

(19) (12) (KR) (A)

(51) 。 Int. Cl.⁷ (11) 10-2004-0029375
A61K 31/445 (43) 2004 04 06
A61P 25/22

(21) 10-2004-7000901
(22) 2004 01 19
2004 01 19
(86) PCT/IB2002/002847 (87) WO 2003/009848
(86) 2002 07 15 (87) 2003 02 06

(30) 60/306,692 2001 07 20 (US)

(71) 06340

(72) 06340

06340

06340

(74) :

(54) , N K - 1

NK-1 가 ,

NK-1 가 ,

(companion animals) 가 ,

50%가 (J. van der Borg), (W. J. Netto) (D. J. Planta) ['Behavioural Testing of Dogs in Animal Shelters to Predict Problem Behavior', Applied Animal Behaviour Science 32 (1991), pp. 237-251].

가 (separation anxiety) (K. Overall) 14% ['Understanding Canine Separation Anxiety'] (vocalization) 가 (lethargy) ().

가 (Soraya Juarbe-Diaz) ['Assessment and Treatment of Excessive Barking in the Domestic Dog', Progress in Companion Animal Behavior 27 (May 1997), pp. 515-532]. (buspirone), ().

가 (Angel) ['Assessment of Pointer Dog Behavior', Pav. J. Biol. Sci. 17 (April-June 1982), pp. 84-88]. (Van der Borg) (matching) (Van der Borget al., at 237).

(tachykinin) P, A B, (family) P (B.E.B. Sandberg) [J. Med. Chem. 25 (1982) 1009] (Crohn's disease) (gastrointestinal) (D. Regoli) ['Trends in Cluster Headache', edited by F. Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp. 85-95 (1987)].

P 1(NK-1) . NK-1 . NK-1 P WO99/07375 NK-1 6,117,855 WO 98/15277 NK-1 WO 96/10568 WO 00/35915 NK-1 1998 6 30 5,773,450 ['Fluoroalkoxybenzylamino derivatives of nitrogen containing heterocycles'] 2001 4 2 4 6,222,038 ['Quinuclidine derivatives']

NK-1 가 , NK-1

NK-1

g), (circling), 가 (hypervigilance), (howling) (whining)); (pacin
(polydipsia)); 가); (grooming)(); ();
().

NK-1

가

가
NK-1

가 가 ,

NK-1

(a)

; (b)

; (c)

; (d) 1

가

(2 가 48)

2 ,

NK-1

가

NK-1

가

NK-1

가

가

가

가

, NK-1

:

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2-(3-) ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

(2S,3S)-3-(2- -5-)- -2- ;

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2- ;

2-()-N-(2- -5- -) -1- [2.2.2] -3- ;

(2S,3S)-3-[5- -2-(2,2,2-)-] -2- ;

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2- ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- ;

(2S,3S)-3-(2- -5-)- -2- ;

(2S,3S)-2- -3-[2-(2,2,2-)-] ;

(2S,3S)-2- -3-(2-)]- ;

-3-(2-)-2- ;

-3-(2-)-2- - ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(4-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2- - ;

3-(2-)-4- -2- ;

3-(2-)-5- -2- ;

3-(2-)-6- -2- ;

(2S,3S)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(6- - -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5,6- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 -3-(5- -2-)-2- - ;
 (2S,3S)-1-[4-(4-)-4- -1-]-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-[4-(4-)-4- -1-]-3-(2-)-2- ;
 -3-(2- -5-)-2- - ;
 (2S,3S)-1-(4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 -3-(2- -1-)-2- - ;
 (2S,3S)-3-(2-)-1-(5-N- - -1-)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -1-)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-[4-(2-) -1-]-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-3-(5- -2-)-2- - ;
 (2S,3S)-3-(2,5-)-2- - ;
 -3-(3,5- -2-)-2- - ;
 -3-(4,5- -2-)-2- - ;
 -3-(2,5-)-1-[4-(4-)-4- -1-]-2- ;
 -3-(5- -2-)-1-(5,6- -1-)-2- ;
 -1-(5,6- -1-)-3-(2,5- -)-2- ;
 -2- -3-[-2-(-2-)] ;
 -3-(2,5-) -2-(3- -) ;
 -3-(5- -2-) -2-(3- -) ;
 -3-(5- -2-) -2-(3- -) ;
 3-(2-)-2,4- ;

$-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5-n- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5-n- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $N-(4,5- \quad -2- \quad)-N-[4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]-$
 $;$
 $\{5-[(4,5- \quad -2- \quad) \quad]-2- \quad \}-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad ;$
 $\{5-(4,5- \quad -2- \quad)-2- \quad \}-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad ;$
 $4,5- \quad -2- \quad -[3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad)-4- \quad]-$
 $;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]-$
 $;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]-$
 $;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5-n- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(3R,4S,5S,6S)-N,N- \quad -5-(5- \quad -2- \quad - \quad)-6- \quad -1- \quad [2.2.2]$
 $-3- \quad ;$

(3R,4S,5S,6S) - N,N- -5-(2,5-)-6- -1- [2.2.2] -3-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2,5-)-6- - -1- - [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5-n-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- - -2-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5-N- - -2- -)-6- -1- [2.2.2]
 -3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -3-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -
 3- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -3-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -2-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2,5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5-n-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5- - -2-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(5-N- - -2- -)-6- -1- [2.2.2]
 -2- ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
 ;

(3R,4S,5S,6S) -5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -
 2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
;

가

NK-1

5,162,339 (1992 11 11); 5,232,929 (1993 8 3);
WO 92/20676 (1992 11 26); WO 93/00331 (1993 1 7);
WO 92/21677 (1992 12 10); WO 93/00330 (1993 1 7)
WO 93/06099 (1993 4 1); WO 93/10073 (1993 5 27
); WO 92/06079 (1992 4 16); WO 92/12151 (1992 7
23); WO 92/15585 (1993 9 17); WO 93/10073 (199
3 5 27); WO 93/19064 (1993 9 30); WO 94/08997
(1994 4 28); WO 94/04496 (1993 3 3); WO 94/
13663 (1994 6 23); WO 94/20500 (1994 9 15);
PCT/IB94/00221 (1994 7 18); PCT/JP94/00781 (1994 13);
PCT/JP94/01092 (1994 7 5); PCT/JP94/01514 (1994 9 1
3); 988,653 (1992 12 10); 026,382 (1993 3 4
); 123,306 (1993 9 17); 072,629 (1993 6 4
).

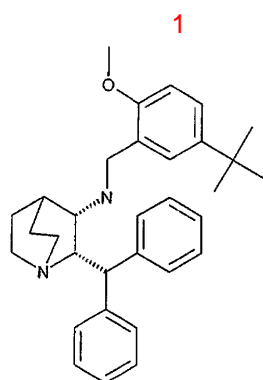
NK-1

가 : EP 499,313 (1992 8 19);
EP 520,555 (1992 12 30); EP 522,808 (1993 1 13);
EP 528,495 (1993 2 24); PCT WO 93/14084 (1993 7 22); PCT
WO 93/01169 (1993 1 21); PCT WO 93/01165 (1993 1 21
); PCT WO 93/01159 (1993 1 21); PCT WO 92/20661 (1992 11
26); EP 517,589 (1992 12 12); EP 428,434 (1991
5 22); EP 360,390 (1990 3 28), PCT WO 95/04042
(1995 2 9), PCT WO 95/08549 (1995 3 30), PCT WO 95/19
344 (1995 7 20), PCT WO 95/23810 (1995 9 8), PCT
WO 95/20575 (1995 8 3).

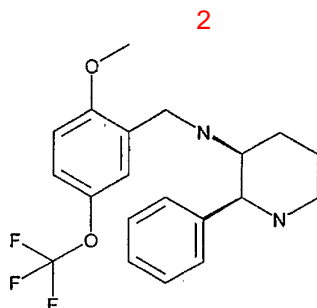
, NK-1

1, 2

가



(2S,3S)(2- -1- - [2.2.2] -3-)-(5- - -2- -)-



(2S,3S)(2- -5- -)-(2- - -3-)

tiomeric form) NK-1 가 , (enan

NK-1 CNS- NK-1 . NK-1 가 CNS
가 , WO 98/15277

NK-1 100nM NK-1 (IC₅₀) . , NK-1
IC₅₀ #10nM, IC₅₀ # 1 nM .

NK-1	,	NK-1	.
(Cascieri)		[J. Pharmacol.Exp. Ther., 1992, 42, 458]	.

NK-1
NK-1
가 NK-1 가

NK-1, , , 가 .

, NK-1

가

2 4 가 4 6
, 가
가 가

$(-3-)(5-(-2-)-)-$
 $(2S,3S)(2-(-1-)-)$
[2.2.2]

가 , 가 가

NK-1 가

1

가 (lozenge), (troche), (salves)

(flavored)

0.5 % 70 %

(disintegrant), (

ing) 가 (tablett

/ 가

(pH 8),

NK-1 /

(venlafaxine) ; / (

()) ()) / () (sertraline)

() ()

(desensitization)

_____ :

15 15 5

(가) (, (pawing),);

15

(pen)

15

() 15

10

(fazer gun) 5

21 '0 '

6 20

(pen) 가

가 '0 ' 3 6 가 가

Cmax
가
11
4
3
:

10
6
(screening).
1
가
가
6

15
가

1
0.1 mg/kg SID 7 21
가

	화학식 1의 화합물	위약
투여 형태	피하 주사	피하 주사
효능(potency)	69%	0%
제제	20%(w/v) SBE에 물 중의 SBE 사이클로덱스트린을 용해시켜 물 중의 5mg/ml의 염기 당량 용액 중의 사이클로덱스트린을 제조	20%(w/v) 물

1
21
7 21
(double-blind crossover design)
28
1
21
2

0.1 mg/kg
1
15
6 20 2
가

(, ,); 15 가 ()
(capture) , 15

_____:

(1)

[1]

0.1 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 위약(기하 평균 시간(초); 분리기)

치료	연구 일	발성	활동향진
		평균	평균
위약	6일	36.1	25.8
화학식 1	6일	29.0	24.1
위약	20일	53.1	42.5
화학식 1	20일	25.5	19.1

1 , 1 NK-1 가

_____2

1

15); 15 가 (, , , 15 (, , ,)

(pen)
15
() 15
(fazer gun) 5 . 10

[2]

0.1 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 위약(기하 평균 시간(초); "화학식 1"은 화학식

1의 화합물을 의미)

분리기		발성	활동향진
치료	연구 일	평균	평균
화학식 1	6일	5.8	23.3
위약	6일	7.9	15.0
화학식 1	20일	6.9	16.8
위약	20일	8.5	17.0
자극기		발성	활동향진
화학식 1	6일	6.5	22.7
위약	6일	8.9	28.8
화학식 1	20일	7.4	36.0
위약	20일	7.3	20.9

[3]

0.3 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 -1일(기하 평균 시간(초))

		발성	활동향진
치료	연구 일	평균	평균
분리	-1일	31.8	71.4
분리	6일	20.9	49.7
분리	20일	18.2	39.1
자극	-1일	33.4	104.9
자극	6일	15.9	43.1
자극	20일	19.2	41.9

[4]

0.1 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 -1일(기하 평균 시간(초))

		발성	활동향진
치료	연구 일	평균	평균
분리	-1일	35.9	47.2
분리	6일	15.5	24.7
분리	20일	9.1	14.8
자극	-1일	48.9	70.9
자극	6일	36.8	48.8
자극	20일	24.7	28.4

[5]

0.03 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 -1일(기하 평균 시간(초))

		발성	활동향진
치료	연구 일	평균	평균
분리	-1일	22.1	46.0
분리	6일	10.6	19.4
분리	20일	12.1	20.1
자극	-1일	38.6	54.9
자극	6일	24.5	38.6
자극	20일	35.6	28.2

[6]

0.1 mg/kg의 화학식 1의 화합물 대 위약(기하 평균 시간(초))

분리기		발성	활동향진
치료	연구 일	평균	평균
화학식 1	6일	29.0	24.1
위약	6일	36.1	25.8
화학식 1	20일	25.5	19.1
위약	20일	53.1	42.5
자극기		발성	활동향진
화학식 1	6일	35.3	46.7
위약	6일	46.7	47.2
화학식 1	20일	26.4	51.2
위약	20일	56.2	69.6

3 5 ' - 1 ' ,
1 가 0.1 mg/kg SC .
3
5 mg/kg BID 2 10
1 .

:

화합물	화학식 2의 화합물
투여 형태	경구용 캡슐
효능	5 mg/kg 활성의 캡슐

: :

:

13 , 15

:

:

2

:

가 . , .

:

2 , 5 mg/kg , 2 , 2 1 5 mg/kg 2 BID 10
2 , 2 , 1 BID 10 BID 10 BID 10

)가 18 30 10 BID (#10
1 가 5 3 15 .

[7]

개에서의 행태 점수*에 따른 5 mg/kg의 화학식 2의 화합물의 다중 투여

효과(*평가된 지속 시간(초))

개 번호	분리 발생 0-15 분		분리 활동항진 0-15분	
	위약	화합물 2	위약	화합물 2
219662	42	22	50	30
70954	2	0	4	2
234923	6	0	6	2
HIHMFU	0	0	50	12
240893	4	0	6	6
215155	14	12	6	2
227641	6	2	2	2
2943450	90	30	36	18
평균	20.5	8.25	20.0	9.25

_____ :

가 () 1, 2, 3

1 = 2

2 = 10

3 = 30

(57)

1.

NK-1

가

,

2.

1

,

가

,

,

,

,

,

,

,

3.

1

,

,

,

.

4.

1

,

NK-1

가

:

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2-(3-) ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

$(2S,3S)-3-(2- \quad -5- \quad)- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad)- \quad -2- \quad ;$
 $2-(\quad)-N-(2- \quad -5- \quad - \quad)- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-[5- \quad -2-(2,2,2- \quad)- \quad]- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad)- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5- \quad)- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5- \quad)- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-2- \quad -3-[2-(2,2,2- \quad)- \quad ;$
 $(2S,3S)-2- \quad -3-(2- \quad)]- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(2- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(2- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(2- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(3- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(3- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(3- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(3- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(4- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2-(3- \quad)- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $3-(2- \quad)-4- \quad -2- \quad ;$
 $3-(2- \quad)-5- \quad -2- \quad ;$
 $3-(2- \quad)-6- \quad -2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(5- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(6- \quad - \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(4- \quad -4- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$

$(2S,3S)-1-(4- \quad -4- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(5,6- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-1-[4-(4- \quad)-4- \quad -1- \quad]-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-[4-(4- \quad)-4- \quad -1- \quad]-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $-3-(2- \quad -5- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(4- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $-3-(2- \quad -1- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad)-1-(5-N- \quad - \quad -1- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(4- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-[4-(2- \quad) \quad -1- \quad]-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(5- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-1-(5- \quad -1- \quad)-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2,5- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $-3-(3,5- \quad -2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $-3-(4,5- \quad -2- \quad)-2- \quad - \quad ;$
 $-3-(2,5- \quad)-1-[4-(4- \quad)-4- \quad -1- \quad]-2- \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad)-1-(5,6- \quad -1- \quad)-2- \quad ;$
 $-1-(5,6- \quad -1- \quad)-3-(2,5- \quad - \quad)-2- \quad ;$
 $-2- \quad -3-[-2-(\quad -2- \quad) \quad] \quad ;$
 $-3-(2,5- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $3-(2- \quad)-2,4- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5-n- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5-n- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$

$(2S,3S)-3-(5-2-)-2- - ;$
 $(2S,3S)-3-(5- -2-)-2- - ;$
 $(2S,3S)-3-(5- -2-)-2- - ;$
 $(2S,3S)-3-(2-5-)-2- - ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3- -)]- ;$
 $N-(4,5-2-)-N-[4-3-((2S,3S)-2-3- -)]- ;$
 $\{5-[(4,5-2-)]-2- \}-((2S,3S)-2-3-) ;$
 $\{5-(4,5-2-)-2- \}-((2S,3S)-2-3-) ;$
 $4,5-2- -[3-((2S,3S)-2-3- -)-4-]- ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3-)]- ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3- -)]- ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3- -)]- ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3-)]- ;$
 $2,4-5-[4-3-((2S,3S)-2-3-)]- ;$
 $(2S,3S)-N-(5-2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5- -2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5-2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5-2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5-2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5- -2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(2S,3S)-N-(5-n-2-)-2- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(3R,4S,5S,6S)-N,N-5-(5-2- -)-6- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(3R,4S,5S,6S)-N,N-5-(2,5-)-6- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(3R,4S,5S,6S)-5-(5-2-)-6- -1- [2.2.2]-3- ;$
 $(3R,4S,5S,6S)-5-(2-2-)-6- -1- [2.2.2]-3- ;$

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-)-6- - -1- -[2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5-n-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- - -2-)-6- -1- [2.2.2] -3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N- - -2- -)-6- -1- [2.2.2]

-3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -3-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -

3- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -3-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -3-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -2-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5-n-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- - -2-)-6- -1- [2.2.2] -2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N- - -2- -)-6- -1- [2.2.2]

-2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -

2- ;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-

;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2-)-6- -1- [2.2.2] -2-

;

가 .

11.

9

12.

9

NK-1 가 :

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2-(3-) ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- - ;

(2S,3S)-3-(2- -5-)- -2- ;

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2- ;

2-()-N-(2- -5- -) -1- [2.2.2] -3- ;

(2S,3S)-3-[5- -2-(2,2,2-)-] -2- ;

(2S,3S)-3-(5- - -2-) -2- ;

(2S,3S)-3-(2- -5-) -2- ;

(2S,3S)-3-(2- -5-)- -2- ;

(2S,3S)-2- -3-[2-(2,2,2-)-] ;

(2S,3S)-2- -3-(2-)]- ;

-3-(2-)-2- ;

-3-(2-)-2- - ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(2-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2-(4-)- ;

-3-(2-)-2-(3-)- ;

-3-(2-)-2- - ;
 3-(2-)-4- -2- ;
 3-(2-)-5- -2- ;
 3-(2-)-6- -2- ;
 (2S,3S)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(6- - -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5,6- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 -3-(5- -2-)-2- - ;
 (2S,3S)-1-[4-(4-)-4- -1-]-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-[4-(4-)-4- -1-]-3-(2-)-2- ;
 -3-(2- -5-)-2- - ;
 (2S,3S)-1-(4- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 -3-(2- -1-)-2- - ;
 (2S,3S)-3-(2-)-1-(5-N- - -1-)-2- ;
 (2S,3S)-1-(4- -1-)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-1-[4-(2-) -1-]-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2- -)-2- ;
 (2S,3S)-1-(5- -1-)-3-(2-)-2- ;
 (2S,3S)-3-(5- -2-)-2- - ;
 (2S,3S)-3-(2,5-)-2- - ;
 -3-(3,5- -2-)-2- - ;
 -3-(4,5- -2-)-2- - ;
 -3-(2,5-)-1-[4-(4-)-4- -1-]-2- ;
 -3-(5- -2-)-1-(5,6- -1-)-2- ;
 -1-(5,6- -1-)-3-(2,5- -)-2- ;
 -2- -3-[-2-(-2-)] ;

$-3-(2,5- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2-(3- \quad - \quad) \quad ;$
 $3-(2- \quad)-2,4- \quad ;$
 $-3-(2- \quad)-2- \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5-n- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5-n- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $(2S,3S)-3-(2- \quad -5- \quad) \quad -2- \quad - \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $N-(4,5- \quad -2- \quad)-N-[4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]-$
 $;$
 $\{5-[(4,5- \quad -2- \quad) \quad]-2- \quad \}-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad) \quad ;$
 $\{5-(4,5- \quad -2- \quad)-2- \quad \}-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad) \quad ;$
 $4,5- \quad -2- \quad -[3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad)-4- \quad]-$
 $;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]-$
 $;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad - \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad) \quad]- \quad ;$
 $2,4- \quad -5- \quad [4- \quad -3-((2S,3S)-2- \quad -3- \quad) \quad]-$
 $;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad - \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$
 $(2S,3S)-N-(5- \quad -2- \quad) \quad -2- \quad -1- \quad [2.2.2] \quad -3- \quad ;$

(2S,3S) - N - (5 - - 2 -) - 2 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(2S,3S) - N - (5 - n - - 2 -) - 2 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - N,N - - 5 - (5 - - 2 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	
(3R,4S,5S,6S) - N,N - - 5 - (2,5 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2,5 -) - 6 - - - 1 -	- [2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 - n -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - N - - - 2 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	-
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 3 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 -
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2,5 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (2 - - 5 - n -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - - - 2 -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	- 2 - ;
(3R,4S,5S,6S) - 5 - (5 - N - - - 2 - -) - 6 - - 1 -	[2.2.2]	

(3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
 ;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -
 2- ;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2- -5- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
 ;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5- -2- -)-6- -1- [2.2.2] -2-
 ;

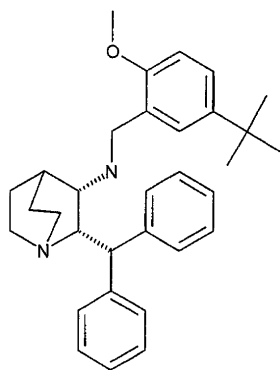
가 .

13.

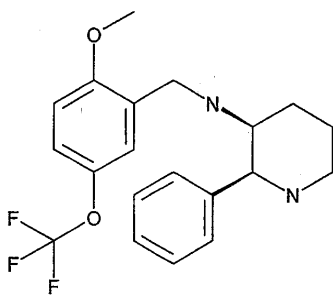
9 ,

NK-1 가 1, 2, 가 :

1



2



14.

9 ,

NK-1 가 2 4 1 2 .