(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124935
(43) 공개일자 2023년08월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 1/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 1/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7021960
(22) 출원일자(국제) 2021년12월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/048093
(87) 국제공개번호 WO 2022/138891
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-217157 2020년12월25일 일본(JP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
모리타 유야
일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추가이 세이야쿠가부시키가이샤 내
노무라 겐이치
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **N-치환-아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드 화합물의제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은, 효율적으로 고순도의 펩타이드 화합물을 고수율로 제조하는 방법을 제공하는 것을 과제로 한다. 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응에 앞서, 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 것에 의해, 이러한 과제를 해결할 수 있는 것을 발견했다.

(30) 우선권주장
JP-P-2021-078395 2021년05월06일 일본(JP)
JP-P-2021-177528 2021년10월29일 일본(JP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 상기 방법.

청구항 2

고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함하는, 상기 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

펩타이드가, 2 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 올리고펩타이드인, 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기, 및/또는 해당 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가, 비천연 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 6

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

비천연 아미노산 잔기가, N-치환 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가, 아미노기의 β위의 탄소 원자, 또는 γ위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기, 및/또는 해당 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가, 벌키한 측쇄를 갖는, 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

벌키한 측쇄가 치환되어 있어도 되는 분기쇄 알킬기인, 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

분기쇄 알킬기가 카복실기의 α위의 탄소 원자에 결합하고 있는, 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

분기쇄 알킬기가 카복실기의 β위의 탄소 원자 또는 γ위의 탄소 원자에 분기를 갖는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

고상 합성용 수지가, CTC 수지, Wang 수지, SASRIN 수지, Trt 수지, Mtt 수지, 또는 Mmt 수지인, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

고상 합성용 수지가, CTC 수지인, 방법.

청구항 14

제 1 항, 및 제 3 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함하는, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

펩타이드에 1개 또는 복수의 아미노산을 신장시키는 공정을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

이하의 공정을 포함하는, 환상 펩타이드, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법.

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따라, N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물을 얻는 공정,

고상 합성용 수지를 제거하는 공정, 및

해당 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 C 말단측의 기와 N 말단측의 기를 환화하여 환상부를 형성하는 공정.

청구항 17

고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 펩타이드 화합물의 회수율을 향상시키는 방법.

청구항 18

고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 불순물의 생성을 억제하는 방법.

청구항 19

고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, premature cleavage를 억제하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, N-치환-아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 중분자 화합물(분자량 500-2000)은 단백-단백 상호작용 저해 등으로 대표되는 터프 타겟에 대한 창약을 실현할 수 있는 모달리티로서 주목받고 있다(비특허문헌 1).

[0003] 펩타이드는 일반적으로 드러그라이크니스(대사 안정성이나 막투과성)가 낮기 때문에 펩타이드 자체를 의약품으로서 개발하는 것은 곤란하다고 여겨져 왔다. 근년이 되어 펩타이드의 환화나 펩타이드 중에 N-메틸아미노산으로 예시되는 비천연 아미노산을 이용하는 것에 의해, 대사 안정성이나 막투과성이 향상되는 것이 발견되었다(비특허문헌 2, 3).

[0004] 비천연 아미노산을 포함하는 환상 펩타이드 중에서도, 특히 N-치환 아미노산을 포함하는 환상 펩타이드가 드러그라이크니스를 갖는 것이 알려지게 되었다(특허문헌 1).

[0005] 비천연형 아미노산을 포함하는 환상 펩타이드의 라이브러리 화합물이, 단백-단백 상호작용의 저해제의 창생에 유용한 것도 시사되어 있다(비특허문헌 4).

[0006] 비천연형 아미노산을 포함하는 환상 펩타이드가 의약품으로서 이용할 수 있을 정도의 막투과성과 대사 안정성을 갖는 드러그라이크 분자이기 위한 조건에 대해서도 밝혀져, 의약품 모달리티로서의 환상 펩타이드의 주목도는 더 높아지고 있다(특허문헌 2, 3).

[0007] 한편으로, 서열 중에 N-메틸아미노산을 포함하는 펩타이드의 제조는, N-메틸기의 입체 장애에 기인하는 축합 반응의 저반응성, 및 아미노산 잔기의 α위의 라세미화 등에 의한 목적물의 수율의 저하가 과제로 여겨져 왔다. 또한, N-메틸아미노산 잔기 부위의, 아마이드 결합이 산성 조건하에서 개열 반응을 받기 쉬운 점, 다이케토피페라진 형성에 의한 N 말단의 2개의 아미노산 잔기의 탈리 반응에 의한 결손이 일어나기 쉬운 점 등의 많은 과제가 보고되어 있어, 천연형 펩타이드의 합성에 비해 고난도인 것은 널리 인지되어 있다(비특허문헌 5).

[0008] 펩타이드의 합성은, 아마이드 결합의 형성에 의해, 원하는 서열로 신장함으로써 달성된다. 보다 구체적인 방법으로서, 액상법과 고상법을 들 수 있다(비특허문헌 6).

[0009] 이들 중 고상법은, 폴리머 수지(고상 합성용 수지)에 연결된 원자단을 링커로 하여, 아미노산, 또는 펩타이드의 C 말단이 고상 합성용 수지에 담지된 고상 합성용 수지를 조제하는 공정(담지 공정), 고상 합성용 수지에 담지된 아미노산, 또는 펩타이드의 N 말단 아미노기의 탈보호 공정, 다음의 서열로서 N 말단이 보호된 아미노산을 축합 반응으로 도입하는 축합 공정, 원하는 서열에 이를 때까지의 이들 탈보호 공정과 축합 공정을 반복하는 것에 의해 목적하는 서열을 가지는 펩타이드쇄까지 아미노산 잔기를 연결시키는 신장 공정, 추가로 고상 합성용 수지로부터의 목적하는 서열을 가지는 펩타이드의 절단(탈수지 공정)을 포함한다. 신장 공정에서 이용되는 N 말단이 보호된 아미노산으로서, 주로 N 말단의 아미노기가 Fmoc기, 또는 Boc기로 보호된 아미노산이 범용된다(비특허문헌 7, 8).

[0010] 고상 합성용 수지는, 수지에 이용되는 폴리머에 결합한 링커가 되는 원자단에 의해 대별되고, 트라이틸 골격이나 벤질 골격을 포함하는 링커 원자단이 결합한 고상 합성용 수지가 범용된다. 보다 구체적으로는, CTC 레진, Wang 레진, SASRIN 레진, 혹은 Rink Amide 레진 등이 대표적이다(비특허문헌 8).

[0011] 탈수지 공정은 주로 산성 조건에서 실시되지만, 링커 원자단의, 산에 대한 안정성에 따라서 탈수지의 용이성이 결정된다. 예를 들면, 트라이틸 골격을 링커로 하여 펩타이드 잔기를 담지시킬 수 있는 CTC 레진으로부터의 펩타이드의 탈수지 반응은, 약산성 시약으로도 실시 가능하다. 한편, 벤질 골격을 링커로 하여 펩타이드를 결합시킬 수 있는 Wang 레진으로부터의 펩타이드의 탈수지 반응은, 강산 조건이 적용된다(비특허문헌 8).

[0012] CTC 레진을 이용하면, 보다 온화한 산성 조건하에서 펩타이드의 탈수지 반응이 가능하기 때문에, CTC 레진을 이용한 펩타이드의 제조에서는, 산성하에서 제거되기 쉬운 보호기를 가지는 펩타이드를, 당해 보호기가 탈보호되지 않고 선택적으로 탈수지될 수 있다. 그 때문에, CTC 레진은 이와 같은 보호기로 보호된 펩타이드의 제조에 유용하다(비특허문헌 9). 한편으로, CTC 레진을 이용한 펩타이드의 고상 합성에서는, 펩타이드가 CTC 레진으로부터 온화한 조건에서 탈수지될 수 있기 때문에, 축합 반응 조건하에서, CTC 레진에 담지된 아미노산, 또는 펩타이드와, 레진의 링커의 공유 결합이 절단되어, 목적으로 하는 펩타이드의 수율이 저하되는(premature

cleavage, 혹은 premature peptide release, premature acidolytic cleavage라고도 불리는) 것이 보고되어 있다(비특허문헌 10, 11).

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) 국제공개 제2013/100132호

(특허문헌 0002) 국제공개 제2018/115864호

(특허문헌 0003) 국제공개 제2020/122182호

비특허문헌

[0014] (비특허문헌 0001) Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

(비특허문헌 0002) Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1331-1342.

(비특허문헌 0003) Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 254-269.

(비특허문헌 0004) Chem. Rev., 2019, 119, 10360-10391.

(비특허문헌 0005) J. Peptide Res., 2005, 65, 153-166.

(비특허문헌 0006) Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Volume 3, 2011

(비특허문헌 0007) Amino Acids, 2018, 50, 39-68.

(비특허문헌 0008) Solid phase peptide synthesis (Bachem사 발행) [2020년 11월 6일 검색], 인터넷<URL: https://www.bachem.com/fileadmin/user_upload/pdf/Catalogs_Brochures/Solid_Phase_Peptide_Synthesis.pdf>

(비특허문헌 0009) QSAR Comb. Sci., 2007, 26, 1027-1035.

(비특허문헌 0010) Biopolymers, 2012, 98, 89-97.

(비특허문헌 0011) ACS Comb. Sci., 2013, 15, 229-234.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명은, 효율적으로 고순도의 펩타이드 화합물을 고수율로 제조하는 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

[0016] 비특허문헌 10, 11에는 CTC 레진에 담지된 천연 아미노산의 아미노기에 대해서 Fmoc로 보호된 천연 아미노산의 카복실기를 축합시켜 아마이드 결합을 형성시키는 축합 반응에서, oxyma, HOBt, HOAt 등의 산성의 첨가제를 이용하면 premature cleavage에 수반하는 수량 저하가 일어나는 한편으로, 염기성 조건인 HBTU와 DIPEA를 이용한 축합 반응에서는 수량이 향상될 수 있는 취지에 대하여 기술되어 있다. 그러나, premature cleavage의 억제 효과는 한정적인 것에 더하여, 염기성 조건에서는 아미노산의 라세미화도 일어날 수 있기 때문에, 바람직한 반응 조건이라고는 말할 수 없다. 특히 N-메틸아미노산 등의 입체 장애가 큰 비천연 아미노산을 포함하는 펩타이드 합성 시에 있어서의 premature cleavage의 문제에 대한 보고는 알려져 있지 않다.

[0017] 본 발명자들은 CTC 레진을 이용한 고상 합성법에 있어서, premature cleavage가 일어날 수 있는 아미노산의 특정을 시도했다. 추가로 CTC 레진을 이용한 고상 합성법에 있어서 N-치환-아미노산 등의 입체 장애가 큰 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드 합성을 검토한 바, 고상 합성 수지에 담지되어 있는 C 말단의 아미노산(「1잔기째의 아미노산」이라고 하는 경우도 있다)과, C 말단으로부터 2잔기째의 아미노산(간단히 「2잔기째의 아미노산」이라고 하는 경우도 있다)을 축합시키는 공정에 있어서, (i) CTC 레진으로부터 1잔기째의 아미노산 잔기의 탈리 반응, 즉 premature cleavage에 수반하는 수량 저하에 더하여, (ii) 탈리된 아미노산이 목적으로 하는 아미노산

서열에 잉여로 혼입된, 과잉 신장체의 부생에 수반하는 순도 저하가 일어나는 것을 발견했다.

[0018] 이상과 같이, 고상 합성용 수지에 담지된 아미노산 잔기, 또는 펩타이드 잔기의 고상 합성용 수지 링커로부터의 탈리, 보다 구체적으로는, 고상 합성용 수지에 직접 결합하고 있는 1잔기째의 아미노산 잔기의 고상 합성용 수지 링커로부터의 탈리가 다양한 아미노산 잔기에서도 일어날 수 있음에도 불구하고, 상기의 문제를 억제하고, 부생성물의 생성이 억제된 효율적인 펩타이드의 합성법은 현재까지 알려져 있지 않다. 본 발명은, 고상 합성용 수지에 담지된 펩타이드를 출발 원료로서 이용하는, 비천연 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 제조에도 적용 가능한 제조법으로, 고순도의 펩타이드 화합물을 고수율로 제조하는 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해서 검토한 결과, 입체 장애가 큰 비천연 아미노산을 포함하는 펩타이드 화합물의 고상 합성에 있어서, 올리고펩타이드를 직접 수지에 담지한다는 수법을 발견했다. 이에 의해 premature cleavage가 일어나기 쉬운 고상 합성법에서의 1잔기째와 2잔기째의 아미노산의 축합 공정을 회피할 수 있다. 또한 올리고펩타이드는 수지로부터의 탈리가 일어나기 어려워, 고상 합성용 수지에 담지된 올리고펩타이드 잔기에 대해, 추가의 아미노산의 신장 공정을 행한 경우에 premature cleavage가 억제되는 것도 확인되었다.

[0020] 본 발명은, 비한정된 구체적인 일 태양에 있어서 이하를 포함한다.

[0021] 〔1〕 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 상기 방법.

[0022] 〔2〕 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함하는, 상기 방법.

[0023] 〔3〕 펩타이드가, 2 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 올리고펩타이드인, 〔1〕 또는 〔2〕에 기재된 방법.

[0024] 〔4〕 펩타이드가, 다이펩타이드 또는 트라이펩타이드인, 〔1〕 ~ 〔3〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0025] 〔5〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기, 및/또는 해당 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가, 비천연 아미노산 잔기인, 〔1〕 ~ 〔4〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0026] 〔6〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산 잔기인, 〔1〕 ~ 〔5〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0027] 〔7〕 비천연 아미노산 잔기가, N-치환 아미노산 잔기인, 〔5〕 또는 〔6〕에 기재된 방법.

[0028] 〔8〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가, 아미노기의 β위의 탄소 원자, 또는 γ위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는, 〔1〕 ~ 〔7〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0029] 〔9〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기, 및/또는 해당 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가, 벌키한 측쇄를 갖는, 〔1〕 ~ 〔8〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0030] 〔10〕 벌키한 측쇄가 치환되어 있어도 되는 분기쇄 알킬기인, 〔9〕에 기재된 방법.

[0031] 〔11〕 분기쇄 알킬기가 카복실기의 α위의 탄소 원자에 결합하고 있는, 〔10〕에 기재된 방법.

[0032] 〔12〕 분기쇄 알킬기가 카복실기의 β위의 탄소 원자 또는 γ위의 탄소 원자에 분기를 갖는, 〔11〕에 기재된 방법.

[0033] 〔13〕 펩타이드 화합물에 포함되는 적어도 1개의 N-치환 아미노산 잔기가, 비천연 N-치환 아미노산 잔기인, 〔1〕 ~ 〔12〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

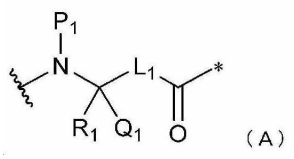
[0034] 〔14〕 펩타이드 화합물이, N-치환 아미노산 잔기를 적어도 2개 포함하는, 〔1〕 ~ 〔13〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0035] 〔15〕 펩타이드 화합물을 구성하는 총 아미노산 잔기수의 30% 이상이 N-치환 아미노산 잔기인, 〔1〕 ~ 〔14〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0036] 〔16〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가, 아스파트산, 2-아미노뷰탄산, 글라이신, 알라닌, 발린, 프롤린,

타이로신, 혹은 2-아미노아이소뷰티르산, 또는 그들의 N-치환체 혹은 유도체이며, 여기에서 아스파트산 또는 그의 N-치환체 혹은 유도체는, 아미노기의 β위의 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는, 〔1〕 ~ 〔15〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0037] 〔17〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가 하기 식(A)로 표시되는, 〔1〕 ~ 〔16〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0038] 

(A)

[0039] 식 중,

[0040] L_1은, 단일 결합이거나, 또는 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, $-CHM_1CH_2-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, 혹은 $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$이고, 여기에서 n 및 m은 각각 독립적으로 1 또는 2이고,

[0041] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)이고, 그 각각은, 할로젠, 옥소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, 4~7원 헤테로사이클릴, 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), C_1-C_6 알킬설폰일, 및 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 또는 R_1은 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄이고, 혹은

[0042] R_1 및 P_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_1이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0043] R_1 및 Q_1은, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0044] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하고,

[0045] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

[0046] R_1 및 Q_1이 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0047] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0048] *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고,

[0049] 파선은, 인접하는 아미노산 잔기와의 결합 부위를 나타낸다.

[0050] 〔18〕 L_1은, $-CHM_1-$이고,

[0051] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬(해당 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬은, 하이드록시, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)에 의해 치환되어 있어도 된다), 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알

킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 해당 환상 아미노는, 1개 또는 복수의 할로젠, 1개 또는 복수의 옥소, 1개 또는 복수의 C_1-C_6 알킬, 또는 4~7원 헤테로사이클릴에 의해 더 치환되어 있어도 된다)이고, 혹은

[0052] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하거나, 혹은

[0053] R_1 및 P_1은, P_1이 결합하고 있는 질소 원자 및 R_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

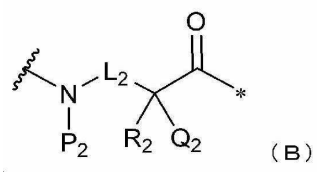
[0054] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0055] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0056] Q_1은, 수소인, [17]에 기재된 방법.

[0057] [19] 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기가, bAla, bMeAla, 2-ACHxC, 2-ACPnC, 3-CF3-bAla, Asp-mor, Asp-mor(26-bicyc), Asp-mor(SO2), Asp-NMe2, Asp-oxz, Asp-pip, Asp-pip(345-F6), Asp-pip(4-Me), Asp-pip-tBu, Asp-piz(oxe), Asp-pyrro, Asp-pyrro(34-F4), Asp-pyrro(3-Me2), D-(Propargyl)Gly-(C#CH2), D-3-Abu, D-3-MeAbu, D-Gly(Allyl)-(C#CH2), D-Hph-(C#CH2), D-Leu-(C#CH2), D-MeAsp-pyrro, D-MeLeu-(C#CH2), D-Pic(2)-(C#CH2), D-Pro-(C#CH2), D-Ser(iPen)-(C#CH2), D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2), EtAsp-pip, MeAsp-aze, MeAsp-mor, MeAsp-mor(26-bicyc), MeAsp-mor(SO2), MeAsp-NMe2, MeAsp-oxz, MeAsp-pip, MeAsp-pip(345-F6), MeAsp-pip(3-F2), MeAsp-pip(4-F2), MeAsp-pip(4-Me), MeAsp-piz(oxe), MeAsp-pyrro, MeAsp-pyrro(34-F4), MeAsp-pyrro(3-Me2), nPrAsp-pip, MeGly, MeVal, Pro, Aib, Ala, Gly, Tyr(tBu), Val, D-MeAsp-NMe2, Glu-mor, Glu-pip, MeGlu-pip, Glu-NMe2, MeGlu-NMe2, 또는 MeCys(AcOH)-NMe2인, [17]에 기재된 방법.

[0058] [20] 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가 하기 식(B)로 표시되는, [1] ~ [19] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0059] 

(B)

[0060] 식 중,

[0061] L_2는, 단일 결합이거나, 또는 $-CH_2-$이고,

[0062] R_2는, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 그 각각은, 할로젠, 하이드록시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0063] R_2 및 P_2는, R_2가 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_2가 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0064] R_2 및 Q_2는, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0065] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당

아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

[0066] R_2 및 Q_2가 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0067] *는, C 말단의 아미노산 잔기와의 결합 부위를 나타내고,

[0068] 파선은, 인접하는 아미노산 잔기 또는 아미노기의 보호기와의 결합 부위를 나타낸다.

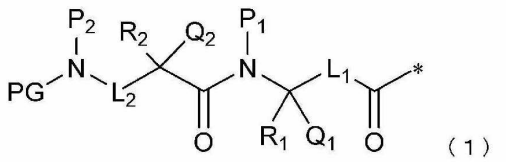
[0069] 〔21〕 R_2는, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 혹은

[0070] R_2 및 P_2는, P_2가 결합하고 있는 질소 원자 및 R_2가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

[0071] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬인, 〔20〕에 기재된 방법.

[0072] 〔22〕 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기가, MeAla, MeLeu, MeCha, MeVal, MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cPent), MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, Val, Leu, MeNva(5-F2), MeHle, MeIle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeHnl, MeHnl(7-F2), MePRA, MeSer(Me), MeThr, MeSer(cBu), MeSer(Tfe), MeThr(Me), MeHse(Me), MeMet(O2), Ile, Nle, Chg, Ala(cBu), Gly(cPent), Hle, Nva, Phe, Hph, Gly, Aib, Lys(Boc), Ala, D-MeVal, Asn(Trt), Ser(tBu), 또는 bAla(2-Me2)인, 〔21〕에 기재된 방법.

[0073] 〔23〕 펩타이드가 하기 식(1)로 표시되는 다이펩타이드인, 〔1〕~〔22〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0074] 

(1)

[0075] 식 중,

[0076] L_1은, 단일 결합이거나, 또는 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, $-CHM_1CH_2-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, 혹은 $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$이고, 여기에서 n 및 m은 각각 독립적으로 1 또는 2이고,

[0077] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)이고, 그 각각은, 할로젠, 옥소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, 4~7원 헤테로사이클릴, 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다) 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 또는 R_1은 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄이고, 혹은

[0078] R_1 및 P_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_1이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0079] R_1 및 Q_1은, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0080] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하고,

[0081] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

[0082] R_1 및 Q_1이 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0083] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0084] L_2는, 단일 결합이거나, 또는 $-CH_2-$이고,

[0085] R_2는, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 그 각각은, 할로젠, 하이드록시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0086] R_2 및 P_2는, R_2가 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_2가 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0087] R_2 및 Q_2는, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0088] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

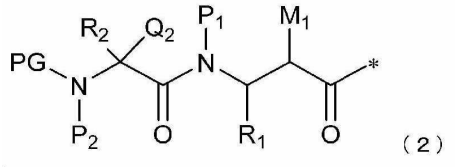
[0089] R_2 및 Q_2가 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0090] *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고,

[0091] PG는, 아미노기의 보호기이고,

[0092] 단, P_1 및 P_2가 모두 수소가 되는 경우는 없다.

[0093] 〔24〕 펩타이드가 하기 식(2)로 표시되는 다이펩타이드인, 〔23〕에 기재된 방법.

[0094] 

(2)

[0095] 식 중,

[0096] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬(해당 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬은, 하이드록시, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)에 의해 치환되어 있어도 된다), 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되

어 있어도 되는 C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 해당 환상 아미노는, 1개 또는 복수의 할로젠, 1개 또는 복수의 옥소, 1개 또는 복수의 C_1-C_6 알킬, 또는 4~7원 헤테로사이클릴에 의해 더 치환되어 있어도 된다)이고, 혹은

[0097] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하거나, 혹은

[0098] R_1 및 P_1은, P_1이 결합하고 있는 질소 원자 및 R_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

[0099] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0100] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0101] R_2는, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 혹은

[0102] R_2 및 P_2는, P_2가 결합하고 있는 질소 원자 및 R_2가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

[0103] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0104] Q_2는, 수소이고,

[0105] *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고,

[0106] PG는, 아미노기의 보호기이고,

[0107] 단, P_1 및 P_2가 모두 수소가 되는 경우는 없다.

[0108] 〔25〕 고상 합성용 수지가 온화한 산성 조건에서 제거 가능한 수지인, 〔1〕~〔24〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0109] 〔26〕 온화한 산성 조건이, 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 펩타이드 화합물에 포함되는 1개 또는 복수의 아미노산의 측쇄의 보호기가 제거되지 않는 조건인, 〔25〕에 기재된 방법.

[0110] 〔27〕 온화한 산성 조건이, 실온 부근의 온도 조건을 포함하는, 〔25〕 또는 〔26〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0111] 〔28〕 온화한 조건이, 산의 희박 용액을 이용하는 조건을 포함하고, 산의 희박 용액은, 산을 비산성 용매로 희석한 것인, 〔25〕~〔27〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0112] 〔29〕 온화한 산성 조건이 pH 2 이상의 산성 조건인, 〔25〕~〔28〕에 기재된 방법.

[0113] 〔30〕 산이, 수중에서의 pKa가 -1 이상, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 또는 12 이상의 산인, 〔28〕 또는 〔29〕에 기재된 방법.

[0114] 〔31〕 산이, TFA, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올, 트라이클로로아세트산, 아세트산, 폼산, 혹은 옥살산, 또는 이들의 혼합물인, 〔30〕에 기재된 방법.

[0115] 〔32〕 희박 용액 중의 산의 용량%가 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하인, 〔29〕~〔31〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0116] 〔33〕 비산성 용매가, DCM, 다이클로로에테인, 물, 혹은 2-MeTHF, 또는 이들의 혼합 용매인, 〔29〕~〔32〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0117] 〔34〕 보호기가, Boc, Trt, THP, 및 tBu로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 〔26〕~〔33〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0118] 〔35〕 측쇄에 보호기를 갖는 아미노산이, Tyr(tBu), Ser(tBu), Thr(tBu), Asp(tBu), Glu(tBu), Trp(Boc), Lys(Boc), His(Boc), Ser(Trt), Thr(Trt), Trp(Trt), Lys(Trt), His(Trt), Asn(Trt), Gln(Trt), Ser(THP), 혹은 Thr(THP), 또는 이들의 N-알킬체인, 〔26〕 ~ 〔34〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0119] 〔36〕 고상 합성용 수지가, CTC 수지, Wang 수지, SASRIN 수지, Trt 수지, Mtt 수지, Mmt 수지, 또는 Sieber 수지인, 〔1〕 ~ 〔35〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0120] 〔37〕 고상 합성용 수지가, CTC 수지, 또는 Sieber 수지인, 〔36〕에 기재된 방법.

[0121] 〔38〕 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함하는, 〔1〕, 및 〔3〕 ~ 〔37〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0122] 〔39〕 펩타이드에 1개 또는 복수의 아미노산 잔기를 신장시키는 공정을 추가로 포함하는, 〔1〕 ~ 〔38〕 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0123] 〔40〕 이하의 공정을 포함하는, 환상 펩타이드, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법:

[0124] 〔1〕 ~ 〔39〕 중 어느 하나에 기재된 방법에 따라, N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물을 얻는 공정,

[0125] 고상 합성용 수지를 제거하는 공정, 및

[0126] 해당 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 C 말단측의 기와 N 말단측의 기를 환화하여 환상부를 형성하는 공정.

[0127] 〔41〕 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 펩타이드 화합물의 회수율을 향상시키는 방법.

[0128] 〔42〕 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 불순물의 생성을 억제하는 방법.

[0129] 〔43〕 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, premature cleavage를 억제하는 방법.

발명의 효과

[0130] 본 발명은, 임의의 종류 및 수의 아미노산 잔기를 포함하는, 임의의 서열의 펩타이드 화합물의 제조에 적응 가능하고, 펩타이드 화합물을 고수율 및 고순도로 제조할 수 있는 유용한 수법을 제공하는 것이다. 본 발명은, premature cleavage의 억제에 의한 수율의 향상에 더하여, 과잉 신장체의 부생을 회피하는 것에 의한 순도의 향상을 가능하게 하는 것이고, 이에 의해 목적하는 펩타이드 화합물의 정제 효율을 극적으로 향상시켜, 펩타이드 고상 합성법의 생산성을 크게 향상시키는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0131] (약어)

[0132] 본 명세서에 있어서 사용되는 약어를 이하에 적는다.

[0133] AA: 아세트산 암모늄

[0134] Al: 알릴

[0135] Alloc: 알릴옥시카보닐

[0136] Boc: t-뷰톡시카보닐

[0137] Cbz: 벤질옥시카보닐

[0138] COMU: (1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노모폴리노카베늄 헥사플루오로인산염

[0139] DBU: 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센

[0140] DCM: 다이클로로메테인

[0141] DIC: N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드

[0142] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민

[0143] DMF: N,N-다이메틸폼아마이드

[0144] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0145] EDCI: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염

[0146] FA: 폼산

[0147] Fmoc: 9-플루오렌일메틸옥시카보닐

[0148] NMP: N-메틸-2-피롤리돈

[0149] HATU: O-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염

[0150] HBTU: O-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염

[0151] HFIP: 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올

[0152] HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸

[0153] HOBt: 1-하이드록시벤조트라이아졸

[0154] oxyma: 사이아노(하이드록시이미노)아세트산 에틸

[0155] TBME: t-뷰틸 메틸 에터

[0156] Teoc: 2-(트라이메틸실릴)에톡시카보닐

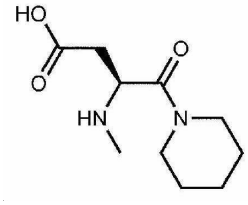
[0157] TFA: 트라이플루오로아세트산

[0158] TFE: 2,2,2-트라이플루오로에탄올

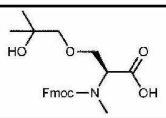
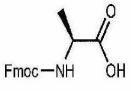
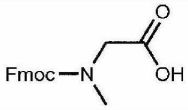
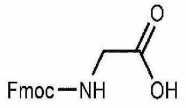
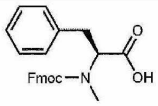
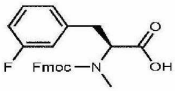
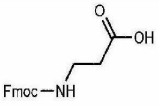
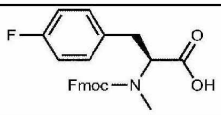
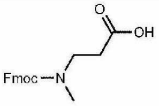
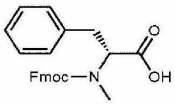
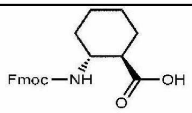
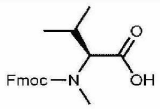
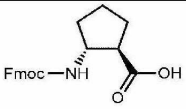
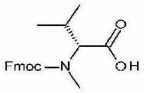
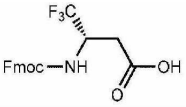
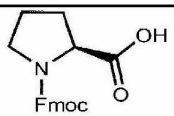
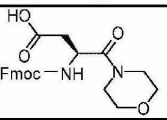
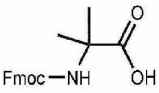
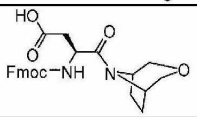
[0159] THF: 테트라하이드로퓨란

[0160] Trt: 트라이페닐메틸

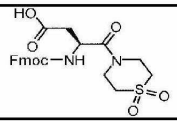
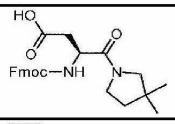
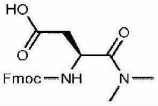
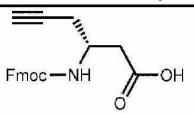
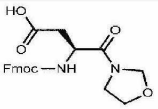
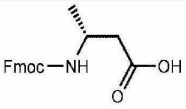
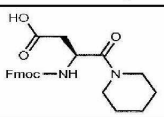
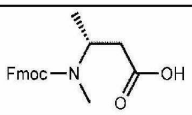
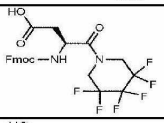
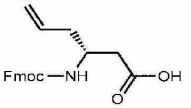
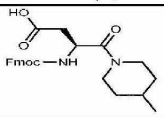
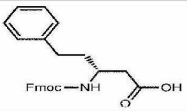
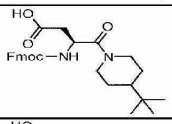
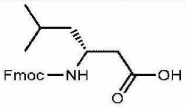
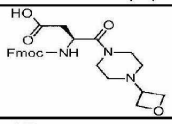
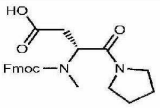
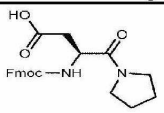
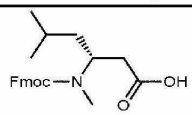
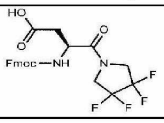
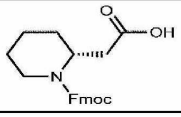
[0161] 본 명세서에 있어서 사용되는 아미노산의 약칭과 그의 구조의 관계를 이하에 나타낸다. 한편, 이하의 표에서는 각 아미노산은 Fmoc기로 아미노기가 보호된 형태로 열거되어 있지만, Fmoc기가 제거되어 유리된 아미노기를 갖는 각 아미노산이나 그의 잔기의 약칭과 그들의 구조의 관계도 이하의 표로부터 파악할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면, MeAsp-pip가, 하기 표의 Fmoc-MeAsp-pip로부터 Fmoc기가 제거된 이하의 구조를 갖는 아미노산인 것은 당업자에게 자명하고, 그의 아미노산 잔기인 MeAsp-pip의 구조도 당업자에게 자명하다.

[0162] 

[0163] [표 A]

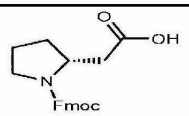
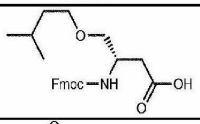
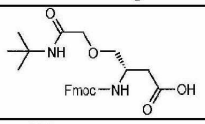
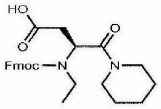
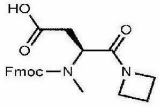
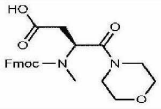
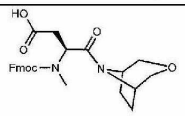
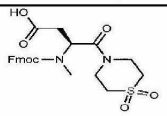
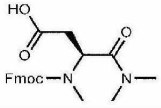
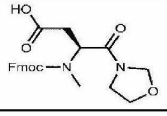
Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조	Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-MeSer(tBuOH)-OH		Fmoc-Ala-OH	
Fmoc-MeGly-OH		Fmoc-Gly-OH	
Fmoc-MePhe-OH		Fmoc-Tyr(tBu)-OH	
Fmoc-MePhe(3-F)-OH		Fmoc-bAla-OH	
Fmoc-MePhe(4-F)-OH		Fmoc-bMeAla-OH	
Fmoc-D-MePhe-OH		Fmoc-2-ACHxC-OH	
Fmoc-MeVal-OH		Fmoc-2-ACPnC-OH	
Fmoc-D-MeVal-OH		Fmoc-3-CF3-bAla-OH	
Fmoc-Pro-OH		Fmoc-Asp-mor	
Fmoc-Aib-OH		Fmoc-Asp-mor(26-bicyc)	

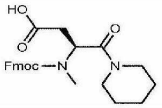
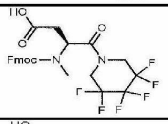
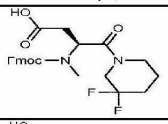
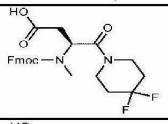
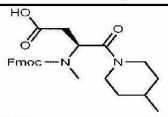
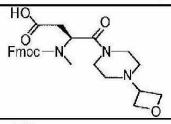
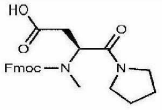
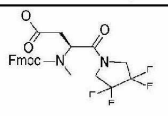
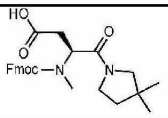
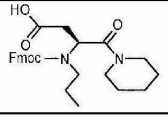
[0164]

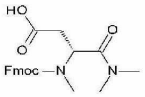
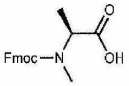
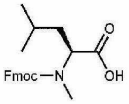
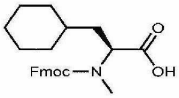
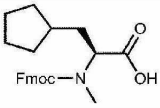
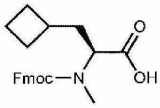
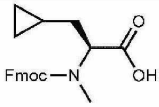
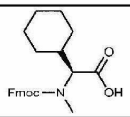
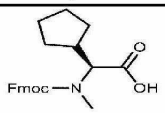
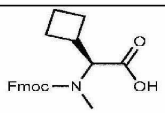
Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조	Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-Asp-mor(SO2)		Fmoc-Asp-pyrro(3-Me2)	
Fmoc-Asp-NMe2		Fmoc-D-(Propargyl)Gly-(C#CH2)-OH	
Fmoc-Asp-oxz		Fmoc-D-3-Abu-OH	
Fmoc-Asp-pip		Fmoc-D-3-MeAbu-OH	
Fmoc-Asp-pip(345-F6)		Fmoc-D-Gly(Allyl)-(C#CH2)-OH	
Fmoc-Asp-pip(4-Me)		Fmoc-D-Hph-(C#CH2)-OH	
Fmoc-Asp-pip-tBu		Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-OH	
Fmoc-Asp-piz(oxe)		Fmoc-D-MeAsp-pyrro	
Fmoc-Asp-pyrro		Fmoc-D-MeLeu-(C#CH2)-OH	
Fmoc-Asp-pyrro(34-F4)		Fmoc-D-Pic(2)-(C#CH2)-OH	

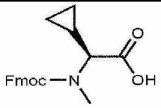
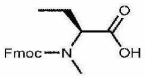
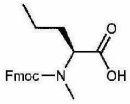
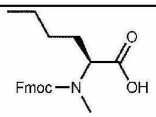
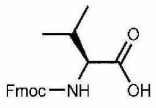
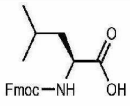
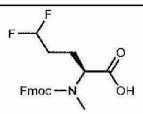
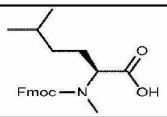
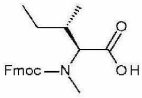
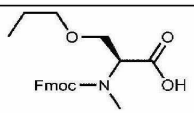
[0165]

[0166]

Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH	
Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-OH	
Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-OH	
Fmoc-EtAsp-pip	
Fmoc-MeAsp-aze	
Fmoc-MeAsp-mor	
Fmoc-MeAsp-mor(26-bicyc)	
Fmoc-MeAsp-mor(SO2)	
Fmoc-MeAsp-NMe2	
Fmoc-MeAsp-oxz	

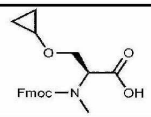
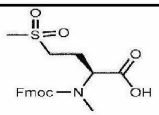
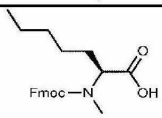
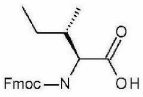
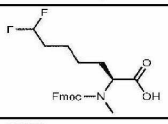
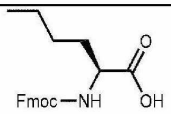
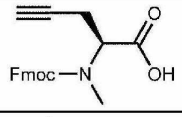
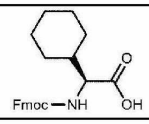
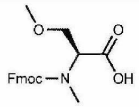
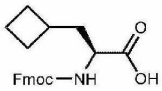
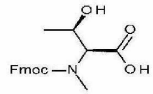
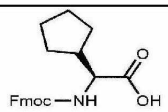
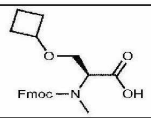
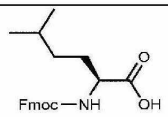
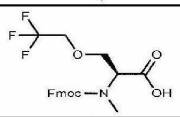
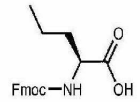
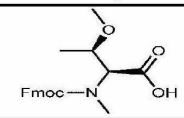
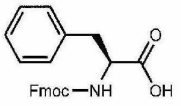
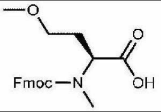
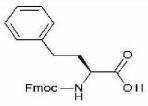
Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-MeAsp-pip	
Fmoc-MeAsp-pip(345-F6)	
Fmoc-MeAsp-pip(3-F2)	
Fmoc-MeAsp-pip(4-F2)	
Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)	
Fmoc-MeAsp-piz(oxe)	
Fmoc-MeAsp-pyrro	
Fmoc-MeAsp-pyrro(34-F4)	
Fmoc-MeAsp-pyrro(3-Me2)	
Fmoc-nPrAsp-pip	

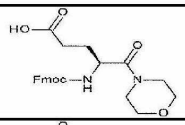
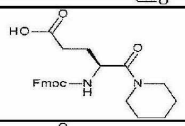
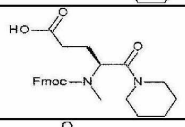
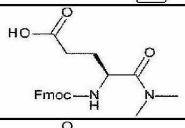
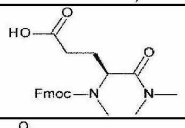
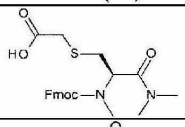
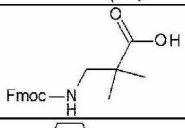
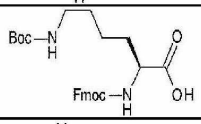
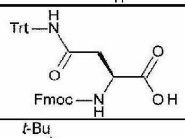
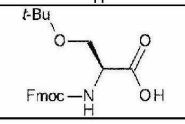
Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-D-MeAsp-NMe2	
Fmoc-MeAla-OH	
Fmoc-MeLeu-OH	
Fmoc-MeCha-OH	
Fmoc-MeAla(cPent)-OH	
Fmoc-MeAla(cBu)-OH	
Fmoc-MeAla(cPr)-OH	
Fmoc-MeChg-OH	
Fmoc-MeGly(cPent)-OH	
Fmoc-MeGly(cBu)-OH	

Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-MeGly(cPr)-OH	
Fmoc-MeAbu-OH	
Fmoc-MeNva-OH	
Fmoc-MeNle-OH	
Fmoc-Val-OH	
Fmoc-Leu-OH	
Fmoc-MeNva(5-F2)-OH	
Fmoc-MeHle-OH	
Fmoc-MeIle-OH	
Fmoc-MeSer(nPr)-OH	

[0167]

[0168]

Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조	Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-MeSer(cPr)-OH		Fmoc-MeMet(O2)-OH	
Fmoc-MeHnl-OH		Fmoc-Ile-OH	
Fmoc-MeHnl(7-F2)-OH		Fmoc-Nle-OH	
Fmoc-MePRA-OH		Fmoc-Chg-OH	
Fmoc-MeSer(Me)-OH		Fmoc-Ala(cBu)-OH	
Fmoc-MeThr-OH		Fmoc-Gly(cPent)-OH	
Fmoc-MeSer(cBu)-OH		Fmoc-Hle-OH	
Fmoc-MeSer(Tfe)-OH		Fmoc-Nva-OH	
Fmoc-MeThr(Me)-OH		Fmoc-Phe-OH	
Fmoc-MeHse(Me)-OH		Fmoc-Hph-OH	

Fmoc 아미노산 약칭	FmocOH 아미노산 구조
Fmoc-Glu-mor	
Fmoc-Glu-pip	
Fmoc-MeGlu-pip	
Fmoc-Glu-NMe2	
Fmoc-MeGlu-NMe2	
Fmoc-MeCys(AcOH)-NMe2	
Fmoc-bAla(2-Me2)-OH	
Fmoc-Lys(Boc)-OH	
Fmoc-Asn(Trt)-OH	
Fmoc-Ser(tBu)-OH	

[0169]

[0170] (작용기 등의 정의)

[0171] 본 명세서에 있어서의 「할로젠 원자」로서는, F, Cl, Br 또는 I가 예시된다.

[0172] 본 명세서에 있어서 「알킬」이란, 지방족 탄화수소로부터 임의의 수소 원자를 1개 제거하여 유도되는 1가의 기이고, 골격 중에 헤테로 원자(탄소 및 수소 원자 이외의 원자를 말한다.) 또는 불포화의 탄소-탄소 결합을 함유하지 않고, 수소 및 탄소 원자를 함유하는 하이드로카빌 또는 탄화수소기 구조의 부분 집합을 갖는다. 알킬은 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다. 알킬로서 구체적으로는, 탄소 원자수 1~20(C_1-C_{20}, 이하 「C_p-C_q」란 탄소 원자수가 p~q개인 것을 의미한다)의 알킬이고, 바람직하게는 C_1-C_{10} 알킬, 보다 바람직하게는 C_1-C_6 알킬을 들 수 있다. 알킬로서, 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 아이소뷰틸(2-메틸프로필), n-펜틸, s-펜틸(1-메틸뷰틸), t-펜틸(1,1-다이메틸프로필), 네오펜틸(2,2-다이메틸프로필), 아이소펜틸(3-메틸뷰틸), 3-펜틸(1-에틸프로필), 1,2-다이메틸프로필, 2-메틸뷰틸, n-헥실, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,2,2-트라이메틸프로필, 1,1,2,2-테트라메틸프로필, 1,1-다이메틸뷰틸, 1,2-다이메틸뷰틸, 1,3-다이메틸뷰틸, 2,2-다이메틸뷰틸, 2,3-다이메틸뷰틸, 3,3-다이메틸뷰틸, 1-에틸뷰틸, 2-에틸뷰틸 등을 들 수 있다.

[0173] 본 명세서에 있어서 「알켄일」이란, 적어도 1개의 이중 결합(2개의 인접 SP^2 탄소 원자)을 갖는 1가의 기이다. 이중 결합 및 치환분(존재하는 경우)의 배치에 따라, 이중 결합의 기하학적 형태는, 엔트게겐(E) 또는 주잠멘(Z), 시스 또는 트랜스 배치를 취할 수 있다. 알켄일은, 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다.

알켄일로서 바람직하게는 C_2-C_{10} 알켄일, 보다 바람직하게는 C_2-C_6 알켄일을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 바이닐, 알릴, 1-프로펜일, 2-프로펜일, 1-뷰텐일, 2-뷰텐일(시스, 트랜스를 포함한다), 3-뷰텐일, 펜텐일, 3-메틸-2-뷰텐일, 헥센일 등을 들 수 있다.

[0174] 본 명세서에 있어서 「알킨일」이란, 적어도 1개의 삼중 결합(2개의 인접 SP 탄소 원자)을 갖는, 1가의 기이다. 알킨일은, 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다. 알킨일로서 바람직하게는 C_2-C_{10} 알킨일, 보다 바람직하게는 C_2-C_6 알킨일을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 에틴일, 1-프로핀일, 프로파질, 3-뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 3-페닐-2-프로핀일, 3-(2'-플루오로페닐)-2-프로핀일, 2-하이드록시-2-프로핀일, 3-(3-플루오로페닐)-2-프로핀일, 3-메틸-(5-페닐)-4-펜틴일 등을 들 수 있다.

[0175] 본 명세서에 있어서 「사이클로알킬」이란, 포화 또는 부분적으로 포화된 환상의 1가 지방족 탄화수소기를 의미하고, 단환, 바이사이클로환, 스파이로환을 포함한다. 사이클로알킬로서 바람직하게는 C_3-C_8 사이클로알킬을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 스파이로[3.3]헵틸 등을 들 수 있다.

[0176] 본 명세서에 있어서 「아릴」이란 1가의 방향족 탄화수소환을 의미하고, 바람직하게는 C_6-C_{10} 아릴을 들 수 있다. 아릴로서 구체적으로는, 예를 들어, 페닐, 나프틸(예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸) 등을 들 수 있다.

[0177] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클릴」이란, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로 원자를 함유하는, 비방향족의 환상의 1가의 기를 의미한다. 헤테로사이클릴은, 환 중에 이중 및 또는 삼중 결합을 갖고 있어도 되고, 환 중의 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 되고, 단환이어도 축합환이어도 된다. 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 4~10이고(4~10원 헤테로사이클릴), 보다 바람직하게는 4~7이다(4~7원 헤테로사이클릴). 헤테로사이클릴로서는 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘일, 옥시란일, 옥세탄일, 아제티딘일, 다이하이드로퓨릴, 테트라하이드로퓨릴, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딜, 테트라하이드로피리미딜, 모폴린일, 싸이오모폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 싸이아졸리딘일, 아이소싸이아졸리딘일, 1,2-싸이아지네인, 싸이아다이아졸리딘일, 아제티딘일, 옥사졸리돈일, 벤조다이옥산일, 벤즈옥사졸릴, 다이옥솔란일, 다이옥산일, 테트라하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸, 싸이에탄일, 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 설탐, 2-옥사스파이로[3.3]헵틸 등을 들 수 있다.

[0178] 본 명세서에 있어서 「보호 헤테로사이클릴」이란, 상기 정의의 「헤테로사이클릴」에 포함되어 있는 1개 또는 복수의 작용기, 예를 들면, 아미노기가 임의의 보호기로 보호되어 있는 기를 의미하고, 바람직하게는 보호 4~7원 헤테로사이클릴을 들 수 있다. 보호기로서 구체적으로는, Boc, Fmoc, Cbz, Troc, Alloc 등을 들 수 있고, 보호 헤테로사이클릴로서 구체적으로는, 예를 들어, Boc 보호 아제티딘 등을 들 수 있다.

[0179] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클로알킬리덴」이란, 상기 정의의 「헤테로사이클릴」의 1개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하는 것에 의해 생기는, 유리 원자가가 이중 결합의 일부가 되는 2가의 기를 의미한다. 헤테로사이클로알킬리덴으로서 바람직하게는 4~7원 헤테로사이클로알킬리덴을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 테트라하이드로피란-4-일리덴, 아제티딘-3-일리덴 등을 들 수 있다.

[0180] 본 명세서에 있어서 「보호 헤테로사이클로알킬리덴」이란, 상기 정의의 「헤테로사이클로알킬리덴」에 포함되어 있는 1개 또는 복수의 작용기, 예를 들면, 아미노기가 임의의 보호기로 보호된 기를 의미하고, 바람직하게는 보호 4~7원 헤테로사이클로알킬리덴을 들 수 있다. 보호기로서 구체적으로는, Boc, Fmoc, Cbz, Troc, Alloc 등을 들 수 있고, 보호 헤테로사이클릴로서 구체적으로는, 예를 들어, Boc 보호 아제티딘-3-일리덴 등을 들 수 있다.

[0181] 본 명세서에 있어서 「헤테로아릴」이란, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로 원자를 함유하는, 방향족성의 환상의 1가의 기를 의미한다. 환은 단환이어도, 다른 환과의 축합환이어도 되고, 부분적으로 포화되어 있어도 된다. 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 5~10(5~10원 헤테로아릴)이며, 보다 바람직하게는 5~7(5~7원 헤테로아릴)이다. 헤테로아릴로서 구체적으로는, 예를 들어, 퓨릴, 싸이엔일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 피라진일, 트라이아진일, 벤조퓨란일, 벤조싸이엔일, 벤조싸이아다이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴,

인다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 신놀릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 벤조다이옥솔릴, 인돌리진일, 이미다조피리딜 등을 들 수 있다.

[0182] 본 명세서에 있어서 「알콕시」란, 상기 정의의 「알킬」이 결합한 옥시기를 의미하고, 바람직하게는 C_1-C_6 알콕시를 들 수 있다. 알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시, n-뷰톡시, i-뷰톡시, s-뷰톡시, t-뷰톡시, 펜틸옥시, 3-메틸뷰톡시 등을 들 수 있다.

[0183] 본 명세서에 있어서 「알켄일옥시」란, 상기 정의의 「알켄일」이 결합한 옥시기를 의미하고, 바람직하게는 C_2-C_6 알켄일옥시를 들 수 있다. 알켄일옥시로서 구체적으로는, 예를 들어, 바이닐옥시, 알릴옥시, 1-프로펜일옥시, 2-프로펜일옥시, 1-뷰텐일옥시, 2-뷰텐일옥시(시스, 트랜스를 포함한다), 3-뷰텐일옥시, 펜텐일옥시, 헥센일옥시 등을 들 수 있다.

[0184] 본 명세서에 있어서 「사이클로알콕시」란, 상기 정의의 「사이클로알킬」이 결합한 옥시기를 의미하고, 바람직하게는 C_3-C_8 사이클로알콕시를 들 수 있다. 사이클로알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로폭시, 사이클로뷰톡시, 사이클로펜틸옥시 등을 들 수 있다.

[0185] 본 명세서에 있어서 「아릴옥시」란, 상기 정의의 「아릴」이 결합한 옥시기를 의미하고, 바람직하게는 C_6-C_{10} 아릴옥시를 들 수 있다. 아릴옥시로서 구체적으로는, 예를 들어, 페녹시, 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시 등을 들 수 있다.

[0186] 본 명세서에 있어서 「아미노」란, 협의로는 $-NH_2$를 의미하고, 광의로는 -NRR'를 의미하며, 여기에서 R 및 R'는 독립적으로, 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되거나, 혹은 R 및 R'는 그들이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 환을 형성한다. 아미노로서 바람직하게는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 4~8원 환상 아미노 등을 들 수 있다.

[0187] 본 명세서에 있어서 「모노알킬아미노」란, 상기 정의의 「아미노」 중, R이 수소이고, 또한 R'가 상기 정의의 「알킬」인 기를 의미하고, 바람직하게는, 모노 C_1-C_6 알킬아미노를 들 수 있다. 모노알킬아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, i-프로필아미노, n-뷰틸아미노, s-뷰틸아미노, t-뷰틸아미노 등을 들 수 있다.

[0188] 본 명세서에 있어서 「다이알킬아미노」란, 상기 정의의 「아미노」 중, R 및 R'가 독립적으로 상기 정의의 「알킬」인 기를 의미하고, 바람직하게는, 다이 C_1-C_6 알킬아미노를 들 수 있다. 다이알킬아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 등을 들 수 있다.

[0189] 본 명세서에 있어서 「환상 아미노」란, 상기 정의의 「아미노」 중, R 및 R'는 그들이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 환을 형성하는 기를 의미하고, 바람직하게는, 4~8원 환상 아미노를 들 수 있다. 환상 아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 1-아제티딜, 1-피롤리딜, 1-피페리딜, 1-피페라질, 4-모폴린일, 3-옥사졸리딜, 1,1-다이옥사이드싸이오모폴린일-4-일, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일 등을 들 수 있다.

[0190] 본 명세서에 있어서 「보호 아미노」란, 임의의 보호기로 보호된 아미노기를 의미한다. 보호 아미노로서 구체적으로는, 예를 들면, Boc, Fmoc, Cbz, Troc, Alloc, Trt 등의 보호기로 보호된 아미노를 들 수 있다.

[0191] 본 명세서에 있어서 「아미노카보닐」이란, 상기 정의의 「아미노」가 결합한 카보닐기를 의미하고, 바람직하게는, $-CONH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노카보닐, 다이 C_1-C_6 알킬아미노카보닐, 4~8원 환상 아미노카보닐을 들 수 있다. 아미노카보닐로서 구체적으로는, 예를 들면, $-CONH_2$, 다이메틸아미노카보닐, 1-아제티딘일카보닐, 1-피롤리딘일카보닐, 1-피페리딘일카보닐, 1-피페라진일카보닐, 4-모폴린일카보닐, 3-옥사졸리딘일카보닐, 1,1-다이옥사이드싸이오모폴린일-4-일카보닐, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일카보닐 등을 들 수 있다.

[0192] 본 명세서에 있어서 「알켄일옥시카보닐」이란, 상기 정의의 「알켄일옥시」가 결합한 카보닐기를 의미하고, 바람직하게는, C_2-C_6 알켄일옥시카보닐을 들 수 있다. 알켄일옥시카보닐로서 구체적으로는, 예를 들어, 바이닐옥시카보닐, 알릴옥시카보닐, 1-프로펜일옥시카보닐, 2-프로펜일옥시카보닐, 1-뷰텐일옥시카보닐, 2-뷰텐일옥시카보닐(시스, 트랜스를 포함한다), 3-뷰텐일옥시카보닐, 펜텐일옥시카보닐, 헥센일옥시카보닐 등을 들 수 있다.

[0193] 본 명세서에 있어서 「알킬설폰일」이란, 상기 정의의 「알킬」이 결합한 설폰일기를 의미하고, 바람직하게는

C_1-C_6 알킬설폰일을 들 수 있다. 알킬설폰일로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸설폰일 등을 들 수 있다.

[0194] 본 명세서에 있어서의 「하이드록시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개, 또는 복수의 수소가 수산기로 치환된 기를 의미하고, 하이드록시 C_1-C_6 알킬이 바람직하다. 하이드록시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 5-하이드록시펜틸 등을 들 수 있다.

[0195] 본 명세서에 있어서의 「할로알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 할로젠으로 치환된 기를 의미하고, 할로 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_1-C_6 플루오로알킬이 보다 바람직하다. 할로알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 3,3-다이플루오로프로필, 4,4-다이플루오로뷰틸, 5,5-다이플루오로펜틸 등을 들 수 있다.

[0196] 본 명세서에 있어서의 「사이아노알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 사이아노로 치환된 기를 의미하고, 사이아노 C_1-C_6 알킬이 바람직하다. 사이아노알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이아노메틸, 2-사이아노에틸 등을 들 수 있다.

[0197] 본 명세서에 있어서의 「아미노알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아미노」로 치환된 기를 의미하고, 아미노 C_1-C_6 알킬이 바람직하다. 아미노알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 1-피리딜메틸, 2-(1-피페리딜)에틸, 3-(1-피페리딜)프로필, 4-아미노뷰틸 등을 들 수 있다.

[0198] 본 명세서에 있어서의 「카복시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 카복시로 치환된 기를 의미하고, 카복시 C_1-C_6 알킬이 바람직하다. 카복시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 카복시메틸 등을 들 수 있다.

[0199] 본 명세서에 있어서의 「알켄일옥시카보닐알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알켄일옥시카보닐」로 치환된 기를 의미하고, C_2-C_6 알켄일옥시카보닐 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_2-C_6 알켄일옥시카보닐 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 알켄일옥시카보닐알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 알릴옥시카보닐메틸, 2-(알릴옥시카보닐)에틸 등을 들 수 있다.

[0200] 본 명세서에 있어서의 「알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알콕시」로 치환된 기를 의미하고, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 1-프로폭시메틸, 2-프로폭시메틸, n-뷰톡시메틸, i-뷰톡시메틸, s-뷰톡시메틸, t-뷰톡시메틸, 펜틸옥시메틸, 3-메틸뷰톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 등을 들 수 있다.

[0201] 본 명세서에 있어서의 「사이클로알킬알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「사이클로알킬」로 치환된 기를 의미하고, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_3-C_6 사이클로알킬 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 사이클로알킬알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 등을 들 수 있다.

[0202] 본 명세서에 있어서의 「사이클로알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「사이클로알콕시」로 치환된 기를 의미하고, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_3-C_6 사이클로알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 사이클로알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로폭시메틸, 사이클로뷰톡시메틸 등을 들 수 있다.

[0203] 본 명세서에 있어서의 「헤테로사이클릴알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「헤테로사이클릴」로 치환된 기를 의미하고, 4~7원 헤테로사이클릴 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 4~7원 헤테로사이클릴 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로사이클릴알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 2-(아제티딘-3-일)에틸 등을 들 수 있다.

[0204] 본 명세서에 있어서의 「알킬설폰일알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알킬설폰일」로 치환된 기를 의미하고, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 알킬설폰일알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸설폰일메틸, 2-(메틸설폰일)에틸 등

을 들 수 있다.

[0205] 본 명세서에 있어서의 「아미노카보닐알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아미노카보닐」로 치환된 기를 의미하고, 아미노카보닐 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 아미노카보닐 C_1-C_4 알킬이 보다 바람직하다. 아미노카보닐알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸아미노카보닐메틸, 다이메틸아미노카보닐메틸, t-뷰틸아미노카보닐메틸, 1-아제티딘일카보닐메틸, 1-피롤리딘일카보닐메틸, 1-피페리딘일카보닐메틸, 4-모폴린일카보닐메틸, 2-(메틸아미노카보닐)에틸, 2-(다이메틸아미노카보닐)에틸, 2-(1-아제티딘일카보닐)에틸, 2-(1-피롤리딘일카보닐)에틸, 2-(4-모폴린일카보닐)에틸, 3-(다이메틸아미노카보닐)프로필, 4-(다이메틸아미노카보닐)뷰틸 등을 들 수 있다.

[0206] 본 명세서에 있어서의 「아릴옥시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아릴옥시」로 치환된 기를 의미하고, C_6-C_{10} 아릴옥시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_6-C_{10} 아릴옥시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 아릴옥시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 페녹시메틸, 2-페녹시에틸 등을 들 수 있다.

[0207] 본 명세서에 있어서의 「아르알킬(아릴알킬)」이란, 상기 정의의 「알킬」의 적어도 1개의 수소 원자가 상기 정의의 「아릴」로 치환된 기를 의미하고, C_7-C_{14} 아르알킬이 바람직하고, C_7-C_{10} 아르알킬이 보다 바람직하다. 아르알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필 등을 들 수 있다.

[0208] 본 명세서에 있어서의 「아르알콕시」란, 상기 정의의 「아르알킬」이 결합한 옥시기를 의미하고, C_7-C_{14} 아르알콕시가 바람직하고, C_7-C_{10} 아르알콕시가 보다 바람직하다. 아르알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질옥시, 페네틸옥시, 3-페닐프로폭시 등을 들 수 있다.

[0209] 본 명세서에 있어서의 「아르알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아르알콕시」로 치환된 기를 의미하고, C_7-C_{14} 아르알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_7-C_{14} 아르알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 아르알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질옥시메틸, 1-(벤질옥시)에틸 등을 들 수 있다.

[0210] 본 명세서에 있어서의 「헤테로아릴알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 적어도 1개의 수소 원자가 상기 정의의 「헤테로아릴」로 치환된 기를 의미하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로아릴알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-싸이엔일메틸, 4-싸이아졸릴메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-(2-피리딜)에틸, 2-(3-피리딜)에틸, 2-(4-피리딜)에틸, 2-(6-퀴놀릴)에틸, 2-(7-퀴놀릴)에틸, 2-(6-인돌릴)에틸, 2-(5-인돌릴)에틸, 2-(5-벤조퓨란일)에틸 등을 들 수 있다.

[0211] 본 명세서에 있어서의 「헤테로아릴알콕시」란, 상기 정의의 「헤테로아릴알킬」이 결합한 옥시기를 의미하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알콕시가 바람직하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알콕시가 보다 바람직하다. 헤테로아릴알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-싸이엔일메톡시, 3-피리딜메톡시를 들 수 있다.

[0212] 본 명세서에 있어서의 「헤테로아릴알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「헤테로아릴알콕시」로 치환된 기를 의미하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 5～10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로아릴알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-피리딜메톡시메틸 등을 들 수 있다.

[0213] 본 명세서에 있어서의 「헤테로사이클로알킬리덴알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「헤테로사이클로알킬리덴」으로 치환된 기를 의미하고, 4～7원 헤테로사이클로알킬리덴 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 4～7원 헤테로사이클로알킬리덴 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로아릴알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 테트라하이드로-4H-피란-4-일리덴메틸, 아제티딘-3-일리덴메틸 등을 들 수 있다.

[0214] 본 명세서에 있어서의 「알콕시알켄일」이란, 상기 정의의 「알켄일」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알콕시」로 치환된 기를 의미하고, C_1-C_6 알콕시 C_2-C_6 알켄일이 바람직하다. 알콕시알켄일로서 구체적으로는, 예를 들어, (E)-4-메톡시뷰트-2-엔-1-일 등을 들 수 있다.

[0215] 본 명세서에 있어서의 「아미노카보닐알켄일」이란, 상기 정의의 「알켄일」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아미노카보닐」로 치환된 기를 의미하고, 아미노카보닐 C_2-C_6 알켄일이 바람직하다. 아미노카보닐알켄일

로서 구체적으로는, 예를 들어, (E)-3-(다이메틸아미노카보닐카보닐)-프로프-2-엔-1-일 등을 들 수 있다.

[0216] 본 명세서에 있어서의 「할로알콕시」란, 상기 정의의 「알콕시」의 1개 또는 복수의 수소가 할로젠으로 치환된 기를 의미하고, 할로 C_1-C_6 알콕시가 바람직하다. 할로알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2-다이플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시 등을 들 수 있다.

[0217] 본 명세서에 있어서의 「알킬렌」이란, 상기 「알킬」로부터 임의의 수소 원자를 1개 더 제거하여 유도되는 2가의 기를 의미하고, C_4-C_8 알킬렌이 바람직하다. 알킬렌으로서 구체적으로는, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$ 등을 들 수 있다.

[0218] 본 명세서에 있어서의 「지환식 환」은, 비방향족 탄화수소환을 의미한다. 지환식 환은, 환 중에 불포화 결합을 가져도 되고, 2개 이상의 환을 갖는 다환성의 환이어도 된다. 또한 환을 구성하는 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 된다. 지환식 환으로서 바람직하게는 3~8원 지환식 환을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로페인환, 사이클로뷰테인환, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환, 사이클로헵테인환, 사이클로옥테인환, 바이사이클로[2.2.1]헵테인환 등을 들 수 있다.

[0219] 본 명세서에 있어서의 「포화 헤테로환」은, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로 원자를 함유하고, 환 중에 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하지 않는, 비방향족의 헤테로환을 의미한다. 포화 헤테로환은 단환이어도 되고, 다른 환, 예를 들면, 벤젠환 등의 방향환과 축합환을 형성해도 된다. 포화 헤테로환으로서 바람직하게는 4~7원 포화 헤테로환을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘환, 옥세테인환, 테트라하이드로퓨란환, 테트라하이드로피란환, 모폴린환, 싸이오모폴린환, 피롤리딘환, 4-옥소피롤리딘환, 피페리딘환, 4-옥소피페리딘환, 피페라진환, 피라졸리딘환, 이미다졸리딘환, 옥사졸리딘환, 아이속사졸리딘환, 싸이아졸리딘환, 아이소싸이아졸리딘환, 싸이아다이아졸리딘환, 옥사졸리돈환, 다이옥솔레인환, 다이옥세인환, 싸이에테인환, 옥타하이드로인돌환, 인돌린환 등을 들 수 있다.

[0220] 본 명세서에 있어서의 「펩타이드쇄」란, 1, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 천연 아미노산 및/또는 비천연 아미노산이 아마이드 결합 및/또는 에스터 결합에 의해 연결되어 있는 펩타이드쇄를 말한다. 펩타이드쇄로서 바람직하게는, 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄이고, 보다 바람직하게는 1~4의 아미노산 잔기로 이루어지는 펩타이드쇄이다.

[0221] 본 명세서에 있어서의 「아미노기의 보호기」로는, 카바메이트형의 보호기, 아마이드형의 보호기, 아릴설폰아마이드형의 보호기, 알킬아민형의 보호기, 이미드형의 보호기 등을 들 수 있고, 구체적으로는, Fmoc기, Boc기, Alloc기, Cbz기, Teoc기, 트라이플루오로아세틸기, 펜타플루오로프로피온일기, 프탈로일기, 벤젠설폰일기, 토실기, 노실기, 다이나이트로노실기, t-Bu기, 트라이틸기, 큐밀기, 벤질리덴기, 4-메톡시벤질리덴기, 다이페닐메틸리덴기 등이 예시된다.

[0222] 본 명세서에 있어서 「카복실기의 보호기」로는, 알킬 에스터형의 보호기, 벤질 에스터형의 보호기, 치환된 알킬 에스터형의 보호기 등을 들 수 있다. 카복실기의 보호기로서 구체적으로는, 메틸기, 에틸기, t-Bu기, 벤질기, 트라이틸기, 큐밀기, 메톡시트라이틸기, 2-(트라이메틸실릴)에틸기, 2,2,2-트라이클로로에틸기, 알릴기 등이 예시된다.

[0223] 본 명세서에 있어서 「하이드록시의 보호기」로는, 알킬 에터형의 보호기, 아르알킬 에터형의 보호기, 실릴 에터형, 탄산 에스터형의 보호기 등을 들 수 있다. 하이드록시의 보호기로서 구체적으로는, 메톡시메틸기, 벤질옥시메틸기, 테트라하이드로피란일기, tert-뷰틸기, 알릴기, 2,2,2-트라이클로로에틸기, 벤질기, 4-메톡시벤질기, 트라이메틸실릴기, 트라이에틸실릴기, 트라이아이소프로필실릴기, t-뷰틸다이메틸실릴기, t-뷰틸다이페닐실릴기, 메톡시카보닐기, 9-플루오렌일메톡시카보닐기, 2,2,2-트라이클로로에톡시카보닐기 등이 예시된다.

[0224] 본 명세서에 있어서 「치환되어 있어도 되는」이란, 어떤 기가 임의의 치환기에 의해 치환되어 있어도 되는 것을 의미한다.

[0225] 본 명세서에 있어서 「보호되어 있어도 되는」이란, 어떤 기가 임의의 보호기에 의해 보호되어 있어도 되는 것을 의미한다.

[0226] 본 명세서에 있어서 「1개 또는 복수의」란, 1개 또는 2개 이상의 수를 의미한다. 「1개 또는 복수의」가, 어떤 기의 치환기에 관련되는 문맥에서 이용되는 경우, 이 용어는, 1개부터 그 기가 허용하는 치환기의 최대수까지의 수를 의미한다. 「1개 또는 복수의」로서 구체적으로는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 및/또는 그보다 큰 수를 들 수 있다.

[0227] 본 발명의 화합물은, 그의 염, 바람직하게는 그의 화학적 혹은 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 염은, 그들의 용매화물, 바람직하게는 그의 화학적 혹은 약학적으로 허용되는 용매화물일 수 있다. 본 발명의 화합물의 염에는, 예를 들면, 염산염; 브로민화 수소산염; 아이오딘화 수소산염; 인산염; 포스폰산염; 황산염; 메테인설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등의 설폰산염; 아세트산염, 시트르산염, 말산염, 타타르산염, 석신산염, 살리실산염 등의 카복실산염; 또는, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리 토류 금속염; 암모늄염, 알킬암모늄염, 다이알킬암모늄염, 트라이알킬암모늄염, 테트라알킬암모늄염 등의 암모늄염 등이 포함된다. 이들 염은, 예를 들어, 당해 화합물과, 의약품의 제조에 사용 가능한 산 또는 염기를 접촉시키는 것에 의해 제조된다. 본 발명에 있어서, 화합물의 용매화물이란, 화합물이 용매와 함께 하나의 분자 집단을 형성한 것을 가리키고, 의약의 투여에 부수하여 섭취가 허용되는 용매에 의해 형성된 용매화물이면 특별히 한정되지 않는다. 용매가 물이면 수화물이라고 말한다. 본 발명의 화합물의 용매화물로서는, 수화물이 바람직하고, 그와 같은 수화물로서 구체적으로는 1~10수화물, 바람직하게는 1~5수화물, 더 바람직하게는 1~3수화물을 들 수 있다. 본 발명의 화합물의 용매화물에는, 물, 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등), 다이메틸폼아마이드 등의 단독의 용매와의 용매화물뿐만 아니라, 복수의 용매와의 용매화물도 포함된다.

[0228] 본 명세서에 있어서의 「아미노산」에는, 천연 아미노산, 및 비천연 아미노산이 포함된다. 본 명세서에 있어서의 「천연 아미노산」이란, Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, His, Glu, Asp, Gln, Asn, Cys, Met, Lys, Arg, Pro를 가리킨다. 비천연 아미노산은 특별히 한정되지 않지만, β-아미노산, γ-아미노산, D형 아미노산, N-치환 아미노산, α,α-이치환 아미노산, 측쇄가 천연과 상이한 아미노산, 하이드록시카복실산 등이 예시된다. 본 명세서에 있어서의 아미노산으로서는, 임의의 입체 배치가 허용된다. 아미노산의 측쇄의 선택은 특별히 제한을 두지 않지만, 수소 원자 외에도 예를 들면 알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 사이클로알킬기로부터 자유롭게 선택되고, 이들 기 중의 인접하지 않는 1 또는 2개의 메틸렌기는 산소 원자, 카보닐기(-CO-), 또는 설폰일기(-SO_2-)로 치환되어 있어도 된다. 각각에는 치환기가 부여되어 있어도 되고, 그들 치환기도 제한되지 않고, 예를 들면, 할로젠 원자, O 원자, S 원자, N 원자, B 원자, Si 원자, 또는 P 원자를 포함하는 임의의 치환기 중에서 독립적으로 1개 또는 2개 이상 자유롭게 선택되어도 된다. 즉, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 사이클로알킬기 등이 예시된다. 비한정된 일 태양에 있어서, 본 명세서에 있어서의 아미노산은, 동일 분자 내에 카복시기와 아미노기를 갖는 화합물이어도 된다(이 경우라도, 프롤린, 하이드록시프롤린과 같은 이미노산도 아미노산에 포함된다).

[0229] 본 명세서에 있어서의 「아미노산의 측쇄」란, α-아미노산의 경우, 아미노기와 카복실기가 결합한 탄소(α-탄소)에 결합한 원자단을 의미한다. 예를 들면, Ala의 메틸기는 아미노산의 측쇄이다. β-아미노산의 경우, α-탄소, 및/또는 β-탄소에 결합한 원자단이 아미노산의 측쇄가 되고, γ-아미노산의 경우, α-탄소, β-탄소, 및/또는 γ-탄소에 결합한 원자단이 아미노산의 측쇄가 될 수 있다.

[0230] 본 명세서에 있어서의 「아미노산의 주쇄」란, α-아미노산의 경우는, 아미노기, α-탄소, 및 카복실기로 구성되는 쇄상 부분, β-아미노산의 경우는, 아미노기, β-탄소, α-탄소, 및 카복실기로 구성되는 쇄상 부분, 및 γ-아미노산의 경우는, 아미노기, γ-탄소, β-탄소, α-탄소, 및 카복실기로 구성되는 쇄상 부분을 각각 의미한다.

[0231] 본 명세서에 있어서의 「펩타이드의 주쇄」, 「펩타이드 화합물의 주쇄」 및 「환상 펩타이드 화합물의 주쇄」란, 상기 「아미노산의 주쇄」가 아마이드 결합으로 복수 연결되는 것에 의해 형성된 구조를 의미한다.

[0232] 아미노산의 주쇄 아미노기는, 비치환(NH_2기)이어도 되고, 치환되어 있어도 된다(즉, -NHR기: R은 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 사이클로알킬을 나타내고, 이들 기 중의 인접하지 않는 1 또는 2개의 메틸렌기는 산소 원자, 카보닐기(-CO-), 또는 설폰일기(-SO_2-)로 치환되어 있어도 되고, 또한 프롤린과 같이 N 원자에 결합한 탄소쇄와 α위의 탄소 원자가 환을 형성하고 있어도 된다.). 상기 R의 치환기는, 전술한 아미노산 측쇄에 있어서의 치환기와 마찬가지로 선택된다. 주쇄 아미노기가 치환되어 있는

경우의 상기 R은, 본 명세서에 있어서의 「아미노산의 측쇄」에 포함된다. 이와 같은 주쇄 아미노기가 치환되어 있는 아미노산을, 본 명세서에 있어서 「N-치환 아미노산」이라고 칭한다. 본 명세서에 있어서의 「N-치환 아미노산」으로서는, 바람직하게는 N-알킬아미노산, N-C_1-C_6 알킬아미노산, N-C_1-C_4 알킬아미노산, N-메틸아미노산이 예시되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 한편, 프롤린은, 천연 아미노산이기 때문에, 비천연의 N-치환 아미노산 잔기로부터는 제외된다.

[0233] 본 명세서에 있어서의 펩타이드 화합물을 구성하는 「아미노산」에는 각각에 대응하는 모든 동위체를 포함한다. 「아미노산」의 동위체는, 적어도 1개의 원자가, 원자 번호(양자수)가 동일하고, 질량수(양자와 중성자의 수의 합)가 상이한 원자로, 천연의 존재비와는 상이한 존재비로 치환된 것이다. 본 발명의 펩타이드 화합물을 구성하는 「아미노산」에 포함되는 동위체의 예로서는, 수소 원자, 탄소 원자, 질소 원자, 산소 원자, 인 원자, 황 원자, 불소 원자, 염소 원자 등이 있고, 각각, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl 등이 포함된다.

[0234] 본 명세서에 있어서의 할로젠 원자를 포함하는 치환기로서는, 할로젠을 치환기에 갖는 알킬기, 사이클로알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기 등이 예시되고, 보다 구체적으로는, 플루오로알킬, 다이플루오로알킬, 트라이플루오로알킬 등이 예시된다.

[0235] O 원자를 포함하는 치환기로서는, 하이드록시(-OH), 옥시(-OR), 카보닐(-C=O-R), 카복시(-CO_2H), 옥시카보닐(-C=O-OR), 카보닐옥시(-O-C=O-R), 싸이오카보닐(-C=O-SR), 카보닐싸이오(-S-C=O-R), 아미노카보닐(-C=O-NHR), 카보닐아미노(-NH-C=O-R), 옥시카보닐아미노(-NH-C=O-OR), 설폰일아미노(-NH-SO_2-R), 아미노설폰일(-SO_2-NHR), 설파모일아미노(-NH-SO_2-NHR), 싸이오카복실(-C(=O)-SH), 카복실카보닐(-C(=O)-CO_2H) 등의 기를 들 수 있다.

[0236] 옥시(-OR)의 예로서는, 알콕시, 사이클로알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시 등을 들 수 있다. 알콕시로서는, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_2 알콕시가 바람직하고, 그 중에서도 메톡시, 또는 에톡시가 바람직하다.

[0237] 카보닐(-C=O-R)의 예로서는, 폼일(-C=O-H), 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 알켄일카보닐, 알킨일카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아르알킬카보닐 등을 들 수 있다.

[0238] 옥시카보닐(-C=O-OR)의 예로서는, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬옥시카보닐, 알켄일옥시카보닐, 알킨일옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 아르알킬옥시카보닐 등을 들 수 있다.

[0239] 카보닐옥시(-O-C=O-R)의 예로서는, 알킬카보닐옥시, 사이클로알킬카보닐옥시, 알켄일카보닐옥시, 알킨일카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 헤테로아릴카보닐옥시, 아르알킬카보닐옥시 등을 들 수 있다.

[0240] 싸이오카보닐(-C=O-SR)의 예로서는, 알킬싸이오카보닐, 사이클로알킬싸이오카보닐, 알켄일싸이오카보닐, 알킨일싸이오카보닐, 아릴싸이오카보닐, 헤테로아릴싸이오카보닐, 아르알킬싸이오카보닐 등을 들 수 있다.

[0241] 카보닐싸이오(-S-C=O-R)의 예로서는, 알킬카보닐싸이오, 사이클로알킬카보닐싸이오, 알켄일카보닐싸이오, 알킨일카보닐싸이오, 아릴카보닐싸이오, 헤테로아릴카보닐싸이오, 아르알킬카보닐싸이오 등을 들 수 있다.

[0242] 아미노카보닐(-C=O-NHR)의 예로서는, 알킬아미노카보닐(예를 들면, C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬아미노카보닐, 그 중에서도 에틸아미노카보닐, 메틸아미노카보닐 등이 예시된다.), 사이클로알킬아미노카보닐, 알켄일아미노카보닐, 알킨일아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 헤테로아릴아미노카보닐, 아르알킬아미노카보닐 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -C=O-NHR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 기를 들 수 있다.

[0243] 카보닐아미노(-NH-C=O-R)의 예로서는, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, 알켄일카보닐아미노, 알킨일카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여 -NH-C=O-R 중의 N 원자와 결합한 H 원자가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 기를 들 수 있다.

[0244] 옥시카보닐아미노(-NH-C=O-OR)의 예로서는, 알콕시카보닐아미노, 사이클로알콕시카보닐아미노, 알켄일옥시카보닐아미노, 알킨일옥시카보닐아미노, 아릴옥시카보닐아미노, 헤테로아릴옥시카보닐아미노, 아르알킬옥시카보닐아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -NH-C=O-OR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬,

알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 기를 들 수 있다.

[0245] 설폰일아미노(-NH-SO_2-R)의 예로서는, 알킬설폰일아미노, 사이클로알킬설폰일아미노, 알켄일설폰일아미노, 알킨일설폰일아미노, 아릴설폰일아미노, 헤테로아릴설폰일아미노, 아르알킬설폰일아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -NH-SO_2-R 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 기를 들 수 있다.

[0246] 아미노설폰일(-SO_2-NHR)의 예로서는, 알킬아미노설폰일, 사이클로알킬아미노설폰일, 알켄일아미노설폰일, 알킨일아미노설폰일, 아릴아미노설폰일, 헤테로아릴아미노설폰일, 아르알킬아미노설폰일 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -SO_2-NHR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 기를 들 수 있다.

[0247] 설파모일아미노(-NH-SO_2-NHR)의 예로서는, 알킬설파모일아미노, 사이클로알킬설파모일아미노, 알켄일설파모일아미노, 알킨일설파모일아미노, 아릴설파모일아미노, 헤테로아릴설파모일아미노, 아르알킬설파모일아미노 등을 들 수 있다. 추가로, -NH-SO_2-NHR 중의 N 원자와 결합한 2개의 H 원자는 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및 아르알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 또한 이들 2개의 치환기는 환을 형성해도 된다.

[0248] S 원자를 포함하는 치환기로서는, 싸이올(-SH), 싸이오(-S-R), 설핀일(-S=O-R), 설폰일(-SO_2-R), 설포(-SO_3H) 등의 기를 들 수 있다.

[0249] 싸이오(-S-R)의 예로서는, 알킬싸이오, 사이클로알킬싸이오, 알켄일싸이오, 알킨일싸이오, 아릴싸이오, 헤테로아릴싸이오, 아르알킬싸이오 등 중에서 선택된다.

[0250] 설폰일(-SO_2-R)의 예로서는, 알킬설폰일, 사이클로알킬설폰일, 알켄일설폰일, 알킨일설폰일, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 아르알킬설폰일 등을 들 수 있다.

[0251] N 원자를 포함하는 치환기로서, 아자이드(-N_3, 「아자이드기」라고도 한다), 사이아노(-CN), 1급 아미노(-NH_2), 2급 아미노(-NH-R; 모노치환 아미노라고도 한다.), 3급 아미노(-NR(R'); 다이치환 아미노라고도 한다.), 아미디노(-C(=NH)-NH_2), 치환 아미디노(-C(=NR)-NR'R"), 구아니디노(-NH-C(=NH)-NH_2), 치환 구아니디노(-NR-C(=NR''')-NR'R"), 아미노카보닐아미노(-NR-CO-NR'R"), 피리딜, 피페리디노, 모폴리노, 아제티딘일 등의 기를 들 수 있다.

[0252] 2급 아미노(-NH-R; 모노치환 아미노)의 예로서는, 알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 알켄일아미노, 알킨일아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아르알킬아미노 등을 들 수 있다.

[0253] 3급 아미노(-NR(R'); 다이치환 아미노)의 예로서는, 예를 들면 알킬(아르알킬)아미노 등, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 등 중에서 각각 독립적으로 선택되는, 임의의 2개의 치환기를 갖는 아미노기를 들 수 있고, 이들 임의의 2개의 치환기는 환을 형성해도 된다. 구체적으로는, 다이알킬아미노, 그 중에서도 C_1-C_6 다이알킬아미노, C_1-C_4 다이알킬아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 등이 예시된다. 본 명세서에 있어서 「C_p-C_q 다이알킬아미노기」란, 아미노기에 C_p-C_q 알킬기가 2개 치환된 기를 말하고, 양 C_p-C_q 알킬기는 동일해도 상이해도 된다.

[0254] 치환 아미디노(-C(=NR)-NR'R")의 예로서는, N 원자 위의 3개의 치환기 R, R', 및 R"가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 예를 들면 알킬(아르알킬)(아릴)아미디노 등을 들 수 있다.

[0255] 치환 구아니디노(-NR-C(=NR''')-NR'R")의 예로서는, R, R', R", 및 R'''가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 혹은 이들이 환을 형성한 기 등을 들 수 있다.

[0256] 아미노카보닐아미노(-NR-CO-NR'R")의 예로서는, R, R', 및 R"가, 수소 원자, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 혹은 이들이 환을 형성한 기 등을 들 수 있다.

[0257] 본 명세서에 있어서 펩타이드 화합물을 구성하는 「아미노산 잔기」를 간단히 「아미노산」이라고 하는 경우가 있다.

[0258] 본 명세서에 있어서 「직쇄상의 펩타이드 화합물」은, 천연 아미노산 및/또는 비천연 아미노산이 아마이드 결합 혹은 에스터 결합으로 연결되는 것에 의해 형성된 것이고, 환상부를 갖지 않는 화합물인 한, 특별히 한정되지 않는다. 직쇄상의 펩타이드 화합물을 구성하는 천연 아미노산 및 비천연 아미노산의 총수는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30개일 수 있고, 바람직한 범위는 6~20개, 7~19개, 7~18개, 7~17개, 7~16개, 7~15개, 8~14개, 9~13개이다.

[0259] 본 명세서에 있어서 「환상 펩타이드 화합물」은, 천연 아미노산 및/또는 비천연 아미노산이 아마이드 결합 혹은 에스터 결합으로 연결되는 것에 의해 형성된 것이고, 환상부를 갖는 화합물인 한, 특별히 한정되지 않는다. 환상의 펩타이드 화합물을 구성하는 천연 아미노산 및 비천연 아미노산의 총수는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30개일 수 있고, 바람직한 범위는 6~20개, 7~19개, 7~18개, 7~17개, 7~16개, 7~15개, 8~14개, 9~13개이다.

[0260] 본 명세서에 있어서, 펩타이드 화합물의 「환상부」란, 2 이상의 아미노산 잔기가 연결되어, 형성되어 있는 환상의 부분을 의미한다. 또한 본 명세서에 있어서, 환상 펩타이드 화합물의 부분 구조를 가리킬 때에 사용되는 「직쇄부」란, 환상부의 주쇄 구조에 포함되지 않는 부분으로서, 해당 부분의 쇄 상에 적어도 1개의 아마이드 결합 및/또는 에스터 결합을 갖는 것을 말한다.

[0261] 본 명세서에 있어서의 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산의 수는 한정되지 않지만, 예를 들면, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 30 이하, 20 이하, 18 이하, 16 이하, 15 이하, 14 이하, 13 이하, 12 이하, 11 이하, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 및 16을 들 수 있다. 막투과성과 대사 안정성의 양립을 고려하면, 상기 환상부를 구성하는 아미노산의 수는, 2~30, 2~15, 또는 5~15가 바람직하고, 5~14, 7~14, 또는 8~14가 보다 바람직하고, 8~13, 9~13, 8~12, 8~11, 또는 9~12가 더 바람직하며, 9~11이 특히 바람직하다.

[0262] 어떤 태양에 있어서, 직쇄부의 아미노산의 수(유닛의 수)는 0~8인 것이 바람직하고, 0~5가 보다 바람직하며, 0~3이 보다 바람직하다. 한편, 비한정된 일 태양에 있어서, 본 명세서에 있어서의 「직쇄부」에는 천연 아미노산이나 비천연 아미노산(화학 수식이나 골격 변환된 아미노산을 포함한다)이 포함되는 경우가 있다.

[0263] 어떤 태양에 있어서, 본 명세서에 있어서의 환상 펩타이드 화합물의 분자량은 500~2000이어도 된다.

[0264] 본 명세서에 있어서의 「펩타이드 화합물」에는, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 용매화물이 포함되어도 된다.

[0265] 본 명세서에 있어서 「측쇄」란, 아미노산의 측쇄, 또는 환상 펩타이드 화합물의 환상부의 측쇄 등의 문맥에서 사용되고, 각각의 주쇄 구조에 포함되지 않는 부분을 의미한다.

[0266] 본 명세서에 있어서 「아미노산의 수」란, 펩타이드 화합물을 구성하는 아미노산 잔기(아미노산 유닛)의 수를 말하고, 아미노산을 연결하고 있는 아마이드 결합, 에스터 결합, 및 환화부의 결합을 절단했을 때에 생기는 아미노산 유닛의 수를 의미한다.

[0267] 본 명세서에 있어서 「신장 반응」이란, 아미노산 또는 펩타이드에, 아미노산 또는 펩타이드를 신장시키는 반응을 의미하고 있다. 신장 반응은, 고상 합성용 수지에 담지된 아미노산 또는 펩타이드에 대해서 행하는 고상 합성법, 및 고상 합성용 수지를 이용하지 않는 액상 합성법으로 행할 수 있다.

[0268] 본 명세서에 있어서 「고상 합성용 수지에 담지시키는」이란, 아미노산 또는 펩타이드가 결합하고 있지 않는 고상 합성용 수지에 대해, 아미노산 또는 펩타이드를 결합시키는 것을 의미한다.

[0269] 본 명세서에 있어서, 「및/또는」이라는 용어의 의의는, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함한다. 구체적으로는, 예를 들면, 「A, B, 및/또는 C」에는, 이하의 7종류의 베리에이션이 포함된다;

[0270] (i) A, (ii) B, (iii) C, (iv) A 및 B, (v) A 및 C, (vi) B 및 C, (vii) A, B, 및 C.

[0271] (제법)

[0272] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상

합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 상기 방법에 관한 것이다.

[0273] 또한, 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조 방법으로서, 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함하는, 상기 방법에 관한 것이다.

[0274] 즉, 본 발명은, 액상법 등에 의해 미리 조제해 둔 올리고펩타이드 등의 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시켜, 그 펩타이드에 대해서 고상법에 있어서의 펩타이드쇄의 신장을 행하는 것에 의해, 원하는 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 합성하는 것이다. 본 명세서에서는, 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응 전에 고상 합성용 수지에 담지된 펩타이드를 「출발 펩타이드」라고 하는 경우가 있다.

[0275] 본 명세서에 있어서의, 최초의 신장 반응은, 출발 펩타이드에 아미노산을 신장시키는 것이 바람직하다.

[0276] 종전, 고상법을 이용한 펩타이드 화합물의 제조는, 고상 합성용 수지에 아미노산을 담지시키고 나서, 축차, 아미노산을 신장시키는 것에 의해 행해져 왔다. 그러나, 이 방법에서는, 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 아미노산(1잔기째의 아미노산 잔기)에, 다음의 아미노산(2잔기째의 아미노산 잔기)을 신장시키기 위한 축합 공정에 있어서, 1잔기째의 아미노산 잔기가 고상 합성용 수지로부터 탈리되는 경우가 있다(premature cleavage). 이러한 탈리는, 온화한 조건에서 펩타이드 화합물을 절출(切出)하는 것이 가능한 고상 합성용 수지를 이용하는 경우에 현저하다. 또한, 2잔기째의 아미노산 잔기의 신장에 앞서, 1잔기째의 아미노산 잔기에 premature cleavage에 의해 탈리된 1잔기째의 아미노산 잔기가 신장되고, 이어서 2잔기째의 아미노산 잔기가 신장된 과잉 신장체가 부생하는 경우가 있다. 더욱이, 비천연 아미노산 잔기 중에는, 고상법에 의한 신장 반응, 예를 들면, 1잔기째의 아미노산의 2잔기째의 아미노산 잔기에 대한 신장 반응이 충분히 진행되지 않는 경우가 있고, 2잔기째의 아미노산 잔기가 연결되지 않고 결손된 채로, 다음의 아미노산이 연결되어 버리는 경우도 있다. 이들은 2잔기째의 아미노산 잔기가 벌키한 측쇄를 갖는 N-치환 아미노산 잔기인 경우에 현저하다. 본 발명의 방법을 이용하는 것에 의해, 이들 결점을 회피하여, 원하는 펩타이드 화합물을 고수율 및 고순도로 제조하는 것이 가능하다.

[0277] 본 발명에 있어서, 출발 펩타이드에는, 임의의 수 및 임의의 종류의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드를 이용할 수 있다. 이와 같은 펩타이드로서 구체적으로는, 2 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 올리고펩타이드를 들 수 있고, 다이펩타이드 또는 트라이펩타이드가 바람직하다. 또한, 출발 펩타이드의 N 말단의 아미노산 잔기의 아미노기는 보호기로 보호되어 있는 것이 바람직하다. 이와 같은 출발 펩타이드는, 본 기술 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 액상법을 이용하여 제조할 수 있다. N 말단이 보호된 출발 펩타이드의 조제법에 제한은 없지만, 예를 들면, 구체적으로는 카복실기가 보호된 아미노산 잔기에 대해서 아미노기가 보호된 아미노산 잔기와 축합제를 이용하여, 해당 아미노산 잔기의 신장 반응을 행하고, 이어서 생성된 펩타이드에 대해서 N 말단의 보호기의 탈보호 반응과 아미노기가 보호된 아미노산의 신장 반응을 행하고, 이것을 원하는 잔기수가 될 때까지 반복하고, 최종 공정에서 C 말단의 보호기의 탈보호 반응을 행하는 것에 의해 제조할 수 있다. 출발 펩타이드의 제조 원료가 되는 아미노산 잔기는, 상업적 공급업자로부터 입수하거나, 또는 공지된 방법, 예를 들면, WO2018/225864에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0278] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기)가, 비천연 아미노산 잔기인 것을 들 수 있고, 비천연 아미노산 잔기로서, 바람직하게는 N-알킬아미노산 등의 N-치환 아미노산 잔기를 들 수 있다. N-알킬아미노산으로서는, N-C_1-C_6 알킬아미노산이 바람직하고, N-메틸아미노산이 보다 바람직하다. 특정한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 1잔기째의 아미노산 잔기가 N-치환 아미노산 잔기인 경우, N-비치환 아미노산 잔기인 경우에 비해, premature cleavage가 일어나기 쉬운 경향이 있고, 또한 그 측쇄에 벌키한 기를 갖는 경우에 이 경향은 보다 현저하다. 따라서, 본 발명은, C 말단의 아미노산 잔기로서 그와 같은 아미노산 잔기를 수반하는 펩타이드 화합물의 제조에 특히 유용하다.

[0279] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기)는, 아미노기의 α위의 탄소 원자, β위의 탄소 원자, 또는 γ위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있다. 아미노기의 β위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 아미노산 잔기의 예로서는, 아스파트산 또는 그의 유도체를 들 수 있다. 구체적으로는, 아스파트산의 측쇄에 존재하고 있는 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 경우가, 아미노기의 β위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 경우에 해당한다. 또한, 아미노기의 γ위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 아미노산 잔기의 예로서는, 글루탐산 또는 그의 유도체를 들 수 있다. 구체적으로는, 글루탐산의 측쇄에 존재하고 있는 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 경우가, 아미노기의 γ위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 경우에 해당한다. 다른 천연 아미노산 잔기나 그

N-치환 아미노산 잔기는, 통상, 그 α위의 탄소 원자에 결합한 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있다.

[0280] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기)가, 아스파트산, 2-아미노뷰탄산, 글라이신, 알라닌, 발린, 프롤린, 타이로신, 혹은 2-아미노아이소뷰티르산, 또는 이들의 N-치환체 및/혹은 유도체일 수 있다. 1잔기째의 아미노산 잔기가, 이들 아미노산 잔기인 경우에는, premature cleavage가 일어나기 쉽다. 이들 아미노산 잔기의 N-치환체로서 바람직하게는 N-알킬체, 보다 바람직하게는 N-메틸체를 들 수 있다. 이들 아미노산 잔기의 유도체로서는, 고상 합성용 수지 및 2잔기째의 아미노산 잔기와의 결합에 관여하고 있지 않는 임의의 작용기(예를 들면, 아미노기, 카복실기, 하이드록실기 등)가 임의의 치환기(예를 들면, 보호기)로 보호된 것을 들 수 있다. 특히, 아스파트산의 유도체로서 구체적으로는, 고상 합성용 수지 및 2잔기째의 아미노산 잔기와의 결합에 관여하고 있지 않는 유리된 카복실기가 아미노카보닐화된 것이 예시된다. 아미노카보닐화된 아스파트산으로서, 구체적으로는, 다이메틸아미노카보닐 등의 다이알킬아미노카보닐화된 아스파트산, N 원자를 포함하는 포화 헤테로환(예를 들면, 아제티딘환, 모폴린환, 피롤리딘환, 피페리딘환, 아제판환 등)의 해당 N 원자 사이에서 아미노카보닐화된 아스파트산 등을 들 수 있고, 이들 아스파트산은 N-알킬체 등의 N-치환체일 수도 있다. 1잔기째의 아미노산 잔기가 아스파트산 또는 그의 N-치환체 및/혹은 유도체인 경우, 해당 아미노산 잔기는, 아미노기의 β위의 카복실기로 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 임의의 작용기(예를 들면, 아미노기, 카복실기, 하이드록실기 등)가 임의의 보호기로 보호된 아미노산 잔기로서, 아미노산 잔기의 측쇄의 아미노기가 Boc기, 또는 Cbz기 등의 카바메이트형의 보호기로 보호된 것, 구체적으로는, 예를 들면, Lys의 측쇄의 아미노기가 Boc기로 보호된 것이 예시된다. 그 밖에도, 아미노산 잔기의 측쇄의 아마이드기가, t-Bu기, 또는 Trt기 등의 알킬아민형의 보호기로 보호된 것, 구체적으로는, 예를 들면, Asn이나 Gln의 측쇄의 아마이드기가 Trt기로 보호된 것이나, 아미노산 잔기의 측쇄의 하이드록실기가 t-Bu기 등의 알킬 에터형의 보호기로 보호된 것, 구체적으로는, 예를 들면, Ser의 측쇄의 하이드록실기, Thr의 측쇄의 하이드록실기나 Tyr의 측쇄의 하이드록실기가 t-Bu기로 보호된 것 등이 예시된다.

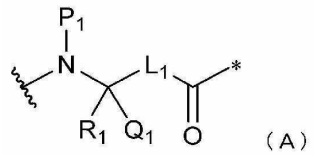
[0281] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기(2잔기째의 아미노산)가, 비천연 아미노산 잔기인 것을 들 수 있다. 비천연 아미노산 잔기로서, N-알킬아미노산 등의 N-치환 아미노산 잔기 및/혹은 아미노산 유도체가 바람직하고, N-치환 아미노산 잔기로서는 N-메틸체가 바람직하다. 아미노산 잔기의 유도체로서는, 인접하는 아미노산 잔기와의 결합에 관여하고 있지 않는 임의의 작용기(예를 들면, 아미노기, 카복실기, 하이드록실기 등)가 임의의 치환기(예를 들면, 보호기)로 보호된 것을 들 수 있다. 구체적으로는, 아미노산 잔기의 측쇄의 아미노기가 Boc기, 또는 Cbz기 등의 카바메이트형의 보호기로 보호된 것, 보다 구체적으로는, 예를 들면, Lys의 측쇄의 아미노기가 Boc기로 보호된 것이 예시된다. 그 밖에도, 아미노산 잔기의 측쇄의 아마이드기가 t-Bu기, 또는 Trt기 등의 알킬아민형의 보호기로 보호된 것, 구체적으로는, 예를 들면, Asn이나 Gln의 측쇄의 아마이드기가 Trt기로 보호된 것이나, 아미노산 잔기의 측쇄의 하이드록실기가 t-Bu기 등의 알킬 에터형의 보호기로 보호된 것, 구체적으로는, 예를 들면, Ser의 측쇄의 하이드록실기, Thr의 측쇄의 하이드록실기나 Tyr의 측쇄의 하이드록실기가 t-Bu기로 보호된 것 등이 예시된다. 특정한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 2잔기째의 아미노산이 N-치환 아미노산 잔기인 경우에는, N-비치환 아미노산 잔기인 경우에 비해, premature cleavage가 일어나기 쉬운 경향이 있고, 특히, 그 측쇄에 벌키한 기를 갖는 경우에는 그 경향이 현저하다. 따라서, 본 발명은, 2잔기째에 그와 같은 아미노산 잔기를 수반하는 펩타이드 화합물의 제조에 특히 유용하다.

[0282] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기)와 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기(2잔기째의 아미노산)는, 양쪽 모두 천연 아미노산 잔기여도 되지만, 그의 한쪽 또는 양쪽이 비천연 아미노산 잔기인 것이 바람직하다.

[0283] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드의 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기), 및/또는 해당 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기(2잔기째의 아미노산 잔기)는, 벌키한 측쇄를 갖는다. 예를 들면, 벌키한 측쇄를 갖는 천연 아미노산으로서는, 탄소수가 2 이상인 측쇄를 갖는 아미노산을 들 수 있고, Met, Phe, Tyr, Val, Leu, Ile, Trp, Arg, His, Glu, Lys, Gln, Asp, Asn, Cys, Thr 등이 예시된다. 또한, 측쇄에 벌키한 보호기를 가지는 경우도, 벌키한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기일 수 있다. 예를 들면, Ser 자체는 벌키한 측쇄를 갖지 않지만, Ser의 측쇄가 tBu로 보호된 Ser(tBu)은, 벌키한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기에 해당한다. 또한, 천연인지 비천연인지에 상관없이, 아미노산 잔기의 측쇄에 치환되어 있어도 되는 분기쇄 알킬기를 갖는 아미노산 잔기는, 벌키한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기일 수 있다. 이와 같은 분기쇄 알킬기는, 아미노산 잔기의 카복실기의 α위의 탄소 원자에 결합하고 있는 것이 바람직하고, 분기쇄 알킬기의 분기 위치는, 해당 카복실기의 β위의 탄소 원자 또는 γ위의 탄소 원자인 것이 바람직하다. 예를 들면, Val은, 아미노산 잔기의 카복실기의 α위의

탄소 원자에 분기쇄 알킬기를 갖고, 또한 그 β위의 탄소 원자에 분기를 갖는 아미노산 잔기의 하나의 예이며, Val양(様)의 아미노산 잔기는 벌키한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기일 수 있다. 또한, Leu는, 아미노산의 카복실기의 α위의 탄소 원자에 분기쇄 알킬기를 갖고, 또한 그 γ위의 탄소 원자에 분기를 갖는 아미노산 잔기의 하나의 예이며, Leu양의 아미노산은 벌키한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기일 수 있다. 분기쇄 알킬기가 가질 수 있는 치환기의 수 및 종류는 특별히 한정되지 않지만, 분기쇄 알킬은, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알켄일옥시, 사이클로알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아미노카보닐, 알켄일옥시카보닐, 알킬설폰일, 하이드록시, 할로젠, 사이아노, 카복시, 알켄일옥시카보닐, 아르알콕시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시알켄일, 아미노카보닐알켄일, 및 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1~5의 치환기를 가질 수 있다. 특정한 이론에 의해 구속되지 않지만, 1잔기째의 아미노산 잔기 및/또는 2잔기째의 아미노산 잔기가, 벌키한 측쇄를 갖는 경우에는, premature cleavage가 일어나기 쉽기 때문에, 본 발명은, 이와 같은 아미노산을 포함하는 펩타이드 화합물의 제조에 특히 유용하다.

[0284] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기(1잔기째의 아미노산 잔기)가 하기 식(A)로 표시될 수 있다.



(A)

[0285]

[0286] 식(A) 중, L_1은, 단일 결합이거나, 또는 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, $-CHM_1CH_2-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, 혹은 $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$이고, 여기에서 n 및 m은 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0287] L_1이, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$인 경우, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$로서 구체적으로는, 예를 들어, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$ 등을 들 수 있다.

[0288] L_1이, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$인 경우, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$로서 구체적으로는, 예를 들어, $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2-$ 등을 들 수 있다.

[0289] L_1이, $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$인 경우, $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$로서 구체적으로는, 예를 들어, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$ 등을 들 수 있다.

[0290] 식(A) 중, R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)이고, 그 각각은, 할로젠, 옥소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, 4~7원 헤테로사이클릴, 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), C_1-C_6 알킬설폰일, 및 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 또는 R_1은 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄이다. R_1이 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄인 경우, 해당 펩타이드쇄를 구성하는 1~4개의 아미노산 잔기는, 천연 아미노산 잔기여도, 비천연 아미노산 잔기여도 되며, 동일해도 상이해도 된다.

[0291] L_1이 단일 결합인 경우, R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, 하이드록시에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 1개 혹은 복수의 할로젠 혹은 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되어 있어도 되는 C_7-C_{14} 아르알킬인 것이 바람직하다.

[0292] L_1이 단일 결합인 경우, R_1로서 보다 바람직하게는, 수소, 메틸, 아이소프로필, 하이드록시에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_2 알킬, 불소 또는 t-뷰톡시에 의해 치환되어 있어도 되는 벤질이며, 구체적으로는, 예를 들어, 수소, (2-하이드록시-2-메틸-프로필옥시)메틸, 벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질을 들 수 있다.

[0293] L_1이 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6

알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬(해당 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬은, 하이드록시, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)에 의해 치환되어 있어도 된다), 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 해당 환상 아미노는, 1개 또는 복수의 할로젠, 1개 또는 복수의 옥소, 1개 또는 복수의 C_1-C_6 알킬, 또는 4~7원 헤테로사이클릴에 의해 더 치환되어 있어도 된다)인 것이 바람직하다.

[0294] L_1이 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, R_1로서 보다 바람직하게는, 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_2-C_3 알켄일, C_2-C_3 알킨일, 모노 C_1-C_4 알킬아미노카보닐에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_2 알킬, 다이메틸아미노카보닐; 1개 또는 복수의 불소, C_1-C_4 알킬, 혹은 4~7원 헤테로사이클릴에 의해 치환되어 있어도 되는 4~8원 환상 아미노카보닐; 벤질, 페네틸이다.

[0295] L_1이 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, R_1로서, 구체적으로는, 수소, 메틸, 아이소뷰틸, 트라이플루오로메틸, 알릴, 프로프-2-인-1-일, (아이소펜틸옥시)메틸, {2-(t-뷰틸아미노)-2-옥소에톡시}메틸, 다이메틸아미노카보닐, 아제티딘일카보닐, 피롤리딘일카보닐, 3,3-다이메틸피롤리딘일카보닐, 3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘일카보닐, 4-메틸피페리딘일카보닐, 4-(t-뷰틸)-피페리딘일카보닐, 3,3,4,4,5,5-헥사플루오로피페리딘일카보닐, 3,3-다이플루오로피페리딘일카보닐, 4,4-다이플루오로피페리딘일카보닐, 피페리딘일카보닐, 모폴리노카보닐, 옥사졸리딘-3-일카보닐, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일카보닐, 1,1-다이옥사이드싸이오모폴린일카보닐, 1-(옥세탄-3-일)-피페라진-4-일카보닐, 페네틸 등을 들 수 있다.

[0296] L_1이, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ 또는, $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$인 경우, R_1은, 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)인 것이 바람직하다.

[0297] 식(A) 중, R_1 및 P_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_1이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성할 수 있다.

[0298] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우, 4~7원 포화 헤테로환으로서 아제티딘환, 피롤리딘환, 피페리딘환, 피페라진환, 모폴린환이 바람직하다.

[0299] 식(A) 중, R_1 및 Q_1은, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성할 수 있다.

[0300] R_1 및 Q_1이 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우, 3~8원 지환식 환으로서, 사이클로프로페인환, 사이클로뷰테인환, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환이 바람직하고, 4~7원 포화 헤테로환으로서, 테트라하이드로퓨란환, 테트라하이드로피란환이 바람직하다.

[0301] 식(A) 중, L_1이 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성할 수 있다.

[0302] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우, 3~8원 지환식 환으로서, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환이 바람직하다.

[0303] 식(A) 중, L_1이 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이다.

[0304] 식(A) 중, R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 된다.

[0305] P_1로서 바람직하게는, 수소, C_1-C_6 알킬이다. 이와 같은 P_1로서 구체적으로는, 예를 들어, 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 등을 들 수 있다.

[0306] R_1 및 Q_1이 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

[0307] R_1이 $-CONR_{1A}R_{1B}$인 것이 바람직하고, 여기에서 R_{1A} 및 R_{1B}는, 각각 독립적으로, 수소 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 메틸)이거나, 혹은 R_{1A} 및 R_{1B}는, 그들이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~8원 포화 헤테로환을 형성한다. 해당 4~8원 포화 헤테로환은, 1개 또는 복수의 할로젠(바람직하게는 불소), 1 또는 복수의 옥소, 1 또는 복수의 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_4 알킬), 및 4~7원 헤테로사이클릴(바람직하게는 옥세탄-3-일)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 된다.

[0308] 식(A) 중, *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고, 파선은, 인접하는 아미노산 잔기와의 결합 부위를 나타낸다.

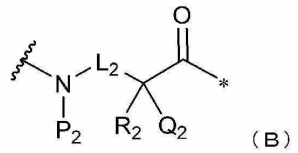
[0309] L_1이 단일 결합인 경우, 식(A)로 표시되는 아미노산 잔기로서 구체적으로는, 예를 들어, MeSer(tBuOH), MeGly, MePhe, MePhe(3-F), MePhe(4-F), D-MePhe, MeVal, Pro, Aib, Ala, Gly, Tyr(tBu), Val을 들 수 있다.

[0310] L_1이 $-CHM_1-$인 경우, 식(A)로 표시되는 아미노산 잔기로서 구체적으로는, 예를 들어, bAla, bMeAla, 2-ACHxC, 2-ACPnC, 3-CF3-bAla, Asp-mor, Asp-mor(26-bicyc), Asp-mor(SO2), Asp-NMe2, Asp-oxz, Asp-pip, Asp-pip(345-F6), Asp-pip(4-Me), Asp-pip-tBu, Asp-piz(oxe), Asp-pyrro, Asp-pyrro(34-F4), Asp-pyrro(3-Me2), D-(Propargyl)Gly-(C#CH2), D-3-Abu, D-3-MeAbu, D-Gly(Allyl)-(C#CH2), D-Hph-(C#CH2), D-Leu-(C#CH2), D-MeAsp-pyrro, D-MeLeu-(C#CH2), D-Pic(2)-(C#CH2), D-Pro-(C#CH2), D-Ser(iPen)-(C#CH2), D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2), EtAsp-pip, MeAsp-aze, MeAsp-mor, MeAsp-mor(26-bicyc), MeAsp-mor(SO2), MeAsp-NMe2, MeAsp-oxz, MeAsp-pip, MeAsp-pip(345-F6), MeAsp-pip(3-F2), MeAsp-pip(4-F2), MeAsp-pip(4-Me), MeAsp-piz(oxe), MeAsp-pyrro, MeAsp-pyrro(34-F4), MeAsp-pyrro(3-Me2), nPrAsp-pip, D-MeAsp-NMe2를 들 수 있다.

[0311] L_1이 $-CH_2CHM_1-$, 또는 $-CHM_1CH_2-$인 경우, 식(A)로 표시되는 아미노산 잔기로서 구체적으로는, 예를 들어, Glu-mor, Glu-pip, MeGlu-pip, Glu-NMe2, 또는 MeGlu-NMe2를 들 수 있다.

[0312] L_1이, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ 또는, $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$인 경우, 식(A)로 표시되는 아미노산 잔기로서 구체적으로는, 예를 들어, MeCys(AcOH)-NMe2를 들 수 있다.

[0313] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드는, 그 C 말단의 아미노산 잔기에 인접하는 아미노산 잔기(2잔기째의 아미노산 잔기)가 하기 식(B)로 표시될 수 있다.

[0314] 

(B)

[0315] 식(B) 중, L_2는, 단일 결합이거나, 또는 $-CH_2-$이다.

[0316] 식(B) 중, R_2는, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 그 각각은, 할로젠, 하이드록시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 된다.

[0317] L_2가 단일 결합인 경우, R_2로서 바람직하게는, 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시 C_1-C_6 알킬, 아미노 C_1-C_6 알킬(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원

환상 아미노이고, 그 각각은, 1개 또는 복수의 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 아미노카보닐 C_1-C_6 알킬(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 1개 또는 복수의 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이다.

[0318] L_2가 단일 결합인 경우, R_2로서 보다 바람직하게는, C_1-C_6 알킬, 플루오로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시 C_1-C_4 알킬, 보호 아미노 C_1-C_4 알킬, 보호 아미노카보닐 C_1-C_4 알킬, 메틸설폰일 C_1-C_2 알킬, C_2-C_3 알킨일, 1개 또는 복수의 불소에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_4 알콕시 C_1-C_2 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 C_1-C_2 알킬, C_3-C_6 사이클로알콕시 C_1-C_2 알킬, 벤질, 페네틸이다.

[0319] L_2가 단일 결합인 경우, R_2로서, 보다 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 2-메틸프로필, 1-메틸프로필, n-뷰틸, 2-메틸뷰틸, 3-메틸뷰틸, n-펜틸, 프로파질, 3,3-다이플루오로뷰틸, 5,5-다이플루오로펜틸, 메톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, n-프로폭시메틸, 1-하이드록시에틸, 사이클로프로폭시메틸, 사이클로뷰톡시메틸, (2,2,2-트라이플루오로에톡시)메틸, 2-메틸설폰일에틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 벤질, 페네틸, 4-(t-뷰톡시카보닐아미노)뷰틸, 트라이틸아미노카보닐메틸, t-뷰톡시메틸 등을 들 수 있다.

[0320] L_2가 $-CH_2-$인 경우, R_2로서 바람직하게는, C_1-C_6 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸이다.

[0321] 식(B) 중, R_2 및 P_2는, R_2가 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_2가 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성할 수 있다.

[0322] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우, 4~7원 포화 헤테로환으로서 아제티딘환, 피롤리딘환, 피페리딘환, 피페라진환, 모폴린환이 바람직하다.

[0323] 식(B) 중, R_2 및 Q_2는, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성할 수 있다.

[0324] R_2 및 Q_2가 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우, 3~8원 지환식 환으로서, 사이클로프로페인환, 사이클로뷰테인환, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환이 바람직하고, 4~7원 포화 헤테로환으로서, 테트라하이드로퓨란환, 테트라하이드로피란환이 바람직하다.

[0325] 식(B) 중, R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 된다. P_2로서 바람직하게는, 수소 또는 C_1-C_2 알킬이고, 구체적으로는, 예를 들어 수소, 메틸을 들 수 있다.

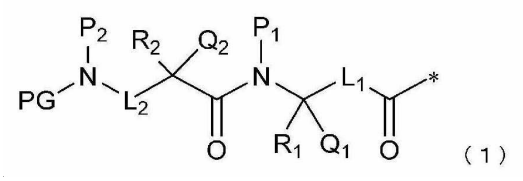
[0326] R_2 및 Q_2가 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

[0327] *는, C 말단의 아미노산 잔기와의 결합 부위를 나타내고,

[0328] 파선은, 인접하는 아미노산 잔기 또는 아미노기의 보호기와의 결합 부위를 나타낸다.

[0329] 식(B)로 표시되는 아미노산 잔기로서 구체적으로는, 예를 들어, MeAla, MeLeu, MeCha, MeVal, MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cPent), MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, Val, Leu, MeNva(5-F2), MeHle, MeIle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeHnl, MeHnl(7-F2), MePRA, MeSer(Me), MeThr, MeSer(cBu), MeSer(Tfe), MeThr(Me), MeHse(Me), MeMet(O2), Ile, Nle, Chg, Ala(cBu), Gly(cPent), Hle, Nva, Phe, Hph, Gly, Aib, Lys(Boc), Ala, D-MeVal, Asn(Trt), Ser(tBu), bAla(2-Me2)를 들 수 있다.

[0330] 어떤 태양에 있어서, 고상법에 있어서의 최초의 신장 반응 전에 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 펩타이드는, 하기 식(1)로 표시되는 다이펩타이드일 수 있다.

[0331] 

(1)

[0332] (식 중,

[0333] L_1은, 단일 결합이거나, 또는 $-CHM_1-$, $-CH_2CHM_1-$, $-CHM_1CH_2-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, 혹은 $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$이고, 여기에서 n 및 m은 각각 독립적으로 1 또는 2이고,

[0334] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)이고, 그 각각은, 할로젠, 옥소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, 4~7원 헤테로사이클릴, 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다) 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 또는 R_1은 1~4의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드쇄이고, 혹은

[0335] R_1 및 P_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_1이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0336] R_1 및 Q_1은, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0337] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하고,

[0338] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

[0339] R_1 및 Q_1이 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0340] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0341] L_2는, 단일 결합이거나, 또는 $-CH_2-$이고,

[0342] R_2는, 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 그 각각은, 할로젠, 하이드록시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 보호 아미노, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다), 및 C_1-C_6 알킬설폰일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0343] R_2 및 P_2는, R_2가 결합하고 있는 탄소 원자 및 P_2가 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0344] R_2 및 Q_2는, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하거나, 혹은

[0345] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 해당 C_1-C_6 알킬은, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 그 각각은, 할로젠으로 치환되어 있어도 된다), 및 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 복수의 기에 의해 치환되어 있어도 되고,

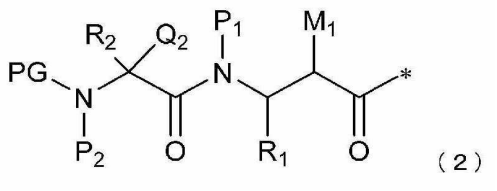
[0346] R_2 및 Q_2가 3~8원 지환식 환 또는 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, Q_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0347] *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고,

[0348] PG는, 아미노기의 보호기이고,

[0349] 단, P_1 및 P_2가 모두 수소가 되는 경우는 없다.)

[0350] 하기 식(1)로 표시되는 다이펩타이드로서는, 하기 식(2)로 표시되는 다이펩타이드가 바람직하다.

[0351] 

(2)

[0352] (식 중,

[0353] R_1은, 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬(해당 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬은, 하이드록시, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이다)에 의해 치환되어 있어도 된다), 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_7-C_{14} 아르알킬, 또는 아미노카보닐(해당 아미노는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 또는 4~8원 환상 아미노이고, 해당 환상 아미노는, 1개 또는 복수의 할로젠, 1개 또는 복수의 옥소, 1개 또는 복수의 C_1-C_6 알킬, 또는 4~7원 헤테로사이클릴에 의해 더 치환되어 있어도 된다)이고, 혹은

[0354] R_1 및 M_1은, R_1이 결합하고 있는 탄소 원자 및 M_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 3~8원 지환식 환을 형성하거나, 혹은

[0355] R_1 및 P_1은, P_1이 결합하고 있는 질소 원자 및 R_1이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

[0356] R_1 및 M_1이 3~8원 지환식 환을 형성하는 경우를 제외하고, M_1은 수소이고,

[0357] R_1 및 P_1이 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_1은, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0358] R_2는, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_6 알킬, 하이드록시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, 1개 또는 복수의 할로젠에 의해 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시 C_1-C_6 알킬, 또는 C_7-C_{14} 아르알킬이고, 혹은

[0359] R_2 및 P_2는, P_2가 결합하고 있는 질소 원자 및 R_2가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나가 되어 4~7원 포화 헤테로환을 형성하고,

[0360] R_2 및 P_2가 4~7원 포화 헤테로환을 형성하는 경우를 제외하고, P_2는, 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0361] Q_2는, 수소이고,

[0362] *는, 고상 합성용 수지와의 결합 부위를 나타내고,

[0363] PG는, 아미노기의 보호기이고,

[0364] 단, P_1 및 P_2가 모두 수소가 되는 경우는 없다.)

[0365] 어떤 태양에 있어서, 식(1) 또는 식(2) 중의 L_1, P_1, Q_1, 및 R_1은, 상기 식(A)의 L_1, P_1, Q_1, 및 R_1과 각각 동일한 기일 수 있고, L_2, P_2, Q_2, 및 R_2는, 상기 식(B)의 L_2, P_2, Q_2, 및 R_2와 각각 동일한 기일 수 있다. 단, 식(1) 또는 식(2)에 있어서는, P_1 및 P_2가 모두 수소가 아닌 것이 바람직하다.

[0366] 식(1) 또는 식(2) 중의 PG는, 아미노기의 보호기이다.

[0367] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드가 다이펩타이드인 경우, 해당 다이펩타이드의 비한정된 구체예로서, 예를 들면, Fmoc-MeVal-MeAsp-pip, Fmoc-MeIle-MeAsp-pip, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-pip, Fmoc-MeChg-MeAsp-pip, Fmoc-MeLeu-MeAsp-pip, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2, Fmoc-MeLeu-MeAsp-NMe2, Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-OH, Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-OH, Fmoc-MeVal-MeGly-OH, Fmoc-MeVal-Asp-NMe2, Fmoc-Gly-MeAsp-NMe2, Fmoc-Aib-MeAsp-NMe2, Fmoc-D-MeVal-MeAsp-NMe2, Fmoc-MeVal-D-MeAsp-NMe2, Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2, Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH, Fmoc-MeLeu-MeVal-OH, Fmoc-MeVal-Pro-OH, Fmoc-Phe-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-Pro-OH, Fmoc-MeLeu-Aib-OH, Fmoc-MeVal-Gly-OH, Fmoc-Ala-Ala-OH, Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-Gly-OH, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor, Fmoc-Gly-Val-OH, Fmoc-Ser(tBu)-Gly-OH 등을 들 수 있다.

[0368] 어떤 태양에 있어서, 출발 펩타이드가 트라이펩타이드인 경우, 해당 트라이펩타이드의 비한정된 구체예로서, 예를 들면, Ala-Ala-Pro, Gly-Gly-Gly, Ala-Gly-Asp 또는 그의 N-치환체 혹은 유도체 등을 들 수 있다. 트라이펩타이드를 구성하는 각 아미노산 잔기는, N-치환되어 있어도, 유도체화되어 있어도 된다. 이와 같이, 트라이펩타이드가 담지된 고상 합성용 수지를 이용함으로써, premature cleavage를 억제할 수 있다. 동종의 아미노산이 연속하는 서열을 신장하는 경우, 복수회의 아미노산 신장 반응을 행하는 대신에, 펩타이드로 1회의 신장을 행함으로써, 반응 공정을 단축할 수 있다.

[0369] 본 발명의 고상법에 의한 상기 방법에 의해 제조되는 「펩타이드 화합물」은, 직쇄상의 펩타이드 화합물이며, 전술한 천연 아미노산 잔기 및 비천연 아미노산 잔기의 총수의 조건에 더하여, N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개(구체적으로는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30개, 바람직하게는 5, 6 또는 7개, 바람직한 범위는 2~30개, 3~30개, 6~20개, 7~19개, 7~18개, 7~17개, 7~16개, 7~15개, 8~14개, 9~13개) 포함하고, N-치환되어 있지 않은 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함한다. 이러한 펩타이드 화합물에 포함되는 N-치환 아미노산 잔기수의 비율로서는, 펩타이드 화합물을 구성하는 총 아미노산 잔기수의 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상이 예시된다. 본 발명에 있어서의 N-치환 아미노산 잔기는, 프롤린 이외의 비천연 N-치환 아미노산 잔기여도 된다. 본 발명의 펩타이드 화합물은, 반복 서열, 예를 들면, 2 아미노산 잔기, 3 아미노산 잔기, 4 아미노산 잔기, 또는 5 아미노산 잔기의 반복 서열을 포함하고 있어도 되지만, 그 반복 횟수는 2회 이하 또는 3회 이하인 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 펩타이드 화합물은, 그와 같은 반복 서열을 포함하지 않는 것이 보다 바람직하다.

[0370] 어떤 태양에 있어서, 본 발명에 이용되는 「고상 합성용 수지」는, 고상법에 의한 펩타이드 화합물의 합성에 이용할 수 있는 것이면, 특별히 한정되지 않는다. 이와 같은 고상 합성용 수지로서, 구체적으로는, 예를 들면, CTC 수지, Sieber 수지, Wang 수지, SASRIN 수지, 트라이틸 클로라이드 수지(Trt 수지), 4-메틸트라이틸 클로라이드 수지(Mtt 수지), 4-메톡시트라이틸 클로라이드 수지(Mmt) 등의 산성 조건에서 제거 가능한 것을 들 수 있다. 수지는, 이용되는 아미노산측의 작용기에 맞추어 적절히 선택할 수 있다. 예를 들면, 아미노산측의 작용기로서 카복실산(주쇄 카복실산, 혹은, Asp나 Glu로 대표되는 측쇄 카복실산), 또는 방향환 상의 하이드록시기(Tyr로 대표되는 페놀기)를 이용하는 경우에는, 수지로서, 트라이틸 클로라이드 수지(Trt 수지) 혹은 2-클로로트라이틸 클로라이드 수지(CTC 수지)를 이용하는 것이 바람직하다. 아미노산측의 작용기로서 지방족 하이드록시기(Ser이나 Thr로 대표되는 지방족 알코올기)를 이용하는 경우에는, 수지로서, 트라이틸 클로라이드 수지(Trt 수지), 2-클로로트라이틸 클로라이드 수지(CTC 수지) 혹은 4-메틸트라이틸 클로라이드 수지(Mtt 수지)를 이용하는 것이 바람직하다. 한편, 본 명세서 중에서, 수지를 레진이라고 기재하는 경우도 있다. 고상 합성용 수지는, 펩타이드 중의 C 말단의 아미노산으로 한정되지 않는 임의의 위치의 아미노산과 연결하는 것이 가능하다. C 말

단의 아미노산의 카복실기가 고상 합성용 수지와 연결되어 있는 것이 바람직하고, 그 카복실기는 주쇄의 카복실기여도 측쇄의 카복실기여도 된다. 고상 합성용 수지로서 링커 부위에 트라이틸 골격을 갖는 수지, 구체적으로는, CTC 수지, Trt 수지, Mtt 수지, Mmt 수지가 이용된 경우에는, premature cleavage가 생기기 쉽기 때문에, 본 발명의 방법이 특히 유익하다.

[0371] 수지를 구성하는 폴리머의 종류에 대해서도 특별히 한정되지 않는다. 폴리스타이렌으로 구성되는 수지의 경우에는, 100-200mesh 혹은 200-400mesh 중 어느 것을 이용해도 된다. 또한, 가교율에 대해서도 특별히 한정되지 않지만, 1% DVB(다이바이닐벤젠) 가교의 것이 바람직하다. 또한, 수지를 구성하는 폴리머의 종류로서, Tentagel, 또는 Chemmatrix를 들 수 있다.

[0372] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정을 포함할 수 있다. 이러한 공정의 반응 조건에는, 본 기술 분야에 공지된 임의의 반응 조건을 이용할 수 있고, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, WO2013/100132 혹은 WO2018/225864에 기재된 반응 조건이나, 머크 주식회사가 2002년 5월 1일에 발행한 고상 합성 핸드북에 기재된 반응 조건 등을 적용하는 것이 바람직하다.

[0373] 펩타이드를 고상 합성용 수지에 담지시키는 공정으로서 구체적으로는 이하가 예시되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0374] 적당한 용매로 수지를 팽윤시키고, 아미노기가 보호기로 보호된 펩타이드(보호 펩타이드) 용액을 염기 존재하에서 고상 합성용 수지에 작용시키는 것에 의해, 해당 수지에 보호 펩타이드를 담지할 수 있다. 팽윤에 이용하는 용매 및 펩타이드 용액의 조제에 이용하는 용매로서는, DCM(다이클로로메테인), 클로로폼, DCE(1,2-다이클로로에테인) 등의 할로젠계 용매, THF(테트라하이드로퓨란), 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 다이옥세인, DME(1,2-다이메톡시에테인), TBME(t-뷰틸 메틸 에터), CPME(사이클로펜틸 메틸 에터), 아이소소바이드 다이메틸 에터 등의 에터계 용매, 아세톤, MEK(메틸 에틸 케톤), 4-메틸-2-펜탄온, 사이클로펜탄온 등의 케톤계 용매, TMU(N,N,N',N'-테트라메틸 요소), DMI(1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온), DMPU(N,N'-다이메틸프로필렌 요소) 등의 유레아계 용매, DMF(N,N-다이메틸폼아마이드), DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드), NFM(N-폼일모폴린), NMP(N-메틸-2-피롤리돈), NBP(N-뷰틸-2-피롤리돈) 등의 아마이드계 용매, DMSO(다이메틸설폭사이드) 등의 설폭사이드계 용매, 설포레인 등의 설폰계 용매, 아세트산 에틸, 아세트산 프로필, 아세트산 아이소프로필, 아세트산 뷰틸, 아세트산 아이소뷰틸, GVL(γ-발레로락톤) 등의 에스터계 용매, 아니솔, 톨루엔, α,α,α-트라이플루오로톨루엔, 1,2-다이클로로벤젠, 벤젠 등의 방향족계 용매, 탄산 다이메틸, 탄산 다이에틸, 탄산 에틸렌, 탄산 프로필렌 등의 카보네이트계 용매 등을 들 수 있고, 이들 밖에도, 아세토나이트릴, 메탄올, 에틸렌 글라이콜, 물, 실렌, 리모넨 등의 용매를 이용할 수 있다. 또한, 이들 용매는 복수의 용매가 임의의 비율로 혼합한 것을 이용할 수도 있다. 아미노기의 보호기로는, Fmoc기, Boc기, Alloc기, Cbz기, Teoc기 등의 카바메이트형의 보호기, 트라이플루오로아세틸기 등의 아마이드형의 보호기, 벤젠설폰일기, 토실기, 노실기, 다이나이트로노실기 등의 아릴설폰아마이드형의 보호기, t-Bu기, 트라이틸기, 큐밀기 등의 알킬아민형의 보호기, 벤질리덴기, 4-메톡시벤질리덴기, 다이페닐메틸리덴기 등의 이미드형의 보호기 등을 이용할 수 있다. 염기로는, 트라이에틸아민, DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸아민), NMM(N-메틸모폴린), DABCO(1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥테인) 등의 제3급 아민 염기, 피리딘, 루티딘, 콜리딘, DMAP(4-다이메틸아미노피리딘) 등의 피리딘계 염기 등을 이용할 수 있다.

[0375] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상 합성용 수지에 담지된 펩타이드에, 1개 또는 복수의 아미노산을 신장시키는 공정을 추가로 포함한다. 이 공정에 의해, 원하는 아미노산 서열을 구비하는 펩타이드 화합물을 얻을 수 있다. 이 공정에는, 본 기술 분야에서 공지된 방법을 이용할 수 있고, 예를 들면, WO2013/100132, WO2018/225851, WO2018/225864에 기재된 방법이나, 머크 주식회사가 2002년 5월 1일에 발행한 고상 합성 핸드북에 기재된 방법 등을 적용할 수 있다.

[0376] 고상 합성용 수지에 담지된 펩타이드에, 1개 또는 복수의 아미노산 잔기를 신장시키는 공정으로서 구체적으로는, 이하가 예시되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0377] 고상 합성용 수지에 담지시킨 펩타이드의 N 말단의 보호기를 탈보호하는 공정, 아미노기가 보호기로 보호된 아미노산 잔기(보호 아미노산 잔기)와 축합 시약을 염기의 존재하 또는 비존재하, 용매 중에서 상기 펩타이드에 작용시키는 공정을 행하고, 이 2공정을 반복하는 것에 의해, 복수의 아미노산 잔기를 신장시킬 수 있다. N 말단의 보호기로는, Fmoc기, Boc기, Alloc기, Cbz기, Teoc기 등의 카바메이트형의 보호기, 트라이플루오로아세틸기 등의 아마이드형의 보호기, 벤젠설폰일기, 토실기, 노실기, 다이나이트로노실기 등의 아릴설폰아마이드형의 보호기, t-Bu기, 트라이틸기, 큐밀기 등의 알킬아민형의 보호기, 벤질리덴기, 4-메톡시벤질리덴기, 다이페닐메틸

리덴기 등의 이미드형의 보호기 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 Fmoc기를 이용한다. 보호기로서 Fmoc기를 이용한 경우, 그의 탈보호에는 피페리딘 또는 DBU(1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센), DBN(1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]-5-노넨) 등을 이용할 수 있다. 축합 시약에는, DCC(N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드), DIC(N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드), EDCI(1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염) 등의 카보다이이미드계 축합제와, HOAt(1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸), HOBt(1-하이드록시벤조트라이아졸), HOOBt(3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진), oxyma(사이아노(하이드록시이미노)아세트산 에틸) 등의 활성화제의 조합, HATU(O-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), HBTU(O-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), HCTU(O-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), COMU((1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노모폴리노카베늄 헥사플루오로인산염) 등의 유로늄염계 축합제, PyAOP((7-아자벤조트라이아졸-1-일옥시)트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로인산염), PyBOP(1H-벤조트라이아졸-1-일옥시-트라이(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로인산염), PyOxim([에틸사이아노(하이드록시이미노)아세테이토-O^2]트라이-1-피롤리딘일포스포늄 헥사플루오로인산염) 등의 포스포늄염계 축합제, 1-클로로-N,N-2-트라이메틸-1-프로펜일아민(Ghosez 시약), TCFH(클로로-N,N,N',N'-테트라메틸폼아미디늄 헥사플루오로인산염), PyCIU(N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)클로로폼아미디늄 헥사플루오로인산염), BTFFH(플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)폼아미디늄 헥사플루오로인산염), TFFH(플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸아미디늄 헥사플루오로인산염) 등의 폼아미디늄염계 축합제 등을 이용할 수 있다. 염기로는, 트라이에틸아민, DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸아민), NMM(N-메틸모폴린), DABCO(1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥테인) 등의 제3급 아민 염기, 피리딘, 루티딘, 콜리딘, DMAP(4-다이메틸아미노피리딘) 등의 피리딘계 염기 등을 이용할 수 있다. 용매로서는, DCM(다이클로로메테인), 클로로폼, DCE(1,2-다이클로로에테인) 등의 할로젠계 용매, THF(테트라하이드로퓨란), 4-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 다이옥세인, DME(1,2-다이메톡시에테인), TBME(t-뷰틸 메틸 에터), CPME(사이클로펜틸 메틸 에터), 아이소소바이드 다이메틸 에터 등의 에터계 용매, 아세톤, MEK(메틸 에틸 케톤), 4-메틸-2-펜탄온, 사이클로펜탄온 등의 케톤계 용매, TMU(N,N,N',N'-테트라메틸 요소), DMI(1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온), DMPU(N,N'-다이메틸프로필렌 요소) 등의 유레아계 용매, DMF(N,N-다이메틸폼아마이드), DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드), NFM(N-폼일모폴린), NMP(N-메틸-2-피롤리돈), NBP(N-뷰틸-2-피롤리돈) 등의 아마이드계 용매, DMSO(다이메틸설폭사이드) 등의 설폭사이드계 용매, 설포레인 등의 설폰계 용매, 아세트산 에틸, 아세트산 프로필, 아세트산 아이소프로필, 아세트산 뷰틸, 아세트산 아이소뷰틸, GVL(γ-발레로락톤) 등의 에스터계 용매, 아니솔, 톨루엔, α,α,α-트라이플루오로톨루엔, 1,2-다이클로로벤젠, 벤젠 등의 방향족계 용매, 탄산 다이메틸, 탄산 다이에틸, 탄산 에틸렌, 탄산 프로필렌 등의 카보네이트계 용매 등을 들 수 있고, 이들 밖에도, 아세토나이트릴, 메탄올, 에틸렌 글라이콜, 물, 실렌, 리모넨 등의 용매를 이용할 수 있다. 또한, 이들 용매는 복수의 용매가 임의의 비율로 혼합한 것을 이용할 수도 있다.

[0378] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 본 발명의 상기 방법에 의해 제조된 직쇄상의 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물을 얻는 공정, 고상 합성용 수지를 제거하는 공정, 및 C 말단측의 기와 N 말단측의 기를 환화하여 환상부를 형성하는 공정을 추가로 포함하는, 환상 펩타이드 화합물의 제조 방법에도 관한 것이다.

[0379] 펩타이드 화합물을 고상 합성용 수지로부터 제거하는 공정, 및 펩타이드 화합물의 C 말단측의 기와 N 말단측의 기를 환화하여 환상부를 형성하는 공정에는 모두, 본 기술 분야에서 공지된 방법을 이용할 수 있고, 예를 들면, WO2013/100132, WO2018/225851, WO2018/225864에 기재된 방법이나, 머크 주식회사가 2002년 5월 1일에 발행한 고상 합성 핸드북에 기재된 방법 등을 적용할 수 있다.

[0380] 펩타이드 화합물을 고상 합성용 수지로부터 제거하는 공정으로서 구체적으로는 이하가 예시되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0381] 원하는 아미노산 서열이 될 때까지 펩타이드쇄의 신장을 행한 후, 적당한 용매로 고상 합성용 수지를 팽윤시키고, 이어서 산성 용액을 작용시키는 것에 의해, 펩타이드 화합물을 해당 수지로부터 제거할 수 있다. 팽윤에 이용하는 용매로서는, DCM(다이클로로메테인), 클로로폼, DCE(1,2-다이클로로에테인) 등의 할로젠계 용매, THF(테트라하이드로퓨란), 4-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 다이옥세인, DME(1,2-다이메톡시에테인), TBME(t-뷰틸 메틸 에터), CPME(사이클로펜틸 메틸 에터), 아이소소바이드 다이메틸 에터 등의 에터계 용매, 아세톤, MEK(메틸 에틸 케톤), 4-메틸-2-펜탄온, 사이클로펜탄온 등의 케톤계 용매, TMU(N,N,N',N'-테트라메틸 요소), DMI(1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온), DMPU(N,N'-다이메틸프로필렌 요소) 등의 유레아계 용매, DMF(N,N-다이메틸폼아마이드), DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드), NFM(N-폼일모폴린), NMP(N-메틸-2-피롤리돈), NBP(N-뷰틸-2-피롤리돈) 등의 아마이드계 용매, DMSO(다이메틸설폭사이드) 등의 설폭사이드계 용매, 설포레인

등의 설폰계 용매, 아세트산 에틸, 아세트산 프로필, 아세트산 아이소프로필, 아세트산 뷰틸, 아세트산 아이소뷰틸, GVL(γ-발레로락톤) 등의 에스터계 용매, 아니솔, 톨루엔, α,α,α-트라이플루오로톨루엔, 1,2-다이클로로벤젠, 벤젠 등의 방향족계 용매, 탄산 다이메틸, 탄산 다이에틸, 탄산 에틸렌, 탄산 프로필렌 등의 카보네이트계 용매 등을 들 수 있고, 이들 밖에도, 아세토나이트릴, 메탄올, 에틸렌 글라이콜, 물, 실렌, 리모넨 등의 용매를 이용할 수 있다. 또한, 이들 용매는 복수의 용매가 임의의 비율로 혼합한 것을 이용할 수도 있다. 산성 용액에는, TFE(2,2,2-트라이플루오로에탄올)나 HFIP(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올) 등의 플루오로알코올이나 TFA(트라이플루오로아세트산) 등의 카복실산, 염산 등을 이용할 수 있다.

[0382] 어떤 태양에 있어서, 본 발명에 이용되는 「고상 합성용 수지」는, 고상법에 의해 합성된 목적하는 아미노산 서열을 갖는 펩타이드 화합물을, 예를 들면, 해당 펩타이드 화합물을 구성하는 아미노산의 측쇄의 보호기가 제거되지 않는, 온화한 산성 조건에서 절출할 수 있는 것이 바람직하다. 아미노산의 측쇄의 보호기로서, 구체적으로는, 예를 들면, Boc, Trt, THP, tBu 등을 들 수 있다. 측쇄에 보호기를 갖는 아미노산으로서는, 예를 들면, Tyr(tBu), Ser(tBu), Thr(tBu), Asp(tBu), Glu(tBu), Trp(Boc), Lys(Boc), His(Boc), Ser(Trt), Thr(Trt), Trp(Trt), Lys(Trt), His(Trt), Asn(Trt), Gln(Trt), Ser(THP), 혹은 Thr(THP)이나, 이들의 N-알킬체, 예를 들면 N-메틸체 등을 들 수 있다.

[0383] 어떤 태양에 있어서, 본 발명에 이용되는 「고상 합성용 수지」는, 담지된 펩타이드 화합물을 온화한 산성 조건에서 절출할 수 있는 것이 바람직하다. 예를 들면, 링커 부위에 트라이틸 골격을 갖는 수지, 구체적으로는, CTC 수지, Trt 수지, Mtt 수지, 또는 Mmt 수지나, 링커 부위에 다이페닐메틸 골격을 갖는 수지, 구체적으로는, Sieber 수지가 바람직하다. 이와 같은 고상 합성용 수지로서, 더 바람직하게는, CTC 수지, 또는 Sieber 수지를 들 수 있고, 가장 바람직하게는 CTC 수지를 들 수 있다.

[0384] 어떤 태양에 있어서, 온화한 산성 조건에는, 온도 조건이 포함될 수 있다. 본 발명에 이용되는 「고상 합성용 수지」는, 실온 부근의 온도, 예를 들면, 실온±10℃의 온도에서의 온화한 산성 조건하에서 제거할 수 있는 것이 바람직하다.

[0385] 어떤 태양에 있어서, 온화한 산성 조건은, pH 2 이상의 산성 조건이다. 또한, 어떤 태양에 있어서, 온화한 산성 조건에는, 산의 희박 용액을 이용하는 조건이 포함될 수 있다. 본 명세서에 있어서, 산의 희박 용액은, 산을 비산성 용매로 희석한 것을 의미하고, 산과 비산성 용매를 혼합하는 것에 의해 조제될 수 있다. 해당 희박 용액에 이용되는 산으로서는, 수중에서의 pKa가 -1 이상, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 또는 12 이상인 산을 들 수 있고, 구체적으로는, 예를 들면, TFA, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올, 트라이클로로아세트산, 아세트산, 폼산, 혹은 옥살산, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 이와 같은 산으로서, 바람직하게는 TFA, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올, 아세트산, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 TFA를 들 수 있다. 희박 용액 중의 산의 용량%는, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하일 수 있고, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하인 것이 바람직하며, 10% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하인 것이 보다 바람직하다. 산의 희박 용액에 이용되는 비산성 용매로서, 바람직하게는, DCM, 다이클로로에테인, 물, 혹은 2-MeTHF, 또는 이들의 혼합 용매이며, 보다 바람직하게는, DCM이다. 이와 같은 산의 희박 용액으로서, 구체적으로는, 예를 들면, 20% 이하의 용량%의 TFA를 포함하는 DCM 용액, 10% 이하의 용량%의 TFA를 포함하는 DCM 용액, 5% 이하의 용량%의 TFA를 포함하는 DCM 용액, 1% 이하의 용량%의 TFA를 포함하는 DCM 용액, 20% 이하의 아세트산과 20% 이하의 2,2,2-트라이플루오로에탄올을 포함하는 DCM 용액, 20% 이하의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로아이소프로필 알코올을 포함하는 DCM 용액 등을 들 수 있다.

[0386] 펩타이드 화합물의 C 말단측의 기와 N 말단측의 기를 환화하여 환상부를 형성하는 공정으로서 구체적으로는 이하가 예시되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0387] 적당한 용매에 용해시킨 직쇄상의 펩타이드 화합물에 축합 시약을 염기의 존재하 또는 비존재하, 작용시키는 것에 의해, 펩타이드 화합물의 C 말단측의 기와 N 말단측의 기로 환화하여 환상부를 형성할 수 있다. 용매로서는, DCM(다이클로로메테인), 클로로폼, DCE(1,2-다이클로로에테인) 등의 할로젠계 용매, THF(테트라하이드로퓨란), 4-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 다이옥세인, DME(1,2-다이메톡시에테인), TBME(t-뷰틸메틸 에터), CPME(사이클로펜틸 메틸 에터), 아이소소바이드 다이메틸 에터 등의 에터계 용매, 아세톤, MEK(메틸 에틸 케톤), 4-메틸-2-펜탄온, 사이클로펜탄온 등의 케톤계 용매, TMU(N,N,N',N'-테트라메틸 요소), DMI(1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온), DMPU(N,N'-다이메틸프로필렌 요소) 등의 유레아계 용매, DMF(N,N-다이메

틸폼아마이드), DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드), NFM(N-폼일모폴린), NMP(N-메틸-2-피롤리돈), NBP(N-뷰틸-2-피롤리돈) 등의 아마이드계 용매, DMSO(다이메틸설폭사이드) 등의 설폭사이드계 용매, 설포레인 등의 설폰계 용매, 아세트산 에틸, 아세트산 프로필, 아세트산 아이소프로필, 아세트산 뷰틸, 아세트산 아이소뷰틸, GVL(γ-발레로락톤) 등의 에스터계 용매, 아니솔, 톨루엔, α,α,α-트라이플루오로톨루엔, 1,2-다이클로로벤젠, 벤젠 등의 방향족계 용매, 탄산 다이메틸, 탄산 다이에틸, 탄산 에틸렌, 탄산 프로필렌 등의 카보네이트계 용매 등을 들 수 있고, 이들 밖에도, 아세토나이트릴, 실렌, 리모넨 등의 용매를 이용할 수 있다. 또한, 이들 용매는 복수의 용매가 임의의 비율로 혼합한 것을 이용할 수도 있다. 축합 시약에는, DCC(N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드), DIC(N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드), EDCI(1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염) 등의 카보다이이미드계 축합제와, HOAt(1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸), HOBt(1-하이드록시벤조트라이아졸), HOOBt(3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진), oxyma(사이아노(하이드록시이미노)아세트산 에틸) 등의 활성화제의 조합, HATU(O-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), HBTU(O-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), HCTU(O-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산염), COMU((1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노모폴리노카베늄 헥사플루오로인산염) 등의 유로늄염계 축합제, PyAOP((7-아자벤조트라이아졸-1-일옥시)트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로인산염), PyBOP(1H-벤조트라이아졸-1-일옥시-트라이(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로인산염), PyOxim([에틸사이아노(하이드록시이미노)아세테이토-O^2]트라이-1-피롤리딘일포스포늄 헥사플루오로인산염) 등의 포스포늄염계 축합제, 1-클로로-N,N-2-트라이메틸-1-프로펜일아민(Ghosez 시약), TCFH(클로로-N,N,N',N'-테트라메틸폼아미디늄 헥사플루오로인산염), PyCIU(N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)클로로폼아미디늄 헥사플루오로인산염), BTFFH(플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)폼아미디늄 헥사플루오로인산염), TFFH(플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸아미디늄 헥사플루오로인산염) 등의 폼아미디늄염계 축합제 등을 이용할 수 있다. 염기로는, 트라이에틸아민, DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸아민), NMM(N-메틸모폴린), DABCO(1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥테인) 등의 제3급 아민 염기, 피리딘, 루티딘, 콜리딘, DMAP(4-다이메틸아미노피리딘) 등의 피리딘계 염기 등을 이용할 수 있다.

[0388] 어떤 태양에 있어서, 환상 펩타이드 화합물의 펩타이드 부위에 포함되는 N-치환 아미노산의 수는, 2 이상 또는 3 이상이 바람직하고, 4 이상, 5 이상, 또는 6 이상이 보다 바람직하고, 7 이상이 더 바람직하고, 8 이상이 특히 바람직하며, 또한 20 이하, 15 이하, 14 이하, 13 이하, 12 이하, 10 이하, 9 이하가 바람직하게 예시된다. 본 명세서에 있어서의 환상 펩타이드 화합물에 포함되는 N-치환 아미노산이 수로서는, 환상부를 구성하는 아미노산의 수의 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상이 예시된다.

[0389] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 펩타이드 화합물의 회수율을 향상시키는 방법에 관한 것이다. 즉, 본 발명은, 출발 물질에 펩타이드(바람직하게는, 다이펩타이드 또는 트라이펩타이드)를 이용하고, 고상법에 의한 펩타이드쇄의 신장을 행하여, 목적하는 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 얻는 것에 관한 것인 바, 출발 물질에 아미노산을 이용하고, 고상법에 의해 동일한 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 제조한 경우와 비교해서, 목적 펩타이드 화합물의 회수율을, 예를 들면, 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 향상시킬 수 있다.

[0390] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, 불순물의 생성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 즉, 본 발명은, 출발 물질에 펩타이드(바람직하게는, 다이펩타이드 또는 트라이펩타이드)를 이용하고, 고상법에 의한 펩타이드쇄의 신장을 행하여, 목적하는 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 얻는 것에 관한 것인 바, 출발 물질에 아미노산을 이용하고, 고상법에 의해 동일한 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 제조한 경우와 비교해서, 불순물(예를 들면, 에피머체, 과잉 신장체, 아미노산 결손체)의 생성을, 예를 들면, 0.5% 이상, 1% 이상, 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 억제할 수 있다.

[0391] 어떤 태양에 있어서, 본 발명은, 고상법에 의한 N-치환 아미노산 잔기를 적어도 1개 포함하는 펩타이드 화합물, 그의 염, 또는 그들의 용매화물의 제조에 있어서, 최초의 신장 반응 전에 펩타이드가 고상 합성용 수지에 담지되어 있는 것을 특징으로 하는, 아미노산을 1잔기씩 신장한 경우와 비교해서, premature cleavage를 억제하는 방법에 관한 것이다. 즉, 본 발명은, 출발 물질에 펩타이드(바람직하게는, 다이펩타이드 또는 트라이펩타이드)를 이용하고, 고상법에 의한 펩타이드쇄의 신장을 행하여, 목적하는 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물

을 얻는 것에 관한 것인 바, 출발 물질에 아미노산을 이용하고, 고상법에 의해 동일한 아미노산 서열을 수반하는 펩타이드 화합물을 제조한 경우와 비교해서, premature cleavage를 대폭으로, 예를 들면 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상 억제할 수 있다.

[0392] 본 발명의 화합물, 그의 염, 또는 이들의 용매화물에는, 모든 입체 이성체(예를 들면, 에난티오머, 다이아스테레오머(시스 및 트랜스 기하 이성체를 포함한다.)), 상기 이성체의 라세미체, 및 그 밖의 혼합물이 포함된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은, 1 이상의 부제점(不齊點)을 갖고 있어도 되고, 본 발명에는, 그와 같은 화합물의 라세미 혼합물, 다이아스테레오머 혼합물, 및 에난티오머가 포함된다.

[0393] 본 발명에 따른 화합물이 프리체로서 얻어지는 경우, 당해 화합물은, 당해 화합물이 형성하고 있어도 되는 염 또는 그들의 수화물 혹은 용매화물의 상태로, 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다.

[0394] 또한, 본 발명에 따른 화합물이, 당해 화합물의 염, 수화물, 또는 용매화물로서 얻어지는 경우, 당해 화합물은, 그 프리체로 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다.

[0395] 한편, 본 명세서에 있어서 인용된 모든 선행 기술 문헌은, 참조로서 본 명세서에 원용된다.

[0396] **실시예**

[0397] 본 발명의 내용을 이하의 실시예로 추가로 설명하지만, 본 발명은 그 내용으로 한정되는 것은 아니다. 모든 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업자로부터 입수, 혹은 공지된 방법을 이용하여 합성했다.

[0398] LCMS의 분석 조건은 아래 표에 기재했다

표 1

분석 조건	장치	칼럼 (I.D.×길이) (mm)	이동상	구배(A/B)	유속 (mL/분)	칼럼 온도(℃)	파장
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, water B) 0.1% FA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (1.0분간) => 0/100 (0.4분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA05_55deg	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, water B) 0.1% FA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (1.0분간) => 0/100 (0.4분간)	1.0	55	210-400nm PDA total
SQDFA05long	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, water B) 0.1% FA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (4.5분간) => 0/100 (0.5분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM AA, water B) methanol	50/50 (initial) => 0/100 (0.7분간) => 0/100 (0.7분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA50long	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM AA, water B) methanol	50/50 (initial) => 0/100 (4.5분간) => 0/100 (0.5분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMDmethod_1	Shimadzu /2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, water B) 0.1% FA, acetonitrile	95/5 (initial) => 5/95 (2.5분간) => 5/95 (1.2분간) => 95/5 (0.1분간)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_2	Shimadzu /2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, water B) 0.1% FA, acetonitrile	95/5 (initial) => 5/95 (2.0분간) => 5/95 (0.7분간) => 95/5 (0.1분간)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_3	Shimadzu /2020	Ascentis Express C18 (3.0x50)	A) 0.05% TFA, water B) 0.05% TFA, acetonitrile	70/30 (initial) => 30/70 (3.2분간) => 5/95 (0.5분간) => 5/95 (1.0분간) => 95/5 (0.1분간)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_4	Shimadzu /2020	HALO C18 (3.0x30)	A) 0.05% TFA, water B) 0.05% TFA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (0.7분간) => 0/100 (0.4분간) => 95/5 (0.02분간)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_5	Shimadzu /2020	HALO C18 (3.0x30)	A) 0.05% TFA, water B) 0.05% TFA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (1.1분간) => 0/100 (0.6분간) => 95/5 (0.05분간)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_6	Shimadzu /2020	HALO C18 (3.0x30)	A) 0.05% TFA, water B) 0.05% TFA, acetonitrile	95/5 (initial) => 0/100 (1.1분간) => 0/100 (0.6분간) => 95/5 (0.05분간)	1.3	40	190-400nm PDA total
SMDmethod_7	Shimadzu /2020	Shim-pack XR-ODS (3.0x50)	A) 0.05% TFA, water B) 0.05% TFA, acetonitrile	60/40 (initial) => 5/95 (3.0분간) => 5/95 (0.7분간) => 95/5 (0.05분간)	1.2	40	190-400nm PDA total

[0399]

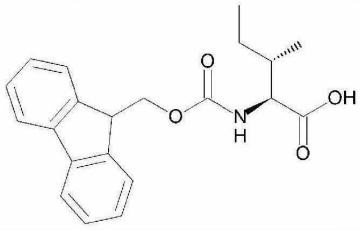
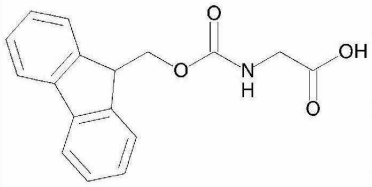
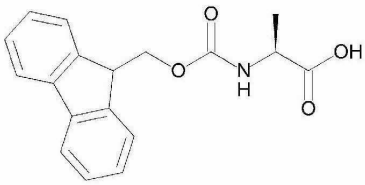
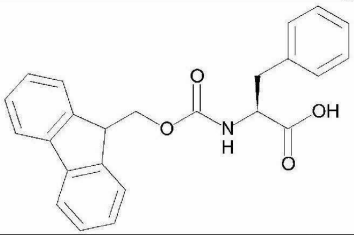
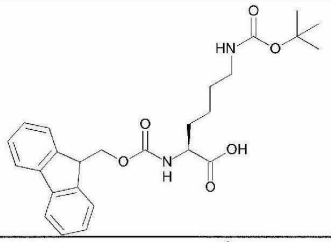
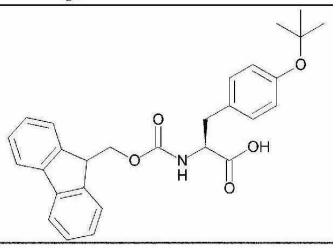
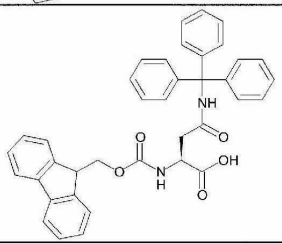
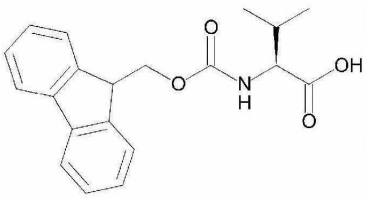
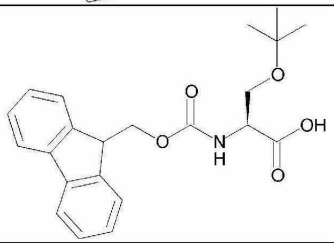
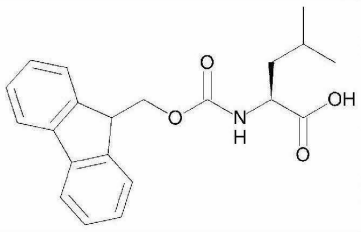
[0400] 실시예 1 펩타이드 합성기에 의한 펩타이드 합성에 이용하는 아미노산 등의 화합물의 합성

[0401] 본 명세서 내에 기재하는 펩타이드 합성에는, 표 2, 표 3, 표 4, 및 표 5에 기재하는 아미노산 혹은 펩타이드, 및 그들을 담지한 레진을 이용했다.

[0402] 실시예 1-1. 구입품을 그대로 이용한 Fmoc-아미노산, 및 펩타이드

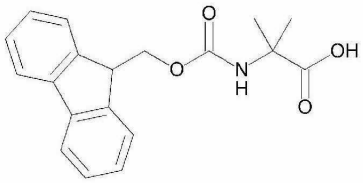
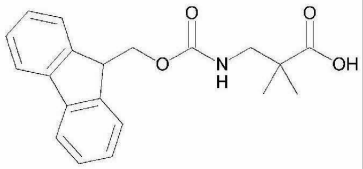
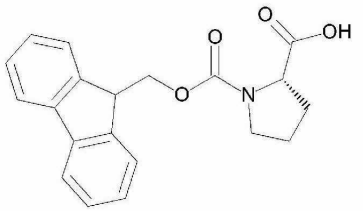
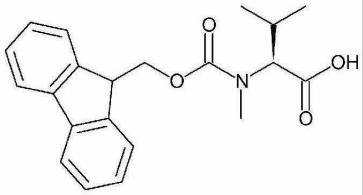
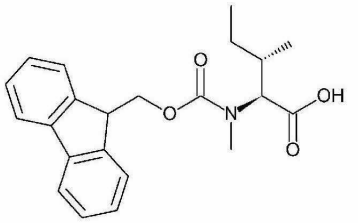
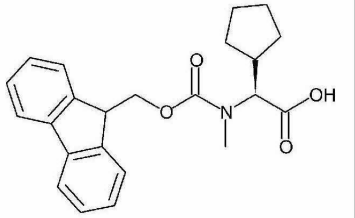
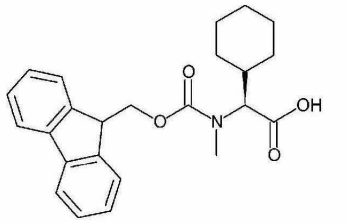
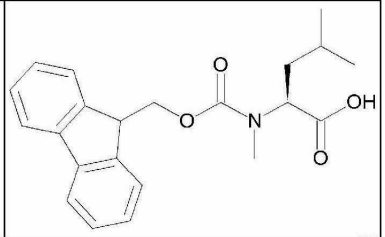
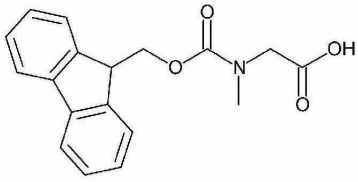
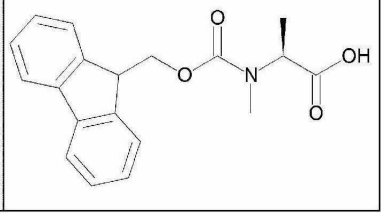
[0403] 표 2에 기재된 Fmoc-아미노산, 및 펩타이드는 상업적 공급업자로부터 구입했다.

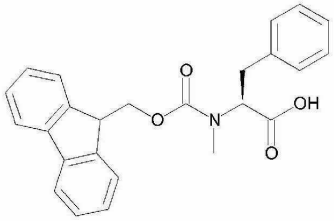
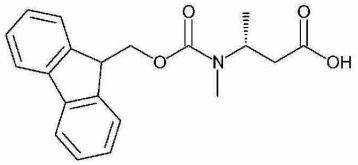
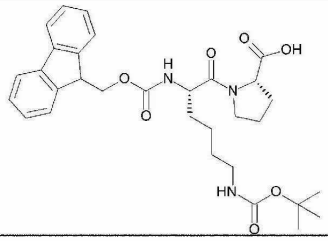
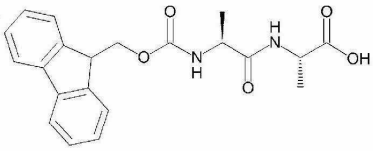
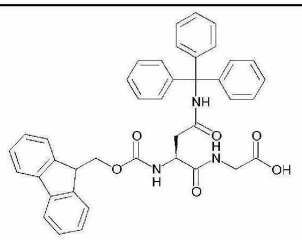
표 2

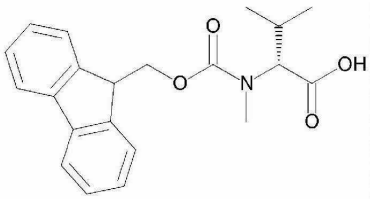
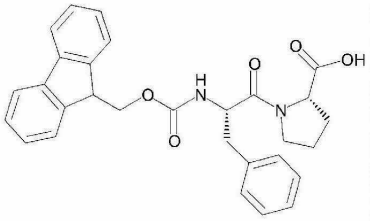
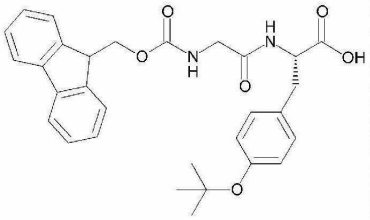
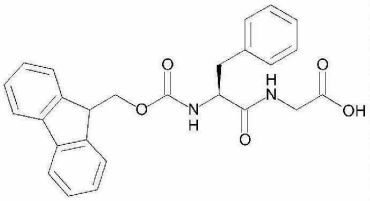
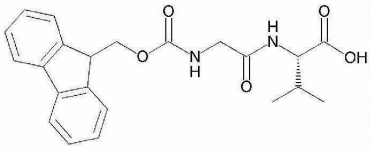
약칭	구조	약칭	구조
Fmoc-Ile-OH		Fmoc-Gly-OH	
Fmoc-Ala-OH		Fmoc-Phe-OH	
Fmoc-Lys(Boc)-OH		Fmoc-Tyr(tBu)-OH	
Fmoc-Asn(Trt)-OH		Fmoc-Val-OH	
Fmoc-Ser(tBu)-OH		Fmoc-Leu-OH	

[0404]

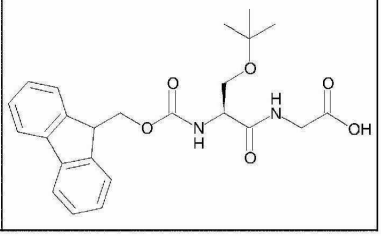
[0405]

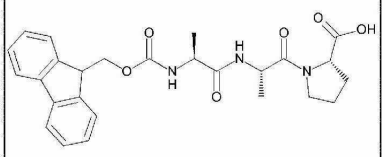
약칭	구조	약칭	구조
Fmoc-Aib-OH		Fmoc-bAla(2-Me2)-OH	
Fmoc-Pro-OH		Fmoc-MeVal-OH	
Fmoc-MeIle-OH		Fmoc-MeGly(cPent)-OH	
Fmoc-MeChg-OH		Fmoc-MeLeu-OH	
Fmoc-MeGly-OH		Fmoc-MeAla-OH	

약칭	구조
Fmoc-MePhe-OH	
Fmoc-D-3-MeAbu-OH	
Fmoc-Lys(Boc)-Pro-OH	
Fmoc-Ala-Ala-OH	
Fmoc-Asn(Trt)-Gly-OH	

약칭	구조
Fmoc-D-MeVal-OH	
Fmoc-Phe-Pro-OH	
Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-OH	
Fmoc-Phe-Gly-OH	
Fmoc-Gly-Val-OH	

[0406]

약칭	구조
Fmoc-Ser(tBu)-Gly-OH	

약칭	구조
Fmoc-Ala-Ala-Pro-OH	

[0407]

[0408] 실시예 1-2. Fmoc-다이펩타이드의 합성

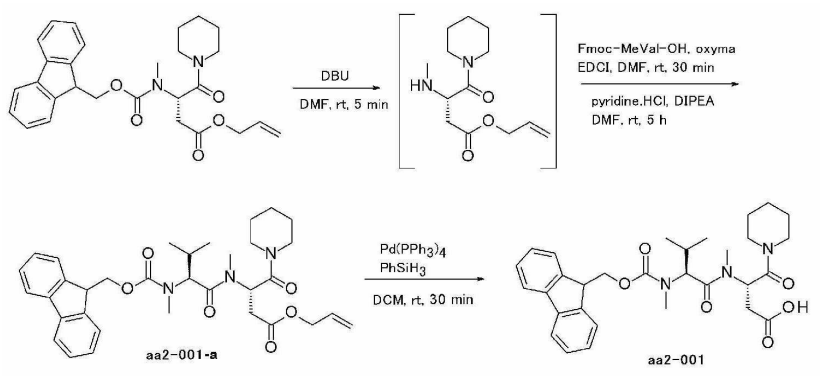
[0409] 표 3에 기재된 Fmoc-펩타이드는 이하에 나타내는 스킴과 같이 합성했다.

표 3

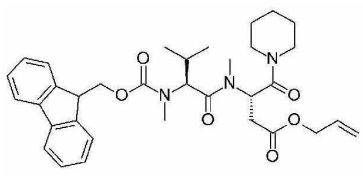
화합물 번호	약칭
aa2-001	Fmoc-MeVal-MeAsp-pip
aa2-002	Fmoc-MeIle-MeAsp-pip
aa2-003	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-pip
aa2-004	Fmoc-MeChg-MeAsp-pip
aa2-005	Fmoc-MeLeu-MeAsp-pip
aa2-006	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2
aa2-007	Fmoc-MeLeu-MeAsp-NMe2
aa2-008	Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-OH
aa2-009	Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-OH
aa2-010	Fmoc-MeVal-MeGly-OH
aa2-011	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor
aa2-012	Fmoc-MeVal-Asp-NMe2
aa2-013	Fmoc-Gly-MeAsp-NMe2
aa2-014	Fmoc-Aib-MeAsp-NMe2
aa2-015	Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH
aa2-016	Fmoc-MeLeu-MeVal-OH
aa2-017	Fmoc-MeVal-Pro-OH
aa2-018	Fmoc-MeLeu-Aib-OH
aa2-019	Fmoc-MeVal-Gly-OH
aa2-020	Fmoc-D-MeVal-MeAsp-NMe2
aa2-021	Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2
aa2-022	Fmoc-MeVal-D-MeAsp-NMe2
aa2-023	Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2

[0410]

[0411] 화합물 aa2-001, Fmoc-MeVal-MeAsp-pip의 합성

[0412] 

[0413] 화합물 aa2-001-a, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-MeAsp(OAl)-pip)의 합성

[0414] 

[0415] 출발 원료인 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip는, WO2018/225864에 기재된 방법에 따라 합성했다.

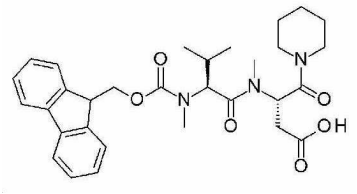
[0416] 질소 기류하에서, 반응 용기에 Fmoc-MeVal-OH(4.25g, 12.0mmol), EDCI(3.23g, 16.8mmol), oxyma(2.05g, 14.4mmol) 및 DMF(40mL)를 가했다. 반응액을 30분간 교반하여, Fmoc-MeVal-OH의 활성 에스터 용액을 얻었다.

[0417] 질소 기류하에서, 반응 용기에 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip(5.00g, 10.5mmol)와 DMF(40mL)를 가하고, 이어서 DBU(1.60g, 10.5mmol)를 실온에서 가했다. 반응액을 5분간 교반한 후에, 피리딘 염산염(1.33g, 11.5mmol)을 질소 기류하, 실온에서 가했다. 반응액을 10분간 교반한 후에, 상기에서 조제한 Fmoc-MeVal-OH의 활성 에스터 용액과 DIPEA(1.49g, 11.5mmol)를 질소 기류하, 실온에서 가하고, 반응액을 5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(물/아세토나이트릴=95/5→20/80)로 정제하여, 화합물 aa2-001-a를 도색(桃色) 고체로서 3.03g(수율 48%) 얻었다.

[0418] LCMS(ESI)m/z=590.6$(M+H)^+$

[0419] 유지 시간: 1.06분(분석 조건 SQDFA05)

[0420] 화합물 aa2-001, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeVal-MeAsp-pip)의 합성

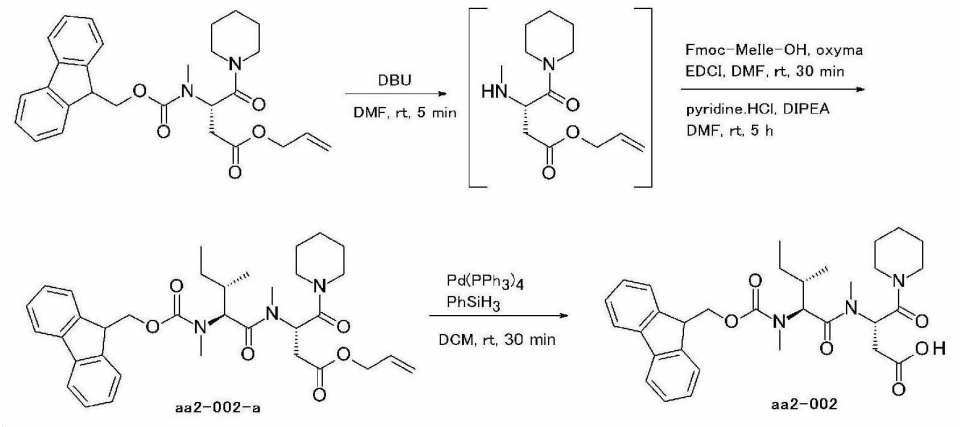
[0421] 

[0422] 질소 기류하에서, 반응 용기에 화합물 aa2-001-a(1.18g, 2.00mmol)와 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(23.1mg, 0.020mmol)을 가하고, 이어서 DCM(4.0mL)을 가했다. 반응액에 페닐실레인(0.152g, 1.40mmol)을 적하 후, 실온에서 반응액을 30분간 교반했다. 반응액을 TBME(11.8mL)로 희석한 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액/물(1/1, 11.8mL)로 추출하고, 추가로 물(5.9mL)로 추출했다. 합친 수층에 85% 인산 수용액(0.700mL, 10.2mmol)을 가하여 pH 2 부근까지 산성으로 하고, 수층을 DCM(11.8mL)으로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액/물(1/1, 11.8mL)로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa2-001을 담갈색 무정형 결정으로서 1.06g(수율 97%) 얻었다.

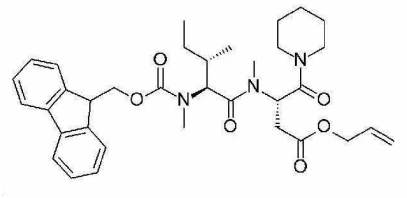
[0423] LCMS(ESI)m/z=550.5$(M+H)^+$

[0424] 유지 시간: 0.93분(분석 조건 SQDFA05)

[0425] 화합물 aa2-002, Fmoc-MeIle-MeAsp-pip의 합성

[0426] 

[0427] 화합물 aa2-002-a, (3S)-3-[[(2S,3S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeIle-MeAsp(OAl)-pip)의 합성



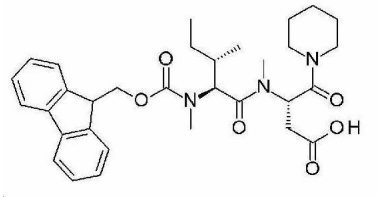
[0428]

[0429] 화합물 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip(10.0g, 21.0mmol), 및 Fmoc-MeIle-OH(6.80g, 18.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-002-a를 등색(橙色) 고체로서 3.64g(수율 29%) 얻었다.

[0430] LCMS(ESI)m/z=604.6$(M+H)^+$

[0431] 유지 시간: 1.10분(분석 조건 SQDFA05)

[0432] 화합물 aa2-002, (3S)-3-[[(2S,3S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeIle-MeAsp-pip)의 합성



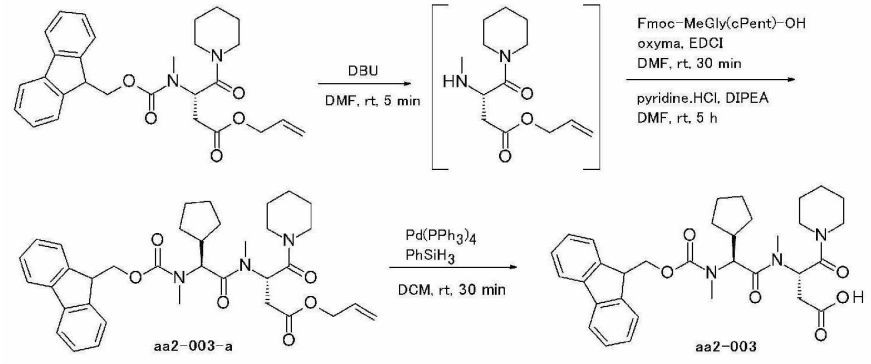
[0433]

[0434] 화합물 aa2-002-a(1.21g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-002를 담갈색 무정형 결정으로서 1.05g(수율 93%) 얻었다.

[0435] LCMS(ESI)m/z=564.7$(M+H)^+$

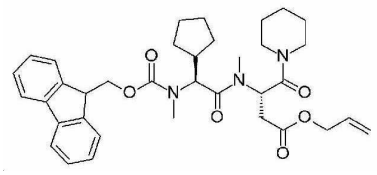
[0436] 유지 시간: 0.99분(분석 조건 SQDFA05)

[0437] 화합물 aa2-003, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-pip의 합성



[0438]

[0439] 화합물 aa2-003-a, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(OAl)-pip)의 합성



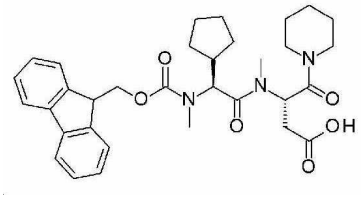
[0440]

[0441] 화합물 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip(10.0g, 21.0mmol), 및 Fmoc-MeGly(cPent)-OH(8.75g, 23.1mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-003-a를 등색 고체로서 3.49g(수율 27%) 얻었다.

[0442] LCMS(ESI)m/z=616.6(M+H)$^+$

[0443] 유지 시간: 1.11분(분석 조건 SQDFA05)

[0444] 화합물 aa2-003, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-pip)의 합성

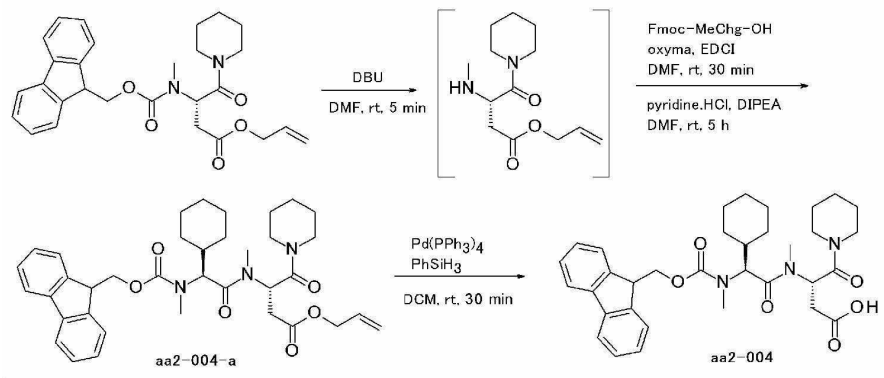
[0445] 

[0446] 화합물 aa2-003-a(1.23g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-003을 담갈색 무정형 결정으로서 1.12g(수율 97%) 얻었다.

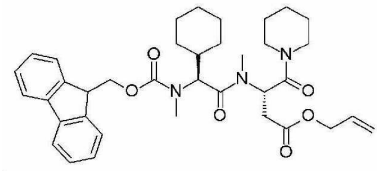
[0447] LCMS(ESI)m/z=576.8(M+H)$^+$

[0448] 유지 시간: 0.95분(분석 조건 SQDFA05)

[0449] 화합물 aa2-004, Fmoc-MeChg-MeAsp-pip의 합성

[0450] 

[0451] 화합물 aa2-004-a, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeChg-MeAsp(OAl)-pip)의 합성

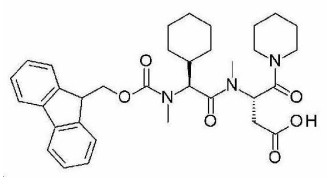
[0452] 

[0453] 화합물 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip(10.0g, 21.0mmol), 및 Fmoc-MeChg-OH(9.10g, 23.1mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-004-a를 황색 고체로서 5.52g(수율 42%) 얻었다.

[0454] LCMS(ESI)m/z=630.6(M+H)$^+$

[0455] 유지 시간: 1.13분(분석 조건 SQDFA05)

[0456] 화합물 aa2-004, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeChg-MeAsp-pip)의 합성



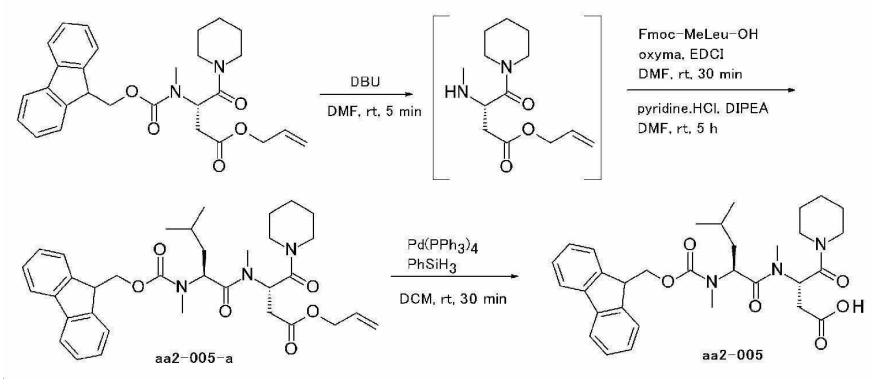
[0457]

[0458] 화합물 aa2-004-a(1.26g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-004를 담갈색 무정형 결정으로서 0.953g(수율 81%) 얻었다.

[0459] LCMS(ESI)m/z=590.6(M+H)$^+$

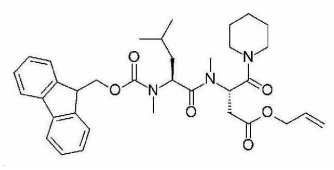
[0460] 유지 시간: 0.97분(분석 조건 SQDFA05)

[0461] 화합물 aa2-005, Fmoc-MeLeu-MeAsp-pip의 합성



[0462]

[0463] 화합물 aa2-005-a, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeLeu-MeAsp(OAl)-pip)의 합성



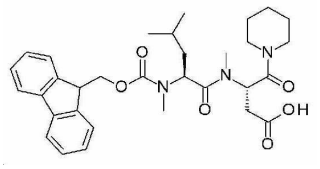
[0464]

[0465] 화합물 Fmoc-MeAsp(OAl)-pip(8.00g, 16.79mmol), 및 Fmoc-MeLeu-OH(6.48g, 17.63mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-005-a를 황색 무정형 결정으로서 5.00g(수율 49%) 얻었다.

[0466] LCMS(ESI)m/z=604.6(M+H)$^+$

[0467] 유지 시간: 1.10분(분석 조건 SQDFA05)

[0468] 화합물 aa2-005, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeLeu-MeAsp-pip)의 합성



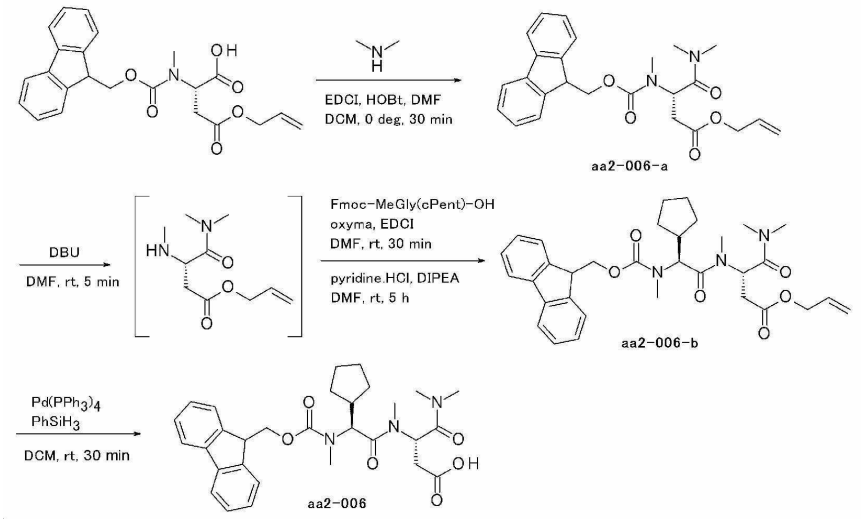
[0469]

[0470] 화합물 aa2-005-a(1.21g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-005를 담갈색 무정형 결정으로서 1.09g(수율 96%) 얻었다.

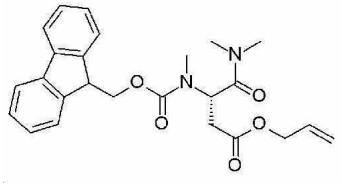
[0471] LCMS(ESI)m/z=564.5(M+H)$^+$

[0472] 유지 시간: 0.94분(분석 조건 SQDFA05)

[0473] 화합물 aa2-006, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2의 합성

[0474] 

[0475] 화합물 aa2-006-a, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성

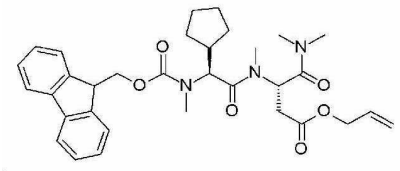
[0476] 

[0477] 출발 원료인 Fmoc-MeAsp(OAl)-OH는, WO2018/225864에 기재된 방법에 따라 합성했다. 질소 기류하에서, 반응 용기에 EDCI(16.9g, 88.0mmol), 및 DMF(144mL)를 가하고, 0℃로 냉각했다. 0℃에서 HOBt(10.9g, 80.6mmol), 및 Fmoc-MeAsp(OAl)-OH(30.0g, 73.3mmol)를 DCM/DMF(60mL/60mL)에 녹인 용액을 차례로 가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 0℃에서 다이메틸아민(2mol/L THF solution, 40.5mL, 80.6mmol)을 적하 후, 0℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸(300mL)을 가하고, 유기층을 1mol/L 염산 수용액(240mL)으로 2회, 물(300mL)로 2회, 포화 탄산수소 나트륨 수용액/물(1/1, 300mL)로 2회, 포화 염화 나트륨 수용액/물(1/1, 300mL)로 차례로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa2-006-a를 담갈색 무정형 결정으로서 32.7g(수율 102%) 얻었다.

[0478] LCMS(ESI)m/z=437.2$(M+H)^+$

[0479] 유지 시간: 0.86분(분석 조건 SQDFA05)

[0480] 화합물 aa2-006-b, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성

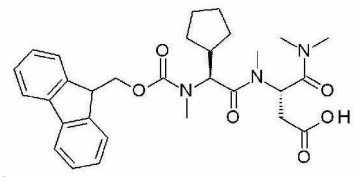
[0481] 

[0482] 화합물 aa2-006-a(8.50g, 19.5mmol), 및 Fmoc-MeGly(cPent)-OH(7.76g, 20.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-006-b를 황색 무정형 결정으로서 5.02g(수율 43%) 얻었다.

[0483] LCMS(ESI)m/z=576.5$(M+H)^+$

[0484] 유지 시간: 1.02분(분석 조건 SQDFA05)

[0485] 화합물 aa2-006, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)의 합성



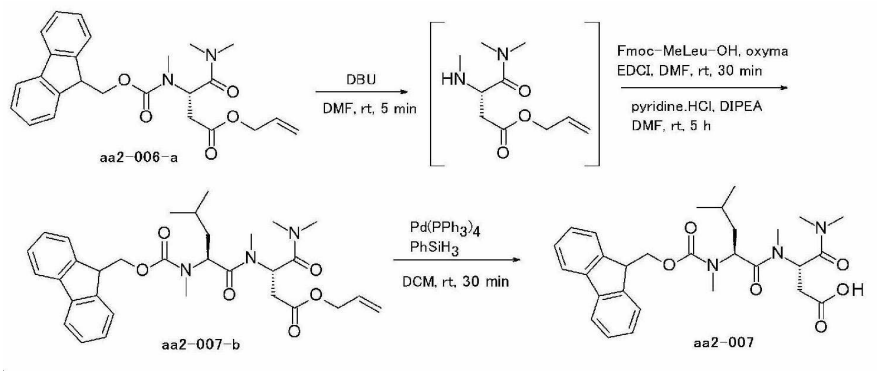
[0486]

[0487] 화합물 aa2-006-b(0.921g, 1.60mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-006을 담갈색 무정형 결정으로서 0.786g(수율 92%) 얻었다.

[0488] LCMS(ESI)m/z=536.5(M+H)$^+$

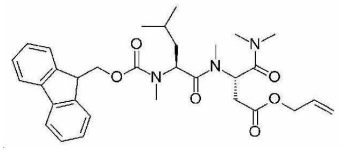
[0489] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[0490] 화합물 aa2-007, Fmoc-MeLeu-MeAsp-NMe2의 합성



[0491]

[0492] 화합물 aa2-007-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeLeu-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



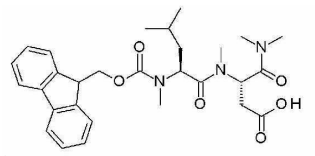
[0493]

[0494] 화합물 aa2-006-a(8.50g, 19.5mmol), 및 Fmoc-MeLeu-OH(7.76g, 20.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-007-b를 황색 무정형 결정으로서 5.00g(수율 48%) 얻었다.

[0495] LCMS(ESI)m/z=564.5(M+H)$^+$

[0496] 유지 시간: 1.02분(분석 조건 SQDFA05)

[0497] 화합물 aa2-007, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeLeu-MeAsp-NMe2)의 합성



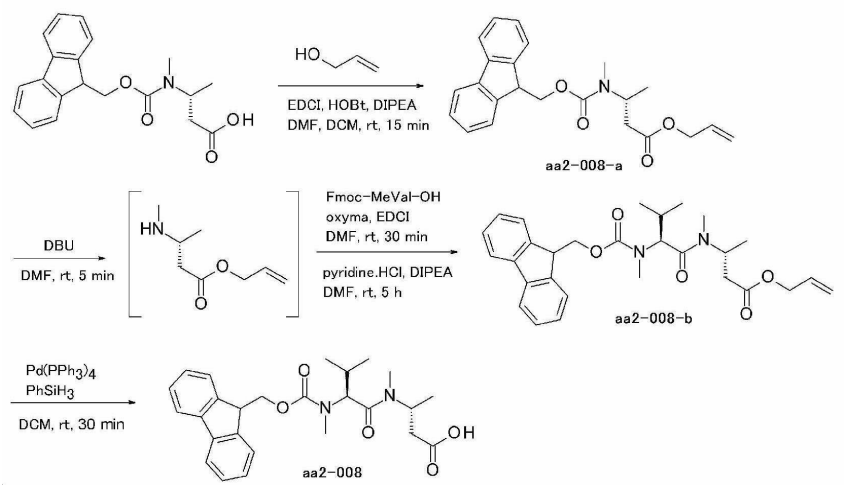
[0498]

[0499] 화합물 aa2-007-b(1.13g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-007을 담갈색 무정형 결정으로서 0.995g(수율 95%) 얻었다.

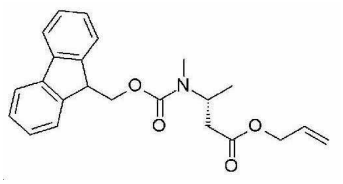
[0500] LCMS(ESI)m/z=524.5(M+H)$^+$

[0501] 유지 시간: 0.86분(분석 조건 SQDFA05)

[0502] 화합물 aa2-008, Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-OH의 합성

[0503] 

[0504] 화합물 aa2-008-a, (3R)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-D-3-MeAbu-OAl)의 합성

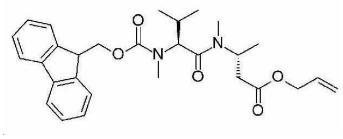
[0505] 

[0506] 질소 기류하에서, 0℃에서 반응 용기에 Fmoc-D-3-MeAbu-OH(20.0g, 59.0mmol), EDCI(17.0g, 88.5mmol), HOBt(13.6g, 88.5mmol), 알릴 알코올(8.1mL, 118mmol), DMF(140mL), 및 DCM(40mL)을 차례로 가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 이어서 DIPEA(15.4mL, 88.5mmol)를 가하고, 0℃에서 30분간 교반한 후, 실온에서 15분간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸(200mL)을 가하고, 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액(200mL)으로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa2-008-a의 조(粗)생성물을 황색 유상 물질로서 22.1g(수율 99%) 얻었다.

[0507] LCMS(ESI)m/z=380.1$(M+H)^+$

[0508] 유지 시간: 2.12분(분석 조건 SMDmethod_1)

[0509] 화합물 aa2-008-b, (3R)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-OAl)의 합성

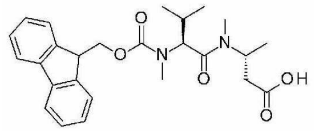
[0510] 

[0511] 화합물 aa2-008-a(6.00g, 15.8mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(5.82g, 16.62mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-008-b를 갈색 무정형 결정으로서 3.79g(수율 49%) 얻었다.

[0512] LCMS(ESI)m/z=493.5$(M+H)^+$

[0513] 유지 시간: 1.03분(분석 조건 SQDFA05)

[0514] 화합물 aa2-008, (3R)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]뷰탄산(Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-OH)의 합성



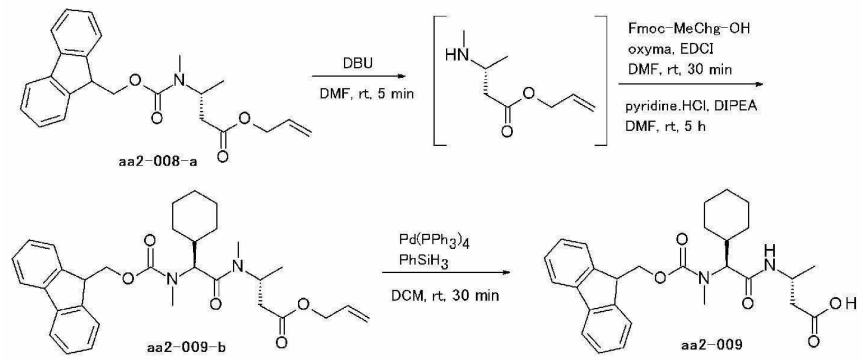
[0515]

[0516] 화합물 aa2-008-b(0.788g, 1.60mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-008을 담갈색 무정형 결정으로서 0.607g(수율 84%) 얻었다.

[0517] LCMS(ESI)m/z=453.4$(M+H)^+$

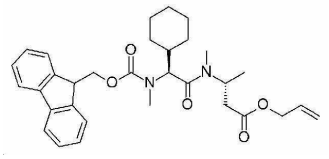
[0518] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[0519] 화합물 aa2-009, Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-OH의 합성



[0520]

[0521] 화합물 aa2-009-b, (3R)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-OAl)의 합성



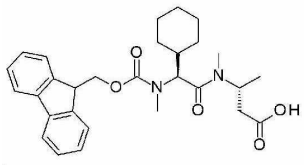
[0522]

[0523] 화합물 aa2-008-a(4.70g, 12.4mmol), 및 Fmoc-MeChg-OH(5.10g, 13.0mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-009-b를 황색 유상 물질로서 3.70g(수율 56%) 얻었다.

[0524] LCMS(ESI)m/z=533.6$(M+H)^+$

[0525] 유지 시간: 1.11분(분석 조건 SQDFA05)

[0526] 화합물 aa2-009, (3R)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]뷰탄산(Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-OH)의 합성



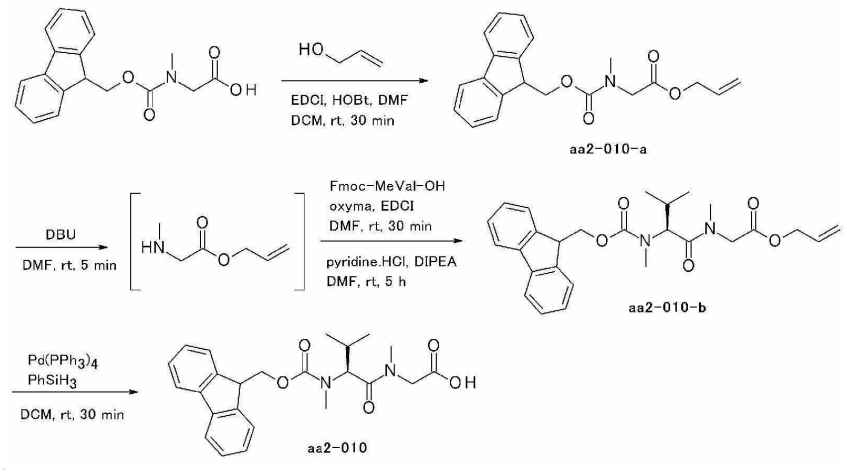
[0527]

[0528] 화합물 aa2-009-b(0.799g, 1.50mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-009를 담갈색 무정형 결정으로서 0.501g(수율 68%) 얻었다.

[0529] LCMS(ESI)m/z=493.5$(M+H)^+$

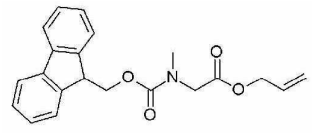
[0530] 유지 시간: 0.95분(분석 조건 SQDFA05)

[0531] 화합물 aa2-010, Fmoc-MeVal-MeGly-OH의 합성



[0532]

[0533] 화합물 aa2-010-a, 2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeGly-OAl)의 합성



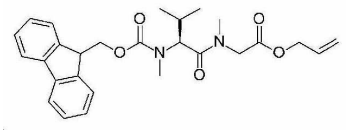
[0534]

[0535] 질소 기류하에서, 반응 용기에 Fmoc-MeGly-OH(6.00g, 19.3mmol), EDCI(4.43g, 23.1mmol), HOBt(3.12g, 23.1mmol), 알릴 알코올(1.23g, 21.2mmol), DMF(40mL), 및 DCM(12mL)을 차례로 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸(60mL)을 가하고, 유기층을 1mol/L 염산 수용액(60mL), 포화 탄산수소 나트륨 수용액(60mL), 포화 염화 나트륨 수용액(60mL)으로 차례로 세정 후, 유기층을 감압 농축하여, 화합물 aa2-010-a의 조생성물을 황색 유상 물질로서 6.00g(수율 89%) 얻었다.

[0536] LCMS(ESI)m/z=352.1(M+H)$^+$

[0537] 유지 시간: 1.75분(분석 조건 SMDmethod_2)

[0538] 화합물 aa2-010-b, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]아세트산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-MeGly-OAl)의 합성



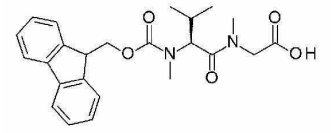
[0539]

[0540] 화합물 aa2-010-a(6.00g, 17.07mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(6.63g, 18.76mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-010-b를 도색 무정형 결정으로서 3.37g(수율 43%) 얻었다.

[0541] LCMS(ESI)m/z=465.5(M+H)$^+$

[0542] 유지 시간: 1.00분(분석 조건 SQDFA05)

[0543] 화합물 aa2-010, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]아세트산(Fmoc-MeVal-MeGly-OH)의 합성



[0544]

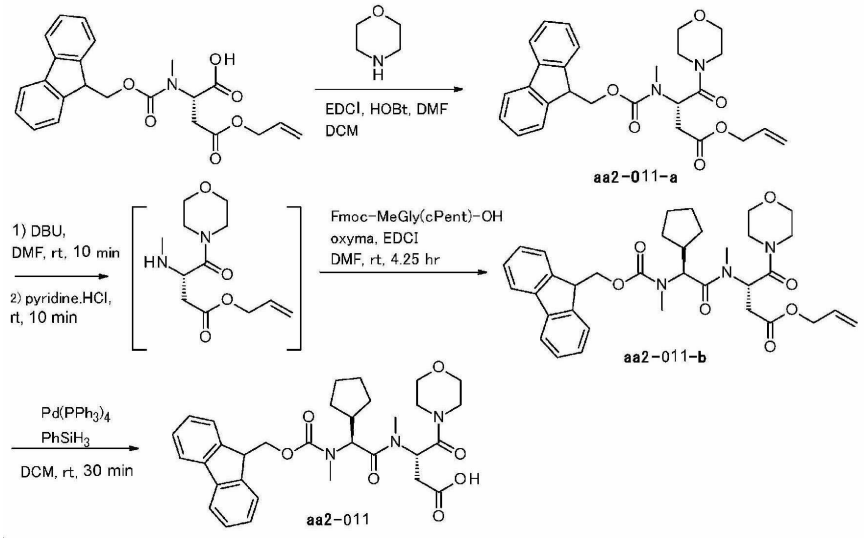
[0545] 화합물 aa2-010-b(0.929g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화

합물 aa2-010을 담갈색 무정형 결정으로서 0.841g(수율 99%) 얻었다.

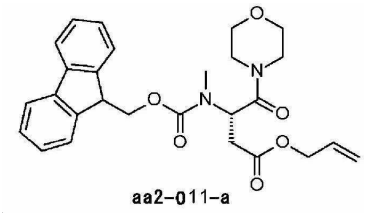
[0546] LCMS(ESI)m/z=425.4(M+H)$^+$

[0547] 유지 시간: 0.83분(분석 조건 SQDFA05)

[0548] 화합물 aa2-011, Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor의 합성

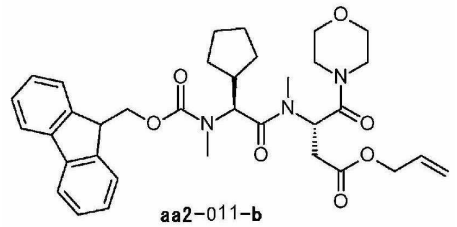
[0549] 

[0550] 화합물 aa2-011-a, (3S)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-모폴리노-4-옥소-뷰탄산 알릴(Fmoc-MeAsp(OAl)-mor)의 합성

[0551] 

[0552] 출발 원료인 Fmoc-MeAsp(OAl)-OH는, WO2018/225864에 기재된 방법에 따라 합성했다. 카복실기와 모폴린의 축합 반응은, 화합물 aa2-006-a의 합성에 이용한 다이메틸아민 대신에 모폴린을 이용함으로써 합성했다.

[0553] 화합물 aa2-011-b, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸-아미노]-4-모폴리노-4-옥소-뷰탄산 알릴(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(OAl)-mor)의 합성

[0554] 

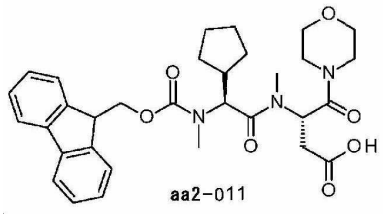
[0555] 질소 분위기하, 화합물 aa2-011-a(10g, 20.90mmol)의 탈수 DMF(50mL) 용액에 DBU(3.15mL, 20.90mmol)를 실온에서 적하하고 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 피리딘 염산염(2.66g, 22.99mmol)을 실온에서 첨가하고 10분간 교반했다. 이 반응 혼합물에, 별도 조제한 활성 에스터 용액(후술)을 실온에서 첨가하고, 계속해서 DIPEA(4.01mL, 22.99mmol)를 적하했다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 15분 교반 후, 아세트산 에틸(100mL), 헥세인(20mL) 및 1mol/L 염산 수용액(100mL)을 첨가했다. 얻어진 혼합물을 아세트산 에틸-헥세인(5:1)으로 추출하고(유기상 총량 약 300mL), 유기상을 1mol/L 염산 수용액(100mL), 물(100mL), 탄산수소 나트륨 수용액(100mL×2) 및 포화 염화 나트륨 수용액(100mL)으로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 조생성물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(헥세인-아세트산 에틸)로 정제하여, 화합물 aa2-011-b 9.98g(수율 81%)을 얻었다.

[0556] 활성 에스터 용액의 조제는 이하와 같이 실시했다. 질소 분위기하, (2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산(7.53g, 19.85mmol), WSCI·HCl(5.21g, 27.2mmol) 및 Oxyma(3.56g, 25.08mmol)의 혼합물에 실온에서 탈수 DMF(55mL)를 첨가하고, 40분간 교반하여 얻어진 반응 혼합물을 활성 에스터 용액으로서 이용했다.

[0557] LCMS(ESI)m/z=618(M+H)$^+$

[0558] 유지 시간: 0.96분(분석 조건 SQDFA05)

[0559] 화합물 aa2-011, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸-아미노]-4-모폴리노-4-옥소-뷰탄산(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor)의 합성

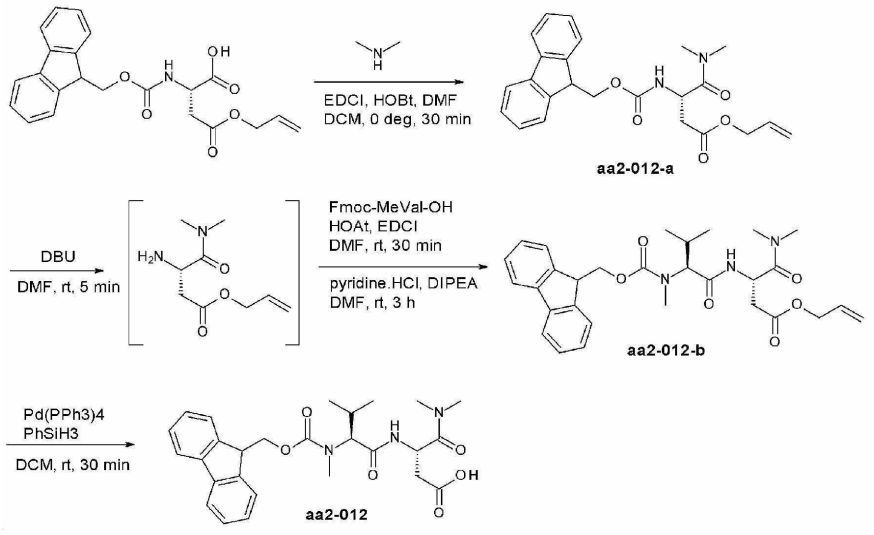
[0560] 

[0561] 질소 분위기하, 화합물 aa2-011-b(9.90g, 16.03mmol)와 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.185g, 0.16mmol)의 혼합물에 탈수 DCM(15ml)을 첨가하고, 실온에서 교반했다. 얻어진 용액에 페닐실레인(1.38mL, 11.22mmol)을 적하했다. 얻어진 반응 혼합물을 30분간 교반 후, MTBE(100mL)를 가하고, 이어서 탄산수소 나트륨 수용액(포화 수용액을 2배 희석한 것)(100mL)을 천천히 적하하여 반응을 정지했다. 얻어진 혼합물을 물로 2회 추출하고(수상 총량 약 150mL), 수상에 DCM(100mL) 및 인산(5.6mL)을 첨가했다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고(유기상 총량 약 200ml), 유기상을 포화 염화 나트륨 수용액(80mL×2)으로 세정하고 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거하여 얻어진 화합물 aa2-011 9.57g(수율: 100%)을 다음의 반응에 이용했다.

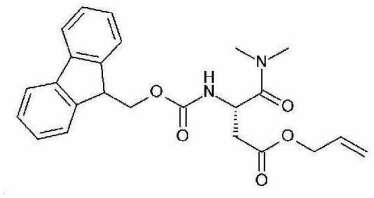
[0562] LCMS(ESI)m/z=578(M+H)$^+$

[0563] 유지 시간: 0.79분(분석 조건 SQDFA05)

[0564] 화합물 aa2-012, Fmoc-MeVal-Asp-NMe2의 합성

[0565] 

[0566] 화합물 aa2-012-a, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-Asp(OAl)-NMe2)의 합성



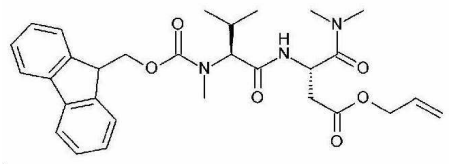
[0567]

[0568] 상업적 공급업자로부터 구입한 Fmoc-Asp(OAl)-OH(100.0g, 252.9mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-006-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-012-a를 황색 유상 물질로서 89g(수율 82%) 얻었다.

[0569] LCMS(ESI)m/z=423.2(M+H)$^+$

[0570] 유지 시간: 2.24분(분석 조건 SMDmethod_3)

[0571] 화합물 aa2-012-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-Asp(OAl)-NMe2)의 합성



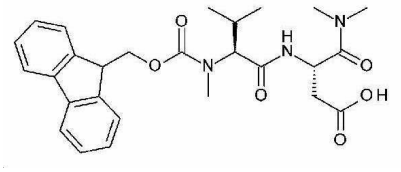
[0572]

[0573] 화합물 aa2-012-a(5.0g, 11.8mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(4.39g, 12.4mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-012-b를 회백색 고체로서 3.4g(수율 53%) 얻었다.

[0574] LCMS(ESI)m/z=536.5(M+H)$^+$

[0575] 유지 시간: 0.94분(분석 조건 SQDFA05)

[0576] 화합물 aa2-012, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeVal-Asp-NMe2)의 합성



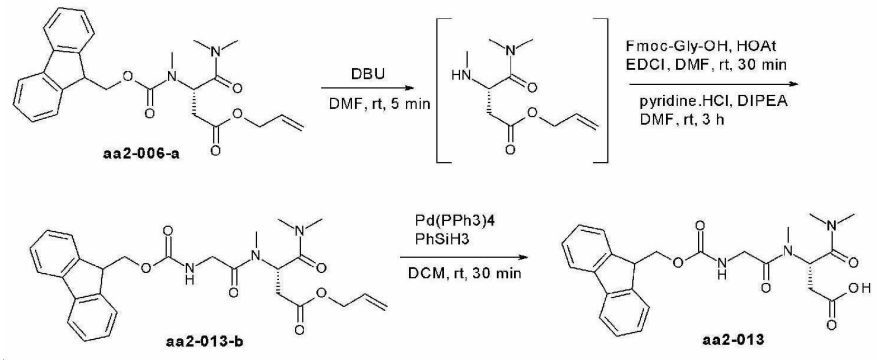
[0577]

[0578] 화합물 aa2-012-b(1.16g, 2.17mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-012를 백색 무정형 결정으로서 1.02g(수율 95%) 얻었다.

[0579] LCMS(ESI)m/z=496.5(M+H)$^+$

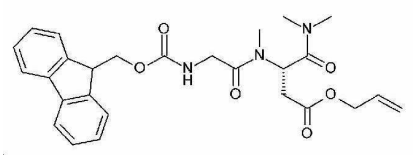
[0580] 유지 시간: 0.78분(분석 조건 SQDFA05)

[0581] 화합물 aa2-013, Fmoc-Gly-MeAsp-NMe2의 합성



[0582]

[0583] 화합물 aa2-013-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세틸]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-Gly-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



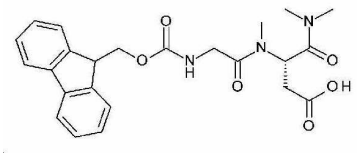
[0584]

[0585] 화합물 aa2-006-a(5.0g, 11.5mmol), 및 Fmoc-Gly-OH(7.15g, 24.1mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-013-b를 황색 무정형 결정으로서 3.9g(수율 68%) 얻었다.

[0586] LCMS(ESI)m/z=494.5(M+H)$^+$

[0587] 유지 시간: 0.81분(분석 조건 SQDFA05)

[0588] 화합물 aa2-013, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세틸]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-Gly-MeAsp-NMe2)의 합성



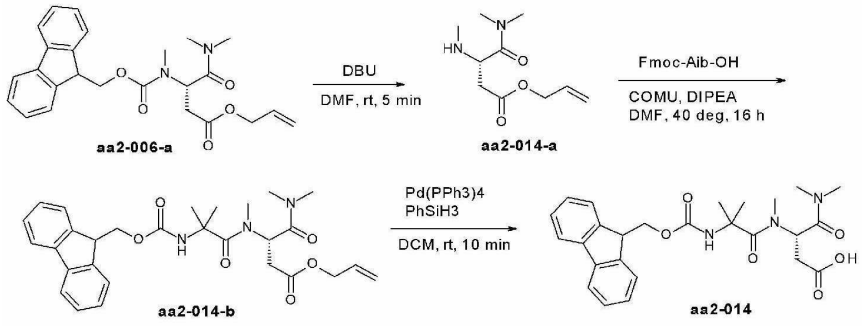
[0589]

[0590] 화합물 aa2-013-b(1.07g, 2.17mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-013을 담갈색 무정형 결정으로서 1.01g(수율 103%) 얻었다.

[0591] LCMS(ESI)m/z=454.4(M+H)$^+$

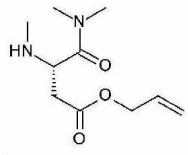
[0592] 유지 시간: 0.67분(분석 조건 SQDFA05)

[0593] 화합물 aa2-014, Fmoc-Aib-MeAsp-NMe2의 합성



[0594]

[0595] 화합물 aa2-014-a, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-(메틸아미노)-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(H-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



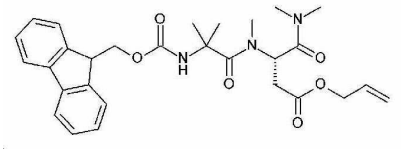
[0596]

[0597] 반응 용기에 화합물 aa2-006-a(18.0g, 41.2mmol)와 DCM(180mL)을 가하고, 이어서 DBU(6.28g, 41.2mmol)를 실온에서 가했다. 반응액을 5분간 교반한 후에 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 순상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸=100/0→0/100, 이어서 DCM/메탄올=100/0→85/15)로 정제하여, 화합물 aa2-014-a를 황색 유상 물질로서 8.1g(수율 87%) 얻었다.

[0598] LCMS(ESI)m/z=215.2(M+H)$^+$

[0599] 유지 시간: 0.41분(분석 조건 SMDmethod_4)

[0600] 화합물 aa2-014-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2-메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-Aib-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



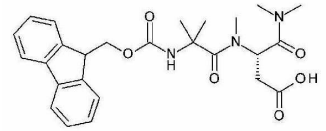
[0601]

[0602] 질소 기류하에서, 반응 용기에 화합물 aa2-014-a(4.35g, 20.3mmol), Fmoc-Aib-OH(6.0g, 18.4mmol), COMU(11.8g, 27.7mmol), 및 DMF(60mL)를 가하고, 이어서 0℃에서 DIPEA(2.38g, 18.4mmol)를 적하했다. 반응액을 40℃에서 16시간 교반한 후, 반응액에 아세트산 에틸(120mL)을 가하고, 유기층을 1mol/L 염산 수용액(60mL)으로 2회, 물(60mL)로 1회, 포화 탄산수소 나트륨 수용액(60mL)으로 2회, 포화 염화 나트륨 수용액(60mL)으로 차례로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 순상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸=100/0→50/50), 이어서 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(물/아세토나이트릴=95/5→50/50)로 정제하여, 화합물 aa2-014-b를 황색 고체로서 3.31g(수율 37%) 얻었다.

[0603] LCMS(ESI)m/z=522.5$(M+H)^+$

[0604] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[0605] 화합물 aa2-014, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2-메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-Aib-MeAsp-NMe2)의 합성



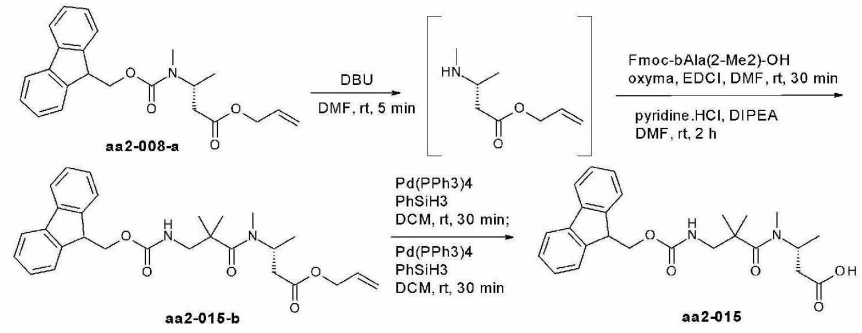
[0606]

[0607] 화합물 aa2-014-b(1.14g, 2.19mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-014를 담갈색 무정형 결정으로서 1.04g(수율 99%) 얻었다.

[0608] LCMS(ESI)m/z=482.4$(M+H)^+$

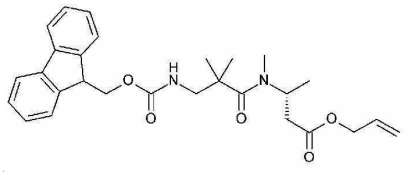
[0609] 유지 시간: 0.70분(분석 조건 SQDFA05)

[0610] 화합물 aa2-015, Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH의 합성



[0611]

[0612] 화합물 aa2-015-b, (3R)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OAl)의 합성



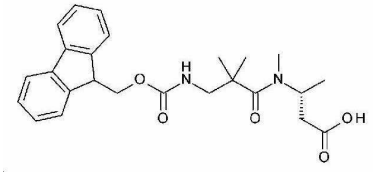
[0613]

[0614] 화합물 aa2-008-a(8.0g, 21.1mmol), 및 Fmoc-bAla(2-Me2)-OH(7.5g, 22.2mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-015-b를 담황색 유상 물질로서 1.28g(수율 13%) 얻었다.

[0615] LCMS(ESI)m/z=479.5$(M+H)^+$

[0616] 유지 시간: 1.00분(분석 조건 SQDFA05)

[0617] 화합물 aa2-015, (3R)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]뷰탄산(Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH)의 합성



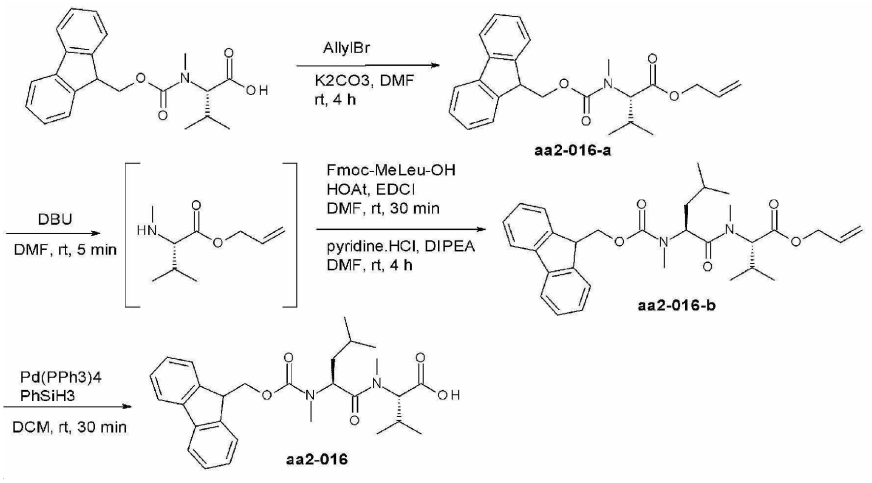
[0618]

[0619] 질소 기류하에서, 반응 용기에 화합물 aa2-015-b(602mg, 1.26mmol)와 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(14.5mg, 0.013mmol)을 가하고, 이어서 DCM(2.5mL)을 가했다. 반응액에 페닐실레인(95mg, 0.88mmol)을 적하 후, 실온에서 반응액을 30분간 교반했다. 이어서 반응액에 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(14.5mg, 0.013mmol)과 페닐실레인(95mg, 0.88mmol)을 가하고 실온에서 30분간 교반했다. 반응액을 TBME(6.0mL)로 희석한 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액/물(1/1, 6.0mL)로 추출하고, 추가로 물(3.0mL)로 추출했다. 합친 수층에 85% 인산 수용액(0.516mL, 7.55mmol)을 가하여 pH 2 부근까지 산성으로 하고, 수층을 DCM(6.0mL)으로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액/물(1/1, 6.0mL)로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(물/아세토나이트릴=90/10→30/70)로 정제하여, 화합물 aa2-015를 백색 고체로서 285mg(수율 52%) 얻었다.

[0620] LCMS(ESI)m/z=439.5$(M+H)^+$

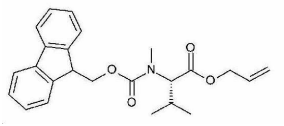
[0621] 유지 시간: 0.80분(분석 조건 SQDFA05)

[0622] 화합물 aa2-016, Fmoc-MeLeu-MeVal-OH의 합성



[0623]

[0624] 화합물 aa2-016-a, (2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-OAl)의 합성

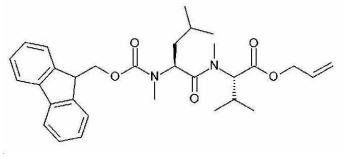
[0625] 

[0626] 질소 기류하에서, 반응 용기에 Fmoc-MeVal-OH(2.00g, 5.66mmol), 알릴 브로마이드(0.75g, 6.20mmol), 탄산 칼륨(1.17g, 8.47mmol) 및 DMF(20mL)를 가하고, 반응액을 실온에서 4시간 교반했다. 여과 후, 여과액을 0℃에서 1mol/L 염산 수용액으로 중화시키고, 아세트산 에틸로 3회 추출했다. 합친 유기층을 물로 1회, 포화 염화 나트륨 수용액으로 2회 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 순상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸=100/0→90/10)로 정제하여, 화합물 aa2-016-a를 무색 유상 물질로서 1.9g(수율 85%) 얻었다.

[0627] LCMS(ESI)m/z=394.2$(M+H)^+$

[0628] 유지 시간: 1.21분(분석 조건 SMDmethod_5)

[0629] 화합물 aa2-016-b, (2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeLeu-MeVal-OAl)의 합성

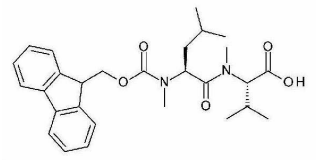
[0630] 

[0631] 화합물 aa2-016-a(1.0g, 2.64mmol), 및 Fmoc-MeLeu-OH(1.02g, 2.77mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-016-b를 무색 유상 물질로서 0.90g(수율 64%) 얻었다.

[0632] LCMS(ESI)m/z=521.6$(M+H)^+$

[0633] 유지 시간: 1.16분(분석 조건 SQDFA05)

[0634] 화합물 aa2-016, (2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰탄산(Fmoc-MeLeu-MeVal-OH)의 합성

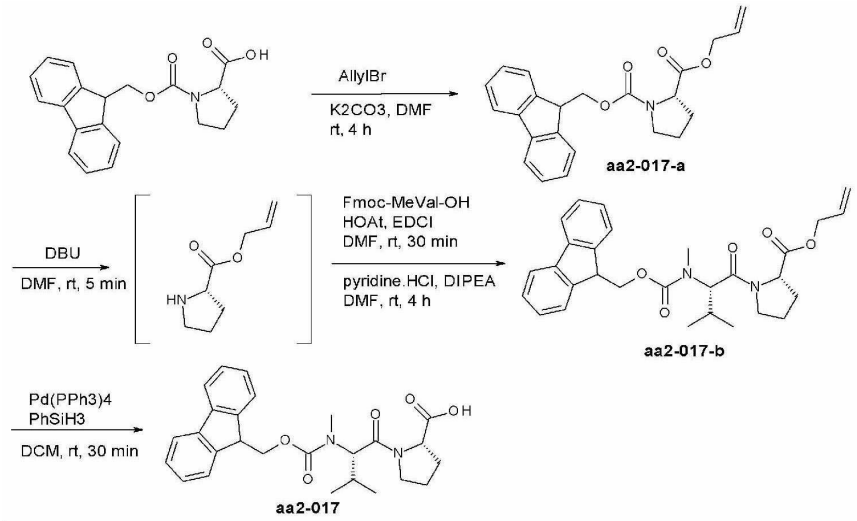
[0635] 

[0636] 화합물 aa2-016-b(417mg, 0.80mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-016을 담갈색 무정형 결정으로서 185mg(수율 48%) 얻었다.

[0637] LCMS(ESI)m/z=481.5$(M+H)^+$

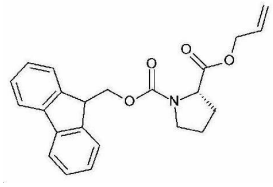
[0638] 유지 시간: 0.97분(분석 조건 SQDFA05)

[0639] 화합물 aa2-017, Fmoc-MeVal-Pro-OH의 합성



[0640]

[0641] 화합물 aa2-017-a, (2S)-피롤리딘-1,2-다이카복실산 2-O-프로프-2-엔일 1-O-(9H-플루오렌-9-일메틸)(Fmoc-Pro-OAl)의 합성



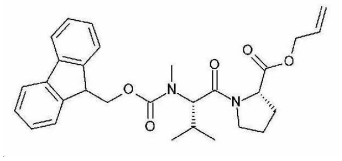
[0642]

[0643] Fmoc-Pro-OH(5.00g, 14.8mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-016-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-017-a를 무색 유상 물질로서 5.3g(수율 94%) 얻었다.

[0644] LCMS(ESI)m/z=378.2$(M+H)^+$

[0645] 유지 시간: 1.10분(분석 조건 SMDmethod_5)

[0646] 화합물 aa2-017-b, (2S)-1-[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]피롤리딘-2-카복실산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-Pro-OAl)의 합성



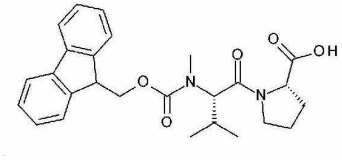
[0647]

[0648] 화합물 aa2-017-a(5.3g, 14.0mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(5.21g, 14.7mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-017-b를 무색 유상 물질로서 5.2g(수율 74%) 얻었다.

[0649] LCMS(ESI)m/z=491.5$(M+H)^+$

[0650] 유지 시간: 1.00분(분석 조건 SQDFA05)

[0651] 화합물 aa2-017, (2S)-1-[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeVal-Pro-OH)의 합성



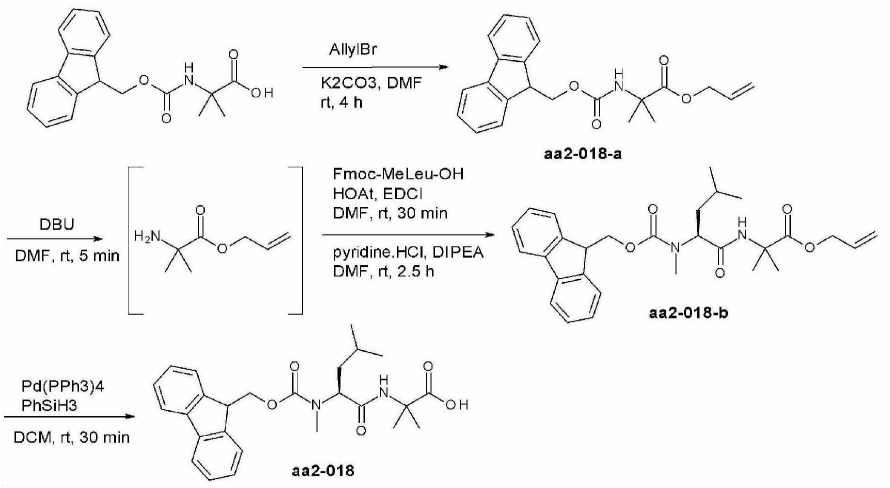
[0652]

[0653] 화합물 aa2-017-b(1.57g, 3.20mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-017을 담갈색 무정형 결정으로서 1.35g(수율 94%) 얻었다.

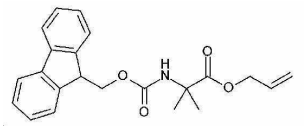
[0654] LCMS(ESI)m/z=451.5(M+H)$^+$

[0655] 유지 시간: 0.81분(분석 조건 SQDFA05)

[0656] 화합물 aa2-018, Fmoc-MeLeu-Aib-OH의 합성

[0657] 

[0658] 화합물 aa2-018-a, 2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2-메틸프로판산 프로프-2-엔일(Fmoc-Aib-OAl)의 합성

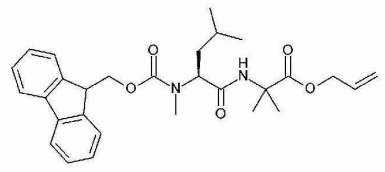
[0659] 

[0660] Fmoc-Aib-OH(7.00g, 21.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-016-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-018-a를 무색 유상 물질로서 7.5g(수율 94%) 얻었다.

[0661] LCMS(ESI)m/z=366.1(M+H)$^+$

[0662] 유지 시간: 1.08분(분석 조건 SMDmethod_5)

[0663] 화합물 aa2-018-b, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로판산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeLeu-Aib-OAl)의 합성

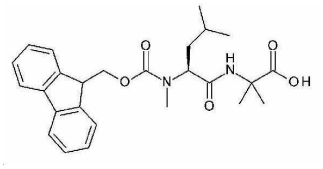
[0664] 

[0665] 화합물 aa2-018-a(7.00g, 19.2mmol), 및 Fmoc-MeLeu-OH(7.39g, 20.1mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-018-b를 황색 유상 물질로서 6.2g(수율 65%) 얻었다.

[0666] LCMS(ESI)m/z=493.5(M+H)$^+$

[0667] 유지 시간: 1.07분(분석 조건 SQDFA05)

[0668] 화합물 aa2-018, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로판산(Fmoc-MeLeu-Aib-OH)의 합성



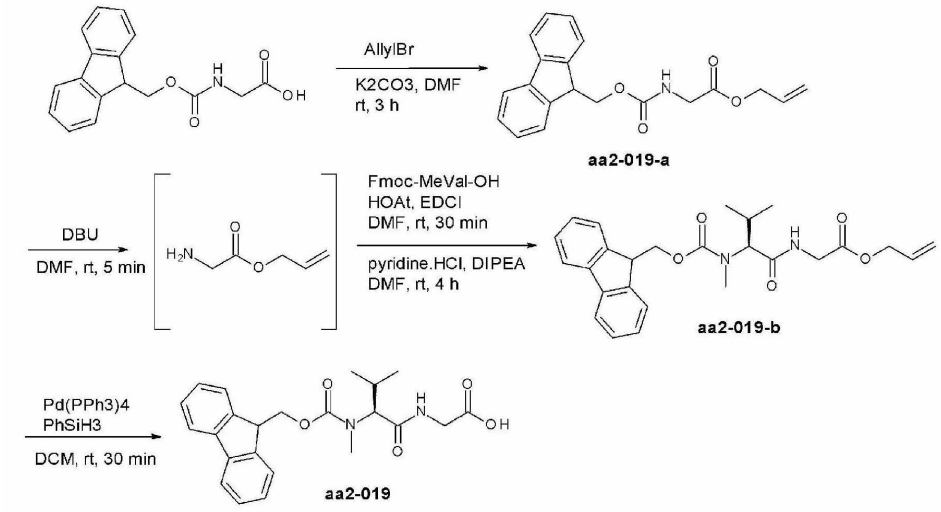
[0669]

[0670] 화합물 aa2-018-b(985mg, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-018을 담갈색 무정형 결정으로서 608mg(수율 67%) 얻었다.

[0671] LCMS(ESI)m/z=453.5(M+H)$^+$

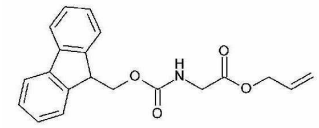
[0672] 유지 시간: 0.91분(분석 조건 SQDFA05)

[0673] 화합물 aa2-019, Fmoc-MeVal-Gly-OH의 합성



[0674]

[0675] 화합물 aa2-019-a, 2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세트산 프로프-2-엔일(Fmoc-Gly-OAl)의 합성



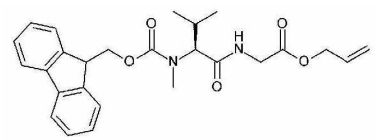
[0676]

[0677] Fmoc-Gly-OH(7.00g, 23.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-016-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-019-a를 무색 유상 물질로서 7.5g(수율 91%) 얻었다.

[0678] LCMS(ESI)m/z=338.2(M+H)$^+$

[0679] 유지 시간: 1.16분(분석 조건 SMDmethod_6)

[0680] 화합물 aa2-019-b, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]아세트산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-Gly-OAl)의 합성



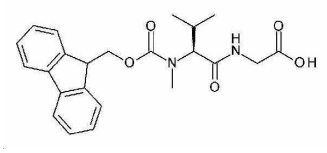
[0681]

[0682] 화합물 aa2-019-a(5.0g, 14.8mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(5.5g, 15.6mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-019-b를 무색 유상 물질로서 4.3g(수율 64%) 얻었다.

[0683] LCMS(ESI)m/z=451.5(M+H)$^+$

[0684] 유지 시간: 0.96분(분석 조건 SQDFA05)

[0685] 화합물 aa2-019, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]아세트산(Fmoc-MeVal-Gly-OH)의 합성

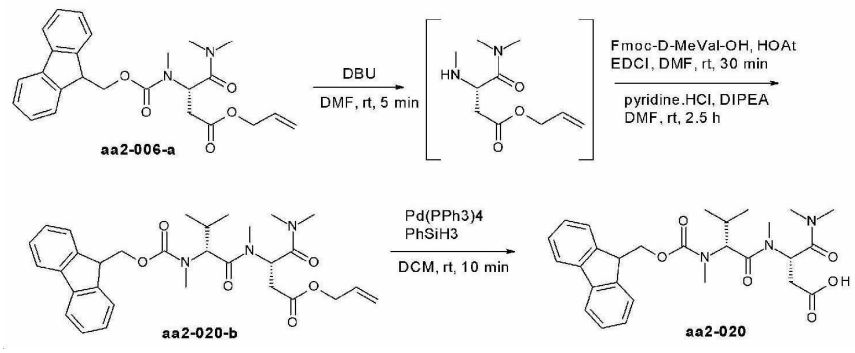
[0686] 

[0687] 화합물 aa2-019-b(1.47g, 3.27mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-019를 담갈색 무정형 결정으로서 1.31g(수율 98%) 얻었다.

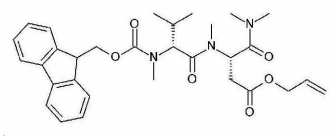
[0688] LCMS(ESI)m/z=411.4(M+H)$^+$

[0689] 유지 시간: 0.79분(분석 조건 SQDFA05)

[0690] 화합물 aa2-020, Fmoc-D-MeVal-MeAsp-NMe2의 합성

[0691] 

[0692] 화합물 aa2-020-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2R)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-D-MeVal-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성

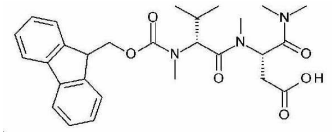
[0693] 

[0694] 화합물 aa2-006-a(5.00g, 11.5mmol), 및 Fmoc-D-MeVal-OH(4.08g, 11.5mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-020-b를 백색 고체로서 3.1g(수율 49%) 얻었다.

[0695] LCMS(ESI)m/z=550.5(M+H)$^+$

[0696] 유지 시간: 0.98분(분석 조건 SQDFA05)

[0697] 화합물 aa2-020, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2R)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-D-MeVal-MeAsp-NMe2)의 합성

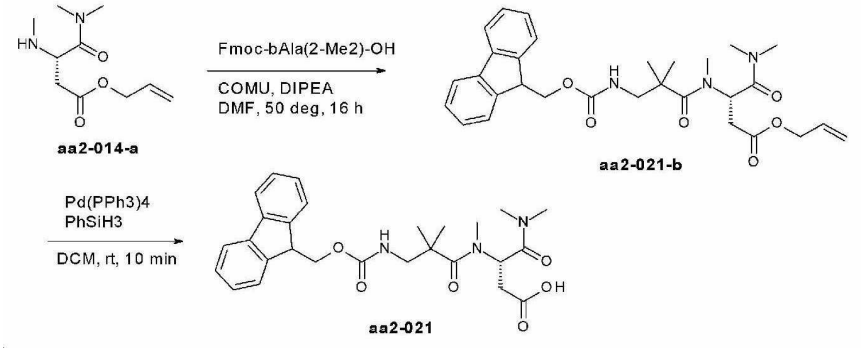
[0698] 

[0699] 화합물 aa2-020-b(1.37g, 2.50mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-020을 백색 무정형 결정으로서 1.20g(수율 94%) 얻었다.

[0700] LCMS(ESI)m/z=510.5(M+H)$^+$

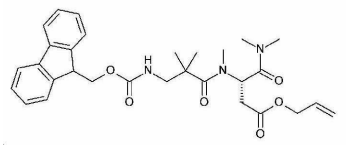
[0701] 유지 시간: 0.79분(분석 조건 SQDFA05)

[0702] 화합물 aa2-021, Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2의 합성



[0703]

[0704] 화합물 aa2-021-b, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



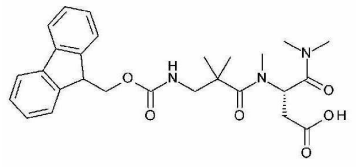
[0705]

[0706] 화합물 aa2-014-a(5.92g, 27.6mmol), 및 Fmoc-bAla(2-Me2)-OH)(8.6g, 25.3mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-014-b의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-021-b를 황색 고체로서 3.63g(수율 26%) 얻었다.

[0707] LCMS(ESI)m/z=536.6$(M+H)^+$

[0708] 유지 시간: 0.90분(분석 조건 SQDFA05)

[0709] 화합물 aa2-021, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2)의 합성



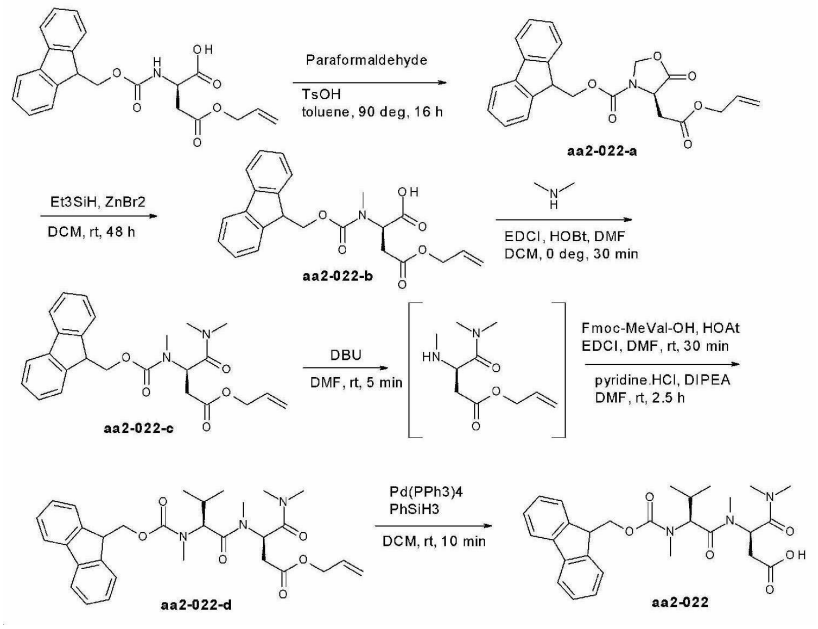
[0710]

[0711] 화합물 aa2-021-b(1.07g, 2.00mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-021을 담갈색 무정형 결정으로서 874mg(수율 88%) 얻었다.

[0712] LCMS(ESI)m/z=496.5$(M+H)^+$

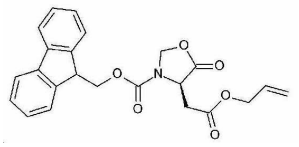
[0713] 유지 시간: 0.74분(분석 조건 SQDFA05)

[0714] 화합물 aa2-022, Fmoc-MeVal-D-MeAsp-NMe2의 합성



[0715]

[0716] 화합물 aa2-022-a, (4R)-5-옥소-4-(2-옥소-2-프로프-2-엔옥시에틸)-1,3-옥사졸리딘-3-카복실산 9H-플루오렌-9-일메틸의 합성



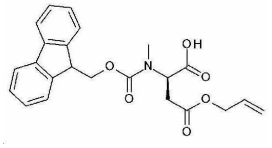
[0717]

[0718] 질소 기류하에서, 반응 용기에 Fmoc-D-Asp(OAl)-OH(20.0g, 50.6mmol), 파라폼알데하이드(4.56g, 152mmol), p-톨루엔설폰산(0.09g, 0.506mmol) 및 톨루엔(500mL)을 가하고, 반응액을 90℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 TBME에 용해시키고, 탄산 나트륨 수용액으로 세정 후, 유기상을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa2-022-a를 황색 유상 물질로서 20g(수율 90%) 얻었다.

[0719] LCMS(ESI)m/z=408.2(M+H)$^+$

[0720] 유지 시간: 1.05분(분석 조건 SMDmethod_5)

[0721] 화합물 aa2-022-b, (2R)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소-4-프로프-2-엔옥시뷰탄산(Fmoc-D-MeAsp(OAl)-OH)의 합성



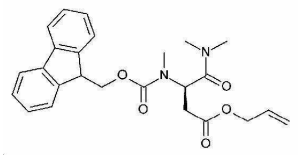
[0722]

[0723] 질소 기류하에서, 반응 용기에 화합물 aa2-022-a(20g, 49.1mmol), 트라이에틸실레인(11.4g, 98.2mmol), DCM(200mL) 및 브로민화 아연(11.1g, 49.1mmol)을 가하고, 반응액을 실온에서 48시간 교반한 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 탄산 칼륨 수용액에 용해시키고, 헥세인으로 2회 세정했다. 수상을 염산으로 pH 2로 한 후, 아세트산 에틸로 3회 추출하고, 유기상을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa2-022-b를 백색 고체로서 15g(수율 93%) 얻었다.

[0724] LCMS(ESI)m/z=410.2(M+H)$^+$

[0725] 유지 시간: 0.98분(분석 조건 SMDmethod_5)

[0726] 화합물 aa2-022-c, (3R)-4-(다이메틸아미노)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-D-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



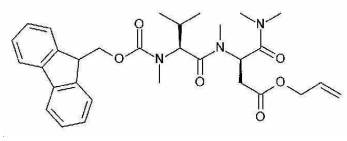
[0727]

[0728] 화합물 aa2-022-b(15.7g, 38.3mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-006-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-022-c를 황색 유상 물질로서 13g(수율 78%) 얻었다.

[0729] LCMS(ESI)m/z=437.2(M+H)$^+$

[0730] 유지 시간: 1.86분(분석 조건 SMDmethod_7)

[0731] 화합물 aa2-022-d, (3R)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-MeVal-D-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



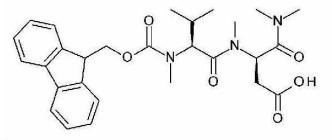
[0732]

[0733] 화합물 aa2-022-c(7.00g, 16.0mmol), 및 Fmoc-MeVal-OH(6.23g, 17.6mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-022-d를 백색 고체로서 3.34g(수율 35%) 얻었다.

[0734] LCMS(ESI)m/z=550.6(M+H)$^+$

[0735] 유지 시간: 0.97분(분석 조건 SQDFA05)

[0736] 화합물 aa2-022, (3R)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeVal-D-MeAsp-NMe2)의 합성



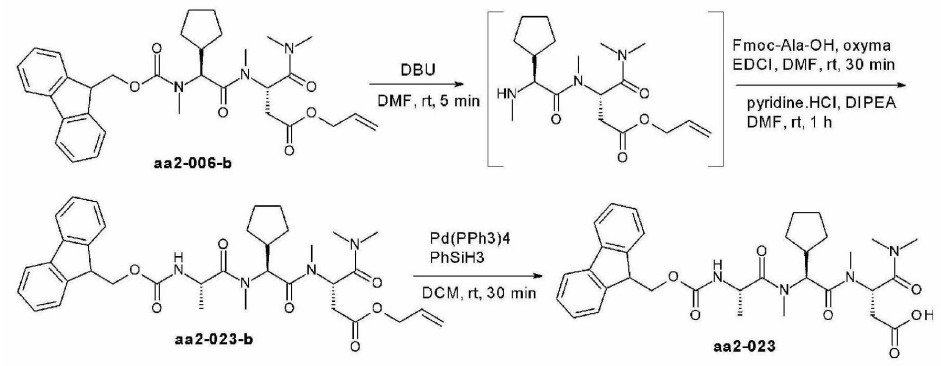
[0737]

[0738] 화합물 aa2-022-d(1.37g, 2.50mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-022를 백색 무정형 결정으로서 1.26g(수율 99%) 얻었다.

[0739] LCMS(ESI)m/z=510.5(M+H)$^+$

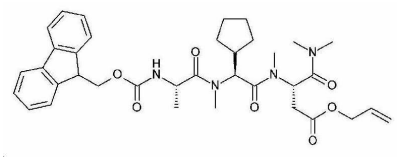
[0740] 유지 시간: 0.79분(분석 조건 SQDFA05)

[0741] 화합물 aa2-023, Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2의 합성



[0742]

[0743] 화합물 aa2-023-b, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산 프로프-2-엔일(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(OAl)-NMe2)의 합성



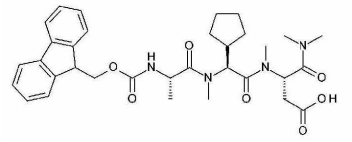
[0744]

[0745] 화합물 aa2-006-b(1.17g, 2.03mmol), 및 Fmoc-Ala-OH(601mg, 1.93mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-023-b를 황색 무정형 결정으로서 575mg(수율 44%) 얻었다.

[0746] LCMS(ESI)m/z=647.7(M+H)$^+$

[0747] 유지 시간: 0.98분(분석 조건 SQDFA05)

[0748] 화합물 aa2-023, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)의 합성



[0749]

[0750] 화합물 aa2-023-b(575mg, 0.889mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-023을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물을 DMSO에 용해시키고, 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(물/아세토나이트릴=85/15→20/80)로 정제하여, 화합물 aa2-023을 백색 고체로서 476mg(수율 88%) 얻었다.

[0751] LCMS(ESI)m/z=607.6(M+H)$^+$

[0752] 유지 시간: 0.83분(분석 조건 SQDFA05)

[0753] 실시예 1-3. Fmoc-아미노산의 합성

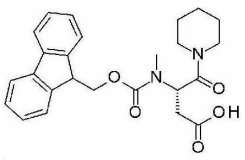
[0754] 표 4에 기재된 Fmoc-아미노산은 이하에 나타내는 스킴과 같이 합성했다.

표 4

화합물 번호	약칭
aa3-001	Fmoc-MeAsp-pip
aa3-002	Fmoc-MeAsp-NMe2
aa3-003	Fmoc-Asp-NMe2

[0755]

[0756] 화합물 aa3-001, (3S)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeAsp-pip)의 합성

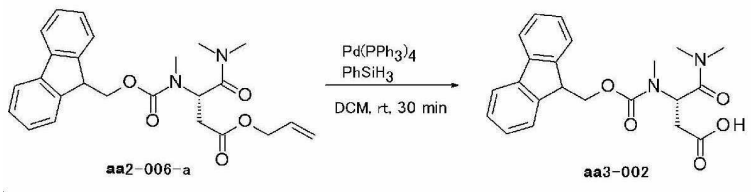


[0757]

[0758] 화합물 aa3-001은, WO2018/225864에 기재된 방법에 따라 합성했다.

[0759] 화합물 aa3-002, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-

MeAsp-NMe2)의 합성

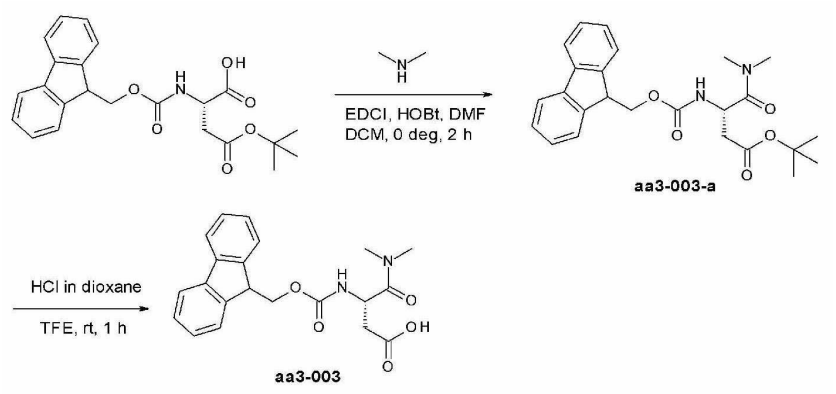
[0760] 

[0761] 화합물 aa2-006-a(32.0g, 73.3mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa3-002를 담갈색 무정형 결정으로서 25.1g(수율 86%) 얻었다.

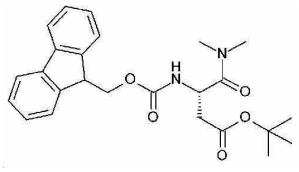
[0762] LCMS(ESI)m/z=397.2(M+H)$^+$

[0763] 유지 시간: 0.68분(분석 조건 SQDFA05)

[0764] 화합물 aa3-003, Fmoc-Asp-NMe2의 합성

[0765] 

[0766] 화합물 aa3-003-a, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-옥소뷰탄산-2-메틸프로판-2-일(Fmoc-Asp(OtBu)-NMe2)의 합성

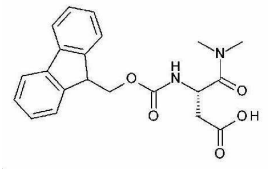
[0767] 

[0768] 상업적 공급업자로부터 구입한 Fmoc-Asp(OtBu)-OH(25.0g, 60.8mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-006-a의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa3-003-a를 조생성물로서 29.8g 얻었다.

[0769] LCMS(ESI)m/z=461.3(M+Na)$^+$

[0770] 유지 시간: 0.88분(분석 조건 SQDFA05)

[0771] 화합물 aa3-003, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-Asp-NMe2)의 합성

[0772] 

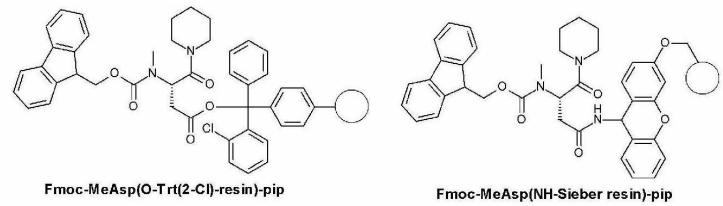
[0773] 반응 용기에 화합물 aa3-003-a의 조생성물(29.8g), TFE(270mL)를 가하고, 이어서 4mol/L 염산 다이옥세인 용액(15.2mL, 60.8mmol)을 적하한 후, 반응액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 TBME(500mL)로 희석한 후, 5% 탄산 나트륨 수용액(600mL)으로 추출했다. 얻어진 수층에 85% 인산 수용액(40~50mL)을 가하여 pH 2~3 부근까지 산성으로 하고, 수층을 TBME(400mL)로 추출했다. 얻어진 유기층을 10% 염화 나트륨 수용액(400mL), 물

(400mL)로 세정 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 건조재를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 화합물 aa3-003을 21.4g(수율 92%) 얻었다.

[0774] LCMS(ESI)m/z=383.2(M+H)$^+$

[0775] 유지 시간: 0.66분(분석 조건 SQDFA05)

[0776] 실시예 1-4. 아미노산, 및 펩타이드 담지 레진의 합성



[0777]

[0778] 본 명세서에서는, 폴리머나 레진과 화합물이 결합한 경우, 폴리머나 레진 부위를 ○로 표기하는 경우가 있다. 또한, 레진 부위의 반응점을 명확하게 할 목적으로, ○에 접속시켜 반응 부위의 화학 구조를 표기시키는 경우가 있다. 예를 들면, 상기의 구조 Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip에서는, 레진의 2-클로로트라이틸기가 MeAsp의 측쇄 카복실산과 에스터 결합을 개재시켜 결합하고 있고, Fmoc-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip에서는, 레진의 9H-잔텐-9-아미노기가 MeAsp의 측쇄 카복실산과 아마이드 결합을 개재시켜 결합하고 있다. 한편, pip란 피페리딘을 의미하고 상기의 구조에서는 C 말단의 카복실산기가 피페리딘과 아마이드 결합을 형성하고 있다. 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25~1.69mmol/g, 100-200mesh, 1% DVB)은 와타나베 화학 공업 주식회사 및 SUNRESIN사로부터, Fmoc-NH-Sieber 레진(0.69mmol/g, 100-200mesh, 1% DVB)은 Novabiochem사로부터 구입했다.

[0779] 표 5에 기재된 Fmoc-아미노산 혹은 펩타이드 담지 레진은, 이하에 나타내는 스킴과 같이 합성했다.

표 5

화합물 번호	약칭
aa2-001-resin	Fmoc-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa2-002-resin	Fmoc-MeIle-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa2-003-resin	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa2-004-resin	Fmoc-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa2-005-resin	Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa2-006-resin	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-007-resin	Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-008-resin	Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-009-resin	Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-010-resin	Fmoc-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-011-resin	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor
aa2-012-resin	Fmoc-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-013-resin	Fmoc-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-014-resin	Fmoc-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-015-resin	Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-016-resin	Fmoc-MeLeu-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-017-resin	Fmoc-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-018-resin	Fmoc-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-019-resin	Fmoc-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-020-resin	Fmoc-D-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-021-resin	Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-022-resin	Fmoc-MeVal-D-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-023-resin	Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa2-024-resin	Fmoc-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-025-resin	Fmoc-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-026-resin	Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-027-resin	Fmoc-Ala-Ala-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-028-resin	Fmoc-Phe-Gly-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-029-resin	Fmoc-Asn(Trt)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-030-resin	Fmoc-Gly-Val-O-Trt(2-Cl)resin
aa2-031-resin	Fmoc-Ser(tBu)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin

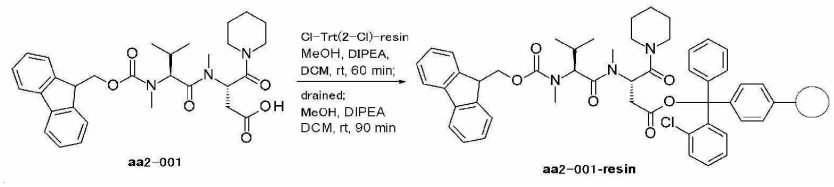
[0780]

aa2-032-resin	Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
aa3-001-resin	Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
aa3-002-resin	Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa3-003-resin	Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
aa4-001-resin	Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
aa4-002-resin	Fmoc-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin
aa4-003-resin	Fmoc-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin
aa4-004-resin	Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
aa4-005-resin	Fmoc-Aib-O-Trt(2-Cl)resin
aa4-006-resin	Fmoc-Gly-O-Trt(2-Cl)resin
aa5-001-resin	Fmoc-MeVal-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip

[0781]

[0782] 화합물 aa2-001-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아

미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성



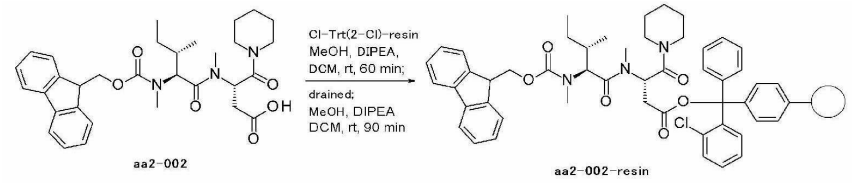
[0783]

[0784] 필터 부착된 반응 용기에 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.10g, 3.87mmol)과 DCM(21.7mL)을 넣고, 실온에서 45분간 진탕했다. 질소압을 걸어 DCM을 제거한 후, 화합물 aa2-001(1.06g, 1.94mmol), 메탄올(0.627mL, 15.5mmol) 및 DIPEA(1.62mL, 9.29mmol)에 DCM을 가하여 합계 21.7mL로 조제한 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 60분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, 메탄올(4.39mL, 108mmol) 및 DIPEA(1.62mL, 9.29mmol)에 DCM을 가하여 합계 21.7mL로 조제한 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 90분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, DCM(21.7mL)을 넣고 5분간 진탕한 후에 질소압을 걸어 반응액을 제거했다. 이 DCM을 이용한 레진의 세정 조작을 5회 반복하고, 얻어진 레진을 감압하에서 하룻밤 건조시켜, aa2-001-resin을 3.58g 얻었다.

[0785] Fmoc 정량법

[0786] 담지량의 확인을 위해, 얻어진 aa2-001-resin(11.94mg)을 반응 용기에 넣고, DMF(4.0mL)를 가하고, 실온에서 30분간 진탕했다. 그 후, DBU(40μL)를 가하고 30℃에서 15분간 진탕했다. 그 후, 반응 혼합액이 10.0mL가 되도록 DMF를 가하고, 그 용액 80μL를 DMF(920μL)로 희석했다. 얻어진 희석 용액을 LC/MS로 분석하고(injection volume: 5μL), 다이벤조풀벤의 UVarea값(294nm: 4211.62, 304nm: 3791.08)으로부터, aa2-001-resin의 담지량을 0.363mmol/g으로 산출했다. (농도 기지의 Fmoc-Gly-OH(상업적 공급업자로부터 구입)와 DBU의 혼합 용액을 표준 물질로 하여 측정일마다 파장 294nm와 304nm에 있어서의 다이벤조풀벤의 UVarea값을 토대로 작성한 검량선을 이용하여, 각각의 파장에서 산출된 담지량의 평균치를 레진의 담지량으로 했다.)

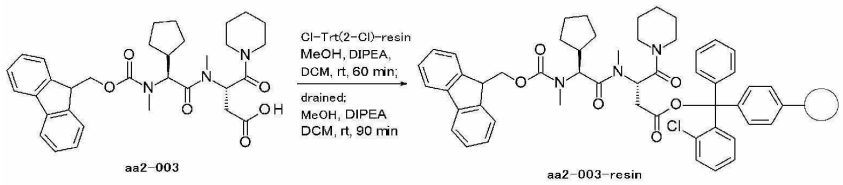
[0787] 화합물 aa2-002-resin, (3S)-3-[[(2S,3S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeIle-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성



[0788]

[0789] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.98g, 3.72mmol)과 화합물 aa2-002(1.05g, 1.86mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-002-resin을 3.54g 얻었다. 건조 레진(10.47mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.326mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3648.96, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3280.91)

[0790] 화합물 aa2-003-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

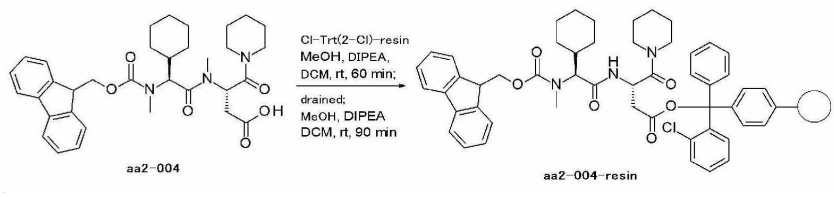


[0791]

[0792] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.11g, 3.88mmol)과 화합물 aa2-003(1.12g, 1.94mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-003-resin을 3.73g 얻었다. 건조 레진(11.34mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.362mmol/g이었다. (294nm에 있어서의

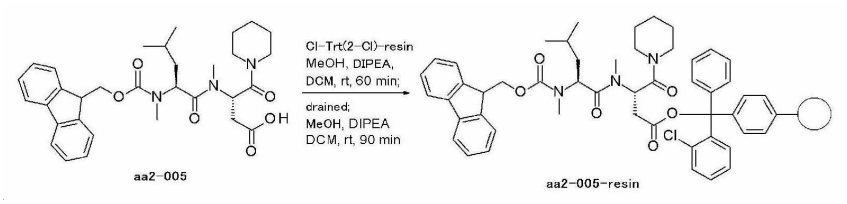
UVarea값: 3979.93, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3588.46)

[0793] 화합물 aa2-004-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

[0794] 

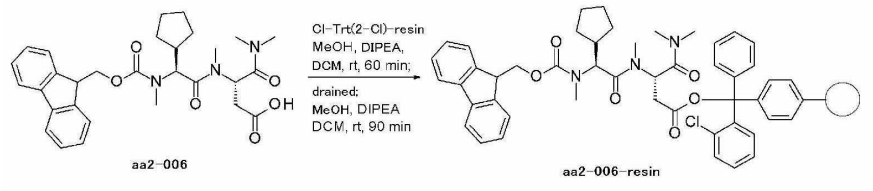
[0795] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.57g, 3.22mmol)과 화합물 aa2-004(0.949g, 1.61mmol)를 출발원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-004-resin을 3.07g 얻었다. 건조 레진(10.09mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.347mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3412.72, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3069.21)

[0796] 화합물 aa2-005-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

[0797] 

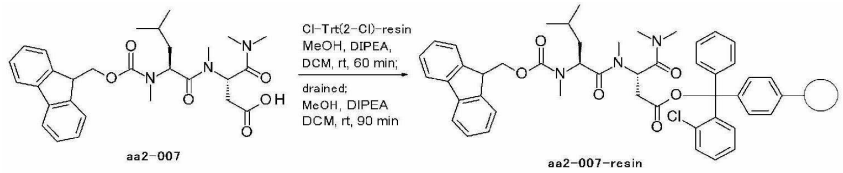
[0798] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.09g, 3.86mmol)과 화합물 aa2-005(1.09g, 1.93mmol)를 출발원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-005-resin을 3.57g 얻었다. 건조 레진(10.42mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.355mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3592.54, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3232.59)

[0799] 화합물 aa2-006-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0800] 

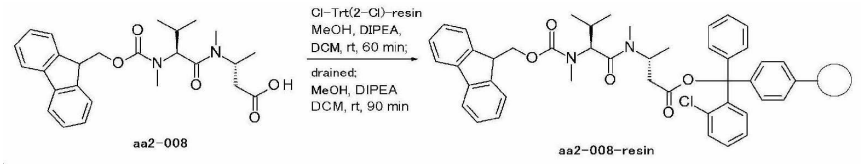
[0801] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.35g, 2.94mmol)과 화합물 aa2-006(0.786g, 1.47mmol)을 출발원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-006-resin을 2,72g 얻었다. 건조 레진(11.77mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.345mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3965.86, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3566.11)

[0802] 화합물 aa2-007-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0803] 

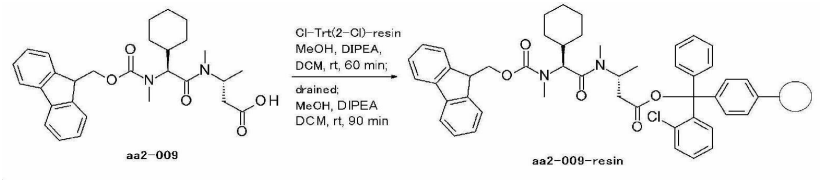
[0804] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.04g, 3.80mmol)과 화합물 aa2-007(0.995g, 1.90mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-007-resin을 3.51g 얻었다. 건조 레진(10.88mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.384mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4057.77, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3645.68)

[0805] 화합물 aa2-008-resin, (3R)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0806] 

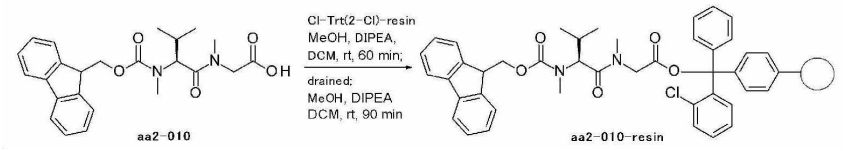
[0807] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.15g, 2.68mmol)과 화합물 aa2-008(0.607g, 1.34mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-008-resin을 2.47g 얻었다. 건조 레진(11.13mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.415mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4513.80, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4054.24)

[0808] 화합물 aa2-009-resin, (3R)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0809] 

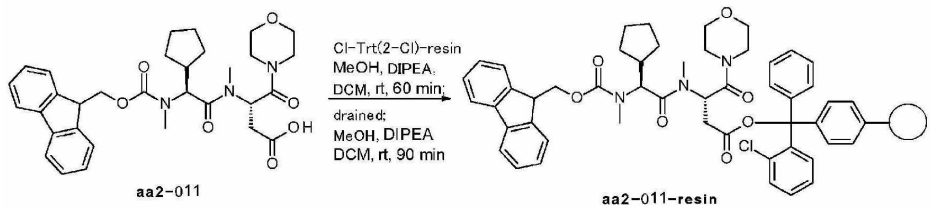
[0810] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.62g, 2.03mmol)과 화합물 aa2-009(0.500g, 1.02mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-009-resin을 1.91g 얻었다. 건조 레진(12.74mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.397mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4946.37, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4444.88)

[0811] 화합물 aa2-010-resin, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0812] 

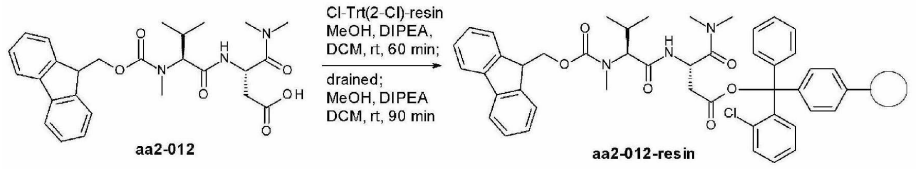
[0813] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.17g, 3.96mmol)과 화합물 aa2-010(0.841g, 1.98mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-010-resin을 3.49g 얻었다. 건조 레진(11.25mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.374mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4080.46, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3686.94)

[0814] 화합물 aa2-011-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세틸]-메틸-아미노]-4-모폴리노-4-옥소-뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-(O-Trt(2-Cl)resin)-mor)의 합성

[0815] 

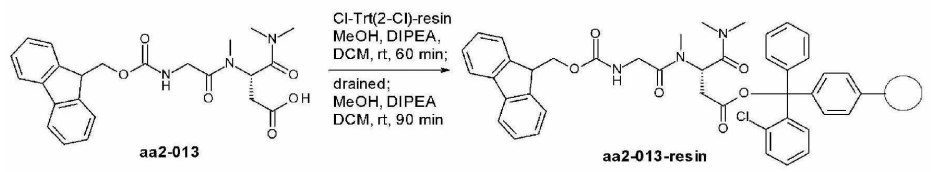
[0816] 필터 부착된 반응 용기(400mL)에 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.36mmol/g, 20.5g, 15.07mmol)과 DCM(140mL)을 넣고, 실온에서 1시간 정치했다. 질소압을 걸어 DCM을 제거한 후, 화합물 aa2-011(9.50g, 16.45mmol), 메탄올(5.32mL, 132mmol) 및 DIPEA(13.8mL, 79mmol)의 DCM(140mL) 용액을 반응 용기에 첨가하고, 25℃, 60rpm에서 60분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, 메탄올(20ml, 493mmol) 및 DIPEA(13.8mL, 79mmol)의 DCM(140mL) 용액을 반응 용기에 첨가하고, 25℃, 60rpm에서 60분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, DCM(140mL)을 넣고 혼합 후에 질소압을 걸어 배출했다. 이 DCM을 이용한 레진의 세정 조작을 합계 5회 반복하고, 얻어진 레진을 감압하에서 하루 건조하여, 화합물 aa2-011-resin을 26.89g 얻었다. 레진 상의 아미노산의 담지량의 산출은 이하와 같이 실시했다. 얻어진 화합물 화합물 aa2-011-resin(10mg)을 반응 용기에 넣고, DMF(2mL)를 가하고, 실온에서 1시간 정치했다. 그 후, DBU(40μL)를 가하고 25℃에서 30분간 진탕했다. 그 후, 반응 혼합액에 DMF(8mL)를 가하고, 그 용액 1ml를 DMF(11.5mL)로 희석했다. 얻어진 희석 용액의 흡광도(294nm)를 측정하여(Shimadzu, UV-1600PC(셀 길이 1.0cm)를 이용하여 측정), 화합물 화합물 aa2-011-resin의 담지량을 0.415mmol/g으로 산출했다.

[0817] 화합물 aa2-012-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0818] 

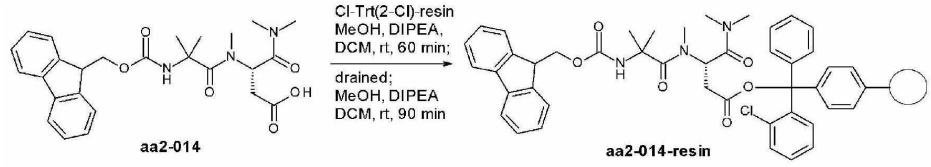
[0819] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.28g, 4.10mmol)과 화합물 aa2-012(1.02g, 2.05mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-012-resin을 3.73g 얻었다. 건조 레진(12.55mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.373mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 5042.25, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4531.21)

[0820] 화합물 aa2-013-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세틸]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0821] 

[0822] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.57g, 4.46mmol)과 화합물 aa2-013(1.01g, 2.23mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-013-resin을 3.98g 얻었다. 건조 레진(12.33mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.386mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 5134.21, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4593.14)

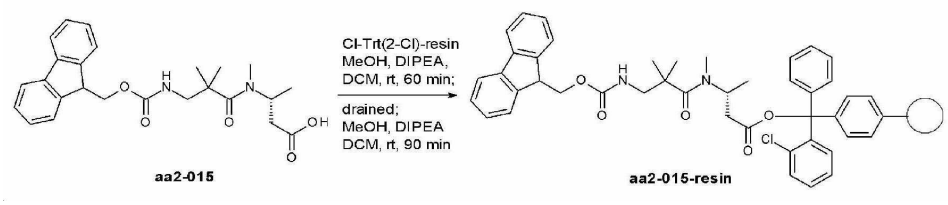
[0823] 화합물 aa2-014-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2-메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0824] 

[0825] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.46g, 4.32mmol)과 화합물 aa2-014(1.04g, 2.16mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-014-resin을 3.96g 얻었다. 건조 레진(10.22mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.413mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4205.24, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3774.43)

[0826] 화합물 aa2-015-resin,

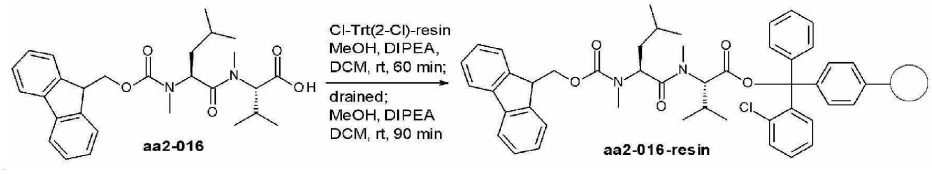
(3R)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0827]

[0828] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.02g, 1.28mmol)과 화합물 aa2-015(281mg, 0.640mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-015-resin을 1.14g 얻었다. 건조 레진(10.46mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.443mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4615.90, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4143.20)

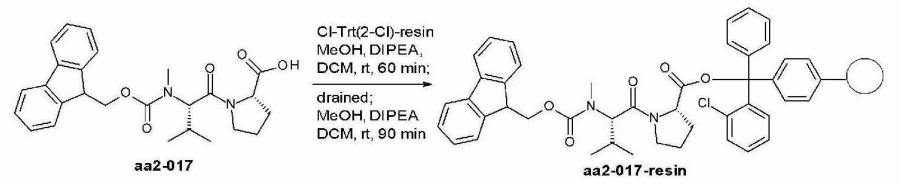
[0829] 화합물 aa2-016-resin, (2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeLeu-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0830]

[0831] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 617mg, 0.771mmol)과 화합물 aa2-016(185mg, 0.386mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-016-resin을 663mg 얻었다. 건조 레진(12.18mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.348mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4325.21, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3876.60)

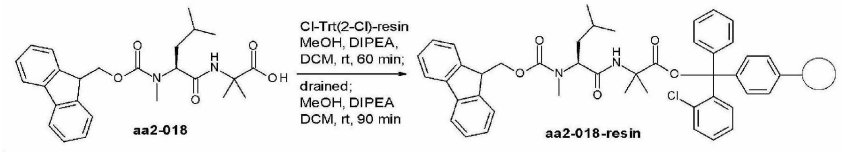
[0832] 화합물 aa2-017-resin, (2S)-1-[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0833]

[0834] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 4.79g, 5.99mmol)과 화합물 aa2-017(1.35g, 3.00mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-017-resin을 5.40g 얻었다. 건조 레진(10.38mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.364mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3850.10, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3472.31)

[0835] 화합물 aa2-018-resin, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로판산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

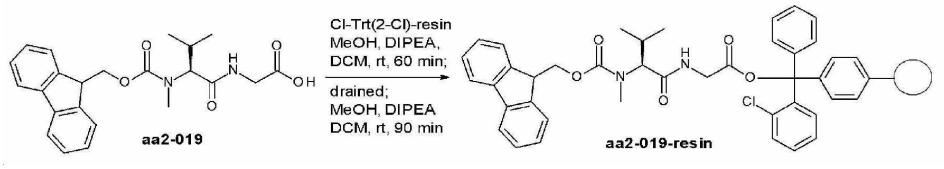


[0836]

[0837] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.15g, 2.69mmol)과 화합물 aa2-018(608mg, 1.34mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-018-resin을 2.29g 얻었다. 건조 레진(9.61mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.300mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2934.11, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2651.64)

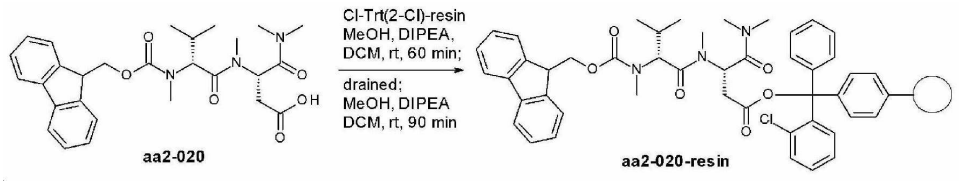
[0838] 화합물 aa2-019-resin, 2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]아세트

산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0839] 

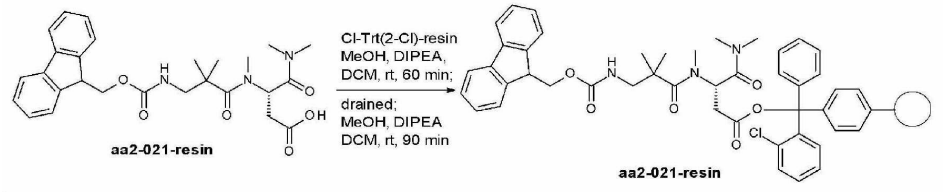
[0840] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 5.11g, 6.38mmol)과 화합물 aa2-019(1.31g, 3.19mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-019-resin을 5.46g 얻었다. 건조 레진(10.73mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.303mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3312.44, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2987.09)

[0841] 화합물 aa2-020-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2R)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-D-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0842] 

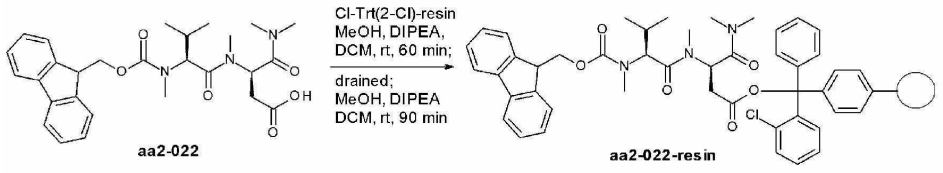
[0843] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.77g, 4.71mmol)과 화합물 aa2-020(1.20g, 2.36mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-020-resin을 4.47g 얻었다. 건조 레진(11.75mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.396mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4635.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4167.33)

[0844] 화합물 aa2-021-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0845] 

[0846] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.82g, 3.53mmol)과 화합물 aa2-021(874mg, 1.76mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-021-resin을 3.24g 얻었다. 건조 레진(9.82mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.407mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3979.96, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3574.96)

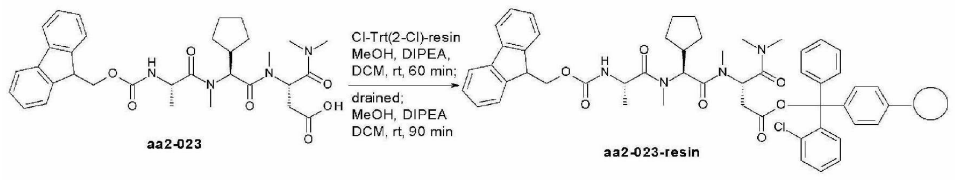
[0847] 화합물 aa2-022-resin, (3R)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-D-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[0848] 

[0849] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.97g, 4.96mmol)과 화합물 aa2-022(1.26g, 2.48mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-022-resin을 4.75g 얻었다. 건조 레진(10.79mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.396mmol/g이었다. (294nm에 있어서의

UVarea값: 4264.54, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3819.26)

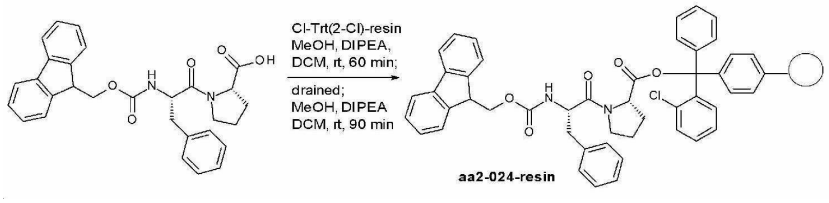
[0850] 화합물 aa2-023-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[0851]

[0852] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 700mg, 0.875mmol)과 화합물 aa2-023(265mg, 0.437mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-023-resin을 801mg 얻었다. 건조 레진(9.35mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.378mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3477.62, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3130.63)

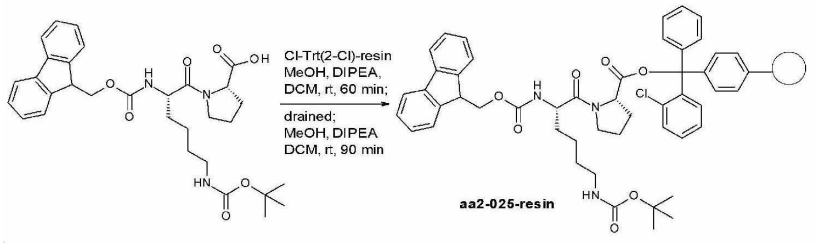
[0853] 화합물 aa2-024-resin, (2S)-1-[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0854]

[0855] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Phe-Pro-OH(339mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-024-resin을 1.23g 얻었다. 건조 레진(9.62mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.383mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3782.71, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3403.88)

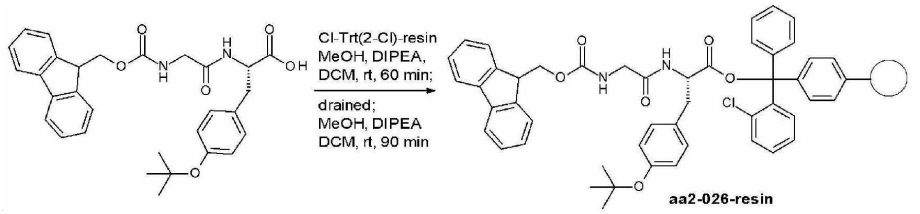
[0856] 화합물 aa2-025-resin, (2S)-1-[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]헥사노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0857]

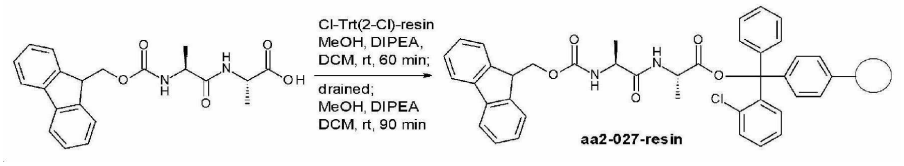
[0858] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Lys(Boc)-Pro-OH(396mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-025-resin을 1.24g 얻었다. 건조 레진(11.50mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.339mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4200.46, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3772.96)

[0859] 화합물 aa2-026-resin, (2S)-2-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세틸]아미노]-3-[4-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]페닐]프로판산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0860] 

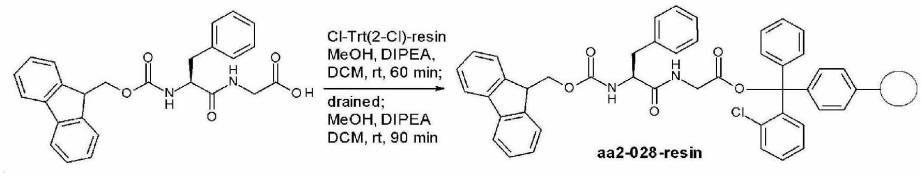
[0861] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-OH(362mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-026-resin을 1.15g 얻었다. 건조 레진(9.88mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.244mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2478.91, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2222.03)

[0862] 화합물 aa2-027-resin, (2S)-2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)프로파노일]아미노]프로판산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ala-Ala-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0863] 

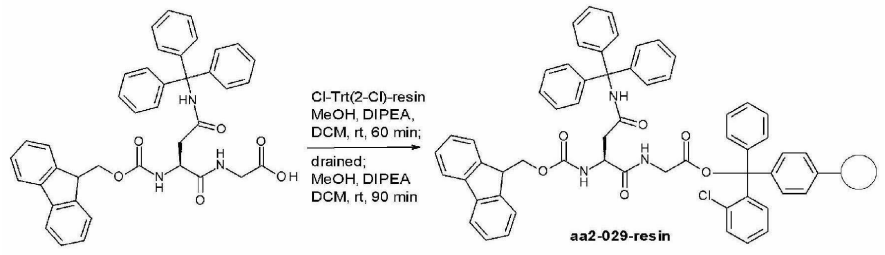
[0864] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.28g, 1.60mmol)과 Fmoc-Ala-Ala-OH(306mg, 0.800mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-027-resin을 1.39g 얻었다. 건조 레진(9.69mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.334mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3496.53, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3128.64)

[0865] 화합물 aa2-028-resin, 2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노일]아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Phe-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0866] 

[0867] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.28g, 1.60mmol)과 Fmoc-Phe-Gly-OH(356mg, 0.800mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-028-resin을 1.36g 얻었다. 건조 레진(10.12mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.248mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2703.55, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2442.89)

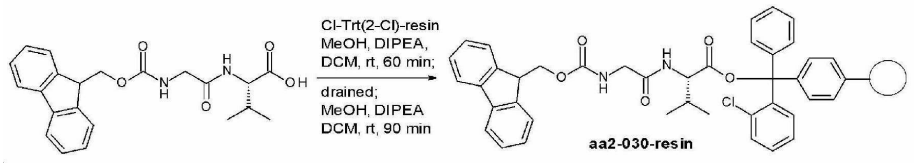
[0868] 화합물 aa2-029-resin, 2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-옥소-4-(트라이틸아미노)뷰타노일]아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Asn(Trt)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0869] 

[0870] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Asn(Trt)-Gly-OH(458mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-029-resin을 1.15g 얻었다. 건조 레진(9.67mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.259mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2698.79, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2427.13)

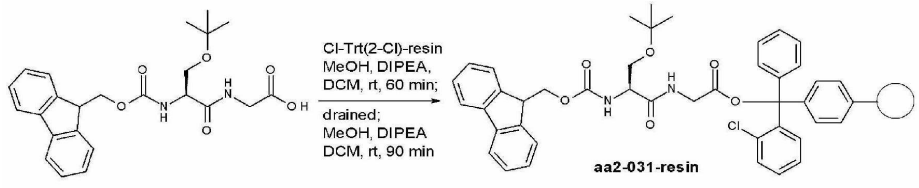
[0871] 화합물 aa2-030-resin, (2S)-2-[[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세틸]아미노]-3-메틸뷰탄산-2-클로

로트라이틸 레진(Fmoc-Gly-Val-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0872] 

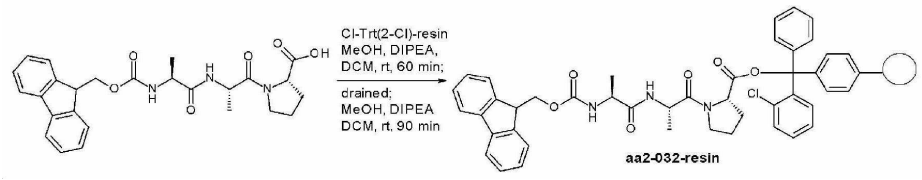
[0873] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.28g, 1.60mmol)과 Fmoc-Gly-Val-OH(317mg, 0.800mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-030-resin을 1.38g 얻었다. 건조 레진(10.06mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.278mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3013.51, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2712.54)

[0874] 화합물 aa2-031-resin, 2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]프로파노일]아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ser(tBu)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0875] 

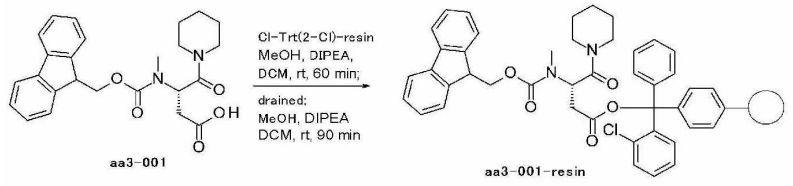
[0876] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Ser(tBu)-Gly-OH(308mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-031-resin을 1.10g 얻었다. 건조 레진(10.35mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.258mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2884.14, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2584.43)

[0877] 화합물 aa2-032-resin, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0878] 

[0879] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 1.12g, 1.40mmol)과 Fmoc-Ala-Ala-Pro-OH(336mg, 0.700mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa2-032-resin을 1.24g 얻었다. 건조 레진(11.15mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.393mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4495.05, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4047.48)

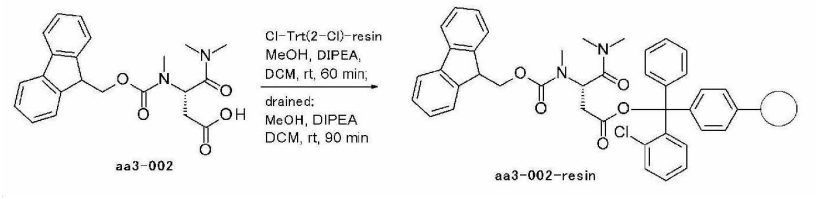
[0880] 화합물 aa3-001-resin, (3S)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

[0881] 

[0882] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.44mmol/g, 44.5g, 64.1mmol)과 화합물 aa3-001(14.0g, 32.1mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa3-001-resin을 52.7g 얻었다. 건조 레진(11.29mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.455mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 5277.47, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4746.13)

[0883] 화합물 aa3-002-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소뷰탄산-

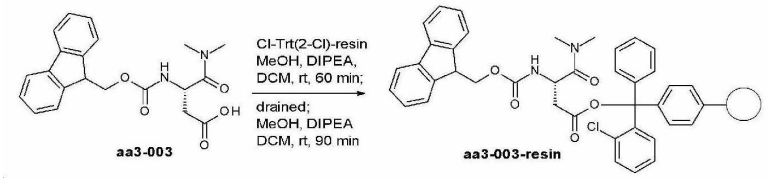
2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[0884]

[0885] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.60mmol/g, 8.83g, 14.1mmol)과 화합물 aa3-002(2.80g, 7.06mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa3-002-resin을 10.4g 얻었다. 건조 레진(11.04mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.442mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4990.63, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4516.89)

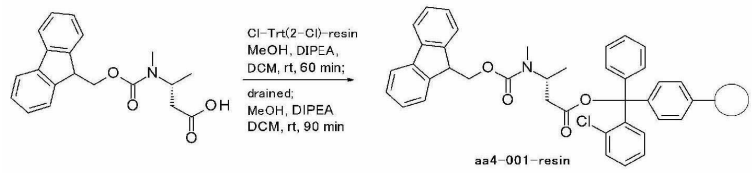
[0886] 화합물 aa3-003-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[0887]

[0888] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.44mmol/g, 39.0g, 56.2mmol)과 화합물 aa3-003(10.7g, 28.0mmol)을 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa3-003-resin을 45.0g 얻었다. 건조 레진(10.48mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.469mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4929.82, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4428.76)

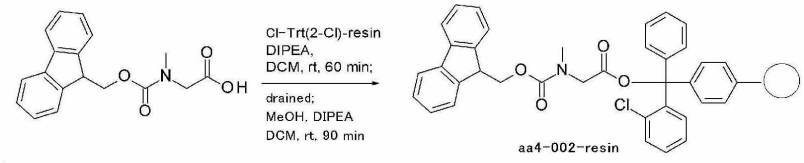
[0889] 화합물 aa4-001-resin, (3R)-3-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[0890]

[0891] 필터 부착된 반응 용기에 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.60mmol/g, 25.0g, 40.0mmol)과 DCM(125mL)을 넣고, 실온에서 20분간 진탕했다. 질소압을 걸어 DCM을 제거한 후, Fmoc-D-3-MeAbu-OH(3.60g, 10.6mmol), 메탄올(0.859mL, 21.2mmol) 및 DIPEA(12.3mL, 70.7mmol)에 DCM을 가하여 합계 145mL로 조제한 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 30분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, 메탄올(12.5mL, 143mmol) 및 DIPEA(12.5mL, 71.8mmol)에 DCM을 가하여 합계 250mL로 조제한 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 90분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, DCM(180mL)을 넣고 5분간 진탕한 후에 질소압을 걸어 반응액을 제거했다. 이 DCM을 이용한 레진의 세정 조작을 3회 반복하고, 얻어진 레진을 감압하에서 하룻밤 건조시켜, aa4-001-resin을 28.3g 얻었다. 건조 레진(10.36mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.369mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3920.38, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3530.84)

[0892] 화합물 aa4-002-resin, 2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

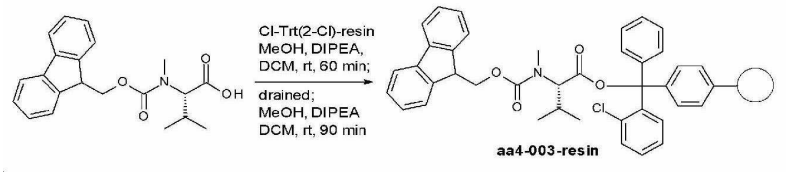


[0893]

[0894] 필터 부착된 반응 용기에 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.60mmol/g, 12.3g, 19.7mmol)과 DCM(125mL)을 넣

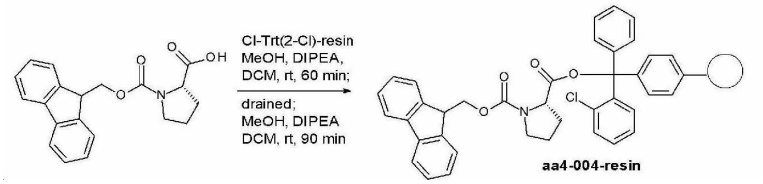
고, 실온에서 20분간 진탕했다. 질소압을 걸어 DCM을 제거한 후, Fmoc-MeGly-OH(3.07g, 9.87mmol), DIPEA(8.25mL, 47.4mmol), 및 DCM(110mL)의 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 60분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, 메탄올(12.8mL, 316mmol), DIPEA(8.25mL, 47.4mmol), 및 DCM(110mL)의 혼합액을 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 90분간 진탕했다. 질소압을 걸어 반응액을 제거한 후, DCM(180mL)을 넣고 5분간 진탕한 후에 질소압을 걸어 반응액을 제거했다. 이 DCM을 이용한 레진의 세정 조작을 2회 반복하고, 얻어진 레진을 감압하에서 하룻밤 건조시켜, 화합물 aa4-002-resin을 22.2g 얻었다. 건조 레진(10.00mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.573mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 5879.66, 304nm에 있어서의 UVarea값: 5289.40)

[0895] 화합물 aa4-003-resin, (2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-3-메틸뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0896] 

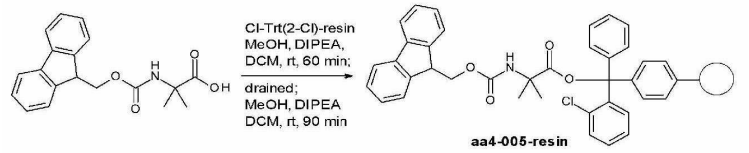
[0897] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.03g, 3.79mmol)과 Fmoc-MeVal-OH(669mg, 1.89mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa4-003-resin을 3.37g 얻었다. 건조 레진(10.21mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.436mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4751.39, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4274.97)

[0898] 화합물 aa4-004-resin, (2S)-피롤리딘-1,2-다이카복실산 1-O-(9H-플루오렌-9-일메틸) 2-O-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0899] 

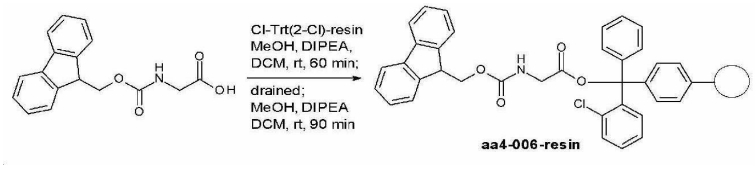
[0900] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.69mmol/g, 25.0g, 42.3mmol)과 Fmoc-Pro-OH(7.13mg, 21.1mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa4-004-resin을 28.8g 얻었다. 건조 레진(10.87mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.432mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4714.30, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4225.61)

[0901] 화합물 aa4-005-resin, 2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-2-메틸프로판산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0902] 

[0903] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 3.15g, 3.93mmol)과 Fmoc-Aib-OH(640mg, 1.97mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa4-005-resin을 3.41g 얻었다. 건조 레진(10.43mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.390mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4336.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3918.58)

[0904] 화합물 aa4-006-resin, 2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[0905] 

[0906] 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.25mmol/g, 2.40g, 3.00mmol)과 Fmoc-Gly-OH(446mg, 1.50mmol)를 출발 원료로 하고, 화합물 aa2-001-resin의 합성과 마찬가지의 수법으로, 화합물 aa4-006-resin을 2.39g 얻었다. 건조 레진(10.06mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.250mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2563.25, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2311.09)

[0907] 화합물 aa5-001-resin, N-[(2S)-1-[[(2S)-4-[(Sieber 레진)아미노]-1,4-다이옥소-1-피페리딘-1-일뷰탄-2-일]-메틸아미노]-3-메틸-1-옥소뷰탄-2-일]-N-메틸카밤산 9H-플루오렌-9-일메틸(Fmoc-MeVal-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip)의 합성

[0908] 

[0909] Fmoc-NH-Sieber 레진(0.69mmol/g, 600mg, 0.414mmol)을 필터(프릿) 부착된 고상 반응 용기에 넣고, DCM(7.2mL)을 가하고 30분간 정치함으로써 레진의 팽윤을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 레진을 포함하는 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2%v/v, 4.2mL)을 첨가하고, 실온에서 4.5분간 반응시켜 Fmoc기의 제거 반응을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 거기에 DMF(4.2mL)를 가하고, 5분 정치 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 레진의 세정 공정을 추가로 3회 반복했다. 계속해서, 화합물 aa2-001(594mg, 1.08mmol)과 HOAt(92mg, 0.676mmol)의 NMP 용액(1.80mL), 및 DIC(192mg, 1.52mmol)의 DMF 용액(2.16mL)을 혼합한 후에 레진에 첨가하고, 고상 반응 용기를 40℃로 가온하고, 2.5시간 반응시킴으로써 축합 반응을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이어서 레진을 DMF(4.2mL)로 4회 세정 후, DCM(4.2mL)으로 5회 세정하고, 얻어진 레진을 감압하에서 하룻밤 건조시켜, 화합물 aa5-001-resin을 688mg 얻었다. 건조 레진(11.46mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.538mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 6072.34, 304nm에 있어서의 UVarea값: 5457.70)

[0910] 실시예 2. 고상에서의 펩타이드 합성에 있어서, 다이펩타이드를 담지한 경우와 아미노산 단체(單體)를 담지한 경우의 펩타이드의 회수율과 순도의 비교 실험

[0911] 본 실시예에서는 Fmoc-AA3-AA2-AA1-resin으로 표시되는 트라이펩타이드를, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응에 의해, 이하의 3조건에서 합성했을 때의 회수율, 순도의 비교에 대하여 기재한다.

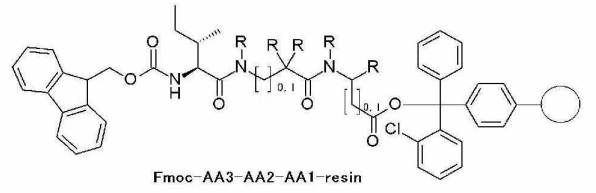
[0912] 

표 6

[0913]

	원료	AA2의 신장 조건	AA3의 신장 조건
조건 1	Fmoc-AA2-AA1-resin	—	HOAt, 40℃, 2.5시간
조건 2	Fmoc-AA1-resin	HOAt, 40℃, 2.5시간	HOAt, 40℃, 2.5시간
조건 3	Fmoc-AA1-resin	oxyma, 50℃, 10시간	HOAt, 40℃, 2.5시간

표 7

화합물 번호	약칭
pd2-001-resin	Fmoc-Ile-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
pd2-002-resin	Fmoc-Ile-MeIle-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
pd2-003-resin	Fmoc-Ile-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
pd2-004-resin	Fmoc-Ile-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
pd2-005-resin	Fmoc-Ile-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip
pd2-006-resin	Fmoc-Ile-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
pd2-007-resin	Fmoc-Ile-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
pd2-008-resin	Fmoc-Ile-MeVal-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-009-resin	Fmoc-Ile-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-010-resin	Fmoc-Ile-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-011-resin	Fmoc-Ile-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
pd2-012-resin	Fmoc-Ile-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
pd2-013-resin	Fmoc-Ile-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2
pd2-014-resin	Fmoc-Ile-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-015-resin	Fmoc-Ile-MeLeu-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-016-resin	Fmoc-Ile-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-017-resin	Fmoc-Ile-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-018-resin	Fmoc-Ile-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-019-resin	Fmoc-Ile-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin
pd2-020-resin	Fmoc-Ile-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin

[0914]

[0915] 본 실시예 중에서 기재하는 고상 반응에 의한 펩타이드 합성은, 펩타이드 합성기(Multipep RS; Intavis사제)를 이용하여, Fmoc법에 의해 행했다. 조작의 상세한 수순에 대해서는 합성기에 부속된 매뉴얼에 따랐다.

[0916] 실시예 2에 있어서의 상세한 합성 조건은 이하의 합성법 1에 나타냈다.

[0917] 합성법 1

[0918] 목적으로 하는 펩타이드를 구성하는 Fmoc 보호 아미노산(0.6mol/L)과 카복실산의 활성화제로서 HOAt 혹은 oxyma(0.375mol/L)를 NMP에 용해시켜 용액 1을 조제했다. Fmoc 보호 아미노산이 난용인 경우, 20~30%(v/v)가 되도록 DMSO를 첨가하여 용액 1을 조제했다. 또한, DIC가 10%(v/v)가 되도록 DMF와 혼합하여, 용액 2를 조제했다. 실시예 1-4에서 조제한 Fmoc 아미노산 혹은 펩타이드가 담지된 레진(100mg)을 필터(프릿) 부착된 고상 반응 용기에 넣고 펩타이드 합성기에 세팅했다. DCM(1.2mL)을 가하고 30분간 정치함으로써 레진의 팽윤을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 용액 1 및 용액 2를 펩타이드 합성기에 세팅하고, 펩타이드 합성기에 의한 자동 합성을 개시했다.

[0919] 레진을 포함하는 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2%v/v, 0.7mL)을 첨가하고, 실온에서 Fmoc기의 제거 반응을 행했다. 1잔기째의 탈보호에 있어서는 4.5분간 반응시키고, 2잔기째 이후의 탈보호에 있어서는 10분간 반응시킨 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 거기에 DMF(0.7mL)를 가하고, 5분 정치 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 레진의 세정 공정을 추가로 3회 반복했다. 계속해서, 용액 1(0.3mL)과 용액 2(0.36mL)를 합성기의 mixing vial로 혼합한 후에 레진에 첨가하고, 고상 반응 용기를 40℃ 혹은 50℃까지 가온하고, 2.5시간 혹은 10시간 반응시킴으로써 레진 상의 아미노기와 Fmoc 보호 아미노산의 축합 반응을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이어서 레진을 DMF(0.7mL)로 3회 세정했다. 이 Fmoc기의 제거 반응에 이은 Fmoc 아미노산의 축합 반응을 1사이클로 하고, 이 사이클을 반복함으로써 레진 표면 상에 펩타이드를 신장시켰다.

[0920] 펩타이드 신장 완료 후, 얻어진 레진을 DMF(0.7mL)로 4회 세정 후, DCM(0.7mL)으로 4회 세정하고, 48시간 실온에서 자연 건조했다. 얻어진 레진의 일부(10mg 정도)를 반응 용기에 넣고, 실시예 1-4에 기재한 Fmoc 정량법에 따라 레진 상의 펩타이드의 담지량을 산출했다. 또한, 얻어진 레진의 일부(20mg 정도)를 반응 용기에 넣고, 0.75%(v/v)의 DIPEA를 포함하거나, 혹은 포함하지 않는 TFE/DCM 용액(1/1, 1mL)을 가하고 실온에서 2시간 진탕

하여, 펩타이드의 절출 반응을 행했다. 반응 후, 절출 용액을 LCMS로 분석하여, 레진 상의 생성물을 확인했다.

[0921] 실시예 2에 있어서의 회수율의 정의, 및 산출 방법은 이하의 회수율 산출법에 나타냈다.

[0922] 회수율 산출법

[0923] 실시예 2에서는 회수율을 이하와 같이 정의하고, 고상 반응 중의 레진으로부터의 아미노산, 및 펩타이드의 이탈률, 환언하면 premature cleavage의 억제율을 평가했다.

[0924] 회수율=반응 생성물 담지 레진의 담지량(mmol/g)÷목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 담지량(mmol/g)(식 1)

[0925] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 담지량(mmol/g)은 이하와 같이 산출된다.

[0926] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 담지량(mmol/g)=출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)×출발 원료 레진의 중량(g)÷목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 중량(g)(식 2)

[0927] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 중량(g)은 이하와 같이 산출된다.

[0928] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 중량(g)=출발 원료 레진의 중량(g)-출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 중량(g)+목적물이 100% 생성된 경우의 레진 상의 펩타이드 성분의 중량(g)(식 3)

[0929] 출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 중량(g)은 이하와 같이 산출된다.

[0930] 출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 중량(g)=출발 원료 레진의 중량(g)×출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)×출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol)(식 4)

[0931] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진 상의 펩타이드 성분의 중량(g)은 이하와 같이 산출된다.

[0932] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진 상의 펩타이드 성분의 중량(g)=출발 원료 레진의 중량(g)×출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)×목적물의 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol)(식 5)

[0933] 식 2에 식 3, 식 4, 및 식 5를 대입하면

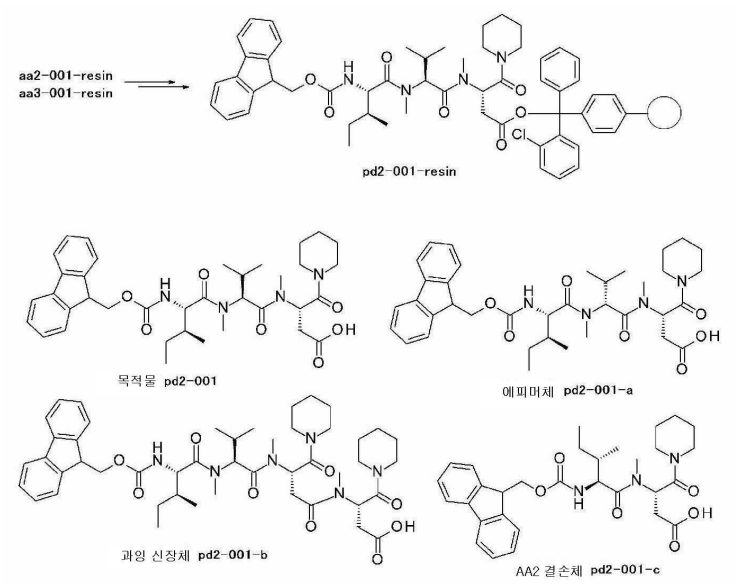
[0934] 목적물이 100% 생성된 경우의 레진의 담지량(mmol/g)=출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)÷(1-출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)×출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol)+출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)×목적물의 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol))=1÷(1÷출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)-출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol)+목적물의 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol))(식 6)

[0935] 식 1에 식 6을 대입하면, 회수율은 이하의 식에 의해 산출된다.

[0936] 회수율=반응 생성물 담지 레진의 담지량(mmol/g)×(1÷출발 원료 레진의 담지량(mmol/g)-출발 원료 레진 상의 아미노산, 혹은 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol)+목적물의 펩타이드 성분의 분자량(g/mol)×0.001(mol/mmol))

[0937] 화합물 pd2-001-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

[0938] 조건 1에 의한 pd2-001-resin의 합성

[0939] 

[0940] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-001-resin(Fmoc-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.363mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-001-resin을 합성했다. 건조 레진(11.36mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.344mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3907.18, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3521.50)

[0941] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0942] 회수율=0.344×(1÷0.363-549.67×0.001+662.83×0.001)=98.7%

[0943] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-001의 순도는 98.2area%이고, 에피머체 pd2-001-a가 1.8area% 관측되었다. 한편, 이 에피머체는 화합물 aa2-001의 조제의 단계에서 이미 보여지고 있던 불순물이며, AA3(여기에서는, Ile)을 신장시키는 본 공정 유래의 불순물은 아니다.

[0944] 분석 조건: SQDAA50long

표 8

[0945]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-001	목적물	662.83	663.7 (M+H)+	1.78	98.2
pd2-001-a	에피머체	662.83	663.7 (M+H)+	2.01	1.8

[0946] 조건 2에 의한 pd2-001-resin의 합성

[0947] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-001-resin을 합성했다. 건조 레진(10.45mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.292mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3046.82, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2746.87)

[0948] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0949] 회수율=0.292×(1÷0.455-436.51×0.001+662.83×0.001)=70.8%

[0950] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-001의 순도는 61.6area%이고, 에피머체 pd2-001-a가 6.5area%, 과잉 신장체 pd2-001-b가 2.4area%, AA2 결손체 pd2-001-c가 29.5area% 관측되었다. 여기에서 과잉 신장체 pd2-001-b란, AA2(여기에서는, MeVal)의 신장 시에 AA1(여기에서는, MeAsp-pip)이 레진으로부터 탈락하고, 탈락한 AA1이 레진 상에 담지되어 있는 AA1에 대해서 신장되어 버린 화합물, 즉 AA1이 2개 결합하고, 그

후, AA2와 AA3이 신장된 화합물을 나타낸다. 특별한 기재가 없는 한, 이후의 실시예에 있어서도, 과잉 신장체란, AA1이 2개 결합한 화합물을 나타낸다.

[0951] 분석 조건: SQDAA50long

표 9

[0952]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-001	목적물	662.83	663.7 (M+H)+	1.78	61.6
pd2-001-a	에피머체	662.83	663.7 (M+H)+	2.00	6.5
pd2-001-b	과잉 신장체	859.08	859.8 (M+H)+	2.18	2.4
pd2-001-c	AA2 결손체	549.67	550.5 (M+H)+	1.63	29.5

[0953] 조건 3에 의한 pd2-001-resin의 합성

[0954] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-001-resin을 합성했다. 건조 레진(10.89mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.332mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3612.81, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3267.35)

[0955] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0956] 회수율=0.332×(1÷0.455-436.51×0.001+662.83×0.001)=80.5%

[0957] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-001의 순도는 93.7area%이고, 에피머체 pd2-001-a가 2.6area%, 과잉 신장체 pd2-001-b가 3.7area% 관측되었다.

[0958] 분석 조건: SQDAA50long

표 10

[0959]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-001	목적물	662.83	663.6 (M+H)+	1.79	93.7
pd2-001-a	에피머체	662.83	663.7 (M+H)+	2.02	2.6
pd2-001-b	과잉 신장체	859.08	859.8 (M+H)+	2.20	3.7

[0960] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 11

[0961]

	회수율 (%)	목적물 pd2-001 (area%)	에피머체 pd2-001-a (area%)	과잉 신장체 pd2-001-b (area%)	AA2 결손체 pd2-001-c (area%)
조건 1	98.7	98.2	1.8	-	-
조건 2	70.8	61.6	6.5	2.4	29.5
조건 3	80.5	93.7	2.6	3.7	-

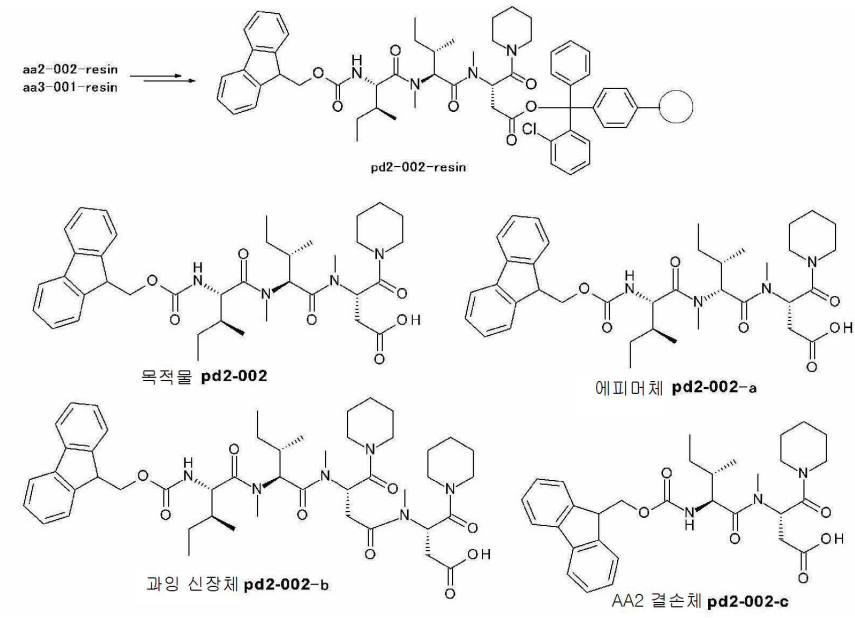
[0962] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[0963] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난(難)신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[0964] 한편, 조건 1에 있어서도 조건 2 및 조건 3과 마찬가지로, 에피머체(pd2-001-a)가 불순물로서 확인되었다. 이것은 앞에도 기재한 바와 같이, 화합물 aa2-001의 조제의 단계에서 이미 보여지고 있던 불순물이다. 즉, 액상법으

로 조제한 화합물 aa2-001의 엄밀한 정제에 의해 회피 가능한 불순물이다. 한편으로, 일반적인 펩타이드 합성법인 조건 2 및 조건 3에서는, 고상 상에서의 에피머화 진행에 의한 순도 저하를 수반해 버린다. AA2가 난신장 아미노산이며, 신장 시에 에피머화를 야기하기 쉬운 경우에는, 에피머화에 의한 펩타이드 순도 저하의 회피 가능성을 갖는 점에 있어서도, 다이펩타이드를 담지한 펩타이드 신장법의 우위성이 나타난다.

[0965] 화합물 pd2-002-resin, (3S)-3-[[(2S,3S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeIle-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성



[0966]

[0967] 조건 1에 의한 pd2-002-resin의 합성

[0968] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-002-resin(Fmoc-MeIle-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.326mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-002-resin을 합성했다. 건조 레진(10.24mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.336mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3446.83, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3102.30)

[0969] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0970] 회수율=0.336×(1÷0.326-563.70×0.001+676.86×0.001)=106.9%

[0971] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-002의 순도는 99.4area%이고, 에피머체 pd2-002-a가 0.6area% 관측되었다.

[0972] 분석 조건: SQDAA50long

표 12

[0973]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-002	목적물	676.86	677.6 (M+H)+	2.00	99.4
pd2-002-a	에피머체	676.86	677.7 (M+H)+	2.20	0.6

[0974] 조건 2에 의한 pd2-002-resin의 합성

[0975] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeIle-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-002-resin을 합성했다. 건조 레진(10.81mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.326mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3524.40, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3171.55)

[0976] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0977] 회수율=0.326×(1÷0.455-436.51×0.001+676.86×0.001)=79.5%

[0978] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-002의 순도는 58.0area%이고, 에피머체 pd2-002-a가 1.4area%, 과잉 신장체 pd2-002-b가 1.8area%, AA2 결손체 pd2-002-c가 38.8area% 관측되었다.

[0979] 분석 조건: SQDAA50long

표 13

[0980]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간(min)	LC area%
pd2-002	목적물	676.86	677.6 (M+H)+	2.00	58.0
pd2-002-a	에피머체	676.86	677.7 (M+H)+	2.20	1.4
pd2-002-b	과잉 신장체	873.11	873.8 (M+H)+	2.37	1.8
pd2-002-c	AA2 결손체	549.67	550.5 (M+H)+	1.62	38.8

[0981] 조건 3에 의한 pd2-002-resin의 합성

[0982] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeIle-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-002-resin을 합성했다. 건조 레진(10.41mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.330mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3437.60, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3100.91)

[0983] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0984] 회수율=0.330×(1÷0.455-436.51×0.001+676.86×0.001)=80.5%

[0985] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-002의 순도는 95.2area%이고, 에피머체 pd2-002-a가 1.4area%, 과잉 신장체 pd2-002-b가 3.4area% 관측되었다.

[0986] 분석 조건: SQDAA50long

표 14

[0987]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간(min)	LC area%
pd2-002	목적물	676.86	677.7 (M+H)+	2.01	95.2
pd2-002-a	에피머체	676.86	677.6 (M+H)+	2.22	1.4
pd2-002-b	과잉 신장체	873.11	873.9 (M+H)+	2.39	3.4

[0988] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 15

[0989]

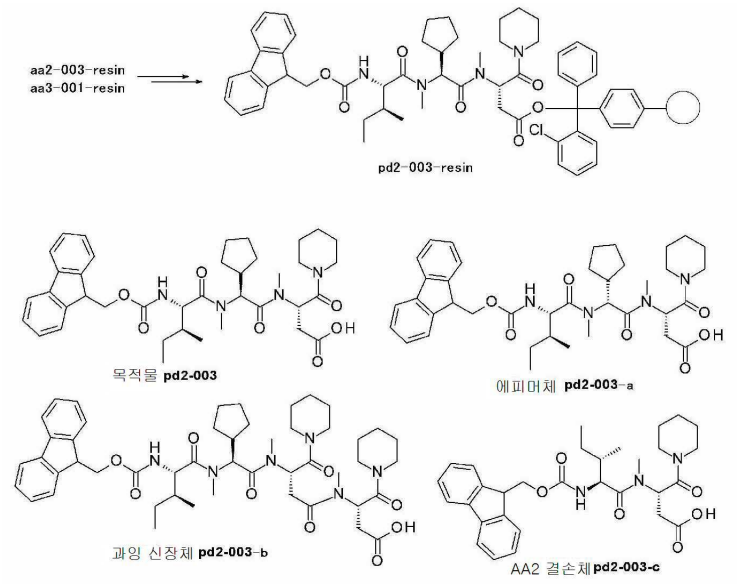
	회수율 (%)	목적물 pd2-002 (area%)	에피머체 pd2-002-a (area%)	과잉 신장체 pd2-002-b (area%)	AA2 결손체 pd2-002-c (area%)
조건 1	106.9	99.4	0.6	-	-
조건 2	79.5	58.0	1.4	1.8	38.8
조건 3	80.5	95.2	1.4	3.4	-

[0990] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[0991] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대

응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[0992] 화합물 pd2-003-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성



[0993]

[0994] 조건 1에 의한 pd2-003-resin의 합성

[0995] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-003-resin(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.362mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-003-resin을 합성했다. 건조 레진(10.14mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.348mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3532.70, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3179.43)

[0996] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[0997] 회수율=0.348×(1÷0.362-575.71×0.001+688.87×0.001)=100.1%

[0998] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-003의 순도는 99.8area%이고, 에피머체 pd2-003-a가 0.2area% 관측되었다.

[0999] 분석 조건: SQDAA50long

표 16

[1000]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-003	목적물	688.87	689.7 (M+H)+	2.06	99.8
pd2-003-a	에피머체	688.87	689.6 (M+H)+	2.27	0.2

[1001] 조건 2에 의한 pd2-003-resin의 합성

[1002] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeGly(cPent)-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-003-resin을 합성했다. 건조 레진(10.05mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.320mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3216.77, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2905.18)

[1003] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1004] 회수율=0.320×(1÷0.455-436.51×0.001+688.87×0.001)=78.4%

[1005] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-003의 순도는 83.9area%이고, 에피머체 pd2-003-a가 1.2area%, 과잉 신장체 pd2-003-b가 3.9area%, AA2 결손체 pd2-003-c가 11.0area% 관측되었다.

[1006] 분석 조건: SQDAA50long

표 17

[1007]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-003	목적물	688.87	689.6 (M+H)+	2.06	83.9
pd2-003-a	에피머체	688.87	689.7 (M+H)+	2.27	1.2
pd2-003-b	과잉 신장체	885.12	885.8 (M+H)+	2.43	3.9
pd2-003-c	AA2 결손체	549.67	550.5 (M+H)+	1.63	11.0

[1008] 조건 3에 의한 pd2-003-resin의 합성

[1009] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeGly(cPent)-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-003-resin을 합성했다. 건조 레진(9.45mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.232mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2194.45, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1975.12)

[1010] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1011] 회수율=0.232×(1÷0.455-436.51×0.001+688.87×0.001)=56.8%

[1012] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-003의 순도는 91.4area%이고, 에피머체 pd2-003-a가 0.1area%, 과잉 신장체 pd2-003-b가 8.5area% 관측되었다.

[1013] 분석 조건: SQDAA50long

표 18

[1014]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-003	목적물	688.87	689.7 (M+H)+	2.09	91.4
pd2-003-a	에피머체	688.87	689.5 (M+H)+	2.29	0.1
pd2-003-b	과잉 신장체	885.12	885.8 (M+H)+	2.45	8.5

[1015] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 19

[1016]

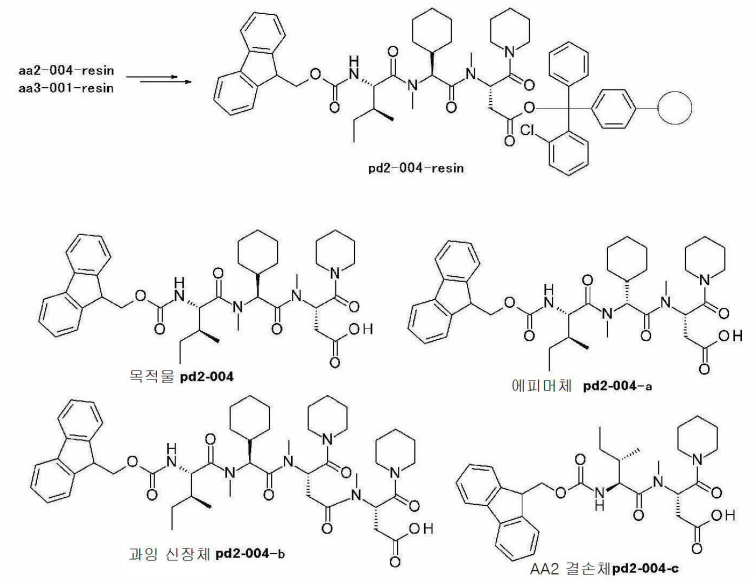
	회수율 (%)	목적물 pd2-003 (area%)	에피머체 pd2-003-a (area%)	과잉 신장체 pd2-003-b (area%)	AA2 결손체 pd2-003-c (area%)
조건 1	100.1	99.8	0.2	-	-
조건 2	78.4	83.9	1.2	3.9	11.0
조건 3	56.8	91.4	0.1	8.5	-

[1017] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1018] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[1019] 화합물 pd2-004-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-

3-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성



[1020]

[1021] 조건 1에 의한 pd2-004-resin의 합성

[1022] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-004-resin(Fmoc-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.347mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-004-resin을 합성했다. 건조 레진(10.66mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.328mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3502.36, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3152.54)

[1023] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1024] 회수율=0.328×(1÷0.347-589.73×0.001+702.89×0.001)=98.2%

[1025] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-004의 순도는 99.2area%이고, 에피머체 pd2-004-a가 0.8area% 관측되었다.

[1026] 분석 조건: SQDAA50long

표 20

[1027]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-004	목적물	702.89	703.6 (M+H)+	2.23	99.2
pd2-004-a	에피머체	702.89	703.6 (M+H)+	2.43	0.8

[1028] 조건 2에 의한 pd2-004-resin의 합성

[1029] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeChg-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-004-resin을 합성했다. 건조 레진(9.68mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.314mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3037.14, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2743.09)

[1030] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1031] 회수율=0.314×(1÷0.455-436.51×0.001+702.89×0.001)=77.4%

[1032] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-004의 순도는 74.1area%이고, 에피머체 pd2-004-a가 2.3area%, 과잉 신장체 pd2-004-b가 4.0area%, AA2 결손체 pd2-004-c가 19.5area% 관측되었다.

[1033] 분석 조건: SQDAA50long

표 21

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-004	목적물	702.89	703.6 (M+H)+	2.24	74.1
pd2-004-a	에피머체	702.89	703.6 (M+H)+	2.43	2.3
pd2-004-b	과잉 신장체	899.14	899.8 (M+H)+	2.58	4.0
pd2-004-c	AA2 결손체	549.67	550.5 (M+H)+	1.63	19.5

[1034]

[1035] 조건 3에 의한 pd2-004-resin의 합성

[1036] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeChg-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-004-resin을 합성했다. 건조 레진(9.91mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.226mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2235.50, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2016.81)

[1037] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1038] 회수율=0.226×(1÷0.455-436.51×0.001+702.89×0.001)=55.7%

[1039] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-004의 순도는 91.7area%이고, 에피머체 pd2-004-a가 0.6area%, 과잉 신장체 pd2-004-b가 7.7area% 관측되었다.

[1040] 분석 조건: SQDAA50long

표 22

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-004	목적물	702.89	703.6 (M+H)+	2.26	91.7
pd2-004-a	에피머체	702.89	703.7 (M+H)+	2.44	0.6
pd2-004-b	과잉 신장체	899.14	899.8 (M+H)+	2.60	7.7

[1041]

[1042] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 23

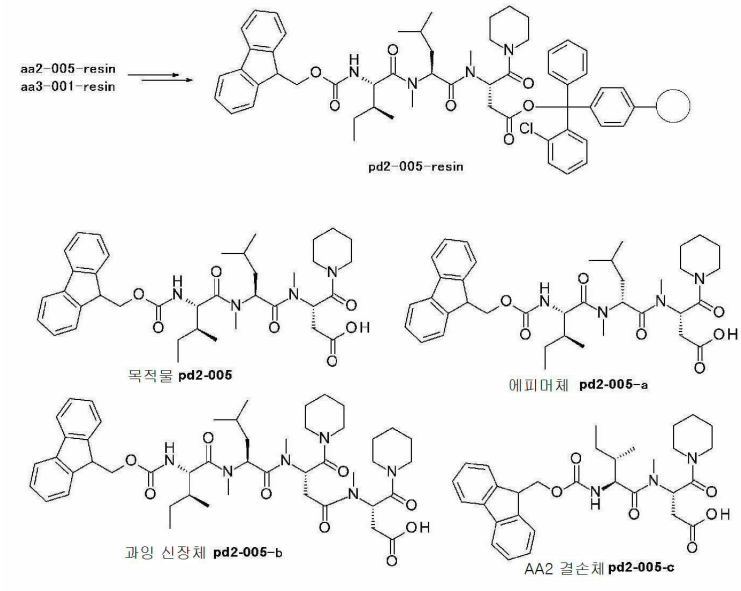
	회수율 (%)	목적물 pd2-004 (area%)	에피머체 pd2-004-a (area%)	과잉 신장체 pd2-004-b (area%)	AA2 결손체 pd2-004-c (area%)
조건 1	98.2	99.2	0.8	-	-
조건 2	77.4	74.1	2.3	4.0	19.5
조건 3	55.7	91.7	0.6	7.7	-

[1043]

[1044] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1045] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[1046] 화합물 pd2-005-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)의 합성

[1047] 

[1048] 조건 1에 의한 pd2-005-resin의 합성

[1049] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-005-resin(Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.355mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-005-resin을 합성했다. 건조 레진(10.81mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.342mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3697.14, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3330.28)

[1050] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1051] 회수율=0.342×(1÷0.355-563.70×0.001+676.86×0.001)=100.2%

[1052] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-005의 순도는 99.9area%이고, 에피머체 pd2-005-a가 0.1area% 관측되었다.

[1053] 분석 조건: SQDAA50long

표 24

[1054]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-005	목적물	676.86	677.7 (M+H)+	2.03	99.9
pd2-005-a	에피머체	676.86	677.6 (M+H)+	2.23	0.1

[1055] 조건 2에 의한 pd2-005-resin의 합성

[1056] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-005-resin을 합성했다. 건조 레진(10.74mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.369mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3953.19, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3570.96)

[1057] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1058] 회수율=0.369×(1÷0.455-436.51×0.001+676.86×0.001)=90.0%

[1059] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-005의 순도는 98.3area%이고, 에피머체 pd2-005-a가 0.1area%, 과잉 신장체 pd2-005-b가 1.6area% 관측되었다. 본 기질에서는 조건 2에 있어서도 AA2 결손체 pd2-005-c는 관측되지 않았다.

[1060] 분석 조건: SQDAA50long

표 25

[1061]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-005	목적물	676.86	677.6 (M+H)+	2.03	98.3
pd2-005-a	에피머체	676.86	677.6 (M+H)+	2.23	0.1
pd2-005-b	과잉 신장체	873.11	873.8 (M+H)+	2.41	1.6
pd2-005-c	AA2 결손체	549.67	not detected		

[1062] 조건 3에 의한 pd2-005-resin의 합성

[1063] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-001-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(100mg, 0.455mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-005-resin을 합성했다. 건조 레진(10.73mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.337mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3610.72, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3254.78)

[1064] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1065] 회수율=0.337×(1÷0.455-436.51×0.001+676.86×0.001)=82.2%

[1066] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-005의 순도는 97.7area%이고, 에피머체 pd2-005-a가 0.1area%, 과잉 신장체 pd2-005-b가 2.2area% 관측되었다.

[1067] 분석 조건: SQDAA50long

표 26

[1068]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-005	목적물	676.86	677.6 (M+H)+	2.05	97.7
pd2-005-a	에피머체	676.86	677.6 (M+H)+	2.25	0.1
pd2-005-b	과잉 신장체	873.11	873.9 (M+H)+	2.42	2.2

[1069] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 27

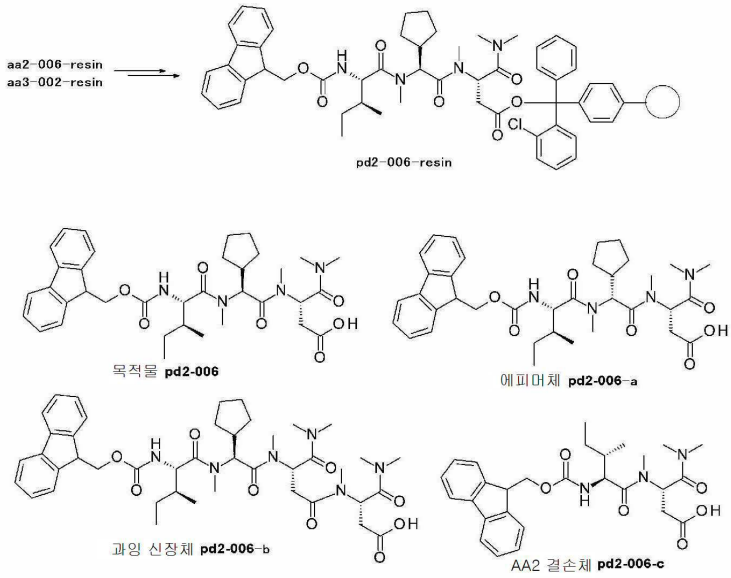
[1070]

	회수율 (%)	목적물 pd2-005 (area%)	에피머체 pd2-005-a (area%)	과잉 신장체 pd2-005-b (area%)	AA2 결손체 pd2-005-c (area%)
조건 1	100.2	99.9	0.1	-	-
조건 2	90.0	98.3	0.1	1.6	-
조건 3	82.2	97.7	0.1	2.2	-

[1071] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1072] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1073] 화합물 pd2-006-resin, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[1074] 

[1075] 조건 1에 의한 pd2-006-resin의 합성

[1076] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-006-resin(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.345mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-006-resin을 합성했다. 건조 레진(10.23mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.349mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3565.79, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3223.59)

[1077] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1078] 회수율=0.349×(1÷0.345-535.64×0.001+648.80×0.001)=105.1%

[1079] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-006의 순도는 100area%였다.

[1080] 분석 조건: SQDFA05

표 28

[1081]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-006	목적물	648.80	649.6 (M+H)+	0.96	100
pd2-006-a	에피머체	648.80	not detected		

[1082] 조건 2에 의한 pd2-006-resin의 합성

[1083] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeGly(cPent)-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-006-resin을 합성했다. 건조 레진(10.73mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.304mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3263.10, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2945.28)

[1084] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1085] 회수율=0.304×(1÷0.442-396.44×0.001+648.80×0.001)=76.5%

[1086] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-006의 순도는 76.3area%이고, 에피머체 pd2-006-a가 1.2area%, 과잉 신장체 pd2-006-b가 5.6area%, AA2 결손체 pd2-006-c가 16.9area% 관측되었다.

[1087] 분석 조건: SQDFA05

표 29

[1088]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-006	목적물	648.80	649.7 (M+H)+	0.97	76.3
pd2-006-a	에피머체	648.80	649.6 (M+H)+	1.03	1.2
pd2-006-b	과잉 신장체	804.98	805.7 (M+H)+	0.93	5.6
pd2-006-c	AA2 결손체	509.60	510.5 (M+H)+	0.88	16.9

[1089] 조건 3에 의한 pd2-006-resin의 합성

[1090] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeGly(cPent)-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-006-resin을 합성했다. 건조 레진(10.60mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.211mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2239.56, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2018.13)

[1091] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1092] 회수율=0.211×(1÷0.442-396.44×0.001+648.80×0.001)=53.1%

[1093] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-006의 순도는 85.9area%이고, 과잉 신장체 pd2-006-b가 14.1area% 관측되었다.

[1094] 분석 조건: SQDFA05

표 30

[1095]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-006	목적물	648.80	649.6 (M+H)+	0.96	85.9
pd2-006-a	에피머체	648.80	not detected		
pd2-006-b	과잉 신장체	804.98	805.7 (M+H)+	0.92	14.1

[1096] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 31

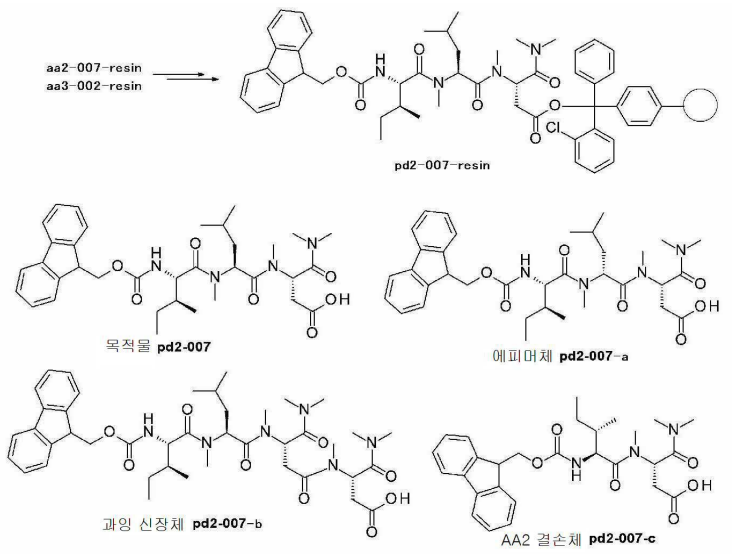
[1097]

	회수율 (%)	목적물 pd2-006 (area%)	에피머체 pd2-006-a (area%)	과잉 신장체 pd2-006-b (area%)	AA2 결손체 pd2-006-c (area%)
조건 1	105.1	100	-	-	-
조건 2	76.5	76.3	1.2	5.6	16.9
조건 3	53.1	85.9	-	14.1	-

[1098] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1099] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[1100] 화합물 pd2-007-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성

[1101] 

[1102] 조건 1에 의한 pd2-007-resin의 합성

[1103] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-007-resin(Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.384mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-007-resin을 합성했다. 건조 레진(9.96mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.367mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3654.86, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3298.78)

[1104] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1105] 회수율=0.367×(1÷0.384-523.63×0.001+636.79×0.001)=99.7%

[1106] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-007의 순도는 100area%였다.

[1107] 분석 조건: SQDFA05

표 32

[1108]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-007	목적물	636.79	637.6 (M+H)+	0.96	100
pd2-007-a	에피머체	636.79	not detected		

[1109] 조건 2에 의한 pd2-007-resin의 합성

[1110] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-007-resin을 합성했다. 건조 레진(10.15mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.371mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3770.57, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3391.62)

[1111] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1112] 회수율=0.371×(1÷0.442-396.44×0.001+636.79×0.001)=92.9%

[1113] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-007의 순도는 97.9area%이고, 과잉 신장체 pd2-007-b가 2.1area% 관측되었다. 본 기질에서는 조건 2에 있어서도 AA2 결손체 pd2-007-c는 관측되지 않았다.

[1114] 분석 조건: SQDFA05

표 33

[1115]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-007	목적물	636.79	637.7 (M+H)+	0.97	97.9
pd2-007-a	에피머체	636.79	not detected		
pd2-007-b	과잉 신장체	792.97	793.7 (M+H)+	0.92	2.1
pd2-007-c	AA2 결손체	509.60	not detected		

[1116] 조건 3에 의한 pd2-007-resin의 합성

[1117] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-007-resin을 합성했다. 건조 레진(10.73mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.334mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3587.19, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3234.07)

[1118] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1119] 회수율=0.334×(1÷0.442-396.44×0.001+636.79×0.001)=83.6%

[1120] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-007의 순도는 96.6area%이고, 과잉 신장체 pd2-007-b가 3.4area% 관측되었다.

[1121] 분석 조건: SQDFA05

표 34

[1122]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-007	목적물	636.79	637.6 (M+H)+	0.96	96.6
pd2-007-a	에피머체	636.79	not detected		
pd2-007-b	과잉 신장체	792.97	793.7 (M+H)+	0.92	3.4

[1123] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 35

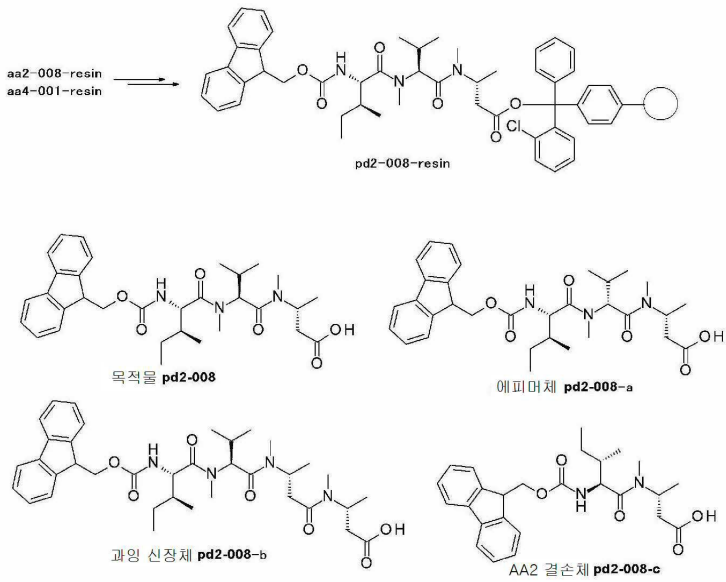
[1124]

	회수율 (%)	목적물 pd2-007 (area%)	에피머체 pd2-007-a (area%)	과잉 신장체 pd2-007-b (area%)	AA2 결손체 pd2-007-c (area%)
조건 1	99.7	100	-	-	-
조건 2	92.9	97.9	-	2.1	-
조건 3	83.6	96.6	-	3.4	-

[1125] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1126] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1127] 화합물 pd2-008-resin, (3R)-3-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1128] 

[1129] 조건 1에 의한 pd2-008-resin의 합성

[1130] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-008-resin(Fmoc-MeVal-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.415mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-008-resin을 합성했다. 건조 레진(10.74mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.378mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4060.03, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3652.89)

[1131] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1132] 회수율=0.378×(1÷0.415-452.44×0.001+565.71×0.001)=95.4%

[1133] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-008의 순도는 100area%였다.

[1134] 분석 조건: SQDAA50long

표 36

[1135]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-008	목적물	565.71	566.5 (M+H)+	1.49	100
pd2-008-a	에피머체	565.71	not detected		

[1136] 조건 2에 의한 pd2-008-resin의 합성

[1137] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-008-resin을 합성했다. 건조 레진(10.62mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.295mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3138.26, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2821.05)

[1138] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1139] 회수율=0.295×(1÷0.369-339.39×0.001+565.71×0.001)=86.6%

[1140] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-008의 순도는 99.1area%이고, 과잉 신장체 pd2-008-b가 1.0area% 관측되었다. 본 기질에서는 조건 2에 있어서도 AA2 결손체 pd2-008-c는 관측되지 않았다.

[1141] 분석 조건: SQDAA50long

표 37

[1142]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-008	목적물	565.71	566.5 (M+H)+	1.50	99.1
pd2-008-a	에피머체	565.71	not detected		
pd2-008-b	과잉 신장체	664.84	665.6 (M+H)+	1.58	1.0
pd2-008-c	AA2 결손체	452.55	not detected		

[1143] 조건 3에 의한 pd2-008-resin의 합성

[1144] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-008-resin을 합성했다. 건조 레진(10.44mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.284mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2964.86, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2667.78)

[1145] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1146] 회수율=0.284×(1÷0.369-339.39×0.001+565.71×0.001)=83.4%

[1147] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-008의 순도는 98.1area%이고, 과잉 신장체 pd2-008-b가 1.9area% 관측되었다.

[1148] 분석 조건: SQDAA50long

표 38

[1149]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-008	목적물	565.71	566.6 (M+H)+	1.51	98.1
pd2-008-a	에피머체	565.71	not detected		
pd2-008-b	과잉 신장체	664.84	665.6 (M+H)+	1.59	1.9

[1150] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 39

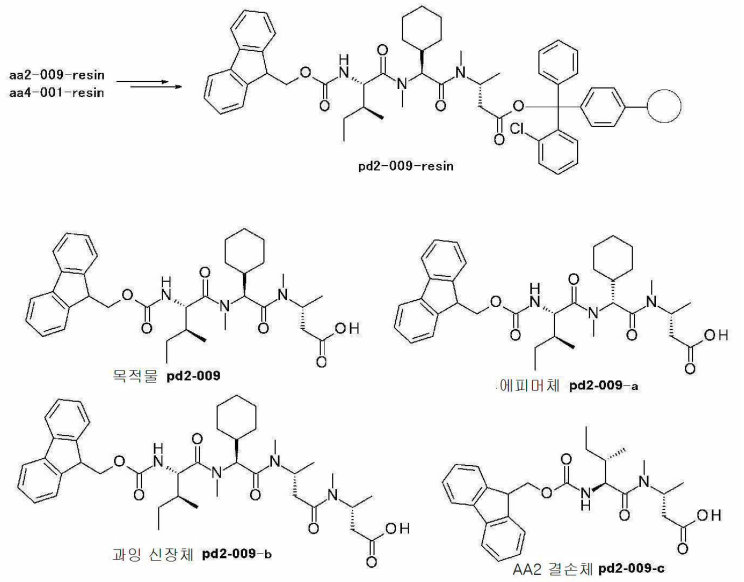
[1151]

	회수율 (%)	목적물 pd2-008 (area%)	에피머체 pd2-008-a (area%)	과잉 신장체 pd2-008-b (area%)	AA2 결손체 pd2-008-c (area%)
조건 1	95.4	100	-	-	-
조건 2	86.6	99.1	-	1.0	-
조건 3	83.4	98.1	-	1.9	-

[1152] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1153] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1154] 화합물 pd2-009-resin, (3R)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1155] 

[1156] 조건 1에 의한 pd2-009-resin의 합성

[1157] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-009-resin(Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.397mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-009-resin을 합성했다. 건조 레진(11.10mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.362mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4014.43, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3627.15)

[1158] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1159] 회수율=0.362×(1÷0.397-492.62×0.001+605.78×0.001)=95.3%

[1160] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-009의 순도는 100area%였다.

[1161] 분석 조건: SQDFA05long

표 40

[1162]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-009	목적물	605.78	606.5 (M+H)+	3.04	100
pd2-009-a	에피머체	605.78	not detected		

[1163] 한편, 본 실험(조건 1)에 있어서의 pd2-009의 유지 시간은, 조건 3에 있어서의 pd2-009의 유지 시간과 완전히는 일치하지 않지만, 이것은 측정간 오차에 의한 것이다.

[1164] 조건 2에 의한 pd2-009-resin의 합성

[1165] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeChg-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-009-resin을 합성했다. 건조 레진(10.20mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.293mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2987.04, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2692.68)

[1166] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1167] 회수율=0.293×(1÷0.369-339.39×0.001+605.78×0.001)=87.2%

[1168] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-009의 순도는 92.8area%이고, 과잉 신장체 pd2-009-b가 3.4area%, AA2 결손체 pd2-009-c가 3.8area% 관측되었다.

[1169] 분석 조건: SQDFA05long

표 41

[1170]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-009	목적물	605.78	606.5 (M+H)+	3.03	92.8
pd2-009-a	에피머체	605.78	not detected		
pd2-009-b	과잉 신장체	704.91	705.6 (M+H)+	2.96	3.4
pd2-009-c	AA2 결손체	452.56	453.5 (M+H)+	2.52	3.8

[1171] 한편, 본 실험(조건 2)에 있어서의 pd2-009 및 pd2-009-b의 유지 시간은, 조건 3에 있어서의 pd2-009 및 pd2-009-b의 유지 시간과 완전히는 일치하지 않지만, 이것은 측정간 오차에 의한 것이다.

[1172] 조건 3에 의한 pd2-009-resin의 합성

[1173] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeChg-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-009-resin을 합성했다. 건조 레진(9.56mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.217mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2072.81, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1864.82)

[1174] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1175] 회수율=0.217×(1÷0.369-339.39×0.001+605.78×0.001)=64.6%

[1176] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-009의 순도는 94.5area%이고, 과잉 신장체 pd2-009-b가 5.5area% 관측되었다.

[1177] 분석 조건: SQDFA05long

표 42

[1178]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-009	목적물	605.78	606.6 (M+H)+	2.97	94.5
pd2-009-a	에피머체	605.78	not detected		
pd2-009-b	과잉 신장체	704.91	705.7 (M+H)+	2.92	5.5

[1179] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 43

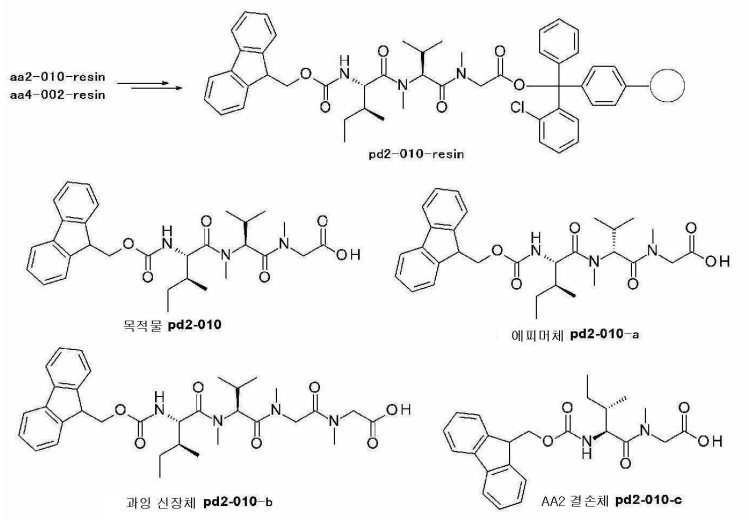
[1180]

	회수율 (%)	목적물 pd2-009 (area%)	에피머체 pd2-009-a (area%)	과잉 신장체 pd2-009-b (area%)	AA2 결손체 pd2-009-c (area%)
조건 1	95.3	100	-	-	-
조건 2	87.2	92.8	-	3.4	3.8
조건 3	64.6	94.5	-	5.5	-

[1181] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1182] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[1183] 화합물 pd2-010-resin, 2-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1184] 

[1185] 조건 1에 의한 pd2-010-resin의 합성

[1186] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-010-resin(Fmoc-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.374mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-010-resin을 합성했다. 건조 레진(10.86mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.325mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3525.31, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3180.92)

[1187] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1188] 회수율=0.325×(1÷0.374-424.50×0.001+537.66×0.001)=90.6%

[1189] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-010의 순도는 100area%였다.

[1190] 분석 조건: SQDFA05

표 44

[1191]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간(min)	LC area%
pd2-010	목적물	537.66	538.5 (M+H)+	0.94	100
pd2-010-a	에피머체	537.66	not detected		

[1192] 조건 2에 의한 pd2-010-resin의 합성

[1193] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-002-resin(Fmoc-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.573mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-010-resin을 합성했다. 건조 레진(10.20mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.326mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3322.12, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3002.34)

[1194] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1195] 회수율=0.326×(1÷0.573-311.34×0.001+537.66×0.001)=64.3%

[1196] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-010의 순도는 95.6area%이고, 과잉 신장체 pd2-010-b가 4.4area% 관측되었다. 본 기질에서는 조건 2에 있어서도 AA2 결손체 pd2-010-c는 관측되지 않았다.

[1197] 분석 조건: SQDFA05

표 45

[1198]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-010	목적물	537.66	538.5 (M+H)+	0.94	95.6
pd2-010-a	에피머체	537.66	not detected		
pd2-010-b	과잉 신장체	608.74	607.4 (M-H)-	0.90	4.4
pd2-010-c	AA2 결손체	424.50	not detected		

[1199] 조건 3에 의한 pd2-010-resin의 합성

[1200] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-002-resin(Fmoc-MeGly-(O-Trt(2-Cl)resin))(100mg, 0.573mmol/g)을 출발 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-010-resin을 합성했다. 건조 레진(10.69mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.331mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3542.66, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3189.92)

[1201] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1202] 회수율=0.331×(1÷0.573-311.34×0.001+537.66×0.001)=65.3%

[1203] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-010의 순도는 93.9area%이고, 과잉 신장체 pd2-010-b가 6.1area% 관측되었다.

[1204] 분석 조건: SQDFA05

표 46

[1205]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-010	목적물	537.66	538.5 (M+H)+	0.93	93.9
pd2-010-a	에피머체	537.66	not detected		
pd2-010-b	과잉 신장체	608.74	607.6 (M-H)-	0.89	6.1

[1206] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 47

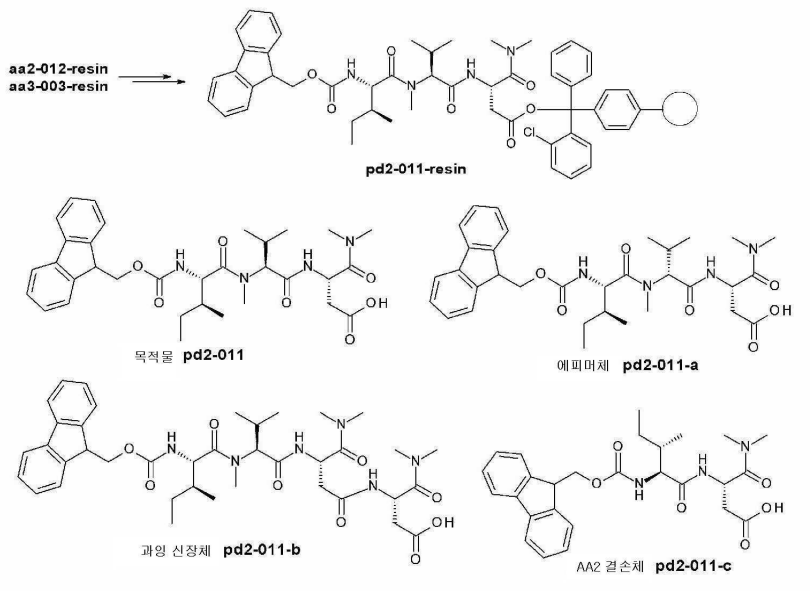
[1207]

	회수율 (%)	목적물 pd2-010 (area%)	에피머체 pd2-010-a (area%)	과잉 신장체 pd2-010-b (area%)	AA2 결손체 pd2-010-c (area%)
조건 1	90.6	100	-	-	-
조건 2	64.3	95.6	-	4.4	-
조건 3	65.3	93.9	-	6.1	-

[1208] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1209] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1210] 화합물 pd2-011-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[1211]

[1212] 조건 1에 의한 pd2-011-resin의 합성

[1213] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-012-resin(Fmoc-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.373mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-011-resin을 합성했다. 건조 레진(9.87mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.343mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3397.67, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3086.76)

[1214] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1215] 회수율=0.343×(1÷0.373-495.57×0.001+608.73×0.001)=95.8%

[1216] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-011의 순도는 100area%였다.

[1217] 분석 조건: SQDFA05long

표 48

[1218]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-011	목적물	608.73	609.6 $(M+H)^+$	2.41	100
pd2-011-a	에피머체	608.73	not detected		

[1219] 조건 2에 의한 pd2-011-resin의 합성

[1220] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-003-resin(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.469mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-011-resin을 합성했다. 건조 레진(10.54mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.292mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3084.36, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2800.28)

[1221] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1222] 회수율=0.292×(1÷0.469-382.41×0.001+608.73×0.001)=68.9%

[1223] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-011의 순도는 100area%였다.

[1224] 분석 조건: SQDFA05long

표 49

[1225]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-011	목적물	608.73	609.6 $(M+H)^+$	2.42	100
pd2-011-a	에피머체	608.73	not detected		
pd2-011-b	과잉 신장체	750.88	not detected		
pd2-011-c	AA2 결손체	495.57	not detected		

[1226] 조건 3에 의한 pd2-011-resin의 합성

[1227] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-003-resin(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.469mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-011-resin을 합성했다. 건조 레진(10.13mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.320mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3260.97, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2943.08)

[1228] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1229] 회수율=0.320×(1÷0.469-382.41×0.001+608.73×0.001)=75.5%

[1230] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-011의 순도는 100area%였다.

[1231] 분석 조건: SQDFA05long

표 50

[1232]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-011	목적물	608.73	609.6 $(M+H)^+$	2.41	100
pd2-011-a	에피머체	608.73	not detected		
pd2-011-b	과잉 신장체	750.88	not detected		

[1233] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 51

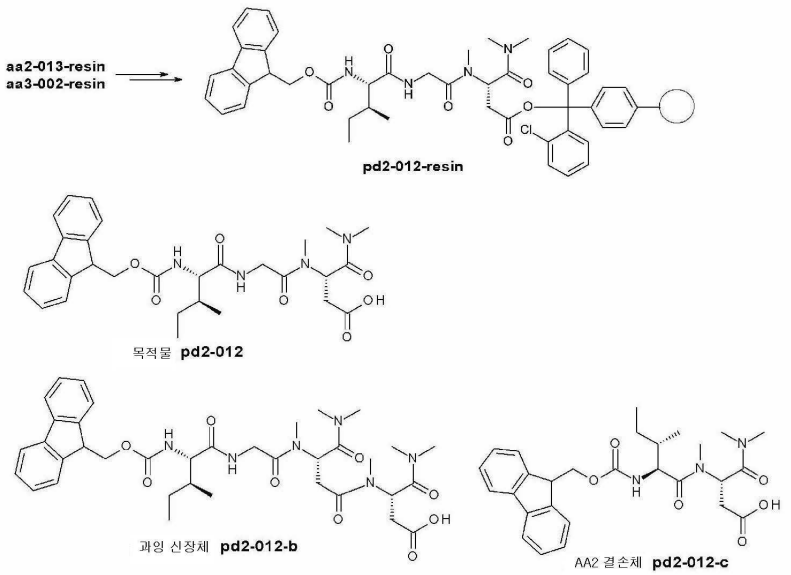
[1234]

	회수율 (%)	목적물 pd2-011 (area%)	에피머체 pd2-011-a (area%)	과잉 신장체 pd2-011-b (area%)	AA2 결손체 pd2-011-c (area%)
조건 1	95.8	100.0	-	-	-
조건 2	68.9	100.0	-	-	-
조건 3	75.5	100.0	-	-	-

[1235] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1236] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, 고순도로 목적물이 얻어졌지만 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 확인되었다.

[1237] 화합물 pd2-012-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[1238]

[1239] 조건 1에 의한 pd2-012-resin의 합성

[1240] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-013-resin(Fmoc-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.386mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-012-resin을 합성했다. 건조 레진(12.05mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.364mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4412.01, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3987.67)

[1241] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1242] 회수율=0.364×(1÷0.386-453.49×0.001+566.65×0.001)=98.4%

[1243] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-012의 순도는 100area%였다.

[1244] 분석 조건: SQDFA05long

표 52

[1245]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-012	목적물	566.65	567.5 $(M+H)^+$	2.14	100

[1246] 조건 2에 의한 pd2-012-resin의 합성

[1247] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Gly-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-012-resin을 합성했다. 건조 레진(10.16mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.375mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3841.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3448.96)

[1248] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1249] 회수율=0.375×(1÷0.442-396.44×0.001+566.65×0.001)=91.2%

[1250] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-012의 순도는 100area%였다.

[1251] 분석 조건: SQDFA05long

표 53

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-012	목적물	566.65	567.5 $(M+H)^+$	2.14	100
pd2-012-b	과잉 신장체	722.83	not detected		
pd2-012-c	AA2 결손체	509.59	not detected		

[1252]

[1253] 조건 3에 의한 pd2-012-resin의 합성

[1254] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Gly-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-012-resin을 합성했다. 건조 레진(10.23mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.346mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3565.67, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3211.93)

[1255] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1256] 회수율=0.346×(1÷0.442-396.44×0.001+566.65×0.001)=84.2%

[1257] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-011의 순도는 100area%였다.

[1258] 분석 조건: SQDFA05long

표 54

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-012	목적물	566.65	567.5 $(M+H)^+$	2.14	100
pd2-012-b	과잉 신장체	722.83	not detected		

[1259]

[1260] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 55

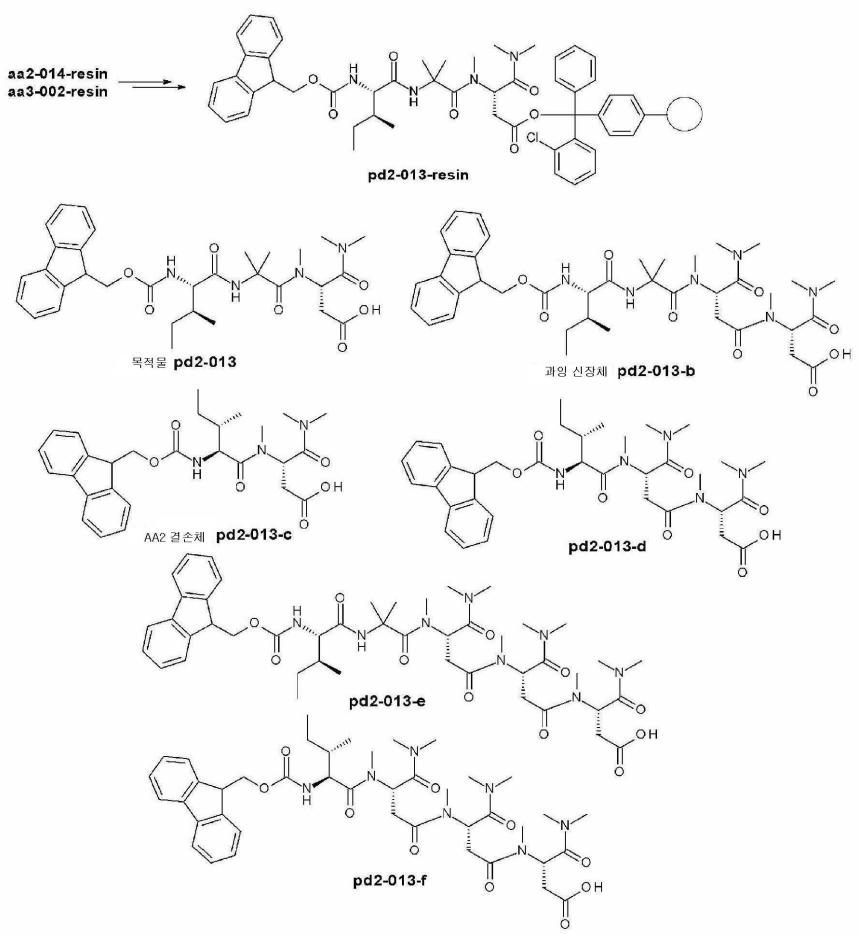
	회수율 (%)	목적물 pd2-012 (area%)	과잉 신장체 pd2-012-b (area%)	AA2 결손체 pd2-012-c (area%)
조건 1	98.4	100.0	-	-
조건 2	91.2	100.0	-	-
조건 3	84.2	100.0	-	-

[1261]

[1262] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1263] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, 고순도로 목적물이 얻어졌지만 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 확인되었다.

[1264] 화합물 pd2-013-resin, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)의 합성



[1265]

[1266] 조건 1에 의한 pd2-013-resin의 합성

[1267] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-014-resin(Fmoc-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.413mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-013-resin을 합성했다. 건조 레진(10.37mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.305mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3188.07, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2860.10)

[1268] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1269] 회수율=0.305×(1÷0.413-481.54×0.001+594.7×0.001)=77.3%

[1270] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-013의 순도는 100area%였다.

[1271] 분석 조건: SQDFA05long

표 56

[1272]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-013	목적물	594.70	595.6 $(M+H)^+$	2.21	100

[1273] 조건 2에 의한 pd2-013-resin의 합성

[1274] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Aib-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-013-resin을 합성했다. 건조 레진(10.66mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.360mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3850.25, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3502.10)

[1275] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1276] 회수율=0.360×(1÷0.442-396.44×0.001+594.7×0.001)=88.6%

[1277] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-013의 순도는 2.6area%이고, AA2 결손체 pd2-013-c가 93.0area%로 주생성물로서 얻어졌다. 또한 과잉 신장체 pd2-013-b는 관측되지 않았지만, 기타 부생물로서 pd3-013-d가 4.5area% 관측되었다.

[1278] 분석 조건: SQDFA05long

표 57

[1279]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-013	목적물	594.70	595.6 $(M+H)^+$	2.21	2.6
pd2-013-b	과잉 신장체	750.88	not detected		
pd2-013-c	AA2 결손체	509.59	510.5 $(M+H)^+$	2.33	93.0
pd2-013-d	기타	665.78	666.7 $(M+H)^+$	2.25	4.5

[1280] 조건 3에 의한 pd2-013-resin의 합성

[1281] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa3-002-resin(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100mg, 0.442mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Aib-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-013-resin을 합성했다. 건조 레진(10.33mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.195mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2012.66, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1833.56)

[1282] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1283] 회수율=0.195×(1÷0.442-396.44×0.001+594.7×0.001)=48.0%

[1284] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-013의 순도는 21.6area%이고, 과잉 신장체 pd2-013-b가 27.3area%, AA2 결손체 pd2-013-c가 36.5area%로 목적물보다 많이 얻어졌다. 또한 기타 부생물로서 pd3-013-d가 6.9area%, pd3-013-e가 5.6area%, pd3-013-f가 2.1area% 관측되었다.

[1285] 분석 조건: SQDFA05long

표 58

[1286]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-013	목적물	594.70	595.5 $(M+H)^+$	2.21	21.6
pd2-013-b	과잉 신장체	750.88	751.7 $(M+H)^+$	2.12	27.3
pd2-013-c	AA2 결손체	509.59	510.5 $(M+H)^+$	2.33	36.5
pd2-013-d	기타	665.78	666.7 $(M+H)^+$	2.25	6.9
pd2-013-e	기타	907.06	907.9 $(M+H)^+$	2.07	5.6
pd2-013-f	기타	821.96	822.7 $(M+H)^+$	2.18	2.1

[1287] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 59

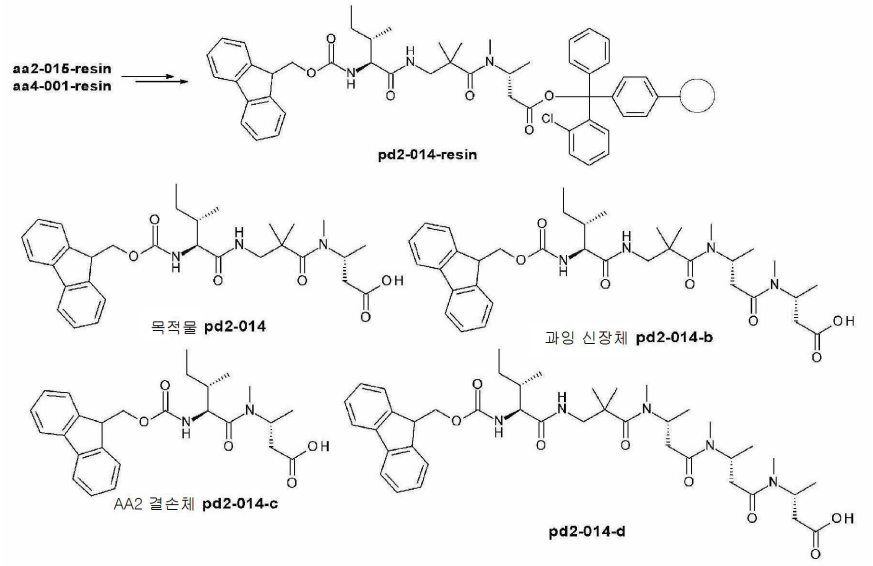
[1288]

	회수율 (%)	목적물 pd2-013 (area%)	과잉 신장체 pd2-013-b (area%)	AA2 결손체 pd2-013-c (area%)	기타 부생물의 합계 (area%)
조건 1	77.3	100.0	-	-	-
조건 2	88.6	2.6	-	93.0	4.5
조건 3	48.0	21.6	27.3	36.5	14.6

[1289] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1290] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, Aib의 신장 반응의 수율이 나쁘고, 과잉 신장체나 AA2 결손체가 주생성물로서 얻어졌다.

[1291] 화합물 pd2-014-resin, (3R)-3-[[3-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]아미노]-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[1292]

[1293] 조건 1에 의한 pd2-014-resin의 합성

[1294] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-015-resin(Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.443mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-014-resin을 합성했다. 건조 레진(11.21mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.397mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4470.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4038.87)

[1295] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1296] 회수율=0.397×(1÷0.443-438.52×0.001+551.67×0.001)=94.1%

[1297] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-014의 순도는 100area%였다.

[1298] 분석 조건: SQDAA50long

표 60

[1299]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-014	목적물	551.67	552.5 $(M+H)^+$	1.21	100

[1300] 조건 2에 의한 pd2-014-resin의 합성

[1301] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-bAla(2-Me2)-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-014-resin을 합성했다. 건조 레진(9.9mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.239mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2380.93, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2140.88)

[1302] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1303] 회수율=0.239×(1÷0.369-339.38×0.001+551.67×0.001)=69.8%

[1304] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-014의 순도는 68.1area%이고, 과잉 신장체 pd2-014-b가 4.8area%, AA2 결손체 pd2-014-c가 22.8area%, 기타 부생물로서 pd3-014-d가 4.3area% 관측되었다.

[1305] 분석 조건: SQDAA50long

표 61

[1306]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-014	목적물	551.67	552.5 $(M+H)^+$	1.25	68.1
pd2-014-b	과잉 신장체	650.81	651.7 $(M+H)^+$	1.36	4.8
pd2-014-c	AA2 결손체	452.54	453.5 $(M+H)^+$	1.17	22.8
pd2-014-d	기타	749.94	750.7 $(M+H)^+$	1.45	4.3

[1307] 조건 3에 의한 pd2-014-resin의 합성

[1308] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-001-resin(Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.369mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-bAla(2-Me2)-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-014-resin을 합성했다. 건조 레진(10.86mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.227mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2472.50, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2237.05)

[1309] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1310] 회수율=0.227×(1÷0.369-339.38×0.001+551.67×0.001)=66.3%

[1311] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-014의 순도는 73.9area%이고, 과잉 신장체 pd2-014-b가 22.4area%, 기타 부생물로서 pd3-014-d가 3.7area% 관측되었다.

[1312] 분석 조건: SQDAA50long

표 62

[1313]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-014	목적물	551.67	552.5 $(M+H)^+$	1.25	73.9
pd2-014-b	과잉 신장체	650.81	651.7 $(M+H)^+$	1.35	22.4
pd2-014-d	기타	749.94	750.8 $(M+H)^+$	1.44	3.7

[1314] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 63

[1315]

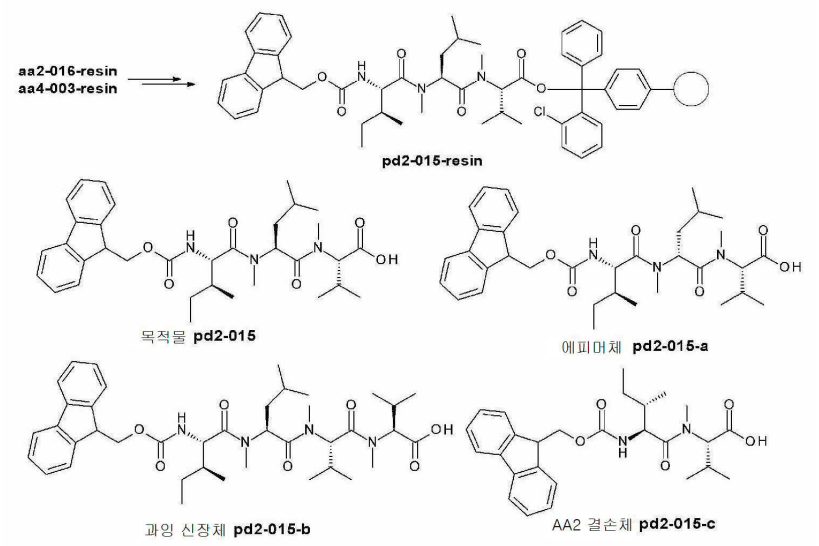
	회수율 (%)	목적물 pd2-014 (area%)	과잉 신장체 pd2-014-b (area%)	AA2 결손체 pd2-014-c (area%)	기타 부생물 pd2-014-d (area%)
조건 1	94.1	100.0	-	-	-
조건 2	69.8	68.1	4.8	22.8	4.3
조건 3	66.3	73.9	22.4	-	3.7

[1316] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1317] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대

응한 조건 3에 있어서도 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되고, AA2 결손체의 생성은 보이지 않았지만, 과잉 신장체의 생성 증가가 확인되었다.

[1318] 화합물 pd2-015-resin, (2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeLeu-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1319] 

[1320] 조건 1에 의한 pd2-015-resin의 합성

[1321] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-016-resin(Fmoc-MeLeu-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.348mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-015-resin을 합성했다. 건조 레진(10.89mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.336mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3689.12, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3325.56)

[1322] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1323] 회수율=0.336×(1÷0.348-480.6×0.001+593.75×0.001)=100.4%

[1324] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-015의 순도는 100area%였다.

[1325] 분석 조건: SQDFA05long

표 64

[1326]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-015	목적물	593.75	594.6 $(M+H)^+$	3.10	100
pd2-015-a	에피머체	593.75	not detected		

[1327] 조건 2에 의한 pd2-015-resin의 합성

[1328] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-003-resin(Fmoc-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.436mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-015-resin을 합성했다. 건조 레진(10.26mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.196mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2024.53, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1825.85)

[1329] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1330] 회수율=0.196×(1÷0.436-353.41×0.001+593.75×0.001)=49.7%

[1331] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-015의 순도는 94.5area%이고, AA2 결손체 pd2-015-c가

5.5area% 관측되었다.

[1332] 분석 조건: SQDFA05long

표 65

[1333]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-015	목적물	593.75	594.6 $(M+H)^+$	3.10	94.5
pd2-015-a	에피머체	593.75	not detected		
pd2-015-b	과잉 신장체	706.91	not detected		
pd2-015-c	AA2 결손체	466.57	467.5 $(M+H)^+$	2.69	5.5

[1334] 조건 3에 의한 pd2-015-resin의 합성

[1335] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-003-resin(Fmoc-MeVal-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.436mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-015-resin을 합성했다. 건조 레진(11.7mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.172mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2031.91, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1827.32)

[1336] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1337] 회수율=0.172×(1÷0.436-353.41×0.001+593.75×0.001)=43.6%

[1338] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-015의 순도는 100area%였다.

[1339] 분석 조건: SQDFA05long

표 66

[1340]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-015	목적물	593.75	594.6 $(M+H)^+$	3.10	100
pd2-015-a	에피머체	593.75	not detected		
pd2-015-b	과잉 신장체	706.91	not detected		

[1341] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 67

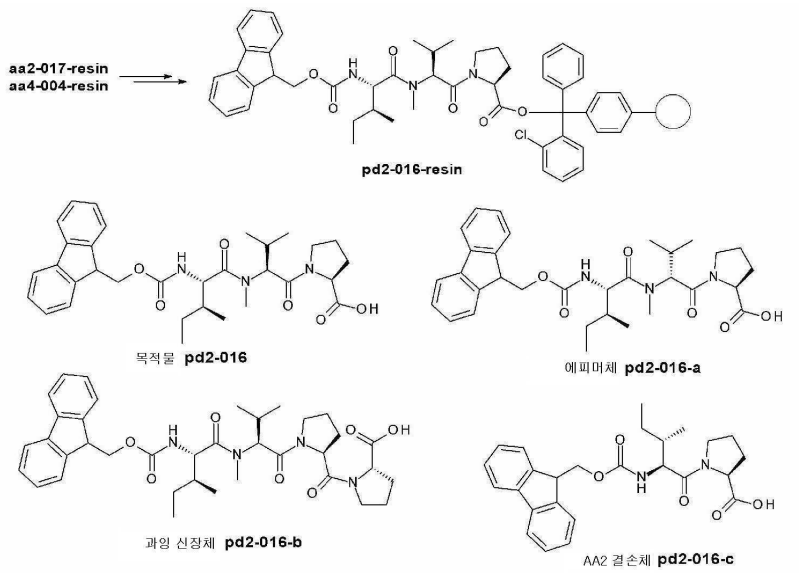
[1342]

	회수율 (%)	목적물 pd2-015 (area%)	에피머체 pd2-015-a (area%)	과잉 신장체 pd2-015-b (area%)	AA2 결손체 pd2-015-c (area%)
조건 1	100.4	100.0	-	-	-
조건 2	49.7	94.5	-	-	5.5
조건 3	43.6	100.0	-	-	-

[1343] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1344] 아미노산 단체를 담지한 경우는, 통상의 조건 2에서는 premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 난신장 부위인 AA2의 신장 불량에 의한 AA2 결손체의 생성도 관측되었다. 난신장 서열에 대응한 조건 3에 있어서는 고순도로 목적물이 얻어졌지만 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 관측되었다.

[1345] 화합물 pd2-016-resin, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1346] 

[1347] 조건 1에 의한 pd2-016-resin의 합성

[1348] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-017-resin(Fmoc-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.364mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-016-resin을 합성했다. 건조 레진(10.32mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.344mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3574.16, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3214.28)

[1349] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1350] 회수율=0.344×(1÷0.364-450.53×0.001+563.68×0.001)=98.4%

[1351] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-016의 순도는 100area%였다.

[1352] 분석 조건: SQDFA05long

표 68

[1353]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-016	목적물	563.68	564.5 $(M+H)^+$	2.62	100
pd2-016-a	에피머체	563.68	not detected		

[1354] 조건 2에 의한 pd2-016-resin의 합성

[1355] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-016-resin을 합성했다. 건조 레진(10.58mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.312mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3327.96, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2998.45)

[1356] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1357] 회수율=0.312×(1÷0.432-337.37×0.001+563.68×0.001)=79.3%

[1358] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-016의 순도는 96.1area%이고, 과잉 신장체 pd2-016-b가 3.9area% 관측되었다.

[1359] 분석 조건: SQDFA05long

표 69

[1360]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-016	목적물	563.68	564.6 $(M+H)^+$	2.62	96.1
pd2-016-a	에피머체	563.68	not detected		
pd2-016-b	과잉 신장체	660.80	661.7 $(M+H)^+$	2.54	3.9
pd2-016-c	AA2 결손체	450.53	not detected		

[1361] 조건 3에 의한 pd2-016-resin의 합성

[1362] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-016-resin을 합성했다. 건조 레진(11.71mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.314mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3704.39, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3340.1)

[1363] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1364] 회수율=0.314×(1÷0.432-337.37×0.001+563.68×0.001)=79.8%

[1365] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-016의 순도는 96.2area%이고, 과잉 신장체 pd2-016-b가 3.8area% 관측되었다.

[1366] 분석 조건: SQDFA05long

표 70

[1367]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-016	목적물	563.68	564.5 $(M+H)^+$	2.62	96.2
pd2-016-a	에피머체	563.68	not detected		
pd2-016-b	과잉 신장체	660.80	661.8 $(M+H)^+$	2.54	3.8

[1368] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 71

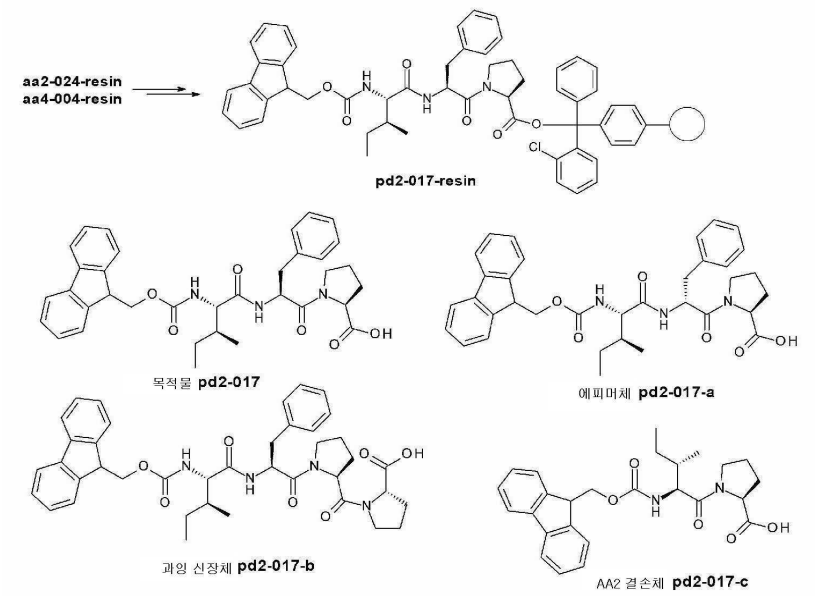
[1369]

	회수율 (%)	목적물 pd2-016 (area%)	에피머체 pd2-016-a (area%)	과잉 신장체 pd2-016-b (area%)	AA2 결손체 pd2-016-c (area%)
조건 1	98.4	100.0	-	-	-
조건 2	79.3	96.1	-	3.9	-
조건 3	79.8	96.2	-	3.8	-

[1370] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1371] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1372] 화합물 pd2-017-resin, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]아미노]-3-페닐프로파노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1373] 

[1374] 조건 1에 의한 pd2-017-resin의 합성

[1375] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-024-resin(Fmoc-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.383mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-017-resin을 합성했다. 건조 레진(10.41mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.356mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3739.14, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3351.23)

[1376] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1377] 회수율=0.356×(1÷0.383-484.54×0.001+597.7×0.001)=97.0%

[1378] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-017의 순도는 100area%였다.

[1379] 분석 조건: SQDFA05long

표 72

[1380]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-017	목적물	597.70	598.5 $(M+H)^+$	2.68	100
pd2-017-a	에피머체	597.70	not detected		

[1381] 조건 2에 의한 pd2-017-resin의 합성

[1382] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Phe-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-017-resin을 합성했다. 건조 레진(10.8mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.339mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3688.78, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3317.01)

[1383] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1384] 회수율=0.339×(1÷0.432-337.37×0.001+597.7×0.001)=87.3%

[1385] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-017의 순도는 97.0area%이고, 과잉 신장체 pd2-017-b가 3.0area% 관측되었다.

[1386] 분석 조건: SQDFA05long

표 73

[1387]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-017	목적물	597.70	598.5 $(M+H)^+$	2.68	97.0
pd2-017-a	에피머체	597.70	not detected		
pd2-017-b	과잉 신장체	694.82	695.7 $(M+H)^+$	2.60	3.0
pd2-017-c	AA2 결손체	450.53	not detected		

[1388] 조건 3에 의한 pd2-017-resin의 합성

[1389] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Phe-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-017-resin을 합성했다. 건조 레진(10.85mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.320mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3510.64, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3136.09)

[1390] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1391] 회수율=0.320×(1÷0.432-337.37×0.001+597.7×0.001)=82.4%

[1392] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-017의 순도는 94.8area%이고, 과잉 신장체 pd2-017-b가 5.2area% 관측되었다.

[1393] 분석 조건: SQDFA05long

표 74

[1394]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-017	목적물	597.70	598.6 $(M+H)^+$	2.68	94.8
pd2-017-a	에피머체	597.70	not detected		
pd2-017-b	과잉 신장체	694.82	695.6 $(M+H)^+$	2.60	5.2

[1395] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 75

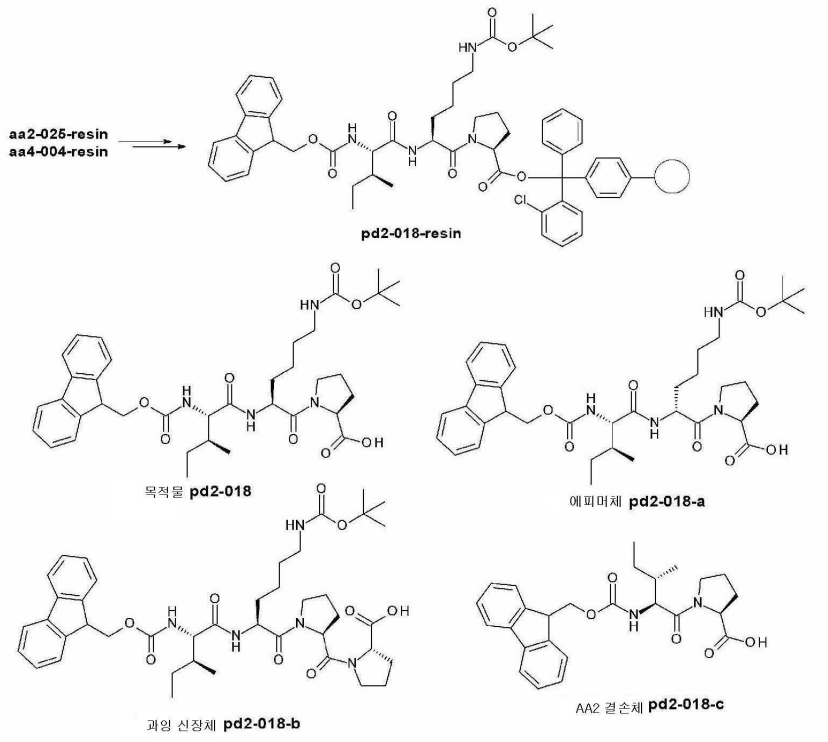
[1396]

	회수율 (%)	목적물 pd2-017 (area%)	에피머체 pd2-017-a (area%)	과잉 신장체 pd2-017-b (area%)	AA2 결손체 pd2-017-c (area%)
조건 1	97.0	100.0	-	-	-
조건 2	87.3	97.0	-	3.0	-
조건 3	82.4	94.8	-	5.2	-

[1397] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1398] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1399] 화합물 pd2-018-resin, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]아미노]-6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]헥사노일]피롤리딘-2-카복실산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성



[1400]

[1401] 조건 1에 의한 pd2-018-resin의 합성

[1402] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-025-resin(Fmoc-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.339mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-018-resin을 합성했다. 건조 레진(10.97mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.319mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3517.51, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3171.30)

[1403] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1404] 회수율=0.319×(1÷0.339-565.66×0.001+678.81×0.001)=97.7%

[1405] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-018의 순도는 100area%였다.

[1406] 분석 조건: SQDFA05long

표 76

[1407]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-018	목적물	678.81	679.7 $(M+H)^+$	2.74	100.0
pd2-018-a	에피머체	678.81	not detected		

[1408] 조건 2에 의한 pd2-018-resin의 합성

[1409] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Lys(Boc)-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-018-resin을 합성했다. 건조 레진(10.72mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.311mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3353.43, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3026.12)

[1410] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1411] 회수율=0.311×(1÷0.432-337.37×0.001+678.81×0.001)=82.6%

[1412] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-018의 순도는 95.7area%이고, 과잉 신장체 pd2-018-b가

4.3area% 관측되었다.

[1413] 분석 조건: SQDFA05long

표 77

[1414]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-018	목적물	678.81	679.7 $(M+H)^+$	2.74	95.7
pd2-018-a	에피머체	678.81	not detected		
pd2-018-b	과잉 신장체	775.93	776.8 $(M+H)^+$	2.67	4.3
pd2-018-c	AA2 결손체	450.53	not detected		

[1415] 조건 3에 의한 pd2-018-resin의 합성

[1416] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-004-resin(Fmoc-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.432mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Lys(Boc)-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-018-resin을 합성했다. 건조 레진(9.90mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.313mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3111.54, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2815.86)

[1417] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1418] 회수율=0.313×(1÷0.432-337.37×0.001+678.81×0.001)=83.1%

[1419] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-018의 순도는 92.2area%이고, 과잉 신장체 pd2-018-b가 7.8area% 관측되었다.

[1420] 분석 조건: SQDFA05long

표 78

[1421]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-018	목적물	678.81	679.7 $(M+H)^+$	2.74	92.2
pd2-018-a	에피머체	678.81	not detected		
pd2-018-b	과잉 신장체	775.93	776.7 $(M+H)^+$	2.68	7.8

[1422] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 79

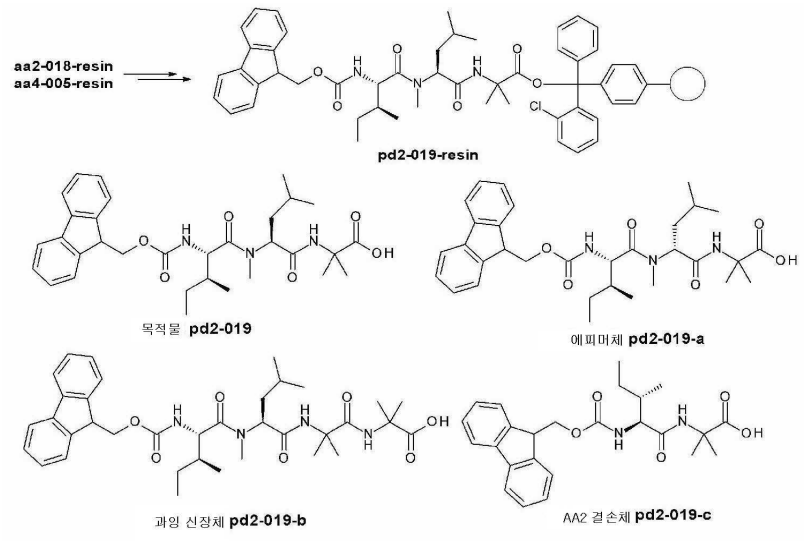
[1423]

	회수율 (%)	목적물 pd2-018 (area%)	에피머체 pd2-018-a (area%)	과잉 신장체 pd2-018-b (area%)	AA2 결손체 pd2-018-c (area%)
조건 1	97.7	100.0	-	-	-
조건 2	82.6	95.7	-	4.3	-
조건 3	83.1	92.2	-	7.8	-

[1424] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1425] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, premature cleavage에 의한 회수율의 저하에 더하여, 과잉 신장체의 생성이 관측되었다.

[1426] 화합물 pd2-019-resin, 2-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로판산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1427] 

[1428] 조건 1에 의한 pd2-019-resin의 합성

[1429] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-018-resin(Fmoc-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.300mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-019-resin을 합성했다. 건조 레진(12.24mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.292mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3596.70, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3242.23)

[1430] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1431] 회수율=0.292×(1÷0.300-452.54×0.001+565.7×0.001)=100.6%

[1432] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-019의 순도는 100area%였다.

[1433] 분석 조건: SQDFA05long

표 80

[1434]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-019	목적물	565.70	566.6 $(M+H)^+$	2.86	100
pd2-019-a	에피머체	565.70	not detected		

[1435] 조건 2에 의한 pd2-019-resin의 합성

[1436] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-005-resin(Fmoc-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.390mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-019-resin을 합성했다. 건조 레진(9.87mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.334mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3325.50, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2988.67)

[1437] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1438] 회수율=0.334×(1÷0.390-325.36×0.001+565.7×0.001)=93.7%

[1439] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-019의 순도는 100area%였다.

[1440] 분석 조건: SQDFA05long

표 81

[1441]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-019	목적물	565.70	566.6 $(M+H)^+$	2.86	100
pd2-019-a	에피머체	565.70	not detected		
pd2-019-b	과잉 신장체	650.81	not detected		
pd2-019-c	AA2 결손체	438.52	not detected		

[1442] 조건 3에 의한 pd2-019-resin의 합성

[1443] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-005-resin(Fmoc-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.390mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeLeu-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-019-resin을 합성했다. 건조 레진(10.16mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.294mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3010.23, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2713.79)

[1444] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1445] 회수율=0.294×(1÷0.390-325.36×0.001+565.7×0.001)=82.5%

[1446] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-019의 순도는 100area%였다.

[1447] 분석 조건: SQDFA05long

표 82

[1448]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-019	목적물	565.70	566.6 $(M+H)^+$	2.85	100
pd2-019-a	에피머체	565.70	not detected		
pd2-019-b	과잉 신장체	650.81	not detected		

[1449] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 83

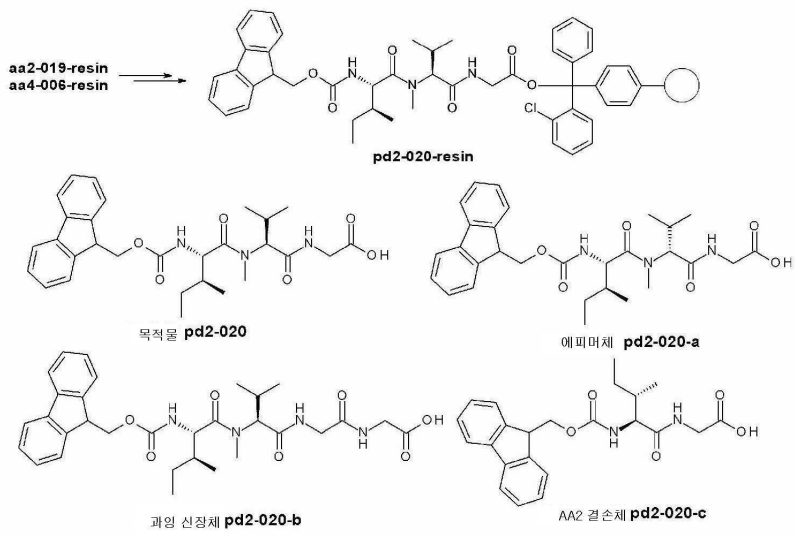
[1450]

	회수율 (%)	목적물 pd2-019 (area%)	에피머체 pd2-019-a (area%)	과잉 신장체 pd2-019-b (area%)	AA2 결손체 pd2-019-c (area%)
조건 1	100.6	100.0	-	-	-
조건 2	93.7	100.0	-	-	-
조건 3	82.5	100.0	-	-	-

[1451] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1452] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, 고순도로 목적물이 얻어졌지만 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 확인되었다.

[1453] 화합물 pd2-020-resin, 2-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]아세트산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Ile-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)의 합성

[1454] 

[1455] 조건 1에 의한 pd2-020-resin의 합성

[1456] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-019-resin(Fmoc-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.303mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-020-resin을 합성했다. 건조 레진(10.5mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.264mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2792.18, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2514.31)

[1457] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1458] 회수율=0.264×(1÷0.303-410.46×0.001+523.62×0.001)=90.1%

[1459] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-020의 순도는 100area%였다.

[1460] 분석 조건: SQDFA05long

표 84

[1461]

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-020	목적물	523.62	524.5 (M+H)+	2.45	100
pd2-020-a	에피머체	523.62	not detected		

[1462] 조건 2에 의한 pd2-020-resin의 합성

[1463] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-006-resin(Fmoc-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.250mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-020-resin을 합성했다. 건조 레진(10.18mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.185mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1889.34, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1720.13)

[1464] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1465] 회수율=0.185×(1÷0.250-297.3×0.001+523.62×0.001)=78.2%

[1466] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-020의 순도는 100area%였다.

[1467] 분석 조건: SQDFA05long

표 85

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-020	목적물	523.62	524.5 $(M+H)^+$	2.45	100
pd2-020-a	에피머체	523.62	not detected		
pd2-020-b	과잉 신장체	580.67	not detected		
pd2-020-c	AA2 결손체	410.46	not detected		

[1468]

[1469] 조건 3에 의한 pd2-020-resin의 합성

[1470] 실시예 1-4에서 조제한 아미노산 담지 레진 aa4-006-resin(Fmoc-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(100mg, 0.250mmol/g)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, Fmoc-MeVal-OH의 신장(oxyma, 50℃, 10시간), 이어서 Fmoc-Ile-OH의 신장(HOAt, 40℃, 2.5시간)을 행하여, pd2-011-resin을 합성했다. 건조 레진(10.93mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.199mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2175.24, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1978.49)

[1471] 회수율은 회수율 산출법에 따라, 이하의 식으로 산출된다.

[1472] 회수율=0.199×(1÷0.250-297.3×0.001+523.62×0.001)=84.1%

[1473] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd2-020의 순도는 100area%였다.

[1474] 분석 조건: SQDFA05long

표 86

		분자량	LCMS(ESI) m/z	유지 시간 (min)	LC area%
pd2-020	목적물	523.62	524.5 $(M+H)^+$	2.45	100
pd2-020-a	에피머체	523.62	not detected		
pd2-020-b	과잉 신장체	580.67	not detected		

[1475]

[1476] 이상의 결과를 아래 표에 정리한다.

표 87

	회수율 (%)	목적물 pd2-020 (area%)	에피머체 pd2-020-a (area%)	과잉 신장체 pd2-020-b (area%)	AA2 결손체 pd2-020-c (area%)
조건 1	90.1	100.0	-	-	-
조건 2	78.2	100.0	-	-	-
조건 3	84.1	100.0	-	-	-

[1477]

[1478] 다이펩타이드를 담지한 조건 1에서는 고회수율, 고순도로 목적물이 얻어졌다.

[1479] 아미노산 단체를 담지한 조건 2, 조건 3에서는, 고순도로 목적물이 얻어졌지만 premature cleavage에 의한 회수율의 저하가 확인되었다.

[1480] 이상, 실시예 2의 결과로부터, 일반적인 펩타이드 합성법, 즉, 아미노산 단체를 레진에 대해서 담지시켜 순차적으로 아미노산을 신장해 가는 방법에 대해, 본 발명의 방법, 즉, 다이펩타이드를 미리 조제한 후에 담지시켜 순차적으로 아미노산을 신장해 가는 방법을 채용함으로써, 고회수율로 펩타이드를 조제하고, 또한 그 순도도 대폭으로 향상시킬 수 있는 것이 나타났다. 한편, 일반적인 방법에 있어서의 순도 저하의 요인으로서는, 에피머체, 과잉 신장체, AA2 결손체가 확인되어 있지만, 본 발명의 방법에 의해, 과잉 신장체 및 AA2 결손체에 의한 순도 저하는 완전히 회피 가능하다. 또한, 앞에도 기재한 바와 같이, 에피머체에 대해서도, 레진에 담지하기 전에 엄밀한 정제를 행함으로써, 회피 혹은 대폭적인 경감을 도모하는 것이 가능하고, 일반적인 펩타이드 합성법에 대

해서 우위인 점이다.

[1481] 실시예 3. 발명 조건하에 있어서의 각종 펩타이드의 합성

[1482] 본 실시예에서는, 2개 이상의 아미노산으로 이루어지는 펩타이드를 담지한 레진을 출발 원료로 한, 5잔기 내지 15잔기의 쇄 길이의 쇄상 펩타이드, 및 환상 펩타이드의 합성에 대하여 기재한다.

[1483] 쇄상 펩타이드에 대해서는, 실시예 2에 기재한 합성법 1에 따라 합성했다.

[1484] 환상 펩타이드에 대해서는 이하에 기재하는 합성법 2에 따라 합성했다.

[1485] 합성법 2

[1486] 펩타이드 합성기를 이용한 아미노산 신장 반응에 대해서는 합성법 1과 마찬가지의 수법으로 행했다. 펩타이드 신장 완료 후, 레진을 포함하는 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2%v/v, 0.7mL)을 첨가하고, 실온에서 15분간 반응시켜 Fmoc기의 제거 반응을 행한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 얻어진 레진을 DMF(0.7mL)로 4회 세정 후, DCM(0.7mL)으로 4회 세정했다.

[1487] 얻어진 레진에 대해 0.75%(v/v)의 DIPEA를 포함하는 TFE/DCM(1/1, 2.0mL)을 가하고, 실온에서 2시간 반응시켜 레진으로부터의 펩타이드쇄의 절출 반응을 행했다. 반응 후, 튜브 내의 용액을 프릿으로부터 회수했다. 남은 레진에 TFE/DCM(1/1, 1.0mL)을 가하고, 용액을 프릿으로부터 회수하는 조작을 2회 행했다. 얻어진 모든 절출 용액을 혼합하고, DMF(4.0mL)를 혼합한 후, Genevac사제 하이스루풋 원심 이배퍼레이터(HT-12)에 의해 감압하 용매를 증류 제거했다.

[1488] 상기의 방법에 의해 얻어진 잔사를 DMF(4.0mL)와 DCM(4.0mL)의 혼합액에 용해시키고, HATU의 DMF 용액(0.5mol/L, 1.5당량)과, DIPEA(1.8등량)를 가하고, 실온에서 2시간 교반함으로써, N 말단의 아미노기와 레진 결합 부위였던 카복실산의 축합환화 반응을 행한 후, Genevac사제 하이스루풋 원심 이배퍼레이터(HT-12)에 의해 감압하 용매를 증류 제거했다. 한편, 등량수는 원료로서 이용한 레진의 펩타이드 담지량(mmol/g)에 사용한 레진양을 곱셈한 것을 기준으로 계산했다.

[1489] 상기의 방법에 의해 얻어진 잔사에 DMSO를 가하고, 불용물을 필터 여과로 없앤 후, preparative-HPLC로 정제하여 목적하는 환상 펩타이드를 얻었다. 정제 장치는 Waters Auto Purification System을 이용하고, 칼럼은 YMC-Actus Triart C18(내경 20mm, 길이 100mm)을 사용하며, 이동상은 메탄올-아세트산 암모늄 수용액(50mmol/L)을 사용했다.

[1490] 실시예 3-1. 다이펩타이드 담지 레진을 이용한 쇄상 펩타이드의 합성

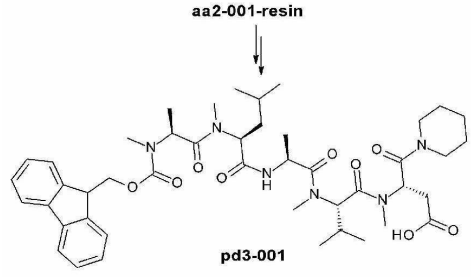
[1491] 본 실시예에서는 실시예 1-4에서 조제한 펩타이드 담지 레진을 원료로 하고, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응에 의해, 이하의 표 88에 나타내는 쇄상 펩타이드를 합성했을 때의 수율, 순도에 대하여 기재한다.

표 88

화합물 번호	약칭
pd3-001	Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeVal-MeAsp-pip (서열번호: 1)
pd3-002	Fmoc-MeAla-MeLeu-Gly-MeVal-Asp-NMe2 (서열번호: 2)
pd3-003	Fmoc-MeAla-MeLeu-Gly-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH (서열번호: 3)
pd3-004	Fmoc-MeAla-Leu-MeAla-Phe-Pro-OH (서열번호: 4)
pd3-005	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2 (서열번호: 5)
pd3-006	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-MeAla-Gly-Aib-MeAsp-NMe2 (서열번호: 6)
pd3-007	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeVal-Gly-OH (서열번호: 7)
pd3-008	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MeAla-Gly-Tyr(tBu)-OH (서열번호: 8)
pd3-009	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-Ala-MeChg-D-3-MeAbu-OH (서열번호: 9)
pd3-010	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Ala-MeLeu-Gly-MeAsp-NMe2 (서열번호: 10)
pd3-011	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-Ala-MeVal-Pro-OH (서열번호: 11)
pd3-012	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeLeu-Ala-Ala-OH (서열번호: 12)
pd3-013	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-Ala-MeLeu-MeAsp-pip (서열번호: 13)
pd3-014	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Gly-MePhe-MeAla-Leu-Gly-D-MeVal-MeAsp-NMe2 (서열번호: 14)
pd3-015	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-MeAla-Lys(Boc)-Pro-OH (서열번호: 15)
pd3-016	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Gly-MePhe-MeAla-Leu-MeAla-Phe-Gly-OH (서열번호: 16)
pd3-017	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-Ala-MeChg-MeAsp-pip (서열번호: 17)
pd3-018	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-Ala-MeLeu-Gly-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2 (서열번호: 18)
pd3-019	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-Ala-MeLeu-Aib-OH (서열번호: 19)
pd3-020	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-Ala-MeLeu-MeAla-Asn(Trt)-Gly-OH (서열번호: 20)
pd3-021	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-MeAla-Gly-MePhe-Pro-Ala-MeLeu-Gly-MeVal-D-MeAsp-NMe2 (서열번호: 21)
pd3-022	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Ala-MeLeu-Ala-MeVal-MeGly-OH (서열번호: 22)
pd3-023	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-MeAla-Gly-MePhe-MeAla-Ala-MeLeu-MeAla-Gly-Val-OH (서열번호: 23)
pd3-024	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-MePhe-Pro-Ala-MeLeu-MeAla-Ser(tBu)-Gly-OH (서열번호: 24)

[1492]

[1493] 화합물 pd3-001, (3S)-3-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeVal-MeAsp-pip)(서열번호: 1)의 합성



[1494]

[1495] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-001-resin(Fmoc-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-

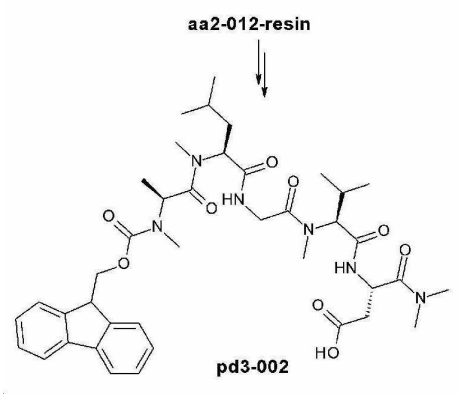
pip)(100.07mg, 0.363mmol/g, 0.0363mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-001-resin(106.39mg)을 합성했다. 건조 레진(11.61mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.290mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3317.18, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2984.87). 따라서 얻어진 펩타이드는 106.39×0.001×0.290=0.0309mmol(수율 84.9%)로 산출된다.

[1496] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-001의 순도는 96.9area%였다.

[1497] LCMS(ESI)m/z=833.9$(M+H)^+$

[1498] 유지 시간: 0.98분(분석 조건 SQDFA05)

[1499] 화합물 pd3-002, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-MeLeu-Gly-MeVal-Asp-NMe2)(서열번호: 2)의 합성

[1500] 

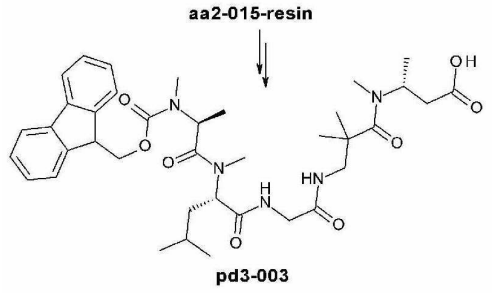
[1501] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-012-resin(Fmoc-MeVal-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(99.97mg, 0.373mmol/g, 0.0373mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-002-resin(103.97mg)을 합성했다. 건조 레진(11.18mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.282mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3102.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2794.81). 따라서 얻어진 펩타이드는 103.97×0.001×0.282=0.0293mmol(수율 78.6%)로 산출된다.

[1502] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-002의 순도는 94.7area%였다.

[1503] LCMS(ESI)m/z=765.7$(M+H)^+$

[1504] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[1505] 화합물 pd3-003, (3R)-3-[[3-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세틸]아미노]-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]뷰탄산(Fmoc-MeAla-MeLeu-Gly-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-OH)(서열번호: 3)의 합성

[1506] 

[1507] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-015-resin(Fmoc-bAla(2-Me2)-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(99.55mg, 0.443mmol/g, 0.0441mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-003-resin(108.03mg)을 합성했다. 건조 레진(10.1mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.284mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2819.65, 304nm에 있어서의 UVarea값:

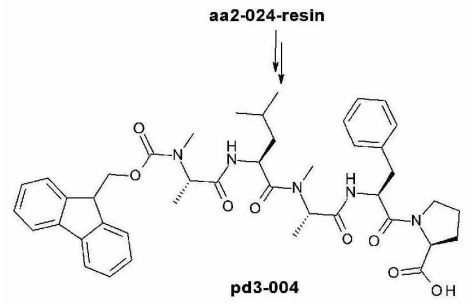
2543.21). 따라서 얻어진 펩타이드는 108.03×0.001×0.284=0.0307mmol(수율 69.6%)로 산출된다.

[1508] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-003의 순도는 98.3area%였다.

[1509] LCMS(ESI)m/z=708.7(M+H)$^+$

[1510] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[1511] 화합물 pd3-004, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-3-페닐프로파노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-Leu-MeAla-Phe-Pro-OH)(서열번호: 4)의 합성



[1512]

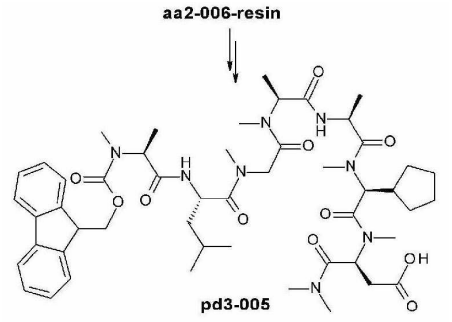
[1513] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-024-resin(Fmoc-Phe-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100.43mg, 0.383mmol/g, 0.0385mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-004-resin(107.41mg)을 합성했다. 건조 레진(10.43mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.279mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2859.19, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2585.67). 따라서 얻어진 펩타이드는 107.41×0.001×0.279=0.0300mmol(수율 77.9%)로 산출된다.

[1514] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-004의 순도는 97.7area%였다.

[1515] LCMS(ESI)m/z=768.7(M+H)$^+$

[1516] 유지 시간: 0.91분(분석 조건 SQDFA05)

[1517] 화합물 pd3-005, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)(서열번호: 5)의 합성



[1518]

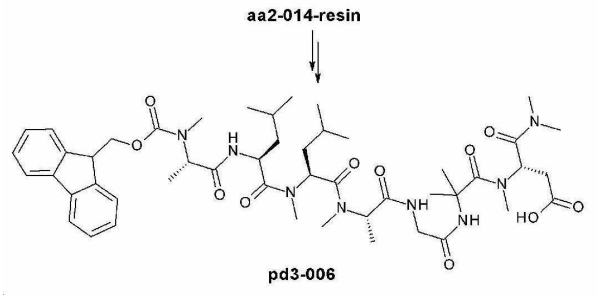
[1519] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-006-resin(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100.13mg, 0.345mmol/g, 0.0345mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-005-resin(109.69mg)을 합성했다. 건조 레진(12.17mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.249mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2972.89, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2684.40). 따라서 얻어진 펩타이드는 109.69×0.001×0.249=0.0273mmol(수율 79.1%)로 산출된다.

[1520] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-005의 순도는 98.5area%였다.

[1521] LCMS(ESI)m/z=962.0(M+H)$^+$

[1522] 유지 시간: 0.84분(분석 조건 SQDFA05)

[1523] 화합물 pd3-006, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-2-메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-MeAla-Gly-Aib-MeAsp-NMe2)(서열번호: 6)의 합성

[1524] 

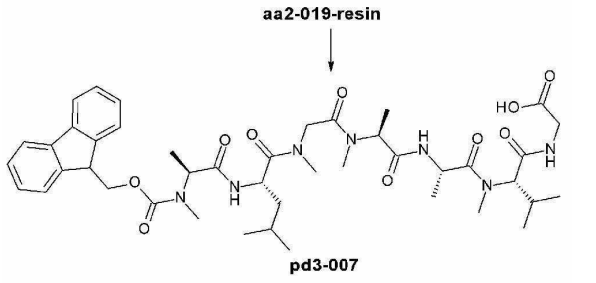
[1525] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-014-resin(Fmoc-Aib-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(101.05mg, 0.413mmol/g, 0.0417mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-006-resin(117.09mg)을 합성했다. 건조 레진(9.53mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.282mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2641.40, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2381.48). 따라서 얻어진 펩타이드는 117.09×0.001×0.282=0.0330mmol(수율 79.1%)로 산출된다.

[1526] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-006의 순도는 97.2area%였다.

[1527] LCMS(ESI)m/z=949.9(M+H)$^+$

[1528] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05)

[1529] 화합물 pd3-007, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]아미노]아세트산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeVal-Gly-OH)(서열번호: 7)의 합성

[1530] 

[1531] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-019-resin(Fmoc-MeVal-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(99.65mg, 0.303mmol/g, 0.0302mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-007-resin(100.83mg)을 합성했다. 건조 레진(10.16mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.150mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1498.17, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1349.88). 따라서 얻어진 펩타이드는 100.83×0.001×0.150=0.0151mmol(수율 50.1%)로 산출된다.

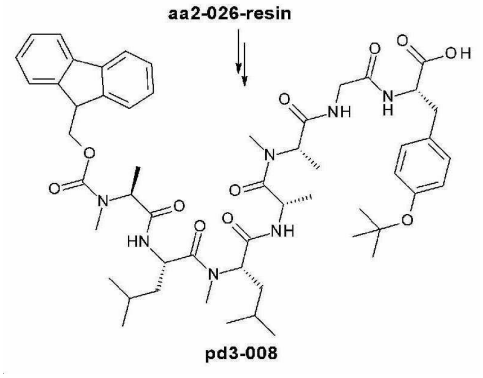
[1532] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-007의 순도는 100area%였다.

[1533] LCMS(ESI)m/z=836.8(M+H)$^+$

[1534] 유지 시간: 0.81분(분석 조건 SQDFA05)

[1535] 화합물 pd3-008, (2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐

(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-3-[4-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]페닐]프로판산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MeAla-Gly-Tyr(tBu)-OH)(서열번호: 8)의 합성

[1536] 

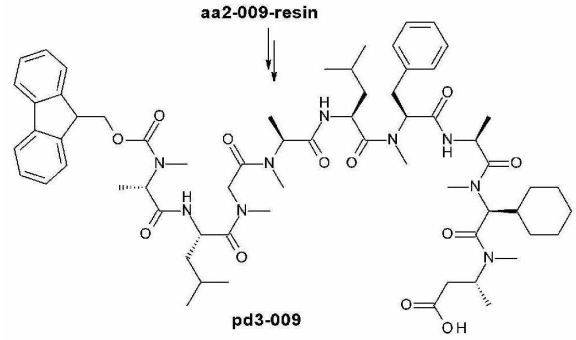
[1537] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-026-resin(Fmoc-Gly-Tyr(tBu)-O-Trt(2-Cl)resin)(99.51mg, 0.244mmol/g, 0.0243mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-008-resin(103.75mg)을 합성했다. 건조 레진(10.03mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.124mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1220.62, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1102.84). 따라서 얻어진 펩타이드는 103.75×0.001×0.124=0.0129mmol(수율 53.0%)로 산출된다.

[1538] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-008의 순도는 98.1area%였다.

[1539] LCMS(ESI)m/z=999.0$(M+H)^+$

[1540] 유지 시간: 1.01분(분석 조건 SQDFA05)

[1541] 화합물 pd3-009, (3R)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-Ala-MeChg-D-3-MeAbu-OH)(서열번호: 9)의 합성

[1542] 

[1543] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-009-resin(Fmoc-MeChg-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resin)(98.87mg, 0.397mmol/g, 0.0393mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-009-resin(123.62mg)을 합성했다. 건조 레진(9.5mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.261mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2436.27, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2197.47). 따라서 얻어진 펩타이드는 123.62×0.001×0.261=0.0323mmol(수율 82.2%)로 산출된다.

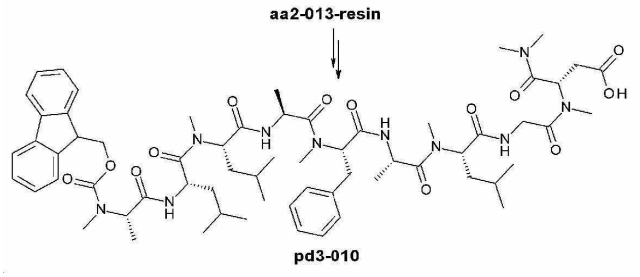
[1544] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-009의 순도는 100area%였다.

[1545] LCMS(ESI)m/z=1193.1$(M+H)^+$

[1546] 유지 시간: 3.35분(분석 조건 SQDFA05long)

[1547] 화합물 pd3-010, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-

[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Ala-MeLeu-Gly-MeAsp-NMe2)(서열번호: 10)의 합성

[1548] 

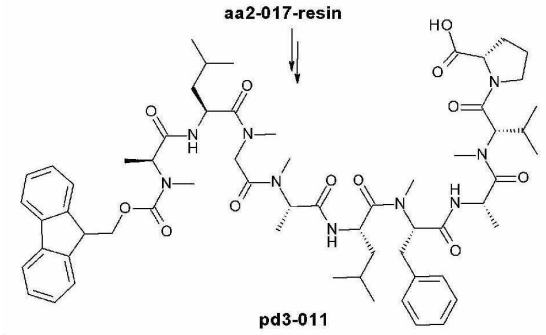
[1549] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-013-resin(Fmoc-Gly-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(102.05mg, 0.386mmol/g, 0.0394mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-010-resin(124.68mg)을 합성했다. 건조 레진(10.93mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.256mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2749.59, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2477.73). 따라서 얻어진 펩타이드는 124.68×0.001×0.256=0.0319mmol(수율 81.0%)로 산출된다.

[1550] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-010의 순도는 96.2area%였다.

[1551] LCMS(ESI)m/z=1210.1$(M+H)^+$

[1552] 유지 시간: 3.08분(분석 조건 SQDFA05long)

[1553] 화합물 pd3-011, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-Ala-MeVal-Pro-OH)(서열번호: 11)의 합성

[1554] 

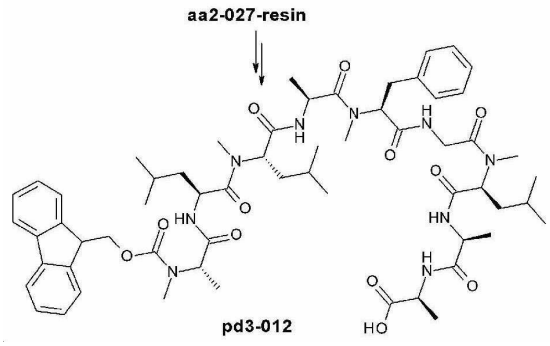
[1555] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-017-resin(Fmoc-MeVal-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(100.4mg, 0.364mmol/g, 0.0365mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-011-resin(120.38mg)을 합성했다. 건조 레진(11.24mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.251mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2775.79, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2505.11). 따라서 얻어진 펩타이드는 120.38×0.001×0.251=0.0302mmol(수율 82.7%)로 산출된다.

[1556] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-011의 순도는 100area%였다.

[1557] LCMS(ESI)m/z=1151.1$(M+H)^+$

[1558] 유지 시간: 3.03분(분석 조건 SQDFA05)

[1559] 화합물 pd3-012, (2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]아미노]프로판산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeLeu-Ala-Ala-OH)(서열번호: 12)의 합성

[1560] 

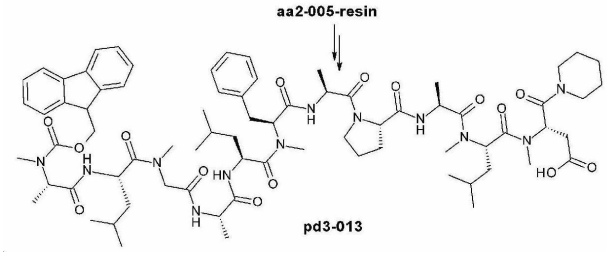
[1561] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-027-resin(Fmoc-Ala-Ala-O-Trt(2-Cl)resin)(100.08mg, 0.334mmol/g, 0.0334mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-012-resin(112.35mg)을 합성했다. 건조 레진(11.29mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.154mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1713.25, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1541.67). 따라서 얻어진 펩타이드는 112.35×0.001×0.154=0.0173mmol(수율 51.8%)로 산출된다.

[1562] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-012의 순도는 100area%였다.

[1563] LCMS(ESI)m/z=1125.1$(M+H)^+$

[1564] 유지 시간: 3.09분(분석 조건 SQDFA05long)

[1565] 화합물 pd3-013, (3S)-3-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카보닐]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-Ala-MeLeu-MeAsp-pip)(서열번호: 13)의 합성

[1566] 

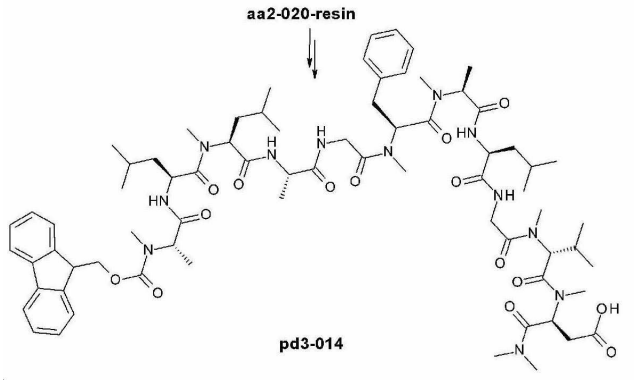
[1567] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-005-resin(Fmoc-MeLeu-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(98.77mg, 0.355mmol/g, 0.0351mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-013-resin(122.47mg)을 합성했다. 건조 레진(12.12mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.238mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2831.35, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2559.52). 따라서 얻어진 펩타이드는 122.47×0.001×0.238=0.0291mmol(수율 83.1%)로 산출된다.

[1568] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-013의 순도는 97.6area%였다.

[1569] LCMS(ESI)m/z=1418.3$(M+H)^+$

[1570] 유지 시간: 3.06분(분석 조건 SQDFA05long)

[1571] 화합물 pd3-014, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2R)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Gly-MePhe-MeAla-Leu-Gly-D-MeVal-MeAsp-NMe2)(서열번호: 14)의 합성



[1572]

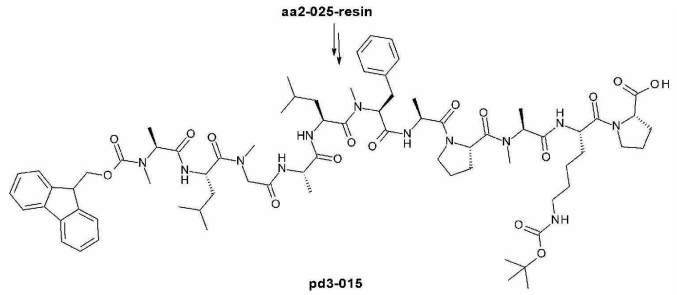
[1573] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-020-resin(Fmoc-D-MeVal-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100.30mg, 0.396mmol/g, 0.0397mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-014-resin(129.26mg)을 합성했다. 건조 레진(10.50mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.240mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2480.95, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2240.17). 따라서 얻어진 펩타이드는 129.26×0.001×0.240=0.0310mmol(수율 78.1%)로 산출된다..

[1574] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-014의 순도는 97.8area%였다.

[1575] LCMS(ESI)m/z=1380.3$(M+H)^+$

[1576] 유지 시간: 2.98분(분석 조건 SQDFA05long)

[1577] 화합물 pd3-015, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카보닐]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]헥사노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-MeAla-Lys(Boc)-Pro-OH)(서열번호: 15)의 합성



[1578]

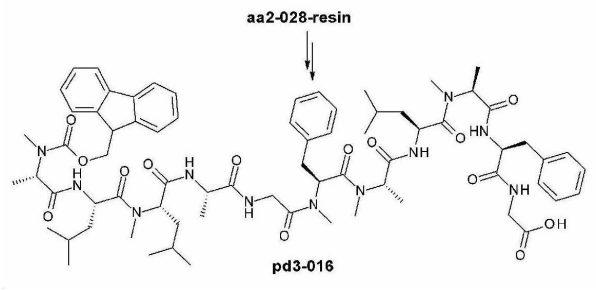
[1579] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-025-resin(Fmoc-Lys(Boc)-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(101.94mg, 0.339mmol/g, 0.0346mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-015-resin(126.91mg)을 합성했다. 건조 레진(9.80mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.207mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1996.33, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1798.34). 따라서 얻어진 펩타이드는 126.91×0.001×0.207=0.0263mmol(수율 76.0%)로 산출된다.

[1580] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-015의 순도는 100area%였다.

[1581] LCMS(ESI)m/z=1434.3$(M+H)^+$

[1582] 유지 시간: 3.02분(분석 조건 SQDFA05long)

[1583] 화합물 pd3-016, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세트산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Gly-MePhe-MeAla-Leu-MeAla-Phe-Gly-OH)(서열번호: 16)의 합성



[1584]

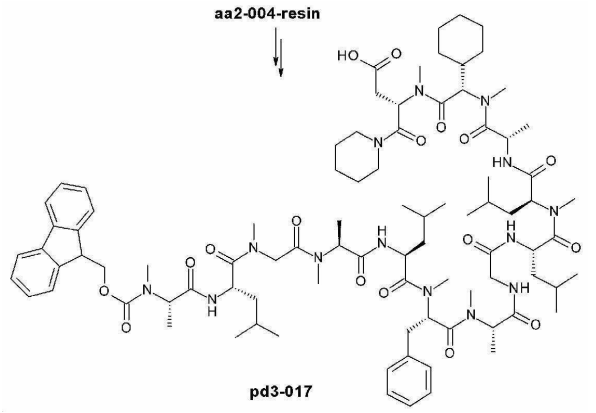
[1585] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-028-resin(Fmoc-Phe-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(100.91mg, 0.248mmol/g, 0.0250mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-016-resin(111.48mg)을 합성했다. 건조 레진(11.35mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.107mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1190.73, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1072.44). 따라서 얻어진 펩타이드는 111.48×0.001×0.107=0.0119mmol(수율 47.7%)로 산출된다.

[1586] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-016의 순도는 100area%였다.

[1587] LCMS(ESI)m/z=1343.2$(M+H)^+$

[1588] 유지 시간: 3.17분(분석 조건 SQDFA05long)

[1589] 화합물 pd3-017, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로헥실-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-옥소-4-피페리딘-1-일뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-Ala-MeChg-MeAsp-pip)(서열번호: 17)의 합성



[1590]

[1591] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-004-resin(Fmoc-MeChg-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)(101.83mg, 0.347mmol/g, 0.0353mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-017-resin(138.64mg)을 합성했다. 건조 레진(10.89mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.217mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2322.69, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2091.98). 따라서 얻어진 펩타이드는 138.64×0.001×0.217=0.0301mmol(수율 85.1%)로 산출된다.

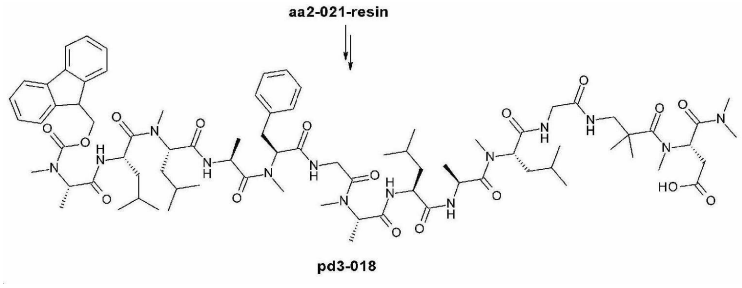
[1592] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-017의 순도는 97.9area%였다.

[1593] LCMS(ESI)m/z=1672.6$(M+H)^+$

[1594] 유지 시간: 3.59분(분석 조건 SQDFA05long)

[1595] 화합물 pd3-018, (3S)-4-(다이메틸아미노)-3-[[3-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세

틸]아미노]-2,2-다이메틸프로파노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-Ala-MeLeu-Gly-bAla(2-Me2)-MeAsp-NMe2)(서열번호: 18)의 합성

[1596] 

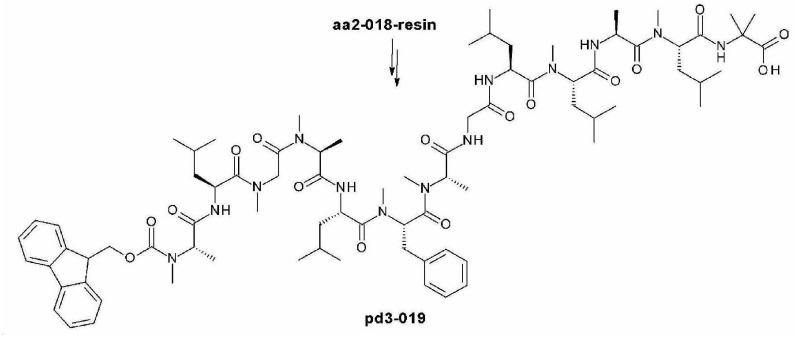
[1597] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-021-resin(Fmoc-bAla(2-Me2)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100.87mg, 0.407mmol/g, 0.0411mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-018-resin(143.00mg)을 합성했다. 건조 레진(9.92mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.234mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2287.01, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2057.57). 따라서 얻어진 펩타이드는 143.00×0.001×0.234=0.0335mmol(수율 81.5%)로 산출된다.

[1598] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-018의 순도는 97.9area%였다.

[1599] LCMS(ESI)m/z=1564.5$(M+H)^+$

[1600] 유지 시간: 3.05분(분석 조건 SQDFA05long)

[1601] 화합물 pd3-019, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]-2-메틸프로판산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-Ala-MeLeu-Aib-OH)(서열번호: 19)의 합성

[1602] 

[1603] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-018-resin(Fmoc-MeLeu-Aib-O-Trt(2-Cl)resin)(99.74mg, 0.300mmol/g, 0.0299mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-019-resin(125.92mg)을 합성했다. 건조 레진(9.72mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.190mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1817.28, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1638.87). 따라서 얻어진 펩타이드는 125.92×0.001×0.190=0.0239mmol(수율 80.0%)로 산출된다.

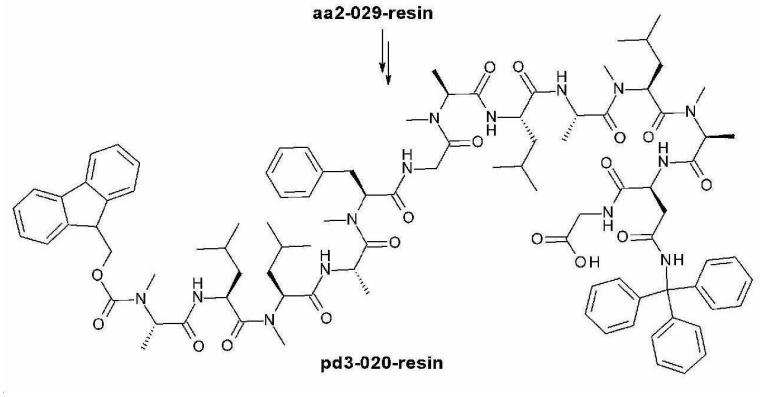
[1604] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-019의 순도는 100area%였다.

[1605] LCMS(ESI)m/z=1535.5$(M+H)^+$

[1606] 유지 시간: 3.35분(분석 조건 SQDFA05long)

[1607] 화합물 pd3-020, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-

4-옥소-4-(트라이틸아미노)뷰타노일]아미노]아세트산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-Ala-MeLeu-MeAla-Asn(Trt)-Gly-OH)(서열번호: 20)의 합성



[1608]

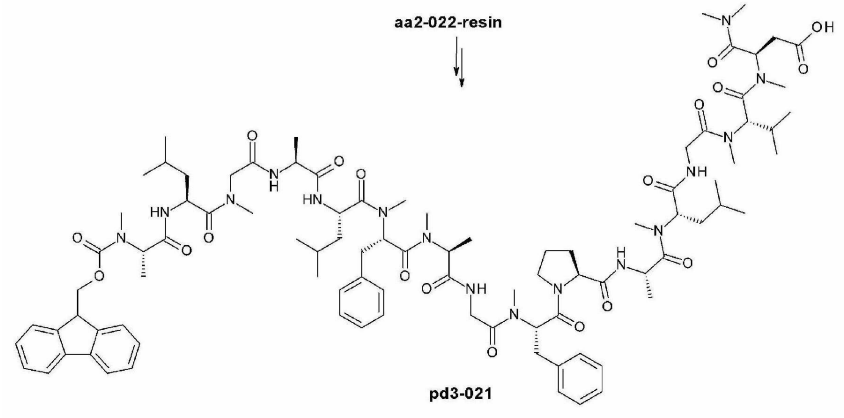
[1609] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-029-resin(Fmoc-Asn(Trt)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(99.73mg, 0.259mmol/g, 0.0258mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-020-resin(119.40mg)을 합성했다. 건조 레진(9.67mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.144mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1373.79, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1235.99). 따라서 얻어진 펩타이드는 119.4×0.001×0.144=0.0172mmol(수율 66.6%)로 산출된다.

[1610] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-020의 순도는 100area%였다.

[1611] LCMS(ESI)m/z=1750.6$(M+H)^+$

[1612] 유지 시간: 3.69분(분석 조건 SQDFA05long)

[1613] 화합물 pd3-021, (3R)-4-(다이메틸아미노)-3-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]피롤리딘-2-카보닐]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-MeAla-Gly-MePhe-Pro-Ala-MeLeu-Gly-MeVal-D-MeAsp-NMe2)(서열번호: 21)의 합성



[1614]

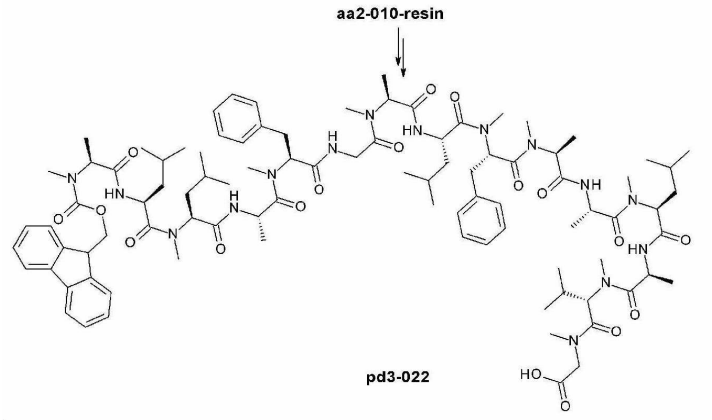
[1615] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-022-resin(Fmoc-MeVal-D-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(99.76mg, 0.396mmol/g, 0.0395mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-021-resin(143.67mg)을 합성했다. 건조 레진(9.81mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.230mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2215.34, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1997.01). 따라서 얻어진 펩타이드는 143.67×0.001×0.230=0.0330mmol(수율 83.6%)로 산출된다.

[1616] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-021의 순도는 98.0area%였다.

[1617] LCMS(ESI)m/z=1780.6(M+H)$^+$

[1618] 유지 시간: 2.91분(분석 조건 SQDFA05long)

[1619] 화합물 pd3-022, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-메틸뷰타노일]-메틸아미노]아세트산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Ala-MeLeu-Ala-MeVal-MeGly-OH)(서열번호: 22)의 합성

[1620] 

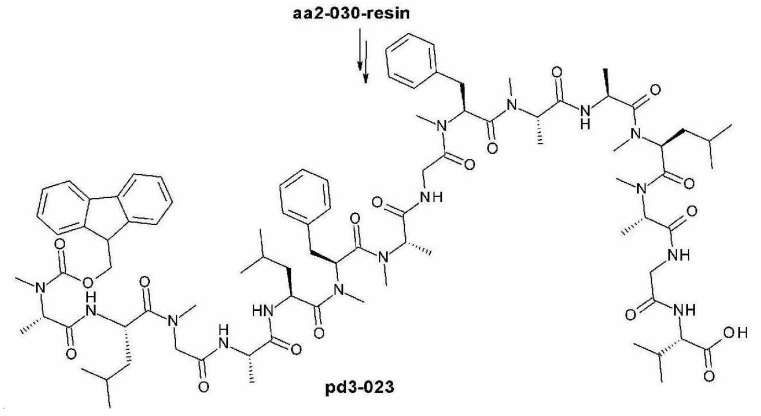
[1621] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-010-resin(Fmoc-MeVal-MeGly-O-Trt(2-Cl)resin)(99.21mg, 0.374mmol/g, 0.0371mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-022-resin(130.94mg)을 합성했다. 건조 레진(10.65mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.178mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1866.70, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1683.07). 따라서 얻어진 펩타이드는 130.94×0.001×0.178=0.0233mmol(수율 62.8%)로 산출된다.

[1622] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-022의 순도는 100area%였다.

[1623] LCMS(ESI)m/z=1753.6(M+H)$^+$

[1624] 유지 시간: 3.46분(분석 조건 SQDFA05long)

[1625] 화합물 pd3-023, (2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-3-메틸뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-MeAla-Gly-MePhe-MeAla-Ala-MeLeu-MeAla-Gly-Val-OH)(서열번호: 23)의 합성

[1626] 

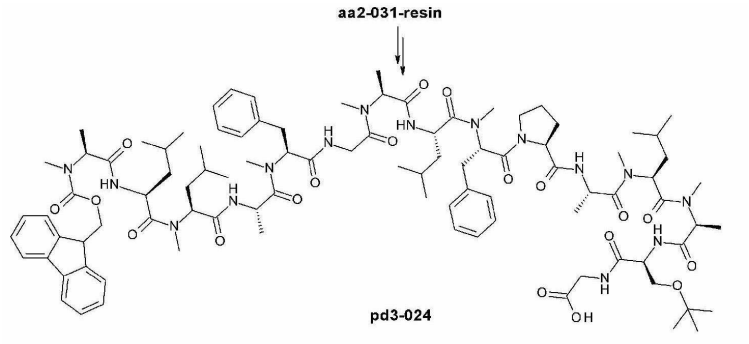
[1627] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-030-resin(Fmoc-Gly-Val-O-Trt(2-Cl)resin)(99.41mg, 0.278mmol/g, 0.0276mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-023-resin(131.81mg)을 합성했다. 건조 레진(9.88mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.162mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1576.35, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1424.24). 따라서 얻어진 펩타이드는 131.81×0.001×0.162=0.0214mmol(수율 77.3%)로 산출된다.

[1628] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-023의 순도는 99.6area%였다.

[1629] LCMS(ESI)m/z=1683.5$(M+H)^+$

[1630] 유지 시간: 2.98분(분석 조건 SQDFA05long)

[1631] 화합물 pd3-024, 2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]피롤리딘-2-카보닐]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]프로파노일]아미노]아세트산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-MePhe-Pro-Ala-MeLeu-MeAla-Ser(tBu)-Gly-OH)(서열번호: 24)의 합성

[1632] 

[1633] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-031-resin(Fmoc-Ser(tBu)-Gly-O-Trt(2-Cl)resin)(98.17mg, 0.258mmol/g, 0.0253mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-024-resin(128.02mg)을 합성했다. 건조 레진(9.96mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.139mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 1361.24, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1223.95). 따라서 얻어진 펩타이드는 128.02×0.001×0.139=0.0178mmol(수율 70.3%)로 산출된다.

[1634] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-024의 순도는 98.8area%였다.

[1635] LCMS(ESI)m/z=1795.6$(M+H)^+$

[1636] 유지 시간: 3.38분(분석 조건 SQDFA05long)

[1637] 실시예 3-2. 트라이펩타이드 담지 레진을 이용한 쇄상 펩타이드의 합성

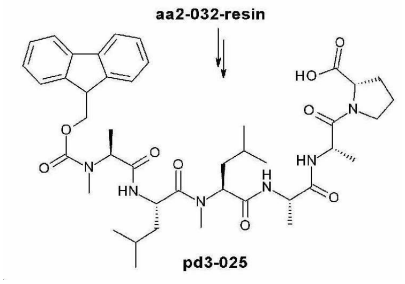
[1638] 본 실시예에서는 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진을 원료로 하고, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응에 의해, 이하의 표 89에 나타내는 쇄상 펩타이드를 합성했을 때의 수율, 순도에 대하여 기재한다.

표 89

화합물 번호	약칭
pd3-025	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Ala-Pro-OH (서열번호: 25)
pd3-026	Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2 (서열번호: 26)
pd3-027	Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeGly-MePhe-Leu-MeLeu-Ala-Ala-Pro-OH (서열번호: 27)
pd3-028	Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeLeu-MePhe-Leu-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2 (서열번호: 28)
pd3-029	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-MeAla-Ala-Ala-Pro-OH (서열번호: 29)
pd3-030	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2 (서열번호: 30)

[1639]

[1640] 화합물 pd3-025, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Ala-Pro-OH)(서열번호: 25)의 합성



[1641]

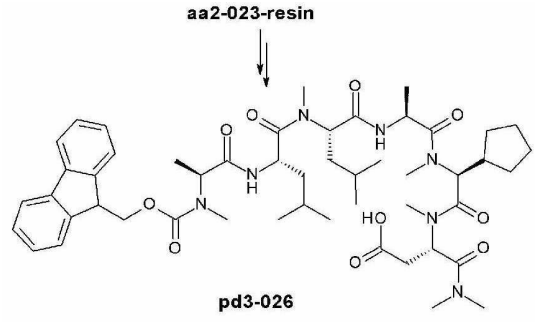
[1642] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-032-resin(Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(99.58mg, 0.393mmol/g, 0.0391mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-025-resin(106.62mg)을 합성했다. 건조 레진(11.42mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.274mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3085.85, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2775.25). 따라서 얻어진 펩타이드는 106.62×0.001×0.274=0.0292mmol(수율 74.6%)로 산출된다.

[1643] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-025의 순도는 99.0area%였다.

[1644] LCMS(ESI)m/z=805.8$(M+H)^+$

[1645] 유지 시간: 0.88분(분석 조건 SQDFA05)

[1646] 화합물 pd3-026, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)(서열번호: 26)의 합성



[1647]

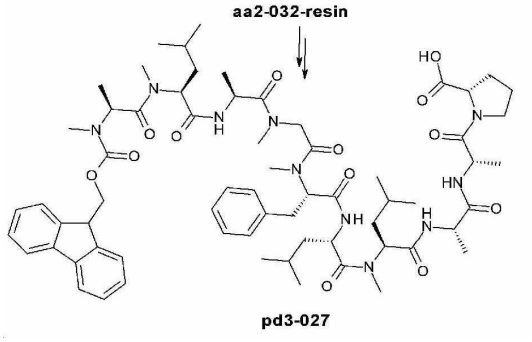
[1648] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-023-resin(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(99.54mg, 0.378mmol/g, 0.0376mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-026-resin(105.54mg)을 합성했다. 건조 레진(9.85mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.286mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2767.26, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2504.21). 따라서 얻어진 펩타이드는 105.54×0.001×0.286=0.0302mmol(수율 80.2%)로 산출된다.

[1649] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-026의 순도는 98.0area%였다.

[1650] LCMS(ESI)m/z=932.9$(M+H)^+$

[1651] 유지 시간: 0.99분(분석 조건 SQDFA05)

[1652] 화합물 pd3-027, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeGly-MePhe-Leu-MeLeu-Ala-Ala-Pro-OH)(서열번호: 27)의 합성

[1653] 

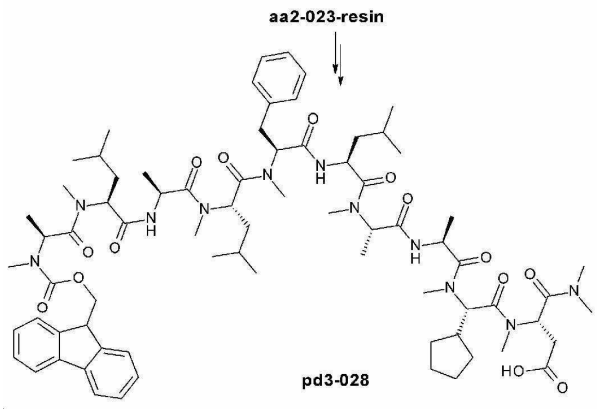
[1654] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-032-resin(Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(98.96mg, 0.393mmol/g, 0.0389mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-027-resin(115.73mg)을 합성했다. 건조 레진(9.65mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.216mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2050.67, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1843.73). 따라서 얻어진 펩타이드는 115.73×0.001×0.216=0.0258mmol(수율 64.3%)로 산출된다.

[1655] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-027의 순도는 98.3area%였다.

[1656] LCMS(ESI)m/z=1236.2$(M+H)^+$

[1657] 유지 시간: 3.04분(분석 조건 SQDFA05long)

[1658] 화합물 pd3-028, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-MeLeu-Ala-MeLeu-MePhe-Leu-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)(서열번호: 28)의 합성

[1659] 

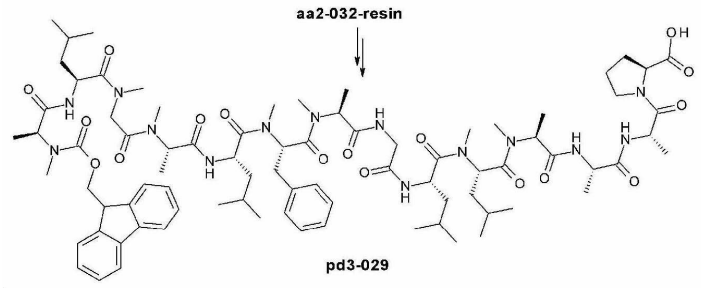
[1660] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-023-resin(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(98.56mg, 0.378mmol/g, 0.0373mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-028-resin(117.53mg)을 합성했다. 건조 레진(9.53mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.225mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2107.24, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1901.56). 따라서 얻어진 펩타이드는 117.53×0.001×0.225=0.0264mmol(수율 71.0%)로 산출된다.

[1661] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-028의 순도는 96.3area%였다.

[1662] LCMS(ESI)m/z=1377.3$(M+H)^+$

[1663] 유지 시간: 3.44분(분석 조건 SQDFA05long)

[1664] 화합물 pd3-029, (2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]피롤리딘-2-카복실산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-MeAla-Ala-Ala-Pro-OH)(서열번호: 29)의 합성

[1665] 

[1666] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-032-resin(Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(99.49mg, 0.393mmol/g, 0.0391mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-029-resin(135.39mg)을 합성했다. 건조 레진(10.35mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.223mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2277.17, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2047.71). 따라서 얻어진 펩타이드는 135.39×0.001×0.223=0.0302mmol(수율 77.2%)로 산출된다.

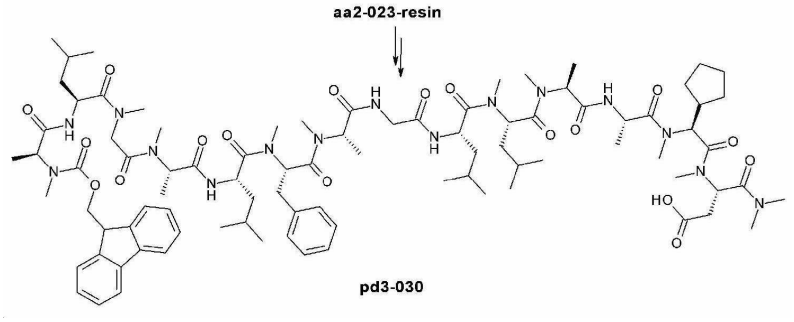
[1667] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-029의 순도는 100area%였다.

[1668] LCMS(ESI)m/z=1576.4(M+H)+

[1669] 유지 시간: 2.89분(분석 조건 SQDFA05long)

[1670] 화합물 pd3-030, (3S)-3-[[(2S)-2-사이클로펜틸-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]프로파노일]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-3-페닐프로파노일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]아세틸]아미노]-4-메틸펜타노일]-메틸아미노]-4-메틸펜타노

일]-메틸아미노]프로파노일]아미노]프로파노일]-메틸아미노]아세틸]-메틸아미노]-4-(다이메틸아미노)-4-옥소뷰탄산(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Leu-MePhe-MeAla-Gly-Leu-MeLeu-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2)(서열번호: 30)의 합성

[1671] 

[1672] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-023-resin(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(100.21mg, 0.378mmol/g, 0.0379mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd3-030-resin(135.50mg)을 합성했다. 건조 레진(9.36mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.229mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 2106.02, 304nm에 있어서의 UVarea값: 1896.06). 따라서 얻어진 펩타이드는 135.50×0.001×0.229=0.0310mmol(수율 81.9%)로 산출된다.

[1673] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd3-030의 순도는 97.2area%였다.

[1674] LCMS(ESI)m/z=1703.6$(M+H)^+$

[1675] 유지 시간: 3.12분(분석 조건 SQDFA05long)

[1676] 실시예 3-3. 다이펩타이드 담지 Sieber 레진을 이용한 쇄상 펩타이드의 합성

[1677] 본 실시예에서는 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 Sieber 레진을 원료로 하고, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응에 의해, 이하의 표 90에 나타내는 쇄상 펩타이드를 합성했을 때의 수율, 순도에 대하여 기재한다.

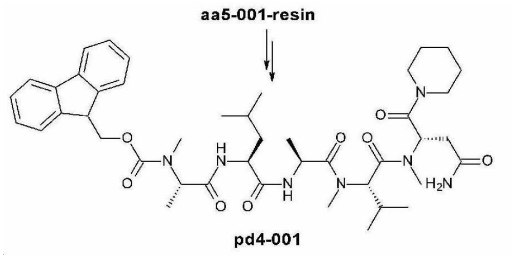
[1678] 한편 Sieber 레진 사용 시에도 펩타이드의 신장 반응은 합성법 1에 따르지만, 펩타이드의 절출 반응에 있어서 TFE/DCM/TFA 용액(1/1/0.02, 1mL)을 이용했다.

표 90

[1679]

화합물 번호	약칭
pd4-001	Fmoc-MeAla-Leu-Ala-MeVal-MeAsn-pip (서열번호: 31)
pd4-002	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeVal-MeAsn-pip (서열번호: 32)
pd4-003	Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-Ala-MeVal-MeAsn-pip (서열번호: 33)

[1680] 화합물 pd4-001, N-[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-4-아미노-1,4-다이옥소-1-피페리딘-1-일뷰탄-2-일]-메틸아미노]-3-메틸-1-옥소뷰탄-2-일]-메틸아미노]-1-옥소프로판-2-일]아미노]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-N-메틸카밤산 9H-플루오렌-9-일메틸(Fmoc-MeAla-Leu-Ala-MeVal-MeAsn-pip)(서열번호: 31)의 합성

[1681] 

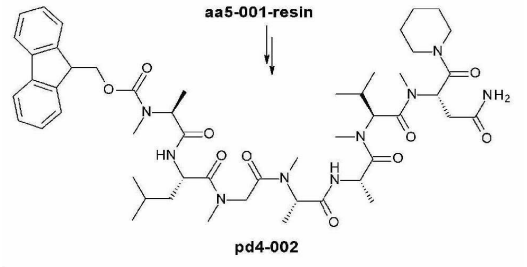
[1682] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa5-001-resin(Fmoc-MeVal-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip)(99.51mg, 0.538mmol/g, 0.0535mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd4-001-resin(114.04mg)을 합성했다. 건조 레진(11.54mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.455mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 5167.27, 304nm에 있어서의 UVarea값: 4651.86). 따라서 얻어진 펩타이드는 114.04×0.001×0.455=0.0519mmol(수율 97.0%)로 산출된다.

[1683] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd4-001의 순도는 95.0area%였다.

[1684] LCMS(ESI)m/z=818.9$(M+H)^+$

[1685] 유지 시간: 0.88분(분석 조건 SQDFA05)

[1686] 화합물 pd4-002, N-[(2S)-1-[[(2S)-1-[[2-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-4-아미노-1,4-다이옥소-1-피페리딘-1-일뷰탄-2-일]-메틸아미노]-3-메틸-1-옥소뷰탄-2-일]-메틸아미노]-1-옥소프로판-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-메틸아미노]-2-옥소에틸]-메틸아미노]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-N-메틸카밤산 9H-플루오렌-9-일메틸(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-MeAla-Ala-MeVal-MeAsn-pip)(서열번호: 32)의 합성

[1687] 

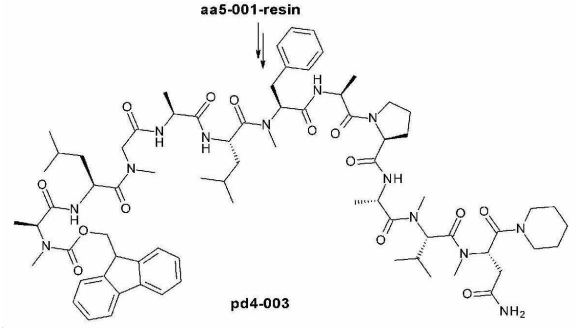
[1688] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa5-001-resin(Fmoc-MeVal-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip)(97.92mg, 0.538mmol/g, 0.0527mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하여, pd4-002-resin(123.73mg)을 합성했다. 건조 레진(11.08mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.404mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 4405.15, 304nm에 있어서의 UVarea값: 3963.55). 따라서 얻어진 펩타이드는 123.73×0.001×0.404=0.0500mmol(수율 94.9%)로 산출된다.

[1689] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd4-002의 순도는 95.0area%였다.

[1690] LCMS(ESI)m/z=975.0$(M+H)^+$

[1691] 유지 시간: 0.83분(분석 조건 SQDFA05)

[1692] 화합물 pd4-003, N-[(2S)-1-[[(2S)-1-[[2-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-1-[[(2S)-1-[[(2S)-4-아미노-1,4-다이옥소-1-피페리딘-1-일뷰탄-2-일]-메틸아미노]-3-메틸-1-옥소뷰탄-2-일]-메틸아미노]-1-옥소프로판-2-일]카바모일]피롤리딘-1-일]-1-옥소프로판-2-일]아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-메틸아미노]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]아미노]-2-옥소에틸]-메틸아미노]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]아미노]-1-옥소프로판-2-일]-N-메틸카밤산 9H-플루오렌-9-일메틸(Fmoc-MeAla-Leu-MeGly-Ala-Leu-MePhe-Ala-Pro-Ala-MeVal-MeAsn-pip)(서열번호: 33)의 합성

[1693] 

[1694] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa5-001-resin(Fmoc-MeVal-MeAsp(NH-Sieber resin)-pip)(97.73mg, 0.538mmol/g, 0.0526mmol)을 원료로 하고, 합성법 1에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을

순차 행하여, pd4-003-resin(146.90mg)을 합성했다. 건조 레진(9.45mg)을 이용하여, Fmoc 정량법에 의해 담지량을 산출하면, 0.336mmol/g이었다. (294nm에 있어서의 UVarea값: 3126.02, 304nm에 있어서의 UVarea값: 2813.70). 따라서 얻어진 펩타이드는 146.90×0.001×0.336=0.0494mmol(수율 93.9%)로 산출된다.

[1695] 또한 절출 반응액을 LCMS로 분석한 바, 목적물 pd4-003의 순도는 98.8area%였다.

[1696] LCMS(ESI)m/z=1403.3$(M+H)^+$

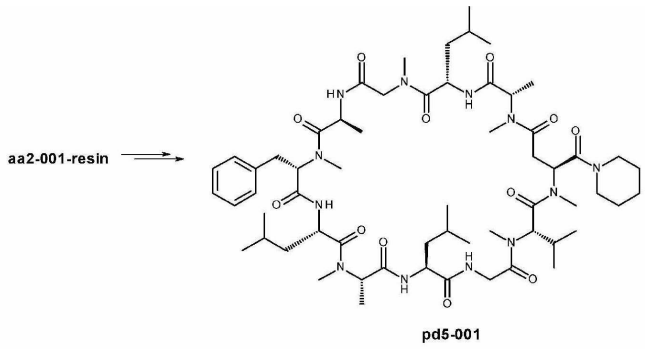
[1697] 유지 시간: 2.85분(분석 조건 SQDFA05long)

[1698] 이상, 실시예 3-3과 같이, 본 발명은 2-클로로트라이틸 레진에 한하지 않고 적용할 수 있는 것이 나타났다.

[1699] 실시예 3-4. 다이펩타이드 담지 레진을 이용한 환상 펩타이드의 합성

[1700] 본 실시예에서는 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진을 원료로 하고, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응, 절출, 환화, 정제를 거친 환상 펩타이드의 합성에 대하여 기재한다.

[1701] 화합물 pd5-001, (3S,9S,12S,15S,18S,21S,27S,30S,34S)-18-벤질-1,4,12,13,19,21,25,30,31-노나메틸-9,15,27-트리스(2-메틸프로필)-34-(피페리딘-1-카보닐)-3-프로판-2-일-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-운데카자사이클로테트라트라이아콘테인-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카온(H-MeAla-Leu-MeGly-Ala-MePhe-Leu-MeAla-Leu-Gly-MeVal-MeAsp-pip(서열번호: 34)의 N 말단 아미노기와 MeAsp의 측쇄 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성



pd5-001

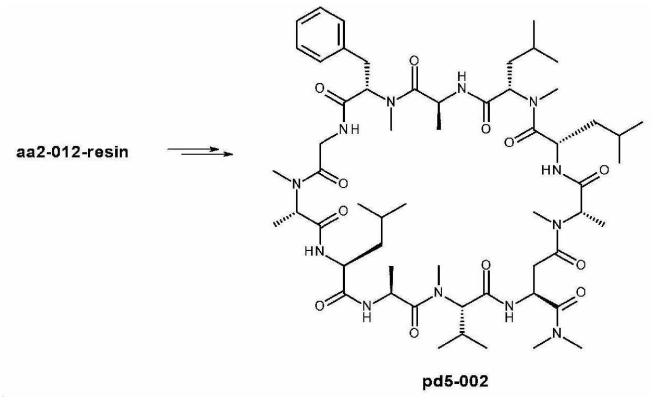
[1702]

[1703] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-001-resin(100.78mg, 0.363mmol/g, 0.0366mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-001을 28.6mg(수율 66%) 합성했다.

[1704] LCMS(ESI)m/z=1180.2$(M+H)^+$

[1705] 유지 시간: 0.73분(분석 조건 SQDAA50)

[1706] 화합물 pd5-002, (2S,5S,8S,11S,14S,20S,23S,26S,29S,32S)-14-벤질-N,N,1,2,7,11,13,19,20,26,28-운데카메틸-5,8,23-트리스(2-메틸프로필)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,34-운데카옥소-29-프로판-2-일-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-운데카자사이클로테트라트라이아콘테인-32-카복사마이드(H-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-Ala-MeVal-Asp-NMe2(서열번호: 35)의 N 말단 아미노기와 Asp의 측쇄 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성

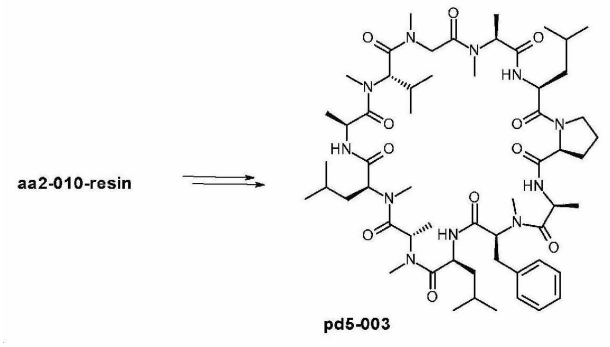
[1707] 

[1708] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-012-resin(99.83mg, 0.373mmol/g, 0.0372mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-002를 27.1mg(수율 64%) 합성했다.

[1709] LCMS(ESI)m/z=1140.2$(M+H)^+$

[1710] 유지 시간: 0.70분(분석 조건 SQDAA50)

[1711] 화합물 pd5-003, (3S,6S,12S,15S,18S,21S,24S,27S,30S,33S)-27-벤질-6,7,10,13,15,19,21,22,28,30-데카메틸-3,18,24-트리스(2-메틸프로필)-12-프로판-2-일-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-운데카자바이사이클로[31.3.0]헥사트라이아콘테인-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카온(H-MeAla-Leu-Pro-Ala-MePhe-Leu-MeAla-MeLeu-Ala-MeVal-MeGly-OH(서열번호: 36)의 N 말단 아미노기와 C 말단 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성

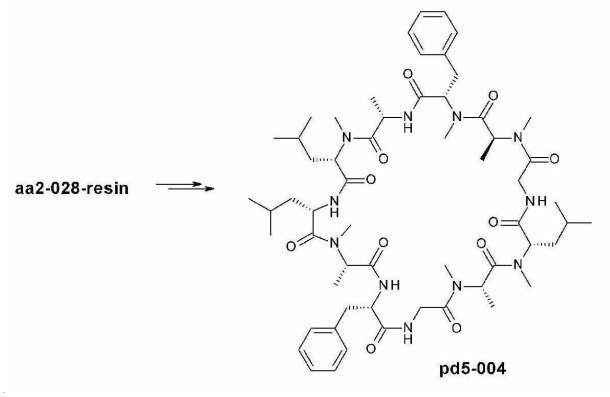
[1712] 

[1713] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-010-resin(101.36mg, 0.374mmol/g, 0.0379mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-003을 7.07mg(수율 17%) 합성했다.

[1714] LCMS(ESI)m/z=1109.2$(M+H)^+$

[1715] 유지 시간: 0.85분(분석 조건 SQDFA05_55 deg)

[1716] 화합물 pd5-004, (3S,9S,12S,18S,21S,24S,27S,30S,33S)-18,33-다이벤질-1,3,4,10,12,13,21,22,28,30-데카메틸-9,24,27-트리스(2-메틸프로필)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-운데카자사이클로트라이트라이아콘테인-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카온(H-MeAla-MeLeu-Gly-MeAla-MePhe-Ala-MeLeu-Leu-MeAla-Phe-Gly-OH(서열번호: 37)의 N 말단 아미노기와 C 말단 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성

[1717] 

[1718] 실시예 1-4에서 조제한 다이펩타이드 담지 레진 aa2-028-resin(100.88mg, 0.248mmol/g, 0.025mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-004를 7.03mg(수율 25%) 합성했다.

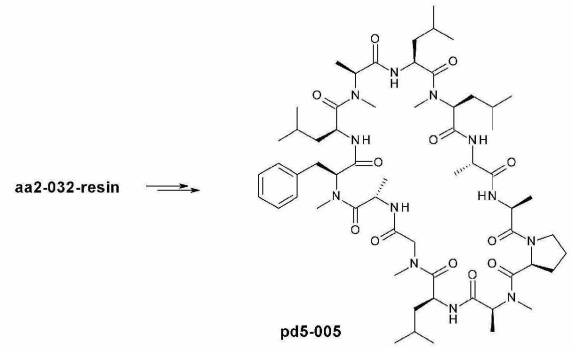
[1719] LCMS(ESI)m/z=1117.2(M+H)$^+$

[1720] 유지 시간: 0.75분(분석 조건 SQDAA50)

[1721] 실시예 3-5. 트라이펩타이드 담지 레진을 이용한 환상 펩타이드의 합성

[1722] 본 실시예에서는 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진을 원료로 하고, 펩타이드 합성기를 이용한 고상 반응, 절출, 환화, 정제를 거친 환상 펩타이드의 합성에 대하여 기재한다.

[1723] 화합물 pd5-005, (3S,6S,9S,12S,15S,18S,21S,24S,30S,33S,36S)-21-벤질-3,6,10,15,16,22,24,28,33,34-데카메틸-9,12,18,30-테트라키스(2-메틸프로필)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-도데카자바이사이클로[34.3.0]노나트라이아콘테인-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카온(H-MeAla-Leu-MeGly-Ala-MePhe-Leu-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-Ala-Pro-OH(서열번호: 38)의 N 말단 아미노기와 C 말단 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성

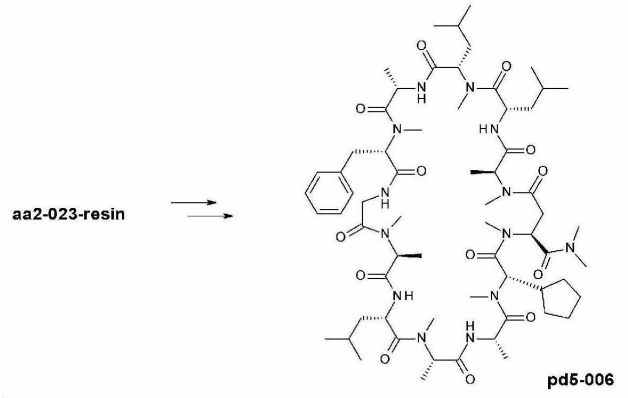
[1724] 

[1725] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-032-resin(Fmoc-Ala-Ala-Pro-O-Trt(2-Cl)resin)(99.1mg, 0.393mmol/g, 0.0389mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-005를 23.8mg(수율 52%) 합성했다.

[1726] LCMS(ESI)m/z=1180.2(M+H)$^+$

[1727] 유지 시간: 0.73분(분석 조건 SQDAA50)

[1728] 화합물 pd5-006, (2S,5S,8S,11S,14S,20S,23S,26S,29S,32S,35S)-14-벤질-32-사이클로펜틸-N,N,1,2,7,11,13,19,20,25,26,29,31,34-테트라데카메틸-5,8,23-트리스(2-메틸프로필)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,37-도데카옥소-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-도데카자사이클로헵타트라이아콘테인-35-카복사마이드(H-MeAla-Leu-MeLeu-Ala-MePhe-Gly-MeAla-Leu-MeAla-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2(서열번호: 39)의 N 말단 아미노기와 MeAsp의 측쇄 카복실산으로 아마이드 결합을 형성한 환상 화합물)의 합성

[1729] 

[1730] 실시예 1-4에서 조제한 트라이펩타이드 담지 레진 aa2-023-resin(Fmoc-Ala-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)(99.12mg, 0.378mmol/g, 0.0375mmol)을 원료로 하고, 합성법 2에 따라, 대응하는 아미노산의 신장 반응을 순차 행하고, 절출, 환화, 정제를 거쳐, pd5-006을 25.6mg(수율 54%) 합성했다.

[1731] LCMS(ESI)m/z=1265.3$(M+H)^+$

[1732] 유지 시간: 0.73분(분석 조건 SQDAA50)

산업상 이용가능성

[1733] 본 발명에 의해, 고상법을 이용한 펩타이드 화합물의 제조 방법이 제공된다. 또한, 본 발명에 의해, 고상법에 의한 펩타이드 화합물의 제조에 있어서, 펩타이드 화합물의 회수율을 향상시키는 방법, 불순물의 생성을 억제하는 방법, 및/또는 premature cleavage를 억제하는 방법이 제공된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> METHOD FOR PREPARING PEPTIDE COMPOUNDS CONTAINING N-SUBSTITED AMINO ACID RESIDUE

<130> C1-A2030Y2P

<150> JP 2020-217157

<151> 2020-12-25

<150> JP 2021-078395

<151> 2021-05-06

<150> JP 2021-177528

<151> 2021-10-29

<160> 39

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MeAsp-pip

<400> 1

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Asp-NMe2

<400> 2

Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> bAla(2-Me2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> D-3-MeAbu-OH

<400> 3

Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Pro-OH

<400> 4

Xaa Leu Xaa Phe Xaa

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MeGly(cPent)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 5

Xaa Leu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 6

Xaa Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Gly-OH

<400> 7

Xaa Leu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223

> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Tyr(tBu)-OH

<400> 8

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> MeChg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> D-3-MeAbu-OH

<400> 9

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 10

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Ala Xaa Gly Xaa

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Pro-OH

<400> 11

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Ala-OH

<400> 12

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Ala Xaa

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAsp-pip

<400> 13

Xaa Leu Xaa Ala Leu Xaa Ala Pro Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> D-MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 14

Xaa Leu Xaa Ala Gly Xaa Xaa Leu Gly Xaa Xaa

1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys(Boc)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Pro-OH

<400> 15

Xaa Leu Xaa Ala Leu Xaa Ala Pro Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Gly-OH

<400> 16

Xaa Leu Xaa Ala Gly Xaa Xaa Leu Xaa Phe Xaa

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeChg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> MeAsp-pip

<400> 17

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> bAla(2-Me2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 18

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Ala Xaa Gly Xaa Xaa

1 5 10

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Aib-OH

<400> 19

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Asn(Trt)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Gly-OH

<400> 20

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> D-MeAsp-NMe2

<400> 21

Xaa Leu Xaa Ala Leu Xaa Xaa Gly Xaa Pro Ala Xaa Gly Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> MeGly-OH

<400> 22

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Xaa Xaa Ala Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Val-OH

<400> 23

Xaa Leu Xaa Ala Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Gly Xaa

1 5 10 15

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (13)..(13)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Ser(tBu)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Gly-OH

<400> 24

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Xaa Pro Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Pro-OH

<400> 25

Xaa Leu Xaa Ala Ala Xaa

1 5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MeGly(cPent)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 26

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Pro-OH

<400> 27

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Ala Ala Xaa

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeGly(cPent)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 28

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Pro-OH

<400> 29

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Leu Xaa Xaa Ala Ala Xaa

1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> MeGly(cPent)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 30

Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Leu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeVal

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MeAsn-pip

<400> 31

Xaa Leu Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAsn-pip

<400> 32

Xaa Leu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAsn-pip

<400> 33

Xaa Leu Xaa Ala Leu Xaa Ala Pro Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223

> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeAsp-pip

<400> 34

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Leu Gly Xaa Xaa

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Asp-NMe2

<400> 35

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> MeVal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeGly-OH

<400> 36

Xaa Leu Pro Ala Xaa Leu Xaa Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Gly-OH

<400> 37

Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Ala Xaa Leu Xaa Phe Xaa

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Pro-OH

<400> 38

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Leu Xaa Leu Xaa Ala Ala Xaa

1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> H-MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> MeAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> MeGly(cPent)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> MeAsp-NMe2

<400> 39

Xaa Leu Xaa Ala Xaa Gly Xaa Leu Xaa Ala Xaa Xaa

1 5 10