(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 207/16

(45) 공고일자 2003년01월06일
(11) 등록번호 10-0347828
(24) 등록일자 2002년07월25일

(21) 출원번호 10-1996-0702901
(22) 출원일자 1996년06월03일
번역문제출일자 1996년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/GB1994/02615
(86) 국제출원일자 1994년11월30일
(81) 지정국 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 중국 에스토니아 그루지야 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 케냐
EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 코트디브와르

(65) 공개번호 특1996-0706474
(43) 공개일자 1996년12월09일
(87) 국제공개번호 WO 1995/15309
(87) 국제공개일자 1995년06월08일

(30) 우선권주장 9324803.7 1993년12월03일 영국(GB)
9324981.1 1993년12월06일 영국(GB)

(73) 특허권자 훼링 비.브이.
네덜란드, 2132 제이엑스 후프도르프, 폴라리스아베뉴 144
(72) 발명자 젠킨스, 폴 디.
영국, 에스오51 8유와이 롬시, 태드번 가든스, 페티클로즈 8
존스, 디. 마이클
영국, 에스오51 6비와이 엔알. 롬시, 웨스트 웰로우, 슬랩 레인,선듀
스젤케, 마이클
영국, 에스오51 0피엔 롬시, 브레이쉬필드, 사우쓰뷰
(74) 대리인 김윤배, 이범일

심사관 : 유인경

(54) 효소억제제

명세서

<1> 배경

<2> DP-IV(EC 3.4.14.5)는 임의의 펩티드의 N-터미널로부터 디펩티드를 잘라내는 그의 작용에 의해 최초로 래트의 신장에서 동정된 막 결합 세린 프로테아제이다(Hopsu-Havu, V.K., Glenner, G.G., *Histochemie*, 1966, 7, 197). 이 디펩티드는 X-Pro 또는 X-Ala 형태임이 분명하다(상기에서 X는 아미노산이다.). X-프롤린은 X-Ala 보다 더 효과적으로 절단된다.

<3> DP-IV는 포유동물의 조직에 널리 분포해 있으며, 신장, 장의 상피 및 태반에서 다량 발견된다(Yaron, A., Naider, F., *Critical Reviews in Biochem, Mol. Biol*. 1993, 28(1), 31). 사람의 면역 시스템에서 이 효소는 거의 $CD4^+$ 형태의 활성화된 T 임파구에 의해서만 발현되는데, $CD4^+$ 형태의 활성화된 T 임파구에 있어서 이 효소는 세포 표면 항원 CD26과 같은 뜻으로 알려져 왔다.

<4> 사람의 생리현상에서 DP-IV의 정확한 역할이 완벽하게 알려져 있지는 않지만 최근의 연구는 이 효소가 분명히 사람의 생리현상과 병리생리학에서 중요한 역할을 가지는 것을 증명하고 있다. 예를들면,

<5> (a) 면역 반응 : DP-IV 발현은 유사분열성 또는 항원성 자극에 대하여 T-세포 내에서 증가된다(Mattern, T. et al., *Scand J. Immunol*, 1991, 33, 737). DP-IV의 억제제와 DP-IV에 대한 항체는 투여량 의존 방법으로 유사분열물질과 항원 자극 T-세포의 증식을 억제하는 것으로 보고되었다(Schon, E. et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1991, 372, 305 및 기타 인용문헌 참조).

<6> 사이토킨의 제조, IL-2와 매개된 세포 증식 및 B-세포 보조자 활성 등의 T-임파구의 다양한 기타 작용은 DP-IV 활성에 의존적인 것으로 알려져 있다(Schon, E. et al., *Scand, J. Immunol*, 1989, 29, 127). 최근, 보고(Flentke, G.R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556)된 보로프롤린을 함유하는 DP-IV 억제제는 불안정하기는 하지만 쥐의 $DK4^+$ T-보조자 세포에서 항원으로 유도된 임파구 증식 및 IL-2 제조를 억제하는데 유효하였다. 이러한 보론산 억제제들은 쥐의 생체 내에서 면역 반응의 항원 투여에 의해 유도된 항체 제조 억제를 유발하는 효과를 가지는 것으로 입증되었다(Kubota, T. et al.,

Clim. Exp. Immunol, 1992, 89, 192). 또한, 최근의 다른 보고들은 면역 반응에 DP-IV가 관련되어 있다는 증거를 제공하고 있다(Tanaka, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. NY*, 1993, 90, 4586; Hegen, M. et al., *Cell Immun*, 1993, 146, 249; Subramanyan, M. et al., *J. Immunol*. 1993, 150, 2544).

<7> 일부 연구자들은 DP-IV의 중요성이 막투과 포스파타젠 CD45와 결합한 그의 세포 표면에 있다고 생각한다(Torimoto, Y. et al., *J. Immunol*, 1991, 147, 2514). CD45-DP-IV 결합은 DP-IV 억제제나 또는 비활성 부위 리간드에 의해 방해될 것이다. CD45는 T-세포 시그널링의 필수 성분으로 알려져 있다.

<8> (b) 최근, 파리의 파스퇴르 연구소의 보도자료(및 A.G. Hovanessian의 발표, the 8th Cent. Gardes Meeting, Paris, 25-27th October 1993)는 DP-IV가 $CD4^+$ T-세포에서 HIV-1과 HIV-2의 침투와 전염성에 필수적인 것으로 보고하였다. 이들은 DP-IV가 비루스의 gp120 외포 당단백질의 V3 루프와 상호작용하여 이 루프를 절단할 수 있다고 주장하였다. 이들은 또한 DP-IV의 억제제 또는 항체가 비루스의 세포 내로의 침입을 성공적으로 억제하였다고 보고하였다. HIV-1에 감염된 개개인의 T-세포에서 CD26 발현이 선택적으로 감소되었고(Valle-Blazquez, M. et al., *J. Immunol*. 1992, 149, 3073), HIV-1 Tat 단백질이 DP-IV에 결합한다(Subramanyam, M. et al., J. *Immunol*. 1993, 150, 2544))는 것은 이미 알려져 있다.

<9> (c) 최근에 폐의 내피성 DP-IV는 폐-전이성 래트 유방 및 전립선 암 세포의 고착 분자인 것으로 밝혀졌다(Johnson, R.C. et al., J. *Cell, Biol*. 1993, 121, 1423). DP-IV는 피브로넥틴(fibronectin)에 결합하는 것으로 알려져 있고 전이성 종양 세포 일부는 다량의 피브로넥틴을 그 표면에 운반하는 것으로 알려져 있다.

<10> (d) DP-IV는 T-세포 표면 상의 효소 아데노신 데아미나제(ADA)와 결합하는 것으로 밝혀졌다(Kameoka, J. et al., *Science*, 1993, 261, 466). ADA의 결핍은 인체 내에서 심각한 복합 면역결핍증(SCID)을 유발한다. 이러한 ADA-CD26 간의 작용은 SCID의 병리생리학에 단서를 제공한다.

<11> (e) 전선, 류마티스성 관절염(RA) 및 편평태선이 있는 환자의 피부 섬유아세포에서 높은 수준의 DP-IV 발현이 발견되었다(Raynaud, F. et al., *J. Cell. Physiol*, 1992, 151, 378).

<12> (f) 양성 전립선 비대 환자의 조직 균질물과 프로스타토좀에서 DP-IV의 높은 활성이 발견되었다. 이들은 정자의 전진 운동성을 증대하는데 중요한 전립선 유도성 기능질이다(Vanhoof, G. et al., *Eur. J. Clin. Chem. Chin. Biochem*. 1992, 30, 333).

<13> (g) DP-IV는 N-터미널에 끝에서 두번째 프롤린 또는 알라닌을 가지는 순환펩티드, 예를들면 기질 P, 성장호르몬 방출 인자 및 글루카곤/맥관 활성 장 펩티드류의 분해 및 비활성화에 관여하는 것으로 밝혀졌다(Menthein, R. et al., Eur. *J. Biochem*. 1993, 214, 829).

<14> (h) 증가된 농도의 DP-IV가 치주염 환자의 잇몸에서 관찰되었다(Cox, S. W. et al., *Atch. Oral. Biol*. 1992, 37, 167).

<15> (i) 또한, 다양한 병리학적 상태에서 DP-IV의 증가된(또는 때때로 감소된)농도에 대한 다른 보고들이 다수 있다.

<16> 상기한 바와 같이 DP-IV의 강력한 억제제는 사람의 질병을 처치하는 약물로서 유용할 것으로 기대된다. 이러한 억제제는 다음과 같은 용도에 유용하다.

<17> (a) 장기 이식 등의 면역반응 억제제; 염증성 내장 질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염 등의 다양한 자기면역 질환 등에서의 사이토킨 방출 억제제.

<18> (b) HIV의 T-세포 내로의 침입을 억제하므로 AIDS의 예방 및 처치에 유용한 약제.

<19> (c) 특히 유방 및 전립선 종양의 폐로의 전이를 억제하기 위한 약제.

<20> (d) 건선, 편평태선 등의 피부 질환을 처치하기 위한 제제.

<21> (e) 정자의 운동성을 억제하므로 남성의 피임제로서 사용하기 위한 약제.

<22> (f) 양성 전립선 비대에 유용한 제제.

<23> <u>DP-IV의 억제제</u>

<24> 이제까지 보고된 DP-IV 효소 활성의 유일한 경쟁적 억제제로는 DP-IV에 대하여 nM 범위의 Ki값을 가지는 상기한 불안정한 보론산($t_{1/2}$ 30 내지 90분/pH 7)(Bachovchin et al., WO91/16339, 1991년 10월)과, 단지 적당한 효능(Ki > 0.1μM) 만을 가지는 간단한 아미노산 피롤리다이드 또는 티아졸리드(Neubert et al., DD 296 075 A5, 1991년 11월)이 있다. 상기한 독일 특허에서 청구된 아미노아실 프롤린 알데히드는 알데히드의 작용으로 N-터미널 아미노기의 분자간 축합이 용이하여 합성할 수 없다.

<25> 이하에는 화학적으로 안정한($t_{1/2}$ > 24시간), DP-IV의 매우 강력한 경쟁적 억제제(10^{-6} 내지 10^{-10} 범위의)Ki값을 가지는)를 기재하였다. 이들은 크게 3군으로 분류된다(제 1군, 제 2군 및 제 3군).

<26> <u>제 1군</u>

<27> 이들은 DP-IV의 활성부위에 단단히 결합하여 DP-IV의 표면(활성부위가 아닌)에 결합할 수 있는 어떠한 보조 리간드의 부착을 방해하지 않고 그의 단백질 분해 활성을 억제하도록 설계된 분자들이다. 이러한 제 1군의 화합물은 면역반응 억제제; 항-HIV 감염제; 활성화된 T-세포로부터의 사이토킨(예를들면, IL-2, IL-6, r-TNF)의 방출 억제제로서 유용하다. 상기한 보론산과 피롤리다이드는 이 군에 속한다.

<28> <u>제 2군</u>

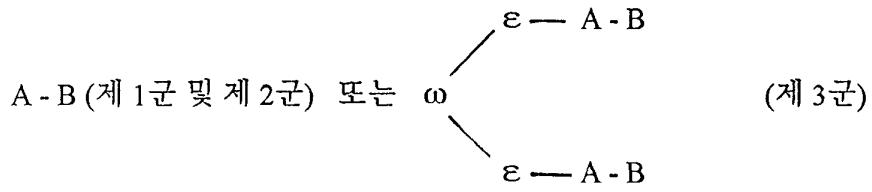
<29> 이들은 제 1군의 화합물로부터 개발되었으나, 일반식에서 A로 정의된 아미노산의 측쇄까지의 긴 사슬 연장을 포함한다. 생성된 화합물은 DP-IV의 활성부위에 단단히 결합하지만 긴 사슬 연장은 효소의

활성부위에서 돌출되어 DP-IV의 표면에 결합할수 있는 다른 리간드가 부착하는 것을 방지한다. 이러한 화합물들은 제 1군의 화합물과 동일한 용도를 가지지만, 이외에도(i) CD45, (ii) HIV-1의 gp120 V3 루프, (iii) 종양 세포 표면 피브로넥틴 및 (iv) T-세포 활성, 비루스의 T-세포 내로의 침투 또는 종양 세포의 고착에 중요한 기타 리간드와 DP-IV와의 상호작용을 차단할수 있다.

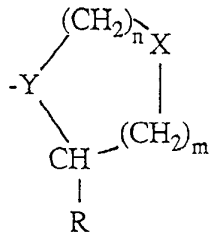
<30> 제 3군

<31> 이 군은 DP-IV의 억제제에 대한 2개의 활성부위가 긴 사슬에 의해 일반식중에서 A로 표시되는 이들의 아미노산 잔기의 측쇄에 의해 연결된 신규한 다이머로 이루어진다. 이러한 다이머는 동시에 2개의 DP-IV 분자를 억제할 수 있고 DP-IV의 표면에 결합하고 있는 보조 리간드를 억제할 수 있다. 이러한 다이머는 제 2군의 화합물과 동일한 용도를 가지지만 더 유효할 수 있다.

<32> 본 발명은 DP-IV와 연관된 반응의 억제제를 제공하는 것으로, 상기 억제제는 다음 일반식으로 표시된다 :



상기 식에서 B는



이고;

<35> 상기에서 n은 1 또는 2이고, m은 0,1 또는 2이고, X는 CH_2, O, S, SO, SO_2, NH 또는 NR_1이다(여기에서 R_1은 저급 알킬기(C_1 내지 C_6)이다).

<36> A는 Y와 결합하며;

<37> -Y는 -N, -CH 또는 =C(A의 CO기가 CH= 또는 CF=로 대체될 경우)이고;

<38> R은 H, CN, CHO, $B(OH)_2$, $C\equiv C-R_7$, 또는 $CH=N-R_8$이며;

<39> R_7은 H, F, 저급 알킬기(C_1 내지 C_6), CN, NO_2, OR_9, CO_2R_9 또는 COR_9이고,

<40> R_8은 Ph, OH, OR_9, $OCOR_9$ 또는 OBn이며;

<41> R_9은 저급 알킬기(C_1 내지 C_6)이고; ω또는 2개의 ε중 하나는 없을 수 있다.

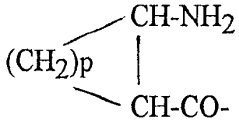
<42> A의 구조는 B 잔기 중의 R의 성질과 생성된 화합물이 속하는 군의 성질에 따른다.

<43> 제 1군의 화합물

<44> (a) R=H

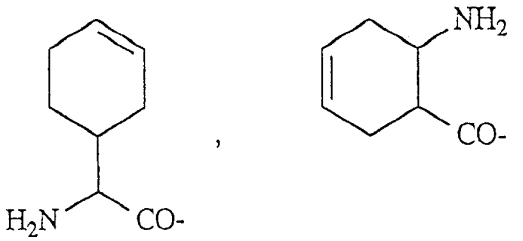
<45> A는 1 이상의 이종원자를 함유하는 (예를들면 C_4 내지 C_{10}인, 단일 또는 두고리의)지방족 고리 측쇄를 가지는 α-아미노산으로부터 유도된 α-아미노 아실기로, 예를들면 L-시클로헥실글리신, L-시클로펜틸글리신, L-데카히드로나프틸글리신, L-피페리딜글리신 등이 있고; 또는

<46> A는 다음 일반식으로 표시되는 β-아미노 아실기이다.



<48> 상기 식에서 p는 1 내지 6의 정수이고, 이 고리는 CH_2 단위를 대체하는 1이상의 이종원자를 함유할수 있다.

<49> 상기 (a)에 있어서 α-및 β-아미노 아실기는 모두 이들의 고리 중에 예를들면 다음과 같은 불포화기를 포함할 수 있고, 또한 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있다.

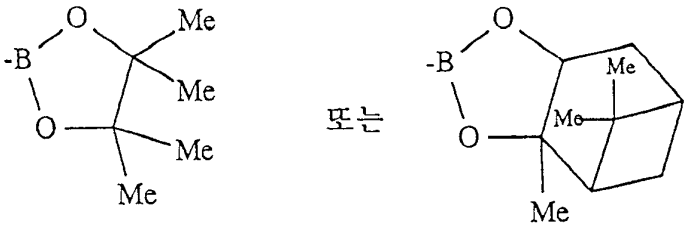


<51> (b) R=CN; C≡C-R_7 또는 CH=N-R_8

<52> A는 상기 (a)에서 정의된 바와 같고, 또한 Ile 등의 친유성 측쇄를 함유하는 L-α-아미노산으로부터 유도될 수 있다.

<53> (c) R=CHO 또는 $B(OH)_2$

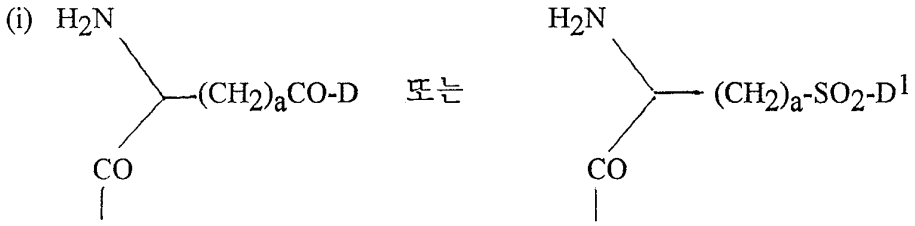
<54> A는 상기 (a)에서 정의된 바와 같은 β-아미노 아실기이다. 생성된 A-B 화합물은 분자간의 고리화 반응을 용이하게 일으키는 동일한 종류의 α-아미노아실 유도체와는 달리 안정하다. 화합물 (c)에 있어서 $B(OH)_2$는 다음과 같은 보로네이트 에스테르로서 존재할 수 있다.



<56> 이들은 물에서 불안정하여 유리 보론산을 생성한다.

<57> 제 2군의 화합물

<58> R이 H, CN, C≡C-R_7 또는 CH=N-R_8일 경우, A는 다양한 R_3기로 끝나는 긴 사슬을 제조하기 위하여 유도되는 작용기를 운반하는 측쇄를 가지는 α-아미노산 유도체이다. A는 다음 3종류의 구조로 나타낼 수 있다.



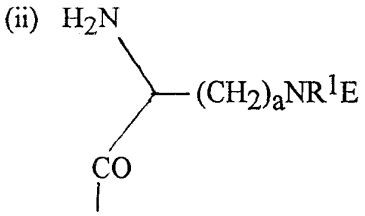
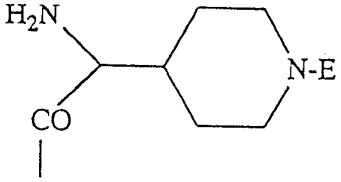
<60> 상기에서 a는 1 내지 5의 정수이고, D는 G-$(CH_2)_b$-$(R_4)q$-R_3이며; G는 O, NH 또는 NMe이고; b는 0 내지 12의 정수이고; q는 0 내지 5의 정수이고;

<61> D^1은 G가 O가 아닌 경우의 D이며;

<62> R_4는 Z-NH-(CH_2)c- 또는 NH-Z-(CH_2)c이며(여기에서 c는 1 내지 12의 정수이고 Z는 CO, CH_2 또는 SO_2이다.); 그리고

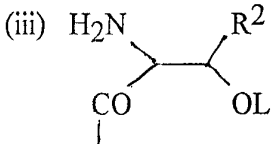
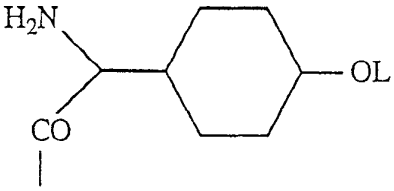
<63> R_3는 CO_2H 또는 이들의 에스테르[예를들면, 저급 알킬, 플루오로알킬 또는 시클로알킬(C_1 내지 C_8) 또는 방향족 또는 이종방향족(5 또는 6원환, 단일 또는 두고리) 에스테르]; $CONH_2$; $CONHNH_2$; $CONR_5R_6$; $CONHNR_5R_6$; PO_3H(또는 예를들면 CO_2H 하에서 정의된 바와 같은 이들의 에스테르); SO_3H; SO_2NH_2; $SO_2NR_5R_6$; OH; OR_5; 아릴 또는 이종아릴(예를들면 5 또는 6원환, 단일 또는 두 고리)[바람직하게는 F, Cl, I, Br, OH, OR_5, NO_2, SO_3H, SO_2NH_2, $SO_2NR_5R_6$, NH_2, NR_5R_6, CO_2R_5, CF_3, CN, $CONH_2$, $CONR_5R_6$, $NHCO_2R_5$, $CH(:NR_5)$-NR_5R_6, NH-CH(:NR_5)NR_5R_6 및 R_5에서 선택된 치환체로 치환된 아릴 또는 이종 아릴을 포함하여]; NH_2; NR_5R_6; $NHCO_2R_5$; $NHSO_2NR_5R_6$; $NHCOR_5$; NH-SO_2R_5; NH-CH(:NR_5)NR_5R_6; $NHCONR_5R_6$; 당(에테르 또는 글리코시드 결합에 의해 부착될 수 있는); 글루코사민 또는 갈락토사민 등의 CO-아미노당(-NH_2에 의해 부착되는); NH-CO-아미노당, 또는 NHCS-아미노당이다.

<64> 상기한 R_3의 정의에 있어서 "당"이란 탄수화물 또는 올리고사카라이드를 의미하는 것이고, R_5와 R_6는 각각 H와 알킬, 플루오로알킬과 시클로알킬기(탄소원자수 8 이하), 아릴, 이종아릴 및 알킬이종아릴기(탄소원자수 11 이하)로부터 선택되거나 또는 R_5와 R_6는 모두 사슬(C_3 내지 C_8)이다.

(ii)  또는 

<66> 상기 식에서 R^1은 H, Me이고; 이 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며;

<67> E는 J-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이며; J는 CO, CH_2 또는 SO_2이고; a,b,q,R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같다.

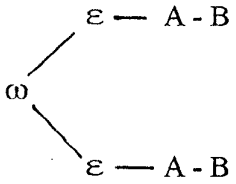
(iii)  또는 

<69> 상기 식에서 R^2는 H, Me이고; 이 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며;

<70> L은 (CH_2)d-[CO]r-(CH_2)b-(R_4)q-R_3 또는 (CH_2)e-NR^1-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이고; r은 0 또는 1이고; d는 0 내지 4의 정수이고; e는 2 내지 4의 정수이고, b,q,R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같다.

<71> 제 3군의 화합물

<72> 제 3군의 화합물은 다음 식으로 정의된다:

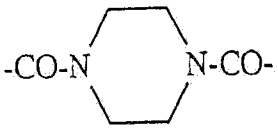


<74> 상기 식에서 ω는 CH_2, O, NH, CO, S, SO_2, Ph 또는 NMe이고, ε는 각각 CH_2, O, NH, CO, S, SO_2, Ph 또는 NMe이다.

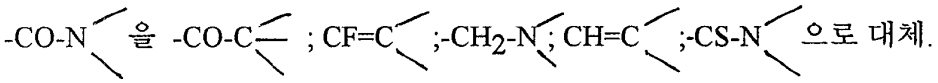
<75> 상기한 화합물들은 대칭 다이머이다. 이들은 상기에서 정의한 바와 같은 B구조를 가질 수 있다. A는 제 2군의 구조[(i), (ii) 또는 (iii)]로부터 선택될 수 있으나, 이 경우 A 잔기 각각의 말단기 R_3는 삭제되어 다이머의 2개의 절반을 연결하는 공동 대칭기[ε-ω-ε]로 대체되고; ω가 없는 경우, ε는 모두 2개의 A-B잔기를 결합하는 사슬을 구성하기 위해 함께 결합되며; 임의로 ε가 모두 없으면 ω만이 2개의 A-B 잔기와 결합한다.

<76> 이러한 ε-ω-ε의 구조는, 예를들면 NH-CO-NH, CO-NH-CO-, SO_2-NMe-SO_2 등이 화학적으로 적당하고; 예를들면 -NH-NH-NH- 등의 구조는 적당하지 않은 것은 이분야에 숙련된 사람들에게는 자명한 것이다. 가능한 특정예를 표 7에 기재하였다.

<77> 제 2군과 제 3군에 기재한 바와 같은 화합물들에 있어서, 긴 사슬에 존재하는 임의의 $-CH_2-$기는 DP-IV에 대한 억제활성 또는 결합활성에 영향을 미치지 않고 -O- 등의 기지의 생물학적 동배체로 대체될 수 있다. 또한, 이들이 발생하면 $-CONHCH_2CH_2NHCO$와 같은 군은, 예를들면 다음과 같은 기에 의해 대체될 수 있다.



<79> 또한, 제 1군, 제 2군 및 제 3군의 화합물에 있어서, A와 B를 연결하는 아미드 결합 또는 (제 2군과 제 3군의)A의 측쇄 중의 아미드는, 예를들면 다음과 같은 아미드의 공지의 생물학적 동배체에 의해 대체될 수 있다:



<81> 이러한 대체의 예를 표 8에 기재하였다.

<82> 생화학

<83> 모든 화합물을 시험관 내에서 사람의 순수한 DP-IV(M & E사 제품, 덴마크 코펜하겐)에 대하여 시

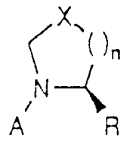
험하였다. DP-IV의 억제는 각 억제제의 3가지 농도에서 형광성 기질 Ala-Pro-AFC(Km 0.8μM)을 이용하여 측정하였다. 에세이(총부피 0.4 ㎖)는 소듐 Hepes 83.3 mM, EDTA 1.67 mM, BSA 1.5 mg $m\ell^{-1}$ pH 7.8, DP-IV 25 μU ml^{-1}, 억제제(pH 4.0의 10 mM 아세테이트에 용해된)로 이루어진다. 기질을 첨가하여 반응을 개시하였고 7.5분 동안 30초 마다 395 nm에서 여기를 450 nm에서 발광을 기록하였다. Ki값은 딕슨(Dixon) 플롯으로 측정하였다.

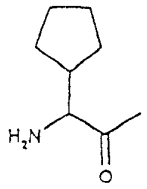
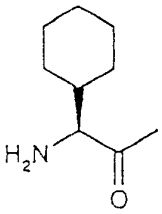
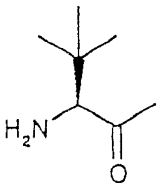
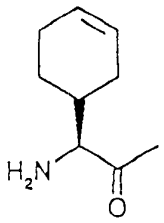
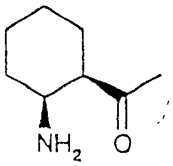
<84> 화학

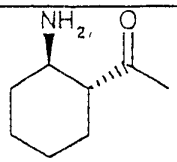
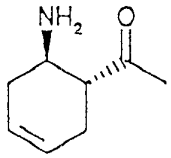
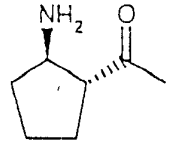
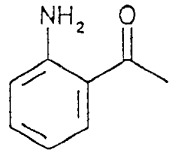
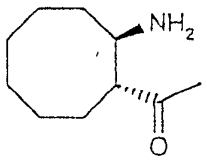
<85> 합성된 152개의 화합물을 표 1 내지 8에 기재하고 각 구조형태의 제조방법에 대한 반응식과 실험의 상세한 내용을 기재하였다. 모든 최종 생성물은 FAB 질량 분광계로 특성화하였고 역상 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 순도를 결정하였으며 모든 중간체를 ^1H NMR로 특성화하였다.

<86> 표 9에는 상이한 구조의 억제제에 대하여 결정된 DP-IV에 대한 선택된 Ki값을 기재하였다.

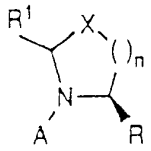
<87> 표 1 제 1(a)군의 실시예

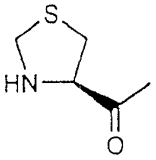
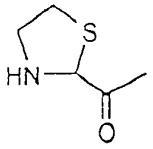
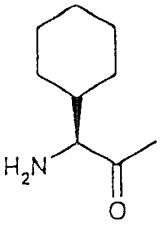
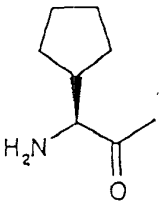


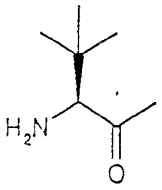
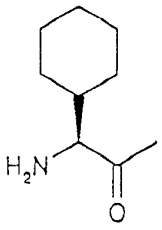
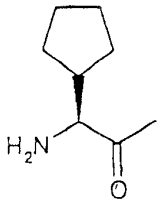
No.	A	X	R	n	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
1		CH_2	H	1	$C_{11}H_{20}N_2O$	196.2	197.2
2		CH_2	H	1	$C_{12}H_{22}N_2O$	210.2	211.2
3		CH_2	H	1	$C_{10}H_{20}N_2O$	184.2	185.2
4		CH_2	H	1	$C_{12}H_{20}N_2O$	208.2	209.2
5 *cis*		CH_2	H	1	$C_{11}H_{20}N_2O$	196.1	197.2

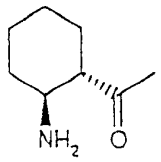
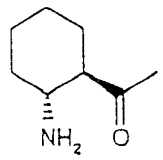
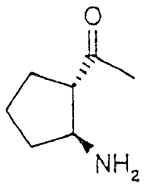
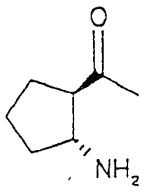
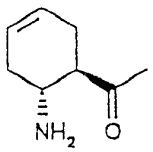
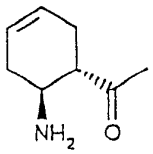
No.	A	X	R	n	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
6 *trans*		CH_2	H	1	$C_{11}H_{20}N_2O$	196.1	197.2
7 *trans*		CH_2	H	1	$C_{11}H_{18}N_2O$	194.1	195.2
8 *trans*		CH_2	H	1	$C_{10}H_{18}N_2O$	182.1	183.2
9		CH_2	H	1	$C_{11}H_{14}N_2O$	190.1	191.2
10 *trans*		CH_2	H	1	$C_{13}H_{24}N_2O$	224.2	225.2

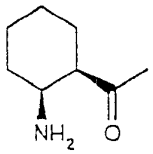
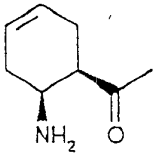
<90> 표 2 제 1(b)군의 실시예



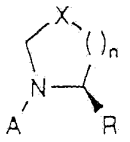
No.	A	X	n	R^1	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
11	H-Ile	CH_2	1	H	CN	$C_{11}H_{19}N_3O$	209.3	210.2
12	H-Lys(Z)	CH_2	1	H	CN	$C_{19}H_{26}N_4O_3$	358.2	359.2
13	H-Pro	CH_2	1	H	CN	$C_{10}H_{15}N_3O$	193.1	194.1
14		CH_2	1	H	CN	$C_9H_{13}N_3OS$	211.1	212.2
15		CH_2	1	H	CN	$C_9H_{13}N_3OS$	211.1	212.2
16		CH_2	1	H	CN	$C_{13}H_{21}N_3O$	235.2	236.3
17		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{19}N_3O$	221.2	222.2

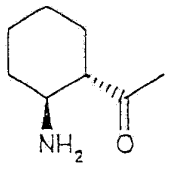
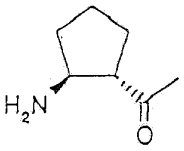
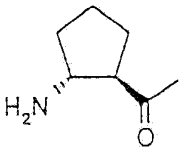
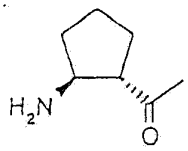
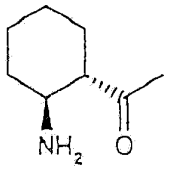
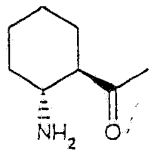
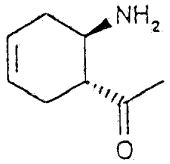
No.	A	X	n	R^1	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
18		CH_2	1	H	CN	$C_{11}H_{19}N_3O$	209.2	210.2
19	H-Ile	S	1	H	CN	$C_{10}H_{17}N_3OS$	227.1	228.1
20	H-Ile	S	1	CN	H	$C_{10}H_{17}N_3OS$	227.1	228.1
21		S	1	H	CN	$C_{12}H_{19}N_3OS$	253.1	254.1
22	H-Lys(Z)	S	1	H	CN	$C_{18}H_{24}N_4O_3S$	376.2	377.2
23		S	1	H	CN	$C_{11}H_{17}N_3OS$	239.1	240.2
24	H-Ile	O	1	H	CN	$C_{10}H_{17}N_3O_2$	211.1	212.2
25	H-Ile	CH_2	2	H	CN	$C_{12}H_{21}N_3O$	223.2	224.2
26	H-Ile	S	2	H	CN	$C_{11}H_{19}N_3OS$	241.1	242.1
27	H-Ile	SO_2	1	H	CN	$C_{10}H_{17}N_3O_3S$	259.1	260.1
28	H-Ile	$S^+ \cdots O^-$	1	H	CN	$C_{10}H_{17}N_3O_2S$	243.1	244.1
29	H-Ile	$S^+ \rightarrow O^-$	1	H	CN	$C_{10}H_{17}N_3O_2S$	243.1	244.2

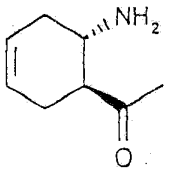
No.	A	X	n	R^1	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
30		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{19}N_3O$	221.2	222.2
31		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{19}N_3O$	221.2	222.2
32		CH_2	1	H	CN	$C_{11}H_{17}N_3O$	207.2	208.2
33		CH_2	1	H	CN	$C_{11}H_{17}N_3O$	207.2	208.2
34		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{17}N_3O$	219.1	220.1
35		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{17}N_3O$	219.1	220.1

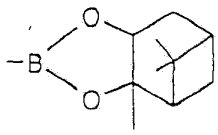
No.	A	X	n	R^1	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
36		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{19}N_3O$	221.2	222.2
37		CH_2	1	H	CN	$C_{12}H_{17}N_3O$	219.1	220.1

<95> 표 3 제 1(c)군의 실시예

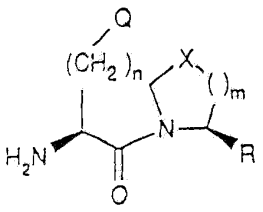


No.	A	X	R	n	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
38		CH_2	CHO	1	$C_{12}H_{20}N_2O_2$	224.2	225.2
39		CH_2	CHO	1	$C_{11}H_{18}N_2O_2$	210.2	211.2
40		CH_2	CHO	1	$C_{11}H_{18}N_2O_2$	210.2	211.2
41		CH_2	B*	1	$C_{20}H_{33}BN_2O_3$	360.3	361.3
42		CH_2	B*	1	$C_{21}H_{35}BN_2O_3$	374.3	375.1
43		CH_2	B*	1	$C_{21}H_{35}BN_2O_3$	374.3	375.1
44		CH_2	B*	1	$C_{21}H_{33}BN_2O_3$	372.3	373.3

No.	A	X	R	n	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
45		CH_2	B*	1	$C_{21}H_{33}BN_2O_3$	372.3	373.3

B* = 

<98> 표 4 제2(i)군의 실시예



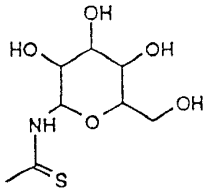
No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
46	1	-CONHCH$_2$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{17}$H$_{23}$N$_3$O$_4$	333.2	334.2
47	1	-CONHCH$_2$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{10}$H$_{17}$N$_3$O$_4$	243.1	244.2
48	1	-CONH(CH$_2$)$_3$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{12}$H$_{21}$N$_3$O$_4$	271.2	272.2
49	1	-CONH(CH$_2$)$_2$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{18}$H$_{25}$N$_3$O$_4$	347.2	348.2
50	1	-CONH(CH$_2$)$_2$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{11}$H$_{19}$N$_3$O$_4$	257.1	258.2
51	1	-CONH(CH$_2$)$_5$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{21}$H$_{31}$N$_3$O$_4$	389.3	390.3
52	1	-CONH(CH$_2$)$_5$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{14}$H$_{25}$N$_3$O$_4$	299.2	300.2
53	1	-CONH(CH$_2$)$_3$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{19}$H$_{27}$N$_3$O$_4$	361.2	362.2
54	2	-CONHCH$_2$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{18}$H$_{25}$N$_3$O$_4$	347.2	348.2
55	2	-CONHCH$_2$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{11}$H$_{19}$N$_3$O$_4$	257.1	258.1
56	2	-CONH(CH$_2$)$_2$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{19}$H$_{27}$N$_3$O$_4$	361.2	362.3
57	2	-CONH(CH$_2$)$_3$CO$_2$Bn	CH$_2$	1	H	C$_{20}$H$_{29}$N$_3$O$_4$	375.2	376.3
58	2	-CONH(CH$_2$)$_3$CO$_2$H	CH$_2$	1	H	C$_{13}$H$_{23}$N$_3$O$_4$	285.2	286.2

No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
59	2	$-CONH(CH_2)_5CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{22}H_{33}N_3O_4$	403.3	404.3
60	2	$-CONH(CH_2)_5CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_4$	313.2	314.2
61	2	$-CONH(CH_2)_2CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{12}H_{21}N_3O_4$	271.2	272.2
62	2	$-CONH(CH_2)_7CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{24}H_{37}N_3O_4$	431.3	432.4
63	2	$-CONH(CH_2)_7CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{17}H_{31}N_3O_4$	341.3	342.5
64	2	$-CONH(CH_2)_7CONH-(CH_2)_3NHZ$	CH_2	1	H	$C_{28}H_{45}N_5O_5$	531.3	532.3
65	2	$-CONH(CH_2)_6CONH-(CH_2)_5CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{29}H_{46}N_4O_5$	530.4	531.2
66	2	$-CONH(CH_2)_6CONH-(CH_2)_5CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{22}H_{40}N_4O_5$	440.3	441.3
67	2	$-CONH(CH_2)_7CONH-(CH_2)_3NH_2$	CH_2	1	H	$C_{20}H_{39}N_5O_3$	397.3	398.3
68	2	$-CONH(CH_2)_{11}CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{28}H_{45}N_3O_4$	487.3	488.4
69	2	$-CONH(CH_2)_{11}CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{21}H_{39}N_3O_4$	397.3	398.3
70	2	$-CONH(CH_2)_6CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{23}H_{35}N_3O_4$	417.3	418.3
71	2	$-CONH(CH_2)_6CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{29}N_3O_4$	327.2	328.2
72	2	$-CONH(CH_2)_5CONH-CH_2CF_3$	CH_2	1	H	$C_{17}H_{29}F_3N_4O_3$	394.2	395.3

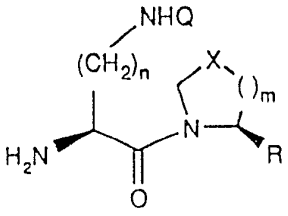
No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
73	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$CH_2(CF_2)_2CF_3$	CH_2	1	H	$C_{19}H_{29}F_7N_4O_3$	494.2	495.2
74	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_6OH$	CH_2	1	H	$C_{21}H_{40}N_4O_4$	412.3	413.2
75	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_3Ph$	CH_2	1	H	$C_{24}H_{38}N_4O_3$	430.3	431.2
76	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_4Ph$	CH_2	1	H	$C_{25}H_{40}N_4O_3$	444.3	445.2
77	2	-CONH$(CH_2)_5$CON-$(^nBu)_2$	CH_2	1	H	$C_{23}H_{44}N_4O_3$	424.3	425.3
78	2	-CONH$(CH_2)_5$CON-$(^nHx)_2$	CH_2	1	H	$C_{27}H_{52}N_4O_3$	480.4	481.4
79	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-CH_2Ph	CH_2	1	H	$C_{22}H_{34}N_4O_3$	402.3	403.4
80	2	-CONH$(CH_2)_4CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{21}H_{31}N_3O_4$	389.2	390.3
81	2	-CONH$(CH_2)_4CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{14}H_{25}N_3O_4$	299.2	300.3
82	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-CH_2CH_3	CH_2	1	H	$C_{17}H_{32}N_4O_3$	340.3	341.3
83	2	-CONH$(CH_2)_6OH$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{29}N_3O_3$	299.2	300.3
84	2	-CONH$(CH_2)_5$CO-1-Pip	CH_2	1	H	$C_{20}H_{36}N_4O_3$	380.3	381.4
85	2	-CONH$(CH_2)_5CONH_2$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{28}N_4O_3$	312.2	313.3

No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
86	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_9CH_3$	CH_2	1	H	$C_{25}H_{48}N_4O_3$	452.4	453.5
87	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_6CH_3$	CH_2	1	H	$C_{22}H_{42}N_4O_3$	410.3	411.4
88	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-CH_2Ch	CH_2	1	H	$C_{22}H_{40}N_4O_3$	408.3	409.4
89	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_3$NHZ	CH_2	1	H	$C_{26}H_{41}N_5O_5$	503.3	504.4
90	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_3NH_2$	CH_2	1	H	$C_{18}H_{35}N_5O_3$	369.3	370.3
91	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-$(CH_2)_3$-Gua	CH_2	1	H	$C_{19}H_{37}N_7O_3$	411.3	412.4
92	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-Ph(4-SO_3H)	CH_2	1	H	$C_{21}H_{32}N_4O_6S$	468.2	469.2
93	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-4-Pip(1-Bn)	CH_2	1	H	$C_{27}H_{43}N_5O_3$	485.3	486.3
94	2	-CONH$(CH_2)_5$CONH-4-Pip	CH_2	1	H	$C_{20}H_{37}N_5O_3$	395.3	396.3
95	2	-CONH$(CH_2)_4$N(Z)-$(CH_2)_3$NHZ	CH_2	1	H	$C_{32}H_{45}N_5O_6$	595.3	596.3
96	2	-CONH$(CH_2)_4$NH-$(CH_2)_3NH_2$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{33}N_5O_2$	327.2	328.2

No.	n	Q	X	m	R	일반식 ·	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
97	2	-CONH$(CH_2)_5CO_2Bn$	CH_2	1	CN	$C_{23}H_{32}N_4O_4$	428.3	429.3
98	3	-CONH$(CH_2)_6$CONH-$(CH_2)_5CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{30}H_{48}N_4O_5$	544.4	545.2
99	3	-CONH$(CH_2)_6$CONH-$(CH_2)_5CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{23}H_{42}N_4O_5$	454.3	455.3
100	3	-CONH$(CH_2)_5CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{23}H_{35}N_3O_4$	417.3	418.2
101	3	-CONH$(CH_2)_5CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{29}N_3O_4$	327.2	328.2
102	2	-SO_2NH$(CH_2)_5CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{14}H_{27}N_3O_5S$	349.2	350.2
103	2	-CONH$(CH_2)_8$NH-G*	CH_2	1	H	$C_{24}H_{45}N_5O_7S$	547.4	548.5

G* = 

<104> 표 5 제2(ii)군의 실시예

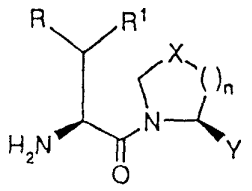


No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
104	1	$-CO(CH_2)_6CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_4$	313.2	314.3
105	1	$-CO(CH_2)_6CO_2Bn$	CH_2	1	H	$C_{22}H_{33}N_3O_4$	403.3	404.3
106	3	$-CO(CH_2)_4CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_4$	313.2	314.3
107	3	$-CO(CH_2)_4CO_2Me$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{29}N_3O_4$	327.2	328.3
108	4	$-CO(CH_2)_5NH_2$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{32}N_4O_2$	312.3	313.3
109	4	$-CO(CH_2)_3NH_2$	CH_2	1	H	$C_{14}H_{28}N_4O_2$	284.2	285.2
110	4	$-CO(CH_2)_3NHSO_2Pfp$	CH_2	1	H	$C_{20}H_{27}F_5N_4O_4S$	514.2	515.2
111	4	$-CO(CH_2)_3NHCOPfp$	CH_2	1	H	$C_{21}H_{27}F_5N_4O_3$	478.2	479.2
112	4	$-CO(CH_2)_3NHSO_2-CH_2CF_3$	CH_2	1	H	$C_{16}H_{29}F_3N_4O_4S$	430.2	431.3
113	4	$-CO(CH_2)_{11}NHCO-(CH_2)_6NHZ$	CH_2	1	H	$C_{37}H_{63}N_5O_5$	657.5	658.6
114	4	$-CO(CH_2)_{11}NH-CO(CH_2)_6NH_2$	CH_2	1	H	$C_{29}H_{57}N_5O_3$	523.4	524.4

No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
115	4	-CO$(CH_2)_5$NHCO-$(CH_2)_5$NHCO$(CH_2)_5$-NHZ	CH_2	1	H	$C_{36}H_{60}N_6O_6$	672.5	673.6
116	4	-CO$(CH_2)_5$NHCO-$(CH_2)_5$NHCO$(CH_2)_5$-NH_2	CH_2	1	H	$C_{28}H_{54}N_6O_4$	538.4	539.4
117	4	-CO$(CH_2)_3CO_2H$	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_4$	313.2	314.3
118	4	-CO$(CH_2)_3CO_2$Bn	CH_2	1	H	$C_{22}H_{33}N_3O_4$	403.3	404.3
119	4	-CO$(CH_2)_6NH_2$	CH_2	1	H	$C_{17}H_{34}N_4O_2$	326.3	327.3
120	4	-CO$(CH_2)_7NH_2$	CH_2	1	H	$C_{18}H_{36}N_4O_2$	340.3	341.3
121	4	-CO$(CH_2)_{16}$Me	CH_2	1	H	$C_{28}H_{55}N_3O_2$	465.4	466.4
122	4	-CO$(CH_2)_6$-Gua	CH_2	1	H	$C_{18}H_{36}N_6O_2$	368.3	369.3
123	4	-$SO_2(CH_2)_7CH_3$	CH_2	1	H	$C_{18}H_{37}N_3O_3S$	375.3	376.3
124	4	-CO$(CH_2)_{11}NH_2$	CH_2	1	H	$C_{22}H_{44}N_4O_2$	396.4	397.4
125	4	-COCH_2NHZ	CH_2	1	H	$C_{20}H_{30}N_4O_4$	390.2	391.3
126	4	-CO$(CH_2)_2$NHZ	CH_2	1	H	$C_{21}H_{32}N_4O_4$	404.2	405.3
127	4	-CO$(CH_2)_3$NHZ	CH_2	1	H	$C_{22}H_{34}N_4O_4$	418.3	419.3
128	4	-CO$(CH_2)_2NH_2$	CH_2	1	H	$C_{12}H_{24}N_4O_2$	256.2	257.2

No.	n	Q	X	m	R	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
129	4	-$CO(CH_2)_5NHZ$	CH_2	1	H	$C_{24}H_{38}N_4O_4$	446.3	447.4
130	4	-$COCH_2$-Gua	CH_2	1	H	$C_{13}H_{26}N_6O_2$	298.2	299.3
131	4	-$CO(CH_2)_2NH_2$	CH_2	1	H	$C_{13}H_{26}N_4O_2$	270.2	271.3
132	4	-$CO(CH_2)_2$-Gua	CH_2	1	H	$C_{14}H_{28}N_6O_2$	312.2	313.3
133	4	-$CO(CH_2)_3$-Gua	CH_2	1	H	$C_{15}H_{30}N_6O_2$	326.3	327.3
134	4	-$CO(CH_2)_5$-Gua	CH_2	1	H	$C_{17}H_{34}N_6O_2$	354.3	355.3
135	4	-$CO(CH_2)_6NH_2$	CH_2	1	CN	$C_{18}H_{33}N_5O_2$	351.3	352.4
136	4	-$CO(CH_2)_7NH_2$	CH_2	1	CN	$C_{19}H_{35}N_5O_2$	365.3	366.3

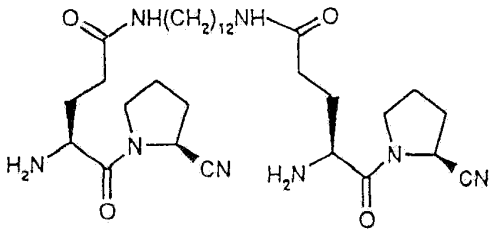
<109> 표 6 제2(iii)군의 실시예



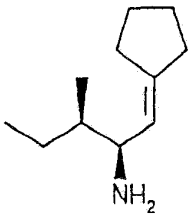
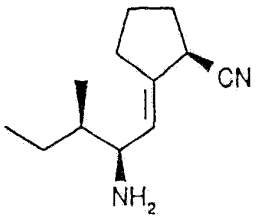
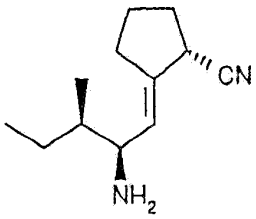
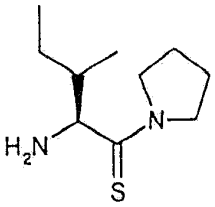
No.	R	R1	X	n	Y	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
137	H	-$OCH_2CONH(CH_2)_5$-CO_2H	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_5$	329.2	330.3
138	H	-$OCH_2CONH(CH_2)_5$-CO_2Bn	CH_2	1	H	$C_{22}H_{33}N_3O_5$	419.3	420.3
139	H	-$OCH_2CONH(CH_2)_4$-CO_2Bn	CH_2	1	H	$C_{21}H_{31}N_3O_5$	405.2	406.3
140	H	-$OCH_2CONH(CH_2)_4$-CO_2H	CH_2	1	H	$C_{14}H_{25}N_3O_5$	315.2	316.3
141	CH_3	-OCH_3	CH_2	1	H	$C_9H_{18}N_2O_2$	186.1	187.2
142	CH_3	-OC_2H_5	CH_2	1	H	$C_{10}H_{20}N_2O_2$	200.1	201.2
143	CH_3	-$O(CH_2)_5CH_3$	CH_2	1	H	$C_{14}H_{28}N_2O_2$	256.2	257.3
144	CH_3	-$OCH_2CONH(CH_2)_5$-CO_2Bn	CH_2	1	H	$C_{23}H_{35}N_3O_5$	433.3	434.3
145	CH_3	-$OCH_2CONH(CH_2)_5$-CO_2H	CH_2	1	H	$C_{16}H_{29}N_3O_5$	343.2	344.3

No.	R	R1	X	n	Y	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
146	CH_3	-$OCH_2CONH(CH_2)_4$-CO_2Bn	CH_2	1	H	$C_{22}H_{33}N_3O_5$	419.2	420.3
147	CH_3	-$OCH_2CONH(CH_2)_4$-CO_2H	CH_2	1	H	$C_{15}H_{27}N_3O_5$	329.2	330.3

<113> 표 7 제 3군의 실시예

No.	구조식	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
148		$C_{32}H_{54}N_8O_4$	614.4	615.4

<115> 표 8 아미드 결합 생물학적 동배체를 함유하는 A-B 화합물의 특정예

No.	A-B	일반식	계산된 분자량	FAB 질량분석기 [M+H]+
149		$C_{11}H_{21}N$	167.2	168.2
150		$C_{12}H_{20}N_2$	192.2	193.2
151		$C_{12}H_{20}N_2$	192.2	193.2
152		$C_{10}H_{20}N_2S$	200.1	201.2

<117> 표 9 OP-IV에 대한 선택된 Ki값

No.	Ki (M)
2	6.4×10^{-8}
7	7.6×10^{-6}
11	2.2×10^{-9}
20	1.7×10^{-9}
23	5.0×10^{-10}
35	3.7×10^{-8}
38	9.8×10^{-9}
44	2.0×10^{-9}
59	1.5×10^{-7}
66	1.8×10^{-7}
97	5.0×10^{-10}
110	2.5×10^{-7}
136	1.7×10^{-8}
143	9.4×10^{-7}
150	1.7×10^{-6}

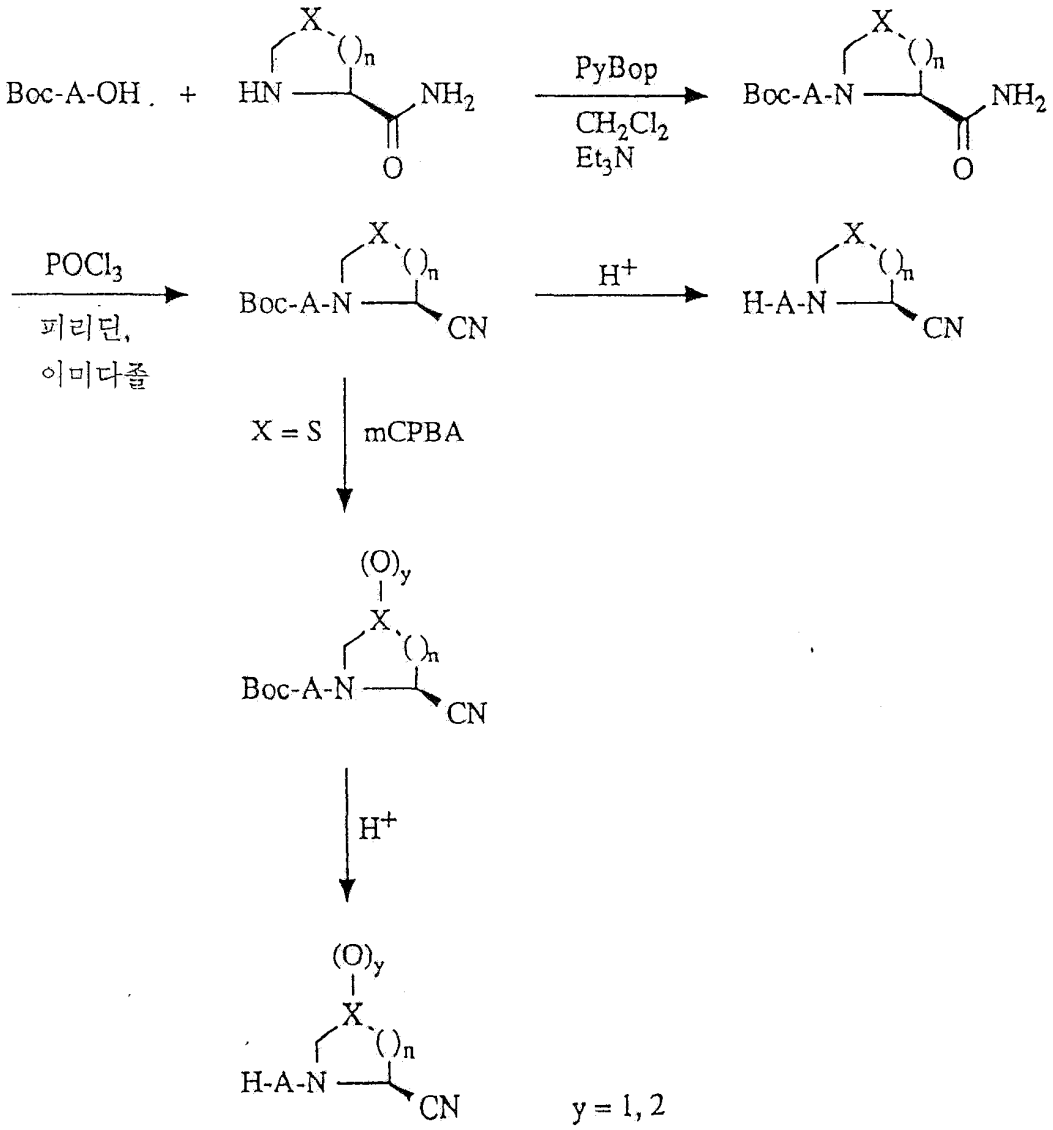
<119> 상기한 화합물들의 일반적 제조를 위한 도해

<120> 표 1

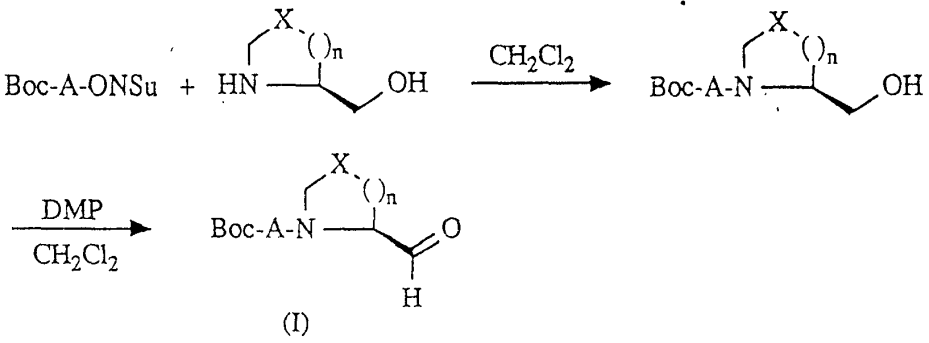
<121> E. Schon et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1991, 372, 305-311에 기재된 일반 경로를 이용하여 제조될 수 있다.

<122> 표 2

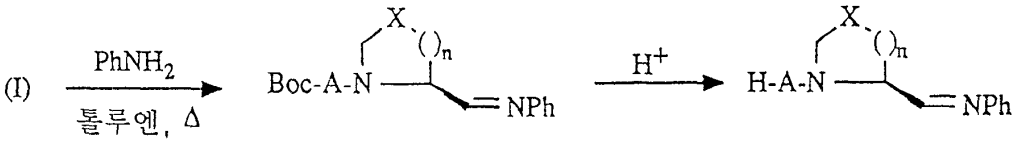
<123> (a) R : -CN


Boc-A-OH + HN X ( )n NH2 O
PyBop
CH2Cl2
Et3N
Boc-A-N X ( )n NH2 O
POCl3
피리딘,
이미다졸
Boc-A-N X ( )n CN
H+
H-A-N X ( )n CN
X = S
mCPBA
(O)y
Boc-A-N X ( )n CN
H+
(O)y
H-A-N X ( )n CN
y = 1, 2

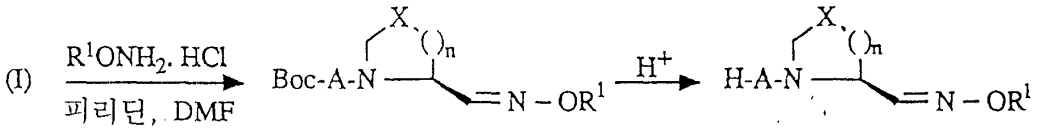
(b) R: -CH=NPh



(I)

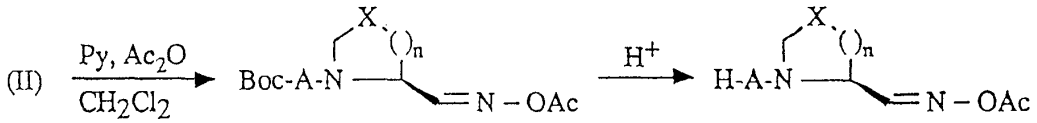


(c) R: CH=N-OR^1



(II)

R^1 = -Ac



(R^1 = H)

(d) R = -C≡CR

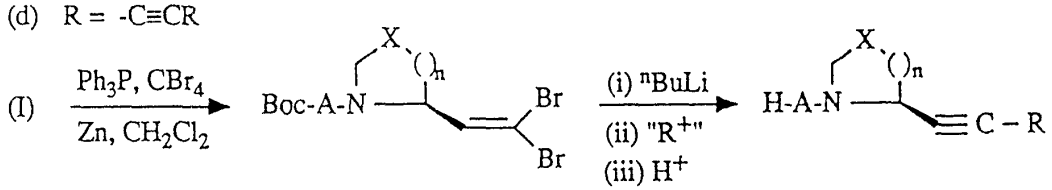
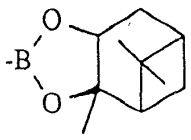
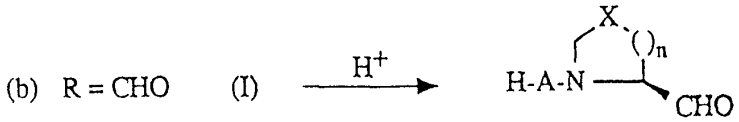


표 3

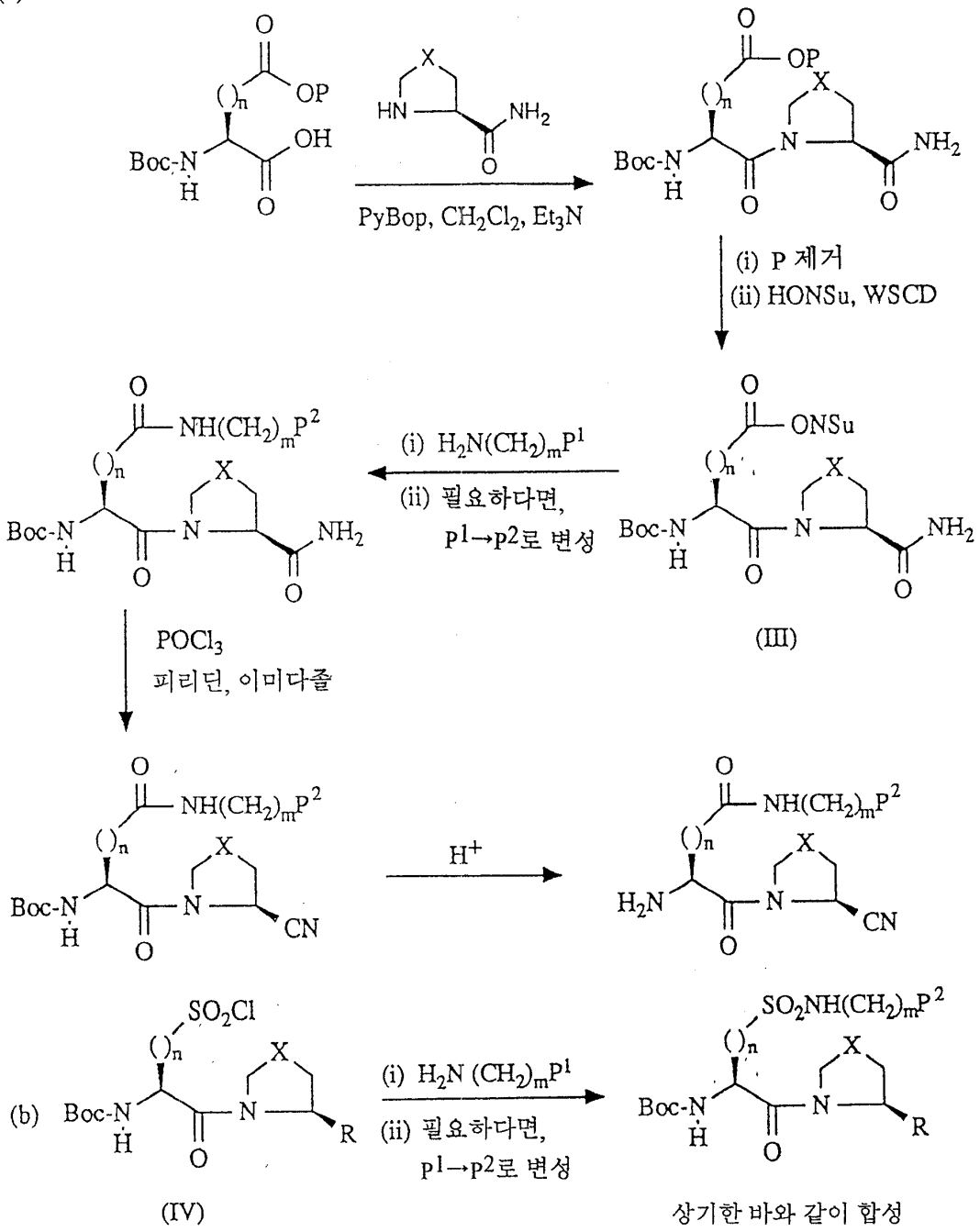
(a) R = 

제조방법 · W. W. Bachovchin et al., *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 3738-3743.



<126> 표 4 (W, P는 보호기이고; p^1, p^2는 해당하는 표에 기재된 기이다.)

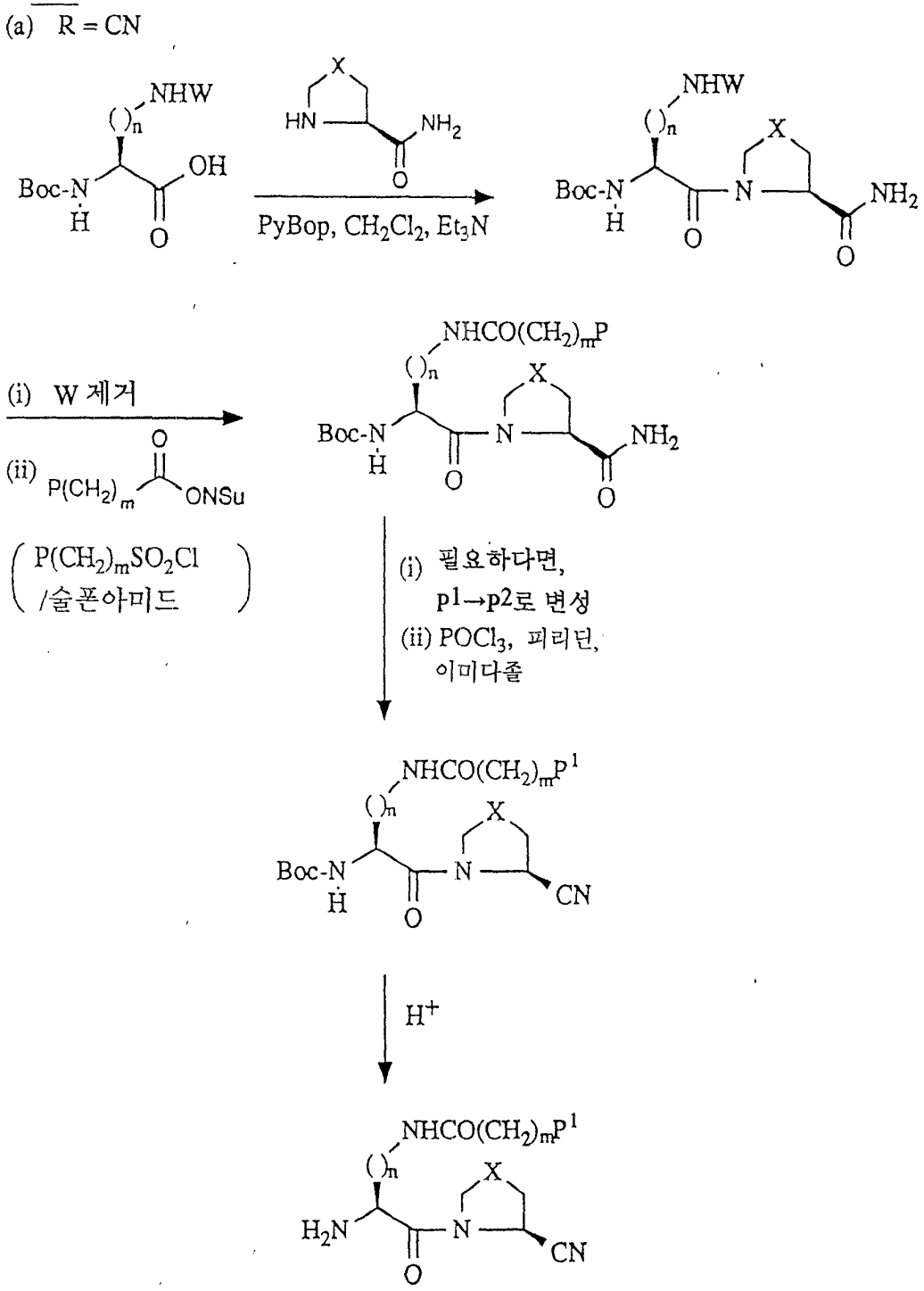
(a) R = CN



(IV) 상기한 바와 같이 합성

<128> (IV)는 G. Luisi et al., *Tet, Lett.*, 1993, 34, 2391-2392의 방법으로 제조된다. (c) R이 H일 경우, 표 1 실시예에 기재된 방법을 변형한다.

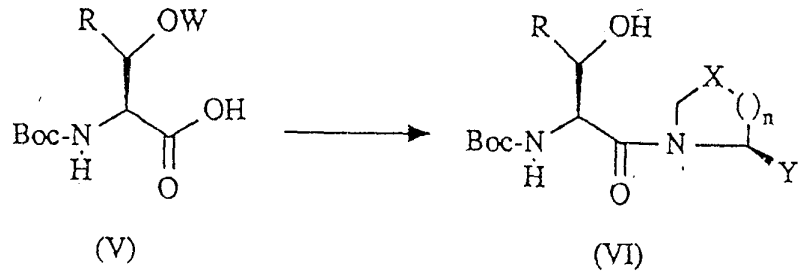
<129> 표 5



<131> (b) R이 H일 경우, 표 1 실시예에 기재된 방법을 변형한다.

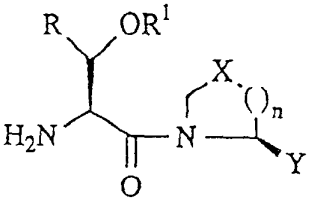
<132> 표 6 (V)로부터 (VI)를 제조하는 표 5의 실시예에 기재된 방법 이용

(a)



(V) (VI)

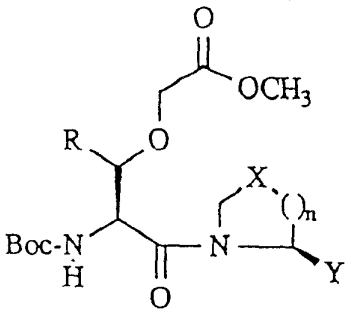
(i) NaH
(ii) R^1 - Br
(iii) H^+



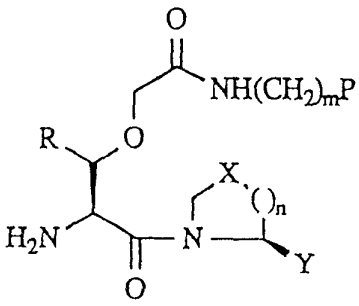
Y = H, CN, -C=NPh,
-C=NOR[1], -C≡CR[2]

(b) (VI)

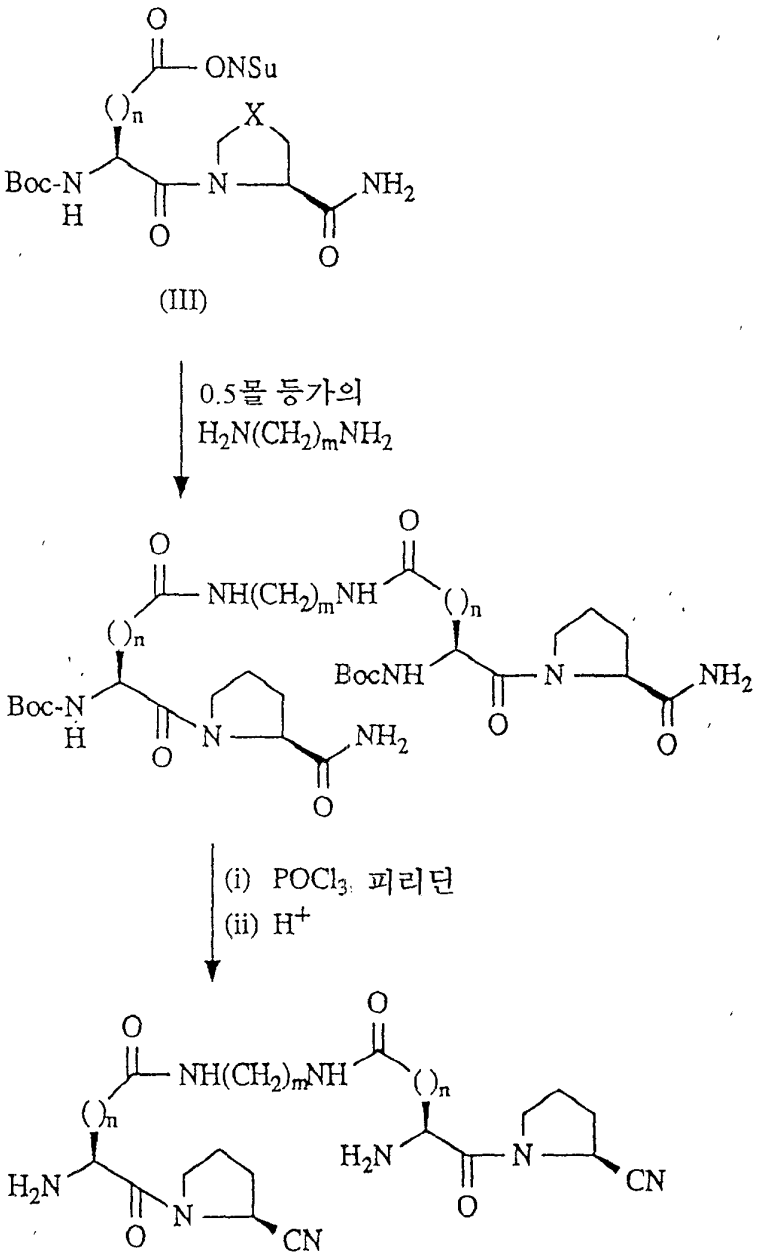
(i) NaH
(ii) Br-CH$_2$-C(=O)-OCH$_3$



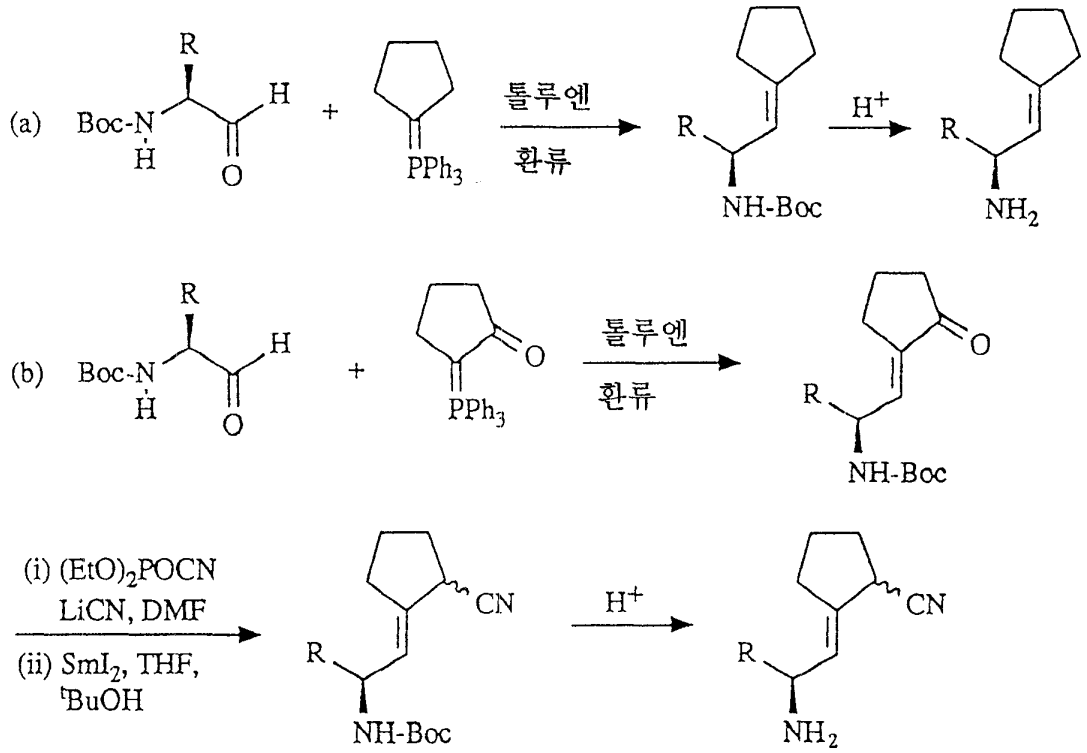
(i) LiOH, H_2O, 디옥산
(ii) $H_2N(CH_2)_mP$, PyBop
(iii) H^+



<134> 표 7 상기한 바와 유사한 표준 커플링, 탈수 및 탈보호 순서.



<136> 표 8

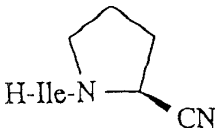


<138> 티오아미드는 K. Clausen 등의 *Tetrahedron*, 1981년, 37권, 3635-3639쪽에 기재된 방법으로 제조하였다. 다른 아미드 생물학적 동배체는 종래의 문헌에 따라 제조하였다(A. F. Spatola의 "Chemistry and Biochemistry of Amio Acids, Peptides and Proteins", Vol. III, B. Weinstein Ed., Marcel Dekker, New York, 1983, p. 267).

<139> 특정 실시예에 대한 실험 설명

<140> 실시예 1

<141> 2-(S)-시아노-1-이소루이실피롤리딘(11)



<143> H-ProNH_2 · HCl (225mg, 1.50mmol)를 함유하는 무수 CH_2Cl_2 (15㎤)의 용액에 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 pH 9로 조절하였다. BocIleONSu를 일부분 첨가한후 혼합물을 질소 분위기 하에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 통상적인 방법인 에틸 아세테이트 (60㎤)와 0.3N $KHSO_4$ 용액(10㎤)사이에서의 분배 방법으로 처리하였다. 유기층을 포화 $NaCHO_3$용액 (10㎤), 물 (10㎤)과 식염수(5㎤)로 세척하였다. 용액은 Na_2SO_4으로 건조시키고 감압하에서 증발시켰다. 조도의 생성물을 헥산 · 에틸 아세테이트 (10:90내지 0:100)를 용출액으로 하여 단층전의 실리카겔에 통과시켜서 무색 포말인 BocIleProNH_2 301mg (92%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 6.90(1H, br.s); 5.51(1H, br.s); 5.18(1H, d, J=9.6Hz); 4.62(1H, dd, J=2.6, 7.0Hz); 4.29(1H, dd, J=8.4, 9.2Hz); 3.79-3.58(2H, m); 2.36(1H, m);2.09-1.57(5H, m); 1.43(9H, s); 1.17(1H, m); 0.95(3H, d, J=6.6Hz); 0.90(3H, t, J=7.3Hz).

<145> 이미다졸 (84mg, 1.24mmol)을 질소 분위기 하에서 무수 피리딘 (10㎤)을 함유하는 용액에 첨가하였다. $POCl_3$(0.25㎤, 2.48mmol)를 점적하기 전에 용액을 35℃까지 냉각시켰다. 반응물을 -30 내지 -20℃에서 60분동안 교반하였다. 그 다음에 용액을 증발시키고 조도의 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)에 통과시켜서 무색 오일인 2-(S)-시아노-1-[N-(t-부톡시카보닐)이소루이실]피롤리딘 180mg (94%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm); 5.14(1H, d, J=9.2Hz); 4.80(1H, dd, J=2.6, 7.1 Hz); 4.22(1H, dd, J=7.9, 9.1Hz); 3.81(1H, m); 3.71(1H, m); 2.30-2.12(4H, m);1 75(1H, m); 1.60(1H, m); 1.42(9H, s); 1.19(1H, m); 0.97(3H, d, J=6.9 Hz); 0.91(3H, t, J=7.3Hz).

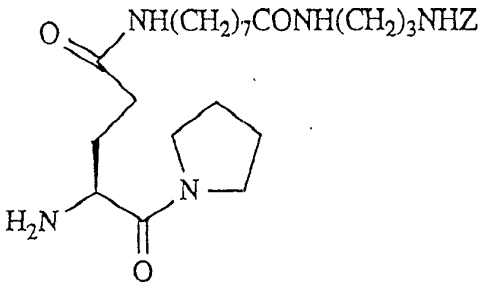
^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm); 171.7, 155.6, 118.0, 79.6, 56.0, 46.5, 46.0, 37.8, 29.6, 28.1, 25.0, 24.2, 15.2, 10.9.

<148> 트리플루오로아세트산과 함께 60분동안 교반하여 탈보호를 실시하였다. 증발 및 동결 건조에 의해 흰색 솜털 형태의 고체인 2-(S)-시아노-1-이소루이실피롤리딘(II) 60mg을 얻었다.

<149> FAB 질량 분석법: 계산값 209.3, 실제값(M+H)+=210.2

<150> 실시예 2

<151> H-Glu[NH(CH_2)$_7$CONH(CH_2)$_3$NHZ]피롤리다이드 (64)



<153> BocGlu(OH)피롤리다이드(193mg, 0.64mmol)와 PyBop(500mg, 0.96mmol)를 함유하는 CH_2Cl_2 (6㎖) 용액에 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 혼합물을 pH9로 조절하였다. 5분동안 교반한 후에 벤질 8-아미노-옥타노에이트 (220mg, 0.77 mmol)를 함유하는 CH_2Cl_2 (5㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 조도의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(1 내지 3% 메탄올을 함유한 에틸아세테이트)에 통과시켜서 무색 고체인 BocGlu[NH(CH_2)$_7$$CO_2$Bn]피롤리다이드 344mg(99%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm); 7.35(5H,s); 6.63(1H, br.t, J=6.7Hz); 5.65(1H, d, J=8.3Hz); 5.11(2H, s); 4.36(1H, dt, J=2.6, 8.9Hz); 3.55-3.20(6H, m); 2.34(2H, t, J=7.3Hz); 2.26(2H, dd, J=5.6, 7.3Hz); 2.11-1.48(10H, m); 1.43(9H, s); 1.32-1.27(6H, m).

<155> 10% Pd/C (50mg)을 함유하는, BocGlu[NH(CH_2)$_7$$CO_2$Bn]피롤리다이드 (230mg, 0.43mmol)의 에틸 아세테이트 (10㎖)용액 내에서 수소 거품을 내었다. 90분 후에 반응 용기를 질소로 세척하고, 용액은 셀라이트판으로 여과시키고, 용매는 증발시켜서 무색 오일인 BocGlu[NH(CH_2)$_7$$CO_2$H]피롤리다이드 187mg(98%)을 얻었다.

<156> BocGlu[NH(CH_2)$_7$$CO_2$ H]피롤리다이드(125mg, 0.28mmol)와 PyBop (221mg, 0.43 mmol)을 함유하는 CH_2Cl_2 (10㎖)의 용액에 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 pH 9로 조절하였다. 5분동안 교반한후 ZNH(CH_2)$_3$$NH_2$ · HCl(90mg, 0.37mmol)과 디이소프로필에틸아민(38mg, 0.37mmol)의 용액을 한번에 첨가하였다. 용액을 18시간동안 교반한 후에 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 조도의 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(2 내지 15% 메탄올을 함유한 에틸 아세테이트)에 통과시켜서 무색 오일인 BocGlu[NH(CH_2)$_7$CONH(CH_2)$_3$NHZ]피롤리다이드 151mg (85%)를 얻었다.

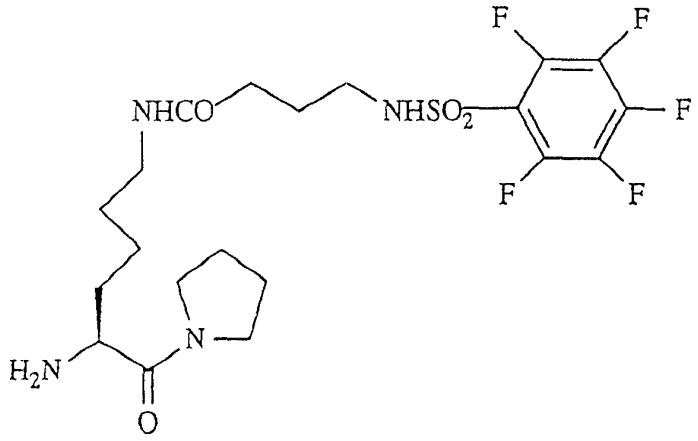
^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 7.35(5H,s); 6.60(1H, br.t, J=7.2Hz); 6.14(1H, br.t, J=7.2Hz); 5.63(1H, d, J=8.3Hz); 5.39(1H, br.t, J=5.6Hz); 5.10(2H, s); 4.38(1H, dt, J=2.3, 9.2Hz); 3.52-3.13(10H, m); 2.26(2H, t, J=6.9Hz); 2.17(2H, t, J=7.6Hz); 1.98-1.48(12H, m); 1.44(9H, s); 1.38-1.23(6H, m).

<158> BocGlu[NH(CH_2)$_7$CONH(CH_2)$_3$HHZ]피롤리다이드(14mg, 0.022mmol)를 함유하는 4N HCl/디옥산 용액을 45분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물에 용해시킨후 여과 및 동결 건조에 의해 무색 오일인 H-Glu[NH(CH_2)$_7$CONH(CH_2)$_3$NHZ]피롤리다이드(64) 13mg을 얻었다.

<159> FAB 질량 분석기 : 계산값 531.1, 실제값(M+H)+=532.3

<160> 실시예 3

<161> H-Lys[CO(CH_2)$_3$NHSO$_2$Pfp]피롤리다이드 (110)



<163> ZNH(CH_2)$_3$CO$_2$NSu (570mg, 1.7mmol)을 1-[N-(t-부톡시카르보닐)리실]피롤리딘 (745mg, 2.2mmol)을 함유하는 무수 CH_2Cl_2 용액에 한번에 첨가하였다. 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 pH 9로 조절하고 이 혼합물을 60분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 잔류물을 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 컬럼 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트 내지 15% 메탄올을 함유한 에틸아세테이트)에 통과시켜서 BocLys[CO(CH_2)$_3$NHZ]피롤리다이드 620mg(68%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 7.42(5H,s); 6.31(1H, br.t, J=6.5Hz); 5.58(1H, d, J=8.9Hz); 5.39(1H, br.t, J=6.9Hz); 5.17(2H, s); 4.44(1H, m); 3.72-3.20(8H, m); 2.29(2H, t, J=7.3Hz); 2.14-1.83(8H, m); 1.78-1.41(4H, m); 1.43(9H, s).

<165> BocLys[CO(CH_2)$_3$NHZ]피롤리다이드 (620mg, 1.16mmol), 10% Pd/C과 1몰 등가의 2N HCl을 함유하는 메탄올 (10㎖) 용액 내에서 수소 거품을 내었다. 60분후에 반응물을 질소로 세척하고 용액은 셀라이트판으로 여과시켰다. 용매를 증발시켜서 BocLys[CO(CH_2)$_3$NH2 ·HCl]피롤리다이드 282mg(49%)을 얻었다. 이 생성물을 CH_2Cl_2 (10㎖)에 용해시킨 후 질소 분위기 하에서 교반하였다. 펜타플루오로벤젠설포닐 클로라이드 (45mg, 0.17mmol)을 첨가하기 전에 디이소프로필에틸아민을 첨가해서 pH 9로 조절하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 조도의 생성물을 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 컬럼 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트 내지 10% 메틴올을 함유하는 에틸 아세테이트)를 사용하여 무색 오일인 BocLys[CO(CH_2)$_3$NHSO$_2$Pfp]피롤리다이드 33mg (31%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 7.19(1H, br.t, J=6.3Hz); 6.18(1H, br.t, J=6.6Hz); 5.50(1H, d, J=8.4Hz); 4.38(1H, m); 3.65-3.16(8H, m); 2.36(2H, t, J=6.8Hz); 2.01-1.82(8H, m); 1.69-1.41(4H, m).

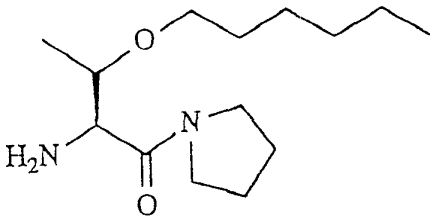
<168> 이 생성물을 트리플루오로아세트산(10㎖)에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물

을 물에 용해시킨후 여과 및 동결 건조에 의해 무색 오일인 H-Lys[CO(CH_2)$_3$NHSO$_2$Pfp]피롤리다이드(110) 30mg을 얻었다.

<169> FAB 질량 분석기 : 계산값 514.2; 실제값(M+H)+=515.2

<170> 실시예 4

<171> H-Thr[(CH_2)$_5$$CH_3$]피롤리다이드 (143)



<173> 피롤리딘(0.88g,12.4mmol)을 질소 분위기 하에서 BocThrONSu (3.0g, 9.5mmol)을 함유하는 무수 CH_2Cl_2 (30㎤) 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 잔류물을 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 이 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트, 30:70)에 통과시켜서 무색 오일인 1-[N-(t-부톡시카르보닐)트레오닐]피롤리딘 2.50g(96%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 5.52(1H, d, J=6.5Hz); 4.30(1H, d, J=7.4Hz);

4.16(2H, m); 3.72(1H, m); 3.46(3H, m); 1.98-1.82(4H, m); 1.43(9H, s);

1.19(3H, d, J=7.1Hz).

<175> 수소화나트륨(17mg, 0.70mmol)을 질소 분위기 하의 0℃에서 1-[N-(t-부톡시카르보닐)트레오닐]피롤리딘을 함유하는 무수 THF에 첨가하였다. n-헥실 요오드(200mg, 0.94mmol)를 첨가하기 전에 혼합물을 0℃에서 15분동안 교반하였다. 그 후에 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실시예 1에서 기재한 통상적인 방법으로 처리하였다. 조도의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트, 40:60)에 통과시켜서 BocThr[(CH_2)$_5$-CH_3]피롤리다이드(143) 25mg(10%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 5.50(1H, d, J=6.9Hz); 4.48(1H, m); 3.70-

3.32(7H, m); 1.92-1.80(6H, m); 1.52(2H, m); 1.42(9H, s); 1.30(6H, m);

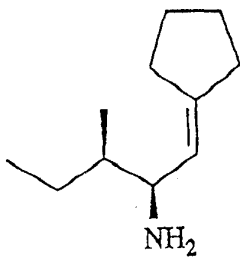
1.22(8H, d, J=6.9Hz); 0.83 (3H, t, J=7.9Hz).

<177> BocThr[(CH_2)$_5$$CH_3$]피롤리다이드(20mg, 0.06mmol)을 4N HCl/디옥산 (5㎤)에서 60분동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물에 흡수시킨 후 여과 및 동결 건조에 의해 오렌지색 오일인 H-Thr[(CH_2)$_5$$CH_3$]피롤리다이드(20mg)을 얻었다. 생성물을 역상 HPLC로 정제해서 무색 오일의 생성물 15mg을 얻었다.

<178> FAB 질량 분석기 : 계산값 256.2, 실제값(M+H)+=257.3

<179> 실시예 5

<180> H-Ile-ψ[CH=CH]피롤리다이드(149)



<182> 1.6N n-부틸 리튬(0.50㎤, 0.76mmol)을 질소 분위기 하에서 시클로펜틸 트리페닐포스포늄 브로마이드(287mg, 0.69mmol)를 함유하는 무수 THF (6㎤)의 교반한 용액에 첨가한 후 온도를 -30℃로 유지하였다. 60분 동안 교반한 후에 이 용액을 -50℃까지 냉각시킨 후 N-(t-부톡시카르보닐)-L-이소루이시날(125mg, 0.58 mmol, Fehrentz와 Castro 방법으로 제조, *Synthesis*, 1983, 676)을 함유하는 무수 THF (4㎤) 용액을 점적하였다. 마지막으로 첨가한 후에 3.5시간 이상 동안 반응물이 천천히 실온에 도달하도록 하였다.

<183> 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (2㎤)으로 냉침하였다. 이것을 물 (10㎤)로 희석시킨후 디에틸

에테르 (3 x 20㎤)로 추출하였다. 결합한 에테르층을 물(10㎤)로 세척하고 Na_2SO_4을 사용하여 건조시킨후 증발시켜서 조도의 생성물 187mg(>100%)을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (90:10, 헥산:Et_2O)에 통과시켜서 무색 오일인 Boc-Ile-ψ[CH=CH]피롤리다이드 53mg(34%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 0.84(3H, t, J=6.9Hz); 0.91(3H, d, J=7.3Hz); 1.08(1H, m); 1.44(9H, s); 1.48(1H, m); 1.64(5H, m); 2.24-2.45(4H, m);4.08(1H, br.s); 4.41(1H, br.s); 5.12(1H, dt, J=2.3, 8.9Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 155.8, 147.4, 119.1, 79.2, 54.8, 40.1, 34.2, 29.6, 28.9, 26.8, 26.6, 26.1, 15.0, 12.1.

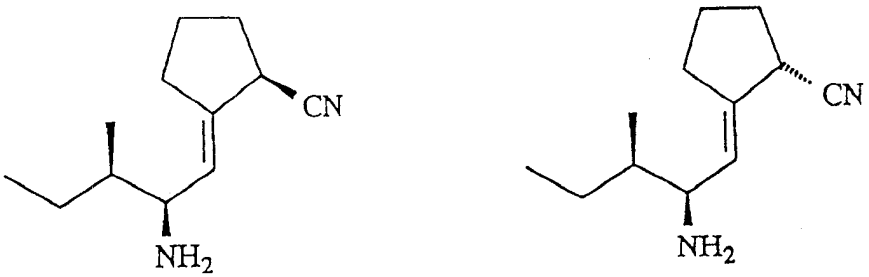
<185> 이 생성물을 4N HCl/디옥산으로 35분동안 처리하여 Boc 보호기를 제거하였다. 반응물을 증발시키고 잔류물을 물에 유해시킨 후 여과 및 동결 건조에 의해 포말성 고체인 H-Ile-ψ[CH=CH]피롤리다이드 (149) 24mg을 얻었다.

<186> FAB 질량 분석기 : 계산값 167.2, 실제값(M+H)+=168.2

<187> 실시예 6과 7

<188> H-Ile[(2R)-시아노-ψ(CH=CH)피롤리다이드(150)

<189> H-Ile[(2S)-시아노-ψ(CH=CH)피롤리다이드 (151)



<191> N-(t-부톡시카르보닐)-L-이소루이시날 (2.40g, 11.2mmol)과 2-옥시-1-트리페닐포스포란시클로펜탄(4.61g, 13.4mmol, H.O.House와 H.Babed의 방법으로 제조, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 90)을 함유하는 톨루엔을 질소 대기하에서 환류하면서 가열하였다. 15시간 후에 이 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발하였다. 조도의 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(80:20, 헥산:에틸 아세테이트)에 통과시켜서 무색 오일인 Boc Ile-ψ[CH=CH]피롤리딘-2-온 2.33g(74%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 6.29(1H, dt, J=2.6, 9.2Hz); 4.59(1H, br.d); 4.17(1H, m); 2.82(1H, m); 2.66-2.50(2H, m); 2.34(2H, t, J=7.8Hz); 1.96(2H, q, J=7 6Hz);1.44(1H, m); 1.43(9H,s); 1.12(1H, m); 0.89(3H, d, J=5.3Hz); 0.88(3H, t, J=6.9Hz).

<193> 디에틸시아노포스포노아세테이트(0.30㎤, 1.92mmol)를 질소 분위기 하에서 Boc Ile-ψ[CH=CH]피롤리딘-2-온 (180mg, 0.64mmol) 및 LiCN(DMF에서 0.5M, 3.84㎤, 1.92mmol)을 함유하는 무수 DMF (2㎤) 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분동안 교반하였다. 이 혼합물을 물 (20㎤)로 희석하고 에틸 아세테이트(2x30㎤)로 추출하였다. 결합한 유기층을 물(5x10㎤)로 세척하고 Na_2SO_4을 사용하여 건조한 후에 증발시켜서 조도의 생성물 360mg(>100%)을 얻었다. 이 조도의 시아노포스포네이트의 일부 (284mg, 0.64mmol)를 무수 THF에 용해시키고 질소 분위기 하에서 교반하였다. t-부탄올 (47mg, 0.64mmol)을 첨가한 후 요오드화 사마리움(II) (THF에서 0.1M, 19.2㎤, 1.92mmol)용액을 점적하였다. 마지막으로 첨가한 후, 2N HCl (20㎤)을 첨가하기 전에 반응물을 추가로 30분동안 교반하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르 (3x30㎤)로 추출하였다. 결합한 에테르층을 10% $Na_2S_2O_3$ 용액 (10㎤), 물 (2 x 10㎤)과 식염수 (2 x 10㎤)로 세척하였다. 용액을 Na_2SO_4으로 건조시키고 증발시킨 후에 조도의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(90:10, 헥산:에틸 아세테이트)에 통과시켜서 무색 오일인 Boc Ile[2-(RS)-시아노-ψ(CH=CH)피롤리딘]의 부분입체 이성질체 혼합물 122mg을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm); 5.52(1H, d, J=9.6Hz); 4 5(1H, br.s); 4.12(1H, m); 3.35(1H, m); 2.57(1H, m); 2.38(1H, m); 2.17(1H, m); 1.91(2H, m); 1.69(2H, m); 1.53(1H, m); 1.43(9H, s); 1.12(H, m); 0.92(1.5H, d, J=7.3 Hz);0.91(1.5H, d, J=7.3Hz); 0.89(1.5H, d, J=6.6Hz); 0.86(1.5H, t, J=6.9Hz).

<195> 이 부분입체 이성질체 혼합물을 4N HCl/디옥산으로 60분 동안 처리하여 보호기를 제거하였다. 이 용매를 증발시킨후 잔류물을 역상 HPLC에 통과시켜서 2개의 순수한 부분입체 이성질체를 얻었다.

<196> (150) (47mg, 60%) FAB 질량 분석기 : 계산값 192.2, 실제값(M+H)+=193.2

<197> (151) (28mg, 36%) FAB 질량 분석기 : 계산값 192.2, 실제값(M+H)+=193.2

<198> 표 1 내지 8과 실시예 1 내지 7에 관련하여 기재된 제조방법은 본 발명의 일부분를 이룬다.

약 어

Boc	t-부틸옥시카르보닐
Bn	벤질
BSA	소의 혈청 알부민
nBu	n-부틸
Ch	시클로헥실
DMF	디메틸포름아미드
DMP	데스-마틴 페리오단
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
FAB	고속 원자 폭탄
Gua	구아니디닐
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
nHx	n-헥실
Mass Spec	질량 분석기
mCPBA	meta-클로로퍼벤조산
Mol Wt	분자 질량
ONSu	N-O-숙신이미드
Pfp	펜타플루오로페닐
Ph	페닐
Pip	피페리딜
Prl	피롤리다이드
Py	피리딘
PyBop	벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
WSCD	수용성 카보디이미드
Z	벤질옥시카르보닐

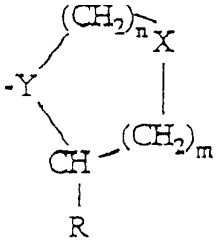
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식으로 표시되는 화합물에서 선택되는 DP-IV 연관반응의 억제제:

A -B(제 1군)

상기 식에서 B는



이고;

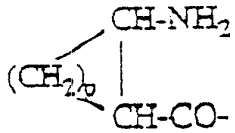
상기 n은 1 또는 2이고; m은 0, 1 또는 2이고;

X는 CH_2, O, S, SO, SO_2, NH 또는 NR_1이고(여기에서 R_1은 C_1 내지 C_6인 저급 알킬기임);

-Y는 -N,-CH 또는 =C(A의 -CO기가 -CH= 또는 -CF=로 대체될 경우)이고; R은 H, CN, CHO, $B(OH)_2$이고;

A는 Y에 결합되며; 그리고

(a) R이 H일 경우, A는 지방족 고리 측쇄를 가지는 α -아미노산으로부터 유도된 α -아미노 아실기이거나, 또는 다음 일반식으로 표시되는 β -아미노 아실기이고



(상기 식에서 p는 1 내지 6의 정수이고, 상기 고리는 임의로 불포화기 및/또는 이종원자 치환기를 함유할 수 있음);

(b) R이 CN일 경우, A는 상기 (a)에서 정의된 바와 같고, 친유성 측쇄를 함유하는 L-α-아미노산으로부터 유도될 수 있으며; 그리고

(c) R이 CHO 또는 $B(OH)_2$일 경우, A는 상기 (a)에서 정의된 바와 같은 β -아미노 아실기임.

청구항 2

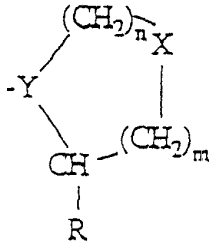
제 1항에 있어서, 상기 B는 5-원환이며, n은 1이고; X는 CH_2 또는 S이며; -Y는 -N이며; 그리고, R은 CN인 억제제.

청구항 3

하기 일반식으로 표시되는 화합물에서 선택된 DP-IV 연관 반응의 억제제:

A - B(제 2군)

상기 식에서 B는



이고;

상기 n은 1 또는 2이고; m은 0, 1 또는 2이고;

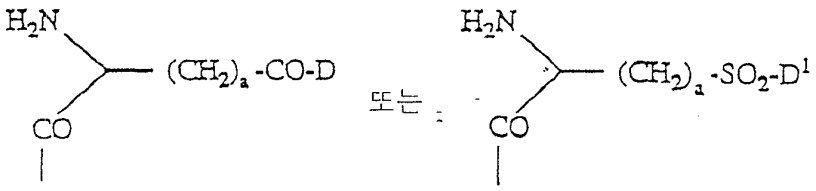
X는 CH_2, O, S, SO, SO_2, NH 또는 NR_1이고(여기에서 R_1은 C_1 내지 C_6인 저급 알킬기임);

-Y는 -N,-CH 또는 =C(A의 -CO기가 -CH= 또는 -CF=로 대체될 경우)이고;

R은 H 또는 CN이며;

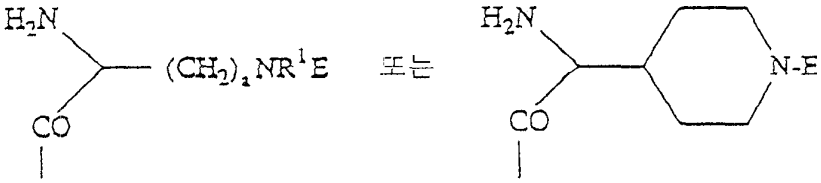
A는 Y에 결합되며; 그리고 A는,

(i)



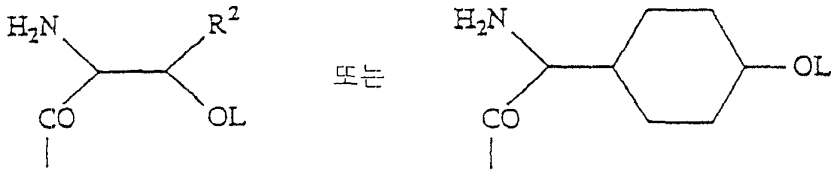
(상기에서 a는 1 내지 5의 정수이고; D는 -G-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이며; G는 O, NH 또는 NMe이고; b는 0 내지 12의 정수이고; q는 0 내지 5의 정수이고; D^1은 G가 O가 아닌 경우의 D이며, R_4는 Z-NH-(CH_2)c- 또는 NH-Z-(CH_2)c-이며(여기에서 c는 1 내지 12의 정수이고, Z는 CO, CH_2 또는 SO_2이다.); 그리고 R_3는 CO_2H 또는 이들의 에스테르, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONR_5R_6$, $CONHNR_5R_6$, PO_3H 또는 이들의 에스테르, SO_3H, SO_2NH_2, $SO_2NR_5R_6$, OH, OR_5, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 이종아릴, NH_2, NR_5R_6, $NHCO_2R_5$, $NHSO_2NR_5R_6$, $NHCOR_5$, NH-SO_2R_5, NH-CH(:NR_5)NR_5R_6, $NHCONR_5R_6$, 당, CO-아미노당, NHCO-아미노당, 또는 -NHCS-아미노당이고; R_5와 R_6는 각각 H, 탄소원자수 8 이하의 저급 알킬, 플루오로알킬, 및 시클로알킬기, 탄소원자수 11 이하의 아릴, 이종아릴 및 알킬이종아릴기로부터 선택되거나 또는 R_5 와 R_6 는 모두 사슬(C_3 내지 C_8)임)이며; 또는

(ii)



(상기 식에서 R^1은 H 또는 Me이고, 상기 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며, E는 J-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이며, J는 CO, CH_2 또는 SO_2이고, a, b, q, R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같음)이며; 또는

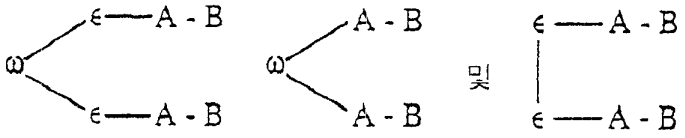
(iii)



(상기 식에서 R^2는 H 또는 Me이고, 이 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며, L은 (CH_2)d-[CO]r-(CH_2)b-(R_4)q-R_3 또는 (CH_2)e-NR^1-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이고, r은 0 또는 1이고, d는 0 내지 4의 정수이고, e는 2 내지 4의 정수이고, b, q, R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같음)임.

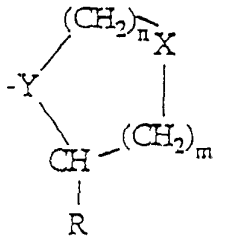
청구항 4

하기 일반식으로 표시되는 화합물에서 선택된 DP-IV 연관 반응의 억제제:



(제 3군)

상기 식에서 B는



이고,

상기 n은 1 또는 2이고; m은 0, 1 또는 2이고;

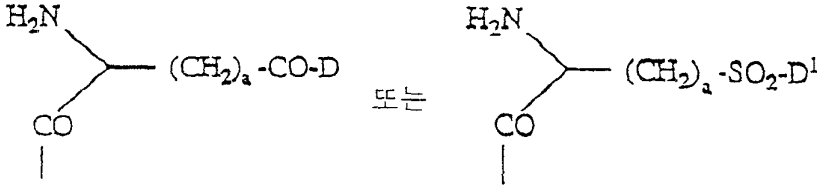
X는 CH_2, O, S, SO, SO_2, NH 또는 NR_1이고(여기에서 R_1은 C_1 내지 C_6인 저급 알킬기임);

-Y는 -N, -CH 또는 =C(A의 -CO기가 -CH= 또는 -CF=로 대체될 경우)이고;

R은 H, CN, CHO, $B(OH)_2$, C≡ C-R_7, 또는 CH=N-R_8이며, 여기에서 R_7 은 H, F, C_1 내지 C_6인 저급 알킬기, CN, NO_2, OR_9, CO_2R_9 또는 COR_9이고, R_8은 Ph, OH, OR_9, $OCOR_9$ 또는 OBn이며, R_9은 저급 알킬기(C_1 내지 C_6)이고;

A는 Y에 결합되며; 상기 A는,

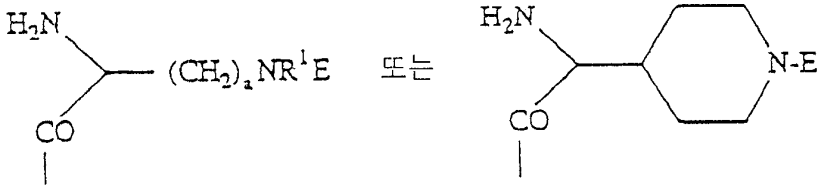
(i)



(상기에서 a는 1 내지 5의 정수이고; D는 G-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이며, G는 O, NH 또는 NMe이고; b는 0 내지 12의 정수이고; q는 0 내지 5의 정수이고; D^1은 G가 O가 아닌 경우의 D이며; R_4는 Z-NH-(CH_2)c- 또는 NH-Z-(CH_2)c- 이며(여기에서 c는 1 내지 12의 정수이고 Z는 CO, CH_2 또는 SO_2이다.);

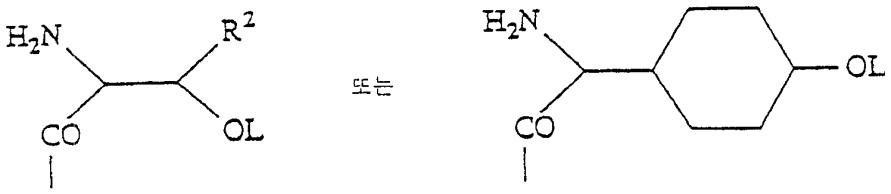
그리고 R_3는 CO_2H 또는 이들의 에스테르, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONR_5R_6$, $CONHNR_5R_6$, PO_3H 또는 이들의 에스테르, SO_3H, SO_2NH_2, $SO_2NR_5R_6$, OH, OR_5, 치환 또는 치환되지 않은 아릴 또는 이종아릴, NH_2, NR_5R_6, $NHCO_2R_5$, $NHSO_2NR_5R_6$, -$NHCOR_5$, NH-SO_2R_5, NH-CH(:NR_5)NR_5R_6, $NHCONR_5R_6$, 당, CO-아미노당, NHCO-아미노당, 또는 -NHCS-아미노당이고; R_5와 R_6는 각각 H, 탄소원자수 8 이하의 저급 알킬, 플루오로알킬, 및 시클로알킬기, 탄소원자수11 이하의 아릴, 이종아릴, 및 알킬이종아릴기로부터 선택되거나 또는 R_5와 R_6는 모두 사슬(C_3 내지 C_8)임)이며; 또는

(ii)



(상기 식에서 R^1은 H 또는 Me이고, 이 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며, E는 J-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이며, J는 CO, CH_2 또는 SO_2이고, a, b, q, R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같음)이며, 또는,

(iii)



(상기 식에서 R_2는 H 또는 Me이고, 이 고리는 1 이상의 이종원자를 함유할 수 있으며, L은 (CH_2)d-[CO]r-(CH_2)b-(R_4)q-R_3 또는 (CH_2)e-NR^1-(CH_2)b-(R_4)q-R_3이고, r은 0 또는 1이고, d는 0 내지 4의 정수이고, e는 2 내지 4의 정수이고, b, q, R_3 및 R_4는 (i)에서 정의된 바와 같음)이며;

상기 A 잔기 중의 말단기 R3는 공유기 -ε -ω -ε -, -ε -ε - 또는 -ω -로 대체되고, 그리고 ε와 ω는 각각 CH_2, O, NH, CO, S, SO_2, Ph, 및 NMe로부터 선택되며, 그리고

상기에서, 사슬 중의 1 이상의 CH_2기가 이들의 생물학적 동배체에 의해 대체될 수 있고, 또는 A와 B를 연결하거나 A의 측쇄에 있는 어떤 아미드기도 아미드 생물학적 동배체로 대체될 수 있음.

청구항 5

표 1 내지 8에 기재된 실시예 1 내지 152로부터 선택되는 DP-IV 연관 반응의 억제제.

청구항 6

제 1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 포함하는 DP-IV 연관 반응 억제용 제약

조성물.

청구항 7

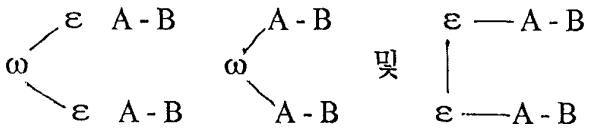
제 1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 DP-IV를 억제하는 양으로 인간을 제외한 포유류 개체에게 투여하는 단계로 이루어진 개체의 DP-IV와 연관된 반응으로 인한 질병을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 8

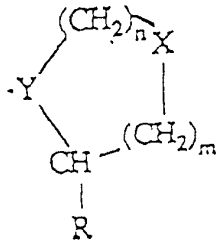
제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 DP-IV를 억제하는 양으로 함유하는 제약 조성물.

요약

본 발명은 다음 일반식으로 표시되는 화합물에서 선택된 DP-IV와 연관된 반응의 억제제제 관한 것이다.

A- B(제 1군 및 제 2군)과 

(제 3군)



상기 식에서 B는 이고;

A는 특정된 아미노아실 화합물에서 선택된다.