

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
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-스트라세 38  
하우프트, 안드레아스  
독일연방공화국 데-6700 루드빅샤펜 가이벨스트라세 66  
엠링, 프란쯔  
독일연방공화국 데-6700 루드빅샤펜 리메스스트라세 2  
로메르달, 신시아

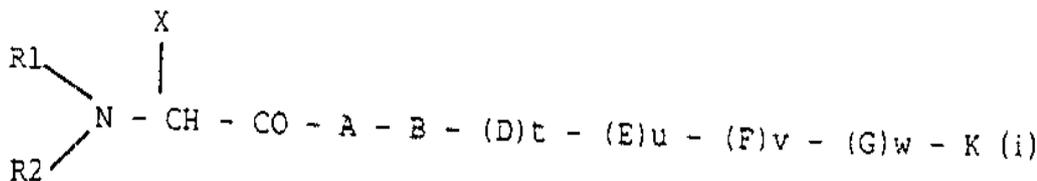
(74) 대리인 미합중국 0177 매사추세츠주 웨이랜드 코시츠크에이트 로드 260  
주성민

심사관 : 한현숙

(54) 돌라스타틴 유도체

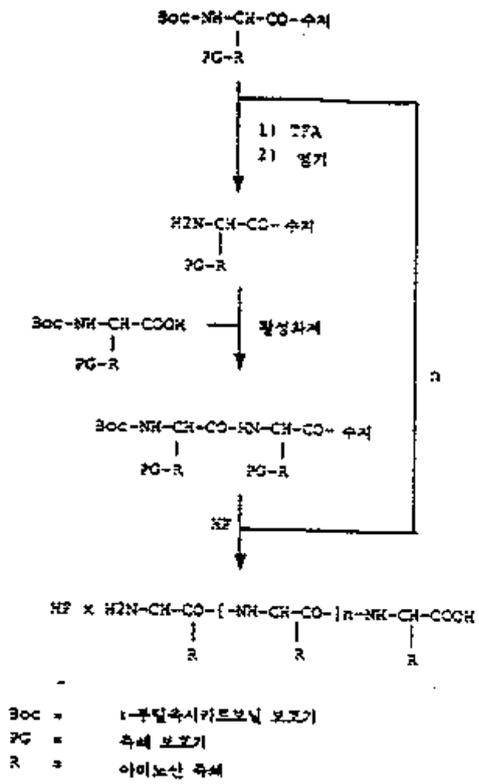
요약

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



식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 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

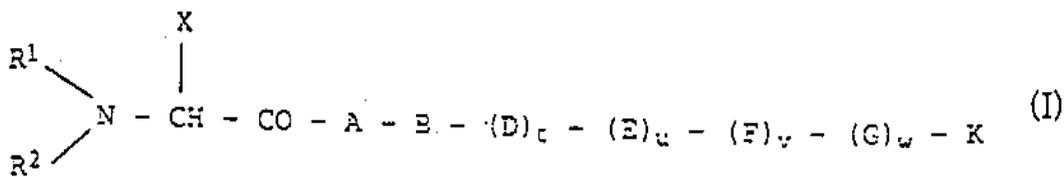
[발명의 명칭]

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, R<sup>1</sup>은 알콕시, 바람직하게는 C<sub>1-4</sub>; 알킬, 바람직하게는 C<sub>1-7</sub>; 시클로알킬, 바람직하게는 C<sub>3-6</sub>; 알킬설포닐, 바람직하게는 C<sub>1-6</sub>; 플루오로알킬, 바람직하게는 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필; 트리플루오로아세틸; 아미디노; 우레일; 피페리디노설포닐; 몰폴리노설포닐; 벤질옥시카르보닐; 알킬옥시카르보닐, 바람직하게는 C<sub>1-4</sub>; 알킬, 바람직하게는 C<sub>1-5</sub>로 치환될 수 있는 아미노설포닐; 히드록시; 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 니트로, 할로겐 및 CF<sub>3</sub>에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 아릴설포닐; 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 알콕시(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 니트로, 할로겐 및 CF<sub>3</sub>에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤질; 또는 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>(여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 수소 또는 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>)일 수 있음)이고;

R<sup>2</sup>는 수소; 알킬, 바람직하게는 C<sub>1-4</sub>; 플루오로알킬, 바람직하게는 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플

루오로에틸, 플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필; 시클로알킬, 바람직하게는 C<sub>3-7</sub>; 아실, 바람직하게는 C<sub>1-8</sub>; 니트로, 할로겐 CF<sub>3</sub>, 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>) 및 알콕시(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>)로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤조일 또는 벤질이며;

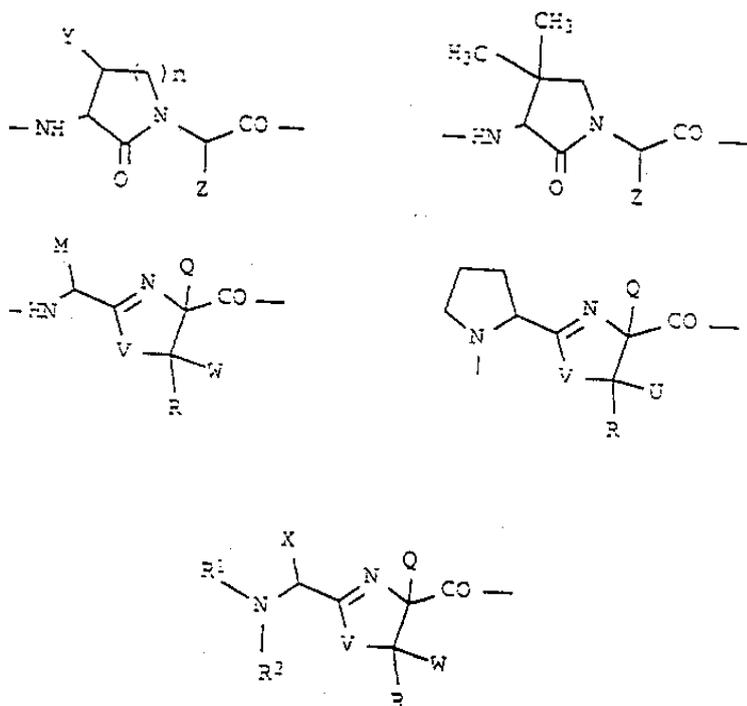
R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>는 함께 프탈이미도, 비치환되거나, 또는 페닐, 벤질, 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 니트로, 티에닐, CONH<sub>2</sub> 및 COOEt로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 5원 또는 6원 헤테로사이클일 수 있고;

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, 티아졸리디닐-4-카르보닐, 1-아미노펜틸-1-카르보닐, 발릴, 2-tert-부틸글리실, 이소로이실, 로이실, 3-시클로헥실알라닐, 페닐알라닐, N-메틸페닐알라닐, 테트라히드로이소퀴놀릴-2-카르보닐, 3-티아졸릴알라닐, 3-티에닐알라닐, 히스티딜, 1-아미노인틸-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 C<sub>1-5</sub>), 시클로알킬(바람직하게는 시클로헥실), -CH<sub>2</sub>-시클로헥실 또는 아릴알킬(바람직하게는 벤질 또는 펜에틸)이며; A 및 B가 함께, F 및 G가 함께, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-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 C<sub>1-5</sub>)이며;

n은 1,2 또는 3이고;

V는 산소 또는 황이고;

M은 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 아릴알킬(바람직하게는 벤질 또는 펜에틸), 시클로헥실 또는 -CH<sub>2</sub>-시클로헥실이며;

Q는 수소이고;

R은 수소 또는 저급 알킬(바람직하게는 C<sub>1-3</sub>)이며;

또는 R 및 Q가 함께 결합을 형성할 수 있고;

U는 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 페닐 또는 시클로알킬(바람직하게는 시클로헥실)이며;

W는 수소, 저급 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>) 또는 페닐임);

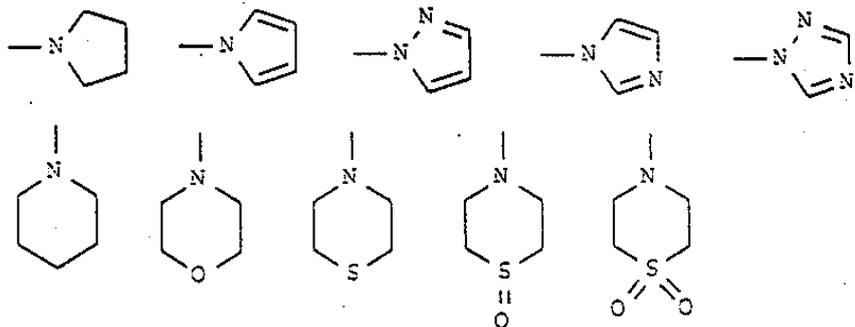
t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

K는 히드록시, 알콕시(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 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 R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>이 프탈이미도 또는 비치환되거나, 또는 페닐, 벤질, 알킬(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 니트로, 티에닐, 옥소, CONH<sub>2</sub> 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 R<sup>5</sup>-N-R<sup>6</sup>의 아미노 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함되며, 여기서

R<sup>5</sup>는 수소, 또는 히드록시, 또는 C<sub>1-7</sub>-알콕시, 또는 벤질옥시, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 치환될 수 있는 C<sub>1-7</sub>-알킬, 또는 C<sub>3-7</sub>-시클로알킬, 또는 독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, C<sub>1-7</sub>-알킬설포닐, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 할로겐 또는 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있는 벤질이고;

R<sup>6</sup>는 수소, 또는 1개 이상의 플루오로 원자로 치환될 수 있는 C<sub>1-7</sub>-알킬, 또는 C<sub>3-7</sub>-시클로알킬, 또는 페닐(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤질(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, 시클릭 계를 형성할 수 있는 C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 벤질옥시, 페녹시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

비페닐(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

트리페닐메틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴에틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈히드릴메틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

나프틸메틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤질옥시

또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아세나프틸메틸(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피리딜(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피콜릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조티아졸릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤즈이소티아졸릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤조피라졸릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

벤족사졸릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

플루오레닐(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

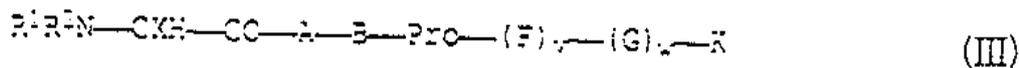
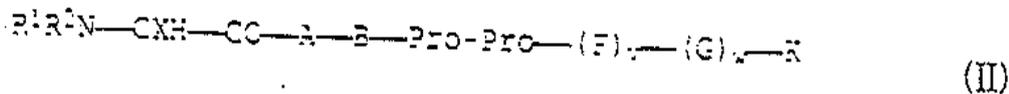
아미노플루오레닐(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

피리미딜(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, COOEt, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, 시클릭계를 형성할 수 있는 C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

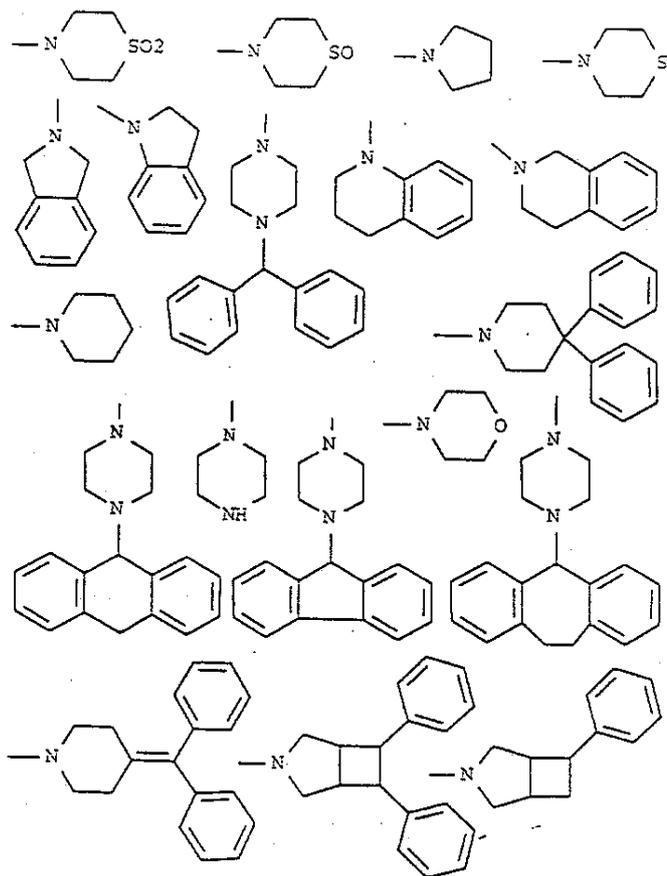
5원 헤테로아릴[독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, 시아노, COOMe, COOEt, 티오메틸, 티오에틸, 티오페닐, 피콜릴, 아세틸, -CH<sub>2</sub>-COOEt, CONH<sub>2</sub>, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>3-6</sub>-시클로알킬, 헤테로사이클과 함께 비시클릭계를 형성하는 C<sub>3-4</sub>-알킬렌기, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐(독립적으로 니트로, CF<sub>3</sub>, 할로겐 또는 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 벤질(독립적으로 니트로, CF<sub>3</sub>, 할로겐, C<sub>1-4</sub>-알킬, 나프틸, C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐, 페닐설포닐 또는 C<sub>1-4</sub>-디알킬아미노일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음)일 수 있는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음], 또는

-CHR<sup>7</sup>-5원 헤테로아릴(독립적으로 CF<sub>3</sub>, 니트로, 할로겐, CONHBzl, CON(Bzl)<sub>2</sub>, COOMe, COOEt, COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOBzl, C<sub>1-4</sub>-알킬, C<sub>1-4</sub>-알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐, 벤질, 나프틸 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 R<sup>7</sup> = 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1-5</sub>-알킬, 벤질; 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>5</sup>가 함께 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-기를 형성함)이다.

상기 하위 군에는 t, u, v 및 w가 독립적으로 0 또는 1이고; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 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.

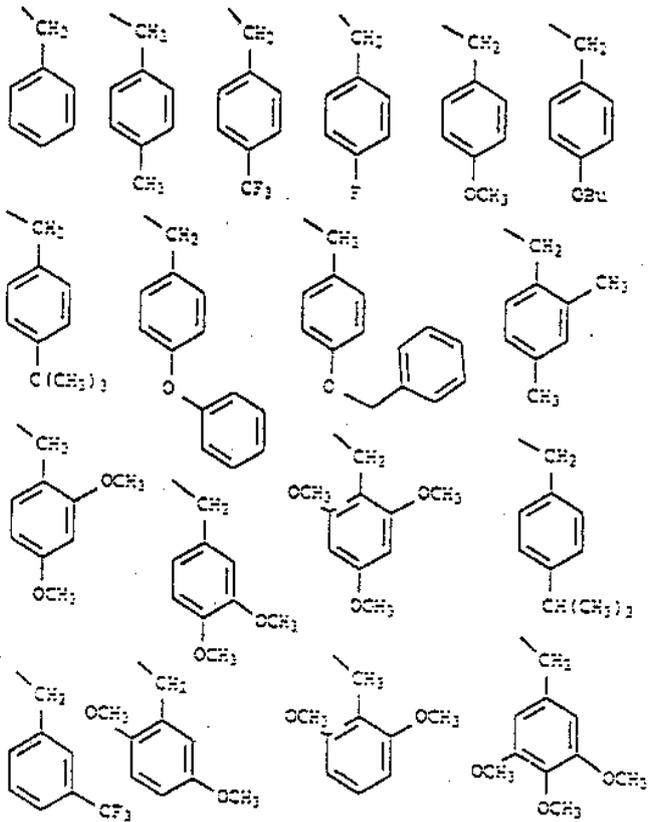
본 발명의 화합물의 또다른 하위 군에는 예를 들어 t, u, v 및 w가 1이고 K가 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

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.

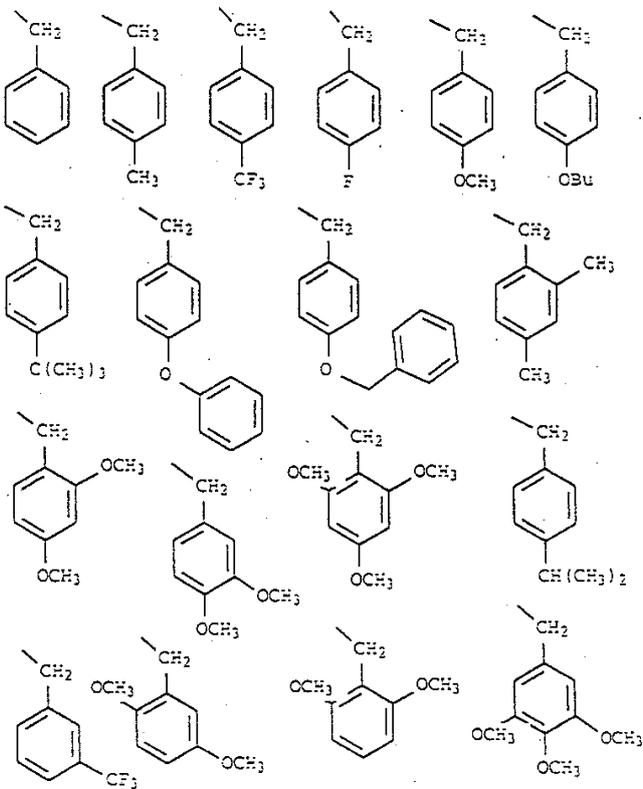
본 발명의 화합물의 또다른 하위 군에는 예를 들어 t 및 u가 1이고, v 및 w가 0이며 K가 히드록시, 알콕시, 페녹시 또는 벤질옥시 부분인 일반식(1)의 화합물이 포함된다.

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

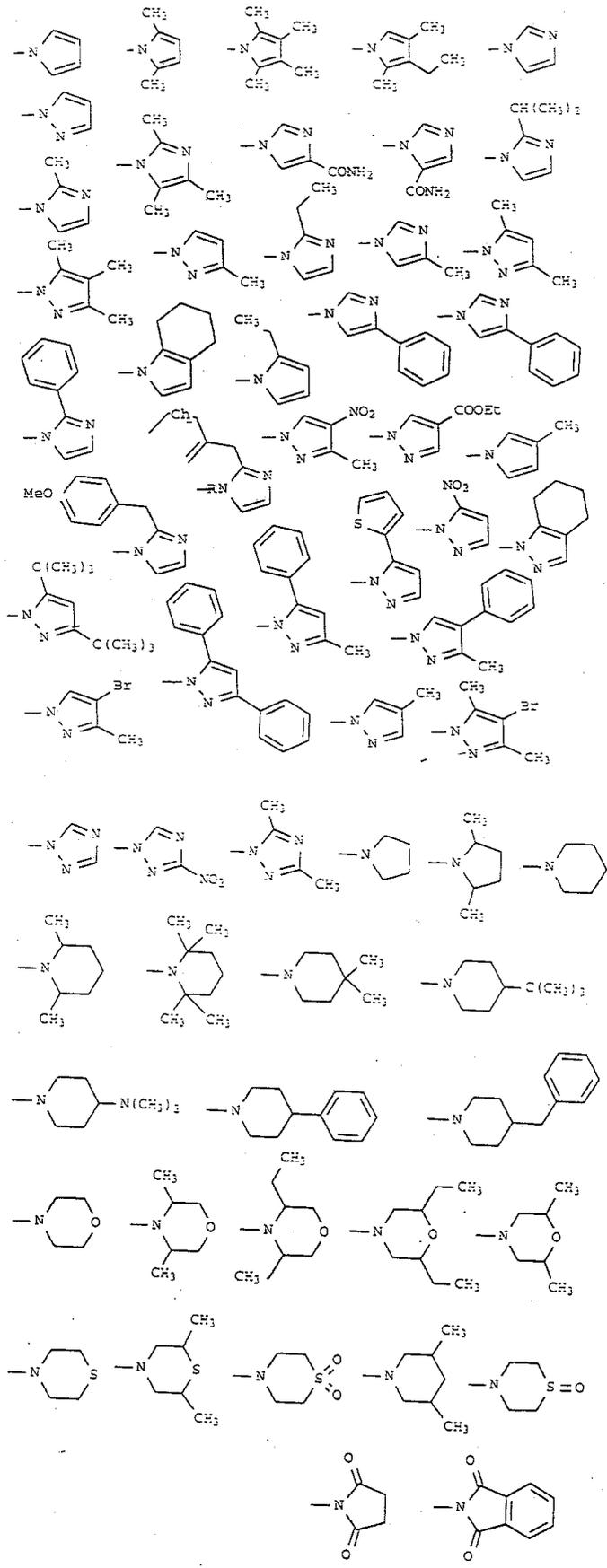
$R^1$ 이 에틸, 메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 부틸, 펜틸, 시클로프로필, 시클로펜틸, 우레일, 메실, 토실, 나프틸설포닐, 페닐설포닐, 2,4,6-트리메틸설포닐, 벤질옥시카르보닐, tert.부틸옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 몰필리노설포닐, tert.부틸아미노설포닐, 메틸아미노설포닐, 락틸, 트리플루오로아세틸,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_2CH_3)_2$ ,  $N[CH(CH_3)_2]_2$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



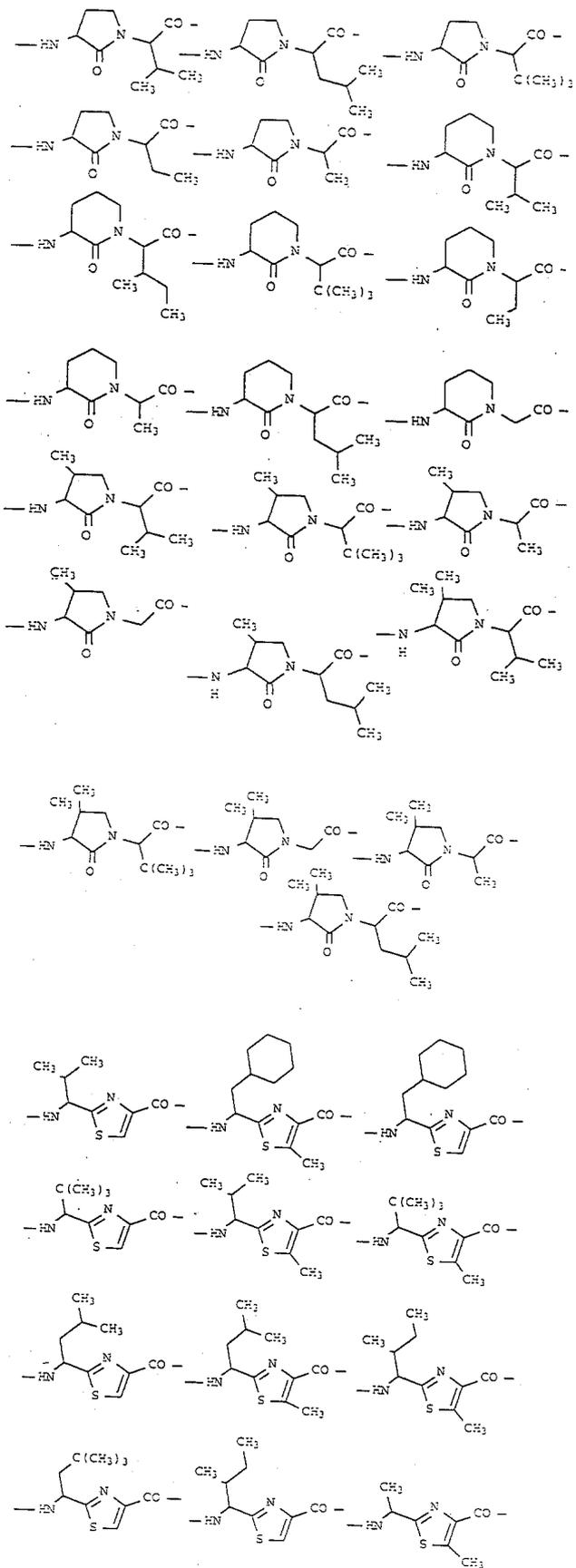
중 1개이고, R<sup>2</sup>이 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 부틸, 시클로프로필, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO-, 피발로일, 벤조일 또는 잔기

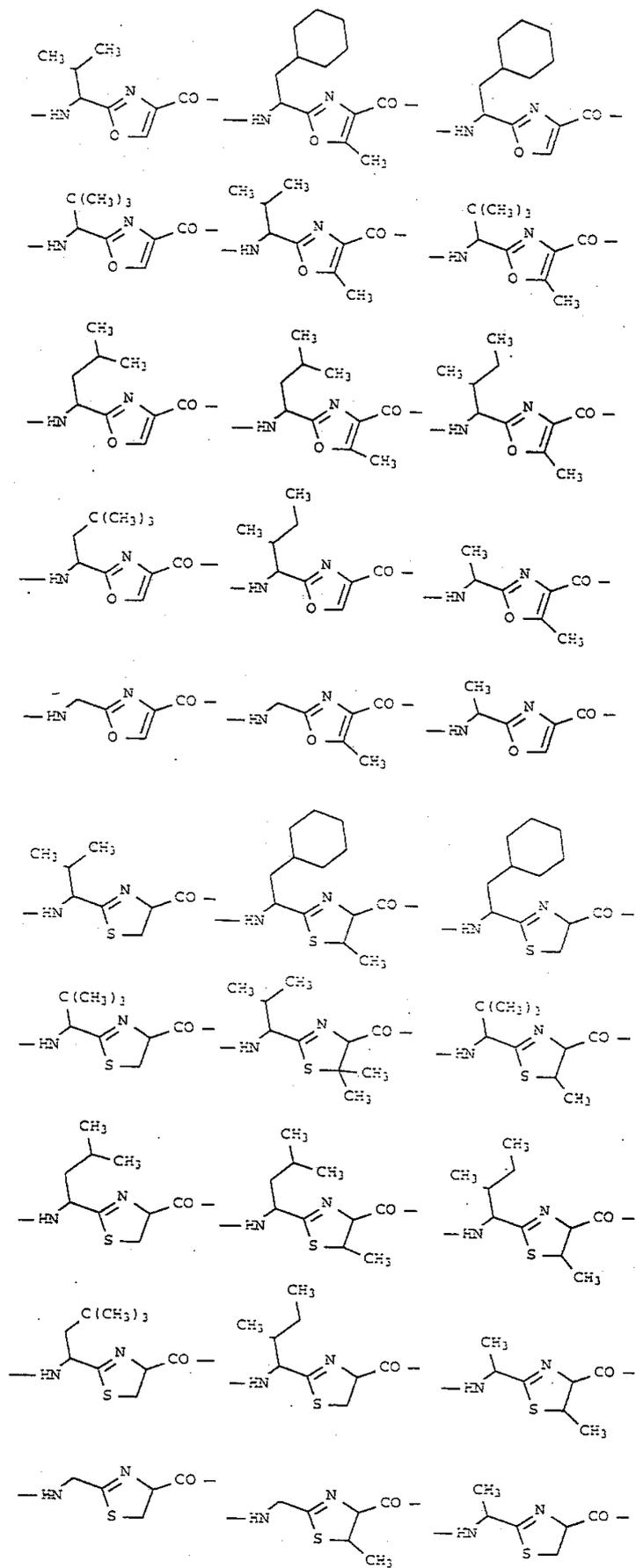


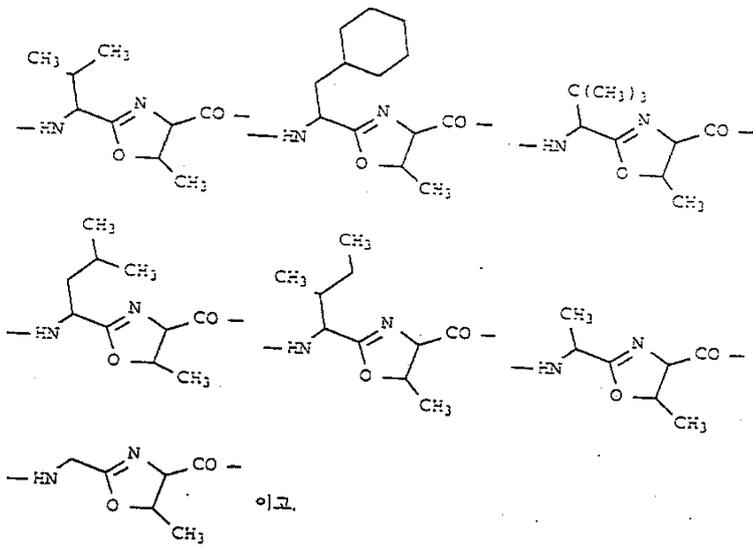
중 1개이거나, 또는 R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>가 함께 하기 잔기



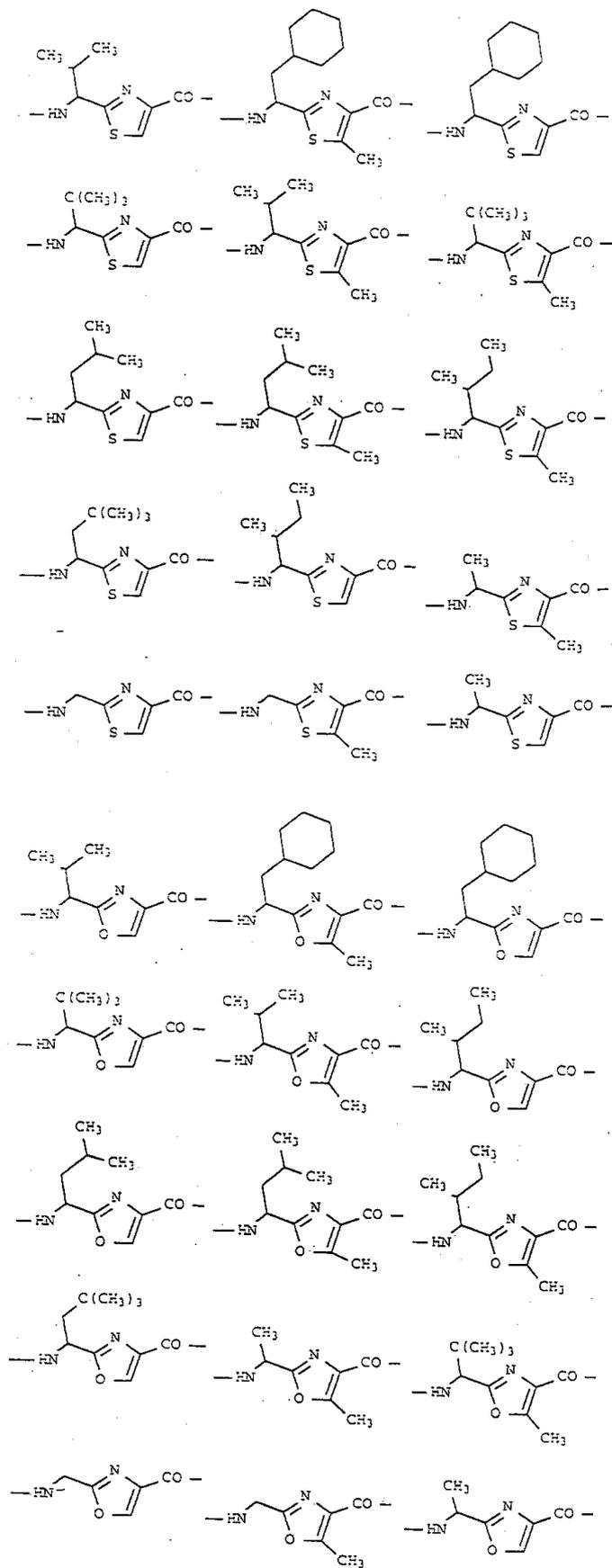
중 1개이고, A, B, D, E, F, G 및 X 는 상기 의미를 갖고; t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이며; A 및 B는 함께

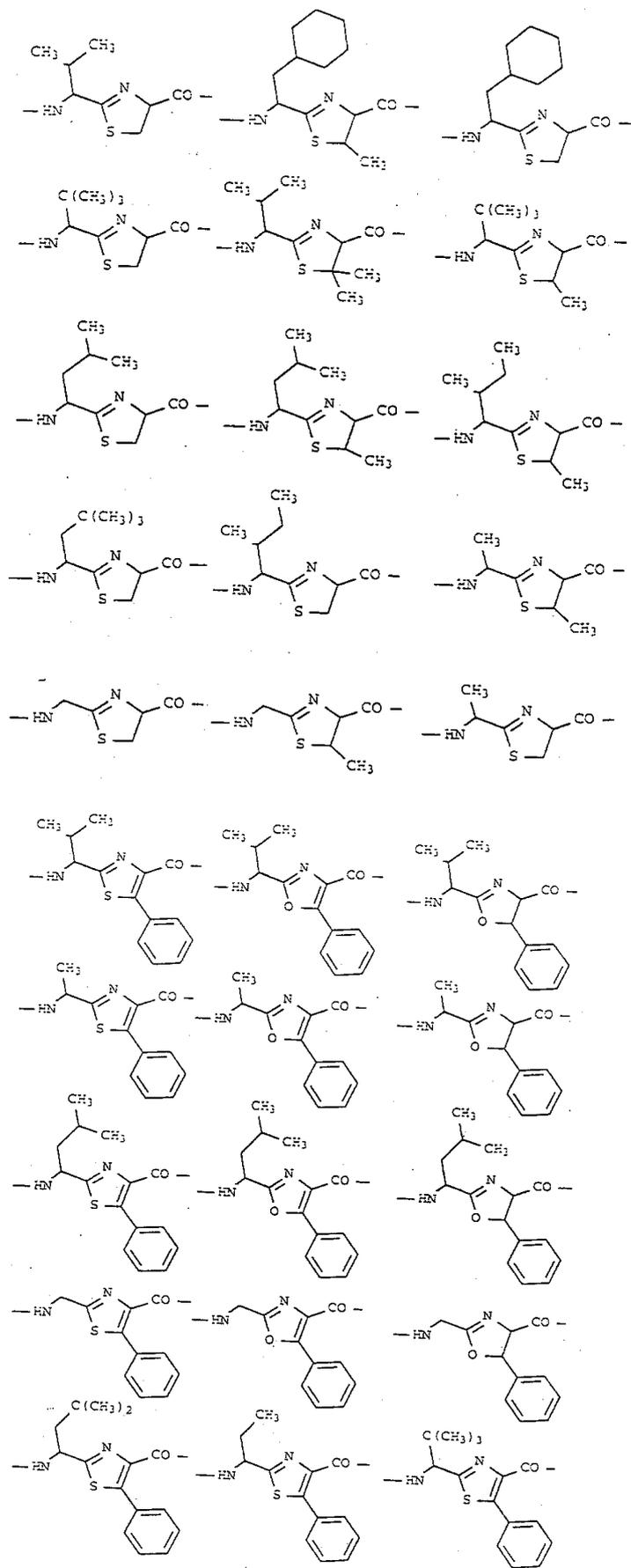


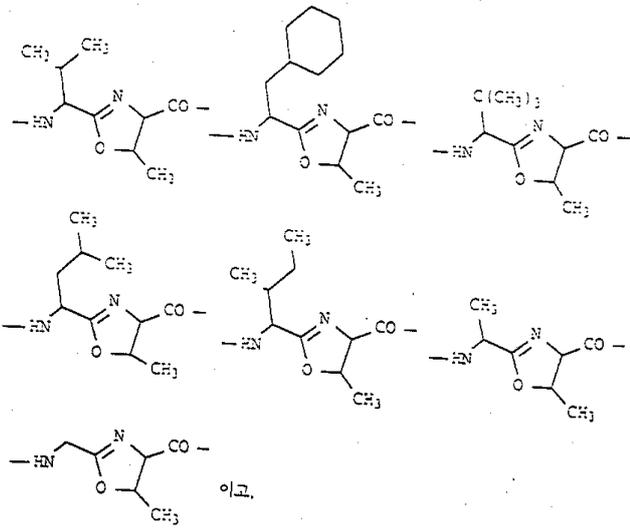




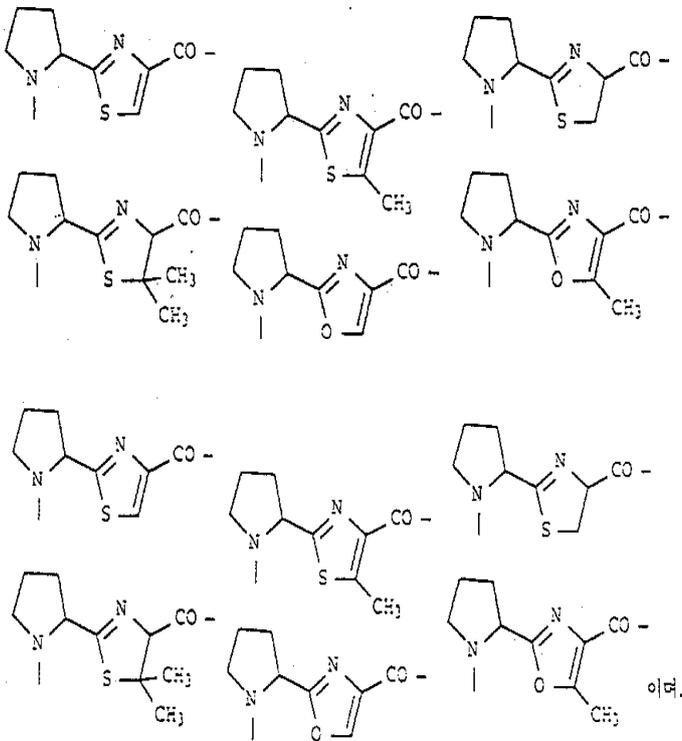
F 및 G는 함께



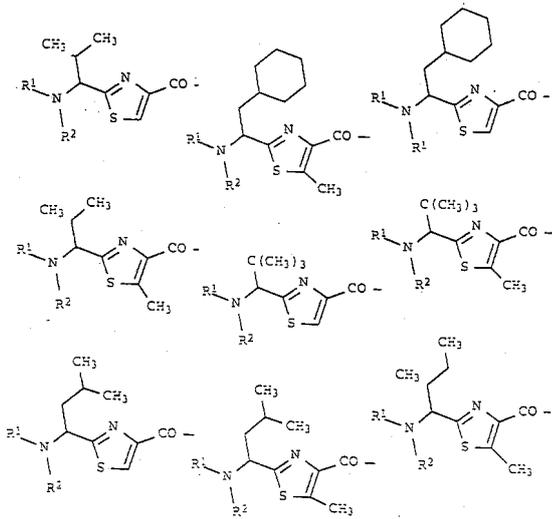


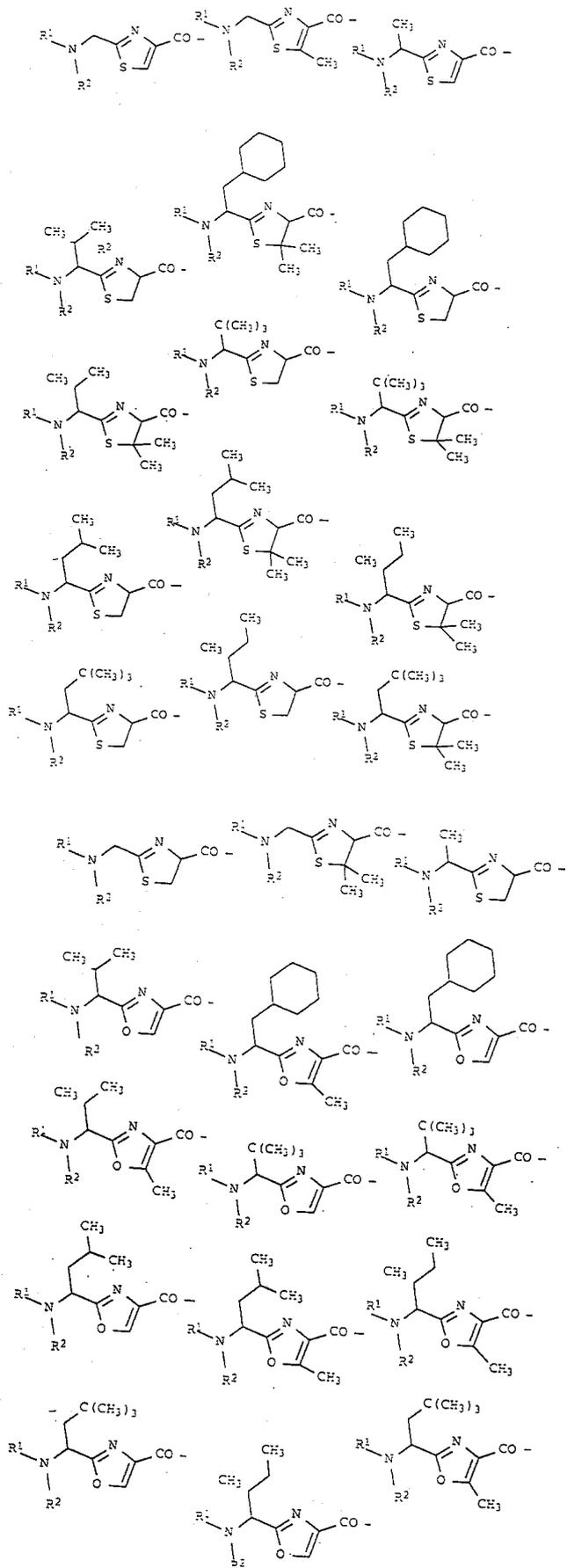


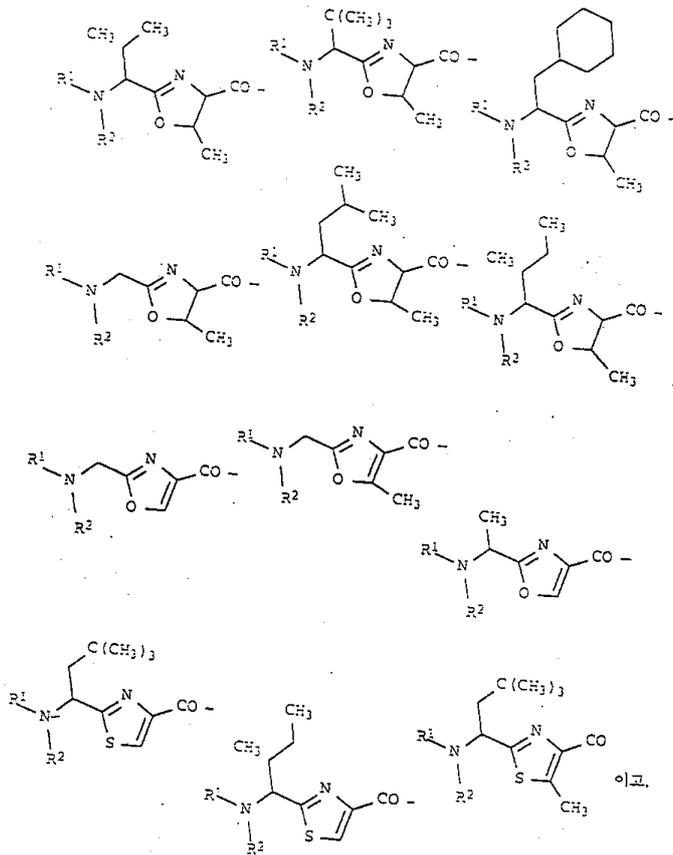
E 및 F는 함께



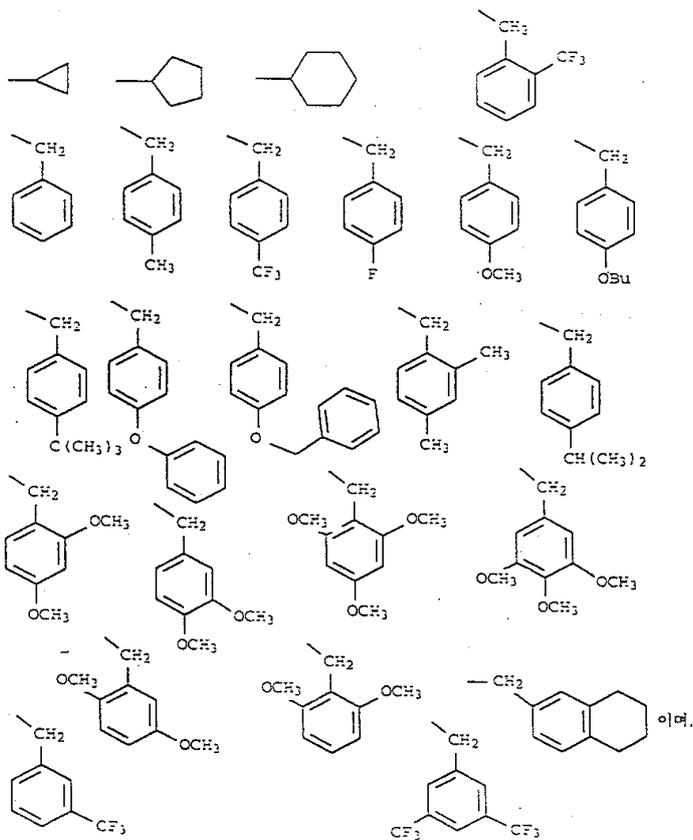
$R^1R^2N-CHX-CO$  및 A는 함께



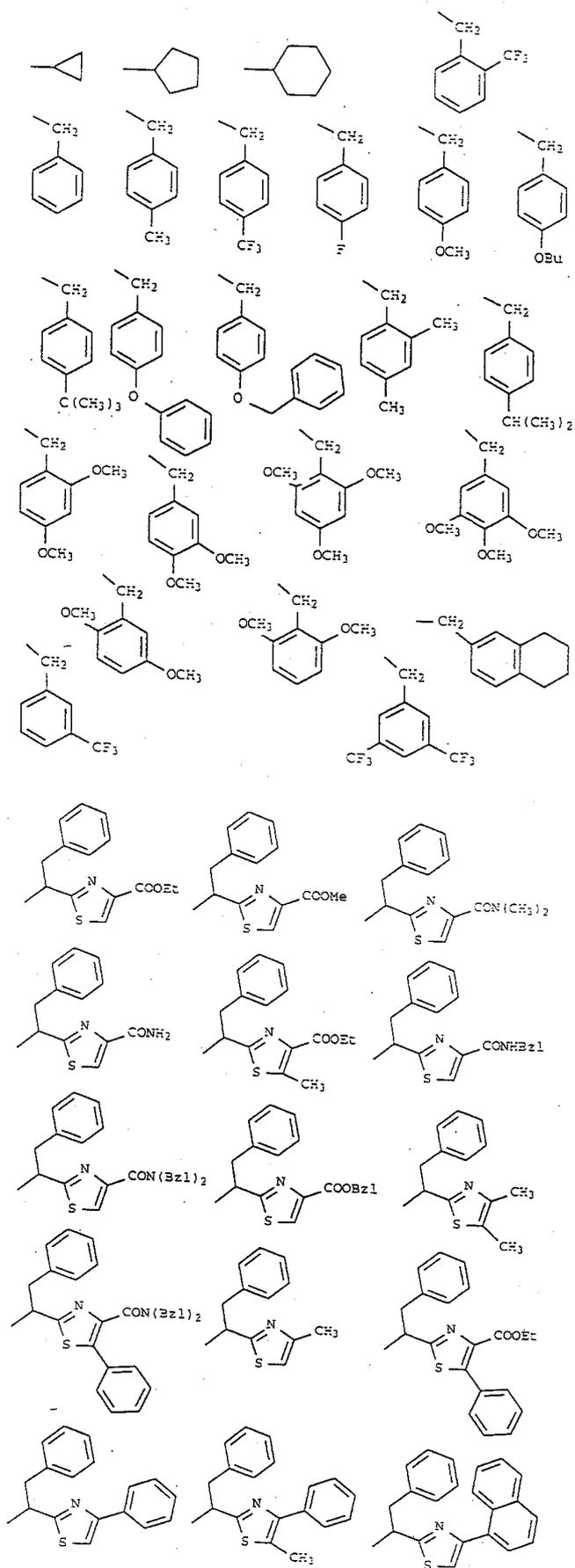




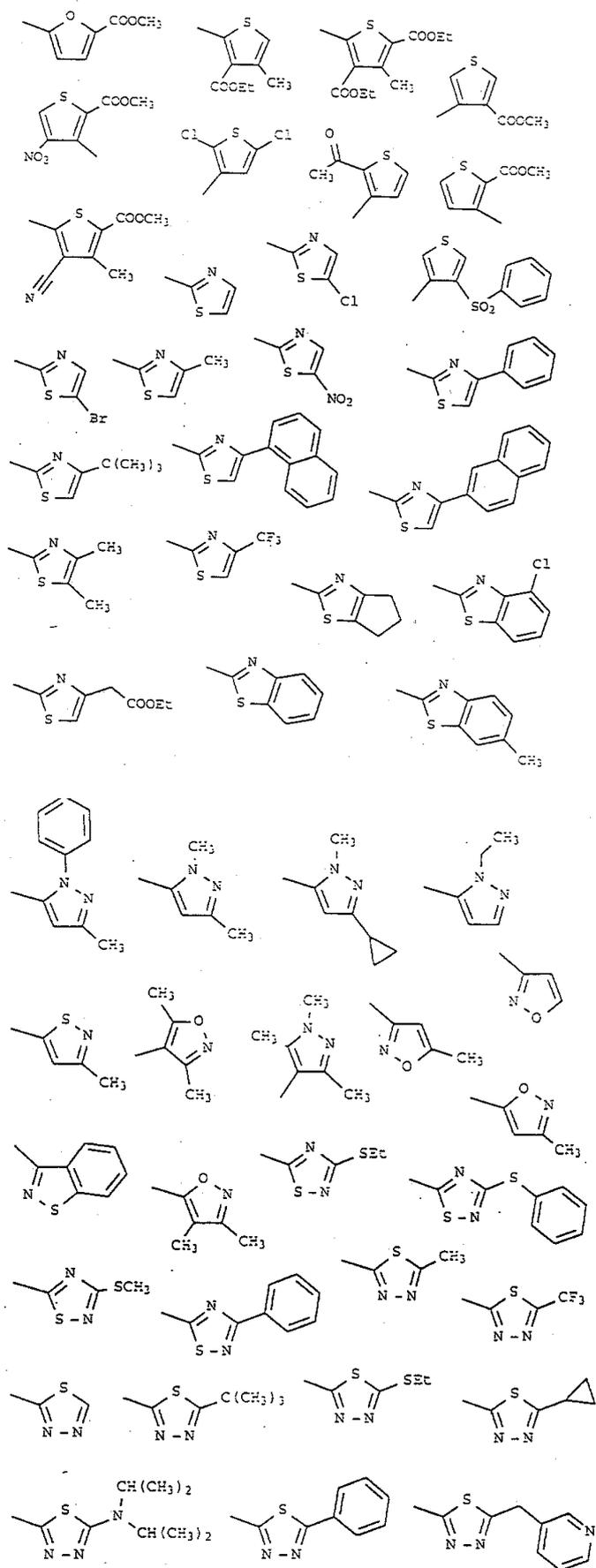
<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로이소프로필, 프로필, 이소프로필 또는



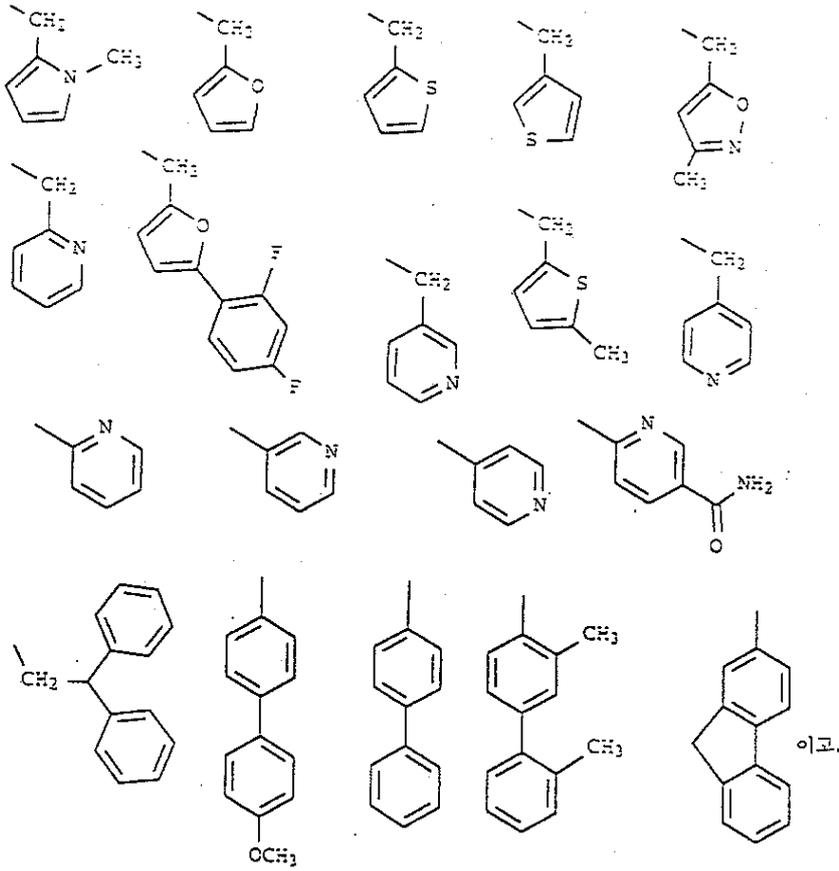
<sup>6</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로이소프로필, 프로필, 이소프로필, tert-부틸 또는



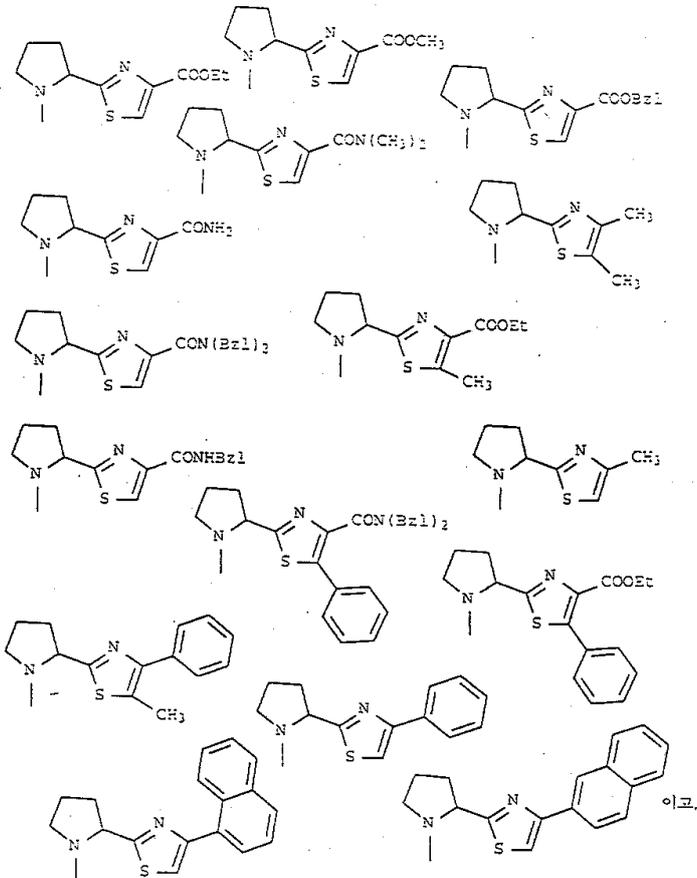




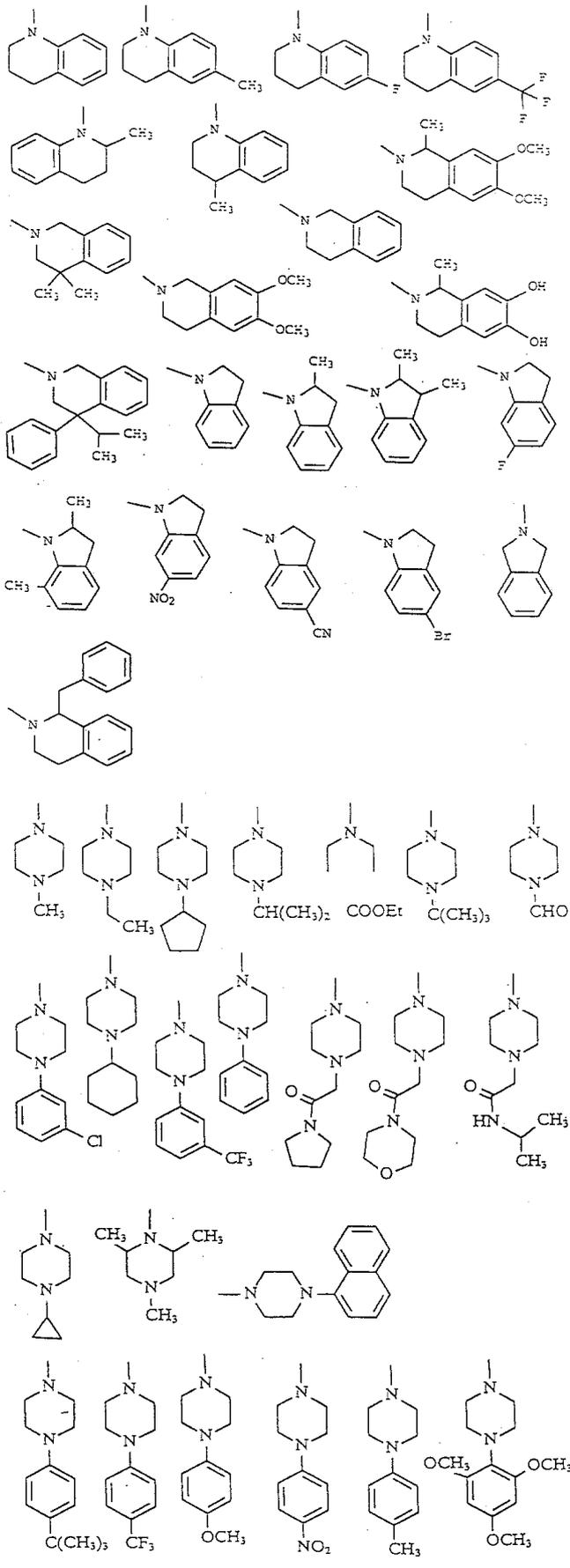


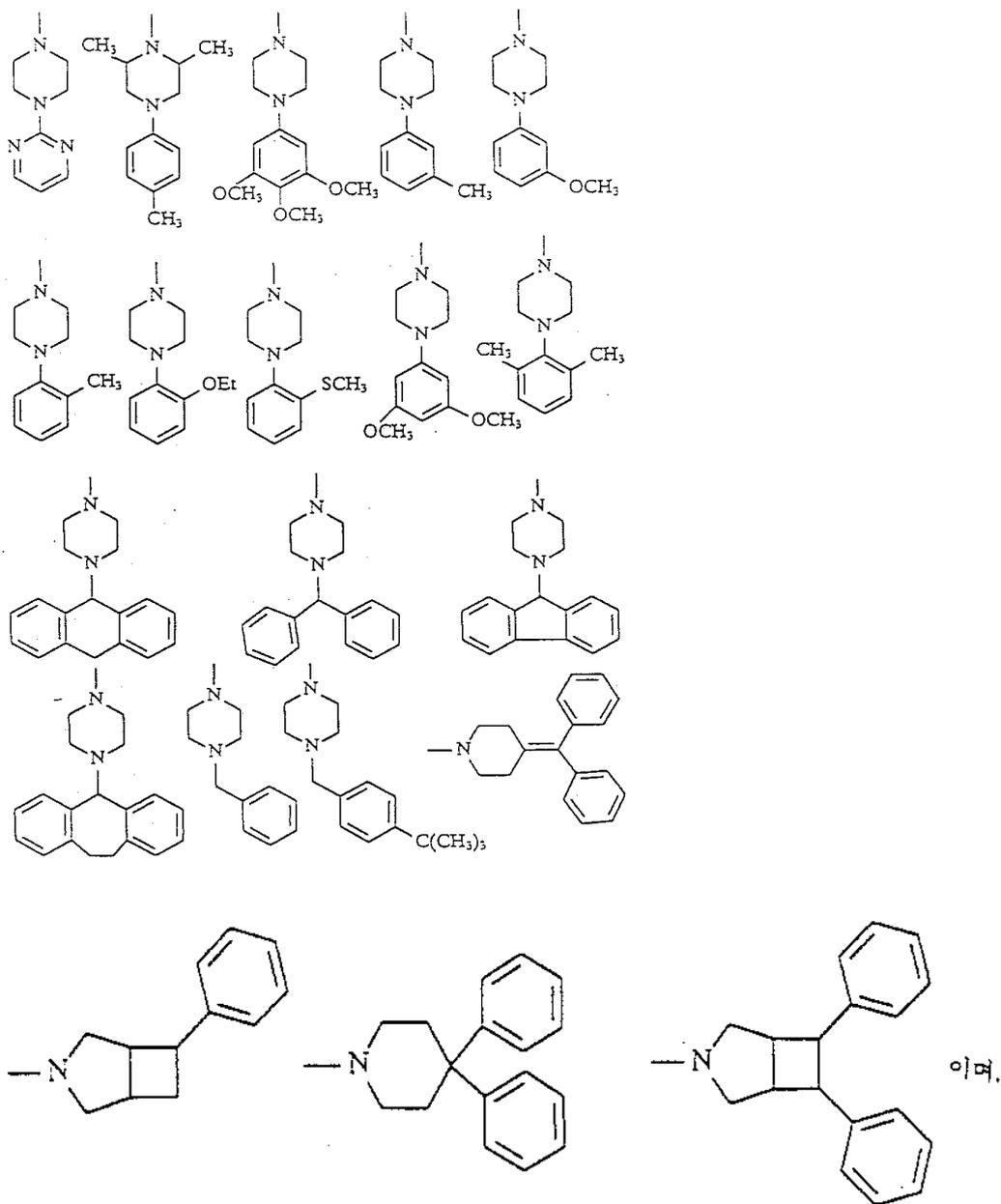


<sup>5</sup>-N-CHR<sup>7</sup>-5원 헤테로아릴은









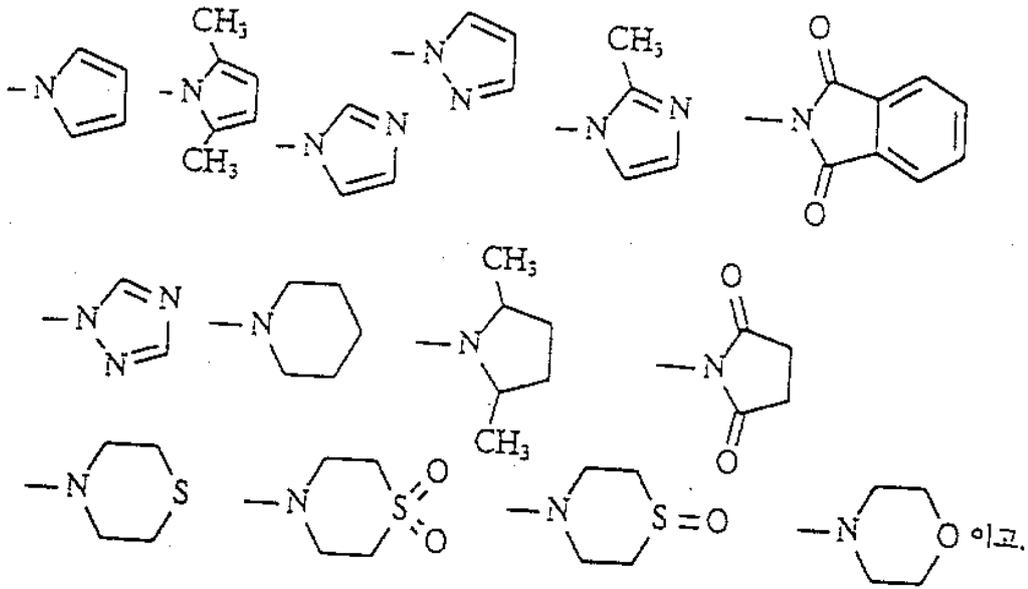
K는 히드록시, 알콕시(바람직하게는 C<sub>1-4</sub>), 페녹시 또는 벤족시 부분이다.

보다 바람직한 것은 치환체가 하기의 의미를 갖는 화합물이다;

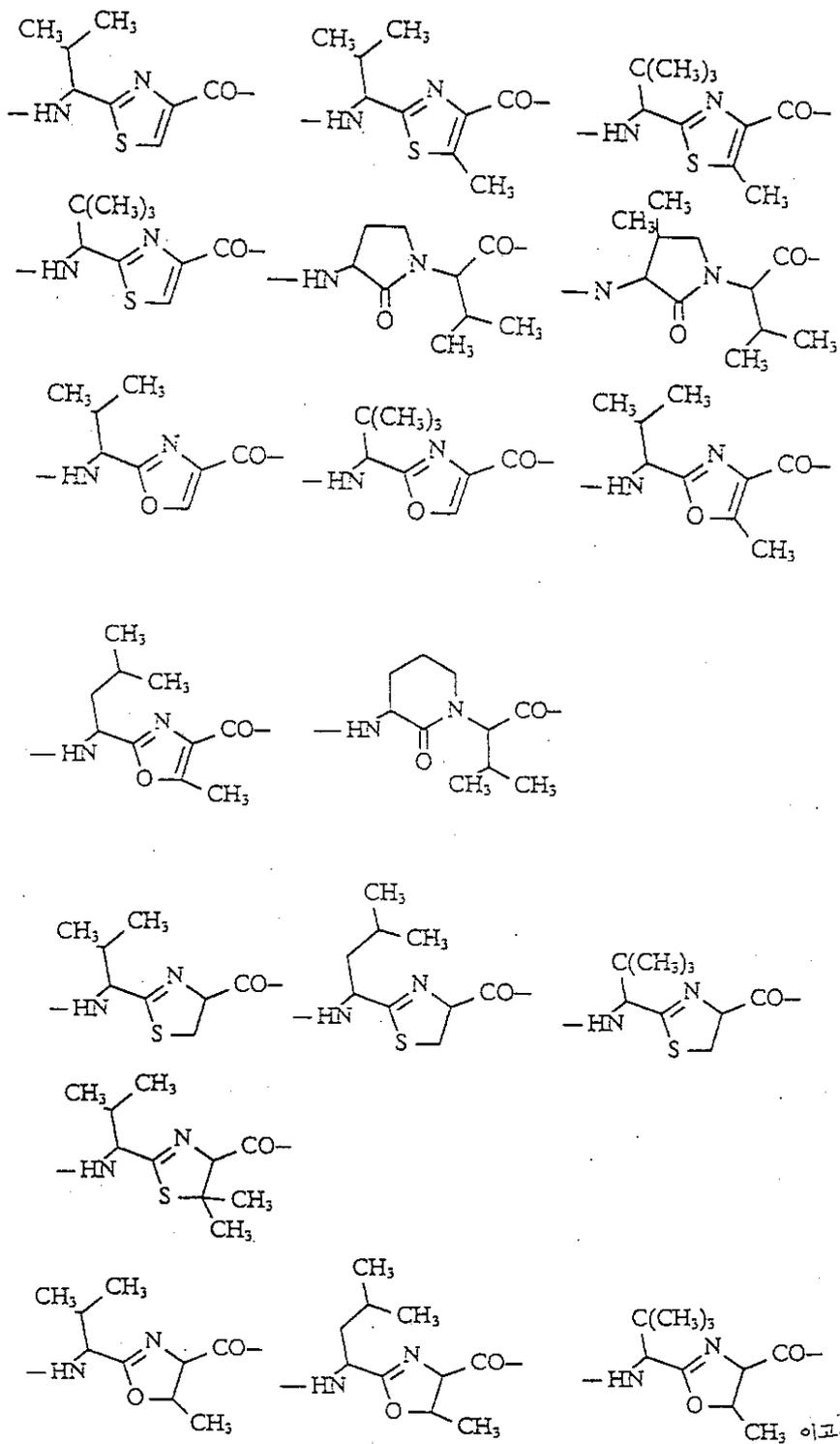
R<sup>1</sup>은 에틸, 메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 이소프로필, 프로필, 시클로프로필, 벤질옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 락탈, 메틸아미노설포닐, 토실, 우레일, 메실, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 아미디노, 메톡시, 벤질, 4-페녹시벤질, 4-벤질옥시벤질 또는 3,4,5-트리메톡시벤질이고,

R<sup>2</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 시클로프로필, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 벤조일 또는 벤질이며,

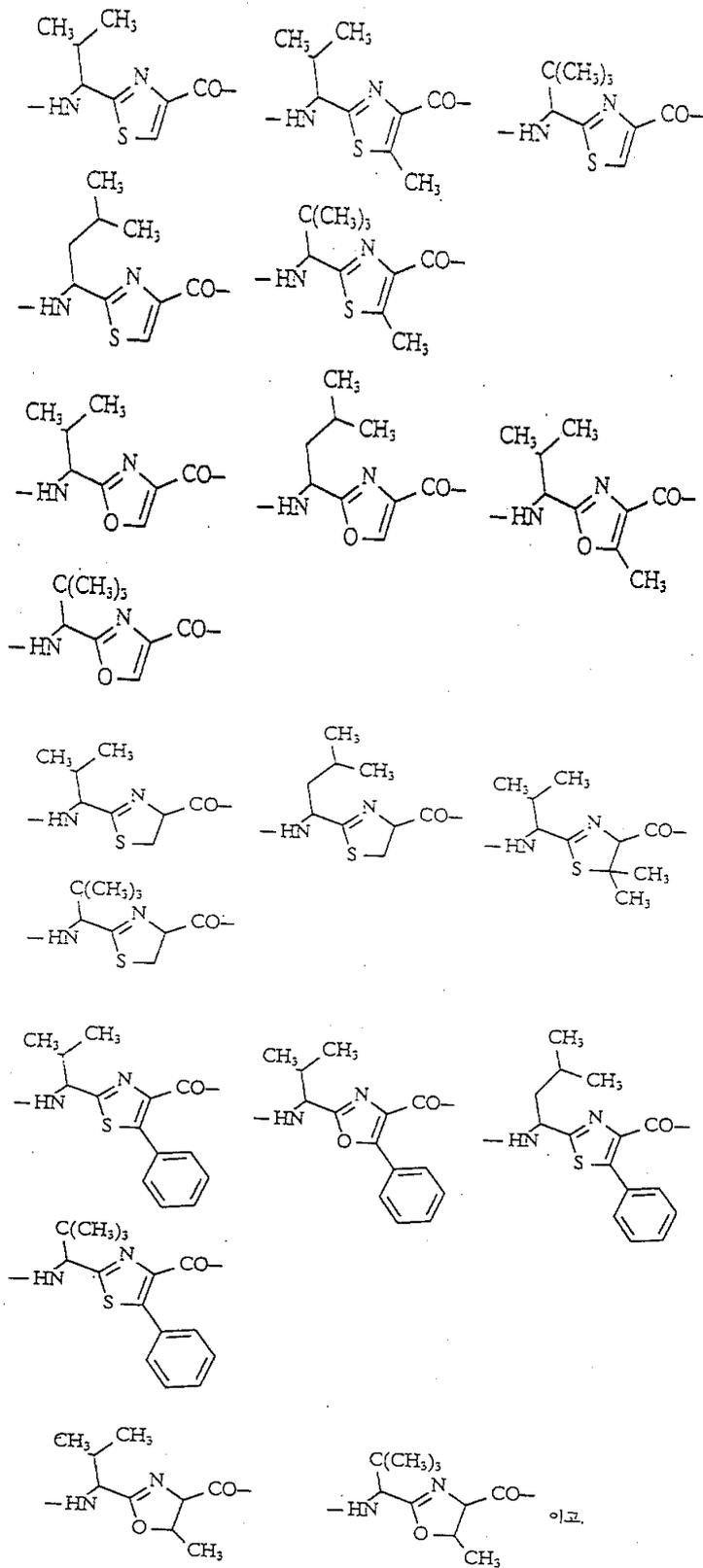
$R^1-N-R^2$ 는 함께



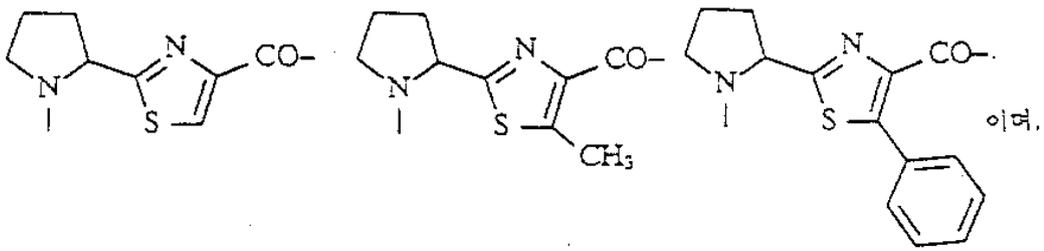
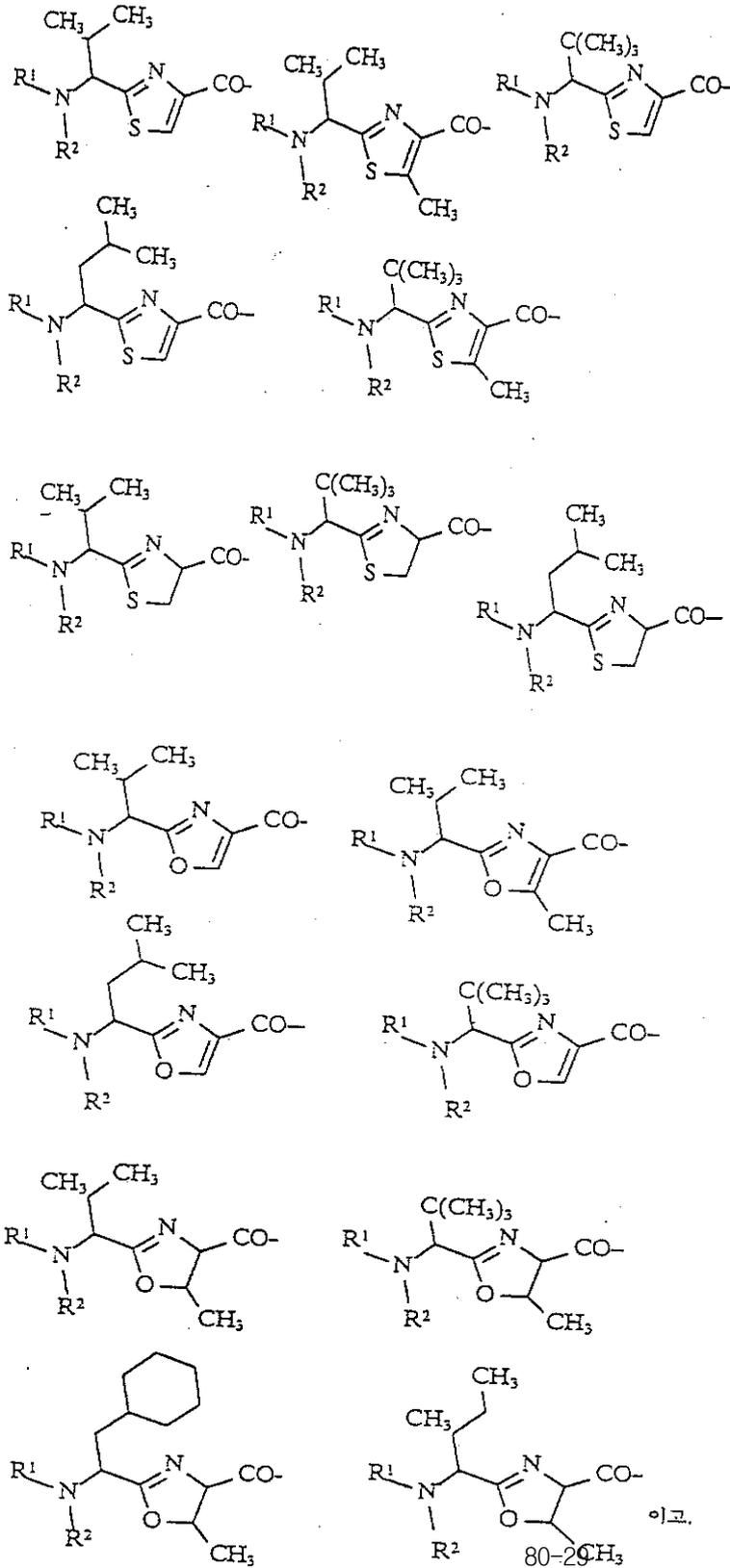
A, B, D, E, F, G 및 X는 상기 의미를 갖고; t, u, v 및 w는 독립적으로 0 또는 1이며; A 및 B는 함께



F 및 G는 함께



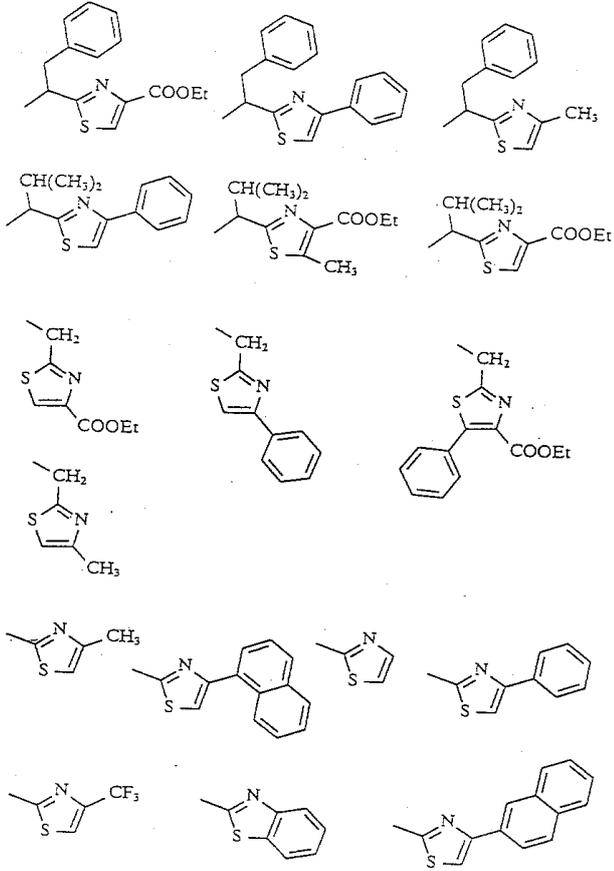
E 및 F는 함께

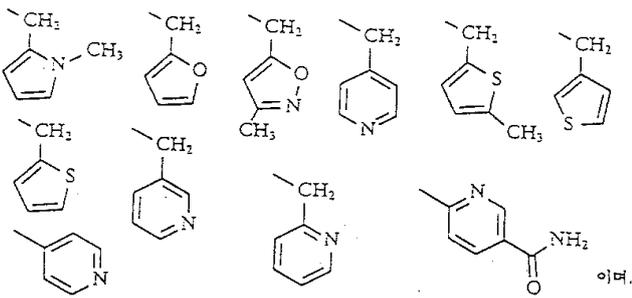
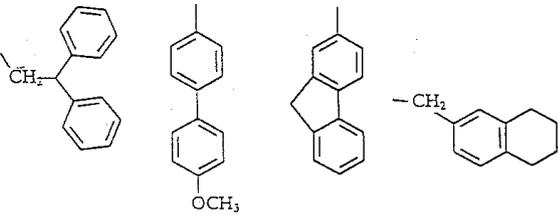
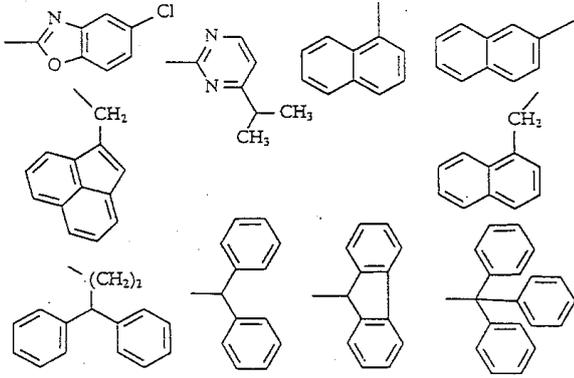
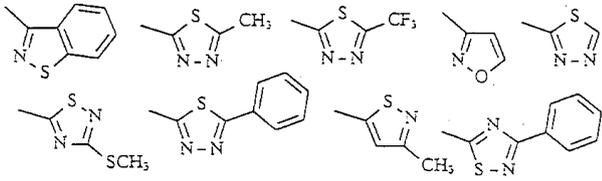
R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-CHX-CO 및 A는 함께

K는 히드록시, C<sub>1-4</sub>-알콕시 또는 벤질옥시 부분이고;

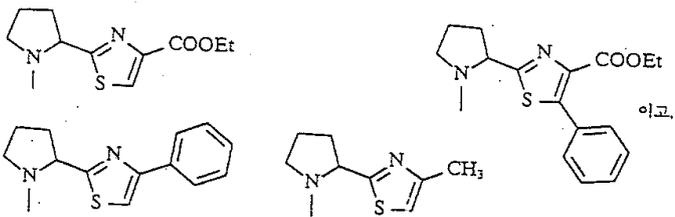
R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 벤질, 4-페녹시벤질, 4-벤질옥시벤질 또는 3,4,5-트리메톡시벤질이고,

R<sup>6</sup>는 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

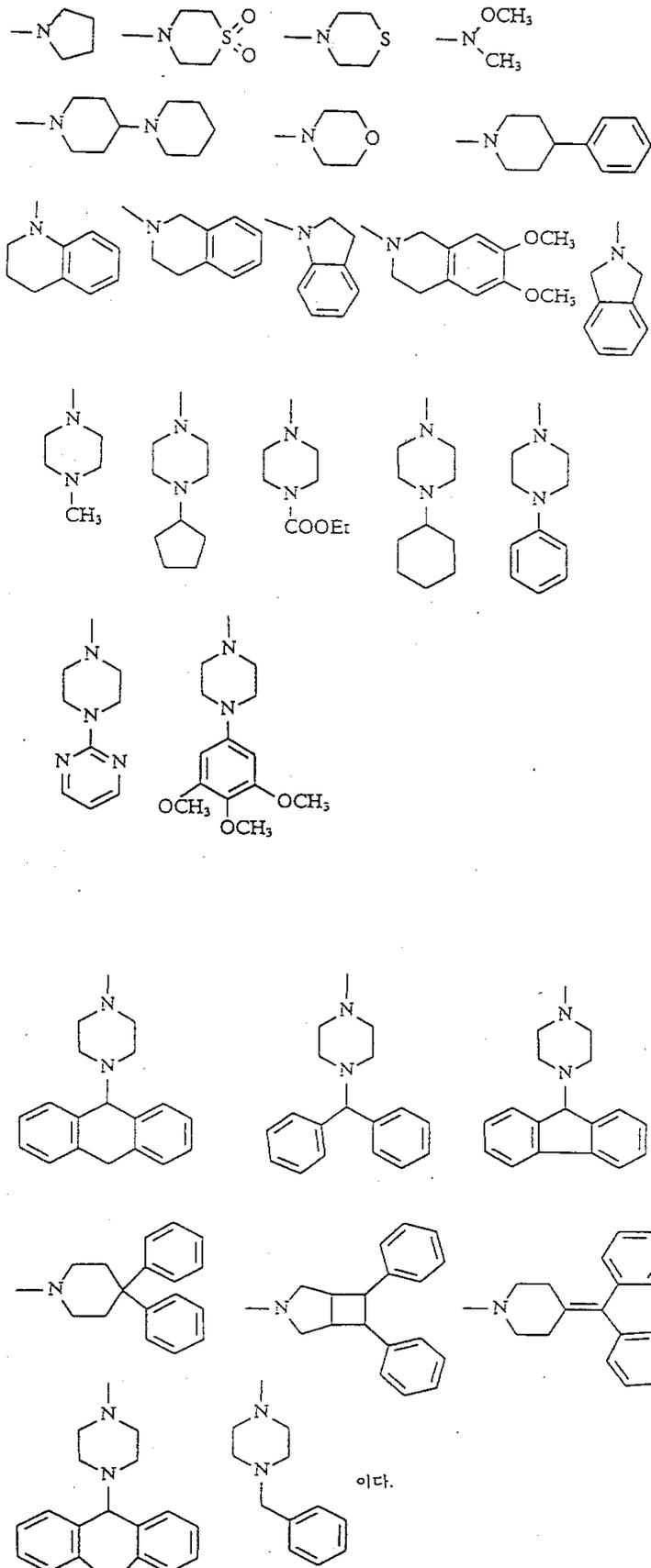




$R^5-N-CHR^7$ -5원 헤테로아릴은



R<sup>5</sup>-N-R<sup>6</sup>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  $\alpha$ -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-메틸벤젠디리얼아민 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), 아세토니트릴, 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, 아세토니트릴 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  $\text{NaCNBH}_3$ 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, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 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.  $\gamma$ - 또는  $\delta$ -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 가스와 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,<br>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(A1a) 또는 (A1b)에서 제조된 펩티드-수지의 N 말단을 탈보호하고(A1b)의 단계 2 내지 4 또는 (A1a)의 단계 1 내지 6) 이어서 3 당량의 NaCNBH<sub>3</sub>를 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 N<sub>2</sub>로 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 <sub>2</sub> 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/H<sub>2</sub>O 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 : CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 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-NH<sub>2</sub>

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

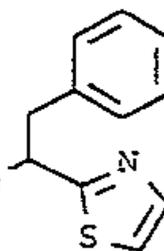
Fmoc-Pro-OH            Fmoc-Val-OH

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  $\mu$ 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-NH<sub>2</sub>
9. Xbo Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
10. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xag-NH<sub>2</sub>
11. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xan
12. Xaa Xbe Xan Pro Pro Val Trp-NH<sub>2</sub>
13. Xaa Val Xan Pro Pro Xai Phe-NH<sub>2</sub>
14. Xae Val Xan Pro Pro Ile Phe-NH<sub>2</sub>
15. Xaa Val Xan Pro Xai Val Phe-NH<sub>2</sub>
16. Xaa Val Xan Pro Xak Val Phe-NH<sub>2</sub>
17. Xaa Val Xan Xak Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
18. Xaa Val Xan Xai Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
19. Xaa Val Xao Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
20. Xaa Val Xam Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
21. Xaa Xap Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
22. Xaa Xaq Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
23. Xaa Iie Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
24. Xaa Xai Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
25. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
26. Xar Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
27. Xas Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
28. Xat Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
29. Xau Val Xan Pro Xal Val Phe-NH<sub>2</sub>
30. Xav Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>
31. Xan Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>

32. Xaw Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>  
 33. Xax Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>  
 34. Xaa Val Xan Pro Pro Phe Phe-NH<sub>2</sub>  
 35. Xac Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>  
 36. Xba Val Xan Pro Pro Val Phe-NH<sub>2</sub>  
 37. Xaa Val Xan Pro Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 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-NH<sub>2</sub>  
 42. Xaw Val Xan Pro Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 43. Xac Val Xan Pro Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 44. Xaa Xai Xan Pro Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 45. Xaa Val Xan Pro Pro Xai-NH<sub>2</sub>  
 46. Xaa Val Xan Xak Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 47. Xaa Val Xan Pro Xak Val-NH<sub>2</sub>  
 48. Xaa Val Xan Pro Pro Val  
 49. Xav Val Xan Pro Pro Val-NH<sub>2</sub>  
 50. Xaa Val Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 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-NH<sub>2</sub>  
 63. Xaw Val Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 64. Xbo Val Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 65. Xac Val Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 66. Xaa Xai Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 67. Xac Xai Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 68. Xaa Xap Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 69. Xaa Xaq Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 70. Xav Val Xan Pro Pro-NH<sub>2</sub>  
 71. Xaa Xap Pro-NH<sub>2</sub>  
 72. Xaa Xaq Pro-NH<sub>2</sub>  
 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-NH<sub>2</sub>  
 84. Xbo Val Xan Pro-NH<sub>2</sub>  
 85. Xav Val Xan Pro-NH<sub>2</sub>  
 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-NH<sub>2</sub>  
 95. Xby Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 96. Xed Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 97. Xee Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 98. Xef Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 99. Xbz Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 100. Xeg Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 101. Xca Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 102. Xcb Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 103. Xcb Val Xao Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 104. Xcc Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 105. Xce Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 107. Xcg Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 108. Xch Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 109. Xci Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 110. Xck Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 111. Xcl Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 112. Xcm Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 113. Xcn Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 114. Xhn Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 115. Xho Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 116. Xhp Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 117. Xhq Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 118. Xby Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 119. Xed Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 120. Xee Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 121. Xef Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 122. Xbz Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 123. Xeg Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 124. Xca Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 125. Xcb Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 126. Xcc Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>

127. Xce Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 128. Xcg Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 129. Xch Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 130. Xci Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 131. Xck Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 132. Xcl Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 133. Xcm Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 134. Xcn Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 135. Xhn Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 136. Xho Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 137. Xhp Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 138. Xhq Val Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 139. Xby Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 140. Xed Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 141. Xee Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 142. Xef Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 143. Xbz Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 144. Xeg Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 145. Xca Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 146. Xcb Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 147. Xcc Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 148. Xce Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 149. Xcg Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 150. Xch Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 151. Xci Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 152. Xck Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 153. Xcl Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 154. Xcm Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 155. Xcn Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 156. Xhn Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 157. Xho Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 158. Xhp Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 159. Xhq Val Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 248. Xaa Xcp Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 249. Xaa Xcq Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 250. Xaa Xcr Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 251. Xaa Xcs Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 252. Xaa Xct Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 253. Xaa Xcu Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 254. Xaa Xcw Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 255. Xaa Xcv Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 256. Xaa Xcx Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 257. Xaa Xcy Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 258. Xaa Xda Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 259. Xaa Xdb Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 260. Xaa Xdc Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 261. Xaa Xdd Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 262. Xaa Xdf Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 263. Xaa Xdg Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 264. Xaa Xdh Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 265. Xaa Xco Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 266. Xaa Xcp Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 267. Xaa Xcq Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
  
 268. Xaa Xcr Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 269. Xaa Xcs Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 270. Xaa Xct Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 271. Xaa Xcu Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 272. Xaa Xcw Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 273. Xaa Xcv Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 274. Xaa Xcx Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 275. Xaa Xcy Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 276. Xaa Xcz Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 277. Xaa Xda Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 278. Xaa Xdb Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 279. Xaa Xdc Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 280. Xaa Xde Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 281. Xaa Xdf Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 282. Xaa Xdg Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 283. Xaa Xdh Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 284. Xaa Xco Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 285. Xaa Xcp Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 286. Xaa Xcq Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 287. Xaa Xcr Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 288. Xaa Xcs Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 289. Xaa Xct Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 290. Xaa Xcu Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 291. Xaa Xcw Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 292. Xaa Xcv Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 293. Xaa Xcx Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 294. Xaa Xcy Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 295. Xaa Xcz Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 296. Xaa Xda Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 297. Xaa Xdb Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 298. Xaa Xdc Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 299. Xaa Xdd Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 300. Xaa Xdf Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 301. Xaa Xdg Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 302. Xaa Xdh Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 303. Xds Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 304. Xde Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 305. Xdu Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 306. Xdv Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 307. Xdw Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 308. Xdx Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 309. Xdy Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 310. Xdz Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 311. Xea Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 312. Xeb Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 313. Xec Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 314. Xes Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>

315. Xdt Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 316. Xdu Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 317. Xdv Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 318. Xdw Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 319. Xdx Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 320. Xdy Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 321. Xdz Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 322. Xea Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 323. Xeb Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 324. Xec Kan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 325. Xds Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 326. Xdt Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 327. Xdu Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 328. Xdv Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 329. Xdw Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 330. Xdx Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 331. Xdy Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 332. Xdz Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 333. Xea Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 334. Xeb Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 335. Xec Kan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 336. Xds Val Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 337. Xds Val Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 338. Xdv Val Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 339. Xds Kan Pro Xfy  
 340. Xdv Kan Pro Xfy  
 341. Xaa Val Xhf Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 342. Xaa Val Xhg Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 343. Xaa Val Xhh Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 344. Xaa Val Xhf Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 345. Xaa Val Xhg Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 346. Xaa Val Xhh Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 347. Xaa Val Xhf Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 348. Xaa Val Xhg Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 349. Xaa Val Xhh Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 364. Xaa Val Xan Pro Xdq Phe NH<sub>2</sub>  
 365. Xaa Val Xan Pro Xdr Phe NH<sub>2</sub>  
 366. Xaa Val Xan Pro Xdp NH<sub>2</sub>  
 367. Xaa Val Xan Pro Xdq NH<sub>2</sub>  
 368. Xaa Val Xan Pro Xdr NH<sub>2</sub>  
 369. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH<sub>2</sub>  
 370. Xaa Val Xan Pro Pro Xcs NH<sub>2</sub>  
 371. Xaa Val Xan Pro Pro Xct NH<sub>2</sub>  
 372. Xaa Val Xan Pro Pro Xcu NH<sub>2</sub>  
 373. Xaa Xcs Pro Pro Xdi NH<sub>2</sub>  
 374. Xaa Xct Pro Pro Xdi NH<sub>2</sub>  
 375. Xaa Xcs Pro Xdp Phe NH<sub>2</sub>  
 376. Xaa Xct Pro Xdp Phe NH<sub>2</sub>  
 377. Xaa Xcs Pro Xdp NH<sub>2</sub>  
 378. Xaa Xct Pro Xdp NH<sub>2</sub>  
 379. Xaa Xcs Pro Xdq NH<sub>2</sub>  
 380. Xaa Xct Pro Xdq NH<sub>2</sub>  
 381. Xaa Xcs Pro Xdr NH<sub>2</sub>  
 382. Xaa Xct Pro Xdr NH<sub>2</sub>  
 383. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH<sub>2</sub>  
 384. Xaa Val Xan Pro Pro Xdk NH<sub>2</sub>  
 385. Xaa Val Xan Pro Pro Xdl NH<sub>2</sub>  
 386. Xaa Val Xan Pro Pro Xdm NH<sub>2</sub>  
 387. Xaa Val Xan Pro Pro Xdn NH<sub>2</sub>  
 388. Xaa Val Xan Pro Pro Xdo NH<sub>2</sub>  
 389. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH<sub>2</sub>  
 390. Xby Val Xan Pro Pro Phe Phe NH<sub>2</sub>  
 391. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH<sub>2</sub>  
 392. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Phe NH<sub>2</sub>  
 393. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Aic NH<sub>2</sub>  
 394. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Tic NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 401. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 402. Xaa Ile Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 403. Xaa Val Xan Pro Pro tLeu Phe NH<sub>2</sub>  
 404. Xaa Val Xan Pro Pro Leu Phe NH<sub>2</sub>  
 405. Xaa Val Xan Pro Pro Ile Phe NH<sub>2</sub>  
 406. Xaa Val Xan Pro Pro Val Dab NH<sub>2</sub>  
 407. Xaa Val Xan Pro Pro Val Ala NH<sub>2</sub>  
 408. Xaa Dab Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>

409. Xaa Dab Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 410. Xaa Dab Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 411. Xhc Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 412. Xhu Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 413. Xhc Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 413(a). Xhu Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 414. Xhc Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 415. Xhu Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 416. Xaa Val Xhy Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 417. Xaa Val Xhz Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 418. Xaa Val Xhy Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 419. Xaa Val Xhz Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 420. Xaa Val Xhy Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 421. Xaa Leu Xhz Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 422. Xaa Val Xhy Xfy  
 423. Xa Val Xhz Xfy  
 424. Xhv Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 425. Xhw Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 426. Xhx Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 427. Xhv Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 428. Xhw Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 429. Xhx Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 430. Xhv Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 431. Xhw Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 432. Xhx Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 462. Xat Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH<sub>2</sub>  
 463. Xed Val Xhf Pro Kak Leu Phe NH<sub>2</sub>  
 464. Xed Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH<sub>2</sub>  
 465. Xat Val Xhf Pro Kak Val NH<sub>2</sub>  
 466. Xat Val Xhf Pro Xhr Val NH<sub>2</sub>  
 467. Xed Val Xhf Pro Kak Val NH<sub>2</sub>  
 468. Xed Val Xhf Pro Xhr Val NH<sub>2</sub>  
 469. Xat Val Xhf Pro Kak NH<sub>2</sub>  
 470. Xat Val Xhf Pro Xhr NH<sub>2</sub>  
 471. Xed Val Xhf Pro Kak NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 478. Xed Val Xhf Pro Xhs NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 520. Xaa Lys Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 521. Xaa Lys Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 522. Xaa Lys Xan Pro Xfy  
 523. Xaa Chg Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 524. Xaa Chg Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 525. Xaa Chg Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 526. Xaa Val Xii Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 527. Xaa Val Xii Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 528. Xaa Val Xii Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 529. Xaa Val Xan Pro Pro Val Lys NH<sub>2</sub>  
 530. Xaa Val Xan Pro Xik  
 531. Xaa Val Xan Pro Pro Xil NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 541. Xim Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 542. Xio Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 543. Xip Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 544. Xiq Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 545. Xkd Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 546. Xim Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 547. Xim Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 548. Xio Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
  
 549. Xip Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 550. Xiq Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 551. Xkd Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 552. Xim Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 553. Xin Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 554. Xio Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 555. Xip Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 556. Xiq Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 557. Xkd Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 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 NH<sub>2</sub>  
 571. Xkf Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 572. Xkg Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 573. Xkh Val Xan Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 574. Xke Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 575. Xkf Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 576. Xkg Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 577. Xkh Val Xan Pro Pro Val NH<sub>2</sub>  
 578. Xke Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 579. Xkf Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 580. Xkg Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 581. Xkh Val Xan Pro Pro NH<sub>2</sub>  
 582. Xaa Xcz Pro Pro Val Phe NH<sub>2</sub>  
 583. Xed Val Khf Pro Xhr NH<sub>2</sub>

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

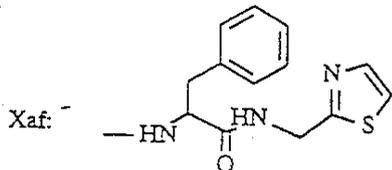
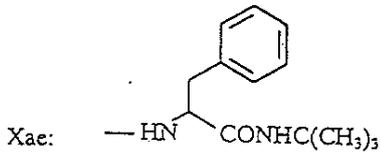
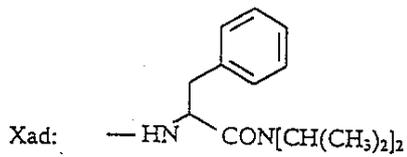
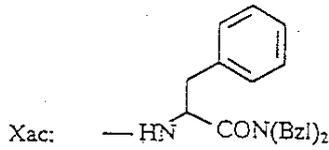
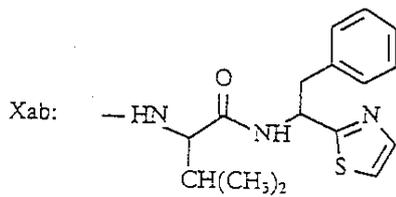
화합물 번호	서열 확인 번호
38, 39, 52, 86-91, 93, 214-246, 350-362, 366-368, 395-398, 433-452, 459, 460, 469-478, 504, 506, 508, 510, 530, 566-569, 583	2
3, 9, 26-28, 30-33, 35, 36, 95-117, 341-343, 416, 417, 424-426, 526, 540-545, 570-573	3
4-7, 10, 11, 406, 558-561	4
8	5
12	6
13, 392, 403	7
14	8
15, 16, 29	9
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

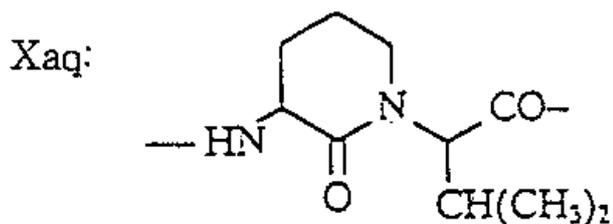
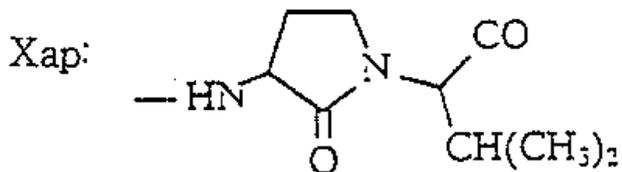
Xam: N-메틸이소로이신

Xan: N-메틸발린

Xao: N-메틸로이신

Xan: N-메틸발린

Xao: N-메틸로이신



Xar: N,N-디메틸이소로이신

Xas: N,N-디메틸로이신

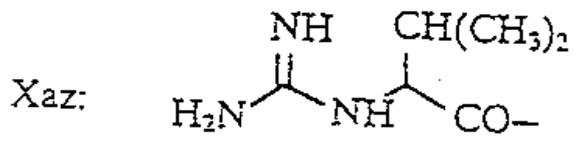
Xat: N,N-디메틸-tert-로이신

X머: N,N-디메틸-3-tert-부틸알라닌

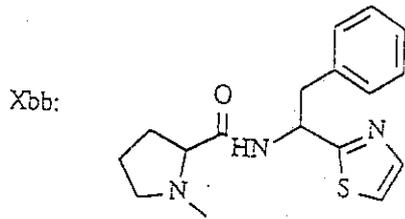
Xav: N-아세틸-N-메틸발린

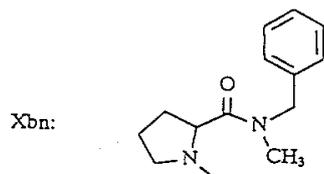
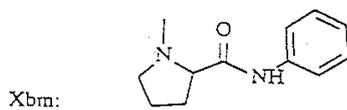
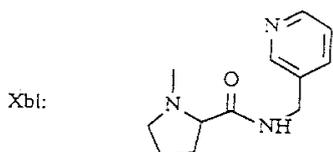
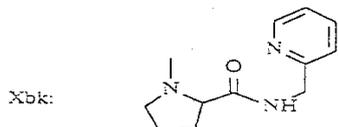
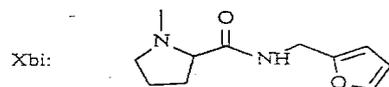
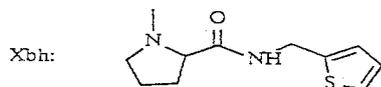
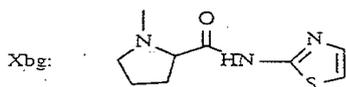
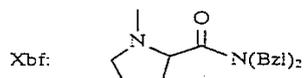
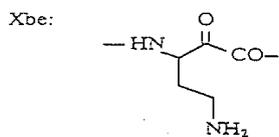
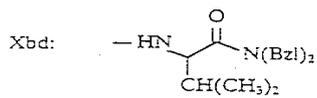
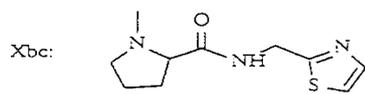
Xaw: N-메틸-N-벤질발린

Xax: N,N-디부틸발린

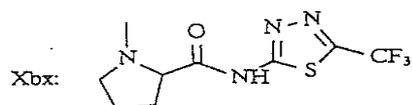
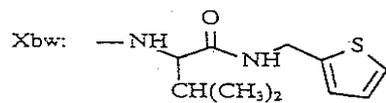
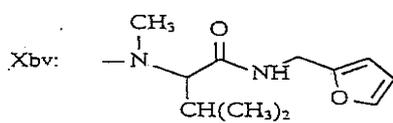
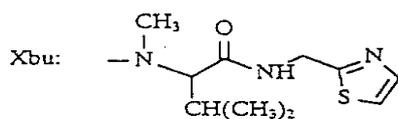
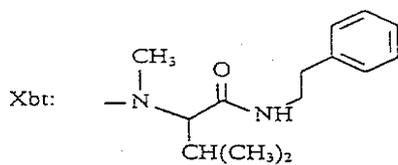
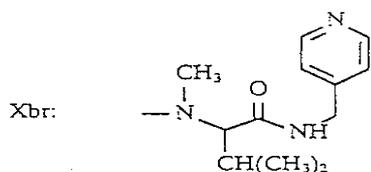
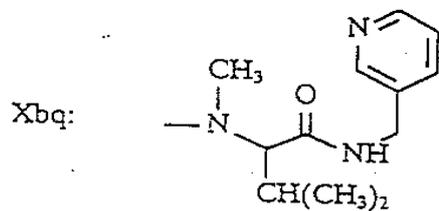
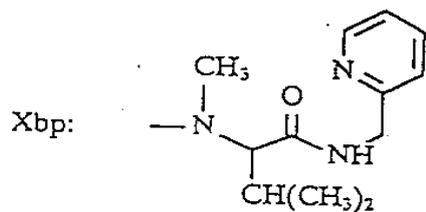


Xba: N-벤질발린





Xbo: N-메틸-N-이소프로필발린

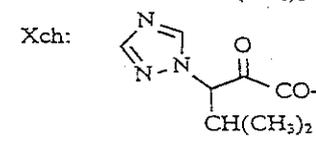
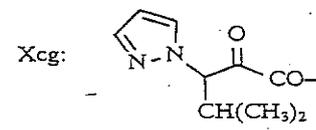
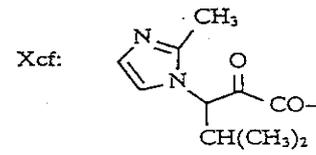
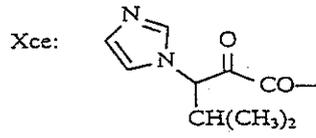
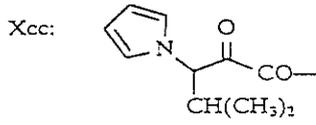


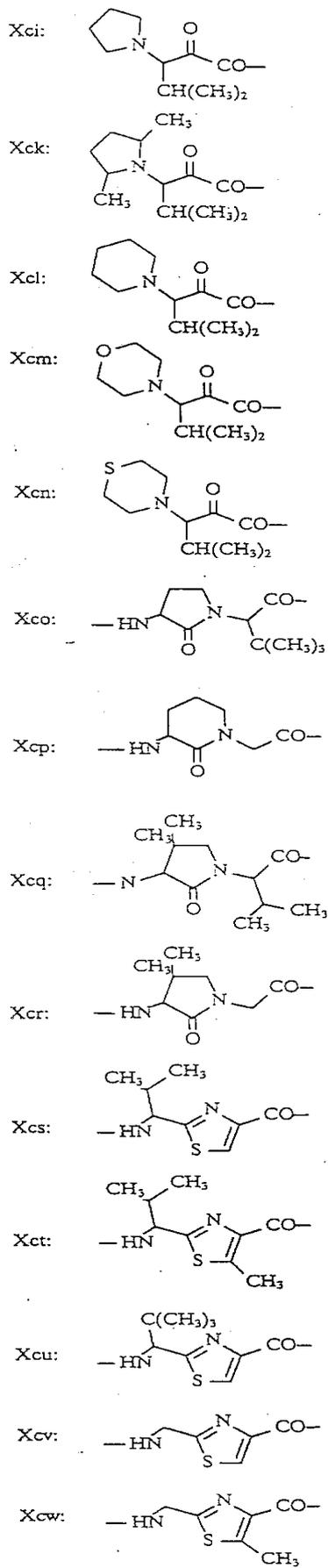
Xby: N,N-디에틸발린

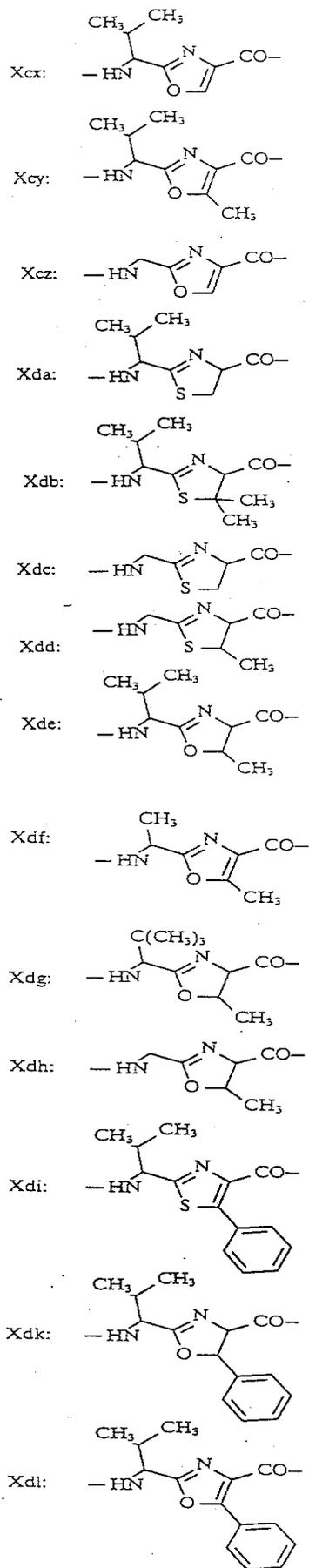
Xbz: N,N-비스(2-플루오로에틸)발린

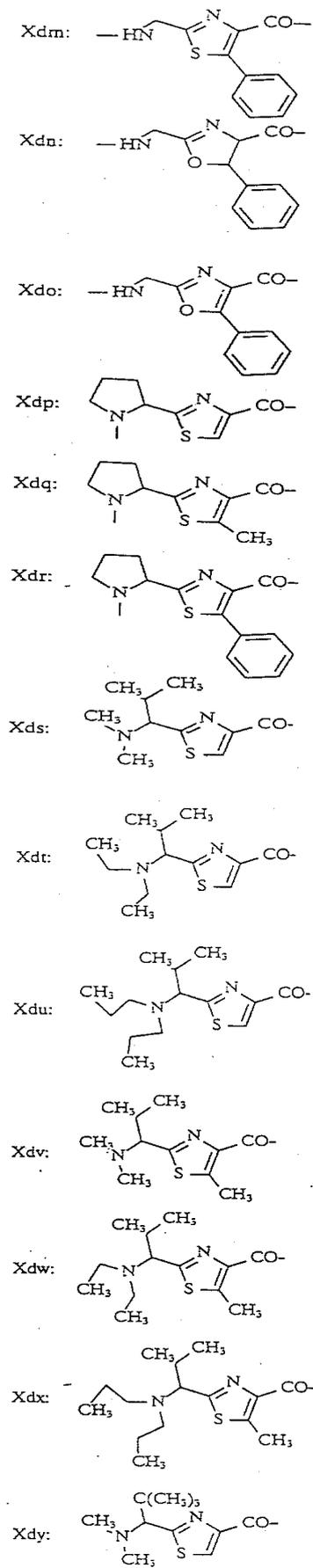
Xca: N,N-디프로필발린

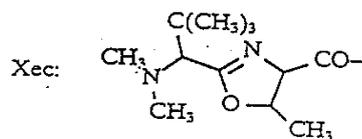
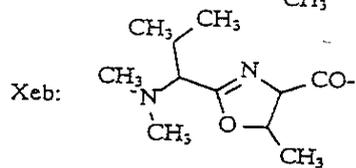
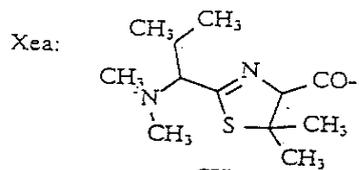
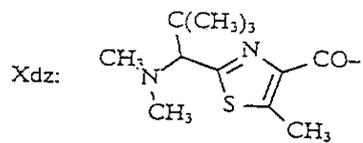
Xcb: N-시클로프로필발린









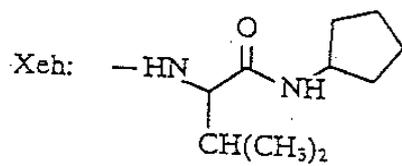


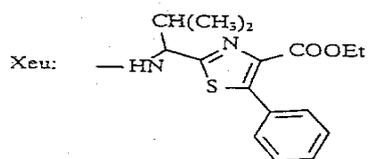
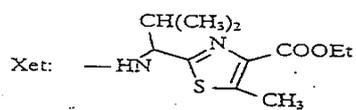
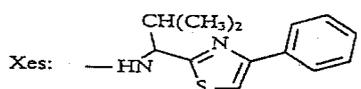
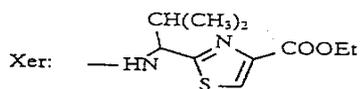
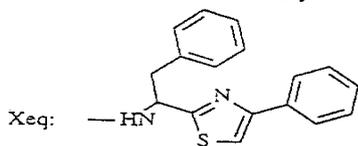
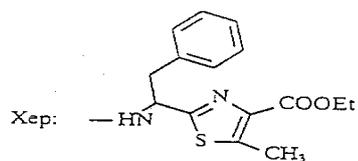
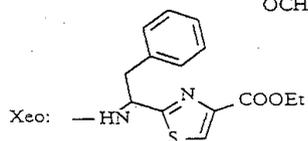
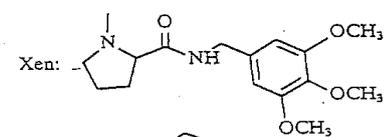
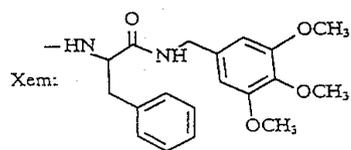
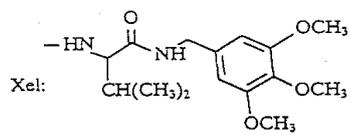
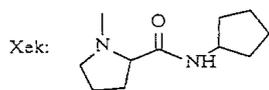
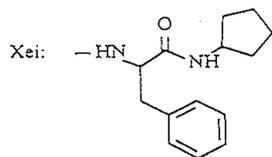
Xed: N,N-디에틸-tert-로이신

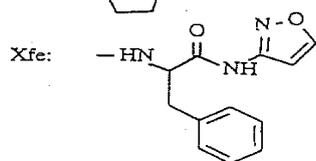
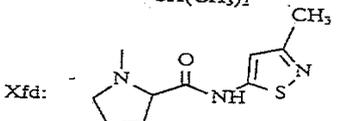
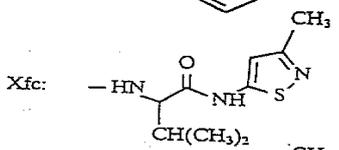
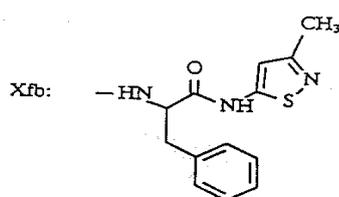
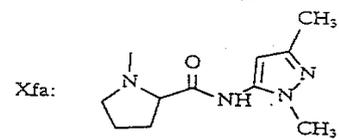
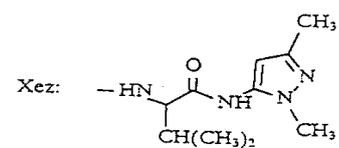
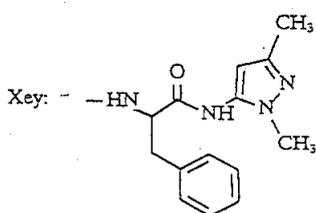
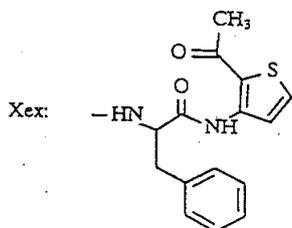
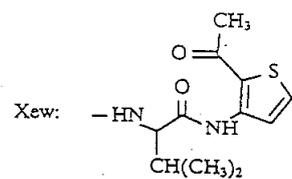
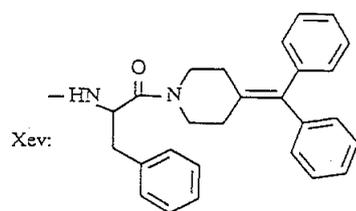
Xee: N,N-디트리플루오로에틸-tert-로이신

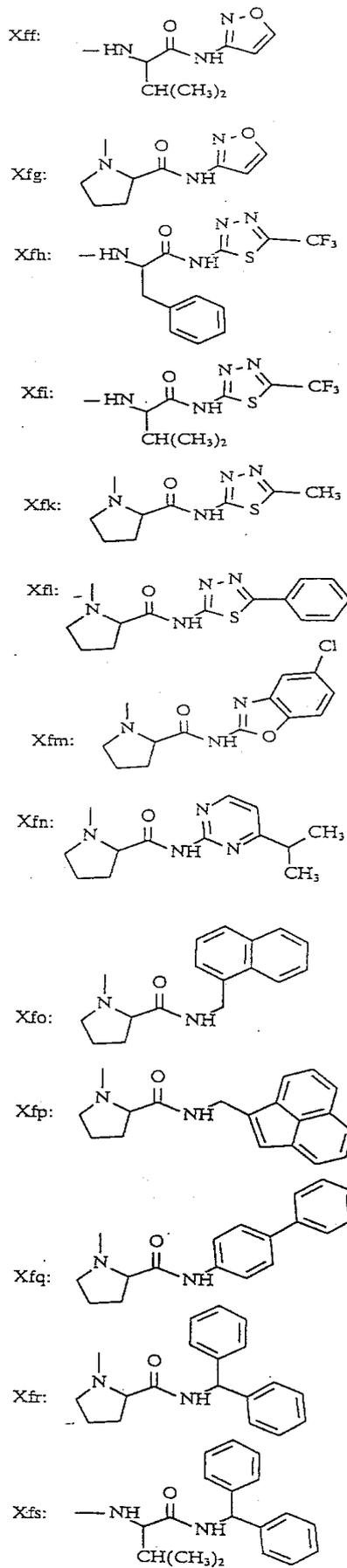
Xef: N,N-디프로필-tert-로이신

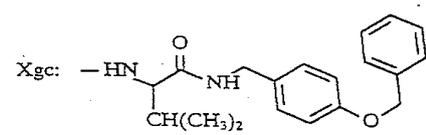
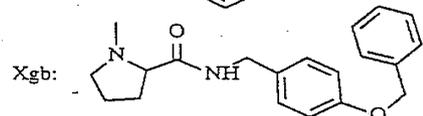
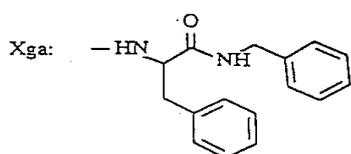
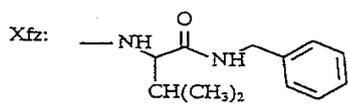
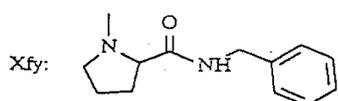
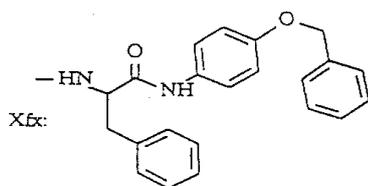
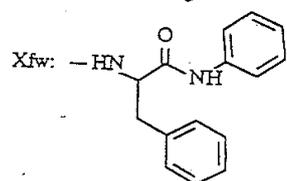
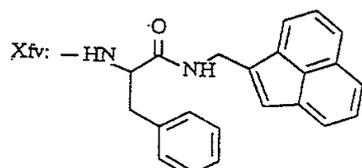
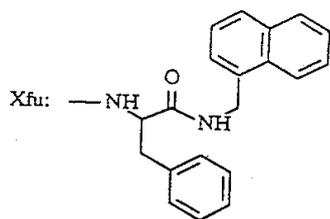
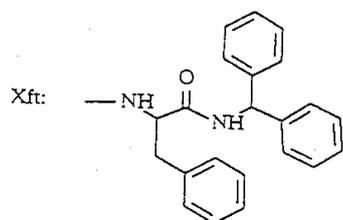
Xeg: N-시클로프로필-tert-로이신

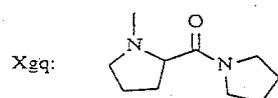
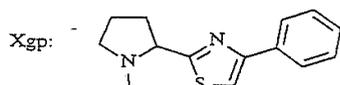
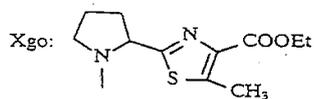
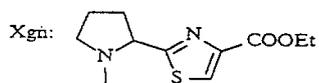
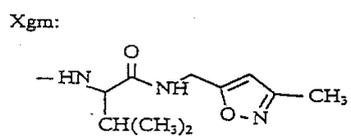
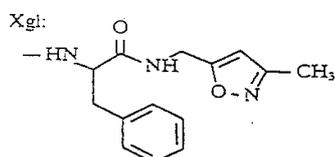
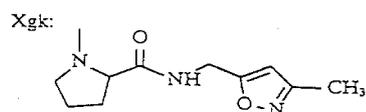
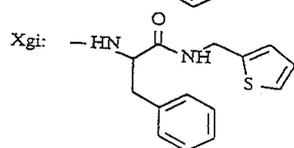
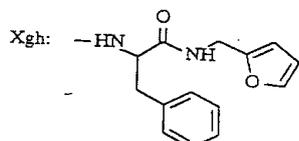
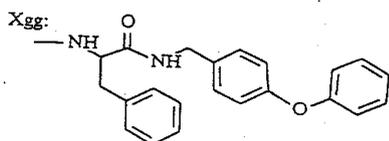
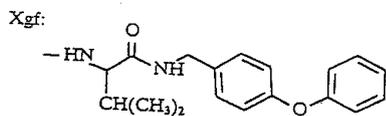
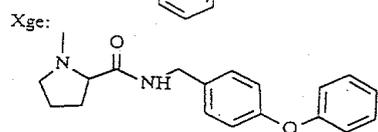
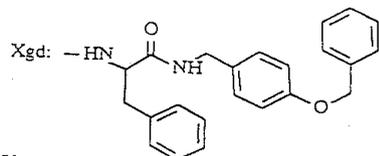


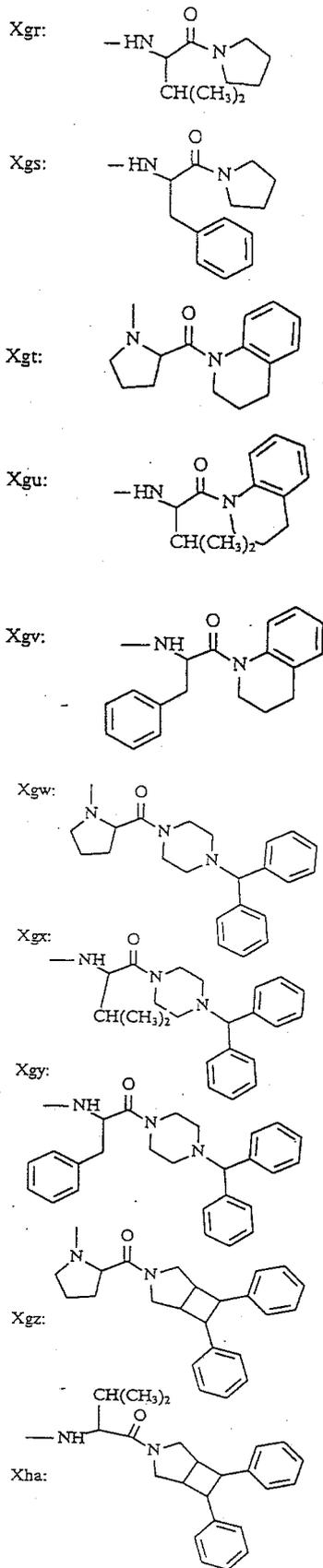


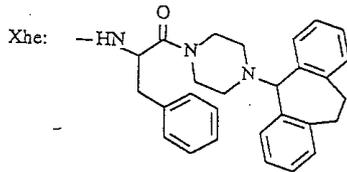
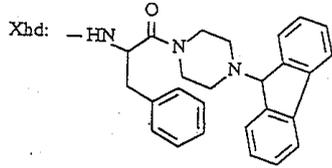
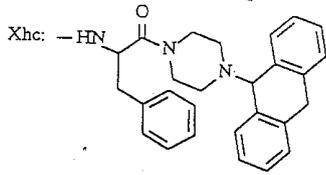
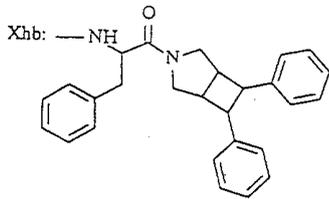








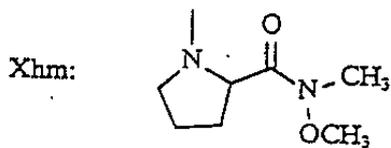
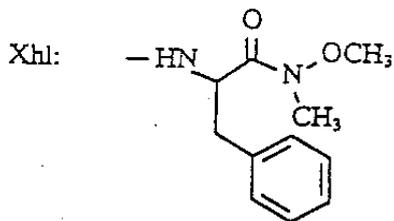
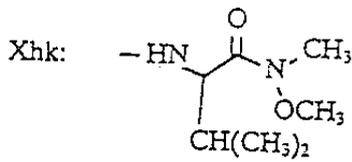
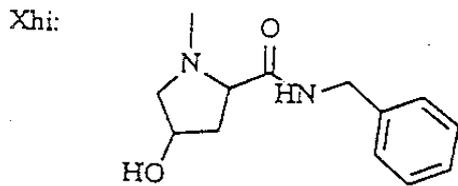




Xhf: N-메틸-2-tert-부틸글리신

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

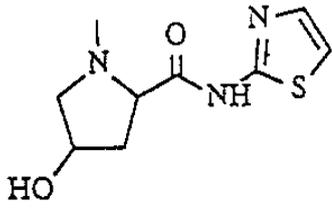
Xhw: N-메틸-N-이소프로필-로이신

Xhx: N-메틸-N-이소프로필-이소로이신

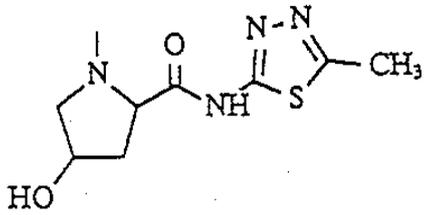
Xhy: N-메틸-3-시클로헥실-알라닌

Xhz: N-메틸-페닐알라닌

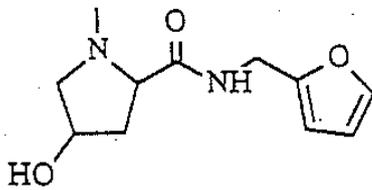
Xia:



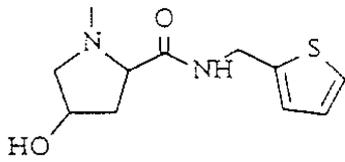
Xib:



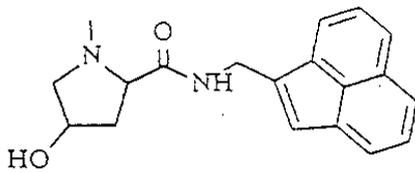
Xic:



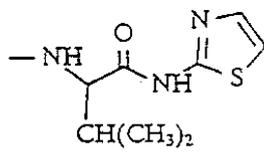
Xid:



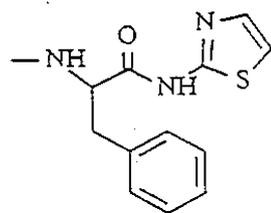
Xih:



Xif:

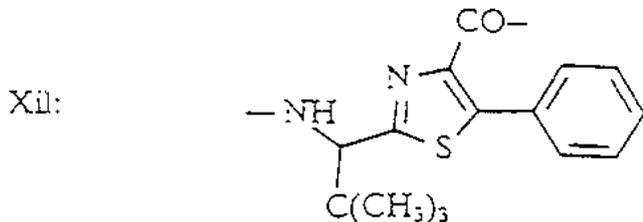
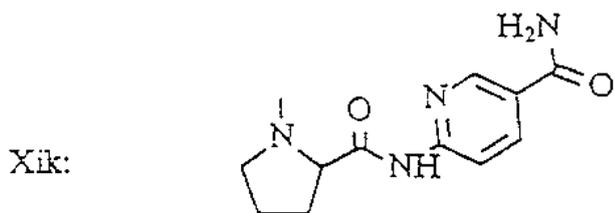


Xig:



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 -NH<sub>2</sub>는 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  $\mu$ 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  $\mu$ l)를 가하였다. 상기 혼합물을 37  $^{\circ}$ C에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 25%의 SDS 50  $\mu$ 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 IC<sub>50</sub>으로 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

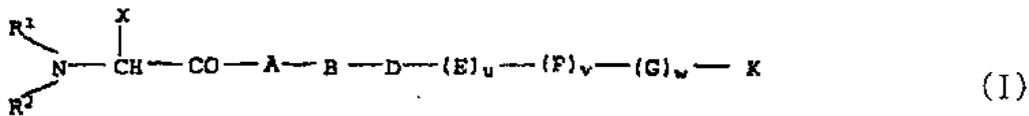
(xi) 서열 설명 : 서열 확인 번호 57 :

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,

$\text{R}^1$ 은 알킬; 시클로알킬; 알킬설폰닐; 플루오로알킬; 또는  $\text{NR}^3\text{R}^4$  (여기서,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 각각 수소 또는 알킬임)이고;

$\text{R}^2$ 는 수소; 알킬; 플루오로알킬; 시클로알킬; 또는



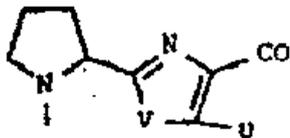
A는 발릴, 이소로이실, 로이실, 알로-이소로이실, 3-tert-부틸알라닐, 2-tert-부틸글리실, 3-시클로헥실알라닐, 2-에틸글리실, 2-시클로헥실글리실, 노르로이실 또는 노르발릴 잔기이고;

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,  $\text{C}_{1-4}$ -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  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -알킬,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는  $\text{C}_{1-7}$ -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

아미노플루오레닐(독립적으로  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -알킬,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는  $\text{C}_{1-7}$ -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

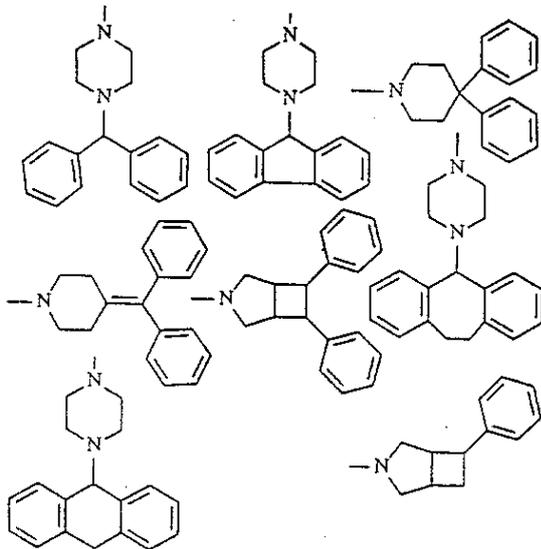
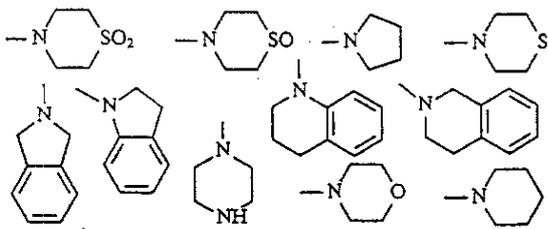
피리미딜(독립적으로  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ , 시클릭계를 형성할 수 있는  $\text{C}_{1-4}$ -알킬,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시 또는  $\text{C}_{1-7}$ -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 또는

5원 헤테로아릴[독립적으로  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐, 시아노,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{COOEt}$ , 티오메틸, 티오에틸, 티오펜, 피콜릴, 아세틸,  $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ , 시클릭계를 형성할 수 있는  $\text{C}_{1-4}$ -알킬,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐(독립적으로 니트로,  $\text{CF}_3$ , 할로겐 또는  $\text{C}_{1-4}$ -알킬일 수 있는 4개 이하의 치환체로 치환될 수 있음), 벤질(독립적으로 니트로,  $\text{CF}_3$ , 할로겐,  $\text{C}_{1-4}$ -알킬, 나프틸,  $\text{C}_{1-7}$ -알킬-설포닐, 페닐설포닐 또는  $\text{C}_{1-4}$ -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  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{COOBzI}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -알킬,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시, 페닐, 벤질, 나프틸 또는  $\text{C}_{1-7}$ -알킬-설포닐일 수 있는 2개 이하의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서  $\text{R}^7 = \text{H}$ , 직쇄 또는 분지쇄  $\text{C}_{1-5}$ -알킬, 벤질; 또는  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^5$ 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  $\text{CF}_3$ , 니트로, 할로겐, 옥소, 시아노, N,N-디메틸아미노,  $\text{CONHBzI}$ ,  $\text{CON}(\text{BzI})_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -알킬, 환형 고리계를 형성하는  $\text{C}_{3-4}$ -알킬렌기,  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시, 페녹시, 벤족시, 나프틸, 피리미딜,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{COOBzI}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -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,  $\text{CF}_3$ , 티오메틸 또는 상응하는 설포시드 또는 설포, 티오에틸 또는 상응하는 설포시드 또는 설포,  $\text{C}_{1-4}$ -알킬 및  $\text{C}_{1-4}$ -알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 치환될 수 있음) 및 페닐(니트로, 할로겐,  $\text{CF}_3$ , 티오메틸,

티오에틸, C<sub>1-4</sub>-알킬 및 C<sub>1-4</sub>-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.