



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.
C07K 14/605 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0042162
(43) 공개일자 2007년04월20일

(21) 출원번호 10-2007-7002645
(22) 출원일자 2007년02월01일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년02월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/023076
국제출원일자 2005년06월30일

(87) 국제공개번호 WO 2006/014287
국제공개일자 2006년02월09일

(30) 우선권주장 60/585,358 2004년07월02일 미국(US)
60/684,805 2005년05월26일 미국(US)

(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(72) 발명자 유잉, 윌리엄 알.
미국 19067 펜실베이니아주 야들리 워터힐 드라이브 1193
마펠리, 클라우디오
미국 08536 뉴저지주 플레인스보로 실버스 레인 8
술스키, 리차드 비.
미국 08628 뉴저지주 웨스트 트렌톤 코벤트리 스퀘어 2
하퀘, 타시르 에스.
미국 19067 펜실베이니아주 야들리 서미트 드라이브 1015
리, 빙 지.
미국 08620 뉴저지주 해밀턴 타운쉽 콜츠 넥 테라스 11
릭싱거, 더글라스 제임스
미국 08822 뉴저지주 플레밍톤 바이서 로드 87
마르티네즈, 로젤리오 엘.
미국 08852 뉴저지주 몬마우스 블랙 잼 드라이브 16
쥬, 예행
미국 08559 뉴저지주 스톡톤 메스자로스 로드 20

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 인간 글루카곤-유사-펩티드-1 조절제, 및 당뇨병 및 관련된증상의 치료에서의 이들의 용도

(57) 요약

본 발명은 천연 GLP-1 펩티드에 비해 유사하거나 월등한 생물학적 활성을 가져, 이에 따라 GLP 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 신규 인간 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 수용체 조절제를 제공한다. 추가적으로, 본

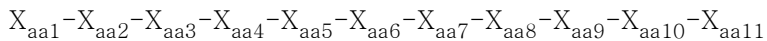
발명은 제II형 당뇨병에서 인슐린 분비를 자극하는것 이외에도, 기타 유익한 인슐린 분비 반응을 생성하는 신규한 화학적으로 변형된 펩티드를 제공한다. 상기 합성 펩티드 GLP-1 수용체 조절제는 단백질분해 절단에 대한 증가된 안정성을 나타내어, 경구 또는 비경구 투여에 대한 이상적인 치료 후보체가 되도록 한다. 본 발명의 펩티드는 당뇨병의 효능 모델에서 바람직한 약동학 특성 및 바람직한 효능을 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 서열 (서열 1)을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 단리된 폴리펩티드.

<화학식 I>



식 중,

X_{aa1} 은 이미다졸을 포함하는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 아미노산은 알킬, 아실, 벤조일, L-락틸, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로아릴알킬옥시카르보닐, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아릴알킬카르바모일, 헤테로시클릴술폰일, 알킬술폰일, 아릴술폰일, 아릴알킬술폰일, 헤테로아릴알킬술폰일 또는 헤테로아릴술폰일로 임의로 치환된 유리 아미노기를 가지며, 여기서 상기 유리 아미노기가 존재하지 않는 경우에 X_{aa1} 은 히스티딘의 des-아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa2} 는 D-알라닌, α-아미노-이소부티르산 (Aib), N-메틸-D-알라닌, N-에틸-D-알라닌, 2-메틸-아세트딘-2-카르복실산, 알파-메틸-(L)-프롤린, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 이소발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

X_{aa3} 은 (1) 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄 또는 (2) 이미다졸 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa4} 는 글리신이고;

X_{aa5} 는 (L)-트레오닌 및 (L)-노르발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa6} 은 2개의 측쇄를 갖는 이치환 알파 탄소를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 방향족 고리를 가지며, 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 알킬기를 가지며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기 또는 하나 이상의 할로기로 임의로 치환되고;

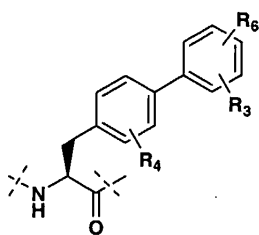
X_{aa7} 은 히드록실기로 치환된 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa8} 은 L-세린 및 L-히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa9} 는 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환되고;

X_{aa10} 은 하기 화학식 II의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

<화학식 II>



(식 중,

R_4 는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

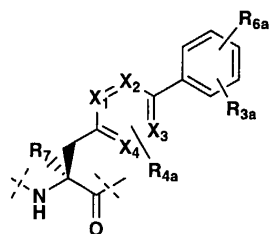
R_3 및 R_6 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록시, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소의 말단의 페닐 고리는 추가적으로 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록시, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환됨)

X_{aa11} 은 하기 화학식 IVa의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이다.

<화학식 IVa>



(식 중,

상기 아미노산의 C-말단 카르보닐 탄소는 질소에 부착하여 카르복스아미드 (NH_2)를 형성하고;

R_{4a} 는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 및 R_{6a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 C 또는 N이되, X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 중 적어도 하나는 N이고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소의 말단의 페닐 고리는 추가적으로 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환됨)

청구항 2.

제1항에 있어서, X_{aa3} 이 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환된 히스티딘인 단리된 폴리펩티드.

청구항 3.

제1항에 있어서, X_{aa3} 이, 각각 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환된 L-아스파르트산 또는 L-글루타민산인 단리된 폴리펩티드.

청구항 4.

제1항에 있어서, X_{aa6} 이, 각각 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환된 알파-메틸-페닐알라닌, 알파-메틸-2-플루오로페닐알라닌 또는 알파-메틸-2,6-디플루오로페닐알라닌인 단리된 폴리펩티드.

청구항 5.

제1항에 있어서, X_{aa7} 이 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환된 L-트레오닌인 단리된 폴리펩티드.

청구항 6.

제1항에 있어서, X_{aa9} 가, 각각 하나 이상의 알킬기로 임의로 치환된 L-아스파르트산 또는 L-글루타민산인 단리된 폴리펩티드.

청구항 7.

제1항에 있어서, X_{aa1} 이 알킬, 디알킬, 아실, 벤조일, L-락틸, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로아릴알킬옥시카르보닐, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아르알킬카르바모일, 헤테로시클릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 헤테로아릴알킬술포닐 또는 헤테로아릴술포닐로 임의로 치환된 말단 아미노기를 갖는 L-히스티딘인 단리된 폴리펩티드.

청구항 8.

제1항에 있어서, X_{aa1} 이 L-N-메틸-His, L- α -메틸-His, des-아미노-His, 3-(1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로파노일 및 (S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-2-히드록시프로파노일 (L- β -이미다졸락틸)로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 9.

제1항에 있어서, X_{aa2} 가 α -아미노-이소부티르산 (Aib), D-알라닌, N-메틸-D-알라닌, 알파-메틸-(L)-프롤린, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 10.

제1항에 있어서, X_{aa4} 가 글리신인 단리된 폴리펩티드.

청구항 11.

제1항에 있어서, X_{aa5} 가 L-Thr 및 L-Nva로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 12.

제1항에 있어서, X_{aa6} 이 L- α -Me-Phe, L- α -Me-2-플루오로-Phe 및 L- α -Me-2,6-디플루오로-Phe로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 13.

제 1항에 있어서, X_{aa7} 이 L-Thr인 단리된 폴리펩티드.

청구항 14.

제1항에 있어서, X_{aa8} 이 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 15.

제1항에 있어서, X_{aa9} 가 L-Asp인 단리된 폴리펩티드.

청구항 16.

제1항에 있어서, X_{aa10} 이 4-페닐-페닐알라닌, 4-[(4'-메톡시-2'-에틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-에톡시-2'-에틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-메톡시-2'-메틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-에톡시-2'-메틸)페닐]페닐알라닌, 4-(2'-에틸페닐)페닐알라닌, 4-(2'-메틸페닐)페닐알라닌, 4-[(3',5'-디메틸)페닐]페닐알라닌 및 4-[(3',4'-디메톡시)페닐]페닐알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, X_{aa11} 이 4-페닐-3-피리딜알라닌, 4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-플루오로페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-클로로페닐)-3-피리딜알라닌, 4-[(3',5'-디메틸)페닐]-3-피리딜알라닌, 4-(4'-트리플루오로메틸페닐)-

3-피리딜알라닌, 4-(3'-메톡시페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(3'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-메틸페닐)-3,5-피리미딜알라닌, (S)-4-(2'-메틸페닐)- α -Me-3-피리딜알라닌 및 4-(2'-에틸페닐)-3-피리딜알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

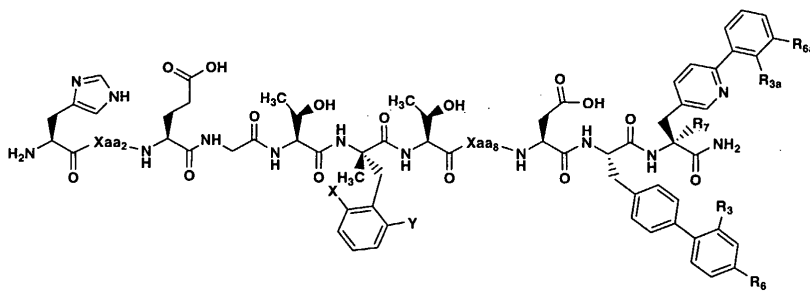
X_{aa11}의 C-말단 카르보닐 탄소가 질소에 부착하여 카르복스아미드 (NH₂)를 형성하고;

R₇이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 18.

제1항에 있어서, 하기 화학식 VI의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VI>



식 중,

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 α-아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 수소, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R₆은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시의 군으로부터 선택되고;

R_{3a}는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R_{6a}는 수소, 메틸 및 메톡시의 군으로부터 선택되고;

R₇은 수소 및 메틸의 군으로부터 선택된다.

청구항 19.

제18항에 있어서,

X_{aa2}는 N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro 및 α-아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 에틸이고;

R₆은 메톡시이고;

R_{3a}은 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

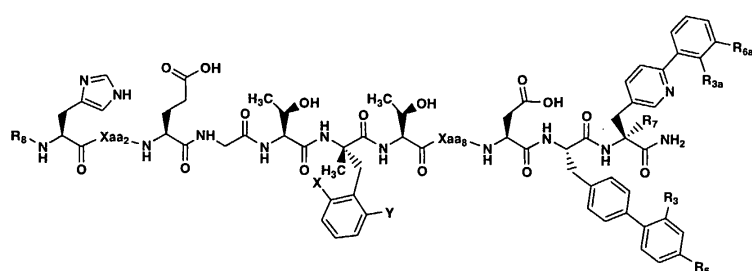
R_{6a}는 수소이고;

R₇은 수소인 단리된 폴리펩티드.

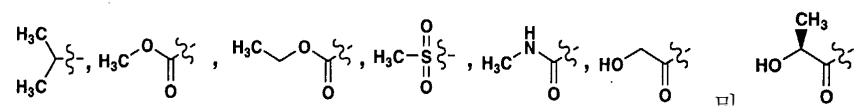
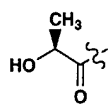
청구항 20.

제1항에 있어서, 하기 화학식 VII의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VII>



식 중,

R₈은 메틸, 에틸,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, α-아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

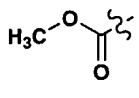
R₆은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a}는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a}는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 21.

제20항에 있어서, R₈은 메틸 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro 및 아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 에틸이고;

R₆은 메톡시이고;

R_{3a}는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

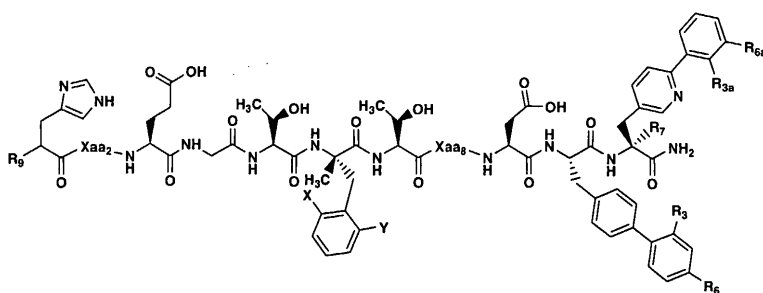
R_{6a}는 수소이고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 22.

제1항에 있어서, 하기 화학식 VIII의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VIII>



식 중,

R_9 는 수소, 메틸 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2} 는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro, α -아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_6 은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 23.

제22항에 있어서,

R_9 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2} 는 N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 에틸이고;

R_6 은 메톡시이고;

R_{3a} 는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소이고;

R_7 은 수소인 단리된 폴리펩티드.

청구항 24.

제1항에 있어서, 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
11	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
12	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
37	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)- 3-피리딜알라닌- NH2
38	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2-메틸-5- 플루오로)페닐]- 3-피리딜알라닌- NH2
39	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4-메탄 술폰닐페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
42	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
45	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
46	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2',4'-디-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
49	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2-Me-3-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

50	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
54	H	Aib	E	G	Nva	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
57	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 에틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
71	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 에틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
76	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH ₂
77	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'- 디메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
78	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'-클로로- 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
79	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'- 디메톡시)페닐]- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
80	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-에틸-4'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
81	L-β- 이미 다졸- 락틸	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
86	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
87	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸,5'- 플루오로)페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂

88	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
90	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
91	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
92	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
93	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
94	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
96	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-클로로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
97	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
98	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
99	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
100	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
101	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
103	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 이소프로필 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
105	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'- 메틸-4'-메톡시) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
107	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
111	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로필페닐) -3- 피리딜알라닌- NH ₂
112	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
113	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-플루오로-2'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
115	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
116	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
147	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-Me)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
118	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
120	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
124	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
126	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
127	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
128	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
131	H	(S)- α - Me- Pro	D	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
149	H	D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
150	H	Aib	H	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
134	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
135	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
136	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

139	CH ₃ - O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
140	CH ₃ - O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
141	CH ₃ - O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
142	CH ₃ - O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
143	CH ₃ - SO ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
144	CH ₃ - SO ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
145	L- 락틸- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
146	L- 락틸- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

청구항 25.

제24항에 있어서, 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
76	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH2
57	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
71	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
97	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

118	H	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α-Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α-Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

청구항 26.

제1항에 있어서, 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH ₂
12	Des- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
134	Des- NH ₂ - His	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
135	Des- NH ₂ - His	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
136	Des- NH ₂ - His	(S)- α-Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

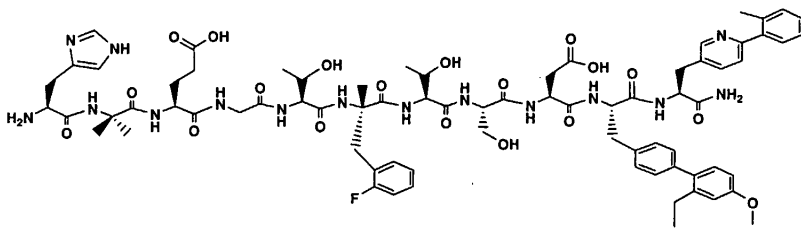
청구항 27.

제1항에 있어서, 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

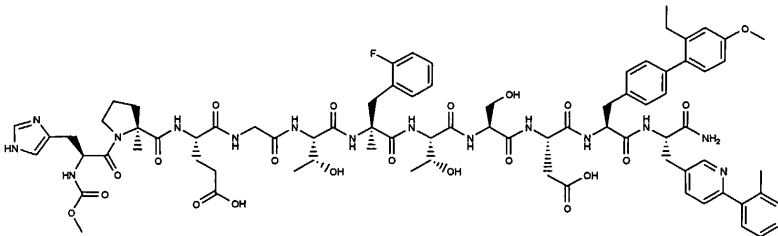
화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
139	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L- α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
140	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L- α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
141	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
142	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

청구항 28.

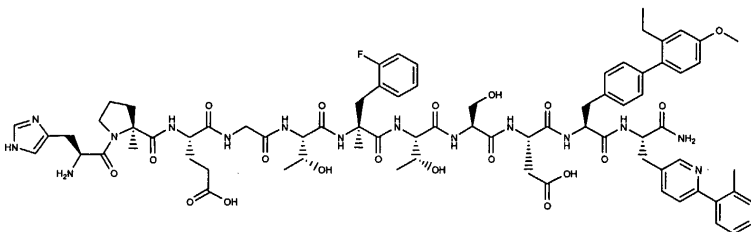
제1항에 있어서,



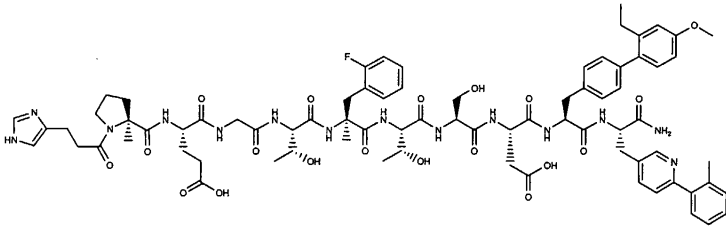
또는



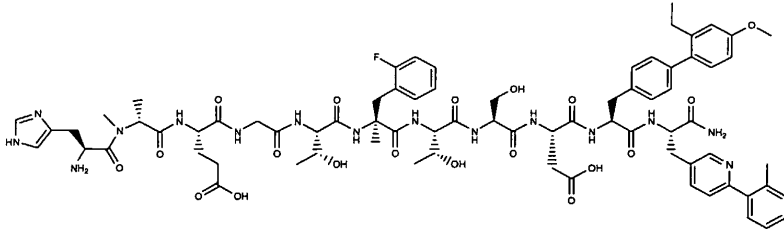
또는



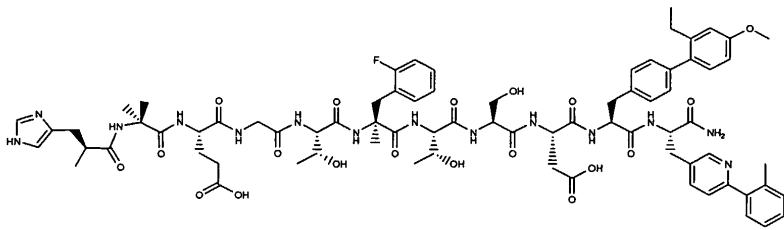
또는



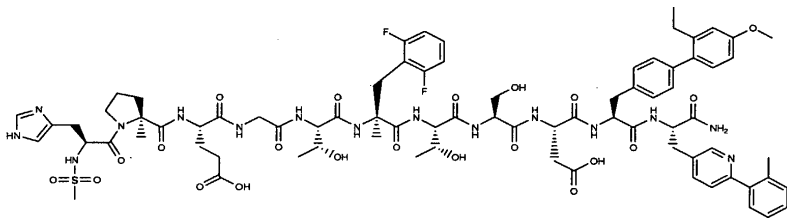
또는



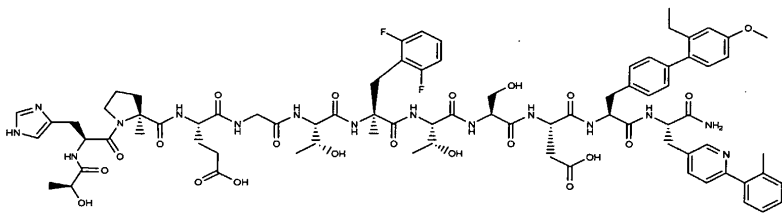
또는



또는



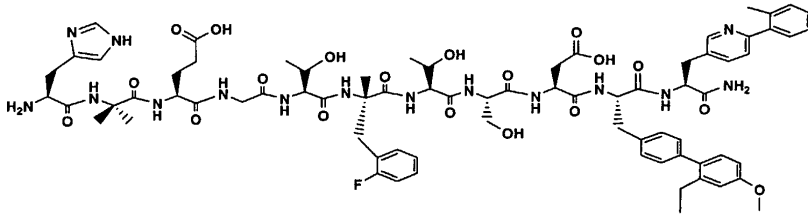
또는



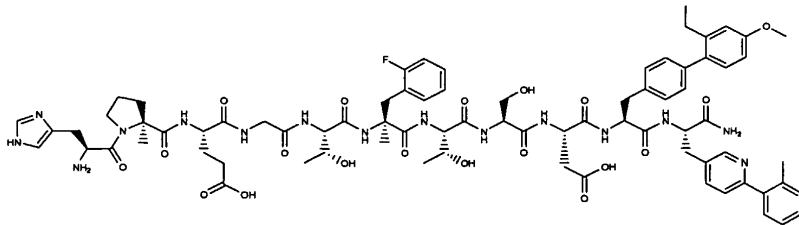
인 단리된 폴리펩티드.

청구항 29.

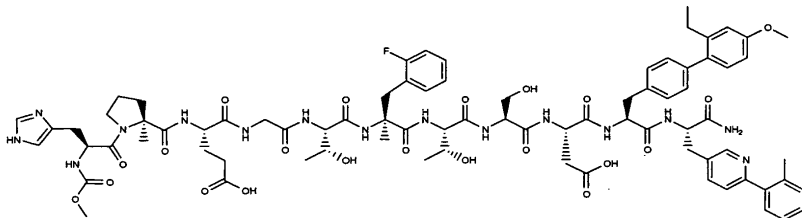
제28항에 있어서,



또는



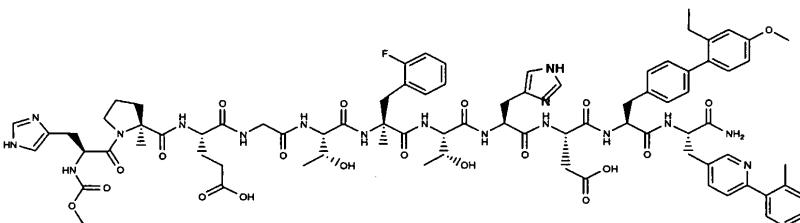
또는



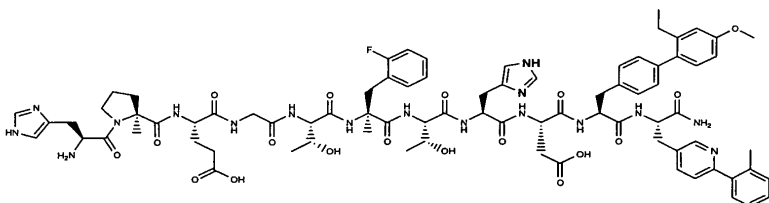
인 단리된 폴리펩티드.

청구항 30.

제1항에 있어서,



또는

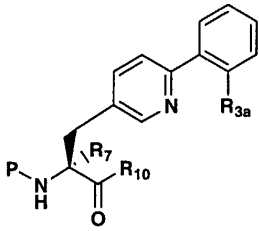


인 단리된 폴리펩티드.

청구항 31.

하기 화학식 VIa의 화합물.

<화학식 VIa>

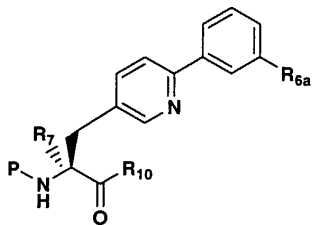


식 중, P는 수소, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 또는 t-부틸옥시카르보닐 (t-Boc)이고; R_{3a}는 메틸, 에틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₁₀은 OH 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 32.

하기 화학식 VIIa의 화합물.

<화학식 VIIa>



식 중, P는 수소, 플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc) 또는 t-부틸옥시카르보닐 (t-Boc)이고; R_{6a}는 메톡시이며; R₁₀은 OH 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 33.

제1항의 단리된 폴리펩티드 및 이의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34.

제1항의 단리된 폴리펩티드, 및 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상경화제 및 지질 강하제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 항당뇨병제가 비구아니드, 술폰일 우레아, 글루코시다아제 억제제, PPAR γ 아고니스트, PPAR α/γ 이중 아고니스트, aP2 억제제, DPP4 억제제, 인슐린 민감제, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 유사물질, 인슐린 및 메글리티니드로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 36.

제34항에 있어서, 상기 항당뇨병제가 메트포르민, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로로프로파미드, 글리클라지드, 아카르보스, 미글리톨, 피오글리타존, 트로글리타존, 로지글리타존, 무라글리타자르, 인슐린, GI-262570, 이사글리타존, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, 레파글리니드, 나테글리니드, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, NVP-DPP-728A 및 삭사글립틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 37.

제34항에 있어서, 상기 항비만제가 베타 3 아드레날린 아고니스트, 리파아제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상선 수용체 베타 화합물, CB-1 안타고니스트, NPY-Y2 및 NPY-Y4 수용체 아고니스트, 및 식욕 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 38.

제34항에 있어서, 상기 항비만제가 오를리스타트, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, 시부트라민, 토피라메이트, 약소킨, 텍스암페타민, 펜터민, 페닐프로판올아민 리모나반트 (SR141716A) 및 마진돌로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 39.

제34항에 있어서, 상기 지질 강하제가 MTP 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질, HMG CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 피브르산 유도제, LDL 수용체 활성의 상향조절제, 리폭시게나아제 억제제 및 ACAT 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 40.

제34항에 있어서, 상기 지질 강하제가 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 니스바스타틴, 비사스타틴, 페노피브레이트, 겐피프로질, 클로피브레이트, 아바시미베, TS-962, MD-700, CP-529414 및 LY295427로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 41.

치료가 필요한 포유 동물에게 치료 유효량의 제1항의 단리된 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 망막병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 신병증, 상처 치유, 인슐린 저항, 고혈당증, 고인슐린혈증, 증후군 X, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 상승된 혈중 농도, 고지질혈증, 비만증, 고중성지방혈증, 죽상경화증 또는 고혈압의 진행 또는 개시의 치료 또는 지연 방법.

청구항 42.

제41항에 있어서, 치료 유효량의 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상경화제 및 지질 강하제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제의 병행 또는 순차 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 43.

치료가 필요한 포유 동물에게 치료 유효량의 제34항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 망막병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 신병증, 상처 치유, 인슐린 저항, 고혈당증, 고인슐린혈증, 증후군 X, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 상승된 혈중 농도, 고지질혈증, 비만증, 고중성지방혈증, 죽상경화증 또는 고혈압의 진행 또는 개시의 치료 또는 지연 방법.

청구항 44.

제1항의 폴리펩티드를 포함하는 제제의 비경구 투여를 포함하는, 제1항의 폴리펩티드의 투여 방법.

청구항 45.

제1항의 폴리펩티드를 포함하는 제제의 비경구의 투여를 포함하는, 제1항의 폴리펩티드의 투여 방법.

청구항 46.

제44항에 있어서, 상기 비경구 투여가 정맥내 (IV) 볼루스 주사, IV 주입, 피하 투여, 근육내 투여, 비내 투여, 구강내 투여, 폐 투여 및 안내 전달로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, 상기 피하 투여가 속방성 또는 지효성 제제의 사용을 포함하는 것인 방법.

청구항 48.

제46항에 있어서, 상기 근육내 투여가 속방성 또는 지효성 제제의 사용을 포함하는 것인 방법.

청구항 49.

제44항에 있어서, 상기 제제가 용매 및 공용매, 가용화제, 유화제, 증점제, 킬레이트제, 항산화제, 환원제, 향미생물 보존제, 완충제, pH 조절제, 벌킹제, 보호제 및 삼투성 조절제, 및 특수 첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 부형제를 더 포함하는 것인 방법.

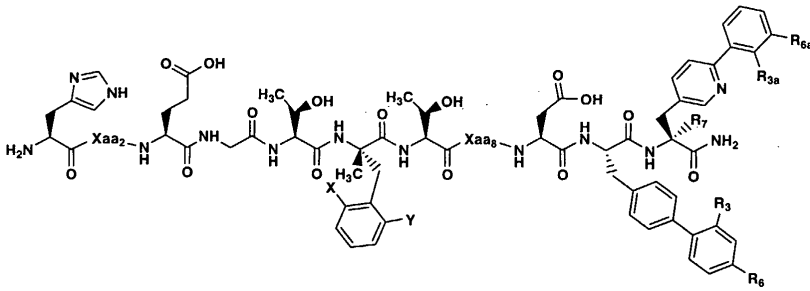
청구항 50.

제44항에 있어서, 상기 제제가 캡슐화된 전달 시스템을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 51.

하기 화학식 VI의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VI>



식 중,

X_{aa2} 는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 수소, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R_6 은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시의 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소, 메틸 및 메톡시의 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소 및 메틸의 군으로부터 선택된다.

청구항 52.

제51항에 있어서,

X_{aa2} 는 N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 에틸이고;

R_6 은 메톡시이고;

R_{3a} 은 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

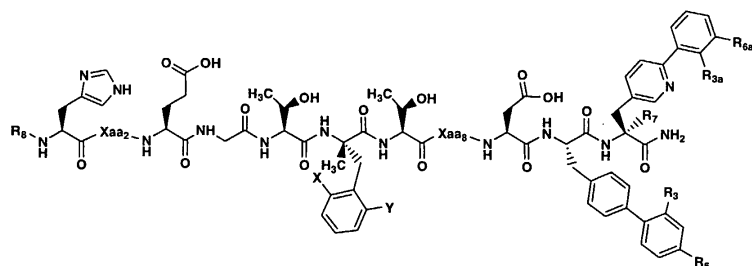
R_{6a} 는 수소이고;

R₇은 수소인 단리된 폴리펩티드.

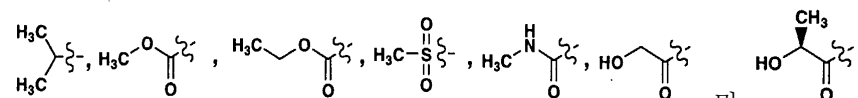
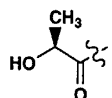
청구항 53.

하기 화학식 VII의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VII>



식 중,

R₈은 메틸, 에틸,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, α-아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₆은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

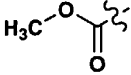
R_{3a}는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a}는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 54.

제53항에 있어서,

R₈은 메틸 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro 및 아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 에틸이고;

R₆은 메톡시이고;

R_{3a}는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

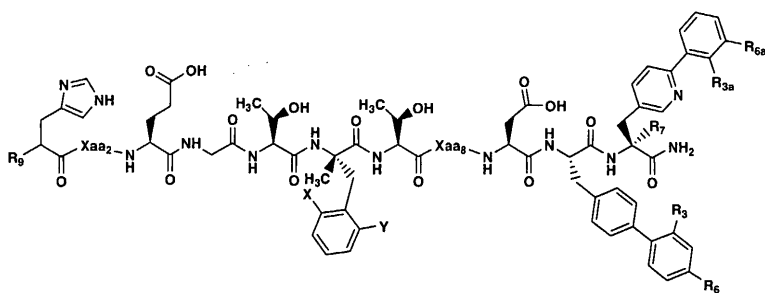
R_{6a}는 수소이고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 55.

하기 화학식 VIII의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

<화학식 VIII>



식 중,

R₉는 수소, 메틸 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, α-아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_6 은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 56.

제55항에 있어서,

R_9 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2} 는 N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X는 플루오로이고;

Y는 수소이고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 에틸이고;

R_6 은 메톡시이고;

R_{3a} 는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소이고;

R_7 은 수소인 단리된 폴리펩티드.

청구항 57.

하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
11	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
12	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
37	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)- 3-피리딜알라닌- NH2
38	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2-메틸-5- 플루오로)페닐]- 3-피리딜알라닌- NH2
39	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4-메탄 술폰닐페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
42	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
45	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
46	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2',4'-디-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
49	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2-Me-3-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

50	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
54	H	Aib	E	G	Nva	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
57	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 에틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
71	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 에틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
76	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH ₂
77	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'- 디메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
78	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'-클로로- 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
79	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'- 디메톡시)페닐]- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
80	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-에틸-4'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
81	L- β - 이미 다졸- 락틸	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
86	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
87	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸,5'- 플루오로)페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂

88	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
90	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
91	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
92	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
93	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
94	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
96	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-클로로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
97	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
98	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
99	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
100	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
101	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
103	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 이소프로필 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
105	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'- 메틸-4'-메톡시) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
107	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
111	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로필페닐) -3- 피리딜알라닌- NH ₂
112	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
113	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-플루오로-2'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
115	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
116	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
147	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-Me)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
118	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
120	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
124	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
126	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
127	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
128	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
131	H	(S)- α - Me- Pro	D	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
149	H	D- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
150	H	Aib	H	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
134	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
135	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
136	Des- NH ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

139	CH ₃ - O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
140	CH ₃ - O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
141	CH ₃ - O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
142	CH ₃ - O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
143	CH ₃ - SO ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
144	CH ₃ - SO ₂ - His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
145	L- 락틸- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
146	L- 락틸- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

청구항 58.

하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
76	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH2
57	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L-α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
102	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
106	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
109	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
117	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
71	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
97	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
114	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

118	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α-Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α-Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리디딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

청구항 59.

하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

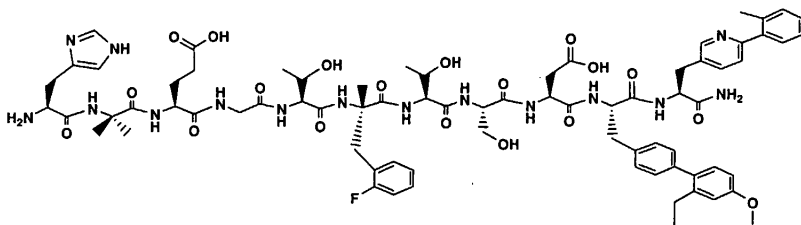
화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH ₂
12	Des- NH ₂ - His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
134	Des- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
135	Des- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
136	Des- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

청구항 60.

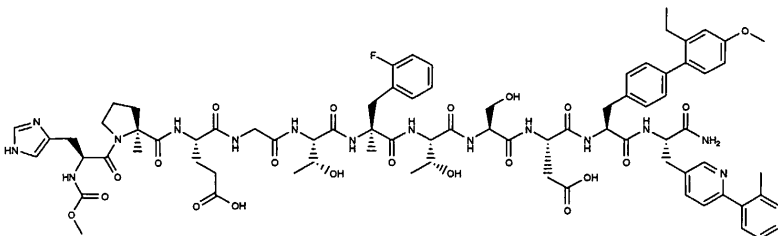
하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
139	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L- α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
140	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L- α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
141	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
142	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

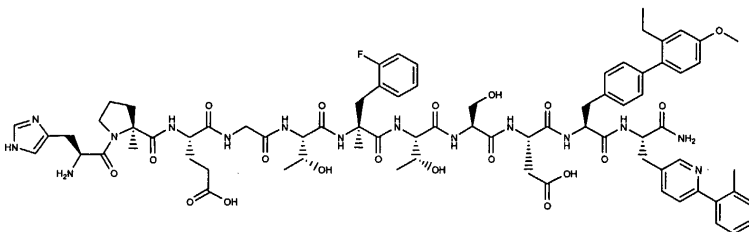
청구항 61.



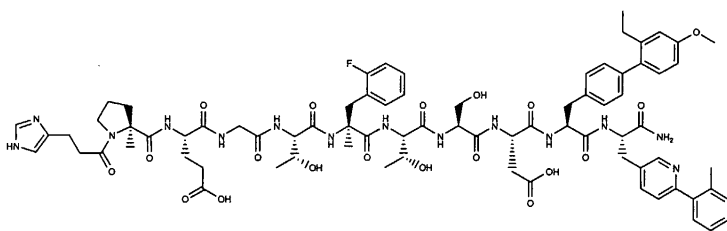
또는



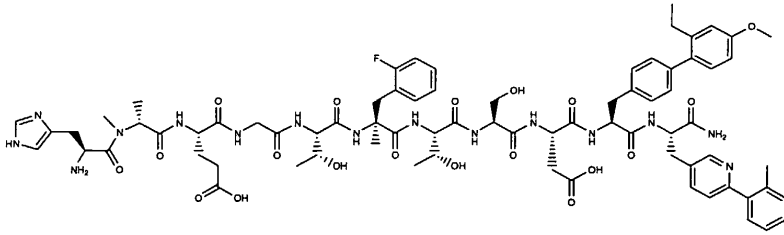
또는



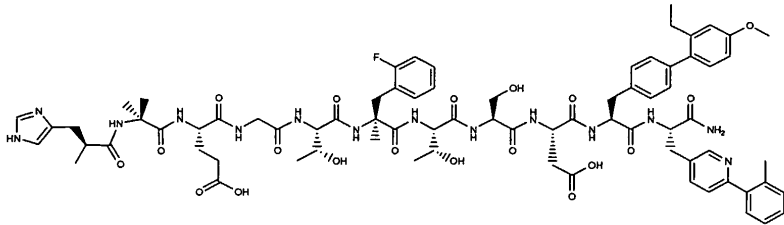
또는



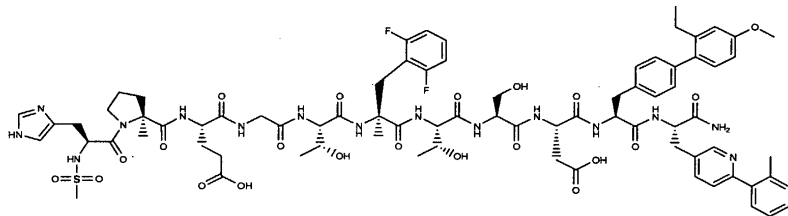
또는



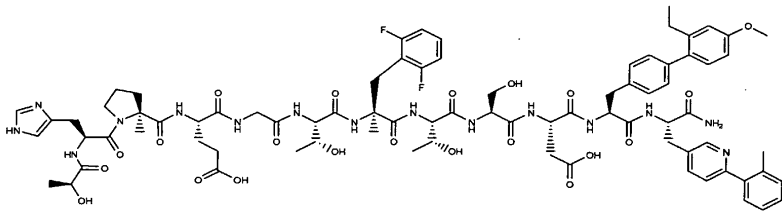
또는



또는

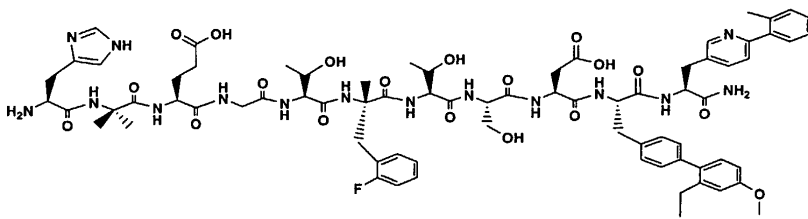


또는

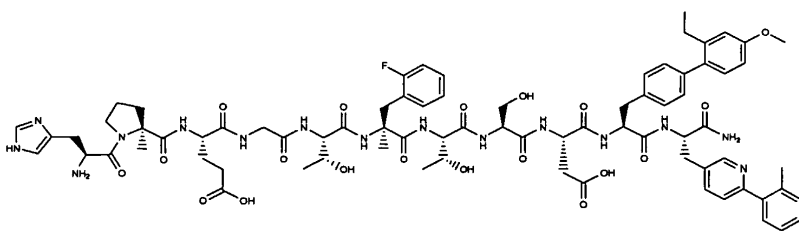


인 단리된 폴리펩티드.

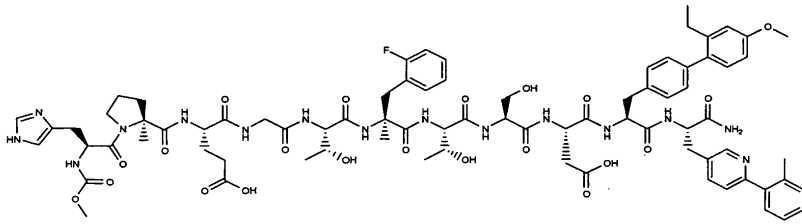
청구항 62.



또는

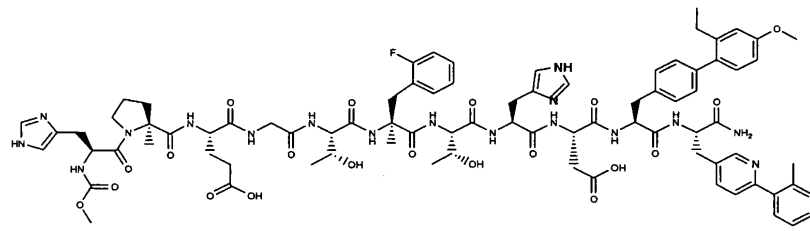


또는

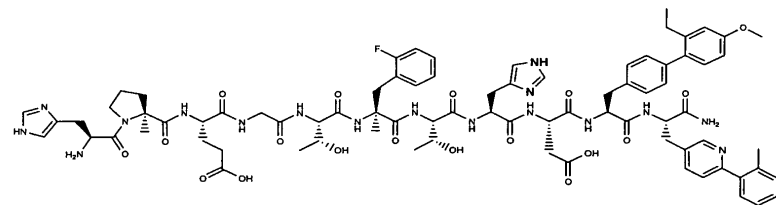


인 단리된 폴리펩티드.

청구항 63.

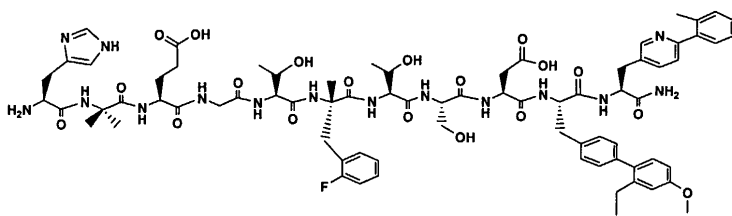


또는



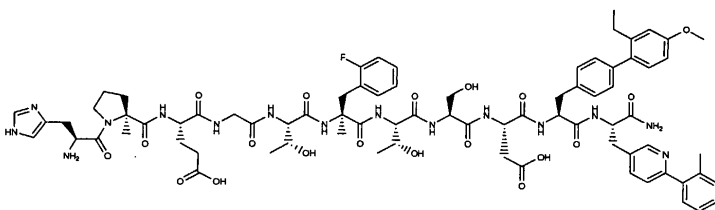
인 단리된 폴리펩티드.

청구항 64.



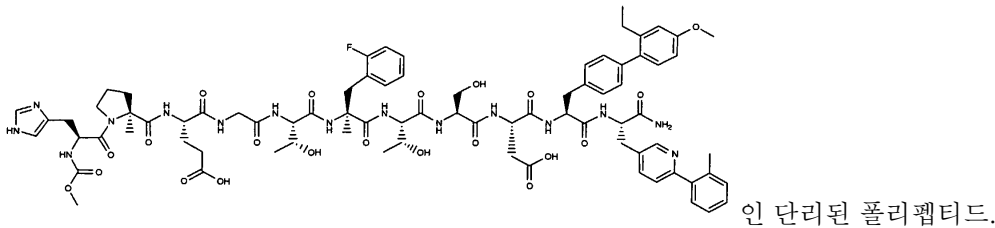
인 단리된 폴리펩티드.

청구항 65.



인 단리된 폴리펩티드.

청구항 66.



명세서

기술분야

본 발명은 천연 펩티드인 GLP-1에 비해 월등한 생물학적 특성을 나타내며, GLP-1 천연 서열에 비해 단백질분해 절단(proteolytic cleavage)에 대한 증가된 안정성을 나타내며, 이에 따라 당뇨병 증상의 개선에 유용한 신규 인간 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 펩티드 수용체 조절제, 아고니스트 또는 부분 아고니스트를 제공한다.

배경기술

GLP-1은 글루코스 신진대사, 및 위장관 분비 및 신진대사에서 조절 기능을 갖는 중요한 장 호르몬이다. 인간 GLP-1은 프레프로글루카곤으로부터 유래하는 30개의 아미노산 펩티드이며, 이는 예를 들어 말단 회장, 췌장 및 뇌에서의 L-세포에서 합성된다. GLP-1(7-36)아미드 및 GLP-2를 수득하기 위한 프레프로글루카곤의 처리는 주로 L-세포 및 뇌간에서 발생한다. 보통, GLP-1은 식품 섭취에 반응하여 분비되며, 특히, 탄수화물 및 지질이 GLP-1 분비를 자극한다. GLP-1은 저혈당 증 유발에 대한 위험을 감소시키는 글루코스-의존적 인슐린 방출의 매우 강력하며 효능 있는 자극제로서 확인되어 있다. GLP-1은 혈장 글루카곤 농도를 낮추며, 위배출 시간을 지연시키며, 인슐린 생합성을 자극하며, 인슐린 민감도를 강화시킨다(문헌 [Nauck, 1997, Horm. Metab.Res. 47:1253-1258] 참조). 또한, GLP-1은 손상된 글루코스 내성을 갖는 대상체에서 글루코스에 감지 및 대응하기 위한 췌장 베타-세포의 능력을 강화시킨다(문헌 [Byrne, Eur. J. Clin. Invest., 28:72-78, 1998] 참조). 부분적으로는 증가된 인슐린 농도 및 부분적으로는 증가된 인슐린 민감도에 의해, 인간에서의 GLP-1의 인슐린분비 작용은 글루코스 신진대사율을 증가시킨다(문헌 [D'Alessio, Eur. J. Clin. Invest., 28:72-78, 1994] 참조). 글루카곤 방출의 억제제 제II형 당뇨병 환자의 GLP-1로의 치료에 따라서 관찰되는 글루코스 항상성에서의 개선에 기여하는 추가 메카니즘인 것으로 생각된다. GLP-1의 상기 언급된 약리학 특성은 이를 제II형 당뇨병의 치료를 위한 매우 바람직한 치료제가 되도록 한다.

추가적으로, 최근의 연구는 약간의 초생리학적 양의 GLP-1의 주입은 정상 대상체에서 유의하게 포만감을 증가시키며 식품 섭취를 감소시킨다고 나타낸다(문헌 [Flint, A., Raben, A., Astrup, A. and Holst, J.J., J.Clin.Invest, 101:515-520, 1998], [Gutswiller, J.P., Goke, B., Drewe, J., Hildebrand, P., Ketterer, S., Handschin, D., Winterhaider, R., Conen, D and Beglinger, C. Gut 44:81-86, 1999] 참조). 식품 섭취 및 포만감에 대한 효과는 비만 대상체에서도 유지된다고 보고되었다(문헌 [Naslund, E., Barkeling, B., King, N., Gutniak, M., Blundell, J.E., Hoist, J.J., Rossner, S., and Hellstrom, P.M., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 23:304-311, 1999] 참조).

상기 인용된 연구에서, 위배출에 대한 GLP-1의 뚜렷한 작용 또한 일어난다고 생각되었다. 위배출은 식사후 글루코스 이동을 유발한다. 인슐린 분비의 자극 이외에도, GLP-1은 또한 B-세포 신생을 자극하면서, 전사 인자인 섬-십이지장 호메오박스-1 (islet-duodenal homeobox-1; IDX-1)의 발현을 자극하며, 이에 의해 당뇨병에 대한 효과적인 치료제 및/또는 예방제일 수 있다고 나타나 있다(문헌 [Stoffers, D.A., Kieffer, T.J. Hussain, M.A., Drucker, D.J., Bonner-Weir, S., Habener, J.F. and Egan, J.M. Diabetes, 40:741-748, 2000] 참조). 또한, GLP-1은 위산 분비를 억제하여, 위궤양으로부터 보호할 수 있다고 나타나 있다(문헌 [Wettersgren, A., Schjoldager, B., Mortensen, P.E., Myhre, J., Christiansen, J., Holst, J.J., Dig. Dis. Sci., 38:665-673, 1993] 참조).

GLP-1은 예를 들어 심장보호, 신경보호 및 학습 및 기억의 유도를 유발할 수 있는 여러 추가 췌장의 효과를 갖는다는 것이 최근에 보고되었다(문헌 [Ahren, B., Horm. Metab. Res. 36:842-845, 2004]에서 검토됨). 이에 따라, GLP-1이 심부전(문헌 [Nikolaidis, L.A., et al., Circulation 110:955-961, 2004] 참조), 허혈/재관류 손상(문헌 [Nikolaidis, L.A., et al., Circulation 109:962-965, 2004] 참조) 및 알츠하이머 질환(문헌 [Perry, T. and Greig, N.H., J. Alzheimers Dis. 4:487-496, 2002] 참조)의 치료에서도 사용될 수 있다고 제안되었다.

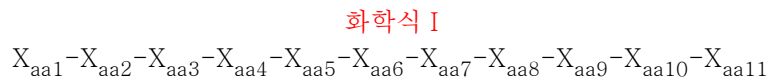
GLP-1은 인크레틴 호르몬, 예를 들어 식사-유도된 인슐린 분비를 증가시키는 장 호르몬이다 (문헌 [Holst, J.J., Curr. Med. Chem., 6:1005-1017, 1999] 참조). 이는 프로글루카곤을 코딩하는 글루카곤 유전자의 생성물이다. 상기 유전자는 췌장의 A-세포에서뿐만 아니라, 장 점막의 내분비선 L-세포에서도 발현된다. 프로글루카곤은 160개의 아미노산을 함유하는 펩티드 (단백질)이다. 프로글루카곤의 추가 처리는 a) 글루카곤, b) N-말단, 아마도 불활성 단편, 및 c) 통상적으로 "주요 프로글루카곤 단편"으로 지칭되는 거대 C-말단 단편의 생성을 유발한다. 상기 단편은 생물학적으로 불활성일 것으로 여겨진다. 비록 상기 단편이 췌장 및 장의 L-세포 둘 모두에 존재하지만, 통상적으로 GLP-1 및 GLP-2로 지칭되는 2개의 고도의 동종성 펩티드를 생성하는 "주요 프로글루카곤 단편"의 분해 생성물은 소장에서만 관찰된다. 상기 2개의 펩티드는 중요한 생물학적 활성을 갖는다. 따라서, L-세포에 존재하는 GLP-1의 아미노산 서열은 프로글루카곤의 78-107 부분과 동일하다.

현재, 이러한 펩티드의 혈청 반감기가 매우 짧기 때문에 GLP-1-형 분자의 사용을 포함하는 요법은 상당한 문제를 나타낸다. 예를 들어, GLP-1(7-37)은 5 분 미만의 혈청 반감기를 갖는다. 이에 따라, 확장된 약력학 프로파일을 갖는 생물학적 활성 GLP-1 수용체 조절제, 아고니스트 또는 안타고니스트에 대한 중요한 필요성이 존재한다. 이것이 본 발명이 해결하고자 하는 상기 및 기타 필요이다.

이에 따라, 본 발명은 천연 펩티드인 GLP-1에 비해 유사하거나 또는 탁월한 생물학적 특성을 나타내며, 이에 따라 당뇨병 및 관련된 증상의 개선에 유용한, GLP-1 수용체 조절제, 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서 작용하는 신규 펩티드를 제공한다.

<발명의 개요>

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 서열 (서열 1)을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 단리된 폴리펩티드에 관한 것이다.



식 중,

X_{aa1} 은 이미다졸을 포함하는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되며, 여기서 상기 아미노산은 임의로 알킬, 아실, 벤조일, L-락틸, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로아릴알킬옥시카르보닐, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아릴알킬카르바모일, 헤테로시클릴술폰닐, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 아릴알킬술폰닐, 헤테로아릴알킬술폰닐 또는 헤테로아릴술폰닐로 치환된 유리 아미노기를 가지며, 여기서 상기 유리 아미노기가 존재하지 않는 경우에 X_{aa1} 은 히스티딘의 des-아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa2} 는 D-알라닌, α -아미노-이소부티르산 (Aib), N-메틸-D-알라닌, N-에틸-D-알라닌, 2-메틸-아세트딘-2-카르복실산, 알파-메틸-(L)-프롤린, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 이소발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

X_{aa3} 은 (1) 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄 또는 (2) 이미다졸 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa4} 는 글리신이고;

X_{aa5} 는 (L)-트레오닌 및 (L)-노르발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa6}은 2개의 측쇄를 갖는 이치환 알파 탄소를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 방향족 고리를 가지며, 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 알킬기를 가지며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기 또는 하나 이상의 할로기로 치환되고;

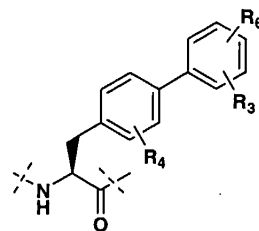
X_{aa7}은 히드록실기로 치환된 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa8}은 L-세린 및 L-히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa9}는 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa10}은 하기 화학식 II의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

화학식 II



(식 중,

R₄는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

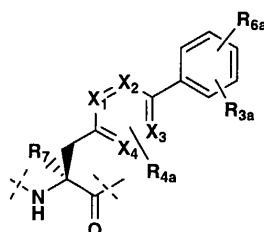
R₃ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록시, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소의 말단의 페닐 고리는 추가적으로 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록시, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환됨)

X_{aa11}은 하기 화학식 IVa의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이다.

화학식 IVa



(식 중,

상기 아미노산의 C-말단 카르보닐 탄소는 질소에 부착하여 카르복스아미드 (NH₂)를 형성하고;

R_{4a} 는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 및 R_{6a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 C 또는 N이되, X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 중 적어도 하나는 N이고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소의 말단의 페닐 고리는 추가적으로 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환됨)

추가적으로, X_{aa3} 는 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환된 히스티딘일 수 있다. X_{aa3} 는 각각 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환된 L-아스파르트산 또는 L-글루타민산일 수 있다.

X_{aa6} 은 각각 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환된 알파-메틸-페닐알라닌, 알파-메틸-2-플루오로페닐알라닌 또는 알파-메틸-2,6-디플루오로페닐알라닌일 수 있다.

X_{aa7} 은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환된 L-트레오닌일 수 있다.

X_{aa9} 는 각각 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환된 L-아스파르트산 또는 L-글루타민산일 수 있다.

X_{aa1} 은 L-히스티딘일 수 있으며, 말단 아미노기를 갖는 상기 히스티딘은 임의로 알킬, 디알킬, 아실, 벤조일, L-락틸, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로아릴알킬옥시카르보닐, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아르알킬카르바모일, 헤테로시클릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 헤테로아릴알킬술포닐 또는 헤테로아릴술포닐로 치환된다.

X_{aa1} 은 L-N-메틸-His, L- α -메틸-His, des-아미노-His, 3-(1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로파노일 및 (S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-2-히드록시프로파노일 (L- β -이미다졸락틸)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

X_{aa2} 는 α -아미노-이소부티르산 (Aib), D-알라닌, N-메틸-D-알라닌, 알파-메틸-(L)-프롤린, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

X_{aa4} 는 글리신일 수 있다.

X_{aa5} 는 L-Thr 및 L-Nva로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

X_{aa6} 은 L- α -Me-Phe, L- α -Me-2-플루오로-Phe 및 L- α -Me-2,6-디플루오로-Phe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

X_{aa7} 은 L-Thr일 수 있다.

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

X_{aa9} 는 L-Asp일 수 있다.

X_{aa10} 은 4-페닐-페닐알라닌, 4-[(4'-메톡시-2'-에틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-에톡시-2'-에틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-메톡시-2'-메틸)페닐]페닐알라닌, 4-[(4'-에톡시-2'-메틸)페닐]페닐알라닌, 4-(2'-에틸페닐)페닐알라닌, 4-(2'-메틸페닐)페닐알라닌, 4-[(3',5'-디메틸)페닐]페닐알라닌 및 4-[(3',4'-디메톡시)페닐]페닐알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

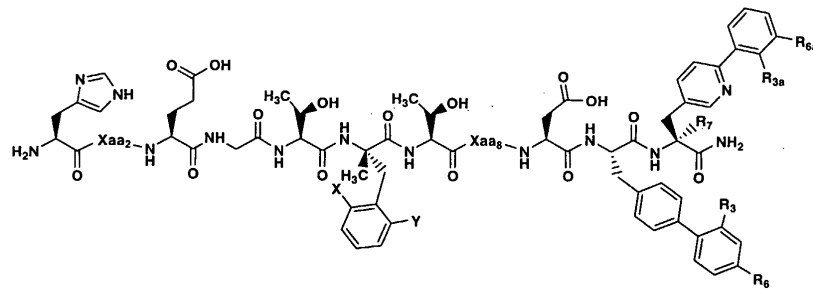
X_{aa11} 은 4-페닐-3-피리딜알라닌, 4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-플루오로페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-클로로페닐)-3-피리딜알라닌, 4-[(3',5'-디메틸)페닐]-3-피리딜알라닌, 4-(4'-트리플루오로메틸페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(3'-메톡시페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(3'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌, 4-(2'-메틸페닐)-3,5-피리미딜알라닌 및 4-(2'-에틸페닐)-3-피리딜알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

여기서, X_{aa11} 의 C-말단 카르보닐 탄소는 질소에 부착되어, 카르복스아미드 (NH_2)를 형성하고;

여기서, R_7 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 화학식 VI의 폴리펩티드일 수 있다.

화학식 VI



식 중,

X_{aa2} 는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 수소, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R_6 은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시의 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸의 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소, 메틸 및 메톡시의 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소 및 메틸의 군으로부터 선택된다.

추가적으로, X_{aa2} 는 N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

X는 플루오로일 수 있고;

Y는 수소일 수 있고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

R₃은 에틸일 수 있고;

R₆은 메톡시일 수 있고;

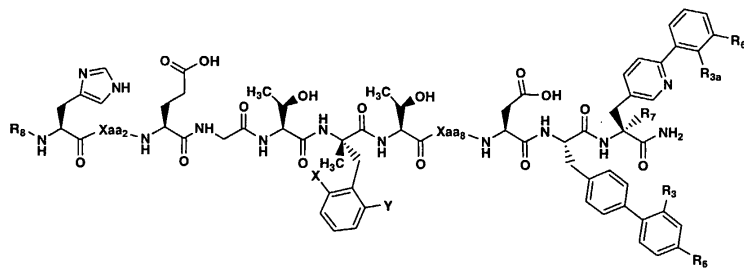
R_{3a}은 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R_{6a}는 수소일 수 있고;

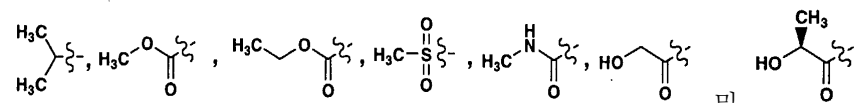
R₇은 수소일 수 있다.

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 화학식 VII의 폴리펩티드일 수 있다.

화학식 VII



식 중,

R₈은 메틸, 에틸,  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, α-아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R₃은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₆은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a}는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a}는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

추가적으로, R₈은 메틸 및  로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

X_{aa2}는 N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro 및 아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

X는 플루오로일 수 있고;

Y는 수소일 수 있고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

R₃은 에틸일 수 있고;

R₆은 메톡시일 수 있고;

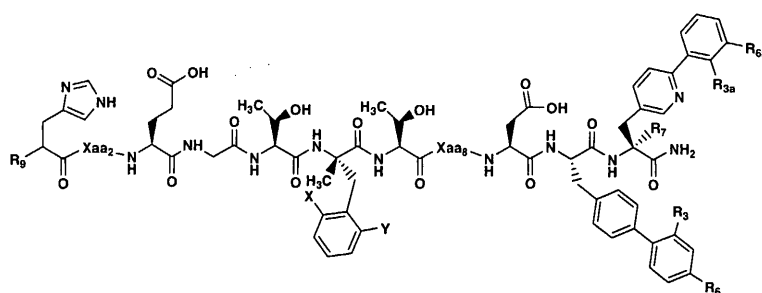
R_{3a}는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R_{6a}는 수소일 수 있고;

R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 화학식 VIII의 폴리펩티드일 수 있다.

화학식 VIII



식 중,

R₉는 수소, 메틸 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa2}는 D-Ala, N-메틸-D-Ala, α-메틸-L-Pro, α-아미노이소부티르산 (Aib), 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_{aa8}은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R_3 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_6 은 수소, 히드록시, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 플루오로, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{6a} 는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

추가적으로, R_9 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

X_{aa2} 는 N-메틸-D-Ala, α -메틸-L-Pro 및 α -아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

X는 플루오로일 수 있고;

Y는 수소일 수 있고;

X_{aa8} 은 L-Ser 및 L-His로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산일 수 있고;

R_3 은 에틸일 수 있고;

R_6 은 메톡시일 수 있고;

R_{3a} 는 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

R_{6a} 는 수소일 수 있고;

R_7 은 수소일 수 있다.

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물인 단리된 폴리펩티드일 수 있다.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
11	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
12	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
37	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L-α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
42	H	Aib	E	G	Nle	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
45	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
46	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2',4'-디-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
49	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-3'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

50	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
54	H	Aib	E	G	Nva	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
57	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
71	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
76	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH ₂
77	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'- 디메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
78	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'- 클로로-4'-플루 오로)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
79	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'- 디메톡시) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
80	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸-4'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
81	L- β - 이미 다졸- 락틸	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
86	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
87	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸-5'- 플루오로)페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂

88	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
90	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
91	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸 -4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
92	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
93	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
94	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
96	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸 -4'-클로로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
97	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
98	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
99	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂

100	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
101	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
103	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 이소프로필페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
105	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'- 메틸-4'-메톡시) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
107	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
111	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로필페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
112	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
113	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'-디- 플루오로-2'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂

114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
115	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
116	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
147	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-Me)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
118	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
120	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
124	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

125	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
126	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
127	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
128	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
131	H	(S)- α- Me- Pro	D	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
149	H	D- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
150	H	Aib	H	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

134	Des- NH2- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
135	Des- NH2- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
136	Des- NH2- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
139	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
140	CH3- O- CO- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
141	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
142	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
143	CH3- SO2- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
144	CH3- SO2- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
145	L- 락틸- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
146	L- 락틸- His	(S)- α- Me- Pro	E	G	T	L-α-Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물이다.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
76	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH2
57	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 클로로페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
71	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

97	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
118	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
129	H	N- Me- (L)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

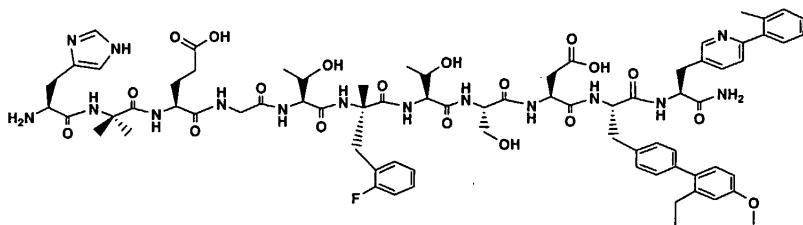
또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물이다.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
12	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
133	Des- NH2- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
134	Des- NH2- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
135	Des- NH2- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 플루오로페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
136	Des- NH2- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)- 3- 피리딜알라닌- NH2

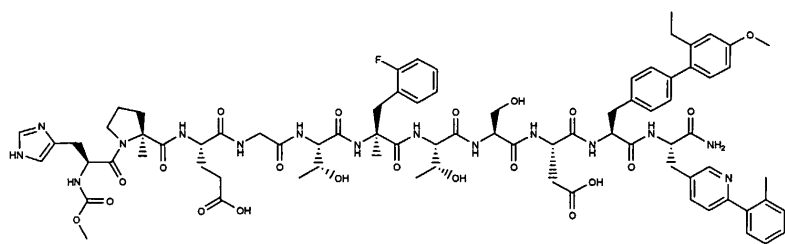
또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는 하기 표에서의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물이다.

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
139	CH3- O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
140	CH3- O- CO- His	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
141	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
142	CH3- O- CO- His	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

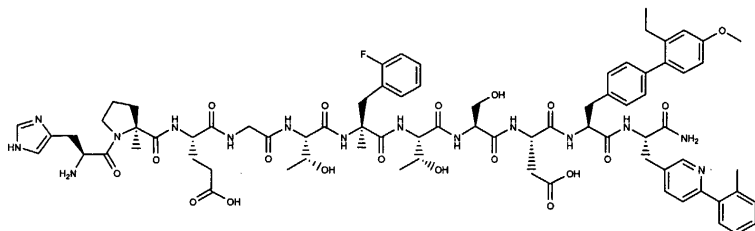
또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는



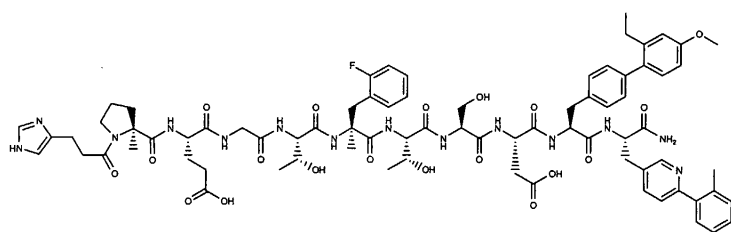
또는



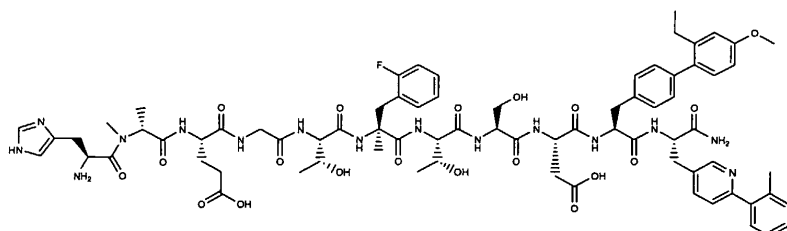
또는



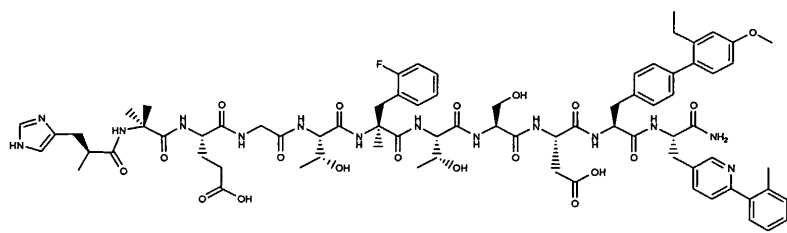
또는



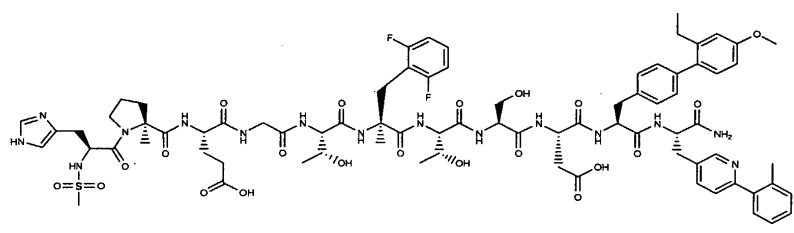
또는



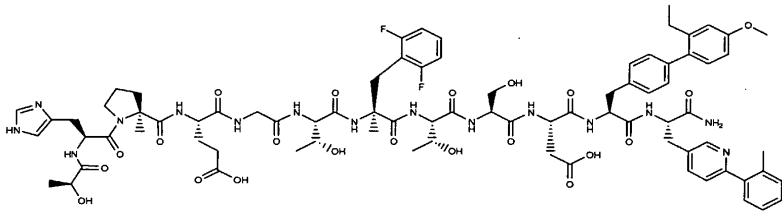
또는



또는

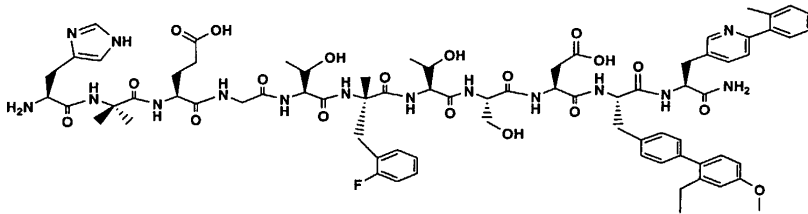


또는

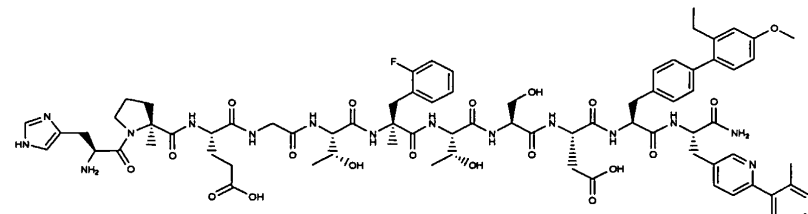


이다.

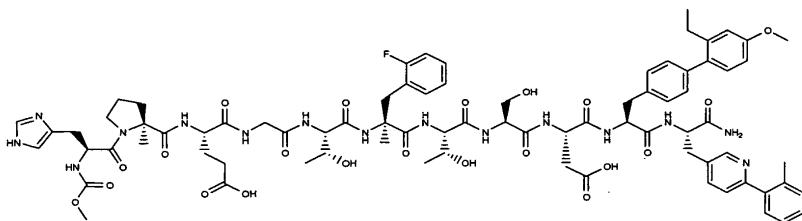
또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는



또는

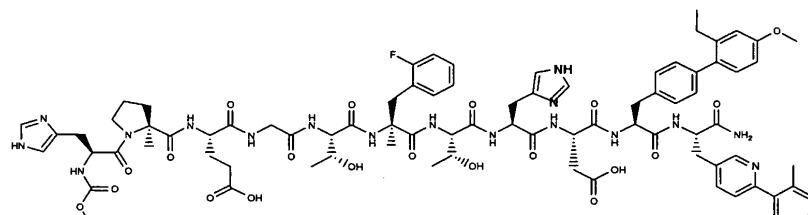


또는

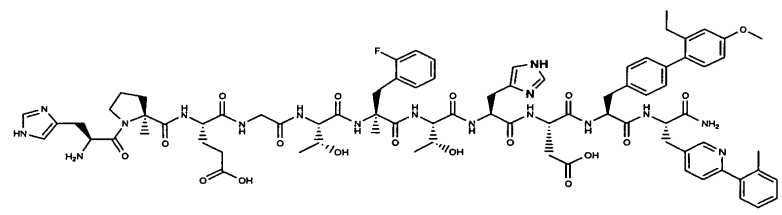


이다.

또 다른 측면에서, 단리된 폴리펩티드는



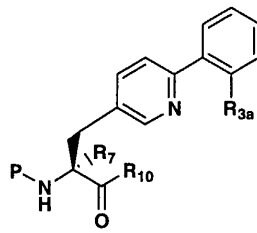
또는



이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VIa인 화합물에 관한 것이다.

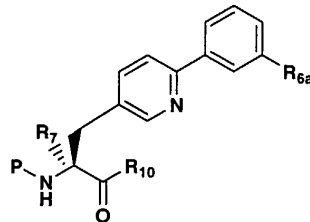
화학식 VIa



식 중, P는 수소, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 또는 t-부틸옥시카르보닐 (t-Boc)이고; R_{3a}는 메틸, 에틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₁₀은 OH 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VIIa의 화합물에 관한 것이다.

화학식 VIIa



식 중, P는 수소, 플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc) 또는 t-부틸옥시카르보닐 (t-Boc)이고; R_{6a}는 메톡시이며; R₁₀은 OH 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; R₇은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 것과 같은 단리된 폴리펩티드 및 이들의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 것과 같은 단리된 폴리펩티드 및 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상경화제 및 지질 강하제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

항당뇨병제는 비구아니드, 술폰일 우레아, 글루코시다아제 억제제, PPAR γ 아고니스트, PPAR α/γ 이중 아고니스트, aP2 억제제, DPP4 억제제, 인슐린 민감제, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 유사물질, 인슐린 및 메글리티니드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항당뇨병제는 메트포르민, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로로프로파미드, 글리클라지드, 아카르보스, 미글리톨, 피오글리타존, 트로글리타존, 로지글리타존, 무라글리타자르, 인슐린, GI-262570, 이사글리타존, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, 레파글리니드, 나테글리니드, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, NVP-DPP-728A 및 삭사글립틴으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항비만제는 베타 3 아드레날린 아고니스트, 리파아제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상선 수용체 베타 화합물, CB-1 안타고니스트, NPY-Y2 또는 NPY-Y4 수용체 아고니스트, 및 식욕 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항비만제는 오를리스타트, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, 시부트라민, 토피라메이트, 악소킨, 텍스암페타민, 펜터민, 페닐프로판올아민 리모나반트 (SR141716A), PYY(3-36), 체장 폴리펩티드 (PP) 및 마진돌로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

지질 강하제는 MTP 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질, HMG CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 피브르산 유도제, LDL 수용체 활성의 상향조절제, 리폭시게나아제 억제제 및 ACAT 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

지질 강하제는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 니스바스타틴, 비사스타틴, 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, 아바시미베, TS-962, MD-700, CP-529414 및 LY295427로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 당뇨병, 당뇨병 망막병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 신병증, 상처 치유, 인슐린 저항, 고혈당증, 고인슐린혈증, 증후군 X, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 상승된 혈중 농도, 고지질혈증, 비만증, 고중성지방혈증, 죽상경화증 또는 고혈압의 진행 또는 개시의 치료 또는 지연 방법에 관한 것이며, 이에겐 상기 질환의 치료가 필요한 포유 동물에 치료 유효량의 본원에 기재된 단리된 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함한다.

상기 방법은 치료 유효량의 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상경화제 및 지질 강하제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 병행 또는 순차 투여를 더 포함할 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 당뇨병, 당뇨병 망막병증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 신병증, 상처 치유, 인슐린 저항, 고혈당증, 고인슐린혈증, 증후군 X, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 상승된 혈중 농도, 고지질혈증, 비만증, 고중성지방혈증, 죽상경화증 또는 고혈압의 진행 또는 개시의 치료 또는 지연 방법에 관한 것이며, 이에겐 치료가 필요한 포유 동물에게 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 폴리펩티드를 포함하는 제제의 비경구 투여를 포함하는, 본원에서 기재된 폴리펩티드의 투여 방법에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 기재된 폴리펩티드를 포함하는 제제의 비경구외 투여를 포함하는, 본원에서 기재된 폴리펩티드의 투여 방법에 관한 것이다.

비경구 투여는 정맥내 (IV) 볼루스 주사, IV 주입, 피하 투여, 근육내 투여, 비내 투여, 구강내 투여, 폐 투여 및 안내 전달로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

피하 투여는 속방성 또는 지효성 제제의 사용을 포함할 수 있다.

근육내 투여는 속방성 또는 지효성 제제의 사용을 포함할 수 있다.

제제는 용매 및 공용매, 가용화제, 유화제, 증점제, 킬레이트제, 항산화제, 환원제, 항미생물 보존제, 완충제, pH 조절제, 벌킹제, 보호제 및 삼투성 조절제, 및 특수 첨가제로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약상 허용되는 부형제를 더 포함할 수 있다.

제제는 캡슐화된 전달 시스템을 더 포함할 수 있다.

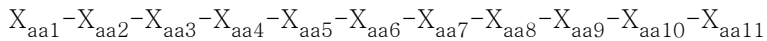
발명의 상세한 설명

본 발명은 천연 펩티드인 GLP-1에 비해 월등한 생물학적 특성을 나타내며, GLP-1 천연 서열에 비하여 단백질분해 절단에 대한 증가된 안정성을 나타내며, 이에 따라 당뇨병 증상의 개선에 유용한 신규 인간 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 펩티드 수용체 조절제, 아고니스트 또는 부분 아고니스트를 제공한다.

본 발명 및 본원에 기재된 합성 단리된 펩티드는 바람직하게는 GLP-1 수용체의 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서 GLP-1 수용체를 조절할 수 있다. 이러한 합성 펩티드는 GLP-1에 비해 식후 혈장 글루코스 저하 및 혈장 인슐린 농도의 동시 증가를 비롯한 월등한 생체내 효능 및 약동학 특성을 나타내며, 이에 따라 이들을 피하, 폐, 비내, 구강내, 지속 방출 투여를 위한 이상적인 치료 후보체가 되도록 한다.

예를 들어, 본 발명에는 하기 화학식 I의 서열 (서열 1)을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 단리된 폴리펩티드가 포함된다.

<화학식 I>



식 중,

X_{aa1} 은 이미다졸을 포함하는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자의 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되며, 여기서 상기 아미노산은 임의로 임의로 알킬, 아실, 벤조일, L-락틸, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로아릴알킬옥시카르보닐, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아릴알킬카르바모일, 헤테로시클릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 헤테로아릴알킬술포닐 또는 헤테로아릴술포닐로 치환된 유리 아미노기를 가지며, 여기서 유리 아미노기가 존재하지 않는 경우에 X_{aa1} 은 히스티딘의 des-아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa2} 는 D-알라닌, α-아미노-이소부티르산 (Aib), N-메틸-D-알라닌, N-에틸-D-알라닌, 2-메틸-아제티딘-2-카르복실산, 알파-메틸-(L)-프롤린, 2-메틸피페리딘-2-카르복실산 및 이소발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

X_{aa3} 은 (1) 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄 또는 (2) 이미다졸 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa4} 는 글리신이고;

X_{aa5} 는 (L)-트레오닌 및 (L)-노르발린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa6} 은 2개의 측쇄를 갖는 이치환 알파 탄소를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며; 여기서 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 방향족 고리를 가지며, 상기 2개의 측쇄 중 적어도 1개는 알킬기를 가지며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기 또는 하나 이상의 할로기로 치환되고;

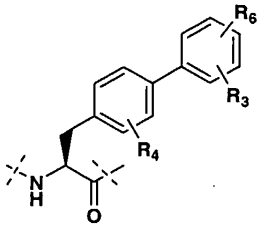
X_{aa7} 은 히드록실기로 치환된 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa8} 은 L-세린 및 L-히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa9} 는 카르복실산을 포함하는 아미노산 측쇄를 갖는 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이며, 여기서 상기 아미노산의 탄소 원자 1개 이상은 임의로 하나 이상의 알킬기로 치환되고;

X_{aa10} 은 하기 화학식 II의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이고;

<화학식 II>



(식 중,

R_4 는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

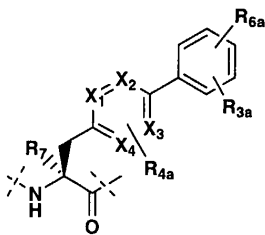
R_3 및 R_6 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 수소, 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소의 말단의 페닐 고리는 추가적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시 임의로 치환됨)

X_{aa11} 은 하기 화학식 IVa의 천연 또는 비천연적으로 생성된 아미노산이다.

<화학식 IVa>



(식 중,

상기 아미노산의 C-말단 카르보닐 탄소는 질소에 부착하여 카르복스아미드 (NH_2)를 형성하고;

R_{4a} 는 수소, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{3a} 및 R_{6a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

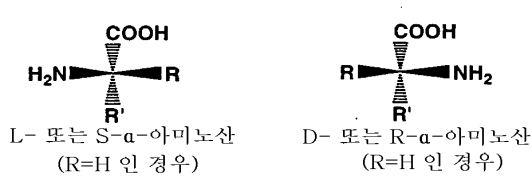
X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 C 또는 N이되, 단 X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 중 1개 이상은 N이고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 인접한 페닐 고리는 추가적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환되고;

상기 아미노산의 베타-탄소에 말단의 페닐 고리는 추가적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 알킬, 히드록실, 메톡시 및 알콕시로 임의로 치환됨)

특정 예로서 달리 제한하지 않는다면, 본원에서 제공된 정의는 본 명세서를 통해 사용되는 것과 같은 용어를 비제한적으로 적용한다.

아미노산 및 펩티드 화학 업자들은 아미노산이 하기 식으로 표시되는 화합물을 포함한다는 것을 알 것이다.



식 중, R 및 R'은 본원에서 언급된 것과 같다. 달리 명시하지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "아미노산"은 " α " 탄소로 지칭되는 동일한 탄소에 연결된 아미노기 및 카르복실기를 비제한적으로 포함하며, 여기서 R 및/또는 R'는 수소를 비롯한 천연 또는 비-천연 측쇄일 수 있다. " α " 탄소에서의 절대 "S" 배열은 통상적으로 "L" 또는 "천연" 배열로 지칭된다. "R" 및 "R 치환체" 둘 모두가 수소와 동일한 경우, 아미노산은 글리신이며, 키랄이 아니다.

달리 명시되지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "아미노-알콜"은 천연 또는 비-천연 아미노산을 비제한적으로 포함하며, 여기서 카르복시기는 메틸 알콜, 에컨대 발린올, 글리신올, 알라닌올, 아르알라닌올, 헤테로아릴알라닌올로 치환 (환원)된다.

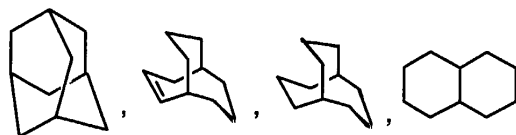
달리 명시되지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "알킬"은 노르말 쇠에 1 내지 40개, 바람직하게는 1 내지 20개, 보다 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 모두, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등을 비제한적으로 포함한다. 추가적으로, 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기는 임의로 임의의 가능한 탄소 원자 상에서 이러한 사슬에 통상적으로 부착된 1종 이상의 관능기, 예컨대 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 아릴알킬옥

시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알카노일, 할로, 히드록실, 티오, 니트로, 시아노, 카르복실, 카르보닐 ($\text{C}=\text{O}$), 카르복시아미도, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미도, 알킬아미도, 아릴아미도, 헤테로아릴아미도, 아지도, 구아니디노, 아미디노, 포스폰산, 포스핀산, 술폰산, 술폰아미도, 할로아릴, CF_3 , OCF_2 , OCF_3 , 아릴옥시, 헤테로아릴, 시클로알킬 알콕시알킬, 시클로헤테로알킬 등 (이에 제한되지는 않음)으로 치환되어, 알킬기, 예컨대 트리플루오로 메틸, 3-히드록시 헥실, 2-카르복시프로필, 2-플루오로에틸, 카르복시메틸, 시아노부틸 등을 형성할 수 있다.

달리 명시되지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "알케닐"은 노르말 쇠에 1개 이상의 2중 결합을 갖는 2 내지 40개 탄소, 바람직하게는 1 내지 3개의 2중 결합을 갖는 2 내지 20개 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 2중 결합을 갖는 2 내지 8개 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 모두를 비제한적으로 포함하며, 이러한 임의의 탄소는 "알킬"에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수 있다.

달리 명시되지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "알키닐"은 노르말 쇠에 1개 이상의 3중 결합을 갖는 2 내지 40개 탄소, 바람직하게는 1 내지 3개의 3중 결합을 갖는 2 내지 20개 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 3중 결합을 갖는 2 내지 8개 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 모두를 비제한적으로 포함하며, 이러한 임의의 탄소는 "알킬"에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수 있다.

달리 명시되지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 탄소를 총 3 내지 20개, 바람직하게는 각 고리를 형성하는 탄소를 4 내지 7개 함유하는 모노시클릭 알킬, 비시클릭 알킬 및 트리시클릭 알킬을 비롯한 부가 또는 융합된 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 불포화된 (1 또는 2 개의 2중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소기를 비제한적으로 포함하며, 이는 아릴에 기재된 것과 같이 1개의 방향족 고리로 융합될 수 있으며, 이에에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실,



시클로도데실, 시클로헥세닐, 을 포함하며, 임의의 이러한 기는 임의로 임의의 가능한 탄소 원자를 통해 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬알킬, 플루오레닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴티오, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아

릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 옥소, 시아노, 카르복실, 카르보닐 (C=O), 카르복스아미도, 아미노, 1 또는 2개의 치환체 (이는 알킬, 아릴 또는 상기 정의에서 언급된 임의의 기타 아릴 화합물임)를 포함하는 치환된 아미노, 아미도, 아지도, 구아니디노, 아미디노, 포스폰산, 포스핀산, 술폰산, 술폰아미도, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노 또는 아릴술피닐아미노카르보닐, 또는 상기 설명한 것과 같은 임의의 알킬 치환체로부터 선택된 기 1개 이상으로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "아릴"은 고리 부분에 탄소 6 내지 10개를 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족기 (예컨대, 페닐 또는 나프틸)를 비제한적으로 의미하며, 임의로 "아릴"에 융합된 1 내지 3개의 추가 고리 (예컨대, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 고리)를 포함할 수 있으며, 임의로 임의의 가능한 탄소 원자를 통해 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬알킬, 플루오레닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴티오, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시알킬, 히드록시, 니트로, 옥소, 시아노, 아미노, 1 또는 2개의 치환체 (이는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴, 또는 상기 정의에서 언급된 임의의 기타 아릴 화합물)를 포함하는 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노 또는 아릴술피닐아미노카르보닐, 또는 상기 설명한 것과 같은 임의의 알킬 치환체로부터 선택된 기 1개 이상으로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "아릴알킬"은 아릴 치환체, 예컨대 벤질, 페네틸 또는 나프틸프로필을 갖는 상기 정의된 것과 같은 알킬기를 비제한적으로 의미하며, 여기서 상기 아릴 및/또는 알킬기는 임의로 상기 정의된 것과 같이 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "알콕시", "아릴옥시", "헤테로아릴옥시", "아릴알킬옥시" 또는 "헤테로아릴알킬옥시"에는 산소 원자를 통해 연결된 상기 정의된 것과 같은 알킬 또는 아릴기를 비제한적으로 포함한다.

본원에서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로시클로", "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 탄소 원자 및 질소, 황, 산소 및/또는 SO 또는 SO₂기로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 비치환 또는 치환된 안정한 4, 5, 6 또는 7원 모노시클릭 고리계를 비제한적으로 나타내며, 여기서 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착되며, 이에 의해 안정한 구조가 생성될 수 있다. 이러한 헤테로시클릭기의 예에는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 옥소피롤리딘, 옥소피페라지닐, 옥소피페리딘 및 옥사디아졸릴이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 임의로 헤테로시클로기는 1종 이상의 관능기, 예컨대 "알킬" 또는 "아릴"에 대하여 기재된 것들로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로시클로알킬"은 헤테로시클로알킬 치환체를 갖는 상기 정의된 것과 같은 알킬기를 비제한적으로 의미하며, 여기서 상기 "헤테로시클로" 및/또는 알킬기는 임의로 상기 기재된 것과 같이 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로아릴"은 질소, 황, 산소 및/또는 SO 또는 SO₂기로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5, 6 또는 7원 방향족 헤테로시클릭 고리를 비제한적으로 의미한다. 이러한 고리는 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있으며, 가능한 N-옥시드가 포함된다. 이러한 헤테로아릴기의 예에는 푸란, 피롤, 티오펜, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 이속사졸, 옥사졸, 이미다졸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 임의로 헤테로아릴기는 통상적으로 이러한 사슬에 부착된 1종 이상의 관능기, 예컨대 "알킬" 또는 "아릴"에 대해 기재된 것들로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 치환체를 갖는 상기 정의된 것과 같은 알킬기를 비제한적으로 의미하며, 여기서 상기 헤테로아릴 및/또는 알킬기는 임의로 상기 정의된 것과 같이 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "알킬옥시카르보닐"은 -OC(O)-기의 산소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 알킬기, 예를 들어 CH₃OC(O)-, CH₃CH₂OC(O)- 또는 CH₂(OH)CH₂OC(O)-를 비제한적으로 의미한다.

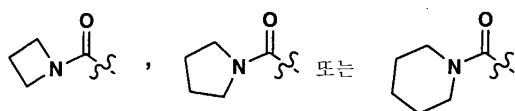
본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "아릴옥시카르보닐"은 -OC(O)-기의 산소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 아릴기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "아릴알킬옥시카르보닐"은 -OC(O)-기의 산소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 아릴알킬기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로시클릴옥시카르보닐"은 헤테로시클릴기의 임의의 탄소 원자에 의해 -OC(O)-기의 산소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로아릴알킬옥시카르보닐"은 헤테로시클릴기의 임의의 탄소 원자에 의해 -OC(O)-기의 산소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 헤테로아릴알킬기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "알킬카르바모일"은 -NC(O)-기의 질소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 알킬기, 예를 들어 CH₃NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)- 또는 (CH₃)₂NHC(O)-를 비제한적으로 의미하며, 여기서 2개의 알킬기가 존재하는 경우, 상기 알킬기가 임의로 부착하여, 4, 5, 6 또는 7원 고리, 예를 들어



를 형성할 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 것과 같은 용어 "아릴알킬카르바모일"은 -NC(O)-기의 질소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 아릴알킬기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로시클릴카르바모일"은 -NC(O)-기의 질소에 부착된 상기 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "알킬술포닐"은 -S(O)₂-기의 황에 부착된 상기 정의된 것과 같은 알킬기, 예를 들어 CH₃S(O)₂-, CH₃CH₂S(O)₂- 또는 (CH₃)₂CH₂S(O)₂-를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "아릴술포닐"은 -S(O)₂-기의 황에 부착된 상기 정의된 것과 같은 아릴기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "아릴알킬술포닐"은 -S(O)₂-기의 황에 부착된 상기 정의된 것과 같은 아릴알킬기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로아릴술포닐"은 $-S(O)_2$ -기의 황에 부착된 상기 정의된 것과 같은 헤테로아릴기를 비제한적으로 의미한다.

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 것과 같은 용어 "헤테로아릴알킬술포닐"은 $-S(O)_2$ -기의 황에 부착된 상기 정의된 것과 같은 헤테로아릴알킬기를 비제한적으로 의미한다.

용어 "수용체 조절제"는 GLP-1 수용체에서 작용하여 하향 시그널링 현상을 조절하는 능력을 변경시키는 화합물을 의미한다. 수용체 조절제의 예에는 표준 약리학 교본 (예를 들어 문헌 [E.M. Ross and T.P. Kenakin in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition (2001) McGraw Hill, Chapter 2, pp. 31-43] 참조)에 정의된 것과 같은 아고니스트, 안타고니스트, 부분 아고니스트, 역 아고니스트, 알로스테릭 안타고니스트 및 알로스테릭 증강제가 포함된다.

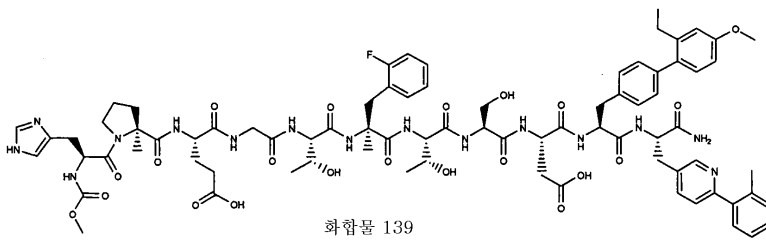
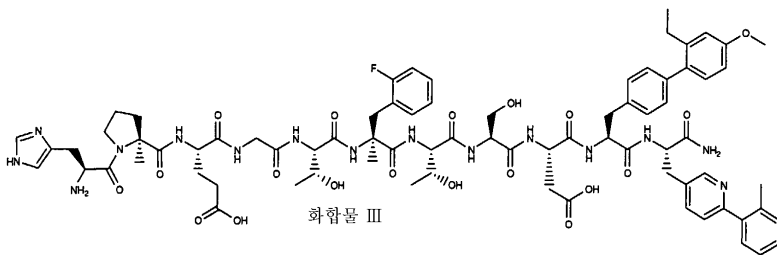
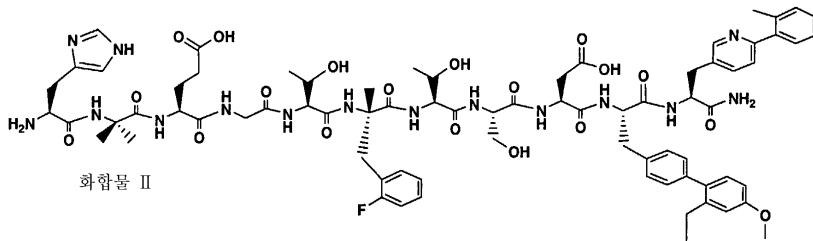
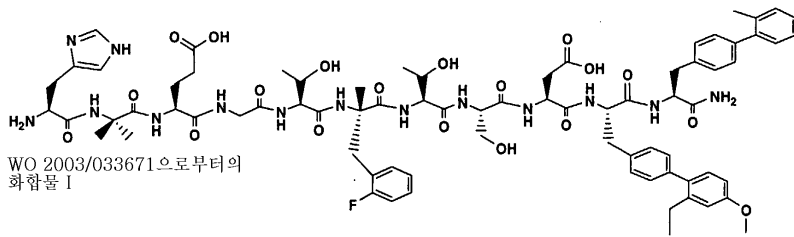
당업자들은 본 경우 및 분야에서 제공된 것과 같은 이러한 용어의 의미를 쉽게 알 것이다.

용어 "당뇨병, 및 관련 질환 또는 관련 증상"은 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 비만증, 고혈당증, 증후군 X, 대사이상 증후군, 당뇨 합병증 및 고인슐린혈증을 비제한적으로 의미한다.

본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "지질 조절" 또는 "지질 강하" 작용제는 LDL을 낮추고/거나 HDL을 증가시키고/거나 트리글리세리드를 낮추고/거나 총 콜레스테롤을 낮추는 작용제 및/또는 지질 장애를 치료하기 위한 기타 알려진 메커니즘을 비제한적으로 의미한다.

본 발명의 치료제의 투여에는 치료 유효량의 본 발명의 작용제의 투여를 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 사용된 것과 같은 용어 "치료 유효량"은 본 발명의 조성물의 투여에 의해 치료가능한 증상을 치료 또는 예방하기 위한 치료제의 양을 비제한적으로 의미한다. 상기 양은 감지할 수 있는 치료, 예방 또는 개선 효과를 나타내기에 충분한 양이다. 상기 효과는 예를 들어 본원에서 열거된 증상의 치료 또는 예방을 비제한적으로 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강, 치료할 증상의 성질 및 정도, 치료하는 의사의 권고, 및 투여를 위해 선택된 요법 또는 요법의 조합에 따를 것이다. 이에 따라, 정확한 유효량을 미리 명시하는 것은 유용하지 않다.

본 발명의 펩티드는 ob/ob 마우스에서 글루코스 내성 시험으로 평가하여, 하기 실시예 22에 기재된 것과 같이 이들의 상대적인 생체내 효능을 평가하였다. 표 I 및 II에서 예시된 것과 같이, 본 발명의 펩티드는 글루코스 저하의 상기 효능 모델에서 그의 전분이 본원에 참고문헌으로 포함된 제WO 2003/033671호로부터의 화합물 I 에 의해 예시된 펩티드에 비해 월등한 효능 및 월등한 약동학 (실시예 25에서 기재된, 개에 피하 주사에 의해 측정되는 것과 같음)을 나타낸다.



[표 I]

화합물	ob/ob 마우스에서의 효능	개에서의 노출 (sc@67μg/kg)
I	ED50 = 50 nmol/kg	89 nM*h
II (화합물 1)	ED50 = 5 nmol/kg	1230 nM*h
III (화합물 118)	ED50 = 2.5 nmol/kg	4020 nM*h

[표 II]

화합물	ob/ob 마우스에서의 활성: 화합물의 피하 주사 이후 IP 글루코스 내성 시험에서의 혈장 글루코스에서의 AUG 감소 %*	개에서의 노출 (sc967µg/kg)
I	-15% (p=0.247, NS**) (10 nmol/kg) -48% (p<0.01) (30 nmol/kg)	89 nM*h
II (화합물 1)	-68% (p<0.0001) (10 nmol/kg)	1230 nM*h
III (화합물 118)	-70% (p<0.001) (10 nmol/kg)	4020 nM*h
130	-72% (p<0.0001) (10 nmol/kg)	541 nM*h
149	-54% (p<0.0001) (10 nmol/kg)	940 nM*h
140	-73% (p<0.001) (10 nmol/kg)	283 nM*h
120	-68% (p<0.0001) (10 nmol/kg)	1116 nM*h
121	-50% (p<0.05) (10 nmol/kg)	1129 nM*h
130	-72% (p<0.0001) (10 nmol/kg)	541 nM*h
139	-63% (p<0.01) (10 nmol/kg)	1603 nM*h
119	-61% (p<0.0001) (5 nmol/kg)	1257 nM*h
150	-38% (p<0.05) (10 nmol/kg)	979 nM*h

* AUC = 곡선 아래 면적. 각각의 개별 동물에서의 기준값으로서 금식 혈장 글루코스 값을 사용하여 AUC 값을 계산한다. 동일한 연구에서 비히클-처리된 군에 대한 AUC에 대하여 AUC에서의 백분율 변화를 계산한다. 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 비히클-처리된 군과 비교하고, 이어서 피셔 (Fisher)의 사후 검증 시험하여 소정의 p 값을 측정하였다.

** NS = 통계학적으로 유의하지 않음

본원에 기재된 펩티드 및 이들의 유사물질은 다양한 고상 기법, 예컨대 문헌 [G. Barany and R.B. Merrifield, "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 2 - "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, E. Gross and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, 1980] 및 [J. M. Stewart and J. D. Young, "Solid-Phase Peptide Synthesis", 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984]에 기재된 것들을 사용하여 화학 합성에 의해 생성될 수 있다.

본 발명에서 사용하기에 바람직한 전략은 아미노산 측쇄의 일시적 보호를 위한 tert-부틸기와 조합하여 α-아미노기의 일시적 보호를 위한 Fmoc (9-플루오레닐메틸테릴옥시카르보닐)기를 기초로 한다 (예를 들어, 문헌 [E. Atherton and R. C. Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 9 - "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, S. Undenfriend and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, San Diego, 1987] 참조).

본 발명의 펩티드는 펩티드의 C-말단으로부터 출발하여 불용성 중합체 지지체 ("수지"로도 지칭됨) 상에서 단계적 방법으로 합성될 수 있다. 아미드 또는 에스테르 연결의 형성을 통해 펩티드의 C-말단 아미노산을 수지에 부착하여 합성이 시작된다. 이에 의해 각각 C-말단 아미드 또는 카르복실산으로서 얻어진 펩티드가 방출할 수 있도록 한다. 별법으로, C-말단 아미노 알콜이 존재하는 경우, C-말단 잔기는 본원에서 언급된 것과 같은 2-메톡시-4-알콕시벤질 알콜 수지 (사스린

(SASRIN™), 바켄 바이오사이언스 인크. (Bachem Bioscience, Inc.; 펜실베이니아주 킹 오브 프루시아 (King of Prussia, PA) 소재))에 부착하고, 펩티드 서열 조립의 완료 이후, 얻어진 펩티드 알콜을 THF 중 LiBH_4 로 방출시킬 수 있다 (문헌 [J. M. Stewart and J. D. Young, *supra*, p. 92] 참조).

상기 합성에서 사용된 C-말단 아미노산 및 모든 기타 아미노산은 합성 동안에 α -아미노 보호기가 선택적으로 제거되도록 상이하게 보호된 이들의 α -아미노기 및 측쇄 관능기 (존재하는 경우)를 갖는 것이 필요하다. 아미노산의 커플링은 활성 에스테르로서 이의 카르복실기의 활성화 및 이들과 수지에 부착된 N-말단 아미노산의 비블로킹된 α -아미노기의 반응에 의해 수행된다. α -아미노기 탈보호 및 커플링의 순서를 전체 펩티드 서열이 조립될 때까지 반복한다. 이후, 펩티드를 보통 적절한 스케빈저의 존재 하에 측쇄 관능기의 탈보호와 동시에 수지로부터 분리시켜, 부 반응을 제한한다. 마지막으로, 얻어진 펩티드를 역상 HPLC에 의해 정제한다.

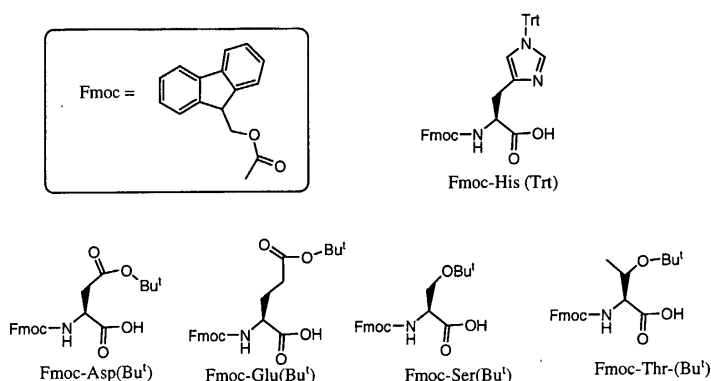
최종 펩티드에 대한 전구체로서 필요한 펩티딜-수지의 합성은 시판되는 가교된 폴리스티렌 중합체 수지 (노바바이오켄 (Novabiochem; 캘리포니아주 샌 디에고 (San Diego, CA) 소재); 어플라이드 바이오시스템즈 (Applied Biosystems; 캘리포니아주 포스터 시티 (Foster City, CA) 소재))를 이용한다. C-말단 카르복스아미드에 대하여, 본 발명에서 사용하기에 바람직한 고체 지지체는 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세틸-p-메틸 벤즈히드릴아민 수지 (링크 (Rink) 아미드 MBHA 수지); 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 (Sieber) 아미드 수지); 4-(9-Fmoc)아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시)발라릴-아미노메틸-메리필드 수지 (PAL 수지)이다. 제1 및 후속적인 아미노산의 커플링은 각각 DIC/HOBT, HBTU/HOBT, BOP, PyBOP으로부터, 또는 DIC/HOAT, HATU/HOAT으로부터 생성된 HOBT 또는 HOAT 활성 에스테르를 사용하여 달성될 수 있다. 보호된 펩티드 단편에 대하여, 본 발명에서 사용하기에 바람직한 고체 지지체는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 및 9-Fmoc-아미노-크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아미드 수지)이다. 제1 아미노산을 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 상에 로딩하는 것은 디클로로메탄 및 DIEA 중 수지와 Fmoc-보호된 아미노산의 반응에 의해 최적으로 달성된다. 필요하다면, 소량의 DMF를 첨가하여, 아미노산의 용해를 촉진시킬 수 있다.

본원에서 기재된 11-mer 펩티드 유사물질의 합성은 펩티드, 합성기 예컨대 어드벤스드 켐텍 (Advanced Chemtech) 다중 펩티드 합성기 (MPS396) 또는 어플라이드 바이오시스템즈 인크. 펩티드 합성기 (ABI 433A)를 사용하여 수행할 수 있다. MPS396을 사용하는 경우, 최대 96개의 펩티드가 동시에 합성되었다. ABI 433A 합성기를 사용하는 경우, 각각의 펩티드는 순서대로 합성되었다. 두 경우 모두에서, 본원에 기재된 Fmoc/t-부틸 보호 전략을 이용하여 단계적 고상 펩티드 합성을 수행하였다.

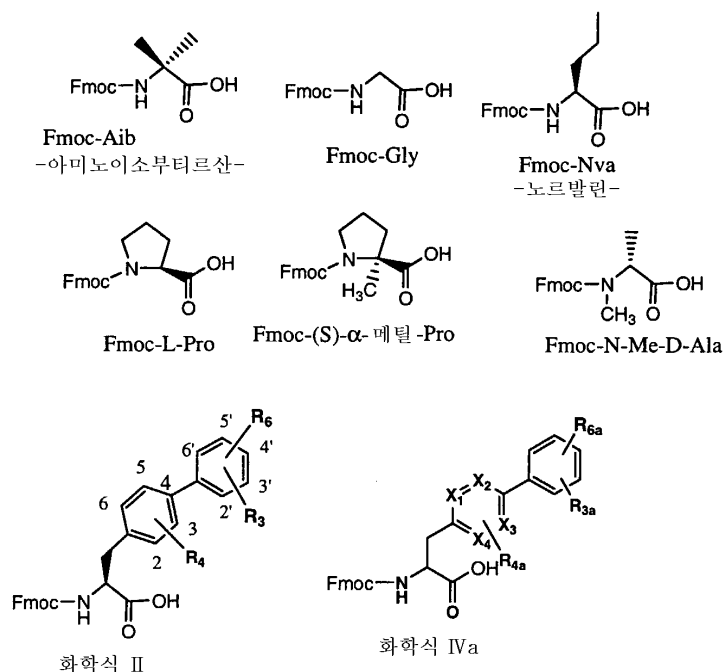
위치- X_{aa11} 및 위치- X_{aa10} 에 존재하는 비-천연 비-상업적 아미노산은 2가지 방법 중 하나로 펩티드 사슬에 도입하였다. 제1 방법에서, Boc- 또는 Fmoc-보호된 비-천연 아미노산을 용액 중 적절한 유기 합성 절차를 사용하여 제조하였다. 이후, 얻어진 유도체를 펩티드의 단계적 합성에 사용하였다. 별법으로, 필요한 비-천연 아미노산을 합성 유기 화학 절차를 사용하여 수지 상에 직접 제조하였다. 비-천연 비-상업적 아미노산이 위치 X_{aa6} 또는 임의의 기타 X_{aa} 위치에 도입하기 위해 필요한 경우, 필요한 Fmoc-보호된 비-천연 아미노산을 용액 중 합성하였다. 이후, 이러한 유도체를 단계적 고상 펩티드 합성에 사용하였다.

본 발명에서 사용하기에 바람직한 것은 하기에 나타낸 Fmoc 아미노산 유도체이다.

고상 합성에서 사용된 적교적으로 보호된 아미노산의 예



고상 합성에서 사용된 보호된 아미노산의 예



이들 각각의 펩티드에 대한 펩티딜-수지 전구체는 임의의 표준 절차 (예를 들어, 문헌 [D. S. King et al. Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266] 참조)를 사용하여 절단 및 탈보호할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 바람직한 방법은 스캐빈저로서 물 및 TIS의 존재 하에 TFA를 사용하는 것이다. 통상적으로, 펩티딜-수지를 실온에서 2 내지 6시간 동안 TFA/물/TIS (94:3:3, v:v:v; 펩티딜 수지 100 mg 당 1 mL)에서 교반한다. 이후, 소모된 수지를 여과하여 제거하고, TFA 용액을 감압 하에 농축 또는 건조시킨다. 얻어진 조 펩티드를 침전시키고 Et₂O로 세척하거나, 또는 정제용 HPLC에 의한 정제를 위해 DMSO 또는 50% 수성 아세트산에 직접 재용해시킨다.

예를 들어, 워터스 모델 (Waters Model) 4000 또는 시마주 모델 (Shimadzu Model) LC-8A 액체 크로마토그래프 상에서 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여, 목적 순도를 갖는 펩티드를 얻을 수 있다. 조 펩티드의 용액을 YMC S5 ODS (20×100 mm) 컬럼에 주입하고, 220 nm에서의 UV 흡광도에 의해 용출액을 모니터링하면서 14 내지 20 mL/분의 유속을 사용하여 모두 0.1% TFA로 완충된 물 중 MeCN의 선형 구배로 용리시킨다. 정제된 펩티드의 구조는 전자 분무 MS 분석에 의해 확인할 수 있다.

하기 약어는 실시예 및 본원의 다른 부분에서 사용된다.

Ph = 페닐

Bn = 벤질

i-Bu = 이소-부틸

i-Pr = 이소-프로필

Me = 메틸

Et = 에틸

Pr = n-프로필

Bu = n-부틸

TMS = 트리메틸실릴

TIS =트리아이소프로필실란

Et₂O = 디에틸 에테르

HOAc 또는 AcOH = 아세트산

MeCN 또는 CH₃CN = 아세토니트릴

DMF = N,N-디메틸포름아미드

EtOAc = 에틸 아세테이트

THF = 테트라히드로푸란

TFA = 트리플루오로아세트산

TFE = α,α,α-트리플루오로에탄올

Et₂NH = 디에틸아민

NMM = N-메틸모르폴린

NMP = N-메틸피롤리돈

DCM = 디클로로메탄

n-BuLi = n-부틸리튬

Pd/C = 탄소상 팔라듐

PtO₂ = 산화백금

TEA = 트리에틸아민

min = 분

h 또는 hr = 시간

L = 리터

mL 또는 ml = 밀리리터

μL = 마이크로리터

g = 그램

mg = 밀리그램

mol = 몰

mmol = 밀리몰

meq = 밀리당량

rt 또는 RT = 실온

sat 또는 sat'd = 포화

aq. = 수성

mp = 융점

Bip = 비페닐알라닌

LiBH_4 = 리튬 보로하이드라이드

NBS = N-브로모-숙신아미드

BOP 시약 = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스-디메틸아미노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (카스트로 시약 (Castro's reagent))

PyBOP 시약 = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트

HBTU = 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HCTU = 2-(6-클로로-1-H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

DMAP = 4-(디메틸아미노)피리딘

DIEA = 디이소프로필에틸아민

EDAC = 3-에틸-3'-(디메틸아미노)프로필-카르보디이미드 히드로클로라이드 (또는 1-[(3-(디메틸)아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드)

Fmoc 또는 FMOC = 플루오레닐메틸옥시카르보닐

Boc 또는 BOC = tert-부틸옥시카르보닐

Cbz = 카르보벤질옥시 또는 카르보벤즈옥시 또는 벤질옥시카르보닐

HOBT 또는 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트

Cl-HOBt = 6-클로로-벤조트리아졸

HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸

TLC = 박층 크로마토그래피

HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광기

MS 또는 Mass Spec = 질량 분광기

NMR = 핵자기 공명 분광기

Sc 또는 SC = 피하

IP 또는 ip = 복강내

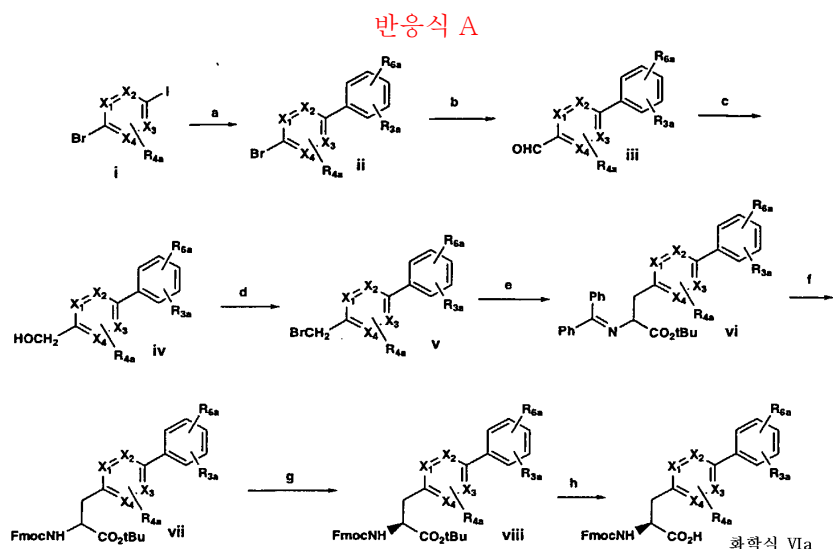
GTT = 글루코스 내성 시험

NBS = N-브로모숙신이미드

화학식 IVa의 아미노산의 합성을 위한 일반 절차

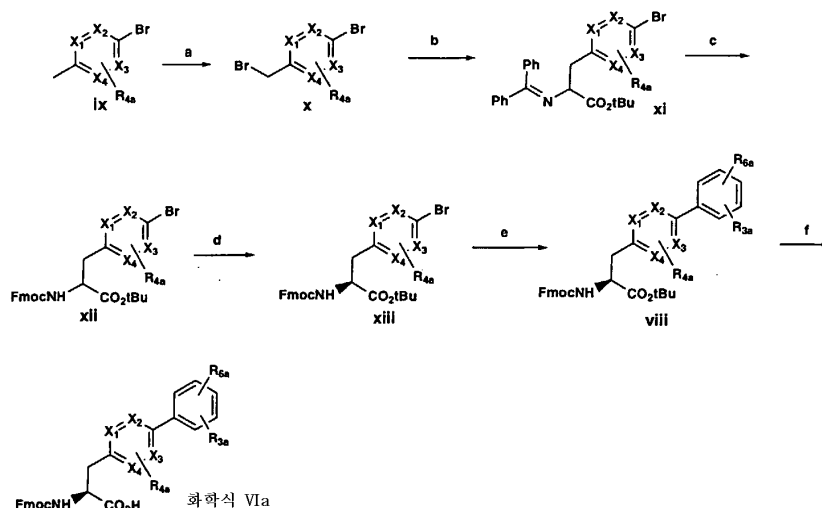
화학식 IVa의 보호된 아미노산은 여러 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어 (반응식 A), 요오도브로모-헤테로사이클 (i) (식 중, $X_3 = N$)을 표준 문헌 방법에 의해 팔라듐 매개된 촉매를 통해 보론산과 커플링하여, 아릴 헤테로시클릭 브로마이드 (ii)를 제공할 수 있으며, 이를 리튬화하고, 아실화한, 예컨대 디메틸포름아미드와 반응하여, 알데히드 (iii)을 제공한다. 알데히드를 나트륨 보로하이드라이드 또는 유사한 작용제에 의해 알콜 (iv)로 환원시키고, 48% 브롬화수소산 중 (iv)의 환류를 연장시켜 상응하는 브로마이드 (v)를 제조한다. 오도넬 (O'Donnell)의 방법 (문헌 [Tetrahedron Letters 39 8775 (1998)] 참조) 이후, 키랄 촉매를 사용하여 tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트를 (v)로 알킬화하여, 키랄 에스테르 (vi)을 얻고, 이를 강한 비수성 산으로 탈보호하고, FmocCl로 처리하여, 주로 1개의 키랄 형태의 Fmoc t-부틸 에스테르 (vii)을 제공한다. 통상적인 유기 용매로부터 (vii)을 재결정화하여, 95% 초과와 거울상이성질체 초과량을 갖는 (viii)을 제공한다. 강한 비수성 산을 사용하여 에스테르를 제거하여, 화학식 IVa의 화합물을 제공한다.

별법으로, 화학식 IVa의 화합물을 메틸 헤테로사이클 (ix)의 라디칼-유도된 브롬화 (반응식 B)에 의해 제조하여, 브로모메틸헤테로사이클 (x)을 얻을 수 있다. 상기 기재된 것과 같은 오도넬의 방법에 의해 (x)를 알킬화하고, 유사한 재결정화에 의해, 높은 거울상이성질체 초과량으로 키랄 에스테르 (xiii)을 얻는다. 반응식 A에 기재된 것과 같이 보론산 커플링하여, 화학식 VIa의 화합물을 얻는다.



a) $R_3R_6C_6H_3B(OH)_2$, $Pd(Ph_3P)_4$, 톨루엔/10% Na_2CO_3 b) S-BuU, DMF/톨루엔 c) $NaBH_4/MeOH$ d) 48% HBr, 환류 e) $PhC=NCH_2CO_2tBu$, 키랄 촉매, 2-tert-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스-포린/THF f) i. 15% 시트르산 ii. FmocCl, $Na_2CO_3/THF-H_2O$ g) 재결정화 h) TFA

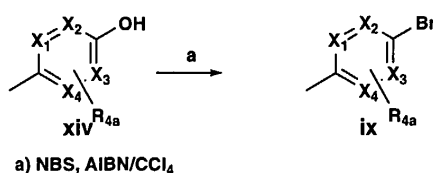
반응식 B



a) NBS, AIBN/ CCl_4 b) $\text{PhC=NCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, 키랄 촉매, 2-tert-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스-포린/THF c) i. 15% 시트르산 ii. FmocCl, Na_2CO_3 /THF- H_2O d) 재결정화 e) $\text{R}_3\text{R}_6\text{H}_3\text{B}(\text{OH})_2$, Pd $(\text{Ph}_3\text{P})_4$ /톨루엔-10% Na_2CO_3 f) TFA

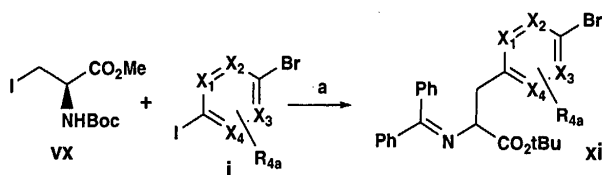
화합물 (ix)는 히드록시헤테로사이클 (xiv)로부터 옥시브롬화인으로 처리하여 제조할 수 있다 (반응식 C).

반응식 C



중간체 (ix)의 별도의 합성은 아연-구리 커플링에 의해 (vx), 메틸-3-요오도-알라네이트 및 (i)을 사용한다 (반응식 D).

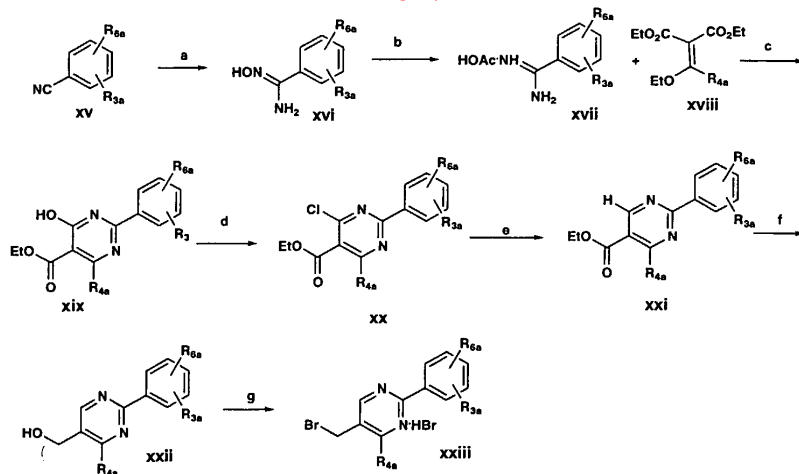
반응식 D



a) Zn-Cu $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, 벤젠, DMA

아릴피리미딜메틸 브로마이드 (xxiii) ($\text{X}_2, \text{X}_3 = \text{N}$, $\text{X}_1, \text{X}_4 = \text{CR}_{4a}$)은 아릴 니트릴 (xv)로부터 제조할 수 있다 (반응식 E).

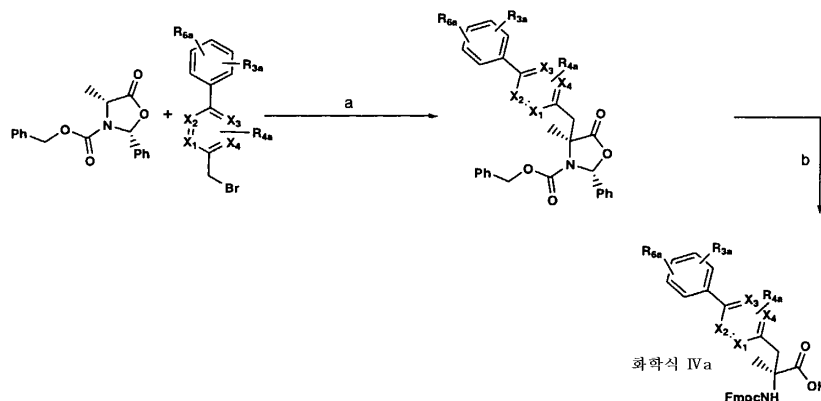
반응식 E



히드록시피리미딘 (xvi)은 히드록실아민 히드로클로라이드로 니트릴을 처리하여 (xv)로부터 제조된다. 피리미딘 (xvii)은 (xvi)의 수소화로부터 유래한다. (xvii)과 엔올메틸렌 말로네이트 (xviii)을 축합하여, 피리미딘 (xix)를 얻으며, 이를 옥시염화인으로 염소화하여, (xx)을 얻는다. 촉매 수소화를 통해 탈할로젠화하여, (xxi)을 얻으며, DiBAL로 환원시켜, 알콜 (xxii)를 제공한다. 알콜을 옥시브롬화인으로 처리하여, 불안정한 브로마이드 (xxiii)을 얻으며, 이는 반드시 반응식 A에서와 같이 즉시 사용하여, 보호된 아미노산 (vi)을 제공한다.

화학식 IVa의 화합물 ($R_7 = \text{Me}$)을 문헌 [Kapadia, J. Org. Chem. 66 1903 (2001)]의 방법에 의해 옥사졸리딘 (xxiv)로부터 제조한다 (반응식 F). 예를 들어, 칼륨 헥사메틸디실라지드 또는 기타 강염기를 사용하여 (xxiv)를 (v)로 알킬화하여, (xxv)를 제공한다. (xxv)를 강산 가수분해하고, 이어서 아민을 보호 (FmocCl 또는 FmocOSu 등)하여, 화학식 IVa의 형태의 화합물을 얻는다.

반응식 F



펩티드 화학 업자들은 아미노산이 D 및 L 이성질체 모두로서 존재하며, 본 발명은 본원에 기재된 펩티드의 합성에 도입된 아미노산에 대한 이성질체 중 하나 또는 이성질체의 혼합물의 사용을 포함한다는 것을 알 것이다.

실시예

실시예 1

11-mer 펩티드의 동시 고상 펩티드 합성

위치 X_{aa10} 및 X_{aa11} 에 아미노산을 함유하는 디펩티딜 수지를 하기 안내 절차를 사용하여 배치식 형태로 제조하고, 이후 MPS-396 펩티드 합성기 상에서 자동화된 동시 합성 프로토콜을 이용하여 펩티드 사슬 신장을 계속 하였다. 수동 커플링에서 사용된 N- α -Fmoc-보호된 비페닐알라닌 또는 페닐-헤테로아릴-알라닌 유도체의 합성은 상기 일반 실험 및 실시예 10 내지 16 및 실시예 21 및 22에 기재되어 있다.

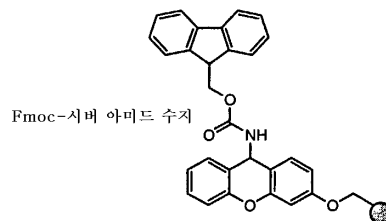
여러 11-mer 유사물질 합성에 충분한 소정량의 9-Fmoc-아미노크산텐-3-일옥시-메리필드 수지 (시버 아미드 수지; 0.5 내지 0.7 mmol/g 로딩)를 DMF (4×10 mL/g, 5분)로 세척하여 팽윤시켰다. 이후, 각각 5분 및 15분 DMF 중 20% 피페리딘 (10 mL/g)으로 2회 처리하여 Fmoc기를 제거하였다. 수지를 DMF (4×10 mL/g) 및 NMP (4×10 mL/g)로 세척하였다. NMP 중 Fmoc-L-4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-OH (HCl 염) (1.1 eq.), (또는 화학식 IVa로 표현된 임의의 기타 아미노산), PyBOP (1.1 eq.) 및 DIEA (3.3 eq.)의 0.5 M 용액을 수지에 첨가하였다. 이후, 수지를 16 내지 24시간 동안 진탕 또는 볼텍싱하였다. 커플링 완료를 정성적 닐히드린 시험을 사용하여 모니터링하였다. 수지를 배출시키고, NMP (3×10 mL/g) 및 DMF (3×10 mL/g)로 세척하고, DCM 중 10% 아세트산 무수물 (10 mL/g)로 90분 동안 처리하였다. DCM 세척 (4×10 mL/g) 이후, DMF 중 20% 피페리딘으로 Fmoc기의 제거로부터 출발하며, 커플링 단계에서 화학식 II로 표시되는 것과 같은 Fmoc-보호된 비페닐알라닌 유사물질을 사용하여, 매개된 DIC/HOAt를 사용하는 제2 수동 커플링 사이클을 수행하였다. 상기 합성 반응식은 바람직한 Fmoc-보호된 디펩티딜-시버 아미드 수지를 생성하였다.

이후, 한 세트의 설계된 유사물질의 합성에 필요한 이러한 디펩티딜-수지를 하기 방법 수행 당 최대 96개 펩티드의 자동화된 MPS 합성에서 사용하였다. 디펩티딜-수지를 디클로로메탄/DMF (60:40) 중 현탁액으로서 반응기 웰 당 수지 0.01-0.025 mmol (20-50 mg)에 해당하는 부피로 어드벤스드 캠퍩 MPS 396 합성기의 96-웰 반응기로 로딩하였다. 반응기를 기기에 두고, 배출시켰다. 이후, 웰을 DMF (0.5-1.0 mL, 3×2분)로 세척하고, 미리 프로그램된 서열 합성 표에 의해 결정된 것과 같이 각각의 펩티드 서열의 조립에 필요한 수의 자동화된 커플링 사이클을 하였다.

96개의 화합물의 통상적인 0.025 mmol/웰 동시 합성에 사용된 상세한 단계별 합성 프로토콜은 하기에 기재되어 있다. 상기 프로토콜을 각 수행 당 12 내지 96개 범위의 유사물질의 배열의 동시 합성으로 변경하였다. 일반적인 합성 프로토콜은 하기 반응식 1에 도시된다.

반응식 1

GLP-1 수용체 조절제 펩티드 유사물질의 자동화된 합성



- 1) 피페리딘/DMF (Fmoc의 제거)
- 2) 1.1 eq Fmoc-(S)-4-(2'-메틸페닐)-3-페리딜알라닌/PyBOP/DIEA/NMP (16시간)
- 3) (a) 단계 1 반복; (b) 2'-4 eq Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OMe)/DIC/HOAt/NMP (16시간)
- 4) (a) 단계 1 반복; (b) 5 eq Fmoc-Xaa5/DIC/HOBt (2시간)
- 5) Fmoc-Xaa6을 사용하여 단계 4 반복
- 6) Fmoc-Xaa7을 사용하여 단계 4 반복
- 7) (a) 단계 1 반복; (b) Xaa8/HOAt/DIC (6시간)
- 8) (a) 단계 1 반복; (b) 10 eq Fmoc-Xaa9/HOAt/DIC (4시간)
- 9) (c) 10% AC₂O/DCM (30 mm) [비반응 아민 캡핑 단계]
- 10) Fmoc-Xaa10을 사용하여 단계 9 반복
- 11) 단계 1 반복; (b) 5 eq Fmoc-Xaa11/HOAt/DIC (16시간)
- 12) Fmoc-Xaa11/HOAt/DIC를 사용하여 단계 11 반복
- 13) (a) 단계 1 반복; (b) NMP 및 DCM로 세척; (c) 진공 하에 건조
- 14) TFA/물/트리이소프로필산 (2시간)
- 15) RP-HPLC 정제

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11

합성 시작 이전에, DMF 중 1.5 M (15%) 피페리딘; NMP 중 0.5 M DIEA; NMP 중 0.36 M DIC; DMF 중 1 M (10%) 아세트산 무수물인 시약 용액을 제조하고, 필요한 만큼 기기 상에 두었다. 필요한 Fmoc-보호된 아미노산을 0.36 M HOAt/NMP 중 0.36 M 용액으로서 제조하였으며, 32-위치 아미노산 랙 (rack)에서 적절한 위치에 두었다.

상기 제조된 Fmoc-보호된 디펩티딜-수지를 DMF 중 20% 피페리딘 (1.0 mL; 1×5분; 1×15분)으로 처리하여 탈보호시켰다. 이후, 수지를 NMP (8×1.0 mL)로 세척하였다.

다음 아미노산, 통상적으로 Fmoc-Asp(OtBu)-OH 또는 필요한 경우 적절히 직교적으로 보호된 또 다른 Fmoc-아미노산의 커플링은 적절한 Fmoc-아미노산 (0.075 mmol, 3.0 eq.), HCTU (0.075 mmol, 3.0 eq.) 및 NMP (1 mL) 중 DIEA (0.15 mmol, 6.0 eq.)의 용액을 모든 웰에 수동 첨가하여 수행하였다. 상기 커플링을 3시간 동안 진행하도록 하였다. 이후, 반응기를 질소 가압 (3-5 psi)에 의해 배출시키고, 웰을 NMP (4×1.0 mL)로 세척하였다.

다음 커플링 사이클을 상기 기재된 것과 같은 Fmoc기의 제거에 의해 시작하였으며, 이 위치에서 바람직한 서열 치환에 의해 필요한 만큼 Fmoc-Ser(tBu)-OH 또는 상이한 Fmoc-아미노산 중 하나의 커플링을 포함하였다. Fmoc-Asp(OtBu)-OH에 대해 기재된 것과 동일한 방법으로 커플링을 수행하였다. 다음 커플링 단계를 동일한 방식으로 수행하여, Fmoc-Thr(tBu)-OH 또는 임의의 기타 선택된 Fmoc-아미노산 중 하나를 필요한 만큼 이 서열 위치로 도입하였다.

다음 Fmoc-아미노산 (예를 들어, Fmoc- α -메틸-Phe-OH 또는 이들의 유사물질)을 하기와 같이 커플링하였다. 통상적 방법으로 Fmoc 탈보호한 이후, Fmoc-아미노산 (1-5 eq.), HOAt (1-5 eq.) 및 DIC (1-5 eq.)를 NMP 중 용액 (1.0 mL) 으로서 수동으로 첨가하고, 16 내지 24시간 동안 커플링이 진행하도록 하였다. 이 경우에는 커플링을 반복하지 않았다. 보통의 커플링후 세척 이후, 펩티딜-수지를 본원에 기재된 것과 같이 아세트산 무수물로 캡핑하였다.

다음 커플링 단계는 이 위치에서 서열 치환에 의해 필요한 만큼 Fmoc-Thr(tBu)-OH 또는 치환 유사물질을 포함하였다. 10 eq.의 Fmoc-Thr(tBu)-OH 또는 치환 유사물질을 사용하였으며, 커플링을 16시간 동안 진행시키도록 하였으며, 사용된 커플링 시약이 NMP 중 DIC/HOAt라는 것을 제외하고는, Fmoc-Asp(OtBu)-OH 및 이의 유사물질의 초기 MPS 커플링에 대해 기재된 것과 같이 커플링을 수행하였다. 보통의 커플링후 세척 이후에, 펩티딜-수지를 DCM 중 10% 아세트산 무수물 (1×1 mL×60분)로 캡핑하였다.

Fmoc-Asp(OtBu)-OH의 커플링에 대해 기재된 것과 동일한 커플링 프로토콜을 사용하여 다음 3개 아미노 잔류물에 대해 반복하였다. 목적 11-mer 펩티드 유사물질의 서열 조립 완료를 위하여 Fmoc-His(Trt)-OH를 상기 단락에 기재된 Fmoc-Thr(tBu)-OH 잔류물로서 커플링하였다. 특정 서열 위치에 필요한 시판되거나 시판되지 않는 비-천연 아미노산의 커플링을 위하여, 위치 6 (X_{aa6})에서의 신규 아미노산에 대하여 상기 기재된 것과 유사한 단일 커플링 프로토콜을 사용하였다.

최종적으로, Fmoc기를 상기 기재된 것과 같이 DMF 중 20% 피페리딘으로 제거하고, 펩티딜-수지를 DMF (4×1.0 mL) 및 DCM (4×1.0 mL)로 세척하였다. 이후, 이들을 10 내지 15분 동안 일정한 압력의 질소 기체 (5 psi)를 적용하여 반응기 블록 (reactor block) 상에서 건조시켰다.

a. 절단/탈보호

목적 펩티드를 하기와 같이 TFA 절단 혼합물로 처리하여 이들의 각각의 펩티딜-수지로부터 절단/탈보호하였다. TFA/DCM/트리이소프로필실란 (70:28:2)의 용액 (1.0 mL)을 반응기 블록 내의 각각의 웰에 첨가하고, 이를 이후 10분 동안 볼텍싱하였다. 이를 2회 더 반복하고, 상기 웰로부터의 TFA 용액을 양압에 의해 반응기의 저부 상의 매칭하는 96-바이알 블록에 위치한 미리 중량이 측정된 바이알로 수집하였다. 바이알을 캡핑하고, 추가로 90분 동안 부드럽게 볼텍싱하였다. 바이알의 캡을 제거하고 스피드백 (SpeedVac™) (사반트 (Savant))에서 약 0.2 mL의 부피로 농축시켰다. 이후, 디이소프로필 에테르 (3 mL)를 첨가하여 조 펩티드를 침전시키고, 간단히 볼텍싱하였다. 침전물을 원심분리에 의해 펠렛화하고, 상층액을 경사분리하였다. 바이알을 스피드백™ (사반트)에서 건조시켜, 조 펩티드를 통상적으로 100% 초과 수율 (20-40 mg)로 수득하였다. 조 펩티드를 하기와 같은 정제용 HPLC에 의한 정제를 위해 0.6% 수산화암모늄 2 mL에 바로 용해시켰다.

b. 조 펩티드의 정제용 HPLC 정제

정제용 HPLC를 위터스 모델 4000 또는 시마주 모델 LC-8A 액체 크로마토그래피 중 하나에서 수행하였다. 조 펩티드의 각 용액을 YMC S5 ODS (20×100 mm) 컬럼에 주입하고, 둘 모두 0.1% TFA로 완충된 물 중 MeCN의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 220 nm에서의 용출액 UV 조사와 함께 사용된 통상적인 구배는 14 mL/분의 유속에서 15분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 20% 내지 50%이었다. 통상적으로 10 내지 11분 이후, 충분히 용리된 목적 생성물을 불순물로부터 분리시키고, 보통 분획물 수집기 상에서 단일 10 내지 15 mL 분획물로 수집하였다. 상기 HPLC 분획물의 동결건조에 의해 무수 백색 분말로서 목적 펩티드를 얻었다.

c. 정제된 펩티드의 HPLC 분석

상기 기재된 것과 같이 정제용 HPLC에 의한 정제 이후, SCL-10A 시스템 제어기, SIL-10A 자동 주입기, SPD10AV 또는 SPD-M6A UV/VIS 검출기, 또는 SPD-M10A 다이오드 배열 검출기로 이루어진 시마주 LC-10AD 또는 LC-10AT 분석 HPLC 시스템 상에서 분석 RP-HPLC에 의해 각 펩티드를 분석하였다. YMC ODS S3 (4.6×50 mm) 컬럼을 사용하였으며, 하기 구배 중 하나를 사용하여 용리를 수행하였다. 8분에 걸쳐 A 중 10-70% B, 2.5 mL/분 (방법 A); 8분에 걸쳐 A 중 5-80% B, 2.5 mL/분 (방법 B); 8분에 걸쳐 A 중 5-70% B, 2.5 mL/분 (방법 C); 8분에 걸쳐 A 중 25-75% B, 2.5 mL/분 (방법 D); 8분에 걸쳐 A 중 20-75% B, 2.5 mL/분 (방법 E); 8분에 걸쳐 A 중 15-70% B, 2.5 mL/분 (방법 F); 8분에 걸쳐 A 중 10-90% B, 2.5 mL/분 (방법 G); 8분에 걸쳐 A 중 20-65% B, 2.5 mL/분 (방법 H); 8분에 걸쳐 A 중 5-90% B, 2.0 mL/분 (방법 I); 8분에 걸쳐 A 중 5-90% B, 2.5 mL/분 (방법 J); 8분에 걸쳐 A 중 20-80% B, 2.5 mL/분 (방법 K); 8분에 걸쳐 A 중 10-100% B, 2.5 mL/분 (방법 L); 8분에 걸쳐 A 중 10-75% B, 2.5 mL/분 (방법 M). 이동상 A: 0.1% TFA/물; 이동상 B: 0.1% TFA/아세트니트릴. 통상적으로, 순도는 90% 초과이다.

d. 질량 분광법에 의한 특성화

각 펩티드를 유동 주입 또는 LC/MS 방식 중 하나로 전자 분무 질량 분광법 (ES-MS)에 의해 특성분석하였다. 핀니간 (Finnigan) SSQ7000 단일 4중극 질량 분광계 (써모핀니간 (ThermoFinnigan; 캘리포니아주 산 호세 (San Jose, CA) 소재)를 양이온 및 음이온 전자분무 방식으로 모든 분석에서 사용하였다. 최대 스캔 데이터를 1.0초의 스캔 시간 동안 300 내지 2200 amu의 질량 범위에 걸쳐 얻었다. 4중극을 단위 해상도에서 작동시켰다. 유동 주입 분석을 위하여, 질량 분광계를 워터스 616 HPLC 펌프 (워터스 코퍼레이션 (Waters Corp.; 메사추세츠주 밀포드 (Milford, MA) 소재))에 접속시키고, HTS PAL 자동 시료 주입기 (시티시 애널리틱스 (CTC Analytics; 스위스 츠빈겐 (Zwingen, Switzerland) 소재)를 장착시켰다. 샘플을 0.1% 수산화암모늄을 갖는 50:50 물:아세트니트릴을 함유하는 이동상에 주입하였다. 분석을 위한 유속은 0.42 mL/분이었으며, 주입 부피는 6 μ l이었다. 써모세퍼레이션 콘스타메트릭 (ThermoSeparations Constametric) 3500 액상 크로마토그래프 (써모세퍼레이션 프로덕츠 (ThermoSeparation Products; 캘리포니아주 산 호세 소재) 및 HTS PAL 자동 시료 주입기를 LC/MS 분석에 사용하였다. 루나 (Luna) C18, 5 마이크로미터 컬럼, 2×30 mm (페노메넥스 (Phenomenex; 캘리포니아주 토렌스 (Torrance, CA) 소재)를 사용하여 크로마토그래피 분리를 달성하였다. 분석을 위한 유속은 1.0 mL/분이었으며, 전자 분무 계면으로의 흐름이 400 μ l/분이 되도록 컬럼 용출액을 분배하였다. 4분에 걸쳐 A 중 0% 내지 100% B의 선형 구배를 수행하였으며, 여기서 이동상 A는 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 98:2 물:아세트니트릴이었으며, 이동상 B는 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 10:90 물:아세트니트릴이었다. UV 반응을 220 nm에서 모니터링하였다. 샘플을 200 μ l 50:50 H₂O:MeCN (0.05% TFA)에 용해시켰다. 주입 부피는 5 μ l이었다.

모든 경우에서, 실험적으로 측정된 분자량은 계산된 단일-동위원소 분자량의 0.5 달톤 이내이었다.

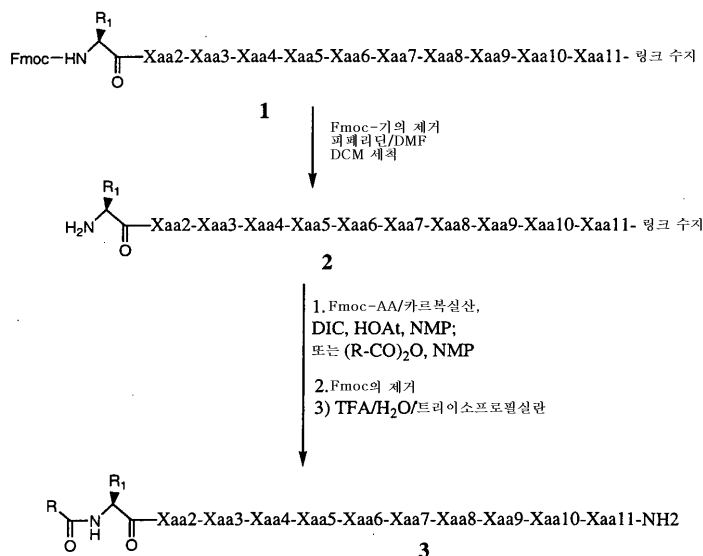
실시예 2

A. N-아실화된 11-mer 펩티드 유사물질의 합성을 위한 일반 절차 (반응식 2)

N-아실화된 11-mer 펩티드 유사물질의 합성은 하기 반응식 2에 나타난 것과 같이 본원에서 기재된 것과 같이 제조된 보호된 11-mer 펩티드 수지 중간체 (1) (0.015 mmol)로부터 출발하였다. 본원에 기재된 절차를 사용하여 Fmoc기를 제거하였으며, 얻어진 수지 중간체 (2)를 본원에 기재된 일반 방법에서 기재된 커플링 프로토콜을 사용하여 해당 Fmoc-보호된 아미노산 또는 카르복실산과 커플링하였다. 적절한 무수물을 이용할 수 있는 경우, NMP 중 무수물 5 eq.를 사용하여 N-아실화를 수행한다. 얻어진 N-아실화된 11-mer 유사물질 (3)을 본원에 기재된 일반 방법에 의해 절단/탈보호하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

반응식 2

관류물 #1 치환된/유도체화된 11-mer 펩티드 유사물질의 합성



B. 11-mer 펩티드 유사물질의 N-카르바메이트 유도체의 합성을 위한 일반 절차

11-mer 펩티드 유사물질의 N-카르바메이트 유도체의 합성은 본원에 기재된 것과 같이 제조된 보호된 11-mer 펩티딜-수지 중간체 (1) (0.015 mmol)로부터 출발할 수 있다. 본원에 기재된 절차를 사용하여 Fmoc기를 제거하고, 얻어진 수지 중간체 (2)를 적절한 염기, 예컨대 3차 아민의 존재 하에 해당 클로로포르메이트와 반응시키거나, 또는 디카르보네이트 또는 활성 카르보네이트, 예컨대 p-니트로페닐 또는 페닐, 또는 히드록시-숙신이미딜 카르보네이트와 반응시킬 수 있다.

C. 11-mer 펩티드 유사물질의 N-우레아 유도체의 합성을 위한 일반 절차

11-mer 펩티드 유사물질의 N-우레아 유도체의 합성은 본원에 기재된 것과 같이 제조된 보호된 11-mer 펩티딜-수지 중간체 (1) (0.025 mmol)로부터 출발할 수 있다. 본원에 기재된 절차를 사용하여 Fmoc기를 제거하고, 얻어진 수지 중간체 (2)를 예를 들어 문헌 [K. Burgess et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1556-1564]에서와 같이 제조된 해당 이소시아네이트와 반응시킬 수 있으며, 별법으로 수지 중간체 (2)를 적절한 카르바모일 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 유사하게는, 보호된 10-mer 펩티딜-수지 중간체로부터 출발하여, Fmoc를 제거하고, 얻어진 펩티딜 수지 중간체와 해당 이소시아네이트 또는 카르바밀 클로라이드를 반응시켜, 10-mer 펩티드 유사물질의 N-우레아 유도체를 제조할 수 있다.

D. 11-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰아미드의 합성을 위한 일반 절차

11-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰아미드 유도체의 합성은 본원에 기재된 것과 같이 제조된 보호된 11-mer 펩티딜-수지 중간체 (1) (0.025 mmol)로부터 출발할 수 있다. 본원에 기재된 절차를 사용하여 Fmoc기를 제거하고, 얻어진 수지 중간체 (2)를 해당 술폰닐 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 유사하게는, 보호된 10-mer 펩티딜-수지 중간체로부터 출발하여, Fmoc를 제거하고, 얻어진 펩티딜 수지 중간체와 해당 술폰닐 클로라이드를 반응시켜, 10-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰아미드를 제조할 수 있다.

E. 11-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰일우레아 유도체의 합성을 위한 일반 절차

11-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰일우레아 유도체의 합성은 본원에 기재된 것과 같이 제조된 보호된 11-mer 펩티딜-수지 중간체 (1) (0.025 mmol)로부터 출발할 수 있다. 본원에 기재된 절차를 사용하여 Fmoc기를 제거하고, 얻어진 수지 중간체 (2)를 해당 술폰모일 클로라이드 R₄R₅N-SO₂-Cl과 반응시켜, 술폰일 우레아 중간체를 수득할 수 있다 (예를 들어 문헌 [P. Davern et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1994 (2), 381-387] 참조). 유사하게는, 보호된 10-mer 펩티딜-수지 중간체로부터 출발하여, Fmoc를 제거하고, 얻어진 펩티딜 수지 중간체와 해당 술폰모일 클로라이드 R₄R₅N-SO₂-Cl을 반응시켜, 10-mer 펩티드 유사물질의 N-술폰일우레아 유도체를 제조할 수 있다.

실시예 3어플라이드 바이오시스템즈 모델 433A 펩티드 합성기를 사용한 11-mer 펩티드 유사물질의 고체상 합성

하기는 업그레이드된 어플라이드 바이오시스템즈 모델 433A 펩티드 합성기를 사용하여 통상적인 11-mer 펩티드 유사물질의 고체상 합성에 대한 일반 설명이다. 업그레이드된 합성기의 하드웨어 및 소프트웨어는 커플링의 피드백 제어와 함께 Fmoc 탈보호 단계의 전도성 모니터링을 할 수 있게 하였다. 프로토콜은 0.05 내지 1.0 mmol 범위의 합성 스케일을 가능하게 하였다.

2개의 비-천연 C-말단 아미노산의 도입은 11-mer 유사물질의 동시 합성과 관련하여 상기에서 기재되었다. 이러한 Fmoc-보호된 디펩티드 수지를 상기 ABI 합성에서 사용하였다. Fmoc-보호된 디펩티드-수지 (0.1 mmol)를 기기 상의 적절한 크기의 용기에 두고, NMP로 6회 세척하고, 22% 피페리딘/NMP로 2회 처리 (각각 2 및 8분)를 사용하여 탈보호하였다. 모니터링 옵션의 조건 (마지막 2개의 전도성-기재 탈보호 피크 사이에 10% 미만의 차이)을 충족시킬 때까지 모니터링된 탈보호 단계를 추가로 1 또는 2회 수행하였다. 총 탈보호 시간은 10 내지 12분이었다. 탈보호된 디펩티드-수지를 NMP로 6회 세척하고, 이후 다음 아미노산과 커플링시켰다. 절차는 다음 단계에서 사용된 실시예에 의해 예시된다.

예를 들어, Fmoc-Asp(OtBu)-OH를 이후 하기 방법을 사용하여 커플링하였다. Fmoc-Asp(OtBu)-OH (1 mmol, 10 eq.)를 NMP 2 mL에 용해시키고, 후속적으로 DMF 중 0.45 M HBTU/HOBt (2.2 mL) 및 2 M DIEA/NMP (1 mL)를 첨가하여 활성화시켰다. 이후, 활성화된 Fmoc-보호된 아미노산의 용액을 반응 용기로 옮기고, 탈보호 단계로부터의 피드백에 따라서 30 내지 60분 동안 커플링을 진행시켰다. 이후, 수지를 NMP로 6회 세척하고, 목적 서열의 조립을 완성하기 위해 상기 기재된 것과 같이 탈보호/커플링 사이클을 추가로 8회 하였다. 순서대로 사용된 Fmoc-아미노산은 Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc- α -메틸-Phe(2-플루오로)-OH 또는 이들의 유사물질, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Aib-OH 및 Fmoc-His(Trt)-OH이었다. 최종적으로, Fmoc기를 상기 기재된 것과 같이 NMP 중 22% 피페리딘으로 제거하고, 펩티드-수지를 NMP 및 DCM으로 6회 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

별법으로, DMF 중 0.5 M HOAt (0.52 mL) 및 DIC (40 μ L)의 후속적으로 첨가하여 Fmoc-보호된 아미노산 (0.26 mmol)을 활성화시키고, 수동으로 반응 용기로 옮기고, 14 내지 18시간 동안 커플링시키는, 변형된 커플링 프로토콜을 사용할 수 있다.

A. 절단/탈보호

목적 펩티드를 2시간 동안 TFA/물/트리이소프로필실란 (96:2:2)의 용액 (3.0 mL)으로 처리하여 이의 각각의 펩티드-수지로부터 절단/탈보호하였다. 수지를 여과하여 제거하고, TFA (1.0 mL)로 세정하고, 합쳐진 TFA 여액을 Et₂O 35 mL에 첨가하였다. 얻어진 침전물을 원심분리에 의해 수집하고, 최종적으로 건조시켜, 백색 고체로서 조 펩티드 생성물 232 mg을 수득하였다. 상기 생성물을 본원에 기재된 것과 같이 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 사용된 구배는 40분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 15% 내지 45%였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 순수 생성물 28.4 mg (18% 회수율)을 수득하였다.

실시예 4화학식 II 및 IVa로 표시된 위치-X_{aa10} 및 위치-X_{aa11}에서의 비페닐알라닌 및 페닐-헤테로아릴-알라닌 유사물질의 합성

위치-X_{aa10} 및 위치-X_{aa11} 잔류물이 화학식 II 및 IVa로 표시된 치환된 아미노산 유사물질로 표시된 이들의 유사물질, 즉 비페닐알라닌 유사물질 (Bip 유사물질) 또는 페닐-헤테로아릴-알라닌 유사물질에 대하여, 펩티드 사슬로의 이들의 도입을 하기 2가지 방법 중 하나로 수행하였다.

A. 방법 A: 고상 스즈끼 축합

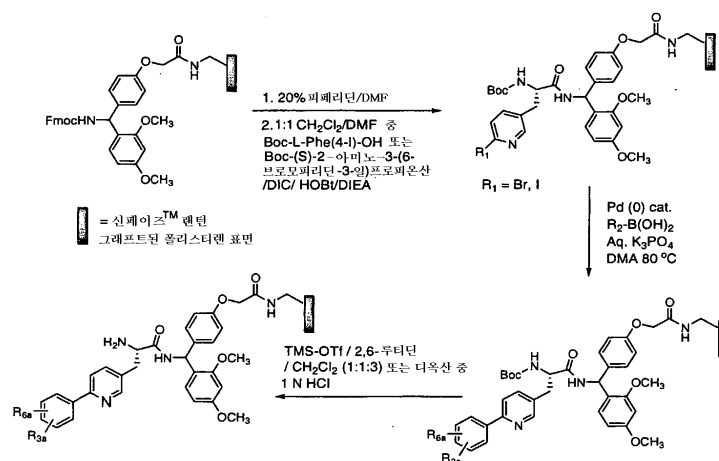
방법 A에서, 고상 스즈끼 축합을 실행하여, 표적 펩티드를 얻기 위한 후속적인 고체상 펩티드 합성을 수행하기에 적합한 방법으로 필요한 변형된 비페닐알라닌 또는 페닐-헤테로아릴-알라닌 잔기를 제조하였다. 표적 펩티드 중 위치 X_{aa11}에서의 아미노산이 변형된 비페닐알라닌 또는 페닐-헤테로아릴-알라닌 잔기로 표시되는 경우, 하기 반응식 3에서 나타낸 것

과 같이 제조하였다. Boc α-아민 보호기의 제거 이후, 이전 단락에 기재된 것과 같이 다중 펩티드 합성을 사용하여 사슬 신장을 계속하여, 목적 11-mer 펩티드 또는 이들의 유도체를 얻었다. 변형된 비페닐알라닌 유사물질이 표적 펩티드의 위치 X_{aa10} 에 있는 경우, 하기 반응식 4에 나타난 것과 같이 고체 지지체 상의 적합한 디펩티드 전구체를 사용하여 필요한 아미노산을 제조하였다.

이후, 필요한 변형된 비페닐알라닌 유도체를 함유하는 얻어진 디펩티드 단편을 사용하여, 표적 11-mer 펩티드 또는 이들의 유도체의 합성을 수행하였다. 위치- X_{aa10} 및 위치- X_{aa11} 둘 모두가 신규 비페닐알라닌 또는 페닐-헤테로아릴-알라닌 잔기를 필요로 하는 경우, 하기 반응식 5에 나타난 것과 같이 2회의 순차적 고상 스즈끼 반응을 수행하였다.

1. 위치 X_{aa11} 에서 화학식 IVa로 표시된 아미노산을 함유하는 신페이즈 (SynPhase™) 랜턴 (Lantern)의 제조를 위한 일반 절차

반응식 3



$R_2-B(OH)_2$ = 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산.

R_3 , R_4 , R_6 , R_{3a} 및 R_{6a} 는 화학식 II 및 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨

a. 일반 절차 A

노어 (Knorr) 연결 (Boc-아미노산-수지) 또는 아미노산-노어 연결 (Boc-디펩티드-수지) 중 하나를 통해 직접 부착된 N^a -Boc-(S)-2-아미노-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로판산 잔기 또는 N^a -Boc-L-4-요오도페닐알라닌 잔기로 유도체화된 신페이즈™ 랜턴 (A-계열 (0.075 mmol/랜턴) 또는 D-계열 (0.035 mmol/랜턴), 미모톱스 (Mimotopes)로부터 제조됨)을 스크류 캡 (screw cap)을 갖는 13×100 mm 유리 배양관에 두었다. (하기 절차는 D-계열 랜턴에 대해 사용되었다. 유사한 비율의 반응물을 A-계열 랜턴을 포함하는 반응에 사용하였다.) 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (0.140 mmol, 4 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 0.30 ml에 용해시켰다. 얻어진 용액을 13×100 mm 유리 배양관에서 랜턴에 첨가하였다.

인산칼륨 (0.280 mmol, 8 당량, 2 M 수용액 0.14 ml), 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O) 촉매 (대략 10 몰 %, 0.0035 mmol) 4.0 mg을 함유하는 N,N-디메틸아세트아미드 용액 0.10 ml를 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 블랭킷하고, 반응 용기를 꼭 막고, 케도형 진탕기 상에 두면서 17 내지 20시간 동안 80℃에서 유지시켰다. 랜턴을 여과 장치로 옮기고, N,N-디메틸아세트아미드 3×1 ml 및 디클로로메탄 3×1 ml (랜턴 당, 최소 3 분/세척 사이클)로 세척하고, 이후 Boc기를 절단하였다 (하기 일반 절차 참조).

b. 일반 절차 B

상이한 촉매를 사용한 것을 제외하고는, 일반 절차 A에서와 같이 반응을 수행하였다. 상기 절차에 대하여, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)을 촉매로서 사용하였다. D-계열 랜턴 규모 반응을 위하여, 대략 10 몰 % (0.0035 mol) 촉매를 사용하였다.

2. Boc기의 분해에 대한 절차

a. 방법 A

(하기 절차는 D-계열 랜턴, 0.035 mmol/랜턴에 적용된다. 유사하게, 적절하게 규모 잡힌 절차를 A-계열 랜턴, 0.075 mmol/랜턴에 대해 사용하였다.) 일반 절차 A 또는 B에 기재된 것과 같이 제조된 Boc-보호된 랜턴을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트, 2,6-루티딘 및 디클로로메탄 (1:1:3 부피비)으로 이루어진 시약 용액 0.5 ml로 처리하였다. 부드럽게 진탕하면서 각각 1시간 동안 2회 이러한 시약 처리한 이후, 수지를 디클로로메탄 4×1.0 ml, N,N-디메틸포름아미드 3×1.0 ml 및 디클로로메탄 3×1.0 ml로 세척하였다. 이후, 랜턴을 펩티드 합성 순서에서 다음 아실화 (커플링 반응)시켰다.

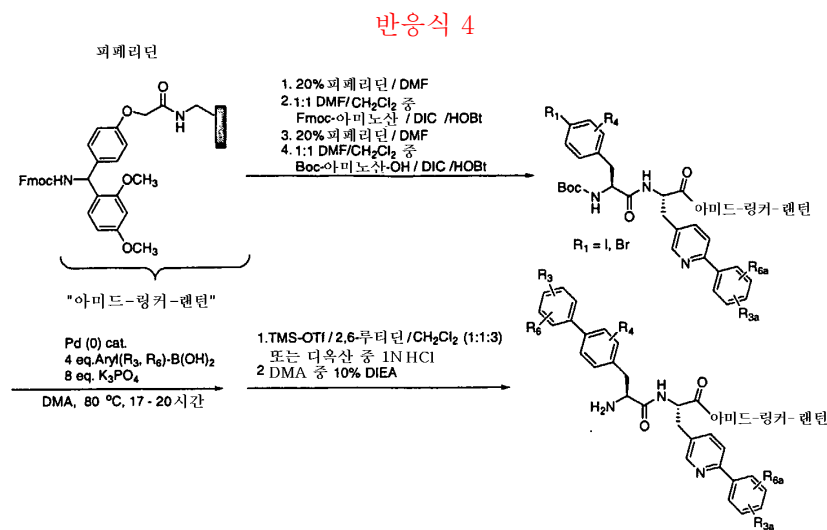
b. 방법 B

일반 절차 A 또는 B에 기재된 것과 같이 제조된 Boc-보호된 랜턴을 부드럽게 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 무수 1,4-디옥산 중 1 N HCl 0.5 ml로 처리하였다. 랜턴을 1,4-디옥산 2×1.0 ml, N,N-디메틸아세트아미드 중 10% N,N-디이소프로필에틸아민 (부피:부피) 2×1.0 ml, N,N-디메틸아세트아미드 3×1.0 ml 및 디클로로메탄 3×1.0 ml로 세척하여, 다음 아실화 (커플링 반응) 단계를 위해 준비된 유리 아미노-랜턴을 제공하였다.

실시예 6

위치- X_{aa10} 에서의 변형된 비페닐알라닌 잔기를 함유하는 랜턴의 제조를 위한 일반 절차

스즈끼 커플링에 대한 상기 기재된 일반 절차 (A 및 B)를 이용하여, 하기 반응식 4에서와 같이 신페이즈™ 랜턴에 결합된 아미노산 (위치- X_{aa11})으로부터 출발하는, 위치- X_{aa10} 에서의 변형된 Phe를 함유하는 필요한 디펩티딜 랜턴을 얻었다.



R₃, R₄, R₆, R_{3a} 및 R_{6a}는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

실시예 7

위치- X_{aa10} 및 - X_{aa11} 모두에서 화학식 II 및 화학식 IVa로 표시되는 아미노산을 포함하는 랜턴의 제조를 위한 일반 절차

위치- X_{aa11} 변형된 유사체 (반응식 1)에 대해 상기 기재된 절차를 이용하고, 스즈끼 커플링 절차를 2회 연속 수행하여, 하기 반응식 5에 예시된 것과 같이 위치- X_{aa10} 및 - X_{aa11} 모두에서 변형된 페닐알라닌 및 페닐헤테로아릴 알라닌 잔기를 포함하는 디펩티딜 랜턴을 생성하였다.

실시예 8

신페이즈™ 란타넘 상에서의 펩티드의 아실화/신장을 위한 일반 절차

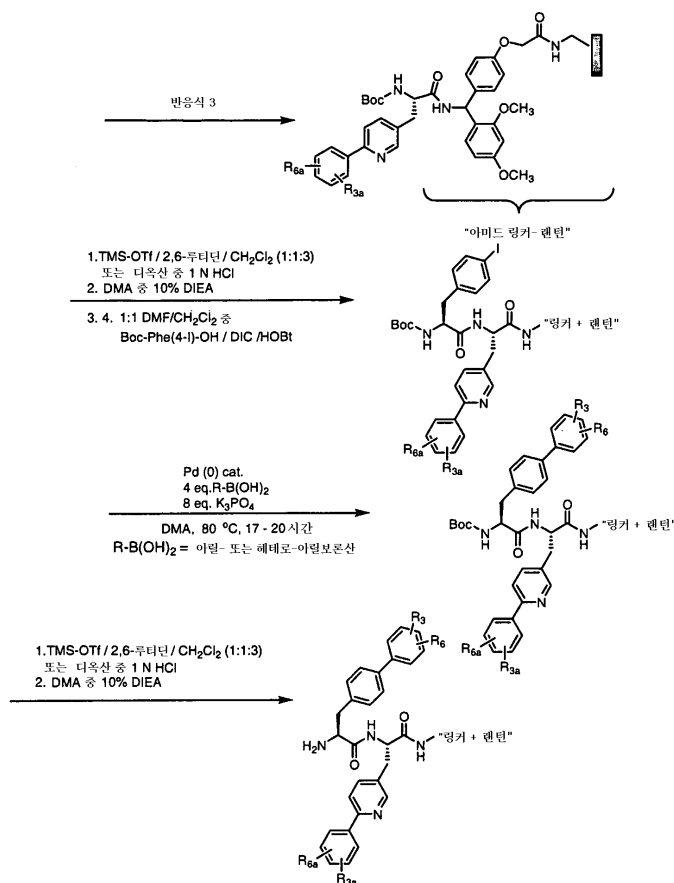
a. Fmoc-탈보호를 위한 절차

D-계열 신피이즈™ 랜턴 (0.035 mmol/랜턴 로딩)을 8:2 N,N-디메틸포름아미드/피페리딘 (부피:부피) 0.5 ml에 첨가하였다. 부드러운 진탕을 적용하였다. 1시간 이후, 랜턴을 N,N-디메틸포름아미드 3×1.0 ml 및 디클로로메탄 3×1.0 ml로 세척하고, 랜턴을 1회 세척 당 3분 이상 침지시켰다.

b. 아실화/아미노산 커플링을 위한 절차 (반응식 6)

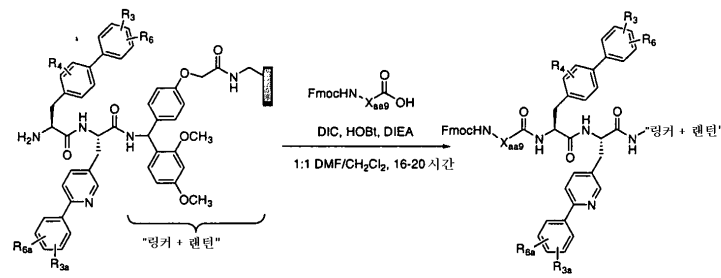
측쇄 및 α-아민 보호된 아미노산 (0.105 mmol)을 1:1 N,N-디메틸포름아미드/디클로로메탄 0.5 ml에 용해시켰다. 상기 용액에 N-히드록시벤조트리아졸 (0.105 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.315 mmol) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (0.105 mmol)을 첨가하였다. 아미노산 용액을 10분 동안 방치시키고, 이후 α-아민 탈보호된 펩티드 (0.035 mmol/랜턴)를 함유하는 D-계열 랜턴을 용액에 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 16 내지 20시간 동안 서서히 진탕하였다. 이후, 랜턴을 N,N-디메틸포름아미드 3×1.0 ml 및 디클로로메탄 3×1.0 ml로 세척하고, 랜턴을 1회 세척 사이클 당 3 내지 5분 침지시켰다.

반응식 5



R₃, R₄, R₆, R_{3a} 및 R_{6a}는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

반응식 6



R_3 , R_4 , R_6 , R_{3a} 및 R_{6a} 는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

실시예 9

단편 축합을 통한 펩티드의 제조를 위한 일반 절차

방법 A에서, 고상 스즈끼 축합을 실시하여, 실시예 7에 기재된 것과 같이 위치 X_{aa10} 및 X_{aa11} 에서 화학식 II 및 화학식 IVa로 표시된 필요한 아미노산을 제조하였다. N-말단 α -아민 보호기의 제거와 동시에 (절차 A) 또는 후속적으로 (절차 B), 디펩티드를 지지체로부터 절단하였다. 이후, 디펩티드를 완전 측쇄 보호된 9 아미노산 펩티드에 커플링하였다 (하기 참조). 후속적으로 측쇄를 탈보호하고, 정제하여, 목적 11-mer 펩티드 생성물을 얻었다.

A. 방법 A: 용액상 단편 축합

방법 A에서, 고상 스즈끼 축합 및 아실화 (실시예 7에서 기재된 것과 같음)를 수행하여, Boc-보호된 또는 Fmoc-보호된 N-말단 α -아민으로 신페이즈™ 랜턴에 결합된 목적 디펩티드를 제조하였다. 디펩티드를 산성 조건 하에 랜턴 지지체로부터 절단하였다. Boc-보호된 N-말단 α -아민의 경우, 산성 절단은 하기 반응식 7에 나타난 것과 같이 α -아민의 동시 탈보호를 수득하며, 정제하거나 또는 단편 커플링 순서로 바로 수송하였다.

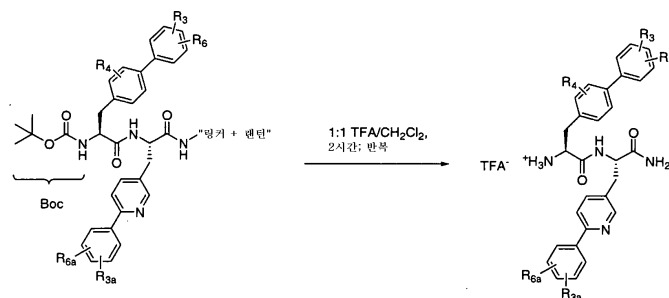
Fmoc-보호된 N-말단 α -아민을 함유하는 디펩티드를 산성 조건 하에서 절단하고, n-말단 α -아민을 하기 반응식 8에서와 같이 용액 중 탈보호하였다. 상기 디펩티드를 정제하고, 이후, 단편 커플링 순서로 수송하였다.

1. 신페이즈™ 랜턴으로부터 디펩티드의 분해를 위한 절차

a. 절차 A (Boc-보호된 디펩티드; 반응식 7 참조)

D-계열 신페이즈™ 랜턴을 1 드램 유리 바이알에 두었다. 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄의 용액 (0.5 ml)을 바이알에 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 케도형 진탕기 (100 rpm) 상에서 2시간 동안 부드럽게 진탕하였다. 절단 용액을 새 바이알로 옮기고, 추가로 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 0.5 ml를 랜턴에 첨가하였다. 바이알을 다시 캡핑하고, 2시간 동안 케도형 진탕기 (100 rpm) 상에서 부드럽게 진탕하였다. 제2 절단 용액을 제1 절단 용액에 첨가하고, 랜턴을 디클로로메탄으로 세정하였다. 세정액을 절단 용액에 첨가하고, 용매를 증발시켜, α -아민의 트리플루오로아세트산 염으로서 디펩티드를 수득하였다.

반응식 7

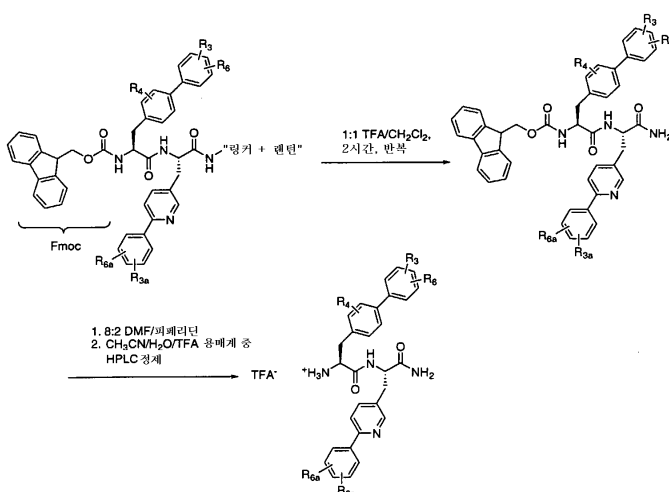


R₃, R₄, R₆, R_{3a} 및 R_{6a}는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

b. 절차 B (Fmoc-보호된 디펩티드; 반응식 8)

절차 A에서 상기 기재된 것과 같이 Fmoc-보호된 디펩티드를 신페이즈™ 랜턴으로부터 분해시켰다. 랜턴을 디클로로메탄으로 세정하고, 용매를 합쳐진 세정액/절단 용액으로부터 증발시켰다. 얻어진 잔류물 (1 드램 바이알)에 8:2 디메틸포름아미드/피페리딘 (부피:부피) 0.40 ml를 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 45분 동안 반응시켰다. 나머지 용매를 증발시켜 제거하고, 얻어진 생성물을 C-18 컬럼 및 CH₃CN/H₂O/TFA 용매계를 사용하여 HPLC에 의해 정제하여, (용매의 증발 이후) α-아민의 트리플루오로아세트산 염으로서 디펩티드를 수득하였다.

반응식 8



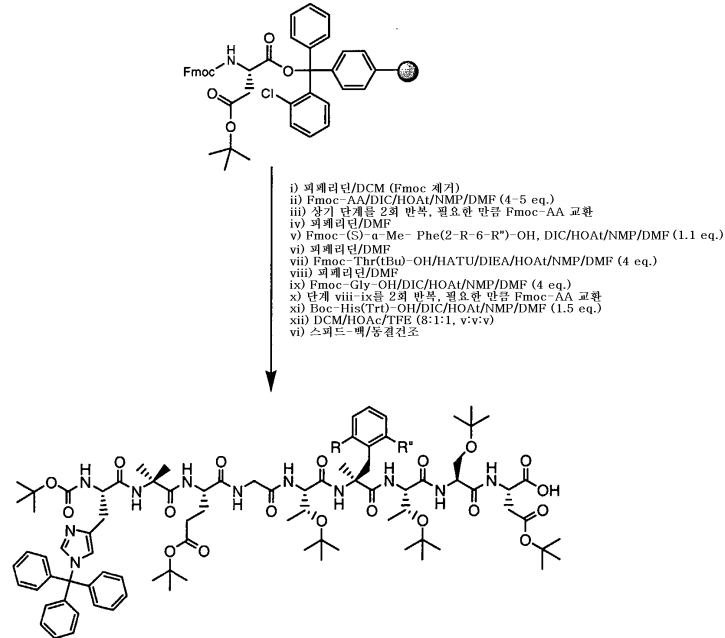
R₃, R₄, R₆, R_{3a} 및 R_{6a}는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

2. 측쇄 보호된 9-mer 펩티드 C-말단 카르복실산의 고체상 합성을 위한 절차 (반응식 9)

NMP (5 mL) 중 Fmoc-(L)-Ser(tBu)-OH (5 eq.), 0.5 M HOAt/DMF (5 eq.) 및 DIC (5 eq.)의 용액을 실온에서 18시간 동안 (L)-Asp(OtBu)-2-클로로 클로로트리틸 수지 (3.0 g, 2.16 mmol)와 함께 볼텍싱하였다. NMP로 수회 세척한 이후, 1.5 M 피페리딘/DMF로 2회 (5분 및 10분) 처리하여 Fmoc기를 제거하였다. 상기 커플링에 대해 각각 1.1 eq. 및 1.5 eq.의 Fmoc-α-Me-Phe(2-R-6-R'')-OH 및 Boc-(L)-His(Trt)-OH를 사용하였으며, Fmoc-Thr(tBu)를 (S)-α-Me-Phe(2-R-6-R'')-펩티드-수지 상에 커플링하기 위해 HATU/HOAt 및 DIEA (4 eq.)를 사용한 것을 제외하고는, 상기 커플링 및 탈보호 단계를 7회 반복하여, 목적 서열을 조립하였다.

조립 완료 후, 펩티딜-수지를 DCM으로 세척하고, 이후 보호된 9-mer 펩티드 C-말단 카르복실산을 실온에서 1시간 동안 DCM/AcOH/TFE (8:1:1, v:v:v)로 처리하여 수지로부터 방출시켰다. 수지를 여과하여 제거하고, 여액을 증발 건조시키고, AcCN/물 (2:1)에 재용해시키고, 2회 동결건조하여, 81% 순수 생성물 2.777 g을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속적인 단편 커플링 단계에 사용하였다.

반응식 9



3. 용액상 단편 커플링 반응을 위한 절차

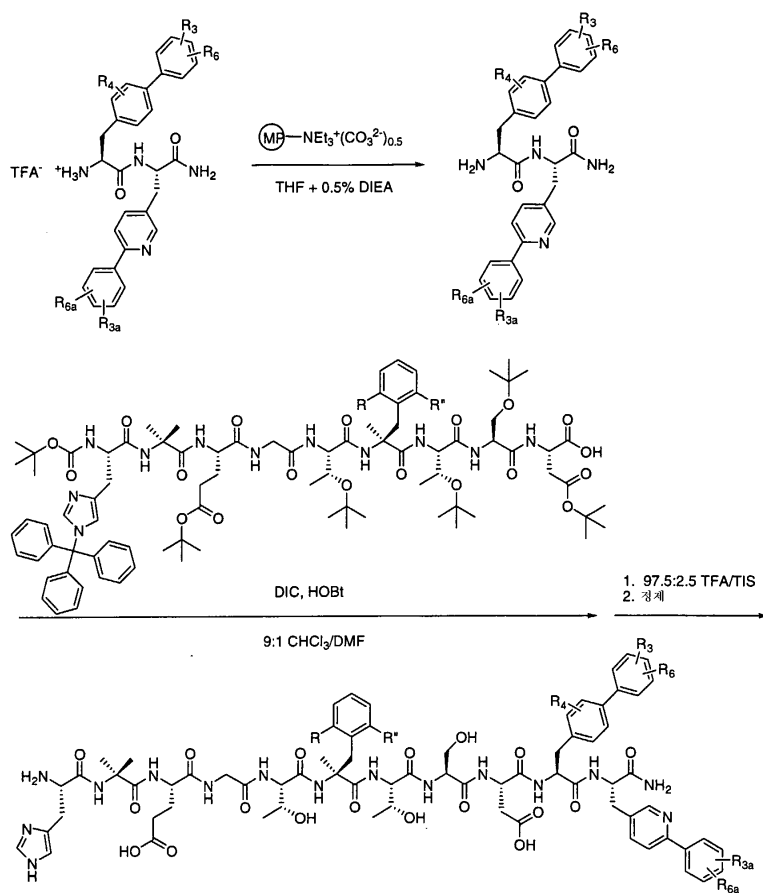
1 드램 바이알에서의 단일-화합물 형 및 2 ml 96-웰 플레이트에서 화합물의 수평 배열 모두로 상기 반응을 수행하였다. 하기 설명 (반응식 10에서 나타냄)은 단일-화합물 경우에 적용되나, 96-웰 플레이트에서 수행된 반응과 전체적으로 유사하다.

디펩티드의 TFA-염 (0.01 mmol)을 1.5 ml 유리 바이알에서 0.5% N,N-디이소프로필에틸아민을 함유하는 THF 0.25 ml에 용해시켰다. 거대다공질 카르보네이트 수지 (MP-카르보네이트, 0.03 mmol, 아고노트 테크놀로지스 (Argonaut Technologies))를 바이알에 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 실온에서 2시간 동안 진탕하였다. 용액을 여과하고, 잉여 용매를 증발에 의해 제거하였다.

측쇄 보호된 9-mer 펩티드 C-말단 카르복실산을 함유하는 9:1 클로로포름/N,N-디메틸포름아미드 (0.008 mmol) 및 N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 0.008 mmol)의 용액 0.15 ml를 디펩티드 아민을 함유하는 바이알에 첨가하였다. 디이소프로필카르보디이미드 (DIC, 0.08 mmol)를 9:1 클로로포름/N,N-디메틸포름아미드의 용액 0.05 ml에 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 케도형 진탕기 상에서 교반하였다. 나머지 용매를 바이알로부터 증발시켰다.

11-mer 펩티드 측쇄 및 N-말단 α-아민을 1시간 동안 97.5:2.5 트리플루오로아세트산/ 트리이소프로필실란 (TFA/TIS) 0.40 ml로 탈보호하였다. 나머지 용매를 증발 제거하고, 이후 11-mer 펩티드 생성물을 CH₃CN/H₂O/TFA 용매계를 사용하여 HPLC에 의해 정제하고, 목적 생성물 질량의 검출에 의해 용출액 수집을 시작하였다.

반응식 10



R, R' = H 또는 F

R₃, R₄, R₆, R_{3a} 및 R_{6a}는 화학식 II 및 화학식 IVa에 기재된 측쇄로 표시됨.

B. 방법 B: 용액 중 스즈끼 커플링을 사용하여 화학식 II 및 화학식 IVa로 표시된 Fmoc-아미노산 유사물질의 합성

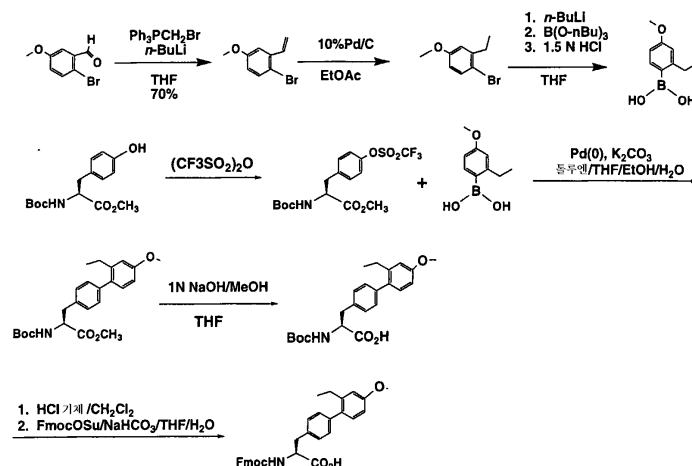
하기 실시예는 화학식 II 및 화학식 IVa로 표시된 여러 Fmoc-아미노산 유사물질의 합성을 예시하며, 이는 이후 실시예 1에 기재된 것과 같이 11-mer 및 기타 펩티드 유사물질의 고상 합성에 이용된다.

실시예 10

Fmoc-(S)-2'-에틸-4'-메톡시-비페닐알라닌 [Fmoc-(S)-Bip(2'-Et-4'-OMe)]의 합성

하기 반응식 11은 Fmoc-(S)-2'-에틸-4'-메톡시-비페닐알라닌의 합성을 기재한다.

반응식 11



1. Boc-L-티로신-O-트리플레이트

N₂ 하에 -40℃에서 유지된 무수 DCM 200 mL 중 Boc-L-티로신 메틸 에스테르 25 g (85 mmol) 및 2,6-루티딘 36.25 g (339 mmol, 4 eq.)의 용액에 DCM (100 ml) 중 트리플산 무수물 47.74 mg (169.5 mmol, 2 eq.)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 용액을 -40℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타낸다. 물 20 ml를 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 층을 분리시키고, 유기 층을 1N HCl 3×200 ml, 포화 Na₂CO₃ 200 ml, 물 200 ml 및 염수 200 mL로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 적색 오일로서 조 생성물을 얻었다. 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (300 g 실리카 겔, 헥산 중 0 내지 50% EtOAc 구배)하였다. 생성물-함유 분획물을 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서 목적 화합물 (27 g, 75% 수율)을 얻었다.

2. 2-에틸-4-메톡시-페닐보론산

a. 방법 A

무수 THF (800 ml) 중 메틸 트리페닐포스포늄브로마이드 (199.5 g, 0.465 mol)의 현탁액을 10분 동안 퍼징하고, 10℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (169 ml, 0.465 mol, 2.75 M 용액)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 무수 THF (300 ml) 중 2-브로모-5-메톡시 벤즈알데히드 (100 g, 0.465 mol)를 30분 동안 서서히 첨가하였다. 첨가 이후, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 석유 에테르 (2 L)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 패드에서 여과하였다. 패드를 디에틸 에테르로 세척하였다. 합쳐진 유기 세척물을 30℃ 미만에서 농축시키고, 조 생성물을 용리액으로서 100% 석유 에테르를 사용하여 60 내지 120 메시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 92 g, 90%, 담황색 액체.

에틸 아세테이트 (650 ml) 중 2,2'-비피리딘 (24.3 g, 0.15 mol) 및 2-브로모-5-메톡시스티렌 (65 g, 0.31 mol)을 0℃로 냉각시켰다. 용액을 퍼징하고, 탄소상 10% 팔라듐 (16.25 g, 25%)을 질소 스트림 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 3일 동안 파르 셰이커에서 2 kg 압력 하에 교반하였다. 반응 진행을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 칼륨 비술피이트의 5% 용액으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 30℃ 미만에서 농축시켰다. 수율: 60 g, 91%, 담황색 액체.

THF (900 ml) 중 4-브로모-3-에틸 아니솔 (94 g, 0.437 mol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (249 ml, 0.55 mol)을 동일한 온도에서 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 트리-n-부틸 보레이트 (177 ml, 0.655 mol)를 -78℃에서 서서히 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 0℃로 가온시키고, 0℃에서 1.5 N 염산으로 킨칭하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 석유 에테르 중 30분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 수율: 65 g, 82%, 백색 고체.

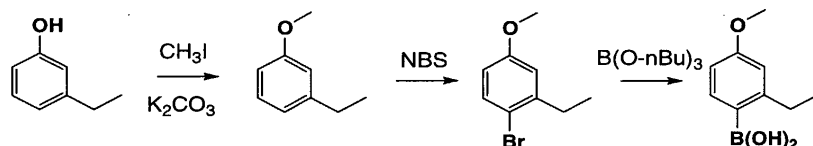
b. 방법 B (반응식 12 참조)

무수 아세톤 (500 ml) 중 3-에틸페놀 (50 g, 0.4 mol, 98% 순수, 플루카 (Fluka)) 및 K_2CO_3 (283 g, 2.05 mol)의 혼합물에 메틸 요오다이드 (290 g, 2.05 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브로 옮기고, 70°C에서 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 패드를 아세톤으로 세척하고, 합쳐진 여액 및 세척물을 농축시켰다. 생성물을 DCM에 용해시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 수율 50 g, 90%, 갈색 액체.

아세토니트릴 (1 L) 중 3-에틸아니솔 (50 g, 0.3676 mol) 및 N-브로모숙신이미드 (72 g, 0.4 mol)를 실온에서 8시간 동안 암실에서 교반하였다. 반응 혼합물을 40°C 미만에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 CCl_4 에 재용해시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 생성물을 분별 증류에 의해 정제하였다. 수율: 35 g, 43%, 담황색 고체. 4-브로모-3-에틸 아니솔을 방법 A에 기재된 것과 같이 상응하는 보론산으로 변환시켰다.

반응 규모 확대 목적을 위해, 4-브로모-3-에틸 아니솔에서 2-에틸-4-메톡시-보론산으로의 전환을 그리그나드 방법을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 방법은 THF 중 4-브로모-3-에틸 아니솔과 Mg (1.1 eq.)의 반응, 이어서 방법 A에 기재된 것과 같이 얻어진 그리그나드 중간체와 트리-n-부틸- 또는 트리메틸보레이트의 반응에 의한 그리그나드 시약의 형성을 포함한다.

반응식 12



3. Fmoc-(S)-2'-에틸-4'-메톡시-비페닐알라닌

무수 톨루엔 (600 ml) 중 Boc-L-티로신-O-트리플레이트 (81 g, 0.19 mol)를 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 물 200 ml 중 K_2CO_3 (36 g, 0.26 mol), 이어서 2-에틸-4-메톡시-페닐보론산 (36 g, 0.2 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소를 사용하여 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (16.18 g, 0.014 mol), 에탄올 (200 ml) 및 THF (400 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하면서 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (1.0 L)에 용해시켰다. 유기 층을 10% 수산화나트륨 용액, 15% 시트르산 용액으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트로 60 내지 120 메시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 50 g, 65%, 황색 액체.

THF (450 ml) 및 메탄올 (85 ml) 중 Boc-(S)-2'-에틸-4'-메톡시-비페닐알라닌 (60 g, 0.146 mol)의 메틸 에스테르의 혼합물에 물 85 ml 중 수산화나트륨 (24 g, 0.58 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 물 (100 ml)에 용해시키고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 20% 시트르산을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 수율: 55 g, 94%, 무색 액체.

Boc-(S)-2'-에틸-4'-메톡시-비페닐알라닌 (55 g, 0.138 mol)을 무수 DCM (1 l)에 용해시키고, 무수 HCl 기체를 실온에서 6시간 동안 퍼징하였다. 얻어진 고체 생성물을 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 수율: 46 g, 100%. THF (700 ml) 중 유리 아미노산 히드로클로라이드 염 (30 g, 0.089 mol)에 물 (240 ml) 중 $NaHCO_3$ (29 g, 0.358 mol)를 첨가하였다.

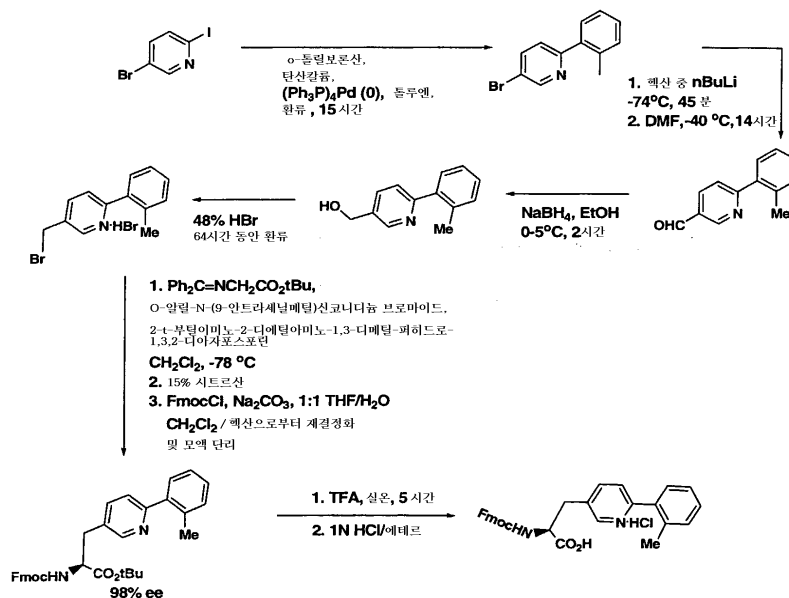
Fmoc-OSu (30 g, 0.089 mol)를 30분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 물 (2.0 L)을 첨가하였다. 투명한 용액을 에테르로 추출하여 임의의 불순물을 제거하였다. 수용액을 pH 1로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 증발 건조시켰다. 수율: 37 g, 80%.

실시예 11

(2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드 [Fmoc-(S)-4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌 히드로클로라이드]의 합성

하기 반응식 13은 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성을 기재한다.

반응식 13



1. 5-브로모-2-o-톨릴피리딘

톨루엔 8 mL 및 2 M 수성 탄산나트륨 3.2 mL 중 5-브로모-2-요오도피리딘 910 mg (3.21 mmol) 및 2-o-톨릴보론산 436 mg (3.21 mmol, 1.0 eq.)의 아르곤 퍼징 및 탈기된 슬러리에 테트라키스(트리-페닐포스핀) 팔라듐 36 mg (0.032 mmol, 0.01 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2회 이상 아르곤으로 퍼징 및 탈기하고, 이후 15시간 동안 아르곤 하에 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 1회 이상 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜, 오렌지색 오일로서 조 생성물을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (7:3 CH₂Cl₂/헥산)에 의해 정제하여, 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 666 mg, 84% 수율.

2. 6-o-톨릴니코틴알데히드

-74°C에서 아르곤 하에 THF (2.0 mL) 중 상기 화합물 (0.50 mmol) 125 mg의 교반된 용액에 헥산 중 nBuLi 용액 (2.5 M, 0.55 mmol, 1.1 eq) 220 µL를 5분에 걸쳐 첨가하였으며, 온도는 -71°C를 초과하여 상승하지 않도록 하였다. 45분 이후, DMF 49.4 µL (0.61 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 반응물을 -40°C로 가온시켰다. 14시간 이후, 밝은 오렌지색 용액이 형성되었다. 반응물을 10% 시트르산으로 켄칭하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 빠르게 교반하였다. 얻어진 밝은 황색 용액을 EtOAc로 2회 추출하였다. 오렌지색 추출물을 합치고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 얻었다. 이에 따라 얻어진 조 혼합물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (1:24)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피 (2.5×10 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다. 융점 82-84°C, 90.3 mg, 91% 수율.

3. (6-o-톨릴피리딘-3-일)메탄올

0 내지 5°C에서 에탄올 19 mL 중 6-o-톨릴니코틴알데히드 1.070 g (5.43 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 287 mg (7.5 mmol, 1.4 eq.)을 첨가하였다. 2시간 이후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, 30분 이후, 디클로로메탄 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시키고, 농축시켜, 무색 오일로서 언급된 화합물을 얻었다. 1.08 g, 100% 수율.

4. 5-(브로모메틸)-2-o-톨릴피리딘 히드로브로마이드

48% 브롬화수소산 75 mL 중 (6-*o*-톨릴피리딘-3-일)메탄올 4.49 g (22.5 mmol)의 용액을 64시간 동안 환류시켜 가열하였다. 반응 혼합물을 부분 냉각시키고, 플라스크에 황갈색 잔류물이 남을 때까지 잉여 브롬화수소산을 진공 증류 (110°C@2 Torr)하여 제거하였다. 증류 장치 및 진공 펌프 사이에 위치한 대형 KOH 펠렛 포집기를 사용하여 증류를 수행하였다. 고체 잔류물을 디에틸 에테르로 슬러리화하고, 여과하고, 질소 스트림 하에 건조시켜, 생성물 7.38 g을 얻었다. 95% 수율.

5. (2S)-tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리딘-3-일)프로파노에이트

아르곤 하에 -78°C에서 디클로로메탄 14 mL 중 5-(브로모메틸)-2-*o*-톨릴피리딘 히드로브로마이드 800 mg (2.33 mmol), tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트 689 mg (2.33 mmol, 1.0 당량) 및 *O*-알릴-N-(9-안트라세닐메틸)신코니딘 브로마이드 141 mg (0.233 mmol, 0.1 당량)의 교반된 혼합물에 2-*t*-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-피히드로-1,3,2-디아자포스포린 1.687 mL (5.83 mmol, 2.5 eq)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 10시간 동안 교반하고, 이후 동일계에서 실온으로 가온시켰다. 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로-메탄 (1:4)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피 (5×10 cm 컬럼)를 사용하여 혼합물을 바로 정제하여, 황갈색 오일을 얻었다. 1.10 g, 100% 수율.

6. (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리딘-3-일)프로파노에이트

아르곤 하에 실온에서 THF 9 mL 중 (2S)-tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리딘-3-일)프로파노에이트 1.10 g (2.33 mmol)의 교반된 용액에 물 9 mL 중 시트르산 2.795 g (14.54 mmol, 6.5 당량)을 첨가하였다. 20시간 이후, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, 에테르 (10 mL)로 2회 세척하였다. 이후, 수성 상을 고체 탄산나트륨으로 pH 9로 만들고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다.

디클로로메탄 추출물을 합치고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 오일을 THF 10 mL에 용해시키고, 실온에서 10% 탄산나트륨 용액 7.2 mL, 이후 9-플루오렌일메틸옥시카르보닐클로라이드 703 mg (2.56 mmol, 1.1 당량)으로 처리하였다. 14시간 이후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (1:19)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (2.5×10 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일을 얻었다. 1.082 g, 91% 수율. 7:1 헥산/디클로로메탄 20 mL로부터 재결정화하여, 백색 고체 287 mg을 제공하였다. 모액을 농축시켜, 표제 화합물인 비결정질 백색 고체를 제공하였다. 779 mg, 63% 수율. 키랄 HPLC 분석 (4.6×250 mm AD 컬럼, 용리액으로서 38:1:1 헵탄:메탄올:에탄올, 1 mL/분 유속)은 98% ee를 나타낸다.

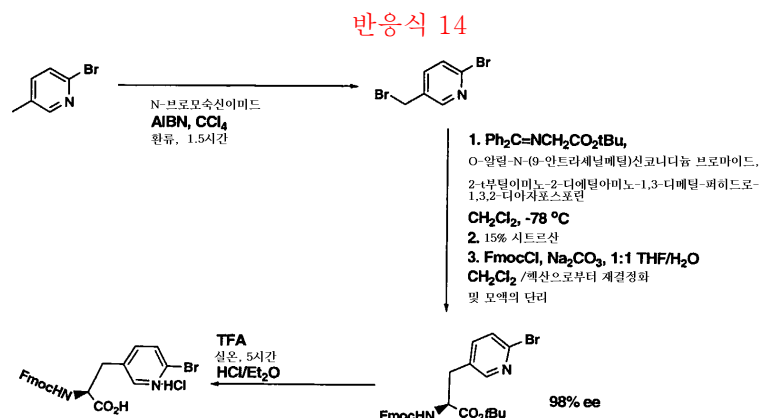
7. (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드

염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA (5.0 mL) 중 (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리딘-3-일)프로파노에이트 1.75 g (3.19 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 40°C 미만에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 에테르 10 mL에 용해시켰으며, 이에 1 M HCl/에테르의 용액 5 mL를 첨가하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여, 백색 분말로서 목적 화합물을 얻었다. 1.65 g, 100% 수율.

실시예 12

(2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-4-(6-브로모피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성

하기 반응식 14는 3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성을 기재한다.



1. 2-브로모-5-(브로모메틸)피리딘

사염화탄소 150 mL 중 5-메틸-2-브로모피리딘 10.320 g (60.0 mmol) 및 재결정화된 N-브로모숙신이미드 5.339 g (30.0 mmol, 0.5 eq)의 교반된 슬러리에 AIBN 200 mg을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 2회 퍼징하고, 탈기하고, 아르곤 하에 환류시켰다. 90분 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜, 황색 오일을 얻었다. 수소 NMR은 혼합물이 미반응 5-메틸-2-브로모피리딘 53% (mol), 표제 화합물 43% 및 2-브로모-5-(디브로모메틸)피리딘 4%를 함유한다고 나타낸다. 혼합물을 하기 절차에 대하여 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

2. (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로파노에이트

아르곤 하에 -78°C 에서 디클로로메탄 100 mL 중 2-브로모-5-(브로모메틸)피리딘 (보통 26.4 mmol), tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트 7.798 g (26.4 mmol, 1.0 당량) 및 O-알릴-N-(9-안트라세닐메틸)신코니딘늄 브로마이드 1.60 g (2.64 mmol, 0.1 당량)의 교반된 용액에 2-tert-부틸아미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린 11.46 mL (39.6 mmol, 1.5 eq)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 7시간 동안 교반하고, 이후 동일계에서 실온으로 가온시켰다. 이후, 반응 혼합물을 농축시키고, THF 75 mL에 재용해시키고, 물 75 mL 중 시트르산 (22 g)으로 처리하였다. 7시간 동안 격렬히 교반한 이후, 혼합물을 에테르 (75 mL)로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 물 (25 mL)로 1회 세척하였다. 수성 추출물을 합치고 고체 탄산나트륨으로 pH 8로 만들었다. 수용액을 다음 반응에 대하여 추가 정제 없이 사용하였다.

3. (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로파노에이트

상기로부터의 수용액을 실온에서 THF 75 mL 중 9-플루오렌메틸옥시카르보닐클로라이드 7.545 g (27.5 mmol, 1.04 당량)의 용액에 첨가하였다. 14시간 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로-메탄 (1:24)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (12×25 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일을 얻었다. 7.25 g, 91% 수율.

5:1 헥산/디클로로메탄 120 mL로부터 재결정화하여, 소량의 백색 고체를 얻었으며, 이를 여과하여 제거하였다. 모액을 농축시켜, 표제 화합물인 비결정질 백색 고체를 제공하였다. 4.96 g, 62% 수율. 키랄 HPLC 분석 (4.6×250 mm AD 컬럼, 용리액으로서 38:1:1 헵탄:메탄올:에탄올, 1 mL/분 유속)은 97.2% ee를 나타낸다.

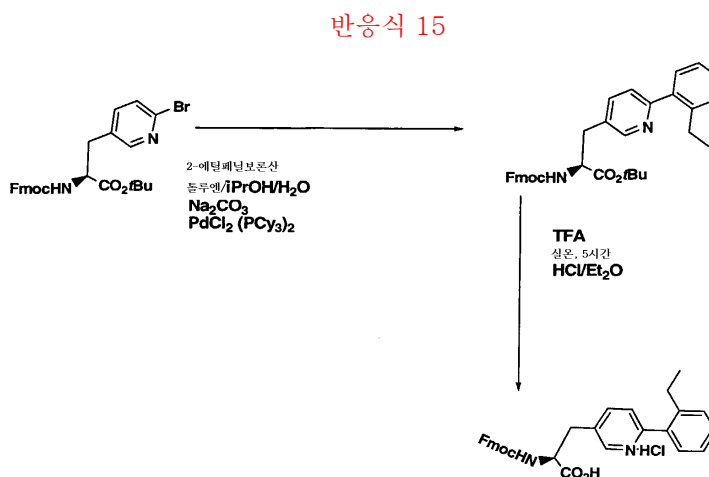
4. 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로판산 히드록로라이드

염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA (3.0 mL) 중 (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모피리딘-3-일)프로파노에이트 1.02 g (1.95 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 35°C 미만의 온도에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰으며, 이에 1 M HCl/에테르의 용액 6 mL를 첨가하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여, 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다. 845 mg, 86% 수율.

실시예 13

(2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드 [Fmoc-(S)-4-(2'-에틸페닐)-3-피리딜알라닌]의 합성

하기 반응식 15는 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성을 기재한다.



1. ((S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판노에이트

1:1 이소프로판올/톨루엔 50 mL 중 (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판노에이트 1.75 g (3.35 mmol) 및 2-에틸페닐보론산 1.005 g (6.70 mmol, 2 eq.)의 교반된 슬러리에 2 M 탄산나트륨 수용액 25.0 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 2회 퍼징하고, 탈기시키고, 이후 비스(트리시클로헥실포스핀) 팔라듐 (II) 클로라이드 124 mg (0.167 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 다시 퍼징하고, 탈기시켰다. 빠르게 교반된 혼합물을 아르곤 하에 80℃에서 가열하였다. 20시간 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 부분적으로 농축시켜, 이소프로판올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 이상 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 용리액으로서 에틸 아세테이트/ 디클로로메탄 (1:9)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 목적 화합물을 얻었다. 1.25 g, 77% 수율.

2. (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드

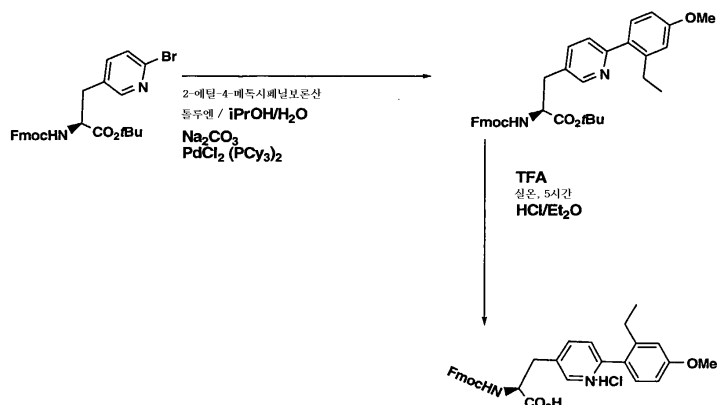
염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA 중 (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸페닐)피리딘-3-일)프로판노에이트 1.53 g (2.79 mmol)의 용액 (5.0 mL)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 35℃ 미만에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 에테르에 용해시켰으며, 이에 1 M HCl/에테르의 용액 6 mL를 첨가하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여, 백색 분말로서 목적 생성물을 얻었다. 1.38 g, 93% 수율.

실시예 14

(2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸-4-메톡시)페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드 [Fmoc-(S)-4-[(2'-에틸-4'-메톡시)페닐]-3-피리딜알라닌]의 합성

하기 반응식 16은 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸-4-메톡시)페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성을 기재한다.

반응식 16



1. (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸-4-메톡시페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트

1:1 이소프로판올/톨루엔 20 mL 중 (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-브로모-피리딘-3-일)프로파노에이트 613 mg (1.17 mmol) 및 2-에틸페닐보론산 422 mg (2.34 mmol, 2 eq.)의 교반된 슬러리에 2 M 탄산나트륨 수용액 10.0 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 2회 퍼징하고, 탈기시키고, 이후 비스(트리시클로헥실포스핀) 팔라듐 (II) 클로라이드 43.2 mg (0.059 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 다시 퍼징하고, 탈기시켰다. 빠르게 교반된 혼합물을 아르곤 하에 80℃에서 가열하였다. 9시간 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 부분적으로 농축시켜 이소프로판올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 이상 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 용리액으로서 에틸 아세테이트/ 디클로로메탄 (3:17)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 예상 화합물을 얻었다. 401 mg, 59% 수율.

2. (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸-4-메톡시페닐)피리딘-3-일)프로판산 히드로클로라이드

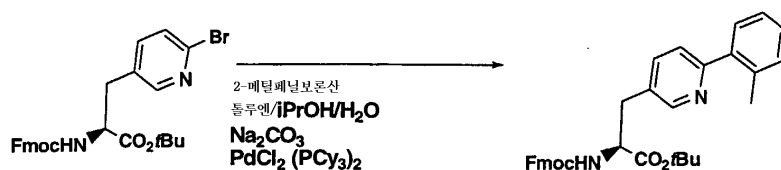
염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA 중 (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-에틸-4-메톡시페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트 401 mg (0.69 mmol)의 용액 (2.0 mL)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30℃ 미만에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 에테르에 용해시키고, 이에 1 M HCl/에테르의 용액 2 mL를 첨가하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여, 백색 분말로서 목적 생성물을 얻었다. 336 mg, 84% 수율.

실시예 15

(S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-메틸페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트 [Fmoc-(S)-4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌 tert-부틸 에스테르]의 또 다른 합성

하기 반응식 17은 (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-메틸페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트의 또 다른 합성을 기재한다.

반응식 17



1. (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-메틸페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트

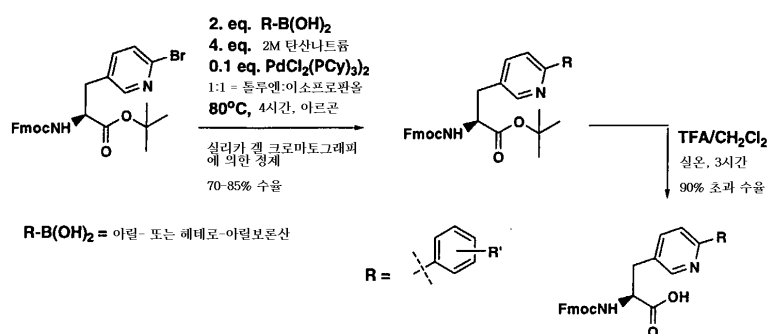
1:1 이소프로판올/톨루엔 50 mL 중 (S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(2-메틸페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트 1.75 g (3.35 mmol) 및 2-메틸페닐보론산 913 mg (6.70 mmol, 2 eq.)의 교반된 슬러리에 2 M 탄산나트륨 수용액 25.0 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 2회 퍼징하고, 탈기시키고, 이후 비스(트리시클로헥실포스핀) 팔라듐 (II) 클로라이드 124 mg (0.167 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 다시 아르곤으로 퍼징하고, 탈기시켰다.

빠르게 교반된 혼합물을 아르곤 하에 80°C에서 가열하였다. 20시간 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 부분적으로 농축시켜 이소프로판올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 이상 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (1:9)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 목적 화합물을 얻었다. 1.81 g, 90% 수율.

실시예 16

하기 반응식 18은 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-(페닐)피리딘-3-일)프로파노에이트의 유사물질의 일반 합성을 기재한다.

반응식 18



1. (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-[6-(3-클로로-4-플루오로)페닐]피리딘-3-일)프로파노에이트

등근 바닥 플라스크에 Fmoc-L-브로모-3-피리딜알라닌 300 mg (0.573 mmol), 3-클로로-4-플루오로페닐보론산 200 mg (1.145 mmol, 2 eq.), 2M 탄산나트륨 용액 1.145 mL (2.29 mmol, 4 eq.), 톨루엔 5 mL, 이소프로필놀 5 mL 및 PdCl₂(PCy)₃₂ 42 mg (0.0573 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 이후 이를 5시간 동안 80°C로 만들었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 50 mL로 희석시켰다. 용액을 물 (30 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 gm 실리카 겔, 0-40% EtOAc/헥산 구매)하여, 오일로서 목적 화합물 245 mg (75% 수율)을 얻었다.

2. (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-[(3-클로로-4-플루오로)페닐]피리딘-3-일)프로판산

(2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-[(3-클로로-4-플루오로)페닐]피리딘-3-일)프로파노에이트 (240 mg, 0.429 mmol) 및 디클로로메탄 3 mL의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (메탄올-물 구매, 0.1% TFA) 하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 농축시켜, TFA 염으로서 목적 화합물 200 mg (93% 수율)을 수득하였다.

실시예 17

화합물 1 (화합물 II)의 합성

X_{aa11} 아미노산으로서 (S)-4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌 및 X_{aa10} 아미노산으로서 (S)-(2'-에틸-4'-메톡시)비페닐 알라닌을 함유하는 목적 디펩티드 수지를 실시예 1에 기재된 것과 같이 제조하였다. 이후, 펩티드 사슬 신장을 아미노산 X_{aa1} - X_{aa9} 에 대해 실시예 1에 기재된 커플링 프로토콜을 이용하여 완료하였다. 얻어진 펩티드-수지를 건조시키고, 1.5시간 동안 TFA/TIS/물 (96:2:2) 2 mL로 처리하였다. 수지를 여과하여 제거하고, TFA (1×1 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 디에틸 에테르 (30 mL)에 첨가하고, 간단히 볼텍싱하고, 이후 -15°C에서 1시간 동안 고정시켰다. 침전된 고체를 원심분리에 의해 수집하고, 스피드백에서 건조시켰다. 조 생성물을 하기와 같이 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 조 펩티드를 0.1 M 중탄산나트륨 1 mL, 물 2 mL 및 아세토니트릴 1 mL에 용해시켰다. 펩티드를 YMC 컬럼 (SH-343-10P), ODS-A 10 μ m 패키징재를 포함하는 250×20 mm I.D. 상에 로딩하였다. 컬럼은 가드 (guard) 컬럼, YMC (G-340-10P), ODS 10 μ m 패키징을 포함하는 50×20 mm I.D.를 장착하였다. 펩티드를 15 mL/분의 유속에서 50분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 20% 내지 45% 구배로 용리시켰다. 수집된 적절한 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에서 HPLC 체류 시간이 14.4분인 98.6% 순수 펩티드를 얻었다. 1 mL/분에서 20분에 걸쳐 A 중 10% 내지 70% 용매 B 구배. 용매 A: 물 중 0.1% TFA, 용매 B: 아세토니트릴 중 1% TFA. 컬럼: YMC ODS-A 100×4.6 mm, 3 μ m 입도, 12 nm 공극 크기. 질량 분석: ESI (M+H)⁺ = 1528.9 및 (M+2H)/2 = 765.3.

화합물 118 (화합물 III)의 합성

상기 기재된 X_{aa4} - X_{aa11} 펩티드-수지 (0.067 mmol)의 샘플을 5분 동안 미리 볼텍싱한 DMF 및 DIC (5 eq.) 중 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (5 eq.), 잔기 X_{aa3} 및 0.5M HOAt (5 eq.)의 용액과 함께 18시간 동안 볼텍싱하였다.

수지 결합된 펩티드 (0.034 mmol)를 탈보호하고, 잔기 X_{aa3} 에 대하여 이전에 기재된 것과 같이 Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH (5 eq.)와 커플링하여, 수지 결합된 Fmoc- $[X_{aa2}$ - $X_{aa11}]$ -펩티드를 수득하였다.

수지 (0.017 mmol)를 탈보호하고, 잔기 X_{aa2} 에 대해 기재된 것과 같이 Boc-L-His(Trt)-OH (5 eq.)와 커플링하였다. 목적 펩티드를 3시간 동안 TFA/물/트리이소프로필실란 (94:3:3)의 용액으로 처리하여 각각의 펩티드-수지로부터 절단/탈보호하였다. 수지를 여과하여 제거하고, TFA (1.0 mL)로 세정하고, 합쳐진 TFA 여액을 증발시켜, 오일상 고체로서 조 펩티드 생성물 39 mg을 수득하였다. 생성물을 20분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5% 내지 65%의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간이 5.65분인 92% 순수 화합물 III 5.4 mg (18.9% 회수율)을 수득하였다. 10분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5-80% 구배, 유속 2.5 mL/분; 컬럼: YMC S5 ODS (4.6×50 mm); ESI: (M+H)⁺ = 1554.8 amu.

화합물 119의 합성

이전 합성에서 기재된 Fmoc- $[X_{aa3}$ - $X_{aa11}]$ -펩티드-시버 수지 (0.015 mmol)의 샘플을 5분 동안 미리 볼텍싱한 DMF 및 DIC (5 eq.) 중 Fmoc-[N-메틸-(D)-Ala]-OH (5 eq.) 및 0.5M HOAt (5 eq.)의 용액과 함께 4시간 동안 볼텍싱하였다. 수지를 배출시키고, DMF (4×3 mL)로 세척하였다. 5 및 15분 동안 DMF (3 mL) 중 20% 피페리딘으로 처리하여 Fmoc기를 제거하였다. 수지를 DMF (8×3 mL)로 세척하고, 이후 이전 합성에 기재된 것과 같이 Boc-L-His(Trt)-OH (5 eq.)와 커플링하였다. 3시간 동안 TFA/물/트리이소프로필실란 (94:3:3)의 용액 (5.0 mL)으로 처리하여 각각의 펩티드-수지로부터 목적 펩티드를 절단/탈보호하였다. 수지를 여과하여 제거하고, TFA (1.0 mL)로 세정하고, 합쳐진 TFA 여액을 증발시켰다. 얻어진 오일상 고체를 (1:1) 아세토니트릴/물 (2 mL)에 용해시키고, 20분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5% 내지 65%의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간이 5.65 분인 99% 순수 화합물 119 5.2 mg (18.5% 회수율)을 수득하였다. 10분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5-80%의 구배, 유속 2.5 mL/분; 컬럼: YMC S5 ODS (4.6×50 mm); ESI: (M+H)⁺ = 1528.9 amu.

화합물 120의 합성

상기 기재된 것과 같이 제조된 Fmoc-탈보호된 $[X_{aa10}$ - $X_{aa11}]$ -디펩티드-시버 수지 (0.05 mmol)의 샘플을 실시예 3에 기재된 것과 같이 어플라이드 바이오시스템즈 433A 펩티드 합성기의 패스트모크™ (FastMoc™) 프로토콜을 사용하여 커플링 사이클을 추가로 9회 하였다. Fmoc-보호된 디펩티드-수지 (0.05 mmol)를 기기 상의 적절한 크기의 용기에 두고,

NMP로 6회 세척하고, 20% 피페리딘/NMP로 2회 처리 (각각 2 및 8분)하여 탈보호하였다. 모니터링 옵션의 조건을 만족할 때까지 모니터링된 탈보호 단계를 추가로 1회 수행하였다. 총 탈보호 시간은 10 내지 12분이었다. 탈보호된 디펩티드-수지를 NMP로 6회 세척하고, 이후 다음 아미노산과 커플링하였다. 상기 절차는 다음 단계에서 사용된 실시예에 의해 예시된다.

Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH를 하기 방법을 사용해서 다음 커플링하였다. Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (1 mmol, 20 eq.)를 NMP 2 mL에 용해시키고, 후속적으로 DMF 중 0.45 M HBTU/HOBt (2.2 mL) 및 2 M DIEA/NMP (1 mL)를 첨가하여 활성화시켰다. 이후, 활성화된 Fmoc-보호된 아미노산의 용액을 반응 용기로 옮기고, 탈보호 단계로부터의 피드백에 따라서 30 내지 60분 동안 커플링을 진행시켰다. 이후, 수지를 NMP로 6회 세척하고, 커플링 프로토콜을 반복하였다. 목적 X_{aa4} - X_{aa11} 서열의 조립을 완료시키기 위해 상기 기재된 것과 같이 탈보호/커플링 사이클을 추가로 5회 하였다. 커플링된 Fmoc-아미노산은 순서대로 Fmoc-(L)-His(Trt)-OH, Fmoc-(L)-Thr(tBu)-OH, Fmoc-(S)-2-플루오로- α -Me-Phe-OH, Fmoc-(L)-Thr(tBu)-OH 및 Fmoc-Gly-OH이었다. 마지막으로, 펩티드-수지를 NMP 및 DCM으로 6회 세척하였다. Fmoc-보호된 디펩티드-수지 (0.025 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드/디클로로메탄 (55:45)의 슬러리 중 ACT 396 다중 펩티드 합성기에 첨가하였다. 수지를 DMF로 2회 세척하고, 실시예 1에 기재된 것과 같이 1.5 M 피페리딘/DMF로 2회 처리하여 탈보호하였다. 후속적으로, DMF (4.0 eq.) 및 DIC (4.0 eq.) 중 0.5 M HOAt를 첨가하여 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (4.0 eq.)를 활성화시키고, 수동으로 반응 용기로 옮기고, 2시간 동안 커플링하였다. 수지를 1분 동안 불텍싱 하면서 NMP (4×0.5 mL)로 세정하였다. 이전 커플링에 기재된 것과 같이 Fmoc기를 탈보호한 이후, Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH를 하기와 같이 커플링하였다. NMP (0.12 mL)로 희석된 DMF (2.4 eq.) 및 DIC (2.4 eq.) 중 0.5 M HOAt를 후속적으로 첨가하여 Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH (2.4 eq.)를 활성화시켰다. 용액을 수동으로 반응 용기로 옮기고, 18시간 동안 커플링하였다. 수지를 NMP로 세정하였다. Fmoc기의 탈보호 이후, NMP (0.2 mL)로 희석된 DMF (4 eq.) 및 DIC (4 eq.) 중 0.5 M HOAt 중 아미노산 (4 eq.)의 용액을 반응 용기에 수동으로 첨가하여 Fmoc-(L)-His(Trt)-OH를 커플링하였다. 18시간 동안 커플링 반응시켰다. 수지를 NMP로 세정하였다. 이전 커플링에 기재된 것과 같이 Fmoc기를 제거하였다. 펩티드의 TFA 절단/탈보호를 실시예 1에 기재된 것과 같이 수행하였다. 이를 20분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 10% 내지 60% 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간이 4.88분인 94% 순수 화합물 120 21.7 mg (42% 회수)을 수득하였다. 10분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5-80% 구배, 유속 2.5 mL/분; 컬럼: YMC S5 ODS (4.6×50 mm); ESI: (M+H)⁺ = 1604.9 amu.

화합물 133의 합성

이전 합성에서 기재된 Fmoc-탈보호된 [X_{aa2} - X_{aa11}]-펩티드-시버 수지 (0.017 mmol)의 샘플을 18시간 동안 DMF (5 eq.) 중 0.5 HOAt 중 des-아미노-His(Trt)-OH (5 eq) 및 HATU (5 eq.)의 용액 및 NMP (5 eq.) 중 2M DIEA 용액과 함께 불텍싱하였다. 수지를 배출시키고, DMF (6×2 mL) 및 DCM (3×2 mL)으로 세척하였다. 목적 펩티드를 3시간 동안 TFA/물/트리이소프로필실란 (94:3:3)의 용액 (5.0 mL)으로 처리하여 각각의 펩티드-수지로부터 절단/탈보호시켰다. 수지를 여과하여 제거하고, TFA (1.0 mL)로 세정하고, 합쳐진 TFA 여액을 증발시켰다. 얻어진 오일상 고체 (32 mg)를 (1:1) 아세토니트릴/물 (2 mL)에 용해시키고, 20분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 5% 내지 65% 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조하여, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간이 6.01분인 99% 순수 화합물 133 7.4 mg (24.6% 회수)를 수득하였다. 10분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN 5-80% 구배, 유속 2.5 mL/분; 컬럼: YMC S5 ODS (4.6×50 mm); ESI: (M+H)⁺ = 1539.8 amu.

화합물 121의 합성

이전에 기재된 것과 같이 제조된 Fmoc-탈보호된 [X_{aa10} - X_{aa11}]-디펩티드-시버 수지 (0.05 mmol)의 샘플을 실시예 3에 기재된 것과 같이 어플라이드 바이오시스템즈 433A 펩티드 합성기의 패스트모크™ 프로토콜을 사용하여 커플링 사이클을 추가로 9회 하였다. Fmoc-보호된 디펩티드-수지 (0.05 mmol)를 기기 상의 적절한 크기의 용기에 두고, NMP로 6회 세척하고, 20% 피페리딘/NMP로 2회 처리 (각각 2 및 8분)를 사용하여 탈보호하였다. 모니터링 옵션의 조건을 만족할 때까지 모니터링된 탈보호 단계를 추가로 1회 수행하였다. 총 탈보호 시간은 10 내지 12분이었다. 탈보호된 디펩티드-수지를 NMP로 6회 세척하고, 이후 다음 아미노산과 커플링하였다. 상기 절차는 다음 단계에서 사용된 실시예에 의해 예시된다.

Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH를 하기 방법을 사용하여 다음 커플링하였다. Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (1 mmol, 20 eq.)를 NMP 2 mL에 용해시키고, 후속적으로 DMF 중 0.45 M HBTU/HOBt (2.2 mL) 및 2 M DIEA/NMP (1 mL)를 첨가하여 활

성화시켰다. 이후, 활성화된 Fmoc-보호된 아미노산의 용액을 반응 용기로 옮기고, 탈보호 단계로부터의 피드백에 따라서 30 내지 60분 동안 커플링을 진행하였다. 이후, 수지를 NMP로 6회 세척하고, 커플링 프로토콜을 반복하였다. 목적 X_{aa4} - X_{aa11} 서열의 조립을 완료하기 위하여 상기 기재된 것과 같이 탈보호/커플링 사이클을 추가로 5회 하였다. 커플링된 Fmoc-아미노산은 순서대로 Fmoc-(L)-His(Trt)-OH, Fmoc-(L)-Thr(tBu)-OH, Fmoc-(S)-2-플루오로- α -Me-Phe-OH, Fmoc-(L)-Thr(tBu)-OH 및 Fmoc-Gly-OH이었다. 마지막으로, 펩티드-수지를 NMP 및 DCM으로 6회 세척하였다. Fmoc-보호된 디펩티드-수지 (0.025 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드/디클로로메탄 (55:45)의 슬러리 중 ACT 396 다중 펩티드 합성기에 첨가하였다. 수지를 DMF로 2회 세척하고, 실시예 1에 기재된 것과 같이 1.5 M 피페리딘/DMF로 2회 처리하여 탈보호하였다. 후속적으로, DMF (4.0 eq.) 및 DIC (4.0 eq.) 중 0.5 M HOAt를 첨가하여 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (4.0 eq.)를 활성화시키고, 수동으로 반응 용기에 옮기고, 2시간 동안 커플링하였다. 수지를 1분 동안 볼텍싱 하면서 NMP (4×0.5 mL)로 세정하였다. 이전 커플링에 대하여 기재된 것과 같이 Fmoc기를 탈보호한 이후, Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH를 하기와 같이 커플링하였다. 후속적으로, NMP (0.12 mL)로 희석된 DMF (2.4 eq.) 및 DIC (2.4 eq.) 중 0.5 M HOAt를 첨가하여 Fmoc-[(S)- α -Me-Pro]-OH (2.4 eq.)를 활성화시켰다. 용액을 수동으로 반응 용기에 옮기고, 18시간 동안 커플링하였다. 수지를 NMP로 세정하였다. Fmoc기의 탈보호 이후, Fmoc-(L)-His(Trt)-OH를 NMP (0.2 mL)로 희석된 DMF (4 eq.) 및 DIC (4 eq.) 중 0.5 M HOAt 중 아미노산 (4 eq.)의 용액을 반응 용기에 수동으로 첨가하여 커플링하였다. 18시간 동안 커플링 반응시켰다. 수지를 NMP로 세정하였다. Fmoc기를 이전 커플링에 대해 기재된 것과 같이 제거하였다. 실시예 1에 기재된 것과 같이 펩티드의 TFA 절단/탈보호를 수행하였다. 이를 20분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 10% 내지 60% 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건을 사용하여 HPLC에 의해 측정된 것과 같이 체류 시간이 20.8분인 91% 순수 화합물 121.7 mg (42% 회수율)을 수득하였다. 1 mL/분에서 25분에 걸쳐 A 중 용매 B 10 내지 60% 구배. 용매 A: 물 중 0.1% TFA, 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA. 컬럼: YMC ODS-A 150×4.6 mm, 3 μ m 입도, 12 nm 공극 크기. 질량 분석: ESI (M+H)⁺ = 1568.9 및 (M+2H)/2 = 785.2

실시예 18

(R,S)-3-(1-(2,4-디니트로페닐)-이미다졸-4-일)-2-메틸프로피온산 [α -메틸- β -(1-(2,4-디니트로페닐)-이미다졸-4-일)프로피온산]의 합성. [3-(1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로피온산은 Imp로 약칭될 수 있다. 하기 "아미노산 약어 및 구조" 참조.

1-토실-4(5)-히드록시메틸이미다졸

하기 절차는 문헌 [Agr. Biol. Chem., 38 (5), 1097-1099, 1974]을 변형하였다. 물 중 Na₂CO₃ (8.4 g, 0.08 mol)의 용액 (40 mL)에 4-(히드록시메틸)이미다졸 히드로클로라이드 (2.7 g, 0.02 mol)를 첨가하였다. 용해 종료 후, 에틸 아세테이트 중 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (4.58 g, 0.024 mol)의 용액 (30 mL)을 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 추가 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 유기 상을 0.1 M Na₂CO₃ (2×20 mL), 물 (1×20 mL) 및 이후 포화 NaCl (1×20 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 10분 동안 MgSO₄ 2 g 및 활성탄 1 g으로 처리하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 잔류물이 결정화되기 시작하였다. 새로운 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하고, 용액을 히트 건 (heat gun)으로 가온시켜, 고체를 재용해시켰다. 생성물이 실온에서 밤새 결정화되었다. 결정물을 수집하고, 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 이후 에틸 에테르 (10 mL)로 세척하고, 3.59 g의 일정 중량으로 진공 하에 건조시켰다.

1-토실-4(5)-아세톡시메틸이미다졸

1-토실-4(5)-히드록시메틸이미다졸 (2.52 g, 10 mmol)을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 트리에틸아민 (2.02 g, 20 mmol)을 실온에서 적가하고, 이어서 아세트산 무수물 (1.33 g, 13 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 4일 동안 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 클로로포름을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 0.1 M 중탄산나트륨, 물 및 이후 포화 염화나트륨으로 연속해서 모두 각각 1×40 mL로 세척하였다. 유기 층을 활성탄 및 황산마그네슘으로 동시에 처리하고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 가온 에틸 아세테이트 (10 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 디에틸 에테르 20 mL를 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 결정질화 되도록 방치시켰다. 결정을 수집하고, 디에틸 에테르 (2×10 mL)로 세척하고, 진공 하에 밤새 건조시켜, 1.55 g을 수득하였다.

메틸- α -카르보메톡시- α -메틸- β -4-(1-토실이미다졸)-프로피오네이트

하기 절차는 문헌 [Synthetic Communications, 19(7&8), 1157-1165, 1989]을 변형하였다. 아세토니트릴 중 1-토실-4(5)-아세톡시메틸이미다졸 (0.3516 g, 1.2 mmol) 및 디메틸 메틸말로네이트 (0.1485 g, 1.0 mmol)의 용액 (2 ml)을 아세토니트릴 중 분말 KOH (0.1694 g, 3.0 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.0496 g, 0.15 mmol)의 교반된 현탁액 (1 ml)에 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 측정된 것과 같이, 40분 이후 반응이 종료되었다. 반응 혼합물을 에틸 에테르 (100 ml)에 붓고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 잔류 오일을 에틸 아세테이트 30 ml에 용해시키고, 0.1 M NaHCO₃ (1×15 ml), 포화 NaCl (1×15 ml)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 오일을 3일 동안 진공 하에 데시케이터에서 방치시켜, 0.207 g을 수득하였다.

α-메틸-β-4-이미다졸 프로피온산

메틸-α-카르보메톡시-α-메틸-β-4-(1-토실이미다졸)-프로피오네이트 (0.186 g, 0.5 mmol)를 메탄올 2 ml에 용해시켰다. 상기 용액에 1.0 N NaOH 1.5 ml를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 정제용 HPLC에 의한 정제 이후, 동결건조에 의해 얻어진 생성물 (0.1366 g)을 1.0 N NaOH 5 ml와 함께 용해시키고, 100℃에서 2시간 동안 PTFE 라이닝된 캡으로 밀봉된 16×100 mm 스크류 캡 관에서 가열하고, 이어서 진한 HCl 2 ml를 첨가하고, 145℃에서 6시간 동안 가열하였다. 목적 탈카르복실화 생성물이 형성되었다. 전체 용액을 여과하고, YMC G-340-10P ODS 50×20 mm 정제용 HPLC 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물을 60분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 0% 내지 60% 구배로 용리시켰다. 구배에서 11 내지 13분에 상응하는 분획물을 모으고, 동결시키고, 동결건조시켜, 생성물 32 mg을 얻었다.

α-메틸-β-[1-(2,4-디니트로페닐)-이미다졸-4-일]프로피온산

물 중 α-메틸-β-4-이미다졸 프로피온산 (0.0305 g, 0.114 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.0617 g, 0.734 mmol)의 용액 (1 mL; pH 8.04)에 MeCN 중 2,4-디니트로플루오로벤젠 (0.0323 g, 0.174 mmol)의 용액 (1.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 볼텍싱하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 2 mL에 재용해시키고, 여과하고, 각각 1.5 및 0.5 mL의 2개의 분취액으로 페노메넥스 루나 C18(2) 5μm 100×21.2 mm 정제용 HPLC 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물을 40분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 0% 내지 80% 구배로 용리시켰다. 구배에서 12.5 내지 14.5분에 상응하는 분획물을 모으고, 사반트 스피드백에서 밤새 건조시켰다. 추가 생성물을 불용성 조 생성물을 DMSO에 용해시키고, 이어서 상기 기재된 것과 같이 정제용 HPLC하여 회수하였다. 동결건조 이후, 합쳐진 분획물은 순수 생성물 31 mg을 생성하였다.

실시예 19

화합물 137 및 138의 합성

(R,S)-3-(1-(2,4-디니트로페닐)-이미다졸-4-일)-2-메틸프로피온산을 하기와 같이 해당 X_{aa2}-X_{aa11}-펩티달-시버 수지에 커플링하였다.

NMP/DCM (3:1) 1 mL 중 (R,S)-3-(1-(2,4-디니트로페닐)-이미다졸-4-일)-2-메틸프로피온산 (0.0267 g, 0.083 mmol), 6-Cl-HOBt (0.0151 g, 0.089 mmol) 및 HCTU (0.0360 g, 0.087 mmol)의 용액에 DIEA (0.0315 g, 0.244 mmol)를 첨가하고, 용액을 간단히 볼텍싱하고, 이후 실시예 19에 기재된 것과 같이 제조된 해당 Fmoc 탈보호된 X_{aa2}-X_{aa11}-펩티달-시버 수지에 첨가하였다. 커플링을 16시간 동안 진행시켰다. 펩티달-수지를 NMP, 이후 DCM (3×1.5 mL×1분)로 세척하고, 이후 DCM 중 10% 아세트산 무수물 (1×2 mL×90분)로 처리하고, 이어서 DCM, 이후 DMF (3×1.5 mL×1분)로 세척하였다. 펩티달-수지를 1시간 동안 DMF (1.5 mL) 중 10% 티오펜올로 처리하고, DMF 및 DCM (4×1.5 mL×1분)으로 세척하였다. 이후, 펩티달-수지를 10분 동안 TFA/DCM/TIS (3:1.9:0.1) (1 mL)로 처리하고, 여과하였다. 여액을 수집하고, 추가 시간 동안 부드럽게 볼텍싱하였다. TFA 혼합물을 스피드백에서 약 0.5 mL로 농축시키고, MTBE 4 ml에 첨가하였다. 1시간 이후, 침전된 생성물을 원심분리에 의해 수집하고, 세척하고, 이후 건조시켜, 조 생성물 0.0841 g을 얻었다. 상기 조 생성물을 하기와 같이 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 조 펩티드를 용해시키고, 페노메넥스 루나 C18(2) (5 μm, 250×30 mm) 컬럼에 주입하고, 217 nm에서의 유출액 UV 검출과 함께 15 mL/분의 유속에서 40분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 20% 내지 50% 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간이 21.2분인 97.5% 순수 펩티드 26.7 mg을 얻었

다. 1 mL/분에서 25분에 걸쳐 A 중 용매 10% 내지 60% 구배. 용매 A: 물 중 0.1% TFA, 용매 B: MeCN 중 0.1% TFA. 컬럼: YMC ODS-A 150×4.6 mm, 3μm 입도, 12 nm 공극 크기. 질량 분석: ESI (M+H)⁺ = 1527.9 및 (M+ 2H)/2 = 764.9.

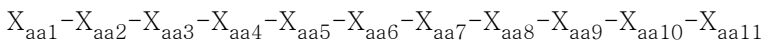
펩티드의 정제용 키랄 HPLC 정제:

부분입체이성질체 펩티드 혼합물 (10 mg) 을 MeCN/MeOH에 용해시켰다. 용액을 키로바이오틱 (Chirobiotic) V 2.2×50 cm, 5 μm 컬럼 상에 로딩하고, 20 mL/분에서 MeCN/MeOH/N(CH₂CH₃)₃/CH₃COOH : 65/35/0.5/0.5로 용리시켰다. 이성질체 A를 29 내지 35분 사이에서 수집하였다. 이성질체 B를 36 내지 44분 사이에서 수집하였다. 상기 기재된 것과 같이 2회 수행하였다. 이성질체 A를 함유하는 분획물을 합치고, 약 5 mL로 농축시키고, 물/MeCN (4:1)로 희석시키고, 용액을 동결건조시켰다. 이성질체 B를 동일한 방법으로 진행시켰다. 얻어진 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 TFA 염으로 변환시켰다. 각각의 펩티드를 페노메넥스 루나 C18(2) 5 μm 100×21.2 mm 컬럼에 주입하고, 217 nm에서의 용출액 UV 검출과 함께 10 mL/분의 유속에서 40분에 걸쳐 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA/MeCN의 20% 내지 50% 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획물을 모으고, 동결시키고, 동결건조시켜, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간 21.28분인 100% 순수 이성질체 A 6.0 mg을 얻었다. 1 mL/분에서 25분에 걸쳐 A 중 용매 B의 10 내지 60% 구배, 용매 A: 물 중 0.1% TFA, 용매 B: MeCN 중 0.1% TFA. 컬럼: YMC ODS-A 150×4.6 mm, 3μm 입도, 12 nm 공극 크기. 질량 분석: ESI (M+H)⁺ = 1527.6 및 (M+ 2H)/2 = 764.7. 유사한 방법으로, 하기 조건 하에 HPLC 체류 시간 21.3분인 100% 순수 펩티드 이성질체 B 4.9 mg을 얻었다. 1 mL/분에서 25분에 걸쳐 A 중 용매 B 10% 내지 60% 구배, 용매 A: 물 중 0.1% TFA, 용매 B: MeCN 중 0.1% TFA. 컬럼: YMC ODS-A 150×4.6 mm, 3μm 입도, 12 nm 공극 크기. 질량 분석: ESI (M+H)⁺ = 1527.5 및 (M+ 2H)/2 = 764.6

실시예 20

본원에 기재된 합성 방법을 사용하여, 하기 표 I에서 설명된 11-mer 펩티드를 제조하였다. 각 화합물에 대한 하기 표 I에서 설명된 X_{aa1}-X_{aa11}은 하기 화학식 I을 나타낸다.

<화학식 I>



[표 I]

화합물 번호	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Xaa10	Xaa11-NH2
1 (화합물 II)	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
11	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
12	Des- NH2- His	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
37	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
38	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸-5'- 플루오로)페닐]- 3-피리딜알라닌- NH2
39	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-메탄 술포닐페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
40	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
41	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
42	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
45	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Cl)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
46	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2',4'-디-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2
49	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2-Me-3-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH2

50	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
51	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-F)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
54	H	Aib	E	G	Nva	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
57	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
71	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
73	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-피리딜)- 페닐알라닌-NH ₂
75	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메톡시)- 3'-피리딜] 페닐알라닌-NH ₂
76	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-페닐-3- 피리딜알라닌- NH ₂
77	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3',5'- 디메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
78	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3'-클로로- 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
79	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',4'- 디메톡시)페닐]- 3- 피리딜알라닌- NH ₂
80	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸-4'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂

81	L-β- 이미 다올 락틸	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
87	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸,5'- 플루오로)페닐) -3- 피리딜알라닌- NH ₂
88	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로폭시 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
90	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
91	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-플루오로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
92	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
93	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
94	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
96	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'-메틸, 4'-클로로) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
97	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Me-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
98	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
99	H	Aib	E	G	T	L-α-Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

100	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
101	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
102	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
103	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 이소프로필 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
105	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(2'- 메틸-4'-메톡시) 페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
106	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 트리플루오로 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
107	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'-클로로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
108	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(4'- 피리딜)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
109	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
110	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(6'-메톡시 피리딘-3'일)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
111	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 이소프로필페닐) -3- 피리딜알라닌- NH ₂
112	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

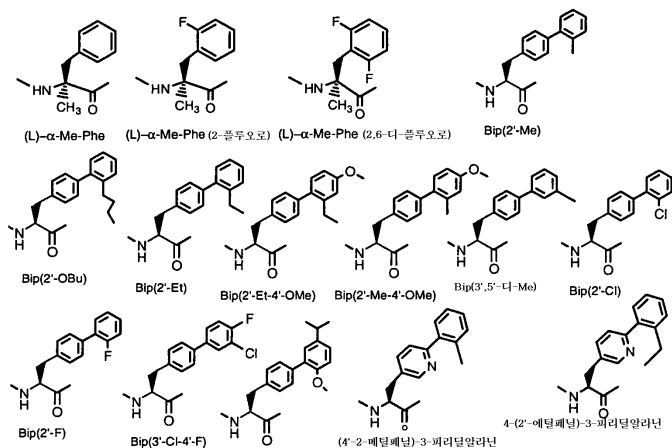
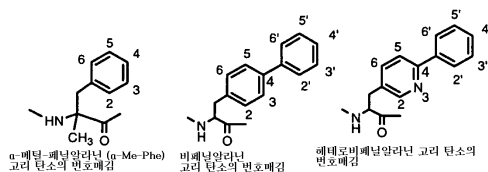
113	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'- 디-플루오로-2'- 메톡시)페닐]-3- 피리딜알라닌- NH ₂
114	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
115	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
116	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
117	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
118 (화합물 III)	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
119	H	N- Me- (D)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
120	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
121	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
122	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	(S)-4-(2'- 메틸페닐)- α -Me-3- 피리딜알라닌- NH ₂
123	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
124	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
125	H	(S)- α - Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

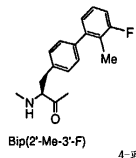
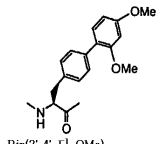
126	H	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
127	H	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
128	H	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
129	H	N Me- (L)- Ala	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
130	H	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3,5- 피리미딜알라닌- NH ₂
131	H	(S)- a-Me- Pro	D	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
132	H	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et)	4-(2'- 에틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
133	Des- NH ₂ - His	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
134	Des- NH ₂ - His	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2,6-디- 플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
135	Des- NH ₂ - His	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-플루오로 페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
136	Des- NH ₂ - His	(S)- a-Me- Pro	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(3'- 메톡시페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
137	(R)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂
138	(S)- Imp	Aib	E	G	T	L- α -Me- Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'- 메틸페닐)-3- 피리딜알라닌- NH ₂

139	CH ₃ -O-CO-His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
140	CH ₃ -O-CO-His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-디-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
141	CH ₃ -O-CO-His	N-Me-(D)-Ala	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
142	CH ₃ -O-CO-His	N-Me-(D)-Ala	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-디-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
143	CH ₃ -SO ₂ -His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
144	CH ₃ -SO ₂ -His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-디-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
145	L-락틸-His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
146	L-락틸-His	(S)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe(2,6-디-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
147	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-[(3',5'-디-Me)페닐]-3-피리딜알라닌-NH ₂
148	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	H	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
149	H	D-Ala	E	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂
150	H	Aib	H	G	T	L- α -Me-Phe(2-플루오로)	T	S	D	Bip(2'-Et-4'-OMe)	4-(2'-메틸페닐)-3-피리딜알라닌-NH ₂

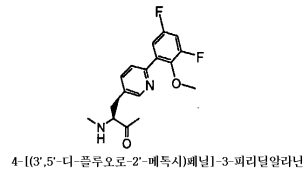
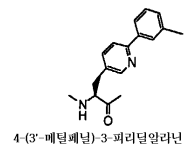
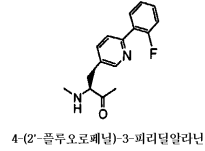
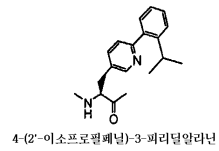
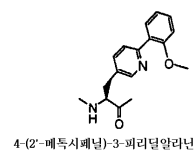
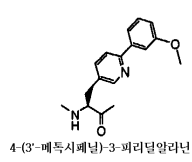
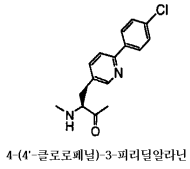
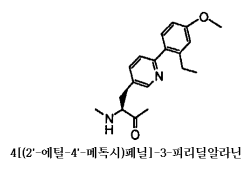
아미노산 약어 및 구조

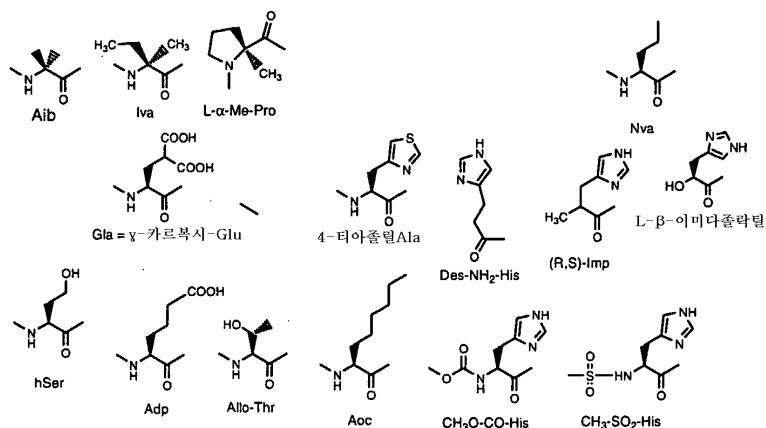
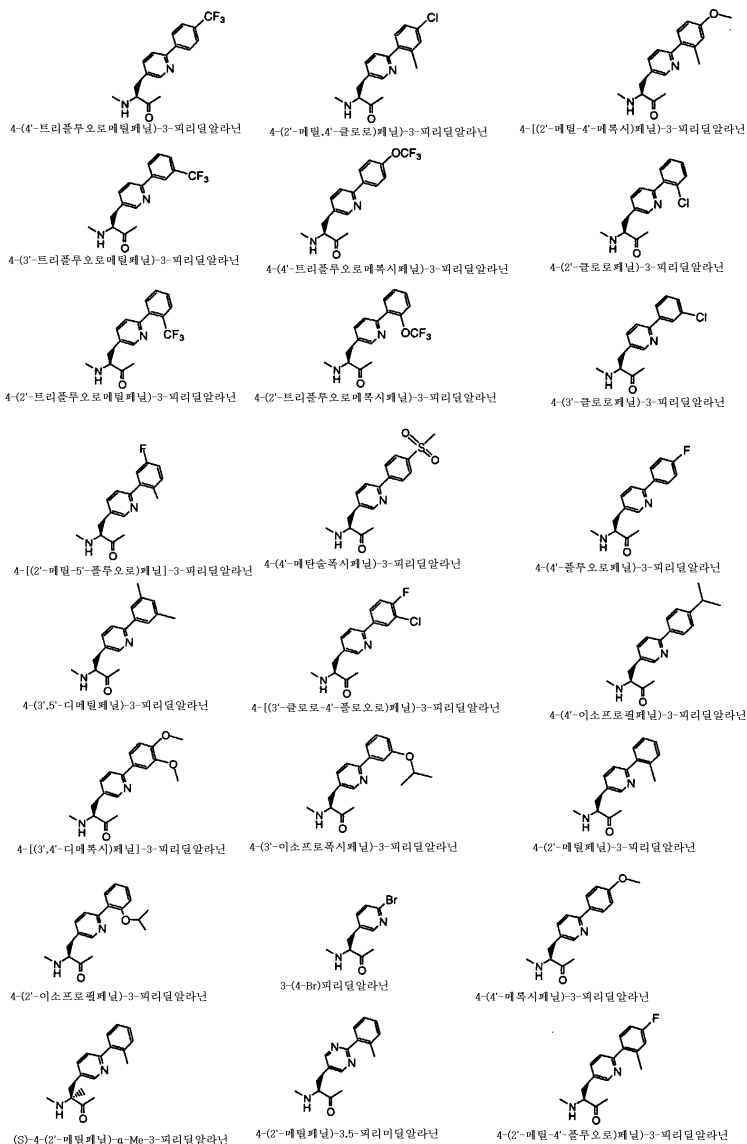
A = L-Ala; ala = D-Ala
Aib = α -아미노이소부티르산
Bip = L-4,4'-비페닐알라닌
D = L-Asp
E = L-Glu
G = Gly
H = L-His
Nle = L-노르류신
Nva = L-노르발린
F = L-Phe
S = L-Ser;
T = L-Thr.





4-페닐-3-피리딜알라닌



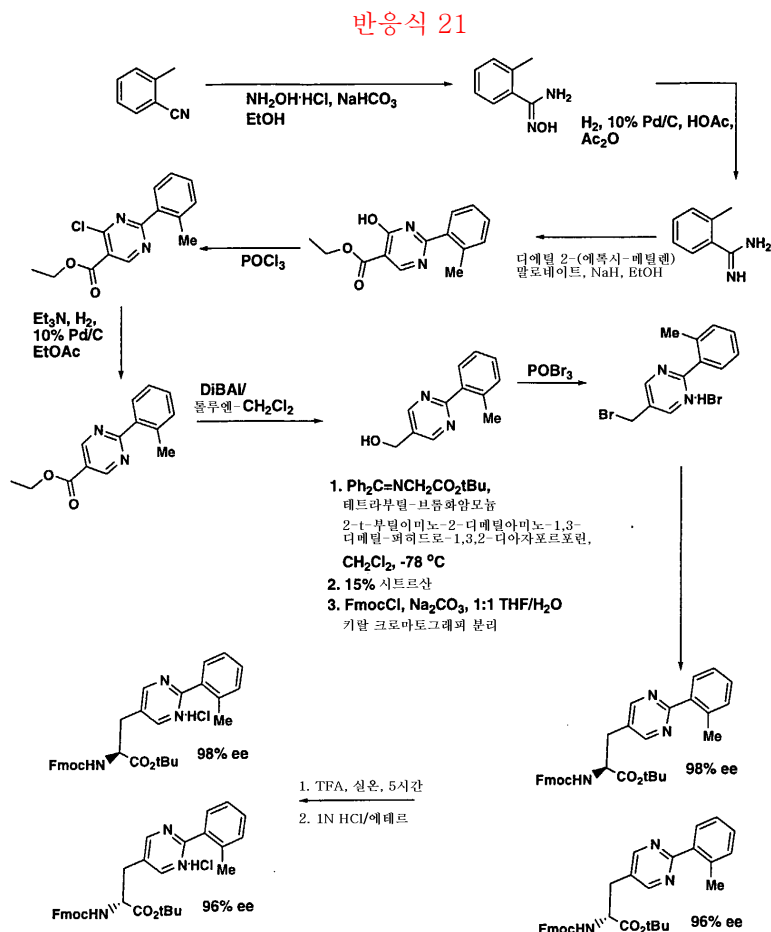


아미노산 및 펩티드 화학 업자들은 4 또는 파라 위치에서 페닐 치환체를 함유하는 페닐알라닌 아미노산은 달리 4-(페닐) 페닐알라닌 또는 4,4'-비페닐알라닌으로 정의될 수 있으며, "Bip"로 약칭될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. "아미노산 약어 및 구조" 단락 및 본원의 표에서 나타난 약어의 목적상, 비페닐알라닌 아미노산은 예를 들어 "Bip(2'-Me)"로 약칭될 수 있으며, 이는 이의 4 위치에서 2'-메틸페닐기로 치환된 페닐알라닌을 나타내려고 하며, 여기서 2'-메틸기는 페닐 고리의 부착점에 대하여 오르토이다.

실시예 21

(2(R 및 S)-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-3-(2-o-톨릴피리미딘-5-일)프로판산]의 합성

하기 반응식 21은 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리미딘-5-일)프로판산 히드로클로라이드의 합성을 기재한다.



1. N'-히드록시-2-메틸벤즈아미딘

물 (20 mL) 중 o-톨루이트릴 9.92 g (84.7 mmol) 및 중탄산나트륨 7.82 g (93.2 mmol)의 교반된 용액에 이소프로판올 (100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 환류시켜 가열하였다. 20시간 이후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 증발시켜, 대부분의 이소프로판올을 제거하였다. 반-고체 잔류물을 물 및 헥산 사이에 분배시키고, 얻어진 고체를 수집하고, 건조시켜, 백색 고체를 얻었다. 8.03 g, 83% 수율.

2. 2-메틸벤즈아미디늄 아세테이트

아르곤 하에 실온에서 아세트산 중 상기 화합물 7.82 g (52.1 mmol)의 교반된 용액 (100 mL)에 아세트산 무수물 (5.65 mmol, 1.15 eq) 5.65 mL 및 탄소상 10% 팔라듐 1.0 g을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 아르곤으로 2회 퍼징하였다. 이후, 혼합물을 3시간 동안 수소 분위기 (약 1 atm) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시켜, 황갈색 고체로서 생성물을 제공하였다 10.32 g, 99% 수율.

3. 에틸 4-히드록시-2-o-톨릴피리미딘-5-카르복실레이트

0 내지 5°C 에서 아르곤 하에 교반된 에탄올 (57 mL)에 오일 분산액 중 수소화나트륨 2.35 g (60%, 58.7 mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 10분 이후, 2-메틸벤즈아미디늄 아세테이트 5.70 g (29.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 에탄올

14 mL 중 디에틸 (2-에톡시-메틸렌)말로네이트 (29.3 mmol)의 용액 5.93 mL를 5분에 걸쳐 첨가하면서 얻어진 오렌지색 슬러리를 교반하였다. 혼합물을 환류시켜 가열하여, 용액이 형성되었다. 15시간 이후, 용액을 냉각시키고, 빙수 300 mL에 부었다. 얻어진 용액을 교반하고, 진한 염산 2.3 mL를 첨가하여, 용액을 pH 7로 만들었다. 얻어진 회백색 응집성 슬러리를 여과하고, N₂-스트림 하에 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. 6.87 g, 91% 수율.

4. 에틸 4-클로로-2-*o*-톨릴피리미딘-5-카르복실레이트

옥시염화인 11.6 mL (124 mmol) 중 에틸 4-히드록시-2-*o*-톨릴피리미딘-5-카르복실레이트 4.00 g (15.5 mmol)의 용액을 환류시켜 가열하였다 (외부 대기로부터의 보호를 위해 염화칼슘 충전된 관 사용). 3시간 이후, 잉여 POCl₃를 증류에 의해 제거하였다 (약 20 torr, 90-100°C 오일조). 냉각기 상의 잔류 적색 오일을 고체화하였다. 고체를 분쇄하고, EtOAc 100 mL로 덮었다. 슬러리를 -5°C로 냉각시키고, 10분 동안 탄산칼륨 용액 25 mL (2 M, 50 mmol)와 함께 격렬하게 진탕시켰다. 얻어진 오렌지색 상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, hexan 중 연화처리한 이후 밝은 오렌지색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. 3.58 g, 84% 수율.

5. 에틸 2-*o*-톨릴피리미딘-5-카르복실레이트

실온에서, 에틸 아세테이트 35 mL 중 상기 화합물 2.33 g (8.42 mmol) 및 트리에틸아민 1.17 mL (8.42 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐 210 mg으로 처리하였다. 빠르게 교반된 혼합물을 아르곤으로 2회 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 3시간 동안 수소 분위기 (약 3 atm)를 가하였다. 반응 혼합물을 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시켰다. hexan으로부터 재결정화하여, 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. 1.88 g, 92% 수율.

6. (2-*o*-톨릴피리미딘-5-일)메탄올

-78°C에서 아르곤 하에 디클로로메탄 45 mL 중 상기 화합물 2.10 g (8.67 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔 중 디이소부틸알루미늄 용액 12.7 mL (1.5 M, 19.1 mmol)를 첨가하였다. 90분 이후, 칼륨 나트륨 타르테이트 용액 19.1 mL (1 M, 19.1 mmol)을 적가하고, 미세 동결 분산액을 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜, 오렌지색 오일을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼, 1:1 EtOAc/hexan)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 975 mg, 56% 수율.

7. (2-*o*-톨릴피리미딘-5-일)메틸브로마이드 및 (R,S) t-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-3-(2-*o*-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트

상기 화합물 918 mg (4.58 mmol) 및 옥시브롬화인 2.20 g (7.67 mmol)의 혼합물을 120°C로 가열하였다 (외부 대기로부터의 보호를 위해 염화칼슘 충전된 건조관 사용). 1시간 이후, 반응 혼합물을 증류시켰다 (약 20 torr, 90-100°C 오일조). 얻어진 검은색 수지상 잔류물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 덮고, 0°C로 다시 냉각시키고, 탄산나트륨 용액 10 mL (2 N, 10 mmol)로 조심스럽게 처리하였다. 유기 추출물인 불안정 2-*o*-톨릴피리미딘-5-일)메틸브로마이드를 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 30°C 미만에서 증발시켜, 하기 반응에서 즉시 사용되는 황색 유리 1.35 g을 얻었다.

아르곤 하에 -78°C에서 디클로로메탄 16 mL 중 상기 화합물 1.31 g (3.64 mmol) tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트 1.075 g (3.64 mmol, 1.0 당량) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 117 mg (0.36 mmol, 0.1 당량)의 교반된 혼합물에 2-t-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린 1.58 mL (5.46 mmol, 1.5 eq)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후 동일계에서 실온으로 가온시켰다. 17시간 이후, 혼합물을 용리액으로서 에틸 에테르/디클로로메탄 (3:47)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피 (5×20 cm 컬럼)에 의해 직접 정제하여, 황색 오일로서 tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트를 얻었다. 1.45 g, 78% 수율.

아르곤 하에 실온에서 THF 12 mL 중 tert-부틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-3-(6-*o*-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트 1.45 g (2.33 mmol)의 교반된 용액에 물 12 mL 중 시트르산 3.40 g (17.7 mmol, 5.8 당량)을 첨가하였다. 3시간 이후, 반응 혼합물을 물에 희석시키고, 에테르로 2회 세척하였다. 이후, 수성 상을 고체 탄산나트륨으로 pH 9로 만들고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다.

디클로로메탄 추출물을 합치고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 오일을 THF 6 mL에 용해시키고, 실온에서 10% 탄산나트륨 용액 4.2 mL, 이후 9-플루오렌닐메틸옥시카르보닐클로라이드 864 mg (3.34 mmol, 1.1 당량)으로 처리하였다. 2시간 이후, 반응 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (1:19)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼)에 의해 정제하여, 무색 오일을 얻었다. 1.61 g, 99% 수율.

생성물을 1:1 EtOH/MeOH (130 mL)에 용해시켰다. 10분 이후, 침전물이 형성되었다. 여과 이후, 여액을 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 (Chiralpak) AD 컬럼, 5×50 cm, 20 μ 패킹; 용리액으로서 2:2:96 MeOH/EtOH/헥산, 50 mL/분 유속)하여, 수집하고, 모으고, 증발시킨 이후, 키랄 HPLC 분석 (4.6×250 mm AD 컬럼, 용리액으로서 2:2:96 헵탄:메탄올:에탄올, 1 mL/분 유속)에 의해 (S) t-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-3-(2-o-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트 (피리딘 유사물질과의 비교에 의해 확인됨; 221 mg, 98% ee 초과) 및 (R) t-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-3-(2-o-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트 (295 mg, 96% ee) 2개의 분획물을 얻었다.

8a. (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리미딘-5-일)프로판산 히드로클로라이드

염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA (2.1 mL) 중 (2S)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트 220 mg (0.41 mmol)의 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃ 미만에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 톨루엔에 2회 재용해시키고, 증발시켜, 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다. 195 mg, 99% 수율.

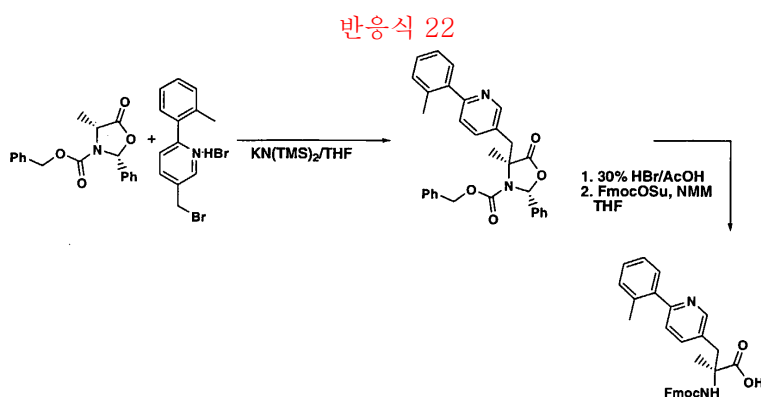
8b. (2R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리미딘-5-일)프로판산 히드로클로라이드

염화칼슘 충전된 건조 관에 의해 대기로부터 보호된, TFA (2.7 mL) 중 (2R)-tert-부틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-(6-o-톨릴피리미딘-5-일)프로파노에이트 290 mg (0.54 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃ 미만에서 진공 하에 농축시키고, 얻어진 오렌지색 오일을 톨루엔에 2회 재용해시키고, 증발시켜, 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다. 255 mg, 98% 수율.

실시예 22

(2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-2-메틸-3-(6-o-톨릴피리딘-3-일)프로판산의 합성

하기 반응식 22는 ((2S) 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-2-메틸-3-(6-o-톨릴피리딘-3-일)프로판산의 합성을 기재한다.



1. (2R,4S)-벤질 4-메틸-5-옥소-2-페닐-4-(((6-o-톨릴피리딘-3-일)메틸)옥사졸리딘-3-일)카르복실레이트

아르곤 하에 -78℃에서 실시예 11.4 515 mg (1.50 mmol)의 교반된 슬러리에 칼륨 헥사메틸디실라지드 (톨루엔 중 0.5 M, 1.54 mmol) 용액 3.08 mL를 첨가하였다. 20분 이후, 별도의 시린지에서 THF 2 mL 중 같은 양의 칼륨 헥사메틸디실라지드 및 (2R,4R)-벤질 4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-일)카르복실레이트 (문헌 [S. R. Kapadia, J. Org. Chem. 66 1903 (2001) 참조] 467 mg (1.50 mmol)을 30분에 걸쳐 별도로 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 14

시간 이후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액에 붓고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5×15 cm 컬럼, 용리액으로서 1:3 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 백색 발포체로서 표제 화합물을 제공하였다. 240 mg, 33% 수율.

2. (2R,4S)-벤질 4-메틸-5-옥소-2-페닐-4-((6-*o*-톨릴피리딘-3-일)메틸) 옥사졸리딘-3-카르복실레이트

아세트산 중 상기 화합물 240 mg (0.49 mmol) 및 30% HBr 4 mL의 교반된 용액을 24시간 동안 환류시켜 가열하였다. 얻어진 용액을 증발 건조시키고, 이후 물 9 mL에 재용해시켰다. 용액을 에테르로 1회 추출하였다. 수성 상을 고체 중탄산나트륨으로 pH 8로 조절하고, 이후 THF (3 mL) 중 FmocOSu 216 mg (0.84 mmol)의 용액을 첨가하면서 실온에서 교반하였다. 60시간 이후, 반응 혼합물을 5% 시트르산 용액으로 킨칭하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 증발시켰다. 9:1 아세토니트릴/물로부터 결정화하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 52 mg, 22%.

실시예 23

시클릭 AMP 측정

GLP-1 수용체는 G-단백질 커플링된 수용체이다. 생물학적 활성 형태인 GLP-1 (7-36)-아미드는 GLP-1 수용체에 결합하며, 신호 전달을 통해 아데닐릴 시클라아제의 활성을 유발하며, 세포내 cAMP 농도를 증가시킨다. GLP-1 수용체의 자극에서의 펩티드 화합물의 아고니스트 작용의 모니터링을 위하여, 세포내 cAMP 함량에 대해 분석하여 아데닐릴 시클라아제 활성을 모니터링하였다. 최대 길이의 인간 글루카곤-유사 펩티드 1 수용체를 CHO-K1 세포에서 안정적으로 발현시켰으며, 클론 주가 형성되었다. 클론을 GLP-1의 포화 용량에 따라 cAMP 함량에서의 최대 증가에 대해 스크리닝하였으며, 클론 CHO-GLP1R-19를 선택하였다.

세포를 햄 (Ham)의 F12 영양 배지 (기브코 (Gibco) # 11765-054), 10% FBS, $1 \times \text{L}$ -글루타민, $1 \times \text{Pen/Strep}$ (Pen/Strep) 및 0.4 mg/ml G418에서 배양하였다. CHO-GLP-1R-19 세포 (배지 100 μl 중 20,000)를 96-웰 조직 배양 미량 역가 플레이트의 각 웰에 플레이트링하고, 37°C 에서 밤새 5% CO_2 분위기에서 인큐베이션하였다. 분석 1일 전에, 세포를 인산염-완충 염수 (PBS) 100 μl 로 1회 세척하였다. 바이오맥 (Biomek) 200을 사용하여 모든 펩티드를 연속 희석하고, 이후 분석을 시작하였다. 연속 희석을 100% DMSO로 수행하였다. 펩티드 플레이트를 제조하고, 이후 플레이트메이트 플러스 (Platamate Plus)를 사용하여 분석을 개시하였다. 화합물 1.5 μL 를 V자 바닥 플레이트로 옮기고, 3-이소부틸-1-메틸크산틴 (비선택적 포스포디에스테라제 억제제) 100 μM 로 보강된 분석 완충액 150 μL 를 플레이트에 첨가하여, 1:100 희석액 및 1% 최종 농도의 DMSO를 얻었다.

cAMP 표준 곡선을 제작하기 위해, 0.2 내지 25.6 pmol/웰 범위에서의 cAMP의 연속 희석액을 용해 시약 1로 제조하였다 (아머삼 (Amersham) cAMP SPA 키트). 각 cAMP 표준 50 μl 를 수작업으로 첨가하고, 혼합 시약 (아머삼 cAMP SPA 키트) 70 μl 를 멀티드롭 (multidrop)을 사용하여 첨가하였다. 이후, 플레이트를 밀봉하고, 15시간 이후 트릴룩스 (Trilux) 계수기 상에서 계수하였다. 상기 표준 곡선을 CMP를 cAMP의 pmol로 변환하는데 사용하였다.

1. 플레이트메이트 플러스 상에서의 cAMP 분석 프로토콜

세포 플레이트 및 펩티드 플레이트를 플레이트메이트 상에 로딩하였다. 배지를 웰로부터 흡입하여 버렸다. 이후, 웰당 100 μL 의 펩티드/완충액 혼합물을 펩티드 플레이트로부터 첨가하여 분석을 시작하였다. 인큐베이션 30분 이후, 펩티드/완충액을 제거하고, 웰 당 용해 시약 1 용액 50 μL 를 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안, 또는 냉장 또는 밀봉된 경우 밤새 유지시켰다. cAMP 검출 시약 (미리 혼합된 ^{125}I -CAMP 유사물질, 항-cAMP 항체 및 SPA 비드에 컨쥬게이션된 항-라비트 항체 - 모두 아머삼 cAMP SPA 키트) 70 μL 를 멀티드롭을 사용하여 첨가하고, 플레이트를 밀봉시켰다. 15시간 이후, 플레이트를 트릴룩스 섬광 계수기 상에서 계수하였다.

화합물에 대한 투여량 의존성을 $1/2$ 로그 농도에서 2중으로 측정하였다. 10 nM GLP-1은 최대 활성의 측정을 위한 참고 표준으로서 기능하였다. 알려진 양의 시클릭 AMP를 사용하여 표준 곡선을 측정하였다. 처리된 세포에 의해 합성된 cAMP의 양을 시클릭 AMP 표준 곡선으로부터 측정하였으며, 최대 GLP-1 자극된 활성의 백분율을 로그 화합물 농도에 대하여

계산 및 플로팅하였다. 데이터를 비선형 회귀 곡선 피팅 (4 파라미터 S자형의 투여량-반응 곡선)에 의해 분석하여, 화합물의 EC_{50} 을 측정하였다. 예로서, 본 발명의 화합물은 0.0005 nM 내지 10 nM, 바람직하게는 0.0005 nM 내지 0.200 nM 범위의 EC_{50} 값을 갖는다.

실시예 24

생체내 연구

펩티드를 nmol/kg으로 투여되는 투여량과 동일한 nmol/ml의 농도에서 적절한 비히클에 용해시켜, 각 마우스가 동일한 부피/중량의 투약 용액을 흡수할 수 있도록 하였다. 공급된 혈장 글루코스 및 체중에 따라서 수컷 C57BL/6J-ob/ob 마우스 (생후 10 주)를 1군 당 6개 마우스의 군으로 무작위화하였다. 밤새 단식 이후, 마우스의 중량을 측정하고, 실험실에 두었다. 상기 환경에서 30분 이후, -30분에서 테일 팁 (tail tip)을 통해 마우스를 출혈하도록 하였으며, 비히클 또는 비히클에 용해된 펩티드를 (체중 100 g 당 용액 0.1 ml) 즉시 피하 주사하였다. 0시간에서, 마우스를 출혈시키고, 이후, 50% 글루코스 (2 g/kg)로 복강내 주사하여, 복강내 글루코스 내성 시험 (ipGTT)을 시작하였다. 마우스를 글루코스 주사 이후 30, 60, 120 및 180분에서 출혈시켰다. 연구 동안 혈액 샘플을 얼음 상에 위치한 칼륨 EDTA에 흘리고, 후속적으로 4℃에서 10분 동안 3000 rpm으로 원심분리하였다. 글루코스 분석을 위해 혈장 샘플을 코바스 (Cobas) 시스템에서 11배 희석시켰다. 또 다른 혈장 샘플 5 μ l를 샘플 희석제 (인슐린 ELISA 분석 키트, 크리스탈 켐 인크. (Crystal Chem Inc.)) 20 μ l로 5배 희석시키고, 울트라 센시티브 마우스 (Ultra Sensitive Mouse) 인슐린 ELISA 키트 (크리스탈 켐 인크.)를 사용하여 후속 분석을 위해 -20℃에서 저장하였다.

ob/ob 마우스 (인슐린 저항의 마우스 모델)에서 화합물 I, 화합물 II 및 III에 대한 생체내 글루코스 저하 특성은 상기 기재되어 있다. 펩티드 I의 피하 투여는 0 내지 180분 사이에서 투여량-의존 방법으로 감소하는 곡선 하 혈장 글루코스 면적 (AUC)과 함께, 복강내 글루코스 내성 시험 (ipGTT)에서 식사후 글루코스 이동 곡선을 감소시킨다 (도 1). 화합물 I의 ED_{50} 은 50 nmol/kg으로 측정되었다. 상기 동물에서 식사후 혈장 인슐린 농도에서의 동시 및 통계적으로 유의한 투여량 의존적 증가가 있다 (도 2). 화합물 I로 처리된 동물에서 혈장 글루코스 및 인슐린의 변화 사이의 상관관계 (도 1 및 도 2)는 글루코스 저하 효과가 화합물 I에 의한 인슐린 분비의 자극에 의해 매개된다는 것을 시사한다.

보다 중요하며 예상치 못하게, 화합물 II 및 III은 ob/ob 마우스에서 피하 투여에 따라 식사후 혈장 글루코스를 시간-의존적 (0 내지 180분) 통계학적으로 유의하게 감소시켰다 (도 3 및 4). 식사후 글루코스에 대한 화합물 II의 효과는 1 내지 100 nmol/kg에서 투여량-의존적이었으며, 혈장 글루코스 AUG는 100 nmol/kg 투여량에서 85.8% 감소하였다 (도 3). 보다 중요하며 예상치 못하게, 화합물 II에 대한 ED_{50} 은 5 nmol/kg으로 측정되었으며, 이는 화합물 II가 투여량 기준으로 화합물 I에 비해 대략 10배 더 효능 있음을 나타낸다. 화합물 III의 글루코스 저하 활성에 대한 ED_{50} 은 2.5 nmol/kg으로 측정되었다 (도 4).

실시예 25

개 약동학 연구

수컷 비글 개 (n=4, 14 \pm 1 kg)에서 화합물 II의 약동학 파라미터를 측정하였다. 밤새 단식시킨 이후, 각 동물에 화합물 II를 대퇴 정맥을 통해 정맥내 볼루스 (67 g/kg) 또는 어깨뼈 근처에서 피하 주사 (67 g/kg) 중 하나를 통해 투여하였다. 교차 설계에 따라서 투여 사이에 1주 세척과 함께 각각의 동물에 정맥내 및 피하 투여하였다. 상기 투여 경로 둘 모두에 대한 투약 비히클은 프로필렌 글리콜:인산 완충액 (50:50)이었다. 연속 혈액 샘플을 투여 전, 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 24 및 30시간 (정맥내 투여); 투여 전, 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 24 및 30시간 (피하 투여)에서 EDTA-함유 마이크로원심분리 관으로 수집하였다. 대략 0.3 mL의 혈액을 각 시간 지점에서 수집하였다. 혈액 샘플을 4℃에서 즉시 원심분리하였다. 얻어진 혈장을 드라이 아이스에서 동결시키고, -20℃에서 저장시켰다. 상기 기재된 LC-MS/MS 분석을 사용하여 혈장 약물 농도를 측정하였다.

LC-MS/MS에 의한 화합물 II의 정량화

생체내 개 연구로부터의 혈장 샘플을 분석을 위해 내부 표준을 함유하는 2 부피의 아세토니트릴로 혈장 단백질의 침전에 의해 제조하였다. 샘플을 볼텍싱 혼합하고, 침전된 단백질을 원심분리에 의해 제거하였다. 얻어진 상층액을 96-웰 플레이트로 옮기고, 10 µL을 분석을 위해 주입하였다. 샘플을 팩커드 멀티프로브 (Packard Multiprobe) II 및 쿼드라 (Quadra) 96 리퀴드 핸들링 시스템 (Liquid Handling System)으로 제조하였다.

HPLC 시스템은 2개의 시마주 LC10AD 펌프 (메릴랜드주 콜롬비아 (Columbia, MD)), CTC PAL 오토샘플러 (autosampler) (립 테그놀로지스 (Leap Technologies; 스위스 (Switzerland))로 구성된다. 사용된 컬럼은 YMC 히드로스피어 (Hydrosphere) C18 (2.0×50 mm, 3 µm) (YMC, Inc., 메사추세츠주 밀포드 (Milford, MA))였다. 컬럼 온도는 50°C에서 유지되며, 유속은 0.3 mL/분이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 암모늄 포르메이트 및 0.1% 포름산으로 이루어지며, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% 포름산으로 이루어져 있다. 초기 이동상 조성물은 5% B였으며, 1분 동안 5% B를 유지시켜, 컬럼을 평형화시켰다. 조성물을 2분에 걸쳐 95% B로 증가시켰으며, 추가로 1분 동안 유지시켰다. 이동 상을 이후 1분 동안 초기 상태로 돌렸다. 총 분석 시간은 5분이었다. 전환 밸브를 사용하였다. 0 내지 1분 사이의 용리액은 버렸다.

HPLC를 사이엑스 (Sciex) API 4000 질량 분광계, (어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 시티 소재)와 접속시키고, 터보이온스프레이 (TurboIonSpray) 이온화 소스를 장착하였다. 초고순도 질소를 분무 및 터빈 기체로서 사용하였다. 터빈 기체의 온도를 300°C로 설정하고, 접속 가열기를 60°C로 설정하였다. 데이터 획득은 선택 반응 모니터링 (SRM)을 이용하였다. 화합물 II에 대한 (M+ 2H)²⁺ 중 및 BMS-501143 (IS)에 대한 (M+ 2H)²⁺를 나타내는 이온을 Q1에서 선택하였으며, 3.5×10⁻³ torr의 압력에서 고순도 질소로 충돌 분리시켜, 특정 생성 이온을 형성하였으며, 이를 후속적으로 Q3에 의해 모니터링하였다. 전이 및 전압을 표 1에서 요약하였다.

[표 1]

화합물 II의 MS/MS 분석에 대한 파라미터 및 내부 표준		
	화합물 II	내부 표준
SRM 전이 (mz)	765.1 → 195.2	740.7 → 210.0
탈클러스터링 (declustering) 전위	60	60
충돌 에너지 (V)	45	30

1 내지 1000 nM 및 4 내지 5000 nM 범위인 표준 곡선 농도를 각각 저용량 및 고용량으로부터 얻어진 생체내 샘플에 대해 사용하였다. 상기 곡선을 농도의 역수 (1/x²)에 의해 가중치가 주어진 이차 회귀로 피팅하였다. 표준을 2중으로 분석하였다. 표준으로서 동일한 농도에서 블랭크 매트릭스로 제조된 품질 관리 (QC) 샘플 또한 각 분석 집합에서 분석하였다. 화합물 II에 대하여, QC의 80% 초과와 계산된 농도는 허용되는 분석 수행을 나타내는 정상 농도의 20% 내에 있었다.

데이터 분석

화합물 II 혈장 농도 대 시간 데이터를 키네틱스 (KINETICA™) 소프트웨어 프로그램을 사용하여 비구획 방법에 의해 분석하였다. C_{max} 및 T_{max}값을 실험 관측으로부터 직접 기록하였다. AUC_{0-n} 및 AUC_{tot} 값을 선형 및 로그 사다리꼴 합의 조합을 사용하여 계산하였다. 동맥내 또는 정맥내 투여 이후 총 혈장 제거율 (CL_p), 최종 반감기 (t_{1/2}), 평균 잔류 시간 (MRT) 및 정상 상태 분포 용적 (V_{ss})을 계산하였다. 총 혈장 제거율 및 혈액 대 혈장 농도 비를 사용하여 총 혈액 제거율 (CL_B)을 계산하였다. CL_B 및 V_{ss} 값을 각각 문헌에서 보고된 표준 간 혈류 및 총 체내 수분 값과 비교하였다. 화합물 II의 피하 투여 이후의 투여량-표준화된 AUC 값 대 정맥내 투여 이후의 투여량-표준화된 AUC 값의 비를 취하여 절대 피하 생체이용률 (%로 표시됨)을 추정하였다.

개 약동학 결과

정맥내 (IV) 및 피하 (SC) 투여에 따라서, 수컷 비글 개에서의 화합물 II의 약동학 파라미터를 하기 표 2에 요약한다.

화합물 II는 낮은 전신 제거율 (0.9 ± 0.2 mL/분/kg; 간 혈류의 3.2%, 31 mL/분/kg)를 나타내었다. 정상 상태 분포 용적 (V_{ss})은 0.10 ± 0.03 L/kg (혈관 흐름의 2배, 0.05 L/kg; 혈관외 흐름의 71%, 0.14 L/kg)이었으며, 제한된 혈관의 분포를 나타낸다. 추정된 제거 반감기는 5.1 ± 0.5 시간이었으며, 평균 잔류 시간은 3.0 ± 1.0 시간이었다. $67 \mu\text{g/kg}$ 의 피하 투여 이후 최대 농도에 도달하는 시간 (T_{max})은 5.0 ± 1.0 시간으로 나타났다. 피하 투여 이후 최대 혈장 농도 (C_{max})는 90 ± 29 nM이었다. 개에서의 화합물 II의 피하 생체이용률은 $93 \pm 22\%$ 이었다.

[표 2]

개에서의 화합물 II의 약동학 파라미터

파라미터	정맥내 (n=3, 평균 \pm SD)	피하 (n=3, 평균 \pm SD)
투여량 ($\mu\text{g/kg}$)	67	67
C_{max} (nM)	-	90 ± 29
T_{max} (h)	-	5.0 ± 1.0
AUC_{tot} (nMxh)	1266 ± 299	1223 ± 276
CL_p (mL/분/kg)	0.6 ± 0.1	-
CL_b (mL/분/kg)	0.9 ± 0.2	-
V_{ss} (L/kg)	0.10 ± 0.03	-
$t_{1/2}$ (h)	5.1 ± 0.5	6.9 ± 1.3
MRT (h)	3.0 ± 1.0	12.5 ± 2.4
생체이용률 (%)	-	93 ± 22

실시예 26

투여의 비경구 경로

A. 하기 조성을 갖는 폐/분무 또는 비내 전달용 액상 제제를 하기에 기재된 것과 같이 제조하였다.

성분	양
11-mer 펩티드 약물	10 mg
HCl 또는 NaOH	pH 5 내지 8로 조절하기 위한 양
SBE-시클로덱스트린 (캡티솔 (Captisol))	50 mg
정제수	1 ml가 되도록 하는 양

칭량된 양의 11-mer 펩티드를 최적 pH에서 소정량의 물에 용해시켰다. 캡티솔을 약물 용액에 첨가하고 약 5분 동안 교반하였다. NaOH 및 HCl을 첨가하여 pH를 바람직한 값 (5 내지 8)으로 조절하였다. 정제수를 첨가하여 최종 부피가 1 ml가 되도록 하였다. pH 조절 이전에, 기타 불활성 성분, 예컨대 보존제, 향산화제, 완충액 염 및 공용매를 필요한 만큼 첨가할 수 있다. 물을 바람직한 표적 부피가 되도록 첨가하였다.

시린지 마이크로분무기로 미세 분무하거나, 또는 에어-제트 또는 초음파 네블라이저 (nebulizer)로 상기 용액 제제를 폐에 투여할 수 있다. 상기 용액을 계량된 비내 분무 펌프 또는 시린지 마이크로분무기로 비강에 전달할 수 있다.

B. 하기 조성을 갖는 폐/분무 또는 비내 전달용 건조 분말 제제를 하기에 기재된 것과 같이 제조하였다.

성분	양
----	---

11-mer 펩티드 약물	10 mg
락토오스	90 mg

바람직하게는, 5 마이크로미터 미만의 공기역학 중량 평균 직경 (MMAD)을 갖는 칭량된 양의 11-mer 펩티드를 5분 동안 터블라 (Turbula®) 믹서에서 분무 등급 락토오스 30 내지 100 μm (레스피토스 (Respitose), DMV 인터내셔널 (DMV International))와 함께 블렌드하였다. 상기 건조 분말 블렌드를 분말 취입기, 또는 건조 분말 흡입기에 의해 폐로 전달할 수 있다.

C. 하기 조성을 갖는 폐/분무 또는 비내 전달용 현탁액 제제를 하기에 기재된 것과 같이 제조하였다.

성분	양
11-mer 펩티드 약물	10 mg
레시틴	0.1%
추진 기체	1 mL

마이크로화된 11-mer 펩티드를 레시틴 및 추진 기체, 예컨대 히드로플루오로카본 (HFA)의 혼합물로 균질하게 현탁하였다. 현탁액을 압축 정량 흡입기로 옮겼다.

D. 래트에서 용액 제제로부터의 11-mer 펩티드 흡수

약동학 파라미터	기관지내	비내
투여량 (mg/kg)	1	0.6
AUC (nM · h)	918.9 ± 103	177 ± 77
C _{max} (nM)	359 ± 50.9	236 ± 125
T _{max} (h)	0.03	0.17

11-mer 펩티드를 펜토바스비탈의 복강내 주사로 수컷 스프래그-돌리 (Sprague-Dawley) 래트에 (상기 기재된) 용액으로서 투여하였다. 약물을 폐 전달을 평가하기 위해 시린지 마이크로분무기로 기관지 내로 도입하거나, 또는 비내 전달을 위해 피펫으로 각 외비공에 방울주입하였다. 혈액 샘플을 4시간 동안 관삽입된 경동맥으로부터 해파린화된 베큐테이너 (vacutainer)로 수집하였다. 혈액 샘플을 원심분리시키고, LC/MS에 의해 분석시 까지 단리된 혈장을 -80°C에서 저장하였다. 혈장-시간 농도 곡선으로부터, 약동학 파라미터를 계산하고, 표에 기록하였다. 3마리 래트를 각 투여 경로에 대해 사용하였다. 데이터는 평균±표준 편차로서 제공된다. T_{max}는 중앙값으로서 기록된다.

유용성 & 조합물

A. 유용성

본 발명은 월등한 특성을 가지며 GLP-1 수용체 조절제로서 작용하는 신규 11-mer 펩티드를 제공하며, 이에 따라 예를 들어 11-mer 펩티드는 GLP-1 수용체에 대한 아고니스트 활성을 갖는다. 추가적으로, 본 발명의 11-mer 펩티드는 GLP-1 천연 서열에 비해 단백질분해 절단에 대해 증가된 안정성을 나타낸다.

따라서, 본 발명의 화합물을 당뇨병 (바람직하게는 제II형, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항 및 당뇨 합병증, 예컨대 신장병증, 망막병증, 신경병증 및 백내장), 고혈당증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 증가된 혈중 농도, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 비만증, 상처 치유, 조직 허혈, 죽상경화증, 고혈압, AIDS, 장 질환 (예컨대, 괴사장염, 미세용모 포함물 질환 또는 복강 질환), 염증성 대장 증후군, 화학요법-유도된 장 점막 위축 또는 손상, 신경성 식욕 부진, 골다공증, 대사이상 증후군, 및 또한 염증성 장 질환 (예컨대, 크론병 및 궤양 대장염)의 진행 또는 개시의 치료 또는 지연을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 다양한 증상 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 고밀도 지질단백질 (HDL)의 혈중 수치를 증가시키는데 이용할 수 있다.

추가적으로, 문헌 [Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)]에 상술되는 것과 같이 집합적으로 "증후군 X" 또는 대사증후군으로도 언급되는 증상, 질환 및 만성질환을 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있다.

B. 조합물

본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 1종 이상의 화학식 I 화합물을 단독으로, 또는 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 이의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 기타 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상의 기타 치료제, 예를 들어 항당뇨병제 또는 기타 제약상 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 기타 GLP-1 수용체 조절제 (예를 들어, 아고니스트 또는 부분 아고니스트, 예컨대 펩티드 아고니스트) 또는 항당뇨병제, 항고혈당제, 지질 저하제/지질 강하제, 항비만제 (식욕 억제제/조절제를 포함함) 및 항고혈압제를 비롯한 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 기타 적합한 치료제와 조합하여 사용할 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 하기 치료제; 불임 작용제, 다낭 난소 증후군 치료용 작용제, 성장 장애 치료용 작용제, 허약증 치료용 작용제, 관절염 치료용 작용제, 이식에서의 동종이식 거부 예방용 작용제, 자가면역 질환 치료용 작용제, 항AIDS제, 항골다공증제, 면역조절 질환 치료용 작용제, 항혈전제, 심혈관질환 치료용 작용제, 항생제, 항정신병제, 만성 염증성 장 질환 또는 증후군 치료용 작용제 및/또는 신경성 식욕부진 치료용 작용제와 조합할 수 있다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예에는 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민 또는 펜포르민), 글루코시다아제 억제제 (예를 들어, 아카르보스 또는 미글리톨), 인슐린 (인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 민감제를 포함함), 메글리티니드 (예를 들어, 레파글리니드), 술폰일우레아 (예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드, 글리클라지드, 클로로프로파미드 및 글리피지드), 비구아니드/글리부리드 조합물 (예를 들어, 글루코반스 (Glucovance®)), 티아졸리딘디온 (예를 들어, 트로글리타존, 로지글리타존 및 피오글리타존), PPAR-알파 아고니스트, PPAR-감마 아고니스트, PPAR 알파/감마 이중 아고니스트, 글리코젠 인산화효소 억제제, 지방산 결합 단백질 (aP2)의 억제제, DPP-IV 억제제, 및 SGLT2 억제제가 포함된다.

기타 적합한 티아졸리딘디온에는 미쯔비시 (Mitsubishi)의 MCC-555 (미국 특허 제5,594,016호에 개시됨), 글락소-웰컴 (Glaxo-Wellcome)의 GL-262570, 엔글리타존 (CP-68722, 화이자 (Pfizer)) 또는 다르글리타존 (CP-86325, 화이자), 이사글리타존 (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (메르크 (Merck)), R-119702 (산쿄 (Sankyo)/WL), NN-2344 (닥터 레드 (Dr. Reddy)/NN) 또는 YM-440 (야마노우찌 (Yamanouchi))이 포함된다.

적합한 PPAR 알파/감마 이중 아고니스트에는 무라글리타자르 (브리스톨-마이어스 스쿼브 (Bristol-Myers Squibb)), AR-HO39242 (아스트라/제네카 (Astra/Zeneca)), GW-409544 (글락소-웰컴), KRP297 (교린 메르크 (Kyorin Merck)) 및 또한 무라카미 (Murakami) 등의 문헌 [A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998)], 및 2000년 9월 18일부로 출원된 미국 특허 일련번호 제09/644,598호에 개시된 것들이 포함되며, 상기 개시물은 본원에 참고문헌으로 포함되며, 상기 문헌에서 설명된 것과 같은 투여량을 사용하며, 바람직하다고 지칭된 이러한 화합물이 본원에서 사용하기에 바람직하다.

적합한 aP2 억제제에는 1999년 9월 7일부로 출원된 미국 특허 일련번호 제09/391,053호 및 2000년 5월 6일부로 출원된 미국 특허 일련번호 제09/519,079호에 개시된 것들이 포함되며, 상기 문헌에서 설명된 것과 같은 투여량을 사용한다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 적합한 DPP4 억제제에는 제WO 99/38501호, 제WO 99/46272호, 제WO 99/67279호 (프로바이오드릭 (PROBIODRUG)), 제WO 99/67278호 (프로바이오드릭), 제WO 99/61431호 (프로바이오드릭)에 개시된 것들, 문헌 [Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999]에 개시된 것과 같은 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘) (노바티스 (Novartis)), LAF237, 삭사글립틴, MK0431, TSL-225 (트립토판-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산; 문헌 [Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540]에 개시됨), 문헌 [Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996)]에 개시된 것과 같은 2-시아노피롤리디드 및 4-시아노피롤리디드가 포함되며, 상기 문헌에서 설명된 것과 같은 투여량을 사용한다.

적합한 메글리티니드에는 나테글리니드 (노바티스) 또는 KAD1229 (PF/기세이 (Kissei))가 포함된다.

본 발명의 GLP-1 수용체 조절제 (예를 들어, 아고니스트 또는 부분 아고니스트)와 조합하여 사용될 수 있는 기타 적합한 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 화합물의 예에는 GLP-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37) (하베너 (Habener)의 미국 특허 제5,614,492호에 개시됨), 및 AC2993 (아밀린 (Amylin)), LY-315902 (릴리 (Lilly)) 및 NN2211 (노보 노르디스크 (Novo Nordisk))가 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 지질 저하제/지질 강하제의 예에는 1종 이상의 MTP 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 피브르산 유도체, ACAT 억제제, 리폭시게나아제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 회장 Na^+ /담즙산 공동수송체 억제제, LDL 수용체 활성의 상향조절제, 담즙산 격리제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 억제제 (예를 들어, CP-529414 (화이자)) 및/또는 니코틴산 및 이들의 유도체가 포함된다.

상기 기재된 것과 같이 이용될 수 있는 MTP 억제제에는 모두 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제5,595,872호, 동 제5,739,135호, 동 제5,712,279호, 동 제5,760,246, 동 제5,827,875호, 동 제5,885,983 호 및 동 제5,962,440호에 개시된 것들이 포함된다.

1종 이상의 화학식 I 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 HMG CoA 환원효소 억제제에는 미국 특허 제3,983,140호에 개시된 것과 같은 메바스타틴 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,231,938호에 개시된 것과 같은 로바스타틴 (메비놀린 (mevinolin)) 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,346,227호에 개시된 것과 같은 프라바스타틴 및 관련된 화합물, 미국 특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호에 개시된 것과 같은 심바스타틴 및 관련된 화합물이 포함된다. 본원에서 사용될 수 있는 기타 HMG CoA 환원효소 억제제에는 미국 특허 제5,354,772호에 개시된 것과 같은 플루바스타틴, 미국 특허 제5,006,530호 및 제5,177,080호에 개시된 것과 같은 세리바스타틴, 미국 특허 제4,681,893호, 제5,273,995호, 제5,385,929호 및 제5,686,104호에 개시된 것과 같은 아토바스타틴, 미국 특허 제5,011,930호에 개시된 것과 같은 아타바스타틴 (닛산/산쿄 (Nissan/Sankyo)의 니스바스타틴 (NK-104)), 미국 특허 제5,260,440호에 개시된 것과 같은 비사스타틴 (시노기 (Shionogi)-아스트라/제네카 (ZD-4522)) 및 미국 특허 제5,753,675호에 개시된 관련된 스타틴 화합물, 미국 특허 제4,613,610호에 개시된 것과 같은 메발로노락톤 유도체의 피라졸 유사물질, PCT 출원 제WO 86/03488호에 개시된 것과 같은 메발로노락톤 유도체의 인덴 유사물질, 미국 특허 제4,647,576호에 개시된 것과 같은 6-[2-(치환-피롤-1-일)-알킬]피란-2-온 및 그의 유도체, 셀 (Searle)의 SC-45355 (3-치환 펜탄디온산 유도체) 디클로로아세테이트, PCT 출원 제WO 86/07054호에 개시된 것과 같은 메발로노락톤의 이미다졸 유사물질, 프랑스 특허 제2,596,393호에 개시된 것과 같은 3-카르복시-2-히드록시-프로판-포스포산 유도체, 유럽 특허 제0221025호에 개시된 것과 같은 2,3-이치환된 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체, 미국 특허 제4,686,237호에 개시된 것과 같은 메발로노락톤의 나프틸 유사물질, 미국 특허 제4,499,289호에 개시된 것과 같은 옥타히드로나프탈렌, 유럽 특허 제0142146 A2호에 개시된 것과 같은 메비놀린의 케토 유사물질 (로바스타틴), 및 미국 특허 제5,506,219호 및 제5,691,322호에 개시된 것과 같은 퀴놀린 및 피리딘 유도체가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

바람직한 지질 저하제는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 아타바스타틴 및 ZD-4522이다.

추가적으로, HMG CoA 환원효소 억제에 유용한 포스핀산 화합물 (예컨대, 제GB 2205837호에 개시된 것)은 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합하다.

본원에서 사용하기에 적합한 스쿠알렌 합성효소 억제제에는 미국 특허 제5,712,396호에 개시된 α -포스포노-술포네이트, 이소프레노이드 (포스피닐-메틸)포스포네이트를 비롯한 문헌 [Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871]에 개시된 것들, 및 예를 들어 미국 특허 제4,871,721호 및 제4,924,024호, 및 문헌 [Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)]에 개시된 것들과 같은 기타 알려진 스쿠알렌 합성효소 억제제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

추가적으로, 본원에서 사용하기에 적합한 기타 스쿠알렌 합성효소 억제제에는 문헌 [P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249]에 개시된 테르페노이드 피로포스페이트, 문헌 [Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc, 1976, 98, 1291-1293]에 개시된 것과 같은 파르네실 디포스페이트 유사물질 A 및 프레스쿠알렌 피로포스페이트 (PSQ-PP) 유사물질, 문헌 [McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544]에 의해 보고된 포스피닐포스포네이트 및 문헌 [Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary]에 의해 보고된 시클로프로판이 포함된다.

1종 이상의 화학식 I 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 피브르산 유도체에는 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트 등, 미국 특허 제3,674,836호에 개시된 것과 같은 프로부콜 및 관련된 화합물 (프로부콜 및 겐피브로질이 바람직함), 담즙산 격리제, 예컨대 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 DEAE-세파텍스 (세콜렉스 (Sechalex®), 폴리섹시미드 (Policexide®)), 및 리포스타빌 (룽 플랑 (Rhone-Poulenc)), 에이사이 (Eisai) E-5050 (N-치환된 에탄올아민 유도체), 이마닉실 (HOE-402), 테트라히드로립스타틴 (THL), 이스티그마스타닐포스포

릴클로린 (SPC, 로슈 (Roche)), 아미노시클로헥스트린 (다나베 세이요꾸 (Tanabe Seiyoku)), 아지노모토 (Ajinomoto) AJ-814 (아줄렌 유도체), 헬린아미드 (스미토모 (Sumitomo)), 산도즈 (Sandoz) 58-035, 어메리칸 시안아미드 (American Cyanamid) CL-277,082 및 CL-283,546 (이치환 우레아 유도체), 니코틴산, 아시피목스, 아시프란, 네오마이신, p-아미노살리실산, 아스피린, 예컨대 미국 특허 제4,759,923호에 개시된 폴리(디알릴메틸아민) 유도체, 예컨대 미국 특허 제4,027,009호에 개시된 4급 아민 폴리(디알릴디메틸암모늄 클로라이드) 및 이오넨, 및 기타 알려진 혈청 콜레스테롤 강하제가 포함된다.

1종 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 이용할 수 있는 ACAT 억제제에는 문헌 [Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe)], ["The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85], ["The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30], ["RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50], ["ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor (s): Ruffolo, Robert R., Jr., [Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.], ["ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotics agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25], ["Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-Phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62]에서 기재된 화합물, 또는 TS-962 (다이쇼 파머수티컬스 코. 엘티디 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd))에서 기재된 것들이 포함된다.

지질저하제는 LD2 수용체 활성의 상향조절제, 예컨대 MD-700 (다이쇼 파머수티컬스 코. 엘티디) 및 LY295427 (일라이 일리 (Eli Lilly))일 수 있다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제의 예에는 SCH48461 (쉐링-플로우 (Schering-Plough)), 및 문헌 [Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998)]에서 개시된 것들이 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 회장 Na^+ /담즙산 공동수송체 억제제의 예에는 문헌 [Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)]에서 개시된 것과 같은 화합물이 포함된다.

1종 이상의 화학식 I 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 리폭시게나아제 억제제에는 제WO 97/12615호에서 개시된 것과 같은 15-리폭시게나아제 (15-LO) 억제제, 예컨대 벤즈이미다졸 유도체, 제WO 97/12613호에서 개시된 것과 같은 15-LO 억제제, 제WO 96/38144호에서 개시된 것과 같은 이소티아졸론, 및 문헌 [Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206] 및 [Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20]에서 개시된 것과 같은 15-LO 억제제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예에는 베타 아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L-형 및 T-형; 예를 들어 딜티아젠, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 마이베프라딜), 이뇨제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타클린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암프레넨, 아밀로리드, 스피노로락톤), 레닌 억제제, ACE 억제제 (예를 들어, 카aptop릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 텔라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 안타고니스트 (예를 들어, 로사르탄, 이르베스타탄, 발사르탄), ET 수용체 안타고니스트 (예를 들어, 시텍스텐탄, 아트르센탄 및 미국 특허 제 5,612,359호 및 제6,043,265호에 개시된 화합물), 2중 ET/AII 안타고니스트 (예를 들어, 제WO 00/01389호에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다아제 (NEP) 억제제, 바소캡시다제 억제제 (2중 NEP-ACE 억제제) (예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트), 및 니트레이트가 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예에는 NPY 수용체 안타고니스트, NPY-Y2 또는 NPY-Y4 수용체 아고니스트, MCH 안타고니스트, GHSR 안타고니스트, CRH 안타고니스트, 베타 3 아드레날린 아고니스트, 리파아제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상선 수용체 베타 약물, CB-1 안타고니스트 및/또는 식욕 억제제가 포함된다.

임의로 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 베타 3 아드레날린 아고니스트에는 AJ9677 (다케다/다이니뿐 (Takeda/Dainippon)), L750355 (메르크) 또는 CP331648 (화이자), 또는 미국 특허 제5,541,204호, 제5,770,615호, 제5,491,134호, 제5,776,983호 및 제5,488,064호에 개시된 것과 같은 기타 알려진 베타 3 아고니스트가 포함되며, AJ9677, L750355 및 CP331648이 바람직하다.

임의로 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 리파아제 억제제의 예에는 올리스타트 또는 ATL-962 (알리자임 (Alizyme))가 포함되며, 올리스타트가 바람직하다.

임의로 화학식 I 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제는 시부트라민, 토피라메이트 (존슨 앤 존슨 (Johnson & Johnson)) 또는 악소킨 (리제너론 (Regeneron))일 수 있으며, 시부트라민 및 토피라메이트가 바람직하다.

임의로 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 갑상선 수용체 베타 화합물에는 갑상선 수용체 리간드, 예컨대 제WO 97/21993호 (U. Cal SF), 제WO 99/00353호 (케로바이오 (KaroBio)) 및 제GB 98/284425호 (케로바이오)에 개시된 것들이 포함되며, 케로바이오 출원의 화합물이 바람직하다.

임의로 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 CB-1 안타고니스트의 예에는 CB-1 안타고니스트 및 리모나반트 (SR141716A)가 포함된다.

NPY-Y2 및 NPY-Y4 수용체 아고니스트의 예에는 각각 PYY(3-36) 및 체장 폴리펩티드 (PP)가 포함된다.

임의로 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 식욕 억제제에는 텍스암페타민, 펜터민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌이 포함되며, 텍스암페타민이 바람직하다.

적합한 항정신병제에는 클로자핀, 할로페리돌, 올라자핀 (지프렉사 (Zyprexa[®])), 프로자크 (Prozac[®]) 및 아리피프라졸 (아빌리파이 (Abilify[®]))이 포함된다.

상기 언급된 특허 및 특허 출원은 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 상기 기타 치료제는 상기 설명된 특허에서와 같이 문헌 [Physician's Desk Reference]에서 명시된 양 또는 달리 당업자들에게 의해 측정된 양으로 사용될 수 있다.

투여량 및 제제

화학식 I의 적합한 11-mer 펩티드를 환자에게 투여하여, 단독으로 또는 제약 제제 형태로 적합한 담체와 혼합된 화합물로서 당뇨병 및 기타 관련된 질환을 치료할 수 있다. 당뇨병 치료 업자들은 상기 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유 동물에 상기 화합물의 투여량 및 투여 경로를 쉽게 측정할 수 있다. 투여 경로는 경구, 경구내, 직장내, 경피, 구강내, 비내, 폐, 피하, 근육내, 진피내, 설하, 결장내, 안내, 정맥내 또는 장 투여가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 허용되는 제약 관행을 기준으로 하는 투여 경로에 따라서 제제화된다 (문헌 [Fingl et al., in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1, p.1, 1975], ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed., Mack Publishing Co, Easton, PA, 1990] 참조).

본 발명의 제약상 허용되는 11-mer 펩티드 조성물은 다중 투약 형태, 예컨대 정제, 캡슐제 (각각 서방성 또는 지효성 제제를 포함함), 환제, 산제, 입제, 엘릭시르제, 동일계 겔, 미소구체, 결정질 복합제, 리포솜, 마이크로-에멀션제, 덩크제, 현탁액제, 시럽제, 에어로졸 분사제 및 에멀션제로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 제약업자들에게 모두 잘 알려진

투여 형태를 사용하여 경구, 정맥내 (볼루스 또는 주사), 복강내, 피하, 경피 또는 근육내 형태로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 관행을 기준으로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

본 발명의 조성물에 대한 투약 요법은 물론 알려진 요인, 예컨대 특정 작용제의 약리학 특성 및 이의 방식 및 투여 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강 상태, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 병행 치료의 종류; 치료 주기; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 원하는 효과에 따라 다양할 것이다. 내과 의사 또는 수의사는 질환 상태 진행의 예방, 대응 또는 억제에 필요한 약물의 유효량을 결정 및 처방할 수 있다.

일반 지침으로서, 언급된 효과를 위해 사용되는 경우, 활성 성분의 일일 경구 투여량은 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 1000 mg, 바람직하게는 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 100 mg, 가장 바람직하게는 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.6 내지 20 mg의 범위일 것이다. 정맥내로서, 언급된 효과를 위해 사용되는 경우 활성 성분의 일일 투여량은 정속 주입 동안 체중 1 kg 당 1분 당 0.001 ng 내지 100.0 ng 사이의 범위일 것이다. 이러한 일정한 정맥내 주입은 바람직하게는 체중 1 kg 당 1분 당 0.01 ng 내지 50 ng, 가장 바람직하게는 체중 1 kg 당 1분 당 0.01 ng 내지 10.0 ng의 속도로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 1일 1회 투여량으로 투여할 수 있거나, 또는 총 1일 투여량을 1일 2회, 3회 또는 4회로 분할된 투여량으로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물을 데포 제제로 투여하여, 원하는 만큼 수일/수주/수개월의 기간에 걸쳐 약물이 지속 방출되도록 할 수 있을 것이다.

본 발명의 조성물은 적합한 비내 비히클의 국소 사용을 통한 비내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우, 제형 투여는 물론 투약 요법을 통해 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.

통상적으로, 조성물은 원하는 투여 형태 즉, 경구용 정제, 캡슐제, 엘릭시르제, 추진제와 함께 또는 없이 생성된 에어로졸 분무제 및 시럽제에 대하여 적합하게 선택되며 통상적인 제약 관행과 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와의 혼합물로 투여된다.

예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태로의 경구 투여를 위하여, 활성 약물 성분을 락토오스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 인산제2칼슘, 황산칼슘, 만니톨 및 소르비톨과 같은 (이에 제한되지는 않음) 경구용 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체와 합칠 수 있으며, 액상 형태로의 경구 투여를 위하여, 경구 약물 성분을 에탄올, 글리세롤 및 물과 같은 (이에 제한되지는 않음) 임의의 경구용 비-독성 제약상 허용되는 불활성 담체와 합칠 수 있다. 게다가, 원하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제 또한 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토오스와 같은 천연 당 (이에 제한되지는 않음), 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 투여 형태에서 사용되는 윤활제에는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트 및 염화나트륨이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 붕해제에는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트 및 크산탄 검이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

또한, 본 발명의 조성물은 혼합된 마이셀 또는 리포솜 전달 시스템 형태, 예컨대 소형 단층 소포, 거대 단층 소포 및 다층 소포로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다. 투과 증진제를 첨가하여 약물 흡수를 증진시킬 수 있다.

전구약물이 제약의 다양한 바람직한 품질 (즉, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 증진시킨다고 알려져 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 현재 특허청구된 화합물의 전구약물, 전구약물의 전달 방법 및 전구약물을 함유하는 조성물을 포함하려고 한다.

또한, 본 발명의 조성물은 표적성 약물 담체와 같은 가용성 중합체와 커플링 할 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐-피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신이 포함될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 조성물을 약물의 서방성을 달성하기에 유용한 생분해성 중합체류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리입실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리아노아실레이트 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체와 합칠 수 있다.

투여에 적합한 투여 형태(제약 조성물)는 투여 단위 당 약 0.01 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 상기 제약 조성물에서, 활성 성분은 보통 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

젤라틴 캡슐제는 활성 성분 및 담체 분말, 예컨대 락토오스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축된 정제를 제조할 수 있다. 상기 정제 및 캡슐제 모두를 서방형 제품으로 제조하여, 일정 시간 동안 연속적인 약물 방출을 제공할 수 있다. 압축된 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차폐하며 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅되거나 필름 코팅되거나, 또는 위장관에서의 선택적 분해를 위해 장용 코팅될 수 있다.

경구 투여용 액상 투여 형태는 환자 수용성을 증가시키기 위해 착색제 및 착향제를 함유할 수 있다.

일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스(글루코스) 및 관련된 당 용액 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액제에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액제는 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제 및 원한다면 완충액 물질을 함유한다. 단독 또는 조합된 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산이 적합한 안정화제이다. 또한, 시트르산 및 이의 염, 및 나트륨 EDTA가 사용된다. 추가적으로, 비경구 용액제는 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸-파라벤, 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.

적합한 제약 담체는 상기 분야에서의 표준 참고 교본인 문헌 [Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, 1995]에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물의 투여를 위한 대표적인 유용한 제약 투여 형태를 하기와 같이 예시할 수 있다.

캡슐제

표준 2벌 경질 젤라틴 캡슐에 100 밀리그램의 활성 성분 분말, 150 밀리그램의 락토오스, 50 밀리그램의 셀룰로스 및 6 밀리그램의 마그네슘 스테아레이트를 충전하여 다수의 단위 캡슐제를 제조할 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐제

소화성 오일, 예컨대 대두유, 면실유 또는 올리브유 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정 변위 펌프에 의해 젤라틴 내로 주입하여, 100 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐제를 형성할 수 있다. 상기 캡슐제는 세척 및 건조하여야 한다.

정제

통상적인 절차에 의해, 예를 들어 투여 단위가 100 밀리그램의 활성 성분, 0.2 밀리그램의 콜로이드상 이산화규소, 5 밀리그램의 마그네슘 스테아레이트, 275 밀리그램의 미세결정질 셀룰로스, 11 밀리그램의 전분 및 98.8 밀리그램의 락토오스가 되도록 정제를 제조할 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여, 기호성을 증가시키거나 또는 흡수를 지연시킬 수 있다.

주사제

본 발명의 11-mer 펩티드 조성물의 주사제는 부형제, 예컨대 규제 기구에 의해 승인된 것들의 사용을 필요로 하거나 필요로 하지 않을 수 있다. 상기 부형제에는 용매 및 공용매, 가용화제, 에멀션제 또는 증점제, 킬레이트제, 항산화제 및 환원제, 향미생물 보존제, 완충액 및 pH 조절제, 벌크제, 보호제 및 긴삼투성 조절제 및 특수 첨가제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 주사제는 멸균되며, 발열원이 없어야 하며, 용액제인 경우, 입자 물질이 없어야 한다.

주사에 의한 투여에 적합한 비경구용 조성물은 예를 들어 공용매 또는 기타 부형제를 함유하거나 함유하지 않을 수 있는 제약상 허용되는 완충액 중 1.5 중량%의 활성 성분을 교반하여 제조할 수 있다. 용액제는 염화나트륨으로 등장성으로 제조되어야 하며, 멸균되어야 한다.

현탁제

수성 현탁제를 예를 들어, 각각의 5 mL는 100 mg의 미분된 활성 성분, 20 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 나트륨 벤조에이트, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mL의 바닐린 또는 기타 기호성 착향제를 함유하도록 경구 및/또는 비경구 투여용으로 제조할 수 있다.

생분해성 미립자

예를 들어, 적합한 생분해성 중합체를 용매에 용해시키고, 중합체 용액에 혼입할 활성제를 첨가하고, 매트릭스로부터 용매를 제거하여 주사에 의해 투여하기에 적합한 서방성 비경구 조성물을 제조할 수 있으며, 이에 의해 매트릭스를 통해 분포된 활성제를 갖는 중합체의 매트릭스를 형성한다.

명백하게, 상기 교시를 고려하여 본 발명의 다양한 변형 및 변경이 가능하다. 이에 따라, 첨부된 청구의 범위의 범주 내에서 본 발명은 본원에서 구체적으로 기재된 것 이외에 다른 방법으로 실시할 수 있다고 이해된다.

본 발명은 본 발명의 각각의 측면의 단일 예시로서 이해되는 특정 실시양태의 범주로 제한되지는 않는다. 본원에서 나타나고 기재된 것들 이외에 기능상 동일한 방법 및 성분은 상기 기재 및 첨부된 도면으로부터 당업자들에게 명백하게 될 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구의 범위의 범주를 포함하려고 한다. 본원에서 언급된 모든 참고 문헌은 이에 의해 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 비만인 ob/ob 마우스에서의 복강내 글루코스 내성 시험 (ipGTT)에서 화합물 I의 피하 주사가 혈장 글루코스에 미치는 영향을 도시한다.

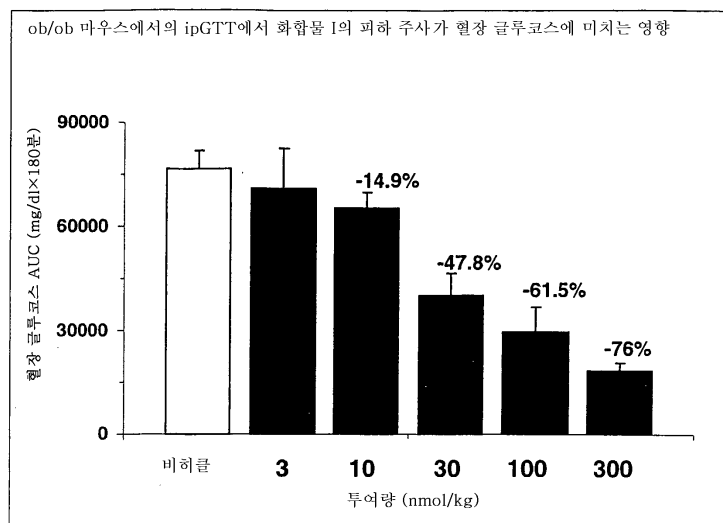
도 2는 ob/ob 마우스에서의 ipGTT에서 화합물 I의 피하 주사가 혈장 인슐린에 미치는 영향을 도시한다.

도 3은 ob/ob 마우스에서의 ipGTT에서 화합물 II의 피하 주사가 혈장 글루코스에 미치는 영향을 도시한다.

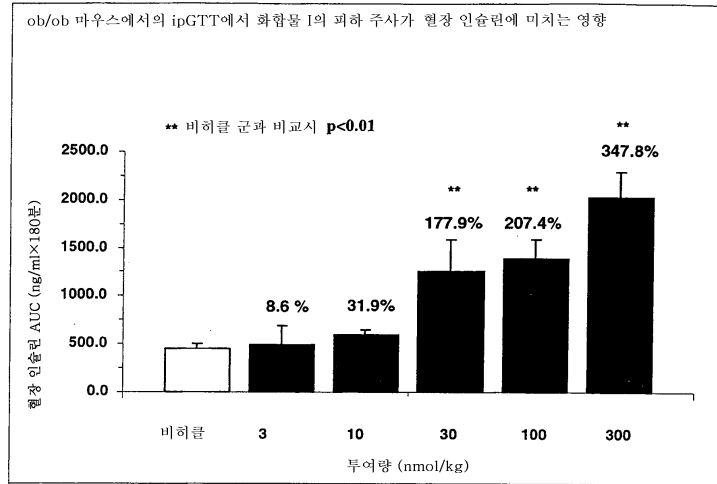
도 4는 ob/ob 마우스에서의 ipGTT에서 화합물 III의 피하 주사가 혈장 글루코스에 미치는 영향을 도시한다.

도면

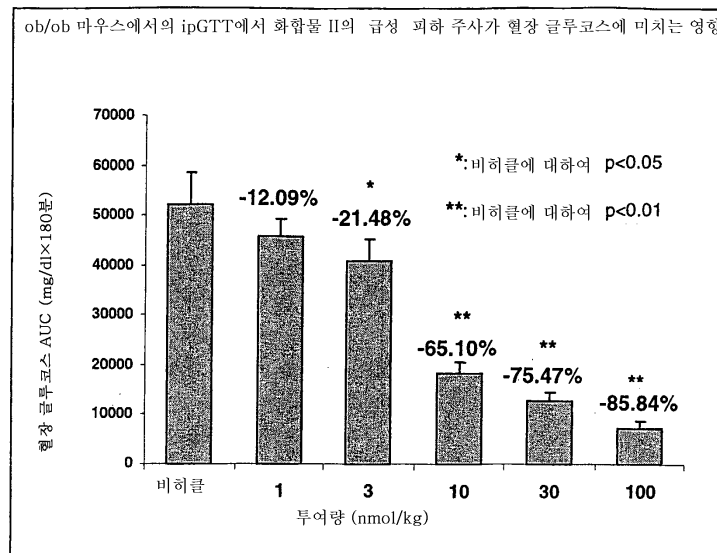
도면1



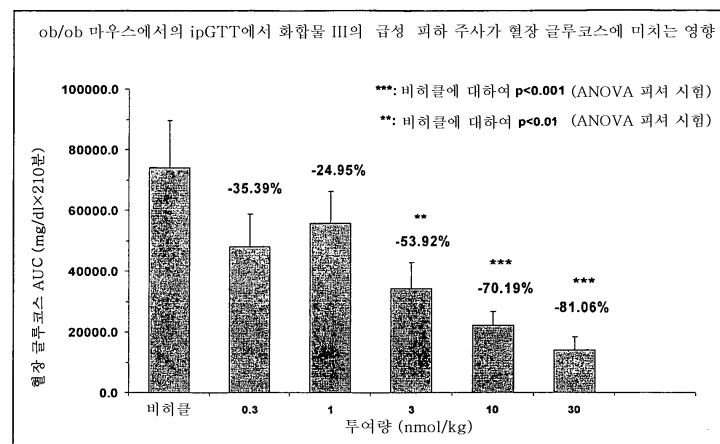
도면2



도면3



도면4



SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company
 Ewing, William R
 Mapelli, Claudio
 Sulsky, Richard B
 Haque, Tasir Shamsul
 Lee, Ving G
 Riexinger, Douglas James
 Martinez, Rogelio L
 Zhu, Yeheng

<120> HUMAN GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-1 MODULATORS AND THEIR USE IN THE
 TREATMENT OF DIABETES AND RELATED CONDITIONS

<130> 10327 WO

<140> PCT/US2005/023076
 <141> 2005-06-30

<150> 60/585,358
 <151> 2004-07-02

<150> 60/684,805
 <151> 2005-05-26

<160> 94

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 1

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe (2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 2

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His is Des-NH2-His

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 3

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His is Des-NH2-His

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 4

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2-trifluoromethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 5

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-trifluoromethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 6

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-[(2'-Methyl-5'-fluoro)phenyl]-3-pyridylalanine-NH2

<400> 7

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-methanesulfonylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 8

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 9

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 10

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 11

His Xaa Glu Gly Leu Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 12
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Cl)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 12

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 13
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X is aminoisobutyric acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X is biphenylalanine(2',4'-di-OMe)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 13

```

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1           5           10

```

```

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic Peptide

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X is aminoisobutyric acid

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X is biphenylalanine(2'-Me-3'-Fluoro)

```

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 14

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is Biphenylalanine(2-Me-3-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 15

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 16

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is 4-[2'-Cl-4'-CF3)-3'-pyridyl]-phenylalanine

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 17

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Nva

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 18

His Xaa Glu Gly Val Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 19

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-ethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 19

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine (2'-Et)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-ethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

 <400> 20

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 21
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe (2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(4'-pyridyl)phenylalanine-NH2

<400> 21

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-[(2'-Methoxy)-3'-pyridyl]phenylalanine-NH2

<400> 22

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 23
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-phenyl-3-pyridylalanine-NH2

<400> 23

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3',5'-dimethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 24

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-[(3'-chloro-4'-fluoro)phenyl]-3-pyridylalanine-NH₂

<400> 25

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-[(3',4'-dimethoxy)phenyl]-3-pyridylalanine-NH2

<400> 26

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-[(2'-ethyl-4'-methoxy)phenyl]-3-pyridylalanine-NH2

<400> 27

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X is L-beta-imidazole-lactyl

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 28

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Isopropoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 29

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methyl, 5'-Fluoro)phenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 30

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Isopropoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 31

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 32

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methyl, 4'-Fluoro)phenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 33

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 34

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Trifluoromethoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 35

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Trifluoromethoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 36

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methyl,4'-Chloro)phenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 37

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Me-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 38

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Trifluoromethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 39

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 40

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Trifluoromethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 41

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Chlorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 42

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Chlorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 43

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Isopropylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 44

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-[(2'-Methyl-4'-methoxy)phenyl]-3-pyridylalanine-NH2

<400> 45

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Trifluoromethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 46

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Chlorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 47

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(4'-Pyridyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 48

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 49

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(6'-Methoxypyridin-3'-yl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 50

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Isopropylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 51

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 52

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-[(3',5'-di-Fluoro-2'-methoxy)phenyl]-3-pyridylalanine-NH2

<400> 53

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 54

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 55

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 56

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 57

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 58

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Ala is N-Me-(D)-Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 59

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 60

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr His Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is (S)-4-(2'-Methylphenyl)-alpha-Me-3-pyridylalanine-NH2

<400> 61

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is (S)-4-(2'-Methylphenyl)-alpha-Me-3-pyridylalanine-NH2

<400> 62

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 63

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 64

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr His Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 65

His	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 66

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 67

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 68

His	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Ala is N-Me-(L)-Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 69

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3,5-pyrimidylalanine-NH2

<400> 70

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 71

His	Pro	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Ethylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 72

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His is Des-NH₂-His

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH₂

<400> 73

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His is Des-NH2-His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 74

```

```

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1           5           10

```

```

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic Peptide

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His is Des-NH2-His

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

```



```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X is 4-(2'-Fluorophenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 75

```

```

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1          5          10

```

```

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic Peptide

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His is Des-NH2-His

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)

```

<223> X is 4-(3'-Methoxyphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 76

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is (R)-3-(1-imidazol-4-yl)-2-methylpropionic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 77

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is (R)-3-(1-imidazol-4-yl)-2-methylpropionic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 78

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr His Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is (S)-3-(1-imidazol-4-yl)-2-methylpropionic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6) .. (6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10) .. (10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11) .. (11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH₂

<400> 79

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (1)

<223> X is (S)-3-(1-imidazol-4-yl)-2-methylpropionic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2) .. (2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6) .. (6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10) .. (10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 80

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr His Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3O-CO-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 81

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 82

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3O-CO-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 82

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3O-CO-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Ala is N-Me-(D)-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 83

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3O-CO-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Ala is N-Me-(D)-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

 <400> 84

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3SO2-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe (2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 85

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 86
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is CH3SO2-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 86

His Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 87
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is L-Lactyl-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 87

His	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His is L-Lactyl-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2,6-di-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 88

His	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(3',5'-di-Me)phenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 89

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X is aminoisobutyric acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 90

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr His Asp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 91
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Ala is D-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 91

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 92

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is aminoisobutyric acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Phe is L-alpha-Me-phe(2-Fluoro)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X is biphenylalanine(2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH2

<400> 92

His Xaa His Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4) .. (4)
 <223> X comprises biphenylalanine

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5) .. (5)
 <223> X comprises pyridylalanine

<400> 93

Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5

<210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Sythetic Peptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) .. (1)
 <223> His is CH3O-CO-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2) .. (2)
 <223> Pro is (S)-alpha-Me-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6) .. (6)
 <223> Phe is L-alpha-Me-Phe(2-Fluoro)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10) .. (10)

<223> X is biphenylalanine (2'-Et-4'-OMe)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is 4-(2'-Methylphenyl)-3-pyridylalanine-NH₂

<400> 94

His	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	His	Asp	Xaa	Xaa
1				5					10	