

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07K 7/06

(45) 공고일자 1985년04월08일
(11) 공고번호 특허1985-0000476

(21) 출원번호	특1980-0004794	(65) 공개번호	특1983-0004218
(22) 출원일자	1980년12월16일	(43) 공개일자	1983년07월06일
(30) 우선권주장	104.348 1979년12월17일 미국(US)		
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니	아더 알. 웨일	
	미합중국 인디애나주 인디애나폴리스 이스트 맥카티 스트리트 307		
(72) 발명자	폴 데이빗 게젤첸		
	미합중국 인디애나 인디애나폴리스 4545 딕슨 로우드		
	로버트 데오도르 슈만		
	미합중국 인디애나 그린우드 4155 롤링 트레일즈		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김영우 (책자공보 제1059호)

(54) 펩티드의 제조방법

요약

내용 없음.

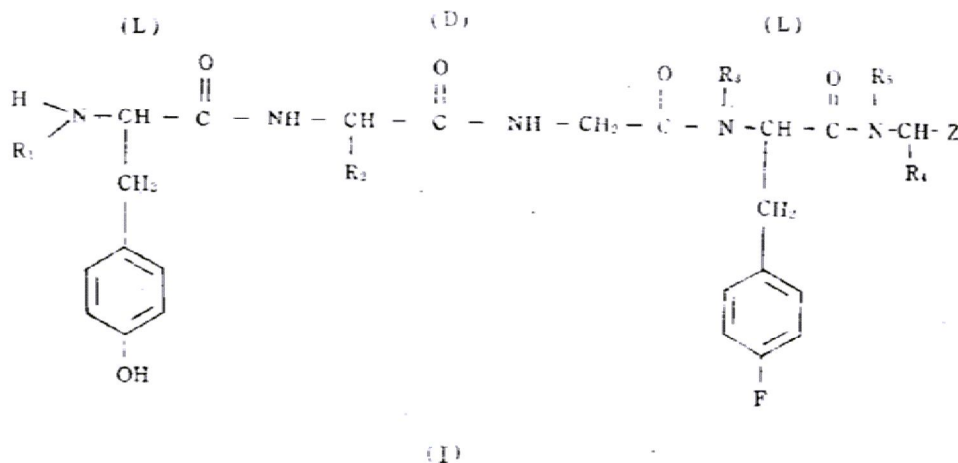
명세서

[발명의 명칭]

펩티드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 진통제로 유용한 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 제약학상 허용되는 무독한 산부가염의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서

L 및 D는 편광성을 나타내고, R₁은 수소 또는 C₁-C₃ 1급 알킬이고, R₂는 C₁-C₄ 1급 또는 2급 알킬, 알릴,

사이클로프로필-메틸, C₁-C₂하이드록시알킬, 또는 -(CH₂)_m-U-CH₃(여기서 U는 $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ -S & S-O \\ \diagdown & \diagup \end{matrix}$ 또는 $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ S-O & S \\ \diagdown & \diagup \end{matrix}$ 이고, m은 1 또는 2이다)이고, R₃는 수소, C₁-C₄ 1급 또는 2급알킬, 사이클로 프로필 메틸 또는 알릴이고, R₄는 수소,

C-C₅ 1급 또는 2급알킬, -(CH₂)_m-X-(CH₂)_p-CH₃(여기서 X는 -O-, -S-, $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ S-O & S \\ \diagdown & \diagup \end{matrix}$, 또는 $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ S & S \\ \diagdown & \diagup \end{matrix}$, 또는 $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ S & S \\ \diagdown & \diagup \end{matrix}$, n은 1

또는 2이고, p는 0 또는 1이다), 페닐, 또는 일치환된 페닐(이때의 치환체는 할로, 하이드록시, C₁-C₃알콕시, 니트로, C₁-C₃알킬 또는 트리플루오로 메틸이다)이고, R₅는 수소 또는 C₁-C₄ 1급 알킬이며, Z는 -

CH_2OR_6 , $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---NHR}_6$ 또는 $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---OR}_7$, R₆는 수소 또는 C₁-C₃알킬이고, R₇은 C₁-C₃알킬이며, 단, R₃ 및 R₅ 중 하나가 수소가 아닐 경우, 다른 하나는 수소이다.

최근, 모르핀과 유사한 성질을 갖는 내인성(內因性)물질이 포유류의 뇌 또는 뇌척수액에서 추출되었다. 엔케파린이라고 명명되는 이들 물질은 하기 배열을 갖는 펜타펩티드로서 하기 문헌에 기술되어 있다.

[참조 : Hughes 등의 Nature, 258, 577(1975)] :

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

이들 화합물은 각각 메티오닌-엔케파린 및 로이신-엔케파린으로 명명된다.

메티오닌 및 류우신 엔케파린은 쥐에게 뇌실내 투여하였을 경우 진통작용을 나타내긴 하지만 [참조 : Buscher 등의, Nature, 261, 423(1976)], 이들을 비경구 투여하였을 경우에는 실질적으로 유용한 진통작용을 나타내지 않는다.

따라서, 엔케파린을 발견한 이후로, 비경구 또는 경구투여에 의해, 이들의 생체 유용성에 기인한 실질적 효용도 및 활성이 증가된 화합물을 찾으려는 목적으로 엔케파린 유사체의 제조에 많은 노력을 기울여왔다.

Dutta 등은 그들이 제안한 구조식 변형이 효능을 강화시킨다고 보고하였다[참조 : Life Sciences 21, pp 559-562(1977)]. 그들은 하기와 같은 변형중의 몇가지 또는 모두에 의해 활성을 강화시킬 수 있다고 기술하였다.

a) 2위치에 있는 Gly를 D- 또는 α-아자-아미노산으로 치환시킴 ; b) 말단의 카복실을 메틸에스테르 또는 아마이드로 전환시킴 ; c) 4-위치에 있는 Phe를 α-아자 치환, N-메틸화 또는 방향족 환이 수소화에 의해 변형시킴.

이외에도, Roemer 등은 Met를 상응하는 카비놀로 변형시키는 것과 Met 중의 황을 설펡사이드로 산화 변형시키는 등의 유용한 변형에 대해 기술하였다[참조 : Nature, 268, pp 547-549(1977)].

또 다른 구조적 변형은 벨기에 왕국 특허 제859,026호에 기술되어 있다. 이 특허 명세서에는 D-아미노산 잔기를 2 위치에 삽입하고, 말단 카복실을 아마이드로 전환시키며, 5 위치의 아미노산 잔기를 N-알킬화 시켜 엔케파린 유사체의 활성 및 생체 유용성을 강화시킨다고 기술되어 있다.

최근에, 진통작용이 우수한 엔케파린 유사체를 발명하였다. 이들 유사체는 할로겐의 확인 및 위치 양면에서 구조적으로 상당히 특수한 할로겐화된 엔케파린이다. 상기 일반식(I)의 화합물들은 펩티드의 4-위치에

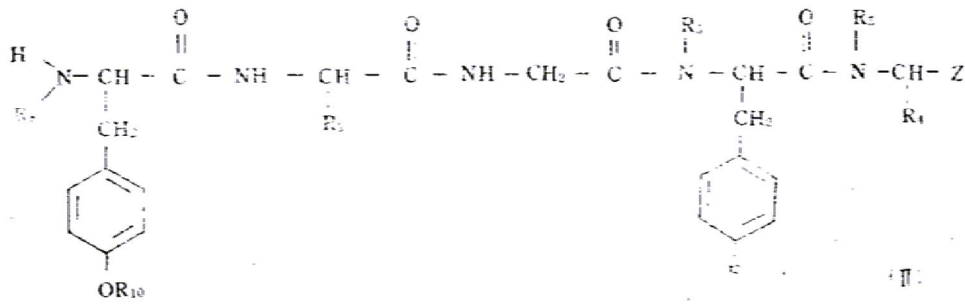
P-플루오로-치환된 L-페닐알라닌 잔기를 갖고 있는 펜타펩티드이다.

공지 문헌에서는 상기와는 다른 할로겐화된 4-페닐알라닐 엔케파린 유사체가 인지되어 있지만, 이들은 일치환된 **P**-플루오로-4-페닐알라닐 엔케파린 유사체는 아니다. A. R. Day 등의 문헌에서는 H-Tyr-Gly-Gly- **P**Cl Phe-Nle-OH 가 기술되어 있고 [참조 : Res. Comm. in Chem. Path. 및 Pharmacol. 14(4), 597-603(1976)], R. J. Miller 등의 문헌에서는 H-Tyr-D-Ala-Gly- **P**ClPhe-D-Leu-OH ; H-Tyr-D-Ala-Gly- **P**ClPhe-D-Leu-OMe ; 및 H-Tyr-D-Ala-Gly- **P**ClPhe-D-Leu-NHEt에 대해 기술되어 있다[참조 : Vitamins and Hormones 36, 297-382, Academic Press(1978)]. 1978년 9월 4일에서 9일까지 폴란드 그단스크에서 열린 제15차 유럽 펩티드 심포지움에 제출된 Pless 등의 논문에서는 H-Tyr-D-Ala-Gly- **P**ClPhe-Met(0)-OL이 기술되어 있고[참조 : "Opioid Activity of Enkephalin Analogues"(엔케파린 동족체의 아편활성)], D. H. Coy 등의 문헌에는 H-Tyr-D-Ala-Gly-F₅Phe-Met-NH₂에 대해 기술되어 있다[참조 : BBRC 83(3), 977-983(1978)].

위의 문헌중 어느것에도 일반식(I)의 화합물에 대해 기술되어 있지 않으며, 할로겐의 존재 및 그 위치가 엔케파린 유사체의 진통작용 정도에 중요한 역할을 한다는 것을 알지 못했다.

본 발명에 따라, 하기 일반식(II)의 화합물을 적절한 탈차단제와 반응시켜 상기 일반식(I)의 화합물 및

이의 제약학상 허용되는 무독한 산부가염을 제조한다.



상기일반식에서

R_3 , R_4 및 R_5 는 상술한 바와 같고, R_6 은 수소, C_1 - C_3 일급알킬 또는 아미노차단그룹이고, R_7 은 상기에서 정의한 R_2 또는 하이드록시-보호그룹이고, R_{10} 은 수소 또는 하이드록시-보호그룹이고, Z' 는 상기에서 정의한 Z , 또는 Z'' 이고

Z'' 는 수지 지지체를 포함하는 Z 의 전구체이다.

단, R_6 , R_7 , R_{10} 또는 Z' 중 적어도 하나는 차단부위이다.

제약학상 허용되는 무독한 산부가염에는 무기 및 유기산 부가염이 있으며, 이들은, 예를들어 염산, 황산, 설펡산, 타르타르산, 푸마르산, 브롬산, 글리코산, 시트르산, 말레산, 인산, 석신산, 아세트산, 니

트르산, 벤조산, 아스코르브산, **p**-톨루엔설펡산, 벤젠설펡산, 나프탈렌설펡산, 또는 프로피온산으로 부터 제조된다 그중 바람직한 산부가염은 염산, 아세트산 또는 석신산으로 부터 제조된 화합물이다. 상기 염들은 통상의 방법으로 제조된다.

상기 일반식(1)의 여러 종류의 치환체 정의에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 일반식으로 정의되는 화합물은 펜타펩티드이며, 그의 C-말단 부위는 1급 알코올이나 이의 저급알킬 에테르 유도체, 1급 또는 2급 아마이드, 또는 저급알킬에스테르이다.

일반식(1)화합물의 입체배열은 중요한 요건이다. 편의상, 일반식(1)의 펜타펩티드 아미노산 잔기는 말단 아미노 작용기로 부터 번호를 붙인다. 1부터 4위치에 있는 아미노산 잔기의 편광성은 각각 L, D, 비편광성 및 L이다. 3위치에 있는 잔기는 글리신부위이므로, 편광성을 나타내지 않는다. 5위치(C-말단위치)의 편광성은 그 위치에서 추정되는 상응하는 L-아미노산잔기 또는 상응하는 D-아미노산잔기 및 이들의 라세미체 혼합물의 편광성과 일치한다.

그룹 R_1 은 그룹 " C_1 - C_3 1급 알킬"이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " C_1 - C_3 1급알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸 및 **n**-프로필을 의미한다.

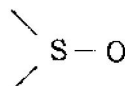
그룹 R_6 및 R_7 은 그룹 " C_1 - C_3 알킬"이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " C_1 - C_3 알킬"이라는 용어는 메틸에틸, **n**-프로필 및 이소프로필을 의미한다.

그룹 R_5 는 그룹 " C_1 - C_4 1급알킬"이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " C_1 - C_4 1급알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, **n**-프로필 및 **n**-부틸을 의미한다.

그룹 R_2 및 R_3 는 그룹 " C_1 - C_4 1급 또는 2급알킬"이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " C_1 - C_4 1급 또는 2급알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, **n**-프로필, 이소프로필, **n**-부틸, 이소부틸 및 2급-부틸을 의미한다.

그룹 R_4 는 그룹 " C_1 - C_5 1급 또는 2급알킬"이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " C_1 - C_5 1급 또는 2급알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, **n**-프로필, 이소프로필, **n**-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, **n**-펜틸, 이소펜틸 2-메틸 부틸 및 네오-펜틸을 의미한다.

그룹 R_2 는 또한 " C_1 - C_2 하이드록시알킬"로서 정의되는데, 이 " C_1 - C_2 하이드록시알킬"이라는 용어는 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸 및 2-하이드록시에틸을 의미한다.



그룹 R_2 는 그룹 " $-(CH_2)_m-U-CH_3$ "(여기서 U는 $-S-$ 또는 $-SO_2-$, m 은 1 또는 2이다)이 포함되는 것으로 정의되는데, 이 " $-(CH_2)_m-U-CH_3$ "라는 것은 메틸티오메틸, 메틸티오에틸 및 이들의 설펡사이드를 의미한다.

그룹 R_4 는 그룹 $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_p-CH_3$ (여기서 X 는 $-O-$, $-S-$, 또는 $\begin{array}{c} \diagup \\ S-O \\ \diagdown \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} O \\ \diagup \\ S \\ \diagdown \\ O \end{array}$ n 은 1 또는 20이며, p 는 0 또는 1이다)가 포함되는 것으로 정의되는데, 이 $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_p-CH_3$ 라는 것은 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 메틸티오에틸, 에틸티오에틸 및 이들 각각의 설폰사이드 및 설폰, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에틸 및 에톡시에틸을 의미한다. "할로"라는 용어에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함되며, " C_1-C_3 알콕시"라는 용어에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시가 포함된다.

그룹 R_4 에는 일치환된 페닐이 포함되는데, 이것의 치환체로는 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 니트로, C_1-C_3 알킬 또는 트리플루오로메틸이 있으며, 이들에 의해 치환된 페닐 부위로는 P -클로로페닐, P -플루오로페닐, m -브로모페닐, P -요오도페닐, O -클로로페닐, P -하이드록시페닐, O -하이드록시페닐, P -메톡시페닐, m -메톡시페닐, O -메톡시페닐, m -프로폭시페닐, P -이소프로폭시페닐, P -니트로페닐, m -니트로페닐, P -톨릴, m -톨릴, O -에틸페닐, P -큐밀, m -큐밀, P -프로폭시페닐, P -에틸페닐, P -트리플루오로메틸페닐 및 m -트리플루오로메틸페닐이 있다.

일반식(I)의 펩타이드의 특정 위치의 잔기에 관하여 상세히 설명하면 하기와 같다 :

(A) 1위치

이 위치는 펩타이드의 아미노-말단 부위를 나타낸다. 이 잔기는 L-티로신으로 부터 생성된 잔기이다. 이 잔기는 N-비치환될 수 있으며, 이 경우 R_1 은 수소이다. 또한, 이잔기는 C_1-C_3 1급 알킬로 치환되어 N-메틸, N-에틸, 또 N-n-프로필을 형성할 수 있다. 비경구 투여시 진통작용이 우수한 화합물을 제조하기 위해서는, 1위치에 존재하는 티로실 잔기가 N-치환되는 것이 바람직하며 이때의 N-치환체로는 메틸이 바람직하다.

(B) 2위치

일반식(I)의 펩타이드의 두번째 위치에 존재하는 아미노산 잔기는 D입체이성체 이어야만 하며, 하기와 같은 아미노산 잔기중의 어느 것이라도 무방하다 : D-알라닌(Ala)(R_2 는 메틸), D- α -아미노부티르산(Abu)(R_2 는 에틸), D-노르발린(Nva)(R_2 는 n-프로필), D-발린(Val) (R_2 는 이소프로필), D-노르류우신(Nle)(R_2 는 n-부틸), D-류우신(Leu) (R_2 는 이소부틸), D-이소류우신(Ile) (R_2 는 2급-부틸), D-알릴글리신[Gly(Al)] (R_2 는 알릴), D-사이클로프로필메틸글리신[Gly(Cp)] (R_2 는 사이클로프로필메틸), D-메티오닌(Met) (R_2 는 2-메틸티오에틸), D-(S-메틸)시스테인[Cys(Me)] (R_2 는 메틸티오에틸), D-메티오닌 설폰사이드[Met(O)] (R_2 는 메틸설피닐에틸), D-(S-메틸)시스테인 설폰사이드[Cys(Me)(O)] (R_2 는 메틸 설피닐메틸), D-세린(Ser) (R_2 는 하이드록시메틸), D-트레오닌(Thr) (R_2 는 1-하이드록시에틸) 및 D-호모세린(Hse) (R_2 는 2-하이드록시에틸)로 부터 유도된 잔기. 바람직한 것은 R_2 가 C_1-C_4 1급 또는 2급알킬, 또는 C_1-C_2 하이드록시알킬인 것이다. 이들 두 그룹중 C_1-C_4 1급 또는 2급알킬이 더 바람직하며, 이중에서도 D-알라닌으로 부터 유도된 잔기가 특히 바람직하다.

(C) 3위치

이 위치에 존재하는 아미노산 잔기는 글리신 (Gly)으로 부터 유도된 것이다.

(D) 4위치

이 위치에 존재하는 아미노산 잔기는 P -플루오로치환된 L-페닐알라닌[Phe(F)]으로 부터 유도된 것이다. 이 잔기는 비치환되거나 아미노질소(R_3)에서 치환될 수도 있다. 잔기가 N-치환되는 경우에는 N-메틸, N-에틸, N-n-프로필, N-이소프로필, N-n-부틸, N-이소부틸, N-2급-부틸, N-사이클로프로필메틸, N-알릴이 된다. R_3 가 수소가 아닐 경우, C_1-C_4 1급 또는 2급알킬이 바람직하며 특히 메틸 또는 에틸이 바람직하다.

(E) 5위치

일반식(I)화합물의 C-말단위치에 존재하는 잔기는 구조적으로 그의 아미드($Z=\begin{array}{c} O \\ || \\ C-NHR_6 \end{array}$), 1급 알코

올 또는 상응하는 C_1-C_3 알킬에테르($Z=-CH_2OR_6$), 또는 그의 C_1-C_3 알킬에스테르($Z=\begin{array}{c} O \\ || \\ C-OR_7 \end{array}$)로 유도된 아미노산이다. 펩타이드의 5위치에 존재하는 아미노산 잔기의 편광성은 L-, D- ; 또는 D,L-혼합상태이다. 아미노산 잔기의 편광성은 L-인 것이 바람직하며, 이 잔기는 하기에서 기술하는 바와 같으며 이들 각각은 그의 아미드, 1급 알코올 에테르, 또는 에스테르로 유도된다 : 글리신(Gly)(R_4 는 수소), 알라닌(Ala)(R_4 는 메틸), α -아미노부티르산(Abu) (R_4 는 에틸), 노르발린(NVa) (R_4 는 n-프로필),

발린(Val) (R_4 는 이소프로필), 노르류우신(NIe) (R_4 는 n-부틸), 류우신(Leu) (R_4 는 이소부틸), 이소류우신(Ile) (R_4 는 2급-부틸), α -아미노헵타노산(Ahp) (R_4 는 n-펜틸), 호모류우신(HIe) (R_4 는 이소펜틸), 호모이소류우신(HiI) (R_4 는 2-메틸부틸), 네오펜틸글리신(Npg) (R_4 는 네오펜틸), 페닐글리신(Pgl) (R_4 는 페닐), **P**-하이드록시 페닐글리신 [Pgl(OH)] (R_4 는 **P**-하이드록시페닐), (S-메틸)시스테인 [Cys(Me)] (R_4 는 메틸티오메틸), (S-메틸)시스테인 설펜사이드[Cys(Me)(O)] (R_4 는 메틸설펜피닐메틸), (S-메틸)시스테인 설펜[Cys(Me)(O₂)] (R_4 는 메틸설펜피닐메틸), (S-메틸)시스테인 [Cys(Et)] (R_4 는 에틸 티오메틸), (S-메틸)시스테인 설펜사이드 [Cys(Et)(O)] (R_4 는 에틸설펜피닐메틸), (S-메틸)시스테인설펜 [Cys(Et)(O₂)] (R_4 는 에틸설펜피닐메틸), 메티오닌(Met) (R_4 는 메틸티오메틸), 메티오닌 설펜사이드 [Met(O)] (R_4 는 메틸설펜피닐메틸), 메티오닌설펜 [Met (O₂)] (R_4 는 메틸설펜피닐메틸), 에티오닌(Eth) (R_4 는 에틸티오메틸), 에티오닌 설펜사이드 [Eth(O)] (R_4 는 에틸설펜피닐메틸), 에티오닌설펜 [Eth(O₂)] (R_4 는 에틸 설펜피닐메틸), (O-메틸)세린 [Ser(Me)] (R_4 는 메톡시메틸), (O-메틸)세린 [Ser(Et)] (R_4 는 에톡시메틸), (O-메틸)호모세린 [Hse(Me)] (R_4 는 메톡시메틸), 및 (O-메틸)호모세린 [Hse(Et)] (R_4 는 에톡시메틸).

본 발명 화합물중 바람직한 화합물은 R_4 가 C₁-C₅ 1급 또는 2급알킬인 화합물이고, 이중에서도 R_4 가 C₄ 1급 또는 2급알킬, 특히 이소부틸인 류우신 잔기로 정의되는 화합물이 더 바람직하다.

또 다른 바람직한 화합물은 R_4 가 $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_p-CH_3$ 인 화합물이며, 이중에서도 R_4 가 메틸티오메틸인 메티오닌으로 정의되는 화합물이 더 바람직하다.

이외에도 바람직한 화합물은 R_5 가 수소이고 R_4 가 페닐 또는 **P**-하이드록시페닐인 화합물이다.

이 말단 아미노산 잔기는 비치환되거나 이것의 아미노질소(R_5)에서 치환된다. 치환될 경우, 치환체로는 C₁-C₄ 1급 알킬 그룹이 있으며, 전형적인 치환체로는 N-메틸, N-에틸, N-n-프로필 및 N-n-부틸이 있다. 바람직하게, 아미노 질소는 치환된다. 즉 R_5 가 C₁-C₄ 1급 알킬이다. 그중, 1급알킬이 메틸인 것이 더 바람직하다. 또한, R_5 가 수소가 아닐 경우 R_3 는 수소이어야만 하고, R_3 가 수소가 아닐 경우 R_5 는 수소이어야만 한다.

이외에도, 상술한 바와 같이, 5 위치에 있는 잔기로는 아미드, 1급알코올, 에테르 또는 에스테르가 있다. 이 잔기가 아미드, 알코올 또는 에스테르인 것이 바람직하며, 그중 아미드인 것이 더 바람직하다.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---NHR}_6 \end{array}$$

아미드 중에서도, 잔기가 1급아미드, 즉 Z가 ---C---NHR_6 (여기서 R_6 는 수소이다)인 것이 바람직하다. 아미드가 2급아미드일 경우, R_6 는 C₁-C₃알킬그룹이다. 이 경우, 말단 아미드 그룹은 N-메틸, N-에틸, N-n-프로필 또는 N-이소프로필, 바람직하게는 N-메틸이다.

본 명세서에서는 대부분이 이 분야에서 통상 사용되며 공지된 하기 약자들을 사용한다 :

Abu- α -아미노부티르산	Hse-호모세린
Ahp- α -아미노헵타노산	Hse(Me)-(O-메틸)호모세린
Ala-알라닌	Hse(Et)-(O-에틸)호모세린
Cys-시스테인	Ile-이소류우신
Cys(Et)-(S-에틸)시스테인	Leu-류우신
Cys(Et)(O)-(S-에틸)시스테인 설펜사이드	Met-메티오닌
Cys(Et)(O ₂)-(S-에틸)시스테인 설펜	Met(O)-메티오닌 설펜사이드
Cys(Me)-(S-메틸)시스테인	Met(O ₂)-메티오닌설펜
Cys(Me)(O)-(S-메틸)시스테인 설펜사이드	NIe-노르류우신
Cys(Me)(O ₂)-(S-메틸)시스테인 설펜	Npg-네오펜틸글리신
Eth-에티오닌	NVa-노르발린
Eth(O)-에티오닌 설펜사이드	Pgl-페닐글리신
Eht(O ₂)-에티오닌 설펜	Pgl(OH)- P -하이드록시페닐글리신
Gly-글리신	Phe-페닐알라닌
Gly(Al)-알릴글리신	Phe(F)- P -플루오로페닐알라닌
Gly(Cp)-사이클로프로필메틸글리신	Ser-세린
HiI-호모이소류우신	Ser(Me)-(O-메틸)세린

Hle-호로류우신	Ser (Et)-(O-에틸)세린
Thr-트레오닌	S-Bu-2급-부틸
Tyr-티로신	Boc-t-부틸옥시카보닐
Val-발린	Bzl-벤질
Ac-아세틸	Cbz-벤질옥시카보닐
Al-알릴	DCC-N,N'-디사이클로헥실카보디이미드
Cp-사이클로프로필메틸	HBT-1-하이드록시벤조트리아졸
Me-메틸	DMF-N,N'-디메틸포름아미드
Et-에틸	TFA-트리플루오로아세트산
Ip-이소프로필	THF-테트라하이드로푸란
Pr-n-프로필	DEAE-디에틸아미노에틸
Bu-n-부틸	IBCF-이소부틸 클로로포르메이트
i-Bu-이소부틸	NMM-N-메탈모르폴린
t-Bu-t-부틸	

18-크라운-6-1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로 옥타데칸

전형적인 일반식 (I)의 화합물에는 하기와 같은 것들이 있다 :

H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-(M-Pr) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Nle-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Nle-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Gly-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-(N-IP) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-i-Bu) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-s-Bu) Phe(F)-D-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Ala-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Abu-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Nva-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Val-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Nle-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Leu-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Ile-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Ahp-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Cp) Phe(F)-L-Nle-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Hse(Me)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Hle-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Hse(Me)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al) Phe(F)-L-Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Gly(Al)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Gly(Cp)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Hil-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Met-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Cys(Me)-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Met(O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Cys(Me) (O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Npg-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ser-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Hse(Me)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)-Phe(F)-L-Pgl-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Pgl(OH)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Thr-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met-NH₂

H-L-Tyr-D-Hse-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH₂

(N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)-Cys(Me)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)-Cys(Me) (O)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Cys(Et) NH₂ ; (N-Et)-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)-Nle-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Hse(Me) NH₂ ; (N-Pr)-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)-Cys(Et) (O₂)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Met(O)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Nle-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Eth-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr) Eth(O)-NH₂ ; (N-Me)-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)-Nle-NH₂ ; (N-Me)-L-Tyr-D-Nve-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Hse(Et)-NH₂ ; (N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-D-Ser(Me)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me) Phe(F)-L-Ser(Et) NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me) Phe(F)-D-Leu-NH₂

H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-Pgl-NH₂

H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al) Phe(F)-L-Leu-NH₂

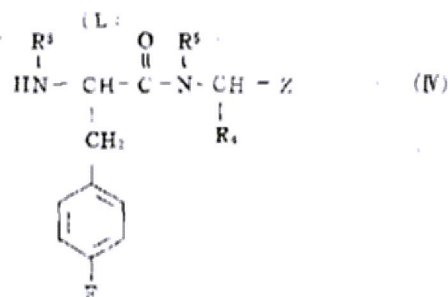
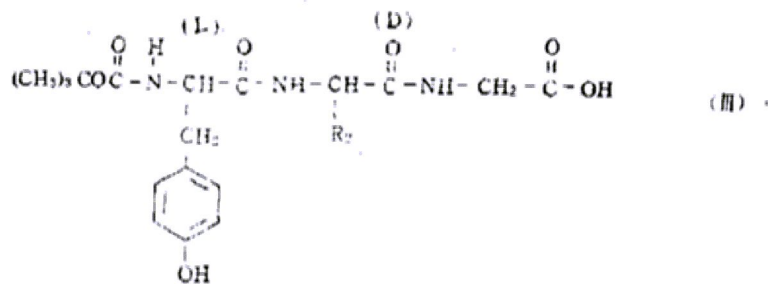
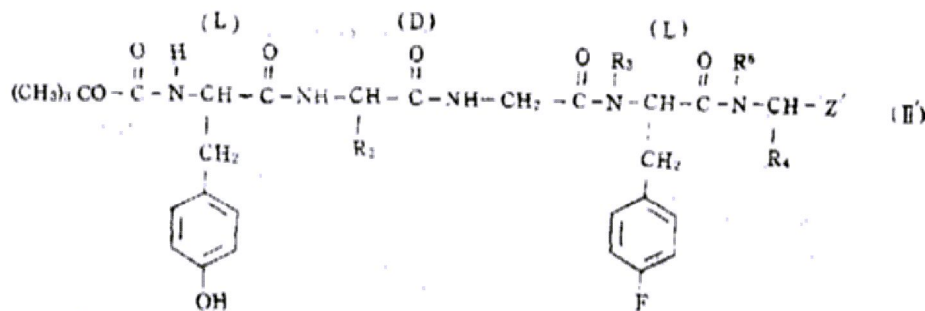
H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Pr) Phe(F)-L-Pgl(OH)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me) Phe(F)-L-Met-NE₂ ; H-

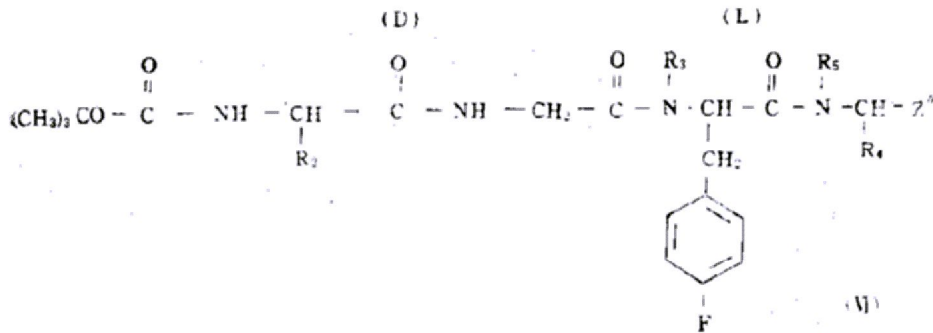
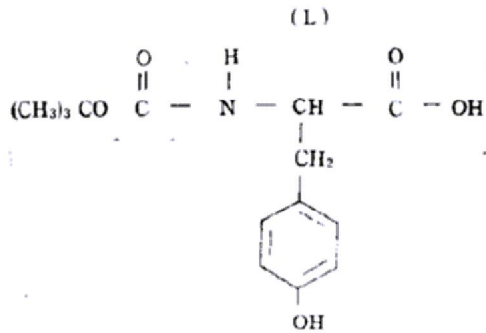
L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met(O₂)-NH₂ ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met-NH(Me) ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH(Me) ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-NH(Me) ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-NH(Et) ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met-NH(Et) ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Nie-NH(Me) ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Pgl-NH(Pr) ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Leu-NH(Me) ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al) Phe(F)-L-Met-NH(Ip) ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me) Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-CH₂OH ; H-
 L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Nva-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-(N-Et) Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-(N-Pr) Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Nie-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Nie-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et) Gly-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Leu-Gly-L-(N-Ip) Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr) Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr) Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-i-Bu) Phe(F)-L-Met-(O₂)-CH₂OH ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu) Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-s-Bu) Phe(F)-D-Met-CH₂OH ;
 H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Ala-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Abu-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Nva-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et)Val-CH₂OH ; H-L-Tyr-
 D-Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Nie-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Leu-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et) Ile-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me) Ahp-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Ala-Gly-L-(N-Cp)Phe(F)-L-Nie-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Hse(Me)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hie-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me)Hse(Me)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Ala-Gly-L-(N-Al)Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Gly(Al)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Gly(Cp)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hil-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Met-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-
 Cys(Me)-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et)Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Met(O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Met-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Cys(Me)(O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Npg-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ser-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hse(Me)-CH₂OH
 ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)-Phe(F)-L-Pgl-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Pgl(OH)-CH₂OH
 ; H-L-Tyr-D-Thr-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Hse-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-CH₂OH ;
 (N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Cys(Me)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)-
 Cys(Me)(O)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me)Cys(Et)-(O₂)-CH₂OH ; (N-Et)-L-Tyr-D-Abu-Gly-
 L-Phe(F)-L-(N-Et)-Nie-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-(M-Et)Phe(F)-L-Hse(Me)-CH₂OH ; (N-Pr)-L-Tyr-D-
 Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Cys(Et)(O)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr)Met(O)-CH₂OH ; H-L-
 Tyr-D-Nie-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Eth-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr)Eth(O₂)-CH₂OH ; (N-
 Me)-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)-Nie-CH₂OH ; (N-Me)-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hse(Et)-
 CH₂OH ; (N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-D-Ser(Me)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-
 L-Ser(Et)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-D-Leu-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-
 L-Pgl-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al)Phe(F)-L-Leu-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Pr)Phe(F)-L-
 Pgl(OH)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(M-Me)Phe(F)-L-Met-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-
 Met(O)-CH₂OH ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-Met-CH₂OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-
 Me)Met-CH₂OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Met-CH₂OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-
 Me)Met-CH₂OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-Met-CH₂OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-
 Me)Nie-CH₂OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Pgl-CH₂OPr ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-
 Pr)Leu-CH₂OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al)Phe(F)-L-Met-CH₂Olp ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-
 L-Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Met-
 OMe ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me)Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-OPr ;
 H-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-Met-Olp ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et)Met-OMe ; H-L-
 Tyr-D-Val-Gly-L-(N-Pr)Phe(F)-L-Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Nie-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu)Met-OEt ; H-L-Tyr-D-
 Nie-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et)Gly-OMe ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-(N-Ip)Phe(F)-L-Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Leu-
 Gly-L-Phe(F)-L-(N-Pr)Met-OPr ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu)Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-
 Phe(F)-D-(N-Pr)Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ile-Ala-L-Phe(F)-
 L-(N-Pr)Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Pr)Met(O₂)-Olp ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-i-
 Bu)Phe(F)-L-Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Bu)Met-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-s-
 Bu)Phe(F)-D-Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Ala-OPr ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-
 (N-Me)Abu-Olp ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-et)Nva-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-
 Et)Val-OMe ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Nie-OMe ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Leu-
 OEt ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Ile-OMe ; H-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me)Ahp-OEt ; H-
 L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Cp)Phe(F)-L-Nie-OPr ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Hse(Me)-Olp ; H-L-
 Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hie-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Me)Hse(Me)-OMe ; H-L-
 Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al)Phe(F)-L-Met-OEt ; H-L-Tyr-D-Gly(Al)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-OEt ; H-L-
 Tyr-D-Gly(Cp)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Hil-OPr ; H-L-Tyr-D-Met-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Met-OMe ; H-L-

Tyr-D-Cys(Me)-Gly-L-Phe(F)-D-(N-Et)Met-OPr ; H-L-Tyr-D-Met(O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Et)Met-Oip ; H-L-Tyr-D-Cys(Me)(O)-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Npg-OMe ; H-L-Tyr-D-Ser-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)shse(Me)-OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)-Phe(F)-L-Pglis-OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-(N-Me)Pglis-(OH)-OEt ; H-L-Tyr-D-Thr-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-sMet-OMe ; H-L-Tyr-D-Hse-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)Met-OMe ; (N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)Cys(Me)-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)-Cys(Me)(O)-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-Phe(F)-D-s(N-Me)Cys(Et)-OMe ; (N-Et)-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Et)Nle-OEt ; H-L-Tyr-D-Val-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-shse(Me)-OMe ; (N-Pr)-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)-Cys(Et)(O)-OMe ; H-L-Tyr-D-Abu-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Pr)Met(O)-OMe ; H-L-Tyr-D-Nle-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)Eth-OEt ; H-L-Tyr-D-Ile-Gly-L-Phe(F)-D-s(N-Pr)Eth(O)-OPr ; (N-Me)-L-Tyr-D-Leu-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Et)Nle-Oip ; (N-Me)-L-Tyr-D-Nva-Gly-L-Phe(F)-L-s(N-Me)Hse(Et)-Oip ; (N-Me)-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-D-sSer(Me)-OPr ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-L-sSer(Et)-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-D-sLeu-OEt ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-sPgl-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Al)Phe(F)-L-sLeu-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Pr)Phe(F)-L-sPgl(OH)-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Me)Phe(F)-L-sMet-OMe ; H-L-Tyr-D-Ala-Gly-L-(N-Et)Phe(F)-L-sMet(O₂)-OMe 등.

일반식(I)의 화합물은 펩티드 합성을 위한 공지된 방법에 의해 제조한다. 일반식(I) 화합물의 합성 도중에, 부분적인 라세미화가 일어날 수 있다. 그러나 라세미화가 일어나더라도 일반식(I) 화합물의 진통 작용을 현저하게 변화시킬 정도는 아니다.

일반식(I)의 화합물은 고상(solid phase)펩티드 합성법 또는 통상적인 액상합성법에 의해 합성할 수 있다. 예를들면, 하기 일반식(III)의 화합물과 하기 일반식(IV)의 화합물을 액상법으로 커플링시키거나 하기 구조식(V)의 화합물과 하기 일반식(VI)의 화합물을 고상법으로 커플링시킨 후, 이렇게 하여 제조한 하기 일반식(II')의 보호된 중간 생성물을 산으로 탈보호시켜 일반식(I)의 화합물 및 이의 제약학적 허용되는 무독한 산부가염을 제조한다.





상기 일반식에서, L, D, R₂, R₃, R₄, R₅, Z 및 Z'는 상술한 바와 같고,

Z''는 수지지지체를 포함하는 Z의 전구체이다.

고상법에서는, 펩티드 사슬을 벤즈히드릴 아민 수지 또는 클로로 메틸화 폴리스티렌수지와 같은 수지지지체를 사용하여 연쇄적으로 형성한다. 이렇게 하여 형성된 생성물을 약 0°C에서 HF를 사용하여 수지로부터 분리해 낸 후, 크로마토그래피하여 정제한다.

어떠한 방법을 사용하거나, 일반식(I)의 화합물 제조에는 한개의 아미노산의 카복실 작용기와 또 다른 아미노산의 아미노작용기와의 반응에 의해 이미드 결합을 생성하는 아미노산이나 펩티드분절(fragment)의 커플링 반응이 포함된다. 이 커플링 반응을 효과적으로 수행하기 위하여, 먼저 반응에 직접 참여하지 않는 모든 반응성 작용기를 적절한 차단그룹을 사용하여 불활성화시키고, 이어서 커플링시키려는 카복실 작용기를 적절하게 활성화시켜 커플링이 수행되도록 하는 것이 바람직하다. 이러한 모든 단계에서는, 목적한 펩티드 생성물을 수득하기 위하여, 반응순서, 반응 조건 및 차단 그룹의 주의깊은 선택이 필요하다.

일반식(I)화합물을 제조하는 데 사용되며, 특별히 선택된 보호그룹 및/또는 활성화 작용기를 갖는 아미노산은 펩티드 분야에서 공지된 방법에 의해 제조한다.

차단 그룹의 선택전 배합이 일반식(I)화합물의 전환성의 각 단계에서 필요하다. 이러한 특정한 배합이 이루어져야 반응이 가장 순조롭게 진행된다.

그외의 배합으로도 일반식(I)화합물의 합성이 가능하지만, 만족스럽지는 못하다. 일반식(I)화합물의 합

성에 사용되는 아미노 차단 그룹으로는 벤질옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐, t-아밀옥시카보닐, **P**-메톡시벤질옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐 및 이소보닐옥시카보닐 등이 있다. 티로실 잔기의 하이드록시-보

호그룹으로는 일반적으로 벤질(Bzl)이 사용되며, 그외에 **P**-니트로벤질(PNB) 및 **P**-메톡시벤질(PMB)등도 사용할 수 있다.

일반식(I)의 화합물을 제조하는데 사용되는 카복실차단그룹으로서 전형적인 에스테르-형성 그룹을 사용할 수 있으며, 그 예로서는 메틸, 에틸, 벤질, **P**-니트로벤질, **P**-메톡시벤질, 2,2,2-트리클로로에틸 등이 있다.

일반식(I)화합물의 제조에 있어서, 적절하게 보호된 N-차단 아미노산이나 펩티드 분절과, 적절하게 보호된 카복시-차단아미노산이나 펩티드 분절과의 커플링 반응은 아미노산이나 펩티드 분절의 유리 카복실기를 커플링 반응에 대해 활성화 시키므로써 이루어진다. 이는 공지된 몇 가지 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 이러한 활성화 방법중의 한가지는 카복실작용 그룹을 혼합무수물로 전환시키는 것이다. 유리카복실작용 그룹은 카본산 염화물과 같은 카본산 유도체 등과 반응시키므로써 활성화된다. 혼합무수물을 생성하기 위하여 사용되는 산염화물의 예로는 에틸 클로로 포르메이트, 페닐클로로포르메이트, 2급-부틸 클로로포르메이트, 이소부틸클로로포르메이트, 피발로일클로라이드 등이 있으며, 그중 이소부틸클로로포르메이트를 사용하는 것이 바람직하다.

커플링 반응을 수행하기 위해서, 카복실 작용 그룹을 활성화시키는 또다른 방법은, 이를 그의 활성에스테르 유도체로 전환시키는 것이다. 이런 활성 에스테르로는 2,4,5-트리클로로페닐에스테르, 펜타클로로

페닐에스테르, 및 **P**-니트로페닐 에스테르 등이 있다. 유용하게 사용되는 또 다른 커플링 방법은 공지된 아지드 커플링 방법이다.

일반식(1)화합물의 제조에 있어서, 바람직한 커플링법은 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC)를 사용하여 유리카복실 작용 그룹을 활성화시켜 커플링 반응을 수행하는 것이다. 이러한 활성화 및 커플링반응은 아미노산 또는 펩티드 분질에 대해 동몰량의 DCC를 사용하여, 동몰량의 1-하이드록시벤조트리아졸(HBT)의 존재하에 수행한다. HBT는 라세미화의 가능성을 포함한 불필요한 부반응을 억제한다.

일반식(1)의 화합물을 제조하기 위해 수행하는 연쇄합성과정중 특정 단계에서 차단 그룹을 선택적으로 제거하여야 한다. 펩티드 합성분야의 전문가들은, 아미노산이나 펩티드 분질상에 존재하는 보호그룹을 하나이상(그러나 전부인 경우는 제외)제거함으로써 생성물의 선택적 분리가 이루어질 수 있는 점을 고려하여, 대표적인 보호 그룹중에서 적절한 그룹을 쉽게 선택할 수 있다. 이러한 방법은 펩티드 분야에 공지되어 있다. 유용한 선택적 제거방법은 하기 문헌에 상세히 기술되어 있다[참조 : Schröder The Peptides, volume I, Academic press, New York, (1965) p72-75의 표].

카복실 보호그룹은 알칼리성 비누화에 의해 제거할 수 있다. 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등과 같은 알칼리 금속 수산화물을 사용한 비교적 강알칼리성 조건하에서 보호된 카복실그룹을 탈 에스테르화시킨다. 비누화의 반응 조건은 이 분야에 공지되어 있다. 많은 카복실 차단 그룹은 또한 촉매적 가수소분해(예, 탄소상 팔라듐촉매 존재하에서의 가수소분해)에 의해 제거할 수 있다. 또한, 카복실 차단

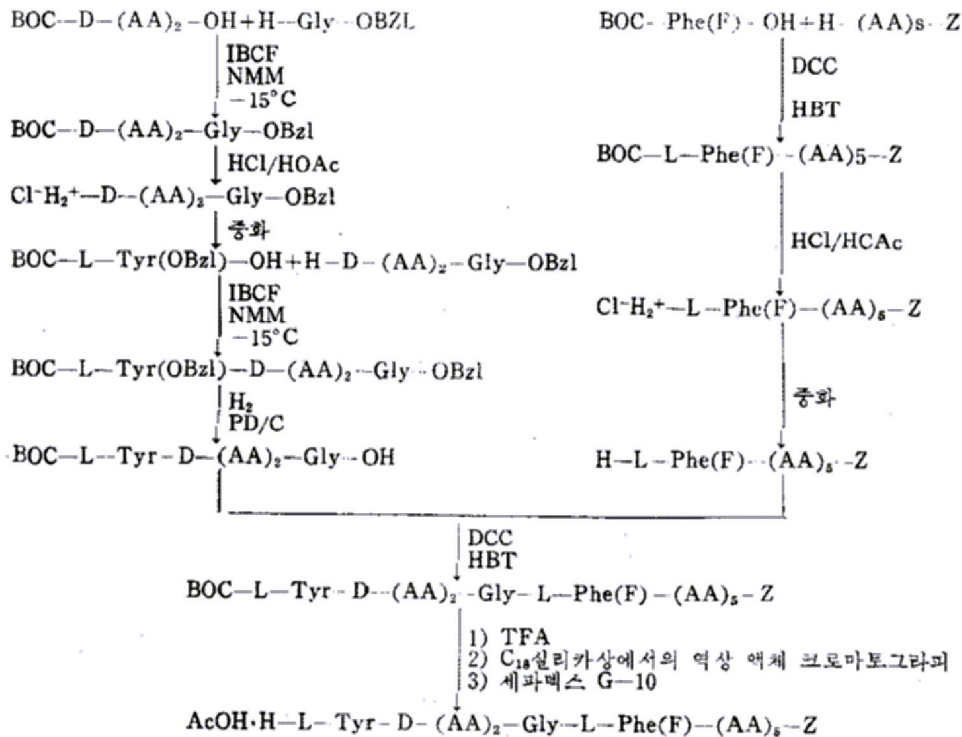
그룹이 **P**-니트로벤질 또는 2,2,2-트리클로로에틸일 경우, 아연 및 염산의 존재하에 환원시켜 제거할 수도 있다.

많은 아미노차단그룹은, 보호된 아미노산이나 펩티드를 포름산, 트리플루오로아세트산(TFA), **P**-톨루엔설폰산(TSA), 벤젠설폰산(BSA), 나프탈렌설폰산 등과 같은 산으로 처리하여 각각의 산부가염을 생성시킴으로써 제거된다. 그외의 차단그룹, 예를들어 벤질옥시카보닐은 차단된 아미노산이나 펩티드를 HBr 및 아세트산의 혼합물로 처리하여 상응하는 브롬산 부가염을 생성시킴으로써 제거할 수 있다. 차단그룹의 제거에 사용되는 방법 또는 시약은 특정 탈차단 반응에 사용되는 물질의 화학적 또는 물리적 특성에 따라 달라진다. 이 반응에 생성된 산부가염은 DEAE세파덱스 A 25, 앰버리스트 A 27 등과 같은 적절한 이온교환수지로 처리하여 제약학상 더 허용되는 형태로 전환시킬 수 있다.

하이드록시-보호그룹은 제조과정을 통해 펩티드상에 보유시키다가 아미노차단 그룹의 제거와 함께 최종 합성 단계 도중에 제거할 수 있다. 그러나 카복실차단 그룹의 제거 조건에 따라, 일찌기 예비 단계에서 제거할 수도 있다. 카복실 그룹을 알칼리성 비누화에 의해 제거할 경우, 하이드록시-보호그룹은 보유되나, 카복실 보호그룹을 촉매적 가수소분해에 의해 제거할 경우에는 하이드록시-보호그룹도 제거된다. 후자의 경우, 일반식(1)화합물의 제조를 유리 하이드록실 그룹을 함유하는 티로실 잔기 존재하에 수행하기 때문에 큰 문제점이 없다.

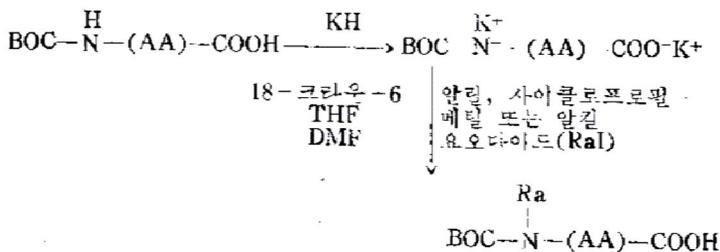
전통적인 액상 합성법 중에서 일반식(1)의 화합물을 제조하는 바람직한 방법은 각각 제조된 N-말단 트리펩티드와 C-말단펩티드를 커플링시킨 후, 남아있는 차단부위를 탈차단시키는 것이다. N-말단트리펩티드와 반응하는 C-말단 디펩티드는 아미드, 알코올, 에테르 또는 에스테르 부위를 함유하도록 제조될 수 있다. 또한, 전구물질이 원하는 C-말단부위인 그룹을 함유할 수도 있다. 일반식(1)의 펜타펩티드를 제조하는 일반적인 방법을 하기 반응식으로 나타낼 수 있다. 하기 반응식에서, Z는 최종형태이건 전구물질이건 간에, C-말단 부위를 나타내며, AA는 아미노산 잔기를 나타내며 AA에 붙은 숫자는 최종 펩티드 생성물에

서의 아미노산의 위치를 나타낸다.



상기 반응식은 일반식(1) 화합물을 제조하는 한가지 방법만을 나타낸 것이며, 그외의 다른 방법도 가능하다. 사용할 수 있는 다른 액상합성 방법으로는 C-말단 아미노산 부위부터 시작하여 단계적이고 연속적으로 아미노산을 부가시켜 펩티드 사슬을 형성하는 방법 등이 있다. 상술한 바와 같은 반응기술은 여기뿐만 아니라 다른 예비과정에도 사용된다.

일반식(1)의 화합물중 어떤 화합물은 R_1 , R_3 및 R_5 중 하나 이상이 알킬, 알릴 또는 사이클로 프로필메틸이다. 이러한 경우에는 적절한 N-치환된 아미노산을 예비단계에서 사용한다. N-일치환된 아미노산류는 출발물질로서는 N-보호된 아미노산을 사용하여 하기 반응식에서와 같이 제조할 수 있다.



상기 반응식에서 나타낸 바와 같이, 아미노산을 먼저 적절한 크라운 에테르 존재하에 수소화칼륨으로 처리하여 2가 음이온을 생성시킨다. 그런 후, 이 중간체를 적절한 알릴, 사이클로프로필메틸 또는 알킬요오다이드로 처리하여 목적인 N-치환아미노산을 수득한다.

α -탄소에서의 라세미화가 상기 알킬화반응에서 사용한 바와 같은 강알칼리성 조건하에서 일어날 수 있다는 사실은 펩티드 합성분야의 전문가라면 쉽게 알 수 있을 것이다. 라세미화의 정도는 포함된 아미노산에 따라 결정되며, 과량의 알킬화제를 사용하고 반응시간을 가능한한 단축시키므로써 라세미화를 최소로 일어나게 할 수 있다. 또한, 라세미화가 과도하게 일어나더라도, 생성물을 적절한 키랄아민염(예, d(+) α -페닐에틸아민염)으로 재결정화하여 정제할 수 있다.

일반식(1)의 펩티드의 C-말단부위는 그의 1급이나 2급 아마이드, 에스테르, 알코올 또는 에테르로 유도된다. 일반식(1)의 아마이드 펩타이드에 있어서, 아마이드는 비치환되거나 N-일치환된 상태이다. 아마이드로의 유도는, 아미노산의 카복실 그룹을 1-하이드록시 벤조트리아졸(HBT)의 존재하에 N,N'-디사이클로 헥실카보디이미드(DCC)로 활성화시켜 HBT에스테르를 제조하므로써 이루어진다. 일반식(1)의 펩타이드 제조에 있어서, 에스테르 무수 암모니아나 적절한 1급 아민과 반응시켜 비치환되거나 N-일치환된아미드를 생성한다. 일반식(1)의 펩타이드를 제조하기에 적합한 1급 아민으로는 메틸아민, 에틸아민, n-프로필아민 및 이소프로필아민 등이 있다.

C-말단에스테르는 이 분야에서 공지되어 있는 기술에 의해 상응하는 산으로부터 제조할 수 있다. 1급 알코올로의 유도는 C-말단아미노산이나 펩티드의 메틸에스테르를 제조하므로써 이루어지며, 이 에스테르를 나트륨 보로하이드라이드 및 염화리튬으로 환원시켜 상응하는 1급 알코올 유도체를 수득한다.

에테르는 공지된 여러가지 방법에 의해 제조할 수 있다. 그중 하나는 상응하는 알코올을 수성 수산화나트륨 매질내에서 알킬 브로마이드로 처리하는 것인데, 이때의 알킬그룹은 에테르생성물의 알킬 부분에

상응한다.

일반식(1)의 화합물은 유용한 약제로서 진통작용 및 신경안정작용을 나타내며, 특히 포유류 및 인체에 비경구 또는 투여하여 통증의 경감 및 정서 장애완화에 유용하다.

일반식(1)의 화합물은 단독으로 또는 제약학적 허용되는 담체와 함께 투여할 수 있으며, 그 비율은 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 투여 방법 및 표준약제 제조방법에 따라 결정된다.

바람직한 조성물은 비경구투여, 즉 근육주사, 피하주사 또는 정맥주사에 적절한 조성물이다. 여기에는 살균 주사액 또는 현탁액, 및 살균주사용 데포 또는 서방출형 제제가 포함된다. 살균주사액은 등장성 식염수나 등장성 덱스트로오스로 제조하는 것이 특히 바람직하다. 살균주사용 조성물은 제조하여 그 자체로 저장하거나, 성분의 살균성을 유지시키는 바이알 또는 앰플같은 용기에 공지량의 무균성분을 넣어 둔 후, 사용직전에 물과 같은 살균 매질을 첨가하여 제조할 수도 있다. 또한 공지량의 살균 성분예, 살균매질의 첨가후 등장용액 또는 현탁액이 되도록, 충분한 양의 살균 덱스트로스 또는 염화나트륨을 함유시킬 수도 있다.

바람직한 조성물에는 또한 경구 투여에 적절한 조성물도 있다. 이들은 캡슐제, 정제등과 같이 각각 정해진 양의 유효성분을 함유하는 단위제형으로 제조할 수 있다. 또한 이들은 분말이나 과립제, 수성 또는 비수수성 매질중의 액제 또는 현탁제, 또는 유제형태로 제조할 수 있다.

정제는 하나 이상의 보조성분과 함께 압축하여 제조할 수 있다. 분말 또는 과립과 같은 자유-유동형태의 활성성분을 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 계면활성제, 완충액, 향미제, 농조화제, 방부제, 분산제등과 같은 하나 이상의 다른 성분과 혼합하여 타정한다.

일반식(1)화합물의 가장 적절한 실제 용량은 의사가 결정한다. 선택하는 용량은 투여방법, 투여화합물, 환자의 상태 및 치료방법에 따라 다르나, 일반적으로 근육주사 또는 피하 주사시 '환자 체중 kg당 약 10 μ g 내지 2mg, 바람직하게는 약 100 μ g 내지 약 500 μ g정도이며, 정맥주사의 경우에는 환자의 체중 kg당 약 1 μ g 내지 약 200 μ g, 바람직하게는 약 3 μ g 내지 약 50 μ g정도이다. 경구투여시 용량범위는 일반적으로 환자의 체중 kg당 약 1mg 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 50mg 내지 약 200mg, 더 바람직하게는 약 50mg 내지 약 100mg 정도이다.

하기 실시예는 일반식(1)화합물의 제조 및 활성을 상세히 설명하기 위한 것이며, 이로써 본 발명의 영역을 제한하는 것은 아니다. 이들 실시예에서 사용되는 약자들은 상기에서 정의한 것이다.

[실시예 1]

L-티로실-D-알라닐-글리실-L-p-플루오로페닐알라닐-L-(N ^{α} -메틸)메티오닌아미드, 아세테이트염의 제조

A. L-티로실-D-알라닐-글리실-D,L-p-플루오로페닐알라닐-L-(N ^{α} -메틸)메티오닐 벤즈하이드릴아민 수지의 트리플루오로아세트산염, 펩티드 수지를 베크만 990 펩티드 합성기 내에서 4g의 벤즈하이드릴아민 수지(Beckman, 0.47밀리몰-N/g)를 사용하여 자동 고상합성법으로 합성한다. 이 수지를 메틸렌 클로라이드에 녹인 4% 디이소프로필에틸아민(DIEA)으로 중화시킨 후, 이를 메틸렌 클로라이드 내에서 BOC-(N-Me)Met-OH 및 DCC와 커플링시켜서 BOC-(M-Me)-Met-치환수지를 수득한다. BOC-D,L-(p-F)PheOH, BOC-Gly-OH, BOC-D-Ala-OH, 및 BOC-Tyr-OH를 "과정 1"에 따라 커플링시킨 후 동일 아미노산을 "과정 2"에 따라 재커플링시킨다. 이렇게하여 생성된 BOC-펩타펩티드 수지를 과정 1의 단계 1-8에 따라 탈보호시켜, 4.98g의 표제 화합물을 수득한다. 과정 1 및 2에서의 세척은 수지 g당 8ml로 수행한다.

과정 1

1. CH₂Cl₂로 3회 세척
2. TFA : Et₃SiH : CH₂Cl₂(30 : 5 : 65의 용적비)
3. 단계 2를 30분간 처리
4. CH₂Cl₂로 2회 세척
5. 메탄올 : CH₂Cl₂(1 : 1)로 세척
6. 메탄올로 2회 세척
7. 메탄올 : CH₂Cl₂ (1 : 1)로 세척
8. CH₂Cl₂로 2회 세척
9. 매회 CH₂Cl₂에 녹인 4% DIEA로 2분씩 4회 처리
10. 단계 4내지 8을 반복 실시
11. CH₂Cl₂에 녹인 2.5당량의 목적한 아미노산 유도체와 CH₂Cl₂에 녹인 1.25당량의 DCC로 120분간 처리
12. CH₂Cl₂로 4회 세척
13. 단계 5 내지 7을 반복 실시
14. CH₂Cl₂로 3회 세척

과정 2

1. 매회 CH_2Cl_2 에 녹인 4% DIEA로 2분씩 4회 처리
2. CH_2Cl_2 로 2회 세척
3. 메탄올 : CH_2Cl_2 (1 : 1)로 세척
4. 메탄올로 2회 세척
5. 메탄올 : CH_2Cl_2 (1 : 1)로 세척
6. CH_2Cl_2 로 2회 세척
7. DMF : CH_2Cl_2 (1 : 1)로 3회 세척
8. DMF : CH_2Cl_2 (1 : 1)에 녹인 2.5당량의 목적인 아미노산 유도체와 CH_2Cl_2 에 녹인 1.25당량의 DCC로 120분간 처리
9. DMF : CH_2Cl_2 (1 : 1)로 4회 세척
10. 단계 4 내지 6을 반복 실시

B. L-티로실-D-알라닐-글리실-D,L-p-플루오로페닐알라닐-L-(N^α-메틸) 메티오닌 아미드의 하이드로겐 플루오라이드 염

A에서 제조한 펩티드 수지를 진공하의 0℃에서, 아니솔(제거제)의 존재하에 액성무수 HF와 60분간 반응시킨다. 휘발성 성분을 진공하의 반응에서 제거하고, 펩티드-수지를 에테르로 연마한 후, 여과하여 잔류 HF 및 아니솔을 제거한다. 펩티드를 10% 아세트산으로 연마하여 수지로 부터 추출한다. 이 10%아세트산 추출물을 동결건조시켜 745mg의 조표제생성물을 수득한다.

C. 크로마토그래피로 정제하여 최종생성물 수득.

펩티드 디아스테레오머의 조혼합물을, 저압하에 0.1N암모늄 아세테이트에 녹인 26% 아세토니트릴을 사용하여 역상(C₁₈)실리카겔컬럼(5×72cm)상에서 크로마토그래피한다. 2000ml의 용출물을 수집한 후 1.5분 간격으로 각각 17.0ml의 획분을 모은다. 36-65획분을 모아 동결건조시켜 최종생성물을 얻고, 78-110획분을 모아 동결건조시켜 상응하는 D-p-플루오로페닐알라닐 화합물을 수득한다. 이 두 생성물을, 0.2N아세트산을 사용한 세파덱스 G-10컬럼(2.5×100cm)상에서 각각 크로마토그래피하여 암모늄 아세테이트를 제거한다. 획분을 동결건조시켜 백색 무정형 고체인 펩티드를 수득한다.

(1) L-p-플루오로페닐알라닐 화합물 (253.8mg) ;

$$[\alpha]_D^{25} +14.4(C=0.5, 1N HCl).$$

$$[\alpha]_{365}^{25} +57.8(C=0.5, 1N HCl).$$

C₃₁H₄₃FN₆O₈S (678.876)의 분석치 :

계산치 : C54.85 ; H6.39 ; N12.38 ; F2.80

실측치 : C55.05 ; H6.17 ; N12.62 ; F3.07.

아미노산 분석 :

Gly	Ala	Tyr	NH ₃	Ph(F)	펩티드 %
(1) 0.99	1.00	1.00	0.98	1.03	97.1
(2) 1.01	1.00	1.00	1.00	1.05	96.8

(2) D-p-플루오로페닐알라닐 화합물(223.1mg) :

$$[\alpha]_D^{25} +5.14(C=0.5, HCl).$$

C₃₁H₄₃FN₆O₈S (678.876)분석치 :

계산치 : C54.85 ; H6.39 ; N12.38 ; F2.80.

실측치 : C54.62 ; H6.58 ; N12.59 ; F2.49.

아미노산 분석 :

Gly	Ala	Tyr	NH ₃	Ph(F)	펩티드 %
(1) 1.00	1.00	1.01	0.99	1.04	95.2
(2) 0.99	1.00	1.00	1.00	1.03	96.4

[실시에 2]

L-티로실-D-알라닐-글리실-L-p-플루오로-페닐알라닐-L-p-메톡시페닐-글리신아미드, 아세테이트 염의 제법

A. BOC-L-p-메톡시페닐글리신 아미드

50ml의 테트라하이드로푸란(THF)에 5.03g(17.9밀리몰)의 BOC-P-메톡시페닐 글리신을 첨가한다. 이 혼합물을 아세톤-얼음욕(bath)내에서 -9℃로 냉각시킨 다음, 1.99ml (17.9밀리몰)의 N-메틸모르폴린과 2.34ml(17.9밀리몰)의 이소부틸클로로포르메이트를 첨가한 다음, 2.5분간 교반한다. 냉각된 반응 혼합물에 암모니아를 1시간 동안 첨가한 후, 증류수(80ml)를 가하고 80ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 이 에틸아세테이트 추출물을 1N 중탄산칼륨, 1N 염산, 및 물로 연속 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘 존재하에 건조시키고 여과한 후, 증발시켜 4.77g의 백색 고체를 수득한 다음, 이를 에틸아세테이트 및 석유 에테르의 혼합물로 재결정화하여 3.32g (49%)을 수득한다.

B. L-p-메톡시페닐글리신 아미드, 하이드로클로라이드 염.

A에서 제조한 생성물 32g(12.0밀리몰)을 6.0ml의 방초산에 녹인 용액에 4.7ml의 트리에틸 실란과 4.7ml의 아니솔을 첨가한 다음, 47ml (3당량)의 0.77 HCl/아세트산 용액을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 35분간 교반한 후, 에테르 600ml를 첨가하여 생성된 백색 침전물을 얻은 다음, 이 혼합물을 여과하여서 모은 침전물을 에테르로 세척하여 2.53g(66%)의 표제 화합물을 수득한다.

C. N^α-t-부틸옥시카보닐-D,L-p-플루오로페닐 알라닐-L-p-메톡시페닐 글리신 아미드.

B에서 제조한 생성물(0.65g : 3밀리몰)을 8.0ml의 냉각한(0℃) DMF에 현탁시켜 만든 현탁액에 DIEA(0.52ml, 3밀리몰)을 가한 다음, BOC-D,L-(p-F)Phe-OH (0.85g, 3밀리몰)을 DMF (8.0ml)에 녹인 용액을 첨가하고 HBT (0.81g, 6밀리몰)를 첨가한 후, DCC(0.62g, 3밀리몰)를 DMF (4ml)에 녹인 용액을 첨가한다. 이렇게 하여 생성된 혼합물을 0℃에서 CaSO₄건조튜브내에서 1.5시간 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 여과하여 디사이클로헥실우레아(DCU)를 제거한 다음, 여과액을 진공중에서 증발시켜 황색잔류물을 수득한다. 이 잔류물을 에틸아세테이트(300ml) 및 물(200ml)로 분배하고 층을 분리시킨다. 에틸 아세테이트층을 pH10의 완충용액(300ml씩 3회), 0.1N HCl (300ml씩 3회) 및 물(300ml)로 세척한다. 이 에틸아세테이트를 황산마그네슘 존재하에 건조시키고 여과한 후, 용매를 진공하에서 제거하여 1.44g (100%)의 표제화합물을 수득한다. 이 물질을 박층 크로마토그래피(TLC)로 확인해 본 결과 DCU가 함유되어 있음을 알았다.

D. D,L-p-플루오로페닐알라닐-L-p-메톡시 페닐글리신아미드.

C에서 제조한 화합물을 아세트산(4ml)에 녹인 용액에, 아니솔(1ml), 트리에틸실란(1.0ml) 및 1.54N HCl을 아세트산에 녹인 용액(10ml)을 첨가한다. 이 용액을 CaSO₄건조튜브내의 실온에서 30분간 교반한 후 에테르(600ml)로 희석한다. 이렇게 하여 생성된 침전물을 여과하고 매회 25ml의 에테르로 2회 세척한 후, 진공하의 35℃에서 건조시켜 1.10g(96%)의 표제 화합물을 수득한다. TLC분석결과, 이 화합물이 숙수한 것으로 확인되었다.

E. L-티로실-D-알라닐-글리실-D,L-p-플루오로페닐알라닐-L-p-메톡시페닐글리신아미드, 트리플루오로아세테이트염.

D에서 제조한 생성물(1.10g : 2.89밀리몰)을 9ml의 냉각한(0℃) DMF에 현탁시켜 만든 현탁액에, 21ml의 DMF에 현탁시킨 BOC-L-Tyr-D-Ala-Gly-OH, 디-사이클로헥실아민염(1.70g, 2.88밀리몰)을 첨가한 다음, 교반한 혼합물에 HBT(770mg, 5.76밀리몰), 및 DCC (594mg, 2.88밀리몰)을 2.5ml의 DMF에 녹인 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1.25시간 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 여과하여 DCU를 제거한 후, 여과액을 진공하에서 농축시켜 황색잔류물을 수득한다. 이 잔류물에 아니솔(6.0ml), 트리에틸실란(6.0ml) 및 트리플루오로아세트산(60ml)를 첨가한다. 이렇게 하여 만든 용액을 실온에서 CaSO₄ 건조튜브내에서 0.5시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득한다. 이 황색오일에 에테르(1.5ℓ)를 첨가하여 형성된 침전물을 여과하여 모은 후, 진공중에서 건조시켜 2.01g(93%)의 조표제화합물을 수득한다.

F. 크로마토그래피로 정제하여 최종생성물을 수득.

E에서 수득한 생성물을 실시예 1의 C에서 기술한 방법으로 처리하여 두개의 디아스테레오머를 분리한 후 763mg의 표제화합물을 수득한다.

$$[\alpha]_D^{25} +67.06^\circ \text{ (C=0.375, 75\% 1N HCl : 25\% DMF).}$$

$$[\alpha]_{365}^{25} +263.88^\circ \text{ (C=0.375, 75\% 1N HCl : 25\% DMF).}$$

C₃₄H₄₁FN₆O₉ (696.738)의 분석치 :

계산치 : C58.61 ; H5.93 ; N12.06 ; F2.73

실측치 : C58.90 ; H6.03 ; N12.34 ; F2.53

아미노산 분석 : Gly, 1.00 ; Ala, 1.00 ; Tyr, 0.99 ; Pgl(MeO), 1.04 ; Phe(F), 0.89 ; NH₃, 0.99 ; 펩티드 %, 90.

[실시예 3]

L-티로실-D-알라닐-글리실-L-p-플루오로페닐알라닐-L-페닐글리신아미드, 아세테이트 염 및 L-티로실-D-알라닐-글리실-L-p-플루오로 페닐알라닐-D-페닐 글리신아미드, 아세테이트염의 제조

이들 생성물은 실시예 2의 방법에 따라 제조되며, 하기와 같은 특징을 나타낸다.

(1) L-페닐글리신아미드 화합물(1.043g) :

$$[\alpha]_D^{25} +90.72^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$$[\alpha]_{365}^{25} +333.33^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$C_{33}H_{39}FN_6O_8$ (666.712)의 분석치 :

계산치 : C59.45 , H5.90 , N12.51 , F2.85

실측치 : C59.25 , H6.09 , N12.43 , F3.08

아미노산 분석 : Gly, 1.01 ; Ala, 1.00 ; Tyr, 1.00 ; Pgl, 0.99 ; Phe(F), 0.98 ; NH_3 , 1.01 ; 펩티드 %, 90.

(2) D-페닐글리신아미드 화합물(626mg) :

$$[\alpha]_D^{25} +17.50^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$$[\alpha]_{365}^{25} +79.76^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$C_{33}H_{39}FN_6O_8$ (666.712)의 분석치 :

계산치 : C59.45 ; H5.90 ; N12.61 ; F2.85

실측치 : C59.46 ; H5.88 ; N12.35 ; F2.68.

아미노산 분석 : Gly, 0.99 ; Ala, 1.00 ; Tyr, 0.96 ; Pgl, 1.02 ; Phe(F), 1.00 ; NH_3 , 1.05 ; 펩티드 %, 88.

[실시예 4]

L-티로실-D-트레오닐-글리실-L-p-플루오로-페닐알라닐-L-(N^α-메틸)메티오닌아미드, 아세테이트염의 제조
이 생성물은 실시예 1의 방법으로 제조하여 다음의 특성을 갖는다.

수득량 : 216mg

$$[\alpha]_D^{25} +14.99^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$$[\alpha]_{365}^{25} +51.28^\circ \text{ (C=0.5, 1N HCl)}.$$

$C_{32}H_{45}FN_6O_9S$ (708.813)의 분석치 :

계산치 : C54.23 ; H6.40 ; N11.86 ; F2.86

실측치 : C54.47 ; H6.28 ; N11.91 ; F2.51

아미노산 분석 : Thr, 0.98 ; Gly, 1.00 ; Tyr, 1.03 ; Phe(F), 0.96 ; NH_3 , 1.27 ; 펩티드 %, 86

일반식(I)화합물의 진통작용은 쥐의 열판 시험에 의해 측정한다. 이 시험에서, 쥐로 밀면이 522℃ 로 유지되는 열판표면으로 된수직 아크릴실린더 내부에 놓는다. 적절한 당체에 용해 또는 현탁시킨 미리 결정된 양의 시험화합물을 쥐에게 경구 또는 피하주사로 투여하고, 투여 15분후 쥐를 열판 표면위에 놓는다. 쥐가 열판표면에서 점프할 때까지의 잠복기를 초로 측정한다. 진통작용을 나타내는 약제는 당체만을 투여한 대조용 쥐와 비교하여 볼때 잠복기를 증가시킨다. 이러한 증가는 운동실조 또는 불능을 나타내지 않는 용량범위내에서 일어나야만 한다. 이 시험에서 얻은 ED₅₀결과를 하기표에 기록하였다.

[표 1]

진통작용, 열판시험

화합물	ED ₅₀ , mg/kg, 피하투여
실시예 1	0.023
실시예 2	1.04
실시예 3	

L-Pgl	0.063
D-Pgl	0.103
실시예 4	0.088

일반식(I)화합물의 진통작용을 평가하기 위해 사용한 또 다른 시험은 쥐의 비틀림 시험이다. 이 시험에서는, 방새도록 절식시킨 Cox표준계통 알비노 수컷 쥐(중량 20 내지 22g)를 사용한다. 55mg/kg의 아세트산(0.55%)을 복강내 투여하면 복부근육의 수축, 뒷다리 뻗침 및 몸통의 회전이 야기된다. 각 처리그룹은 5마리의 쥐를 사용한다. 처리그룹의 비틀림 총수를 아세트산 투여 5분후에 10분간 측정한다. 대조그룹은 이 측정기간동안 200 내지 350번의 비틀림 총횟수를 갖는다. 아세트산을 복강내 투여하기 30분, 90 및 180분전에 시험 화합물 100mg/kg을 경구투여하고, 아세트산투여 30분전에 피하투여한다. 하기표에 이 시험으로 얻어진 ED₅₀치를 기록한다.

[표 2]

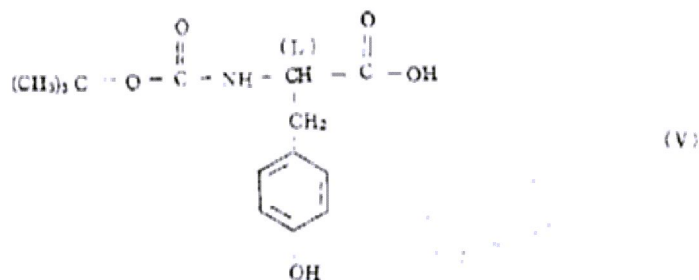
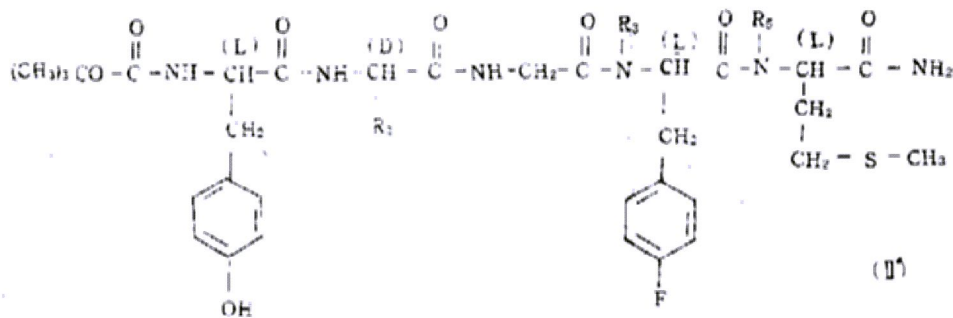
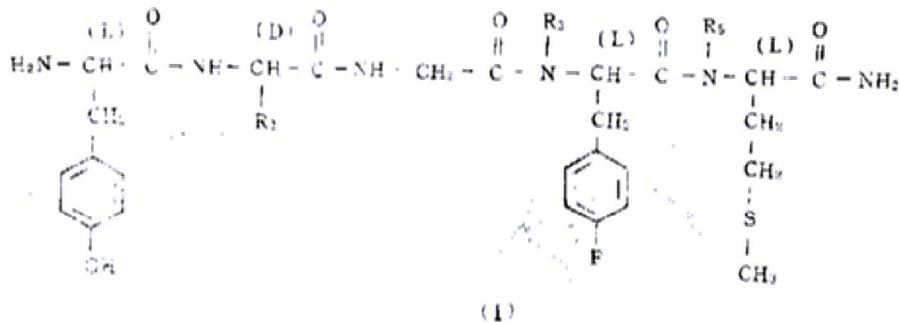
진통작용, 쥐의 비틀림 시험

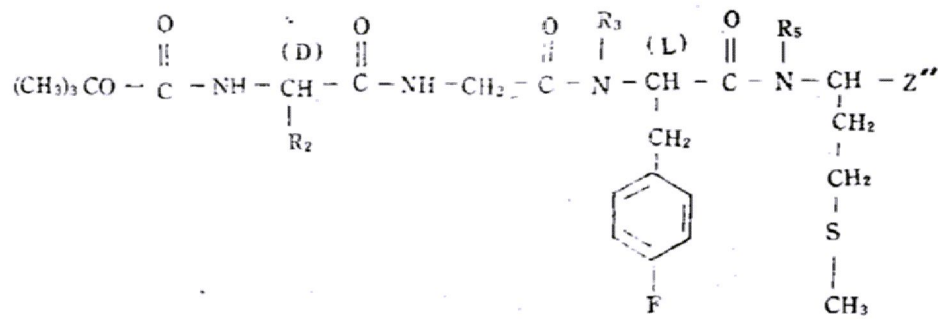
화합물	ED ₅₀ , mg/kg 피하	ED ₅₀ , mg/kg 경구
실시예 2	3.7	-
실시예 3	0.25	-
(D-Pgl) ⁵		-
실시예 3	0.53	73
(L-Pgl) ⁵		(15분간 230)

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 구조식(V)의 화합물과 하기 일반식(VI)의 화합물을 고상합성법으로 커플링시킨 다음, 제조된 하기 일반식(II')의 보호된 중간생성물을 산으로 탈보호시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 제약학상 허용되는 무-독성 산부 가염을 제조하는 방법.





상기 일반식에서,

L 및 D는 편광성을 나타내며 :

R₂는 C₁-C₄알킬 또는 C₁₋₂하이드록시알킬이고 :

R₃는 수소 또는 C₁-C₄알킬이고 :

R₅는 수소 또는 C₁-C₄알킬알킬이고 :

Z''는 수지 지지체이다.

(VI)