

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 273/00 A61K 31/395	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2001년 12월 28일 10-0309091 2001년 09월 04일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1995-0703498 1995년 08월 19일 1995년 08월 19일 PCT/JP1994/00252 1994년 02월 18일 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 미국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사 이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
	특 1996-0701030 1996년 02월 24일 WO 1994/19334 1994년 09월 01일	
(30) 우선권 주장	93-29498 1993년 02월 19일 일본 (JP) 93-29505 1993년 02월 19일 일본 (JP)	
(73) 특허권자	메이지 세이카 가부시카가이샤 이치로 기타사토 일본국 도쿄도 츄오쿠 교바시 2쵸메 4반 16고	
(72) 발명자	오오야마마코토 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 오히시마키 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 오카다유미코 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 코야마마사오 일본국카나가와켄요코하마시코호쿠쿠모루카쵸760반지메이지세이카가부시카가 이샤약품종합연구소내 수미신지로 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 무라이야수시 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 타카기마사우키  일본국카나가와켄요코하마시코호쿠쿠모루카쵸760반지메이지세이카가부시카가 이샤약품종합연구소내 오카다타다아키 일본국카나가와켄요코하마시코호쿠쿠모루카쵸760반지메이지세이카가부시카가 이샤약품종합연구소내 사카나카오사무 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 요네타토시오 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 이이누마카츠히루 일본국카나가와켄오다와라시카야마788메이지세이카가부시카가이샤약품기술연 구소내 시바하라세이지 일본국카나가와켄요코하마시코호쿠쿠모루카쵸760반지메이지세이카가부시카가 이샤약품종합연구소내 이훈	
(74) 대리인	이훈	

심사관 : 이태영

(54) 환상 테프시펩티드 PF 1022의 유도체

명세서

[발명의 명칭]

환상 테프시펩티드 PF 1022의 유도체

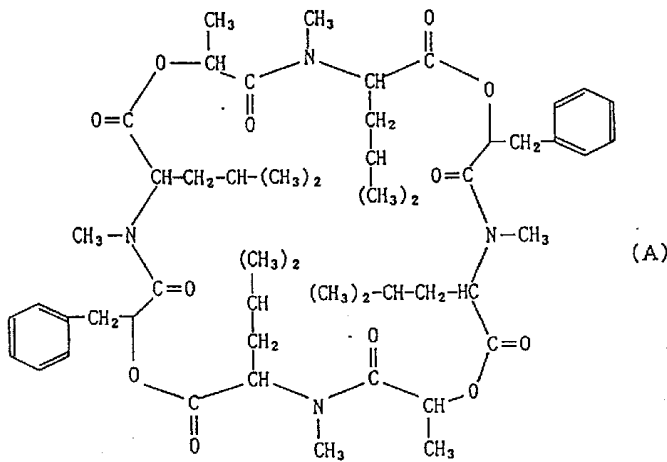
[발명의 상세한 설명]

[기술분야]

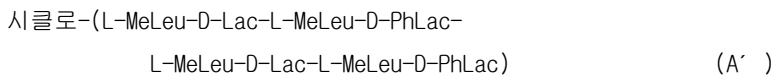
본 발명은 구충작용을 나타내는 환상 테프시펩티드 PF 1022로 통칭하는 환상-테라테프시펩티드 기본구조를 갖고 우수한 구충 활성을 갖는 신규한 유도체와 유도체를 함유하는 구충제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규한 PF 1022 유도체는 동물에 기생하는 기생충을 구제하는 우수한 구충활성을 나타내므로 구충제로서 유용하다.

[기술배경]

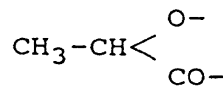
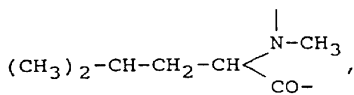
PF 1022 물질은 가금회충에 대한 구충성 화합물을 연구한 결과 알게된 환상 테프시펩티드이다[일본특허 공개공보번호 헤이 3-35796, 유럽특허출원 공개번호 0382173A2 명세서, J.Antiviotics, 45권, 692(1992) 참조]. 또한 PF 1022 물질은 아고노마이세마이세탈스(Agonomycetales)에 속하는 사상균(부다페스트조약의 규정하의 기탁번호 FERM BP-2671로서, 즈쿠바-시에 소재하는 공업기술원 생명공학공업기술연구소에 기탁)의 배양으로 생산된 발효 생성물이고, 다음식(A)으로 표시되는 환상테프시펩티드이다:



PF 1022물질은 L-N-매탈류신 $[(CH_3)_2-CH-CH_2-(NHCH_3)COOH]$ , D-락트산 $[CH_3-CH(OH)COOH]$ 과 D-페닐락트산 $[C_6H_5-CH_2-CH(OH)COOH]$ 로부터 에스테르-결합 및 아마이드-결합을 거쳐서 구성되는 테프시펩티드이고 이는 다음식(A')로 표시될 수 있다:

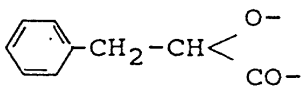


(상기식에서 MeLeu는 다음식;



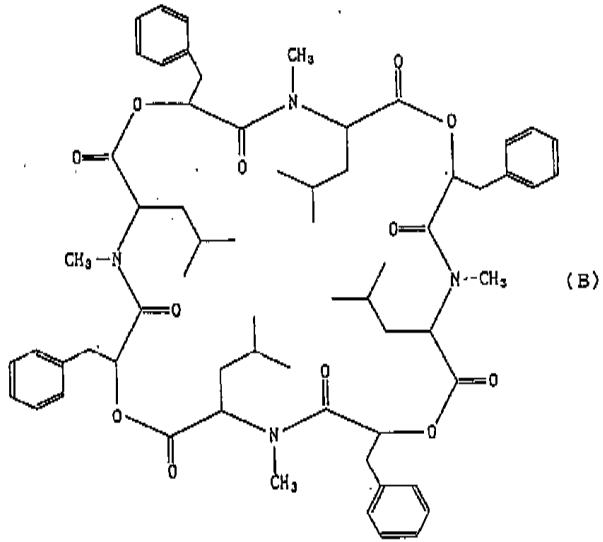
으로 표시되는 N-메틸류신잔기를 나타내는 Lac는 다음식; 락트산잔기이고, PhLac는 다음식;

으로 표시되는

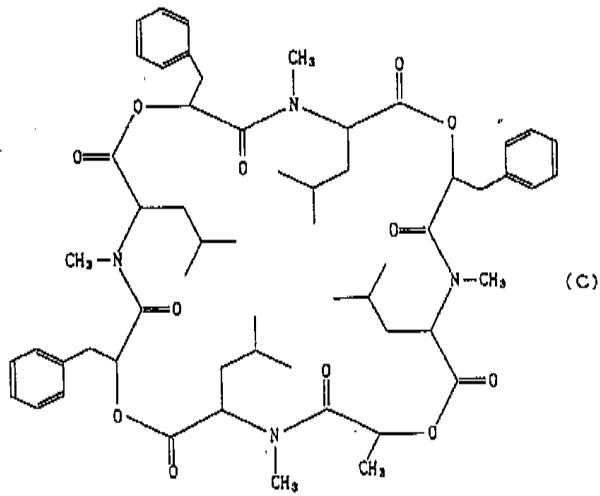


으로 표시되는 페닐락트산 잔기를 나타낸다.

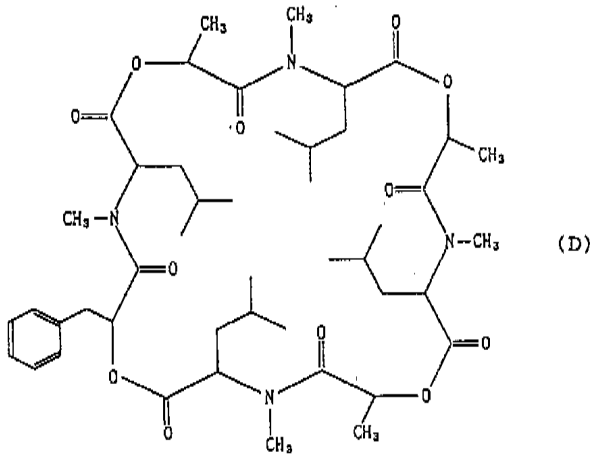
상기 사상균 PF 1022주를 배양하면 상기 PF 1022물질외에 다음식(B)의 PF 1022B물질, 식(C)의 PF 1022C물질, 식(D)의 PF 1022D물질과 식(E)의 PF 1022E물질이 생성된다. 이들은 구충활성을 가지며 본 발명자에 의하여 단리된다[일본특허출원번호 헤이 3-163085; 일본특허공개번호 헤이 5-170746; PF 1022E에 있어서는 일본특허출원 헤이 4-279094(1992. 10. 19자 출원, 미공개) 참조]



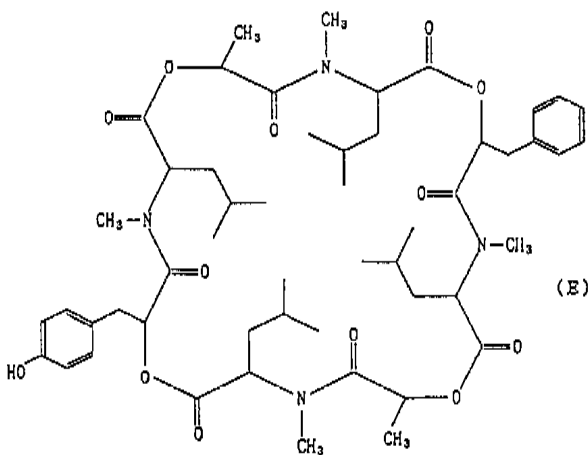
PF 1022B 물질



PF 1022C 물질



PF 1022D 물질



PF 1022E 물질

또한 PF 1022E 물질은 아직 발표되지 않은 새로운 화합물이다.

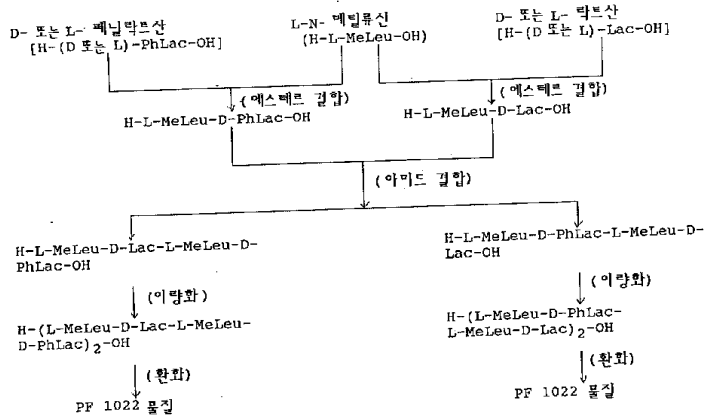
상술한 PF 1022 물질과 PF 1022B 내지 E물질 모두는 구충활성을 가지며 기본 골격으로 대환상-테트라데프시펩티드 구조를 갖고 축쇄로서 4개의 N-메틸기와 4개의 이소부틸기뿐만 아니라 0-3개의 메틸기와 1-4개의 벤질기를 갖고 이들의 분자에 8개의 비대칭 탄소원자를 함유하는 것으로 현저한 구조적 특징으로 갖는다. 이들 PF 1022물질군의 환상테트라데프시펩티드의 기본구조에 있어, 24-원환은 4개의 에스테르 결합과 4개의 아미드-결합을 통하여 형성되므로 이러한 구조는 생물활성의 개량에 중요한 역할을 하는 것으로 추정할 수 있다.

소위 기생충병으로 불리는 질병은 사람과 동물의 건강 및 농업에 커다란 피해를 미친다. 신규하고 유용한 구충 활성물질 및 이러한 구충활성물질의 유리한 제조법을 찾는 것은 상당히 어려운 문제였다. 본 발명자들은 상기한 바와같은 점을 착안하여 PF 1022물질에 관한 신규물질을 제조하고 제공하기 위하여 연구했다.

상기 PF 1022물질은 상기 사상균의 발효 생성물이다.

마코토, 오오야마등은 전체 합성에 의하여 PF 1022을 제조하는 방법으로 하기 반응경로도(A)에 표시된 공정으로 이루어지는 방법을 제안했다[일본특허출원번호 헤이 4-131139(1992. 5. 22자 출원)와 일본특허공개번호 헤이 5-320148(1993. 12. 3자 공개) 참조]

반응 경로도 (A)



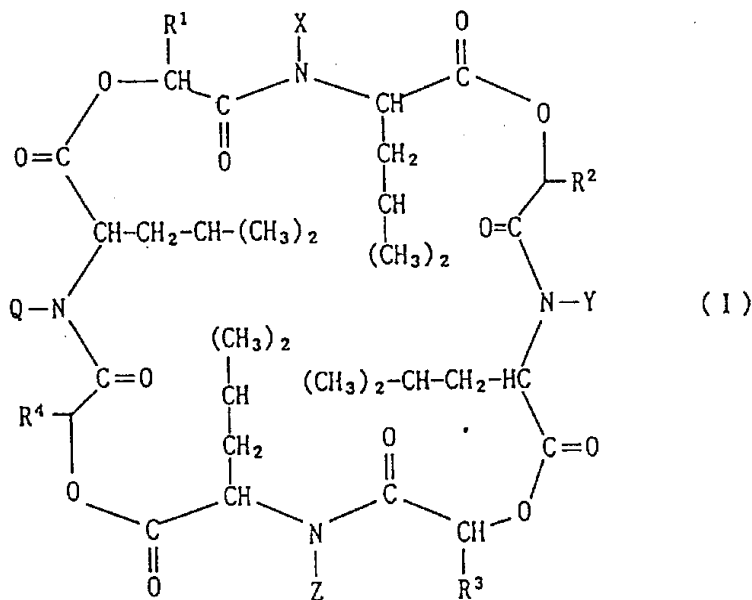
또한 지금까지 공지되어 있는 환상데프시펩티드의 전체 합성제조법의 하나를 예를들면 에니아타인C의 전체합성에 관한 "Argic. Biol. Chem." 43(5), 1079-1083(1979)에 보고된 방법을 들수 있다.

[발명의 개시]

본 발명자들은 PF 1022물질로 통칭하는 환상-테트라데프시펩티드 기본구조를 갖지만 PF 1022 물질보다 우수한 구충 활성을 나타내는 신규한 환상-데프시펩티드류를 제공할 목적으로 여러가지 연구를 행했다. 그 결과 PF 1022물질, PF 1022B물질 또는 PF 1022E물질의 수개의 벤질기중 1개 또는 그 이상의 페닐기를 로동축매의 존재하에 온화한 반응조건에서 수소첨가하여 시클로헥실기를 형성시키거나 또는 페닐기상에서 치환반응에 의하여 수소첨가하여 시클로헥실기를 형성시키거나 또는 페닐기상에서 치환반응에 의하여 화학적으로 수정하여 일련의 PF 1022물질의 신규한 유도체 또는 관련 생성물을 합성할 수 있음을 알았다. 또 L-N-메틸류신(L-MeLeu) 또는 L-류신과 여러가지 α-히드록시카르복실산 특히 β-탄소원자상에 치환기를 가질수 있는 D-또는 L-락트산 유도체와 조합시켜 사용한 다음 류신화합물의 카르복실기를 락트산 화합물의 α-히드록실기와 에스테르 결합으로 축합시키고 생성된 에스테르 생성물의 카르복실기에 류신 화합물의 아미노기를 아미드 결합으로 축합시키고 또 축합생성물을 필요에 따라 더 축합을 계속함으로써 쇠상의 테트라데프시펩티드를 합성한 다음 테트라데프시펩티드를 환화하여 일련의 PF 1022물질의 신규 유도체를 전체 합성방법으로 제조할 수 있음을 알았다.

상술한 바와같이 본 발명자에 의하여 합성된 일련의 신규한 PF 1022유도체는 일반적으로 하기 일반식(1)으로 표시될 수 있다. 이들 합성된 신규유도체는 유용한 구충활성을 갖는 것임을 동물 시험에 의하여 확인되었다.

따라서, 제1의 본 발명에 의하여 환상데프시펩티드, 즉 다음 일반식(1)으로 표시되는 PF 1022유도체를 제공한다.



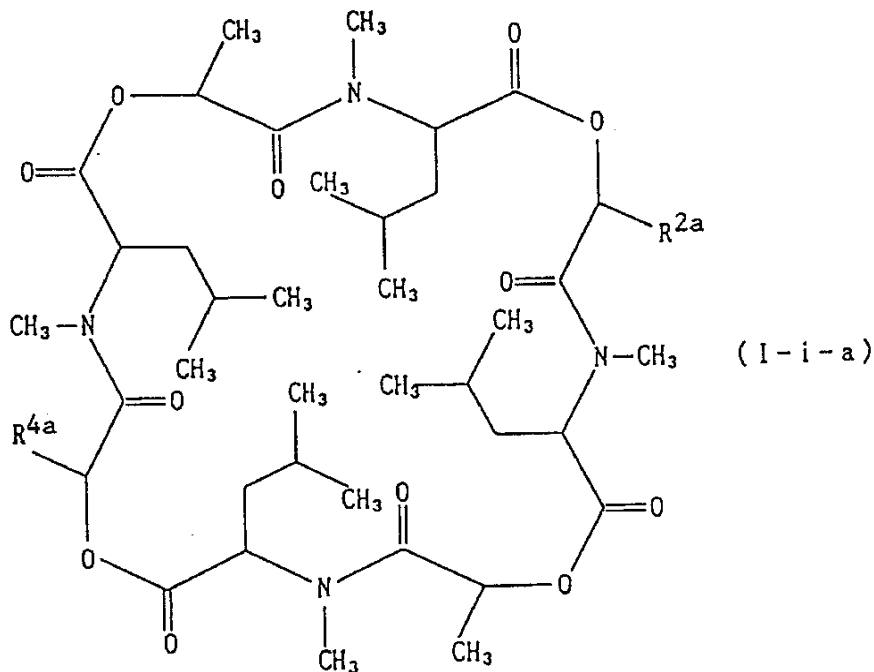
상기식에서 (i) R<sup>2</sup>와 R<sup>4</sup>는 각각 시클로헥실메틸기 또는 벤질기이고 R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>는 각각 메틸기 또는 시클로헥실메틸기 또는 벤질기이고, X, Y, Z와 Q는 각각 메틸기이나, 단지 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>와 R<sup>4</sup>중 최소한 하나는 시클로헥실메틸기이거나, 또는 (ii) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>와 R<sup>4</sup>는 각각 서로 동일하거나 다른 것을 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 알킬기이고, X, Y, Z와 Q는 각각 메틸기이고 또는 (iii) R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>는 각

각 서로 동일하거나 다른것으로 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분자형 알킬기이고,  $R^2$ 와  $R^4$ 는 각각 비치환벤질기이고, X, Y, Z와 Q는 각각 메틸기이며 단지  $R^1$ 이 메틸기일때,  $R^3$ 는 메틸기가 아니며 또는 (iv)  $R^1, R^2$ 와  $R^3$ 는 각각 서로 동일하거나 다른것으로 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분자형 알킬기이고,  $R^4$ 는 벤질기의 페닐핵상에 치환기를 갖거나 갖지 않는 벤질기이고, X, Y, Z와 Q는 각각 메틸기이고 또는 (v)  $R^1$ 과  $R^3$ 는 둘다 메틸기이고 R와 R는 둘다 벤질기이고, X, Y, Z와 Q중 최소한 하나는 수소이지만 이의 나머지는 모두 메틸기이며  $R^2$ 는 벤질기의 페닐핵상에 치환기를 갖거나 갖지않는 벤질기이고  $R^4$ 는 벤질기의 페닐핵상에 치환기를 갖는 벤질기이다.

[발명을 실시하기 위한 최선의 형태]

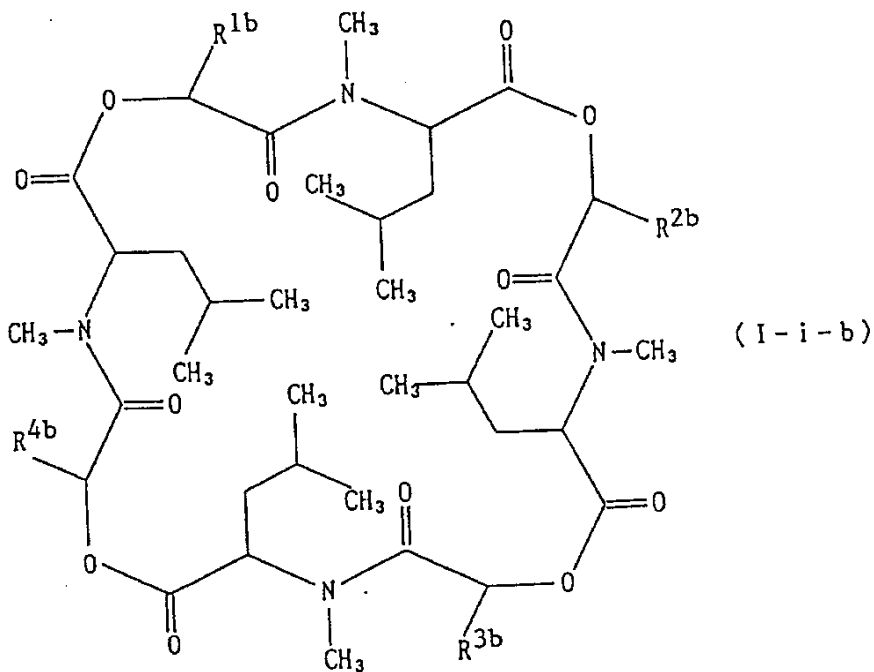
상술한 일반식(I)의 신규한 PF 1022유도체에는 하기 일반식(I-i-a)로 표시되는 PF 1022물질의 수소첨가 유도체, 하기 일반식(I-i-b)으로 표시되는 PF 1022물질의 수소첨가유도체; 하기 일반식(I-ii)의 환상데프시펩티드, 하기 일반식(I-iv)의 환상데프시펩티드, 하기 일반식(I-v)의 환상데프시펩티드, 하기 일반식(I-Vi-a)의 환상데프시펩티드와 하기 일반식(I-Vi-b)의 환상데프시펩티드를 바람직한 실시형태로서 포함된다.

(1) 다음 일반식으로 표시되는 PF 1022물질의 수소첨가 유도체



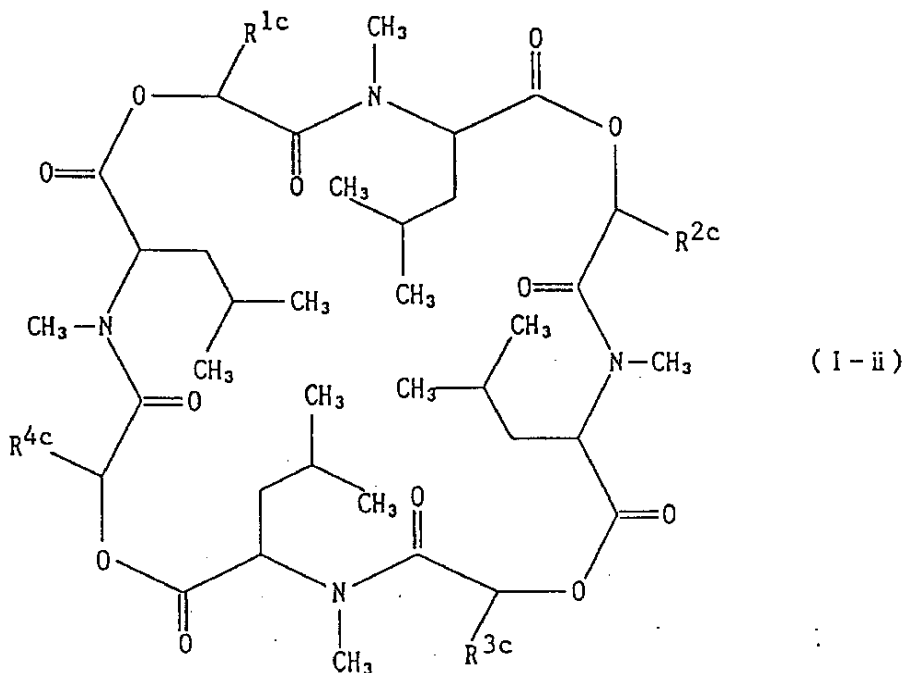
상기식에서  $R^{2a}$ 와  $R^{4a}$ 는 각각 시클로헥실메틸기 또는 벤질기이고, 단지  $R^{2a}$ 와  $R^{4a}$ 중 최소한 하나는 시클로헥실메틸기이다.

(2) 다음 일반식으로 표시되는 PF 1022물질의 수소첨가 유도체



상기식에서  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ 와  $R^{4b}$ 는 각각 시클로헥실메틸기 또는 벤질기이고, 단지  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ 와  $R^{4b}$  중 최소한 하나는 시클로헥실메틸기이다.

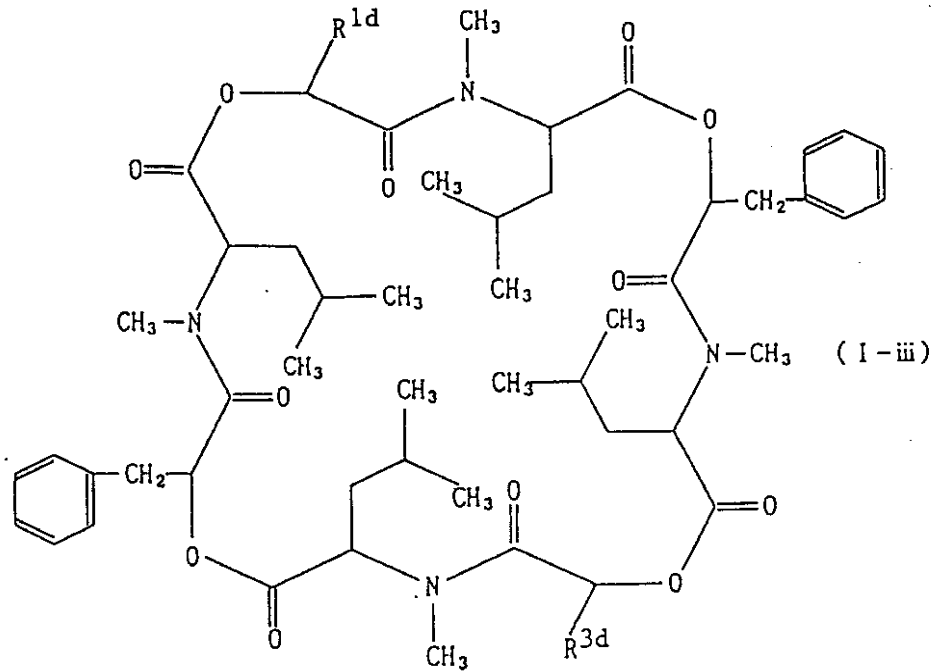
(3) 다음 일반식으로 표시되는 환상테프시펩티드



상기식에서  $R^{1c}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$ 와  $R^{4c}$ 는 각각 서로 동일하거나 다른 것으로 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기, 특히 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬기이다.

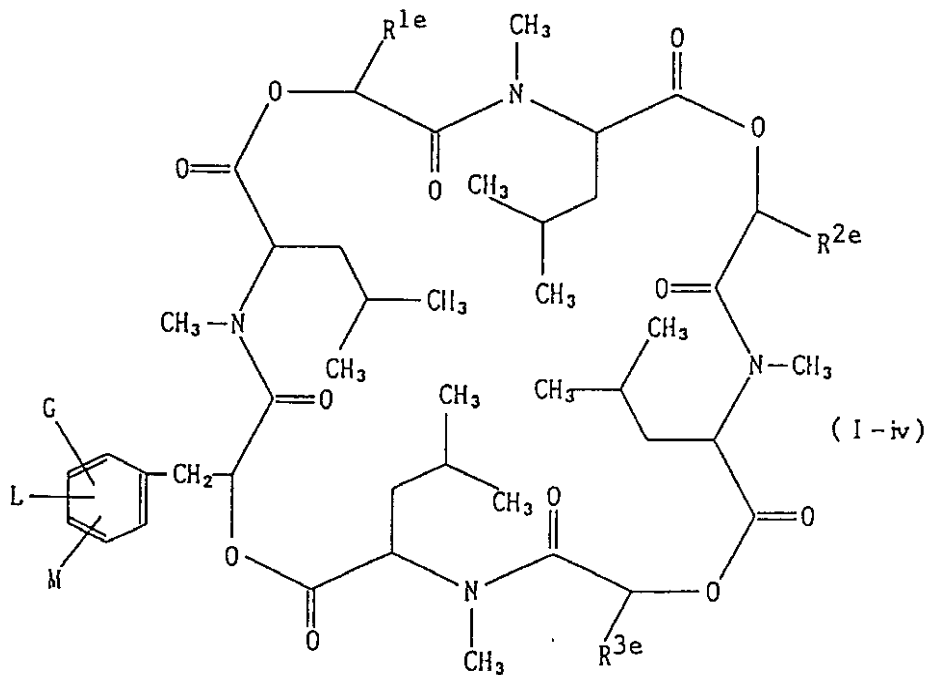


(4) 다음 일반식으로 표시되는 환상테프시펩티드



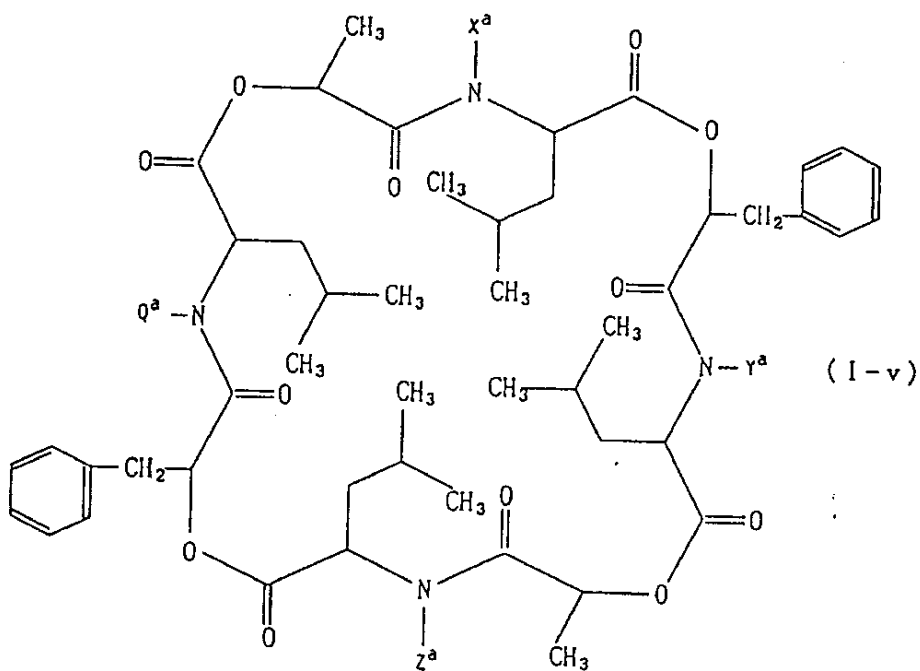
상기식에서  $R^{1d}$ 와  $R^{3d}$ 는 서로 동일하거나 다른 것으로 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기, 특히 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬기이고, 단지  $R^{1d}$ 와  $R^{3d}$ 는 동시에 메틸기는 아니다.

(5) 다음 일반식으로 표시되는 환상테프시펩티드



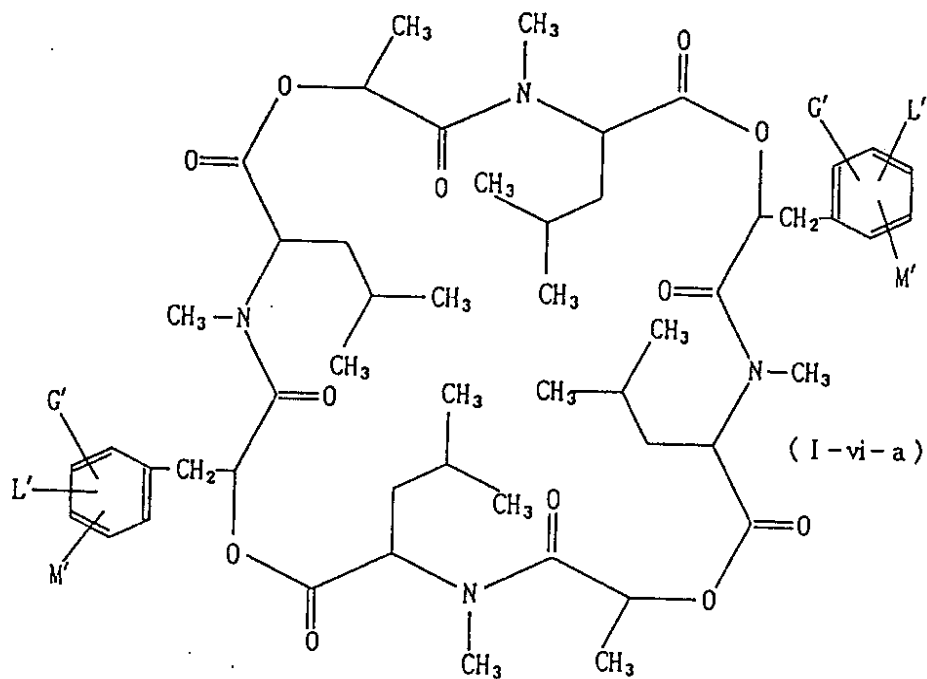
상기식에서  $R^{1e}$ ,  $R^{2e}$ 와  $R^{3e}$ 는 서로 같거나 다른 것으로 1~11개의 탄소원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기, 특히 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬기이고, G, L와 M은 각각 독립하여 수소 또는 치환기, 특히 할로기, 히드록실기, 알콕시기, 저급 알켄일옥시기, 페닐-저급알콕시기, 알킬카르보닐옥시기, 테트라하이드로피라닐옥시기 또는 트리틸옥시기를 나타낸다.

(6) 다음 일반식으로 표시되는 환상테트라펩티드



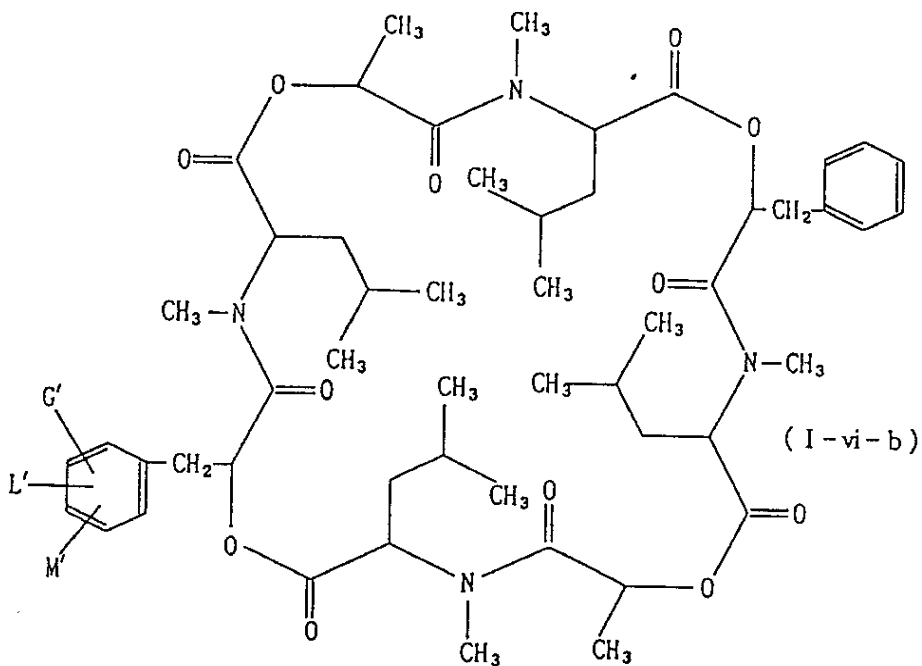
상기식에서  $X^a$ ,  $Y^a$ ,  $Z^a$ 와  $Q^a$ 중 최소한 하나는 수소이고, 이의 나머지는 모두 메틸기이며; 바람직하기로는  $X^a$ 와  $Z^a$ 가 메틸기이면  $Y^a$ 와  $Q^a$ 는 수소이거나 아니면  $X^a$ 와  $Z^a$ 가 수소이면  $Y^a$ 와  $Q^a$ 는 메틸기이다.

(7) 다음 일반식으로 표시되는 환상테트라펩티드



상기식에서,  $G'$ ,  $L'$ 와  $M'$ 는 각각 독립하여 치환기, 특히 할로기, 히드록실기, 알콕시기, 저급 알켄일옥시기, 페닐-저급 알콕시기, 알킬카르보닐옥시기, 테트라하이드로프란일옥시기 또는 크리틸옥시기를 나타낸다.

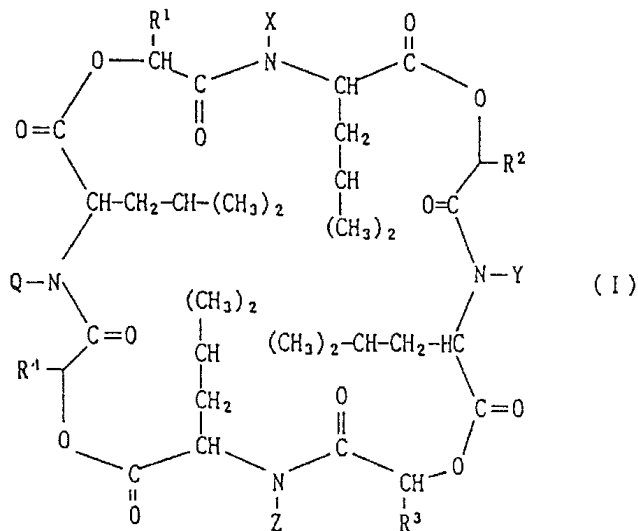
(8) 다음 일반식으로 표시되는 환상데프시펩티드



상기식에서 G', L' 와 M는 각각 독립하여 치환기 특히 할로기, 히드록실기, 알콕시기, 저급알켄일옥시기, 페닐-저급알킬기, 알킬카르보닐옥시기, 테트라하이드로피란일옥시기 또는 트리틸옥시기를 나타낸다.

제1의 본 발명에 따른 일반식(I)의 PF 1022유도체의 예는 하기 표 1에 표시했다. 표 1에서 각 실시예 번호는 해당화합물의 제조예를 후술한 실시예 번호이다.

표 1에서 Me는 메틸기, Bn은 벤질기, ChxyMe는 시클로헥실 메틸기, i-Pr은 이소프로필기, n-Bu는 부틸기, sec-Bu는 제2급 부틸기, i-Bu는 이소부틸기를 나타낸다.



실시예	물질 코드	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	Q
1 과 2	PF1022-AHH	Me	ChxyMe	Me	Bn	Me	Me	Me	Me
1	PF1022-ADH	Me	ChxyMe	Me	ChxyMe	Me	Me	Me	Me
1	PF1022-BTH	ChxyMe	ChxyMe	ChxyMe	ChxyMe	Me	Me	Me	Me

[표 1a]

실시예	물질 코오드	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	Q
3	PF1022-002	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
13	PF1022-209	Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	Me	Me	Me
15	PF1022-217	Me	n-C <sub>16</sub> H <sub>13</sub>	Me	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Me	Me	Me	Me
9	PF1022-203	i-Pr	Bn	i-Pr	Bn	Me	Me	Me	Me
10	PF1022-205	sec-Bu	Bn	sec-Bu	Bn	Me	Me	Me	Me
11	PF1022-207	n-Bu	Bn	n-Bu	Bn	Me	Me	Me	Me
12	PF1022-225	Me	Bn	n-Bu	Bn	Me	Me	Me	Me
14	PF1022-216	Me	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Me	Bn	Me	Me	Me	Me
16	PF1022-218	Me	Bn	Me	Bn	Me	H	Me	H
17	PF1022-219	Me	Bn	Me	Bn	H	Me	H	Me
4	PF1022-003	Me	Bn	Me	i-Bu	Me	Me	Me	Me

[표 1b]

실시예	물질 코오드	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	Q
6	PF1022E	Me	Bn	Me	p-히드록시벤질	Me	Me	Me	Me
5	PF1022-005	Me	Bn	Me	p-메톡시벤질	Me	Me	Me	Me
7	PF1022-201	Me	p-벤질옥시벤질	Me	p-벤질옥시벤질	Me	Me	Me	Me
8	PF1022-202	Me	p-히드록시벤질	Me	p-히드록시벤질	Me	Me	Me	Me
18	PF1022-215	Me	Bn	Me	p-부톡시벤질	Me	Me	Me	Me
19	PF1022-006	Me	Bn	Me	p-스테아로일옥시벤질	Me	Me	Me	Me
20	PF1022-011	Me	Bn	Me	3,5-디-요오도-4-히드록시벤질	Me	Me	Me	Me
21	PF1022-012	Me	Bn	Me	3,5-디-요오도-4-메톡시벤질	Me	Me	Me	Me

[표 1c]

실시예	물질 코오드	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	Q
22	PF1022-013	Me	Bn	Me	p-이소부톡시카르보닐옥시벤질	Me	Me	Me	Me
23	PF1022-016	Me	Bn	Me	p-메톡시벤질	Me	Me	Me	Me
24	PF1022-018	Me	Bn	Me	p-n-프로톡시벤질	Me	Me	Me	Me
25	PF1022-019	Me	Bn	Me	p-이소프로톡시벤질	Me	Me	Me	Me
26	PF1022-020	Me	Bn	Me	p-알릴옥시벤질	Me	Me	Me	Me
27	PF1022-021	Me	Bn	Me	p-n-부톡시벤질	Me	Me	Me	Me
28	PF1022-022	Me	Bn	Me	p-벤질옥시벤질	Me	Me	Me	Me
29	PF1022-023	Me	Bn	Me	3,5-디클로로-4-히드록시벤질	Me	Me	Me	Me

[표 1d]

실시예	물질 코오드	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	Q
30	PF1022-025	Me	Bn	Me	3,5-디브로모-4-히드록시벤질	Me	Me	Me	Me
31	PF1022-026	Me	Bn	Me	3,5-디브로모-4-메톡시벤질	Me	Me	Me	Me
32	PF1022-029	Me	Bn	Me	p-n-옥틸옥시벤질	Me	Me	Me	Me
33	PF1022-224	Me	Bn	Me	p-테트라하이드로피란 일옥시벤질	Me	Me	Me	Me
34	PF1022-223	Me	Bn	Me	p-트리틸옥시벤질	Me	Me	Me	Me

표 1에서 실시예 1의 물질(물질 코오드: PF 1022-AHh, -ADH와 -BTH)은 일반식(I-i-a) 또는 (I-i-b)으로 표시되는 유도체의 예이고, 실시예 13과 실시예 15의 물질(물질코오드 : PF 1022-209와 -217)은 일반식(I-ii)으로 표시되는 유도체의 예이다. 실시예 9,10,11와 12의 물질(물질 코오드 : PF 1022-203, -205, -207)와 -225)은 일반식(I-iii)으로 표시되는 유도체의 예이다. 실시예 14의 물질(물질코오드 : PF 1022-216)은 일반식(I-iv)으로 표시되는 유도체의 예이다. 실시예 16과 17의 물질(물질코오드 : PF 1022-218과 -219)은 일반식(I-v)으로 표시되는 유도체의 예이다. 실시예 7과 8의 물질(물질코오드 : PF 1022-

201과 -202)은 일반식(I-vi-a)으로 표시되는 유도체의 예이다.

더우기 실시예 5,6와 18~34의 물질(물질코오드 : PF 1022-005, PF 1022E, PF 1022-215, -006, -011, -012, -013, -016, -018, -019, -020, -021, -022, -023, -025, -026, -029, -224와 -223)은 일반식(I-vi-b)으로 표시되는 유도체의 예이다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 PF 1022 유도체의 제조방법은 하기에 서술한 바와 같다.

(a) 수소첨가에 의한 PF 1022물질 또는 PF 1022B물질의 제조

본 발명에 따른 일반식(I)의 유도체중, 일반식(I-i-a) 또는 (I-i-b)의 수소첨가 유도체 또는 하이드로-유도체는 각각 출발물질로서 발효법에 의하여 제조된 PF 1022물질 또는 PF 1022B물질을 사용하여 합성할 수 있다.

일반적으로, 페닐기와 같은 벤젠환의 화학적 수정 특히 수소첨가는 친전자치환 반응인 니트로화 또는 아실화와 같은 기타반응보다 더 어려운 것으로 간주된다. 통상, 페닐기를 시클로헥실기로 환원시키는데는 고온에서와 고압하에 수소첨가하는 것이 널리 사용되고 있다. PF 1022물질은 자연적으로 발생된 복잡한 화학구조를 갖는다.

PF 1022물질을 고온, 고압하에 통상의 조건에서 수소첨가하면, 분해반응에 가수소분해를 수반할 수 있음이 추정된다. 더 온화한 반응조건하의 수소첨가 방법 즉, 상온, 상압하에서 행하는 수소첨가는 PF 1022물질의 페닐기를 환원시키는데 바람직하다. 이와같은 관점에서 본 발명자들은 각종 환원 촉매의 이용에 관하여 연구를 행했다.

그결과 PF 1022물질의 촉매벤질기의 페닐기를 수소첨가하여 시클로헥실기로 형성시키는데는 로동 촉매가 가장 적합함을 알았다.

수소첨가에 의한 PF 1022물질로부터 일반식(I-i-a) 또는 (I-i-b)의 본 발명 유도체의 제조법에 유용한 환원촉매의 예를들면 로동, 로동-탄소와 로동-알루미나와 같은 로동-담체촉매와 트리소(트리페닐포스핀)로동과 같은 양이온성 로동착체가 있다. 실제 로동-탄소촉매가 바람직하다. 이 수소 첨가법에서는 접촉환원시의 수소가압 및 가온을 최소한으로 할수 있으므로 반응시간을 단축시키거나 부산물의 생성을 억제하기 위하여 어느 범위내에서 가압, 가열이 가능하다. 또 반응의 양호한 진행에 있어서, 메탄올, 에탄올 또는 초산 에틸과 같은 불활성 용매에 출발물질을 용해시킨 다음 반응생성용액을 교반하면서 반응을 실시하는 것이 좋다.

반응후 목적 생성물(I-i-a) 또는 (I-i-b)의 단리는 잘 알려져 있는 방법, 예를들면 여과, 컬럼, 크로마토그래피, 불활성 용매를 사용한 분별결정법으로 실시할 수 있다.

(b) 전체 합성방법에 의한 제조

본 발명에 따른 일반식(I)의 유도체는 하기 화합물(1), (2), (3), (4), (5)와 (6)을 공급한 다음 이들을 적당히 조합하여 순차적으로 에스테르-결합 또는 아미드-결합에 의하여 축합시켜서 제조할 수 있다.

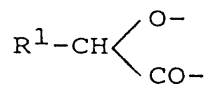
사용되는 출발물질은 다음과 같다:

화합물 (1) : N-메틸-L-류신[구조식 :  $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH(NH-CH}_3\text{)COOH}$ , 약호 : H-L-MeLeu-OH]

화합물 (2) : L-류신[구조식 :  $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)COOH}$ , 약호 : H-L-Leu-OH]

화합물 (3) : D-또는 L-히드록시카르복실산, 바람직하기로는 D-또는 L-락트산 또는 이의  $\beta$ -탄소 원자에 원하는 치환기를 도입시킨 락트산 유도체, 각각 다음 일반식으로 표시된다:

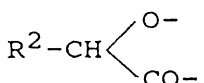
D-또는 L-R<sup>1</sup>-CH(OH)COOH



또한 기는 이후 A<sup>1</sup>로 약칭한다.

화합물 (4) : 다음 일반식으로 표시되는 D-또는 L- $\alpha$ -히드록시카르복실산;

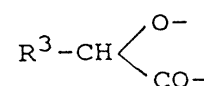
D-또는 L-R<sup>2</sup>-CH(OH)COOH,



또한 기는 이후 A<sup>2</sup>로 약칭한다.

화합물 (5) : 다음 일반식으로 표시되는 D-또는 L- $\alpha$ -히드록시카르복실산;

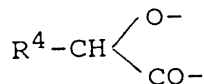
D-또는 L-R<sup>3</sup>-CH(OH)COOH,



또한 기는 이후 A<sup>3</sup>로 약칭한다.

화합물 (6) : 다음 일반식으로 표시되는 D-또는 L- $\alpha$ -히드록시카르복실산;

D-또는 L- $R^4-CH(OH)COOH$ ,



또한 기는 이후  $A^4$ 로 약칭한다.

상기식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 와  $R^4$ 은 상술한 일반식(1)에서 정의한  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 와  $R^4$ 와 동일한 의미를 갖는다.

이 전체합성방법의 제1 공정에서는 화합물(1) 또는 (2)의 카르복실기를 화합물(3),(4),(5) 또는 (6)의  $\alpha$ -히드록실기와 반응시킨다. 그러므로 에스테르 결합을 갖는 1차 축합생성물로서 한 말단에 아미노기를 갖고 다른 말단에 카르복실기를 갖는 하기 4종의 화합물(7)~(10)을 제조한다.

화합물 (7) : H-L-MeLeu (또는 Leu)-D- $A^1$ -OH

화합물 (8) : H-L-MeLeu (또는 Leu)-D- $A^2$ -OH

화합물 (9) : H-L-MeLeu (또는 Leu)-D- $A^3$ -OH

화합물 (10) : H-L-MeLeu (또는 Leu)-D- $A^4$ -OH

이러한 전체합성 방법의 제2 공정과 그후 공정에서는 화합물(7)~(10)을 적당히 조합하여 아미드-결합을 통하여 서로 축합시키고, 하기 반응경로도 B또는 C에서 개략적으로 도시한 순서로 화합물(11), 화합물(12), 화합물(13)과 화합물(14)를 합성하여 제조하거나 또는 하기 반응경로도 D에 개략적으로 도시한 순서로 화합물(15)을 합성한다. 한 말단에 아미노기를 갖고 다른 말단에 카르복실기를 갖는 채상 화합물(13) 또는 화합물(15)을 아미드-결합을 통하여 일반식(1)의 환상 PF 1022유도체를 제조할 수 있다.

화합물 (11) : H-L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^1$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^2$ -OH

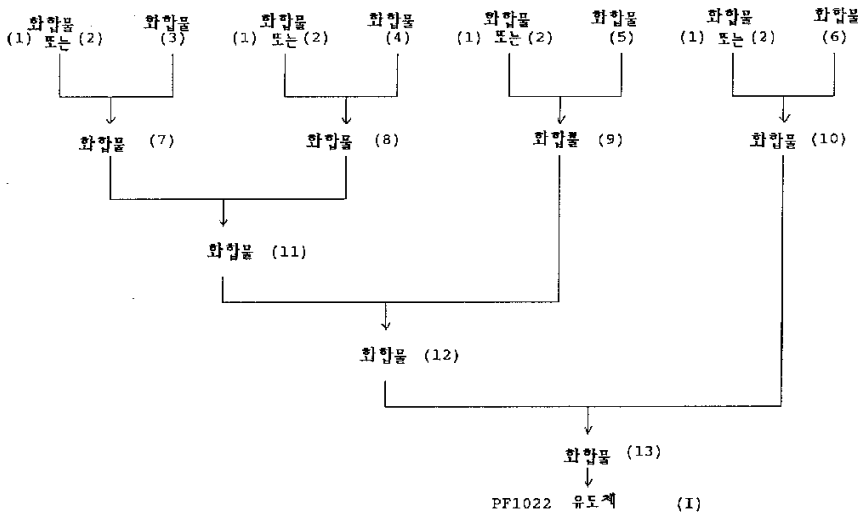
화합물 (12) : H-L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^1$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^2$ -MeLeu(또는 Leu)-D- $A^3$ -OH

화합물 (13) : H-L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^1$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^2$ -MeLeu(또는 Leu)-D- $A^3$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^4$ -OH

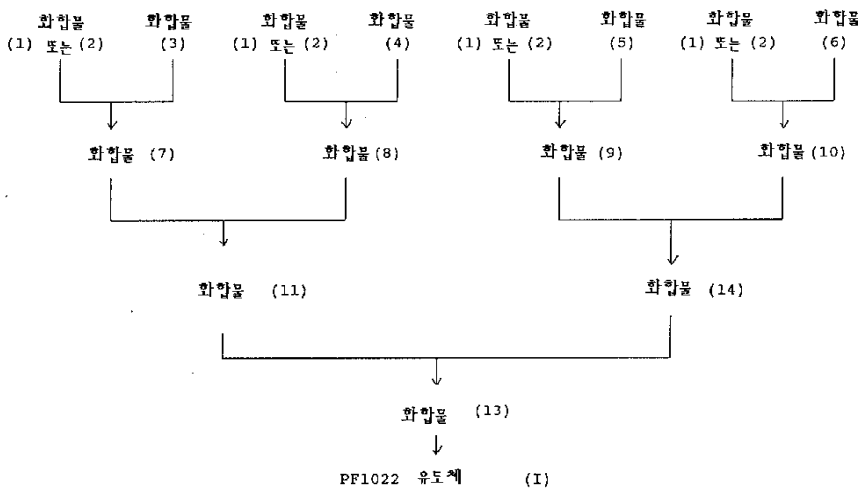
화합물 (14) : H-L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^3$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^4$ -OH

화합물 (15) : H-L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^1$ -L-MeLeu(또는 Leu)-D- $A^2$ -OH

## 반응 경로도 B



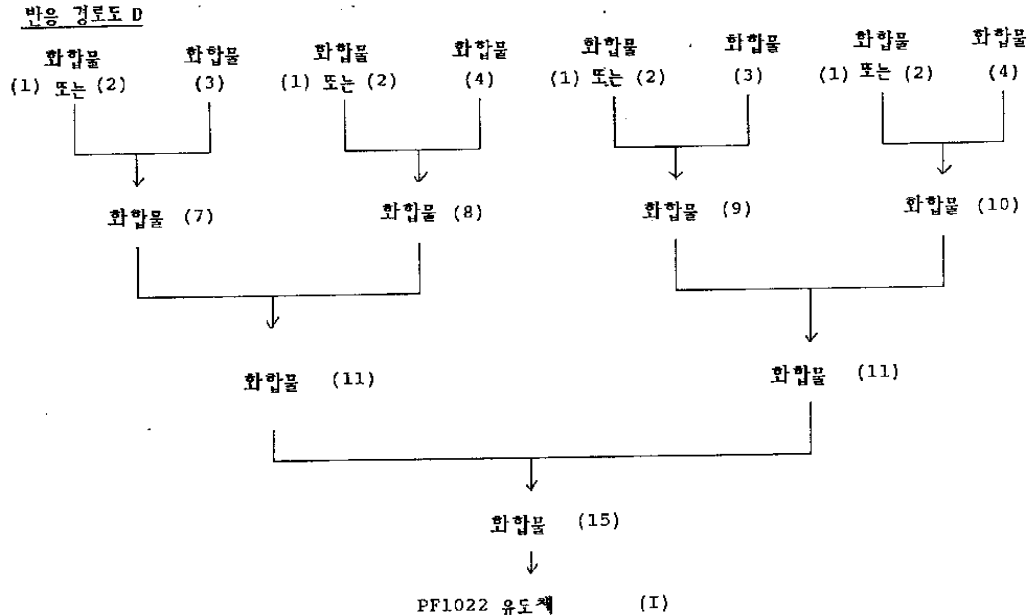
## 반응 경로도 C



예를들면 락트산을 화합물(3), (4), (5) 또는 (6)으로서 사용하면  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 독립적으로 메틸기 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있다. 2-히드록시이소발레르산을 화합물(3), (4), (5)와 (6)으로 각각 사용하면  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 독립적으로 이소프로필기를 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있으며, 2-히드록시헥사노산을 화합물(3), (4), (5)와 (6)로 각각 사용하면  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 독립하여 n-부틸기를 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있으며 2-히드록시-3-메틸펜타노산을 화합물(3), (4), (5)와 (6)의 화합물로 각각 사용하면  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 독립하여 제2급 부틸기를 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있다. 2-히드록시-4-메틸-n-발레르산을 화합물(3), (4), (5)와 (6)로 각각 사용하면  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 독립하여 이소부틸기를 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있다. 예를들면 2-히드록시옥타노산을 화합물(4)로 사용하면  $R^2$ 가 n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>을 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있다. 페닐락트산과 p-히드록시페닐락트산을 화합물(4)와(5)로 각각 사용하면  $R^2$ 와  $R^4$ 가 벤질과 p-히드록시벤질기를 각각 나타내는 일반식(1)의 유도체를 얻을 수 있다.

일반적으로 화합물(4), (5) 또는 (6)인  $\alpha$ -히드록시-카르복실산은 대응하는  $\alpha$ -아미노산을 아질산 나트륨과 반응시켜서 이의 아미노기를 디아조기(-N<sub>2</sub>)로 변환시킨 다음 디아조기를 산처리에 의하여 히드록실기로 변환시켜서 제조할 수 있다.

일반식(1)의 PF 1022유도체의  $R^1$ 과  $R^3$ 가 동일하므로  $R^2$ 와  $R^4$ 가 동일한 경우 즉 원료화합물(3)의  $R^1$ 과 화합물(5)의  $R^3$ 가 동일하므로서 원료화합물(4)의  $R^2$ 와 화합물(6)의  $R^4$ 가 동일할때는 전체 합성방법에 따라서 이러한 PF 1022 유도체를 제조하는 원료  $\alpha$ -히드록시카르복실산으로 화합물(3)과 (4)를 사용하는 것이 필요하다. 이러한 목적 PF 1022유도체(1)(여기서  $R^1=R^3, R^2=R^4$ )는 류신 화합물(1) 또는 (2)를 화합물(3) 또는 (4)와 조합시킨 다음 이를 에스테르화에 의하여 축합시키고 다시 후술한 반응경로도 D에 예시된 바와같은 순서로 아미드-결합에 의하여 각 중간체(7)과 (8)을 제조한 다음 화합물(11)을 통하여 쇠상 화합물(11)을 생성시킨 후 화합물(15)을 환화시켜서 제조할 수 있다.



일반식(1)의 PF 1022유도체에서와 또한 원료물질로서  $\alpha$ -히드록시카르복실산 화합물(3)~(6)에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 와  $R^4$ 는 각각  $C_1$ - $C_{11}$  알킬기이다. 이와같은 알킬기를 구체적으로 예를들면 메틸, 에틸, 프로필(구체적으로 n-프로필, 이소-프로필, 부틸(구체적으로 n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸), 페닐(구체적으로 n-펜틸, 이소-펜틸, sec-펜틸, 1,2디메틸프로필, neo-펜틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필), 헥실, 헵틸, 옥틸, 논일과 데실기가 있다. 바람직한 것으로는 저급( $C_1$ - $C_6$ )알킬기가 있다.

일반식(1)의 화합물 또는 화합물 (3),(4),(5) 또는 (6)에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 와  $R^4$ 가 각각 치환 또는 비치환 페닐 또는 벤질기를 나타낼때 이러한 기의 구체적인 예를들면 페닐; 0-, m-와 p-히드록시페닐; 0-, m-와 p-( $C_1$ - $C_{10}$ )알킬페닐, 0-, m-와 p-( $C_1$ - $C_{10}$ )알콕시페닐; 0-, m-와 p-할로겐(F,Cl,Br,I)페닐이 있고 다른 예를 들면 벤질; 0-, m-와 p-( $C_1$ - $C_{10}$ )알콕시벤질; 0-, m-와 p-할로겐(F,Cl,Br,I)이 있다.

벤질기의 페닐핵핵상의 치환기의 수는 1~4이다.

전체 합성 방법에 따른 일반식(1)으로 표시되는 PF 1022유도체의 제조방법은 상기 반응경로도(B) 또는 (C)로 이후 설명할 것이다. 우선 제1 공정에서는 화합물(1) 또는 (2)를 화합물(3)과; 화합물(1) 또는 (2)를 화합물(4)과; 화합물(1) 또는 (2)를 화합물(5)과; 화합물(1) 또는 (2)를 화합물(6)과 에스테르-결합으로 각각 축합시켜서 화합물(7),(8),(9)와 (10)을 제조한다.

이때, 아미노-보호 류신 화합물(1) 또는 (2)와,  $\alpha$ -카르복실-보호 화합물(3),(4),(5)와 (6) 즉  $\alpha$ -카르복실-보호  $\alpha$ -히드록시카르복실산을 사용한다. 에스테르-결합에 의한 축합방법으로서는  $\alpha$ -히드록실기를 갖는 유리형태의 화합물(3)~(6)을 사용하여 축합제의 존재하에 축합을 행하는 것이 좋다.

카르복실-보호 화합물(3),(4),(5) 또는 (6)이 D-이성질체일때는 DCC와 첨가제(N-히드록시석신사 이미드, N-히드록시벤조트리아졸등과 같은 통상 펩티드-형성 반응에서 라세미화를 일으키지 않는 시약)의 존재하에 축합시키는 방법이 사용되고 있다.

카르복실-보호 화합물(3),(4),(5) 또는 (6)이 L-이성질체일때 화합물(3),(4),(5) 또는 (6)의  $\alpha$ -히드록실기의 입체구조를 반전시키면서 축합하는 방법이 사용되고 있다. 코헨스의 반응에 의한 축합방법이 라세미화를 일으키지 않기 때문에 바람직하다.

더우기 아미노-보호 류신 화합물(1) 또는 (2)는 카르복실-보호화합물(3),(4),(5) 또는 (6)의  $\alpha$ -애기에서 반응유도체와 에스테르-결합으로 축합시킬 수 있다. 이 방법에서는  $\alpha$ -카르복실-보호화합물(3),(4),(5) 또는 (6)이 D-이성질체일때,  $\alpha$ -히드록실기를 염소위자, 브롬원자등으로 치환하여 화합물이 반응성을 갖는 것이 좋다. 화합물이 L-이성질체인 경우  $\alpha$ -히드록실기를 토실레이트, 메탄술포네이트등과 같은 술포네이트 에스테르로 변환시키는 것이 좋다.

상기 축합 방법에 따라서 카르복실기와 아미노기가 둘다 보호되는 에스테르형 화합물(7),(8),(9) 또는 (10)을 제조한다. 이들 화합물(7)~(10)을 제조하는데 사용되는 원료 화합물은 화합물(1) 또는 (2)와 화합물(3)~(6)에 도입된 보호기중 하나는 선택적으로 제거할 수 있는 것이어야 한다.

이와같은 카르복실-보호기의 예를들면 t-부틸, 벤질, p-메톡시벤질, 벤즈히드릴과 같은 트리틸기와 같은 산 가수분해 또는 환원 조건하에서 제거할 수 있는 것과 알릴기와 같은 중성 조건하에서 제거할 수 있는 것이 있다.

아미노-보호기의 예를들면 벤질옥시카르보닐, t-부틸옥시-카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐과 포밀기와 같은 산 가수분해 또는 환원조건하에서 제거할 수 있는 것과 아릴옥시카르보닐기와 같은 중성조건하에서 제거할 수 있고 펩티드 화학에서 관용되고 있는 것이 있다.

생성된 보호 에스테르-형 화합물(7),(8),(9) 또는 (10)에서 선택적으로와 개별적으로 카르복실-



보호기와 아미노-보호기를 제거하는 것이 필요하다. 카르복실-보호기를 환원조건하에서 제거할 경우 아미노 보호기로서는 산 가수분해 조건하에 제거할 수 있는 보호기를 선택하는 것이 좋다. 또한 그 역의 경우에서도 가능하다. 아미노 보호기를 아릴옥시카르보닐기와 같이 중성조건하에서 제거할 수 있는 보호기의 경우는 카르복실-보호기로서 산가수분해 조건하에서 제거할 수 있는 카르복실 보호기를 선택하는 것이 좋고 그 역의 경우도 가능하다.

카르복실-보호기와 아미노-보호기의 제거방법으로서는 이들 보호기를 산가수분해 조건하에서 제거할 수 있는 경우 트리플루오로초산, 메탄술포산, 트리플루오로메탄술포산등으로 처리하는 것이다. 가장 바람직한 것은 트리플루오로초산으로 처리하는 것이다. 환원 조건하에서 제거할 수 있는 경우 팔라듐 촉매를 사용한 접촉환원에 의한 처리가 좋다. 보호기를 아릴기, 아릴옥시카르보닐기와 같이 중성 조건하에서 제거할 경우 제거방법은 제로가의 팔라듐 촉매의 존재하에 2-에틸헥산산 칼륨과 반응시키는 것이 있다.

다음 공정에서는 반응경로도 B에 표시한 바와같이 보호기를 이탈시킨 화합물(7)과 보호기를 이탈시킨 화합물(8)을 아미드결합으로 축합시켜서 화합물(11)을 생성시킨다.

이와같은 화합물(7)과 화합물(8)의 축합에 있어서, 화합물(7)의 아미노기와 화합물(8)의 카르복실기 사이에 또는 화합물(8)의 아미노기와 화합물(7)의 카르복실기 사이에 아미노결합을 형성시키는 것이 가능하다. 화합물(7)과 화합물(8)의 축합에 의하여 얻은 화합물(11)을 다시 화합물(9)과 축합시킨다. 이때, 화합물(11)의 아미노기와 화합물(9)의 카르복실기 사이에 또는 화합물(9)의 아미노기와 화합물(11)의 카르복실기 사이에 아미드결합을 형성시킬 수 있다.

또한 화합물(11)과 화합물(9)의 축합에 의하여 얻은 화합물(12)을 화합물(10)과 축합시킨다. 이 축합공정에서는 화합물(12)의 아미노기와 화합물(10)의 카르복실기 사이에 또는 화합물(10)의 아미노기와 화합물(12)의 카르복실기 사이에 아미드결합을 형성시킬 수 있다. 이로서 화합물(13)이 생성된다.

또한 상기 축합의 모든 공정에서는 원하는 아미드결합을 얻기 위하여 보호기의 이탈과 새로운 도입을 적당히 행한다.

그리고, 반응경로도 C에 표시된 바와같이 화합물(9)와 화합물(10)을 축합시킬 수 있고 이 경우에 화합물(9)의 아미노기와 화합물(10)이 카르복실기 사이에 또는 화합물(10)의 아미노기와 화합물(9)의 카르복실기 사이에 아미드결합을 형성시킬 수 있다. 또한 화합물(7)과 화합물(8)의 축합에 의하여 얻은 화합물(11)을 화합물(9)과 화합물(10)의 축합에 의하여 얻은 화합물(14)에 축합시킬 수 있고 이 경우에도 화합물(11)의 아미노기와 화합물(14)의 카르복실기 사이에, 또는 화합물(14)의 아미노기와 화합물(11)의 카르복실기 사이에 아미드결합을 형성시킬 수 있다. 반응경로도 D에 표시된 바와같이 화합물(11)의 두 분자를 서로 아미드결합시켜서 화합물(15)을 생성시킬 수 있다.

이와같이 하여 얻은 화합물(13), 또는 화합물(15)을 분자내에서 폐환하면 일반식(I)의 유도체를 제조할 수 있다.

이 폐환방법으로서는 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(EDCI)와 첨가물[N-히드록시석신산 이미드(HOSU), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)등]을 조합시켜서 화합물(13) 또는 화합물(15)을 처리한다.

상기 폐환반응에서 이용할 수 있는 용매의 예를들면 에테르, 테트라하이드로푸란(THF)와 1,4-디옥산과 같은 에테르계 용매 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF), 아세토니트릴과 클로로포름과 같은 비양성자성 용매가 있고 바람직하기로는 테트라하이드로푸란과 N,N-디메틸포름아미드의 혼합 용매이다. 폐환 반응은 0~50℃에서 행할 수 있고 바람직하기로는 20~30℃에서 행할때이다.

상기 전체합성방법은 본 발명에 따른 일반식(I)의 유도체중 일반식(I-ii), (I-iii)와 (I-v)의 유도체를 제조하는데 적합하다.

#### (C) PF 1022 또는 PF 1022E물질로 치환기 도입에 의한 제조

일반식(I)의 신규 유도체중 일반식(I-vi-a) 또는 (I-vi-b)의 유도체는 PF 1022물질의 축쇄인 벤질기중의 벤젠환(페닐기)의 수소에 또는 PF 1022E물질[일본 특허출원 헤이 4-279094(미공개)와 실시예 6에 기술된 합성에 참조]의 축쇄인 P-히드록시페닐메틸기(즉 벤질기)의 페놀성 히드록실기에 각종 치환기를 공지의 화학 방법으로 도입시켜서 제조할 수 있다.

PF 1022 물질의 벤질기의 벤젠환 즉 페닐환에 또는 PF 1022B 물질의 벤질기상의 페놀성 히드록실기에 도입하는 치환기의 예를들면 직쇄형 및 분지형 알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 치환 또는 비치환 벤질기, 디페닐메틸기, 트리페닐메틸기와 아실기가 있다. 특히 알카노일기, 카바모일기, 메톡시메틸기, 메틸리오메틸기와 테트라하이드로피란일기가 바람직하다. 또한 벤젠환의 수소에 치환될 수 있는 치환기로서는 할로겐 및 통상의 방향족 환상의 수소를 친전자성 치환반응에 의하여 치환할 수 있는 치환기가 있다.

상기 치환기를 도입하는 반응은 불활성 용매에서 에테르화, 아실화, 카바모일화등을 행할 수 있다. 에스테르화는 디아조메탄 또는 디페닐디아조메탄과 반응시키는 방법, 산촉매의 존재하에 이소부텐 또는 디하이드로피란과 반응시키는 방법, 또는 알킬할라이드, 알켄일할라이드, 알킨일할라이드, 벤질할라이드, 치환벤질할라이드 또는 염화트리페닐메틸(즉, 염화트리틸)과 반응시키는 방법으로 행할 수 있다. 아실화는 트리에틸아민과 같은 유기염기 또는 탄산칼륨과 같은 무기염기의 존재하에 아실할라이드 또는 클로로탄산 알킬과 반응시키는 방법으로 행할 수 있다. 일반적으로 잘 알려져 있는 페놀성 히드록실기의 수정을 위한 대부분의 반응을 그 자체 적용시킬 수 있다. 친전자성 치환반응에 활성인 파라위치의 페놀성히드록실기에도 할로겐화 또는 잘 알려진 친전자성 치환반응을 적용시킬 수 있다.

본 발명에 의한 일반식(I)의 유도체, 즉 일반식(I-i-a), (I-i-b), (I-ii), (I-iii), (I-iv), (I-v), (I-vi-a)와 (I-vi-b)의 각 유도체는 유용한 구형활성을 가지며 또한 포유동물에 대하여 낮은 급성독성을 나타낸다.

본 발명의 신규 PF 1022유도체는 염산, 황산, 인산과 같은 제약학적으로 허용될 수 있는 무기산 또는 초산, 프로피온산, 시트르산 또는 메탄술폰산과 같은 제약학적으로 허용할 수 있는 유기산과 반응하여 산부가염을 형성할 수 있다. 더우기 본 발명의 PF 1022 유도체 또는 이의 염은 제약학적으로 허용할 수 있는 고체 또는 액체상의 담체와 혼합하여 구충제 조성물로 조합할 수 있다.

그러므로 제2의 본 발명에 의하여 일반식(1)으로 표시되는 신규한 환상데프시펩티드 또는 그의 염을 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 구충제 조성물을 제공한다.

본 발명의 일반식(1)의 신규유도체 또는 이를 함유하는 조성물은 동물에 경구적 또는 비경구적으로 예를들면 직장에 투여할 수 있다. 그 투여량은 구제할 기생충의 종류, 처리할 피기생의 숙주동물의 종류와 기타 모든 요인에 따라서 적절한 예비시험을 통하여 결정할 수 있다.

일반적인 지침으로서 예를들어 닭회충의 구제에 경구투여하는 경우에는 일반식(1)의 화합물을 0.05mg/kg 이상, 바람직하기로는 0.2mg-3mg/kg의 투여량으로 투여할때 기생충의 구제작용을 나타냄을 알 수 있다.

본 발명의 일반식(1)의 화합물은 일본특허공개번호 헤이-3-35796호 또는 유럽특허출원공고번호 0382173A2에 기재되어 있는 것과 동일한 방법으로 PF 1022물질과 같이 구충제 조성물로서 조합할 수 있다.

본 발명에 따른 일반식(1)의 PF 1022 유도체를 구충제로서 적용시킬 수 있는 동물에는 돼지, 소, 말, 토끼, 양, 산양, 닭, 오리, 칠면조, 생쥐, 흰쥐, 모르모트, 원숭이, 개, 고양이, 작은새와 같은 가축, 가금, 실험동물과 애완동물이 있다. 이들 동물의 기생충으로서는 예를들어 소와양의 염전위충, 오스테르타그(Ostertagia)속의 위충, 모상선충, 쿠퍼(Cooperia)속의 선충, 장결절충, 쌍구흡충, 장촌충, 폐충과 간디스토마; 돼지의 회충, 편충, 장결절충; 개의 회충, 십이지장충, 편충과 사상충; 고양이의 회충과 만손열두촌충; 닭의 회충, 모상선충과 맹장충이 있다. 또한 본 발명의 화합물은 사람의 회충, 요충, 십이지장충(스피니 십이지장충, 세이론 십이지장충, 아메리카 십이지장충), 동양 모상선충, 변선충과 편충을 구제하는데 유용하다.

본 발명의 신규 PF 1022 유도체는 기생충 감염증의 치료 및 예방에 이용할 수 있다. 치료를 위한 투여방법에서는 경구적 또는 비경구적인 것이 있다. 경구적 투여의 경우는 액상의 제제를 위 카테터등의 기구를 사용하여 강제적으로 투여하는 방법, 통상의 사료 또는 음료수에 혼합하여 투여하는 방법, 또는 통상의 경구투여에 적합한 제형, 예를들어 정제, 캡슐제, 펠릿제, 환제, 분제 또는 연질캡슐제등으로 투여하는 방법이 있다. 비경구적 투여의 경우는 땅콩유, 대두유등의 비수용성 제제, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜등의 수용성 제제를 피하, 근육내, 정맥내, 복강내등에 주사하여 투여한다.

또한 기생충의 예방을 위한 투여방법은 PF 1022유도체를 통상의 사료에 혼합하여 경구 투여하는 것이 일반적이다. 투여기간은 예방의 경우에는 제한이 없으나 통상적으로 육계에서는 약 2개월, 돼지에서 5개월동안 투여하면 충분하다.

본 발명의 PF 1022유도체의 투여량은 대상동물과 기생충의 종류 또는 투여방법에 따라 다르다. 예를들면 닭의 회충을 구제하기 위해서는 액상 제제를 위 카테터를 사용하여 경구적으로 투여하는 경우 0.05mg/kg 이상을 투여한다. 또한 예방을 위한 투여량은 사료중 1ppm 이상, 바람직하기로는 5~10ppm의 농도로 배합하여 연속적으로 투여한다.

또한 본 발명의 PF 1022유도체를 액체담체에 용해 또는 현탁시킨 액제는 동물의 피하 또는 근육 내등에 주사하여 투여할 수 있다. 비경구적으로 투여하는 경우 땅콩유, 대두유와 같은 식물성 유류를 사용한 비수용성 조성물로 사용되고 또한 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜과 같은 수용성 담체를 함유하는 수성 비경구제제도 사용된다. 이들 제제는 일반적으로 본 발명의 화합물을 0.1~10중량% 함유할 수 있다. 본 발명의 PF 1022유도체를 생쥐에 300mg/kg을 경구투여하여도 어떠한 이상이 없이 정상시의 체중증가를 나타내며 본 물질이 저독성임을 나타낸다.

본 발명의 일반식(1)의 PF 1022유도체의 구충활성을 시험예에 의하여 설명하면 다음과 같다.

[시험예 1]

[닭 회충 구충시험]

계통검사에 의하여 닭회충이 감염이 확인되는 닭회충을 인공적으로 감염시킨 닭(그룹당 3마리)을 시험동물로서 사용했다. 각 시험물질을 투여할때는 각 닭의 체중(kg)을 기초로 하여 정확히 계산된 투여량(mg)을 측정된 시험물질을 카르복시메틸셀룰로오스-함유물에 현탁시키고 생성된 현탁액을 위 튜브를 사용하여 일회 투여량 단위로 경구 투여한다. 투여후 닭에서 배출된 회충의 수를 매일 계산한다. 투여 7일후 닭을 해부하여 장관내에 잔류하는 회충의 수를 계산한다. 다음 계산식에 따라서 배출충의 퍼센트를 계산한다.

$$\text{배출충 \%} = (7\text{일간 배출된 총체 수} / 7\text{일간 배출된 총체 수} + \text{잔유 총체수}) \times 100(\%)$$

시험결과는 다음 표 2에 표시했다. 각 시험물질은 상기 표 1에 표시한 물질코드명으로 표시했다.

[표 2a]

시험물질 (코오드명)	투여량 (mg/kg)	배출충율(%)
PF1022 (대조)	0.5	50-70
PF1022 (대조)	1.0	60-86
PF1022 (대조)	2.0	100
부 처 미	0	0
PF1022-AHH (실시에 1의 헥사하이드로 유도체)	5	62
PF1022-ADH (실시에 1의 도데카- 하이드로 유도체)	5	30
PF1022-BTH (실시에 1의 테트라- 시클로헥실메틸유도체)	5	30
PF1022-022 (실시에 3의 화합물)	5	84
PF1022-003 (실시에 4의 화합물)	10	76
PF1022 E (실시에 6의 화합물)	0.5	70
PF1022-005 (실시에 5의 화합물)	0.5	73
	1.0	89
	2.0	100
PF1022-016	0.5	55
	1.0	61
	2.0	100
PF1022-020	1.0	54
	2.0	100

[표 2b]

시험물질 (코오드명)	투여량 (mg/kg)	배출충율(%)
PF1022-021	1.0	41
	2.0	90
PF1022-022	1.0	40
	2.0	93
PF1022-215	1.0	37
	2.0	98

[시험예 2]

[생체내 회충의 구충활성 시험]

실험적으로 트리코스트롱길러스 콜루브리포미스(Trichostrongylus colubriformis, 이후 "T" 로 약칭)와 헤몬쿠스 콘토투스(Haemonchus contortus, 이후 "H" 로 약칭)를 각각 감염시킨 각 양에 양의 체중(kg)으로부터 정확히 계산한 투여량(mg)의 시험물질을 젤라틴 캡슐형으로 경구투여했다.

투여 전후에 양의 변에서 함께 배출된 기생충 알의 수를 정량적으로 계산하여 구충효과의 정도를 측정하고 구충효과는 0, 1, 2 또는 3의 수치로 표시했다.

구충효과가 “0” 이면 구충활성이 전혀없고 “2” 이면 기생충알의 배출이 관찰된 것이고, “3” 이면 기생충알의 배출이 중지, 즉 기생충이 완전히 제거된 것을 뜻한다.

상술한 두 종류의 양 기생충에 대한 구충활성에 관한 시험결과는 다음 표 3에 표시했다.

[표 3]

시 험 물 질	기생충	투여량 (mg/kg)	효과정도
PF1022 (대조)	H	0.05	3
PF1022 (대조)	T	0.5	3
PF1022-201	H	0.25	3
PF1022-201	H	0.1	1
PF1022-215	H	0.25	3
PF1022-219	T	0.5	3

쥐의 소화관내 선충에 대한 PF 1022유도체의 구충효과를 다음과 같은 방법으로 시험했다.

16마리의 위스타암쥐를 8그룹(그룹당 2마리)으로 나누고, 마리당 약 2,000의 니포스트롱기러스 브라실렌시스(Nippostrongylus brasillensis)애벌레를 피하에 접종했다. 접종 7일후, PF 1022, PF 1022E, PF 1022-002, PF 1022-003, PF 1022-209, PF 1022-218과 PF 1022-219를 각각 쥐당 10mg/kg의 양으로 그룹의 쥐에 강제로 경구투여했다.

투여시, 각 시험물질(8mg)을 0.2ml의 디메틸술폭시드에 용해시킨 다음 생성된 용액을 증류수로 희석하여 2ml의 현탁액으로 한다. 접종 10일후 쥐를 각각 해부하여 소장내 기생하고 있는 성충을 계산한다.

시험결과에 따라 각 8개의 그룹의 잔존충의 평균치, 감염대조그룹과 비교하여 산정한 각 그룹의 시험물질의 유효율을 다음 표 4에 표시했다. PF 1022는 80%의 유효율을 나타냈고 그러나 PF 1022-003과 PF 1022-209는 각각 66.1%와 59.3%의 유효율을 나타냈다.

[표 4]

#### 엔.브라실렌시스-감염쥐에 대한 각 유도체의 구충효과

시험물질 (코드명)	투여량 (mg/kg)	잔존충의 수 (평균치 ± SD)	유효율(%)
PF 1022 (대조)		403 ± 32.5	80.2
PF 1022E	10	2175 ± 134.4	0
PF 1022-002	10	1976.5 ± 306.2	2.7
PF 1022-003	10	689 ± 48.1	66.1
PF 1022-209	10	827 ± 388.9	59.8
PF 1022-218	10	2400 ± 362.0	0
PF 1022-219	10	2084.5 ± 94.0	0
(감염 대조)	0	2082 ± 297.0	-

본 발명에 따른 일반식(1)의 새로운 유도체의 제조에는 다음 실시예에서 구체적으로 설명할 것이다. 실시예중에 표시된 약어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

Bn : 벤질기

Boc : t-부톡시카르보닐기

BH : 벤질히드릴기(디페닐메틸기)

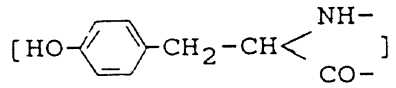
Cbz : 카르보벤즈옥시기

All : 알릴기(1-프로펜일기)

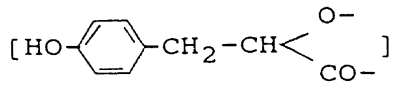
THP : 테트라하이드로피란일기

Tr : 트리페닐메틸기(트리틸기)

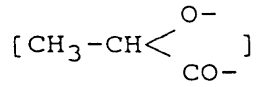
TYR: 티로신 잔기



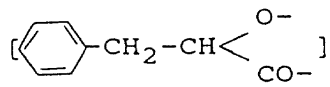
TYRA: p-히드록시페닐락트산 잔기



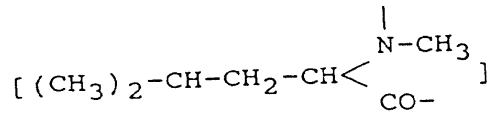
Lac: 락트산 잔기



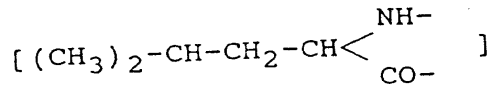
PhLac: 페닐락트산 잔기



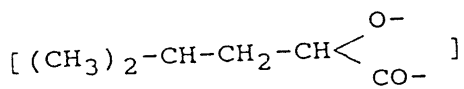
MeLeu: N-메틸류신 잔기



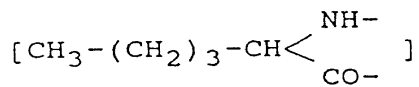
Leu: 류신 잔기



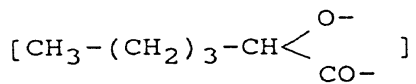
LEUA: 류신에서 합성된 2-히드록시-4-메틸-n-발레르산 잔기



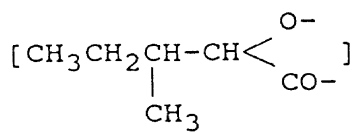
norLeu: 노르류신 잔기



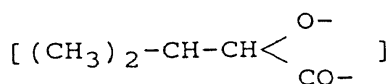
norLEAU: 2-히드록시-L-헥산산 잔기



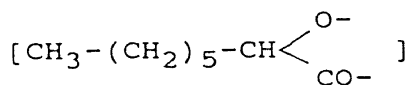
isoLEAU: 2-히드록시-3-메틸-L-펜탄산 잔기



VALA: 2-히드록시이소발레르산 잔기



OctA: 2-히드록시옥탄산 잔기



HOBt : 1-히드록시벤조트리아졸

BOP-Cl : N,N-비스(2-옥소-3-옥사졸리딘일) 포스핀산클로라이드

DCC : 디시클로헥실카르보디이미드

EDCI : 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드

TFA : 트리플루오로초산

THF : 테트라하이드로푸란

DMF : N,N-디메틸포름아미드

DMSO : 디메틸설폭시드

NMM : N-메틸몰포린

DEAD : 아조디카르본산디에틸에스테르

다음 실시예 1~2는 수소첨가를 이용한 제조법을 예시한 것이다.

[실시예 1]

[PF 1022와 PF1022B물질의 수소첨가제의 제조]

PF 1022와 PF 1022B물질의 2.20g의 혼합물에 70ml의 에탄올과 30ml의 초산 에틸을 가하여 용해시킨다. 이에 1.0g의 5%로듐-탄산촉매를 가하여 제조한 반응 혼합물을 1기압의 수소하에 교반하여 혼합물을 접촉환원시킨다.

교반시작 22시간 후 222ml의 수소가 소비되었을때 교반을 정지하고 반응혼합물에 촉매를 여과하여 제거한다.

여액을 감압하에 농축하면 무색 수지상의 잔유물을 얻는다. 잔유물을 10ℓ의 헥산-초산에틸(1:1) 혼합용매에 용해시킨 다음 생성용액을 1kg의 실리카겔("실리카겔 60", 머크회사 제품)으로 충전된 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피한다. 용출액으로 0.9ℓ의 헥산-초산에틸(2:1), 1.0ℓ의 헥산-초산에틸(3:2)와 4.0ℓ의 헥산-초산에틸(1:1)을 사용하여 용출하고 용출액을 다음 4개의 분획으로 수집한다.

분획 1 (0.7ℓ) : PF 1022의 부분적 수소첨가 생성물을 함유한다;

분획 2 (0.9ℓ) : PF 1022의 수소첨가 생성물을 함유한다;

분획 3 (0.9ℓ) : PF 1022의 부분적 수소첨가 생성물을 함유한다;

분획 4 (1.5ℓ) : PF 1022의 부분적 수소첨가 생성물과 출발물질 PF 1022의 혼합물을 함유한다.

(1) 분획 2를 감압하에 농축하여 무색잔유물을 얻고 잔유물에 10ml의 물을 가한 다음 5시간동안 교반하면 침전된 결정(448mg)을 여과하여 얻는다.

본 물질의 NMR 스펙트럼(CD<sub>3</sub>OD중)에서 방향족수소에 기인하는 피이크는 관찰되지 않았다. 더우기 E1질량 스펙트럼에서 분자 이온피이크(M<sup>+</sup>) 960와 905, 864의 프라그먼트 피이크가 관찰되었다. 그의 UV스펙트럼(메탄올 용액)에서는 PF 1022물질에 대하여 263.6nm와 257.6nm에서 관찰되는 최대흡수는 소실되었다. 따라서 본 물질은 도데카하이드로 PF 1022 즉 R<sup>2a</sup>와 R<sup>4a</sup>가 각각 시클로헥실메틸기로 존재하는 일반식(1-i-a)의 화합물(물질코오드 : PF 1022-ADH)임을 알수 있다.

0.84-1.08	27H(m)		
1.17-2.08	38H(m)		
1.42	3H(d, J=6.8)		
2.87	3H(s)	2.97	3H(s)
3.07	3H(s)	3.17	3H(s)
4.81	1H(dd, J=4.1, 10.4)		
5.19	1H(q, J=6.8)		
5.29	1H(dd, J=4.1, 11.5)		
5.43-5.66	5H(m)		

(2) 분획 3을 감압하에 농축하여 얻은 무색 잔유물에 20ml의 헥산과 0.5ml의 메탄올을 가한다. 얻은 혼합물을 얻은 혼합물을 방치하면 무색결정이 석출한다. 결정을 여과하여 수집하면 수량 457mg을 얻는다. 여기서 얻은 물질을 계산하면 그의 NMR 스펙트럼(CD<sub>3</sub>OD)에서 관찰되는 5개의 방향족 수소원자를 함유한다. 더우기, UV스펙트럼에서는 약화된 최대흡수가 263.6과 257.6nm에서 관찰되었다.

한편 티질량 스펙트럼에서는 본 물질은 954(M<sup>+</sup>), 899와 858에서 분자이온피크를 가졌다. 본 물질은 헥사하이드로-PF 1022 즉 R<sup>2a</sup>로서 벤질기가 존재하고 R<sup>4a</sup>로서 시클로헥실메틸기가 존재하는 일반식(I-i-a)의 화합물(물질코오드 : PF 1022-AHH)임을 알았다.

분자식 : C<sub>52</sub>H<sub>82</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

비선광도 : [α]<sub>D</sub>-79.6° (C= 0.15, 메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(중메탄올에서), δ (ppm) :

0.75-1.07	27H(m)
1.20-2.07	28H(m)
2.84, 2.89, 2.92, 2.95, 3.00, 3.07, 3.18	12H (각각 s, 형태이성질체)
3.05-3.22	2H(m)
4.75-4.82	1H(m)
5.14-5.32	2H(m)
5.36-5.85	5H(m)
7.25-7.34	5H(m)

(3) 분획 1을 농축하고 얻은 잔기를 용매에 용해시킨다.

상술한 바와같이 얻은 용액을 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피한, 다음 헥산-초산 에틸(1:1)로 용출한다. 용출 분획에서 PF 1022B물질의 수소첨가 생성물을 얻는다. 여기서 얻은 고체는 PF 1022B 물질의 4개의 벤질기가 4개의 시클로헥실메틸기로 환원된 일반식(I-i-b)의 수소첨가 생성물(물질코오드 : PF 1022-BTH)임이 확인되었다.

[실시예 2]

[도데카하이드로 PF 1022의 제조]

500mg의 PF 1022물질에 30ml의 에탄올과 250ml의 5%로동-탄소를 가한 다음 1기압의 수소하에 2일 동안 촉매환원한다. 수소의 소모가 정지된 것을 확인한 후 반응을 정지시킨다. 반응혼합물에서 여과보조제로서 셀라이트를 사용하여 촉매를 제거한다. 감압하에 여액을 농축하고 얻은 잔유물에 물, 소량의 메탄올과 이소프로필 에테르를 가한다음 교반한다. 침전된 결정을 여과하여 수량 499mg으로 수집한다.

여기서 얻은 물질은 도데카하이드로 PF 1022(즉, PF 1022-ADH)로 확인되었다. 또한 실리카에서 얻은층 크로마토그래피(용출액 : 헥산-초산에틸, 1:1)하면 출발물질 PF 1022 또는 헥사하이드로 PF 1022의 잔유가 확인되지 않았다.

다음 실시예 3~4와 실시예 6~17은 전체 합성방법에 의한 일반식(I-ii)~(I-iv)의 유도체의 제조를 예시한 것이다.

[실시예 3]

[시클로-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>4</sub> (코오드 : PF 1022-002)의 합성]

[a. BOC-L-MeLeu-D-Lac-OH의 합성]

10ml의 메탄올에 1.065g(2.54mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시킨 다음 128mg의 10% Pd-C를 가한다. 생성혼합물을 수소기류하에 촉매환원시킨다(탈벤질화). 얻은 반응혼합물을 여과한 다음 여액을 농축하면 800ml의 제묵 화합물을 얻는다(수율:99%). 얻은 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[b. H-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

5ml의 염화메틸렌에 1.065g(2.68mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시킨 다음 5°C로 냉각시킨다. 얻은 용액에 2ml의 TFA를 동일한 온도에서 가한다음 30분동안 실온에서 반응시킨다(BOC의 제거). 얻은 반응 혼합물을 농축하고 농축물을 50ml의 초산 에틸에 용해시킨다. 얻은 용액을 중탄산 나트륨의 포화 수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 세척한 다음 황산 나트륨에서 건조한다. 건조된 용액에서 용매를 증류제거하면 822mg의 제묵화합물(수율 : 100%)을 얻는다. 얻은 화합물을 정제없이 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[c. BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn의 합성]

공정 a)에서 합성한 800mg(2.54mmol)의 화합물과 공정 b)에서 합성한 822mg(2.68mmol)의 화합물을 10ml의 THF에 용해시키고 얻은 용액에 542mg의 BObt, 0.3ml의 NMM과 0.86g의 DCC를 가한다음, 2일동안 4°C에서 축합반응을 행한다(아미도-결합형성).

생성한 반응혼합물에서 불용성물질을 여별하고 여액에 50ml의 초산에틸을 가한다. 생성된 용액을 황산수소칼륨의 5%수용액, 중탄산 나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 세척한 다음 황산 나트륨에서 건조시킨다. 건조된 용액에서 용매를 증류제거한 후 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸, 50:1)하여 목적 화합물을 분리하고 정제한다.

따라서, 1.20g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 78%)

$[\alpha]_D^{21}$  : -44.7° (c=0.12, CHCl<sub>3</sub>)

EI-MS m/s: 607 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(d, 3H, J=6.4Hz), 0.92(d, 3H, J=6.4Hz), 0.93(d, 6H, J=6.4Hz), 1.44 and 1.46(each s, 9H), 1.51(d, 3H, J=6.4Hz), 1.53(d, 3H, J=6.4Hz), 1.40-1.84(m, 6H), 2.81, 2.83, 2.93 와 2.95(each s, 6H), 4.74 와 4.93(dd 와 t, J=4, 11Hz, 와 J=8Hz), 5.10(q, 1H, J=6.4Hz), 5.12(q, 1H, J=12.2Hz), 5.20(d, 1H, J=12.2Hz), 5.25-5.36(m, 2H), 7.30-7.39(m, 5H).

[d. BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH의 합성]

실시예 3의 공정a)와 유사한 방법으로 595mg(0.98mmol)의 BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 촉매환원하여 탈벤질화하면 505mg의 제묵 화합물을 얻는다(수율:100%), 얻은 화합물은 정제없이 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. H-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn의 합성]

실시예 3의 공정b)와 유사한 방법으로 634mg(1.04mmol)의 BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 BOC-제거 반응시키면 526mg의 제묵 화합물을 얻는다(수율:100%). 얻은 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공



급하여 사용한다.

[f. BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>4</sub>-OBn의 합성]

공정 d)에서 합성한 505mg(0.98mmol)의 화합물과 공정 e)에서 합성한 526mg(1.04mmol)의 화합물을 6ml의 THF에 용해시키고 생성된 용액에 204mg의 HOBt, 0.11ml의 NMM과 0.33g의 DCC를 가한다음, 24시간 동안 4°C에서 축합반응시킨다. 얻은 반응혼합물을 실시예 3의 공정c와 유사하게 처리하면 832mg의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 83%)

$[\alpha]_D^{21} : -58.3^\circ (c=0.28, CHCl_3)$

EI-MS m/z: 1005 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86-1.03(10d, 24H, J=6.4 와 6.7Hz), 1.45 와 1.46(each s, 9H), 1.38-1.58(m, 16H), 1.64-1.85(m, 8H), 2.83-3.11(each s, 12H), 4.45-4.56 와 4.74 (m 와 dd, 1H, J=4.1 와 11.1), 4.94(t, 0.5H, J=8.1Hz), 5.10(q, 1H, J=7.1Hz), 5.12(d, 1H, J=12.2Hz), 5.20(d, 1H, J=12.2Hz), 5.13-5.40(m, 5.5H), 7.30-7.39(m, 5H).

[g. 시클로-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>4</sub>의 합성]

실시예 3의 공정b)와 유사한 방법으로 813mg(0.89mmol)의 BOC-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>4</sub>-OBn을 TFA와 반응시켜서 탈보호한다. 얻은 반응혼합물을 유사하게 후처리하고 얻은 조생성물을 실시예 3의 공정 d)와 유사하게 촉매환원하고 후처리한다.

얻은 아미노산 유도체, H-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>4</sub>-OH를 200ml의 THF에 용해시킨 다음 0.55g의 HOBt, 0.18ml의 NMM을 첨가한다. 생성된 혼합물에 0.60g의 염화칼륨, 1.55g의 염화세슘과 1.56g의 EDCI HCl을 DMF(200ml)에 현탁시킨 현탁액을 가한다음, 5일동안 폐환 반응시킨다.

생성된 반응혼합물에 150ml의 초산 에틸을 가한다음 80ml의 중탄산나트륨의 포화수용액 80ml의 황산수소칼륨의 5% 수용액과 80ml의 염화나트륨의 포화수용액으로 세척하고 황산나트륨에서 건조한다. 건조된 용액에서 용매를 제거하고 잔유물을 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸=5:1~1:1)하여 목적화합물을 분리하고 정제하면 559mg의 제묵화합물을 얻는다(수율:86%).

$[\alpha]_D^{21}$  :  $-68.2^\circ$  ( $c=0.15$ , methanol)

m.p. 168-170°C

FAB-MS m/z: 797 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 0.85 and 0.95 (each d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
0.89 and 0.98 (each d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.91  $\Delta$   
0.98 (each d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.01  $\Delta$  1.07 (each d,  
6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.99 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.36-1.51 (m,  
3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.42 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
1.44 (d, 3H,  $J=6.8$ ), 1.45 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.67-  
1.99 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.07 (s, 3H),  
3.16 (s, 3H), 4.78 (dd, 1H,  $J=4.3$   $\Delta$  11.1 Hz),  
5.19 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.29 (dd, 1H,  $J=5.6$  and  $10.4\text{Hz}$ ),  
5.44 (dd, 1H,  $J=5.4$  and  $11.1\text{Hz}$ ), 5.48 (dd, 1H,  $J=5.8$   $\Delta$   
10.0Hz), 5.58 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.64 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
5.69 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

[실시에 4]

[시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-LEUA-)(코오드 : PF 1022-003)의 합성]

[a. BOC-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

실시에 3의 공정a)와 유사한 방법으로 합성한 1.85g(3mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-PhLac-OH와 실시에 3의 공정 b)에서 합성한 1.016g(3.3mmol)의 H-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 15ml의 THF에 용해시킨 다음 얼음으로 냉각시키면서 1.5ml의 피리딘, 535mg(3.6mmol)의 HOBt와 817mg(3.6mmol)의 DCC를 가한다. 생성된 혼합물을 15시간동안 반응시키고 반응물을 아미드-결합으로 축합시킨다. 반응혼합물에서 불용성 물질을 제거한 다음 실시에 3의 공정c)에서와 같이 회처리한다. 용액에서 용매를 제거한 다음 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔: 초산에틸=10:1~5:1)하여 분리하고 정제하면 1.37g의 제묵화합물을 얻는다(수율:67%). 얻은 화합물을 더 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[b. H-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

실시에 3의 공정e)와 유사한 방법으로 상기 공정a)에서 얻은 1.37g(2mmol)의 보호화합물에서 1.15g의 제묵 화합물을 얻는다(수율 : 98%). 화합물을 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[c. BOC-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

실시에 4의 공정b)에서 합성한 1.15g(1.97mmol)의 H-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn과 실시에 3의 공정 a)에서 합성한 720mg(1.97mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-Lac-OH를 실시에 4의 공정a)와 유사한 방법으로 아미드-결합에 의하여 서로 축합하면 1.30g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 75%). 화합물을 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[d. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

상기 공정c)에서 얻은 1.30g(1.47mmol)의 보호 화합물을 실시에 3의 공정e)와 유사한 방법으로 처리하여 BOC를 제거하면 1.28g의 제묵화합물을 얻는다. 화합물을 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. BOC-L-MeLeu-D-LEUA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn의 합성]

실시에 4)의 상기 공정 d)에서 합성한 1.28g(1.47mmol)의 조생성물, H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn와 실시에 3의 공정 b)와 유사하게 합성한 590mg(1.64mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-LEUA-OH를 실시에 4의 공정 a)와 유사한 방법으로 서로 축합하면 1.2g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 73%). 화합물을 더 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. 시클로-(-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-LEUA-)의 합성]

실시에 4의 공정e)에서 합성한 1.2g(1.07mmol)의 화합물을 실시에 3의 공정g)와 유사한 방법으로 탈보호와 폐환반응시키면 433mg의 제묵화합물을 얻는다(수율: 44%)

$[\alpha]_D^{21}$  :  $-66.2^\circ$  (c=0.15, 메탄올 )

FAB-MS m/s: 915 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.81 and 0.85 (each d, 6H,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
 0.86 과 0.95 (each d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.89 과 0.98 (each  
 d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.91 과 0.98 (each d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 1.01 과 1.07 (each d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.99 (d, 3H,  
 $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.36-1.65 (m, 6H), 1.44 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 1.45 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.67-1.99 (m, 8H), 2.85 (s, 3H),  
 2.96 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.78 (dd, 1H,  $J=4.3$   
 and 11.1Hz), 5.19 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.29 (dd, 1H,  $J=5.6$   
 and 10.4Hz), 5.44 (dd, 1H,  $J=5.4$  and 11.1Hz), 5.48 (dd,  
 1H,  $J=5.8$  and 10.0Hz), 5.58 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.64 (q,  
 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.69 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.23-7.34 (5H, m).

[실시에 5]

[시클로-(-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OME))(코오드 : PF 1022-005)의 합성]

“시클로-(-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA” 로 표현될 수 있는 99.2mg(0.103mmol)의 PF 1022E 물질을 3ml의 THF에 용해시킨 다음 병냉한다.

질소기류하에 생성용액에 0.02ml(0.32mmol)의 요오드화 메틸을 가하고 9mg(오일의 60%, 0.23mmol)의 수소화나트륨을 가한 다음 40분동안 반응시킨다(0-메틸화). 얻은 반응 혼합물에 20ml의 초산에틸을 가한 다음 10ml의 염화나트륨의 포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조한다. 용액에서 용매를 제거한 후 얻은 잔유물을 정제 TLC(클로로포름 : 초산에틸 = 3:1)하여 분리하고 정제하면 88.4mg의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 88%)

$[\alpha]_D^{25}$  :  $-104^\circ$  ( $c=0.13$ , 메탄올 )

m.p. 103-105°C MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOEt 로 개결정

FAB-MS m/z: 979(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.78-1.05(각각 d, 27H, J=6.4-7.0Hz),  
 1.38(d, 3H, J=7.0Hz), 1.3-1.5(m, 4H), 1.5-1.9(m, 8H),  
 2.81(s, 3H), 2.88(s, 3H), 2.90(s, 3H), 2.99(s, 3H),  
 3.08(dd, 1H, J=8.0 and 13.2Hz), 3.09(dd, 1H, J=7.8 and  
 13.2Hz), 3.17(dd, 1H, J=7.3 and 13.2Hz), 3.18(dd, 1H,  
 J=7.2 and 13.2Hz), 3.30(s, 3H), 4.78(dd, 1H, J=4.3 and  
 11.1Hz), 5.19(q, 1H, J=6.8Hz), 5.29(dd, 1H, J=5.6 and  
 10.4Hz), 5.44(dd, 1H, J=5.4 and 11.1Hz), 5.48(dd, 1H,  
 J=5.8 and 10.0Hz), 5.58(q, 1H, J=6.8Hz), 5.64(q, 1H,  
 J=6.8Hz), 5.69(q, 1H, J=6.8Hz), 6.80(d, 2H, J=8.3Hz),  
 7.20(d, 2H, J=8.3Hz), 7.24-7.34(5H, m).

[실시예 6]

[PF 1022E물질 즉 “시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac)”  
 로 표현될 수 있는 PF 1022E의 합성]

[a. BOC-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

1.40g의 BOC-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-OH, 1.16g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn를 14ml의 THF에 용해시킨다. 생성용액에 얼음냉각시키면서 410mg의 DCC를 가한다음 실온에서 하룻밤 교반한다(축합반응). 얻은 침전물을 여과하여 제거한 후 여액을 농축한다. 잔유물에 50ml의 초산에틸을 가한다. 생성혼합물을 아황산나트륨의 5%용액, 탄산나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 연속적으로 세척한 다음 무수 황산마그네슘상에서 건조한 후 여과한다. 여액을 농축하고 잔유물을 분리하고 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔: 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면 1.16g의 제묵화합물을 무색 오일로 얻는다(수율 : 46.0%)

[b. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

BOC-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn(1.10g)을 11ml의 디클로로메탄에 용해시킨다. 생성용액에 얼음으로 냉각시키면서 4ml의 TFA를 가한다음 1시간동안 실온에서 교반한다. 얻은 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음 농축한다. 농축물에 초산 에틸(50ml)을 가한 다음 중탄산나트륨의 포화수용액과 물로 연속적으로 세척하고 무수황산 마그네슘상에서 건조한다. 여과 후 여액을 농축하고 잔유물을 다음반응에 공급하여 사용한다.

[c. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

1.05g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 10ml의 메탄올과 1ml의 물의 혼합용액에 용해시킨다. 생성용액에 100mg의 10% Pd-C를 가한다음 5시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소 첨가한다. 하이프로슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다.

잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[d. 시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac) (즉 PF 1022E물질)]

800ml의 THF와 240ml의 DMF의 액체 혼합물에 477mg의 염화리튬, 840mg의 염화칼륨, 610mg의 염화나트륨, 1.75g의 염화세슘과 4.1g의 EDCI HCl을 가한다.

생성혼합물에 120ml의 THF에 용해한 1.01g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OH, 720mg의 HOBt와 0.24ml의 NMN의 용액을 가한다음 하룻밤 교반한다. 용매를 증류제거한 후 450ml의 초산에틸과 220ml의 물을 생성된 잔유물에 가한다. 생성혼합물을 두층으로 분리시킨다.

얻은 유기층을 중탄산나트륨의 포화수용액, 아황산나트륨의 5%용액과 염화나트륨의 포화수용액으로

로 연속적으로 세척한 다음 무수황산 마그네슘상에서 건조하고 유기용액을 여과한다.

여액을 농축한 다음 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 3:1)하여 정제한 후 실리카 겔 컬럼에서 역상 크로마토그래피( $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O} = 85:15$ )하면, 324mg의 제 목화합물을 백색분말로 얻는다(수율 : 33%).

$[\alpha]_D^{25} : -100^\circ$  ( $c=1.0$ , MeOH)

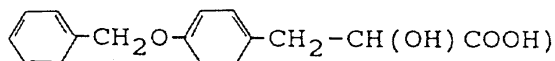
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 0.78-1.00$  (m, 24H,  $\delta$ -Me (MeLeu)), 1.04, 1.05, 1.38, 1.39 (each d, total 6H,  $\beta$ -Me (Lac)), 1.28-1.90 (m, 12H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ,  $\tau$ -H (MeLeu)), 2.82-3.00 (m, 12H, NMe), 2.93-3.20 (m, 4H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ , (TYRA, PhLac)), 4.76-5.81 (m, 8H,  $\alpha$ -H), each 2H,  $J=8.4$ , aromatic (TYRA)), 7.24

MS (EI) :  $M^+=964$

[실시에 7]

[시클로-[L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)]<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-201의 합성]

[a. 0-벤질옥시-L-페닐락트산 (H-L-TYRA(OBn)-OH, 즉



의 합성]

75ml의 1,4-디옥산과 50ml의 물의 혼합용액에 5.46g의 0-벤질-L-티로신(H-L-TYR(OBn)-OH)을 현탁시킨다.

생성된 현탁액에 열음으로 냉각시키면서 25ml의 2.4N염산을 가하여 용해시킨다. 생성용액에 4.14g의 아질산나트륨의 수용액을 가한 다음 75ml의 1,4-디옥산, 15ml의 물과 10ml의 2N 수성염산을 가한 후 30분동안 반응시킨다(티로신의 아미노기의 디아조화). 얻은 반응혼합물에 1.38g의 아질산나트륨 수용액 10ml의 2N염산을 가한 다음 2시간동안 실온에서 반응시킨다(디아조기를 히드록실기로 변환).

생성된 반응 혼합물에 200ml의 초산에틸을 가하고 이 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 여기서 얻은 수층을 다시 초산에틸로 추출한다. 초산에틸 추출물을 유기층과 조합한 다음 50ml의 염화나트륨의 30% 수용액으로 2회 세척하고 무수황산 마그네슘상에서 건조한 후 감압하에 농축하면 1.33g의 제 목 화합물을 얻는다(수율 : 24.3%)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) : \delta=2.78$  (ddd, 2H,  $J=0, 4, 0.8, 1.4, 4.4$ ,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 4.08 (q, 1H,  $J=0.4, 0.8$ ,  $\alpha$ -H), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  Ph), 7.01 (dx2, 4H,  $J=0.8$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.41 (m, 5H, Ph)

[b. H-L-TYRA(OBn)-OK(칼륨 0-벤질-L-페닐알세테이트)의 합성]

5.5ml의 메탄올과 7.65ml의 클로로포름의 혼합용액에 1.10g의 H-L-TYRA(OBn)-OH를 가열하에 용해시킨 다음 칼륨 2-에틸헥사노에이트를 초산 에틸에 용해시킨 용액(1g/10ml)을 가한다.

침전물이 나타나기 시작할때 생성용액에 15ml의 초산에틸을 더 가한 다음 17시간동안 교반한다. 얻은 침전물을 여과하여 수집한 다음 초산에틸로 세척하고 감압하에 건조시키면 950mg의 제 목 화합물을 얻는다(수율 : 76.6%).

[c. H-L-TYRA(OBn)-O-AlI(알킬 0-벤질-L-페닐-락테이트)]

15ml의 DMF에 2.5g의 H-L-TYRA(OBn)-OK와 0.34g의 중탄산나트륨을 빙냉하에 용해시킨다. 생성용액에 0.91ml의 요오드화 알릴을 가하고 12시간동안 동일한 온도에서 반응시킨다. 반응혼합물에 75ml의 초산에틸을 가한 다음 50ml의 물로 1회 세척하고 50ml의 염화나트륨의 30% 수용액으로 2회세척하고 무수 황산 마그네슘상에서 건조한 다음 농축시킨다. 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 6:1)하여 정제하면 2.15g의 제 목 화합물을 얻는다(수율 : 86.0%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 3.00 (\text{ddd}, 2\text{H}, J = 0.5, 0.7, 1.4, 4.1, \beta\text{-CH}_2), 4.43 (\text{q}, 1\text{H}, J = 0.4, 0.7, \alpha\text{-H}), 4.64 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2(\text{allyl})), 5.03 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 5.32 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2(\text{Allyl})), 5.90 (\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}(\text{allyl})), 7.02 (\text{dx}2, 4\text{H}, J = 0.9, \text{C}_6\text{H}_4), 7.37 (\text{m}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[d. Boc-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI의 합성]

8ml의 THF에 1.71g의 Boc-L-MeLeu-OH와 1.75g의 트리페닐포스핀을 용해시킨다. 4ml의 THF에 용해시킨 2.08g의 H-L-TYRA(OBn)-O-AlI과 1.09ml의 DEAD의 용액을 빙냉하에 생성용액에 적하한 다음 16시간동안 농축하고 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 20:1)하여 정제하면 3.51g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 98.0%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.91 (\text{sx}2, 6\text{H}, \delta\text{-CH}_3(\text{Me-Leu})), 1.47 (\text{sx}2, 9\text{H}, \text{CH}_3(\text{Boc})), 1.38\text{-}1.64 (\text{m}, 3\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.72 (\text{d}, 3\text{H}, J = 1.24, \text{N-CH}_3), 3.10 (\text{m}, 2\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{TYRA})), 4.59 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2(\text{allyl})), 4.7\text{-}5.0 (\text{m}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu})), 5.03 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 5.17\text{-}5.32 (\text{m}, 3\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{TYRA}), \text{CH}_2(\text{allyl})), 5.83 (\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}(\text{allyl})), 7.02 (\text{dx}2, 4\text{H}, J = 0.8, \text{C}_6\text{H}_4), 7.36 (\text{m}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[e. H-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI의 합성]

15ml의 TFA에 3.49g의 Boc-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI을 용해시킨 다음 20분동안 20°C에서 반응시킨다(Boc의 제거). 반응생성용액을 농축하고 농축물에 톨루엔을 가하고 TFA를 함께 끓여서 제거한다. 잔유물을 50ml의 초산에틸에 용해시킨다. 각각 50ml양의 중탄산나트륨의 7%수용액 물과 염화나트륨의 30%수용액으로 생성용액을 연속적으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조하고 감압하에 농축하면 2.68g의 제묵화합물을 얻는다(94.4%). 얻은 생성물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI]

20ml의 THF와 2ml의 피리딘의 혼합용액에 1.98g의 H-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI과 2.47g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-OH를 용해시킨다. 생성용액에 빙냉하에 0.96g의 HOBt와 1.13g의 DCC를 가한 다음 16.5시간동안 동일한 온도에서 교반한다. 침전물을 여별한 후 여액을 농축한다. 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 6:1)하면 2.58g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 77.4%).

[g. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI의 합성]

6.5ml의 염화메틸렌에 1.29g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI을 용해시킨다.

TFA(6.45ml)을 빙냉하에 생성용액에 적하한 다음 20분동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 농축물에 톨루엔을 가하고 함께 끓여서 TFA를 제거한다.

잔유물을 초산에틸에 용해시키고 생성용액을 중탄산나트륨의 7%수용액, 물과 염화나트륨의 30%수용액으로 연속적으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조한 다음 농축하면 1.05g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 94.0%). 생성물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[h. Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-OH의 합성]

6.5ml의 염화메틸렌에 1.29g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI을 용해시킨 다음 44mg의 트리페닐포스핀을 가한다. 생성용액에 8.7mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 질소 분위기 하에 가하여 용해시킨다.

생성용액에 0.87ml의 2N 칼륨 2-에틸헥사노에이트를 가한 다음 5분동안 교반한다. 반응혼합물을 농축하고 잔유물을 초산에틸에 용해시킨다. 생성용액을 염산으로 산성화하고 산성용액을 물과 염화나트륨의 30%수용액으로 연속적으로 세척하고 무수황산나트륨상에서 건조한 다음 농축하면 제묵화합물을 얻는다. 얻은 생성물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[i. Boc-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn))<sub>2</sub>-O-AlI의 합성]

1.51g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-OH, 1.04g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-O-AlI, 260ml의 HOBt와 0.27ml의 트리에틸아민을 16ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고 생

성용액에 병냉하에 428mg의 DCC를 가한 다음 13시간동안 교반한다(축합). 얻은 침전물을 여별하고 여액을 농축한 다음 잔유물을 초산 에틸에 용해시키고 생성용액을 5% 중황산나트륨, 중탄산나트륨의 7%수용액과 염화나트륨의 20%수용액으로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조한 다음 감압하에 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔-초산에틸 = 4:1)하여 정제하면 950mg의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 44.4%).

[j. BOC-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>-O-BH의 합성]

4.75ml의 염화메틸렌에 950mg의 BOC-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>-O-AlI을 용해시키고 생성용액에 18mg의 트리페닐포스핀을 가한 다음 질소분위기하에 4mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 가하고 완전히 용해된 후 0.36ml의 2N 칼륨 2-에틸헥사노에이트를 생성용액에 가한 다음 5분동안 교반한다.

얻은 반응혼합물을 2N 염산으로 산성화한 다음 물과 염화나트륨의 30% 수용액으로 순차적으로 세척한다. 여과에 의하여 무수 황산나트륨을 제거한 후 초산에틸에 용해한 196mg의 디페닐디아조메탄의 용액을 생성된 여액을 가한다.

생성혼합물을 농축하고 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(벤젠 : 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면 1.08g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 100%)

[k. H-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>-OH의 합성]

5.4ml의 염화메틸렌에 900ml의 BOC-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>-O-BH를 용해시키고 병냉하에 생성용액에 2.7ml의 TFA를 적하한 다음 1.5시간동안 동일한 온도에서 반응시킨다. 반응혼합물을 감압하에 농축하고 농축물에 톨루엔을 가하고 함께 끓여서 TFA를 제거하면 1.12g의 제묵화합물을 얻는다. 여기서 얻은 화합물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[l. 시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-201)의 합성]

263mg의 염화리튬, 362mg의 염화나트륨, 463mg의 염화칼륨, 1.04g의 염화세슘, 1.19g의 ED-CI HCl, 650ml의 THF와 190ml의 DMF의 혼합물에 734mg의 H-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>-OH, 419mg의 HOBT와 0.2ml의 NMM을 100ml의 THF에 용해시킨 용액을 가하고 생성혼합물을 36시간동안 실온에서 교반한다.

반응혼합물을 농축하고 잔유물을 200ml의 초산에틸에 용해시킨다. 물, 중탄산나트륨의 7%수용액, 황산수소칼륨의 5% 수용액과 염화나트륨의 30%수용액을 각각 200ml로 하여 생성용액을 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음 감압하에 농축한다. 여기서 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 3:1)하면 436mg의 제묵 화합물을 얻는다(수율 : 60.5%).

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-84.5^\circ$  (c=1.0, 메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.82-1.05 (m, 27H, δ-CH<sub>3</sub> (MeLeu), β-CH<sub>3</sub> (Lac)), 1.38 (d, 3H, J=0.7, β-CH<sub>3</sub> (Lac)), 1.40-1.90 (m, 12H, β-CH<sub>2</sub>, γ-H (MeLeu)), 2.82, 2.86, 2.91, 2.99 (each s, 12H, N-CH<sub>3</sub>), 2.90-3.20 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub> (TYRA)), 5.05 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.70-5.82 (m, 8H, α-H (MeLeu, TYRA, Lac)), 7.08 (dx2, 8H, J=0.9, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 (m, 10H, Ph)

[실시에 8]

[시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-202)의 합성]

3ml의 메탄올에 271mg의 시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)<sub>2</sub>)를 용해시키고 생성용액에 27mg의 10% Pd/C를 가하여 접촉수소첨가를 행한다. 접촉수소첨가 개시 30분후에 백색 침전물이 나타난다. 형성된 침전물을 0.75ml의 THF에 용해시키고 이에 소량의 초산을 가한다. 생성용액을 다시 22시간동안 수소첨가한다. 반응혼합물에 27mg의 10% Pd/C를 가하고 30시간 더 수소첨가를 계속한다.

촉매를 여과하여 제거한 후 여액을 감압하에 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 2:1~1:1)하여 정제하면 142mg의 제묵 화합물을 백색분말로서 얻는다(수율 : 63.0%).

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-110^\circ$  ( $c=0.1$ , 메탄올)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  :  $\delta = 0.83-1.06$  (m, 27H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub> (MeLeu),  $\beta$ -

CH<sub>3</sub> (Lac)), 1.38 (d, 3H,  $J=0.6$ ,  $\beta$ -CH<sub>3</sub> (Lac)), 1.39-

1.95 (m, 12H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -H (MeLeu)), 2.82, 2.86, 2.92,

2.99 (each s, 12H, N-CH<sub>3</sub>), 2.70-3.15 (m, 4H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (TYRA)),

4.70-5.80 (m, 8H,  $\alpha$ -H (MeLeu, TYRA, Lac)), 6.91 (dx2, 8H,

$J=0.9$ , C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

[실시에 9]

[시클로-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-203)의 합성]

[a. L-2-히드록시 이소발레르산]

170ml의 물, 170ml의 초산과 40ml의 1,4-디옥산과 액체 혼합물에 23.4g(0.2mol)의 L-발린을 가한 다음 40°C로 가열하여 상기 액체내의 발린을 용해시킨다.

생성용액에 50ml의 물에 용해한 41.4g의 아질산나트륨의 용액을 적하한다. 반응물 혼합물을 교반하고 3시간 동안 실온에서 반응시킨다. 냉각하에 얻은 반응혼합물에 300ml의 염화나트륨의 포화수용액과 750ml의 초산에틸의 액체 혼합물을 가한다. 생성된 혼합물을 두 층으로 분리되게 한다. 얻은 수층을 100 ml의 초산에틸을 4회 추출한다. 조합된 유기층을 무수황산 마그네슘상에서 건조한다. 황산마그네슘을 여별하고 여액을 감압하에 농축하면 제묵화합물을 얻는다.

[b. 디페닐메틸 L-2-히드록시이소발레레이트(H-L-VALA-O-BH)]

공정 a)에서 얻은 화합물에 초산 에틸(300ml)을 가하여 용해시킨다. 생성용액에 초산에틸에 용해한 디페닐디아조메탄용액(38.8g/400ml)을 적하한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응혼합물에 초산(30 ml)을 가한 다음 300ml의 중탄산 나트륨의 포화수용액으로 3회 세척한다.

유기층을 무수 황산마그네슘상에서 건조한 다음 여과한다.

여액을 감압하에 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 20:1)하여 정제하면 28.3g의 제묵 화합물을 오일로 얻는다(수율: 49.7%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  :  $\delta = 0.76$  (d, 3H,  $J=7.0$ , Me), 1.02 (d, 3H,

$J=7.0$ , Me), 2.67 (d,  $J=6.2$ , OH), 6.96 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 7.25-

7.40 (m, 10H, Ph)

[c. 디페닐메틸 L-2-(P-토실옥시) 이소발레레이트]

공정 b)에서 얻은 26.8g(94mmol)의 화합물을 270ml의 디클로로메탄에 용해시킨다. 생성용액에 57.2g의 염화토실과 32.4ml의 피리딘을 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응혼합물에 디클로로메탄과 물(각각 250ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 유기층을 중탄산나트륨의 2%수용액, 200ml의 물과 200ml의 물로 순차적으로 세척한 다음 무수 황산마그네슘상에서 건조한다. 유기층에서 여과에 의하여 황산마그네슘을 제거하고 여액을 감압하에 농축한 다음 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1)하여 정제하면 29.5g의 제묵 화합물을 연황색 결정으로 얻는다(수율 : 69.9%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta = 2.37$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 6.79 (s, 1H,

CHPh<sub>2</sub>), 7.18 (d, 2H,  $J=8.4$ , CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 7.22-7.35

(m, 10H, Ph), 7.70 (d, 2H,  $J=8.4$ , CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>)

[d. BOC-L-MeLeu-D-VALA-OBH]

상기공정 c)에서 얻은 13.2g의 화합물(토실레이트)와 4.90g(20mmol)의 BOC-L-MeLeu-OH를 20ml의 DMSO에 50°C의 가열하에 용해시킨 다음 5.52g의 탄산칼륨을 서서히 가한다. 생성된 혼합물을 교반하고 4.5시간동안 50°C에서 반응시킨다(에스테르화). 반응혼합물에 초산에틸과 물(각각 50ml)을 가하고 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다.

얻은 수층을 다시 50ml의 초산에틸로 추출하고 조합된 유기층(추출물)을 염화나트륨의 10% 수용액으로 세척한 다음 무수 황산 마그네슘상에서 건조한다. 여과후 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔



컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 50:1)하여 정제하면 3.75g의 제묵화합물을 연황색 결정으로 얻는다(수율 : 36.6%).

$[\alpha]_D : -57.1^\circ$  ( $c=0.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 1.46(\text{s}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 2.72(\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}),$

$6.91(\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.26-7.34(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[e. BOC-L-MeLeu-D-VALA-OH]

30ml의 메탄올과 3ml의 물의 액체 혼합물에 상기 공정d)에서 얻은 3.0g(5.86mmol)의 화합물을 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에 300mg의 10% Pd-C를 가한다음 실온에서 5시간동안 1기압의 수소기체를 접촉 수소첨가한다(벤즈히드릴기, BH의 제거). 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 제거하고 여액을 농축시킨다. 농축물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

5ml의 디클로로메탄에 4.51g(9.33mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 빙냉하에 생성용액에 4ml의 TFA를 가한다음 3시간동안 실온에서 교반한다.

반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다. 농축물에 초산 에틸(75ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[g. BOC-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

30ml의 THF와 3ml의 피리딘의 액체 혼합물에 2.8g의 BOC-L-MeLeu-D-VALA-OH, 2.47g의 H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 950mg의 HOBt를 용해시키고 생성용액에 빙냉하에 1.452g의 DCC를 가한다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응혼합물에서 침전물을 여과하여 제거하고 여액을 농축한다. 초산에틸(280ml)을 잔유물에 가한 다음, 생성된 혼합물을 140ml의 아황산 나트륨의 5%용액, 140ml의 중탄산나트륨의 포화수용액과 140ml의 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 농축물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1)하여 정제하면 3.20g의 제묵화합물을 무색오일로 얻는다(수율 : 74.2%).

$[\alpha]_D : -38.5^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.82-1.08(\text{m}, 18\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \gamma\text{-}$

$\text{Me}(\text{VALA})), 1.43, 1.45(\text{each s}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 2.85, 2.86(\text{each}$

$\text{s}, \text{each } 3\text{H}, \text{NMe}), 7.16-7.36(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

h. H-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn

2ml의 디클로로메탄에 1.1g(1.74mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시키고 생성용액에 빙냉하에 2ml의 TFA를 가한다음 1.5시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다.

농축물에 초산 에틸(50ml)을 가한 다음 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 세척하고 황산마그네슘에서 건조한 후 농축한다. 제묵 화합물을 함유하는 농축물을 다음 반응에 직접 공급하여 사용한다.

[i. BOC-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에 1.1g(1.74mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시키고 질소분위기하에 110mg의 10% Pd-C를 가한 다음 2시간동안 상압하에 실온에서 수소기체로 접촉 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[j. BOC-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

10ml의 THF에 990mg의 L-BOC-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OH, 987mg의 H-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 282mg의 HOBt를 용해시킨다. 생성용액의 빙냉하에 431mg의 DCC를 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다(축합반응).

침전물을 여별하고 여액을 농축하고 농축물에 초산에틸(30ml)을 가한다. 아황산나트륨의 5%용액, 중탄산 나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 생성된 혼합물을 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면 1.38g의 제묵화합물을 얻는다(수율 : 67%).

$[\alpha]_D : -71.6^\circ (c=0.2, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.79-1.01 (\text{m}, 36\text{H}, \delta\text{-CH}_3 (\text{MeLeu}), \gamma\text{-CH}_3 (\text{VALA})), 1.38 (\text{d}, 3\text{H}, J=0.6, \beta\text{-CH}_3 (\text{Lac})), 1.53-2.05 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H} (\text{MeLeu}), \beta\text{-H} (\text{VALA})), 2.60, 2.79, 2.82, 2.89, 2.90, 3.11 (\text{each s}, 12\text{H}, \text{N-CH}_3), 2.70-3.27 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac})), 4.36-5.98 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H} (\text{MeLeu}, \text{VALA}, \text{PhLac})), 7.24-7.28 (\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

$\text{MS}(\text{FD}) : \text{M}^+ = 1004$

[k. H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

4ml의 디클로로메탄에 1.20g(1.02mmol)의 BOC-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>\*\*<sup>2</sup>-OBn을 용해시키고 빙냉하에 생성용액을 2ml의 TFA를 가한 다음 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다. 농축물에 초산에틸(30ml)을 가한 다음 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 반응혼합물을 순차적으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔류물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[l. H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체혼합물에 1.15g의 H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시킨 다음 질소 분위기하에 110mg의 10% Pd-C를 가한다. 생성된 혼합물을 2시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[m. 시클로-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-203)]

680ml의 THF와 200ml의 DMF의 액체 혼합물에 390mg의 염화리튬, 685mg의 염화칼륨, 537mg의 염화나트륨, 1.55g의 염화세슘과 1.76g의 EDCI HCl을 가한다. 생성된 혼합물에 910mg의 H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH, 620mg의 HOBt와 0.2ml의 NMM을 110ml의 THF에 용해시킨 용액을 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다(폐환 반응)

반응혼합물에서 용매를 증류제거한 후 잔유물에 230ml의 초산에틸과 110ml의 물을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 얻은 유기층을 중탄산나트륨의 포화수용액, 아황산의 5%용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피하여 정제하면 645mg의 제목 화합물을 무색 분말로 얻는다(수율 : 56.6%).

$[\alpha]_D : -71.6^\circ (c=0.2, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.79-1.01 (\text{m}, 36\text{H}, \delta\text{-CH}_3 (\text{MeLeu}), \gamma\text{-CH}_3 (\text{VALA})), 1.38 (\text{d}, 3\text{H}, J=0.6, \beta\text{-CH}_3 (\text{Lac})), 1.53-2.05 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H} (\text{MeLeu}), \beta\text{-H} (\text{VALA})), 2.60, 2.79, 2.82, 2.89, 2.90, 3.11 (\text{each s}, 12\text{H}, \text{N-CH}_3), 2.70-3.27 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac})), 4.36-5.98 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H} (\text{MeLeu}, \text{VALA}, \text{PhLac})), 7.24-7.28 (\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

$\text{MS}(\text{FD}) : \text{M}^+ = 1004$

[실시예 10]

[시클로-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-205)]

[a. 2-히드록시-3-메틸-L-펜탄산(H-L-iso LEUA-OH, 즉 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OH)(COOH)]

500ml의 1N 염산과 50ml의 1,4-디옥산의 액체 혼합물에 25g(0.2mol)의 L-이소류신을 40°C의 가열

하에 용해시킨 다음 실온으로 냉각시킨다. 생성용액에 아질산나트륨의 수용액(39.5g/50ml)을 적하하고 5 시간동안 실온에서 교반한다.

생성된 반응혼합물에 300ml의 염화나트륨의 포화수용액과 750ml의 초산에틸의 빙냉된 용액 혼합 물을 가하고 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 수층을 100ml의 초산에틸로 4회추출한다. 조합된 유기층을 무수황산마그네슘에서 건조한다.

황산마그네슘을 여별한 후 여액을 감압하에 농축하고 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[b. 벤즈히드릴 2-히드록시-3-메틸-L-펜타노에이트(H-L-iso LEUA-OBH)]

상기 공정에서 얻은 2-히드록시-3-메틸-L-펜탄산을 300ml의 초산에틸에 용해시킨다. 초산에틸에 용해한 디페닐디아조메탄 용액(41.2g/60ml)을 생성용액에 적하한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 생성된 반응혼합물에 30ml의 초산을 가한 다음 300ml의 중탄산나트륨의 포화수용액으로 3회 세척한다. 유기층을 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 감압하에 농축시키고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 20:1)하여 정제하면 9.97g의 제독화합물을 오일로써 얻는다(수율 : 17%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.82(\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.3, \delta\text{-Me}),$   
 $0.97(\text{d}, 3\text{H}, \text{J}=6.6, \gamma\text{-Me}), 1.19(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2), 1.90(\text{m}, 1\text{H}, \beta\text{-H}),$   
 $2.70(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=5.90, \text{OH}), 4.2(\text{m}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}),$   
 $7.0(\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.26\text{-}7.40(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[c. BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-OBH]

30ml의 THF에 5.25g의 트리페닐포스핀과 5.97g(20mmol)의 H-L-이소 LEUA-OBH를 용해시키고 생성용액에 10ml의 THF에 용해한 5.89g의 BOC-L-MeLeu-OH와 3.78ml의 DEAD의 용액을 적하한 다음 실온에서 하룻 밤 교반한다. 침전물을 여별하고 잔유물을 300ml의 초산에틸을 가한다. 중탄산나트륨의 포화 수용액 염화 나트륨의 포화수용액과 물로 생성된 혼합물을 순차적으로 세척한 다음 무수 황산마그네슘에서 건조한다. 여과 후 여액을 농축하고 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 50:1~10:1) 하여 정제하면 7.01g의 제독 화합물을 오일로 얻는다(수율 : 66.7%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 1.44(\text{s}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 4.8, 5.1(\text{each m},$   
 $1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu})), 5.14(\text{t}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{isoLEUA})),$   
 $6.96(\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.26\text{-}7.37(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$   
 $[\alpha]_D = -13.8^\circ (c=0.55, \text{CHCl}_3)$

[d. BOC-L-MeLeu-D-이소 LEUA-OH]

50ml의 메탄올과 5ml의 물의 액체 혼합물에 5.26g(10mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-이소 LEUA-OBH를 용해 시킨다. 생성용액에 530mg의 10% Pd-C를 질소분위기하에 가한 다음 5시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

2ml의 디클로로메탄에 2.90g(6.0mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 생성용액에 2ml의 TFA를 빙냉하에 가한 다음 3시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다. 농축물에 초산 에틸(50ml)을 가하고 생성된 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 수용액과 물로 순차적으로 세척한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

30ml의 THF에 2.93g의 BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-OH, 2.14g의 H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 904mg의 HOBT를 용해시키고 생성된 용액에 빙냉하에 1.38g의 DCC를 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다(축합). 반응혼합물에서 침전물을 여별한 후 여액을 농축하고 잔유물에 100ml의 초산에틸을 가한다.

100ml의 아황산 나트륨의 5% 수용액, 100ml의 중탄산나트륨의 포화수용액과 100ml의 염화나트륨의 포화수용액으로 생성된 혼합물을 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1)하여 정제하면 1.80g의 제독 화합물을 무색오일로 얻는다.

[g. H-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

2ml의 디클로로메탄에 975mg(1.2mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시키고 빙냉하에 생성용액에 2ml의 TFA를 가한 다음 1.5시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다.

농축물에 초산 에틸(30ml)을 가하고 생성된 혼합물을 중탄산나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[h. BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에 875mg(1.2mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에 85mg의 10% Pd-C를 가한 다음 3시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉 수소첨가한다.

하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 얻은 잔유물을 다음반응에 공급하여 사용한다.

[i. BOC-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

10ml의 THF에 668mg의 BOC-L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 194mg의 HOBt를 용해한다. 생성용액에 빙냉하에 297mg의 DCC를 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다(축합).

침전물을 여별한 후 여액을 농축하고 잔유물에 초산에틸(30ml)을 가한다. 아황산나트륨의 5%수용액, 중탄산나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 생성된 혼합물을 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음 반응물 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1~5:1)하여 정제하면 555mg의 제독화합물을 무색오일로서 얻는다(수율 : 37.3%)

[j. H-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

2ml의 미클로로메탄에 555mg의 BOC-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고 생성용액에 2mg의 TFA를 빙냉하에 가한다음 1시간동안 실온에서 교반한다.

반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가하고 농축한다.

농축물에 초산에틸(30ml)을 가하고 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조한다. 여액을 농축한 다음 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[k. H-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH]

5ml의 메탄올과 0.5ml의 물의 액체 혼합물에 506mg의 H-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에 50mg의 10% Pd-C를 가한 다음 2시간동안 상압하에 실온에서 수소로 촉매 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[l. 시클로-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-205)]

400ml의 THF와 120ml의 DMF의 액체 혼합물에 216mg의 염화리튬, 380mg의 염화칼륨, 298mg의 염화나트륨, 859mg의 염화세슘과 977mg의 EDCI HCl을 가한다. 529mg의 H-(L-MeLeu-D-iso LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH, 345mg의 HOBt와 0.11ml의 NMM을 60ml의 THF에 용해시켜서 얻은 용액을 실온에서 생성된 혼합물을 가한 다음 하룻밤 교반한다(폐환 반응).

용매를 증류제거한 후 잔유물에 230ml의 초산에틸과 110ml의 물을 가하고 생성된 혼합물을 두 층으로 분리시킨다. 얻은 유기층을 중탄산나트륨의 포화수용액, 아황산나트륨의 5%수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축한 다음 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 10:1~5:1)한 다음 실일화 실리카 겔 컬럼에서 역상 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O = 85:15~90:10)하여 정제한다.

정제된 생성물을 동결건조하면 134mg의 제독화합물을 얻는다(수율 : 29.0%).

**[α]<sub>D</sub> = -74 ° (C=0.37, MeOH)**

**MS(FD) : M<sup>+</sup> = 1032**

[실시에 11]

[시클로-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-207)의 합성]

[a. 2-히드록시-L-헥산산(약어 : H-L-nor LEUA-OH, 즉 CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(OH) COOH)]

140ml의 1N-HCl과 10ml의 1,4-디옥산의 액체 혼합물에 9.18g(70mmol)의 L-노르류신을 용해시킨다. 아황산나트륨 수용액(14.5g/20ml)을 생성용액에 적하한 다음 3시간동안 실온에서 교반한다. 빙냉후 생성된 반응혼합물에 200ml의 염화나트륨의 포화수용액과 400ml의 초산에틸의 액체 혼합물을 가하고 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 여기서 얻은 수층을 100ml의 초산에틸로 2회추출한다.

조합된 유기층을 무수황산 마그네슘에서 건조한다. 황산마그네슘을 여별하고 여액을 감압하에 농축하고 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

## [b. 벤즈히드릴 2-히드록시-L-렉사노에이트(H-L-nor LEUA-OBH)]

90ml의 초산에틸에 2-히드록시-L-렉산산(H-L-nor LEUA-OBH)을 용해시키고 초산에틸에 용해한 디페닐디아조메탄 용액(15.1g/30ml)을 생성용액에 적하한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응혼합물을 2N-HCl로 PH2로 조정한 다음 200ml의 중탄산나트륨의 포화수용액으로 3회 세척한다. 여기서 얻은 유기층을 무수 황산마그네슘에서 거른 다음 여과한다. 여액을 감압하에 농축시키고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 20:1)하여 정제하면 11.35g의 제묵 화합물을 연황색 결정으로 얻는다(수율 : 54.7%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.85(\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.0, \text{Me}), 1.28-1.83(\text{m}, 6\text{H}, \beta-, \gamma-, \delta\text{-CH}_2), 2.70(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=6.2, \text{OH}), 4.30(\text{dd}, 1\text{H}, \text{J}=2.9, 6.2, \alpha\text{-H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.25-7.38(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

## [c. BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-OBH]

30ml의 THF에 3.98g의 트리페닐포스핀과 5.37g의 H-L-노르 LEUA-OBH를 용해시키고 생성용액에 10ml의 THF에 3.68g의 BOC-L-MeLeu-OH와 2.36ml의 DEAD를 용해시킨 용액을 적하한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다.

이 축합 반응에서 얻은 반응용액에서 침전물을 여별하고 여액에 초산에틸(200ml)을 가한다. 중탄산나트륨의 포화 수용액, 염화나트륨의 포화수용액과 물로 생성 혼합물을 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 20:1~10:1)하여 정제하면 7.5g의 제묵화합물을 오일로 얻는다(수율 : 25%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.82-0.94(\text{m}, 9\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \epsilon\text{-Me}(\text{norLEUA})), 1.44(\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 2.71(\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}), 4.74-4.78, 4.98-5.02(\text{each m}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu})), 5.11(\text{t}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{norLEUA})), 6.96(\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.26-7.37(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$   
 $[\alpha]_D = -9.4^\circ (c=0.55, \text{CHCl}_3)$

## [d. BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-OH]

50ml의 메탄올과 5ml의 물의 액체 혼합물에 500g(9.52mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-OBH를 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에 500mg의 10% Pd-C를 가한 다음 2시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다.

얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

## [d. H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

2ml의 디클로로메탄에 2.41g(5.0mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-PhLac-D-PhLac-OBn을 용해시키고 빙냉하에 생성용액에 2ml의 TFA를 가한 다음 1시간동안 실온에서 교반한다.

반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음 농축한다. 농축물에 초산 에틸(50ml)을 가하고 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화 수용액과 물로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

## [e. BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

30ml의 THF에 3.0g의 BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-OH, 2.19g의 H-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 924mg의 HOBT를 용해시키고 빙냉하에 생성용액에 1.41g의 DCC를 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 침전물을 여별시킨 후 여액을 농축시킨다. 잔유물에 100ml의 초산에틸을 가한다. 100ml의 아황산 나트륨의 5% 수용액 100ml의 중탄산 나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 100ml의 포화수용액으로 생성된 혼합물을 순차적으로 세척하고 무수황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1)하여 정제하면 2.17g의 제묵화합물을 무색오일을 얻는다(수율 : 52.5%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.83-0.98(\text{m}, 15\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \epsilon\text{-Me}(\text{norLEUA})), 1.44(\text{d}, \text{t-Bu}), 2.80(\text{m}, 6\text{H}, \text{NMe}), 7.13-7.36(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

## [f. H-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

2ml의 디클로로메탄에 985mg(1.36mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시키고 빙냉하에 TFA(2ml)을 생성용액에 가한 다음 30분동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음 농축시키고 농축물에 초산 에틸(30ml)을 가한다.

생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고 무수 황산 마그네슘에서 건조한 다음 여과한다.

여액을 농축하고 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[g. BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에 1.10g(1.52mmol)의 BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에 110mg의 10% Pd-C를 가한 다음 4시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 얻은 잔유물을 다음반응에 공급하여 사용한다.

[h. BOC-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

10ml의 THF에 892mg의 BOC-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn, 800mg의 L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn과 220mg의 HOBt를 용해시키고 빙냉하에 생성용액에 337mg의 DCC를 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 형성된 침전물을 여별하고 여액을 농축한다. 잔유물에 초산에틸(30ml)을 가하고 아황산나트륨의 5%수용액, 중탄산나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 생성혼합물을 순차적으로 세척한 다음 무수 황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다.

여액을 농축한 후 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1~5:1)하여 정제하면 920mg의 제독화합물을 무색 오일로 얻는다(수율 : 54.4%)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -50.5° (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>)**

[i. H-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

2ml의 디클로로메탄에 920mg(0.74mmol)의 BOC-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고 빙냉하에 생성용액에 1ml의 TFA를 가한 다음 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한후 농축한 다음 30ml의 초산에틸을 가한다. 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고 무수 황산마그네슘에서 건조한다.

여액을 농축하고 얻은 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[j. H-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에 850mg의 H-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시킨다. 질소분위기하에 생성용액에 10% Pd-C를 가한 다음 2시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소 첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한 다음 잔유물을 다음 단계에 공급하여 사용한다.

[k. 시클로-(L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-207)]

500ml의 THF와 150ml의 DMF의 액체 혼합물에 270mg의 염화리튬, 4.7g의 염화칼륨, 370mg의 염화나트륨, 1.06g의 염화세슘과 1.2g의 EDCI HCl을 가한다.

얻은 혼합물에 633mg의 (L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH, 426mg의 HOBt와 0.13ml의 NMM을 80ml의 THF에 용해시킨 용액을 가한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 용매를 증류제거한 후 잔유물에 150ml의 초산에틸과 80ml의 물을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 여기서 얻은 유기층을 중탄산 나트륨의 포화수용액, 아황산나트륨의 5%수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고 무수 황산 마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 10:1~5:1)하여 정제하여 274mg의 제독 화합물을 연황색빛의 백색분말을 얻는다(수율 : 35.8%)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -57.2° (c=0.1, MeOH)**

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.79-1.04 (m, 30H,  $\delta$ -Me (MeLeu),  $\epsilon$ -Me (norLEUA)), 1.37-1.70 (m,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -CH<sub>2</sub> (norLEUA),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -H (MeLeu)), 2.72-3.20 (m, 12H, NMe), 4.88 (d, 4H, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.09-5.92 (m, 8H,  $\alpha$ -H), 7.27-7.31 (m, 10H, Ph)

MS (FD) : M<sup>+</sup> = 1032

## [실시에 12]

[시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-norDOLLEUA-L-MeLeu-D-PhLac)(코오드: PF1022-225)의 합성]

[a. Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

20ml의 염화메틸렌에, 1.02g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OH와 0.98g의 H-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다.

빙냉하에 0.74ml의 디이소프로필에틸아민과 0.52g의 BOP-Cl을 생성용액에 가한다음, 16시간동안 동일한 온도에서 교반한다.

반응 혼합물에 50ml의 염화메틸렌을 가하고, 중황산 칼륨의 5%수용액, 중탄산 나트륨의 7% 수용액과 염화나트륨이 20%수용액을 각각 50ml로 반응혼합물을 순차적으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 감압하에 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 처산에틸 = 6:1~5:1)하여 정제하면 1.52g의 제묵화합물을 백색분말로 얻는다(수율:80.5%)

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-58.1^\circ$  (c=0.21, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.70-1.00(m, 27H,  $\delta$ -Me(MeLeu),  $\epsilon$ -Me(norLEUA)), 1.44(s, 9H, t-Bu), 1.15-1.85(m, 21H,  $\beta$ -Me(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -H(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>(norLEUA)), 2.65-3.30(m, 16H, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 4.30-5.50(m, 8H,  $\alpha$ -H(MeLeu),  $\alpha$ -H(PhLac),  $\alpha$ -H(Lac),  $\alpha$ -H(norLEUA)), 5.12(d, 2H, J=0.89, CH<sub>2</sub>Ph), 7.10-7.40(m, 15H, Ph)

[b. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn]

6ml의 염화메틸렌에서, 1.48g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 빙냉하에, 생성용액에 3ml의 TFA를 적하한 다음, 30분동안 실온에서 반응시킨다(Boc의 제거) 반응혼합물을 농축한 다음, 톨루엔을 가하고 함께 끓여서 TFA를 제거한다. 얻은 잔유물을 100ml의 초산에틸을 용해시키고, 생성용액을 각 100ml의 중탄산나트륨의 7%수용액과 염화나트륨의 20%수용액으로 순차적으로 세척하고 무수황산마그네슘을 건조한 다음 감압하에 농축하면, 1.37g의 제묵화합물을 무색오일로서 얻는다. 이 오일을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.82-0.99(m, 27H,  $\delta$ -Me(MeLeu),  $\epsilon$ -Me(norLEUA)), 1.20-1.81(m, 21H,  $\beta$ -Me(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -H(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>(norLEUA)), 2.73-3.35(m, 16H, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 5.06-5.55(m, 8H,  $\alpha$ -H(MeLeu),  $\alpha$ -H(PhLac),  $\alpha$ -H(Lac),  $\alpha$ -H(norLEUA)), 5.12(d, 2H, J=0.89, CH<sub>2</sub>Ph), 7.18-7.37(m, 15H, Ph)

[c. H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

26ml의 메탄올에 1.32g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 생성용액에 질소분위기하에, 0.13g의 10% 팔라듐-탄소와 한방울의 초산을 가한다음, 한시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가를 한다.

촉매를 여별한 다음 여액을 농축하면 1.21g의 제묵 화합물을 백색분말로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$[\alpha]_D^{20} : -22.1^\circ (c=0.21, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.70-1.05 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me (MeLeu)}, \epsilon\text{-Me (norLEUA)}), 1.15-1.85 (\text{m}, 21\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}, \beta\text{-CH}_2 (\text{MeLeu}), \gamma\text{-H (MeLeu)}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-CH}_2, \delta\text{-CH}_2 (\text{norLEUA})), 2.40-3.15 (\text{m}, 16\text{H}, \text{N-Me}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac})), 5.05-5.70 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H (MeLeu)}, \alpha\text{-H (PhLac)}, \alpha\text{-H (Lac)}, \alpha\text{-H (norLEUA)}), 7.25 (\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[d. 시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-nor LEUA-L-MeLeu-D-PhLac (코오드 : PF 1022-225)]

165ml의 THF에 1.18g의 H-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-norLEUA-L-MeLeu-D-PhLac-OH, 0.79g의 HOBt와 0.51ml의 NMM을 용해시킨다. 생성용액에 0.50g의 염화라튬, 0.68g 염화나트륨, 0.87g의 염화칼륨, 1.97g의 염화세슘, 2.24g의 EDCI-HCl, 1060ml의 THF와 307ml의 혼합물을 가한 다음 16동안 실온에서 교반한다(폐환반응).

반응혼합물을 농축하고 얻은 잔유물을 120ml의 초산 에틸에 용해시킨다. 중황산 나트륨의 7% 수용액, 중황산 칼륨의 5%수용액와 염화 나트륨의 20%수용액을 각 120ml로 생성용액을 순차적으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 감압하에 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 3:1~2:1)하여 정제하면 0.95g의 제목 화합물을 백색분말로 얻는다(수율:82.0%).

$[\alpha]_D^{20} : -70.6^\circ (c=0.23, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.80-1.05 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me (MeLeu)}, \epsilon\text{-Me (norLEUA)}), 1.23-1.76 (\text{m}, 21\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}, \beta\text{-CH}_2 (\text{MeLeu}), \gamma\text{-H (MeLeu)}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-CH}_2, \delta\text{-CH}_2 (\text{norLEUA})), 2.67-3.15 (\text{m}, 16\text{H}, \text{N-Me}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac})), 5.00-5.70 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H (MeLeu)}, \alpha\text{-H (PhLac)}, \alpha\text{-H (Lac)}, \alpha\text{-H (norLEUA)})$

[실시에 13]

[시클로-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub> (코오드 : PF 1022-209)]

[a. Boc-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

35ml의 THF에, 2.22g의 Boc-L-MeLeu-D-VALA-OH, 2.22g의 H-L-MeLeu-D-Lac-OBn과 1.04g의 HOBt를 용해시킨다. 빙냉하에 생성용액에 1.59g의 DCC를 가한 다음, 47시간동안 5°C에서 교반한다.

형성된 침전물을 여별한 다음 여액을 농축한다.

잔유물을 100ml의 초산 에틸에 용해시키고, 100ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액과 100ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 생성용액을 순차적으로 세척하고, 무수황산 나트륨에서 건조한 다음 농축시킨다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 10:1~5:1)하여 정제하면, 2.12g의 제목화합물을 얻는다(수율:52%).



$[\alpha]_D^{20}$  :  $-50^\circ$  ( $c=0.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  = 0.87-1.02 (m, 18H,  $\delta$ -Me (Me-Leu),  $\gamma$ -Me (VALA)), 1.45 (m, 9H, t-Bu), 1.51 (d, 3H,  $\beta$ -Me (Lac)), 1.41-1.74 (m, 7H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -H (Me-Leu),  $\beta$ -H (VALA)), 2.84 (m, 3H, NMe), 2.97 (d, 3H, NMe), 5.15 (d, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.01-5.23 (m, 4H,  $\alpha$ -H (MeLeu),  $\alpha$ -H (VALA),  $\alpha$ -H (Lac)), 7.35 (s, 5H, Ph)

[b. Boc-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OH]

15ml의 메탄올에, 1.48g의 Boc-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 질소분위기하에 용해시키고, 생성용액에 0.15g의 10% Pd/C을 가한 다음, 1시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다.

하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축하면, 제묵 화합물을 무색오일로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  = 0.90-0.98 (m, 18H,  $\delta$ -Me (MeLeu),  $\gamma$ -Me (VALA)), 1.45 (s, 9H, t-Bu), 1.58 (d, 3H,  $\beta$ -Me (Lac)), 2.81 (s, 3H, NMe), 3.06 (d, 3H, NMe), 4.91-5.30 (m, 4H,  $\alpha$ -H (MeLeu),  $\alpha$ -H (VALA),  $\alpha$ -H (Lac))

[c. H-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

8ml의 염화메틸렌에, 1.62g의 Boc-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 빙냉하여, 생성용액에 2.4ml의 TFA를 적하한 다음, 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 잔유물에 톨루엔을 가하고 함께 끓여서 TFA와 톨루엔을 증류제거한다. 얻은 잔유물을 80ml의 초산에틸에 용해시킨다. 생성용액을 80ml의 중탄산 나트륨의 수용액과 염화나트륨의 30%수용액으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조한 다음, 농축하면, 제묵 화합물을 부색오일로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  = 0.88-0.99 (dx2, 12H,  $\delta$ -Me (MeLeu)), 1.02 (d, 6H,  $\gamma$ -Me (VALA)), 2.37 (s3H, NMe), 3.01 (d, 3H, NMe); 5.20 (d, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.06-5.34 (m, 4H,  $\alpha$ -H (MeLeu),  $\alpha$ -H (VALA),  $\alpha$ -H (Lac)), 7.35 (s, 5H, Ph)

[d. Boc-CL-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn]

28ml의 THF에 1.12g의 Boc-L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac-OBn, 0.33g의 HOBT와 0.30ml의 트리에틸아민을 용해시키고, 생성용액에, 0.55g의 DCC을 빙냉하에 가한 다음, 2일동안 5°C에서 교반시킨다.

침전물을 여별하고 여액을 농축한 다음, 잔유물을 75ml의 초산에틸에 용해시킨다. 75ml의 중황산 칼륨의 5% 수용액, 75ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액, 75ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 생성용액을 순차적으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 농축한다. 잔유물을 살리카겔 컬럼에서 크로마토 그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면, 1.40g의 제묵 화합물을 백색프리즘 결정을 얻는다(수율:64.0%).

$[\alpha]_D^{20} : -63.1^\circ (c=0.2, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.87-0.95 (\text{m}, 24\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.00 (\text{d}, 12\text{H}, \gamma\text{-Me}(\text{VALA})), 1.45 (\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 1.44-1.53 (\text{dx}2, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.50-1.76 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.13 (\text{m}, 2\text{H}, \beta\text{-H}(\text{VALA})), 2.83-3.12 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 5.15 (\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 5.02-5.33 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{VALA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac})), 7.36 (\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[e. H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn]

8ml의 염화메틸렌에, 1.30g의 Boc-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시킨다. 빙냉하에, 4ml의 THF를 생성용액에 가한 다음 1시간동안 같은 온도에서 교반한다. 반응혼합물을 농축한 다음, 톨루엔을 가하고 함께 끓여서 TFA와 톨루엔을 증류제거한다.

얻은 잔유물을 65ml의 초산에틸 용해시키고, 생성된 혼합물을, 65ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액과 35ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 농축하면, 제묵 화합물을 백색프린즘 결정을 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.87-1.04 (\text{m}, 36\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \gamma\text{-Me}(\text{VALA})), 1.45 (\text{dx}2, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.70-1.80 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.15 (\text{m}, 2\text{H}, \beta\text{-H}(\text{VALA})), 2.92-3.16 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 5.17 (\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 5.02-5.37 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{VALA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac})), 7.32 (\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[f. H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH]

12ml의 메탄올에, 1.15g의 H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 질소분위기하에 용해시킨다.

생성용액에, 0.12g의 10% Pd/C를 가한 다음, 1.5시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별한다. 여액을 농축하면, 제묵 화합물로 무색오일로 얻고, 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.85-1.06 (\text{m}, 36\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \gamma\text{-Me}(\text{VALA})), 1.45 (\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.71-1.86 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.20 (\text{m}, 2\text{H}, \beta\text{-H}(\text{VALA})), 2.51-3.14 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 5.16-5.28 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{VALA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}))$

[g. 시클로-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>]

140ml의 THF에, 1.0g의 H-(L-MeLeu-D-VALA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>, 0.77g의 HOBt와 0.51ml의 NMM을 용해시킨다. 생성용액에, 0.49g의 염화리튬, 0.67g의 염화나트륨, 0.89g의 염화칼슘, 1.93g의 염화세슘과 2.20g의 EDCI.HCl를 900ml의 THF와 260ml의 DMF의 액체 혼합물에 용해시켜서 제조한 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 23시간동안 실온에서 교반하고, 얻은 반응혼합물을 농축시키고 잔유물을 100ml의 초산에틸에 용해시키고, 100ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액, 100ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 생성용액을 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고, 잔유물을 실리카겔컬럼에서 크로마토그래피하여 정제하면, 0.90g의 제묵 화합물을 얻는다.(수율:92%)

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-65.1^\circ$  ( $c=0.1$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.86-1.08$  (m, 36H,  $\delta$ -Me (MeLeu),  $\gamma$ -Me (VALA)),  $1.43$  (d, 6H,  $\beta$ -Me (Lac)),  $1.60-2.30$  (m, 14H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -H (MeLeu),  $\beta$ -H (VALA)),  $2.86-3.22$  (m, 12H, NMe),  $4.82-5.90$  (m, 8H,  $\alpha$ -H (MeLeu),  $\alpha$ -H (VALA),  $\alpha$ -H (Lac))

[실시예 14]

[시클로-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac (코오드:PF1022-216)의 제조]

[a. H-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

2ml의 디클로메탄에, 9930mg (1.45mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 빙냉하에 생성 용액에 2ml의 THF를 가한 다음, 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 툴루엔을 가하고 농축한다. 농축물에 초산에틸 (25ml)을 가한 다음, 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨과 물로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다.

여액을 농축하고 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[b. Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에, 984mg (1.45mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn (OctA가 상술한 2-히드록시 옥탄산잔기를 나타낼때)을 용해시키고, 생성된 혼합물에 98mg의 10% Pd-c를 질소분위기하에 가한 다음, 3시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[c. Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

20ml의 THF에, 845mg의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OH, 844mg의 H-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn과 235mg의 HOBt를 용해시키고, 생성용액에 359mg의 DCC를 빙냉하에 가한 다음, 4시간동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여별한후, 여액을 농축한다. 잔유물에 초산에틸 (100ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 5%수용액, 중탄산나트륨의 포화수용액과 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다.

여액을 농축한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피 (톨로엔:초산에틸 =10:1)하여 정제하면, 1.14g의 제묵 화합물을 무색오일로 얻는다 (수율:68.4%)

$[\alpha]_D = 45.7^\circ$  ( $C=0.1$ , MeOH)

[d. H-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-OBn]

2ml의 디클로로메탄에, 1.13g (0.984mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 2ml의 THF를 가한 다음, 30분동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 툴루엔을 가한 다음 농축한다. 농축물에 초산에틸 (30ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척한후, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. H-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OH]

10ml의 메탄올과 1ml의 물의 액체 혼합물에, 1.140g의 H-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 질소분위기하에, 생성용액을 114mg의 10% Pd-c에 가한 다음, 2시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. 시클로-(L-MeLau-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac (코오드:PF1022-216)]

650ml의 THF와 195ml의 DMF의 액체 혼합물에, 417mg의 염화리튬, 733mg의 염화칼륨, 575mg의 염화나트륨, 166g의 염화세슘과 1.89g의 EDCI.HCl을 가한다.

865mg의 H-L-MeLau-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OH, 664mg의 HOBt와 0.22ml의 NMM을 100ml의 THF에 용해시켜서 얻은 용액을 생성혼합물에 가한 다음, 실온에서 하룻밤 교반한다.

반응혼합물에서 용매를 증류제거한후, 잔유물에 400ml의 물을 가한다. 생성 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 얻은 유기층을 중탄산 나트륨의 포화수용액, 아황산 나트륨의 5%수용액과, 염화나트륨의 포화수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고, 농축물을 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피 (클로로포름:초산에틸=10:4-4:1)하고 실일화 실리카겔 컬럼에서 역상 크로마토그래피 (CMeCN:H<sub>2</sub>O=9:1)하여 정제하면, 210mg의 제묵화합물을 백색분말로 얻는다.

$$[\alpha]_D = -73^\circ \quad (c=0.17, \text{MeOH})$$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.80-1.05 (\text{m}, 27\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.29-1.37 (\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-}, \text{CH}_2(\text{OctA})), 1.41 (\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.68-1.85 (\text{m}, 14\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.74-3.17 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 4.46-4.52, 5.07-5.71 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}, \text{OctA}, \text{Lac})), 7.27 (\text{bs}, 5\text{H}, \text{Ph})$

MS (FD) :  $\text{M}^+ = 942$

[실시에 15]

[시클로-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>(코오드: PF1022-217)의 합성.]

[a. 벤즈하드릴 2-히드록시-D-옥타노에이트(H-D-OctA-OBH)]

25.5ml의 초산에틸에, 1.68g의 2-히드록시-D-옥탄산을 용해시키고, 생성용액에, 초산에틸에 용해한 디페닐디아조메탄의 용액(2.14g/19ml)을 1시간동안 실온에서 적하한 다음, 4시간동안 교반한다. 반응 혼합물에 0.63ml의 초산을 가한 다음, 3시간동안 교반하여 과량의 디페닐디아조메탄을 분해시킨다. 빙냉하에 반응용액에  $\text{NaHCO}_3$  7%수용액을 가하여 pH6.5로 조정하고, 처리된 용액을 두층으로 분리시킨다. 얻은 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=100:1~50:1)하여 정제하면, 3.27g의 제묵 화합물을 백색결정으로 얻는다(수율:95.5%)

$$[\alpha]_D^{20} : +22.0^\circ \quad (c=0.28, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.86 (\text{t}, 3\text{H}, \text{Me}), 1.23-1.42 (\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2), 1.62-1.86 (\text{m}, 2\text{H}, \beta\text{-CH}_2), 2.75 (\text{d}, 1\text{H}, \text{OH}), 4.30 (\text{m}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.95 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.33 (\text{s}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[b. Boc-L-MeLeu-D-OctA-OBH]

30ml의 피리딘에, 2.46g의 Boc-L-MeLeu-OH를 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 3.27g의 H-D-OctA-OBH, 1.62g의 HOBt와 2.48g의 DCC를 가한 다음, 37시간 동안 같은 온도에서 교반한다. 침전물을 여별한후, 여액을 농축시킨다.

잔유물을 150ml의 초산 에틸에 용해시키고, 생성용액을 150ml의 중황산 칼륨의 5%수용액, 150ml의 중탄산나트륨의 7%수용액과 150ml의 염화나트륨의 5%수용액으로 순차저기으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조한 다음 농축시킨다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=100:1~50:1)하여 정제하면, 4.73g의 제묵 화합물을 무색오일로 얻는다(수율:85.4%)

$$[\alpha]_D^{20} : -8.5^\circ \quad (c=0.84, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.85 (\text{t}, 3\text{H}, \text{Me}(\text{OctA})), 0.92 (\text{dd}, 6\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.23 (\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.44 (\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 2.72 (\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}), 4.74-5.02 (\text{dd} \times 2, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu})), 5.12 (\text{t}, 1\text{H}, \text{OH}(\text{OctA})), 6.90 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CHPh}_2), 7.32 (\text{s}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[c. Boc-L-MeLeu-D-OctA-OH]

47ml의 메탄올에, 4.66g의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-OBH를 분위기하에 용해시키고, 생성용액에 0.47g의 10% Pd/c와 한 방울의 초산을 가한 다음, 1시간동안 상압하에 실온에서 수소로 정반축소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축하면, 제묵화합물을 무색오일로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.88(\text{t}, 3\text{H}, \text{Me}(\text{OctA})), 0.95(\text{t}, 6\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.28(\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.45(\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 2.81(\text{s}, 3\text{H}, \text{NMe}), 4.80(\text{ddx}2, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu})), 5.01(\text{t}, 1\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{OctA}))$

[d. Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

50ml의 테트라하이드로푸란에, 3.26g의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-OH, 2.81g의 H-L-MeLeu-D-Lac-OBn과 1.37g의 HOBt를 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 2.08g의 DCC와 2.7ml의 피리딘을 가한 다음, 40시간 동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여별한후 여액을 농축하고, 잔유물을 300ml의 초산에틸에 용해시킨다. 생성용액을 300ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액과 300ml의 염화나트륨의 20%수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔: 초산에틸=10:1)하여 정제하면 3.23g의 제묵화합물을 백색결정으로 얻는다(수율:56.8%)

$[\alpha]_D^{20} : -37.9^\circ (c=0.27, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.87\text{-}1.01(\text{m}, 15\text{H}, \text{Me}(\text{OctA})), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), 1.28(\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.45(\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 1.51(\text{d}, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.64\text{-}1.79(\text{m}, 8\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.87(\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}), 2.95(\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}), 5.07\text{-}5.34(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}), 7.38(\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[e. Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OH]

10ml의 메탄올에, 990mg의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 질소분위가하에 용해시키고, 생성용액에 99mg의 10% Pd/c와 한방울의 초산을 가한 다음 1시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축하면 제묵화합물을 무색으로 얻는다. 화합물을 다음반응에 정제없이 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.84\text{-}0.92(\text{m}, 15\text{H}, \text{Me}(\text{OctA})), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), 1.23(\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.41(\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 1.43(\text{d}, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.62\text{-}1.72(\text{m}, 8\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.77(\text{s}, 3\text{H}, \text{NMe}), 3.97(\text{d}, 3\text{H}, \text{NMe}), 4.80\text{-}5.32(\text{m}, 4\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}))$

[f. H-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn]

1.5ml의 TFA에 962.4mg의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 빙냉하에 용해시키고, 생성용액을 30분동안 같은 온도에서 교반한 다음, 30분동안 실온에서 더 교반한다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 농축물에 톨루엔을 가하고, 이를 함께 끓여서 증류하여 TFA를 제거한다.

얻은 잔유물을 75ml의 초산에틸에 용해시키고, 생성용액을 75ml의 중탄산나트륨의 7%수용액과 75ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 순차적으로 세척하고 무수황산마그네슘에서 건조하고 농축하면 제묵화합물을 무색오일로 얻는다.

화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.85-0.99(\text{m}, 15\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.27(\text{m}, 8\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.46(\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.66-1.82(\text{m}, 8\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.39(\text{s}, 3\text{H}, \text{NMe}), 2.96(\text{s}, 3\text{H}, \text{NMe}), 5.07-5.36(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}), 7.37(\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[g. Boc-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn]

13ml의 THF에 857mg의 Boc-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OH, 819mg의 H-L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac-OBn, 237mg의 HOBt와 0.24ml의 피리딘을 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 362mg의 DCC를 가한 다음 16시간동안 실온에서 교반한다. 침전물을 교반하고 여액을 농축한다. 잔유물을 75ml의 초산에틸에 용해시키고, 생성용액을 75ml의 중탄산칼륨의 5%수용액 75ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액과 75ml의 염화나트륨의 20%수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 농축한다.

잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 그로마토그래피(톨루엔 : 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면, 875mg의 제묵화합물을 백색결정으로 얻는다(수율:53.8%)

$[\alpha]_D^{20} : -48.8^\circ (c=0.1, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.85-1.01(\text{m}, 30\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.28(\text{bs}, 16\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.45(\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 1.52(\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.72-1.77(\text{m}, 16\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.83-3.10(\text{s}, 12\text{H}, \text{N-Me}), 5.14-5.30(\text{m}, 10\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}), 7.36(\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[h. H-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn]

4.4ml의 염화메틸렌에 870mg의 Boc(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시킨다. 빙냉하에 생성용액에 26ml의 TFA를 적하한 다음, 한시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 농축물에 톨루엔을 가하고, 이를 함께 끓여서 증류하여 TFA를 제거한다. 얻은 잔유물을 50ml의 초산에틸에 용해시키고, 생성용액을 50ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액과 50ml의 염화나트륨의 20%수용액으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조하고 농축하면 제묵화합물을 무색오일로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.86-1.01(\text{m}, 30\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.26(\text{d}, 16\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.41-1.77(\text{m}, 22\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac}), \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.93(\text{s}, 6\text{H}, \text{NMe}), 3.10(\text{d}, 6\text{H}, \text{NMe}), 5.20(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 5.08-5.35(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac})), 7.35(\text{s}, 5\text{H}, \text{Ph})$

[i. H-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH]

8ml의 메탄올에, 794.0mg의 H-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 질소분위기하에 용해시키고, 생성용액에 80mg의 10% Pd/c와 한방울의 초산을 가한 다음, 1.5시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축하면, 제묵화합물로 무색오일로 얻는다. 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에 공급하여 사용한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.88-1.06(\text{m}, 30\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-CH}_3(\text{MeLeu})), 1.26(\text{bs}, 16\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.46(\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.60-1.95(\text{m}, 16\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 3.02(\text{t}, 6\text{H}, \text{NMe}), 3.08(\text{d}, 6\text{H}, \text{NMe}), 4.50-5.44(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}))$

[j. 시클로-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>]

140ml의 THF에 1.00g의 H-(L-MeLeu-D-OctA-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH, 0.77g의 HOBt와 0.51ml의 NMM을 용해시키고, 생성용액에 0.49g의 염화리튬, 0.67g의 염화나트륨, 0.85g의 염화칼륨, 1.93g의 염화세슘, 2.20g의 EDI.HI, 900ml와 260ml의 DMF의 혼합물을 가한 다음, 23시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 농축한후, 잔유물을 100ml의 초산에틸에 용해시킨후, 생성용액을 100ml의 중탄산 나트륨의 7%수용액 100ml의 염화나트륨의 30%수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=3:1)하여 정제하면, 0.90g의 제묵화합물을 얻는다.

$[\alpha]_D^{20} : -46.3^\circ (c=0.1, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.84-1.06(\text{m}, 30\text{H}, \text{Me}(\text{OctA}), \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})), 1.29(\text{bs}, 16\text{H}, \zeta\text{-}, \epsilon\text{-}, \delta\text{-}, \gamma\text{-CH}_2(\text{OctA})), 1.43(\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.68-1.85(\text{m}, 16\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \beta\text{-CH}_2(\text{OctA})), 2.87(\text{d}, 6\text{H}, \text{NMe}), 3.08(\text{d}, 6\text{H}, \text{NMe}), 5.41-5.53(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{OctA}), \alpha\text{-H}(\text{Lac}))$

[실시에 16]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>(코오드:PF 1022-218)]

[a. Boc-L-Leu-D-Lac-OBH]

30ml의 THF에 5.13g(20mmol)의 H-L-Lae-OBH와 10.5g의 트리페닐포스핀을 용해시키고, 빙냉항 생성용액에 5.64g의 Boc-L-Leu-OH와 6.08ml의 DEAD를 THF에 용해시킨 용액을 적하한 다음 3일동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 침전물을 여별한후, 더 농축한다. 잔유물에 초산에틸(300ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 중탄산나트륨의 포화수용액, 염화나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=20:1~10:1)하여 정제하면, 9.57g의 제묵화합물을 정량적 수율(9.57g)로 얻는다.

$^1\text{H-NMR} : \delta = 1.5(\text{s}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 4.4(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}), 4.9(\text{d}, 1\text{H}, \text{J}=6.3, \text{CH}), 5.2(\text{d}, 2\text{H}, \text{J}=4.9, \text{CH}_2\text{Ph}), 7.26-7.30(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[b. Boc-L-Leu-D-Lac-OH]

100ml의 메탄올과 10ml의 물이 액체 혼합물에 9.56g(20.4mmol)의 Boc-L-Leu-D-Lac-OH를 용해시킨 다음, 질소분위기하에 956mg의 10% Pd-c를 가한다. 생성 혼합물을 2시간동안 상압하에 실온에서 수소를 접촉 수소첨가하고, 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[c. Boc-L-Leu-D-Lac-OBn]

35ml의 DMSO에, 5.0g의 Bon-L-Leu-D-Lac-OH를 용해시키고, 생성용액에 1.52ml의 브롬화 벤질을 35°C에서 가한다. 온도를 40°C로 상승시킨후, 생성혼합물에 2.94g의 탄산칼륨을 가한 다음, 5시간동안 같은 온도에서 교반한다. 반응혼합물에 초산에틸(200ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 불과 염화나트륨의 10%

수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피하여 정제하면, 4.19g의 제묵화합물을 무색오일로 얻는다.

[d. Boc-L-Leu-D-Lac-OH]

4ml의 디클로로메탄에 4.0g(10.2mmol)의 Boc-L-Leu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 빙냉하에, 생성용액에 6ml의 TFA를 가한 다음, 3시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한후 농축시킨다. 초산에틸(200ml)을 얻은 잔유물에 가하고, 생성혼합물을 중탄산 나트륨의 포화수용액과 물로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[e. Boc-L-MeLeu-D-PhLac-OH]

60ml의 메탄올과 6ml의 물의 액체 혼합물에 5.84g(12mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-OBn을 용해시키고, 질소분위기하에, 생성용액에, 584mg의 10% Pd-c를 가한 다음, 4시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn]

50ml의 THF에 4.45g의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-OH 2.87g의 H-L-Leu-D-Lac-OBn과 1.95g의 HOBt를 용해시키고 생성용액에, 2.97g의 ECC를 빙냉하에 가한 다음, 3시간동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여별한후, 여액을 농축한다. 농축물에 초산에틸(100ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 물, 중탄산 나트륨의 포화수용액과 염화 나트륨의 포화 수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조하고 여과한 다음, 여액을 농축한다.

얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=50:1~10:1)하여 정제하면, 6.12g의 제묵 화합물을 무색 오일로 얻는다(수율:90%)

$^1\text{H-NMR}: \delta = 0.85-0.91(\text{m}, 12\text{H}, \text{Me} \times 4), 1.45(\text{s}, 9\text{H}, \text{t-Bu}),$

$2.8(\text{s}, 3\text{H}, \text{NMe}), 5.07-5.18(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 7.19-$

$7.39(\text{m}, 10\text{H}, \text{Ph})$

[g. H-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn]

3ml의 디클로로메탄에 2.68g(1.74mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 빙냉하에, 3ml의 TFA를 가한 다음, 3시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음 농축한다. 얻은 잔유물에 초산에틸(50ml)을 가하고, 생성혼합물을 중탄산 나트륨의 포화 수용액으로, 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한후, 잔유물을 다음 반응에서 공급하여 사용한다.

[h. Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OH]

30ml의 메탄올과 3ml의 물의 액체 혼합물에, 2.68g(4mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 질소분위기하에 생성용액에 268mg의 10% ph-c를 가한 다음, 3시간동안 상압하에 실온에서 수로로 접촉 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[i. Boc-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lae)<sub>2</sub>-OBn]

30ml의 THF에, 2.20g의 Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OH, 2.18g의 H-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn과 649mg의 HOBt를 용해시키고, 생성용액에 990mg의 DCC를 빙냉하에 가한 다음, 4시간동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여별하고 여액을 농축한다. 농축물에 초산에틸(100ml)을 갖하고, 생성된 혼합물을 중황산 나트륨의 5%용액, 중찬산 나트륨의 포화 수용액과 염화 나트륨의 포화 수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고 농축물에 초산에틸(100ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 중황산 나트륨의 5%용액 중탄산 나트륨의 포화 수용액과 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세척한 다음, 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=10:1)하여 정제하면, 3.18g의 제묵 화합물을 무색 오일로 얻는다(수율:70.4%)

[j. H-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lae)<sub>2</sub>-OBn]

6mlm의 디클로로메탄에 3.10g(2.275mmol)의 Boc-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고, 생성용액에 빙냉하에 5ml의 TFA를 가한 다음, 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음, 농축한다. 얻은 잔유물에 초산에틸(100ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 포화중탄산 나트륨 수용액과 물로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[k. H-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lae)<sub>2</sub>-OH]

30ml의 메탄올과 3ml의 물의 액체 혼합물에, 3.06g의 H-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고, 질소분위기하에, 생성용액에 305mg의 10% Ph-c를 가한 다음, 3시간동안 상압하에 실온에서 수로를 접촉 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고 여액을 농축한다. 얻은 잔유물



을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[1. 시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>(코오드: PF1022-218)]

1875ml의 THF와 563ml의 DMF의 액체 혼합물에, 1.16g의 염화리튬, 2.05g의 염화칼륨, 1.6g의 염화나트륨, 4.62g의 염화 세슘과 5.262g의 EDCI.HI을 가한다.

2.47g의 H-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH, 1.85g의 HOBt와 0.6ml의 NMM을 300ml의 THF에 용해시켜서 분리하여 제조한 용액을 생성 혼합물에 실온에서 가한다. 얻은 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 증류제거한 후, 잔유물에 400ml의 초산에틸과 400ml의 물을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시키고, 얻은 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액, 5%아황산나트륨 수용액과 포화염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 여액을 농축하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=10:1)하여 정제하면, 1.57mg의 제목 화합물을 무색 분말로 얻는다(수율:62%)

$[\alpha]_D = -41^\circ$  (c=0.5, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.83-0.94 (m, 24H, δ-Me (MeLeu, Leu), 1.39-1.42 (bd, 6H, Me (Lac)), 1.69-2.22 (m, 12H, β-CH<sub>2</sub>, γ-

H (MeLeu, Leu), 2.93-3.34 (m, 10H, N-Me (MeLeu),

CH<sub>2</sub> (PhLac), 3.74-3.77, 4.52-4.58, 4.80-4.85, 5.10-

5.31 (m, 8H, α-H (MeLeu, Leu, PhLac, Lac)), 7.21-

7.36 (m, 10H, Ph)

MS (FD): M<sup>+</sup> = 920

[실시에 17]

[시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>(코오드: PF1022-219)]

[a. Boc-L-Leu-D-PhLac-OBn]

30ml의 피리딘에, 2.33g의 Boc-L-Leu-OH, 2.30g의 H-D-PhLac-OBn과 1.34g의 HOBt를 용해시키고, 빙냉하에, 생성용액에 2.23g의 DCC를 가하고, 혼합물을 하룻밤 교반한다. 침전물을 여별하고 여액에 400ml의 초산에틸을 가한다.

생성된 혼합물을 5%중황산 칼륨수용액, 포화중탄산나트륨수용액과 5%염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=10:1)하여 정제하면, 3.57g의 제목 화합물을 오일로 얻는다(수율:84.5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.69 (d, 3H, J=6.5, Me),

0.78 (d, 3H, J=6.5, Me), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 2.35 (s, 1H, NH),

3.1-3.25 (m, 1H, CH), 4.36, 4.81 (m, 1H, CH),

5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.13-7.40 (m, 10H, Ph)

[b. H-L-Leu-D-PhLac-OBn]

2ml의 디클로로메탄에, 3.14g(6.7mmol)의 Boc-L-Leu-D-PhLac-OBn을 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 4ml의 TFA 가한 다음, 2시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음, 농축한다.

반응 잔유물에 초산에틸(50ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 수용액과 물로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[c. Boc-L-Leu-D-Lac-OH]

30ml의 메탄올과 3ml의 물의 액체혼합물에, 2.85g(7mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-OBn을 용해시키고, 질소 분위기하에 285dmg의 10% Pd-c를 가한 다음, 15시간동안 상압하에 실온에서 수소로 접촉 수소첨가한다. 하이플로 슈퍼셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축한다. 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[d. Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OBn]

30ml의 THF에, 2.30g의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-OH, 2.31g의 H-Leu-D-PhLac-OBn과 948mg의 HOBt를 용해시키고, 생성용액을 빙냉하에 1.73g의 DCC에 가한 다음, 3시간동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여별

한후, 여액을 농축한다. 얻은 잔유물에 초산에틸(100ml)을 가하고, 생서이된혼합물을 물, 포화 중탄산 나트륨 수용액과 포화 염화나트륨 수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=10:1~5:1)하여 정제하면, 6.38g의 제묵화합물을 무색 오일로 얻는다(수율:72.2%)

[e. H-L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OBn]

3ml의 디클로로메탄에, 1.55(2.31mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-D-PhLac-OBn을 용해시킨다.

생성용액에, 빙냉하에 3ml의 TFA를 가한 다음, 3시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음, 농축하고, 얻은 잔유물에 초산에틸(50ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산 나트륨수용액으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 농축한 다음, 잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[f. Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OH]

15ml의 메탄올과 1.5ml의 물의 액체 혼합물에, 1.61mg(2.4mmol)의 Boc-L-MeLeu-D-Lac-Lac-L-D-PhLac-OBn을 용해시킨다. 질소분위기하에, 생성용액을 160mg의 10% Ph-c에 가한 다음, 3시간동안 상압하에 실온에서 수소를 접촉수소첨가한다. 하이플로 슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 잔유물을 다음반응에 공급하여 사용한다.

[g. Boc-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

20ml의 THF에, 1.29g의 L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OH, 1.29g의 L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OBn과 373mg의 HOBt를 용해시킨다. 빙냉하에 생성용액에 569mg의 DCC를 가한 다음, 4시간동안 실온에서 교반한다.

침전물을 여과한후, 여액을 농축하고, 잔유물에 초산에틸(100ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 5% 아황산나트륨수용액, 포화중탄산 나트륨수용액과 포화염화나트륨수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과한 다음, 여액을 농축한다. 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(톨루엔:초산에틸=3:1)하여 정제하면, 1.29g의 제묵 화합물을 무색 오일로 얻는다(수율:49.7%)

[h. H-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn]

4ml의 디클로로메탄에, 1.28g(1.13mmol)의 Boc-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고, 생성용액에, 빙냉하에 2ml의 TFA를 가한 다음, 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물에 소량의 톨루엔을 가한 다음, 농축하고, 얻은 잔유물에 초산에틸(100ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산 나트륨수용액과 물로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조하고 여과하고, 여액을 농축한다. 잔유물을 다음반응에 공급하여 사용한다.

[i. H-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH]

10ml의 메타니올과 1ml의 물의 액체 혼합물에, 1.22g의 H-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn을 용해시키고, 질소분위기하에, 생성용액에 122mg의 10% Pd-c를 가한 다음, 3시간동안 상압하에 실온에서 수소를 접촉수소첨가한다. 하이플로슈퍼 셀을 사용하여 촉매를 여별하고, 여액을 농축한다.

잔유물을 다음 반응에 공급하여 사용한다.

[j. 시클로-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>(코오드:PF1022-219)]

740ml의 THF와 225ml의 DMF의 액체혼합물에, 446mg의 염화리튬, 786mg의 염화칼륨, 615mg의 염화나트륨, 1.7g의 염화세슘과 2.09g의 EDCI.HI을 가한다. 990mg의 H-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH, 712mg의 HOBt와 0.23ml의 NMM을 120ml의 THF에 용해시켜서 제조한 용액을 생성혼합물에 실온에서 가한다. 여기서 얻은 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 용매를 증류제거한후, 반응 잔유물에 200ml의 초산에틸과 100ml의 물을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 생성된 유기층을 포화중탄산 나트륨수용액, 5%아황산 나트륨수용액과, 포화염화나트륨수용액으로 순차적으로 세척하고, 무수황산마그네슘에서 건조한 다음 여과한다. 얻은 잔재물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=10:1)하여 정제하면, 586mg의 제묵 화합물을 백색 분말로 얻는다(수율:55.8%)

$[\alpha]_D = -94^\circ$  (c=0.48, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.86-0.99$  (m, 24H,  $\delta$ -Me (MeLeu, Leu),

1.34-1.37 (bd, 6H, Me (Lac)), 1.70-2.27 (m, 12H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -

H (MeLeu, Leu)), 3.18-3.31 (m, 10H, N-Me (MeLeu),

CH<sub>2</sub> (PhLac), 4.02-4.08, 4.55-4.62, 4.80-4.95, 5.45-

5.55 (m, 8H,  $\alpha$ -H (MeLeu, Leu, PhLac, Lac)), 7.12-

7.22 (m, 10H, Ph) MS (FD): M<sup>+</sup> = 920

다음 실시예 18-34는 치환기의 주입에 의한 PF1022 유도체의 제조방법을 예시한 것이다.

## [실시예 18]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(O-t-Bu)-L-MeLeu-D-Kac)(코오드:PF1022-215)의 제조]

관에 넣은 염화메틸렌(10ml)에, 701mg의 시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA-L-MeLeu-D-Lac)(즉, PF1022E 물질)을 용해시킨 다음, -40℃에서 1.4ml의 이소부텐과 0.11ml의 농황산을 가한다. 관을 밀봉한 후, 생성된 혼합물의 온도를 실온으로 내린다. 생성된 혼합물을 2시간동안 교반하고, 반응혼합물을 방냉한 다음 0.6ml의 트리에틸아민으로 pH9.0으로 조정후, 농축한다. 잔유물을 70ml의 초산에틸에 용해시킨 염화나트륨으로 순차적으로 세척하고, 무수황산 마그네슘에서 건조하고 농축한다. 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=4:1)하여 정제하면, 578mg의 제묵 화합물을 얻는다(수율:77.6%)

$[\alpha]_D^{20} : -92.0^\circ (c=0.1, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.80-1.05 (\text{m}, 24\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu})),$

$1.32 (\text{d}, 9\text{H}, \text{t-Bu}), 1.40 (\text{d}, 6\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.10-$

$1.80 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.70-3.20 (\text{m}, 16\text{H}, \text{NMe}, \beta-$

$\text{CH}_2(\text{PhLac})), 5.30-5.80 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}(\text{MeLeu}), \alpha\text{-H}(\text{PhLac}), \alpha-$

$\text{H}(\text{Lac})), 7.00 (\text{dd}, 4\text{H}, \text{t-BuOC}_6\text{H}_4), 7.26 (\text{d}, 5\text{H}, \text{Ph})$

## [실시예 19]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(ococ<sub>17</sub>H<sub>35</sub>)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-006)의 제조]

1.8ml의 THF에, 202ml의 PF 1022E 물질, 105mg의 스테아르산, 59.2mg의 HOBt와 0.05ml의 NMM을 용해시킨 다음, 방냉하에 82.3g의 EDCI.HCl을 가한다. 생성된 혼합물을 24시간동안 4℃에서 교반하고, 반응혼합물을 40ml의 물, 40ml의 포화 중탄산 나트륨 수용액과 40ml의 포화염화나트륨수용액으로 순차적으로 세척하고, 크로마토그래피용 소량의 실리카 겔을 사용하여 여과하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 생성된 백색결정분말을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:헥산=1:1→클로로포름:초산에틸=5:1)하여, 정제한 다음, 헥산-메탄올-몰로 결정화하면, 173mg의 제묵 화합물을 백색으로 얻는다(용점 47~48℃, 수율:67.1%)

$[\alpha]_D^{22} : -71^\circ (c=0.15, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.79-1.28 (\text{m}, 60\text{H}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{CH}_2), 1.25-$

$1.88 (12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 1.38 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})),$

$2.27-2.56 (\text{m}, 2\text{H}, \alpha\text{-H}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{CH}_2), 3.05-3.21 (\text{m}, 4\text{H}, \beta-$

$\text{CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA}), 2.82-3.04 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 4.77-$

$5.81 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 7.04-7.35 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$

$\text{MS}(\text{FAB}) : (\text{M}+\text{H})^+ = 1231$

## [실시예 20]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(3,5-디요오드)-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-011)의 제조]

203mg의 PF 1022E 물질을 5ml의 염화메틸렌에 용해시킨 용액에 130mg의 초산나트륨을 가하고 생성된 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 다음 210mg의 요오드를 가한다. 반응혼합물의 온도를 30분동안 방냉한 후 실온으로 내린다. 트리에틸아민(0.06ml)을 반응혼합물에 가한다음 2.5시간동안 동일한 온도에서 교반한다. 반응혼합물을 두층으로 분리시키고 수층을 20ml의 물과 30ml의 클로로포름을 가한다. 생성된 혼합물을 크로마토그래피용 소량의 실리카 겔을 사용하여 여과한 다음 무수 황산나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름 : 초산에틸 = 5:1)하여 정제하면 109mg 제묵화합물을 결정으로 얻는다(용점 124~126℃, 수율 : 42.4%)

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-92^\circ$  ( $c=0.08$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  = 0.78-1.08 (m, 27H,  $\gamma$ -Me (MeLeu),  $\beta$ -Me (Lac)), 1.33-1.91 (m, 12H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ,  $\gamma$ -H (MeLeu)), 1.39 (dx2, 3H,  $\beta$ -Me (Lac)), 2.82-3.04 (m, 12H, NMe), 2.91-3.21 (m, 4H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$  (PhLac, TYRA)), 4.77-5.82 (m, 8H,  $\alpha$ -H), 7.24-7.70 (m, 7H, aromatic)

MS (FAB) :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1217$

[실시예 21]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(0-Me, 3,5-Di-I)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF 1022-012)의 제조]

2ml의 THF에, 70mg의 PF1022 물질의 3,5-디요오디드를 용해시킨다음, 빙냉하에 0.02ml의 요오드화메틸과 7mg의 60%수소화 나트륨을 가한다. 생성된 혼합물을 3.5시간동안 0°C 교반하고, 반응혼합물을 20ml의 초산 에틸로 희석한 다음, 10ml의 포화염화나트륨 수용액으로 세척하고, 크로마토그래피용 소량의 실리카 겔을 사용하여 여과하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 정제 트로마토그래피(클로로포름:초산에틸=4:1)하고, 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=4:1)하여 정제하면, 43.8ml의 제묵 화합물을 백색분말로 얻는다(용점 108-110°C, 수율:61.9%)

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-98^\circ$  ( $c=0.11$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  = 0.79-1.08 (m, 27H,  $\gamma$ -Me (MeLeu),  $\beta$ -Me (Lac)), 1.12-1.90 (m, 12H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ,  $\gamma$ -H (MeLeu)), 1.38, 1.39 (dx2, 3H,  $\beta$ -Me (Lac)), 2.81-3.14 (m, 12H, NMe), 4.76-5.82 (m, 8H,  $\alpha$ -H), 7.24-7.81 (m, 7H, aromatic)

MS (FAB) :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1231$

[실시예 22]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(0Coo-isoBu)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF 1022-013)의 제조]

5ml의 에틸에테르와 5ml의 염화네틸렌의 액체 혼합물에, 263ml의 Cbz-GARA(즉,  $\gamma$ -아미노부티르산)를 용해시키고, 빙냉하에, 생성용액에 0.3ml의 트리에틸아민과 0.15ml의 이소부틸 클로로프로메이트를 가한다. 첨가 5분후, 생성된 혼합물에 640mg의 PF1022E를 가한 다음, 이를 빙냉하에 한시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 초산에틸로 희석한 다음, 50ml의 5% 중황산 칼륨수용액으로 1회 세척하고, 50ml의 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 2회 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과하고, 무수황산 마그네슘에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=20:1~10:1~8:1)하여 정제한 다음, 에테르-헥산으로 결정화하면, 414mg의 제묵화합물을 프리즘 결정으로 얻는다(용점, 95~97°C, 수율:58.6%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.80-1.04 (\text{m}, 27\text{H}, \gamma\text{-Me (MeLeu)}, \beta\text{-Me (Lac)}), 1.00 (\text{d}, 6\text{H}, J=6.7, \gamma\text{-Me (isobutyl)}), 1.40 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}), 1.42-1.79 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H (MeLeu)}), 2.05 (\text{m}, 1\text{H}, \beta\text{-H (isobutyl)}), 2.72-3.06 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 3.05-3.18 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac, TYRA})), 4.02 (\text{dx}2, 2\text{H}, \alpha\text{-CH}_2 (\text{isobutyl})), 4.48-5.71 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 7.08-7.14, 7.21-7.40 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$

MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1065$

[실시에 23]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OEt)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-016)의 제조]

6ml의 THF에, 153mg의 PF1022E물질을 용해시킨다음, 0.02ml의 요오드화 에틸과 15mg의 60%수소화나트륨을 병냉하에 가한다. 생성된 혼합물을 30분동안 0°C에서 교반하고, 반응혼합물을 30ml의 초산에틸로 희석한 다음, 20% 염화나트륨수용액과 10ml의 10% 티오황산 나트륨수용액의 액체 혼합물로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과하고, 무수 황산나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=8:1~5:1)하여 정제한 다음, 1,4-디옥산을 사용하여 동결건조하면, 158mg의 제목 화합물을 얻는다.

$[\alpha]_D^{20} : -67^\circ (c=0.11, \text{CHCl}_3)$

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.05 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me (MeLeu)}, \beta\text{-Me (Lac)}), 1.37 (\text{t}, 3\text{H}, \text{Me (ethyl)}), 1.38 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}), 1.46-1.90 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H (MeLeu)}), 2.81-3.00 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 3.01-3.20 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac, TYRA})), 4.00 (\text{q}, 2\text{H}, \text{CH}_2 (\text{ethyl})), 4.76-5.81 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.85-7.33 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$

MS (FAB):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 993$

[실시에 24]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(O-n-Pr)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-018)의 제조]

8ml의 THF에, 217mg의 PF1022E물질을 용해시킨 다음, 병냉하에 0.2mg의 60% 수소화나트륨을 가한다. 생성된 혼합물을 2시간동안 0°C에서 교반한 다음 4시간 동안 실온에서 교반한다.

반응 혼합물을 50ml의 초산에틸로 희석한 다음, 30ml의 포화 염산나트륨수용액로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과하고 무수황산나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름:초산에틸=7:1~3:1)하여 정제한 다음, 1,4-디옥산을 사용하여 동결건조하면, 107mg의 제목 화합물을 얻는다(수율:47%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.11(\text{m}, 30\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac}), \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 1.30-1.89(\text{m}, 14\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu}), \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 1.38, 1.39(\text{dx}2, J=7.0, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 2.82-3.00(\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.92-3.21(\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA}), 3.90, 3.97(\text{each t}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 4.75-5.83(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.85-7.33(\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$

MS (FAB) :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1007$

[실시에 25]

[시클로-(L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(0-iso-Pr)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-019)의 제조]

8ml의 THF에, 206mg의 PF1022E물질을 용해시킨다음, 병냉하에 0.2ml의 요오드와 이소프로필과 10mg의 60%수소화나트륨을 가한다. 생성된 혼합물을 2시간동안 0°C에서 교반한 다음 4시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 50ml의 초산에틸로 희석한 다음, 12ml의 포화염화나트륨 수용액과 28ml의 5% 티오황산 나트륨 수용액으로 순차적으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카겔에 여과하고, 무수 황산 나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸=8:1~4:1)하여 정제한 다음, 1.4-디옥산을 사용하여 동결건조하면 108mg의 제 목화합물을 얻는다(수율:50%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.06(\text{m}, 27\text{H}, \gamma\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac}), 1.29, 1.30(\text{dx}2, 6\text{H}, \text{Me}(\text{isopropyl}), 1.38, 1.39(\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.45-1.89(\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 2.82-3.00(\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.91-3.21(\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA}), 4.55(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}(\text{iso-propyl})), 4.74-5.82(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.84-7.34(\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$

MS (FAB) :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1007$

[실시에 26]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-TYPA(0-All)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드:PF1022-020)의 제조]

8ml의 THF에, 206mg의 PF1022E-물질을 용해시킨 다음, 0.18ml의 요오드화 알릴과 20ml의 60%수소화 나트륨을 병냉하에 가한다. 생성된 혼합물을 1시간동안 0°C에서 교반하고, 반응 혼합물을 50ml의 초산에틸로 희석한 다음, 30ml의 포화 염화 수용액으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카겔에서 여과하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산에틸=7:1~4:1)하여 정제한 다음, 에테르-헥산으로 결정화하면, 158mg의 제 목화합물을 얻는다(수율=76.8%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.07 (\text{m}, 27\text{H}, \gamma\text{-Me (MeLeu)}, \beta\text{-Me (Lac)}, 1.30-1.90 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H (MeLeu)}), 1.38, 1.39 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}), 2.81-3.00 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.90-3.20 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac, TYRA}), 4.52 (\text{m}, 2\text{H}, \text{allyl}), 4.74-5.17, 5.44-5.82 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 5.20-5.25, 5.34-5.41, 6.05 (\text{each m, each 1H, allyl}), 6.88-7.35 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS (FAB)} : (\text{M}+\text{H})^+ = 1005$

[실시에 27]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TRA(O-n-Bu)-L-MeLeu-Lac)(코오드: PF 1022-021)의 제조]

8ml의 THF에, 204mg의 PF 1022E 물질을 용해시킨 다음, 0.24ml의 요오드화 n-부틸과 16mg의 60% 수산화 나트륨을 빙냉하에 가한다. 생성된 혼합물을 1시간동안 0°C에서 교반한 다음 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 50ml의 초산 세틸로 희석한 다음, 30ml의 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카겔에서 여과하고, 무수 황산나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸 = 8:1~4:1)하여 정제한 다음, 1,4-디옥산을 사용하여 동결건조하면 159mg의 제목 화합물을 얻는다(수율: 73.7%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.77-1.05 (\text{m}, 30\text{H}, \delta\text{-Me (MeLeu)}, \beta\text{-Me (Lac)}, \text{Me (butyl)}), 1.28-1.90 (\text{m}, 16\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H (MeLeu)}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 1.38, 1.39 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}), 2.82-3.00 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.92-3.20 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac, TYRA}), 3.94 (\text{m}, 1\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3), 4.75-5.81 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.85-7.33 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS (FAB)} : (\text{M}+\text{H})^+ = 1021$

[실시에 28]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(OBn)-L-MeLeu-D-Lac) (코오드: PF 1022-022)의 제조]

9ml의 THF에, 305mg의 PF 1022E 물질을 용해시킨 다음, 0.07ml의 요오드화 벤질과 28mg의 60% 수산화 나트륨을 빙냉하에 가한다. 생성된 혼합물을 1.5시간동안 0°C에서 교반하고, 반응혼합물을 50ml의 초산에틸로 희석한 다음, 40ml의 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과하고, 무수 황산마그네슘에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸=10:1)하여 정제한 다음, 1,4-디옥산과물의 액체 혼합물을 사용하여 동결건조하면, 320mg의 제목 화합물을 얻는다(수율:95.8%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.06 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me (MeLeu)}, \beta\text{-Me (Lac)}), 1.25-1.90 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H (MeLeu)}), 1.38, 1.39 (\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me (Lac)}), 2.82-3.00 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.86-3.20 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2 (\text{PhLac, TYRA}), 4.74-4.78, 5.17-5.82 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 5.05 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}), 6.95-7.50 (\text{m}, 14\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS (FAB)} : (\text{M}+\text{H})^+ = 1055$

## [실시예 29]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(3.5-di-cl)-L-MeLeu-Lae) (코오드: PF 1022-023)의 제조]

15ml의 염화메틸렌에, 301mg의 PF 1022E 물질을 용해시킨 다음, 빙냉하에 0.22ml의 차아염소산 t-부틸을 첨가한다. 생성된 혼합물을 40분동안 같은 온도에서 교반하고, 반응 혼합물에 30ml의 5% 티오황산 나트륨 수용액과 30ml의 염화 메틸렌을 가한다. 생성된 혼합물을 두층으로 분리시키고, 얻은 유기층을 소량의 크로마토그래피용 실리카겔에서 여과한 다음, 무수 황산 나트륨에서 건조한다.

용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸 = 8:1~4:1)하여 정제하면, 120mg의 제목 화합물을 얻는다(수율 : 37.2%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.07(\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.26-1.90(\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 1.40, 1.41(\text{dx}2, 3\text{H}, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 2.80-3.18(\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.80-3.20(\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA})), 4.78-5.85(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 7.24-7.35(\text{m}, 7\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS}(\text{FAB}) : (\text{M}+\text{H})^+ = 1033, 1035$

## [실시예 30]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(3.5-di-Br)-L-MeLeu-D-Lac)(코오드: PF 1022-021)의 제조]

20ml의 염화 메틸렌에, 406mg의 PF 1022E 물질을 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 0.12ml의 트리에틸아민과 0.07ml의 브롬을 가한 다음, 20분동안 0°C에서 교반한다. 반응 혼합물에 40ml의 클로로포름과 30ml의 5% 티오 황산 나트륨 수용액을 가하고, 생성된 혼합물을 두층으로 분리시킨다. 여기서 얻은 수층을 20ml의 초산 에틸과 10ml 헥산의 액체 혼합물로 추출한다.

조합된 유기층을 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과한 다음, 무수 황산 나트륨에서 건조한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸 = 9:1~7:1)하여 정제하면, 420mg의 제목 화합물을 얻는다(수율 : 89.0%)

$[\alpha]_D^{20} : -90^\circ (c=0.2, \text{MeOH})$   
 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.07(\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.38(\text{d}, J=6.7, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.28-1.91(\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{Me-Leu})), 2.82-3.01(\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.92-3.21(\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA})), 4.77-5.82(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 7.26-7.46(\text{m}, 7\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS}(\text{FAB}) : (\text{M}+\text{H})^+ = 1121, 1123, 1125$

## [실시예 31]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(3.5-di-Br, O-Me)-L-MeLeu-D-Lac) (코오드: PF 1022-026)의 제조]

8ml의 THF에, 200mg의 PF 1022E 물질의 3.5-디브로마이드를 용해시키고, 빙냉하에 생성 용액에 0.1ml의 요오드화 메틸과 16mg의 60% 수소화 나트륨을 가한 다음, 30ml의 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과하고, 무수 황산 나트륨에서 건조한다. 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸 = 10:1)하여 정제하면, 108mg의 제목 화합물을 얻는다(수율=53.1%)



$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.08 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.28-1.90 (\text{m}, 12\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.28-1.90 (\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 1.38, 1.39 (\text{dx}2, J=6.7, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 2.81-3.13 (\text{m}, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.90-3.20 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA})), 4.77-5.82 (\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 7.24-7.59 (\text{m}, 7\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS}(\text{FAB}) : (\text{M}+\text{H})^+ = 1135, 1137, 1139$

[실시예 32]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(O-Oct))-L-MeLeu-D-Lac] (코오드: PF 1022-029)의 제조

5ml의 THF에, 253mg의 PF 1022E 물질을 용해시키고, 빙냉하에 생성용액에 2.4ml의 요오드화 옥틸과 23mg의 60% 수소화 나트륨을 가한 다음, 1시간동안 0°C에서 교반한다. 반응 혼합물을 40ml의 초산 에틸과 10ml의 헥산으로 희석한 다음, 30ml의 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 소량의 크로마토그래피용 실리카 겔에서 여과한다. 용매를 감압하에 증류제거한 다음, 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(클로로포름: 초산 에틸 = 20:1~10:1~5:1)하여 링제하면, 199mg의 제목 화합물을 얻는다(수율: 70.6%)

[실시예 33]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(O-THP))-L-MeLeu-D-Lac] (코오드: PH 1022-224)의 제조

5ml의 염화 메틸렌에, 202mg의 PF 1022E 물질을 용해시키고, 생성용액에 4.5mg의 P-플루엔술포산 수화물을 가한 다음, 40분동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물에 0.01ml의 트리에틸아민을 가한 다음 농축한다. 얻은 잔유물을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(초산에틸: 헥산 = 1:1)하여 정제하면 200mg의 제목 화합물을 얻는다(수율: 91%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta = 0.79-1.05 (\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.23-2.05 (\text{m}, 18\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), \text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3(\text{THP}), 1.40 (\text{d}, J=6.7, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 2.72-3.01 (\text{s} \times 10, 12\text{H}, \text{NMe}), 3.02-3.18 (\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA})), 3.57-3.62, 3.85-3.91 (\text{m}, \text{each } 1\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{THP})), 4.47-5.70 (\text{m}, 9\text{H}, \alpha\text{-H}, \text{OCHO}(\text{THP})), 6.94-6.99, 7.11-7.15, 7.21-7.31 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromatic})$   
 $\text{MS}(\text{FAB}) : (\text{M}+\text{H})^+ = 1049$

[실시예 34]

[시클로-(L-MeLeu-D-phLac-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-TYRA(O-Tr))-L-MeLeu-D-Lac] (코오드: PF 1022-223)의 제조

16ml의 염화 메틸렌에, 410mg의 PF 1022E 물질을 용해시키고, 생성용액에 210mg의 염화트리틸, 0.08ml의 트리에틸아민과 16mg의 4-디메틸아미노피리딘을 가한 다음, 24시간동안 실온에서 교반하고, 반응 혼합물을 8ml의 톨루엔으로 희석한 다음, 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피(초산 에틸: 헥산 = 2:1)하여 정제하면, 287mg의 제목 화합물을 백색 분말로 얻는다(수율: 56%)

m.p. 109-115°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) : \delta = 0.78-1.05(\text{m}, 27\text{H}, \delta\text{-Me}(\text{MeLeu}), \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 1.24-1.80(\text{m}, 12\text{H}, \beta\text{-CH}_2, \gamma\text{-H}(\text{MeLeu})), 1.40(\text{d}, 3\text{H}, \text{J}=7, \beta\text{-Me}(\text{Lac})), 2.51-3.01(\text{sx}10, 12\text{H}, \text{NMe}), 2.77-3.18(\text{m}, 4\text{H}, \beta\text{-CH}_2(\text{PhLac}, \text{TYRA})), 4.41-5.70(\text{m}, 8\text{H}, \alpha\text{-H}), 6.57-6.62, 6.81-6.84, 7.18-7.31, 7.41-7.45(\text{m}, 24\text{H}, \text{aromatic})$

MS(FAB) :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 1207$

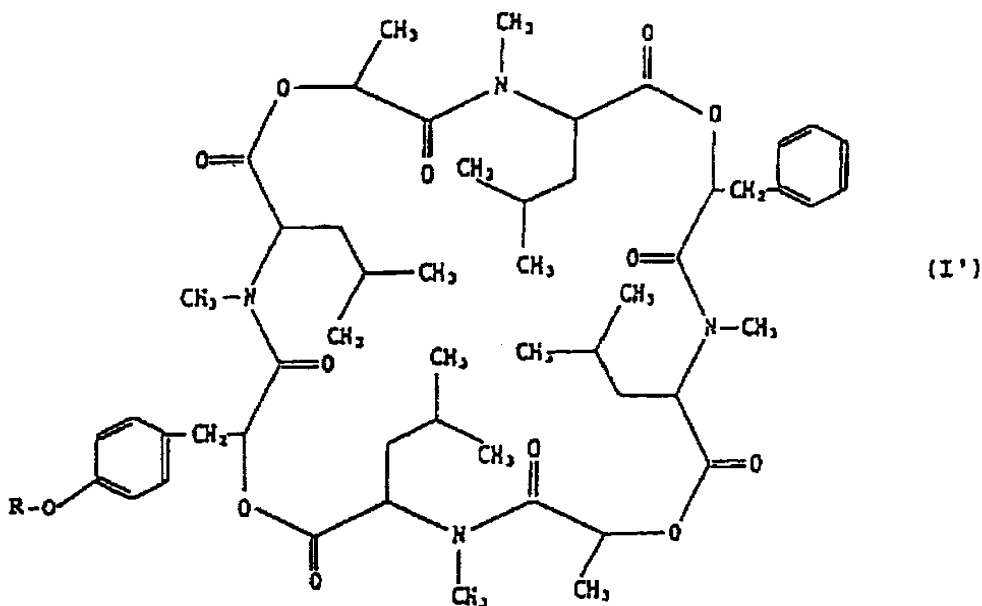
[산업상 이용 분야]

본 발명에 의하여 제공된 일반식(1)으로 표시되는 PF 1022 유도체는 인체, 가축동물과 애완동물에 기생하는 각종 기생충에 대하여 구충활성을 가지며, 따라서 기생충 감염을 예방하거나 치료하는데 구충제로서 유용하다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

다음 일반식(1')으로 표시되는 조충제 환상 데프시펩티드와 이들의 염;



(상기 식에서, R은 H또는 메틸기 이다)

#### 청구항 2

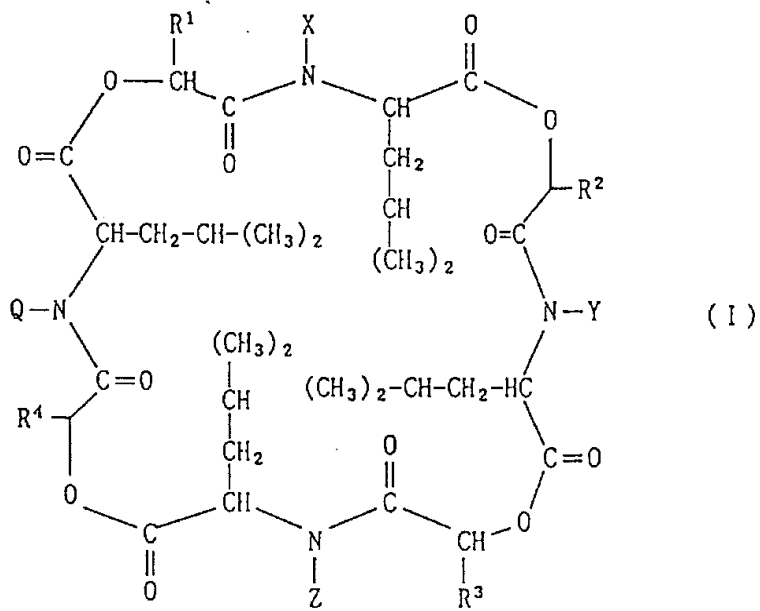
유효성분으로, 제1항에 기재된 일반식(1')으로 표시되는 환상 데프시펩티드를 함유하는 구충제 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 일반식(1')의 환상 데프시펩티드가 산부가염 형태인 구충제 조성물.

### 요약

본 발명에 의하여 합성된 다음 일반식(1)으로 표시되는 환상 데프시 펩티드인 신규 PF 1022 유도체 또는 이의 산부가염은 인체, 가축동물과 애완동물에 기생하는 각종 기생충에 대하여 구충활성을 가지며, 따라서 기생충 감염을 예방하거나 치료하는데 구충제로서 유용하다.



상기식에서,  $R^1, R^2, R^3$ 와  $R^4$ 는 각각 독립하여 알킬기, 시클로헥실메탈기, 벤질기, 치환 벤질기등이고; X, Y, Z와 Q는 각각 메틸기 또는 수소이, 단 동시에  $R^1, R^3, X, Y, Z$ 와 Q가 각각 메틸기를 나타내고  $R^2$ 와  $R^4$ 가 벤질기를 나타는 것은 아니다.