

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07K 5/10
A61K 37/02
C07K 7/06

(45) 공고일자 2001년04월 16일
(11) 등록번호 10-0286242
(24) 등록일자 2001년01월 11일

(21) 출원번호	10-1994-0704157	(65) 공개번호	특 1995-0701644
(22) 출원일자	1994년 11월 19일	(43) 공개일자	1995년 04월 28일
번역문제출일자	1994년 11월 19일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 93/01138	(87) 국제공개번호	WO 93/23424
(86) 국제출원일자	1993년 05월 10일	(87) 국제공개일자	1993년 11월 25일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남		

(30) 우선권주장 7/885788 1992년05월20일 미국(US)
7/985696 1992년11월25일 미국(US)

(73) 특허권자 바스프 악티엔게젤샤프트 스타르크, 카르크

(72) 발명자 독일 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38
하우프트, 안드레아스
독일연방공화국 데-6700 루드빅샤펜 가이벨스트라쎄 66
엠링, 프란쯔
독일연방공화국 데-6700 루드빅샤펜 리메스스트라쎄 2
로메르달, 신시아

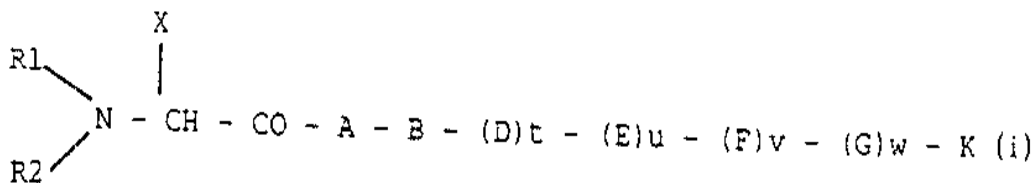
(74) 대리인 미합중국 0177 매사추세츠주 웨이랜드 코시츠크에이트 로드 260
주성민

심사관 : 한현숙

(54) 돌라스타틴 유도체

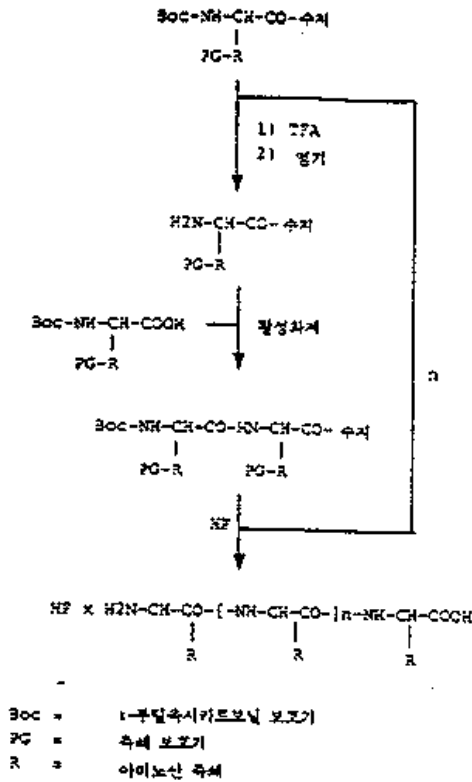
요약

본 발명은 하기 일반식(1)의 신규 펩티드 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.



식 중, R¹, R², A, B, D, E, F, G, K, X, t, u, v 및 w는 명세서에 설명된 바와 같다. 신규 물질은 항종양 효능을 갖는다.

제1도 : 중합체 지지체 상의 Boc 보호기 기술



명세서

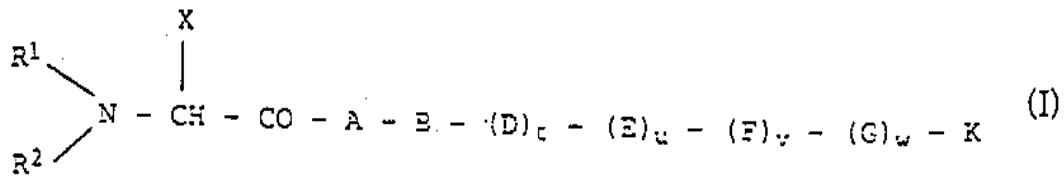
[발명의 명칭]

돌라스타틴 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 돌라스타틴-10 및 -15(1989년 11월 7일자 출원된 미합중국 특허 제4,879,278호; 1989년 3월 28일자 출원된 동 제4,816,444호)에 비하여 종양성 질환의 치료에서 잠재적으로 개선된 치료 용도를 제공하는 신규 펩티드 및 그의 유도체에 관한 것이다. 또한, 드문 천연 자원으로부터 어렵게 정제되어야 하는 돌라스타틴-10 및 -15와는 달리, 본 발명의 화합물은 하기에 상술되는 바와 같이 편리하게 합성될 수 있다. 또한, 돌라스타틴-10은 산에 불안정하다. 구조에 있어서의 작은 변화도 활성의 완전한 손실을 초래할 수 있는 것으로 기록되었다(Biochemical Pharmacology, 제40권, 제8호, 페이지 1859-64, 1990).

본 발명의 화합물에는 하기 일반식 (I)의 신규 펩티드 및 생리학적으로 허용 가능한 산과의 염이 포함된다.



상기 식 중, R¹은 알콕시, 바람직하게는 C₁₋₄; 알킬, 바람직하게는 C₁₋₇; 시클로알킬, 바람직하게는 C₃₋₆; 알킬설포닐, 바람직하게는 C₁₋₆; 플루오로알킬, 바람직하게는 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필; 트리플루오로아세틸; 아미디노; 우레일; 피페리디노설포닐; 몰폴리노설포닐; 벤질옥시카르보닐; 알킬옥시카르보닐, 바람직하게는 C₁₋₄; 알킬, 바람직하게는 C₁₋₅로 치환될 수 있는 아미노설포닐; 히드록시; 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), -N(CH₃)₂, 니트로, 할로겐 및 CF₃에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 아릴설포닐; 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), 알콕시(바람직하게는 C₁₋₄), 니트로, 할로겐 및 CF₃에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤질; 또는 NR₃R₄(여기서, R³ 및 R⁴는 각각 수소 또는 알킬(바람직하게는 C₁₋₄)일 수 있음)이고;

R²는 수소; 알킬, 바람직하게는 C₁₋₄; 플루오로알킬, 바람직하게는 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플

루오로에틸, 플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필; 시클로알킬, 바람직하게는 C₃₋₇; 아실, 바람직하게는 C₁₋₈; 니트로, 할로겐 CF₃, 알킬(바람직하게는 C₁₋₄) 및 알콕시(바람직하게는 C₁₋₄)로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤조일 또는 벤질이며;

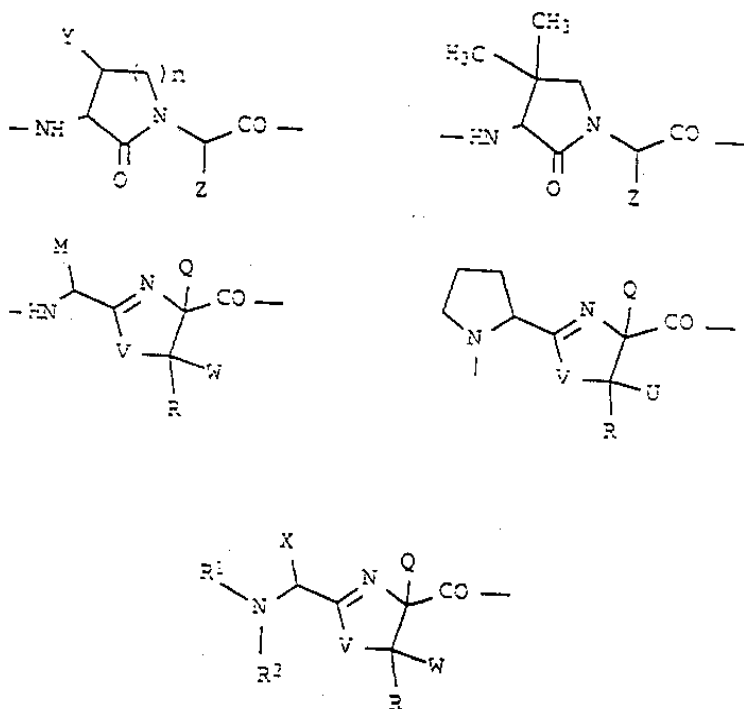
R¹-N-R²는 함께 프탈이미도, 비치환되거나, 또는 페닐, 벤질, 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), N(CH₃)₂, 니트로, 티에닐, CONH₂ 및 COOEt로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 5원 또는 6원 헤테로사이클일 수 있고;

A는 발릴, 이소로이실, 로이실, 알로-이소로이실, α-아미노이소부타노일, 3-tert-부틸알라닐, 2-tert-부틸글리실, 3-시클로헥실알라닐, 2,4-디아미노부타노일, 오르니틸, 리실, 2-에틸글리실, 2-시클로헥실글리실, 리실 또는 아르기닐 잔기이고;

B는 N-알킬-발릴, -로이실, -이소로이실, -2-tert-부틸글리실, -3-tert-부틸알라닐, -3-시클로헥실알라닐, -페닐알라닐, -2-에틸글리실, -노르로이실 또는 -2-시클로헥실글리실 잔기이고, 여기서 N-알킬은 바람직하게는 N-메틸 또는 N-에틸이며;

D, E, F 및 G는 프롤릴, 호모-프롤릴, 히드록시프롤릴, 티아졸리딘-4-카르보닐, 1-아미노펜틸-1-카르보닐, 발릴, 2-tert-부틸글리실, 이소로이실, 로이실, 3-시클로헥실알라닐, 페닐알라닐, N-메틸페닐알라닐, 테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐, 3-티아졸릴알라닐, 3-티에닐알라닐, 히스티딜, 1-아미노인돌-1-카르보닐, 2,4-디아미노부타노일, 아르기닐, 3-피리딜알라닐, 3-tert-부틸알라닐, 2-시클로헥실글리실, 리실, 노르로이실 및 3-나프틸알라닐 잔기이고;

X는 수소, 알킬(바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅), 시클로알킬(바람직하게는 시클로헥실), -CH₂-시클로헥실 또는 아릴알킬(바람직하게는 벤질 또는 펜에틸)이며; A 및 B가 함께, F 및 G가 함께, R¹R²N-CHX-CO 및 A가 함께, E 및 F가 함께, 단독으로 또는 짝을 이루어



일 수 있고 [여기서,

Y는 수소 또는 저급 알킬(바람직하게는 메틸 또는 에틸)이고;

Z는 수소 또는 저급 알킬(바람직하게는 C₁₋₅)이며;

n은 1,2 또는 3이고;

V는 산소 또는 황이고;

M은 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), 아릴알킬(바람직하게는 벤질 또는 펜에틸), 시클로헥실 또는 -CH₂-시클로헥실이며;

Q는 수소이고;

R은 수소 또는 저급 알킬(바람직하게는 C₁₋₃)이며;

또는 R 및 Q가 함께 결합을 형성할 수 있고;

U는 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), 페닐 또는 시클로알킬(바람직하게는 시클로헥실)이며;

W는 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C₁₋₄) 또는 페닐임);

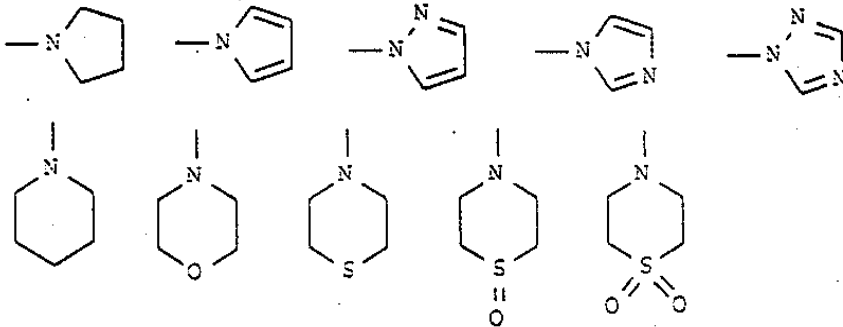
t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

K는 히드록시, 알콕시(바람직하게는 C₁₋₄), 페녹시, 벤질옥시, 또는 치환 또는 비치환된 아미노 부분이며;

단, t, u, v 및 w가 0일 경우, K는 히드록시, 알콕시, 벤질옥시 또는 페녹시 부분이 아니고; 또한 t, u 및 v가 0일 경우, K는 히드록시 또는 알콕시 부분이 아니다.

또한 본 발명은 일반식(1)의 화합물의 제조 방법, 이들 화합물 및 제약적으로 허용 가능한 담체로 이루어지는 제약 조성물 및 포유류의 암을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물의 하나의 하위 군으로는 R¹-N-R²이 프탈이미도 또는 비치환되거나, 또는 페닐, 벤질, 알킬(바람직하게는 C₁₋₄), N(CH₃)₂, 니트로, 티에닐, 옥소, CONH₂ 및 COOEt로부터 독립적으로 선택될 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 일반식(1)의 화합물이 포함되고



본 발명의 화합물의 또다른 하위 군으로는 K가 일반식 R⁵-N-R⁶의 아미노 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함되며, 여기서

R⁵는 수소, 또는 히드록시, 또는 C₁₋₇-알콕시, 또는 벤질옥시, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 치환될 수 있는 C₁₋₇-알킬, 또는 C₃₋₇-시클로알킬, 또는 독립적으로 CF₃, 니트로, C₁₋₇-알킬설포닐, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 할로겐 또는 C₁₋₄-알킬일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤질이고;

R⁶는 수소, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 치환될 수 있는 C₁₋₇-알킬, 또는 C₃₋₇-시클로알킬, 또는 페닐(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤질(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 벤질옥시, 페녹시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

비페닐(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

트리페닐메틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴에틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴메틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸메틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤질옥시

또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸메틸(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피리딜(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피콜릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조티아졸릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈이소티아졸릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조피라졸릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤족사졸릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

플루오레닐(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

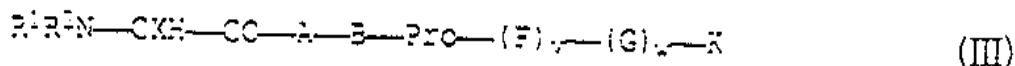
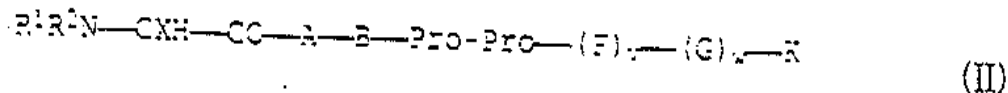
아미노플루오레닐(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피리미딜(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, COOEt, CONHBzl, CON(Bzl)₂, 시클릭계를 형성할 수 있는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

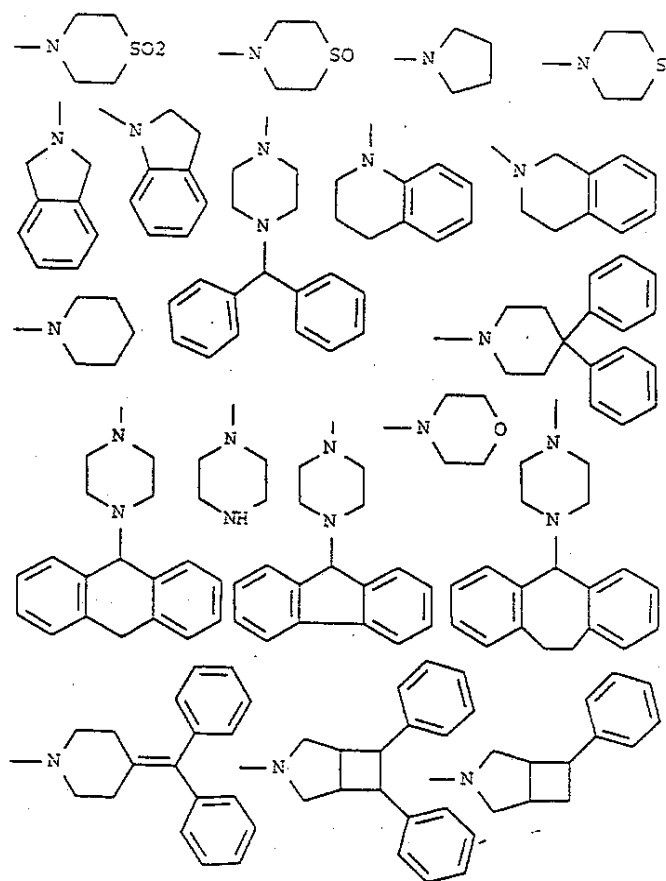
5원 헤테로아릴[독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, 시아노, COOMe, COOEt, 티오메틸, 티오에틸, 티오펜, 피콜릴, 아세틸, -CH₂-COOEt, CONH₂, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 헤테로사이클과 함께 비시클릭계를 형성하는 C₃₋₄-알킬렌기, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐(독립적으로 니트로, CF₃, 할로겐 또는 C₁₋₄-알킬일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 벤질(독립적으로 니트로, CF₃, 할로겐, C₁₋₄-알킬, 나프틸, C₁₋₇-알킬-설포닐, 페닐설포닐 또는 C₁₋₄-디알킬아미노일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음)일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음], 또는

-CHR⁷-5원 헤테로아릴(독립적으로 CF₃, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)₂, COOMe, COOEt, COOCH(CH₃)₂), CONH₂, COOBzl, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐, 벤질, 나프틸 또는 C₁₋₇-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 R⁷ = 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅-알킬, 벤질; 또는 R⁷ 및 R⁵가 함께 -(CH₂)₃- 또는 -(CH₂)₄-기를 형성함)이다.

상기 하위 군에는 t, u, v 및 w가 독립적으로 0 또는 1이고; R¹, R² 및 X가 저급 알킬이고, A 및 F가 저급 알킬 아미노산이고, B가 N-저급 알킬화 저급 알킬 아미노산이며; D, E, G 및 K가 상기한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이 포함된다. 따라서, 전술을 기본으로 하여, 일련의 상기 화합물을 하기 일반식(II) 및 하기 일반식(III)에 의해 설명할 수 있다.



본 발명의 화합물의 다른 하위 군에서 R^5-N-R^6 는 함께



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 구조를 형성할 수 있고, 여기서 상기의 군은 비치환되거나, 또는 CF_3 , 니트로, 할로겐, 옥소, 시아노, N,N-디메틸아미노, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-6} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, 헤테로사이클과 함께 비시클릭계를 형성하는 C_{3-4} -알킬렌기, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시, 나프틸, 피리미딜, $COOEt$, $COOBzl$, C_{3-6} -시클로알킬, 피롤리디닐, 피페리디닐, 티에닐, 피롤릴, $-CH_2-CO-NCH(CH_3)_2$, $-CH_2-CO-N(CH_2)_4$, $-CH_2-CO-N(CH_2)_4O$, 벤질(니트로, 할로겐, CF_3 , 티오메틸 또는 해당하는 설폭시드 또는 설폰, 티오에틸 또는 해당하는 설폭시드 또는 설폰, C_{1-4} -알킬 및 C_{1-4} -알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음) 및 페닐(니트로, 할로겐, CF_3 , 티오메틸, 티오에틸, C_{1-4} -알킬 및 C_{1-4} -알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

본 발명의 화합물의 다른 하위 군에는 예를 들어 t, u, v 및 w가 0이고 K가 히드록시, 벤족시, 페녹시 또는 알콕시 부분이 아닌 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

본 발명의 화합물의 다른 하위 군에는 예를 들어 t, u 및 v가 0이고 K가 히드록시 또는 알콕시 부분이 아닌 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

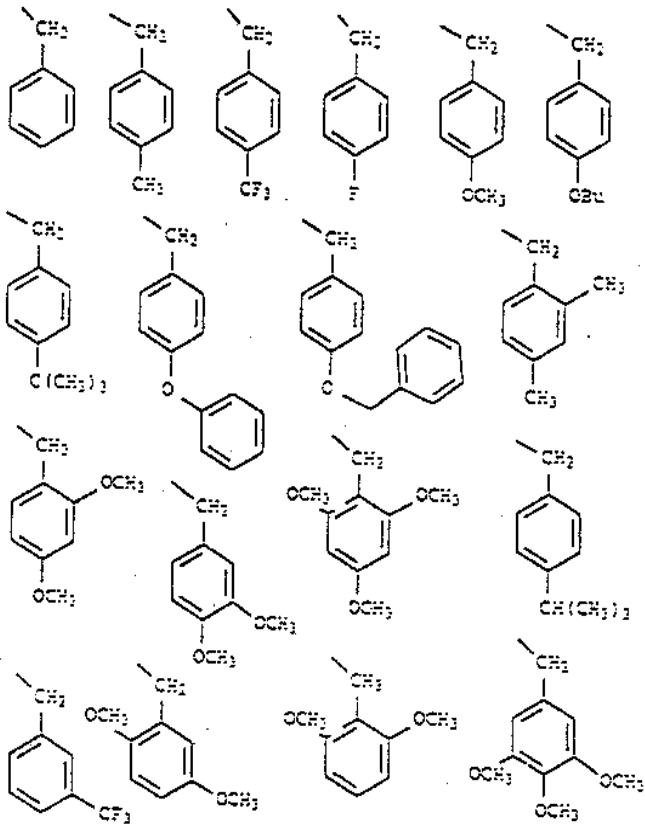
본 발명의 화합물의 또다른 하위 군에는 예를 들어 t, u, v 및 w가 1이고 K가 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

본 발명의 화합물의 또하나의 하위 군에는 예를 들어 t, u 및 v가 1이고, w가 0이며 K가 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

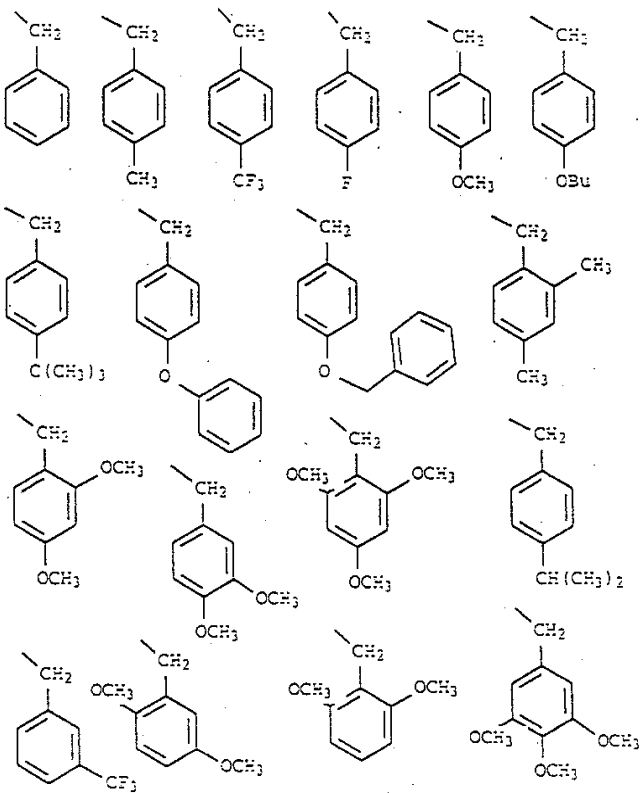
본 발명의 화합물의 또다른 하위 군에는 예를 들어 t 및 u가 1이고, v 및 w가 0이며 K가 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

바람직한 것은 치환체가 하기의 의미를 갖는 일반식(1)의 화합물이다 :

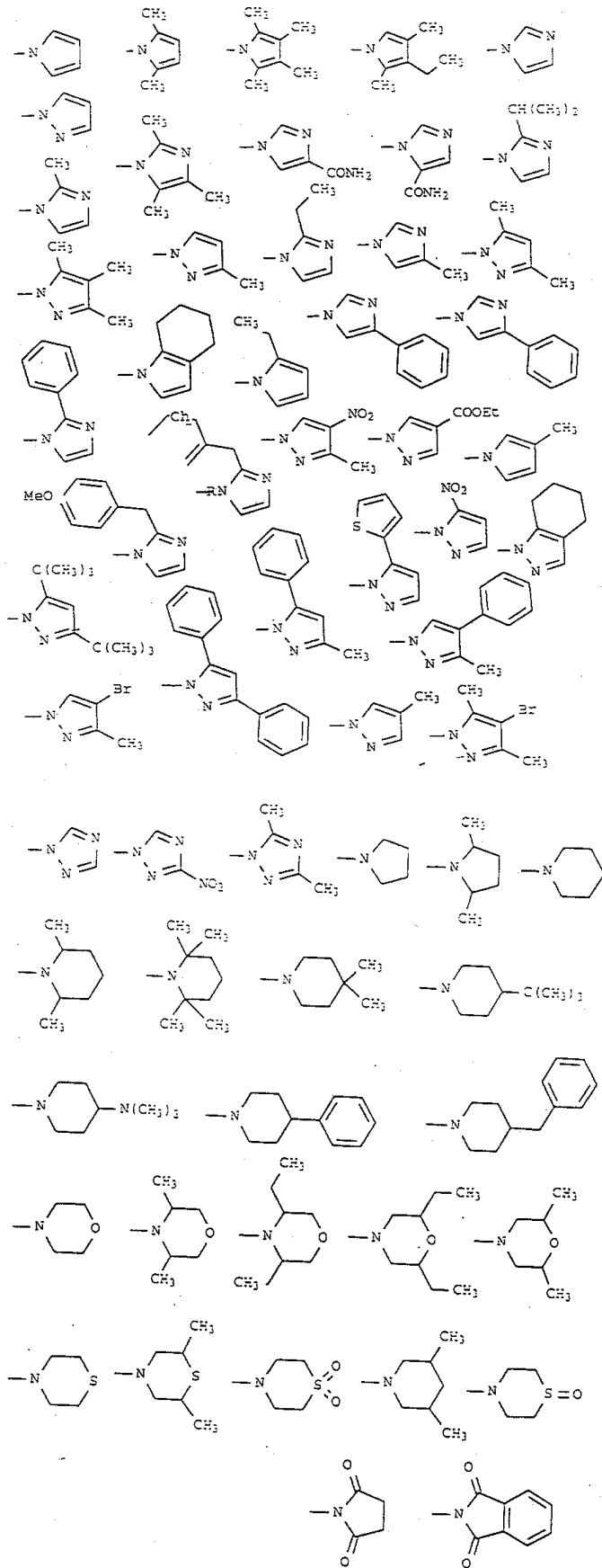
R^1 이 에틸, 메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 부틸, 펜틸, 시클로프로필, 시클로펜틸, 우레일, 메실, 토실, 나프틸설포닐, 페닐설포닐, 2,4,6-트리메틸설포닐, 벤질옥시카르보닐, tert.부틸옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 몰필리노설포닐, tert.부틸아미노설포닐, 메틸아미노설포닐, 락틸, 트리플루오로아세틸, NH_2 , $N(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N[CH(CH_3)_2]_2$, 아미디노, CH_3O- 또는 잔기



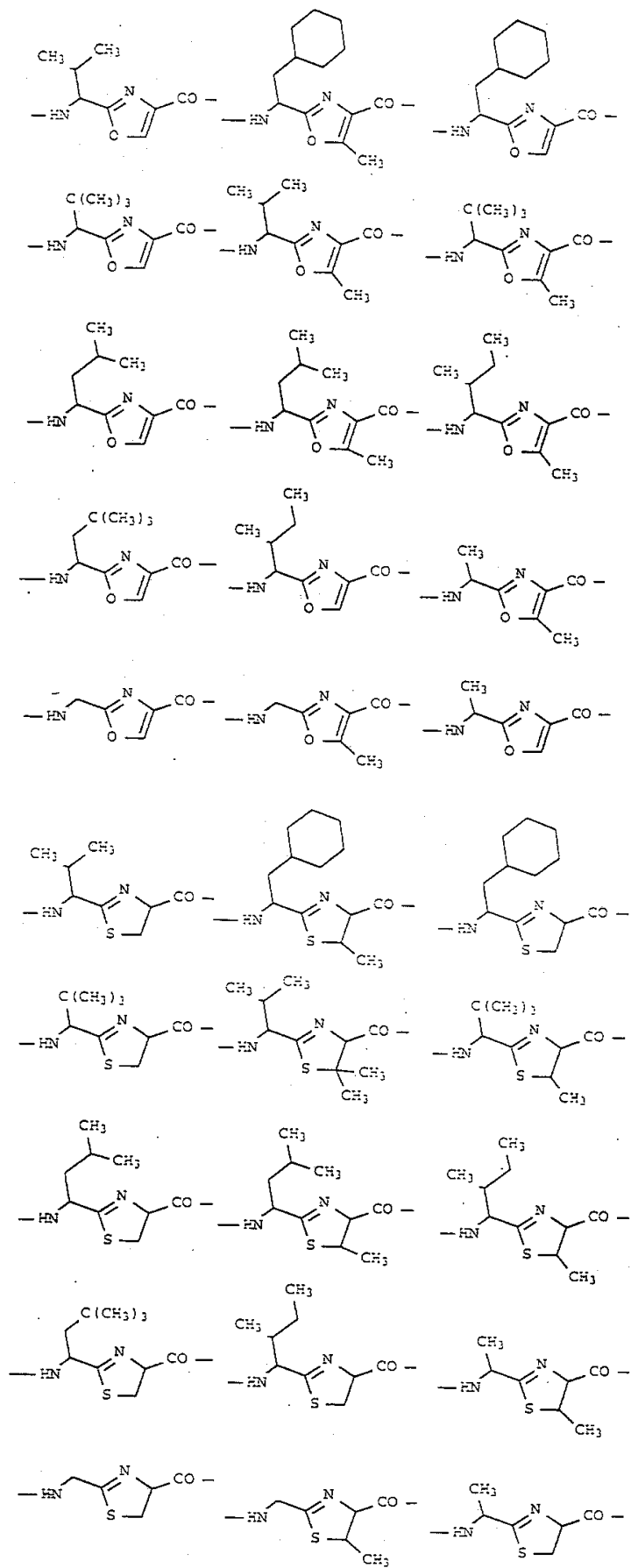
중 1개이고, R²이 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 부틸, 시클로프로필, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, (CH₃)₂CHCO-, 피발로일, 벤조일 또는 잔기

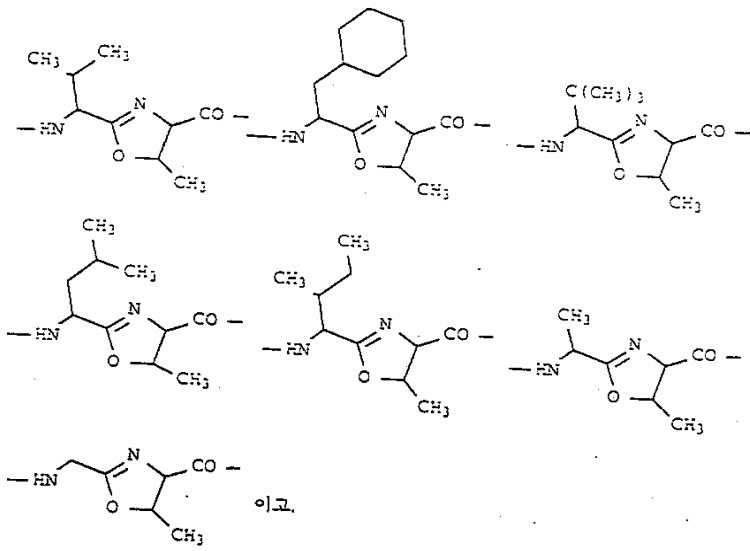


중 1개이거나, 또는 R¹-N-R²가 함께 하기 잔기

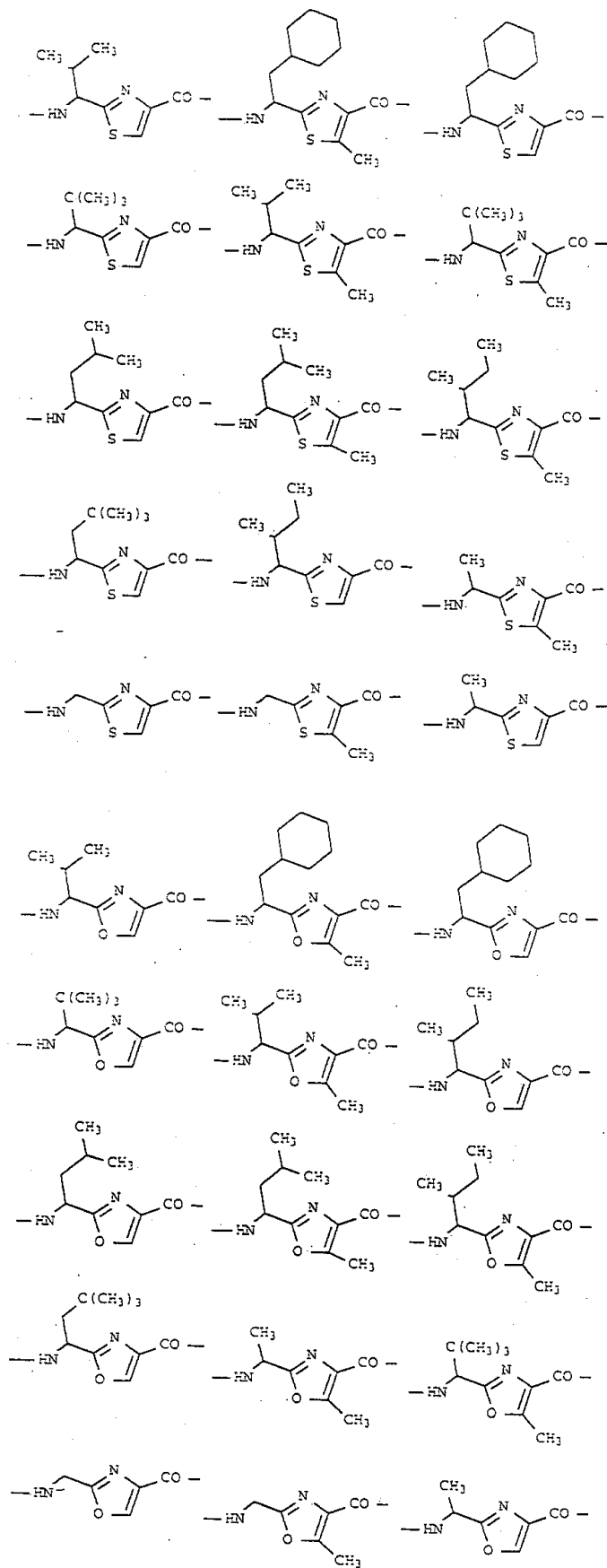


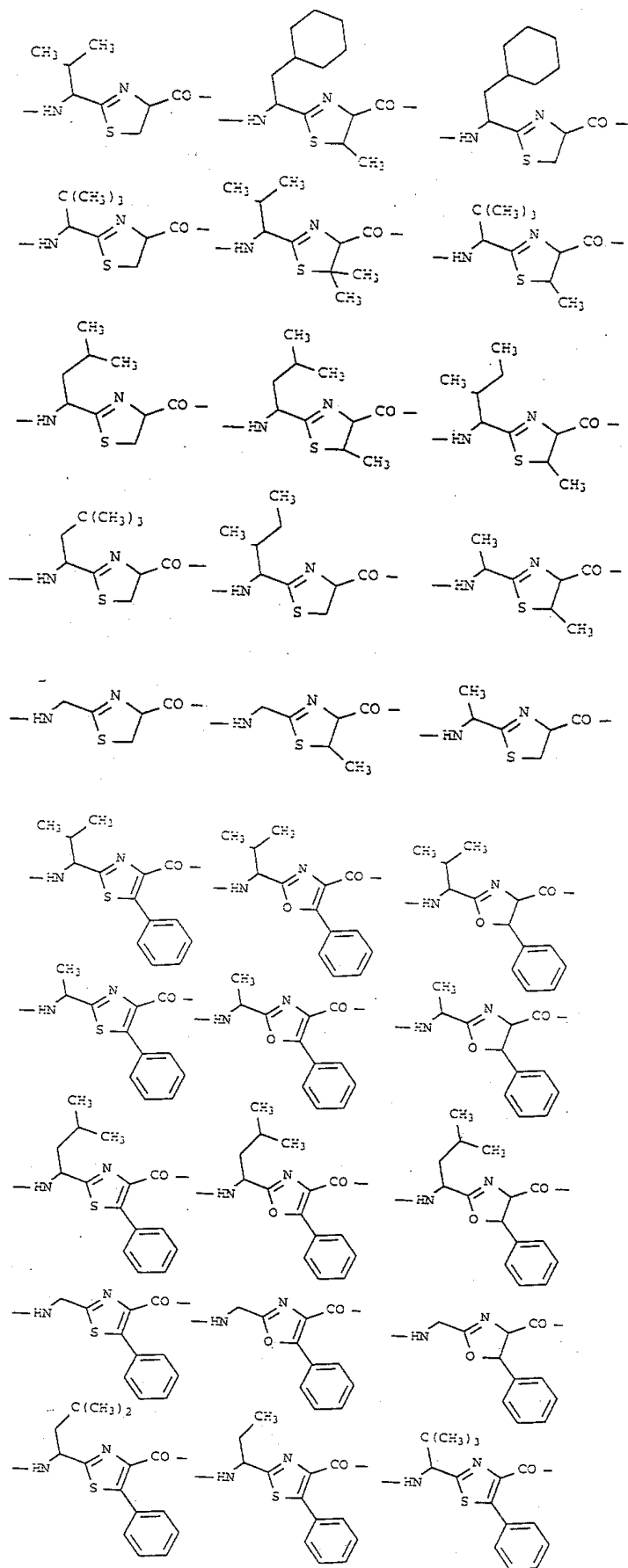
중 1개이고, A, B, D, E, F, G 및 X는 상기 의미를 갖고; t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이며; A 및 B는 함께

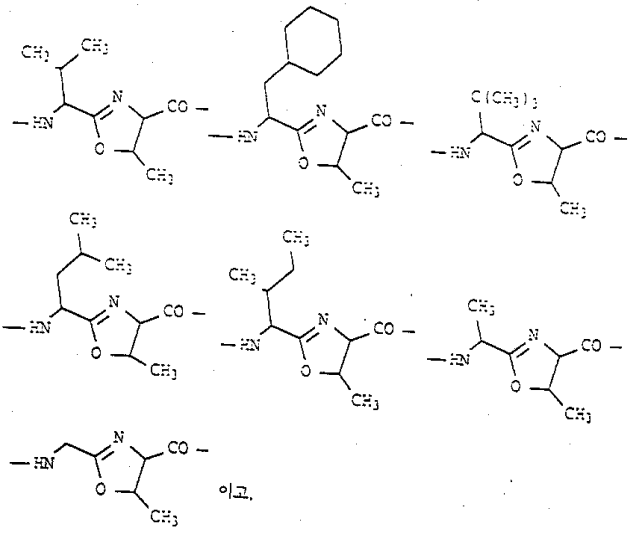




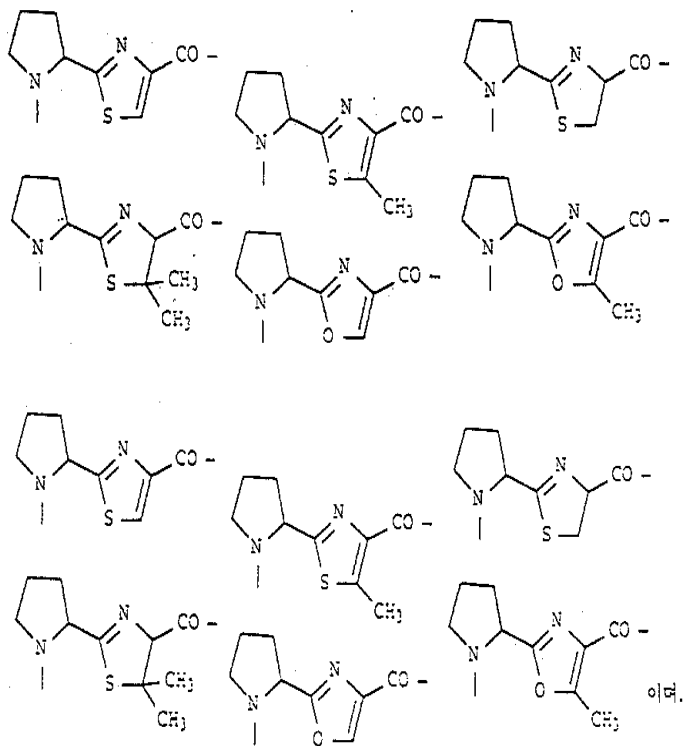
F 및 G는 함께



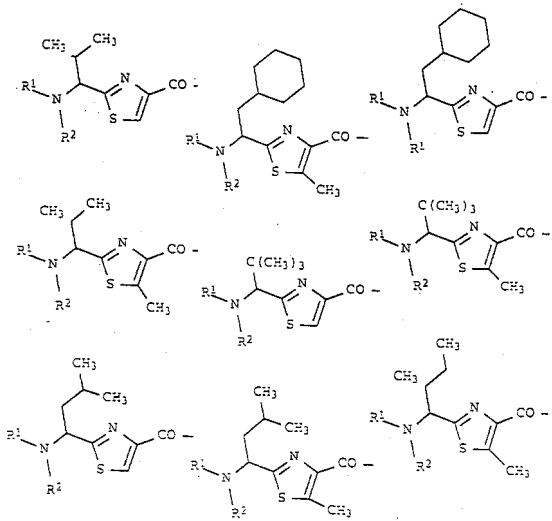


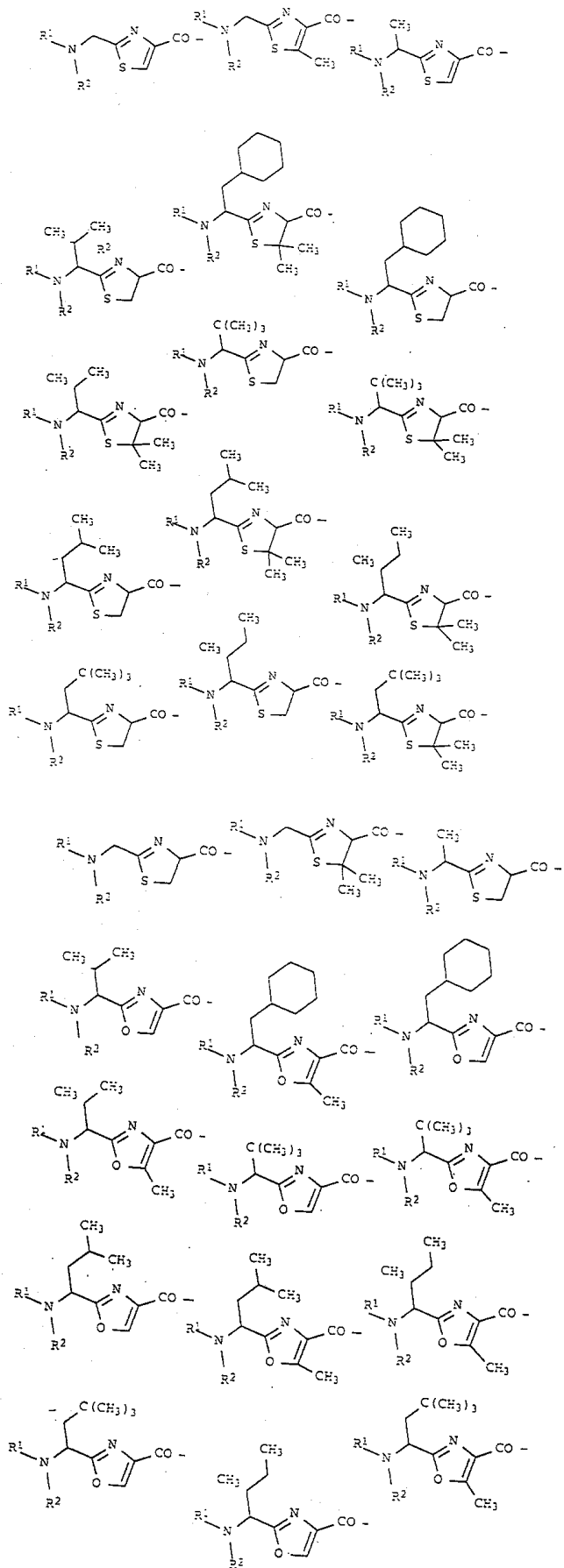


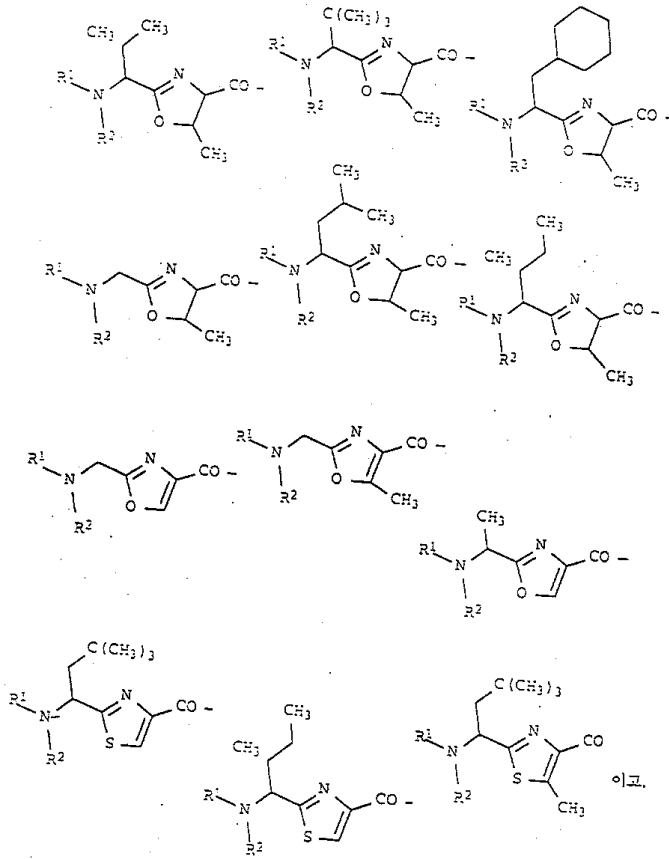
E 및 F는 함께



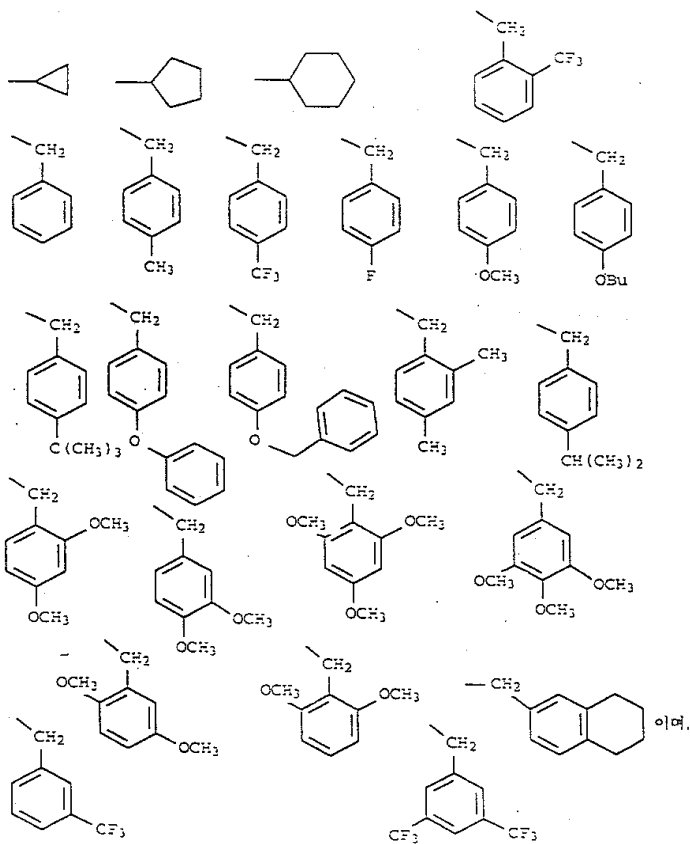
$R^1R^2N-CHX-CO$ 및 A는 함께



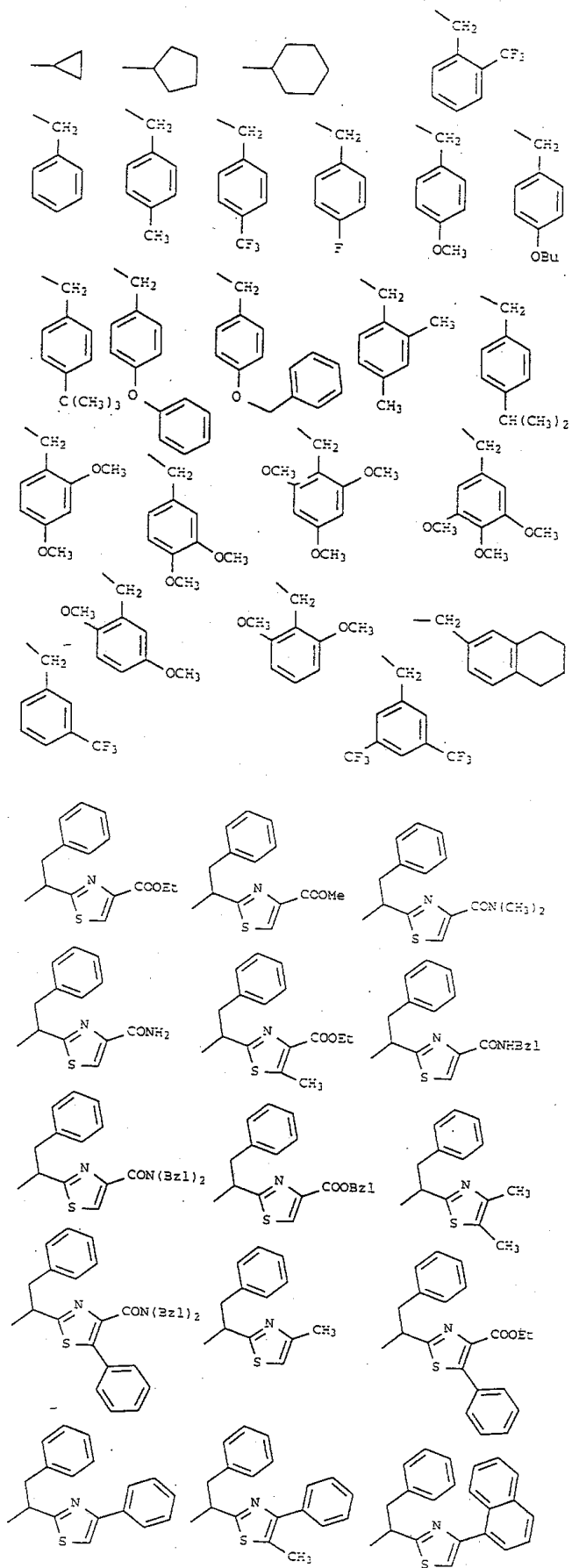


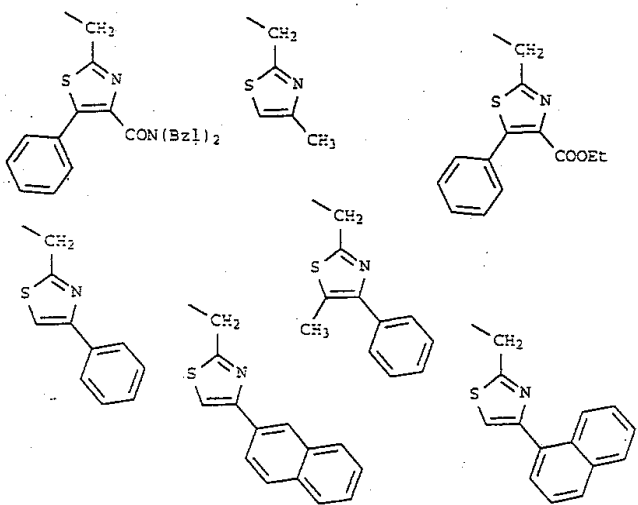
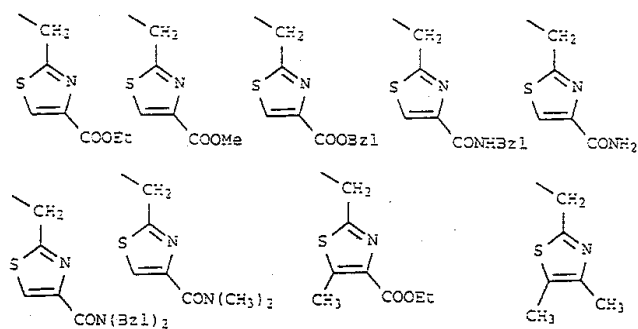
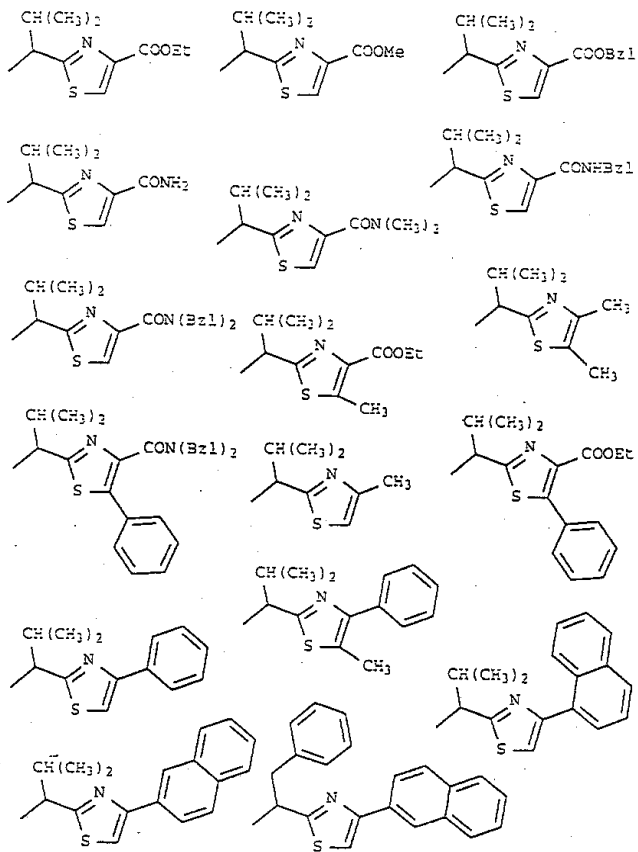


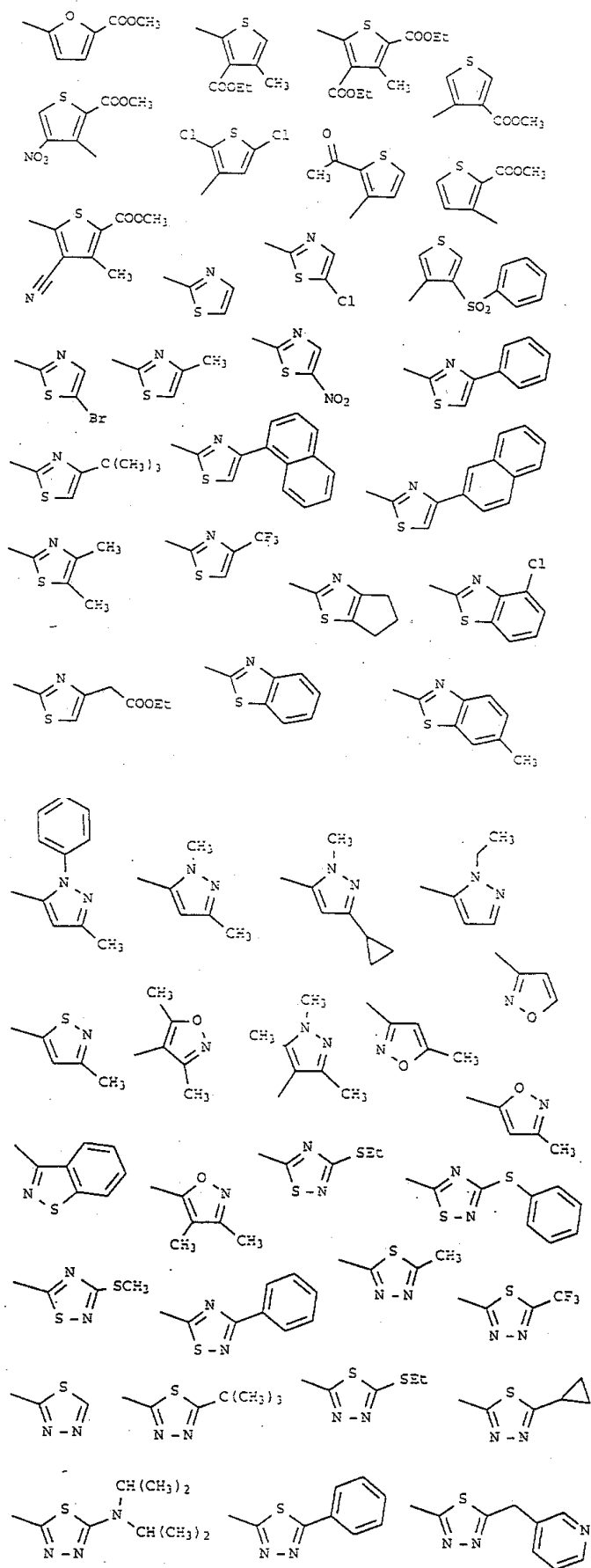
⁵는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로이소프로필, 프로필, 이소프로필 또는

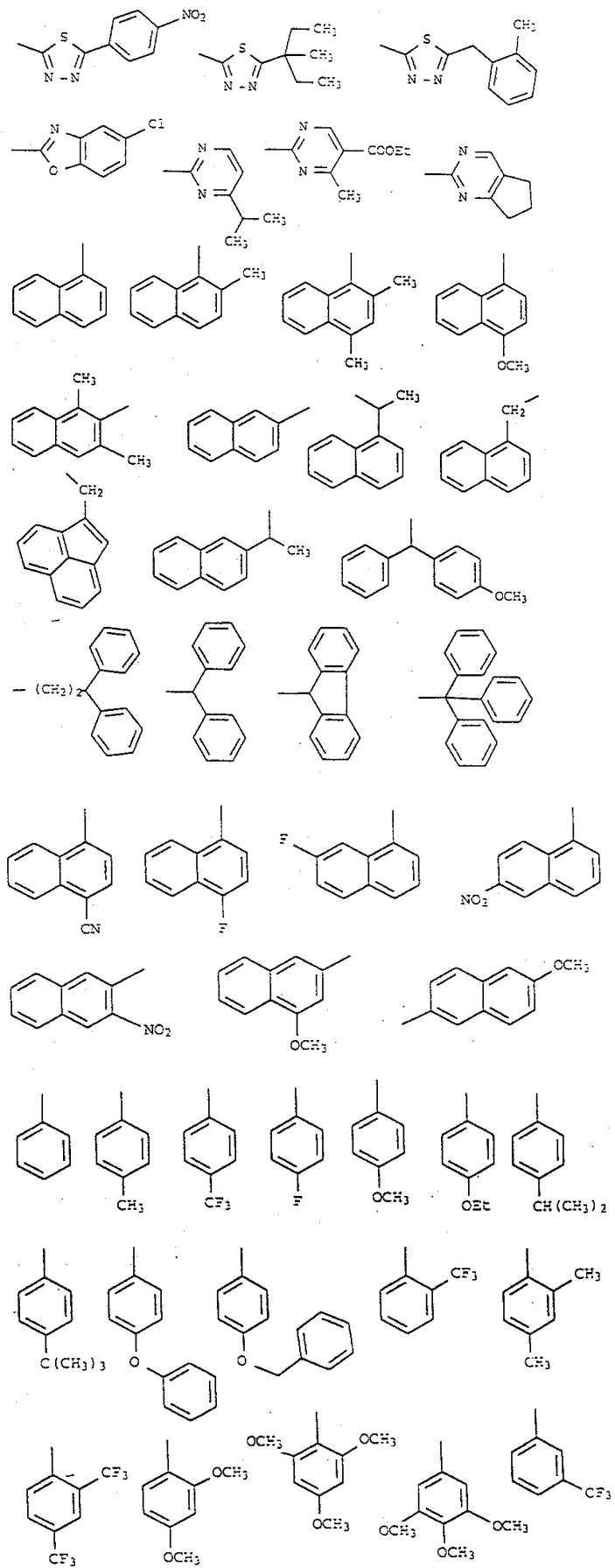


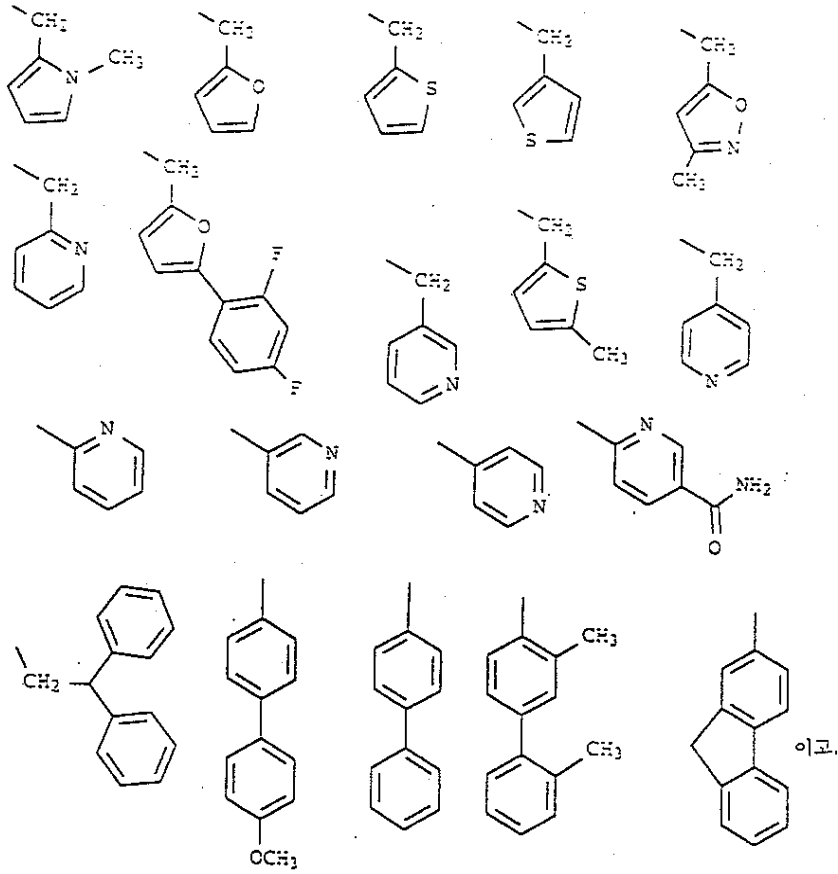
⁶는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로이소프로필, 프로필, 이소프로필, tert-부틸 또는



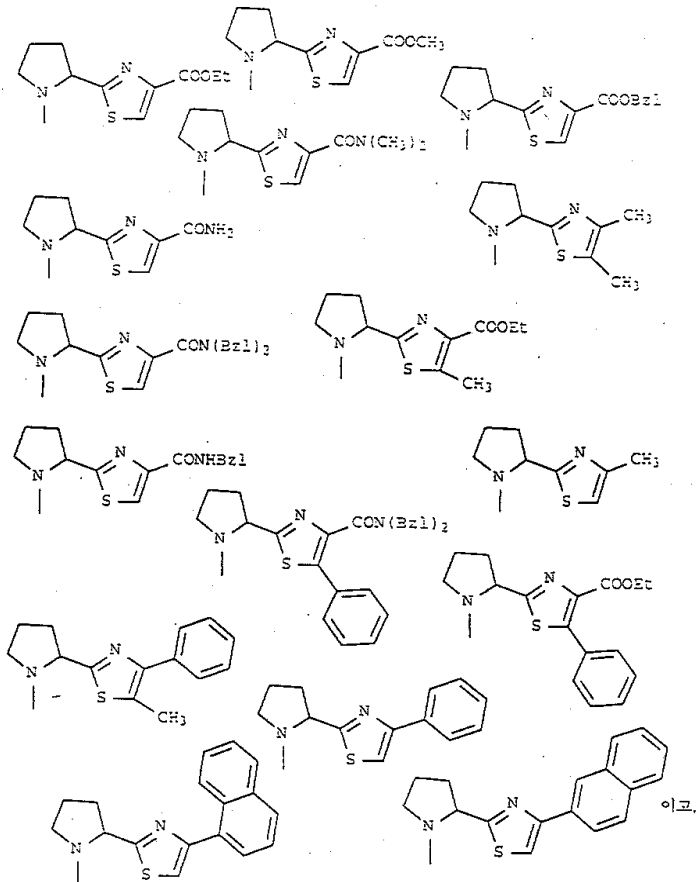




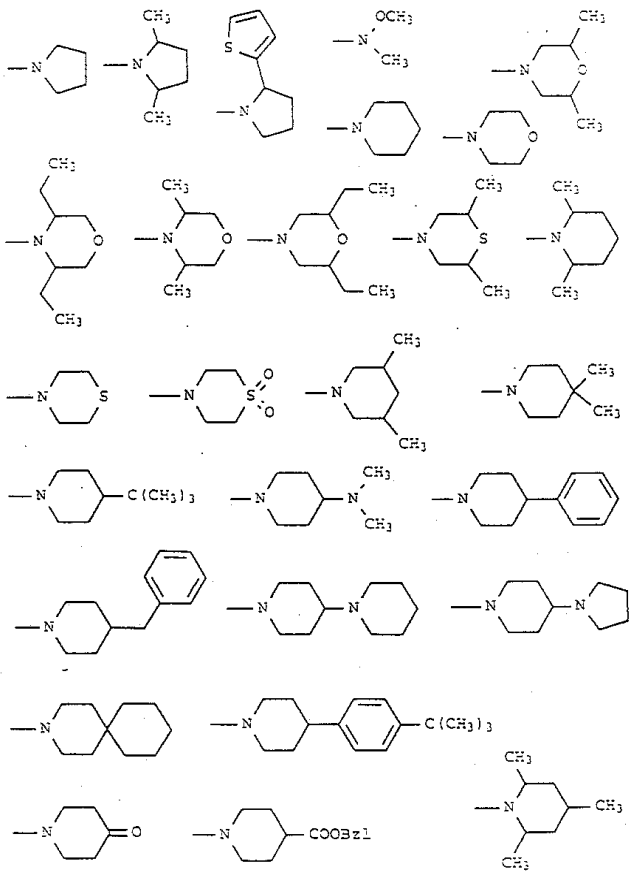


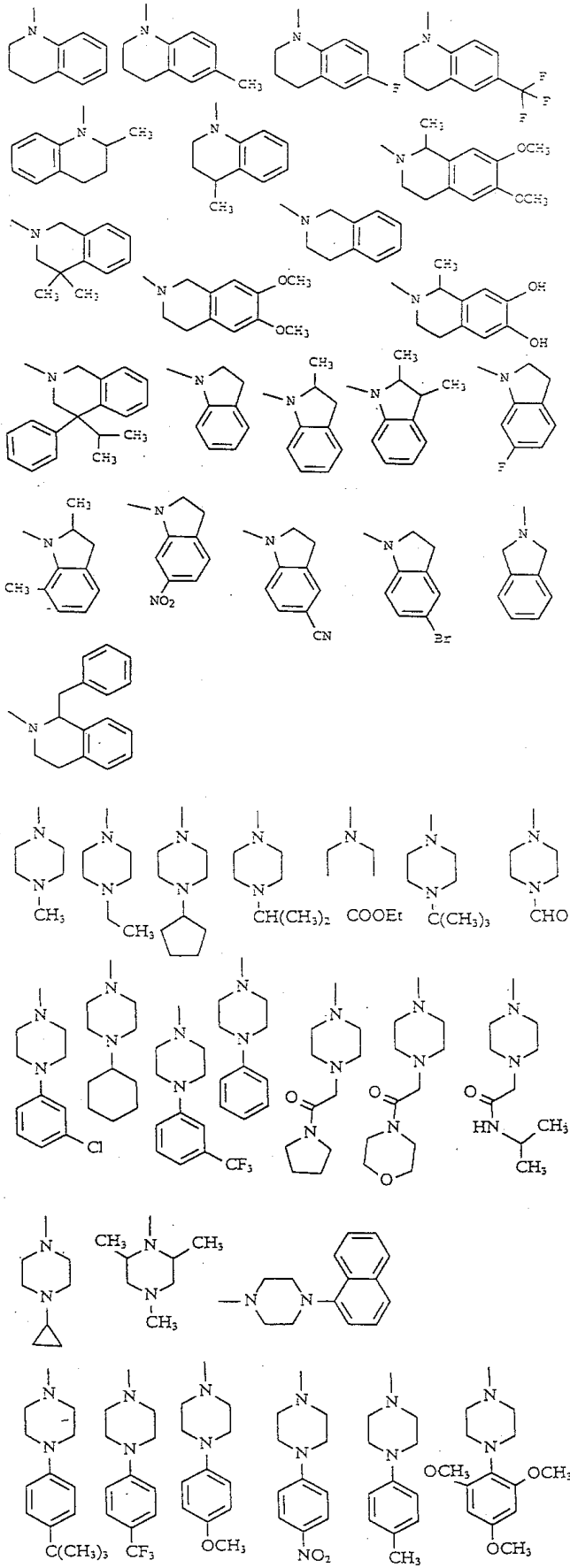


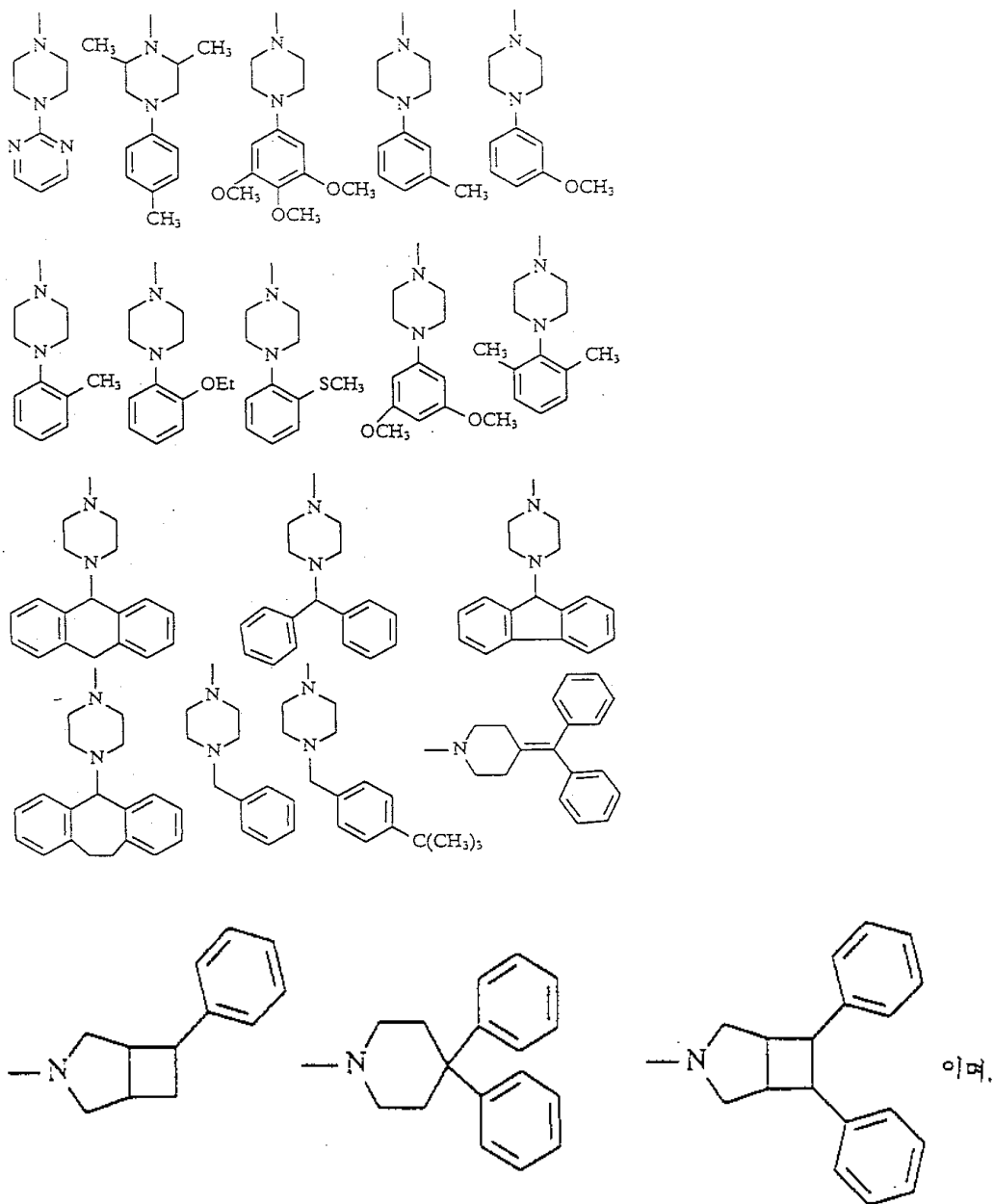
⁵-N-CHR⁷-5원 헤테로아릴은



R^5-N-R^6 는 함께







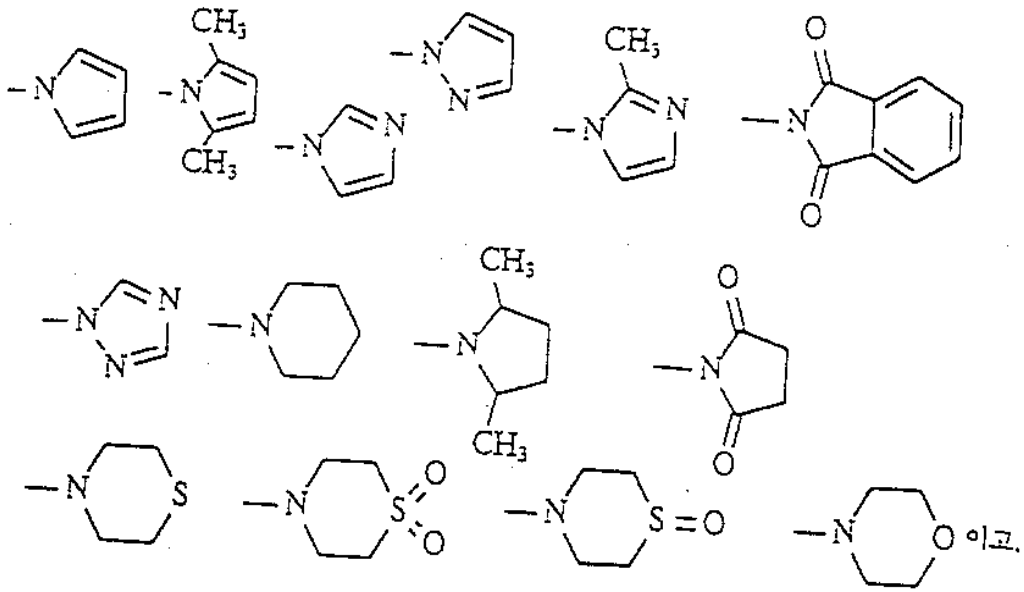
K는 히드록시, 알콕시(바람직하게는 C₁₋₄), 페녹시 또는 벤족시 부분이다.

보다 바람직한 것은 치환체가 하기의 의미를 갖는 화합물이다;

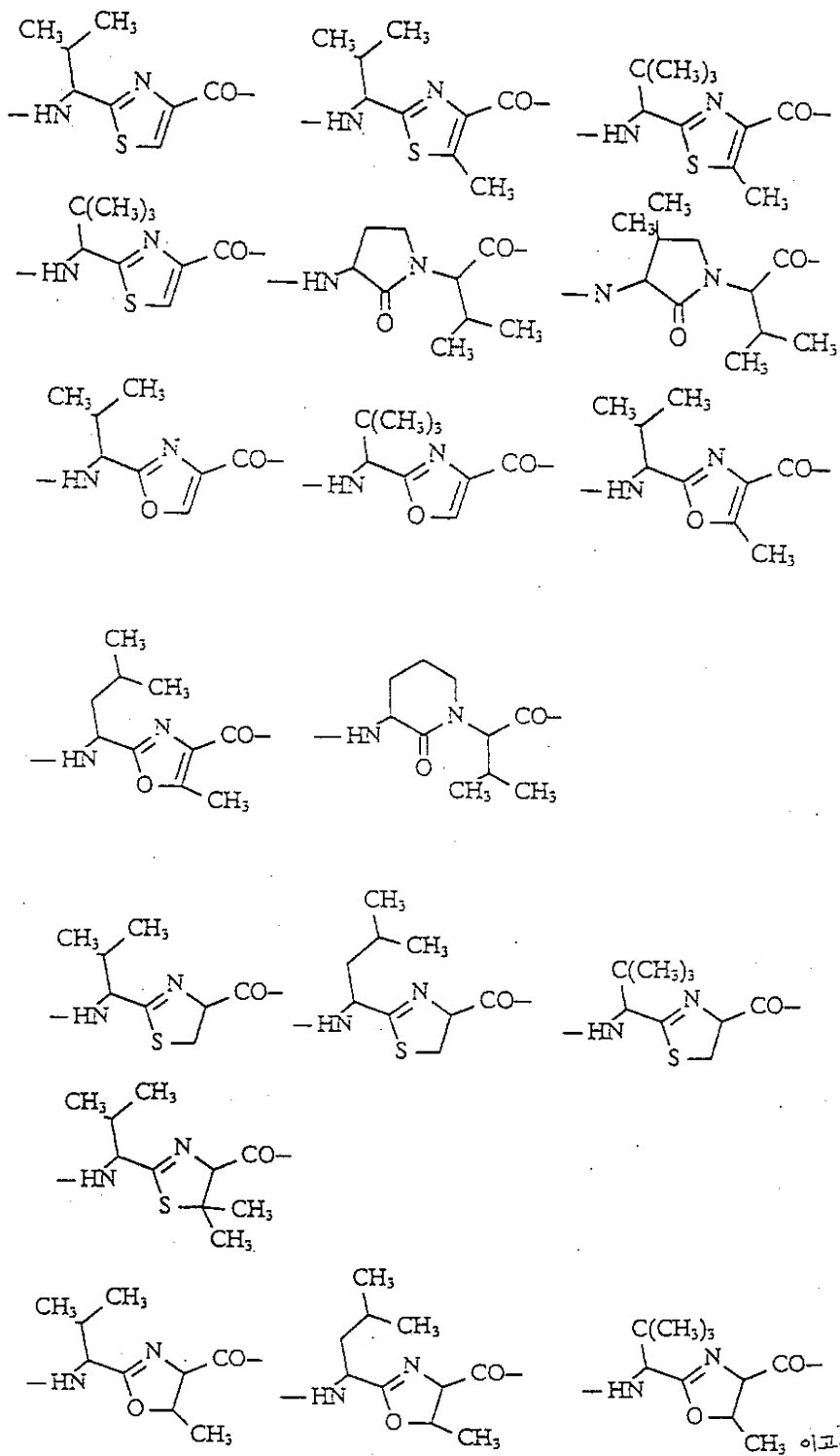
R¹은 에틸, 메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 시클로프로필, 벤질옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 락탈, 메틸아미노설포닐, 토실, 우레일, 메실, N(CH₃)₂, 아미디노, 메톡시, 벤질, 4-페녹시벤질, 4-벤질옥시벤질 또는 3,4,5-트리메톡시벤질이고,

R²는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 시클로프로필, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 벤조일 또는 벤질이며,

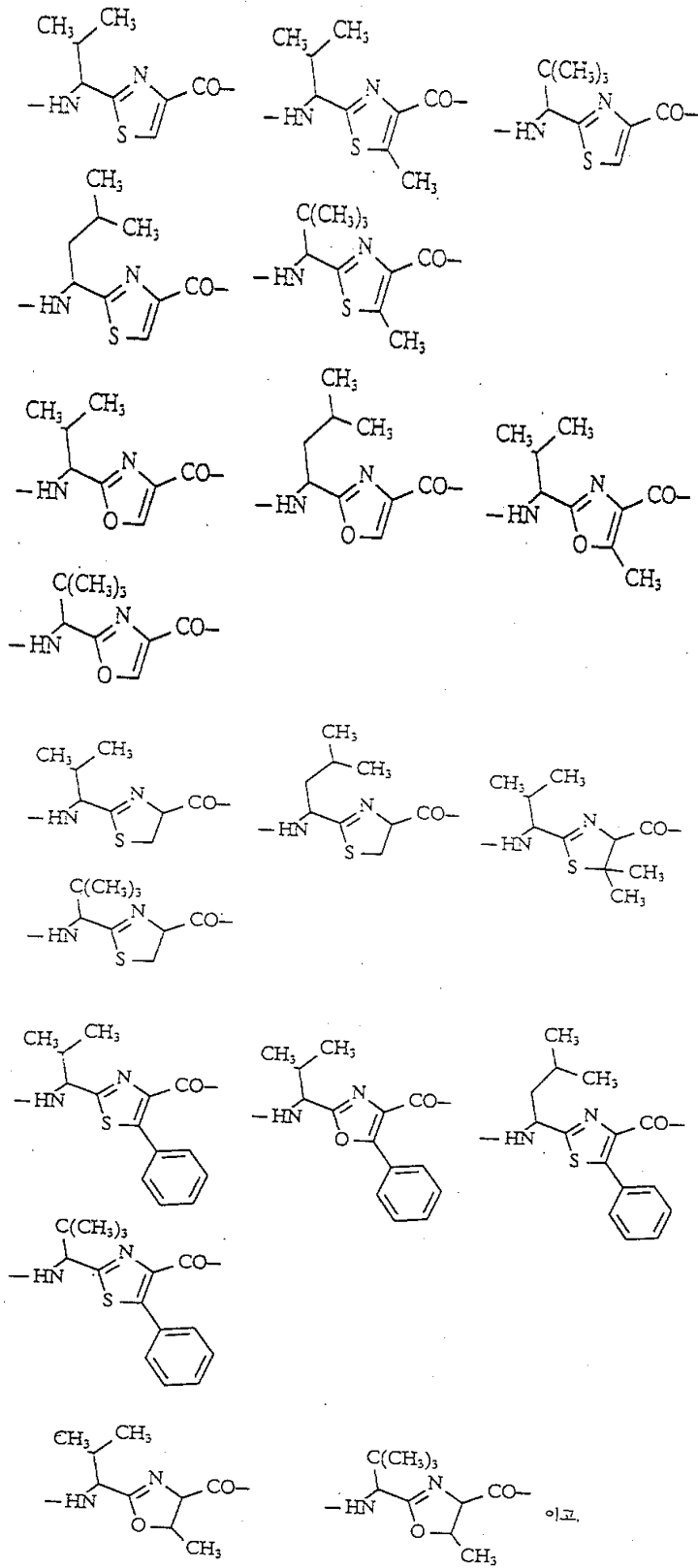
R^1-N-R^2 는 함께



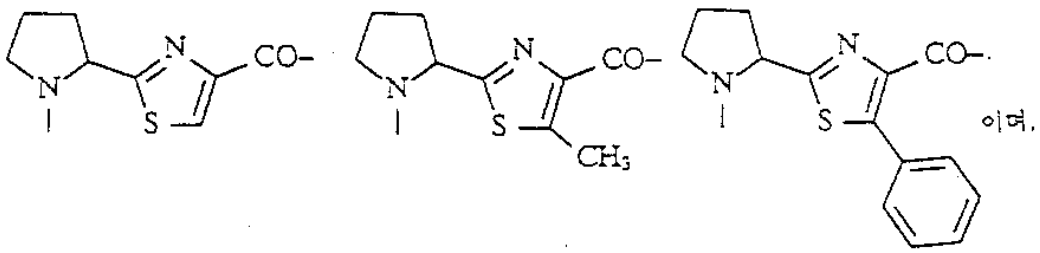
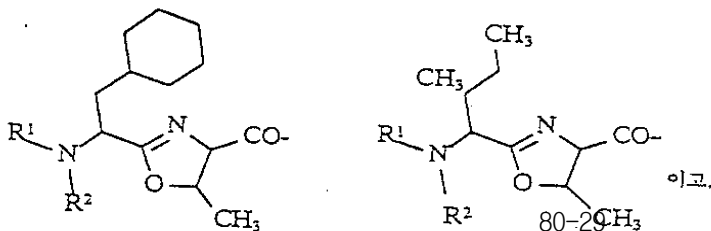
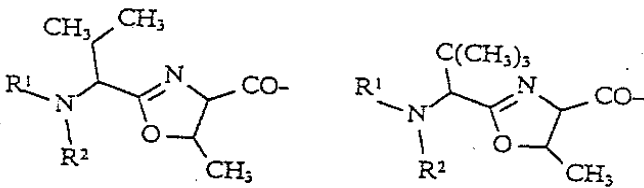
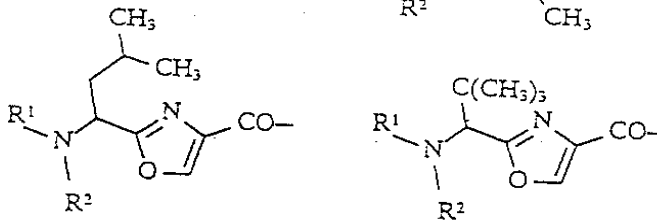
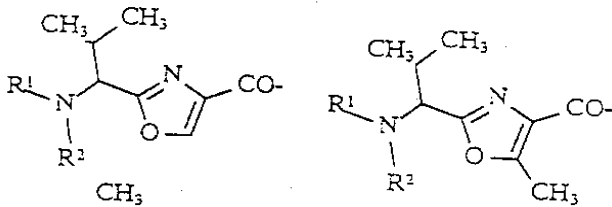
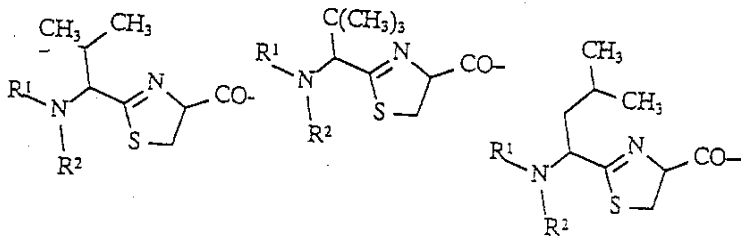
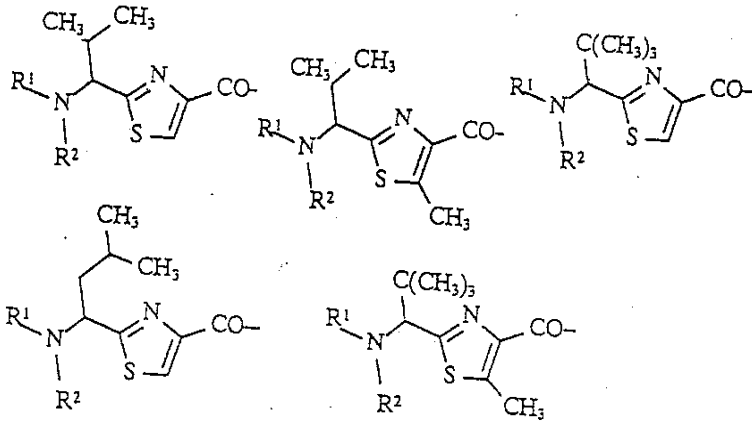
A, B, D, E, F, G 및 X는 상기 의미를 갖고; t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이며; A 및 B는 함께



F 및 G는 함께



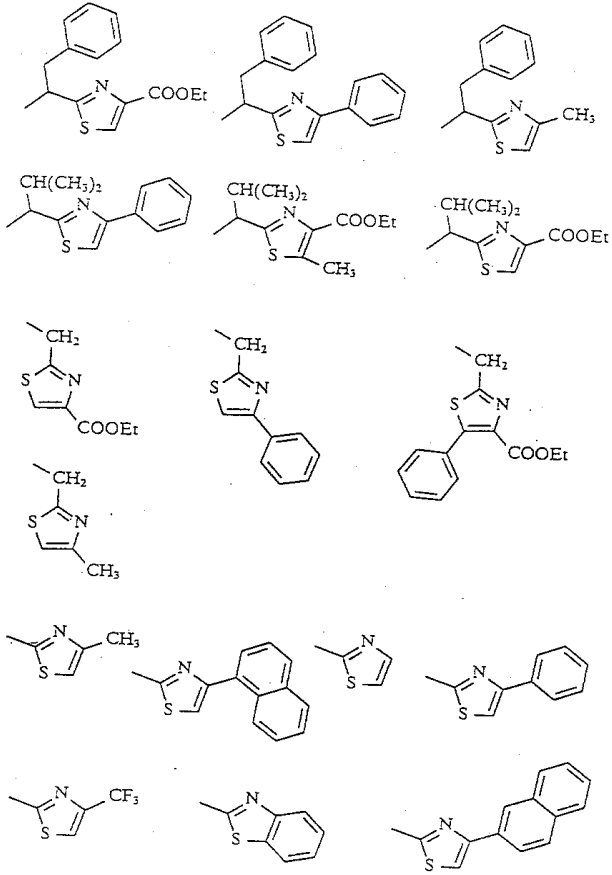
E 및 F는 함께

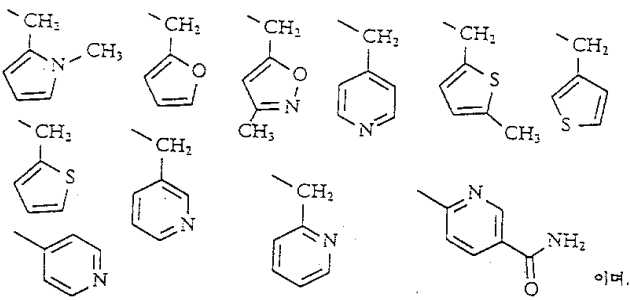
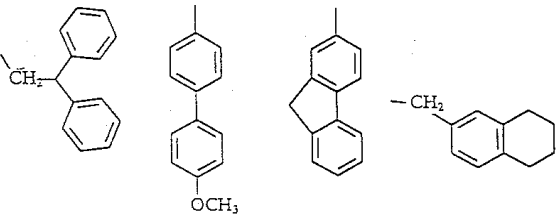
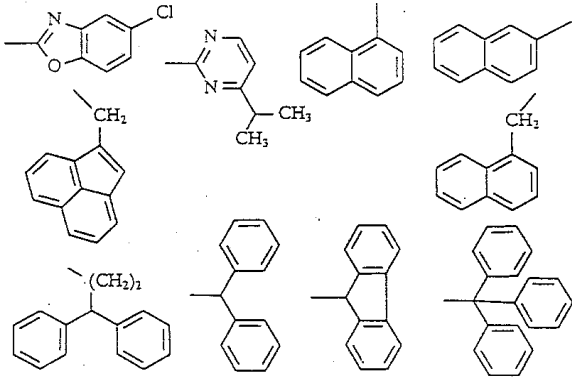
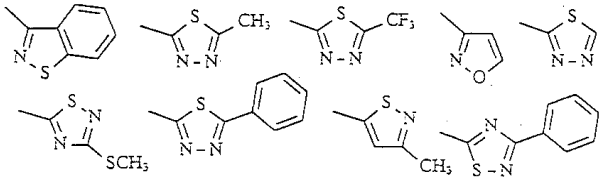
R¹R²N-CHX-CO 및 A는 함께80-29CH₃

K는 히드록시, C₁₋₄-알콕시 또는 벤질옥시 부분이고;

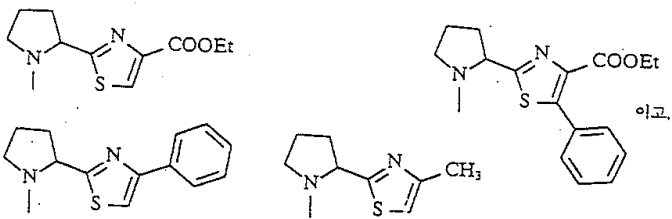
R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 벤질, 4-페녹시벤질, 4-벤질옥시벤질 또는 3,4,5-트리메톡시벤질이고,

R⁶는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 벤질, 4-페녹시벤질, 4-벤질옥시벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 페닐, 4-페녹시페닐, 4-벤질옥시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐 또는

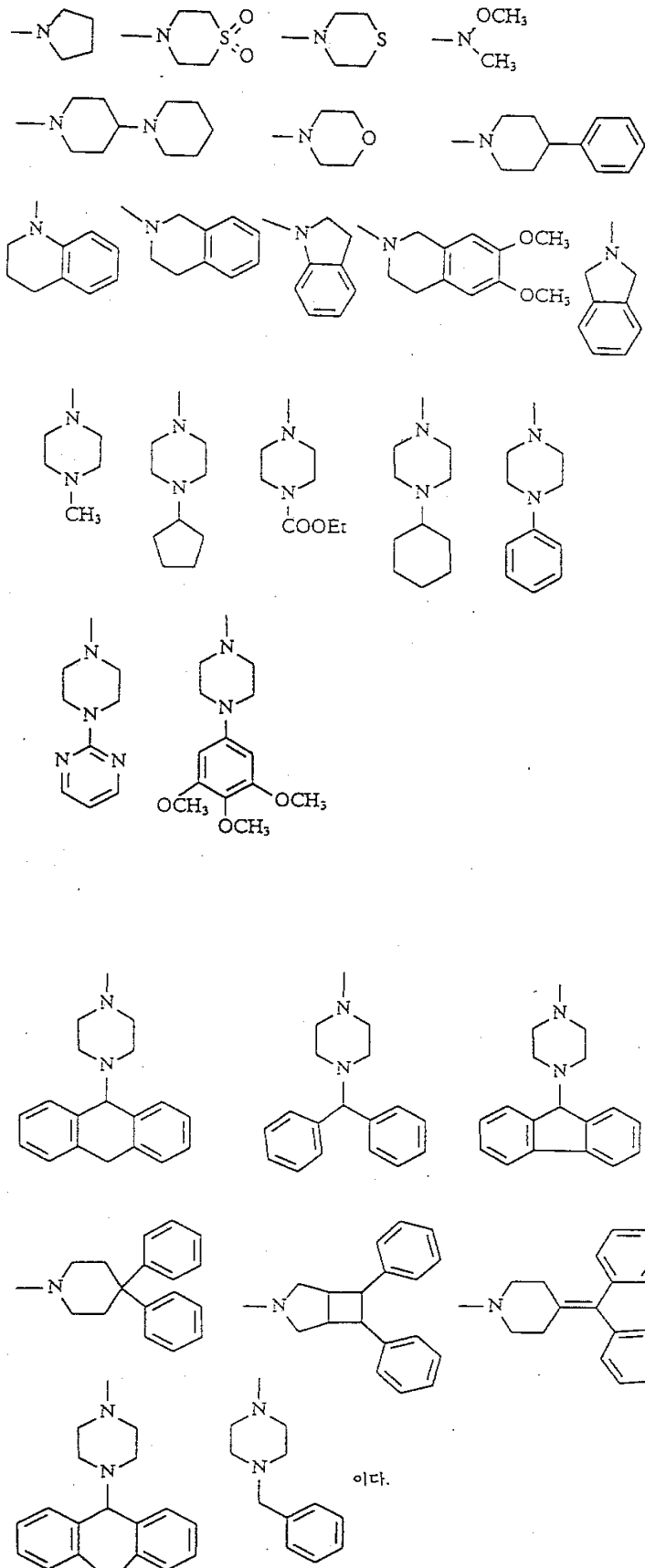




$R^5-N-CHR^7$ -5원 헤테로아릴은



R^5-N-R^6 는 함께



하기 실시예는 본 발명의 범위를 설명하는 것이며 제한하는 것은 아니다.

일반식 (1)의 펩티드는 바람직하게는 L-아미노산을 포함하지만 하나 이상의 D-아미노산을 함유할 수 있다.

신규 화합물은 생리학적으로 허용 가능한 산, 예를 들면 염산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 인산, 메

탄설폰산, 아세트산, 포름산, 말레산, 푸마르산, 말산, 숙신산, 말론산, 황산, L-글루탐산, L-아스파르트산, 피루브산, 유신산, 벤조산, 글루쿠론산, 옥살산, 아스코르브산 및 아세틸글리신과의 염으로 존재할 수 있다.

신규 화합물은 펩티드 화학의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 펩티드는 아미노산을 연속적으로 또는 적합한 소 펩티드 단편들을 결합시킴으로써 조합될 수 있다. 연속 조합에서는 펩티드 사슬이 C-말단에서 출발하여 한번에 1개의 아미노산씩 단계별로 연장된다. 단편 결합에서는 상이한 길이의 단편을 서로 결합시키는 것이 가능하고, 단편은 아미노산의 연속 조합 또는 자체 단편 결합에 의해 차례로 얻을 수 있다.

연속 조합 및 단편 결합 모두에서, 아마이드 결합을 형성함으로써 유닛을 연결시킬 필요가 있다. 이를 위해서는 효소적 및 화학적 방법이 적합하다.

아마이드 결합을 형성시키는 화학적인 방법이 문헌 [Muller, Methoden der organischen Chemie, Vol. XV/2, 페이지 1 내지 364, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974 ; Stewart, Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 페이지 31 내지 34, 71 내지 82, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984 ; Bodanszky, Klausner, Ondetti, Peptide Synthesis, 페이지 85 내지 128, John Wiley & Sons, 뉴욕, 1976] 및 그외 펩티드 화학 상의 기본 저서에 상세히 기재되어 있다. 아지드법, 대칭 및 혼합 무수물법, 자체 발생된 또는 미리 형성된 활성 에스테르, 아미노산의 우레탄 보호된 n-카복시 무수물의 사용 및 결합제(활성화제, 특히 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 디이소프로필카르보디이미드(DIC), 1-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디히드로퀴놀린(EEDQ), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드(EDCI), n-프로판포스포닉 무수물(PPA), N,N-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-미도포스포릴 클로라이드(BOP-Cl), 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사-플루오로포스페이트(PyBrop), 디페닐포스포닐 아지드(DPPA), 카스트로 시약(Castro's reagent)(BOP, PyBop), 0-벤조트리아졸릴-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 염(HBTU), 디에틸포스포릴 시안화물(DEPCN), 2,5-디페닐-2,3-디히드로-3-옥소-4-히드록시티오펜 디옥시드(스테글리히 시약(Steglich's reagent); HOTD)) 및 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI)를 사용하는 아마이드 결합의 형성의 형식 바람직하다. 결합제는 단독으로 또는 첨가제, 예를 들면 N,N-디메틸-4-아미노피리딘(DMAP), N-히드록시-벤조트리아졸(HOBT), N-히드록시벤조트리아진(HOObt), N-히드록시숙신이미드(HOSu) 또는 2-히드록시피리딘과 결합하여 사용될 수 있다.

효소적 펩티드 합성에서는 명목상으로 보호기가 부재하는 것이 가능하지만, 화학적 합성에서는 두가지 반응제를 위해서 아마이드 결합의 형성에 연관되지 않은 반응기를 가역적으로 보호할 필요가 있다. 세가지의 통상적인 보호기 기술, 즉 벤질 옥시카르보닐(Z), t-부톡시카르보닐(Boc) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 기술이 화학적 펩티드 합성에 바람직하다, 각 경우에서 사슬-연장 유닛의 α -아미노기 상의 보호기가 확인되었다. 아미노산 보호기에 대한 상세한 설명이 문헌 [Muller, Methoden der organischen Chemie Vol. XV/1, 페이지 20 내지 906, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974]에 기재되어 있다. 펩티드 사슬의 조합을 위해 사용되는 유닛은 용액 중, 현탁액 중 또는 메리필드(Merrifield)에 의한 문헌 [J. Amer. Chem. Soc. 85 (1963) 2149]에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 반응될 수 있다. 특히 바람직한 방법은 펩티드가 연속적으로 또는 Z, Boc 또는 Fmoc 보호기 기술을 사용하여 단편 결합되는 방법이며, 상기 메리필드 기술의 시약 중 하나는 불용성 중합체 지지체(후술에서 수지로도 칭함)에 결합되어 있다. 이는 통상적으로 중합체 지지체 상에서 Boc 또는 Fmoc 보호기 기술을 사용하여 연속적으로 조합되는 펩티드를 한정시키고, 연장되는 펩티드 사슬은 C 말단에서 불용성 수지 입자에 공유 결합된다(제1도 및 제2도 참조). 이 과정은 여과에 의한 시약 및 부산물의 제거를 가능하게 하므로, 중간체의 재결정화가 불필요해진다.

보호된 아미노산은 사용되는 용매 중에서 극히 불용성이어야 하고 여과를 용이하게 하는 안정한 물리적 형태를 가져야 하는 임의의 적합한 폴리머에 결합될 수 있다. 폴리머는 처음 보호된 아미노산이 공유 결합에 의해 견고하게 부착될 수 있는 관능기를 함유해야 한다. 이 목적에 적합한 것으로는 각종 폴리머, 예를 들면 셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 폴리메타크릴레이트, 설폰화 폴리스티렌, 클로로메틸화스티렌/디비닐벤젠 공중합체(메리필드 수지), 4-메틸벤조히드록시-수지(MBHA-수지), 페닐아세타미도메틸-수지(Pam-수지), p-벤질옥시-벤질-알콜-수지, 벤즈히드릴-아민-수지(BHA-수지), 4-(히드록시메틸)벤조일옥시-메틸-수지, 브레이폴 등(Breipohl et al.)에 의한 [Tetrahedron Letters 28 (1987) 565 ; BACHEM사 제공]의 수지, 4-(2,4-디메톡시페닐아미노메틸)페녹시-수지(Novabiochem사 제공) 또는 o-클로로트리틸-수지(Biohellas사 제공)가 있다.

용액 중의 펩티드 합성에 적합한 것으로는 반응 조건 하에서 불활성인 모든 용매, 특히 물, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭시드(DMSO), 아세트니트릴, 디클로로메탄(DCM), 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란(THF), N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 및 상기 용매의 혼합물이 있다. 중합체 지지체 상의 펩티드 합성은 그 중에 사용되는 아미노산 유도체가 용해되는 모든 불활성 유기 용매 중에서 수행될 수 있으나, 바람직한 용매는 부가적으로 수지-팽윤 특성을 갖고, 예를 들면 DMF, DCM, NMP, 아세트니트릴 및 DMSO, 및 이들 용매의 혼합물이다. 합성이 완료된 후, 펩티드로부터 중합체 지지체를 분해한다. 다양한 수지 유형을 분해할 수 있는 조건은 문헌에 기재되어 있다. 가장 일반적으로 사용되는 분해 반응은 특히 액상 불화수소 무수물, 트리플루오로메탄설폰산 무수물, 희석 또는 농축 트리플루오로아세트산중의 산- 및 팔라듐-촉매된 분해, 몰폴린과 같은 약염기의 존재 중의 THF 또는 THF-DCM 혼합물 중의 팔라듐-촉매된 분해 또는 아세트산/디클로로메탄/트리플루오로메탄을 혼합물 중의 분해이다. 선택된 보호기에 따라, 이는 유지되거나 또는 아니면 분해 조건하에 분해된다. 또한 특정 유도체화 반응이 수행되어야 하는 경우 펩티드의 부분적인 탈보호화가 바람직할 수 있다. N-말단에서 디알킬화된 펩티드는 용액 중 또는 중합체 지지체 상에서 적합한 N,N-디-알킬아미노산 상에 결합함으로써 또는 NaCNBH_3 를 첨가하면서 DMF/1%의 아세트산 중의 수지-결합된 펩티드 및 적합한 알데히드의 환원적 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 각종 비천연 원의 아미노산 및 각종 비아미노산 부분은 상업원으로부터 얻거나 또는 업계에 공지된 방법을 사용하여 시판되는 물질로부터 합성할 수 있다. 예를 들어, R¹ 및 R² 부분을 갖는 아미노산 구성 블록은 문헌 [E. Wunsch, Houben Weyl, Meth. d. Org. Chemie, dk. Bd. XV, 1, 페이지 306 이후, Thieme Verlag Stuttgart 1974] 및 그의 참고 문헌에 따라 제조될 수 있다. γ - 또는 δ -락탐 브릿지를 갖는 펩티드는 적합한 락탐-브릿지된 디펩티드 유닛(R. Freidinger, J. Org. Chem. (1982) 104-109)을 펩티드 사슬에 혼입시킴

로써 제조될 수 있다. 티아졸-, 옥사졸-, 티아졸린- 또는 옥사졸린-함유 디펩티드 구조 블록은 적합한 디펩티드 유닛(P. Jouin et al., Tetrahedron Letters (1992), 2807-2810 ; P. Wipf et al., Tetrahedron Letters (1992) 907-910 ; W.R. Tully, J. Med. Chem. (1991), 2065 ; Synthesis (1987), 235)를 펩티드 사슬에 혼입시킴으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 발명 화합물을 포유류에 투여함으로써 고상 종양(즉 폐, 유방, 대장, 전립선, 방광, 직장 또는 자궁내막의 종양) 또는 혈행학적 종양(즉 백혈구종, 임파종)을 억제하거나 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 투여는 경구 및 비경구, 예를 들면 피하, 정맥내, 근육내 및 복막내를 포함하여 제약학적으로 통상적인 임의의 수단, 바람직하게는 종양학적, 제제 수단에 의할 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 일반식(1)의 화합물 및 바람직한 투여 경로에 적합한 제약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 상기 제약 조성물은 복합 제품일 수 있고, 즉 기타 치료적으로 활성인 성분을 함유할 수도 있다.

포유류에 투여되는 투약에는 사용되는 특정 화합물의 생리적인 활성; 투여 수단; 피투여자의 연령, 건강 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 치료 빈도; 그외 치료제의 투여; 및 목적하는 효과를 포함한 통상의 인자에 따른 종양 억제 유효량의 활성 성분이 함유될 것이다. 통상의 일일 투여량은 경구 투여일 경우에는 체중 킬로그램 당 약 5 내지 250 밀리그램일 것이고, 비경구 투여일 경우에는 체중 킬로그램 당 약 1 내지 100 밀리그램일 것이다.

신규 화합물은 통상의 고상 또는 액상의 제약 투여 형태, 즉 비피복 또는 (필름-)피복 정제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 좌약제 또는 용액제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 통상의 방법으로 제조된다. 활성 물질은 이들 목적을 위해 통상의 제약 보조제, 예를 들면 정제 바인더, 충전제, 보존제, 정제 붕해제, 유통 조절제, 가소제, 습윤제, 분산제, 유화제, 용매제, 방출 지속 성분, 항산화제 및(또는) 포사 gas와 함께 가공될 수 있다(H. Sucker et al.; Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978 참조). 상기 방식으로 얻은 투여 형태는 보통 1 내지 90 중량%의 활성 물질을 함유한다.

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 단백질질성 아미노산은 실시예에서 공지된 3-문자 코드를 사용하여 약자화 하였다. 그외 의미는 TFA = 트리플루오로아세트산, Ac = 아세트산, Bu = 부틸, Et = 에틸, Me = 메틸, Bzl = 벤질이다.

A. 일반 방법

1. 청구 범위 제1항의 펩티드는 상기의 표준 Z- 및 Boc-방법을 사용한 통상의 용액 합성에 의해 또는 APPLIED BIOSYSTEMS사가 제공한 전자동 모델 431A 합성기 상에서 고체상 합성의 표준 방법에 의해 합성한다. 상기 장치는 Boc 및 Fmoc 보호기 기술에 대해 상이한 합성 주기를 사용한다.

a) Boc 보호기 기술에 대한 합성 주기

- | | |
|---|----------|
| 1. DCM 중 30%의 트리플루오로아세트산 | 1 x 3 분 |
| 2. DMC 중 50%의 트리플루오로아세트산 | 1 x 1 분 |
| 3. DMC 세척 | 5 x 1 분 |
| 4. DCM 중 5%의 디이소프로필에틸아민 | 1 x 1 분 |
| 5. NMP 중 5%의 디이소프로필에틸아민 | 1 x 1 분 |
| 6. NMP 세척 | 5 x 1 분 |
| 7. 미리 활성화시킨 보호된 아미노산 첨가(1당량의 DCC 및 NMP/DCM 중 1당량의 HOBt로 활성화); 펩티드 결합(제1 부분) | 1 x 30 분 |
| 8. 20 용적%의 DMSO를 함유할 때까지 DMSO를 반응 혼합물에 첨가 | |
| 9. 펩티드 결합(제2 부분) | 1 x 16 분 |
| 10. 3.8 당량의 디이소프로필에틸아민을 반응 혼합물에 첨가 | |
| 11. 펩티드 결합(제3 부분) | 1 x 7 분 |
| 12. DCM 세척 | 3 x 1 분 |
| 13. 전환이 불완전할 경우, 결합 단계의 반복(제5단계로 돌아감) | |
| 14. DCM 중 10%의 아세트산 무수물,
5%의 디이소프로필에틸아민 | 1 x 2 분 |
| 15. DCM 중 10%의 아세트산 무수물 | 1 x 4 분 |
| 16. DCM 세척 | 4 x 1 분 |
| 17. 제1단계로 돌아감. | |

N-메틸아미노산 이후의 아미노산을 결합시키는 시약으로서 BOP-C1 및 PyBrop를 사용하였다. 반응 시간은 비례해서 증가하였다. 용액 합성에서, Boc-보호된 아미노산 NCA(N-tert.-부틸옥시카르보닐-아미노산-N-카르복시-무수물) 또는 Z-보호된 아미노산 NCA(N-벤질옥시카르보닐-아미노산-N-카르복시-무수물) 각각을 사용하는 것이 이러한 유형의 결합에 대해 가장 유리하다.

b) Fmoc 보호기 기술에 대한 합성 주기

- | | |
|-----------|---------|
| 1. DMF 세척 | 1 x 1 분 |
|-----------|---------|

2. DMF 중 20%의 피페리딘 1 x 4 분
3. DMF 중 20%의 피페리딘 1 x 16 분
4. DMF 세척 5 x 1 분
5. 미리 활성화시킨 보호된 아미노산 첨가(1 당량의 TBTU 및 DMF 중 1.5 당량의 DIPEA로 활성화); 펩티드 결합 1 x 61 분
6. DMF 세척 3 x 1 분
7. 전환이 불완전할 경우, 결합 단계의 반복(제5단계로 돌아감)
8. DMF 중 10%의 아세트산 무수물 1 x 8 분
9. DMF 세척 3 x 1 분
10. 제2단계로 돌아감.

N-메틸아미노산 이후의 아미노산을 결합시키는 시약으로서 BOP-C1 및 PyBrop를 사용하였다. 반응 시간은 비례해서 증가하였다.

II. N 말단의 환원적 알킬화

단계(Ala) 또는 (Alb)에서 제조된 펩티드-수지의 N 말단을 탈보호하고(Alb)의 단계 2 내지 4 또는 (Ala)의 단계 1 내지 6) 이어서 3 당량의 NaCNBH₃를 가하면서 DMF/1%의 아세트산 중의 3배 과몰량의 알데히드 또는 케톤과 반응시켰다. 반응이 완료된 후(음성 카이저 시험)수지를 물, 이소프로판올, DMF 및 디클로로메탄으로 수회 세척하였다.

III. (Ia) 및 (II)에서 얻은 펩티드-수지의 마무리 처리

펩티드-수지를 감압 하에서 건조시키고 TEFLON HF 장치(PENINSULA사 제공)의 반응용기로 옮겼다. 티올의 트립토판-함유 펩티드일 경우 스캐빈저, 바람직하게는 아니솔(1 ml/g 수지)을 가하여 인돌릭 포르밀기, 바람직하게는 에탄디티올(0.5 ml/g 수지)을 제거한 후, 액체 N₂로 냉각시키면서 불화 수소(10 ml/g 수지) 중에 축합시켰다. 혼합물은 0 °C로 가온되도록 하고 이 온도에서 45 분간 교반하였다.

이어서 불화 수소를 감압 하에서 제거하고, 잔여하는 스캐빈저를 제거하기 위해 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 펩티드를 30% 농도의 아세트산으로 추출하고 여과하고, 여액을 친액성화 하였다.

IV. (Ib) 및 (II)에서 얻은 펩티드-수지의 마무리 처리

펩티드-수지를 감압 하에서 건조시키고 이어서 아미노산 조성에 따라 하기의 분해 방법 중 하나를 적용하였다(Wade, Tregear, Howard Florey Fmoc Workshop Manual, Melbourne 1985 참조).

분해 조건			
	TFA	스캐빈저	반응 시간
1	95 %	5 % H ₂ O	1.5 시간
2	95 %	5 % 에탄디티올/아니솔 (1:3)	1.5 시간

적합한 TFA 혼합물 중의 펩티드-수지의 현탁액을 실온에서 상기 시간 동안 교반하고 이어서 수지를 여과 제거하고 TFA 및 DCM으로 세척하였다. 여액 및 세척액을 농축하고, 디에틸 에테르를 가하여 펩티드를 침전시켰다. 빙조 중에서 냉각시킨후, 침전물을 여과 제거하고, 30%의 아세트산 중에 용해시키고 친액성화 하였다.

V. o-클로로트리틸-수지(Biohellas사 제공)를 사용할 경우, 아세트산/트리플루오로에탄올/디클로로메탄 혼합물 (1:1:3) 중의 펩티드-수지의 현탁액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 이어서 수지를 흡인 여과 제거하고 분해 용액으로 완전히 세척하였다. 혼합한 여액을 진공 농축하고 물로 처리하였다. 침전된 고체를 여과 또는 원심분리에 의해 제거하고, 디에틸 에테르로 세척하고 감압 하에서 건조시켰다.

VI. 펩티드의 정제 및 특성화

이후의 중압 크로마토그래피(고정상 : HD-SIL C-18, 20-45 μ, 100 Å ; 이동상 ; A = 0.1% TFA/MeOH, B = 0.1% TFA/H₂O 구배)를 동반한 또는 동반하지 않는 겔 크로마토그래피(SEPHADEX G-10, G-15/10% HOAc, SEPHADEX LH20/MeOH)로 정제를 수행하였다.

얻은 생성물의 순도를 분석 HPLC(고정상 : 100 2.1mm VYDAC C-18, 5 1,300 Å ; 이동상 : CH₃CN/H₂O 구배, 0.1%의 TFA로 완충, 40 °C)로 동정하였다. 아미노산 분석 및 급속 원자 충격 질량 분광법으로 특성화하였다.

B. 특이 방법

[실시예 1](서열 확인 번호 1)

N,N-디메틸-Val-Val-N-메틸-Val-Pro-Pro-Val-Phe-NH₂

0.84 mmol의 배치 크기에 해당하는 Fmoc-RINK-수지(치환 0.46 mmol/g) 1.98g을 (A1b)에서와 같이 하기 각 1.26 mmol과 반응시켰다.

Fmoc-Phe-OH Fmoc-N-메틸-Val-OH

Fmoc-Val-OH Fmoc-Val-OH

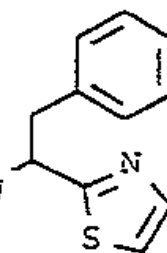
Fmoc-Pro-OH Fmoc-Val-OH

Fmoc-Pro-OH

N-메틸아미노산 이후의 아미노산을 결합제로서 PyBroP를 사용하여 결합시켰다. 상호 작용 합성 주기가 완료된 후, 펩티드-수지의 N-말단을 탈보호화하고 ((A1b)의 단계 2 내지 4), (A11)에서와 같이 포름알데히드 수용액과 더 반응시키고 이어서 감압 하에서 건조시켰다. 얻어지는 수지를 (A1V)에서와 같이 TFA 분해시켰다. 조생성물(590 mg)을 겔 여과(SEPHADEX-LH-20)로 정제하였다. 수득량은 295 mg이었다.

[실시예 2] (서열 확인 번호 2)

N,N-디메틸-Val-Val-N-Me-Val-Pro



3 mmol의 배치 크기에 해당하는 Fmoc-Pro-p-알콕시벤질-알콜-수지(치환 0.73 mmol/g)을 (A1b)에서와 같이 하기 각 4.5 mmol과 반응시켰다.

Fmoc-N-MeVal-OH

Fmoc-Val-OH

Fmoc-Val-OH

이 경우에, N-메틸아미노산 이후의 아미노산을 연장된 반응 시간 동안 PyBro 또는 Bop-Cl을 사용한 이중 결합으로 반응시켰다. 합성이 완료된 후, 펩티드-수지의 N-말단을 탈보호화하고((A1b)의 단계 2 내지 4), (A11)에서와 같이 포름알데히드 수용액과 더 반응시킨 후 이어서 감압 하에서 건조시켰다. 이러한 방식으로 얻어진 수지를(A1V)에서와 같이 TFA 분해시켰다. 조생성물(750 mg)을 직접 다음 결합에 사용하였다. 이 화합물 100 mg을 DMF 중의 DIPEA 192 μ l를 가하면 실온에서 2 일 동안 (S)-2-[1-아미노-2-페닐에탈]티아졸 45 mg 및 PyBop 230 mg과 반응시켰다. 반응 혼합물을 겔 크로마토그래피(Sephadex LH-20, 메탄올)로 정제하고 생성물 분획을 혼합하였다. 생성물 83 mg을 얻었다.

실시에 1 및 2에 따라 하기 화합물을 제조하였고 제조할 수 있다 :

3. Xaa Val Xan Pro Pro Val Phe
4. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xac
5. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xad
6. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xae
7. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xaf
8. Xaa Val Xan Pro Pro Val His-NH₂
9. Xbo Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
10. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xag-NH₂
11. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xan
12. Xaa Xbe Xan Pro Pro Val Trp-NH₂
13. Xaa Val Xan Pro Pro Xai Phe-NH₂
14. Xae Val Xan Pro Pro Ile Phe-NH₂
15. Xaa Val Xan Pro Xai Val Phe-NH₂
16. Xaa Val Xan Pro Xak Val Phe-NH₂
17. Xaa Val Xan Xak Pro Val Phe-NH₂
18. Xaa Val Xan Xai Pro Val Phe-NH₂
19. Xaa Val Xao Pro Pro Val Phe-NH₂
20. Xaa Val Xam Pro Pro Val Phe-NH₂
21. Xaa Xap Pro Pro Val Phe-NH₂
22. Xaa Xaq Pro Pro Val Phe-NH₂
23. Xaa Iie Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
24. Xaa Xai Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
25. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
26. Xar Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
27. Xas Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
28. Xat Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
29. Xau Val Xan Pro Xal Val Phe-NH₂
30. Xav Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
31. Xan Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂

32. Xaw Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
 33. Xax Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
 34. Xaa Val Xan Pro Pro Phe Phe-NH₂
 35. Xac Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
 36. Xba Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
 37. Xaa Val Xan Pro Pro Val-NH₂
 38. Xaa Val Xan Pro Xbb
 39. Xaa Val Xan Pro Xbc
 40. Xaa Val Xan Pro Pro Xbd
 41. Xax Val Xan Pro Pro Val-NH₂
 42. Xaw Val Xan Pro Pro Val-NH₂
 43. Xac Val Xan Pro Pro Val-NH₂
 44. Xaa Xai Xan Pro Pro Val-NH₂
 45. Xaa Val Xan Pro Pro Xai-NH₂
 46. Xaa Val Xan Xak Pro Val-NH₂
 47. Xaa Val Xan Pro Xak Val-NH₂
 48. Xaa Val Xan Pro Pro Val
 49. Xav Val Xan Pro Pro Val-NH₂
 50. Xaa Val Xan Pro Pro-NH₂
 51. Xaa Val Xan Pro Pro
 52. Xaa Val Xan Pro Xbf
 53. Xaa Val Xan Xbb
 54. Xaa Val Xan Xbc
 55. Xaa Val Xan Xbg
 55. Xaa Val Xan Xbh
 57. Xaa Val Xan Xbi
 58. Xaa Val Xan Xbk
 59. Xaa Val Xan Xbi
 60. Xaa Val Xan Xbm
 61. Xaa Val Xan Xbn
 62. Xax Val Xan Pro Pro-NH₂
 63. Xaw Val Xan Pro Pro-NH₂
 64. Xbo Val Xan Pro Pro-NH₂
 65. Xac Val Xan Pro Pro-NH₂
 66. Xaa Xai Xan Pro Pro-NH₂
 67. Xac Xai Xan Pro Pro-NH₂
 68. Xaa Xap Pro Pro-NH₂
 69. Xaa Xaq Pro Pro-NH₂
 70. Xav Val Xan Pro Pro-NH₂
 71. Xaa Xap Pro-NH₂
 72. Xaa Xaq Pro-NH₂
 73. Xaa Val Xan Pro
 74. Xaa Val Xbp
 75. Xaa Val Xbq
 76. Xaa Val Xbr
 77. Xaa Val Xbs
 78. Xaa Val Xan Xbf

 79. Xaa Val Xbt
 80. Xaa Val Xbu
 81. Xaa Val Xbv
 82. Xaa Val Xbw
 83. Xax Val Xan Pro-NH₂
 84. Xbo Val Xan Pro-NH₂
 85. Xav Val Xan Pro-NH₂
 86. Xaa Val Xan Pro Xbn
 87. Xaa Val Xan Pro Xbg
 88. Xaa Val Xan Pro Xbi
 89. Xaa Val Xan Pro Xbl
 90. Xbo Val Xan Pro Xbg
 91. Xbo Val Xan Pro Xbl
 92. Xbo Xbe Xan Pro Xbg
 93. Xaa Val Xan Pro Xbx
 94. Xaa Xbe Xan Pro Pro-NH₂
 95. Xby Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 96. Xed Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 97. Xee Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 98. Xef Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 99. Xbz Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 100. Xeg Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 101. Xca Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 102. Xcb Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 103. Xcb Val Xao Pro Pro Val Phe NH₂
 104. Xcc Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 105. Xce Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 107. Xcg Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 108. Xch Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 109. Xci Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 110. Xck Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 111. Xcl Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 112. Xcm Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 113. Xcn Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 114. Xhn Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 115. Xho Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 116. Xhp Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 117. Xhq Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 118. Xby Val Xan Pro Pro Val NH₂
 119. Xed Val Xan Pro Pro Val NH₂
 120. Xee Val Xan Pro Pro Val NH₂
 121. Xef Val Xan Pro Pro Val NH₂
 122. Xbz Val Xan Pro Pro Val NH₂
 123. Xeg Val Xan Pro Pro Val NH₂
 124. Xca Val Xan Pro Pro Val NH₂
 125. Xcb Val Xan Pro Pro Val NH₂
 126. Xcc Val Xan Pro Pro Val NH₂

127. Xce Val Kan Pro Pro Val NH₂
 128. Xcg Val Kan Pro Pro Val NH₂
 129. Xch Val Kan Pro Pro Val NH₂
 130. Xci Val Kan Pro Pro Val NH₂
 131. Xck Val Kan Pro Pro Val NH₂
 132. Xcl Val Kan Pro Pro Val NH₂
 133. Xcm Val Kan Pro Pro Val NH₂
 134. Xcn Val Kan Pro Pro Val NH₂
 135. Xhn Val Kan Pro Pro Val NH₂
 136. Xho Val Kan Pro Pro Val NH₂
 137. Xhp Val Kan Pro Pro Val NH₂
 138. Xhq Val Kan Pro Pro Val NH₂
 139. Xby Val Kan Pro Pro NH₂
 140. Xed Val Kan Pro Pro NH₂
 141. Xee Val Kan Pro Pro NH₂
 142. Xef Val Kan Pro Pro NH₂
 143. Xbz Val Kan Pro Pro NH₂
 144. Xeg Val Kan Pro Pro NH₂
 145. Xca Val Kan Pro Pro NH₂
 146. Xcb Val Kan Pro Pro NH₂
 147. Xcc Val Kan Pro Pro NH₂
 148. Xce Val Kan Pro Pro NH₂
 149. Xcg Val Kan Pro Pro NH₂
 150. Xch Val Kan Pro Pro NH₂
 151. Xci Val Kan Pro Pro NH₂
 152. Xck Val Kan Pro Pro NH₂
 153. Xcl Val Kan Pro Pro NH₂
 154. Xcm Val Kan Pro Pro NH₂
 155. Xcn Val Kan Pro Pro NH₂
 156. Xhn Val Kan Pro Pro NH₂
 157. Xho Val Kan Pro Pro NH₂
 158. Xhp Val Kan Pro Pro NH₂
 159. Xhq Val Kan Pro Pro NH₂
 160. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xei
 161. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xem
 162. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xeo
 163. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xep
 164. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xeq
 165. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xex
 166. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xey
 167. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xez
 168. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfe
 169. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfh
 170. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfu
 171. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfv
 172. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfc
 173. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfw

174. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xfx
 175. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xga
 176. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgd
 177. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgg
 178. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgh
 179. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgi
 180. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgl
 181. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgs
 182. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgv
 183. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xhe
 184. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xgy
 185. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xhd
 186. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xhb
 187. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xhc
 188. Xaa Val Kan Pro Pro Val Xhl
 189. Xaa Val Kan Pro Pro Xeh
 190. Xaa Val Kan Pro Pro Xen
 191. Xaa Val Kan Pro Pro Xeo
 192. Xaa Val Kan Pro Pro Xep
 193. Xaa Val Kan Pro Pro Xeq
 194. Xaa Val Kan Pro Pro Xer
 195. Xaa Val Kan Pro Pro Xet
 196. Xaa Val Kan Pro Pro Xeu
 197. Xaa Val Kan Pro Pro Xes
 198. Xaa Val Kan Pro Pro Xew
 199. Xaa Val Kan Pro Pro Xez
 200. Xaa Val Kan Pro Pro Xfc
 201. Xaa Val Kan Pro Pro Xff
 202. Xaa Val Kan Pro Pro Xfi
 203. Xaa Val Kan Pro Pro Xfs
 204. Xaa Val Kan Pro Pro Xfz
 205. Xaa Val Kan Pro Pro Xgc
 206. Xaa Val Kan Pro Pro Xgf
 207. Xaa Val Kan Pro Pro Xgm
 208. Xaa Val Kan Pro Pro Xgt
 209. Xaa Val Kan Pro Pro Xgu
 210. Xaa Val Kan Pro Pro Xgs
 211. Xaa Val Kan Pro Pro Xgx
 212. Xaa Val Kan Pro Pro Xha
 213. Xaa Val Kan Pro Pro Xhk
 214. Xaa Val Kan Pro Xek
 215. Xaa Val Kan Pro Xen
 216. Xaa Val Kan Pro Xer
 217. Xaa Val Kan Pro Xep
 218. Xaa Val Kan Pro Xeq
 219. Xaa Val Kan Pro Xer
 220. Xaa Val Kan Pro Xet

221. Xaa Val Xan Pro Xeu
 222. Xaa Val Xan Pro Xes
 223. Xaa Val Xan Pro Xfa
 224. Xaa Val Xan Pro Xfd
 225. Xaa Val Xan Pro Xfg
 226. Xaa Val Xan Pro Xfl
 227. Xaa Val Xan Pro Xfk
 228. Xaa Val Xan Pro Xfm
 229. Xaa Val Xan Pro Xfn
 230. Xaa Val Xan Pro Xfo
 231. Xaa Val Xan Pro Xfp
 232. Xaa Val Xan Pro Xfq
 233. Xaa Val Xan Pro Xfr
 234. Xaa Val Xan Pro Xfy
 235. Xaa Val Xan Pro Xgb
 236. Xaa Val Xan Pro Xge
 237. Xaa Val Xan Pro Xgk
 238. Xaa Val Xan Pro Xgn
 239. Xaa Val Xan Pro Xhi
 240. Xaa Val Xan Pro Xgo
 241. Xaa Val Xan Pro Xgp
 242. Xaa Val Xan Pro Xgq
 243. Xaa Val Xan Pro Xgt
 244. Xaa Val Xan Pro Xgw
 245. Xaa Val Xan Pro Xgz
 246. Xaa Val Xan Pro Xhm
 247. Xaa Xco Pro Pro Val Phe NH₂
 248. Xaa Xcp Pro Pro Val Phe NH₂
 249. Xaa Xcq Pro Pro Val Phe NH₂
 250. Xaa Xcr Pro Pro Val Phe NH₂
 251. Xaa Xcs Pro Pro Val Phe NH₂
 252. Xaa Xct Pro Pro Val Phe NH₂
 253. Xaa Xcu Pro Pro Val Phe NH₂
 254. Xaa Xcw Pro Pro Val Phe NH₂
 255. Xaa Xcv Pro Pro Val Phe NH₂
 256. Xaa Xcx Pro Pro Val Phe NH₂
 257. Xaa Xcy Pro Pro Val Phe NH₂
 258. Xaa Xda Pro Pro Val Phe NH₂
 259. Xaa Xdb Pro Pro Val Phe NH₂
 260. Xaa Xdc Pro Pro Val Phe NH₂
 261. Xaa Xdd Pro Pro Val Phe NH₂
 262. Xaa Xdf Pro Pro Val Phe NH₂
 263. Xaa Xdg Pro Pro Val Phe NH₂
 264. Xaa Xdh Pro Pro Val Phe NH₂
 265. Xaa Xco Pro Pro Val NH₂
 266. Xaa Xcp Pro Pro Val NH₂
 267. Xaa Xcq Pro Pro Val NH₂

 268. Xaa Xcr Pro Pro Val NH₂
 269. Xaa Xcs Pro Pro Val NH₂
 270. Xaa Xct Pro Pro Val NH₂
 271. Xaa Xcu Pro Pro Val NH₂
 272. Xaa Xcw Pro Pro Val NH₂
 273. Xaa Xcv Pro Pro Val NH₂
 274. Xaa Xcx Pro Pro Val NH₂
 275. Xaa Xcy Pro Pro Val NH₂
 276. Xaa Xcz Pro Pro Val NH₂
 277. Xaa Xda Pro Pro Val NH₂
 278. Xaa Xdb Pro Pro Val NH₂
 279. Xaa Xdc Pro Pro Val NH₂
 280. Xaa Xde Pro Pro Val NH₂
 281. Xaa Xdf Pro Pro Val NH₂
 282. Xaa Xdg Pro Pro Val NH₂
 283. Xaa Xdh Pro Pro Val NH₂
 284. Xaa Xco Pro Pro NH₂
 285. Xaa Xcp Pro Pro NH₂
 286. Xaa Xcq Pro Pro NH₂
 287. Xaa Xcr Pro Pro NH₂
 288. Xaa Xcs Pro Pro NH₂
 289. Xaa Xct Pro Pro NH₂
 290. Xaa Xcu Pro Pro NH₂
 291. Xaa Xcw Pro Pro NH₂
 292. Xaa Xcv Pro Pro NH₂
 293. Xaa Xcx Pro Pro NH₂
 294. Xaa Xcy Pro Pro NH₂
 295. Xaa Xcz Pro Pro NH₂
 296. Xaa Xda Pro Pro NH₂
 297. Xaa Xdb Pro Pro NH₂
 298. Xaa Xdc Pro Pro NH₂
 299. Xaa Xdd Pro Pro NH₂
 300. Xaa Xdf Pro Pro NH₂
 301. Xaa Xdg Pro Pro NH₂
 302. Xaa Xdh Pro Pro NH₂
 303. Xds Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 304. Xde Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 305. Xdu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 306. Xdv Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 307. Xdw Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 308. Xdx Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 309. Xdy Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 310. Xdz Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 311. Xea Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 312. Xeb Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 313. Xec Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 314. Xes Xan Pro Pro Val NH₂

315. Xdt Kan Pro Pro Val NH₂
 316. Xdu Kan Pro Pro Val NH₂
 317. Xdv Kan Pro Pro Val NH₂
 318. Xdw Kan Pro Pro Val NH₂
 319. Xdx Kan Pro Pro Val NH₂
 320. Xdy Kan Pro Pro Val NH₂
 321. Xdz Kan Pro Pro Val NH₂
 322. Xea Kan Pro Pro Val NH₂
 323. Xeb Kan Pro Pro Val NH₂
 324. Xec Kan Pro Pro Val NH₂
 325. Xds Kan Pro Pro NH₂
 326. Xdt Kan Pro Pro NH₂
 327. Xdu Kan Pro Pro NH₂
 328. Xdv Kan Pro Pro NH₂
 329. Xdw Kan Pro Pro NH₂
 330. Xdx Kan Pro Pro NH₂
 331. Xdy Kan Pro Pro NH₂
 332. Xdz Kan Pro Pro NH₂
 333. Xea Kan Pro Pro NH₂
 334. Xeb Kan Pro Pro NH₂
 335. Xec Kan Pro Pro NH₂
 336. Xds Val Pro Pro Val Phe NH₂
 337. Xds Val Pro Pro NH₂
 338. Xdv Val Pro Pro NH₂
 339. Xds Kan Pro Xfy
 340. Xdv Kan Pro Xfy
 341. Xaa Val Xhf Pro Pro Val Phe NH₂
 342. Xaa Val Xhg Pro Pro Val Phe NH₂
 343. Xaa Val Xhh Pro Pro Val Phe NH₂
 344. Xaa Val Xhf Pro Pro Val NH₂
 345. Xaa Val Xhg Pro Pro Val NH₂
 346. Xaa Val Xhh Pro Pro Val NH₂
 347. Xaa Val Xhf Pro Pro NH₂
 348. Xaa Val Xhg Pro Pro NH₂
 349. Xaa Val Xhh Pro Pro NH₂
 350. Xaa Val Xhf Pro Xfy
 351. Xaa Val Xhg Pro Xfy
 352. Xaa Val Xhh Pro Xfy
 353. Xaa Val Xhf Pro Xgb
 354. Xaa Val Xhg Pro Xgb
 355. Xaa Val Xhh Pro Xgb
 356. Xed Val Xan Pro Xfy
 357. Xdy Val Xan Pro Xfy
 358. Xby Val Xan Pro Xhi
 359. Xef Val Xan Pro Xfy
 360. Xef Val Xan Pro Xhi
 361. Xca Val Xan Pro Xfy

 362. Xca Val Xan Pro Xhi
 363. Xaa Val Xan Pro Xdp Phe NH₂
 364. Xaa Val Xan Pro Xdq Phe NH₂
 365. Xaa Val Xan Pro Xdr Phe NH₂
 366. Xaa Val Xan Pro Xdp NH₂
 367. Xaa Val Xan Pro Xdq NH₂
 368. Xaa Val Xan Pro Xdr NH₂
 369. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH₂
 370. Xaa Val Xan Pro Pro Xcs NH₂
 371. Xaa Val Xan Pro Pro Xct NH₂
 372. Xaa Val Xan Pro Pro Xcu NH₂
 373. Xaa Xcs Pro Pro Xdi NH₂
 374. Xaa Xct Pro Pro Xdi NH₂
 375. Xaa Xcs Pro Xdp Phe NH₂
 376. Xaa Xct Pro Xdp Phe NH₂
 377. Xaa Xcs Pro Xdp NH₂
 378. Xaa Xct Pro Xdp NH₂
 379. Xaa Xcs Pro Xdq NH₂
 380. Xaa Xct Pro Xdq NH₂
 381. Xaa Xcs Pro Xdr NH₂
 382. Xaa Xct Pro Xdr NH₂
 383. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH₂
 384. Xaa Val Xan Pro Pro Xdk NH₂
 385. Xaa Val Xan Pro Pro Xdl NH₂
 386. Xaa Val Xan Pro Pro Xdm NH₂
 387. Xaa Val Xan Pro Pro Xdn NH₂
 388. Xaa Val Xan Pro Pro Xdo NH₂
 389. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
 390. Xby Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
 391. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
 392. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Phe NH₂
 393. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Aic NH₂
 394. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Tic NH₂
 395. Xef Val Xan Pro Xfy
 396. Xef Val Xan Pro Xbg
 397. Xef Val Xan Pro Xbh
 398. Xef Val Xan Pro Xgm
 399. Xca Xct Pro Xfy
 400. Xaa tLeu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 401. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 402. Xaa Ile Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 403. Xaa Val Xan Pro Pro tLeu Phe NH₂
 404. Xaa Val Xan Pro Pro Leu Phe NH₂
 405. Xaa Val Xan Pro Pro Ile Phe NH₂
 406. Xaa Val Xan Pro Pro Val Dab NH₂
 407. Xaa Val Xan Pro Pro Val Ala NH₂
 408. Xaa Dab Xan Pro Pro Val Phe NH₂

409. Xaa Dab Xan Pro Pro Val NH₂
 410. Xaa Dab Xan Pro Pro NH₂
 411. Xhc Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 412. Xhu Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 413. Xhc Val Xan Pro Pro Val NH₂
 413(a). Xhu Val Xan Pro Pro Val NH₂
 414. Xhc Val Xan Pro Pro NH₂
 415. Xhu Val Xan Pro Pro NH₂
 416. Xaa Val Xhy Pro Pro Val Phe NH₂
 417. Xaa Val Xhz Pro Pro Val Phe NH₂
 418. Xaa Val Xhy Pro Pro Val NH₂
 419. Xaa Val Xhz Pro Pro Val NH₂
 420. Xaa Val Xhy Pro Pro NH₂
 421. Xaa Leu Xhz Pro Pro NH₂
 422. Xaa Val Xhy Xfy
 423. Xa Val Xhz Xfy
 424. Xhv Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 425. Xhw Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 426. Xhx Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 427. Xhv Val Xan Pro Pro Val NH₂
 428. Xhw Val Xan Pro Pro Val NH₂
 429. Xhx Val Xan Pro Pro Val NH₂
 430. Xhv Val Xan Pro Pro NH₂
 431. Xhw Val Xan Pro Pro NH₂
 432. Xhx Val Xan Pro Pro NH₂
 433. Xaa Val Xan Pro Xia
 434. Xaa Val Xan Pro Xib
 435. Xaa Val Xan Pro Xic
 436. Xaa Val Xan Pro Xid
 437. Xaa Val Xan Pro Xie
 438. Xby Val Xan Pro Xia
 439. Xby Val Xan Pro Xib
 440. Xby Val Xan Pro Xic
 441. Xby Val Xan Pro Xid
 442. Xby Val Xan Pro Xie
 443. Xca Val Xan Pro Xia
 444. Xca Val Xan Pro Xib
 445. Xca Val Xan Pro Xic
 446. Xca Val Xan Pro Xid
 447. Xca Val Xan Pro Xie
 448. Xed Val Xan Pro Xia
 449. Xed Val Xan Pro Xib
 450. Xed Val Xan Pro Xic
 451. Xed Val Xan Pro Xid
 452. Xed Val Xan Pro Xie
 453. Xby Leu Xan Pro Xia
 454. Xby Leu Xan Pro Xib

455. Xby Ile Xan Pro Xic
 456. Xby Ile Xan Pro Xid
 457. Xby Leu Xan Pro Xie
 458. Xca Leu Xan Pro Xia
 459. Xca Val Kao Pro Xib
 460. Xca Val Kao Pro Xic
 461. Xat Val Xhf Pro Kak Leu Phe NH₂
 462. Xat Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH₂
 463. Xed Val Xhf Pro Kak Leu Phe NH₂
 464. Xed Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH₂
 465. Xat Val Xhf Pro Kak Val NH₂
 466. Xat Val Xhf Pro Xhr Val NH₂
 467. Xed Val Xhf Pro Kak Val NH₂
 468. Xed Val Xhf Pro Xhr Val NH₂
 469. Xat Val Xhf Pro Kak NH₂
 470. Xat Val Xhf Pro Xhr NH₂
 471. Xed Val Xhf Pro Kak NH₂
 472. Xat Val Xhf Pro Xia
 473. Xat Val Xhf Pro Xib
 474. Xed Val Xhf Pro Xic
 475. Xed Val Xhf Pro Xid
 476. Xat Val Xhf Pro Xie
 477. Xat Val Xhf Pro Xhs NH₂
 478. Xed Val Xhf Pro Xhs NH₂
 479. Xat Val Xhf Pro Kak Xfz
 480. Xat Val Xhf Pro Xhr Xfz
 481. Xed Val Xhf Pro Kak Xfz
 482. Xed Val Xhf Pro Xhr Xfz
 483. Xat Val Xhf Pro Kak Xbw
 484. Xat Val Xhf Pro Xhr Xbw
 485. Xed Val Xhf Pro Kak Xbw
 486. Xed Val Xhf Pro Xhr Xbw
 487. Xat Val Xhf Pro Kak Xer
 488. Xat Val Xhf Pro Xhr Xer
 489. Xed Val Xhf Pro Kak Xer
 490. Xed Val Xhf Pro Xhr Xer
 491. Xat Val Xhf Pro Kak Xgi
 492. Xat Val Xhf Pro Xhr Xgi
 493. Xed Val Xhf Pro Kak Xgi
 494. Xed Val Xhf Pro Xhr Xgi
 495. Xat Val Xhf Pro Kak Xif
 496. Xat Val Xhf Pro Xhr Xif
 497. Xed Val Xhf Pro Kak Xif
 498. Xed Val Xhf Pro Xhr Xif
 499. Xat Val Xhf Pro Kak Xig
 500. Xat Val Xhf Pro Xhr Xig
 501. Xed Val Xhf Pro Kak Xig

502. Xed Val Khf Pro Xhr Xig
 503. Xaa Val Xan Pro Pro Xif
 504. Xaa Val Xan Pro Xig
 505. Xca Val Xan Pro Pro Xif
 506. Xca Val Xan Pro Xig
 507. Xby Val Xan Pro Pro Xif
 508. Xby Val Xan Pro Xig
 509. Xed Val Xan Pro Pro Xif
 510. Xed Val Xan Pro Xig
 511. Xaa Leu Xan Pro Pro Xif
 512. Xaa Leu Xan Pro Xig
 513. Xca Leu Xan Pro Pro Xif
 514. Xca Leu Xan Pro Xig
 515. Xby Leu Xan Pro Pro Xif
 516. Xby Leu Xan Pro Xig
 517. Xed Leu Xan Pro Pro Xif
 518. Xed Leu Xan Pro Xig
 519. Xaa Lys Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 520. Xaa Lys Xan Pro Pro Val NH₂
 521. Xaa Lys Xan Pro Pro NH₂
 522. Xaa Lys Xan Pro Xfy
 523. Xaa Chg Xan Pro Pro Val NH₂
 524. Xaa Chg Xan Pro Pro NH₂
 525. Xaa Chg Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 526. Xaa Val Xii Pro Pro Val Phe NH₂
 527. Xaa Val Xii Pro Pro Val NH₂
 528. Xaa Val Xii Pro Pro NH₂
 529. Xaa Val Xan Pro Pro Val Lys NH₂
 530. Xaa Val Xan Pro Xik
 531. Xaa Val Xan Pro Pro Xil NH₂
 532. Xaa Val Xbu
 533. Xby Val Xbu
 534. Xca Val Xbu
 535. Xaa Val Xbv
 536. Xby Val Xbv
 537. Xca Val Xbv
 538. Xaa Val Xan Pro Pro Xab
 539. Xaa Val Xan Xab
 540. Xim Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 541. Xim Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 542. Xio Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 543. Xip Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 544. Xiq Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 545. Kkd Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 546. Xim Val Xan Pro Pro Val NH₂
 547. Xim Val Xan Pro Pro Val NH₂
 548. Xio Val Xan Pro Pro Val NH₂

 549. Xip Val Xan Pro Pro Val NH₂
 550. Xiq Val Xan Pro Pro Val NH₂
 551. Kkd Val Xan Pro Pro Val NH₂
 552. Xim Val Xan Pro Pro NH₂
 553. Xin Val Xan Pro Pro NH₂
 554. Xio Val Xan Pro Pro NH₂
 555. Xip Val Xan Pro Pro NH₂
 556. Xiq Val Xan Pro Pro NH₂
 557. Kkd Val Xan Pro Pro NH₂
 558. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xir
 559. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xis
 560. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xit
 561. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xiu
 562. Xaa Val Xan Pro Pro Xiv
 563. Xaa Val Xan Pro Pro Xiw
 564. Xaa Val Xan Pro Pro Xiy
 565. Xaa Val Xan Pro Pro Xix
 566. Xaa Val Xan Pro Xiz
 567. Xaa Val Xan Pro Xka
 568. Xaa Val Xan Pro Xkb
 569. Xaa Val Xan Pro Xkc
 570. Xke Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 571. Xkf Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 572. Xkg Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 573. Xkh Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
 574. Xke Val Xan Pro Pro Val NH₂
 575. Xkf Val Xan Pro Pro Val NH₂
 576. Xkg Val Xan Pro Pro Val NH₂
 577. Xkh Val Xan Pro Pro Val NH₂
 578. Xke Val Xan Pro Pro NH₂
 579. Xkf Val Xan Pro Pro NH₂
 580. Xkg Val Xan Pro Pro NH₂
 581. Xkh Val Xan Pro Pro NH₂
 582. Xaa Xcz Pro Pro Val Phe NH₂
 583. Xed Val Khf Pro Xhr NH₂

합성된 신규 화합물의 MS-특성화의 예를 하기 표에 제시하였다.

화합물 번호	금속 원자 충돌 MS 분석 (추정된 분자량)	화합물 번호	금속 원자 충돌 MS 분석 (추정된 분자량)
3	798	56	550
15	810	101	853
24	811	115	845
28	811	139	579
30	825	234	641
33	881	403	811
34	845	544	869
37	549		

[표 1]

- 실시예 1 및 2에 따라 제조한 화합물의 서열 확인 번호

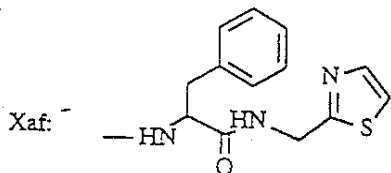
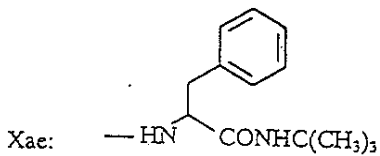
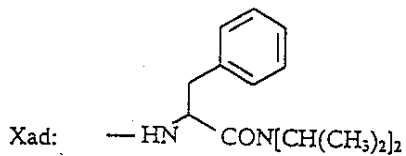
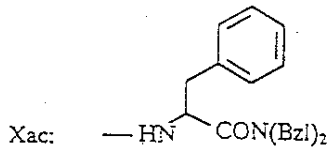
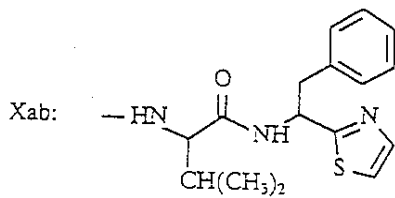
화합물 번호	서열 확인 번호
38, 39, 52, 86-91, 93, 214-246, 350-362, 366-368, 395-398, 433-452, 459, 460, 469-478, 504, 506, 508, 510, 530, 566-569, 583	2
3, 9, 26-28, 30-33, 35, 36, 95-117, 341-343, 416, 417, 424-426, 526, 540-545, 570-573	3
4-7, 10, 11, 406, 558-561	4
8	5
12	6
13, 392, 403	7
14	8
15, 16, 29	9
17, 18	10
19, 20	11
21, 22, 247-264, 303-313, 582	12
23, 402	13
24, 400	14
25, 401	15
34	16
37, 118-138, 344-346	17
40, 45, 189-213, 369-372, 383-388, 503, 505, 507, 509, 531, 538, 562-565	18
41-43, 48, 49, 527	19
44	20
46, 50, 51, 62-65, 70, 139-159, 347-349, 414, 415, 420, 421, 430-432, 528, 552-557, 578-581	21
47	22
53-61, 76, 422, 423, 539	23
66, 67, 94, 410, 524	24
68, 69, 284-302, 325-325	25

[표 1a]

과장률 번호	서열 확인 번호
73, 83-85	26
92	27
160-188	28
265-293, 314-324	29
336	30
337, 338	31
339, 340, 377-382, 399	32
363-365	33
373, 374	34
375, 376	35
389-391	36
393, 394	37
404	38
405	39
407	40
408	41
409	42
411, 412, 418, 419, 427-429, 546-551, 574-577	43
413, 413(a), 453, 454, 457, 458, 512, 514, 516, 518	44
455, 456	45
465-468	46
461-464	47
479-502	48
515, 517	49
513	50
519	51
520	52
521	53
522	54
523	55
525	56
529	57

요약 기호 Xaa 등은 하기 의미를 갖는다 :

Xaa: N,N-디메틸발린



Xag: 테트라하이드로이소퀴놀린 카르복실산

Xah: 1-아미노인단-1-카르복실산

Xai: tert-로이신 또는 2-tert-부틸글리신

Xak: 호모프롤린 또는 피페콜산

Xal: 1-아미노펜탄-1-카르복실산

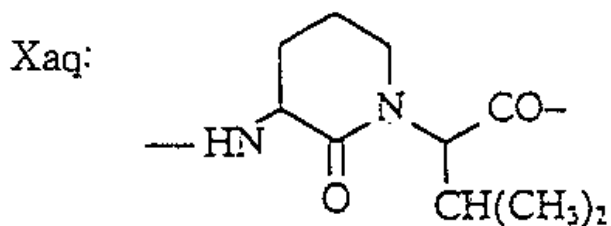
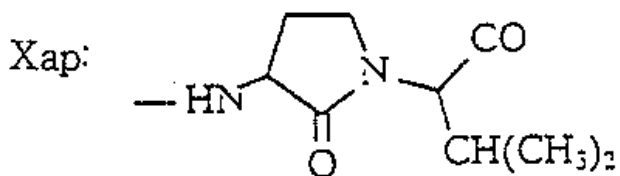
Xam: N-메틸이소로이신

Xan: N-메틸발린

Xao: N-메틸로이신

Xan: N-메틸발린

Xao: N-메틸로이신



Xar: N,N-디메틸이소로이신

Xas: N,N-디메틸로이신

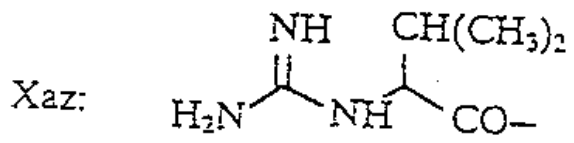
Xat: N,N-디메틸-tert-로이신

X머: N,N-디메틸-3-tert-부틸알라닌

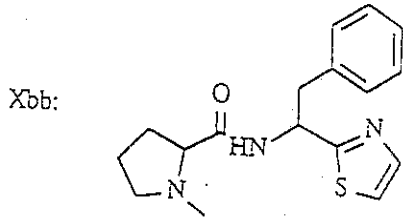
Xav: N-아세틸-N-메틸발린

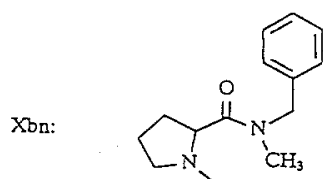
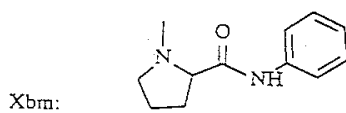
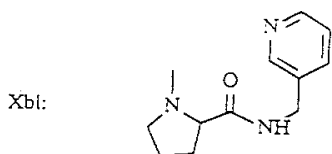
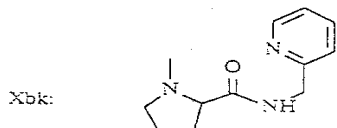
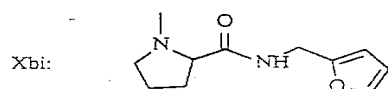
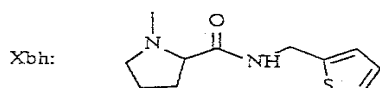
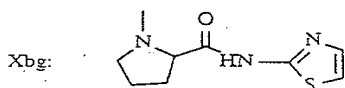
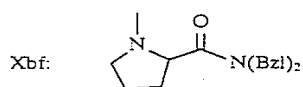
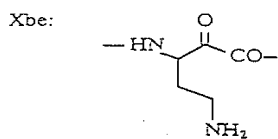
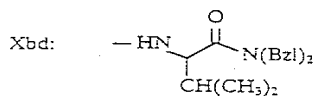
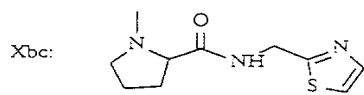
Xaw: N-메틸-N-벤질발린

Xax: N,N-디부틸발린

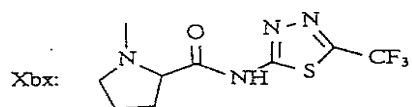
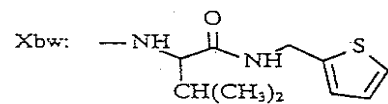
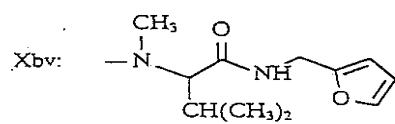
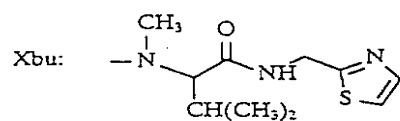
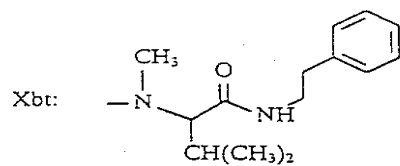
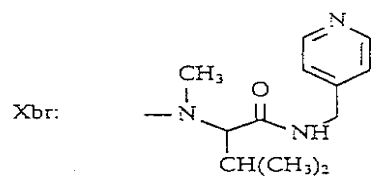
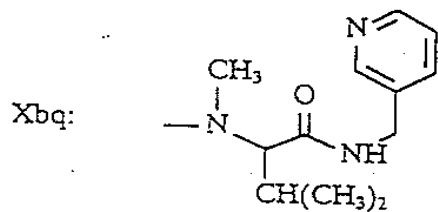
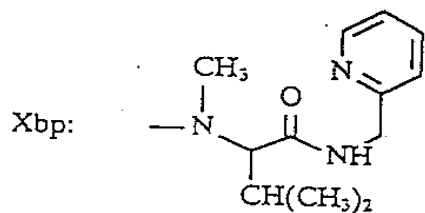


Xba: N-벤질발린





Xbo: N-메틸-N-이소프로필발린

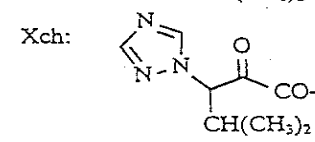
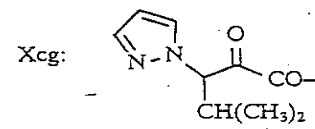
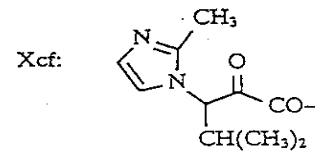
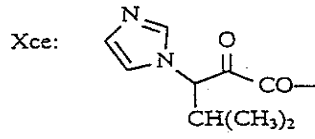
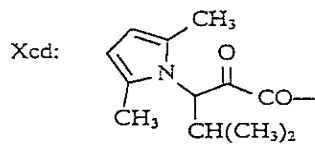
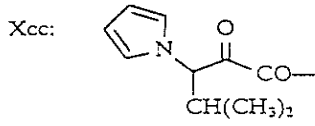


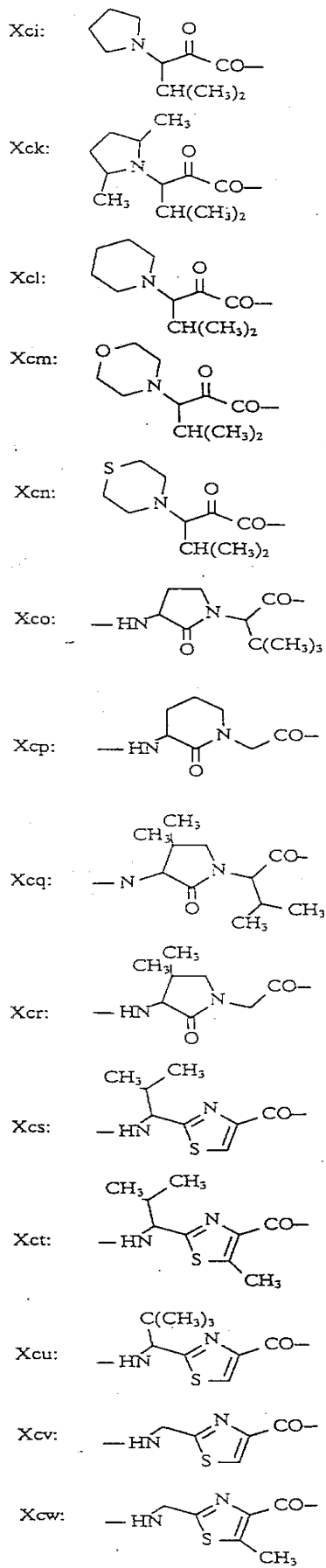
Xby: N,N-디에틸발린

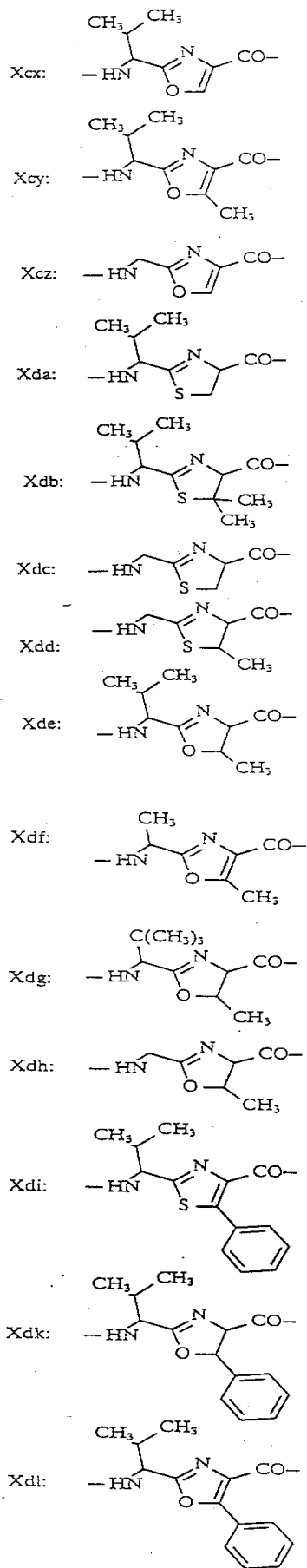
Xbz: N,N-비스(2-플루오로에틸)발린

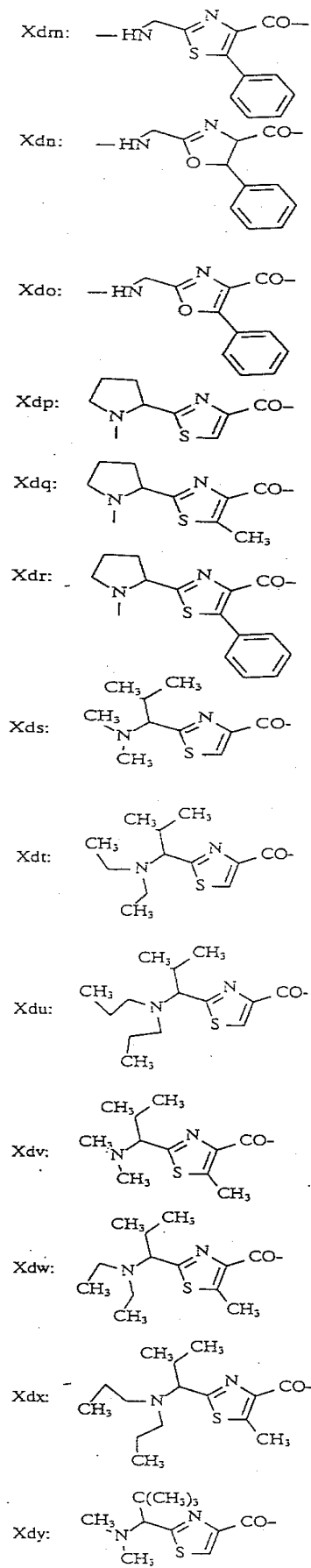
Xca: N,N-디프로필발린

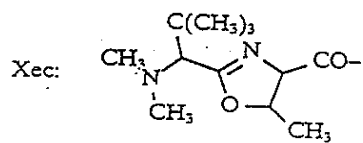
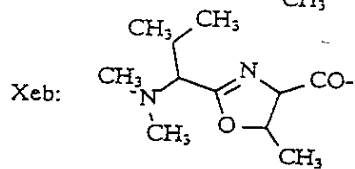
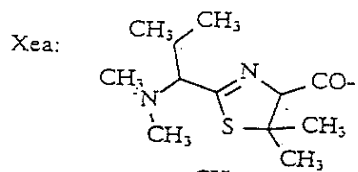
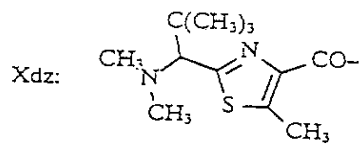
Xcb: N-시클로프로필발린









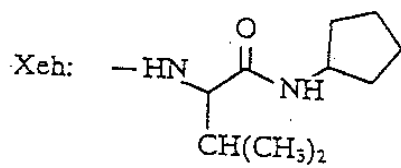


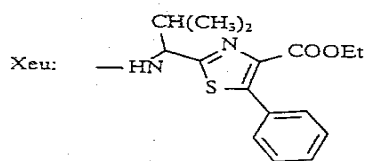
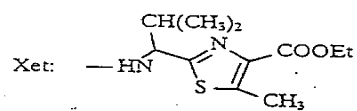
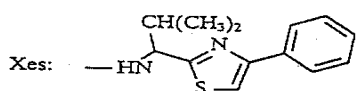
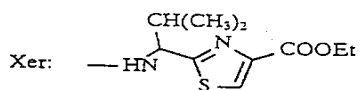
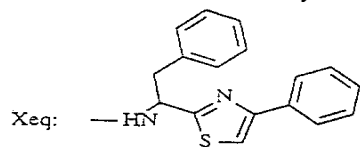
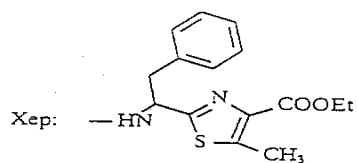
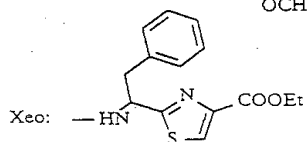
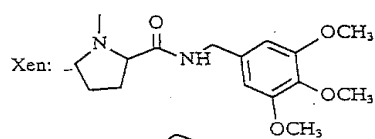
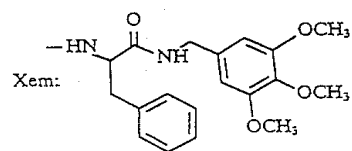
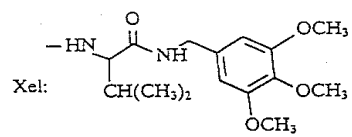
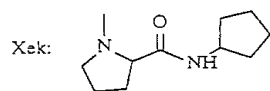
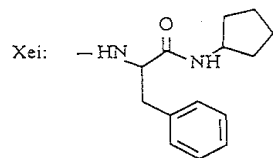
Xed: N,N-디에틸-tert-로이신

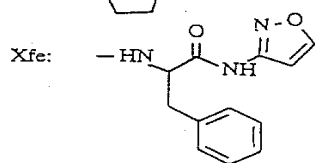
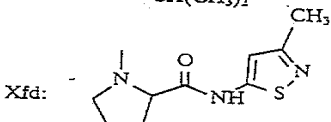
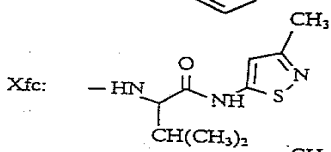
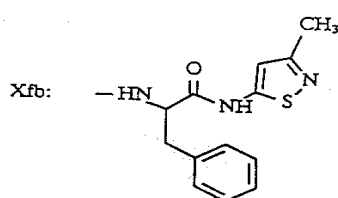
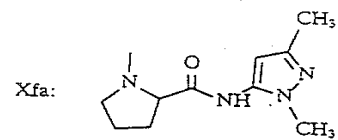
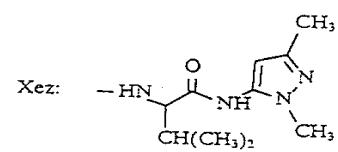
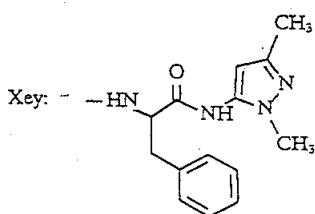
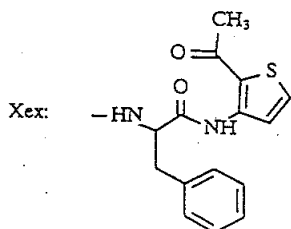
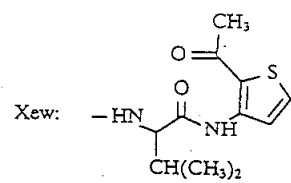
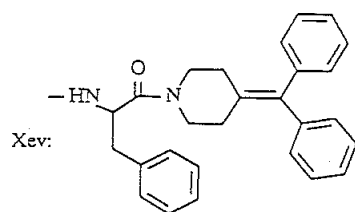
Xee: N,N-디트리플루오로에틸-tert-로이신

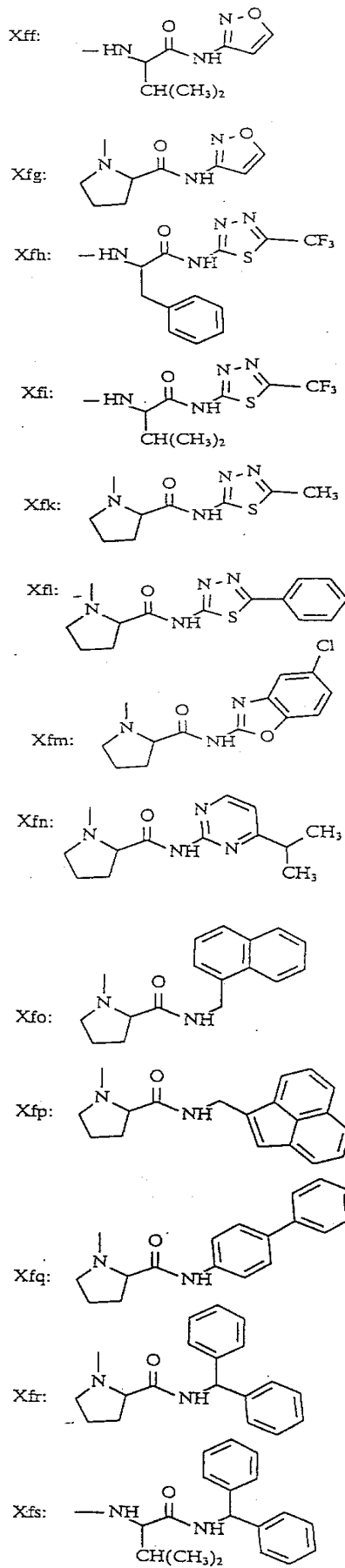
Xef: N,N-디프로필-tert-로이신

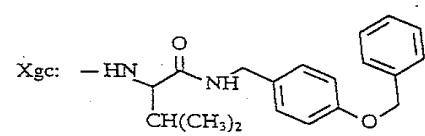
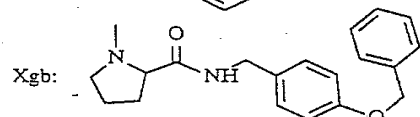
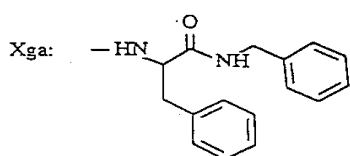
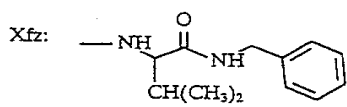
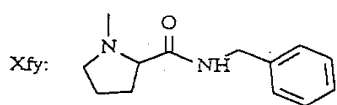
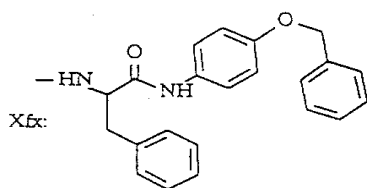
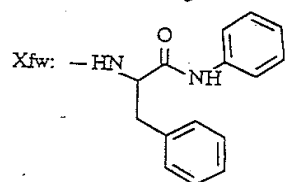
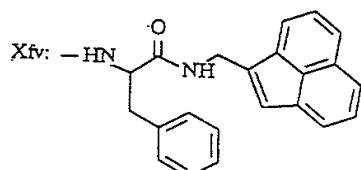
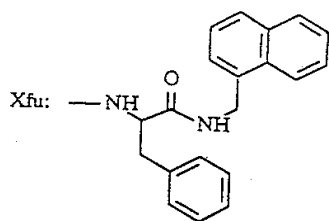
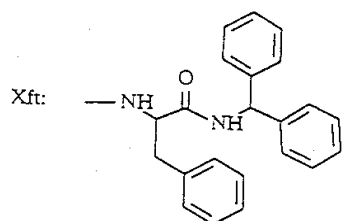
Xeg: N-시클로프로필-tert-로이신

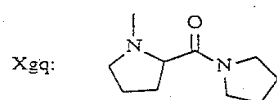
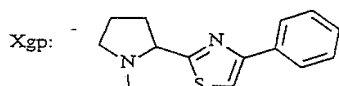
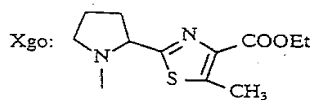
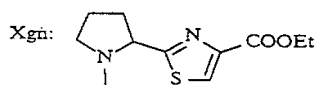
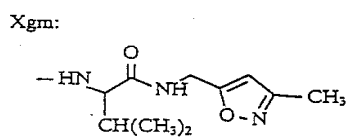
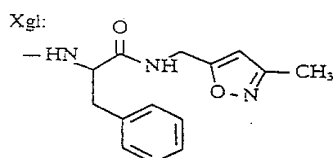
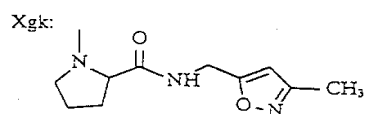
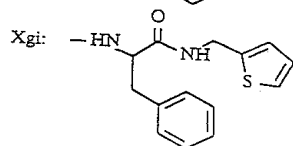
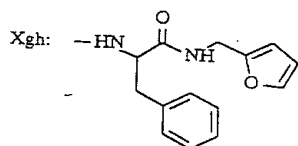
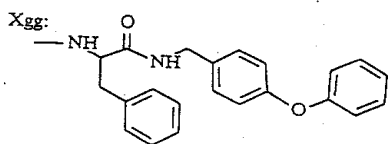
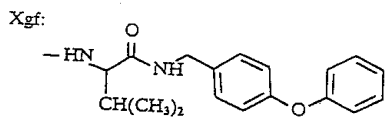
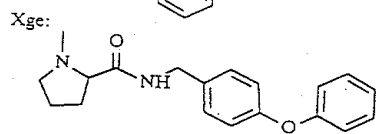
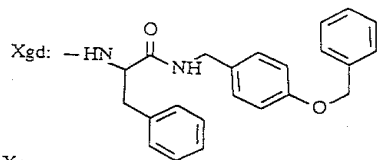


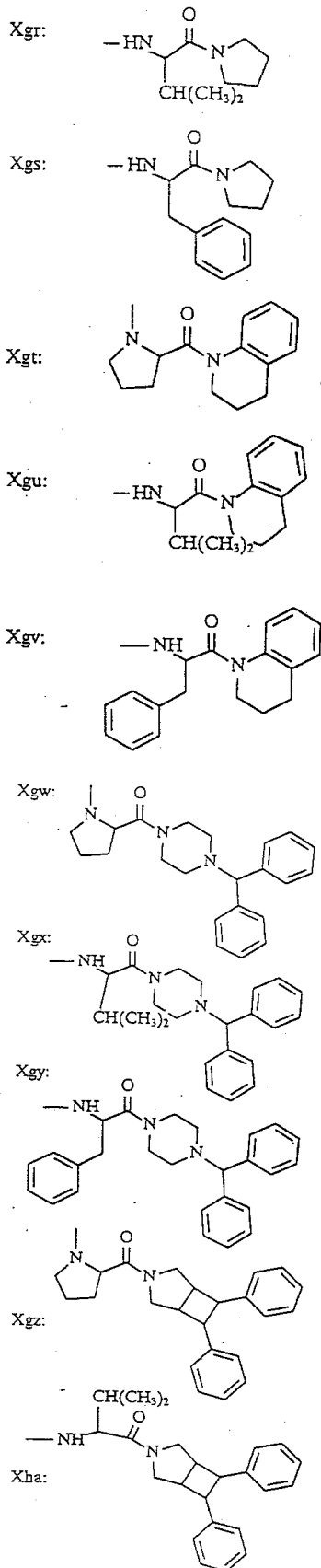


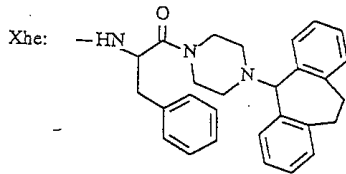
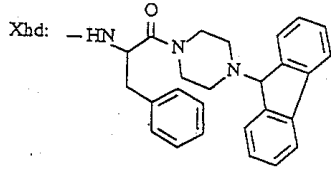
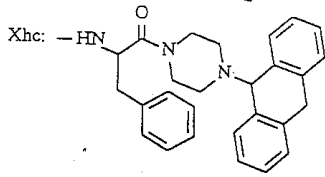
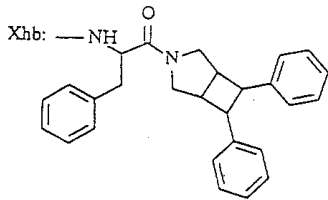








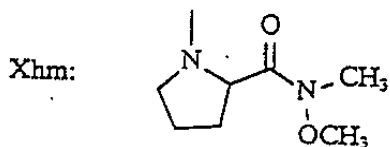
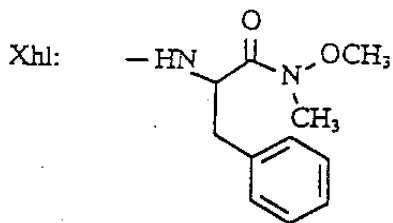
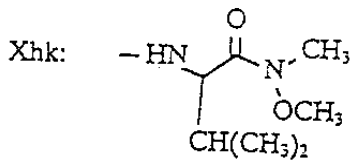
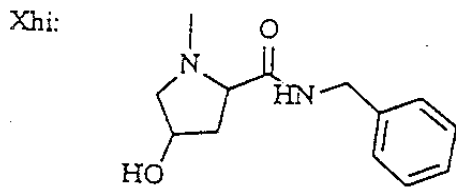




Xhf: N-메틸-2-tert-부틸글리신

Xhg: N-메틸-3-tert-부틸알라닌

Xhh: N-에틸발린



Xhn: N-우레일-발린

Xho: N,N-디메틸페닐알라닌

Xhp: N,N-디에틸페닐알라닌

Xhq: N,N-디프로필페닐알라닌

Xhr: 히드록시프롤린

Xhs: 3-티에닐알라닌

Xht: N,N-디메틸-3-시클로헥실-알라닌

Xhu: N,N-디에틸-3-시클로헥실-알라닌

Xhv: N-메틸-N-이소프로필-tert-로이신

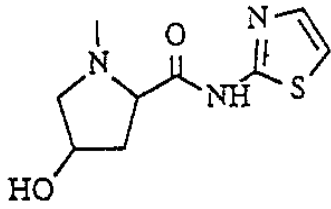
Xhw: N-메틸-N-이소프로필-로이신

Xhx: N-메틸-N-이소프로필-이소로이신

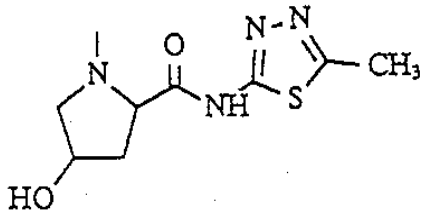
Xhy: N-메틸-3-시클로헥실-알라닌

Xhz: N-메틸-페닐알라닌

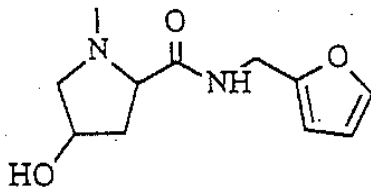
Xia:



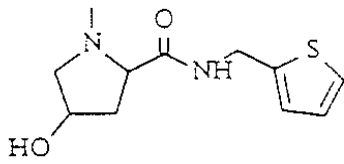
Xib:



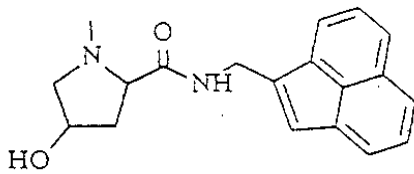
Xic:



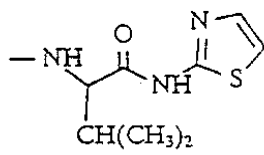
Xid:



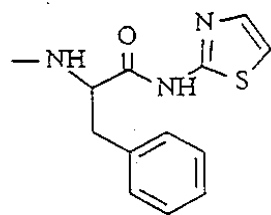
Xih:



Xif:

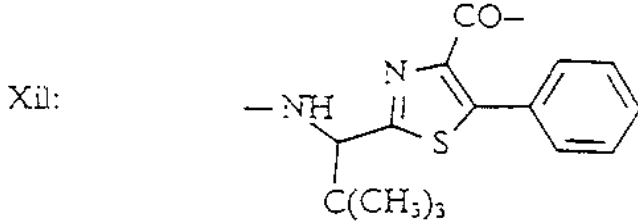
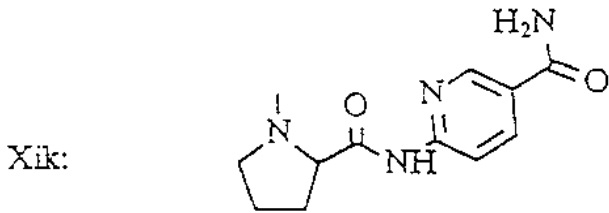


Xig:



Xih: 2-시클로헥실글리신

Xii: N-메틸-2-시클로헥실글리신



Xim: N-메틸아미노설포닐-발린

Xin: N-tert. 부틸아미노설포닐-발린

Xio: N-올폴리노설포닐-발린

Xip: N-벤질옥시카르보닐-발린

Xiq: N-tert. 부틸옥시카르보닐-발린

Xir: 페닐알라닌-메틸에스테르

Xis: 페닐알라닌-에틸에스테르

Xit: 페닐알라닌-벤질에스테르

Xiu: 페닐알라닌-tert. 부틸에스테르

Xiv: 발린-벤질에스테르

Xiw: 발린-메틸에스테르

Xix: 발린-에틸에스테르

Xiy: 발린-tert. 부틸에스테르

Xiz: 프롤린-벤질에스테르

Xka: 프롤린-메틸에스테르

Xkb: 프롤린-에틸에스테르

Xkc: 프롤린-tert. 부틸에스테르

Xkd: N-락틸-발린

Xke: N-메틸설포닐-발린

Xkf: N-메틸-N-메틸설포닐-발린

Xkg: N-토실-발린

Xkh: N-프탈릴-발린

종료 -NH₂는 C-말단 아미노산이 그의 아마이드 형태임을 의미한다.

본 발명의 화합물은 예를 들면 하기 방법을 포함한 통상의 방법에 의해 항암활성을 분석할 수 있다.

A. 실험실 방법

세포 독성은 미세배양 테트라졸리움 분석(MTT)과 같은 유착 세포 라인에 대한 표준 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 분석의 상세한 설명이

문헌(Alley, MC et al, Cancer Research 48:589-601, 1988)에 기재되어 있다. 지수 급수적으로 성장하는 종양 세포, 예를 들면 HT-29 대장 종양 또는 LX-1 폐 종양의 배지를 소적정 플레이트 배지를 제조하는데 사용하였다. 96-웰 플레이트(매질 150 μ l 중)의 웰 당 5000-20,000개의 세포를 심고, 37 $^{\circ}$ C에서 철야로 성장시켰다. 10^{-4} M 내지 10^{-10} M로 다양하게 10배 희석한 시험 화합물을 첨가하였다. 이어서 세포를 48 시간 동안 배양하였다. 각 웰 중의 생육 세포의 수를 동정하기 위해, MTT 염료(염수 중 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움 브롬화물의 용액 3 mg/ml 50 μ l)를 가하였다. 상기 혼합물을 37 $^{\circ}$ C에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 25%의 SDS 50 μ l(pH 2)를 각 웰에 가하였다. 철야로 배양 시킨 후, 550 nm에서의 각 웰의 흡수도를 ELISA 측정기를 사용하여 측정하였다. 반복 시험한 웰로부터 나온 데이터의

평균 \pm SD 에 대한 값을 하기 일반식의 % T/C(처리군/대조군 생육 세포의 %)를 사용하여 계산하였다.

처리군 세포의 OD

$$\frac{\text{처리군 세포의 OD}}{\text{대조군 세포의 OD}} \times 100 = \% \text{ T/C}$$

대조군 세포의 OD

50% T/C의 성장 억제율을 나타내는 시험 화합물의 농도를 IC₅₀으로 명시하였다.

B. 생체 방법

본 발명의 화합물은 임상 용도의 척도가 되는 생체내 활성에 대한 다양한 예비-임상 분석 중 임의의 것으로 더 실험될 수 있다. 이러한 분석은 바람직하게는 인체원의 종양 조직을 당업계에 널리 공지된 바와 같이 이식("이종 이식")한 생쥐로 수행된다. 시험 화합물을 이종 이식 처리된 생쥐에게 투여한 후 그들의 항암 효과를 측정하였다.

보다 특이하게는, 의식이 없는 생쥐에서 성장시킨 인체 종양을 크기 약 50 mg인 종양 단편을 사용하여 신규 피시험 동물에 이식한다. 이식일을 0일로 저장하였다. 6 내지 10일 후, 투여량 당 5-10 마리의 생쥐로 이루어진 각 군에 정맥내 또는 복막내 주사로 시험 화합물을 처리하였다. 5일, 10일 또는 15일 동안, 매일 체중 기록그램 당 10 내지 100 mg의 투여량으로 화합물을 투여하였다. 종양의 직경 및 체중을 매주 2회 측정하였다. 종양의 양을 베르니에 캘리퍼(Vernier caliper)로 측정한 종양의 직경 및 하기 일반식을 사용하여 계산하였다.

$$(\text{길이} \times \text{넓이}^2)/2 = \text{종양 중량}(\text{mg 단위})$$

각 처리군에 대한 평균 종양 중량을 계산하고, 비처리 대조군의 종양에 대한 각 군의 T/C 값을 동정하였다.

본 발명의 신규 화합물은 상기 분석계의 양호한 실험실 활성을 나타내었고 상기 생체계에서 항암 활성을 나타내었다.

서열 목록

(1) 일반 정보

(i) 출원인 :

- (A) 바스프 약티엔게젤샤프트
- (B) 스트리트 : 칼-보쉬-스트라쎄 38
- (C) 도시 : 루드빅샤펜
- (E) 국적 : 독일 연방 공화국
- (F) 우편 번호 : W-6700
- (G) 전화 번호 : 0621/6048526
- (H) 텔레팩스 번호 : 0621/6043123
- (I) 텔레스 번호 : 1762175170

(ii) 발명의 명칭 : 신규 펩티드, 그의 제조 방법 및 그의 용도

(iii) 서열의 수 : 57

(iv) 컴퓨터 검색 형태 :

- (A) 매체 유형 : 디스켓, 3.5 인치, 2 DD
- (B) 기종 : IBM AT-호환 가능, 80286 프로세서
- (C) 오퍼레이팅 시스템 : MS-DOS 버전 5.0
- (D) 소프트웨어 : WordPerfect 버전 5.1

(2) 서열 확인 번호 1에 대한 정보 :

(i) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 9개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 1 :

Xaa Val Val Xaa Val Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 2에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 2 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 3에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 3 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 4에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 4 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 5에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 5 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val His

1 5

(2) 서열 확인 번호 6에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 6 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Trp

1 5

(2) 서열 확인 번호 7에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 7 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 8에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 8 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Ile Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 9에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 9 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 10에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 10 :

Xaa Val Xaa Xaa Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 11에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 11 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 12에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 12 :

Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 13에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 13 :

Xaa Ile Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 14에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 14 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 15에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 15 :

Xaa Leu Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 16에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 16 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Phe Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 17에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 17 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 18에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 18 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 19에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 19 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 20에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 20 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 21에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 21 :

Xaa Val Xaa Xaa Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 22에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 22 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 23에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 4개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 23 :

Xaa Val Xaa Xaa

1

(2) 서열 확인 번호 24에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 24 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro

1 5

(2) 서열 확인 번호 25에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 4개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 25 :

Xaa Xaa Pro Pro

1

(2) 서열 확인 번호 26에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 4개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 26 :

Xaa Val Xaa Pro

1

(2) 서열 확인 번호 27에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 27 :

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa

1

5

(2) 서열 확인 번호 28에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 28 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Xaa

1

5

(2) 서열 확인 번호 29에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 29 :

Xaa Xaa Pro Pro Val

1

5

(2) 서열 확인 번호 30에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 30 :

Xaa Val Pro Pro Val Phe

1

5

(2) 서열 확인 번호 31에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 4개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 31 :

Xaa Val Pro Pro

1

(2) 서열 확인 번호 32에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 4개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 32 :

Xaa Xaa Pro Xaa

1

(2) 서열 확인 번호 33에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 33 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa Phe

1

5

(2) 서열 확인 번호 34에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 34 :

Xaa Xaa Pro Pro Xaa

1

5

(2) 서열 확인 번호 35에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 35 :

Xaa Xaa Pro Xaa Phe

1

5

(2) 서열 확인 번호 36에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 36 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Phe Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 37에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 37 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 38에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 38 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Leu Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 39에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 39 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Ile Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 40에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 40 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Ala

1 5

(2) 서열 확인 번호 41에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 41 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 42에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 6개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 42 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 43에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 7개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 43 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 44에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 6개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 44 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 45에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 5개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 45 :

Xaa Ile Xaa Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 46에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 6개 아미노산
- (B) 유형 : 아미노산
- (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 46 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa val

1 5

(2) 서열 확인 번호 47에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 47 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa Leu Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 48에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 48 :

Xaa Val Xaa Pro Xaa Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 49에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 49 :

Xaa Leu Xaa Pro Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 50에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 50 :

Xaa Leu Xaa Pro Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 51에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 51 :

Xaa Lys Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 52에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 52 :

Xaa Lys Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 53에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 53 :

Xaa Lys Xaa Pro Pro

1 5

(2) 서열 확인 번호 54에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 5개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 54 :

Xaa Lys Xaa Pro Xaa

1 5

(2) 서열 확인 번호 55에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 6개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 55 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) 서열 확인 번호 56에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

(A) 길이 : 7개 아미노산

(B) 유형 : 아미노산

(C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 56 :

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) 서열 확인 번호 57에 대한 정보 :

(1) 서열 특징 :

- (A) 길이 : 7개 아미노산
 (B) 유형 : 아미노산
 (C) 토폴로지 : 직선

(ii) 분자형 : 펩티드

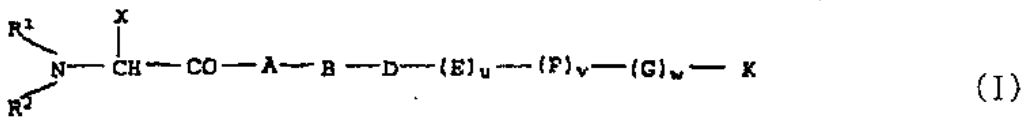
(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 57 :

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Lys

1 5

(57) 청구의 범위**청구항 1**

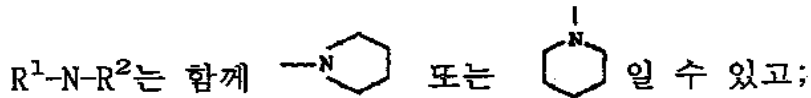
하기 일반식 (I)의 펩티드 및 생리학적으로 허용 가능한 산과의 그의 염.



상기 식 중,

R^1 은 알킬; 시클로알킬; 알킬설폰일; 플루오로알킬; 또는 NR^3R^4 (여기서, R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 알킬임)이고;

R^2 는 수소; 알킬; 플루오로알킬; 시클로알킬; 또는



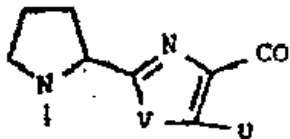
A는 발릴, 이소로이실, 로이실, 알로-이소로이실, 3-tert-부틸알라닐, 2-tert-부틸글리실, 3-시클로헥실알라닐, 2-에틸글리실, 2-시클로헥실글리실, 노르로이실 또는 노르발릴 잔기이고;

B는 N-알킬-발릴, -노르발릴, -로이실, -이소로이실, -2-tert-부틸글리실, -3-tert-부틸알라닐, -3-시클로헥실알라닐, -페닐알라닐 또는 -2-시클로헥실글리실 잔기이며;

D 및 E는 프롤릴, 호모-프롤릴, 히드록시프롤릴, 티아졸리디닐-4-카르보닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

F 및 G는 프롤릴, 호모-프롤릴, 히드록시프롤릴, 티아졸리디닐-4-카르보닐, 1-아미노펜틸-1-카르보닐, 발릴, 2-tert-부틸글리실, 이소로이실, 로이실, 3-시클로헥실알라닐, 페닐알라닐, N-에틸페닐알라닐, 테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보닐, 3-티아졸릴알라닐, 3-티에닐알라닐, 히스티딜, 1-아미노인딜-1-카르보닐, 3-피리딜알라닐, 3-tert-부틸알라닐, 2-시클로헥실글리실, 노르발릴, 노르로이실 및 3-나프틸알라닐 잔기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X는 알킬, 시클로알킬, $-\text{CH}_2$ -시클로헥실 또는 아릴알킬이며;

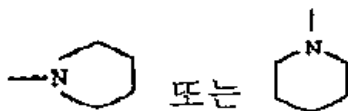


E 및 F는 함께 일 수 있고,

[여기서, V는 산소 또는 황이고; U는 수소, C_{1-4} -알킬, 페닐 또는 시클로알킬임]; u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이고; 및 K는 히드록시, 알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 치환 또는 비치환된 아미노 잔기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1-N-R^2 가 하기 중 하나인 일반식(1)의 화합물.



청구항 3

제1항에 있어서, K가 일반식 R^5-N-R^6 의 아미노 잔기이고, 여기서

R^5 는 수소, 또는 히드록시, 또는 C_{1-7} -알콕시, 또는 벤질옥시, 또는 C_{1-7} -알킬, 또는 플루오로알킬, 또는 C_{3-7} -시클로알킬, 또는 독립적으로 CF_3 , 니트로, C_{1-7} -알킬설포닐, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시, 할로겐 또는 C_{1-4} -알킬일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤질이고;

R^6 은 수소, 또는 C_{1-7} -알킬, 또는 C_{3-7} -시클로알킬, 또는 플루오로알킬, 또는 페닐(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤질(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 벤족시, 페녹시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

비페닐(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

트리페닐메틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴메틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴메틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸메틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸메틸(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피리딜(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피콜릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조티아졸릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈이소티아졸릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조피라졸릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤족사졸릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, $CONHBz1$, $CON(Bz1)_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

플루오레닐(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아미노플루오레닐(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

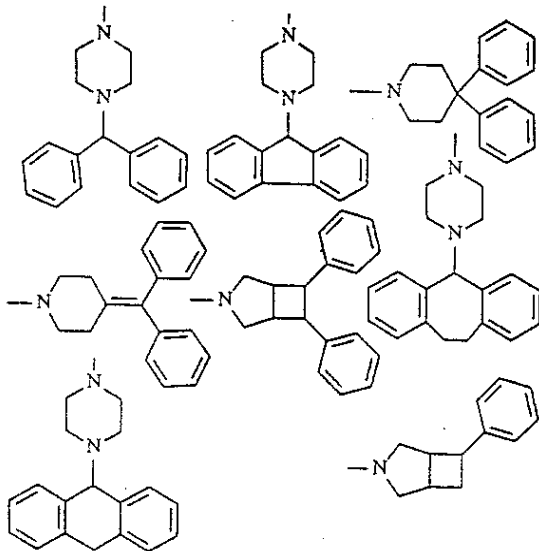
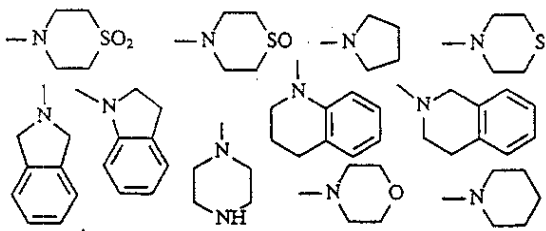
피리미딜(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, COOEt , CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, 시클릭계를 형성할 수 있는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

5원 헤테로아릴[독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, 시아노, COOMe , COOEt , 티오메틸, 티오에틸, 티오펜, 피콜릴, 아세틸, $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, CONH_2 , CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, 시클릭계를 형성할 수 있는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐(독립적으로 니트로, CF_3 , 할로겐 또는 C_{1-4} -알킬일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 벤질(독립적으로 니트로, CF_3 , 할로겐, C_{1-4} -알킬, 나프틸, C_{1-7} -알킬-설포닐, 페닐설포닐 또는 C_{1-4} -디알킬아미노일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음)일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음], 또는

$-\text{CHR}^7$ -5원 헤테로아릴(독립적으로 CF_3 , 니트로, 할로겐, CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, COOMe , COOEt , $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , COOBzl , C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐, 벤질, 나프틸 또는 C_{1-7} -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 $\text{R}^7 = \text{H}$, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} -알킬, 벤질; 또는 R^7 및 R^5 가 함께 $-(\text{CH}_2)_3-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4-$ 기를 형성함)인 일반식 (1)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, K가 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 구조를 함께 형성할 수 있는 $\text{R}^5-\text{N}-\text{R}^6$ 인 일반식 (1)의 화합물.



여기서, 상기의 군은 비치환되거나, 또는 CF_3 , 니트로, 할로겐, 옥소, 시아노, N,N-디메틸아미노, CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, C_{1-6} -알킬, 환형 고리계를 형성하는 C_{3-4} -알킬렌기, C_{1-4} -알콕시, 페녹시, 벤족시, 나프틸, 피리미딜, COOEt , COOBzl , C_{3-6} -시클로알킬, 피롤리디닐, 피페리디닐, 티에닐, 피롤릴, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, 벤질(니트로, 할로겐, CF_3 , 티오메틸 또는 상응하는 설포시드 또는 설포, 티오에틸 또는 상응하는 설포시드 또는 설포, C_{1-4} -알킬 및 C_{1-4} -알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음) 및 페닐(니트로, 할로겐, CF_3 , 티오메틸,

티오에틸, C₁₋₄-알킬 및 C₁₋₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

청구항 5

제1항에 있어서, u, v 및 w는 0이고, K는 히드록시, 벤족시, 페녹시 또는 알콕시 잔기가 아닌 일반식(1)의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, u 및 v는 0이고, K는 히드록시 또는 알콕시 잔기가 아닌 일반식(1)의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, u, v 및 w는 1이고, K는 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 잔기인 일반식(1)의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, u 및 v는 1이고, w는 0이며, K는 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 잔기인 일반식(1)의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, u는 1이고, v 및 w는 0이며, K는 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 잔기인 일반식(1)의 화합물.