(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07K 5/078
A61K 38/05
C07K 5/097

(45) 공고일자 2003년04월08일
(11) 등록번호 10-0362338
(24) 등록일자 2002년11월12일

(21) 출원번호	10-1996-0702309	(65) 공개번호	특1996-0705845
(22) 출원일자	1996년05월03일	(43) 공개일자	1996년11월08일
번역문제출일자	1996년05월03일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/11553	(87) 국제공개번호	WO 1995/12612
(86) 국제출원일자	1994년10월12일	(87) 국제공개일자	1995년05월11일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 캐나다 체코 그루지야 헝가리 일본 대한민국 리투아니아 라트비아 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 우크라이나 우즈베키스탄 에스토니아 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 EP 유럽특허 : 핀랜드		

(30) 우선권주장 08/148735 1993년11월05일 미국(US)
08/303301 1994년09월13일 미국(US)

(73) 특허권자 워너-램버트 캄파니
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201
(72) 발명자 볼튼, 개리, 루이스
미합중국 48105 미시건주 앤 아버 힐웨이 코트 4800
크레스웰, 마크, 월래스
미합중국 48118 미시건주 첼시 이스트 미들 스트리트 131
호지스, 존, 쿡
미합중국 48105 미시건주 앤 아버 윌든 드라이브 4307
윌슨, 마이클, 윌리엄
미합중국 48105 미시건주 앤 아버 프래이리 스트리트2560
(74) 대리인 장수길

심사관 : 이재정

(54) 단백질:파르네실트랜스퍼라아제의치환디-및트리펩티드억제제

명세서

<1> 발명의 분야

<2> 본 발명은 의학 분야에서 사람 조직의 비억제성 또는 이상 증식을 예방적으로 또는 다른 방식으로 치료하는데 사용될 수 있는 다수의 화합물에 관한 것이다. 보다 상세히는, 본 발명은 라스 단백질을 활성화시킴으로써 세포 분열을 활성화시키고 암 및 재협착증을 유발시킬 수도 있는 것으로 동정된 파르네실 트랜스퍼라아제 효소를 억제하는 작용을 하는 다수의 화합물에 관한 것이다.

<3> 발명의 배경

<4> 라스 단백질 (또는 p21)은, 그의 돌연변이형이 사람 암의 대부분 유형에서 20% 및 대장 및 췌장암에서 50% 이상 발견되었기 때문에, 널리 연구되어 왔다(Gibbs J.B., Cell, 65:1 (1991), Cartwright T. 등, Chimica Oggi, 10:26 (1992)). 이러한 돌연변이 라스 단백질은 천연 라스에는 존재하는 피드백 조절능이 결핍되어 있고, 정상 세포 분열의 자극능은 보통의 내생성 조절 조인자에 의해서는 억제될 수 없기 때문에, 이러한 결핍으로 인해 이들이 종양원 작용을 하게 된다. 돌연변이 라스의 형질전환 활성이 해독후 변형에 크게 좌우된다는 최근 발견(Gibbs J. 등 Microbiol. Rel., 53:171 (1989))에 의해, 라스 기능의 중요한 측면을 밝혀냈고, 암 치료에 있어서 새로운 전망을 동정하였다.

<5> 암 외에도, 천연 라스 단백질의 과다한 발현 및(또는) 작용에 연관될 수 있는 비억제성 세포 증식의 다른 질병들이 있다. 수술후의 관상 재협착이 이러한 질병의 하나이다. 복재 정맥 보조관 이식, 혈관내막 절제술 및 트랜스루미날(transluminal) 관상 혈관형성술과 같은 각종의 혈관 재형성 수술 기술의 사용시에는 종종 재협착으로 알려진 동맥내막 신생 조직의 비억제성 성장으로 인한 합병증이 수반된다. 재협착의 생화학적 원인은 거의 알려진 바 없고, 다수의 성장 인자 및 왼종양유발원에 연관되어 있다(Naftilan A. J. 등, Hypertension, 13:706 (1989) 및 J. Clin. Invest., 83:1419: Gibbons G.H. 등, Hypertension, 14:358 (1989); Satoh T 등, Mollec. Cell. Biol., 13:3706 (1993)). 라스 단백질은 세포 분열 과정에 연관되어 있는 것으로 알려져 있으므로, 이들은 세포가 비억제적으로 분열하는 다수의 상황을 조정하기 위한 후보가 된다. 돌연변이 라스에 연관된 암에 대한 억제와 직접적으로 유사하게, 라스에

의존적인 과정을 차단함으로써, 특히 보통의 라스 발현 및(또는) 기능이 성장 자극 인자에 의해 강조되는 경우에 재협착에 관련된 부적합한 조직 증식이 감소 또는 제거될 수 있다.

<6> 라스 기능은 원형질막의 내면에 결합하기 위한 단백질의 변형에 따라 달라진다. 다른 막 연관된 단백질과는 달리, 라스 단백질은 종래의 경막 또는 소수성 서열이 부족하므로, 초기에 세포질 가용형으로 합성된다. 라스 단백질막 결합은 단백백:파르네실 트랜스퍼라아제로 인지되는 카르복실 말단 아미노산 컨센서스 서열에 의해 신호화되는 일련의 해독후 처리 단계에 의해 촉발된다. 이러한 컨센서스 서열은 카르복실 말단으로부터의 4번째의 아미노산으로 위치한 시스테인 잔기, 이어서 2개의 친지질성 아미노산 및 C-말단 잔기로 구성된다. 시스테인 잔기의 술프히드릴기는 단백질:파르네실 트랜스퍼라제에 의해 촉매되는 반응에서 파르네실 피로인산염에 의해 알킬화된다. 프레닐화에 이어, C-말단의 3개의 아미노산이 엔도프로테아제에 의해 절단되고, 프레닐화 시스테인의 새롭게 노출된 알파-카르복실기는 메틸 트랜스퍼라아제에 의해 메틸화된다. 파르네실화로 개시되는 라스 단백질의 효소적 처리로 인해, 단백질이 세포막에 결합할 수 있게 된다. 종양원성 라스 단백질의 돌연변이 분석에 의하면, 형질전환 활성을 위해서는 상기 해독후 변형이 필수적인 것으로 나타났다. 컨센서스 서열 시스테인 잔기를 다른 아미노산으로 치환하면, 라스 단백질이 더이상 파르네실화되지 않고, 세포막으로 이동하지 못하게되어, 세포 증식 자극능을 상실하게 된다(Hancock J.F., 등, Cell, 57:1617 (1989); Schafer W.R. 등, Science, 245:379 (1989); Casey P.J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:8323 (1989)).

<7> 최근, 단백질:파르네실 트랜스퍼라아제 (PFT, 파르네실:단백질 트랜스퍼라아제로도 알려져 있음)가 동정되었으며, 쥐의 뇌에서 얻은 특정 PFT를 정제하여 균일성을 얻었다(Reiss Y. 등, Bioch. Soc. Trans., 20 487-88 (1992)). 효소는 촉매활성에 필요한, 하나의 알파-서브유닛 (49 kDa)과 하나의 베타-서브유닛 (46 kDa)으로 구성된 이형 이합체인 것으로 특징화되었다. 또한 간상균계 중의 고수준의 포유류 PFT의 발현 및 재조합 효소의 활성형으로의 정제도 달성되었다(Chen W.J. 등, J. Biol. Chem. 268:9675 (1993)).

<8> 상술한 바를 비추어 볼 때, 종양원성 라스 단백질의 기능이 그들의 해독후 처리에 크게 좌우된다는 것을 발견함으로써, 처리 효소의 억제를 통한 암 화학치료 수단이 제공된다. 라스 단백질로의 파르네실기의 첨가를 촉매하는 단백질:파르네실 트랜스퍼라아제를 동정 및 단리함으로써, 상기 조정에 있어서의 유망한 표적을 제공한다. 최근 PFT의 원형 억제제가 라스 처리를 억제하고, 종양 세포 모델에 있어서 암의 형태를 역전시킬 수 있는 것으로 동정되었다(Kohl N.E. 등, Science, 260:1934 (1993); James G.L. 등, Science, 260:1937 (1993); Garcia A.M. , J. Biol. Chem., 268:18415 (1993)). 따라서, PFT를 차단함으로써, 돌연변이 라스 단백질을 나타내는 암세포 증식의 개시를 방지 또는 지연시키는 것이 가능하다. 유사한 논리에 의해, PFT를 억제함으로써, 특히 천연 라스의 발현 및(또는) 기능이 과자극되는 경우에 재협착에 연관된 세포 증식 억제를 위한 강렬한 수단을 제공할 것이다.

<9> 국제 특허 출원 공개 제91/16340호는 식 CAAX의 시스테인을 포함하는 PFT의 테트라펩티드 억제제를 개시하고 있다.

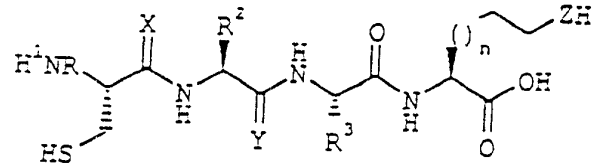
<10> 유럽 특허 출원 제0461869호는 식 Cys-Aaa^1-Aaa^2-Xaa의 시스테인을 포함하는 PFT의 테트라펩티드 억제제를 개시하고 있다.

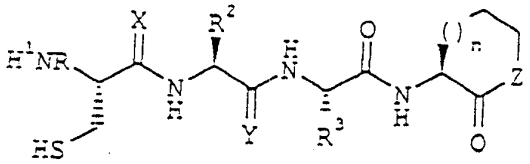
<11> 유럽 특허 출원 제0520823호는 식 Cys-Xaa^1-$dXaa^2$-Xaa^3의 시스테인을 포함하는 PFT의 테트라펩티드 억제제를 개시하고 있다.

<12> 유럽 특허 출원 제0523873호는 식 Cys-Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3의 시스테인을 포함하는 PFT의 테트라펩티드 억제제를 개시하고 있다.

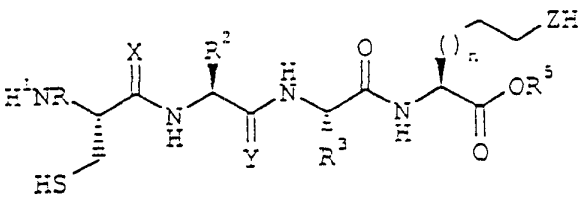
<13> 유럽 특허 출원 제0528486호는 식 Cys-Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-NRR^1의 시스테인을 포함하는 PFT의 테트라펩티드 아미드 억제제를 개시하고 있다.

<14> 유럽 특허 출원 제0535730호는 하기 두가지 일반식의 PFT의 슈도테트라펩티드 억제제를 개시하고 있다.

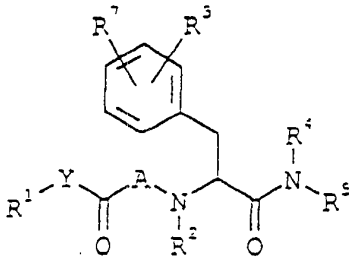




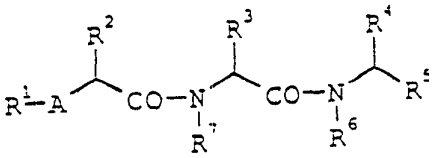
<16> 유럽 특허 출원 제0535731호 (미합중국 특허 제5,238,922호)는 하기 일반식의 PFT의 수도테트라펩티드 억제제의 에스테르를 개시하고 있다.



<18> 유럽 특허 출원 제0482539호는 하기 일반식의 타키키닌 길항제를 개시하고 있다.



<20> 유럽 특허 출원 제0457195호는 하기 일반식의 엔도텔린 길항제를 개시하고 있다.

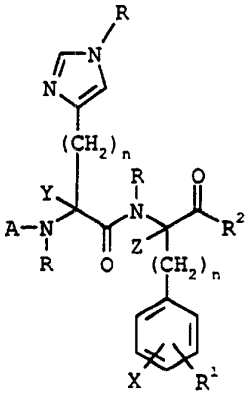


<22> 미합중국 특허 제4,022,759호는 식 A-R1-Tyr(벤질)-Ser(벤질)-R_2(여기서, R_1의 정의 중 하나는 His(벤질)임)의 황체 형성 호르몬 방출 인자의 트리펩티드 길항제를 개시하고 있다.

<23> 상기 문헌들에 개시된 화합물들은 하기될 본 발명에서 발견된 구조적 변형의 신규 조합을 개시하거나 제안하지 않는다. 기재된 모든 참고문헌은 본 명세서에 참고로 인용한 것이다.

<24> **발명의 요약**

<25> 따라서, 본 발명은 하기 일반식(I)의 치환 디- 및 트리펩티드 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다.



(I)

<27> 상기 식 중,

<28> n = 1 또는 2이고,

<29> A = COR^3, CO_2R^3, $CONHR^3$, CSR^3, $C(S)OR^3$, $C(S)NHR^3$, CF_3SO^2, 아릴-SO_2 또는 알킬-SO_2(여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴, $(CH_2)_m$-헤테로아릴 또는 $(CH_2)_mO$-알킬이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

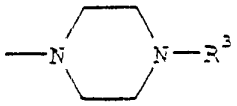
<30> R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<31> Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<32> Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<33> R^1 = 메타 또는 파라 위치에 위치하는, H, CO-아릴, $(CH_2)_m$-아릴, $O(CH_2)_m$-시클로일킬, $O(CH_2)_m$-아릴 또는 $O(CH_2)_m$-헤테로아릴(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

<34> X = H, 알킬, CF_3, F, Cl, Br, I, HO, MeO, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$를 포함한 1 내지 4개의 치환체이고,

<35> R^2 = $NR(CH_2)_nCO_2R^3$, $NR(CH_2)_nCONHR^3$, $NR(CN_2)_nR^3$, $NR(CN_2)_{n-1}OR^4$, $NR(CH_2)_{n-1}SR^4$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_n$-헤테로아릴, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nSR^3$ 또는  (여기서, R, R^3 및 n은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3이고, R^5 = OH, NH_2, OR^3 또는 NHR^3임)이다.

<36> 또한 본 발명은 조직 증식 질환의 치료 방법으로서 단백질:파르네실 트랜스퍼라아제 효소의 활성을 억제하기 위한 일반식(I)의 화합물 또는 그로부터의 제약상 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

<37> 본 발명의 추가의 태양은 암의 치료 방법으로서 치료 유효량의 일반식(I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

<38> 본 발명의 다른 태양은 재협착증의 치료 방법으로서 치료 유효량의 일반식(I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

<39> 본 발명의 또다른 태양은 상기 치료 방법에서 치료 유효량의 일반식(I)의 화합물을 단위 제형으로 투여하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

<40> 본 발명의 최종 태양은 고상 합성, 액상 합성, 및 다단계 동시 합성 장치를 사용한 동시 다단계 합성에 의한 일반식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<41> **바람직한 태양의 상세한 설명**

<42> 일반식(I)의 화합물에서, 용어 "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미하며, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이 있다.

<43> 용어 "시클로알킬"은 비치환되거나 또는 알킬 또는 아릴로 치환된 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 고리를 의미하며, 예를 들면 시클로프로필 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아마만틸 등이 있다.

<44> 용어 "아릴"은 비치환되거나, 또는 알킬, O-알킬 및 S-알킬, O-아릴, OH, SH, F, Cl, Br, I, CF_3, NO_2, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NHCO-알킬, $(CH_2)_mCO_2H$, $(CH_2)_mCO_2$-알킬 $(CH_2)_mSO_3H$, $(CN_2)_mPO_3N_2$, $(CH_2)_mPO_3$(알킬)$_2$, $(CH_2)_mSO_2NH_2$ 및 $(CH_2)_mSO_2NH$-알킬(여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같고, m은 0, 1, 2 또는 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐, 5-플루오레닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸기인 방향족 고리를 의미한다.

<45> 용어 "헤테로아릴"은 비치환되거나, 또는 아릴에 대하여 상기된 치환체 군으로부터의 1 또는 2개의 치환체로 치환된 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸라닐, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기인 헤테로방향족 고리를 의미한다.

<46> 하기 표는 본 발명에 사용된 약어 및 그의 정의 리스트를 제공한다.

<47> 약어표

약어*	아미노산
Ala	알라닌
Arg	아르기닌
Asn	아스파라긴
Asp	아스파르트산
Cys	시스테인
Glu	글루탐산
Gln	글루타민
Gly	글리신
His	히스티딘
Ile	이소로이신
Leu	로이신
Lys	리신
Met	메티오닌
Phe	페닐알라닌
Pro	프롤린
Ser	세린
Thr	트레오닌
Trp	트립토판
Tyr	티로신
Val	발린

약어*	변형 및 예외적 아미노산
Aaa-CO_2R	아미노산 에스테르 (예: Gly-CO_2Bn은 글리신, 벤질 에스테르, Ser(OBn)-CO_2Me는 O-벤질-세린, 메틸 에스테르)
Aaa-CONHR	아미노산 아미드 (예: Gly-CONHBn은 글리신, N-벤질 아미드; Ser(OBn)-CONHEt는 O-벤질-세린, N-에틸 아미드; Tyr(OBn)-CO $NHCH_2CH_2OBn$은 O-벤질-티로신, N-(2-(페닐메톡시)에틸)아미드)
3Hyp	3-히드록시프롤린
4Hyp	4-히드록시프롤린
Hcy	호모시스테인
Nva	노르발린
Nle	노르로이신
Orn	오르니틴
Bal	베타-알라닌 (또는 3-아미노프로피온산)
Abu	4-아미노부티르산
Ahe	7-아미노헵탄산
Acp	6-아미노카프론산
Aoc	8-아미노옥탄산
Apn	5-아미노펜탄산
Bpa	(4-벤조일페닐)알라닌
Chx	3-시클로헥실알라닌 (또는 헥사히드로페닐알라닌)
Cit	시트룰린
His(1-Me)	1-메틸-히스티딘 (또는 N(τ)-메틸-히스티딘)
His(Tr)	1-트리페닐메틸-히스티딘 (또는 N(τ)-트리틸-히스티딘)
homoPhe	2-아미노-4-페닐부탄산 (또는 호모페닐알라닌)
homoTyr	2-아미노-4-(4-히드록시페닐)부탄산 (또는 호모티로신)
homoTyr(OBn)	2-아미노-4-[4-(페닐메톡시)페닐]-부탄산 (또는 O-벤질-호모티로신)
1-Nal	3-(1'-나프틸)알라닌

2-Nal	3-(2'-나프틸)알라닌
Pen	페니실아민
Phe(3-OBn)	(3-벤질옥시페닐)알라닌
Phe(4-Ph)	3-(1,1'-비펜-4-일)알라닌 (또는 4-페닐-페닐알라닌)
Pgl	페닐글리신
Pyr	2-아미노-3-(3-피리딜)-프로판산 (또는 3-피리딜알라닌)
Ser(OBn)	O-벤질-세린
Thr(OBn)	O-벤질-트레오닌
Tic	1 2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린-카르복실산
Tyr(OMe)	O-메틸-티로신
Tyr(OEt)	O-에틸-티로신
Tyr(OBn)	O-벤질-티로신
(α-Me)Tyr(OBn)	2-아미노-3-(4-벤질옥시페닐)-2-메틸-프로피온산 (또는 α-메틸-O-벤질-티로신)
(N-Me)Tyr(OBn)	N-메틸-O-벤질-티로신
Trp(For)	N^{in}-포르밀트립토판

---

* 아미노산의 광학 활성이 L(S)이 아닌 경우, 아미노산 또는 약어에는 적합한 배열 D(R) 또는 DL(RS)가 선행된다.

약어	메르캅토산
Maa	메르캅토아세트산
Mba	4-메르캅토부티르산
Mpa	3-메르캅토프로피온산

약어	보호기
Ac	아세틸
Ada	1-아다만틸 아세트산

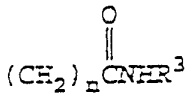
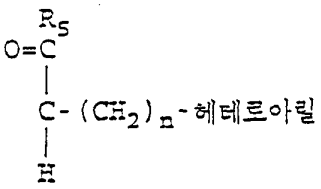
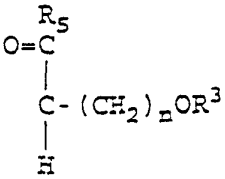
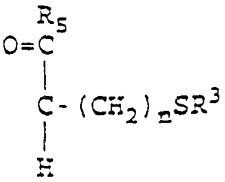
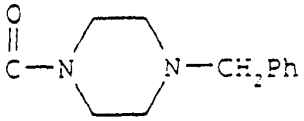
Adoc	아다만틸옥시카르보닐
Bn	벤질
MeBn	4-메틸벤질
Cbz	벤질옥시카르보닐
2-Br-Cbz	오르토-브로모벤질옥시카르보닐
2-Cl-Cbz	오르토-클로로벤질옥시카르보닐
Bom	벤질옥시메틸
Boc	삼차 부틸옥시카르보닐
Dnp	2,4-디니트로페닐
For	포르밀
Fmoc	9-플루오레닐메틸옥시카르보닐
NO_2	니트로
TMS	트리메틸실릴
Tos	4-톨루엔술포닐 (토실)
Tr	트리페닐메틸 (트리틸)

약어	용매 및 시약
HOAc	아세트산
CF_3SO_2H	트리플루오로메탄술폰산
DCM	디클로로메탄
DCC	N,N'-디시클로헥실카보디이미드
DIC	N,N'-디이소프로필카보디이미드
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	N,N'-디메틸포름아미드
EDAC	N-에틸-N'-디메틸아미노프로필카보디이미드
EtOAc	에틸 아세테이트
Et_2O	디에틸 에테르

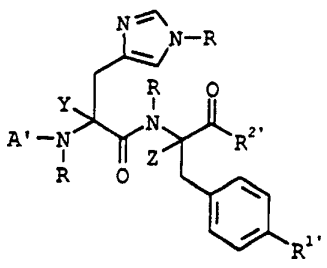
HCl	염화수소산
HF	플루오르화수소산
HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
KOH	수산화칼륨
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
NHOS	N-히드록시숙신이미드
NMP	N-메틸피롤리돈
iPrOH	이소-프로판올
TBAF	테트라 n-부틸암모늄 플루오라이드
TFA	트리플루오로아세트산

약어	고상 펩티드 합성 수지
HMP 수지	4-(히드록시메틸)페녹시메틸-폴리스티렌 수지
MBHA 수지	메틸벤즈히드릴아민 수지
PAM 수지	4-(히드록시메틸)페닐아세트아미도메틸-폴리스티렌 수지
2-Cl-Tr 수지	2-클로로트리틸-폴리스티렌 수지
NH_2-링크 수지	4-(아미노-(2',4'-디메톡시페닐)메틸)페녹시메틸-폴리스티렌 수지

약어	생물학적 시약
FPP	파르네실 피로인산염
PFT	단백질:파르네실 트랜스퍼라아제
DTT	디티오트레이톨
BSA	소혈청 알부민

약어	혼합
COR^3	
$CONHR^3$	
CSR^3	
$C(S)OR^3$	
$C(S)NHR^3$	
$CH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$	
$CH(COR^5)(CH_2)_n$-헤테로아릴	
$CH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$	
$CH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$	
CO(4-Bn-피페라진-1-일)	

<54> 바람직한 일반식(I)의 화합물은 하기 일반식(II)의 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염을 포함한다.



(II)

<56> 상기 식 중,

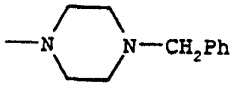
<57> A'= CO_2R^3, $CONHR^3$, $C(S)NHR^3$ 또는 아릴-SO_2(여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴 또는 $(CH_2)_m$-헤테로아릴이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

<58> R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<59> Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<60> Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

<61> R^1'= $(CH_2)_m$-아릴, $O(CH_2)_m$-아릴, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

<62> R^2' = $NR(CH_2)_2OR^4$, $NR(CH_2)_2SR^4$, $NRCH(COR^5)CH_2OR^3$, $NRCH(COR^5)CH_2SR^3$ 또는 

(여기서, R, R^3 및 n은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3이고, R^5 = OH, NH_2, OR^3 또는 NHR^3임)이다.

<63> 본 발명의 다른 바람직한 화합물은 A가 CO_2R^3 또는 $CONHR^3$인 일반식(I)의 화합물, 또는 Y 및 Z 중 적어도 하나가 Me인 일반식(I)의 화합물, 또는 R^2가 $(CH_2)_2OR^4$ 또는 $CH(COR^5)CH_2OR^3$인 일반식(I)의 화합물, 또는 A가 $CONHR^3$이고, R^2가 $(CH_2)_2OR^4$이며, Y 및 Z 중 적어도 하나가 Me인 일반식(I)의 화합물이다.

<64> 가장 바람직한 일반식(I)의 화합물은 다음과 같다:

Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His-Tyr(OBn)-D-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$,

Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-D-His-homoTyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His-Phe(4-Ph)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-D-His-Phe(4-Ph)-Ser(OBn)-CO_2Me;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Pyr-CO_2Me;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Pyr-CO_2Me;

Cbz-His-Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

Cbz-His-(N-Me)Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

Cbz-D-His-(N-Me)Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

Cbz-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_2$Ph;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_2$Ph;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Gly-CO_2Bn;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Gly-CO_2Bn;

Cbz-His-Tyr(OBn)-Gly-CONHBn;

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Gly-CONHBn;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-CONH$CH_2CH_2CH_2$OPh;

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me;

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt;

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH_2CH_2OBn;

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH$CH_2CH_2CH_2$OPh;

Cbz-His-Tyr(OBn)-CON(Me)CH_2CH_2OBn;

(4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_3$OPh;

PhCH_2CO-D-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_3$-(2-MeOPh);

(4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-COHN$(CH_2)_2$Ph; 및

(4-MePh)SO_2-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-

피페라진-1-일)

<67> **일반식(I)의 화합물의 제조 방법, 평가 및 용도**

<68> 일반식(I)의 화합물은 적절한 경우 카르복실 말단에 대한 용액상 변형이 있는 NH_2-링크 수지, MEHA 또는 PAM 상에서 Boc 또는 Fmoc 보호된 아미노산의 활성화 에스테르 또는 무수물, 산 염화물, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트 등을 사용하여 펩티드 합성기, 예를 들어, 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 431A 펩티드 합성기 상의 고상 펩티드 합성에 의해 제조할 수 있다. 이러한 펩티드의 고상 합성법은 관련 당업자들에게 널리 공지되어 있다(예컨대, J.M. Stewart and J.D. Young, Solid Phase Peptide Systhesis; Pierce Chemical Co.: Rockford, IL (1984); Fields G.B. and Noble R.L., Int. J. Peptide Protein Res., 35:161-214 (1990) 참조.)

<69> 또한, 일반식(I)의 화합물은 적절한 경우 아미노산 유도체에 대해 아민, 산 염화물, 이소시아네이트 등을 치환시키는 통상적인 용액 펩티드 합성법에 의해 제조할 수 있다. 펩티드의 액상 합성법은 당업자들에게 널리 공지되어 있다(예컨대, M. Bodanszky, Principles of Peptide Systhesis, Springer-Verlag (1984) 참조).

<70> 마지막으로, 일반식(I)의 화합물은 문헌[S.H. DeWitt 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6909 (1993)]에 기술되어 있고 상표명 Diversomer™ 로 시판되는 워너-램버트 캄파니사 소유의 장치를 사용하여

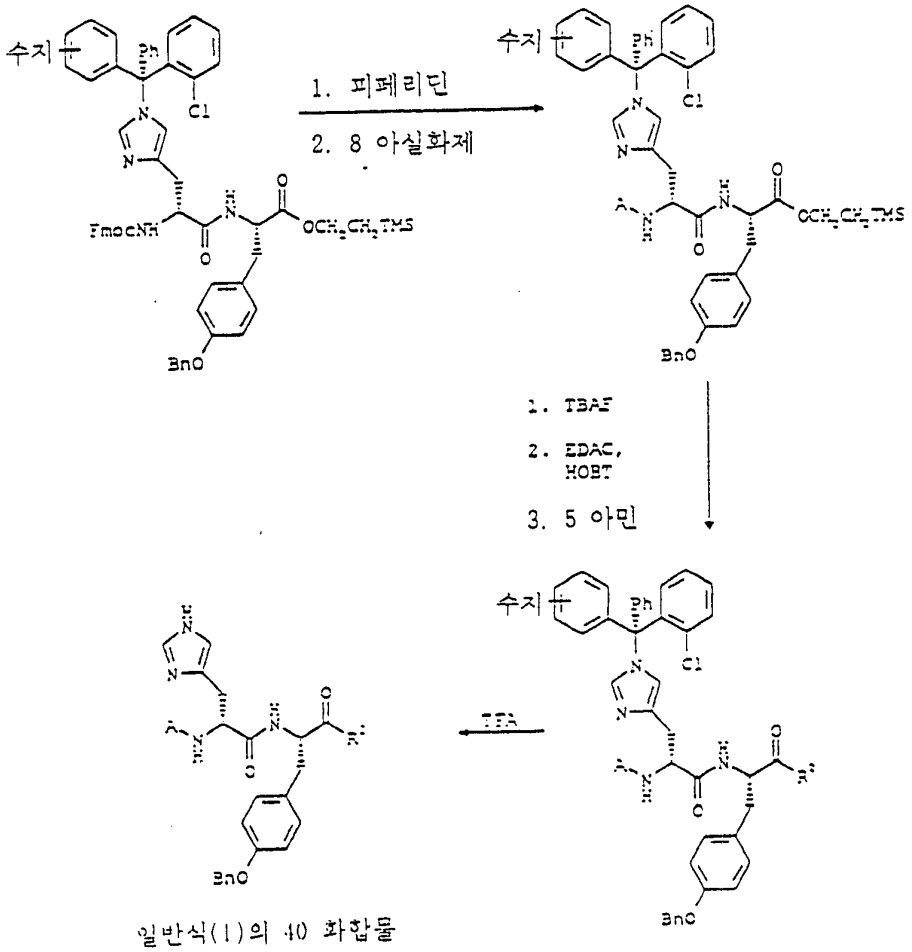
동시 다단계 고상 합성법에 의해 제조할 수 있다. 다단계 고상 합성 장치는 1993년 2월 2일자로 출원된 미합중국 특허 출원 제08/012,557호의 일부 계속 출원이나 현재는 포기된 1992년 10월 8일자로 출원된 동 제07/958,383호의 과제이다.

<71> 예를 들어(하기 반응식(I)), Fmoc-D-His-Tyr(OBn)-CO_2-$CH_2CH_2Si(CH_3)_3$는 HCl 포획체로서 DIEA와 같은 입체적으로 간섭된 아민을 사용하여 2-Cl-Tr 수지에 연결되고, Fmoc 보호기는 피페리딘으로 제거되어, 생성된 유리 아미노 말단은 일련의 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 활성화 에스테르, 산 염화물 등으로 아실화되고, TMS-에틸 에스테르는 TBAF로 절단되며, 생성된 유리 카르복시 말단은 EDAC, DCC 또는 DIC와 같은 카보디이미드 시약으로 활성화되고, 활성화 카르복실기는 HOBT, NHOS 또는 펜타클로로페놀과 같은 알코올과 반응하여 활성화 에스테르를 생성하고, 활성화 에스테르는 일련의 아민과 반응하고, 생성된 일련의 일반식(I)의 화합물은 고온 HOAc를 사용하거나 또는 실온에서 TFA로 처리함으로써 수지로부터 절단된다.

<72> 상기한 세가지의 모든 합성 방법에 대하여, 반응성 관능기의 보호 및 탈보호와 합성 단계의 순서에 대해 적절한 고려를 하여야 한다. 복합 유기 분자의 조립을 위한 통상적인 보호기의 사용 및 전략에 대한 지식은 유기 화학업계의 실무자의 일반적인 상식 범위내에 있다(예를 들어 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons (1991): E.J. Corey and X.M. Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, John Wiley and Sons (1989) 참조).

<73> 생성된 조성물의 균일성 및 조성은 역상 고압 액체 크로마토그래피(RP-HPLC), 모세관 전기영동, 박막 크로마토그래피(TLC), 양성자 핵 자기 공명 분광기(NMR) 아미노산 분석, 급속 원자 충격 질량 분광기(FIB-MS) 및 전자분무 질량 분광기(ES-MS)에 의해 확인된다.

<74> 반응식(I): 동시 다단계 합성법



<76> 일반식(I)의 화합물은 제약상 허용되는 산 부가염 및(또는) 염기 염을 더 형성할 수 있다. 이들 형태는 모두 본 발명의 범위내에 있다.

<77> 일반식(I)의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에는 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 아인산 등의 비독성 무기산으로부터 유도된 염 등과 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐 치환 알카논산, 히드록시 알카논산, 알칸디온산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등의 비독성 유기산으로부터 유도된 염이 포함된다. 따라서, 이들 염은 황산염, 피로황산염, 이황산염, 아황산염, 이아황산염, 질산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프릴산염, 이소부티르산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베린산염, 세바신산염, 푸말산염, 말레산염, 만델산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 디니트로벤조산염, 프탈산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 페닐아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄술폰산염 등이 포함된다. 또한, 아르기닌산염 등과 같은 아미노산의 염 및 글루콘산염, 갈락투론산염, n-메틸 글루카민도 고려 대상이 될

수 있다(예를 들어, Berge S.M. 등, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977) 참조).

<78> 상기 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시키는 통상의 방법으로 염을 생성함으로써 제조할 수 있다. 바람직하게는, 일반식(I)의 화합물은 생성되는 pH가 4 미만이 되도록 원하는 산의 수용액으로 처리함으로써 산성 염으로 전환시킬 수 있다. 이 용액은 C18 카트리지를 통과시켜 화합물을 흡수시키고, 충분한 양의 물로 세척하고, 이 화합물을 예를 들어 메탄올, 아세토니트릴 등과 같은 극성 유기 용매로 용출시키고, 감압하에 농축한 후, 동결건조시킴으로써 단리 시킬 수 있다. 유기 염기 형태는 이 염 형태를 염기와 접촉시키고, 유리 염기를 통상적인 방법으로 또는 상기한 바와 같이 단리시켜 재생시킬 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매중 용해도와 같은 특정 물성에 있어서는 이들의 각 염 형태와는 다소 상이하나, 그 외에 이들 염은 본 발명의 목적에 있어서는 이들의 각 유리 염기와 대등하다.

<79> 제약상 허용되는 염기 부가염은 알칼리 및 알칼리 토류 금속 또는 유기 아민과 같은 금속 또는 아민으로 형성된다. 양이온으로서 사용되는 이들 금속의 예로는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이 있다. 적합한 아민의 일례를 들면 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이 있다(예를 들면, Berge S.M. 등, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977) 참조).

<80> 상기 산성 화합물의 염기 부가염은 유리 산 형태를 충분량의 원하는 염기와 접촉시키는 통상의 방법으로 염을 생성함으로써 제조한다. 바람직하게는, 일반식(I)의 화합물은, 생성되는 pH가 9를 초과하도록 원하는 염기의 수용액으로 처리함으로써 염기성 염으로 전환시킬 수 있다. 이 용액은 C18 카트리지에 통과시켜 화합물을 흡수시키고, 충분한 양의 물로 세척하고, 이 화합물을 메탄올, 아세토니트릴 등의 극성 유기 용매로 용출시키고, 감압 하에서 농축시키고 동결건조시킴으로써 단리할 수 있다. 유리 산 형태는 염 형태를 산과 접촉시키고, 통상적인 방법 또는 상기와 같이 유리 산을 단리시켜 재생시킬 수 있다. 유리 산 형태는 극성 용매 중의 용해도와 같은 특정 물성에 있어서 각 염 형태와 다소 상이하지만, 그 외에 본 발명의 목적에 있어서는 이들의 각 염은 유리 산과 대등하다.

<81> 본 발명의 특정 화합물은 비용매화형, 및 수화된 형태를 포함한 용매화형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화된 형태를 포함한 용매화형은 비용매화형과 대등하며, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 갖고, 각 중심은 R(D) 또는 S(L) 배열로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 거울상이성체 및 에피머형 뿐 아니라 이들의 적합한 혼합물을 포함한다.

<82> 일반식(I)의 화합물의 PFT 억제 활성은 7 mM DTT, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.1 mM 로이펩틴, 0.1 mM 펩스타틴 및 0.2 mM 페닐메틸술포닐 플루오라이드를 함유하는 pH 7.4의 30 mM 인산칼륨 완충제 중에서 분석하였다. 분석은 96웰 플레이트 (Wallec) 중에서 행하고, 100 % DMSO 중 다양한 농도의 일반식(I)의 화합물로 구성된 용액을 사용하였다. 방사표지된 파르네실 피로인산염 ([1-^{3}H], 비활성도 15-30 Ci/mmol, 최종 농도 0.12 μM) 및 (비오티닐)-Ahe-Tyr-Lys-Cys-Val-Ile-Met 펩티드 (최종 농도 0.1 μM)의 두가지의 기질 모두에 대한 첨가시에, 효소 반응은 40배의 정제된 쥐의 뇌 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제를 첨가함으로써 개시하였다. 37 ℃에서 30분간 인큐베이트한 후, 반응물을 1.5 M 아세트산마그네슘, 0.2 M H_3PO_4, 0.5% BSA 및 1.3 mg/mL 농도의 스트레파비딘 비이드 (Amersham)를 함유하는 중단 완충제로 2.5배 희석시킴으로써 반응을 종결하였다. 플레이트를 실온에서 30분간 정착시킨 후, 마이크로베타 계수기 (모델 1450, Wallec) 상에서 방사능을 정량화하였다. 이 분석에서 일반식(I)의 화합물은 IC_{50}값 0.5 nM 내지 80 μM를 나타내었으며(하기 데이타 표 참조), 따라서 이들은 단백질:파르네실 트랜스퍼라아제 효소의 유용한 억제제이므로, 이는 암 및 재협착을 포함한 조직 증식 질환의 의학 치료에 사용될 수 있다.

<83> PFT에 대한 일반식(I)의 선택된 화합물의 IC50값

실시예 번호	IC_{50} (μM)
1	4.4
4	1.0
5 (3)	2.1
5 (4)	7.3
5 (23)	0.64
5 (27)	30
5 (28)	0.73

5 (30)	73
5 (31)	0.76
5 (35)	66
5 (36)	1.9
5 (46)	1.0
5 (49)	2.9
5 (40)	0.75
5 (52)	1.6
5 (56)	1.1
5 (59)	20
5 (60)	1.4
5 (61)	7.2
5 (62)	1.5
5 (63)	1.0
5 (64)	1.7
5 (69)	0.48
5 (79)	3.0
5 (80)	1.6
6	0.42
7	0.26
8	0.074
9	0.27
10	0.10
11	0.17
12	0.028
13	0.083
15	30
16	0.60
17	0.039
18	0.82
19	0.31

21	0.31
22	0.37
23	1.9
24	1.0
25	3.7
28	11
29	3.0

<87> 본 발명의 화합물은 제조하여 경구, 직장 및 비경구 제형으로 광범위하게 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사, 즉 정맥내, 근내, 피하내, 피하, 십이지장내 또는 복막내로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 흡입, 예를 들면 비내 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 경피 투여할 수도 있다. 당업자에게는, 하기 제형이 활성 성분으로서 일반식(I)의 화합물 또는 대응하는 일반식(I)의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함할 수 있음이 명백할 것이다.

<88> 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위한 제약상 허용가능한 담체는 고상 또는 액상일 수 있다. 고상 형태의 제형으로는 분말제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약제 및 분산성 과립제가 있다. 고상 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 방부제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로 기능할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.

<89> 분말제에서, 담체는 미분 활성 성분과 혼합된 미분 고체이다.

<90> 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되어, 목적 형태 및 크기로 압축된다.

<91> 분말제 및 정제는 5 또는 10 내지 약 70%의 활성 화합물을 포함하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는, 다른 담체와 함께 또는 다른 담체가 없이 활성 성분이 담체로 둘러싸여서 그와 결합한 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과의 활성 화합물의 제제를 포함하기 위한 것이다. 유사하게, 카세제 및 함당정제가 포함된다. 정제, 분말제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 함당정제는 경구 투여용으로 적합한 고상 제형으로 사용될 수 있다.

<92> 좌약제를 제공하기 위해서는, 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을 교반하여 균질하게 분산시킨다. 이어서 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 틀에 붓고, 냉각되도록 방치함으로써 고화시킨다.

<93> 액상 형태의 제제로는 용액제, 현탁제 및 에멀젼제, 예를 들면 물 또는 물과 프로필렌 글리콜 용액제가 있다. 비경구 주사용 액상 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에 배합할 수 있다.

<94> 경구용으로 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 필요한 경우 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 중점제를 첨가하여 제조할 수 있다.

<95> 경구용으로 적합한 수현탁제는 미분 활성 성분을 물 및 점성 물질, 예를 들면 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 기타 널리 알려진 현탁제로 분산시켜 제조할 수 있다.

<96> 또한 사용 직전에 경구 투여용의 액상형 제제로 전환시키기 위한 고상형 제제가 포함된다. 이러한 액상형으로는 용액제, 현탁제 및 에멀젼제가 있다. 이러한 제제는 활성 성분 외에도, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 합성 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 용해제 등을 함유할 수 있다.

<97> 제약 제제는 단위 제형인 것이 바람직하다. 이러한 형태의 제제는 적당량의 활성 성분을 포함하는 단위 투약으로 세분된다. 단위 제형은 바이알 또는 앰풀 중에 패킹된 정제, 캡슐제 및 분말제와 같은 소량의 제제를 포함하는 패킹된 제제일 수 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐제, 정제, 카세제 또는 함당정제 자체일 수 있거나, 또는 임의의 수의 이들이 패킹된 형태일 수 있다.

<98> 단위 투약 제제 중의 활성 성분의 양은 다양하거나 또는 특정 응용분야 및 활성 성분의 효능에 따라 0.1 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 mg 내지 100 mg으로 조정될 수 있다. 또한 조성물은 필요하다면, 기타 혼화성의 치료제를 포함할 수 있다.

<99> PFT 억제제로서의 치료 용도에서, 본 발명의 제약 방법에 사용되는 화합물은 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 초기 투약으로 투여된다. 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 일일 투약이 바람직하다. 그러나, 투약은 환자의 요구사항, 치료되고 있는 질환의 심각성 및 사용되는 화합물에 따라 다양할 수 있다. 특정 상황에 있어서의 적당한 투약의 결정은 당업계의 기술에 포함된다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최대 투약 미만의 소량의 투약으로 개시한다. 이후에, 상황하에서 최대 효과를 획득하는 투약을 얻을 때까지 투약을 소량씩 증가시킨다. 편이를 위해, 필요하다면 일일 총 투약을 분배하여 하루 동안 소량씩 투여할 수 있다.

<100> 하기 비제한적인 실시예는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 본 발명자들의 바람직한 방법을 설명한다. 보다 명료하게 하기 위해, 일반식(I)의 화합물을 기술하는 복잡한 화학명은 대괄호 속에 나타낸 구조식 약어에 따르고, 이러한 구조식 약어는 상기 약어 표에서 정의된 바와 같다.

<101> **실시예 1**

<102> N_0-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린아미드 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$}

<103> ABI 모델 431A 고상 펩티드 합성기를 사용하고, Fmoc-NH_2-링크 수지 (0.25 mmol 스캐일)를 NMP 중 20% 피페리딘으로 처리하여 NH_2-링크 수지를 얻었다. 커플링 단계에서 4배 과량의 시약 및 종래의 수지 세척 사이클을 사용하여 Fmoc-보호된 Ser(OBn) 및 Tyr(OBn) (NMP 중 DCC 및 HOBT)의 연속 커플링 및 Fmoc 탈보호 (NMP 중 20% 피페리딘) 반응을 행하여 Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$-링크 수지를 얻었다. 이 디펩티드 수지를 비장치화 반응 용기르 옮기고, 실온에서 철야 진탕시키면서 4배 과량의 Cbz-His, DCC, 및 DMF 중 HOBT로 처리하였다. 과량의 시약 제거 후, 생성되는 치환 트리펩티드를 실온에서 2.5 시간 동안 DCM 중 50% TFA로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 용매를 증발시키고, 역상 크로마토그래피 (C_{18}-컬럼, 물 중 20-70% 구배의 MeCN으로 용출함)(두개의 용매 모두는 0.1% TFA로 산성화함)로 정제하여, 동결건조시 그의 TFA 염으로서 Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$를 얻었다. ES-MS: 719 (m+1).

<104> 유사한 방법을 사용하여 C-말단에 카르복스아미드를 갖는 가장 바람직한 다음의 일반식(I)의 화합물을 제조하였다:

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

Cbz-His-DL-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$;

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$; 및

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$.

<106> **실시예 2**

<107> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)}

<108> PAM 수지 또는 HMP 수지로부터 시작하여, 실시예 1에 기재된 탈보호 및 커플링 조건을 사용하여 Fmoc-Ser(OBm), Fmoc-Tyr(OBn) 및 Cbz-His을 연속적으로 커플링시켰다. PAM 지지된 트리펩티드를 위해서는 CF_3SO_2H 또는 HMP 지지된 트리펩티드를 위해서는 DCM 중 50% TFA로 처리하여 수지로부터의 절단을 달성하였다. 실시예 1에서와 같이 크로마토그래피하여 동결건조시 그의 TFA 염으로서 Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)을 얻었다. 또한 액상법에 대해서는 실시예 7을 참조한다.

<109> 유사한 방법을 사용하여 유리 카르복실 말단을 갖는 가장 바람직한 다음의 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.

Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn);

Cbz-His-DL-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn);

BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn); 및

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn).

<111> **실시예 3**

<112> 고상 지지된 N-[N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로신, 2-트리메틸실릴에틸 에스테르 {Fmoc-His-(2-Cl-Tr 수지)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$}

<113> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$

<114> 2-트리메틸실릴 에탄올 (2.6 g, 22.6 mmol)을 무수 THF (25 mL) 중 EDAC (4.3 g, 22.6 mmol), DMAP (0.5 g) 및 Boc-Tyr(OBn)-OH (7.0 g, 18.8 mmol)의 예비 혼합용액에 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 1:1 EtOAc:Et_2O (40 mL)으로 희석하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) 및 포화된 수성 NaCl (2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과 및 진공 농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, EtOAC:헥산 용출제)로 추가 정제하여 오일로서 순수한 TMS-에틸 에스테르를 얻었다.

^1H NMR ($HCDCl_3$): δ 0.04 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.03 (m, 2H), 4.22 (m, 2H),

4.51 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.85-7.48 (m, 9H).

<116> 단계 2: Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$

<117> CH_2Cl_2 (20 mL, v/v) 중 80%의 TFA를 CH_2Cl_2 (40 mL) 중 Boc-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$ (14.8 g, 31.4 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 생성 혼합물을 1.0분간 교반한 후 진공 농축시켰다. 이 과정을 1회 더 반복하고, 생성 잔류물을 CH_2Cl_2 및 포화된 수성 $NaHCO_3$로 희석하였다. 생성 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 이어서 유기상을 분리하고, 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 여과 및 진공 농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피$(SiO)_2$, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 추가 정제하여 목적 생성물을 얻었다.

^1H NMR ($HCDCl_3$): δ 0.06 (s, 9H), 1.68 (br s, 2H), 2.85-3.03 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.91-7.45 (m, 9H).

<120> 단계 3: Fmoc-His(Tr)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$

<121> DMF (10 mL) 중 HOBT (2.6 g, 19.3 mmol)의 용액에, Fmoc-His(Tr) (10.0 g, 16.1 mmol)에 이어 EDAC (3.7 g, 19.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분간 교반한 후 DMF (10 mL) 중 Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$ (상기 단계 2에서 얻은 것, 5.8 g, 16.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 철야 교반한 후, 물 및 1:1 Et_2O:EtOAc (50 mL)의 혼합물 사이에 분배하였다. 상들을 분리시키고, 유기상을 포화된 수성 NaCl (4 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 여과 및 진공농축시켜 오일을 얻고 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 보호된 His-Tyr 디펩티드를 얻었다: FAB-MS 974 (m+1).

<122> 단계 4: Fmoc-His-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2$ TMS

<123> Fmoc-His(Tr)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$ (상기 단계 3에서 얻은 것, 5.0 g, 5.1 mmol)를 MeOH (20 mL) 중 피리딘 · HCl (1.0 g)으로 처리하였다. 혼합물을 65 ℃에서 8 시간 동안 교반시켰다. 용액을 진공 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, H_2O (1x) 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ (2x)로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 여과 및 진공 농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 추가 정제하여 백색 고체로서 Fmoc-His-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2STMS$를 얻었다; FAB-MS 731 (m+1).

<124> 단계 5: Fmoc-His(2-Cl-Tr 수지)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$

<125> $CHCl_3$ (20 mL) 중 Fmoc-His-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$ (상기 단계 4에서 얻은 것, 5.3 g, 7.3 mmol)의 현탁액에, 2-클로롤트리틸 클로라이드 수지(Novabiochem) (7.1 g)에 이어 DIEA (0.96 g, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 짧게 음파파쇄하여 수지를 분산시킨 후, 2.0시간 동안 진탕기 상에서 교반하였다. 변형된 수지를 여과에 의해 수거하고, DMF (2x), MeOH (2x) 및 $CHCl_2$ (2x)로 세척하고, 18 시간동안 진공 건조시켜 10.5 g을 얻었다(약 1 mmol/g 수지에 대응하는 부하량임).

<126> **실시예 4**

<127> N-[3-페녹시프로필]-O-(페닐메틸)-N_0-[N-[[(페닐메틸)아미노]카르보닐]-L-히스티딜]-L-티로신아미드 {BnNHCO-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3OPh$}

<128> Fmoc-His(2-Cl-Tr-수지)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$ (상기 단계 3에서 얻은 것, 2.0 g)을 DMF 중 20% 피페리딘에 현탁시켰다. 생성 현탁액을 10분간 음파파쇄한 후 30분간 진탕 교반하였다. 수지를 여과하고, DMF (3x)로 세척하였다. 수지를 20분간 추가로 재차 동일한 반응시켰다. 수지를 여과하고, DMF (4x) 및 $CHCl_3$ (3x)로 세척하여 His(2-Cl-Tr 수지)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2TMS$를 얻고, 이를 DCM (10 mL)에 현탁시키고, 30분간 진탕 교반하고, 벤질 이소시아네이트 (1.1 g, 8.0 mmol)로 처리하고, 추가로 30분간 교반하였다. 수지를 여과하고, DCM (3x)으로 세척하고, DCM에 재현탁시키고, 벤질 이소시아네이트 처리를 반복하였다. 수지를 여과하고, DMF (2x) 및 $CHCl_3$ (5x)로 세척하여 BnNHCO-His(2-Cl-Tr-수지)-Tyr(OBn)-$CO_2CH_2CH_2$ TMS를 얻고, 다음에 이를 4:3 디옥산;MeOH (14 mL)의 혼합물에 현탁시키고, THF중 1.0 M TBAF (2.0 mL, 2.0 mmol)로 처리하였다. 현탁액을 18 시간 동안 진탕 교반하고, 여과하고, 디옥산 및 10% 시트르산 (3 x 10 mL)의 2:1 혼합물, 디옥산:MeOH (3 x 10 mL), 디옥산 (3 x 10 mL) 및 CHCl3 (3 x 10 mL)로 연속적으로 세척하여 BnNHCO-His(2-Cl-Tr-수지)-Tyr(OBn)을 얻었다. BnNHCO-His(2-Cl-Tr 수지)-Tyr(OBn)을 DMF (10 mL)에 현탁시키고, DIC (0.2 g, 1.6 mmol) 및 HOBT (0.22 g, 1.6 mmol)와 같은 카보디이미드 커플링제로 처리하였다. 생성 혼합물을 30분간 교반하고, 3-페녹시프로필아민 (0.24 g, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 18 시간 동안 진탕한 후 수지를 여과하고, DMF (3x) 및 $CHCl_3$ (3x)로 세척하였다. 수지를 DMF (10 mL)에 현탁시키고, 카보디이미드/HOBT/3-페녹시프로필아민 커플링 반응을 반복하였다. 18 시간 후, 수지를 여과하고, MeOH (2x), DCM (3x), DMF (2x), MeOH (2x) 및 $CHCl_3$ (2x) 각각 10 mL로 세척하여 BnNHCO-His(2-Cl-Tr-수지)-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3OPh$를 얻었다. DCM 중 40% TFA로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 진탕함으로써 수지로부터 고도로 치환된 디펩티드를 절단하였다. 유리 디펩티드를 함유하는 상층액을 수지로부터 여과 제거하고, 수지를 DCM (6x)으로 세척하였다. 합한 상층액 및 세척액을 진공 농축시켜 BnNHCO-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3OPh$ · TFA를 얻었다. 생성물을 물 및 DCM 사이에 분배하고, 수상이 염기성을 유지할 때까지 2개의 상 모두에 포화된 수성 $NaHCO_3$를 적가하여 처리하였다. 상들을 분리시키고, 유기상을 포화된 수성 NaCl로 세척하고 건조시켰다($MgSO_4$). 여과 및 농축시켜 BnNHCO-HiS-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3OPh$를 얻었다; ES-MS 675 (m+1).

<129> **실시예 5**

<130> 다단계 동시 고상 합성법

<131> 문헌[S.H. DeWitt 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6909 (1993)]에 기재된 다이버소머(Diversomer) 장치를 사용한 동시 다단계 합성법에, 실시예 4에 기재된 방법을 사용할 수 있다. 단계 3에서 Fmoc-His(Tr) 대신 Fmoc-D-His(Tr) (100-200 mg)으로 치환하여 실시예 3에 따라 제조한 Fmoc-D-His(2-Cl-Tr 수지)-Tyr(OBn)-CO_2iPr을 40개의 가스 분산 튜브 각각에 위치시키고, 튜브를 디어버소머 장치 중에 위치시켰다. 이어서 하기 아실화제 및 아민의 다양한 조합을 사용하여 실시예 4에 기재된 연속 탈보호 및 커플링 반응을 행하였다.

아실화제	아민
1) 벤질 이소시아네이트	1) 3-페녹시프로필아민
2) p-톨루엔술포닐 클로라이드	2) 2-(페닐메톡시)에틸아민
3) 시클로헥실 이소시아네이트	3) 2-[(페닐메틸)티오]-에틸아민
4) 페닐 이소시아네이트	4) 4-페닐부틸아민
5) i-프로필 이소시아네이트	5) 3-(2-메톡시페닐)-프로필아민
6) n-부틸 이소시아네이트	6) 1-벤질 피페라진
7) 4-클로로페닐 이소시아네이트	7) o-벤질-히드록실아민
8) 1-나프틸 이소시아네이트	8) 메티오닌 메틸 에스테르
9) 3-메톡시프로필 이소시아네이트	9) 벤질아민
10) 4-에톡시페닐 이소시아네이트	10) 2-페닐에틸아민
11) 2-펜에틸 이소시아네이트	
12) 3-페닐프로피오닐 클로라이드	
14) 페닐아세틸 클로라이드	
15) 4-페녹시페닐 이소시아네이트	
16) 벤질 클로로포르메이트	
17) (트랜스)-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트	
18) 1-아다만틸 클로로포르메이트	

<134> 제1 배열. 실시예 4에 기재된 바와 같은 수지로부터의 절단 및 마무리 처리 후, 아래의 일반식(I)의 치환 디펩티드 (1-40)를 제조하였다:

1.	PhNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$OBn	
2.	PhNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 677 (m+1)
3.	PhNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	ES-MS 661 (m+1)
4.	BuNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH$_2$)$_4$Ph	ES-MS 639 (m+1)
5.	BuNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 665 (m)
6.	(4-MePh)SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 666 (m+1)
7.	(4-MePh)SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 712 (m+1)
8.	CF$_3$SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONH-Met-CO$_2$Me	
9.	CF$_3$SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$-(2-MeO-Ph)	
10.	CF$_3$SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)	
11.	BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	
12.	MeO(CH$_2$)$_3$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	
13.	MeO(CH$_2$)$_3$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	
14.	MeO(CH$_2$)$_3$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	

15.	BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 631 (m+1)
16	(4-ClPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 695 (m+1)
17.	1-나프틸 -NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 683 (m+1)
18.	1-나프틸 -NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 723 (m+1)
19.	(4-ClPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_4$Ph	ES-MS 693 (m+1)
20.	(4-ClPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 651 (m+1)
21.	BnOCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 676 (m+1)
22.	1-아다만틸 -OCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$SBn	
23.	BnOCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	ES-MS 676 (m+1)
24.	1-아다만틸 -OCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$Ph	
25.	BnOCO-D-His-Tyr(OBn)CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 700 (m)
26.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 630 (m+1)
27.	PhCH$_2$CH$_2$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 705 (m+1)
28.	PhCH$_2$CH$_2$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 701 (m+1)
29.	PhCH$_2$CH$_2$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	ES-MS 703 (m+1)
30.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CO(4-Bn-피페라진-n-1-일)	ES-MS 684 (m)
31.	(t-2-Ph-c-프로필)-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 671 (m+1)
32.	(t-2-Ph-c-프로필)-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 673 (m+1)
33	c-헥실 -NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$OPh	ES-MS 666 (m+1)
34.	c-헥실 -NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	ES-MS 681 (m+1)
35.	c-헥실 -NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 623 (m+1)
36.	PhCH$_2$CH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 674 (m+1)
37.	PhCH$_2$CH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 646 (m+1)
38.	(CH$_3$)$_2$CHNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 639 (m+1)
39.	PhCH$_2$CH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$Ph	ES-MS 672 (m+1)
40.	(CH$_3$)$_2$CHNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 583 (m+1)

<137> 제2 배열. 실시예 4에 기재된 바와 같은 수지로부터의 절단 및 마무리 처리 후, 아래의 일반식 (I)의 치환 디펩티드 (41-80)를 제조하였다:

41.	n-BuNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 641 (m+1)
42.	n-BuNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 657 (m+1)
43	n-BuNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	ES-MS 641 (m+1)
44	PhNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 659 (m+1)
45.	PhNHCO-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 685 (m)
46.	(4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 723 (m+1)
47.	(4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 769 (m+1)
48.	(4-MePh)SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 708 (m+1)
49.	(4-MePh)SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$-(2-MeO-Ph)	
50.	(4-MePh)SO$_2$-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 720 (m)
51.	MeO(CH$_2$)$_3$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	
52	BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 647 (m+1)
53	BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	ES-MS 675 (m+1)
54.	BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	ES-MS 689 (m+1)
55.	MeO(CH$_2$)$_3$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	
56.	1-나프틸-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 711 (m+1)
57.	(4-ClPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	
58	(4-ClPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 707 (m+1)
59	1-나프틸-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 709 (m+1)
60.	1-나프틸-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	
61.	(4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 705 (m+1)
62.	BnOCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$SBn	
63.	(4-EtOPh)NHCO-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$OPh	ES-MS 705 (m+1)
64.	BnOCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$Ph	
65	(4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 729 (m)
66.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 659 (m+1)
67.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$SBn	ES-MS 676 (m+1)
68.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	
69.	PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	ES-MS 674 (m+1)
70.	PhCH$_2$CH$_2$NHCO-D-His-Tyr(OBn)CO(4-Bn-피페라진-1-일)	ES-MS 713 (m)

71.	c-헥실-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 637 (m+1)
72.	c-헥실-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 639 (m+1)
73.	(t-2-Ph-c-프로필)-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$OPh	ES-MS 701 (m+1)
74.	(t-2-Ph-c-프로필)-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONH(CH$_2$)$_3$-(2-MeO-Ph)	
75	(t-2-Ph-c-프로필)-NHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 657 (m+1)
76.	(CH$_3$)$_2$CHNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$OBn	ES-MS 627 (m+1)
77.	(CH$_3$)$_2$CHNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHOBn	ES-MS 599 (m+1)
78.	PhCH$_2$CH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONH-Met-CO$_2$Me	ES-MS 686 (m+1)
79	(CH$_3$)$_2$CHNHCO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$Ph	ES-MS 625 (m+1)
80	PhCH$_2$CH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)CONHCH$_2$Ph	ES-MS 630 (m+1)

<140> **실시예 6**

<141> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me}

<142> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me

<143> 0 ℃에서 EtOAc (30 mL) 중 Boc-Tyr(OBn) (1.88 g, 6.50 mmol)의 용액에, HOBT 수화물 (1.19 g, 7.80 mmol)에 이어 DCC (1.61 g, 7.80 mmol)을 첨가하였다. EtOAc (20 mL) 중 Ser(OBn)-CO$_2$Me · TFA의 용액 (2.1 g, 6.50 mmol)에 이어 Et$_3$N (1.09 mL. 7.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고, 철야 교반하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO$_3$ 및 염수로 2회 세척하고, MgSO$_4$ 상에서 건조 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(40% EtOAc/헥산)로 백색 고체로서 표제 화합물 2.67 g(73%)을 얻었다; 융점 81-84 ℃.

<144> 단계 2: Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me · TFA

<145> Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me (상기 단계 1에서 얻은 것, 2.64 g, 4.69 mmol)을 CH$_2$Cl$_2$ (15 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, CH$_2$Cl$_2$에 흡수시키고, 2회 재농축시켰다. 생성 오일을 에테르로 연마하여 백색 고체로서 표제 화합물 2.7 g을 얻었다.

<146> 단계 3: Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me

<147> 0 ℃에서 DMF (15 mL) 중 Cbz-His (1.00 g, 3.47 mmol)의 용액에 HOBT (0.64 g, 4.16 mmol) 및 DCC (0.86 g, 4.16 mmol)을 첨가하였다. Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me · TFA (상기 단계 2에서 얻은 것, 2.0 g, 3.47 mmol)에 이어 Et$_3$N (0.58 mL, 4.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고 철야 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 CHCl$_3$로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO$_3$ 및 염수로 2회 세척하고, MgSO$_4$ 상에서 건조 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (2-5% MeOH/CHCl$_3$)로 백색 고체로서 표제 화합물 2.14 g을 얻었다: 융점 175-176 ℃; FAB-MS 734 (m+1);

C$_{41}$H$_{43}$N$_5$O$_8$에 대한 원소분석:	C	H	N
계산치	67.11	5.91	9.54
실측치	66.96	6.01	9.41

<149> **실시예 7**

<150> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)}

<151> 0 ℃에서 THF (50 mL) 및 MeOH (15 mL) 중 Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO$_2$Me (상기 실시예 6에서 얻은 것, 2.02 g, 2.75 mmol)의 용액을 0.1N LiOH (30.3 mL, 3.03 mmol)에 첨가하였다. 용액을 0 ℃에서 6 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 물을 첨가하고, pH를 1N HCl로 4-5로 맞추었다. 혼합물을 여과하고, 고체를 수거하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 1.55 g (78%)을 얻었다; 융점 187-192 ℃; ES-MS 720 (m+1);

$C_{40}H_{41}N_5O_8 \cdot 1.5H_2O$에 대한 원소분석	C	H	N
계산치	64.33	5.94	9.38
실측치	64.29	5.73	9.15

<153> **실시예 8**

<154> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<155> 단계 1: Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me · HCl

<156> EtOAc 중 Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me (상기 실시예 6의 단계 1에서 얻은 것, 9.90 g, 17.6 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 5분간 무수 HCl 가스를 냉용액을 통해 발포시켰다. 용액을 실온으로 가온되도록 방치하고, 철야 교반하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc에 흡수시키고, 재농축시켜 포움으로서 표제 화합물 8.75 g을 얻었다 CI-MS 463 (m+1).

<157> 단계 2: Cbz-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<158> 실시예 6의 단계 3에 따라, Cbz-His 대신 Cbz-D-His(Tr) 및 Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me · TFA 대신 Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me · HCl로 치환하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 융점 78-88 ℃; FAB-MS 976 (m+1).

<159> 단계 3: Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<160> HOAc:H_2O (4:1, 2 mL) 중 Cbz-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me (상기 단계 2에서 얻은 것, 0.27 g, 0.28 mmol)의 용액을 80 ℃에서 5분간 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 EtOAc 및 포화된 수성 $NaNCO_3$ 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (2-5% MeOH:$CHCl_3$)로 포움으로서 표제 화합물 0.10 g을 얻었다: FAB-MS 734 (m+1).

<161> **실시예 9**

<162> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-D-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His-Tyr(OBn)-D-Ser(OBn)-CO_2Me}

<163> 실시예 6에 따라, 단계 1에서 Ser(OBn)-CO2Me · TFA 대신 D-Ser(OBn)-CO2Me · TFA로 치환하여 표제 화합물을 얻었다: 융점 168-170 ℃: FAB-MS 734 (m+1).

<164> **실시예 10**

<165> N-[α-메틸-N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-DL-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His-DL-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<166> 실시예 6에 따라, 단계 1에서 Boc-Tyr(OBn) 대신 Boc-DL-(α-Me)Tyr(OBn)으로 치환하여 표제 화합물을 얻었다; FAB-MS 748 (m+1).

<167> **실시예 11**

<168> N-에틸-N_α-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린아미드 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt}

<169> 실시예 6에 따라, 단계 2에서 Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me 대신 Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2NHEt로 치환하여 표제 화합물을 얻었다: 융점 182-188 ℃ FAB-MS 747 (m+1).

<170> **실시예 12**

<171> N-에틸-N_α-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린아미드 {Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt}

<172> 실시예 6에 따라, 단계 2에서 Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me 대신 Boc-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt 및 단계 3에서 Cba-His 대신 Cbz-D-His로 치환하여 표제 화합물을 얻었다: 융점 193-196 ℃, ES-MS 747 (m+1).

<173> **실시예 13**

<174> N-[N-[1-메틸-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His(1-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<175> 단계 1: Cbz-His(1-Me)

<176> 0 ℃에서 벤질 클로로포르메이트 (0.24 mL, 1.7 mmol)을 THF (5 mL) 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ (5 mL) 중 1-메틸-L-히스티딘 (0.25 g, 1.5 mmol)의 슬러리에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고, 철야 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O로 희석하고, 에테르로 세척하고, 1N HCl로 pH를 6-7로 맞추었다. 혼합물을 농축시킨 후, $CHCl_3$ (150 mL) 및 MeOH (15 mL)로 희석하고, 1 시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 건조($MgSO_4$) 및 농축시켜 표제 화합물 0.48 g을 얻고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

<177> 단계 2: Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<178> CH_2Cl_2 중 Cbz-His(1-Me) (상기 단계 1에서 얻은 것, 0 36 g, 1.2 mmol), Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me · HCl (상기 실시예 8의 단계 1에서 얻은 것, 0.60 g, 1.2 mmol), DCC (0.30 g, 1.4 mmol) 및 HOBT (0.19 g, 1.4 mmol)의 슬러리에 Et_3N (0.17 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 혼합물을 $CHCl_3$로 희석하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1% MeOH:$CHCl_3$)하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 융점 161.5-163.5 ℃; FAB-MS 748 (m+1).

<179> **실시예 14**

<180> N-[N-[1-메틸-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-D-His(1-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<181> 실시예 13에 따라, 1-메틸-L-히스티딘 대신 1-메틸-D-히스티딘으로 치환하여 표제 화합물을 얻었다: FAB-MS 748 (m+1).

<182> **실시예 15**

<183> N-[L-2-아미노-N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-4-[4-(페닐메톡시)페닐]부타노일]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-D-His-homoTyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<184> 실시예 6에 따라, 단계 1에서 Boc-Tyr(OBn) 대신 Boc-homoTyr(OBn) 및 단계 3에서 Cbz-His 대신 Cbz-D-His로 치환하여 표제 화합물을 얻었다: ES-MS 748 (m+1).

<185> **실시예 16**

<186> N-[4-페닐-N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-L-페닐알라닐]-O-(페닐메틸)-L-세린, 메틸 에스테르 {Cbz-His-Phe(4-Ph)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<187> 실시예 6에 따라, 단계 1에서 Boc-Tyr(OBn) 대신 Boc-Phe(4-Ph)로 치환하여 표제 화합물을 얻었다; 융점 184-187 ℃; FAB-MS 704 (m+1).

<188> **실시예 17**

<189> N-[O-(페닐메틸)-N-[N-[[(페닐메틸)아마노]-카르보닐]-L-히스티딜]-L-티로실]-O-(페닐메틸)-세린, 메틸 에스테르 {BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<190> 단계 1: Fmoc-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<191> 실시예 13의 단계 2에 따라, 단계 2에서 Cbz-His(1-Me) 대신 Fmoc-His(Tr)로 치환하여 표제 화합물을 얻었다; 융점 82-92 ℃.

<192> 단계 2: His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<193> 피페리딘 (4.0 mL)을 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 Fmoc-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me (상기 단계 1에서 얻은 것, 1.85 g, 1.74 mmol)의 슬러리에 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 생성되는 오일을 Et_2O/헥산으로 연마하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (2% MeOH/$CHCl_3$)하여 포움으로서 표제 화합물 1.03 g을 얻었다; 융점 61 5-70 ℃, ES-MS 843 (m+1).

<194> 단계 3: BnNHCO-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<195> 벤질 이소시아네이트 (0.053 mL, 0.43 mmol)을 EtOAc (5 mL) 중 His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me (상기 단계 2에서 얻은 것, 0.33 g, 0 39 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 생성 슬러리를 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 농축시켜 표제 화합물 (0.4 g)을 얻고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

<196> 단계 4: BnNHCO-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<197> 실시예 8에 따라, Cbz-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2 Me 대신 BnNHCO-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me로 치환하여 표제 화합물을 얻었다; 융점 196.5-199 ℃; ES-MS 733 (m+1).

<198> **실시예 18**

<199> N-[N-[N(1-옥소-3-페닐프로필)-L-히스티딜]-O-페닐메틸)-L-티로실]-O-(페닐메틸)L-세린, 메틸 에스테르 {$PhCH_2CH_2CO$-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me}

<200> 단계 1: $PhCH_2CH_2CO$-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<201> THF (5 mL) 중 His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me (상기 실시예 17의 단계 2에서 얻은 것, 0.33 g, 0.39 mmol)의 냉각된(0 ℃) 용액에, Et_3N (0.06 mL, 0.43 mmol)에 이어 페닐프로피오닐 클로라이드 (0.064 mL, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성 슬러리를 실온이 되도록 하고, 철야 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켜 고

체로서 표제 화합물을 얻고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

<202> 단계 2: $PhCH_2CH_2CO$-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me

<203> 실시예 8의 단계 3에 따라, Cbz-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)O_2 Me 대신 $PhCH_2CH_2CO$-His(Tr)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다; 융점 193-196.5 ℃: ES-MS 732 (m+1).

<204> **실시예 19**

<205> N_α-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-페닐메틸)-N-[2-(페닐메톡시)에틸)-L-티로신아미드 {Cbz-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$}

<206> 단계 1: Cbz-His-Tyr(OBn)-CO_2Me

<207> 실시예 6의 단계 3에 따라, Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me · TFA 대신 Tyr(OBn)-CO_2Me · TFA로 치환하여 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다; 융점 145-148 ℃; CI-MS 557 (m+1).

<208> 단계 2: Cbz-His-Tyr(OBn)

<209> 실시예 7에 따라, Cbz-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me 대신 Cbz-His-Tyr(OBn)-CO_2Me로 치환하여 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다; 융점 79-92 ℃: CI-MS 543 (m+1).

<210> 단계 3: Cbz-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$

<211> 0 ℃에서 DMF (4 mL) 중 Cbz-His-Tyr(OBn) (상기 단계 2에서 얻은 것, 0.43 g, 0.79 mmol)의 용액에, HOBT (0.15 g, 0.95 mmol) 및 DCC (0.20 g, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 이어서 DMF (1 mL) 중 2-(페닐메톡시)에틸아민 (0.12 g, 0.79 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고, 철야 교반하였다. 혼합물을 여과하고, $CHCl_3$로 희석하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$로 2회 세척하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (3-5% MeOH/$CHCl_3$)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.34 g(63%)을 얻었다: 융점 136-150 ℃; FAB-MS 676 (m+1).

$C_{39}H_{41}N_5O_6$에 대한 원소분석:	C	H	N
계산치	69.32	6.12	10.36
실측치	69.43	6.24	10.45

<213> **실시예 20**

<214> N_α-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-N-[2-(페닐메톡시)에틸]-O-(페닐메틸)-L-티로신아미드 {Cbz-D-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$}

<215> 실시예 6에 따라, 단계 1에서는 Ser(OBn) · TFA 대신 2-(페닐메톡시)에틸아민으로 치환하고 Et_3N의 첨가를 생략하며, 단계 3에서는 Cbz-His 대신 Cbz-D-His로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다; 융점 161-165 ℃; FAB-MS 676 (m+1).

<216> **실시예 21**

<217> N_α-[N-메틸-N-[[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-N-[2-(페닐메톡시)에틸]-O-(페닐메틸)-L-티로신아미드 {Cbz-D-His-(N-Me)Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$}

<218> 실시예 20에 따라, Boc-Tyr(OBn) 대신 Boc-(N-Me)Tyr(OBn)으로 치환하여 표제화합물을 얻었다; 융점 64-78 ℃, ES-MS 690 (m+1).

<219> **실시예 22**

<220> N_α-[α-메틸-N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-D-히스티딜]-N-[2-(페닐메톡시)에틸]-O-(페닐메틸)-L-티로신아미드 {Cbz-D-His-(α-Me)Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$}

<221> 실시예 20에 따라, Boc-Tyr(OBn) 대신 Boc-(α-Me)Tyr(OBn)으로 치환하여 표제화합물을 얻었다; 융점 66-78 ℃; ES-MS 690 (m+1).

<222> **실시예 23**

<223> N-(2-페닐에틸)-N_α -[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로신아미드 {Cbz-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2Ph$}

<224> 실시예 19의 단계 3에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 2-페닐에틸아민으로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제조하였다: 융점 188-189.5 ℃; FAB-MS 646 (m+1).

<225> **실시예 24**

<226> N-[N-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-L-티로신]-3-(3-피리디닐)-L-알라닌, 메틸 에스테르 {Cbz-His-Tyr(OBn)-Pyr-CO_2Me}

<227> 실시예 19의 단계 3에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 Pyr-CO_2Me로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; 융점 180-182.5 ℃(dec); FAB-MS 705 (m+1).

<228> **실시예 25**

<229> (S,R)-N-[2-(4-벤질옥시-페닐)-1-(3-페톡시프로필카바모일)-에틸]-2-[3-(4-에톡시페닐)-우레이도]-3-(3H-이미다졸-4-일)-프로피온아미드 {(4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh}

<230> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<231> 2-(페닐메톡시)에틸아민 (0.81 g, 5.4 mmol)을 무수 DMF (15 mL) 중 EDAC(1.2 g, 6.5 mmol), HOBT (0.87 g, 6.5 mmol) 및 Boc-Tyr(OBn)-OH (2.0 g, 5.4 mmol)의 예비 혼합 용액에 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 1:1 EtOAc:Et2O (40 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NaCl (4 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과 및 진공 농축시켜 고체를 얻고, 이를 헥산으로 연마함으로써 추가 정제하여 순수한 생성물을 얻었다; 융점 145-146 ℃.

<232> 단계 2: Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<233> 무수 HCl 가스를 MeOH (15 mL) 중 Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh (상기 단계 1에서 얻은 것, 2.0 g, 3.9 mmol)의 빙냉 용액 내로 4분간 버블링시켰다. 생성 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온되도록 방치하고, 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 농축시켜 고체를 얻고, 이를 에테르로 연마하여 Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh · HCl을 얻었다; CI-MS 405 (m+1).

<234> 표제 화합물을 $CHCl_3$에 현탁시키고, 빙조에서 냉각시키고, NH_3 가스를 2분간 혼합물을 통해 버블링시켰다. NH_4Cl을 여과하고, 상층액을 진공 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<235> 단계 3: Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<236> DMF (10 mL) 중 HOBT (0.48 g, 3.5 mmol)의 용액에, Fmoc-D-His(Tr)-CO_2H (2.0 g, 3.2 mmol)에 이어 EDAC (0.67 g, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분간 교반한 후, DMF (10 mL) 중 Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh (상기 단계 2에서 얻은 것, 1.4 g, 3.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 철야 교반한 후, 물 (20 mL) 및 1:1 Et_2O:EtOAc (50 mL) 사이에 분배하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 포화된 수성 NaCl (4 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 여과 및 진공농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 추가 정제하여 보호된 His-Tyr 디펩티드를 얻었다: FAB-MS 1006 (m).

<237> 단계 4: D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<238> CH_2Cl_2 (5 mL) 중 Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh (상기 단계 3에서 얻은 것, 1.0 g, 0.99 mmol)을 피페리딘 (0.18 g, 2.1 mmol)으로 처리하였다. 생성혼합물을 교반하고, 2 시간 후에 진공 농축하여, 생성 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 (4-EtOPh)NHCO-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh를 얻었다; ES-MS 784 (m+1).

<239> 단계 5: (4-EtOPh)NHCO-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<240> CH_2Cl_2 (5 mL) 중 D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh (상기 단계 4에서 얻은 것, 0.55 g, 0.7 mmol)을 4-에톡시페닐 이소시아네이트 (0.1 g, 0.7 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 농축시켰다. 생성 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 (4-EtOPh)NHCO-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh를 얻었다; ES-MS 947 (m+1).

<241> 단계 6: (4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh

<242> MeOH (5 mL) 중 (4-EtOPh)NHCO-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh (상기 단계 5에서 얻은 것, 0.5 g, 0.52 mmol)을 피리딘 · HCl (촉매적)로 처리하였다. 생성 혼합물을 65 ℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 이를 진공 농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 (4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh를 얻었다; 융점 185-187 ℃: ES-MS 705 (m+1).

<243> **실시예 26**

<244> (S,R)-N-{2-(4-벤질옥시-페닐)-1-[3-(2-메톡시페닐)프로필카바모일]에틸}-3-(3H-이미다졸-4-일)-2-페닐아세틸아미노-프로피온아미드 {PhCH$_2$CO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$($_2$-MeOPh)}

<245> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$($_2$-MeOPh)

<246> 실시예 25의 단계 1에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 3-(2-메톡시페닐)프로필 아민으로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; 융점 125-126.5 ℃.

<247> 단계 2: Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$($_2$-MeOPh)

<248> 실시예 25의 단계 2에 따라, Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$ OPh 대신 Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$($_2$-

MeOPh)로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; CI-MS 419 (m+1).

<249> 단계 3: Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)

<250> 실시예 25의 단계 3에 따라, Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh 대신 Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)로 치환하여 포움으로서 표제 화합물을 얻었다: ES-MS 1020 (m).

<251> 단계 4: D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)

<252> 실시예 25의 단계 4에 따라, Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$ OPh 대신 Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)로 치환하여 백색 포움으로서 표제 화합물을 얻었다: ES-MS 798 (m+1).

<253> 단계 5: $PhCH_2CO$-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)

<254> CH_2Cl_2 (5 mL) 중 D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)의 용액에, N-메틸모르폴린 (0.05 g, 0.5 mmol)에 이어 페닐 아세틸 클로라이드 (0.08 g, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하였다. 포움으로서 표제 화합물을 얻었다: FAB-MS 916 (m).

<255> 단계 6: $PhCH_2CO$-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$(2-MeOPh)

<256> 실시예 25의 단계 6에 따라, (4-EtHPh)NHCO-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh 대신 $PhCH_2CO$-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2) $_3$(2-MeOPh)로 치환하여 백색 포움으로서 표제 화합물을 얻었다; ES-MS 674 (m+1).

<257> **실시예 27**

<258> (S,R)-N-[2-(4-벤질옥시-페닐)-1-펜에틸카바모일-에틸]-3-(3H-이미다졸-4-일)2-[3-(4-페녹시페닐)-우레이도]-프로피온아미드 {(4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph}

<259> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph

<260> 실시예 25의 단계 1에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 펜에틸아민으로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; CI-MS 475 (m+1).

<261> 단계 2: Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph

<262> 실시예 25의 단계 2에 따라, Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh 대신 Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; CI-MS 375 (m+1).

<263> 단계 3: Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph

<264> 실시예 25의 단계 3에 따라, Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh 대신 Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph로 치환하여 포움으로서 표제 화합물을 얻었다; ES-MS 977 (m+1).

<265> 단계 4: Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph

<266> MeOH (5 mL) 중 Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph (1.2 g, 1.6 mmol)을 피리딘 · HCl (촉매적)로 처리하였다. 생성 혼합물을 65 ℃에서 철야 교반하고, 진공 농축시켜 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 백색 고체를 얻었다; ES-MS 734 (m+1).

<267> 단계 5: (4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph

<268> CH_2Cl_2 (5 mL) 중 Fmoc-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$ph (0.6 g, 0.8 mmol)를 피페리딘 (0.14 g, 1.6 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 진공 농축시키고, 생성된 것을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph를 얻었다. 포움을 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, 4-페녹시페닐 이소시아네이트 (0.05 g, 0.23 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 농축시키고, 생성 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 포움으로서 (4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_2$Ph를 얻었다; ES-MS 723 (m+1).

<269> **실시예 28**

<270> (S,R)-N-[1-(4-벤질옥시-페닐)-2-(4-벤질-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-3-(3H-이미다졸-4-일)-2-(톨루엔-4-술포닐아미노)-프로피온아미드 {(4-MePh)SO_2-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일) HCl}

<271> 단계 1: Boc-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)

<272> 실시예 25의 단계 1에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 1-벤질피페리진으로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; CI-MS 530 (m+1).

<273> 단계 2: Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)

<274> 실시예 25의 단계 2에 따라, Boc-Tyr(OBn)-CONH(CH_2)$_3$OPh 대신 Boc-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-

1-일)로 치환하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다; CI-MS 430 (m+1).

<275> 단계 3: Fmoc-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)

<276> 실시예 25의 단계 3에 따라, Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_3$OPh 대신 Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)로 치환하여 포움으로서 표제 화합물을 얻었다; ES-MS 1032 (m+1).

<277> 단계 4: (4-MePh)SO_2-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)

<278> $CHCl_2$ (5 mL) 중 Fmoc-D-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_3$OPh (0.7 g, 0.69 mmol)을 피리딘 (0.14 g, 1.6 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 진공 농축시키고, 생성 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 D-His-Tyr(OBn)-CONH$(CH_2)_2$Ph를 얻었다. 포움을 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, 피리딘 (0.05 g, 0.63 mmol)에 이어 4-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.12 g, 0.63 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 진공 농축시키고, 생성 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH 용출제)로 정제하여 (4-MePh)SO_2-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)을 얻었다; ES-MS 963 (m).

<279> 단계 5: (4-MePh)SO_2-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일) · HCl

<280> (4-MePh)SO_2-D-His(Tr)-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일) (0.21 g, 0.22 mmol)을 80% 수성 HCl (3 mL)로 처리하고, 5분간 80 ℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (5 mL)로 희석하였다. 고체를 여과해 내고, 상층액을 진공 농축시켜 오일을 얻었다. 이 오일을 물 (15 mL)에 용해시키고, 냉동시키고, 냉동건조하여 (4-MePh)SO_2-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일) · HCl을 얻었다: ES-MS 720(m).

<281> **실시예 29**

<282> N_α-[N-[(페닐메톡시)카르보닐]-L-히스티딜]-O-(페닐메틸)-N-메틸-N-[2-(페닐메톡시)에틸]-L-티로신아미드 {Cbz-His-Tyr(OBn)-CON(Me)CH_2CH_2OBn}

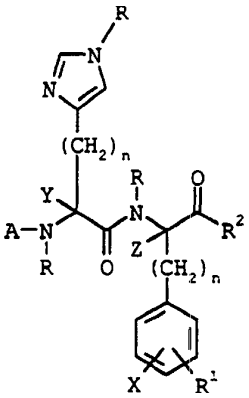
<283> 실시예 19의 단계 3에 따라, 2-(페닐메톡시)에틸아민 대신 N-메틸-N-[2-(페닐메톡시)에틸]아민으로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다; FAB-MS 690 (m+1).

<284> 본 발명은 그의 정신 또는 필수 특성으로부터 벗어나지 않는 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다. 기재된 태양은 모든 관점에서 단지 설명하는 것이고 제한하는 것인 아닌 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 설명보다는 첨부된 청구 범위에 의해 지시된다. 청구 범위와 동가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변형은 그의 범주 내에 포함되는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(1)의 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염.



(I)

상기 식 중,

n = 1 또는 2이고,

A = $CONHR^3$ (여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴, $(CH_2)_m$-헤테로아릴 또는 $(CH_2)_m$O-알킬이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

R^1 = 메타 또는 파라 위치에 위치하는, H, CO-아릴, (CH_2)m-아릴, O$(CH_2)_m$-시클로알킬, O$(CH_2)_m$-아릴 또는 O$(CH_2)_m$-헤테로아릴(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

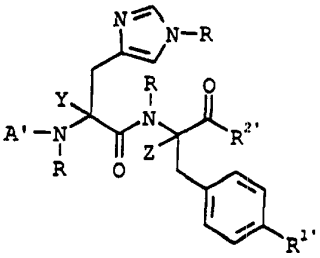
X = H, 알킬, CF_3, F, Cl, Br, I, HO, MeO, NO_2, NH_2, N(Me)$_2$, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$를 포함한 1 내

지 4개의 치환체이고,

R^2 = $NR(CH_2)_2OR^4$ (여기서, R은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3임)이되, Y와 Z 중 적어도 하나는 Me이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 일반식(II)의 화합물인 화합물, 그의 광학이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염.



(II)

상기 식 중,

A' = $CONHR^3$ (여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴 또는 $(CH_2)_m$-헤테로아릴이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

$R^{1'}$= $(CH_2)_m$-아릴, $O(CH_2)_m$-아릴, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

$R^{2'}$ = $NR(CH_2)_2OR^4$ (여기서, R은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3임)이되, Y와 Z 중 적어도 하나는 Me이다.

청구항 3

Cbz-His-Tyr(OBn)-D-Ser(OBn)-CO_2 Me, Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$ Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONNEt, Chz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me 및 Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2 Me, Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$, Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt, Cbz-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn), Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me, Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$,

Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt 및 Cbz-D-His(1-Me)-Tyr(OBn)-Ser(OBn)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2 Me. Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$, Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt, Cbz-His-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn), Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2Me, Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$, Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt 및 Cbz-His-D-(α-Me)Tyr(OBn)-Ser(OBn)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

Cbz-D-His-homoTyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2 Me, Cbz-His-Phe(4-Ph)-Ser(OBn)-CO_2 Me, Cbz-D-His-Phe(4-Ph)-Ser(OBn)-CO_2Me, Cbz-His-Tyr(OBn)-Pyr-CO_2Me 및 Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Pyr-CO_2Me로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

Cbz-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2$ OBn, Cbz-D-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2$ OBn, Cbz-His-(N-Me)Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2OBn$, Cbz-D-His-(N-Me)Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2$OBn, Cbz-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_2Ph$ 및 Cbz-D-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_2Ph$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

Cbz-His-Tyr(OBn)-Gly-CO_2 Bn, Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Gly-CO_2 Bn, Cbz-His-Tyr(OBn)-Gly-CONHBn 및 Cbz-D-His-Tyr(OBn)-Gly-CONHBn으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CO_2 Me, BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-$CONH_2$, BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn)-CONHEt, BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-Ser(OBn), BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH_2$ OBn 및 BnNHCO-D-His-Tyr(OBn)-$CONHCH_2CH$ $_2CH_2OPh$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

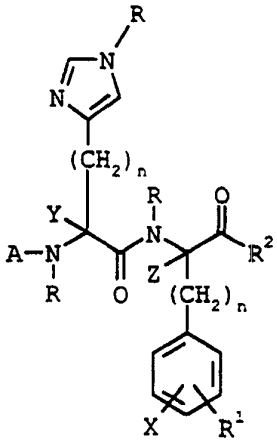
청구항 10

Cbz-His-Tyr(OBn)-CON(Me)CH_2CH_2 OBn, (4-EtOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3$ OPh, $PhCH_2CO$-D-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_3$-(2-MeOPh),

(4-PhOPh)NHCO-D-His-Tyr(OBn)-$CONH(CH_2)_2Ph$ 및 (4-MePh)SO_2-D-His-Tyr(OBn)-CO(4-Bn-피페라진-1-일)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합된 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염으로 이루어지는, 항증식제로서 투여하기 위한 제약 조성물.



(I)

상기 식 중,

n = 1 또는 2이고,

A = COR^3, CO_2R^3, $CONHR^3$, CSR^3, C(S)OR^3, C(S)NHR^3, CF_3SO^2, 아릴-SO_2 또는 알킬-SO_2(여기서, R^3은 알킬, $(CO_2)_m$-시클로알킬, (CH_2) $_m$-아릴, $(CH_2)_m$-헤테로아릴 또는 $(CH_2)_m$O-알킬이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

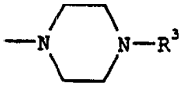
R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

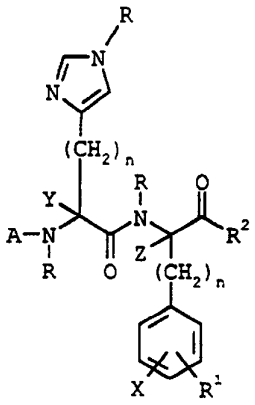
R^1 = 메타 또는 파라 위치에 위치하는, H, CO-아릴, $(CH_2)_m$-아릴, O(CH $_2)_m$-시클로알킬, $O(CH_2)_m$-아릴 또는 $O(CH_2)_m$-헤테로아릴(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

X = H, 알킬, CF_3, F, Cl, Br, I, HO, MeO, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$를 포함한 1 내지 4개의 치환체이고,

R^2 = $NR(CH_2)_nCO_2R^3$, $NR(CH_2)_n$ $CONHR^3$, $NR(CH_2)_nR^3$, $NR(CH_2)_{n+1}OR$ ^{4}, $NR(CH_2)_{n+1}SR^4$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_n$-헤테로아릴, $NRCH(COR^5)(CH_2)$ $_nOR^3$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nSR^3$ 또는  (여기서, R, R^3 및 n은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3이고, R^5 = OH, NH_2, OR^3 또는 NHR^3임)이다.

청구항 12

제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합된 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염으로 이루어지는, 항암제로서 투여하기 위한 제약 조성물.



(I)

상기 식 중,

n = 1 또는 2이고,

A = COR^3, CO_2R^3, $CONHR^3$, CSR^3, $C(S)OR^3$, $C(S)NHR^3$, CF_3SO_2, 아릴-SO_2 또는 알킬-SO_2(여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴, $(CH_2)_m$-헤테로아릴 또는 $(CH_2)_mO$-알킬이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

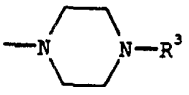
R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

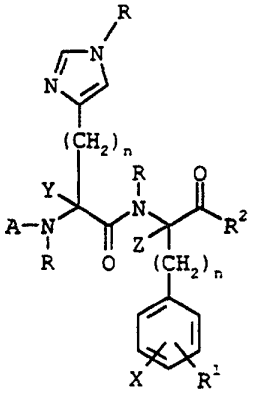
R^1 = 메타 또는 파라 위치에 위치하는, H, CO-아릴, $(CH_2)_m$-아릴, $O(CH_2)_m$-시클로알킬, $O(CH_2)_m$-아릴 또는 $O(CH_2)_m$-헤테로아릴(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

X = H, 알킬, CF_3, F, Cl, Br, I, HO, MeO, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$를 포함한 1 내지 4개의 치환체이고,

R^2 = $NR(CH_2)_nCO_2R^3$, $NR(CH_2)_nCONHR^3$, $NR(CH_2)_nR^3$, $NR(CH_2)_{n+1}OR^4$, $NR(CH_2)_{n+1}SR^4$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_n$-헤테로아릴, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nSR^3$ 또는  (여기서, R, R^3 및 n은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3이고, R^5 = OH, NH_2, OR^3 또는 NHR^3임)이다.

청구항 13

제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합된 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 그의 광학 이성체, 부분입체이성체 또는 제약상 허용가능한 염으로 이루어지는, 재협착 억제제로서 투여하기 위한 제약 조성물.



(I)

상기 식 중,

n = 1 또는 2이고,

A = COR^3, CO_2R^3, $CONHR^3$, CSR^3, $C(S)OR^3$, $C(S)NHR^3$, CF_3SO_2, 아릴-SO_2 또는 알킬-SO_2(여기서, R^3은 알킬, $(CH_2)_m$-시클로알킬, $(CH_2)_m$-아릴, $(CH_2)_m$-헤테로아릴 또는 $(CH_2)_mO$-알킬이고, m은 0, 1, 2 또는 3임)이고,

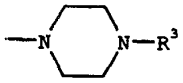
R = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Y = 독립적으로 H 또는 Me이고,

Z = 독립적으로 H 또는 Me이고,

R^1 = 메타 또는 파라 위치에 위치하는, H, CO-아릴, $(CH_2)_m$-아릴, $O(CH_2)_m$-시클로알킬, $O(CH_2)_m$-아릴 또는 $O(CH_2)_m$-헤테로아릴(여기서, m은 상기한 바와 같음)이고,

X = H, 알킬, CF_3, F, Cl, Br, I, HO, MeO, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, OPO_3H_2 또는 $CH_2PO_3H_2$를 포함한 1 내지 4개의 치환체이고,

R^2 = $NR(CH_2)_nCO_2R^3$, $NR(CH_2)_nCONHR^3$, $NR(CH_2)_nR^3$, $NR(CH_2)_{n+1}OR^4$, $NR(CH_2)_{n+1}SR^4$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_n$-헤테로아릴, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nOR^3$, $NRCH(COR^5)(CH_2)_nSR^3$ 또는  (여기서, R, R^3 및 n은 상기한 바와 같고, R^4 = H 또는 R^3이고, R^5 = OH, NH_2, OR^3 또는 NHR^3임)이다.

청구항 14

고상 지지체 기술을 사용하고, 고상 펩티드 합성기를 사용하여 연속적으로 구성 블록을 커플링시키고, 고상 지지체로부터 유기 화합물을 절단하고, 이어서 임의로 액상 중에서 유기 화합물의 C-말단을 변형시켜 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 얻는 단계로 이루어지는 제1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 유기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 15

액상 기술을 사용하여 연속적으로 구성 블록을 커플링시켜 제1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 얻는 단계로 이루어지는 제1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 16

다단계 동시 합성 장치 중에서, 2-클로로트리틸 수지 상에 지지된 D- 또는 L-히스티딘 함유 디펩티드 유도체를 사용하여 N-말단을 연속적으로 탈보호 및 아실화한 후, 연속적으로 카르복시 말단을 탈보호하고, 카르복실을 활성화시키고, 일련의 아민으로 축합함으로써 제1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 화합물을 동시 합성한 다음, 고상 지지체로부터 절단하는 것으로 이루어지는 제1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

요약

본 발명은 암 및 재협착을 포함한 조직 증식 질환을 억제하는데 유용한, 단백질 파르네실 트랜스퍼라아제 효소의 신규 억제제, 그의 제조 방법 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다.