



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0007251
(43) 공개일자 2024년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07K 14/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/605 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7042878
(22) 출원일자(국제) 2022년05월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/029305
(87) 국제공개번호 WO 2022/241287
국제공개일자 2022년11월17일
(30) 우선권주장
63/188,342 2021년05월13일 미국(US)

(71) 출원인
카모트 테라퓨틱스, 인크.
미국, 캘리포니아 94710, 버클리, 하인즈 애비뉴 740
(72) 발명자
얼란슨 다니엘
미국 캘리포니아 94122 샌프란시스코 32번가 1312
푸치니 레이몬드 브이.
미국 캘리포니아 94066 산 브루노 428 하젤 애비뉴
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

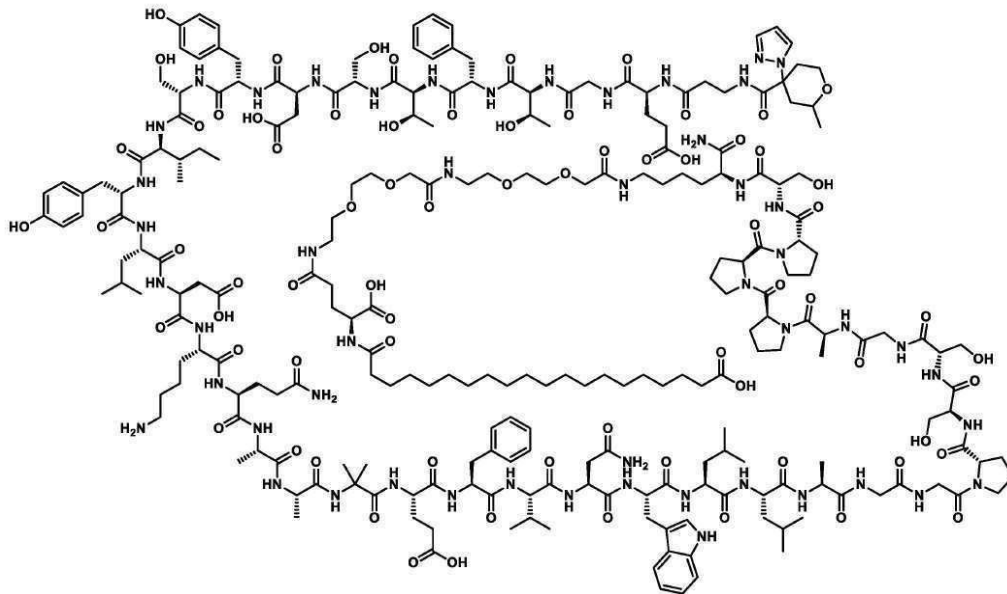
전체 청구항 수 : 총 158 항

(54) 발명의 명칭 G-단백질 결합 수용체의 조절제

(57) 요약

본 개시내용은 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩티드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용제, 부분적으로 작용 또는 길항)하는 화학 물질(예를 들어, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다. 화학 물질은 예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성의 조절(예를 들어, 작용화, 부분 작용화
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



화합물 101

또는 길항작용)이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성화(예를 들어 신호전달)의 기존 수준(예를 들어 정상 또는 정상 수준 미만)을 향상(예를 들어 증가)시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학적 물질은 천연 리간드로 관찰되는 것에 비해 β -아레스틴 신호전달을 추가로 조절(예를 들어, 약화, 분리)한다. 본 개시내용은 또한 조성물뿐만 아니라 상기 화학 물질을 사용하고 제조하는 다른 방법을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)

C07K 14/001 (2013.01)

(72) 발명자

한센 스티그

미국 캘리포니아 94708 켄싱턴 알반스 로드 100 스트리트

아이워크 제프

미국, 캘리포니아 94710, 버클리, 하인즈 애비뉴 740

크리슈난 시암

미국 캘리포니아 94947, 1 켄슨 씨티 노바토

모야 엔리크

미국, 캘리포니아 94710, 버클리, 하인즈 애비뉴 740

세토퍼 스티븐

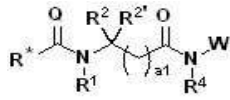
미국, 캘리포니아 94608 에머리빌 도일 스트리트 5532

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물:



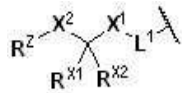
식 (I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

Q는 0 또는 S;

R*는 아래 (i), (ii), 또는 (iii)에 정의된 바와 같고:

(i)

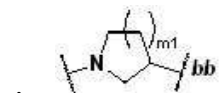


식 (A)

여기서:

L¹는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

- 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌: 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R"; 그리고



- , 여기서 m1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

X¹는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: C(=O); C(=S); S(O)₁₋₂; C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; S(O)₁₋₂N(R')*; N(R')C(=O)*; N(R')C(=S)*; 그리고 N(R')S(O)₁₋₂*, 여기서 *는 L¹에 대한 부착점을 나타냄;

R^{x1} 및 R^{x2}는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

(AA)

R^{x1} 및 R^{x2}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

- -H, -F;
- C₁₋₈ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a로 임의로 치환됨; 그리고
- 1-3 R^b로 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬;

(AB)

R^{x1} 및 R^{x2}는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를

형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), N(R^c), 및 S(O)₀₋₂, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b로 임의로 치환됨;

X²는 결합; 그리고

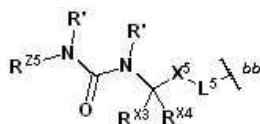
R⁷는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

- H;
- 1-6 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- -R^{ZA}; 그리고
- -L^{ZA}-R^{ZA};

L^{ZA}는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌; 그리고

R^{ZA}는 R^e;

(ii)



식 (B)

여기서:

L⁵는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌: 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R'';

X⁵는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; C(=O); C(=S); S(O)₁₋₂; C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; 그리고 S(O)₁₋₂N(R')*, 여기서 *는 L⁵에 대한 부착점을 나타냄;

R^{X3} 및 R^{X4}는 (BA) 또는 (BB)에 따라서 각각 정의되고:

(BA)

R^{X3} 및 R^{X4}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

- -H, -F;
- C₁₋₈ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a로 임의로 치환됨; 그리고
- 1-3 R^b로 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬;

(BB)

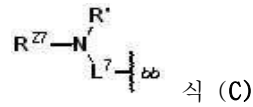
R^{X3} 및 R^{X4}는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), N(R^c), 및 S(O)₀₋₂, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b로 임의로 치환됨; 그리고

R^{Z5}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: -R^{ZE}; -L^{ZE}-R^{ZE}; 그리고 1-6 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌; 그리고

R^{ZE} 는 R^e ;

(iii)



L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고

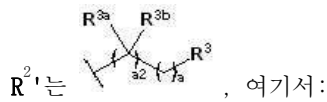
R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$;

L^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

R^{ZG} 는 R^e ;

각각의 R^1 및 R^2 는 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

a_1 은 0, 1, 2, 3, 또는 4;



R^3 은 $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{4a}$, $-CH(C(O)OH)_2$, 또는 카복실산 등배체;

a 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; a_2 은 0 또는 1;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬; 그리고

R^{4a} 는 $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$ 또는 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

$-N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가지고:

*GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 4),

여기서:

Xaa3는 F, F*, F†, 또는 F‡;

Xaa4는 T, A 또는 V;

Xaa7는 Y, 또는 K*;

Xaa10는 Y, L*, 또는 Aib;

Xaa13는 K, Orn, 또는 R;

Xaa14는 Q, I, 또는 K*;

Xaa16는 A, 또는 Q;

Xaa17는 Aib, 또는 K*;

Xaa18는 A, 또는 E;

Xaa20는 V 또는 I;

Xaa21는 N, Q, K*, 또는 dE;

Xaa22는 W 또는 Y;

Xaa24는 I 또는 L;

Xaa25는 또는 E;

Xaa37는 K* 또는 부재;

R^6 은 $-NH_2$ 또는 $-OH$;

여기서 $-N(R^4)-W$ 는 N-말단 아미노 산 *G의 아미노 기에 의해 식 (I)의 나머지에 부착되고;

각각의 R^a 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 할로; $-OH$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R')(R'')$, $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); 그리고 시아노;

각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; $-OH$; 옥소; $-할로$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)(C_{1-4}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $-SF_5$; $-NO_2$; 그리고 시아노;

각각의 R^c 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬);

각각의 R^d 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: $-R^e$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌) $-R^e$, $-O-(C_{0-3}$ 알킬렌) $-R^e$, $-C(=O)(C_{0-3}$ 알킬렌) $-R^e$, 및 $-C(=O)(C_{0-3}$ 알킬렌) $O-R^e$;

각각의 R^e 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:

(i) C_{3-10} 시클로알킬, 여기서 시클로알킬은 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

(ii) 3-10 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

(iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

(iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

각각의 R^f 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H; C_{1-4} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); 그리고

각각의 R' 및 R'' 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H 및 C_{1-6} 알킬.

청구항 2

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는:

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(K*)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (식 WD-1; SEQ ID NO: 5);인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는:

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(K*)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (식 WD-2; SEQ ID NO: 6);인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는:

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(K*)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (식 WD-3; SEQ ID NO: 7);인 화합물

청구항 5

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는:

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(K*)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (식 WD-4; SEQ ID NO: 8);인 화합물

청구항 6

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는:

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(K*)-R⁶ (식 WD-5; SEQ ID NO: 9)인 화합물.

청구항 7

제1-6 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa3는 F인 화합물.

청구항 8

제 1-6항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa3는 F*, F+, 또는 F‡인 화합물.

청구항 9

제 1-8항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T인 화합물.

청구항 10

제1-8 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 V인 화합물.

청구항 11

제1 및 3-10 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa7는 Y인 화합물.

청구항 12

제 1 및 3-10항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa7는 K*인 화합물.

청구항 13

제 1-12항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa13**는 K인 화합물.

청구항 14

제1-12 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa13**는 R인 화합물.

청구항 15

제1, 2 및 4-14 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa14**는 I인 화합물.

청구항 16

제 1, 2 및 4-14항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa14**는 Q인 화합물.

청구항 17

제 1, 2 및 4-14항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa14**는 K*인 화합물.

청구항 18

제 1-17항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa16**는 Q인 화합물.

청구항 19

제 1-17항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa16**는 A인 화합물.

청구항 20

제1-3 및 5-19 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa17**는 K*인 화합물.

청구항 21

제 1-3 및 5-19항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa17**는 Aib인 화합물.

청구항 22

제 1-21항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa18**는 A인 화합물.

청구항 23

제1-21 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa18**는 E인 화합물.

청구항 24

제1-23 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa20**는 V인 화합물.

청구항 25

제 1-4 및 6-24항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa21**는 Q인 화합물.

청구항 26

제 1-4 및 6-24항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa21**는 N인 화합물.

청구항 27

제 1-4 및 6-24 항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa21**는 K*인 화합물.

청구항 28

제 1-4 및 6-24항 중 어느 한 항에 있어서, **Xaa21**는 dE인 화합물.

청구항 29

제1-28 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa22는 W인 화합물.

청구항 30

제 1-28항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa22는 L인 화합물.

청구항 31

제1-30 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa24는 I인 화합물.

청구항 32

제 1-30항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa24는 L인 화합물.

청구항 33

제1-32 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa25는 A인 화합물.

청구항 34

제 1-32항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa25는 E인 화합물.

청구항 35

제1-5 및 7-34 항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa37는 부재인 화합물.

청구항 36

제 1-5 및 7-34항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa37는 K*인 화합물.

청구항 37

제 1 및 3-5항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; 그리고 Xaa13는 K인 화합물.

청구항 38

제 37항에 있어서, Xaa 20는 V인 화합물.

청구항 39

제 37 또는 38항에 있어서, Xaa22는 W인 화합물.

청구항 40

제 37-39항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa25는 A인 화합물.

청구항 41

제 37-40항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa37는 부재; 임의로 여기서 R⁶는 NH₂인 화합물.

청구항 42

제 1 및 3-5항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; 그리고 Xaa 20는 V인 화합물.

청구항 43

제 1 및 3-5항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; 그리고 Xaa22는 W인 화합물.

청구항 44

제 1 및 3-5항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; 그리고 Xaa25는 A인 화합물.

청구항 45

제 1 및 3-5항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; 그리고 Xaa37는 부재; 임의로 여기서 R^6 는 NH_2 인 화합물.

청구항 46

제 37-45항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa14는 I인 화합물.

청구항 47

제 37-46항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa21는 Q인 화합물.

청구항 48

제 37-47항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa24는 I인 화합물.

청구항 49

제 37-48항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A인 화합물.

청구항 50

제 37-49항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa17는 K*인 화합물.

청구항 51

제 1-36항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 $-NH_2$ 인 화합물.

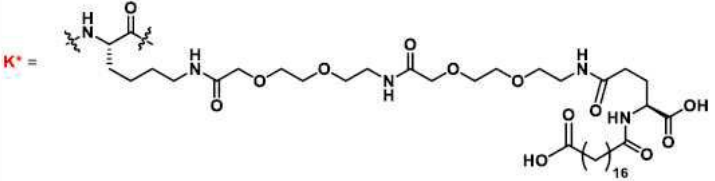
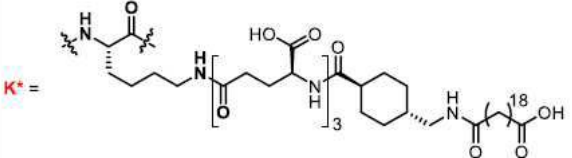
청구항 52

제 1-36항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 $-OH$ 인 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, $-N(R^4)-W$ 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

SEQ ID NO:	CT SEQ. ID	서열
10	A	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12	B	GTFTSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13	C	GT F *TSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14	D	GT F [†] TSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15	E	GT F [‡] TSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16	I	GTFTSDYSI Y LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17	J	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWL L AGGPSSGAPPPS-NH ₂
18	K	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK* E FVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
19	L	GTFTSDYSI(Aib)LDK Q AQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
20	M	GTFTSDYSI Y LDK Q AA(Aib) E FV N WL L AGGPSSGAPPPS K *-NH ₂
21	N	GTFTSDYSI(Aib)LDKIA A K*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
22	O	GTFTSDYSI Y LDK Q A A K* E FV N WL L AGGPSSGAPPPS-NH ₂
23	P	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFV N WLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
24	Q	GT F V SDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
25	R	GT F A SDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
26	S	GTFTSD K *SI Y LDK Q AA(Aib) E FV N WL L AGGPSSGAPPPS-NH ₂
27	T	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-OH
28	V	GT F *TSDYSI Y LDK Q AA(Aib) E FV N WL L AGGPSSGAPPPS K *-NH ₂
29	W	GT F *TSD K *SI Y LDK Q AA(Aib) E FV N WL L AGGPSSGAPPPS-NH ₂
30	X	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH ₂
31	Y	GT F *TSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH ₂

32	Z	GTFTSDYSIL*LD(Orn)K* AQ (Aib)EF I (dE)YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
33	AA	GT F *TSDYSIL*LD(Orn)K* AQ (Aib)EF I (dE)YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
34	AB	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQ K *AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 
35	AC	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQ K *AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 
36	AG	GTFTSDYSI Y LDK K *AA(Aib)EFV N WLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
37	AH	GTFTSDYSI Y LDK Q AA(Aib)EFV K *WLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂

청구항 54

제1항에 있어서, -N(R⁴)-W는 식 WE:

-GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

를 가지는 화합물.

청구항 55

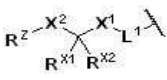
제1항에 있어서, -N(R⁴)-W는:

GT(Xaa3)TSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH₂ (SEQ ID NO: 11),

를 가지고, 여기서 Xaa3는 F 또는 F*

인 화합물.

청구항 56

제 1-55항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{*}는 (i)  (식 A)

인 화합물.

청구항 57

제 1-56항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{X1} 및 R^{X2}는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

(AA)

R^{X1} 및 R^{X2}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

- -F;
- C₁₋₈ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐, 이들 각각은 1-3 R³로 임의로 치환됨; 그리고

- 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 또는

(AB)

R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), N(R^c), 및 S(O)₀₋₂, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 58

제 1-57항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 화합물:

- -F;
- C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고
- 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬.

청구항 59

제 1- 58항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 동일한 화합물.

청구항 60

제 1-58항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{x1} 및 R^{x2} 는 상이한 화합물.

청구항 61

제 1-60항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된, 1-3 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물.

청구항 62

제 1-61항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 63

제 1-62항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 64

제1-59 및 61-64 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 메틸인 화합물.

청구항 65

제 1-59 및 61-64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 에틸인 화합물.

청구항 66

제 1-59항 중 어느 한 항에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 -F인 화합물.

청구항 67

제 1 -57항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 68

제 1-57 및 67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬 고리를 형성하는 화합물.

청구항 69

제 1-57 및 67-68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하는 화합물.

청구항 70

제 1-57 및 67-69 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리, 또는 시클로헥실 고리를 형성하는 화합물.

청구항 71

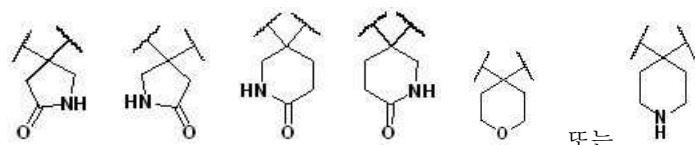
제 1-57 및 67 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 1-2개 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 72

제 1-57, 67 및 71항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-6 고리 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 여기서 하나의 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 73

제 1-57, 67 및 71-72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여



를 형성하고, 이들 각각은 1-2개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 74

제 1 -73항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 는 결합인 화합물.

청구항 75

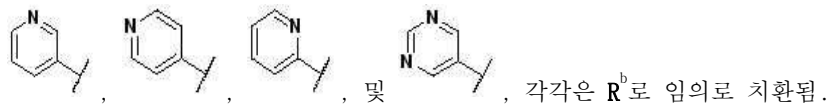
제 1-74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 은 $-R^{ZA}$ 인 화합물.

청구항 83

제1-76 및 81-82항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는 6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-2개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 84

제 1-76 및 81-83항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

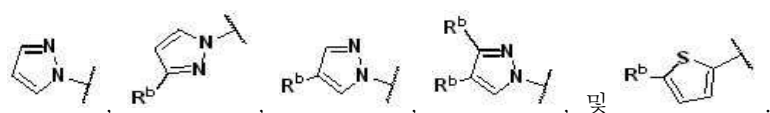


청구항 85

제1-76 및 81항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는 5 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-2개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 86

제 1-76, 81 및 85항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

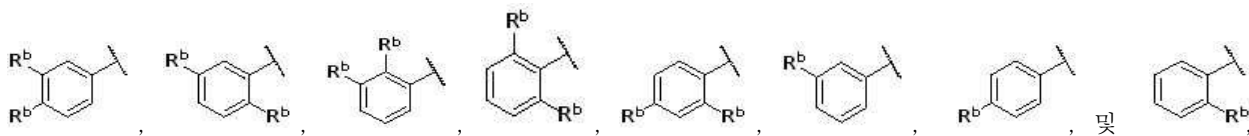


청구항 87

제 1-86항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.

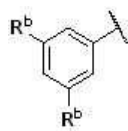
청구항 88

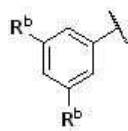
제 1-80 및 87항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



여기서 R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노;로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 89



제1-80 및 87-88 항 중 어느 한 항에 있어서, R^Z 는  이고, 여기서 R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노;로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 90

제 1-89항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 다음으로 이루어진 그룹: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R";으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌인 화합물.

청구항 91

제 1-90항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌인 화합물.

청구항 92

제 1-91항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌인 화합물.

청구항 93

제 1-92항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화합물.

청구항 94

제 1-93항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_3 알킬렌인 화합물.

청구항 95

제 1-94항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂CH₂-인 화합물.

청구항 96

제 1-93항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂-인 화합물.

청구항 97

제 1-96항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 는 다음으로 이루어진 그룹: C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; 그리고 S(O)₁₋₂N(R')*, 여기서 *는 L^1 에 대한 부착점을 나타냄;으로부터 선택되는 화합물.

청구항 98

제 1-97항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 는 C(=O)N(R')*인 화합물.

청구항 99

제 1 또는 56-98항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 는 C(=O)N(H)*인 화합물.

청구항 100

제 1-97항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 는 C(=S)N(R')*인 화합물.

청구항 101

제 1-97 및 100항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 는 $C(=S)N(H)*$ 인 화합물.

청구항 102

제 1-99항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 $C(=O)N(R')*$ 인 화합물.

청구항 103

제 1- 99 및 102항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$; 그리고 X^1 는 $C(=O)N(H)*$ 인 화합물.

청구항 104

제 1--97 및 100-101항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 $C(=S)N(R')*$ 인 화합물.

청구항 105

제 1--97, 100-101, 및 104항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 는 $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$; 그리고 X^1 는 $C(=S)N(H)*$ 인 화합물.

청구항 106

제 1-105항 중 어느 한 항에 있어서, Q 는 0인 화합물.

청구항 107

제1-106 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 는 $-H$ 인 화합물.

청구항 108

제 1-107항 중 어느 한 항에 있어서, $a1$ 은 0인 화합물.

청구항 109

제 1-107항 중 어느 한 항에 있어서, $a1$ 는 1, 2, 또는 3인 화합물.

청구항 110

제 1-109항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-H$ 인 화합물.

청구항 111

제 1-109항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 C_{1-3} 알킬, 임의로 메틸인 화합물.

청구항 112

제 1-111항 중 어느 한 항에 있어서, $a2$ 는 1인 화합물.

청구항 113

제 1-112항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 둘 다 H 인 화합물.

청구항 114

제 1-111항 중 어느 한 항에 있어서, a_2 은 0인 화합물.

청구항 115

제 1-114항 중 어느 한 항에 있어서, a 는 1인 화합물.

청구항 116

제 1-114항 중 어느 한 항에 있어서, a 은 0인 화합물.

청구항 117

제1-116 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 인 화합물.

청구항 118

제1-116 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 '는 $-CH_2R^3$ 인 화합물.

청구항 119

제 1-116항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 '는 $-R^3$ 인 화합물.

청구항 120

제 1-119항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 $-C(O)OH$ 인 화합물.

청구항 121

제 1-119항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-CH(C(O)OH)_2$ 인 화합물.

청구항 122

제 1-119항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 카복실산 생물학적 동배체인 화합물.

청구항 123

제 1-119 및 122항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 테트라졸릴인 화합물.

청구항 124

제 1-107항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 a_1 은 0; R^1 및 R^2 은 각각 H; 그리고 R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$, 여기서 R^3 는 $-C(O)OH$ 인 화합물.

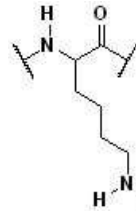
청구항 125

제1-124 항 중 어느 한 항에 있어서, K^* 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 리실 잔기; 임의로 아실 기, PEG 기; 그리고 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1-2 기인 화합물.

청구항 126

제 1-125항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 K^* 는 L-1-2 변형 기, 임의로 아실 기, PEG 기; 그리고 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1-2 기로 임의로 치환된 리실 잔기인 화합물.

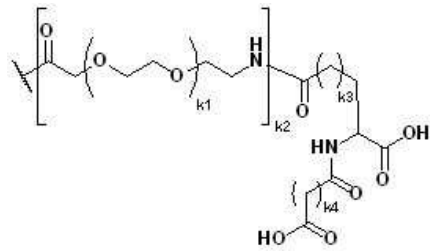
청구항 127



제 1-126항 중 어느 한 항에 있어서, R^k 는 다음 식을 가지고: 여기서, R^k 는 아실 기, PEG 기; 그리고 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 변형 기인 화합물.

청구항 128

제127항에 있어서, R^k 는 식 (KA)의 기이고:



식 (KA)

여기서:

$k1$ 는 1, 2, 3, 또는 4;

$k2$ 는 1, 2, 3, 또는 4;

$k3$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

$k4$ 는 정수 5 내지 25인 화합물.

청구항 129

제128항에 있어서, $k1$ 는 1인 화합물.

청구항 130

제 128 또는 129항에 있어서, $k2$ 는 2인 화합물.

청구항 131

제 128-130항 중 어느 한 항에 있어서, $k3$ 는 1인 화합물.

청구항 132

제 128-131항 중 어느 한 항에 있어서, $k4$ 는 정수 10 내지 20인 화합물.

청구항 133

제128-132 항 중 어느 한 항에 있어서, $k4$ 는 정수 15 내지 20인 화합물.

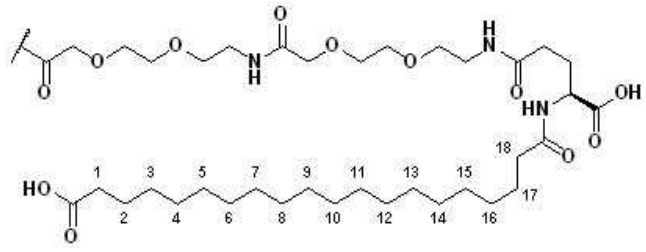
청구항 134

제 128-133항 중 어느 한 항에 있어서, $k4$ 는 16 또는 18인 화합물.

청구항 135

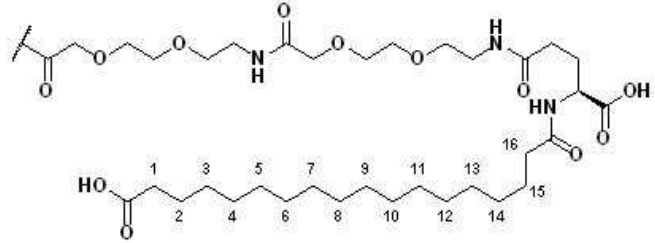
제128항에 있어서, $k1$ 는 1; $k2$ 는 2; $k3$ 는 1; 그리고 $k4$ 는 정수 15 내지 20인 화합물.

청구항 136



제 127-135항 중 어느 한 항에 있어서, R^k 는 화합물. (K18)인

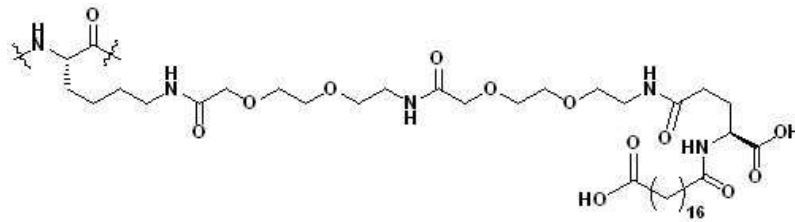
청구항 137



제 127-135항 중 어느 한 항에 있어서, R^k 는 화합물. (K16)인

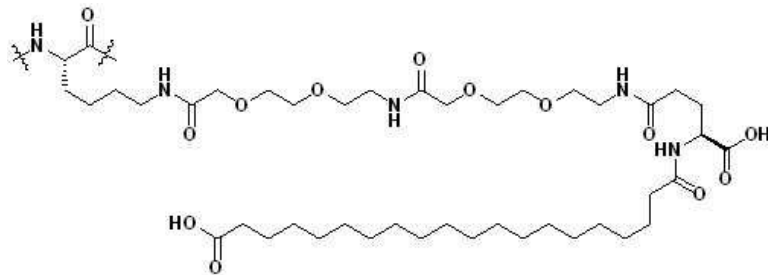
청구항 138

제 125-135항 중 어느 한 항에 있어서, K^* 는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산인 화합물:



청구항 139

제 125-135항 중 어느 한 항에 있어서, K^* 는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산인 화합물:



청구항 140

제 1항에 있어서, 화합물은 도 1에 묘사된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 141

제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 142

GLP-1R 및/또는 GIPR 활성을 조절하는 방법으로서, GLP-1R 및/또는 GIPR을 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 143

제 142항에 있어서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 작용화시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 144

제 142항 또는 143항에 있어서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 부분 작용화시키는 것 또는 길항하는 것을 포함하는 방법.

청구항 145

제 142-144항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관 내에서 수행되는 방법.

청구항 146

제 142-144항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 내에서 수행되는 방법.

청구항 147

GLP-1R 및/또는 GIPR 유도 혐오감, 메스꺼움 및/또는 구토를 조절하는 방법으로서, GLP-1R 및/또는 GIPR을 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 148

인슐린 수준 조절이 필요한 대상체에서 인슐린 수준을 조절(예를 들어, 증가)시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 149

포도당 수준 조절이 필요한 대상체에서 포도당 수준을 조절(예를 들어, 감소)시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 150

GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 질환, 장애 또는 병태의 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행을 변경할 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 151

제150항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 당뇨병인 방법.

청구항 152

제150항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 NASH인 방법.

청구항 153

제150항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 비만인 방법.

청구항 154

제150항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 지방간 질환인 방법.

청구항 155

제150항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 지방간염인 방법.

청구항 156

제 150-155항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 157

제 148-156항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 158

GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 혐오감, 메스꺼움 또는 구토를 유도할 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 제 1-140항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제141항의 억제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 5월 13일에 출원된 미국 가출원 제63/188,342호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전문이 여기서 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩티드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용제, 부분적으로 작용 또는 길항)하는 화학 물질(예를 들어, 화합물 또는 억제학적으로 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 전구약물)을 특징으로 한다. 화학 물질은 예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성의 조절(예를 들어, 작용화, 부분 작용화 또는 길항작용)이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체(예를 들어, 인간)를 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성(예를 들어 신호전달)의 기존 수준(예를 들어 정상 또는 정상 수준 미만)을 향상(예를 들어 증가)시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학적 물질은 천연 리간드로 관찰되는 것에 비해 β -어레스틴 신호전달을 추가로 조절(예를 들어, 억제, 분리)한다. 본 개시내용은 또한 조성물뿐만 아니라 상기 화학 물질을 사용하고 제조하는 다른 방법을 특징으로 한다.

배경 기술

[0005] 제2형 당뇨병(제2형 당뇨병)은 높은 혈당과 인슐린 저항성을 특징으로 한다. 제2형 당뇨병과 제2형 당뇨병과 동반이환된 질환이나 후유증은 미국에서만 수천만 명의 인간들에게 영향을 미친다. 제2형 당뇨병은 비만과 관련이 있는 경우가 많다.

[0006] 비알코올성 지방간염(NASH)은 간에 지방이 축적되어 발생하는 간 염증 및 손상이다. 이는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이라고 불리는 질환 그룹의 일부이다. NASH와 NAFLD는 비만, 이상지질혈증, 포도당 불내증 등의 위험요인 중 하나를 가진 환자에서 발생하는 경향이 있으며 인슐린 저항성과 관련이 있는 것으로 보인다(예를 들어, 비만 또는 대사 증후군).

[0007] 인크레틴 호르몬은 음식 섭취에 반응하여 혈당 조절을 제공하는 호르몬이다. 위 억제 폴리펩티드("GIP")와 글루카곤 유사 펩티드-1("GLP-1")은 췌장 β 세포에서 인슐린 분비를 자극하기 위해 포도당이나 영양소 섭취 시 소장 L 세포와 K 세포에서 각각 분비되는 일차 인크레틴 호르몬이다. GIP 및 GLP-1은 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4)에 의해 분해되고, 그들의 생물학적 활성을 빠르게 잃는다(예를 들어, Y. Sieno, et. al, *Journal of Diabetes Investigation* 2013, 4, 108-130 참조).

[0008] GIP와 GLP-1의 작용은 G-단백질 결합 수용체 계열에 속하고 췌장의 β 세포뿐만 아니라 다양한 조직과 기관에서도 발견되는 특정 수용체인 GIP 수용체(GIPR)와 GLP-1 수용체(GLP-1R)에 의해 각각 매개된다고 여겨진다. GLP-1 활성은 제한 없이, 인슐린 합성 및 분비 자극, 글루카곤 분비 억제, 음식 섭취 억제를 포함한다. GIP 활성은 제

한 없이, 포도당 의존성 인슐린 분비 자극, β 세포량 증가, 글루카곤 분비 자극 및 위산 분비 감소를 포함한다. 예를 들어 WO 2016/131893을 참조.

[0009] GLP-1 수용체에서 작용제로 작용하는 GLP-1 및 GLP-1 유사체는 혈당 조절, 예를 들어 제2형 당뇨병에 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어 WO 2016/131893을 참조. 인슐린 친화 효과 외에도 GIP와 GLP-1은 췌장, 지방, 뼈, 뇌, 심장, 신장, 눈, 신경 및 간을 포함하여 GIPR과 GLP-1R을 발현하는 다양한 조직과 기관의 다양한 생물학적 과정에 관여하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, GIPR 및/또는 GLP-1R이 결여된 마우스와 DPP-4가 결여된 마우스를 사용한 연구에서는 다양한 생물학적 활동에 GIP 및 GLP-1이 관여하는 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과는 당뇨병 관련 미세혈관 합병증(예를 들어, 망막병증, 신장병증 및 신경병증) 및 대혈관 합병증(예를 들어, 관상동맥 질환, 말초동맥 질환 및 뇌혈관 질환)뿐만 아니라 당뇨병 관련 동반질환(예를 들어, 비만, 비알코올성 지방간 질환, 골절 및 인지 기능 장애)의 치료 및/또는 예방에 GIP 및 GLP-1이 관여함을 나타낸다. 예를 들어 108 페이지의 Sieno를 참조.

발명의 내용

[0010] 요약

[0011] 본 개시내용은 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩티드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용제, 부분적으로 작용 또는 길항)하는 화학 물질(예를 들어, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 전구약물)을 특징으로 한다. 화학 물질은 예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성의 조절(예를 들어, 작용화, 부분 작용화 또는 길항작용)이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체(예를 들어, 인간)를 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성(예를 들어 신호전달)의 기존 수준(예를 들어 정상 또는 정상 수준 미만)을 향상(예를 들어 증가)시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 천연 리간드로 관찰되는 것에 비해 β -어레스틴 신호전달을 추가로 조절(예를 들어, 약화, 분리)한다. 본 개시내용은 또한 조성물뿐만 아니라 상기 화학 물질을 사용하고 제조하는 다른 방법을 특징으로 한다.

[0012] GLP-1R의 "작용제"는 단백질 수준에서 GLP-1R의 활성이 예를 들어 활성화, 안정화, 분포 변경, 또는 기타에 의해 리간드 부재 하 GLP-1R 활성에 비해 증가되도록 GLP-1R에 직접 결합하거나 변형하는 화합물을 포함한다.

[0013] GLP-1R 완전 작용제(예를 들어, 천연 GLP-1)보다 낮은 정도로 GLP-1R을 작용시키는(부분 작용제) 본원에 기재된 특정 화합물은 분석에서 길항제뿐만 아니라 작용제로서 기능할 수 있다. 이들 화합물은 GLP-1R 상호작용의 완전한 효과를 방해하기 때문에 GLP-1R 완전 작용제에 의한 GLP-1R의 활성화를 길항한다. 그러나, 화합물은 또한 그 자체로 일부 GLP-1R 활성을 활성화하는데, 이는 일반적으로 GLP-1R 완전 작용제의 상응하는 양보다 작다. 이러한 화합물은 때때로 본원에서 "GLP-1R의 부분 작용제"로 지칭된다.

[0014] GLP-1R의 "길항제"는 단백질 수준에서 GLP-1R의 활성이 예를 들어 억제, 차단 또는 약화 작용제 매개 반응, 분포 변경, 또는 기타에 의해 리간드 부재 하 GLP-1R 활성에 비해 감소되도록 GLP-1R에 직접 결합하거나 변형하는 화합물을 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GLP-1R의 작용제(예를 들어, 완전 작용제)이다. 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GLP-1R의 부분 작용제 또는 길항제이다.

[0016] GIPR의 "작용제"는 단백질 수준에서 GIPR의 활성이 예를 들어 활성화, 안정화, 분포 변경, 또는 기타에 의해 리간드 부재 하 GIPR 활성에 비해 증가되도록 GIPR에 직접 결합하거나 변형하는 화합물을 포함한다.

[0017] 천연 GIP(s 완전 작용제)보다 낮은 정도로 GIPR을 작용시키는 본원에 기재된 특정 화합물은 길항제뿐만 아니라 작용제로도 기능할 수 있다. 이들 화합물은 천연 GIP의 전체 효과를 감소시키기 때문에 천연 GIP에 의한 GIPR의 활성화를 감소시키는 부분적 길항제이다. 그러나, 화합물은 또한 그 자체로 일부 GIP 활성을 활성화하는데, 이는 천연 GIP의 일반적으로 상응하는 양보다 작다. 이러한 화합물은 때때로 본원에서 "GIPR의 부분 작용제"로 지칭된다.

[0018] GIPR의 "길항제"는 단백질 수준에서 GIPR의 활성이 예를 들어 억제, 차단 또는 약화 작용제 매개 반응, 분포 변경, 또는 기타에 의해 리간드 부재 하 GIPR 활성에 비해 감소되도록 GIPR에 직접 결합하거나 변형하는 화합물을 포함한다.

[0019] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GIPR의 작용제(예를 들어, 완전 작용제)이다. 다른 구체예에서, 본원

에 기재된 화합물은 GIPR의 부분 길항제이다. 역시 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GIPR의 길항제이다.

[0020] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GLP-1R 및 GIPR 둘 다의 완전 작용제이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 GLP-1R 및 GIPR 둘 다의 부분 작용제이다. 본개시내용은 또한 (i) GLP-1R 및 GIPR 중 하나(예를 들어, GLP-1R)를 작용시키고; GLP-1R과 GIPR 중 다른 하나(예를 들어, GIPR)에 길항하는 화학 물질을 고려한다. 예를 들어, 본 개시내용은 (i) GLP-1R 및 GIPR 중 하나(예를 들어, GLP-1R)를 완전히 작용시키고; GLP-1R 및 GIPR(예를 들어, GIPR) 중 다른 하나를 부분적으로 작용시키거나 길항하는 화학 물질을 고려한다. 특정 구체예에서, 화학 물질은 GLP-1R의 완전 작용제 및 GIPR의 부분 작용제 또는 길항제; 또는 GLP-1R의 부분 작용제 또는 길항제 및 GIPR의 완전 작용제이다.

[0021] 일반적으로 수용체는 활성(Ra) 형태와 비활성(Ri) 형태로 존재한다. 수용체에 영향을 미치는 특정 화합물은 Ra 대 Ri의 비율(Ra/Ri)을 변경할 수 있다. 예를 들어, 완전 작용제는 Ra/Ri의 비율을 증가시키고 "최대" 포화 효과를 유발할 수 있다. 부분 작용제는 수용체에 결합할 때 완전 작용제(예를 들어, 내인성 작용제)에 의해 유발되는 반응보다 낮은 반응을 나타낸다. 따라서 부분 작용제의 Ra/Ri는 완전 작용제보다 작다. 그러나 부분 작용제의 효능은 완전 작용제의 효능보다 높거나 낮을 수 있다.

[0022] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 β -어레스틴 결합 및/또는 β -어레스틴 신호 전달, 그리고 GLP-1R 및/또는 GIPR 내재화를 추가로 조절(예를 들어, 감소, 예를 들어, 약화, 파괴, 억제)한다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R)에 대한 β -어레스틴의 모집을 조절(예를 들어, 감소, 예를 들어, 약화, 방해, 억제)한다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 β -어레스틴과 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R 또는 GIPR) 사이의 복합체의 형성("결합")(예를 들어, 신호 전달 복합체)을 조절(예를 들어, 감소, 예를 들어, 약화, 파괴, 억제)한다. β -어레스틴 신호 전달 및 연관된 하류 과정(예를 들어, 위에 기재된 것)에 대한 본원에 기재된 화학 물질의 효과를 β -어레스틴 결합을 결정하기 위한 PathHunter β -어레스틴 분석(실시예 섹션 참조)과 같은 기존 방법을 사용하여 평가할 수 있다. 예를 들어, 앞서 언급한 분석에서 β -어레스틴(GLP-1R) EC₅₀ < 1 μ M의 값은 GLP-1R에 대한 β -어레스틴 모집을 유도하는 화합물을 나타낸다. GLP-1R의 천연 리간드인 GLP-1과 리라글루티드와 같은 이의 치료 유사체는 β -어레스틴의 강력한 모집자이다. 또 다른 예로서, β -어레스틴(GLP1R) EC₅₀의 값 > 1 μ M(예를 들어, > 10 μ M)은 GLP-1R에 대한 β -어레스틴 모집을 실질적으로 유도하지 않는 화합물을 나타낸다. G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R 및/또는 GIPR)를 조절하는 치료제는 cAMP 활성화 대 β -어레스틴 기반 신호 전달의 정도에 따라 다양한 효과를 생성할 수 있다. β -어레스틴 결합은 수용체 내재화 및 후속 탈감작화 및 신호 전달 약화의 핵심 단계인 것으로 나타났다. GLP-1(및 리라글루타이드 유사체)과 GIP는 모두 신속한 수용체 내재화를 생성하는 것으로 나타났다. 따라서 GLP-1R 및/또는 GIPR cAMP 신호 전달을 활성화하지만 β -어레스틴과 실질적으로 결합하지 않는 화합물은 수용체 신호 전달을 연장하고 약리학적 이점을 확장할 가능성이 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 최소한 또는 검출 가능한 β -어레스틴 결합 없이 상대적으로 강한 GLP-1R 및/또는 GIPR 매개 cAMP 활성화를 나타낸다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 최소한 또는 검출 가능한 β -어레스틴 결합 없이 상대적으로 강한 GLP-1R 매개 cAMP 활성화를 나타내고 GIPR 매개 cAMP 활성화는 거의 또는 전혀 나타나지 않는다.

[0023] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 설치류 혐오감 모델에서 감소된 활성을 나타내면서, 포도당 제거 검정에서는 상대적으로 높은 효능을 유지한다. 조건부 미각 혐오감과 같은 혐오감 모델은 메스꺼움과 같은 부작용이 있는 화합물을 식별하는 데 일반적으로 사용된다. 엑센딘-4(Exendin-4) 및 리라글루타이드(liraglutide)와 같은 메스꺼움 유발 물질은 조건부 미각 혐오감 모델에서 강력한 신호를 갖는 것으로 알려져 있다. 유리하게는, 본원에 기재된 화학 물질 중 일부는 전체 약리학적 이점을 유지하면서 환자에게 투여될 때 메스꺼움과 같은 원치 않는 부작용을 일으킬 가능성이 감소될 것으로 예상된다.

[0024] 따라서, 한 양상에서, 본 개시내용은 펩티드계 화학 물질(예를 들어, N-보호된 펩티드계 화학 물질; 예를 들어, 30-50개 아미노산, 30-45개 아미노산, 30-40개 아미노산, 30-40개 아미노산, 35-40개 아미노산, 예를 들어 30-50개 아미노산, 30-45개 아미노산, 30-40개 아미노산, 35-40개 아미노산을 갖는 N-보호된 펩티드계 화학 물질)을 특징으로 한다. 펩타이드계 화학 물질은 글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩타이드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용제, 부분적으로 작용 또는 길항)하고 본원에 기재된 바와 같은 β -어레스틴 신호전달 및/또는 혐오감을 선택적으로 추가로 조절한다(예를 들어, 분리, 약화).

[0025] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은 GLP-1R을 작용시키거나 부분적으로 작용시킨다.

[0026] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은 GIPRGLP-1R을 작용시키거나 부분적으로 작용시키거나 길항한다.

[0027] 일부 구체예에서, 상기 펩타이드계 화학 물질은 β -어레스틴 신호 전달을 감소(예를 들어, 분리, 약화, 억제)시키고; 예를 들어 G-단백질 결합 수용체(예를 들어 GLP-1R)에 대한 β -어레스틴 모집을 감소(예를 들어 분리, 약화, 억제)시키고; 예를 들어, β -어레스틴과 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R) 사이의 복합체(예를 들어, 신호 복합체)의 형성을 감소(예를 들어, 약화, 방해, 억제)시킨다.

[0028] 특정 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은:

[0029] · GLP-1R을 작용시키거나 부분적으로 작용시키고;

[0030] · GIPRGLP-1R을 작용시키거나 부분적으로 작용시키거나 길항하고;

[0031] · β-어레스틴 신호 전달을 감소(예를 들어, 분리, 약화, 억제)시키고; 예를 들어 G-단백질 결합 수용체(예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR)에 대한 β-어레스틴 모집을 감소(예를 들어 분리, 약화, 억제)시키고; 예를 들어, β-어레스틴과 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R 및/또는 GIPR) 사이의 복합체(예를 들어, 신호 복합체)의 형성을 감소(예를 들어, 약화, 방해, 억제)시키고; 그리고

[0032] • 혐오감을 유발하지 않고 생체 내에서 포도당 제거를 자극한다(GTT 테스트).

[0033] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은 약 10nM, 5nM, 또는 1nM 미만(예를 들어, 약 1nM 미만)의 cAMP(GLP1R) EC50 값을 나타낸다.

[0034] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은 약 100 nM, 50 nM, 또는 10 nM 미만(예를 들어 약 10 nM 미만)의 cAMP(GIPR) EC50 값을 나타낸다.

[0035] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은 GIP 유도된 cAMP 생성(GIPR 길항작용)을 억제한다.

[0036] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 β -어레스틴(GLP1R) EC₅₀ > 1 μ M의 값을 나타낸다.

[0037] 일부 구체예에서, 펩타이드계 화학 물질은:

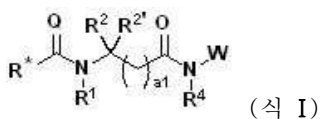
[0038] · 약 10nM, 5nM, 또는 1nM 미만(예를 들어, 약 1nM 미만)의 cAMP(GLP1R) EC50 값을 나타내고;

[0039] · 약 100 nM, 50 nM 또는 10 nM 미만(예를 들어, 약 10 nM 미만)의 cAMP(GIPR) EC50 값을 나타내거나 GIPR 길항제이고;

[0040] · β-어레스틴 (GLP1R) EC50 > 1 μM 값을 나타내고; 그리고

[0041] · 협오감(메스꺼움)을 유발하지 않고 생체 내에서 포도당 제거를 자극한다(GTT 테스트).

[0042] 한 양상에서, 특징적인 펩티드 기반 화학 물질은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고:



[0044] 여기서 R^* , R^1 , R^2 , $R^{2'}$, $a1$, R^4 , 및 W 는 본원 어느 곳에서 정의된 바와 같을 수 있다.

[0045] 한 양상에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이를 함유하는 조성물) 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0046] 한 양상에서, GLP-1R 및/또는 GIPR 활성을 조절(예를 들어, 효능화, 부분적으로 효능화 또는 길항)하는 방법은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 본원에서 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이를 함유하는 조성물)과 접촉시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다. 방법은 시험관내 방법, 예를 들어 각각 독립적으로 GLP-1R 및/또는 GIPR 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 세포를 포함하는 샘플을 화학 물질과 접촉시키는 방법을 포함한다. 방법은 또한 생체내 방법; 예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 질환, 장애 또는 병태(예를 들어 당뇨병, 예를 들어 NASH, 예를 들어 비만)의 진행의 치료에 유의한 진화, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대

상(예를 들어 인간)에게 화학 물질을 투여하는 것을 포함한다. 생체내 방법은 비제한적으로 대상체(예를 들어, 인간)에서 인슐린 수준을 조정(예를 들어, 증가)하고 포도당 수준을 조정(예를 들어, 감소)하는 것을 포함한다. 전술한 구체예 중 일부에서, 상기 조절 방법은 β -어레스틴 신호 전달을 실질적으로 자극하지 않고; 예를 들어 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R)에 대한 β -어레스틴 모집을 자극하지 않고; 예를 들어, β -어레스틴과 G-단백질 결합 수용체(예를 들어, GLP-1R) 사이의 복합체(예를 들어, 신호 복합체)의 형성을 자극하지 않으면서 달성된다. 앞선 실시예 중 일부에서, 상기 조절 방법은 혐오감이나 메스꺼움을 유발하지 않고 달성된다.

[0047] 추가 양상에서, 질환, 장애 또는 병태의 치료 방법은 GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료에 유익한 것을 특징으로 한다. 방법은 이러한 치료가 필요한 대상에게 유효량의 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함한다.

[0048] 다른 양상에서, 본개시내용은 GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한, 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이를 함유하는 조성물)을 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0049] 추가 양상에서, 치료 방법은 이러한 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다. 이 방법은 GLP-1R 및/또는 GIPR의 조절이 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료에 유리한 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는데 효과적인 양으로 화학 물질을 투여하는 것을 포함한다.

[0050] 다른 양상에서, 치료 방법은 다음을 추가로 포함할 수 있다:

[0051] (i) GLP-1R 및/또는 GIPR을 조절(예를 들어, 작용, 부분 작용효능화 또는 길항)하는 제1 치료제를 본원 어느 곳에서 정의된 바와 같은 대상체에게 투여하는 단계;

[0052] (ii) 대상체가 하나 이상의 부작용(예를 들어, 혐오감, 메스꺼움 또는 구토)을 겪고 있는지 확인하는 단계; 그리고

[0053] (iii) 제1 치료제의 투여를 중단하고 본원에 기재된 화학 물질(예를 들어, 식 (I)을 갖는 화합물)을 투여하는 것.

[0054] 그러한 질환, 장애 및 병태의 비제한적인 예는 대사 증후군; 당뇨병(예를 들어, 제2형 당뇨병); 비만; 비만 관련 장애; 내당능 장애; 인슐린 저항성; 비알코올성 지방간염(NASH); 지방간 질환; 지방간염; 간, 지방, 췌장, 신장 및 장을 비롯한 대사적으로 중요한 조직의 다른 형태의 염증을 포함한다.

[0055] 그러한 질환, 장애 및 병태의 비제한적인 예는 뇌 인슐린 저항성, 경도 인지 장애(MCI), 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 불안, 치매(예를 들어, 노인성 치매), 외상성 뇌 손상, 헌팅턴 무도병, 지발성 운동 이상증, 운동 과다증, 조증, 모르부스 파킨슨, 스틸-리처드 증후군, 다운증후군, 중증 근무력증, 신경 외상, 뇌 외상, 혈관 아밀로이드증, 아밀로이드증을 동반한 뇌출혈 I, 뇌 염증, 프리드리히 운동실조, 급성 혼란 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 녹내장 및 중추신경계의 세포사멸 매개 퇴행성 질환(예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병, 소 해면상 뇌병증(광우병), 만성 소모 증후군)를 포함한다.

[0056] 그러한 질환, 장애, 및 병태의 역시 다른 비제한적 예는 폐경 후 골다공증을 포함한 골다공증, 뼈 강도 저하, 골감소증, 파제트병, 암 환자의 골용해성 전이, 간 질환의 골이영양증 및 신부전이나 혈액투석으로 인한 골 대사 변화, 뼈 골절, 뼈 수술, 노화, 임신, 골절 예방 및 영양실조와 같은 골 대사 변화를 특징으로 하는 뼈 장애를 포함한다.

[0057] 특정 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 당뇨병이다.

[0058] 다른 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 NASH이다.

[0059] 역시 다른 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비만이다.

[0060] 다른 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 알츠하이머병(AD) 또는 파킨슨병(PD)이다.

[0061] 역시 다른 구체예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 폐경 후 골다공증을 포함한 골다공증, 뼈 강도 저하,

골감소증, 파제트병, 암 환자의 골용해성 전이, 간 질환의 골이영양증 및 신부전이나 혈액투석으로 인한 골 대사 변화, 뼈 골절, 뼈 수술, 노화 또는 임신과 같은 골 대사 변화를 특징으로 하는 뼈 장애이다.

- [0062] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 골절에 대한 보호에 유용하다.
- [0063] 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 질환 중 임의의 하나 이상과 관련되거나, 동반이환 또는 후유증을 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 방법은 당뇨병(예를 들어, 제2형 당뇨병)과 동반이환 또는 후유증인 하나 이상의 병태 가령 비만, 비만 관련 장애, 대사 증후군, 내당능 장애; 인슐린 저항성; 심혈관 위험 요인 (예를 들어, 관상동맥 질환, 말초 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압, 관리되지 않는 콜레스테롤 및/또는 지질 수준 및/또는 염증과 관련된 위험 요인), 망막병증, 신장병, 신경병증, NASH, 골절 및 인지 기능 장애를 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0064] 다른 양상에서, 본개시내용은 GLP-1R 및/또는 GIPR의 조절이 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 질환, 장애, 병태의 진행의 치료에 유의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 후보 화합물을 스크리닝하는 방법을 특징으로 하고; 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0065] (a) 후보 화합물을 (i) β -어레스틴 결합 GPCR 수용체 신호전달 복합체 또는 (ii) β -어레스틴과 복합체화되지 않은 하나 이상의 GPCR 수용체 신호전달 복합체(예를 들어, 결합되지 않은 GLP-1R 및/또는 결합되지 않은 GIPR)와 접촉시키는 것; 그리고
- [0066] (b) (i) β -어레스틴 결합 복합체의 파괴를 검출하는 단계; 또는 (ii) β -어레스틴 결합의 부재 하에 신호전달 복합체의 형성을 검출하는 것; 여기서 후보 화합물은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 조절(예를 들어, 효능작용, 부분 효능작용)한다.
- [0067] 특정 구체예에서, 방법은 β -어레스틴(GLP-1R) $EC_{50} > 1 \mu M$ 의 값을 나타내는 후보 화합물을 선택하는 것을 추가로 포함한다.
- [0068] 방법은 대상체를 식별하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0069] 방법은 하나 이상의 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다(예를 들어, 본원에 기재된 화학 물질과 조합하여).
- [0070] 구체예는 다음과 같은 유리한 특성 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0071] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 비히클의 0-25% AUC 점수 값을 나타내며, 이는 대조군과 비교하여 포도당 변동의 최대 감소 발견에 상응한다.
- [0072] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약 1 nM 미만의 cAMP(GLP-1R) EC_{50} 값을 나타내며, 이는 화합물이 상대적으로 강력한 GLP-1R 작용제임을 나타낸다.
- [0073] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약 80%를 초과하는 cAMP(GLP-1R) E_{max} 값을 나타내며, 이는 화합물이 GLP-1R을 완전히 활성화할 수 있는 작용제임을 나타낸다.
- [0074] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약 100 nM 미만의 cAMP(GIPR) EC_{50} 값을 나타내며, 이는 화합물이 상대적으로 강력한 GIPR 작용제임을 나타낸다.
- [0075] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약 100 nM 미만의 cAMP(GIPR) EC_{50} 값을 나타내며, 이는 화합물이 상대적으로 강력한 GIPR 길항제임을 나타낸다.
- [0076] GLP-1 및 GIP는 디펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV)에 대해 빠르게 분해되기 쉽다 (예를 들어, Deacon, et al. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995, 80, 952-957 참조). 따라서, GLP-1 및 GIP는 DPP-IV 분해로 인해 인간에서 상대적으로 짧은 반감기를 나타내는 것으로 나타났다. 유리하게는, 본원에 기재된 화합물은 GLP-1 및 GIP의 것과 비교할 때 DPP-IV의 존재 하에 상대적으로 긴 반감기를 나타낸다.
- [0077] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 세포 내 GLP-1R과 β -어레스틴 사이의 복합체 형성을 측정하는 β -어레스틴(GLP1R) 분석에서 β -어레스틴 결합(GLP-1R) $EC_{50} > 1 \mu M$ 의 값을 나타낸다. β -어레스틴(GLP1R) $EC_{50} > 1 \mu M$ 의 값은 GLP-1R에 대한 β -어레스틴 모집을 실질적으로 유도하지 않는 화합물을 나타낸다.
- [0078] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 조건부 미각 혐오감("CTA") = 0.6-1.0의 값을 나타내며, 이는 바람직

한 화합물에 대한 측정 가능한 혐오감이 없음을 나타낸다. CTA 값 = 0.0-0.6은 화합물에 대한 상당한 혐오감을 나타낸다. 조건부 미각 혐오감 분석은 화합물 투여와 관련된 회석된 사카린 용액에 대한 선호도를 측정한다.

[0079] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 환자에게 투여될 때 원치 않는 부작용을 일으킬 가능성이 감소된다. 그러한 부작용의 비제한적인 예는 메스꺼움이다.

[0080] 다른 구체예는 상세한 설명, 도면 및/또는 청구범위에 기재된 것들을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0081] 도 1 내지 도 178은 식 (I)의 대표적인 화합물을 도시한다. 의심을 피하기 위해, 도 1 내지 도 178에서 입체 단소가 "*"로 표시된 경우, 이는 상기 입체 중심이 (예를 들어 크로마토그래피에 의해) 분해되었음을 의미하려는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 추가 정의

[0083] 본원에 개시된 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 추가 용어가 아래에 정의된다. 일반적으로, 본원에 사용된 명명법과 본원에 기재된 유기화학, 의약화학 및 약리학의 실험실 절차는 해당 분야에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용되는 것들이다. 다르게 정의되지 않는다면, 여기서 사용된 모든 기술적 과학적 용어는 본발명이 속하는 분야에서의 숙련자에게 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 일반적으로 가진다. 명세서 및 첨부된 부록 전반에 걸쳐 언급된 각각의 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "GLP-1R"은 제한 없이 핵산, 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 센스 및 안티센스 폴리뉴클레오타이드 가닥, 상보적 서열, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 상동 및/또는 이종 GLP-1R 분자, 이소형, 전구체, 돌연변이체, 변종, 유도체, 스플라이스 변종, 대립유전자, 다른 종 및 이들의 활성 단편을 포함하는 것을 의미한다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "GIPR"은 제한 없이 핵산, 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 센스 및 안티센스 폴리뉴클레오타이드 가닥, 상보적 서열, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 상동 및/또는 이종 GIPR 분자, 이소형, 전구체, 돌연변이체, 변종, 유도체, 스플라이스 변종, 대립유전자, 다른 종 및 이들의 활성 단편을 포함하는 것을 의미한다.

[0086] 본원에서 사용된 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 "허용되는"이라는 용어는 치료받는 대상의 전반적인 건강에 지속적으로 해로운 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0087] "API"는 활성 약제학적 성분을 의미한다.

[0088] "IC50" 또는 "EC50"이라는 용어는 그러한 반응을 측정하는 분석에서 해당 화합물(또는 경우에 따라 기준 화합물의 반응)에 대해 관찰된 최대 반응의 50% 억제 또는 활성화에 필요한 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 의미한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료 중인 질환이나 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있는 화학 물질(예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 함유하는 조성물)의 충분한 양을 의미한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 기타 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 개별 사례에서 적절한 "유효"량은 용량 증량 연구와 같은 적절한 기술을 사용하여 결정된다.

[0090] "부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"라는 용어는 액체 또는 고체 충전제, 회석제, 담체, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 운반체를 의미한다. 한 구체예에서, 각 성분은 약제학적 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "약제학적으로 허용가능"하고, 합리적인 이익/위험 비로, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다. 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007;

Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009 참조.

- [0091] "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 투여되는 유기체에 심각한 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 화합물의 제제를 의미한다. 특정 예에서, 약제학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 반응시켜 얻어진다. 어떤 경우에는 약제학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 산성 기를 갖는 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루타민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기의 염, 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써, 또는 이전에 결정된 다른 방법에 의해 얻어진다. 약리학적으로 허용되는 염은 의약품에 사용될 수 있는 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 본원에 기재된 화합물이 염기와 형성하는 염의 예에는 다음이 포함된다: 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 및 알루미늄과 같은 무기 염기와의 염; 메틸아민, 에틸아민 및 에탄올아민과 같은 유기 염기와의 염; 리신, 오르니틴 등의 염기성 아미노산과의 염; 그리고 암모늄염. 염은 산 부가염일 수 있으며, 이는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 및 인산과 같은 무기산; 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등의 유기산; 아스파르트산, 글루타민산과 같은 산성 아미노산과의 산 부가염으로 구체적으로 예시된다.
- [0092] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에 기재된 화합물과 다른 화학 성분(본원에서는 집합적으로 "부형제"로 지칭됨), 예를 들어 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제 및/또는 증점제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 직장, 경구, 정맥내, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물을 투여하는 다양한 기술이 당업계에 존재한다.
- [0093] 용어 "대상체"는 영장류(예를 들어, 인간), 원숭이, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐 또는 마우스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 동물을 의미한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어 인간과 같은 포유동물 대상체를 지칭할 때 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0094] 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 맥락에서 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 병태, 또는 장애, 질환 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 완화하거나 없애는 것; 또는 질환, 장애 또는 병태 또는 이들의 하나 이상의 증상의 진행, 확산 또는 악화를 늦추는 것을 포함하는 것을 의미한다.
- [0095] "할로"라는 용어는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 의미한다.
- [0096] "알킬"이라는 용어는 표시된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 사슬을 의미한다. 예를 들어, C₁₋₁₀은 기가 1에서 10(포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 비제한적 예는 메틸, 에틸, *iso*-프로필, *tert*-부틸, *n*-헥실을 포함한다.
- [0097] "할로알킬"이라는 용어는 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 선택된 할로로 대체된 알킬을 의미한다.
- [0098] "알콕시"라는 용어는 -O-알킬 라디칼(예를 들어, -OCH₃)을 의미한다.
- [0099] "할로알콕시"라는 용어는 -O-할로알킬 라디칼(예를 들어, -OCF₃)을 의미한다.
- [0100] "알킬렌"이라는 용어는 분지형 또는 비분지형 2가 알킬(예를 들어, -CH₂-)을 의미한다.
- [0101] 용어 "아릴렌" 등은 고리 시스템의 2가 형태, 여기서는 2가 아릴을 지칭한다.
- [0102] "알케닐"이라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 사슬을 의미한다. 알케닐 부분은 표시된 수의 탄소 원자를 포함한다. 예를 들어, C₂₋₆은 기가 2에서 6(포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다.
- [0103] "알키닐"이란 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐 부분은 표시된 수의 탄소 원자를 포함한다. 예를 들어, C₂₋₆은 기가 2에서 6(포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다.
- [0104] "아릴"이라는 용어는 각 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 치환기에 의해 치환될 수 있는 6-탄소 단환식, 10-탄소 이환식 또는 14-탄소 삼환식 방향족 고리 시스템을 의미하며, 단환식 라디칼을 포함하는 고리는 방향족

이고, 이환식 또는 삼환식 라디칼을 포함하는 융합 고리 중 적어도 하나는 방향족, 예를 들어 테트라히드로나프틸이다. 아릴 기의 예는 또한 페닐, 나프틸 등을 포함한다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 10개, 바람직하게는 탄소수 3 내지 8개, 더욱 바람직하게는 탄소수 3 내지 6개의 포화 환형 탄화수소 기를 포함하며, 여기서 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0106] "헤테로아릴"이라는 용어는 단환식인 경우 1~3개의 헤테로원자, 이환식인 경우 1~6개의 헤테로원자, 또는 삼환식인 경우 1~9개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5~8원 단환식, 8~12원 이환식, 또는 11~14원 삼환식 고리 시스템을 의미하고, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S(예를 들어, 단환식, 이환식 또는 삼환식인 경우 각각 탄소 원자 및 N, O 또는 S의 1-3, 1-6 또는 1-9개의 헤테로원자)에서 선택되며, 여기서 각 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있고, 여기서 단환식 라디칼을 포함하는 고리는 방향족이고, 이환식 또는 삼환식 라디칼을 포함하는 융합된 고리 중 적어도 하나는 방향족이다(그러나 헤테로원자를 함유하는 고리, 예를 들어 테트라히드로이소퀴놀리닐 필요는 없다). 헤테로아릴 기의 예는 또한 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티오펜일 또는 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴 등을 포함한다.

[0107] "헤테로시클릴"이라는 용어는 단환식인 경우 1~3개의 헤테로원자, 이환식인 경우 1~6개의 헤테로원자, 또는 삼환식인 경우 1~9개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5~8원 단환식, 8~12원 이환식, 또는 11~14원 삼환식 고리 시스템을 의미하고, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S(예를 들어, 단환식, 이환식 또는 삼환식인 경우 각각 탄소 원자 및 N, O 또는 S의 1-3, 1-6 또는 1-9개의 헤테로원자)에서 선택되며, 여기서 각 고리의 0, 1, 2, 또는 3개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐 등을 포함한다.

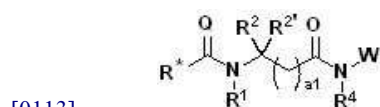
[0108] 또한, 본 구체예의 화합물을 구성하는 원자는 그러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하도록 의도된다. 본원에서 사용된 동위원소는 원자번호는 동일하지만 질량수가 다른 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 제한 없이, 수소 동위원소는 삼중수소 및 중수소가 포함되고, 탄소 동위원소에는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다.

[0109] 본 발명의 하나 이상의 구체예의 세부사항은 아래의 설명과 도면에 설명되어 있다. 다른 특징과 이점도 청구범위로부터 명백해질 것이다.

[0110] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 본 개시내용은 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩티드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용제, 부분적으로 작용 또는 길항)하는 화학 물질(예를 들어, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 전구약물)을 특징으로 한다. 화학 물질은 예를 들어 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성의 조절(예를 들어, 작용화, 부분 작용화 또는 길항작용)이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체(예를 들어, 인간)를 치료하는 데 유용하다. 일부 구체예에서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성(예를 들어 신호전달)의 기존 수준(예를 들어 정상 또는 정상 수준 미만)을 향상(예를 들어 증가)시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학적 물질은 천연 리간드로 관찰되는 것에 비해 β -아레스틴 신호전달을 추가로 조절(예를 들어, 약화, 분리)한다. 본 개시내용은 또한 조성물뿐만 아니라 상기 화학 물질을 사용하고 제조하는 다른 방법을 특징으로 한다.

[0112] 한 양상에서, 본개시내용은 식 (I)를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고:



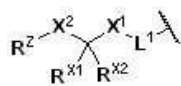
[0114] 식 (I)

[0115] 여기서:

[0116] Q는 O 또는 S;

[0117] R*는 아래 (i), (ii), 또는 (iii)에 정의된 바와 같고:

[0119] (i)

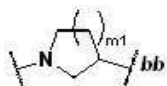


[0120] 식 (A)

[0121] 여기서:

[0122] L^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0123] • 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고



[0124] • , 여기서 $m1$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

[0125] X^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $(R')NC(=O)^*$; $(R')NC(=S)^*$; 그리고 $(R')NS(O)_2^*$, 여기서 $*$ 는 L^1 에 대한 부착점을 나타냄;

[0126] R^{X1} 및 R^{X2} 는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

[0127] (AA)

[0128] R^{X1} 및 R^{X2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[0129] • -H, -F;

[0130] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0131] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

[0132] (AB)

[0133] R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨;

[0134] X^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; CH_2 ; $-N(R')-$; $-O-$; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$, 여기서 $*$ 는 $C(R^{X1}R^{X2})$ 에 대한 부착점을 나타냄; 그리고

[0135] R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0136] • H;

[0137] • 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0138] • $-R^{ZA}$; 그리고

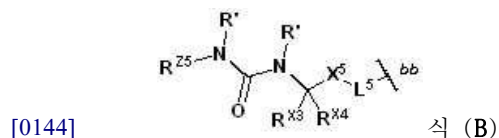
[0139] • $-L^{ZA}-R^{ZA}$;

[0140] L^{ZA} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

[0141] R^{ZA} 는 R^e ;

[0142] 또는

[0143] (ii)



[0145] 여기서:

[0146] L^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$;

[0147] X^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; 그리고 $S(O)_{1-2}N(R')^*$, 여기서 *는 L^5 에 대한 부착점을 나타냄;

[0148] R^{X3} 및 R^{X4} 는 (BA) 또는 (BB)에 따라서 각각 정의되고:

[0149] (BA)

[0150] R^{X3} 및 R^{X4} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[0151] · -H, -F;

[0152] · C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐이고, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0153] · 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0154] (BB)

[0155] R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

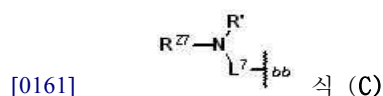
[0156] R^{Z5} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $-R^{ZE}$; $-L^{ZE}-R^{ZE}$; 그리고 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0157] L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

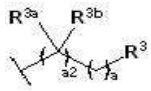
[0158] R^{ZE} 는 R^e ;

[0159] 또는

[0160] (iii)



[0162] L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고

- [0163] R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$;
- [0164] L^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;
- [0165] R^{ZG} 는 R^e ;
- [0166] 각각의 R^1 및 R^2 는 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0167] $a1$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4;
- [0168] R^2 '는  , 여기서:
- [0169] R^3 은 $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{4a}$, $-CH(C(O)OH)_2$, 또는 카복실산 등배체;
- [0170] a 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; $a2$ 은 0 또는 1;
- [0171] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬; 그리고
- [0172] R^{4a} 는 $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$ 또는 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬
- [0173] $N(R^4)-W$ 는 식 $N(R^4)-W^1-R^5$ 를 갖는 펩티드, 여기서:
- [0174] $N(R^4)-W^1$ 는 5-60 아미노 산의 서열;
- [0175] R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아미드;
- [0176] $N(R^4)$ 는 W^1 내 N-말단 아미노 산의 아미노 기이고(예를 들어, N 말단 아미노산이 글리실 잔기인 경우 다음과 같은 구조를 갖도록 의도된다:
- [0177] $*-N(R^4)-CH_2-C(O)-$;
- [0178] 여기서 *는 식 (I)에서 카르보닐기에 대한 연결점을 나타냄; 그리고
- [0179] R^4 는 H 또는 C_1-C_3 알킬;
- [0180] 각각의 R^a 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 할로; $-OH$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R')(R'')$, $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; 그리고 시아노;
- [0181] 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; $-OH$; 옥소; $-할로$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-SF_5$; $-NO_2$; 그리고 시아노;
- [0182] 각각의 R^c 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; $-C(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$;
- [0183] 각각의 R^d 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: $-R^e$, $-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, $-O-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, $-C(=O)(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, 및 $-C(=O)(C_{0-3} \text{ 알킬렌})O-R^e$;

[0184] 각각의 R^e 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:

[0185] (i) C_{3-10} 시클로알킬, 여기서 시클로알킬은 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

[0186] (ii) 3-10 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

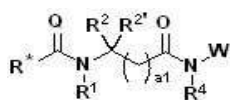
[0187] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[0188] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

[0189] 각각의 R^f 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H; C_{1-4} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); 그리고

[0190] 각각의 R' 및 R'' 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨: H 및 C_{1-6} 알킬.

[0191] 다른 양상에서, 본개시내용은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 하고:



[0192]

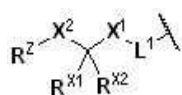
[0193] 식 (I)

[0194] 여기서:

[0195] Q는 O 또는 S;

[0196] R^* 는 아래 (i), (ii), 또는 (iii)에 정의된 바와 같고:

[0197] (i)



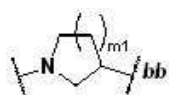
[0198]

[0199] 식 (A)

[0200] 여기서:

[0201] L^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0202] • 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고



[0203] • , 여기서 $m1$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

[0204] X^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$, 여기서 *는 L^1 에 대한 부착점을 나타냄;

[0205] R^{X1} 및 R^{X2} 는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

[0206] (AA)

[0207] R^{X1} 및 R^{X2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[0208] • -H, -F;

[0209] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0210] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

[0211] (AB)

[0212] R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨;

[0213] X^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; CH_2 ; $-N(R')-$; $-O-$; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$, 여기서 *는 $C(R^{X1}R^{X2})$ 에 대한 부착점을 나타냄; 그리고

[0214] R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0215] • H;

[0216] • 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

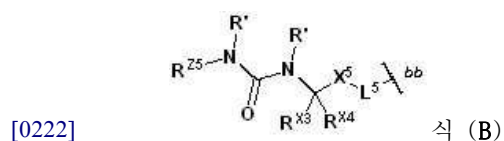
[0217] • $-R^{ZA}$; 그리고

[0218] • $-L^{ZA}-R^{ZA}$;

[0219] L^{ZA} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌; 그리고

[0220] R^{ZA} 는 R^e ;

[0221] (ii)



[0223] 여기서:

[0224] L^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$;

[0225] X^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; 그리고 $S(O)_{1-2}N(R')^*$, 여기서 *는 L^5 에 대한 부착점을 나타냄;

[0226] R^{X3} 및 R^{X4} 는 (BA) 또는 (BB)에 따라서 각각 정의되고:

[0227] (BA)

[0228] R^{X3} 및 R^{X4} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[0229] · -H, -F;

[0230] · C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0231] · 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0232] (BB)

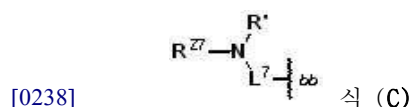
[0233] R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[0234] R^{Z5} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $-R^{ZE}$; $-L^{ZE}-R^{ZE}$; 그리고 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0235] L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌; 그리고

[0236] R^{ZE} 는 R^e ;

[0237] (iii)



[0239] L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고

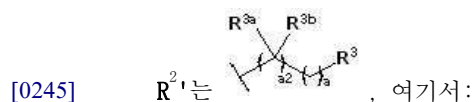
[0240] R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$;

[0241] L^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

[0242] R^{ZG} 는 R^e ;

[0243] 각각의 R^1 및 R^2 는 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0244] a1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;



[0246] R^3 은 $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{4a}$, $-CH(C(O)OH)_2$, 또는 카복실산 등배체;

[0247] a은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; a2은 0 또는 1;

[0248] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬; 그리고

[0249] R^{4a} 는 $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$ 또는 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

[0250] $-N(R^d)-W$ 는 식 WD를 가지고:

- [0251] *GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 4),
- [0252] 여기서:
- [0253] Xaa3는 F, F*, F†, 또는 F‡;
- [0254] Xaa4는 T, A 또는 V;
- [0255] Xaa7는 Y, 또는 K*;
- [0256] Xaa10는 Y, L*, 또는 Aib;
- [0257] Xaa13는 K, Orn, 또는 R;
- [0258] Xaa14는 Q, I, 또는 K*;
- [0259] Xaa16는 A, 또는 Q;
- [0260] Xaa17는 Aib, 또는 K*;
- [0261] Xaa18는 A, 또는 E;
- [0262] Xaa20는 V 또는 I;
- [0263] Xaa21는 N, Q, K*, 또는 dE;
- [0264] Xaa22는 W 또는 Y;
- [0265] Xaa24는 I 또는 L;
- [0266] Xaa25는 또는 E;
- [0267] Xaa37는 K* 또는 부재;
- [0268] R⁶은 -NH₂ 또는 -OH;
- [0269] 여기서 -N(R^d)-W는 N-말단 아미노 산 *G의 아미노 기에 의해 식 (I)의 나머지에 부착되고;
- [0270] 각각의 R^a는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 할로; -OH; -N(R^f)(R'); C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 할로알콕시; -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)OH, -C(=O)N(R')(R''), -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); 그리고 시아노;
- [0271] 각각의 R^b는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-6 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; -OH; 옥소; -할로; -N(R^f)(R'); C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 할로알콕시; -C(=O)(C₁₋₄ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); -S(O)₁₋₂N(R')(R''); -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); -SF₅; -NO₂; 그리고 시아노;
- [0272] 각각의 R^c는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 할로알킬; -C(=O)(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)N(R')(R''); 그리고 -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- [0273] 각각의 R^d는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: -R^e, -(C₁₋₃ 알킬렌)-R^e, -O-(C₀₋₃ 알킬렌)-R^e, -C(=O)(C₀₋₃ 알킬렌)-R^e, 및 -C(=O)(C₀₋₃ 알킬렌)O-R^e;
- [0274] 각각의 R^e는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0275] (i) C₃₋₁₀ 시클로알킬, 여기서 시클로알킬은 1-4 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨;

[0276] (ii) 3-10 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 N, N(H), N(R^c), O, 및 S(O)₀₋₂로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-4 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨;

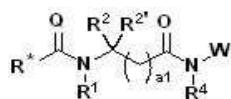
[0277] (iii) C₆₋₁₀ 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨; 그리고

[0278] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), N(R^c), O, 및 S(O)₀₋₂로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨;

[0279] 각각의 R^f는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H; C₁₋₄ 알킬; C₃₋₆ 시클로알킬; -C(=O)(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); 그리고 -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); 그리고

[0280] 각각의 R' 및 R''는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨: H 및 C₁₋₆ 알킬.

[0281] 추가 양상에서, 본개시내용은 식 (I)를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고:



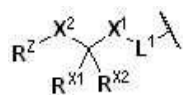
[0282]

[0283] 식 (I)

[0285] Q는 O 또는 S;

[0286] R*는 아래 (i), (ii), 또는 (iii)에 정의된 바와 같고:

[0287] (i)



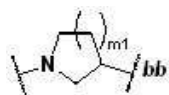
[0288]

[0289] 식 (A)

[0290] 여기서:

[0291] L¹는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0292] • 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌: 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R''; 그리고



[0293] • , 여기서 m1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

[0294] X¹는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: C(=O); C(=S); S(O)₁₋₂; C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; S(O)₁₋₂N(R')*; N(R')C(=O)*; N(R')C(=S)*; 그리고 N(R')S(O)₁₋₂*, 여기서 *는 L¹에 대한 부착점을 나타냄;

[0295] R^{X1} 및 R^{X2}는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

[0296] (AA)

[0297] R^{X1} 및 R^{X2}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

- [0298] · -H, -F;
- [0299] · C₁₋₈ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a로 임의로 치환됨; 그리고
- [0300] · 1-3 R^b로 임의로 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬;
- [0301] (AB)
- [0302] R^{X1} 및 R^{X2}는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), N(R^c), 및 S(O)₀₋₂, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b로 임의로 치환됨;
- [0303] X²는 결합; 그리고
- [0304] R^Z는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:
- [0305] · H;
- [0306] · 1-6 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- [0307] · -R^{ZA}; 그리고
- [0308] · -L^{ZA}-R^{ZA};
- [0309] L^{ZA}는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌; 그리고
- [0310] R^{ZA}는 R^e;
- [0311] (ii)
-
- [0312] 식 (B)
- [0313] 여기서:
- [0314] L⁵는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌: 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R'';
- [0315] X⁵는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; C(=O); C(=S); S(O)₁₋₂; C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; 그리고 S(O)₁₋₂N(R')*, 여기서 *는 L⁵에 대한 부착점을 나타냄;
- [0316] R^{X3} 및 R^{X4}는 (BA) 또는 (BB)에 따라서 각각 정의되고:
- [0317] (BA)
- [0318] R^{X3} 및 R^{X4}는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:
- [0319] · -H, -F;
- [0320] · C₁₋₈ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a로 임의로 치환됨; 그리고
- [0321] · 1-3 R^b로 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬;

[0322] (BB)

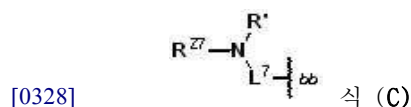
[0323] R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), N(R^c), 및 S(O)₀₋₂, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[0324] R^{Z5} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $-R^{ZE}$; $-L^{ZE}-R^{ZE}$; 그리고 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0325] L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌; 그리고

[0326] R^{ZE} 는 R^e ;

[0327] (iii)



[0329] L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌: 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R"; 그리고

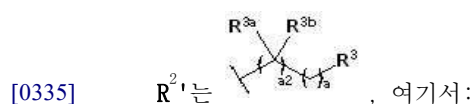
[0330] R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$;

[0331] L^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌;

[0332] R^{ZG} 는 R^e ;

[0333] 각각의 R^1 및 R^2 는 H 및 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0334] a1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;



[0336] R^3 은 -C(O)OH, -C(O)OR^{4a}, -CH(C(O)OH)₂, 또는 카복실산 등배체;

[0337] a은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; a2은 0 또는 1;

[0338] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃ 알킬; 그리고

[0339] R^{4a} 는 -(C₀₋₃ 알킬렌)- R^e 또는 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬

[0340] $-N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가지고:

[0341] *GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)- R^6 (SEQ ID NO: 4),

[0342] 여기서:

[0343] Xaa3는 F, F*, F†, 또는 F‡;

[0344] Xaa4는 T, A 또는 V;

- [0345] Xaa7는 Y, 또는 K*;
- [0346] Xaa10는 Y, L*, 또는 Aib;
- [0347] Xaa13는 K, Orn, 또는 R;
- [0348] Xaa14는 Q, I, 또는 K*;
- [0349] Xaa16는 A, 또는 Q;
- [0350] Xaa17는 Aib, 또는 K*;
- [0351] Xaa18는 A, 또는 E;
- [0352] Xaa20는 V 또는 I;
- [0353] Xaa21는 N, Q, K*, 또는 dE;
- [0354] Xaa22는 W 또는 Y;
- [0355] Xaa24는 I 또는 L;
- [0356] Xaa25는 또는 E;
- [0357] Xaa37는 K* 또는 부재;
- [0358] R⁶은 -NH₂ 또는 -OH;
- [0359] 여기서 -N(R⁴)-W는 N-말단 아미노 산 *G의 아미노 기에 의해 식 (I)의 나머지에 부착되고;
- [0360] 각각의 R^a는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 할로; -OH; -N(R^f)(R'); C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 할로알콕시; -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)OH, -C(=O)N(R')(R''), -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); 그리고 시아노;
- [0361] 각각의 R^b는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-6 R^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알키닐; -OH; 옥소; -할로; -N(R^f)(R'); C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 할로알콕시; -C(=O)(C₁₋₄ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); -S(O)₁₋₂N(R')(R''); -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); -SF₅; -NO₂; 그리고 시아노;
- [0362] 각각의 R^c는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 할로알킬; -C(=O)(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)O(C₁₋₆ 알킬); -C(=O)N(R')(R''); 그리고 -S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- [0363] 각각의 R^d는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: -R^e, -(C₁₋₃ 알킬렌)-R^e, -O-(C₀₋₃ 알킬렌)-R^e, -C(=O)(C₀₋₃ 알킬렌)-R^e, 및 -C(=O)(C₀₋₃ 알킬렌)O-R^e;
- [0364] 각각의 R^e는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0365] (i) C₃₋₁₀ 시클로알킬, 여기서 시클로알킬은 1-4 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨;
- [0366] (ii) 3-10 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 N, N(H), N(R^c), O, 및 S(O)₀₋₂로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-4 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨;
- [0367] (iii) C₆₋₁₀ 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b로 임의로 치환됨; 그리고
- [0368] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), N(R^c), O, 및 S(O)₀₋₂로 이루

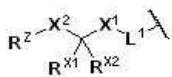
어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아틸은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

[0369] 각각의 R^f 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H; C_{1-4} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬); $-C(=O)O(C_{1-6}$ 알킬); 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); 그리고

[0370] 각각의 R' 및 R'' 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨: H 및 C_{1-6} 알킬.

[0371] 변수 R^*

[0372] 식 (A)



[0373] 일부 구체예에서, R^* 는 (i) (식 A)이다.

[0374] 일부 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 (AA)에 따라서 정의되고, 즉, R^{X1} 및 R^{X2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다:

[0375] • -F;

[0376] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0377] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬.

[0378] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 동일하다. 특정 다른 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 상이하다.

[0379] 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각 독립적으로 선택된, 1-3 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 비제한적 예로서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 둘 다 메틸일 수 있다. 다른 비제한적 예로서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 둘 다 에틸일 수 있다.

[0380] 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 둘 다 -F이다.

[0381] 일부 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 (AB)에 따라서 정의되고, 즉, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환된다.

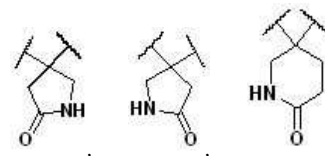
[0382] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬 고리를 형성한다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.

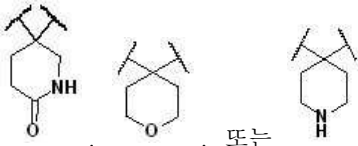
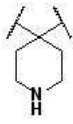
[0383] 비제한적 예로서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리, 또는 시클로헥실 고리를 형성할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리, 또는 시클로헥실 고리는 비치환된다.

[0384] 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 1-2개 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로

임의로 치환된다.

[0385] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-6 고리 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 여기서 하나의 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환된다.



[0386] 비제한적 예로서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 , 또는 를 형성할 수 있고, 이들 각각은 1-2개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

[0387] 특정 구체예에서, X^2 는 $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$ 이 아니고, 여기서 $*$ 는 $C(R^{X1}R^{X2})$ 에 대한 부착점을 나타냄;

[0388] 특정 구체예에서, X^2 는 결합이다.

[0389] 특정 구체예에서, R^Z 는 $-L^{ZA}-R^{ZA}$ 이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^{ZA} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^{ZA} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, L^{ZA} 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^{ZA} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^{ZA} 는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 특정 구체예에서, L^{ZA} 는 비치환된 C_2 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^{ZA} 는 $-CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 역시 다른 비제한적 예로서, L^{ZA} 는 $-CH_2-$ 일 수 있다.

[0390] 특정 구체예에서 (R^Z 는 $-L^{ZA}-R^{ZA}$ 일 때), R^{ZA} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0391] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[0392] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨.

[0393] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{ZA} 는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다. 예를 들어, R^{ZA} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된 페닐 일 수 있다.

[0394] 특정 구체예에서, 구체예, R^Z 는 $-R^{ZA}$ 이다.

[0395] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[0396] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

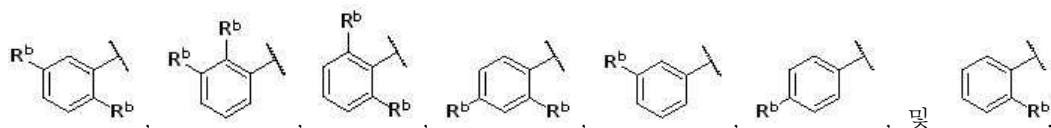
[0397] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독

립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨.

[0398] 특정 구체예에서, R^Z 는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0399] 특정 구체예에서, R^Z 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0400] 비제한적 예로서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:

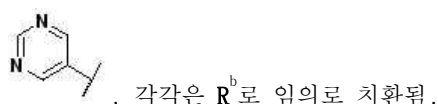


[0401] 특정 구체예에서, R^Z 는 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0402] 특정 구체예에서, R^Z 는 5-10 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

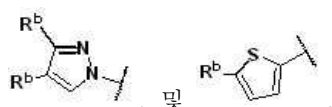
[0403] 특정 구체예에서, R^Z 는 6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-2개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0404] 비제한적 예로서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:



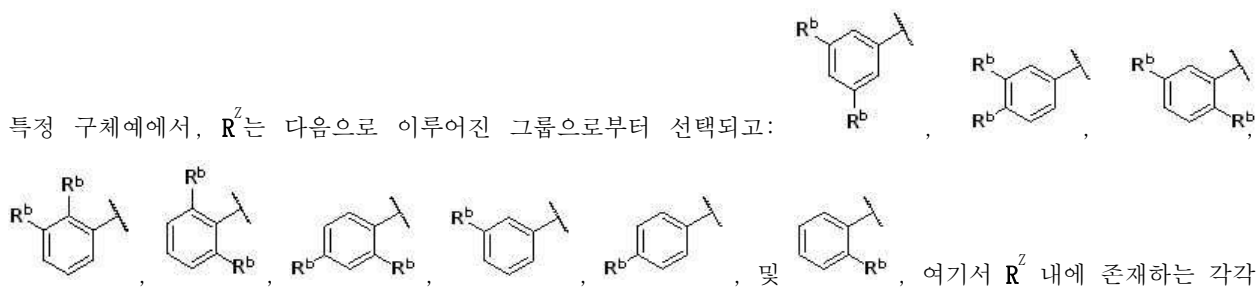
[0405] 특정 구체예에서, R^Z 는 5- 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-2개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0406] 비제한적 예로서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:



[0407] 일부 구체예에서, R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.

[0408] 특정 구체예에서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노.

[0409] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 이고, 여기서 R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노.

[0410] 일부 구체예에서, L^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR' R'' .

[0411] 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_3 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^1 는 일 수 있다 -CH₂CH₂CH₂-이다. 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_2 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^1 는 -CH₂CH₂-일 수 있다.

[0412] 특정 구체예에서, X^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; 그리고 S(O)₁₋₂N(R')*, 여기서 *는 L^1 에 대한 부착점을 나타내고.

[0413] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, X^1 는 C(=O)N(R')*일 수 있다. 비제한적 예로서, X^1 는 C(=O)N(H)*일 수 있다.

[0414] 특정 구체예에서, X^1 는 C(=S)N(R')*이다. 비제한적 예로서, X^1 는 C(=S)N(H)*일 수 있다.

[0415] 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 C(=O)N(R')*이다.

[0416] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^1 는 -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂-; 그리고 X^1 는 C(=O)N(H)*이다.

[0417] 특정 구체예에서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 C(=S)N(R')*이다.

[0418] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^1 는 -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂-; 그리고 X^1 는 C(=S)N(H)*이다.

[0419] 특정 구체예에서, R^* 는 식 (A)의 기이고, 여기서:

[0420] L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌 (예를 들어, 선형 C_{2-4} 알킬렌, 가령 -CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂, 예를 들어, -CH₂CH₂-)-

[0421] X^1 는 C(=O)N(R')* (예를 들어, C(=O)N(H)*) 또는 C(=S)N(R')* (예를 들어, C(=S)N(H)*);

[0422] R^z 는 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐; 그리고

[0423] R^{x1} 및 R^{x2} 은 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬; 또는

[0424] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.



[0425] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^z 는 , 여기서 R^z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노; 및/또는

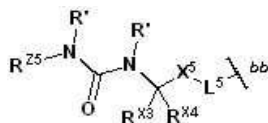
[0426] X^1 는 C(=O)N(H) 또는 C(=S)N(H);

[0427] X^2 는 결합;

[0428] R^{x1} 및 R^{x2} 은 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸; 또는

[0429] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 또는 시클로펜틸 고리를 형성하다.

[0430] 식 (B)



[0431] 일부 구체예에서, R^* 는 (ii) (식 (B))이다.

[0432] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 (BA)에 따라서 각각 정의된다.

[0433] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 동일하다.

[0434] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 상이하다.

[0435] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 각각 H이다.

[0436] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[0437] • -F;

[0438] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐이고, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[0439] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬.

[0440] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 독립적으로 선택된, 1-3 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 비제한적 예로서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 둘 다 메틸일 수 있다. 다른 비제한적 예로서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 둘 다 에틸일 수 있다.

[0441] 특정 구체예에서, R^{x3} 및 R^{x4} 는 각각 -F이다.

[0442] 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 (BB)에 따라서 각각 정의된다.

[0443] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환된다.

[0444] 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬 고리를 형성하다.

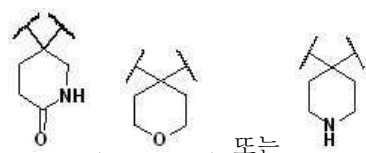
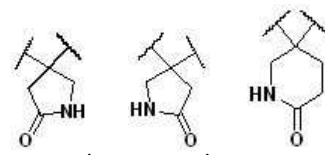
[0445] 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.

[0446] 비제한적 예로서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리, 또는 시클로헥실 고리를 형성할 수 있다.

[0447] 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 1-2개 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환된다.

[0448] 특정 구체예에서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-6 고리 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 여기서 하나의 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환된다.

[0449] 비제한적 예로서, R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여



, 또는 를 형성할 수 있고, 이들 각각은 1-2개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

[0450] 특정 구체예에서, R^{Z5} 는 $-R^{ZE}$ 이다.

[0451] 특정 구체예에서, R^{Z5} 는 $-L^{ZE}-R^{ZE}$ 이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이고; 특정 구체예에서, L^{ZE} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^{ZE} 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^{ZE} 는 비치환된 C_{1-3} 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^{ZE} 는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 다른 비제한적 예로서, L^{ZE} 는 $-CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 역시 다른 비제한적 예로서, L^{ZE} 는 $-CH_2-$ 일 수 있다.

[0452] 특정 구체예에서 (R^{Z5} 는 $-R^{ZE}$ 일 때; 또는 R^{Z5} 는 $-L^{ZE}-R^{ZE}$ 일 때), R^{ZE} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0453] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

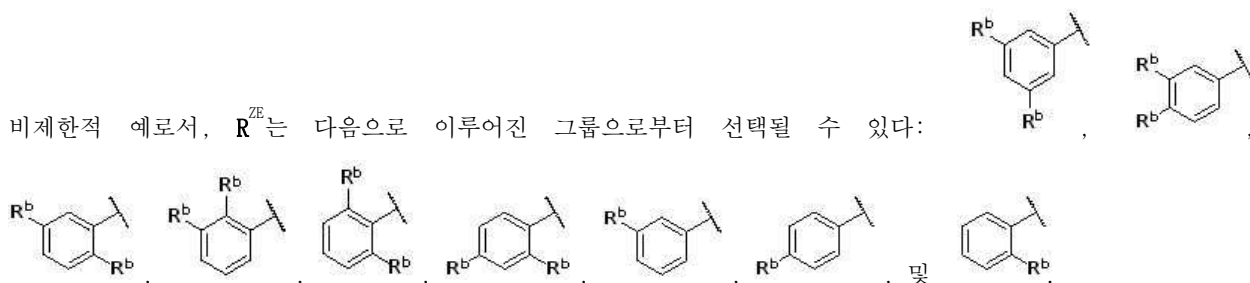
[0454] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루

어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨.

[0455] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0456] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0457] 비제한적 예로서, R^{ZE} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:



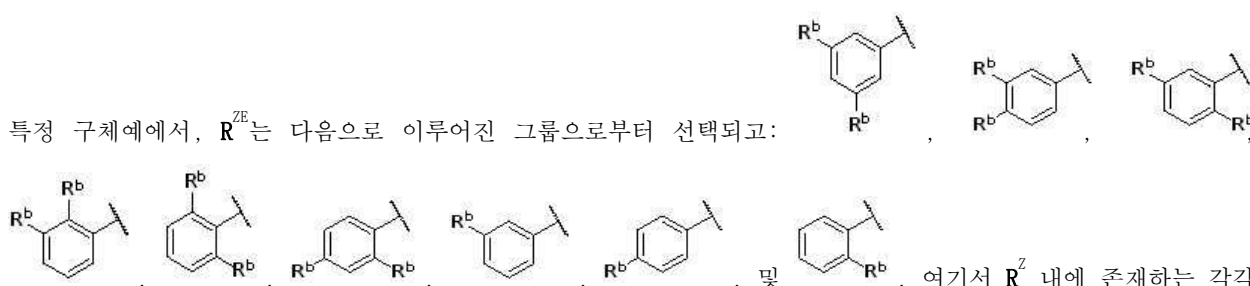
[0458] 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0459] 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 5-10 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0460] 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-2개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0461] 특정 구체예에서, R^{ZE} 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.

[0462] 특정 구체예에서, R^{ZE} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



여기서 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노; 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0463]

[0464] 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_3 알킬렌이다. 비제한

적 예로서, L^5 는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_2 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^5 는 $-CH_2CH_2-$ 일 수 있다.

[0465] 특정 구체예에서, X^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; 그리고 $S(O)_{1-2}N(R')^*$, 여기서 $*$ 는 L^1 에 대한 부착점을 나타낸다.

[0466] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, X^5 는 $C(=O)N(R')^*$ 일 수 있다. 비제한적 예로서, X^5 는 $C(=O)N(H)^*$ 일 수 있다.

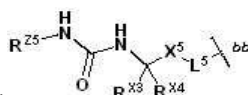
[0467] 특정 구체예에서, X^5 는 $C(=S)N(R')^*$ 이다. 비제한적 예로서, X^5 는 $C(=S)N(H)^*$ 일 수 있다.

[0469] 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^5 는 $C(=O)N(R')^*$ 이다.

[0470] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^5 는 $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$; 그리고 X^5 는 $C(=O)N(H)^*$ 이다.

[0471] 특정 구체예에서, L^5 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^5 는 $C(=S)N(R')^*$ 이다.

[0472] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^5 는 $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$; 그리고 X^5 는 $C(=S)N(H)^*$ 이다.



[0473] 특정 구체예에서, 식 (B)의 기는 식 (B-1)를 가진다:

[0474] 특정 구체예에서, R^* 는 식 (B)의 기이고, 여기서:

[0475] R^{X3} 및 R^{X4} 은 각각 독립적으로 H 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬 (예를 들어, H 또는 메틸);

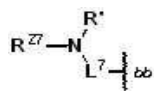
[0476] L^5 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌 (예를 들어, 선형 C_{2-4} 알킬렌 (예를 들어, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$);

[0477] X^5 는 $C(=O)N(R')^*$ (예를 들어, $C(=O)N(H)^*$); 그리고

[0478] R^{Z5} 는 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0479] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, 식 (B)의 기는 식 (B-1)를 가지고; 그리고/또는 각각 R^{Z5} 내에 존재하는 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; $-F$; $-Cl$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노;으로부터 독립적으로 선택된다.

[0480] 식 (C)



[0481] 일부 구체예에서, R^* 는 (iii) (식 (C))이다

[0482] 특정 구체예에서, R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$, 여기서 L^{ZG} 는 아래 어디에서나 정의된 바와 같다.

[0483] 특정 구체예에서, L^{ZG} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^{ZG} 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, L^{ZG} 는 비치환된 C_3 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^{ZG} 는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 특정 구체예에서, L^{ZG} 는 비치환된 C_2 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^{ZG} 는 $-CH_2CH_2-$ 일 수 있다. 특정 구체예에서, L^{ZG} 는 $-CH_2-$ 이다.

[0484] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

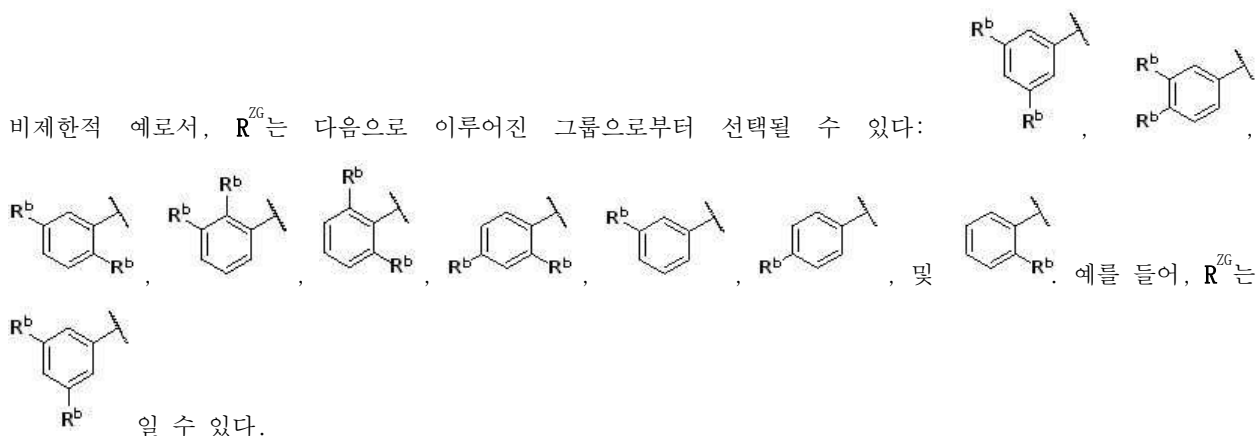
[0485] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[0486] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨.

[0487] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0488] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0489] 비제한적 예로서, R^{ZG} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:



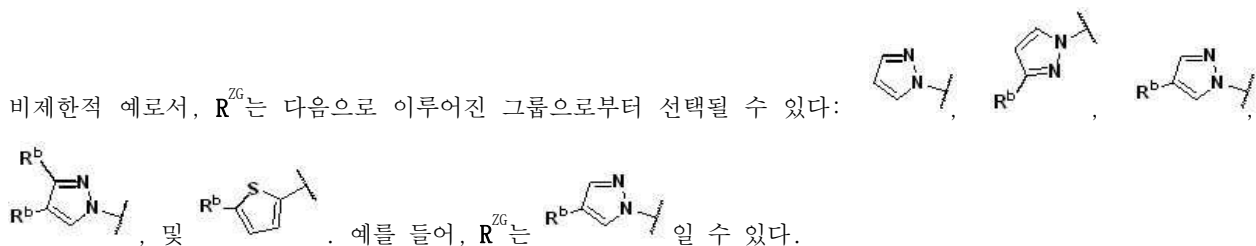
[0490] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0491] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 5-10 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0492] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-2개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

[0493] 특정 구체예에서, R^{ZG} 는 5- 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-2개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된다.

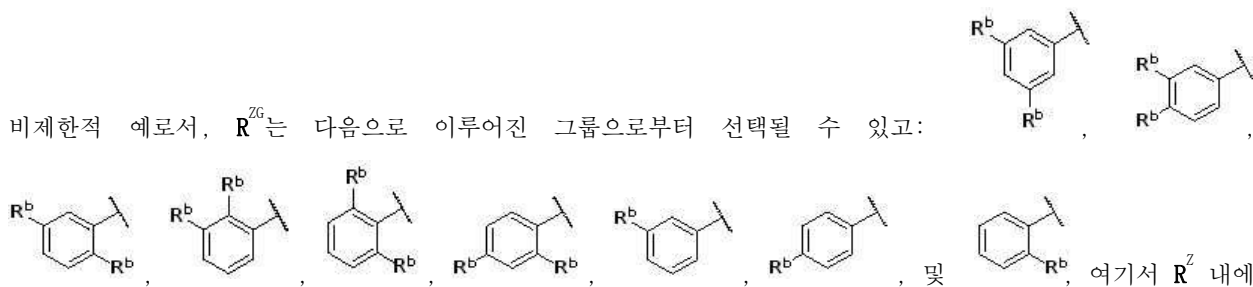
[0494] 비제한적 예로서, R^{ZG} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:



[0495] 일부 구체예에서, R^{ZG} 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고

시아노; 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0496] 비제한적 예로서, R^{ZG} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고:



존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노; 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0497] 특정 구체예에서, L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R".

[0498] 특정 구체예에서, L^7 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^7 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^7 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌이다. 특정 구체예에서, L^7 는 비치환된 C_3 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^7 는 -CH₂CH₂CH₂-일 수 있다. 특정 구체예에서, L^7 는 비치환된 C_2 알킬렌이다. 비제한적 예로서, L^7 는 -CH₂CH₂-일 수 있다.

[0499] 변수 Q , R^1 , $a1$, R^2

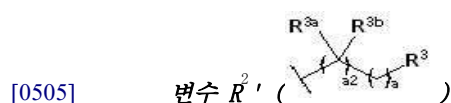
[0500] 일부 구체예에서, Q 는 0이다.

[0501] 일부 구체예에서, R^1 는 -H이다.

[0502] 일부 구체예에서, $a1$ 은 0이다. 일부 구체예에서, $a1$ 는 1, 2, 또는 3이다. 예를 들어, $a1$ 는 1일 수 있다. 다른 비제한적 예로서, $a1$ 는 2일 수 있다. 역시 다른 비제한적 예로서, $a1$ 는 3일 수 있다.

[0503] 일부 구체예에서, R^2 는 -H이다.

[0504] 일부 구체예에서, R^2 는 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, R^2 는 메틸일 수 있다.



[0505] 변수 R^2 ()

[0506] 특정 구체예에서, $a2$ 는 1이다. 특정 구체예에서, $a2$ 는 0이다.

[0507] 특정 구체예에서 ($a2$ 는 1일 때), R^{3a} 및 R^{3b} 는 둘 다 H이다.

[0508] 특정 구체예에서, a 는 1이다. 특정 구체예에서, a 는 0이다.

[0509] 특정 구체예에서, R^2 '는 -CH₂CH₂ R^3 이다. 특정 구체예에서, R^2 '는 -CH₂ R^3 이다. 일부 구체예에서, R^2 '는 - R^3 이다.

[0510] 특정 구체예에서, R^3 는 -C(O)OH이다. 특정 구체예에서, R^3 는 -CH(C(O)OH)₂이다.

[0511] 특정 구체예에서, R^3 는 카복실산 생물학적 동배체이다. 비제한적 예로서, R^3 는 테트라졸릴일 수 있다.

[0512] 특정 구체예에서, $a1$ 은 0; R^1 및 R^2 는 각각 H; 그리고 R^2 '는 -CH₂CH₂ R^3 , 여기서 R^3 는 -C(O)OH이다.

[0513] 변수 $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $N(R^4)-W^{1'}$, $W^{1''}$, 및 R^5

[0514] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 $N(R^4)-W^1-R^5$ 를 갖는 펩티드이고, 여기서: $N(R^4)-W^1$ 는 5-60 아미노 산의 서열; 그리고 R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아마이드이다. R^4 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 명확히 하기 위해, $N(R^4)$ 는 W 및/또는 W^1 을 언급하는 식 내 N-말단 아미노 산의 아미노기를 나타낸다(예를 들어, W 및/또는 W^1 의 N-말단 아미노 산이 글리실 잔기이면, 다음 구조가 상기 N-말단 아미노 산에 대해 의도된다:

[0515] $*-N(R^4)-CH_2-C(O)-\dots$;

[0516] 여기서 *는 식 (I)의 나머지에 대한 N-말단 아미노 산 아미노기의 연결점을 나타낸다. 추가 예시로서, W 및 W^1 의 N-말단 아미노산이 글리신 자체인 경우(예를 들어 G로 표시됨, 예를 들어 본원에 기재된 $N(R^4)-W$ 및 $N(R^4)-W^1-R^5$ 의 구체예에 나타낸 바와 같이; 예를 들어, 식 WD, WD-1, WD-2, WD-3, WD-4, WD-5, WE, WF, 및 표 1에 묘사된 서열), 위의 예시적인 식에서 R^4 는 H인 것으로 이해된다.

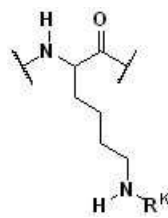
[0517] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W^1$ 는 25-45 아미노 산; 임의로 30-45 아미노 산; 임의로 30-40 아미노 산의 서열이다.

[0518] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W^1$ 는 36-38 (예를 들어, 36) 아미노 산의 서열이다.

[0519] 특정 구체예에서, W^1 는 식 $N(R^4)-W^{1'}-(AA)-W^{1''}$ 를 가지고, 여기서: $N(R^4)-W^{1'}$ 는 10-20 아미노 산 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)의 서열; $W^{1''}$ 는 15-25 아미노 산 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산; 또는 임의로 18 아미노 산)의 서열; 그리고 AA는 변형된 아미노 산 (예를 들어, 변형된 변형된 라이신(때때로 본원에서 "K*"로 지칭됨)이다.

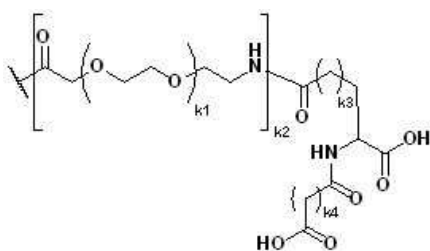
[0520] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, AA는 1-2 변형 기 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 및 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 임의로 치환된 리실 잔기이다.

[0521] 특정 구체예에서, AA는 1-2 변형 기 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 그리고 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 임의로 치환된 L-리실 잔기이다.



[0522] 특정 구체예에서, AA는 다음 식을 가지고: 여기서, R^K 는 아실 기, PEG 기, 및 이의 조합으로부터 선택된 변형 기이다.

[0523] 특정 구체예에서, R^K 는 식 (KA)의 기이고:



[0524]

[0525] 식 (KA)

[0526] 여기서:

[0527] $k1$ 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0528] k_2 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0529] k_3 은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

[0530] k_4 는 정수 5 내지 25이다.

[0531] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_1 는 1이다.

[0532] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_2 는 2이다.

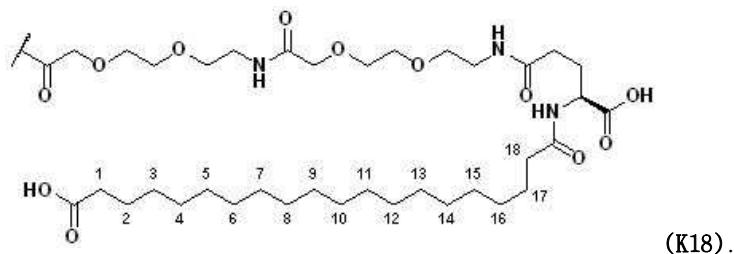
[0533] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_3 는 1이다.

[0534] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_4 는 정수 10 내지 20이다.

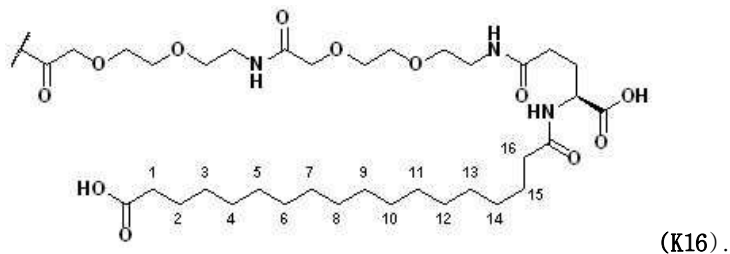
[0535] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_4 는 정수 15 내지 20이다. 비제한적 예로서, k_4 는 16 또는 18일 수 있다. 예를 들어, k_4 는 16일 수 있다. 다른 비제한적 예로서, k_4 는 16일 수 있다.

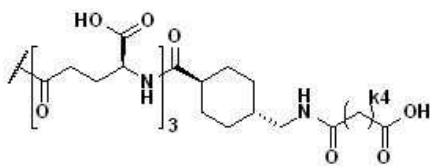
[0536] 식 (KA)의 특정 구체예에서, k_1 는 1; k_2 는 2; k_3 는 1; 그리고 k_4 는 정수 15 내지 20 (예를 들어, 16 또는 18)이다.

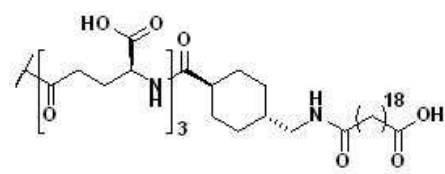
[0537] 비제한적 예로서, R^k 는 다음일 수 있다



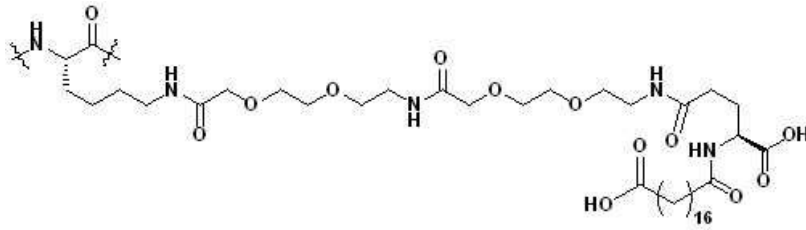
[0539] 다른 비제한적 예로서 R^k 는 다음일 수 있다



[0541] 특정 구체예에서, R^k 는: , 여기서 k_4 는 정수 5-25이다. 예를 들어, k_4 는 18일 수 있다.

[0542] 예를 들어, R^k 는  일 수 있다.

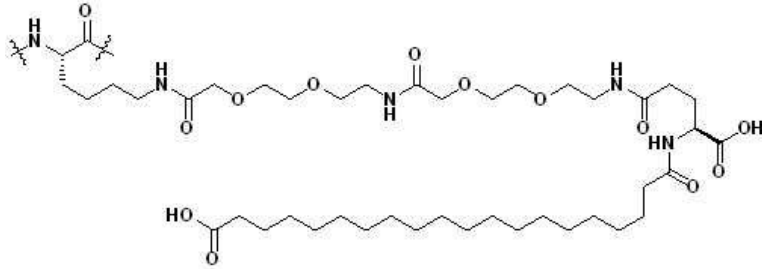
[0543] 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0544]

[0545]

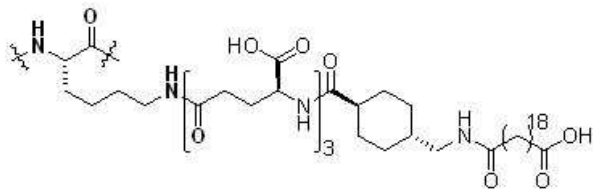
다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0546]

[0547]

역시 다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0548]

[0549]

특정 구체예에서, R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산이다.

[0550]

특정 구체예에서, R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^5 는 C-말단 아미노 산 아미드이다. 예를 들어, R^5 는 세린 아미드 (예를 들어,)일 수 있다.

[0551]

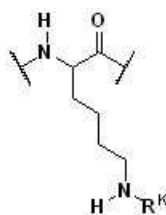
특정 구체예에서, $-N(R4)-W$ 는 식: $-GTF-W''-R^5$ 를 가지고, 여기서 W'' 는 30-40 (예를 들어, 31-36, 33) 아미노 산의 서열이고, 여기서 W'' 는 본원 어느 곳에서 정의된 바와 같은 변형된 아미노 산 (AA)을 포함하고; 임의로 여기서 (AA)는 내부 아미노 산; 그리고

[0552]

R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아미드이다. 특정 구체예에서, R^5 는 임의의 변형기로 치환되지 않은 C-말단 아미노산이다. R^5 는 임의의 변형기로 치환되지 않은 C-말단 아미노 산 아미드이다.

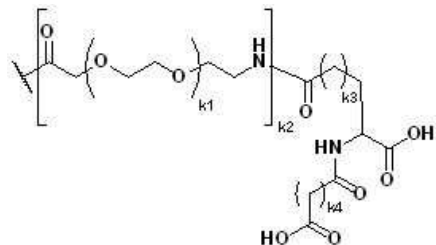
[0553]

이들 구체예 중 특정 구체예에서, AA는 1-2 변형 기 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 및 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 임의로 치환된 리실 잔기이다. 특정 구체예에서, 하기 예시 및 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐 예시된 것을 포함하여 이러한 방식으로 변형된 리실 잔기는 또한 본원에서 "K*"로 지칭된다.



[0554] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, AA는 다음 식을 가지고:

여기서 R^k는 식 (KA)의 기이고:



[0555]

[0556] 식 (KA)

[0557] 여기서:

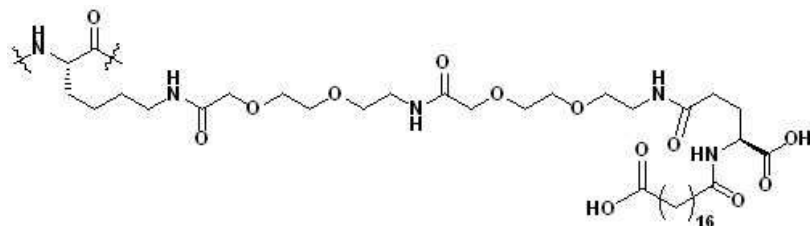
[0558] k₁는 1, 2, 3, 또는 4;

[0559] k₂는 1, 2, 3, 또는 4;

[0560] k₃은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

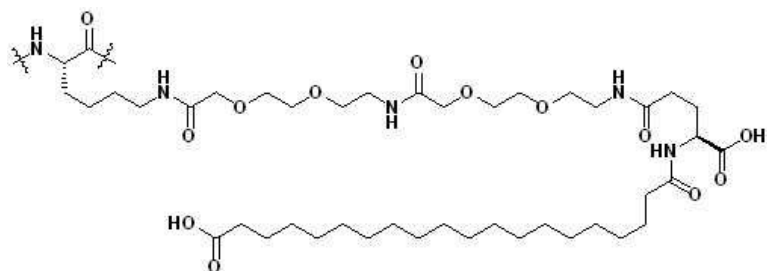
[0561] k₄는 정수 5 내지 25이다.

[0562] 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



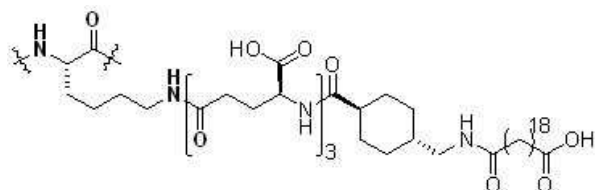
[0563]

[0564] 다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0565]

[0566] 역시 다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0567]

[0568] 특정 구체예에서, R⁵는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산이다.

[0569] 특정 구체예에서, R⁵는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이다. 이들 구체예 중 특정 구체

예에서, R^5 는 C-말단 아미노 산 아미드이다. 예를 들어, R^5 는 세린 아미드 (예를 들어,)일 수 있다.

[0570] 구성원 아미노 산 및 이의 변형체

[0571] 일부 구체예에서, 본원에서 변수 $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $N(R^4)-W^{1'}$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 살아있는 유기체에 의해 생산된 폴리펩티드 및/또는 단백질에서 발견된 하나 이상의 자연발생 아미노 산, 예를 들어, Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M), Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q), Asp (D), Glu (E), Lys (K), Arg (R), 및 His (H)를 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 본원의 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐 전통적인 1자 및 3자 아미노산 약어가 준수된다.

[0572] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $N(R^4)-W^{1'}$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 소위 변형된 펩티드 내에 존재하는 하나 이상의 독립적으로 선택된 변형을 포함한다. 이러한 변형은 비제한적으로 다음을 포함한다: (i) 락탐-브리지의 통합; (ii) 머리에서 꼬리까지 고리화; (iii) 합성 비-천연 아미노산, 치환 아미노산 및 D-아미노산과 같은 하나 이상의 대체 또는 비천연 발생(D 또는 L) 아미노산; (iv) 펩티드 결합 대체; (v) 기 타겟팅; 등. 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 $N(R^4)-W^1$ (예를 들어, $N(R^4)-W^{1'}$ 또는 $W^{1''}$) 또는 R^5 성분 내에 하나의 변형을 포함한다. 다른 구체예에서, W 는 $N(R^4)-W^1$ (예를 들어, $N(R^4)-W^{1'}$ 또는 $W^{1''}$) 및/또는 R^5 성분 (예를 들어, 단지 $N(R^4)-W^1$ 성분에서; 또는 단지 R^5 성분에서; 또는 $N(R^4)-W^1$ 및 R^5 성분 둘 다에서)에서 발생하는 하나 초과 독립적으로 선택된 변형 (예를 들어, 2개의 독립적으로 선택된 변형, 3 개의 독립적으로 선택된 변형, 4 개의 독립적으로 선택된 변형, 5 개의 독립적으로 선택된 변형, 6 개의 독립적으로 선택된 변형, 7 개의 독립적으로 선택된 변형, 8 개의 독립적으로 선택된 변형, 9 개의 독립적으로 선택된 변형, 또는 10 개의 독립적으로 선택된 변형)을 포함한다.

[0573] 대체 또는 비자연 아미노 산의 비제한적 예는, D-아미노 산; 베타-아미노 산; 호모시스테인, 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포티로신, 히드록시프롤린, 감마-카르복시글루타메이트; 히푸르산, 옥타히드로인돌-2-카르복실산, 스타틴, 1,2,3,4,-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 페닐알라닌(3-메르캅토-D-발린), 오르니틴, 시트룰린, 알파-메틸-알라닌, 알파-메틸-페닐알라닌, 파라-벤조일페닐알라닌, 파라-아미노 페닐알라닌, p-플루오로페닐알라닌, o-플루오로페닐알라닌, o-클로로페닐알라닌, 알파-메틸-o-플루오로페닐알라닌, 알파-메틸-티로신, 페닐글리신, 프로파르길글리신, 사르코신 및 tert-부틸글리신), 디아미노부티르산, 7-히드록시-테트라히드로이소퀴놀린 카르복실산, 나프틸알라닌, 비페닐알라닌, 시클로헥실알라닌, 아미노-이소부티르산, 노르발린, 노르류신, tert-류신, 알파-메틸-류신, 테트라히드로이소퀴놀린 카르복실산, 피페콜산, 페닐글리신, 호모페닐알라닌, 시클로헥실글리신, 디히드로류신, 2,2-디에틸글리신, 1-아미노-1-시클로펜탄카르복실산, 1-아미노-1-시클로헥산카르복실산, 아미노-벤조산, 아미노-나프토산, 감마-아미노부티르산, 디플루오로페닐알라닌, 니페코트산, 알파-아미노부티르산, 티에닐-알라닌, t-부틸글리신, 트리플루오로발린; 핵사플루오로류신; 불소화 유사체; 아지드 변형 아미노산; 알킨 변형 아미노산; 시아노 변형 아미노산; 테트라졸 변형된 아미노산 및 이의 유도체(각각은 적절한 경우 각각 독립적으로 D 또는 L 아미노산일 수 있음)를 포함한다.

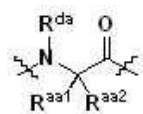
[0574] 펩티드 결합 대체물의 비제한적 예는 우레아, 티오우레아, 카바메이트, 설포닐 우레아, 트리플루오로에틸아민, 오르토-(아미노알킬)-페닐아세트산, 파라-(아미노알킬)-페닐아세트산, 메타-(아미노알킬)-페닐아세트산, 티오아미드, 테트라졸, 보론산 에스테르, 올레핀성 그룹 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0575] 변형 및/또는 모이어티의 다른 비제한적인 예는 PEG화; 글리코실화; HES화; ELP화; 지질화; 아세틸화; 아미드화; 말단 캡핑 변형(예를 들어, C-말단에서의 아미드화, C-말단 알코올, 알데히드, 에스테르 및 티오에스테르 부분의 도입); 시아노 기; 인산화; 고리화, 표적화 모이어티 및/또는 체내 체류를 증가시키는 물질(예를 들어, 셀룰로오스, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 이들의 조합과 같은 물질)과의 접합; 레트로-인버소 펩타이드 모티프(즉, 적어도 한 위치에서 펩타이드 결합 방향이 반전된 펩타이드)의 통합;을 포함한다.

[0576] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $N(R^4)-W^{1'}$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 단지 자연발생 아미노 산을 포함한다. 다른 구체예에서, W , W^1 , $W^{1'}$, 및/또는 W'' 는 단지 대체 또는 비-자연발생 아미노 산을 포함한다. 역시 다른 구체예에서, $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 하나 이상의 자연발생 아미노 산 및 하나 이상의 대체 또는 비-자연발생 아미노 산을 포함한다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 단지 L 아미노 산을 포함하고; 또는 $N(R^4)-W$, $N(R^4)-W^1$, $W^{1''}$, 및/또는 W'' 는 D 및 L 아미노 산 둘 다를 포함하고; 또는

$N(R^{da})-W$, $N(R^{da})-W^{1'}$, $W^{1'}$, 및/또는 W'' 는 단지 D 아미노 산을 포함한다. 이론에 얽매이기를 바라지는 않지만, D 아미노산의 함입은 본원에 기재된 화합물에 향상된 생체내 또는 세포내 안정성을 부여할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0577] 일부 구체예에서, $N(R^{da})-W$, $N(R^{da})-W^{1'}$, $W^{1'}$, 및/또는 W'' 는 각각의 식 XAA 아미노 산 잔기를 포함한다:



[0578]

XAA

[0579]

여기서 각각의 R^{aa1} 및 R^{aa2} 는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0580]

(a) H;

[0581]

(b) C_{1-6} 알킬, 1-3 R^{ba} 로 임의로 치환됨;

[0582]

(c) $(C_{0-3}$ 알킬렌)- C_{3-10} 시클로알킬, 1-4 R^{ba} 로 임의로 치환됨;

[0583]

(d) $(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로시클릴, 여기서 헤테로시클릴은 3-10 고리 원자를 포함하고, 여기서 1-3개 고리 원자는 $N(R^{da})$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 여기서 헤테로시클릴 고리 탄소 원자 중 하나 이상은 1-4 독립적으로 선택된 R^{ba} 로 임의로 치환됨,

[0584]

(e) $(C_{0-3}$ 알킬렌)- C_6-C_{10} 아릴, 1-4 R^{ca} 로 임의로 치환됨;

[0585]

(f) $(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로아릴, 여기서 헤테로아릴은 5-10 고리 원자를 포함하고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, $N(R^{da})$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 그리고 여기서 헤테로아릴 고리 탄소 원자 중 하나 이상은 1-4 독립적으로 선택된 R^{ca} 로 임의로 치환됨;

[0586]

또는

[0587]

(g) $-C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})-$ 기 내 R^{aa1} 및 R^{da} 는 결합하여 5-8 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 다음을 포함함: (a) 1-6 고리 탄소 원자 ($CR^{aa1}(R^{aa2})$ 에 부가적으로), 이들 각각은 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1-2 치환기로 치환됨; 그리고 (b) 0-3 고리 헤테로원자 (R^{da} 에 부착된 질소 원자에 부가적으로), 이는 $N(R^{da})$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택됨;

[0588]

각각의 R^{ba} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $-C(=O)(OH)$; $-C(=O)(C_{2-20}$ 알킬); $-C(=O)NR'R''$; $-NHC(=NR')NR'R''$; $-C(=O)O(C_{2-20}$ 알킬); $-S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); 옥소; F; C_{1-10} 알콕시; C_{1-10} 할로알콕시; 아지도; $-N(R^{ga})(R^{ha})$;

[0589]

각각의 R^{ca} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: $-OH$; $-SH$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-NR'R''$; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)O(C_{1-4}$ 알킬); $-C(=O)(C_{1-4}$ 알킬); $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ 알킬); 시아노; $-NR'C(=NR')NR'R''$; 할로, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-4 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 그리고 1-4 독립적으로 선택된 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0590]

각각의 R^{da} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H, C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; $-C(O)(C_{1-4}$

[0591]

알킬); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 알킬); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 알킬); $-OH$; 그리고 C_{1-4} 알콕시; 또는, $-C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})-$ 기 내 R^{aa1} 및 R^{da} 는 결합하여 위에서 정의된 바와 같은 5-8 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고;

[0592] 각각의 R^{ga} 및 R^{ha} 는 H; C_{1-4} 알킬; $-C(=O)O(C_{2-20}$ 알킬); 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0593] 각각의 R' 및 R'' 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H 및 C_{1-4} 알킬; 또는 R' 및 R'' 는 각각이 부착된 질소 원자와 함께 3-8 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 다음을 포함한다: (a) 1-7 고리 탄소 원자, 이들 각각은 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1-2 치환기로 치환됨; 그리고 (b) 0-3 고리 헤테로원자 (R' 및 R'' 에 부착된 질소 원자에 부가적으로), 이는 N(H), O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택됨;

[0594] 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드.

[0595] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 XAA의 25-45 (예를 들어, 30-40 (예를 들어, 35-37)) 아미노 산 잔기를 포함하고, 여기서 R^{aa2} 는 H; 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드이다.

[0596] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{aa1} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0597] • H;

[0598] • $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-SMe$, $-NH(C=NH)NH_2$, CO_2H , 및 CO_2NH_2 로부터 선택된 1-2 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬;

[0599] • $(C_1-C_6$ 알킬렌)-페닐, 1-2 $-OH$ 로 임의로 치환됨;

[0600] • $(C_1-C_6$ 알킬렌)-인돌릴; 그리고

[0601] • $(C_1-C_6$ 알킬렌)-이미다졸릴; 또는

[0602] • $-CH(R^{aa1})N(R^{da})-$ 기 내 R^{aa1} 및 R^{da} 는 결합하여 피롤리딘 고리를 형성하다.

[0603] 상기의 비제한적 예로서, $N(R^4)-W$ 는 살아있는 유기체에 의해 생산된 폴리펩티드 및/또는 단백질에서 발견된 25-45 자연발생 아미노 산, 가령 Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M), Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q), Asp (D), Glu (E), Lys (K), Arg (R), 및 His (H); 또는 이의 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드를 포함할 수 있다.

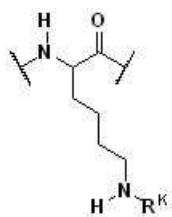
[0604] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 XAA의 1-2 (예를 들어, 1) 아미노 산 잔기를 포함하고, 여기서 R^{aa2} 는 H; R^{aa1} 는: C_{1-6} 알킬, 이는 1-2 (예를 들어, 1) R^{ba} 로 치환됨; 그리고

[0605] 각각의 R^{ba} 는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

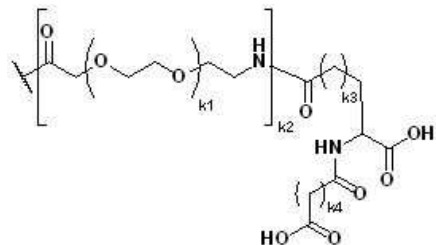
[0606] $-N(R^{ga})(R^{ha})$;

[0607] 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드.

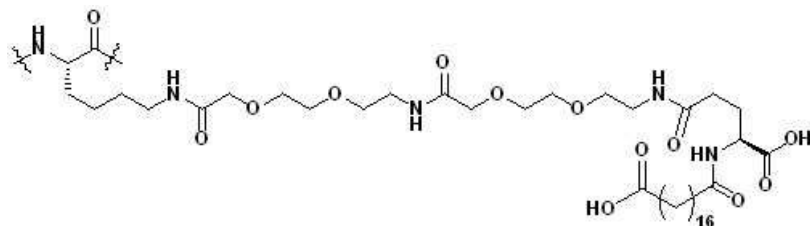
[0608] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 1-2 변형 기 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 그리고 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 치환된 리실 잔기인 아미노 산 잔기 AA를 포함한다.



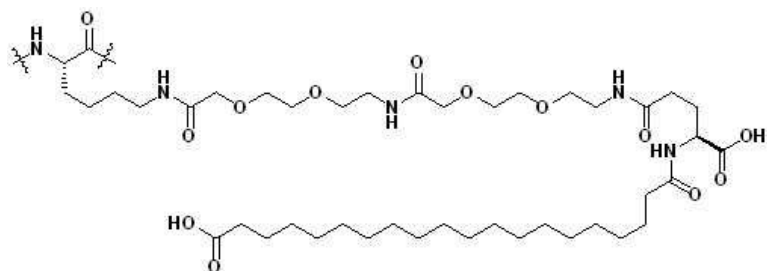
[0609] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, AA는 다음 식을 가지고: 여기서 R^k 는 식 (KA)의 기이고:



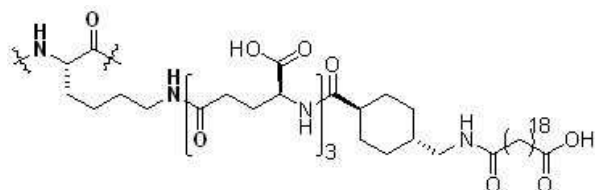
[0610] 식 (KA)
 [0612] 여기서:
 [0613] k_1 는 1, 2, 3, 또는 4;
 [0614] k_2 는 1, 2, 3, 또는 4;
 [0615] k_3 은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고
 [0616] k_4 는 정수 5 내지 25이다.
 [0617] 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0618]
 [0619] 다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:

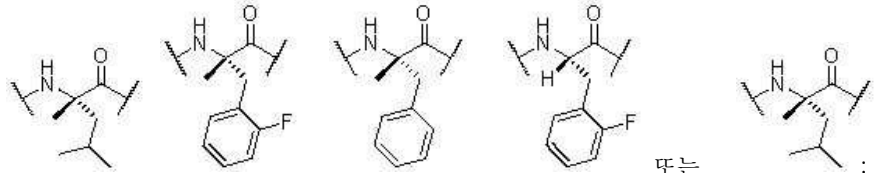


[0620]
 [0621] 역시 다른 비제한적 예로서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산일 수 있다:



[0622]
 [0623] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 XAA의 1-2 (예를 들어, 1) 아미노 산 잔기를 포함하고, 여기서 R^{aa2} 는 C_{1-3} 알킬 (예를 들어, 메틸); 그리고 R^{aa1} 는 H이 아니다;

[0624] 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드.



[0626] 비제한적 예는 다음을 포함한다:

또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드.

[0627] II의 비제한적 예

[0628] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 내에 존재하는 아미노 산 서열은 천연 GLP-1-OH 또는 GLP-1-NH₂ 내에 존재하는 서열이거나 이를 포함한다. 다른 구체예에서, $N(R^4)-W$ 내에 존재하는 아미노 산 서열은 천연 GIP 내에 존재하는 서열이거나 이를 포함한다. 역시 다른 구체예에서, $N(R^4)-W$ 내에 존재하는 아미노 산 서열은 천연 GLP-1-OH 또는 GLP-1-NH₂ 및 천연 GIP에 존재하는 하나 이상의 단편(예를 들어, 기능 단편)에 존재하는 하나 이상의 단편(예를 들어 기능성 단편)을 갖는 하이브리드 서열이거나 이를 포함한다. 본 개시내용은 전술한 구체예의 변형을 추가로 고려하며, 예를 들어 $N(R^4)-W$ 는 전술한 것의 보존적으로 치환된 변형이거나 이를 포함하며, 이는 원래의 펩타이드의 하나 이상의 아미노산 잔기가 다른 잔기에 의해 대체된다는 것을 의미하며, 보존적으로 치환된 펩타이드가 원하는 생물학적 활성을 유지한다는 것이다. 보존적 치환의 예는 본원에 기재된 화합물의 2차 및/또는 3차 구조를 변경하지 않는 경향이 있는 아미노산의 치환, 전체적 또는 국소적 소수성 특성을 변화시키지 않는 치환, 전체적 또는 국소적 전하를 변화시키지 않는 치환, 동등한 측쇄 크기의 잔기에 의한 치환 또는 유사한 반응성을 갖는 측쇄에 의한 치환을 포함한다.

[0629] 주어진 아미노산은 유사한 물리화학적 특성을 갖는 잔기로 대체될 수 있다(예를 들어, 하나의 지방족 잔기를 다른 잔기로 대체(예를 들어, Ile, Val, Leu 또는 Ala) 또는 하나의 극성 잔기를 다른 것으로 치환(예를 들어, Lys와 Arg, Glu와 Asp, Gln과 Asn 사이)). 다른 이러한 보존적 치환, 예를 들어 유사한 소수성 특성을 갖는 전체 영역의 치환 또는 유사한 측쇄 부피를 갖는 잔기의 치환도 본 개시의 범위 내에 있다.

[0630] 아미노산은 측쇄 특성의 유사성에 따라 분류될 수 있다 (A. L. Lehninger, in Biochemistry, second ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)): (1) 비-극성: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) 비충전 극성: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) 산성: Asp (D), Glu (E); (4) 염기성: Lys (K), Arg (R), His (H). 대안적으로, 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 따라 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln, Ala, Tyr, His, Pro, Gly; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 방향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe, Pro, His, 또는 히드록시프롤린. 비보존적 치환은 이러한 클래스 중 하나의 멤버를 다른 클래스로 교환하는 것을 수반한다.

[0631] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 변이체에 사용하기 위한 보존적 치환은 다음과 같다: Ala를 Gly로 또는 Ser로; Arg를 Lys로; Asn를 Gln로 또는 His로; Asp를 Glu로 또는 Asn로; Cys를 Ser로; Gln를 Asn로; Glu를 Asp로; Gly를 Ala로 또는 Pro로; His를 Asn로 또는 Gln로; Ile를 Leu로 또는 Val로; Leu를 Ile로 또는 Val로; Lys를 Arg로 Gln로 또는 Glu로; Met를 Leu로, Tyr로 또는 Ile로; Phe를 Met로, Leu로 또는 Tyr로; Ser를 Thr로; Thr를 Ser로; Trp를 Tyr로 또는 Phe로; Tyr를 Phe로 또는 Trp로; 및/또는 Phe를 Val로, Tyr로, Ile로 또는 Leu로. 일반적으로, 보존적 치환은 유사한 물리화학적 특성을 갖는 잔기 교환(즉, 소수성 잔기를 다른 소수성 아미노산으로 치환)을 포함한다.

[0632] 역시 다른 구체예에서, $N(R^4)-W$ 내에 존재하는 아미노 산 서열은 천연 GLP-1의 GLP-1 수용체 활성화 활성의 적어도 0.01%, 가령 천연 GLP-1-OH 또는 GLP-1-NH₂의 GLP-1 수용체 활성화 활성의 적어도 0.1%, 0.2%, 0.5%, 0.8%, 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 및/또는 GIP의 GIP 수용체 활성화 활성의 적어도 0.01%, 가령 천연 GIP의 GIP 수용체 활성화 활성의 적어도 0.1%, 0.2%, 0.5%, 0.8%, 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 를 갖는 펩티드 내에 존재하는 서열이거나 이를

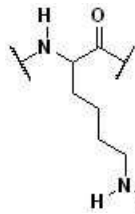
포함하거나 이에 기초한다.

[0633] 역시 다른 구체예에서, $N(R^4)-W$ 내에 존재하는 아미노 산 서열은 천연 GLP-1-OH 또는 GLP-1-NH₂에 대해 적어도 0.1%, 0.2%, 0.5%, 0.8%, 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 서열 동일성 및/또는 천연 GIP에 대해 적어도 0.1%, 0.2%, 0.5%, 0.8%, 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 서열 동일성을 갖는 펩티드 내에 존재하는 서열이거나 이를 포함하거나 이에 기초한다.

[0634] 본원에 사용된 용어 "천연 GLP-1"은 인간 GLP-1(7-36 또는 7-37)의 서열을 포함하는 펩타이드를 의미하고, 용어 "천연 GIP"는 인간 GIP의 서열을 포함하는 펩타이드(1-42)를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 추가 명명이 없는 경우 "GLP-1" 또는 "GIP"에 대한 일반적인 언급은 각각 천연 GLP-1 또는 천연 GIP를 의미하는 것으로 의도된다.

[0635] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 **WA**를 가지고: $-GTF-W''-R^5$ (SEQ ID NO: 1), 여기서 W'' 는 30-40 (예를 들어, 31-36, 33, 또는 32) 아미노 산의 서열이고 본원 어느 곳에서 정의된 바와 같은 변형된 아미노 산 (AA)를 포함하고; 임의로 여기서 (AA)는 내부 아미노 산; 그리고

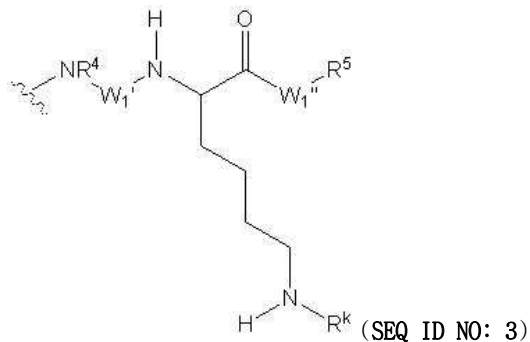
[0636] R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아미드이다.



[0637] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, AA는 식 $H-N-R^K$, 여기서 R^K 는 본원 어느 곳에서 정의된 바와 같을 수 있다.

[0638] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 **WB**를 가지고: $-N(R^4)-W^{1'}-(AA)-W^{1''}-R^5$ (SEQ ID NO: 2), 여기서: $N(R^4)-W^{1'}$ 는 10-20 아미노 산 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)의 서열; $W^{1''}$ 는 15-25 아미노 산 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산; 또는 임의로 18 아미노 산)의 서열; 그리고 AA는 변형된 아미노 산이다.

[0639] 이들 구체예 중 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 **WC**를 가지고:



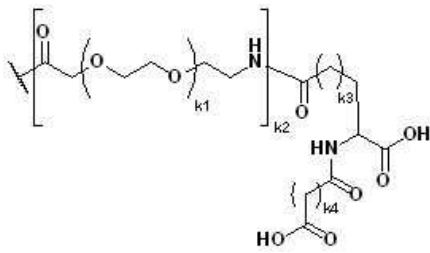
[0640] 여기서:

[0642] $N(R^4)-W^{1'}$ 는 10-20 아미노 산 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)의 서열;

[0643] $W^{1''}$ 는 15-25 아미노 산 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산; 또는 임의로 18 아미노 산)의 서열; 그리고

[0644] R^K 는 아실 기 및 PEG 기 및 이의 조합으로부터 선택된 변형 기이다.

[0646] 식 (WC)의 특정 구체예에서, R^k 는 식 (KA)의 기이고:



[0647]

[0648] 식 (KA)

[0649] 여기서:

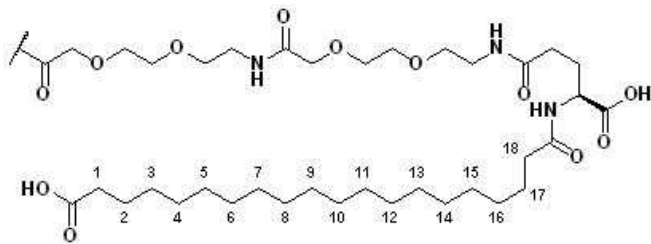
[0650] k_1 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0651] k_2 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0652] k_3 은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

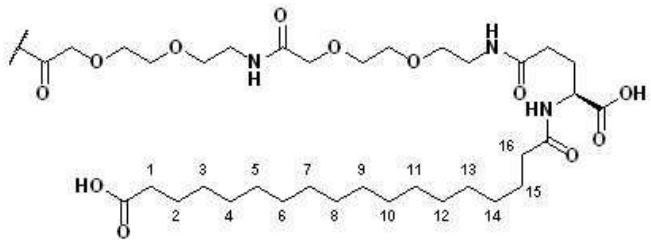
[0653] k_4 는 정수 5 내지 25이다.

[0654] 예를 들어, R^k 는 다음일 수 있다:



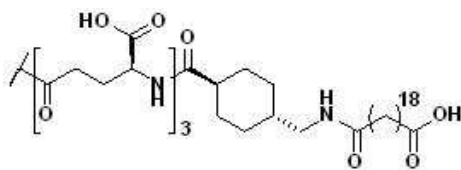
[0655]

(K18); 또는



[0656]

(K16); 또는



[0657]

[0658] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가지고:

[0659] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 4),

[0660] 여기서:

[0661] Xaa3는 F, F*, F†, 또는 F‡ (예를 들어, F);

[0662] Xaa4는 T, A 또는 V (예를 들어, T);

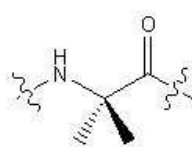
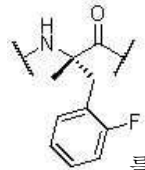
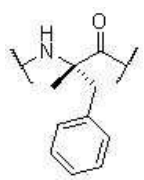
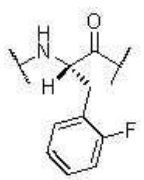
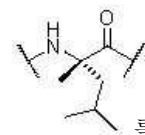
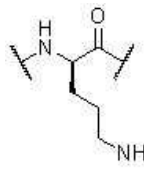
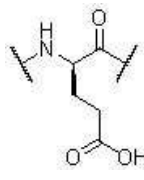
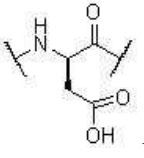
[0663] Xaa7는 Y, 또는 K* (예를 들어, Y);

[0664] Xaa10는 Y, L*, 또는 Aib (예를 들어, Aib);

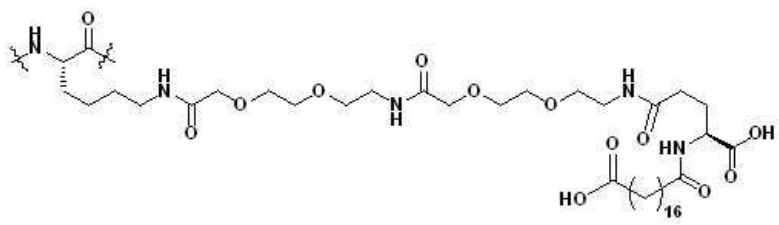
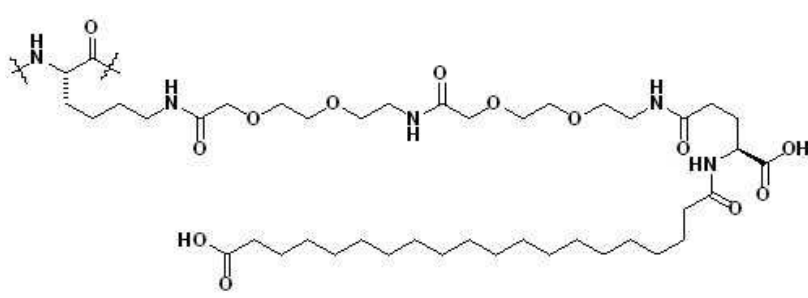
- [0665] Xaa13는 K, Orn, 또는 R (예를 들어, K);
- [0666] Xaa14는 Q, I, 또는 K* (예를 들어, Q);
- [0667] Xaa16는 A, 또는 Q (예를 들어, A);
- [0668] Xaa17는 Aib, 또는 K* (예를 들어, K*);
- [0669] Xaa18는 A, 또는 E (예를 들어, A);
- [0670] Xaa20는 V 또는 I (예를 들어, V);
- [0671] Xaa21는 N, Q, K*, 또는 dE (예를 들어, Q);
- [0672] Xaa22는 W 또는 Y (예를 들어, W);
- [0673] Xaa24는 I 또는 L (예를 들어, I);
- [0674] Xaa25는 또는 E (예를 들어, A);
- [0675] Xaa37는 K* 또는 부재 (예를 들어, 부재);
- [0676] R⁶은 -NH₂ 또는 -OH이다.
- [0677] 식 WD의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 WD-1를 가진다:
- [0678] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(K*)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 5).
- [0679] 식 WD의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 WD-2를 가진다:
- [0680] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(K*)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 6).
- [0681] 식 WD의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 WD-3를 가진다:
- [0682] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(K*)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 7).
- [0683] 식 WD의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 WD-4를 가진다:
- [0684] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(K*)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(Xaa37)-R⁶ (SEQ ID NO: 8).
- [0685] 식 WD의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 WD-5를 가진다:
- [0686] GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)SI(Xaa10)LD(Xaa13)(Xaa14)A(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)F(Xaa20)(Xaa21)(Xaa22)L(Xaa24)(Xaa25)GGPSSGAPPPS(K*)-R⁶ (SEQ ID NO: 9).
- [0687] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa3는 F이다. 특정 구체예에서, Xaa3는 F*이다. 특정 구체예에서, Xaa3는 F†이다. 특정 구체예에서, Xaa3는 F‡이다.
- [0688] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T이다. 특정 구체예에서, Xaa4는 A이다. 특정 구체예에서, Xaa4는 V이다.
- [0689] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기는 식 (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa7는 Y이다. 특정 구체예에서, Xaa7는 K*이다.
- [0690] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기는 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa10는 Y이다. 특정 구체예에서, Xaa10는 L*이다.

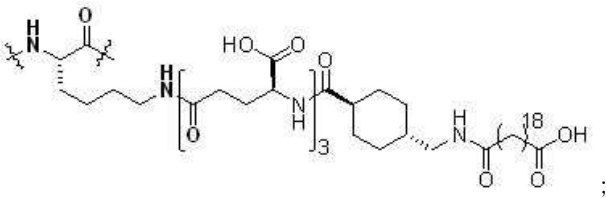
- [0691] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa13는 K이다. 특정 구체예에서, Xaa13는 Orn이다. 특정 구체예에서, Xaa13는 R이다.
- [0692] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa14는 Q이다. 특정 구체예에서, Xaa14는 I이다. 특정 구체예에서, Xaa14는 K*이다.
- [0693] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa16는 A이다. 특정 구체예에서, Xaa16는 Q이다.
- [0694] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa17는 K*이다. 특정 구체예에서, Xaa17는 Aib이다.
- [0695] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때) Xaa18는 A이다. 특정 구체예에서, Xaa18는 E이다.
- [0696] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa20는 V이다. 특정 구체예에서, Xaa20는 V이다.
- [0697] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa21는 N이다. 특정 구체예에서, Xaa21는 Q이다. 특정 구체예에서, Xaa21는 K*이다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa21는 dE이다.
- [0698] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa22는 W이다. 특정 구체예에서, Xaa22는 L이다.
- [0699] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa24는 I이다. 특정 구체예에서, Xaa24는 L이다.
- [0700] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때) Xaa25는 A이다. 특정 구체예에서, Xaa25는 E이다.
- [0701] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), 또는 (WD-4)를 가질 때) Xaa37는 부재한다. 특정 구체예에서, Xaa37는 K*이다.
- [0702] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R⁶은 -NH₂이다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R⁶은 -OH이다.
- [0703] 식 WD의 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; 그리고 Xaa13는 K이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa 20는 V; 및/또는 Xaa22는 W; 및/또는 Xaa25는 A; 및/또는 Xaa37는 부재한다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R⁶는 NH₂이다.
- [0704] 식 WD의 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V이다.
- [0705] 식 WD의 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; 그리고 Xaa22는 W이다.
- [0706] 식 WD의 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; 그리고 Xaa25는 A이다.
- [0707] 식 WD의 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; 그리고 Xaa37는 부재한다.
- [0708] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; Xaa37는 부재; R⁶는 NH₂이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14는 I이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14는 K*이다.
- [0709] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14는 I이다.
- [0710] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa21는 Q이다.
- [0711] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa24는 I이다.
- [0712] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A이다.

- [0713] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, **Xaa17**는 **K***이다.
- [0714] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, **Xaa14** 및 **Xaa24**는 **I**; 그리고, **Xaa21**는 **Q**이다.
- [0715] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, **Xaa14** 및 **Xaa24**는 **I**; **Xaa21**는 **Q**; **Xaa3**는 **F**, **Xaa16**는 **Q**, 및 **Xaa18**는 **A**이다.
- [0716] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, **Xaa14** 및 **Xaa24**는 **I**; **Xaa21**는 **Q**; **Xaa3**는 **F**, **Xaa16**는 **Q**, **Xaa18**는 **A**; 그리고 **Xaa17**는 **K***이다.
- [0717] 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 **WE**를 가진다:
- [0718] -GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 10).
- [0719] 일부 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는 식 **WF**를 가진다:
- [0720] GT(**Xaa3**)TSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH₂ (SEQ ID NO: 11),
- [0721] 여기서 **Xaa3**는 **F** 또는 **F***이다.

- [0722] 본원에서 사용된 "Aib"는 를 지칭하고; "F*"는 를 지칭하고; "F†"는 를 지칭하고; "F‡"는 를 지칭하고; "L*"는 를 지칭하고; "Orn"는 를 지칭하고; "dE"는 를 지칭하고; "dD"는 를 지칭한다.

- [0723] 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드.
- [0724] 본원에서 사용된 **K***는 변형 기로 치환된 리신 잔기, 또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드이다.
- [0725] **K***의 비제한적 예는 다음으로부터 선택된 아미노 산 잔기:

- [0726] ,
- [0727] ,



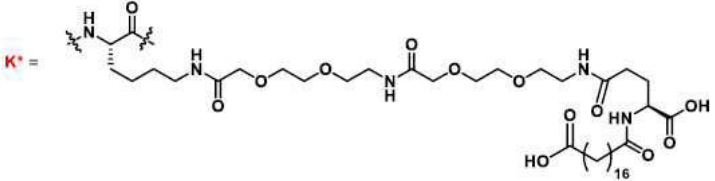
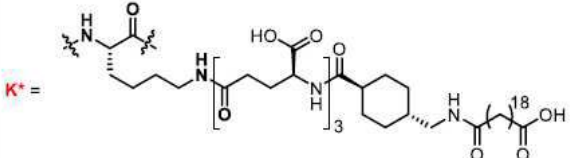
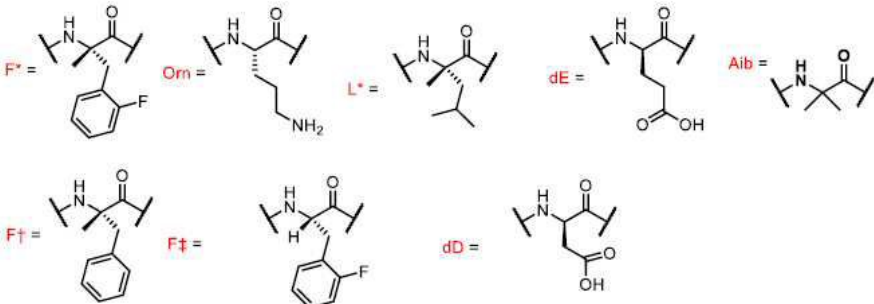
또는 이의 C-말단 아미노 산 또는 아미노 산 에스테르 또는 아미노 산 아마이드를 포함할 수 있다.

일부 구체예에서, N(R⁴)-W는 식 (WA), (WB), (WC), (WD), (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), (WD-5), (WE), (WF), 또는 SEQ ID Nos. 1-37 중 어느 하나로 나타내어진다.

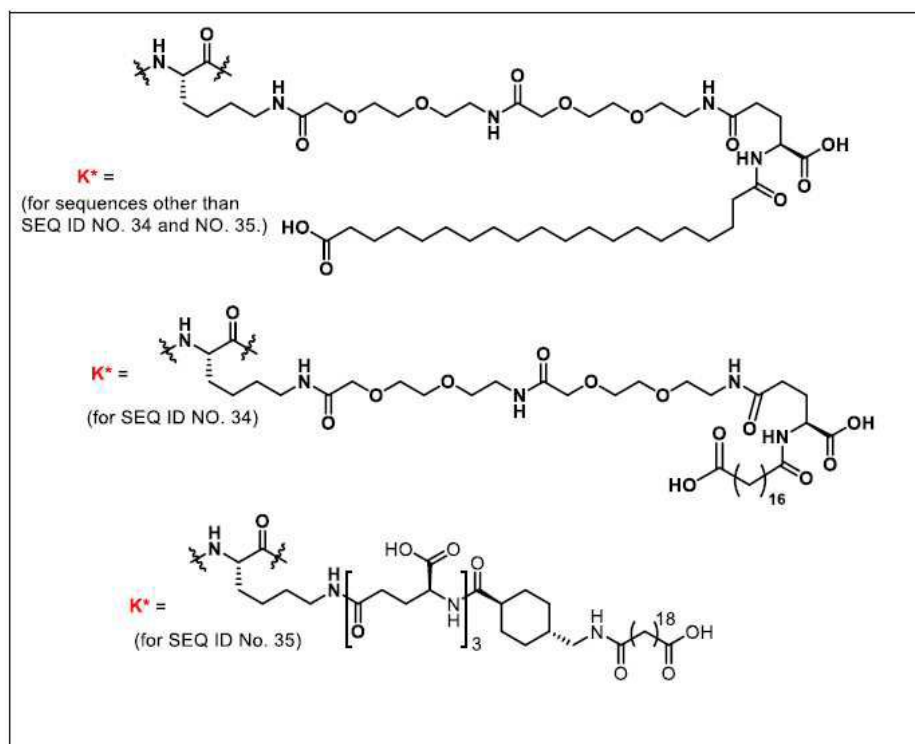
예를 들어, N(R⁴)-W는 표 1에 묘사된 서열 중 어느 하나를 가질 수 있다.

표 1.

SEQ ID NO:	CT SEQ. ID	서열
10	A	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12	B	GTFTSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13	C	GTFTSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14	D	GTFTSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15	E	GTFTSDYSI(Aib)LDRIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16	I	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17	J	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
18	K	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
19	L	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
20	M	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
21	N	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
22	O	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
23	P	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
24	Q	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
25	R	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
26	S	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
27	T	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-OH
28	V	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
29	W	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
30	X	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH ₂
31	Y	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAG-NH ₂

32	Z	GTFTSDYSIL*LD(Orn)K* AQ (Aib)EF I (dE)YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
33	AA	GT F *TSDYSIL*LD(Orn)K* AQ (Aib)EF I (dE)YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂
34	AB	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQ K *AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 
35	AC	GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQ K *AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 
36	AG	GTFTSDYSI Y LDK K *AA(Aib)EFV N W L LAGGPSSGAPPPS-NH ₂
37	AH	GTFTSDYSI Y LDK Q AA(Aib)EFV K *W L LAGGPSSGAPPPS-NH ₂
달리 명시하지 않는 한, 표 1의 변형된 아미노산 잔기는 아래 정의를 갖는다: 		

[0735]



비제한적 조합

[1]

식 (I)의 화합물의 특정 구체예에서, **R***는 식 (A)의 기이고, 여기서:

L¹는 비치환된 C₂₋₄ 알킬렌 (예를 들어, 선형 C₂₋₄ 알킬렌, 임의로 -CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂-);

X¹는 C(=O)N(**R'**)* (예를 들어, C(=O)N(H)* 또는 C(=S)N(**R'**)* (예를 들어, C(=S)N(H)*);

R^z는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

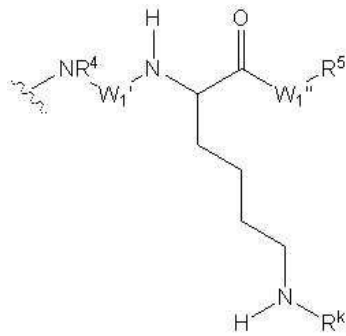
- 1-3 **R^b**로 임의로 치환된 페닐; 및

- 6 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 **R^b**로 임의로 치환됨;

R^{x1} 및 **R^{x2}**은 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C₁₋₃ 알킬; 또는

R^{x1} 및 **R^{x2}**는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C₁₋₃ 알킬로 임의로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0747] $N(R^4)-W$ 는 식 WC를 가지고:



[0748]

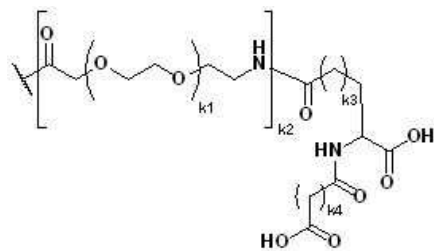
[0749] 식 WC (SEQ ID NO: 3)

[0750] 여기서:

[0751] $N(R^4)-W^1$ 는 10-20 아미노 산 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)의 서열;

[0752] $W^{1'}$ 는 15-25 아미노 산 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산; 또는 임의로 18 아미노 산)의 서열; 그리고

[0753] R^k 는 식 (KA)의 기이고:



[0754]

[0755] 식 (KA)

[0756] 여기서:

[0757] k_1 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0758] k_2 는 1, 2, 3, 또는 4;

[0759] k_3 는 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

[0760] k_4 는 정수 5 내지 25이다.

[0762] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가지고:

[0763] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-1를 가지고:

[0764] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-2를 가지고:

[0765] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-3를 가지고:

[0766] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-4를 가지고:

[0767] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-5를 가지고:

[0768] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, X^2 는 결합이다.

[0769] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, Q 는 0이다.

[0770] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^1 는 H이다.

[0771] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^4 는 H이다.

[0772] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $a2$ 는 1; 그리고 $a1$ 는 1이다.

[0773] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 이다.

[0774] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^3 는 $-C(O)OH$ 이다.

[0775] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, Q 는 0; R^1 는 H; R^4 는 H; R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$; 그리고 R^3 는 $-C(O)OH$ 이다.

[0776] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^z 는 각각 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^z 는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-3 R^b 로 치환된다.

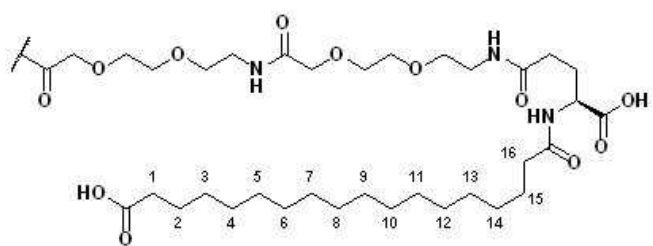
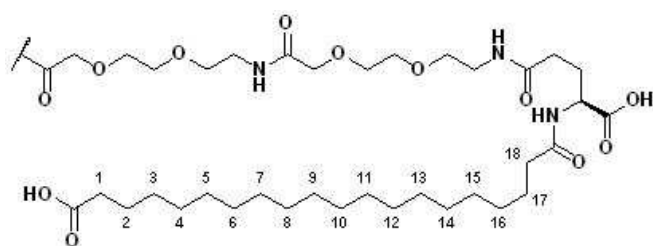
[0777] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.

[0778] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, X^2 는 결합이다.

[0779] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, 각각의 R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, 각각의 R^{x1} 및 R^{x2} 는 메틸일 수 있다.

[0780] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 또는 시클로펜틸 고리를 형성한다. 예를 들어, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로펜틸 고리를 형성할 수 있다.

[0781] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^k 은



[0784] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, R^5 는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이다. 예를 들어, R^5 는 세린 아미드일 수 있다.

[0785] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는:

[0786] -GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 10), 여기서 K^* 는:

[0787] ; 또는

[0788] 이다.

[0789] [2]

[0790] 식 (I)의 화합물의 특정 구체예에서, R^* 는 식 (A)의 기이고, 여기서:

[0791] L^1 는 -CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂-;

[0792] X^1 는 C(=O)N(H)* 또는 C(=S)N(H)*;

[0793] X^2 는 결합

[0794] R^Z 는 페닐 또는 피리딜, 각각 1-3 R^b 로 치환됨; 및

[0795] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C₁₋₃ 알킬; 또는

[0796] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 C₃₋₆ 시클로알킬 고리를 형성하고;

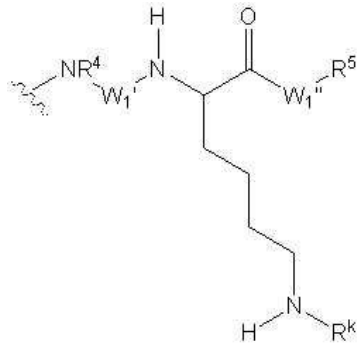
[0797] Q는 O;

[0798] R^1 는 H; R^4 는 H;

[0799] $R^{2'}$ 는 -CH₂CH₂ R^3 ;

[0800] R^3 는 -C(O)OH이다.

[0801] W는 식 WC를 가지고:



[0802]

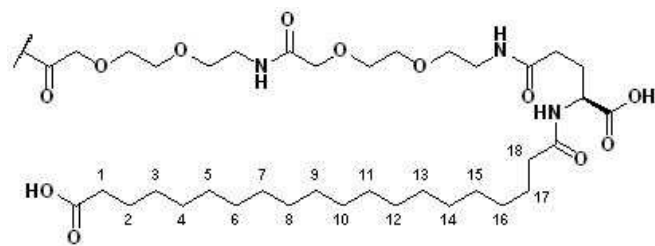
[0803] 식 WC (SEQ ID NO: 3)

[0804] 여기서:

[0805] W¹'는 10-20 아미노 산 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)의 서열;

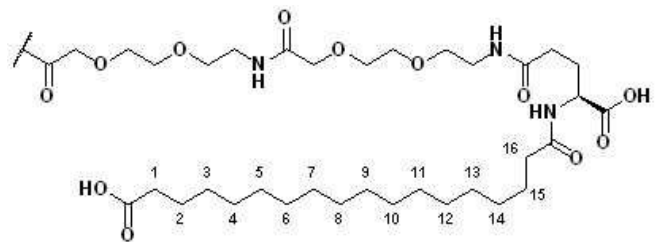
[0806] W^{1''}'는 15-25 아미노 산 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산)의 서열; 그리고

[0807] R^k는:



[0808]

(K18); 또는



[0809]

(K16)이다.

[0810] 비제한적 조합 [1]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD를 가지고:

[0811] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD-1를 가지고:

[0812] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD-2를 가지고:

[0813] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD-3를 가지고:

[0814] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD-4를 가지고:

[0815] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, -N(R⁴)-W는 식 WD-5를 가지고:

[0816] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, R^z 내에 존재하는 각각의 R^b는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C₁₋₄ 알콕시; C₁₋₄ 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노.

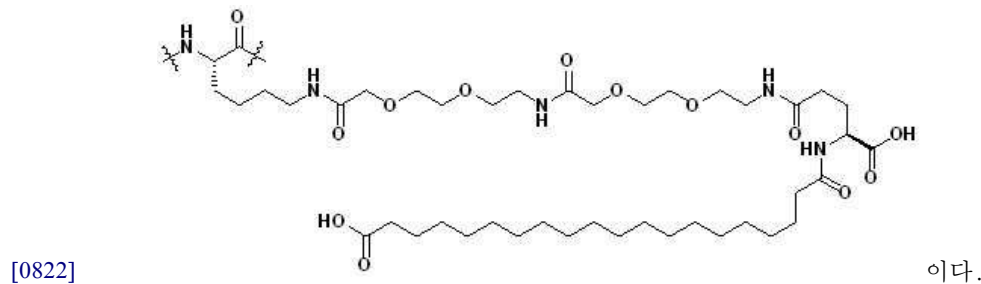
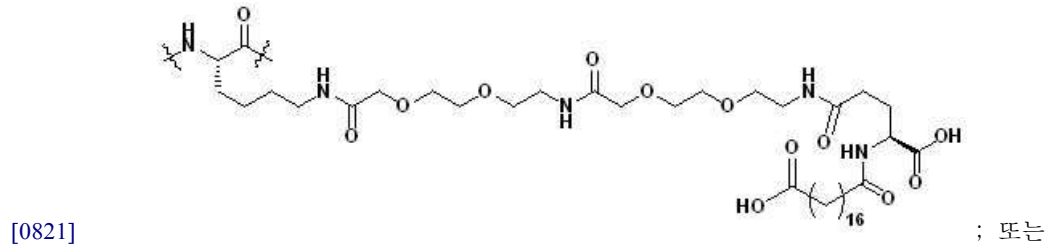
[0817] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, 각각의 R^{x1} 및 R^{x2}는 독립적으로 선택된 C₁₋₃ 알킬이다. 예를 들어, 각각

R^{X1} 및 R^{X2} 는 메틸일 수 있다.

[0818] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 또는 시클로펜틸 고리를 형성하다. 예를 들어, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로펜틸을 형성할 수 있다.

[0819] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, W 는:

[0820] -GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 10), 여기서 K^* 는:



[0823] 비제한적 조합 [2]의 특정 구체예에서, R^5 는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이다. 예를 들어, R^5 는 세린 아미드일 수 있다.

[0824] [3]식 (I)의 화합물의 특정 구체예에서, R^* 는 식 (A)의 기, 여기서:

[0825] L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌 (예를 들어, 선형 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$);

[0826] X^1 는 $C(=O)N(R^1)^*$ (예를 들어, $C(=O)N(H)^*$) 또는 $C(=S)N(R^1)^*$ (예를 들어, $C(=S)N(H)^*$);

[0827] R^Z 는 R^{ZA} 이고 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0828] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐; 및

[0829] • 6 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

[0830] R^{X1} 및 R^{X2} 은 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬; 또는

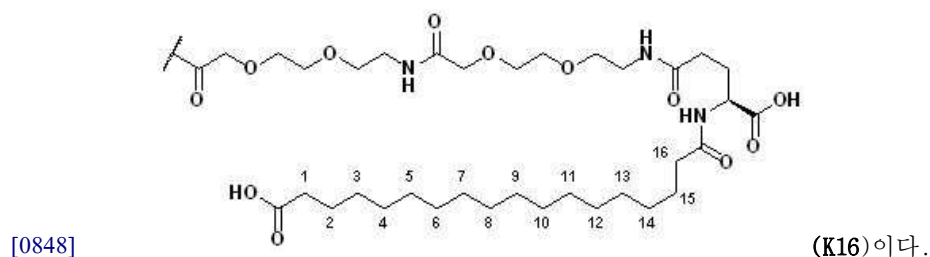
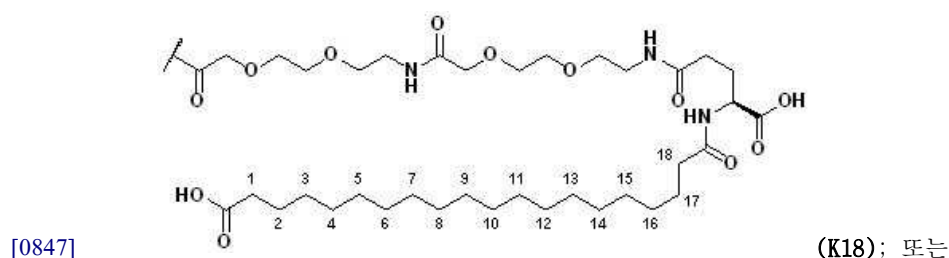
[0831] R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0832] X^2 는 결합; 그리고

[0833] $N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가지다.

[0834] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, Q 는 0이다.

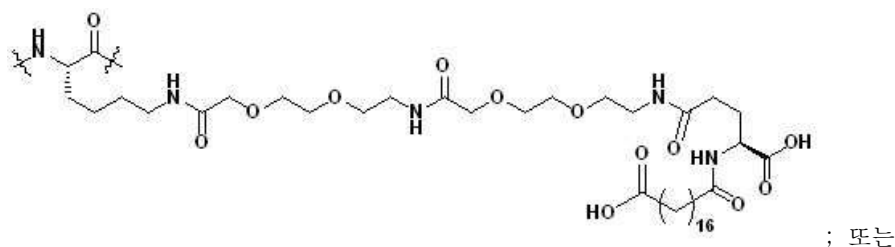
- [0835] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^1 는 H이다.
- [0836] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $a2$ 는 1; 그리고 $a1$ 는 1이다.
- [0837] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 이다.
- [0838] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^3 는 $-C(=O)OH$ 이다.
- [0839] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, Q 는 0; R^1 는 H; R^4 는 H; R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$; 그리고 R^3 는 $-C(=O)OH$ 이다.
- [0840] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^Z 는 각각 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-3 R^b 로 치환된다.
- [0841] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^Z 는 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 1-3 R^b 로 치환된 페닐이다.
- [0842] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; $-F$; $-Cl$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.
- [0843] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, X^1 는 $C(=O)N(R')$ 이다. 예를 들어, X^1 는 $C(=O)N(H)*$ 이다.
- [0844] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, 각각의 R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, 각각의 R^{x1} 및 R^{x2} 는 메틸일 수 있다.
- [0845] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 또는 시클로펜틸 고리를 형성한다. 예를 들어, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소와 함께 결합하여 시클로펜틸 고리를 형성할 수 있다.
- [0846] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, K^* 는 존재하고 R^K 는:



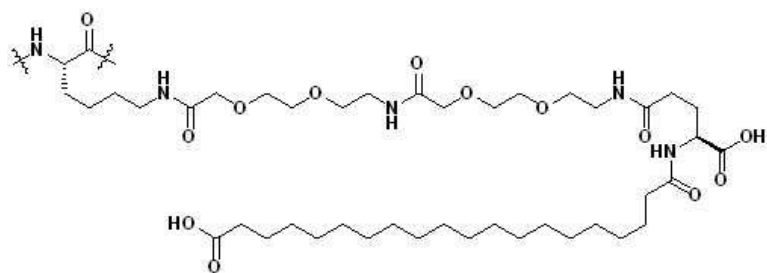
[0849] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-1를 가지고:

[0850] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-2를 가지고:

- [0851] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-3를 가지고:
- [0852] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-4를 가지고:
- [0853] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-5를 가진다.
- [0854] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, 다음 중 하나 이상이 적용된다.
- [0855] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; 그리고 Xaa13는 K이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa 20는 V; 및/또는 Xaa22는 W; 및/또는 Xaa25는 A; 및/또는 Xaa37는 부재한다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^6 는 NH_2 이다.
- [0856] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V이다.
- [0857] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; 그리고 Xaa22는 W이다.
- [0858] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; 그리고 Xaa25는 A이다.
- [0859] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; 그리고 Xaa37는 부재한다.
- [0860] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; Xaa37는 부재; R^6 는 NH_2 이다.
- [0861] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14는 I이다.
- [0862] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa21는 Q이다.
- [0863] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa24는 I이다.
- [0864] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A이다.
- [0865] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa17는 K*이다.
- [0866] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; 그리고, Xaa21는 Q이다.
- [0867] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; Xaa21는 Q; Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A이다.
- [0868] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; Xaa21는 Q; Xaa3는 F, Xaa16는 Q, Xaa18는 A; 그리고 Xaa17는 K*이다.
- [0869] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, R^5 는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아마이드이다. 예를 들어, R^5 는 세린 아마이드일 수 있다.
- [0870] 비제한적 조합 [3]의 특정 구체예에서, $N(R^4)-W$ 는:
- [0871] -GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS- NH_2 (SEQ ID NO: 10)이고, 임의로 여기서 K*는:



[0872]



이다.

[0874] [4]식 (I)의 화합물의 특정 구체예에서, R^* 는 식 (A)의 기이고, 여기서:

[0875] L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌 (예를 들어, 선형 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$);

[0876] X^1 는 $C(=O)N(R')^*$ (예를 들어, $C(=O)N(H)^*$) 또는 $C(=S)N(R')^*$ (예를 들어, $C(=S)N(H)^*$);

[0877] R^Z 는 R^{ZA} 이고 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0878] · 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐; 및

[0879] · 6 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;

[0880] R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬;

[0881] X^2 는 결합; 그리고

[0882] $N(R^4)-W$ 는 식 WD를 가진다.

[0883] 조합 [4]의 특정 구체예에서, Q 는 0이다.

[0884] 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^1 는 H이다.

[0885] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $a2$ 는 1; 그리고 $a1$ 는 1이다.

[0886] 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 이다.

[0887] 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^3 는 $-C(O)OH$ 이다.

[0888] 조합 [4]의 특정 구체예에서, Q 는 0; R^1 는 H; R^4 는 H; R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$; 그리고 R^3 는 $-C(O)OH$ 이다.

[0889] 비제한적 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^Z 는 각각 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 페닐 또는 피리딜이고, 이들 각각은 1-3 R^b 로 치환된다.

[0890] 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^Z 는 1-3 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, R^Z 는 1-3 R^b 로 치환된 페닐이다.

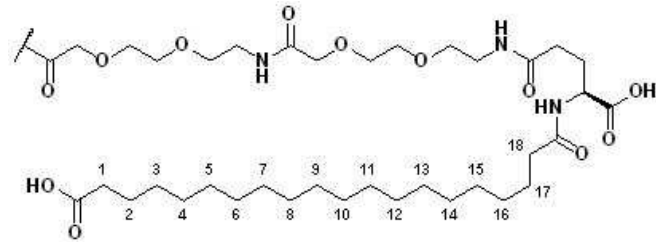
[0891] 조합 [4]의 특정 구체예에서, R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; $-F$; $-Cl$; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노.

[0892] 비제한적 조합 [4]의 특정 구체예에서, X^1 는 $C(=O)N(R')$ 이다. 예를 들어, X^1 는 $C(=O)N(H)^*$ 이다.

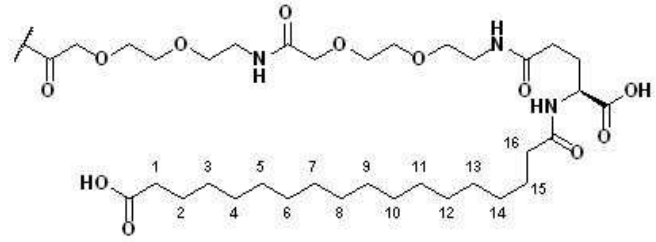
[0893] 조합 [4]의 특정 구체예에서, 각각의 R^{X1} 및 R^{X2} 는 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, 각각의 R^{X1} 및

R^{X2} 는 메틸일 수 있다.

[0894] 조합 [4]의 특정 구체예에서, K^* 는 존재하고 R^K 는:



[0895]



[0896]

[0897] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-1를 가지고:

[0898] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-2를 가지고:

[0899] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-3를 가지고:

[0900] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-4를 가지고:

[0901] 조합 [4]의 특정 구체예에서, $-N(R^4)-W$ 는 식 WD-5를 가지다.

[0902] 비제한적 조합 [4]의 특정 구체예에서, 다음 중 하나 이상이 적용된다.

[0903] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; 그리고 Xaa13는 K이다. 이들 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa 20는 V; 및/또는 Xaa22는 W; 및/또는 Xaa25는 A; 및/또는 Xaa37는 부재한다. 상기 구체예 중 특정 구체예에서, R^6 는 NH_2 이다.

[0904] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V이다.

[0905] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; 그리고 Xaa22는 W이다.

[0906] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; 그리고 Xaa25는 A이다.

[0907] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; 그리고 Xaa37는 부재한다.

[0908] 식 WD의 특정 구체예에서 (예를 들어, 식 (WD)의 기가 식 (WD-1), (WD-2), (WD-3), (WD-4), 또는 (WD-5)를 가질 때), Xaa4는 T; Xaa7는 Y; Xaa13는 K; Xaa 20는 V; Xaa22는 W; Xaa25는 A; Xaa37는 부재; R^6 는 NH_2 이다.

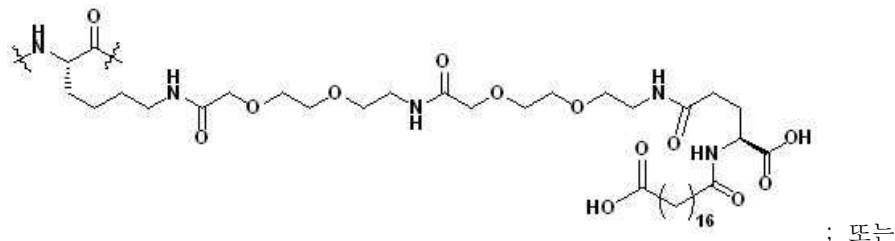
[0909] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14는 I이다.

[0910] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa21는 Q이다.

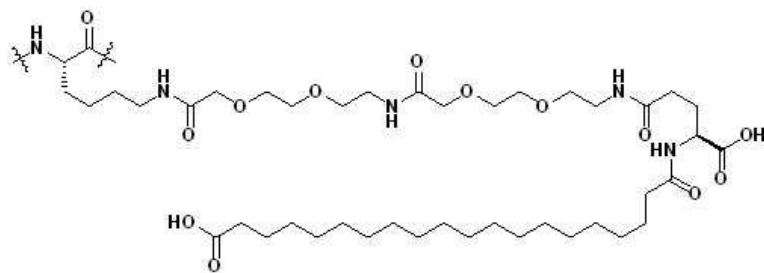
[0911] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa24는 I이다.

[0912] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A이다.

- [0913] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa17는 K*이다.
- [0914] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; 그리고, Xaa21는 Q이다.
- [0915] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; Xaa21는 Q; Xaa3는 F, Xaa16는 Q, 및 Xaa18는 A이다.
- [0916] 상기 구체예 중 특정 구체예에서, Xaa14 및 Xaa24는 I; Xaa21는 Q; Xaa3는 F, Xaa16는 Q, Xaa18는 A; 그리고 Xaa17는 K*이다.
- [0917] 비제한적 조합 [4]의 특정 구체예에서, R⁵는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이다. 예를 들어, R⁵는 세린 아미드일 수 있다.
- [0918] 조합 [4]의 특정 구체예에서, N(R⁴)-W 는:
- [0919] -GTFTSDYSI(Aib)LDKIAQK*AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 10)이고, 임의로 여기서 K* 는:



[0920] ; 또는



[0921] 이다.

- [0922] 당업자는 본원에 기재된 일부 화학 구조가 하나 이상의 다른 공명 형태로 종이에 표현될 수 있음을 인식할 것이다. 또는 하나 이상의 다른 호변이성체 형태로 존재할 수 있으며, 동역학적인 경우에도 당업자는 그러한 호변이성체 형태가 그러한 화합물(들) 샘플의 매우 작은 부분만을 나타낸다는 것을 인식한다. 이러한 화합물은 본 개시내용의 범위 내에서 고려되지만, 이러한 공명 형태 또는 호변이성체는 본원에서 명시적으로 나타내지 않는다.

[0923] 약제학적 조성물 및 투여

[0924] 일반

- [0925] 일부 구체예에서, 글루카곤 유사 펩티드-1수용체("GLP-1R") 및/또는 위 억제 폴리펩티드 수용체("GIPR")를 조절(예를 들어, 작용시키거나 부분적으로 작용하거나 길항하는) 화학 물질(예를 들어, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 화합물의 수화물 및/또는 전구약물))는 본원에 기재된 화학 물질 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 및 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.

- [0926] 일부 구체예에서, 화학 물질은 하나 이상의 통상적인 약제학적 부형제와 조합하여 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자기 유화 약물 전달 시스템(SEDSS), 예컨대 d-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 트윈, 폴록사머 또는 기타 유사한 중합체 전달 매트릭스와 같은 약제학적 투여형에 사용되는 계면 활성제, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 인산염, 트리스, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨과 같은 완충제, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세라이드 혼합물, 프로타민 셀레이트, 인산 수소이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체 및 양모 지방을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. α-, β- 및 γ-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린, 또는 2- 및 3-히드록시 프로필-β-시클로덱스트린을 포함하는 히드록시알킬 시클로덱스트린과 같은 화학적으로 변형된 유도제, 또는 기타 가용화된 유도제는 또한 본원에 기재된 화합물의 전달을 향상시키기 위해 사용될 수 있다.

본원에 기재된 바와 같은 화학 물질을 0.005 % 내지 100 % 범위로 함유하는 투여 형태 또는 조성물은 무독성 부형제로 구성되어 제조될 수 있다. 고려되는 조성물은 본원에 제공된 화학 물질 0.001 % -100 %, 한 구체예에서 0.1-95 %, 다른 구체예에서 75-85 %, 추가 구체예에서 20-80 %를 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이며; 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012) 참조.

[0927] 투여 경로 및 조성물 성분

[0928] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질 또는 그의 약제학적 조성물은 임의의 허용되는 투여 경로에 의해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 허용되는 투여 경로는 비제한적으로 협측, 피부, 자궁경관내, 굴내, 기관내, 장내, 경막외, 간질, 복부내, 동맥내, 기관지내, 활액낭내, 뇌내, 수조내, 관상동맥내, 피내, 관내, 관내, 십이지장내, 경막내, 표피내, 식도내, 위내, 치은내, 회장내, 림프내, 골수내, 뇌막내, 근육내, 난소내, 복강내, 전립선내, 폐내, 척수내, 척수내, 윤활막내, 고환내, 척수강내, 관내, 종양내, 자궁내, 혈관내, 정맥내, 비강, 비위, 경구, 비경구, 경피, 경막외, 직장, 호흡기(흡입), 피하, 설하, 점막하, 국소, 경피, 경점막, 경기관, 요관, 요도 및 질을 포함한다. 특정 구체예에서, 바람직한 투여 경로는 비경구(예를 들어, 종양내)이다.

[0929] 조성물은 비경구 투여용으로 제제화될 수 있으며, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 심지어 복강내 경로를 통한 주사용으로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액과 같은 주사제로 제조될 수 있으며; 주사 전에 액체를 첨가하여 용액 또는 현탁액을 제조하는 데 사용하기에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있다; 그리고 제제는 유화될 수도 있다. 이러한 제제의 제조는 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지될 것이다.

[0930] 주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액; 참기름, 땅콩기름 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제제; 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 일반적으로 약제학적 형태는 멸균되어야 하며 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동성이 있어야 한다. 또한 제조 및 보관 조건에서도 안정적이어야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.

[0931] 담체는 또한 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용을 통해 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우, 설탕이나 염화나트륨과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 이루어질 수 있다.

[0932] 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 위에서 열거한 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼합한 후 여과 멸균하여 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것들로부터 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말과 이전에 이의 멸균여과된 용액으로부터 임의의 추가의 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

[0933] 겔, 크림, 관장제 또는 직장 좌약과 같은 직장 조성물에 사용할 수 있는 약리학적으로 허용되는 부형제는 제한 없이 코코아 버터 글리세리드, 폴리비닐피롤리돈과 같은 합성 중합체, PEG(PEG 연고와 같은), 글리세린, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 오일, 폴록사머, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르 혼합물 바셀린, 무수 라놀린, 상어 간유, 사카린산 나트륨, 멘톨, 스위트 아몬드 오일, 소르비톨, 벤조산 나트륨, 산화 SBN, 바닐라 에센셜 오일, 에어로졸, 페녹시에탄올 내 파라벤, 나트륨 메틸 p-옥시벤조에이트, 나트륨 프로필 p-옥시벤조에이트, 디에틸아민, 카보머, 카보폴, 메틸옥시벤조에이트, 마크로골 세토스테아릴 에테르, 코코일 카프릴로카프레이트, 이소프로필 알코올, 프로필렌 글리콜, 액체 파라핀, 잔탄검, 카르복시- 메타중아황산나트륨, 에데트산나트륨, 벤조산나트륨, 메타중아황산칼륨, 자몽중아황산물, 메틸술포닐메탄 (MSM), 젖산, 글리신, 비타민A, E 등의 비타민과 아세트산칼륨을 포함한다.

[0934] 특정 구체예에서, 좌제는 본원에 기재된 화학 물질을 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 에서 녹아 활성 화합물을 방출하는, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있다. 다른 구체예에서, 직장 투여용 조성물은 관장제 형태이다.

- [0935] 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적 조성물은 경구 투여(예를 들어, 고체 또는 액체 투여 형태)를 통해 소화관 또는 GI관으로의 국소 전달에 적합하다.
- [0936] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화학 물질은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 포도당, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 습윤제 가령 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4 차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡수제 점토 및 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 기타 동종의 것과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-채워진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0937] 한 구체예에서, 조성물은 환약 또는 정제와 같은 단위 투여 형태의 형태를 취할 것이며, 따라서 조성물은 본원에 제공된 화학 물질과 함께 락토스, 수크로스, 인산이칼슘, 또는 등; 마그네슘 스테아레이트 등과 같은 윤활제; 및 전분, 아카시아 검, 폴리비닐 피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체 등과 같은 결합제를 포함한다. 다른 고체 투여 형태에서, 분말, 마루, 용액 또는 현탁액 (예를 들어, 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, PEG, 폴록사머 124 또는 트리글리세리드)은 캡슐 (젤라틴 또는 셀룰로스 베이스 캡슐)에 캡슐화된다. 본원에 제공된 하나 이상의 화학 물질 또는 추가 활성제가 물리적으로 분리된 단위 투여 형태도 고려되고; 예를 들어, 각 약물의 과립 (또는 캡슐 내의 정제)이 있는 캡슐; 2 층 정제; 2- 구획 겔 캡 등. 장용 코팅 또는 지연 방출 경구 투여 형태가 또한 고려된다.
- [0938] 다른 생리학적으로 허용되는 화합물은 미생물의 성장 또는 작용을 방지하는 데 특히 유용한 습윤제, 유화제, 분산제 또는 방부제를 포함한다. 다양한 방부제가 잘 알려져 있으며, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산을 포함한다.
- [0939] 특정 구체예에서 부형제는 멸균되고 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이들 조성물은 통상적이고 잘 알려진 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 정제, 캡슐제 등 다양한 경구용 제형의 부형제에는 멸균이 필요하지 않는다. 일반적으로 USP/NF 표준이면 충분하다.
- [0940] 안구 조성물은 비제한적으로 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 점성원(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 글리세린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜); 안정제(예를 들어, Pluronic(삼중 블록 공중합체), Cyclodextrins); 방부제(예를 들어, 염화벤잘코늄, EDTA, SofZia(붕산, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 염화아연, Alcon Laboratories, Inc.), Purite(안정화된 옥시클로로 복합체, Allergan, Inc.)).
- [0941] 국소 조성물에는 연고와 크림이 포함될 수 있다. 연고는 일반적으로 바셀린이나 기타 석유 파생물을 기반으로 하는 반고형 제제이다. 선택된 활성제를 함유한 크림은 일반적으로 점성 액체 또는 반고체 에멀전이며, 종종 수중유 또는 유중수이다. 크림 베이스는 일반적으로 물 세척이 가능하며 오일상, 유화제 및 수용성상을 포함한다. 때때로 "내부" 상이라고도 불리는 오일 상은 일반적으로 바셀린과 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 구성되고, 반드시 그런 것은 아니지만 일반적으로 수성상은 부피가 오일상을 초과하며 일반적으로 보습제를 함유한다. 크림 제형의 유화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다. 다른 담체 또는 운반체와 마찬가지로 연고 베이스는 불활성이고 안정적이며 자극이 없고 민감하지 않아야 한다.
- [0942] 임의의 전술한 구체예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 지질, 이중층간 가교된 다중층 소포, 생분해성 폴리(D,L-락티드-코-글리콜산)[PLGA] 기반 또는 폴리무수물 기반 나노입자 또는 마이크로입자, 및 나노다공성 입자 지지 지질 이중층.
- [0943] 투여량
- [0944] 투여량은 환자의 요구사항, 치료 중인 병태의 중증도 및 사용되는 특정 화합물에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량은 의학 분야의 숙련된 기술자에 의해 결정될 수 있다. 어떤 경우에는 총 1일 투여량을 하루 동안 나누어서 투여하거나 지속적인 전달 수단을 통해 투여할 수 있다.
- [0945] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 100 mg/Kg (예를 들어, 약 0.0002 mg/Kg

내지 약 50 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 25 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 0.5 mg/Kg; 약 0.0002 mg/Kg 내지 약 0.1 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 50 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 25 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 0.5 mg/Kg; 약 0.001 mg/Kg 내지 약 0.1 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 50 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 25 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 0.5 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 0.1 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 50 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 25 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 0.5 mg/Kg)의 투여량에서 투여된다.

[0946] 치료계획

[0947] 상기 투여량은 매일(예를 들어, 단일 용량 또는 2회 이상의 분할 용량) 또는 비일일 기준(예를 들어, 격일로, 2일마고, 3일마고, 매주 1회, 2주마고, 2주에 한 번, 한 달에 한 번) 투여될 수 있다.

[0948] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물의 투여 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 그 이상이다. 추가 구체예에서, 투여 중단 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 그 이상이다. 구체예에서, 치료 화합물은 일정 기간 동안 개체에게 투여된 후 별도의 기간 동안 투여된다. 다른 구체예에서, 치료 화합물은 제1 기간 및 제1 기간 이후 제2 기간 동안 투여되며, 제2 기간 동안 투여를 중단하고, 이어서 치료 화합물의 투여가 시작되는 제3 기간, 이어서, 투여가 중단되는 제4 기간 동안 투여한다. 본 구체예의 양상에서, 치료 화합물의 투여 기간에 이어 투여가 중단되는 기간은 결정된 또는 결정되지 않은 기간 동안 반복된다. 추가 구체예에서, 투여 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 또는 그 이상이다. 추가 구체예에서, 투여 중단 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 또는 그 이상이다.

[0949] 치료 방법

[0950] 본개시내용은 GLP-1R 및/또는 GIPR 활성화조절(예를 들어, 억제 또는 손상 및/또는 상승 또는 원치 않는 GLP-1R 및/또는 원치 않는 GLP-1R 활성화의 조절)이 질환, 장애 또는 병태의 기저 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행의 치료 또는 예방에 유익한, 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체의 (예를 들어 인간)을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 질환 중 임의의 하나 이상과 관련되거나, 동반이환된 질환 또는 후유증을 치료하는 것을 포함하거나 추가로 포함할 수 있다.

[0951] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 혈당 감소를 유도하고(예를 들어, 혈당 수준을 감소시키고), 인슐린 합성을 촉진하고, 인슐린 분비를 자극하고, β -세포 질량을 증가시키고, 위산 분비를 조절하고, 위 배출을 조절하고 및/또는 글루카곤 생산을 감소시킨다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 혈청 포도당 및 혈청 인슐린 수준을 안정화시킨다.

[0952] 적응증

[0953] 비만

[0954] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 비만 및 비만과 관련된 병태, 질환 또는 장애이다. 비만 및 비만 관련 질환의 비제한적 예는 증상성 비만, 단순 비만, 아동 비만, 병적 비만 및 복부 비만(복부 비만을 특징으로 하는 중심 비만)를 포함한다. 증상성 비만의 비제한적 예는 내분비 비만(예를 들어, 쿠싱 증후군, 갑상선 기능 저하증, 인슐린종, 비만 제2형 당뇨병, 가성부갑상선 기능 저하증, 성선 기능 저하증), 시상하부 비만, 유전성 비만(예를 들어, 프라더-윌리 증후군, 로렌스-문-비들 증후군) 및 약물 유발성 비만(예를 들어, 스테로이드, 페노티아진, 인슐린, 설폰닐우레아제 또는 β -차단제 유발 비만)를 포함한다.

[0955] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 비만과 연관되어 있다. 이러한 병태, 질환 또는 장애의 예는 제한 없이 내당능 장애, 당뇨병(예를 들어, 제2형 당뇨병, 비만 당뇨병), 지질 대사 이상, 고지혈증, 고혈압, 심부전,

고요산혈증, 통풍, 지방간(비알코올성 지방간염(NASH) 포함), 관상동맥 심장 질환(예를 들어, 심근경색, 협심증), 뇌경색(예를 들어, 뇌혈전증, 일과성 뇌허혈 발작), 뼈 또는 관절 질환(예를 들어, 무릎 골관절염, 고관절 골관절염, 변형척추염, 요통), 수면 무호흡 증후군, 비만 저환기 증후군(픽위키안 증후군), 월경 장애(예를 들어, 비정상적인 월경 주기, 월경 흐름 및 주기의 이상, 무월경, 비정상적인 월경 증상), 내장 비만 증후군 및 대사 증후군을 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 비만 및 인슐린 결핍 증상을 나타내는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0956] 당뇨병

[0957] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 당뇨병이다. 당뇨병의 비제한적인 예는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병(예를 들어, 식이 요법으로 치료되는 제2형 당뇨병, 설포닐우레아로 치료되는 제2형 당뇨병, 훨씬 진행된 단계의 제2형 당뇨병, 장기 인슐린-치료된 제2형 당뇨병), 당뇨병(예를 들어, 비인슐린 의존성 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병), 임신성 당뇨병, 비만 당뇨병, 자가면역 당뇨병 및 경계형 당뇨병을 포함한다.

[0958] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 당뇨병과 연관되어 있다(예를 들어, 당뇨병의 합병증). 당뇨병과 관련된 장애의 비제한적 예는 비만, 비만 관련 장애, 대사 증후군, 신경병증, 신장병(예를 들어, 당뇨병성 신장병증), 망막병증, 당뇨병성 심근병증, 백내장, 대혈관병증, 골감소증, 고삼투압성 당뇨병성 혼수, 감염성 질환(예를 들어, 호흡기 감염, 요로 감염, 위장관 감염, 피부 연조직 감염, 하지 감염), 당뇨병성 괴저, 구강 건조증, 저조증, 뇌혈관 장애, 당뇨병성 악액질, 상처 치유 지연, 당뇨병성 이상지질혈증 말초 혈액 순환 장애, 심혈관 위험 요인(예를 들어, 관상동맥 질환, 말초 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압, 관리되지 않는 콜레스테롤 및/또는 지질 수치 및/또는 염증과 관련된 위험 요인), NASH, 골절 및 인지 기능 장애를 포함한다.

[0959] 당뇨병과 관련된 장애의 다른 비제한적 예는 당뇨병 전증, 고지혈증(예를 들어, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 높은 LDL-콜레스테롤혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증, 식후 고지혈증), 대사 증후군(예를 들어, GLP-1R이 활성화가 유용한 대사 장애, 대사증후군 X), 고혈압, 내당능 장애(IGT), 인슐린 저항성 및 근육감소증을 포함한다.

[0960] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 당뇨병 및 비만 (비만 당뇨)이다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 메트포르민의 치료 효과를 개선하는데 유용하다.

[0961] 대사적으로 중요한 조직의 장애

[0962] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 대사적으로 중요한 조직의 장애이다.

[0963] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 지방간 질환이다. 지방간 질환은 비제한적으로, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 간염으로 인한 지방간 질환, 비만으로 인한 지방간 질환, 당뇨병으로 인한 지방간 질환, 인슐린 저항성으로 인한 지방간 질환, 고중성지방혈증으로 인한 지방간 질환, 무베타지방단백혈증, 글리코겐 축적 질환, 웨버-크리스천병, 월만병, 임신성 급성 지방간 및 지방이영양증을 포함한다.

[0964] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 알코올 남용이 없을 때 발생하는 다양한 질환을 나타내며 일반적으로 지방증(간의 지방)이 존재하는 것이 특징이다. NAFLD는 대사증후군(비만, 당뇨병, 고중성지방혈증 포함), 인슐린 저항성과 같은 다양한 질환과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 이는 성인과 어린이에게 간 질환을 유발할 수 있으며 궁극적으로 간경변증을 유발할 수 있다(Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9). NAFLD의 중증도는 상대적으로 양성이고 주로 대수포성 지방증(즉, 비알코올성 지방간 또는 NAFL)부터 비알코올성 지방간염(NASH)까지 다양하다(Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S186-90). 특정 구체예에서, 대상체는 대상은 소아 대상체(예를 들어, 6-16세; 또는 6-12세; 또는 6-10세)이다. 특정 구체예에서, 대상체는 성인 대상체이다.

[0965] 대사적으로 중요한 조직 장애의 다른 비제한적인 예는 관절 장애(예를 들어, 골관절염, 속발성 골관절염), 지방증(예를 들어, 간); 담석; 담낭 장애; 위식도 역류; 수면 무호흡증; 간염; 지방간; 폐경 후 골다공증을 포함한 골다공증, 뼈 강도 저하, 골감소증, 파제트병, 암 환자의 골용해성 전이, 간 질환의 골이영양증 및 신부전이나 혈액투석으로 인한 골 대사 변화, 뼈 골절, 뼈 수술, 노화, 임신, 골절 예방 및 영양실조 다낭성 난소 증후군과 같은 골 대사 변화를 특징으로 하는 뼈 장애; 신장 질환(예를 들어, 만성 신부전, 사구체신염, 사구체 경화증, 신증후군, 고혈압성 신장 경화증, 말기 신장 질환); 근이영양증, 협심증, 급성 또는 만성 설사, 고환 기능 장애, 호흡 기능 장애, 노쇠, 성 기능 장애(예를 들어, 발기 부전) 및 노인 증후군을 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 수술 후 회복을 개선하고 및/또는 수술 외상에 의해 유발된 이화 반응을 예방함

으로써 수술 외상을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0966] 심혈관 질환

[0967] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 심혈관 질환이다. 혈관 질환의 비제한적인 예는 울혈성 심부전, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 관상동맥 심장질환 또는 말초동맥질환, 뇌졸중, 관상동맥질환, 울혈성 심부전, 관상동맥심질환, 고혈압, 심부전, 뇌혈관 장애(예를 들어, 뇌경색), 혈관 기능 장애, 심근 경색, 혈압 상승(예를 들어, 130/85mmHg 이상) 및 혈전증 병태(예를 들어, 혈액 내 높은 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성 인자 억제제로 예시됨)를 포함한다.

[0968] 신경학적 질환

[0969] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 신경학적 장애(예를 들어, 신경퇴행성 장애) 또는 정신 장애이다. 신경학적 장애의 비제한적인 예는 뇌 인슐린 저항성, 경도 인지 장애(MCI), 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 불안, 치매(예를 들어, 노인성 치매), 외상성 뇌 손상, 헌팅턴 무도병, 지발성 운동 이상증, 운동과다증, 조증, 모르부스 파킨슨, 스틸-리처드 증후군, 다운증후군, 중증 근무력증, 신경 외상, 뇌 외상, 혈관 아밀로이드증, 아밀로이드증을 동반한 뇌출혈 I, 뇌 염증, 프리드리히 운동실조, 급성 혼란 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 녹내장 및 중추신경계의 세포사멸 매개 퇴행성 질환(예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병, 소 해면상 뇌병증(광우병), 만성 소모 증후군)를 포함한다. 예를 들어 US20060275288A1을 참조.

[0970] 정신 질환의 비제한적인 예는 약물 의존성/중독(마약 및 암페타민, 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD))를 포함한다. 본원에 기재된 화학 물질은 중독성 약물에 대한 행동 반응을 개선하고, 약물 의존성을 감소시키며, 약물 남용 재발 및 주어진 중독성 물질의 부재로 인한 불안 완화를 예방하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어 US20120021979A1 참조.

[0971] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 신경 가소성을 강화하고 세포 분화를 촉진함으로써 학습 및 기억을 개선하고, 또한 모르비스 파킨슨에서 도파민 뉴런 및 운동 기능을 보존하는데 유용하다.

[0972] 인슐린-관련

[0973] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 공복 혈당 장애(IFG), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 인슐린 저항성(당 항상성 장애), 고인슐린혈증, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 저혈당 병태, 인슐린 저항성 증후군, 고인슐린혈증으로 인한 감각 이상, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 상처 치유 장애, 랩틴 저항성, 포도당 불내성, 공복 혈당 증가, 이상지질혈증(예를 들어, 고지혈증, 높은 중성지방과 낮은 HDL 콜레스테롤을 특징으로 하는 동맥경화성 이상지질증), 글루카곤증, 고요산혈증, 저혈당증(예를 들어, 야간 저혈당증) 및 인슐린과 관련된 수반되는 혼수상태 중점이다.

[0974] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 경계선 유형, 공복 혈당 장애 또는 공복 혈당 장애가 당뇨병으로 진행되는 것을 감소시키거나 늦출 수 있다.

[0975] 자가면역 장애

[0976] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 자가면역 장애이다. 자가면역 장애의 비제한적 예는 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 면역 거부와 관련된 자가면역 질환, 이식편 대 숙주 질환, 포도막염, 시신경병증, 시신경염, 횡단 척수염, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 전신성 홍반루푸스, 중증근무력증 및 그레이브스병을 포함한다. 예를 들어 US20120148586A1을 참조.

[0977] 위와 장 관련 장애

[0978] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 위 또는 장 관련 장애이다. 이러한 장애의 비제한적인 예는 모든 병인의 궤양(예를 들어, 소화성 궤양, 줄링거-엘리스 증후군, 약물 유발성 궤양, 감염 또는 기타 병원체와 관련된 궤양), 소화 장애, 흡수 장애, 단장 증후군, 막힌관(cul-de-sac) 증후군, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염), 복강 스프루, 저감마글로불린혈증 스프루, 화학 요법 및/또는 방사선 요법으로 인한 점막염 및 설사, 위장염, 단장 증후군, 궤양 대장염, 위 점막 손상(예를 들어, 아스피린으로 인한 위 점막 손상), 소장 점막 손상 및 악액질(예를 들어, 암성 악액질, 결핵성 악액질, 혈액 질환과 관련된 악액질, 내분비 질환과 관련된 악액질, 감염성 질환과 관련된 악액질, 후천성 면역결핍 증후군으로 인한 악액질)를 포함한다.

[0979] 체중

- [0980] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학 물질은 대상체 (이를 필요로 하는 대상체)의 체중 감소(예를 들어, 초과 체중), 체중 증가 방지, 체중 감소 유도, 체지방 감소 또는 음식 섭취 감소에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 대상체의 체중 증가는 음식의 과도한 섭취 또는 불균형한 식이에 기인할 수 있거나, 병용 약물(예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존, 엔글리타존, 시글리타존, 피오글리타존 등과 같이 PPAR γ 작용제 유사 작용을 갖는 인슐린 감작제)로부터 유래된 체중 증가일 수 있다. 대안적으로, 체중 증가는 비만에 도달하기 전의 체중 증가일 수 있거나, 비만 대상체의 체중 증가일 수 있다. 체중 증가는 약물로 인한 체중 증가일 수도 있고, 흡연 중단 후 체중 증가일 수도 있다.
- [0981] 일부 구체예에서, 섭식 장애, 예컨대 과식증, 폭식, 폭식증 또는 강박적 섭식이다.
- [0982] 염증성 질환
- [0983] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 염증성 장애이다. 염증성 질환의 비제한적 예는 만성 류마티스 관절염, 변형척추염, 변형관절염, 요통, 통풍, 수술 후 또는 외상후 염증, 팽만감, 신경통, 후두인두염, 방광염, 폐렴, 췌장염, 장염, 염증성 장질환(염증성 대장 질환 포함), 간, 지방, 췌장, 신장 및 장을 비롯한 대사적으로 중요한 조직의 염증, 전염증 병태(예를 들어, 혈액 내 염증성 사이토카인 또는 염증 유사 C 반응성 단백질의 수치 증가)를 포함한다.
- [0984] 암
- [0985] 일부 구체예에서, 병태, 질환 또는 장애는 암이다. 암의 적합한 예는 유방암(예를 들어, 침습성 유관 유방암, 비침습성 유관 유방암, 염증성 유방암), 전립선암(예를 들어, 호르몬 의존성 전립선암, 호르몬 비의존성 전립선암), 췌장암(예를 들어, 췌장관암), 위암(예를 들어, 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평암종), 폐암(예를 들어, 비소세포폐암, 소세포폐암, 악성 중피종), 대장암(예를 들어, 위장관 기질종양), 직장암(예를 들어, 위장 간질 종양), 대장암(예를 들어, 가족성 대장암, 유전성 비용종증 대장암, 위장 간질 종양), 소장암(예를 들어, 비호지킨 림프종, 위장 간질 종양), 식도암, 십이지장암, 혀암, 인두암(예를 들어, 비인두암, 구인두암, 하인두암), 타액선암, 뇌종양(예를 들어, 송과체 성상세포종, 모낭성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종), 신경초종, 간암(예를 들어, 원발성 간암, 간외 담관암), 신장암(예를 들어, 신세포암, 신우 및 요관의 이행세포암), 담관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암(예를 들어, 상피성 난소암, 생식선외 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 저악성 난소 종양), 방광암, 요도암, 피부암(예를 들어, 안내(안구) 흑색종, 메르켈 세포 암종), 혈관종, 악성 림프종, 악성 흑색종, 갑상선암 (예를 들어, 갑상선 수질암), 부갑상선암, 비강암, 부비동암, 골 종양(예를 들어, 골육종, 유잉 종양, 자궁 육종, 연조직 육종), 혈관섬유종, 망막 육종, 음경암, 고환 종양, 소아 고형 종양(예를 들어, 윌름스 종양, 소아 신장 종양), 카포시 육종, AIDS로 인한 카포시 육종, 상악동 종양, 섬유성 조직구종, 평활근육종, 횡문근육종 및 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병)를 포함한다.
- [0986] 병용 요법
- [0987] 본 개시내용은 단일요법 치료계획뿐만 아니라 병용 요법 치료계획 모두를 고려한다.
- [0988] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화합물의 투여와 조합하여 하나 이상의 추가 요법(예를 들어, 하나 이상의 추가 치료제 및/또는 하나 이상의 치료 요법)을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0989] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 식이 요법(예를 들어, 당뇨병에 대한 식이 요법), 운동 요법, 혈당 모니터링 및 식이 요법 변형 중 하나 이상과 조합하여 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0990] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0991] 대표적인 추가 치료제는 비제한적으로, 항비만제, 당뇨병 치료제, 당뇨병 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 항고혈압제, 이뇨제, 화학요법제, 면역치료제, 항염증제, 항혈전제, 항산화제, 골다공증 치료제, 비타민, 항치매제, 발기부전 치료제, 빈뇨 또는 요실금 치료제, NAFLD 치료제 및 배뇨곤란 치료제를 포함한다.
- [0992] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 항비만제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [0993] · 모노아민 흡수 억제제(예를 들어, 트라마돌, 펜터민, 시부트라민, 마진돌, 플루옥세틴, 테소펜신);
- [0994] · 세로토닌 2C 수용체 작용제 (예를 들어, 로카세린);

- [0995] · 세로토닌 6 수용체 길항제;
- [0996] · 히스타민 H3 수용체 조절제;
- [0997] · GABA 수용체 작용제(예를 들어, 가바펜틴, 프레가발린)를 포함한 GABA 조절제(예를 들어, 토피라메이트);
- [0998] · 뉴로펩티드 Y 길항제 (예를 들어, 벨네페리트);
- [0999] · 칸나비노이드 수용체 길항제(예를 들어, 리모나반트, 타라나반트);
- [1000] · 그렐린 길항제;
- [1001] · 그렐린 수용체 길항제;
- [1002] · 그렐린 아실화 효소 억제제;
- [1003] · 오피오이드 수용체 길항제 (예를 들어, GSK-1521498);
- [1004] · 오렉신 수용체 길항제;
- [1005] · 멜라노코르틴 4 수용체 작용제;
- [1006] · 11β -히드록시스테로이드 탈수소효소 억제제 (예를 들어, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739);
- [1007] · 췌장 리파제 억제제(예를 들어, 오를리스타트, 세틸리스타트);
- [1008] · $\beta 3$ 작용제 (예를 들어, N-5984);
- [1009] · 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1 (DGAT1) 억제제;
- [1010] · 아세틸CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제;
- [1011] · 스테아로일-CoA 불포화 효소 억제제;
- [1012] · 미세스체 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (예를 들어, R-256918);
- [1013] · Na-포도당 공동수송체 2 (SGLT-2) 억제제 (예를 들어, JNJ-28431754, 다파글리플로진, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, 레모글리플로진);
- [1014] · NFK 억제제 (예를 들어, HE-3286);
- [1015] · PPAR 작용제 (예를 들어, GFT-505, DRF-11605, 켐피프로질 및 페노피브레이트);
- [1016] · 포스포티로신 포스파타제 억제제(예를 들어, 마나딘산나트륨, 트로두스케민);
- [1017] · GPR119 작용제 (예를 들어, PSN-821, MBX-2982, APD597);
- [1018] · 글루코키나제 활성화제(예를 들어, 피라글리아틴, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, W0006/112549, W0007/028135, W0008/047821, W0008/050821, W0008/136428 및 W0008/156757에 기재된 화합물);
- [1019] · 랩틴, 랩틴 유도체(예를 들어, 메트레랩틴), 랩틴 저항성 개선 약물;
- [1020] · CNTF (섬모 신경영양 인자);
- [1021] · BDNF 뇌 유래 신경 영양 인자);
- [1022] · 콜레시스토키닌 작용제, 아밀린 제제(예를 들어, 프람린타이드, AC-2307);
- [1023] · 뉴로펩티드 Y 작용제(예를 들어, PYY3-36, PYY3-36 유도체, 오비펩티드, TM-30339, TM-30335);
- [1024] · 옥신토모둘린(OXM) 제제;
- [1025] · 식욕 억제제(예를 들어, 에페드린);
- [1026] · FGF21 제제(예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장에서 추출된 동물 FGF21 제제, 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성된 인간 FGF21 제제, FGF21의 단편 또는 유도체); 그리고
- [1027] · 식욕부진 유발제(예를 들어, P-57).
- [1028] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 항당뇨병제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예

는 다음을 포함한다:

- [1029] · 인슐린 및 인슐린 제제(예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장에서 추출한 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성된 인간 인슐린 제제; 아연 인슐린; 프로타민 아연 인슐린; 인슐린 단편 또는 유도체(예를 들어, INS-1), 경구 인슐린 제제, 합성 인간 인슐린);
- [1030] · 인슐린 감작제(예를 들어, 피오글리타존 또는 이의 염);
- [1031] · 비구아나이드(예를 들어, 메트포르민, 부포르민 또는 이의 염(예를 들어, 염산염, 푸마르산염, 숙신산염));
- [1032] · 글루카곤 유사체(예를 들어, WO 2010/011439에 기재된 임의의 글루카곤 유사체);
- [1033] · 글루카곤의 작용을 길항하거나 분비를 감소시키는 물질;
- [1034] · 설폰닐우레아제(예를 들어, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 글리클라지드, 글리메피리드, 톨부타미드, 글리벵클라미드, 글리클라지드, 아세트헥사미드, 글리클로피라미드, 글리부졸, 글리부리드);
- [1035] · 티아졸리딘디온 제제(예를 들어, 로시글리타존 또는 피오글리타존);
- [1036] · α -글루코시다제 억제제(예를 들어, 보글리보스, 아카보스, 미글리톨, 에미글리테이트);
- [1037] · 식사 포도당 조절제(때때로 "단기간 작용하는 분비촉진제"라고도 함), 예를 들어 메글리티니드(예를 들어, 레파글리니드 및 나테글리니드)와 같은 인슐린 분비 촉진제;
- [1038] · 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 타크린);
- [1039] · NMDA 수용체 길항제;
- [1040] · 이중 GLP-1/GIP 수용체 작용제 (예를 들어, LBT-2000, ZPD1-70);
- [1041] · GLP-1R 작용제(예를 들어, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, AVE-0010, S4P 및 Boc5); 그리고
- [1042] · 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-4) 억제제(예를 들어, 빌다글립틴, 두토글립틴, 게미글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 시타글립틴, 리나글립틴, 베르베린, 아도글립틴, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2 -0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 트레라글립틴).
- [1043] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 NAFL 및 NASH를 치료하는데 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 글리시리진, 오미자 추출물, 아스코르브산, 글루타티온, 실리마린, 리포산 및 d-알파-토코페롤, 아스코르브산, 글루타티온, 비타민 B-복합체, 글리타존/티아졸리딘디온(예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존, 피오글리타존), 메트포르민, 시스테아민, 설폰닐우레아, 알파-글루코시다제 억제제, 메글리티나이드, 비타민 E, 테트라히드로립스타틴, 밀크 엉겅퀴 단백질, 항바이러스제 및 항산화제를 포함한다.
- [1044] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 당뇨병 합병증을 치료하는 데 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [1045] · 알도스 환원효소 억제제 (예를 들어, 톨레스타트 (tolrestat), 에팔레스타트 (에팔레스타트), 조폴레스타트 (zopolrestat), 피다레스타트 (fidarestat), CT-112, 라니레스타트 (라니레스타트) (AS-3201), 리도레스타트 (lidorestat));
- [1046] · 신경영양 인자 및 이의 증가제(예를 들어, NGF, NT-3, BDNF, WO01/14372에 기재된 신경영양성 생산/분비 촉진제(예를 들어, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹실)프로필]옥사졸), WO2004/039365에 기재된 화합물);
- [1047] · PKC 억제제 (예를 들어, 루복시스타우린 메실레이트);
- [1048] · AGE 억제제 (예를 들어, ALT946, N-페나실티아졸륨 브로마이드(ALT766), EXO-226, 피리도린, 피리독사민);
- [1049] · 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(예를 들어, 둘록세틴);
- [1050] · 나트륨 채널 억제제(예를 들어, 라코사미드);
- [1051] · 활성 산소 제거제(예를 들어, 티옥트산);

- [1052] · 대뇌 혈관 확장제(예를 들어, 티아푸리드, 맥실레틴);
- [1053] · 소마토스타틴 수용체 작용제(예를 들어, BIM23190); 그리고
- [1054] · 세포사멸 신호 조절 키나제-1(ASK-1) 억제제.
- [1055] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 고지혈증을 치료하는 데 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [1056] · HMG-CoA 환원효소 억제제(예를 들어, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴 또는 이들의 염(예를 들어, 나트륨염, 칼슘염));
- [1057] · 스쿠알렌 신타제 억제제(예를 들어, WO97/10224에 기재된 화합물, 예: N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3)-디메톡시페닐]-2-옥소-1,2,3,5-테트라히드로-4,1-벤조사제핀-3-일]아세틸]피페리딘-4-아세트산);
- [1058] · 피브레이트 화합물(예를 들어, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트);
- [1059] · 음이온 교환 수지(예를 들어, 콜레스티라민);
- [1060] · 니코틴산 약물(예를 들어, 니코몰, 니케리트몰, 니아스판);
- [1061] · 피토스테롤(예를 들어, 소이스테롤, 감마 오리자놀(γ -오리자놀));
- [1062] · 콜레스테롤 흡수 억제제(예를 들어, zechia);
- [1063] · CETP 억제제(예를 들어, 달세트라핀, 아나세트라핀); 그리고
- [1064] · Ω -3 지방산 제제(예를 들어, Ω -3-지방산 에틸 에스테르 90).
- [1065] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 항고혈압제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [1066] · 안지오텐신 전환 효소 억제제(예를 들어, 캡토프릴, 에날라프릴, 텔라프릴);
- [1067] · 안지오텐신 II 길항제(예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸, 칸데사르탄, 로사르탄, 로사르탄 칼륨, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 올메사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 아질사르탄, 아질사르탄 메독소밀);
- [1068] · 칼슘 길항제(예를 들어, 마니디핀, 니페디핀, 암로디핀, 에포니디핀, 니카르디핀, 실니디핀); 그리고
- [1069] · β -차단제(예를 들어, 메토프롤롤, 아테놀롤, 프로프라놀롤, 카르베딜롤, 핀돌롤).
- [1070] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 이뇨제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [1071] · 크산틴 유도체(예를 들어, 테오브로민 나트륨 살리실레이트, 테오브로민 칼슘 살리실레이트);
- [1072] · 티아지드 제제(예를 들어, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드, 펜플루티아지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드);
- [1073] · 항알도스테론 제제(예를 들어, 스피로노락톤, 트리암테렌);
- [1074] · 탄산탈수효소 억제제(예를 들어, 아세타졸아미드); 그리고
- [1075] · 클로로벤젠술폰아미드 제제(예를 들어, 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드).
- [1076] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 면역치료제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다: 미생물 또는 박테리아 화합물(예를 들어, 무라밀 디펩티드 유도체, 피시바닐); 면역증강 활성을 갖는 다당류(예를 들어, 렌티난, 시조피란, 크레스틴); 유전 공학적 접근 방식으로 얻은 사이토카인(예를 들어, 인터페론, IL-1, IL-2, IL-12와 같은 인터루킨(IL)); 및 집락 자극 인자(예를 들어, 과립구 집락 자극 인자, 에리스로포이에틴).
- [1077] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 항혈전제로서 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다: 헤파린(예를 들어, 헤파린 나트륨, 헤파린 칼슘, 에녹사파린 나트륨, 달테파린 나트륨); 와파

린(예를 들어, 와파린 칼륨); 항트롬빈 약물(예를 들어, 아라가트로반, 다비가트란); FXa 억제제(예를 들어, 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반, YM150, W002/06234, W02004/048363, W02005/030740, W02005/058823 및 W02005/113504에 기재된 화합물); 혈전용해제(예를 들어, 유로키나제, 티소키나제, 알테플라제, 네이트플라제, 몬테플라제, 파미테플라제); 및 혈소판 응집 억제제(예를 들어, 티클로피딘 염산염, 클로피도그렐, 프라수그렐, E5555, SHC530348, 실로스타졸, 에틸 아이코사펜테이트, 베라프로스트 나트륨, 사포그렐레이트 염산염).

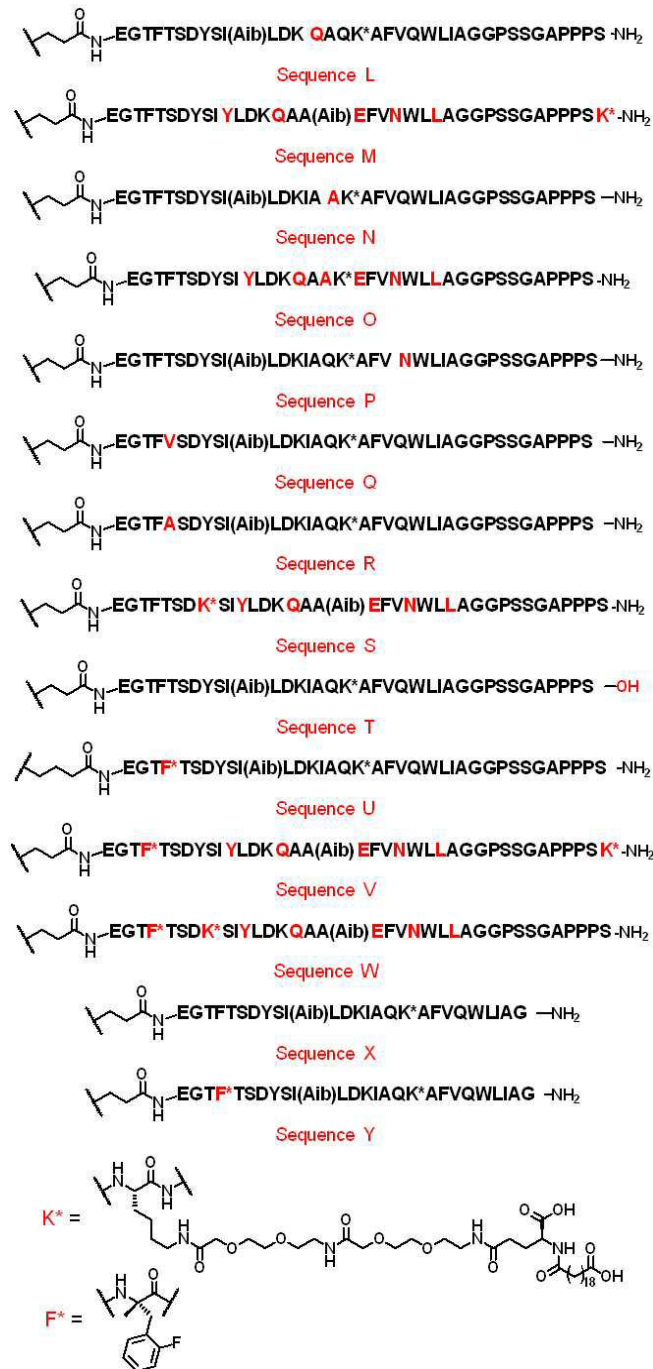
- [1078] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어 골다공증을 치료하는 데 유용한 것들을 포함한다. 비제한적 예는 다음을 포함한다: 알파칼시돌, 칼시트리올, 엘카토닌, 칼시토닌 연어, 에스트리올, 이프리플라본, 파미드로네이트 디나트륨, 알렌드로네이트 나트륨 수화물, 인카드로네이트 디나트륨 및 리세드로네이트 디나트륨. 비타민의 적합한 예는 비타민 B1 및 비타민 B12를 포함한다. 발기부전 약물의 적합한 예는 아포모르핀 및 실데나필 시트레이트를 포함한다. 빈뇨 또는 요실금 치료제의 적합한 예는 플라프세이트 염산염, 옥시부티닌 염산염 및 프로피베린 염산염을 포함한다. 배뇨곤란 치료제의 적합한 예는 아세틸콜린 에스테라제 억제제(예를 들어, 디스티그민)를 포함한다. 항염증제의 적합한 예는 아스피린, 아세트아미노펜, 인도메타신과 같은 비스테로이드성 항염증제를 포함한다.
- [1079] 기타 추가 치료제는 다음을 포함한다:
- [1080] · 간 포도당 균형을 조절하는 제제(예를 들어, 과당 1,6-비스포스파타제 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, 글리코겐 합성 키나제 억제제, 글루코키나제 활성화제);
- [1081] · 알도스 환원효소 억제제(예를 들어, 에팔레스타트 및 라니레스타트)와 같이 장기간의 고혈당증의 합병증을 치료하도록 고안된 약물;
- [1082] · 미세혈관병증과 관련된 합병증을 치료하는 데 사용되는 약제;
- [1083] · HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴, 예: 로수바스타틴)와 같은 항이상지질혈증제;
- [1084] · 콜레스테롤 저하제;
- [1085] · 담즙산 격리제(예를 들어, 콜레스티라민);
- [1086] · 콜레스테롤 흡수 억제제(예를 들어, 피토스테롤과 같은 식물성 스테롤);
- [1087] · 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제;
- [1088] · 회장 담즙산 수송 시스템 억제제(IBAT 억제제);
- [1089] · 담즙산 결합 수지;
- [1090] · 니코틴산(니아신) 및 그 유사체;
- [1091] · 프로부콜과 같은 항산화제;
- [1092] · 오메가-3 지방산;
- [1093] · 베타 차단제(예를 들어, 아테놀롤), 알파 차단제(예를 들어, 독사조신) 및 혼합 알파/베타 차단제(예를 들어, 라베탈롤)와 같은 아드레날린 수용체 길항제를 포함한 항고혈압제;
- [1094] · 알파-2 작용제(예를 들어, 클로니딘)를 포함한 아드레날린 수용체 작용제;
- [1095] · 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제(예를 들어, 리시노프릴);
- [1096] · 디히드로프리딘(예를 들어, 니페디핀), 페닐알킬아민(예를 들어, 베라파밀) 및 벤조티아제핀(예를 들어, 딜티아젠펜)과 같은 칼슘 채널 차단제;
- [1097] · 안지오텐신 II 수용체 길항제(예를 들어, 칸데사르탄);
- [1098] · 알도스테론 수용체 길항제(예를 들어, 에플레레논);
- [1099] · 중추 알파 작용제(예를 들어, 클로니딘)와 같은 중추적으로 작용하는 아드레날린성 약물;
- [1100] · 이뇨제(예를 들어, 푸로세마이드);
- [1101] · 항혈전제(예를 들어, 섬유소용해 활성화제), 트롬빈 길항제, 인자 VIIa 억제제, 항응고제(예를 들어, 와파린과 같은 비타민 K 길항제), 헤파린 및 저분자량 유사체, 인자 Xa 억제제 및 직접 트롬빈 억제제를 포함한 지혈

조절제(예를 들어 아르가트로반);

- [1102] · 항혈소판제(예를 들어, 시클로옥시게나제 억제제(예를 들어, 아스피린));
- [1103] · 아데노신 이인산염(ADP) 수용체 억제제(예를 들어, 클로피도그렐);
- [1104] · 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어, 실로스타졸);
- [1105] · 당단백질 IIB/IIA 억제제(예를 들어, 티로피반);
- [1106] · 아데노신 재흡수 억제제(예를 들어, 디피리다몰);
- [1107] · 노르아드레날린성 약물(예를 들어, 펜터민);
- [1108] · 세로토닌 작용제(예를 들어, 시부트라민);
- [1109] · 디아실글리세로라실트랜스퍼라제(DGAT) 억제제;
- [1110] · 섭식 행동 수정제;
- [1111] · 피루베이트 탈수소효소 키나제(PDK) 조절제;
- [1112] · 세로토닌 수용체 조절제;
- [1113] · 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)(예를 들어, 플루옥세틴), 노르아드레날린 재흡수 억제제(NARI), 노르아드레날린-세로토닌 재흡수 억제제(SNRI) 및 모노아민 산화효소 억제제(MAOI)(예를 들어, 톨록사톤 및 아미플라민)와 같은 모노아민 전달 조절제;
- [1114] · W0007/013694, W02007/018314, W02008/093639 및 W02008/099794에 기재된 화합물;
- [1115] · GPR40 작용제(예를 들어, 파시글리팜 또는 이의 수화물, W02004/041266, W02004/106276, W02005/063729, W02005/063725, W02005/087710, W02005/095338, W02007/013689 및 W02008/001931에 기재된 화합물);
- [1116] · SGLT1 억제제;
- [1117] · 아디포넥틴 또는 이의 작용제;
- [1118] · IKK 억제제 (예를 들어, AS-2868);
- [1119] · 소마토스타틴 수용체 작용제;
- [1120] · ACC2 억제제;
- [1121] · 사이클로옥시게나제 억제제(예를 들어, 인도메타신), 프로게스테론 유도제(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 글루코코르티코이드(예를 들어, 텍사메타손), 메토클로프라미드 제제, 테트라하이드로칸나비놀 제제, 지방 대사 개선제(예를 들어, 에이코사펜타엔산), 성장 호르몬, IGF-1, 악액질 유발 인자 TNF- α , LIF, IL-6 및 온코스타틴 M에 대한 항체와 같은 악액질 개선제;
- [1122] · 글루코키나제(GK), 글루코키나제 조절 단백질(GKRP), 분리 단백질 2 및 3(UCP2 및 UCP3), 피옥시즘 증식자 활성화 수용체 α (PPAR α)와 같은 대사 조절 단백질 또는 펩타이드;
- [1123] · MC4r 작용제;
- [1124] · 인슐린 수용체 작용제;
- [1125] · PDE 5 억제제;
- [1126] · 당화 억제제 (예를 들어, ALT-711);
- [1127] · 신경 재생 촉진 약물(예를 들어, Y-128, VX853, 프로사티드);
- [1128] · 항우울제(예를 들어, 데시프라민, 아미트립틸린, 이미프라민);
- [1129] · 항간질제(예를 들어, 라모트리진, 트리렙탈, 케프라, 조네그란, 프레가발린, 하코세리드, 카르바마제핀);
- [1130] · 항부정맥제(예를 들어, 맥실레틴);
- [1131] · 아세틸콜린 수용체 리간드(예를 들어, ABT-594);

- [1132] · 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, ABT-627);
- [1133] · 마약성 진통제(예를 들어, 모르핀);
- [1134] · $\alpha 2$ 수용체 작용제 (예를 들어, 클로니딘);
- [1135] · 국소 진통제(예를 들어, 캡사이신);
- [1136] · 항불안제(예를 들어, 벤조디아제핀);
- [1137] · 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어, 실데나필);
- [1138] · 도파민 수용체 작용제(예를 들어, 아포모르핀);
- [1139] · 세포독성 항체(예를 들어, T 세포 수용체 및 IL-2 수용체 특이적 항체);
- [1140] · B 세포 고갈 치료법(예를 들어, 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭산), i-BLyS 항체);
- [1141] · T 세포 이동에 영향을 미치는 약물(예를 들어, 항인테그린 알파 4/베타 1 항체(예를 들어, 티사브리));
- [1142] · 면역필린에 작용하는 약물(예를 들어, 사이클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스, 라파마이신);
- [1143] · 인터페론 (예를 들어, IFN- β);
- [1144] · 면역조절제(예를 들어, 글라티라머);
- [1145] · TNF 결합 단백질(예를 들어, 순환 수용체);
- [1146] · 면역억제제(예를 들어, 마이코페놀레이트); 그리고
- [1147] · 메타글리타존, AMG-131, 발라글리타존, MBX-2044, 리보글리타존, 알레글리타자르, 치글리타자르, 로베글리타존, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 메만틴, 미다졸람, 케토코나졸, 에틸 아이코사펜테이트, 클로니딘, 아조세미드, 이소소르비드, 에타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 에토포시드.
- [1148] 특정 구체예에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질과 접촉하거나 투여하기 전(예를 들어, 약 1시간 전, 약 6시간 전, 약 12시간 전, 또는 약 24시간 전 또는 약 48시간 전, 약 1주 전, 또는 약 1개월 전)에 대상체에게 투여된다.
- [1149] 다른 구체예에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질과 접촉하거나 투여하는 것과 거의 동시에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 제2 치료제 또는 요법과 화학 물질은 동일한 투여 형태로 대상에게 동시에 제공된다. 또 다른 예로서, 제2 치료제 또는 요법 및 화학 물질은 별도의 투여 형태로 대상체에게 동시에 제공된다.
- [1150] 역시 다른 구체예에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질과 접촉하거나 투여한 후(예를 들어, 화학 물질을 투여한 후 약 1시간 후, 약 6시간 후, 약 12시간 후, 또는 약 24시간 후 또는 약 48시간 후, 약 1주일 후, 또는 약 1개월 후) 대상체에게 투여된다.
- [1151] 환자 선택
- [1152] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 이러한 치료가 필요한 대상체(예를 들어, 환자)를 확인하는 단계(예를 들어, 생검, 내시경 검사, 또는 당업계에 공지된 다른 통상적인 방법을 통해)를 추가로 포함한다.
- [1153] 화합물 제조 및 생물학적 분석
- [1154] 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물을 합성하는 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 본원에 기재된 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변환 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), 및 그 후속 판에 기재된 것을 포함한다.
- [1155] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물을 제조하는데 유용한 중간체는 다음 반응식 및 비제한적인 실시예 중 하나 이상에 기재된 화학을 사용하여 제조될 수 있다.

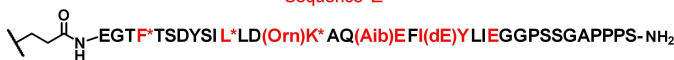
- [1156] A. 약어:
- [1157]
- [1158] AcOH = 아세트산
- [1159] DCM = 디클로로메탄
- [1160] DIC = 디이소프로필카르보디이미드
- [1161] DMF=*N,N*-디메틸포름아미드
- [1162] DMSO=디메틸설폭사이드
- [1163] ESI-MS = 전기분무 이온화 질량 분석법
- [1164] Et₂O = 디에틸 에테르
- [1165] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [1166] EtOH = 에탄올
- [1167] HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
- [1168] HCl = 염산
- [1169] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
- [1170] LC-MS = 액체 크로마토그래피-질량 분석법
- [1171] MeCN = 아세토니트릴
- [1172] MeOH = 메탄올
- [1173] NMR=핵자기공명
- [1174] Oxyma = 에틸(하이드록시아미노)시아노아세테이트
- [1175] SFC=초임계 유체 크로마토그래피
- [1176] TEA= 트리에틸아민
- [1177] TFA = 트리플루오로아세트산
- [1178] THF=테트라히드로푸란
- [1179] TIS = 트리이소프로필실란
- [1180] TLC = 박층 크로마토그래피



[1183]



Sequence Z



Sequence AA



Sequence AB



Sequence AC



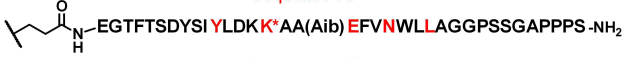
Sequence AD



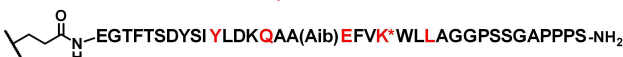
Sequence AE



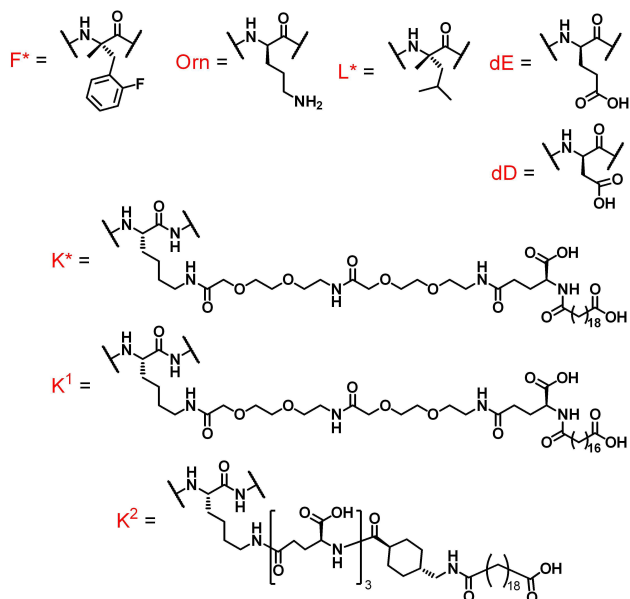
Sequence AF



Sequence AG



Sequence AH



C. 일반 절차 및 프로토콜

펩티드 합성

모든 펩타이드 서열은 5배 과량의 시약을 사용하여 0.025-0.1 mmol 규모의 CEM Liberty Blue 시스템을 사용하여 마이크로파 합성 조건으로 전통적으로 합성되었다. Fmoc-아미노산(DMF 중 0.2M 용액), DIC(DMF 중 0.5 또는 1.0M 용액) 및 Oxyma(DMF 중 1.0M 용액)를 Rink 아마이드 수지(추정 로딩량 0.2mmol/g) 및 Fmoc-Gly-Wang 수지(추정 로딩량 0.27mmol/g)에 사용했다.

수지로부터 화합물의 절단

화합물의 절단은 TFA/TIS/H₂O/PhOH(88:2:5:5 v/v/v/v), 5 mL/100 mg 수지를 사용하여 1-3시간 동안 수행되었다. 절단 혼합물을 여과하고 수지를 TFA(2x)로 세척하고 여과액과 세척액을 합치고 농축했다. 생성된 잔사에 디에틸 에테르(5 mL/100 mg 수지)를 첨가하여 펩타이드를 침전시킨 후 원심분리하여 분리했다.

분취용 HPLC를 통한 화합물

[1191] 미정제 펩티드를 빙하 AcOH 또는 DMSO에 용해시키고 다음 조건을 사용하여 HPLC로 정제했다.

[1192] 칼럼: Phenomenex Jupiter 10 um Proteo 90 A 250 x 21.2 mm AXIA 충전

[1193] 용매 A = 25 mM 아세트산암모늄, 용매 B = MeCN

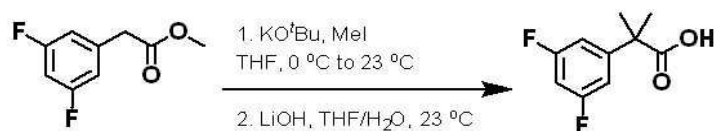
[1194] 구매

시간 (min)	%A	%B
0	100	0
3	100	0
4	70	30
33	40	60
34	0	100
43	0	100
43.1	100	0
48	100	0

[1195]

[1196] 본발명에 기재된 화합물에 대한 중간체의 합성

[1197] I-2의 합성



[1198]

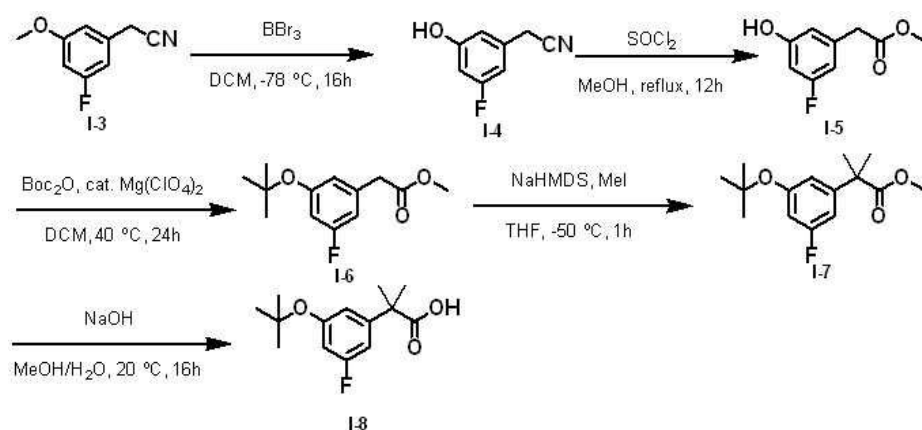
[1199] I-1 I-2

[1200] 반응식 1

[1201] 산 I-2의 합성이 반응식 1에 도시되어 있다. 메틸 아이오다이드 (0.85 mL, 10.0 equiv.)의 존재 하 THF (10 mL) 내 메틸 에스테르 I-1 (254.3 mg, 1.37 mmol)의 용액을 얼음-물 배쓰 내에서 냉각했다. 포타슘 *tert*-부톡사이드의 용액 (THF 내 1.6 M, 5.1 mL, 6.0 equiv.)을 2 분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 이후 주변 온도까지 데웠다. 19 시간후, 1M HCl (30 mL)을 첨가하여 반응을 급냉했다. 수상을 EtOAc로 추출했다 (2 x 50 mL). 유기 추출물을 조합하고 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 농축하여 미정제 메틸화 생성물을 갈색 오일로서 얻었다. 갈색 오일을 THF (6 mL) 내 재용해시키고 리튬 히드록시드 (98.1 mg, 3.0 equiv.)을 H₂O 내 용액 (2 mL)으로서첨가했다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1M HCl (20 mL)로 산성화했다. 수상을 EtOAc로 추출했다 (2 x 30 mL). 유기 추출물을 조합하고 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 농축하여 미정제 생성물을 얻었고, 이를 분취용 HPLC 용매 A = H₂O 내 0.1% TFA, 용매 B = MeCN 내 0.1% TFA, 30 분에 걸쳐 0-100% B의 구배로 정제하여) 카복실산 I-2 (63.6 mg, 23% 수율에 걸쳐 2 단계)을 무색 오일로서 얻었다, m/z (ESI): 201.1, (M+1).

[1202] I-8의 합성:

[1203] I-8의 합성은 반응식 2에 나타난 바와 같은 5 단계를 포함했다.



[1204]

[1205] 반응식 2

[1206] 2-(3-플루오로-5-히드록시페닐)아세트니트릴 (I-4)

[1207] -78 ° C에서 교반된 DCM (30 mL) 내 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세트니트릴 (3 g, 18.2 mmol, 1 equiv, cas:914637-31-3)의 용액에 BBr₃ (9.1 g, 36.4 mmol, 2 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25 °C까지 데우고 16 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 2.2 g의 미정제 페놀 I-4 (84% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 152.1, (M+1).

[1208] 메틸 2-(3-플루오로-5-히드록시페닐)아세테이트 (I-5)

[1209] 주변 온도에서 교반시킨 MeOH (20 mL) 내 2-(3-플루오로-5-히드록시페닐)아세트니트릴 (2.3 g, 15 mmol, 1 equiv.)의 용액에 5 mL의 티오닐 클로리드를 첨가했다. 부가완료후, 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류했다. 반응 혼합물을 이후 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 2.0 g의 미정제 메틸 에스테르 I-5 (77% 수율, 95% 순도)을 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 185.1, (M+1).

[1210] 메틸 2-(3-(tert-부톡시)-5-플루오로페닐)아세테이트 (I-6)

[1211] 40 ° C에서 교반시킨 DCM (30 mL) 내 메틸 2-(3-플루오로-5-히드록시페닐)아세테이트 (2.0 g, 13 mmol, 1 equiv.), 및 Boc₂O (8.5 g, 39 mmol, 3 equiv.)의 용액에 Mg(ClO₄)₂ (0.29 g, 1.3 mmol, 0.1 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40 ° C에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 완료로 간주되면, 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르: EtOAc =1:15) 1.8 g의 에스테르 I-6 (67 % 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 3.70 (s, 5H), 1.53 (s, 9H).

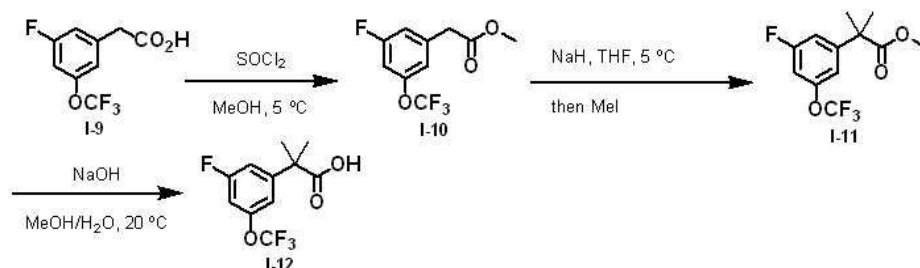
[1212] 메틸 2-(3-(tert-부톡시)-5-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트 (I-7)

[1213] 메틸 2-[3-(tert-부톡시)-5-플루오로페닐]아세테이트 (1.2 g, 0.005 mol, 1 equiv.)을 NaHMDS (2.3 g, 0.013 mol, 2.5 equiv.)의 존재 하 THF (20 mL) 내 용해시켰다. 용액을 - 50 ° C로 냉각하고 질소 하에서 30 분 동안 교반했다. 메틸 아이오다이드(3.55 g, 0.025 mol, 5 equiv.)을 이후 첨가하고 반응 혼합물을 - 50 ° C에서 30 분 동안 교반했다 . 반응 완료로 간주되면, 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르: EtOAc =1:20) 1.0 g의 에스테르 I-7 (70% 수율, 95% 순도)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.34 (s, 9H).

[1214] 2-(3-(tert-부톡시)-5-플루오로페닐)-2-메틸프로판산 (I-8)

[1215] 25 ° C에서 교반시킨 MeOH (10 mL) 내 에스테르, I-7 (200 mg, 0.8 mmol, 1 equiv.)의 용액에 H₂O (5 mL) 내 소듐 히드록사이드 (160 mg, 4 mmol, 5 equiv.)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ° C에서 5 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응을 얼음 배쓰 내에서 냉각하고 1N HCl (2.0 mL)의 부가로 pH 5로 산성화했다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 150 mg (70% 수율, 95% 순도)의 카복실산 I-8을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.84 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.34 (s, 9H).

[1216] 화합물 I-12의 합성은 반응식 3에 도시된 3 단계를 포함했다.



[1217]

[1218] 반응식 3

[1219] 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트 (I-10)

[1220] MeOH (15 mL) 내 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트산 I-9 (CAS: 1352999-94-0, 1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 티오닐 클로리드 (511 mg, 4.2 mmol, 1.0 equiv) 및 DMF (30 mg, 0.2 mmol, 0.05 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 5 ° C에서 2 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 농축하여 미정제 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트 I-10 (1.1 g, 90% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다.

[1221] 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸프로파노에이트 (I-11)

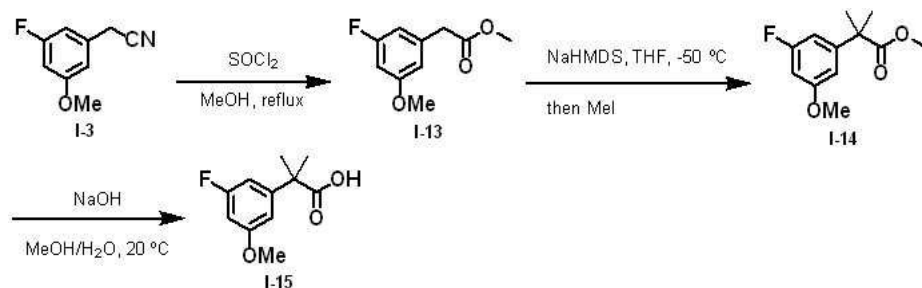
[1222] DMF (20 mL) 내 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트 I-10 (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 NaH (60% 분산액, 780 mg, 19.5 mmol, 5.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0-5 ° C에서 1 시간 동안 교반하고 아이오도메탄 (1.1 g, 7.8 mmol, 2.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 이후 0-5 ° C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료후, 반응 혼합물을 얼음 물 (15 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc =5:1) 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-11 (500 mg, 55% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

[1223] 2-[(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸프로판산 (I-12)

[1224] 5 mL의 MeOH/물(1:1 v/v) 내 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-11 (200 mg, 0.7 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 NaOH (140 mg, 3.5 mmol, 5 equiv)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20 ° C에서 16 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉하고 pH 4로 2N HCl을 사용하여 산성화했다. 수상을 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 분취용 TLC (석유 에테르/EtOAc/AcOH =1:1:0.01)에 의해 정제하여 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸프로판산 I-12 (110 mg, 58% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 267.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H).

[1225] I-15의 합성

[1226] I-15의 합성은 반응식 4에 도시된 3 단계를 포함했다.



[1227]

[1228] 반응식 4

[1229] 메틸 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세테이트 (I-13)

[1230] MeOH (35 mL) 내 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세트나이트릴 (3 g, 0.018 mol, 1 equiv.)의 용액에 티오닐 클로리드 (5 mL)를 첨가했다. 부가 완료 후, 반응 혼합물을 교반하고 20 시간 동안 가열환류했다. 완료후, 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 3.1 g (82% 수율, 95% 순도)의 메틸 에스테르 I-13을 무색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS (ESI, pos. ion) m/z:199.1, (M+1).

[1231] 메틸 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-메틸프로파노에이트 (I-14)

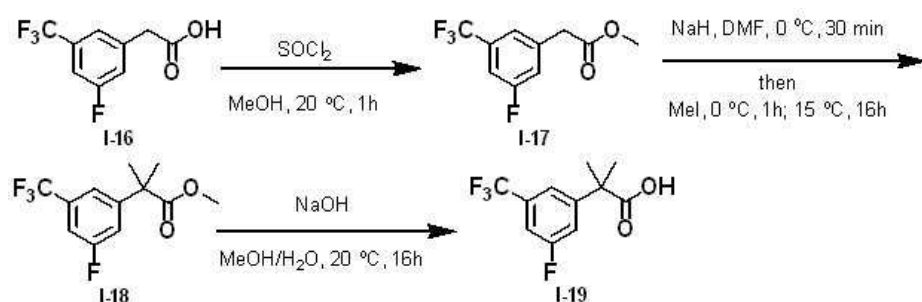
[1232] THF (20 mL) 내 메틸 에스테르 I-13 (2 g, 0.0101 mol, 1 equiv.) 및 NaHMDS (4.6 g, 0.0252 mol, 2.5 equiv.)의 용액을 질소 하에서 -50 ° C에서 30 분 동안 교반했다. 아이오도메탄 (7.2 g, 0.0505 mol, 5 equiv.)을 이후 첨가하고 반응 혼합물을 -50 ° C에서 1 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르: EtOAc =1:10) 1.9 g (75% 수율, 90% 순도)의 에스테르 I-14을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 - 6.61 (m, 2H), 6.49 (dt, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

[1233] 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-메틸프로판산 (I-15)

[1234] 25 ° C에서 교반시킨 THF (25 mL) 내 메틸 2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-메틸프로파노에이트 (1 g, 4.4 mmol, 1 equiv.)의 용액에 H₂O (10 mL) 내 소듐 히드록사이드 (1.8 g, 44 mmol, 10 equiv.)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25 ° C에서 16 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 얼음-물 배스 내에서 냉각하고 1N HCl (3 mL) 부가로 pH 5 로 산성화했다. 반응 혼합물을 이후 EtOAc로 추출했다 (3 x 15 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 EtOAc 20-30%) 0.7 g (71% 수율, 95% 순도)의 카복실산 I-15을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z:213.1, (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 6.57 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

[1235] I-19의 합성

[1236] I-19의 합성은 반응식 5에 나타낸 바와 같은 3 단계를 포함했다.



[1237]

[1238] 반응식 5

[1239] 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세테이트 (I-17)

[1240] 티오닐 클로리드 (0.1 mL)을 메탄올 (1 mL) 내 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트산 I-16 (cas: 195447-79-1, 50 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 20 ° C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 20 ° C에서 교반하고 이후 농축하여 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세테이트 I-17 (50 mg, 86% 수율, 90% 순도)을 무색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1241] 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐)-2-메틸프로파노에이트 (I-18)

[1242] 0 ° C로 냉각한 DMF (2 mL) 내 NaH의 현탁액 (미네랄 오일 내 60% 분산액, 42 mg, 1.05 mmol, 5.0 equiv.)에 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세테이트 I-17 (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 0 ° C에서 교반하고, 이 지점에서 아이오도메탄 (119 mg, 0.84 mmol, 4.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ° C에서 1 시간 동안 교반하고 15 ° C까지 데우고 이후 이 온도에서 16 시간 동안 유지했다. 반응 혼합물을 이후 얼음-물 배스 내에서 냉각하고 물 (5 mL)을 첨가하여 반응을 급냉했다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고 조합시킨 유기 추출물을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (0-10% 석유 에테르 내 EtOAc) 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-18 (20 mg, 32% 수율, 90% 순도)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

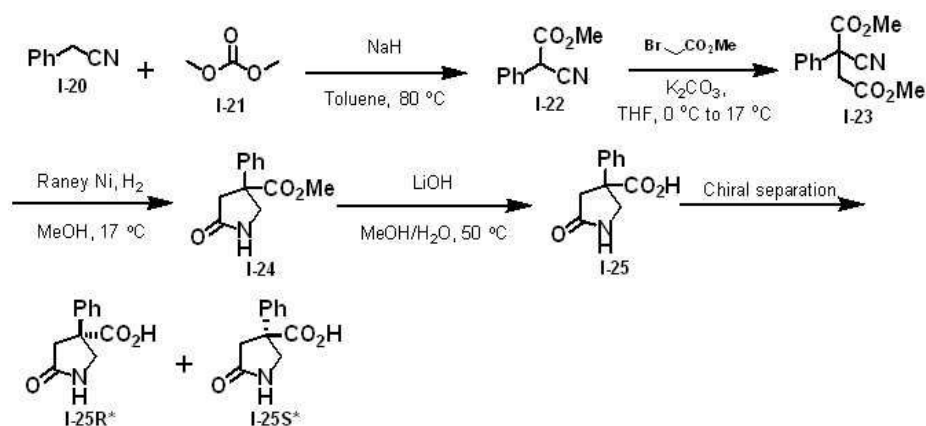
[1243] 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐)-2-메틸프로판산 (I-19)

[1244] THF (5 mL) 내 메틸 2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-18 (250 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 리튬 히드록시드의 수성 용액 (45 mg, 1.88 mmol, 2.5 mL H₂O 내 2.0 equiv.)을 20 ° C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고 이후 농축하여 THF를 제거했다. pH를 1N 염산을 사용하여 4 로 조정하고, 수상을

[1245] DCM (5 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 물 (2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 잔사로 농축하고, 이를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (이동상: 용매 A = 0.1% H₂O 내 포름산, 용매 B = 0.1% MeCN 내 포름산; 구배: 0-60%B) 카복실산 I-19 (154 mg, 65% 수율, >99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 1.52 (s, 6H).

[1246] I-25R* 및 I-25S*의 합성:

[1247] I-25R* 및 I-25S*의 합성은 반응식 6에 기재된 5 단계를 포함했다.



[1248]

[1249] 반응식 6

[1250] 메틸 2-시아노-2-페닐아세테이트. (I-22)

[1251] 톨루엔 (200 mL) 내 소듐 하이드리드 (6.82 g, 0.171 mol, 미네랄 오일 내 60% 분산액)의 현탁액에 페닐아세토 니트릴 (cas: 140-29-4, 10.0 g, 0.0854 mol, 1.0 equiv.) 및 디메틸 카보네이트(cas: 616-38-6, 61.5g, 0.6832 mol, 8.0 equiv.)을 17 ° C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ° C로 2 시간 동안 가열하고, 이후 17 ° C 로 냉각하고 1 N HCl (160 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다 (2 x 150 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc / 석유 에테르 = 1:10) 메틸 2-시아노-2-페닐아세테이트 **I-22** (13 g, 83% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 176.1, (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.37 (m, 5H), 4.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

[1252] **디메틸 2-시아노-2-페닐숙시네이트 (I-23)**

[1253] 0 ° C로 냉각된 THF (50 mL) 내 에스테르, **I-22** (2.5 g, 14.3mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 K₂CO₃ (5.92 g, 42.9 mmol, 3.0 equiv.), 이후 메틸 2-브로모아세테이트 (3.28 g, 21.4 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 주변 온도 (17 ° C)까지 데우고 18 시간 동안 교반하고, 이후 물 (15 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 35 mL). 조합시킨 유기 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/석유 에테르 =1:10) 에스테르 **I-23** (3.5 g, 88% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 270.1, (M+23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 17.3 Hz, 1H).

[1254] **메틸 5-옥소-3-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 (I-24)**

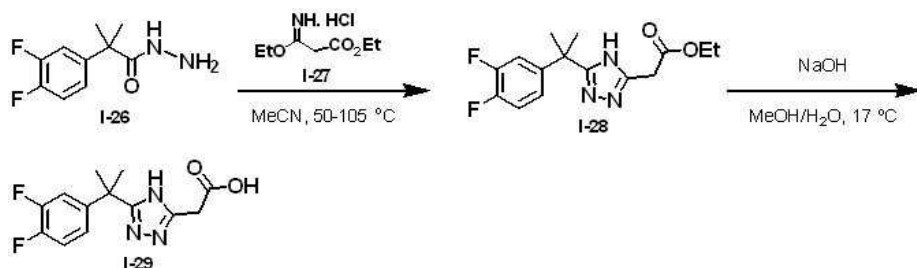
[1255] MeOH (20 mL) 내 1,4-디메틸 2-시아노-2-페닐부탄디오에이트 (3.5 g, 0.01 mol, 1.0 equiv.)의 용액에 Raney-Ni (1.5 g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 이후 주변 온도에서 수소 가스 (1 atm)의 존재 하에서 5 시간 동안 교반하고, 이후 여과하여 Raney-Ni를 제거했다. 여액을 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH=20:1) 메틸 5-옥소-3-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 **I-24** (2.2 g, 90% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 220.1, (M+1).

[1256] **메틸 5-옥소-3-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 (I-25)**

[1257] MeOH (16 mL) 내 메틸 5-옥소-3-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 **I-24** (1.0 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 H₂O (3 mL) 내 리튬 히드록시드 (550 mg, 23 mmol, 5.0 equiv.)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 30 ° C에서 2 시간 동안 교반하고 이후 1N HCl 부가로 pH 6로 산성화했다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 역상 크로마토그래피 (C18 고정상, 변형제로서 0.5%TFA를 포함하는 물/MeCN)에 의해 정제하여 5-옥소-3-페닐피롤리딘-3-카복실산 **I-25** (0.8 g, 수율:76%)을 백색 고체로서 얻었다. 라세미 카복실산을 이후 카이랄 고정상을 사용하여 SFC에 의해 정제하여 거울상 이성질체 **I-25R*** (318.9 mg, 34% 수율)을 백색 고체로서 및 **I-25S*** (474.9 mg, 51% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. **I-25R***: MS (ESI, pos. ion) m/z: 206.1, (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 5H), 4.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H). **I-25S***: MS (ESI, pos. ion) m/z: 206.1, (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 4.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H). 각 거울상 이성질체의 절대 구성은 결정되지 않았다.

[1258] **I-29의 합성**

[1259] I-29의 합성은 반응식 7에 기재된 2 단계를 포함했다.



[1260]

[1261] 반응식 7

[1262] 에틸 2-(5-(2-(3,4-디플루오로페닐)프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아세테이트 (I-28)

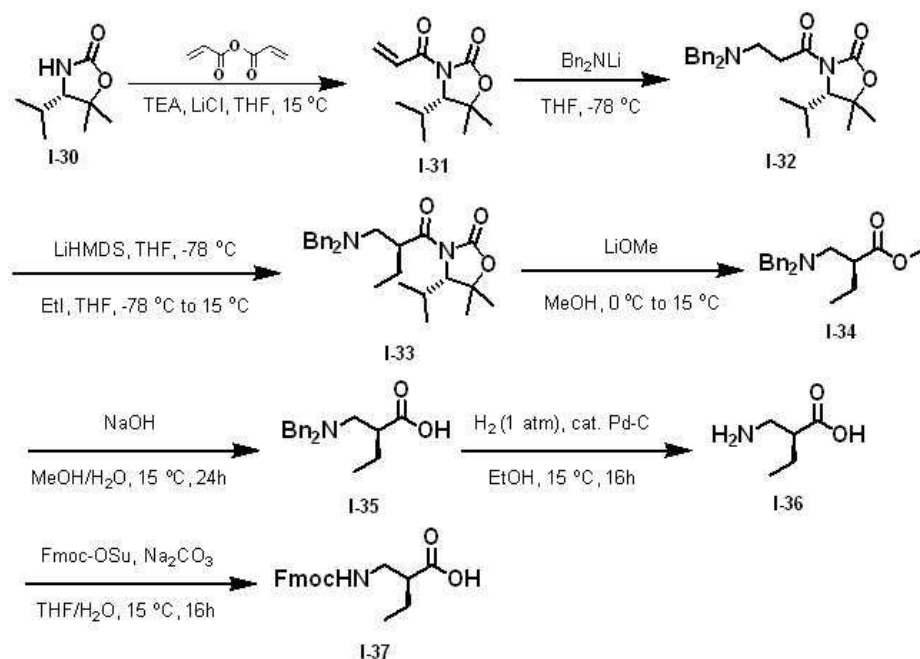
[1263] 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염산염(1.56 g, 8.0 mmol, 5.0 equiv.)을 물 (8 mL) 내에 용해시키고 용액의 pH를 NaHCO_3 의 부가로 7로 조정했다. 반응 혼합물을 DCM로 추출했다 (2 x 15 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축하여 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트를 얻었고, 이를 2-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸프로판히드라지드 **I-26** (0.35 g, 1.6 mmol, 1.0 equiv.)의 존재 하에서 MeCN (15 mL) 내에 재용해시켰다. 반응 혼합물을 50 °C에서 18 시간 동안 교반하고, 이후 추가 18 시간 동안 가열환류했다. 반응 혼합물을 이후 냉각하고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 상 분취용 TLC (EtOAc/석유 에테르 =1:2)에 의해 정제하여 에틸 2-{5-[2-(3,5-디플루오로페닐)프로판-2-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}아세테이트 **I-28** (0.4 g, 38% 수율, 50%)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 310.1. (M+1).

[1264] 2-(5-(2-(3,4-디플루오로페닐)프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아세트산. (I-29)

[1265] 에스테르 **I-28** (400 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv.)을 MeOH (4 mL) 내에 용해시키고 H₂O (4 mL) 내 NaOH (256 mg, 6.45 mmol, 5.0 equiv.)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 (17 ° C) 4 시간 동안 교반하고, 이후 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 H₂O (3 mL) 내 재용해시키고 EtOAc로 추출했다 (2 x 3 mL). 조합시킨 유기 추출물을 폐기했다. 수층을 1N HCl의 부가로 pH 4로 산성화했다. 이 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 역상 크로마토그래피 (변형체로서 0.05% NH₄HCO₃를 포함하는 MeCN/H₂O를 포함하는 이동상과 C18 고정상)에 의해 정제하여 {5-[2-(3,4-디플루오로페닐)프로판-2-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}아세트산 **I-29** (49.7 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 282.1, (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.72 (s, 6H).

[1266] I-37의 합성

[1267] I-37의 합성은 반응식 8에 나타낸 바와 같은 7 단계를 포함했다.



반응식 8

(S)-3-아크틸로일-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 (I-31: 무수 THF (20 mL) 내 (4S)-4-이소프로필-5,5-디메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온 (2 g, 12.74 mmol)의 용액에 LiCl (668 mg, 15.92 mmol, 1.25 equiv.) 및 TEA (1.6 g, 15.92 mmol, 1.25 equiv.), 이후 아크틸산 무수물 (2.0 g, 15.92 mmol, 1.25 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 이후 EtOAc (50 mL)로 희석하고 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (20 % 석유 에테르 내 EtOAc) 옥사졸리딘은 I-31 (1.4 g, 50% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 212.1(M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.60 (m, 1H), 6.53 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J=8.0 Hz, 3H).

(S)-3-(3-(디벤질아미노)프로판오일)-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 (I-32)

-78 °C로 냉각된 THF (30 mL) 내 디벤질아민 (3.9 g, 19.72 mmol, 1.6 equiv.)의 용액에 n-BuLi (8.2 mL, 19.72 mmol, 1.6 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 동안 30 분 -78 °C에서 교반하고 -78 °C로 냉각된 THF (5 mL) 내 (S)-3-아크틸로일-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 I-31 (2.6 g, 12.32 mmol, 1.0 equiv.)의 용액을 캐눌라를 통해 옮겼다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)의 부가로 급냉하고, 이후 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출했다. 조합시킨 유기 추출물을 수성 시트르산 용액 (10% w/v), 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척했다. 유기 층을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (10% 석유 에테르 내 EtOAc) 소정의 옥사졸리딘은 I-32 (3.3 g, 62% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 409.3, (M+1).

(S)-3-((S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄오일)-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 (I-33)

-78 °C로 냉각된 THF (15 mL) 내 (4S)-3-{3-[bis(1-메틸페닐)아미노]프로판오일}-4-이소프로필-5,5-디메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온 I-32 (1.5 g, 3.68 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 LiHMDS의 용액(THF 내 1M, 18.4 mL, 18.40 mmol, 5.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 아이오도에탄 (2.87 g, 18.38 mmol, 5.0 equiv.)을 이후 첨가하고 반응 혼합물을 -78 °C에서 부가적 1 시간 동안 교반하고, 이후 15 °C까지 데우고 그 온도에서 14 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 이후 포화 수성 NH₄Cl로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (2 x 50 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (C18 고정상, 변형제로서 부피로 0.05% 포름산을 포함하는 9:1 v/v MeCN/H₂O를 포함하는 이동상) 소정의 옥사졸리딘은 I-33 (750 mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 437.3,

(M+1)

[1275] 메틸 (S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄오에이트 (I-34)

[1276] 0 ° C로 냉각된 무수 MeOH (20 mL)에 *n*-BuLi (헥산 내 2.4 M, 5.7 mL, 13.8 mmol, 5.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ° C에서 30 분 동안 교반하고 (S)-3-((S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄오일)-4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 **I-33** (1.2 g, 2.75 mmol, 1.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C까지 데우고 16 시간 동안 교반했다. 이 지점에서, 반응 혼합물을 잔사로 농축하고, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (C18 고정상, 변형체로서 부피로 0.05% 포름산을 포함하는 9:1 v/v MeCN/H₂O를 포함하는 이동상) 소정의 에스테르 **I-34** (620 mg, 65% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 312.1, (M+1).

[1277] (S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄산 (I-35)

[1278] 1:1 v/v MeOH/H₂O (10 mL) 내 메틸 (S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄오에이트 (600 mg, 1.93 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 NaOH (154 mg, 3.86 mmol, 2.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C에서 24 시간 동안 반응 이 완료로 간주될 때 교반했다. 반응 혼합물을 이후 1N HCl의 부가로 pH 5로 산성화하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 소정의 카복실산 **I-35** (570 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 298.1, (M+1).

[1279] (S)-2-(아미노메틸)부탄산 (I-36)

[1280] EtOH (10 mL) 내 (S)-2-((디벤질아미노)메틸)부탄산 (800 mg, 2.67 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg)을 첨가했다. 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에서 15 ° C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 소정의 아미노 산 **I-36** (305 mg, 97% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 118.2, (M+1).

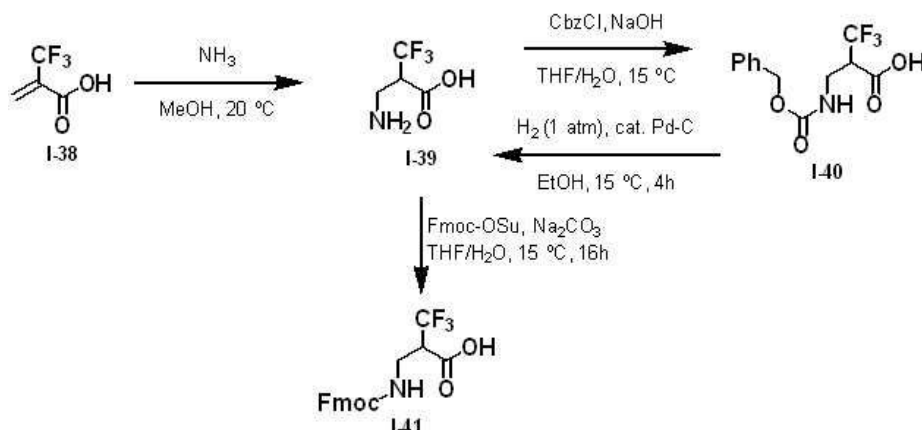
[1281] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)메틸)부탄산 (I-37)

[1282] 1:1 v/v THF/H₂O (5 mL) 내 (2S)-2-(아미노메틸)부탄산 (250 mg, 2.14 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 Na₂CO₃ (453 mg, 4.28 mmol, 2.0 equiv.), 이후 FmocOSu (793 mg, 2.35 mmol, 1.1 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C에서 16 시간 동안 교반하고 이후 1N HCl 부가로 pH 3로 산성화했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출했다. 에틸 아세테이트 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 잔사로 농축하고, 이를 C18 고정상 (변형체로서 0.05% 포름산을 포함하는 70 % MeCN/H₂O)을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 소정의 아미노 산 **I-37**을 백색 고체로서 얻었다 (200 mg, 28% 수율). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 340.1, (M+1)

[1283] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 3H), 3.02 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.93-1.97 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.25-1.32 (m, 1H), 0.79 (t, *J*=8.0 Hz, 3H).

[1284] I-41의 합성

[1285] I-41의 합성은 반응식 9에 도시된 4 단계를 포함했다.



[1286]

[1287] 반응식 9

[1288] 2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (I-39)

[1289] 2-(트리플루오로메틸)아크릴산 산 (10 g, 71.43 mmol, CAS:381-98-6)에 MeOH (400 mL) 내 7 N NH₃를 첨가했다. 반응 혼합물을 20 ° C에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 농축하여 미정제 아미노 산 I-39 (10.5 g)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 158.1, (M+21)

[1290] 2-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (I-40)

[1291] 1:1 v/v THF/H₂O (150 mL) 내 2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (10.5 g, 66.9 mmol, 1.0 equiv.) 및 NaOH (8.0 g, 200.6 mmol, 3.0 equiv.)의 용액에 CbzCl (17.1 g, 100.3 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C에서 16 시간 동안 교반하고, 이후 1N HCl의 부가로 pH 3 로 산성화하고 EtOAc로 추출했다 (2 x 40 mL). 조합시킨 EtOAc 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (65% MeCN/H₂O, 변형제로서 0.05 % 포름산을 사용하여) 소정의 카복실산 I-40을 백색 고체로서 얻었다. (5.3 g, 27% 수율) 백색 고체로서. MS (ESI, pos. ion) m/z: 314.0, (M+1)

[1292] 2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (I-39)

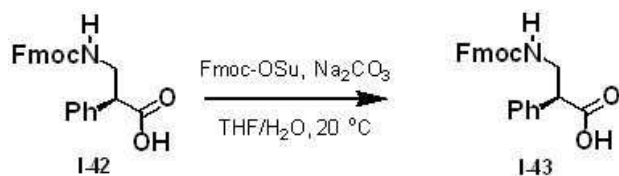
[1293] EtOH (10 mL) 내 카복실산, I-40 (400 mg, 1.37 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C에서 H₂ (1 atm) 하에서 4 시간 동안 교반하고, 이후 여과했다. 여액을 농축하여 소정의 아미노 산 I-39 (215 mg, 정량적 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 158.1, (M+1)

[1294] 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (I-41)

[1295] 50 % v/v THF/H₂O (10 mL) 내 아미노 산, I-39 (215 mg, 1.37 mmol, 1.0 equiv.) 및 Na₂CO₃ (350 mg, 3.30 mmol, 2.4 equiv.)의 용액에 FmocOSu (556 mg, 1.65 mmol, 1.2 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15 ° C에서 16 시간 동안 교반하고 1N HCl 부가로 pH 3로 산성화했다. 수상을 EtOAc로 추출했다 (2 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (변형제로서 0.05 % 포름산을 포함하는 60 % MeCN/H₂O) 소정의 Fmoc-보호된 아미노 산 I-41 (230 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 402.1, (M+23)

[1296] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (brs, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 3H).

[1297] I-43의 합성



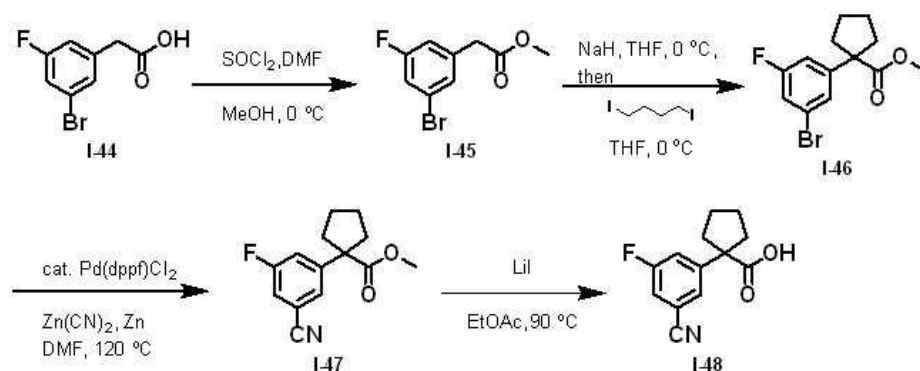
[1298]

[1299] 반응식 10

[1300] (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-페닐프로판산 (I-43)

[1301] 1:1 v/v THF/H₂O (10 mL) 내 (2S)-3-아미노-2-페닐프로판산 (400 mg, 1.2 mmol, CAS: 1076-51-3, 1.0 equiv.) 및 Na₂CO₃ (636 mg, 6 mmol, 5 equiv.)의 용액에 FmocOSu (900 mg, 2.67 mmol, 2.2 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 20 ° C에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 1N HCl의 부가로 pH 3 로 산성화하고 EtOAc로 추출했다 (2 x 10 mL). 조합시킨 EtOAc 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5 % DCM 내 MeOH) 소정의 보호된 아미노 산 **I-43** (810 mg, 83% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 410.1 (M+Na⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.57 (brs, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.24-7.34 (m, 6H), 4.16-4.26 (m, 3H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H).

[1302] 화합물 **I-48**의 합성은 반응식 11에 도시된 4 단계를 포함했다.



[1303]

[1304] 반응식 11

[1305] 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트 (I-45)

[1306] MeOH (15 mL) 내 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세트산 **I-44** (CAS: 202000-99-5, 1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 티오닐 클로리드 (511 mg, 4.3 mmol, 1.0 equiv) 및 DMF (30 mg, 0.2 mmol, 0.05 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 20 ° C에서 1 시간 동안 교반하고, 이 지점에서 반응은 완료로 간주되었다. 반응 혼합물을 이후 농축하여 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트 **I-45** (1.1 g, 90% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.0 (M+1),

[1307] 메틸 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)시클로펜탄-1-카복실레이트 (I-46)

[1308] THF (20 mL) 내 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트 (1.0 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60% 분산액, 480 mg, 12 mmol, 3.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ° C에서 30 분 동안 교반하고, 이후 1,4-디아이오도부탄 (CAS: 628-21-7, 2.5 g, 8.0 mmol, 2.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ° C에서 부가적 30 분 동안 교반하고, 이 지점에서 반응은 완료로 간주되었다. 반응 혼합물을 얼음 물 (15 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유/EtOAc=5:1) 메틸 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)시클로펜탄-1-카복실레이트 **I-46** (700 mg, 68% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 301.0 (M+1).

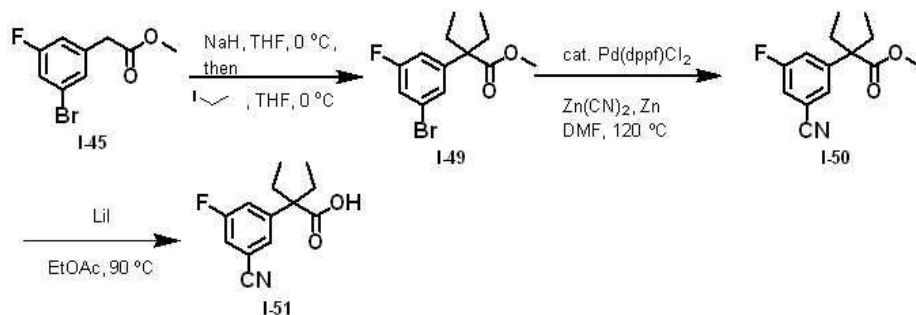
[1309] 메틸 1-(3-시아노-5-플루오로페닐)시클로펜탄-1-카복실레이트 (I-47)

[1310] DMF (5 mL) 내 에스테르, **I-46** (250 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (68 mg, 0.58 mmol, 0.7 equiv), Zn 더스트 (5 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (128 mg, 0.16 mmol, 0.2 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 120 °C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc=1:1) 에스테르 **I-47** (164 mg, 80% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z : 248.1 (M+1).

[1311] **1-(3-시아노-5-플루오로페닐)시클로펜탄-1-카복실산 (I-48)**

[1312] EtOAc (5 mL) 내 에스테르, **I-47** (250 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 LiI (1.35 g, 10 mmol, 10 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉했다. 반응 혼합물을 이후 2N HCl의 부가로 pH 4로 산성화하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 분취용 TLC에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc/AcOH=1:1:0.01) 카복실산 **I-48** (127 mg, 55% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z : 234.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 12.5, 7.8 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 7.5, 6.3 Hz, 4H).

[1313] 화합물 **I-52**의 합성은 반응식 12에 도시된 3 단계를 포함했다.



[1314]

[1315] **반응식 12**

[1316] 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-2-에틸부탄오에이트 (**I-49**)

[1317] THF (20 mL) 내 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트 **I-45** (2.0 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60% 분산액, 960 mg, 24 mmol, 3.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이후 아이오도에탄 (CAS: 75-03-6, 2.5 g, 8.0 mmol, 2.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이 지점에서 반응은 완료로 간주되었고 얼음 물 (15 mL)로 급냉하고, 이후 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc=5:1) 에스테르 **I-49** (1.5 g, 70% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z : 303.0 (M+1).

[1318] 메틸 2-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-에틸부탄오에이트 (**I-50**)

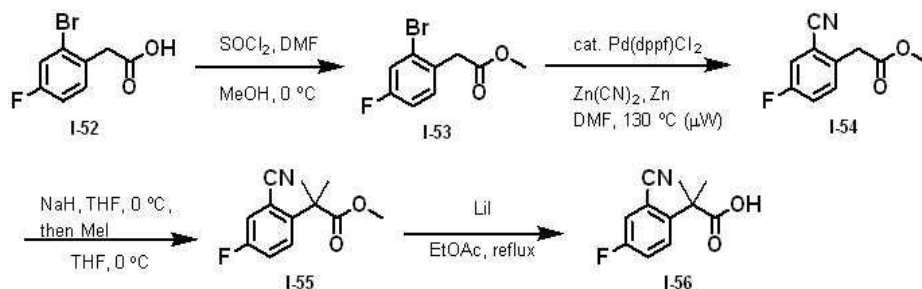
[1319] DMF (20 mL) 내 에스테르, **I-49** (1.5 g, 5 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (413 mg, 3.5 mmol, 0.7 equiv), Zn 더스트 (33 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (802 mg, 1.0 mmol, 0.2 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 120 °C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 급냉하고, EtOAc로 추출했다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc =1:1) 에스테르 **I-50** (1.2 g, 96% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z : 250.2 (M+1).

[1320] **2-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-에틸부탄산 (I-51)**

[1321] EtOAc (5 mL) 내 에스테르, **I-50** (250 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 LiI (1.35 g, 10 mmol, 10 equiv)

을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 밀봉 튜브 내에서 교반했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉하고 2N HCl로 pH 4로 산성화하고, 이후 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 분취용 TLC에 의해 정제하여 (석유/EtOAc/AcOH=1:1:0.01) 카복실산 **I-51** (127 mg, 55% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 236.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

[1322] 카복실산 **I-57**의 합성은 반응식 13에 나타낸 바와 같은 4 단계를 포함했다.



[1323]

[1324] 반응식 13

[1325] 2-(2-브로모-4-플루오로페닐)아세테이트 (**I-53**)

[1326] MeOH (15 mL) 내 카복실산, **I-52** (CAS: 61150-59-2, 1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 티오닐 클로리드 (511 mg, 4.3 mmol, 1.0 equiv) 및 DMF (30 mg, 0.2 mmol, 0.05 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 농축하여 미정제 메틸 에스테르 **I-53** (1.1 g, 90% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.0(M+1).

[1327] 메틸 2-(2-시아노-4-플루오로페닐)아세테이트 (**I-54**)

[1328] DMF (5 mL) 내 에스테르, **I-53** (250 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 Zn(CN)₂ (83 mg, 0.7 mmol, 0.7 equiv), Zn 더스트 (7 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv) 및 Pd(dppf)Cl₂.DCM (162 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 130 °C에서 4 시간 동안 마이크로파 조사하에서 교반하고, 이 지점에서 반응은 완료로 간주되었다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc =1:1) 에스테르 **I-54** (100 mg, 52% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 194.1 (M+1).

[1329] 메틸 2-(2-시아노-4-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트 (**I-55**)

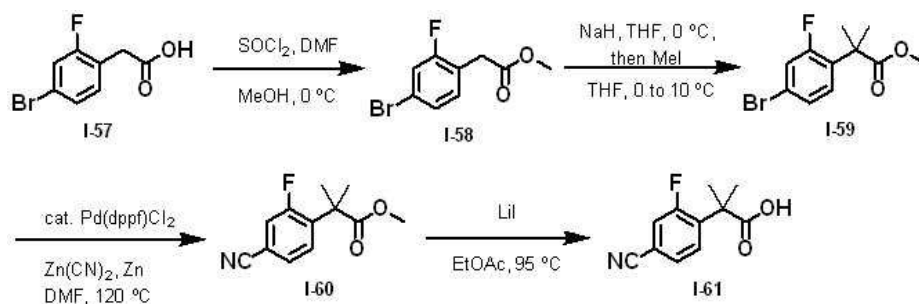
[1330] THF (20 mL) 내 에스테르, **I-54** (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60% 분산액, 620 mg, 15.6 mmol, 3.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반했다 및 아이오도메탄 (2.5 g, 8.0 mmol, 2.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 얼음 물 (15 mL)로 급냉하고, 이후 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/EtOAc=5:1) 에스테르 **I-55** (700 mg, 61% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 222.1(M+1).

[1331] 2-(2-시아노-4-플루오로페닐)-2-메틸프로판산 (**I-56**)

[1332] EtOAc (5 mL) 내 에스테르, **I-55** (500 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 LiI (3.0 g, 23 mmol, 10 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16 시간 동안 가열했다. 완료후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉하고 2N HCl로 pH 4로 산성화하고, 이후 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 분취용 TLC에 의해 정제하여 (석유 /EtOAc/아세트산 =1:1:0.01) 카복실산 **I-57** (250 mg, 52% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 208.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H).

I-62의 합성:

I-62의 합성은 반응식 14에 나타난 바와 같은 4 단계를 포함했다.

**반응식 14**

메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)아세테이트. (I-58)

얼음-물 배쓰 내에서 냉각된 (4-브로모-2-플루오로페닐)아세트산 I-57 (2.0 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv.) 내 MeOH (30 mL)의 용액에 티오닐 클로리드 (1.53 g, 12.9 mmol, 1.5 equiv.) 및 DMF (0.06 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0-5 °C 에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 농축하여 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)아세테이트 I-58 (1.99 g, 84% 수율)을 무색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.0, 249.0, (M+1, M+3).

메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트. (I-59)

0-5 °C로 냉각된 DMF (30 mL) 내 에스테르, I-58 (1.8 g, 7.3 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 NaH (2.4 g, 58.4 mmol, 8.0 equiv, 미네랄 오일 내 60% 분산액)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0-5 °C에서 30 분 동안 교반했다. 메틸 아이오다이드 (2.3 mL)을 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 12 °C까지 데우고 추가 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 급냉하고 EtOAc (120 mL)로 희석했다. 상을 분리하고, 유기 상을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/석유 에테르 = 1:12) 에스테르 I-59 (1.6 g, 75% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 275.0, 277.0. (M+1, M+3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

메틸 2-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트. (I-60)

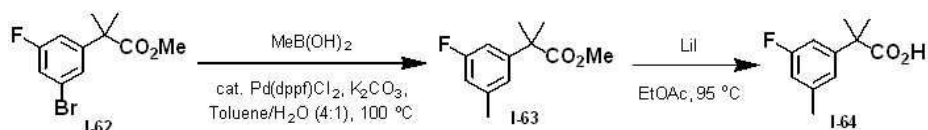
DMF (16 mL) 내 에스테르, I-59 (1.6 g, 5.8 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 Zn (379 mg, 5.8 mmol, 1.0 equiv.), 1,1'-Bis(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로리드 (366 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) 및 Zn(CN)₂ (684 mg, 5.8 mmol, 1.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 하에서 120 °C에서 10 시간 동안 교반하고 이후 12 °C로 냉각했다. 반응을 물 (30 mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유/EtOAc = 1/17) 메틸 2-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-60 (1.06 g, 74% 수율)을 옅은-황색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 222.1. (M+1).

2-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산. (I-61)

리튬 아이오다이드 (2.12 g, 15.8 mmol, 10.0 equiv.)을 EtOAc (6 mL) 내 에스테르 I-60 (350 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 95 °C에서 18 시간 동안 밀봉 튜브 내에서 가열했다. 반응 혼합물을 이후 물 (15 mL) 내로 붓고 pH 5로 농축 HCl로 산성화했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 분취용 TLC에 의해 정제하여 (EtOAc/석유 에테르 = 1:1) 2-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산 I-61 (150 mg, 44% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 208.1. (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

I-65의 합성:

I-65의 합성은 반응식 15에 나타난 바와 같은 2 단계를 포함했다.



반응식 15

메틸 2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-메틸프로파노에이트 (I-64)

80:20 v/v 톨루엔/ H_2O (15 ml) 내 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트 I-62 (1.1 g, 4 mmol, 1.0 equiv.), 메틸보론산 (1.25 g, 20.9 mmol, 5.2 equiv.) 및 Pd(dppf)Cl_2 (293 mg, 0.4 mmol, 0.1 equiv.)의 용액에 K_2CO_3 (1.65 g, 12 mmol, 3.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 100°C 에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 상을 분리했다. 유기 상을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 잔사로 농축하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5% 식유 에테르 내 EtOAc) 에스테르 I-63 (560 mg, 63 %)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI, pos. ion) m/z: 211.1, (M+1).

2-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-메틸프로판산 (I-64)

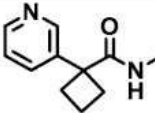
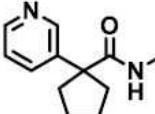
EtOAc (10 mL) 내 에스테르, I-63 (600 mg, 2.85 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 LiI (3.8 g, 28.6 mmol, 10.0 equiv.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90°C 에서 밀봉 튜브 내에서 24 시가 동안 교반하고, 이후 냉각하고 pH 3 로 1N HCl로 산성화했다. 상을 분리하고, 유기 상을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고, 잔사로 농축하고, 이를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (변형제로서 0.05% 포름산을 포함하는 60 % MeCN/ H_2O) 카복실산 I-64을 황색 고체로서 얻었다 (280 mg, 49% 수율).

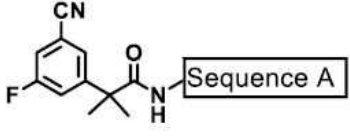
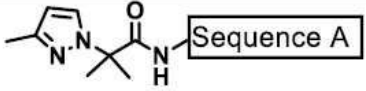
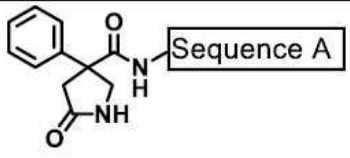
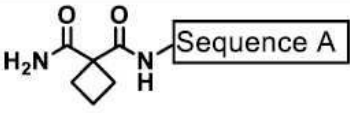
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (brs, 1H), 6.98(s, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 2.31(s, 3H), 1.46 (s, 6H).

N-말단 유도체화를 위한 일반 절차

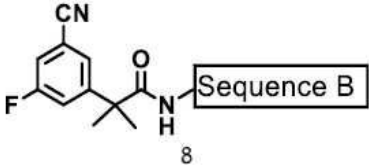
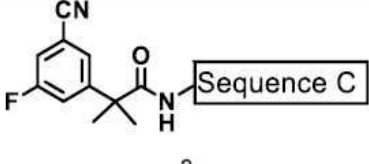
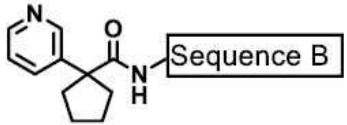
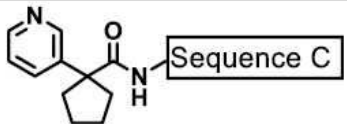
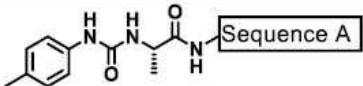
탈보호된 N-말단 아미노 기를 갖는 적절한 펩타이드 서열을 20% 콜리딘/DMF(수지 40mg당 1mL, 추정 로딩량 0.19mmol/g)에서 카복실산(5.5당량) 및 HATU(5.0당량)로 처리했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고 수지를 여과한 후, DMF(5 x 2 mL) 및 DCM(5 x 2 mL)으로 세척하고 진공에서 건조시켰다. 수지로부터 절단 후 화합물을 분리한 후 분취용 HPLC로 정제했다 화합물의 특성은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 비제한적 예시적 화합물

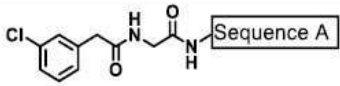
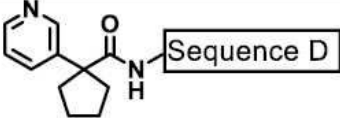
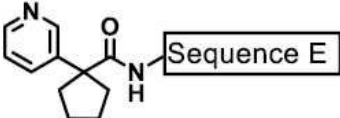
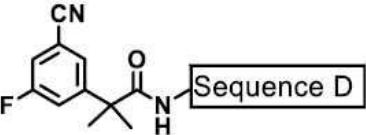
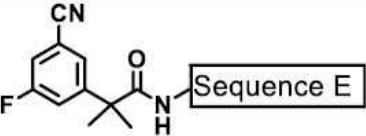
실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 1	255	$\text{C}_{226}\text{H}_{348}\text{N}_{45}\text{O}_{67}$	1199.6	1199.1 (M+4H ⁺)
 2	256	$\text{C}_{226}\text{H}_{348}\text{N}_{45}\text{O}_{67}$	1203.1	1202.6 (M+4H ⁺)

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 3	254	$C_{226}H_{345}FN_{48}O_{67}$	1207.2	1206.6 ($M+4H^+$)
 5	253	$C_{223}H_{347}N_{49}O_{67}$	1197.3	1196.9 ($M+4H^+$)
 6	250	$C_{226}H_{346}N_{48}O_{68}$	1206.7	1206.1 ($M+4H^+$)
 7	257	$C_{221}H_{344}N_{48}O_{68}$	1191.2 ($M+4H^+$)	1190.6 ($M+4H^+$)

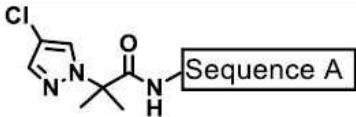
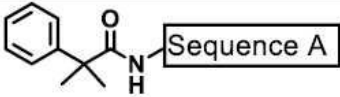
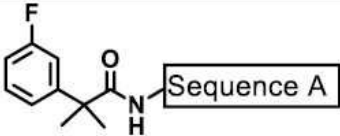
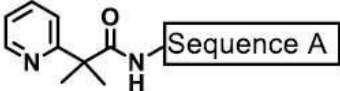
[1358]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 8	242	$C_{226}H_{345}FN_{50}O_{67}$	1214.0	1213.6 (M+4H ⁺)
 9	245	$C_{227}H_{346}F_2N_{48}O_{67}$	1215.1	1214.6 (M+4H ⁺)
 10	243	$C_{226}H_{348}N_{50}O_{67}$	1210.1	1209.6 (M+4H ⁺)
 11	246	$C_{227}H_{349}FN_{48}O_{67}$	1211.2	1210.6 (M+4H ⁺)
 12	272	$C_{226}H_{349}N_{49}O_{68}$	1210.9	1210.4 (M+4H ⁺)

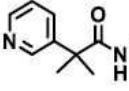
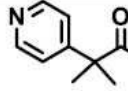
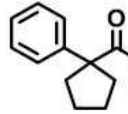
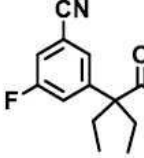
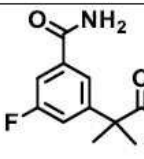
[1359]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 13	230	$C_{226}H_{346}ClN_{48}O_{68}$	1212.3	1211.6 (M+4H ⁺)
 14	234	$C_{227}H_{350}N_{48}O_{67}$	1206.8	1206.1 (M+4H ⁺)
 15	231	$C_{226}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1207.6	1207.1 (M+4H ⁺)
 16	235	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.5	1210.1 (M+4H ⁺)
 17	233	$C_{226}H_{344}F_2N_{48}O_{67}$	1211.5	1211.1 (M+4H ⁺)

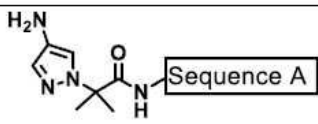
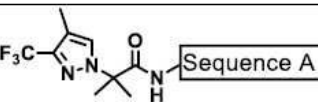
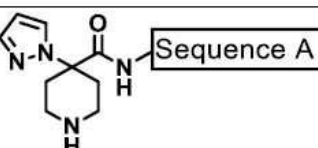
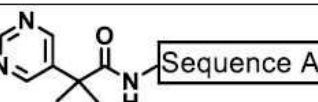
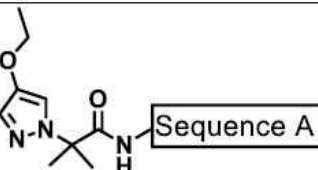
[1360]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 18	247	$C_{222}H_{344}ClN_{49}O_{67}$	1202.3	1201.9 (M+4H ⁺)
 19	241	$C_{225}H_{347}N_{47}O_{67}$	1196.3	1195.9 (M+4H ⁺)
 20	240	$C_{225}H_{346}FN_{47}O_{67}$	1200.8	1200.4 (M+4H ⁺)
 21	237	$C_{224}H_{346}N_{48}O_{67}$	1196.6	1196.1 (M+4H ⁺)

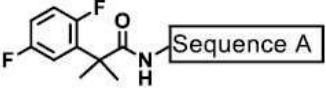
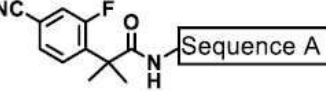
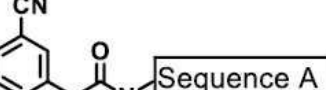
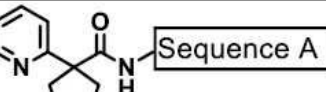
[1361]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 22	239	$C_{224}H_{346}N_{48}O_{67}$	1196.6	1196.1 ($M+4H^+$)
 23	238	$C_{224}H_{346}N_{48}O_{67}$	1196.6	1196.1 ($M+4H^+$)
 24	236	$C_{227}H_{349}N_{47}O_{67}$	1202.8	1202.4 ($M+4H^+$)
 25	162	$C_{228}H_{349}FN_{48}O_{67}$	1214.3	1213.6 ($M+4H^+$)
 26	159	$C_{226}H_{347}FN_{48}O_{68}$	1613.3	1612.5 ($M-3H^+$)

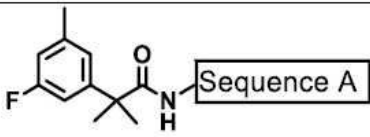
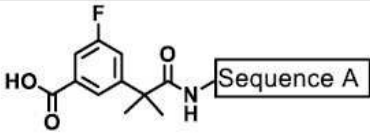
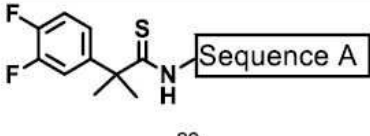
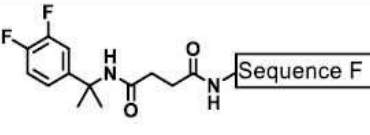
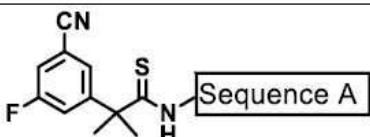
[1362]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 27	157	$C_{222}H_{346}N_{50}O_{67}$	1594.6	1593.8 (M-3H ⁺)
 28	158	$C_{224}H_{346}F_3N_{49}O_{67}$	1617.0	1616.2 (M-3H ⁺)
 29	160	$C_{224}H_{348}N_{50}O_{67}$	1204.2	1203.6 (M+4H ⁺)
 30	161	$C_{223}H_{345}N_{49}O_{67}$	1196.9	1196.4 (M+4H ⁺)
 31	152	$C_{224}H_{349}N_{49}O_{68}$	1604.3	1603.5 (M-3H ⁺)

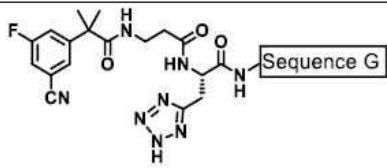
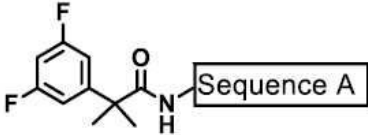
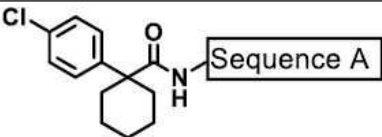
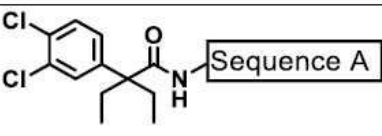
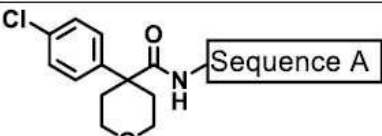
[1363]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 32	146	$C_{226}H_{345}F_2N_{47}O_{67}$	1606.8	1606.2 (M+3H ⁺)
 33	147	$C_{226}H_{345}F_2N_{47}O_{67}$	1606.7	1606.2 (M+3H ⁺)
 34	149	$C_{226}H_{345}FN_{48}O_{67}$	1609.3	1608.5 (M+3H ⁺)
 35	150	$C_{226}H_{346}N_{48}O_{67}$	1603.2	1602.5 (M+3H ⁺)
 36	151	$C_{226}H_{345}N_{49}O_{68}$	1609.0	1608.2 (M+3H ⁺)

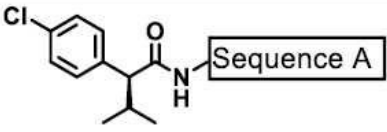
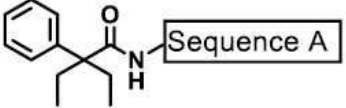
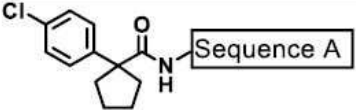
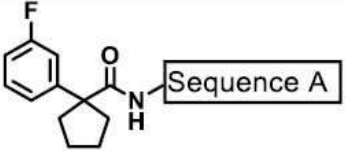
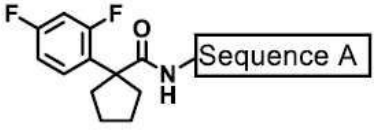
[1364]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 37	144	$C_{226}H_{348}FN_{47}O_{67}$	1603.8	1602.8 (M-3H ⁺)
 38	139	$C_{226}H_{346}FN_{47}O_{69}$	1613.6	1612.8 (M-3H ⁺)
 39	137	$C_{226}H_{346}F_2N_{47}O_{66}S$	1209.4	1208.9 (M+4H ⁺)
 40	280	$C_{226}H_{346}F_2N_{47}O_{67}$	1605.0	1604.2 (M-3H ⁺)
 41	135	$C_{226}H_{346}FN_{48}O_{66}S$	1612.7	1611.8 (M-3H ⁺)

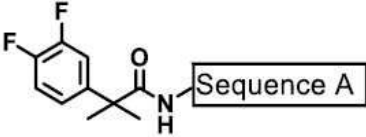
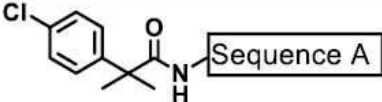
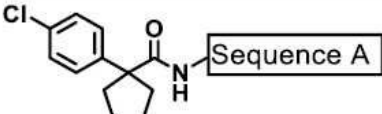
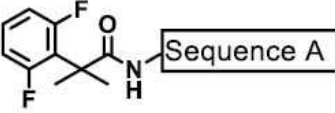
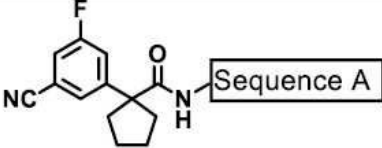
[1365]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 42	136	$C_{225}H_{343}FN_{52}O_{65}$	1610.6	1609.8 (M-3H ⁺)
 43	173	$C_{226}H_{345}F_2N_{47}O_{67}$	1205.3	1204.9 (M+4H ⁺)
 44	174	$C_{228}H_{350}ClN_{47}O_{67}$	1215.2	1214.4 (M+4H ⁺)
 45	175	$C_{227}H_{349}Cl_2N_{47}O_{67}$	1220.7	1219.9 (M+4H ⁺)
 46	172	$C_{227}H_{348}ClN_{47}O_{68}$	1215.7	1214.9 (M+4H ⁺)

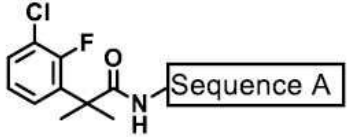
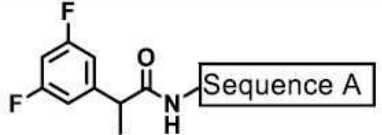
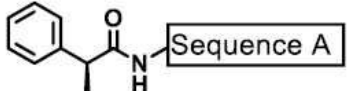
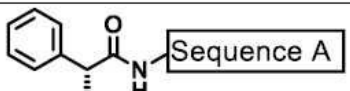
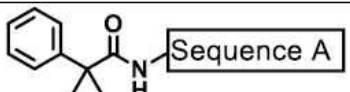
[1366]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 47	177	$C_{226}H_{348}ClN_{47}O_{67}$	1208.4	1207.9 (M+4H ⁺)
 48	218	$C_{227}H_{351}N_{47}O_{67}$	1203.4	1202.9 (M+4H ⁺)
 49	217	$C_{227}H_{348}ClN_{47}O_{67}$	1211.5	1210.9 (M+4H ⁺)
 50	214	$C_{227}H_{348}FN_{47}O_{67}$	1207.6	1206.9 (M+4H ⁺)
 51	220	$C_{227}H_{347}F_2N_{47}O_{67}$	1211.9	1211.4 (M+4H ⁺)

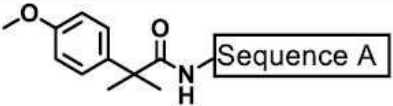
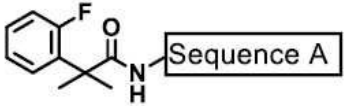
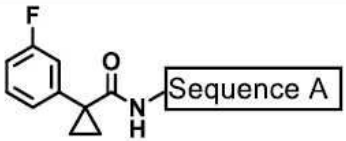
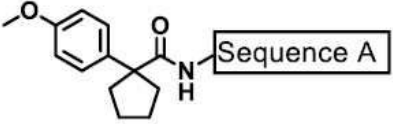
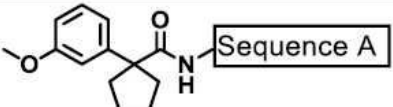
[1367]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 52	215	$C_{226}H_{346}F_2N_{47}O_{67}$	1205.6	1204.9 (M+4H ⁺)
 53	185	$C_{226}H_{346}ClN_{47}O_{67}$	1204.9	1204.4 (M+4H ⁺)
 54	176	$C_{227}H_{360}ClN_{47}O_{67}$	1212.0	1211.4 (M+4H ⁺)
 55	163	$C_{226}H_{346}F_2N_{47}O_{67}$	1205.4	1204.8 (M+4H ⁺)
 56	164	$C_{226}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1213.8	1213.1 (M+4H ⁺)

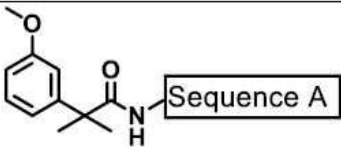
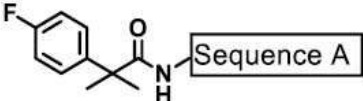
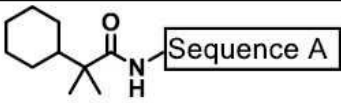
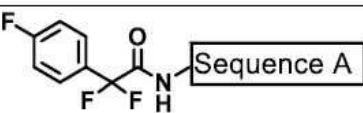
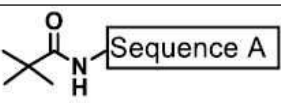
[1368]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 57	219	$C_{226}H_{346}ClFN_{47}O_{67}$	1209.5	1208.9 (M+4H ⁺)
 58	216	$C_{224}H_{343}F_2N_{47}O_{67}$	1201.8	1201.4 (M+4H ⁺)
 59	211	$C_{224}H_{345}N_{47}O_{67}$	1192.8	1192.4 (M+4H ⁺)
 60	204	$C_{224}H_{345}N_{47}O_{67}$	1192.8	1192.4 (M+4H ⁺)
 61	199	$C_{226}H_{346}N_{47}O_{67}$	1195.8	1195.4 (M+4H ⁺)

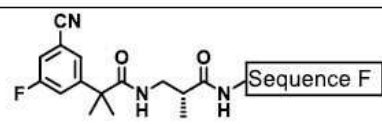
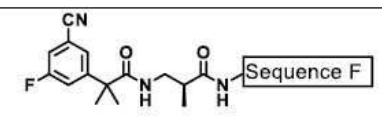
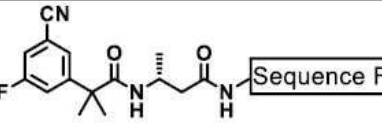
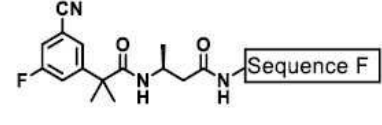
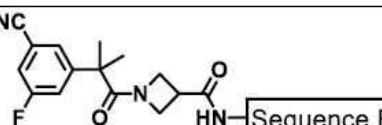
[1369]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 62	203	$C_{226}H_{349}N_{47}O_{68}$	1203.8	1203.4 (M+4H ⁺)
 63	198	$C_{226}H_{346}FN_{47}O_{67}$	1200.8	1200.4 (M+4H ⁺)
 64	206	$C_{226}H_{344}FN_{47}O_{67}$	1200.4	1199.9 (M+4H ⁺)
 65	208	$C_{228}H_{351}N_{47}O_{68}$	1210.3	1209.9 (M+4H ⁺)
 66	207	$C_{228}H_{351}N_{47}O_{68}$	1210.4	1209.9 (M+4H ⁺)

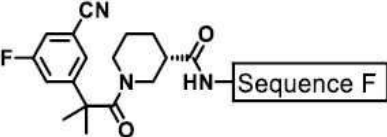
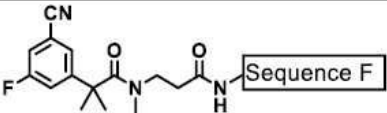
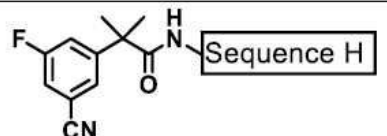
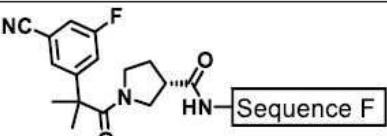
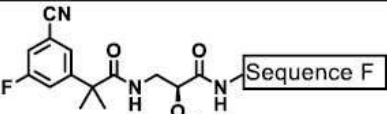
[1370]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 67	209	$C_{226}H_{349}N_{47}O_{68}$	1203.9	1203.4 (M+4H ⁺)
 68	210	$C_{226}H_{346}FN_{47}O_{67}$	1200.9	1200.4 (M+4H ⁺)
 69	205	$C_{225}H_{353}N_{47}O_{67}$	1197.9	1197.4 (M+4H ⁺)
 70	188	$C_{223}H_{340}F_3N_{47}O_{67}$	1202.8	1202.4 (M+4H ⁺)
 71	197	$C_{220}H_{345}N_{47}O_{67}$	1180.9	1180.4 (M+4H ⁺)

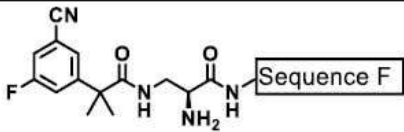
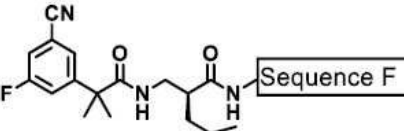
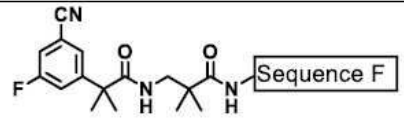
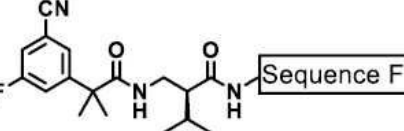
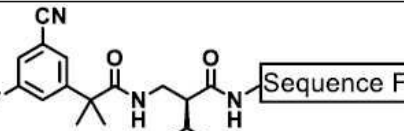
[1371]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 72	225	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.7	1210.1 (M+4H ⁺)
 73	224	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.6	1210.1 (M+4H ⁺)
 74	223	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.6	1210.1 (M+4H ⁺)
 75	222	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.7	1210.1 (M+4H ⁺)
 76	213	$C_{227}H_{346}FN_{48}O_{67}$	1210.1	1209.6 (M+4H ⁺)

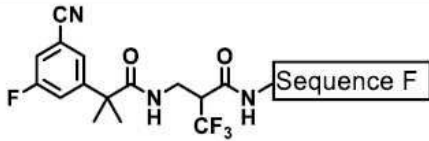
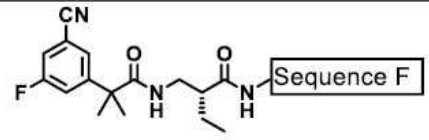
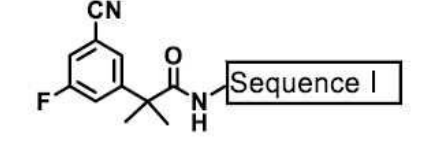
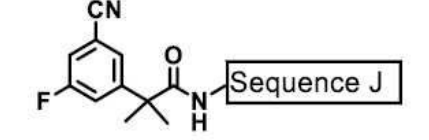
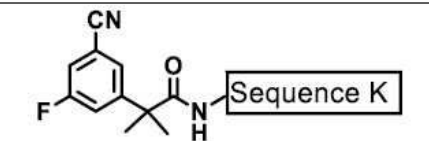
[1372]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 77	212	$C_{229}H_{349}FN_{48}O_{67}$	1217.2	1216.6 (M+4H ⁺)
 78	201	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.6	1210.1 (M+4H ⁺)
 79	200	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1210.6	1210.1 (M+4H ⁺)
 80	195	$C_{228}H_{347}FN_{48}O_{67}$	1213.8	1213.1 (M+4H ⁺)
 81	194	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{68}$	1214.7	1214.1 (M+4H ⁺)

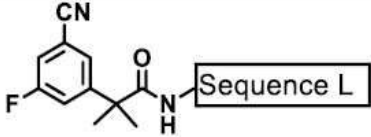
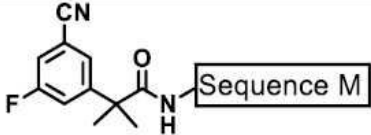
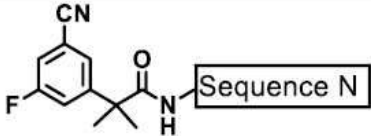
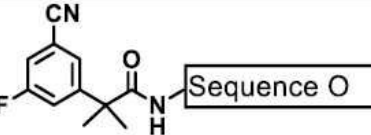
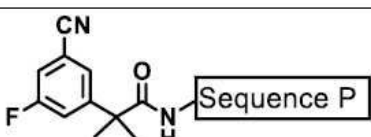
[1373]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 82	191	$C_{226}H_{346}FN_{49}O_{67}$	1210.8	1210.4 ($M+4H^+$)
 83	193	$C_{230}H_{353}FN_{48}O_{67}$	1221.2	1220.7 ($M+4H^+$)
 84	192	$C_{228}H_{349}FN_{48}O_{67}$	1214.2	1213.6 ($M+4H^+$)
 85	171	$C_{229}H_{351}FN_{48}O_{67}$	1217.8	1217.2 ($M+4H^+$)
 86	170	$C_{232}H_{349}FN_{48}O_{67}$	1226.2	1225.6 ($M+4H^+$)

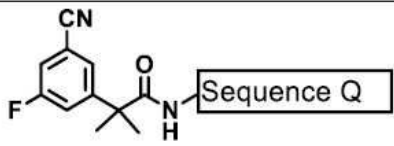
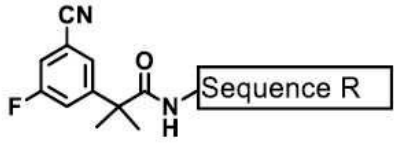
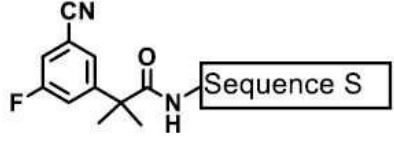
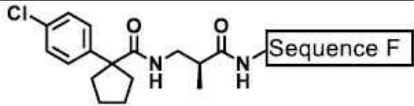
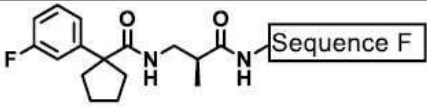
[1374]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 87	165	$C_{227}H_{344}F_4N_{48}O_{87}$	1224.2	1223.6 (M+4H ⁺)
 88	148	$C_{228}H_{349}FN_{48}O_{87}$	1618.6	1617.9 (M+3H ⁺)
 89	189	$C_{231}H_{347}FN_{48}O_{88}$	1226.8	1226.1 (M+4H ⁺)
 90	190	$C_{236}H_{346}FN_{48}O_{87}$	1207.1	1206.6 (M+4H ⁺)
 91	196	$C_{238}H_{347}FN_{48}O_{89}$	1221.7	1221.1 (M+4H ⁺)

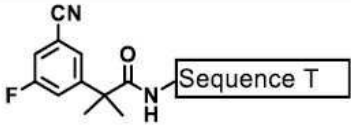
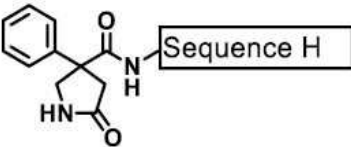
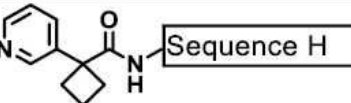
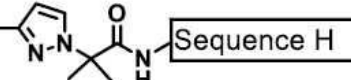
[1375]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 92	186	$C_{226}H_{342}FN_{49}O_{68}$	1614.2	1613.5 ($M+3H^+$)
 93	187	$C_{233}H_{348}FN_{49}O_{71}$	1664.2	1663.5 ($M+3H^+$)
 94	183	$C_{224}H_{342}FN_{47}O_{66}$	1590.5	1589.5 ($M+3H^+$)
 95	184	$C_{229}H_{341}FN_{45}O_{70}$	1636.2	1635.2 ($M+4H^+$)
 96	182	$C_{226}H_{343}FN_{45}O_{67}$	1604.8	1603.8 ($M+4H^+$)

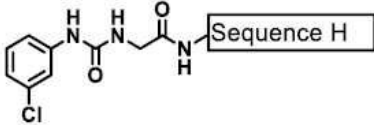
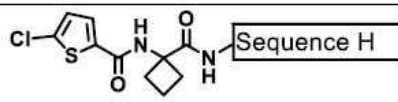
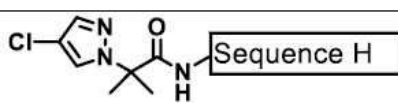
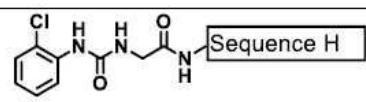
[1376]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 97	166	$C_{227}H_{347}FN_{48}O_{66}$	1206.6	1206.1 (M+4H ⁺)
 98	168	$C_{226}H_{343}FN_{48}O_{66}$	1199.8	1199.1 (M+4H ⁺)
 99	167	$C_{224}H_{339}FN_{48}O_{69}$	1207.7	1207.1 (M+4H ⁺)
 100	181	$C_{228}H_{350}ClN_{47}O_{67}$	1215.0	1214.4 (M+4H ⁺)
 101	180	$C_{228}H_{350}FN_{47}O_{67}$	1210.9	1210.4 (M+4H ⁺)

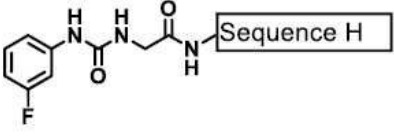
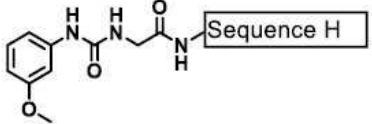
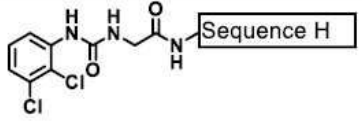
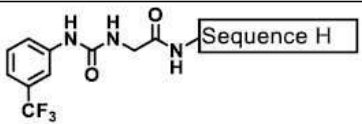
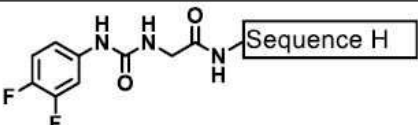
[1377]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 102	169	$C_{226}H_{344}FN_{47}O_{68}$	1207.4	1206.9 (M+4H ⁺)
 103	249	$C_{227}H_{348}N_{48}O_{68}$	1210.1	1209.6 (M+4H ⁺)
 105	251	$C_{226}H_{348}N_{48}O_{67}$	1203.0	1202.6 (M+4H ⁺)
 106	252	$C_{224}H_{349}N_{49}O_{67}$	1200.9	1200.4 (M+4H ⁺)

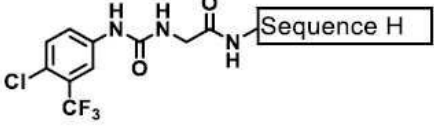
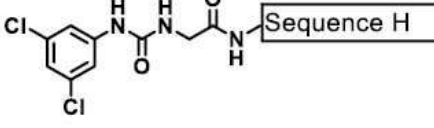
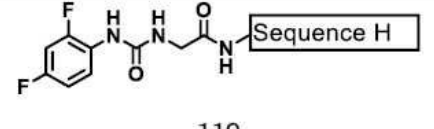
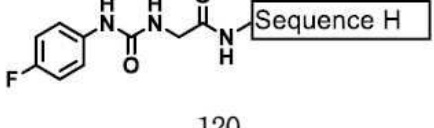
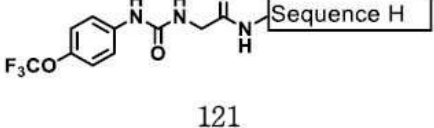
[1378]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 107	273	$C_{225}H_{346}ClN_{49}O_{68}$	1215.8	1215.4 ($M+4H^+$)
 109	244	$C_{226}H_{347}ClN_{48}O_{68}S$	1223.8	1223.1 ($M+4H^+$)
 110	248	$C_{223}H_{346}ClN_{49}O_{67}$	1206.0	1205.4 ($M+4H^+$)
 111	259	$C_{225}H_{346}ClN_{49}O_{68}$	1215.9	1215.4 ($M+4H^+$)

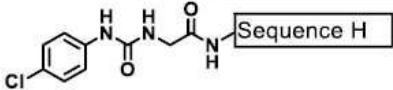
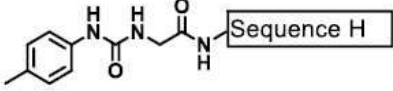
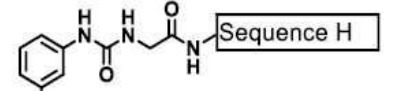
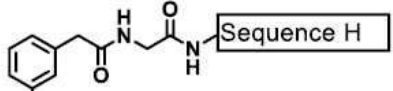
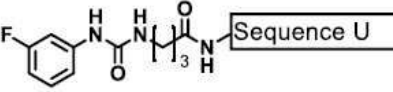
[1379]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 112	260	$C_{226}H_{346}FN_4O_{68}$	1211.9	1211.4 ($M+4H^+$)
 113	261	$C_{226}H_{349}N_4O_{69}$	1214.9	1214.4 ($M+4H^+$)
 114	262	$C_{226}H_{346}Cl_2N_4O_{68}$	1224.6	1223.9 ($M+4H^+$)
 115	263	$C_{226}H_{346}F_3N_4O_{68}$	1224.4	1223.9 ($M+4H^+$)
 116	264	$C_{226}H_{346}F_2N_4O_{68}$	1216.2	1215.9 ($M+4H^+$)

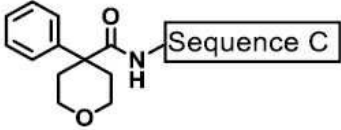
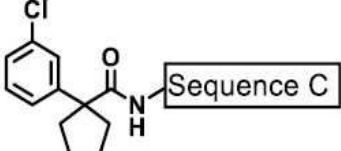
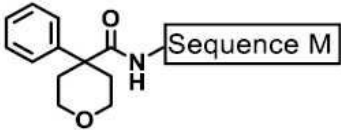
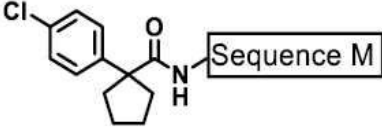
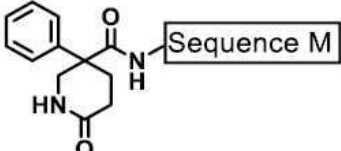
[1380]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 117	265	$C_{226}H_{345}ClF_3N_{49}O_{68}$	1232.9	1232.4 ($M+4H^+$)
 118	266	$C_{225}H_{345}Cl_2N_{49}O_{68}$	1224.6	1223.9 ($M+4H^+$)
 119	267	$C_{225}H_{345}F_2N_{49}O_{68}$	1216.4	1215.9 ($M+4H^+$)
 120	268	$C_{225}H_{346}FN_{49}O_{68}$	1211.9	1211.4 ($M+4H^+$)
 121	269	$C_{226}H_{346}F_3N_{49}O_{69}$	1228.4	1227.9 ($M+4H^+$)

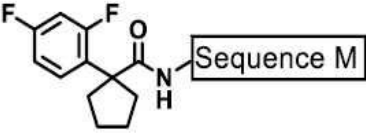
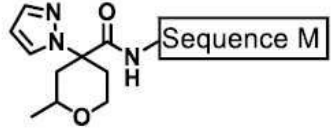
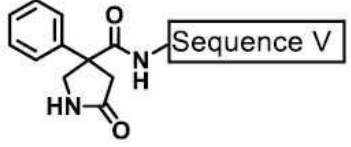
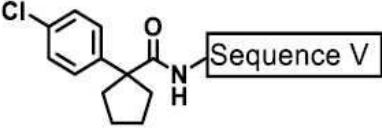
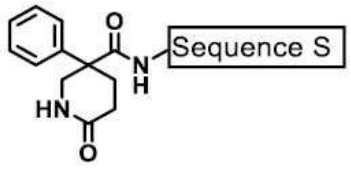
[1381]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 122	270	$C_{226}H_{346}ClN_{49}O_{68}$	1215.9	1215.4 (M+4H ⁺)
 123	271	$C_{226}H_{349}N_{49}O_{68}$	1210.8	1210.4 (M+4H ⁺)
 124	258	$C_{226}H_{349}N_{49}O_{68}$	1210.9	1210.4 (M+4H ⁺)
 125	221	$C_{226}H_{347}ClN_{48}O_{68}$	1215.8	1215.1 (M+4H ⁺)
 126	282	$C_{224}H_{344}F_2N_{48}O_{67}$	1205.9	1205.1 (M+4H ⁺)

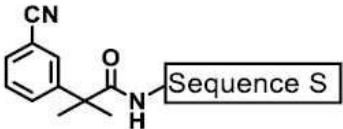
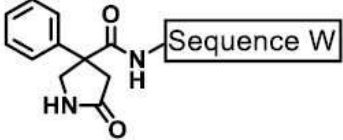
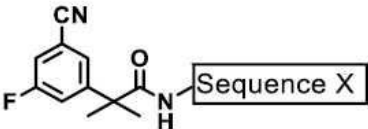
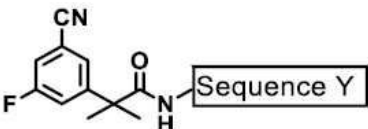
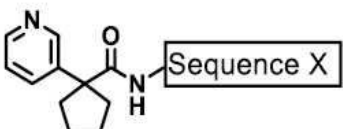
[1382]

실시예	화합물 #	식	관찰된 질량	계산된 질량
 127	178	$C_{228}H_{350}FN_{47}O_{68}$	1214.9	1214.4 (M+4H ⁺)
 128	179	$C_{228}H_{349}ClFN_{47}O_{67}$	1219.4	1218.9 (M+4H ⁺)
 129	154	$C_{234}H_{352}N_{48}O_{72}$	1661.8	1661.2 (M-3H ⁺)
 130	155	$C_{234}H_{351}ClN_{48}O_{71}$	1668.2	1667.2 (M-3H ⁺)
 131	156	$C_{234}H_{351}N_{49}O_{72}$	1666.2	1665.5 (M-3H ⁺)

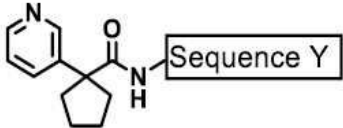
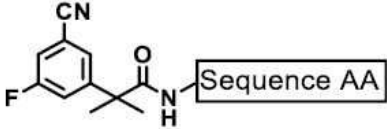
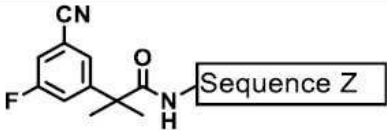
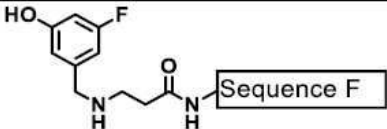
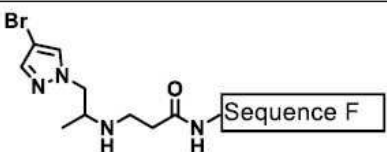
[1383]

 132	145	$C_{234}H_{350}F_2N_{48}O_{71}$	1668.9	1667.8 (M-3H ⁺)
 134	101	$C_{233}H_{352}N_{60}O_7$ 2	1663.3	1662.5 (M-3H ⁺)
 135	142	$C_{234}H_{350}FN_{49}O$ 72	1672.2	1671.5 (M-3H ⁺)
 136	141	$C_{235}H_{352}ClFN$ 48O ₇₁	1678.8	1677.8 (M-3H ⁺)
 137	153	$C_{226}H_{342}N_{48}O_7$ 0	1611.9	1611.2 (M-3H ⁺)

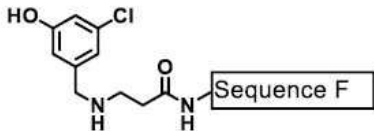
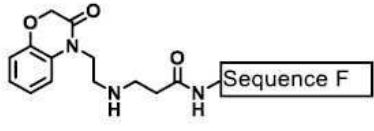
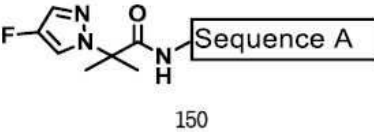
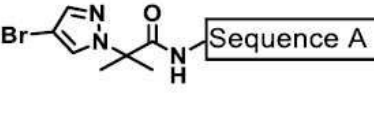
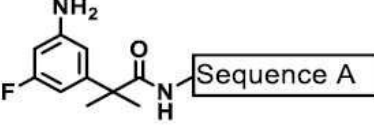
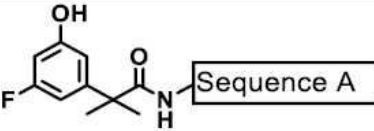
[1384]

 138	143	$C_{224}H_{340}N_{45}O_6$ 9	1602.1	1601.1 (M-3H ⁺)
 139	138	$C_{226}H_{341}FN_{45}O$ 70	1618.3	1617.2 (M-3H ⁺)
 140	229	$C_{190}H_{291}FN_{38}O$ 54	1330.8	1330.4 (M+3H ⁺)
 141	228	$C_{191}H_{292}F_2N_{38}O_{54}$	1341.5	1341.0 (M+3H ⁺)
 142	227	$C_{190}H_{294}N_{38}O_{54}$	1325.6	1325.1 (M+3H ⁺)

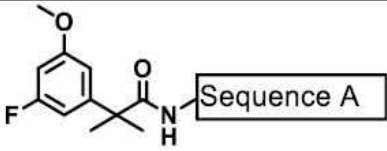
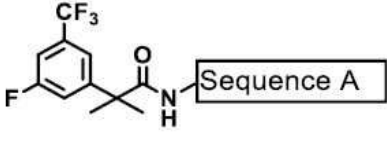
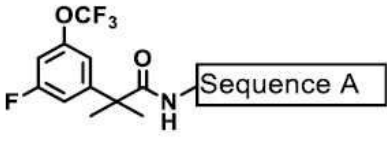
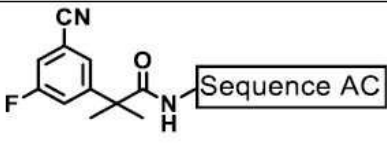
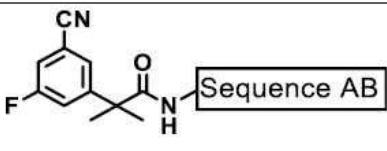
[1385]

 143	226	$C_{191}H_{296}FN_{38}O_{54}$	1336.2	1335.7 (M+3H ⁺)
 144	140	$C_{230}H_{350}F_2N_{46}O_{73}$	1654.1	1653.2 (M-3H ⁺)
 145	134	$C_{229}H_{349}FN_{46}O_{73}$	1643.3	1642.5 (M-3H ⁺)
 146	277	$C_{222}H_{342}FN_{47}O_{67}$	1585.4	1584.8 (M-3H ⁺)
 147	274	$C_{221}H_{341}BrN_{49}O_{66}$	1606.7	1605.5 (M-3H ⁺)

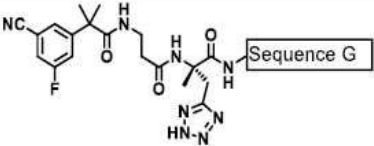
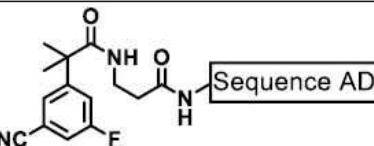
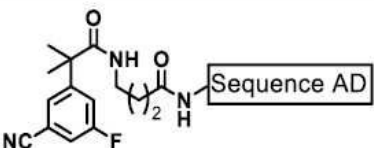
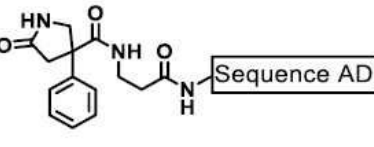
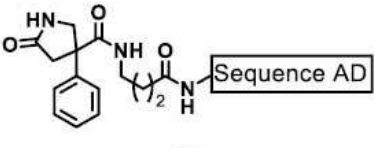
[1386]

 148	275	$C_{222}H_{342}ClN_{47}O_{67}$	1591.1	1590.1 (M-3H ⁺)
 149	276	$C_{226}H_{346}N_{48}O_8$	1203.7	1203.1 (M+4H ⁺)
 150	132	$C_{222}H_{344}FN_{49}O$	1595.5	1594.8 (M-3H ⁺)
 151	131	$C_{222}H_{344}BrN_{49}O_{67}$	1615.8	1614.8 (M-3H ⁺)
 152	133	$C_{226}H_{347}FN_{48}O$	1204.7	1204.1 (M+4H ⁺)
 154	117	$C_{226}H_{346}FN_{47}O$	1606.2	1605.5 (M+3H ⁺)

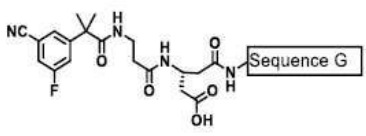
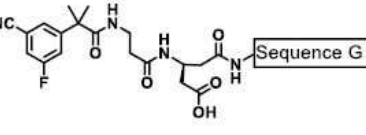
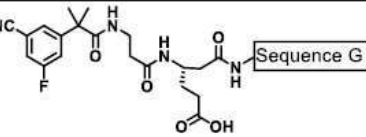
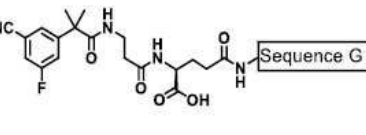
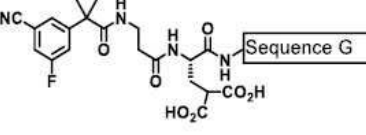
[1387]

 155	118	$C_{226}H_{348}FN_{47}O_{68}$	1609	1608.2 (M-3H ⁺)
 156	119	$C_{226}H_{345}F_4N_{47}O_{67}$	1621.6	1620.8 (M-3H ⁺)
 157	112	$C_{226}H_{345}F_4N_{47}O_{68}$	1627	1626.2 (M-3H ⁺)
 158	107	$C_{232}H_{350}FN_{49}O_{68}$	1645.1	1644.2 (M+3H ⁺)
 159	106	$C_{224}H_{341}FN_{48}O_{67}$	1600.0	1599.2 (M+3H ⁺)

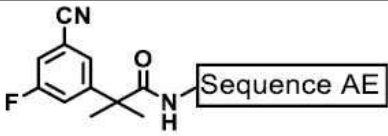
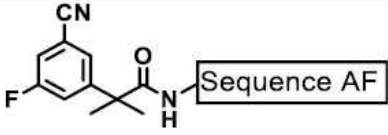
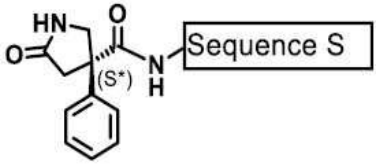
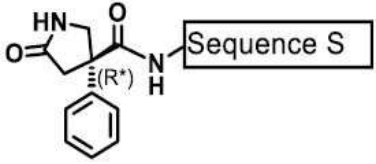
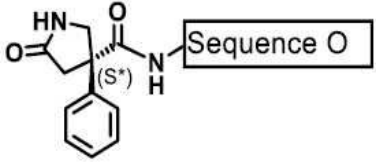
[1388]

 160	126	$C_{226}H_{345}FN_{62}O_{66}$	1615.2	1614.5 (M-3H ⁺)
 161	127	$C_{226}H_{343}FN_{48}O_{67}$	1602.7	1601.8 (M-3H ⁺)
 162	120	$C_{226}H_{345}FN_{48}O_{67}$	1607.3	1606.5 (M-3H ⁺)
 164	122	$C_{226}H_{344}N_{48}O_{68}$	1602	1601.2 (M-3H ⁺)
 165	121	$C_{226}H_{346}N_{48}O_{68}$	1606.7	1605.8 (M-3H ⁺)

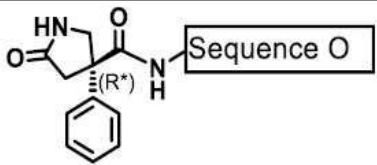
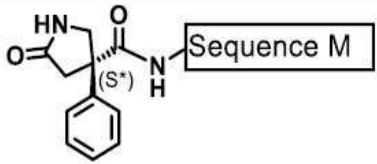
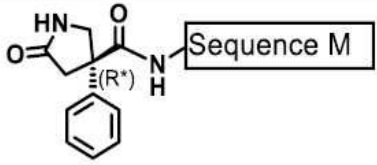
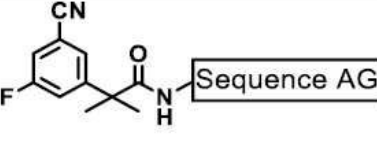
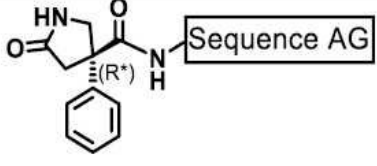
[1389]

 166	115	$C_{226}H_{345}FN_{48}O$ 67	1609.2	1608.5 (M+3H ⁺)
 167	104	$C_{226}H_{345}FN_{48}O$ 67	1207.2	1206.6 (M+4H ⁺)
 168	116	$C_{227}H_{347}FN_{48}O$ 67	1613.9	1613.2 (M+3H ⁺)
 169	110	$C_{226}H_{345}FN_{48}O$ 67	1609.3	1608.5 (M+3H ⁺)
 170	111	$C_{227}H_{345}FN_{48}O$ 69	1624.2	1623.2 (M+3H ⁺)

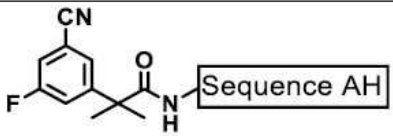
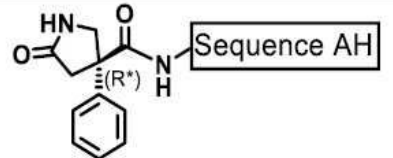
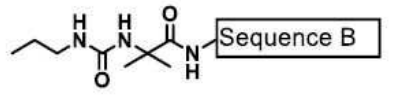
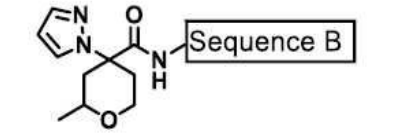
[1390]

 171	108	$C_{226}H_{343}FN_{48}O_{67}$	1604.6	1603.8 (M+3H ⁺)
 172	109	$C_{226}H_{343}FN_{48}O_{67}$	1609.2	1608.5 (M+3H ⁺)
 173	123	$C_{224}H_{340}N_{48}O_{70}$	1205.3	1204.6 (M-4H ⁺)
 174	129	$C_{224}H_{340}N_{48}O_{70}$	1607.2	1606.5 (M-3H ⁺)
 175	124	$C_{229}H_{342}N_{48}O_{71}$	1224.7	1224.1 (M-4H ⁺)

[1391]

 176	128	$C_{229}H_{342}N_{48}O_7$ 1	1633.2	1632.5 (M-3H ⁺)
 177	125	$C_{233}H_{349}N_{49}O_7$ 2	1246.1	1245.4 (M-4H ⁺)
 178	130	$C_{233}H_{349}N_{49}O_7$ 2	1661.8	1660.8 (M-3H ⁺)
 179	114	$C_{228}H_{340}FN_{47}O$ 69	1619.6	1618.8 (M-3H ⁺)
 180	113	$C_{228}H_{341}N_{47}O_7$ 0	1618.9	1618.1 (M-3H ⁺)

[1392]

 181	103	$C_{229}H_{341}FN_{46}O$ 70	1624.2	1623.8 (M-3H ⁺)
 182	102	$C_{229}H_{342}N_{46}O_7$ 1	1623.6	1623.1 (M-3H ⁺)
 183	281	$C_{223}H_{351}N_{49}O_6$ 8	1600.9	1600.2 (M-3H ⁺)
 184	105	$C_{225}H_{349}N_{49}O_6$ 8	1608.3	1607.5 (M-3H ⁺)

D. 생물학적 분석

a) HitHunter cAMP 분석

cAMP 측적을 HitHunter cAMP 분석 for Small Molecules Kit(Eurofins)를 사용하여 인간 GLP-1 수용체 또는 GIP 수용체를 안정적으로 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 측정했다. 간단히 말하면, 세포를 10% FBS가 포함된 Ham's F12 Nutrient Mix에서 성장시키고 세포 해리 완충액, 무효소, PBS 기반(ThermoFisher)으로 들어 올렸다. 세포를 펠렛화하고 10mM Hepes 및 625 μM 3-이소부틸-1-메틸크산틴이 함유된 Hank 완충 식염수 용액에 재현탁시켰다. 그런 다음 항체 시약을 1:2 비율로 세포에 첨가하고 혼합물 5 μL를 384웰 소용량 백색 검정 플레이트에 10,000개 세포/웰로 접종했다. 그런 다음 세포를 ECHO 550 음향 디스펜서(Labcyte)를 사용하여 20점 용량 반응 형식으로 DMSO 중 50nl 화합물로 30분 동안 3회 처리했다. 제조사의 프로토콜에 따라 세포를 용해시키고 검출 시약을 첨가했다. 밤새 인큐베이션한 후, Perkin Elmer Envision 플레이트 판독기를 사용하여 발광성을 측정했다. 원시 데이터는 GLP-1 또는 GIP(높음) 및 DMSO(낮음)의 최대 신호로 정규화되었다. GraphPad Prism 9.0을 사용하여 용량 반응 곡선을 분석했다.

HitHunter cAMP 분석 결과는 표 3에 나와 있다.

메모:

• 표 3에서 "++++"는 $EC_{50} < 0.1$ nM를 나타내고; "++++"는 $0.1 \text{ nM} \leq EC_{50} < 1$ nM를 나타내고; "+++"는 $1 \text{ nM} \leq EC_{50} < 10$ nM를 나타내고; "++"는 $10 \text{ nM} \leq EC_{50} < 100$ nM를 나타내고; "+"는 $100 \text{ nM} \leq EC_{50} \leq 1000$ nM를 나타내고; 그리고 "-"는 $EC_{50} > 1000$ nM를 나타낸다.

[1400] 표 3

화합물 #	EC ₅₀ (E _{max}) GLP-1R/nM	EC ₅₀ (E _{max}) GIP-1R/nM
101	+++ (93)	++ (96)
102	++++ (91)	+++ (101)
103	++++ (89)	++ (96)
104	+ (60)	+ (66)
105	++++ (95)	+++ (112)
106	++++ (97)	++ (98)
107	++++ (95)	+++ (106)
108	+++++ (93)	+++ (95)
109	++ (82)	++ (96)
110	+ (31)	+ (32)
111	+++ (95)	++ (105)
112	+++ (115)	+ (99)
113	++++ (112)	+++ (98)
114	++++ (114)	++ (95)
115	+++ (120)	+ (111)
116	++ (94)	+ (66)
117	++++ (96)	+++ (100)
118	+++ (103)	++ (105)
119	+++ (102)	++ (99)
120	++ (104)	+ (40)
121	++ (72)	- (76)
122	+++ (100)	++ (92)
123	++ (95)	++ (103)
124	++ (97)	++ (102)
125	++ (101)	++ (105)
126	+ (59)	+ (97)
127	+++ (93)	+ (82)
128	+++ (99)	++ (101)
129	+++ (108)	++ (106)
130	+++ (107)	+++ (106)
131	++++ (102)	++ (96)
132	+++++ (98)	++ (104)
133	++++ (104)	+ (107)
134	++++ (102)	+++ (109)
135	++++ (99)	++ (87)
136	+++++ (101)	+++ (99)
137	++++ (99)	++ (87)

[1401]

138	+++++ (100)	++++ (100)
139	+++ (102)	++ (109)
140	+++++ (104)	+++++ (108)
141	++++ (97)	++++ (108)
142	++++ (99)	+++++ (99)
143	+++++ (101)	++ (100)
144	+++++ (99)	+++ (103)
145	+++ (97)	+++ (102)
146	++++ (102)	+++ (104)
147	++++ (99)	++++ (102)
148	+++ (99)	++ (101)
149	++++ (98)	+++ (96)
150	++++ (103)	++++ (91)
151	+++ (101)	+++ (105)
152	++++ (98)	++ (104)
153	++++ (101)	+++ (105)
154	+++ (99)	++ (106)
155	+++ (101)	++ (104)
156	+++ (95)	+++ (95)
157	++++ (100)	++ (106)
158	++++ (97)	++ (118)
159	+++ (100)	++ (104)
160	++ (97)	+ (94)
161	++++ (113)	++ (94)
162	+++ (127)	+++ (113)
163	++++ (104)	++ (105)
164	+++ (112)	+++ (106)
165	++ (111)	+ (92)
166	++ (77)	+++ (108)
167	++++ (108)	++ (91)
168	++ (87)	+++ (112)
169	++++ (108)	+++ (110)
170	+ (57)	+ (37)
171	++ (109)	+ (94)
172	+++ (89)	+++ (109)
173	+++++ (98)	+++ (103)
174	++ (93)	++ (104)
175	+++ (94)	+++ (110)
176	+++ (110)	+++ (110)
177	+++ (95)	++ (94)

[1402]

178	++++ (98)	++++ (105)
179	++++ (100)	++++ (106)
180	++++ (101)	++++ (105)
181	++++ (97)	+++ (106)
182	++++ (96)	++ (98)
183	++++ (96)	++ (95)
184	+++ (99)	+ (90)
185	++++ (101)	++ (95)
186	++++ (99)	++ (100)
187	+++ (95)	++ (95)
188	++++ (91)	++ (79)
189	++++ (95)	++ (93)
190	+++ (98)	+++ (100)
191	+++ (92)	++ (98)
192	++++ (101)	+++ (104)
193	++ (77)	+ (70)
194	++ (80)	++ (78)
195	+ (51)	+ (72)
196	++++ (95)	+++ (100)
197	++++ (96)	++ (97)
198	++++ (99)	+++ (102)
199	+++ (100)	++ (102)
200	++++ (104)	++ (102)
201	++ (108)	+ (107)
203	++++ (103)	+++ (103)
204	+++ (106)	++ (105)
205	+++ (99)	++ (99)
206	+++ (98)	++ (106)
207	+++ (97)	+++ (109)
208	+++ (111)	+++ (109)
209	++++ (101)	++ (105)
210	++++ (104)	+++ (101)
211	++++ (107)	++ (103)
212	++ (89)	-
213	+ (78)	+ (92)
214	++++ (97)	++++ (101)
215	++++ (98)	++++ (99)
216	++++ (102)	++ (93)
217	++++ (101)	++++ (108)
218	++++ (103)	++++ (100)

[1403]

219	++++ (104)	++++ (106)
220	++++ (102)	++++ (108)
221	++ (95)	++ (95)
222	++++ (108)	++ (101)
223	++ (96)	+ (42)
224	++++ (102)	+++ (103)
225	++++ (102)	++ (98)
226	++++ (104)	++++ (102)
227	+++ (102)	+++ (112)
228	++++ (100)	++++ (105)
229	++++ (102)	+++ (107)
230	+++ (99)	++ (96)
231	++++ (111)	++++ (110)
233	++++ (121)	++++ (109)
234	++++ (105)	++++ (112)
235	++++ (122)	++++ (108)
236	++++ (127)	+++ (114)
237	++++ (93)	+++ (91)
238	++++ (91)	++ (100)
239	++++ (91)	+++ (99)
240	++++ (93)	+++ (95)
241	++++ (95)	+++ (100)
242	++++ (99)	++ (115)
243	++++ (109)	+++ (110)
244	+++ (109)	+++ (120)
245	++++ (122)	++++ (90)
246	++++ (130)	++++ (100)
247	++++ (101)	+++ (105)
248	++++ (90)	+++ (104)
249	++++ (97)	++ (104)
250	++++ (90)	++++ (89)
251	++++ (91)	++ (92)
252	++++ (90)	++ (100)
253	++++ (94)	+++ (105)
254	++++ (93)	+++ (102)
255	++++ (90)	+++ (99)
256	++++ (98)	+++ (104)
257	++++ (89)	+++ (92)
258	+++ (100)	++ (101)
259	+++ (103)	+++ (103)

[1404]

260	++++ (124)	+++ (107)
261	+++ (106)	+++ (107)
262	++ (90)	+++ (106)
263	+++ (98)	+++ (104)
264	+++ (97)	+++ (106)
265	++ (94)	+++ (107)
266	+++ (105)	+++ (105)
267	+++ (105)	+++ (106)
268	+++ (95)	+++ (103)
269	+++ (96)	+++ (103)
270	++ (91)	+++ (104)
271	+++ (94)	+++ (105)
272	++ (75)	++ (91)
273	+++ (106)	+++ (99)
274	++ (88)	+ (36)
275	+++ (99)	++ (17)
276	++ (95)	+ (35)
277	+++ (89)	+ (6)
280	+++ (90)	+++ (114)
281	++++ (95)	+++ (108)
282	++++ (92)	++ (90)

[1405]

[1406]

[1407]

b) PathHunter β -어레스틴 분석

GLP-1 수용체 또는 GIP 수용체에 대한 β -어레스틴-2 모집을 각각 DiscoverX PathHunter 검출 키트 및 PathHunter® CHO-K1 GLP1R β -Arrestin Cell Line 또는 PathHunter® CHO-K1 GIPR β -Arrestin Cell Line 를 사용하여 측정했다. 간단히 말하면, 세포를 10% FBS가 포함된 Ham's F12 Nutrient Mix에서 성장시키고 세포 해리 완충액, 무효소, PBS 기반(ThermoFisher)으로 들어 올렸다. 수확된 세포를 펠렛화하고 Assay Complete Cell Plating Reagent 2에 재현탁시켰으며, 웰당 5000개의 세포를 조직 배양 처리된 384웰 소용량 백색 분석 플레이트에 플레이팅했다. 그런 다음 플레이트를 37° C 및 5% CO₂에서 밤새 배양했다. 그런 다음 배지를 새로운 Assay Complete Cell Plating Reagent 2로 교체했다. 그런 다음 세포를 ECHO 550 음향 디스펜서(Labcyte)를 사용하여 20점 용량 반응 형식으로 DMSO 중 10nl 화합물로 37° C에서 90분 동안 이중으로 처리했다. 그런 다음 제조업체의 지침에 따라 분석을 완료했다. Perkin Elmer Envision 플레이트 판독기를 사용하여 발광성을 측정했다. 원시 데이터는 GLP-1 또는 GIP(높음) 및 DMSO(낮음)의 최대 신호로 정규화되었다. GraphPad Prism 9.0을 사용하여 용량 반응 곡선을 분석했다. EC₅₀ 값은 Emax가 높은 대조군의 10%보다 큰 화합물에만 할당되었다. NA는 EC₅₀ 데이터를 사용할 수 없음을 의미한다. 결과는 하기 표 5에 요약되어 있다.

[1408] 표 5: β -어레스틴 활성

화합물 #	GLP-1R β 어레스틴 EC ₆₀	GIPR β 어레스틴 EC ₆₀
101	>1 μ M	>1 μ M
102	>1 μ M	>1 μ M
103	>1 μ M	>1 μ M
104	>1 μ M	>1 μ M
105	>1 μ M	>1 μ M
106	>1 μ M	>1 μ M
107	>1 μ M	<1 μ M
108	>1 μ M	<1 μ M
109	>1 μ M	>1 μ M
110	>1 μ M	>1 μ M
111	>1 μ M	>1 μ M
112	>1 μ M	>1 μ M
113	>1 μ M	>1 μ M
114	>1 μ M	>1 μ M
115	>1 μ M	>1 μ M
116	>1 μ M	>1 μ M
117	>1 μ M	>1 μ M
118	>1 μ M	>1 μ M
119	>1 μ M	>1 μ M
120	>1 μ M	>1 μ M
121	>1 μ M	<1 μ M
122	>1 μ M	<1 μ M
123	>1 μ M	>1 μ M
124	>1 μ M	>1 μ M
125	>1 μ M	>1 μ M
126	>1 μ M	>1 μ M
127	>1 μ M	>1 μ M
128	>1 μ M	>1 μ M
129	>1 μ M	>1 μ M
130	>1 μ M	>1 μ M
131	>1 μ M	>1 μ M
132	<1 μ M	>1 μ M
133	>1 μ M	>1 μ M
134	>1 μ M	>1 μ M
135	>1 μ M	>1 μ M

[1409]

136	>1 μ M	<1 μ M
137	>1 μ M	>1 μ M
138	<1 μ M	<1 μ M
139	>1 μ M	>1 μ M
140	> 1 μ M	<1 μ M
141	>1 μ M	<1 μ M
142	<1 μ M	<1 μ M
143	<1 μ M	>1 μ M
144	>1 μ M	>1 μ M
145	>1 μ M	>1 μ M
146	>1 μ M	<1 μ M
147	>1 μ M	<1 μ M
148	>1 μ M	>1 μ M
149	>1 μ M	<1 μ M
150	>1 μ M	<1 μ M
151	>1 μ M	>1 μ M
152	>1 μ M	>1 μ M
153	>1 μ M	>1 μ M
154	>1 μ M	>1 μ M
155	>1 μ M	>1 μ M
156	>1 μ M	>1 μ M
157	>1 μ M	>1 μ M
158	>1 μ M	>1 μ M
159	>1 μ M	>1 μ M
160	>1 μ M	>1 μ M
161	>1 μ M	>1 μ M
162	>1 μ M	<1 μ M
163	>1 μ M	<1 μ M
164	>1 μ M	>1 μ M
165	>1 μ M	>1 μ M
166	>1 μ M	<1 μ M
167	>1 μ M	>1 μ M
168	>1 μ M	<1 μ M
169	>1 μ M	<1 μ M
170	>1 μ M	>1 μ M
171	>1 μ M	>1 μ M
172	>1 μ M	>1 μ M
173	>1 μ M	>1 μ M
174	>1 μ M	>1 μ M
175	>1 μ M	<1 μ M

[1410]

176	>1 μ M	<1 μ M
177	>1 μ M	>1 μ M
178	>1 μ M	<1 μ M
179	>1 μ M	<1 μ M
180	>1 μ M	<1 μ M
181	>1 μ M	<1 μ M
182	>1 μ M	<1 μ M
183	>1 μ M	>1 μ M
184	>1 μ M	>1 μ M
185	<1 μ M	>1 μ M
186	>1 μ M	>1 μ M
187	>1 μ M	>1 μ M
188	>1 μ M	>1 μ M
189	>1 μ M	>1 μ M
190	>1 μ M	>1 μ M
191	>1 μ M	>1 μ M
192	>1 μ M	>1 μ M
193	>1 μ M	>1 μ M
194	>1 μ M	>1 μ M
195	>1 μ M	>1 μ M
196	>1 μ M	>1 μ M
197	>1 μ M	>1 μ M
198	>1 μ M	<1 μ M
199	>1 μ M	>1 μ M
200	>1 μ M	>1 μ M
201	>1 μ M	>1 μ M
203	>1 μ M	<1 μ M
204	>1 μ M	>1 μ M
205	>1 μ M	>1 μ M
206	>1 μ M	>1 μ M
207	>1 μ M	>1 μ M
208	>1 μ M	<1 μ M
209	>1 μ M	>1 μ M
210	>1 μ M	>1 μ M
211	>1 μ M	>1 μ M
212	>1 μ M	>1 μ M
213	>1 μ M	>1 μ M
214	>1 μ M	>1 μ M
215	>1 μ M	<1 μ M
216	>1 μ M	>1 μ M

[1411]

217	>1 μ M	>1 μ M
218	>1 μ M	<1 μ M
219	>1 μ M	<1 μ M
220	>1 μ M	<1 μ M
221	>1 μ M	>1 μ M
222	>1 μ M	>1 μ M
223	>1 μ M	>1 μ M
224	>1 μ M	<1 μ M
225	>1 μ M	>1 μ M
226	> 1 μ M	<1 μ M
227	> 1 μ M	>1 μ M
228	> 1 μ M	<1 μ M
229	> 1 μ M	<1 μ M
230	>1 μ M	>1 μ M
231	>1 μ M	>1 μ M
233	>1 μ M	<1 μ M
234	>1 μ M	<1 μ M
235	>1 μ M	<1 μ M
236	>1 μ M	>1 μ M
237	>1 μ M	<1 μ M
238	>1 μ M	>1 μ M
239	<1 μ M	>1 μ M
240	<1 μ M	<1 μ M
241	<1 μ M	<1 μ M
242	>1 μ M	NA
243	>1 μ M	NA
244	>1 μ M	NA
245	>1 μ M	<1 μ M
246	<1 μ M	<1 μ M
247	>1 μ M	>1 μ M
248	>1 μ M	NA
249	>1 μ M	NA
250	>1 μ M	NA
252	<1 μ M	NA
253	<1 μ M	NA
254	>1 μ M	>1 μ M
255	>1 μ M	>1 μ M
256	>1 μ M	<1 μ M
257	>1 μ M	>1 μ M

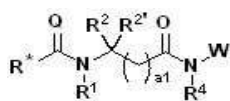
[1412]

258	>1 μ M	>1 μ M
259	>1 μ M	>1 μ M
260	>1 μ M	>1 μ M
261	>1 μ M	>1 μ M
262	>1 μ M	>1 μ M
263	>1 μ M	>1 μ M
264	>1 μ M	<1 μ M
265	>1 μ M	<1 μ M
266	>1 μ M	<1 μ M
267	>1 μ M	>1 μ M
268	>1 μ M	>1 μ M
269	>1 μ M	<1 μ M
270	>1 μ M	<1 μ M
271	>1 μ M	<1 μ M
272	>1 μ M	>1 μ M
273	>1 μ M	>1 μ M
274	>1 μ M	>1 μ M
275	>1 μ M	>1 μ M
276	>1 μ M	>1 μ M
277	>1 μ M	>1 μ M
280	>1 μ M	>1 μ M
281	>1 μ M	>1 μ M
282	>1 μ M	>1 μ M

다른 구체예

항목

1. 식 (I)의 화합물:



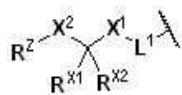
식 (I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

Q는 0 또는 S;

R*는 아래 (i), (ii), 또는 (iii)에 정의된 바와 같고:

(i)

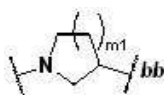


식 (A)

여기서:

L¹는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

· 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌; 할로; C₁₋₄ 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR'R"; 그리고



· , 여기서 m1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

[1429] X^1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$, 여기서 $*$ 는 L^1 에 대한 부착점을 나타냄;

[1430] R^{x1} 및 R^{x2} 는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되고:

[1431] (AA)

[1432] R^{x1} 및 R^{x2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[1433] · $-H$, $-F$;

[1434] · C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[1435] · 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

[1436] (AB)

[1437] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O , N , $N(H)$, $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨;

[1438] X^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; CH_2 ; $-N(R')-$; $-O-$; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; $S(O)_{1-2}N(R')^*$; $N(R')C(=O)^*$; $N(R')C(=S)^*$; 그리고 $N(R')S(O)_{1-2}^*$, 여기서 $*$ 는 $C(R^{x1}R^{x2})$ 에 대한 부착점을 나타냄; 그리고

[1439] R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[1440] · H ;

[1441] · 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[1442] · $-R^{ZA}$; 그리고

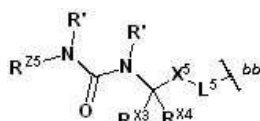
[1443] · $-L^{ZA}-R^{ZA}$;

[1444] L^{ZA} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

[1445] R^{ZA} 는 R^e ;

[1446] 또는

[1447] (ii)



식 (B)

[1449] 여기서:

[1450] L^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; $-OH$; 페닐; 그리고 $NR'R''$;

[1451] X^5 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: 결합; $C(=O)$; $C(=S)$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)N(R')^*$; $C(=S)N(R')^*$; 그리고

고 $S(O)_{1-2}N(R')^*$, 여기서 *는 L^5 에 대한 부착점을 나타냄;

[1452] R^{X3} 및 R^{X4} 는 (BA) 또는 (BB)에 따라서 각각 정의되고:

[1453] (BA)

[1454] R^{X3} 및 R^{X4} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[1455] · -H, -F;

[1456] · C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[1457] · 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[1458] (BB)

[1459] R^{X3} 및 R^{X4} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

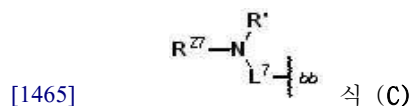
[1460] R^{Z5} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고: $-R^{ZE}$; $-L^{ZE}-R^{ZE}$; 그리고 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[1461] L^{ZE} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

[1462] R^{ZE} 는 R^e ;

[1463] 또는

[1464] (iii)



[1466] L^7 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 $NR'R''$; 그리고

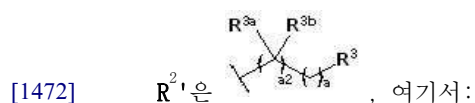
[1467] R^{Z7} 는 $-L^{ZG}-R^{ZG}$;

[1468] L^{ZG} 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌;

[1469] R^{ZG} 는 R^e ;

[1470] 각각의 R^1 및 R^2 는 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

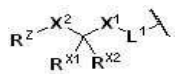
[1471] a1은 0, 1, 2, 3, 또는 4;



[1473] R^3 은 $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-CH(C(O)OH)_2$, 또는 카복실산 등배체;

[1474] a은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; a2은 0 또는 1;

- [1475] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬; 그리고
- [1476] R^4 는 $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$ 또는 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬
- [1477] W 는 식 $-W^1-R^5$ 를 갖는 펩티드, 여기서:
- [1478] W^1 는 5-60 아미노 산의 서열; 그리고
- [1479] R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아미드;
- [1480] 각각의 R^a 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 할로; -OH; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R')(R'')$, $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; 그리고 시아노;
- [1481] 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: 1-6 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; -OH; 옥소; -할로; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-SF_5$; $-NO_2$; 그리고 시아노;
- [1482] 각각의 R^c 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; $-C(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$;
- [1483] 각각의 R^d 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: $-R^e$, $-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, $-O-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, $-C(=O)(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-R^e$, 및 $-C(=O)(C_{0-3} \text{ 알킬렌})O-R^e$;
- [1484] 각각의 R^e 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:
- [1485] (i) C_{3-10} 시클로알킬, 여기서 시클로알킬은 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;
- [1486] (ii) 3-10 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴, 여기서 1-3개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-4 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;
- [1487] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고
- [1488] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^c)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨;
- [1489] 각각의 R^f 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고: H; C_{1-4} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; $-C(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$; 그리고 $-S(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; 그리고
- [1490] 각각의 R' 및 R'' 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨: H 및 C_{1-6} 알킬.

[1491] 2. 항목 1에 있어서, R^* 는 (i)  (식 A)인 화합물.

[1492] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 (AA) 또는 (AB)에 따라서 각각 정의되는 화합물:

[1493] (AA)

[1494] R^{x1} 및 R^{x2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

[1495] • -F;

[1496] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[1497] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 또는

[1498] (AB)

[1499] R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: 0, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환됨.

[1500] 4. 항목 1-3 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 화합물:

[1501] • -F;

[1502] • C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 1-3 R^a 로 임의로 치환됨; 그리고

[1503] • 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬.

[1504] 5. 항목 1-4 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 동일한 화합물.

[1505] 6. 항목 1-4 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 상이한 화합물.

[1506] 7. 항목 1-6 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된, 1-3 R^a 로 임의로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물.

[1507] 8. 항목 1-7 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

[1508] 9. 항목 1-8 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 독립적으로 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

[1509] 10. 항목 1-5 또는 7-9 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 메틸인 화합물.

[1510] 11. 항목 1-5 또는 7-9 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 에틸인 화합물.

[1511] 12. 항목 1-5 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 둘 다 -F인 화합물.

[1512] 13. 항목 1-3 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 3-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 0-2 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: 0, N, N(H), $N(R^c)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1513] 14. 항목 1-3 또는 13 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3 R^b 로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬 고리를 형성하는 화합물.

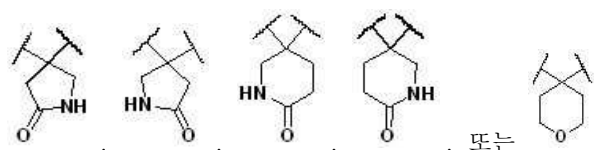
[1514] 15. 항목 1-3 또는 13-14 중 어느 하나에 있어서, R^{x1} 및 R^{x2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 1-3개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하는 화합물.

[1515] 16. 항목 1-3 또는 13-15 중 어느 하나에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리, 또는 시클로헥실 고리를 형성하는 화합물.

[1516] 17. 항목 1-3 또는 13 중 어느 하나에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-10 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리를 형성하고, 여기서 1-2개 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^C)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1517] 18. 항목 1-3, 13, 또는 17 중 어느 하나에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여 4-6 고리 원자를 갖는 포화 고리를 형성하고, 여기서 하나의 고리 원자는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이고: O, N, N(H), $N(R^C)$, 및 $S(O)_{0-2}$, 여기서 고리는 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1518] 19. 항목 1-3, 13, 또는 17-18 중 어느 하나에 있어서, R^{X1} 및 R^{X2} 는 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 결합하여



, 또는 를 형성하고, 이들 각각은 1-2개 독립적으로 선택된 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환되는 화합물.

[1519] 20. 항목 1-19 중 어느 하나에 있어서, X^2 는 결합인 화합물.

[1520] 21. 항목 1-20 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 $-R^{ZA}$ 인 화합물.

[1521] 22. 항목 1-21 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

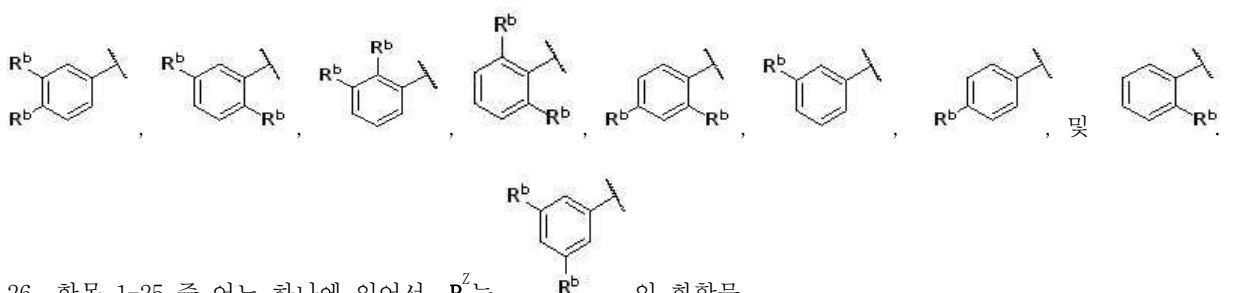
[1522] (iii) C_{6-10} 아릴, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨; 그리고

[1523] (iv) 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^C)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환됨.

[1524] 23. 항목 1-22 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 아릴은 1-5개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1525] 24. 항목 1-23 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

[1526] 25. 항목 1-24 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:



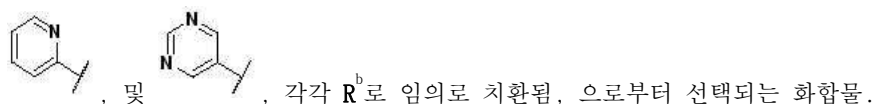
[1527] 26. 항목 1-25 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 인 화합물.

[1528] 27. 항목 1-22 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 5-10 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^C)$, O, 및 $S(O)_{0-2}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1529] 28. 항목 1-22 또는 27 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 5-6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^C)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

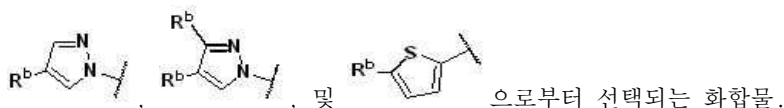
[1530] 29. 항목 1-22 또는 27-28 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 6 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-2개 고리 원자는 고리 질소 원자이고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-3개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

[1531] 30. 항목 1-22 또는 27-29 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹:



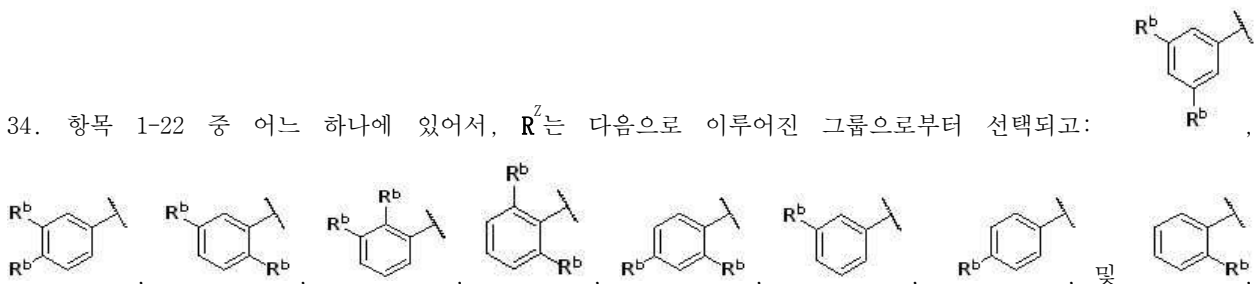
[1532] 31. 항목 1-22 또는 27 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 5 고리 원자를 포함하는 단환 헤테로아릴이고, 여기서 1-4개 고리 원자는 N, N(H), $N(R^C)$, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1-2개 독립적으로 선택된 R^b 로 임의로 치환되는 화합물.

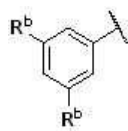
[1533] 32. 항목 1-22, 27, 또는 31 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹:

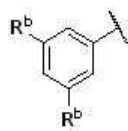


[1534] 33. 항목 22-32 중 어느 하나에 있어서, R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; $-N(R^f)(R')$; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 그리고 시아노; 으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

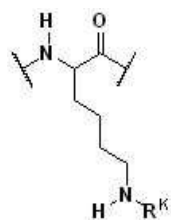
[1535] 34. 항목 1-22 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:





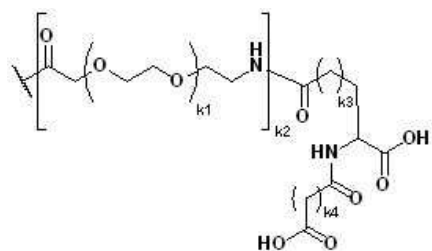
- [1536] 35. 항목 1-22 중 어느 하나에 있어서, R^Z 는  이고, 여기서 R^Z 내에 존재하는 각각의 R^b 는 다음으로 이루어진 그룹: 1-3개 독립적으로 선택된 할로로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; -F; -Cl; -N(R^f)(R'); C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 할로알콕시; -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); 그리고 시아노;으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.
- [1537] 36. 항목 1-35 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 다음으로 이루어진 그룹: 할로; C_{1-4} 알콕시; -OH; 페닐; 그리고 NR' R'' ;으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌인 화합물.
- [1538] 37. 항목 1-36 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌인 화합물.
- [1539] 38. 항목 1-37 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌인 화합물.
- [1540] 39. 항목 1-38 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화합물.
- [1541] 40. 항목 1-39 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_3 알킬렌인 화합물.
- [1542] 41. 항목 1-40 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂CH₂-인 화합물.
- [1543] 42. 항목 1-39 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂-인 화합물.
- [1544] 43. 항목 1-42 중 어느 하나에 있어서, X^1 는 다음으로 이루어진 그룹: C(=O)N(R')*; C(=S)N(R')*; 그리고 S(O)₁₋₂N(R')*, 여기서 *는 L^1 에 대한 부착점을 나타냄;으로부터 선택되는 화합물.
- [1545] 44. 항목 1-43 중 어느 하나에 있어서, X^1 는 C(=O)N(R')*인 화합물.
- [1546] 45. 항목 1-44 중 어느 하나에 있어서, X^1 는 C(=O)N(H)*인 화합물.
- [1547] 46. 항목 1-43 중 어느 하나에 있어서, X^1 는 C(=S)N(R')*인 화합물.
- [1548] 47. 항목 1-43 또는 46 중 어느 하나에 있어서, X^1 는 C(=S)N(H)*인 화합물.
- [1549] 48. 항목 1-36 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 C(=O)N(R')*인 화합물.
- [1550] 49. 항목 1-36 또는 48 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂-; 그리고 X^1 는 C(=O)N(H)*인 화합물.
- [1551] 50. 항목 1-36 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 비치환된 C_{2-4} 알킬렌; 그리고 X^1 는 C(=S)N(R')*인 화합물.
- [1552] 51. 항목 1-36 또는 50 중 어느 하나에 있어서, L^1 는 -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂-; 그리고 X^1 는 C(=S)N(H)*인 화합물.
- [1553] 52. 항목 1-51 중 어느 하나에 있어서, Q는 0인 화합물.
- [1554] 53. 항목 1-52 중 어느 하나에 있어서, R^1 는 -H인 화합물.
- [1555] 54. 항목 1-53 중 어느 하나에 있어서, a1은 0인 화합물.
- [1556] 55. 항목 1-53 중 어느 하나에 있어서, a1는 1, 2, 또는 3인 화합물.

- [1557] 56. 항목 1-55 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -H인 화합물.
- [1558] 57. 항목 1-55 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 C_{1-3} 알킬, 임의로 메틸인 화합물.
- [1559] 58. 항목 1-57 중 어느 하나에 있어서, a_2 는 1인 화합물.
- [1560] 59. 항목 58에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 둘 다 H인 화합물.
- [1561] 60. 항목 1-57 중 어느 하나에 있어서, a_2 은 0인 화합물.
- [1562] 61. 항목 1-60 중 어느 하나에 있어서, a 는 1인 화합물.
- [1563] 62. 항목 1-60 중 어느 하나에 있어서, a 은 0인 화합물.
- [1564] 63. 항목 1-62 중 어느 하나에 있어서, R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 인 화합물.
- [1565] 64. 항목 1-62 중 어느 하나에 있어서, R^2 '는 $-CH_2R^3$ 인 화합물.
- [1566] 65. 항목 1-62 중 어느 하나에 있어서, R^2 '는 $-R^3$ 인 화합물.
- [1567] 66. 항목 63-65 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 $-C(O)OH$ 인 화합물.
- [1568] 67. 항목 63-65 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 $-CH(C(O)OH)_2$ 인 화합물.
- [1569] 68. 항목 63-65 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 카복실산 생물학적 동배체인 화합물.
- [1570] 69. 항목 63-65 또는 68 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 테트라졸릴인 화합물.
- [1571] 70. 항목 1-53 중 어느 하나에 있어서, a_1 은 0; R^1 및 R^2 은 각각 H이고; 그리고 R^2 '는 $-CH_2CH_2R^3$ 이고, 여기서 R^3 는 $-C(O)OH$ 인 화합물.
- [1572] 71. 항목 1-70 중 어느 하나에 있어서, W^1 는 25-45 아미노 산; 임의로 30-45 아미노 산; 임의로 30-40 아미노 산의 서열인 화합물.
- [1573] 72. 항목 1-71 중 어느 하나에 있어서, W^1 는 36 아미노 산의 서열인 화합물.
- [1574] 73. 항목 1-72 중 어느 하나에 있어서, W^1 는 식 $-W^{1'}-(AA)-W^{1''}$ 를 가지고, 여기서: $W^{1'}$ 는 10-20 아미노 산의 서열 (임의로 15-20 아미노 산; 임의로 16 아미노 산)이고; $W^{1''}$ 는 15-25 아미노 산의 서열 (임의로 17-21 아미노 산; 임의로 19 아미노 산)이고; 그리고 AA 는 변형된 아미노 산인 화합물.
- [1575] 74. 항목 73에 있어서, AA 는 1-2 변형 기 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 그리고 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 임의로 치환된 리실 잔기인 화합물.
- [1576] 75. 항목 73 또는 74에 있어서, AA 는 1-2 변형 기 치환된 (예를 들어, 아실 기 및 PEG 기; 그리고 이의 조합으로부터 선택된 1-2 기)로 임의로 L-리실 잔기인 화합물.
- [1577] 76. 항목 73-75 중 어느 하나에 있어서, AA 는 식:



- [1578]
- [1579] 를 가지고 여기서, R^K 는 아실 기 및 PEG 기 및 이의 조합으로부터 선택된 변형 기인 화합물.

[1580] 77. 항목 76에 있어서, R^k 는 식 (KA)의 기이고:



[1581]

[1582] 식 (KA)

[1583] 여기서:

[1584] k_1 는 1, 2, 3, 또는 4;

[1585] k_2 는 1, 2, 3, 또는 4;

[1586] k_3 은 0, 1, 2, 3, 또는 4; 그리고

[1587] k_4 는 정수 5 내지 25인 화합물.

[1588] 78. 항목 77에 있어서, k_1 는 1인 화합물.

[1589] 79. 항목 77 또는 78에 있어서, k_2 는 2인 화합물.

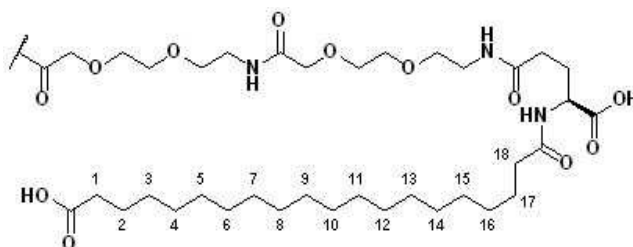
[1590] 80. 항목 77-79 중 어느 하나에 있어서, k_3 는 1인 화합물.

[1591] 81. 항목 77-80 중 어느 하나에 있어서, k_4 는 정수 10 내지 20인 화합물.

[1592] 82. 항목 77-81 중 어느 하나에 있어서, k_4 는 정수 15 내지 20인 화합물.

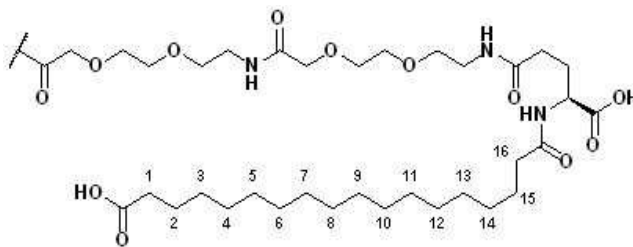
[1593] 83. 항목 77-82 중 어느 하나에 있어서, k_4 는 16 또는 18인 화합물.

[1594] 84. 항목 142에 있어서, k_1 는 1; k_2 는 2; k_3 는 1; 그리고 k_4 는 정수 15 내지 20인 화합물.



[1595] 85. 항목 76-84 중 어느 하나에 있어서, R^k 는 화합물.

(K18)인



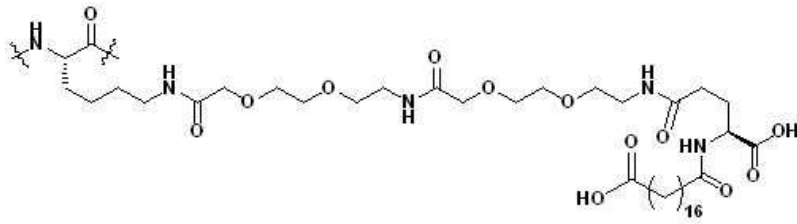
[1596] 86. 항목 76-84 중 어느 하나에 있어서, R^k 는 화합물.

(K16)인

[1597] 87. 항목 1-86 중 어느 하나에 있어서, W 는 식: $-GTF-W''-R^5$ 를 가지고, 여기서 W'' 는 30-40 (예를 들어, 31-36, 33) 아미노 산의 서열이고 항목 138-151 중 어느 하나에서 정의된 변형된 아미노 산 (AA)를 포함하고; 임의로 여기서 (AA)는 내부 아미노 산이고;

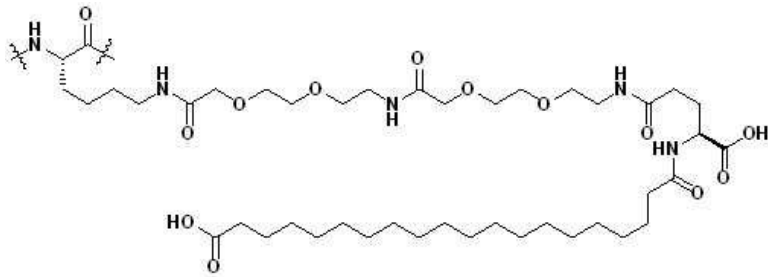
[1598] R^5 는 1-2 변형 기로 임의로 치환된 C-말단 아미노 산, 아미노 에스테르, 또는 아미노 산 아미드인 화합물.

[1599] 88. 항목 73-87 중 어느 하나에 있어서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산인 화합물:



[1600]

[1601] 89. 항목 73-87 중 어느 하나에 있어서, (AA)는 다음 식을 갖는 내부 아미노 산인 화합물:



[1602]

[1603] 90. 항목 1-89 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산; 또는 여기서 R^5 는 임의로 치환된 C-말단 아미노 산 아미드이고, 임의로 R^5 는 세린 아미드인 화합물.

[1604] 91. 항목 1에 있어서, 화합물은 도 1에 묘사된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

[1605] 92. 항목 1-91 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[1606] 93. GLP-1R 및/또는 GIPR 활성을 조절하는 방법으로서, GLP-1R 및/또는 GIPR을 조항 1-156 중 어느 하나에 명시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

[1607] 94. 항목 93에 있어서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 작용시키는 것을 포함하는 방법.

[1608] 95. 항목 94에 있어서, 조절은 GLP-1R 및/또는 GIPR을 부분적으로 작용시키거나 길항하는 것을 포함하는 방법.

[1609] 96. 항목 93-95 중 어느 하나에 있어서, 시험관 내에서 수행되는 방법.

[1610] 97. 항목 93-95 중 어느 하나에 있어서, 생체 내에서 수행되는 방법.

[1611] 98. GLP-1R 및/또는 GIPR 유도된 혐오감, 메스꺼움 및/또는 구토를 조절하는 방법으로서, GLP-1R 및/또는 GIPR을 항목 1-91 중 어느 하나에 규정된 화합물 또는 항목 92에 규정된 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

[1612] 99. 인슐린 수준 조절이 필요한 대상체에서 인슐린 수준을 조절(예를 들어, 증가)시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 항목 1-91 중 어느 하나에 규정된 화합물 또는 항목 92에 규정된 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[1613] 100. 포도당 수준 조절이 필요한 대상체에서 포도당 수준을 조절(예를 들어, 감소)시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 항목 1-91 중 어느 하나에 규정된 화합물 또는 항목 92에 규정된 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[1614] 101. GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 질환, 장애 또는 병태의 병리학 및/또는 증상 및/또는 진행을 변경할 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항목 1-91 중 어느 하나에 규정된 화합물 또는 항목 92에 규정된 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

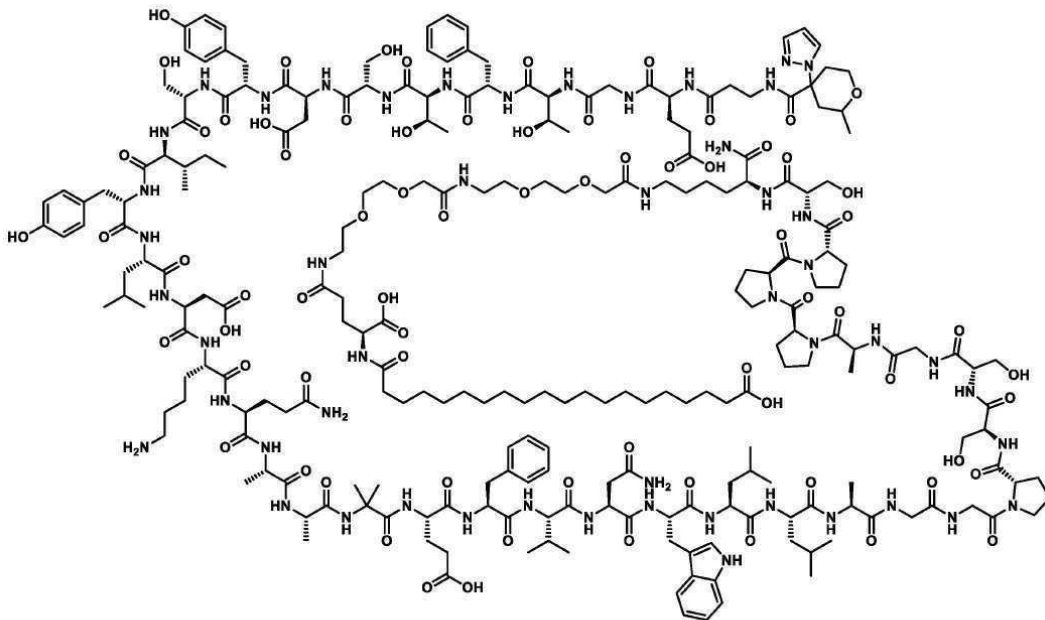
[1615] 102. 항목 101에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 당뇨병인 방법.

[1616] 103. 항목 101에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 NASH인 방법.

- [1617] 104. 항목 101에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 비만인 방법.
- [1618] 105. 항목 101에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 지방간 질환인 방법.
- [1619] 106. 항목 101에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태 또는 장애는 지방간염인 방법.
- [1620] 107. 항목 101-106 중 어느 하나에 있어서, 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [1621] 108. 항목 99-107 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인 방법.
- [1622] 109. GLP-1R 및/또는 GIPR 신호전달의 조절이 혐오감, 메스꺼움 또는 구토를 유도할 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항목 1-91 중 어느 하나에 규정된 화합물 또는 항목 92에 규정된 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1623] 본 개시의 다수의 실시예가 설명되었다. 그럼에도 불구하고, 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 수정이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 다른 실시예는 다음 청구범위의 범위 내에 있다.

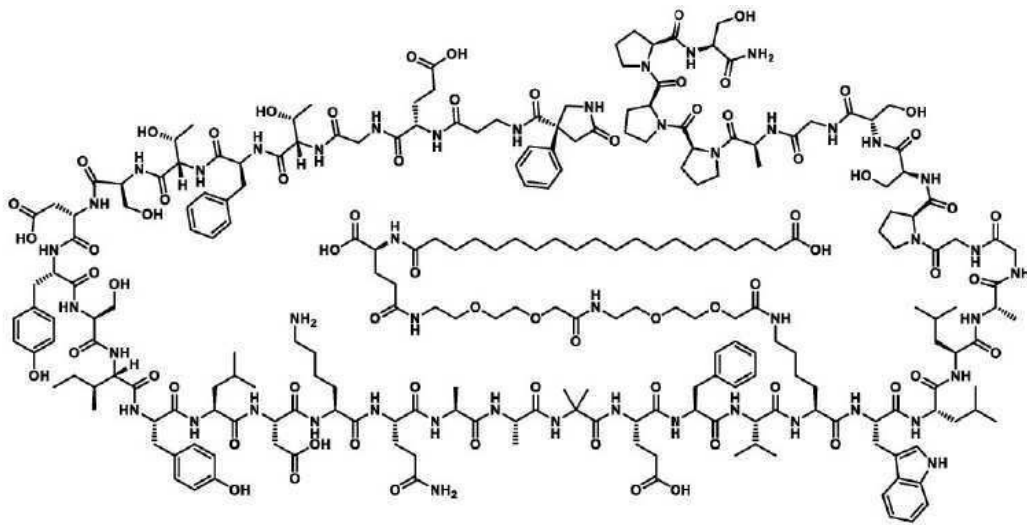
도면

도면1



화합물 101

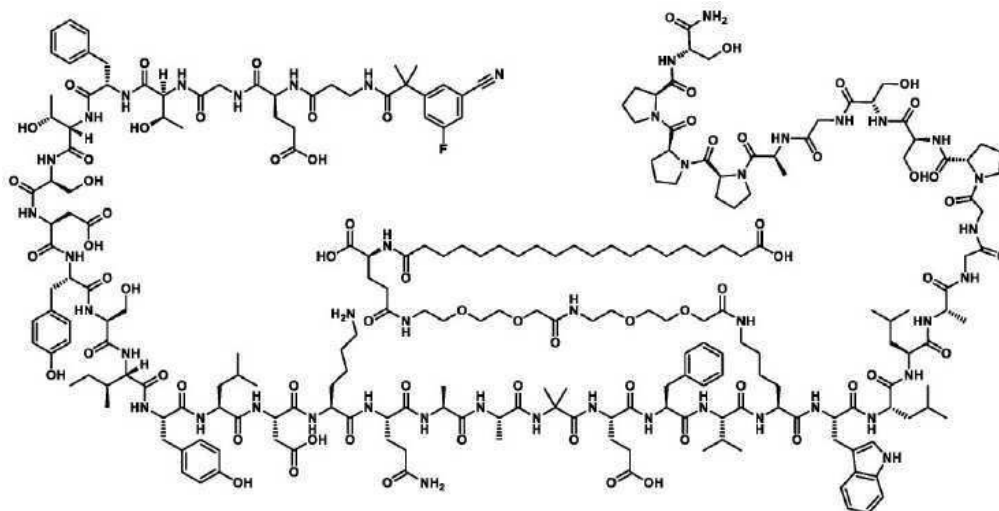
도면2



화합물 102

도. 1 - 계속

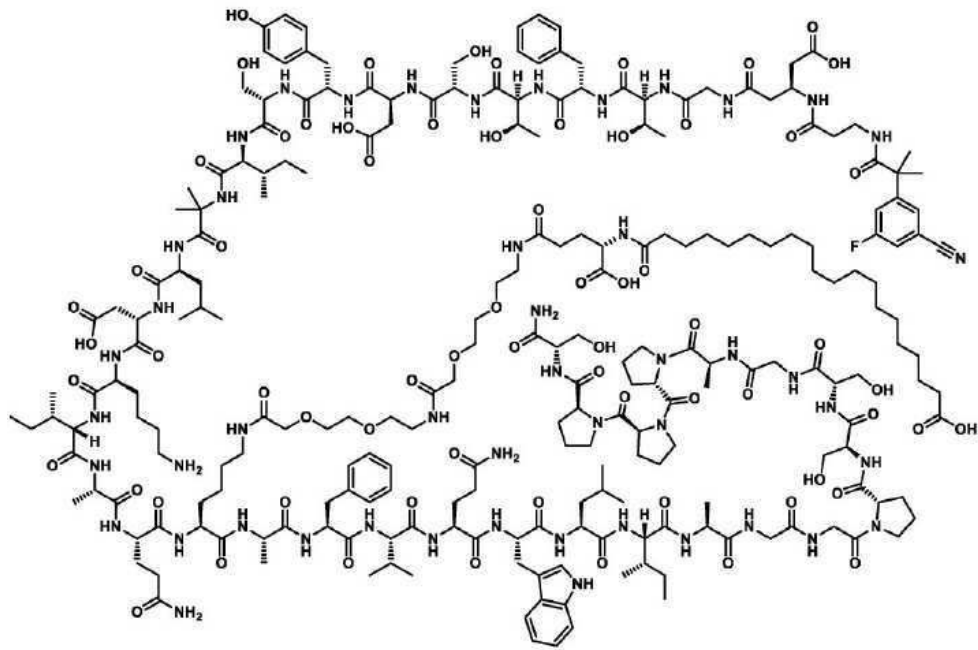
도면3



화합물 103

도. 1 - 계속

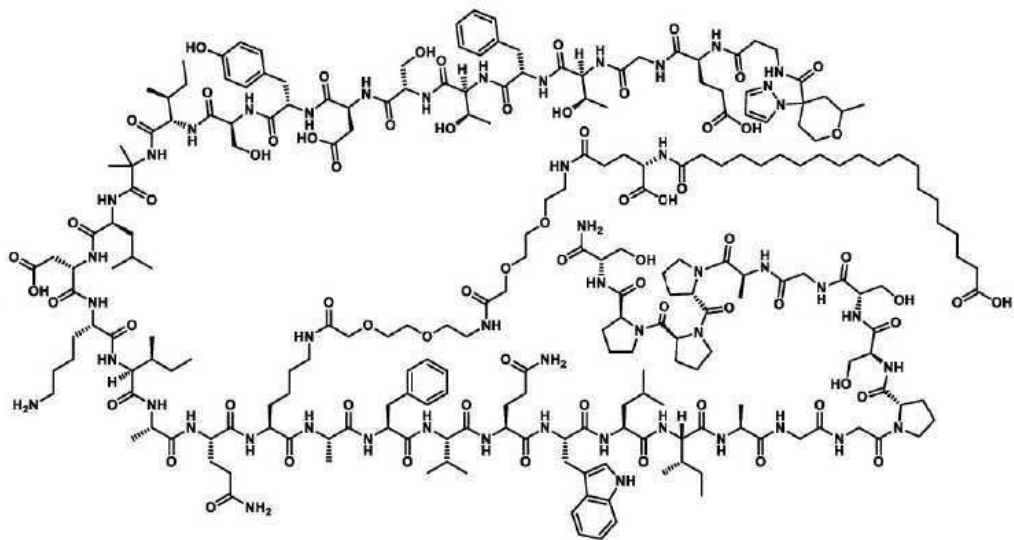
도면4



화합물 104

도. 1 - 계속

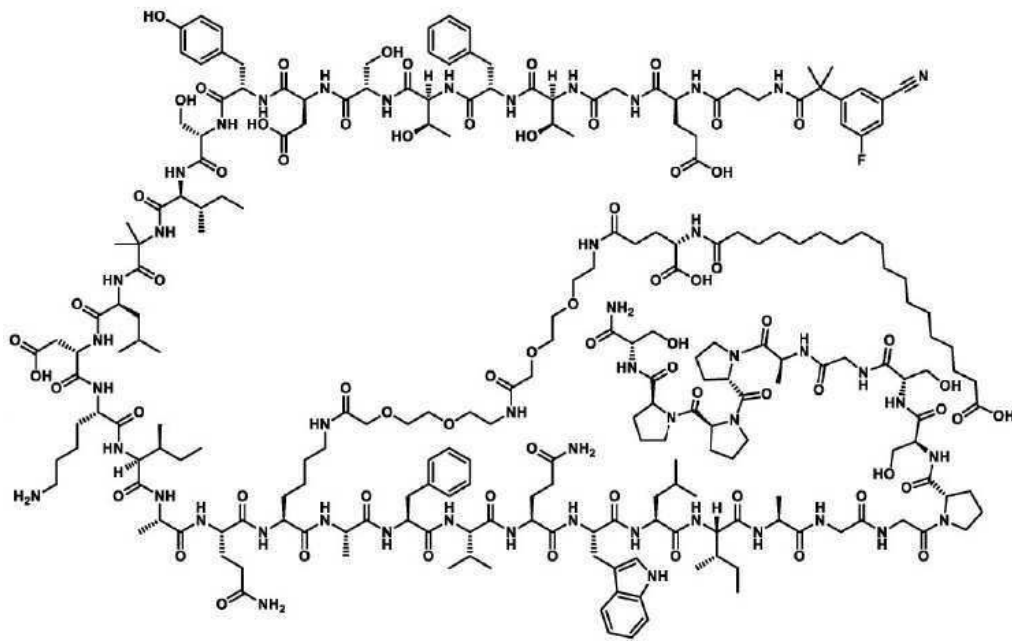
도면5



화합물 105

도. 1 - 계속

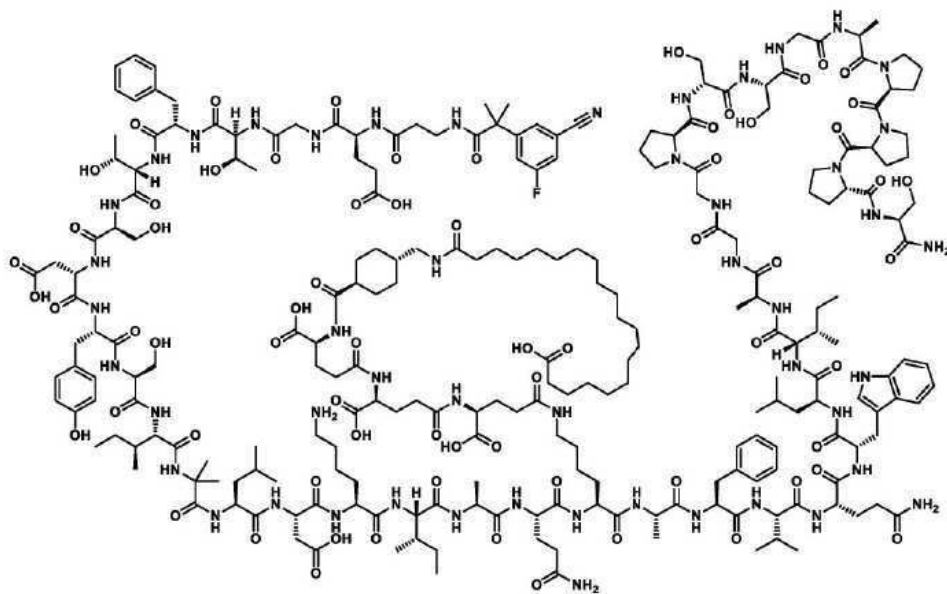
도면6



화합물 106

도. 1 - 계속

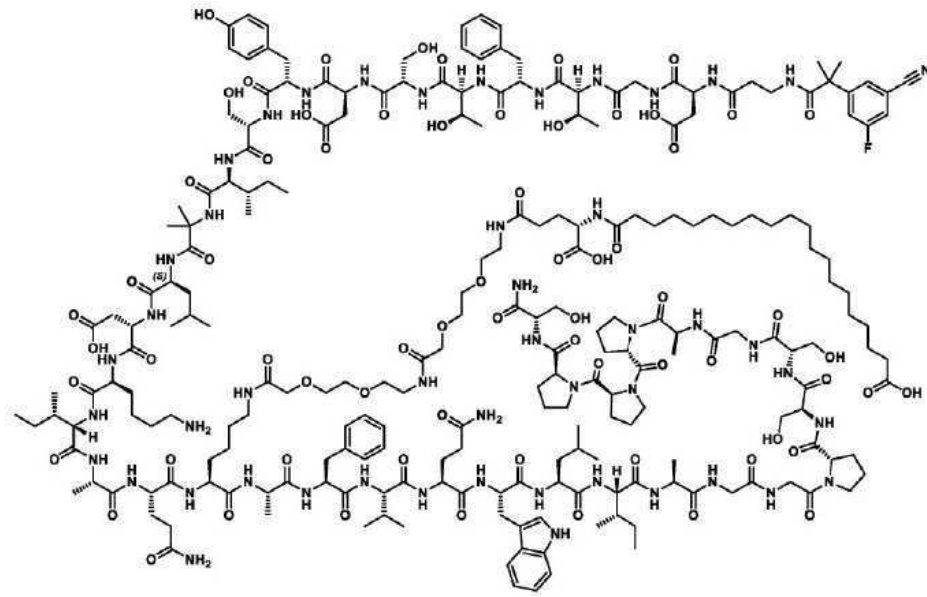
도면7



화합물 107

도. 1 - 계속

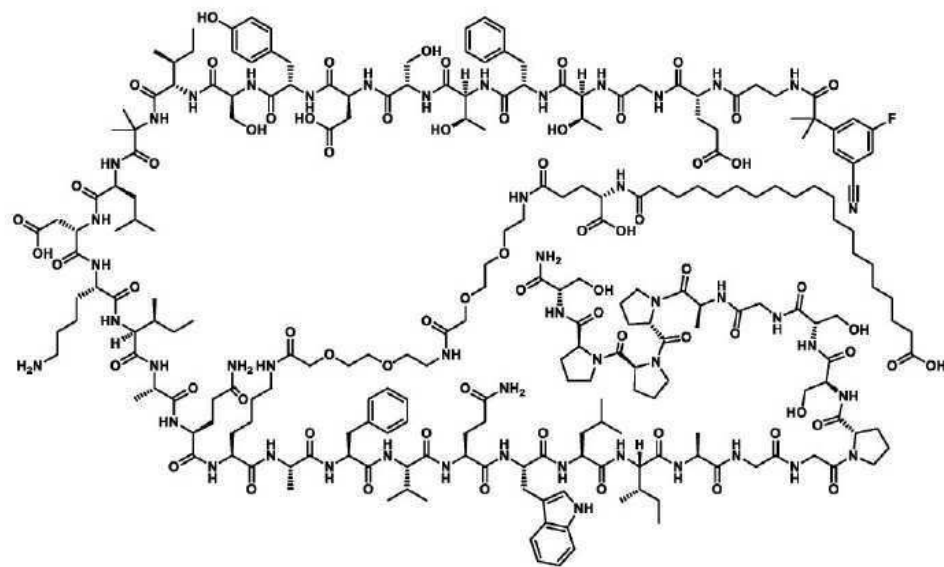
도면8



화합물 108

도. 1 - 계속

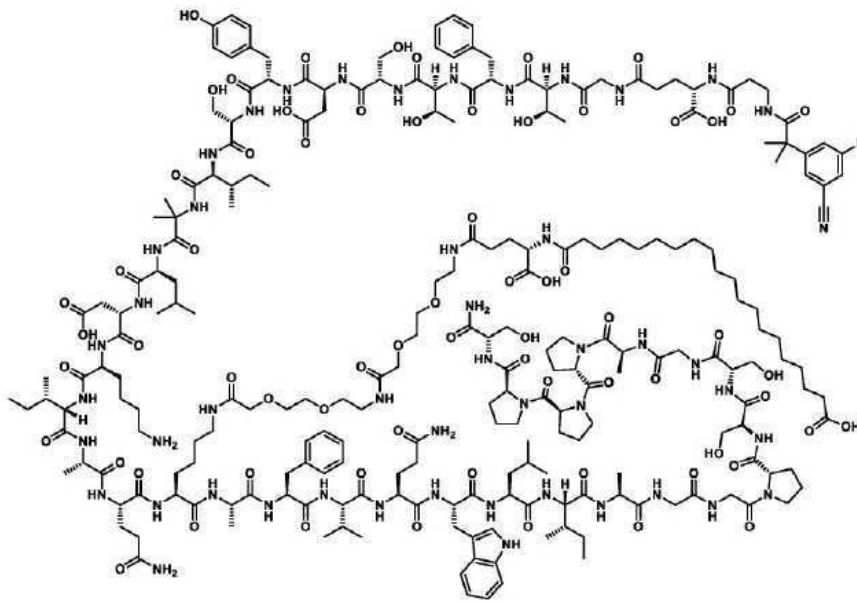
도면9



화합물 109

도. 1 - 계속

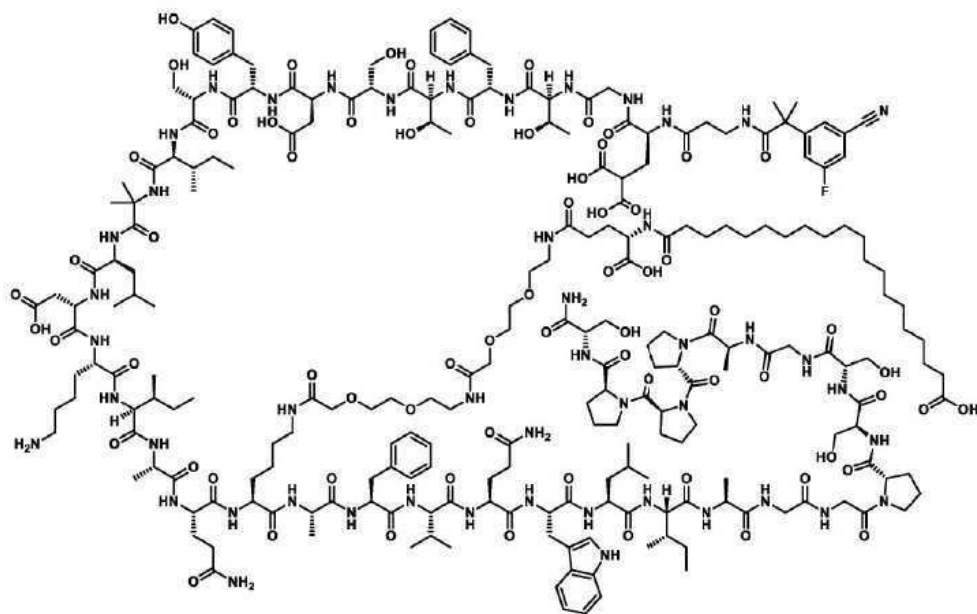
도면10



화합물 110

도. 1 - 계속

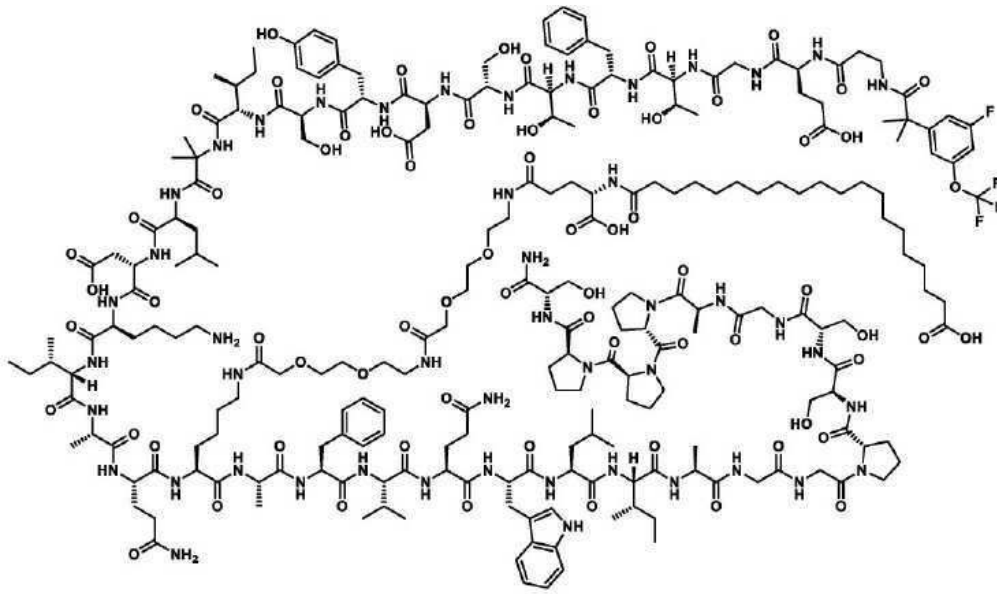
도면11



화합물 111

도. 1 - 계속

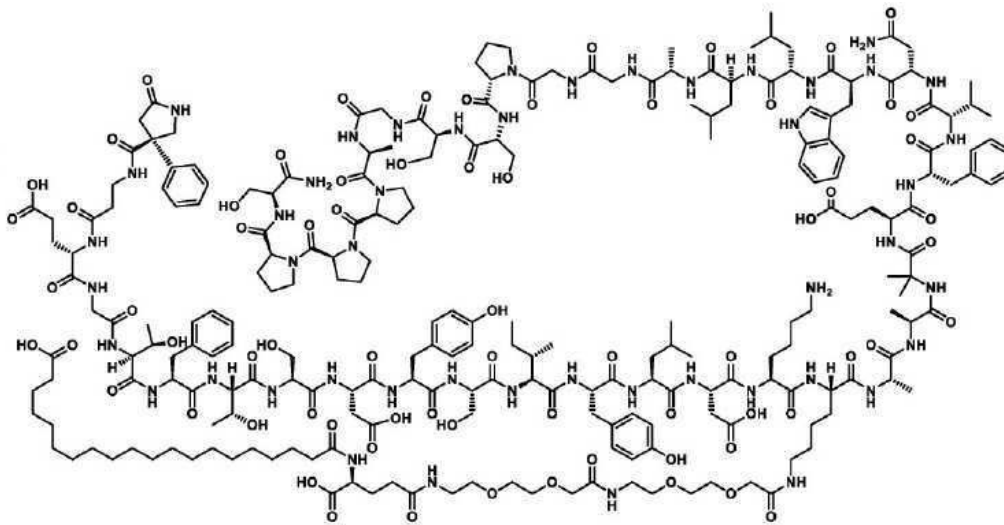
도면12



화합물 112

도. 1 - 계속

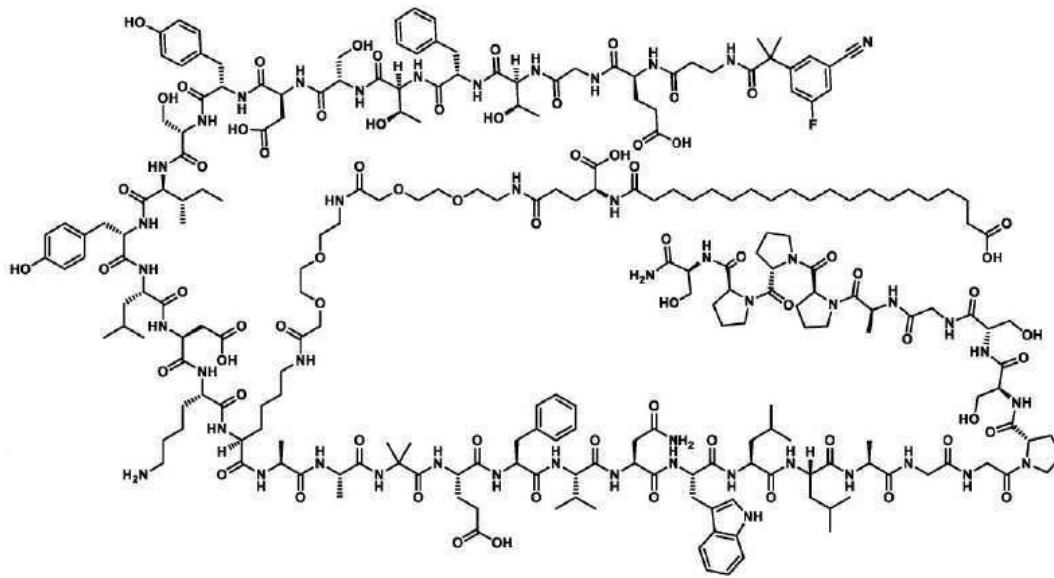
도면13



화합물 113

도. 1 - 계속

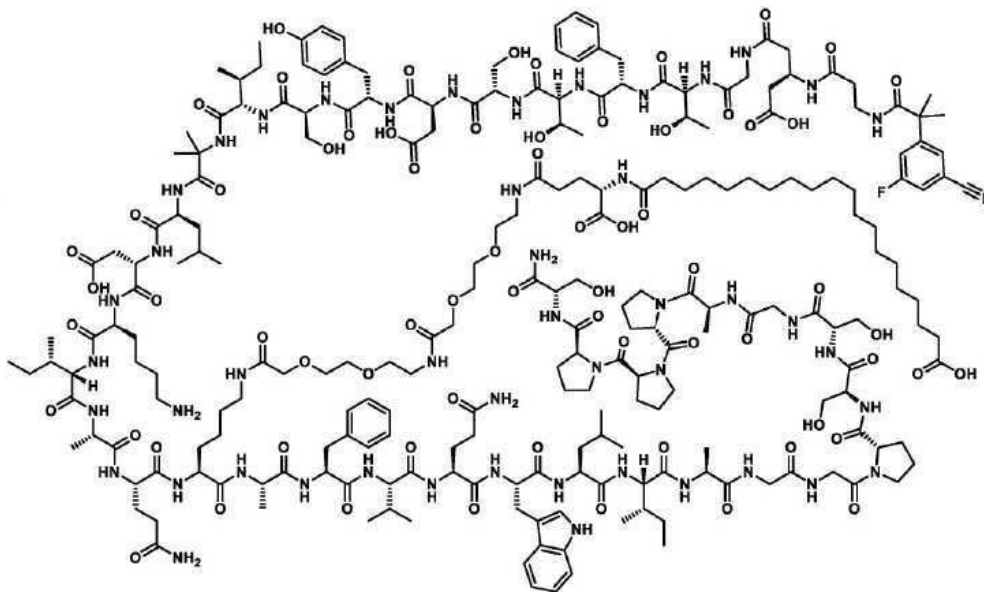
도면14



화합물 114

도. 1 - 계속

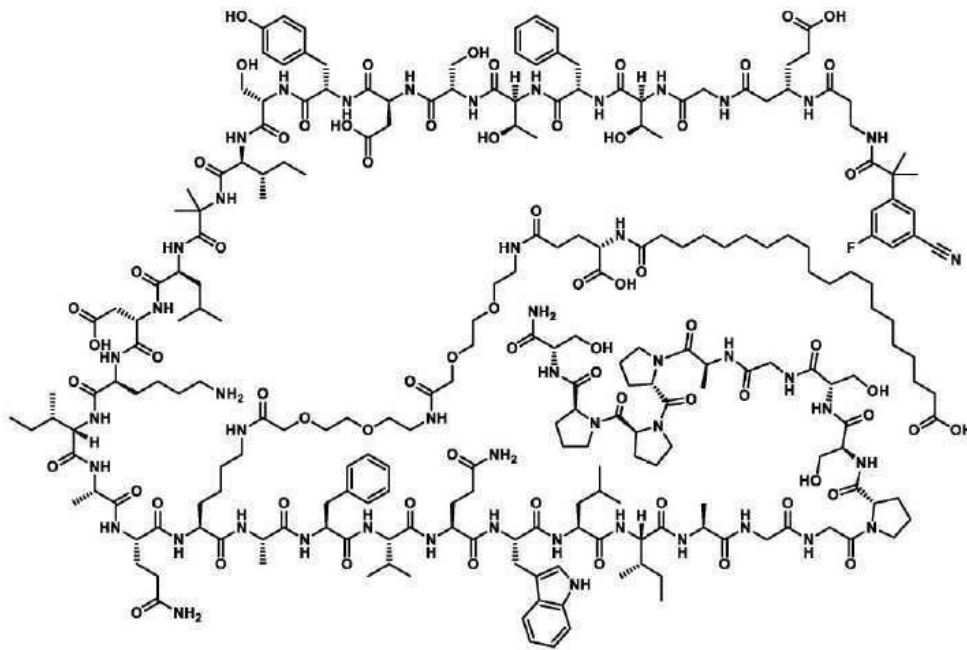
도면15



화합물 115

도. 1 - 계속

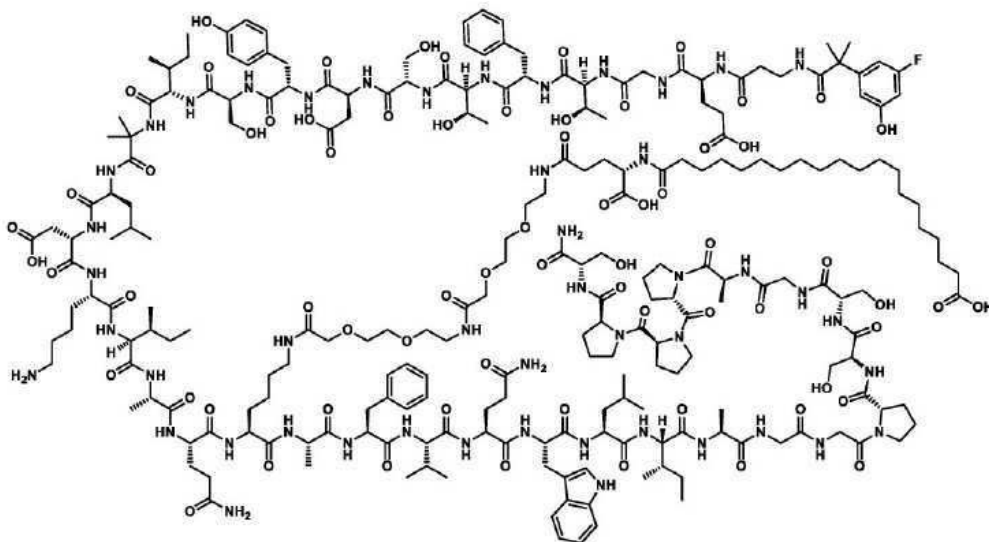
도면16



화합물 116

도. 1 - 계속

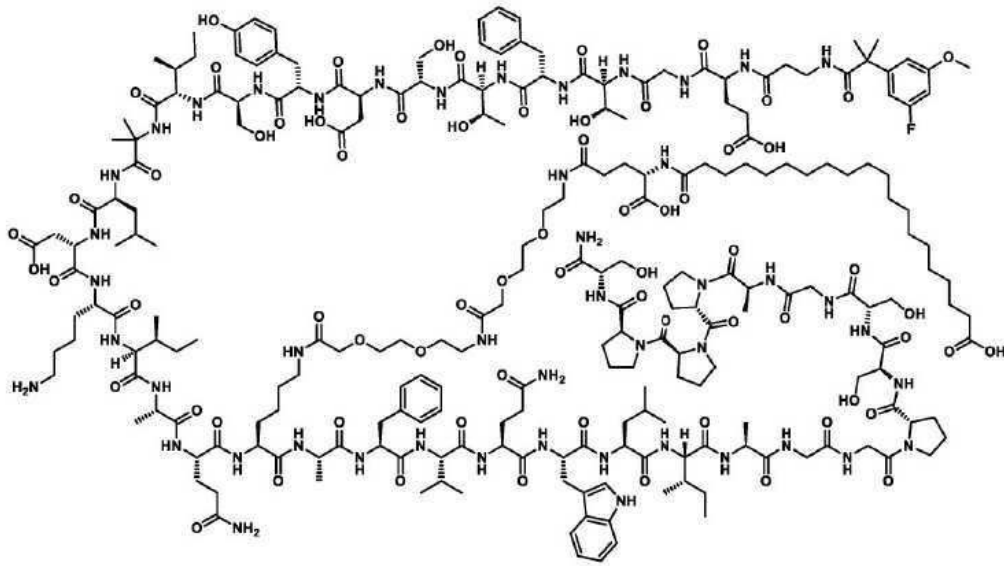
도면17



화합물 117

도. 1 - 계속

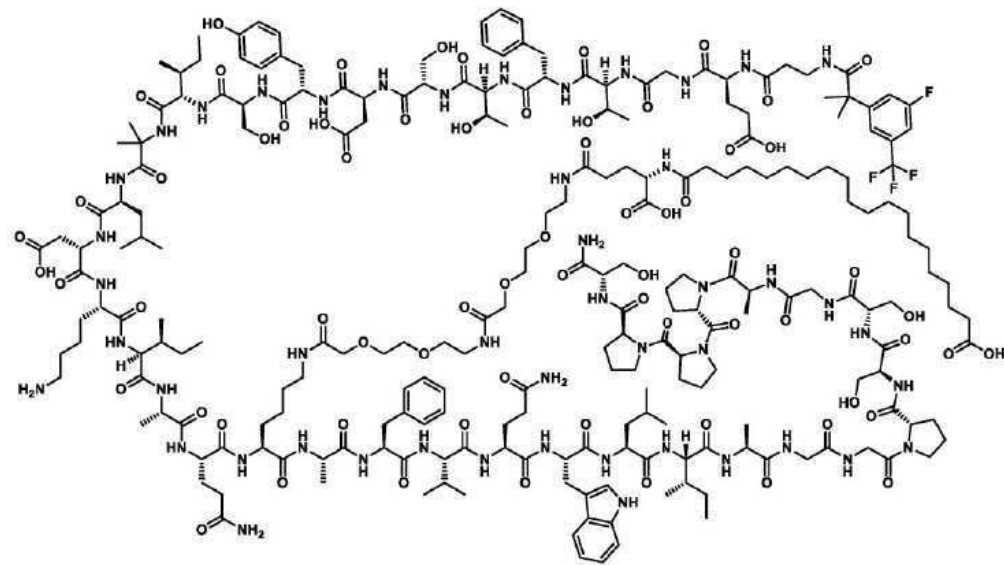
도면18



화합물 118

도 1 - 계속

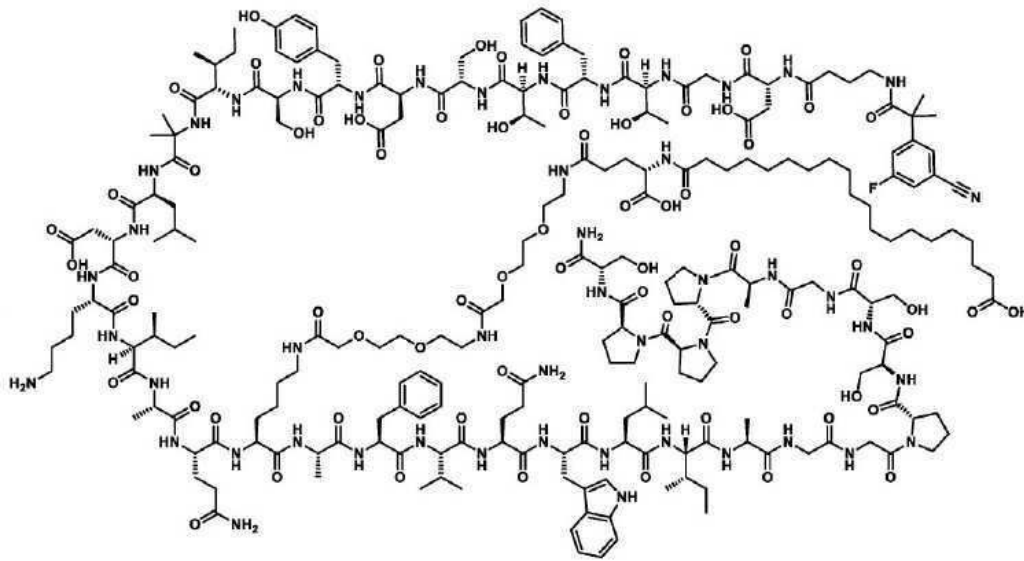
도면19



화합물 119

도 1 - 계속

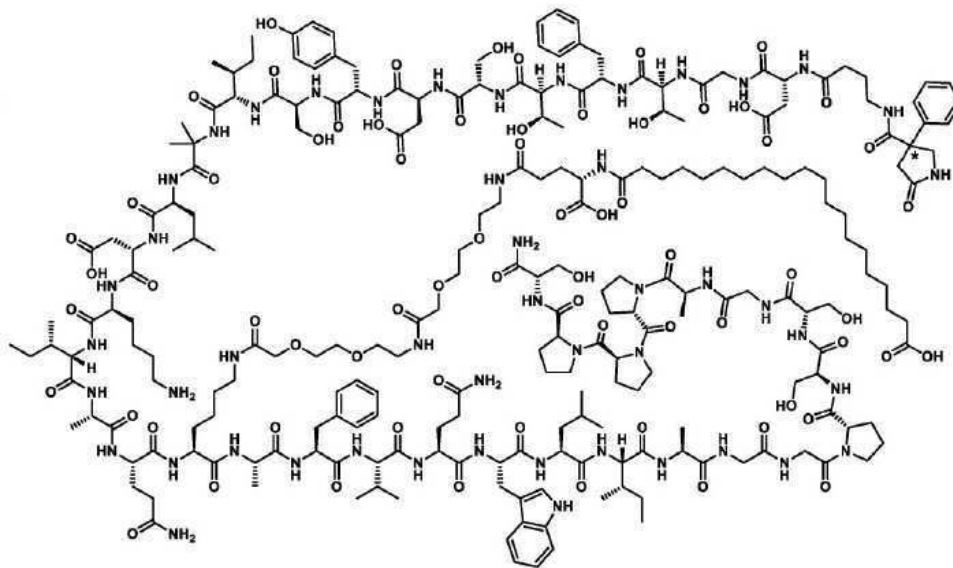
도면20



화합물 120

도. 1 - 계속

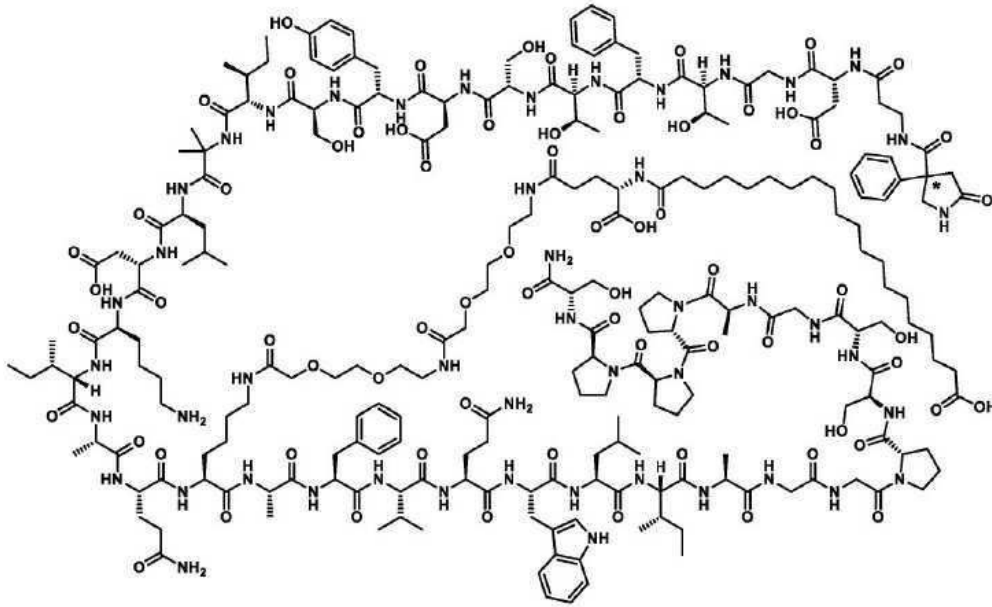
도면21



화합물 121

도. 1 - 계속

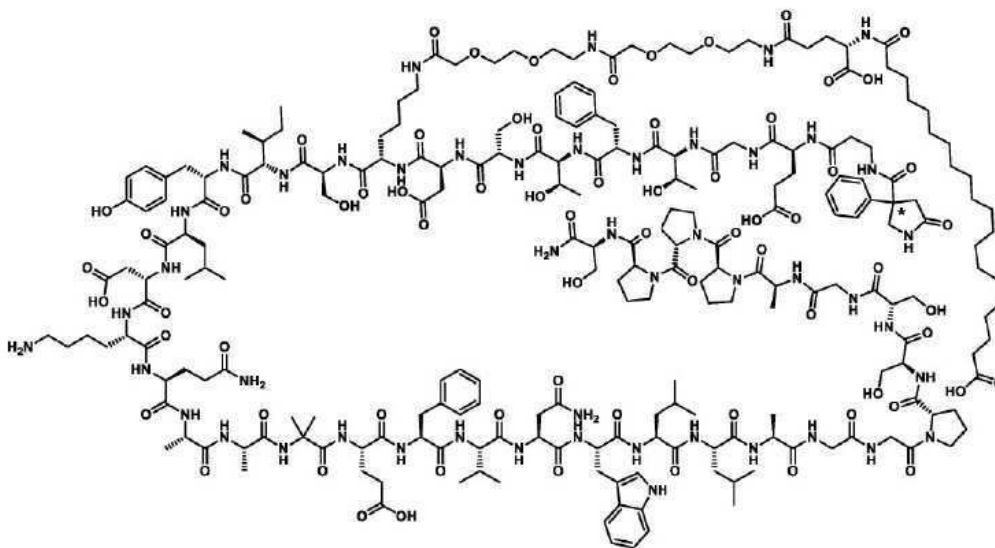
도면22



화합물 122

도. 1 - 계속

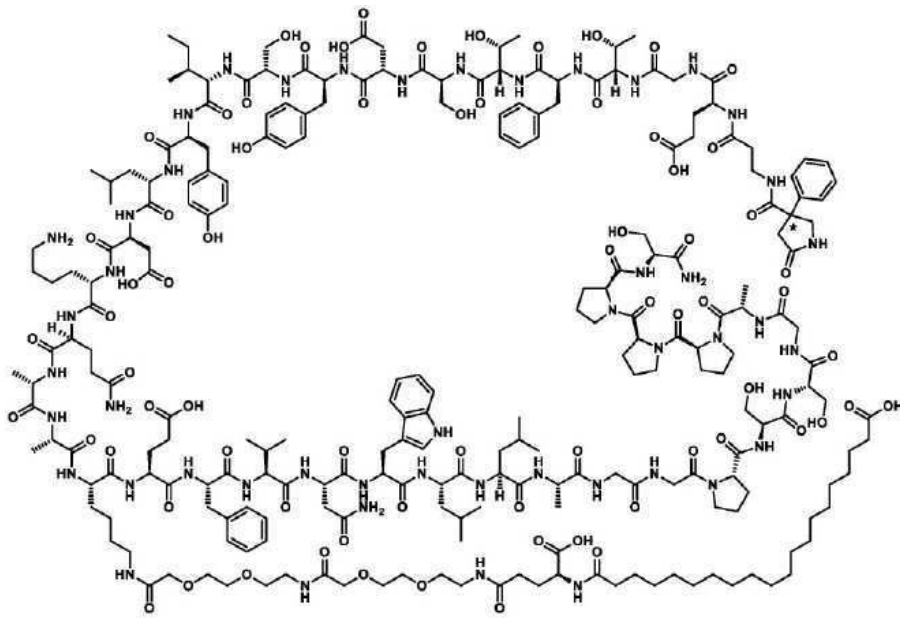
도면23



화합물 123

도. 1 - 계속

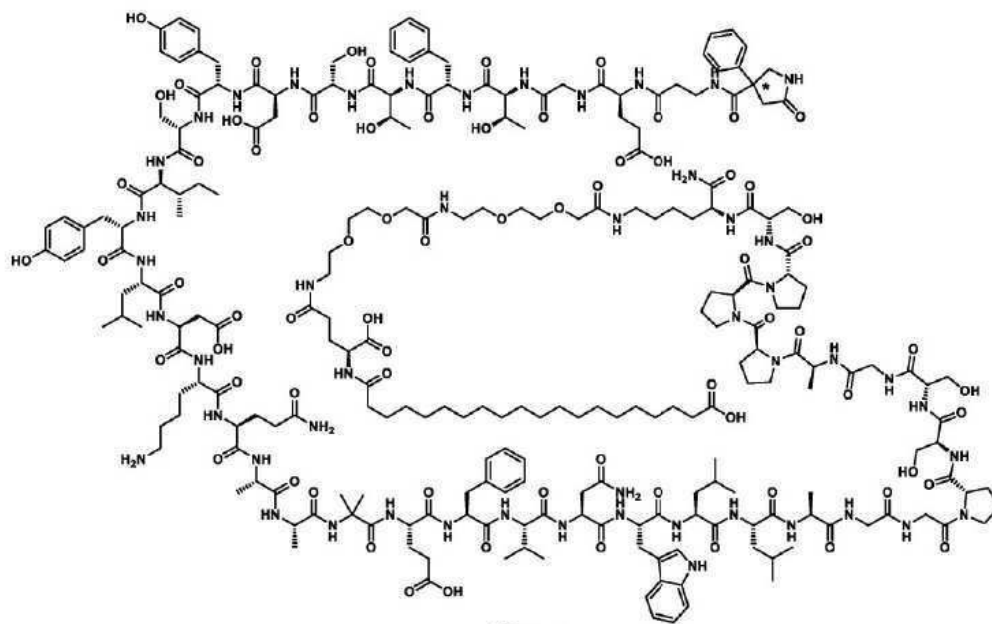
도면24



화합물 124

도. 1 - 계속

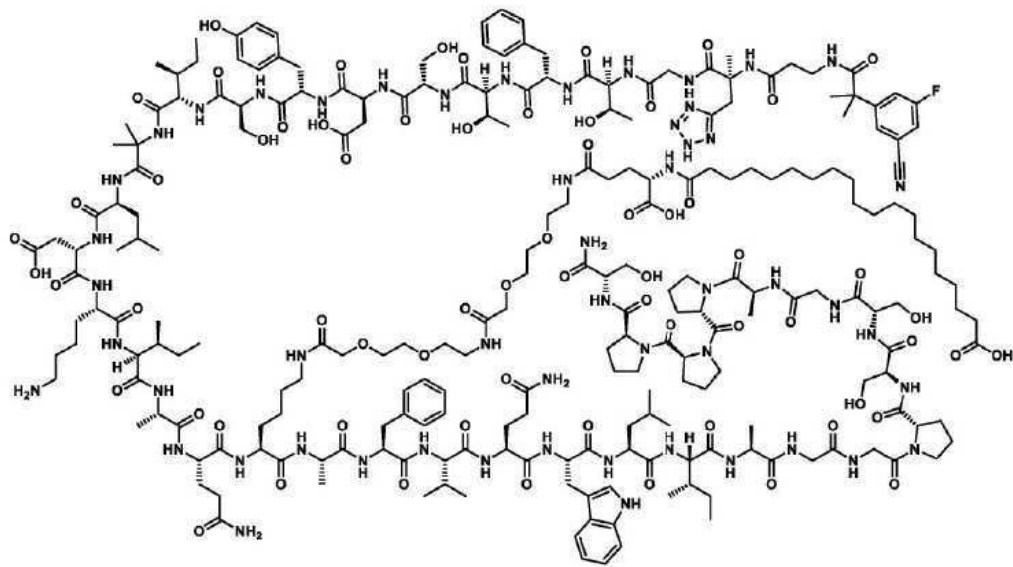
도면25



화합물 125

도. 1 - 계속

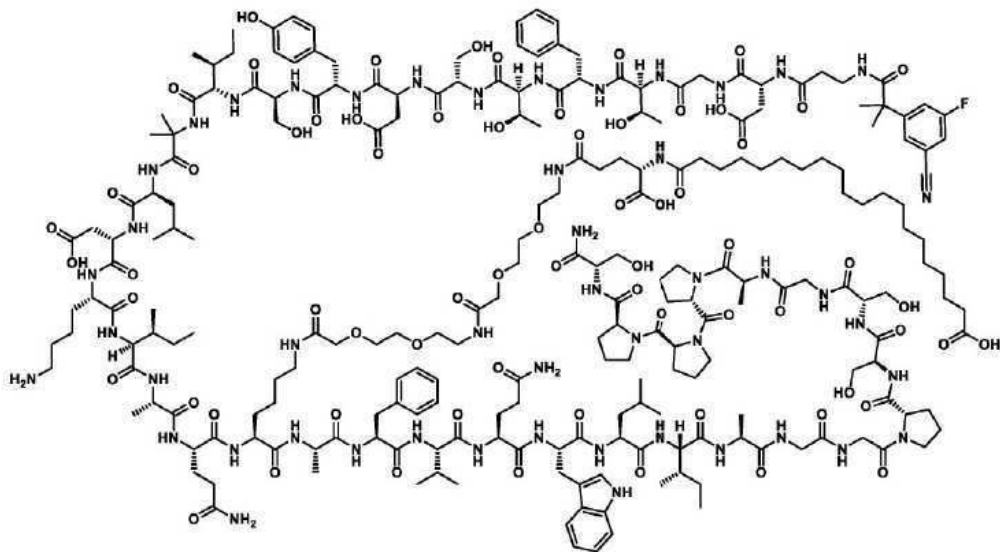
도면26



화합물 126

도. 1 - 계속

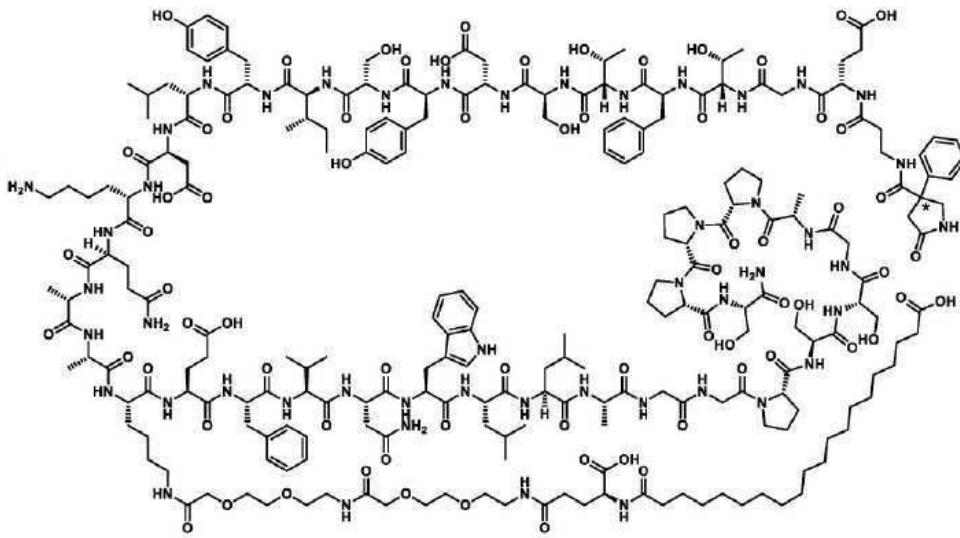
도면27



화합물 127

도. 1 - 계속

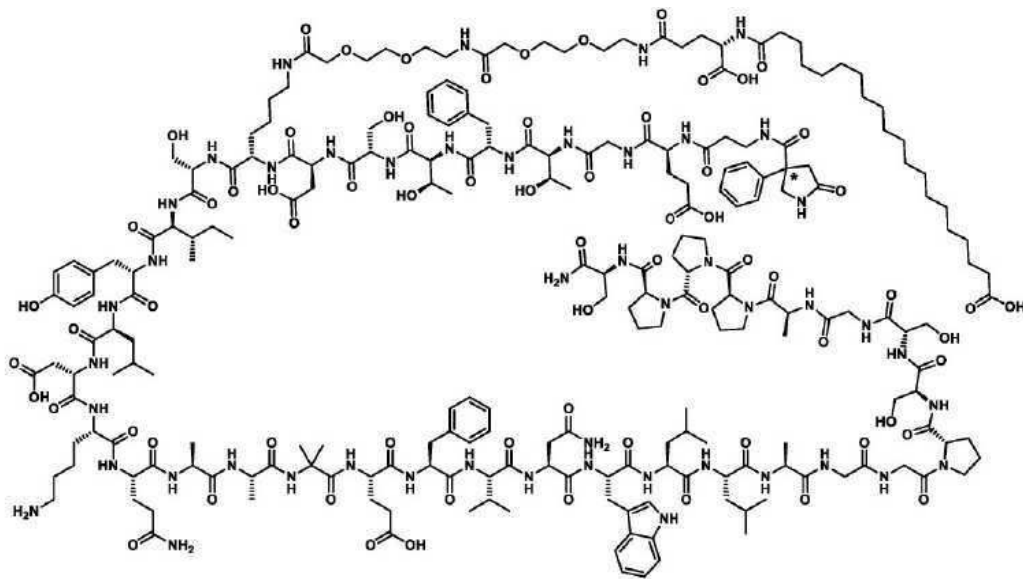
도면28



화합물 128

도. 1 - 계속

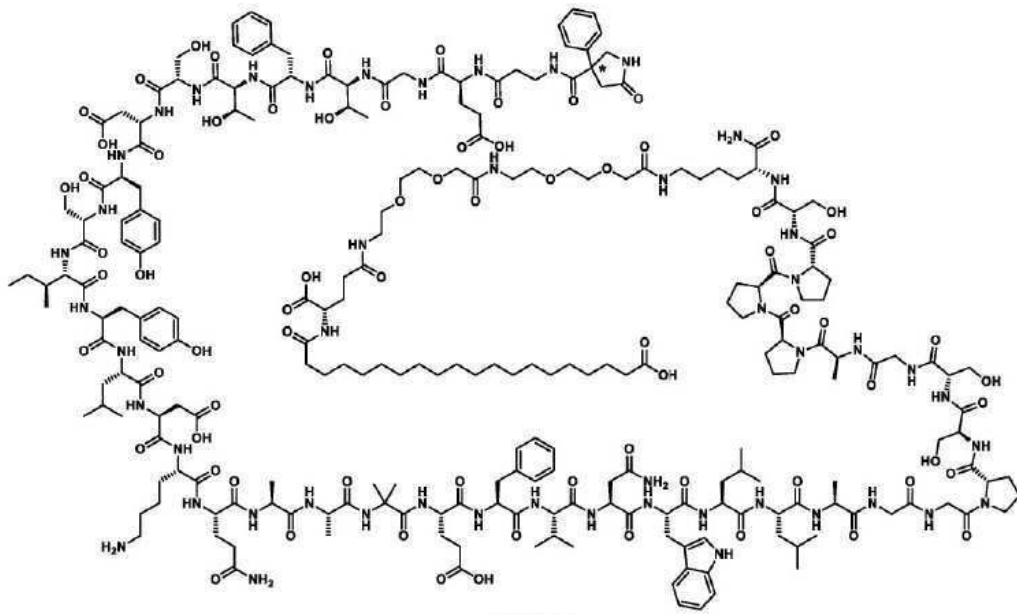
도면29



화합물 129

도. 1 - 계속

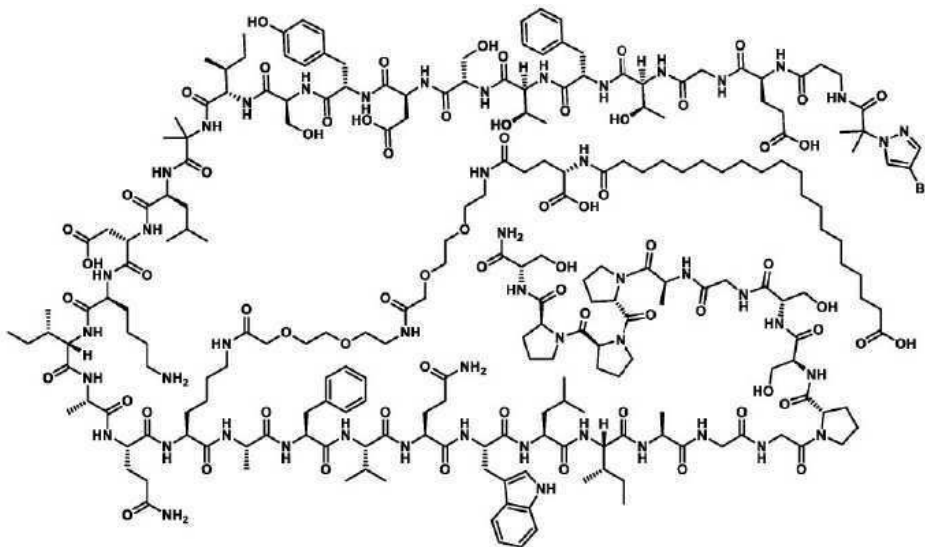
도면30



화합물 130

도. 1 - 계속

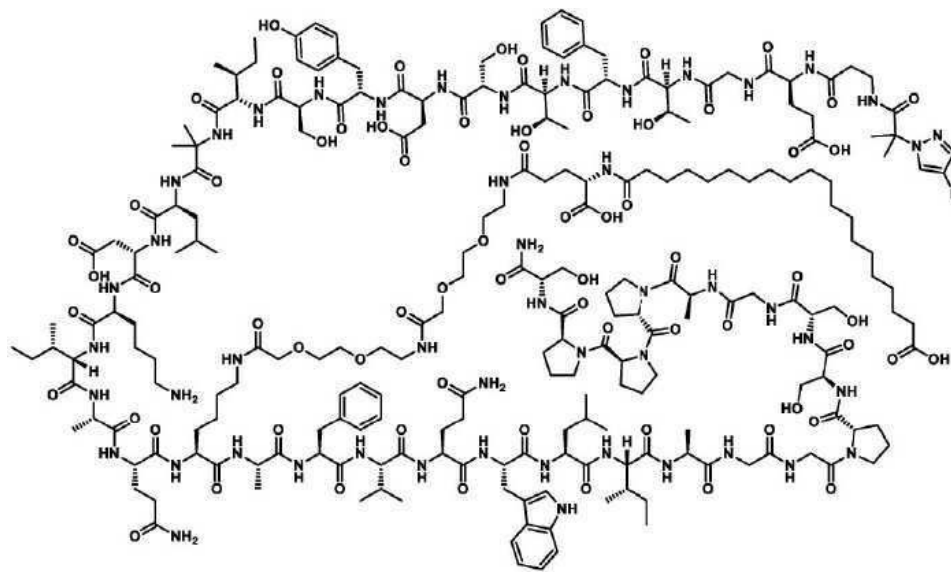
도면31



화합물 131

도. 1 - 계속

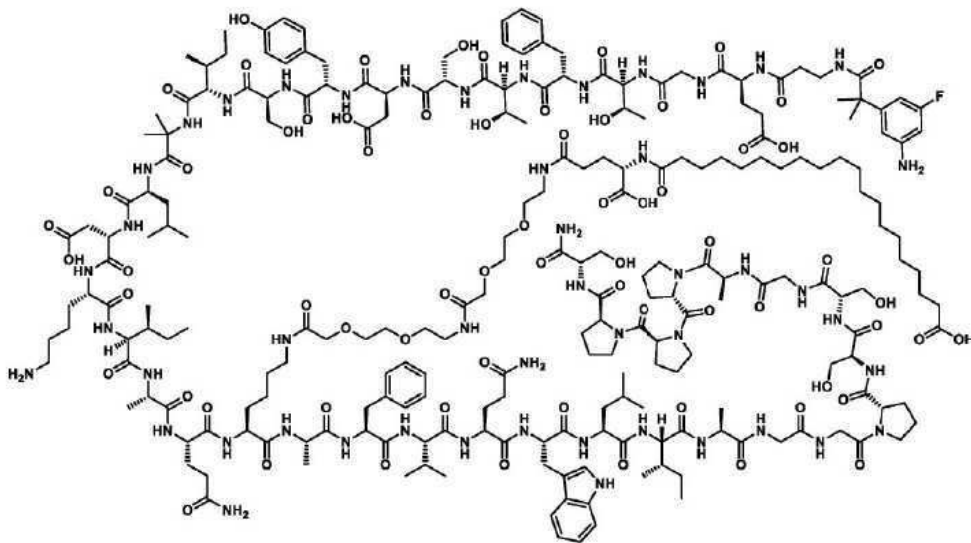
도면32



화합물 132

도. 1 - 계속

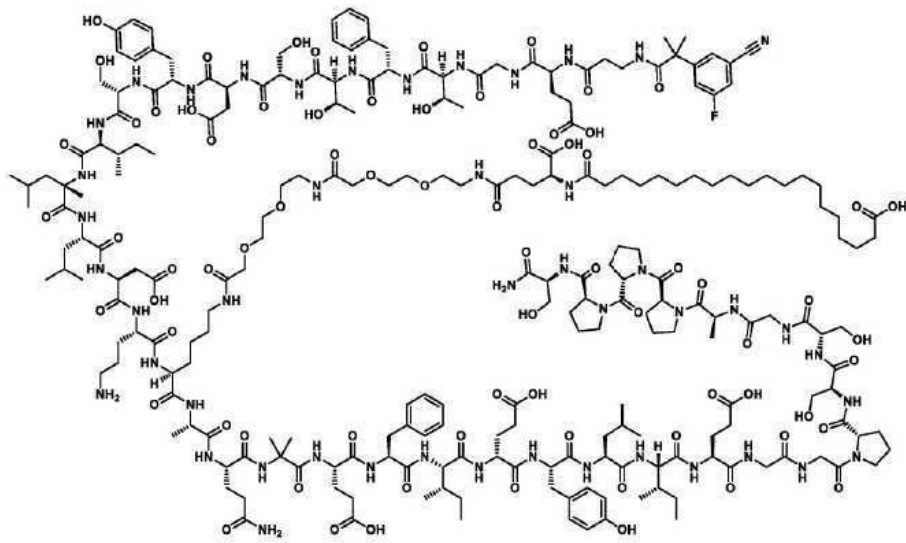
도면33



화합물 133

도. 1 - 계속

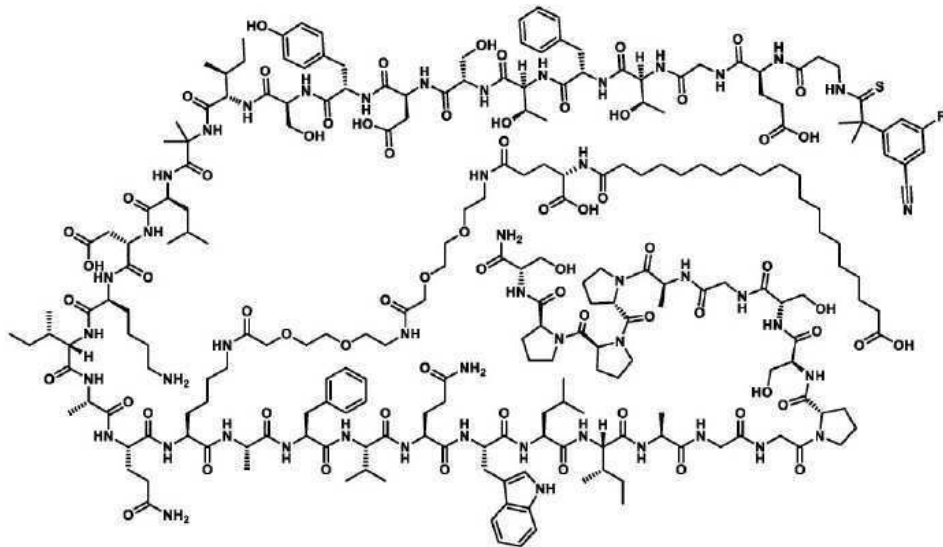
도면34



화합물 134

도. 1 - 계속

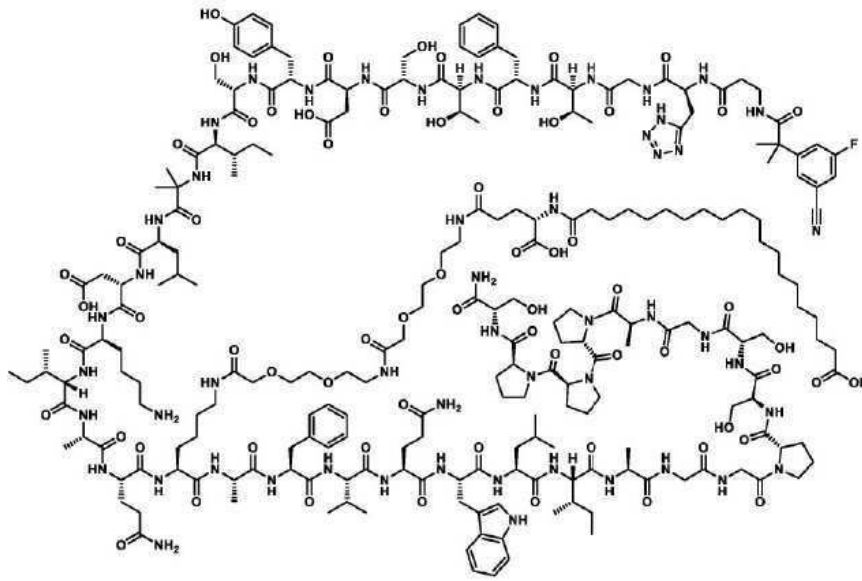
도면35



화합물 135

도. 1 - 계속

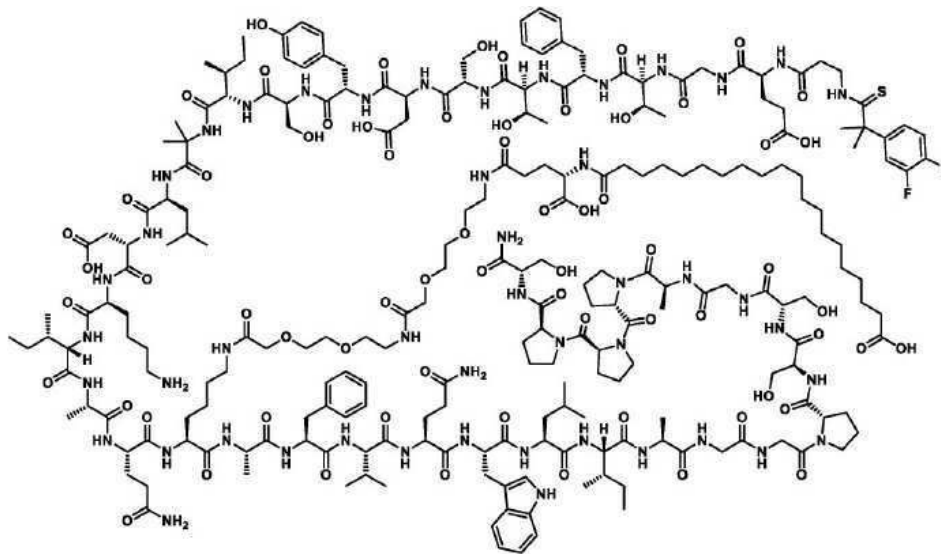
도면36



화합물 136

도. 1 - 계속

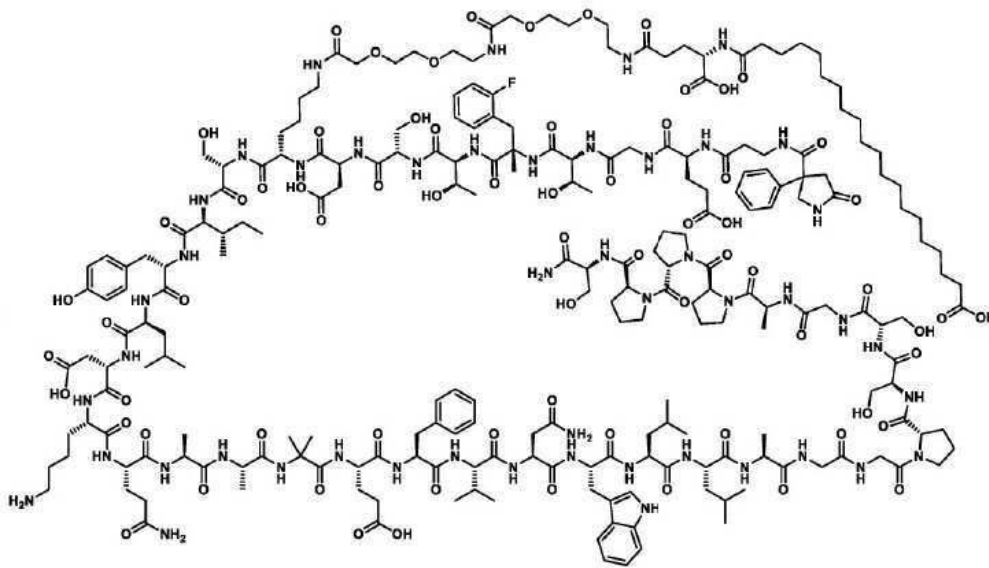
도면37



화합물 137

도. 1 - 계속

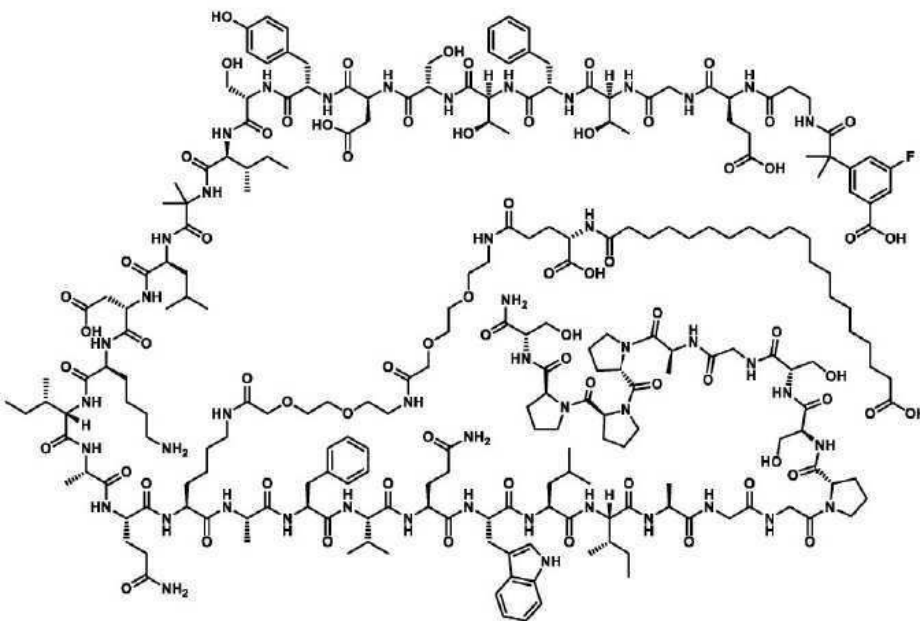
도면38



화합물 138

도. 1 - 계속

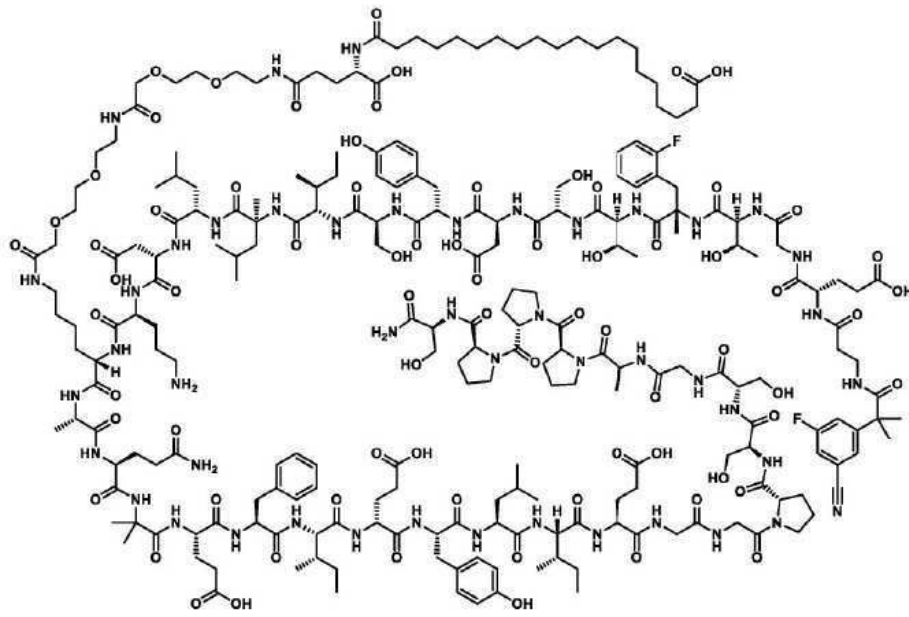
도면39



화합물 139

도. 1 - 계속

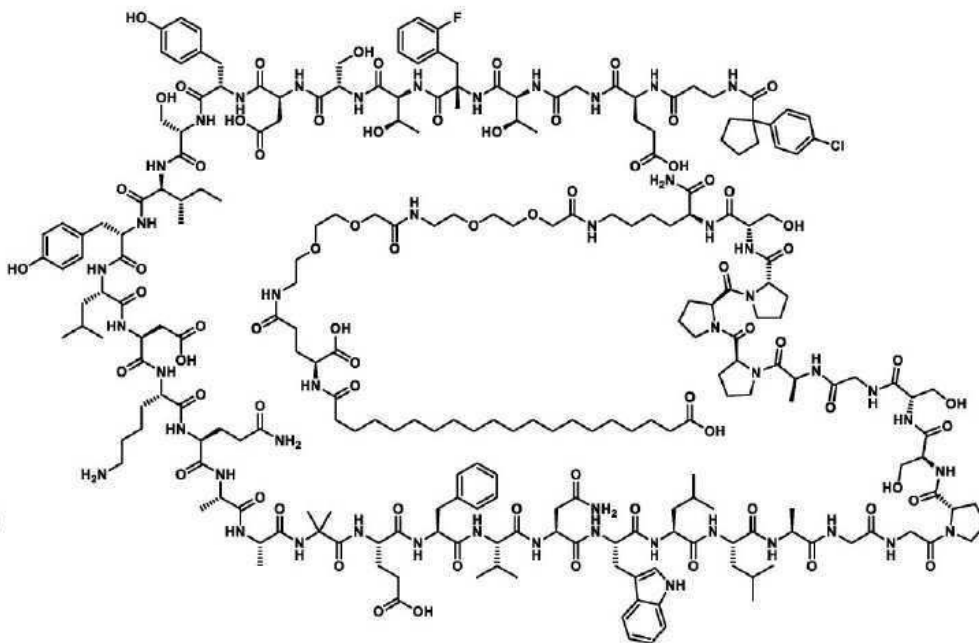
도면40



화합물 140

도. 1 - 계속

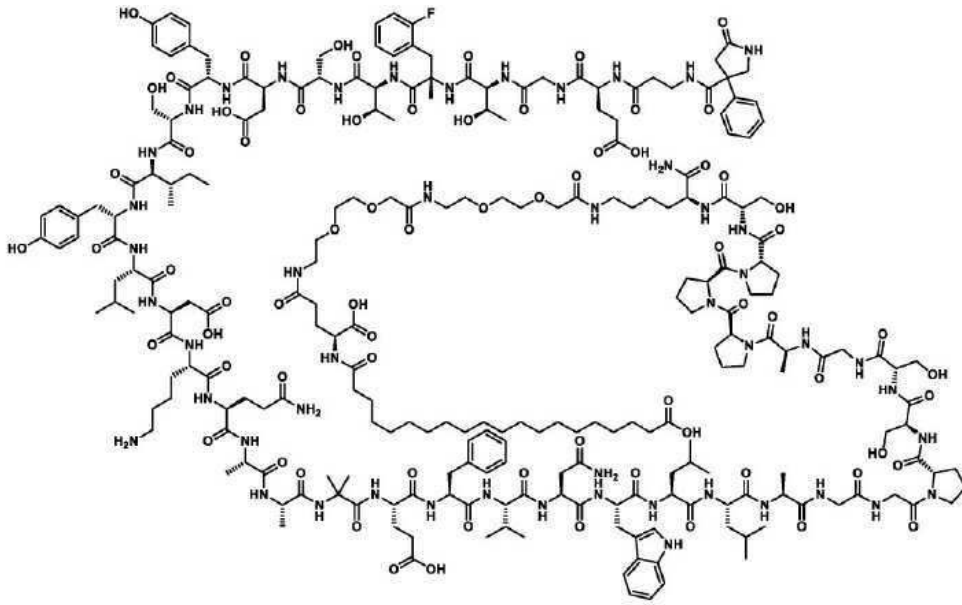
도면41



화합물 141

도. 1 - 계속

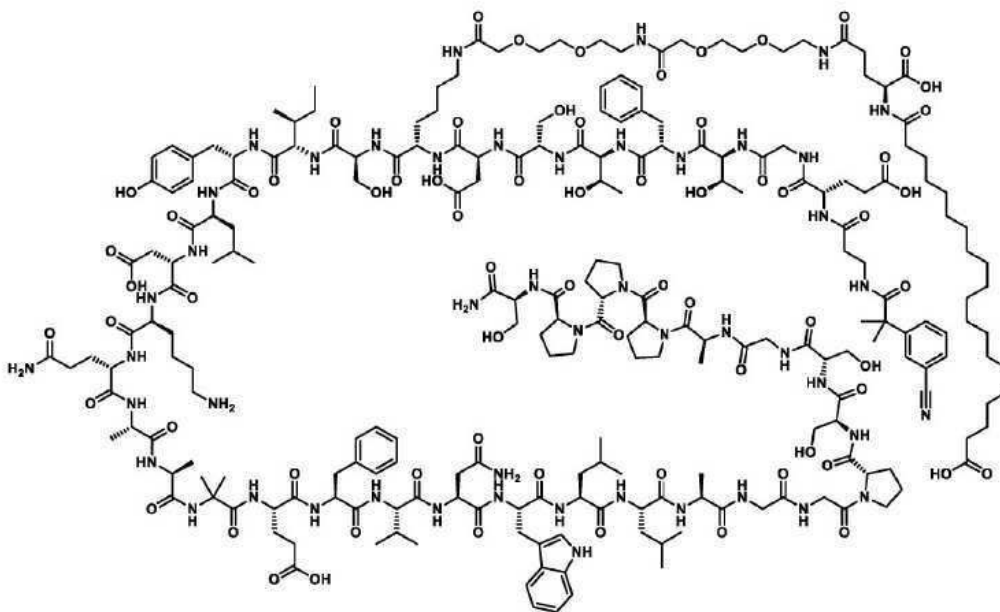
도면42



화합물 142

도. 1 - 계속

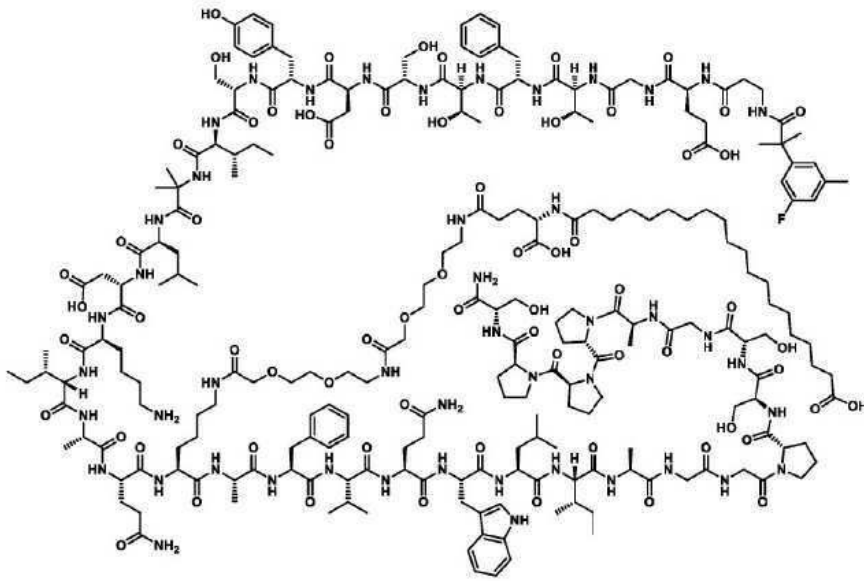
도면43



화합물 143

도. 1 - 계속

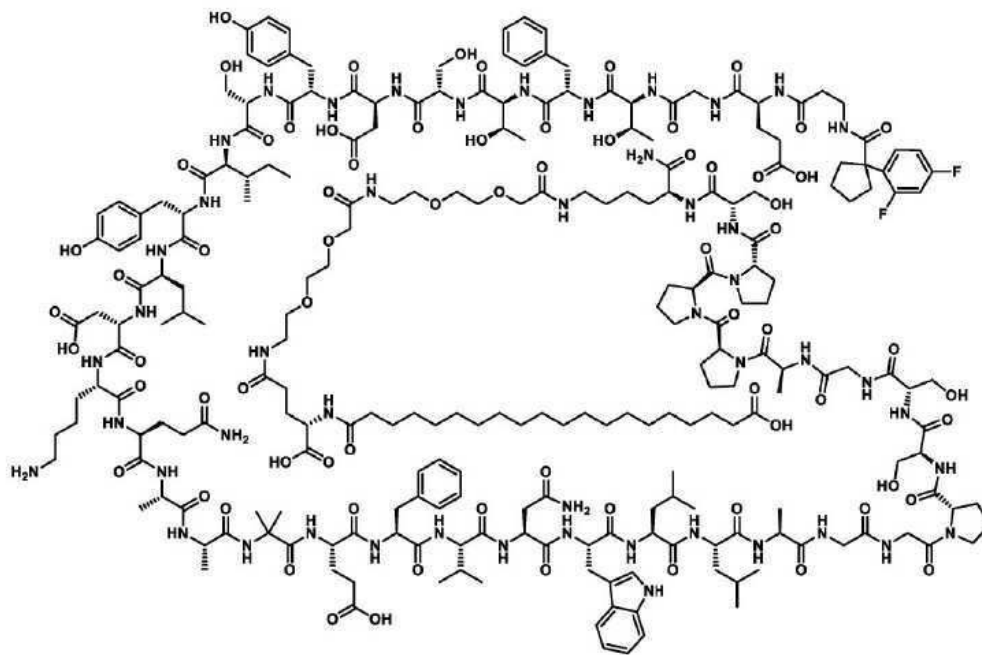
도면44



화합물 144

도. 1 - 계속

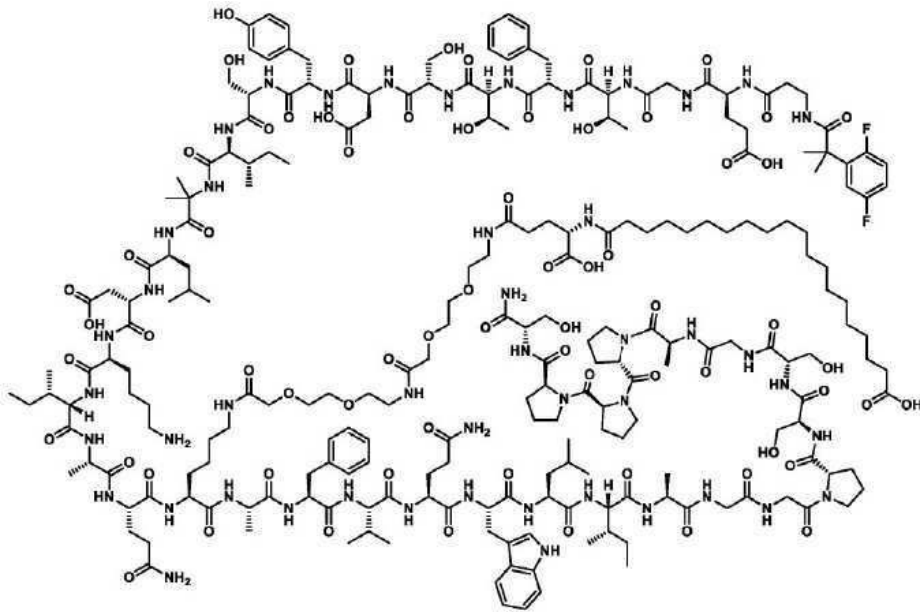
도면45



화합물 145

도. 1 - 계속

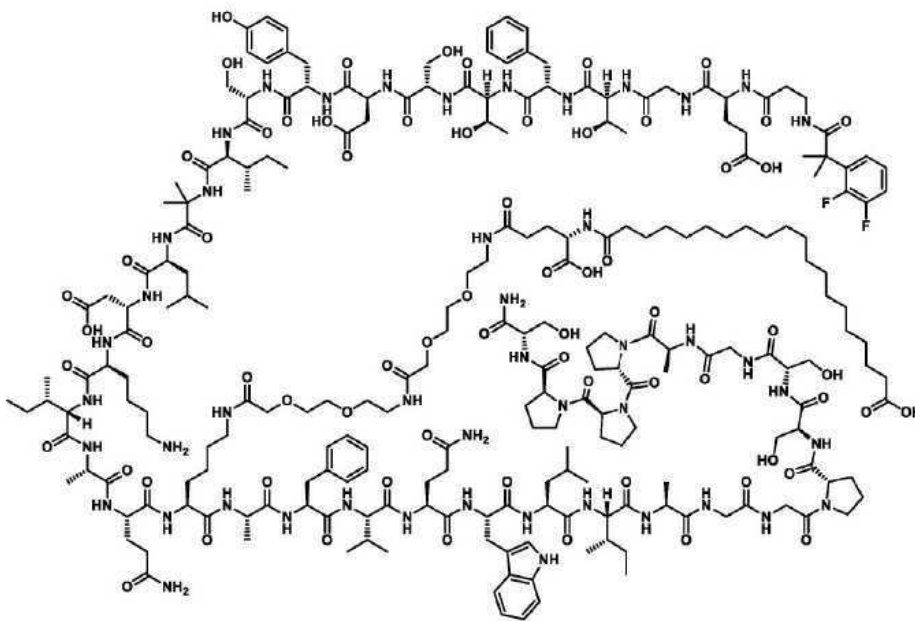
도면46



화합물 146

도. 1 - 계속

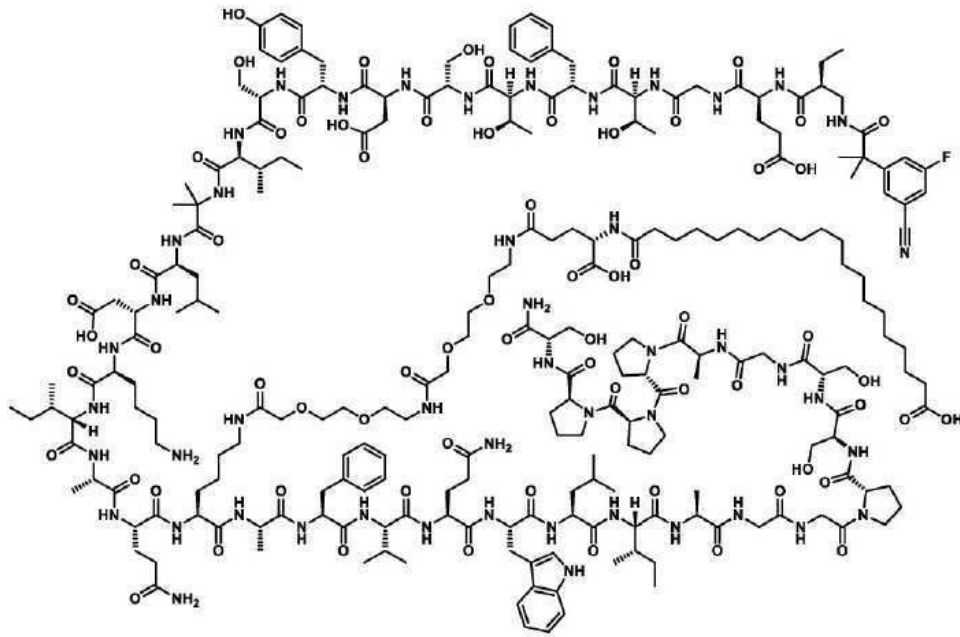
도면47



화합물 147

도. 1 - 계속

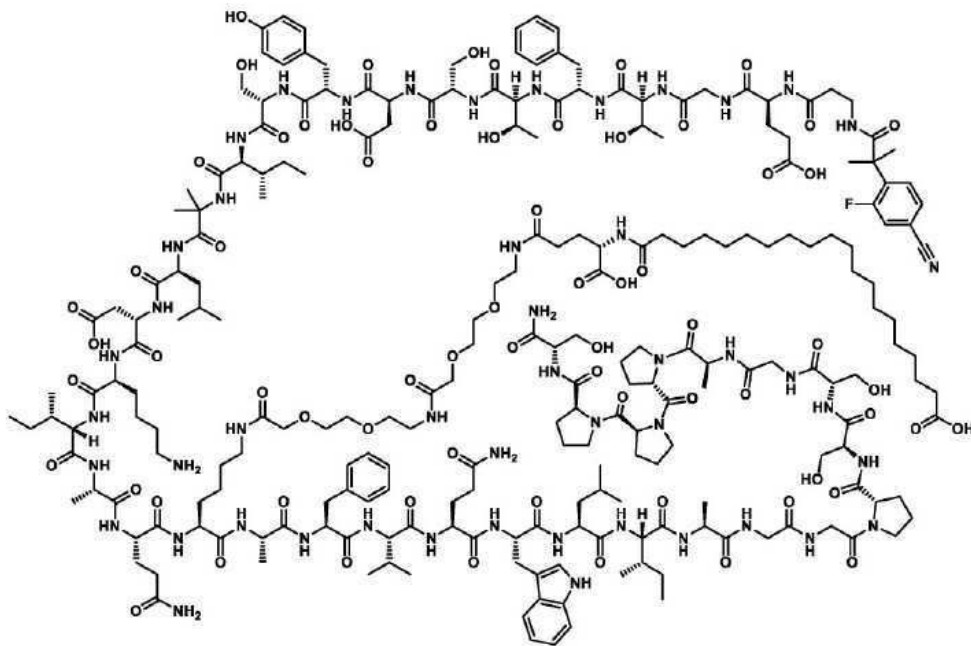
도면48



화합물 148

도. 1 - 계속

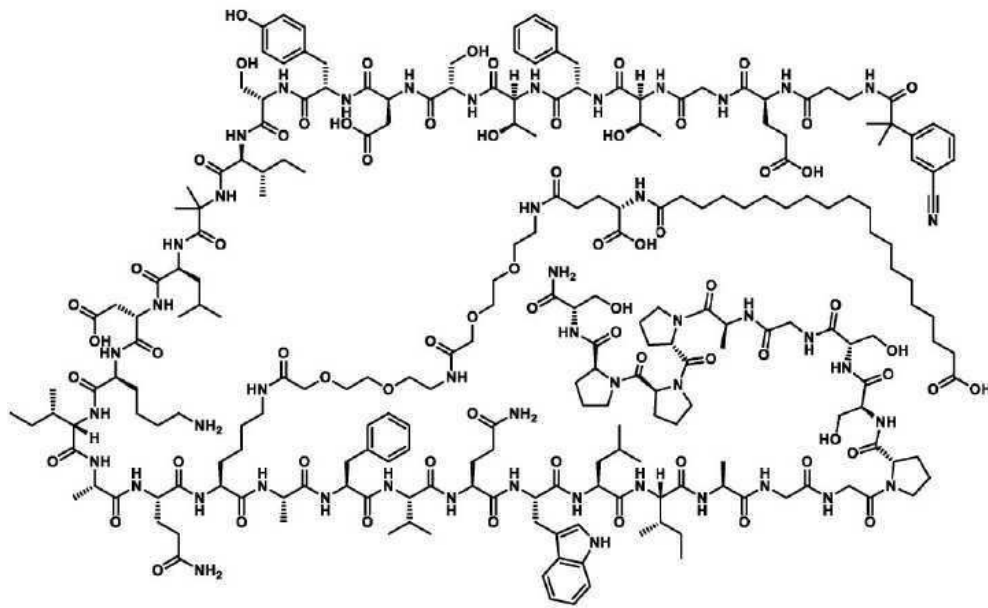
도면49



화합물 149

도. 1 - 계속

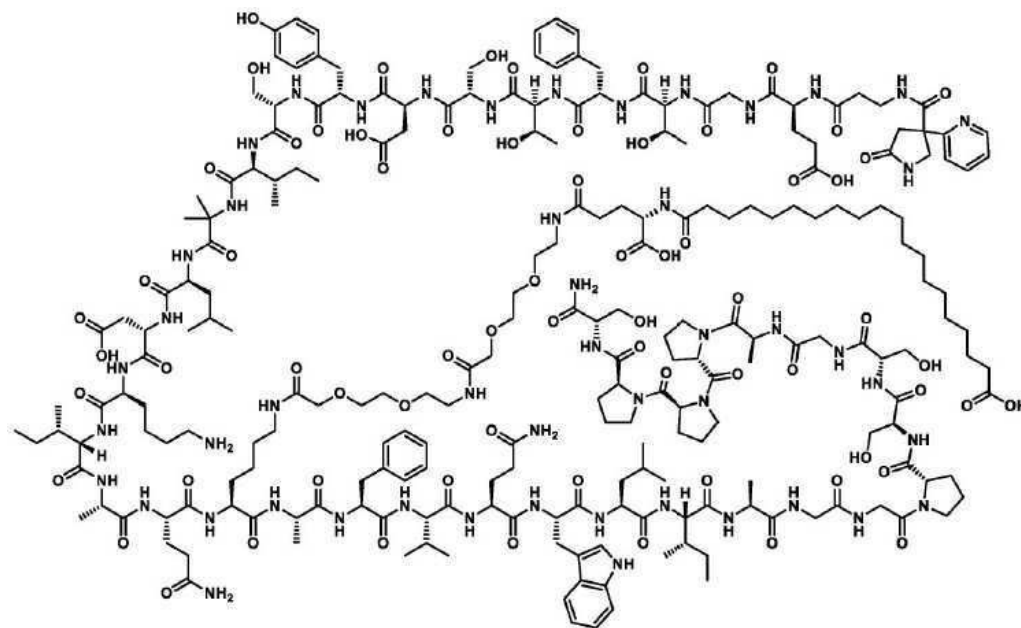
도면50



화합물 150

도 1 - 계속

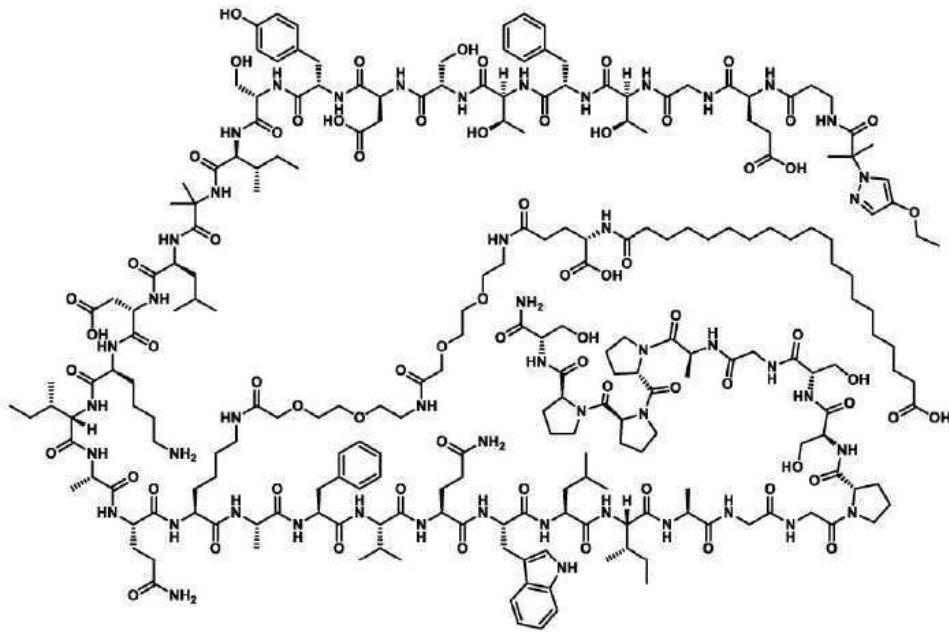
도면51



화합물 151

도 1 - 계속

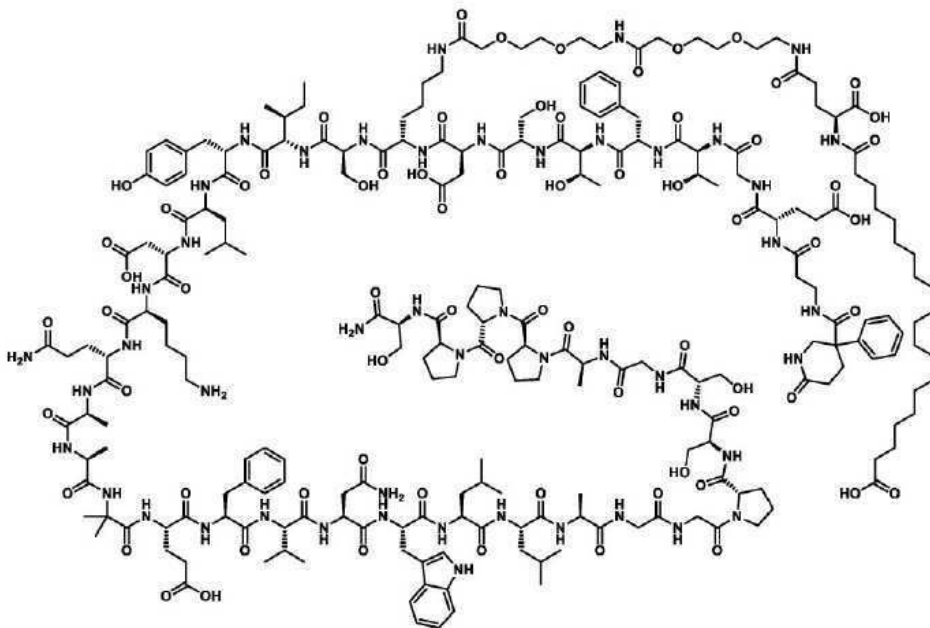
도면52



화합물 152

도. 1 - 계속

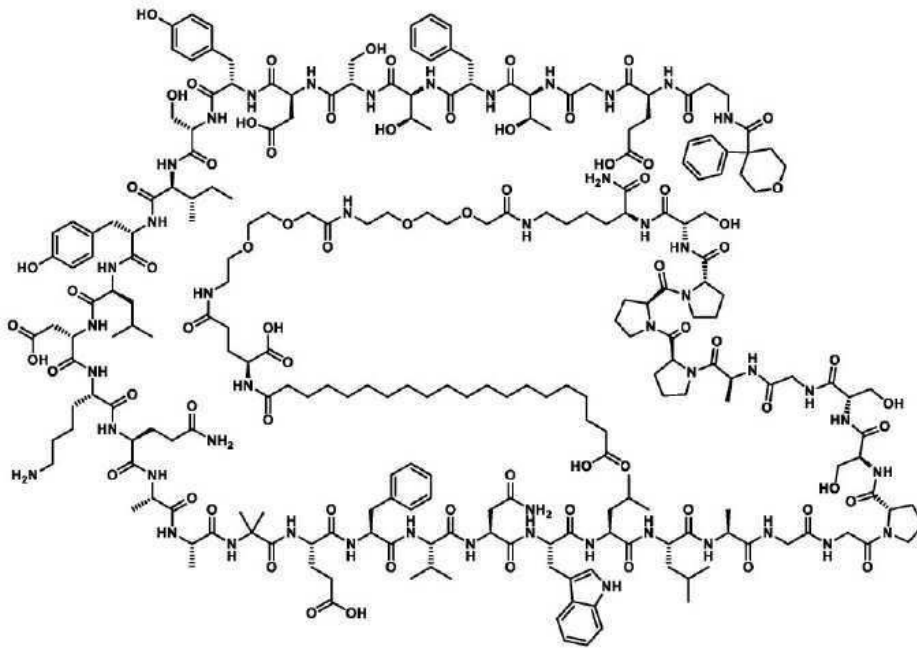
도면53



화합물 153

도. 1 - 계속

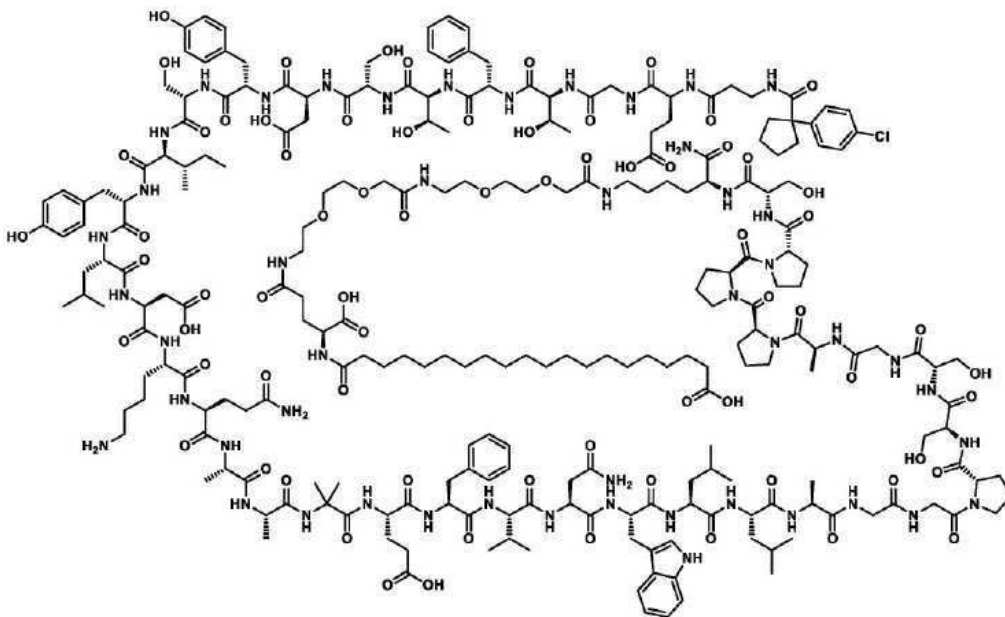
도면54



화합물 154

도. 1 - 계속

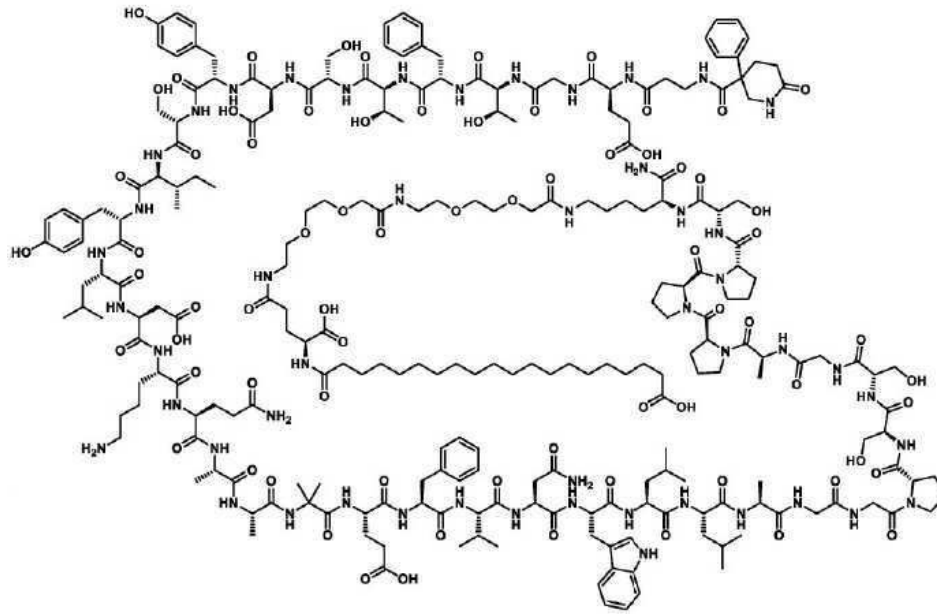
도면55



화합물 155

도. 1 - 계속

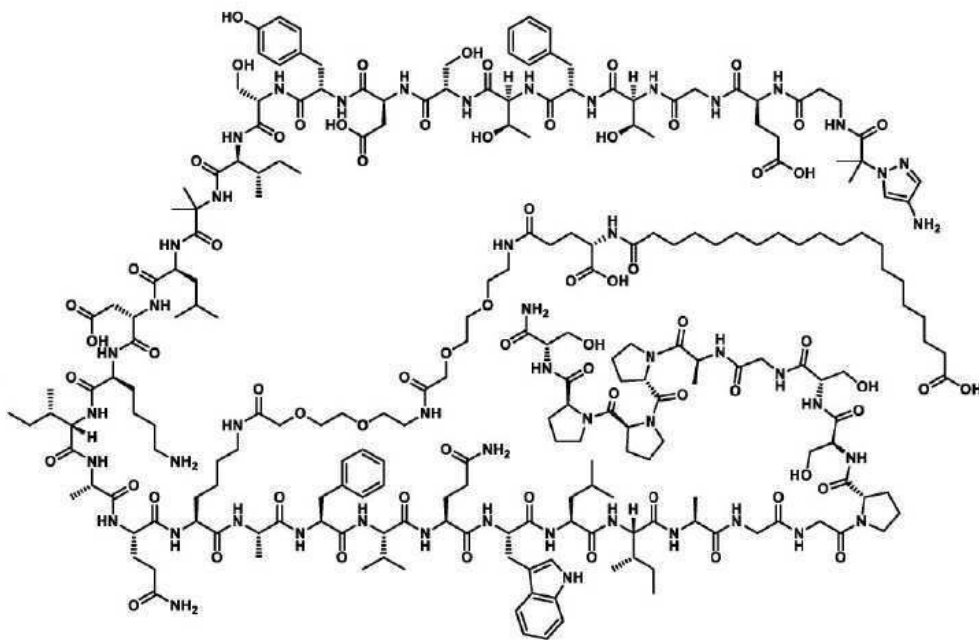
도면56



화합물 156

도. 1 - 계속

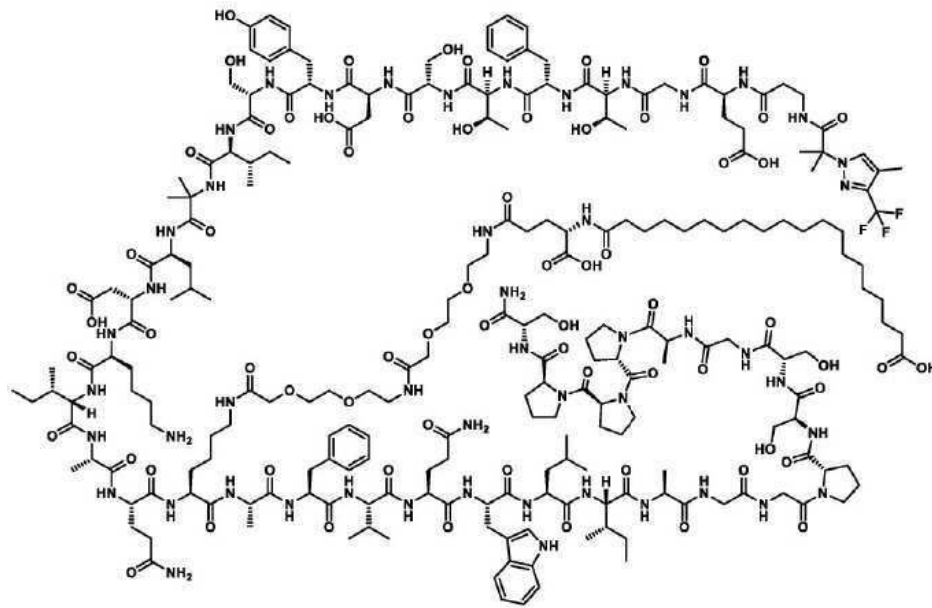
도면57



화합물 157

도. 1 - 계속

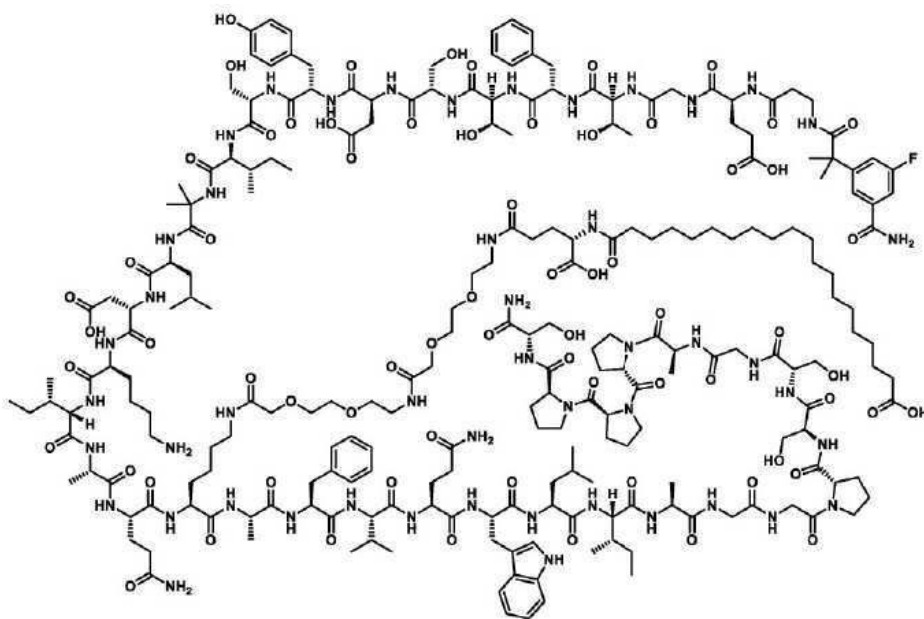
도면58



화합물 158

도. 1 - 계속

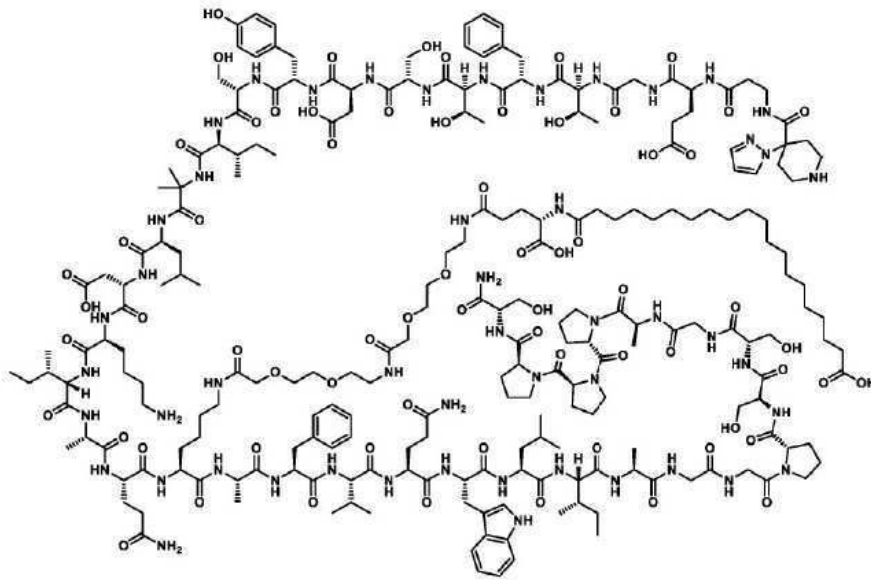
도면59



화합물 159

도. 1 - 계속

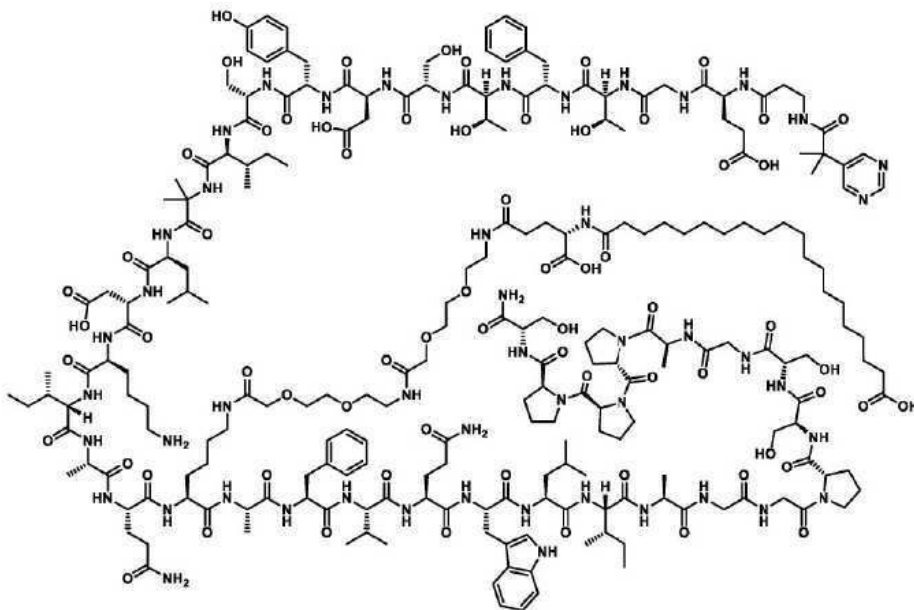
도면60



화합물 160

도. 1 - 계속

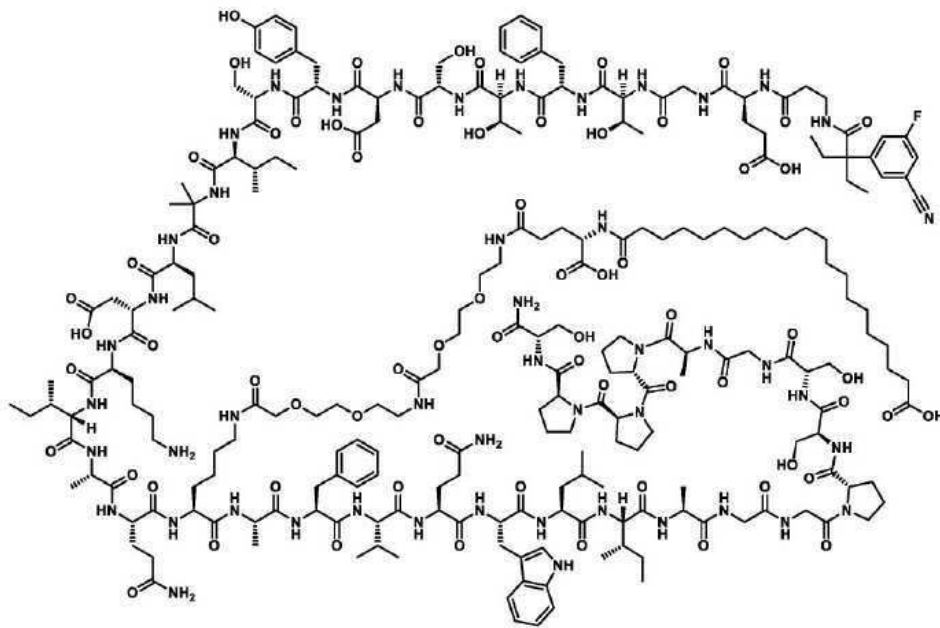
도면61



화합물 161

도. 1 - 계속

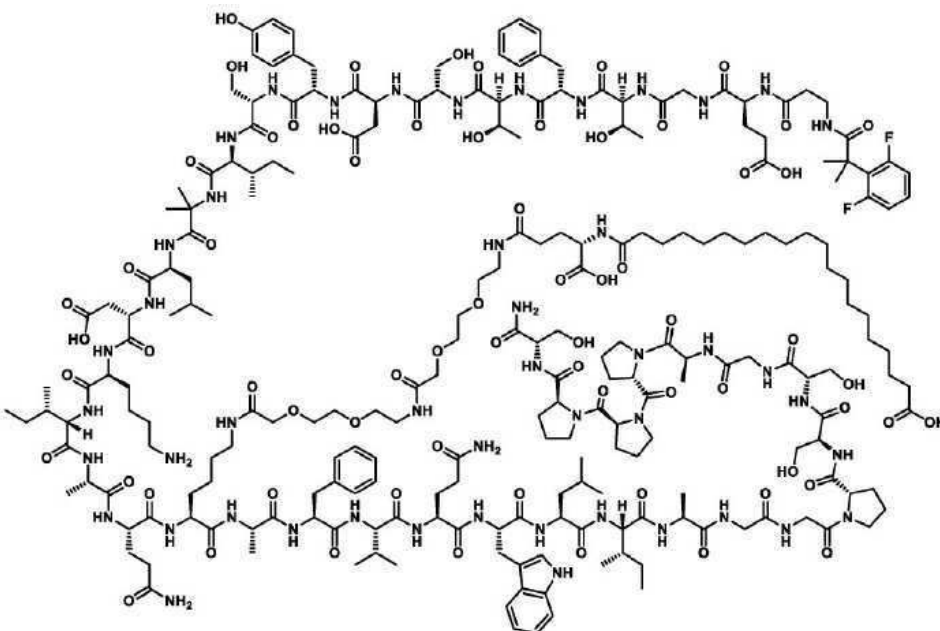
도면62



화합물 162

도. 1 - 계속

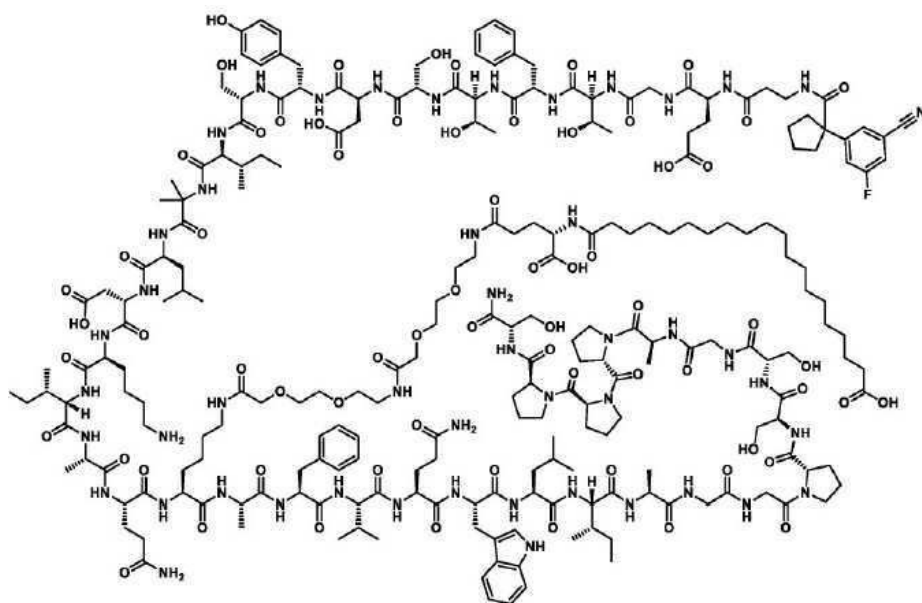
도면63



화합물 163

도. 1 - 계속

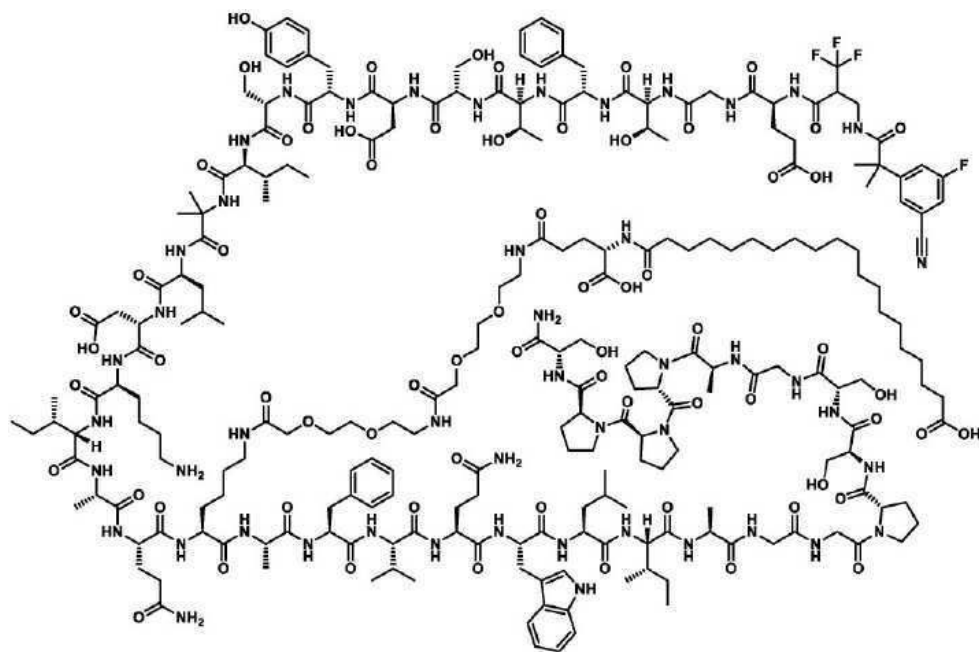
도면64



화합물 164

도. 1 - 계속

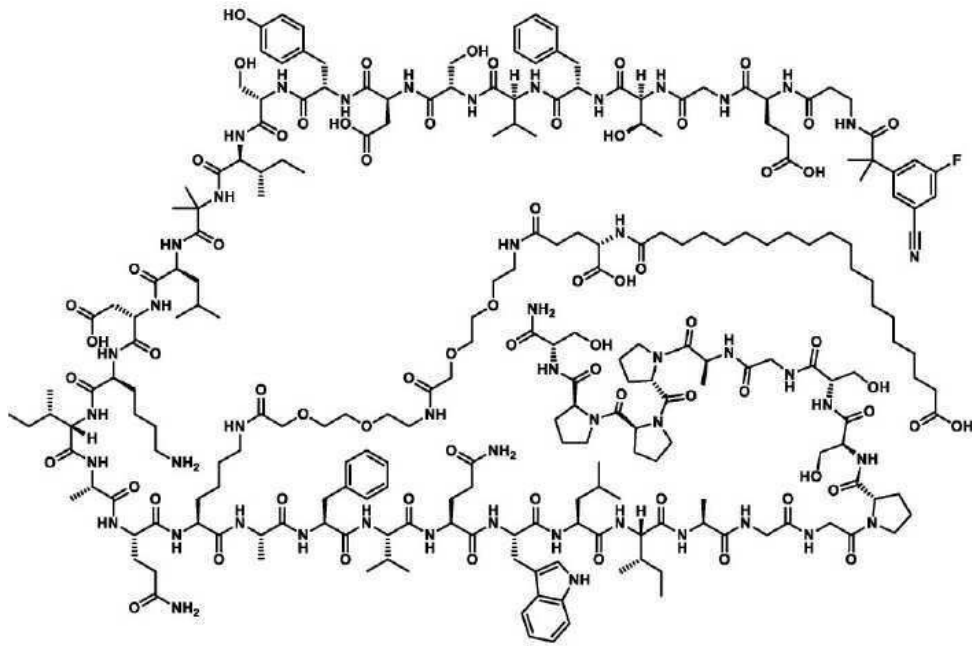
도면65



화합물 165

도. 1 - 계속

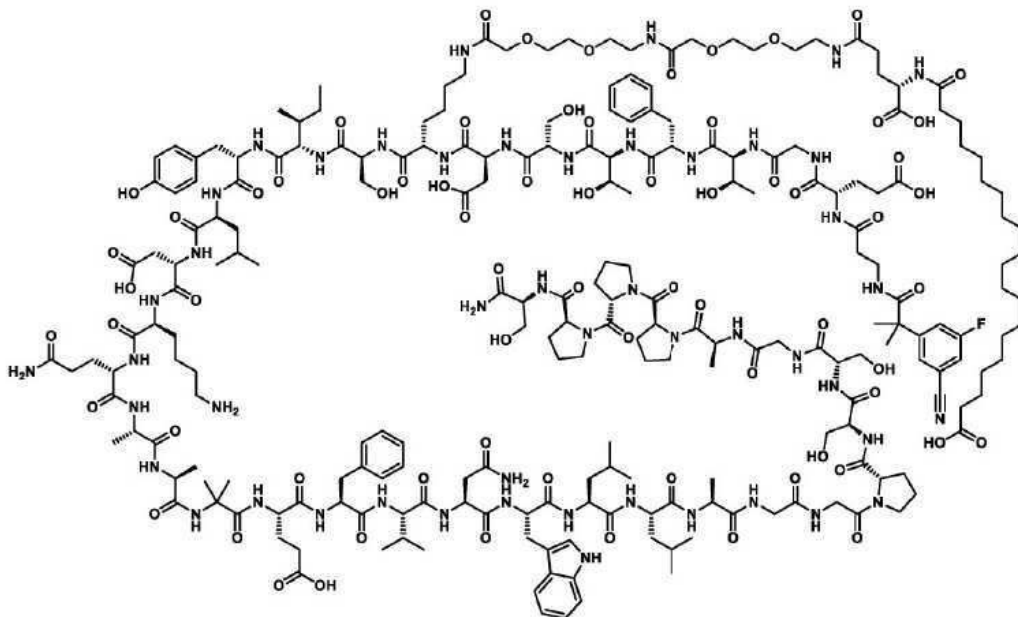
도면66



화합물 166

도. 1 - 계속

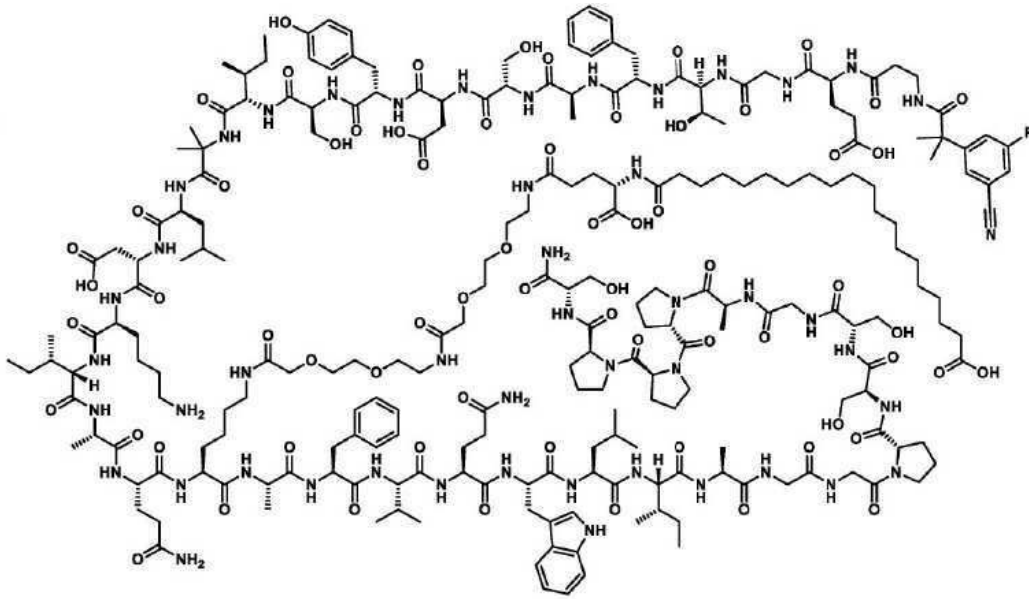
도면67



화합물 167

도. 1 - 계속

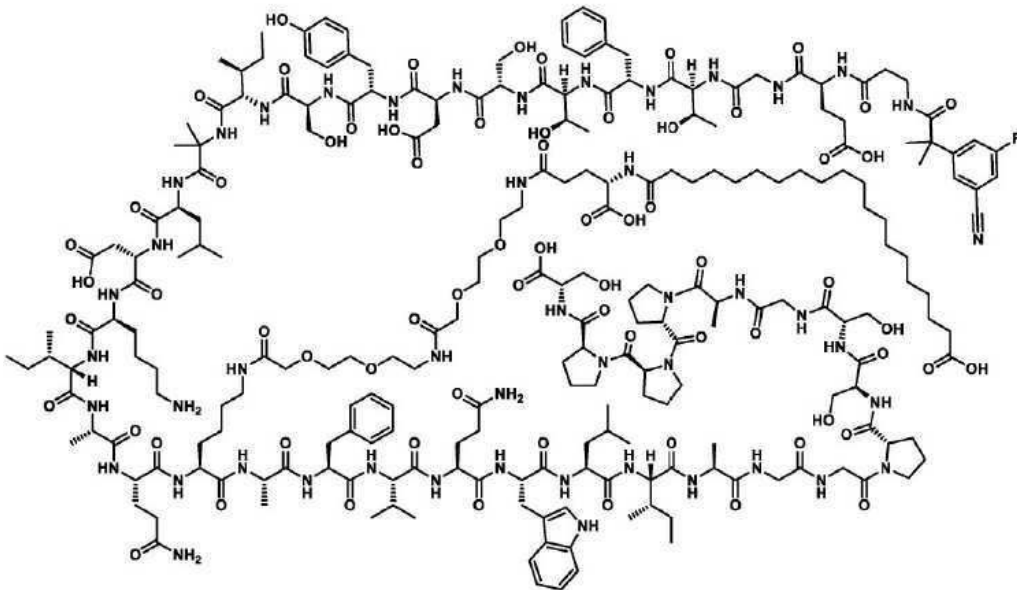
도면68



화합물 168

도. 1 - 계속

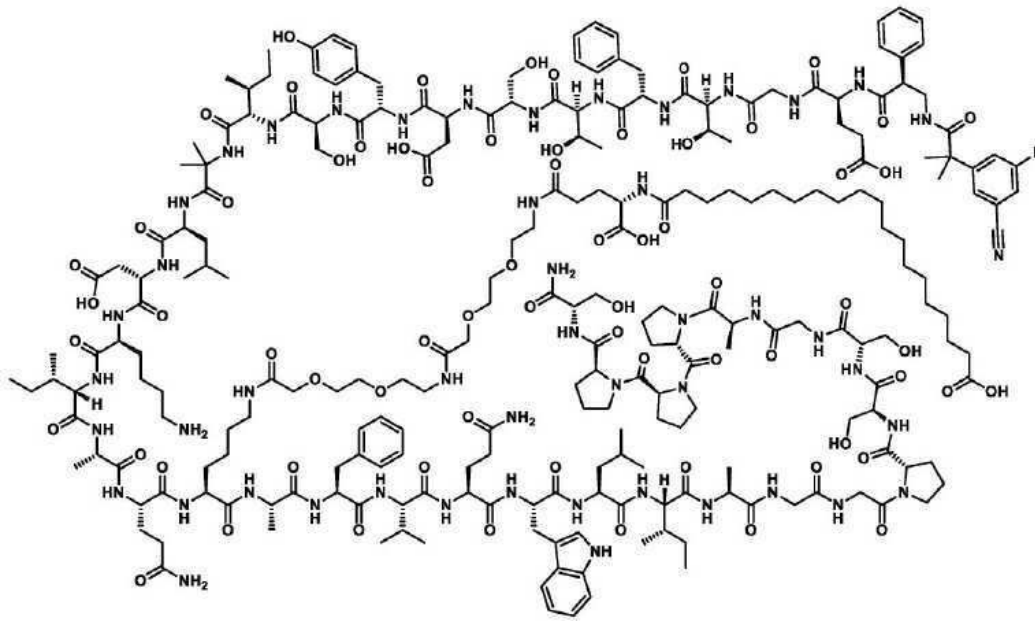
도면69



화합물 169

도. 1 - 계속

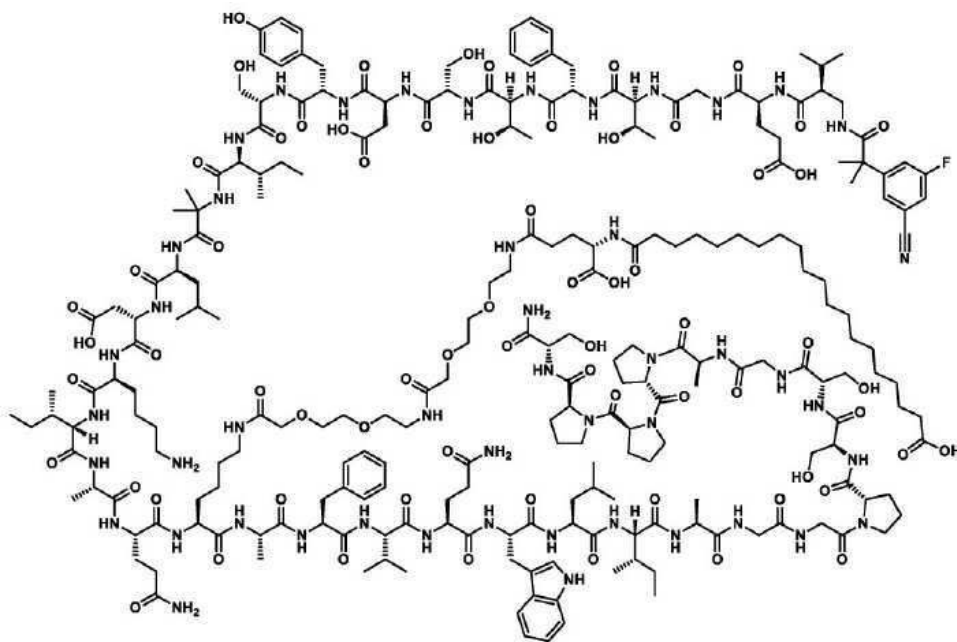
도면70



화합물 170

도. 1 - 계속

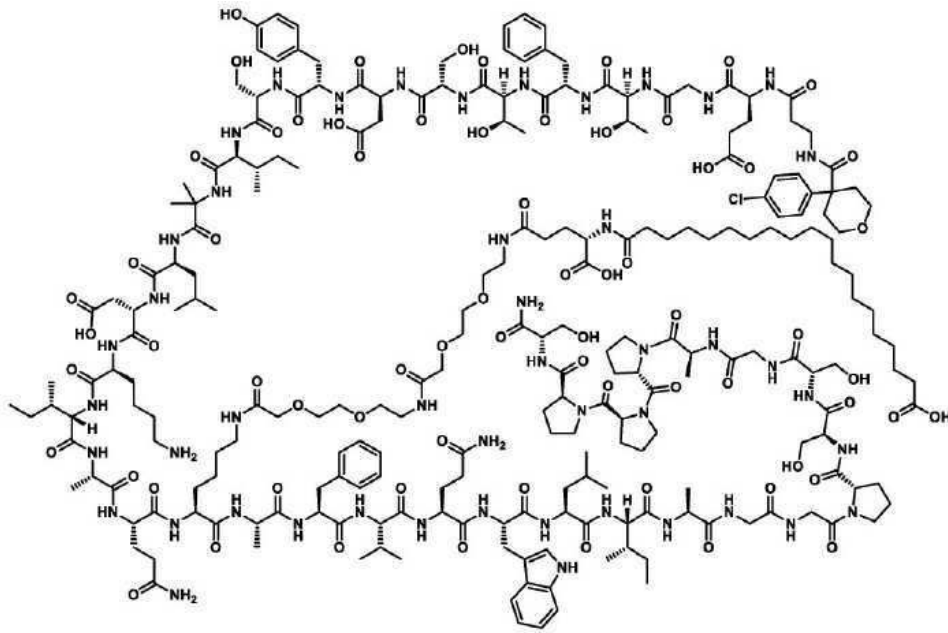
도면71



화합물 171

도. 1 - 계속

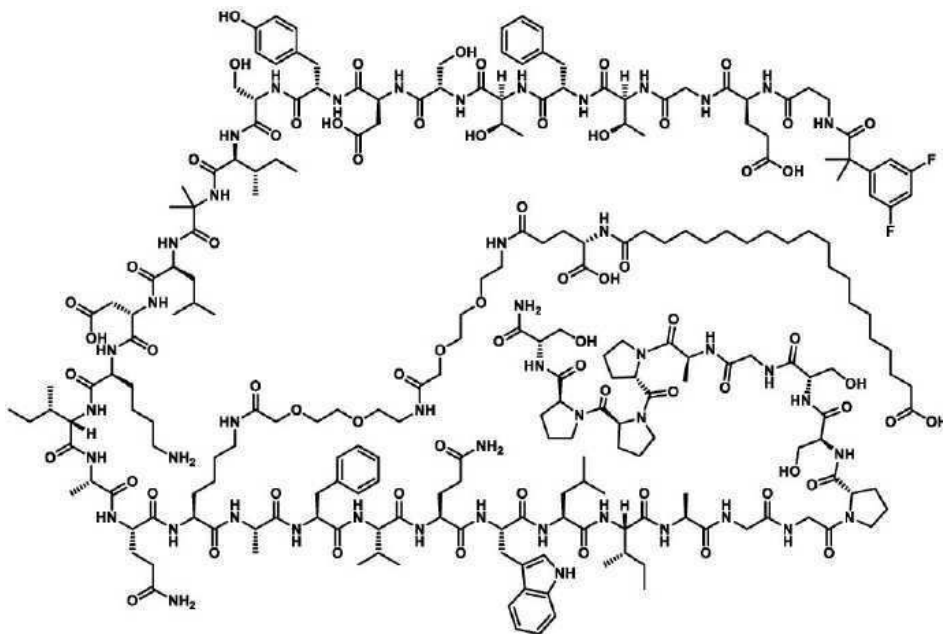
도면72



화합물 172

도. 1 - 계속

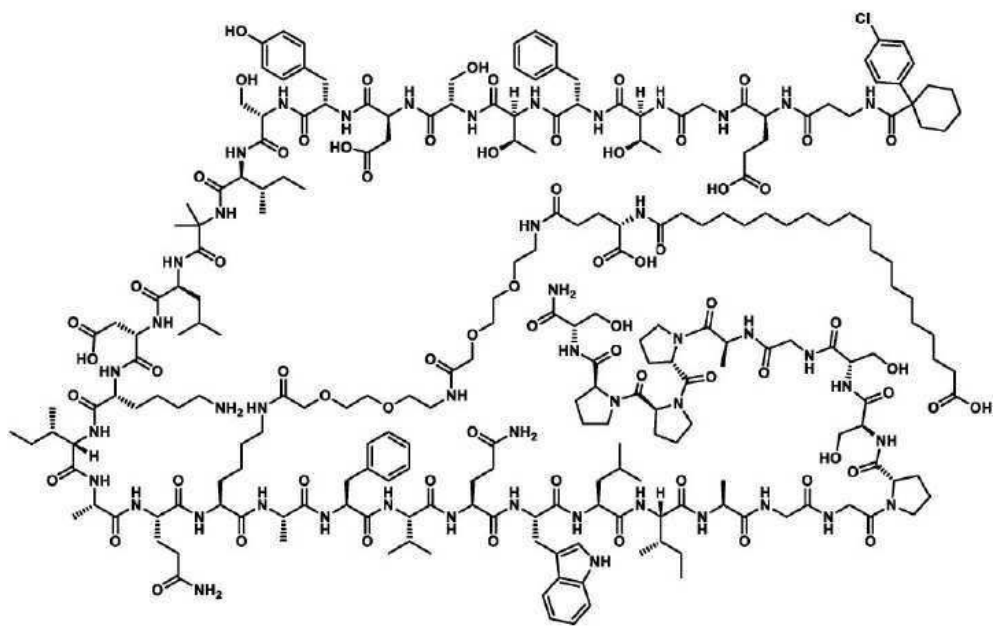
도면73



화합물 173

도. 1 - 계속

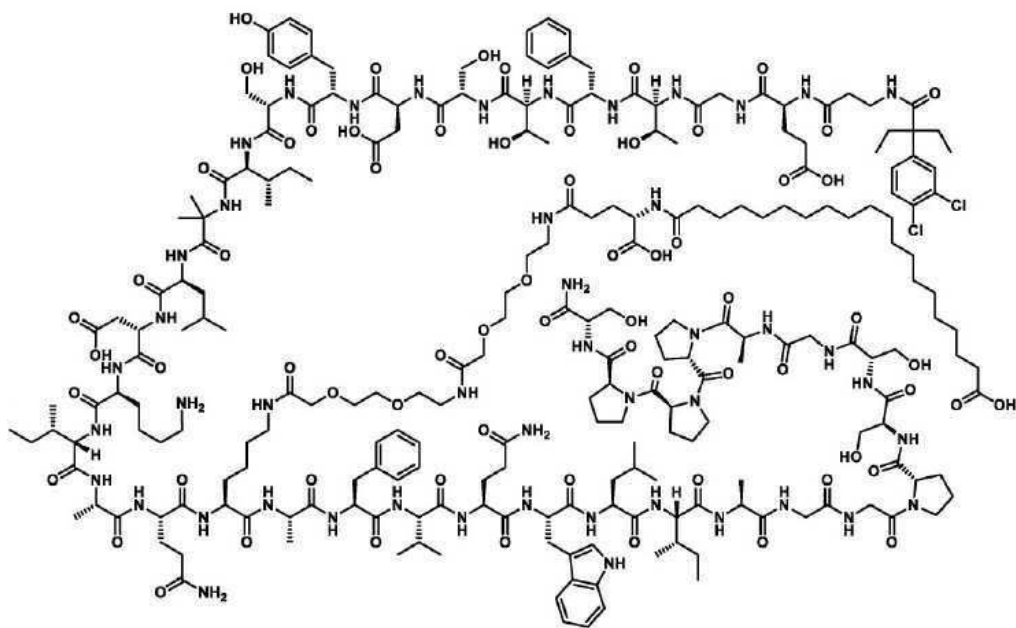
도면74



화합물 174

도, 1 - 계속

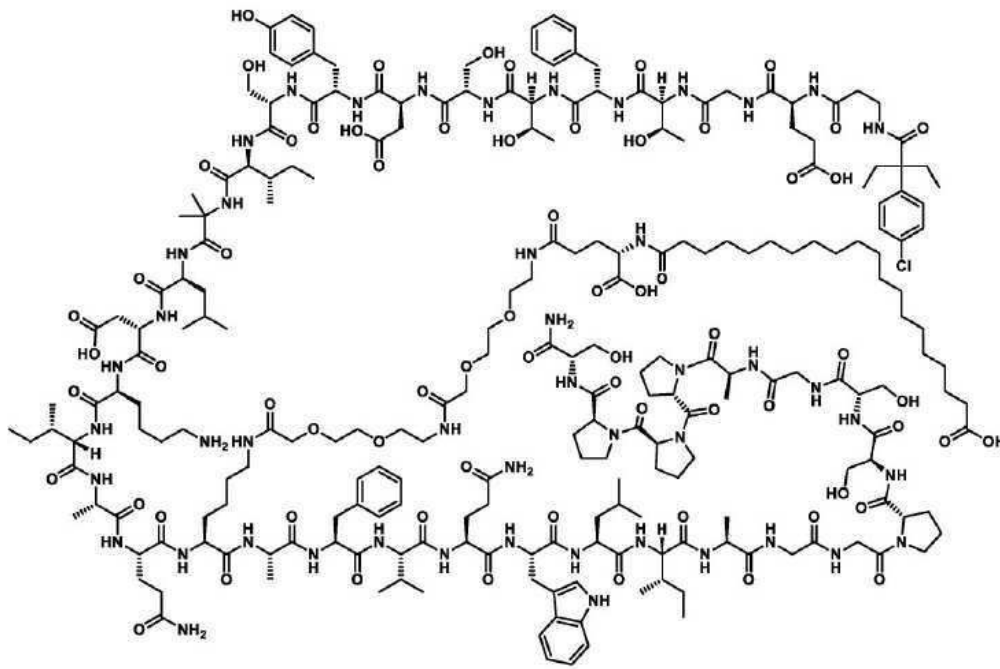
도면75



화합물 175

도, 1 - 계속

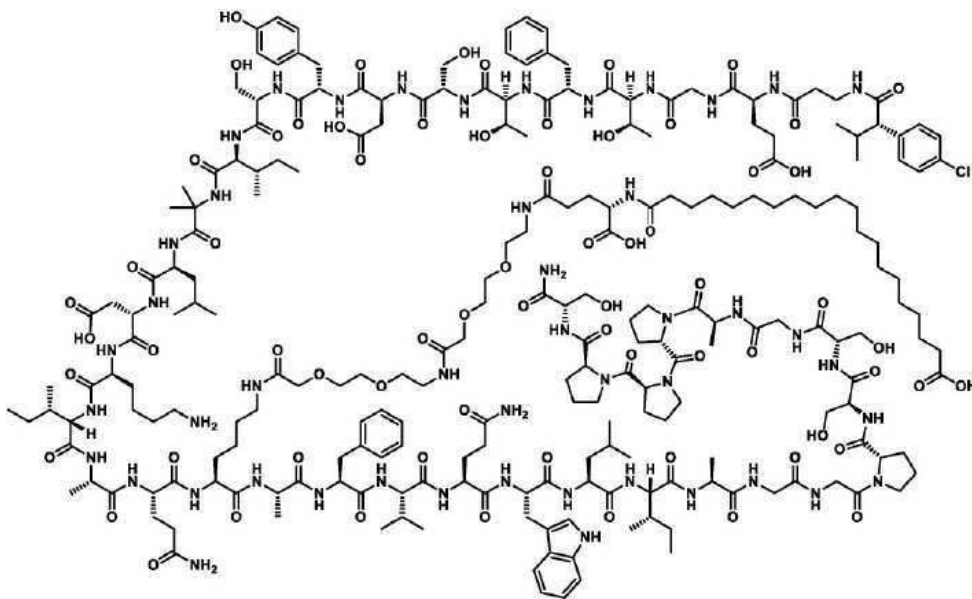
도면76



화합물 176

도. 1 - 계속

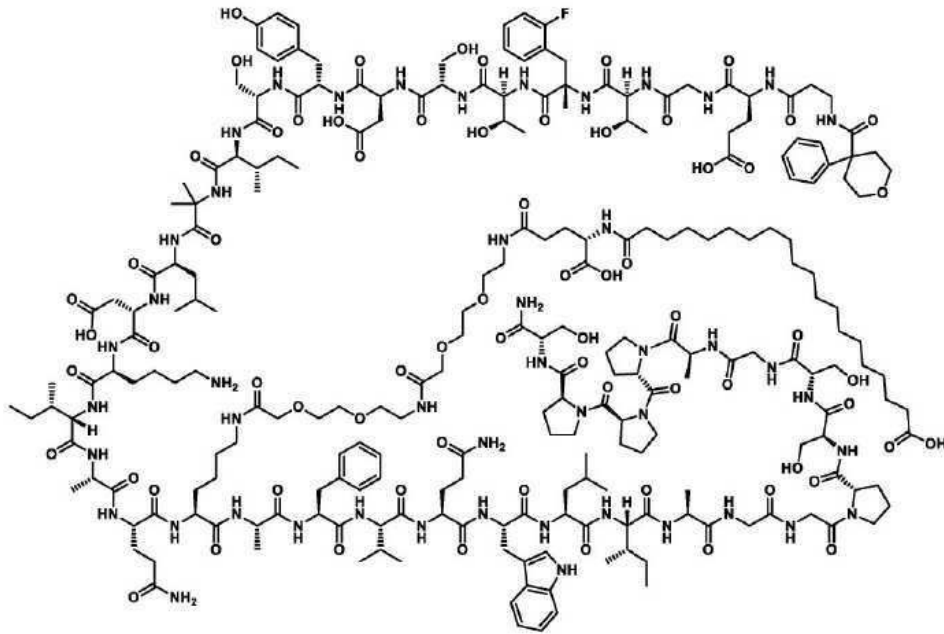
도면77



화합물 177

도. 1 - 계속

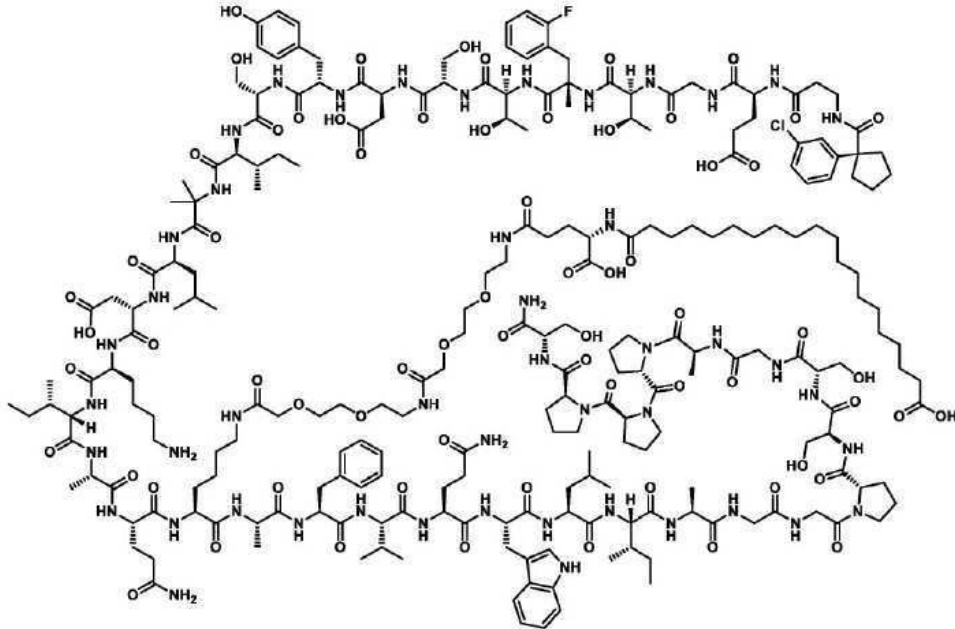
도면78



화합물 178

도. 1 - 계속

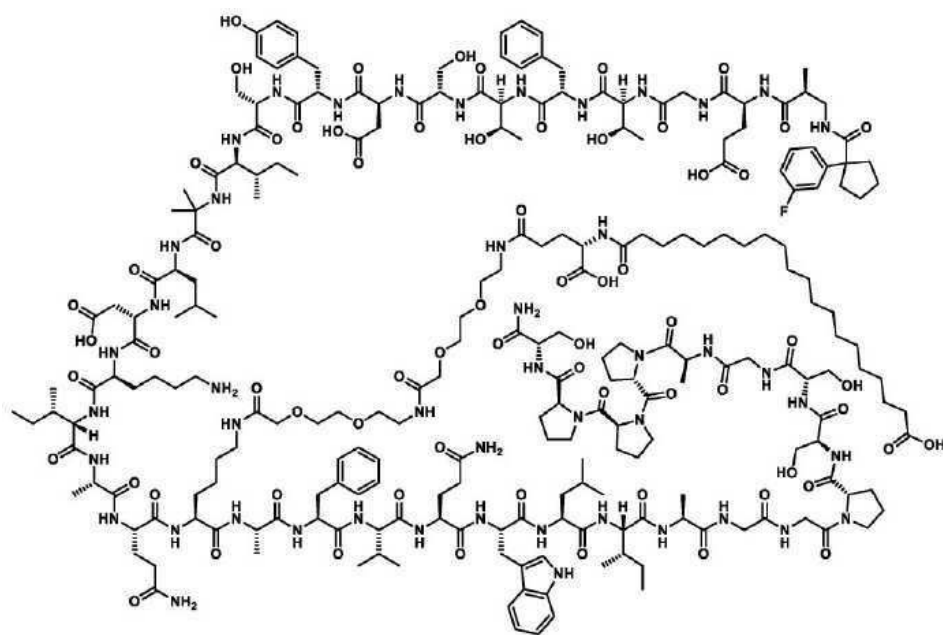
도면79



화합물 179

도. 1 - 계속

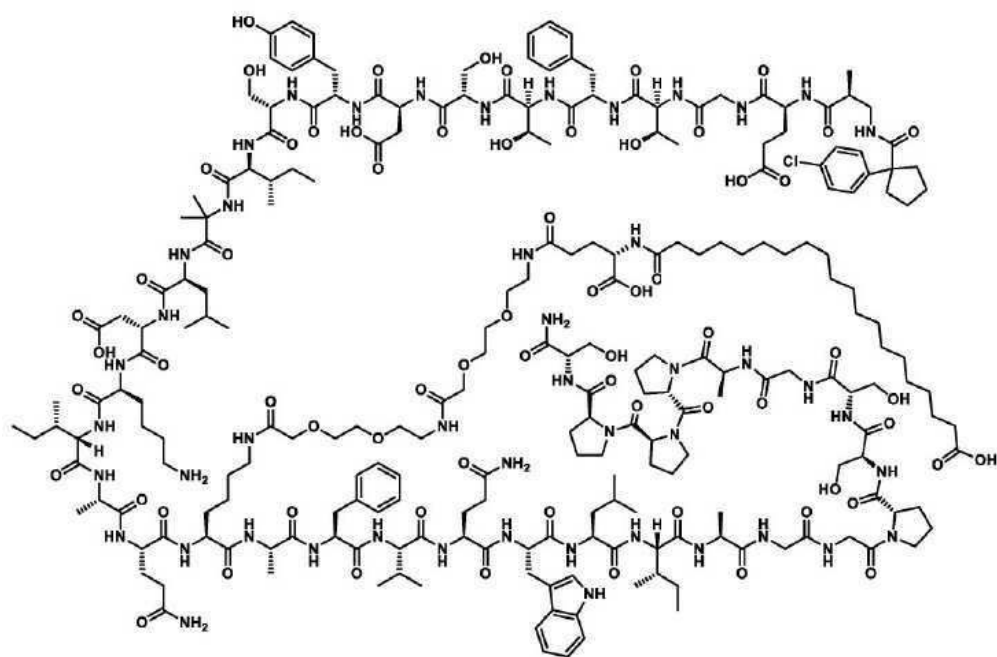
도면80



화합물 180

도. 1 - 계속

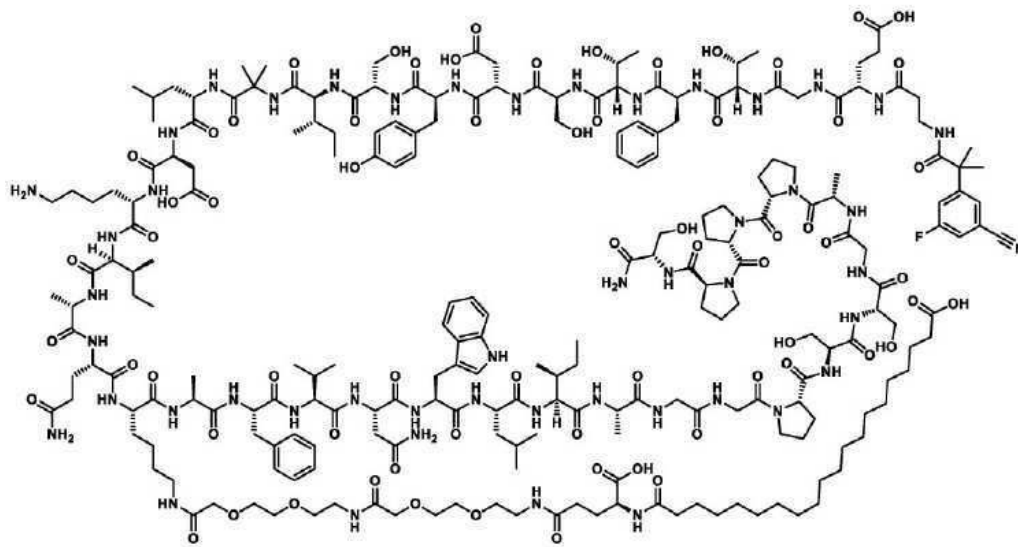
도면81



화합물 181

도. 1 - 계속

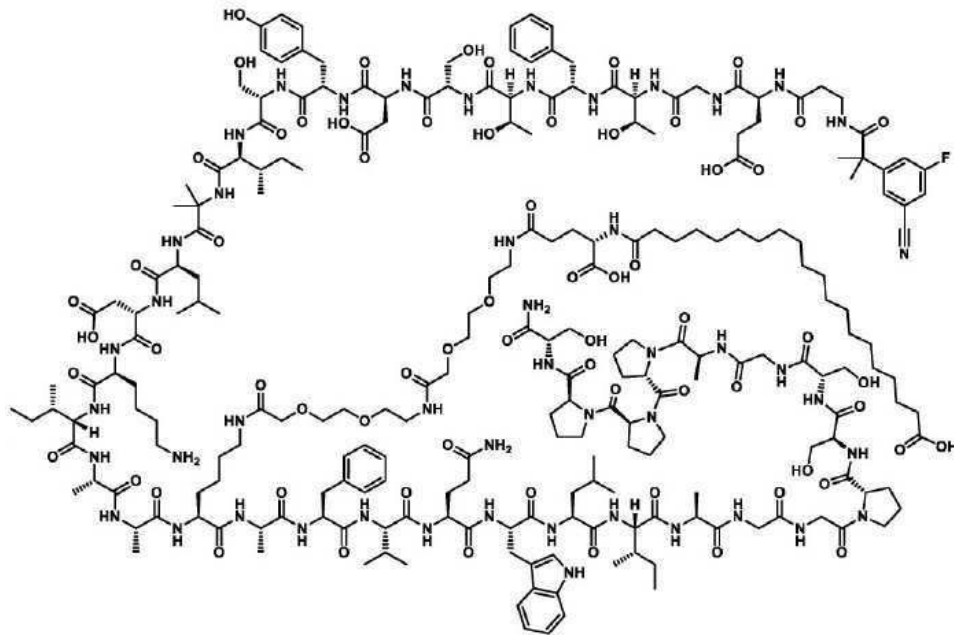
도면82



화합물 182

도. 1 - 계속

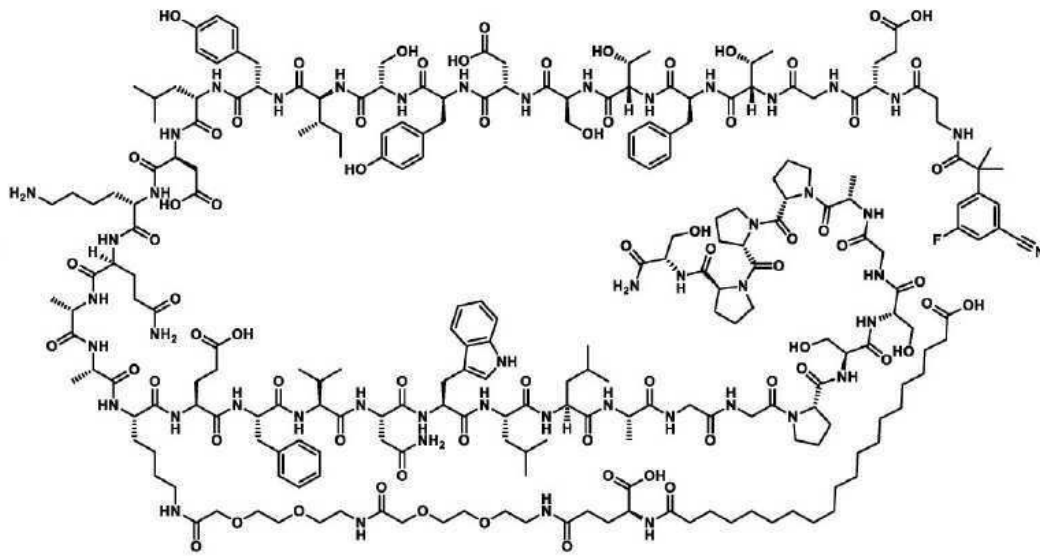
도면83



화합물 183

도. 1 - 계속

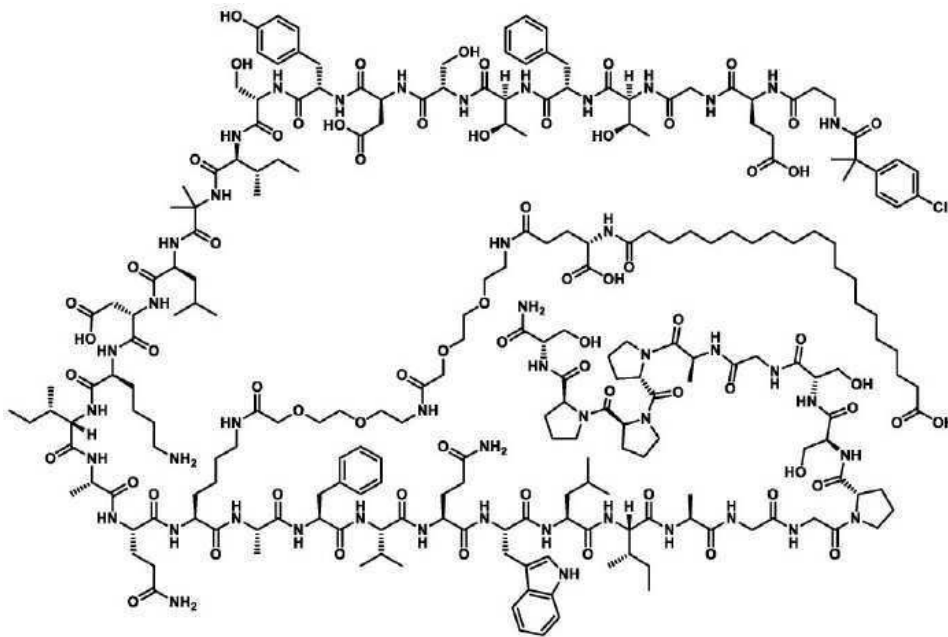
도면84



화합물 184

도. 1 - 계속

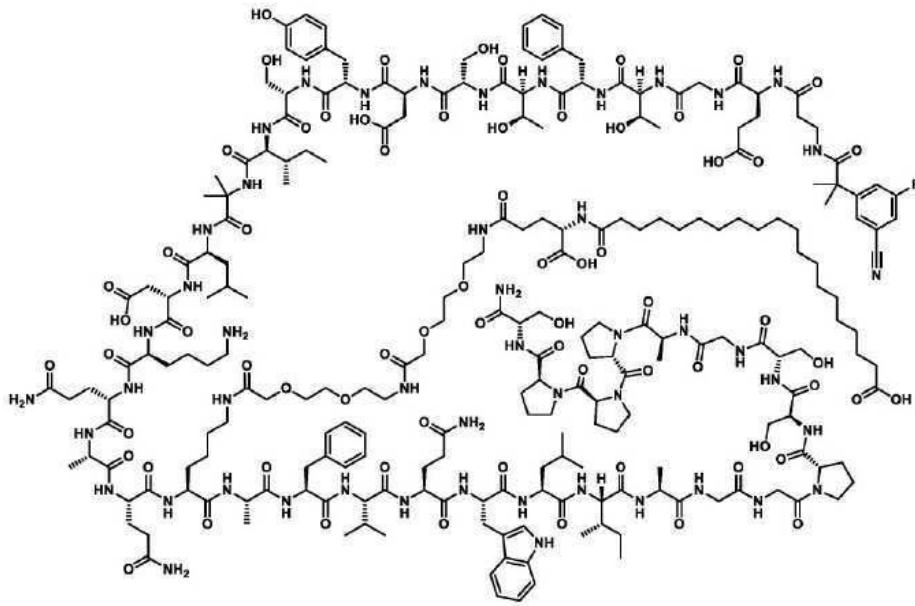
도면85



화합물 185

도. 1 - 계속

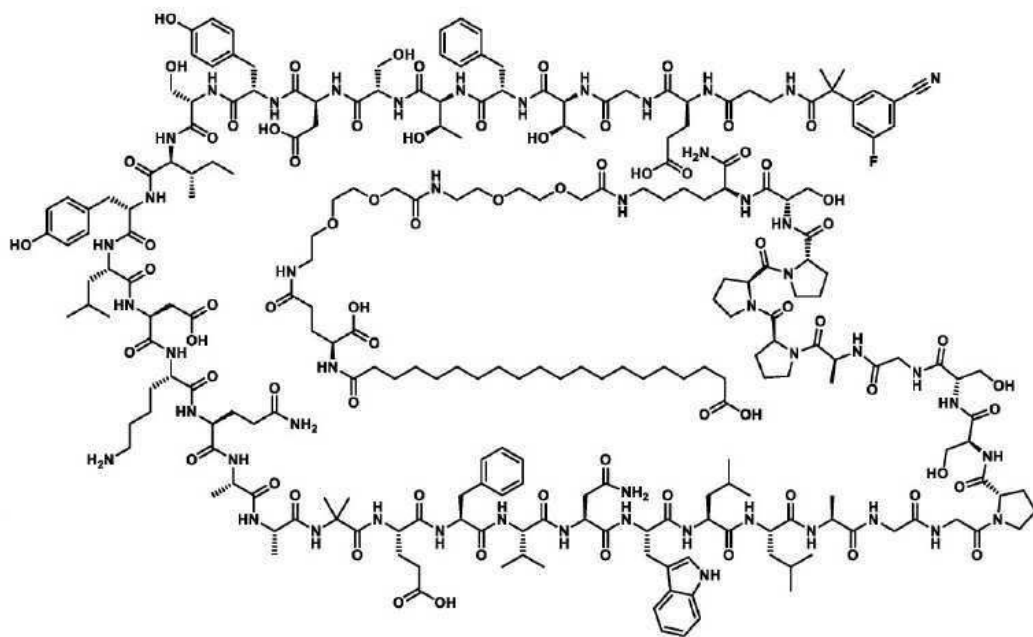
도면86



화합물 186

도. 1 - 계속

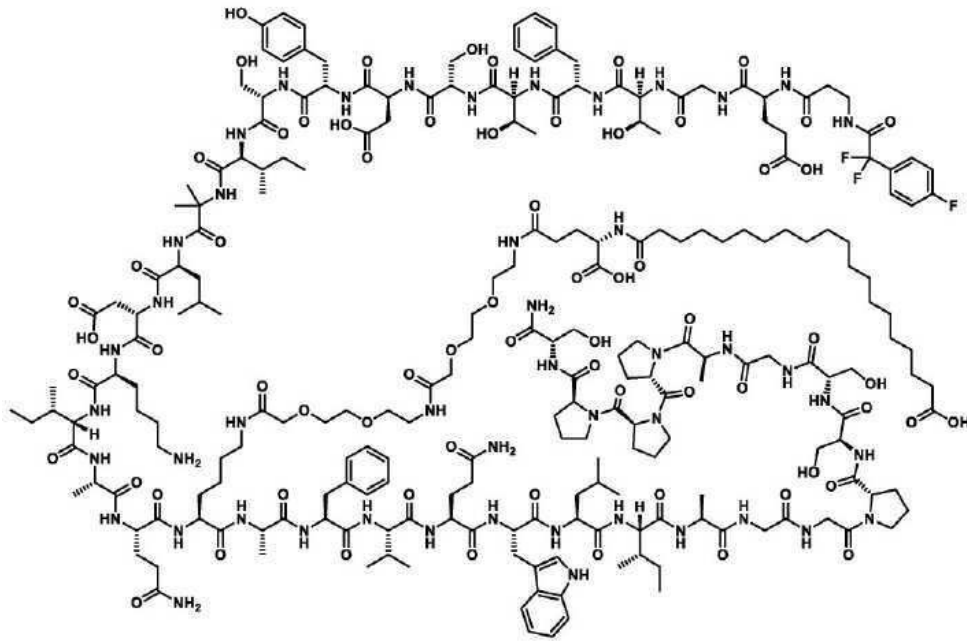
도면87



화합물 187

도. 1 - 계속

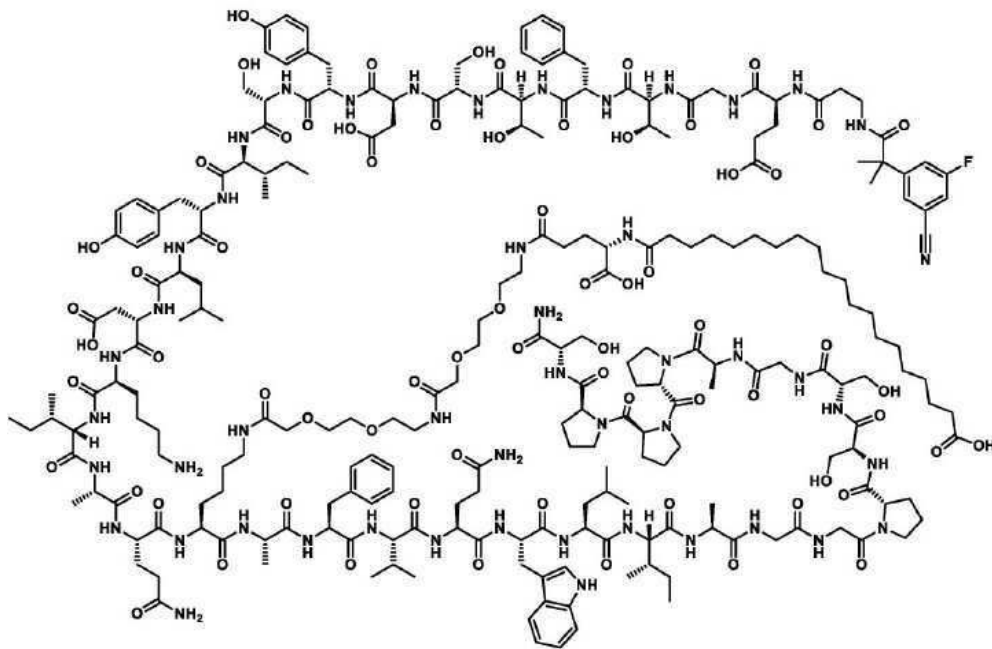
도면88



화합물 188

도. 1 - 계속

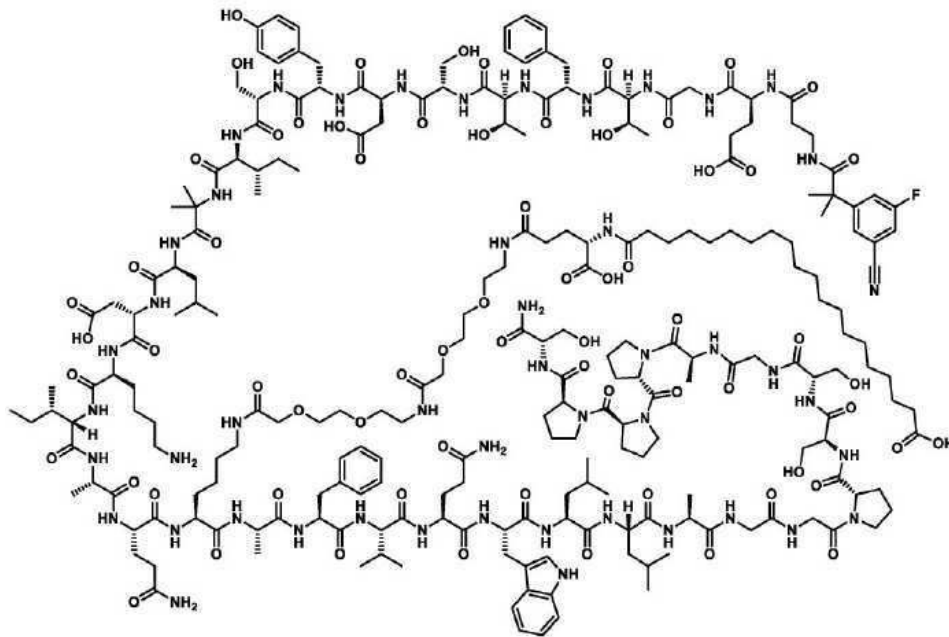
도면89



화합물 189

도. 1 - 계속

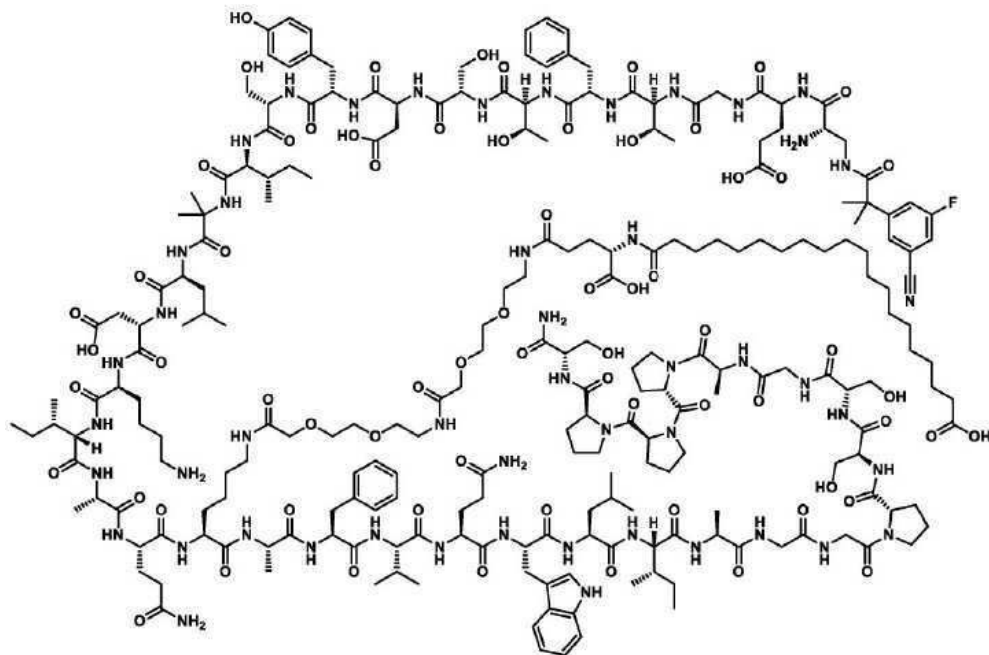
도면90



화합물 190

도. 1 - 계속

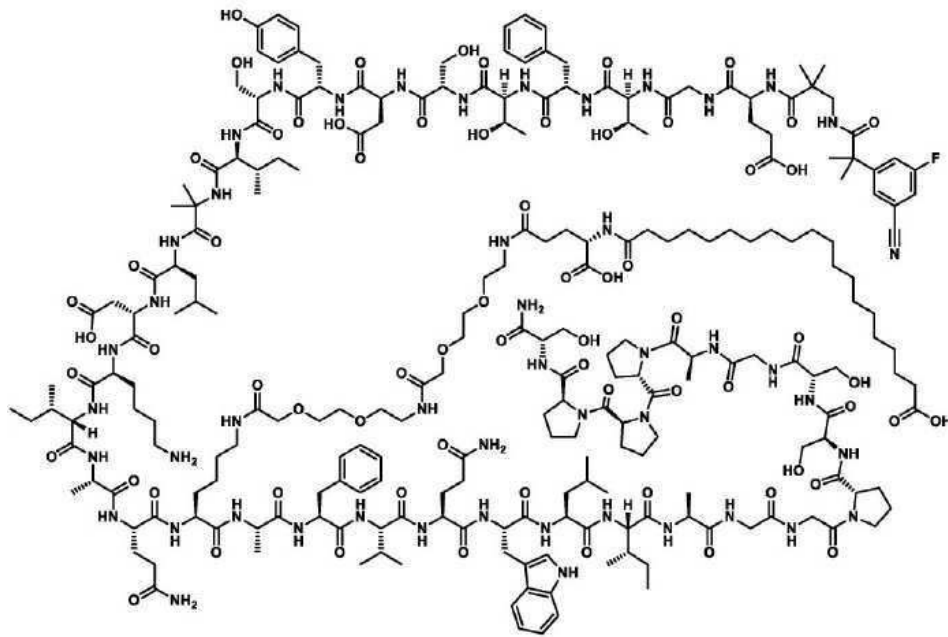
도면91



화합물 191

도. 1 - 계속

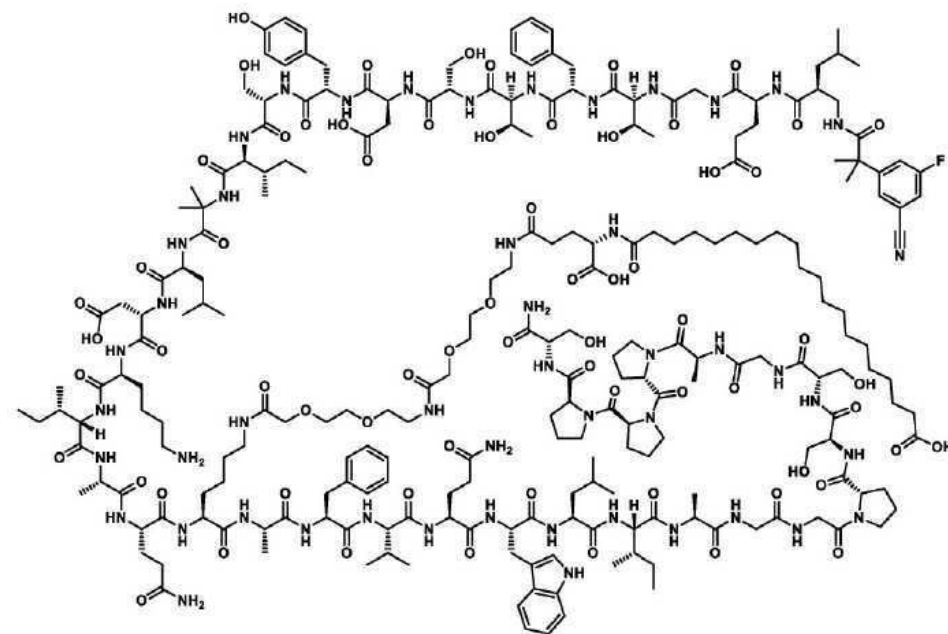
도면92



화합물 192

도. 1 - 계속

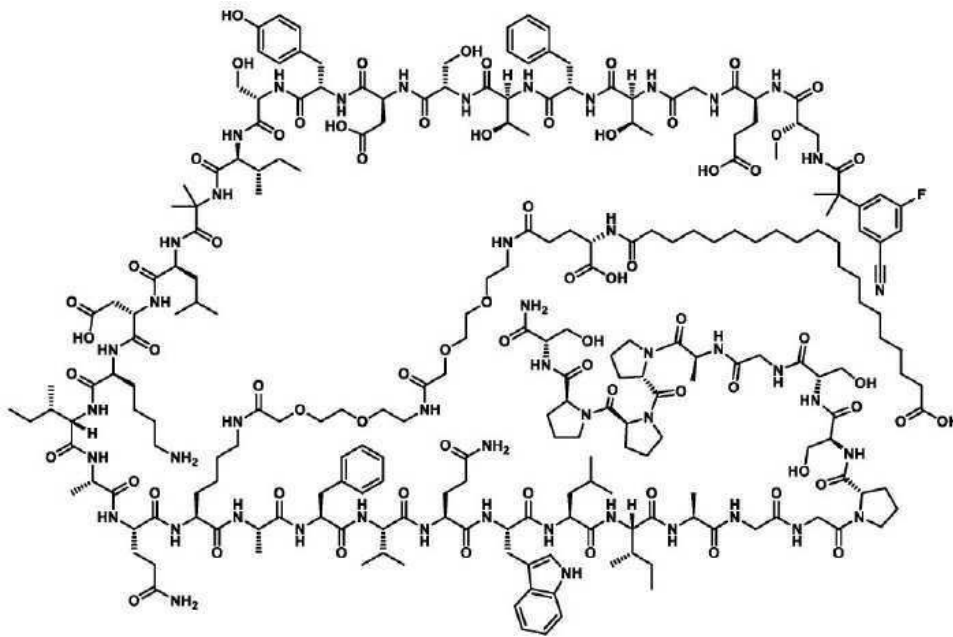
도면93



화합물 193

도. 1 - 계속

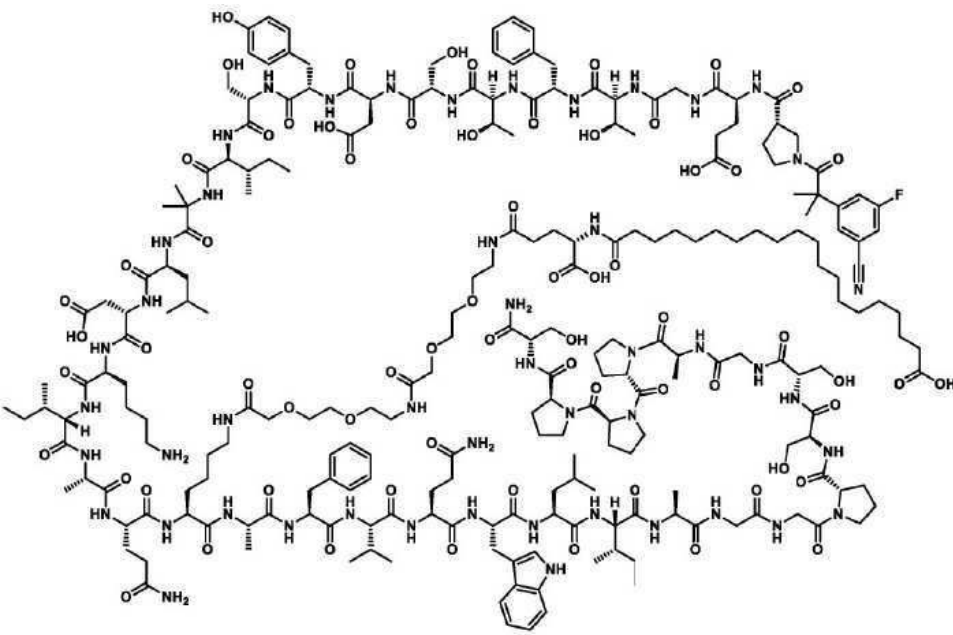
도면94



화합물 194

도. 1 - 계속

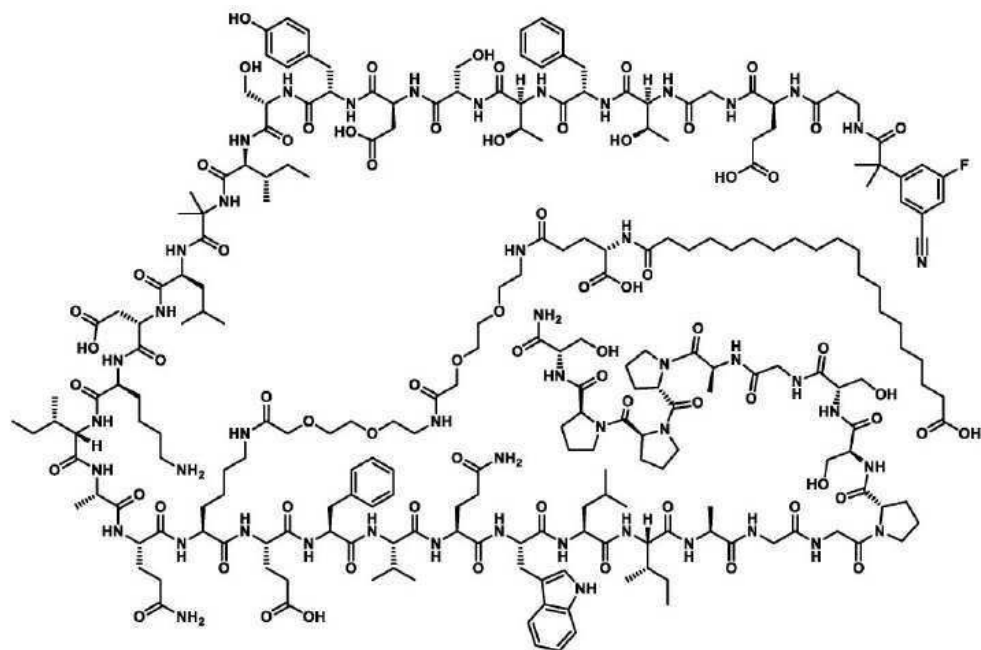
도면95



화합물 195

도. 1 - 계속

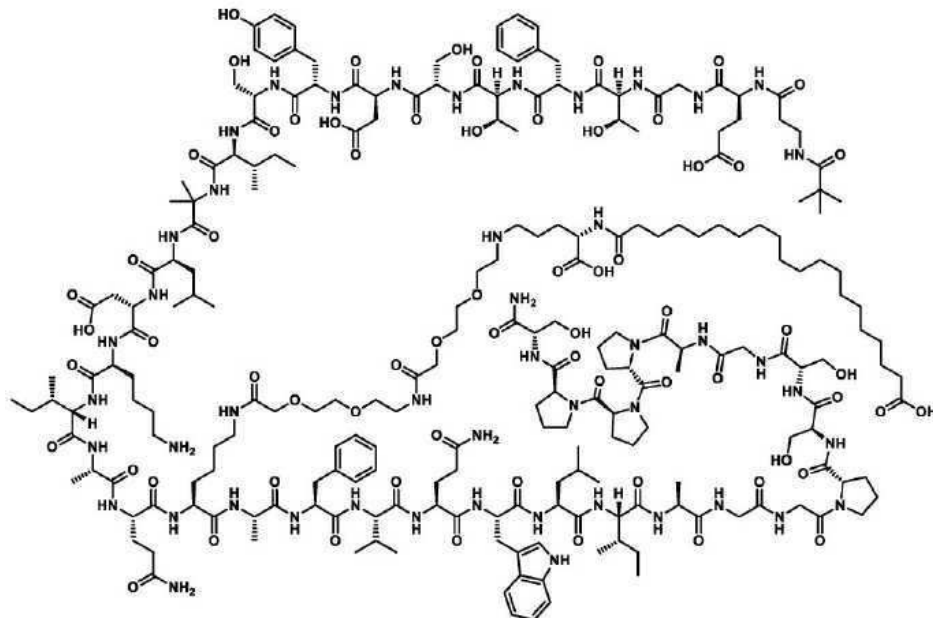
도면96



화합물 196

도. 1 - 계속

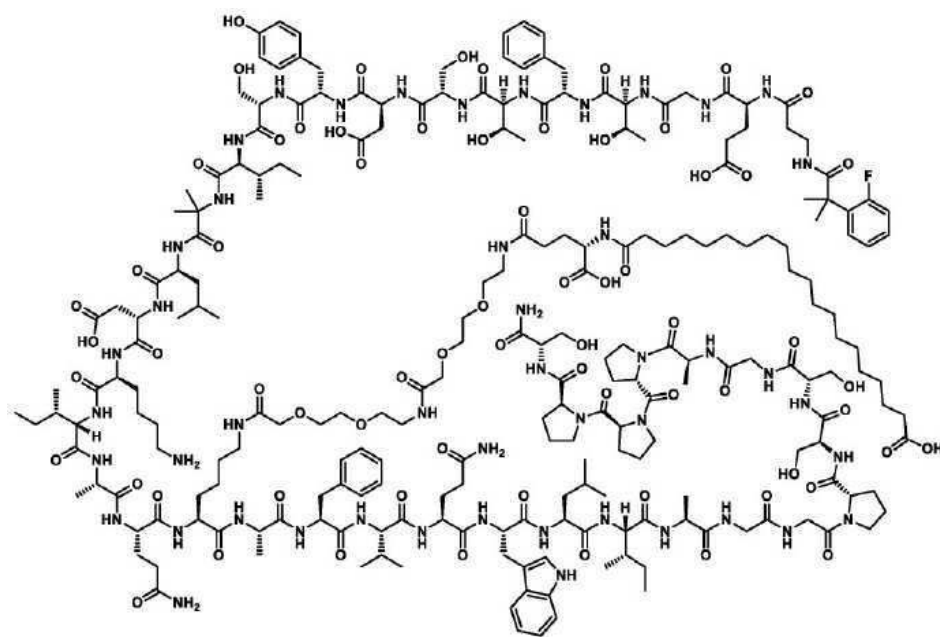
도면97



화합물 197

도. 1 - 계속

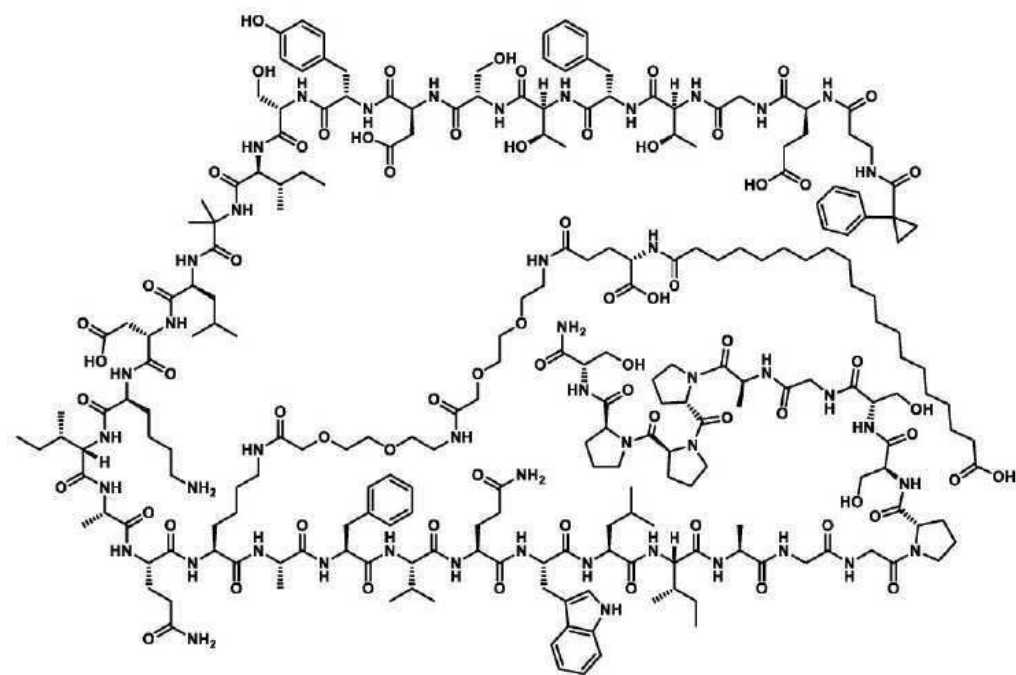
도면98



화합물 198

도. 1 - 계속

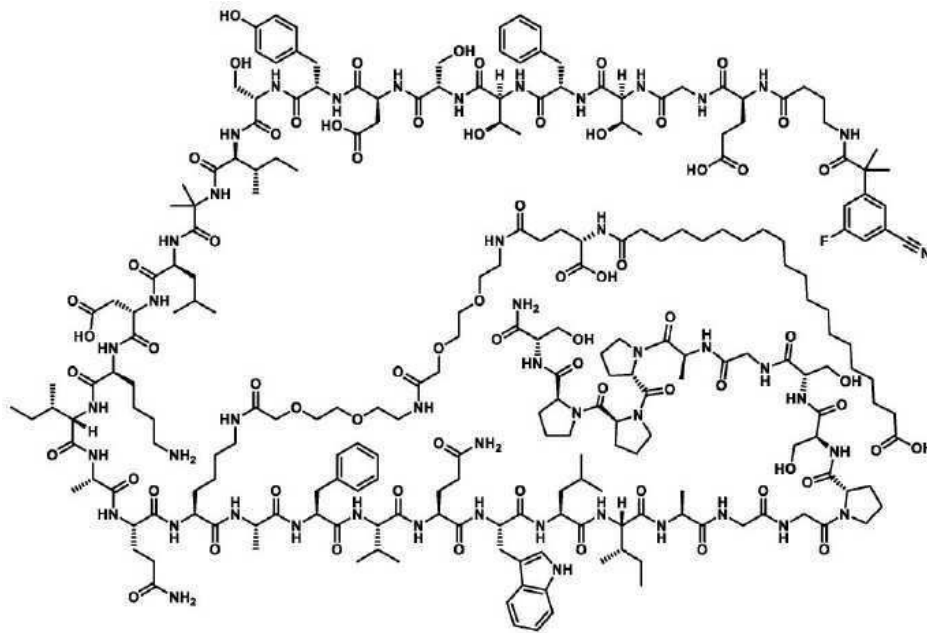
도면99



화합물 199

도. 1 - 계속

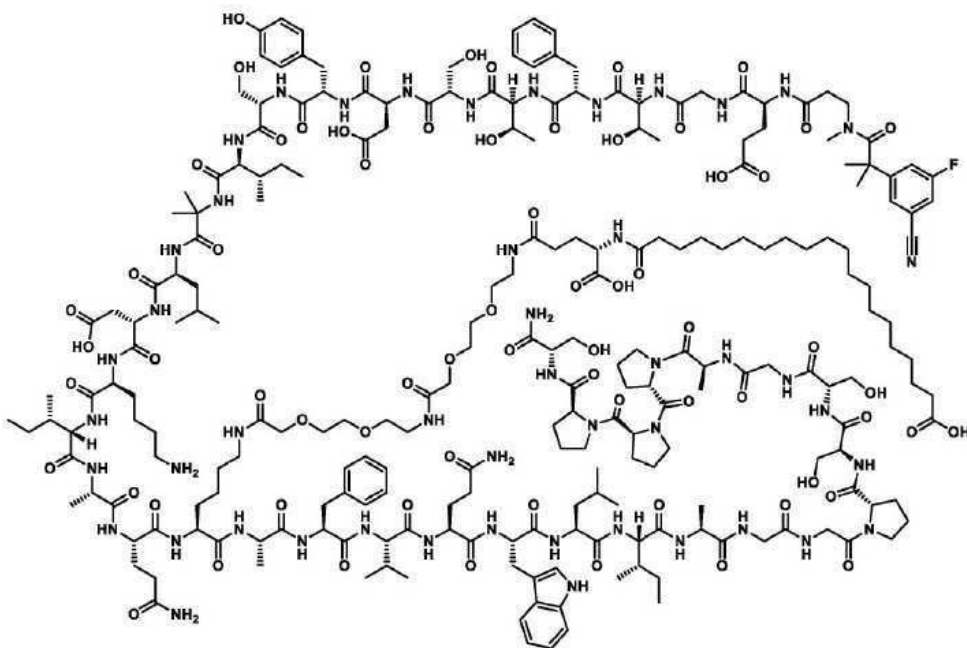
도면100



화합물 200

도. 1 - 계속

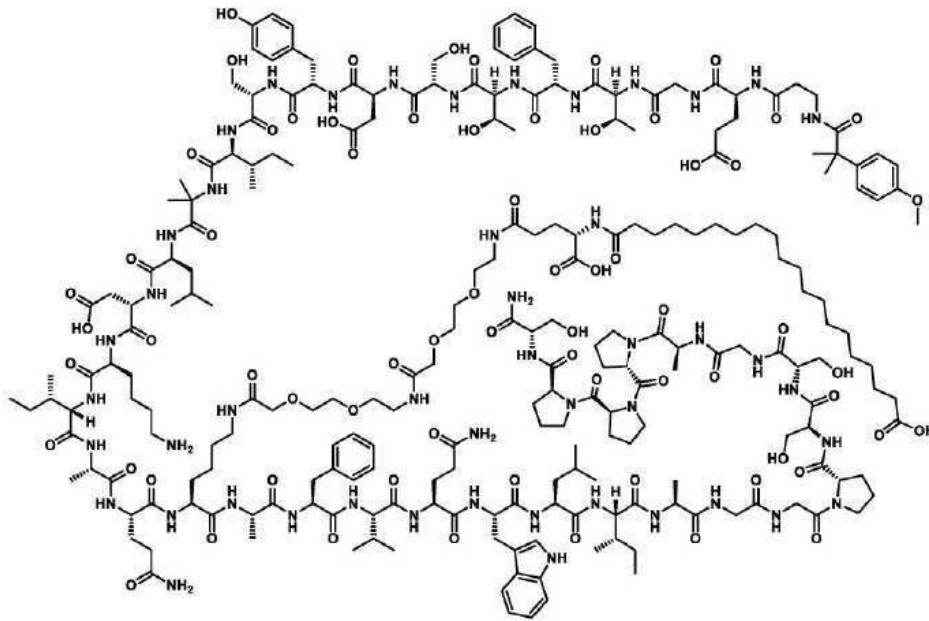
도면101



화합물 201

도. 1 - 계속

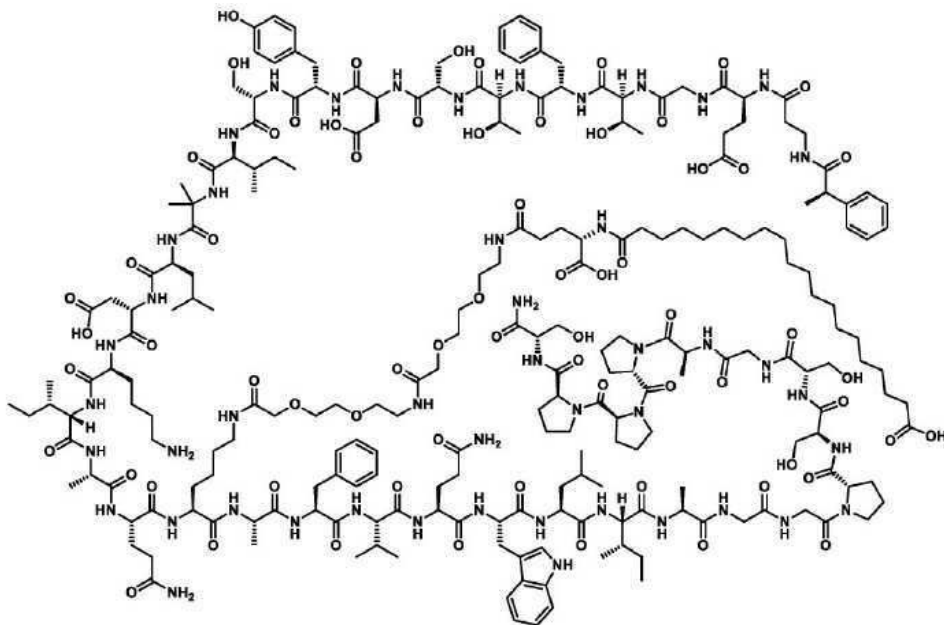
도면102



화합물 203

도. 1 - 계속

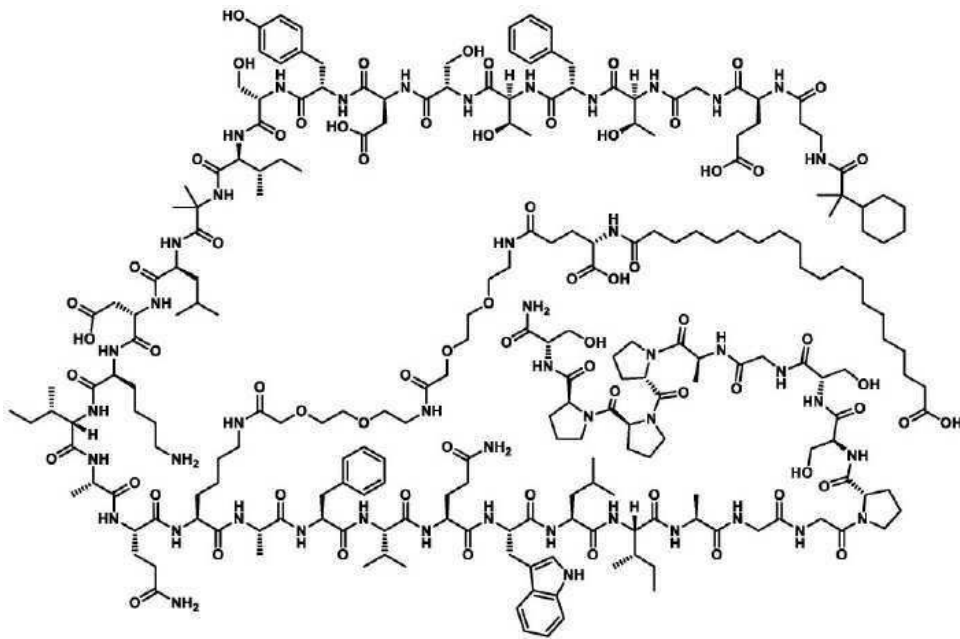
도면103



화합물 204

도. 1 - 계속

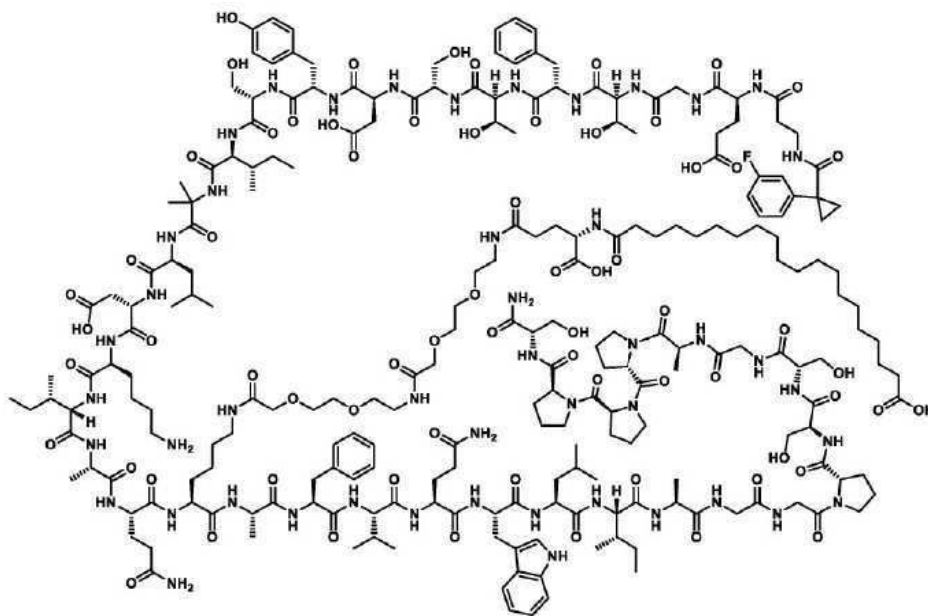
도면104



화합물 205

도. 1 - 계속

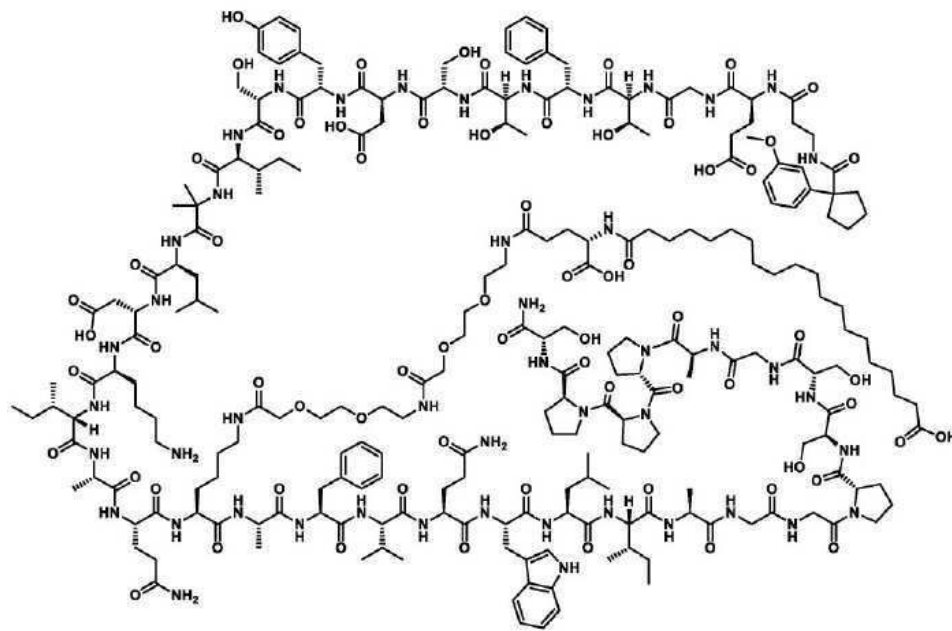
도면105



화합물 206

도. 1 - 계속

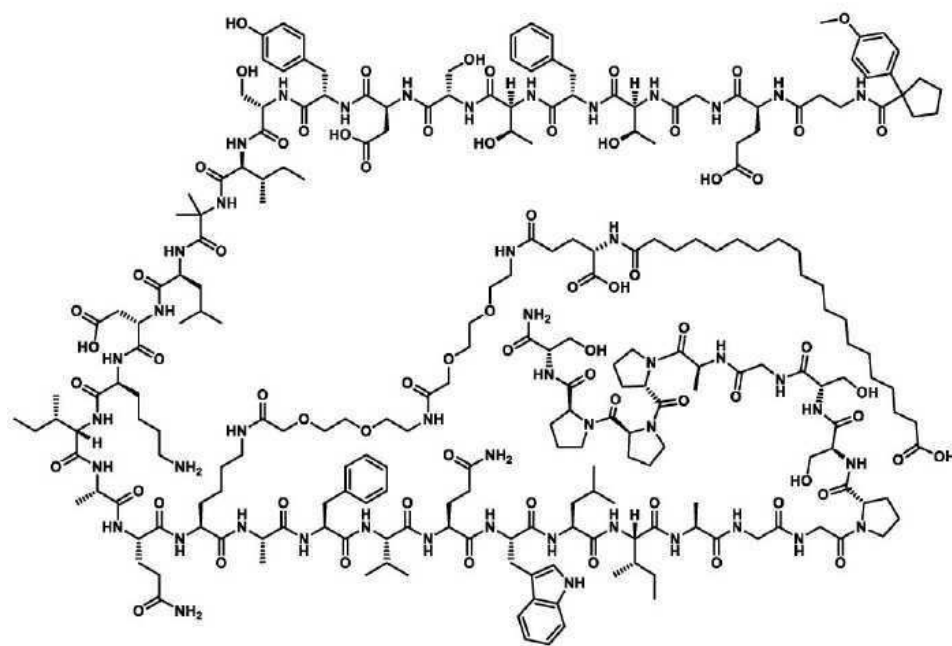
도면106



화합물 207

도. 1 - 계속

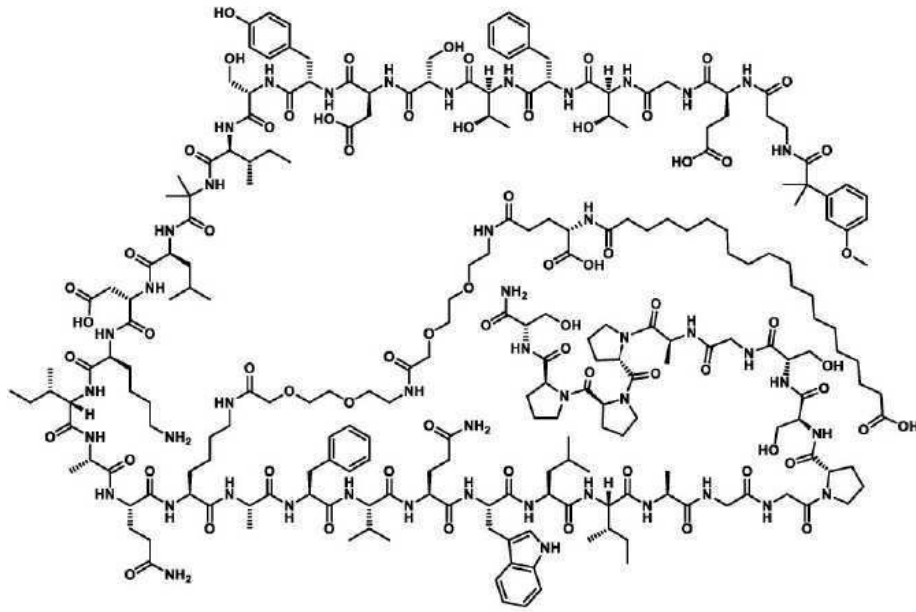
도면107



화합물 208

도. 1 - 계속

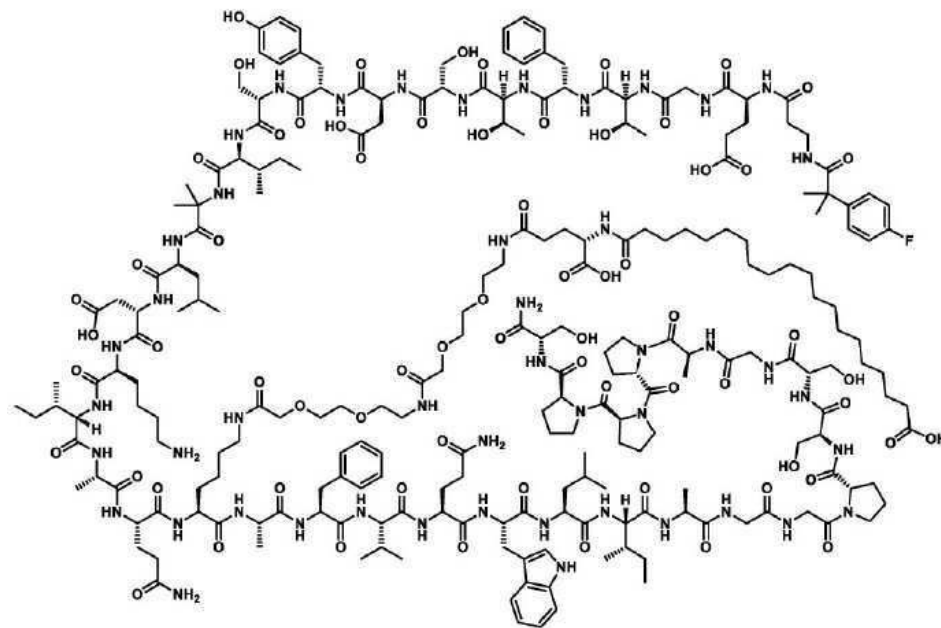
도면108



화합물 209

도. 1 - 계속

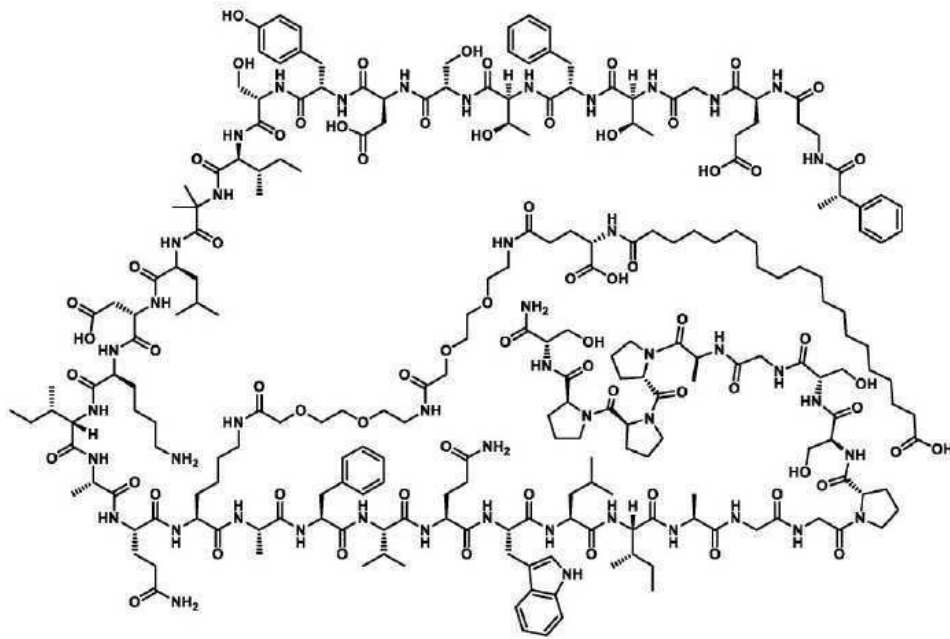
도면109



화합물 210

도. 1 - 계속

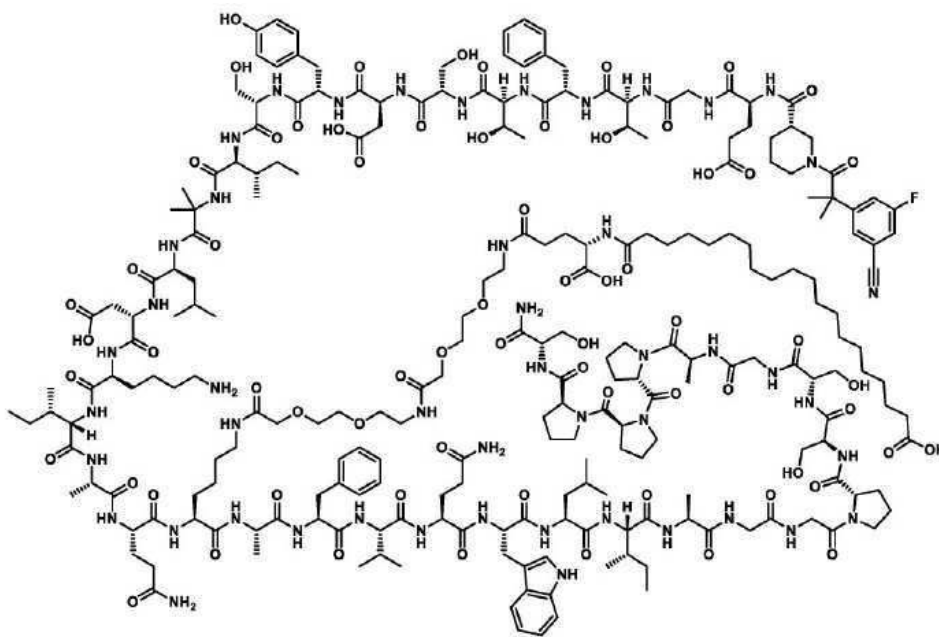
도면110



화합물 211

도. 1 - 계속

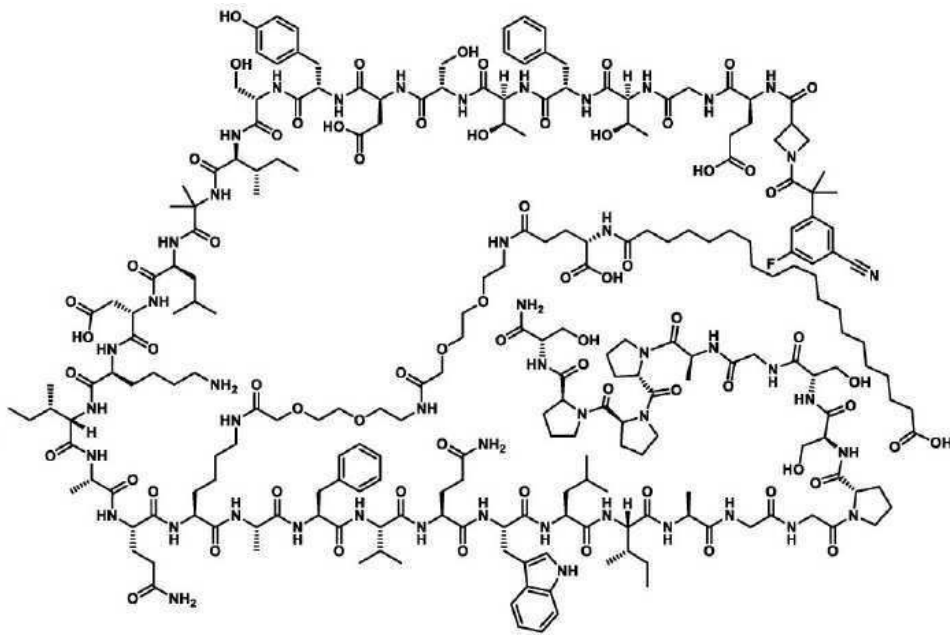
도면111



화합물 212

도. 1 - 계속

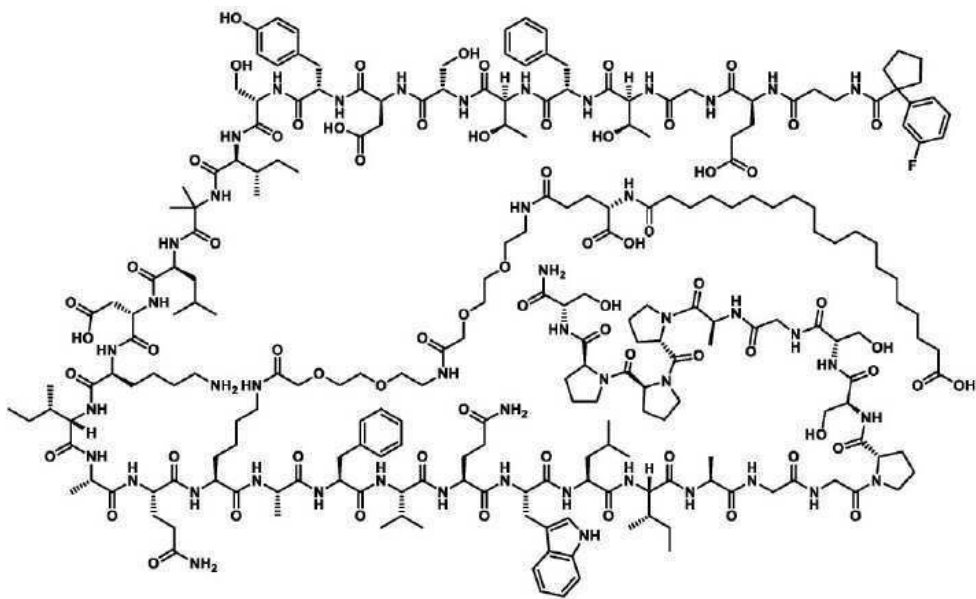
도면112



화합물 213

도. 1 - 계속

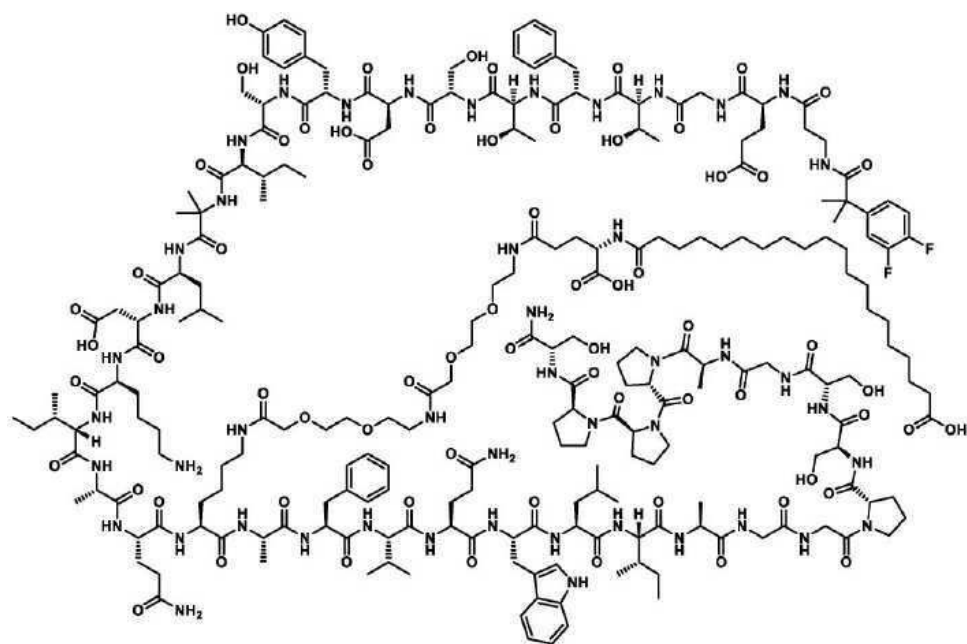
도면113



화합물 214

도. 1 - 계속

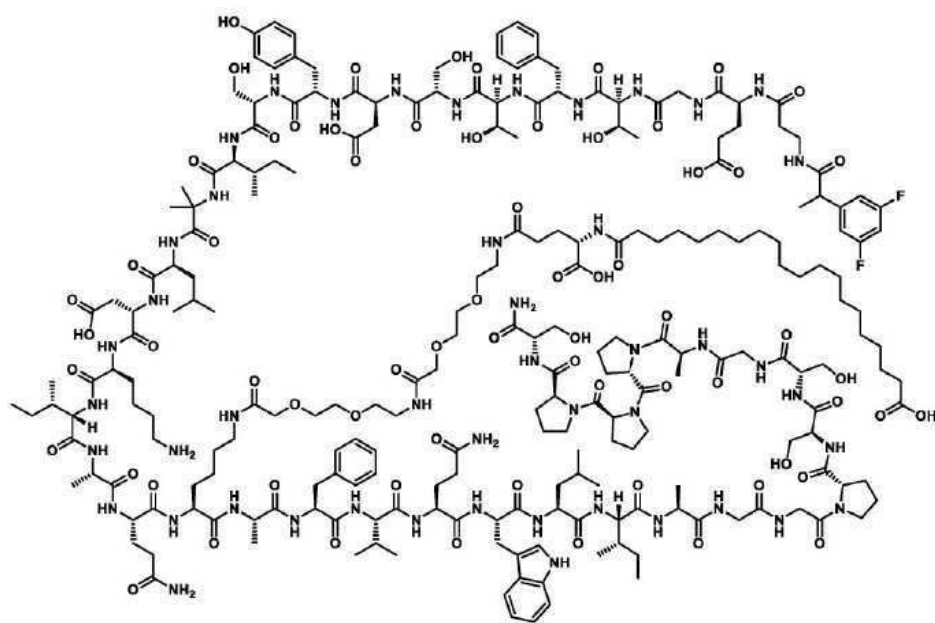
도면114



화합물 215

도. 1 - 계속

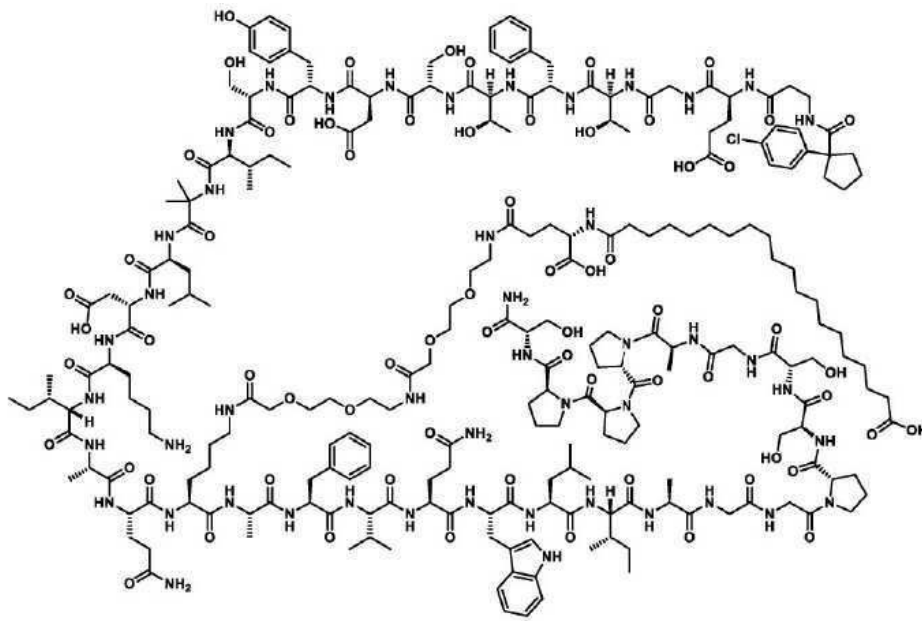
도면115



화합물 216

도. 1 - 계속

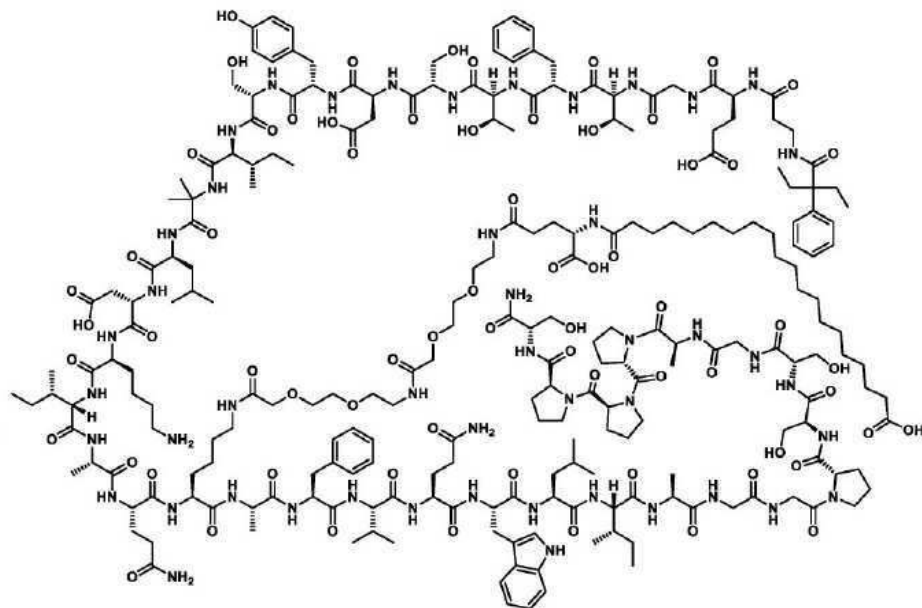
도면116



화합물 217

도. 1 - 계속

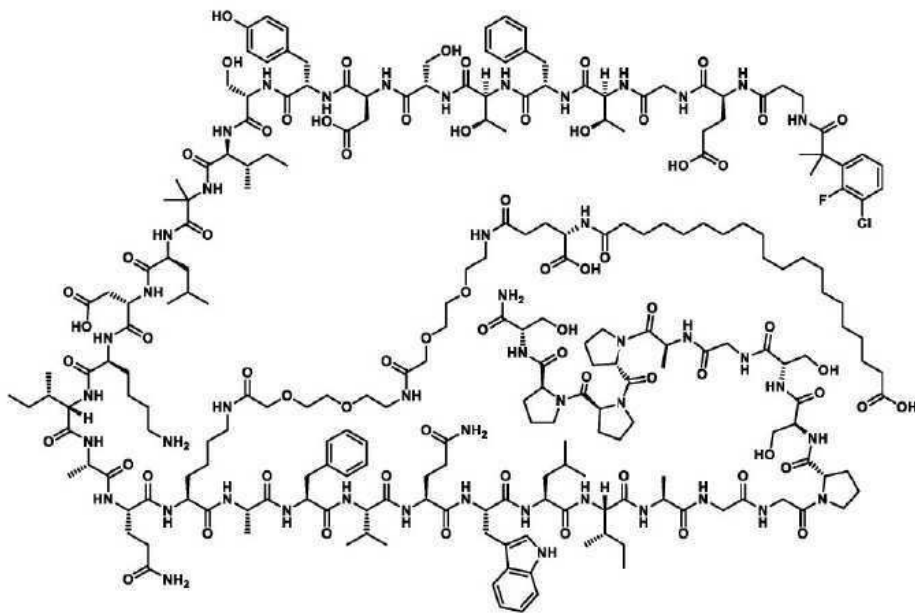
도면117



화합물 218

도. 1 - 계속

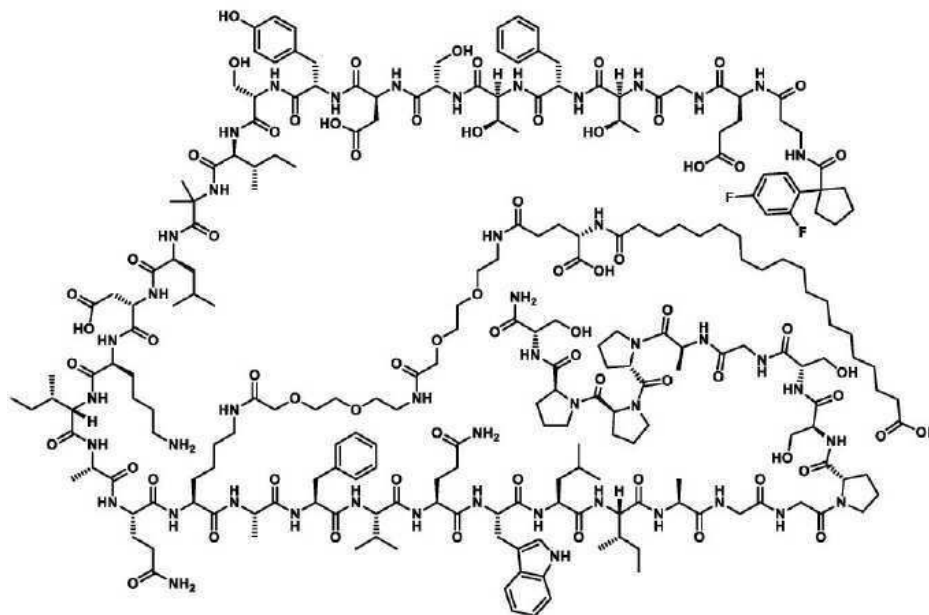
도면118



화합물 219

도. 1 - 계속

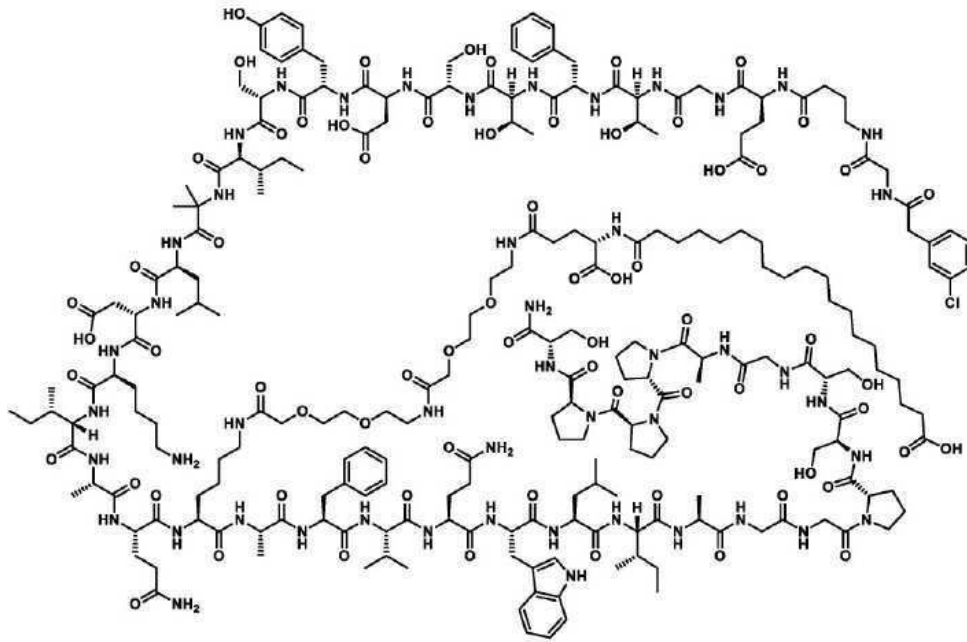
도면119



화합물 220

도. 1 - 계속

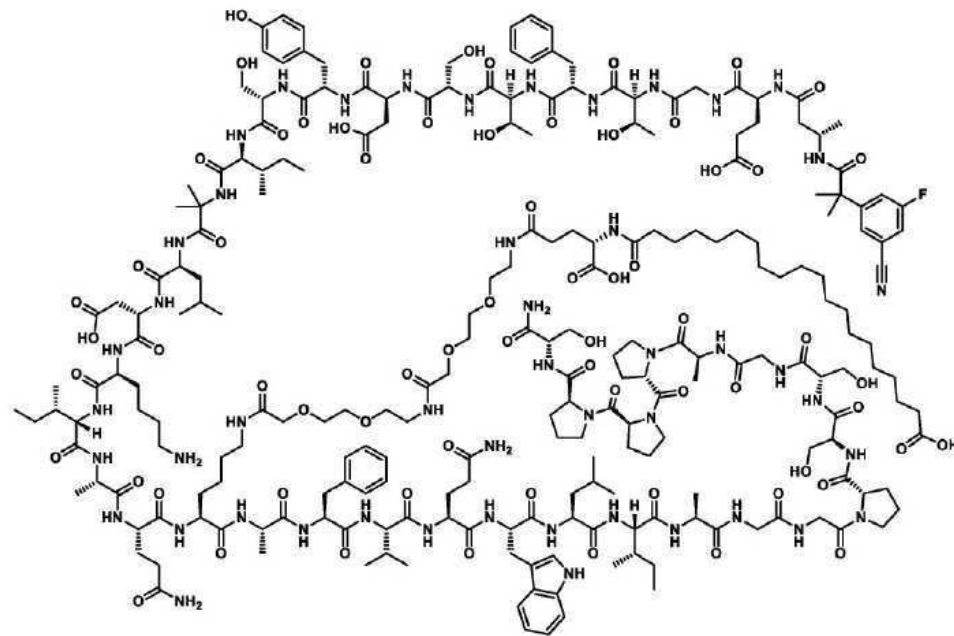
도면120



화합물 221

도. 1 - 계속

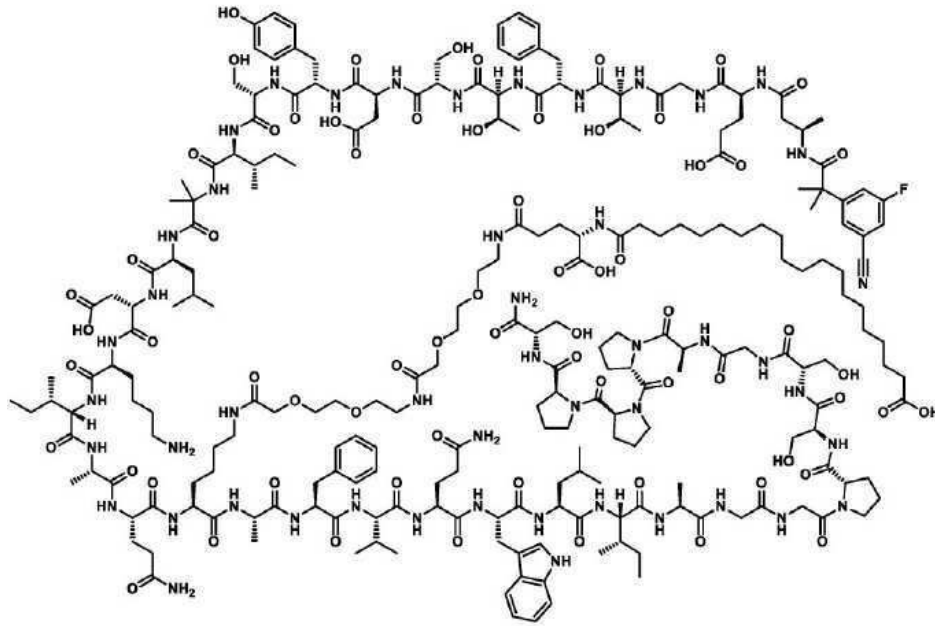
도면121



화합물 222

도. 1 - 계속

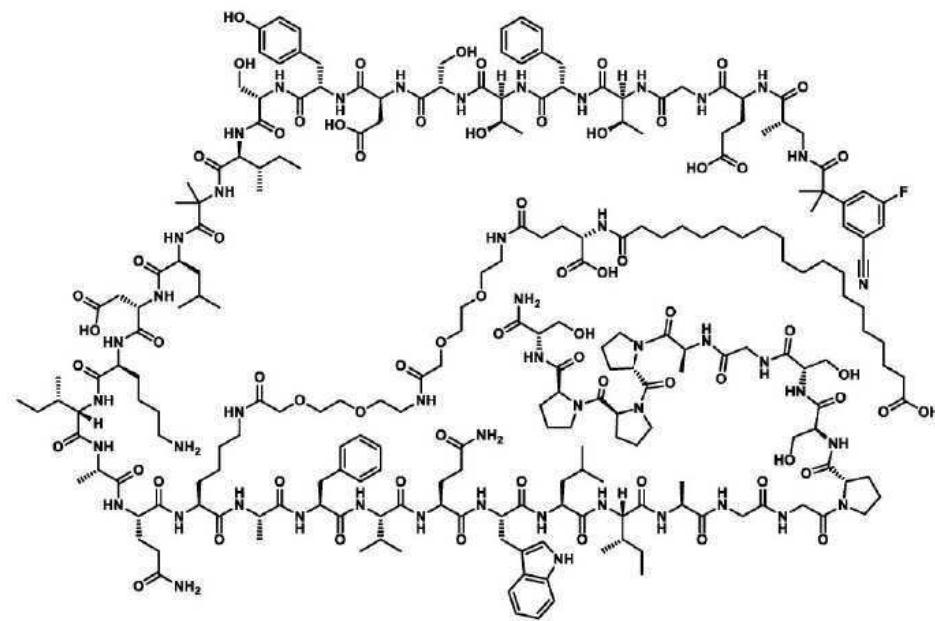
도면122



화합물 223

도. 1 - 계속

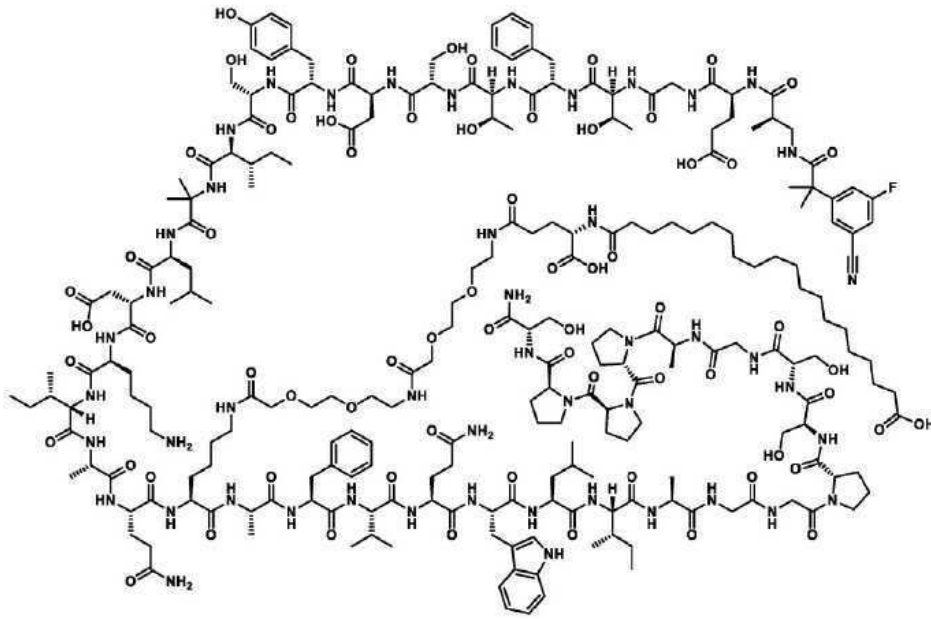
도면123



화합물 224

도. 1 - 계속

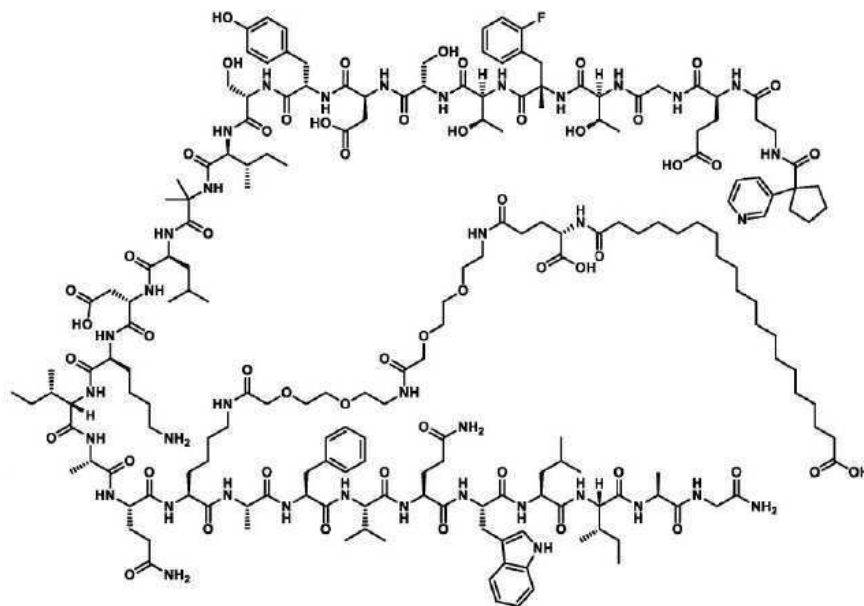
도면124



화합물 225

도. 1 - 계속

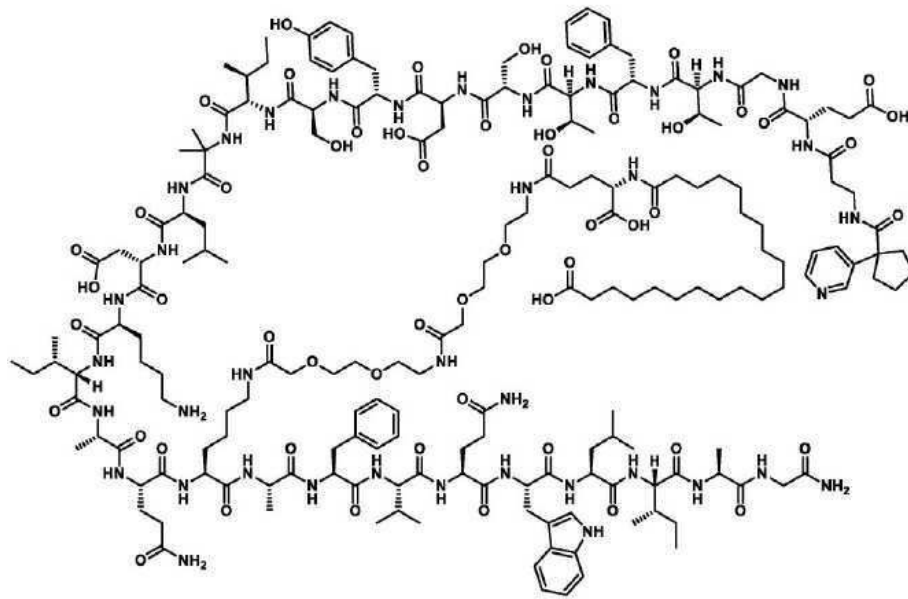
도면125



화합물 226

도. 1 - 계속

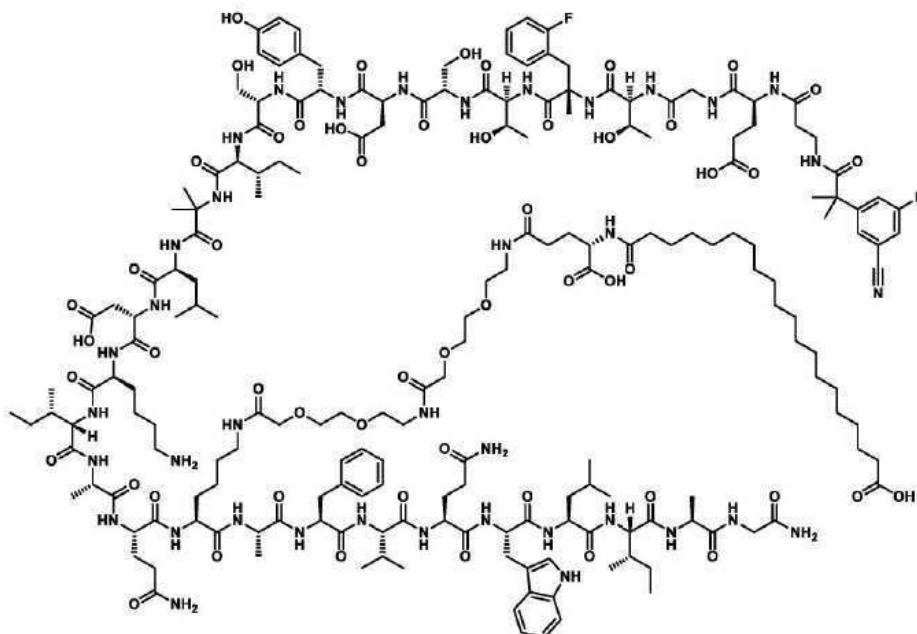
도면126



화합물 227

도. 1 - 계속

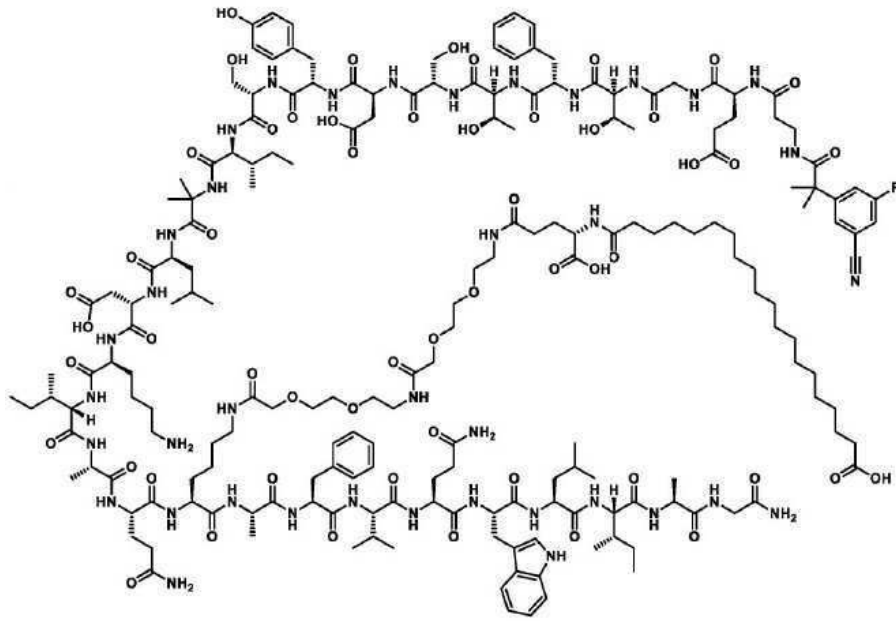
도면127



화합물 228

도. 1 - 계속

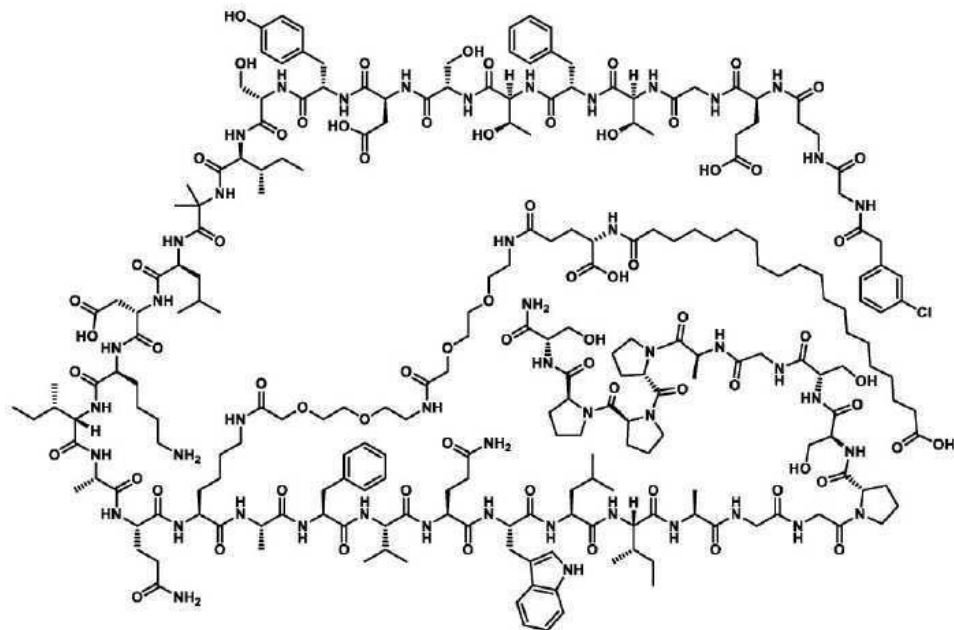
도면128



화합물 229

도. 1 - 계속

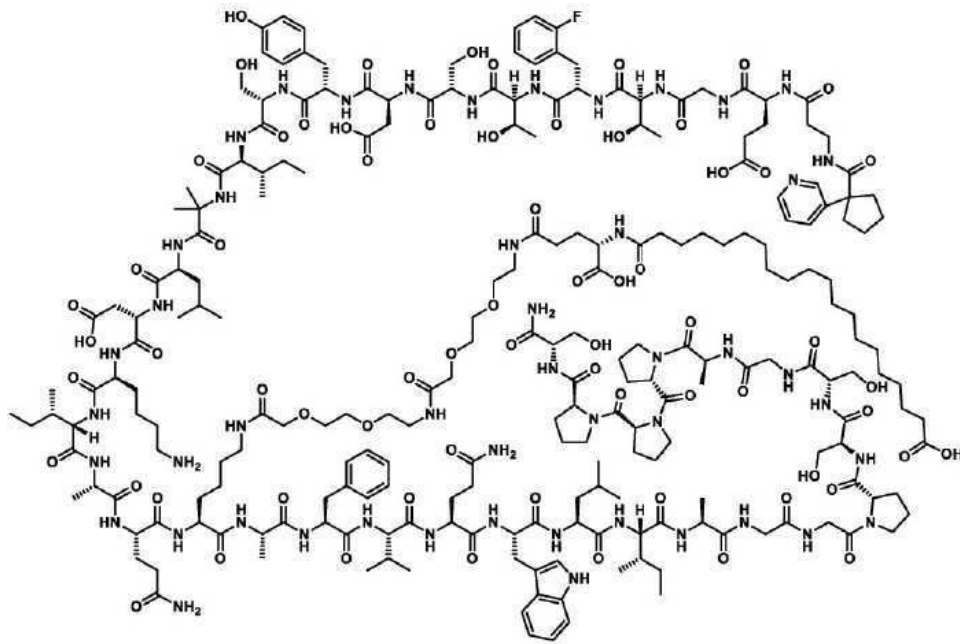
도면129



화합물 230

도. 1 - 계속

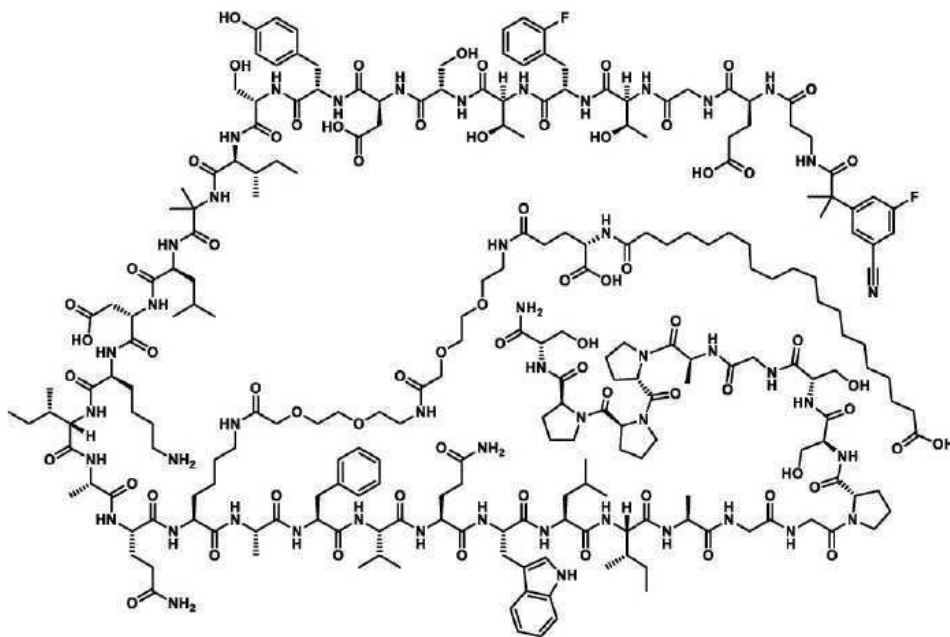
도면130



화합물 231

도. 1 - 계속

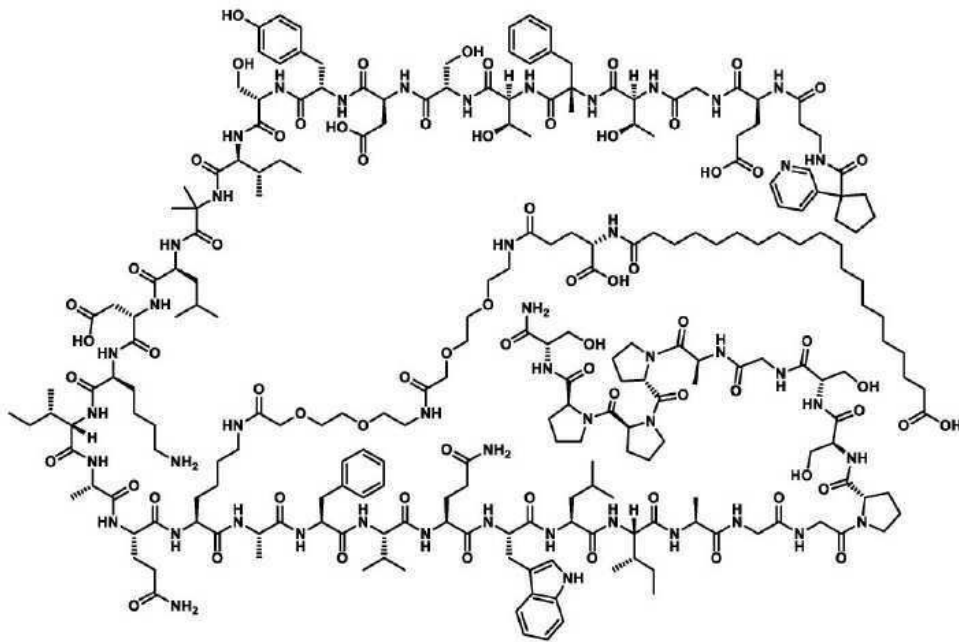
도면131



화합물 233

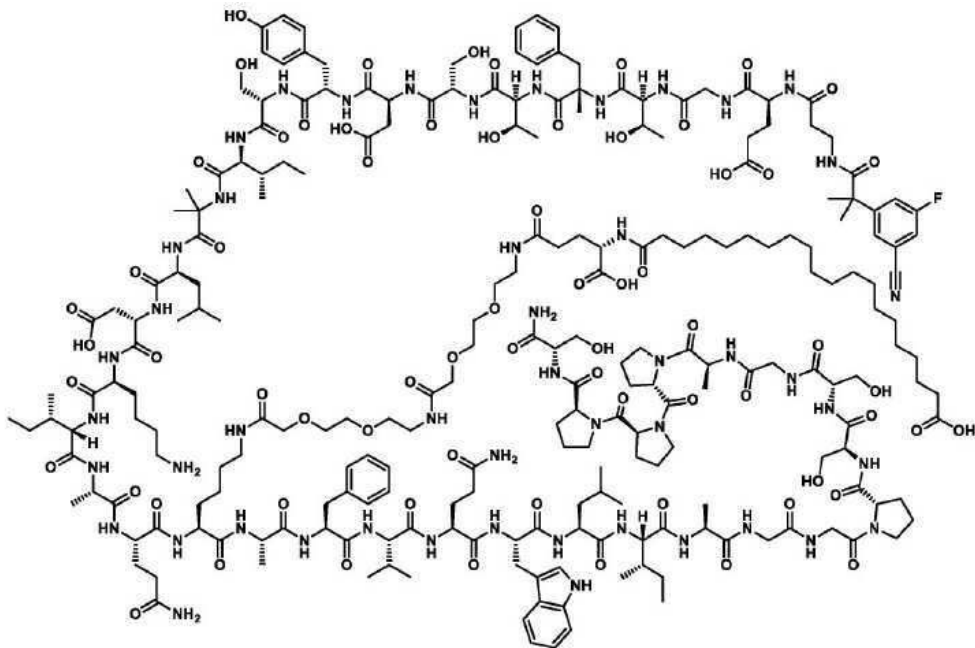
도. 1 - 계속

도면132



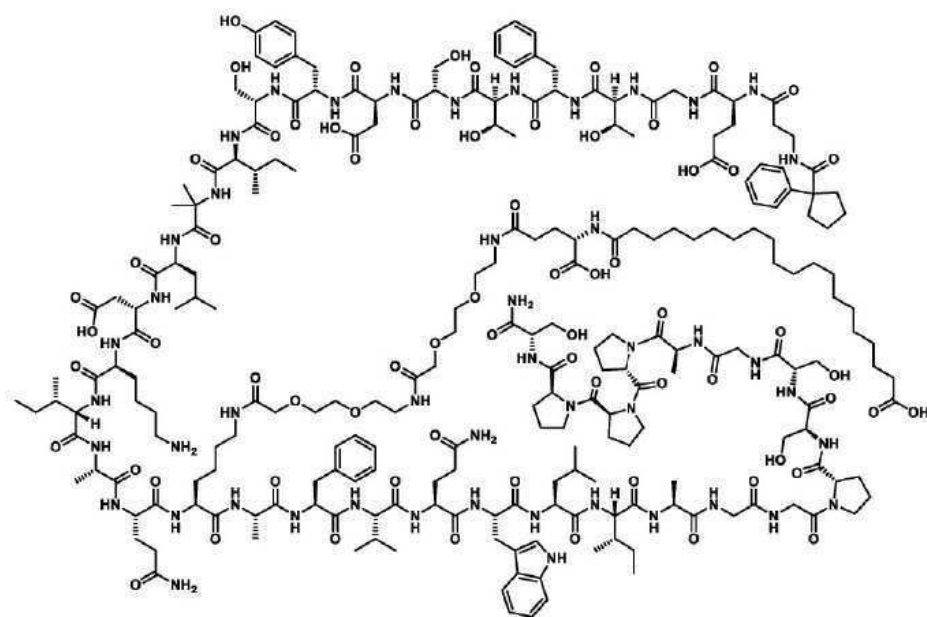
화합물 234
도. 1 - 계속

도면133



화합물 235
도. 1 - 계속

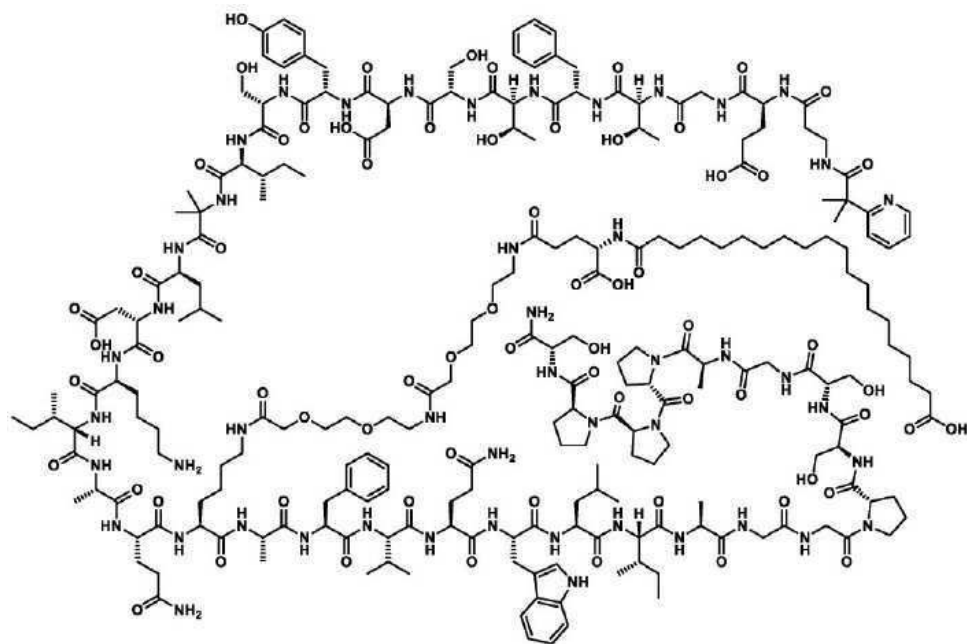
도면134



화합물 236

도. 1 - 계속

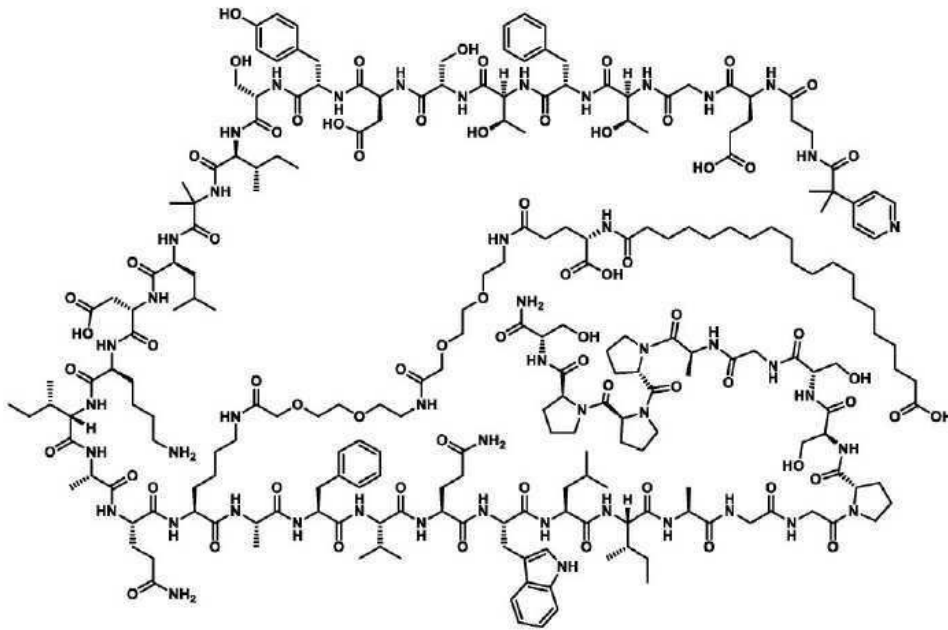
도면135



화합물 237

도. 1 - 계속

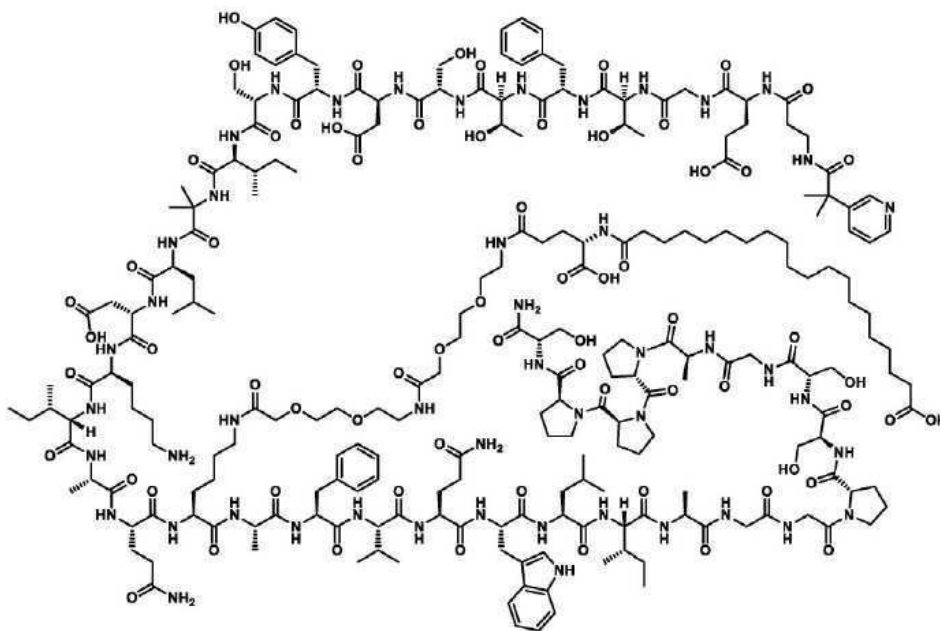
도면136



화합물 238

도 1 - 계속

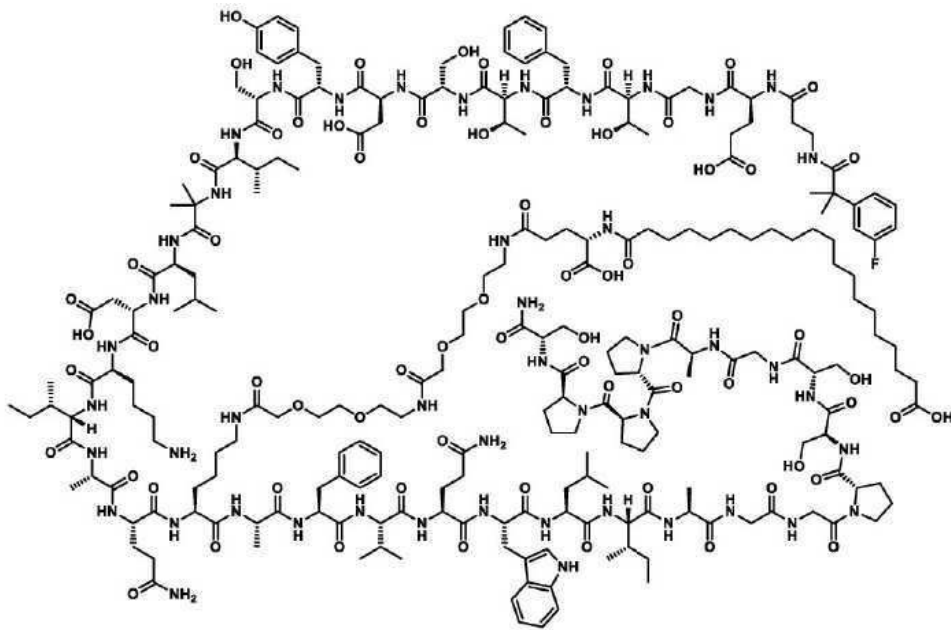
도면137



화합물 239

도 1 - 계속

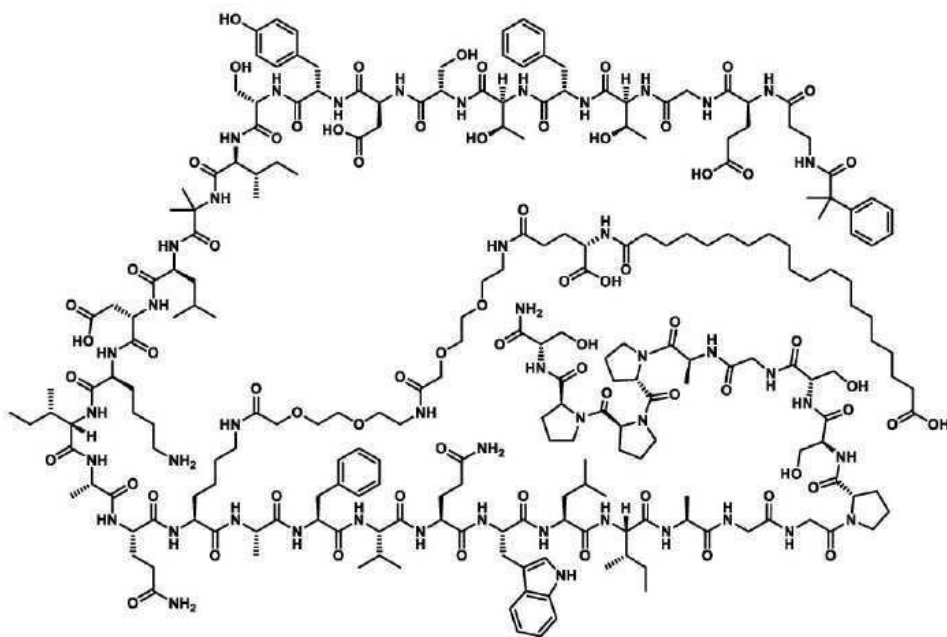
도면138



화합물 240

도. 1 - 계속

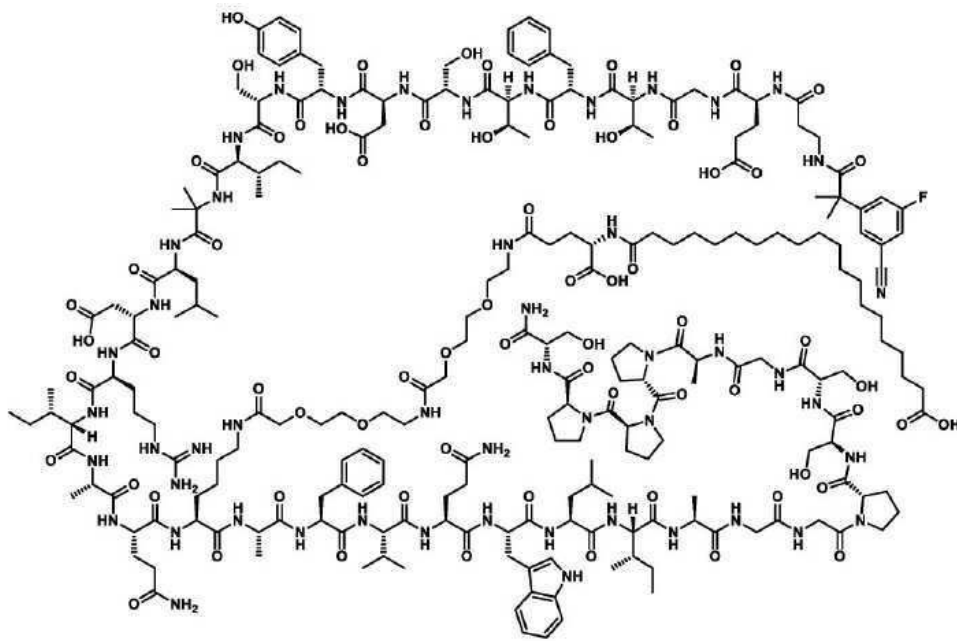
도면139



화합물 241

도. 1 - 계속

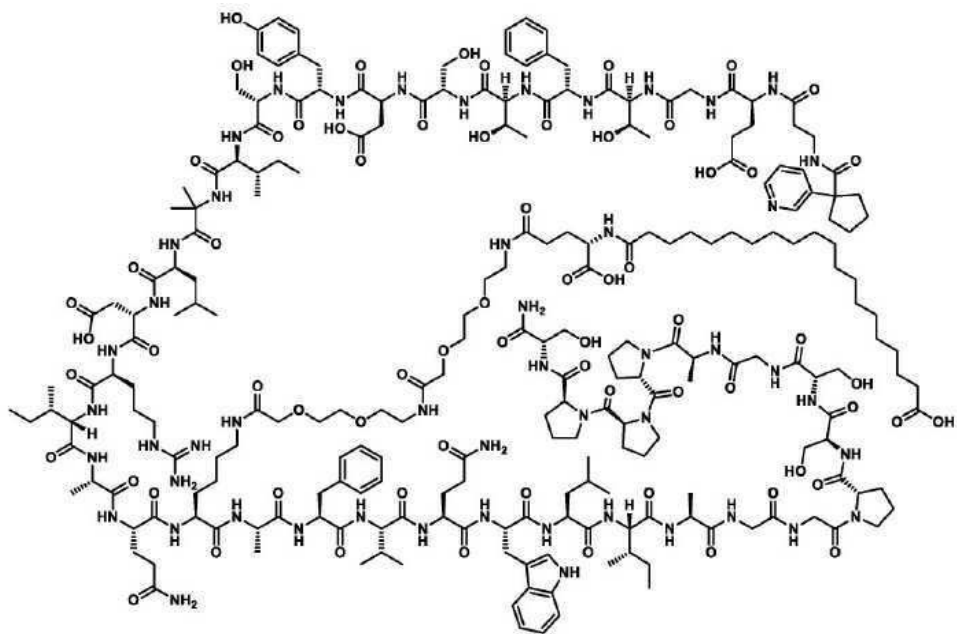
도면140



화합물 242

도. 1 - 계속

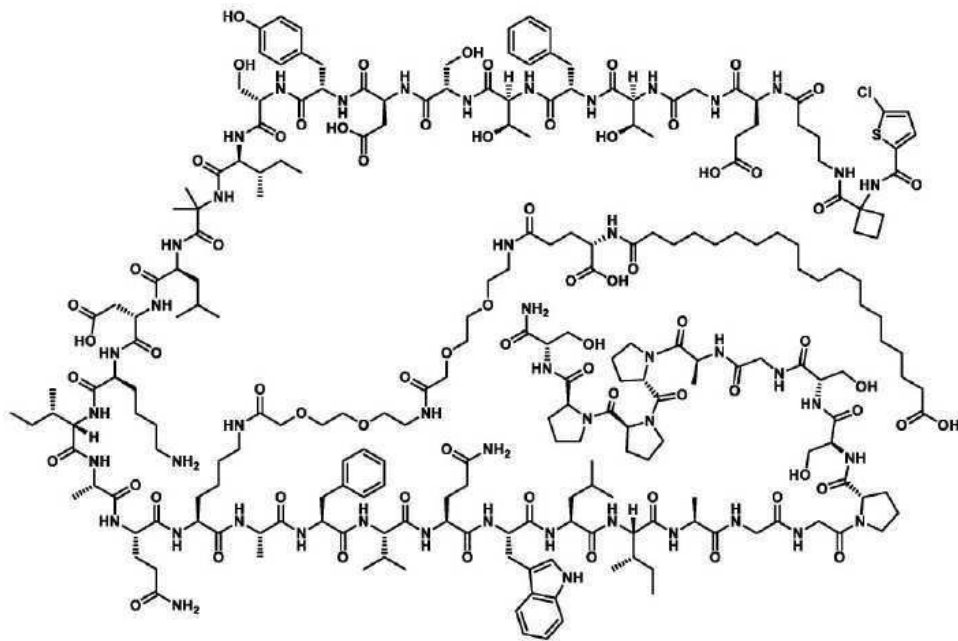
도면141



화합물 243

도. 1 - 계속

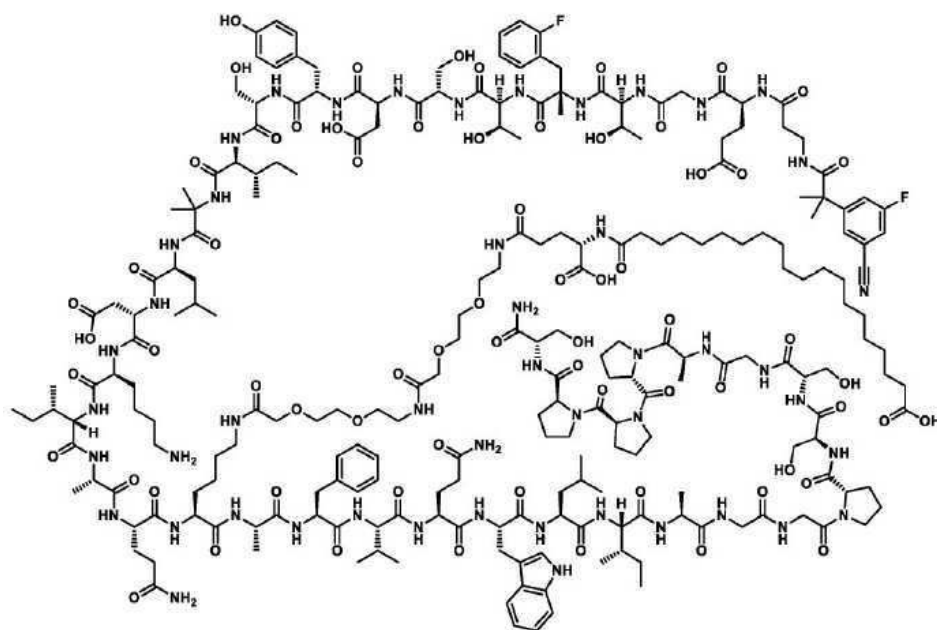
도면142



화합물 244

도. 1 - 계속

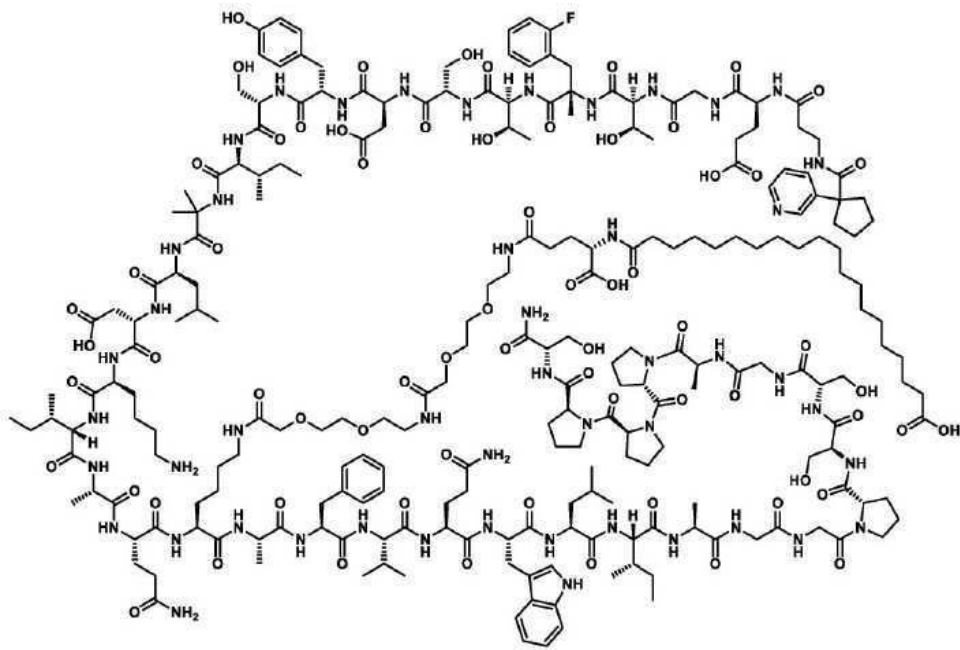
도면143



화합물 245

도. 1 - 계속

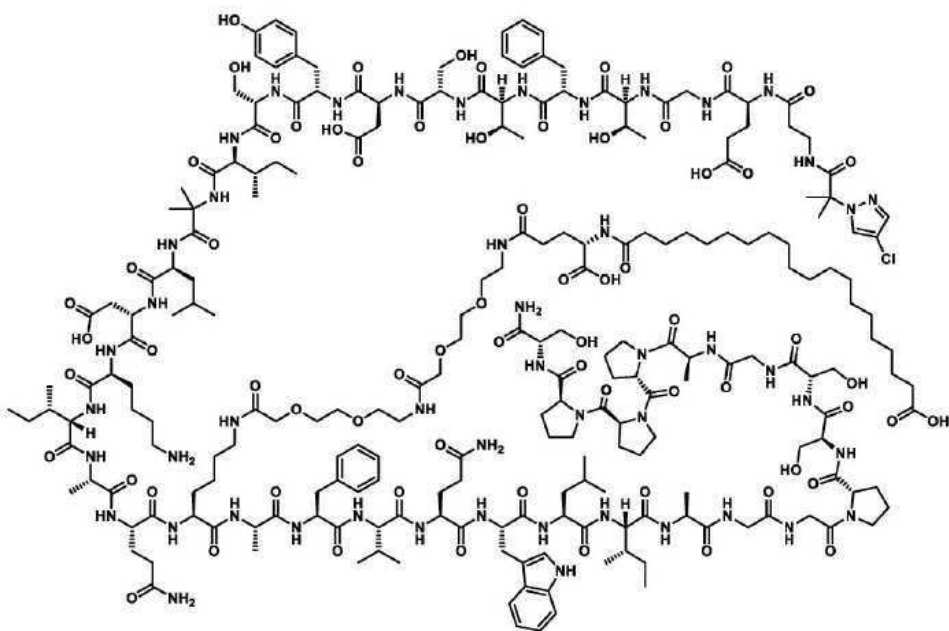
도면144



화합물 246

도. 1 - 계속

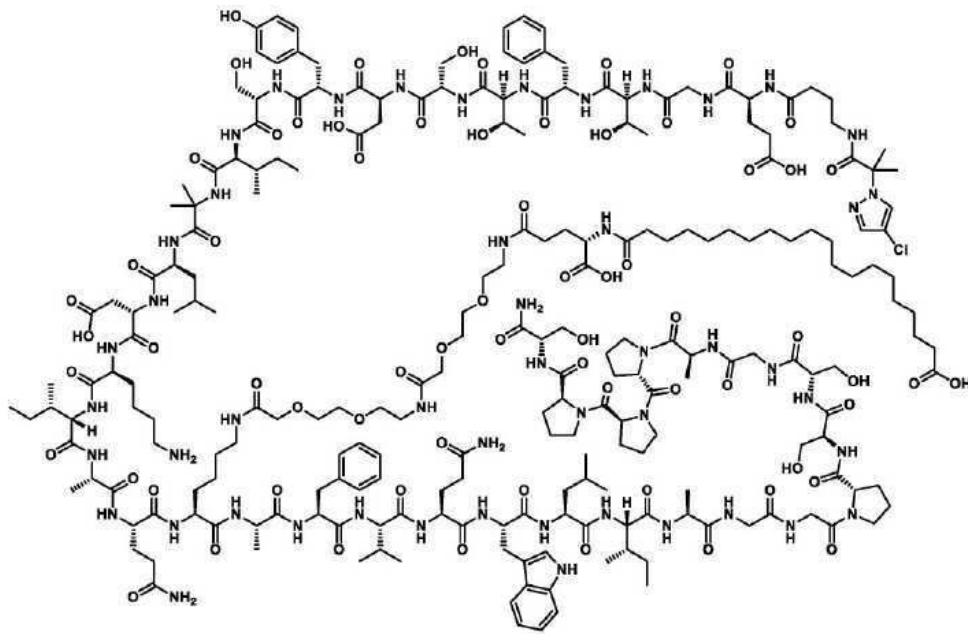
도면145



화합물 247

도. 1 - 계속

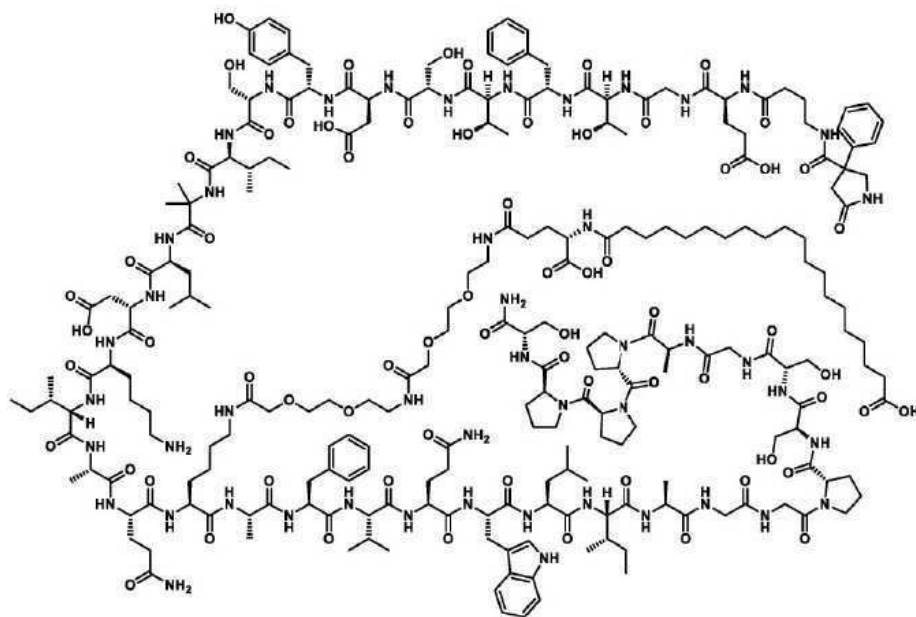
도면146



화합물 248

도. 1 - 계속

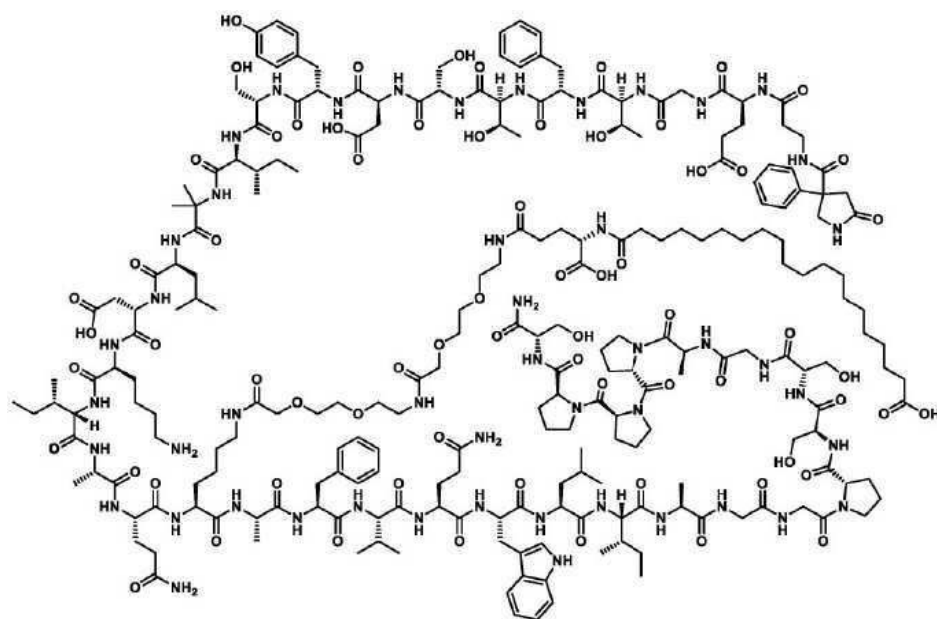
도면147



화합물 249

도. 1 - 계속

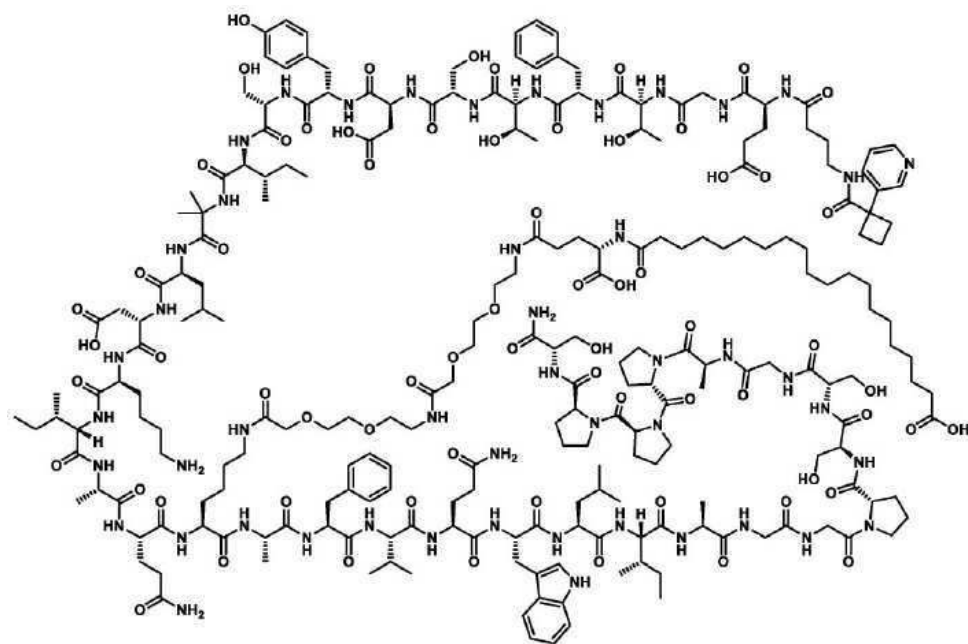
도면148



화합물 250

도. 1 - 계속

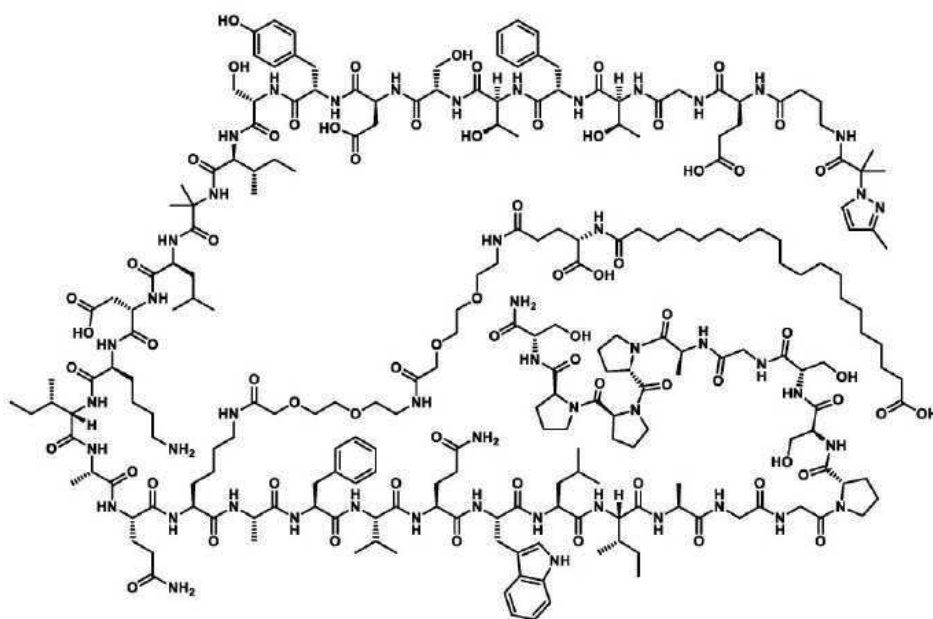
도면149



화합물 251

도. 1 - 계속

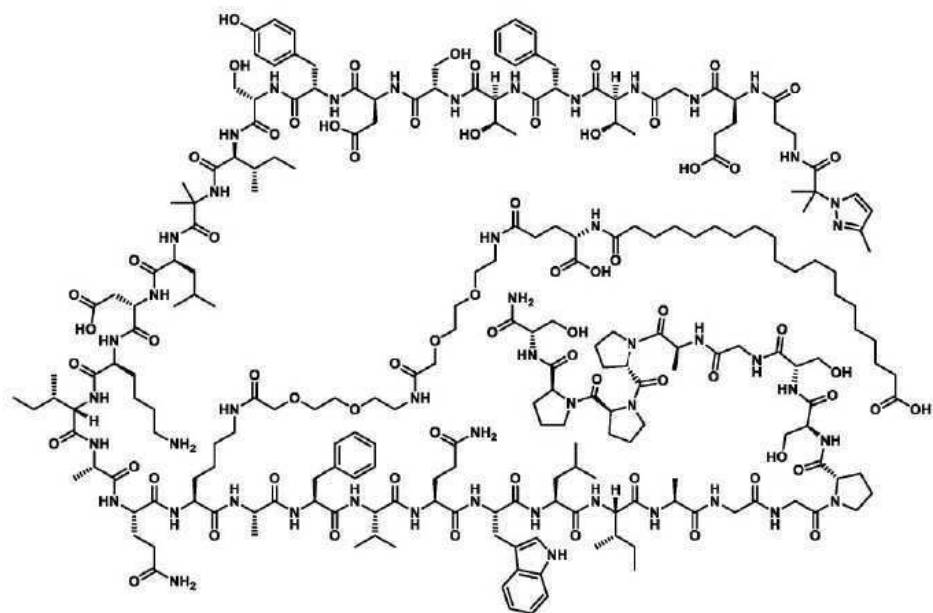
도면150



화합물 252

도. 1 - 계속

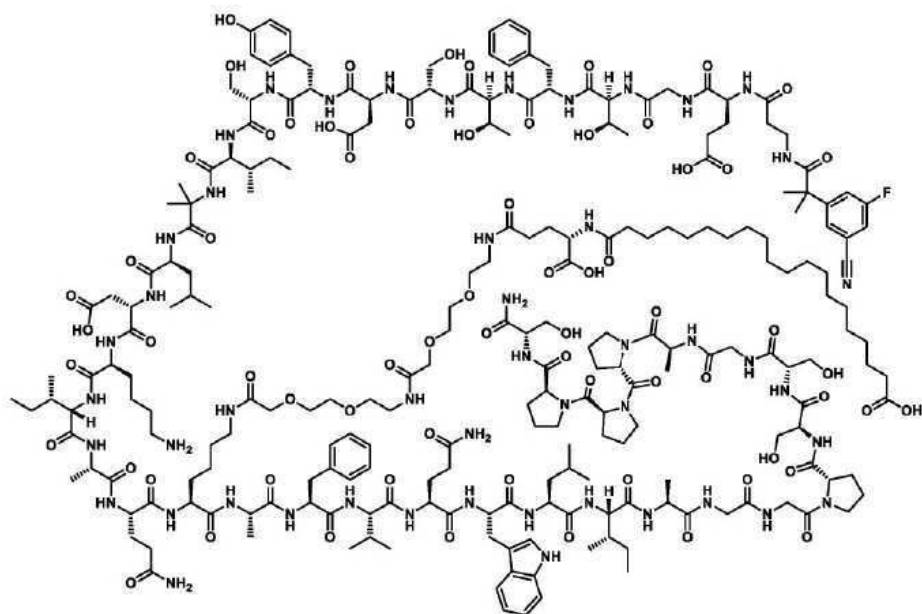
도면151



화합물 253

도. 1 - 계속

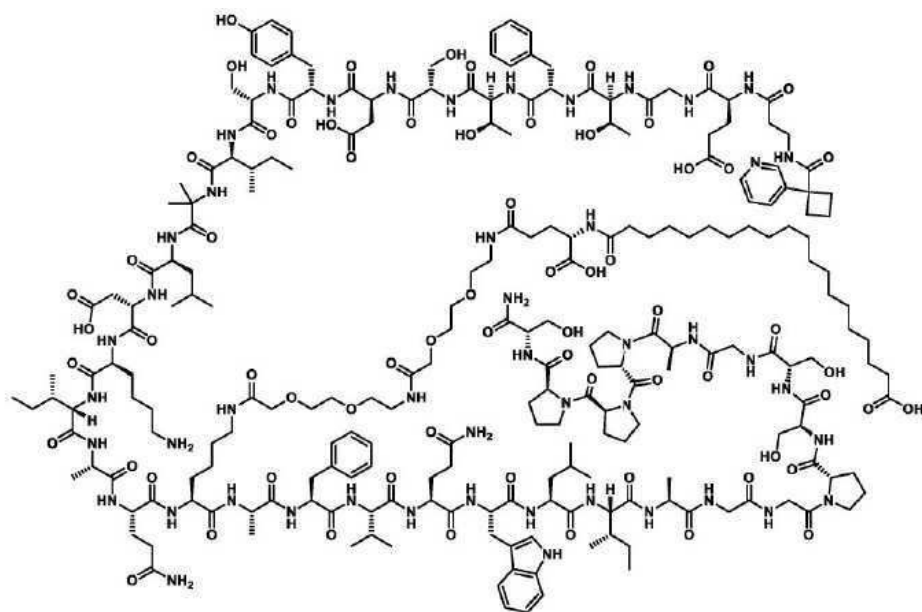
도면152



화합물 254

도. 1 - 계속

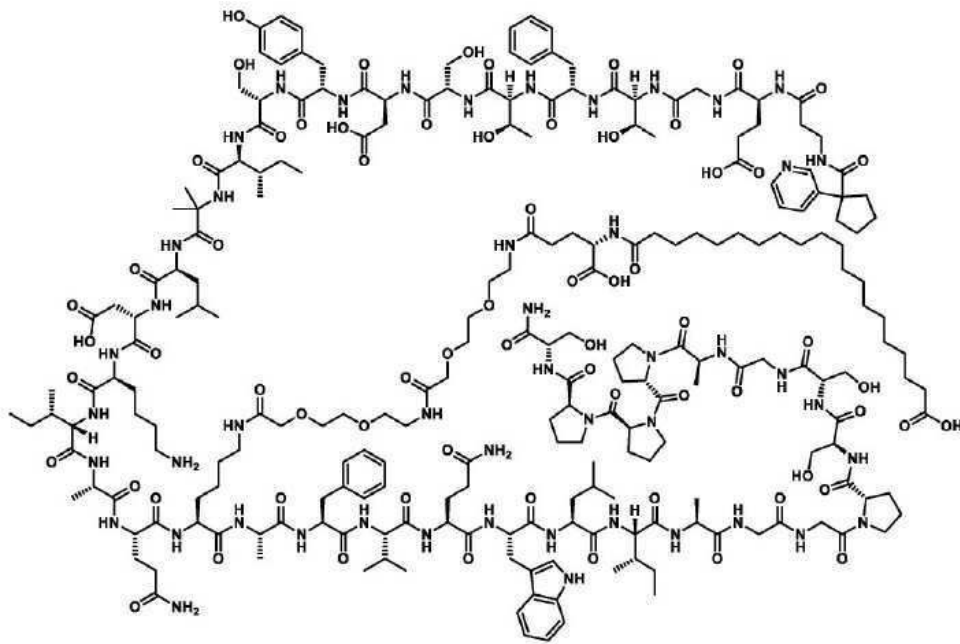
도면153



화합물 255

도. 1 - 계속

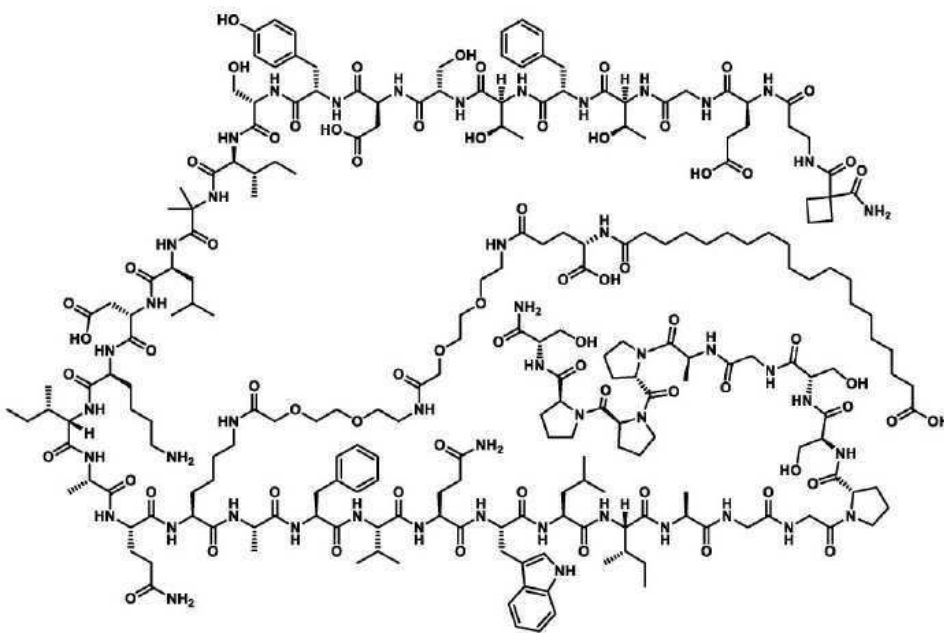
도면154



화합물 256

도. 1 - 계속

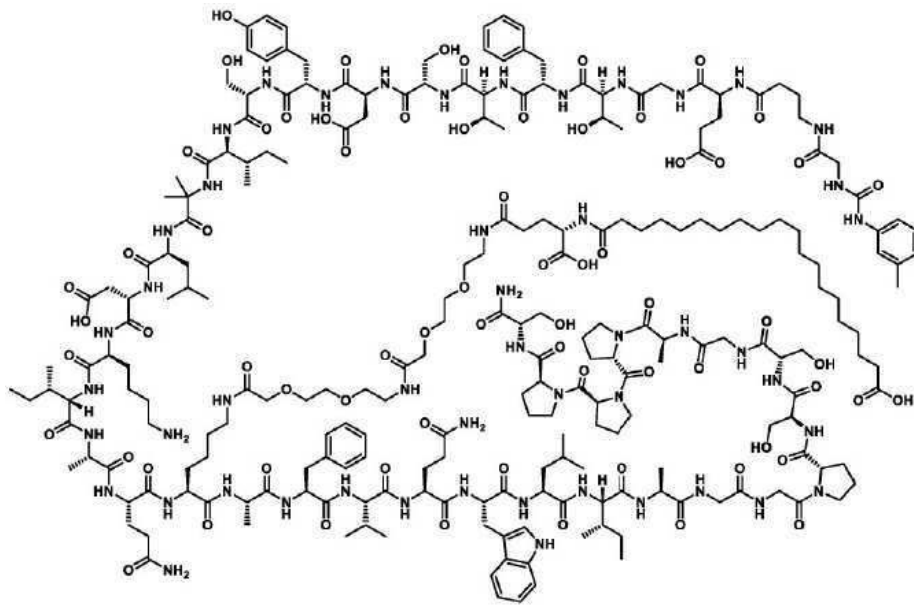
도면155



화합물 257

도. 1 - 계속

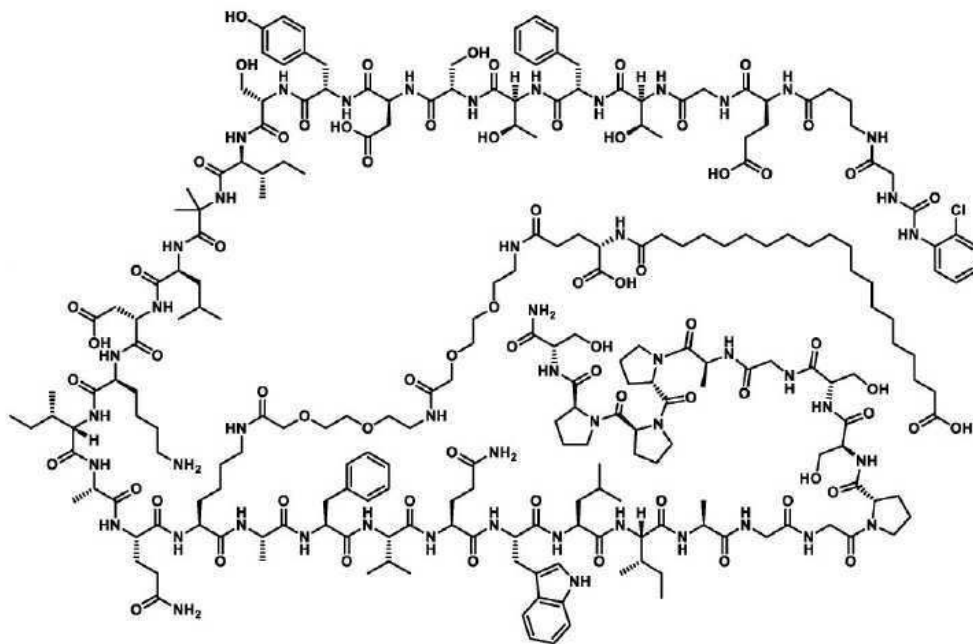
도면156



화합물 258

도. 1 - 계속

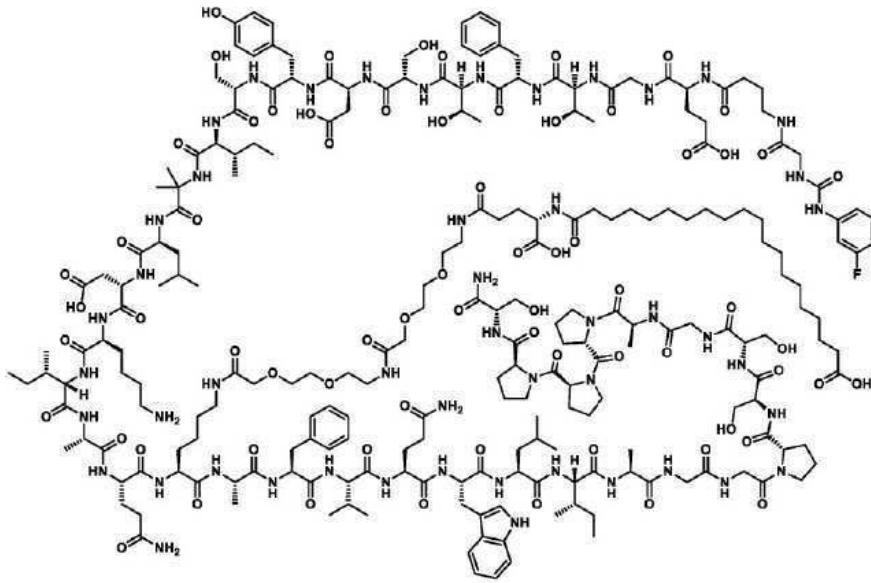
도면157



화합물 259

도. 1 - 계속

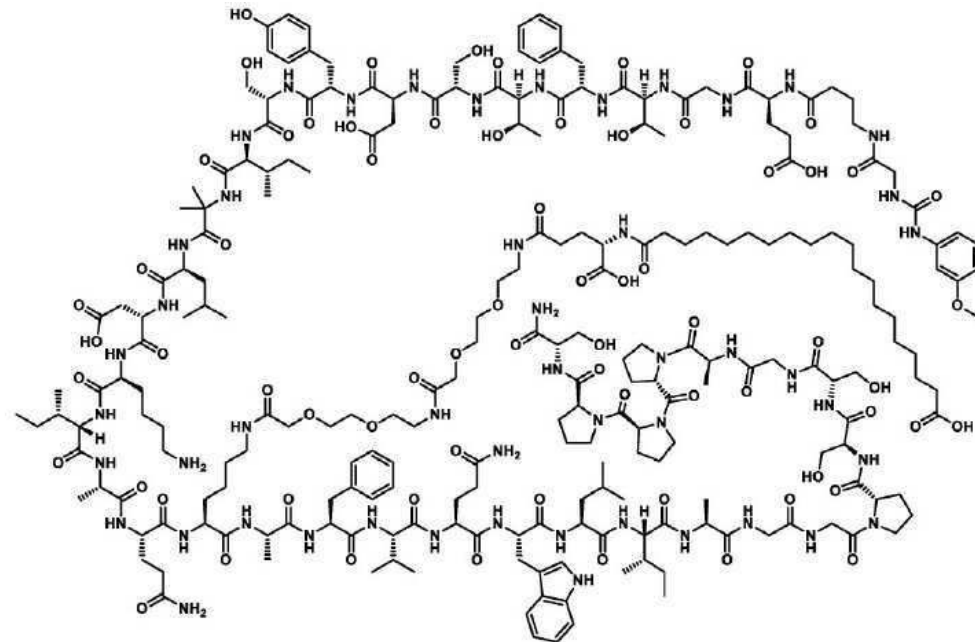
도면158



화합물 260

도. 1 - 계속

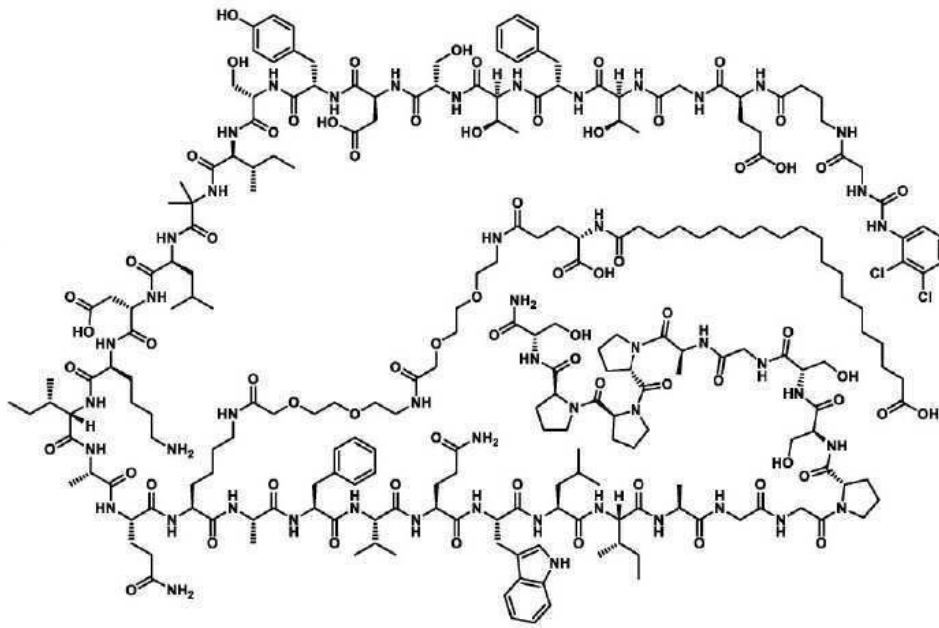
도면159



화합물 261

도. 1 - 계속

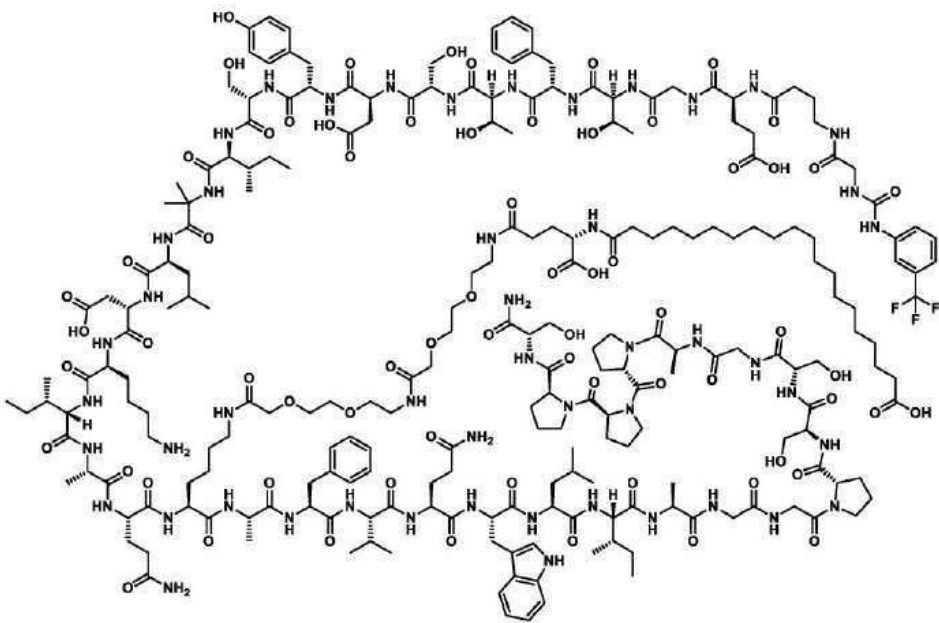
도면160



화합물 262

도. 1 - 계속

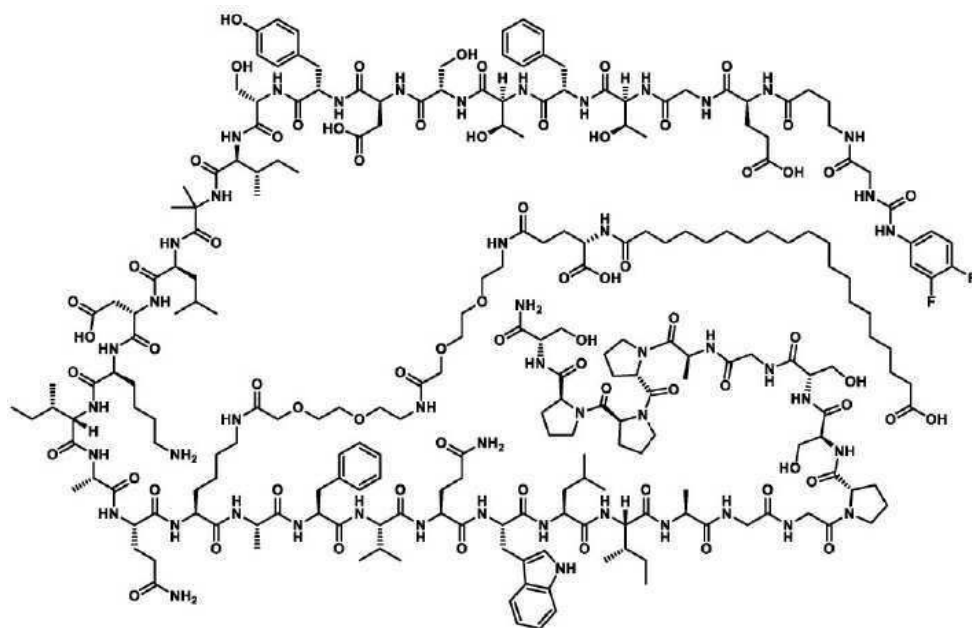
도면161



화합물 263

도. 1 - 계속

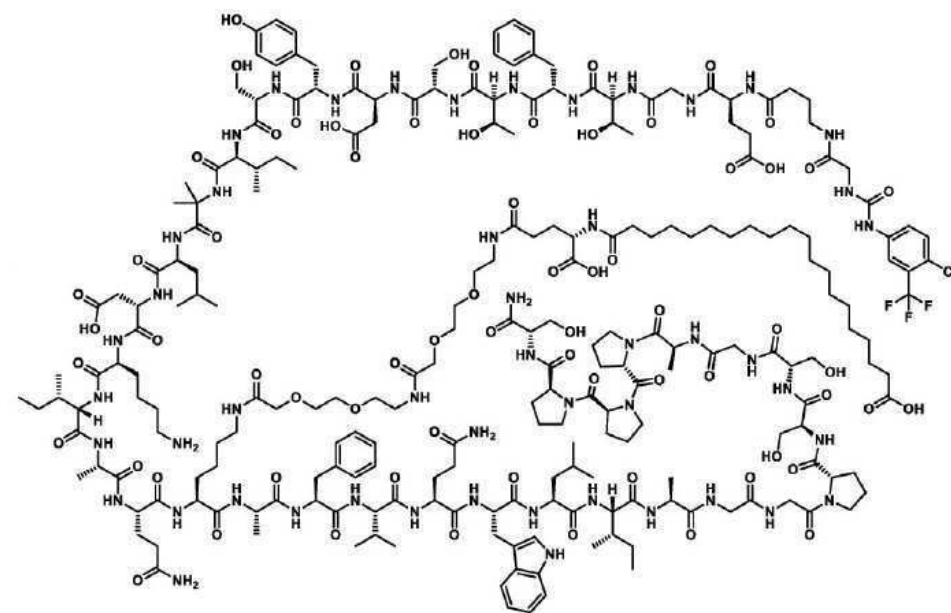
도면162



화합물 264

도. 1 - 계속

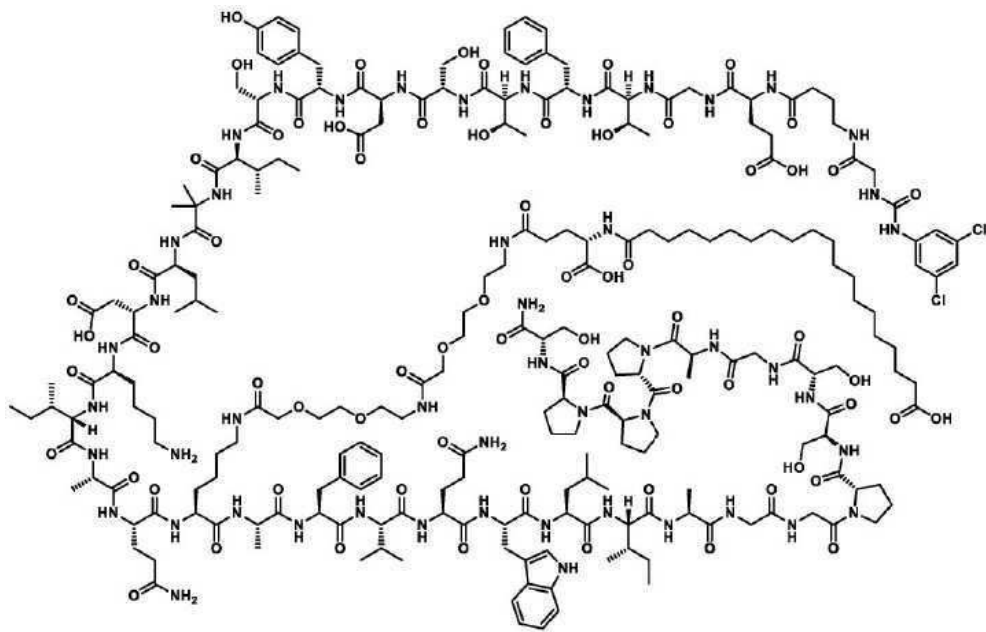
도면163



화합물 265

도. 1 - 계속

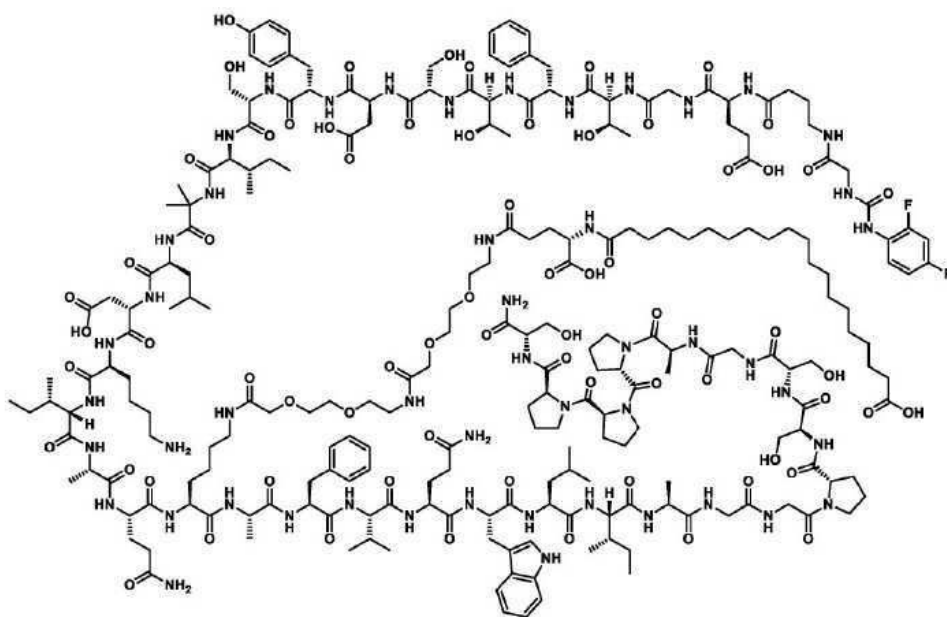
도면164



화합물 266

도. 1 - 계속

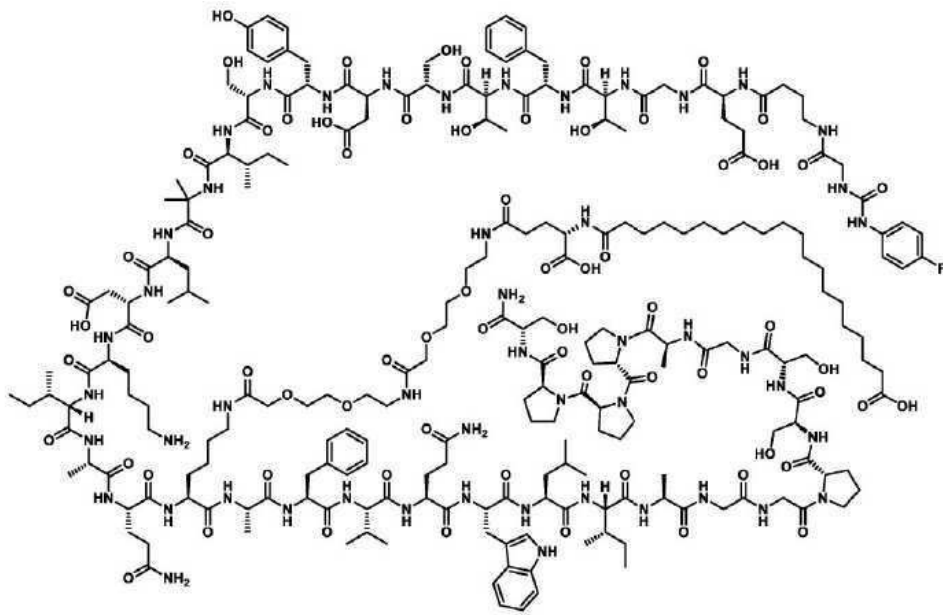
도면165



화합물 267

도. 1 - 계속

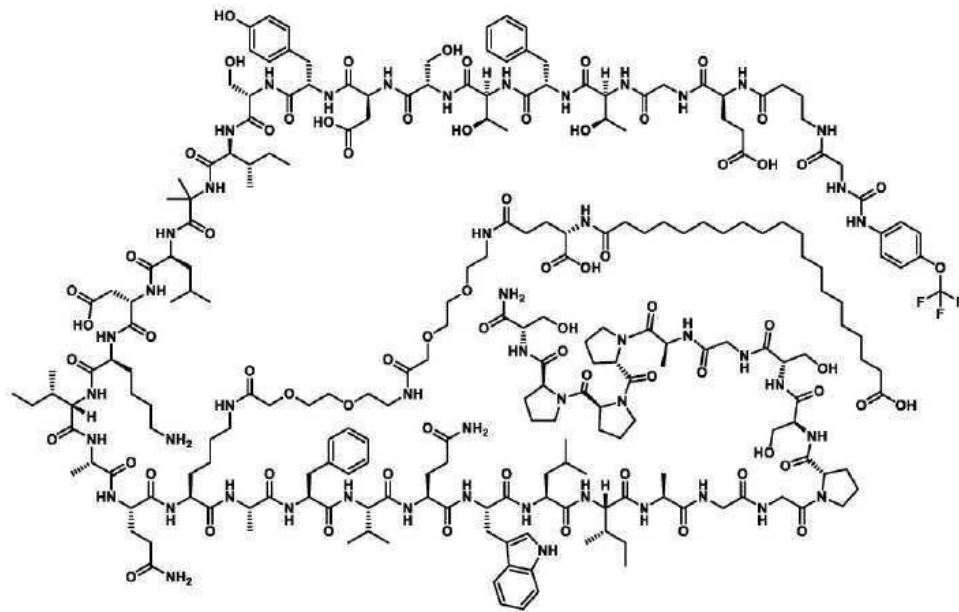
도면166



화합물 268

도. 1 - 계속

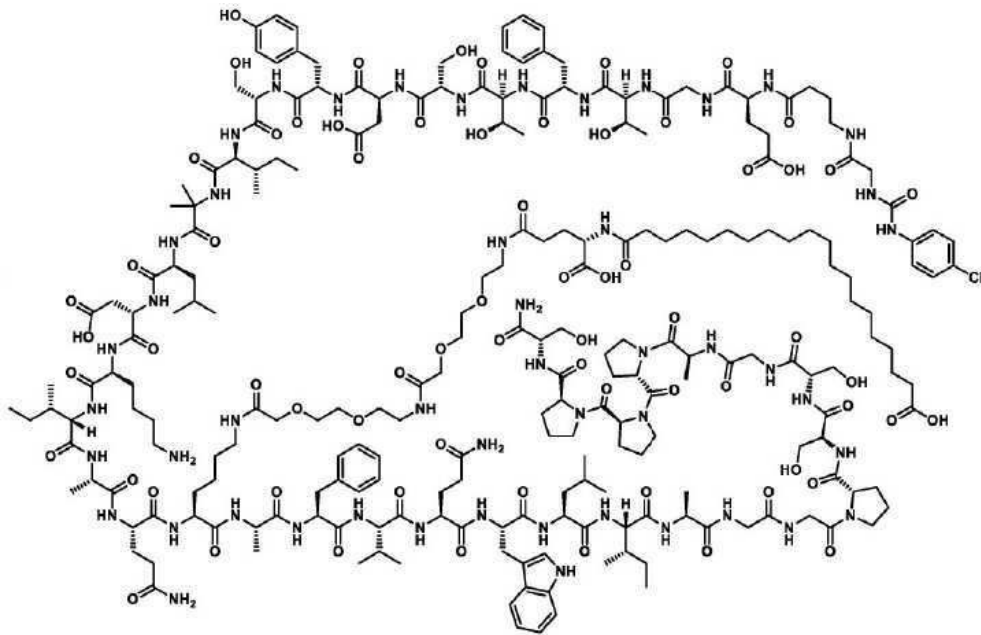
도면167



화합물 269

도. 1 - 계속

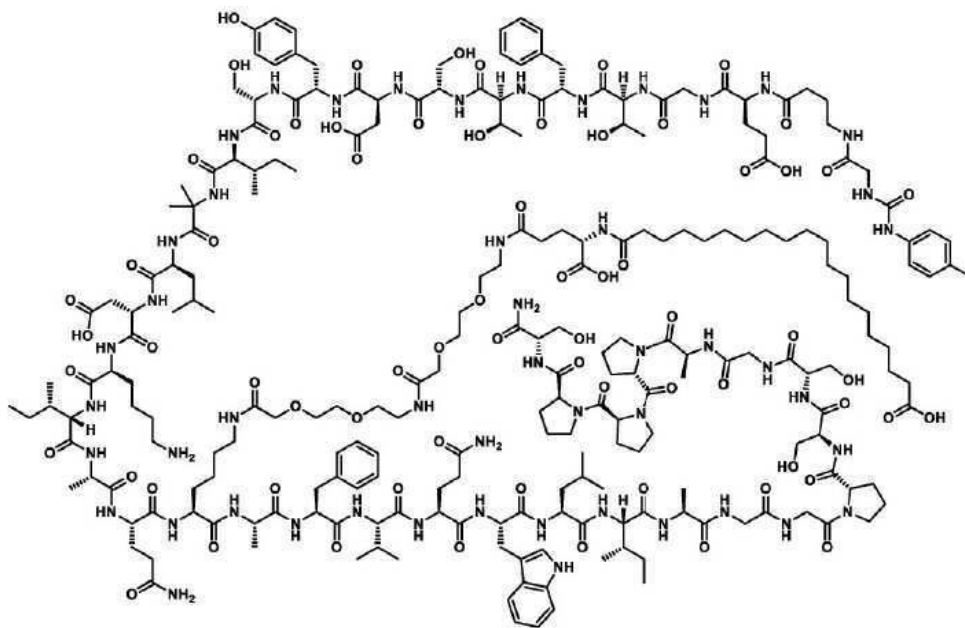
도면168



화합물 270

도. 1 - 계속

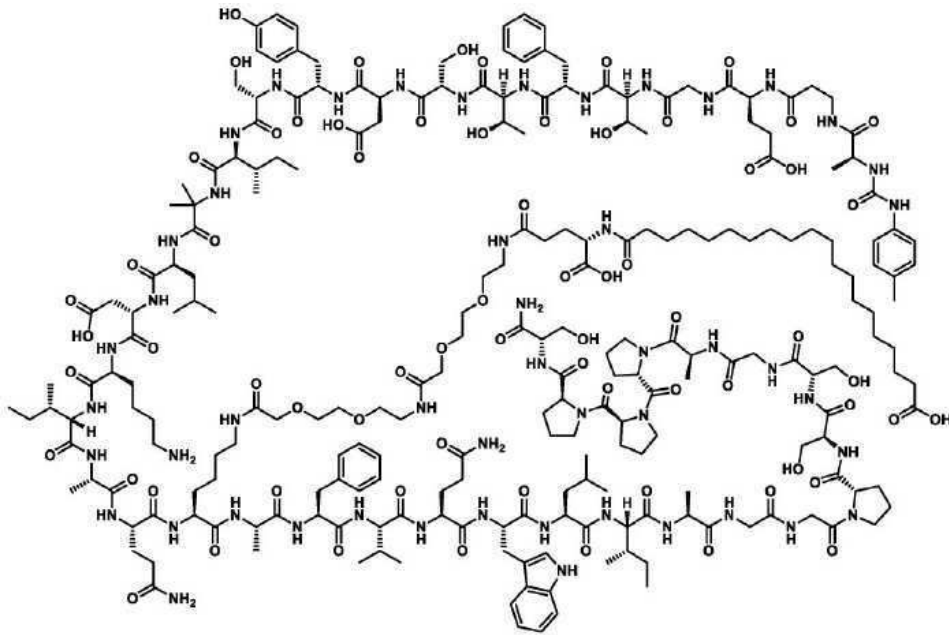
도면169



화합물 271

도. 1 - 계속

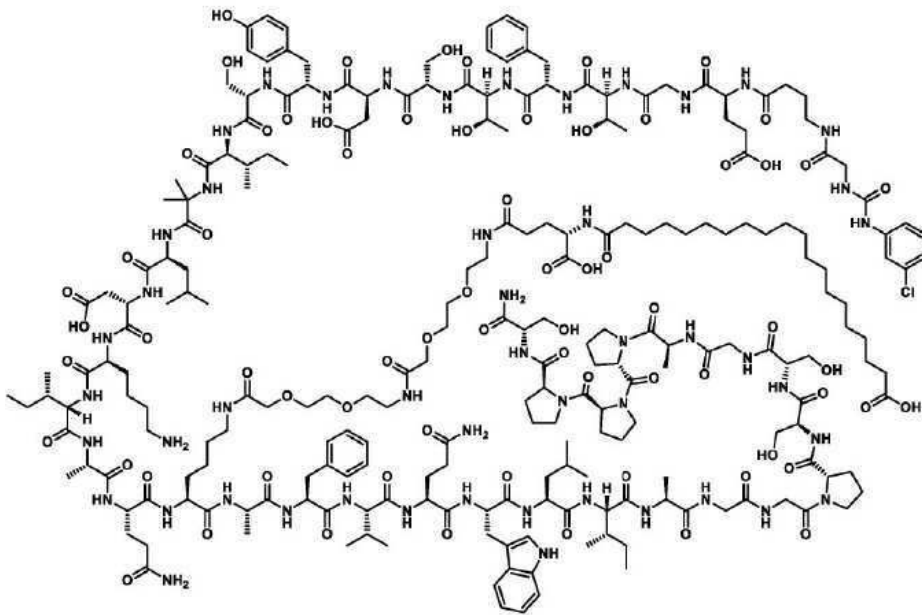
도면170



화합물 272

도. 1 - 계속

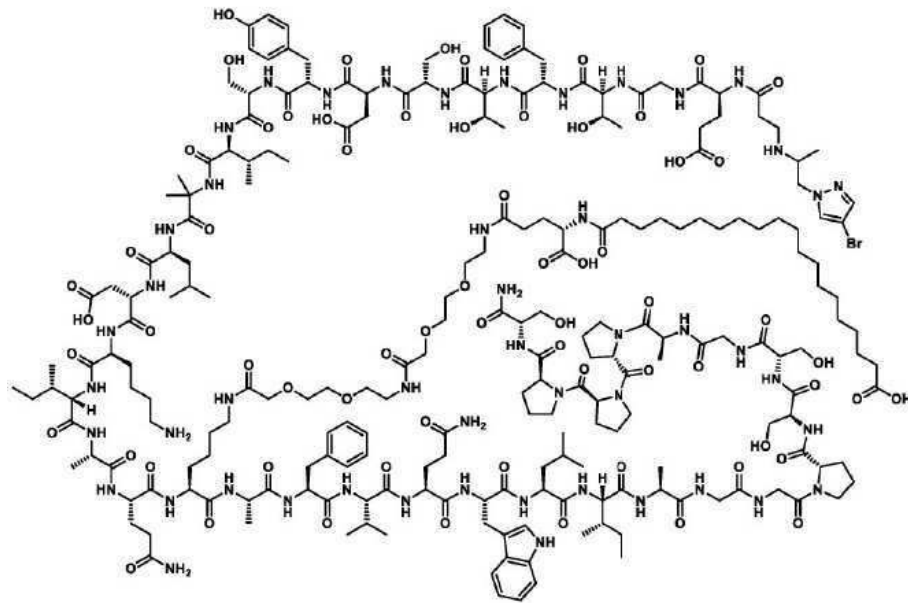
도면171



화합물 273

도. 1 - 계속

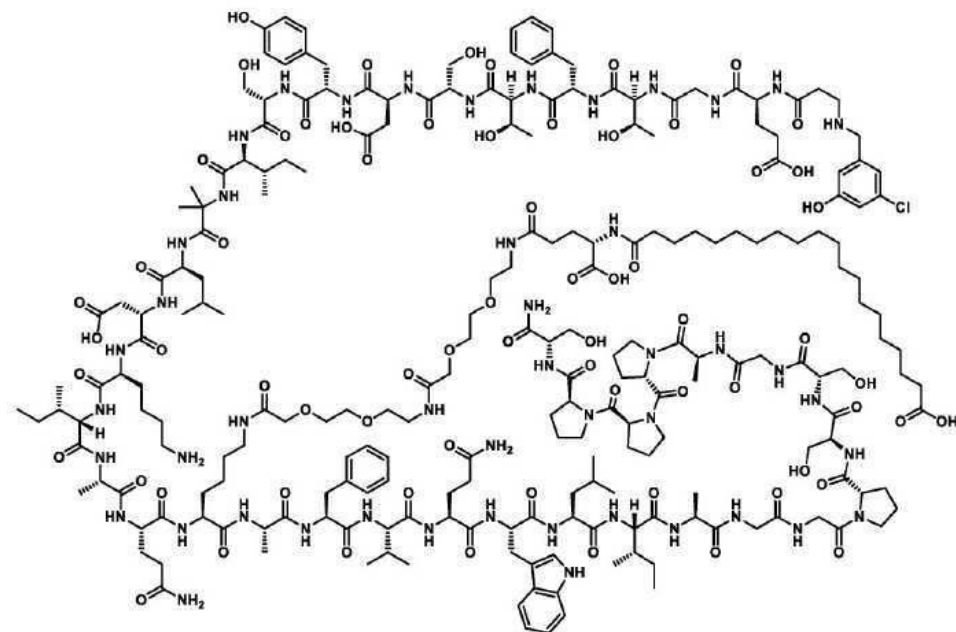
도면172



화합물 274

도. 1 - 계속

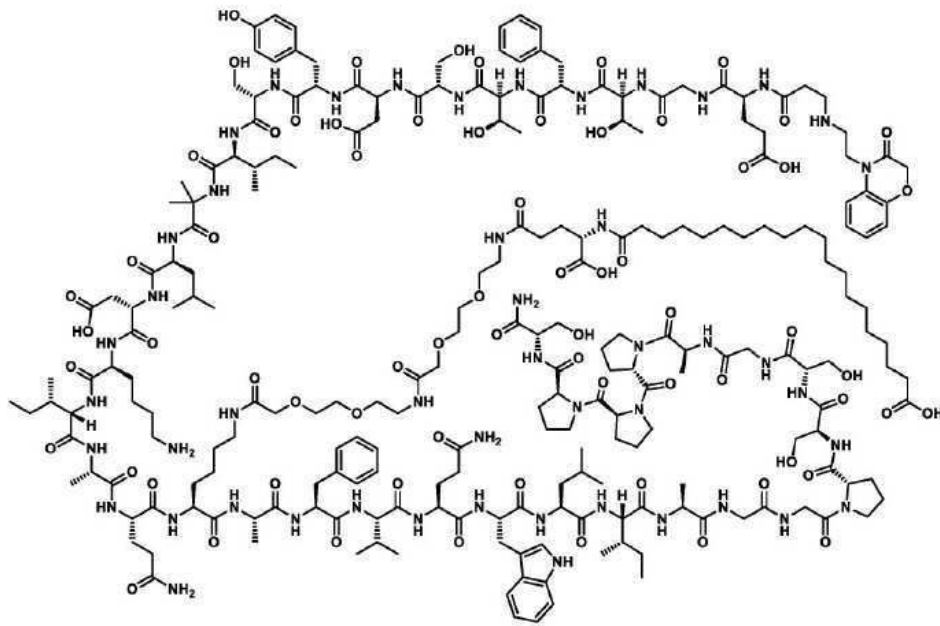
도면173



화합물 275

도. 1 - 계속

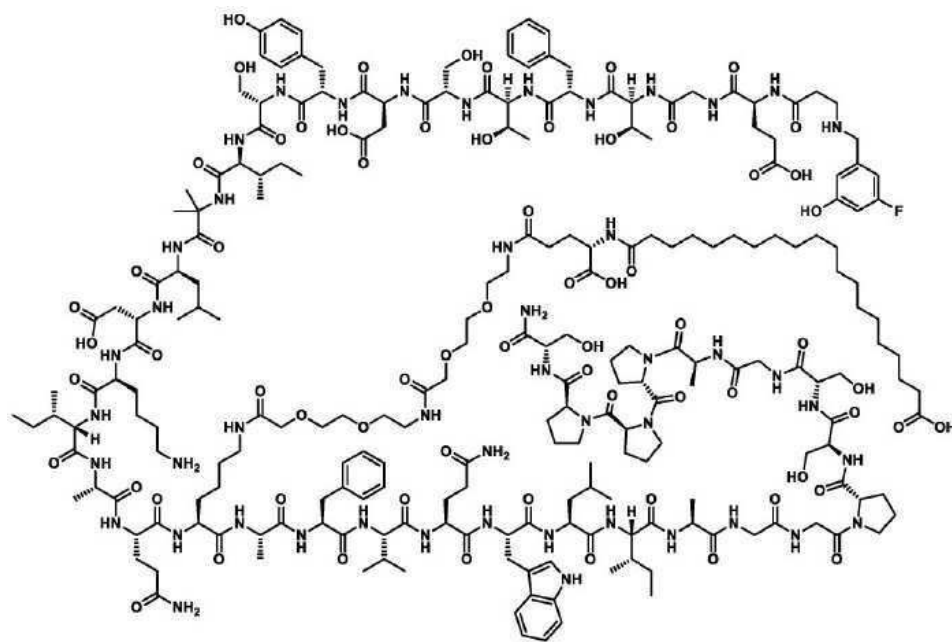
도면174



화합물 276

도. 1 - 계속

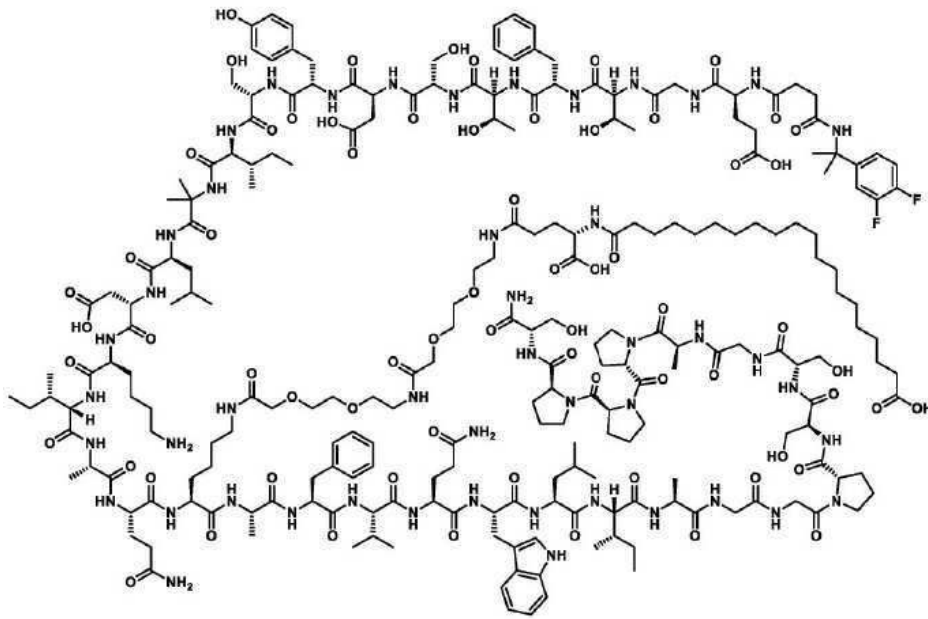
도면175



화합물 277

도. 1 - 계속

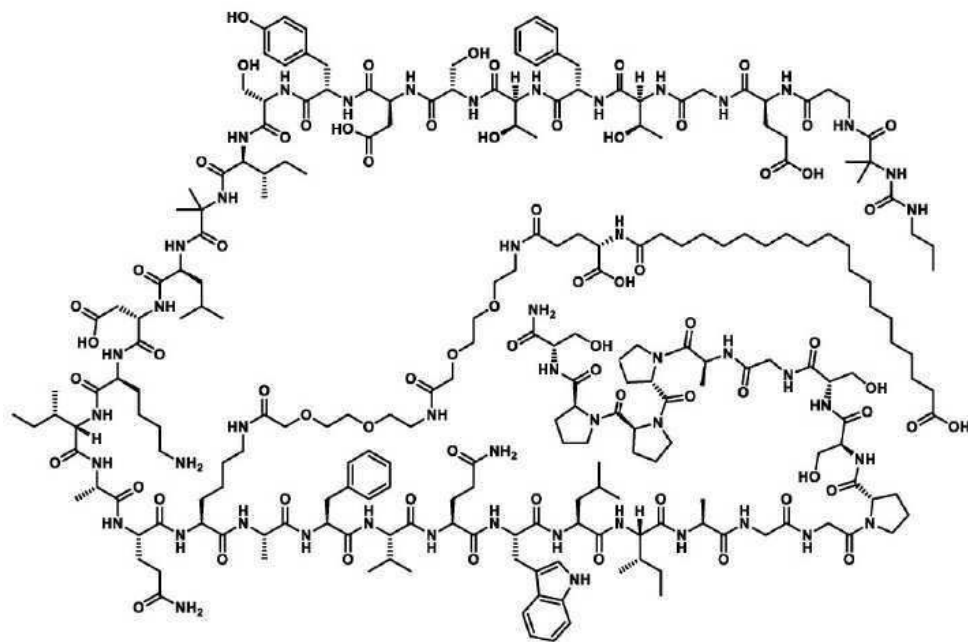
도면176



화합물 280

도. 1 - 계속

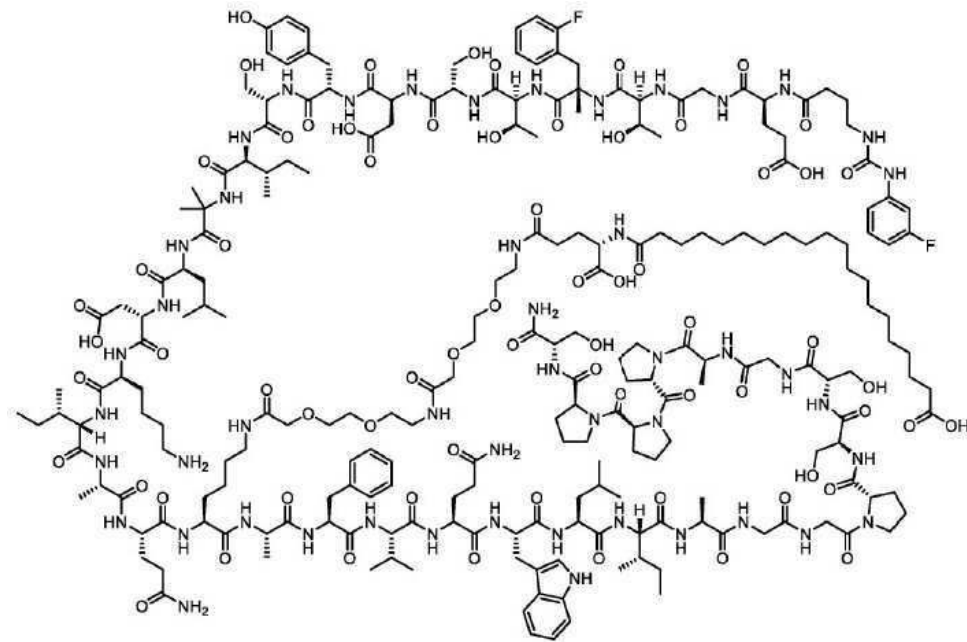
도면177



화합물 281

도. 1 - 계속

도면178



화합물 282

도. 1 - 계속

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CARMOT THERAPEUTICS, INC.

<120> MODULATORS OF G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS

<130> 41517-0007W01

<140> PCT/US2022/029305

<141> 2022-05-13

<150> 63/188,342

<151> 2021-05-13

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(43)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (4)..(43)

<223> This region may encompass 30-40 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> Any amino acid, amino ester, or amino acid amide that is optionally substituted with from 1-2 modifying groups

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 1

Gly Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 2

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(20)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This region may encompass 10-20 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Modified amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (22)..(46)

<223> This region may encompass 15-25 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> Any amino acid, amino ester, or amino acid amide that is

optionally substituted with from 1-2 modifying groups

<220><223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

<210> 3

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(20)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This region may encompass 10-20 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lysine with a modifying group selected from an acyl
group and a PEG group and combinations thereof

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (22)..(46)

<223> This region may encompass 15-25 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> Any amino acid, amino ester, or amino acid amide that is
optionally substituted with from 1-2 modifying groups

<220><223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

<210> 4

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalaine, alpha-methyl-phenylalaine,
or 2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<

220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Gln, Ile, or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asn, Gln, (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid, or D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<

220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid or absent

<220><223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 4

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalanine, alpha-methyl-phenylalanine,
or 2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Gln, Ile, or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic
acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-

tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-
1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asn, Gln, (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid, or D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid or absent

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 5

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15
Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30
Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 6

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalaine, alpha-methyl-phenylalaine,
or 2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-
6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-
tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-
1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asn, Gln, (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid, or D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid or absent

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 6

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 7

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalaine, alpha-methyl-phenylalaine,
or 2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-
6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Gln, Ile, or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic
acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asn, Gln, (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid, or D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid or absent

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 7

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15
Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30
Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 8

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalaine, alpha-methyl-phenylalaine,
or 2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-

6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Gln, Ile, or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic
acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid or absent

<220><223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 8

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15
Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

 20 25 30
Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 9

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, alpha-methyl-2-fluorophenylalaine, alpha-methyl-phenylalaine,
or 2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Ala, or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-
6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, alpha-methyl-leucine, or 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Ornithine, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Gln, Ile, or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic
acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid or (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-

tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-
1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asn, Gln, (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid, or D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Trp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 9

Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa Xaa Ala Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 10

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 10

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20

25

30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe or alpha-methyl-2-fluorophenylalaine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 11

Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1

5

10

15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly

20

25

<210> 12

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 12

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 13

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 13

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala Gln

1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 14

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<400> 14

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala Gln
1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 15

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 15

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 16

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 17

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 18

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 18

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30
Pro Pro Pro Ser

35

<210> 19

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 19

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala Gln

1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 20

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 20

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 21

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 21

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Ala

1	5	10	15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala			
20	25	30	
Pro Pro Pro Ser			
35			

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 22

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15
Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 23

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Asn Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 24

Gly Thr Phe Val Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 25

Gly Thr Phe Ala Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 26

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 27

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 27

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 28

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 28

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 29

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 29

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 30

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 30

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly

20 25

<210> 31

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<400> 31

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly

20 25

<210> 32

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> alpha-methyl-leucine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Ornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> D-Glutamic acid

<400> 32

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Xaa Xaa Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> alpha-methyl-leucine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Ornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> D-Glutamic acid

<400> 33

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Xaa Xaa Ala Gln

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 34

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 34

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln
1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 35

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 35

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala Gln
1 5 10 15
Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30
Pro Pro Pro Ser
35

<210> 36

<

211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 36

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Xaa Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 37

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 37

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 38

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 38

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 39

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 39

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 40

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223>

> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 40

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 41

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> alpha-methyl-phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 41

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 42

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<400> 42

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Arg Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 43

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 43

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 44

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 44

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 45

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 45

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 46

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222>

> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 46

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 47

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35

<210> 48

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 48

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 49

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222>

> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 49

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 50

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 50

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala
1 5 10 15
Gln Xaa Ala Phe Val Asn Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 51

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400

> 51

Glu Gly Thr Phe Val Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 52

Glu Gly Thr Phe Ala Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210

> 53

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 53

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 54

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 54

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 55

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222>

> (4)..(4)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 55

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 56

<211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
 tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
 tricarboxylic acid

<400> 56
 Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
 1 5 10 15
 Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
 20 25 30
 Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35

<210> 57
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 57

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 58

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 58

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly

20 25

<210> 59

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-
tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-
tricarboxylic acid

<400> 59

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly

20 25

<210> 60

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-methyl-leucine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> D-Glutamic acid

<400> 60

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Xaa Xaa Ala

1	5	10	15
Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser Ser Gly			
	20	25	30
Ala Pro Pro Pro Ser			
35			

<210> 61

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> alpha-methyl-2-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> alpha-methyl-leucine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> D-Glutamic acid

<400> 61

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Xaa Xaa Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 62

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazaotatetracontane-1,28,48-

tricarboxylic acid

<400> 62

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 63

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222

> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (3S,8S,13S,22S)-22-amino-1-((1r,4S)-4-((18-
carboxyoctadecanamido)methyl)cyclohexyl)-1,6,11,16-
tetraoxo-2,7,12,17-tetraazadocosane-3,8,13,22-
tetracarboxylic acid

<400> 63

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 64

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Aspartic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-tricarboxylic acid

<400> 64

Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 65

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazaotatetracontane-1,28,48-

tricarboxylic acid

<400> 65

Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210>

66

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-

tetraoxa-6,15,24,29-tetraazaotatetracontane-1,28,48-

tricarboxylic acid

<400> 66

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Ile Ala

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 67

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 67

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Xaa Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 68

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> (1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazapentatetracontane-1,28,45-

tricarboxylic acid

<400> 68

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala

1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35