
- [0023] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 상기 정의된 바와 같음].
- [0024] 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0025] 더 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 모두 메틸이고 R<sup>3</sup> 는 할로젠이다.
- [0027] 화학식 (II) 의 화합물의 제조 방법에서, 화학식 (I) 의 화합물의 산성 형태 및 염 형태가 모두 시약으로서 사용될 수 있다. 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 염 형태가 적용될 수 있다. 적합한 염은, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 피리디늄염이다.
- [0028] 바람직한 구현예에서, 반응은 화학식 (I) 의 화합물의 피리디늄 염으로 수행된다.
- [0029] 바람직하게는, 옥살릴 클로라이드가 반응에 적용된다.
- [0030] 상기 제조 방법의 경우, 임의의 적합한 용매 또는 적합한 용매의 혼합물이 적용될 수 있다. 적합한 용매는, 반응물 또는 생성물과 반응하지 않고 충분한 정도로 반응물을 용해시키는 용매이다. 적합한 용매의 예는, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 테트라히드로-푸란 및 1,4-디옥산이다. 바람직하게는, 디클로로메탄이 용매로서 사용된다. 반응은 또한 용매 없이 수행될 수 있다.
- [0031] 편의상, 반응은 N,N-디메틸포름아미드의 존재 하에 수행된다.
- [0032] 본 발명의 추가적인 양태에서, 하기 화학식 (II) 의 화합물이 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나 이상의 아미노기를 포함하는 유기 화합물의 보호에 사용된다:



(II)

[0033]

[0034] [식 중,

[0035]  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고;

[0036]  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  (식 중,  $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0037]  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0038]  $X$  는 염소 또는 브롬임].

[0039] 바람직한 구현예에서, 유기 화합물은 임의로는 자유 말단에서 임의로 보호 및/또는 측쇄 보호되는 수지-결합 펩티드성 화합물이고;  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이다.

[0040] 상기 및 하기에서, "펩티드성 화합물" 이라는 용어는 이후 정의되는 바와 같이 다양한 방식으로 해석된다. 따라서, "펩티드성 화합물" 이라는 용어는 하기 (a) 내지 (d) 의 범주 중 하나의 임의의 화합물을 의미하도록 이해된다.

[0041] (a) 펩티드, 즉 한 아미노산의 카르복실기와 또다른 아미노산의 아미노기 사이의 아마이드 결합의 형성에 의해 생성되는 화합물. 아마이드 결합은 전형적으로 한 아미노산의 C-1 과 아미노산의 N-2 사이에 형성 (정상펩티드 (eupeptide) 결합) 되지만, 기타 아마이드 결합 (이소펩티드 결합) 에 의해 연결된 잔기를 갖는 화합물이 또한 "펩티드성 화합물" 이라는 용어로서 포함되도록 의미된다. 2 내지 15 개의 아미노산 잔기로 이루어지는 올리고펩티드 및 16 내지 약 50 개의 아미노산 잔기로 이루어지는 폴리펩티드는 상기 범주의 전형적인 펩티드이다. 아미노산 잔기는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산일 수 있다. 펩티드의 예는 H-Arg-Val-OH 이다.

[0042] (b) 아미노산, 이는 단백질에서 통상적으로 발견되는 아미노산 (천연  $\alpha$ -아미노산) 뿐만 아니라 임의의 비천연 아미노산일 수 있다. 예는, H-Ala-OH (천연 아미노산) 및 호모아르기닌 (비천연 아미노산) 이다.

[0043] (c) 하나 이상의 아미노산 잔기가, 예를 들어 아실화, 알킬화, 에스테르 형성 또는 아마이드 형성에 의해 화학적으로 변형되는 펩티드를 의미하는 펩티드의 유도체. 예는, Ac-Phe-Arg-Gly-Ala-Val-OH (서열 번호 5), H-Phe-Arg-Gly-Ala-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 6) 및 H-Arg-Gly-Ala-Gly-Gly-Lys(N<sup>E</sup>-테트라테카노일)-Ala-Gly-Gly-OH (서열 번호 7) 이다.

[0044] (d) 예를 들어 아실화, 알킬화, 에스테르 형성 또는 아마이드 형성에 의해 화학적으로 변형되는 아미노산을 의미하는 아미노산의 유도체. 예는 H-Ala-OMe 이다.

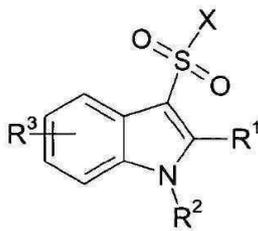
[0045] 또다른 바람직한 구현예에서, 펩티드성 화합물은 하나 이상의 구아니디노 부분 및 임의로는 하나 이상의 아미노기를 포함하고, 구아니디노 부분은 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌 잔기 부분이다. 더 바람직하게는, 상기 구아니디노 부분은 아르기닌 또는 호모아르기닌 잔기 부분이다. 보다 더 바람직하게는, 펩티드성 화합물은 Z-Arg-OH 이다.

[0046] 통상적인 아미노산의 명칭 (호모아르기닌과 같은) 에 대하여 접두사 "호모" 는, 상기 아미노산이 탄소 사슬에 하나의 추가적인 메틸렌기를 함유하는 것을 의미한다.

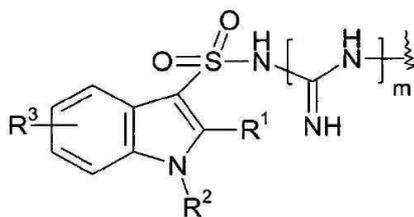
[0047] 대조적으로, 통상적인 아미노산의 명칭 (노르아르기닌과 같은) 에 대하여 접두사 "노르" 는 탄소 사슬에서 하나

의 메틸렌기 제거를 표시한다.

- [0048] 또다른 바람직한 구현예에서, 펩티드성 화합물은 하나 이상의 아미노기 및 임의로는 하나 이상의 구아니디노 부분을 포함하고, 상기 하나 이상의 아미노기(들)은 N-말단 아미노기 또는 아미노산 잔기의 측쇄 부분이다.
- [0049] 더 바람직하게는, 보호될 아미노기는 상기 펩티드성 화합물의 N-말단 아미노기이다. 가장 바람직하게는 펩티드성 화합물은 H-Ala-OMe 이다.
- [0050] 또한 더 바람직하게는, 보호될 아미노기는 상기 펩티드성 화합물의 아미노산 잔기의 측쇄 부분이다. 보다 더 바람직하게는, 상기 아미노기는 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신 잔기 부분이다. 가장 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 Z-Lys-OH 이다.
- [0051] 또다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나의 아미노기를 포함하는 유기 화합물의 보호 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 화합물과 하기 화학식 (II) 의 화합물

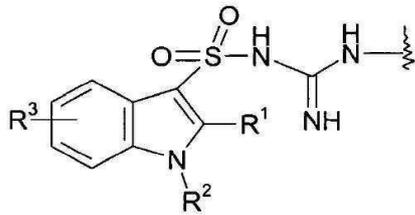


- [0052] [식 중,
- [0053] R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;
- [0054] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;
- [0055] R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;
- [0056] X 는 염소 또는 브롬임]
- [0057] 을 반응시켜, 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 화합물



- [0059] [식 중,
- [0060] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 상기 정의된 바와 같고, m 은 0 또는 1 임]
- [0061] 을 제공하는 것을 포함한다.

[0063] 한 구현예에서, m 은 1 이고, 이에 따라 하기 화학식 (IV) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 화합물을 제공한다:



(IV)

[0064]

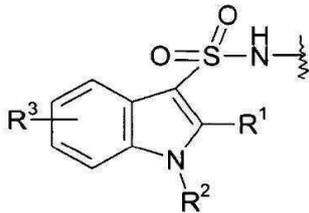
[식 중,

[0065]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 상기 정의된 바와 같음].

[0066]

[0067] 또다른 구현예에서, m 은 0 이고, 이에 따라 하기 화학식 (V) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 화합물을 제공한다:



(V)

[0068]

[식 중,

[0069]

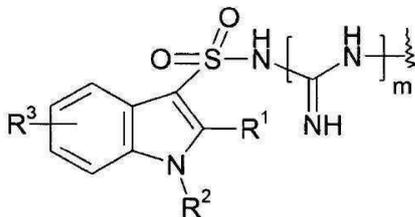
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 상기 정의된 바와 같음].

[0070]

[0071] 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이다. 한 구현예에서 m 은 1 이고, 또다른 구현예에서 m 은 0 이다.

[0072] 더 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 메틸이고, R<sup>3</sup> 는 수소이고, X 는 염소이다. 한 구현예에서 m 은 1 이고; 또다른 구현예에서 m 은 0 이다.

[0073] 또다른 바람직한 구현예에서, 유기 화합물은 임의로는 수지-결합 펩티드성 화합물이고, 이는 임의로 자유 말단에서 보호 및/또는 측쇄 보호되고, 이에 따라 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 상기 펩티드성 화합물을 제공한다:



(III)

[0074]

[식 중,

[0075]

R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

[0076]

[0077] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내

지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

- [0078]  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;
- [0079]  $m$  은 0 또는 1 임].
- [0080] 바람직하게는,  $R_1$  및  $R_2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이다. 가장 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고  $R^3$  는 수소이다.
- [0081] 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드성 화합물은 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌 잔기 부분, 바람직하게는 아르기닌 또는 호모아르기닌 잔기 부분인 하나 이상의 구아니디노 부분을 포함하고, 이에 따라 화학식 (III) (식 중,  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고;  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  (식 중,  $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;  $m$  은 1 이고; 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 상기 펩티드성 화합물을 제공한다.
- [0082] 가장 바람직하게는, 반응될 상기 펩티드성 화합물은 단지 하나의 구아니디노 부분만을 포함한다.
- [0083] 바람직한 구현예에서, 반응될 상기 펩티드성 화합물은 N- $\alpha$ -벤질옥시-카르보닐-L-아르기닌 (Z-Arg-OH) 이다.
- [0084] 보다 더 바람직한 구현예에서, 반응될 펩티드성 화합물은 Z-Arg-OH 이고; 화학식 (II) 의 화합물의  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고, 화학식 (II) 의 화합물의  $R^3$  는 수소이고, 화학식 (II) 의 화합물의 X 는 염소이고, 이에 따라 N- $\alpha$ -벤질옥시카르보닐-N- $\omega$ -(1,2-디메틸인돌-3-술포닐)-L-아르기닌을 제공한다. 편의를 위해서, 이러한 화합물은 하기에서 Z-Arg(MIS)-OH 로 축약된다.
- [0085] 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드성 화합물은 N-말단 아미노기 또는 아미노산 잔기의 측쇄 부분인 하나 이상의 아미노기(들)을 포함하고, 이에 따라 화학식 (III) (식 중,  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고;  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  (식 중,  $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;  $R^3$  는 수소, 할로젠  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;  $m$  은 0 이고; 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 상기 펩티드성 화합물을 제공한다.
- [0086] 가장 바람직하게는, 반응될 상기 펩티드성 화합물은 N-말단 아미노기 또는 아미노산 잔기의 측쇄 부분인 단지 하나의 아미노기만을 포함한다.
- [0087] 보다 더 바람직하게는, 반응될 상기 펩티드성 화합물의 아미노기는 N-말단 아미노기이다.
- [0088] 바람직한 구현예에서, 반응될 상기 펩티드성 화합물은 L-알라닌 메틸 에스테르 (H-Ala-OMe) 이다.
- [0089] 보다 더 바람직한 구현예에서, 펩티드성 화합물은 H-Ala-OMe 이고; 화학식 (II) 의 화합물의  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고, 화학식 (II) 의 화합물의  $R^3$  는 수소이고, 화학식 (II) 의 화합물의 X 는 염소이고, 이에 따라 N- $\alpha$ -(1,2-디메틸인돌-3-술포닐)-L-알라닌 메틸 에스테르를 제공한다. 편의를 위해서, 이러한 화합물은 하기에서 MIS-Ala-OMe 로 축약된다.
- [0090] 또한 보다 더 바람직하게는, 반응될 상기 펩티드성 화합물의 아미노기는 아미노산 잔기의 측쇄 부분이다. 가장 바람직하게는, 상기 아미노기는 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신 잔기 부분이다.
- [0091] 보호 방법을 위한 용매로서, 반응물을 용해시킬 수 있는 임의의 불활성 액체 용매가 사용될 수 있다. 적용

가능한 용매는 하기를 포함한다: 디클로로메탄, 사염화탄소 및 디클로로에탄과 같은 할로젠화 탄화수소; 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란과 같은 에테르; 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트 및 발레로락톤과 같은 카르복실산 에스테르 및 락톤; 및 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 및 디메틸 술폭시드와 같은 헤테로원자를 함유하는 유기 용매. 용매는 단독으로 또는 혼합물로서 사용될 수 있다. 임의로는, 용매 또는 용매 혼합물은, 반응물의 용해도가 물의 존재를 필요로 하는 경우 물을 함유할 수 있다. 바람직한 용매는, 단독 또는 물의 존재 하의 디클로로메탄 및 아세톤이다.

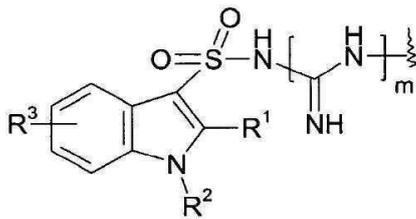
[0092] 임의로는, 반응 혼합물은 무기 또는 유기 염기를 함유할 수 있다. 무기 염기의 예는, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 리튬 및 탄산나트륨이다. 유기 염기의 예는, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 및 트리에틸아민이다. 바람직한 염기는 수산화 나트륨 및 디이소프로필에틸아민이다.

[0093] 화학식 (II) 의 화합물의 양은 반응기 용량에 따라 변화하며, 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나의 아미노기를 포함하는 유기 화합물에 대하여 0.9:1 내지 4:1, 바람직하게는 1:1 내지 3:1 의 몰비일 수 있다. 화학식 (II) 의 화합물은 반응 혼합물에 일부씩 첨가될 수 있다.

[0094] 보호 방법은 저온 또는 약간 상승된 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 적합한 온도 범위는 -10 °C 내지 30 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 실온이다.

[0095] 반응 시간은 온도 또는 화학식 (II) 의 화합물과 하나 이상의 구아니디노 부분 및/또는 하나의 아미노기를 포함하는 유기 화합물의 몰비와 같은 상이한 인자에 의존한다. 따라서, 반응은 수 분 또는 수 시간 내에 완료될 수 있다.

[0096] 추가적인 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 유기 화합물에 관한 것이다:



(III)

[0097]

[0098] [식 중,

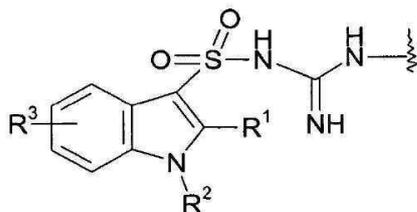
[0099] R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

[0100] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0101] R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0102] m 은 0 또는 1 임].

[0103] 한 구현예에서, m 은 1 이어서, 유기 화합물이 하기 화학식 (IV) 의 하나 이상의 부분을 포함한다:



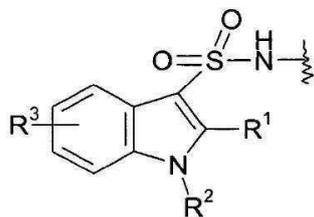
(IV)

[0104]

[0105] [식 중,

[0106]  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$  는 상기 정의된 바와 같음].

[0107] 또다른 구현예에서,  $m$  은 0 이어서, 유기 화합물이 하기 화학식 (V) 의 하나 이상의 부분을 포함한다:



(V)

[0108]

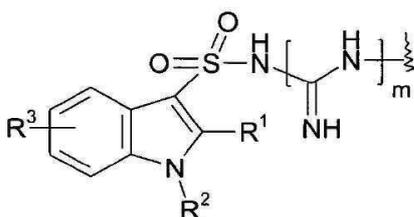
[0109] [식 중,

[0110]  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$  는 상기 정의된 바와 같음].

[0111] 바람직한 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이다. 한 구현예에서  $m$  은 1 이고, 또다른 구현예에서  $m$  은 0 이다.

[0112] 더 바람직한 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소이고, X 는 염소이다. 한 바람직한 구현예에서  $m$  은 1 이고, 또다른 구현예에서  $m$  은 0 이다.

[0113] 또다른 바람직한 구현예에서, 유기 화합물은 임의로는 자유 말단에서 임의로 보호 및/또는 측쇄 보호되는 수지-결합 펩티드성 화합물이고, 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함한다:



(III)

[0114]

[0115] [식 중,

[0116]  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고;

[0117]  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  ( $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0118]  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0119]  $m$  은 0 또는 1, 바람직하게는  $m$  은 1 임].

[0120] 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이다. 가장 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소이다.

[0121] 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드성 화합물은 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌 잔기 부분, 바람직하게는 아르기닌 또는 호모아르기닌 잔기 부분인 하나 이상의 구아니디노 부분을 포함하고, 화학식 (III) (식 중,  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고,  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  (식 중,  $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;  $m$  은 1이고; 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적

으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 메틸이고, R<sup>3</sup> 는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함한다.

[0122] 가장 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 단지 하나의 구아니디노 부분만을 포함한다.

[0123] 보다 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 Z-Arg(MIS)-OH 이다.

[0124] 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드성 화합물은 N-말단 아미노기, 또는 아미노산 잔기의 측쇄 부분인 하나 이상의 아미노기(들)을 포함하고, 화학식 (III) (식 중, R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고, R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고; R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고; m 은 0 이고; 바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 메틸이고, R<sup>3</sup> 는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함한다.

[0125] 또한 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 N-말단 아미노기 또는 아미노산 잔기의 측쇄 부분인 단지 하나의 아미노기만을 포함한다.

[0126] 보다 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물의 아미노기는 N-말단 아미노기이다.

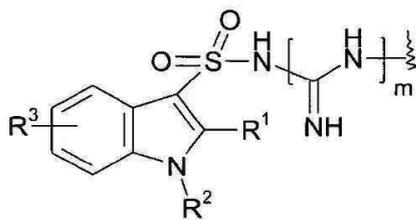
[0127] 가장 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 MIS-Ala-OMe 이다.

[0128] 또한 보다 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물의 아미노기는 아미노산 잔기의 측쇄 부분이다. 가장 바람직하게는, 상기 아미노기는 라이신, 호모라이신 또는 노르라이신 잔기 부분이다.

[0129] 본 발명의 추가적인 양태는, 하기 단계(들) 에서의, 본 발명에 따라 수득되는 유기 화합물의 변형 및/또는 커플링이다.

[0130] 본 발명에 따라 수득되는 유기 화합물은 중요한 구축 블록이므로, 이는 예를 들어 약물 물질로서 유용한 유기 화합물을 형성하는데 적용될 수 있다.

[0131] 본 발명에 따르면, 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 유기 화합물은 하기 단계에서 화학적으로 변형된다:



(III)

[0132]

[0133] [식 중,

[0134] R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

[0135] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0136] R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0137] m 은 0 또는 1 임].

[0138] 바람직한 구현예에서, 하기 단계에서 변형될 유기 화합물은 임의로는 자유 말단에서 임의로 보호 및/또는 측쇄

보호되는 수지-결합 펩티드성 화합물이고, 화학식 (III) (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $m$  은 상기 정의된 바와 같음) 의 하나 이상의 부분을 포함한다.

[0139] 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌 잔기 부분, 바람직하게는 아르기닌 또는 호모아르기닌 잔기 부분인 하나 이상의 구아니디노 부분을 포함하고, 화학식 (III) (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $m$  은 상기 정의된 바와 같고; 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함한다.

[0140] 가장 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물 단지 하나의 구아니디노 부분만을 포함한다.

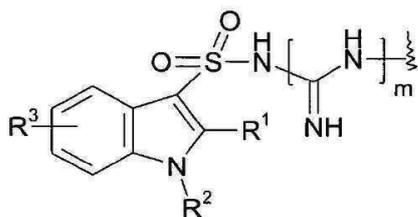
[0141] 보다 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 Z-Arg(MIS)-OH 이다.

[0142] 변형은 본 발명의 보호기에 따르는 임의의 유기 반응을 포함한다. 예로서, Z-Arg(MIS)-OH 는 Z 기의 탈보호에 의해 변형될 수 있고, 이에 따라 H-Arg(MIS)-OH 를 형성할 수 있다.

[0143] 임의로는, 이와 같이 수득되는 변형 화합물은 한 번 이상 추가로 변형된다. 예로서, 제 1 변형에 의해 수득되는 H-Arg(MIS)-OH 는 이의 N-말단의 보호에 의해 추가로 변형될 수 있고, 이에 따라 예를 들어 Fmoc-Arg(MIS)-OH 를 형성할 수 있다.

[0144] 탈보호 및 보호 단계는 펩티드 합성 분야에 공지된 반응 조건을 사용하여 수행될 수 있다.

[0145] 또한 본 발명에 따르면, 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 유기 화합물은 하기 단계에서 유기 화합물 Q 에 커플링된다:



(III)

[0146]

[식 중,

[0147]

[0148]  $R^1$  은 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고;

[0149]

[0149]  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 또는  $C_{1-6}$  알킬티오이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$  는 함께 화학식  $-(CH_2)_n-$  (식 중,  $n$  은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0150]

[0150]  $R^3$  는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0151]

[0151]  $m$  은 0 또는 1 임].

[0152]

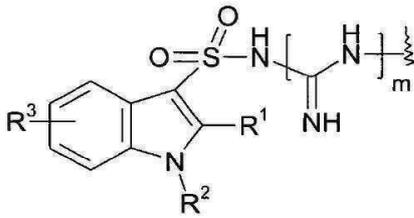
[0152] 임의로는, 상기 커플링 단계는 한 번 이상 반복될 수 있고/있거나 적합한 커플링 화합물과의 하나 이상의 추가적인 커플링이 수행될 수 있다. 이에 따라 수득되는 화합물은 화학적으로 변형될 수 있고, 상기 화합물이 수지-결합되는 경우 수지로부터의 분해가 뒤따를 수 있다.

[0153] 바람직한 구현예에서, 하기 단계에서 유기 화합물 Q 에 커플링될 유기 화합물은 임의로는 수지-결합 펩티드성 화합물이고, 이는 임의로 자유 말단에서 보호 및/또는 측쇄 보호되고, 하나 이상의 화학식 (III) (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $m$  은 상기 정의된 바와 같음) 의 부분을 포함한다.

[0154] 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 아르기닌, 호모아르기닌 또는 노르아르기닌 잔기 부분, 바람직하게는 아르기닌 또는 호모아르기닌 잔기 부분인 하나 이상의 구아니디노 부분을 포함하고, 화학식 (III) (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,

$R^3$  및  $m$  은 상기 정의된 바와 같고; 바람직하게는,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 또는  $C_{1-4}$  알킬 티오이고,  $R^3$  는 수소 또는 할로젠이고; 더 바람직하게는  $R^1$  및  $R^2$  는 메틸이고,  $R^3$  는 수소임) 의 하나 이상의 부분을 포함한다.

- [0155] 가장 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 단지 하나의 구아니디노 부분만을 포함한다.
- [0156] 보다 더 바람직하게는, 상기 펩티드성 화합물은 Fmoc-Arg(MIS)-OH 또는 Z-Arg(MIS)-OH 이다.
- [0157] 유기 화합물 Q 는 바람직하게는 임의로는 자유 말단에서 임의로 보호 및/또는 측쇄 보호되는 수지-결합 펩티드성 화합물이다. 가장 바람직하게는, 유기 화합물 Q 는 임의로는 보호된 측쇄이고, 임의로는 수지-결합된 펩티드성 화합물이다.
- [0158] 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드성 화합물은 H-Val-수지 또는 H-Trp(Boc)-Ala-Gly-수지이고, 바람직하게는 상기 수지는 지버 (Sieber) 아마이드 수지 (9-Fmoc-아미노-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지) 로부터 생성된다.
- [0159] 보다 더 바람직한 구현예에서, 커플링될 펩티드성 화합물은 Fmoc-Arg(MIS)-OH 이고, 상기 펩티드성 화합물이 커플링되는 펩티드성 화합물은 H-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지이고, 이에 따라 Fmoc-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지를 제공한다.
- [0160] 바람직하게는, 상기 커플링 반응은 세 번 반복되고, 이에 따라 Fmoc-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 8) 를 제공한다. 또한 바람직하게는, 상기 수지-결합 펩티드의 N-말단 탈보호 후에 Fmoc-Phe-OH 가 커플링되고, 이에 따라 Fmoc-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1) 를 제공한다. 더 바람직하게는, N-말단이 탈보호 및 아세틸화되고, 이에 따라 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1) 를 제공한다. 가장 바람직하게는 상기 수지-결합 펩티드가 수지로부터 분해되고, 이에 따라 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 2) 를 제공한다.
- [0161] 또한 보다 더 바람직한 구현예에서, 커플링될 펩티드성 화합물은 Z-Arg(MIS)-OH 이고, 상기 펩티드성 화합물이 커플링되는 펩티드성 화합물은 H-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지이고, 이에 따라 Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 3) 를 제공한다. 바람직하게는, 상기 수지-결합 펩티드가 수지로부터 분해되고, 이에 따라 Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 3) 를 제공한다.
- [0162] 당업자에게 공지된 임의의 커플링 방법에 따라, 유기 화합물 Q 에 대한 커플링 과정이 뒤따를 수 있다. 커플링될 유기 화합물이 펩티드성 화합물인 경우, 커플링은 바람직하게는 고체 또는 액체상에서 수행된다. 가장 바람직하게는, 임의로는 상기 및 임의로는 하기 커플링 단계가 또한 고체 및/또는 액체상에서 수행된다.
- [0163] "고체상" 이라는 용어는, 고체상 펩티드 합성 (SPPS) 를 의미하도록 이해된다. SPPS 에서, 임의로는 보호된 아미노산 또는 펩티드가 고체 지지체 수지에 결합된다. 이후, 임의로는 보호된 연속하는 아미노산 또는 펩티드가, 원하는 펩티드 물질이 형성될 때까지 지지체-결합 펩티드에 부착된다. 지지체-결합 펩티드는 이후 전형적으로 지지체로부터 분해되고, 추가로 처리 및/또는 정제될 수 있다. 일부 경우에서, 고체상 합성은 성숙 펩티드 생성물을 야기하고; 다른 경우에서 지지체로부터 분해된 펩티드, 즉 "펩티드 중간체 절편" 은 더 큰 성숙 펩티드성 생성물의 제조에 사용된다.
- [0164] "용액상" 이라는 용어는, 용액상 펩티드 합성을 의미하도록 이해된다. 용액상 펩티드 합성에서, 임의로는 보호된 두 개의 펩티드 중간체 절편, 또는 임의로는 모두 보호된 펩티드 중간체 절편 및 반응성 아미노산은, 적합한 용매에서 일반적으로 커플링 반응의 효율 및 품질을 증진시키는 추가적인 시약의 존재 하에 커플링된다. 펩티드 중간체 절편은, 한 절편의 N-말단이 기타 절편의 C-말단에 또는 그 반대로 커플링되게 되도록 반응적으로 배열된다. 또한, 고체상 합성 동안 존재하는 측쇄 보호기는 통상적으로 용액상 커플링 동안 절편에서 유지되어 절편 말단의 특정 반응성을 보장한다. 이러한 측쇄 보호기는 전형적으로 성숙 펩티드성 화합물이 형성될 때까지 제거되지 않는다.
- [0165] 본 발명의 추가적인 양태는 하기 화학식 (III) 의 하나 이상의 부분을 포함하는 유기 화합물의 분해이고, 이러한 분해는 임의로는 하나 이상의 제거제의 존재 하에 일어난다:



(III)

[0166]

[식 중,

[0167]

[0168] R<sup>1</sup> 은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고;

[0169]

[0169] R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오이고; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 함께 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (식 중, n 은 3 내지 5 의 정수임) 의 부분을 형성하고;

[0170]

[0170] R<sup>3</sup> 는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 페닐 또는 벤질이고;

[0171]

[0171] m 은 0 또는 1 임].

[0172]

[0172] 바람직한 구현예에서, 분해 과정은 산의 사용, 바람직하게는 트리플루오로아세트산 (TFA) 의 사용에 의해 수행된다. 산은 순수하게 또는 불활성 용매와의 혼합물로서 적용된다.

[0173]

[0173] 적합한 불활성 용매의 예는 디클로로메탄 (DCM) 이다. 바람직하게는, 산과 용매의 몰비는 1:0 내지 1:2, 바람직하게는 1:0 내지 1:1 의 범위이다.

[0174]

[0174] 분해 후에, 형성되는 술폰리움 화합물은 임의의 적합한 제거제에 의해 트랩 (trap) 된다. 제거제의 예는 트리소프로필실란 (TIS), 물, 디메틸 술폰이드, 1,3,5-트리메톡시벤젠 (TMB) 과 같은 C<sub>1-4</sub> 알콕시벤젠, 및 3,4-디메톡시페놀 및 3,5-디메톡시페놀과 같은 C<sub>1-4</sub> 알콕시페놀이다. 제거제는 단독으로 또는 물/TIS 와 같은 혼합물로서 사용될 수 있다.

[0175]

[0175] 바람직하게는, C<sub>1-4</sub> 알콕시벤젠 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시페놀이, 예를 들어 물과 비교하여 더 적은 극성 친핵제이므로, 제거제로서 사용된다. 결과적으로, 이에 따라 수득되는 부가물은 하기 마무리 과정에서 목표 화합물로부터 분리하기가 더 쉽다.

[0176]

[0176] 바람직한 구현예에서, 분해될 상기 유기 화합물은 임의로는 수지-결합 펩티드성 화합물이고, 이는 임의로 자유 말단에서 보호 및/또는 측쇄 보호된다. 바람직하게는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬 C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬티오이고, R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고, 가장 바람직하게는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 메틸이고, R<sup>3</sup> 는 수소이다.

[0177]

[0177] 더 바람직한 구현예에서, 분해될 상기 펩티드성 화합물은 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1) 이고, 이에 따라 Ac-Phe-Arg-Arg-Arg-Arg-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 2) 를 제공한다. 바람직하게는, TFA/DCM/TIS/물이 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 50:45:2.5:2.5 의 몰비로 적용된다. 또한 바람직하게는, TFA/DCM/3,4-디메톡시페놀이 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 50:40:10 의 몰비로 적용된다. 또한 바람직하게는, TFA/DCM/3,5-디메톡시페놀이 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 50:40:10 의 몰비로 적용된다. 또한 바람직하게는, TFA/DCM/TMB 가 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 50:40:10 의 몰비로 적용된다.

[0178]

[0178] 또한 더 바람직한 구현예에서, 분해될 상기 펩티드성 화합물은 Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 3) 이고, 이에 따라 Z-Arg-Trp-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 4) 를 제공한다. 바람직하게는 TFA/DCM/TMB 가 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 50:40:10 의 몰비로 적용된다.

[0179]

[0179] 또한 더 바람직한 구현예에서, 분해될 상기 펩티드성 화합물은 MIS-Ala-OMe 이고, 이에 따라 H-Ala-OMe 를 제공한다. 바람직하게는, TFA/디메틸 술폰이드가 분해 용액으로서 적용되고, 가장 바람직하게는 90:10 의 몰비로 적용된다.

- [0180] **실시예**
- [0181] 하기의 실시예는 추가로 본 발명을 설명하지만, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하지 않도록 의도된다. 실시예 1 내지 8 은 제조 방법을 나타내고, 실시예 9 내지 20 은 제거 검정을 나타낸다.
- [0182] 달리 나타내지 않는 한, 아미노산 잔기의 L-거울상이성질체를 사용하였고 모든 시약은 시중에서 구입하였다.
- [0183] 축약어:
- [0184] Boc = tert-부톡시카르보닐
- [0185] DIC = 디이소프로필카르보디이미드
- [0186] DIPEA = 디이소프로필에틸아민
- [0187] ESMS = 전기분무 질량 분석법
- [0188] Fmoc = 플루오렌-9-일메톡시카르보닐
- [0189] HOAt = N-히드록시-7-아자벤조트리아졸
- [0190] HOBt = N-히드록시벤조트리아졸
- [0191] HRMS (C1) = 고분해능 질량 분석법 (화학적 이온화)
- [0192] MALDI-TOF = 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화-비행시간 질량 분석법
- [0193] MIS = 1,2-디메틸인돌-3-술포닐
- [0194] PyBOP = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0195] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0196] TIS = 트라이소프로필실란
- [0197] TMB = 1,3,5-트리메톡시벤젠
- [0198] Z-OSu = N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙시니미드
- [0199] **실시예 1 : 피리디늄 1,2-디메틸인돌-3-술포네이트의 제조**
- [0200] 1,2-디메틸인돌 (19.7 g, 135.9 mmol) 및 삼산화황 피리딘 착물 (20.4 g, 128.3 mmol) 을 아르곤 분위기 하에 피리딘 (100 ml) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 40 시간 동안 환류한 후, 실온까지 냉각시켰다. 물 (400 ml) 의 첨가 후, 생성된 용액을 디에틸 에테르 (각각 250 ml) 로 4 회 세척하였다. 수성상을 증발하여 건조시키고, 진공 제습기에서 건조시켜, 피리디늄 1,2-디메틸인돌-3-술포네이트를 적색 오일로서 수득하였다 (37.6 g, 96% 수율)
- [0201]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 8.44 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 8.31 (m, 1 H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
- [0202]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 147.0, 140.9, 139.2, 135.6, 127.3, 124.1, 122.0, 121.0, 119.2, 112.8, 109.9, 29.2, 10.4.
- [0203] HRMS (C1): m/z  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$  [M-H] $^+$  에 대한 계산치 224.0386, 측정치 224.0388.
- [0204] **실시예 2: 1,2-디메틸인돌-3-술포닐 클로라이드 (MIS-C1) 의 제조**
- [0205] 실시예 1 의 피리디늄 1,2-디메틸인돌-3-술포네이트 (16.4 g, 53.7 mmol) 를 질소 분위기 하에 건조 디클로로메탄 (120 ml) 에 현탁시켰다. 용액을 얼음조에서 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (14 ml, 161 mmol) 를 천천히 첨가시켰다. 이후, N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 를 교반 하에 매우 천천히 첨가시켰다. 반응 혼합물을 얼음조에서 추가로 30 분 동안 교반한 후, 실온에서 교반시켰다. 6 시간 후, 용액을 얼음조에서 냉각시켰다. 여분의 옥살릴 클로라이드 (4 ml, 46 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 ml) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 15 시간 동안 교반시켰다. 옥살릴 클로라이드 (2 ml, 23 mmol) 의 첨가 및 추

가적인 4 시간 동안의 교반 후에, 반응을 완료하였다 (HPLC 에 의해 측정됨; 측정에 앞서, 적은 분취량의 메탄올로 20 분 동안 처리).

[0206] 반응 혼합물을 실온에서 증발하여 건조시켰다. N,N-디메틸-포름아미드 (200 ml) 를 첨가한 후, 물 (100 ml) 를 첨가시켰다. 혼합물을 5 분 동안 교반시켜 옥살릴 클로라이드를 제거하였다. 이후, 상을 분리하고 유기상을 물 (각각 100 ml) 로 3 회 세척하였다. 유기상을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발하여 건조시켜, 1,2-디메틸인돌-3-술폰닐 클로라이드 (MIS-Cl) 를 자색 고체로서 수득하였다 (10.2 g, 78% 수율).

[0207]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.82 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.36 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.08 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[0208]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO):  $\delta$  = 137.2, 135.9, 125.5, 121.4, 120.8, 120.1, 109.7, 30.0, 11.3.

[0209] HRMS(Cl): m/z  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  [M-Cl]<sup>+</sup> 에 대한 계산치 208.0426, 측정치 208.0427.

[0210] **실시예 3: Z-Arg(MIS)-OH 의 제조**

[0211] Z-Arg-OH (2 g, 6.5 mmol) 을 아세톤 (65 ml) 및 3N 수산화 나트륨 수용액 (18 ml, 54 mmol) 에 용해시켰다. 반응물을 얼음조에서 냉각시키고, 아세톤 (50 ml) 에 용해된 실시예 2 의 MIS-Cl (1.59 g, 6.5 mmol) 를 10 분 동안 첨가시켰다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이후, 추가적인 아세톤 (20 ml) 중 MIS-Cl (0.95 g, 3.9 mmol) 를 첨가한 후, 0 °C 에서 90 분 동안 교반시켰다. 최종적으로, 아세톤 (15 ml) 중 MIS-Cl (0.95 g, 3.9 mmol) 의 마지막 분량을 첨가시켰다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 추가로 30 분 동안 교반시키고, TLC (헥산:에틸 아세테이트 1:1) 에 의해 MIS-Cl 가 검출되지 않을 때까지 실온에서 추가로 3 시간 동안 교반시켰다. 반응물의 pH 를 10% 수성 시트르산으로 중성화시켰다. 진공에서의 아세톤 증발 후, 물 (100 ml) 를 첨가하고, pH 를 10% 수성 시트르산으로 pH 3 까지 산성화시켰다. 이후, 용액을 에틸 아세테이트 (각각 100 ml) 로 3 회 추출하였다. 유기상을 서로 합치고, 물 (각각 75 ml) 로 3 회 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 최종적으로 증발하여 건조시켰다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄, 메탄올, 아세트산) 로 2 회 정제하였다. 순수한 분획을 합치고, 진공에서 용매를 제거하여, 오일을 수득하였다. 침전물에 대해, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물의 최소량을 첨가한 후, 추가적인 침전물이 관찰되지 않을 때까지 헥산을 첨가하였다. 용매를 따라내고, 고체를 디클로로메탄 및 헥산의 혼합물로 4 회 세척하고, 최종적으로 황산 마그네슘으로 건조시켜, 18% (0.61 g) 의 Z-Arg(MIS)-OH 를 수득하였다.

[0212]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.85 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.43 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.30 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.64 (m, 1 H), 1.49 (m, 1 H), 1.41 (m, 2H).

[0213]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO):  $\delta$  = 174.4, 157.0, 156.8, 139.4, 137.7, 135.9, 129.0, 128.5, 128.4, 125.2, 122.1, 121.1, 120.1, 110.4, 66.1, 54.3, 40.0, 30.2, 28.9, 26.4, 11.4.

[0214] HRMS(Cl): m/z  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> 에 대한 계산치 516.1911, 측정치 516.1911.

[0215] **실시예 4: Fmoc-Arg(MIS)-OH 의 제조**

[0216] 1. H-Arg(MIS)-OH 의 제조

[0217] 실시예 3 으로부터 수득된 Z-Arg(MIS)-OH (486 mg, 0.94 mmol) 및 메탄올 (60 ml) 중 10% Pd/C (110 mg) 의 혼합물을 대기압에서 하룻밤 동안 수소화시켰다. 반응이 여전히 불완전 (TLC 에 의해 측정됨; 디클로로메탄 : 메탄올 : 아세트산, 90:9:1) 하기 때문에, 10% Pd/C (100 mg) 을 첨가하고, 반응물을 완료될 때까지 (TLC 에 의해 측정됨) 추가로 24 시간 동안 수소화시켰다.

[0218] 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 증발하여 건조시켜, 98% (352 mg) 의 H-Arg(MIS)-OH 를 수득하였다.

[0219]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.83 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.47 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.11 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.17 (m, 1 H), 3.00 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.65 (m, 1 H), 1.54 (m, 1 H), 1.42 (m, 2H).

- [0220] 2. Fmoc-Arg(MIS)-OH 의 제조
- [0221] Fmoc-Cl (84 mg, 0.32 mmol) 를 1,4-디옥산 (0.5 ml) 에 용해시켰다. 물 (0.4 ml) 중 나트륨 아자이드 (25 mg, 0.39 mmol) 를 첨가하고, 수득된 유상액을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 10 % 수성 탄산나트륨의 첨가에 의해 조절된 pH 9 에서 물과 디옥산의 1:1 혼합물 중 상기 단계에서 수득된 H-Arg(MIS)-OH (136 mg, 0.36 mmol) 의 용액에, 유상액을 천천히 첨가시켰다. 반응 혼합물을 pH 를 9 로 유지하면서 교반시켰다. 일단 pH 가 안정화되면, 혼합물을 하룻밤 동안 교반시켰다. 이후, 물 (30 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르 (각각 20 ml) 로 3 회 세척하였다. 수성 상을 1 N HCl 로 2 내지 3 의 pH 까지 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (30 ml) 로 3 회 빠르게 추출하였다. 유기 상을 합치고, 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 증발하여 건조시켜, 오일 (115 mg) 을 수득하고, 이것을 최소한의 아세톤에 용해시켰다. 이후, 수성 탄산나트륨 (20 ml) 을 pH 9 에서 첨가하고, 수용액을 tert-부틸 메틸 에테르 (각각 30 ml) 로 3 회 세척하였다. 이에 따라 수득된 수용액을 1 N HCl 로 2 내지 3 의 pH 까지 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (각각 20 ml) 로 3 회 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 최종적으로 증발하여 건조시켜, 34.3% (67.4 mg) 의 수율로 Fmoc-Arg(MIS)-OH 를 수득하였다.
- [0222]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.86 (m, 3H), 7.70 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.59 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.20 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.65 (m, 1 H), 1.52 (m, 1 H), 1.38 (m, 2H).
- [0223]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO):  $\delta$  = 174.4, 157.0, 156.8, 144.5, 141.4, 139.4, 135.9, 128.3, 127.8, 126.0, 125.2, 122.1, 121.1, 120.8, 120.1, 110.4, 66.3, 55.6, 47.3, 40.0, 30.2, 28.8, 26.5, 11.4.
- [0224] HRMS(C1): m/z  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  [M+H] $^+$  에 대한 계산치 604.2224, 측정치 604.2222.
- [0225] **실시예 5: AC-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 2) 의 제조**
- [0226] 지버 아미드 수지 (25 mg, 0.42 mmol/g, 9-Fmoc-아미노잔텐-3-일옥시-메리필드 수지) 를 폴리에틸렌 여과 디스크가 갖추어진 2 ml 폴리프로필렌 시린지에 넣었다. 수지를 디클로로메탄으로 팽윤시켰다. 그 후에, 디클로로메탄 및 N,N-디메틸포름아미드로의 세척을 수행하고, 피페리딘과 N,N-디메틸포름아미드의 2:8 혼합물로 처리함으로써 Fmoc 기를 제거하였다 (1 회는 1 분 동안, 및 2 회는 10 분 동안). Fmoc-Val-OH (14.3 mg, 42.1  $\mu\text{mol}$ ) 을 N,N-디메틸포름아미드 중 HOBt (5.7 mg, 42.1  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC (6.7  $\mu\text{l}$ , 42.1  $\mu\text{mol}$ ) 을 사용하여 1.5 시간 동안 커플링시켰다. 통상적인 방법으로 Fmoc 기를 제거하고, 실시예 4 로부터 수득된 Fmoc-Arg(MIS)-OH (15.8 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ ) 를 N,N-디메틸포름아미드 중 PyBOP (13.7 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ ), HOAt (3.6 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA (13.4  $\mu\text{l}$ , 78.9  $\mu\text{mol}$ ) 를 사용하여 90 분 동안 커플링시켰다. 반응되지 않는 아민을 캡핑 (capping) 하기 위해, DMF 중 아세트산 무수물 (50 당량) 및 DIPEA (50 당량) 으로 25 분 동안 처리함으로써 수지를 아세틸화시키고, Fmoc 기를 제거하였고, Fmoc 제거에 앞서 수지의 아세틸화를 포함하는 동일한 과정을 3 회 더 반복하였다. 마지막 Fmoc 의 제거 후, N,N-디메틸포름아미드 중 PyBOP (18.3 mg, 35  $\mu\text{mol}$ ), HOAt (4.8 mg, 35  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA (17.9  $\mu\text{l}$ , 105.2  $\mu\text{mol}$ ) 를 사용하여 30 분 동안 Fmoc-Phe-OH (13.6 mg, 35  $\mu\text{mol}$ ) 를 커플링시켰다. Fmoc 기를 제거하고, 생성된 자유 아미노기를 상기 기재된 바와 동일한 방법으로 아세틸화시켰다. 이에 따라 수득되는 보호된 수지-결합 펩티드 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지를, N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 내 건조시킨 후, 5 개의 분취량으로 나누었다.
- [0227] 한 분취량은 이 실시예의 목표 화합물의 제조에 사용하고, 다른 분취량은 예를 들어 실시예 9 의 제거 검정을 위한 출발 물질로서 사용하였다.
- [0228] 따라서, 한 분취량을 디클로로메탄으로 팽윤시키고, TFA, 디클로로메탄, TIS 및 물 (2:93:2.5:2.5) 의 혼합물 1.5 ml 로 20 분 동안 처리하여, 수지로부터 보호된 펩티드를 분해시켰다. 수지를 여과하고, 수집된 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, DIPEA (80  $\mu\text{l}$ , TFA 의 당량 당 1.2 당량) 를 첨가함으로써 중성화시켰다. 용매를 진공 내에서 제거하였다. 물 및 아세트니트릴의 첨가 후, 용액을 감압하에 동결건조시켜, Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 2) 를 수득하였다.
- [0229] 생성물을 LC-MS 및 HRMS (C1) 로 분석하였다: m/z  $\text{C}_{80}\text{H}_{107}\text{N}_{23}\text{O}_{15}\text{S}_4$  [M + Na] $^+$  에 대한 계산치 1780.7092, 측정치

1780.7152.

[0230] **실시예 6: Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 4) 의 제조**

[0231] 지버 아미드 수지 (70 mg, 0.40 mmol/g) 를 폴리에틸렌 여과 디스크가 갖춰진 2 ml 폴리프로필렌 시린지에 넣었다. 수지를 디클로로메탄으로 팽윤시키고, 디클로로메탄 및 N,N-디메틸포름아미드로의 세척을 수행하고, Fmoc 기를 제거하였다. N,N-디메틸포름아미드 중 PyBOP (58.3 mg, 112 μmol), HOAt (15.2 mg, 112 μmol) 및 DIPEA (57.4 μl, 336 μmol) 를 사용하여, Fmoc-Gly-OH (33.3 mg, 112 μmol), Fmoc-Ala-OH (34.9 mg, 112 μmol) 및 Fmoc-Trp(Boc)-OH (59.0 mg, 112 μmol) 를 1.5 시간 동안 순차적으로 커플링시켰다. 수지를 두 개의 동일한 부분으로 나누었다. 한 부분은 이 실시예의 목표 화합물의 제조에 사용하고, 다른 부분은 Z-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> 의 제조에 사용하였다 (실시예 8.2 참조).

[0232] 따라서, N,N-디메틸포름아미드 중 PyBOP (29.2 mg, 56 μmol), HOAt (7.6 mg, 56 μmol) 및 DIPEA (28.7 μl, 168 μmol) 를 사용하여, Z-Arg(MIS)-OH (28.9 mg, 56 μmol) 을 한 수지 부분과 커플링시켰다. 이에 따라 수득된 수지-결합 펩티드 Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지를, N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 디에틸에테르로 세척하고, 진공 내 건조시킨 후, 4 mg 의 분취량으로 나누었다. 한 분취량은 이 실시예의 목표 화합물의 제조에 사용하고, 다른 분취량은 예를 들어 실시예 19 의 제거 검정을 위한 출발 물질로서 사용하였다.

[0233] 따라서, 한 분취량을 디클로로메탄으로 팽윤시키고, TFA, 디클로로메탄, TIS 및 물 (2:93:2.5:2.5) 의 혼합물 1.5 ml 로 20 분 동안 처리하여, 수지로부터 보호된 펩티드를 분해시켰다. 수지를 여과하고, 수집된 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, DIPEA (80 μl, TFA 의 당량 당 1.2 당량) 를 첨가함으로써 중성화시켰다. 용매를 진공 내에서 제거하였다. 물 및 아세트니트릴의 첨가 후, 용액을 감압하에 동결건조시켜, Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> 를 95 % 의 순도 (HPLC 에 의함) 로 수득하였다. 수득된 생성물을 LC-MS 로 분석하였다.

[0234] **실시예 7: MIS-Ala-OMe 의 제조**

[0235] H-Ala-OMe (95 mg, 0.68 mmol, 1 당량) 을 건조 디클로로메탄에 용해시키고, DIPEA (3 당량) 을 첨가하였다. 건조 디클로로메탄 중 실시예 2 로부터 수득된 MIS-Cl (200 mg, 1.2 eq) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 통상적인 방법으로 마무리하여, 85.4 mg (40%) 의 MIS-Ala-OMe 를 수득하였다.

[0236] **실시예 8: Pbf 보호된 비교 화합물의 제조**

[0237] 8.1 Ac-Phe-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Val-NH<sub>2</sub> (서열 번호 2) 의 제조

[0238] Fmoc-Arg(MIS)-OH 를 Fmoc-Arg(Pbf)-OH (17.1 mg, 26.3 μmol) 로 대체하는 것 이외에는, Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH<sub>2</sub> 의 제조와 동일한 방법을 적용하였다. 수득된 생성물을 LC-MS 및 HRMS (C1) 로 분석하였다: m/z C<sub>92</sub>H<sub>136</sub>N<sub>19</sub>O<sub>19</sub>S<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 에 대한 계산치 1938.9137, 측정치 1938.9202.

[0239] 8.2 Z-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 4) 의 제조

[0240] N,N-디메틸포름아미드 중 PyBOP (29.2 mg, 56 μmol), HOAt (7.6 mg, 56 μmol) 및 DIPEA (28.7 μl, 168 μmol) 를 사용하여, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (36.3 mg, 56 μmol) 를 실시예 6 으로부터의 다른 수지 부분과 1.5 시간 동안 커플링시켰다. Fmoc 기를 제거하고, Z-OSu (14.0 mg, 56 μmol) 및 DIPEA (35.9 μl, 210 μmol) 로 처리함으로써 자유 아민을 Z 기로 보호하였다. 이에 따라 수득되는 보호된 수지-결합 펩티드 Z-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지를 N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 내에서 건조시킨 후, 4 mg 의 분취량으로 나누었다.

[0241] 한 분취량은 이 실시예의 목표 화합물의 제조에 사용하고, 다른 분취량은 예를 들어 실시예 20 의 제거 검정을 위한 출발 물질로서 사용하였다.

[0242] 따라서, 한 분취량을 실시예 5 에 기재된 바와 동일한 방법으로 분해시켰다. Z-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> 를 96% 순도 (HPLC 에 의함) 로 수득하였다. 생성물을 LC-MS 로 분석하였다.

- [0243] 8.3 Pbf-Ala-OMe 의 제조
- [0244] MIS-C1 대신 Pbf-C1 (1.2 당량) 인 것을 제외하고는, 실시예 7 과 유사하게 제조를 수행하였다. 수율: 209 mg (82%) 의 Pbf-Ala-OMe.
- [0245] **실시예 9 내지 12: MIS 대 Pbf 보호된, 수지-결합 펩티드의 제거 검정**
- [0246] 일반적인 방법
- [0247] 보호된 수지-결합 펩티드 (3 mg) 를 분해 용액 (50  $\mu$ l) 로 처리하였다. 분해 시간 후, 용액을 물 (4 ml) 내로 부었다. 이후, TFA 및 디클로로메탄을 증발시켰다. 생성된 수용액을 디클로로메탄 (각각 1 ml) 으로 6 회 세척하고, 감압 하에 동결 건조시켰다. 생성된 고체를 HPLC ( $\lambda = 220$  nm) 및 ESMS 또는 MALDI-TOF 로 분석하였다.

**표 1**

[0248] 실시예 9 내지 12 와 분해 용액 TFA/DCM/TIS/물 (50:45:2.5:2.5) (제거제로서 TIS 및 물)

실시예	보호된 수지 결합 펩티드	분해 시간	Ac-Phe-Arg-Arg-Arg-Arg-Val-NH <sub>2</sub> (서열 번호 2)
9	a	30 분	100 %
10	a	60 분	100 %
11	b	30 분	4 %
12	b	60 분	38 %

- [0249] a = 실시예 5 로부터 수득되는 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1).
- [0250] b = 실시예 8.1 (비교예) 로부터 수득되는 Ac-Phe-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1).
- [0251] DCM = 디클로로메탄.
- [0252] **실시예 13 내지 15: 상이한 제거제와 MIS 보호된 수지-결합 펩티드의 제거 검정**
- [0253] 실시예 9 내지 12 에 기재된 바와 같은 일반적인 과정이 뒤따른다. 실시예 5 로부터 수득되는, 보호된 수지-결합 펩티드 Ac-Phe-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Arg(MIS)-Val-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 1) 를 사용하였다. 분해 시간은 60 분이였다. TFA 의 혼합물, 디클로로메탄 및 제거제 (50:40:10) 를 분해 용액으로서 사용하였다.
- [0254] 시험된 제거제는 3,4-디메톡시페놀 (실시예 13), 1,3,5-트리메톡시-벤젠 (TMB) (실시예 14) 및 3,5-디메톡시페놀 (실시예 15) 였다.
- [0255] 결과로서, MIS-OH 의 양은 실시예 9 와 비교하여 10 배 초과로 감소했고, 이 경우, 물 (2.5%) 및 TIS (2.5%) 를 제거제로서 사용하였다. Tmb 의 경우에는, 심지어 40 배 초과로의 감소를 관찰하였다.
- [0256] **실시예 16 및 17: MIS 대 Pbf 보호된, 수지-결합 Trp-함유 펩티드의 제거 검정**
- [0257] 실시예 9 내지 12 에 기재된 바와 같은 일반적인 과정이 뒤따른다. 생성된 미정제물을 LC-MS 로 분석하고, 이의 순도를 HPLC ( $\lambda = 220$  nm) 로 분석하였다.
- [0258] 생성된 미정제물의 순도는, Pbf 보호된 출발 물질과 비교하여 MIS 보호된 출발 물질에 대하여 더 높다. 보호된 펩티드 c 및 d 모두의 경우에서, 형성된 생성물에서 원치 않는 Trp 알킬화 또는 술폰화가 관찰되지 않았다.

**표 2**

[0259]

실시예 16 및 17 과; 분해 용액 TFA/DCM/TMB (50:40:10) (제거제로서 TMB)

실시예	보호된, 수지 결합 펩티드	분해 시간	Z-Arg-Trp-Ala-Gly-NH <sub>2</sub> (서열 번호 4)
16	c	60 분	83.5 % <sup>*</sup>
17	d	60 분	63.4 % <sup>*</sup>

[0260]

c = 실시예 6 으로부터 수득되는 Z-Arg(MIS)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 3).

[0261]

d = 실시예 8.2 (비교예) 로부터 수득되는 Z-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Ala-Gly-NH-잔텐-3-일옥시-메리필드 수지 (서열 번호 3)

[0262]

DCM = 디클로로메탄 - TMB = 1,3,5-트리메톡시벤젠 - 생성된 미정제물에서 <sup>\*</sup> Z-Arg(MIS)-Trp-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 4) 는 검출되지 않음 (LC-MS 에 의함) - 생성된 미정제물에서 <sup>\*</sup> 20.4 % 의 Z-Arg(Pbf)-Trp-Ala-Gly-NH<sub>2</sub> (서열 번호 4) 는 검출됨 (HPLC 에 의함).

[0263]

**실시예 18 내지 20: N<sup>α</sup>-아미노 보호기로서 MIS 대 Pbf 의 제거 검정**

[0264]

보호된 아미노산을 실온에서 분해 용액으로 처리하고, 탈보호 후 TLC 를 수행하였다.

[0265]

MIS 제거는 약간 더 빠르고, 5 분 후 카이저 (Kaiser) 시험에 양성을 나타내는 반면, Pbf 의 경우 다음 조절에서 (10 분) 카이저 시험에 양성이다.

**표 3**

[0266]

실시예 18 내지 20 과; 분해 용액 TFA/디메틸 술파이드 (90:10) (제거제로서 디메틸 술파이드)

실시예	보호된 펩티드	분해 시간	H-Ala-OMe <sup>*</sup>
18	e	5 분	검출
19	f	5 분	비검출
20	f	10 분	검출

[0267]

e = 실시예 7 로부터 수득되는 MIS-Ala-OMe.

[0268]

f = 실시예 8.3 (비교예) 로부터 수득되는 Pbf-Ala-OMe.

[0269]

<sup>\*</sup> H-Ala-OMe 의 존재 또는 결여가 카이저 시험에 의해 검출됨.

**서열 목록**

<110> Lonza AG

<120> Indolesulfonyl protecting groups for protection of guanidino and amino groups

<130> LP2142PC00

<160> 8

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <400> 1  
 Phe Arg Arg Arg Arg Val  
     1                    5  
 <210> 2  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)  
 <223> ACETYLATION  
  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (6)  
 <223> AMIDATION  
 <400> 2  
 Phe Arg Arg Arg Arg Val  
     1                    5  
 <210> 3  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <400> 3  
 Arg Trp Ala Gly  
     1  
 <210> 4  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)  
 <223> BLOCKED

<220><221> MOD\_RES  
 <222> (4)  
 <223> AMIDATION  
 <400>  
 4  
 Arg Trp Ala Gly  
 1  
 <210> 5  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (1)  
 <223> ACETYLATION  
 <400> 5  
 Phe Arg Gly Ala Val  
 1 5  
 <210> 6  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (5)  
 <223> AMIDATION  
 <400> 6  
 Phe Arg Gly Ala Val  
 1 5  
 <210> 7  
 <211>  
 > 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MOD\_RES  
<222> (6)  
<223> N-epsilon-tetradecanoyl  
<400> 7  
Arg Gly Ala Gly Gly Lys Ala Gly Gly  
1 5  
<210> 8  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic construct  
<400> 8  
Arg Arg Arg Arg Val  
1 5