



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0034224
(43) 공개일자 2024년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7004803
(22) 출원일자(국제) 2022년07월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/037205
(87) 국제공개번호 WO 2023/288019
국제공개일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
63/221,697 2021년07월14일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
프로타고니스트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94560-1160 캘리포니아주 뉴왁 게이트웨이
블러바드 7707 스위트 140
(72) 발명자
니람카빌, 산토시
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
썬, 청자오
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **인터류킨-23 수용체의 지질화된 펩티드 억제제**

(57) 요약

본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및/또는 관련 장애의 치료를 위한 상기 IL-23R 억제제의 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다. 광범위한 질병을 치료하도록 조정되는 다양한 고도의 고객맞춤형 펩티드 서열이 포함된다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

소마니, 샌딕

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

바로스, 스테파니, 에이.

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

패치, 레이먼드, 제이.

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

장, 징

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

리신저, 더글러스

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

헨드릭, 찰스

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400

비안치, 엘리자베타

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

코스탄테, 로베르토

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

로솔리아, 페데리카

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

플로브리지다, 마르티나

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

텔 리조, 소니아

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

브랑카, 다닐라

이탈리아 (로마) 포메치아 600 00071 케이엠 30 비아 폰티나

반다리, 아쇼크

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트웨이 블러바드 7707

다니엘, 제임스

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트웨이 블러바드 7707

트란, 트란 트링

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트웨이 블러바드 7707

프레드릭, 브라이언

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트웨이 블러바드 7707

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-N-X15-X16-R2 (I)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 cPEG3aCO이고;

X3은 dR, R, K, dK이거나, 부재하고;

X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;

X5는 K-Z 또는 dK-Z이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, dK(Ac), K 또는 dK이고;

X9는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;

X10은 AEF 또는 dAEF이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X13은 K(Ac), d(KAc), E, 또는 dE이고;

X15는 부재하거나, 3pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티(moiety)를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화된).

청구항 2

화학식 II의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (II)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 5Ava, AEEP,

cPEG3aCO, C12gEPEG2PEG2CO, C14gEPEG2PEG2CO 또는 Z이고;

X3은 dR, dK, dK(d)이거나, 부재하고;

X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;

X5는 L, N, aMeN, dK, dK(d), E, 또는 K이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 K dK, K-Z, 또는 dK-Z이고;

X9는 Pen, C, aMeC, Abu이고;

X10은 AEF, F, 또는 F4OMe이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 THP 또는 aMeL이고;

X13은 E, L, KAc, dK, K, dL, dKAc, 또는 dE이고;

X14는 N, L, dN, 또는 dL이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 1MeH 또는 NH(2-(피리딘-3-일)에틸)이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이거나, 부재하고;

X17은 부재하거나, (PEG2PEG2PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12)이고;

R2는 -OH -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -H(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂(각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환됨), 또는 K(PEG2PEG2gEC12)이고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, X5가 E이고, X10이 AEF일 때 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).

청구항 3

화학식 III의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-X14-X15-X16- R2 (III)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 C1, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;

X3은 dR이거나, 부재하고;

X4는 Pen, Abu, aMeC, C이고;

X5는 N 또는 dN이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc이고;

X9는 Pen, Abu, aMeC, C이고;

X10은 F-Z 또는 AEF-Z이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X13은 K(Ac), dK(Ac), dE, 또는 E이고;

X14는 L 또는 N이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C₁, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화된).

청구항 4

화합식 IV의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-KAc-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R2 (IV)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 C₁, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;

X3은 dR이거나, 부재하고;

X4는 Pen, aMeC, Abu, C이고;

X5는 N, A, dN, dA이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X9는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;

X10은 F4OMe, F4CONH2, F, 2Nal, AEF, 4AmF, 또는 4OMeF이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 aMeK-Z, Spiral_Pip, 또는 K-Z이고;

X13은 KAc, E, A, L, dK, dKAc, dE, 또는 dA이고;

X14는 N, L, A, dN, dL, 또는 dA이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).

청구항 5

화학식 V의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (V)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, C1, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;

X3은 dR, dK이거나, 부재하고;

X4는 Pen, Abu, 또는 C이고;

X5는 N, K, Q, L, dN, dK, dL, 또는 dQ이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ)W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, Q, K, dKAc, 또는 dQ이고;

X9는 Pen, aMeC, Abu, 또는 C이고;

X10은 AEF, AEF(G) 또는 F4OMe이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X13은 K-Z, 또는 dK-Z이고;

X14는 N, L, dN, 또는 dL이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, bAla, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP이거나, 부재하고;

X17은 부재하거나, K-Z이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).

청구항 6

화학식 VI의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (VI)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, cPEG3aCO, 또는 6Ahx이고;

X3은 dR, R, K, dK, dK-Z, K-Z이거나, 부재하고;

X4는 Pen, Abu, aMeC 또는 C이고;

X5는 N 또는 L이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, Q, dKAc, 또는 dQ이고;

X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;

X10은 AEF, F4OMe, 또는 TMAPF이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 THP 또는 Acvc, 또는 Acpx이고;

X13은 KAc, dKAc, dE 또는 E이고;

X14는 N 또는 L이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrzolAla, 2AmTyr, THP, 또는 1MeH이고;

X16은 K-Z, nMeK-Z, N-Z, Sarc-Z, dK-Z이고;

X17은 부재하거나, K-Z이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, R1이 6Ahx이고, X13이 E 일 때 R1과 X13 사이의 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).

청구항 7

화학식 VII의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R2 (VII)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, GABA, CF₃CO, 석 시닉카르니틴, 또는 cPEG3aCO이고;

X3은 dK, K, dK-Z, 또는 K-Z이고;

X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;

X5는 N, L, 또는 E이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W,

7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, K, K(Me)₃, dKAc, 또는 dK이고;

X9는 Pen, aMeC, 또는 C이고;

X10은 AEF, F, F(4-OMe), 또는 TMAPF이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 THP, aMeL, Acvc, 또는 Acpx이고;

X13은 KAc, dKAc, L, E, dE, K(NMeAc), dK(Me)₃, 또는 K(Me)₃이고;

X14는 N 또는 L이고;

X15는 3Pya, THP, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF₂), PAF, oAMPhe, F(CF₃), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP, Sarc이거나, 부재하고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C₁, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화됨).

청구항 8

화학식 VIII의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-AEF-X11-THP-X13-N-X15-X16-X17-R2 (VIII)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 C₁, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, C12gEPEG2PEG2CO, C1AcPEG4CO이고;

X3은 dR, R, dK(SP6), K(SP6), K, 또는 dK이고;

X4는 Pen, Abu, aMeC 또는 C이고;

X5는 N 또는 E이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 Kac이고;

X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X13은 E, dE, K, 또는 dK이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF₂), PAF, oAMPhe, F(CF₃), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya,

5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP이거나, 부재하고;

X17은 K-Z 또는 dK-Z이고; 또는

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, X5가 E이고, X10이 AEF일 때 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).

청구항 9

화학식 IX의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X4-X5-T-X7-X8-X9-AEF-X11-THP-X13-N-X15-X16-X17-R2 (IX)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 C1, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 5Ava, AEEP 또는 C14gEPEG2PEG2CO이고;

X4는 Pen, Abu, C, aMeC이거나, 부재하고;

X5는 N이거나, 부재하고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh)W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ)W, 7(6(2MeNDAZ)W, 7(7(124TAZP)W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, dK, dQ, 또는 Q이고;

X9는 Pen, S5H, C, 또는 aMeC이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X13은 E, KAc, dK(d), S5H, dE, dK(Ac), dK, 또는 R5H이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF₂), PAF, oAMPhe, F(CF₃), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

X16은 Sarc, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;

X17은 K-Z이고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고; 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합, 또는 두 잔기 모두가 S5H일 때 X9와 X13 사이의 지방족 결합(폐환 복분해 "RCM" 반응으로부터 생성됨)에 의해 환화됨).

청구항 10

화학식 X의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (X)

(상기 식에서,

R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, GABA, 석시닐카르니틴, cPEG3aCO, C1AcPEG4CO, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산, PentCO, PEG12_OMe, HOC18gEPEG2PEG2, PEG2PEG2gEC16OH, PEG4_테실, PEG4_라우릴, PEG4_카프릴, PEG4_헥실, PEG2_Palm, PEG2_미리스틸, PEG2_라우릴, 헥실, 테실, PEG2_테실, PEG2_카프릴, Oct, PEG4_Palm, Palm, 라우릴, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산, HOC16gEPEG2PEG2orn, 또는 Z이고;

X3은 dR, dK, dK-Z이거나, 부재하고;

X4는 Pen, aMeC, Abu, 또는 C이고;

X5는 N, L, Q, K, E, aMeN, dN, dL, dQ, dK, dE, K-Z, 또는 dK-Z이고;

X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh)W), 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;

X8은 KAc, dK(Ac), dQ, 또는 Q이고;

X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;

X10은 AEF, F4OMe, F(4-CONH2), TMAPF, AEF(G), 또는 F이고;

X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 THP, aMeL, Acvc, AcpX, aMeK, 또는 aMeK-Z이고;

X13은 K(Ac), dK(Ac), E, dE, L, dL, dK-Z, 또는 K-Z이고;

X14는 N, K, 또는 K-Z이고;

X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, THP, NH(2-(피리딘-3-일)에틸), bAla, THP, aMeF, 또는 1MeH이고;

X16은 Sarc, K-Z, NMeK-Z이거나, 부재하고;

X17은 K-Z, dK-Z이거나, 부재하고;

R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 시아노 또는 Z로 선택적으로 치환되고;

Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;

여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, (i) X5가 E이고, X10이 AEF일 때 X5와 X10 사이, 또는 (ii) X13이 E이고, R1이 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, 또는 GABA일 때 X13과 R1 사이의 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).

청구항 11

표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 또는 표 1M 각각으로부터 선택되는 인터류킨-23 수용체 억제제.

청구항 12

실시에 2(화합물 2 서열 번호 2); 실시에 (서열 번호 4); 실시에 11(서열 번호 11); 실시에 17(서열 번호 17);

실시에 18(서열 번호 18); 실시예 19(서열 번호 19); 실시예 20(서열 번호 20); 실시예 21(서열 번호 21); 실시예 23(서열 번호 23); 및 실시예 24(서열 번호 24).

청구항 13

약제학적 조성물로서,

- (i) 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 인터류킨-23 수용체 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및
- (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

약제학적 조성물로서,

- (i) 제11항에 따른 인터류킨-23 수용체 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및
- (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

약제학적 조성물로서,

- (i) 제12항에 따른 인터류킨-23 수용체 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및
- (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

염증성 장애 또는 자가면역 염증성 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 인터류킨-23 수용체 억제제 또는 화합물, 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 17

제16항에 있어서, 자가면역 염증 및 관련 질병 및 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 용도로서, 상기 질병 또는 장애는 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 장의 염증, 염증성 장 질병(IBD), 연소성 IBD, 청소년 IBD, 크론병, 궤양성 결장염, 셀리아병(비열대성 스프루), 현미경적 결장염, 콜라겐성 결장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선 요법 또는 화학요법과 관련된 결장염, 백혈구 집착 결손증-1에서와 같은 선천 면역의 장애와 관련된 결장염, 유육종증, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염(축성 척추관절염), 건선성 관절염, 건선(예를 들어, 판상형 건선, 물방울양 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포증, 심상성 건선, 또는 홍색피부 건선), 아토피성 피부염, 이소성 여드름, 혈청음성 관절염증과 관련된 장병증, 만성 육아종성 질병, 글리코겐 축적 질병 1b형, 헤르만스키-푸들락 증후군(Hermansky-Pudlak syndrome), 체디아-히가시 증후군(Chediak-Higashi syndrome), 비스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich Syndrome), 낭염, 직장결장절제술 및 회장 문합 후에 발생하는 낭염, 위장암, 췌장암, 인슐린-의존성 진성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스-관련 장병증, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편 대숙주 질병을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 용도.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 용도로서, 상기 질병 또는 장애는 염증성 장 질병(IBD), 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 건선(Ps0) 또는 건선성 관절염(PsA)으로부터 선택되는, 용도.

청구항 19

인터류킨 23(IL-23)/인터류킨 23 수용체(IL-23R)와 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게,

- (i) 유효량의, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 이의 약제

학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 또는

(ii) 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 각각 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 자가면역 염증과 관련된, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 장의 염증, 염증성 장 질병 (IBD), 연소성 IBD, 청소년 IBD, 크론병, 궤양성 결장염, 셀리악병(비열대성 스프루), 현미경적 결장염, 콜라겐 성 결장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선 요법 또는 화학요법과 관련된 결장염, 백혈구 집착 결손증-1에서와 같은 선천 면역의 장애와 관련된 결장염, 유육종증, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염(축성 척추관절염), 건선성 관절염, 건선(예를 들어, 판상형 건선, 물방울양 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포증, 심상성 건선, 또는 홍색피부 건선), 아토피성 피부염, 이소성 여드름, 혈청음성 관절병증과 관련된 장병증, 만성 육아종성 질병, 글리코겐 축적 질병 1b형, 헤르만스키-푸들라 증후군, 체디아크-히가시 증후군, 비스코트-알드리치 증후군, 낭염, 직장결장절제술 및 회장 문합 후에 발생하는 낭염, 위장암, 췌장염, 인슐린-의존성 진성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스-관련 장병증, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편 대 숙주 질병인, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 건선(Ps0), 또는 건선성 관절염(Ps A)과 관련된, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 7월 14일자로 출원된 미국 가출원 제63/221,697호(계류중)에 대하여 35 U.S.C. § 119 하에서 이익을 주장하며, 이는 그의 각각의 서열 목록을 포함하여 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 공동 연구 협약의 당사자들

[0004] 본 발명은 하기에 열거된 공동 연구 협약의 당사자들에 의해 또는 이들을 대신하여 이루어졌다. 이러한 공동 연구 협약은 청구된 발명이 이루어진 날짜 당일에 또는 그 전에 유효하였으며, 청구된 발명은 공동 연구 협약의 일부이며 공동 연구 협약의 범주 내에서 착수된 활동의 결과로서 이루어졌다. 공동 연구 협약의 당사자들은 JANSSEN BIOTECH, INC. 및 PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC.이다.

[0005] 서열 목록의 원용

[0006] 본 출원의 출원과 동시에 제출된, 37 CFR 1.822 내지 1.824에 따라 제조된, 2,848,263 바이트를 포함하는, 2022년 7월 13일자로 생성된 파일명 2948-21_ST26.xml의 ST.26 XML 포맷의 서열 목록은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0007] 기술분야

[0008] 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및/또는 관련 장애의 치료를 위한 상기 IL-23R 억제제의 상용하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0009] 인터류킨-23(IL-23) 사이토카인은 자가면역 염증 및 관련 질병 및 장애, 예컨대 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 건선, 및 염증성 장 질병(IBD), 예를 들어 궤양성 결장염 및 크론병의 발병기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 관여되어 있다. IBD의 급성 및 만성 마우스 모델에서의 연구는 질병 발병기전에서의 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 및 하류 이펙터 사이토카인의 주요한 역할을 밝혀내었다. IL-23R은 다양한 적응 및 선천 면역

세포 상에서 발현되는데, 이러한 세포에는 Th17 세포, $\gamma\delta$ T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 수지상 세포, 대식세포, 및 선천성 림프계 세포가 포함되며, 이들은 장에서 풍부하게 발견된다. 장 점막 표면에서, IL-23R의 유전자 발현 및 단백질 수준이 IBD 환자에서 상승되는 것으로 밝혀져 있다. IL-23은 IL-6, IL-17, 및 종양 괴사 인자(TNF)를 생성하는 병원성 CD4⁺ T 세포 집단의 발달을 촉진시킴으로써 이러한 효과를 매개하는 것으로 여겨진다.

[0010] IL-23의 생성은 장에서 풍부화되며, 여기서 T-헬퍼(helper) 1(Th1) 및 Th17-관련 사이토카인에 대한 효과를 통해 장 염증의 T-세포-의존적 및 T-세포-비의존적 경로를 통한 면역관용(tolerance)과 면역(immunity) 사이의 균형을 조절하는 것뿐만 아니라, 장에서의 조절성 T-세포 반응을 억제하여, 염증에 유리하게 하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 또한, IL-23 수용체(IL-23R)에서의 다형성은 염증성 장 질병(IBD)에 대한 감수성과 관련되어 있는데, 이는 장 항상성에서의 IL-23 경로의 중요한 역할을 추가로 확립한다.

[0011] 일반 인구의 약 2% 내지 3%가 이환된 만성 피부 질병인 건선은 신체의 T 세포 염증 반응 기전에 의해 매개되는 것으로 밝혀져 있다. IL-23은 건선의 발병기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 관여되어 있는 몇몇 인터류킨 중 하나인데, 이는, 인터류킨-17의 유도, T 기억 세포의 조절, 및 대식세포의 활성화를 통해 만성 자가면역 염증을 유지함으로써 그렇게 하는 것으로 알려져 있다. IL-23 및 IL-23R의 발현은 건선을 갖는 환자의 조직에서 증가되는 것으로 밝혀져 있으며, IL-23을 중화하는 항체는 건선의 동물 모델에서 건선 발병의 IL-23-의존적 억제체를 나타내었다.

[0012] IL-23은, 인터페론- γ (IFN- γ)-생성 T 헬퍼 1(Th1) 세포의 발달에 관여하는 사이토카인인 IL-12와 공유된 특유의 p19 하위단위 및 p40 하위단위로 구성된 이중이량체이다. 비록 IL-23 및 IL-12 둘 모두가 p40 하위단위를 함유하기는 하지만, 이들은 상이한 표현형 특성을 갖는다. 예를 들어, IL-12가 결핍된 동물은 염증성 자가면역 질환에 걸리기 쉬운 반면, IL-23 결핍 동물은 아마도 IL-23-결핍 동물의 CNS에서 IL-6, IL-17, 및 TNF를 생성하는 CD4⁺ T 세포의 감소된 수로 인하여, 내성이 있다. IL-23은, IL-12R β 1 및 IL-23R 하위단위로 구성된 이중이량체성 수용체인 IL-23R에 결합한다. IL-23R에 대한 IL-23의 결합은 Jak-Stat 신호전달 분자, 즉, Jak2, Tyk2, 및 Stat1, Stat 3, Stat 4, 및 Stat 5를 활성화시키지만, Stat4 활성화는 IL-12와 비교하여 IL-23에 반응하여 실질적으로 더 약하고 상이한 DNA-결합 Stat 복합체를 형성한다. IL-23R은, Jak2와는 구성적으로 회합하고, Stat3과는 리간드-의존적 방식으로 회합한다. 주로 미감작(naive) CD4(+) T 세포에 작용하는 IL-12와는 대조적으로, IL-23은 기억 CD4(+) T 세포에 우선적으로 작용한다.

[0013] IL-23 경로를 억제하는 치료용 모이어티(therapeutic moiety)가 IL-23-관련 질병 및 장애를 치료하는 데 사용하기 위해 개발되어 왔다. IL-23 또는 IL-23R에 결합하는 다수의 항체가 확인되어 있으며, 이에 우스테키누맵이 포함되는데, 이는 중등도 내지 중도 판상형 건선(PSO), 활동성 건선성 관절염(PSA), 중등도 내지 중도 활동성 크론병(CD) 및 중등도 내지 중도 활동성 궤양성 결장염(UC)의 치료에 대해 승인되어 있다. 그러한 확인된 항체의 예에는 하기가 포함된다: 판상형 건선의 치료에 대해 승인된 항-IL23 항체인 틸드라키주맵, 건선성 관절염의 치료에 대해 승인된 항-IL23 항체인 구셀쿠맵, 및 미국에서 판상형 건선의 치료에 대해, 그리고 일본에서 전신 농포성 건선, 홍색피부 건선 및 건선성 관절염에 대해 승인된 항-IL23 항체인 리산키주맵.

[0014] 표적화된 IL-23 항체 치료제가 임상적으로 사용되기는 하지만, IL-23 신호전달을 선택적으로 억제하는 소분자 치료제는 없다. IL-23R에 결합하고 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 억제하는 일부 확인된 폴리펩티드 억제제가 존재한다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2013/0029907호 참조).

[0015] 치료적으로 유용한 폴리펩티드의 지질화는 상응하는 비변형된 폴리펩티드에 비해 유리한 물리화학적 특성을 제공할 수 있다. 지질화된 폴리펩티드는 개선된 반감기, 감소된 면역원성, 향상된 세포내 흡수 및/또는 상피를 통한 향상된 전달을 나타낼 수 있다.

[0016] 따라서, 건선, 건선성 관절염, 염증성 장 질병, 궤양성 결장염, 및 크론병을 포함하지만 이로 한정되지 않는 IL-23-관련 및/또는 IL23R-관련 질병 및 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 효과적인 소분자 및/또는 폴리펩티드 치료제에 대한 유의한 필요성이 당업계에 남아 있다. 특히,

[0017] • 장의 내강측으로부터 IL-23R의 특이적 표적화를 위한 화합물 및 방법이 장 조직의 국부 염증을 앓고 있는 IBD 환자에게 치료적 이익을 제공할 수 있고/있거나;

[0018] • IL-23의 경구 생체이용가능한 소분자 및/또는 폴리펩티드 억제제는 경도 내지 중등도 건선을 갖는 환자

에 대한 비스테로이드성 치료 선택지 및 주입에 의한 전달을 필요로 하지 않는 중등도 내지 중도 건선에 대한 치료 둘 모두를 제공할 수 있다.

[0019] 장의 내강측으로부터 IL-23R의 특이적 표적화를 위한 화합물 및 방법이 장 조직의 국부 염증을 앓고 있는 IBD 환자에게 치료적 이익을 제공할 수 있다. 또한, IL-23의 경구 생체이용가능한 소분자 및/또는 폴리펩티드 억제제는 경도 내지 중등도 건선을 갖는 환자에 대한 비스테로이드성 치료 선택지 및 주입에 의한 전달을 필요로 하지 않는 중등도 내지 중도 건선에 대한 치료 둘 모두를 제공할 수 있다.

[0020] 본 발명은, 경구 투여를 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는 각종 적합한 투여 경로를 통해 IL-23R에 결합하여 IL-23 결합 및 신호전달을 억제하는 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태를 제공함으로써 이러한 요구를 해결하는 것에 관한 것이다.

발명의 내용

[0021] 일반적으로, 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및/또는 관련 장애의 치료를 위한 상기 IL-23R 억제제의 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.

[0022] 구체적으로는, 본 발명은 화학식 화학식s (I'), (I) 내지 (X)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및 관련 장애의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 IL-23R의 사이클릭 펩티드 억제제(들)는 화학식 (I')의 선형 형태 구조로 나타난다:

[0024] R1-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (I'). 화학식 (I')의 선형 형태 구조는 예시적이고 비제한적인 목적으로 의도되며, 이는 본 명세서 전체에 걸쳐 제시되고 예시된 실시예로부터 명백해질 것인데, 예를 들어, 각각의 그러한 구조는 15개의 아미노산 및/또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 다른 상응하는 화학적 모이어티 또는 작용기 치환체의 길이보다 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0025] 구체적으로는, 화학식 (I')에서,

[0026] X3 내지 X17은, 각각에 대해 그리고 개별적으로, 하기에 그리고 본 발명에 기재된 바와 같은 개별 아미노산(aa) 잔기 또는 다른 상응하는 화학적 모이어티 또는 작용기 치환체를 나타내고/내거나;

[0027] R1은 N-말단 단부를 나타내고, 이는, 예를 들어 수소, 또는 아미노 기 상에서 치환된 화학적 모이어티 또는 작용기일 수 있고/있거나;

[0028] 유사하게, R2는 카르복실 단부를 나타내고, 이는, 예를 들어 카르복실의 OH, 또는 그것에 부착되거나 OH 기를 대신하는 화학적 모이어티 또는 작용기(예를 들어, 아미노 기는 말단 카르복실산 또는 아마이드, 예를 들어 -C(O)HN₂를 제공함)일 수 있고/있거나;

[0029] 본 명세서에 나타난 선형 형태 구조로 제시된 바와 같은 소정 잔기가 존재하거나 부재할 수 있으며, 예를 들어 X3 및/또는 X17은 부재할 수 있고/있거나;

[0030] 펩티드 억제제는, 고리 구조의 형성을 가져오는, 위치 X4와 X9 사이의 결합(예를 들어, 한 쌍의 Pen 잔기는 이황화물을 형성하거나, 또는 Abu 및 잔기 쌍은 티오에테르를 형성함)을 갖고/갖거나;

[0031] 그러나, 그러한 구조의 고리를 형성하는 결합은 X4 및 X9 이외의 다른 아미노산 또는 화학적 모이어티들 사이에 위치될 수 있다.

[0032] 본 발명의 사이클릭 IL-23R 억제제는 링커(예를 들어, PEG 함유 링커)에 의해 선택적으로 부착된 하나 이상의 지질-유사 치환체(예를 들어, 소수성 모이어티를 포함하는 지질 또는 지질-유사 기)를 갖는다.

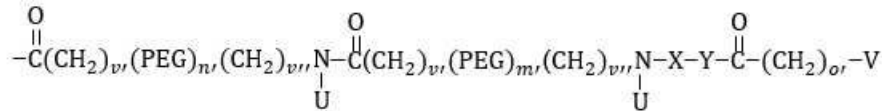
[0033] 지질-유사 치환체 - 본 명세서에서 "Z" 기로 지칭됨 - 는 R1, X3, X4, X6, X8, X10, X12, X13, X16, X17 및 R2를 포함하지만 이로 한정되지 않는 IL-23R 억제제의 다양한 위치에 부착될 수 있되, 단, 변형되는 위치에 존재하는 아미노산은 지질 부착에 적합한 작용기(예를 들어, 아민)를 갖는다. 지질 부착에 이용될 수 있는 아민을 갖는 일부 적합한 아미노산은 K, dK, hK, dhK, Orn, dOrn, Dab, dDab, Dap, 및 dDap를 포함하지만 이로 한정되

지 않는다. 또한, 지질-유사 치환체는 본 명세서에 기재된 임의의 IL-23 억제제에서의 R1 기 및/또는 R2 기일 수 있다.

[0034] 지질은 또한 분지형 구조를 형성하도록 억제제에 부착될 수 있으며, 링커, 예를 들어 PEG로 구성된 분자가 분지점과 억제제 사이에 포함될 수 있다. 일반적으로, 분지점은 "Xaa"로 표기되는 다이아미노카르복실산이다. 분지점을 갖는 링커 기는 하기에 제공된 Z5로 나타낸 형태를 가질 수 있다.

[0035] 그러한 Z 기는 하기 Z1 내지 Z5로 제시된 것들을 포함한 다양한 형태를 가질 수 있다. 따라서, 분자에 존재하는 각각의 Z는 Z1, Z2, Z3, Z4 또는 Z5일 수 있으며, 이들은 독립적으로 선택된다. Z1 내지 Z4는 비분지형이고, 하기를 포함하며:

[0036] Z1:



[0037]

[0038] (상기 식에서,

[0039] PEG는 -OCH₂CH₂-이고;

[0040] n' 은 0 또는 2 내지 24이고, n'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합에 의해 대체되고;

[0041] m' 은 0 또는 2 내지 24이고, m'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합으로 대체되고;

[0042] v'은 독립적으로 각각의 경우에 1 내지 4의 범위로부터 선택되고;

[0043] v"은 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 4의 범위로부터 선택되고, v"이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0044] X는 gE, dgE, 4SB, p, P, ppp, PPP, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, Trx이거나, 부재하고;

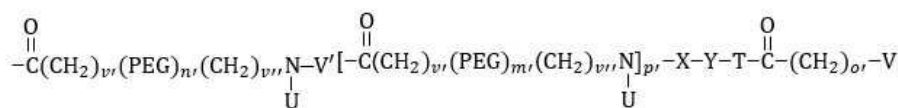
[0045] o'은 6 내지 18이고;

[0046] Y는 gE, sp6, Go1A, Pro, D-Pro, meG, Dab, Trx이거나, 부재하고;

[0047] U는 수소 또는 메틸이고;

[0048] V는 -COOH, 테트라졸, Go1B, mXOH, pXOH, O페닐, 카르니틴, d-카르니틴, 또는 수소임);

[0049] Z2:



[0050]

[0051] (상기 식에서,

[0052] PEG는 -OCH₂CH₂-이고;

[0053] n' 은 0 또는 2 내지 24이고, n'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합에 의해 대체되고;

[0054] m'은 독립적으로 각각의 경우에 0 또는 2 내지 24의 범위로부터 선택되고, m'이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0055] v'은 독립적으로 각각의 경우에 1 내지 4의 범위로부터 선택되고;

[0056] v"은 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 4의 범위로부터 선택되고, v"이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0057] p'은 1 내지 3이고;

[0058] V'은 sp6, gEgE이고;

[0059] X는 gE, dgE, 4SB, p, P, ppp, PPP, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, Trx이거나, 부재하고;

[0060] Y는 gE, sp6, GolA, Pro, D-Pro, meG, Dab, Trx이거나, 부재하고;

[0061] X는 Trx이고;

[0062] U는 수소 또는 메틸이고;

[0063] o'은 6 내지 18이고;

[0064] V는 -COOH, 테트라졸, GolB, mXOH, pXOH, O페닐, 카르니틴, d-카르니틴, 또는 수소임);

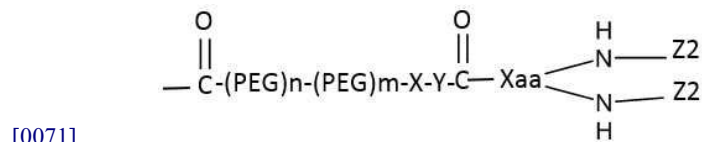
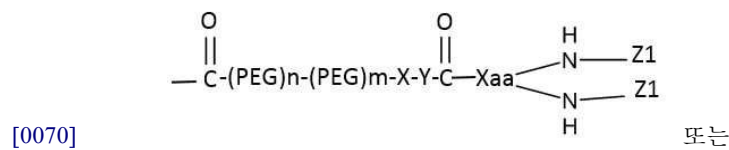
[0065] Z3:

[0066] -gE-C(O)(CH₂)₆₋₁₀CH₃, 또는 -gE-C(O)(CH₂)₁₁₋₁₈CH₃;

[0067] Z4:

[0068] -C(O)(CH₂)₆₋₁₈COOH 또는 -C(O)(CH₂)₆₋₁₈COO(C1-4 알킬);

[0069] Z5는 분지형이고 다음과 같다:



[0071] (상기 식에서,
[0072]

[0073] n 및 m은 독립적으로 0 내지 24의 범위로부터 선택되고;

[0074] X는 부재하거나, E, dgE, 4SB, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, 또는 Trx로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0075] Y는 부재하거나, E, dgE, 4SB, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, 또는 Trx로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] Xaa는 다이아미노-카르복실산이고;

[0077] Z1 및 Z2는 상기 정의된 바와 같음).

[0078] 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 하나 이상의 Z1 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 하나 이상의 Z2 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 하나 이상의 Z3 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 하나 이상의 Z4 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 하나 이상의 Z5 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 Z1, Z2, X3, 또는 Z4에 제시된 것들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 군 I 내지 군 X 중 임의의 군에서, IL-23 억제제 화합물에 존재하는 Z 기(들)는 Z1, Z2, X3, 또는 Z5에 제시된 것들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 하나 초과 의 Z 기가 분자 내에 존재하는 경우, Z 기는 독립적으로 선택될 수 있다.

[0079] 본 발명은 화학식 (I'), (I) 내지 (X)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및 관련 장애의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.

[0080] 구체적으로는, 본 발명은 IL-23R의 펩티드 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 용매화물(들) 및/또는 다른 형태(들); 자가면역 염증 질병 및 관련 장애를 포함한 질병의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것으로, 여기서,

- [0081] 본 발명의 IL-23R의 억제제는 본 명세서에서 화학식 (I'), (I) 내지 (III)으로; 또는
- [0082] 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 또는 표 1M에서 각각 확인된다.
- [0083] 일 태양에서, IL-23 수용체의 지질화된 펩티드 억제제는 선형이다.
- [0084] 다른 태양에서, IL-23 수용체의 지질화된 펩티드 억제제는 모노사이클릭이다.
- [0085] 다른 태양에서, IL-23 수용체의 지질화된 펩티드 억제제는 바이사이클릭이다.
- [0086] 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및/또는 관련 장애의 치료를 위한 상기 IL-23R 억제제의 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명은 화학식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 IL-23 수용체의 사이클릭 억제제인 화합물에 관한 것이다:
- [0088] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-N-X15-X16-R2 (I)
- [0089] (상기 식에서,
- [0090] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 cPEG3aCO이 고;
- [0091] X3은 dR, R, K, dK이거나, 부재하고;
- [0092] X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0093] X5는 K-Z 또는 dK-Z이고;
- [0094] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0095] X8은 KAc, dK(Ac), K, 또는 dK이고;
- [0096] X9는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0097] X10은 AEF 또는 dAEF이고;
- [0098] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0099] X13은 K(Ac), d(KAc), E, 또는 dE이고;
- [0100] X15는 부재하거나, 3pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0101] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;
- [0102] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0103] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0104] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).

- [0105] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 이의 염, 용매화물, 또는 형태; 자가면역 염증 질병 및 관련 장애의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 및 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명은 화학식 (X)의 아미노산 서열을 포함하는 IL-23 수용체의 바이사이클릭 억제제인 화합물에 관한 것이다:
- [0107] R1-R1-X4-N-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-R2 (X)
- [0108] (상기 식에서,
- [0109] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, GABA, 석시닐카르니틴, cPEG3aCO, ClAcPEG4CO, C18gEPEG2PEG2, PEG2PEG2gEC180H, PentCO, PEG12_OME, PEG4_OME, HOC18gEPEG2PEG2, PEG2PEG2gE160H, C14gEPEG2PEG2CO, C12gEPEG2PEG2CO, PEG4_테실, PEG4_라우릴, PEG4_카프릴, PEG4_헥실, PEG2_Palm, PEG2_미리스틸, PEG2_라우릴, 헥실, 테실, PEG2_테실, PEG2_카프릴, Oct, HOC16gEPEG2PEG2orn, 또는 C12gEPEG2PEG2CO이고;
- [0110] X3은 dR, dK, dK-Z이거나, 부재하고;
- [0111] X4는 Pen, aMeC, Abu, 또는 C이고;
- [0112] X5는 N, L, Q, K, E, aMeN, dN, dL, dQ, dK, dE, K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0113] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고; X8은 KAc, 또는 Q이고;
- [0114] X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;
- [0115] X10은 AEF, F4OMe, F(4-CONH2), TMAPF, AEF(G), 또는 F이고;
- [0116] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0117] X12는 THP, aMeL, Acvc, 또는 AcpX, 또는 MeK이고;
- [0118] X13은 KAc, E, L, dK(Ac), dE, 또는 dL이고;
- [0119] X14는 N, K, 또는 K-Z이고;
- [0120] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, THP, NH(2-(피리딘-3-일)에틸), bAla, 또는 aMeF, 또는 1MeH이고;
- [0121] X16은 Sarc, K-Z, NMeK-Z이거나, 부재하고;
- [0122] X17은 K-Z, dK-Z이거나, 부재하고;
- [0123] R2는 -OH, -NH2, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 시아노 또는 Z로 선택적으로 치환되고;
- [0124] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0125] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, (i) X5가 E이고, X10이 AEF일 때 X5와 X10 사이, 또는 (ii) X13이 E이고, R1이 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, 또는 GABA일 때 X13과 R1 사이의 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).
- [0126] 본 발명은 또한 화학식 X의 화합물, 이의 염, 용매화물, 또는 형태; 자가면역 염증 질병 및 관련 장애의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 및 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.
- [0127] 본 발명은 화학식 II 내지 IX의 아미노산 서열을 포함하는 IL-23 수용체의 사이클릭 억제제인 화합물에 관한 것이다:

- [0128] 본 발명은 또한 화학식 II 내지 IX의 화합물, 이의 염, 용매화물, 또는 형태; 자가면역 염증 질병 및 관련 장애의 치료를 위한 상응하는 약제학적 조성물, 및 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.
- [0129] 본 발명은 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물 또는 표 1A 내지 표 1M의 화합물을 제조하는 방법 또는 공정에 관한 것이다.
- [0130] 본 발명은 또한 약제학적 조성물(들)에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은, IL-23R의 본 명세서에 기재된 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함한다. 약제학적 조성물은 특정 적응증의 치료를 위한 의도된 전달 경로 또는 이의 용도에 따라 흡수 향상제를 포함시킬 수 있거나 배제할 수 있다. 흡수 향상제는 투과 향상제 또는 장 투과 향상제일 수 있다. 일 태양에서, 흡수 향상제는 경구 생체이용률을 개선한다.
- [0131] 본 발명은 대상체에서 염증성 질병(들)을 치료하기 위한 방법(들) 및/또는 이를 위한 용도(들)에 관한 것으로, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상응하는 약제학적 조성물을 각각 투여하는 단계를 포함한다. 그러한 염증성 질병 및 관련 장애는 염증성 장 질병 (IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 또는 건선성 관절염(PsA) 등을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다.
- [0132] 본 발명은 염증성 장 질병(IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 및 건선성 관절염(PsA)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 염증성 질병 및 관련 장애의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서의 하나 이상의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물 또는 표 1A 내지 표 1M의 화합물)의 용도를 제공한다.
- [0133] 본 발명은 염증성 장 질병(IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 및 건선성 관절염(PsA)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 염증성 질병 및 관련 장애의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 있어서의 하나 이상의 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물 또는 표 1A 내지 표 1M의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0134] 본 발명은 하나 이상의 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물 또는 표 1A 내지 표 1L의 화합물 및 환자에서 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 질병은 염증성 장 질병 (IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 및 건선성 관절염(PsA)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 염증성 질병 또는 관련 장애일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0135] **I. 총론**
- [0136] 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 다른 형태; 자가면역 염증 질병 및/또는 관련 장애의 치료를 위한 상기 IL-23R 억제제의 상응하는 약제학적 조성물, 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명은 IL-23R의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제에 관한 것이다. 본 발명의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제는 공유적으로 결합된 지질(예를 들어, 지방산)이 없는 IL-23R의 상응하는 사이클릭 펩티드 억제제에 비해 더 긴 생체내(*in vivo*) 반감기와 같은 향상된 특성을 나타낼 수 있다.
- [0138] **II. 정의**
- [0139] 본 명세서에 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다.
- [0140] "약"은, 값에 대해 언급할 때, 언급된 값 +/- 그 언급된 값의 10%를 포함한다. 예를 들어, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 포함하는 한편, 약 20 몰당량은 18 내지 22 몰당량의 범위를 포함한다. 따라서, 범위에 대해 언급할 때, "약"은 언급된 값 +/- 그 범위의 각각의 종점의 언급된 값의 10%를 지칭한다. 예를 들어, 약 1 내지 약 3의 비(중량/중량)는 0.9 내지 3.3의 범위를 포함한다.
- [0141] 상호교환 가능하게 사용되는 "환자" 또는 "대상체"는 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물의 투여에

의해 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 인간 대상체를 포함하지만 이로 한정되지 않는 살아있는 유기체를 지칭한다. 추가의 비제한적 예에는 인간, 다른 포유동물, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 말, 및 다른 포유류 동물 등이 포함될 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 일부 태양에서, 환자는 인간이다.

[0142] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 자연 발생 및 비자연 발생 아미노산 잔기의 명칭은 문헌 ["Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975)]에 기재된 바와 같이 IUPAC CNOC(Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry, 유기 화학 명명법 위원회) 및 IUPAC-IUB CBN(Commission on Biochemical Nomenclature, 생화학 명명법 위원회)에 의해 제시된 명명 규약을 따른다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 아미노산 및 아미노산 잔기의 명칭 및 약어가 제시된 것들과 상이한 한에 있어서, 이들은 어떠한 독자에게 있어서도 명확할 것이다. IL-23 억제제를 나타내는 아미노산의 서열에서, 개별 아미노산은 하이픈 "-"에 의해 분리되어 있다.

[0143] 본 명세서 전체에 걸쳐, 자연 발생 아미노산이 그의 전체 명칭(예를 들어, 알라닌, 아르기닌 등)으로 지칭되지 않는 한, 이들은 그들의 통상적인 3-문자 또는 단일-문자 약어(예를 들어, 알라닌의 경우 Ala 또는 A, 아르기닌의 경우 Arg 또는 R, 등등)로 지정된다. 달리 지시되지 않는 한, 아미노산의 3-문자 및 단일-문자 약어는 해당 아미노산의 L-이성질체 형태를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "L-아미노산"은 펩티드의 "L" 이성질체 형태를 지칭하고, 역으로 용어 "D-아미노산"은 펩티드의 "D" 이성질체 형태를 지칭한다(예를 들어, (D)Asp 또는 D-Asp; (D)Phe 또는 D-Phe). 원하는 기능이 펩티드에 의해 유지되는 한, D 이성질체 형태의 아미노산 잔기가 임의의 L-아미노산 잔기를 대신하여 치환될 수 있다. D-아미노산이 단일-문자 약어를 사용하는 것으로 언급될 때 관례대로 소문자로 표기될 수 있다. 예를 들어, L-아르기닌은 "Arg" 또는 "R"로 나타낼 수 있는 반면, D-아르기닌은 "arg" 또는 "r"로 나타낼 수 있다. 유사하게, L-라이신은 "Lys" 또는 "K"로 나타낼 수 있는 반면, D-라이신은 "lys" 또는 "k"로 나타낼 수 있다. 대안적으로, 아미노산 앞에 소문자 "d"를 사용하여, 그것이 D 이성질체 형태인 것을 나타낼 수 있으며, 예를 들어 D-라이신은 dK로 나타낼 수 있다. "gE"가 변형된 aa 잔기, 특히 변형된 라이신 잔기(예를 들어, KPEG2PEG2gEC200H 또는 KPEG6PEG6gEC180H)에 나타나는 경우, 이는 아이소글루탐산을 나타내고, 어떠한 잠재적인 상충에 대해서는, 본 명세서에 제공된 대부분의 구조와 관련된 구조의 컴퓨터 판독가능 형태(예를 들어, SMILES 스트링)를 참조함으로써 해결될 수 있다.

[0144] 덜 일반적인 또는 비자연 발생 아미노산의 경우, 이들이 그들의 전체 명칭(예를 들어, 사르코신, 오르니틴 등)으로 언급되지 않는 한, 빈번하게 사용되는 3-문자 또는 4-문자 코드가 이들의 잔기에 대해 사용되며, 이에 포함된다: Sar 또는 Sarc(사코르신, 즉, N-메틸글리신), Aib(α -아미노아이소부티르산), Dab(2,4-다이아미노부탄산), Dap(2,3-다이아미노프로판산), γ -Glu(γ -글루탐산), Gaba(γ -아미노부탄산), β -Pro(피롤리딘-3-카르복실산), 및 Abu(2-아미노 부티르산).

[0145] D-이성질체 형태의 아미노산은 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제 내의 위치들 중 임의의 위치(분자에 나타나 있는 X1 내지 X18 중 임의의 것)에 위치될 수 있다. 일 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 단지 X3, X5, X6, X8, X13 중 임의의 하나 이상의 위치, 및 선택적으로 하나의 추가의 위치에만 위치될 수 있다. 다른 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 단지 X3, X8, X13 중 임의의 하나 이상의 위치, 및 선택적으로 하나의 추가의 위치에만 위치될 수 있다. 다른 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 단지 X3, 및 선택적으로 하나의 추가의 위치에만 위치될 수 있다. 다른 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 단지 1개 또는 2개의 위치에만 위치될 수 있다. 다른 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 단지 3개 또는 4개의 위치에만 위치될 수 있다. 예를 들어, 단지 위치 X3 내지 X15만이 존재하는 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제는 D-형태의 아미노산이 이들 위치 중 3개 또는 4개에 존재할 수 있다. 다른 태양에서, D-이성질체 형태의 아미노산은 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 단지 5개 또는 6개의 위치에만 위치될 수 있다.

[0146] 당업계에서 또는 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 펩티드 서열은 좌측에서 우측으로 진행되는 것으로 나타나 있으며, 이때 서열의 좌측 단부는 펩티드의 N-말단이고, 서열의 우측 단부는 펩티드의 C-말단이다.

[0147] 본 명세서에 개시된 서열 중에는 서열의 카르복시 말단(C-말단)에 "-OH" 모이어티 또는 "-NH₂" 모이어티 중 어느 하나를 도입시킨 서열이 있다. 그러한 경우에, 그리고 달리 지시되지 않는 한, 서열의 C-말단에 있는 "-OH"

또는 "-NH₂" 모이어티는 하이드록시 기 또는 아미노 기를 나타내며, 이들은 각각 C-말단에서의 카르복실산 (COOH) 또는 아미도(CONH₂) 기의 존재에 상응한다. 본 발명의 각각의 서열에서, C-말단 "-OH" 모이어티가 C-말단 "-NH₂"를 대신하여 치환될 수 있으며, 역으로도 성립한다.

- [0148] 당업자는 소정 아미노산 및 다른 화학적 모이어티가 다른 분자에 결합될 때 변형됨을 이해할 것이다. 예를 들어, 아미노산 측쇄가 다른 아미노산 측쇄와 분자내 가교를 형성할 때 변형될 수 있으며, 예를 들어 하나 이상의 수소가 그러한 결합에 의해 제거되거나 대체될 수 있다.
- [0149] "본 발명의 화합물", "본 발명의 억제제", "본 발명의 IL-23R 억제제", "본 명세서에 기재된 화합물", 및 "본 명세서에 제시된 화합물"은 본 명세서에 개시된 신규 화합물, 예를 들어 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L 또는 표 1M에서 확인되는 것들과 같은 화학식 (I) 내지 (X) 의 화합물을 포함하여, 임의의 실시예의 화합물을 포함한다.
- [0150] "약제학적 유효량"은 원하는 치료적 또는 약제학적 결과를 제공하는, 본 발명의 화합물의 조성물 또는 병용물 내의 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0151] "약제학적으로 허용되는"이란, 담체(들), 희석제(들), 염, 또는 부형제(들)가 본 발명의 조성물의 다른 구성성분 또는 성분과 상용성이어야 하며, 즉, 약제학적 용도로 허용될 정도로 유용하고, 안전하고, 비독성이어야 한다. 본 발명에 따르면, 약제학적으로 허용된다는 것은 미국 약전, 또는 동물에서의, 더 특히 인간에서의 사용을 위한 다른 일반적으로 인식되는 약전에 열거된 바와 같이 승인되거나 승인될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0152] "약제학적으로 허용되는 부형제"는, 제한 없이, 인간 또는 가축에서의 사용이 허용되는 것으로 미국 식품의약국 (United States Food and Drug Administration)에 의해 승인된 임의의 애주번트(adjutant), 담체, 부형제, 활택제(glidant), 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 향상제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정제, 등장제, 용매, 또는 유회제를 포함한다.
- [0153] "흡수 향상제"는 위장관에서 약물의 점막 흡수를 개선하거나 촉진하는 성분, 예컨대 투과 향상제 또는 장 투과 향상제를 지칭한다. 당업계에서 통상적으로 이해되는 바와 같이, 투과 향상제(PE)는 불량한 생체이용률을 갖는 치료용 약물의 경구 전달을 개선하기 위한 것을 목적으로 하는 작용제(agent)이다. PE는 약물의 세포사이 (paracellular) 및/또는 세포횡단(transcellular) 통과를 증가시킬 수 있다.
- [0154] 투과를 증가시킬 수 있는 약제학적 부형제는 "흡수 변형 부형제(absorption modifying excipient)"(AME)로 명명되어 있다. AME는, 예를 들어 습윤제(소듐 도데실 설페이트), 산화방지제(예를 들어, EDTA), 및 유회제(예를 들어, 마크로폴 글리세라이드)로서 경구 조성물에 사용될 수 있으며, 구체적으로는 생체이용률을 개선하기 위해 PE로서 조성물에 포함될 수 있다. PE는 어떻게 이것이 세포사이 또는 세포횡단 경로를 통해 장벽 완전성 (barrier integrity)을 변경시키는지에 따라 분류될 수 있다.
- [0155] "장 투과 향상제(IPE)"는 소정 성분의 생체이용률을 개선하는 성분을 나타낸다. 본 발명에 사용하기에 적합한 대표적인 IPE는 다양한 계면활성제, 지방산, 중쇄 글리세라이드, 스테로이드성 세제, 아실 카르니틴 및 알카노일콜린, *N*-아세틸화 알파-아미노산 및 *N*-아세틸화 비-알파-아미노산, 및 키토산, 다른 점막접착성 중합체 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 사용하기에 적합한 IPE는 소듐 카프레이트일 수 있다.
- [0156] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 명시된 활성 생성물 성분(API)을 포함하는 본 발명 또는 생성물을 포함하는 것으로 의도되며, 이는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를, 이를 테면 본 발명 전체에 걸쳐 정의된 특정량으로 포함할 수 있다. 조성물 또는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정량으로의 특정 구성성분들, 예컨대 명시된 성분들의 조합으로부터 생성된다.
- [0157] 본 발명의 조성물 또는 약제학적 조성물은 상이한 약제학적으로 허용되는 형태를 나타낼 수 있으며, 이에 는 액체 조성물, 정제 또는 매트릭스 조성물, 캡슐 조성물 등이 포함될 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 조성물이 정제 조성물일 때, 정제는 상이한 층, 2개 이상의 상이한 상 - 내부 상, 및 코어를 포함할 수 있는 외부 상을 포함함 - 을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 정제 조성물은 또한 제한 없이, 하나 이상의 코팅을 포함할 수 있다.
- [0158] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을

의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 다양한 정도의 결합을 포함한다. 소정 예에서, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. 용어 "용매화물"은 용액상(solution-phase) 및 단리가 가능한 용매화물 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 용매화물의 비제한적 예에는 수화물이 포함된다.

[0159] 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 호변이성질체 형태가 또한 제공된다. "약제학적으로 허용되는" 또는 "생리학적으로 허용되는"은 수의학적 또는 인간 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기에 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0160] 본 발명의 IL-23R 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대해서는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 발명은 본 발명의 IL-23R 억제제의 모든 그러한 가능한 이성질체뿐만 아니라, 그들의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기타 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 그러한 화합물은 E 기타 이성질체 및 Z 기타 이성질체 둘 모두를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 화합물이 이들의 키랄 형태로 표현되어 있는 경우, 태양은 특정한 부분입체 이성질체적으로 또는 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태를 포함하지만 이로 한정되지 않음이 이해된다. 키랄성이 명시되어 있지 않지만 존재하는 경우, 태양은 특정한 부분입체 이성질체적으로 또는 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태; 또는 그러한 화합물(들)의 라세미 또는 스칼레미 혼합물에 관한 것임이 이해된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "스칼레미 혼합물"은 1:1 이외의 비의 입체이성질체 거울상 이성질체의 혼합물이다.

[0161] "라세미체"는 거울상 이성질체들의 혼합물을 지칭한다. 이러한 혼합물은 동일하거나 동일하지 않은 양의 각각의 거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

[0162] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 하나 이상의 입체중심의 키랄성이 상이한 화합물들을 지칭한다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다. 이러한 화합물은, 이들이 하나 이상의 비대칭 중심을 갖거나 비대칭 치환을 갖는 이중 결합을 갖는다면 입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이에 따라 개별 입체이성질체로서 또는 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 상기 설명은 개별 입체이성질체뿐만 아니라 혼합물도 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체들의 분리를 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992] 참조).

[0163] "호변이성질체"는 양성자의 위치만이 상이한 화합물의 교번하는 형태, 예컨대 엔올-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 고리 -NH- 및 고리 =N- 둘 모두에 부착된 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성질체 형태, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸을 지칭한다.

[0164] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 또는 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 화학 기술분야에서, 화학기의 앞쪽 또는 끝쪽의 대시는 편의적이며; 화학기는 그의 통상의 의미를 잃지 않으면서 1개 이상의 대시와 함께 또는 대시 없이 나타낼 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착점을 나타낸다. 파선은 선택적 결합을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 어떠한 방향성도 화학기가 기재된 순서 또는 그것이 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는 지점으로 지시되거나 암시되지 않는다. 예를 들어, 기 "-SO₂CH₂-"는 "-CH₂SO₂-"와 동등하고, 둘 모두는 어느 방향으로도 연결될 수 있다. 유사하게, 예를 들어 "아릴알킬"기는 이 기의 아릴 또는 알킬 부분 중 어느 하나에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. "C_{u-v}" 또는 (C_u-C_v)와 같은 접두사는 뒤따르는 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₆알킬" 및 "C₁-C₆ 알킬" 둘 모두는 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0165] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "지방산"은 적어도 6개의 탄소, 예를 들어 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22개, 또는 그 이상의 탄소 길이의 비분지형 알칸산이다. 지방산은 1, 2, 3개, 또는 그 이상의 카르복실산 기를 함유할 수 있다. 지방산은 아미드 및 페닐 고리와 같은 그러나 이로 한정되지

않는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 예시적인 지방산에는 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산, 1,6-헥산이산, 1,8-옥탄이산, 1,10-데칸이산, 1,12-도데칸이산, 1,14-테트라데칸이산, 1,16-헥사데칸이산, 및 1,18-옥타데칸이산이 포함된다.

[0166] "지질화"는 본 명세서에 기재된 인터튜킨-23 수용체의 사이클릭 펩티드 억제제에 직접 또는 간접적으로 하나 이상의 지방산을 공유적으로 부착하는 공정을 지칭한다. 지질화를 거친 인터튜킨-23 수용체의 사이클릭 펩티드 억제제는 지질화되었다고 한다. 공유적 부착의 공정은 카르복실산을 다른 작용기, 예컨대 2차 아미드로 전환시킬 수 있거나, 또는 원래 지방산에 존재하는 카르복실산을 보유하기 위해 지방산 상에 존재하는 다른 작용기에서 일어날 수 있다. 하나 이상의 지방산의 공유적 부착은 화합물에 직접 부착될 수 있거나, 또는 하나 이상의 지방산과 인터튜킨-23 수용체의 사이클릭 펩티드 억제제 사이에 2가 링커 모이어티를 통해 간접적으로 부착될 수 있다. 2가 링커 모이어티는 하나 이상의 아미노산, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. PEG를 함유하는 링커 모이어티는, 공유적 부착에 필요할 때, 아미드와 같은 다른 작용기를 추가로 나타낼 수 있다. 하나 이상의 아미노산을 포함하는 링커 모이어티는 C-말단, N-말단, 측쇄, 또는 이들의 임의의 조합을 통해 부착될 수 있다.

[0167] "폴리에틸렌 글리콜" 또는 "PEG"는 일반 화학식 $-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ 의 폴리에테르 1가 라디칼, 또는 화학식 $-(O-CH_2-CH_2)_n-O-$ 의 2가 라디칼(여기서, n 은 1 초과인 정수임)이다. 숫자가 뒤따라 나올 때, PEG는 모이어티 내의 반복 단위의 수를 나타낸다. 예를 들어, PEG3은 화학식 $-(O-CH_2-CH_2)_3-O-$ 의 2가 라디칼에 상응할 수 있으며, 한편 PEG8은 화학식 $-(O-CH_2-CH_2)_8-OH$ 의 1가 라디칼에 상응할 수 있다.

[0168] PEG는 에틸렌 옥사이드의 중합에 의해 제조되고, 300 Da 내지 10,000,000 Da의 분자량 범위에 걸쳐 구매가능하다. 더 낮은 분자량의 PEG는 일반적으로 순수한 올리고머로서 입수가능한데, 이러한 올리고머는 단분산, 균일한, 또는 이산된 것으로 지칭된다. 이들은 본 발명의 소정 태양에서 사용된다. 소정 태양에서, PEG는 PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, PEG11, PEG12, PEG18, 또는 PEG24이다. 소정 태양에서, PEG는 PEG2, PEG6, 또는 PEG24이다.

[0169] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하다" 또는 "치료하는"은 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 결과는 질병 또는 질환과 관련된 증상의 경감 및/또는 증상의 정도의 감소 및/또는 증상 악화의 예방을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 태양에서, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 질병 또는 질환을 억제하는 것(예를 들어, 질병 또는 질환으로 인한 하나 이상의 증상을 감소시키고/감소시키거나, 질병 또는 질환의 정도를 저하시키는 것); (b) 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 발생을 둔화 또는 정지시키는 것(예를 들어, 질병 또는 질환을 안정화시키거나, 질병 또는 질환의 악화 또는 진행을 지연시키는 것); 및 (c) 질병 또는 질환을 완화시키는 것, 예를 들어 임상 증상의 퇴행을 야기하고/하거나, 질병 상태를 개선하고/하거나, 질병의 진행을 지연시키고/시키거나, 삶의 질을 증가시키고/시키거나, 생존을 연장시키는 것.

[0170] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 데 효과적인 양을 지칭하며, 이에, 질병을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질병에 대한 그러한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양이 포함된다. 유효량은 화합물, 질병, 및 이의 중증도, 및 치료하려는 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 다양한 양을 포함할 수 있다. 당업계에 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량으로 가능할 수 있으며, 즉 단위 용량 또는 다회 용량이 원하는 치료 중점을 달성하는 데 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있으며, 단계(single agent)는 하나 이상의 다른 작용제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 임의의 공동투여되는 화합물들의 적합한 용량은 이들 화합물의 조합된 작용(예를 들어, 상승적 또는 상승적 효과)으로 인해 선택적으로 낮출 수 있다.

[0171] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "공동투여"는 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전이나 투여 후에 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 투여량을 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 추가의 치료제를 투여한 지 수초, 수분, 또는 수시간 이내에 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 태양에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 본 발명의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 일부 측면에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 일정 기간(예를 들어, 1 내지 12시간) 후에 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량

이 투여된다. 다른 태양에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 일정 기간(예를 들어, 1 내지 12시간) 후에 본 발명의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 본 명세서에 개시된 화합물과 하나 이상의 추가의 치료제의 공동투여는 일반적으로, 치료적 유효량의 각각의 작용제가 환자의 체내에 존재하도록 하는, 본 명세서에 개시된 화합물과 하나 이상의 추가의 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다.

[0172] 약어 "(V/V)"는 어구 "부피에 대한 부피"를 지칭하는데, 즉, 조성물의 총 부피량에 대한 본 명세서에 개시된 조성물의 성분의 부피 또는 부피량 기준으로 측정될 때, 혼합물 내의 특정 물질의 비율을 지칭한다. 따라서, 이 양은 단위가 없고, 조성물의 총 부피에 대한 소정 성분의 부피 백분율 양을 나타낸다. 예를 들어, 2% (V/V) 용매 혼합물은 2 mL의 하나의 용매가 100 mL의 용매 혼합물 중에 존재한다는 것을 나타낼 수 있다.

[0173] 약어 "(w/w)"는 어구 "중량에 대한 중량"을 지칭하는데, 즉, 조성물의 총 중량에 대한 본 명세서에 개시된 조성물의 성분의 중량 또는 질량 기준 또는 이의 중량의 양을 기준으로 측정될 때, 혼합물 내의 특정 물질의 비율을 지칭한다. 따라서, 이 양은 단위가 없고, 조성물의 총 중량에 대한 소정 성분의 중량 백분율 양을 나타낸다. 예를 들어, 2% (w/w) 용액은 2 그램의 용질이 100 그램의 용액 중에 용해되어 있음을 나타낼 수 있다.

[0174] 의약 또는 제약 기술분야에서 통상적으로 이해되는 바와 같은 전신 투여 경로는, 다양한 신체 조직 및 기관이 약물, 제형 또는 다른 물질에 노출되도록 하기 위한 순환계 내로의 약물, 약제학적 조성물 또는 제형, 또는 다른 물질의 투여 경로를 지칭하거나 이것으로서 정의된다. 당업계에서 통상적으로 이해되는 바와 같이, 투여는 경구로(여기서는, 약물 또는 경구 제제가 입으로 섭취되고, 위장관을 통해 흡수됨), 장내 투여(약물의 흡수가 또한 위장관을 통해 일어남) 또는 비경구 투여(일반적으로 주사, 주입, 또는 매식(implantation) 등)를 통해 이루어질 수 있다.

[0175] 본 발명과 관련하여 "전신 활성" 펩티드 약물 요법은 일반적으로 펩티드 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물에 의한 치료를 지칭하는 것으로, 여기서는 상기 펩티드가 즉각적인 대사 및/또는 배설에 저항하여 다양한 신체 조직 및 기관, 예컨대 심혈관계, 호흡계, 위장관계, 신경계 또는 면역계에서의 이의 노출을 가져온다.

[0176] 본 발명에서의 전신 약물 활성은 또한 혈류를 통해 이동하여, 다양한 신체 조직 및 기관에 있는 세포에 도달하고 이에 영향을 미치는 물질을 사용한 치료를 지칭한다. 전신 활성 약물은 이의 작용 부위로 수송되고 신체 전반에 걸쳐 작용하여, 염증성 질병을 야기하는 생리학적 과정을 공격한다.

[0177] "생체이용률"은 활성 모이어티(약물 또는 대사물)가 전신 순환에 들어가서, 작용 부위에 접근하는 정도 및 속도를 나타낸다. 약물의 생체이용률은 투여 형태의 특성에 의해 영향을 받는데, 이때 이러한 특성은 부분적으로 이의 설계 및 제조에 의존한다.

[0178] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "소화관 조직(digestive tract tissue)"은 소화관(alimentary canal)의 기관을 포함하는 모든 조직을 지칭한다. 단지 예로서 그리고 제한 없이, "소화관 조직"은 구강, 식도, 위, 소장, 대장, 십이지장, 및 항문의 조직을 포함한다.

[0179] **III. 화합물**

[0180] 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 신규 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0181] 구체적으로는, 본 발명은 인터류킨-23 수용체(IL-23R)의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 각각의 화합물 구조는 본 명세서의 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 또는 표 1L에서 확인된 바와 같다.

[0182] 일 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1A에서의 화합물의 구조를 갖는다.

[0183] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1B에서의 화합물의 구조를 갖는다.

[0184] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1C에서의 화합물의 구조를 갖는다.

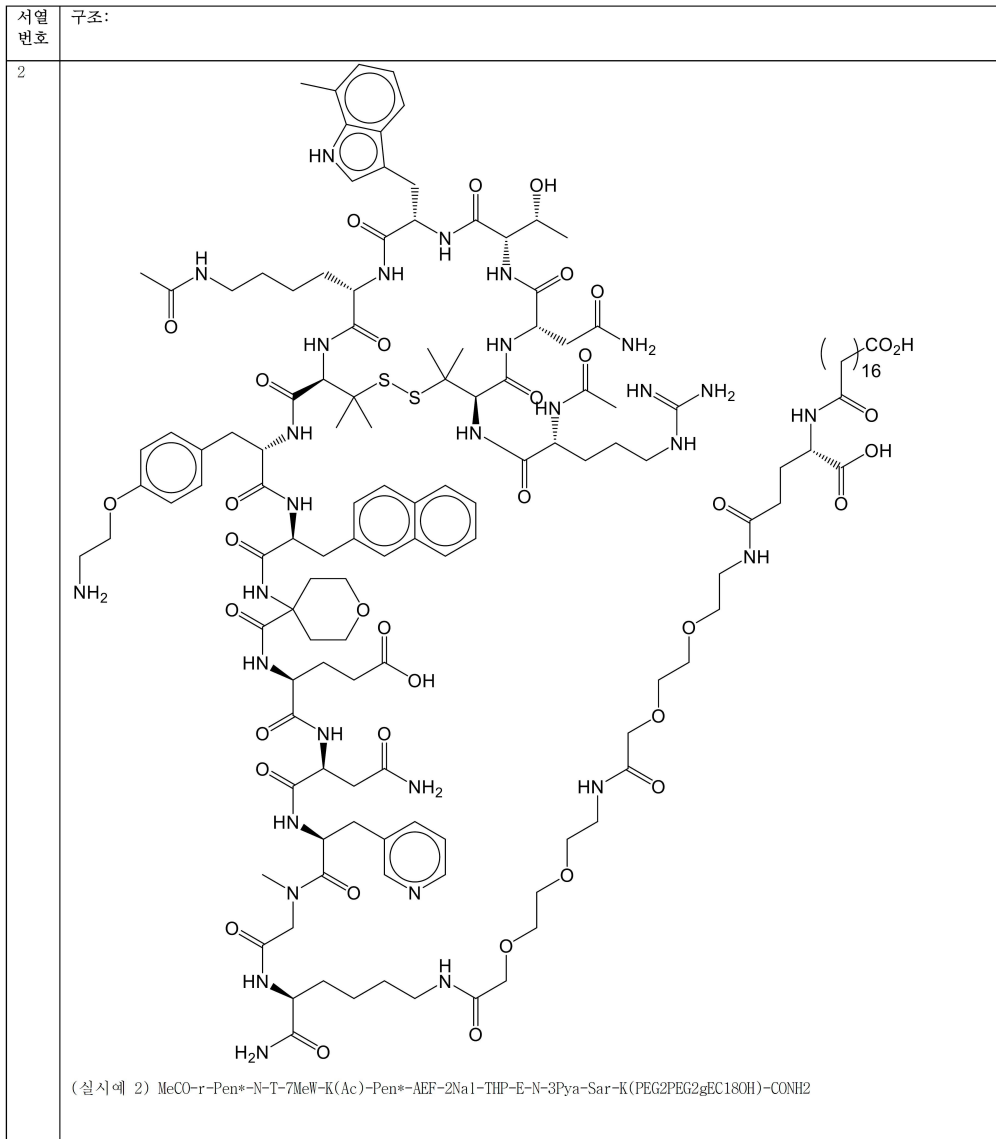
[0185] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1D에서의 화합물의 구조를 갖는다.

- [0186] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1E에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0187] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1F에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0188] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1G에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0189] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1H에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0190] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1I에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0191] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1J에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0192] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1K에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0193] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1L에서의 화합물의 구조를 갖는다.
- [0194] 다른 태양에서, 인터류킨-23 수용체(IL-23R) 화합물의 지질화된 사이클릭 펩티드 억제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1M에서의 화합물의 구조를 갖는다.

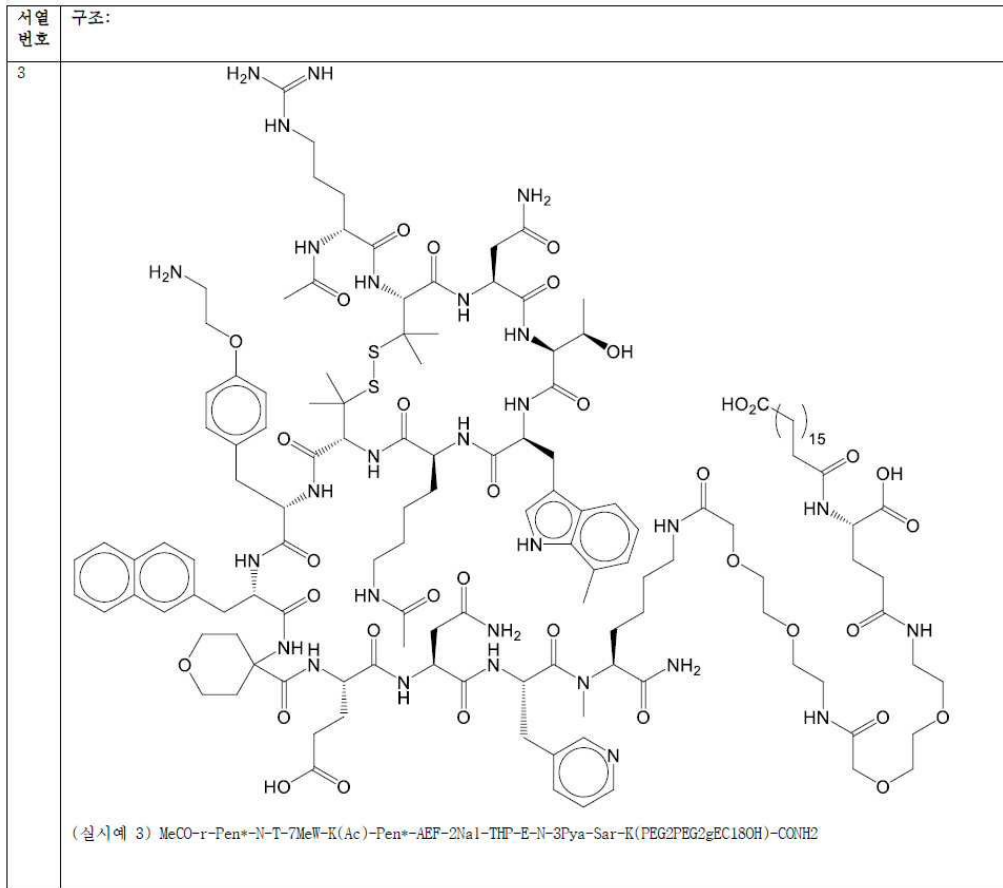
[0195]

[표 1A]

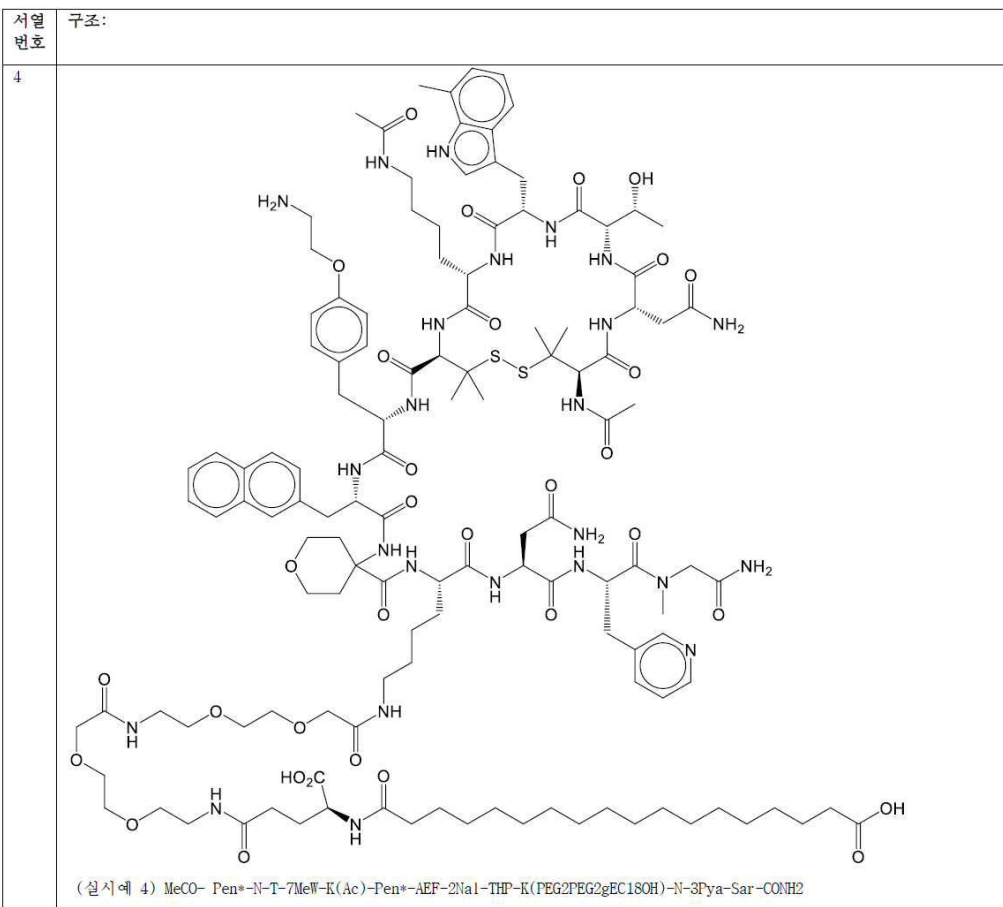
화합물



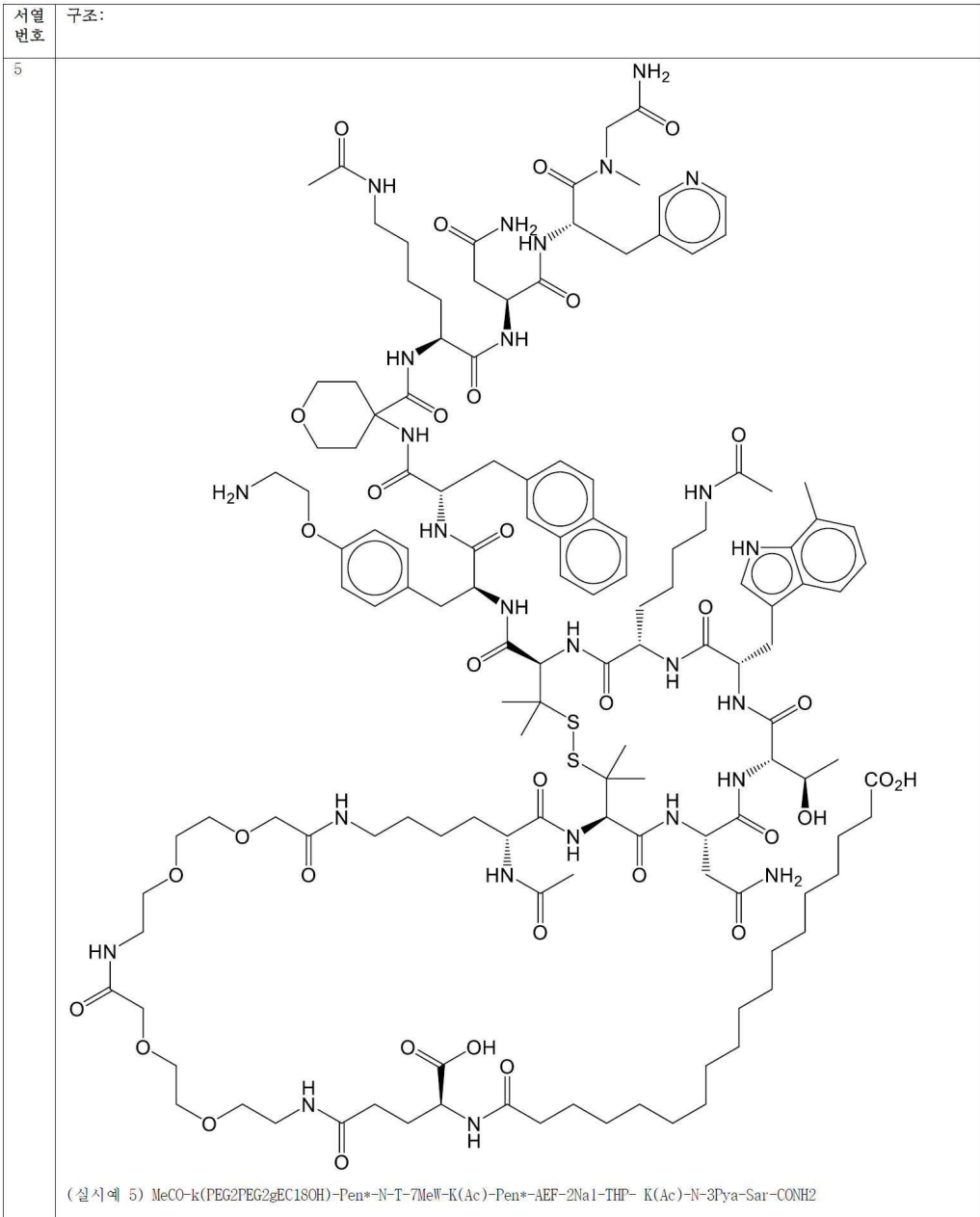
[0196]



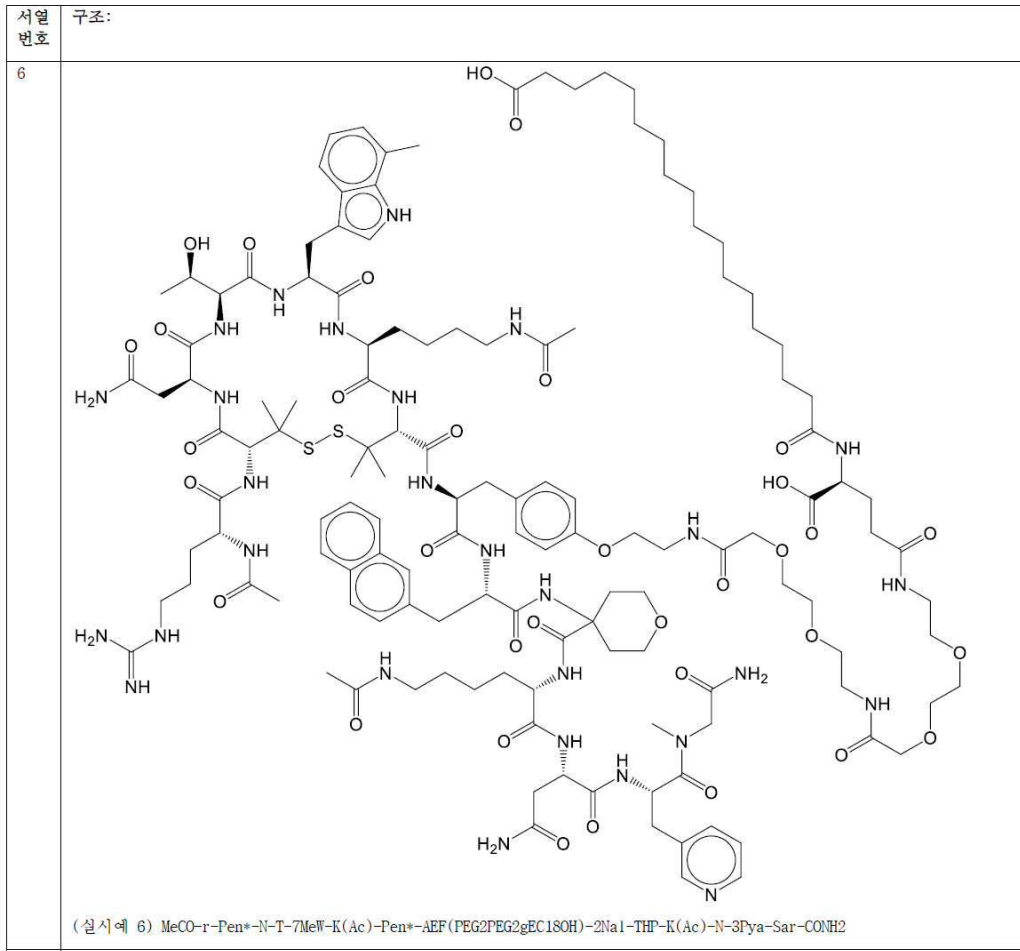
[0197]



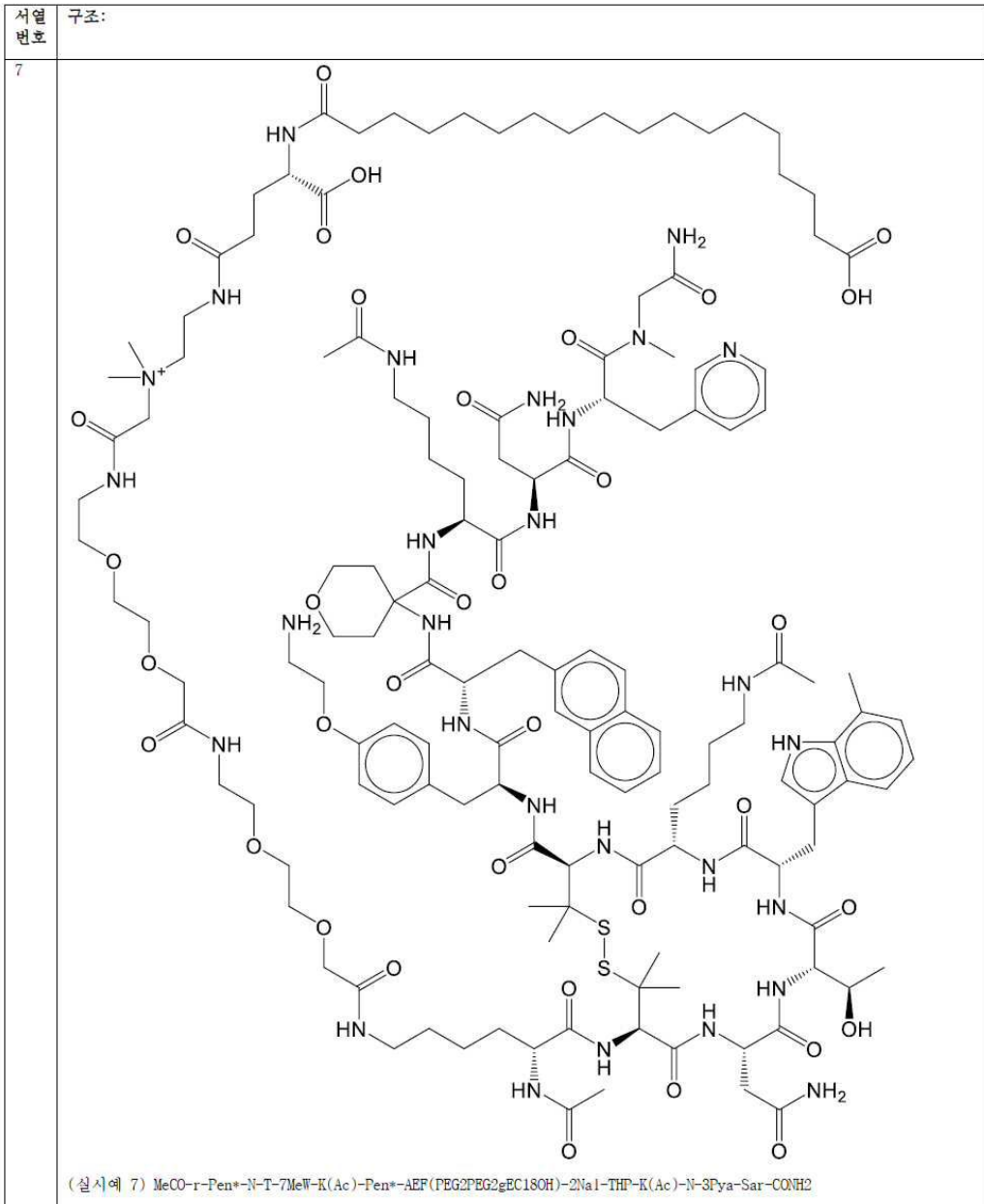
[0198]



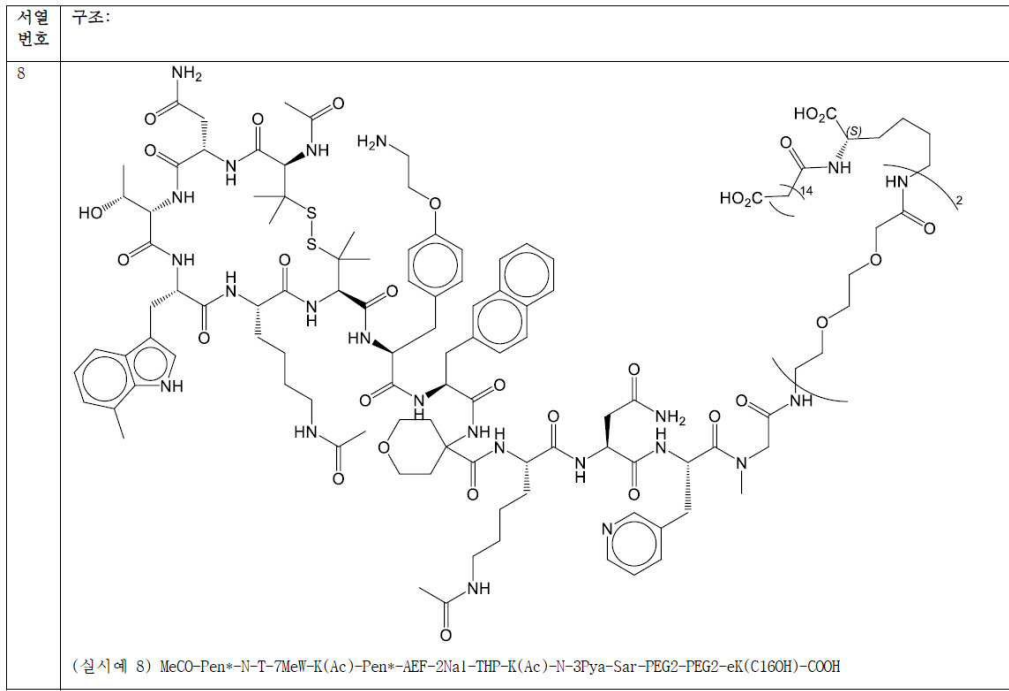
[0199]



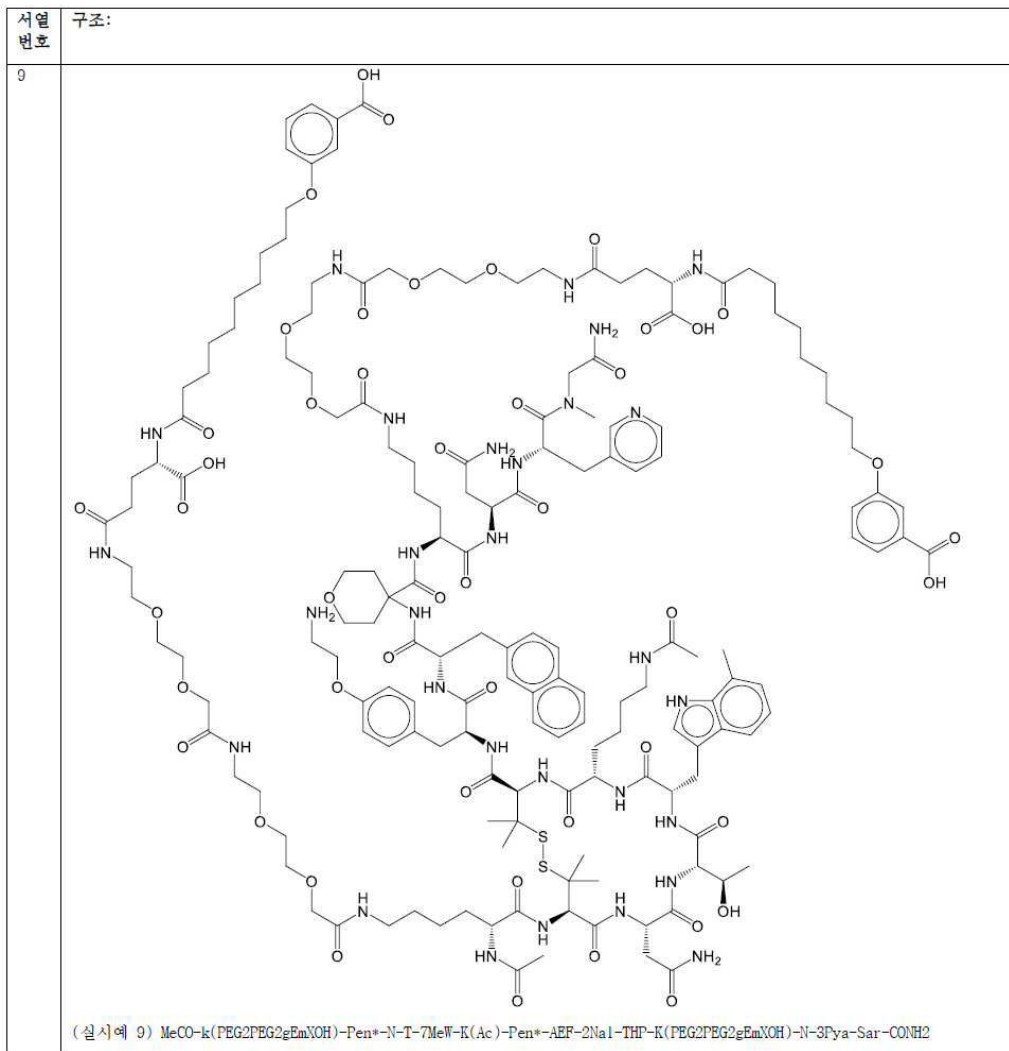
[0200]



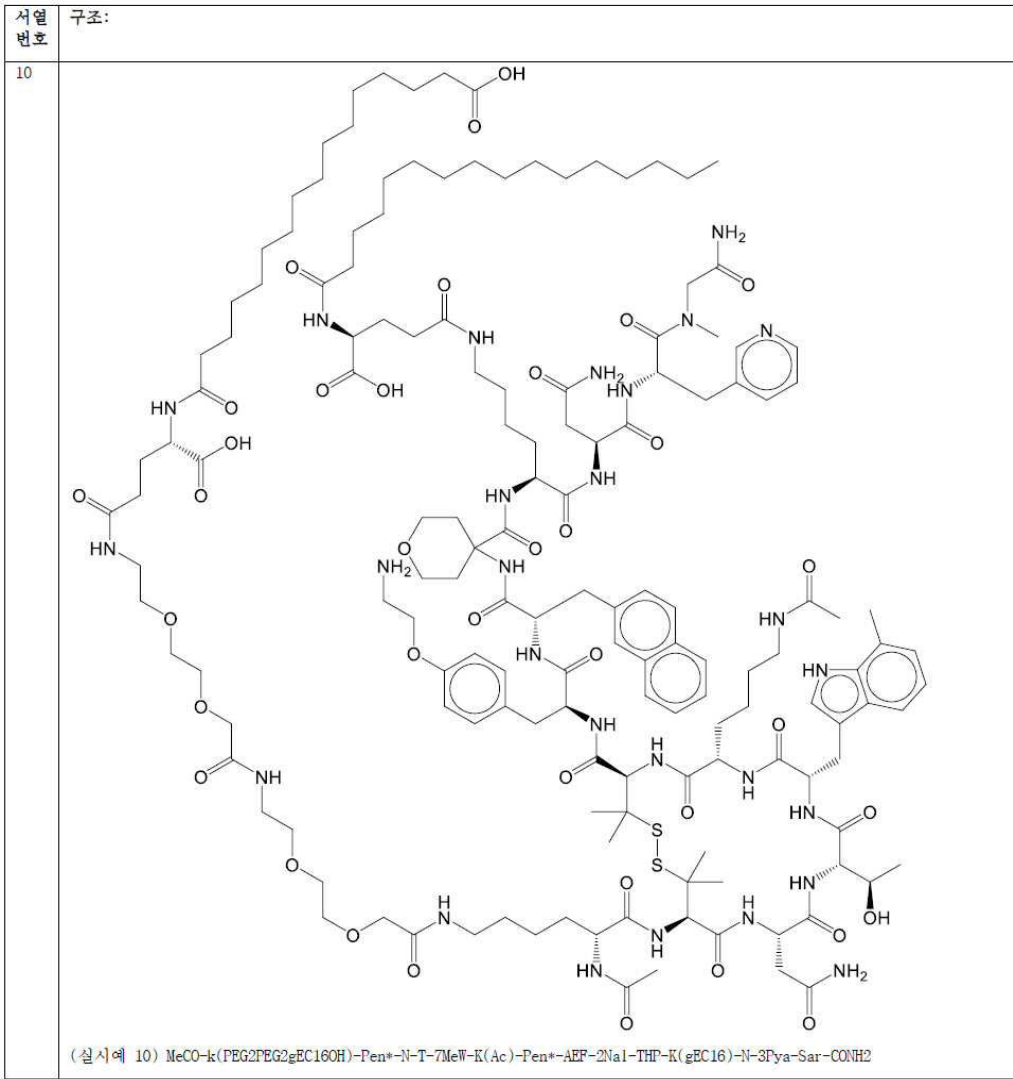
[0201]



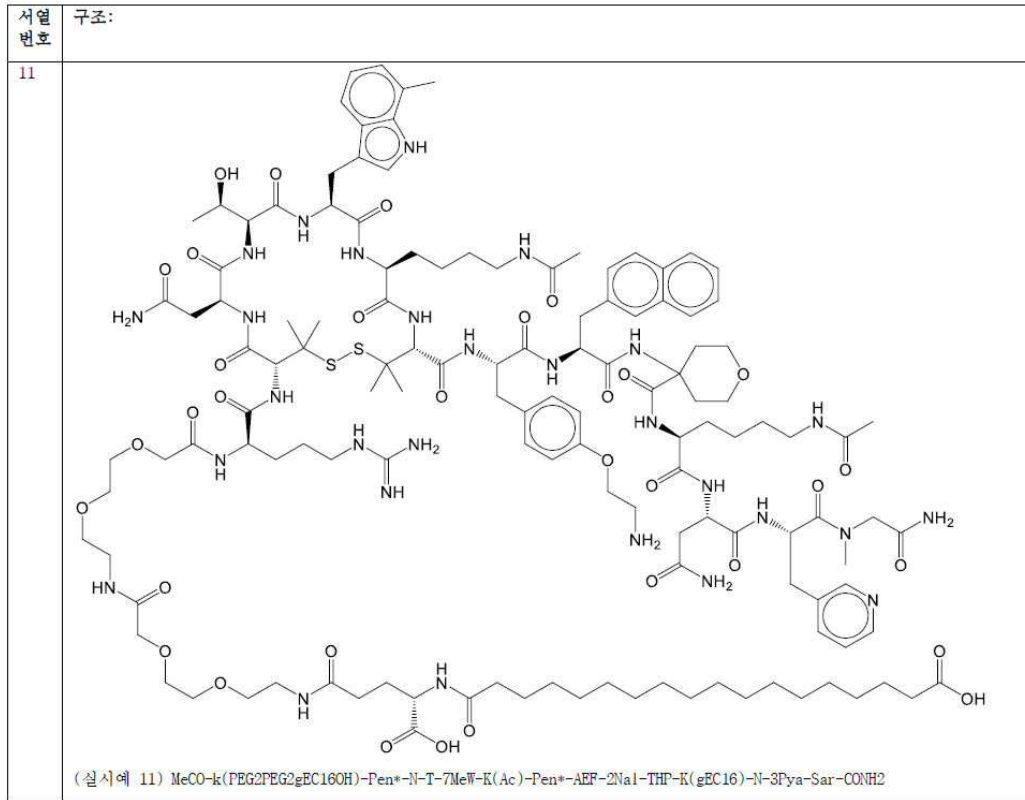
[0202]



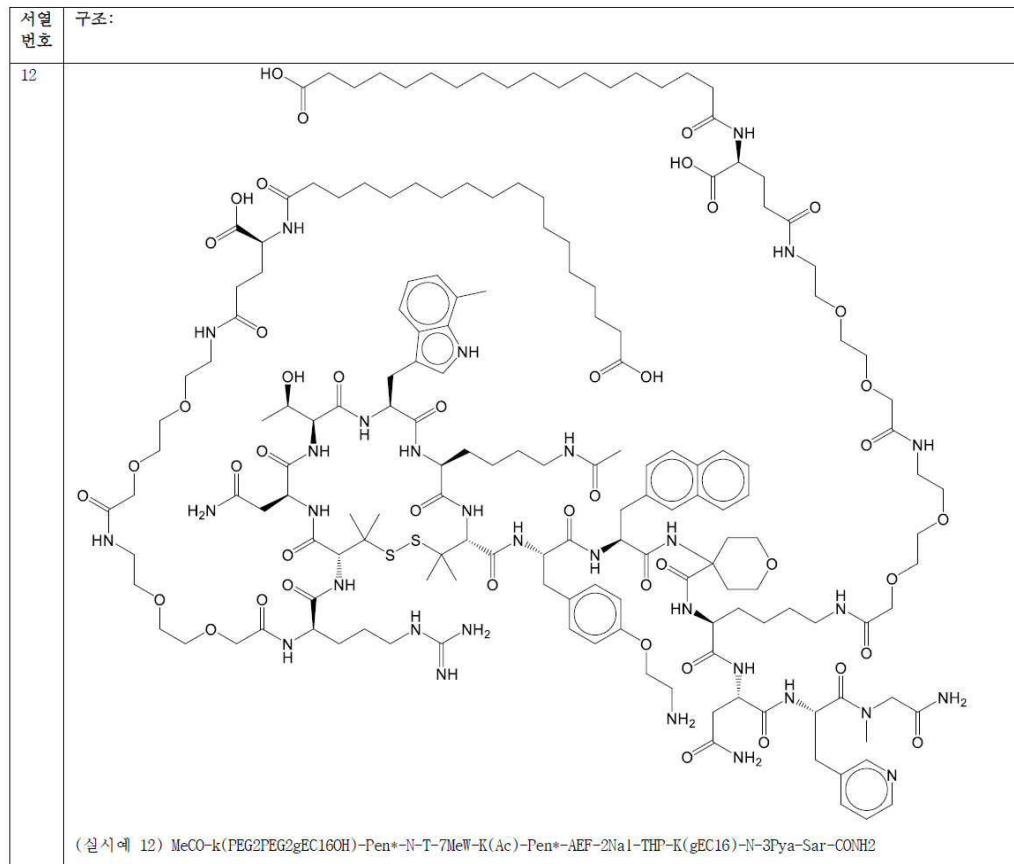
[0203]



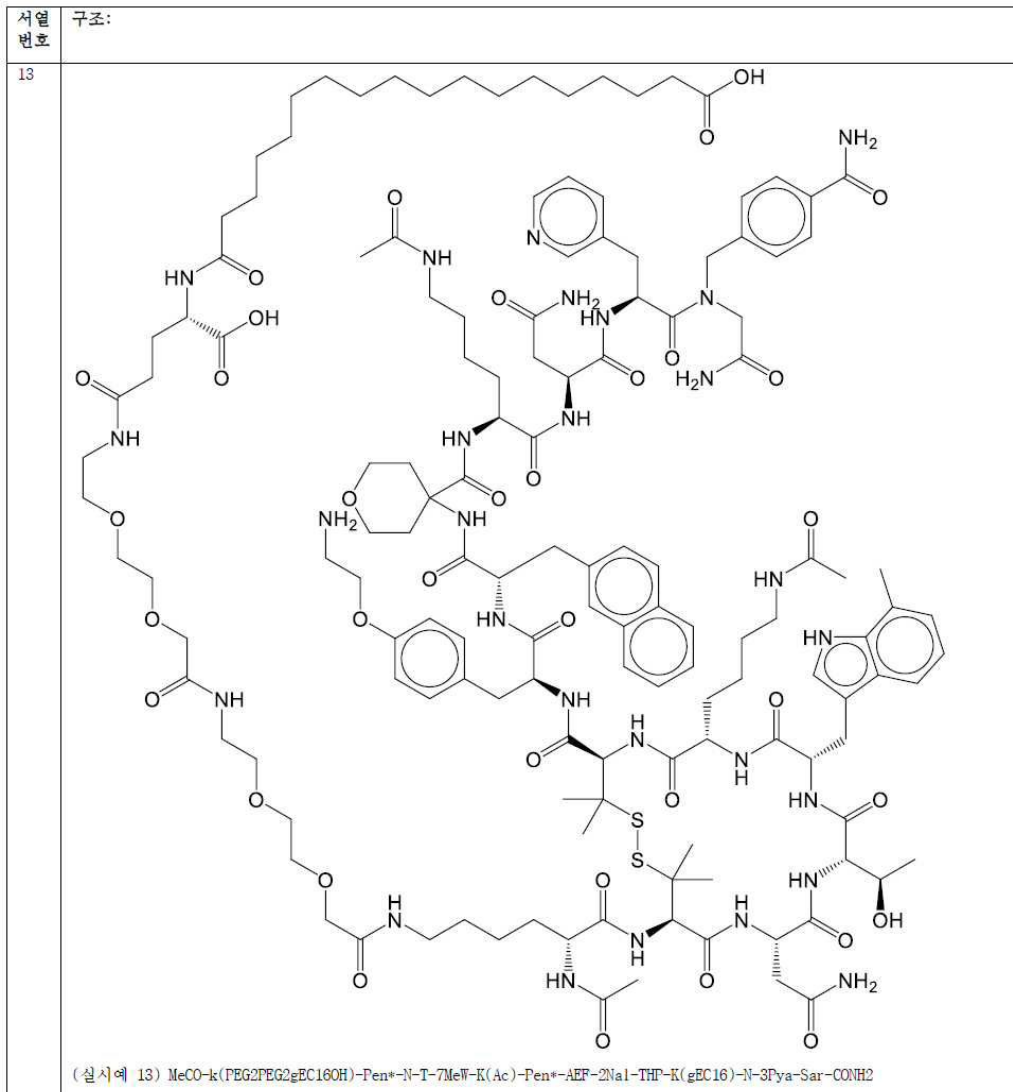
[0204]



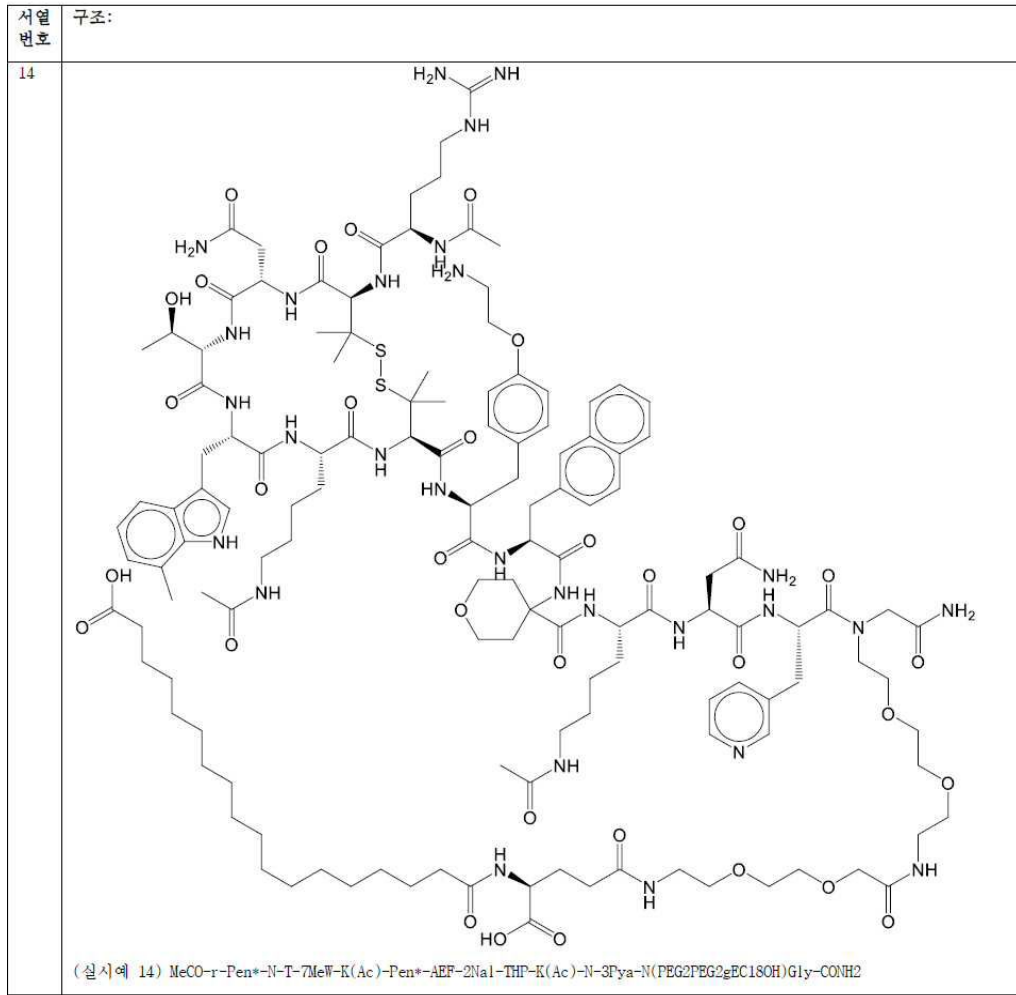
[0205]



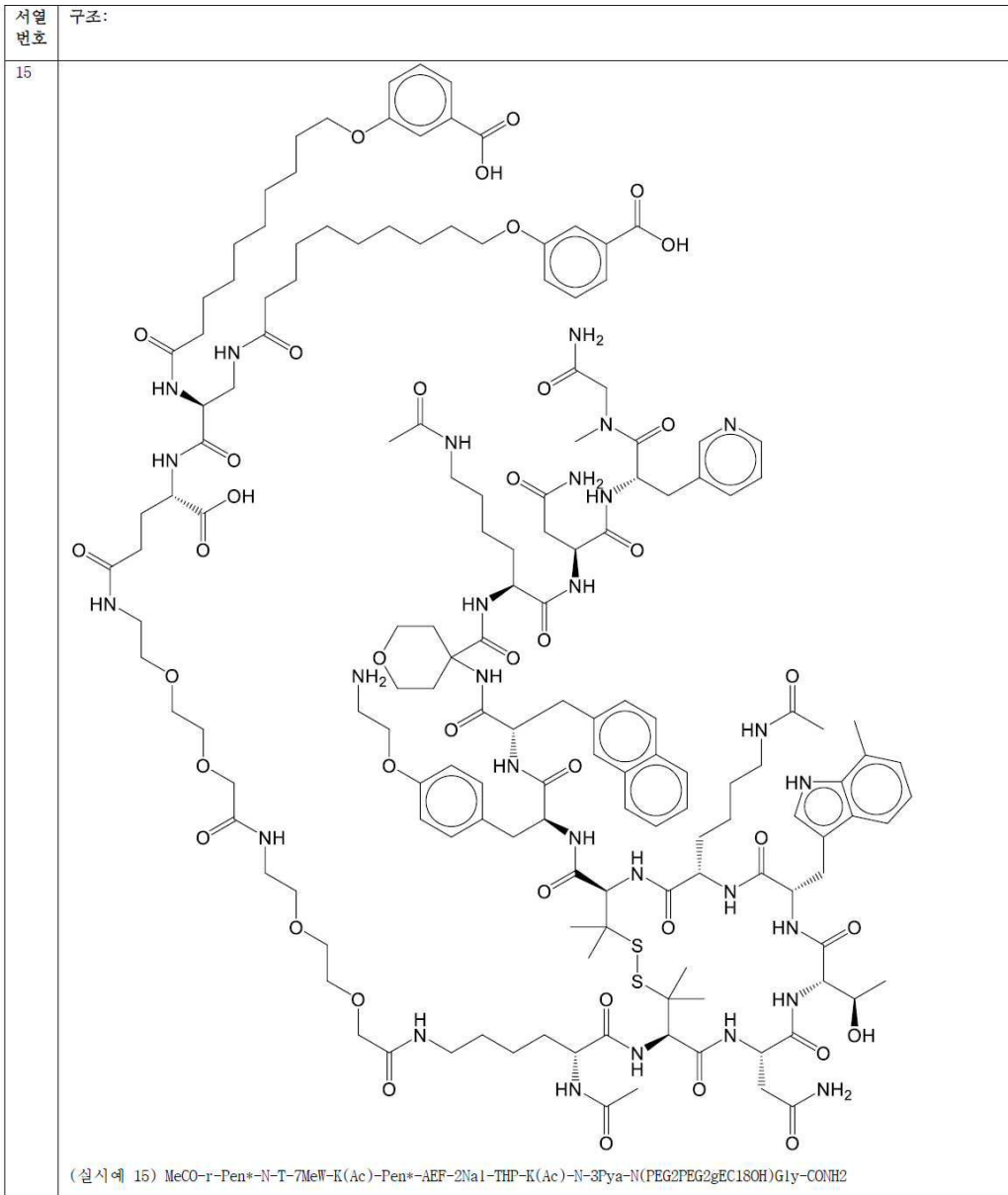
[0206]



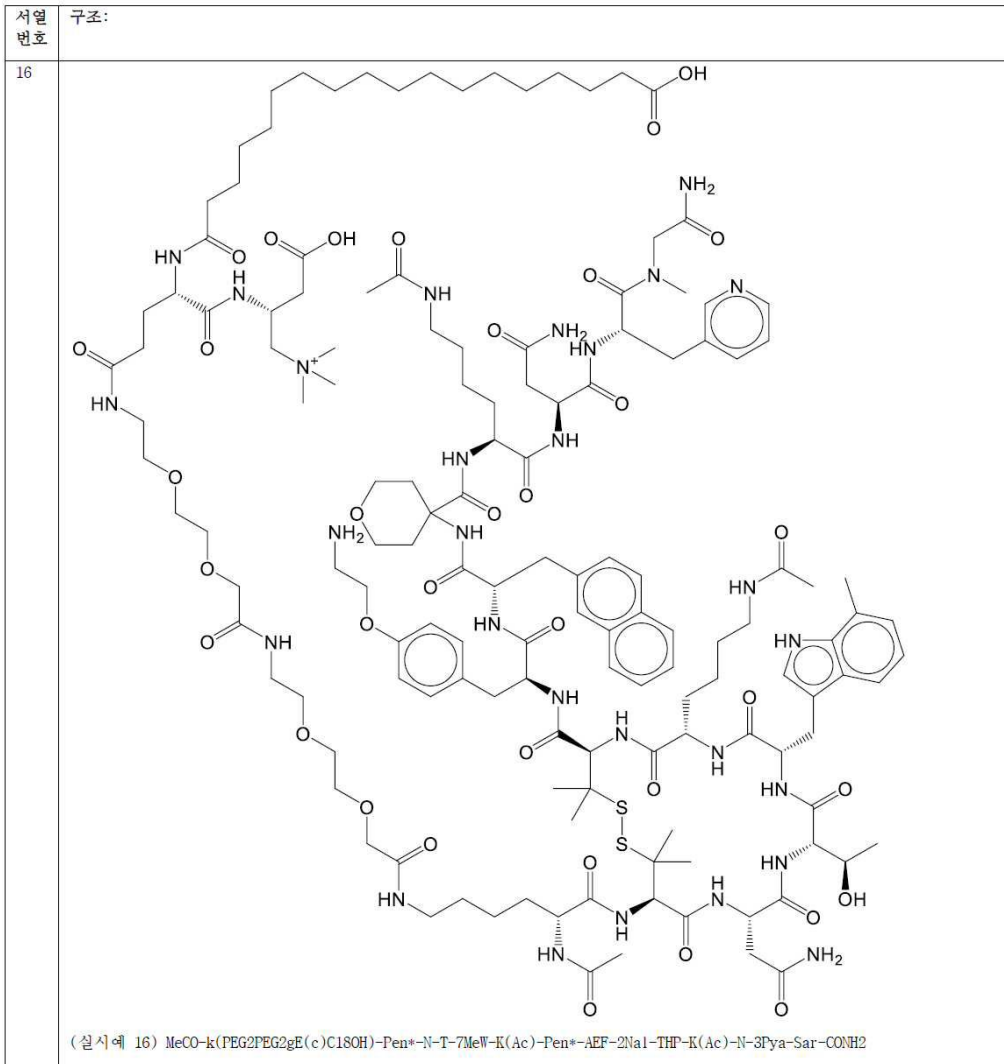
[0207]



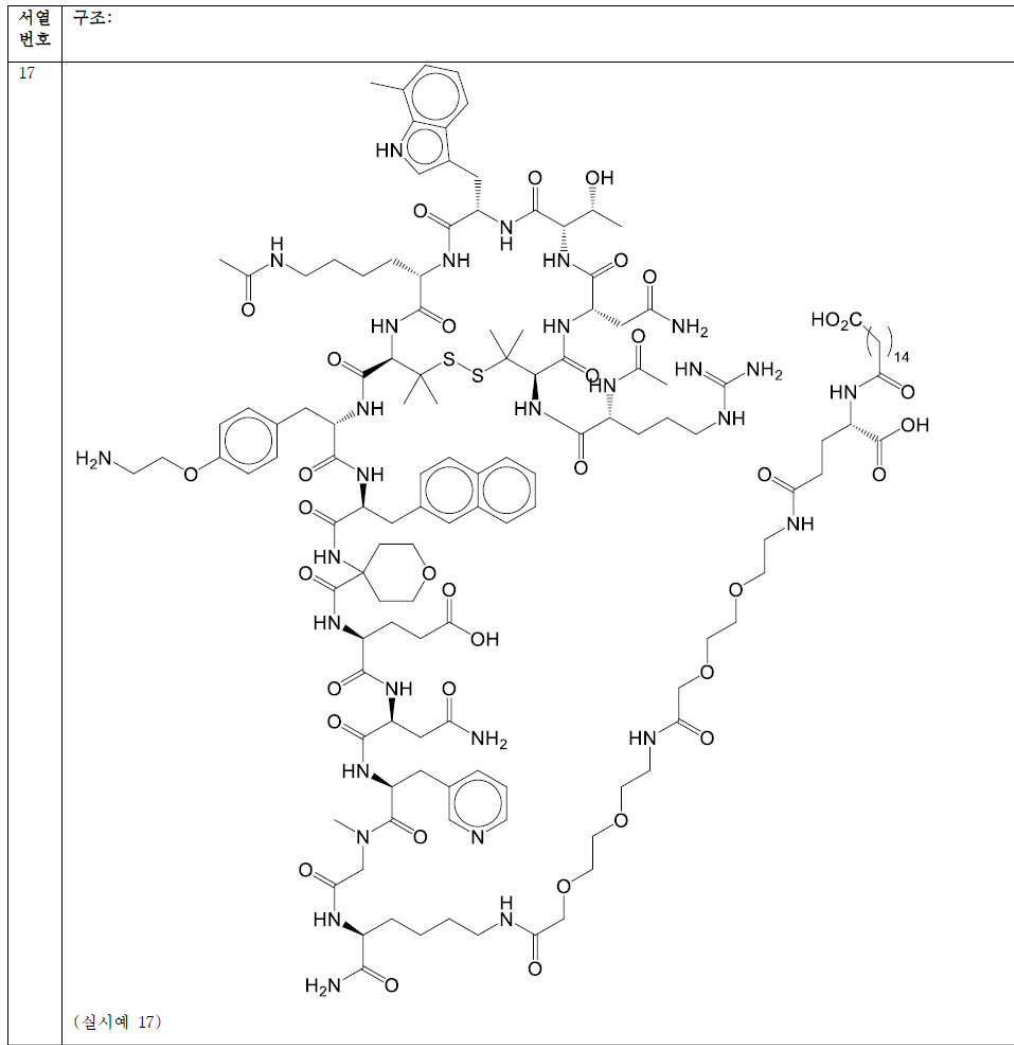
[0208]



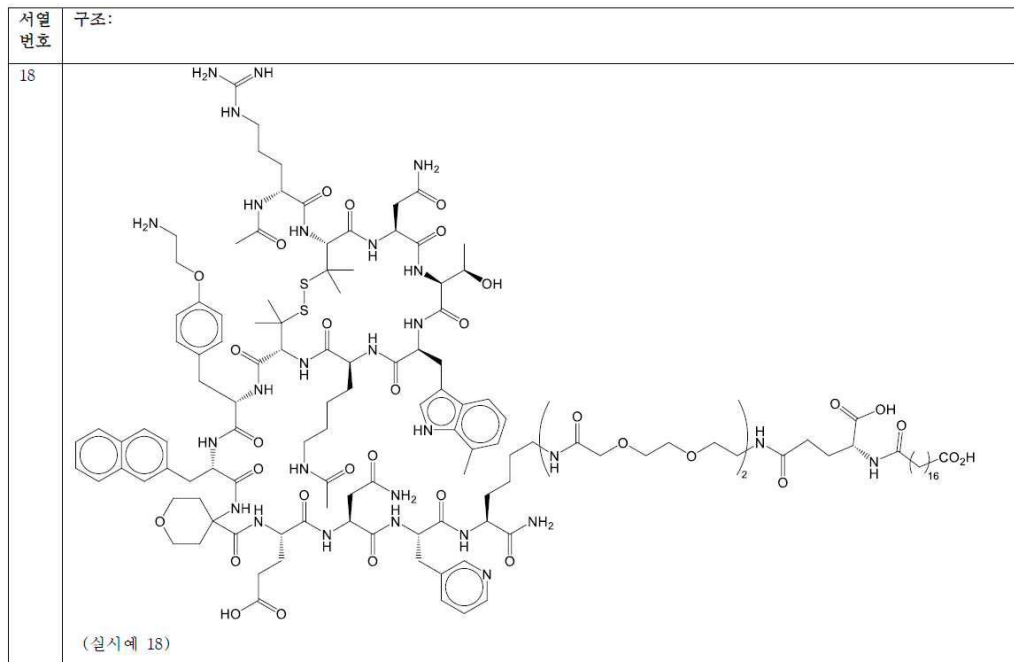
[0209]



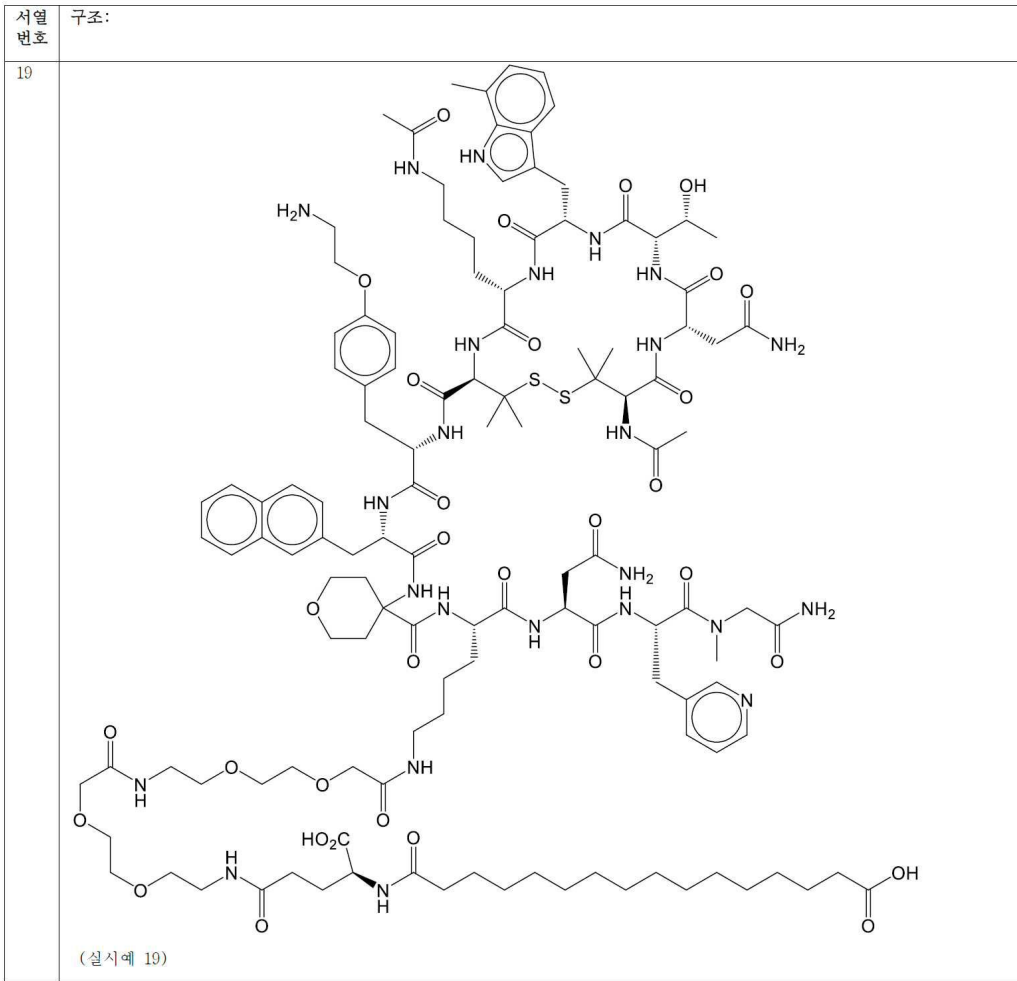
[0210]



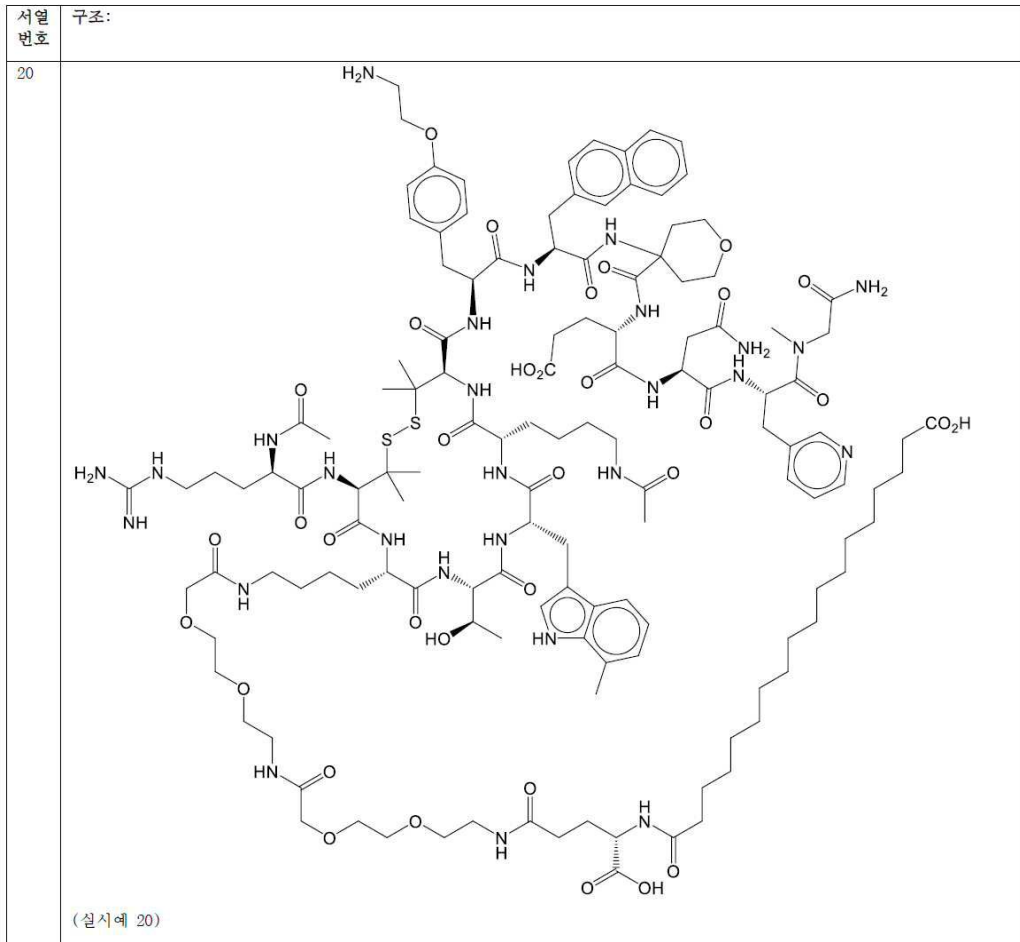
[0211]



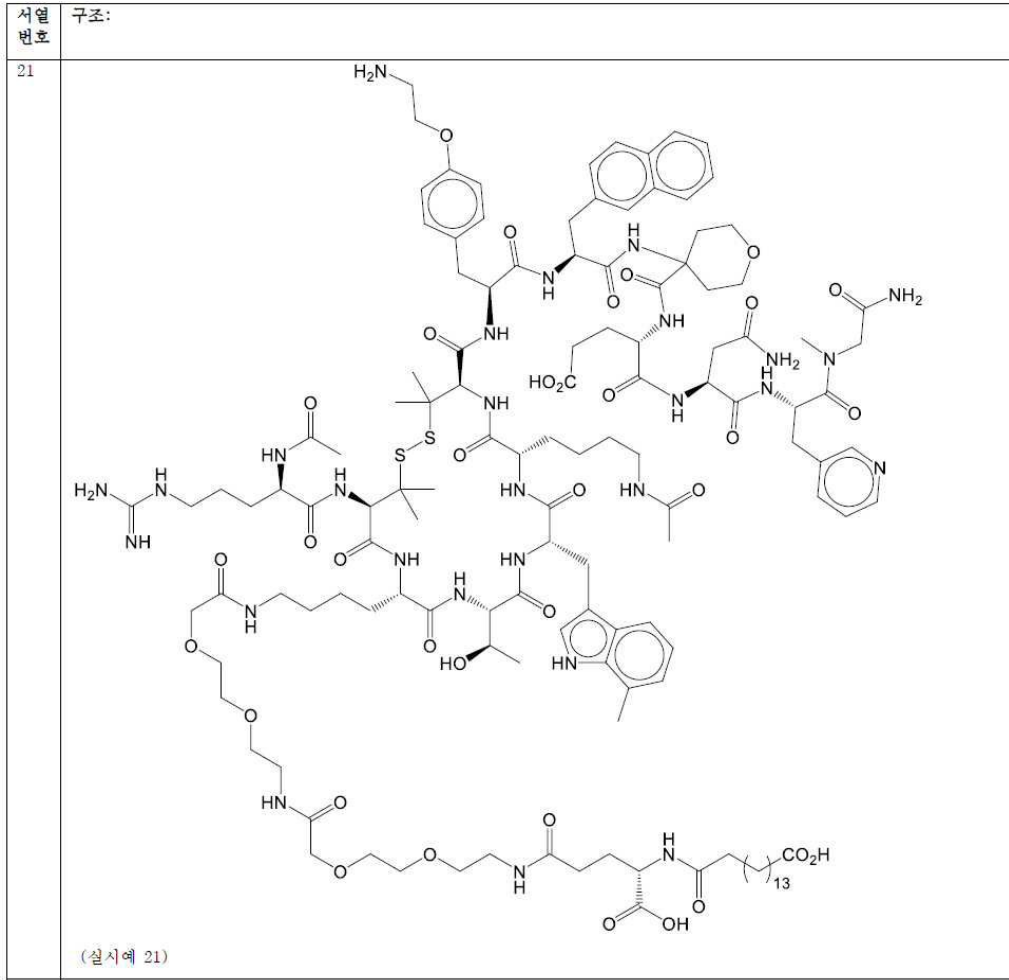
[0212]



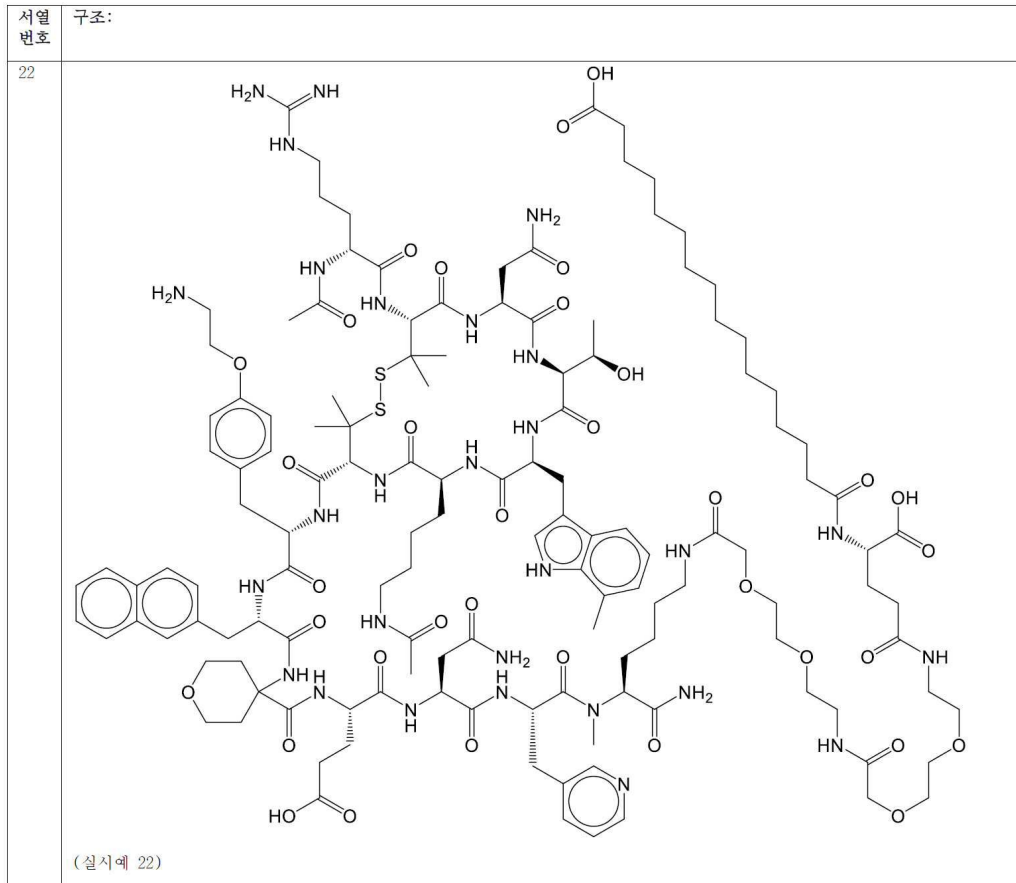
[0213]



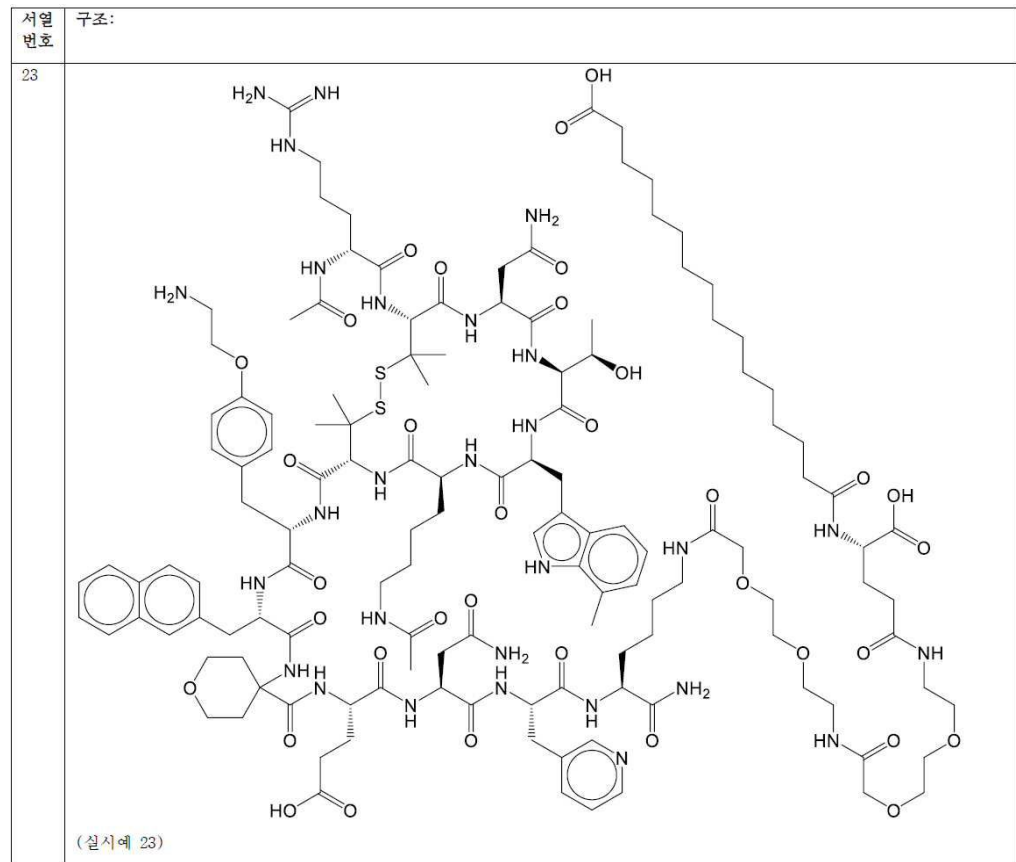
[0214]



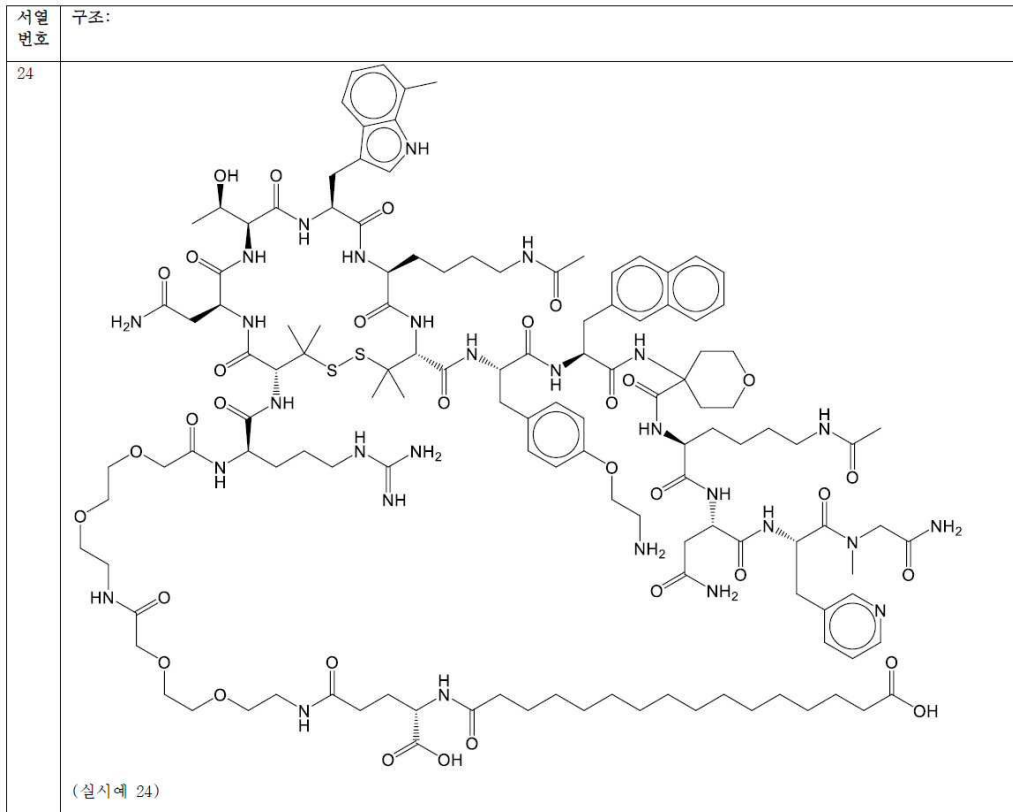
[0215]



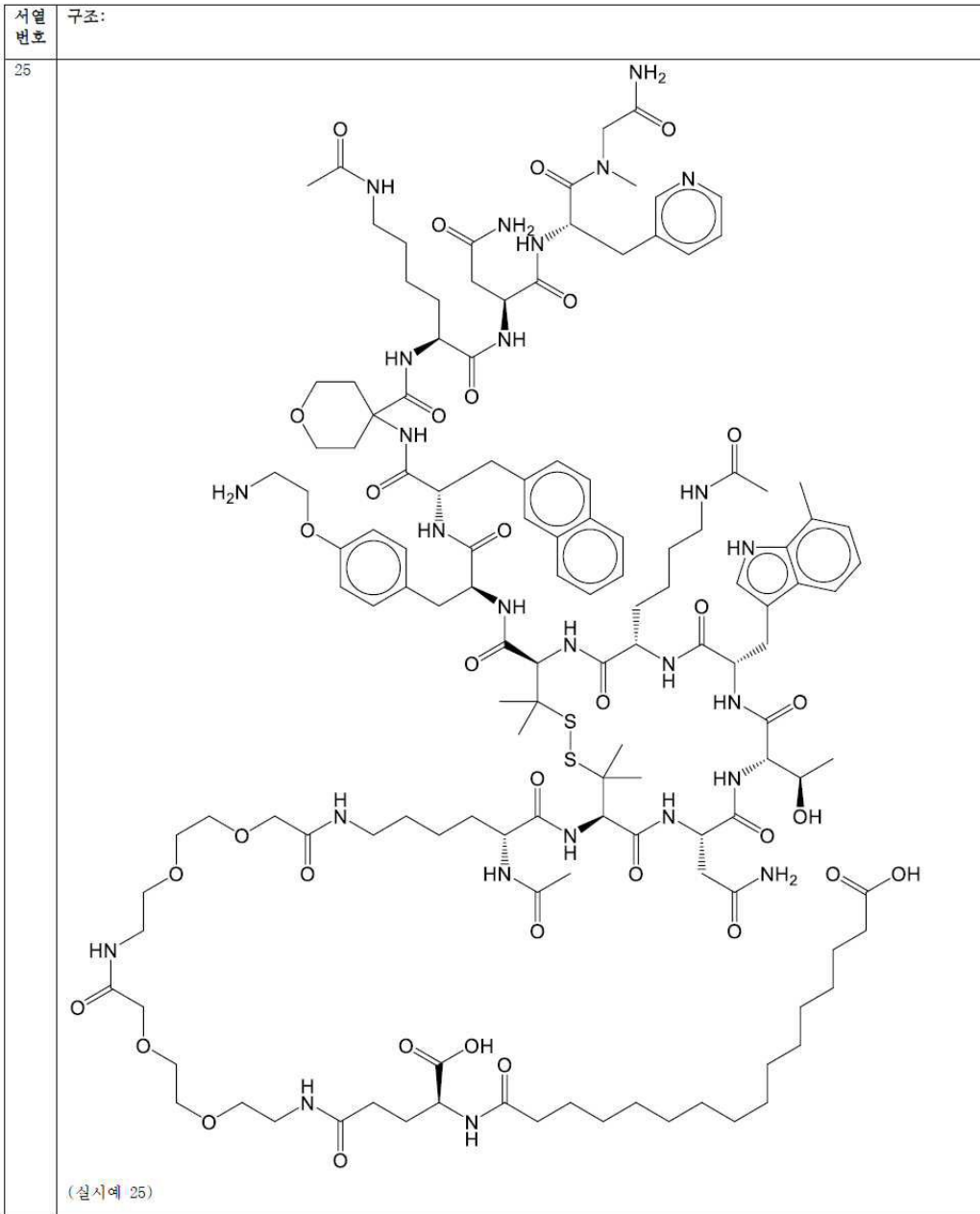
[0216]



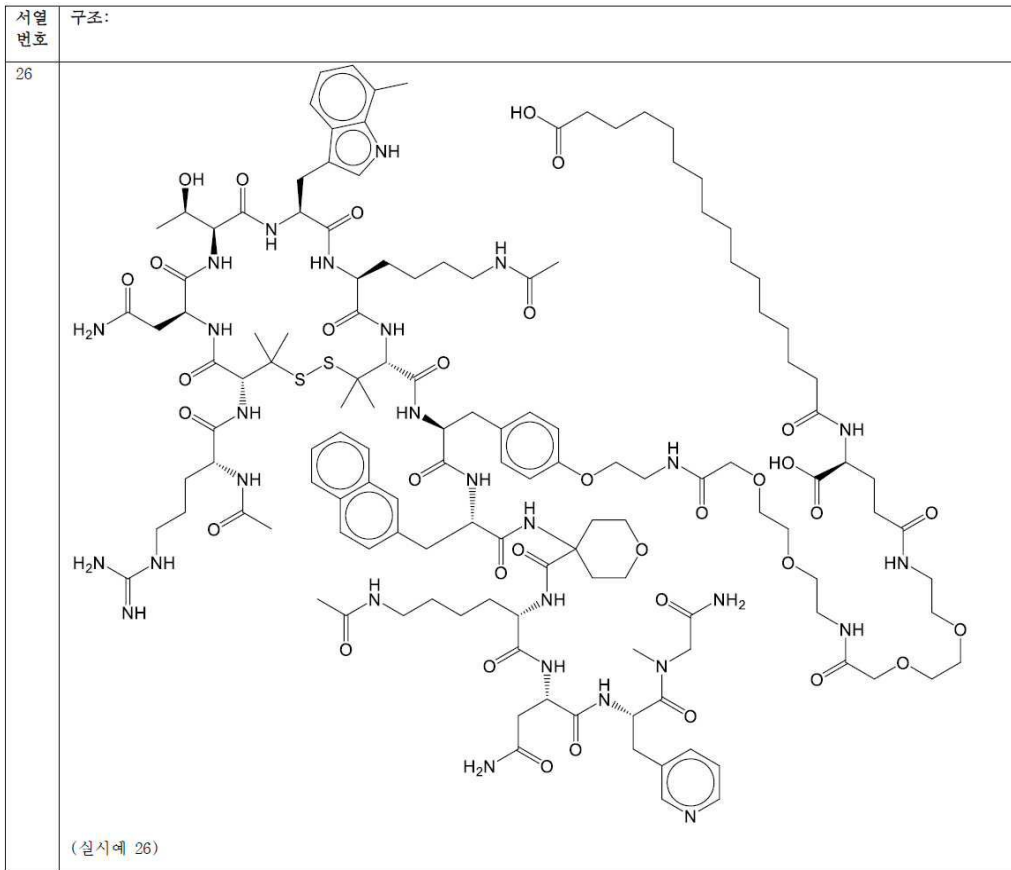
[0217]



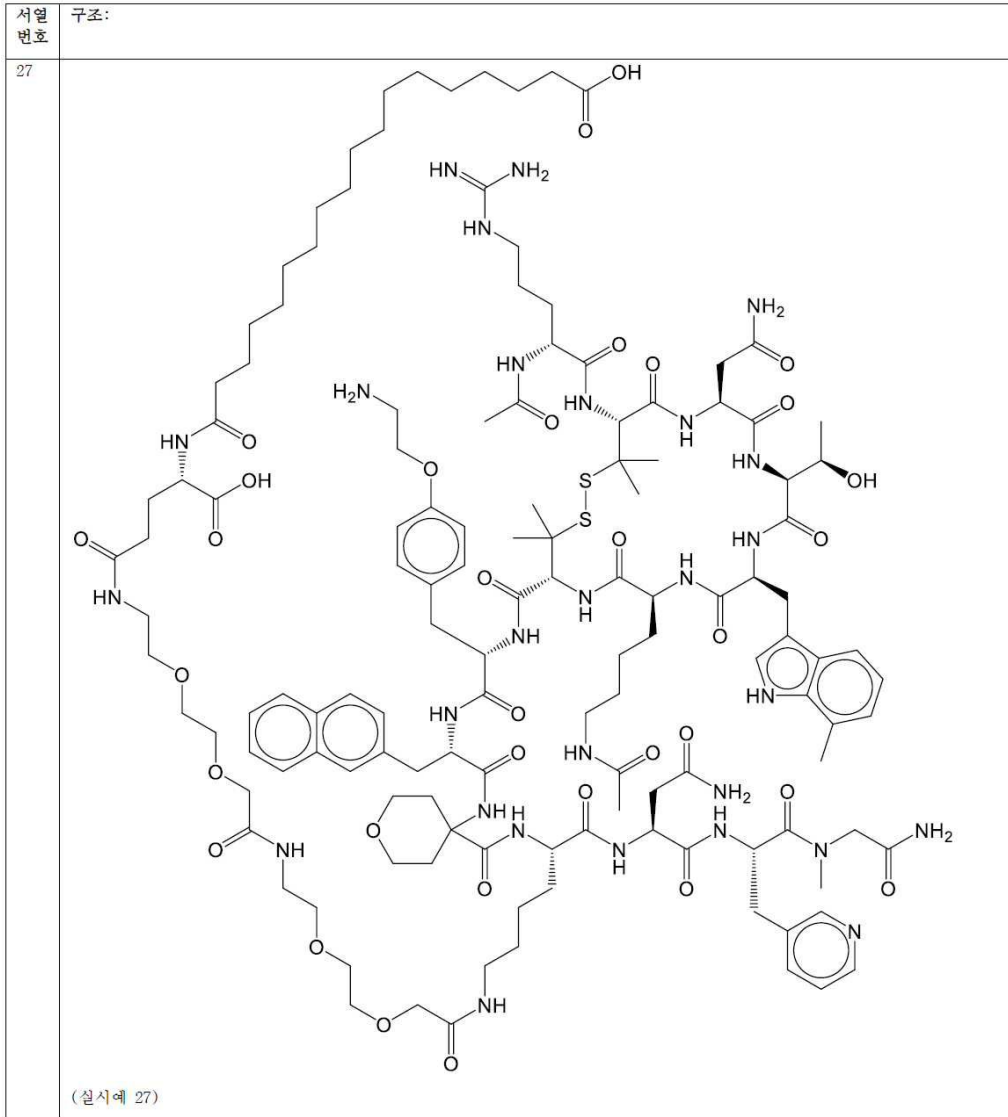
[0218]



[0219]



[0220]



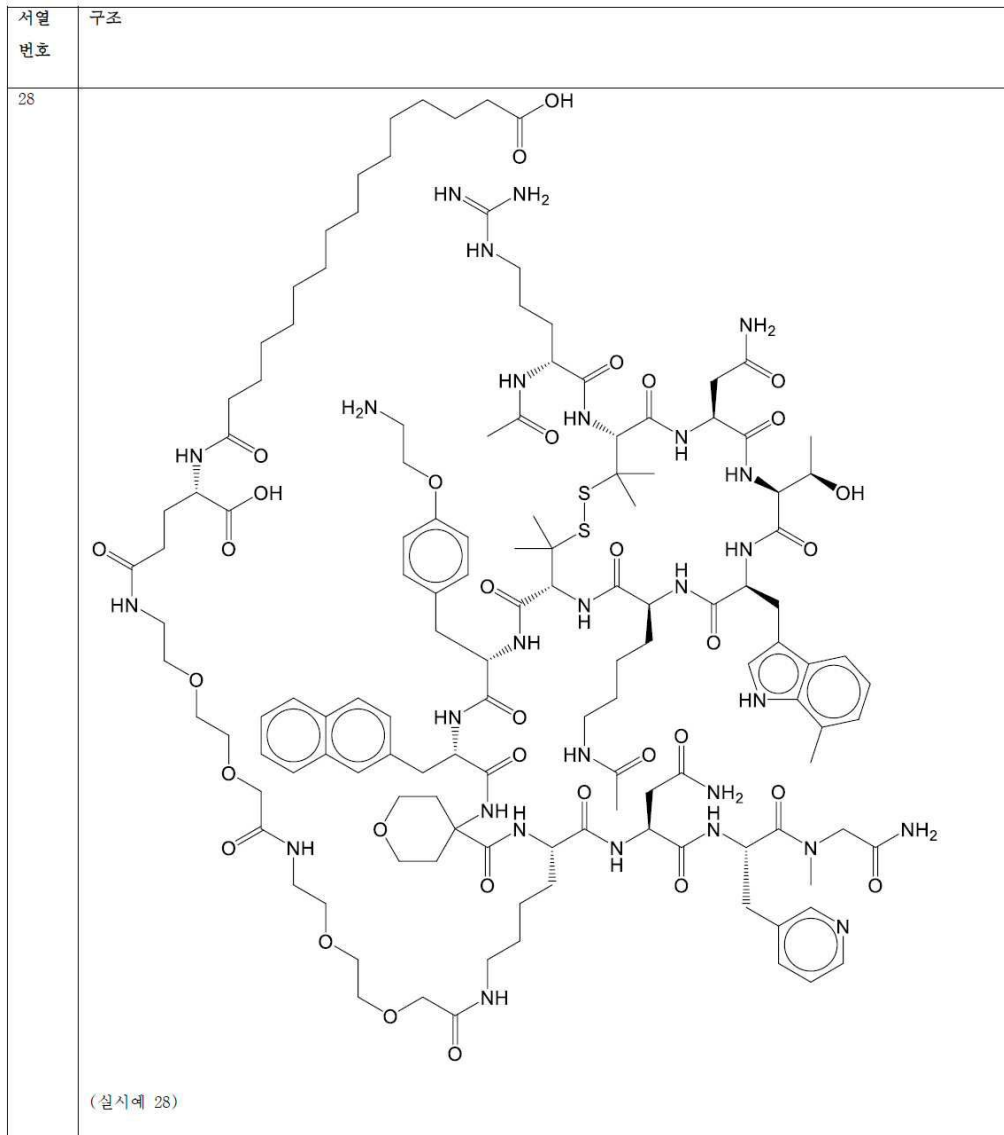
여기서, Pen-Pen 은 이황화물 결합을 형성하거나, 또는 Abu-C 는 티오에테르 결합을 형성함.

[0221]

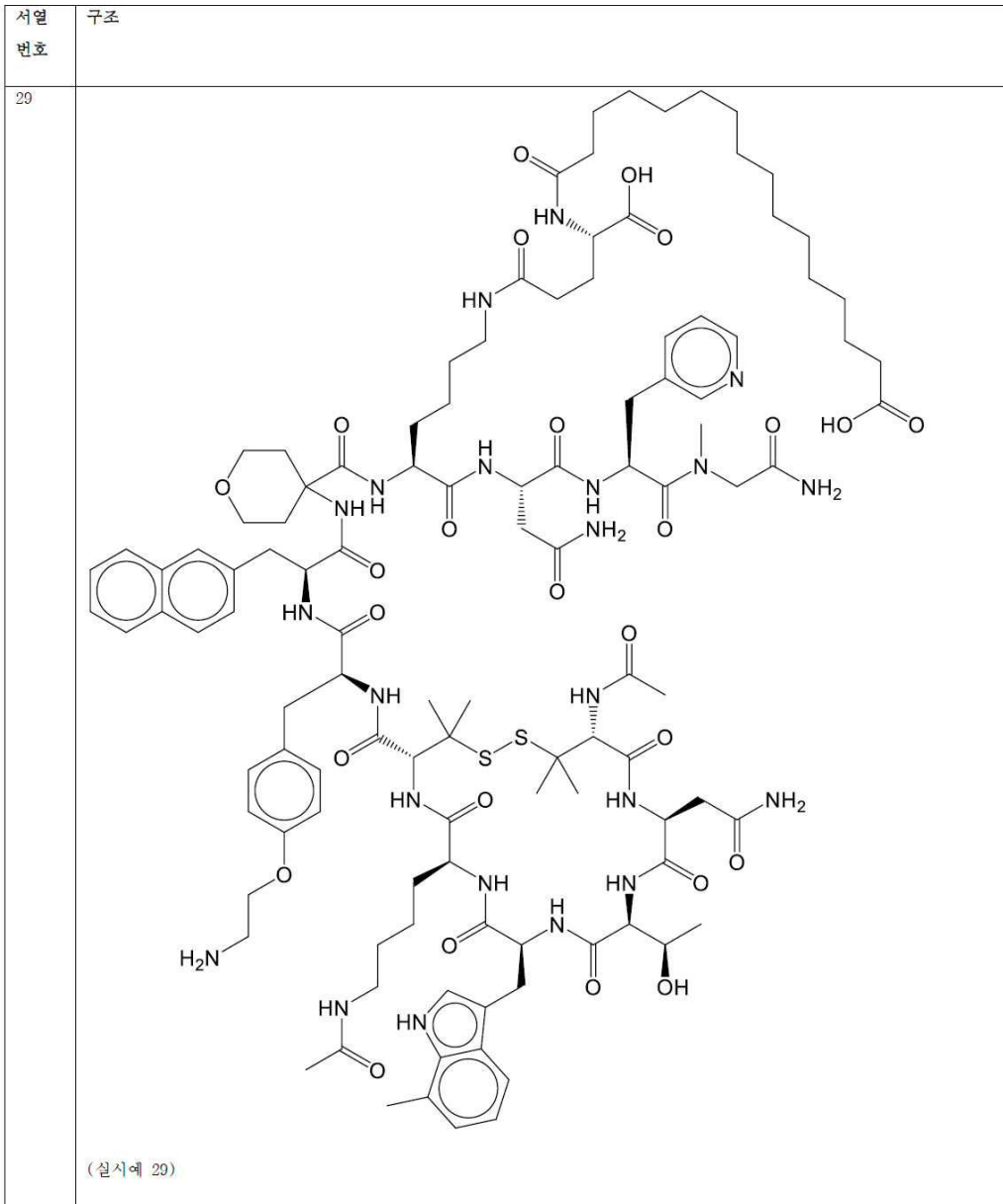
[0222]

[표 1B]

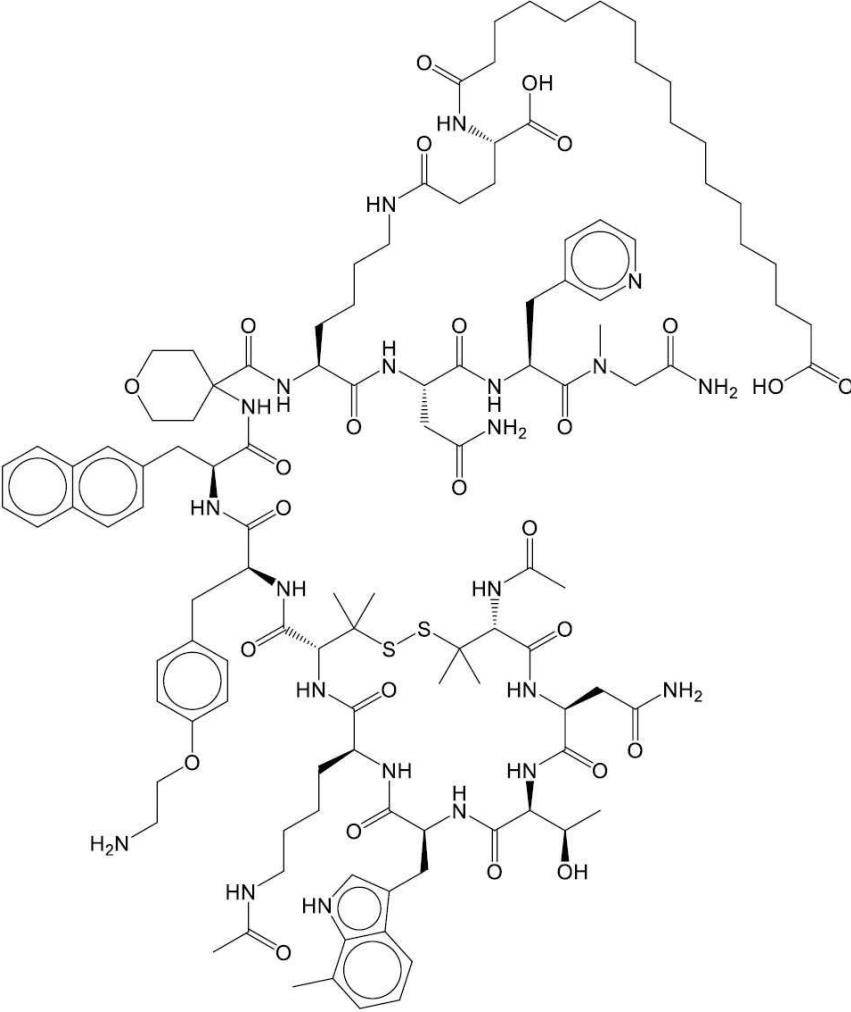
화합물



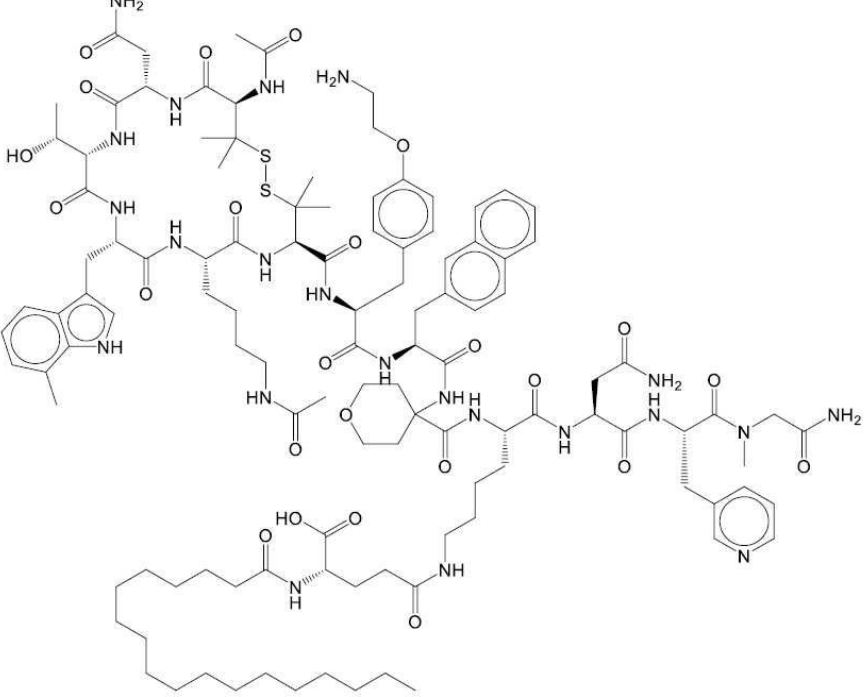
[0223]



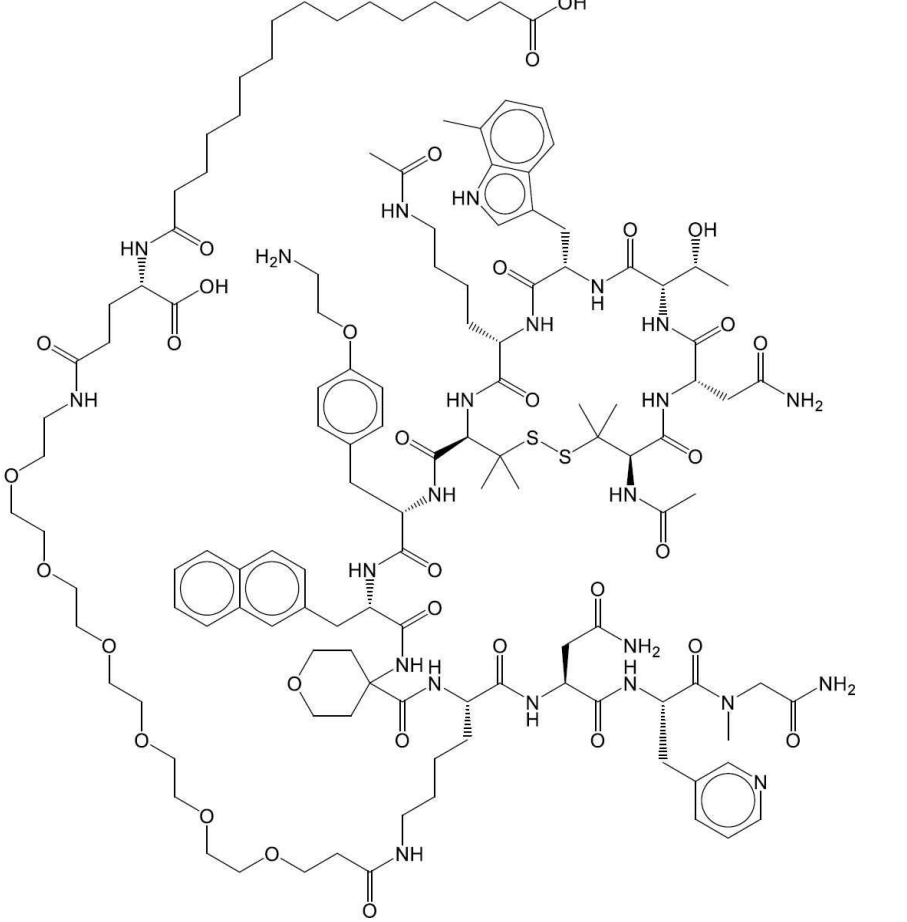
[0224]

서열 번호	구조
30	 <p>(실시예 30)</p>

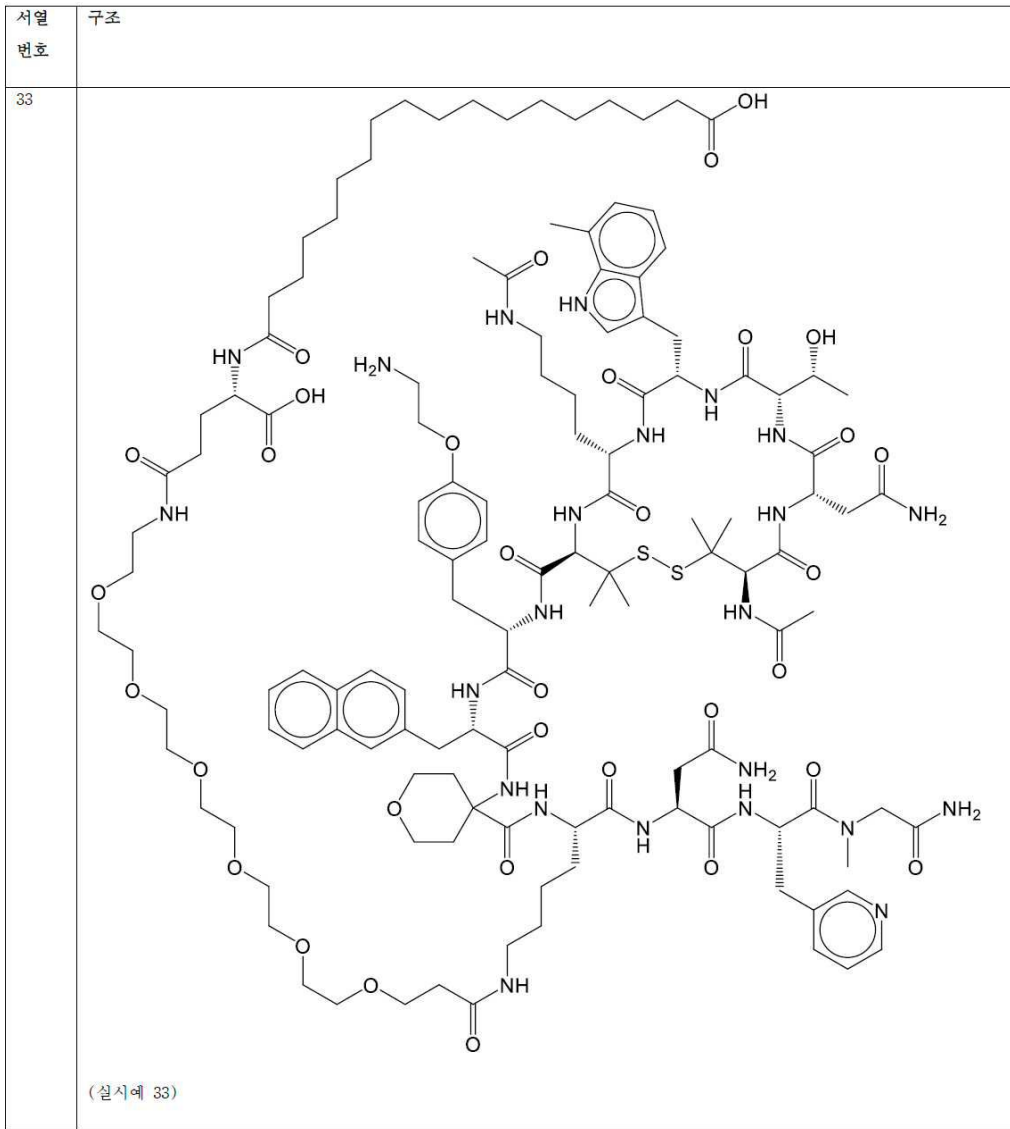
[0225]

서열 번호	구조
31	 <p>(실시예 31)</p>

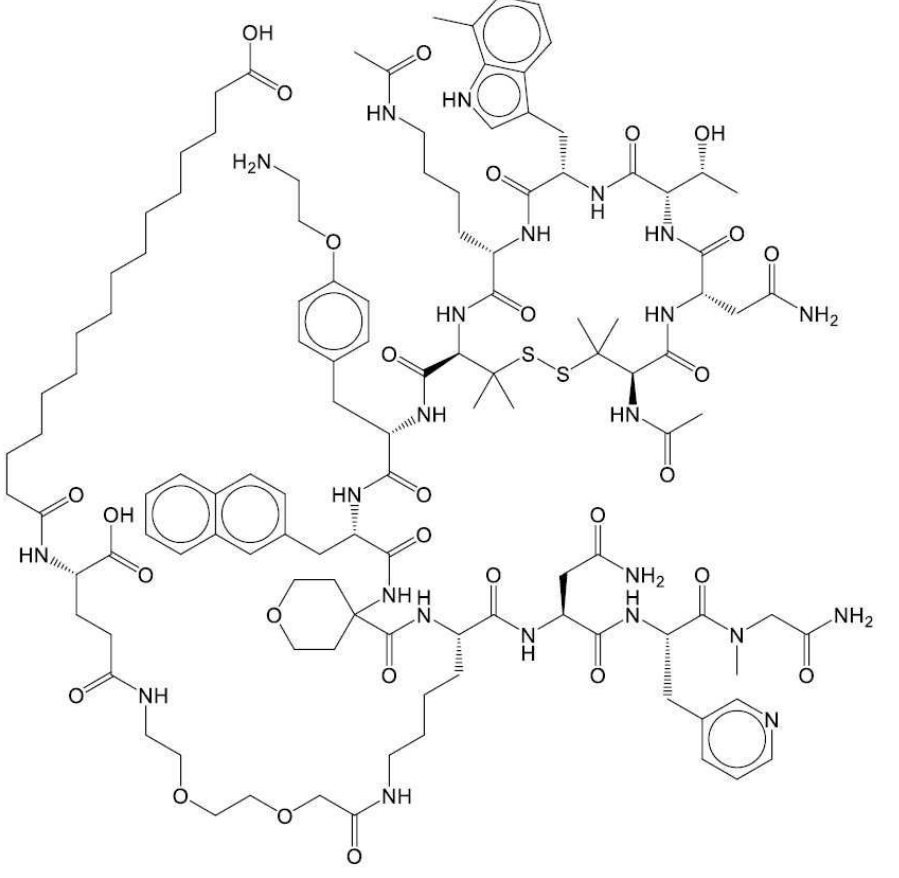
[0226]

서열 번호	구조
32	 <p>(실시예 32)</p>

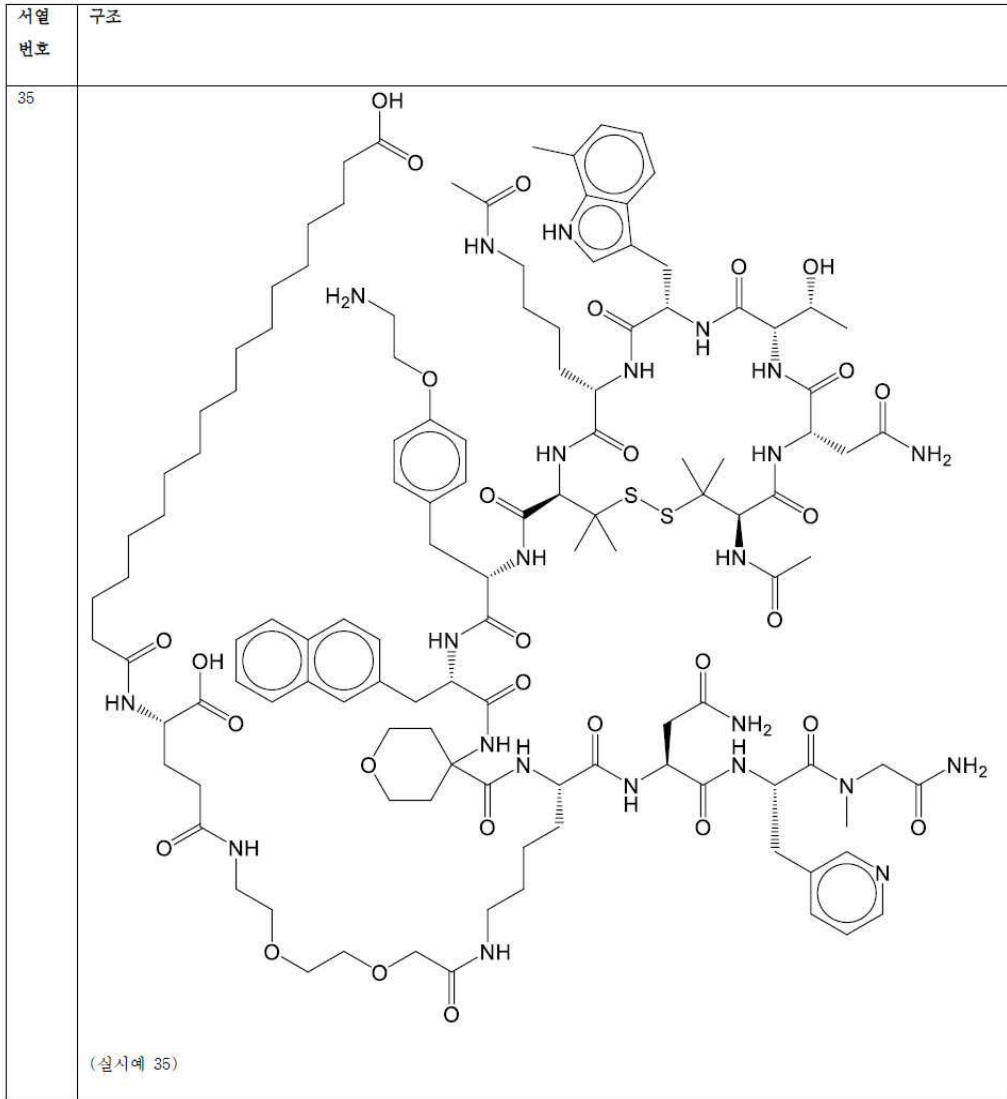
[0227]



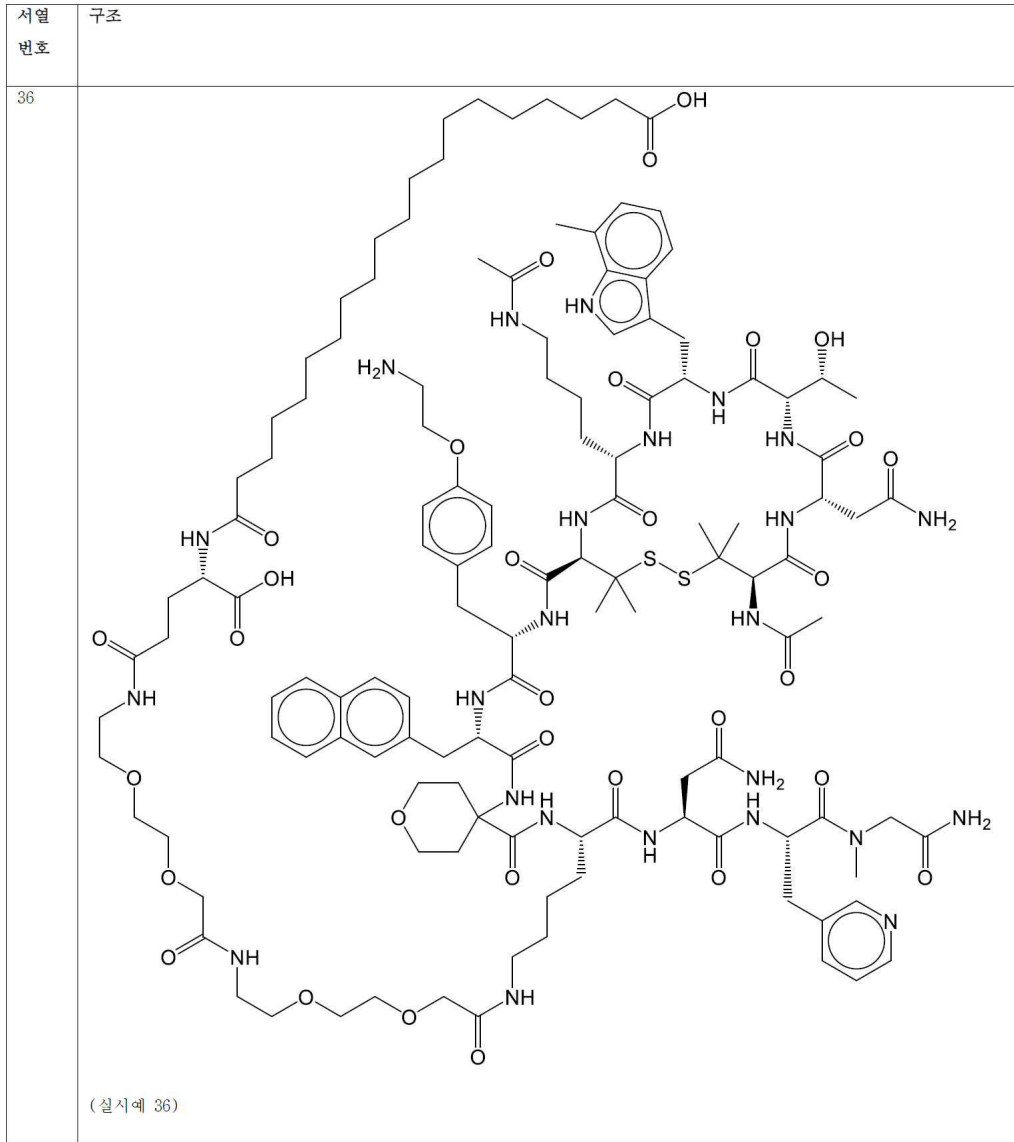
[0228]

서열 번호	구조
34	 <p>(실시예 34)</p>

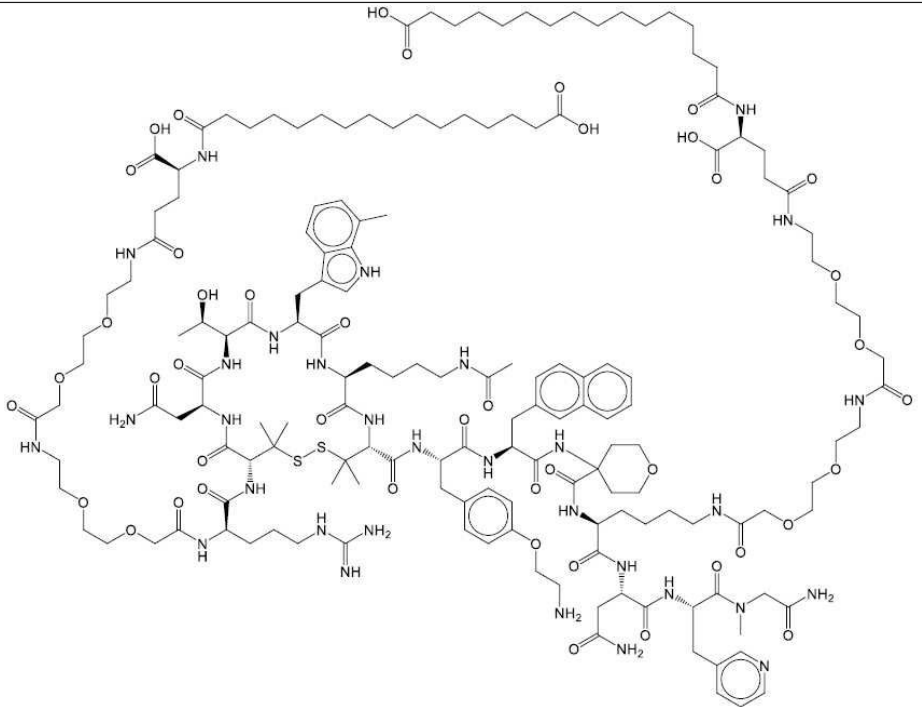
[0229]



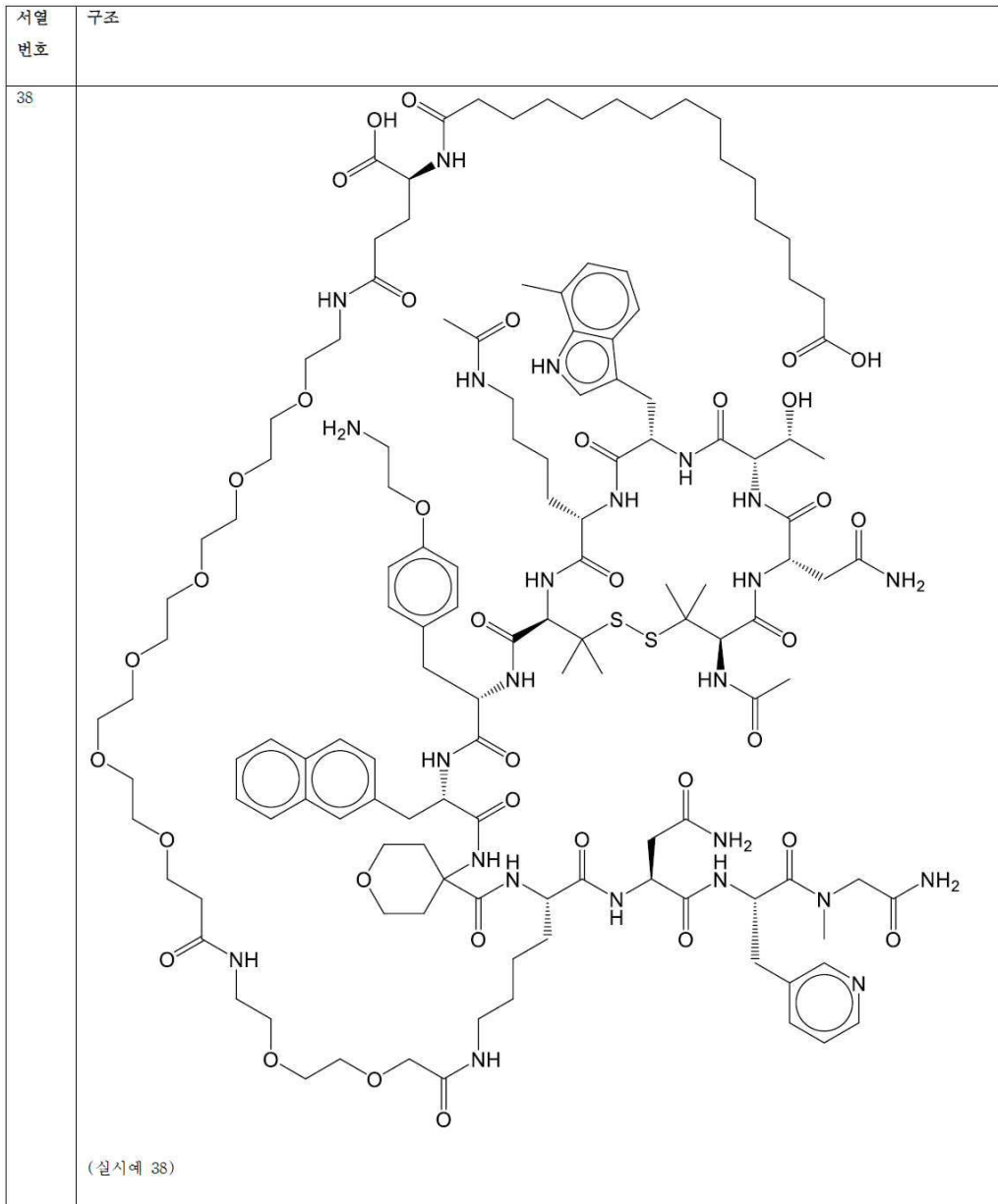
[0230]



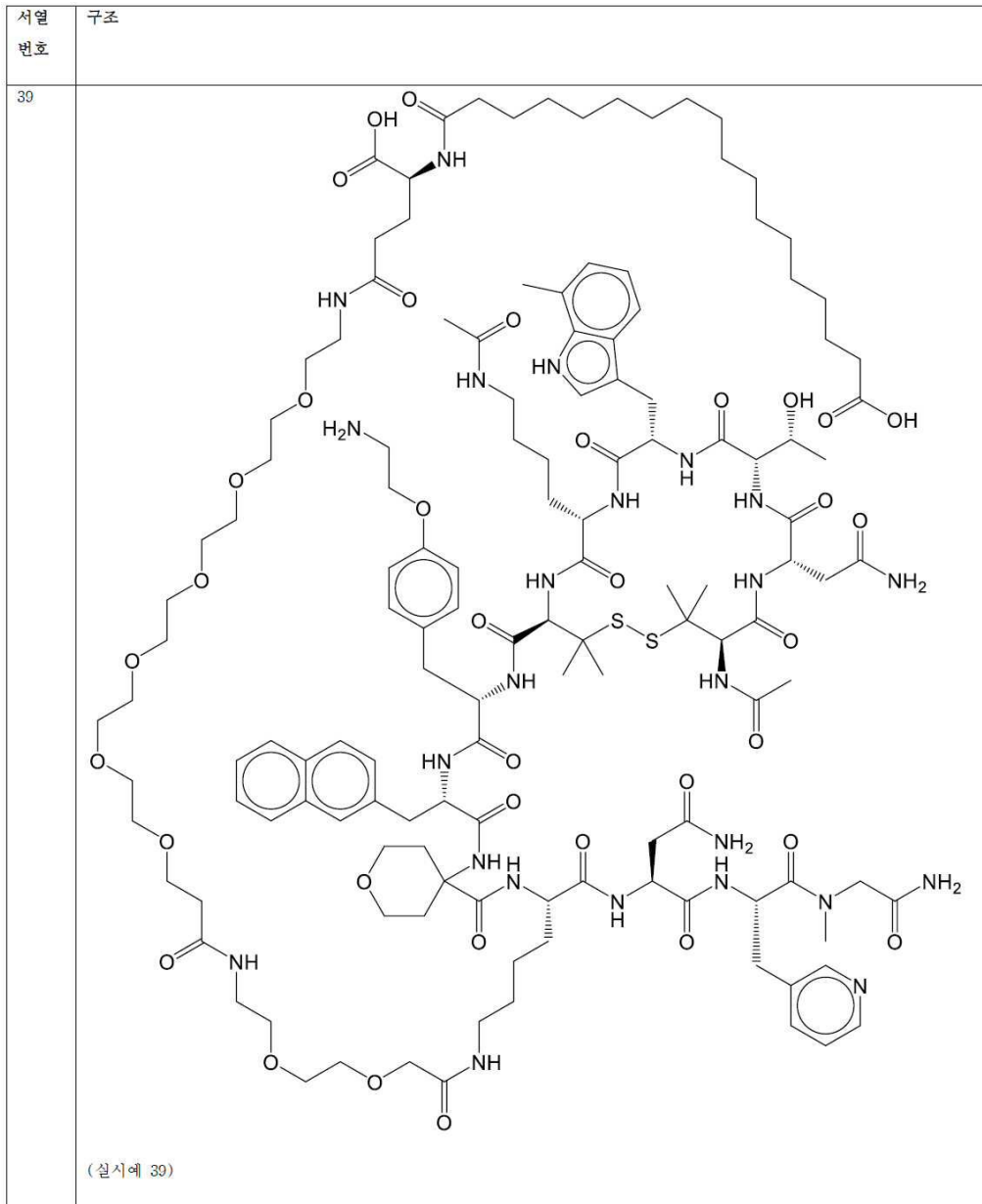
[0231]

서열 번호	구조
37	 <p>(실시예 37)</p>

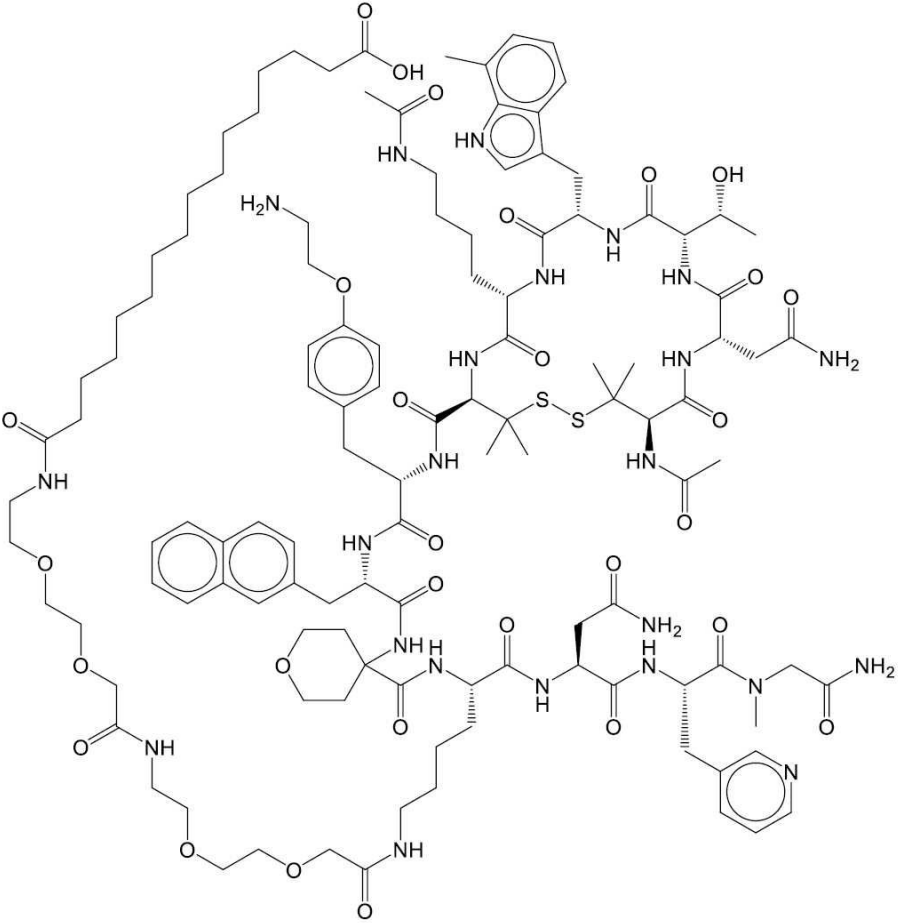
[0232]



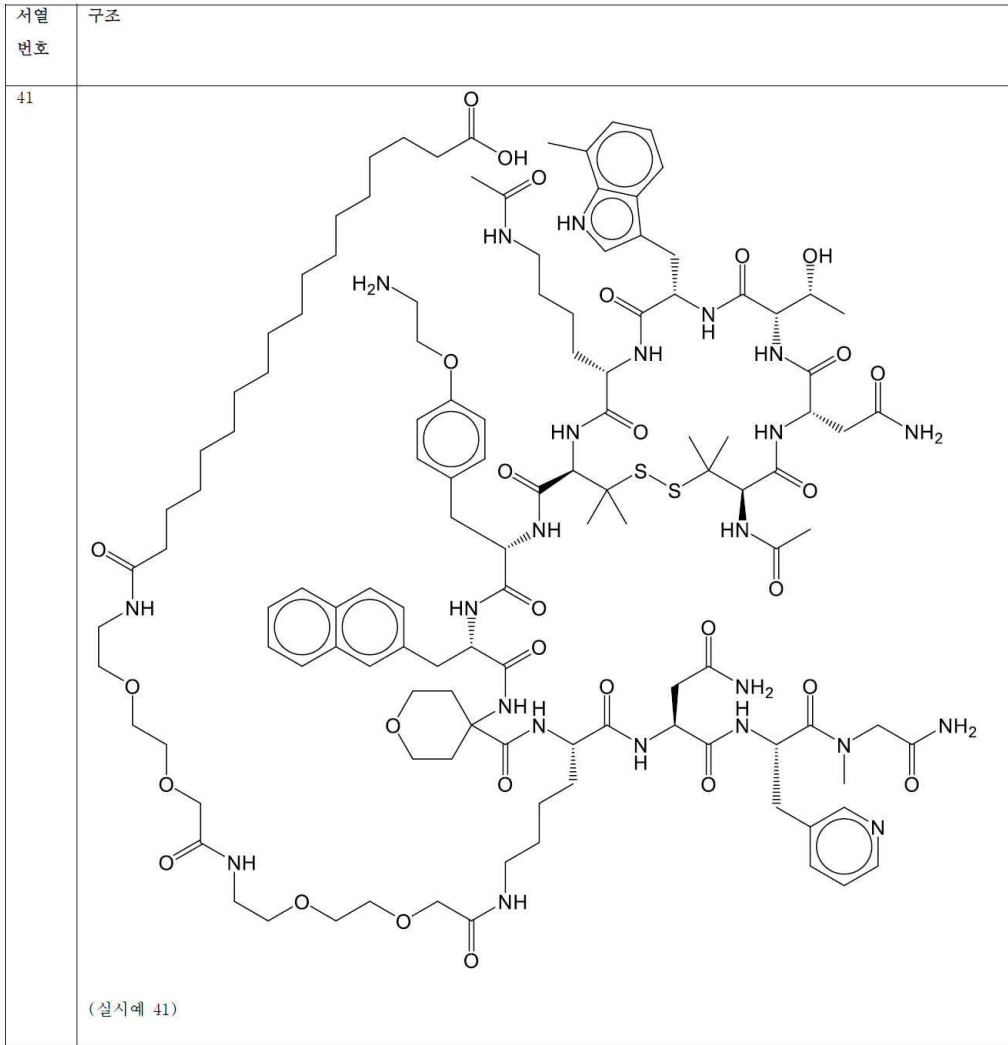
[0233]



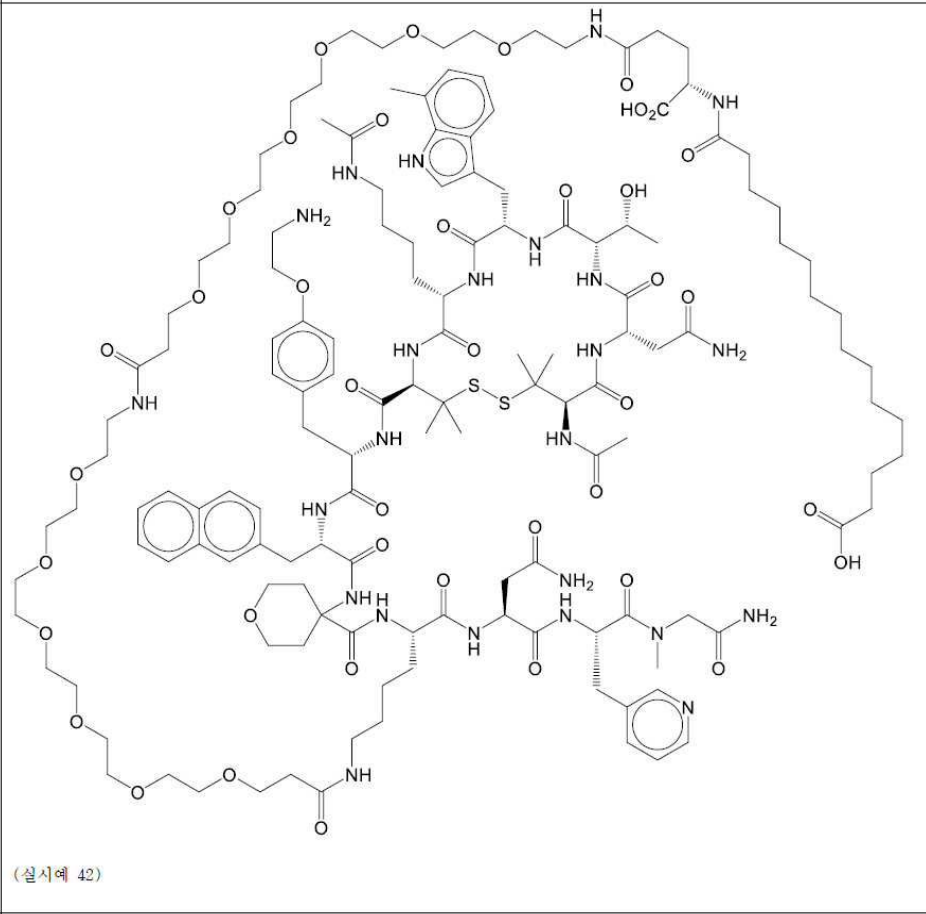
[0234]

서열 번호	구조
40	 <p>(실시예 40)</p>

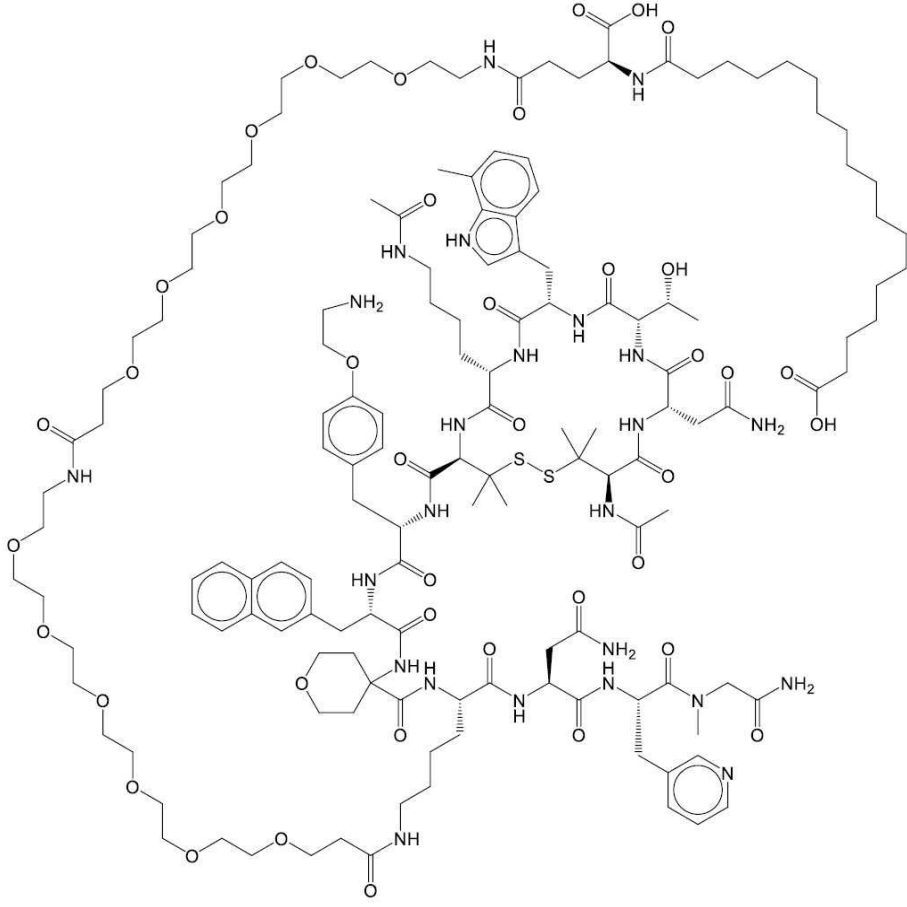
[0235]



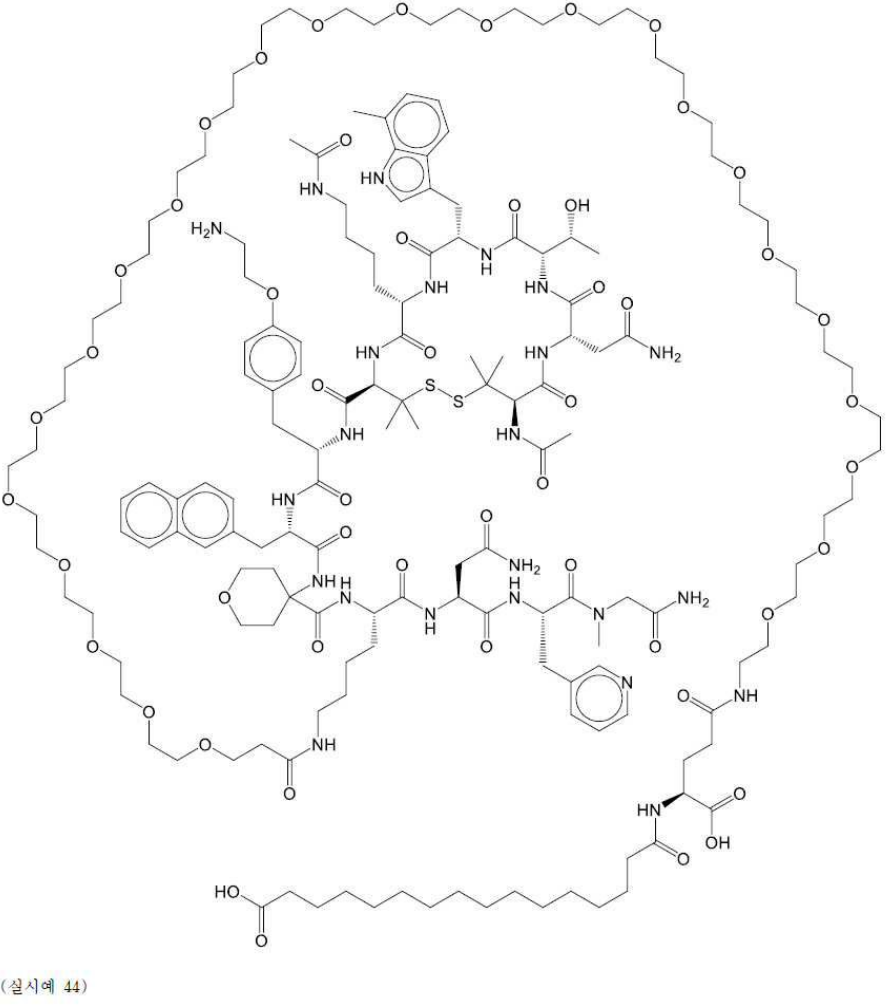
[0236]

서열 번호	구조
42	 <p>(실시예 42)</p>

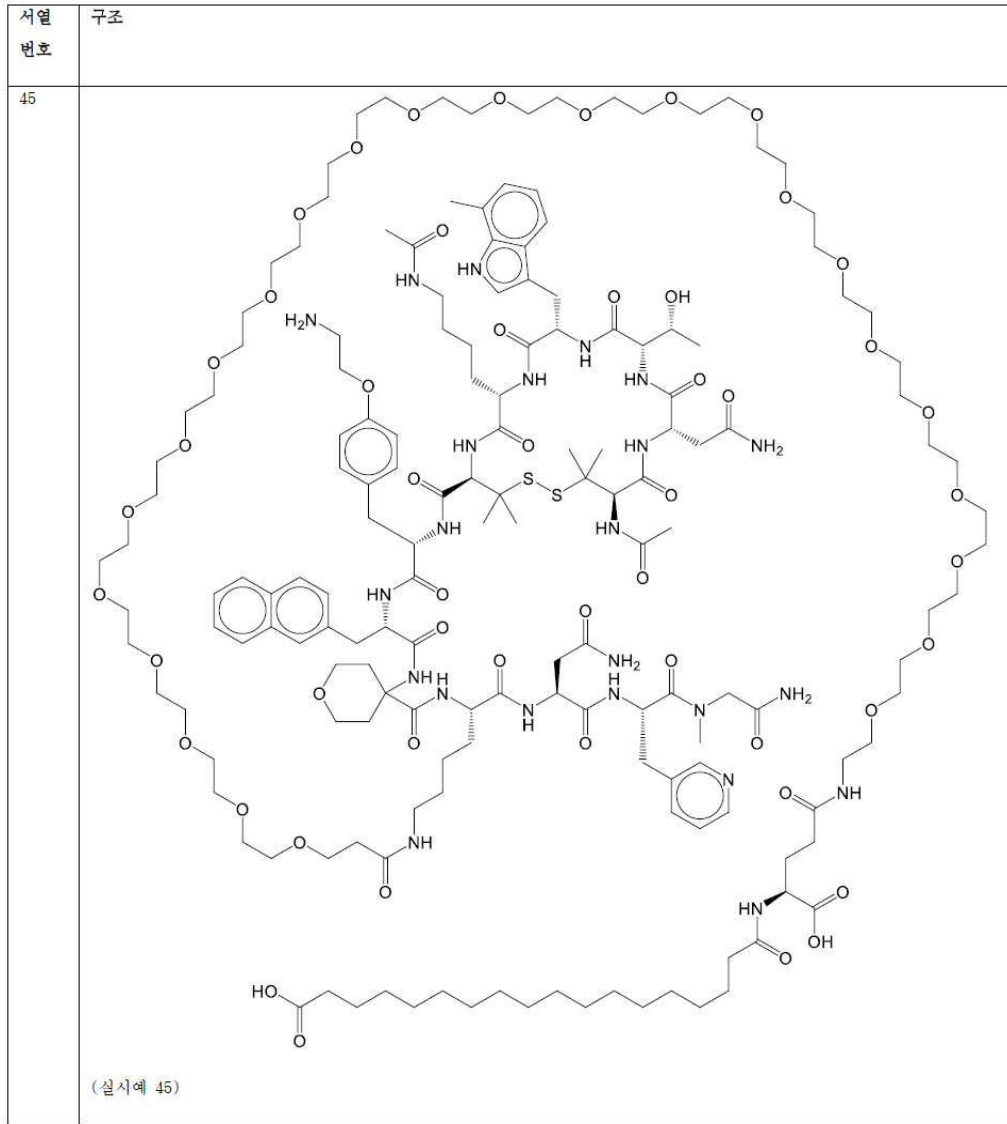
[0237]

서열 번호	구조
43	 <p>(실시예 43)</p>

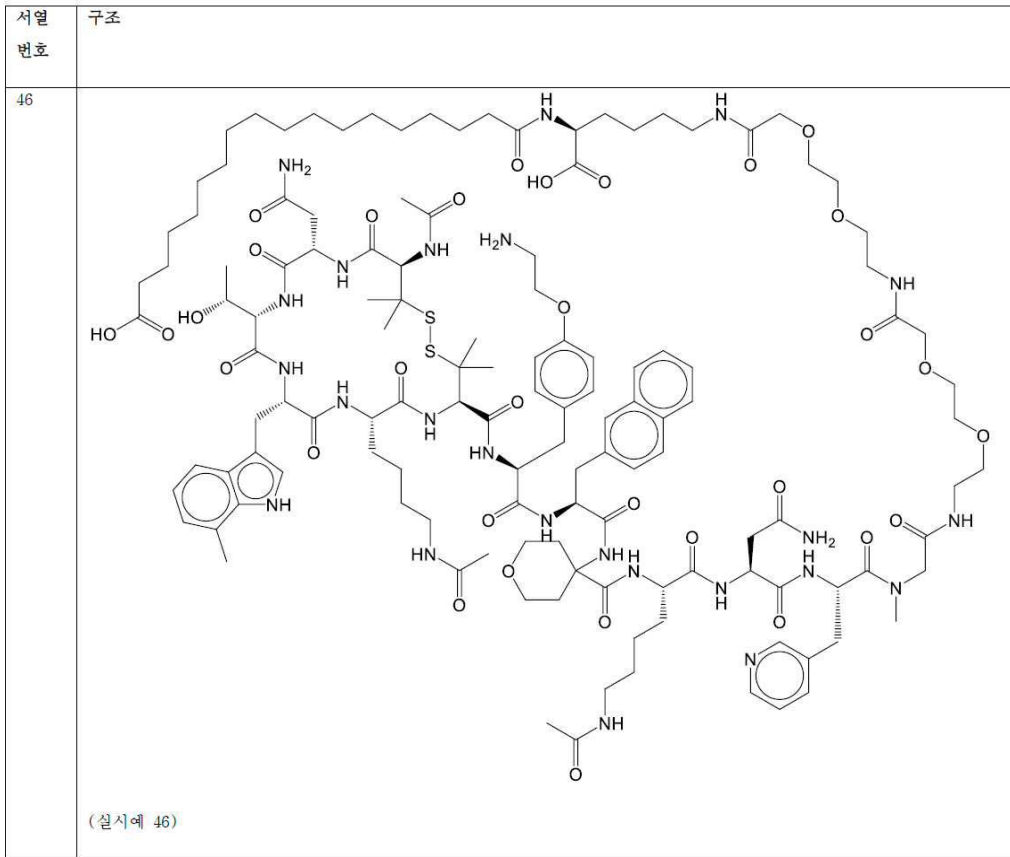
[0238]

서열 번호	구조
44	 <p>(실시예 44)</p>

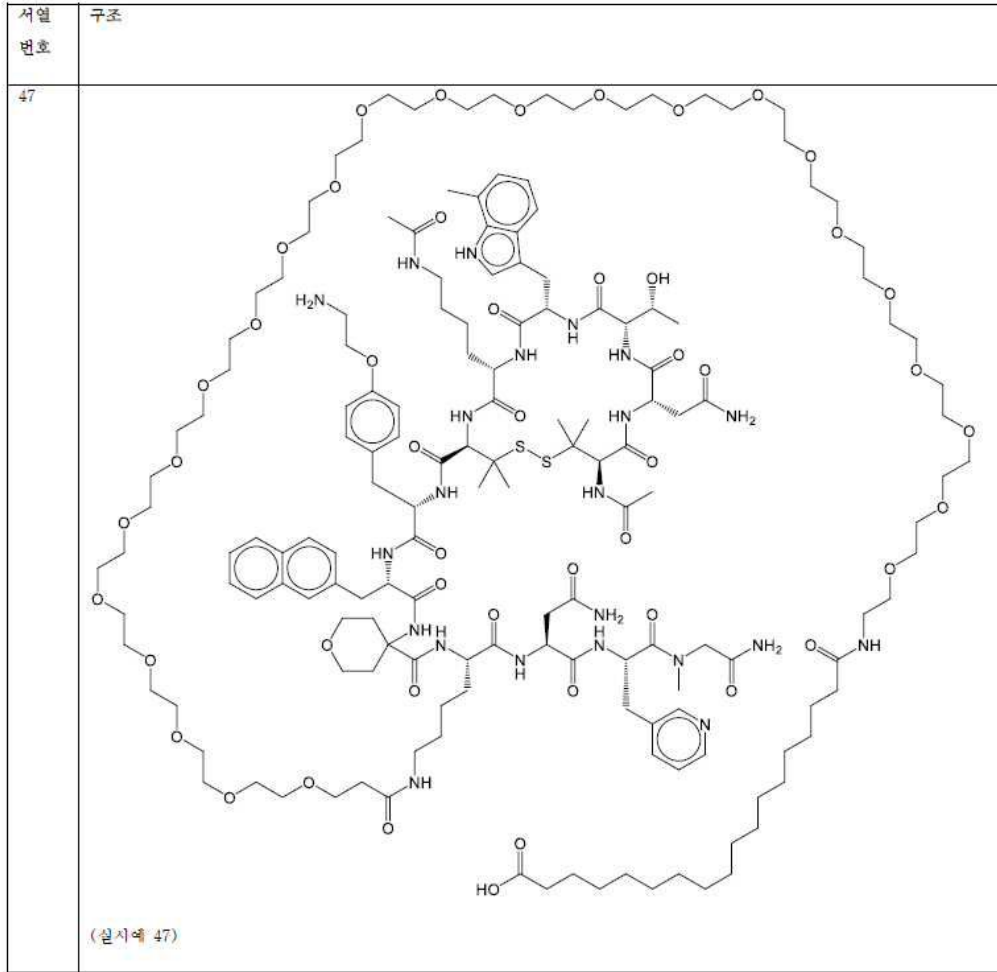
[0239]



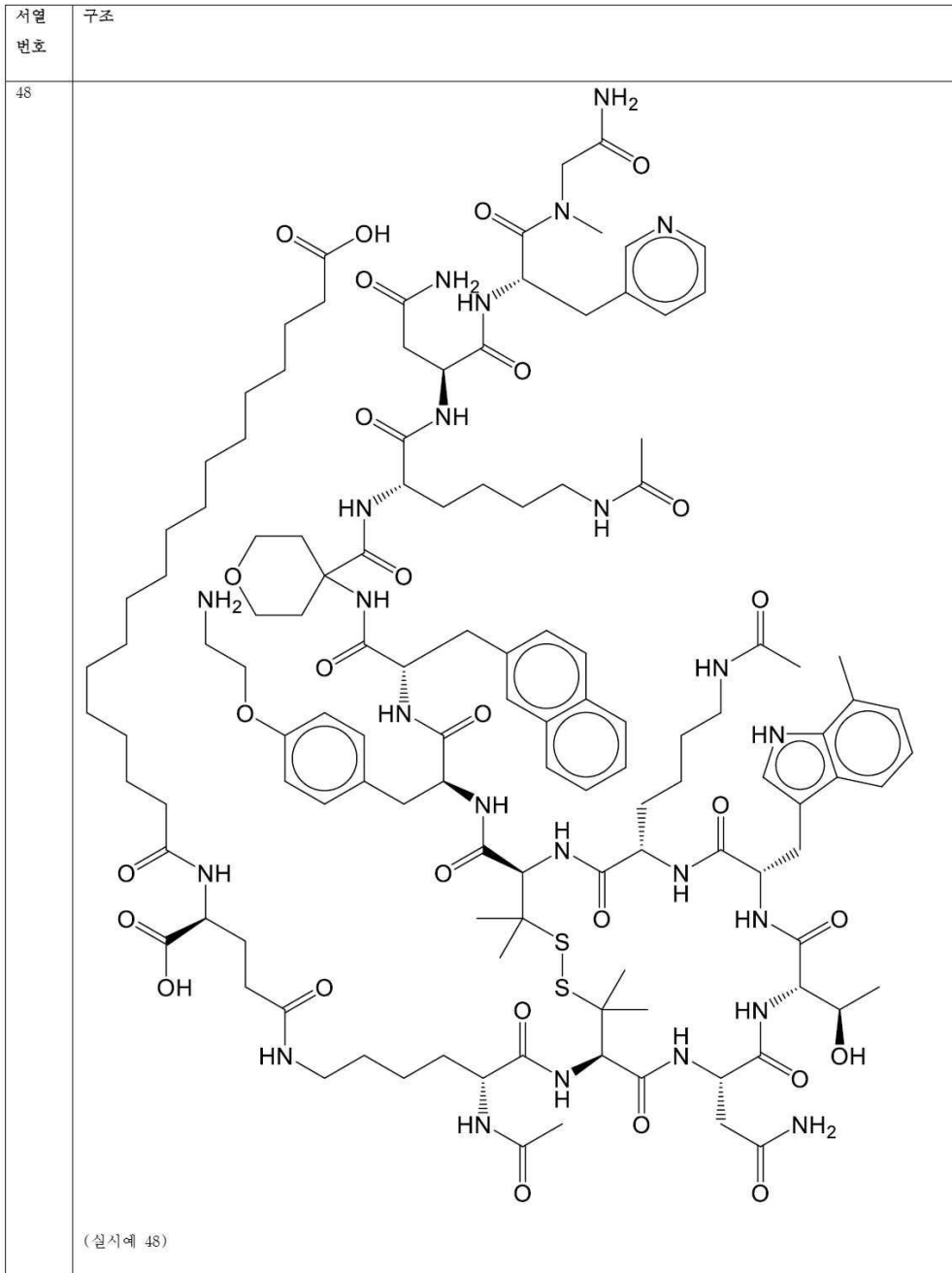
[0240]



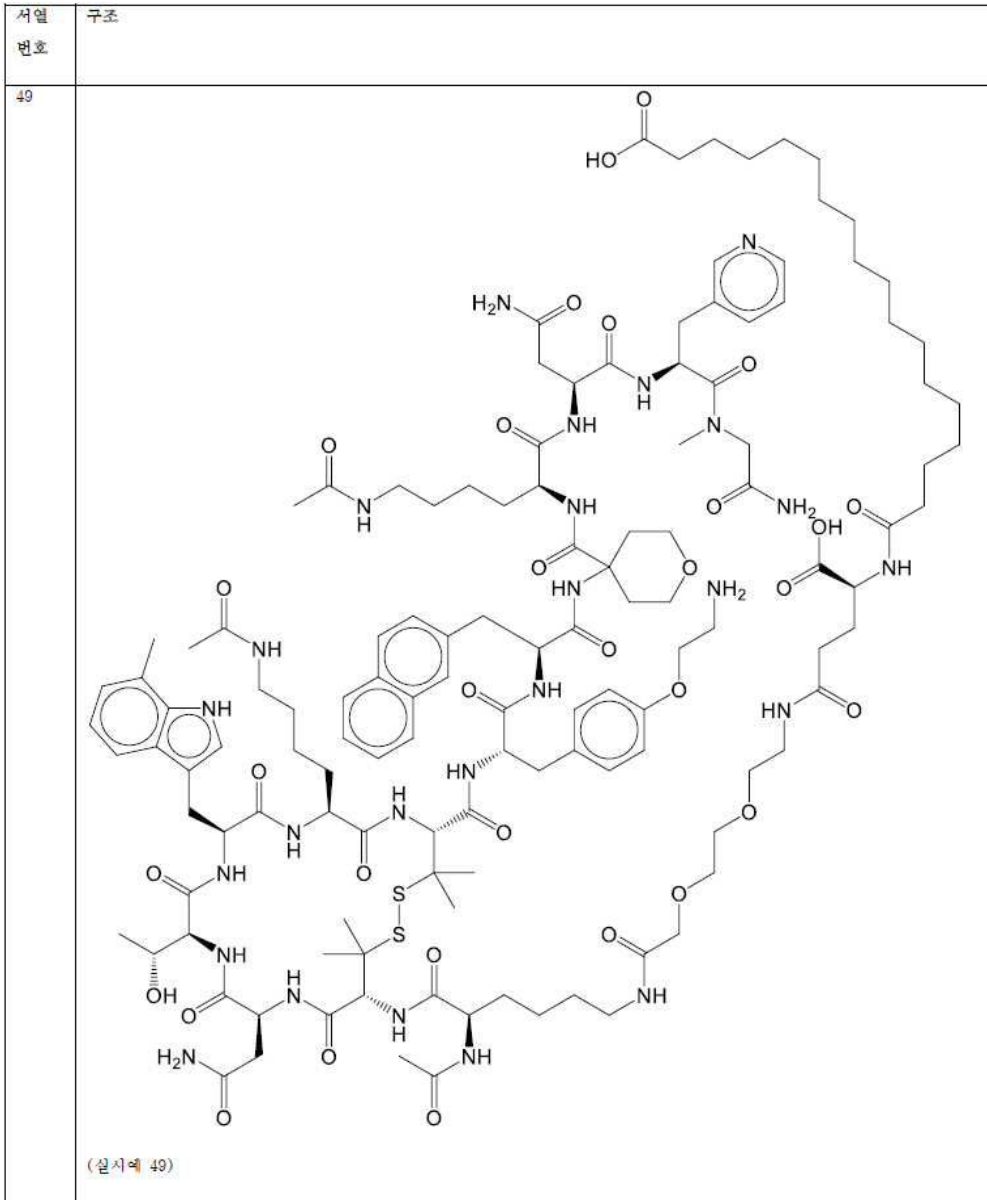
[0241]



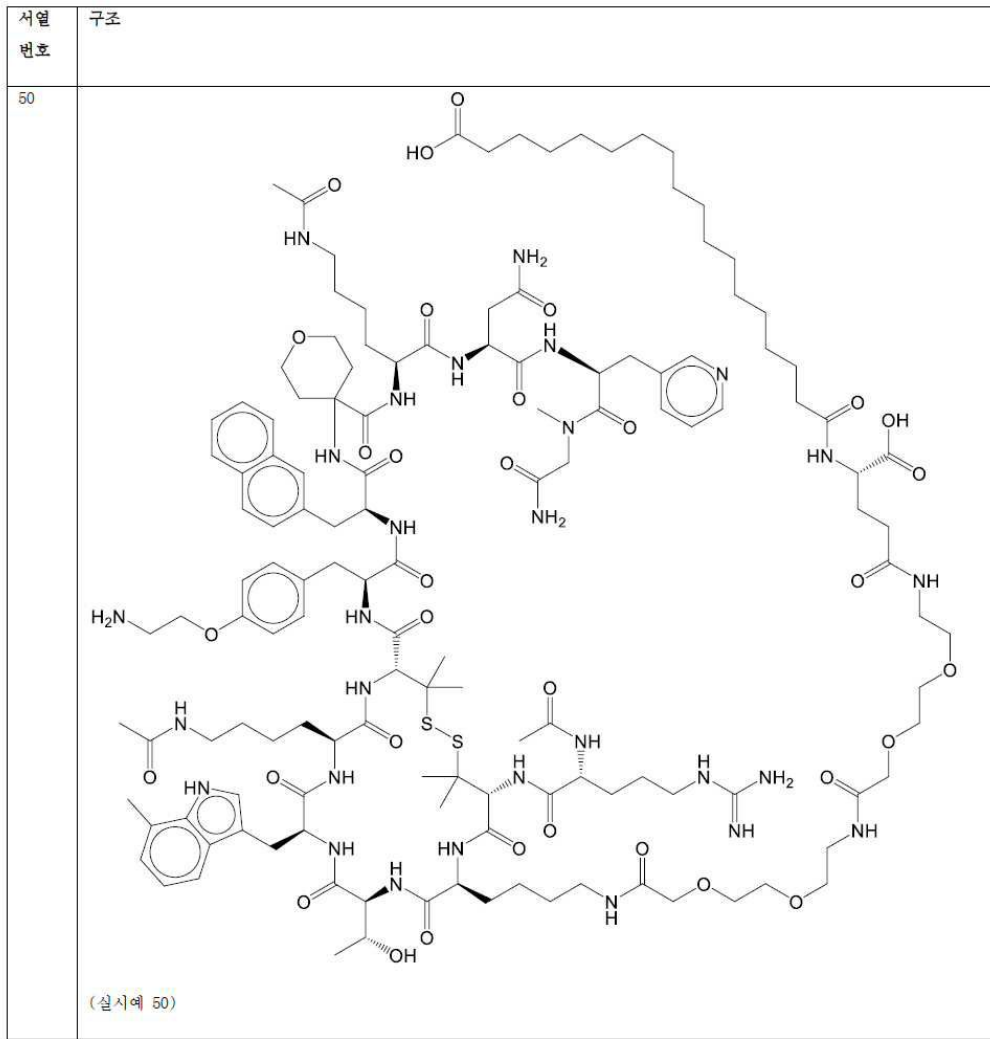
[0242]



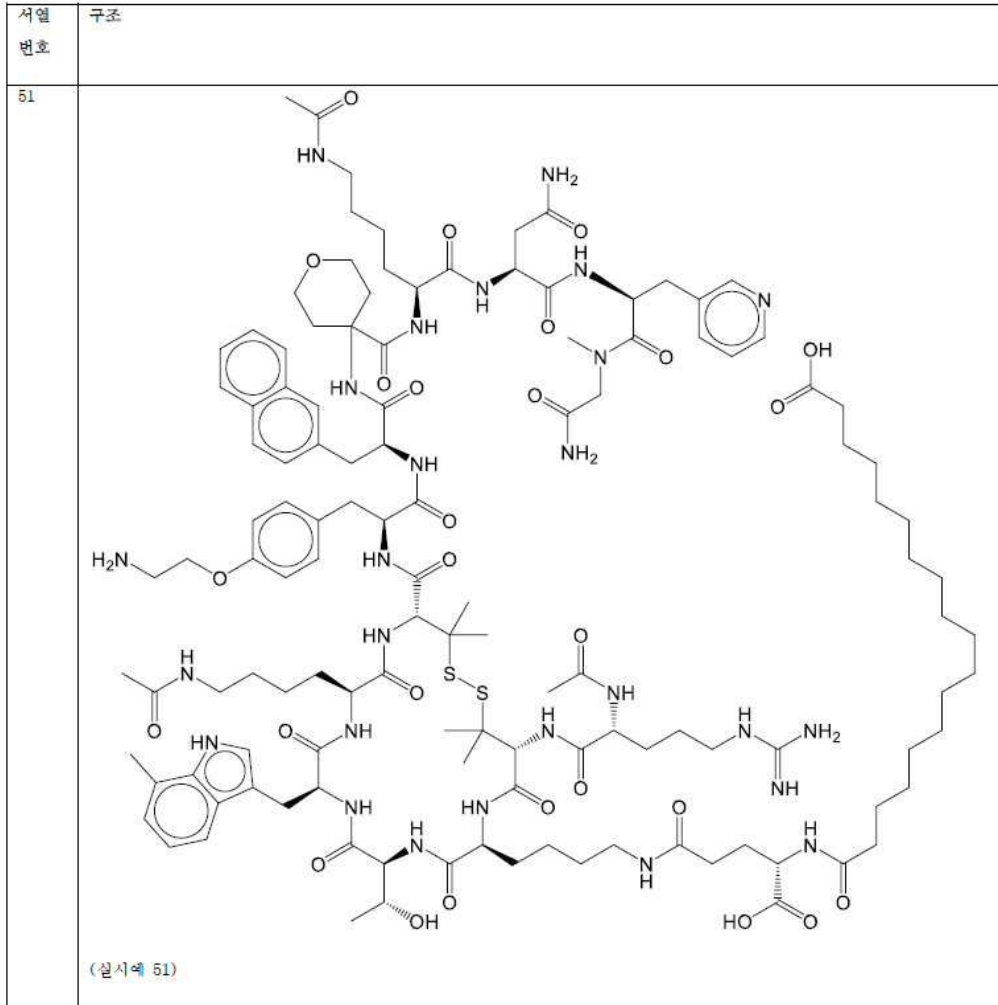
[0243]



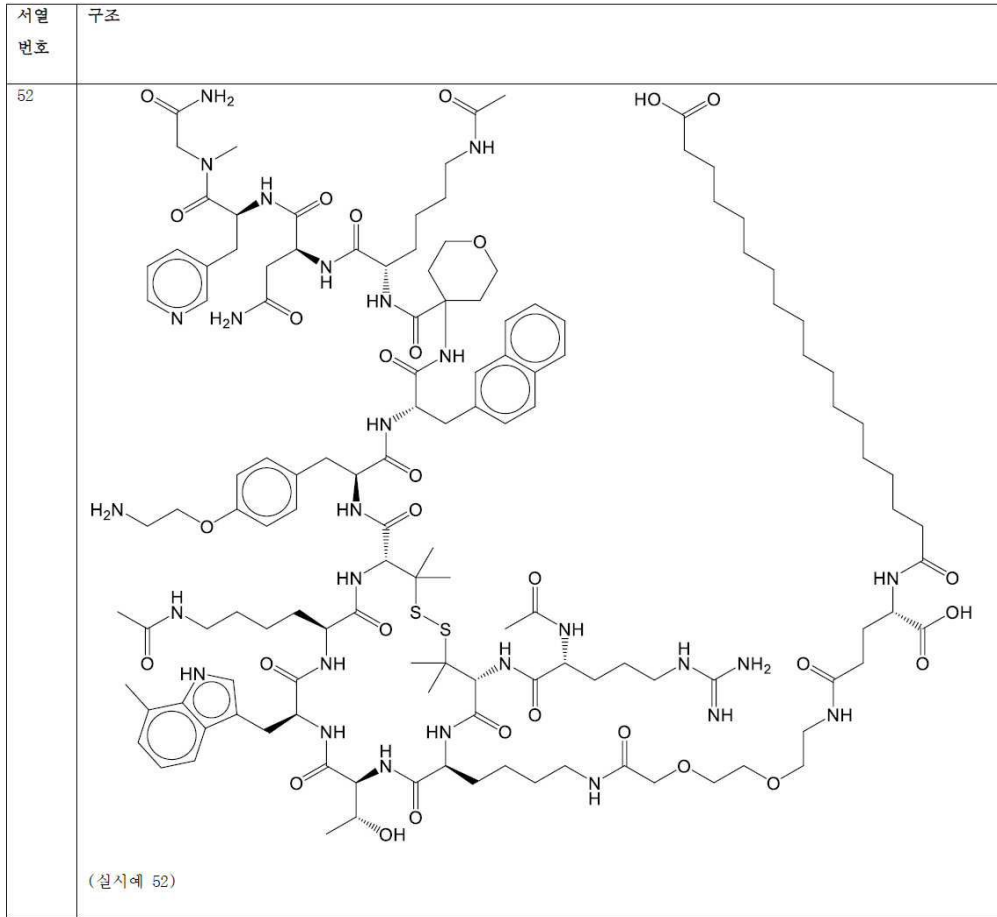
[0244]



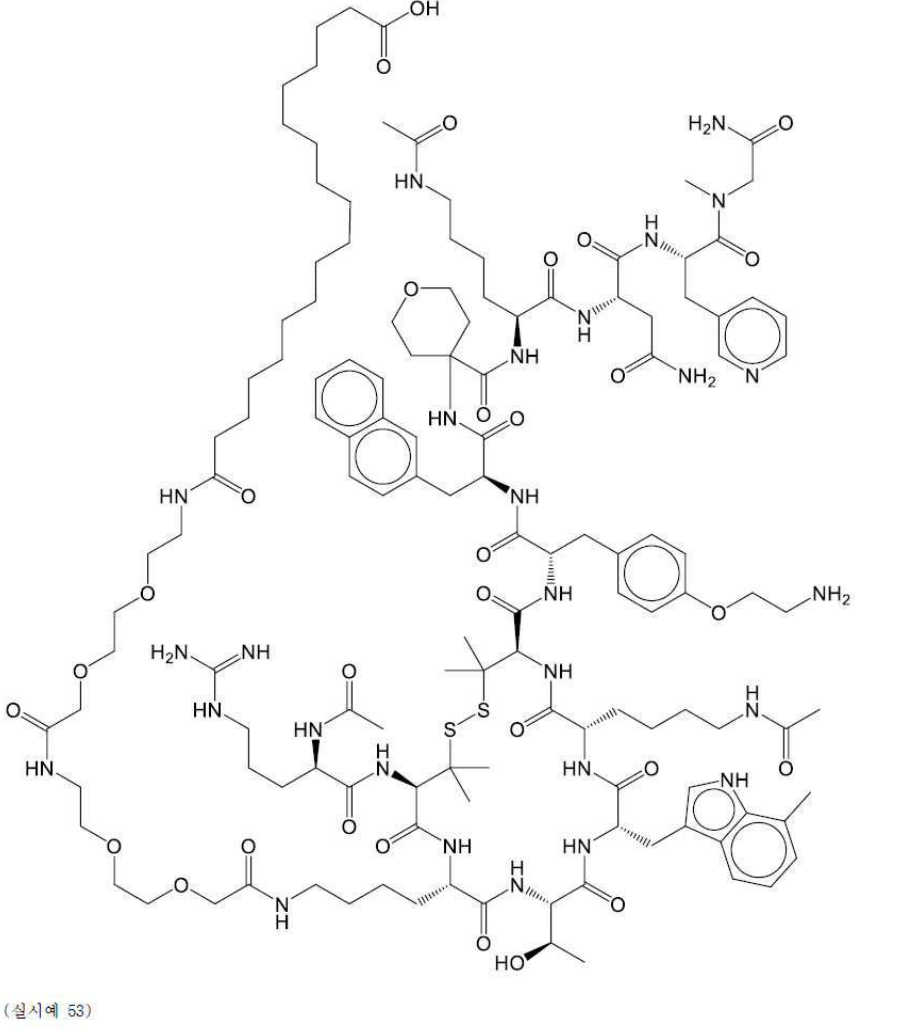
[0245]



[0246]



[0247]

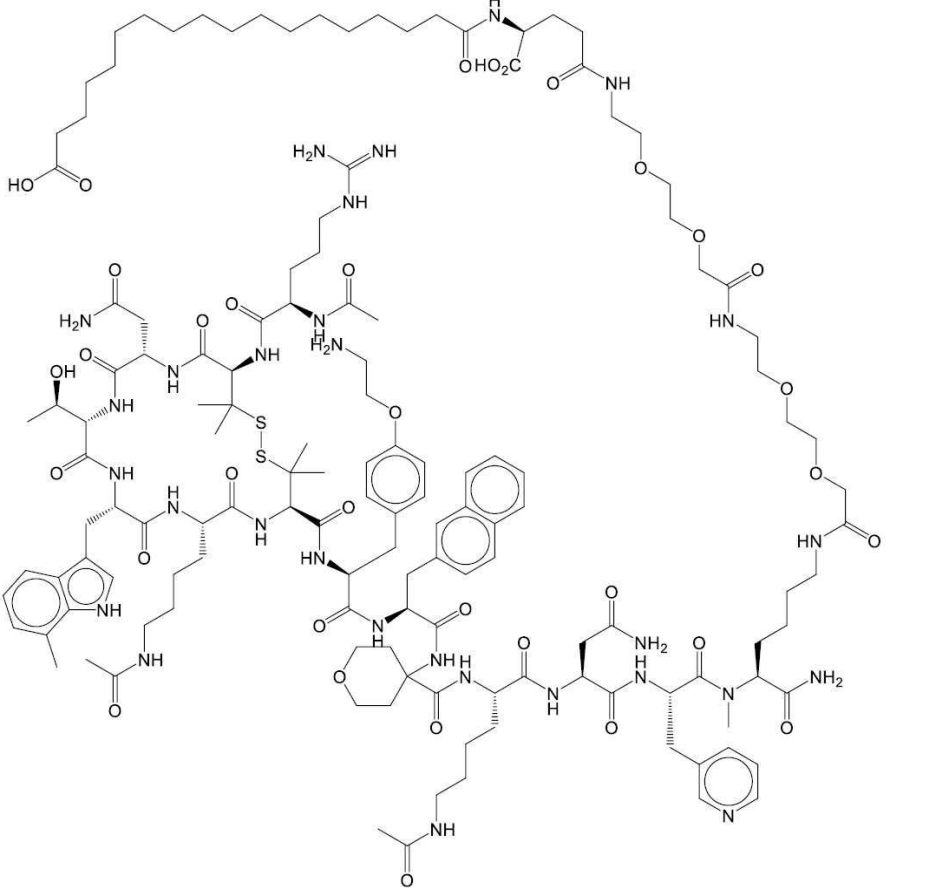
서열 번호	구조
53	 <p>(실시예 53)</p>

[0248]

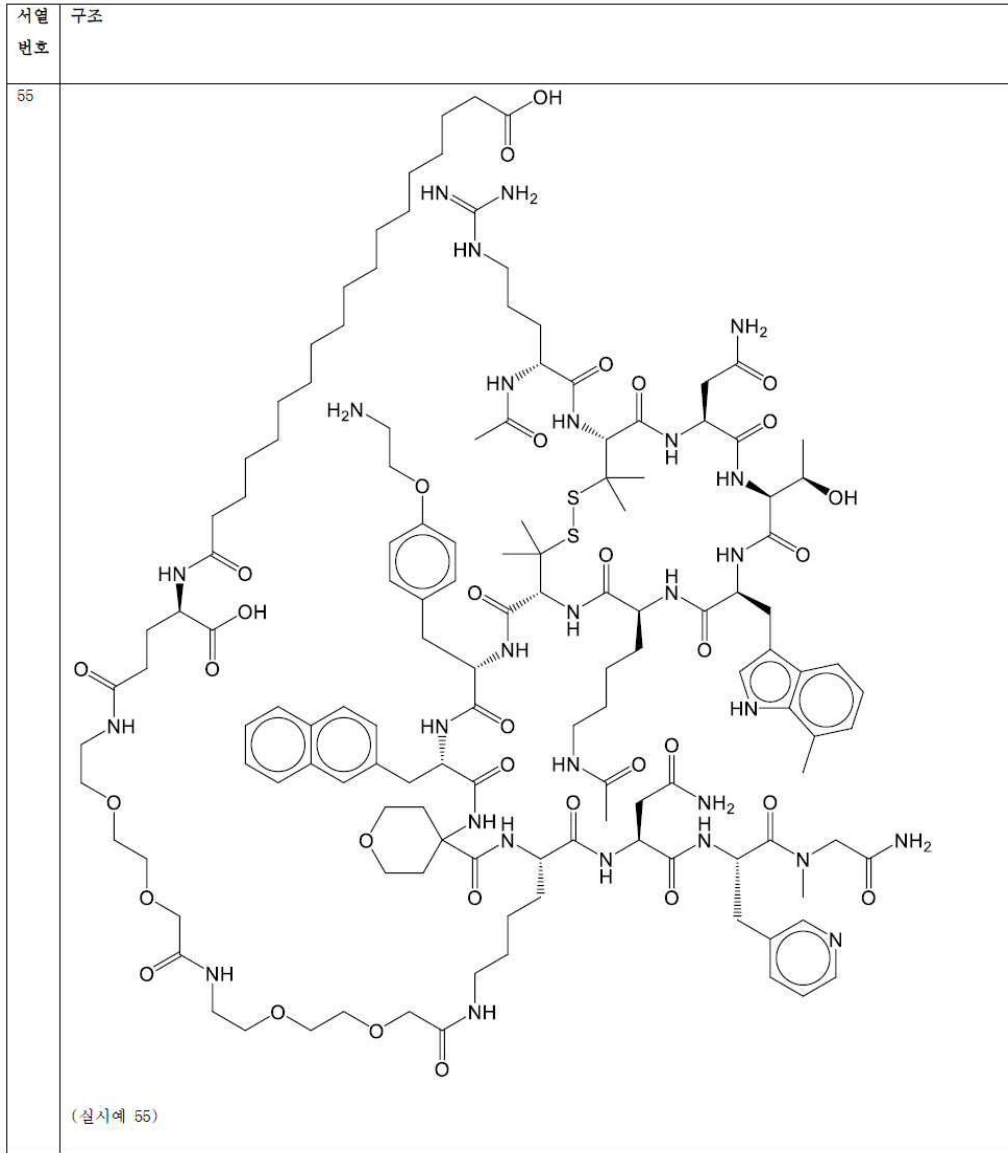
[0249]

[표 1C]

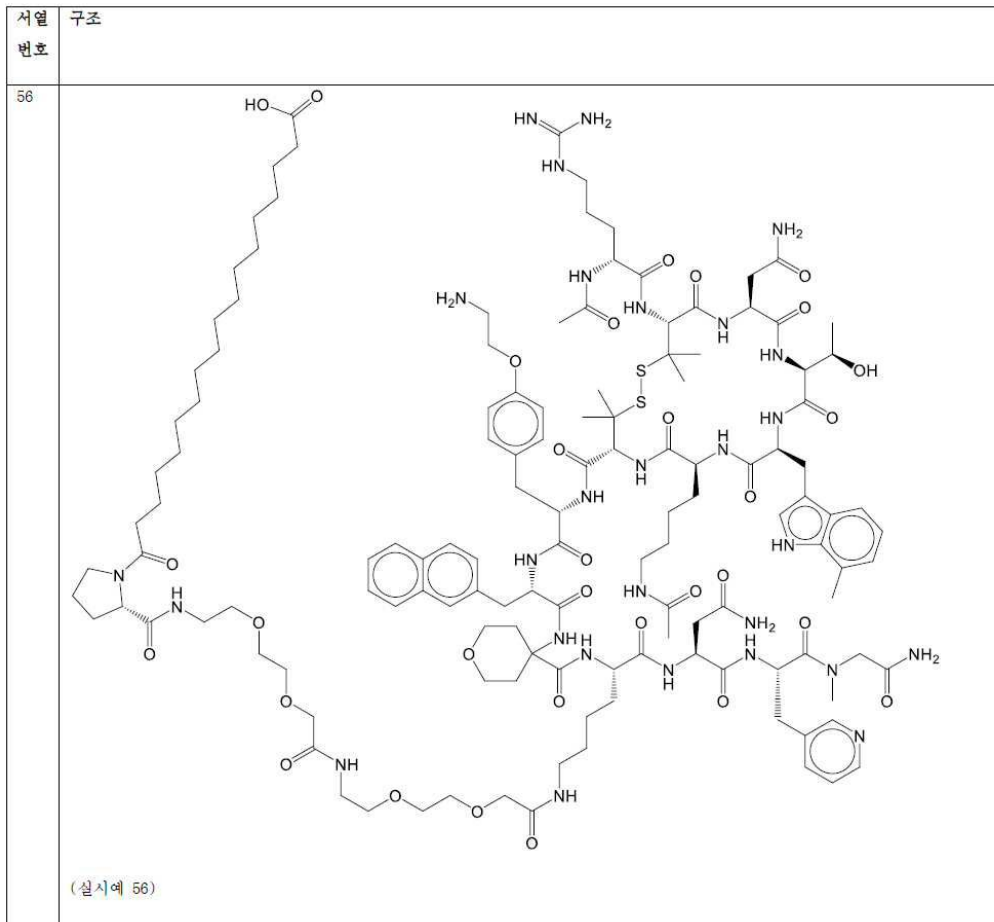
화합물

서열 번호	구조
54	 <p>(실시예 54)</p>

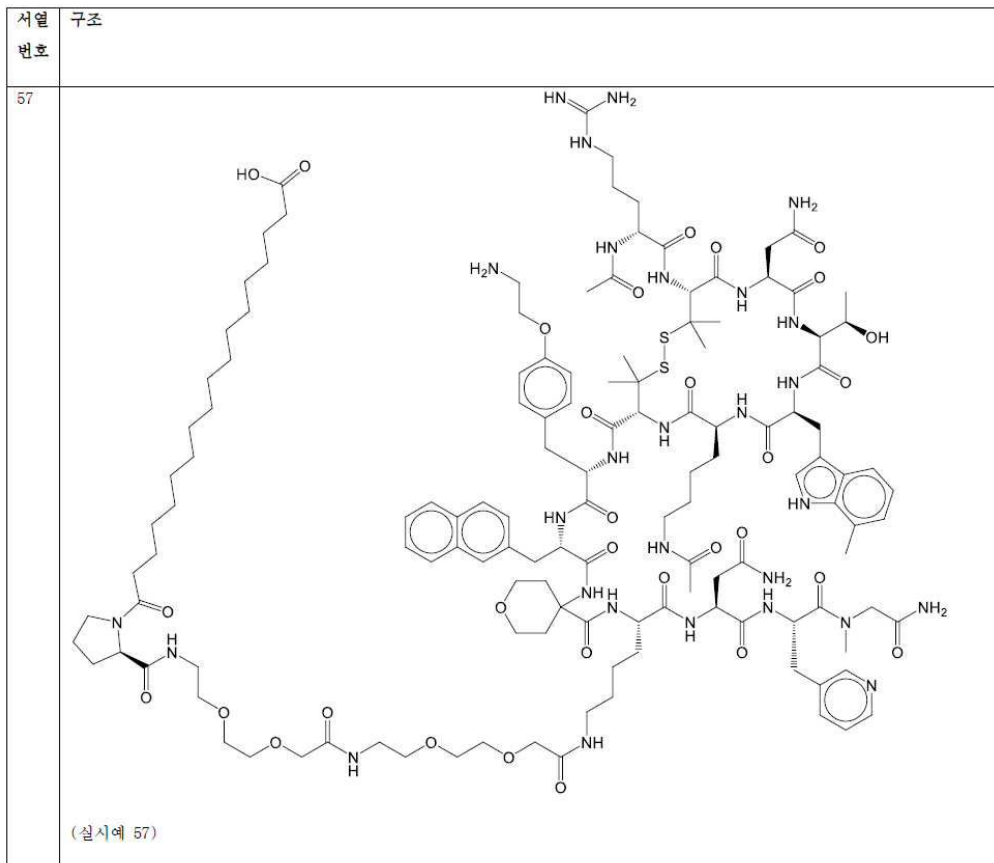
[0250]



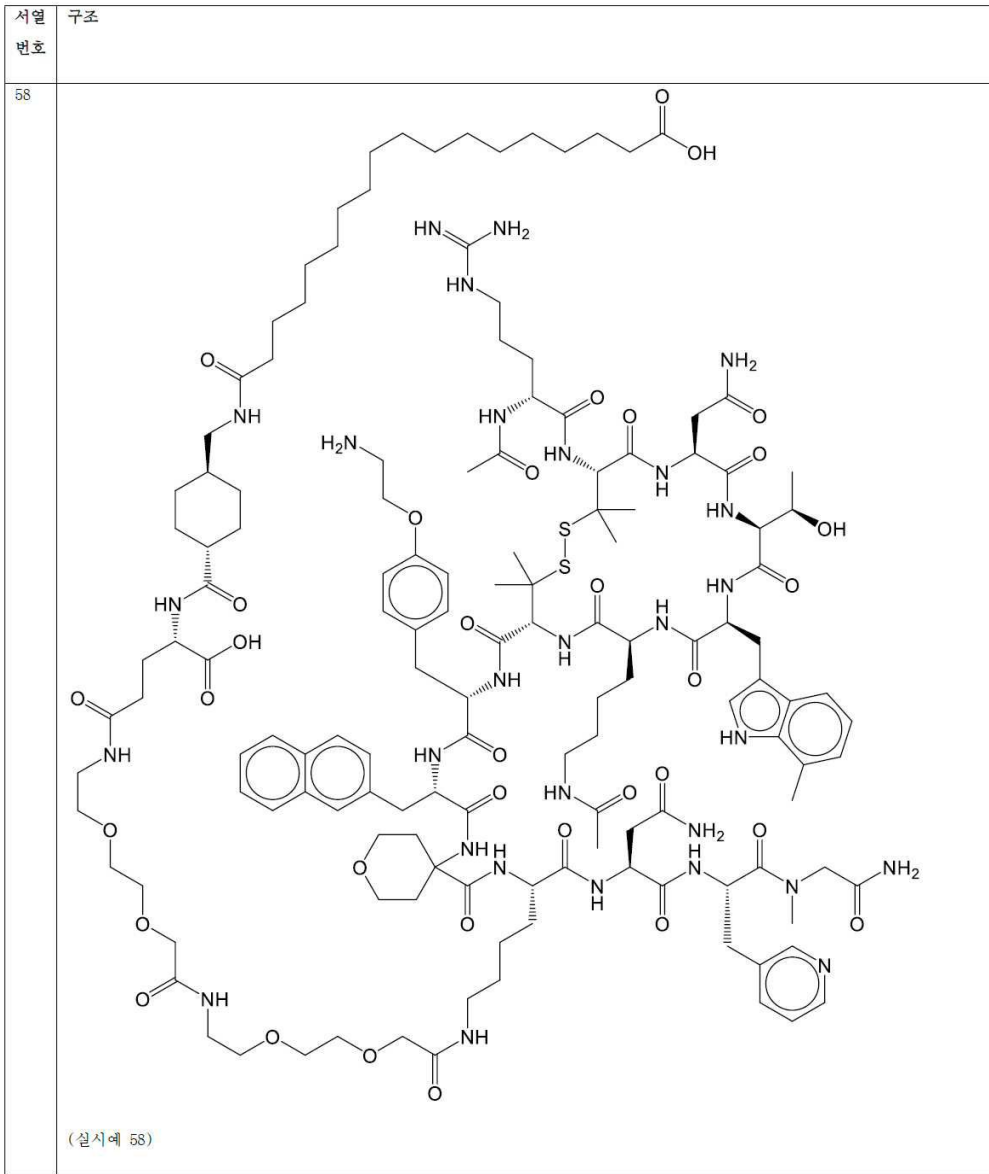
[0251]



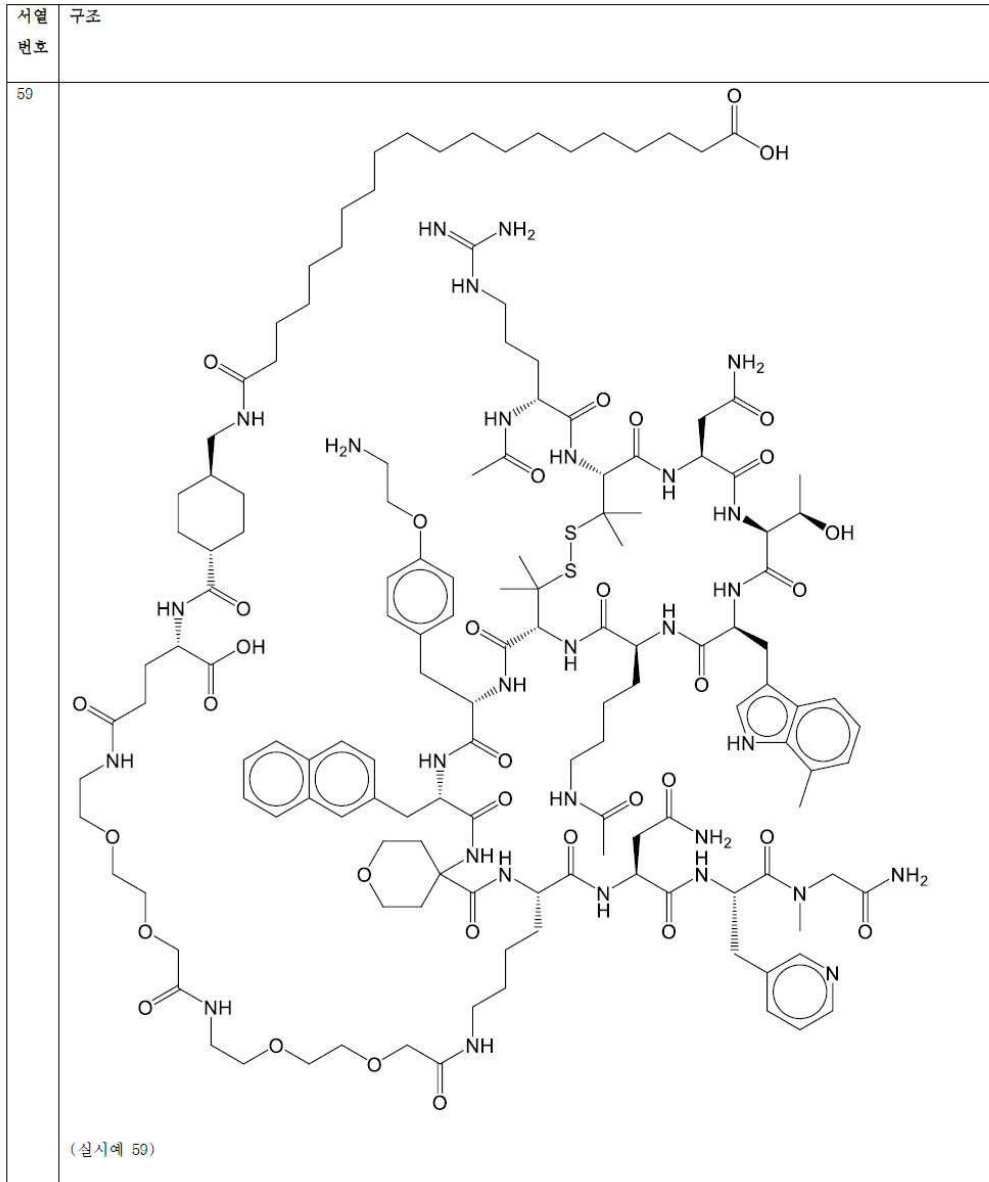
[0252]



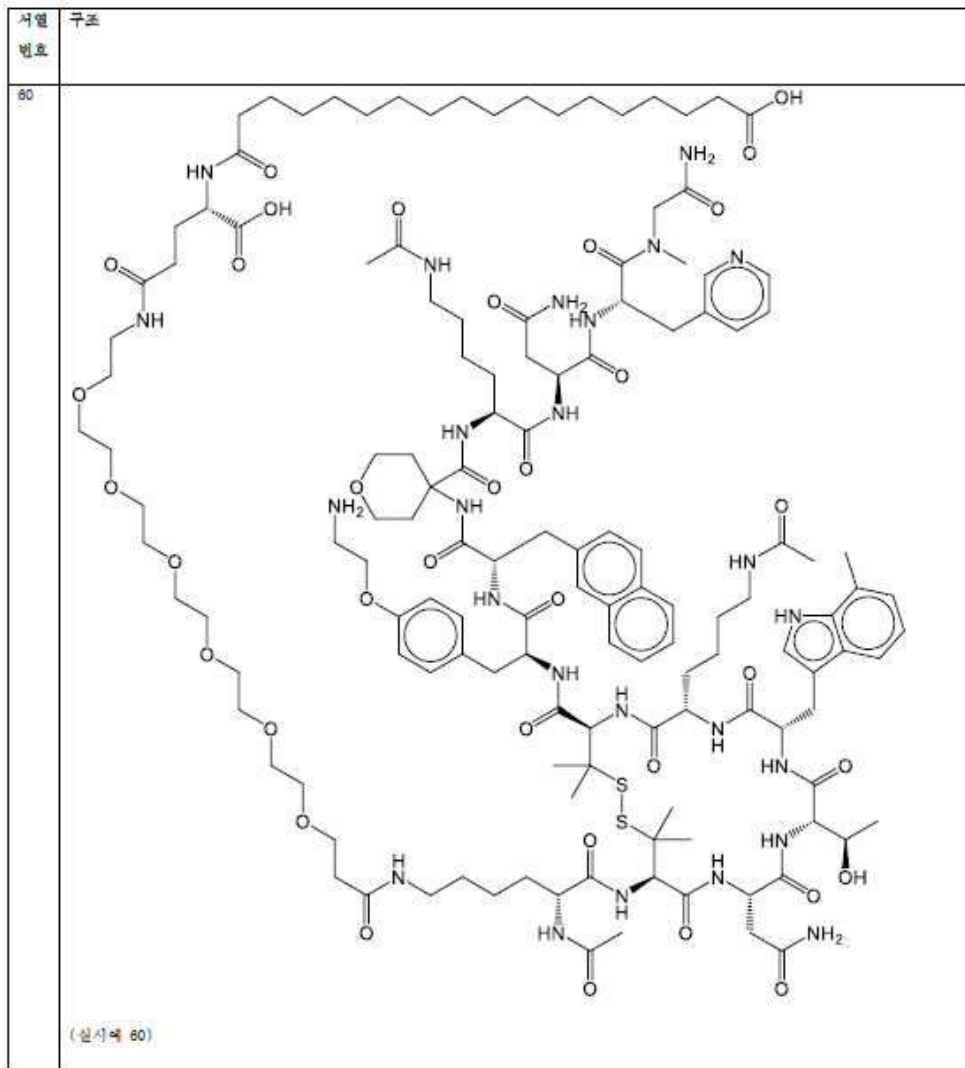
[0253]



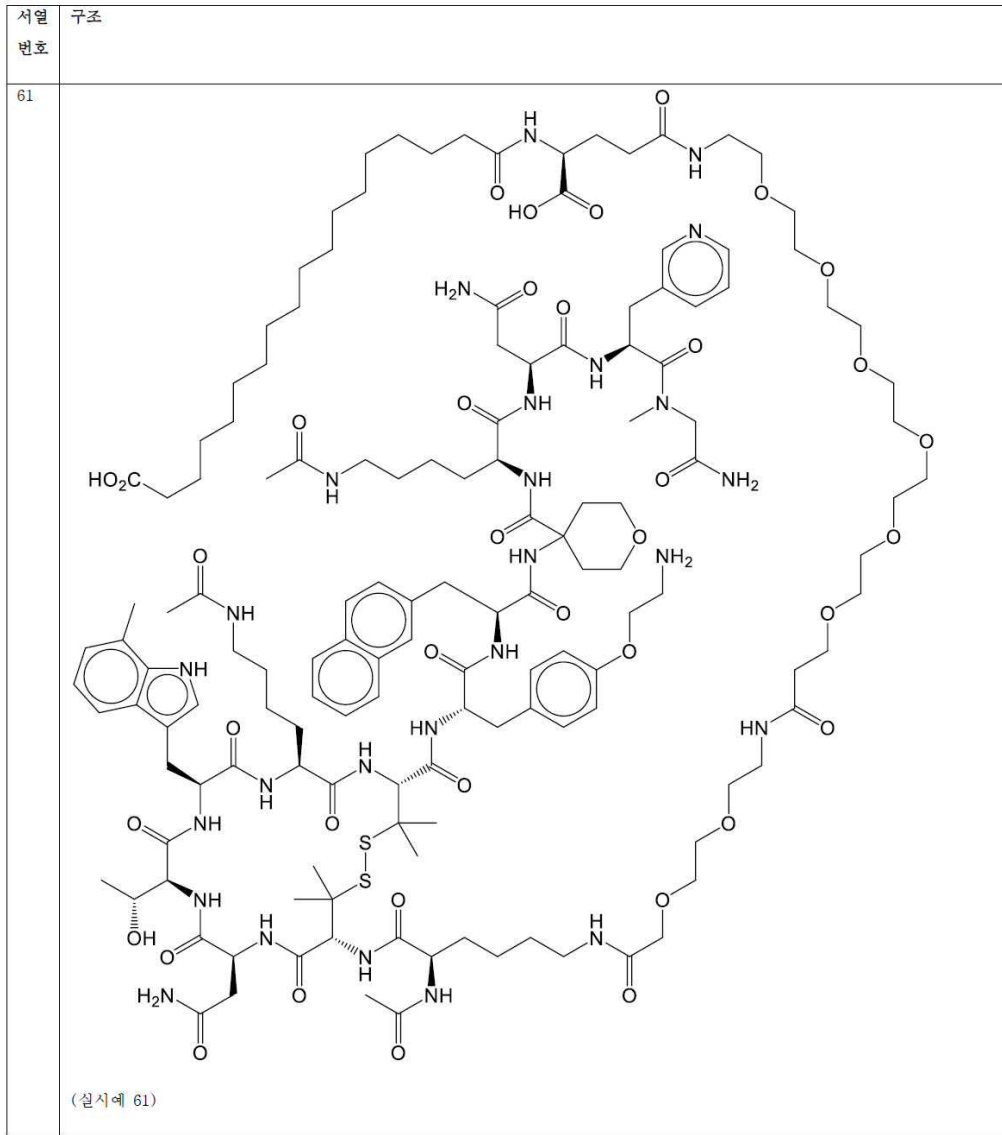
[0254]



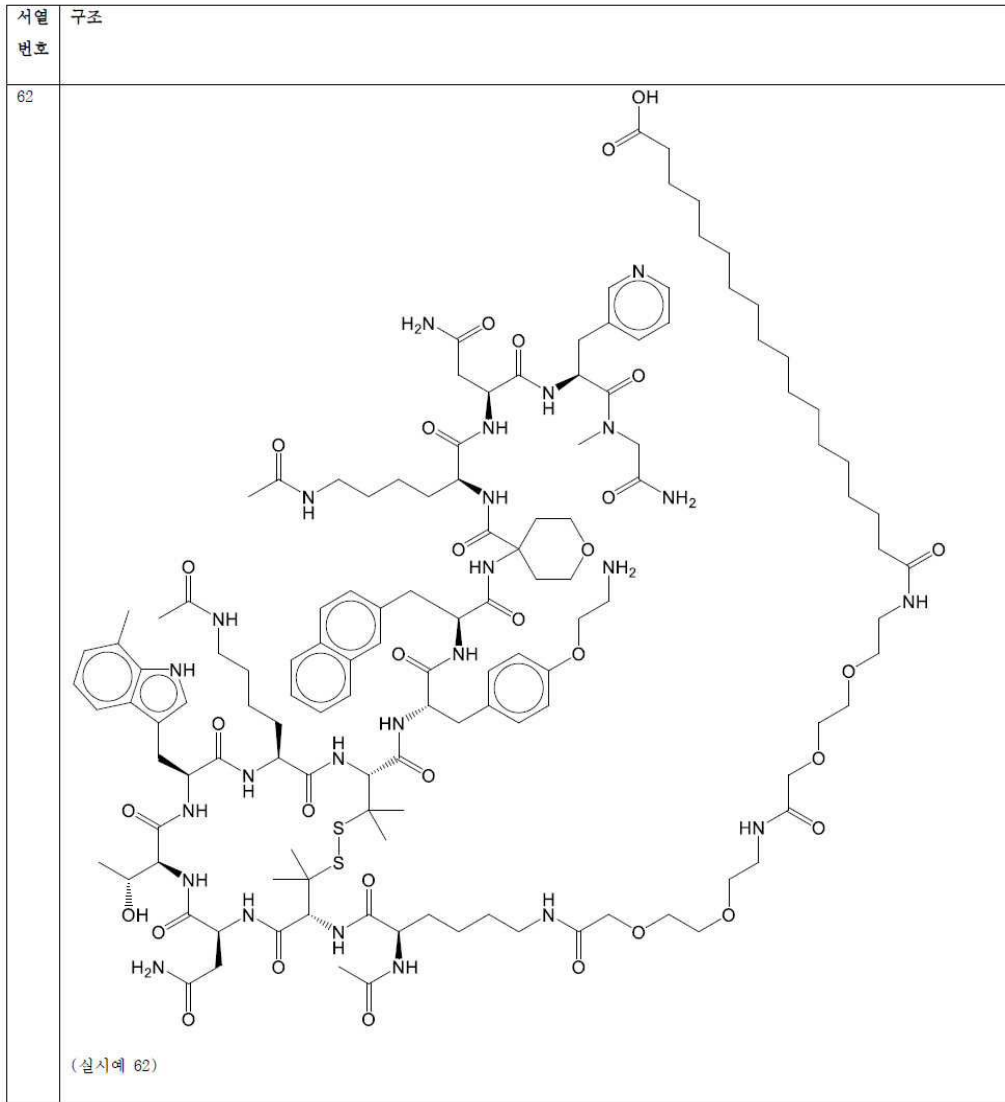
[0255]



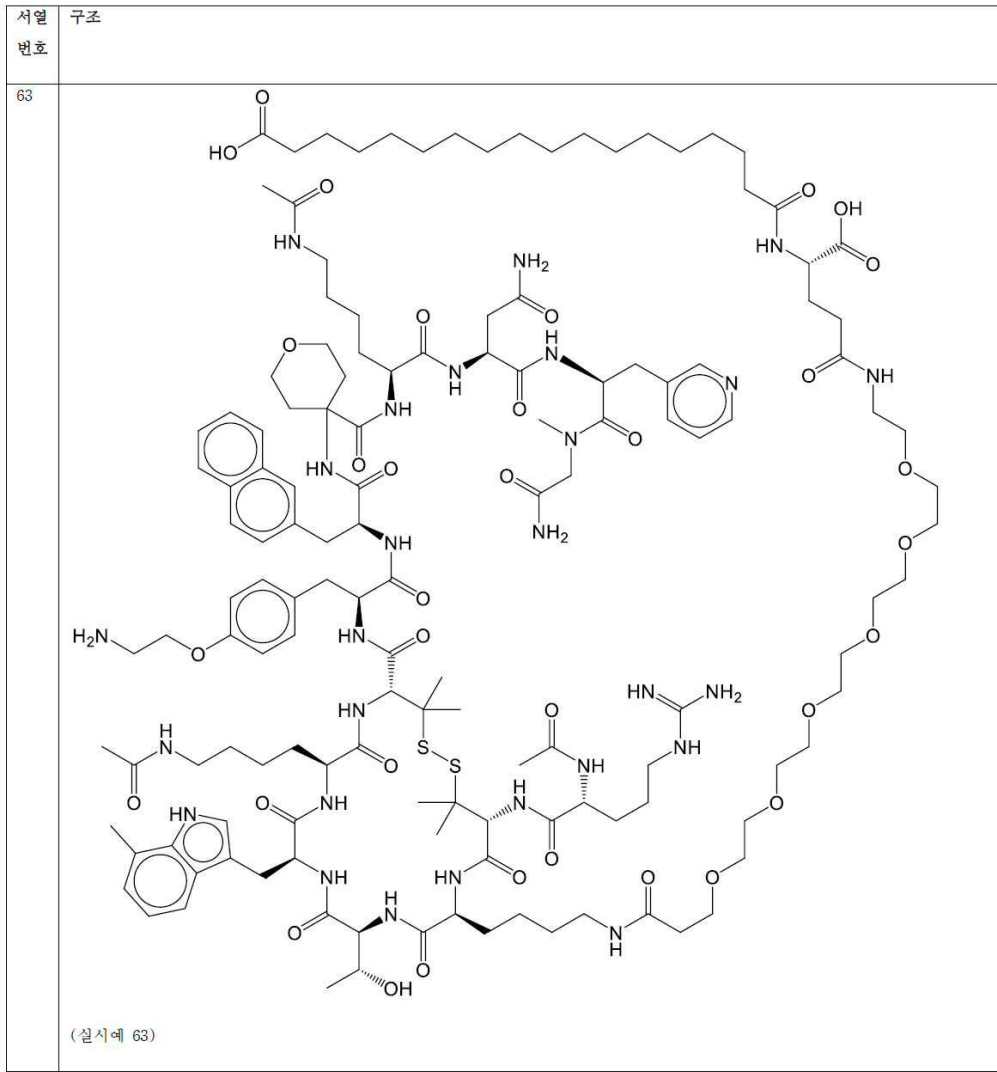
[0256]



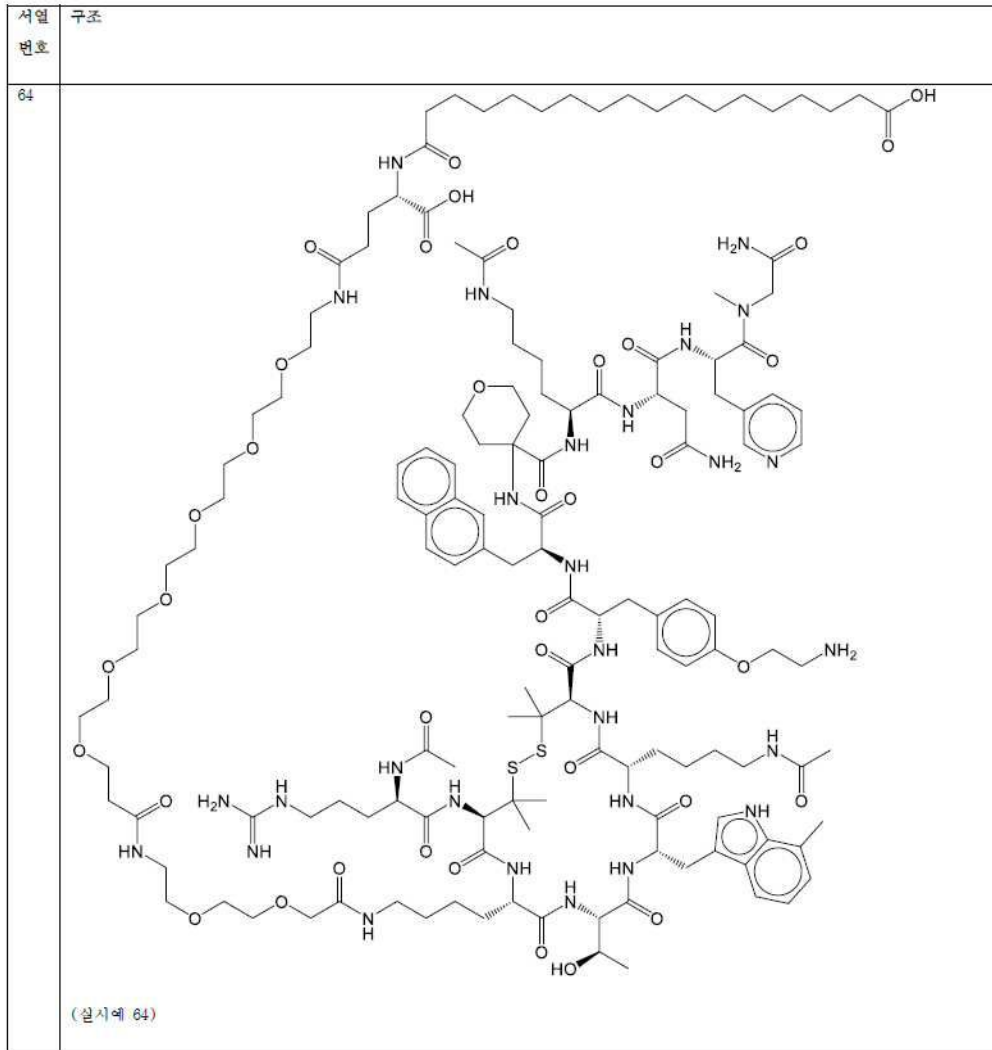
[0257]



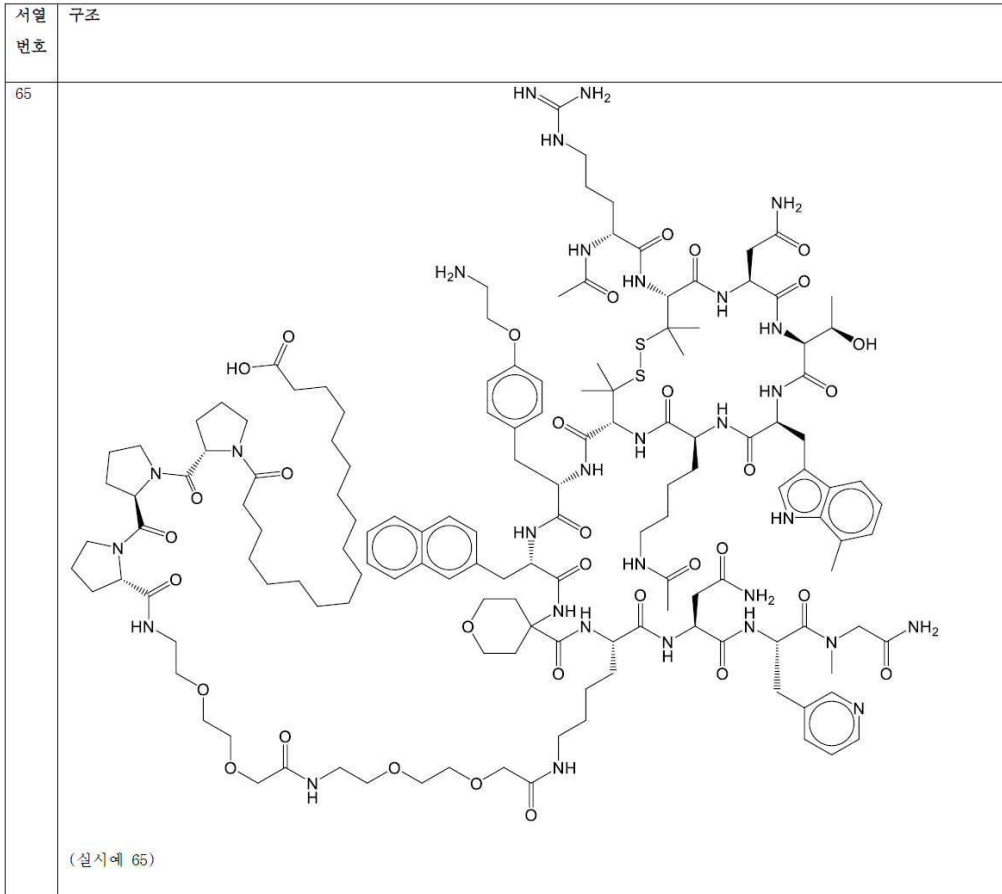
[0258]



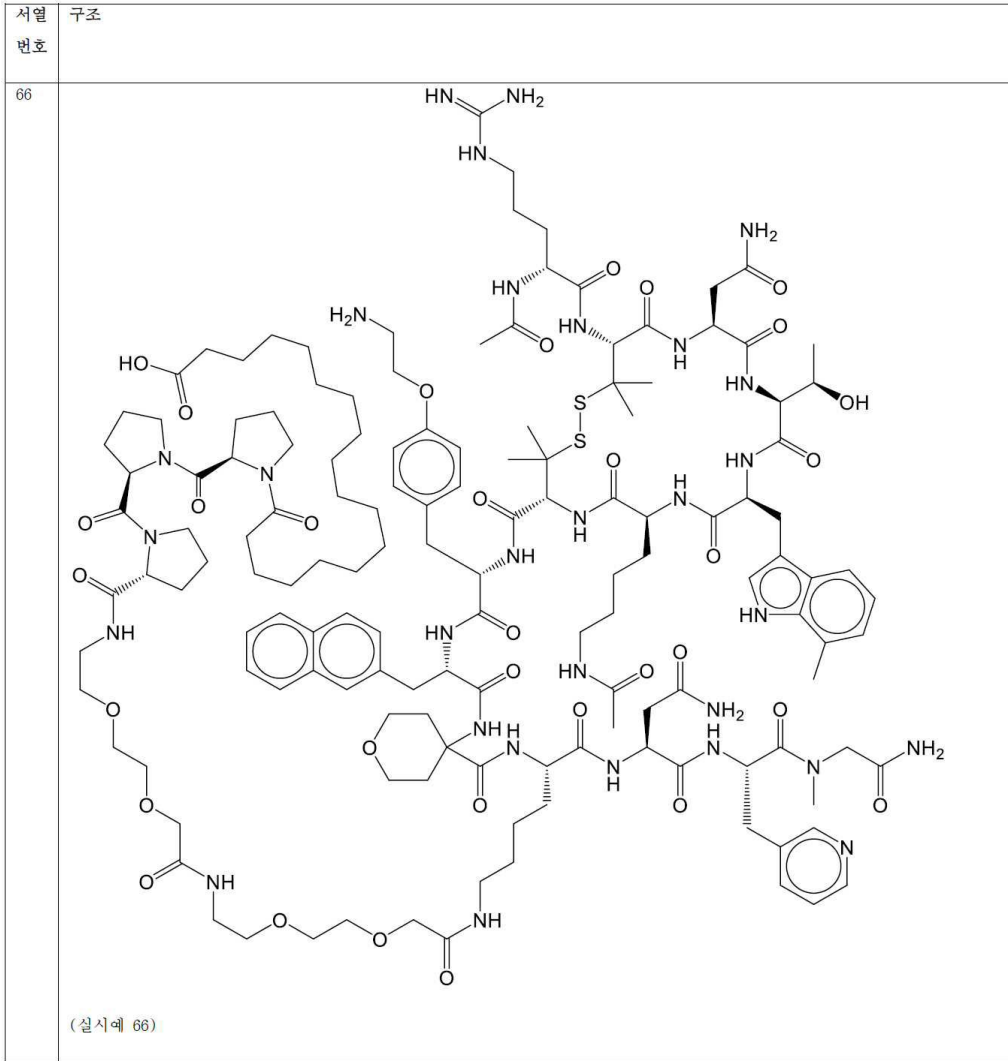
[0259]



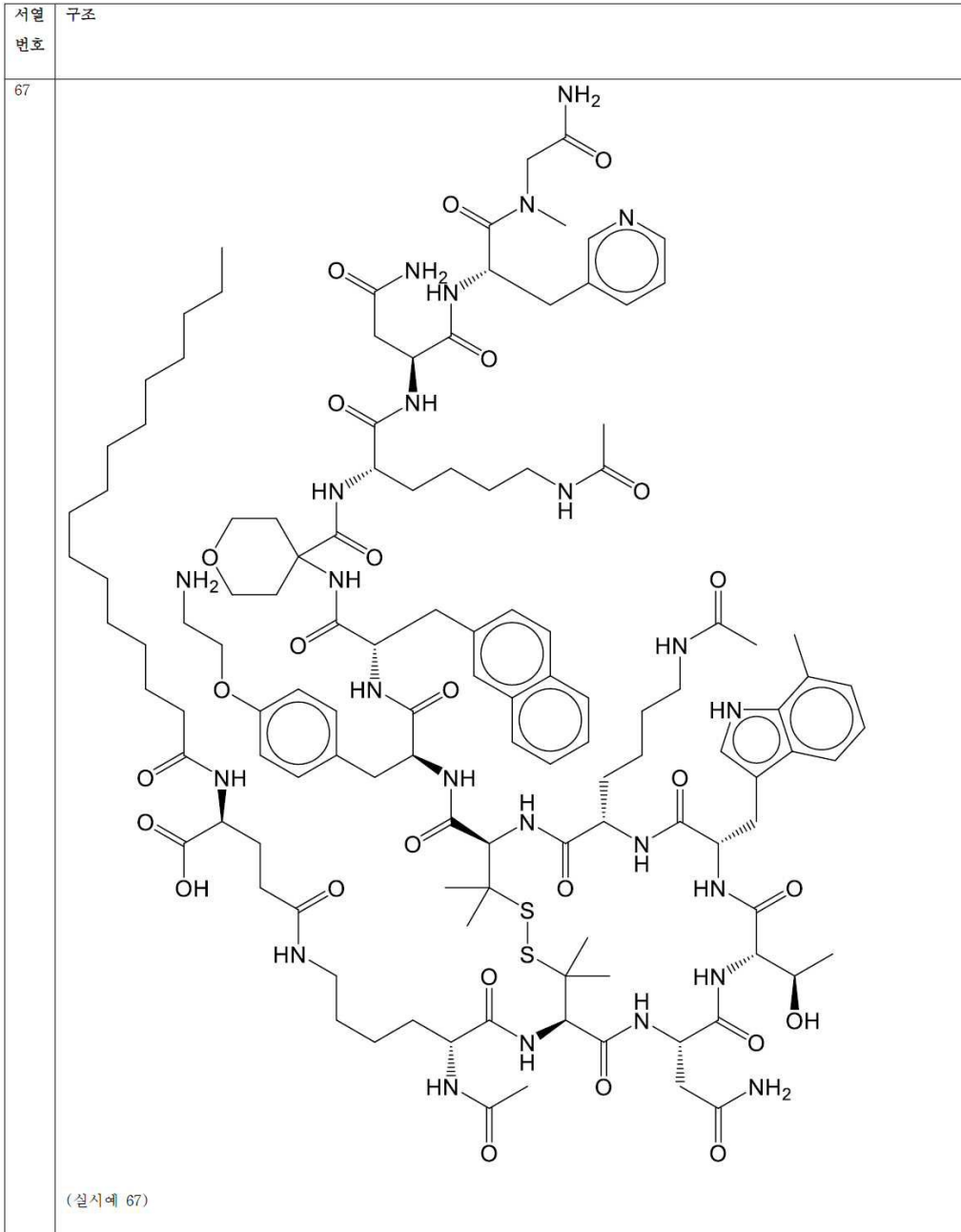
[0260]



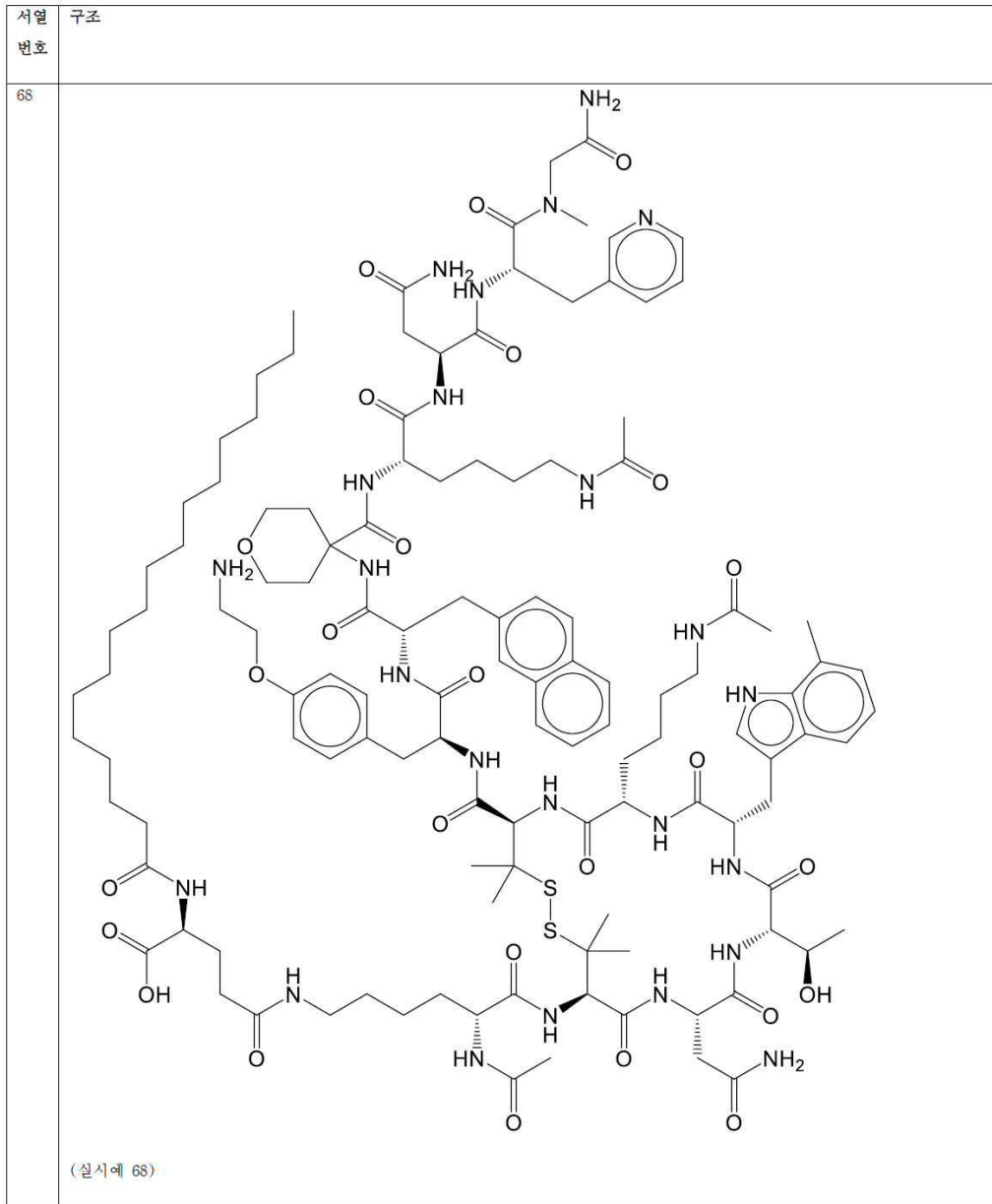
[0261]



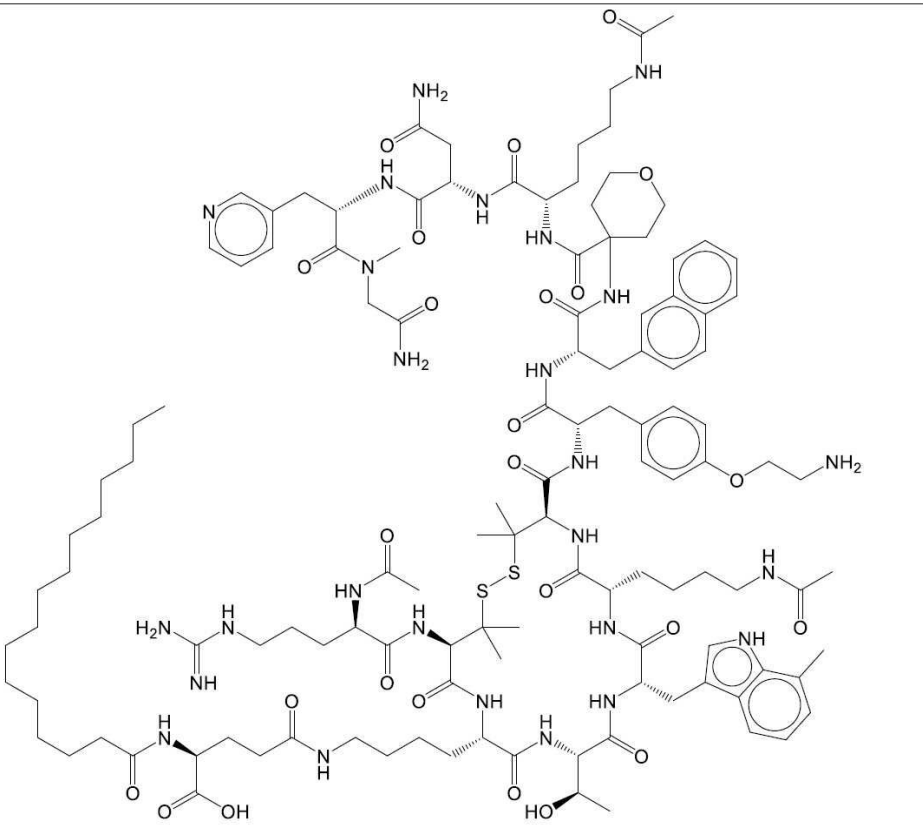
[0262]



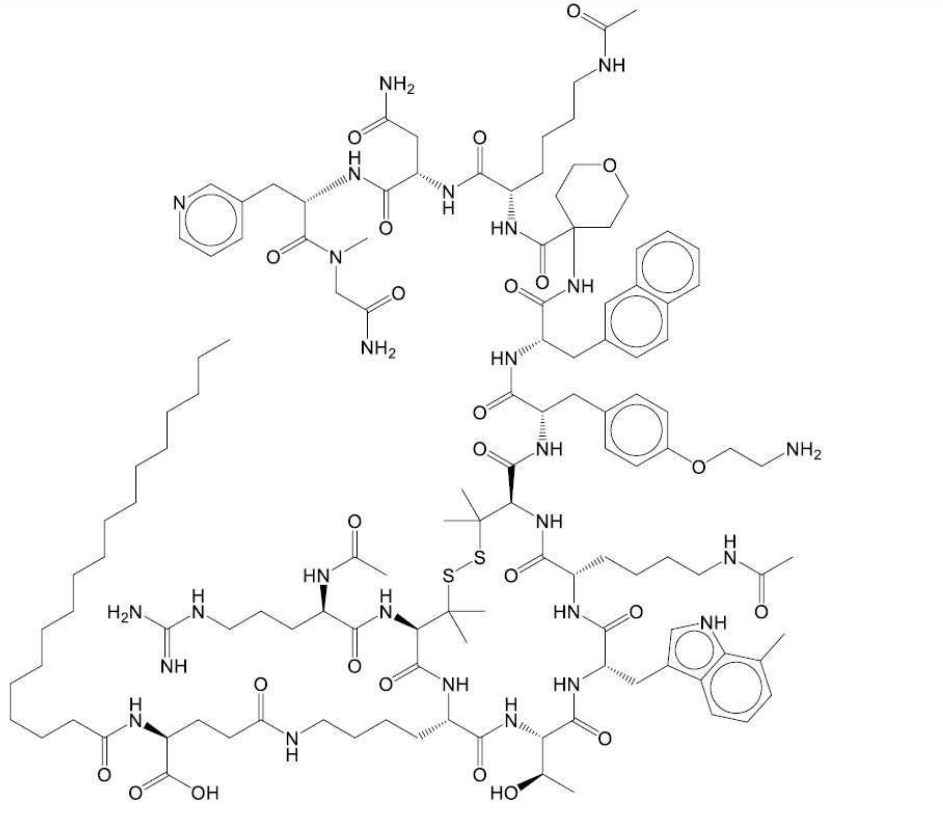
[0263]



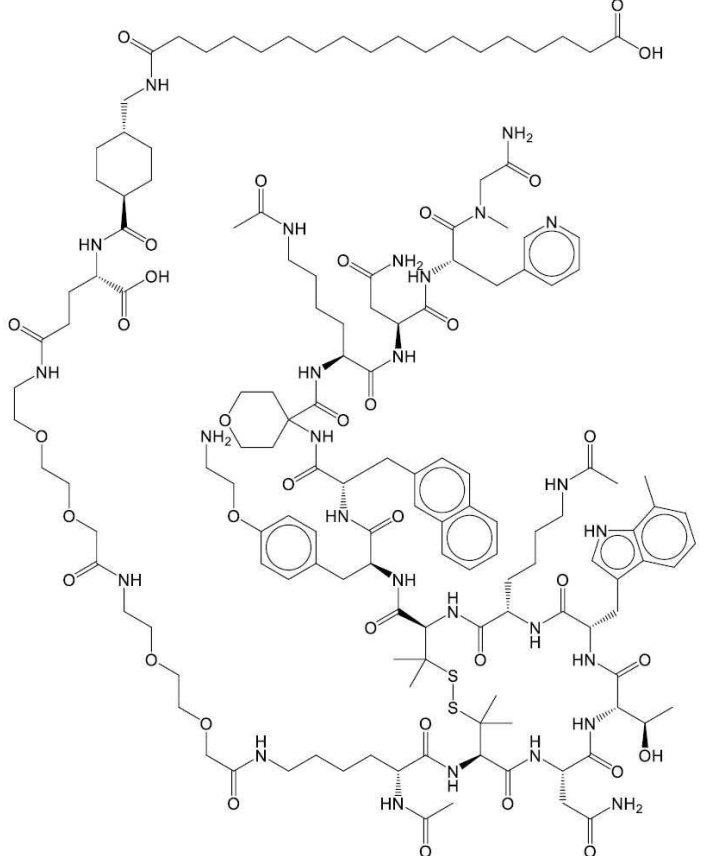
[0264]

서열 번호	구조
60	 <p>(실시예 60)</p>

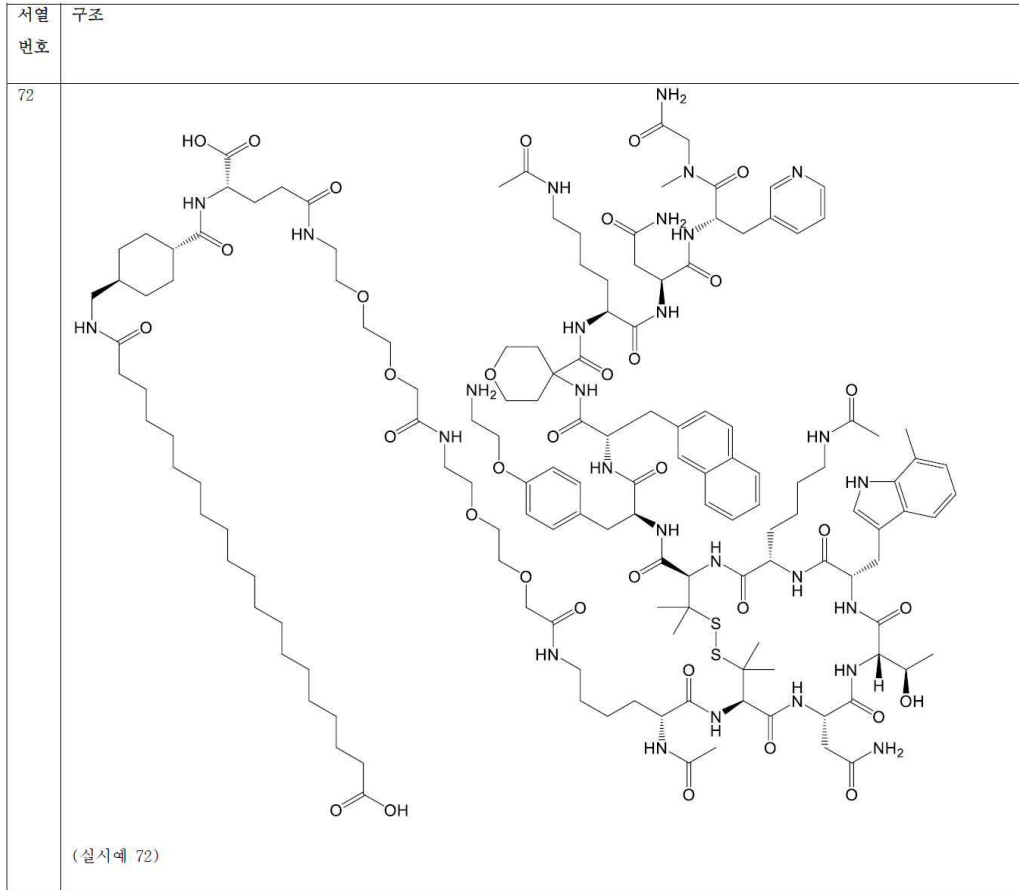
[0265]

서열 번호	구조
70	 <p>(실시예 70)</p>

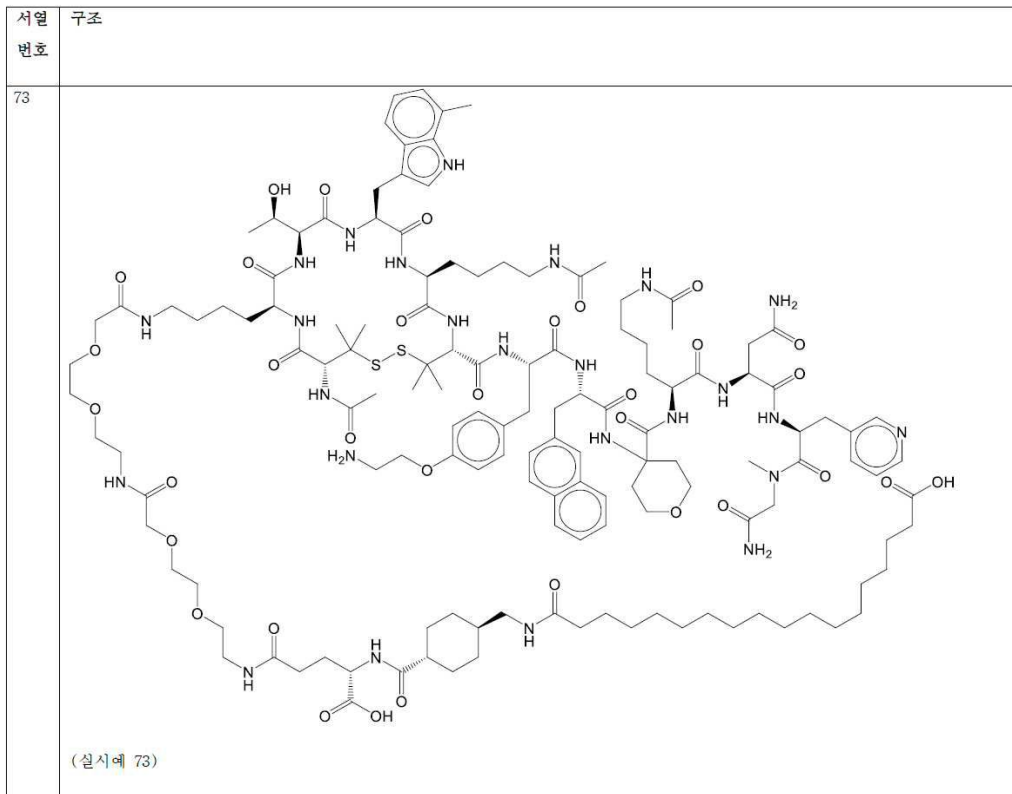
[0266]

서열 번호	구조
71	 <p>(실시예 71)</p>

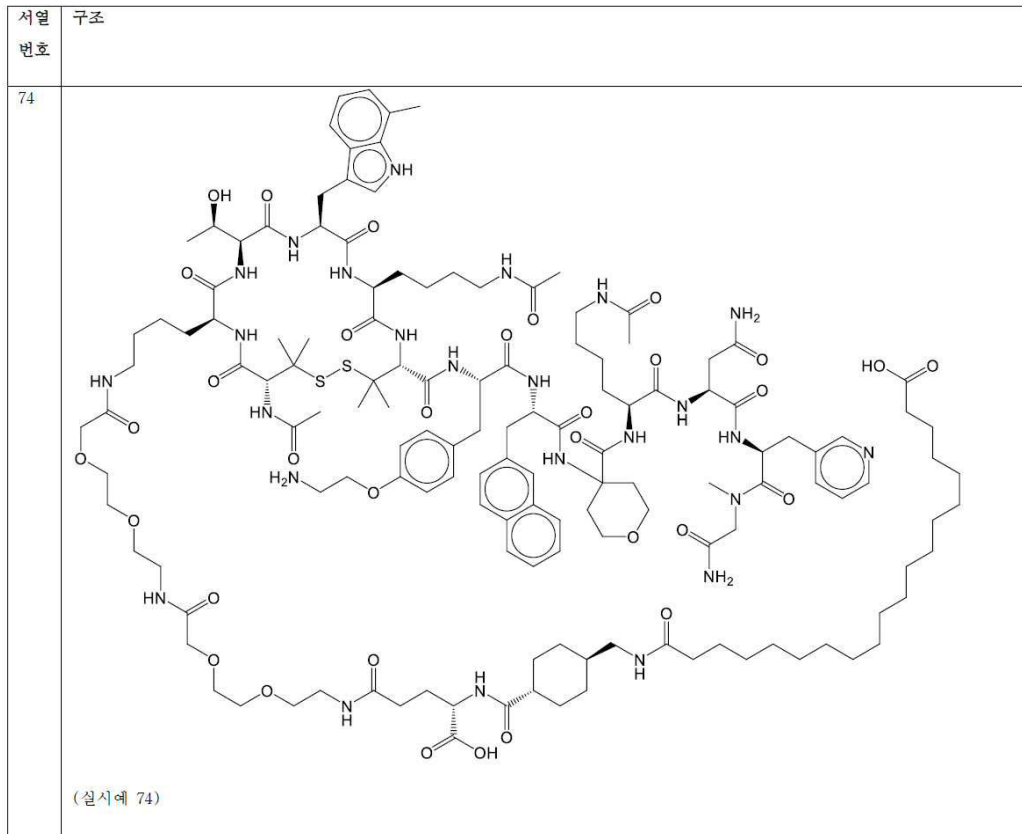
[0267]



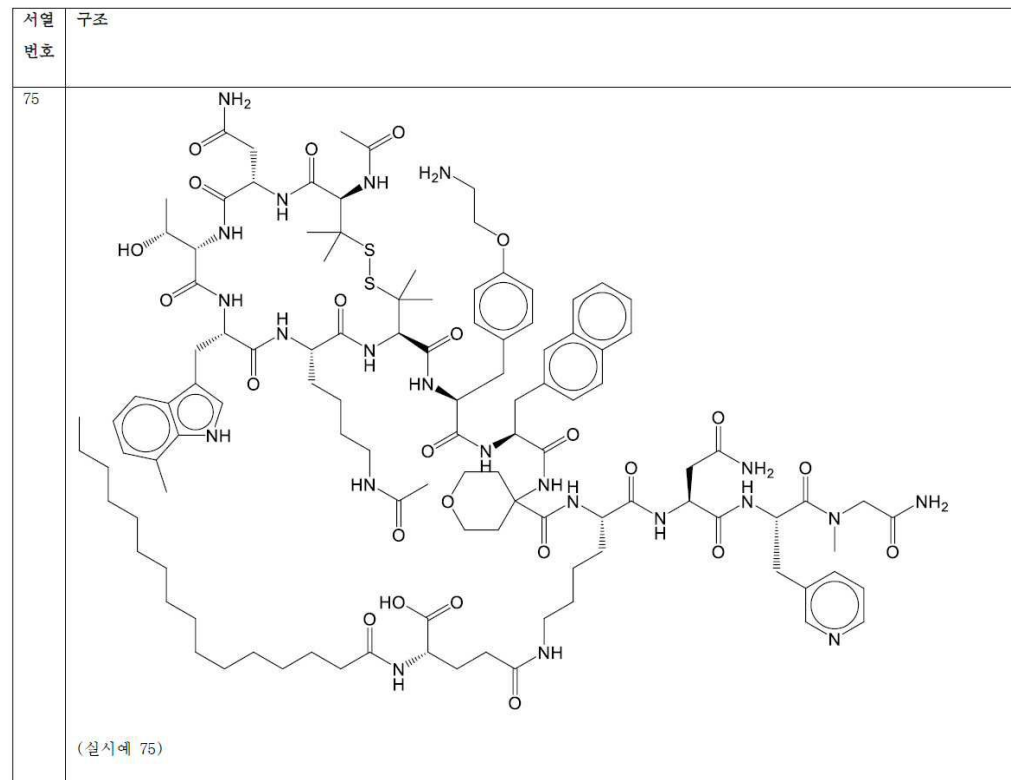
[0268]



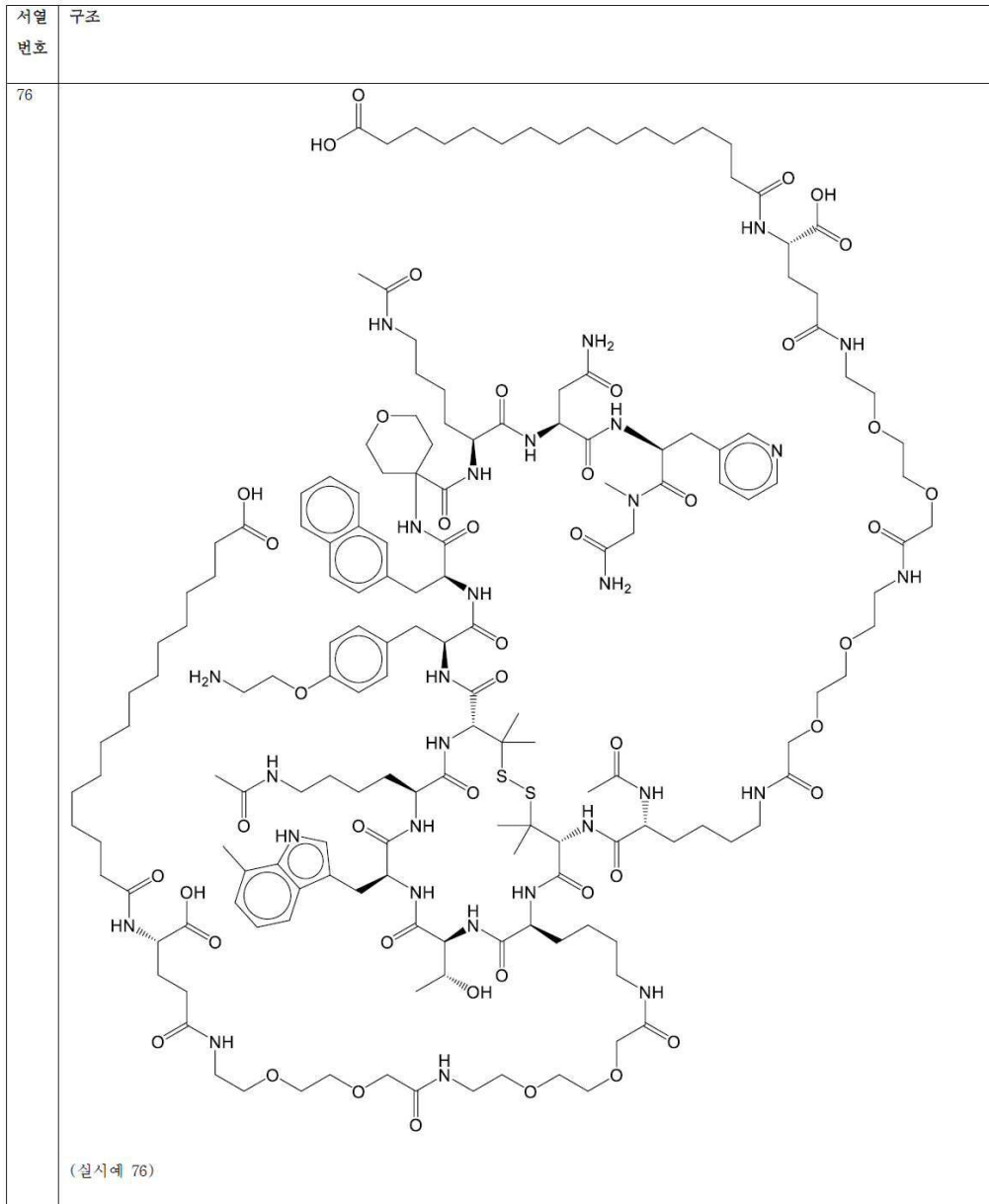
[0269]



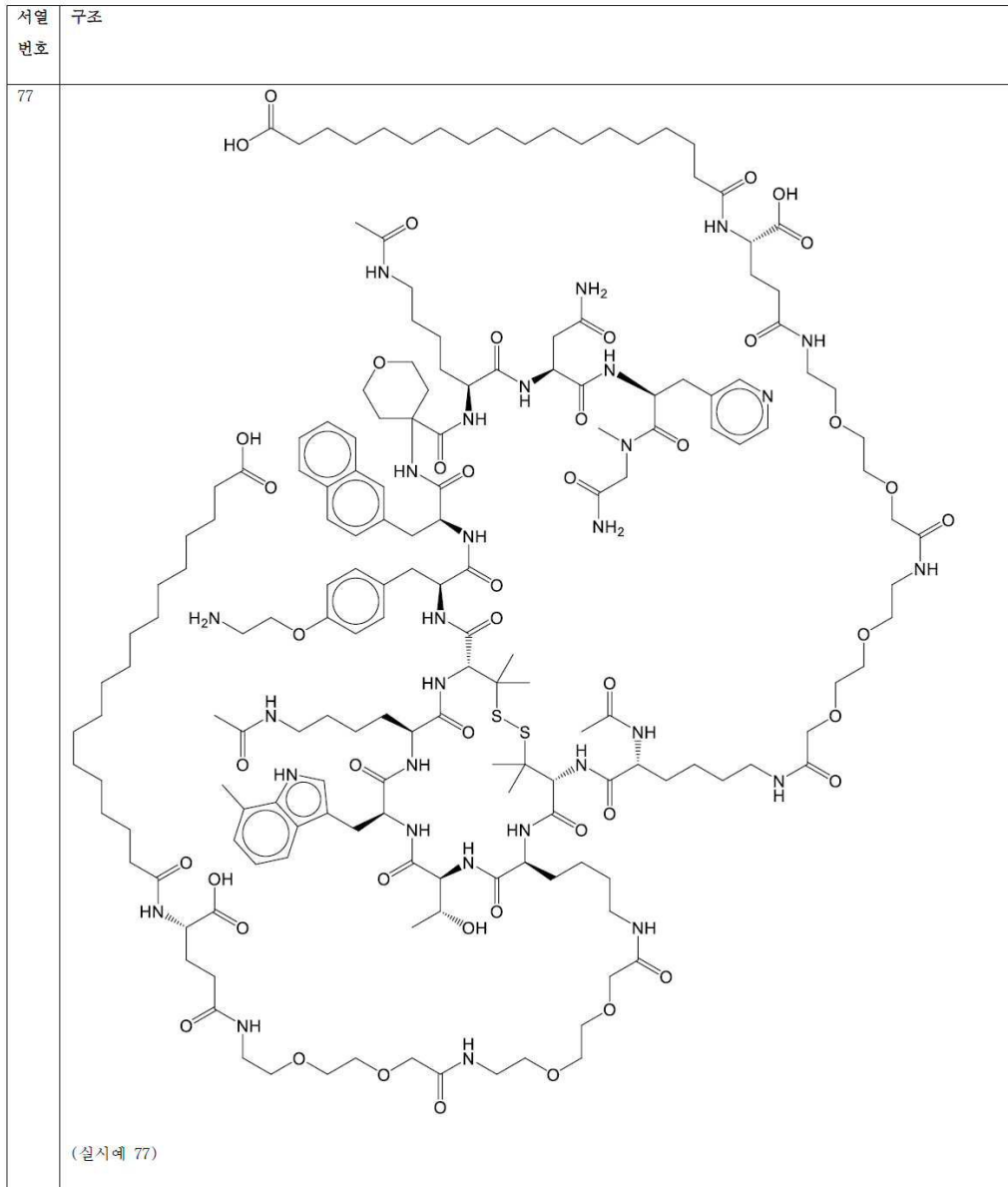
[0270]



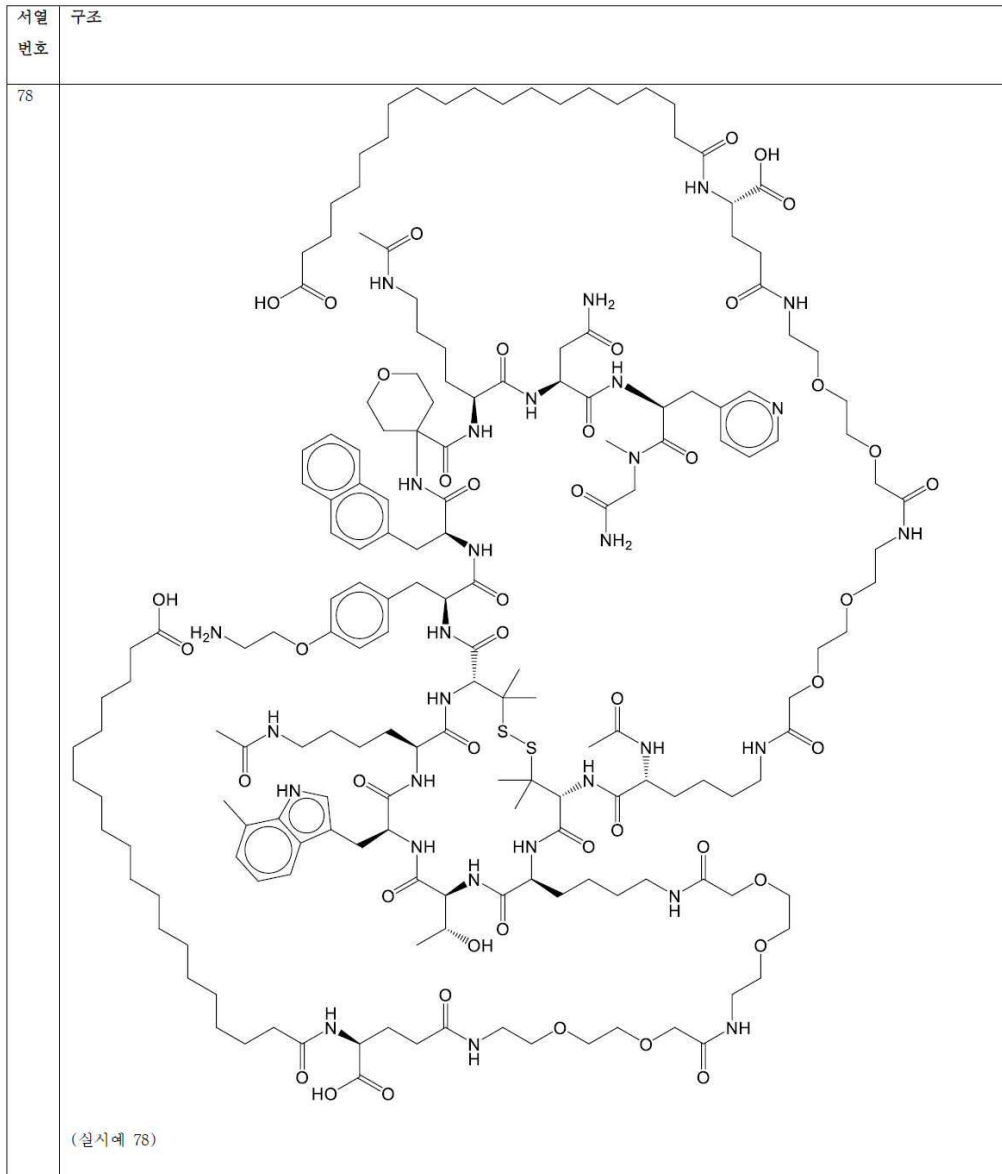
[0271]



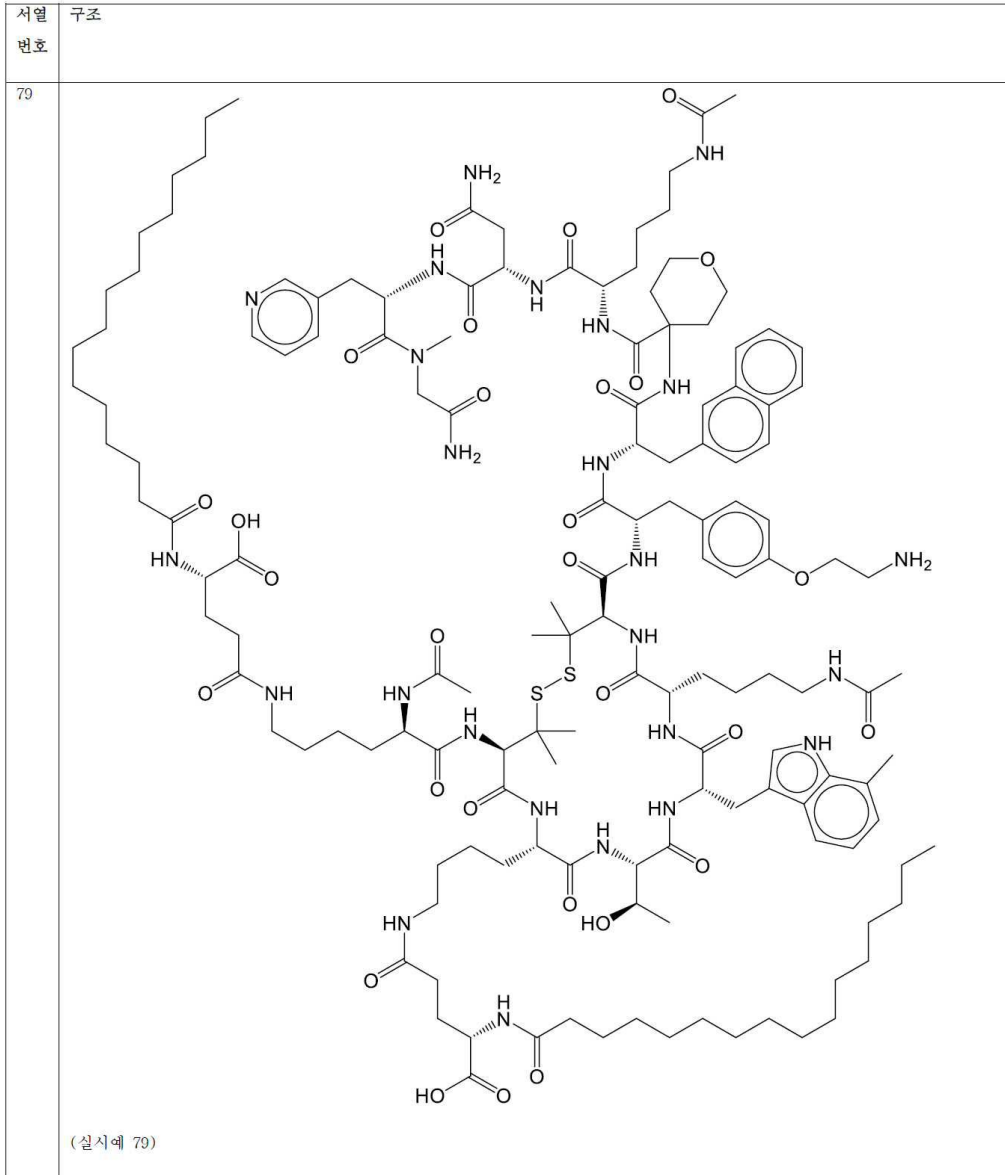
[0272]



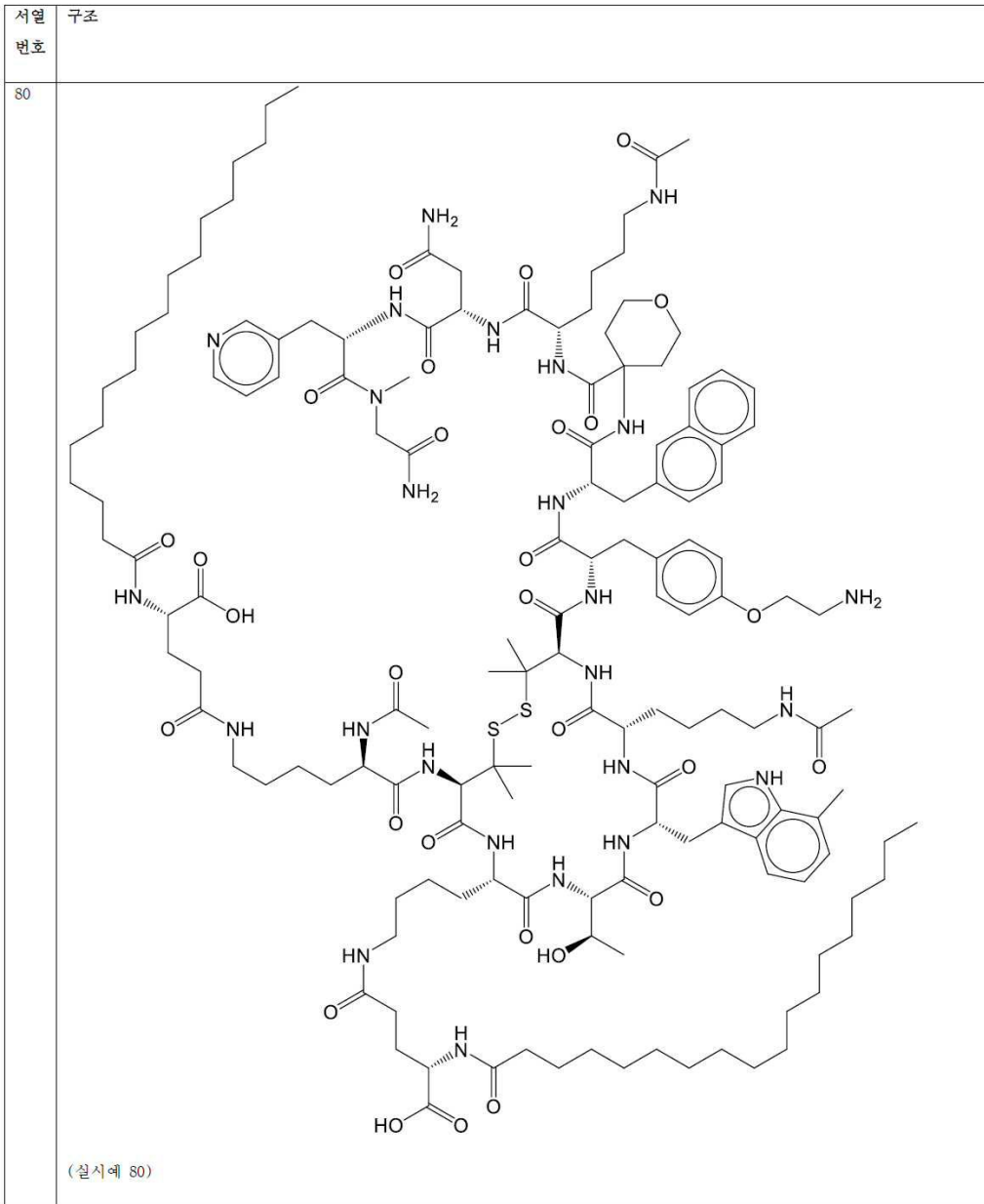
[0273]



[0274]



[0275]

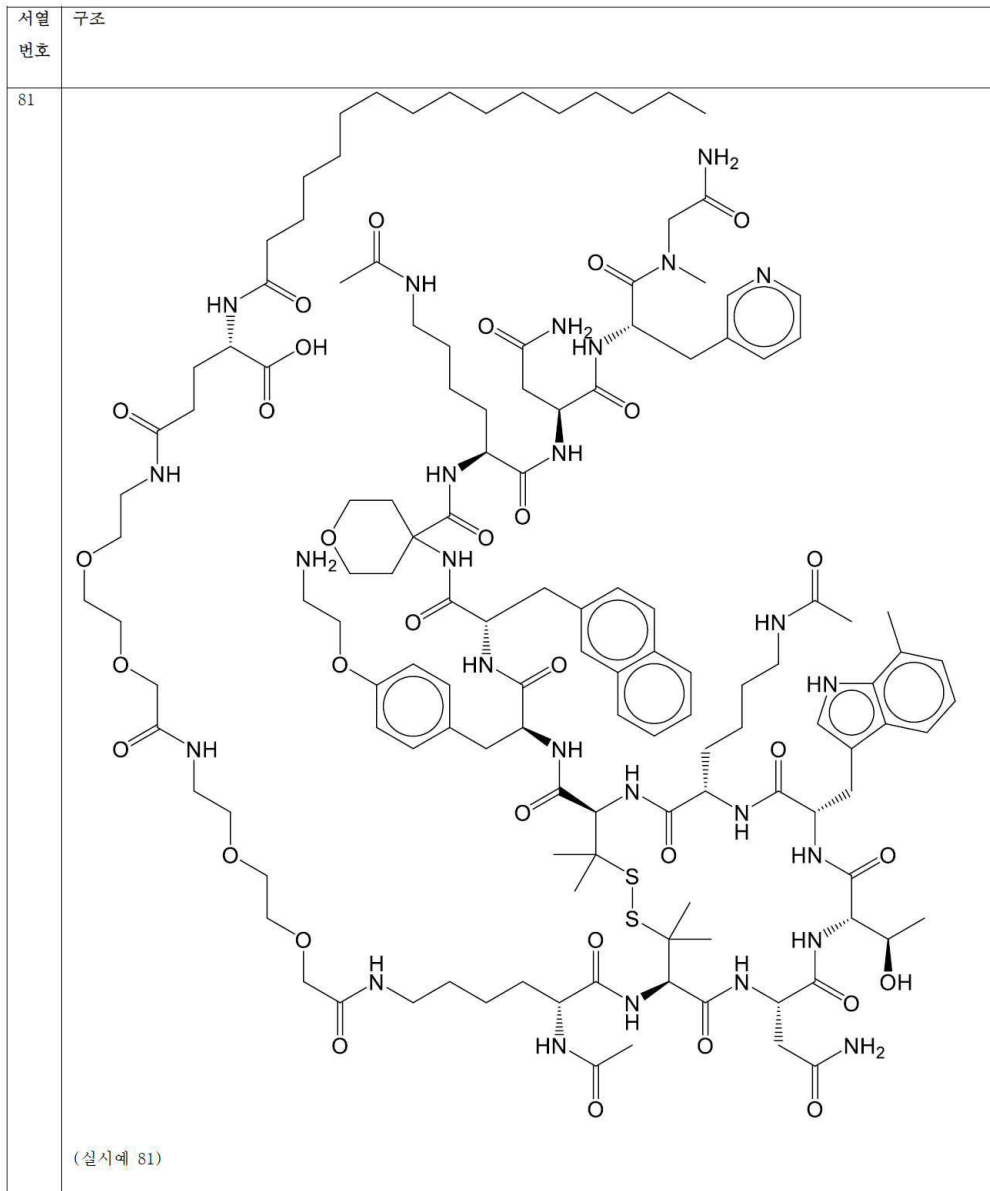


[0276]

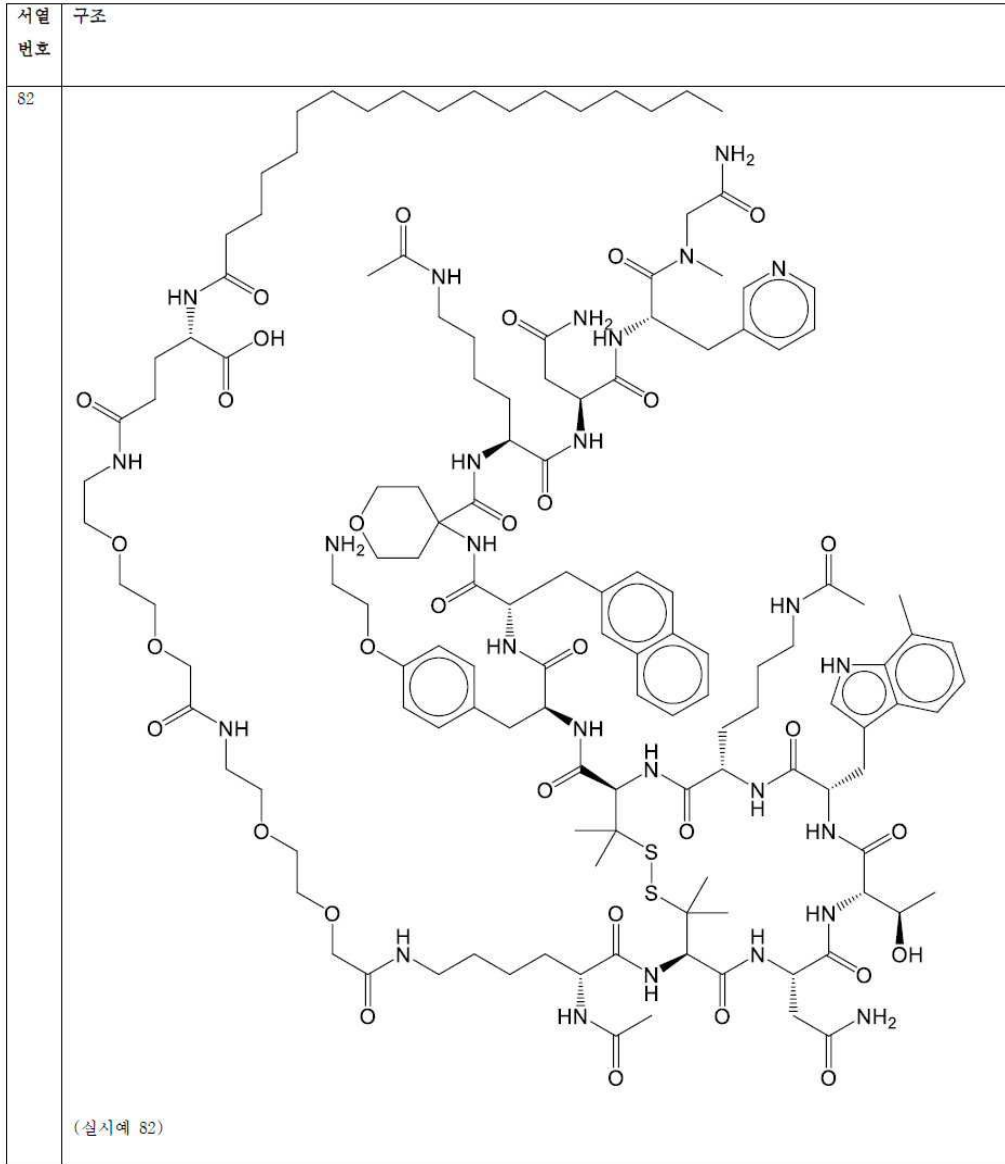
[0277]

[표 1D]

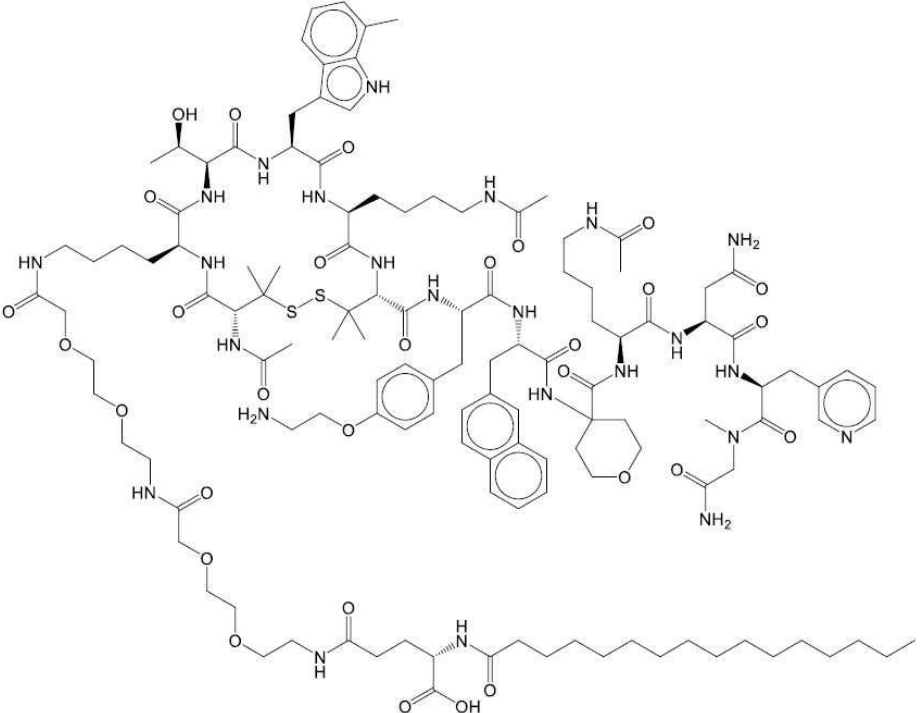
화합물



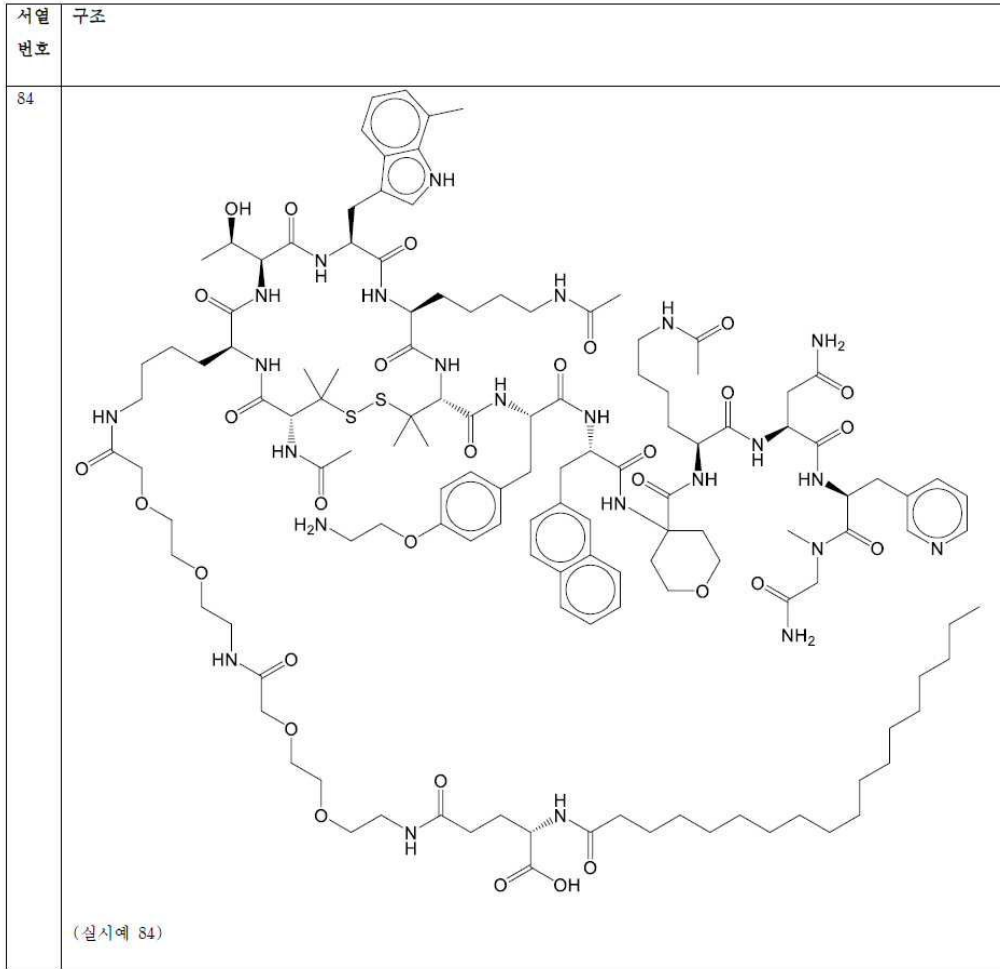
[0278]



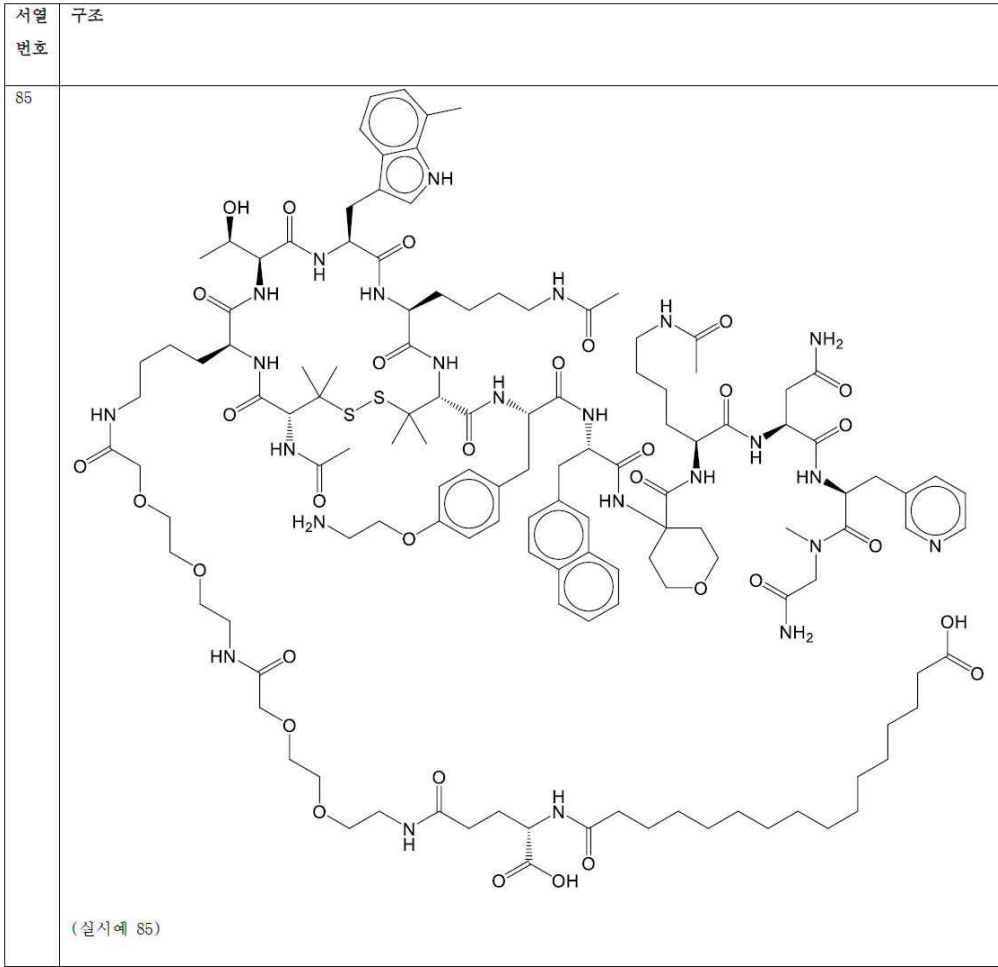
[0279]

서열 번호	구조
83	 <p>(실시예 83)</p>

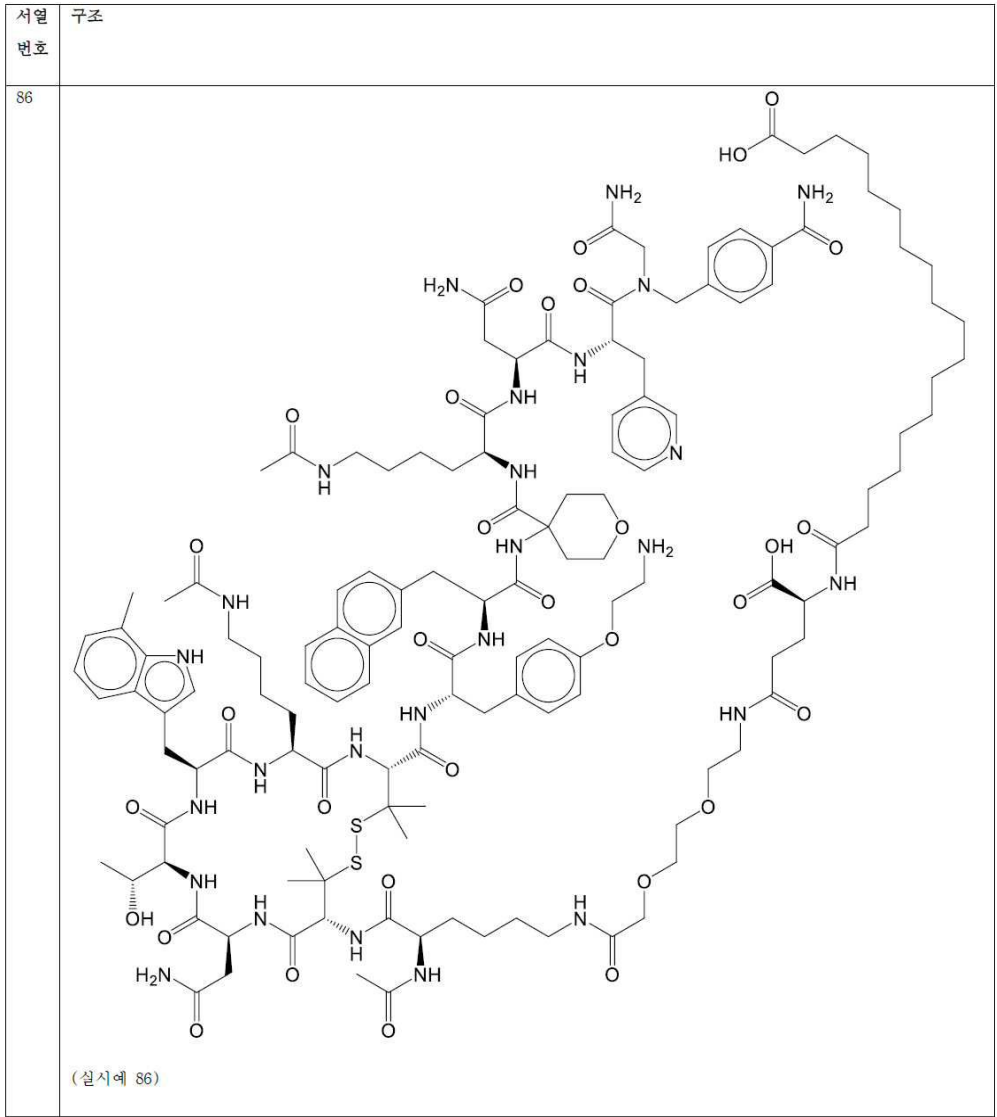
[0280]



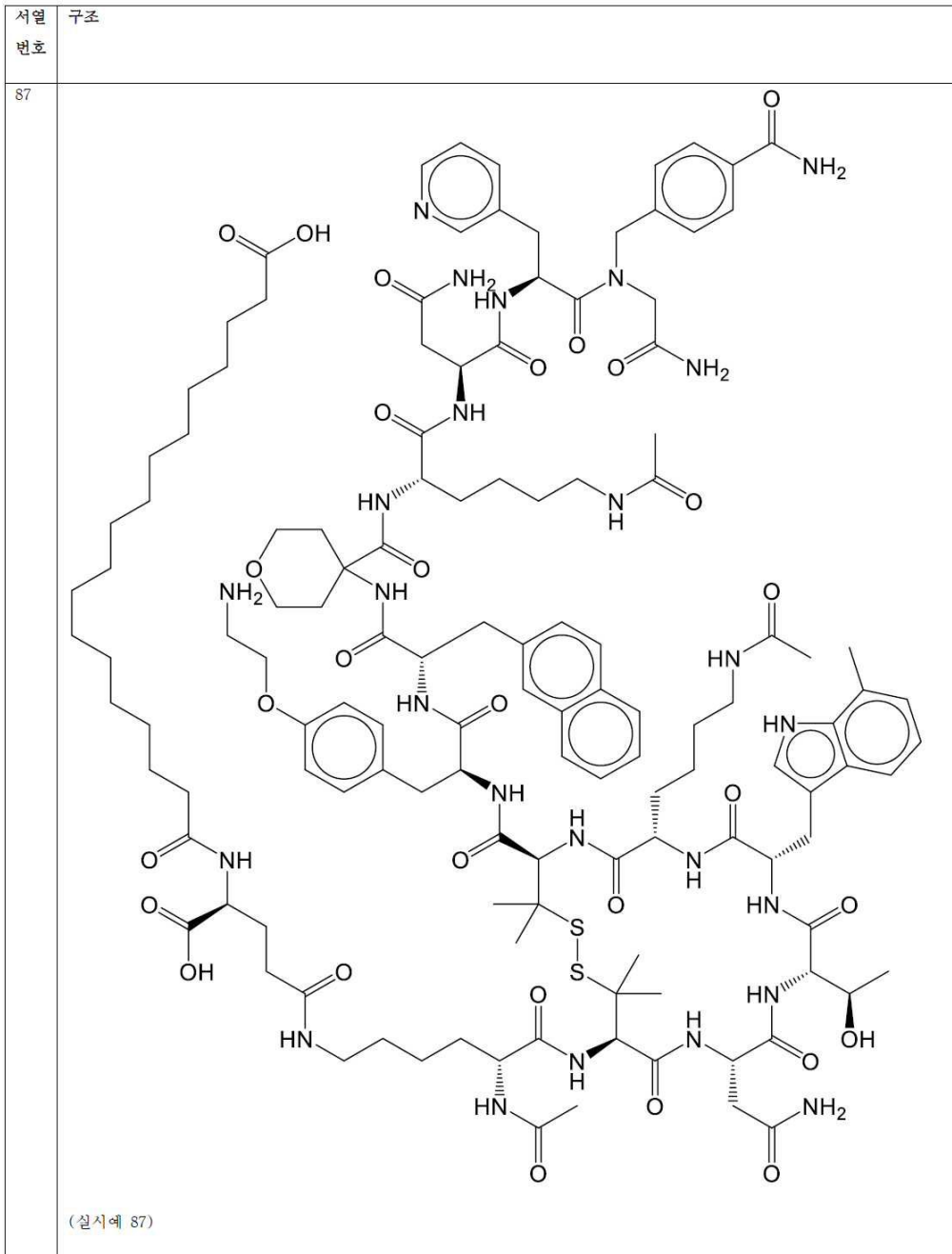
[0281]



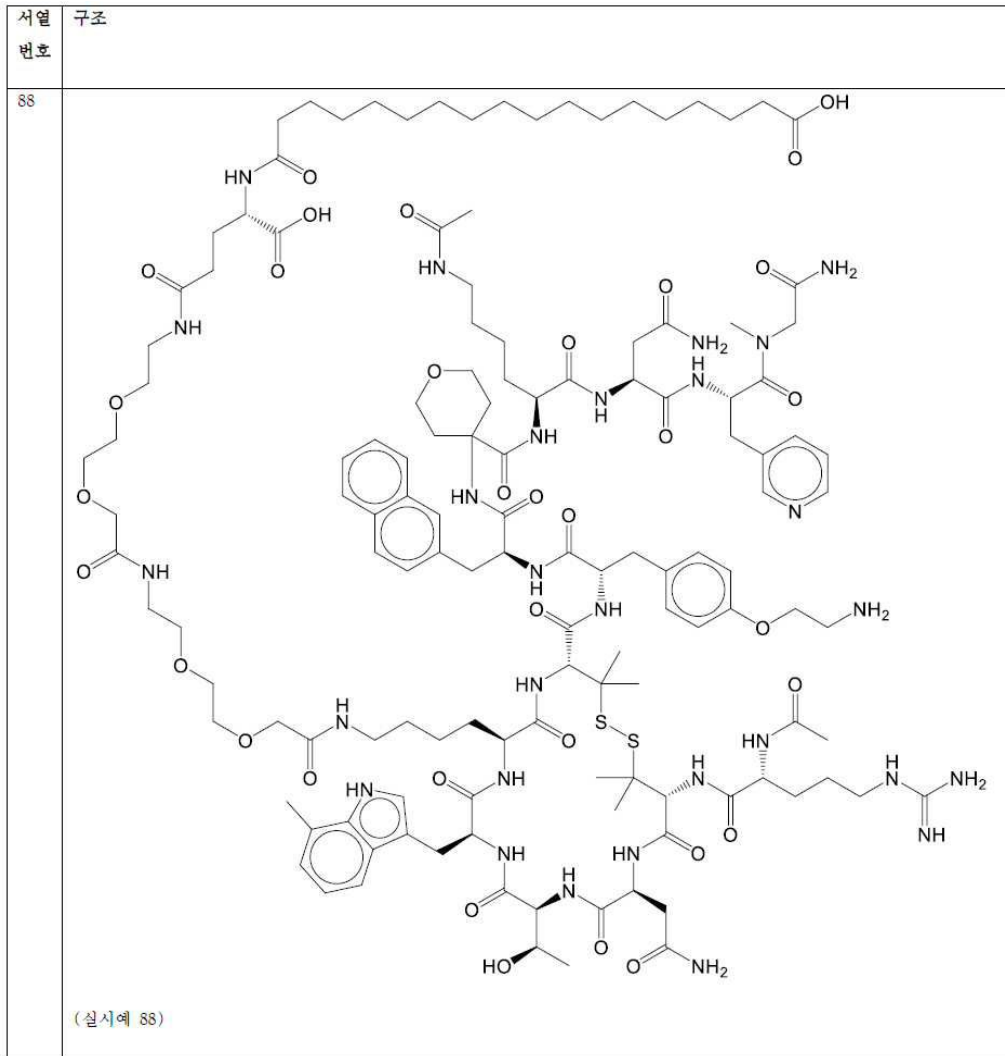
[0282]



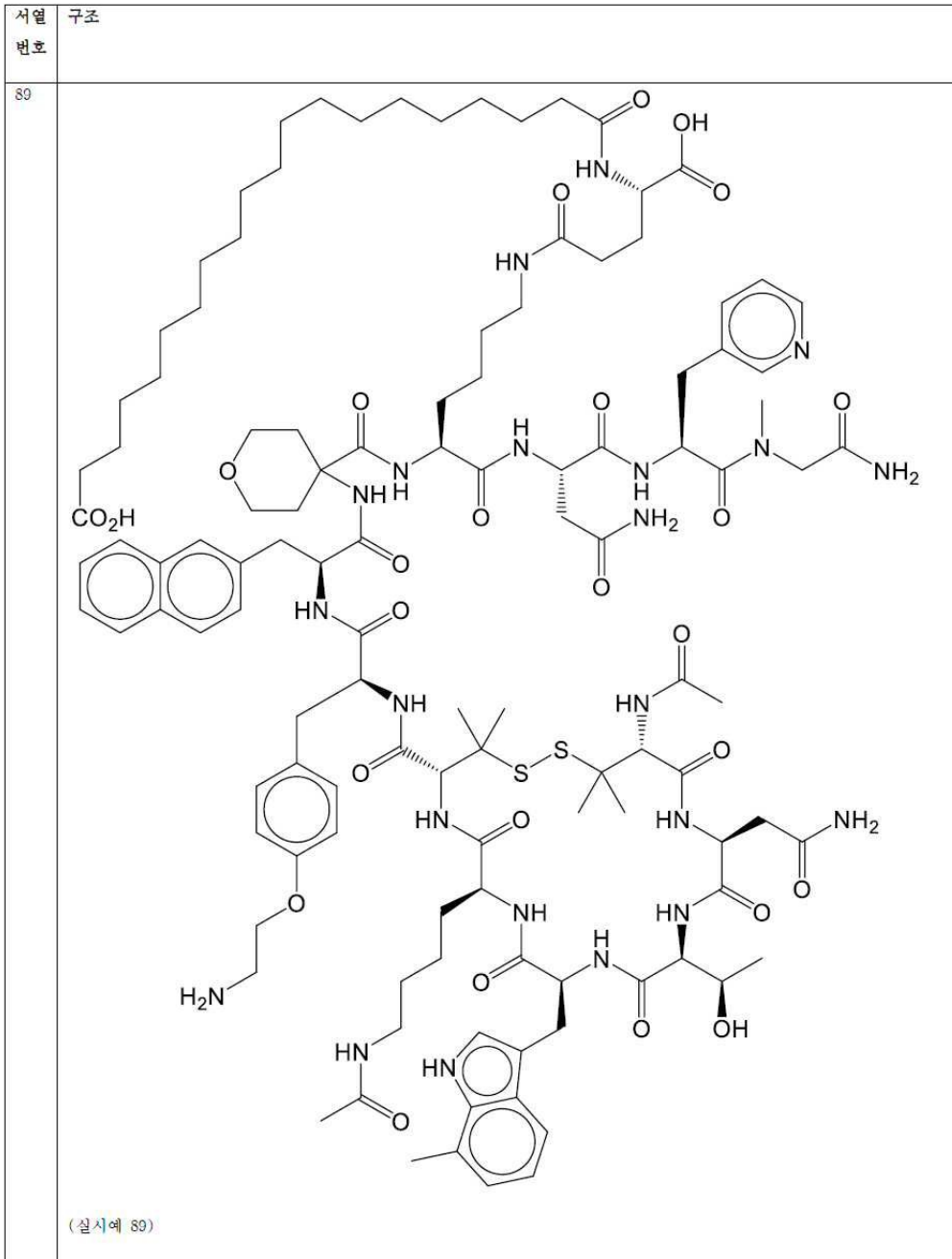
[0283]



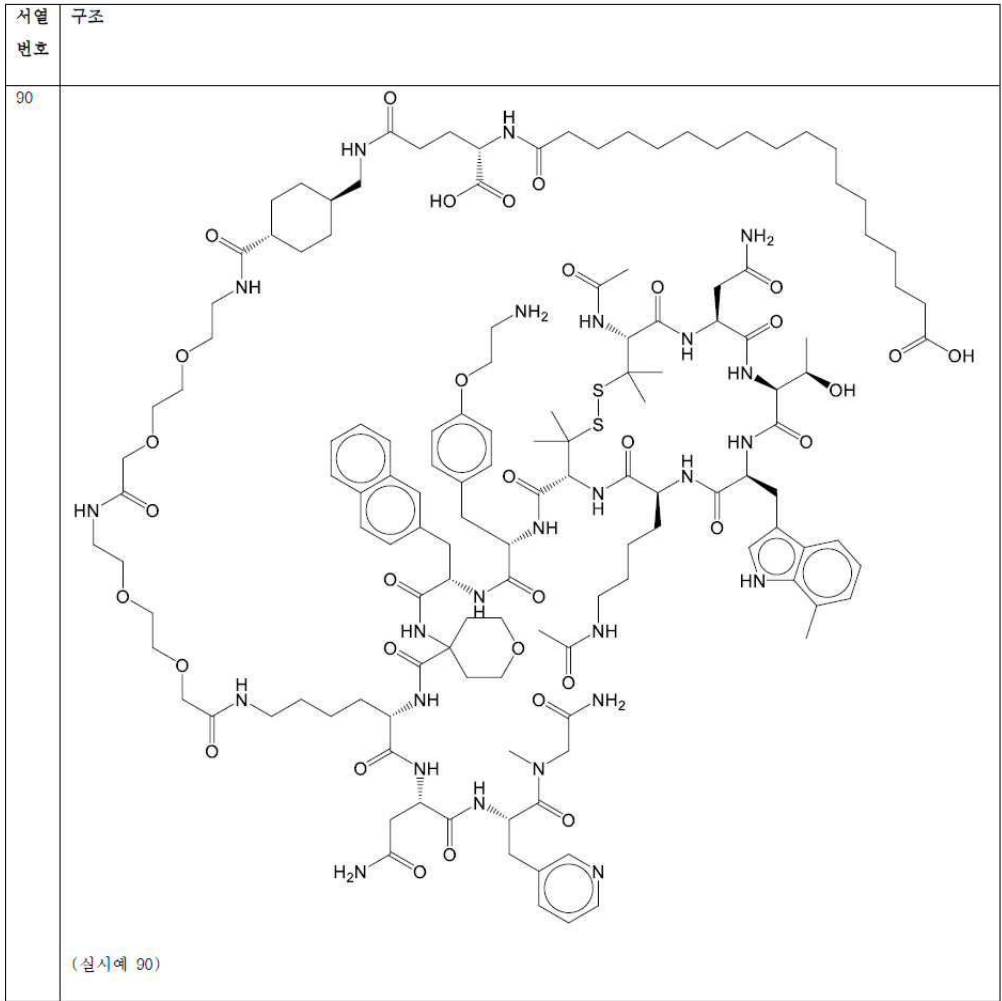
[0284]



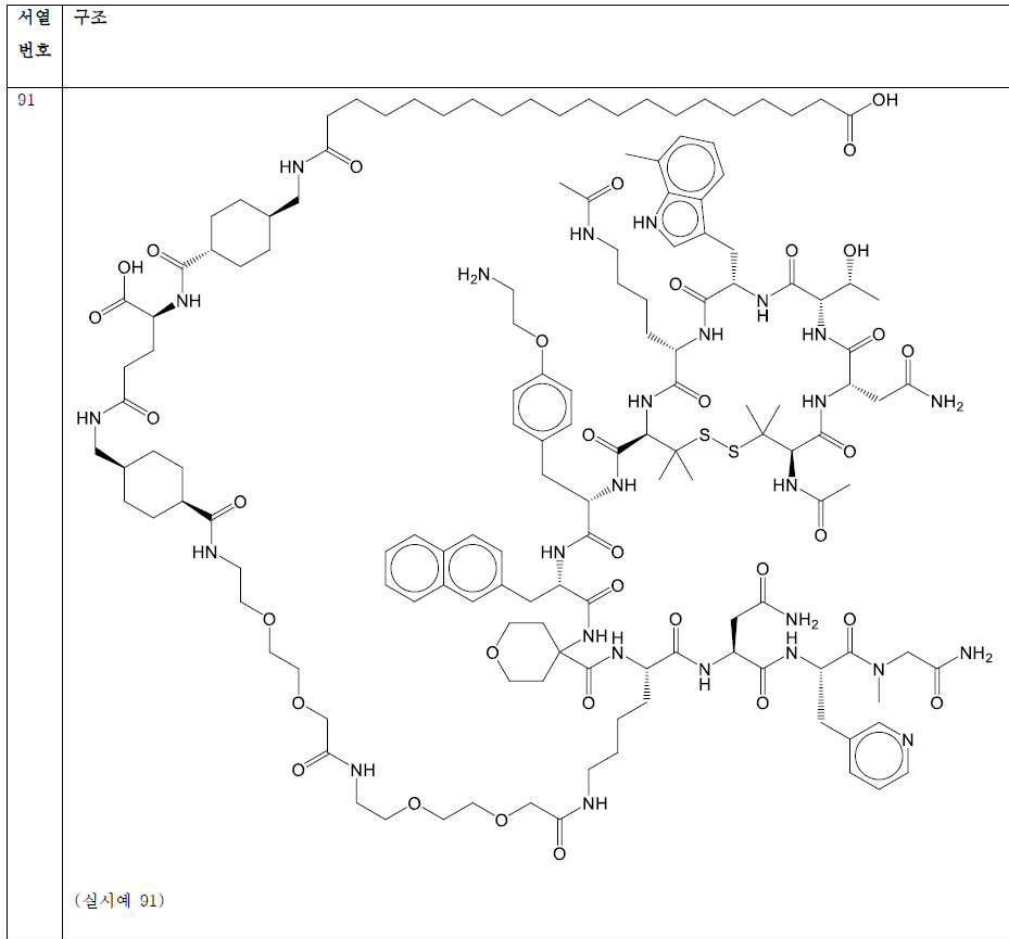
[0285]



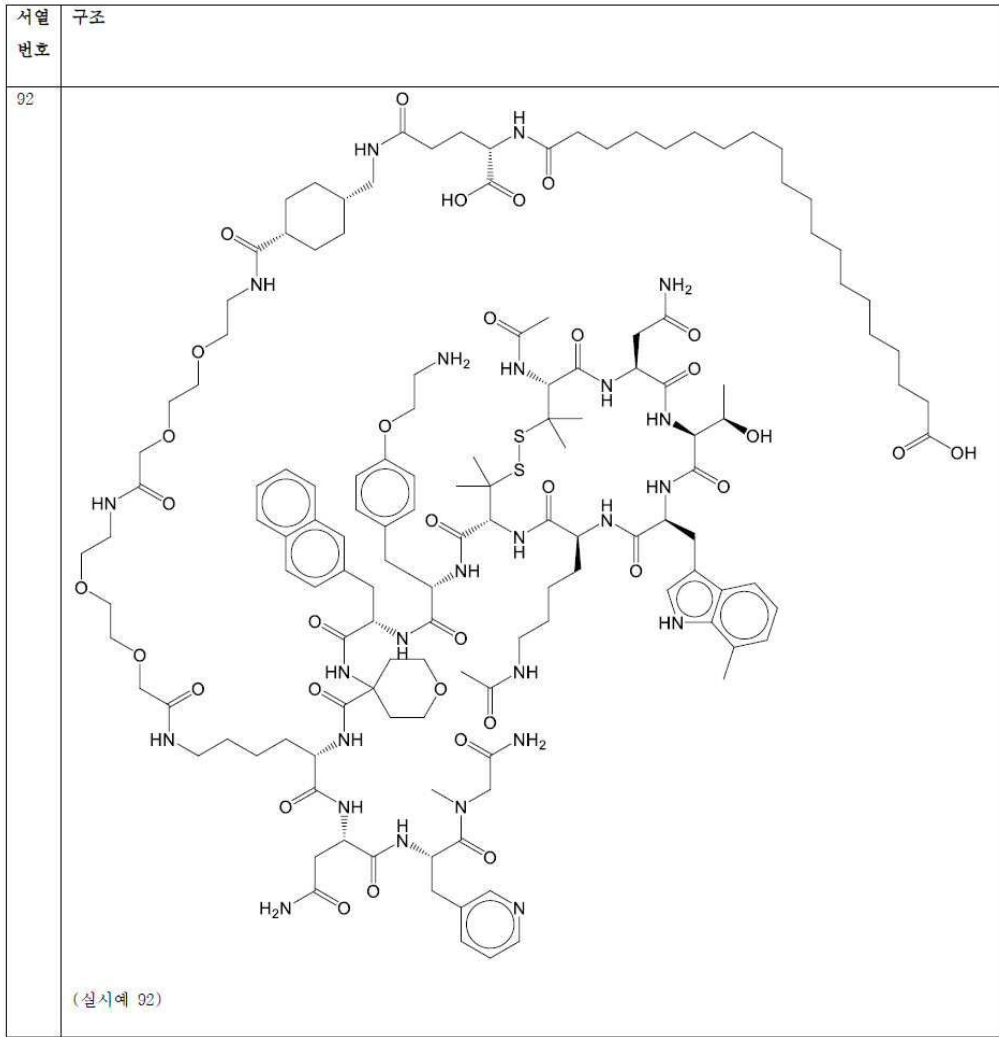
[0286]



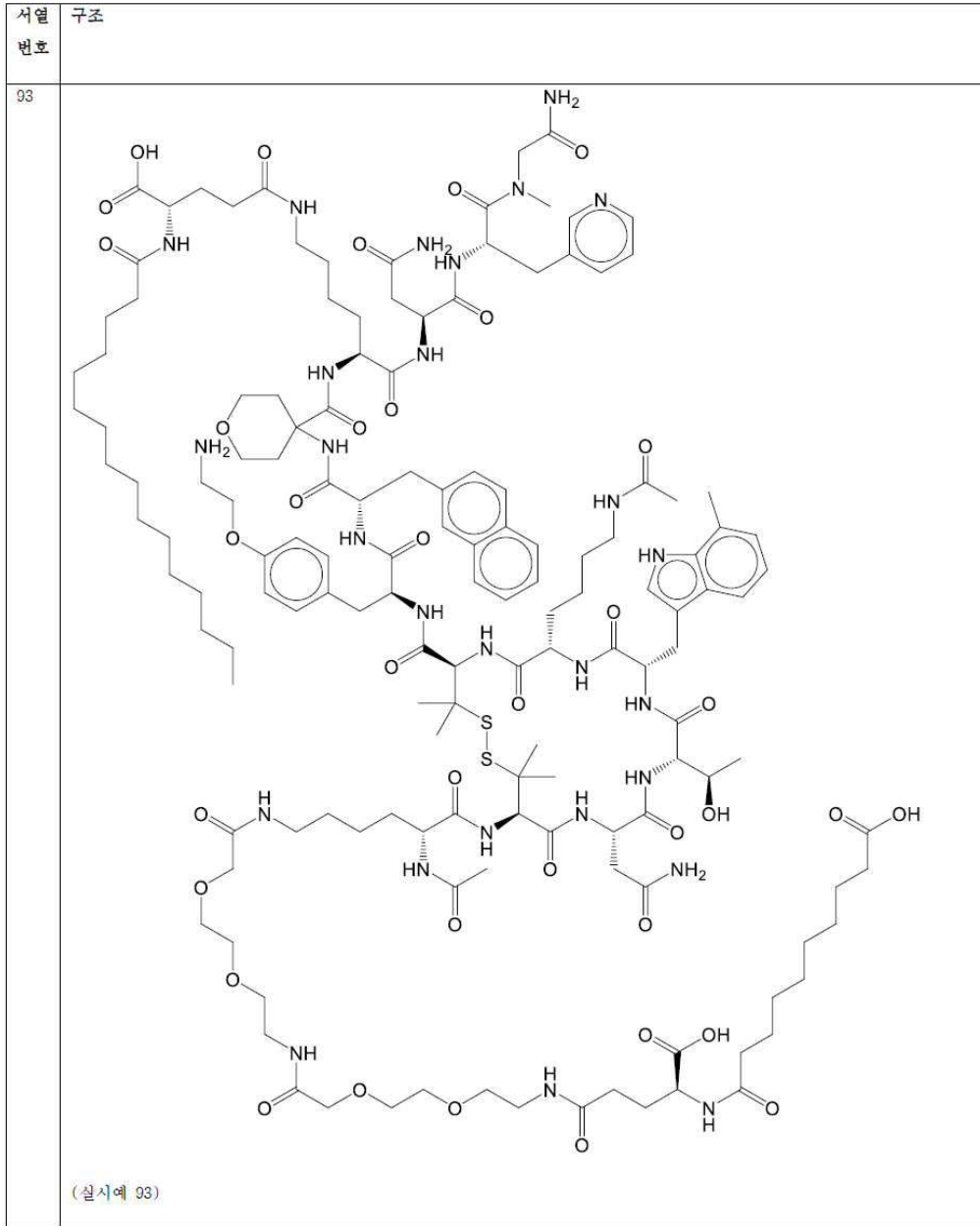
[0287]



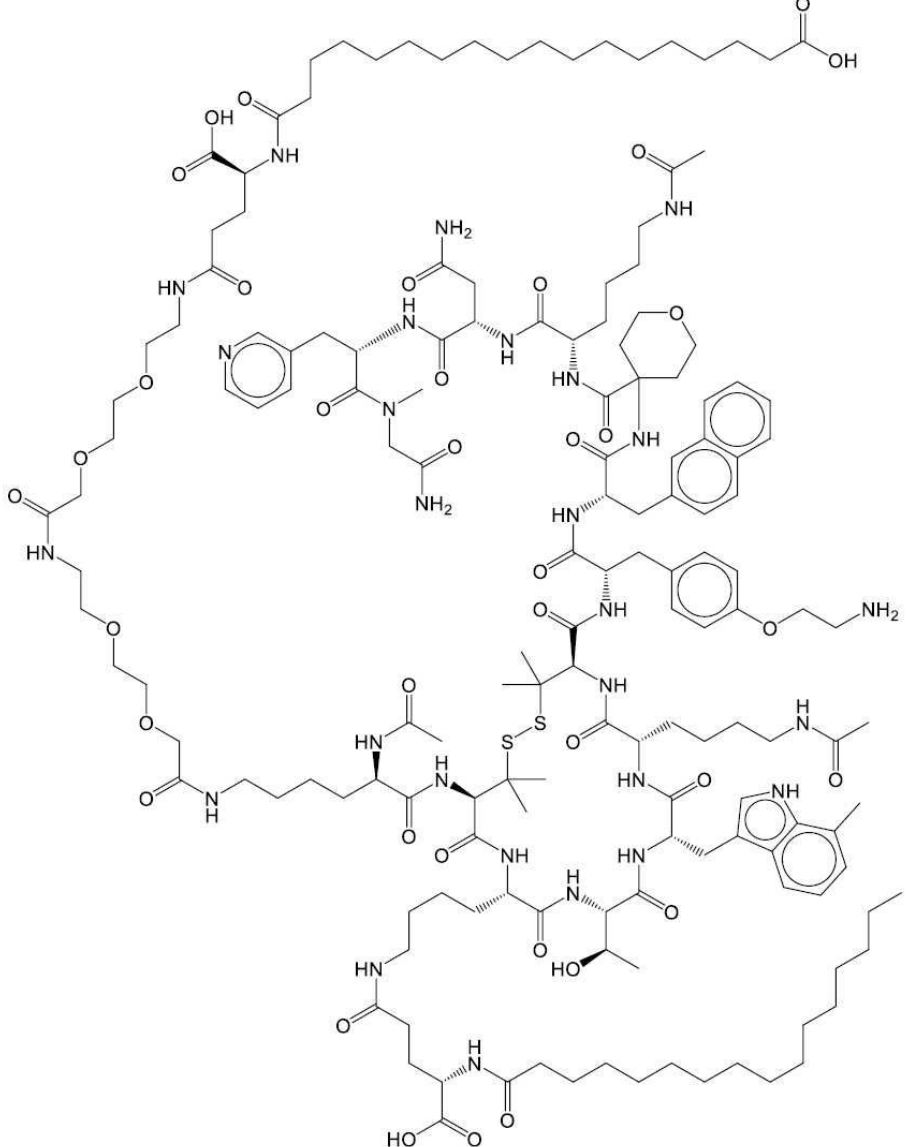
[0288]



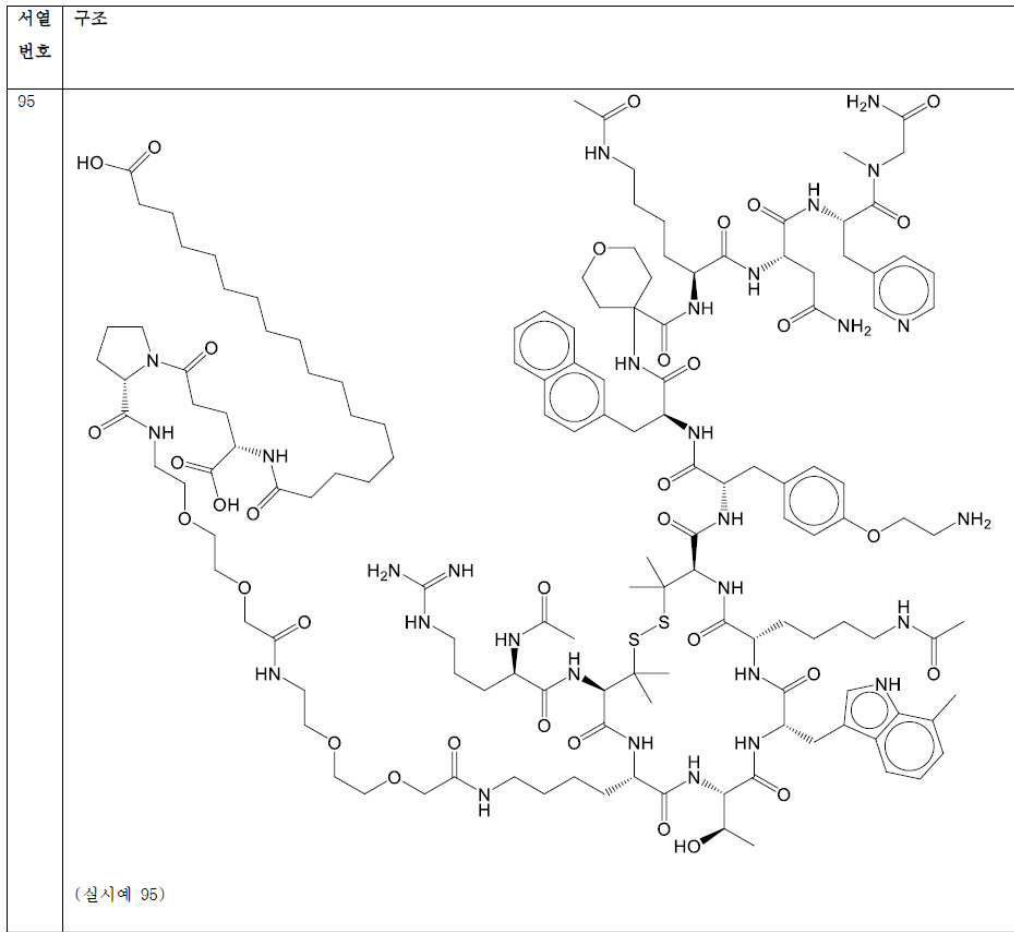
[0289]



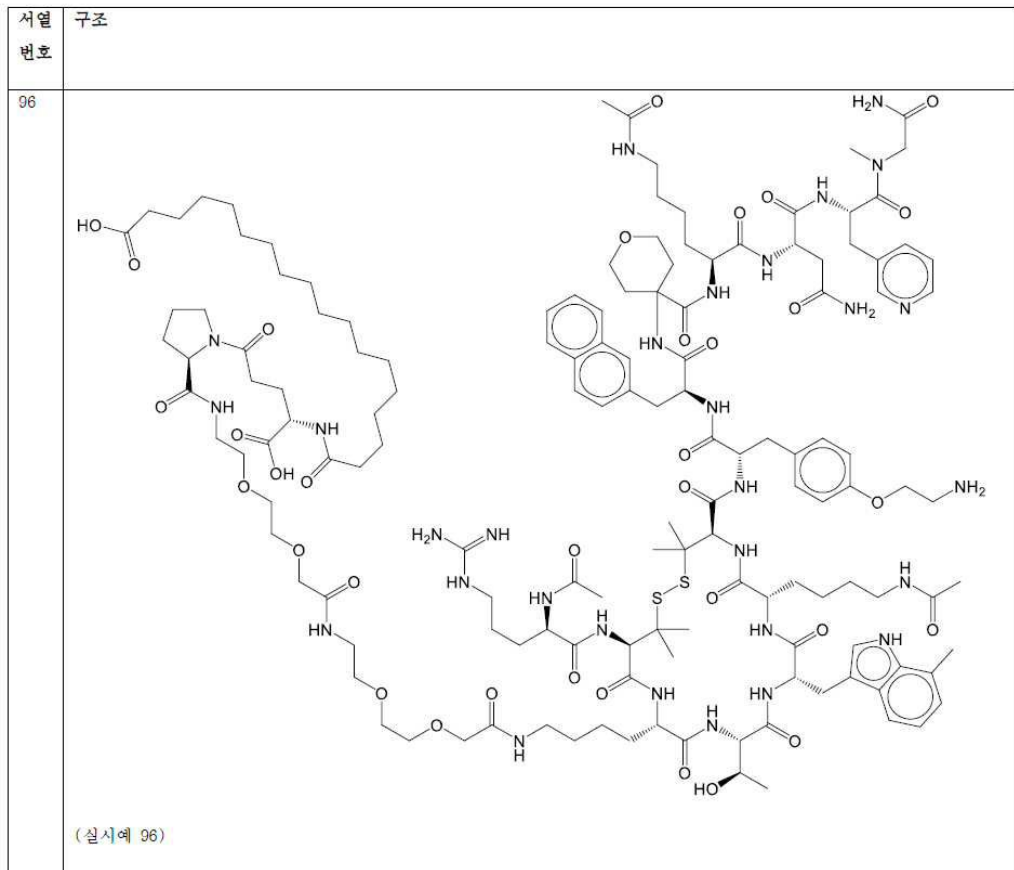
[0290]

서열 번호	구조
94	 <p>(실시예 94)</p>

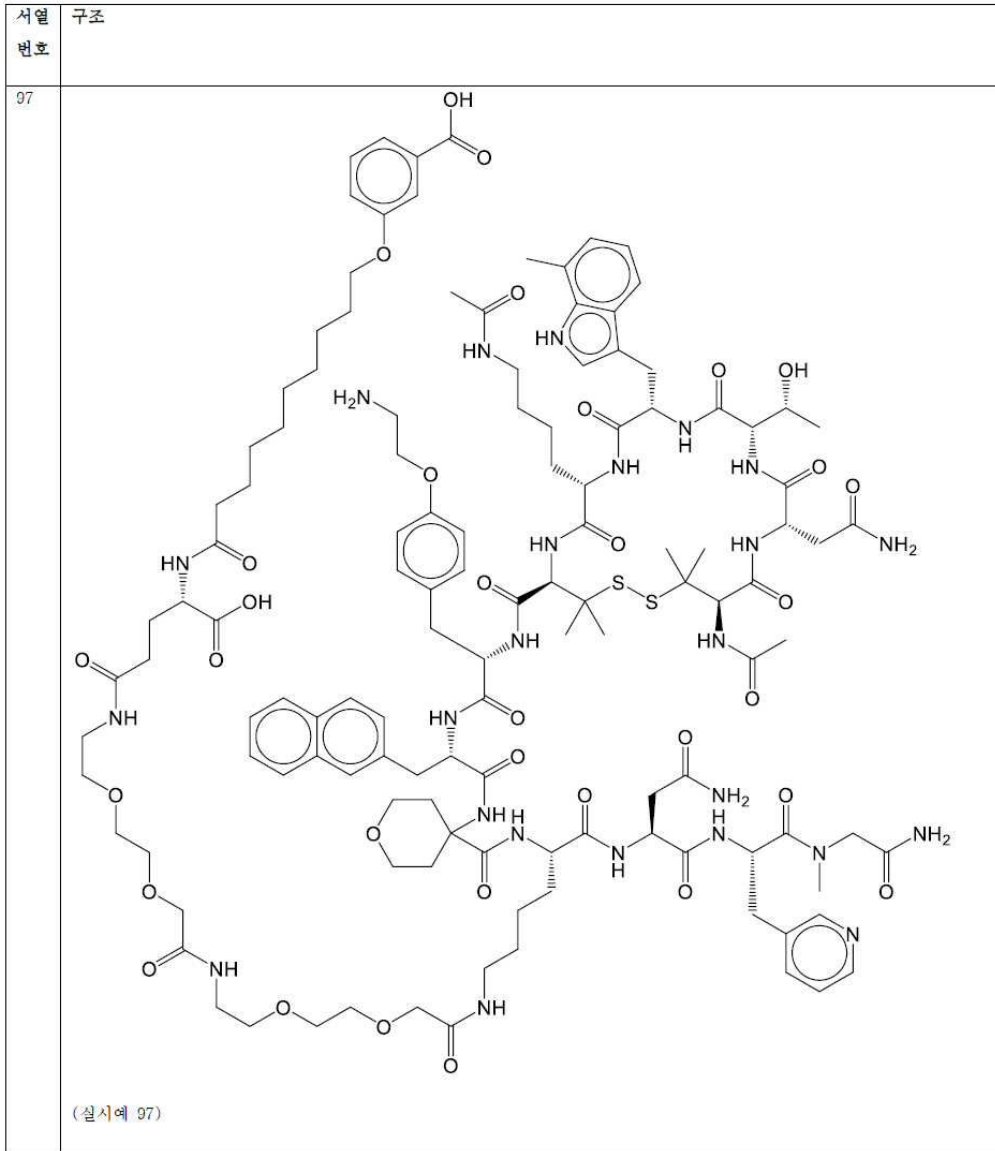
[0291]



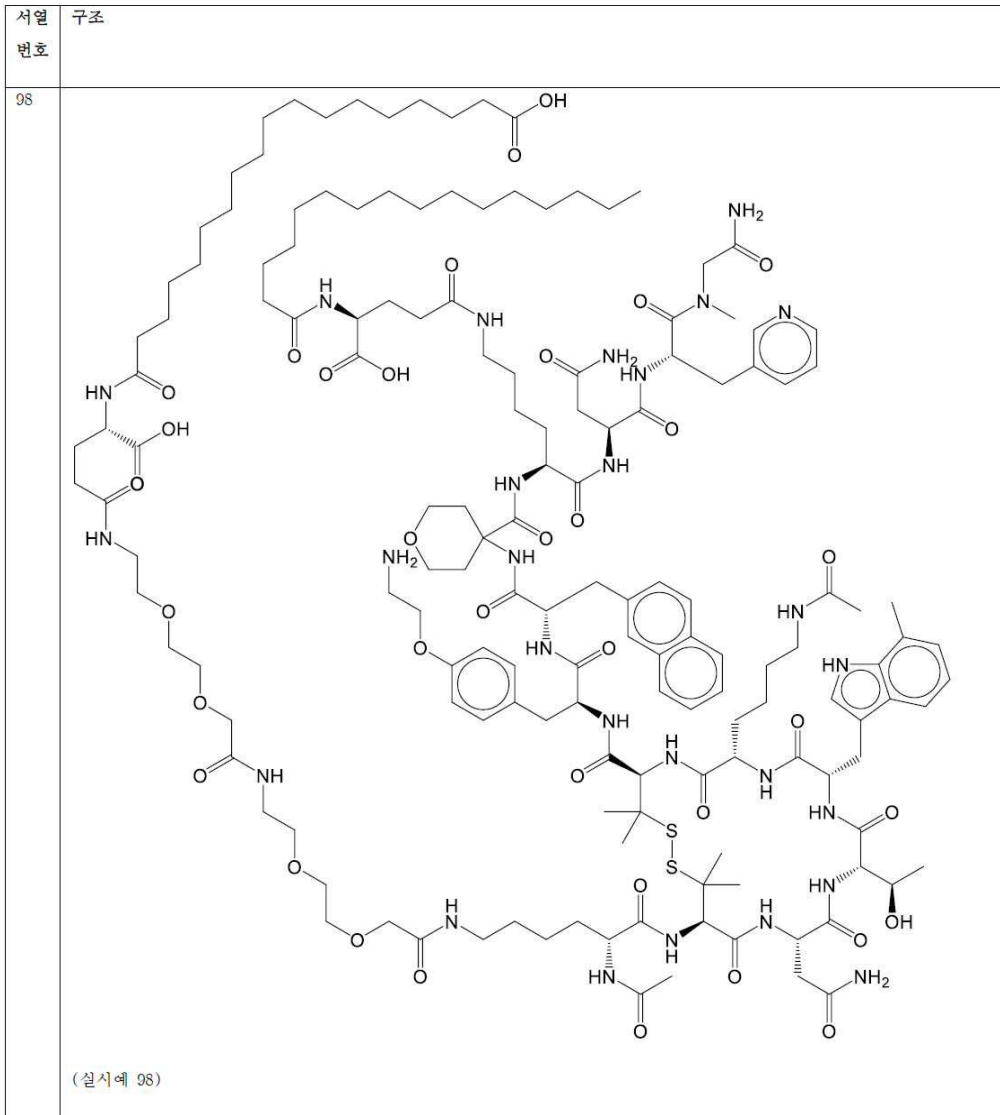
[0292]



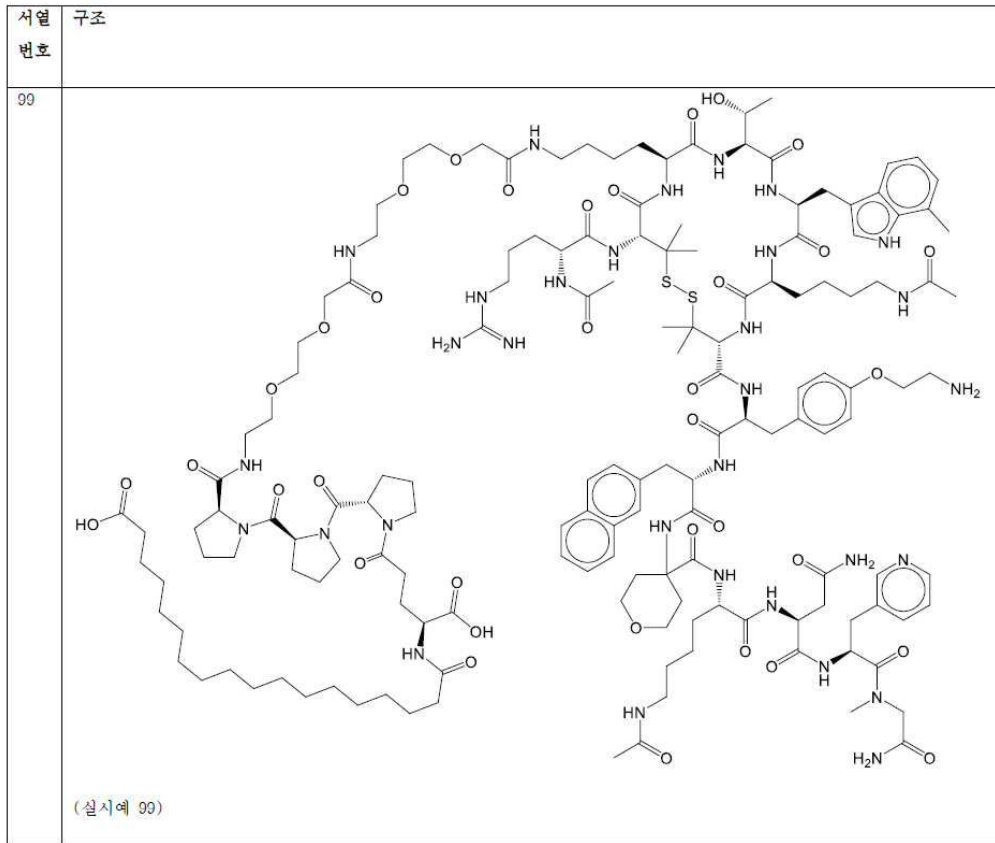
[0293]



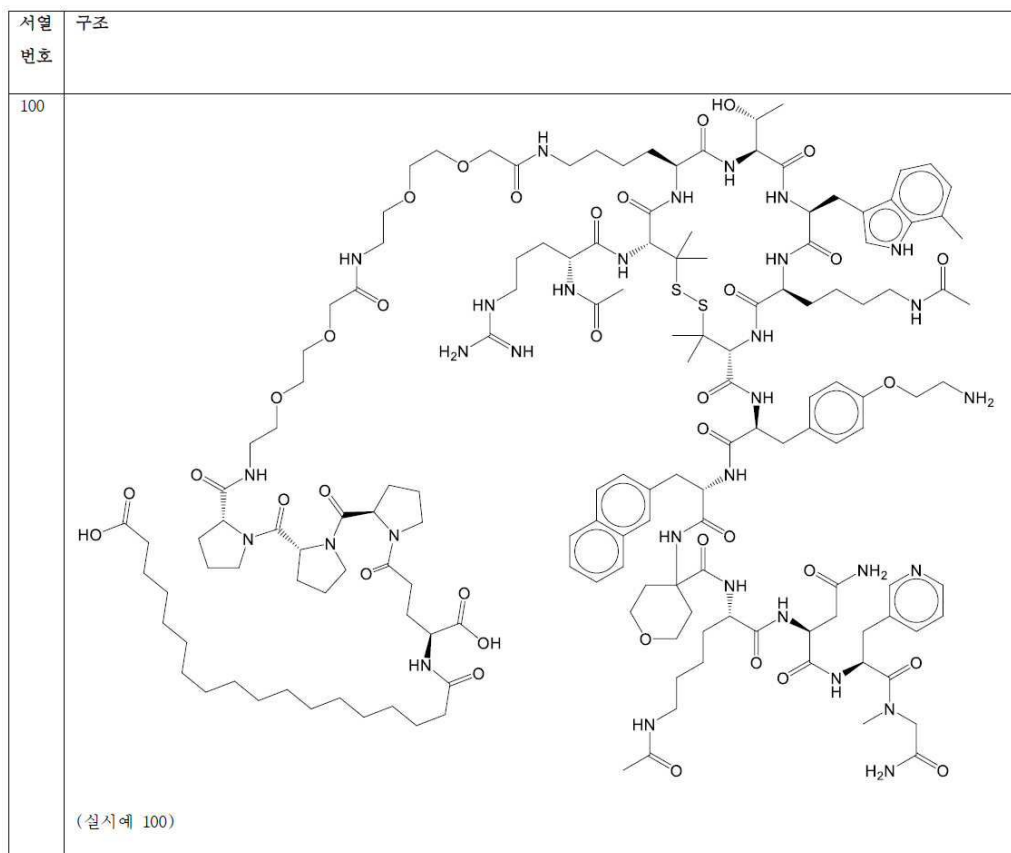
[0294]



[0295]



[0296]

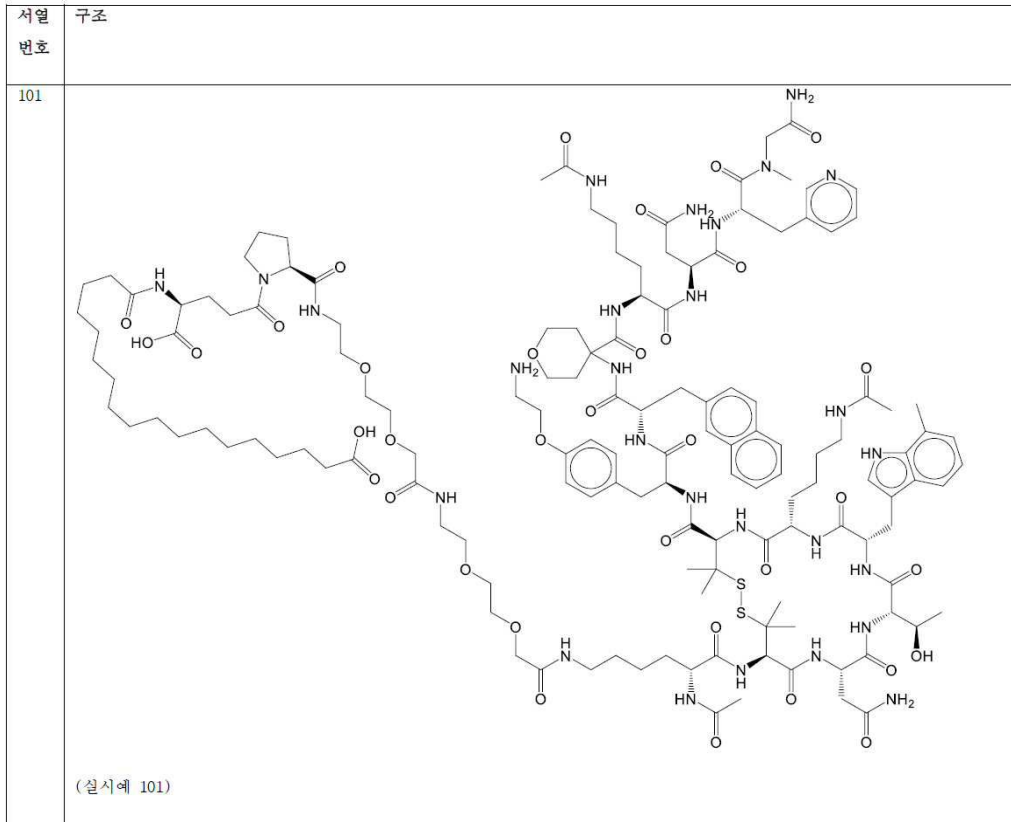


[0297]

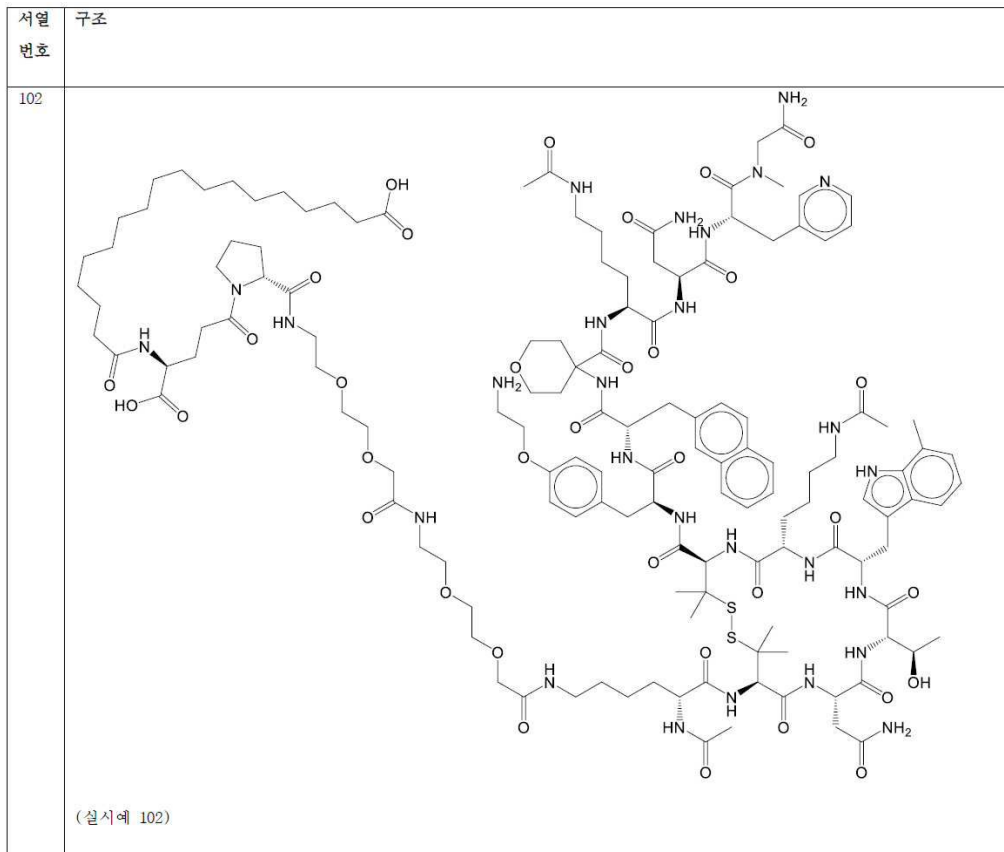
[0298]

[표 1E]

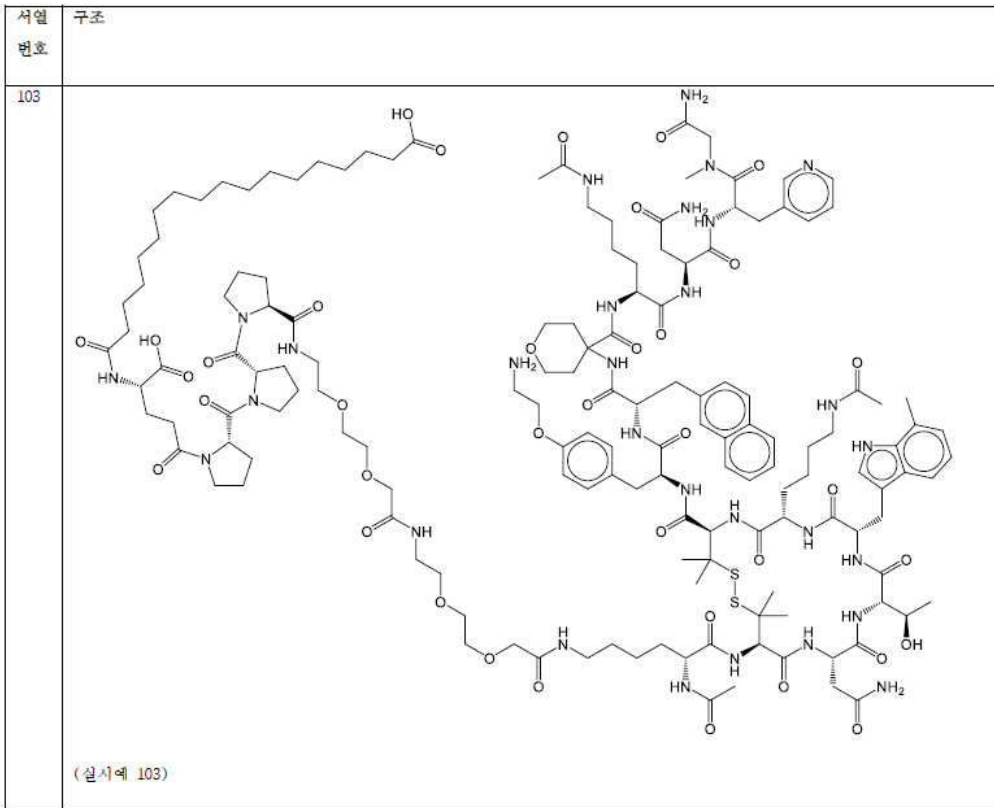
화합물



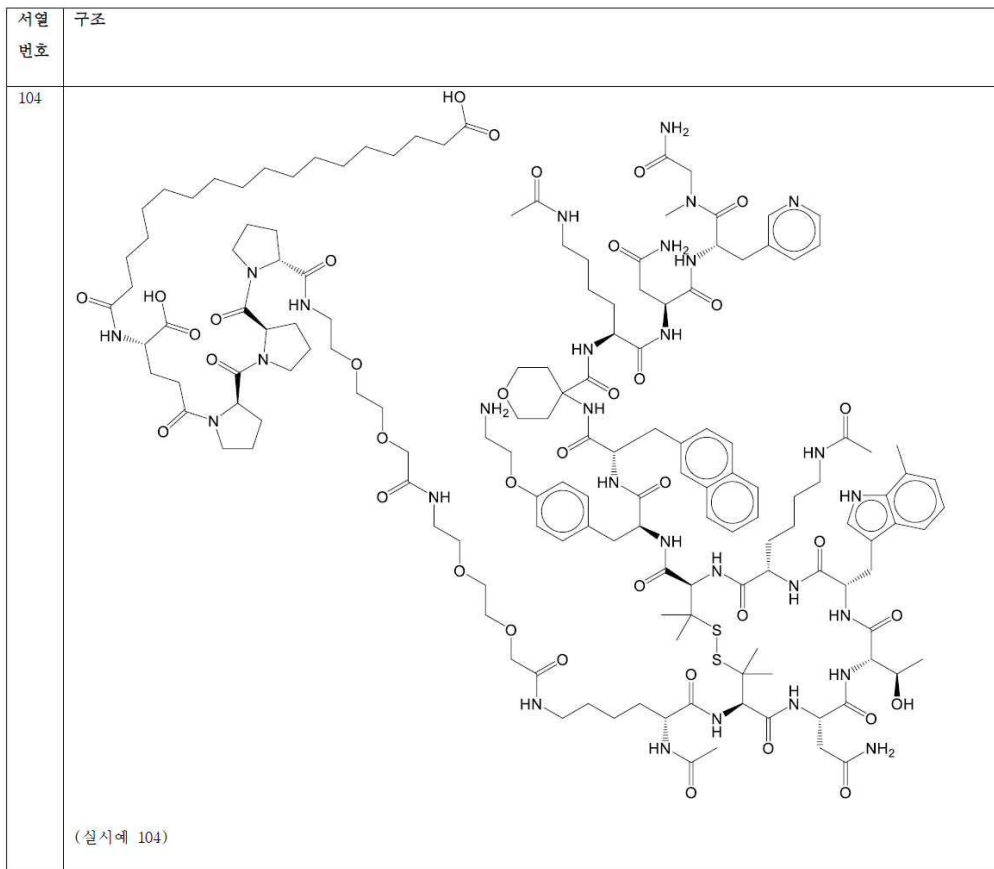
[0299]



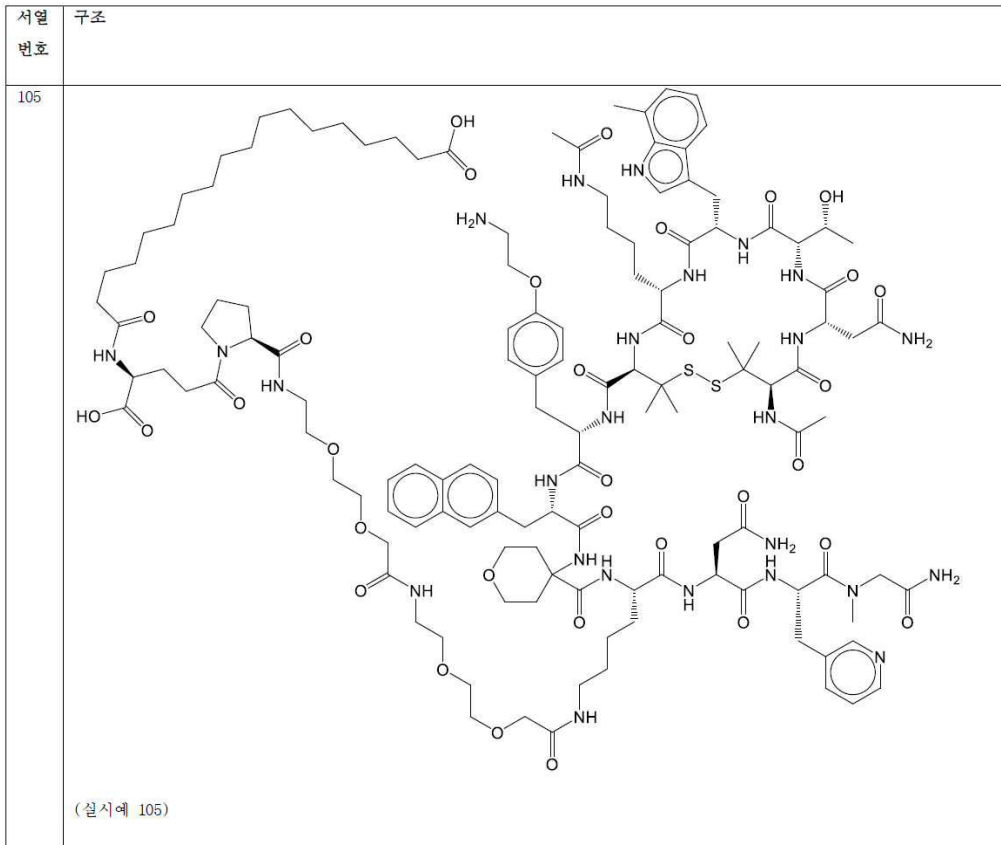
[0300]



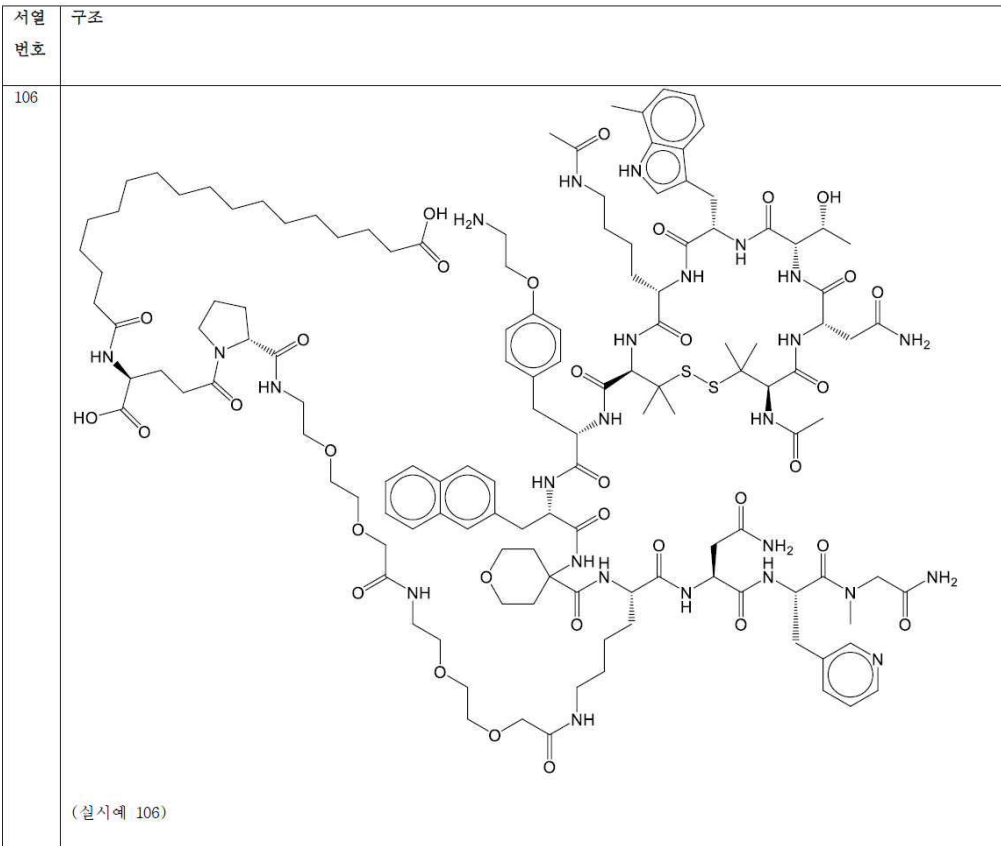
[0301]



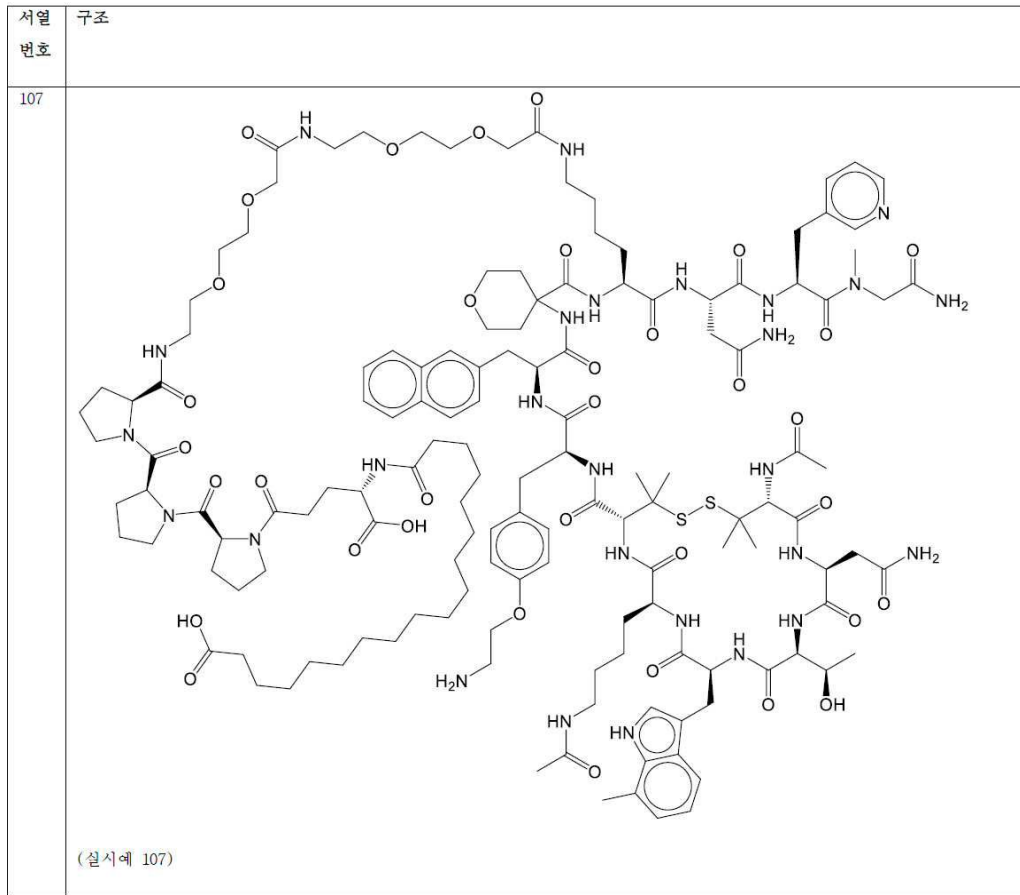
[0302]



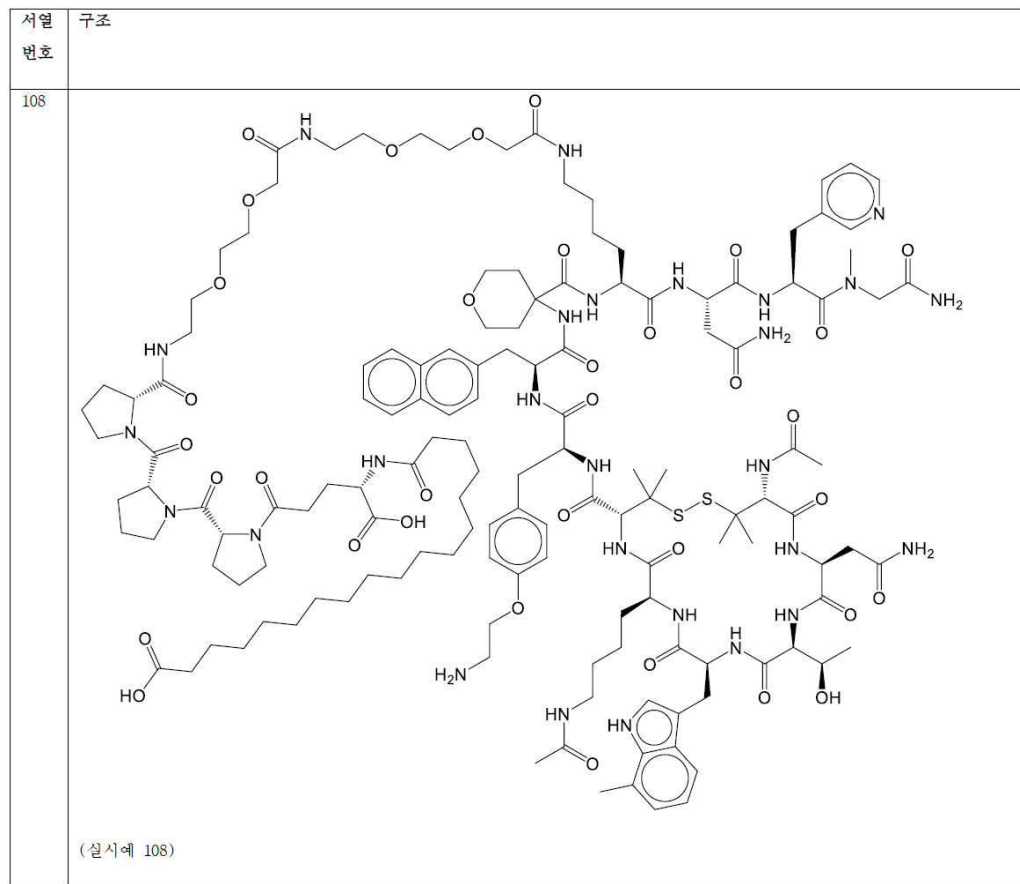
[0303]



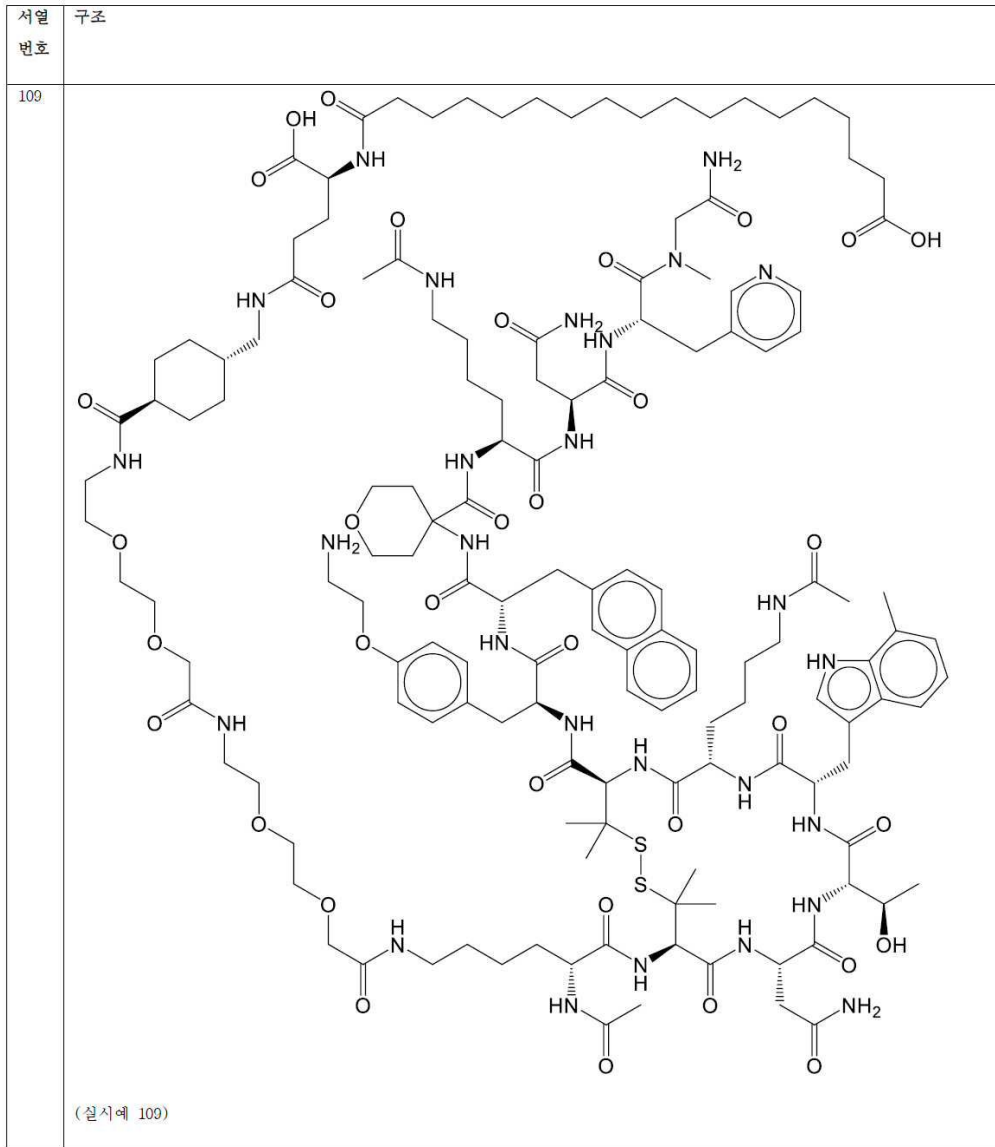
[0304]



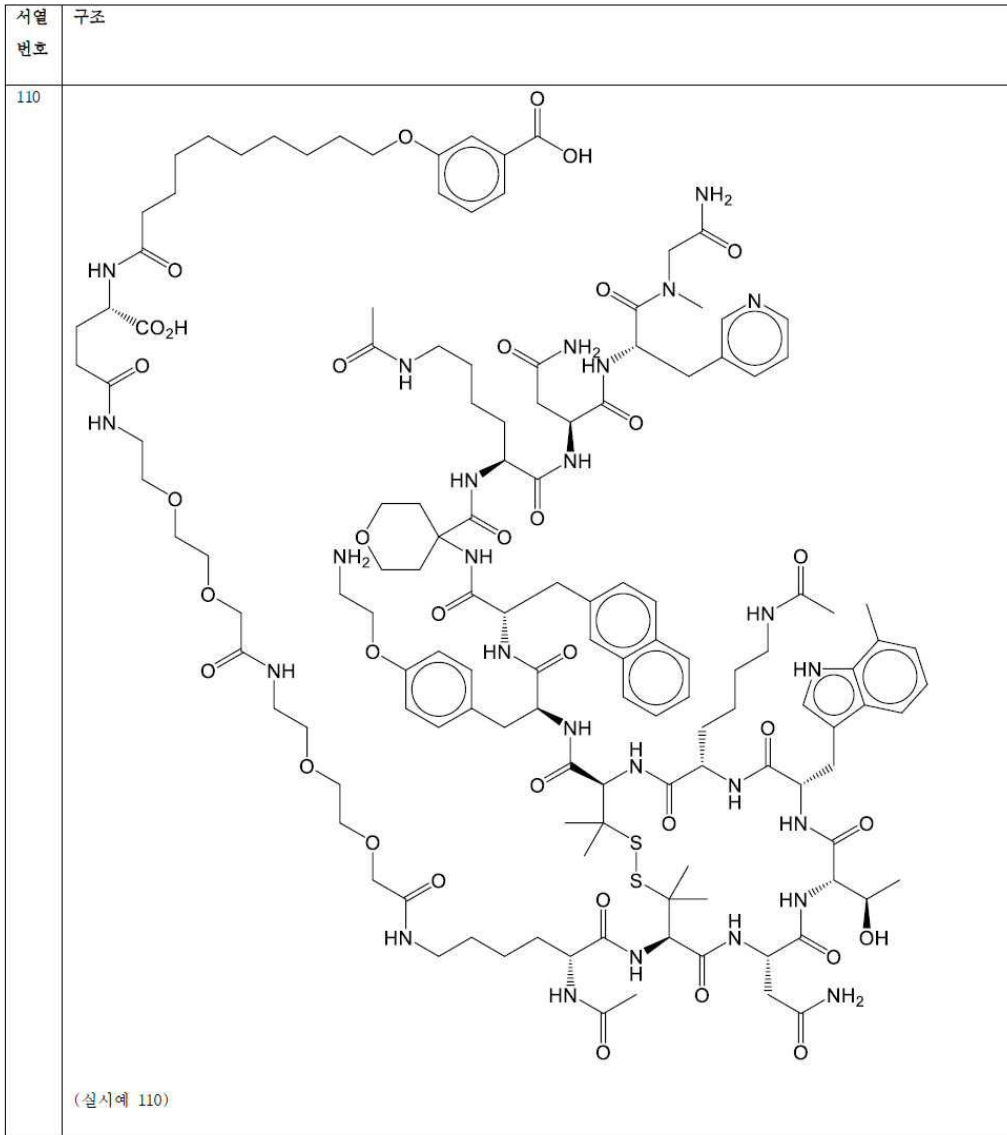
[0305]



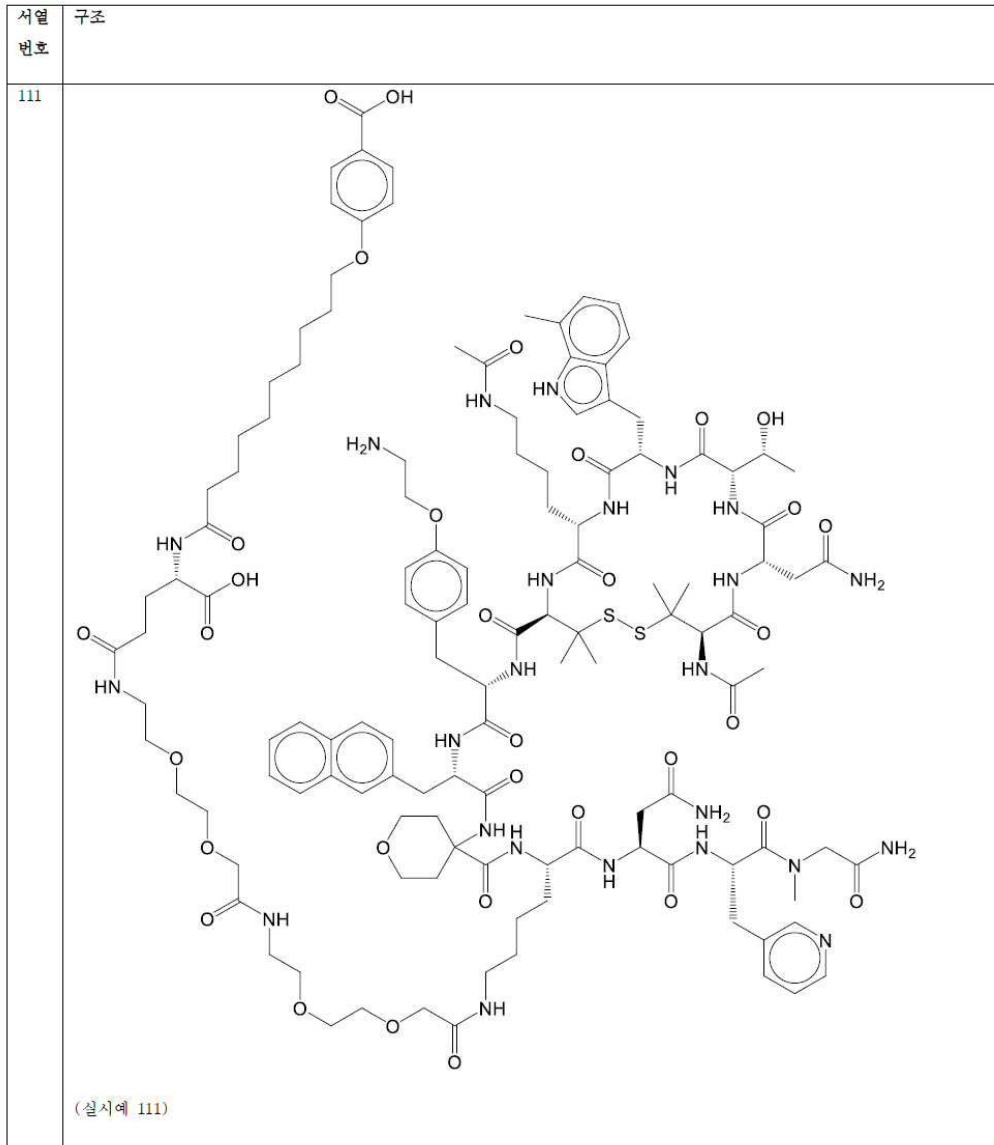
[0306]



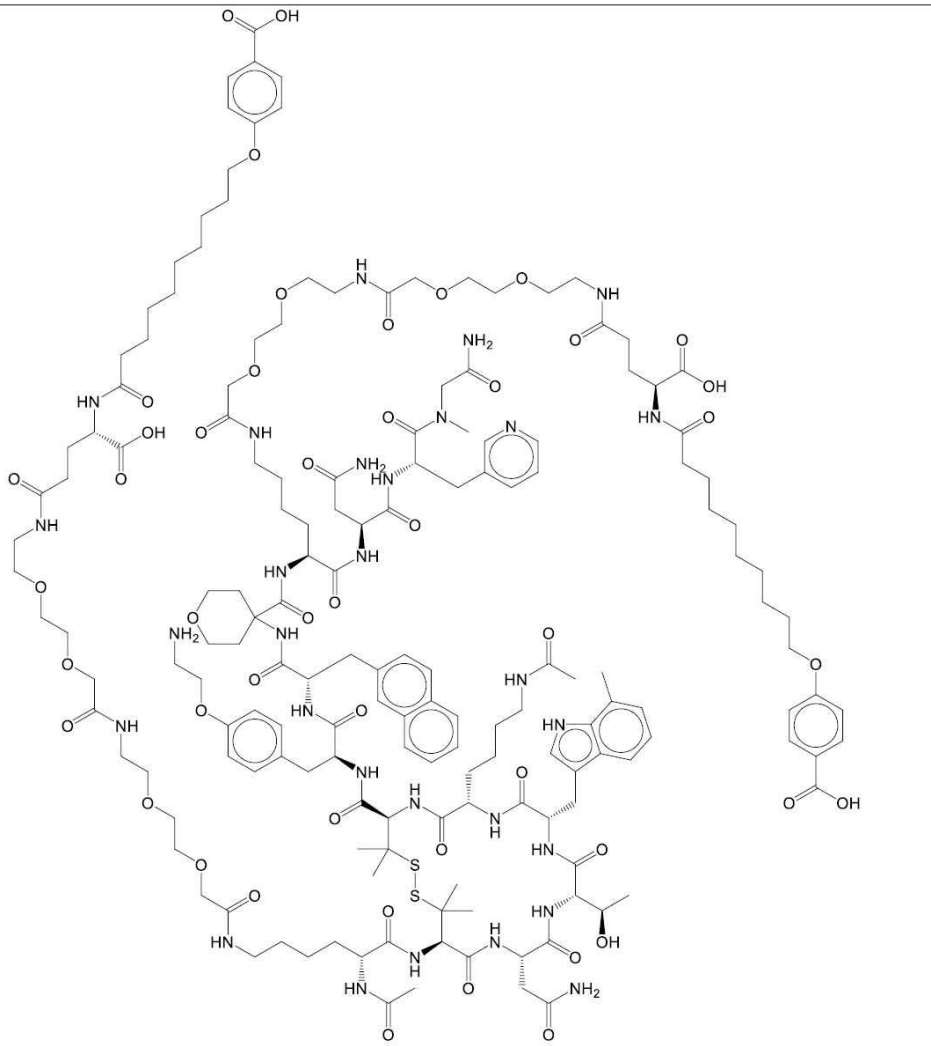
[0307]



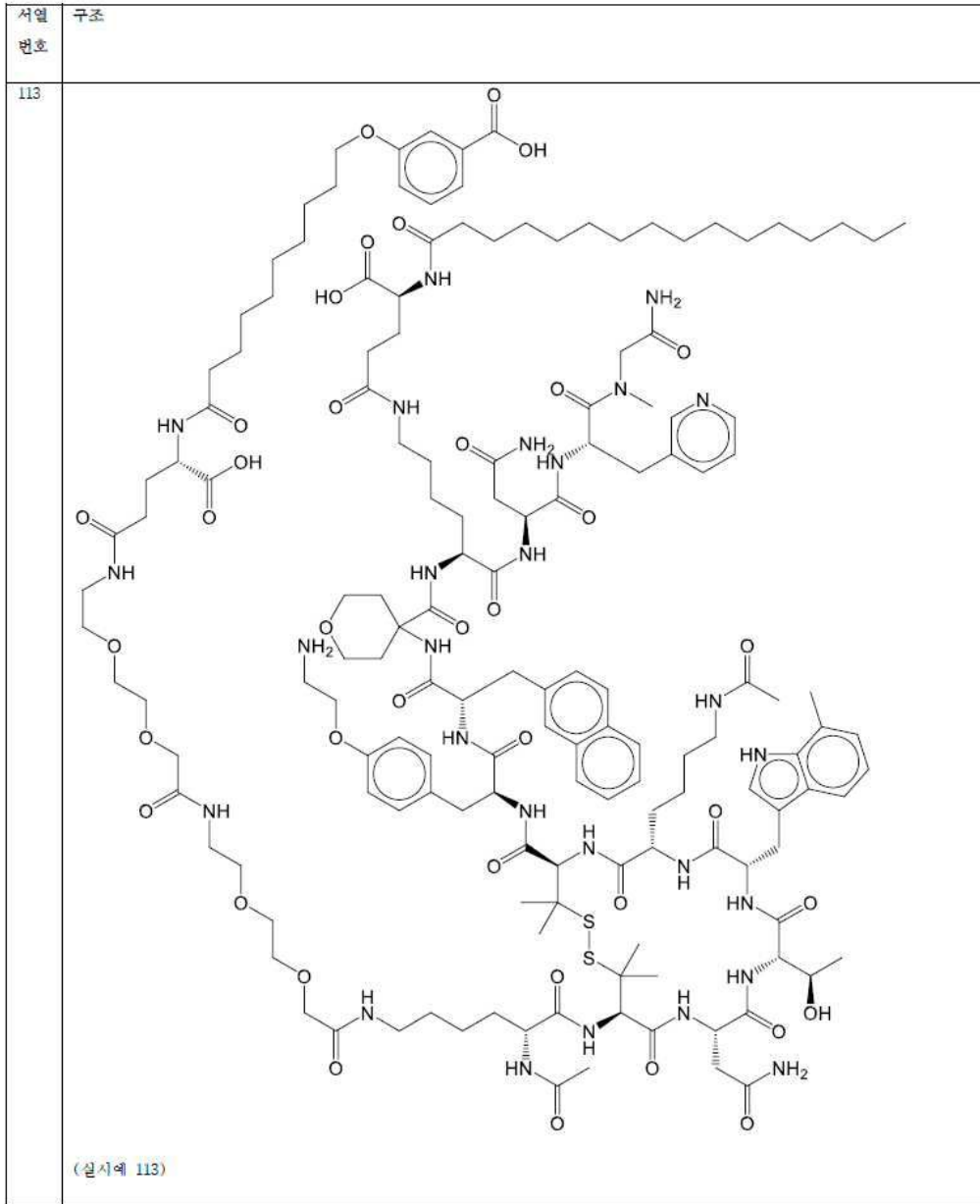
[0308]



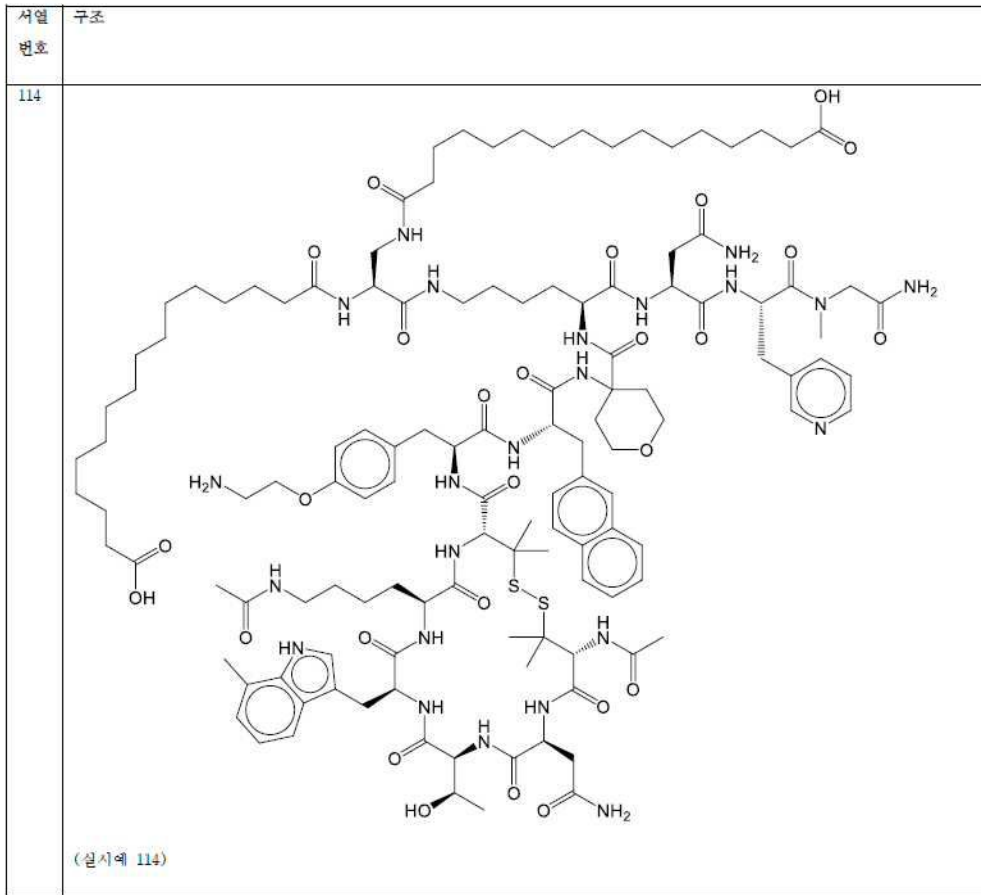
[0309]

서열 번호	구조
112	 <p>(실시예 112)</p>

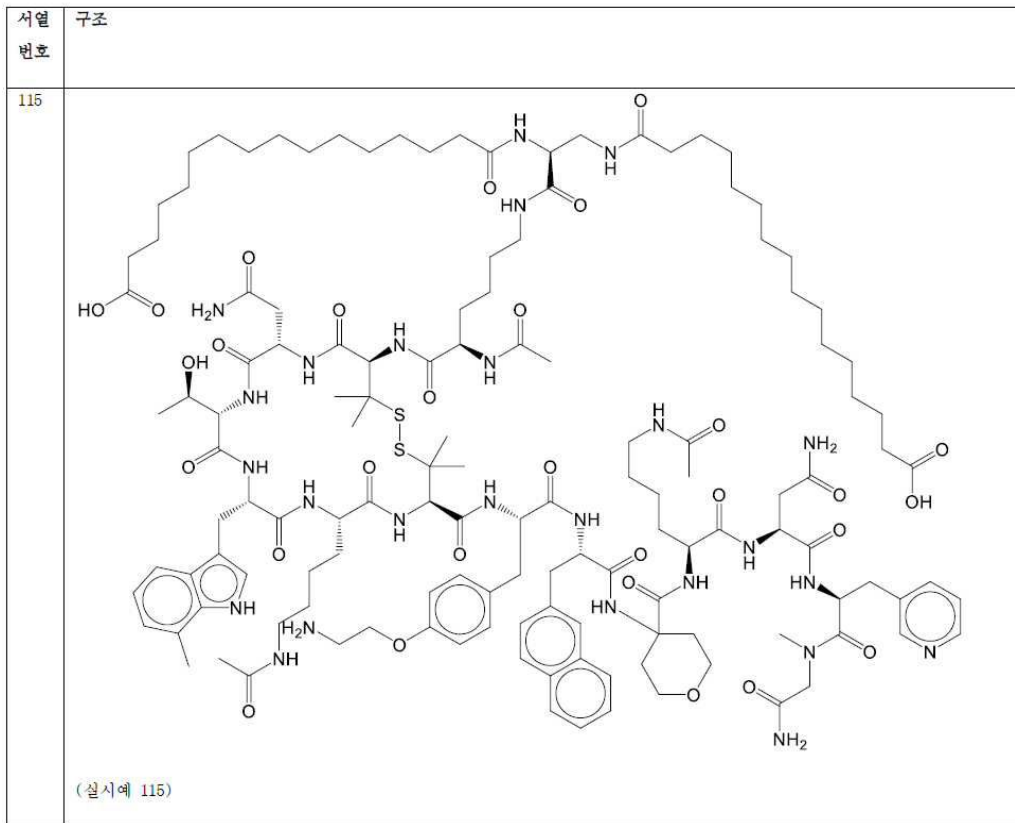
[0310]



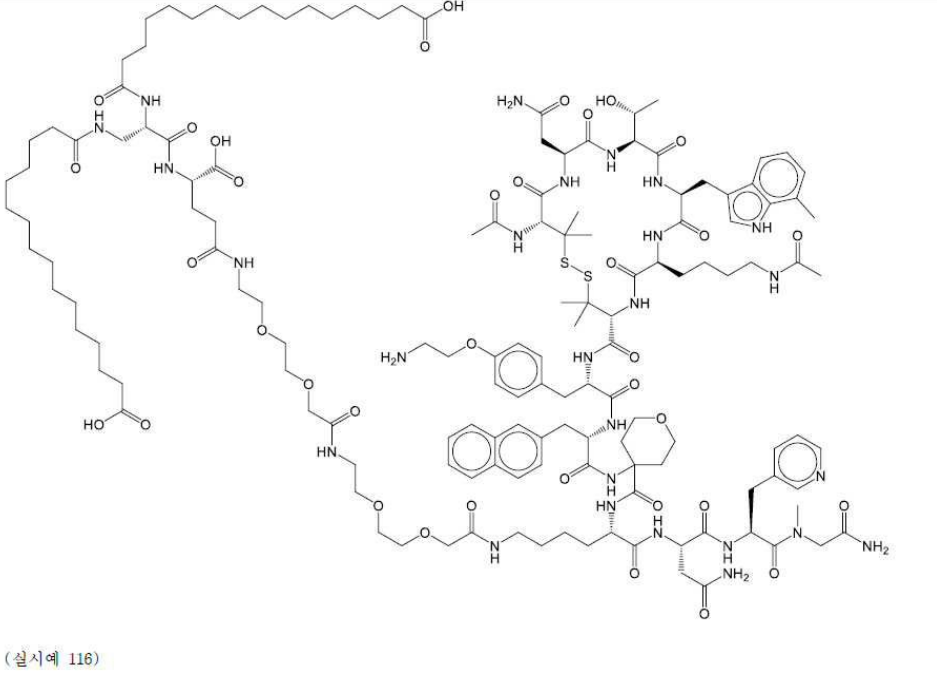
[0311]



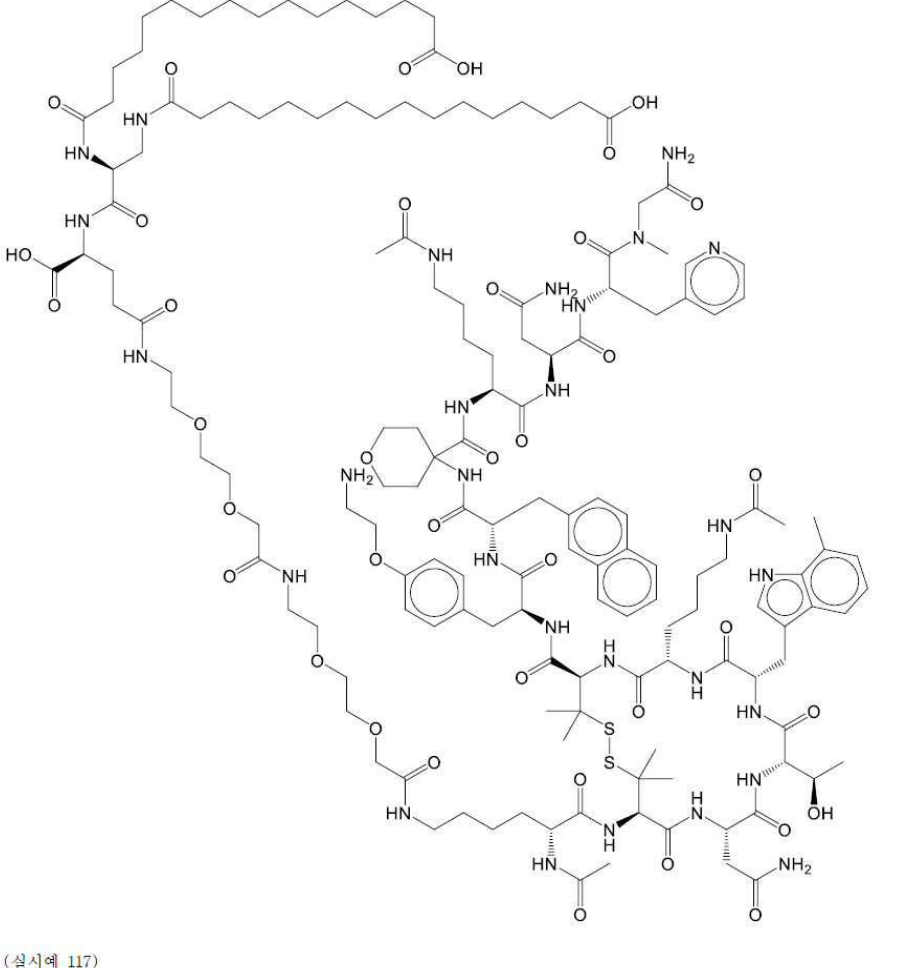
[0312]



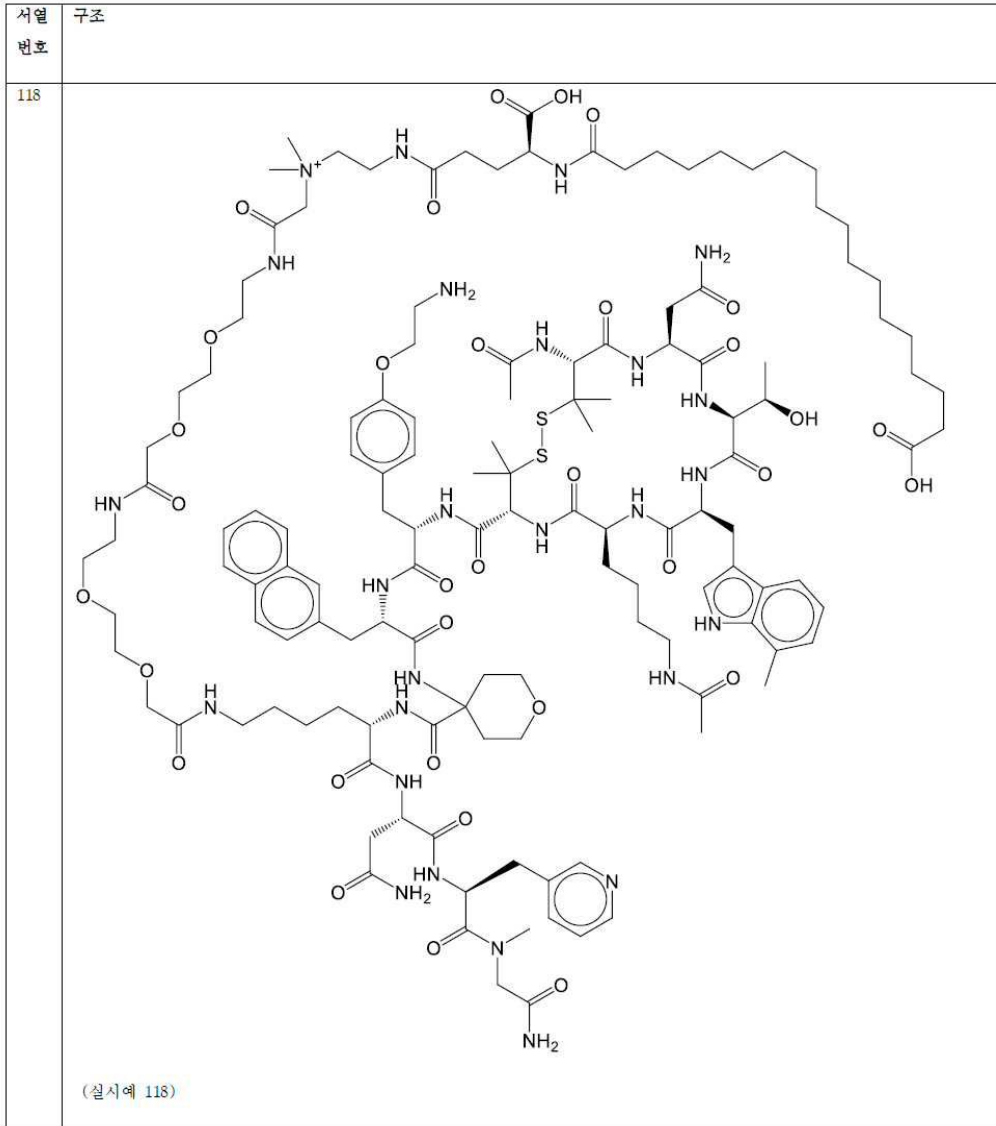
[0313]

서열 번호	구조
116	 <p>(실시예 116)</p>

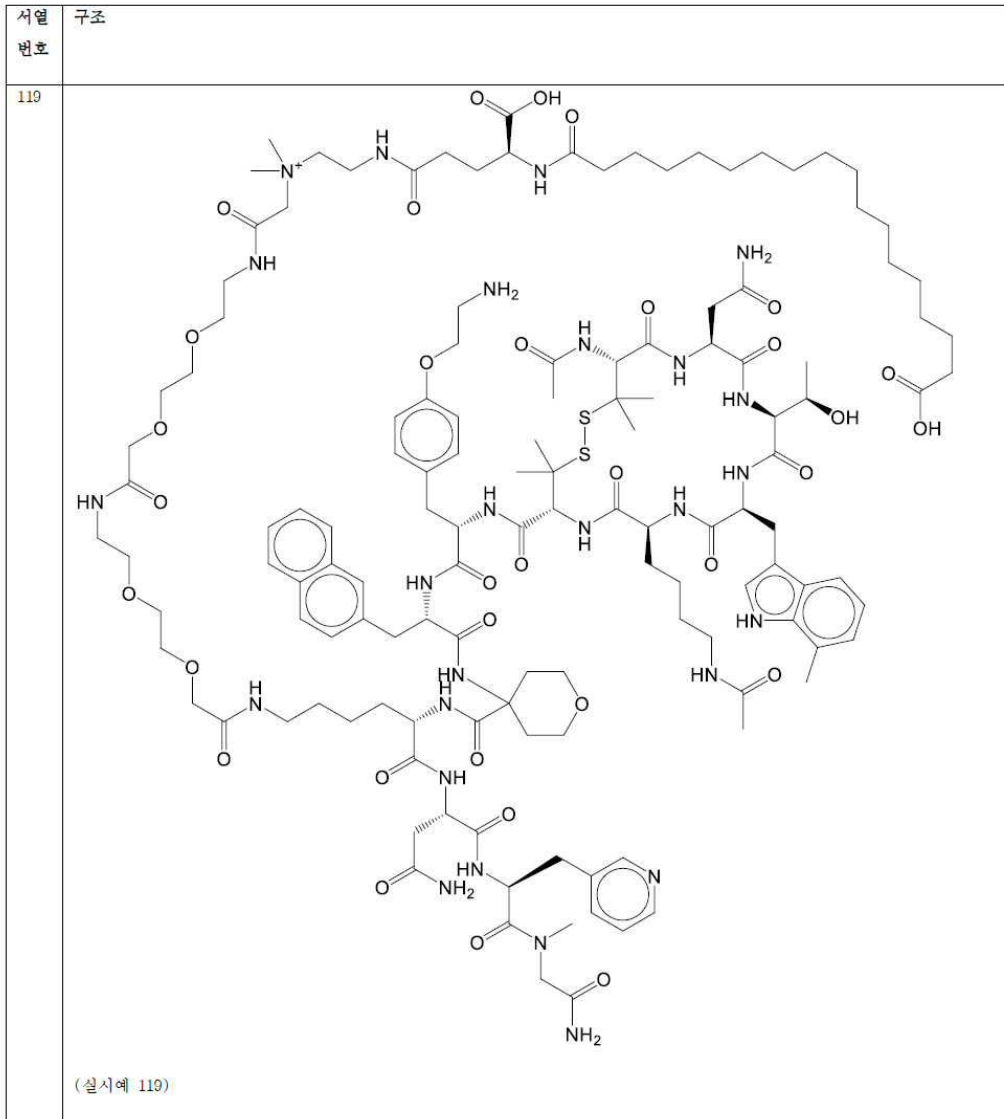
[0314]

서열 번호	구조
117	 <p>(실시예 117)</p>

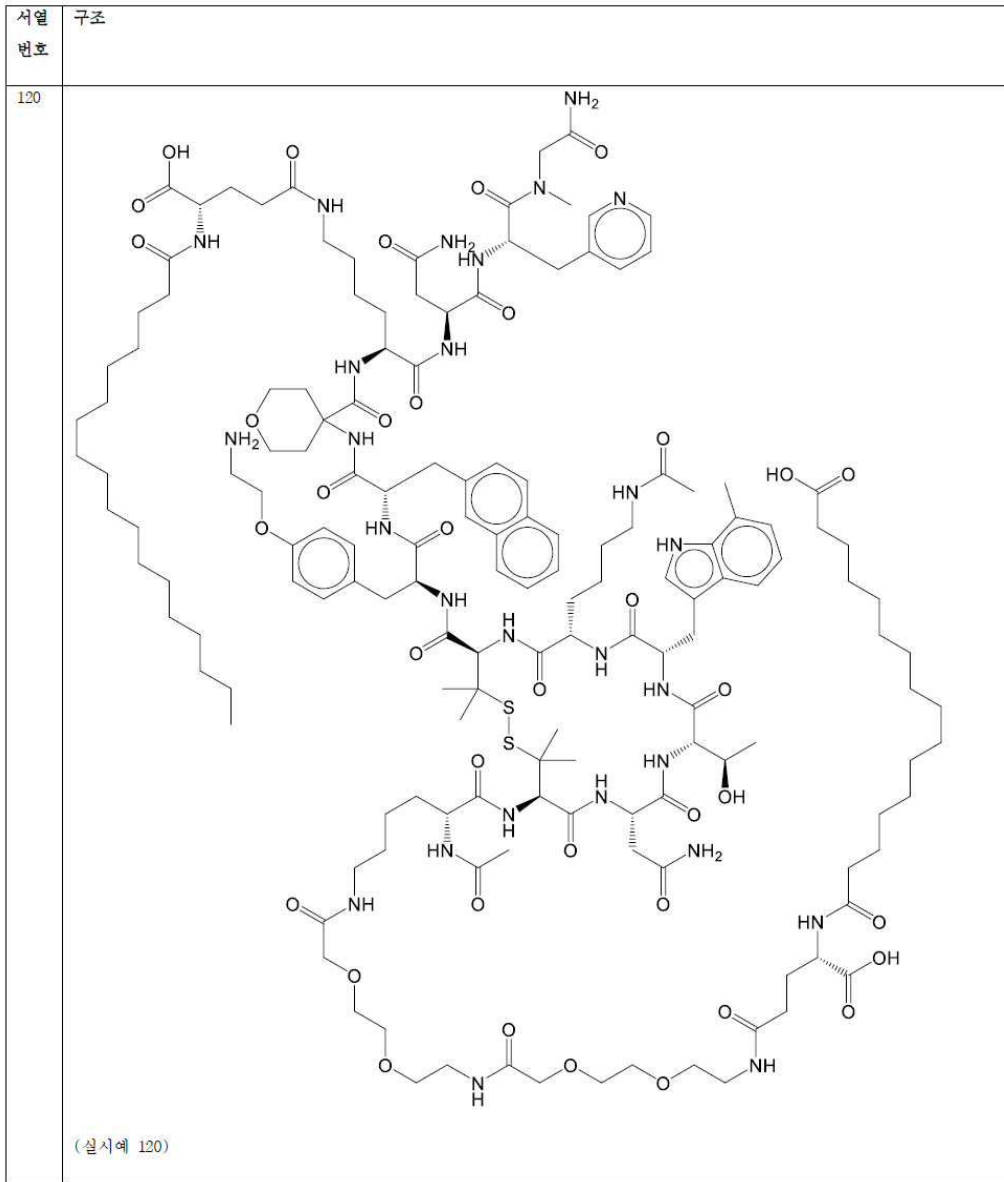
[0315]



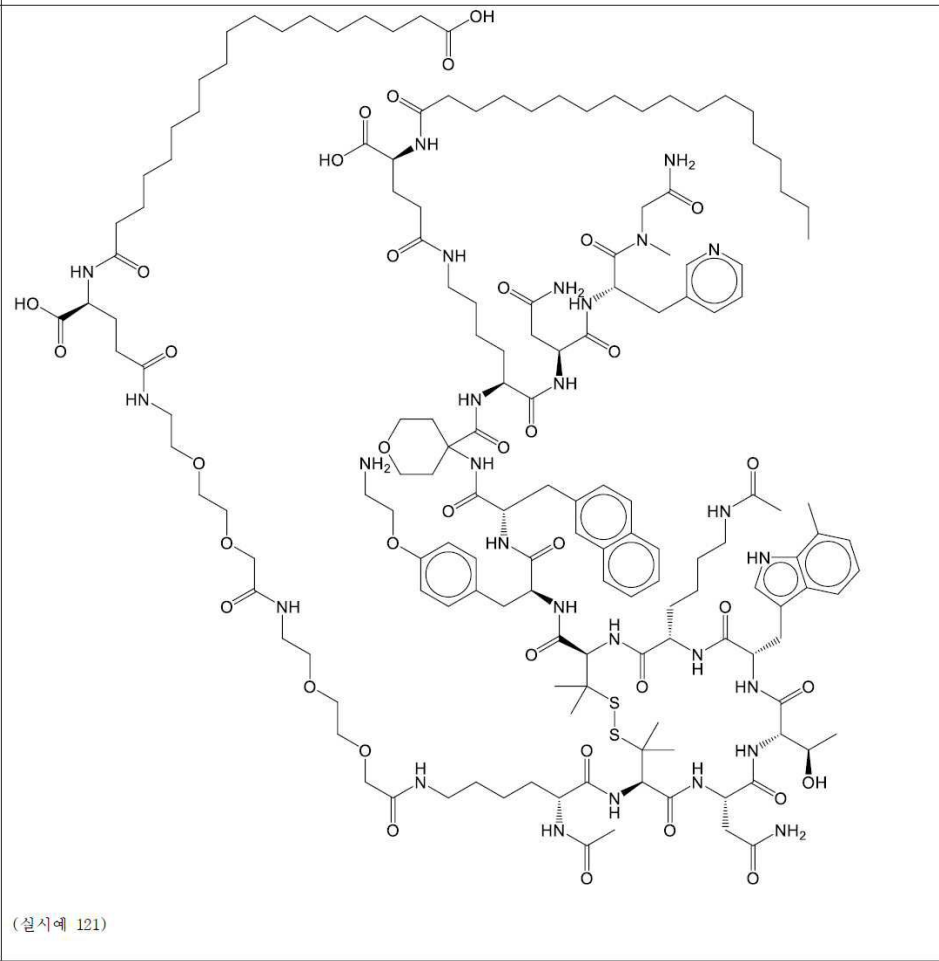
[0316]



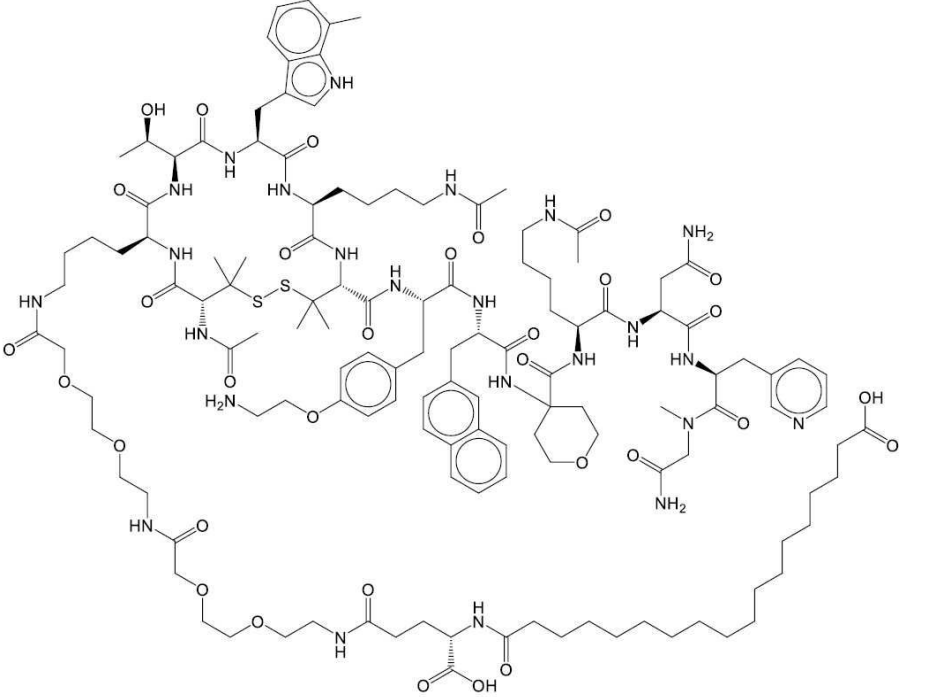
[0317]



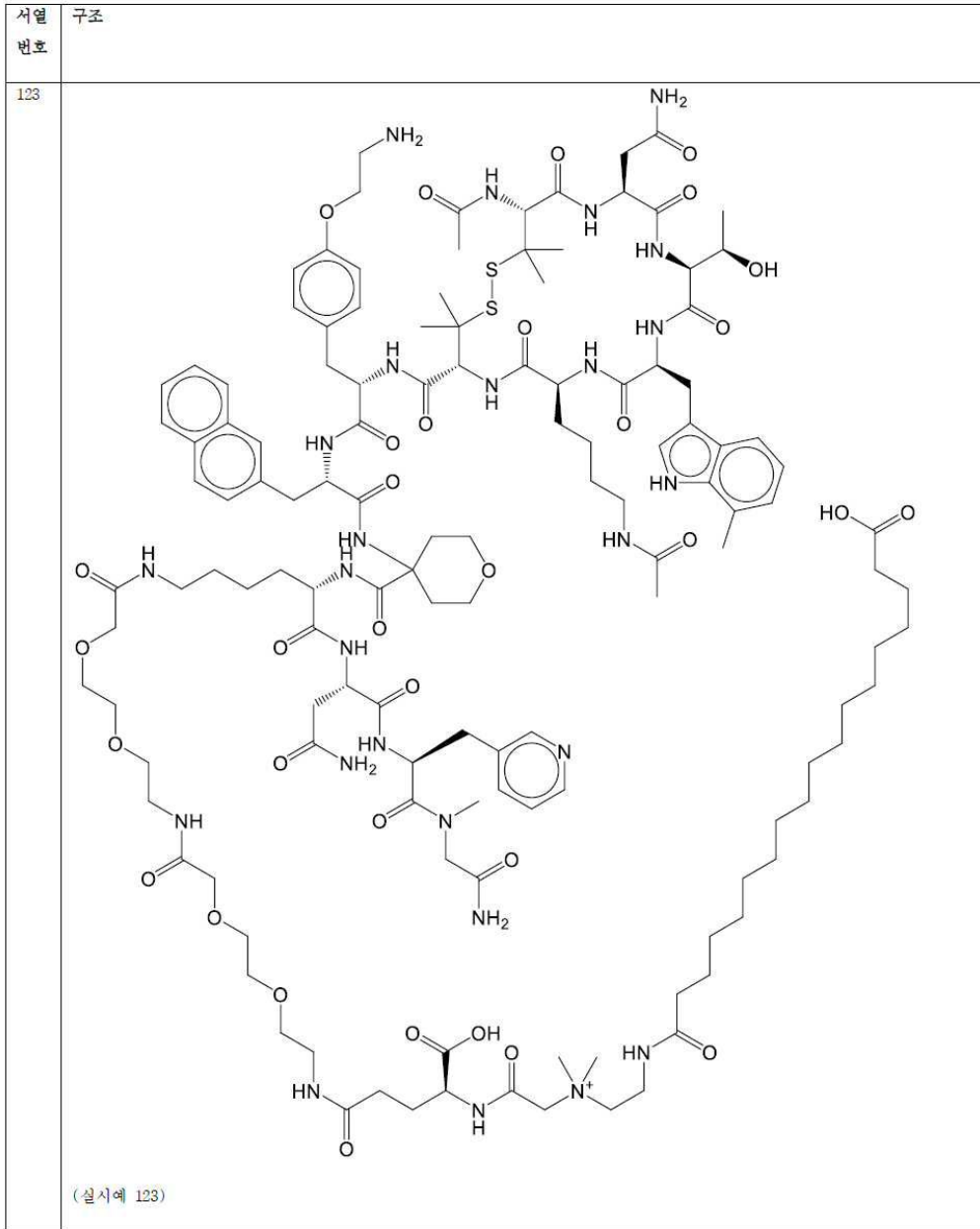
[0318]

서열 번호	구조
121	 <p>(실시예 121)</p>

[0319]

서열 번호	구조
122	 <p>(실시예 122)</p>

[0320]

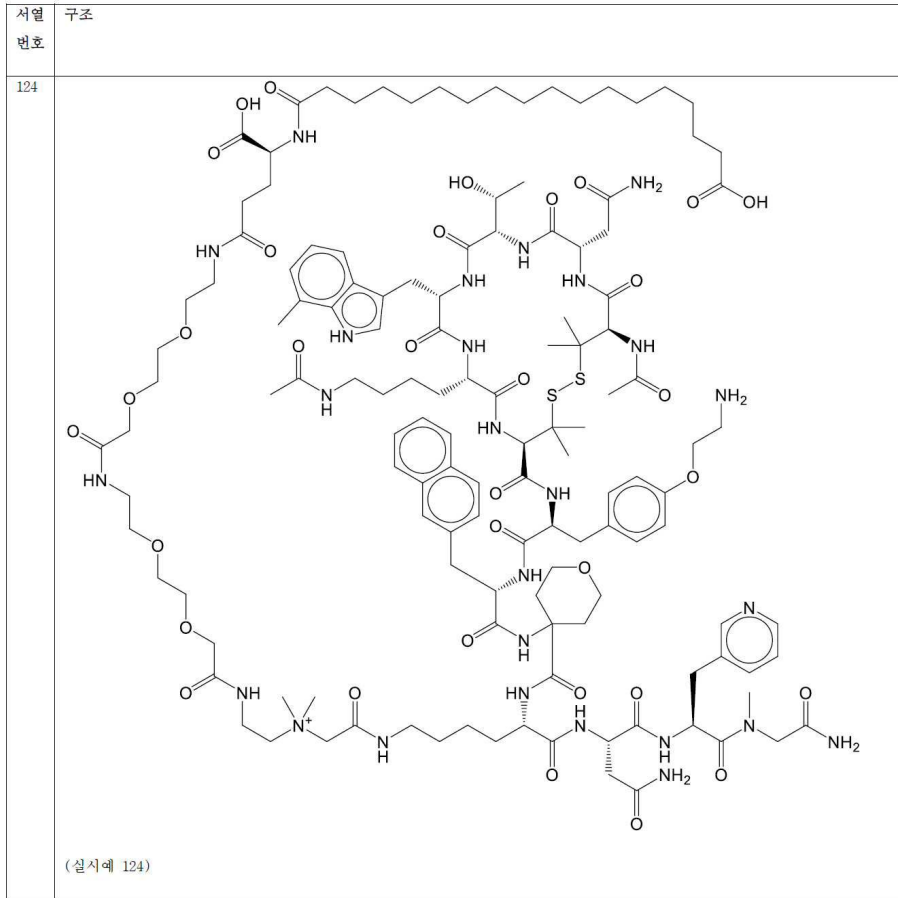


[0321]

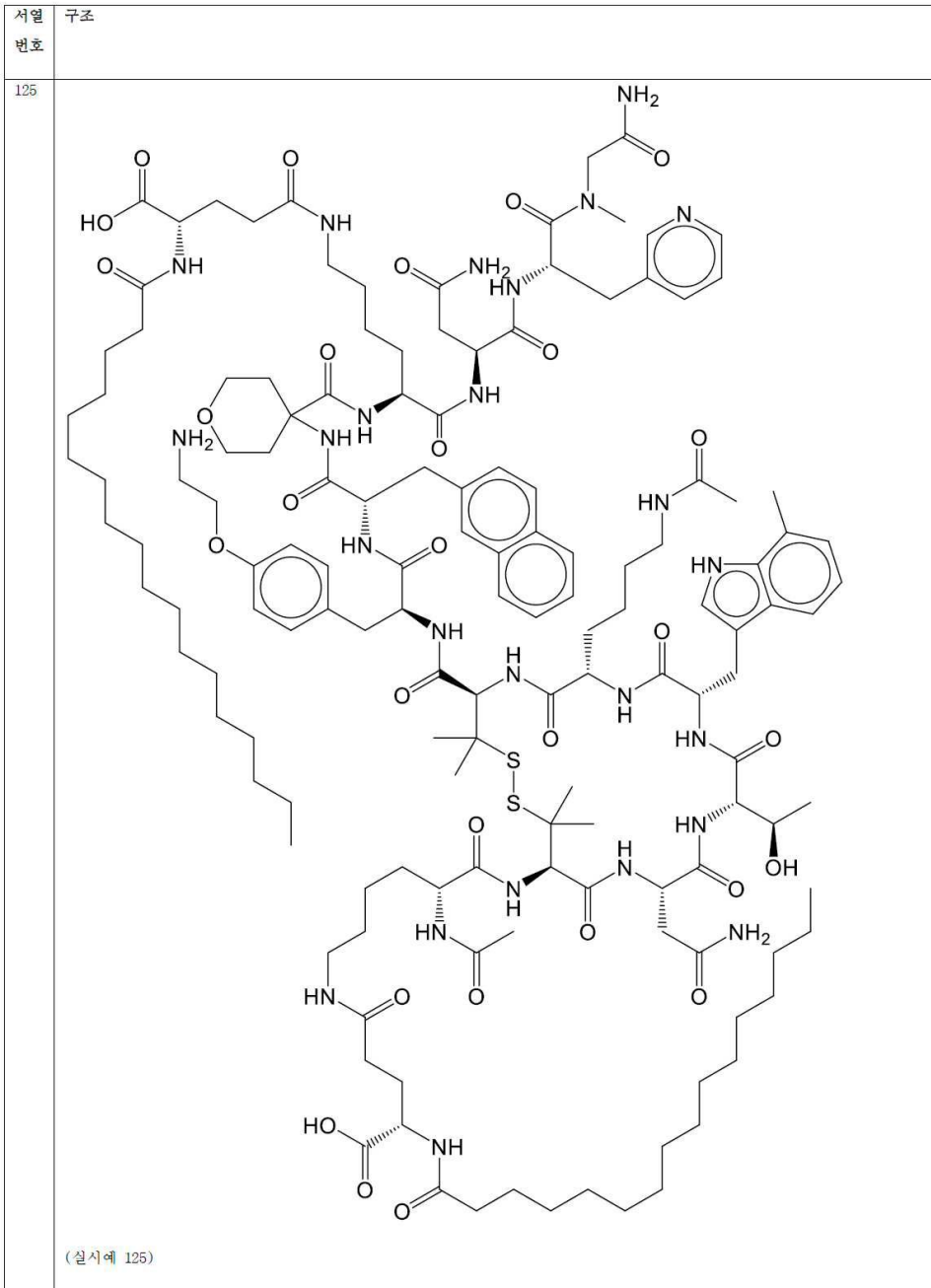
[0322]

[표 1F]

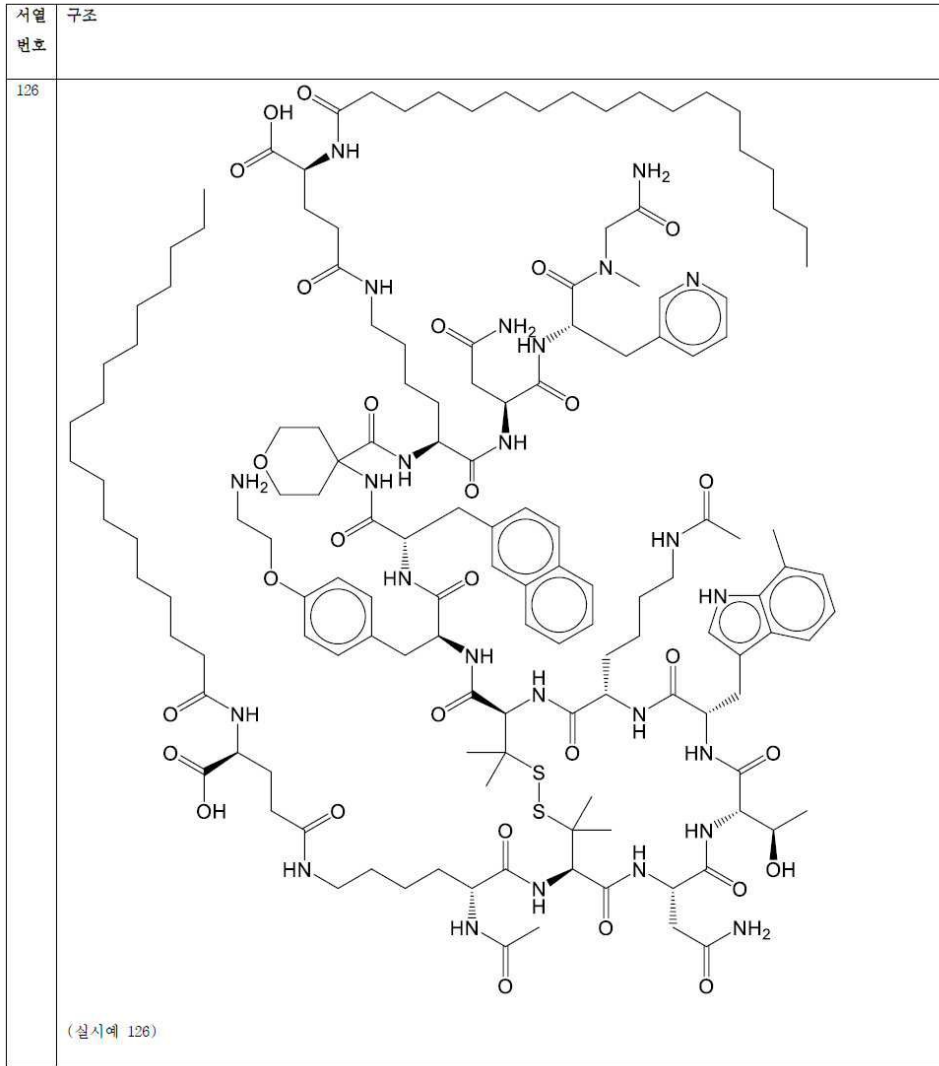
화합물



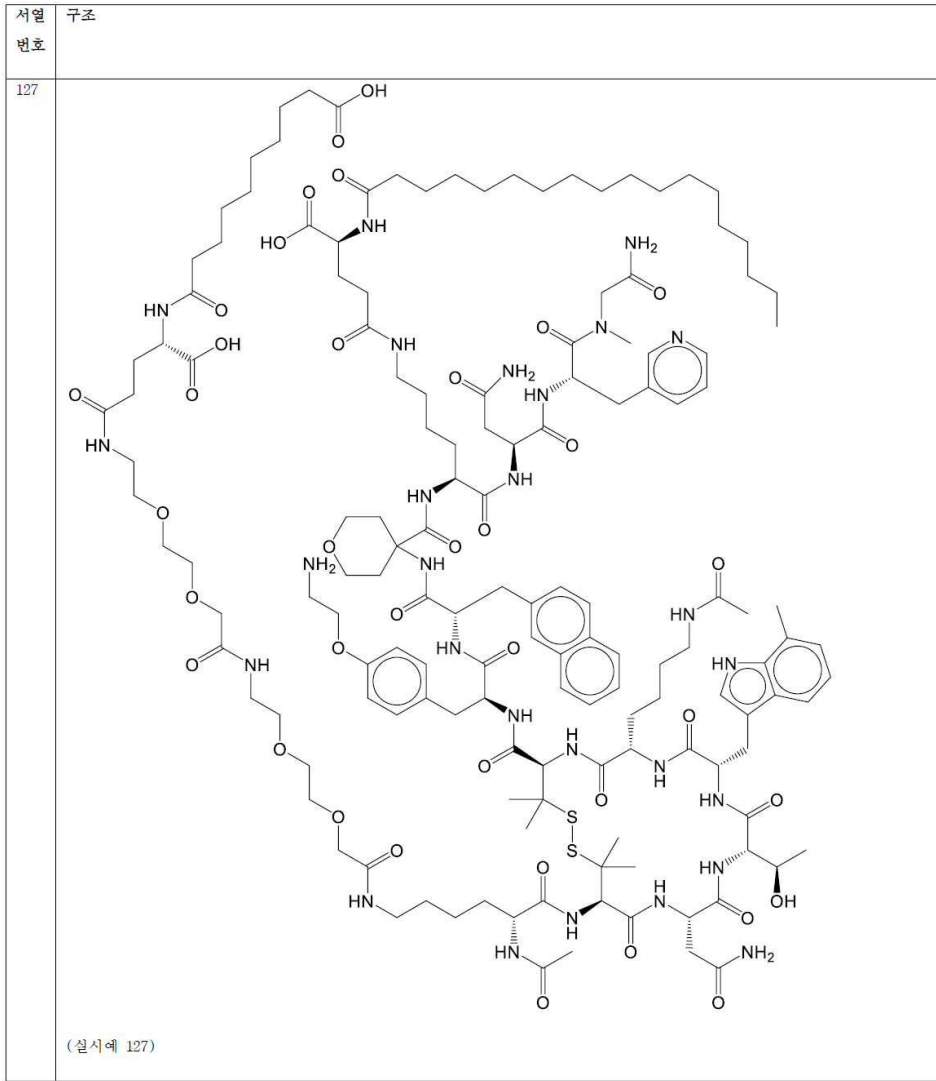
[0323]



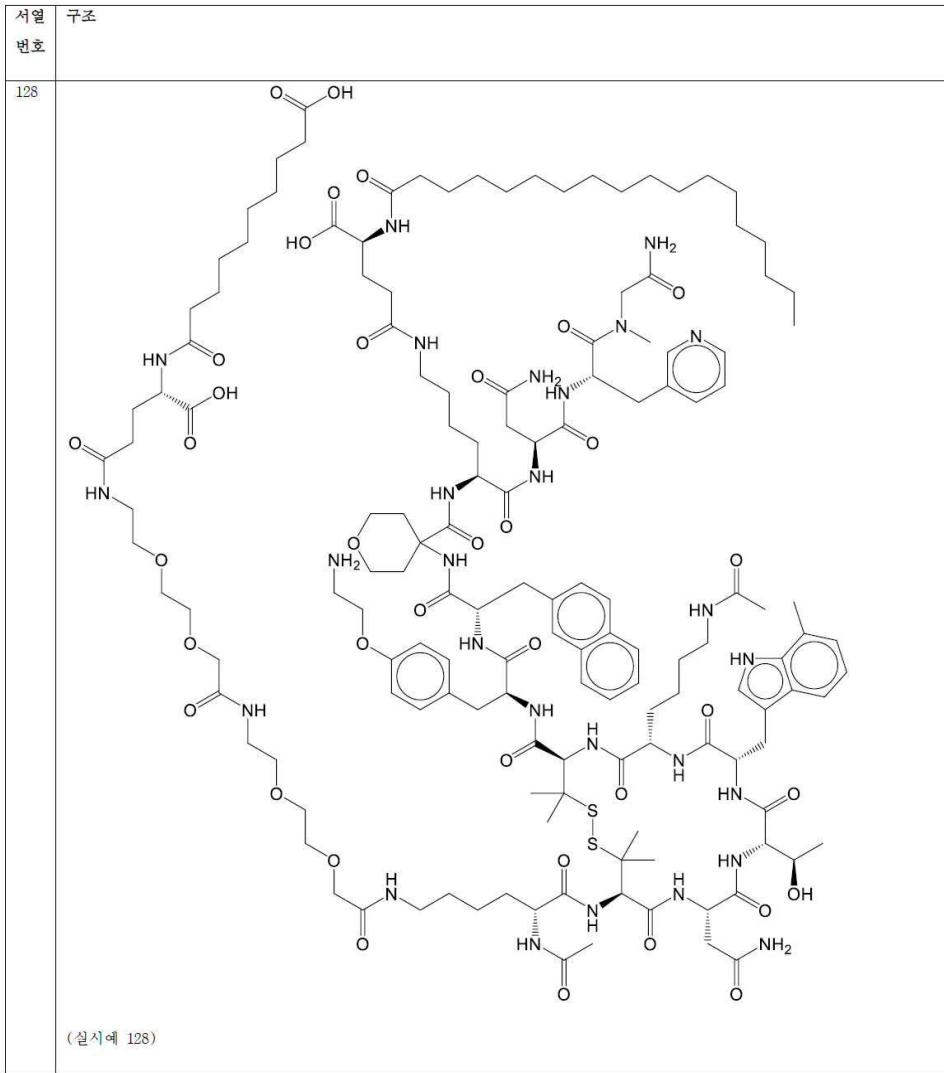
[0324]



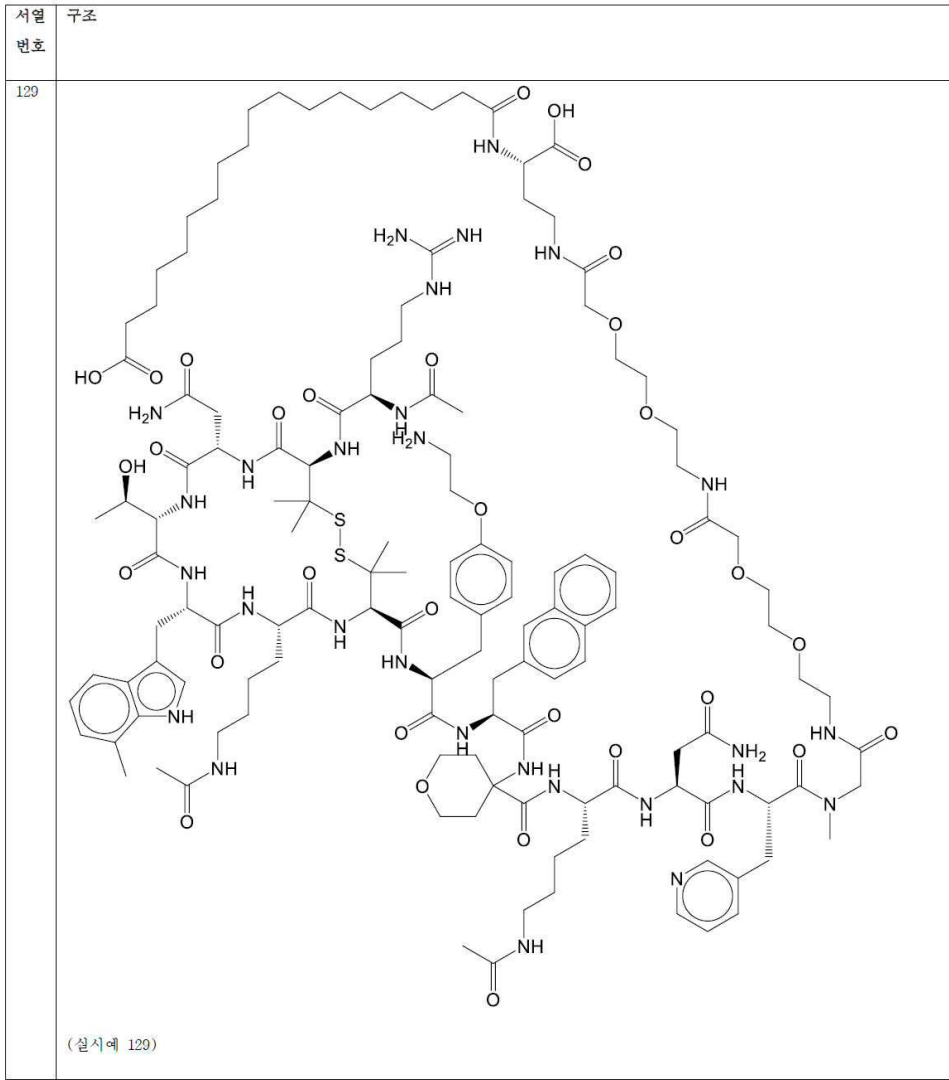
[0325]



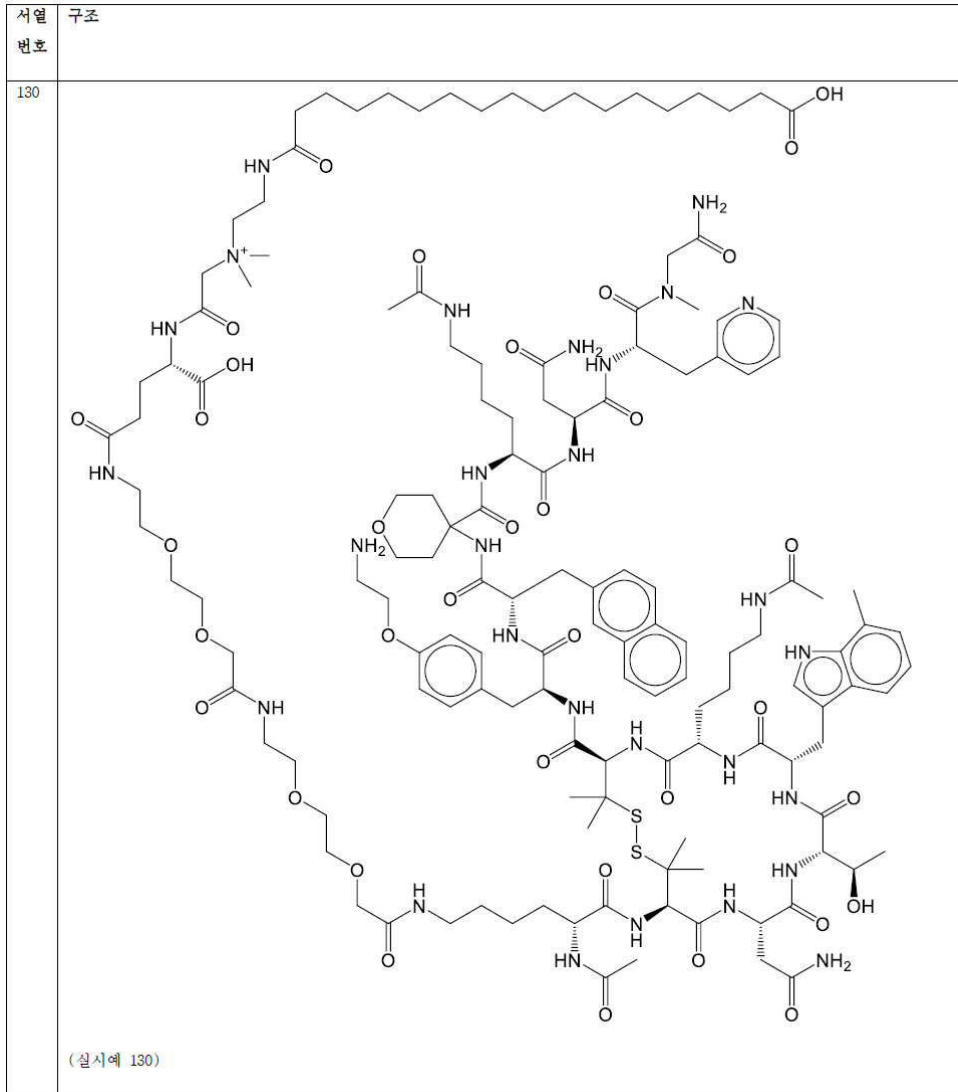
[0326]



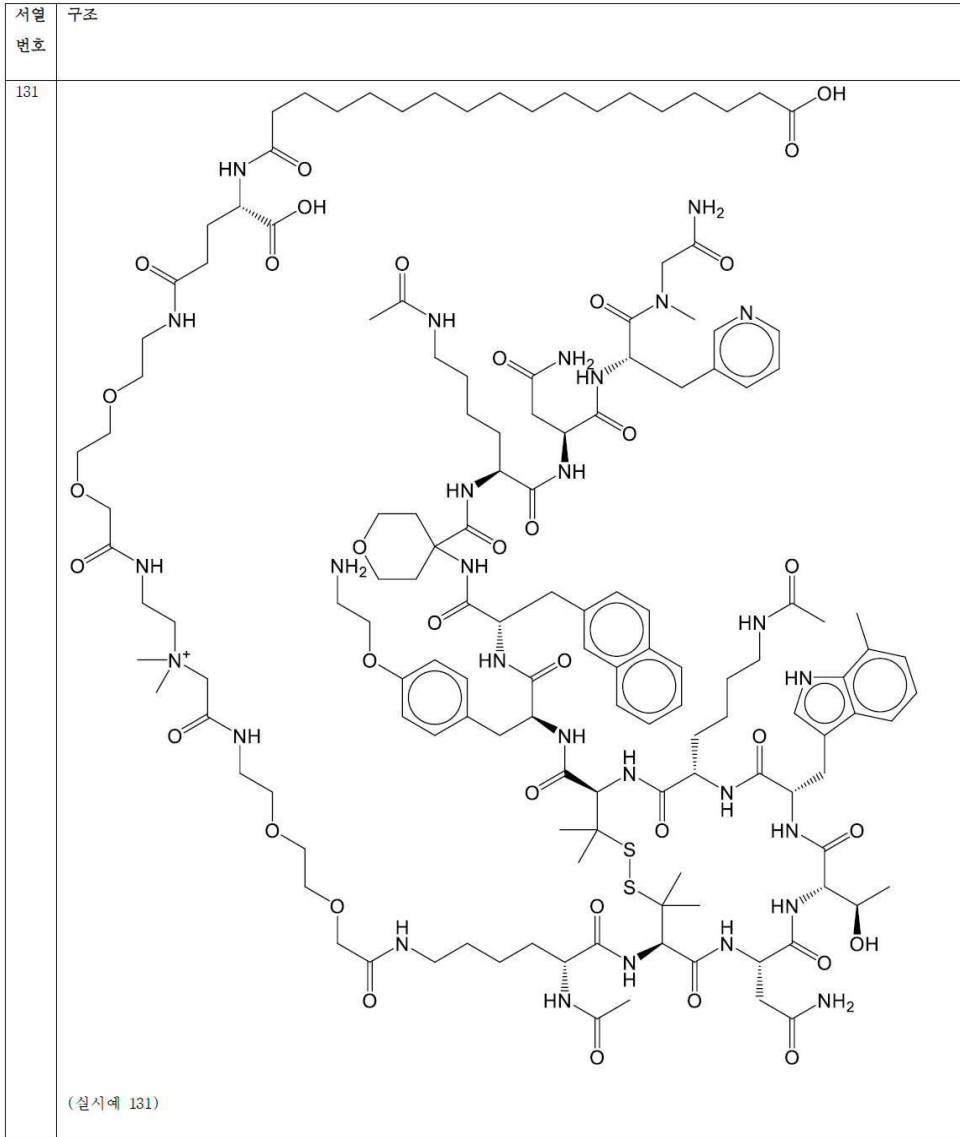
[0327]



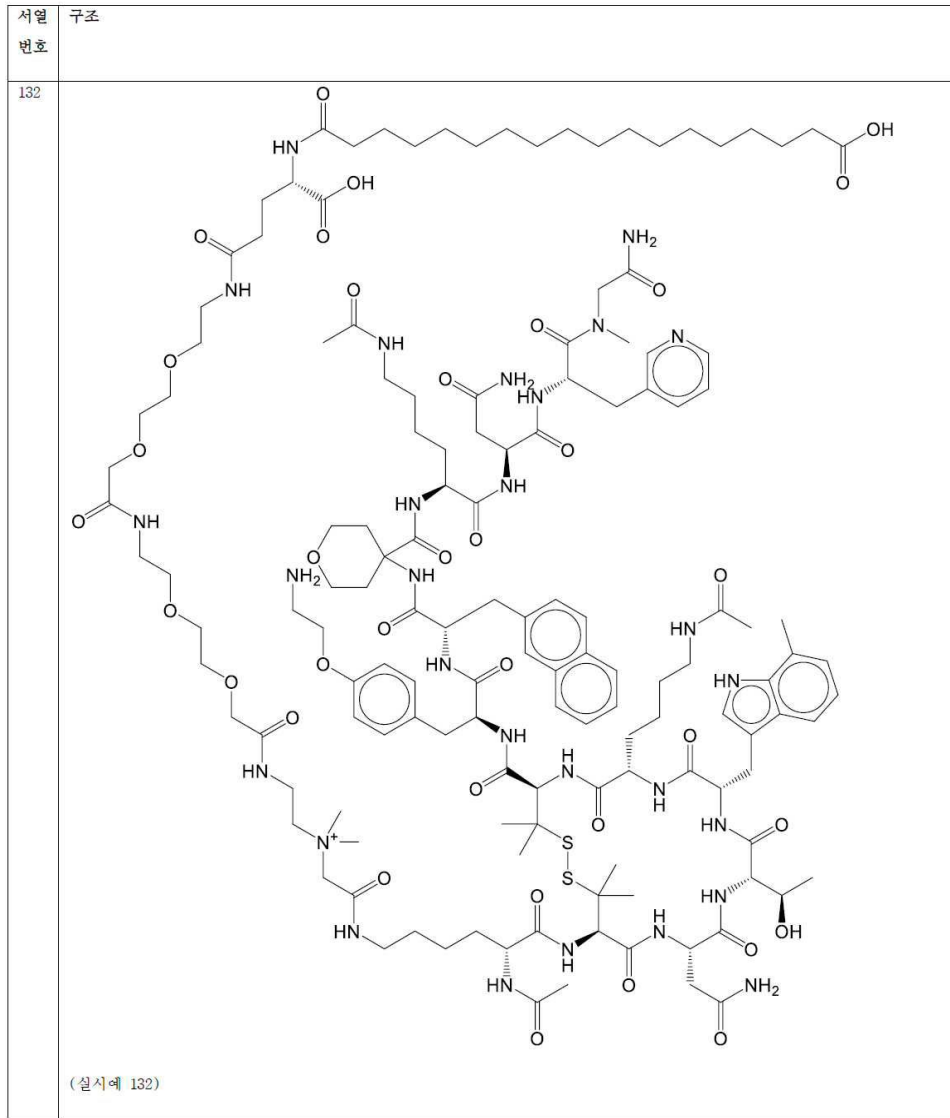
[0328]



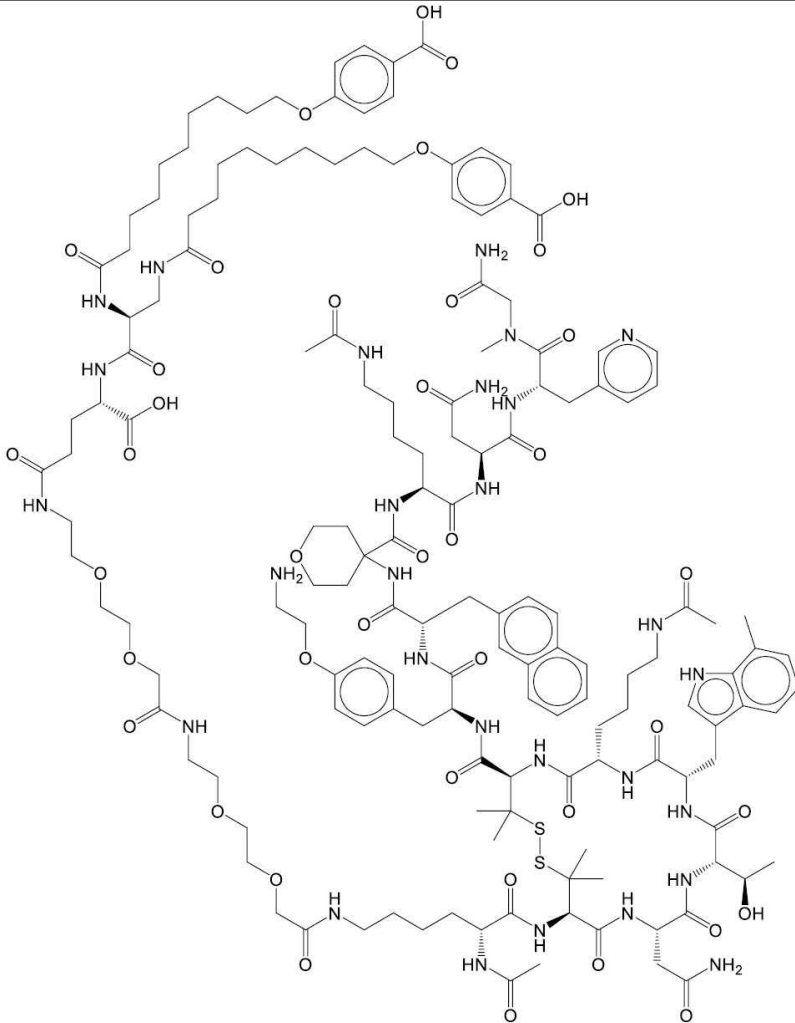
[0329]



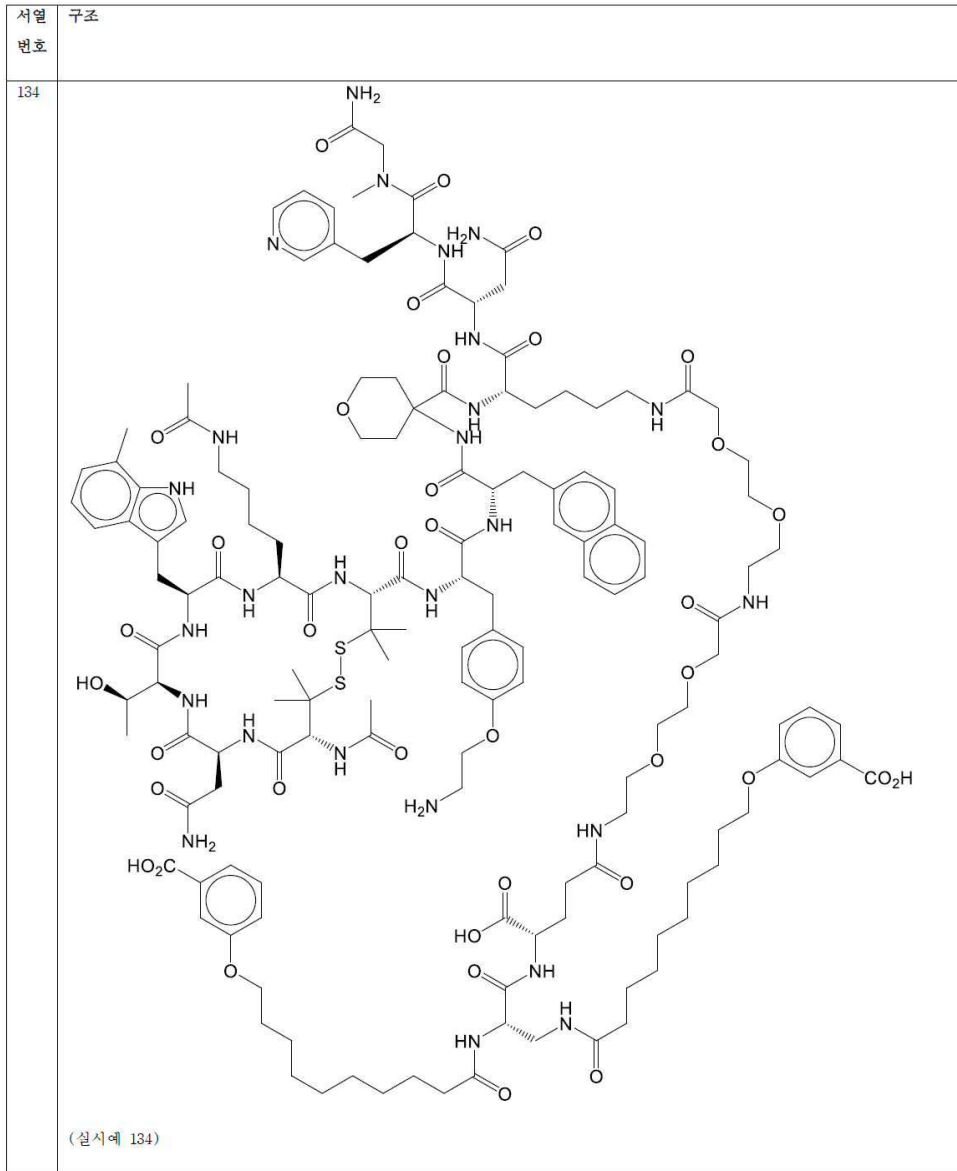
[0330]



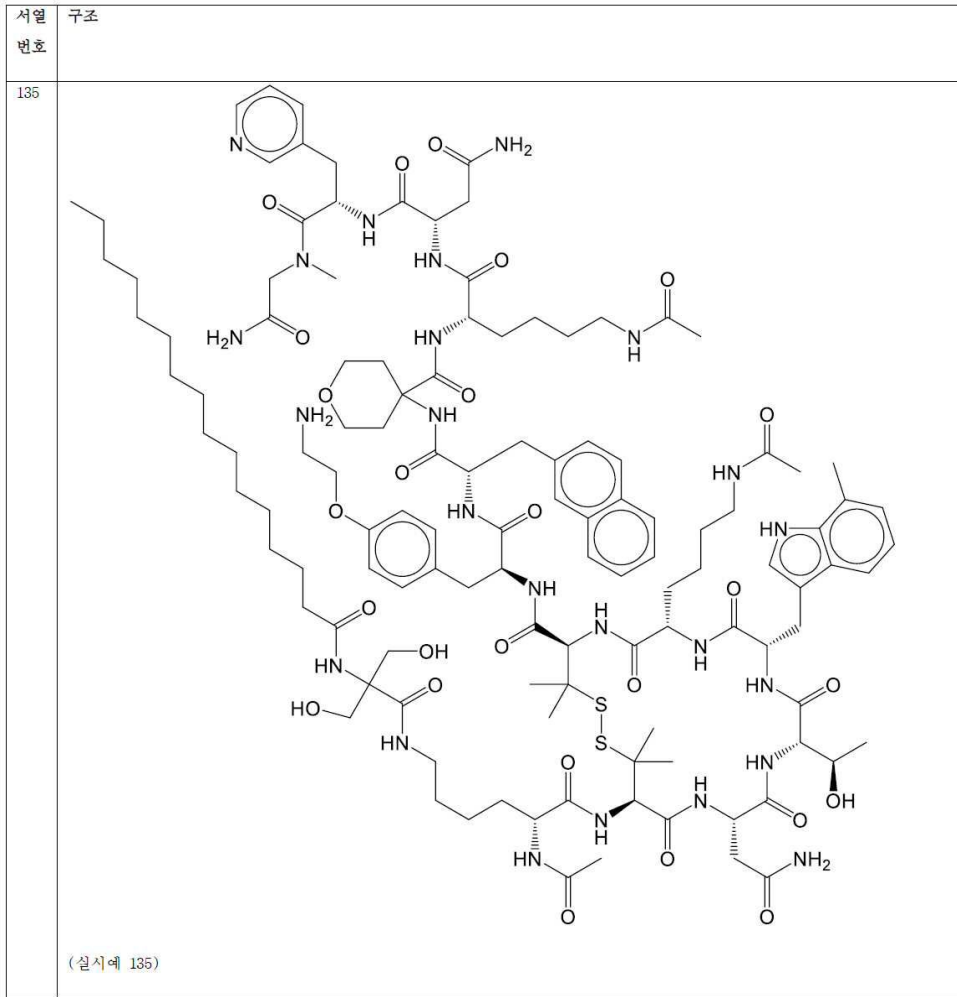
[0331]

서열 번호	구조
133	 <p>(실시예 133)</p>

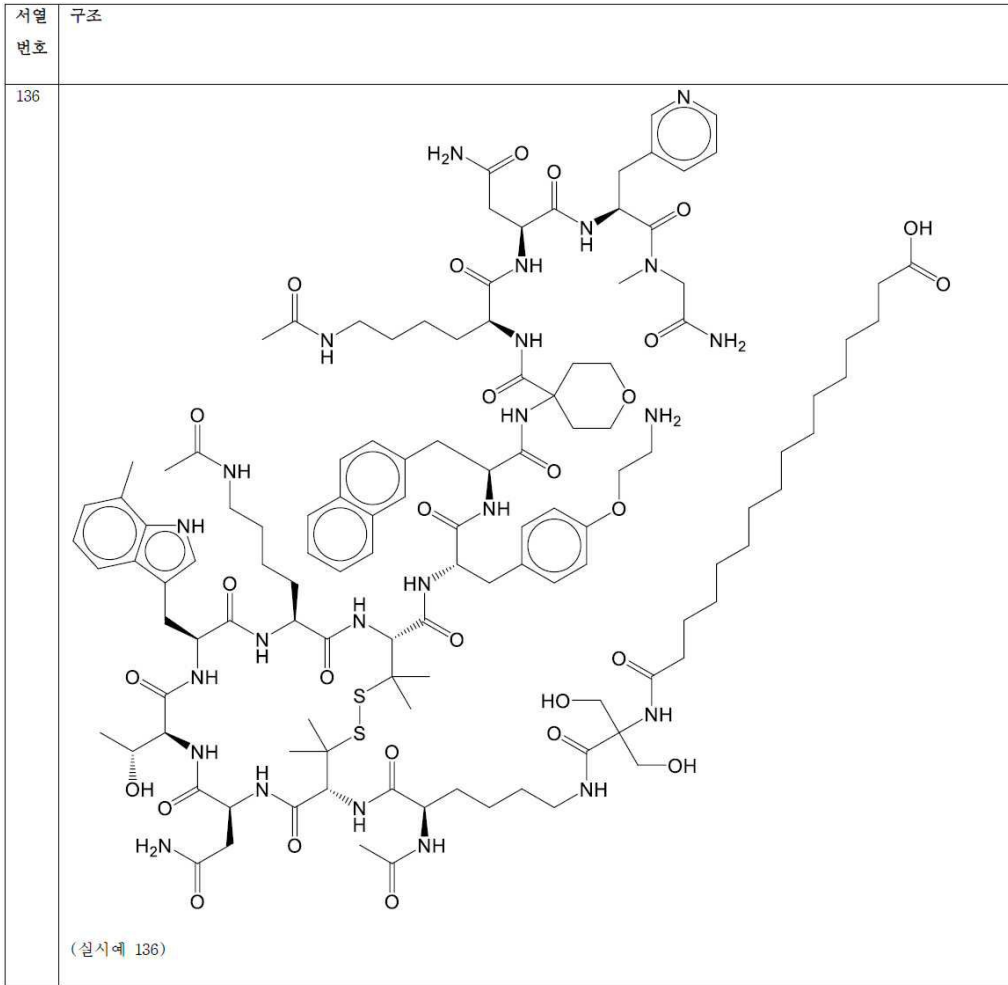
[0332]



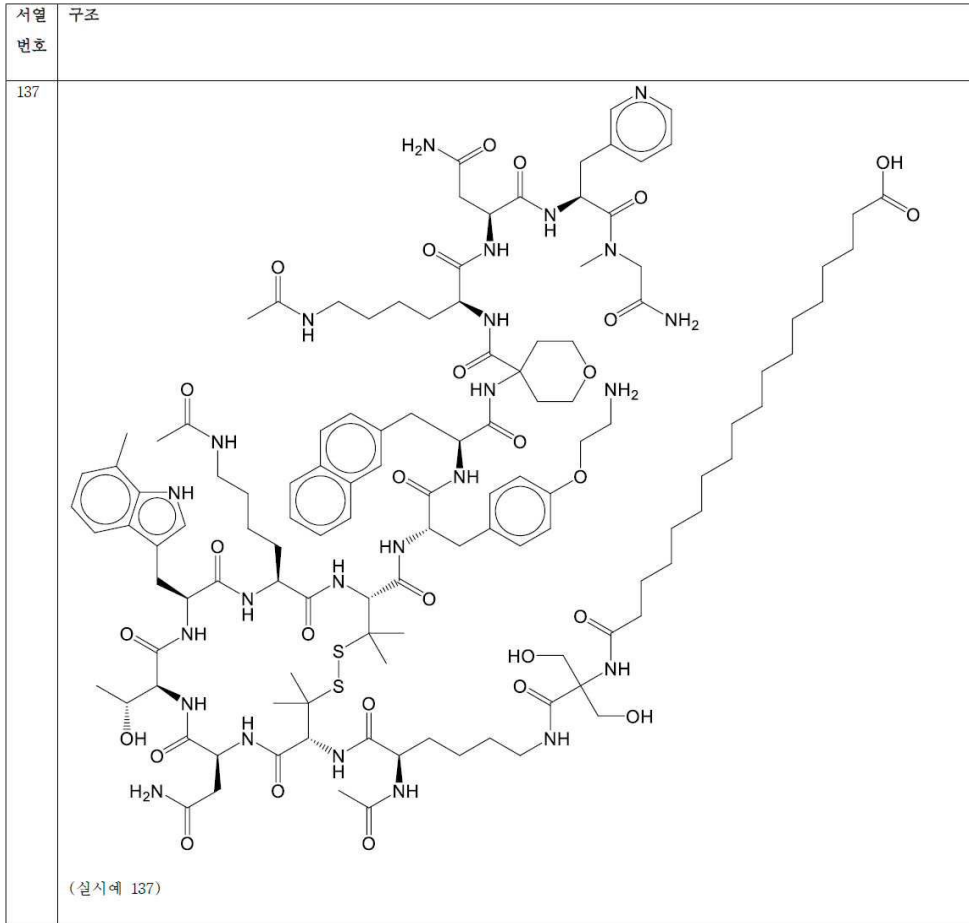
[0333]



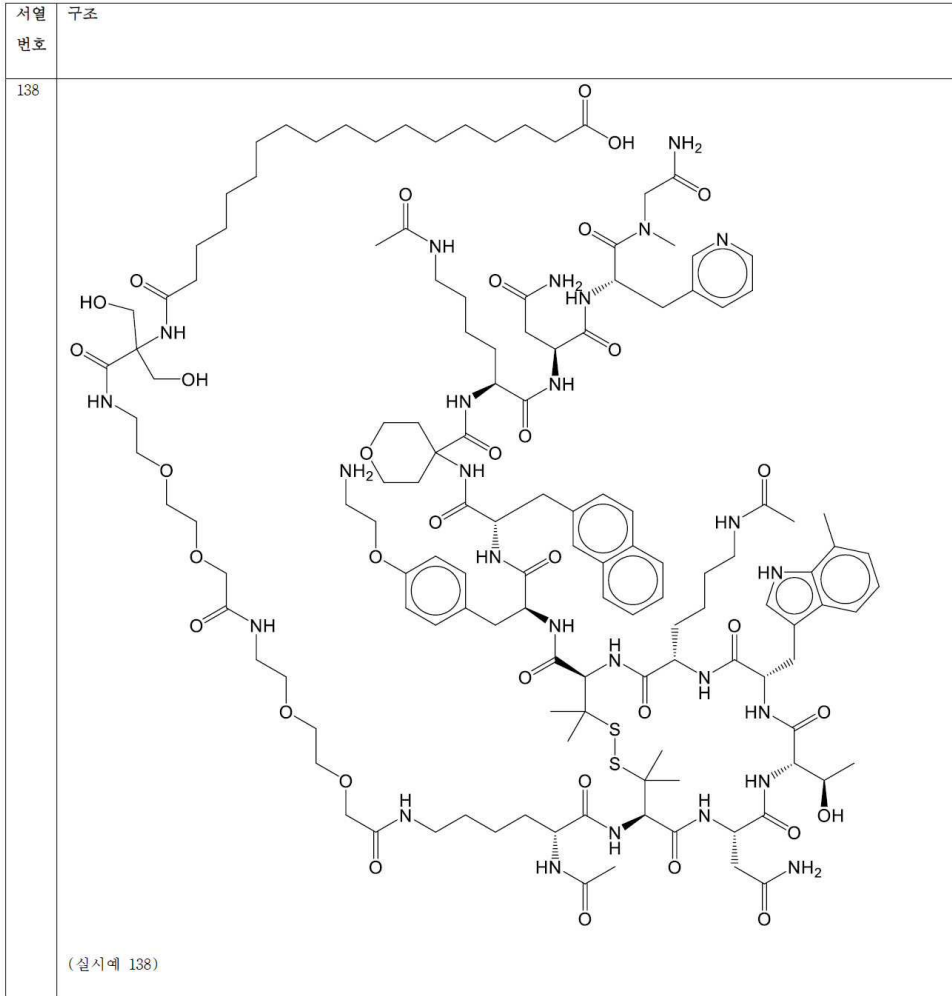
[0334]



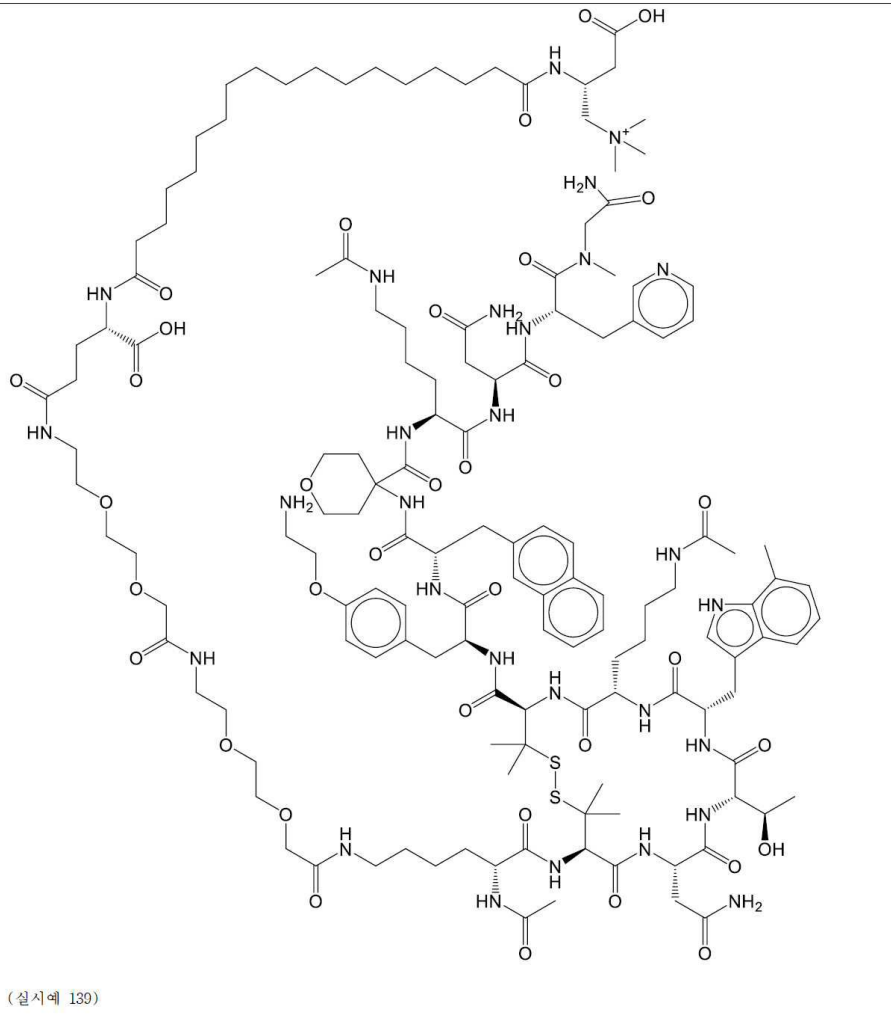
[0335]



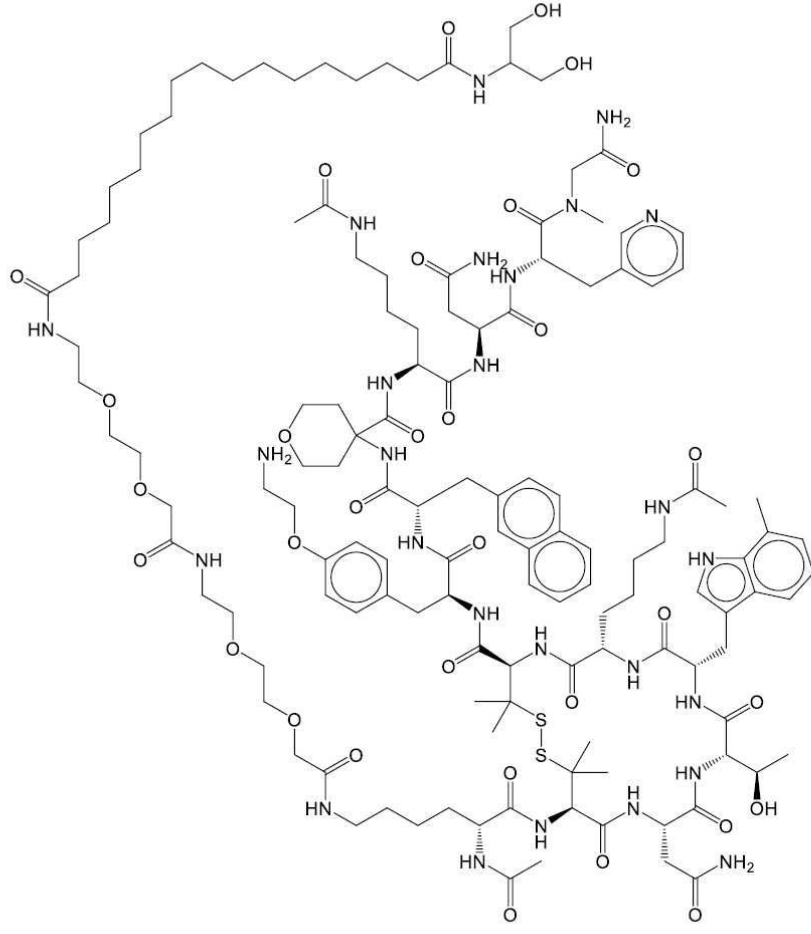
[0336]



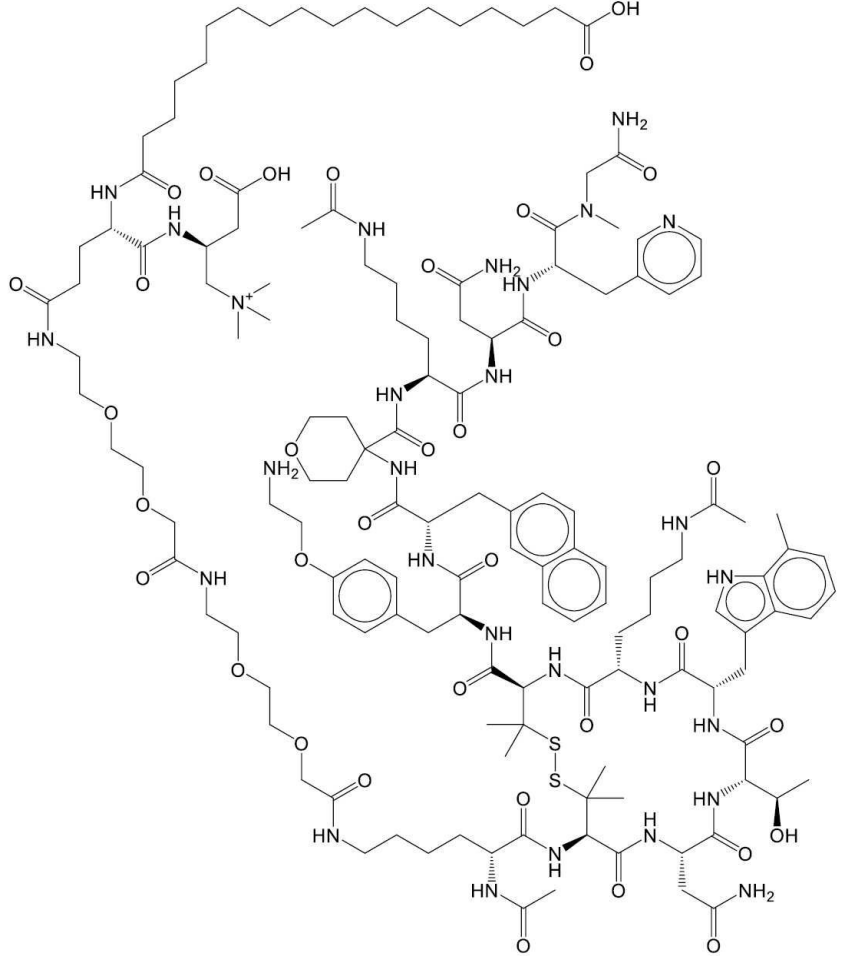
[0337]

서열 번호	구조
139	 <p>(실시예 139)</p>

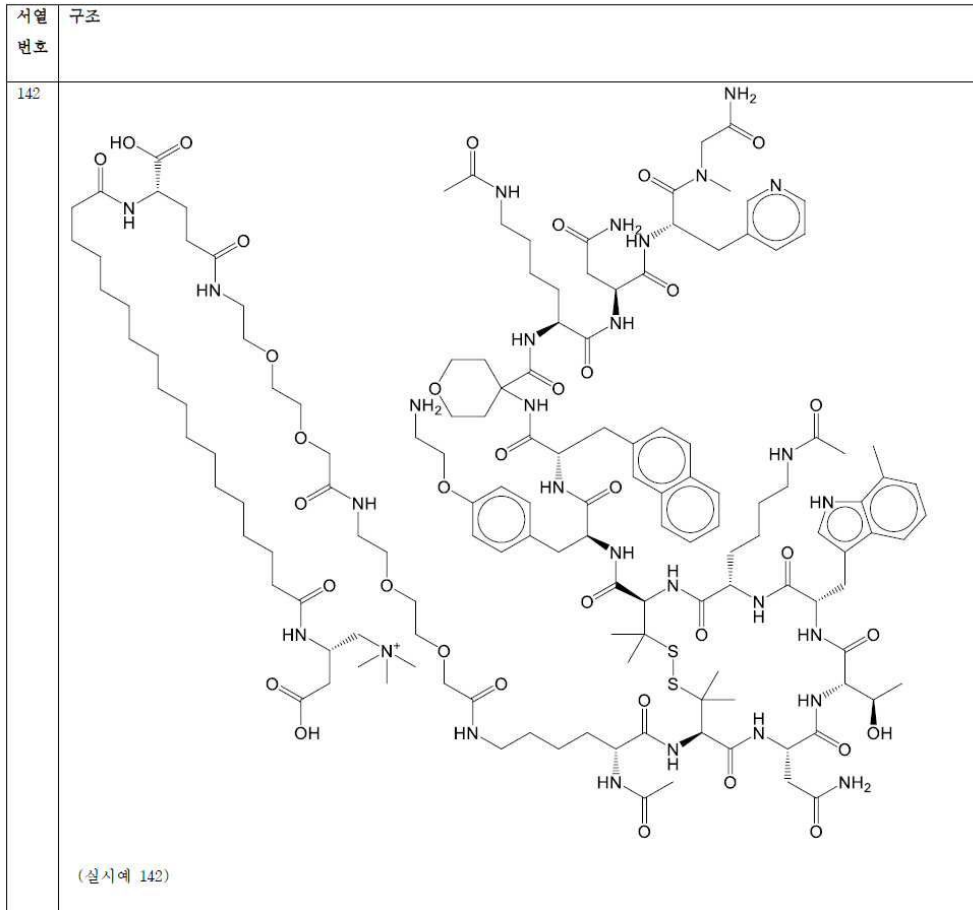
[0338]

서열 번호	구조
140	 <p>(실시예 140)</p>

[0339]

서열 번호	구조
141	 <p>(실시예 141)</p>

[0340]

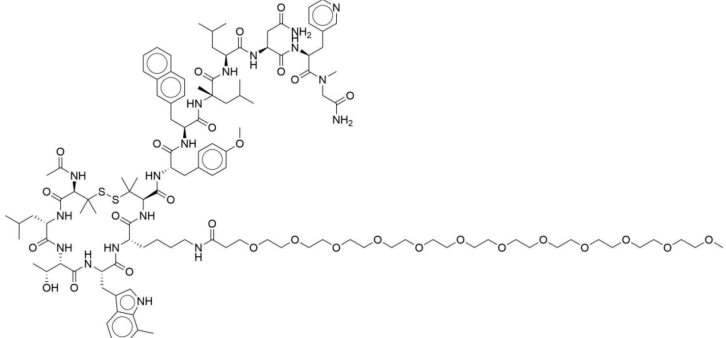
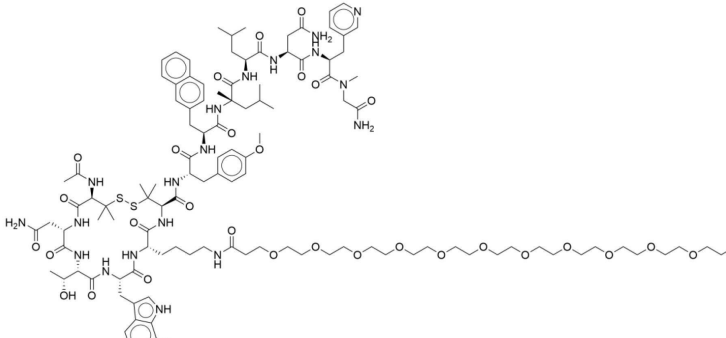


[0341]

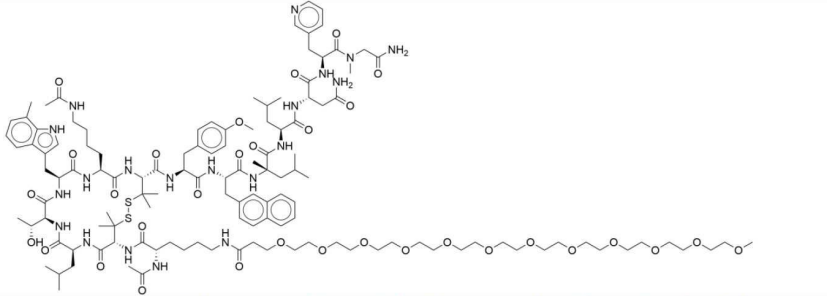
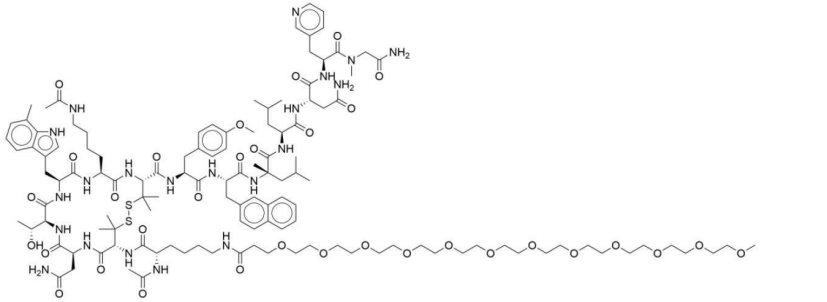
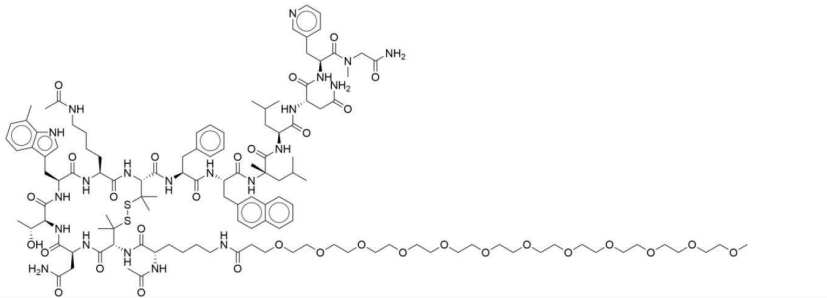
[0342]

[표 1G]

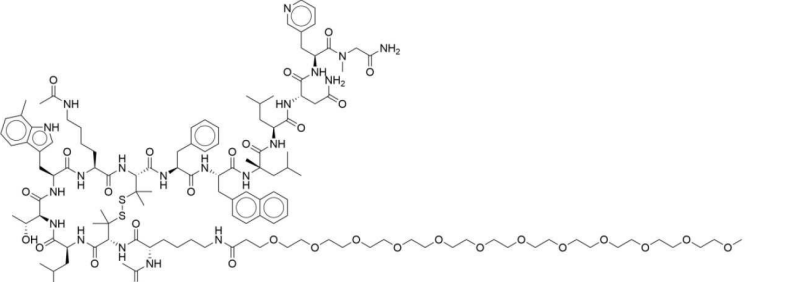
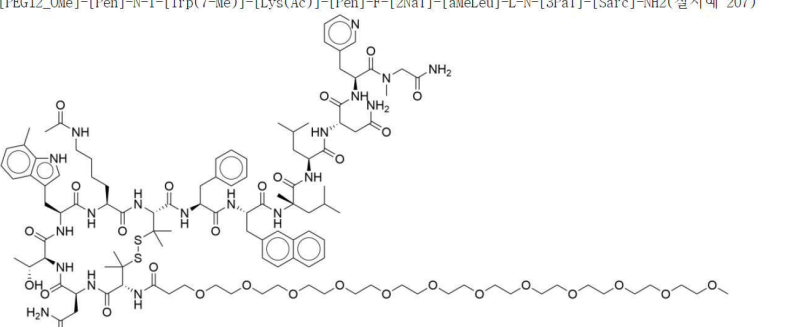
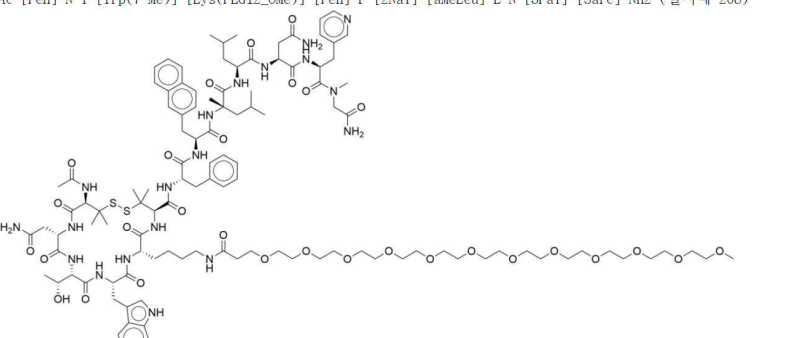
화합물

서열 번호	구조
143	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 201)</p> 
144	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 202)</p> 
145	<p>Ac-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 203)</p>

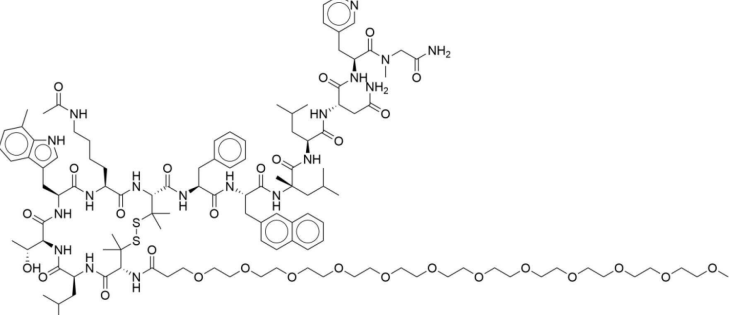
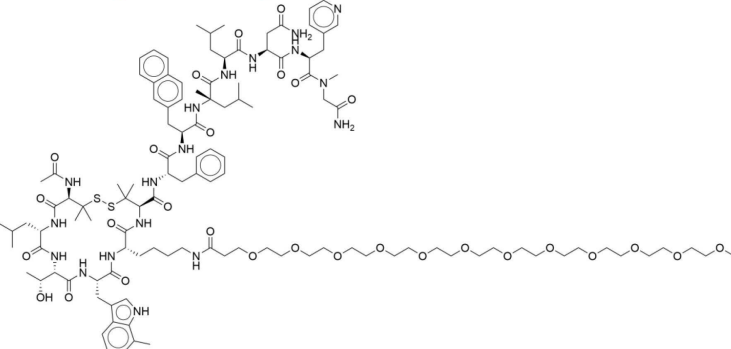
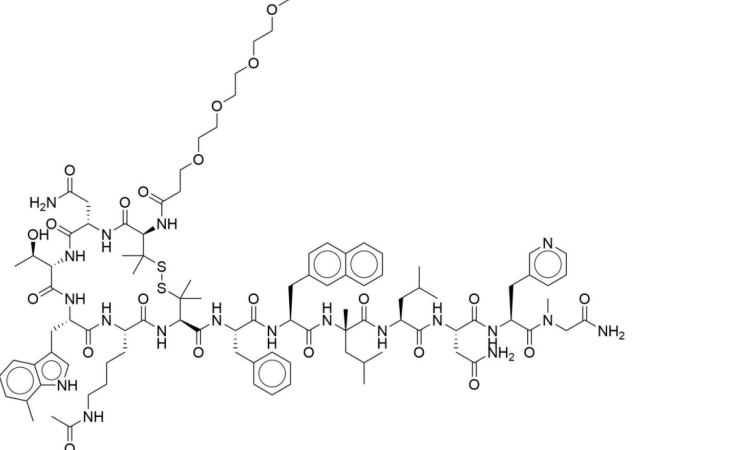
[0343]

서열 번호	구조
	
146	<p>Ac-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 204)</p> 
147	<p>Ac-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 205)</p> 
148	<p>Ac-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 206)</p>

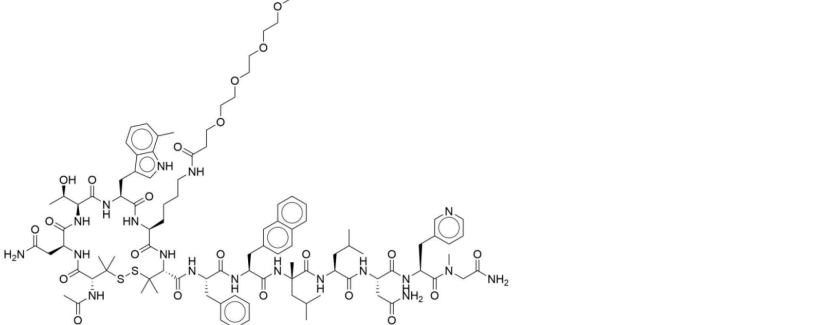
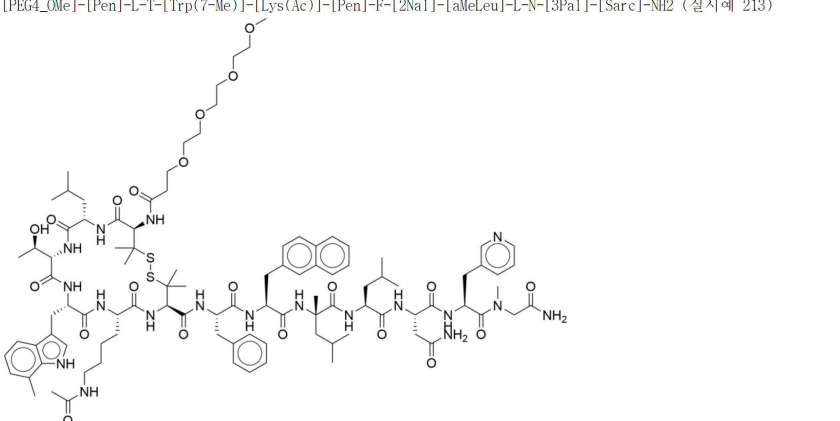
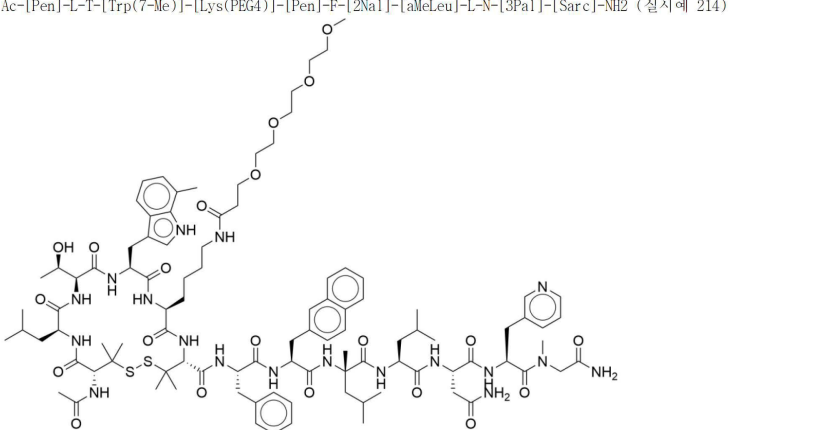
[0344]

서열 번호	구조
	
149	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 207)</p> 
150	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 208)</p> 
151	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 209)</p>

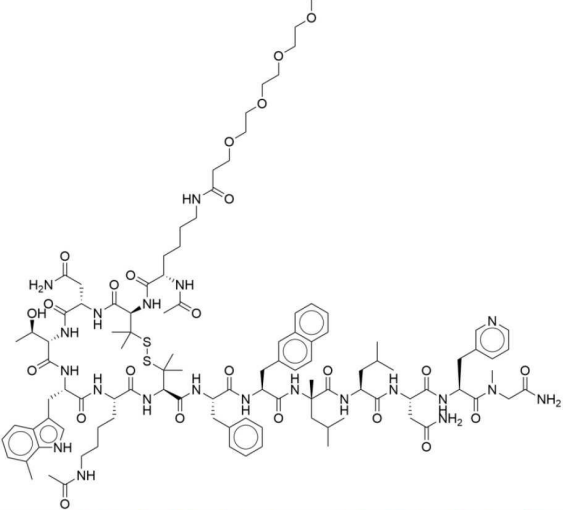
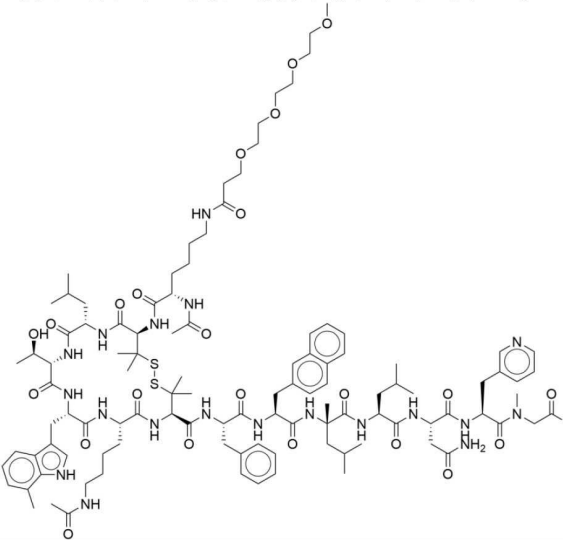
[0345]

서열 번호	구조
	
152	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 210)</p> 
153	<p>[PEG4_0Me]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 211)</p> 
154	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 212)</p>

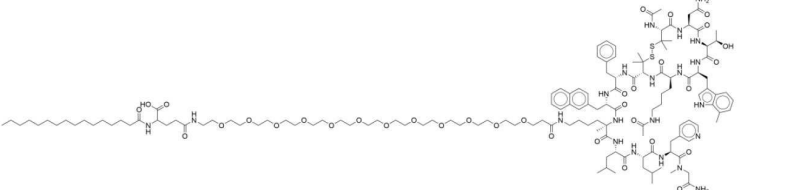
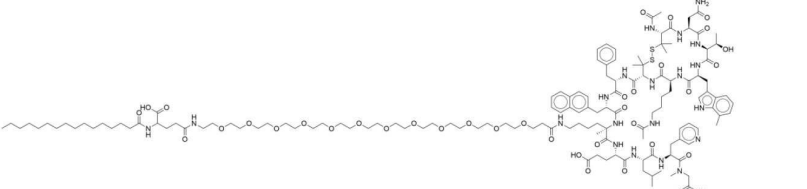
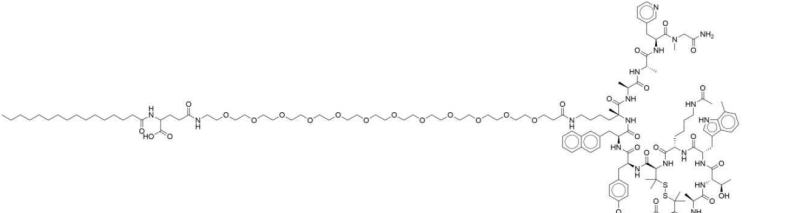
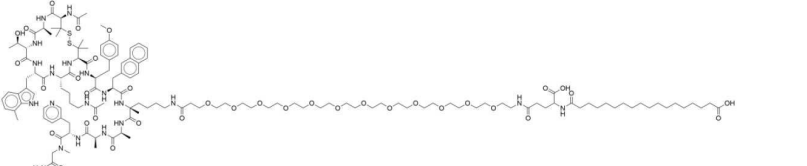
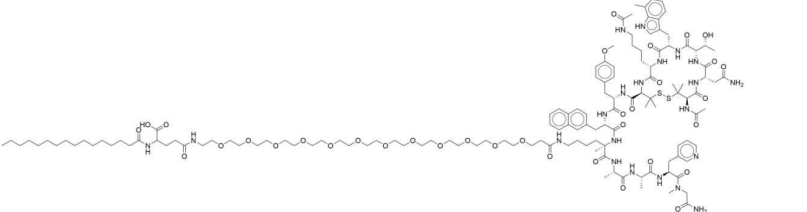
[0346]

서열 번호	구조
	
155	<p>[PEG4_0Me]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 213)</p> 
156	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 214)</p> 
157	<p>Ac-[Lys(PEG4)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 215)</p>

[0347]

서열 번호	구조
	
158	<p>Ac-[Lys(PEG4)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 216)</p> 
159	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-E-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 217)</p>

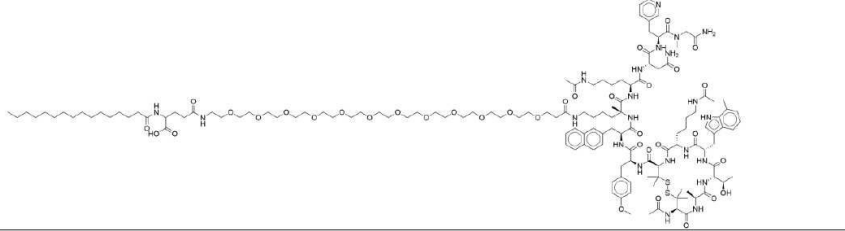
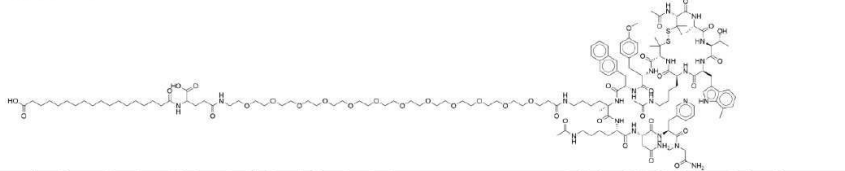
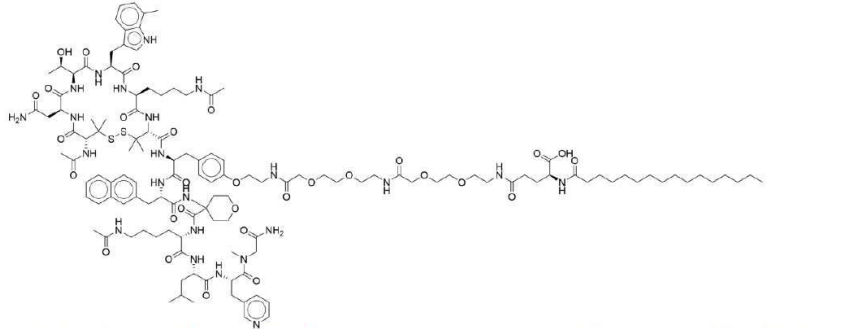
[0348]

서열 번호	구조
	
164	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 222)</p> 
165	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 223)</p> 
166	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 224)</p> 
167	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 225)</p> 

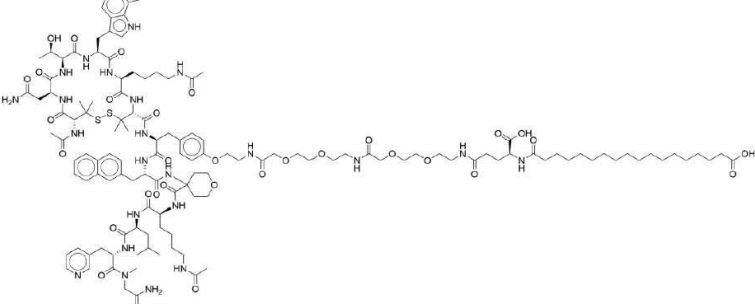
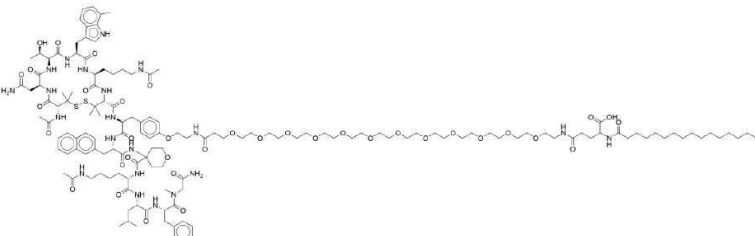

[0349]

[0350] [표 1H]

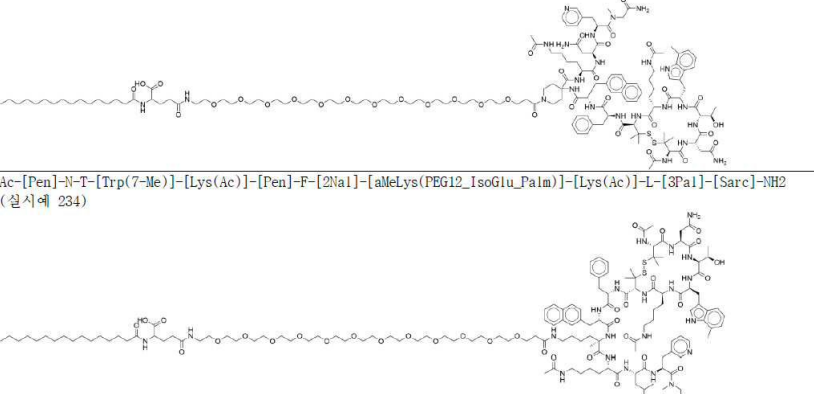
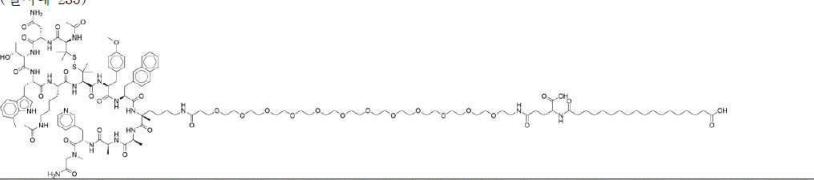
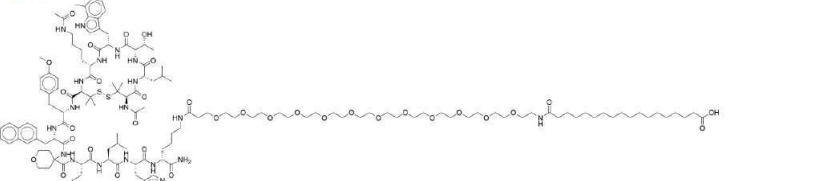
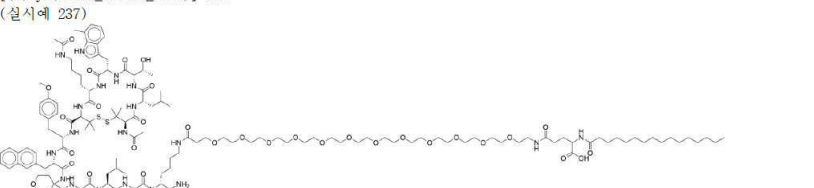
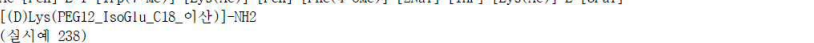
화합물

서열 번호	구조
168	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 226)</p> 
169	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 227)</p> 
170	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Palm)아미노에폭시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 228)</p> 
171	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)아미노에폭시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 229)</p>

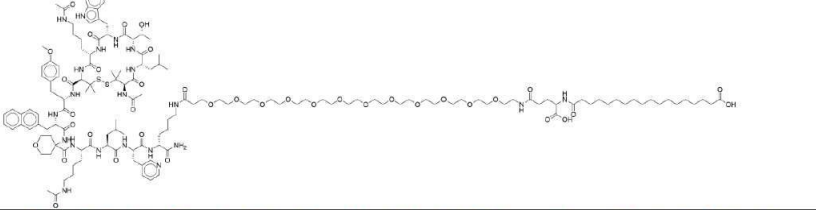
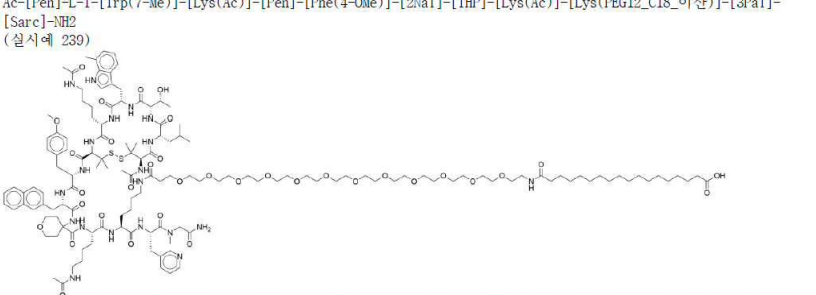
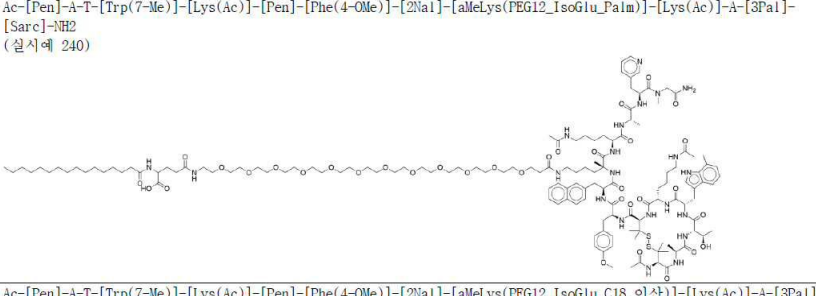
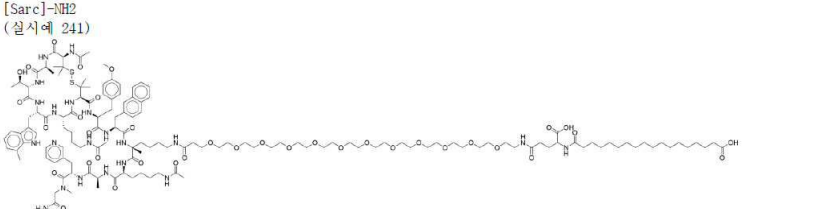
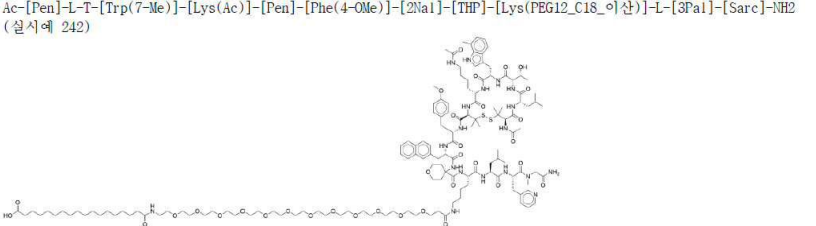
[0351]

서열 번호	구조
	
172	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_Palm)아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 230)</p> 
173	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG12_IsoGlu_Palm)아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 231)</p> 
174	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 232)</p> 
176	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[Spiral_Pip_PEG12_IsoGlu_Palm]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 233)</p>

[0352]

서열 번호	구조
176	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 234)</p> 
177	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 235)</p> 
178	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[(D)Lys(PEG12_C18_이산)]-NH₂ (실시예 236)</p> 
179	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-NH₂ (실시예 237)</p> 
180	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-NH₂ (실시예 238)</p> 

[0353]

서열 번호	구조
	
181	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 239)</p> 
182	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 240)</p> 
183	<p>Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 241)</p> 
184	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 242)</p> 

[0354]

서열 번호	구조
185	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 243)
186	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 244)
187	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 245)
188	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 246)
189	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 247)
190	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMelLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 248)

[0355]

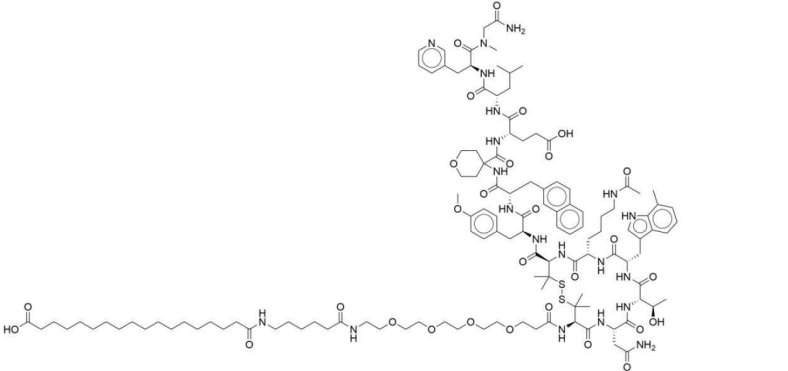
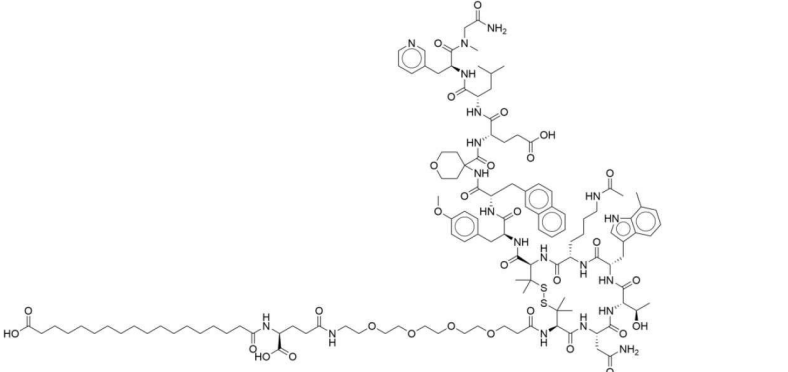
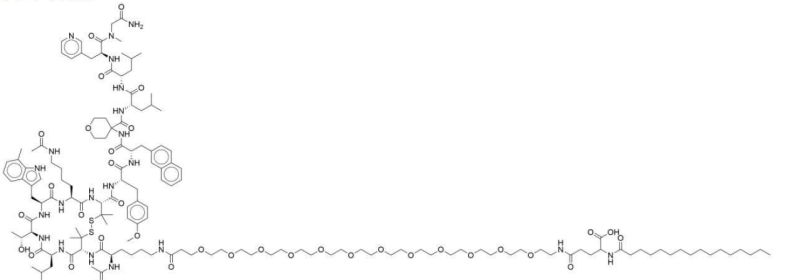
서열 번호	구조
191	Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 249)
192	Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 250)

[0356]

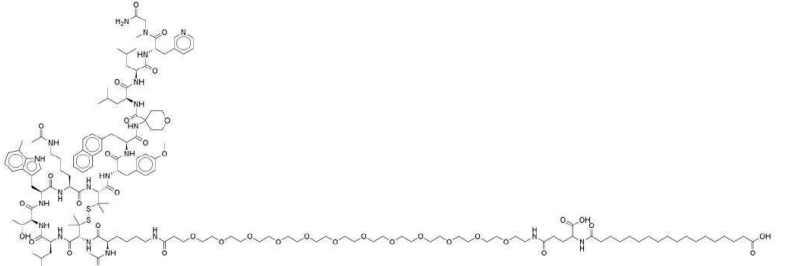
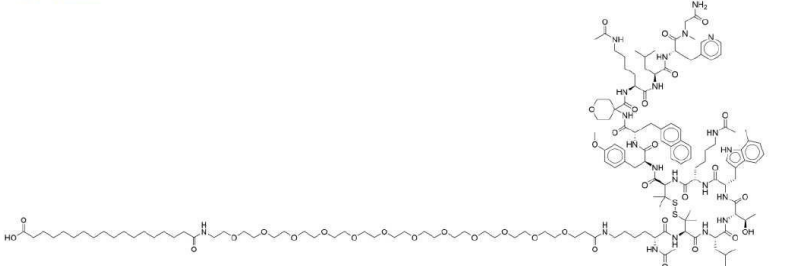
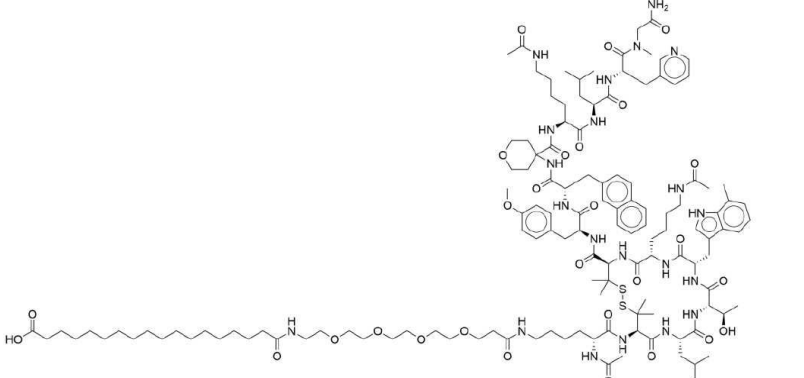
[0357]

[표 11]

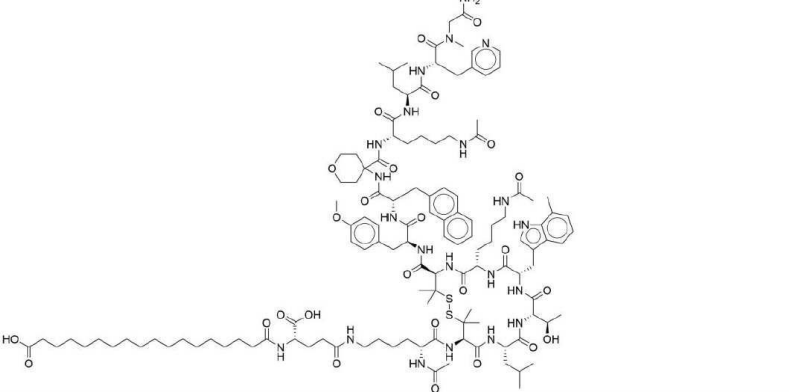
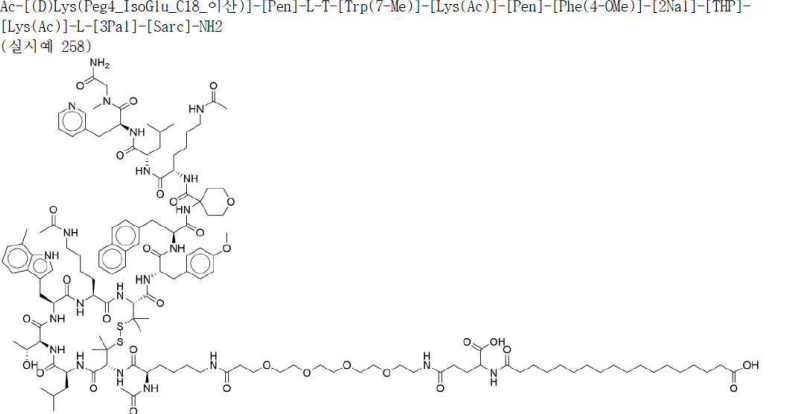
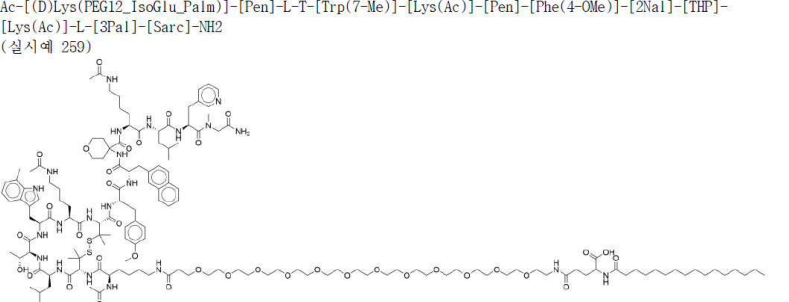
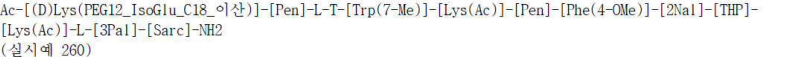
화합물

시열 번호	구조
193	<p>[Pen(PEG4_Ahx_C18_이산)]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 251)</p> 
194	<p>[Pen(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 252)</p> 
195	<p>Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 253)</p> 

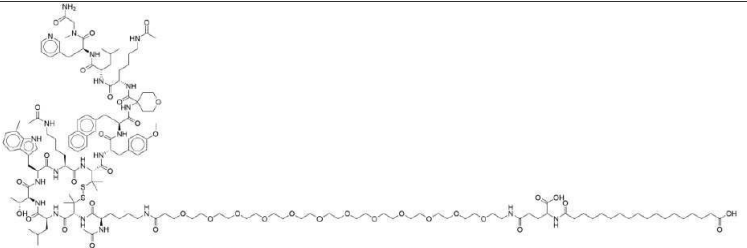
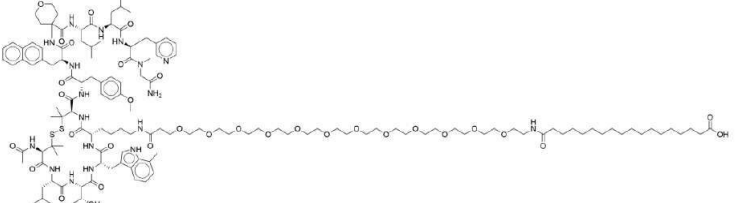
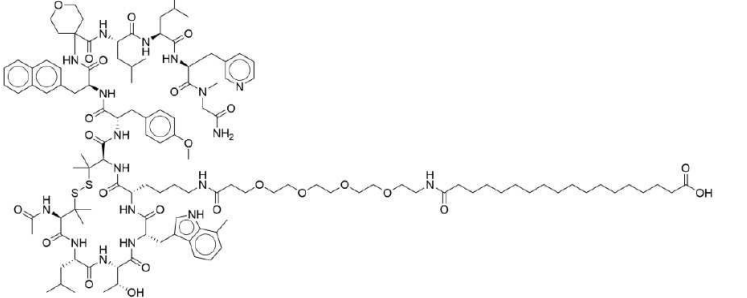
[0358]

서열 번호	구조
196	<p>Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 254)</p> 
197	<p>Ac-[(D)Lys(PEG12_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 255)</p> 
198	<p>Ac-[(D)Lys(Peg4_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 256)</p> 
199	<p>Ac-[(D)Lys(IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 257)</p>

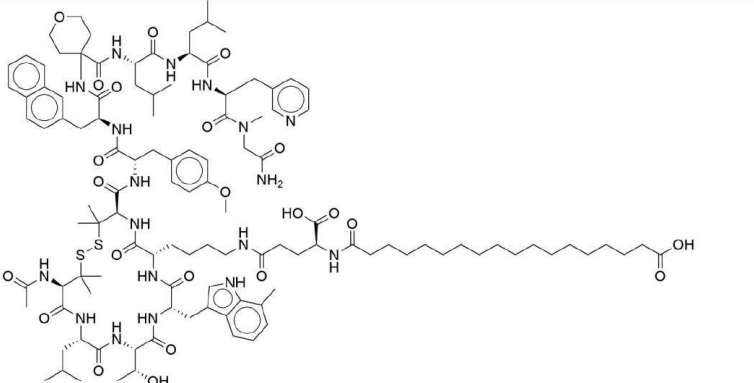
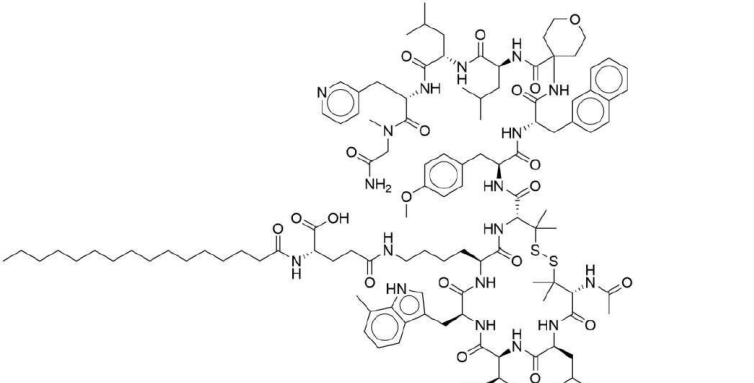
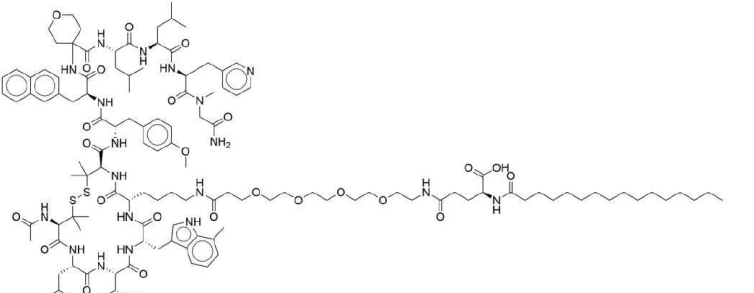
[0359]

서열 번호	구조
	
200	<p>Ac-[(D)Lys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 258)</p> 
201	<p>Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 259)</p> 
202	<p>Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 260)</p> 

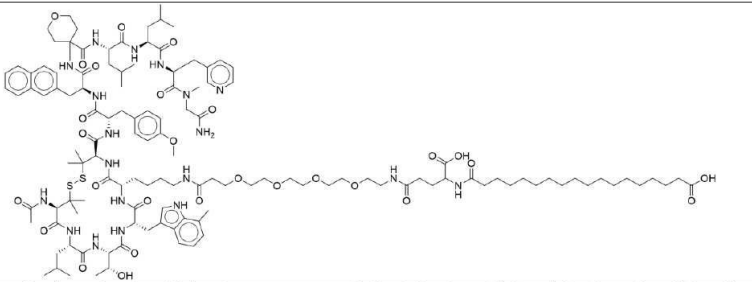
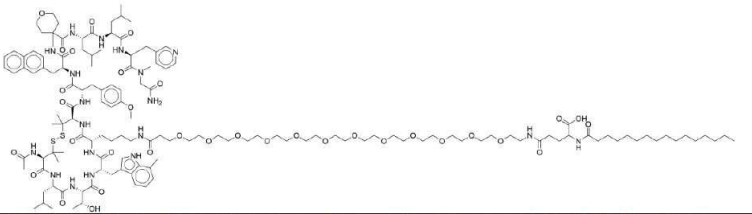
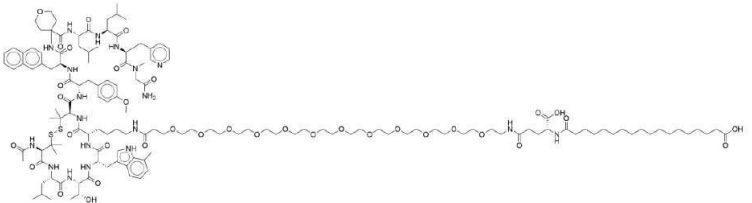
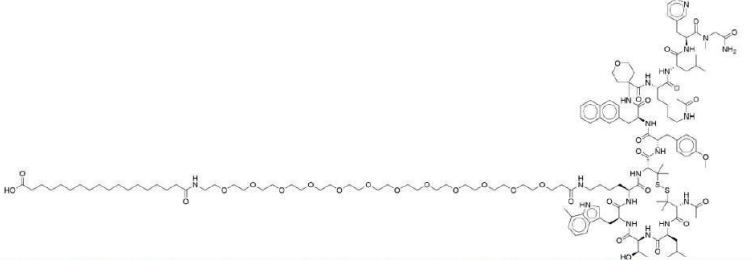
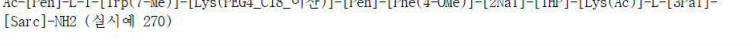
[0360]

서열 번호	구조
	
203	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 261)</p> 
204	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 262)</p> 
205	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 263)</p>

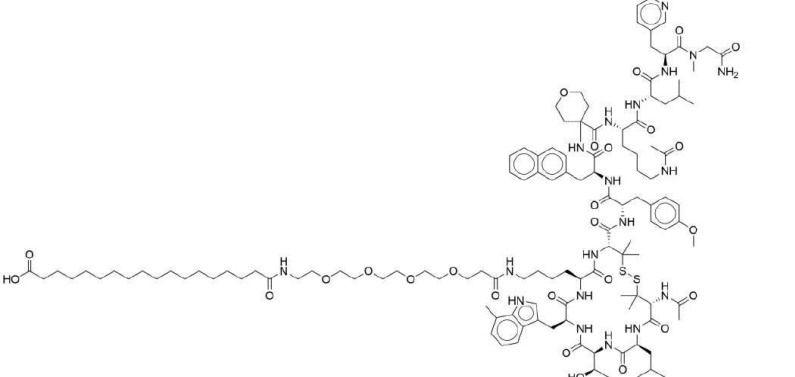
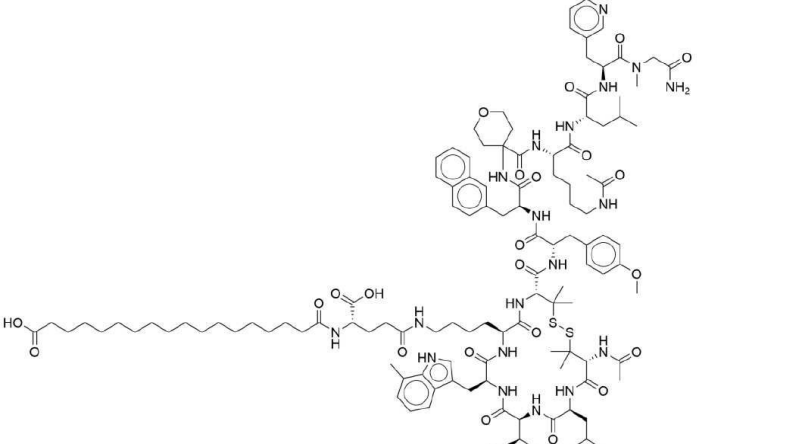

[0361]

서열 번호	구조
	 <p>The structure shows a complex peptide backbone with various side chains including a benzyl group, a morpholine ring, a pyridine ring, a piperidine ring, a tryptophan derivative, and a long fatty acid chain (palmitic acid) attached to the C-terminus.</p>
206	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-L-L-[3PaI]-[Sarc]-NH₂ (실시예 264)</p>  <p>The structure is a peptide derivative with a long fatty acid chain (palmitic acid) attached to the C-terminus. It features a complex side chain including a benzyl group, a morpholine ring, a pyridine ring, a piperidine ring, a tryptophan derivative, and a long fatty acid chain (palmitic acid) attached to the C-terminus.</p>
207	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-L-L-[3PaI]-[Sarc]-NH₂ (실시예 265)</p>  <p>The structure is a peptide derivative with a long PEG chain and a fatty acid chain attached to the C-terminus. It features a complex side chain including a benzyl group, a morpholine ring, a pyridine ring, a piperidine ring, a tryptophan derivative, and a long PEG chain and a fatty acid chain (palmitic acid) attached to the C-terminus.</p>
208	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-L-L-[3PaI]-[Sarc]-NH₂ (실시예 266)</p>

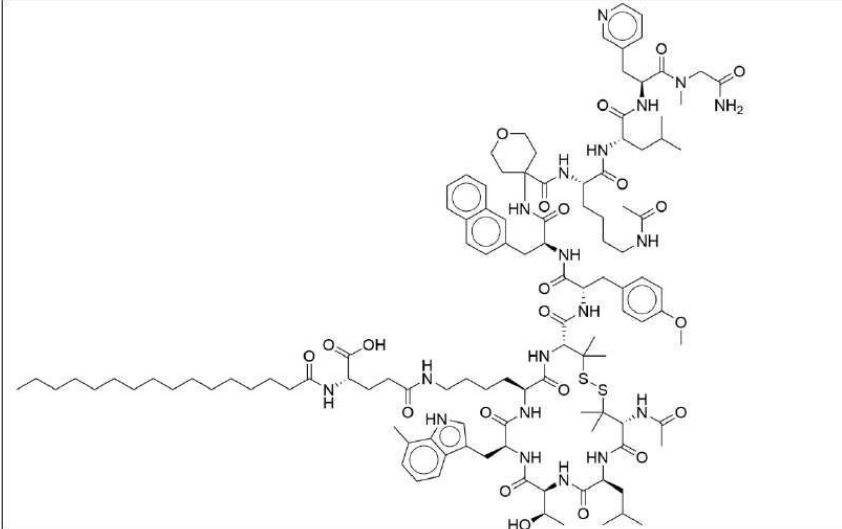
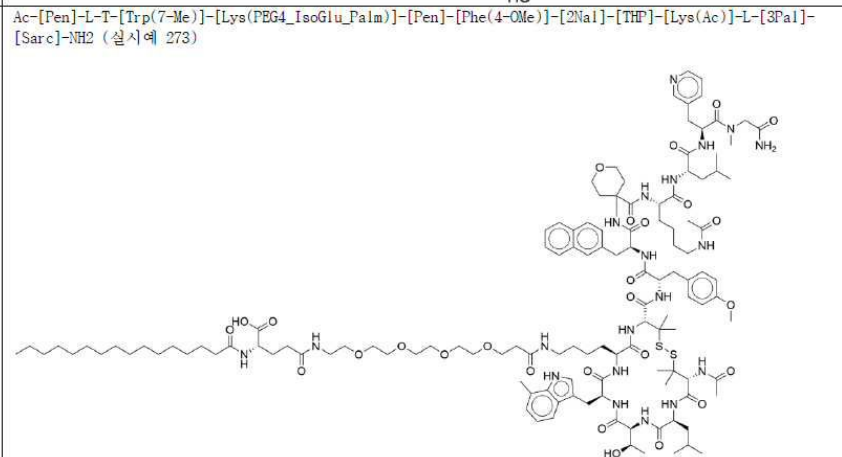
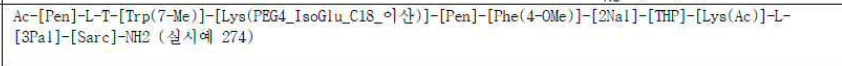
[0362]

서열 번호	구조
	
200	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 267)</p> 
210	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 268)</p> 
211	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 269)</p> 
212	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 270)</p> 

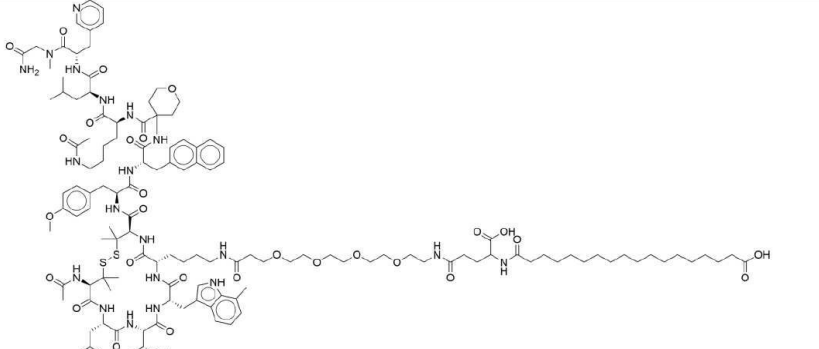
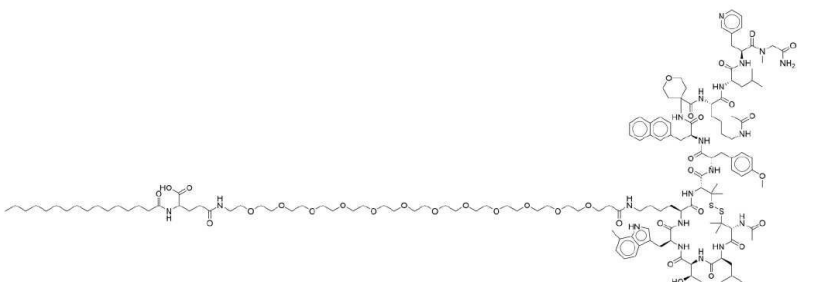
[0363]

서열 번호	구조
	
213	<p data-bbox="276 620 1074 658">Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 271)</p> 
214	<p data-bbox="276 1128 1074 1167">Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 272)</p> 

[0364]

서열 번호	구조
	
215	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 273)</p> 
216	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2NaI]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 274)</p> 

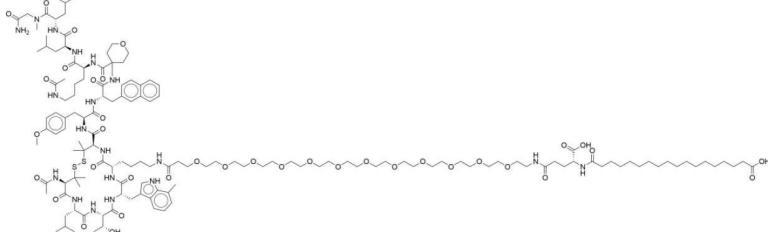
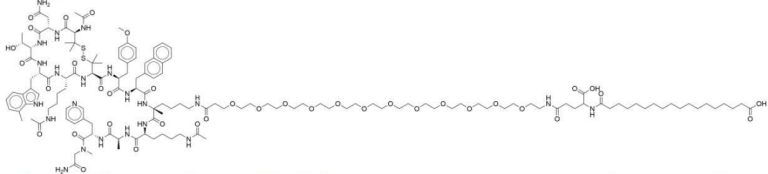
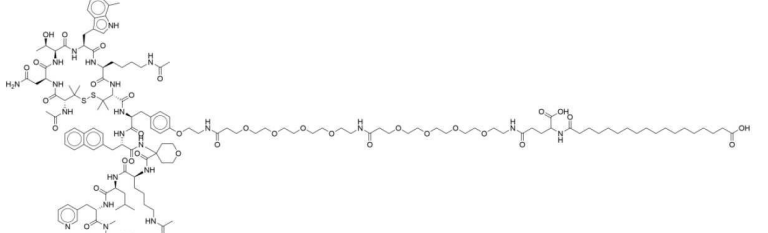
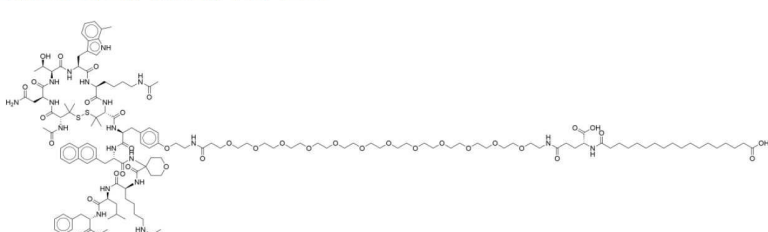
[0365]

서열 번호	구조
	
217	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 275)</p> 

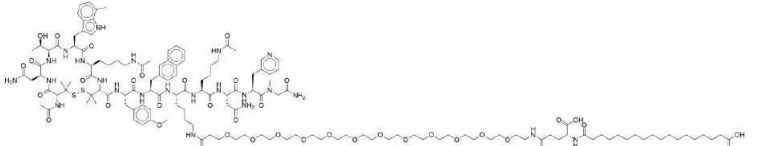
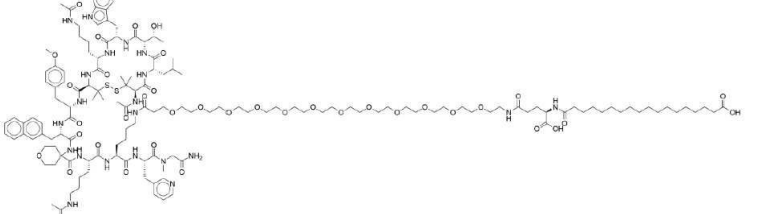
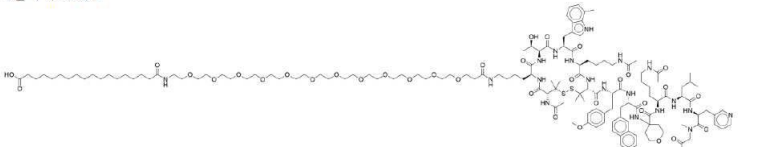
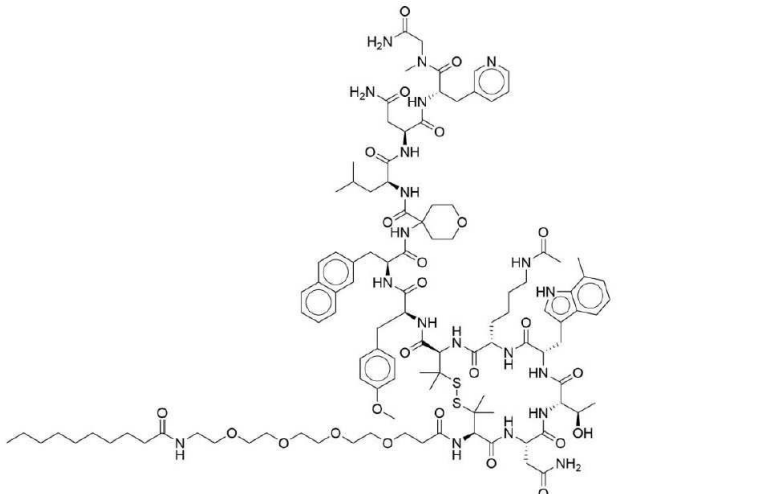
[0366]

[0367] [표 1J]

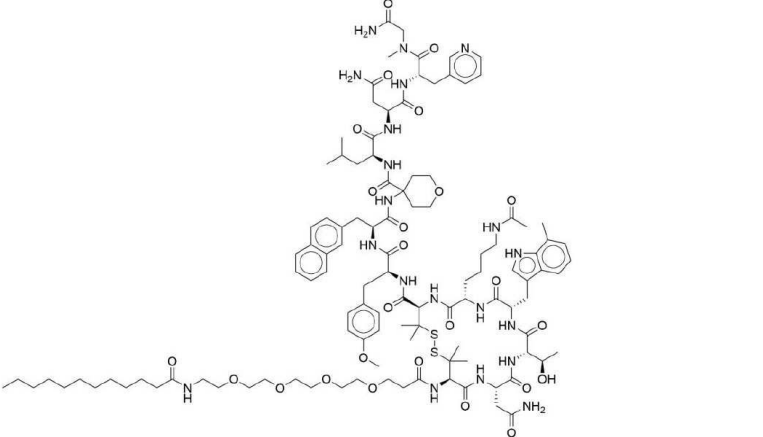
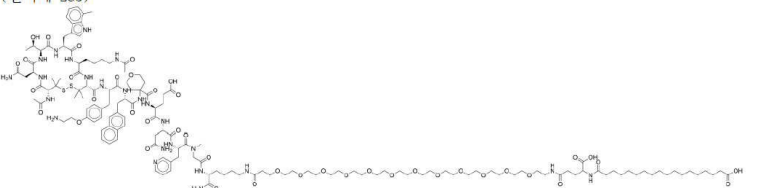
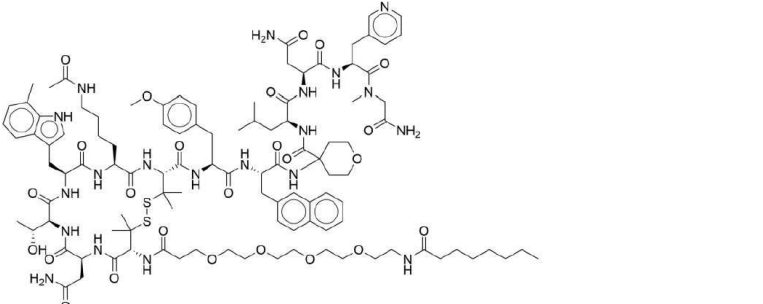
화합물

서열 번호	구조
218	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 276)</p> 
219	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 277)</p> 
220	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시))] -[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 278)</p> 
221	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG12_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시))] -[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 279)</p> 
222	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂</p>

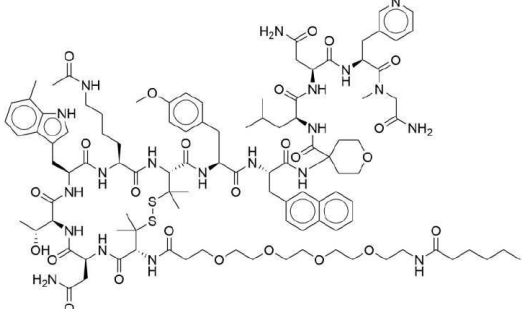
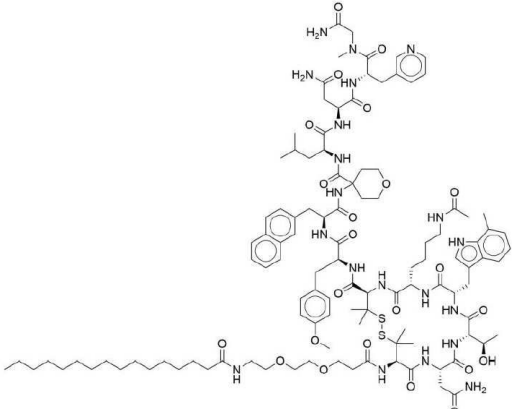
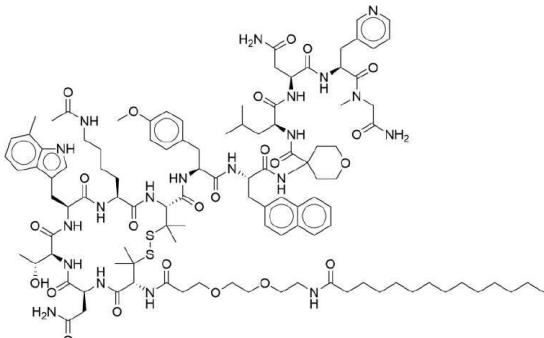
[0368]

서열 번호	구조
	<p>(실시예 280)</p> 
223	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-Ome)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 281)</p> 
224	<p>Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-Ome)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 282)</p> 
225	<p>[PEG4_테일]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-Ome)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 283)</p> 
226	<p>[PEG4_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-Ome)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 284)</p>

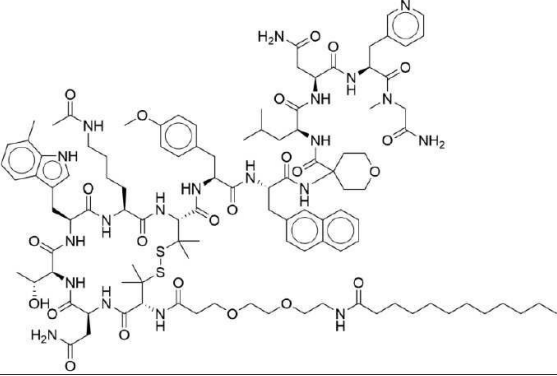
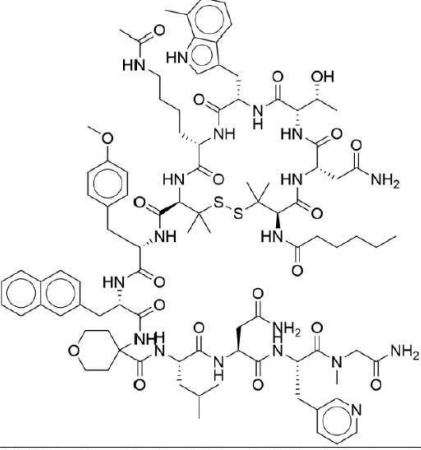
[0369]

서열 번호	구조
	
227	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-NH₂ (실시예 285)</p> 
228	<p>[PEG4_카프린]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 286)</p> 
229	<p>[PEG4_핵실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 287)</p>

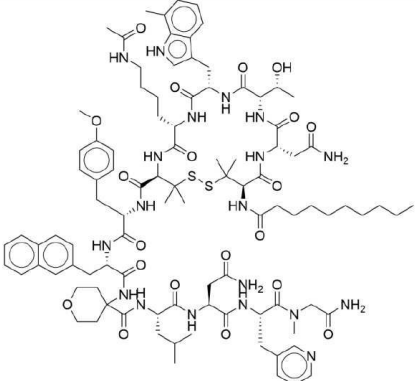
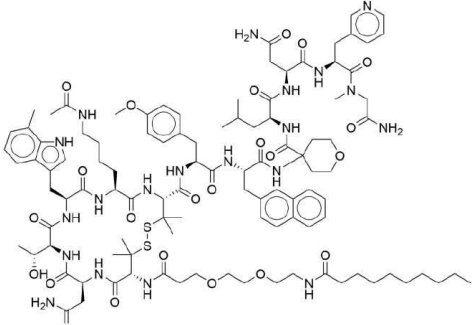
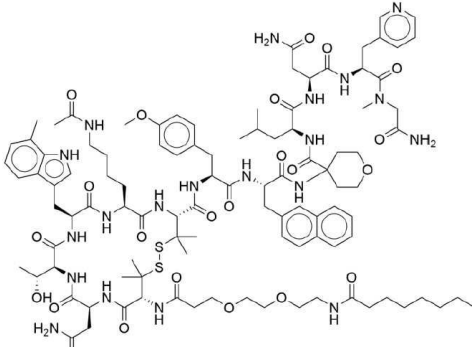
[0370]

서열 번호	구조
	
230	<p data-bbox="272 553 997 589">[PEG2_Pa1m]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 288)</p> 
231	<p data-bbox="272 1028 1026 1064">[PEG2_미티스틴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 289)</p> 
232	<p data-bbox="272 1431 1013 1467">[PEG2_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 290)</p>

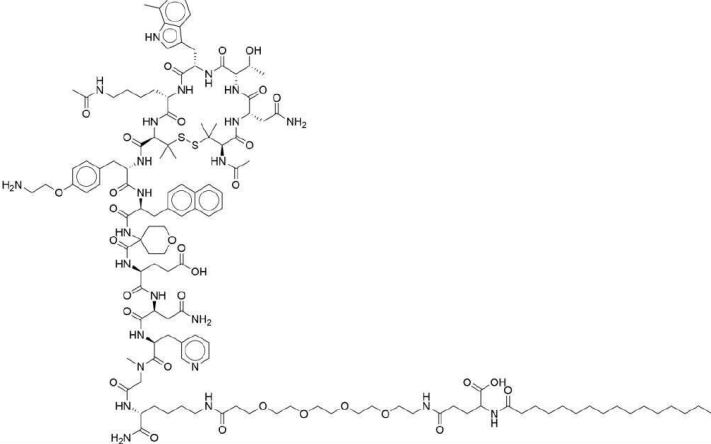
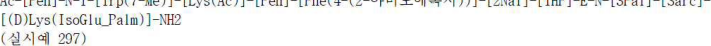
[0371]

서열 번호	구조
	
233	<p data-bbox="268 600 1029 645">[해실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 201)</p> 
234	<p data-bbox="268 1111 1029 1155">[해실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 202)</p>

[0372]

서열 번호	구조
	
235	<p data-bbox="268 622 1029 660">[PEG2_테일]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 293)</p> 
236	<p data-bbox="268 1014 1029 1052">[PEG2_카프린]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 294)</p> 
237	<p data-bbox="268 1440 1029 1478">[Oct]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 295)</p>

[0373]

서열 번호	구조
238	<p data-bbox="268 701 986 757">Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_IsoGlu_Palm)]-NH₂ (실시예 296)</p>  <p>The chemical structure of peptide 238 is a complex polypeptide chain. It features a disulfide bridge between two penicillamine (Pen) residues. The N-terminus is acetylated (Ac-), and the C-terminus is a primary amide (-NH₂). The sequence includes: Acetyl, Penicillamine, N-Tryptophan (7-methyl), Lysine (acetylated), Penicillamine, Phe(4-(2-aminoethoxy)), 2Na1, THP, E-N, 3Pal, Sarcosine, and a long-chain lipidated lysine derivative (D)Lys(Peg4_IsoGlu_Palm) with a terminal primary amide group.</p>
239	<p data-bbox="268 1211 986 1263">Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(IsoGlu_Palm)]-NH₂ (실시예 297)</p>  <p>The chemical structure of peptide 239 is similar to peptide 238, but it lacks the polyethylene glycol (Peg4) linker on the lipidated lysine residue. The sequence is: Acetyl, Penicillamine, N-Tryptophan (7-methyl), Lysine (acetylated), Penicillamine, Phe(4-(2-aminoethoxy)), 2Na1, THP, E-N, 3Pal, Sarcosine, and a long-chain lipidated lysine derivative (D)Lys(IsoGlu_Palm) with a terminal primary amide group.</p>

[0374]

서열 번호	구조
240	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] -[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[D]Lys(PEG12_C18_이산)]-NH₂ (실시예 298)</p>
241	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CO₂H)]-[2Na1]-[aMeLys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 299)</p>

[0375]

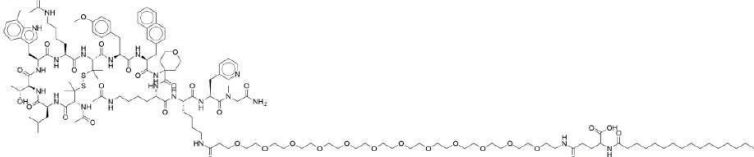
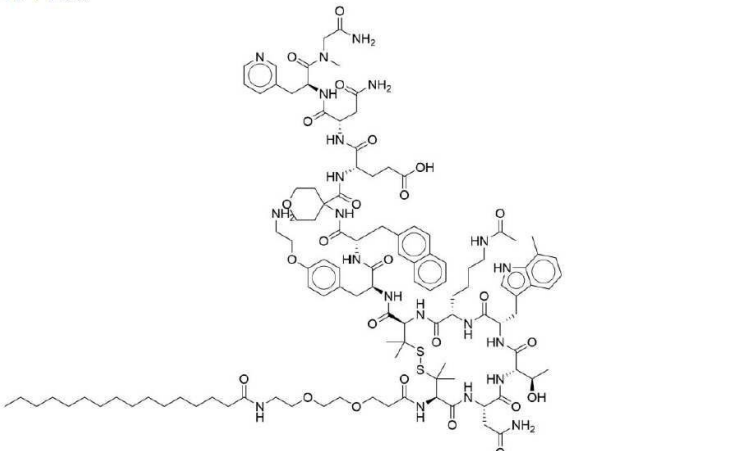
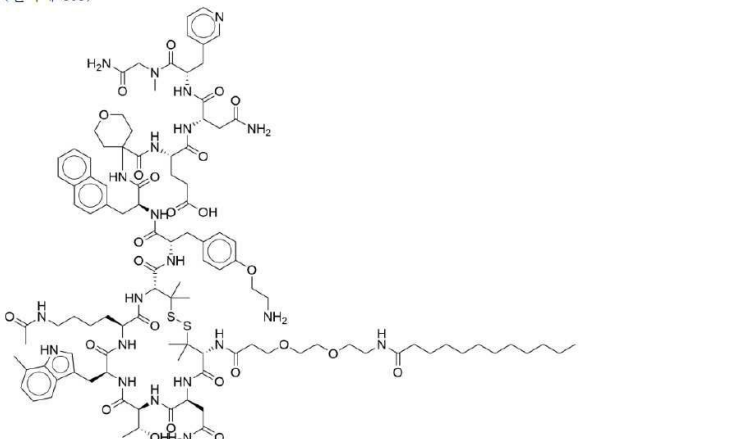
서열 번호	구조
242	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CO₂H)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 300)</p>

[0376]

[0377]

[표 1K]

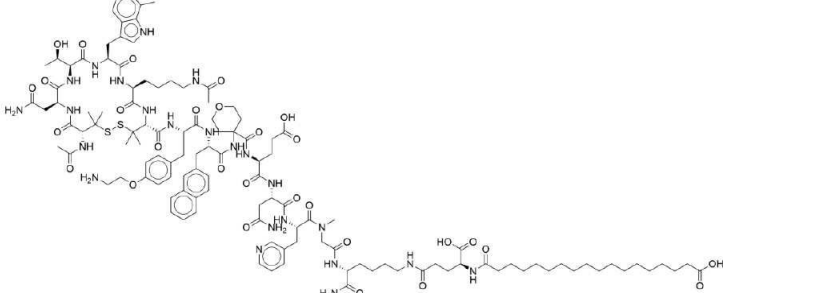
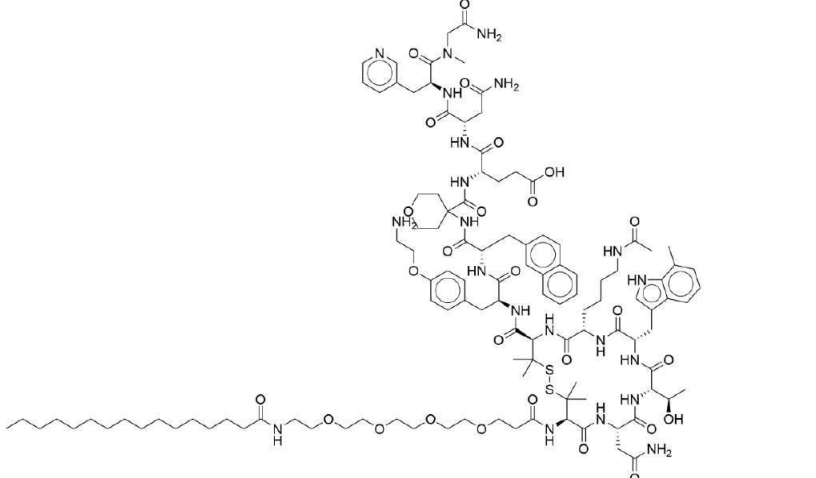
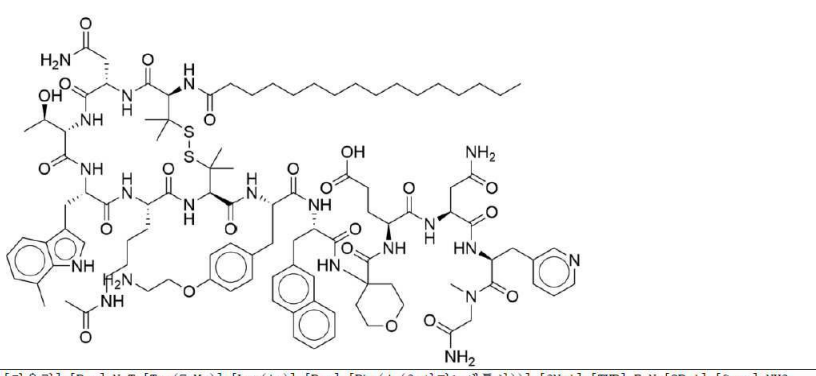
화합물

서열 번호	구조
243	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 301)</p> 
244	<p>[PEG2_Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] - [2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 302)</p> 
245	<p>[PEG2_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] - [2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 303)</p> 

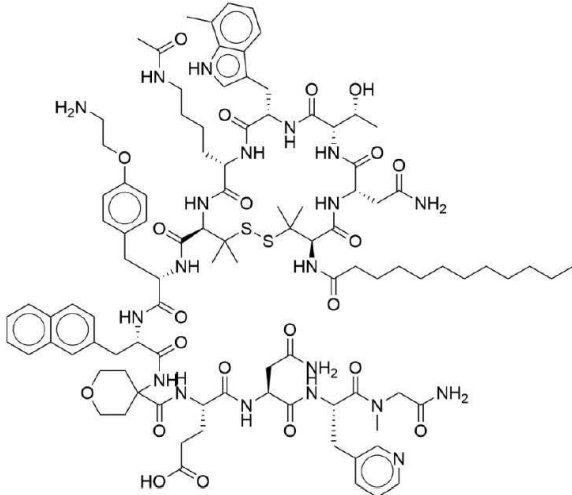
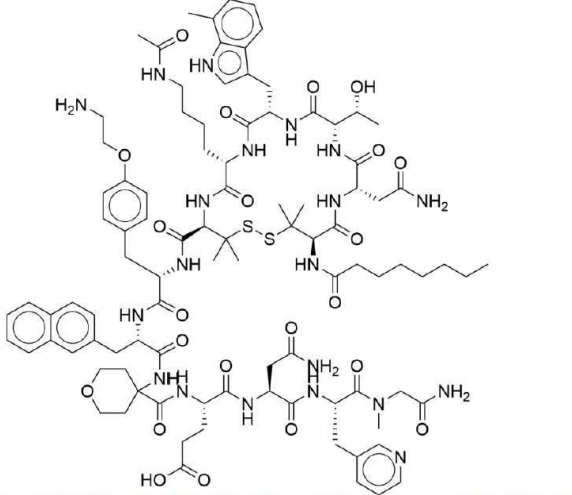
[0378]

서열 번호	구조
246	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)]-NH2 (실시예 304)</p> 
247	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-NH2 (실시예 305)</p> 
248	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_C18_이산)]-NH2 (실시예 306)</p> 
249	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[(D)Lys(IsoGlu_C18_이산)]-NH2 (실시예 307)</p>

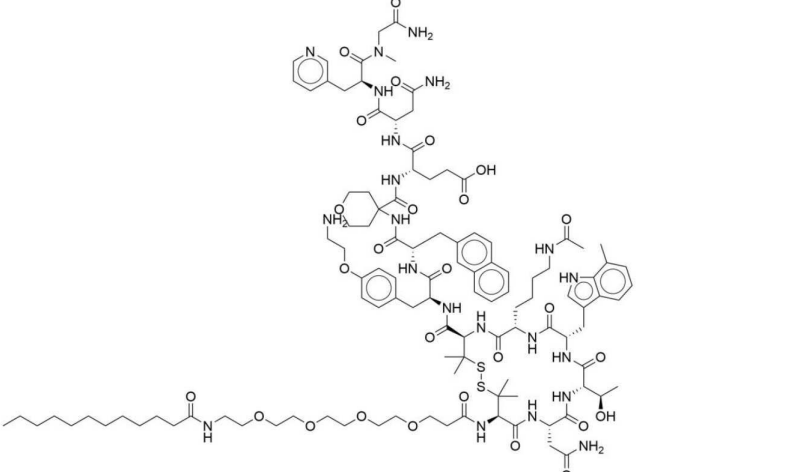
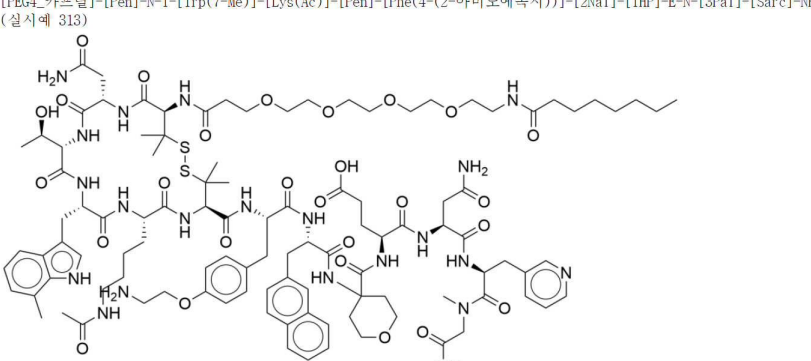
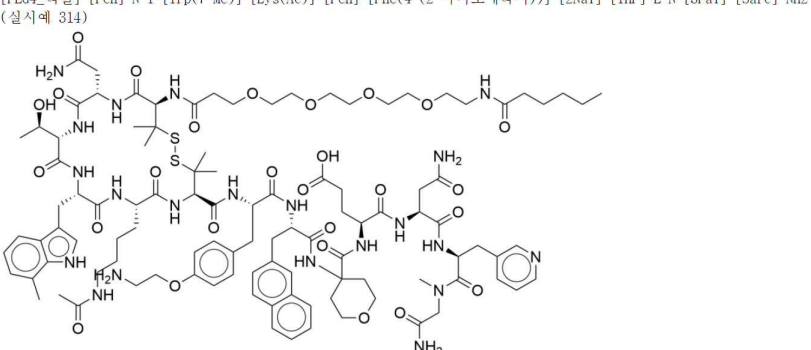
[0379]

서열 번호	구조
	
250	<p data-bbox="263 542 1082 577">[PEG4-Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 308)</p> 
251	<p data-bbox="263 1072 1082 1108">[Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 309)</p> 
252	<p data-bbox="263 1498 1082 1505">[라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂</p>

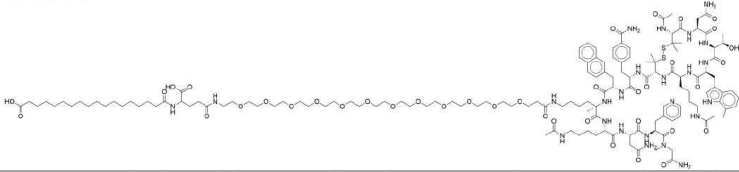
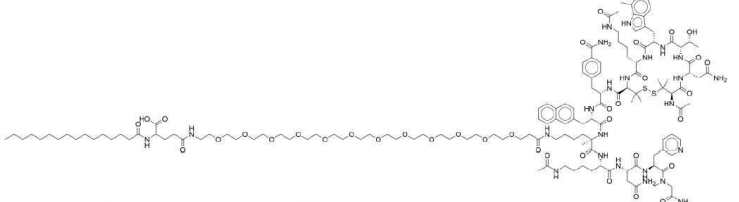
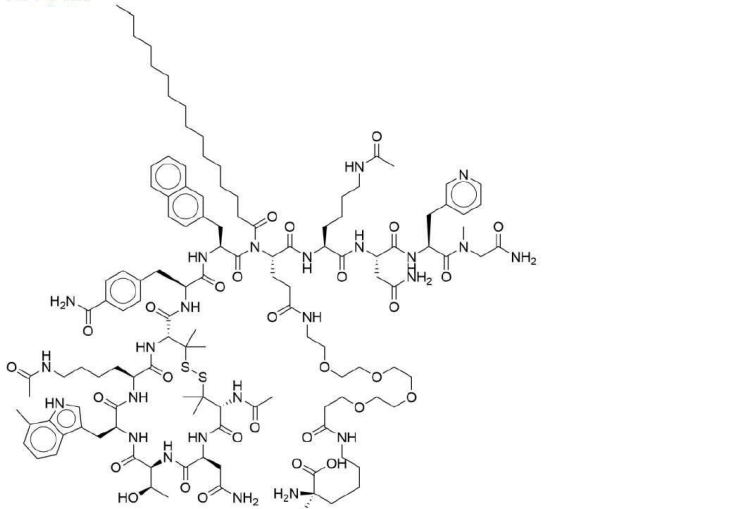

[0380]

서열 번호	구조
	<p>(실시예 310)</p> 
253	<p>[Oct]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 311)</p> 
254	<p>[PEG4_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH₂ (실시예 312)</p>

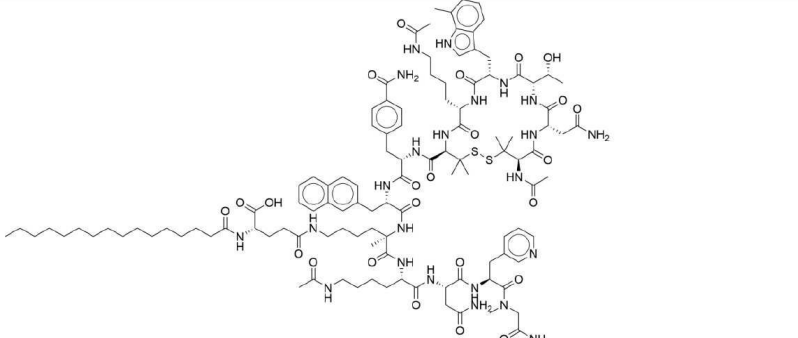
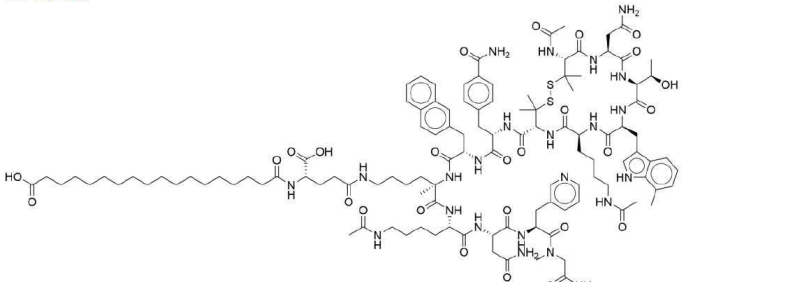
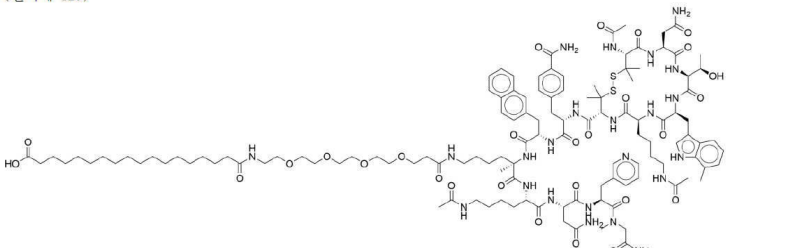
[0381]

서열 번호	구조
	
255	<p>[PEG4_카프릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 313)</p> 
256	<p>[PEG4_헥실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 314)</p> 
257	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-</p>

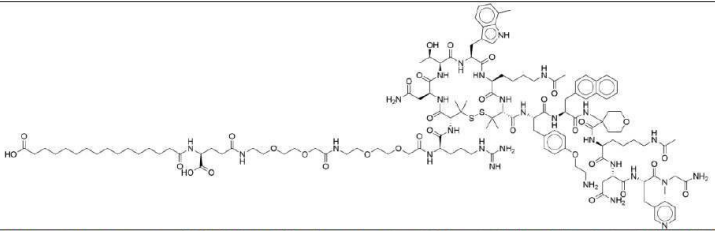
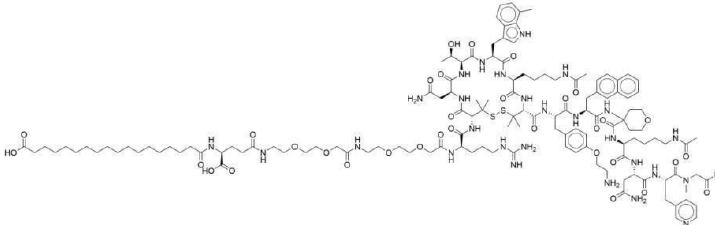
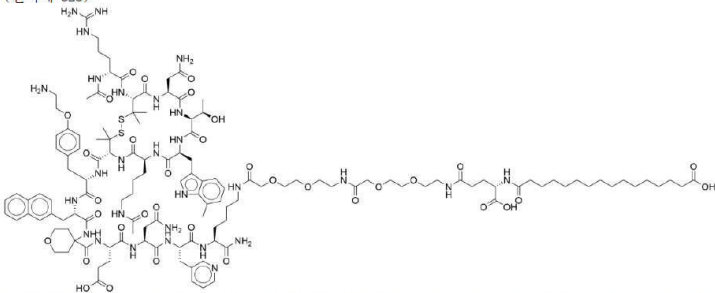
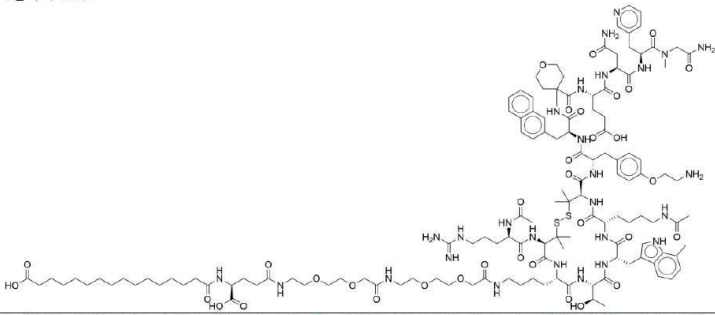
[0382]

서열 번호	구조
	<p>[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 315)</p>  <p>The structure shows a long, flexible polyether chain (3Pal) terminated with a sarcosine moiety (Sarc) which has a primary amine group (-NH₂).</p>
258	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 316)</p>  <p>The structure is a complex peptide conjugate. It features a long polyether chain (3Pal) linked to a sarcosine moiety (Sarc) with a primary amine. The peptide backbone includes residues: Acetyl (Ac), Penicillamine (Pen), N-Terminator (T), Tryptophan (7-Methyl) (Trp(7-Me)), Lysine (Acetylated) (Lys(Ac)), Penicillamine (Pen), Phenylalanine (4-CONH₂) (Phe(4-CONH₂)), a sodium salt of a lysine derivative (2Na1), and a lysine derivative with a PEG12 chain and an iso-glutamate side chain (aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)).</p>
259	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2Na1]-[aMeLys(Peg4_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 317)</p>  <p>The structure is a complex peptide conjugate, similar to 258 but with a shorter PEG4 chain. It features a long polyether chain (3Pal) linked to a sarcosine moiety (Sarc) with a primary amine. The peptide backbone includes residues: Acetyl (Ac), Penicillamine (Pen), N-Terminator (T), Tryptophan (7-Methyl) (Trp(7-Me)), Lysine (Acetylated) (Lys(Ac)), Penicillamine (Pen), Phenylalanine (4-CONH₂) (Phe(4-CONH₂)), a sodium salt of a lysine derivative (2Na1), and a lysine derivative with a PEG4 chain and an iso-glutamate side chain (aMeLys(Peg4_IsoGlu_Palm)).</p>
260	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2Na1]-[aMeLys(IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 318)</p>  <p>The structure is a complex peptide conjugate, similar to 259 but without the PEG chain. It features a long polyether chain (3Pal) linked to a sarcosine moiety (Sarc) with a primary amine. The peptide backbone includes residues: Acetyl (Ac), Penicillamine (Pen), N-Terminator (T), Tryptophan (7-Methyl) (Trp(7-Me)), Lysine (Acetylated) (Lys(Ac)), Penicillamine (Pen), Phenylalanine (4-CONH₂) (Phe(4-CONH₂)), a sodium salt of a lysine derivative (2Na1), and a lysine derivative with an iso-glutamate side chain (aMeLys(IsoGlu_Palm)).</p>

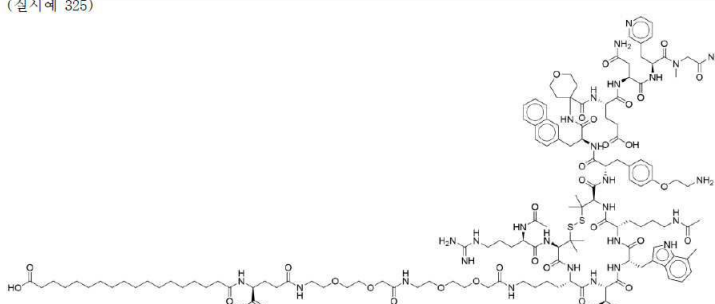
[0383]

서열 번호	구조
	
261	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2Na1]-[aMeLys(IsoGlu_C18-이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 319)</p> 
262	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2Na1]-[aMeLys(Peg4_C18-이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 320)</p> 
24	<p>[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16-이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] - [2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 321)</p>

[0384]

서열 번호	구조
	
11	<p>[IPEG2_IPEG2_IsoGlu_C18_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 322)</p> 
23	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Lys(IPEG2_IPEG2_IsoGlu_C16_이산)]-NH₂ (실시예 323)</p> 
21	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-[Lys(IPEG2_IPEG2_IsoGlu_C16_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 324)</p> 
20	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-[Lys(IPEG2_IPEG2_IsoGlu_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2NaI]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂</p>

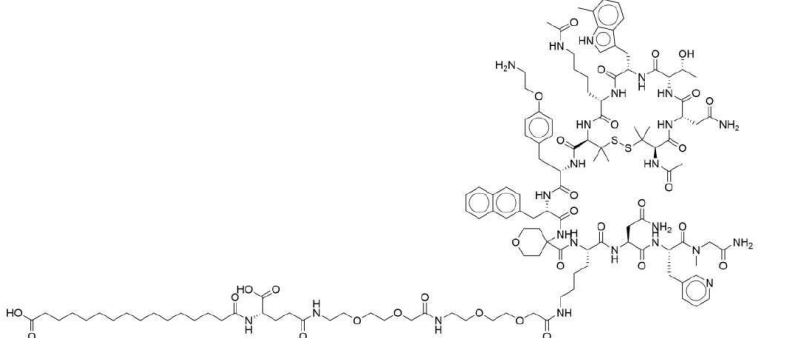
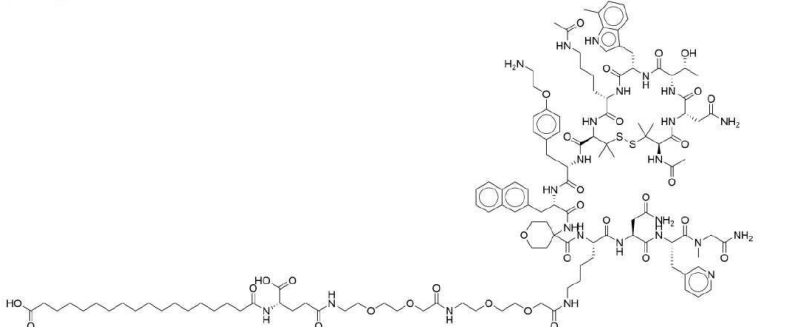
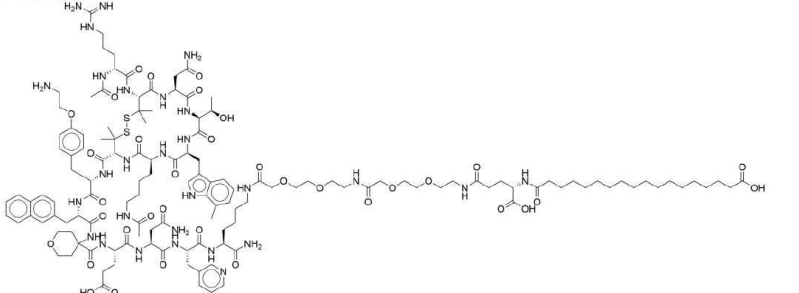
[0385]

서열 번호	구조
	<p>(실시예 325)</p> 

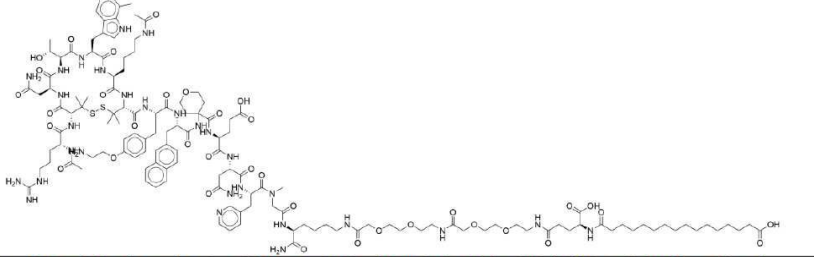
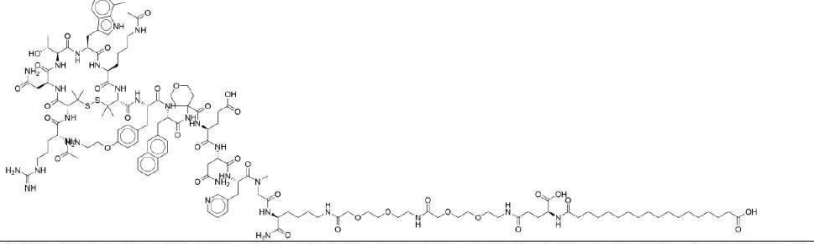
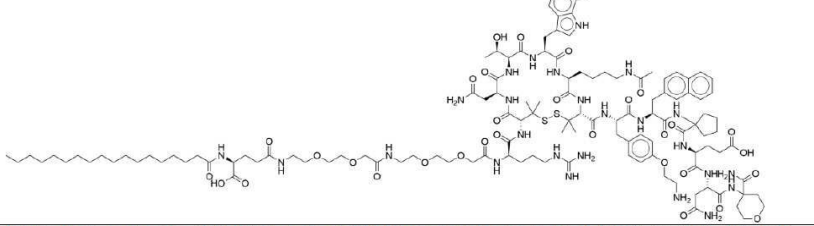
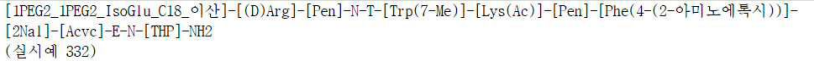
[0386]

[0387] [표 1L]

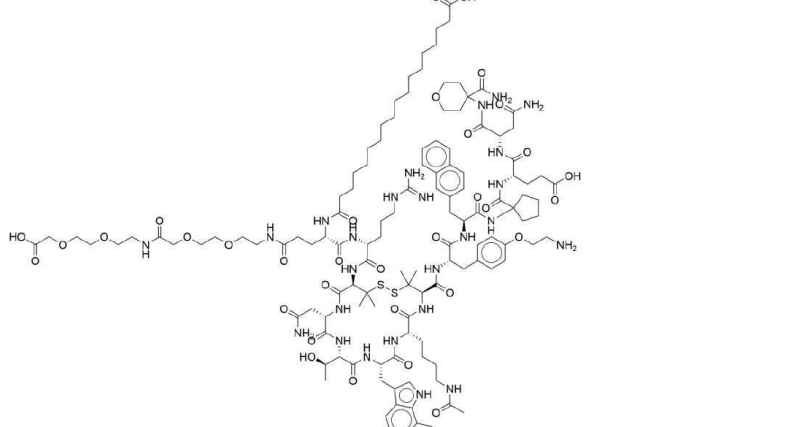
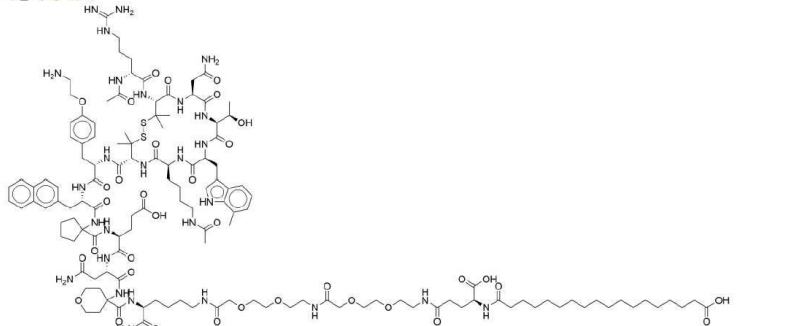
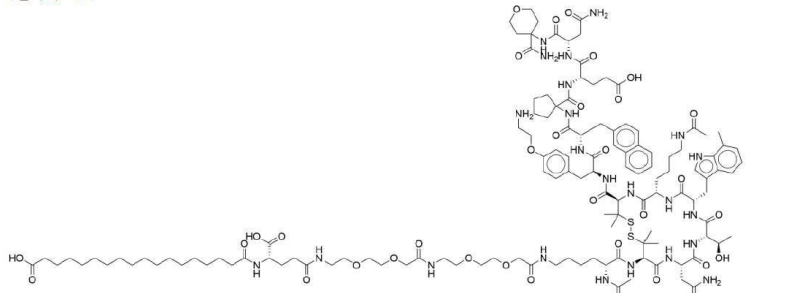
화합물

서열 번호	구조
19	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 326)</p> 
4	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2 (실시예 327)</p> 
18	<p>Ac-(DArg)-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2 (실시예 328)</p> 
17	<p>Ac-(DArg)-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-NH2 (실시예 329)</p>

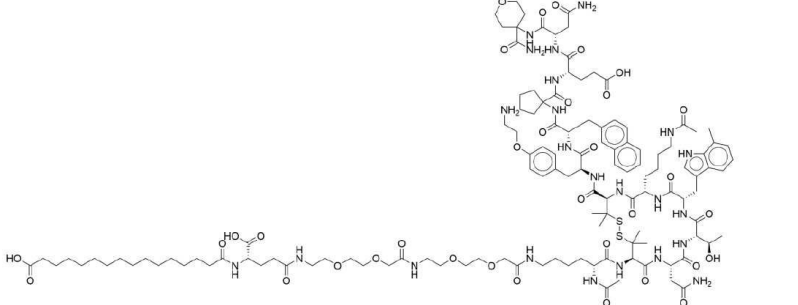
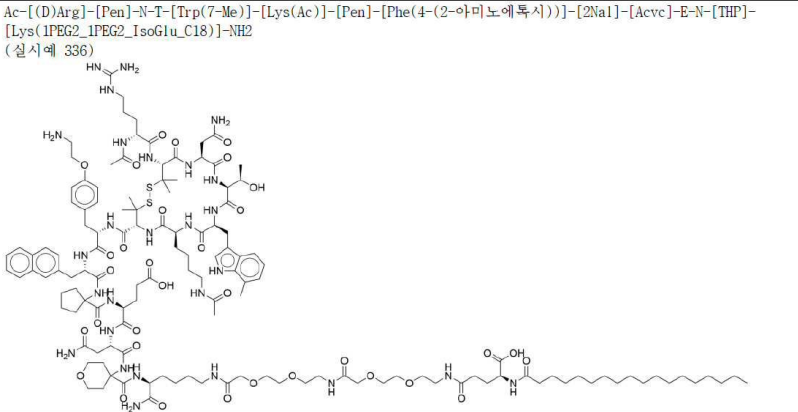
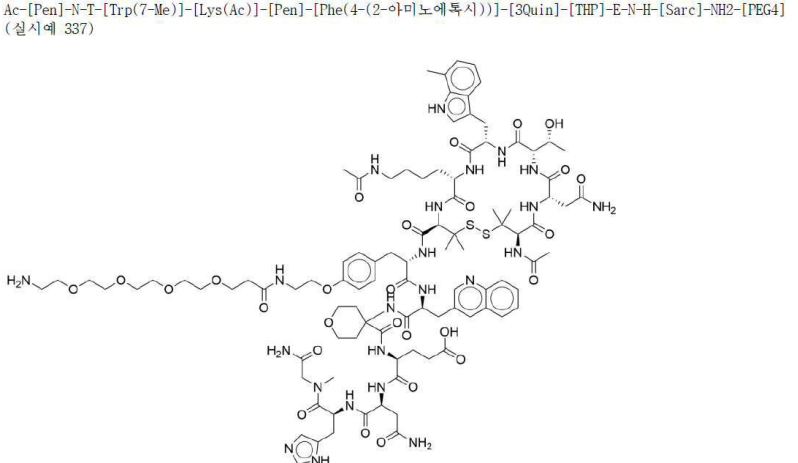
[0388]

서열 번호	구조
	
2	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2 (실시예 330)</p> 
263	<p>[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2 (실시예 331)</p> 
264	<p>[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2 (실시예 332)</p> 

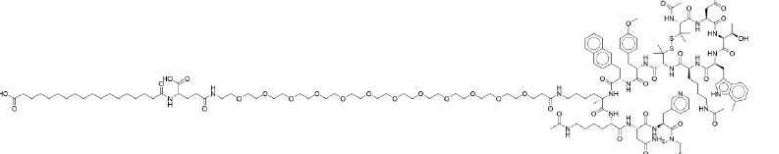
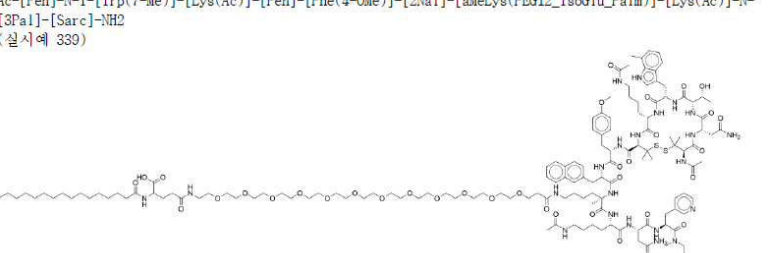
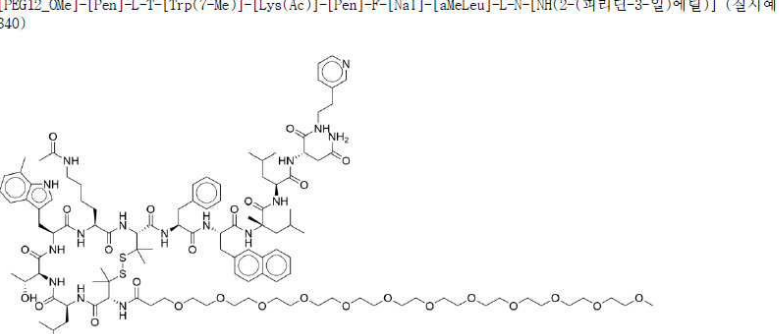
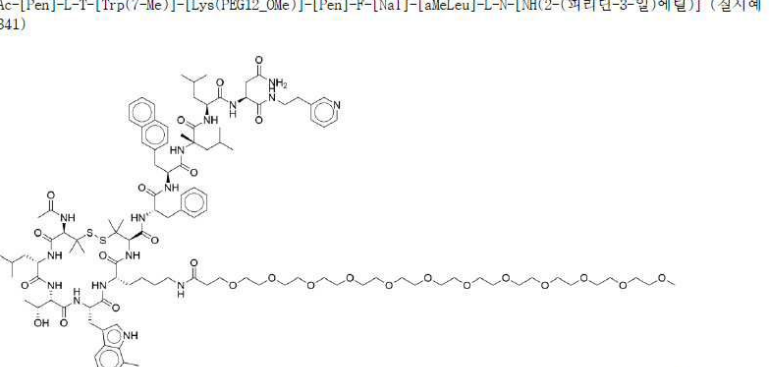
[0389]

서열 번호	구조
	
265	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2 (실시예 333)</p> 
266	<p>Ac-[(D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2 (실시예 334)</p> 
267	<p>Ac-[(D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2 (실시예 335)</p>

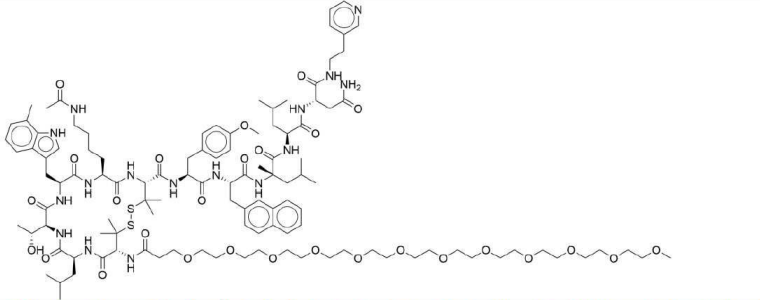
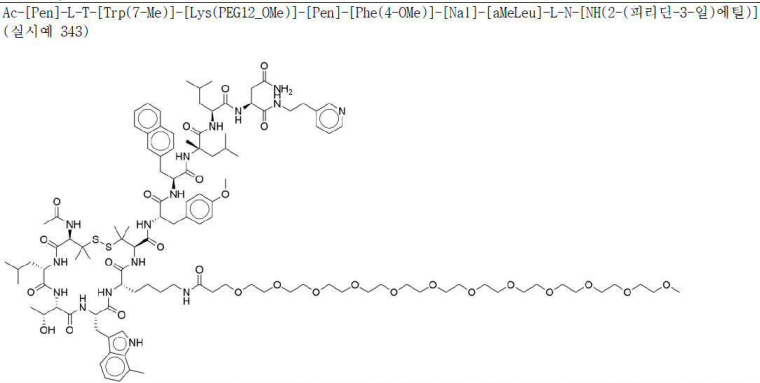
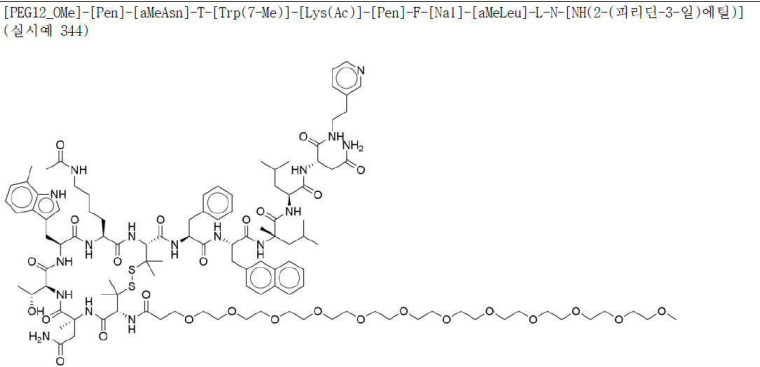
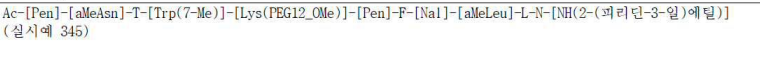
[0390]

서열 번호	구조
	
268	<p>Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] - [2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18)]-NH2 (실시예 336)</p> 
269	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))] - [3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH2-[PEG4] (실시예 337)</p> 
270	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2 (실시예 338)</p>

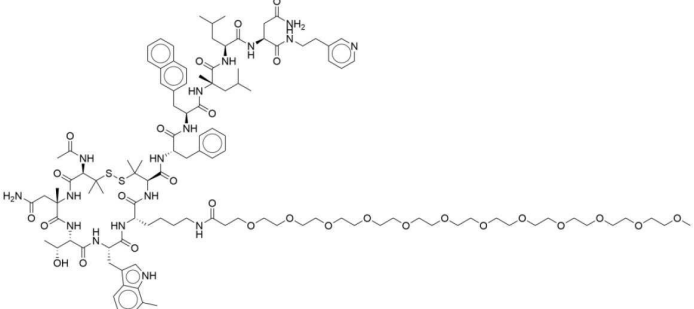
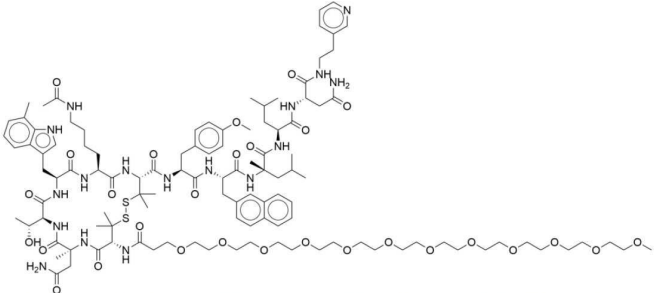
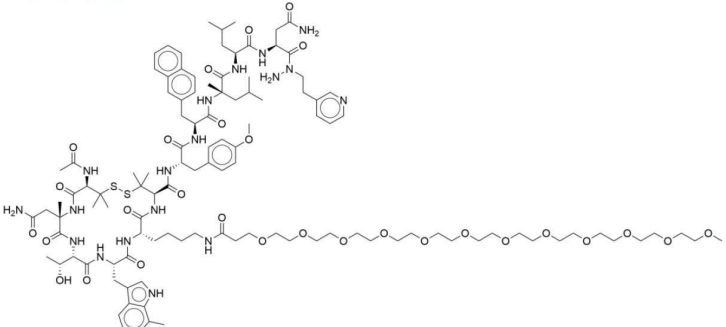
[0391]

서열 번호	구조
	
271	<p>Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH₂ (실시예 339)</p> 
272	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 340)</p> 
273	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 341)</p> 
274	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 342)</p>

[0392]

서열 번호	구조
	
275	<p>Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 343)</p> 
276	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 344)</p> 
277	<p>Ac-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 345)</p> 

[0393]

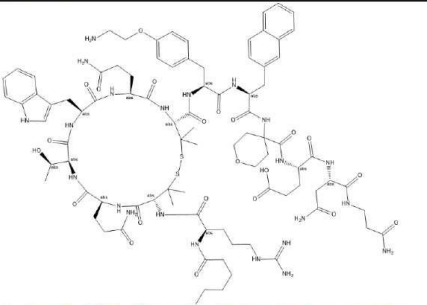
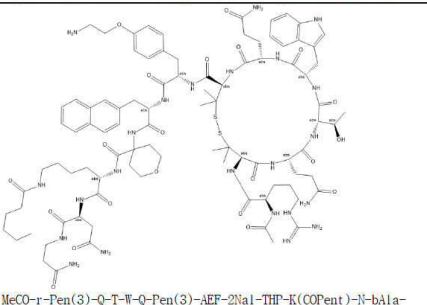
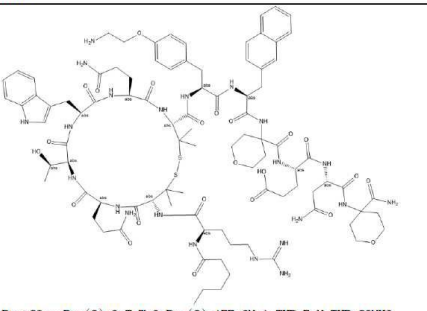
서열 번호	구조
	 <p>The structure shows a peptide backbone with various side chains including a tryptophan derivative, a lysine derivative, a penicillamine derivative, a phenylalanine derivative, a naltrexone derivative, and an asparagine derivative. A long polyethylene glycol (PEG) chain is attached to the lysine residue.</p>
278	<p>[PEG12_0Me]-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 346)</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with various side chains including a tryptophan derivative, a lysine derivative, a penicillamine derivative, a phenylalanine derivative, a naltrexone derivative, and an asparagine derivative. A long polyethylene glycol (PEG) chain is attached to the lysine residue.</p>
279	<p>Ac-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_0Me)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)] (실시예 347)</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with various side chains including a tryptophan derivative, a lysine derivative, a penicillamine derivative, a phenylalanine derivative, a naltrexone derivative, and an asparagine derivative. A long polyethylene glycol (PEG) chain is attached to the lysine residue.</p>

[0394]

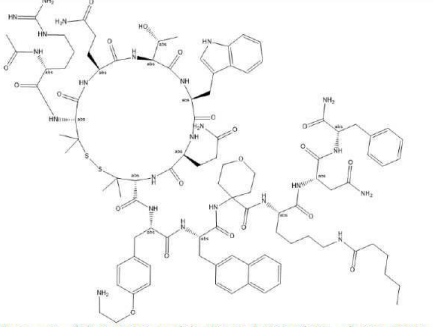
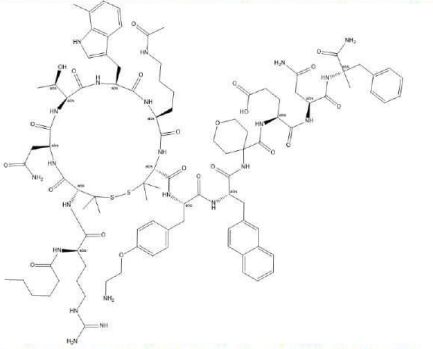
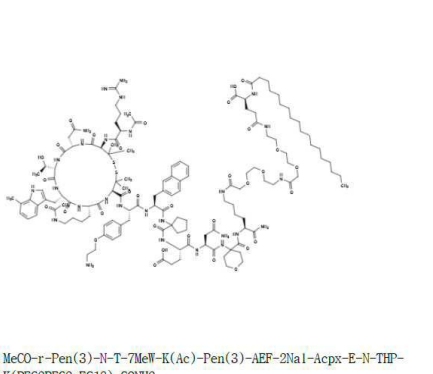
[0395]

[표 1M]

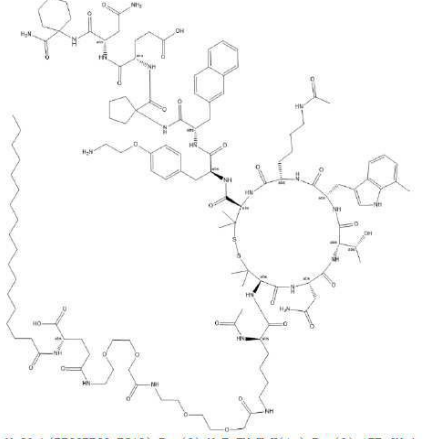
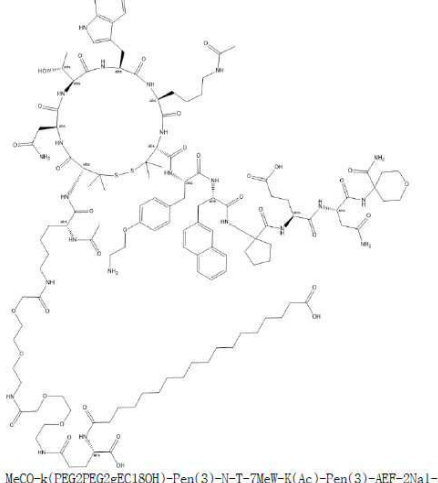
화합물

서열	구조 펩티드 서열	SMILES
280	 <p>PentCO-r-Pen(3)-Q-T-W-Q-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-bAla-CO/NH2</p>	<chem>CCCCC(N[C@@H](CCCNC(N)=N)C(N)[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N)[C@@H](Cc1cc1)ccc1OCCN)C(N)[C@@H](Cc1cc2ccc2cc1)NC(NC1(CCOCC1)C(N)[C@@H](CCC(O)=O)C(N)[C@@H](CC(N)=O)C(NCCC(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCC(N)=O)NC(Cc1c[nH]e2c1ccc2)NC([C@@H](C)O)NC([C@@H](CCC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O</chem>
281	 <p>MeCO-r-Pen(3)-Q-T-W-Q-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(COPent)-N-bAla-CO/NH2</p>	<chem>CCCCC(NCCCC[C@@H](C(N)[C@@H](CC(N)=O)C(NCCC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1cc2ccc2cc1)NC([C@@H](Cc1cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N)[C@@H](CC(N)=O)C(N)[C@@H](C(C)O)C(N)[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccc2)NC(N)[C@@H]1CCC(N)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)C(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O</chem>
282	 <p>PentCO-r-Pen(3)-Q-T-W-Q-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-THP-CO/NH2</p>	<chem>CCCCC(N[C@@H](CCCNC(N)=N)C(N)[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N)[C@@H](Cc1cc1)ccc1OCCN)C(N)[C@@H](Cc1cc2ccc2cc1)NC(NC1(CCOCC1)C(N)[C@@H](CCC(O)=O)C(N)[C@@H](CCC(N)=O)NC1(CCOCC1)C(N)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCC(N)=O)NC([C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccc2)NC([C@@H](C)O)NC([C@@H](CCC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O</chem>

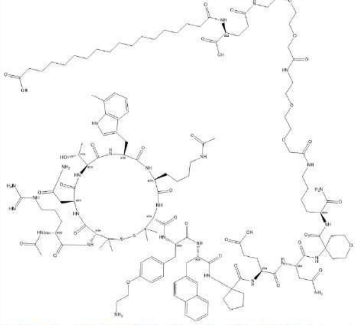
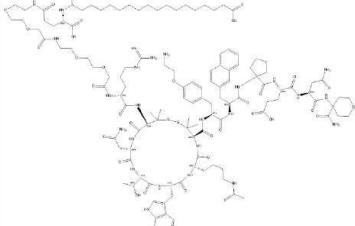
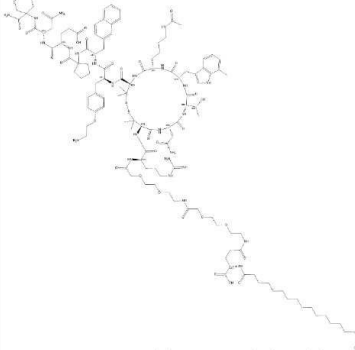
[0396]

<p>283</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-Q-T-W-Q-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(COPent)-N-F-CONH2</p>	<pre> CCCCC(NCCCC[C@@H])(C(N[C@@H])(CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1cccc1)C(N)=O)=O)NC(C1(CCCCC1)NC([C@H](Cc1cc2cccc2cc1)NC([C@H](Cc1ccc10CCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H]1CCC(N)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O </pre>
<p>284</p>	 <p>PentCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-aMePhe-CONH2</p>	<pre> CCCCC(N[C@@H](CCCNC(N)=N)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Cc1ccc10CCN)C(N[C@@H](Cc1cc2cccc2cc1)C(NC1(CCCCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C)(Cc1cccc1)C(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(C)=O)NC([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)NC([C@H](C[C@@H](C)O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)C1=O)=O) </pre>
<p>285</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-Acpx-E-N-THP-K(PEG2PEG2gEC18)-CONH2</p>	<pre> CCCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(C[C@@H](C(N)=O)NC(C1(CCCCC1)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCC(O)=O)NC(C1(CCCCC1)NC([C@H](Cc1cc2cccc2cc1)NC([C@@H](Cc1ccc10CCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H]1CCCNC(C)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O) </pre>

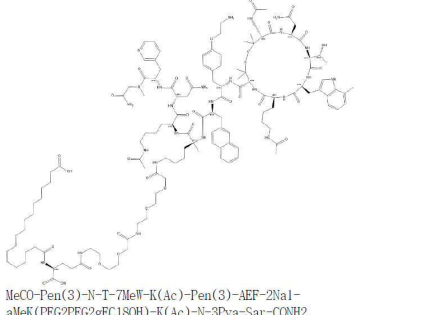
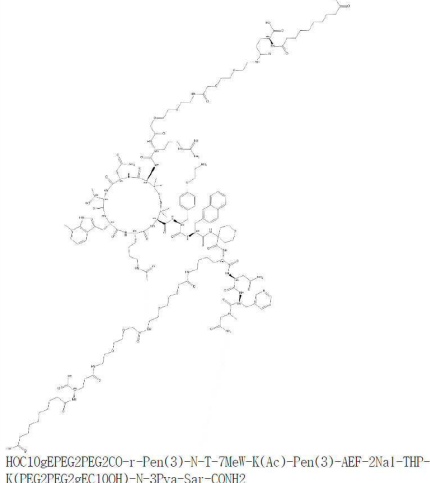
[0397]

<p>286</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC18)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-Acpx-E-N-THP-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Cc1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C(NC1(CCCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC1(COCC1)C(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)NC([C@@H](C)O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O)NC(C)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>287</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-Acpx-E-N-THP-CONH2</p>	<pre>C[C@@H](C[C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)NC(N[C@@H](Cc1cc2ccccc2)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(CCCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(COCC2)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

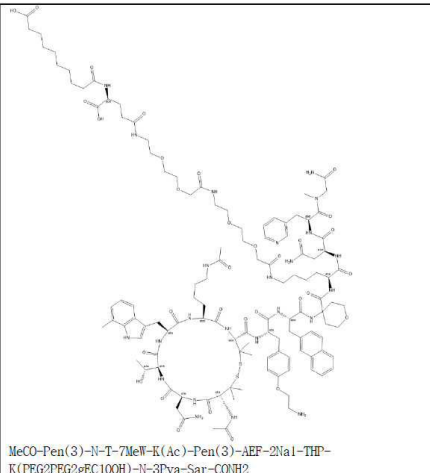
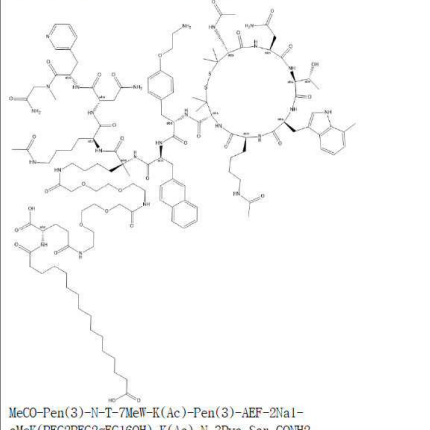
[0398]

<p>288</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-Acpx-E-N-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc (ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@ @H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCC CCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O) =O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>289</p>	 <p>HOC18gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-Acpx-E-N-THP-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O) =O)C(N[C@@H](Cc(ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC 2(CCOCC2)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>290</p>	 <p>C18gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-Acpx-E-N-THP-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(N[C@ @H](CCCNC(N)=N)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@ @H](Cc(ce1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](Cc1cc2cccc2cc1)C(NC1(CC CC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC1(COCCOCC1) C(N)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(C)=O)NC([C@@H] (Cc1c[nH]e2c1cccc2C)NC([C@@H]([C@@H](C(O)=O)NC([C@@H](CC(N) =O)NC1=O)=O)=O)C1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

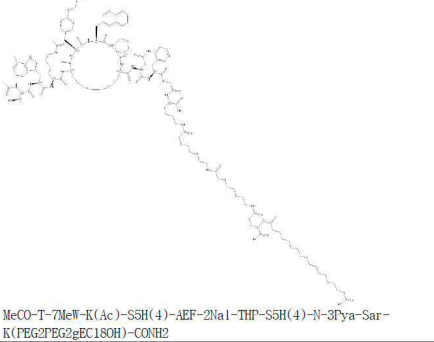
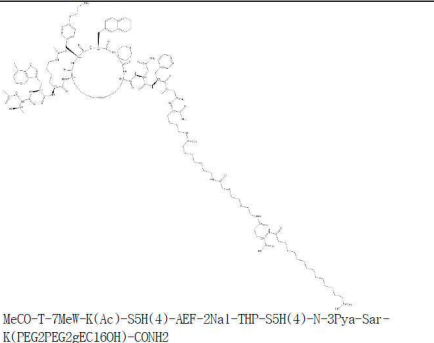
[0399]

<p>291</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-aMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C(N)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c(ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2ec3ecccc3ee2)C(N[C@@H](C)(CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCO(C)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)0</pre>
<p>292</p>	 <p>HOCl0gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC10OH)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCO(C)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(c(ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2ec3ecccc3ee2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(C(O)=O)NC(COCCCCO(C)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)0</pre>

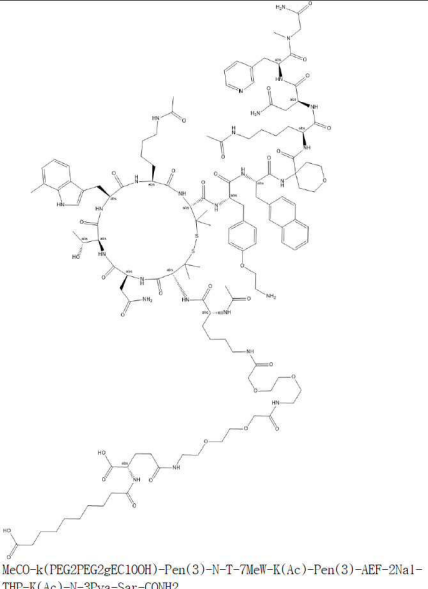
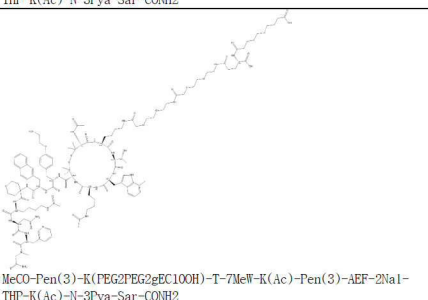
[0400]

<p>293</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC10OH)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C(N)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c(ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2ec3ecccc3ee2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCO(C)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)0</pre>
<p>294</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-aMeK(PEG2PEG2gEC16OH)-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C(N)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c(ce2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2ec3ecccc3ee2)C(N[C@@H](C)(CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCO(C)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)0</pre>

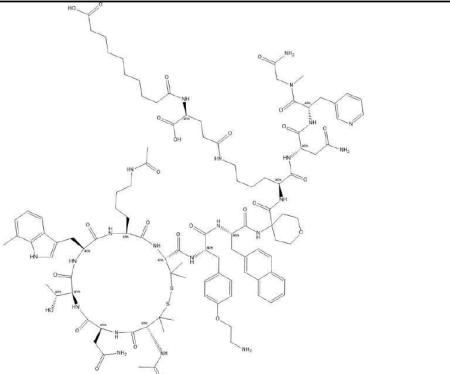
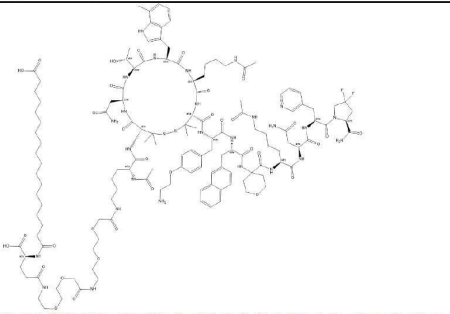
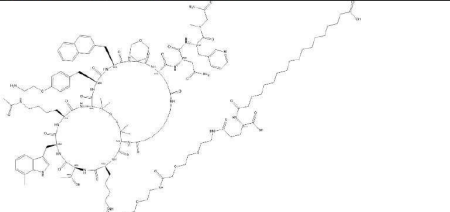
[0401]

<p>295</p>	 <p>MeCO-T-7MeW-K(Ac)-S5H(4)-AEF-2NaI-THP-S5H(4)-N-3Fya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1eccc2C)C(N[C@@H](C CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](CCC/C=CWCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N) =O)C(N[C@@H](Ce1eccc1)C(N)C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCC NC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](C Ce1e2eccc2e1)NC([C@H](Ce(c1)ccc1OCCN)N1)=O)=O)C1= O)=O)=O)NC(C)=O)O</pre>
<p>296</p>	 <p>MeCO-T-7MeW-K(Ac)-S5H(4)-AEF-2NaI-THP-S5H(4)-N-3Fya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1eccc2C)C(N[C@@H](C CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](CCC/C=CWCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N) =O)C(N[C@@H](Ce1eccc1)C(N)C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCC NC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O))=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](C e1e2eccc2e1)NC([C@H](Ce(c1)ccc1OCCN)N1)=O)=O)C1= O)=O)=O)NC(C)=O)O</pre>

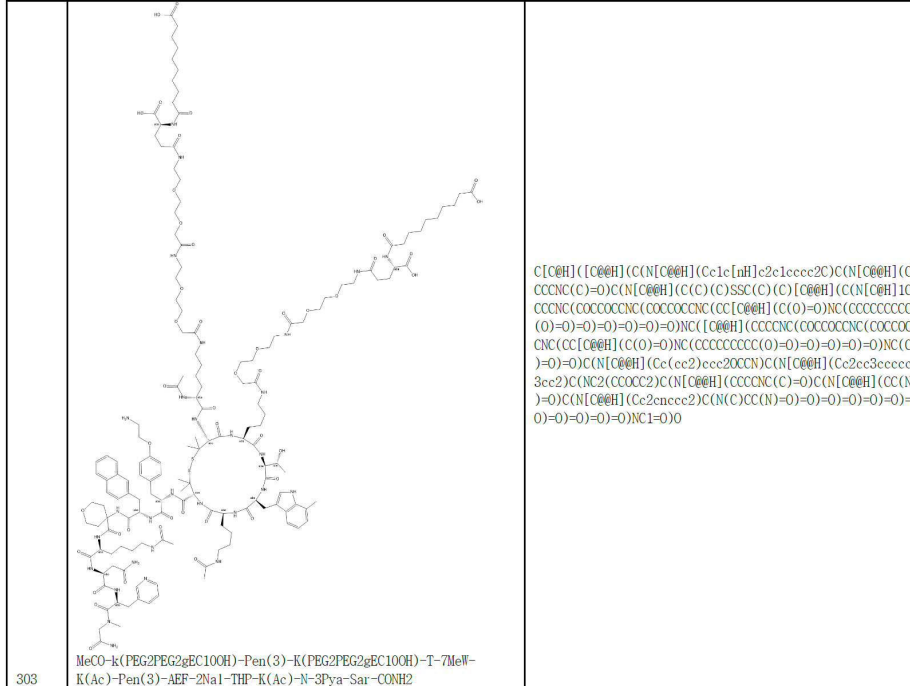
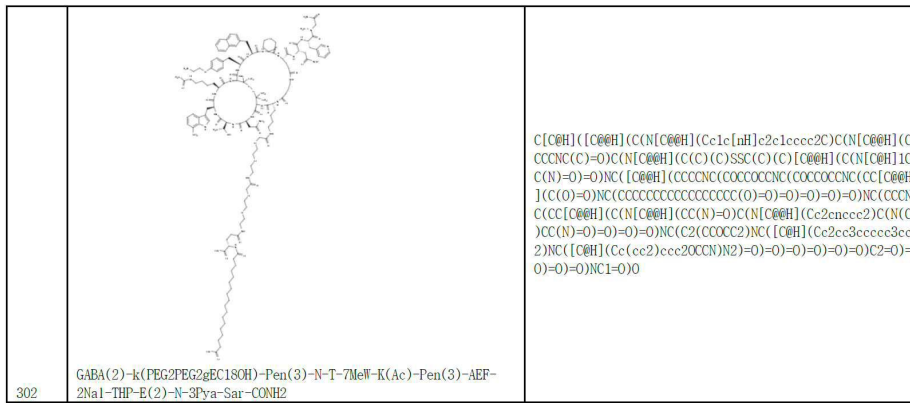
[0402]

<p>297</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC100H)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1eccc2C)C(N[C@@H](C CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H])(C(O)=O)NC(CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C(N[C@@H](Ce(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Ce2cc3eccc3ce2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@ H](Ce2eccc2)C(N)C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>298</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC100H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1eccc2C)C(N[C@@H](C CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CCCCN(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC (O)=O)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Ce(c2)ccc2OCCN))C(N[C@@H](Ce2cc3eccc3ce2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCC NC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2eccc2)C(N)C)CC (N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

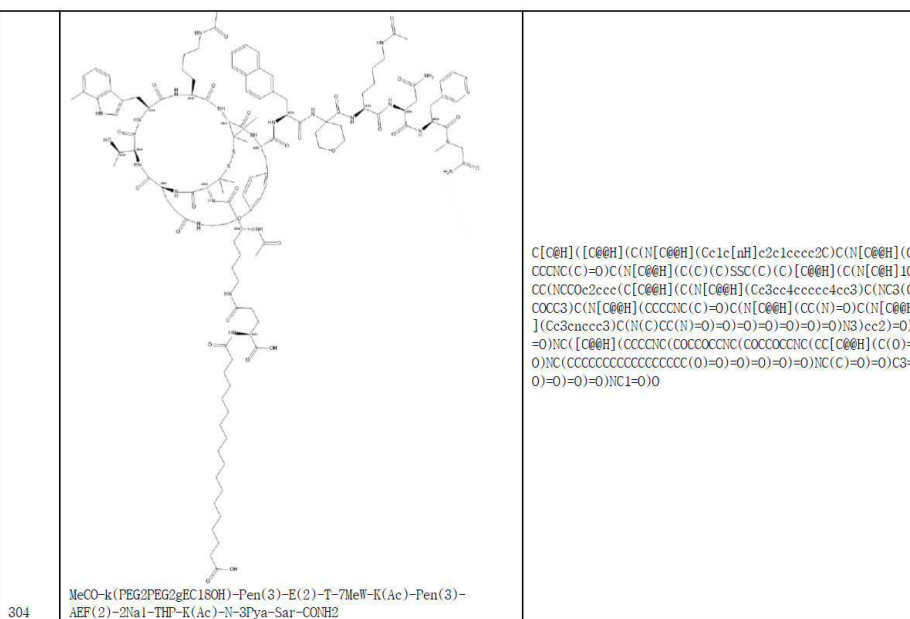
[0403]

<p>299</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(gEC100H)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(C[C@@H] (C(O)=O)NC(COCCCCCCC(O)=O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>300</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC180H)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-4-FPro-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCCCNC(COCCCCNC(C[C@@H]](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc 2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc2)C(N(C)(F)F)[C@@H]2C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>301</p>	 <p>7Alp(2)-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E(2)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CCNC(COCCCCNC(COCCCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCC CCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)NC(COCCCCNC(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O))=O)NC(C2(CCOCC2)NC([C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)NC([C@@H](Cc(c 2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

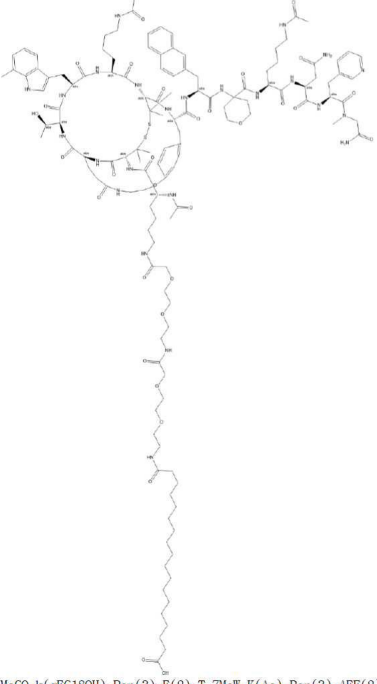
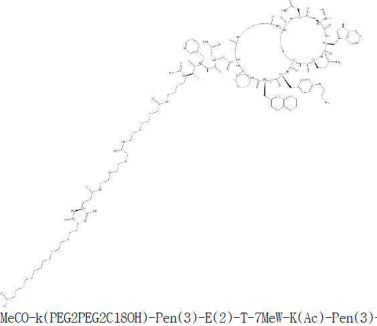
[0404]



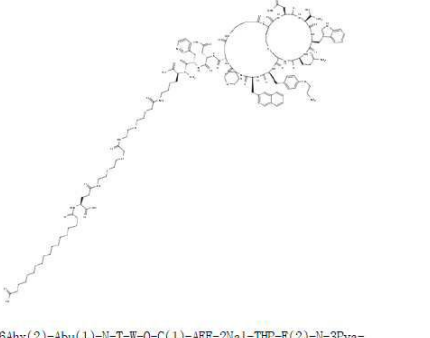
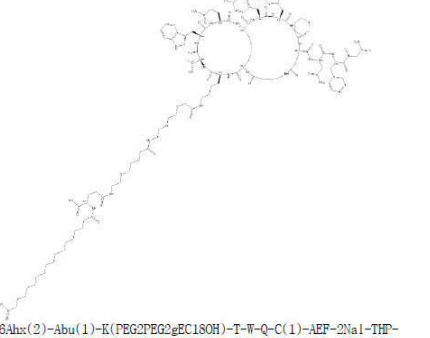
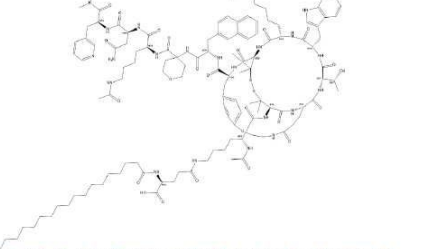
[0405]



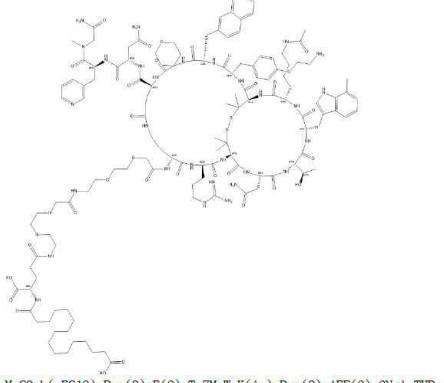
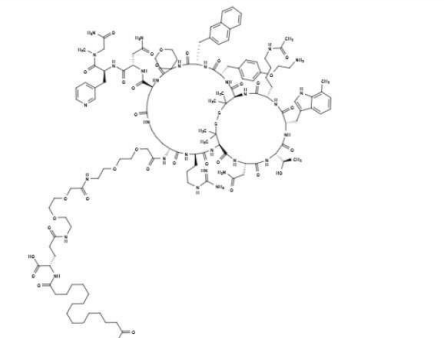
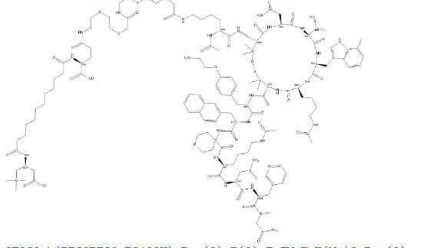
[0406]

<p>305</p>	 <p>MeCO-k(gEC180H)-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CO/NH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CC(NCCOe2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccc4cc3)C(NC3(C COCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3enccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O) =O)NC([C@@H](CCCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCC CC(O)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>306</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2C180H)-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CO/NH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CC(NCCOe2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4ccc4cc3)C(NC3(C COCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3enccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O) =O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CCCCCCCCCCCCC CCC(O)=O)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

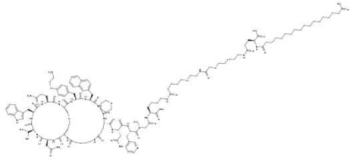
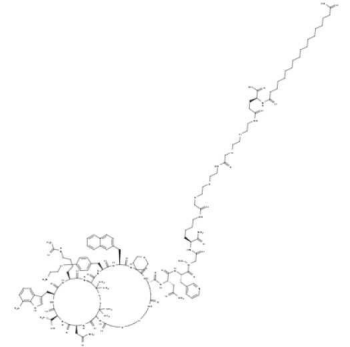
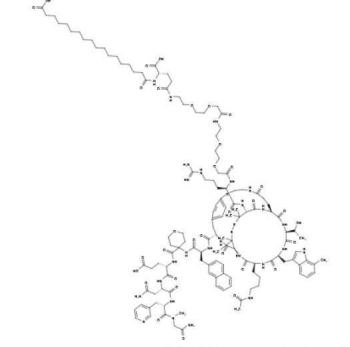
[0407]

<p>307</p>	 <p>6Ahs(2)-Abu(1)-N-T-W-Q-C(1)-AEF-2Na1-THF-E(2)-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CC(C)N)=O)C(N[C@@H](csc[C@@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)NC(CCCCN(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)[C@@H](CCCCN(COCCOCCN(COCCOCCN(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCO)O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)NC(C2(COCC2)N(C[C@H](C2cc3cccc3cc2)NC([C@H](C(c2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>308</p>	 <p>6Ahs(2)-Abu(1)-I(PEG2PEG2gEC18OH)-T-W-Q-C(1)-AEF-2Na1-THF-E(2)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CC(C)N)=O)C(N[C@@H](csc[C@@H](C(N[C@H]1CCCN(COCCOCCN(COCCOCCN(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCO)O)=O)=O)=O)NC(COCCCCN(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C2(COCC2)N(C[C@H](C2cc3cccc3cc2)NC([C@H](C(c2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>309</p>	 <p>5Ava(2)-Abu(1)-I(PEG2PEG2gEC18OH)-T-W-Q-C(1)-AEF-2Na1-THF-E(2)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CC(C)N)=O)C(N[C@@H](csc[C@@H](C(N[C@H]1CCCN(COCCOCCN(COCCOCCN(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCO)O)=O)=O)=O)NC(COCCCCN(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C2(COCC2)N(C[C@H](C2cc3cccc3cc2)NC([C@H](C(c2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)NC1=O)O</p>

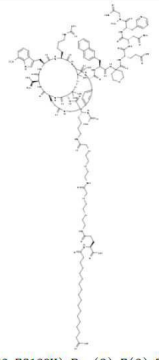
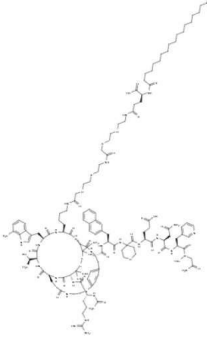
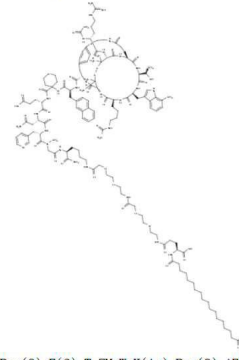
[0408]

<p>310</p>	 <p>MeCO-k(gEC18)-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCCCCCC([C@@H](CCC(NCCCC[C@H])(C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H](Ce(cc1)ccc1OCCNC(C[C@@H](C(N[C@@H](C[C@@H](C(O)C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)N2)=O)C(N[C@@H](Ce3cc4ccc4cc3)C(NC3(CCOCC3)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce3cnc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)C2=O)NC(C)=O)C(O)=O)</pre>
<p>311</p>	 <p>HOC16gEPEG2PEG2orn(2)-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E(2)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H]1CCCC(N)=O)NC([C@@H](CCCC(N)=N)NC([C@@H](CCCC(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C2(COCC2)NC([C@@H](Ce2cc3ccc3cc2)NC([C@@H](Ce(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>312</p>	 <p>CF3CO-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Me)3-Pen(3)-AEF(2)-2NaI-THP-K(Me)3-N-3Pya-Sar-CON(Me)2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)C)C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H]1CCCC(NCCCC2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Ce3cc4ccc4cc3)C(NC3(COCC3)C(N[C@@H](CCCC[N+](C)C)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce3cnc3)C(N(C)CC(N(C)C)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)NC(C(F)F)F)=O)C3=O)=O)NC1=O)</pre>

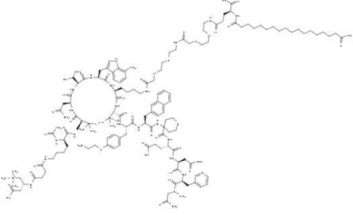
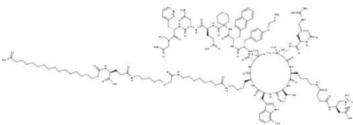
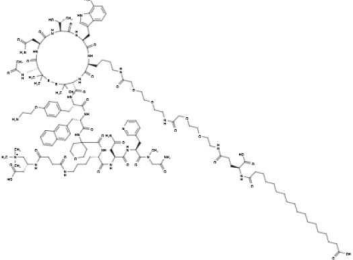
[0409]

<p>320</p>	 <p>5Ava(2)-Abu(1)-N-T-W-Q-C(1)-AEF-2Nal-THP-E(2)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<chem>C[C@@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](CSCC[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)NC(CCC(C)CC(C)[C@@H](C(N[C@@H](CCC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)NC(C2(COCC2)NC([C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)NC([C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)NC1=O)O</chem>
<p>321</p>	 <p>AEEP(2)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E(2)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<chem>C[C@@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)NC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)NC(C2(COCC2)NC([C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)NC([C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)N2)=O)=O)=O)C2=O)=O)=O)NC1=O)O</chem>
<p>322</p>	 <p>HOCl8gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2Nal-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<chem>C[C@@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2)C(N[C@@H](CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)C(COCC2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4cccc4cc3)C(NC3(COCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc3cccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC([C@@H](CCCC(N)=N)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)O</chem>

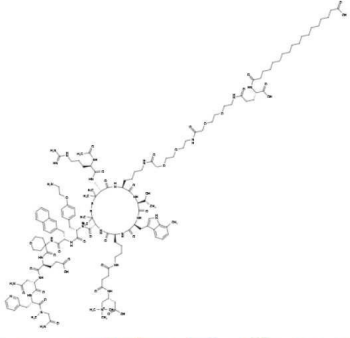
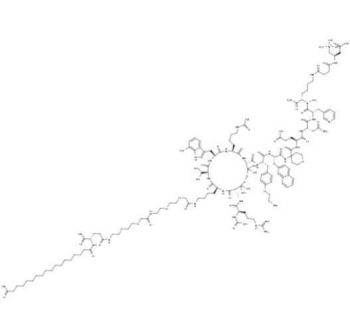
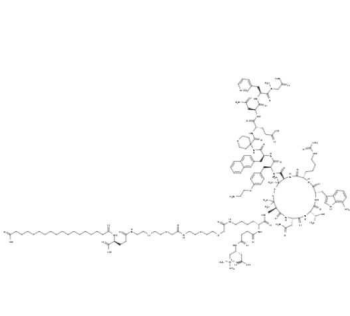
[0412]

<p>323</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2Na1-THP-E-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(NCOCc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4cccc4cc3)C(NC3(COCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce3enccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C(O)=O)NC(C(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)</p>
<p>324</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-AEF(2)-2Na1-THP-E-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C(O)=O)NC(C(CCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CCC(NCOCc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4cccc4cc3)C(NC3(COCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce3enccc3)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)N3)cc2)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(C)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)</p>
<p>325</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-E(2)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(2)-2Na1-THP-E-N-3Fya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H])(C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(NCOCc2ccc(C[C@@H](C(N[C@@H](Cc3cc4cccc4cc3)C(NC3(COCC3)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce3enccc3)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C(O)=O)NC(C(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)NC(C(N)=O)C3=O)=O)=O)NC1=O)</p>

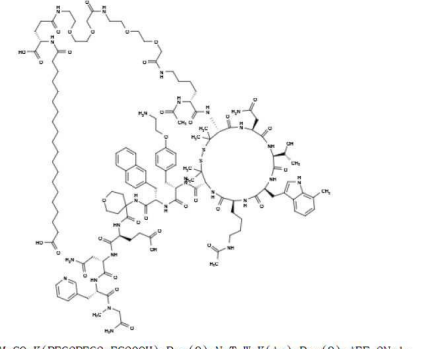
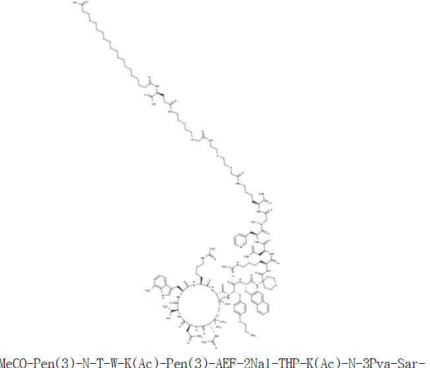
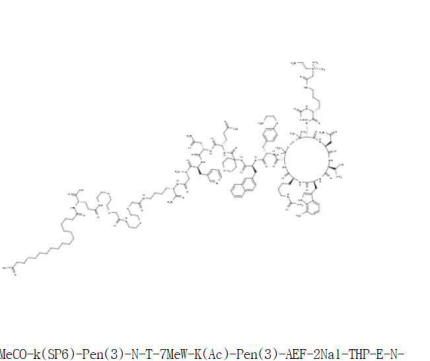
[0413]

<p>329</p>	 <p>MeCO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(COCCOCNC(COCCOCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[NH](C)(C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>330</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-K(d)-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(COCCOCNC(COCCOCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[NH](C)(C)C)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>331</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(d)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(COCCOCNC(COCCOCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(Cc(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[NH](C)(C)C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>

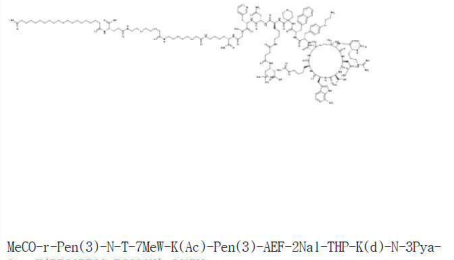
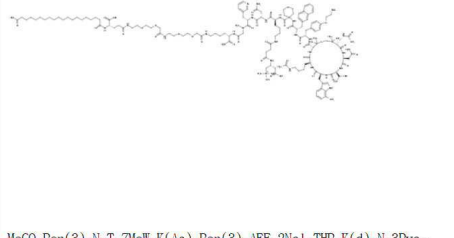
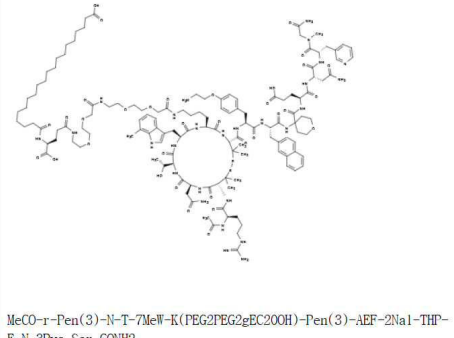
[0415]

<p>332</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC18OH)-T-7MeW-K(d)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)=O)C(N[C@@H](C C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCO CCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCCCOCCCCO(O)=O)=O)=O)=O)NC (C(Cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N [C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2) C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>333</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-MeK(d)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCO CCCCOCCCCO(O)=O)=O)=O)=O)NC(COCCCCOCCCCOCCCCO(O)=O)=O)=O)NC (C(Cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N [C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N(C)[C@@H](CCCNC(CCC(N[C@@H](CC (O)=O)C[N+](C)(C)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>334</p>	 <p>석시니카른(succinicarn)-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC(COCCCCOCCCCOCCCCO(O)=O)=O)=O)NC(COCCCCO CCCCOCCCCO(O)=O)=O)=O)NC(COCCCCOCCCCOCCCCO(O)=O)=O)NC(COCC N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)=O)C(N[C@@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>

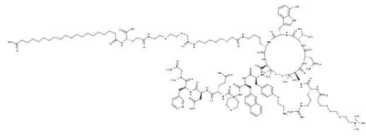
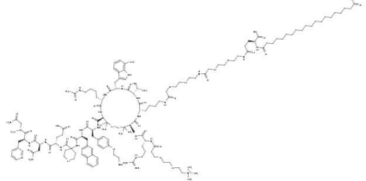
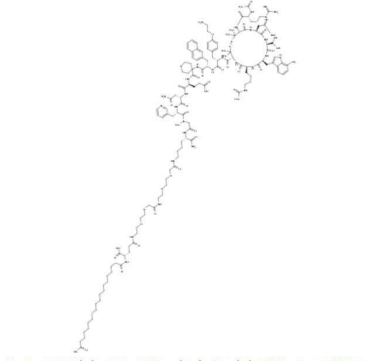
[0416]

<p>338</p>	 <p>MeCO-K(PEG2PEG2gEC200H)-Pen(3)-N-T-W-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e21cccc2C)(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2cc3cccc3 cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O) C(N[C@@H](C2cncce2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O))=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>339</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-W-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC200H)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e21cccc2C)(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N [C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cncce2)C(N(C)CC(N[C@@H](CC CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCC CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O))=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>340</p>	 <p>MeCO-k(SF6)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e21cccc2C)(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C[+](C)(C)CCN)=O)NC(C)=O)= O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2cc3cccc3cc2) C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2cncce2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCC OCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O))=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

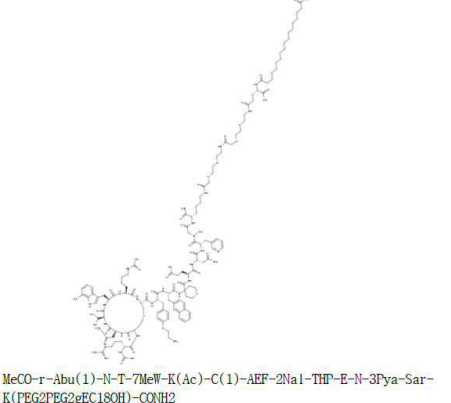
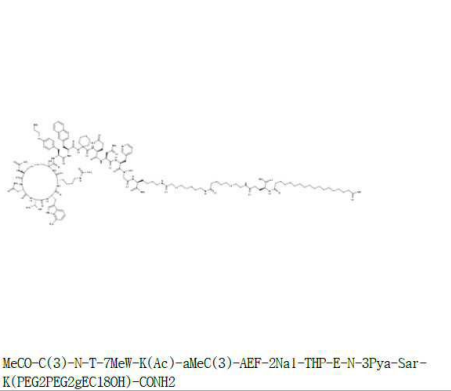
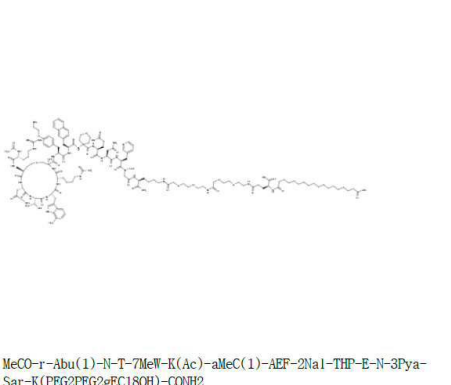
[0418]

341	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(d)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC20OH)-CONH2</p>	<chem>C[C@H]([C@@H](C(N[C@H](C1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@H](C(N[C@H]1C(C(N)=O)NC([C@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C(N[C@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)C)C)C)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N[C@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO)C)C(N[C@H](CCCCCCC(CO)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N1=O)O</chem>
342	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(d)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC20OH)-CONH2</p>	<chem>C[C@H]([C@@H](C(N[C@H](C1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@H](C(N[C@H]1C(C(N)=O)NC(C)=O)C(N[C@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)C)C)C)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N[C@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO)C)C(N[C@H](CCCCCCC(CO)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)N1=O)O</chem>
343	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC20OH)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<chem>C[C@H]([C@@H](C(N[C@H](C1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO)C)C(N[C@H](CCCCCCC(CO)=O)=O)=O)C(N[C@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@H](C(N[C@H]1CC(N)=O)NC([C@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)N1=O)O</chem>

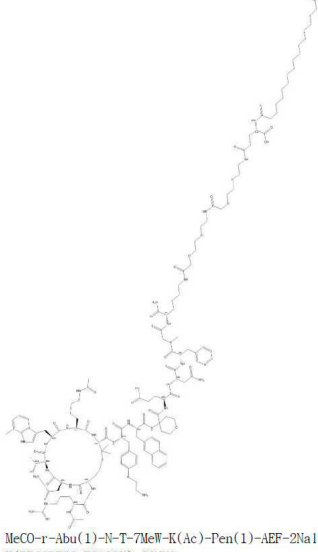
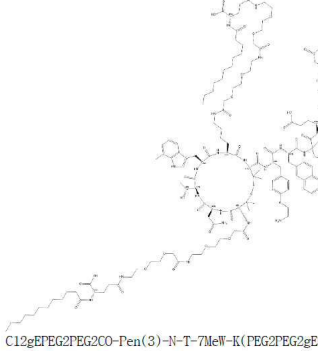
[0419]

<p>344</p>	 <p>cPEG3aCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC20OH)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1ccce2C)C(N[C@@H](C CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCO CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C) [C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(CO CCOCC[N+](C)(C)C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C @@H](C2ec3ccccc3ec2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C (N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O))=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>345</p>	 <p>cPEG3aCO-r-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC20OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1ccce2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCO CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC (CCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C (N[C@@H](C2ec3ccccc3ec2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O))=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>346</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC20OH)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1ccce2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c 2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2ec3ccccc3ec2)C(NC2(COCC2)C (N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc 2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H] (C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCO)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

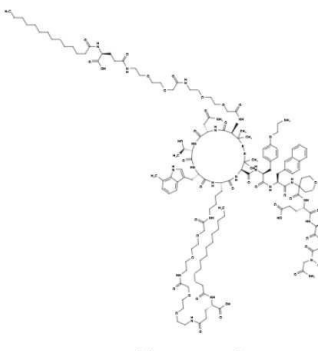
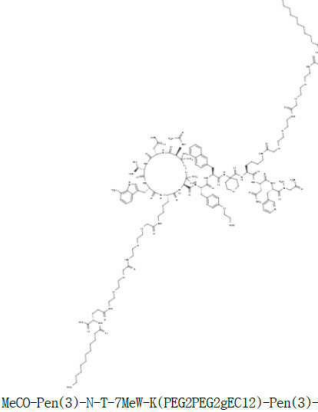
[0420]

<p>347</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(Ac)-C(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2e1cccc2C)(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(CSSC[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>348</p>	 <p>MeCO-C(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-aMeC(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2e1cccc2C)(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(CSSC[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>349</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(Ac)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2e1cccc2C)(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(CSSC[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>

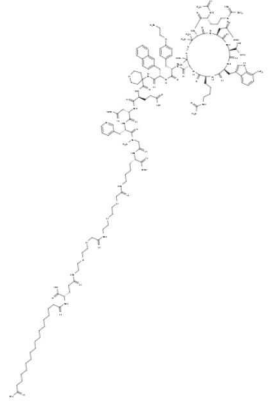
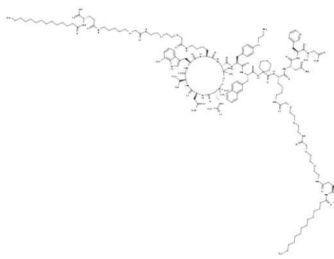
[0421]

<p>350</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<p>C[C@@H]([C@@H])(C(N[C@@H](C1c[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SCC[C@@H](C(N[C@@H]1CC(N)=O)=O)NC([C@@H](CCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCC)C(N[C@@H](C2cc3cccc3ce2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2encee2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>351</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1C2c[nH]e3e2cccc3C)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCC)C(N[C@@H](Ce2cc3cccc3ce2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2encee2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</p>

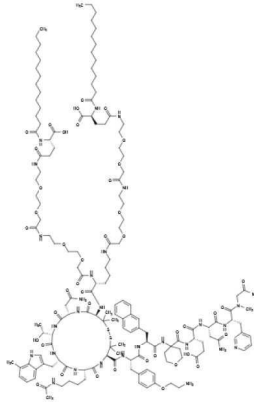
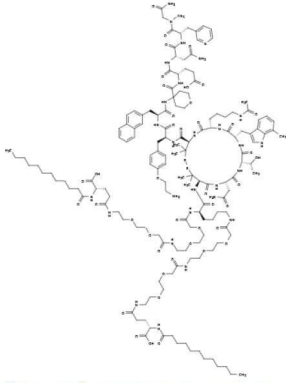
[0422]

<p>352</p>	 <p>C14gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC14)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1C2c[nH]e3e2cccc3C)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC)=O)=O)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCC)C(N[C@@H](Ce2cc3cccc3ce2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2encee2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</p>
<p>353</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1encee1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Ce1e2ecccc2e1)NC([C@@H](Ce(ce1)ccc1OCC)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Ce1e[nH]e2e1cccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCC)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</p>

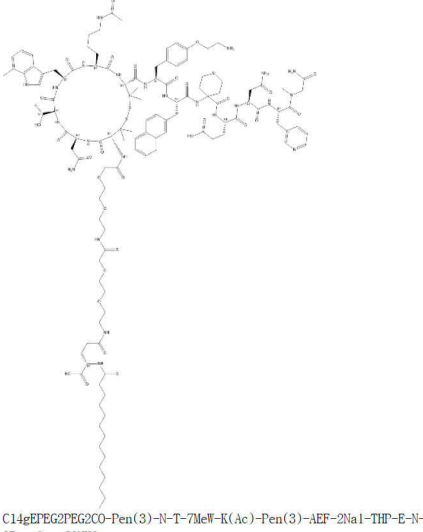
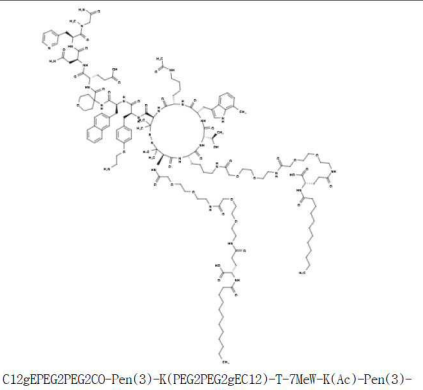
[0423]

<p>354</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N15-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N15-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C([15NH][13C]1[13CH2][13C]([15NH2])=O)=O)NC(CCCNC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c2c)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCC(O)=O)C([15NH][13C]1[13CH2][13C]([15NH2])=O)13C(N[C@@H](C2cnc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCCOCCO)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N[13C]1=O)O</p>
<p>355</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC14)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC14)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](C1cc2cccc2cc1)NC([C@@H](C(c1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C(C)O)C(N[C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCCOCCO)=O)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</p>

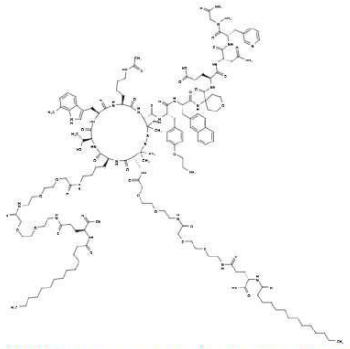
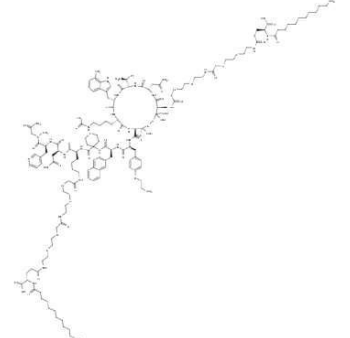
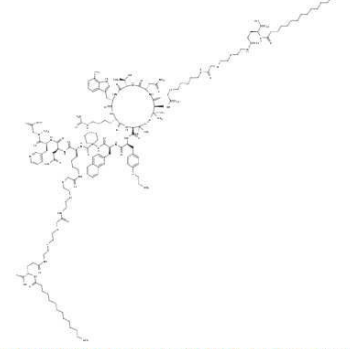
[0424]

<p>356</p>	 <p>C14gEPEG2PEG2CO-k(PEG2PEG2gEC14)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](C(c1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)C(N[C@@H](CCCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C)=O)N(C[C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2C)NC([C@@H](C(O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)C1=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCCOCCO)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</p>
<p>357</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-k(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p>CCCCCCCCCCCC[N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](C(c1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)C(N[C@@H](CCCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@@H](C1c[nH]e2c1cccc2C)NC([C@@H](C(O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)C1=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCCOCCO)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</p>

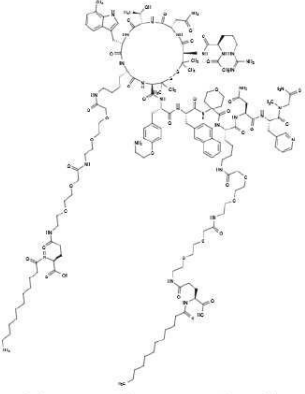
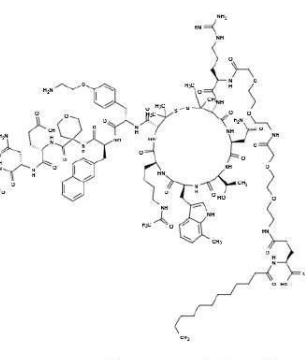
[0425]

<p>360</p>	 <p>C14gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](C(Cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1(COCC1)C(N[C@@H](C(C)O)NC(C)CC(N)=O)N1)C1=O)=O)C1=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>361</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC12)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCC[C@@H](C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H]1NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCO)=O)=O)C(N[C@@H](C(Cc1ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3e2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2ccccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)C(O)=O</pre>

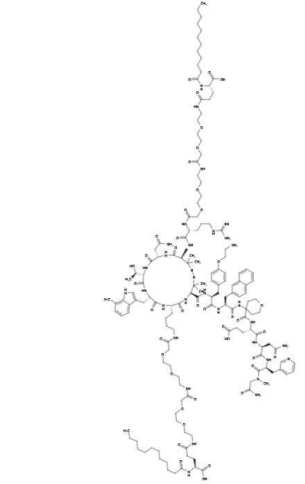
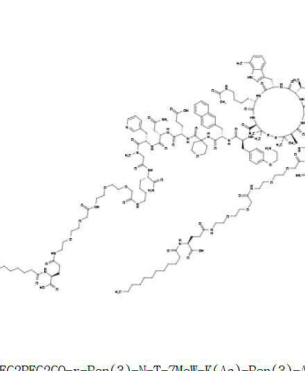
[0427]

362	 <p>C14gEPFG2PEG2CO-Pen(3)-K(PBG2PEG2gEC14)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<chem>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(C(N[C@@H]([C@@H](C(O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H])1NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC)=O)=O)C(N[C@@H](Cc1ccc2OCCN(C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCCOCC)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cccc2)C(NC)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)N(C1=O)=O)=O)C(O)=O</chem>
363	 <p>C12gEPFG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PBG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<chem>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1cccc1)C(NC)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCCOCC)NC([C@@H](Cc1cc2cccc2cc1)NC([C@@H](Cc1ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C(O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H]1CCCC(C)=O)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC)=O)=O)=O)N(C1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</chem>
364	 <p>C14gEPFG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PBG2PEG2gEC14)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<chem>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(C(N[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1cccc1)C(NC)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCCOCC)NC([C@@H](Cc1cc2cccc2cc1)NC([C@@H](Cc1ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C(O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H]1CCCC(C)=O)=O)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC)=O)=O)=O)N(C1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</chem>

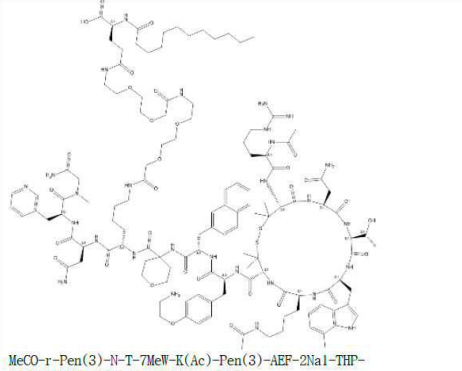
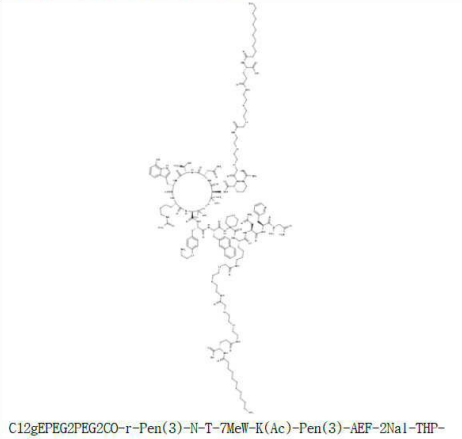
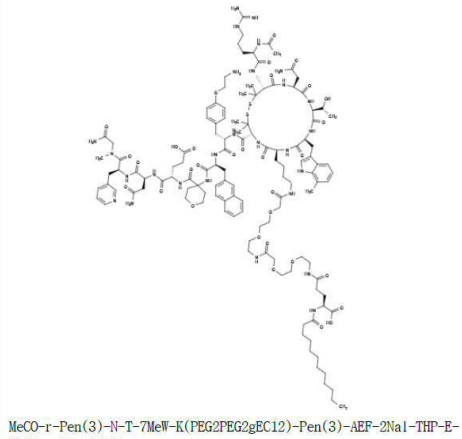
[0428]

<p>368</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre> CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCOCOC(NCCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](Cc1cc1)ccc1OCCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C(O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccccc2)C(N[C@@H]1CCCCNC(COCCOCOCNC(COCCOCOCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCC)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O </pre>
<p>369</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre> CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCOCOC(NCCOCOCOC(N[C@@H](CC(C)C(N)=N)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Cc1(cc1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccccc2)NC([C@H](C(O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)C1=O)=O)=O)C(O)=O) </pre>

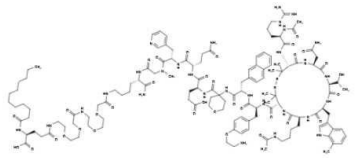
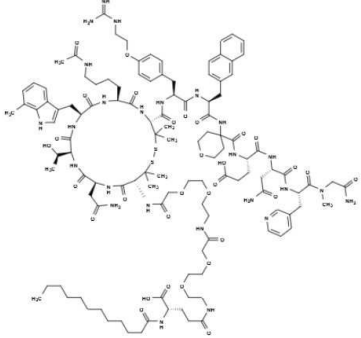
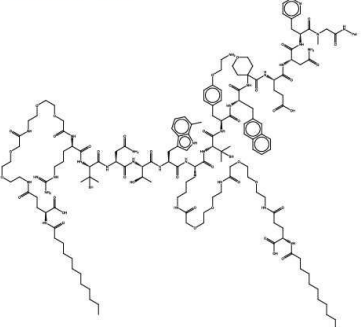
[0430]

<p>370</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre> CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCOCOC(NCCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C(O)C(N[C@@H]1Cc2c[nH]e3c2ccccc3C)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)C(COCCOCOCNC(COCCOCOCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCC)=O)=O)=O)C(N[C@@H](Cc1cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O) </pre>
<p>371</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre> CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCOCOC(NCCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N)=O)NC(CN(C)C([C@H](Cc1ccc1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](Cc1cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C(O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1ccccc2)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(COCCOCOCNC(COCCOCOCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCC)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)=O)C(O)=O) </pre>

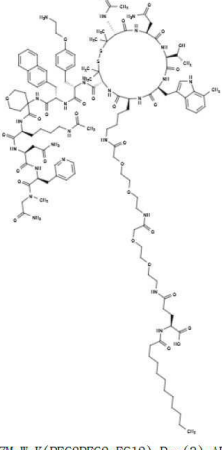
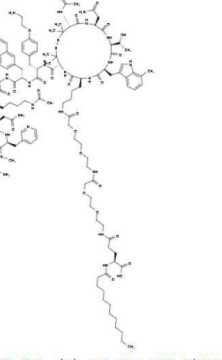
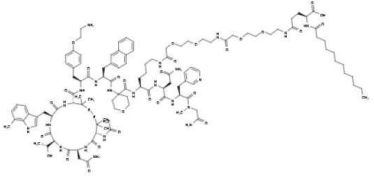
[0431]

<p>372</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1c1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](C1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](C(c1cc1)ccc1OCC)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](C1c1[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCC(NC)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCC(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>373</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1c1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](C1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](C(c1cc1)ccc1OCC)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](C1c1[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCC(NC)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCC(N)=N)NC(COCCOCOC(NCOCOCOC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCC)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>374</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Fya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H]1c2c[nH]c3c2ccccc3C)=O)=O)NC([C@@H](CCCN(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c1cc1)ccc2OCC)C(N[C@@H](C2cc3ccccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2c1ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>

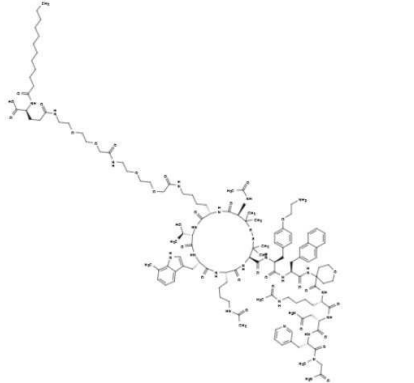
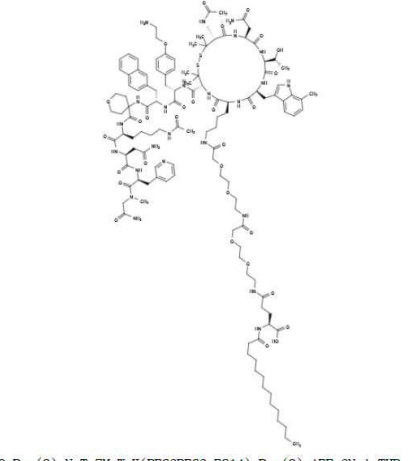
[0432]

<p>375</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N)=O)NC(CN)(C)[C@H](Ce1eccc1)NC([C@H](CCC(N)=O)NC([C@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@H](Ce1ee2eeccc2cc1)NC([C@H](Ce(ce1)ccc1OCCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C(O)C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2c1eccc2C)C(N[C@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>376</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(G)-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H](C(N[C@@H](Ce(ce1)ccc1OCCN(N)=N)C(N[C@@H](Ce1ee2eeccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1eccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@H](Ce1c[nH]e2c1eccc2C)NC([C@H](C[C@@H](C(O)NC([C@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>377</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH-resin</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)S)C(N[C@@H](Ce(ce1)ccc1OCCN)C(N[C@@H](Ce1ee2eeccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1eccc1)C(N(C)CC(N[Po1])=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](Ce1c[nH]e2c1eccc2C)NC([C@H](C[C@@H](C(O)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](C(C)(C)S)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCC)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

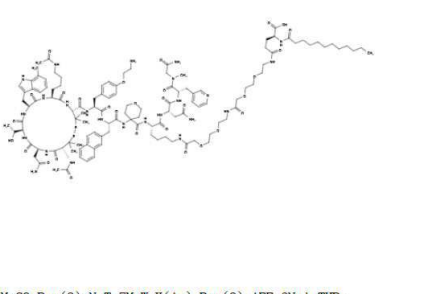
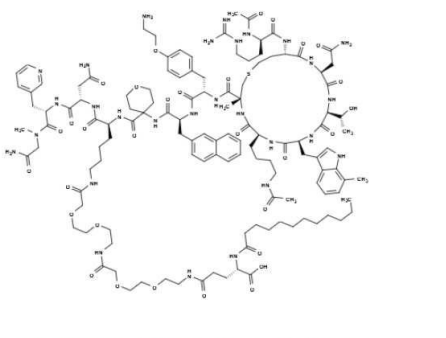
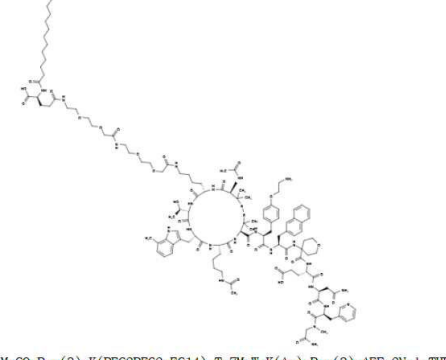
[0433]

<p>381</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1C2c[nH]c3c2cccc3C)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(c2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O(CO)=O)</pre>
<p>382</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC1(COCC1)NC([C@@H](C2c2cccc2cc1)NC([C@@H](C(c2)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1C2c[nH]c3c2cccc3C)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O(CO)=O)</pre>
<p>383</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC14)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C2enccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC1(COCC1)NC([C@@H](C2c2cccc2cc1)NC([C@@H](C(c2)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](C2c2cccc2)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O(CO)=O)</pre>

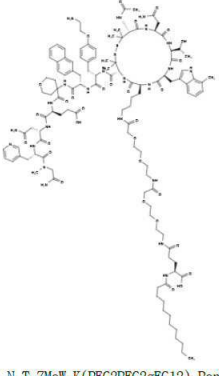
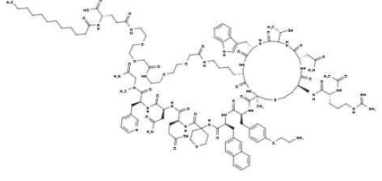
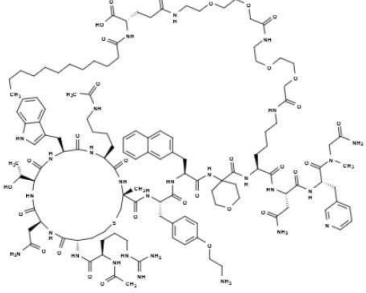
[0435]

<p>384</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC12)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H])([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2e1cccc2)C(N[C@@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H]1NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(ee2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2ec3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cncce2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>385</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC14)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H])([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1Cc2c[nH]c3e2cccc3C)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(ee2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2c3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cncce2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

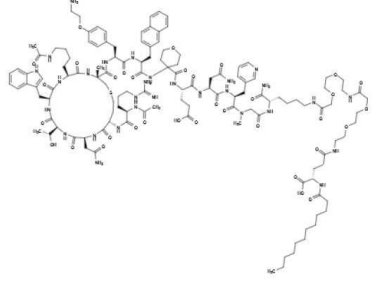
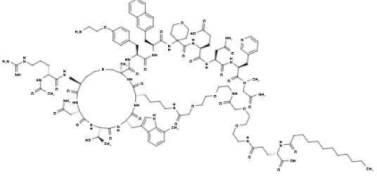
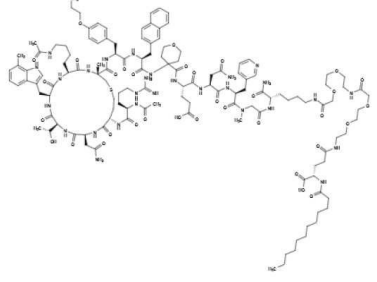
[0436]

<p>386</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H])(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1enecc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@@H](Ce1ee2eeccc2cc1)NC([C@@H](Ce(cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[O]C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>387</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(Ac)-aMeC(1)-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H])(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1enecc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@@H](Ce1ee2eeccc2cc1)NC([C@@H](Ce(cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[O]C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>388</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC14)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H])(CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H])(C(N[C@@H](C[O]C(N[C@@H](Ce1c[nH]e2e1ccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H]1NC(C)=O)C(N[C@@H](Ce(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Ce2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2enecc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>

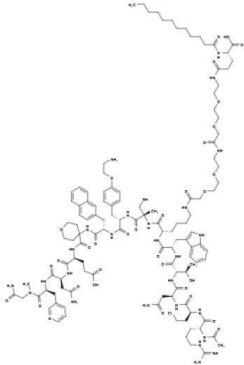
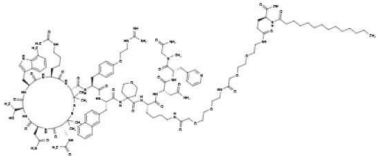
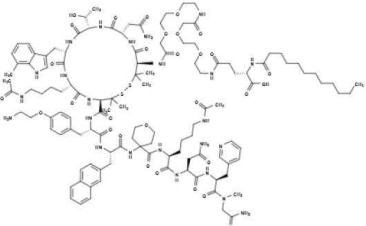
[0437]

<p>380</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1Ce2e[nH]c3e2cccc3C)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(ee2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Ce2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2encec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>390</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-W-K(PEG2PEG2gEC12)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C)(C)SSC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(NC([C@@H](C)O)C(N[C@@H]1Ce2e[nH]c3e2cccc3)=O)=O)NC([C@@H](CCC(NC(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@@H](C(ee2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Ce2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce2encec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>391</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-W-K(Ac)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC12)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1ence1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Ce1cc2cccc2cc1)NC([C@@H](Ce1e1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C)(C)SSC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Ce1e[nH]c2e1cccc2)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>

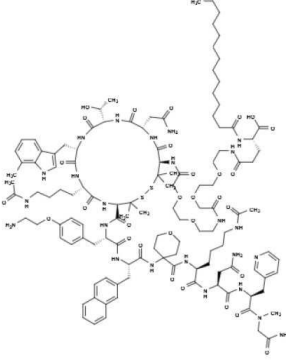
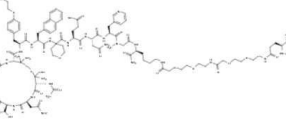
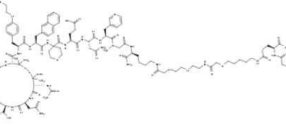
[0438]

<p>392</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-W-K(Ac)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC(=O)O)C(C)[C@H](Cc1cccc1)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC([C@](C)(C)SCCC[C@H](C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C)O)C(N[C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCN(C(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>393</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC12)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC(=O)O)C(C)[C@H](Cc1cccc1)NC([C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C)O)C(N[C@H](Cc1c[nH]c3c2ccccc3C)=O)=O)NC([C@H](CCCN(C(N)=N)NC(C)=O)C(N[C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>394</p>	 <p>MeCO-r-Abu(1)-N-T-7MeW-K(Ac)-aMeC(1)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC(=O)O)C(C)[C@H](Cc1cccc1)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC([C@](C)(C)SCCC[C@H](C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](C)O)C(N[C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCN(C(N)=N)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

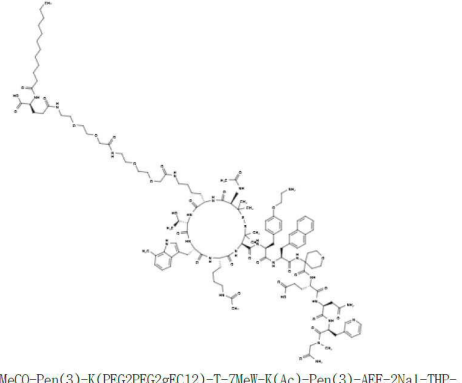
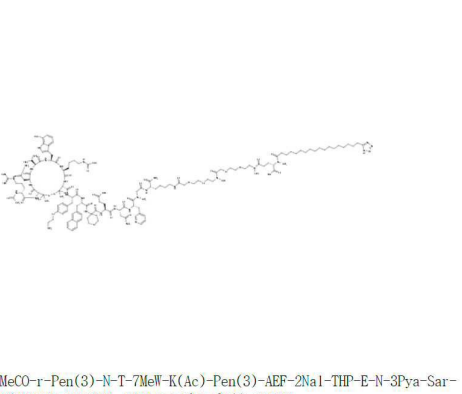
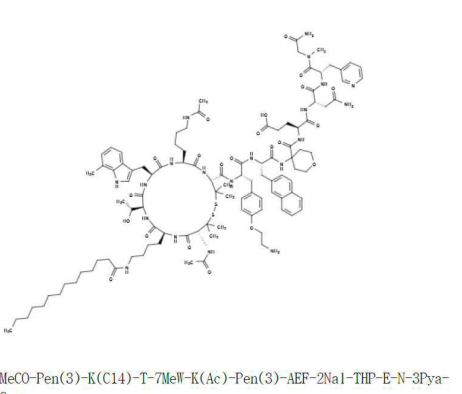
[0439]

<p>395</p>	 <p>MeCO-r-Abu-N-T-W-K(PEG2PEG2gEC12)-aMeC-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C)(CS)C(N[C@@H](C(c1cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](C1cc2ccccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](C1c[nH]c2c1cccc2)NC([C@H](C[C@@H](C)O)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCCC)NC([C@@H](CCCC(N)=N)NC(C)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>396</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(G)-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC14)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@H](C1cc2ccccc2cc1)NC([C@H](C(c1cc1ccc1OCCN)C(N)=N)NC([C@H](C(C)C)SSC(O)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](C1c[nH]c2c1cccc2)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>397</p>	 <p>C12gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](C(c1cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](C1cc2ccccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@H](C1c[nH]c2c1cccc2)NC([C@H](C[C@@H](C)O)NC([C@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

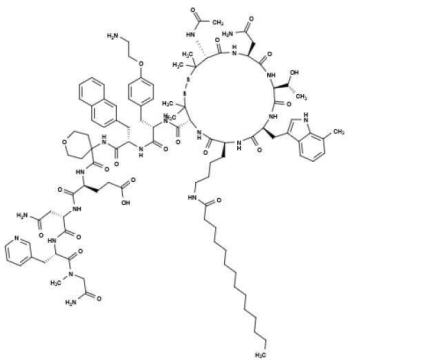
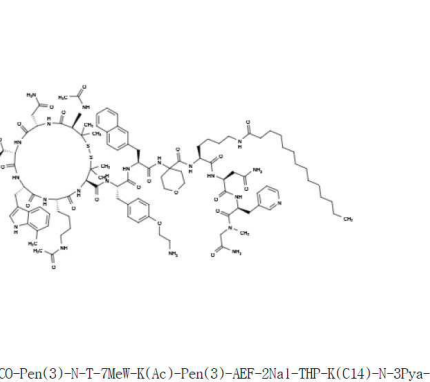
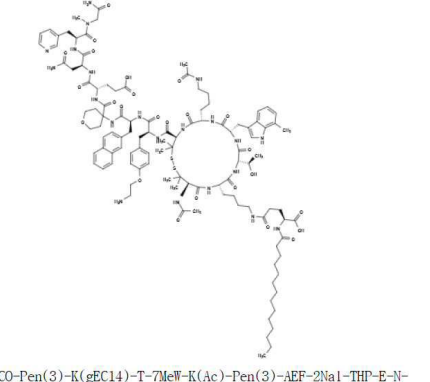
[0440]

<p>398</p>	 <p>C14gEPEG2PEG2CO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Cc1cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)C(NC1(COCC1)C(N[C@@H](CCCCNC(=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(=O)NC([C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)NC([C@@H]([C@@H](C)O)NC([C@@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>399</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N)=O)NC(CN(C)C([C@@H](Cc1ccc1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](Cc1cc1ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>
<p>400</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C(N)=O)NC(CN(C)C([C@@H](Cc1ccc1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](Cc1cc1ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</pre>

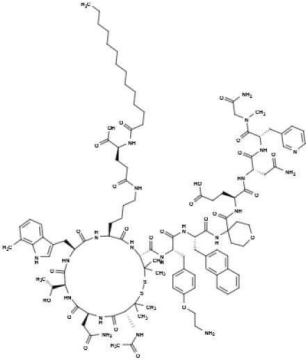
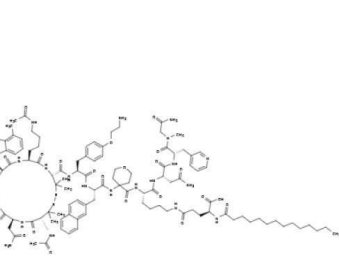
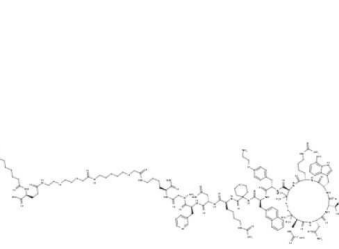
[0441]

<p>401</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC12)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC[N@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@H](C(N[C@H](C[C@H](C)O)C(N[C@H](C1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H]1NC(C)=O)C(N[C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>402</p>	 <p>MeCO-r-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2NMePEG2NMezENMeC18 테트라졸)-CONH2</p>	<pre>C[C@H](C[C@H](C(N[C@H](C1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H](C(N[C@H]1C(C(N)=O)NC([C@H](CCCNC(N)=N)NC(C)=O)=O)C(N[C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N[C@H](CCCCN(COCCOCCN(C)C(COCCOCCN(C)C[C@H](C(O)=O)NC(C)C(CCCCCCCCCCCCCC2n[nH]2)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O</pre>
<p>403</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(C14)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCOC[C@H](C(N[C@H](C[C@H](C)O)C(N[C@H](C1c[nH]e2c1ccc2C)C(N[C@H](CCCCN(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H]1NC(C)=O)C(N[C@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](CC(N)=O)C(N[C@H](Cc2ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O</pre>

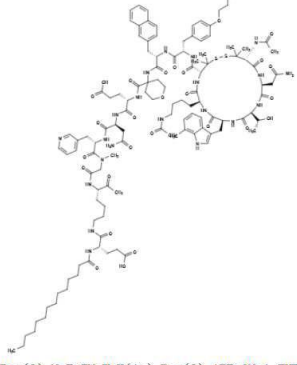
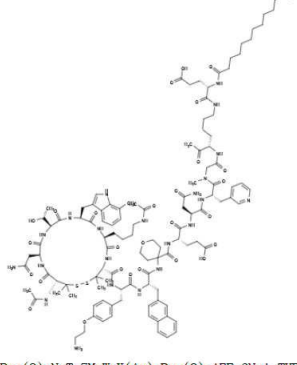
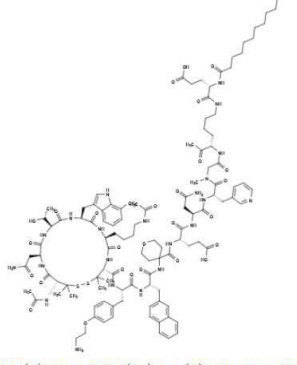
[0442]

<p>404</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(C14)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H]1Cc2c[nH]c3e2cccc3C)=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)</pre>
<p>405</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(C14)-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1enccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C1(COCC1)NC(C[C@@H](Cc1cc2cccc2cc1)NC(C[C@@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC(C[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)</pre>
<p>406</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-K(gEC14)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C[C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H]1NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)C(O)=O)</pre>

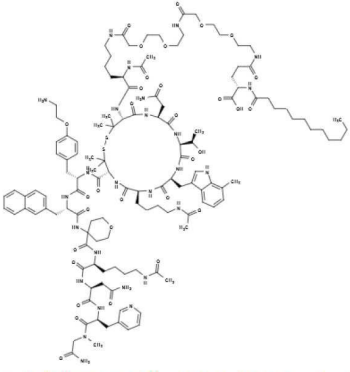
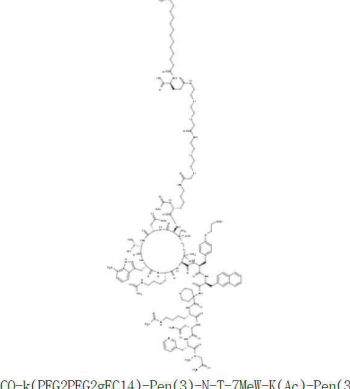
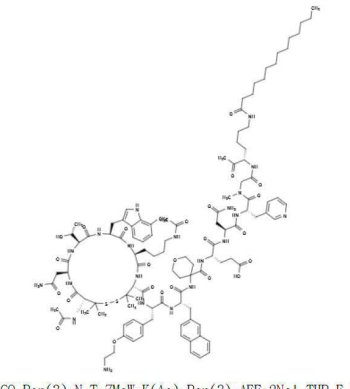
[0443]

<p>407</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(gEC14)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C(C)O)C(N[C@@H]1Cc2c[nH]c3c2ccc3C=O)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C)NC2(C)OCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>408</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(gEC14)-N-3Pya-Sar</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc1cnc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)NC(C)O)C(C)OCC1)NC([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C(C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>409</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCCCOCC(NCCCCOCC(NCCCC[C@@H](C(N)=O)NC(N(C)C([C@@H](Cc1cnc1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C)=O)NC(C)O)C(C)OCC1)NC([C@@H](Cc1cc2ccccc2cc1)NC([C@@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](C[C@@H](C(C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>

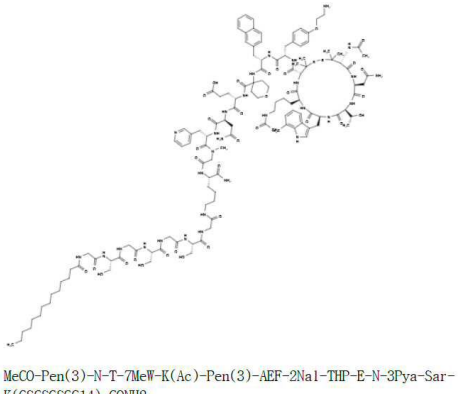
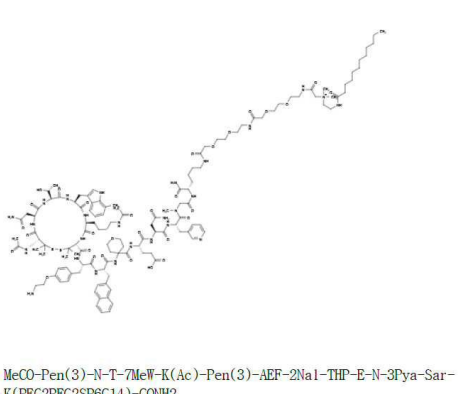
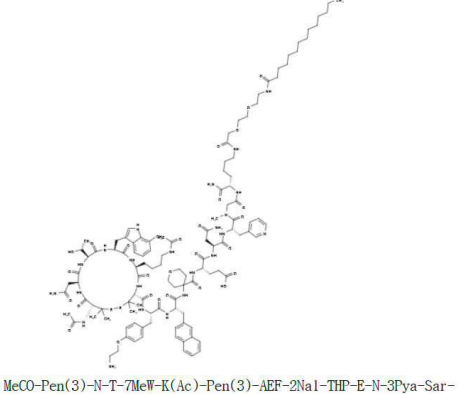
[0444]

<p>410</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(gEC14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(O)=O)C(NCCCC[C@@H](C(C)=O)NC(C)C([C@@H](Cc1enece1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1ec2eeeee2ec1)NC([C@@H](Cc(c1)eece1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1eece2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>
<p>411</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(C14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCCCC[C@@H](C(C)=O)NC(C)C([C@@H](Cc1enece1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1ec2eeeee2ec1)NC([C@@H](Cc(c1)eece1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1eece2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>
<p>412</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(gEC12)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(O)=O)C(NCCCC[C@@H](C(C)=O)NC(C)C([C@@H](Cc1enece1)NC([C@@H](CC(N)=O)NC([C@@H](CCC(O)=O)NC(C1(COCC1)NC([C@@H](Cc1ec2eeeee2ec1)NC([C@@H](Cc(c1)eece1OCCN)NC([C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1eece2C)C(N[C@@H]1CCCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>

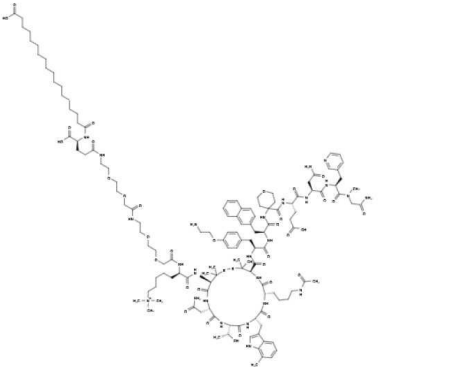
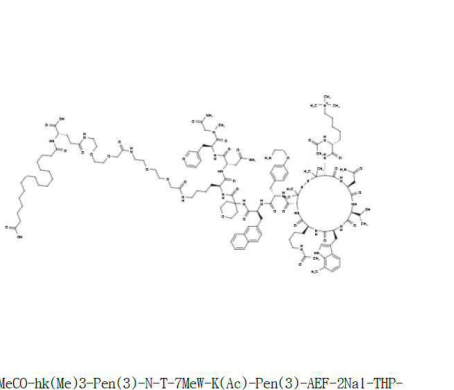
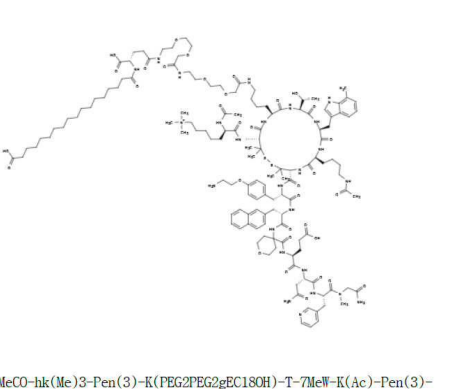
[0445]

<p>413</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC12)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC[N@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Ce1cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](Ce1cc2ccc2cc1)C(NC1(CCOCC1)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@H](Ce1c[nH]c2c1ccc2C)NC([C@H]([C@@H](C)O)NC([C@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)NC(C)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>414</p>	 <p>MeCO-k(PEG2PEG2gEC14)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC[N@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](Ce1cc1ccc1OCCN)C(N[C@@H](Ce1cc2ccc2cc1)C(NC1(CCOCC1)C(N[C@@H](CCCCNC(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Ce1ccc1)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC([C@H](CCCCNC(C)=O)NC([C@H](Ce1c[nH]c2c1ccc2C)NC([C@H]([C@@H](C)O)NC([C@H](CC(N)=O)N1)=O)=O)=O)C1=O)NC(C)=O)=O)=O)C(O)=O</pre>
<p>415</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(C14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCCCC[C@@H](C(C)=O)NC(CN(C)C([C@H](Ce1ccc1)NC([C@H](CC(N)=O)NC([C@H](CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([C@H](Ce1cc2ccc2cc1)NC([C@H](Ce1cc1ccc1OCCN)NC([C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H]([C@@H](C)O)C(N[C@@H](Ce1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H]1CCCNC(C)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>

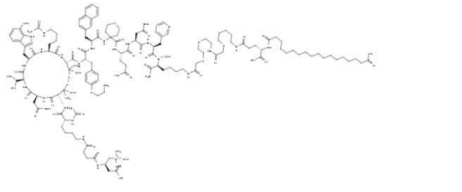
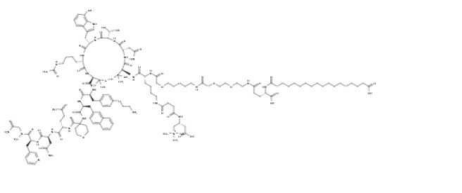
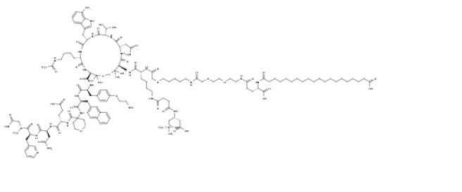
[0446]

<p>419</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(GSGSGSGC14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCC(N[C@@H](CO)C(NCC(N[C@@H](CO)C(NCC(N[C@@H](CO)C(NCC(NCC[CO]C(NCC(NCCCC[CO]H)(C(N)=O)NC(CN(C)C([CO]H)(Cc1cncce1)NC([CO]H)(CC(N)=O)NC([CO]H)(CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([CO]H)(Cc1cc2ccccc2cc1)NC([CO]H)(Cc(cc1)ccc1OCC)NC([CO]H)(C(C)(C)SSC(C)(C)[CO]H)(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[CO]H)([CO]H)(C)O)C(N[CO]H)(Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[CO]H)1CCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>
<p>420</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2SP6C14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCC[NH+](C)(C)CC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[CO]H)(C(N)=O)NC(CN(C)C([CO]H)(Cc1cncce1)NC([CO]H)(CC(N)=O)NC([CO]H)(CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([CO]H)(Cc1cc2ccccc2cc1)NC([CO]H)(Cc(cc1)ccc1OCC)NC([CO]H)(C(C)(C)SSC(C)(C)[CO]H)(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[CO]H)([CO]H)(C)O)C(N[CO]H)(Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[CO]H)1CCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>
<p>421</p>	 <p>MeCO-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2C14)-CONH2</p>	<pre>CCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCCC[CO]H)(C(N)=O)NC(CN(C)C([CO]H)(Cc1cncce1)NC([CO]H)(CC(N)=O)NC([CO]H)(CCC(O)=O)NC(C1(CCOCC1)NC([CO]H)(Cc1cc2ccccc2cc1)NC([CO]H)(Cc(cc1)ccc1OCC)NC([CO]H)(C(C)(C)SSC(C)(C)[CO]H)(C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[CO]H)([CO]H)(C)O)C(N[CO]H)(Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[CO]H)1CCCNC(C)=O)=O)=O)=O)NC(C)=O)NC1=O)=O)=O)=O)=O)=O</pre>

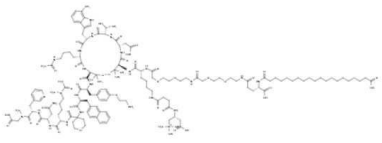
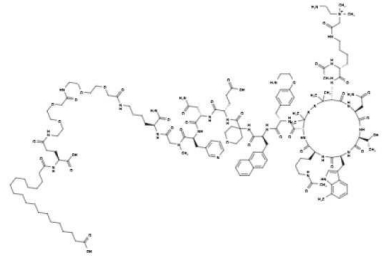
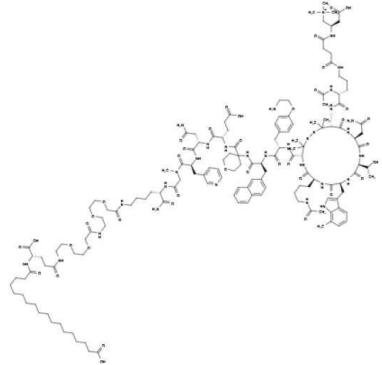
[0448]

<p>426</p>	 <p>HOCl8gEPEG2PEG2CO-hk(Me)3-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p><chem>C[C@H]([C@H](C(N[C@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H](C(N[C@H]1C(C(N)=O)NC([C@H](CCCC[N+](C)(C)C)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@H](Cc2c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](C(C(N)=O)C(N[C@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</chem></p>
<p>427</p>	 <p>MeCO-hk(Me)3-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p><chem>C[C@H]([C@H](C(N[C@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H](C(N[C@H]1C(C(N)=O)NC([C@H](CCCC[N+](C)(C)C)NC(C)=O)C(N[C@H](Cc2c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@H](C(C(N)=O)C(N[C@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</chem></p>
<p>428</p>	 <p>MeCO-hk(Me)3-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<p><chem>C[C@H]([C@H](C(N[C@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@H](C(CCCNC(C)=O)C(N[C@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@H](C(N[C@H]1C(CCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@H](C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N[C@H](CCCC[N+](C)(C)C)NC(C)=O)C(N[C@H](Cc2c2)ccc2OCCN)C(N[C@H](Cc2cc3ccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@H](CCC(O)=O)C(N[C@H](C(C(N)=O)C(N[C@H](Cc2cnc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</chem></p>

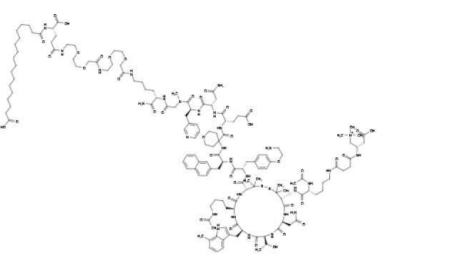
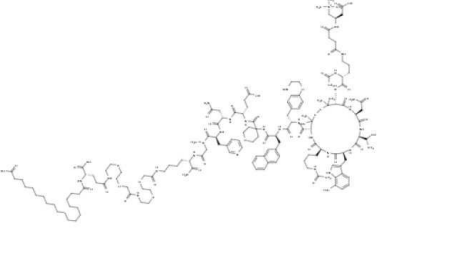
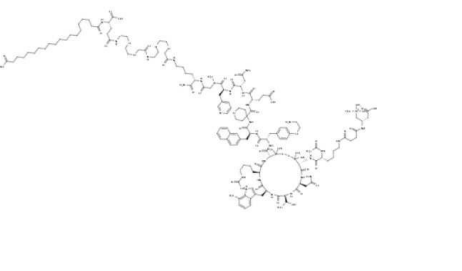
[0451]

<p>432</p>	 <p>MeCO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@ @H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)[C@@H](CCCCN C(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCCOCC OCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O) NC1=O)O</pre>
<p>433</p>	 <p>HOC18gEPEG2PEG2CO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)C)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(C OCCOCCOCCOCCOCCOCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2) ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@ @H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N (C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>434</p>	 <p>HOC20gEPEG2PEG2CO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2C)C(N[C@@H](C CCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)C)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(C OCCOCCOCCOCCOCCOCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc 2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C (N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

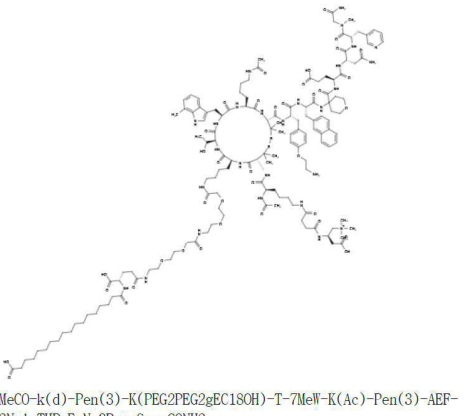
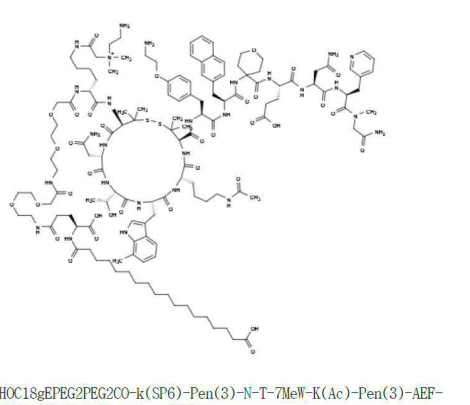
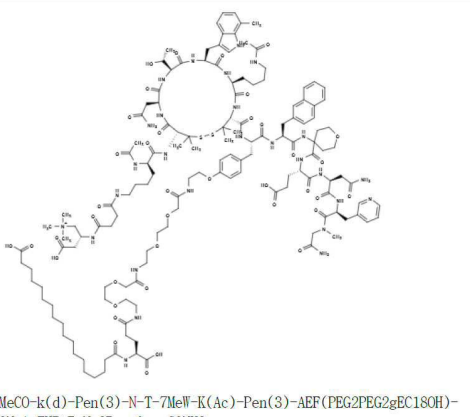
[0453]

<p>435</p>	 <p>HOC20gEPEG2PEG2CO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-K(NMeAc)-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)(C)=O)NC(C)=O)NC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(C CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](Cc(cc 2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCCCN(C)(C)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnc ccc2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>436</p>	 <p>MeCO-k(SP6)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC200H)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C[N+](C)(C)CCN)=O)NC(C)=O)= O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2) C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCC OCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)= O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>437</p>	 <p>MeCO-orn(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)(C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@ H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(CCOCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N [C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CC CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCCCC CCCCCCC(O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

[0454]

<p>438</p>	 <p>MeCO-k(D)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C)C)C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC(CO)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>439</p>	 <p>MeCO-orn(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC200H)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C)C)C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC(CO)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>
<p>440</p>	 <p>MeCO-k(D)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Na1-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC200H)-CONH2</p>	<p>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C)C(N[C@@H](C(C)C)SSC(C)C)[C@@H](C(N[C@@H]1C(C)C)C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3ccccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2enccc2)C(N(C)CC(N[C@@H](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCOCCOCC(CO)=O)=O)=O)=O)C(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</p>

[0455]

<p>441</p>	 <p>MeCO-k(d)-Pen(3)-K(PEG2PEG2gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C CCNC(COCCOCCNC(COCCOCCNC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O) CCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@ H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>442</p>	 <p>HOC18gEPEG2PEG2CO-k(SP6)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(C[N+](C)(C)CCN)=O)NC(COCCO CNC(COCCOCCNC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O) O)=O)=O)=O)=O)NC([C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)C(N[C@@H](C e2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2)C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@ H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cnccec2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O) =O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>
<p>443</p>	 <p>MeCO-k(d)-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF(PEG2PEG2gEC180H)-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH2</p>	<pre>C[C@H]([C@@H](C(N[C@@H](Cc1c[nH]e2c1cccc2C)C(N[C@@H](C CCCNC(C)=O)C(N[C@@H](C(C)(C)SSC(C)(C)[C@@H](C(N[C@@H]1C C(N)=O)NC([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C) (C)(C)=O)NC(C)=O)C(N[C@@H](Cc(cc2)ccc2OCCN)(COCCO CCNC(COCCOCCNC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O)NC(CO)O) O)=O)=O)=O)C(N[C@@H](Cc2cc3cccc3cc2)C(NC2(COCC2) C(N[C@@H](CCC(O)=O)C(N[C@@H](CC(N)=O)C(N[C@@H](Cc2cncce c2)C(N(C)CC(N)=O)=O)=O)=O)=O)=O)=O)NC1=O)O</pre>

[0456]

[0457]

합성

[0458]

본 명세서에 기재된 화합물은 당업자에게 알려진 많은 기법에 의해 합성될 수 있다. 소정 태양에서, 첨부된 실시예에 기재된 기법을 사용하여 단량체 하위단위가 합성 및 정제된다.

[0459]

일부 태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물(또는 이의 단량체 하위단위)을 생성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에서 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물, 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 및 표 1M의 화합물에 제시된 임의의 아미노산 서열을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 본 명세서에 기재된 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 화학적으로 합성하는 단계를 포함한다. 일부 태양에서, 펩티드의 일부만이 화학적으로 합성되는 대신에 재조합적으로 합성된다. 일부 태양에서, 화합물을 생성하는 방법은 구성 하위단위들이 부착된 후에 화합물 전구체를 환화하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 태양에서, 환화는 본 명세서에 기재된 임의의 다양한 방법을 통해 달성된다.

[0460]

본 발명은 본 명세서에, 예를 들어 첨부된 실시예, 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 또는 표 1L에 기재된 화합물의 아미노산 서열의 일부분을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 벡터(예를 들어, 발현 벡터)를 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

- [0461] 본 발명은 본 명세서에 기재된 지질화된 화합물, 예컨대 화학식 (I) 내지 화학식 (X)의 화합물 및 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 및 표 1M의 화합물의 합성을 추가로 기재한다.
- [0462] 일부 태양에서, 아미노산 잔기 또는 아미노산 단량체 중 하나 이상이 지질화(lipidate)되고, 이어서 서로 공유적으로 부착되어 본 발명의 화합물을 형성한다.
- [0463] 일부 태양에서, 아미노산 잔기 또는 아미노산 단량체 중 하나 이상이 서로 공유적으로 부착되고, 중간 올리고머 스테이지에서 지질화된 후, 추가의 아미노산을 부착하고 환화하여 본 발명의 화합물을 형성한다.
- [0464] 일부 태양에서, 사이클릭 펩티드가 합성되고, 이어서 지질화되어 본 발명의 화합물을 형성한다. 예시적인 합성 방법이 실시예에 기재된다.
- [0465] 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 (I) 내지 (X)의 화합물 및 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 및 표 1M의 화합물의 합성을 추가로 기재한다. 예시적인 합성 방법이 실시예에 기재된다.
- [0466] **IV. 약제학적 조성물**
- [0467] 본 발명은 본 발명의 IL-23R 억제제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0468] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0469] 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제는 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 재료 또는 임의의 유형의 제형 보조제일 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다.
- [0470] 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 뇌수조내, 질내, 복막내, 직장내, 국소적(분말, 연고, 점적제, 좌제, 또는 경피 패치에 의한 것과 같이), 흡입에 의해(예컨대, 비강내 분무), 안구(예컨대, 안구내) 또는 협측 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 복막내, 흉골내, 피하, 피내 및 관절내 주사 및 주입을 포함한 투여 방식을 지칭한다. 따라서, 소정 실시 형태에서, 조성물은 임의의 이들 투여 경로에 의한 전달을 위해 제형화된다. 약제학적 조성물은 경구용으로 제형화되고 경구 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 비경구용으로 제형화되고 비경구 투여될 수 있다.
- [0471] 특정 태양에서, 본 발명의 IL-23R 억제제는 지속-방출 매트릭스 중에 현탁된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 지속-방출 매트릭스는 효소적 또는 산-염기 가수분해에 의해 또는 용해에 의해 분해가능한 재료, 통상 중합체로 제조된 매트릭스이다. 일단 신체 내로 삽입되면, 매트릭스는 효소 및 체액에 의해 작용된다. 지속-방출 매트릭스는 바람직하게는 생체적합성 재료, 예컨대 리포솜, 폴리락타이드(폴리락트산), 폴리글리콜라이드(글리콜산의 중합체), 폴리락타이드 코-글리콜라이드(락트산과 글리콜산의 공중합체), 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리펩티드, 하이알루론산, 콜라겐, 콘드로이틴 설페이트, 카르복실산, 지방산, 인지질, 다당류, 핵산, 폴리아미노산, 아미노산, 예컨대 페닐알라닌, 티로신, 아이소류신, 폴리뉴클레오티드, 폴리비닐 프로피렌, 폴리비닐피롤리돈 및 실리콘으로부터 선택된다. 생분해성 매트릭스의 일 실시 형태는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 또는 폴리락타이드 코-글리콜라이드(락트산과 글리콜산의 공중합체) 중 어느 하나의 매트릭스이다.
- [0472] 본 발명의 IL-23R 억제제는 약제학적으로 허용되는 염으로서 또는 적절한 경우 중성 형태로 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 천연 형태의 원하는 약리학적 활성을 갖는 화합물의 천연 형태의 비독성 염이다. 이들 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 염기성 질소를 함유하는 화합물을 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 상기 화합물이 약제학적으로 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 비제한적인 예에는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 다이하이드로젠-포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 아이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 핵신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈

렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 및 만델레이트가 포함된다. 다른 적합한 약제학적으로 허용되는 염의 목록은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에 나타나 있다.

[0473] 본 명세서에 개시된 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"의 예에는 또한 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, 및 NX_4^+ (여기서, X는 C₁-C₄ 알킬임)로부터 유도되는 염이 포함된다. 또한, 염기 부가 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염이 포함된다.

[0474] 본 발명은, 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D로 대체될 수 있는 본 발명의 IL-23R 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이성질체, 또는 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 여기서 n은 분자 내의 수소 원자의 수이다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비방사성 동위원소이다. 그러한 화합물은 대사 저항성을 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 포유동물에게 투여될 때 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이성질체, 또는 혼합물의 반감기를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 그러한 화합물은 당업계에 잘 알려진 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0475] 개시된 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예에는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I가 포함된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환이 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 (I)의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의해 또는 이전에 사용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 이하에 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것들과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0476] 일부 태양에서, 비경구 주사를 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로스 및 이들의 적합한 혼합물, β-사이클로덱스트린, 식물성 오일(예컨대, 올리브유), 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트가 포함된다. 적절한 유통성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 이들 조성물은 또한 에췌벤트, 예컨대 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 주사가능한 약제학적 조성물의 연장된 흡수가 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 야기될 수 있다.

[0477] 주사용 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리(오르토에스테르), 폴리(무수물), 및 (폴리)글리콜, 예컨대 PEG와 같은 하나 이상의 생분해성 중합체 중에서 펩티드 억제제의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된 것들을 포함한다. 펩티드 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 펩티드 억제제의 방출 속도가 제어될 수 있다. 또한, 신체 조직에 적합한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 펩티드 억제제를 봉입하여 주사가능한 데포 제형이 제조된다.

[0478] 주사가능한 제형은, 예를 들어, 세균-체류 필터(bacterial-retaining filter)를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 도입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0479] 국소 투여는 폐 및 눈의 표면을 포함한 피부 또는 점막에 대한 투여를 포함한다. 흡입 및 비강내 투여를 포함한 국소 폐 투여를 위한 조성물은 수성 및 비수성 제형 형태의 용액 및 현탁액을 포함할 수 있고, 가압 또는 비가압될 수 있는 건조 분말로서 제조될 수 있다. 비가압된 분말 조성물에서, 활성 성분은 비분된 형태일 수 있으며, 예를 들어 최대 100 마이크로미터 직경의 크기를 갖는 입자를 포함하는 더 큰 크기의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와의 혼합물로 사용될 수 있다. 적합한 불활성 담체는 당, 예컨대 락토스를 포함한다.

[0480] 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 가압될 수 있으며, 압축 가스, 예컨대 질소 또는 액화 가스 추진제를 함유할 수 있다. 액화 추진제 매질 및 실제로 총 조성물은 활성 성분이 어떠한 실질적인 정도까지 그 중에 용

해되지 않도록 하는 것일 수 있다. 가압된 조성물은 또한 표면 활성제, 예컨대 액체 또는 고체 비이온성 표면 활성제를 함유할 수 있거나, 또는 고체 음이온성 표면 활성제일 수 있다. 나트륨 염 형태의 고체 음이온성 표면 활성제를 사용하는 것이 바람직하다.

- [0481] 추가의 국소 투여 형태는 눈에 대한 것이다. 본 발명의 펩티드 억제제는 약제학적으로 허용되는 안과용 비히클로 전달될 수 있으며, 이로써 펩티드 억제제가 눈의 각막 및 내부 영역, 예를 들어 전안방, 후안방, 유리체, 방수(aqueous humor), 유리체액, 각막, 홍채/섬모체, 수정체, 맥락막/망막 및 공막에 침투할 수 있게 하기에 충분한 기간 동안 안구 표면과 접촉된 상태로 유지되도록 할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 안과용 비히클은, 예를 들어 연고, 식물성 오일 또는 캡슐화 재료일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 펩티드 억제제는 유리체액 및 방수 내로 직접 주사될 수 있다.
- [0482] 직장내 또는 질내 투여를 위한 조성물은 좌제를 포함하며, 좌제는 본 발명의 펩티드 억제제를, 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 이에 따라 직장강(rectum cavity) 또는 질강(vaginal cavity) 내에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0483] 본 발명의 펩티드 억제제는 또한 리포솜 또는 다른 지질-기반 담체 중에 넣어진 상태로 투여될 수 있다. 당업계에서 알려진 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 모노- 또는 멀티-라멜라 수화된 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는, 임의의 비독성이고 생리학적으로 허용되고 대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 펩티드 억제제에 추가하여, 안정제, 방부제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 소정 실시 형태에서, 지질은 천연 및 합성 둘 모두의 포스포티딜 콜린(레시틴) 및 세린을 포함한 인지질을 포함한다. 리포솜을 형성하는 방법은 당업계에 알려져 있다.
- [0484] 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도에서 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은, 일반적으로 염화나트륨, 글리세린, 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등을 사용하여 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 제조된 IL-23R 억제제의 멸균 수용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다.
- [0485] 본 발명은 경구 전달을 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 및 펩티드 억제제는 본 명세서에 기재된 임의의 방법, 기법, 및/또는 전달 비히클에 따라 경구 투여를 위해 제조될 수 있다. 또한, 당업자는 본 발명의 펩티드 억제제가, 본 명세서에 개시되어 있지 않지만 여전히 당업계에 잘 알려져 있고 펩티드의 경구 전달에 사용하기에 적합한 시스템 또는 전달 비히클 내로 일체화되거나 변형될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0486] 경구 투여용 제형은 장벽의 투과성을 인위적으로 증가시키기 위해 애주번트(예를 들어, 레조르시놀 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르 및 n-헥사데실폴리에틸렌 에테르), 및/또는 효소적 분해를 억제하기 위한 효소 억제제(예를 들어, 췌장 트립신 억제제, 다이아이소프로필폴루오로포스페이트(DFP) 및 트라실롤(trasylol))를 포함할 수 있다. 소정 실시 형태에서, 경구 투여용 고체-유형 투여 형태의 펩티드 억제제는 수크로스, 락토스, 셀룰로스, 만니톨, 트레할로스, 라피노스, 말티톨, 텍스트란, 전분, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트래거캔스 검, 아라비아 검, 젤라틴, 콜라겐, 카제인, 알부민, 합성 또는 반합성 중합체, 및 글리세라이드와 같은 적어도 하나의 첨가제와 혼합될 수 있다. 이들 경구 투여용 제형은 또한 다른 유형(들)의 첨가제, 예를 들어 불활성 희석제, 운활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 파라벤, 방부제, 예컨대 소르브산, 아스코르브산, 알파-토코페롤, 산화방지제, 예컨대 시스테인, 붕해제, 결합제, 증점제, 완충제, pH 조정제, 감미제, 향미제 또는 방향제를 함유할 수 있다.
- [0487] 특정 태양에서, 본 발명의 펩티드 억제제와 함께 사용하기에 적합한 경구 투여 형태 또는 단위 용량은 펩티드 억제제 및 비약물 성분 또는 부형제의 혼합물뿐만 아니라, 성분 또는 패키징 어느 하나로서 고려될 수 있는 다른 비-재사용가능 재료를 포함할 수 있다. 경구 조성물은 액체, 고체, 및 반고체 투여 형태 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 유효량의 펩티드 억제제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되며, 여기서 투여 형태는 알약, 정제, 캡슐, 젤, 페이스트, 드링크, 시럽, 연고, 및 좌제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에, 대상체의 소장 및/또는 결장에서 펩티드 억제제의 지연 방출을 달성하도록 설계 및 구성된 경구 투여 형태가 제공된다.
- [0488] 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 수 있다. 수성 조성물은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 것에 의해 전달되도록 의도된 경우 일반적으로 등장성일 것이다. 조성물은 선택적으로 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것들과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 부형제

는 아스코르브산 및 다른 산화방지제, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트란, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 조성물의 pH는, 예를 들어 약 3 내지 약 11의 범위이다. 조성물의 pH는, 예를 들어 약 5 내지 약 7, 또는 약 7 내지 약 10의 범위일 수 있다.

[0489] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 본 발명의 IL-23R 억제제를 포함할 수 있으며, 소장에서 IL-23R 억제제의 방출을 지연시키도록 설계된 장용 코팅을 포함할 수 있다. 본 발명은, 지연 방출 약제학적 제형으로, 본 발명의 IL-23R 억제제 및 프로테아제 억제제, 예컨대 아프로티닌을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물(예를 들어, 경구 약제학적 조성물)은 약 5.0 이상의 pH에서 위액 중에 가용성인 장용 코팅을 포함할 수 있다. 그러한 장용 코팅은 해리성 카르복실기를 갖는 중합체, 예컨대 셀룰로스 유도체 - 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 및 유사한 셀룰로스 유사체를 포함함 -, 및 다른 탄수화물 중합체를 포함할 수 있다.

[0490] IL-23R 억제제를 포함하는 본 발명의 IL-23R 억제제를 포함하는 경구 약제학적 조성물은 대상체의 하부 위장계 내에서 제어된 방식으로 약제학적 조성물을 보호 및 방출하고 전신 부작용을 피하도록 설계된 장용 코팅을 포함할 수 있다. 장용 코팅에 추가하여, 본 발명의 펩티드 억제제는 임의의 양립가능한 경구 약물 전달 시스템 또는 성분 내에 캡슐화되거나, 코팅되거나, 인게이징(engaging)되거나, 달리 회합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 본 발명의 IL-23R 억제제는 중합체 하이드로겔, 나노입자, 미소구체, 미셀, 및 다른 지질 시스템 중 적어도 하나를 포함하는 지질 담체 시스템 형태로 제공된다.

[0491] 소장에서 본 발명의 IL-23R 억제제의 펩티드 분해를 극복하기 위해, 약제학적 조성물은 본 발명의 펩티드 억제제가 수용된 하이드로겔 중합체 담체 시스템을 포함할 수 있으며, 이로써 하이드로겔 중합체는 소장 및/또는 결장에서 단백질분해로부터 IL-23R 억제제를 보호한다. IL-23R 억제제는, 이 펩티드의 용해 반응속도론적 속도(dissolution kinetics)를 증가시키고 그의 장 흡수를 향상시키도록 설계된 담체 시스템에 사용하기에 적합하도록 추가로 제형화될 수 있다. 이러한 방법은 펩티드의 GI 관 투과를 증가시키기 위한 리포솜, 미셀 및 나노입자의 사용을 포함한다.

[0492] 다양한 생물반응성 시스템이 또한 본 발명의 IL-23R 억제제와 조합되어 경구 전달을 위한 약제학적 작용제를 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 IL-23R 억제제는 경구 투여용 치료제를 제공하기 위해 생물반응성 시스템, 예컨대 수소 결합기를 갖는 하이드로겔 및 점막접착성 중합체(예를 들어, PEG, 폴리(메타크릴)메타크릴산[PMAA], 셀룰로스, Eudragit®, 키토산 및 알기네이트)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0493] 소정 태양에서, 약제학적 조성물 및 제형은 본 발명의 IL-23R 억제제 및 하나 이상의 흡수 향상제, 효소 억제제, 또는 점막접착성 중합체를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 흡수 향상제는 장 투과 향상제일 수 있다.

[0494] 본 발명의 IL-23R 억제제는, 예를 들어 에멀전, 리포솜, 미소구체 또는 나노입자와 같은 제형 비히클로 제형화될 수 있다.

[0495] 본 발명은 증가된 반감기를 갖는 본 발명의 IL-23R 억제제로 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 태양에서, 본 발명은 시험관내(*in vitro*) 또는 생체내(예를 들어, 인간 대상체에게 투여될 때)에서 치료적 유효량의 매일(q.d.) 또는 일일 2회(b.i.d.) 투여에 충분하도록 적어도 수시간 내지 1일의 반감기를 갖는 펩티드 억제제를 제공한다. 소정 실시 형태에서, IL-23R 억제제는 치료적 유효량의 매주(q.w.) 투여에 충분하도록 3일 이상의 반감기를 갖는다. 소정 실시 형태에서, IL-23R 억제제는 치료적 유효량의 격주(b.i.w.) 또는 매월 투여에 충분하도록 8일 이상의 반감기를 갖는다. 소정 실시 형태에서, IL-23R 억제제는 비유도체화된 또는 비변형된 펩티드 억제제에 비해 더 긴 반감기를 갖도록 유도체화 또는 변형된다. 소정 실시 형태에서, IL-23R 억제제는 혈청 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 화학적 변형을 함유한다.

[0496] 본 명세서에 기재된 치료제 또는 전달 시스템 중 적어도 하나에 사용되는 경우, 본 발명의 펩티드 억제제는 순수한 형태로 사용되거나, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태가 존재하는 경우 그러한 형태로 사용될 수 있다.

[0497] 본 발명의 IL-23R 억제제 및 조성물의 총 일일 사용량은 담당 의사에 의해 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 결정될 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 치료적 유효 용량 수준은 하기를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다: a) 치료되는 장애 및 장애의 중증도; b) 사용된 특정 화합물의 활성; c) 사용된 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; d) 사용된 특정 펩티드 억제제의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설물; e) 치료의 지속기간; f) 사용된 특정 펩티드 억제제와 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자.

- [0498] 특정 실시 형태에서, 단일 용량 또는 분할 용량으로 인간 또는 다른 포유동물 숙주에게 투여되는 본 발명의 IL-23R 억제제의 총 일일 용량은, 예를 들어 일일 0.0001 내지 300 mg/kg 체중 또는 일일 1 내지 300 mg/kg 체중의 양일 수 있다.
- [0499] 조성물은 편의상 단위 투여 형태(unit dosage form)로 제공될 수 있으며, 제약 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기법 및 조성물은 전반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 그러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합되게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 회합되게 하고, 이어서 필요하다면, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.
- [0500] 경구 투여에 적합한 조성물은 분리된 단위, 예컨대 캡슐, 카세이(cachet) 또는 정제 - 각각은 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유함 - 로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다. 활성 성분은 또한 협측 또는 설하 제형으로서 투여될 수 있다. 협측 또는 설하 제형은 매트릭스 내에 활성 성분을 포함할 수 있으며, 이러한 매트릭스는 협측 및/또는 설하 막을 가로질러 수송하기 위해 활성 성분을 방출한다. 협측 또는 설하 제형은 속도 제어 매트릭스를 추가로 포함할 수 있으며, 이러한 속도 제어 매트릭스는 협측 및/또는 설하 막을 가로질러 수송하기 위해 미리 결정된 속도로 활성 성분을 방출한다. 협측 또는 설하 제형은 (i) 맛 차폐제, (ii) 향상제, (iii) 착화제, 및 이들의 혼합물; 및 (iv) 다른 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 향상제는 투과 향상제일 수 있다.
- [0501] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축 정제는, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 축축하게 된 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있고, 선택적으로 그로부터의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화된다.
- [0502] **V. 장염의 비침습적 검출**
- [0503] 본 발명의 IL-23R 억제제는 마이크로PET 이미징에 의한 장염의 검출, 평가 및 진단에 사용될 수 있으며, 여기서 펩티드 억제제는 비침습적 진단 절차의 일부로서 킬레이팅 기 또는 검출가능한 표지로 표지된다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 IL-23R 억제제는 이작용성 킬레이트제와 접합된다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 IL-23R 억제제는 방사성 표지된다. 이어서, 표지된 IL-23R 억제제는 대상체에게 경구 또는 직장내 투여된다. 소정 실시 형태에서, IL-23R 억제제는 음용수 중에 포함된다. IL-23R 억제제의 섭취 후에, 마이크로PET 이미징을 사용하여 대상체의 장 및 소화관 전체에 걸쳐 염증을 시각화할 수 있다.
- [0504] **VI. 치료 방법 및/또는 용도**
- [0505] 본 발명은 IL-23 또는 IL-23R과 관련된 질환 또는 적응증(예를 들어, IL-23/IL-23R 신호전달 경로의 활성화)을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 IL-23R 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 태양에서, 본 발명은 부적절한, 탈조절된, 또는 증가된 IL-23 또는 IL-23R 활성 또는 신호전달을 특징으로 하는 질환 또는 적응증을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에서 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하기에 충분한 양으로 본 발명의 펩티드 억제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. IL-23R에 대한 IL-23 결합의 억제는 대상체의 특정 기관 또는 조직, 예를 들어 위, 소장, 대장/결장, 장 점막, 고유층(lamina propria), 파이어판(Peyer's Patch), 장간막 림프절, 또는 림프관에서 일어날 수 있다.
- [0506] 본 발명은 본 명세서에 기재된 펩티드 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. '이를 필요로 하는 대상체'는 IL-23/IL-23R과 관련된 질병 또는 장애로 진단되었거나 이의 발병 위험이 있는 것으로 판단된 대상체일 수 있다. 대상체는 포유동물일 수 있다. 대상체는, 특히 인간일 수 있다.
- [0507] 본 발명의 IL-23R 억제제에 의한 치료에 의해 치료하려는 질병 또는 장애는 자가면역 염증 및 관련 질병 및 장애, 예컨대 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 장의 염증, 염증성 장 질병(IBD), 연소성 IBD, 청소년

IBD, 크론병, 궤양성 결장염, 유육종증, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염(axial spondyloarthritis), 건선성 관절염, 또는 건선일 수 있다. 특히, 상기 질병 또는 장애는 건선(예를 들어, 판상형 건선, 물방울양 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포증, 심상성 건선, 또는 홍색피부 건선), 아토피성 피부염, 이소성 여드름, 궤양성 결장염, 크론병, 셀리악병(비열대성 스프루), 혈청음성 관절병증과 관련된 장병증, 현미경적 결장염, 콜라겐성 결장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선 요법 또는 화학요법과 관련된 결장염, 백혈구 집착 결손증-1에서와 같은 선천 면역의 장애와 관련된 결장염, 만성 육아종성 질병, 글리코겐 축적 질병 1b형, 헤르만스키-푸들락 증후군(Hermansky-Pudlak syndrome), 체디아크-히가시 증후군(Chediak-Higashi syndrome), 비스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich Syndrome), 낭염, 직장결장절제술 및 회장 문합 후에 발생하는 낭염, 위장암, 췌장염, 인슐린-의존성 진성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스-관련 장병증, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편 대 숙주 질병일 수 있다.

[0508] 본 발명은 대상체에서 염증성 질병을 치료하기 위한 IL-23R 억제제의 방법 또는 용도에 관한 것으로, 상기 방법 또는 용도는 치료적 유효량의 본 발명의 IL-23R 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 염, 또는 본 발명의 IL-23 억제제를 포함하는 본 명세서에 개시된 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 태양에서, 본 발명은 대상체에서 염증성 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 IL-23R 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 염, 또는 본 발명의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 조성물에 의한 치료에 적합한 염증성 질병은 염증성 장 질병(IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 또는 건선성 관절염(PsA) 등을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 치료하려는 염증성 질병은 염증성 장 질병(IBD), 크론병, 또는 궤양성 결장염일 수 있다. 치료하려는 염증성 질병은 건선 또는 건선성 관절염으로부터 선택될 수 있다. 치료하려는 염증성 질병은 건선일 수 있다. 치료하려는 염증성 질병은 건선성 관절염일 수 있다. 치료하려는 염증성 질병은 IBD일 수 있다.

[0509] 본 발명은 염증성 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 질병을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 IL-23R 억제제(예를 들어, 화학식 (I) 내지 화학식 (X)의 IL-23R의 펩티드 억제제 또는 표 1A 내지 표 1M 중 임의의 것의 펩티드 억제제)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 염증성 질병은 IBD, 크론병, 또는 궤양성 결장염일 수 있다. 태양에서, IBD는 궤양성 결장염일 수 있다. 일 태양에서, IBD는 크론병일 수 있다. 일 태양에서, 염증성 질병은 건선(PsO) 또는 건선성 관절염(PsA)일 수 있다.

[0510] 본 발명은 염증성 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 질병을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 IL-23R 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 염증성 질병은 IBD, 크론병, 또는 궤양성 결장염일 수 있다. 태양에서, IBD는 궤양성 결장염일 수 있다. 일 태양에서, IBD는 크론병일 수 있다. 일 태양에서, 염증성 질병은 건선(PsO) 또는 건선성 관절염(PsA)일 수 있다.

[0511] 본 발명은 염증성 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 질병을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (X)의 IL-23R 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 염증성 질병은 IBD, 크론병, 또는 궤양성 결장염일 수 있다. 태양에서, IBD는 궤양성 결장염일 수 있다. 일 태양에서, IBD는 크론병일 수 있다. 일 태양에서, 염증성 질병은 건선(PsO) 또는 건선성 관절염(PsA)일 수 있다.

[0512] 본 발명은 염증성 장 질병(IBD)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 장 질병을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기의 IL-23R 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다: 실시예 2(화합물 2, 서열 번호 2); 실시예 4(서열 번호 4); 실시예 11(서열 번호 11); 실시예 17(서열 번호 17); 실시예 18(서열 번호 18); 실시예 19(서열 번호 19); 실시예 20(서열 번호 20); 실시예 21(서열 번호 21); 실시예 23(서열 번호 23); 또는 실시예 24(서열 번호 24). 염증성 질병은 IBD, 크론병, 또는 궤양성 결장염일 수 있다. IBD는 궤양성 결장염일 수 있다. IBD는 크론병일 수 있다. 염증성 질병은 건선(PsO) 또는 건선성 관절염(PsA)일 수 있다.

[0513] 본 발명은 세포 상의 IL-23R에 결합하는 IL-23을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 IL-23R을 본 명세서에 개시된 수용체의 펩티드 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 숙주 세포는 포유류 세포일 수 있다. 상기 방법은 시험관내 또는 생체내에서 수행될 수 있다. 결합의 억제는 당업계에서 알려진 다양한 일상적인 실험 방법 및 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0514] 본 발명은 대상체에서(예를 들어, IL-23 또는 IL-23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에서) IL-23 또는 IL-23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택

적으로 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제를 상기 대상체에게 제공하는 단계를 포함한다. 본 발명은 대상체(예를 들어, IL-23 또는 IL-23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 것을 필요로 하는 대상체)의 GI 관에서 IL-23 또는 IL-23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 방법을 포함하고 제공하며, 상기 방법은 경구 투여에 의해 본 발명의 IL-23R의 펩티드 억제제를 상기 대상체에게 제공하는 단계를 포함한다. 투여된 펩티드 억제제에 대한 GI 조직(예를 들어, 소장 또는 결장)의 노출은 혈액 중의 노출(수준)보다 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 클 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 대상체(예를 들어, IL23 또는 IL23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 것을 필요로 하는 대상체)의 GI 관에서 IL-23 또는 IL23R 신호전달(또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 펩티드 억제제를 상기 대상체에게 제공하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 펩티드 억제제는 IL-6과 IL-6R 사이의 상호작용을 차단하지 않거나 IL-12 신호전달 경로를 길항하지 않는다. 추가의 관련 실시 형태에서, 본 발명은 GI 염증 및/또는 GI에 대한 호중구 침윤을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 펩티드 억제제를 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 펩티드 억제제(즉, 제1 치료제)를 제2 치료제와 병용하여 대상체(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체)에게 제공하는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 제2 치료제는 펩티드 억제제가 대상체에게 투여되기 전에 그리고/또는 그와 동시에 그리고/또는 그 후에 대상체에게 제공된다. 특정 실시 형태에서, 제2 치료제는 항암제이다. 소정 실시 형태에서, 제2 치료제는 비-스테로이드성 항염증 약물, 스테로이드, 또는 면역 조절제이다. 소정 실시 형태에서, 상기 방법은 대상체에게 제3 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 제2 치료제는 IL-23 또는 IL-23R에 결합하는 항체이다.

[0515] 본 발명은 세포에 의한 IL-23 신호전달을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 IL-23R을 본 명세서에 기재된 펩티드 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 세포는 포유류 세포이다. 특정 실시 형태에서, 상기 방법은 시험관내 또는 생체내에서 수행된다. 특정 실시 형태에서, IL-23 신호전달의 억제는 세포에서의 포스포(phospho)-STAT3 수준의 변화를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0516] 임의의 전술한 방법에서, 대상체에 대한 IL-23R 억제제 투여는 경구로 수행될 수 있지만, 다른 투여 경로가 배제되지는 않는다. 다른 투여 경로는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 경피, 국소, 흡입 또는 안구 경로를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 대상체에게 투여되는 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제(예를 들어, 화학식 (I) 내지 화학식 (X)의 화합물 또는 표 1A 내지 표 1M 중 임의의 것의 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물)의 투여량은 치료되는 질병 또는 질환(이의 중증도를 포함함), 및 연령, 체중, 성별 등을 포함한 인자를 고려하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예시적인 용량 범위는 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 600 mg 내지 약 1000 mg일 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 300 mg 내지 약 600 mg일 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 5 mg 내지 약 300 mg일 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 25 mg 내지 약 150 mg일 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 25 mg 내지 약 100 mg일 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량 범위로 존재할 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량 범위로 존재할 수 있다. 본 명세서에 기재된 IL-23R의 펩티드 억제제의 용량 범위는 약 20 mg 내지 약 30 mg의 용량 범위로 존재할 수 있다.

[0517] **VII. 소정 태양**

[0518] 하기 태양은 본 발명을 예시한다. 이들 태양은 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법에 대한 제조 및 사용에 대한 지침을 당업자에게 제공하고자 하는 것이다. 본 발명의 특정 태양이 기재되어 있지만, 당업자는 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어남이 없이 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0519] 화학식 I

[0520] 1. 화학식 I의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:

[0521] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-N-X15-X16-R2 (I)

- [0522] (상기 식에서,
- [0523] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 cPEG3aCO이고;
- [0524] X3은 dR, R, K, dK이거나, 부재하고;
- [0525] X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0526] X5는 K-Z 또는 dK-Z이고;
- [0527] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrzPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0528] X8은 KAc, dK(Ac), K 또는 dK이고;
- [0529] X9는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0530] X10은 AEF 또는 dAEF이고;
- [0531] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0532] X13은 K(Ac), d(KAc), E, 또는 dE이고;
- [0533] X15는 부재하거나, 3pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0534] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;
- [0535] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0536] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0537] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0538] 2. 태양 1에 있어서,
- [0539] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0540] X11은 2Na1이고;
- [0541] X15는 3Pya이고;
- [0542] X16은 meGly 또는 dmeGly인, IL-23R 억제제.
- [0543] 3. 태양 1 또는 태양 2에 있어서,
- [0544] X4는 Pen이고; X5는 Pen인, IL-23R 억제제.
- [0545] 4. 태양 1 내지 태양 3 중 어느 하나에 있어서, X5는 dK(gEC16), k(gEC18), dK(PEG2PEG2gEC100H), dK(PEG2PEG2-gEC160H), dK(PEG2PEG2-gEC180H), dK(PEG2PEG2-gEC200H), dK(1PEG2_1PEG2_IsoG1u_C16_이산), K(1PEG2_1PEG2_IsoG1u_C18_이산), K(gEC16), K(gEC18), K(gEC180H), K(PEG2gE C180H), K(PEG2PEG2-C180H), K(PEG2PEG2gEC180H), K(PEG2-PEG2gE-C180H), K(PEG2PEG2gEC200H), K(PEG2PEG2pgEC180H), K(PEG2PEG2PgEC180H), K(PEG2PEG2-pppgE-C180H), K(PEG2PEG2-PPPgE-C180H), K(PEG2PEG6 gE C180H), 또는

K(PEG6gEC180H인, IL-23R 억제제.

- [0546] 화학식 II
- [0547] 5. 화학식 II의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0548] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (II)
- [0549] (상기 식에서,
- [0550] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 5Ava, AEEP, cPEG3aCO, C12gEPEG2PEG2CO, C14gEPEG2PEG2CO 또는 Z이고;
- [0551] X3은 dR, dK, dK(d)이거나, 부재하고;
- [0552] X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0553] X5는 L, N, aMeN, dK, dK(d), E, 또는 K이고;
- [0554] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0555] X8은 K dK, K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0556] X9는 Pen, C, aMeC, Abu이고;
- [0557] X10은 AEF, F, 또는 F4OMe이고;
- [0558] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0559] X12는 THP 또는 aMeL이고;
- [0560] X13은 E, L, KAc, dK, K, dL, dKAc, 또는 dE이고;
- [0561] X14는 N, L, dN, 또는 dL이고;
- [0562] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 1MeH 또는 NH(2-(피리딘-3-일)에틸)이고;
- [0563] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이거나, 부재하고;
- [0564] X17은 부재하거나, (PEG2PEG2PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12)이고;
- [0565] R2는 -OH -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -H(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂(각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환됨), 또는 K(PEG2PEG2gEC12)이고;
- [0566] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0567] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, X5가 E이고, X10이 AEF일 때 아미드 제2 결합에 의해 환화됨).
- [0568] 6. 태양 5에 있어서,
- [0569] X3은 부재하고;
- [0570] X4는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0571] X5는 L, N, aMeN, dK, dK(d), E, 또는 K이고;
- [0572] X7은 W 또는 7MeW이고;

- [0573] X8은 K dK, K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0574] X9는 Pen, C, aMeC, Abu이고;
- [0575] X10은 AEF, F, 또는 F4OMe이고;
- [0576] X11은 2Na1이고;
- [0577] X12는 THP 또는 aMeL이고;
- [0578] X13은 E, L, KAc, dK, 또는 K이고;
- [0579] X14는 N, L, dN, 또는 dL이고;
- [0580] X15는 3Pya 또는 NH(2-(피리딘-3-일)에틸)이고;
- [0581] X16은 Sarc이거나, 부재하고;
- [0582] X17은 부재하거나 K(PEG2PEG2gEC12)인, IL-23R 억제제.
- [0583] 7. 태양 5 또는 태양 6에 있어서,
- [0584] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0585] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0586] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0587] 8. 태양 에 있어서, X8은 K(PEG12_C18_이산), K(PEG4_C18_이산), K(IsoGlu_C18_이산), K(IsoGlu_Palm), K(PEG4_IsoGlu_Palm), K(PEG4_IsoGlu_C18_이산), K(PEG12_IsoGlu_Palm), K(PEG12_IsoGlu_C18_이산), K(PEG12_OMe), K(PEG2PEG2gEC18OH), K(PEG2PEG2gEC20OH), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC14), 또는 K(C14), K(gEC14)인, IL-23R 억제제.
- [0588] 9. 태양 중 임의의 태양에 있어서, R1에 존재하는 5Ava 또는 AEEP와 위치 X13에 존재하는 E 사이의 제2 결합을 추가로 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0589] 화학식 III
- [0590] 10. 화학식 III의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0591] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-X14-X15-X16-R2 (III)
- [0592] (상기 식에서,
- [0593] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;
- [0594] X3은 dR이거나, 부재하고;
- [0595] X4는 Pen, Abu, aMeC, C이고;
- [0596] X5는 N 또는 dN이고;
- [0597] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0598] X8은 KAc이고;
- [0599] X9는 Pen, Abu, aMeC, C이고;
- [0600] X10은 F-Z 또는 AEF-Z이고;
- [0601] X11은 2-Na1, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Na1, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0602] X13은 K(Ac), dK(Ac), dE, 또는 E이고;

- [0603] X14는 L 또는 N이고;
- [0604] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF₂), PAF, oAMPhe, F(CF₃), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0605] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;
- [0606] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0607] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C₁, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0608] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0609] 11. 태양 10에 있어서,
- [0610] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0611] X11은 2Na1이고;
- [0612] X15는 3Pya이고;
- [0613] X16은 Sarc 또는 NmeKdCar(N-메틸 D-카르니틴)인, IL-23R 억제제.
- [0614] 12. 태양 10 또는 태양 11에 있어서,
- [0615] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0616] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0617] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0618] 13. 태양 10 내지 태양 12 중 어느 하나에 있어서, X10은 (PEG2PEG2gEC18OH), AEF(PEG2PEG2-gEC16OH), AEF(PEG2PEG2gEC18OH), F(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_Palm)아미노에톡시)), F(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시)), F(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_Palm)아미노에톡시)), F(4-(2-(PEG12_IsoGlu_Palm)아미노에톡시)), F(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시)), 또는 F(4-(2-(PEG12_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시))인, IL-23R 억제제.
- [0619] 화학식 IV
- [0620] 14. 화학식 IV의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0621] R1-X3-X4-X5-T-X7-KAc-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R2 (IV)
- [0622] (상기 식에서,
- [0623] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 C₁, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;
- [0624] X3은 dR이거나, 부재하고;
- [0625] X4는 Pen, aMeC, Abu, C이고;
- [0626] X5는 N, A, dN, dA이고;
- [0627] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0628] X9는 Pen, Abu, aMeC, 또는 C이고;
- [0629] X10은 F4OMe, F4CONH₂, F, 2Na1, AEF, 4AmF, 또는 4OMeF이고;
- [0630] X11은 2-Na1, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Na1, 비치환된 Trp,

또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

- [0631] X12는 aMeK-Z, Spiral_Pip, 또는 K-Z이고;
- [0632] X13은 KAc, E, A, L, dK, dKAc, dE, 또는 dA이고;
- [0633] X14는 N, L, A, dN, dL, 또는 dA이고;
- [0634] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPhE, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0635] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;
- [0636] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0637] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0638] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0639] 15. 태양 14에 있어서,
- [0640] R1은 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;
- [0641] X3은 부재하고;
- [0642] X5는 N 또는 A이고;
- [0643] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0644] X11은 2Na1이고;
- [0645] X15는 3Pya이고;
- [0646] X16은 Sarc인, IL-23R 억제제.
- [0647] 16. 태양 14 또는 태양 15에 있어서,
- [0648] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0649] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0650] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0651] 17. 태양 14 내지 태양 16 중 어느 하나에 있어서, X12는 dKaMeK(PEG12IsoGluPalm), aMeK(PEG12IsoGluC18이산), K(PEG12IsoGluPalm), SpiralPipPEG12IsoGluPalm, K(PEG12IsoGluC18이산), aMeK(Peg4IsoGluC18이산), aMeK(PEG12C18이산), aMeK(Peg4IsoGluPalm), aMeK(IsoGluPalm), aMeK(IsoGluC18이산), aMeK(Peg4C18이산), aMeK(PEG2PEG2gEC18OH), aMeK(PEG2PEG2gEC16OH), 또는 aMeK(PEG12gEC16)인, IL-23R 억제제.
- [0652] 화학식 V
- [0653] 18. 화학식 V의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0654] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-THP-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (V)
- [0655] (상기 식에서,
- [0656] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, C1, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;
- [0657] X3은 dR, dK이거나, 부재하고;
- [0658] X4는 Pen, Abu, 또는 C이고;
- [0659] X5는 N, K, Q, L, dN, dK, dL, 또는 dQ이고;

- [0660] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0661] X8은 KAc, Q, K, dKAc, 또는 dQ이고;
- [0662] X9는 Pen, aMeC, Abu, 또는 C이고;
- [0663] X10은 AEF, AEF(G) 또는 F40Me이고;
- [0664] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0665] X13은 K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0666] X14는 N, L, dN, 또는 dL이고;
- [0667] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, bAla, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0668] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP이거나, 부재하고;
- [0669] X17은 부재하거나, K-Z이고;
- [0670] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0671] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0672] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0673] 19. 태양 18에 있어서,
- [0674] X3은 부재하고;
- [0675] X5는 N 또는 A이고;
- [0676] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0677] X11은 2Nal이고;
- [0678] X13은 K-Z이고;
- [0679] X15는 3Pya, bAla, 또는 F이고;
- [0680] X16은 Sarc이거나, 부재하는, IL-23R 억제제.
- [0681] 20. 태양 18 또는 태양 19에 있어서,
- [0682] (i) R1은 Z 기를 추가로 포함하고/하거나;
- [0683] (ii) X5의 K 또는 dK 기 중 어느 하나는 Z 기로 치환되어 K-Z 또는 dK-Z를 제공하고/하거나;
- [0684] (iii) X17은 K(PEG2PEG2gEC160H) 또는 K(PEG2PEG2gEC180H)인, IL-23R 억제제.
- [0685] 21. 태양 18 내지 태양 20 중 어느 하나에 있어서,
- [0686] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0687] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0688] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0689] 22. 태양 18 내지 태양 21 중 어느 하나에 있어서, X13은 K(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산),

K(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산), K(COPent), K(COPent), K(PEG2PEG2gEC100H), K(PEG2PEG2gEC100H), K(gEC100H), K(FITCPEG4), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC14), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC14), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC12), K(PEG2PEG2gEC14), K(C14), 또는 K(gEC14)인, IL-23R 억제제.

- [0690] 화학식 VI
- [0691] 23. 화학식 VI의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0692] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (VI)
- [0693] (상기 식에서,
- [0694] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, cPEG3aCO, 또는 6Ahx이고;
- [0695] X3은 dR, R, K, dK, dK-Z, K-Z이거나, 부재하고;
- [0696] X4는 Pen, Abu, aMeC 또는 C이고;
- [0697] X5는 N 또는 L이고;
- [0698] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh)W), 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0699] X8은 KAc, Q, dKAc, 또는 dQ이고;
- [0700] X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;
- [0701] X10은 AEF, F4OMe, 또는 TMAPF이고;
- [0702] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0703] X12는 THP 또는 Acvc, 또는 AcpX이고;
- [0704] X13은 KAc, dKAc, dE 또는 E이고;
- [0705] X14는 N 또는 L이고;
- [0706] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, THP, 또는 1MeH이고;
- [0707] X16은 K-Z, nMeK-Z, N-Z, Sarc-Z, dK-Z이고;
- [0708] X17은 부재하거나, K-Z이고;
- [0709] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0710] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0711] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, R1이 6Ahx이고, X13이 E 일 때 R1과 X13 사이의 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).
- [0712] 24. 태양 23에 있어서,
- [0713] X3은 dR, dK-Z이거나, 부재하고;
- [0714] X5는 N 또는 A이고;
- [0715] X7은 7MeW 또는 W이고;

- [0716] X8은 KAc, 또는 Q이고;
- [0717] X11은 2NaI이고;
- [0718] X13은 KAc 또는 E이고;
- [0719] X15는 3Pya 또는 THP인, IL-23R 억제제.
- [0720] 25. 태양 23 또는 태양 24에 있어서,
- [0721] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0722] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0723] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0724] 26. 태양 23 내지 태양 25 중 어느 하나에 있어서, X16은 N(4Am-벤질)-Gly, N(4Am벤질)Gly, 4다이FPro, NMeK(PEG2PEG2PEG2PEG2gEC12), NMeK(PEG2PEG2gEC18OH), K(PEG2PEG2gEC18OH)Gly, K(PEG2PEG2-gEC18OH), NMeK(PEG2PEG2-gEC16OH), K(PEG2PEG2-gEC16OH), NMeK(PEG2PEG2-gEC18OH), dK(PEG12C18이산), dK(PEG12IsoGluPaln), dK(PEG12IsoGluC18이산), K(1PEG21PEG2IsoGluC18이산), K(1PEG21PEG2IsoGluC18), K(PEG2PEG2gEC18), K(PEG2PEG2gEC18OH)인, IL-23R 억제제.
- [0725] 27. 태양 23 내지 태양 26 중 어느 하나에 있어서, X3은 dK(gEC18OH), dK(PEG2gEC18OH), dK(PEG2PEG2gEC18OH), dK(PEG2PEG2gEC18OH), 또는 dK(PEG2PEG2PEG2PEG2gEC12)인, IL-23R 억제제.
- [0726] 28. 태양 22 내지 태양 26 중 어느 하나에 있어서, X3은 부재하거나, dR인, IL-23R 억제제.
- [0727] 화학식 VII
- [0728] 29. 화학식 VII의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0729] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-R2 (VII)
- [0730] (상기 식에서,
- [0731] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, GABA, CF₃CO, 석 시닉카르니틴, 또는 cPEG3aCO이고;
- [0732] X3은 dK, K, dK-Z, 또는 K-Z이고;
- [0733] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0734] X5는 N, L, 또는 E이고;
- [0735] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0736] X8은 KAc, K, K(Me)₃, dKAc, 또는 dK이고;
- [0737] X9는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0738] X10은 AEF, F, F(4-OMe), 또는 TMAPF이고;
- [0739] X11은 2-NaI, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-NaI, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0740] X12는 THP, aMeL, Acvc, 또는 Acpx이고;
- [0741] X13은 KAc, dKAc, L, E, dE, K(NMeAc), dK(Me)₃, 또는 K(Me)₃이고;
- [0742] X14는 N 또는 L이고;
- [0743] X15는 3Pya, THP, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF₂), PAF, oAMPhe, F(CF₃), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh,

3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;

- [0744] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP, Sarc이거나, 부재하고;
- [0745] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 C1, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0746] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0747] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0748] 30. 태양 29에 있어서,
- [0749] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0750] X8은 KAc, K, 또는 K(Me)₃이고;
- [0751] X11은 2NaI이고;
- [0752] X15는 3Pya 또는 THP이고;
- [0753] X16은 Sarc이거나, 부재하는, IL-23R 억제제.
- [0754] 31. 태양 29 또는 태양 30에 있어서,
- [0755] R1은 Z 기를 추가로 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0756] 32. 태양 31에 있어서, 상기 Z 기는 C12gEPEG2PEG2CO, 또는 C14gEPEG2PEG2CO인, IL-23R 억제제.
- [0757] 33. 태양 29 내지 태양 32 중 어느 하나에 있어서,
- [0758] X5가 E이고, X10이 AEF일 때, 상기 IL-23R 억제제는 상기 억제제를 환화하는 아마이드 제2 결합을 추가로 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0759] 34. 태양 29 내지 태양 32 중 어느 하나에 있어서,
- [0760] R1이 GABA를 포함하고, X13이 E일 때, 상기 IL-23R 억제제는 상기 억제제를 환화하는 아마이드 제2 결합을 추가로 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0761] 35. 태양 34 중 임의의 태양에 있어서, X3은 dK(1PEG21PEG2IsoGluC16이산), dK(1PEG21PEG2IsoGluC18이산), dK(DAP(C16OH)₂), dK(gEC16), dK(gEC16), dK(gEC18), dK(gEC18), dK(gEC18OH), dK(Go1AC16), dK(Go1AC16OH), dK(Go1AC18OH), dK(IsoGluC18이산), dK(PEG12C18이산), dK(PEG12IsoGluC18이산), dK(PEG12IsoGluPalm), K(PEG12OMe), dK(PEG2 Sp6 PEG2 gE C18OH), dK(PEG2gEC18OH), dK(PEG2PEG2 C18OH), dK(PEG2PEG2 gE C18OH (c)), dK(PEG2PEG2 gEC18OH (C)), dK(PEG2PEG2 gE Sp6 C18OH), dK(PEG2PEG2 gE(C) C18OH), dK(PEG2PEG2Go1AC18OH), dK(PEG2PEG2-C18Go1B), dK(PEG2PEG2C18OH), dK(PEG2PEG2gE(C)C12), dK(PEG2PEG2gE(c)C18OH), dK(PEG2PEG2gEC100H), dK(PEG2PEG2-gEC100H), dK(PEG2PEG2gEC12), dK(PEG2PEG2gEC120H(C)), dK(PEG2PEG2gEC120H(c)), dK(PEG2PEG2gEC14), dK(PEG2PEG2-gEC16), dK(PEG2PEG2gEC16OH), dK(PEG2PEG2-gEC16OH), dK(PEG2PEG2gEC18), dK(PEG2PEG2-gEC18), dK(PEG2PEG2gEC18OH), dK(PEG2PEG2-gEC18OH), K(PEG2PEG2gEC200H), dK(PEG2PEG2gEDab(mXOH)₂), K(PEG2PEG2-gEDAP(pXOH)₂), dK(PEG2PEG2gEmXOH), dK(PEG2PEG2-gEmXOH), dK(PEG2PEG2-gEpXOH), dK(PEG2PEG2-gETrxC18OH), dK(PEG2PEG2-gETrxC200H), dK(PEG2PEG2-PEG2PEG2gEC12), dK(PEG2PEG2-PgEC18OH), dK(PEG2PEG2-pgEC18OH), dK(PEG2PEG2-PPPgEC18OH), dK(PEG2PEG2-pppgEC18OH), dK(PEG2PEG2SP6gEC18OH), dK(PEG2PEG2-TrxgEC18OH), dK(PEG2PEG6-gEC18OH), K(PEG4), dK(Peg4C18이산), dK(Peg4IsoGluC18이산), dK(PEG6 gE C18OH), dK(Sp6 PEG2PEG2gEC18OH), 또는 dKPEG2PEG2-gEDAP(C16OH)₂인, IL-23R 억제제.
- [0762] 화학식 VIII
- [0763] 36. 화학식 VIII의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0764] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-AEF-X11-THP-X13-N-X15-X16-X17-R2 (VIII)

- [0765] (상기 식에서,
- [0766] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, C12gEPEG2PEG2CO, C1AcPEG4CO이고;
- [0767] X3은 dR, R, dK(SP6), K(SP6), K, 또는 dK이고;
- [0768] X4는 Pen, Abu, aMeC 또는 C이고;
- [0769] X5는 N 또는 E이고;
- [0770] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0771] X8은 Kac이고;
- [0772] X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;
- [0773] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0774] X13은 E, dE, K, 또는 dK이고;
- [0775] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrzAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0776] X16은 meG, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, dP이거나, 부재하고;
- [0777] X17은 K-Z 또는 dK-Z이고; 또는
- [0778] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0779] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0780] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, X5가 E이고, X10이 AEF일 때 아마이드 제2 결합에 의해 환화됨).
- [0781] 37. 태양 36에 있어서,
- [0782] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0783] X11은 2Nal이고;
- [0784] X15는 3Pya이고;
- [0785] X16은 Sarc이거나, 부재하는, IL-23R 억제제.
- [0786] 38. 태양 36 또는 태양 37에 있어서,
- [0787] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0788] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0789] 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 제1 결합에 의해 환화되는, IL-23R 억제제.
- [0790] 39. 태양 36 내지 태양 38 중 어느 하나에 있어서, X17은 K(PEG2PEG2gEC18OH), K(PEG2PEG2-gEC16OH), K(1PEG21PEG2IsoG1uC16이산), K(1PEG21PEG2IsoG1uC18이산), K(PEG2PEG2gEC200H), K(PEG2PEG2gEC12), 또는 K(PEG2NMePEG2NMegENMeC18테트라졸)인, IL-23R 억제제.
- [0791] 화학식 IX

- [0792] 40. 화학식 IX의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0793] R1-X4-X5-T-X7-X8-X9-AEF-X11-THP-X13-N-X15-X16-X17-R2 (IX)
- [0794] (상기 식에서,
- [0795] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 5Ava, AEEP 또는 C14gEPEG2PEG2CO이고;
- [0796] X4는 Pen, Abu, C, aMeC이거나, 부재하고;
- [0797] X5는 N이거나, 부재하고;
- [0798] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me))W, 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0799] X8은 KAc, dK, dQ, 또는 Q이고;
- [0800] X9는 Pen, S5H, C, 또는 aMeC이고;
- [0801] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0802] X13은 E, KAc, dK(d), S5H, dE, dK(Ac), dK, 또는 R5H이고;
- [0803] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, 또는 1MeH이고;
- [0804] X16은 Sarc, 4(R)하이드록시Pro, 4(S)아미노Pro, 4다이FPro, 5(R)다이MePro, aMeP, N(3Am벤질)Gly, N(사이클로헥실)Gly, N(아이소부틸)Gly, P, 또는 dP이고;
- [0805] X17은 K-Z이고;
- [0806] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0807] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0808] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합, 또는 두 잔기 모두가 S5H일 때 X9와 X13 사이의 지방족 결합(폐환 복분해 "RCM" 반응으로부터 생성됨)에 의해 환화됨).
- [0809] 41. 태양 40에 있어서,
- [0810] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0811] X11은 2Nal이고;
- [0812] X15는 3Pya이고;
- [0813] X16은 Sarc인, IL-23R 억제제.
- [0814] 42. 태양 40 또는 태양 41에 있어서,
- [0815] 상기 IL-23R 억제제는, R1이 5Ava 또는 AEEP이고, X13이 E일 때 R1과 X13 사이에 제2 아미드 결합을 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0816] 43. 태양 40 내지 태양 42 중 어느 하나에 있어서,
- [0817] R1은 Z 기를 추가로 포함하는, IL-23R 억제제.
- [0818] 44. 태양 중 임의의 태양에 있어서, X17은 K(PEG2PEG2gEC18OH), K(PEG2PEG2gEC16OH), K(PEG2PEG2gEC20OH), K(PEG2PEG2gEC14), K(PEG2PEG2gEC12), K(gEC14), K(C14), K(gEC12), K(PEG2PEG2gEDProC14), K(PEG2PEG2C14),

K(GSGSGSGC14), K(PEG2PEG2SP6C14), K(PEG2C14), K(PEG2PEG2gESarC14), 또는 K(PEG2PEG2gEProC14)인, IL-23R 억제제.

- [0819] 45. 태양 중 임의의 태양에 있어서, X17은 K(PEG2PEG2gEC18OH), K(PEG2PEG2gEC16OH), K(PEG2PEG2gEC20OH), K(PEG2PEG2gEC14), K(PEG2PEG2gEC12), K(C14), K(gEC12), K(PEG2PEG2gEDProC14), K(PEG2PEG2C14), K(GSGSGSGC14), K(PEG2PEG2SP6C14), K(PEG2C14), K(PEG2PEG2gESarC14), 또는 K(PEG2PEG2gEProC14)인, IL-23R 억제제.
- [0820] 화학식 X
- [0821] 46. 화학식 X의 아미노산 서열을 포함하는 인터류킨-23 수용체 억제제:
- [0822] R1-X3-X4-X5-T-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-R2 (X)
- [0823] (상기 식에서,
- [0824] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, GABA, 석시닐카르니틴, cPEG3aCO, C1AcPEG4CO, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산, PentCO, PEG12_OME, HOC18gEPEG2PEG2, PEG2PEG2gEC16OH, PEG4_테실, PEG4_라우릴, PEG4_카프릴, PEG4_헥실, PEG2_Palm, PEG2_미리스틸, PEG2_라우릴, 헥실, 데실, PEG2_테실, PEG2_카프릴, Oct, PEG4_Palm, Palm, 라우릴, 1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산, HOC16gEPEG2PEG2orn, 또는 Z이고;
- [0825] X3은 dR, dK, dK-Z이거나, 부재하고;
- [0826] X4는 Pen, aMeC, Abu, 또는 C이고;
- [0827] X5는 N, L, Q, K, E, aMeN, dN, dL, dQ, dK, dE, K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0828] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrazPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고;
- [0829] X8은 KAc, dK(Ac), dQ, 또는 Q이고;
- [0830] X9는 Pen, C, aMeC, 또는 Abu이고;
- [0831] X10은 AEF, F4OMe, F(4-CONH2), TMAPF, AEF(G), 또는 F이고;
- [0832] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0833] X12는 THP, aMeL, Acvc, Acpx, aMeK, 또는 aMeK-Z이고;
- [0834] X13은 K(Ac), dK(Ac), E, dE, L, dL, dK-Z, 또는 K-Z이고;
- [0835] X14는 N, K, 또는 K-Z이고;
- [0836] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, THP, NH(2-(피리딘-3-일)에틸), bAla, THP, aMeF, 또는 1MeH이고;
- [0837] X16은 Sarc, K-Z, NMeK-Z이거나, 부재하고;
- [0838] X17은 K-Z, dK-Z이거나, 부재하고;
- [0839] R2는 -OH, -NH2, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 시아노 또는 Z로 선택적으로 치환되고;
- [0840] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0841] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합과, (i) X5가 E이고, X10이 AEF일 때 X5와 X10 사이, 또는 (ii) X13이 E이고, R1이 7Ahp, 6Ahx, 5Ava, 6Ava, AEEP, 또는 GABA일 때 X13과

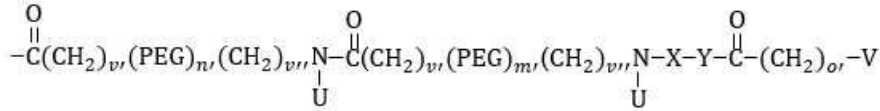
R1 사이의 아미드 제2 결합에 의해 환화됨).

- [0842] 47. 태양 46에 있어서,
- [0843] R1은 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-, 또는 Cl, F, 또는 시아노로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 C(O)-이고;
- [0844] X3은 dR, 또는 dK-Z이고;
- [0845] X4는 Pen, aMeC, 또는 C이고;
- [0846] X5는 N, L, Q, 또는 K이고;
- [0847] X7은 7MeW, W, 3Pya, 7(2C1Ph)W, 7(3(1Nmepip)pyraz)W, 7(3(6AzaInd1Me)W), 7(3CF3TAZP)W, 7(3NAcPh)W, 7(3NPyrPh)W, 7(3Npyr lonePh)W, 7(3UrPh)W, 7(4(CpCNPh))W, 7(4CF3Ph)W, 7(4NAcPh)W, 7(4OCF3Ph)W, 7(4OMePh)W, 7(4Paz)W, 7(5(2(4OMePh)Pyr))W, 7(5(Ina7Pyr))W, 7(6(1)7dMeNDAZ))W, 7(6(2MeNDAZ))W, 7(7(124TAZP))W, 7(7Imzpy)W, 7BrW, 7EtW, 7PhW, 7PyrW, A, DT, 또는 D7MeW이고; X8은 KAc, 또는 Q이고;
- [0848] X9는 Pen, C, 또는 aMeC이고;
- [0849] X10은 AEF, F4OMe, F(4-CONH2), 또는 F이고;
- [0850] X11은 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-다이메톡시), 2Quin, 3Quin, 또는 1-Nal이고;
- [0851] X12는 THP이고;
- [0852] X13은 KAc, E, 또는 L이고;
- [0853] X14는 N, 또는 K이고;
- [0854] X15는 3Pya, 3MeH, H, F, hF, Y, dY, Y(CHF2), PAF, oAMPhe, F(CF3), dPaf, D3Pya, ACIPA(SR), 6OH3Pya, 5PyrimidAla, 5MePyridinAla, 5MeH, 5AmPyridinAla, 4TriazolAla, 4PyridinAla, 4Pya, 3QuinolAla, 3OHPh, 3AmPyrazolAla, 2AmTyr, THP, NH(2-(피리딘-3-일)에틸), bAla, 또는 aMeF, 또는 1MeH이고;
- [0855] X16은 Sarc이거나, 부재하고;
- [0856] X17은 K-Z, 또는 dK-Z이고;
- [0857] R2는 -OH, -NH₂, -NH(C₁ 내지 C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁ 내지 C₄ 알킬)₂이며, 각각의 알킬은 Cl, F, 또는 시아노로 선택적으로 치환되고;
- [0858] Z는 지질 모이어티를 포함하는 기이고;
- [0859] 여기서, 상기 IL-23R 억제제는 X4와 X9 사이의 이황화물 또는 티오에테르 제1 결합에 의해 환화됨).
- [0860] 48. 태양 46 또는 태양 47에 있어서,
- [0861] X7은 7MeW 또는 W이고;
- [0862] X11은 2Nal 또는 3Quin이고;
- [0863] X15는 3Pya, THP, H, NH(2-(피리딘-3-일)에틸), bAla, F, 또는 aMeF이고;
- [0864] X16은 Sarc이고;
- [0865] R2는 -OH, -NH₂, -N(H)C₁-C₄ 알킬인, IL-23R 억제제.
- [0866] 49. 태양 46 또는 태양 47에 있어서, X7은 7MeW 또는 W인, IL-23R 억제제.
- [0867] 50. 태양 46 또는 태양 47에 있어서, X11은 2Nal 또는 3Quin인, IL-23R 억제제.
- [0868] 51. 태양 46 또는 태양 47에 있어서, X11은 2Nal 또는 3Quin인, IL-23R 억제제.
- [0869] 52. 태양 46 내지 태양 51 중 어느 하나에 있어서, X17의 상기 Z 기는 PEG2, PEG2PEG2gEC18OH, PEG2PEG2eKC18OH, PEG2PEG2gDabC18OH, dK(PEG12IsoGluC18이산), dK(Peg4IsoGluPalm), dK(IsoGluPalm), dK(PEG12C18이산), dK(Peg4IsoGluC18이산), 및 dK(PEG12IsoGluPalm), dK(Peg4C18이산), dK(IsoGluC18이산)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, IL-23R 억제제.

[0870] 53. 태양 46 내지 태양 52 중 어느 하나에 있어서, X17의 상기 Z 기는 PEG2PEG2gEC180H, PEG2PEG2eKC180H, PEG2PEG2gDabC180H, dK(PEG12IsoGluC18이산), 및 dK(Peg4IsoGluPalm)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, IL-23R 억제제.

[0871] 54. 태양 1 내지 태양 50 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Z는 독립적으로 다음과 같이 정의된 Z1 내지 Z5 기로부터 선택되는, IL-23R 억제제:

[0872] Z1:



[0873]

[0874] (상기 식에서,

[0875] PEG는 -OCH₂CH₂-이고;

[0876] n' 은 0 또는 2 내지 24이고, n'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합에 의해 대체되고;

[0877] m' 은 0 또는 2 내지 24이고, m'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합으로 대체되고;

[0878] v'은 독립적으로 각각의 경우에 1 내지 4의 범위로부터 선택되고;

[0879] v''은 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 4의 범위로부터 선택되고, v''이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0880] X는 gE, dgE, 4SB, p, P, ppp, PPP, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, Trx이거나, 부재하고;

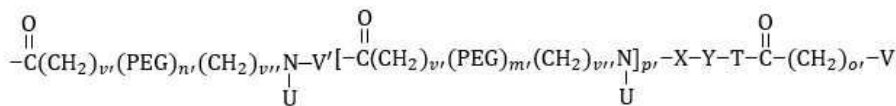
[0881] o'은 6 내지 18이고;

[0882] Y는 gE, sp6, Go1A, Pro, D-Pro, meG, Dab, Trx이거나, 부재하고;

[0883] U는 수소 또는 메틸이고;

[0884] V는 -COOH, 테트라졸, Go1B, mXOH, pXOH, O페닐, 카르니틴, d-카르니틴, 또는 수소임);

[0885] Z2:



[0886]

[0887] (상기 식에서,

[0888] PEG는 -OCH₂CH₂-이고;

[0889] n' 은 0 또는 2 내지 24이고, n'이 0일 때, 상기 기는 부재하고 결합에 의해 대체되고;

[0890] m'은 독립적으로 각각의 경우에 0 또는 2 내지 24의 범위로부터 선택되고, m'이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0891] v'은 독립적으로 각각의 경우에 1 내지 4의 범위로부터 선택되고;

[0892] v''은 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 4의 범위로부터 선택되고, v''이 0일 때, 상기 기는 결합으로 대체되고;

[0893] p'은 1 내지 3이고;

[0894] V'은 sp6, gEGE이고;

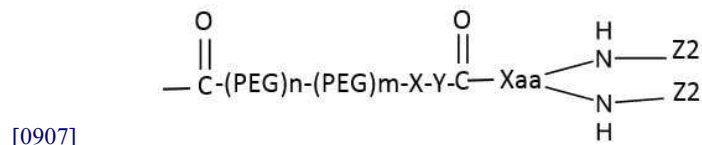
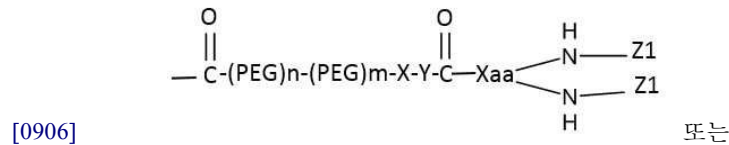
[0895] X는 gE, dgE, 4SB, p, P, ppp, PPP, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, Trx이거나, 부재하고;

[0896] Y는 gE, sp6, Go1A, Pro, D-Pro, meG, Dab, Trx이거나, 부재하고;

[0897] X는 Trx이고;

[0898] U는 수소 또는 메틸이고;

- [0899] o'은 6 내지 18이고;
- [0900] V는 -COOH, 테트라졸, Go1B, mXOH, pXOH, O페닐, 카르니틴, d-카르니틴, 또는 수소임);
- [0901] Z3:
- [0902] -gE-C(O)(CH₂)₆₋₁₀CH₃, 또는 -gE-C(O)(CH₂)₁₁₋₁₈CH₃;
- [0903] Z4:
- [0904] -C(O)(CH₂)₆₋₁₈COOH 또는 -C(O)(CH₂)₆₋₁₈COO(C1-4 알킬);
- [0905] Z5:



- [0907] (상기 식에서,
- [0908] n 및 m은 독립적으로 0 내지 24의 범위로부터 선택되고;
- [0909] X는 부재하거나, E, dgE, 4SB, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, 또는 Trx로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0910] Y는 부재하거나, E, dgE, 4SB, gE-(c), gE-(C), sp6, gDab, eK, 또는 Trx로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0911] Xaa는 디아미노-카르복실산이고;
- [0912] Z1 및 Z2는 상기 정의된 바와 같음).
- [0913] 55. 태양 1 내지 태양 50 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Z는 Z1, Z2, Z3, 및 Z4로부터 선택되는, IL-23R 억제제.
- [0914] 56. 태양 1 내지 태양 50 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Z는 Z5인, IL-23R 억제제.
- [0915] 57. 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I, 표 1J, 표 1K, 표 1L, 또는 표 1M 각각으로부터 선택되는 IL-23R 억제제.
- [0916] 58. 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 IL-23R 억제제: 실시예 2 (화합물 2, 서열 번호 2); 실시예 (서열 번호 4); 실시예 11(서열 번호 11); 실시예 17(서열 번호 17); 실시예 18(서열 번호 18); 실시예 19(서열 번호 19); 실시예 20(서열 번호 20); 실시예 21(서열 번호 21); 실시예 23(서열 번호 23); 및 실시예 24(서열 번호 24).
- [0917] 59. 임의의 선행하는 태양에 있어서, 상기 인터류킨-23 수용체는 인간 인터류킨 수용체인, IL-23R 억제제.
- [0918] 60. 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나의 IL-23R 억제제의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태.
- [0919] 61. 약제학적 조성물로서,
- [0920] (i) 태양 1 내지 태양 56 중 어느 하나에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및
- [0921] (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0922] 62. 약제학적 조성물로서,
- [0923] (i) 태양 57에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또

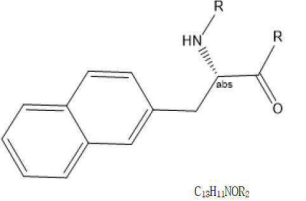
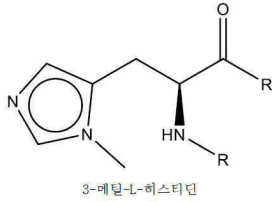
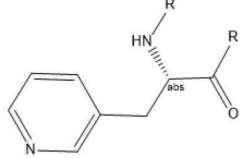
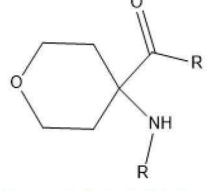
는 형태, 및

- [0925] (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0926] 63. 약제학적 조성물로서,
- [0927] (i) 태양 58에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태, 및
- [0928] (ii) 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0929] 64. 약제의 제조에 있어서의 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제의 용도.
- [0930] 65. 염증성 장애 또는 자가면역 염증성 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 태양 60 내지 태양 63 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 용도.
- [0931] 66. 자가면역 염증 및 관련 질병 및 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 태양 60 내지 태양 63 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 용도로서, 상기 질병 또는 장애는 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 장의 염증, 염증성 장 질병(IBD), 연소성 IBD, 청소년 IBD, 크론병, 궤양성 결장염, 셀리악병(비열대성 스프루), 현미경적 결장염, 콜라겐성 결장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선 요법 또는 화학요법과 관련된 결장염, 백혈구 접착 결손증-1에서와 같은 선천 면역의 장애와 관련된 결장염, 유육종증, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염(축성 척추관절염), 건선성 관절염, 건선(예를 들어, 판상형 건선, 물방울양 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포증, 심상성 건선, 또는 홍색피부 건선), 아토피성 피부염, 이소성 여드름, 혈청음성 관절병증과 관련된 장애, 만성 육아종성 질병, 글리코겐 축적 질병 1b형, 헤르만스키-푸들락 증후군, 체디아-히가시 증후군, 비스코트-알드리치 증후군, 낭염, 직장결장절제술 및 회장 문합 후에 발생하는 낭염, 위장암, 췌장염, 인슐린-의존성 진성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스-관련 장애, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편 대 숙주 질병을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 용도.
- [0932] 67. 태양 66에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 염증성 장 질병(IBD), 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 건선(Ps0) 또는 건선성 관절염(PsA)으로부터 선택되는, 용도.
- [0933] 68. 인터류킨 23(IL-23) 또는 인터류킨 23 수용체(IL-23R)와 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게,
- [0934] (i) 유효량의, 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나에 따른 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 형태; 또는
- [0935] (ii) 태양 60 내지 태양 63 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물을 각각 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0936] 69. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 자가면역 염증과 관련된, 방법.
- [0937] 70. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 다발성 경화증, 천식, 류마티스성 관절염, 장의 염증, 염증성 장 질병(IBD), 연소성 IBD, 청소년 IBD, 크론병, 궤양성 결장염, 셀리악병(비열대성 스프루), 현미경적 결장염, 콜라겐성 결장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선 요법 또는 화학요법과 관련된 결장염, 백혈구 접착 결손증-1에서와 같은 선천 면역의 장애와 관련된 결장염, 유육종증, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염(축성 척추관절염), 건선성 관절염, 건선(예를 들어, 판상형 건선, 물방울양 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포증, 심상성 건선, 또는 홍색피부 건선), 아토피성 피부염, 이소성 여드름, 혈청음성 관절병증과 관련된 장애, 만성 육아종성 질병, 글리코겐 축적 질병 1b형, 헤르만스키-푸들락 증후군, 체디아-히가시 증후군, 비스코트-알드리치 증후군, 낭염, 직장결장절제술 및 회장 문합 후에 발생하는 낭염, 위장암, 췌장염, 인슐린-의존성 진성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스-관련 장애, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편 대 숙주 질병과 관련된, 방법.
- [0938] 71. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 건선(Ps0), 또는 건선성 관절염(PsA)과 관련된, 방법.
- [0939] 72. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 궤양성 결장염(UC)인, 방법.

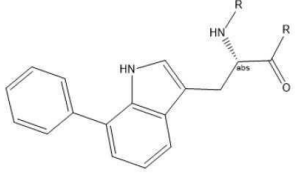
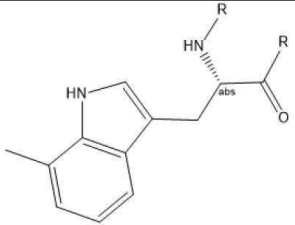
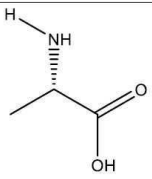
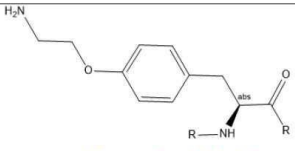
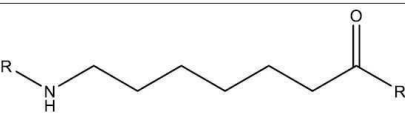
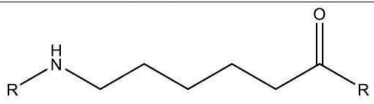
- [0940] 73. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 크론병(CD)인, 방법.
- [0941] 74. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 건선(PsO)인, 방법.
- [0942] 75. 태양 68에 있어서, 상기 질병 또는 장애는 건선성 관절염(PsA)인, 방법.
- [0943] 76. 태양 1 내지 태양 59 중 어느 하나의 인터류킨-23 수용체의 펩티드 억제제, 또는 태양 60 내지 태양 63 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물, 및 상기 인터류킨-23 수용체의 억제제 또는 약제학적 조성물의 사용에 대한 설명서를 포함하는 키트.
- [0944] 77. 태양 76에 있어서, 상기 설명서는 염증성 질병 또는 장애의 치료에 관한 것인, 키트.
- [0945] 78. 태양 77에 있어서, 상기 질병은 염증성 장 질병(IBD), 크론병(CD), 궤양성 결장염(UC), 건선(PsO), 및 건선성 관절염(PsA)인, 키트.
- [0946] 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 하나 이상의 위치에서 D-이성질체 배치의 아미노산을 포함할 수 있다. 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 D-이성질체를 포함할 수 있으며, 상기 D-이성질체는 단지, (i) 상기 억제제에 존재하는 위치 X3, X5, X6, X8 및 X13 중 하나 이상의 위치, 및 선택적으로 위치 X1 및 X2, X4, X7, X9 내지 X12, X14 내지 X18 중 하나의 위치; 또는 (ii) 상기 억제제에 존재하는 위치 X3, X8 및 X13 중 하나 이상의 위치, 및 선택적으로 위치 X1 및 X2, X4 내지 X7, X9 내지 X12, X14 내지 X18 중 하나의 위치에만 존재할 수 있다. 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 D-이성질체를 포함할 수 있으며, 상기 D-이성질체는 단지, (i) 상기 억제제에 존재하는 X3, 및 선택적으로 위치 X1 및 X2, X4 내지 X18 중 하나의 위치; 또는 (ii) 상기 억제제에 존재하는 위치 X3 및 X8 중 하나의 위치, 및 선택적으로 위치 X1 및 X2, X4 내지 X7, X9 내지 X18 중 하나의 위치에만 존재할 수 있다. 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 1개 또는 2개의 위치에서만 D-이성질체를 포함할 수 있다. 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 3개 또는 4개의 위치에서만 D-이성질체를 포함할 수 있다. 태양 1 내지 태양 60의 IL-23R 억제제는 본 명세서에 제시된 IL-23R 억제제에 나타나 있는 위치 X1 내지 X18 중 5개 또는 6개의 위치에서만 D-이성질체를 포함할 수 있다. D-이성질체 배치의 아미노산을 갖는 IL-23R 억제제는 태양 61 내지 태양 78의 임의의 약제학적 제형, 방법 또는 용도에 사용될 수 있다.
- [0947] **VIII. 실시예**
- [0948] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법에 대한 제조 및 사용에 대한 지침을 당업자에게 제공하고자 하는 것이다. 본 발명의 특정 태양이 기재되어 있지만, 당업자는 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어남이 없이 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.
- [0949] 본 발명을 기재하는 데 유용한 일부 약어가 하기에서 다음 표 2A 및 표 2B에 정의되어 있다..

[0950] [표 2A]

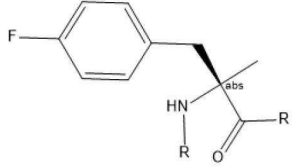
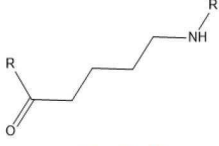
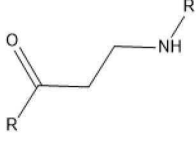
아미노산 약어

약어	정의	SMILES
dR, arg, 또는 r	D-아르기닌	
dK, (D)Lys, (D)-Lys, lys, 또는 k	D-라이신	
5Apa	5 아미노펜탄산	
2-Nal 또는 2Nal	 <p>C₁₃H₁₃NOR₂</p>	O=C([C@H](Cc1cc2ccccc2cc1)N[R])[R]
3MeH	 <p>3-메틸-1-히스티딘</p>	Cn1cnc1C[C@H](N[R])C([R])=O
3Pya, 3Pal, 3-(2-피리딜)-알라닌		O=C([C@H](Cc1cncnc1)N[R])[R]
THP, 4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산	 <p>4-아미노-4-카르복시-테트라하이드로피란</p>	O=C(C1(CCOCC1)N[R])[R]

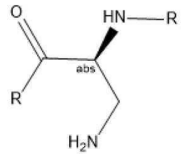
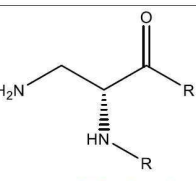
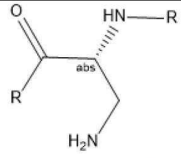
[0951]

<p>7PhW, 7PhTrp 또는 W(7-Ph)</p>	 <p>7-페닐-L-트립토판</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccccc1)N[R])[R]</chem>
<p>7MeW, 7(MeW), 7MeTrp, 7-메틸-L-트립토판</p>	 <p>7-메틸-L-트립토판</p>	<chem>Cc1cccc2c1[nH]cc2C([C@H](C([R])=O)N[R])C([C@H](C=O)N</chem>
<p>Abu</p>	 <p>2-아미노부티르산</p>	<chem>C[C@H](C(=O)O)N</chem>
<p>AEF, Phe(4-(2-아미노에톡시)), 또는 F(4-2ae)</p>	 <p>4-(2-아미노에톡시)-L-페닐알라닌</p>	<chem>NCCOc1ccc(C([C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
<p>Ahp, 7Ahp, 7AHP, 또는 7AHP(2)</p>	 <p>7-아미노옥탄산</p>	<chem>O=C([R])CCCCCN[R]</chem>
<p>Ahx 또는 6Ahx, 6Ahx, 6Ahx(2), 6-아미노헥산산</p>	 <p>6-아미노헥산산</p>	<chem>O=C(CCCCN[R])[R]</chem>

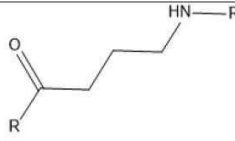
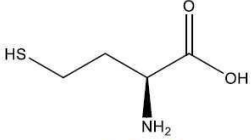
[0952]

<p>alleF, allePhe, 또는 alle-Phe</p>	 <p>알파-메틸 L-페닐알라닌</p>	<p><chem>C[C@](Cc(cc1ccc(F)C([R])=O)N)[R]</chem></p>
<p>alleK, alleLys, 또는 alle-Lys</p>	<p>알파-메틸 L-라이신</p>	
<p>Arg 또는 R</p>	<p>L-아르기닌</p>	
<p>dR, arg, r 또는 (D)Arg</p>	<p>D-아르기닌</p>	
<p>Asn 또는 N</p>	<p>L-아스파라긴</p>	
<p>Ava, 5Ava(2), 또는 5Ava</p>	 <p>5-아미노발레르산</p>	<p><chem>O=C(CCCCN[R])[R]</chem></p>
<p>bAla, b-ALA, 베타-알라닌, bA</p>	 <p>베타-알라닌</p>	<p><chem>O=C(CCN[R])[R]</chem></p>
<p>비스-아미노-PEG2</p>	<p>1,2-비스(2-아미노에톡시)에탄</p>	
<p>Cys 또는 C</p>	<p>L-시스테인</p>	
<p>Dbu, Dab, (S)- 2,4- 다이아미노부탄산, 또는 DaB</p>	 <p>L-2,4-다이아미노부티르산</p>	<p><chem>NCC[C@H](C(O)=O)N</chem></p>

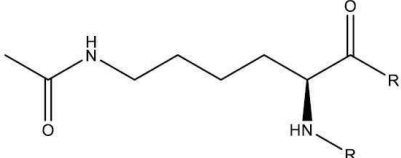
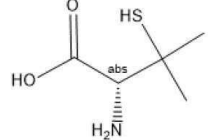
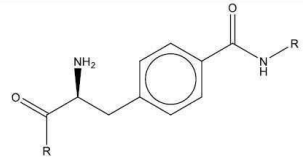
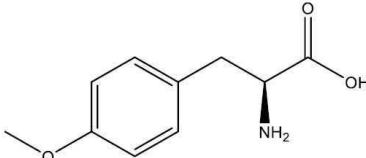
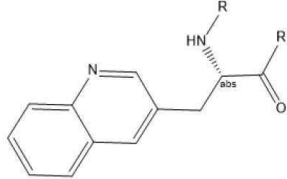
[0953]

<p>Dap, Dap, DAP, Dpr 또는 (S)-2,3- 다이아미노프로판 산</p>	 <p>L-2,3-다이아미노프로세온산</p>	<p>NC[C@@H](C([R])=O)N[R]</p>
<p>dDab, D(Dab), dDpr, (R)-2,3- 다이아미노프로판 산</p>	 <p>D-2,4-다이아미노부티르산</p>	<p>NC[C@H](C([R])=O)N[R]</p>
<p>dDap, D(Dap), dDap, dap, dDbu, (R)-2,3- 다이아미노프로판 산</p>	 <p>D-2,3-다이아미노프로세온산</p>	<p>NC[C@H](C([R])=O)N[R]</p>
<p>Fmoc-2Ala</p>	<p>2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-3-(나프탈렌-2-일)프로판산</p>	
<p>Fmoc-3Iya</p>	<p>(S)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-4-(페리딘-3-일)부탄산</p>	
<p>Fmoc-7MeW</p>	<p>(S)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-3-(7-메틸-1H-인돌-3-일)프로판산</p>	
<p>Fmoc-ΔEF</p>	<p>(S)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-3-(4-(2-(tert-부톡시)카르보닐)아미노)에톡시)페닐)프로판산</p>	
<p>Fmoc-αMePhe</p>	<p>((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-알파메틸-L-페닐알라닌</p>	
<p>Fmoc-arg 또는 Fmoc-r</p>	<p>N-알파-(9-플루오렌메틸에톡시)카르보닐)-N'-2,2,4,6,7-헵타메틸다이하이드로벤조퓨란-5-일포닐-D-아르기닌</p>	
<p>Fmoc-Asn 또는 Fmoc-N</p>	<p>N²-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-N4-트라이틸-L-아스파라긴</p>	
<p>Fmoc-Dap(DDe)</p>	<p>N²-(Fmoc)-N⁶-(1-(4,4-다이메틸-3,5-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸)-L-Dap</p>	
<p>Fmoc-DDe- Lys(Fmoc)-OH</p>	<p>N⁶-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-N²-(1-(4,4-다이메틸-3,5-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸)-L-라이신</p>	
<p>Fmoc-Glu 또는 Fmoc-E</p>	<p>(S)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-5-(tert-부톡시)-2-메틸-5-옥소펜탄산</p>	
<p>Fmoc-Lys(Ac) 또는 Fmoc-K(Ac)</p>	<p>N²-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-N⁶-아세틸-L-라이신</p>	

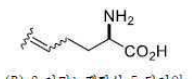
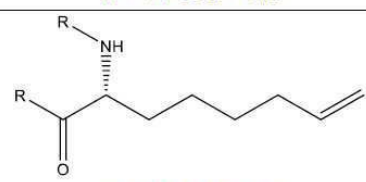
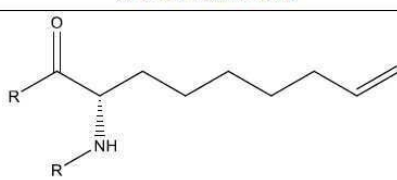
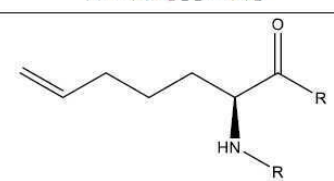
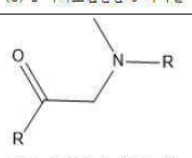
[0954]

Fmoc-Lys(DDe) 또는 Fmoc-K(DDe)	N ² -(Fmoc)-N ⁶ -(1-(4,4-다이메틸-3,5-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸)-L-라이신	
Fmoc-Lys(NMeAc) 또는 Fmoc-K(NMeAc)	N ² -(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-N ⁶ -아세틸-N ⁶ -메틸-L-라이신	
Fmoc-NMeLys(DDe) 또는 Fmoc-NMeK(DDe)	(OH-플루오렌-9-일)에틸 (1-아미노-6-((1-(4,4-다이메틸-3,5-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)(에틸)카르바메이트	
Fmoc-Pen-Trt	(R)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노-3-메틸-3-(트라이틸티오)부탄산	
Fmoc-Pro 또는 Fmoc-P	Fmoc-프롤린-OH	
Fmoc-pro 또는 Fmoc-p	Fmoc-D-프롤린-OH	
Fmoc-R6H	(R)-2-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노)헵트-6-엔산	
Fmoc-Sar 또는 Fmoc-Sarc	N-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-N-메틸글리신	
Fmoc-THP	4-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산	
Fmoc-Thr 또는 Fmoc-T	N-(((OH-플루오렌-9-일)에톡시)카르보닐)-O-(tert-부틸)-L-트레오닌	
GABA, Gaba, Gaba(2), Gaba2, 또는 4Abu	 <p>4-아미노부티르산</p>	O=C(CCCN[R])[R]
Glu 또는 E	L-글루탐산	
glu 또는 e 또는 D(Glu)	D-글루탐산	
His 또는 H	L-히스티딘	
Lys 또는 K	L-라이신	
lys 또는 k 또는 (D)Lys	D-라이신	
hCys, hC	 <p>L-호모시스테인</p>	C(CS)[C@H](C(=O)O)N

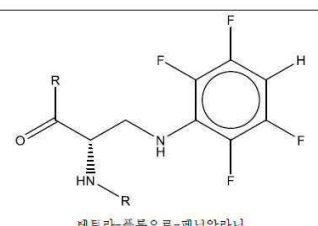
[0955]

<p>KAc, Lys(Ac), K(Ac), K(COMe), 또는 K-Ac</p>	 <p>N-ε-아세틸-L-라이신 N6-아세틸-L-라이신</p>	<p><chem>CC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>
<p>MeK, N-MeLys, NMeLys, NMeK, 또는 MeLys</p>	<p>N-메틸-라이신 (2S)-2-아미노-6-(메틸아미노)헥산산</p>	
<p>Pen</p>	 <p>L-페니실라민, 3-메르캅토-L-발린 (R)-2-아미노-3-메르캅토-3-메틸부탄산</p>	<p><chem>CC(C)([C@@H](C(O)=O)N)S</chem></p>
<p>F4CONH2, Phe(4- CONH2) 또는 Phe(4-CO₂H) 또는 Phe(Cmd) 또는 Phe_4Ad</p>	 <p>4-카르바모일-L-페닐알라닌 (S)-2-아미노-3-(4-카르바모일페닐)프로판산</p>	<p><chem>N[C@@H](C([R])=O)Cc1ccc(C(N[R])=O)cc1</chem></p>
<p>F4OMe, Phe(4- OMe), 또는 Phe_4OMe</p>	 <p>4-메톡시-L-페닐알라닌</p>	<p><chem>N[C@@H](CC1=CC=C(OC)C=C1)C(O)=O</chem></p>
<p>Quin, 3Quin, 3- Quin, 3QuinolAla, 또는 3QuinA</p>	 <p>(S)-2-아미노-3-(퀴놀린-3-일)프로판산</p>	<p><chem>O=C([C@@H](Cc1cc2ccccc2n1)N[R])[R]</chem></p>

[0956]

R5H	 (R)-2-아미노헵탄산 5-다이일	
R6H, (R,E)-2-아미노-8-하이드록시옥트-7-엔산	 (R)-2-아미노헵탄산 6-다이일	<chem>C=CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
R7H, (R,E)-2-아미노-9-하이드록시논-8-엔산	 (R)-2-아미노헵탄산 7-다이일	<chem>C=CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
S5H	 (S)-2-아미노헵탄산 5-다이일	<chem>C=CCCC[C@H](N([R])C([R])=O)</chem>
meG, Sarc, MeGly, Sar, Sarc, MeGly, 사르코신, 메틸아미노아세트산, N-메틸글리신	 사르코신 또는 N-메틸글리신	<chem>CN(CC([R])=O)[R]</chem>
Thr 또는 T	L-트레오닌	
nFEtOH, Phe(4-OCH2COOH, 또는 2-아미노-2-[4-(카르복시메틸)페닐]아세트산,	<chem>Fc1c(F)c([H])c(F)c(F)c1NC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem> (R)-2-아미노-2-(4-(카르복시메틸)페닐)아세트산	<chem>N[C@H](C=O)c(cc1ccc1OCC=O)</chem>

[0957]

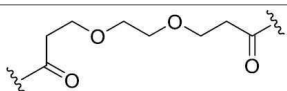
DappF6 Dap(pF(6))	 테트라-플루오로-페닐알라닌	<chem>Fc1c(F)c([H])c(F)c(F)c1NC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>

[0958]

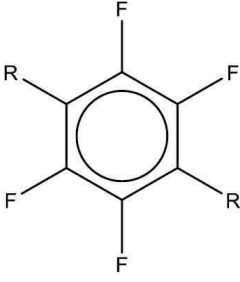
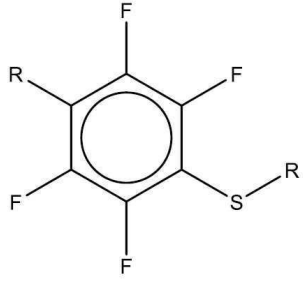
[0959]

[표 2B]

치환체, 시약, 및 용매에 대한 약어

약어	정의	SMILES
Ac 또는 MeCO	아세틸	
ACN	아세토니트릴	
Boc	tert-부톡시-카르보닐	
CONH ₂	카르복사미드	
COOH	카르복실산	
DCM	다이클로로메탄	
Dde	N-(1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥사사이클로헥실리덴)에틸	
DIC	N,N'-다이아이소프로필카르보다이미드	
DMF	N,N-다이메틸포름아미드	
Et ₂ O	다이-에틸에테르	
Fmoc 또는 Fmoc	((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐	
HOAT 또는 HOAt	1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸	
MeOH	메탄올	
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르	
MW	마이크로파	
Oxyma	에틸 시아노하이드록시이미노아세테이트	
PEG2-이산 또는 PEG2DA	 <p>3,3'-(에탄-1,2-다이일비스(옥시))다이프로판카르보닐</p>	

[0960]

약어	정의	SMILES
pF	 <p>2,3,5,6-테트라플루오로펜-1,4-다이일 링커</p>	<chem>Fe1c(F)c([R])c(F)c(F)c1[R]</chem>
pFS	 <p>2,3,5,6-테트라플루오로-4-메르캅토펜올</p>	<chem>Fe(c(S[R]))c(c(F)c1[R])F)c1F</chem>
RT	실온	
TFA	트라이플루오로아세트산	
TIPS	트라이아이소프로필실란	

[0961]

[0962]

[표 2C]

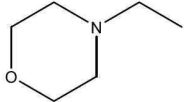
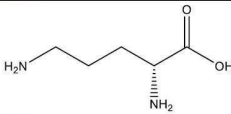
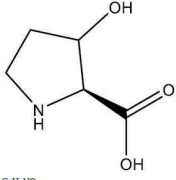
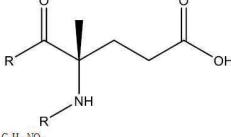
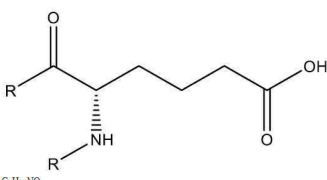
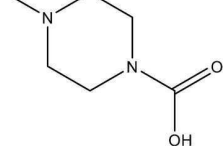
단량체

#	기호/명칭	구조	SMILES
1	bMeW(2S3R) bMeW(2S,3R)	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	<chem>C[C@@H](C1=CNC2=C1C=CC=C2)[C@H](N[R])C([R])=O</chem>
2	bMeW(2S3S), bMeW(2S,3S)	 $C_{12}H_{12}N_2OR_2$	<chem>C[C@@H](C1=CNC2=C1C=CC=C2)[C@H](N[R])C([R])=O</chem>
3	6OH2NaI	 (S)-2-아미노-3-(6-하이드록시나프탈렌-2-일)프로피온산 $C_{16}H_{15}N_2O_3$	<chem>[R]C([C@@H](CC1=CC=C(C(=O)C=C2)C2=C1)N[R])=O</chem>
4	NMe7MeW	 $C_{13}H_{14}N_2OR_2$	<chem>[R]C([C@@H](N[R])CC1=C(N(C)C2=C1C=CC=C2)C)=O</chem>
5	7(4Paz)W	 $C_{14}H_{13}N_3OR_2$	<chem>[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CN=C3)=O</chem>

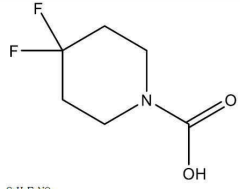
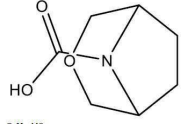
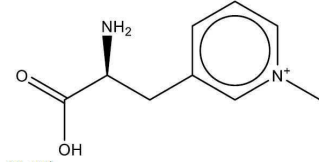
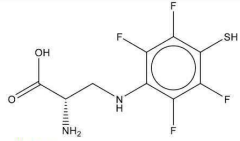
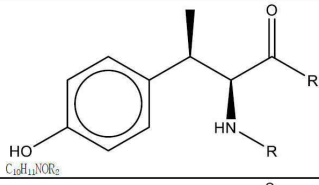
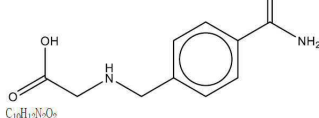
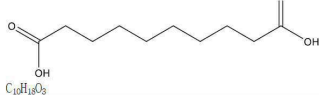
[0963]

6	7(7(124TA2P))W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC4=NC=NN4C=C3)=O
7	7(3UrPh)W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC(NC(=O)N1C=NC(=O)N1)=O)=O
8	7(71mzpy)W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC4=NC=CN4C=C3)=O
9	7(4OMePh)W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC=C(C(OC)C=C3)=O
10	7(3(6AzaInd1Me))W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CN(C)C4=C3C=CN=C4)=O
11	7(6(2MeNDAZ))W		[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CC4=NC(C)=NC=C4)=O
12	NMeB1a		CN(C)CCC=O

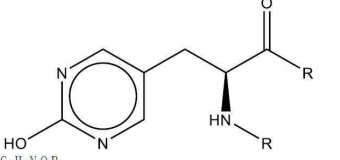
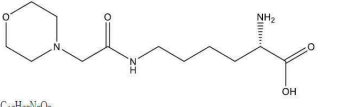
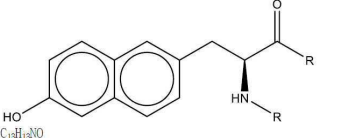
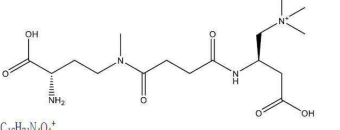
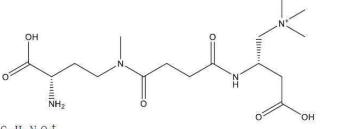
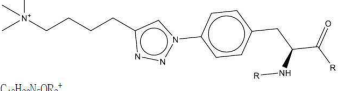
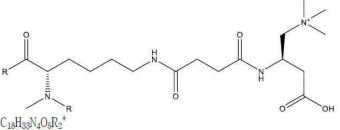
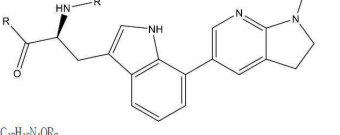
[0964]

13	AcMorp, 에틸-모르폴리노	 <chem>C6H11NO</chem>	CN1CCOCC1
14	dOrn, D-Orn D-오르니틴	 <chem>C6H12N2O</chem>	NCCC[C@@H](C(O)=O)N
15	3Hyp, 3-하이드록시-L-프롤린	 <chem>C5H9NO2</chem>	OC1[C@@H](C(O)=O)NCC1
16	αMeE αMeGlu, 알파-메틸 글루탐산	 <chem>C6H11NO2</chem>	C[C@](CCCC(O)=O)(C([R])=O)N[R] C[C@](CCCC(O)=O)(C=O)N
17	hGlu, (S)-2- 아미노헥산이산	 <chem>C6H11NO2</chem>	N[C@@H](CCCC=O)C=O OC(CCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O
18	CON(MePip)	 <chem>C6H12N2O</chem>	CN(CCC1)CCN1C=O

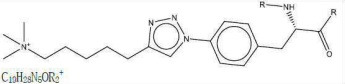
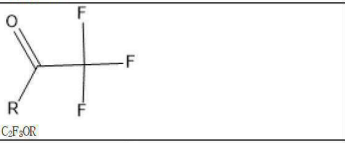
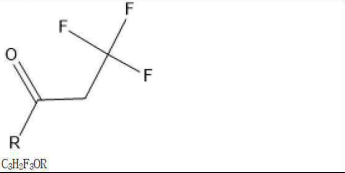
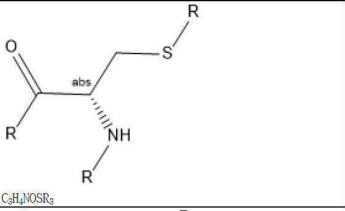
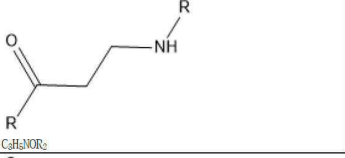

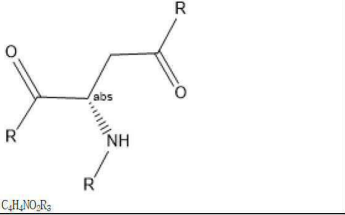
[0965]

19	-CO 다이 FPip, CO(다이 FPip)		<chem>O=CN(CC1CCCC(F)F)F</chem>
20	CO(AZBO)		<chem>CC(N1C2CCCC1CC2)=O</chem>
21	MeIPya, (S)-3-(2-아리노-2-카르복시에틸)-1-에틸피리딘-1-염		<chem>C[N+](C)CCCC(C(=O)O)Nc1</chem>
22	DappP6, 테트라-플루오로-케닐알라닌		<chem>N[C@@H](CNc(c(F)c(c(S)F)F)c(F)F)C(=O)O</chem>
23	bMePhe(2S,3R) bMePhe(SR), bMePhe(2S,3R)		<chem>C[C@@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1</chem>
24	N4Am 벤질 Gly, N(4Am 벤질)Gly		<chem>NC(c1ccc(CNC(=O)O)cc1)=O</chem>
25	-Dec, 1,10-데칸산		<chem>OC(CCCCCCCC=O)=O</chem>

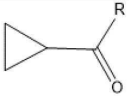
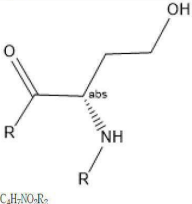
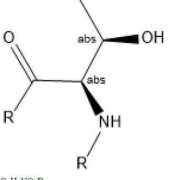
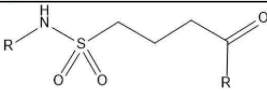
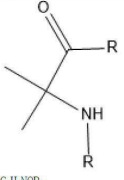
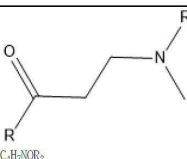
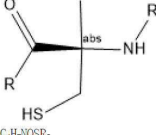
[0966]

26	2OH3Pyrimid5Ala	 <p>$C_{11}H_{12}N_2O_2R_2$</p>	<chem>CC(C)(C)Oe1ncc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cn1</chem>
27	KacMorph, K(AcMorph), KAcMorph, L-라이신(ac-모르폴리노)	 <p>$C_{13}H_{23}N_3O_3$</p>	<chem>N[C@@H](CCCCNC(N1CCOCC1)=O)C=O</chem>
28	6OH2NaI	 <p>$C_{13}H_{13}NO$</p>	<chem>N[C@@H](Cc1cc2ccc(O)c2cc1)C=O</chem> <chem>N[C@@H](Cc1cc2ccc(O)c2cc1)C=O</chem> <chem>Oc1ccc(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2c1</chem>
29	Dab\Mecarn, Dab(NMecarn)	 <p>$C_{18}H_{31}N_3O_3^+$</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C=O)N)(CCC(N[C@@H](CC=O)C[N+](C)(C)C)=O)C(=O)N(C)C(C)C=O</chem> <chem>CN(CC[C@@H](C=O)N)(CCC(N[C@@H](CC=O)C[N+](C)(C)C)=O)C(=O)N(C)C(C)C=O</chem> <chem>CN(CC[C@@H](C=O)N)(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)C(=O)N(C)C(C)C=O</chem>
30	Dab\MeCarn, Dab(NMeCarn)	 <p>$C_{18}H_{31}N_3O_3^+$</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C=O)N)(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)C(=O)N(C)C(C)C=O</chem>
31	F(4TzITMA4)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3OR_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCCCe1cc(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1</chem>
32	NMeK(d), NMeKdCar	 <p>$C_{18}H_{33}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>CN([C@@H](CCCCNC(CCC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)C([R])=O)[R])</chem>
33	7(5(Ina7Pyr))W	 <p>$C_{19}H_{18}N_4OR_2$</p>	<chem>[R]C([C@@H](N[R])CC1=CNC2=C1C=CC=C2C3=CN=C(N(C)CC4)C4=C3)=O</chem>

[0967]

34	F(4Tz1TMA5)	 $C_{21}H_{35}N_5OR_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)CCCCc1n(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)ml</chem>
35	CF3CO F3CO	 C_2F_5OR	<chem>O=C(C(F)(F)F)[R]</chem>
36	CF3 프로필아미드	 $C_8H_{15}F_3OR$	<chem>O=C(CC(F)(F)F)[R]</chem>
37	C(1*) (* 순수하지만 배치는 알려져 있지 않음)	 $C_8H_{15}NOSR_2$	<chem>O=C([C@H](CS[R])N[R])[R]</chem>
38	bAla, b-ALA, 베타-알라닌, ba	 $C_3H_5NOR_2$	<chem>O=C(CCN[R])[R]</chem>
39	CON(Me)2	 C_3H_7NOR	<chem>CN(C)C([R])=O</chem>
40	D(2)	 $C_8H_{15}NO_2R_2$	<chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])[R]</chem>

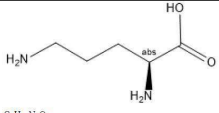
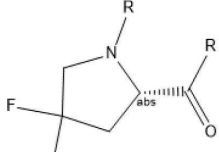
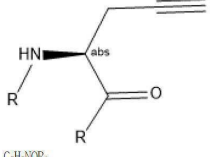
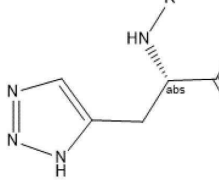
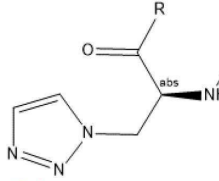
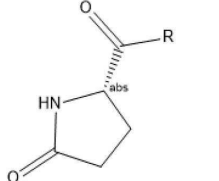
[0968]

41	cPrCO	 C ₄ H ₈ OR	O=C(C1CC1)[R]
42	hS, hS, Hse, L-호모세린, 호모 S, 또는 호모 Ser	 C ₄ H ₉ NO ₂ R ₂	OCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
43	T, dThr, dT	 C ₄ H ₉ NO ₂ R ₂	C[C@H](C([R])=O)N[R]O
44	4sb, 4SB	 C ₄ H ₉ NO ₂ SR ₂	O=C([R])CCCS(=O)(N[R])=O
45	Aib, AIB, 2-아미노아이소부티르산, 알파-아미노아이소부티르산, (2-아미노알라닌)	 C ₄ H ₉ NO ₂ R ₂	CC(C)(C([R])=O)N[R]
46			
47	NMeBAla	 C ₄ H ₉ NO ₂ R ₂	CN(C)CC([R])=O[R]
48	nMeC	 C ₄ H ₉ NO ₂ SR ₂	C[C@](CS)(C([R])=O)N[R] C[C@](CS)(C=O)N

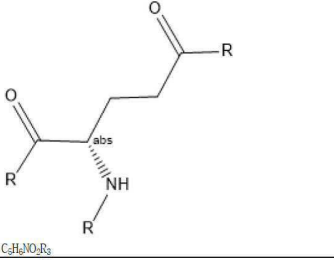
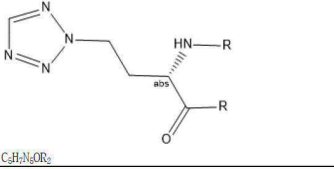
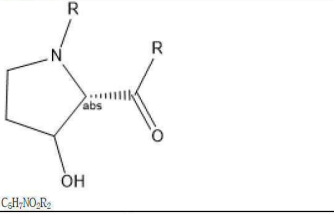
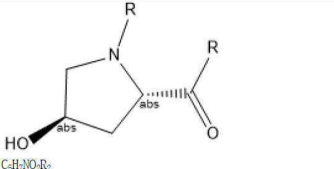
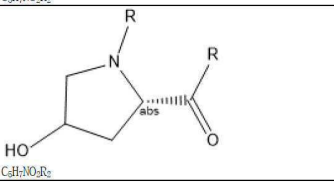
[0969]

49	hC, hCys, 호모 C, 또는 호모 Cys	 $C_4H_9NOSR_2$	<chem>O=C([C@H](CCS)N[R])[R]</chem>
50	iPrCO	 $C_6H_{13}OR$	<chem>CC(C)C([R])=O</chem>
51	dDab, dab, (R)-2,4-다이아미노부탄산	 $C_6H_{13}N_2OR_2$	<chem>NCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
52	호모 bAla	 $C_6H_{13}NO_2R$	<chem>C[C@H](CCC(O)=O)N[R]</chem>
53	Bua, 부탄산	 $C_4H_8O_2$	<chem>CCCC(O)=O</chem>
54	Orn, ORN, 오르니틴	 $C_6H_{13}N_2OR_2$	<chem>NCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
55			

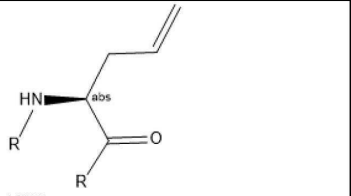
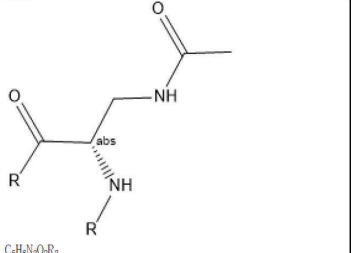
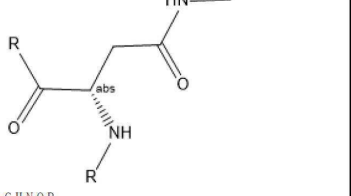
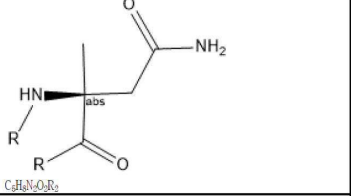
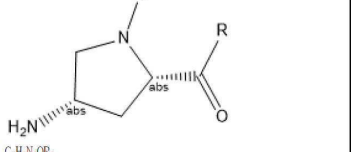
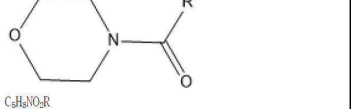
[0970]

56	Orn, L-오르니틴		<chem>NCCC[C@@H](C(=O)O)N</chem>
57	4-다이 FPro		<chem>O=C([C@H](CC(C1)(F)F)N1[R])[R]</chem> <chem>O=C([C@H](C1)NCC1(F)F)</chem>
58	prG, prG, Fmoc-L-프로카르길-Gly-OH, Pra		<chem>C#C[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
59	4-TriazolAla		<chem>O=C([C@H](Cc1cnn[nH]1)N[R])[R]</chem>
60	Tzl		<chem>O=C([C@H](Cn1ncc1)N[R])[R]</chem>
61	PyE, PyE (S)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산		<chem>O=C([C@H](CC1)NC1=O)[R]</chem> <chem>O=C([C@H](CC1)NC1=O)</chem>

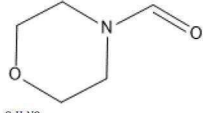
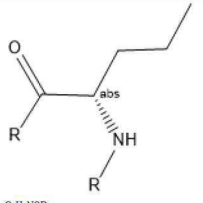
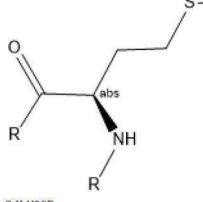
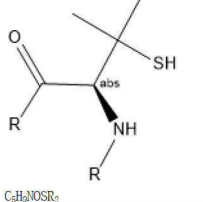
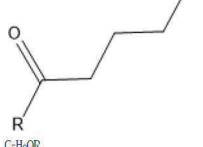
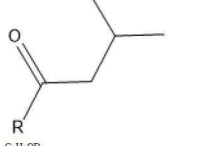
[0971]

62	E(2)		<chem>O=C(CC[C@@H](C(C(R))=O)N(R))[R]</chem>
63	베트라졸		<chem>O=C([C@H](CCn1nnc1)N(R))[R]N[C@@H](CCn1nnc1)C=O</chem>
64	3OHPro		<chem>OC(CC1[C@H](C(C(R))=O)N1)[R]</chem>
65	4(R)하이드록시 Pro		<chem>O[C@H](C[C@H]1C(C(R))=O)CN1[R]</chem>
66	Hyp		<chem>OC(C[C@H]1C(C(R))=O)CN1[R]</chem>

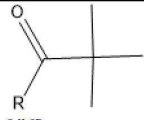
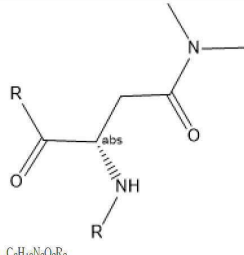
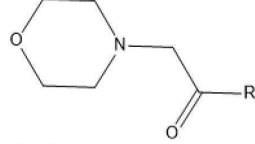
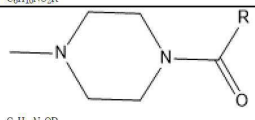
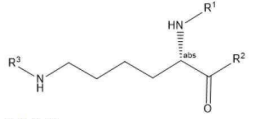
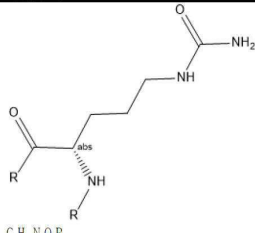
[0972]

67	알릴 Gly		<chem>C=CC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
68	Dap(Ac)		<chem>CC(=O)N[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
69	N(Me), NMe, NMeAsn		<chem>CNC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
70	αMeN, αMeAsn		<chem>C[C@](C(N)=O)(C([R])=O)N[R]</chem>
71	4(S)-아미노 Pro		<chem>N[C@@H](CC[C@H]1C([R])=O)CN1[R]</chem>
72	CO(Morph)		<chem>O=C(N1CCOCC1)[R]</chem>

[0973]

73	-COMorph, CO(Morph)		O=CN1CCOCC1
74			
75	Nva		CCC[C@@H](C([R])=O)N[R]
76	dM, dMet, D-메티오닌		CSCC[C@H](C([R])=O)N[R]
77	dPen, pen		CC(C)([C@H](C([R])=O)N[R])S
78	BuCO		CCCC([R])=O
79	iBuCO		CC(C)CC([R])=O CC[C@H](C)C([R])=O

[0974]

80	tBuCO		<chem>CC(C)(C)C([R])=O</chem>
81	N(N(Me)2). NMe2		<chem>CN(C)C(C[C@@H](C(C)[R])=O)N([R])=O</chem>
82	MorphCO, 2- 모르핀노아세트산		<chem>O=C(CN1CCOCC1)[R]</chem>
83	CON(Me)Pip		<chem>CN(CC1)CCN1C([R])=O</chem>
84	eK		<chem>O=C(O)[C@@H](N([R])CCCCN[R])</chem>
85	Cit, 시트룰린		<chem>NC(NCCC[C@@H](C(C)[R])=O)N([R])=O</chem> <chem>N[C@@H](CCCCN(N)=O)C(O)=O</chem>

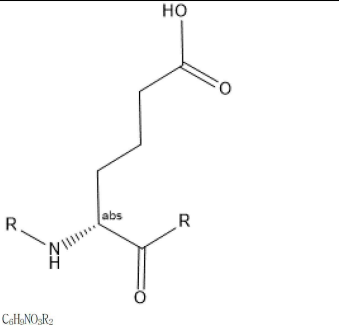
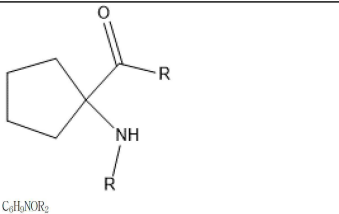
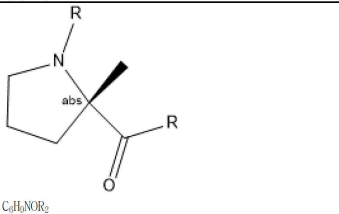
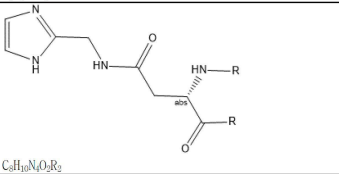
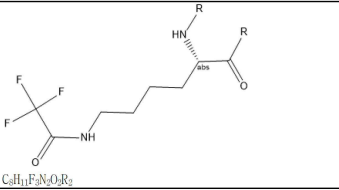
[0975]

86	D(NEtNH2)		<chem>NCCNC(C[C@@H](C([R]))=O)N[R]=O</chem>
87	Aad, 2-아미노아디프산		<chem>N[C@@H](CCCC(O)=O)C(O)=O</chem>
88	N(아이소부틸)Gly		<chem>CC(C)CN(CC([R])=O)[R]</chem>
89	PentCO		<chem>CCCCC([R])=O</chem>
90	NMeQ, NMeGln, N-메틸-글루타민		<chem>CN[C@@H](CCC(N)=O)C(O)=O</chem>
91	SP6		<chem>C[N+](C)(CCN[R])CC([R])=O</chem> <chem>C[N+](C)(CCN)CC=O</chem>
92	3IOxa4A1a		<chem>O=C([C@H](Cc1cnc1)N[R])[R]</chem>

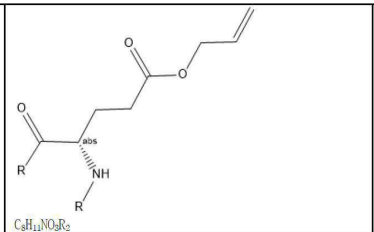
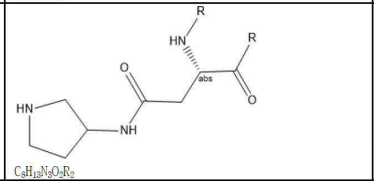
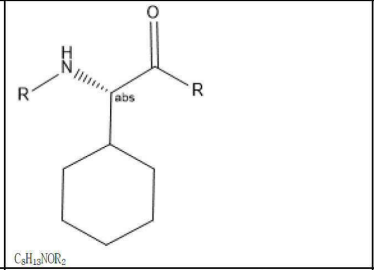
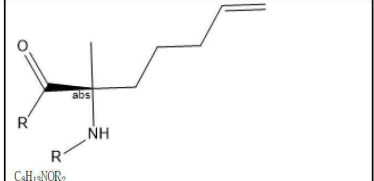
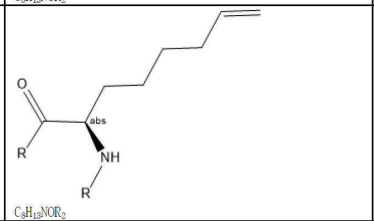
[0976]

93	30xa4A1a		<chem>O=C([C@H](Cc1cccn1)N[R])[R]</chem>
94	타이 FCpx		<chem>O=C([C@](CC1)(CC1(F)F)N[R])[R]</chem>
95	allePra		<chem>C[C@](CC#C)(C([R])=O)N[R]</chem>
96	CO(타이 FPip)		<chem>O=C(N(CC1)CCC1(F)F)[R]</chem>
97	dab(COCH2(1*)) dab(COCH2)(1*)		<chem>O=C(C[R])NCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
98	테트라졸 (NMe)		<chem>Cn1nc(CC[C@H](C([R])=O)N[R])n1</chem>
99			

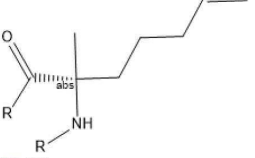
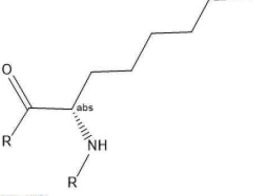
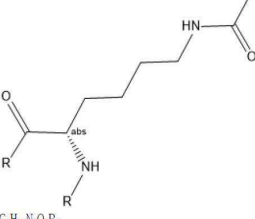

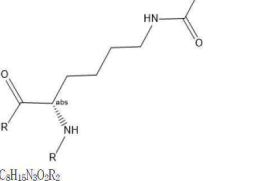
[0977]

100	dhE	 <p>$C_8H_{16}NO_2R_2$</p>	<chem>OC(CCC[C@@H](C(=O)N[R])=O)N[R]</chem>
101	Acpx	 <p>$C_8H_{16}NO_2R_2$</p>	<chem>O=C(C1(CCCC1)N[R])[R] NC1(CCCC1)C=O</chem>
102	aMeP, aMePro	 <p>$C_8H_{16}NO_2R_2$</p>	<chem>C[C@](CCC1)(C(=O)N1[R])</chem>
103	D(N2Am1m)	 <p>$C_8H_{12}N_4O_2R_2$</p>	<chem>O=C(C[C@@H](C(=O)N[R])Nc1ncc[nH]1)</chem>
104	KTfa, K(Tfa), L-Lys(Tfa)	 <p>$C_8H_{11}F_3N_2O_2R_2$</p>	<chem>O=C([C@@H](CCCCNC(C(F)(F)F)=O)N[R])N[R]</chem>

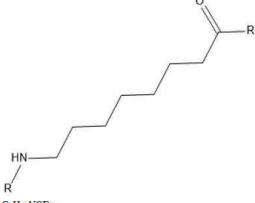
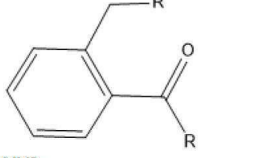
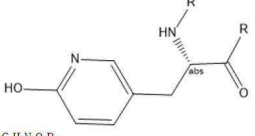
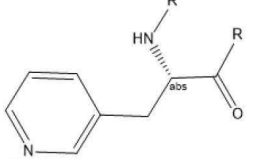
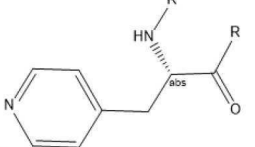
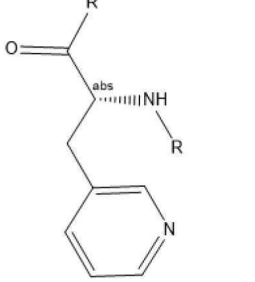
[0978]

105	E(OA11)	 <p>$C_8H_{11}NO_2R_2$</p>	<chem>C=CCOC(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
106	D(NPY7)	 <p>$C_8H_{13}O_2R_2$</p>	<chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])N[C1]CNCC1</chem>
107	Chg	 <p>$C_8H_{13}NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](C1CCCCC1)N[R])[R]</chem>
108	R5Me, aMeR5H	 <p>$C_8H_{13}NOR_2$</p>	<chem>C[C@@](CCCC=C)(C([R])=O)N[R]</chem>
109	R6H, (R,E)-2-아미노-8-하이드록시옥트-7-엔산	 <p>$C_8H_{13}NOR_2$</p>	<chem>C=CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem> <chem>C=CCCC[C@H](C=O)N</chem>

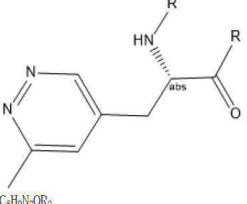
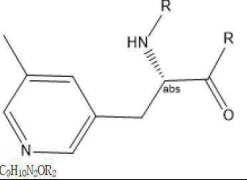
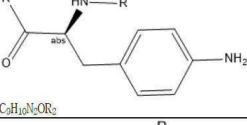
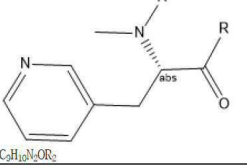
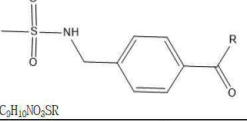
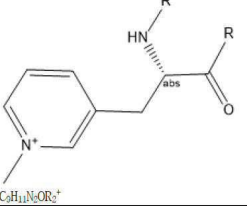
[0979]

110	S5Me aMeS5H	 $C_8H_{13}NOR_2$	<chem>C[C@](CCCC=C)(C([R])=O)N[R]</chem>
111	S6H	 $C_8H_{13}NOR_2$	<chem>C=CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
112	KAc, K(Ac), K(COMe), K-Ac, N6-아세틸-L-라이신	 $C_8H_{14}N_2O_2R_2$	<chem>CC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
113	Pip(NMe2)	 $C_8H_{14}N_2OR_2^+$	<chem>C[N+](C)(CC1)CCC1(C([R])=O)N[R]</chem>
114	K(Gly)	 $C_8H_{14}N_2OR_2$	<chem>NCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>

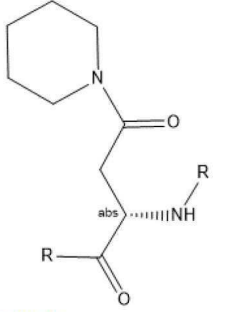
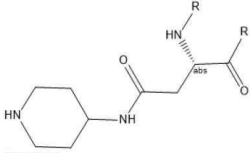
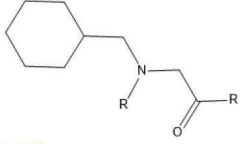
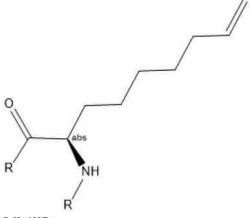
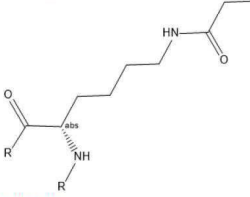
[0980]

115	8Aoc, 8Aoc(2)	 <p>$C_8H_{16}NO_2R$</p>	<chem>O=C(CCCCCCN[R])[R]</chem>
116	2 벤질	 <p>$C_8H_8OR_2$</p>	<chem>O=C(c1c(C[R])cccc1)[R]</chem>
117	6OH3Pya	 <p>$C_8H_8N_2O_2R_2$</p>	<chem>Oc1ncc(C[C@@H](C[R])=O)N[R]c1</chem>
118	3Pya, 3Pal, 3-(2-피리딘)-알라닌	 <p>$C_8H_8NO_2R_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cnccc1)N[R])[R]</chem>
119	4Pya, 4Pya, 4Pal, (S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)프로판산 4PyridinAla	 <p>$C_8H_8NO_2R_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cnccc1)N[R])[R]</chem>
120	dPal, dpa1, d3Pya, 3pya, 3-피리딘알라닌, (R)-2-아미노-3-(피리딘-3-일)프로판산	 <p>$C_8H_8NO_2R_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cnccc1)N[R])[R]</chem>

[0981]

121	6MePyridazAla		Cc1cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cnn1
122	5MePyridinAla		Cc1cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cnc1
123	J, Aph, 4-아미노페닐알라닌		Nc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1
124	NMe3Pya		CN([C@@H](Cc1nccc1)C([R])=O)[R] CN[C@@H](Cc1nccc1)C=O
125	SMSBCO		CS(NCc(cc1ccc1C([R])=O)(=O)=O
126	Me3Pya		C[n+](c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1

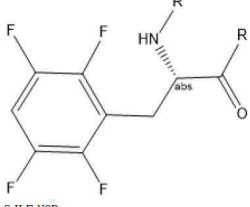
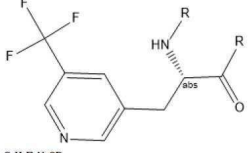
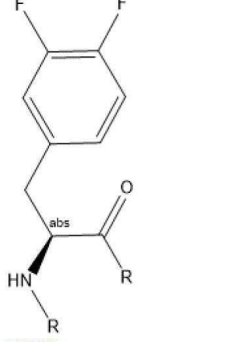
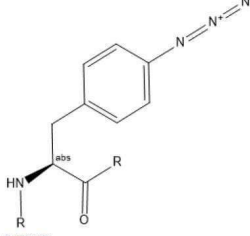
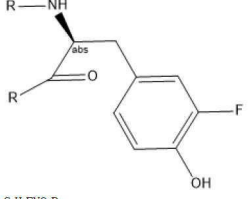
[0982]

<p>127</p>	<p>D(Pip), (S)-2-아미노-4-옥소-4-(피페리딘-1-일)부탄산</p>	 <p>$C_9H_{15}N_2O_3R_2$</p>	<p><chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])N1CCCC1</chem></p>
<p>128</p>	<p>D(NPip)</p>	 <p>$C_9H_{15}N_2O_3R_2$</p>	<p><chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])N1CCNCC1</chem></p>
<p>129</p>	<p>N(사이클로헥실)Gly</p>	 <p>$C_8H_{15}NO_2R_2$</p>	<p><chem>O=C(CN(C1CCCCC1)[R])[R]</chem></p>
<p>130</p>	<p>R7H, (R,E)-2-아미노-9-하이드록시노-8-엔산</p>	 <p>$C_9H_{15}NO_3R_2$</p>	<p><chem>C=CCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem> <chem>C=CCCCC[C@H](C=O)N</chem></p>
<p>131</p>	<p>K(COEt)</p>	 <p>$C_9H_{15}N_2O_3R_2$</p>	<p><chem>CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>

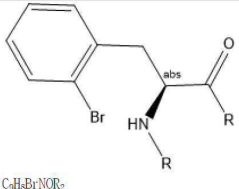
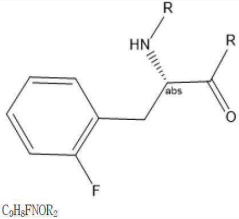
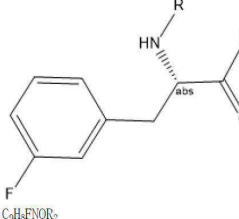
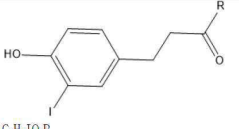
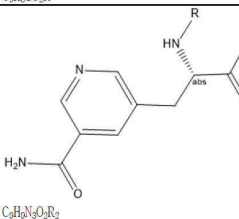
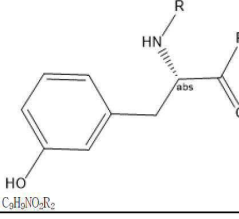
[0983]

132	K(NMeAc), KNMeAc	 $C_8H_{18}N_2O_2R_2^+$	<chem>CC(N(C)CCCC[C@@H](C([R])=O)N([R])=O)</chem>
133	Q(NHtBu)	 $C_8H_{18}N_2O_2R_2^+$	<chem>CC(C)(C)NC(C)CCCC[C@@H](C([R])=O)N([R])=O</chem>
134	K(Me)3	 $C_8H_{18}N_2O_2R_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)CCCC[C@@H](C([R])=O)N([R])=O</chem>
135	dK(Me)3, k(Me)3	 $C_8H_{18}N_2O_2R_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)CCCC[C@H](C([R])=O)N([R])=O</chem>
136	5cpaCO	 $C_8H_{18}NOR_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)CCCCC([R])=O</chem>

[0984]

137	테트라 Fphe	 <p>$C_8H_6F_4NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc(c(F)c(cc1F)F)c1F)N[R])[R]</chem>
138	5CF33Pya	 <p>$C_8H_5F_3N_2OR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cncc(C(F)(F)F)c1)N[R])[R]</chem> <chem>N[C@H](Cc1cc(C(F)(F)F)ene1)C=O</chem>
139	3,4 다이 Fphe, 4 다이 Fphe	 <p>$C_8H_7F_2NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc(cc1)cc(F)c1F)N[R])[R]</chem>
140	F(4N3)	 <p>$C_8H_8N_2OR_2$</p>	<chem>[N-]=[N+]=Nc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
141	3FTyr	 <p>$C_9H_8FNO_3R_2$</p>	<chem>Oc(ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])c1)c1F</chem>

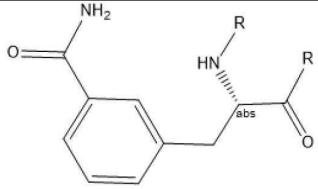
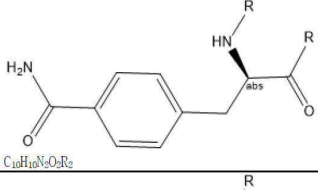
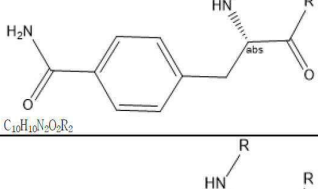
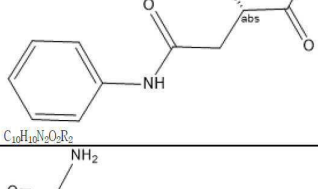
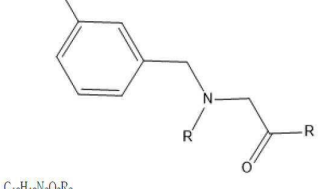
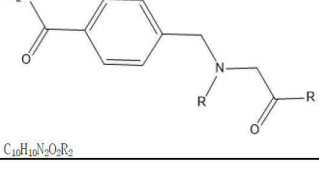
[0985]

142	2BrPhe, 2BrF		<chem>O=C([C@H](Cc1cccc1)c1Br)N[R]</chem> [R]
143	2FPHe, 2FPhe		<chem>O=C([C@H](Cc1cccc1)c1F)N[R]</chem> [R]
144	3FPHe, 3FPhe		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(F)cc1)N[R])</chem> [R]
145	BHCO		<chem>Oc(ccc(CCC([R])=O)c1)c1I</chem>
146	5AmPyridinAla		<chem>NC(c1cc(C[C@H](C([R])=O)N[R])</chem>)nc1)=O
147	mTYR, mY, mTYr		<chem>Oc1cccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])</chem> c1

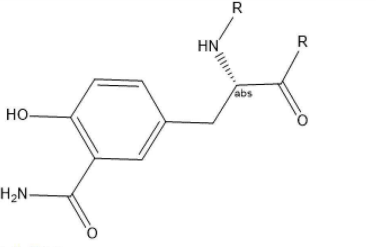
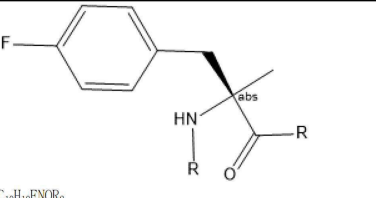
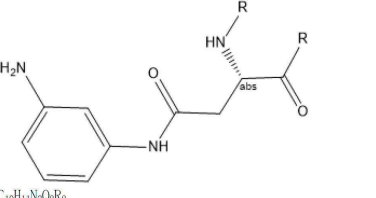
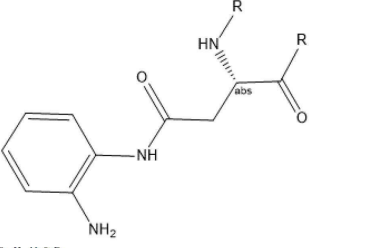
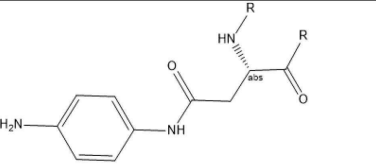
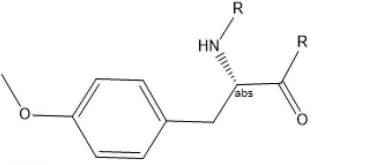
[0986]

148	6OHQuin		<chem>Oc1ccc(cc1c[nH])C(C([R])=O)N([R])cc2c2n1</chem>
149	4AmF, 4AmPhe		<chem>NC(c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N([R])cc1)=O</chem>
150	AEF(NMe(2))		<chem>CN(C)Cc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N([R])cc1)[R]</chem>
151	aMeY01		<chem>C[C@](C)(Cc1ccc(OC)cc1)C(C([R])=O)N([R])</chem>
152	비-이 F		<chem>C[C@](C)(Cc1ccc(cc1)-c2ccccc1)C(C([R])=O)N([R])</chem>
153	hd(Me)3, lk(Me)3		<chem>C[N+](C)(C)CCCCCC[C@H](C=O)N</chem>
154	Y(OTz1)		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(Oc2c[nH]n[nH]2)cc1)ccc1O)C1c[nH]n1N([R])[R]</chem>

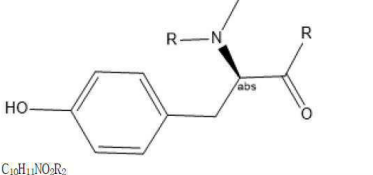
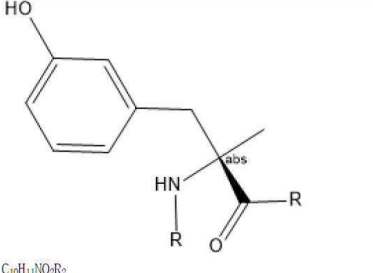
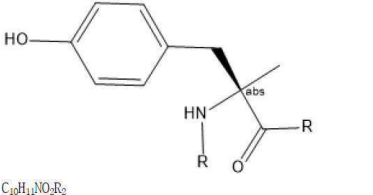
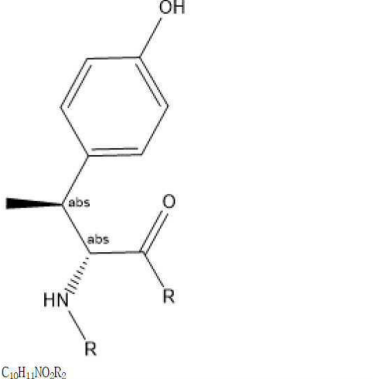
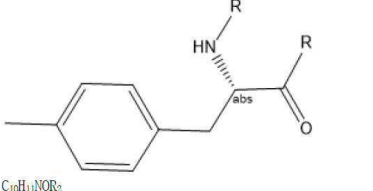
[0987]

155	3CONH2F		<chem>NC(c1cccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R]))c1=O</chem>
156	4AmDF, 4AmDPh		<chem>NC(c1cccc(C[C@H](C([R])=O)N[R]))c1=O</chem>
157	4AmF, 4AmPh		<chem>NC(c1cccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R]))c1=O</chem> <chem>N[C@@H](Cc1ccc(N)cc1)C(=O)C=O</chem>
158	D(NPh)		<chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])Nc1ccccc1</chem>
159	N(3Am 벤질)Gly		<chem>NC(c1cccc(CN(CC([R])=O)[R]))c1)=O</chem>
160	N(4Am 벤질)Gly		<chem>NC(c1cccc(CN(CC([R])=O)[R]))c1)=O</chem>

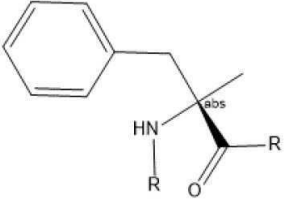
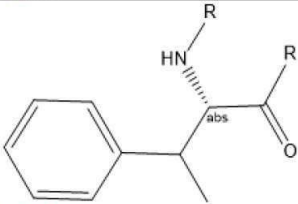
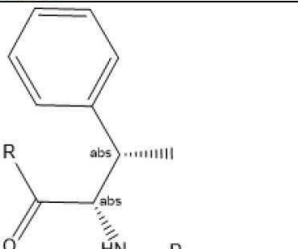
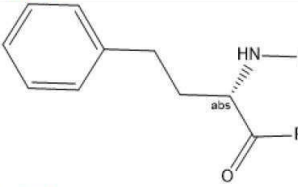
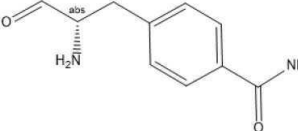
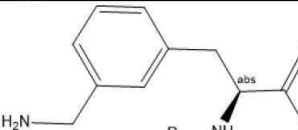
[0988]

161	2AmTyr		<chem>NC(c(cc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)c10)=O</chem>
162	aMeFPh		<chem>C[C@](C(c(c1)ccc1F))(C([R])=O)N[R]</chem>
163	D(NmAn)		<chem>Nc1ccc(NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)c1</chem>
164	D(NoAn)		<chem>Nc(ccc1)c1NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
165	D(NpAn)		<chem>Nc(cc1)ccc1NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
166	4MeOF		<chem>COc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1 COc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1</chem>

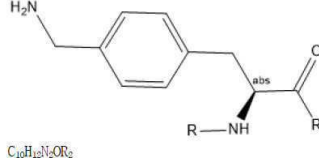
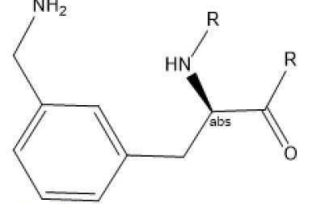
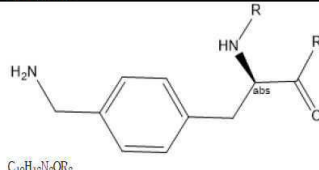
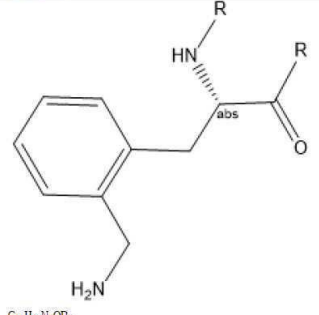
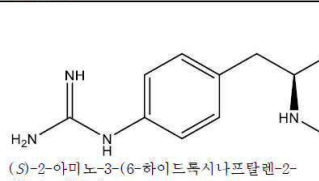
[0989]

167	<p>NMeDTyr, NMeDY, NMedTyr, NMedY, N-메틸-D-티로신, dNMeTyr dNMeY</p>	 <p>$C_{10}H_{11}NO_3R_2$</p>	<p><chem>CN([C@H](Cc(cc1)ccc1O)C([R])=O)[R]</chem></p>
168	<p>aMe3OHThe</p>	 <p>$C_{10}H_{11}NO_3R_2$</p>	<p><chem>C[C@](C(c1cc(O)ccc1)(C([R])=O)N[R]</chem></p>
169	<p>aMeY, aMeTyr</p>	 <p>$C_{10}H_{11}NO_3R_2$</p>	<p><chem>C[C@](C(c(cc1)ccc1O)C([R])=O)N[R]</chem></p>
170	<p>bMeDTyr (2R,3S) bMeDTyr (2R,3S)</p>	 <p>$C_{10}H_{11}NO_3R_2$</p>	<p><chem>C[C@H]([C@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1O</chem></p>
171	<p>4MeF</p>	 <p>$C_{10}H_{11}NO_3R_2$</p>	<p><chem>Cc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem></p>

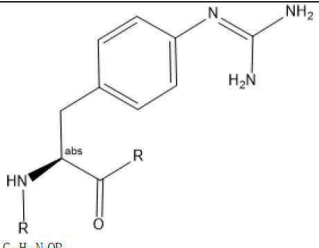
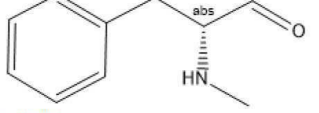
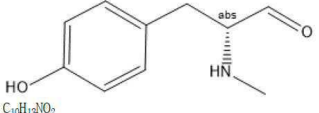
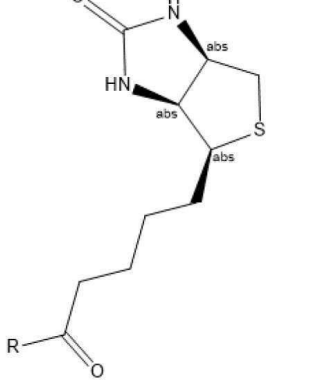
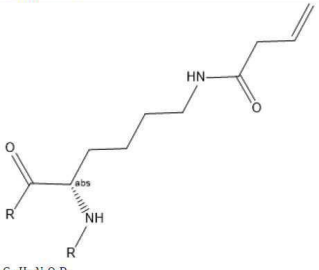
[0990]

<p>172</p> <p>aMeF, aMeF 알파-메틸 페닐알라닌</p>	<p>$C_{10}H_{11}NOR_2$</p>		<p><chem>C[C@H](Cc1ccccc1)(C([R])=O)N[R]</chem> <chem>C[C@H](Cc1ccccc1)(C=O)N</chem></p>
<p>173</p> <p>bMePhe</p>	<p>$C_{10}H_{11}NOR_2$</p>		<p><chem>CC([C@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1</chem></p>
<p>174</p> <p>bMePhe(2S,3S) bMePhe(2S,3S)</p>	<p>$C_{10}H_{11}NOR_2$</p>		<p><chem>C[C@H]([C@H](C([R])=O)N[R])c1ccccc1</chem></p>
<p>175</p> <p>hF, hPhe, 호모 F, 호모 Phe</p>	<p>$C_{10}H_{11}NOR_2$</p>		<p><chem>O=C([C@H](CCc1ccccc1)N[R])[R]</chem></p>
<p>176</p> <p>F4COH2, 4-카르바모일-L- 페닐알라닌</p>	<p>$C_{10}H_{12}N_2O_2$</p>		<p><chem>N[C@H](Cc1ccc(NC(=O)O)cc1)C(=O)O</chem></p>
<p>177</p> <p>MaF</p>	<p>$C_{10}H_{12}N_2OR_2$</p>		<p><chem>Nc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem></p>

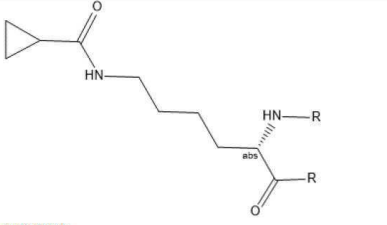
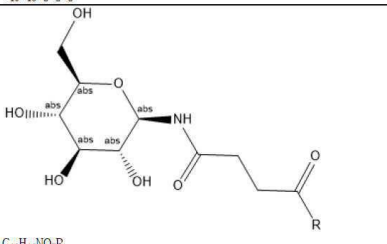
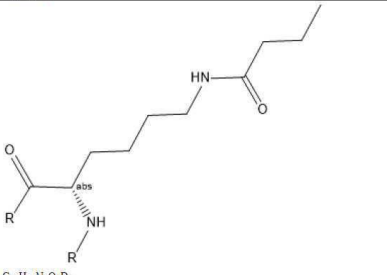
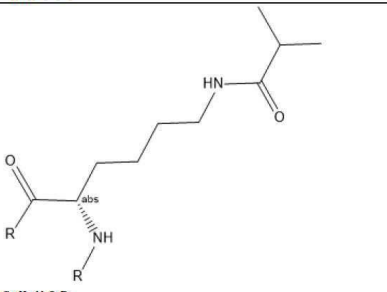
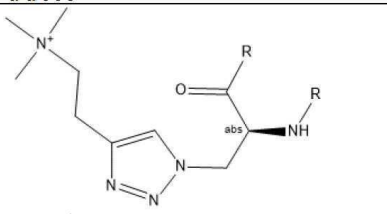
[0991]

178	Paf	 <p>$C_{10}H_{12}N_2OR_2$</p>	<chem>NC1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C1</chem> <chem>NC1=CC=C(C[C@H](C(=O)N)C1</chem>
179	dMaf, maf	 <p>$C_{10}H_{12}N_2OR_2$</p>	<chem>NC1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C1</chem>
180	dPaf	 <p>$C_{10}H_{12}N_2OR_2$</p>	<chem>NC1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C1</chem>
181	oAMPhe	 <p>$C_{10}H_{12}N_2OR_2$</p>	<chem>NC1=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C=CC1</chem>
	F(G)	 <p>(S)-2-아미노-3-(6-하이드록시나프탈렌-2-일)프로피온산</p>	<chem>OC([C@@H](N[H])CC=CC(=O)O)C(=O)O</chem> <chem>NC(N)=O</chem>

[0992]

182	F(4G)		<chem>NC(N)=Nc1ccc(cc1)C(C([R])=O)N[R]cc1</chem> C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OR ₂
183	NMeDTyr		<chem>CN[C@H](Cc1ccccc1)C=O</chem> C ₁₀ H ₁₂ NO
184	dNMeTyr dNMeY, D-N-메틸 티로신 N-메틸-D-티로신		<chem>CN[C@H](Cc1ccc(O)cc1)C=O</chem> C ₁₀ H ₁₂ NO ₂
185	비오틴		<chem>O=C(CCCC[C@H]([C@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)[R]</chem> C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ SR
186	K(CO2a11y1)		<chem>C=CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem> <chem>C=CCOC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem> C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ R ₂

[0993]

187	K(COcPr)		<chem>O=C([C@H](CCCCN(C1CC1)=O)N[R])</chem> [R]
188	DAGSuc		<chem>OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)[C@H]1NC(CCC([R])=O)=O</chem>
189	K(COPr)		<chem>CCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
190	K(COiPr)		<chem>CC(C)C(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
191	Tz1(Ch)		<chem>C[N+](C)(C)CCc1cn(C[C@H](C([R])=O)N[R])nn1</chem>

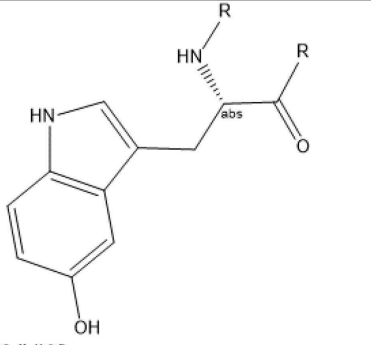
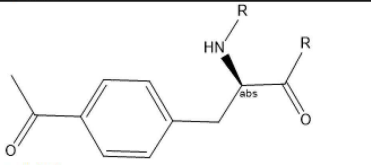
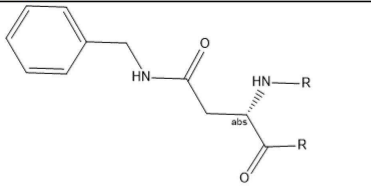
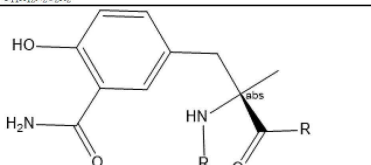
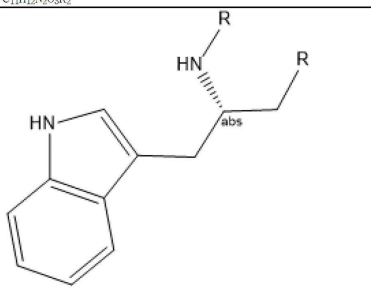
[0994]

192	hk(Me)3, hkMe3		<chem>C[N+](C)(C)CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
193	hdK(Me)3, hk(Me)3, hdKMe3		<chem>C[N+](C)(C)CCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>
194	Dap(pF(6))		<chem>O=C([C@H](CCNc1c(F)c(F)c(F)c1R))c(c([R])c1F)F)c1F)N[R]</chem>
195	4OCF3Dphe		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)N)N[R]</chem>
196	CF3F		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)N)N[R]</chem>

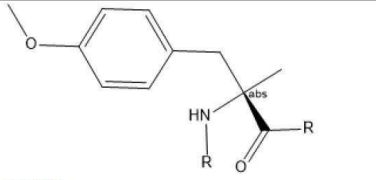
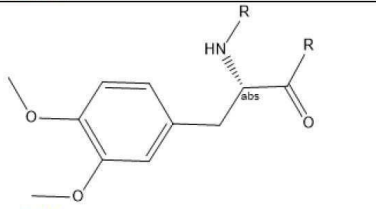
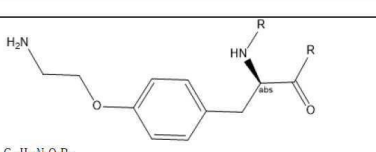
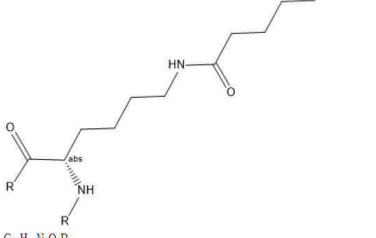
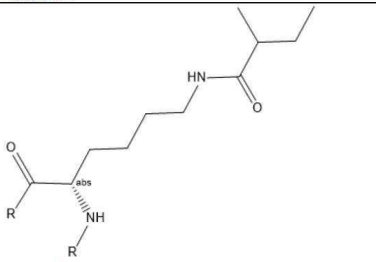
[0995]

197	7AzaW		<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2cccn2)N[R])[R]</chem>
198	Y(CHF2)		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(OCC(F)F)cc1)N[R])[R]</chem>
199	CXF		<chem>OC(c1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O</chem>
200	CHF2Phie		<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(C(F)F)cc1)N[R])[R]</chem>
201	테트라-FAEF		<chem>NCCOc(c(F)c(c(C[C@H](C([R])=O)N[R])c1F)c1F</chem>

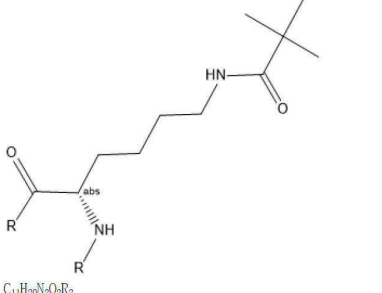
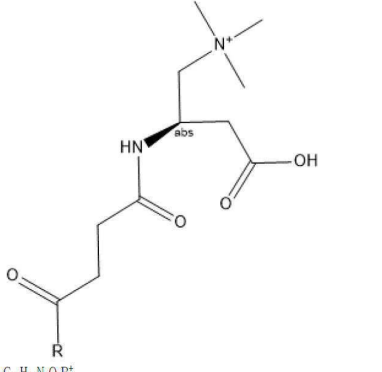
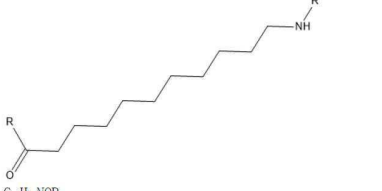
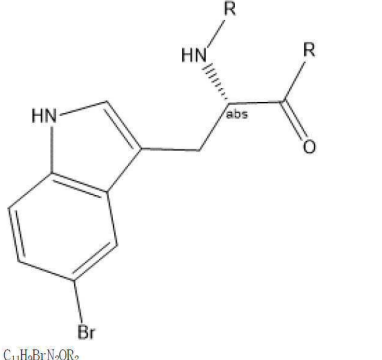
[0996]

202	5OH	 <p>$C_{11}H_{10}N_2O_2R_2$</p>	<chem>Oc1ccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
203	4AcDPhe	 <p>$C_{11}H_{11}NO_2R_2$</p>	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)CC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
204	D(NBz1)	 <p>$C_{11}H_{12}N_2O_2R_2$</p>	<chem>O=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])Nc1ccccc1</chem>
205	aMe2AmTyr	 <p>$C_{11}H_{12}N_2O_2R_2$</p>	<chem>C[C@@](C(c1ccc(O)c(NC(=O)c1)cc(C(N)=O)c1O)(C([R])=O)N[R]</chem>
206	psiW	 <p>$C_{11}H_{12}N_2R_2$</p>	<chem>[R]C[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2)N[R]</chem>

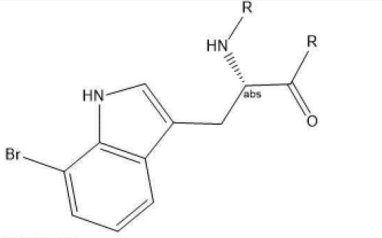
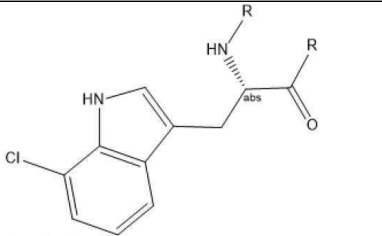
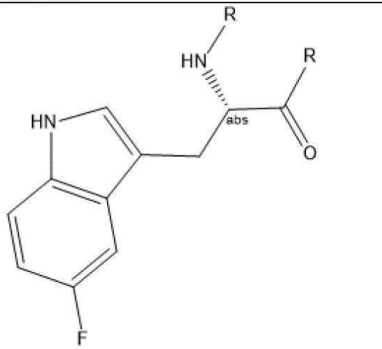
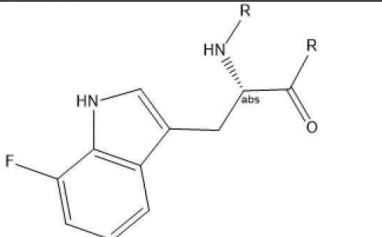
[0997]

207	aMeY01	 <p>$C_{11}H_{12}NO_2R_2$</p>	<chem>C[C@](C(c1ccc(OC)cc1O)(C([R])=O)N[R])</chem>
208	3OMeY01	 <p>$C_{11}H_{12}NO_3R_2$</p>	<chem>COc(ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])c1)cc1OC</chem>
210	dAEF	 <p>$C_{11}H_{14}N_2O_2R_2$</p>	<chem>NCCOC1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
211	K(COBu)	 <p>$C_{11}H_{20}N_2O_2R_2$</p>	<chem>CCCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
212	K(COiBu)	 <p>$C_{11}H_{20}N_2O_2R_2$</p>	<chem>CCC(C)C(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem> <chem>CC(C)CC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>

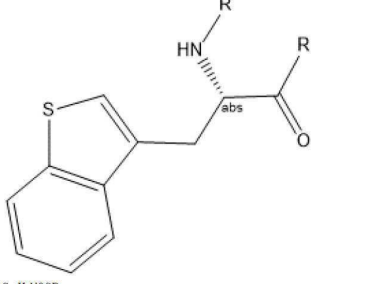
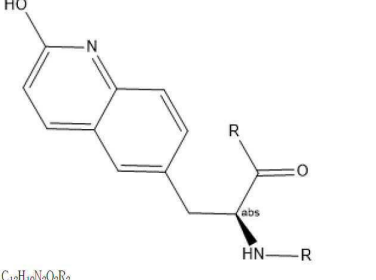
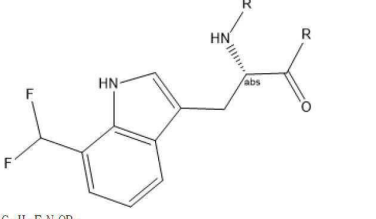
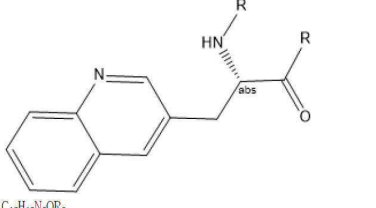
[0998]

213	K(COtBu)	 <p>$C_{14}H_{29}N_2O_2R_2$</p>	<chem>CC(C)(C)C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
214	석시닉카른(succinicarn)	 <p>$C_{11}H_{20}N_2O_4R^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC([R])=O)=O</chem>
215	Aun	 <p>$C_{11}H_{21}NOR_2$</p>	<chem>O=C(CCCCCCCCCN[R])[R]</chem>
216	5BrW, 5BrTrp	 <p>$C_{11}H_9BrN_2OR_2$</p>	<chem>O=C([C@@H](Cc1c[nH]c(cc2)c1cc2Br)N[R])[R]</chem>

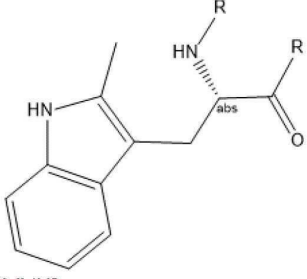
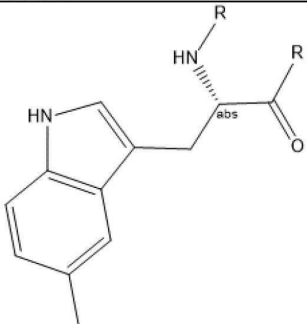
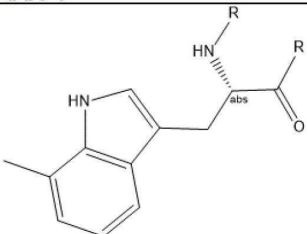
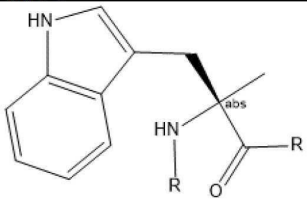
[0999]

217	7BrTrp, 7BrW	 <p>Chemical structure of 7-bromo-L-tryptophan derivative. It features a tryptophan core with a bromine atom at the 7-position of the indole ring. The side chain is a 2-amino-3-(R)-carboxypropyl group, where the amino group is shown with a dashed bond and the carboxyl group is shown with a solid bond.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2Br)N[R])[R]</chem>
218	7ClW, 7ClTrp	 <p>Chemical structure of 7-chloro-L-tryptophan derivative. It features a tryptophan core with a chlorine atom at the 7-position of the indole ring. The side chain is a 2-amino-3-(R)-carboxypropyl group, where the amino group is shown with a dashed bond and the carboxyl group is shown with a solid bond.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2Cl)N[R])[R]</chem>
219	5FW, 5FTrp	 <p>Chemical structure of 5-fluoro-L-tryptophan derivative. It features a tryptophan core with a fluorine atom at the 5-position of the indole ring. The side chain is a 2-amino-3-(R)-carboxypropyl group, where the amino group is shown with a dashed bond and the carboxyl group is shown with a solid bond.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c(cc2)c1cc2F)N[R])[R]</chem>
220	7FW, 7FTrp	 <p>Chemical structure of 7-fluoro-L-tryptophan derivative. It features a tryptophan core with a fluorine atom at the 7-position of the indole ring. The side chain is a 2-amino-3-(R)-carboxypropyl group, where the amino group is shown with a dashed bond and the carboxyl group is shown with a solid bond.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2F)N[R])[R]</chem>

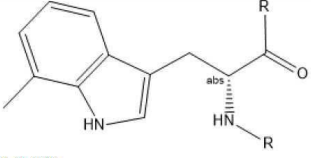
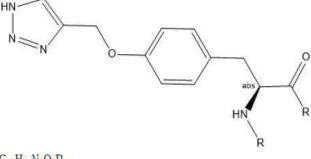
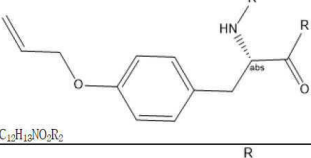
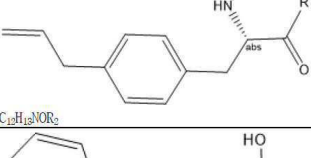
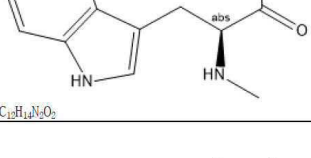
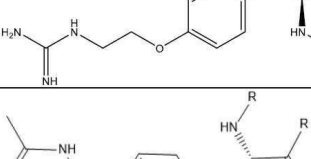
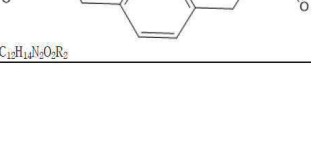
[1000]

221	BT, L-3-벤조티에닐알라닌	 <p>Chemical structure showing a benzothienyl ring system connected to a side chain containing a chiral center with an amino group (HN-R) and a carbonyl group (C(=O)-R). The side chain is labeled 'abs'.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1csc2c1cccc2)N[R])[R]</chem>
222	2Quin 6OHui	 <p>Chemical structure showing a quinoline ring system with a hydroxyl group (HO) at the 6-position, connected to a side chain containing a chiral center with an amino group (HN-R) and a carbonyl group (C(=O)-R). The side chain is labeled 'abs'.</p>	<chem>Oc1ccc(cc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2n1</chem>
223	7CF2H	 <p>Chemical structure showing a tryptophan ring system with a difluoromethyl group (F) at the 7-position, connected to a side chain containing a chiral center with an amino group (HN-R) and a carbonyl group (C(=O)-R). The side chain is labeled 'abs'.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]e2c1ccccc2C(F)F)N[R])[R]</chem>
224	3QuinolAla	 <p>Chemical structure showing a quinoline ring system connected to a side chain containing a chiral center with an amino group (HN-R) and a carbonyl group (C(=O)-R). The side chain is labeled 'abs'.</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc2nc1ncc2)N[R])[R]</chem>

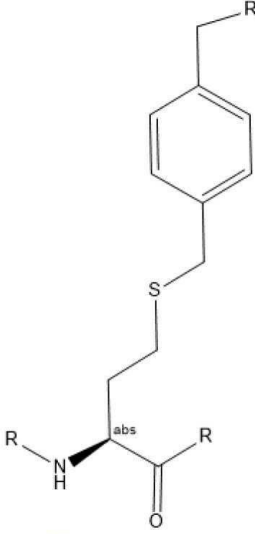
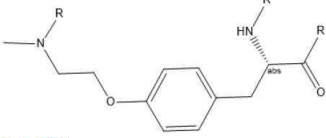
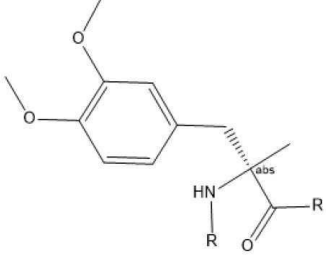
[1001]

225	2MeTrp, 2MeW	 <p>$C_{13}H_{13}N_2OR_2$</p>	<chem>Cc1c(C[C@@H](C(R)=O)N[R])c(c2cc2)c2[nH]1</chem>
226	5MeW, 5MeTrp	 <p>$C_{13}H_{13}N_2OR_2$</p>	<chem>Cc(cc1cc2c1[nH]cc2C[C@@H](C(R)=O)N[R])</chem>
227	7MeW, 7(MeW), 7MeTrp	 <p>$C_{13}H_{13}N_2OR_2$</p>	<chem>Cc1ccccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C(R)=O)N[R]</chem> <chem>Cc1ccccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C=O)N</chem>
228	aMeW	 <p>$C_{13}H_{13}N_2OR_2$</p>	<chem>C[C@](C(c1c[nH]c2c1cc2)(C(R)=O)N[R])</chem>

[1002]

220	dW7Me, 7MeW, 7MedW		<chem>Cc1cccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
230	Y(OTz1)		<chem>O=C([C@@H](Cc(cc1)ccc1OCc1c[nH]nn1)N[R])[R]</chem>
231	4A11y1Y		<chem>C=CCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
232	4A11y1F		<chem>C=CCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
233	meW, NMeW, NMeTrp, N-메틸-트립토판		<chem>CN[C@@H](Cc1c[nH]c2c1ccccc2)C(=O)O</chem>
	AEF(G)		<chem>[R]C([C@@H](CC1=CC=C(OCCN(C)=N)C=C1)N[R])=O</chem>
234	AAMPhe		<chem>CC(NC)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem> <chem>CC(NC)ccc(C[C@@H](C(=O)N)cc1=O)</chem>

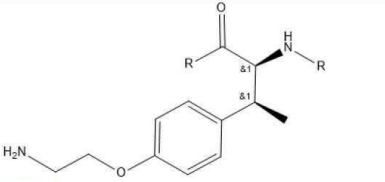
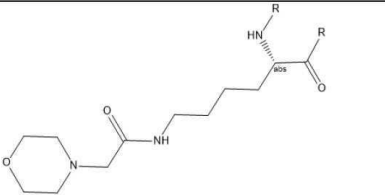
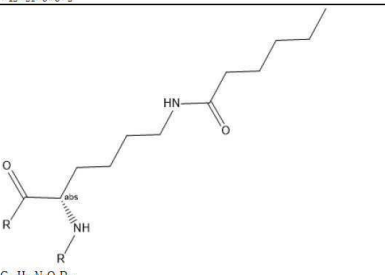
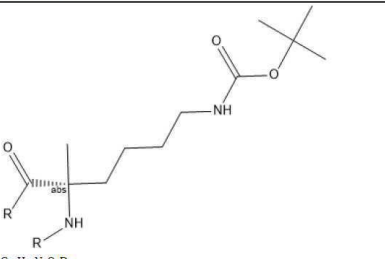
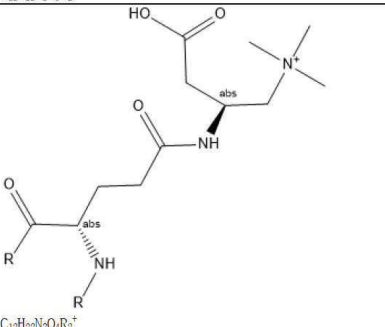
[1003]

<p>235</p>	<p>hC(pXy1)</p>	 <p>$C_{12}H_{19}NO_2R_3$</p>	<p><chem>O=C([C@H](CCSCc1ccc(C[R])cc1)N[R])[R]</chem></p>
<p>236</p>	<p>AEF(NMe(2))</p>	 <p>$C_{12}H_{18}N_2O_2R_3$</p>	<p><chem>CN(CCOc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1)[R]</chem></p>
<p>237</p>	<p>DY02</p>	 <p>$C_{12}H_{18}NO_3R_2$</p>	<p><chem>C[C@](C(c1cc(OC)c1OC)(C([R])=O)N[R])</chem></p>

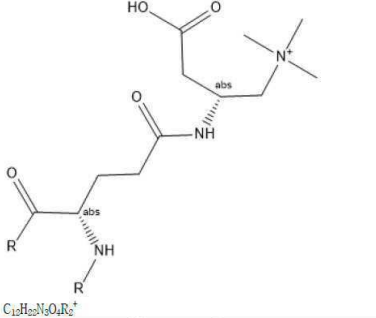
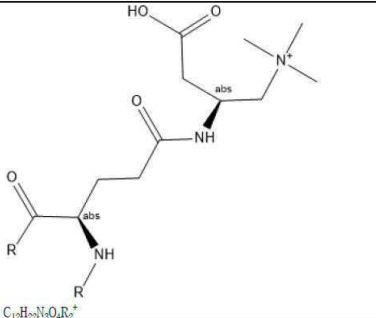
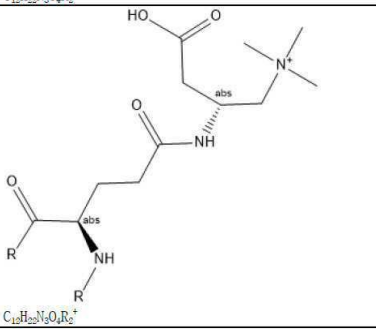
[1004]

238	Y02	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>C[C@](Cc(cc1)cc(OC)c1OC)(C([R])=O)N[R]</chem>
239	AEF(NMe)	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>CNCCOc1ccc(C[C@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
240	NMeAEF	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>CN([C@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)C([R])=O)[R]</chem> <chem>CN[C@H](Cc(cc1)ccc1OCCN)C=O</chem>
241	aMeAEF	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>C[C@](Cc(cc1)ccc1OCCN)(C([R])=O)N[R]</chem> <chem>CC(C)(C)OC(NCCOc1ccc(C[C@](C)(C([R])=O)N[R])cc1)=O</chem>
242	bMeAEF	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>CC([C@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1OCCN</chem>
243	<p>bMeAEF(2S, 3R*), bMeAEF(2S3R*) (* 순수하지만 배치는 알려져 있지 않음)</p>	<p>$C_{12}H_{18}N_2O_3R_2$</p>	<chem>C[C@H]([C@H](C([R])=O)N[R])c(cc1)ccc1OCCN</chem>

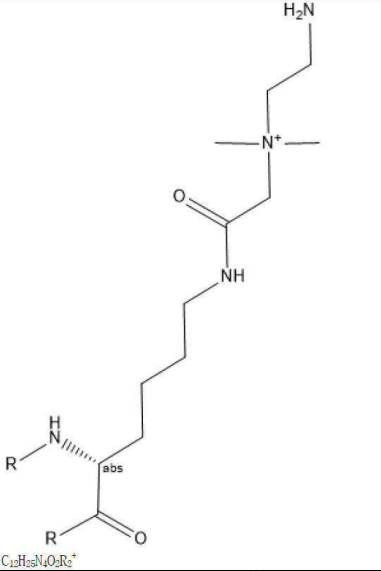
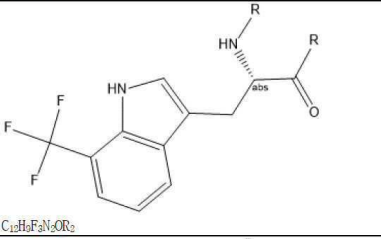
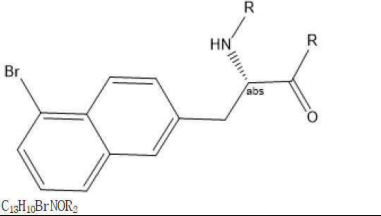
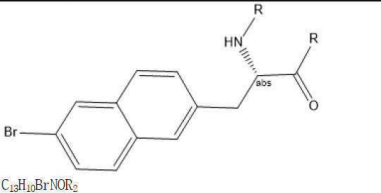
[1005]

<p>244</p>	<p>bMeAEF(2S3S*), bMeAEF(2S, 3S*) (* 순수하지만 배치는 알려져 있지 않음)</p>	 <p>$C_{12}H_{16}N_2O_2R_2$</p>	<p><chem>C[C@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c(cc1ccc1OCCN</chem></p>
<p>245</p>	<p>K(Morph)</p>	 <p>$C_{12}H_{21}N_3O_2R_2$</p>	<p><chem>O=C(CN1CCOCC1)NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem></p>
<p>246</p>	<p>K(COPent)</p>	 <p>$C_{12}H_{23}N_2O_2R_2$</p>	<p><chem>CCCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>
<p>247</p>	<p>aMeK(Boc)</p>	 <p>$C_{12}H_{23}N_2O_4R_2$</p>	<p><chem>CC(C)(C)OC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>
<p>248</p>	<p>E(C)</p>	 <p>$C_{12}H_{23}N_3O_4R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(C[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>

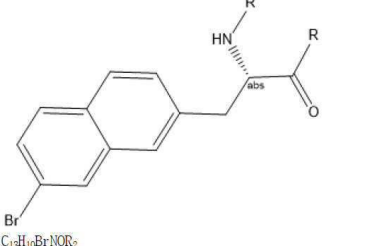
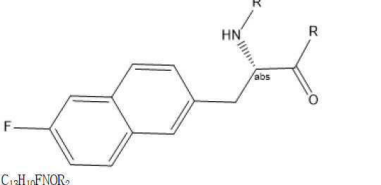
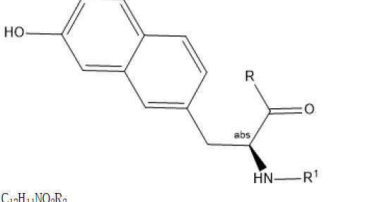
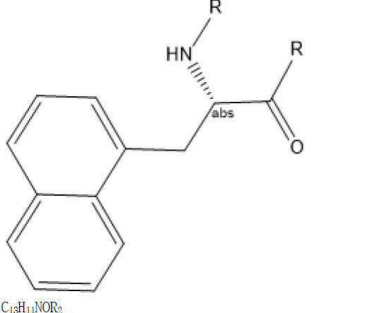
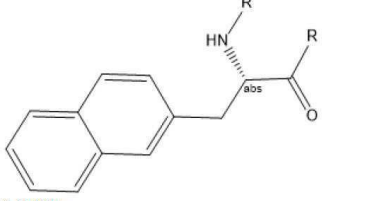
[1006]

<p>240</p>	<p>E(c) (R)-2-((R)-4-아미노-4-카르복시부탄아미도)-3-카르복시-N,N,N-트라이메틸프로판-1-아미늄, E(c)</p>	 <p>$C_{13}H_{25}N_3O_4R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>
<p>250</p>	<p>e(C), dE(C)</p>	 <p>$C_{13}H_{25}N_3O_4R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>
<p>251</p>	<p>e(c), dE(c)</p>	 <p>$C_{13}H_{25}N_3O_4R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(C[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>

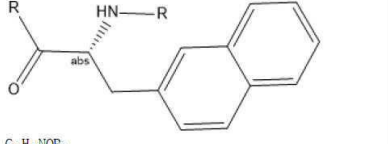
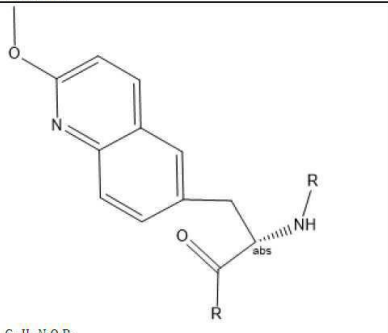
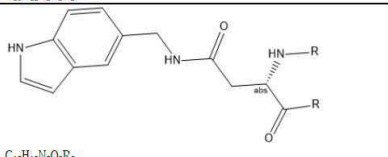
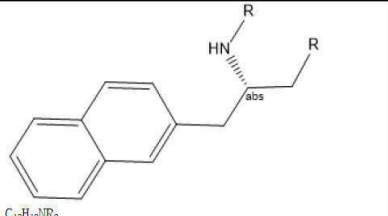
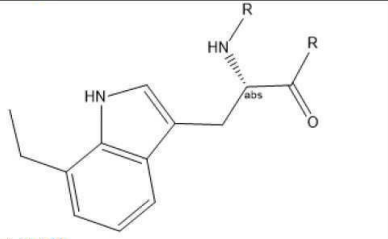
[1007]

252	dK(SP6), k(SP6)	 <p>$C_{12}H_{25}N_2O_2R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCN(CC)NCCCC[C@H](C)[R]C(=O)N[R]C(=O)O</chem>
253	7CF3W, (S)-2-아미노-3-(7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)프로판산	 <p>$C_{12}H_9F_3N_2OR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2C(F)(F)F)N[R])[R]N[C@@H](Cc1c[nH]c2c(C(F)(F)F)cccc12)C=O</chem>
254	5Br 2NaI	 <p>$C_{13}H_{10}BrNOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(Br)cc1Cc2ccccc2)N[R])[R]</chem>
255	6Br 2NaI	 <p>$C_{13}H_{10}BrNOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc(Br)cc1Cc2cc(Br)ccc2)N[R])[R]</chem>

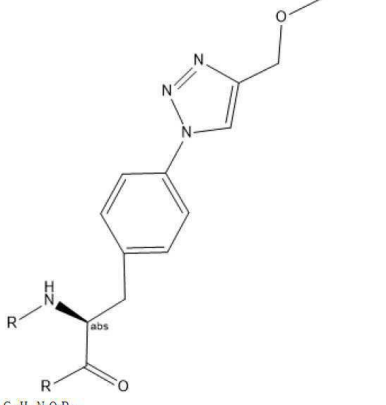
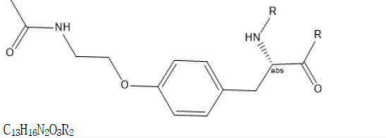
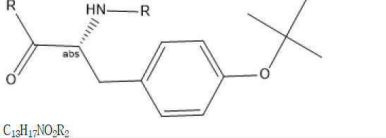
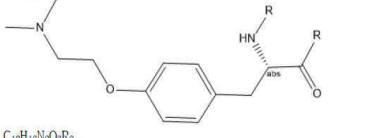
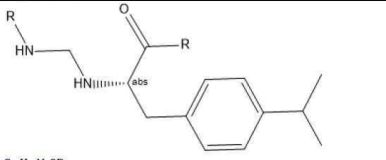
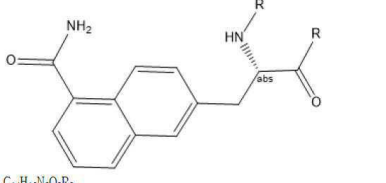
[1008]

256	7Br2Na1	 <p>$C_{18}H_{15}BrNOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cc2cc(Br)ccc2cc1)N[R])([R])</chem>
257	6F2Na1	 <p>$C_{18}H_{15}FNOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc2cc(F)ccc2cc1)N[R])([R])</chem> <chem>N[C@@H](Cc1ccc(cc2)F)e2c1)</chem> <chem>C=O</chem>
258	7OH2Na1	 <p>$C_{18}H_{17}NO_2R_2$</p>	<chem>Oc1ccc(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R1])e2)c2c1</chem>
259	1Na1, Na1,	 <p>$C_{23}H_{19}NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1cccc2ccccc12)N[R])([R])</chem>
260	2Na1	 <p>$C_{18}H_{17}NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc2ccccc2cc1)N[R])([R])</chem>

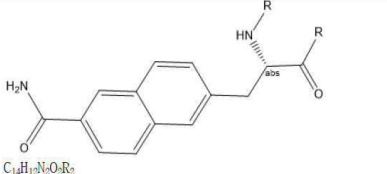
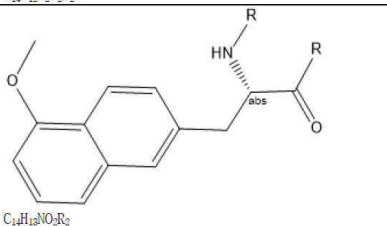
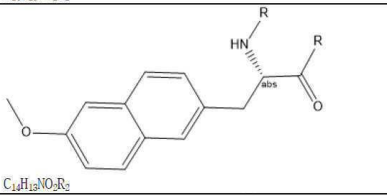
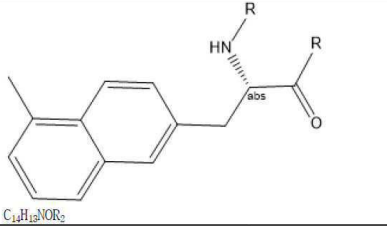
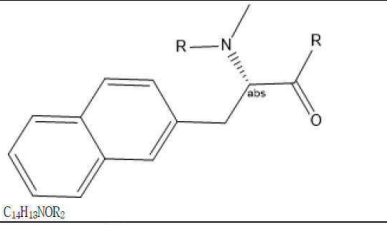
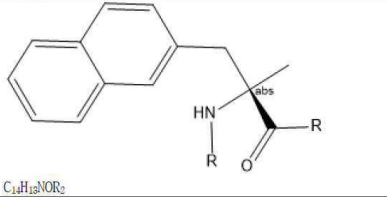
[1009]

261	d1a1, d2a1	 <p>$C_{13}H_{11}NOR_2$</p>	<chem>O=C([C@@H](Cc1ccc2ccccc2cc1)N[R])([R])[R]</chem>
262	6MeQui	 <p>$C_{13}H_{12}N_2O_2R_2$</p>	<chem>COc1ccc(cc([C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c2n1</chem>
263	D(N5In)	 <p>$C_{13}H_{12}N_2OR_2$</p>	<chem>O=C(C([C@@H](C([R])=O)N[R]))N[Cc](cc1)cc2c1[nH]cc2</chem>
264	psi2a1	 <p>$C_{13}H_{12}NR_2$</p>	<chem>[R]C([C@H](Cc1ccc2ccccc2cc1)N[R])[R]</chem>
265	7EtW	 <p>$C_{13}H_{14}N_2OR_2$</p>	<chem>CCc1ccc2c1[nH]cc2C([C@@H](C([R])=O)N[R])[R]</chem>

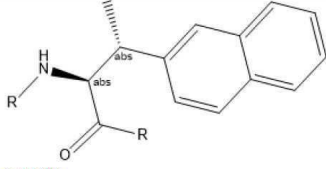
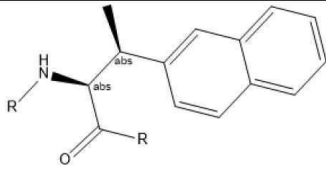
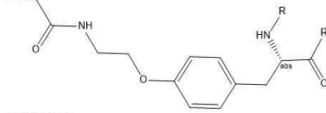
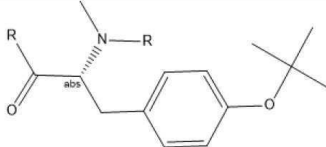
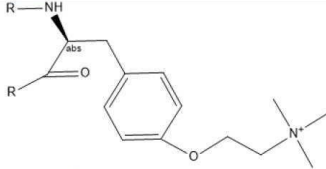
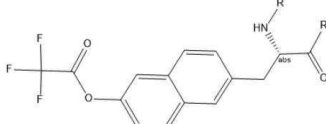
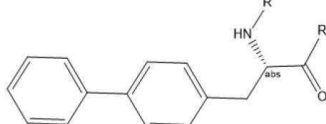
[1010]

266	F(4Tz)MME		<chem>COCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1</chem>
267	AcAEF		<chem>CC(NC(=O)O)C1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C=C1</chem>
268	tButY, Y(tBu)		<chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C=C1</chem>
269	AEF(Me) ₂		<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C=C1</chem>
270	Z, Amp		<chem>CC(C)C1=CC=C(C[C@@H](C([R])=O)N[R])C=C1</chem>
271	5amido2NaI		<chem>NC(=O)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2ccc1=O</chem>

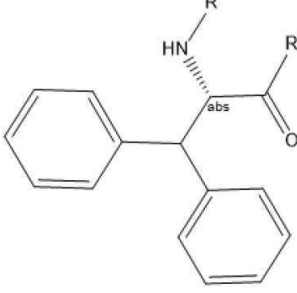
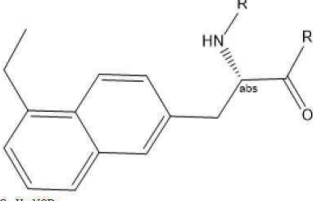
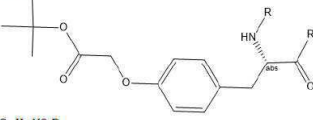
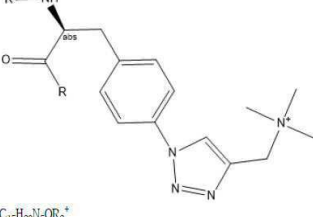
[1011]

272	6amido2Na1	 <p>$C_{14}H_{12}NO_2R_2$</p>	<chem>NC(c1ccc(cc1C(=O)N)N)N(R)cc2)c2c1)=O</chem>
273	5OMe2Na1	 <p>$C_{14}H_{12}NO_2R_2$</p>	<chem>COc1c(ccc(C(=O)N)N(R))c2)c2ccc1</chem>
274	6OMe2Na1	 <p>$C_{14}H_{12}NO_2R_2$</p>	<chem>COc1ccc(cc(C(=O)N)N(R))c2)c2c1</chem>
275	5Me2Na1	 <p>$C_{14}H_{12}NOR_2$</p>	<chem>Cc1c(ccc(C(=O)N)N(R))c2)c2ccc1</chem>
276	NMe2NAL	 <p>$C_{14}H_{12}NOR_2$</p>	<chem>CN(C(=O)N(C)C)N(R)C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem>
277	aMe2Na1	 <p>$C_{14}H_{12}NOR_2$</p>	<chem>C(=O)N(R)C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem>

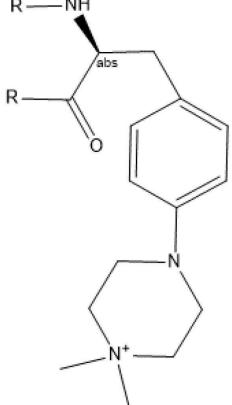
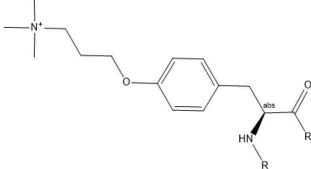
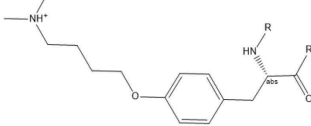
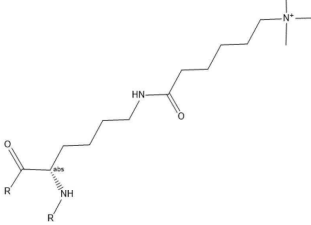
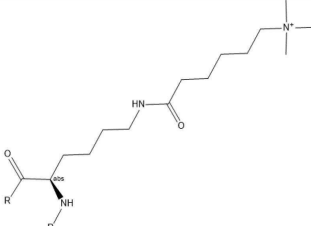
[1012]

278	bMe2Na1 (2S,3R), bMe2Na1 (2S3R)		<chem>C[C@@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1cc2ccccc2cc1</chem>
279	bMe2Na1 (2S3S), bMe2Na1 (2S3R)		<chem>C[C@H]([C@@H](C([R])=O)N[R])c1cc2ccccc2cc1</chem>
280	AEF(EtCO)		<chem>CCC(NCCO)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem>
281	NMeY(tBu)		<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N(C)[R])cc1</chem>
282	AEF(NMe3)		<chem>C[N+](C)(C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
283	60(COCF3)2Na1		<chem>O=C([C@@H](Cc(ccc1c2)cc1ccc2OC(C(F)(F)F)=O)N[R]))[R]</chem>
284	[H+] F		<chem>O=C([C@@H](Cc(cc1)ccc1-c1ccccc1)N[R]))[R]</chem>

[1013]

285	다이 PhAla		<chem>O=C([C@@H](C(c1ccccc1)c1ccccc1)N[R])[R]</chem>
286	5Et2Na1		<chem>CCc1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)c2ccc1</chem>
287	CMF		<chem>CC(C)(C)OC(CO)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem>
288	F(4Tz1TMA1)		<chem>C[N+](C)(C)Cc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)nn1</chem>

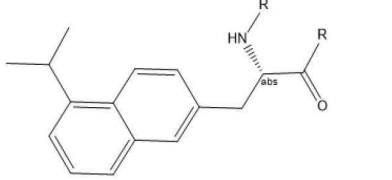
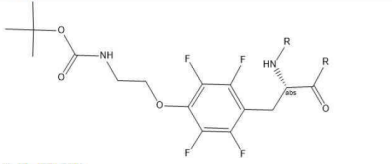
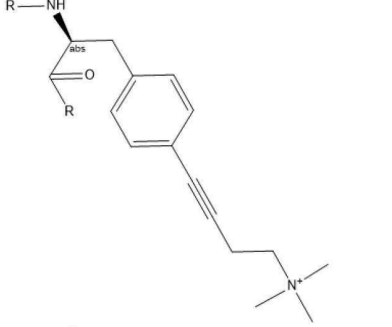
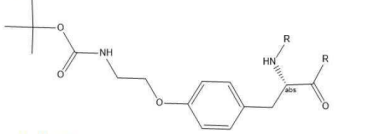
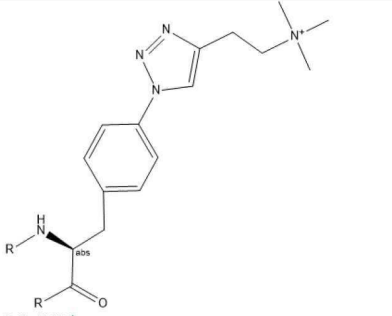
[1014]

289	피페라진 quatF		<chem>C[N+](C)(CC1CCN1c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
290	TMA3F		<chem>C[N+](C)(C)CCCCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
291	TMA4F		<chem>C[NH+](C)CCCCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
292	K5cpa, K(5cpa), K(5cpaCO)		<chem>C[N+](C)(C)CCCCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
293	dK(5cpa), k(5cpa), k(5cpaCO)		<chem>C[N+](C)(C)CCCCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>

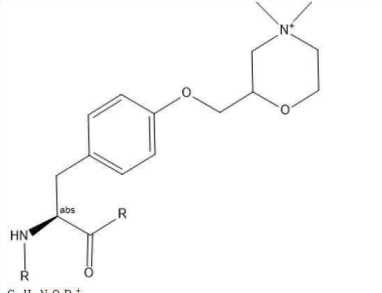
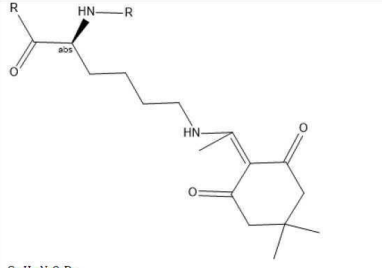
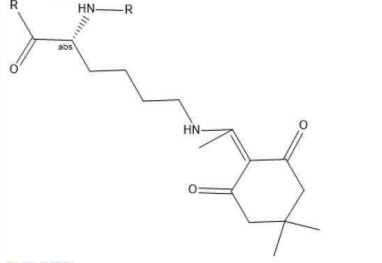
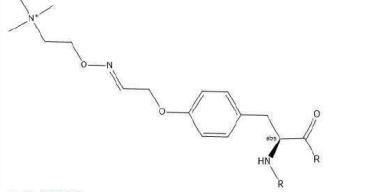
[1015]

294	2Na16(3 피라졸)		<chem>O=C([C@H](Cc1cc1c2)cc1ccc2-c1c[nH]nc1)N[R])[R]</chem>
295	7Pyr-Trp		<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1ccc2-c1ccncc1)N[R])[R]</chem>
296	4BzF		<chem>O=C([C@H](Cc1cc1)ccc1C(c1ccc1=O)N[R])[R]</chem>
297	aMe 바이 F		<chem>C[C@](Cc1cc1)ccc1-c1ccc1)(C([R])=O)N[R]</chem>
298	1N ⁺ PyEF		<chem>O=C([C@H](Cc1cc1)ccc1OCC[n+]1ccccc1)N[R])[R]</chem>

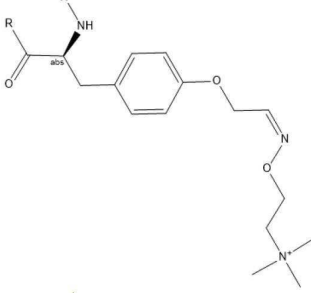
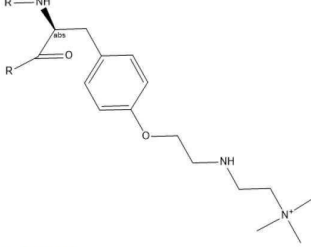
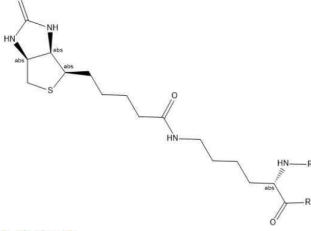
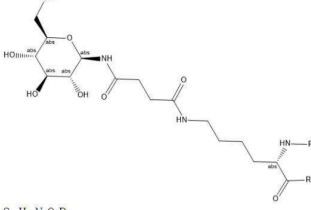
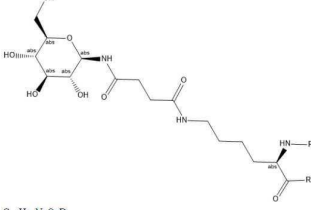
[1016]

299	5iPr2NaI		<chem>CC(C)c1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R]))c2ccc1</chem>
300	테트라 FAEF(Boc)		<chem>CC(C)(C)OC(NCOCc1c(F)c(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1F)F)c1F)=O</chem>
301	4TMABYF		<chem>C[N+](C)(C)CCC#Cc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
302	AEF(Boc)		<chem>CC(C)(C)OC(NCOCc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O</chem>
303	F(4Tz1TMA2)		<chem>C[N+](C)(C)CCc1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1</chem>

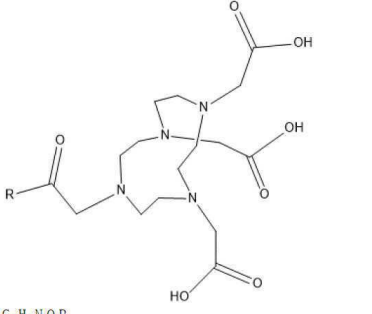
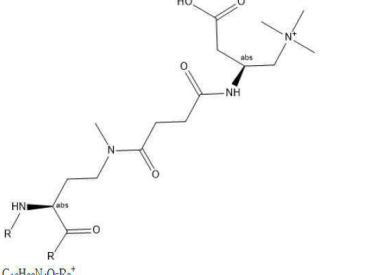
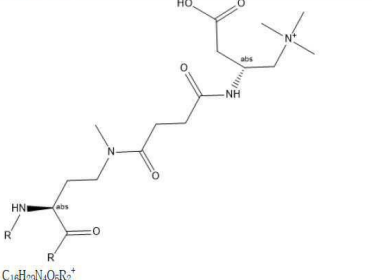
[1017]

304	DMF ^{MF}	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCOCc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)OCC1</chem>
305	KDde, K(Dde)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>CC(C)(CC(C1=C(C)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)CC1=O</chem>
306	dKDde, k(Dde), dK(Dde)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>CC(C)(CC(C1=C(C)NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)CC1=O</chem>
307	Y(OEoxIMEch)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCO/N=C/COC1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>

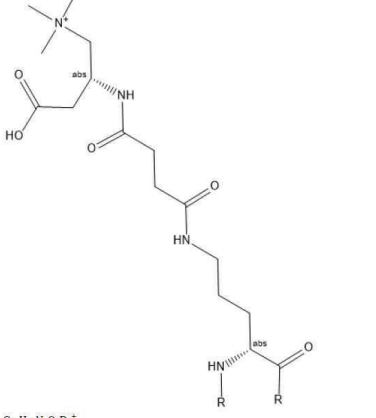
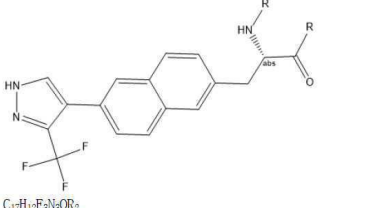
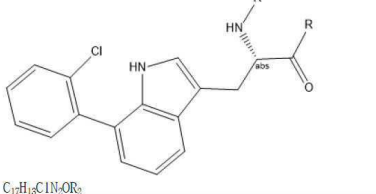
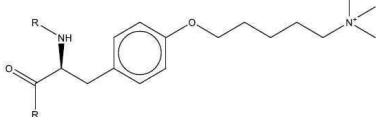
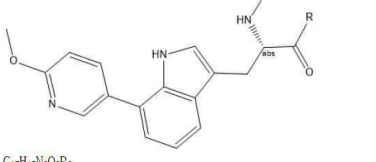
[1018]

308	Y(OZOXIMECh)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCO/N=C/Oc1ccc(cc1)OCC[N+](C)(C)C</chem>
300	AEF(NHCh)	 <p>$C_{18}H_{29}N_3O_3R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCNCCOc1ccc(cc1)OCC[N+](C)(C)C</chem>
310	K(비오티나), K(비오틴)	 <p>$C_{18}H_{27}N_3O_5SR_2$</p>	<chem>O=C(CCCC[C@@H]([C@@H]1N2)SC[C@H]1N2=O)NCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem>
311	K(DAGSuc)	 <p>$C_{18}H_{27}N_3O_8R_2$</p>	<chem>OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)[C@H]1NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>
312	k(DAGSuc), dK(DAGSuc)	 <p>$C_{18}H_{27}N_3O_8R_2$</p>	<chem>OC[C@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O)O[C@H]1NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>

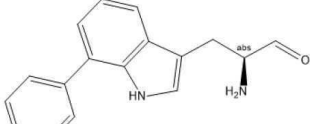
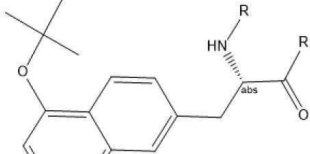
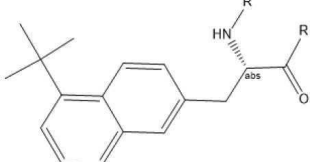
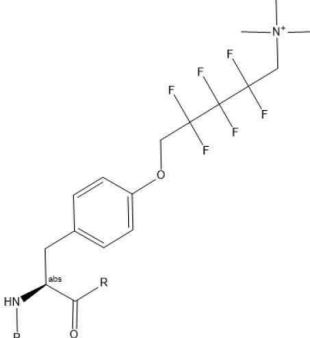
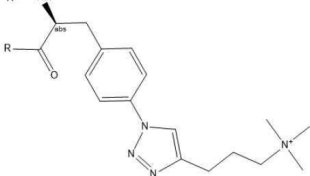
[1019]

313	DOTA	 <p>$C_{12}H_{21}N_4O_8R$</p>	<chem>OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC([R])=O)CCN(CC(O)=O)CC1)=O</chem>
314	Dab(NMeCarn)	 <p>$C_{18}H_{32}N_4O_8R_2^+$</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])CCC(CC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O</chem>
315	Dab(NMeCarn)	 <p>$C_{18}H_{32}N_4O_8R_2^+$</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])CCC(CC(N[C@@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O)=O</chem>

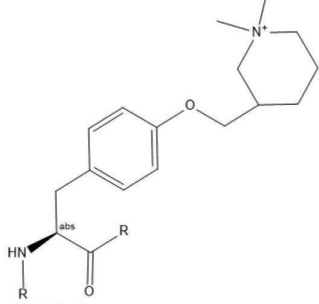
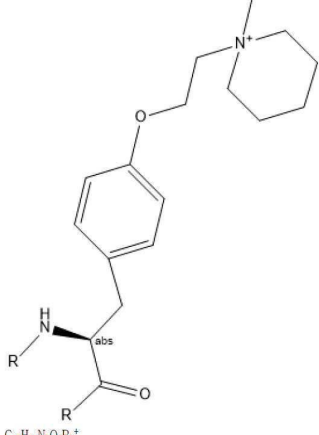
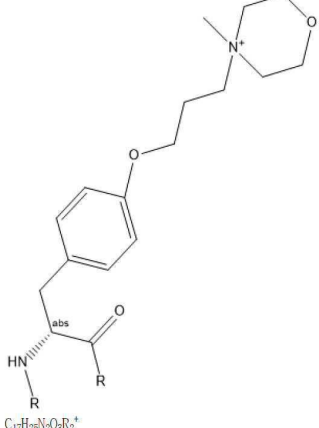
[1020]

316	orn(d)	 <p>$C_{15}H_{20}N_4O_3R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>
317	2Na16(5CF3)3 피라졸	 <p>$C_{17}H_{12}F_3N_3OR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1ccc2cc1ccc2-c1c[nH]nc1C(F)(F)F)N[R])[R]</chem>
318	7(2C1Ph)W	 <p>$C_{17}H_{13}ClN_2OR_2$</p>	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccc1)c1c1)N[R])[R]</chem>
319	TMAFF	 <p>$C_{17}H_{25}N_2O_2R_2$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCCCOc1ccc(C[C@H](N[R])C([R])=O)cc1)C</chem>
320	7(2OMe5Fyr)W	 <p>$C_{17}H_{18}N_3O_2R_2$</p>	<chem>COc1ccc2c1[nH]c2C[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>

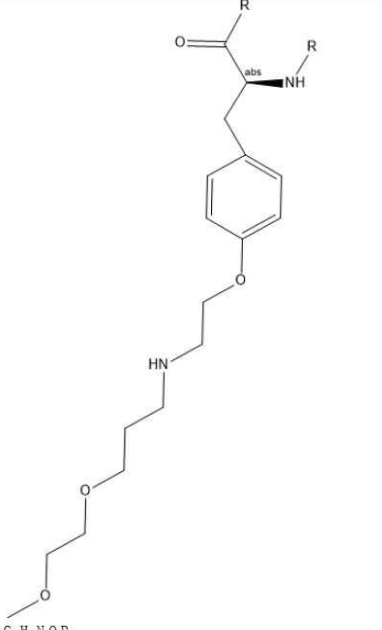
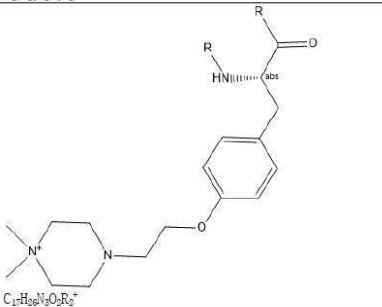
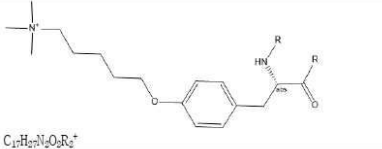
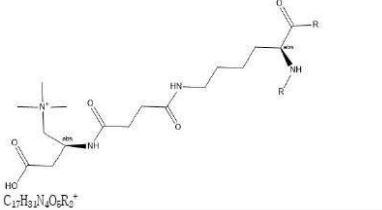
[1021]

321	W-7Ph, 7-페닐-L-트립토판	 <p>$C_{17}H_{19}NO$</p>	<chem>N[C@@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccccc1)C=O</chem>
322	5OH2Na1	 <p>$C_{17}H_{19}NO_2$</p>	<chem>CC(C)(C)Oc1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])e2)c2ccc1</chem>
323	5tBu2Na1	 <p>$C_{17}H_{19}NO_2$</p>	<chem>CC(C)(C)c1c(ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])e2)c2ccc1</chem>
324	hFTMA3F	 <p>$C_{17}H_{12}F_5NO_2R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CC(C)(COc1ccc(cc1)(F)F)(F)F</chem>
325	F(4Tz1TMA3)	 <p>$C_{17}H_{21}N_3OR_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCC1cn(-c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c2)nn1</chem>

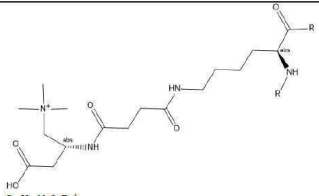
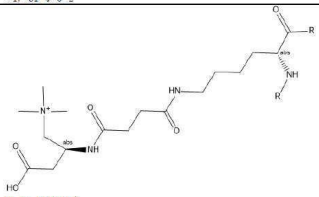
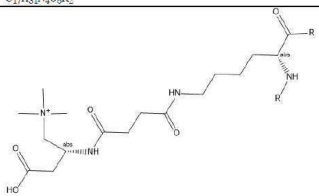
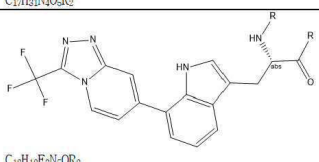
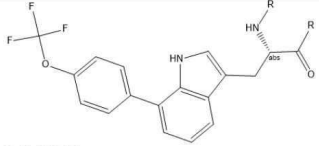
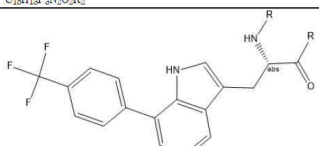
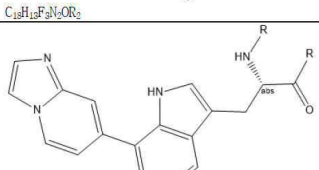
[1022]

<p>326</p>	<p>DMMF</p>	 <p>$C_{17}H_{23}N_3O_2R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+]1(C)CC(COe2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1</chem></p>
<p>327</p>	<p>MMeEF</p>	 <p>$C_{17}H_{23}N_3O_2R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+]1(CCOe2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CCCC1</chem></p>
<p>328</p>	<p>MMePF</p>	 <p>$C_{17}H_{23}N_3O_2R_2^+$</p>	<p><chem>C[N+]1(CCCOe2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CCOCC1</chem></p>

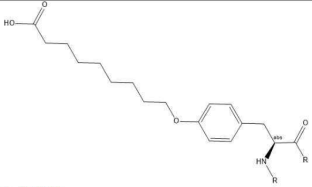
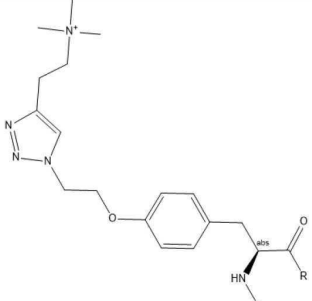
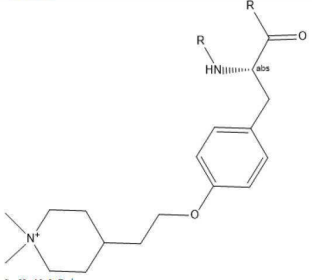
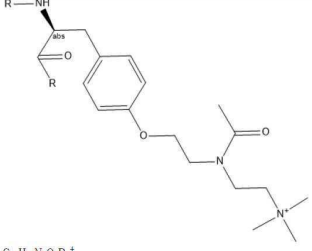
[1023]

<p>329</p>	<p>AEF(MEP)</p>	 <p>$C_{17}H_{30}N_2O_4R_5^+$</p>	<p><chem>COCCOCCCN(CCO)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem></p>
<p>330</p>	<p>4DAP\pmEF</p>	 <p>$C_{17}H_{30}N_2O_4R_5^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)CCN(CCO)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem> <chem>C[N+](C)(C)CCN(CCO)c1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1</chem></p>
<p>331</p>	<p>TMAFF</p>	 <p>$C_{17}H_{30}N_2O_4R_5^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem> <chem>C[N+](C)(C)CCCCOc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1</chem></p>
<p>332</p>	<p>K(D), KCar</p>	 <p>$C_{17}H_{30}N_2O_4R_5^+$</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem></p>

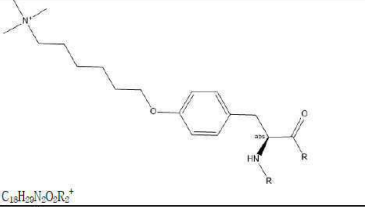
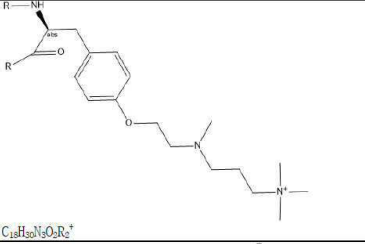
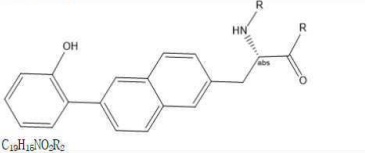
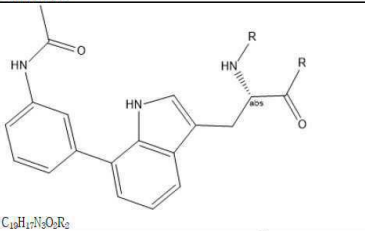
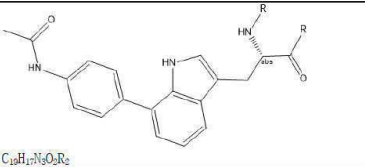
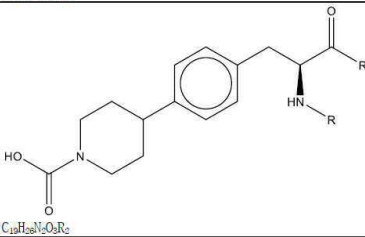
[1024]

333	k(d), KdCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_6R_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>
334	k(D), dkCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_6R_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>
335	k(d), dkdCar	 $C_{17}H_{31}N_4O_6R_2^+$	<chem>C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(CCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O</chem>
336	7(3CF3AZP)W	 $C_{18}H_{18}F_3N_5OR_2$	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1cc2nnc(C(F)(F)F)n2cc1)N[R])[R]</chem>
337	7(4OCF3Ph)W	 $C_{18}H_{18}F_3N_5OR_2$	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c(cc1)ccc1OC(F)(F)F)N[R])[R]</chem>
338	7(4CF3Ph)W	 $C_{18}H_{18}F_3N_5OR_2$	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1ccc(C(F)(F)F)cc1)N[R])[R]</chem>
339	7(7ImidPyr)W	 $C_{18}H_{18}N_4OR_2$	<chem>O=C([C@H](Cc1c[nH]c2c1cccc2-c1cc2nccn2cc1)N[R])[R]</chem>

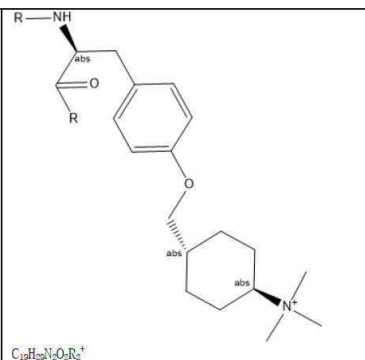
[1025]

340	Y(C9OH)	 <p>$C_{13}H_{25}NO_2R_2$</p>	<chem>OC(CCCCCCO)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem>
341	Y(OTz1Ch)	 <p>$C_{13}H_{25}N_3O_2R_2^+$</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1</chem>
342	4DMPEF	 <p>$C_{13}H_{27}N_3O_2R_2^+$</p>	<chem>C[N+]1(C)CCC(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1</chem> <chem>C[N+]1(C)CCC(CCOc2ccc(C[C@@H](C(=O)N)cc2)CC1</chem>
343	AEF(AcCh)	 <p>$C_{13}H_{25}N_3O_2R_2^+$</p>	<chem>CC(N(CC[N+](C)(C)C)CCO)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem>

[1026]

344	TMA6F		<chem>C[N+](C)(C)CCCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
345	.AEF(MePrpa)		<chem>CN(CCC[N+](C)(C)C)CCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
346	2Na16(Ph2OH)		<chem>Oc1ccc(cc1)-c1ccc(cc1[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2c2c1</chem>
347	7(3NAcPh)W		<chem>CC(Nc1cccc(-c2ccc3c2[nH]cc3C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)N[R])=O</chem>
348	7(4NAcPh)W		<chem>CC(Nc1ccc(cc1)-c1ccc2c1[nH]cc2C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
349	.4PipThe		<chem>CC(C)(C)OC(N(C)C)CCC1c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</chem>

[1027]

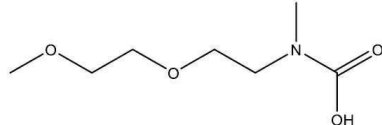
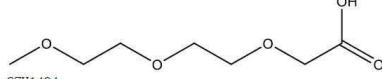
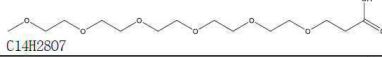
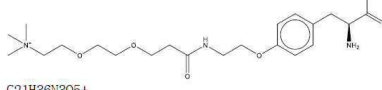
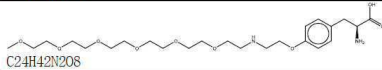
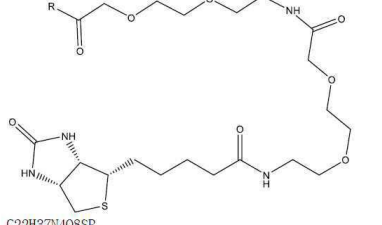
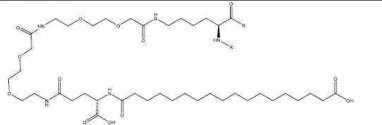
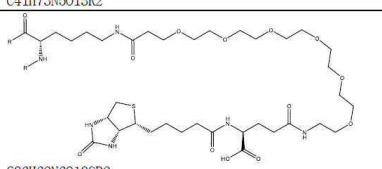
350	a		<chem>C[N+](C)(C)[C@@H]1CC[C@H](C(=O)c2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1</chem>
-----	---	---	---

[1028]

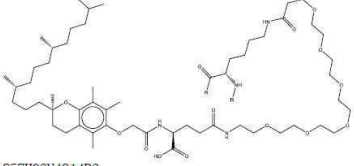
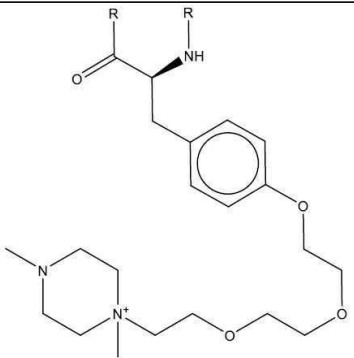
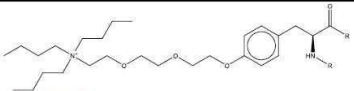
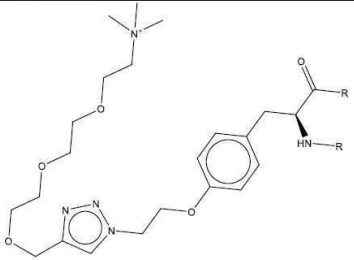
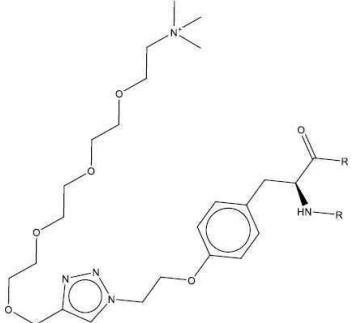
[1029]

[표 2D]

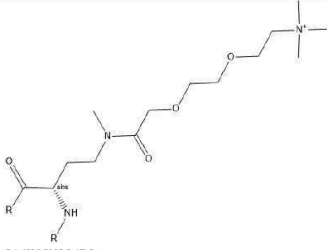
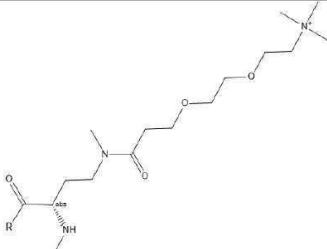
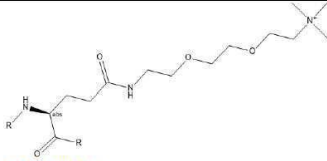
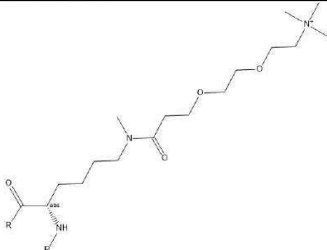
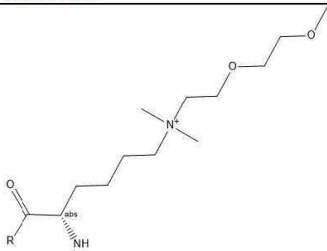
Peg 모이어티 및 Peg-변형된 단량체

1	구조	명칭 및 동의어	SMILES 구조
2	 C7H15N03	CON(MePEG2)	CN(CCOCCOC)C=O
3	 C7H14O4	mPEG3CO	COCCOCCOCC=O
4	 C14H28O7	mPEG6CO	COCCOCCOCCOCCOCCOCC=O
5	 C21H36N3O5+	AEF(MePEG3a), AEF(NHcPEG3a)	C[N+](C)(C)CCOCCOCC(NCCOc1ccc(C[C@H](C=O)N)cc1)=O
6	 C24H42N2O8	AEF(NmPEG6), AEF(NmPEG6)	COCCOCCOCCOCCOCCOCC(NCCOc1ccc(C[C@H](C=O)N)cc1
7	 C22H37N4O8SR	비오틴 PEG2PEG2, 비오틴 (PEG2PEG2)	O=C(CCCC[C@H]([C@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)NCCOCCOCC(NCCOCCOCC([R])=O)=O
8	 C41H73N5O13R2	K(PEG2PEG2gEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CC(C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCC[C@H]([C(R)]=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
9	 C36H62N6O13SR2	K(PEG6gE 비오틴)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC(NCCC[C@H]([C(R)]=O)N[R])=O)=O)NC(CCCC[C@H]([C@H]1N2)SC[C@H]1NC2=O)=O

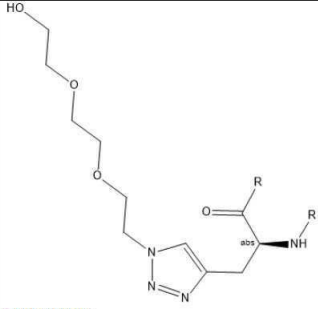
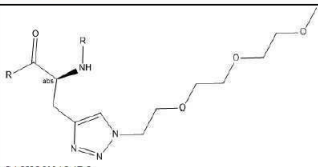
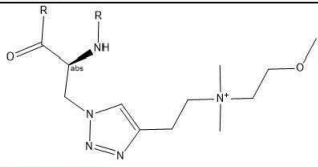
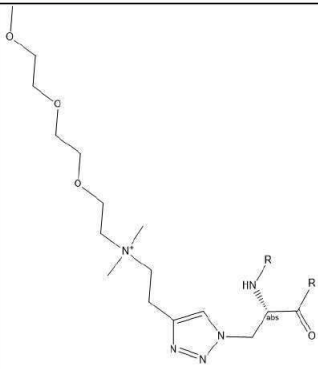
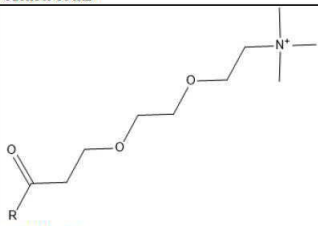
[1030]

10	 <p>C57H98N4O14R2</p>	E(PEG6gEViE)	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CC C[C@](C)(CC1)Oc(c(C)e2C)e1e(C)c 2OCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOCOCOC COCOCOC(NCOC[C@@H](C([R])=O)N [R])=O)C(O)=O)=O</chem>
11	 <p>C21H34N3O4R2+</p>	MPzPEG3F	<chem>CN1CC[N+](C)(CCOCOCOCe2ccc(C[C @H](C([R])=O)N[R])cc2)CC1</chem>
12	 <p>C27H47N2O4R2+</p>	TBAPEG3F	<chem>CCCC[N+](CCCC)(CCCC)CCOCOCOCe1 ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
13	 <p>C23H36N5O6R2+</p>	Y(OTz1PEG3a)	<chem>C[N+](C)(C)CCOCOCOCe1cn(CCOe2 ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)n n1</chem>
14	 <p>C25H40N5O6R2+</p>	Y(OTz1PEG4a)	<chem>C[N+](C)(C)CCOCOCOCOCe1en(CC Oe2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc 2)nn1</chem>

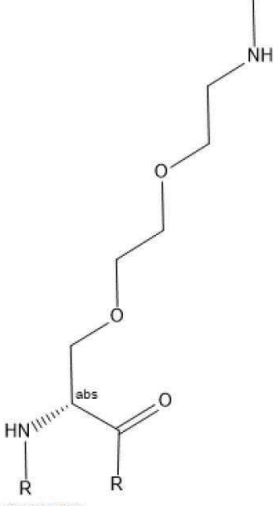
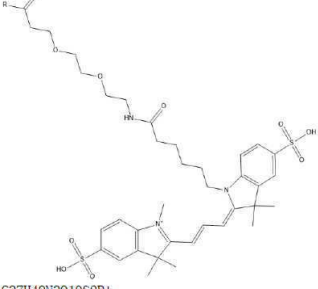
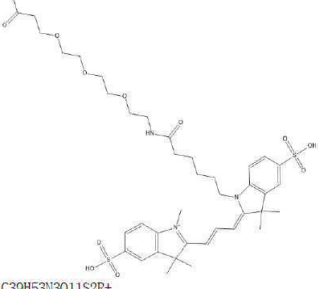
[1031]

26	 <p>C₁₄H₂₈N₃O₄R₂⁺</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COCCOCC[N+](C)(C)C)=O</chem>
27	 <p>C₁₅H₃₀N₃O₄R₂⁺</p>	<chem>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COCCOCC[N+](C)(C)C)=O</chem>
28	 <p>C₁₄H₂₈N₃O₄R₂⁺</p>	<chem>C[N+](C)(C)COCCOCCNC(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</chem>
29	 <p>C₁₇H₃₄N₃O₄R₂⁺</p>	<chem>CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COCCOCC[N+](C)(C)C)=O</chem>
30	 <p>C₁₃H₂₇N₃O₃R₂⁺</p>	<chem>C[N+](C)(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COCCOCC[N+](C)(C)C)=O</chem>

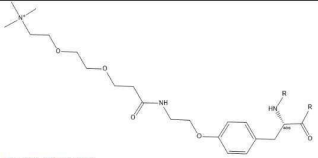
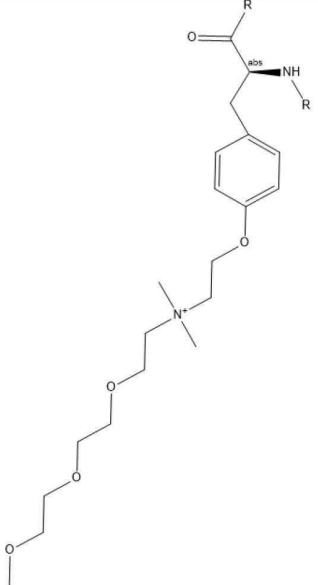
[1034]

31	 <p>C11H18N4O4R2</p>	<chem>OCCCCCn1nnc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1</chem>
32	 <p>C12H20N4O4R2</p>	<chem>OCCCCCn1nnc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1</chem>
33	 <p>C12H22N5O2R2+</p>	<chem>C[N+](C)(CC1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOC</chem>
34	 <p>C16H30N5O4R2+</p>	<chem>C[N+](C)(CC1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOCCCCOC</chem>
35	 <p>C10H21N3R+</p>	<chem>C[N+](C)(C)CCCCOCC([R])=O</chem>

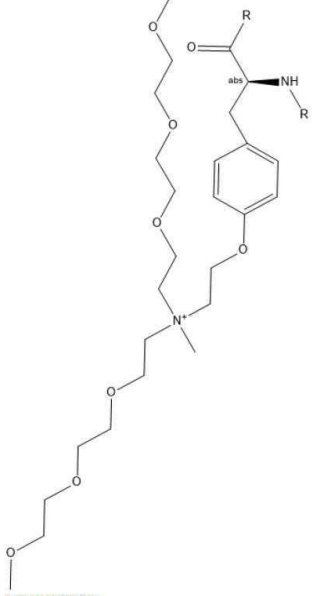
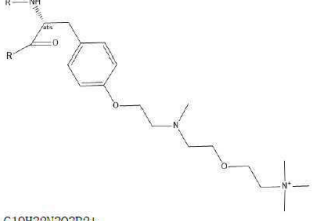
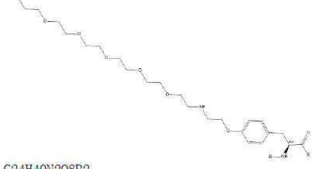

[1035]

<p>36</p>	 <p>C₈H₁₆N₂O₃R₂</p>	<chem>CNCCOCCOC[C@H](C([R])=O)N[R]</chem>	
<p>37</p>	 <p>C₃₇H₄₉N₃O₁₀S₂R₊</p>	<p>(첨포 Cy3dPEG2)</p>	<chem>CC1(C)c(cc(cc2)S(O)(=O)=O)e2[NH](C)=C1/C=C/C=C(/C1(C)C)N(CCCC(C)(NCCOCCOCCOCC([R])=O)e(cc2)c1cc2S(O)(=O)=O</chem>
<p>38</p>	 <p>C₃₉H₅₃N₃O₁₁S₂R₊</p>	<p>(첨포 Cy3dPEG3)</p>	<chem>CC1(C)c(cc(cc2)S(O)(=O)=O)e2[NH](C)=C1/C=C/C=C(/C1(C)C)N(CCCC(C)(NCCOCCOCCOCCOCC([R])=O)e(cc2)c1cc2S(O)(=O)=O</chem>

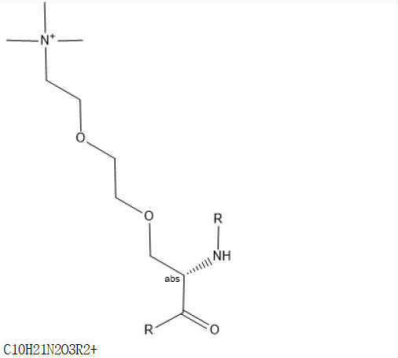
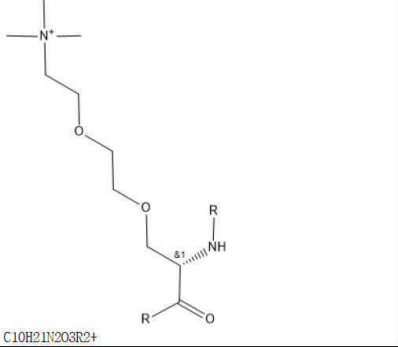
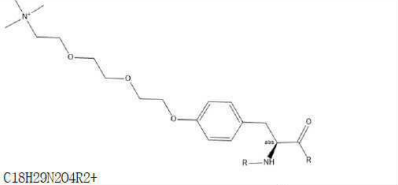

[1036]

46	 <p>C₂₁H₃₄N₃O₅R₂⁺</p>	<p>AEF(NMePEG3a), AEF(NMePEG3aCO)</p>	<p>C[N⁺](C)(C)CCOCCOCCO(NCCO)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1=O</p>
47	 <p>C₂₀H₃₃N₂O₅R₂⁺</p>	<p>AEF(NMe₂mPEG3)</p>	<p>C[N⁺](C)(CCOCCOCCO)CCO)ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</p>

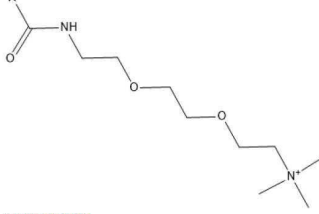

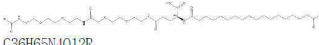
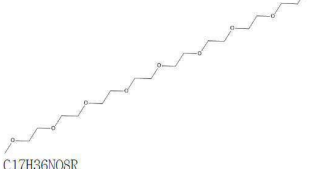
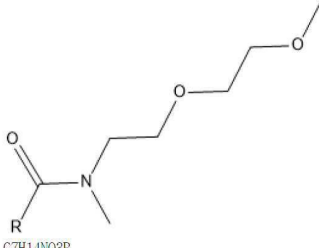
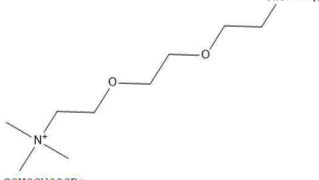
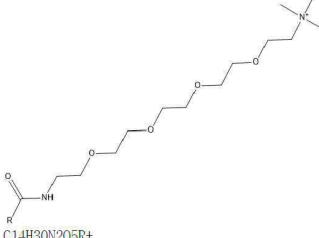
[1038]

48	 <p>C26H45N2O8R2+</p>	AEF(NMeBismPEG3)	<chem>C[N+](CCCCOCCOC)(CCCCOCCOC)CCOe1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
40	 <p>C19H32N2O3R2+</p>	AEF(NMePEG2a)	<chem>CN(CCOCC[N+](C)(C)C)CCOe1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
50	 <p>C24H40N2O8R2</p>	AEF(NmPEG6)	<chem>COCCCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOe1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem>
51	 <p>C44H71N2O14R2</p>	AEF(PEG2PEG2gEC160H)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCCNCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOe1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O)=O)=O)C(O)=O)=O</chem>

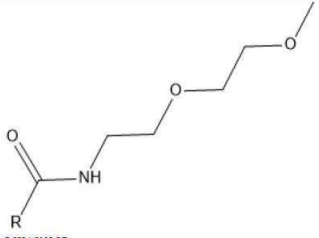
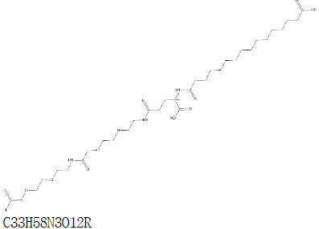
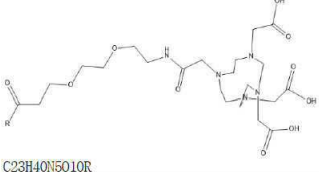
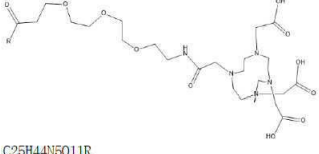
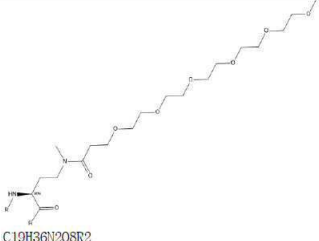
[1039]

<p>65</p>  <p>C10H21N2O3R2+</p>	<p>APEG2ser</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)CCCCOC[C@@H](C([R])=O)N[R]</chem></p>
<p>66</p>  <p>C10H21N2O3R2+</p>	<p>APEG2Ser (R*) APEG2Ser (S*)</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)CCCCOC(C([R])=O)N[R]</chem></p>
<p>67</p>  <p>C18H29N2O4R2+</p>	<p>APEG3F</p>	<p><chem>C[N+](C)(C)CCCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1</chem> <chem>C[N+](C)(C)CCCCOCCOc1ccc(C[C@@H](C=O)N)cc1</chem></p>
<p>68</p>  <p>C17H32NO8R</p>	<p>AcdPEG6CO</p>	<p><chem>CC(NCOCOCOCOCOCOCOCOCOC([R])=O)=O</chem></p>

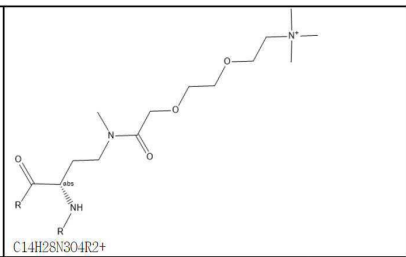
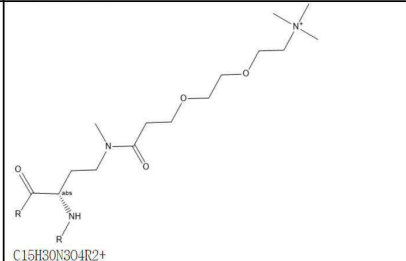
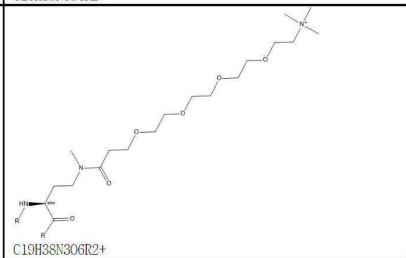
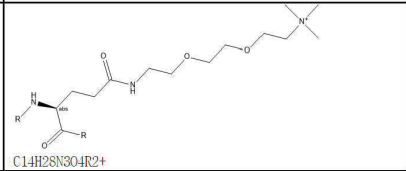
[1042]

84	 <p>C10H22N2O3R+</p>	<p>CO(NHPEG3a) CON(PEG3a) CONHPEG3a</p>	<p>C[N+](C)(C)CCOCCOCCNC([R])=O</p>
85	 <p>C50H94N3O19R</p>	<p>CO(PEG12gEC18OH)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC(C(NC(C)C)C)C)C)C)C(O)=O)=O)=O</p>
86	 <p>C36H65N4O12R</p>	<p>CO(PEG2PEG2gEC18OH)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC(C(NC(C)C)C)C)C)C(O)=O)=O)=O</p>
87	 <p>C17H36N08R</p>	<p>CO(mPEG8)</p>	<p>COCCOCCOCCOCCOCCOCCOCCN([R])</p>
88	 <p>C7H14N03R</p>	<p>CON(MePEG2)</p>	<p>CN(CCOCCOC)C([R])=O</p>
89	 <p>C9H22N2O2R+</p>	<p>CONH(PEG3a)</p>	<p>C[N+](C)(C)CCOCCOCCN([R])</p>
90	 <p>C14H30N2O5R+</p>	<p>CONH(PEG5a)</p>	<p>C[N+](C)(C)CCOCCOCCOCCOCCNC([R])=O</p>

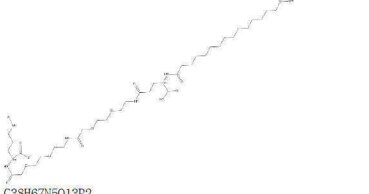
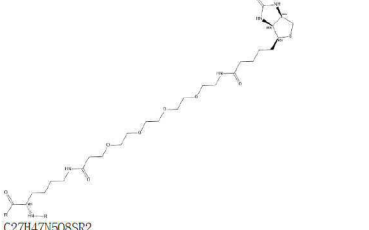
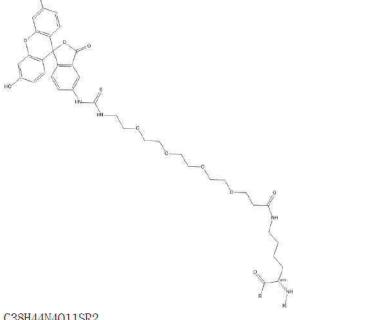
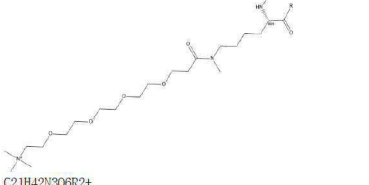
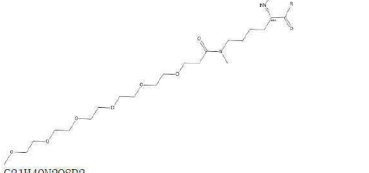
[1045]

<p>91</p>	 <p>C6H12N03R</p>	<p>CONH(mPEG2)</p>	<p>COCOCNC([R])=O</p>
<p>92</p>	 <p>C33H58N3O12R</p>	<p>PEG2PEG2gEC160H</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC([R])=O)=O)C(O)=O)=O)C(O)=O)=O OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC=O)=O)=O)C(O)=O)C(O)=O)=O</p>
<p>93</p>	 <p>C23H40N5O10R</p>	<p>DOTA(dPEG2)</p>	<p>OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC(O)=O)C CN(CC(NCOCOCOCOC([R])=O)=O)CC1)=O</p>
<p>94</p>	 <p>C25H44N5O11R</p>	<p>DOTA(dPEG3)</p>	<p>OC(CN1CCN(CC(O)=O)CCN(CC(O)=O)C CN(CC(NCOCOCOCOCOC([R])=O)=O)CC1)=O</p>
<p>95</p>	 <p>C19H36N2O8R2</p>	<p>Dab(1MeComPEG6)</p>	<p>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCOCCOCOCOCOCOC)=O</p>

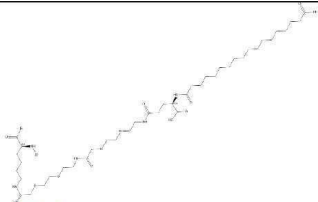
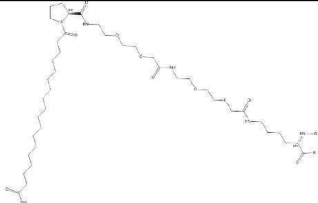
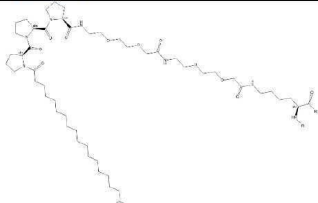
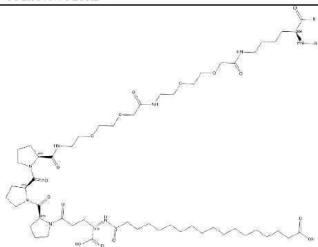
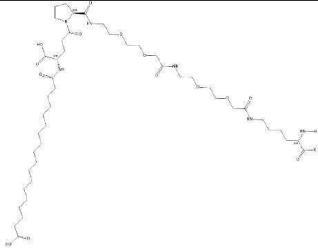
[1046]

<p>96</p>	 <p>C14H28N3O4R2+</p>	<p>Dab(NMecPEG2aCO). Dab(NMecPEG2a)</p>	<p>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(COC COCC[N+](C)(C)C)=O</p>
<p>97</p>	 <p>C15H30N3O4R2+</p>	<p>Dab(NMecPEG3aCO). Dab(NMecPEG3a)</p>	<p>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCO COCC[N+](C)(C)C)=O</p>
<p>98</p>	 <p>C19H38N3O6R2+</p>	<p>Dab(NMecPEG5aCO). Dab(NMecPEG5a)</p>	<p>CN(CC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(CCO COCCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O</p>
<p>99</p>	 <p>C14H28N3O4R2+</p>	<p>E(COcPEG3a)</p>	<p>C[N+](C)(C)CCOCCOCCN(C[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</p>

[1047]

105	 <p>C38H67N5O13R2</p>	<p>HOC16gEPEG2PEG2orn, HOC160HgEPEG2PEG2orn(2)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(N[C@@H](CCCN [R])C([R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O NCCC[C@@H](C=O)NC(COCCOCCNC(COCC OCCNC(C[C@@H](C(O)=O)NC(CCCCC CCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=O</p>
106	 <p>C27H47N5O8SR2</p>	<p>K(비오린 PEG4)</p>	<p>O=C(CCCC[C@@H]([C@@H]1N2)SC[C@@H]1N2=O)NCCOCCOCCOCCOCC(NCCOCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</p>
107	 <p>C38H44N4O11SR2</p>	<p>K(FITCPEG4)</p>	<p>O=C(Oc2c(C3(c(cc4)c5cc4)NCC OCCCOCOCOC(NCCOCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)OC5=O)ccc(O)c2)c 3c1</p>
108	 <p>C21H42N2O6R2+</p>	<p>K(NMeCOPEG4N+Me3)</p>	<p>CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(C COCCOCCOCCOCC[N+](C)(C)C)=O</p>
109	 <p>C21H40N2O8R2</p>	<p>K(NMeCOmPEG6)</p>	<p>CN(CCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])C(C COCCOCCOCCOCCOCCOCC)=O</p>

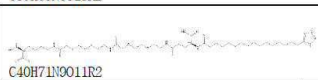
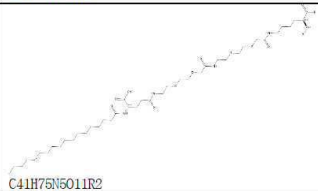
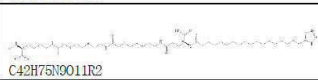
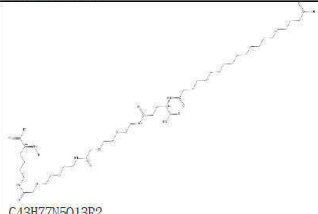
[1049]

124	 <p>C41H73N5O13R2</p>	K(PEG2PEG2DgEC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O</chem>
125	 <p>C41H73N5O11R2</p>	K(PEG2PEG2PC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O</chem>
126	 <p>C51H87N7O13R2</p>	K(PEG2PEG2PPP18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O</chem>
127	 <p>C56H94N8O16R2</p>	K(PEG2PEG2PPPgEC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC(C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O</chem>
128	 <p>C46H80N6O14R2</p>	K(PEG2PEG2PgEC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC(C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O</chem>

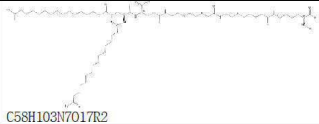
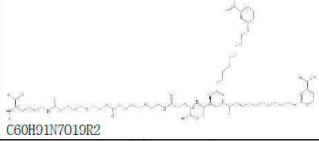
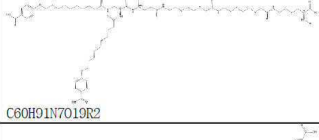
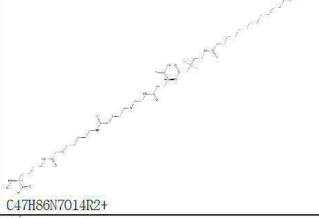
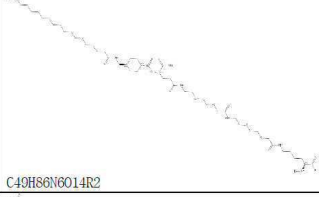
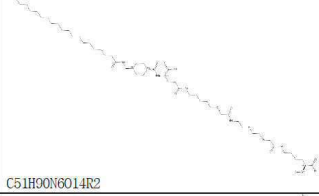
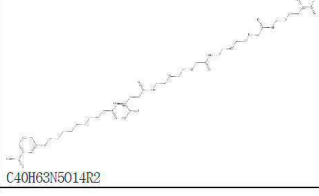
[1052]

129		K(PEG2PEG2Sp6gEC180H)	<chem>C[N+](C)(CCNC(CC[C@@H](C(O)=O)N(C(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)CC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)</chem>
130		K(PEG2PEG2TrxgEC180H)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC(C(NC[C@@H](CC)CC[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)</chem>
131		K(PEG2PEG2TrxgEC200H)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC[C@@H](CC)CC[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)</chem>
132		K(PEG2PEG2TrxgETrxC200H)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(NC[C@@H](CC)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NC[C@@H](CC)CC[C@@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)</chem>
133		K(PEG2PEG2gEC100H)	<chem>OC(CCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)</chem>
134		K(PEG2PEG2gEC12)	<chem>CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)</chem>

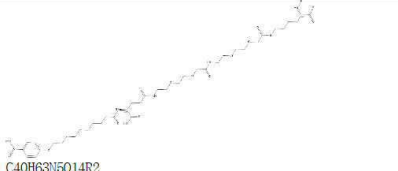
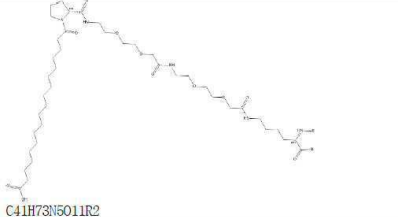
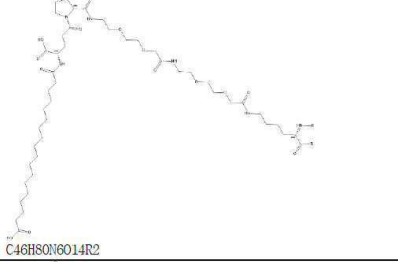
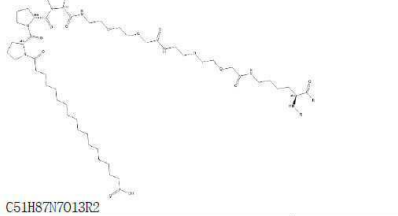
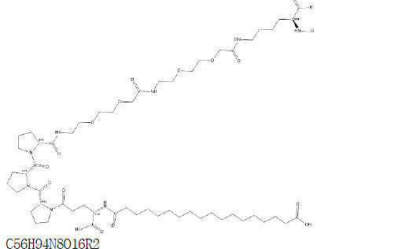
[1053]

135	 C37H67N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC14) NMeK(PEG2PEG2gEC14)	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCO COCOC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
136	 C39H71N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC16)	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC COCOC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
137	 C39H69N5O13R2	K(PEG2PEG2gEC16OH)	OC(CCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H] (C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O) =O)=O
138	 C40H71N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC16 테트라졸)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O) =O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC1nn[n H]1)=O)=O
139	 C41H75N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC18)	CCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H] (C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O) =O
140	 C42H75N5O11R2	K(PEG2PEG2gEC18 테트라졸)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC C(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O) =O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC1nn [nH]1)=O)=O
141	 C43H77N5O13R2	K(PEG2PEG2gEC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C @@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O

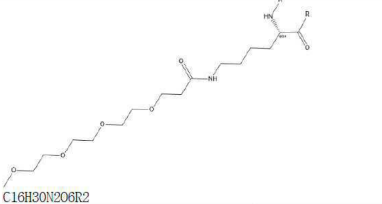
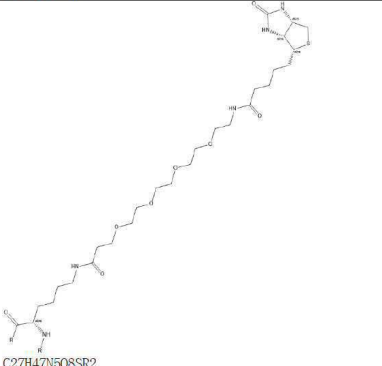
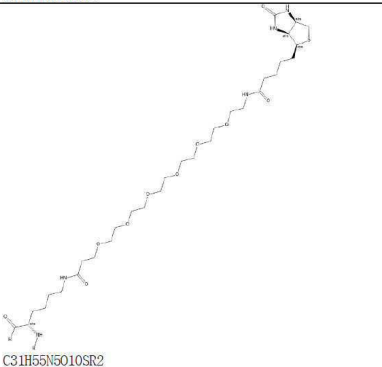
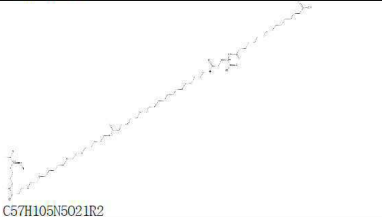
[1054]

142		K(PEG2PEG2gEDap(C16OH)2, K(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](C(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)NC(CCCCCCCCCCCC(C(O)=O)=O)=O
143		K(PEG2PEG2gEDAP(mXOH)2) K(PEG2PEG2gEDAP(mXOH)2)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)NC([C@H](CNC(CCCCCCOCe1cc(C(O)=O)ccc1)=O)NC(CCCCCCCCCC(O)=O)ccc1)=O)=O
144		K(PEG2PEG2gEDAP(pXOH)2) K(PEG2PEG2gEDAP(pXOH)2)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)NC([C@H](CNC(CCCCCCOCe1cc1)ccc1C(O)=O)NC(CCCCCCCCCC(O)=O)ccc1)=O)=O
145		K(PEG2PEG2gESp6C18OH)	C[NH](C)(CCNC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)CC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
146		K(PEG2PEG2gETrxC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@H]1C(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
147		K(PEG2PEG2gETrxC20OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(NC[C@H](CC1)CC[C@H]1C(N[C@H](CCC(NCCOCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
148		K(PEG2PEG2gEmXOH)	OC([C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(C(C[R])=O)N[R])=O)=O)NC(CCCCCCOCe1cc(C(O)=O)ccc1)=O)=O

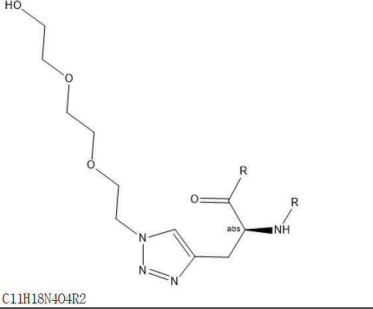
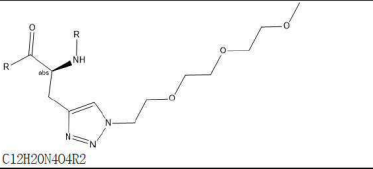
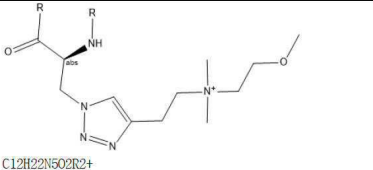
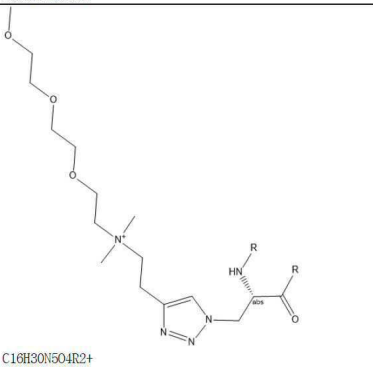
[1055]

149		K(PEG2PEG2gEpXOH)	<chem>OC([C@H](CCC(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOCOC([C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)N(C(CCCCCCOOe(cc1)ccc1C(O)=O)=O)=O)</chem>
150		K(PEG2PEG2pC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC([C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)</chem>
151		K(PEG2PEG2pgEC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CC(C(N(CCC1)[C@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOCOCOC(NCOCOC([C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O)</chem>
152		K(PEG2PEG2pppC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOC(NCOCOC([C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)=O)</chem>
153		K(PEG2PEG2pppgEC18OH)	<chem>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CC(C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(N(CCC1)[C@H]1C(NCOCOCOC(NCOCOCOCOCOC(NCOCOC([C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O)</chem>

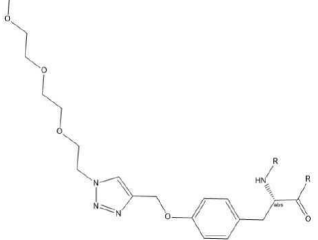
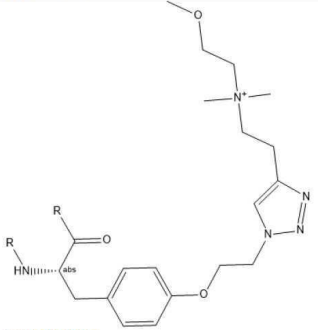
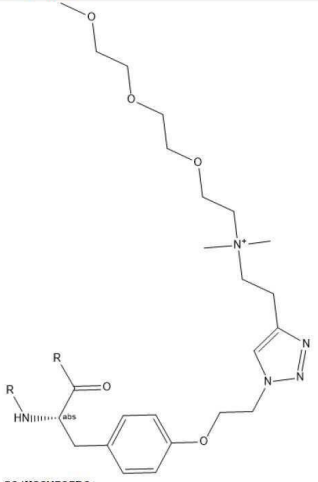

[1056]

160	 <p>C16H30N2O6R2</p>	K(PEG30Me) K(mPEG4)	COCOCOCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R]))=O)N[R])=O
161	 <p>C27H47N5O8SR2</p>	K(PEG4 비오턴 a), K(PEG4 비오턴)	O=C(CCCC[C@@H]([C@@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCOCOCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R]))=O)N[R])=O
162	 <p>C31H55N5O10SR2</p>	K(PEG6 비오턴)	O=C(CCCC[C@@H]([C@@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCOCOCOCOCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R]))=O)N[R])=O
163	 <p>C57H105N5O21R2</p>	K(PEG6PEG6gEC160H)	OC(CCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCCC(NCCOCOCOCOCOCOCOCOCOC(NCCOCOCOCOCOCOCOCOC(NCCCC[C@@H](C([R]))=O)N[R])=O)C(O)=O)=O)=O



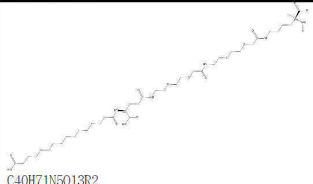
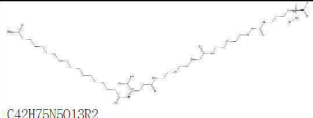
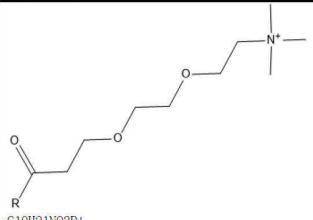
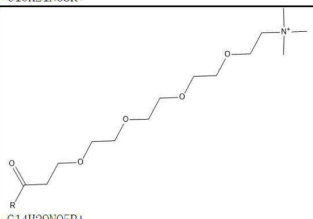
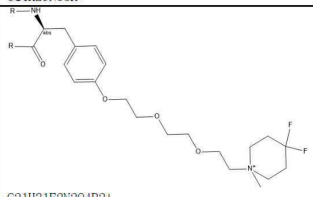
[1058]

205	 <p>C11H18N4O4R2</p>	Tz1(PEG3OH)	<chem>OCCCCOCCn1nc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1</chem>
206	 <p>C12H20N4O4R2</p>	Tz1(mPEG3)	<chem>COCOCOCOCn1nc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])c1</chem>
207	 <p>C12H22N5O2R2+</p>	Tz1ChmPEG	<chem>C[N+](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOC</chem>
208	 <p>C16H30N5O4R2+</p>	Tz1ChmPEG3	<chem>C[N+](C)(CCc1cn(C[C@@H](C([R])=O)N[R])nn1)CCOCCOCCOC</chem>

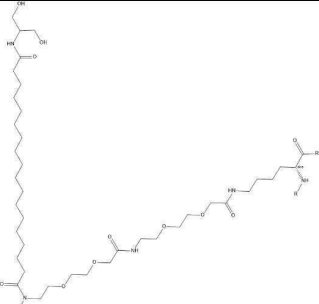
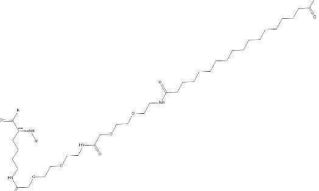
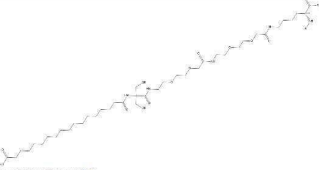
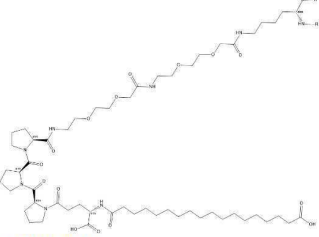
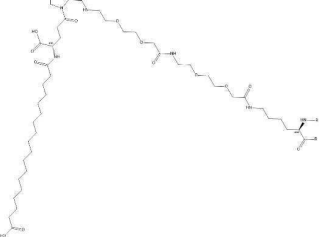
[1065]

209	 <p>C19H26N4O5R2</p>	Y(OTz1(mPEG3))	<chem>COCOCOCOCc1nc(COc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)c1</chem>
210	 <p>C20H30N5O3R2+</p>	Y(OTz1ChmPEG)	<chem>C[N+](C)(Cc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1)CCOC</chem>
211	 <p>C24H38N5O5R2+</p>	Y(OTz1ChmPEG3)	<chem>C[N+](C)(Cc1cn(CCOc2ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc2)nn1)CCOCOCOC</chem>
212	 <p>C27H46N3O5R2+</p>	YCSO(NHPEG3a)	<chem>C[N+](C)(C)CCOCOCOCNC(CCCOCCCO)c1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N[R])cc1)=O</chem>

[1066]

213	 C55H104N4O18R2	aMeK(PEG12gEC16)	CCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC COCCCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCC OCCCC(NCCC[C@@H](C)(C([R])=O) N[R])=O)C(O)=O)=O
214	 C62H116N6O22	aMeK(PEG12gEC18OH)	C[C@@H](C=O)NC([C@](C)(CCCC(C COCCCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCC OCCCC(NC[C@@H](C(O)=O)NC(CCC COCCCCOCCCC(O)=O)=O)=O)NC (CN)=O)=O
215	 C40H71N5O13R2	aMeK(PEG2PEG2gEC16OH)	C[C@](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCN C(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCC COCCCC(O)=O)=O)=O)C(C([R])= O)N[R]
216	 C42H75N5O13R2	aMeK(PEG2PEG2gEC18OH)	C[C@](CCCCNC(COCCOCCNC(COCCOCCN C(CC[C@@H](C(O)=O)NC(COCCCCOCCC COCCCC(O)=O)=O)=O)C(C([R])=O)N[R]
217	 C10H21NO3R+	ePEG3aCO, ePEG3a	C[N+](C)(C)COCCOCCC([R])=O
218	 C14H29NO5R+	ePEG5aCO, ePEG5a	C[N+](C)(C)COCCOCCOCCC([R]) =O
219	 C21H31F2N2O4R2+	dFPPEG3F	C[N+](COCCOCCOe1ccc(C[C@@H](C [R])=O)N[R])cc1(CCL)CC1(F)F

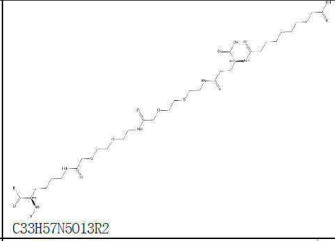
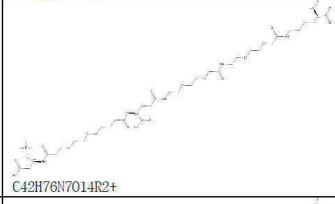
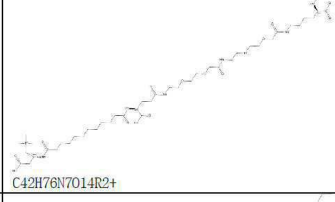
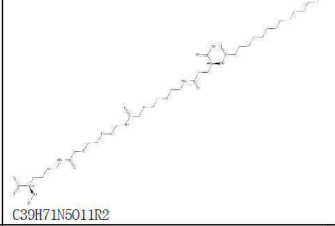
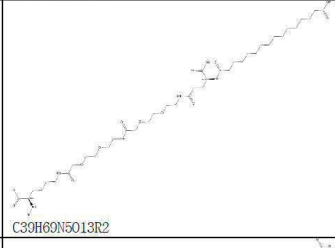
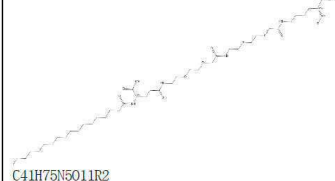
[1067]

225	 <p>C40H75N5O11R2</p>	<p>k(PEG2PEG2C18Go1B), dK(PEG2PEG2C18Go1B)</p>	<p>CN(CCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H]](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(CCCCCC CCCCCCCC(NC(CO)CO)=O)=O</p>
226	 <p>C36H66N4O10R2</p>	<p>k(PEG2PEG2C18OH), dK(PEG2PEG2C18OH)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N [R])=O)=O)=O</p>
227	 <p>C40H73N5O13R2</p>	<p>k(PEG2PEG2Go1AC18OH), dK(PEG2PEG2Go1AC18OH)</p>	<p>OCC(CO)(C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(N CCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)= O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O</p>
228	 <p>C56H94N8O16R2</p>	<p>k(PEG2PEG2PTPgEC18OH) dK(PEG2PEG2PTPgEC18OH)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC C(N(CCC1)[C@@H]1C(N(CCC1)[C@@H] 1C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NC COCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R]])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O</p>
229	 <p>C46H80N6O14R2</p>	<p>k(PEG2PEG2PgEC18OH), dK(PEG2PEG2PgEC18OH)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC C(N(CCC1)[C@@H]1C(NCCOCCOCC(NCC OCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O)=O</p>

[1069]

230		k(PEG2PEG2Sp6gEC18OH), dK(PEG2PEG2Sp6gEC18OH)	C[N+](C)(CCNC(CC[C@H](C(O)=O)N C(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O) CC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@ H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O
231		k(PEG2PEG2TrxgEC18OH), dK(PEG2PEG2TrxgEC18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CC C(NC[C@H](CC1)CC[C@H]1C(NCCOCC OCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)=O)C(O)=O)=O
232		k(PEG2PEG2gE(C)C12), dK(PEG2PEG2gE(C)C12)	CCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCC OCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O
233		k(PEG2PEG2gE(C)C18OH), dK(PEG2PEG2gE(C)C18OH)	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC([C @H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCC CC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O) NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O
234		k(PEG2PEG2gE(c)C12), dK(PEG2PEG2gE(c)C12)	CCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCC OCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(N[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C)=O
235		k(PEG2PEG2gE(c)C18OH), dK(PEG2PEG2gE(c)C18OH)	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC([C @H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NC CCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O))NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O

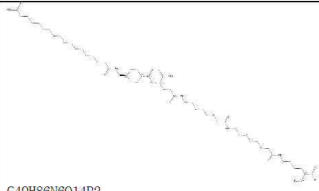
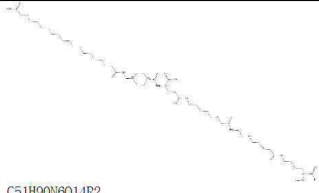
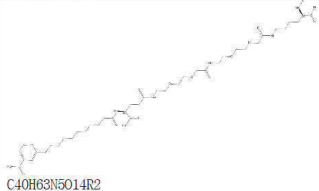
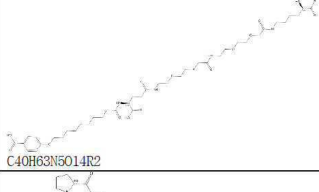
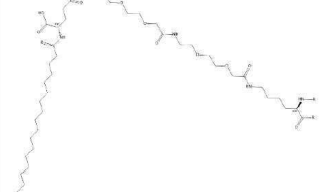
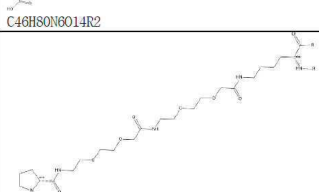
[1070]

236		k(PEG2PEG2gEC100H), dK(PEG2PEG2gEC100H)	OC(CCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCC OCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R] =O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
237		k(PEG2PEG2gEC120H(c), dK(PEG2PEG2gEC120H(c)	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(C CCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC (NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O) N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
238		k(PEG2PEG2gEC120H(c), dK(PEG2PEG2gEC120H(c)	C[N+](C)(C)C[C@@H](CC(O)=O)NC(C CCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC C(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
239		k(PEG2PEG2gEC16), dK(PEG2PEG2gEC16)	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NC COCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
240		k(PEG2PEG2gEC160H), dK(PEG2PEG2gEC160H)	OC(CCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O
241		k(PEG2PEG2gEC18), dK(PEG2PEG2gEC18)	CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O

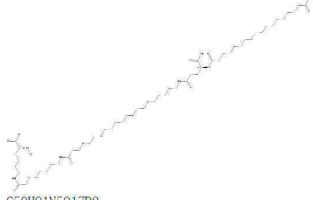
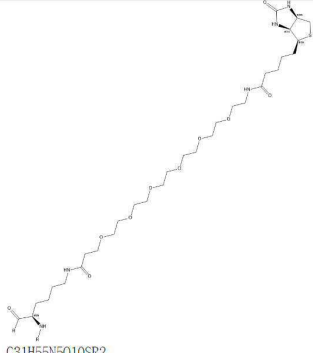

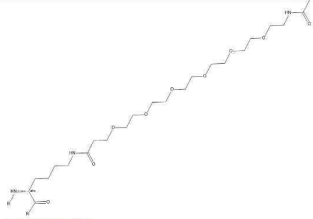
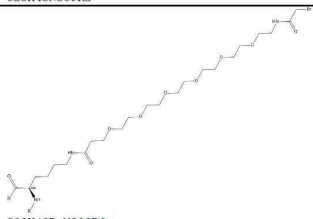
[1071]

242		k(PEG2PEG2gEC180H(C), dK(PEG2PEG2gEC180H(C))	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=0
243		k(PEG2PEG2gEC180H(c), dK(PEG2PEG2gEC180H(c))	C[N+](C)(C)C[C@H](CC(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=0
244		k(PEG2PEG2gEC180H), dK(PEG2PEG2gEC180H)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CC(C(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O
245		k(PEG2PEG2gEC200H), dK(PEG2PEG2gEC200H)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=0
246		k(PEG2PEG2gEDAP(C160H)2), dK(PEG2PEG2gEDAP(C160H)2)	OC(CCCCCCCCCCCCCC(N[C@H](C(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)NC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)=O)=O)=0
247		kPEG2PEG2gEDAP(C160H)2;kPEG2PEG2gEDap(C160H)2, k(PEG2PEG2gEDAP(C160H)2), dKPEG2PEG2gEDAP(C160H)2;dKPEG2PEG2gEDap(C160H)2, dK(PEG2PEG2gEDAP(C160H)2)	C[N+](C)(CCNC(CCCCCCCCCCCCCC(O)=O)CC(N[C@H](CCC(NCCOCCOCC(NCCOCCOCC(NCCCC[C@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=0

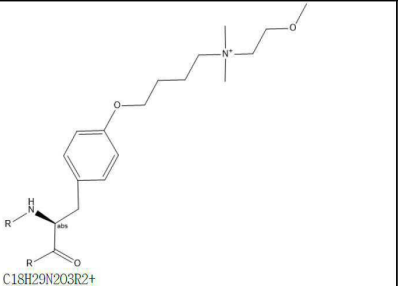
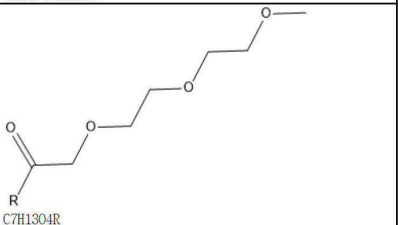
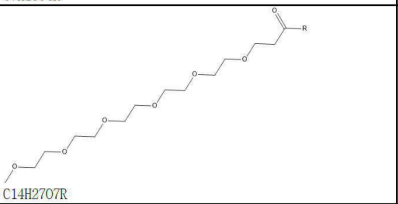
[1072]

248		k(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2), dK(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O)=O)=O
249		k(PEG2PEG2gESp6C18OH), dK(PEG2PEG2gESp6C18OH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC1)CC[C@@H]1C(N[C@@H](CCC(NCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O)=O)=O)=O
250		k(PEG2PEG2gETrx(C18OH)), dK(PEG2PEG2gETrx(C18OH))	OC([C@@H](CCC(NCOCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)N(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O
251		k(PEG2PEG2gETrx(C20OH)), dK(PEG2PEG2gETrx(C20OH))	OC([C@@H](CCC(NCOCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)N(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O
252		k(PEG2PEG2gEmXOH), dK(PEG2PEG2gEmXOH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC1)CC(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)N(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O
253		k(PEG2PEG2gEpXOH), dK(PEG2PEG2gEpXOH)	OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC1)CC(CCC1)[C@@H]1C(NCOCOCOC(CCC(NCOCOCOC(CCC(NCOCOCOC(NCOCOC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)N(CCCCCCCCCOc1cc(C(O)=O)ccc1)=O

[1073]

254	 <p>C50H91N5O17R2</p>	<p>k(PEG2PEG2pgEC180H), dK(PEG2PEG2pgEC180H)</p>	<p>OC(CCCCCCCCCCCCCCCC(N[C@@H](CC C(NCCCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO OCC(NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O)=O)C(O)=O)=O</p>
255	 <p>C31H55N5O10SR2</p>	<p>k(PEG2PEG2pppgEC180H), dK(PEG2PEG2pppgEC180H)</p>	<p>O=C(CCCC[C@@H](C([@H]1N2)SC[C@@H]1NC2=O)NCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R])=O</p>
256	 <p>C35H67N3O15R2</p>	<p>k(PEG2PEG6gEC180H), dK(PEG2PEG6gEC180H)</p>	<p>CC(NCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO CCCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO O)N[R])=O</p>
257	 <p>C23H43N3O9R2</p>	<p>k(dPEG12AcBr), dK(dPEG12AcBr)</p>	<p>CC(NCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO CCCCOCCCCOCCCCOCCCCOCCCCO O)N[R])=O</p>
258	 <p>C23H42BrN3O9R2</p>	<p>k(dPEG12AcVitE), dK(dPEG12AcVitE)</p>	<p>O=C(CCOCCCCOCCCCOCCCCOCCNC(CBr) =O)NCCCC[C@@H](C([R])=O)N[R]</p>

[1074]

<p>263</p>  <p>C18H29N2O3R2+</p>	<p>mPEG2TMA4F</p>	<p>C[N+](C)(CCCCOc1ccc(C[C@@H](C([R])=O)N([R])cc1)CCOC</p>
<p>264</p>  <p>C7H13O4R</p>	<p>mPEG3CO</p>	<p>COCCCCOCC([R])=O</p>
<p>265</p>  <p>C14H27O7R</p>	<p>mPEG6CO</p>	<p>COCCCCOCCOCCOCCOCC([R])=O</p>

[1076]

[1077] 일반 펩티드 합성 절차 1

[1078]

Protein Technology의 Symphony 다중 채널 합성기에서 메리필드(Merrifield) 고상 합성 기법을 사용하여 아미노산 단량체로부터 본 명세서에 기재된 IL-23R 억제제 화합물을 합성하였다. HBTU(0-벤조트리아아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로포스페이트), 다이아이소프로필에틸아민(DIEA) 커플링 조건을 사용하여 펩티드를 조립하였다. 일부 아미노산 커플링에 대해서는, PyAOP(7-아자벤조트리아아졸-1-일옥시)트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 및 DIEA 조건을 사용하였다. Rink Amide MBHA 수지(100 내지 200 메시, 0.57 mmol/g)를 C-말단 아미드를 갖는 펩티드에 사용하였고, N- α -Fmoc 보호된 아미노산을 갖는 사전-로딩된 Wang 수지를 C-말단 산을 갖는 펩티드에 사용하였다. 커플링 시약(HBTU와 DIEA가 예비혼합됨)을 100 mmol 농도로 제조하였다. 유사하게, 아미노산 용액을 100 mmol 농도로 제조하였다. 본 발명의 펩티드 억제제를 의 화학 최적화 및/또는 파지 디스플레이에 기초하여 확인하고, 스크리닝하여 유효한 결합 및/또는 억제 특성을 갖는 것들을 확인하였다.

[1079]

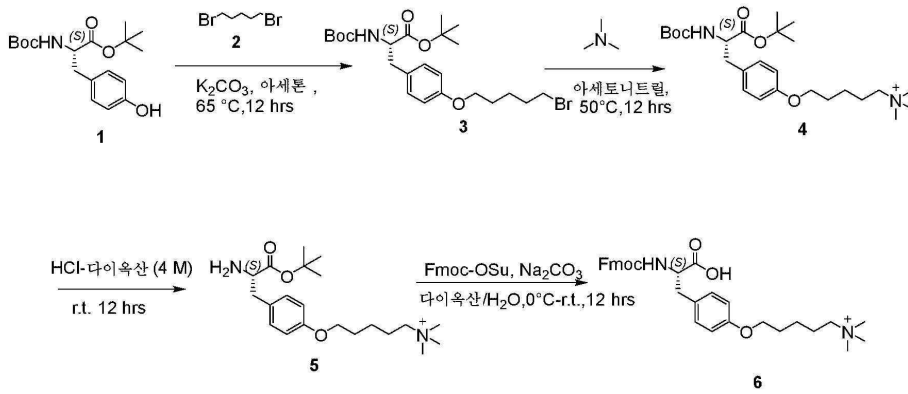
소정의 변형된 아미노산의 제조

[1080]

소정의 변형된 아미노산이 본 명세서에 기재된 IL-23R 억제제의 서열에 나타난다. 본 명세서에 기재된 억제제를 합성하기에 적합한 그러한 변형된 아미노산 및 이들의 전구체는 상업적 공급처로부터 입수되거나, 당업계에서 기재된 바와 같이 합성되거나, 임의의 적합한 경로에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, 치환된 트립토판이 임의의 적합한 경로에 의해 제조될 수 있다. 위치 7에서 치환된 것들을 포함한 소정의 치환된 트립토판, 예컨대 7-알킬-트립토판(예를 들어, 7-에틸-L-트립토판)의 제조가, 다른 치환된 트립토판과 함께, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2021/146441 A1호에 기재되어 있다. 소정의 추가의 변형된 아미노산의 합성이 하기에 기재되어 있다.

[1081]

a. (S)-5-(4-(2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-카르복시에틸)페녹시)-N,N,N-트라이메틸펜탄-1-아미늄(TMAPP)의 합성



[1082]

[1083]

1(6.60 g, 19.7 mmol), K_2CO_3 (4.09 g, 29.6 mmol) 및 아세톤(50 mL)의 혼합물에 2(4.99 g, 21.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조(crude) 생성물을 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여, 연한 무색 오일로서 조 생성물 3(5.26 g, 수율: 54.8%)을 얻었다. **MS (ESI):** $C_{23}H_{36}BrNO_5$ 에 대한 질량 계산치, 486.44, m/z 실측치 509.9 $[M+23]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.97 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 1 H), 3.95 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.45 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.00 (br d, $J=3.7$ Hz, 2 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.42 (d, $J=2.8$ Hz, 18 H).

[1084]

아세토니트릴(50 mL) 중 3(5.26 g, 10.8 mmol)의 혼합물에 아세토니트릴 중 트라이메틸아민(2 M, 8.11 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 담황색 고체로서 생성물 4(5.0 g, 수율: 99.3%)를 얻었다.

[1085]

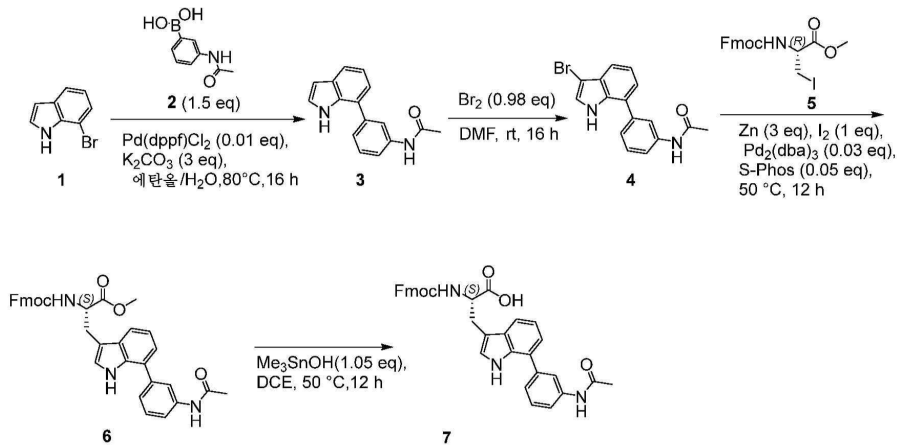
MS (ESI): $C_{26}H_{45}N_2O_5$ 에 대한 질량 계산치, 465.646, m/z 실측치 465.2 $[M]^+$. 4M HCl-다이옥산(43.0 mL, 172 mmol) 중 4(4.00 g, 8.59 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 백색 고체로서 생성물 5(3.00 g, 수율: 조 상태)를 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. **MS (ESI):** $C_{17}H_{29}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 309.424, m/z 실측치 309.1 $[M+H]^+$.

[1086]

화합물 5(3.00 g, 8.67 mmol)를 둥근바닥 플라스크 내에서 다이옥산(20 mL) 및 물(20 mL) 중에 용해시켰다. Na_2CO_3 (1.38 g, 13.0 mol)를 첨가하고, 용액을 빙조 내에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, Fmoc-OSu(3.22 g, 9.54 mmol)를 다이옥산(20 mL) 중에 용해시키고, 0°C에서 용액에 일부씩 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 하룻밤 실온으로 가온되게 하였다. 반응물을 2N HCl(50 mL)을 사용하여 산성화하였다. 반응 혼합물을 Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm (용리제: 20% 내지 50% (v/v) CH_3CN 및 H_2O (0.05% HCl))를 사용하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. 생성물을 물(40 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 드라이아이스/에탄올을 사용하여 냉동시키고, 이어서 동결건조시켜, 담황색 고체로서 표제 화합물 6(TMAPP, 3.57 g, 수율: 61.9%, 순도: 99.2%)을 얻었다. **MS (ESI):** $C_{32}H_{39}N_2O_5$ 에 대한 질량 계산치, 531.662, m/z 실측치 531.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.78 - 6.89 (m, 2 H), 4.06 - 4.25 (m, 4 H), 3.84 - 3.99 (m, 2 H), 3.25 - 3.37 (m, 2 H), 3.05 (s, 9 H), 3.00 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 2.70 - 2.84 (m, 1 H), 1.63 - 1.82 (m, 4 H), 1.30 - 1.46 (m, 2 H)

[1087]

b. (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(7-(3-아세타미도페닐)-1H-인돌-3-일)프로판산 (7-(3-N아세틸-페닐)-트립토판 또는 7(3NAcPh)W)의 합성



[1088]

[1089]

H₂O/에탄올(500 mL) 중 **1**(30.0 g, 153 mmol), 화합물 **2**(41.1 g, 230 mmol) 및 K₃PO₄(97.4 g, 459 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(1.12 g, 1.53 mmol)를 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 에틸 아세테이트(500 mL x 2)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고, FCC(용리제: 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0 내지 55:45)로 정제하여, 황색 오일로서 **3**(25.0 g, 수율: 62.5%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₁₆H₁₄N₂O에 대한 질량 계산치, 250.295, m/z 실측치 251.0 [M⁺].

[1090]

DMF(300 mL) 중 **3**(12.0 g, 47.9 mmol)의 용액이 담긴 1 L 둥근바닥 플라스크에 브롬(Br₂, 2.422 mL, 47.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 아황산나트륨 수용액(500 mL)에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 H₂O(400 mL)와 혼합하고, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 수집하여, 조 생성물로서 **4**를 얻었으며, 이것을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex C18 250 x 50 mm x 10 um, 조건: 물(FA)-CAN(20% 내지 60%))로 정제하였다. 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂(1 L x 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 농축시켜, 담백색으로서 **4**(9.70 g, 수율: 60.8%)를 얻었다. **MS (ESI)**: C₁₆H₁₃BrN₂O에 대한 질량 계산치, 329.191, m/z 실측치 328.8 [M].

[1091]

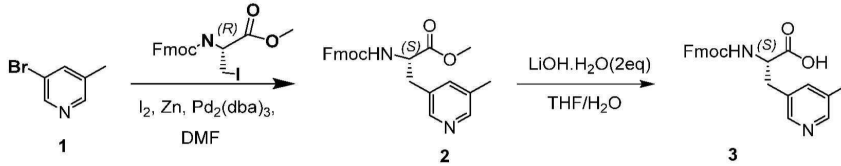
250 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 Zn 활성 분말(5.84 g, 89.3 mmol)을 투입하고, DMF(120 mL) 및 I₂(382 mg, 1.50 mmol)를 N₂ 분위기 하에서 실온에서 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후에, DMF(30 mL) 중 **5**(13.6 g, 30.1 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 **4**(9.70 g, 29.5 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(826 mg, 0.902 mmol), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이메톡시바이페닐(617 mg, 1.50 mmol)을 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성물 **6**을 얻었다. 조 생성물을 에틸 아세테이트(1500 mL)로 추출하였다. 추출물을 H₂O(500 mL x 2), 이어서 염수(500 mL)로 세척하고, 이후에 그것을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축 건조시켜 조 중간체 **6**을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르(EtOAc/PE))로 정제하여, 갈황색 오일로서 **6**(11.0 g, 수율: 63.8%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₃₅H₃₁N₃O₅에 대한 질량 계산치, 573.638, m/z 실측치 574.1 [M+1].

[1092]

중간체 **6**(11.0 g, 19.2 mmol), 교반 막대, Me₃SnOH(3.64 g, 20.1 mmol) 및 DCE(150 mL)를 250 mL 둥근바닥 플라스크에 투입하고, 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2 N HCl을 첨가하여 pH를 6으로 조정하였다. **1**의 용액으로 시작되는 제2 연속 반응물을 제조하고, 합한 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 **7**을 얻었으며, 이것을 Xtimate C18 150 x 40 mm x 5 um(용리제: 38% 내지 68% (v/v) CH₃CN 및 H₂O(0.05% HCl))를 사용하는 분취용 HPLC로 정제하여 생성물 **7**을 얻었다. 생성물을 물(100 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 드라이아이스/에탄올을 사용하여 냉동시키고, 이어서 동결건조시켜, 백색 고체로서 **7**(7(3NAcPh)W, 11.8 g, 수율: 66.8%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₃₄H₂₉N₃O₅에 대한 질량 계산치, 559.611, m/z 실측치 560.0 [M+1]. ¹H NMR

DMSO-*d*₆ (400 MHz) δ 10.73 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 7.52 - 8.02 (m, 7 H), 6.96 - 7.52 (m, 9 H), 4.03 - 4.44 (m, 3 H), 3.25 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H).

[1093] c. (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(6-(tert-부톡시)나프탈렌-2-일)프로판산(5-메틸-피리딜-알라닌 또는 5MePyridinAla)의 합성



[1094]

[1095] Zn 활성 분말(8.18 g, 125 mmol), DMF(150 mL) 및 I₂(0.534 g, 2.11 mmol)를 N₂ 분위기 하에서 실온에서 20분 동안 교반하고, 이후에 DMF(25 mL) 중 (R)-메틸 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-요오도프로판오에이트(19.0 g, 42.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 DMF(25 mL) 중 **1**(7.97 g, 46.3 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(1.16 g, 1.26 mmol) 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐(0.864 g, 2.11 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조 물질을 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1 및 에틸 아세테이트:메탄올 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여, 담황색 액체로서 생성물 **2**(10.00 g, 57.0% 수율)를 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₄N₂O₄에 대한 질량 계산치, 416.469, m/z 실측치 417.1 [M+H]⁺.

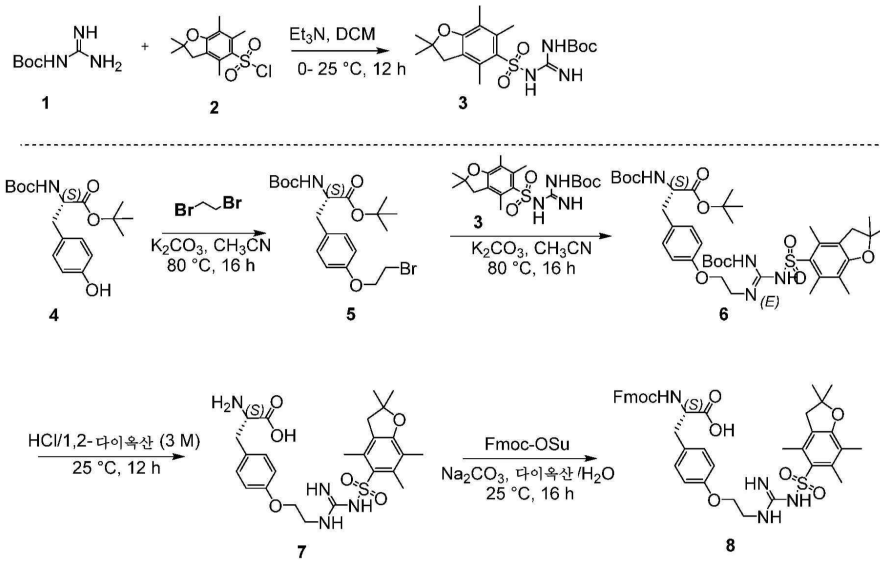
[1096]

THF(100 mL) 중 **2**(9.50 g, 22.8 mmol)의 혼합물에 H₂O(10 mL) 중 LiOH.H₂O(1.91 g, 45.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 대부분의 SM이 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물에 빙조에서 HCl(1 N)을 pH = 5가 될 때까지 적가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 물(200 mL)에 붓고, 혼합물을 THF(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과 후에, 유기 층을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 **3**을 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: 에틸 아세테이트:메탄올 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여, 백색 분말로서 **3**(5MePyridinAla, 6.716 g, 수율: 72.3%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₂N₂O₄에 대한 질량 계산치, 402.442, m/z 실측치 403.1 [M+H]⁺. ¹H NMR

DMSO-*d*₆ (브루커_400 MHz): δ 8.18 (s, 2H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.06 -3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.18 (s, 3H).

[1097]

d. (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(4-(2-(3-((2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)설폰닐)구아니디노)에톡시) 페닐)프로판산(AEF(G))의 합성



[1098]

[1099]

출발 물질 1(9.9 g, 62.2 mmol), 교반 막대, Et₃N(14 mL, 101 mmol), 및 다이클로로메탄(DCM, 250 mL)을 500 mL 둥근바닥 플라스크에 투입하였다. 생성된 혼합물을 빙수조 하에서 2(10 g, 34.6 mmol)를 일부씩 사용하여 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(800 mL)로 희석시키고, DCM(400 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 상 추출물을 합하고, 염수(800 mL)로 세척하고, 농축시켜, 황색 고체로서 조 중간체 3을 얻었다. 조 중간체를 에틸 아세테이트(50 mL)로 분쇄(triturate)하고, 현탁액을 여과를 통해 단리하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 세척한 후, 감압 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 3(7.12 g, 49%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₂₉N₃O₃S₆에 대한 질량 계산치, 411.5, m/z 실측치 412.1 [M+H]⁺.

[1100]

출발 물질 4(50.0 g, 148 mmol), 교반 막대, DMF(300 mL), 및 K₂CO₃(102 g, 739 mmol)를 질소-퍼지된 1000 mL 둥근바닥 플라스크에 투입하였다. 후속으로, 플라스크를 소기하고, 질소(x3)로 재충전하고, 이후에 1,2-다이브로모에탄(154 mL, 1.78 mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축 건조시켜 조 생성물을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: EtOAc:석유 에테르 = 0 내지 60%)에 적용시켜, 밝은 황색 오일로서 5(64 g, 96%)를 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₃₀BrNO₅에 대한 질량 계산치, 444.36, m/z 실측치 466.1 [M+Na]⁺.

[1101]

중간체 5(6.1 g, 13.7 mmol), 3(6.2 g, 15.1 mmol), K₂CO₃(7.6 g, 55.0 mmol), 교반 막대, 및 CH₃CN(100 mL)을 250 mL 둥근바닥 플라스크 내로 투입하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(200 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수(300 mL)로 세척하고, 농축시켜 조 중간체 6을 얻었다. 조 중간체를 플래시 컬럼 크로마토그래피(FCC, 용리제: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0:1 내지 2:1)로 정제하여, 백색 고체로서 6(6.62 g, 44.2%)을 얻었다. MS (ESI): C₃₉H₅₈N₄O₁₀S에 대한 질량 계산치, 774.9, m/z 실측치 775.5 [M+H]⁺.

[1102]

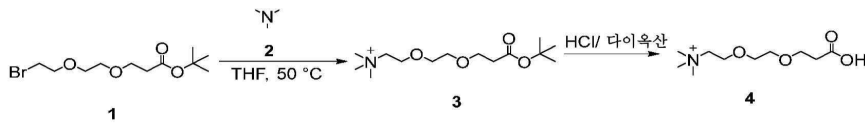
중간체 6(6.6 g, 8.52 mmol), HCl/1,4-다이옥산(90 mL, 4M), 교반 막대, 및 1,4-다이옥산(30 mL)을 250 mL 둥근바닥 플라스크 내로 투입하였다. 생성된 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 무색 오일로서 중간체 7(7.8 g, 조 생성물)을 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS (ESI): C₂₅H₃₄N₄O₆S에 대한 질량 계산치, 518.6, m/z 실측치 519.2 [M+H]⁺.

[1103]

중간체 7(7.80 g, 15.0 mmol), 교반 막대, Na₂CO₃(3.19 g, 30.1 mmol), Fmoc-OSu(5.58 g, 16.5 mmol), 1,4-다이옥산(50 mL), 및 H₂O(50 mL)를 25 °C에서 250 mL 둥근바닥 플라스크 내로 투입하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 그것을 HCl(2M)을 사용하여 pH = 5 내지 6으로 조정하고, 생성된 반응 혼합물

을 EtOAc(150 mL x 3)로 추출하였다. 추출로부터의 유기 상을 합하고, 염수(200 mL)로 세척하고, 농축시켜 조 중간체 **7**을 얻었다. 조 중간체를 컬럼: Phenomenex C18 150 x 40 mm x 5 um(용리제: 42% 내지 72% (v/v) CH₃CN 및 H₂O(0.1% HCl))을 사용하는 분취용 HPLC로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 물(100 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 드라이아이스/에탄올을 사용하여 냉동시키고, 이어서 동결건조시켜, 백색 고체로서 원하는 생성물 **8(AEF(G))**, 4 g, 36%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₄₀H₄₄N₄O₈S에 대한 질량 계산치, 740.9, m/z 실측치 741.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.39 (td, J = 4.0, 7.2 Hz, 2H), 7.29 (td, J = 7.6, 12.0 Hz, 2H), 7.14 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 6.77 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 3.88 (br s, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.99 (br dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.78 (br dd, J = 10.8, 13.6 Hz, 1H), 2.47 (br s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

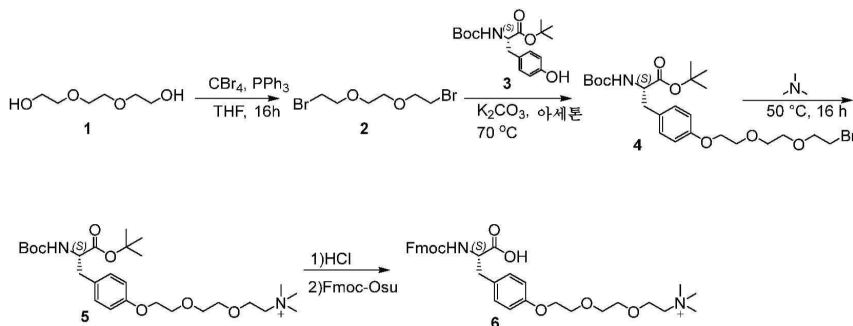
[1104] e. 2-(2-(2-카르복시에톡시)에톡시)-N,N,N-트라이메틸에탄-1-아미늄(cPEG3a)의 합성



[1105]

[1106] 건조 THF(10 mL) 중 **1**(5.00 g, 16.8 mmol) 및 트라이메틸아민 2(25 mL, 50 mmol, THF 중)의 혼합물을 N₂ 하에서 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 황색 오일로서 생성물 **3**(6.0 g, 수율: 99.8%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 8H), 3.12 (s, 9H), 2.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). **3**(6.00 g, 16.8 mmol) 및 HCl/다이옥산(60 mL, 240 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 황색 오일로서 생성물 **4(cPEG3a)**, 4.3 g, 수율: 99.8%)를 얻었다. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.12 (s, 9H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

[1107] f. (S)-2-(2-(2-(4-(2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐) 아미노)-2-카르복시에틸)페녹시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트라이메틸에탄-1-아미늄(APEG3F)의 합성



[1108]

[1109] THF(1.3 L) 중 **1**(50.0 g, 333 mmol)의 혼합물에 PPh₃(188 g, 716 mmol)를 첨가하고, 이후에 CBr₄(243 g, 732 mmol)를 0 °C에서 혼합물에 매우 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤(16시간) 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 조 중간체 **2**를 얻었다. 석유 에테르(2.0 L) 및 에틸 아세테이트(200 mL)를 혼합물에 첨가하고, 25 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, FCC(용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:9)로 정제하여, 무색 오일로서 중간체 **2**(52 g, 수율: 56.6%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 4H).

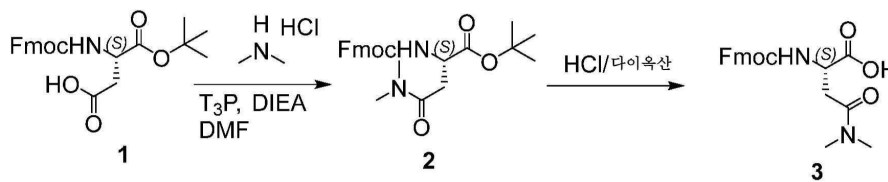
[1110] 아세톤(1 L) 중 **3**(45.9 g, 136 mmol) 및 K₂CO₃(56.3 g, 408 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 **2**(75.0 g, 272 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 FCC(용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:9)로 정제하여, 담황색 오일로서 중간체 **4**(45 g, 수율: 61.6%)를 얻었다. **MS (ESI)**: C₂₄H₃₈BrNO₇에 대한 질량 계산치, 532.47, m/z 실

측치 433.8 [M-100]⁺.

[1111] 트라이메틸아민(239 mL, 2 M, THF 중) 중 **4**(51 g, 96 mmol)의 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 담황색 오일로서 조 중간체 **5**(56 g, 조 상태)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. **MS (ESI)**: C₂₇H₄₇N₂O₇⁺에 대한 질량 계산치, 511.67, m/z 실측치 511.4 [M]⁺

[1112] HCl/다이옥산(592 mL, 4 M) 중 **5**(56.0 g, 94.7 mmol)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 이것을 감압 하에서 농축시키고, H₂O(200 mL) 중에 용해시키고, 0°C에서 Na₂CO₃ 수용액으로 켄칭하여 pH = 7로 조정하였다. 이어서, 아세톤(150 mL) 중 Na₂CO₃(15.0 g, 142 mmol) 및 Fmoc-OSu(31.9 g, 94.4 mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가하고, 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 M HCl을 사용하여 산성화하고, pH = 4로 조정하고, 감압 하에서 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL x 2)로 추출하였다. 수성 상을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 **6**(H₂O 용액)을 얻었으며, 이것을 Phenomenex Gemini Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 um, 100A(용리제: 53% 내지 83% (v/v) 물(0.225% FA)-ACN)를 사용하는 분취용 HPLC로 정제하여, 황백색(off-white) 고체로서 표제 화합물 **6(APEG3F)**, 43 g, 수율: 78.8%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₁₈H₃₁N₂O₅⁺에 대한 질량 계산치, 355.45, m/z 실측치 355.1 [M]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.00 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.07 (s, 9H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H).

[1113] f. N2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N4,N4-다이메틸-L-아스파라긴(N(NMe)2)의 합성



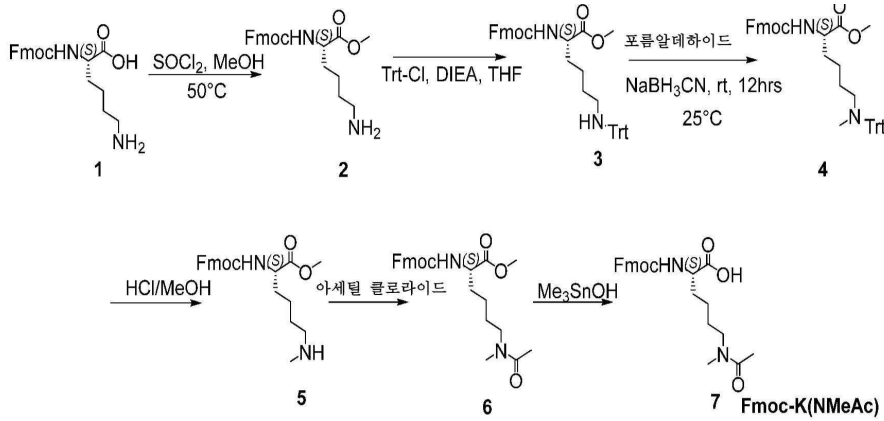
[1114]

[1115] 0°C에서 DMF(200 mL) 중 출발 물질 **1**(50 g, 122 mmol), 다이메틸아민(10.9 mg, 134 mmol), 및 다이아이소프로필 에틸 아민(DIEA, 62.0 g, 365 mmol)의 용액을 N₂로 3회 탈기하고, 프로필포스포산 무수물(T₃P®, 109 g, 182 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 그것을 빙수(500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 중간체 **2**를 얻었으며, 이것을 고속 컬럼 크로마토그래피(FCC, 용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:2)로 정제하여, 담황색 고체로서 **2**(45 g, 수율: 84.4%)를 얻었다. **MS (ESI)**: C₂₅H₃₀N₂O₅에 대한 질량 계산치, 438.52, m/z 실측치 439.2 [M+H]⁺.

[1116] 중간체 **2**(45 g, 103 mmol)를 20°C에서 16시간 동안 HCl/다이옥산(1L, 4 M) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. EtOAc(200 mL)를 농축된 물질에 첨가하고, 이후에 석유 에테르(200 mL)를 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하여 고체를 생성하였으며, 이것을 여과하여, 백색 고체로서 **3(N(NMe)2)**, 25 g, 수율: 62.3%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₂₁H₂₂N₂O₅에 대한 질량 계산치, 382.41, m/z 실측치 383.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 12.59 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 2H).

[1117] g. N2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N6-아세틸-N6-메틸-L-라이신(라이신 N-(MeAc) 또는 K(NMeAc))의 합성



[1118]

[1119]

출발 물질 **1**(21 g, 57.0 mmol)과 MeOH(300 mL)를 N_2 분위기 하에서 플라스크 내에서 합하였다. 염화티오닐(8.14 g, 68.4 mmol)을 25°C 의 온도에서 15분에 걸쳐 플라스크에 적가하여 담황색 혼합물을 생성하였다. 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 생성된 황색 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트(50 mL)를 농축된 물질에 첨가하고, 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여, 백색 고체로서 조 중간체 **2**(23 g, 조 상태)를 얻었다. **MS (ESI)**: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 질량 계산치, 382.45, m/z 실측치 383.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1120]

100 mL의 무수 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (100 mL) 중 **2**(6.1 g, 14.6 mmol) 및 TEA(4.41, 43.7 mmol)의 용액에 트라이틸 클로라이드(Trt-Cl, 4.47 g, 16.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(80 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 합한 유기 추출물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 중간체 **3**을 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:2)로 정제하여, 담황색 고체로서 **3**(7 g, 수율: 76.7%)을 얻었다. **MS (ESI)**: $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 질량 계산치, 624.77, m/z 실측치 647.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.3$ Hz, 9H), 7.29 - 7.20 (m, 8H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.91 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.26 (d, $J=7.5$ Hz, 2H).

[1121]

메탄올(100 mL) 중 **3**(5.20 g, 8.32 mmol), 포름알데하이드(20.3 g, 250 mmol) 및 NaBH_3CN (2.62 g, 41.6 mmol)의 용액을 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, 다이클로로메탄(200 mL x 3)으로 추출하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(FCC, 용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:9)로 정제하여, 담황색 고체로서 **4**(2.7 g, 수율: 41.2%)를 얻었다. **MS (ESI)**: $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 질량 계산치, 638.79, m/z 실측치 661.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[1122]

중간체 **4**(80 g, 125 mmol)를 HCl/MeOH(800 mL) 중에 용해시키고, 20°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 에틸 아세테이트(100 mL) 및 석유 에테르(200 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여, 담황색 고체로서 중간체 **5**(60 g, 조 상태)를 얻었다. **MS (ESI)**: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 질량 계산치, 396.48, m/z 실측치 397.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1123]

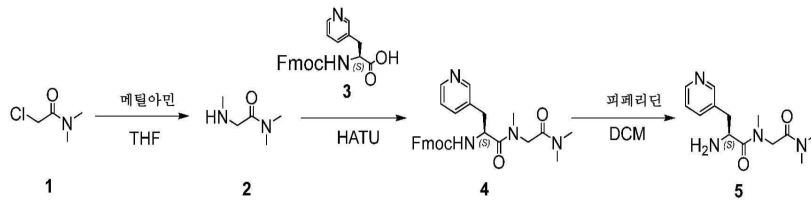
CH_2Cl_2 (1200 mL) 중 **5**(120 g, 277 mmol)의 용액에 0°C 에서 TEA(107 g, 832 mmol)를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드(26.1 g, 333 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300 mL)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (500 mL x 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 합한 유기 추출물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 중간체 **6**을 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:2)로 정제하여, 담황색 오일로서 **6**(67 g, 수율: 38.0%)을 얻었다. **MS (ESI)**: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 질량 계산치, 438.52, m/z 실측치 439.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1124]

DCE(50 mL) 중 **6**(2.6 g, 5.93 mmol)의 용액에 Me_3SnOH (1.61 g, 8.90 mmol)를 첨가하고, 20°C 에서 16시간 동안

교반하였다. 1 M HCl(5 mL)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 FCC(용리제: CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 내지 95:5)로 정제하여, 담황색 고체로서 **7(K(NMeAc))**, 2.02 g, 수율: 80.51%)을 얻었다. **MS (ESI)**: C₂₄H₂₈N₂O₅에 대한 질량 계산치, 424.49, m/z 실측치 425.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.89 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 1.94 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.77 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.36 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

[1125] h. (S)-2-아미노-N-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸)-N-메틸-3-(피리딘-3-일)프로판아미드(NH₂-3Pya-Sar-CON(Me)₂)의 합성



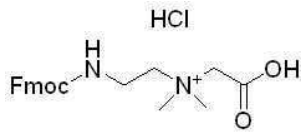
[1126]

[1127] 100 mL 바이알에 출발 물질 **1**(10 g, 82.3 mmol)을 투입하고, 메틸아민 용액(51.1 g, 494 mmol, 에탄올 중 30%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 혼합물을 농축시켜 조 중간체 **2**를 얻었다. 조 중간체에 석유 에테르(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하여 고체를 얻었다. 생성된 고체를 여과하여, 밝은 황색 고체로서 **2**(10 g, 조 상태)를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 9.09 - 8.02 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[1128] 화합물 **3**(9 g, 23.2 mmol), 중간체 **2**(3.23 g, 27.81 mmol), 및 DIEA(7.03 g, 69.5 mmol)의 교반된 용액에 DMF(90 mL) 중 HATU(10.6 g, 27.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 빙수(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(200 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 중간체 **4**를 얻었으며, 이것을 FCC(용리제: CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 내지 95:5)로 정제하여, 담황색 고체로서 **4**(11 g, 수율: 96.5%)를 얻었다. **MS (ESI)**: C₂₈H₃₀N₄O₄에 대한 질량 계산치, 486.56, m/z 실측치 487.2 [M+H]⁺.

[1129] DCM(400 mL) 중 **4**(10.5 g, 21.6 mmol)의 용액에 피페리딘(5 mL, 50.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 그것을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(용리제: CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 내지 95:5)로 정제하여, 담황색 고체로서 조 생성물 **5**(5.5 g, 불순함)를 얻었다. 이어서, 조 생성물 Phenomenex Genimi NX C18(150 * 40 mm * 5 um)(용리제: 1% 내지 25% (v/v) 물(0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-MeCN)을 사용하는 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다. 순수한 분획을 수집하고, 동결건조시켜, 검질 액체로서 **5(NH₂-3Pya-Sar-CON(Me)₂)**, 3.6 g, 수율: 62.7%)를 얻었다. **MS (ESI)**: C₁₃H₂₀N₄O₂에 대한 질량 계산치, 264.32, m/z 실측치 265.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.44 - 8.22 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 6H), 2.77 (m, 2H).

[1130] i. (2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-N-(카르복시메틸)-N,N-다이메틸에탄-1-아미늄) 클로라이드(Fmoc-SP6)의 합성



Fmoc-SP6

- [1131]
- [1132] tert-부틸(2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에틸)글리시네이트를 H₂O/ACN 중에 용해시키고, Na₂CO₃(3 eq)를 첨가한 후, CH₃I(10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, ACN을 진공 중에서 증발시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 이어서 물 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 혼합물을 다이옥산 중 6M HCl 중에 용해시키고, 실온에서 6시간 동안 교반하여 t부틸 기를 제거하였다. 용매를 증발시키고, Et₂O로 수 회 스트립핑하고, 동결건조시켜 중간체 화합물 Fmoc-SP6((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-N-(카르복시메틸)-N,N-다이메틸에탄-1-아미늄)) 클로라이드를 얻었다: LCMS 분석: C₂₁H₂₅N₂O₄⁺에 대한 계산치: 369.44; 실측치: 369.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (s, 6 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.57 (s, 2 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 2 H) 7.90 (d, J=7.45 Hz, 2 H).
- [1133] 조립
- [1134] 펩티드를 표준 Symphony 프로토콜을 사용하여 조립하였다. 다음과 같이 펩티드 서열을 조립하였다: 각각의 반응 바이알 내의 수지(250 mg, 0.14 mmol)를 4 ml의 DMF로 2회 세척한 후, 10분 동안 2.5 ml의 20% 4-메틸 피페리딘으로 처리하였다(Fmoc 탈보호). 이어서, 수지를 여과하고, DMF(4 ml)로 2회 세척하고, 추가 30분 동안 N-메틸 피페리딘으로 재처리하였다. 수지를 DMF(4 ml)로 다시 3회 세척한 후, 2.5 ml의 아미노산 및 2.5 ml의 HBTU-DIEA 혼합물을 첨가하였다. 45분의 빈번한 교반 후에, 수지를 여과하고, DMF(매회마다 4 ml씩)로 3회 세척하였다. 본 발명의 전형적인 펩티드를 위해, 이중 커플링을 수행하였다. 커플링 반응의 완료 후에, 수지를 DMF(매회마다 4 ml씩)로 3회 세척한 후, 다음 아미노산 커플링으로 진행하였다.
- [1135] 절단
- [1136] 펩티드 조립의 완료 후에, 절단 시약, 예컨대 시약 K(82.5% 트라이플루오로아세트산, 5% 물, 5% 티오아니솔, 5% 페놀, 2.5% 1,2-에탄다이티올)로 처리함으로써 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 절단 시약은 수지뿐만 아니라 측쇄 보호기가 남아 있는 것 전부로부터 펩티드를 성공적으로 절단할 수 있었다.
- [1137] 절단된 펩티드를 차가운 다이에틸 에테르 중에 침전시킨 후, 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 여과액을 부어내고, 제2 분취량의 차가운 에테르를 첨가하고, 이 절차를 반복하였다. 조 펩티드를 아세트오니트릴:물(7:3(1% TFA를 함유함)) 용액 중에 용해시키고, 여과하였다. 전기분무 이온화 질량 분석법(ESI-MS)(Micromass/Waters ZQ)을 사용하여 선형 펩티드의 품질을 검증한 후, 정제하였다.
- [1138] 산화를 통한 이황화물 결합 형성
- [1139] 유리 티올을 함유하는 펩티드(예를 들어, 다이Pen)를 일반적인 Fmoc-SPPS 절차에 따라 Rink Amide-MBHA 수지 상에서 조립하였다. 절단 시약(90% 트라이플루오로아세트산, 5% 물, 2.5% 1,2-에탄다이티올, 2.5% 트라이-아이소프로필실란)으로 처리함으로써 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 절단된 펩티드를 차가운 다이에틸 에테르 중에 침전시킨 후, 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 여과액을 부어내고, 제2 분취량의 차가운 에테르를 첨가하고, 이 절차를 반복하였다. 조 펩티드를 아세트오니트릴:물(7:3(1% TFA를 함유함)) 용액 중에 용해시키고, 여과하여 원하는 산화되지 않은 펩티드인 조 펩티드를 얻었다.
- [1140] 위치 X4 및 X9에, 예를 들어 Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys 또는 (D)hCys 중 어느 하나를 보유하는 절단된 조 펩티드를 20 ml의 물:아세트오니트릴 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반하면서 적가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, 분석용 HPLC 및 LCMS를 사용하여 반응을 모니터링하였다. 반응이 완료되었을 때, 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 이어서, 용매 혼합물을 먼저 물로 희석시키고, 이어서 역상 HPLC 기기(Luna C18 지지체, 10 u, 100 A, 이동상 A: 0.1% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세트오니트릴(ACN), 구배: 5% B에서 시작하여, 15 ml/분의 유량으로

60분에 걸쳐 50% B로 변화됨) 상에 로딩함으로써 정제하였다. 이어서, 순수한 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조기 상에서 냉동-건조시켰다.

- [1141] 정제
- [1142] 분석용 역상, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 Gemini C18 컬럼(4.6 mm x 250 mm)(Phenomenex) 상에서 수행하였다. 반분취용 역상 HPLC를 Gemini 10 μm C18 컬럼(22 mm x 250 mm)(Phenomenex) 또는 Jupiter 10 μm, 300 옹스트롬(Å) C18 컬럼(21.2 mm x 250 mm)(Phenomenex) 상에서 수행하였다. 1 mL/분(분석용) 및 15 mL/분(분취용)의 유량으로 완충액 A 중의 완충액 B의 선형 구배(이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세트니트릴(ACN))를 사용하여 분리를 달성하였다. 1 mL/분(분석용) 및 15 mL/분(분취용)의 유량으로 완충액 A 중의 완충액 B의 선형 구배(이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세트니트릴(ACN))를 사용하여 분리를 달성하였다.
- [1143] 일반적 절차 1A:
- [1144] CEM Liberty Blue™ 마이크로파 펩티드 분석기에서 표준 Fmoc 고상 합성 기법을 사용하여 아미노산 단량체로부터 본 명세서에 기재된 IL-23R 억제제 화합물을 합성하였다. 마이크로파 가열에 의해 Oxyma/DIC(에틸 시아노카르복시이미노아세테이트/다이아이소프로필-카르보다이이미드)를 사용하여 펩티드를 조립하였다. Rink Amide MBHA 수지(100 내지 200 메시, 0.66 mmol/g)를 C-말단 아미드를 갖는 펩티드에 사용하였고, N-α-Fmoc 보호된 아미노산을 갖는 사전-로딩된 Wang 수지를 C-말단 산을 갖는 펩티드에 사용하였다. 0.1M DIEA를 함유하는 DMF 중 1M 용액으로서 Oxyma를 제조하였다. DMF 중 0.5M 용액으로서 DIC를 제조하였다. 이들 아미노산을 200 mM로 제조하였다. 본 발명의 펩티드 억제제를 의화학 최적화 및/또는 파지 디스플레이에 기초하여 확인하고, 스크리닝하여 유효한 결합 및/또는 억제 특성을 갖는 것들을 확인하였다.
- [1145] 조립
- [1146] 펩티드를 표준 CEM Liberty Blue™ 프로토콜을 사용하여 제조하였다. 다음과 같이 펩티드 서열을 조립하였다: 수지(400 mg, 0.25 mmol)를 10 ml의 50/50 DMF/DCM 중에 현탁시켰다. 이어서, 수지를 마이크로파 공동(cavity) 내의 반응 베셀에 옮겼다. 반복된 Fmoc 탈보호 및 Oxyma/DIC 커플링 사이클을 사용하여 펩티드를 조립하였다. 탈보호를 위해, DMF 중 20% 4-메틸피페리딘을 반응 베셀에 첨가하고, 65초 동안 90°C로 가열하였다. 탈보호 용액을 배출하고, 수지를 DMF로 3회 세척하였다. 대부분의 아미노산의 경우, 이어서 5 당량의 아미노산, Oxyma 및 DIC를 반응 베셀에 첨가하고, 마이크로파 조사를 수행하여 혼합 반응물을 4분 동안 90°C로 신속히 가열하였다. 아르기닌 및 히스티딘 잔기의 경우에는, 10분 동안 각각 75 및 50°C를 사용한 더 온화한 조건을 사용하여 라세미화를 방지하였다. 희귀하고 더 고가의 아미노산은 단지 1.5 내지 2 eq의 시약만을 사용하여 종종 실온에서 하룻밤 수동으로 커플링하였다. 어려운 커플링은 종종 90°C에서 2 x 4분 이중 커플링하였다. 커플링 후에, 수지를 DMF로 세척하고, 원하는 펩티드 조립이 완료될 때까지 전체 사이클을 반복하였다.
- [1147] 절단
- [1148] 펩티드 조립의 완료 후에, 이어서 2시간 동안 91:5:2:2 TFA/H₂O/TIPS/DODT의 표준 절단 각테일로 처리함으로써 펩티드를 수지로부터 절단하였다. 하나 초과 Arg(pbf) 잔기가 존재하는 경우, 추가 1시간 동안 절단이 계속 되게 하였다.
- [1149] 절단된 펩티드를 차가운 다이에틸 에테르 중에 침전시켰다. 여과액을 따라내고, 제2 분취량의 차가운 에테르를 첨가하고, 이 절차를 반복하였다. 이어서, 전기분부 이온화 질량 분석법(ESI-MS)(Waters® Micromass® ZQ™)을 사용하여 선형 펩티드의 품질을 검증한 후, 정제하였다.
- [1150] 산화를 통한 이황화물 결합 형성
- [1151] 유리 티올을 함유하는 펩티드(예를 들어, 다이Pen)를 전술된 바와 같이 일반적인 Fmoc 고상 합성, 절단 및 절단에 따라 Rink Amide-MBHA 수지 상에서 조립하였다.
- [1152] Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys 및 (D)hCys로부터 독립적으로 선택되는 2개의 티올-함유 아미노산을 포함하는 절단된 조 펩티드를 50/50 아세트니트릴/물 중에 약 2 mg/ml 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반하면서 적가하였다. 용액을 수 분 동안 교반하고, 분석용 HPLC 및 LCMS를 사용하여 반응을 모니터링하였다. 반응이 완료되었을 때, 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 이

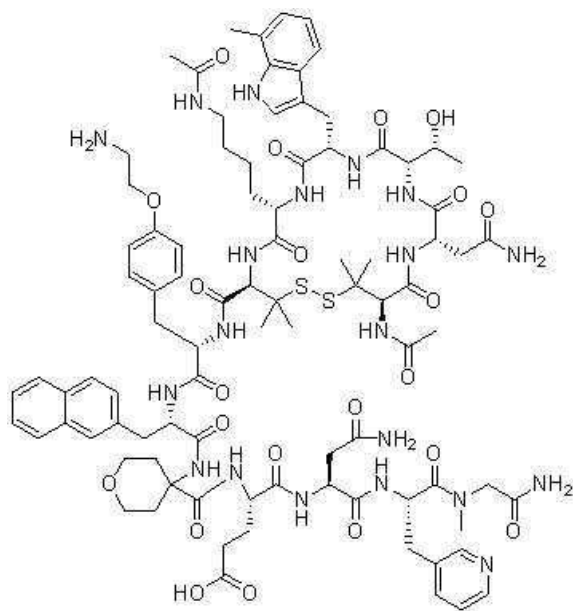
어서, 용매 혼합물을 먼저 물로 2배 희석시키고, 이어서 역상 HPLC 컬럼(Luna® C18 지지체, 10 μ, 100 Å, 이동상 A: 0.1% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴(ACN), 구배: 15% B에서 시작하여, 15 ml/분의 유량으로 60분에 걸쳐 50% B로 변화됨) 상에 로딩함으로써 정제하였다. 이어서, 순수한 생성물을 함유하는 분획을 동결건조기 상에서 냉동-건조시켰다.

[1153] 정제

[1154] 분석용 역상, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 Gemini® C18 컬럼(4.6 mm x 250 mm)(Phenomenex) 상에서 수행하였다. 반분취용 역상 HPLC를 Gemini® 10 μm C18 컬럼(22 mm x 250 mm)(Phenomenex) 또는 Jupiter® 10 μm, 300 옴스트롬(Å) C18 컬럼(21.2 mm x 250 mm)(Phenomenex) 상에서 수행하였다. 1 mL/분(분석용) 및 20 mL/분(분취용)의 유량으로 완충액 A 중의 완충액 B의 선형 구배(이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴(ACN))를 사용하여 분리를 달성하였다.

[1155] 실시예 1. 서열 번호 1의 펩티드의 제조

[1156] Ac-[Pen]*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]*-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH₂(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)(서열 번호 1)



[1157] Fmoc 고상 펩티드 합성 기법을 사용하여 서열 번호 1의 합성을 제조한다.

[1158] 문헌에 보고된 표준 Fmoc 보호 합성 조건을 사용하여 Rink Amide MBHA 수지 상에 상기 펩티드를 작제한다. 작제된 펩티드를 강산에 의해 절단한 후 침전시킴으로써 수지 및 보호기로부터 분리한다. 이황화물 결합을 형성하기 위한 산화를 수행한 후, 역상 HPLC(RP-HPLC) 및 반대이온 교환에 의해 정제한다. 순수한 분획을 동결건조시켜 최종 생성물을 얻는다.

[1159] 수지의 팽윤: 10 g의 Rink Amide MBHA 고상 수지(0.66 mmol/g의 로딩량)를 필터 프릿, 그라인딩된 유리 조인트 및 진공 사이드 아암을 구비한 250 ml 펩티드 베셀에 옮겼다. 수지를 DMF로 3회 세척한다.

[1160] 단계 1: Fmoc-Sarc-OH의 커플링: 2-수지-층 부피(resin-bed volume)의 DMF 중 20% 4-메틸-피페리딘을 팽윤된 수지에 첨가하고, 배출 전에 3 내지 5분 동안 진탕하고, 두 번째의 2-수지-층 부피의 4-메틸 피페리딘 용액을 첨가하고 추가 20 내지 30분 동안 진탕함으로써, 수지 결합된 Fmoc 기의 탈보호를 실현한다. 탈보호 후에, 수지를 진탕하면서 DMF로 3회 세척한다. Fmoc-Sarc-OH(3 eq, 6.2 g)를 Oxyma(4.5 eq, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. 탈보호된 수지에 대한 첨가 전에 15분 동안 진탕하면서 DIC(3.9 eq, 4 ml)를 첨가함으로써 산의 사전활성화를 달성한다. 이어서, 약 15분의 커플링 후에 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 비색 카이저 시험(colorimetric Kaiser test)에 의해 커플링 반응의 진행을 모니터링한다. 일단 반응이 완료된 것으로 판단되면, 수지를 진탕하면서 DMF로 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1161] 단계 2: Fmoc-3Pal-OH의 커플링: 2회의 순차적인, 2-수지-층 부피의 DMF 중 20% 4-메틸-피페리딘을 첨가함으로써 Fmoc 탈보호를 다시 달성하는데, 이때 1회는 3 내지 5분 그리고 1회는 20 내지 30분 동안 수행하며, 처리들

[1162] 단계 2: Fmoc-3Pal-OH의 커플링: 2회의 순차적인, 2-수지-층 부피의 DMF 중 20% 4-메틸-피페리딘을 첨가함으로써 Fmoc 탈보호를 다시 달성하는데, 이때 1회는 3 내지 5분 그리고 1회는 20 내지 30분 동안 수행하며, 처리들

사이에는 배출을 수행한다. 이어서, 보호된 3-피리딜 알라닌(3Pal)과의 커플링 전에 수지를 3회 세척한다. Fmoc-3Pal-OH(3 eq, 7.8 g)를 Oxyma(4.5 eq, 4.22 g)와 함께 DMF 중에 용해시킨다. Sarc-Amide 수지의 첨가 전에 15분 동안 DIC(3.9 eq, 4 ml)에 의한 사전활성화를 행한다. 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1163] 단계 3: Fmoc-Asn(Trt)-OH의 커플링: 수지 결합된 3Pal의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Asn(Trt)-OH(2 eq, 8 g)를 Oxyma(3 eq, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. 3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(1.4 eq, 1.43 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1164] 단계 4: Fmoc-Glu(OtBu)-OH의 커플링: 수지 결합된 아스파라긴의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 DMF로 세척한다. Fmoc-Glu(OtBu)-OH(2 eq, 5.91 g)를 Oxyma(3 eq, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(1.4 eq, 1.43 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1165] 단계 5: Fmoc-THP-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-THP-OH(3 eq, 7.36 g)를 Oxyma(4.5 eq, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(3.9 eq, 4 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1166] 단계 6: Fmoc-L-Ala(2-나프틸)-OH(Nal)의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-L-Ala(2-나프틸)-OH(3 eq, 8.66 g)를 Oxyma(4.5 eq, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(3.9 eq, 4 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1167] 단계 7: Fmoc-4-[2-(Boc-아미노-에톡시)]-L-페닐알라닌(Fmoc-AEF)의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-4-[2-(Boc-아미노-에톡시)]-L-페닐알라닌(3 eq, 10.8 g)을 Oxyma(4.5 eq, 4.22g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(3.9 eq, 4 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1168] 단계 8: Fmoc-Pen(Trt)-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Pen(Trt)-OH(3 eq, 12.14 g)를 Oxyma(4.5 eq, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(3.9 eq, 4 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1169] 단계 9: Fmoc-Lys(Ac)-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Lys(Ac)-OH(2 eq, 5.4 g)를 Oxyma(3 eq, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(1.4 eq, 1.43 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되었으면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1170] 단계 10: Fmoc-7-Me-Trp-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기

재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-7-Me-Trp-OH(2 eq, 5.81 g)를 Oxyma(3 eq, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(1.4 eq, 1.43 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1171] 단계 11: Fmoc-Thr(tBu)-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Thr(tBu)-OH(4 eq, 10.5 g)를 Oxyma(6 eq, 5.62 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. 7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(5.2 eq, 5.3 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1172] 단계 12: Fmoc-Asn(Trt)-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Asn(Trt)-OH(4 eq, 15.8 g)를 Oxyma(6 eq, 5.62 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(5.2 eq, 5.3 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 다음 탈보호/커플링 사이클을 시작한다.

[1173] 단계 13: Fmoc-Pen(Trt)-OH의 커플링: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. Fmoc-Pen(Trt)-OH(2 eq, 8.1 g)를 Oxyma(3 eq, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF 중에 용해시킨다. Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 대한 첨가 전에 약 15분 동안 산의 사전활성화를 위해 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 첨가한다. 약 15분 후에, 추가 분취량의 DIC(2.6 eq, 2.65 ml)를 반응물에 첨가한다. 카이저 시험에 의해 결정될 때 일단 반응이 완료되면, 수지를 DMF로 다시 3회 세척한 후, 작제된 펩티드의 최종 탈보호 및 아세트산 캡핑을 수행한다.

[1174] 단계 14: 아세틸 캡핑: 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 Fmoc를 제거하고, 수지를 앞서 기재된 바와 같이 세척한다. 150 ml의 캡핑 시약 A(THF/아세트산 무수물/피리딘, 80:10:10)를 작제된 Pen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-Amide 수지에 첨가하고, 30분 동안 진탕한다. 수지를 DMF로 3회 세척한 후, DCM으로 5회 세척한다. 수지를 5 내지 50 ml 원심분리 튜브 내로 분할하여 넣어서, TFA에 의한 절단 전에 1.5시간 동안 진공 하에 둔다.

[1175] 단계 15: TFA 절단 및 에테르 침전: 200 ml의 TFA 절단 각테일(90/5/2.5/2.5 TFA/물/TIPS/DODT)을 제조한다. 40 ml의 절단 각테일을 보호된 수지 결합된 펩티드가 담긴 5개의 튜브 각각에 첨가하고, 2시간 동안 진탕한다. 사용 후(spent) 수지를 여과 제거하고, 여과액을 침전을 위하여 18 내지 50 ml 원심분리 튜브 내로 균일하게 분할하여 넣는다. 차가운 다이에틸 에테르를 각각에 첨가하여 백색 침전물을 형성하고, 이어서 이것을 원심분리한다. 에테르를 디캔팅하여 폐기하고, 침전물에 대해 2회 더 에테르 세척을 수행한다. 생성된 백색 침전물 케이크를 후드 내에서 하룻밤 건조시켜 환원된 조 펩티드를 얻는다.

[1176] 단계 16: 이황화물 산화: 조 펩티드를 4개의 1 L 배치(batch)로 산화하고 정제한다. 약 2.5 g의 조 펩티드를 1L의 20% ACN/물 중에 용해시킨다. 교반하면서, 아세트산/메탄올 중 포화 요오드 용액을, I₂의 황색/갈색이 유지되고 사라지지 않을 때까지 1L 펩티드 용액에 적가한다. 밝은 황색 용액을 5분 동안 정치되게 한 후, 한 꼬집의 아스코르브산을 사용하여 과량의 I₂를 킬링한다.

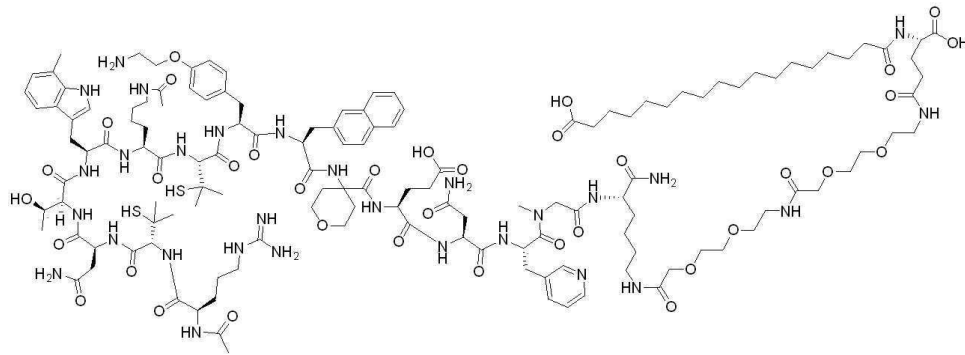
[1177] 단계 17: RP-HPLC 정제: I₂ 산화 직후마다 RP-HPLC 정제를 수행한다. 분취용 정제 컬럼(Phenomenex, Luna, C18(2), 100 Å, 250 x 50 mm)을 MPA 중 20% MPB(MPA = 0.1% TFA/물, MPB = ACN 중 0.1% TFA)를 사용하여 70 ml/분으로 평형화한다. 1 L의 킬링된 산화된 펩티드를 70 ml/분으로 평형화된 컬럼 상에 로딩한다. 용매 전선(front)이 용리된 후에, 70 ml/분으로의 25 내지 45% MPB의 구배를 60분에 걸쳐 실시한다. 원하는 물질을 분획으로 단리하고, 각각을 분석용 RP-HPLC로 분석한다. 4회의 모든 정제로부터의 순수한 분획을 합하고 동결건조시켜, 반대이온 교환을 수행할 준비가 된 정제된 TFA 염을 얻었다.

[1178] 단계 18: 아세테이트로의 반대이온 교환: 동일한 분취용 RP-HPLC 컬럼을 70 ml/분으로 MPA 중 5% MPB로 평형화한다(MPA = 물 중 0.3% AcOH, MPB = ACN 중 0.3% AcOH, MPC = 물 중 0.5M NH₄OAc). 정제된 펩티드 TFA 염을

50/50 ACN/물 중에 용해시키고, 15% ACN이 될 때까지 희석시킨다. 용액을 70 ml/분으로 평형화된 컬럼 상에 로딩하고, 용매 전선을 용리한다. 포획된 펩티드를 5분 동안 MPA 중 5% MPB로 세척한다. 이어서, 포획된 펩티드를 70 ml/분으로 40분 동안 MPC 중 5% MPB로 세척하여 반대이온을 아세테이트로 교환한다. 포획된 펩티드를 10분 동안 70 ml/분으로 MPA 중 5% MPB로 세척하여, 시스템으로부터 모든 NH₄OAc를 제거한다. 마지막으로, 펩티드를 60분에 걸쳐 MPA 중 5 내지 70% MPB의 구배로 용리하고, 분획으로 수집한다.

[1179] 단계 19: 최종 동결건조 및 분석: 수집된 분획을 분석용 RP-HPLC로 분석하고, 순도가 95% 초과인 모든 분획을 합한다. 합한 분획의 동결건조를 수행하여, RP-HPLC에 의해 결정될 때 순도가 95% 초과인 백색 분말로서 서열 번호 1을 얻는다. 정제된 서열 번호 1의 펩티드의 LC/MS에 의해 펩티드 정체를 확인하는데, 이는 펩티드의 2개의 하전 상태, 즉, 950 amu의 M⁺2/2 및 1899 amu의 분자 이온을 제공한다.

[1180] 실시예 2. MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH₂의 합성 (*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1181]

[1182] 중간체 2-1

[1183]

중간체 2-1의 합성

[1184] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 중간체 2-1을 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로파 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr 및 Glu에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설포닐). C-말단 Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

[1185] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파(MW) 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이 중 아실화 반응을 3Pya 및 2Nal에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 5배 과량의 활성화된 빌딩 블록(activated building block)(Fmoc-PEG2, Fmoc-PEG2 및 Fmoc-gE(Fmoc-Glu-OtBu)), 및 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액과 함께 표준 커플링 조건을 사용하여 Cem Liberty Blue 마이크로파 펩티드 합성기 상에서 추가의 측쇄 유도체화를 수행하였다. C180H(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

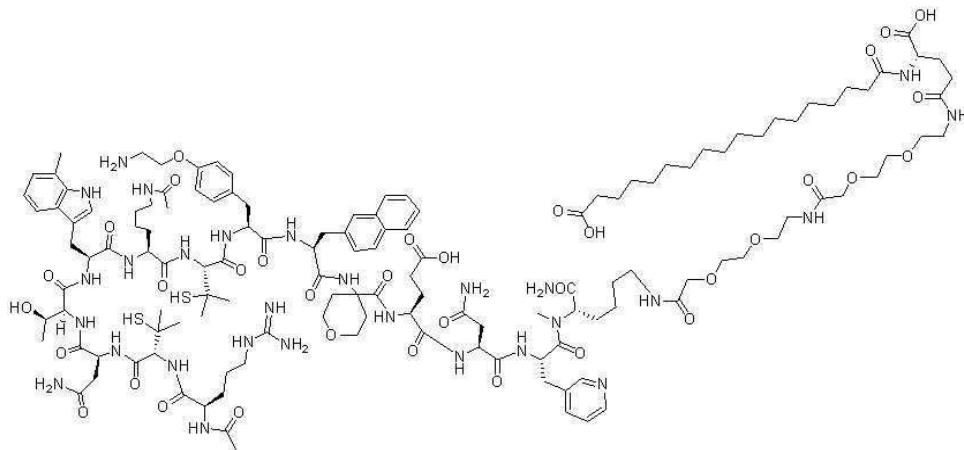
[1186] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, 및 Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착체를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트ونی트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조

시켜 원하는 중간체 2-1(50% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: $C_{137}H_{207}N_{29}O_{36}S_2$ 에 대한 계산치: 2900.45; 실측치: 967.8 (M+3)³⁺.

[1187] MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

[1188] 중간체 2-1을 ACN/H₂O(1 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(5% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: $C_{137}H_{205}N_{29}O_{36}S_2$ 에 대한 계산치: 2898.4; 실측치: 1450.0 (M+2)²⁺.

[1189] 실시예 3. MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1190]

[1191] 중간체 3-1

[1192] 중간체 3-1의 합성

[1193] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr 및 Glu에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설폰일). C-말단 NMeLys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다. 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다.

[1194] 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL), DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

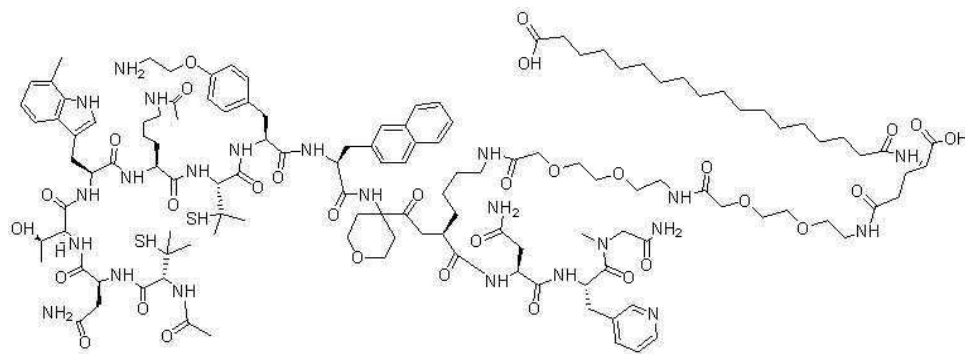
[1195] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA

용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트오니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 3-1(59.2% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₅H₂₀₄N₂₈O₃₅S₂에 대한 계산치: 2843.38; 실측치: 948.8 (M+3)³⁺.

[1196] MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

[1197] 중간체 3-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트오니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(11% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₅H₂₀₂N₂₈O₃₅S₂에 대한 계산치: 2841.38; 실측치: 1421.7 (M+2)²⁺.

[1198] 실시예 4. MeCO-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1199] 중간체 4-1

[1201] 중간체 4-1의 합성

[1202] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. 지질화되는 Lys를 직교 Dde 보호기에 의해 보호하였다.

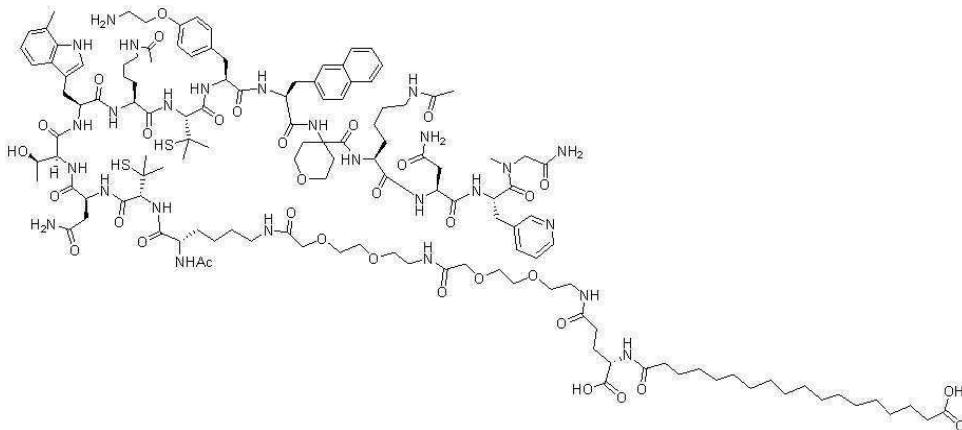
[1203] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL), DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1204] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 4-1(70% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₂₆H₁₈₈N₂₄O₃₂S₂에 대한 계산치: 2615.13; 실측치: 1308.5 (M+2)²⁺.

[1205] MeCO-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

[1206] 중간체 4-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 45% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(24% 수율)을 얻었다: LCMS 분석: C₁₂₆H₁₈₆N₂₄O₃₂S₂에 대한 계산치: 2613.13; 실측치: 1307.4 (M+2)²⁺.

[1207] 실시예 5. MeCO-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1208]

[1209] 중간체 5-1

[1210] 중간체 5-1의 합성

[1211] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. N-말단 D-Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

[1212] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL), DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를

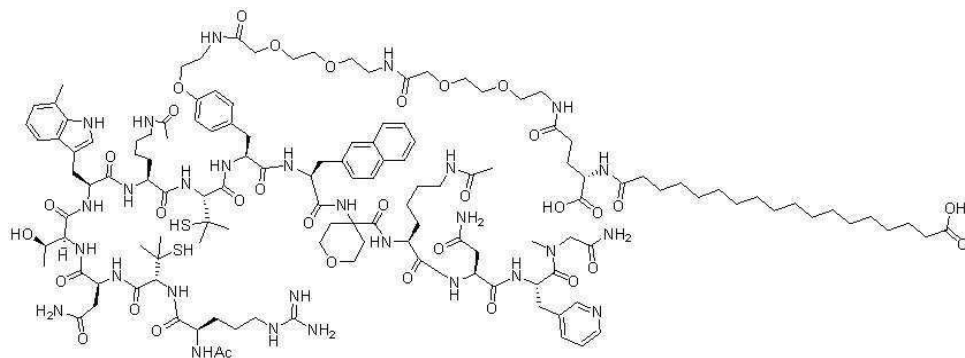
실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닌하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1213] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, 및 Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 5-1(89% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₄H₂₀₂N₂₆O₃₄S₂에 대한 계산치: 2785.3; 실측치: 1393.4 (M+2)²⁺.

[1214] MeCO-k(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

[1215] 중간체 5-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(28% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₄H₂₀₀N₂₆O₃₄S₂에 대한 계산치: 2783.34; 실측치: 1392.4 (M+2)²⁺.

[1216] 실시예 6. MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF(PEG2PEG2gEC18OH)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성 (*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1217] 중간체 6-1

[1219] 중간체 6-1의 합성

[1220] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설폰일). AEF를 직교 Dde 보호기에 의해 보호하였다. 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이 중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다.

[1221] 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배

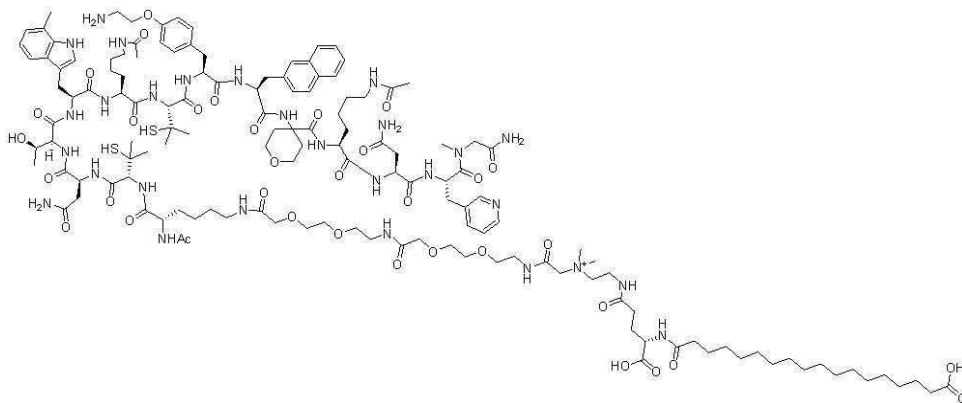
출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 NMP 중 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1222] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 mL의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 6-1(78.5% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₄H₂₀₂N₂₈O₃₄S₂에 대한 계산치: 2813.37; 실측치: 938.5 (M+3)³⁺.

[1223] MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF(PEG2PEG2gEC18OH)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

[1224] 중간체 6-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(10% 수율)을 얻었다: LCMS 분석: C₁₃₄H₂₀₀N₂₈O₃₄S₂에 대한 계산치: 2811.36; 실측치: 1406.2 (M+2)²⁺.

[1225] 실시예 7. MeCO-k(PEG2PEG2SP6gEC18OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1226] 중간체 7-1의 합성

[1228] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.34 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr 및 Glu에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. N-말단 D-Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

[1229] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다.

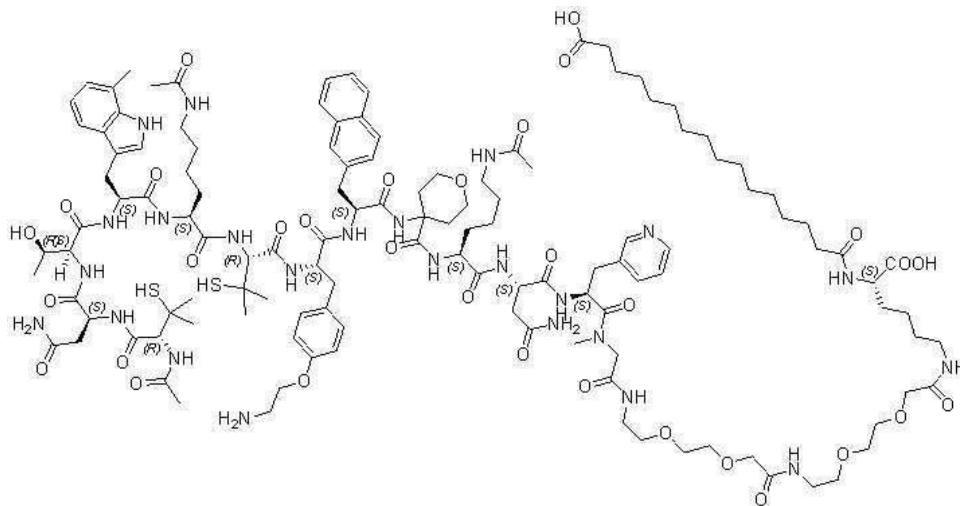
[1230] 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2, Fmoc-SP6((2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-N-(카르복시메틸)-N,N-다이메틸에탄-1-아미늄) 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1231] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 7-1(80% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₀H₂₁₅N₂₈O₃₅S₂⁺에 대한 계산치: 2914.52; 실측치: 972.5 (M+3)³⁺.

[1232] MeCO-k(PEG2PEG2SP6gEC18OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1233] 중간체 7-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(35% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₀H₂₁₃N₂₈O₃₅S₂⁺에 대한 계산치: 2912.52; 실측치: 1456.6(M+2)²⁺.

[1234] 실시예 8. MeCO-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-PEG2-PEG2-eK(C16OH)-COOH의 합성 (*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1235]

[1236] 중간체 8-1

[1237] 중간체 8-1의 합성

[1238] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Wang 수지(75 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 첫 번째 아미노산을 수동으로 도입시켰다: Dde-Lys(Fmoc)-OH(10 eq)를 N₂ 하에서 7 ml의 건성 DCM/건성 DMF(10:1) 용액 중에 용해시키고, DIC(5 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반 하에 그대로 두고, 이어서 농축 건조

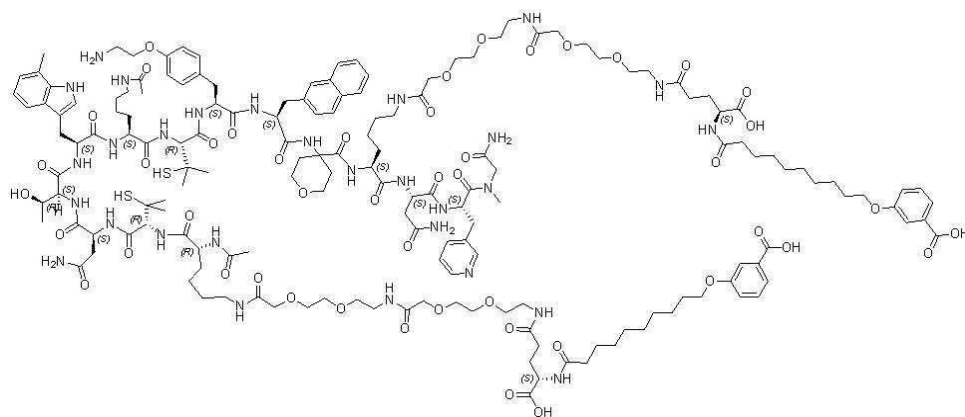
시켰다. 잔기를 건성 DMF 중에 용해시키고, N₂ 분위기 하에서 Wang 수지(Novabiochem, 100 내지 200 메시, 0.83 mmol/g)에 첨가하였다. DMAP(4-다이메틸아미노피리딘, 0.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 사이클을 반복하였다. Fmoc 제거 후에, CEM Liberty Blue 마이크로파 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 조립을 계속하였다. 고상 상에서의 펩티드 합성 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. Lys 공급원은 N6-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N2-(1-(4,4-다이메틸-3,5-다이옥소사이클로헥실리덴)에틸)-L-라이신이 었다. 모든 아미노산 및 빌딩 블록을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5 M 용액과 DMF 중 1 M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. C16OH(헥사데칸산)에 의한 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하고, 완전한 아실화를 난하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1239] 조립의 종료 시점에서, 수지를 NMP, DMF, MeOH, DCM, 및 Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트오니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 8-1(60% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₂₇H₁₉₀N₂₄O₃₂S₂에 대한 계산치: 2629.16; 실측치: 1315.7 (M+2)²⁺.

[1240] MeCO-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-PEG2-PEG2-eK(C16OH)-COOH의 합성

[1241] 중간체 8-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Reprosyl C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트오니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 60 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(7% 수율)을 얻었다: LCMS 분석: C₁₂₇H₁₈₈N₂₄O₃₂S₂에 대한 계산치: 2627.16; 실측치: 1314.7(M+2)²⁺.

[1242] 실시예 9. MeCO-k(PEG2PEG2gEmXOH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEmXOH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성 (*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1243] 중간체 9-1

[1244] 중간체 9-1의 합성

[1246] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol , 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. THP에 부착되는 Lys 및 N-말단 D-Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

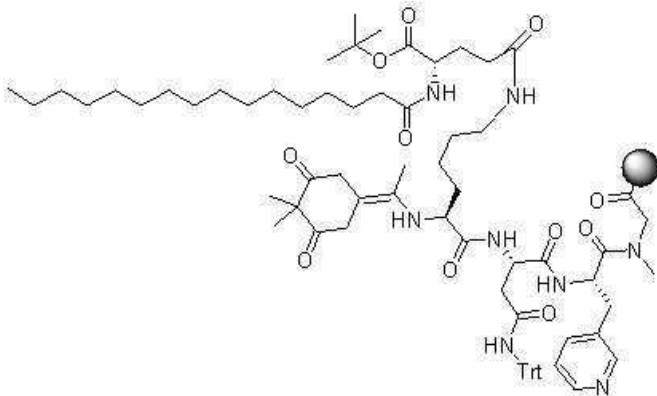
[1247] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파(MW) 조사 하에서 90° C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하여 Lys/D-Lys로부터 DDe 보호기를 제거하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL), DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). mXOH(10-(3-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)테칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(4 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1248] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 9-1(70% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₆₅H₂₄₁N₂₉O₄₇S₂에 대한 계산치: 3447; 실측치: 1150 (M+2)²⁺.

[1249] MeCO-k(PEG2PEG2gEmXOH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEmXOH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1250] 중간체 9-1을 ACN/H₂O(1 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(13% 수율)을 얻었다: LCMS 분석: C₁₆₅H₂₃₉N₂₉O₄₇S₂에 대한 계산치: 3445; 실측치: 1149.1 (M+3)³⁺.

[1251] 실시예 10. MeCO-k(PEG2PEG2gEC16OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(gEC16)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)

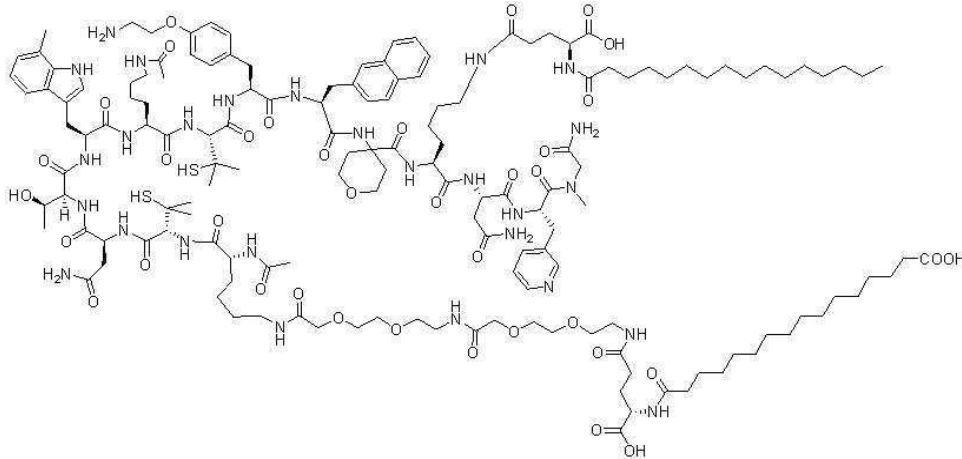


[1252]

[1253] 중간체 10-1

[1254] 중간체 10-1의 합성

[1255] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(75 μmol , 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: gE에 대해서는 tert-부틸; Asn에 대해서는 트라이틸. Lys 출발 물질은 Dde-Lys(Fmoc)-OH였다. 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya15에 대해 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다.



[1256]

[1257] 중간체 10-2

[1258] 중간체 10-2의 합성

[1259] 중간체 10-1을 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하여 Lys로부터 Dde 보호기를 제거하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 이어서, 표준 커플링 조건을 사용하여 Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기 상에서 조립을 계속하였다. 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카보닐. N-말단 D-Lys 잔기를 직교 Dde 보호기에 의해 보호하였다. 이중 아실화 반응을 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하여 D-Lys로부터 Dde 보호기를 제거하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 탈보호 단계를 반복하고, 이어서 수지를 DCM(5 x 5 mL), DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C16OH(헥사데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(10 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

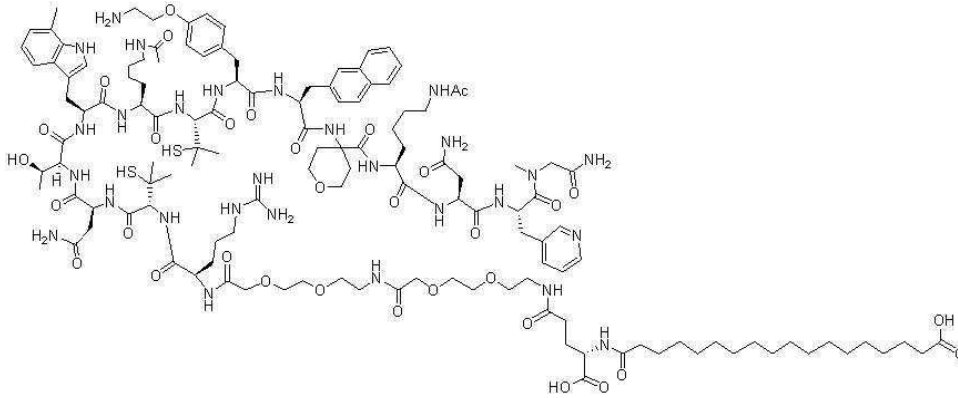
[1260] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트오니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 동결건조시켜 원하는 중간체 109-2(94% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₅₁H₂₃₃N₂₇O₃₇S₂에 대한 계산치: 3082.80; 실측치: 1542.2 (M+2)²⁺

[1261] MeCO-k(PEG2PEG2gEC16OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(gEC16)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1262] 중간체 10-2를 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm,

300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 30% B부터 30% B까지, 20분에 걸쳐 45% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(13% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₅₁H₂₃₁N₂₇O₃₇S₂에 대한 계산치: 3080.2; 실측치: 1541.2 (M+2)²⁺.

[1263] 실시예 11. HOC18gEPEG2PEG2-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-
Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1264] 중간체 11-1

[1266] 중간체 11-1의 합성

[1267] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr 및 Glu에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설포닐). 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. 유리 아미노 기의 캡핑을 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

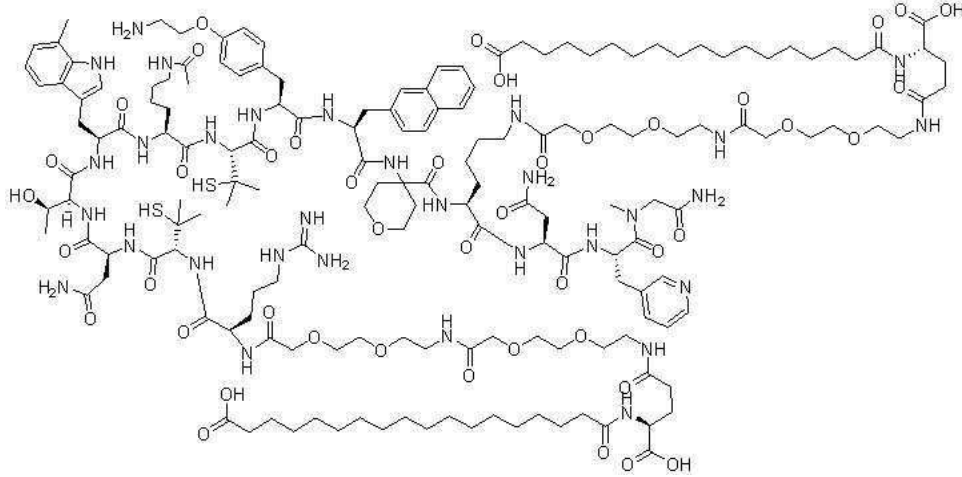
[1268] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세토니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 11-1(78.1% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₂H₂₀₀N₂₈O₃₃S₂에 대한 계산치: 2771.32; 실측치: 924.7 (M+3)³⁺.

[1269] HOC18gEPEG2PEG2-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1270] 중간체 12-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유

량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(22% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: $C_{132}H_{198}N_{28}O_{33}S_2$ 에 대한 계산치: 2769.32; 실측치: 1386.1 ($M+2$)⁺.

[1271] 실시예 12. HOC18gEPEG2PEG2-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2Nal-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1272]

[1273] 중간체 12-1

[1274] 중간체 12-1의 합성

[1275] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(73 μ mol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-벤다메틸다이하이드로벤조푸란-5-설포닐). Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

[1276] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2Nal에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. N-말단에서의 유리 아미노 기의 캡핑 및 Lys13 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(5 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(5 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닌하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

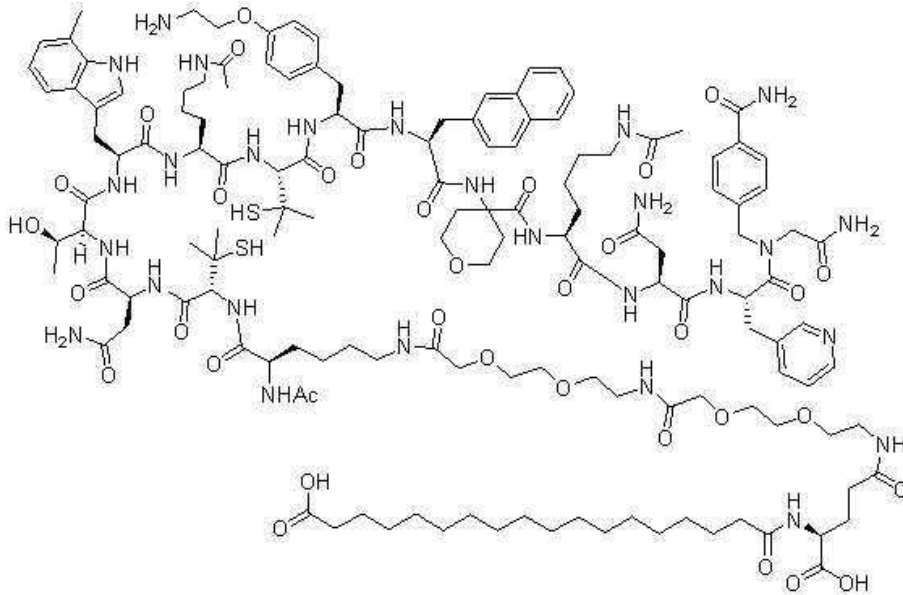
[1277] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 동결건조시켜 원하는 중간체 12-1(80.3% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: $C_{165}H_{259}N_{31}O_{44}S_2$ 에 대한 계산치: 3445.16; 실측치: 1149.3 ($M+3$)³⁺.

[1278] HOC18gEPEG2PEG2-r³-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2Nal-THP-K(PEG2PEG2gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1279] 중간체 12-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm,

300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 30% B부터 30% B까지, 25분에 걸쳐 45% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(11.3% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₆₅H₂₅₇N₃₁O₄₄S₂에 대한 계산치: 3443.16; 실측치: 1148.5 (M+3)³⁺.

[1280] 실시예 13. MeCO-k(PEG2PEG2gEC180H)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pyra-N(4Am벤질)Gly-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1281]

[1282] 중간체 13-1

[1283] 중간체 13-1의 합성

[1284]

Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 Rink Amide MBHA 수지(Novabiochem, 73 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 0.34 mmol/g) 상에서 펩티드 조립을 수행하였다. Fmoc 탈보호 후에 수지를 실온에서 30분 동안 DMF(5 mL) 중 4 브로모아세트산 무수물(4 eq)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 건성 NMP(5 mL) 중 4-아미도벤질아민(7 eq) 및 DIPEA(7.5 eq)의 현탁액을 수지에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(3 x 5 mL)로 세척하였다. Cem Liberty Blue 마이크로파 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 펩티드 조립을 계속하였다. 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. D-Lys를 직교 Dde 보호기에 의해 보호하였다. 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pyra 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하여 D-Lys3으로부터 Dde 보호기를 제거하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다(PEG2, PEG2 및 gE(Fmoc-Glu-OtBu) 잔기). C180H(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1285]

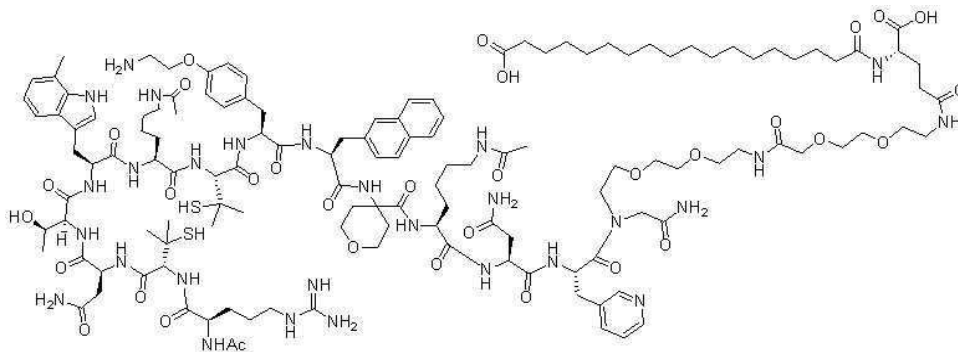
조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세토니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 동결건조시켜 원하는 중

중간체 13-1(38% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₁H₂₀₇N₂₇O₃₅S₂에 대한 계산치: 2904.47; 실측치: 1452.6 (M+2)²⁺.

[1286] MeCO-k(PEG2PEG2gEC180H)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-N(4Am벤질)Gly-CONH₂의 합성

[1287] 중간체 13-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 25 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 25% B부터 25% B까지, 25분에 걸쳐 40% B까지, 유량 30 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(26.8% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₁H₂₀₅N₂₇O₃₅S₂에 대한 계산치: 2902.47; 실측치: 1451.9 (M+2)²⁺.

[1288] 실시예 14. MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-N(PEG2PEG2gEC180H)Gly-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1289]

중간체 14-1

[1290]

중간체 14-1의 합성

[1291]

[1292] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 Rink Amide MBHA 수지(Novabiochem, 73 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 0.34 mmol/g) 상에서 펩티드 조립을 수행하였다. Fmoc 탈보호 후에 수지를 실온에서 30분 동안 DMF(5 mL) 중 4 브로모아세트산 무수물(4 eq)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 건성 NMP(5 mL) 중 비스-아미노-PEG2(7 eq)의 용액을 수지에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용액을 배출하고, 수지를 실온에서 1시간 동안 DMF(5 mL) 중 Dde-OH(3 eq)의 용액으로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(3 x 5 mL) 및 DMF(3 x 5 mL)로 세척하였다. Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 Cem Liberty Blue 마이크로파 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 펩티드 조립을 계속하였다. 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설포닐). 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다.

[1293] 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였으며(gE(Fmoc-Glu-OtBu) 및 C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산) 잔기), 완전한 아실화를 난하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

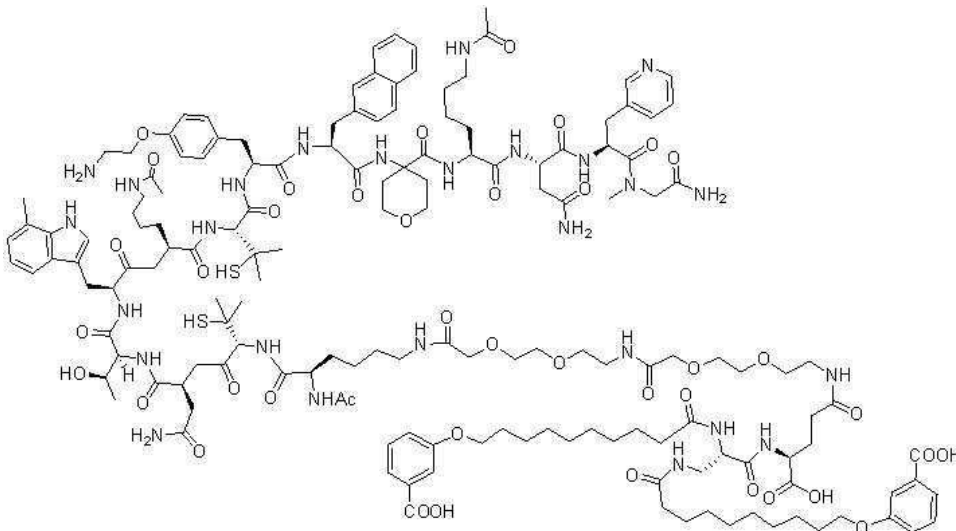
[1294] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운

다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 동결건조시켜 원하는 중간체 14-1(76.7% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₃H₂₀₂N₂₈O₃₃S₂에 대한 계산치: 2785.35; 실측치: 1393.4 (M+2)²⁺.

[1295] MeCO-r-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-N(PEG2PEG2gEC180H)Gly-CONH₂의 합성

[1296] 중간체 14-1을 ACN/H₂O(5 mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 30% B부터 30% B까지, 25분에 걸쳐 45% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(19.6% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₃₃H₂₀₀N₂₈O₃₃S₂에 대한 계산치: 2783.35; 실측치: 1392.1 (M+2)²⁺.

[1297] 실시예 15. MeCO-k(PEG2PEG2gEDab(mXOH)₂)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1298] 중간체 15-1

[1300] 중간체 15-1의 합성

[1301] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(220 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐; Arg에 대해서는 Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조푸란-5-설포닐). D-Lys를 직교 Dde 보호기에 의해 보호하였다. 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 히드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAt(5 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다 (PEG2, PEG2, gE(Fmoc-Glu-OtBu) 및 Dap(Fmoc-Dap(Dde)-OH)). 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 히드라진 용액 100 ml로 처리하여 Dap로부터 Dde 보호기를 제거하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 mXOH(10-(3-(tert-부톡

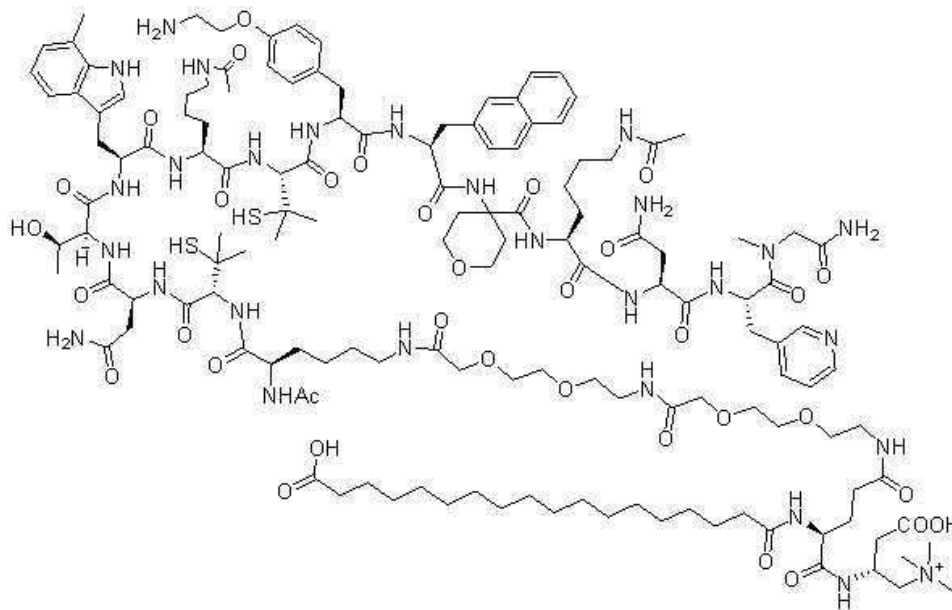
시카르보닐)페녹시)테칸산), DIC, HOAt(4 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다.

[1302] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 30 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 디에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 원하는 중간체 131-1(75.6% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₁H₂₁₇N₂₈O₃₅S₂⁺에 대한 계산치: 3155.72; 실측치: 1053.1 (M+3)³⁺.

[1303] MeCO-k(PEG2PEG2gEDab(mXOH)₂)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1304] 중간체 15-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 30% B부터 30% B까지, 25분에 걸쳐 45% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(14% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₅₃H₂₁₈N₂₈O₄₀S₂에 대한 계산치: 3153.7; 실측치: 1578 (M+2)²⁺.

[1305] 실시예 16. MeCO-k(PEG2PEG2gE(c)C18OH)-Pen^{*}-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen^{*}-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성(*Pen-Pen은 이황화물 결합을 형성함)



[1306] 중간체 16-1

[1307] 중간체 16-1의 합성

[1309] Fmoc/t-Bu 화학을 사용하여 표준 고상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 펩티드를 합성하였다. Cem Liberty Blue 마이크로 펩티드 합성기(CEM Inc.)에서 Rink-Amide AM 수지(110 μmol, 100 내지 200 메시; 로딩량 = 0.33 mmol/g) 상에서 조립을 수행하였다. 고상 상에서의 펩티드 조립 동안, 측쇄 보호기는 다음과 같았다: Thr 및 Glu에 대해서는 tert-부틸; Pen 및 Asn에 대해서는 트라이틸; AEF에 대해서는 tert-부톡시-카르보닐. D-Lys를 직교 DDe 보호기에 의해 보호하였다.

[1310] 모든 아미노산을 DMF 중에 0.4 M 농도로 용해시켰다. 수지 유리 아미노 기에 비해 5배 과량의 활성화된 아미노

산을 사용하여 마이크로파 조사 하에서 90°C에서 3분 동안 아실화 반응을 수행하였다. 아미노산을 등몰량의 DMF 중 DIC의 0.5M 용액과 DMF 중 1M Oxyma 용액으로 활성화하였다. 이중 아실화 반응을 3Pya 및 2NaI에 대해 수행하였다. DMF 중 20%(V/V) 피페리딘을 사용하여 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF 중 10 eq의 아세트산 무수물을 사용하여 유리 아미노 기의 캡핑을 수동으로 수행하였다. 고상에서의 펩티드 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF 중 3% 하이드라진 용액 100 ml로 처리하였다. 용액을 배출하고, 수지를 DCM(5 x 5 mL) 및 DMF(5 x 5 mL)로 세척하였다. 추가의 측쇄 유도체화를 실온에서 DIC-HOAT(3 eq, 1:1:1)를 사용하여 수동으로 수행하였다 (PEG2, PEG2 및 gE((S,E)-4-((Fmoc)아미노)-5-옥소-5-(프로프-1-엔-1-일옥시)펜탄산) 잔기). C18OH(18-(tert-부톡시)-18-옥소옥타데칸산)를 실온에서 DIC-HOAT(6 eq, 1:1:1)를 사용하여 커플링하였으며, 완전한 아실화를 닐하이드린 시험에 의해 모니터링하였다. 이어서, 수지를 N₂ 분위기 하에서 30분 동안 5 ml의 건성 DCM 중 0.25 eq의 Pd 테트라키스(Pd Tetrakis), 24 eq의 페닐실란으로 처리하고(이 과정을 2회 반복함); DCM, DMF, 및 DMF 중 0.5% 소듐 다이메틸다이티오카르바메이트(0.5%) 및 DIPEA(0.5%)의 용액으로 세척하였다. 이어서, 수지를 HATU(1.2 eq) 및 DIPEA(2 eq)로 수동으로 사전활성화하고, 10분 동안 교반 하에 그대로 두었다. 아미노-카르니틴(2 eq; (R)-2-아미노-4-(tert-부톡시)-N,N,N-트라이메틸-4-옥소부탄-1-아미늄)을 첨가하였다. 2시간 후에 반응이 완료되었다(절단 시험에 의해 모니터링됨).

[1311] 조립의 종료 시점에서, 수지를 DMF, MeOH, DCM, Et₂O로 세척하였다. 실온에서 대략 1.5시간 동안 15 ml의 TFA 용액(v/v)(87.5% TFA, 5% H₂O, 2.5% TIPS, 5% 페놀)을 사용하여, 펩티드를 고체 지지체로부터 절단하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 차가운 MTBE(135 mL) 중에 침전시켰다. 원심분리 후에, 펩티드 펠릿을 신선한 차가운 다이에틸-에테르로 세척하여 유기 포착제를 제거하였다. 이 과정을 2회 반복하였다. 최종 펠릿을 건조시키고, H₂O 및 아세트오니트릴 1:1 + 0.1% TFA 중에 재현탁시키고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 중간체 142-1(73.6% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₁H₂₁₇N₂₈O₃₅S₂⁺에 대한 계산치: 2928.55; 실측치: 1464.74 (M+2)²⁺.

[1312] MeCO-k(PEG2PEG2gE(c)C18OH)-Pen⁺-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen⁺-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH₂의 합성

[1313] 중간체 16-1을 ACN/H₂O(1mg/ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트산 중 포화 요오드를 황색이 지속될 때까지 교반 하에서 적가하였다. 30분만에 반응이 완료되었다(UPLC-MS에 의해 모니터링됨). 용액이 투명해질 때까지 고체 아스코르브산을 첨가하였다. 동결건조 후에, 환화된 펩티드를 분취용 Waters DeltaPak C4(200 x 40 mm, 300 Å, 15 μm)를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 이동상 A: + 0.1% TFA, 이동상 B: 아세트오니트릴(ACN) + 0.1% TFA. 용리제 B의 다음 구배를 사용하였다: 5분에 걸쳐 20% B부터 20% B까지, 25분에 걸쳐 35% B까지, 유량 80 mL/분, 파장 214 nm. 수집된 분획을 동결건조시켜 원하는 화합물(20% 수율)을 얻었다. LCMS 분석: C₁₄₁H₂₁₅N₂₈O₃₅S₂⁺에 대한 계산치: 2926.55; 실측치: 1463.9 (M+2)²⁺.

[1314] 실시예 17 내지 실시예 142. 합성

[1315] 전술된 방법에 따라 추가의 화합물을 제조하였으며, 예시적인 데이터는 하기 표 3에 제시된 바와 같다. 모든 실시예에서, *는 Pen-Pen이 이황화물 결합을 형성함을 나타낸다.

[1316] [표 3]

화합물 합성

실시예	명칭	MS 데이터	합성 절차(실시예)
17	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-K(PEG2PEG2gEC160H)-CONH ₂	1436.6	2
18	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-K(PEG2PEG2gEC180H)-CONH ₂	1414.0	2
19	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC160H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1293.4	24
20	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1393.3	2
21	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2gEC160H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1379.1	2
22	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC160H)-CONH ₂	1407.9	23
23	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-E-N-3Pya-K(PEG2PEG2gEC160H)-CONH ₂	1400.8	2
24	HOC16gEPEG2PEG2-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371.5	11
25	MeCO-K(PEG2PEG2gEC160H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1378.5	25
26	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF(PEG2PEG2gEC160H)-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1392.2	26
27	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1385.3	4
28	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC160H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371.2	4
29	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC160H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1148.1	24
30	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1162.1	24
31	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1147.3	24
32	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG6gEC160H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1315.6	24
33	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG6gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1329.7	24
34	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2gEC160H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1220.6	24
35	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1234.6	24
36	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEC200H)-N-	1321.6	24

[1317]

실시예	명칭	MS 데이터	합성 결차(실시예)
	3Pya-Sar-CONH ₂		
37	HOC16gPEG2PEG2-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEC16OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1129.9	112
38	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG6gEC16OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1388.4	24
39	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG6gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	935	24
40	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2C16OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1229.2	24
41	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2C18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1242.8	24
42	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG6PEG6gEC16OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	989.1	24
43	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG6PEG6gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	998.7	24
44	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG24gEC16OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1141.6	24
45	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG24gEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1151.2	24
46	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-PEG2PEG2eKC18OH-COOH	1328.2	8
47	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG24C18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1108.3	24
48	MeCO-K(gEC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1247.2	25
49	MeCO-K(PEG2gEC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1319.5	25
50	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2gEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1413.4	2
51	MeCO-r-Pen*-K(gEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1268.1	2
52	MeCO-r-Pen*-K(PEG2gEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1340.4	2
53	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2C18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1349.1	2
54	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-NMeK(PEG2PEG2gEC18OH)-CONH ₂	1442	23
55	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2DgEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1385.3	24
56	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2PC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1369.1	24
57	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2pC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1369.1	24

[1318]

실시예	명칭	MS 데이터	합성 절차(실시예)
58	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gETrxC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1454.9	24
59	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gETrxC200H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1468.7	24
60	MeCO-k(PEG6 gE C180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1414.7	25
61	MeCO-k(PEG2PEG6 gE C180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	901.9	25
62	MeCO-K(PEG2PEG2 C180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1327.8	25
63	MeCO-r-Pen*-K(PEG6gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1435.7	2
64	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG6 gE C180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1508.4	2
65	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2PFC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	978.2	24
66	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2pppC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	978.2	24
67	MeCO-k(gEC16)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1218.5	25
68	MeCO-k(gEC18)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1232.2	25
69	MeCO-r-Pen*-K(gEC16)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1239.4	2
70	MeCO-r-Pen*-K(gEC18)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1253.3	2
71	MeCO-K(PEG2PEG2gETrxC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1461.8	25
72	MeCO-K(PEG2PEG2gETrxC200H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1476.3	25
73	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gETrxC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1405	2
74	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gETrxC200H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1410.2	2
75	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC16)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1133.2	24
76	MeCO-K(PEG2PEG2gEC160H)-Pen*-K(PEG2PEG2gEC160H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1729.2	9
77	MeCO-K(PEG2PEG2gEC180H)-Pen*-K(PEG2PEG2gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1758	9
78	MeCO-K(PEG2PEG2gEC200H)-Pen*-K(PEG2PEG2gEC200H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1785.9	9
79	MeCO-K(gEC16)-Pen*-K(gEC16)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-	1409	9

[1319]

실시예	명칭	MS 데이터	합성 결과(실시예)
	K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂		
80	MeCO-K(gEC18)-Pen*-K(gEC18)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1437.4	9
81	MeCO-K(PEG2PEG2gEC16)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1363.4	25
82	MeCO-K(PEG2PEG2gEC18)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1377.5	25
83	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gEC16)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1306.5	2
84	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gEC18)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1320.4	2
85	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gEC16OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	881.3	2
86	MeCO-K(PEG2gEC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-N(4Am 벤질)Gly-CONH ₂	1370.4	13
87	MeCO-K(gEC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-N(4Am 벤질)Gly-CONH ₂	1306.9	13
88	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1385.8	2
89	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC20OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1176.3	24
90	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2TrxgEC18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1376.8	24
91	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2TrxgEC20OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1460.3	24
92	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2TrxgEC20OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	927.6	24
93	MeCO-K(PEG2PEG2gEC10OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEC16)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1499.1	10
94	MeCO-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen*-K(gEc16)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1583.1	10
95	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2PgEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	975.1	2
96	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2pgEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	975.2	2
97	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(PEG2PEG2gEmXOH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1304.4	24
98	MeCO-K(PEG2PEG2gEC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(gEc16)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1555.1	10
99	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2PPPgEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1039.7	2
100	MeCO-r-Pen*-K(PEG2PEG2pppgEC18OH)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2NaI-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1040	2

[1320]

실시예	명칭	MS 데이터	합성 결과(실시예)
101	MeCO-K(PEG2PEG2PgEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	961.1	25
102	MeCO-K(PEG2PEG2pgEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	961.1	25
103	MeCO-K(PEG2PEG2PPPgEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1025.8	25
104	MeCO-K(PEG2PEG2pppgEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1025.9	25
105	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2PgEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1356.1	24
106	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2pgEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1356	24
107	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2PPPgEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1453.1	24
108	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2pppgEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1453	24
109	MeCO-K(PEG2PEG2TrxgEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1461.7	25
110	MeCO-K(PEG2PEG2gEmXOH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1389.5	25
111	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEpXOH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1304.5	24
112	MeCO-K(PEG2PEG2gEpXOH)-Pen*-N-T-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gEpXOH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1149.2	9
113	MeCO-K(PEG2PEG2gEmXOH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(gEC16)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1552.1	10
114	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(DAP-(C16OH)2)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1260.7	15
115	MeCO-K(DAP(C16OH)2)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1346	15
116	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2gE-DAP(C16OH)2)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1470.3	15
117	MeCO-K(PEG2PEG2gEDAP(C16OH)2)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1037.3	15
118	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2PEG2SP6gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371.2	7
119	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(PEG2SP6PEG2gEC180H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371	7
120	MeCO-K(PEG2PEG2gEC160H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1555.4	10
121	MeCO-K(PEG2PEG2gEC180H)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1568.8	10
122	MeCO-Pen*-K(PEG2PEG2gEC180H)-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Na1-THP-	1335.2	2

[1321]

실시예	명칭	MS 데이터	합성 절차(실시예)
	K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂		
123	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(PEG2PEG2 gE SP6 C18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371.5	7
124	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(SP6 PEG2PEG2gE C18OH)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1371	7
125	MeCO-K(gEC16)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1394.6	10
126	MeCO-K(gEC18)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1408.9	19
127	MeCO-K(PEG2PEG2gEC10OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(gEC18)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1513.4	10
128	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(PEG2PEG2gETrx200H)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1555.4	24
129	MeCO-r-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-PEG2PEG2gDabC18OH-COOH	1392.4	8
130	MeCO-K(PEG2PEG2 gE SP6 C18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1456.9	7
131	MeCO-K(PEG2 SP6 PEG2 gE C18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1456.55	7
132	MeCO-K(SP6 PEG2PEG2gE C18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1456.69	7
133	MeCO-K[PEG2PEG2gEDAP(pXOH)2]-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1578.4	15
134	MeCO-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(PEG2PEG2gEDAP(mXOH)2)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1492.9	15
135	MeCO-K(Go1AC16)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1212.8	25
136	MeCO-K(Go1AC16OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1228.3	25
137	MeCO-K(Go1AC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1241.8	25
138	MeCO-K(PEG2PEG2 Go1AC18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1386.55	25
139	MeCO-K(PEG2PEG2 gE C18OH (c)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1463.76	25
140	MeCO-K(PEG2PEG2C18Go1B)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1365.2	25
141	MeCO-K(PEG2PEG2 gE(C) C18OH)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1463.9	16
142	MeCO-K(PEG2PEG2 gE C18OH (C)-Pen*-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen*-AEF-2Nal-THP-K(Ac)-N-3Pya-Sar-CONH ₂	1463.69	25

[1322]

[1323]

[1324]

실시예 201 내지 실시예 492. 화합물

하기 표 4에 제시된 바와 같은 본 발명의 추가의 화합물을 제조하였다.

[1325]

[표 4]

화합물

실시예	명칭
201	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
202	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
203	Ac-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
204	Ac-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
205	Ac-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
206	Ac-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
207	[PEG12_OMe]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
208	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
209	[PEG12_OMe]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
210	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
211	[PEG4_OMe]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
212	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
213	[PEG4_OMe]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
214	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
215	Ac-[Lys(PEG4)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
216	Ac-[Lys(PEG4)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
217	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
218	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
219	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[2Na1]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
220	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[2Na1]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
221	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-L-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
222	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-E-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
223	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
224	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_C18_이산)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
225	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLeu]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
226	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-A-A-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
227	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_Pa1m)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
228	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoG1u_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
229	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoG1u_Pa1m)아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
230	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(1PEG2_1PEG2_IsoG1u_C18_이산)아미노에톡시))]-[2Na1]-

[1326]

실시예	명칭
	[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
231	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_Palm)아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
232	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG12_IsoGlu_Palm)아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
233	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
234	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[Spiral_Pip_PEG12_IsoGlu_Palm]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
235	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
236	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-A-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2
237	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[(D)Lys(PEG12_C18_이산)]-NH2
238	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-NH2
239	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
240	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[3Pal]-[Sarc]-NH2
241	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2
242	Ac-[Pen]-A-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2
243	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
244	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
245	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
246	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
247	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
248	Ac-[Pen]-L-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
249	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2
250	Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
251	Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
252	[Pen(PEG4_Ahx_C18_이산)]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-E-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
253	[Pen(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-E-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
254	Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
255	Ac-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
256	Ac-[(D)Lys(PEG12_C18_이산)]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-

[1327]

실시예	명칭
	[3Pal]-[Sarc]-NH2
257	Ac-[D]Lys(Peg4_C18_이산)-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
258	Ac-[D]Lys(IsoGlu_C18_이산)-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
259	Ac-[D]Lys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
260	Ac-[D]Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
261	Ac-[D]Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
262	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
263	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
264	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
265	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
266	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
267	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
268	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
269	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
270	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
271	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
272	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
273	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
274	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
275	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG4_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
276	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
277	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
278	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-A-[3Pal]-[Sarc]-NH2
279	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG4_PEG4_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시))] -[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
280	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-(PEG12_IsoGlu_C18_이산)아미노에톡시))] -[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
281	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
282	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[3Pal]-[Sarc]-NH2
283	Ac-[Pen]-[Lys(PEG12_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-L-[3Pal]-[Sarc]-NH2
284	[PEG4_테실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
285	[PEG4_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2

[1328]

실시예	명칭
286	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
287	[PEG4_카프릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
288	[PEG4_렉실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
289	[PEG2_Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
290	[PEG2_리리스틸]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
291	[PEG2_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
292	[렉실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
293	[데실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
294	[PEG2_데실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
295	[PEG2_카프릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
296	[Oct]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-L-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
297	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_IsoGlu_Palm)]-NH2
298	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(IsoGlu_Palm)]-NH2
299	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(PEG12_C18_이산)]-NH2
300	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[alleLys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
301	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[alleLys(PEG12_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
302	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-[Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
303	[PEG2_Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
304	[PEG2_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
305	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
306	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-NH2
307	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(Peg4_C18_이산)]-NH2
308	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-[(D)Lys(IsoGlu_C18_이산)]-NH2
309	[PEG4_Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
310	[Palm]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
311	[라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
312	[Oct]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
313	[PEG4_라우릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
314	[PEG4_카프릴]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2
315	[PEG4_렉실]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pa1]-[Sarc]-NH2

실시예	명칭
316	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
317	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
318	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(Peg4_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
319	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
320	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
321	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2Na1]-[aMeLys(Peg4_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
322	[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
323	[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
324	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-NH2
325	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
326	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
327	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
328	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
329	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
330	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-NH2
331	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
332	[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2
333	[1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2
334	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-NH2
335	Ac-[(D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18_이산)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2
336	Ac-[(D)Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C16_이산)]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2
337	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[2Na1]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Lys(1PEG2_1PEG2_IsoGlu_C18)]-NH2
338	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-(2-아미노에톡시))]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH2-[PEG4]
339	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_C18_이산)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
340	Ac-[Pen]-N-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2Na1]-[aMeLys(PEG12_IsoGlu_Palm)]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH2
341	[PEG12_OMe]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]
342	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]

[1330]

실시예	명칭
343	[PEG12_OMe]-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]
344	Ac-[Pen]-L-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]
345	[PEG12_OMe]-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]
346	Ac-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(PEG12_OMe)]-[Pen]-F-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]
347	[PEG12_OMe]-[Pen]-[aMeAsn]-T-[Trp(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[Na1]-[aMeLeu]-L-N-[NH(2-(피리딘-3-일)에틸)]

[1331]

[1332]

실시예 348. 생물학적 검정

[1333]

IL-23 수용체에 대한 IL-23 결합은 인산화 및 하류 신호전달 사건에 의한 신호 전달물질 및 전사 활성화 인자 3(STAT3)의 활성화를 가져온다. 따라서, IL-23에 반응하여 STAT3 활성화 상태를 모니터링함으로써 IL-23 작용을 차단할 수 있는 본 명세서에 기재된 억제제의 능력이 평가될 수 있다. 이는 리포터 세포 검정에서 또는 온전한 세포, 예컨대 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 달성될 수 있다.

[1334]

IL23R 리포터 검정

[1335]

화합물을 100% (v/v) DMSO 중에 연속 희석시키고, Echo 음향 분배기(acoustic dispenser)(Labcyte)를 사용하여, 1536웰 비처리된 흑색 검정 플레이트(Corning # 9146) 내로 플레이팅하였다. IL-23R, IL-12Rβ1 및

STAT-유도성 프로모터에 의해 유도되는 반딧불이 루시퍼라제 리포터 유전자(Promega)를 함유하는 3 μ L의 HEK293 세포를 플레이트에 첨가한 후(4000개의 세포/웰), 3 μ L의 10 ng/mL IL-23(EC₉₀ 농도와 등가임)을 첨가하였다. 37°C, 5% CO₂, 95% 상대 습도에서 5시간 후에, 세포를 20°C에 두고, 제조자의 설명서에 따라 BioGlo 시약(Promega)으로 처리하였다. Pherastar FSX(BMG LabTech) 상에서 발광을 측정하였다. 표 5a 및 표 5b에 제공된 데이터를 IL-23 처리(0% 억제) 및 30 μ M의 대조 억제제(100% 억제)에 대해 정규화하고, 4-파라미터 힐(Hill) 방정식을 사용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[1336]

[표 5a]

실시예 2 내지 347의 화합물에 대한 IL-23 결합 데이터.

실시예	IC50 (nM)
2	0.086
3	0.023
4	0.066
5	0.021
6	0.055
7	0.024
8	0.089
9	0.035
10	1.88
11	0.044
12	0.29
13	0.064
14	0.2
15	0.054
16	0.014
17	0.036
18	0.12
19	0.037
20	0.067
21	0.033
22	0.026
23	0.12
24	0.017
25	0.0078
26	0.025
27	0.059
28	0.021
29	0.06
30	0.17
31	0.052
32	0.021
33	0.046
34	0.065
35	0.19
36	0.14
37	0.19
38	0.021
39	0.048
40	0.023

실시예	IC50 (nM)
41	0.078
42	0.029
43	0.049
44	0.02
45	0.039
46	0.26
47	0.041
48	0.045
49	0.046
50	0.1
51	0.18
52	0.15
53	
54	0.13
55	0.13
56	0.17
57	0.3
58	0.094
59	0.18
60	0.042
61	0.044
62	0.054
63	0.13
64	0.055
65	0.19
66	0.18
67	0.035
68	0.037
69	0.13
70	0.23
71	0.081
72	0.11
73	0.094
74	0.17
75	0.096
76	0.18
77	0.3
78	0.23
79	0.38

[1337]

실시예	IC50 (nM)
80	>16.61
81	0.012
82	0.013
83	0.052
84	0.046
85	0.031
86	0.061
87	0.079
88	0.2
89	0.34
90	0.12
91	
92	0.18
93	0.12
94	1.44
95	0.14
96	0.13
97	0.0082
98	1.24
99	0.096
100	0.11
101	0.066
102	0.053
103	0.066
104	0.066
105	0.089
106	0.11
107	0.09
108	0.15
109	0.056
110	0.0096
111	0.048
112	0.018
113	1.11
114	0.15

실시예	IC50 (nM)
115	0.082
116	0.15
117	0.1
118	0.077
119	0.058
120	0.38
121	0.9
122	0.083
123	0.073
124	0.083
125	0.075
126	0.16
127	0.17
128	0.1
129	0.24
130	0.02
131	0.021
132	0.031
133	0.031
134	0.037
135	0.016
136	0.016
137	0.024
138	0.039
139	0.0079
140	0.012
141	0.011
142	0.0092

[1338]

[1339] [표 5b]

실시에 348 내지 492의 화합물에 대한 IL-23 결합 데이터.

화합물/ 실시에 번호	IC ₅₀ (μM)	화합물/ 실시에 번호	IC ₅₀ (μM)	화합물/ 실시에 번호	IC ₅₀ (μM)
348	0.94	406		450	8.02
349	0.98	407		451	0.011
350	0.7	408	0.052	452	0.0057
351		409	0.046	453	0.018
352		410	0.064	454	0.0062
353	0.37	411	0.08	455	0.012
354	1.28	412	0.089	456	0.046
355	8.38	413	0.072	457	0.024
356	3.26	414	0.062	458	0.0061
357	8.51	415	0.084	459	0.016
358	2.74	416	0.059	460	0.021
359	0.12	417	0.074	461	0.014
360	0.0075	418	0.063	462	0.011
361	0.0051	419	0.47	463	
362	0.056	420	0.52	464	0.019
363	0.25	421	0.19	465	0.0068
364	0.1	422	0.1	466	0.016
365	0.0052	423	0.24	467	0.0055
366	0.0092	424	0.05	468	0.016
367	0.006	425	0.086	469	0.0055
368	0.056	426	0.21	470	0.036
371	0.014	427	0.0066	471	0.074
372	0.039	428	0.016	472	0.37
373	0.041	429	0.15	473	0.11
374	0.041	430	0.22	474	0.037
378	0.016	431	0.18	475	0.2
380	0.039	432	0.12	476	0.045
381	0.0076	433	0.0051	477	0.0062
382	0.0035	434	0.0067	478	0.021
383	0.0045	435	0.12	479	0.022
384	0.0086	436	0.26	480	0.011
385	0.016	437	0.015	481	0.0066
386	0.12	438	0.22	482	0.009
392	0.037	439	0.1	483	0.021
396	0.1	440	0.0094	484	0.0075
397	0.071	441	0.075	485	0.023
398	0.067	442	0.0068	486	0.009
399	0.06	443	0.0044	487	0.0025
400	0.048	444	0.0086	488	0.0022
401	0.044	445		489	0.0084
402	0.017	446		490	0.013
403	0.076	447	0.023	491	0.0079
404		448	0.048	492	0.04
405		449	0.012		

[1340]

[1341] DB 세포의 IL23R pSTAT3 세포 검정

[1342] IL-23은 생체내에서 Th17 분화를 지지하고 유지하는 데 있어서 중추적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이 과정은 신호 전달물질 및 전사 활성화 인자 3(STAT3)을 통해 주로 매개되는 것으로 여겨지며, 이때 STAT3의 인산화(결과적으로 pSTAT3을 산출함)는 RORC 및 전염증성 IL-17의 상향조절로 이어진다. 이러한 세포 검정은 시험 화합물의 존재 하에서 IL-23에 의해 자극될 때 IL-23R-발현 DB 세포에서의 pSTAT3의 수준을 조사한다. 0.5 nM의 최종 농도의 IL-23(Humanzyme #HZ-1261) 및 시험 펩티드의 연속 희석물을 96웰 조직 배양 플레이트(Corning #CLS3894)에서의 각각의 웰에 첨가하였다. 10% FBS가 보충된 RPMI-1640 배지(Thermo Scientific #11875093) 중에 배양된 DB 세포(ATCC #CRL-2289)를 5 x 10E5개의 세포/웰로 첨가하고, 5% CO₂ 가습된 인큐베이터 내에서 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 제조사의 Two Plate Assay 프로토콜에 따라 Cisbio HTRF pSTAT3(Tyr705) Cellular Assay Kit(Cisbio #62AT3PEH)를 사용하여 세포 용해물 중의 포스포-STAT3 수준의 변화를 검출하였다. 이들 데이터로부터 결정된 IC₅₀ 값이 표 6에 제시되어 있다. 제시되어 있지 않거나 그것이 "0"으로 표시되어 있는 경우, 데이터는 아직 결정되지 않았다.

[1343]

[표 6]

IL-23 세포 데이터

실시예	IC ₅₀ (nM)
201	
202	
203	
204	
205	0.038
206	0.129
207	0.631
208	0.056
209	0.07
210	0.0798
211	0.062
212	
213	0.13
214	0.433
215	0.0393
216	0.215
217	1.37
218	1.01
219	2.87
220	2.68
221	5.22
222	2.62
223	0.801
224	0.807
225	0.811
226	0.633
227	0.784
228	5.11
229	3.51
230	5.35
231	2.83
232	0.176
233	0.188
234	0.512
235	0.585
236	>10
237	4.74
238	4.24
239	5.16
240	0.424

실시예	IC ₅₀ (nM)
241	0.35
242	4.15
243	4.3
244	8.98
245	>10
246	>10
247	>10
248	0.257
249	
250	1.22
251	>10
252	>10
253	4.58
254	4.38
255	2.01
256	3.37
257	3.37
258	3.97
259	2.07
260	2.62
261	>10
262	>10
263	>10
264	>10
265	>10
266	>10
267	>10
268	>10
269	2.63
270	>10
271	>10
272	>10
273	>10
274	>10
275	2.37
276	3.42
277	0.526
278	0.607
279	0.277
280	0.498
281	0.316

[1344]

실시예	IC ₅₀ (nM)
282	0.481
283	0.417
284	0.626
285	0.283
286	0.0719
287	0.0806
288	5.38
289	1.99
290	0.625
291	0.106
292	1.07
293	0.121
294	0.0746
295	0.278
296	0.224
297	0.42
298	0.298
299	0.473
300	0.293
301	
302	0.692
303	0.12
304	0.879
305	0.126
306	1
307	7.36
308	0.158
309	5.09
310	0.615
311	0.058
312	0.154
313	0.076
314	0.0266
315	0.129

PBMC pSTAT3 검정

실시예	IC ₅₀ (nM)
316	0.0567
317	0.165
318	1.34
319	1.03
320	0.634
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	2.63
338	0.137
339	0.0701
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	

[1345]

[1346]

[1347]

PBMC pSTAT3 검정

건강한 공여자로부터의 동결보존된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 해동시키고, CTL Anti-Aggregate Wash가 보충된 ImmunoCult-XF T 세포 증폭 배지(XF-TCEM) 중에서 2회 세척하였다. 세포를 계수하고, 페니실린/스트렙토마이신 및 100 ng/mL의 1β (BioLegend, 579404)이 보충된 XF-TCEM 1 mL당 2 x 10⁵개의 세포로 재현탁시키고, 5% CO₂ 중에서 37°C에서 항-CD3(eBioscience, 16-0037-85 또는 BD Pharmingen, 555329)으로 코팅된 조직 배양 플라스크 내에서 배양하였다. 배양 일수 4에서, PBMC를 수집하고, 0.1% BSA가 보충된 RPMI-1640(RPMI-BSA) 중에서 2회 세척하고, 5% CO₂ 중에서 37°C에서 4시간 동안 수직 조직 배양 플라스크 내에서 RPMI-BSA 중에서 인큐베이션하였다. 이러한 '기아상태(starvation)' 후에, 30 μL의 RPMI-BSA 중 총 6 x 10⁴개의 세포를 DMSO 중 펩티드가 미리 스폿팅된 384웰 플레이트의 각각의 웰 내로 옮겼다. 5 ng/mL의 최종 농도로 IL-23의 첨가 전에 세포를 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 5% CO₂ 중에서 37°C에서 30분 동안 사이토카인으로 자극하고, 10분 동안 얼음 상에 옮겨두고, 용해시켰다. 인산화된 STAT3이 포스포-STAT 패널 키트(Meso Scale Discovery, K15202D)를 사용하여 측정될 때까지, 세포 용해물을 -80°C에서 저장하였다. PBMC를 사용하여 몇몇 화합물에 대해 생성된 결과가 하기 표 7에 제공되어 있다.

[1348] [표 7]

본 명세서에서의 실시예/ 화합물 번호	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)	서열 번호
2	0.50	2
4	1.2	4
3	5.7	3
11	1.3	11
5	0.16	5
6	0.7	6
12	5.0	12
8	0.21	8
14	0.78	14
13	0.27	13
9	0.23	9
10	4.8	10
7	0.42	7
15	0.42	15
16	0.18	16

[1349]

[1350] 진술한 발명은 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세히 기술되었지만, 당업자는 특정 변경 및 수정이 첨부된 청구범위의 범주 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.