(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0091702
(43) 공개일자 2011년08월12일

(51) Int. Cl.
C07K 7/06 (2006.01) *C07K 7/08* (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7012196
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/005974
(87) 국제공개번호 WO 2010/053545
국제공개일자 2010년05월14일
(30) 우선권주장
61/198,292 2008년11월04일 미국(US)

(71) 출원인
앵커 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 캠브리지 로저스 스트리트 67 (우:02142)
(72) 발명자
잔즈, 제이
미국 01760-3112 매사추세츠 나틱 엘윈 로드 2
쿨리오풀로스, 아탄
미국 01890 매사추세츠 윈체스터 마운트 베르논 스트리트 134
맥머리, 토마스, 제이.
미국 01890 매사추세츠 윈체스터 보나드 로드 4
(74) 대리인
남상선

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) ＡＰＪ 수용체 화합물

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 G 단백질과 커플링된 아펠린(apelin) 수용체(APJ 수용체라고도 알려짐)의 알로스테릭 조정제(예를 들어, 네가티브 및 포지티브 알로스테릭 조정제, 알로스테릭 작용제 및 아고알로스테릭 조정제)인 화합물에 관한 것이다. 이 APJ 수용체 화합물은 APJ 수용체의 세포 내 루프와 도메인으로부터 유래하는 것이다. 본 발명은 또한 APJ 수용체 조정과 연관된 질환 및 이상, 예를 들어 심장병(예를 들어, 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심부전), 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹(stem cell trafficking), 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염의 치료에 있어서 APJ 수용체 화합물 및 이 APJ 수용체 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이기도 하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]

T-L-P

상기 식 중,

P는 APJ 수용체의 세포 내 i1, i2, i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 펩티드이고;

L은 C(O)로 표시되며 N 말단 아미노산 잔기의 N 말단 질소에서 P와 결합되어 있는 연결 부위이며;

T는 L에 결합된 친유성 테더(lipophilic tether) 부위로서, 여기서 P의 C 말단 아미노산 잔기는 선택적으로 작용기화되어 있음.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 P는 인접 아미노산 잔기를 6개 이상 포함하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 P는 i1 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:

X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-R_1

식 중,

X_1은 존재하지 않거나 트레오닌 또는 알라닌 잔기이고;

X_2는 존재하지 않거나 발린 또는 알라닌 잔기이며;

X_3은 존재하지 않거나 페닐알라닌 또는 알라닌 잔기이고;

X_4는 존재하지 않거나 아르기닌, 트립토판, 발린 또는 알라닌 잔기이며;

X_5는 존재하지 않거나 세린 또는 알라닌 잔기이고;

X_6는 존재하지 않거나 세린, 글루탐산 또는 알라닌 잔기이며;

X_7은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

X_8은 존재하지 않거나 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린 잔기이며;

X_9는 존재하지 않거나 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

X_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌, 알라닌 또는 리신 잔기이며;

X_{11}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

X_{12}는 존재하지 않거나 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌 잔기이며;

X_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이고;

X_{14}는 존재하지 않거나 아스파르트산 또는 알라닌 잔기이며;

X_{15}는 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 아스파르트산 잔기이고;

X_{16}은 존재하지 않거나 페닐알라닌, 발린, 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

X_{17}은 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 페닐알라닌 잔기이고;

X_{18}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

X_{19}는 존재하지 않거나 세린 잔기이되;

다만, X_1- X_{19} 중 5개 이상이 존재하고;

R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이며;

R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 $(C_1$-$C_{10})$알킬이고;

0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재함.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 및 X_{14} 중 4개 이상이 존재하는 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 X_7, X_8, X_9 또는 X_{10} 중 하나 이상은 알라닌인 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서,

X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌인 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서,

X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신이며;

X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌인 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서,

X_7은 아르기닌이고;

X_8은 글루탐산이며;

X_9는 리신이고;

X_{10}은 아르기닌인 화합물.

청구항 12

제9항에 있어서,

X_{11}은 아르기닌이고;

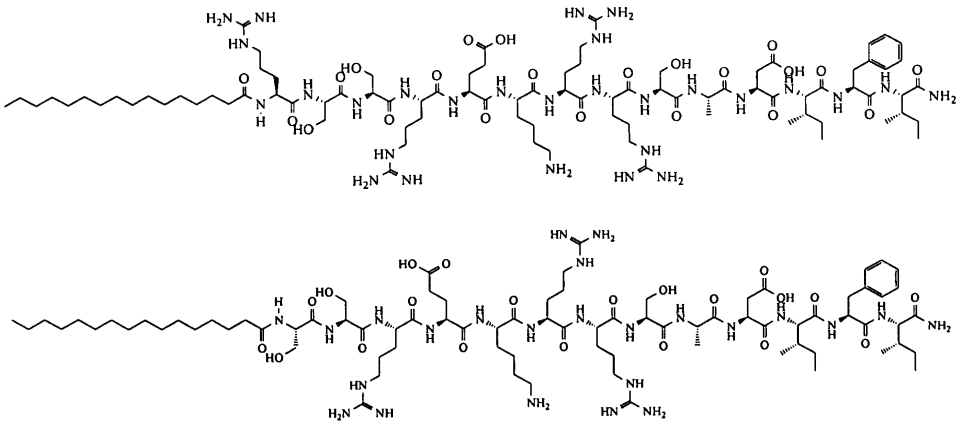
X_{12}는 세린이며;

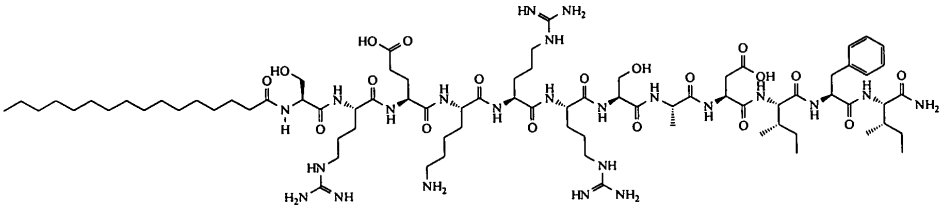
X_{13}은 알라닌이고;

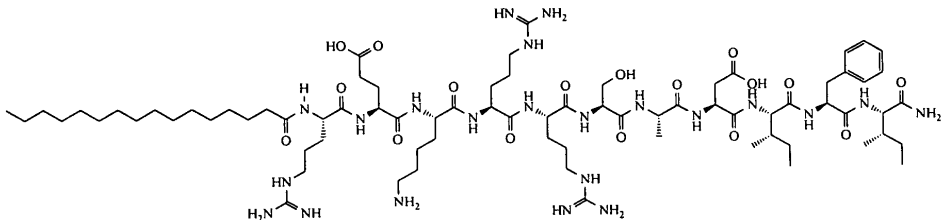
X_{14}는 아스파르트산인 화합물.

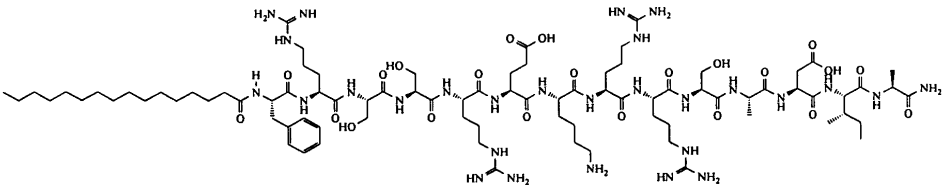
청구항 13

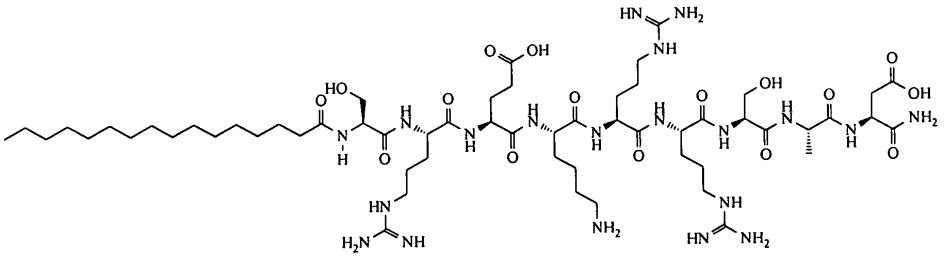
제3항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 것으로부터 선택되거나 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

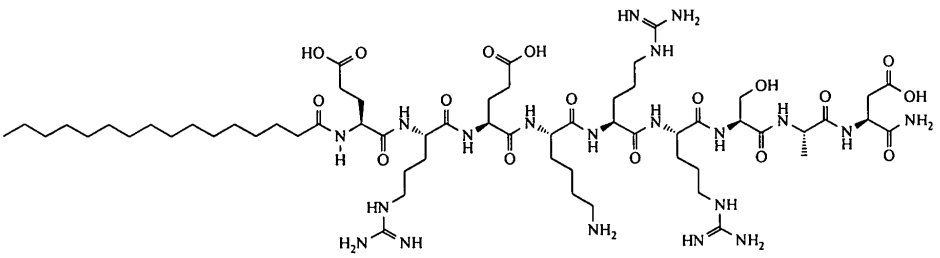


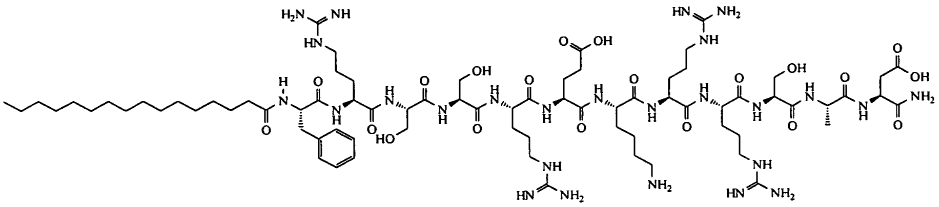


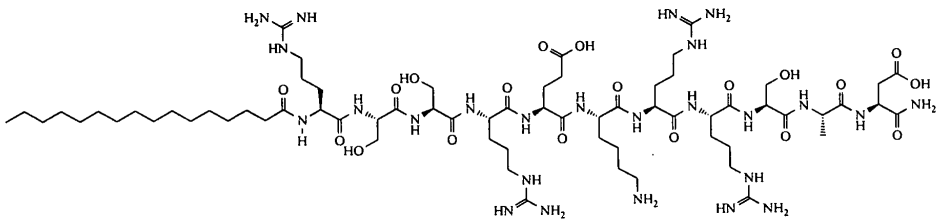


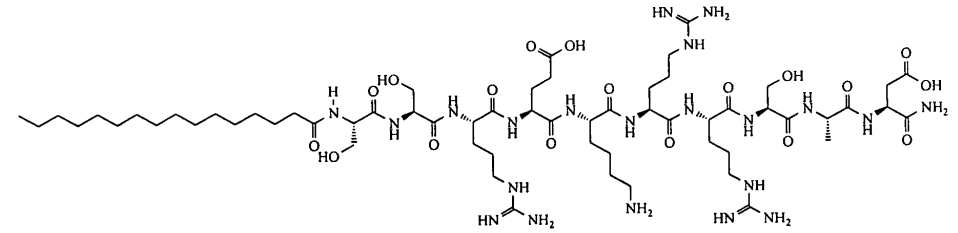


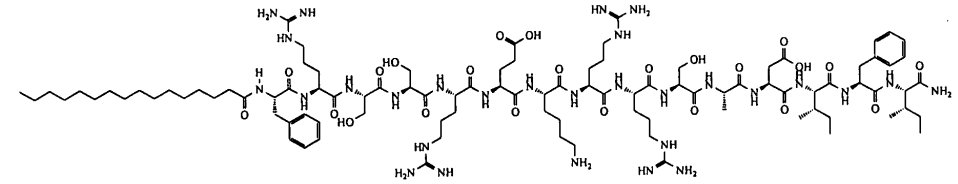


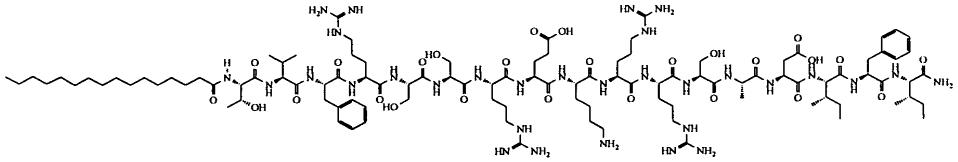


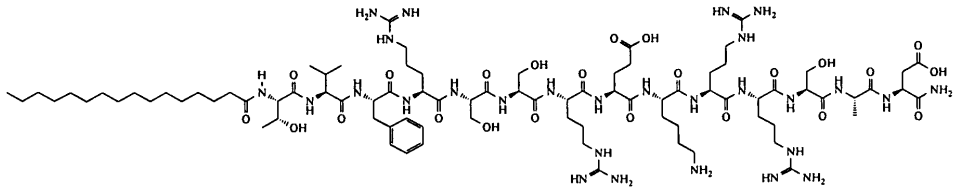


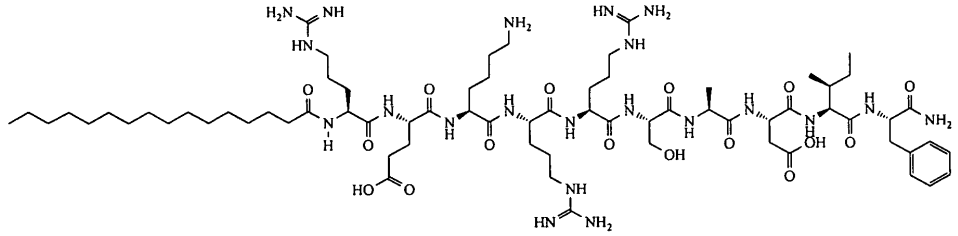


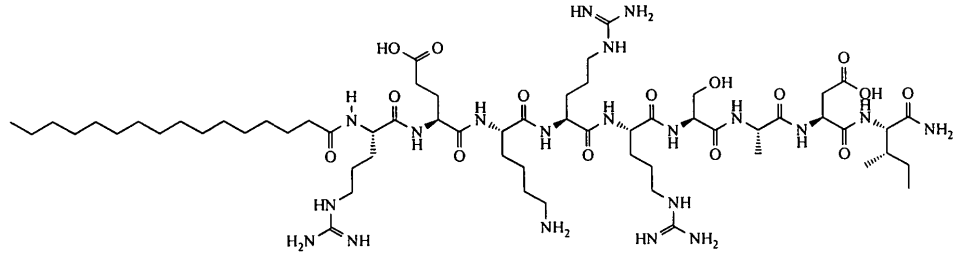


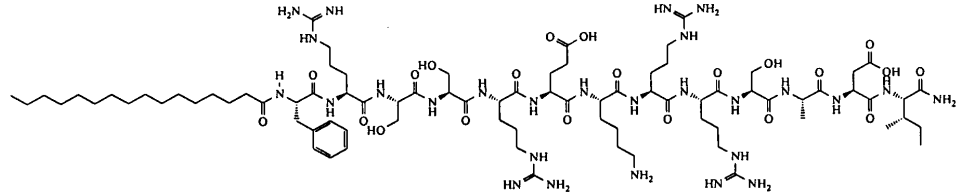


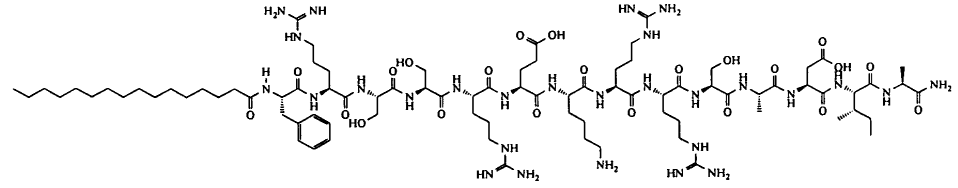


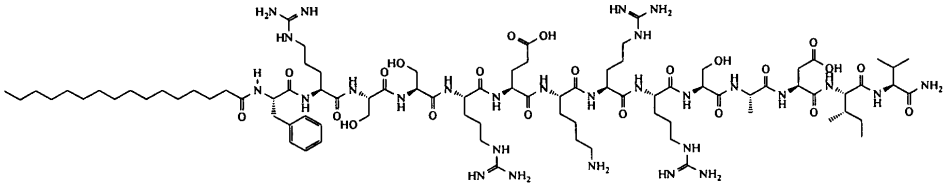


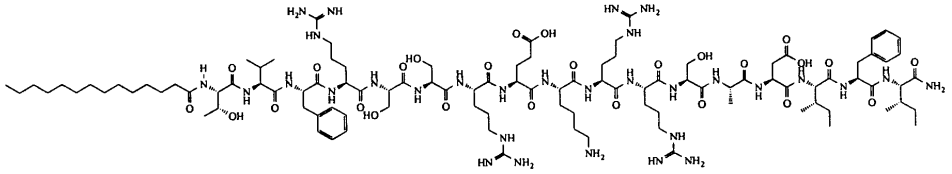


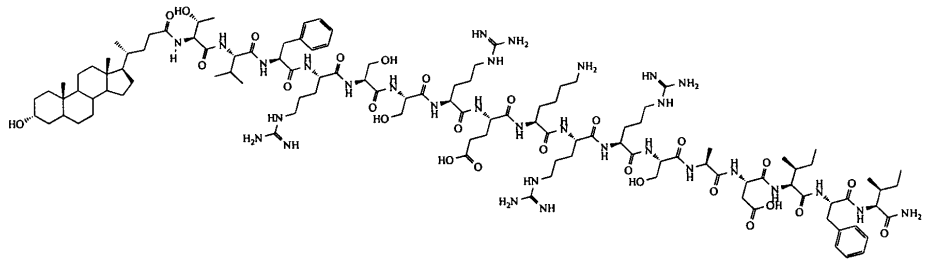


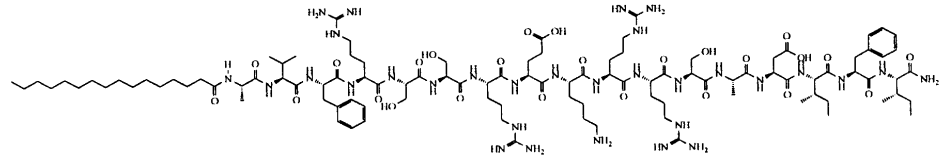


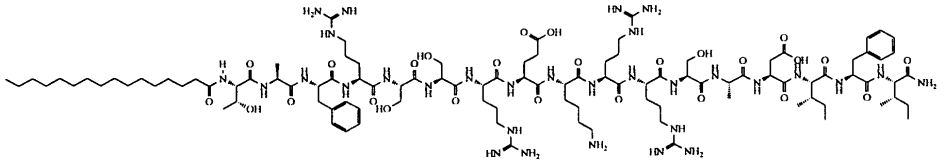


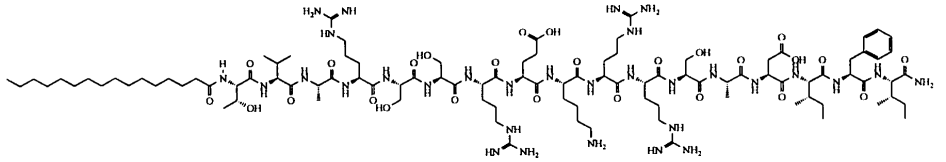


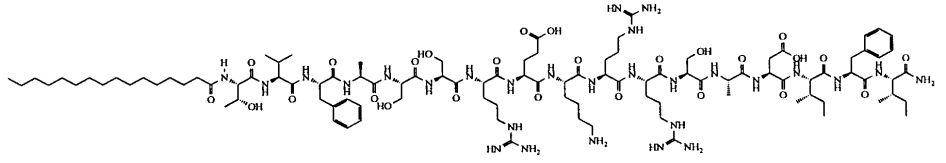


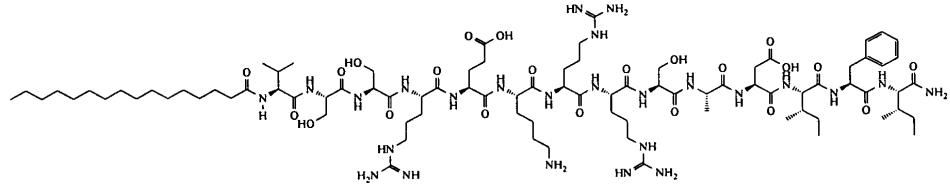


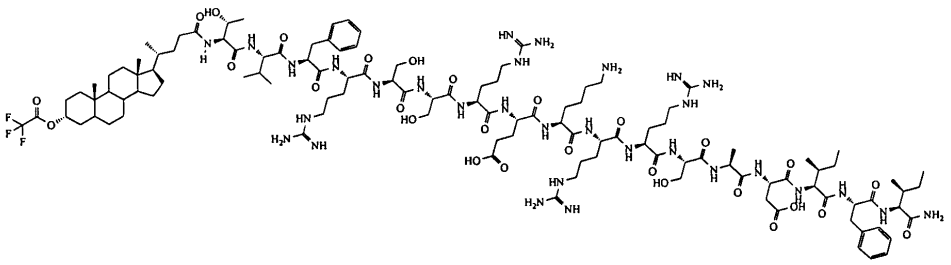


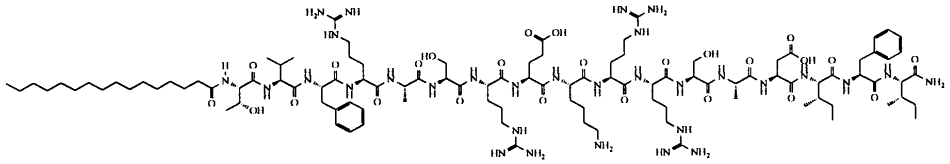


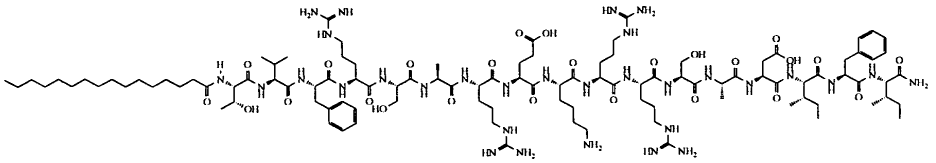


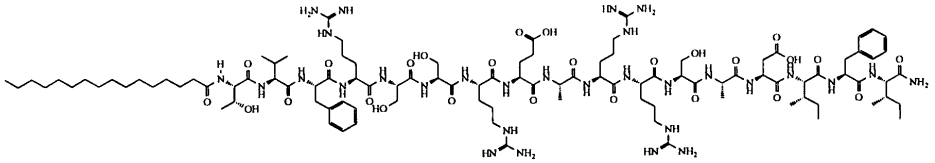


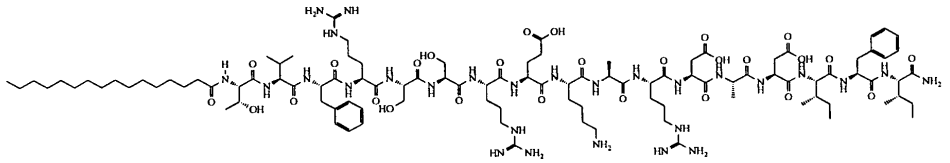


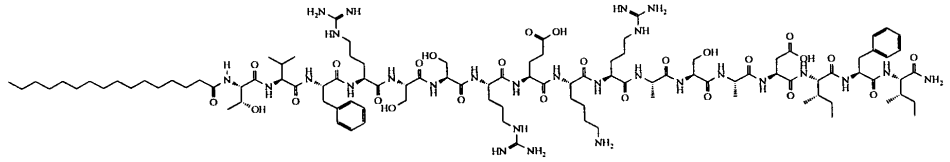


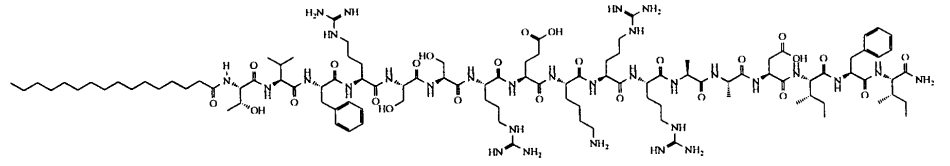


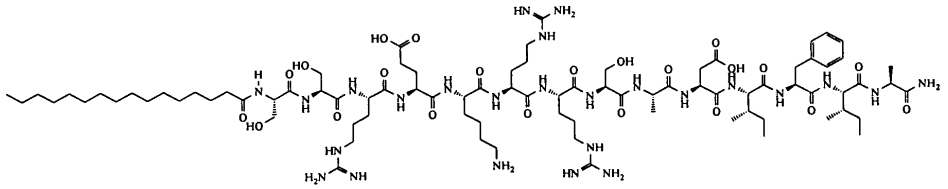


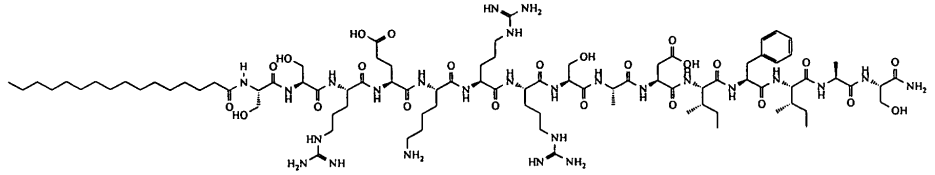


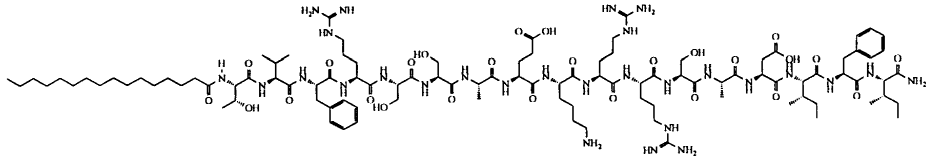


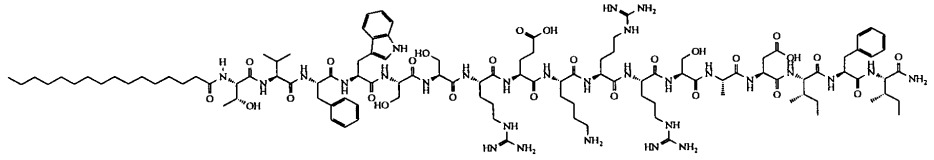


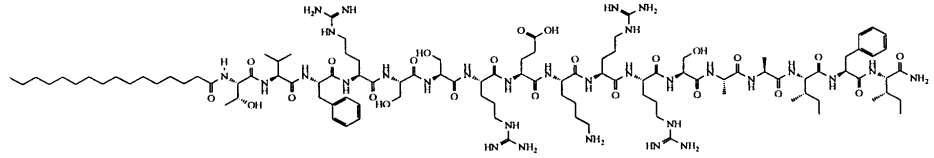


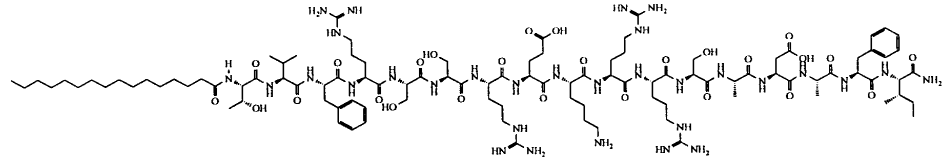


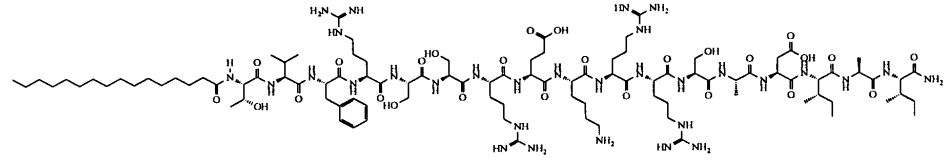


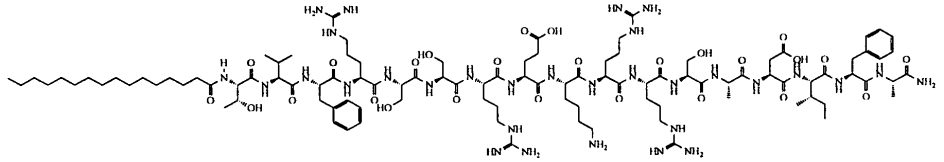


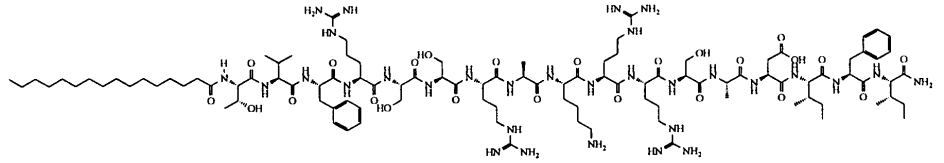


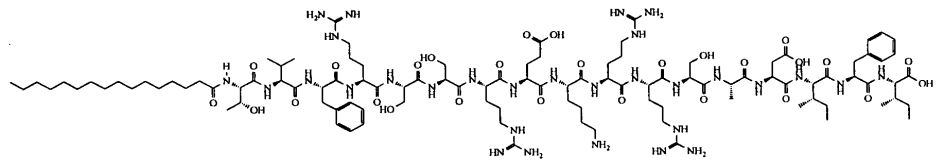


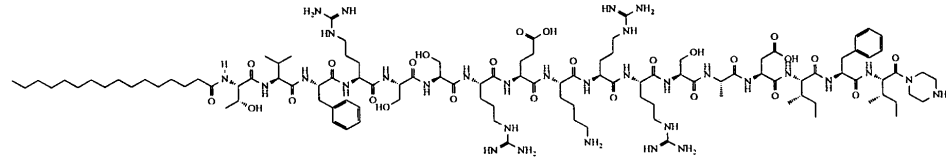


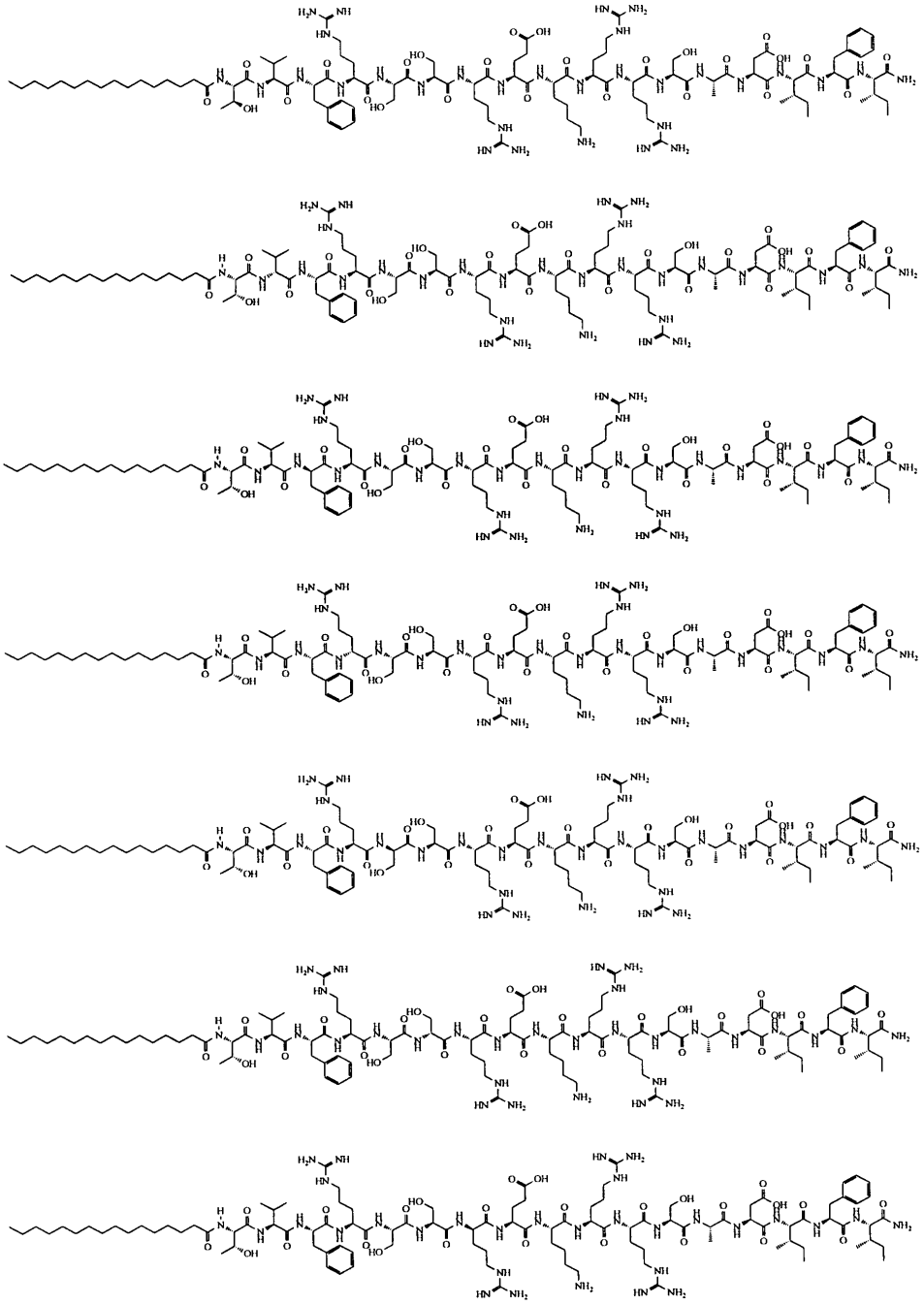




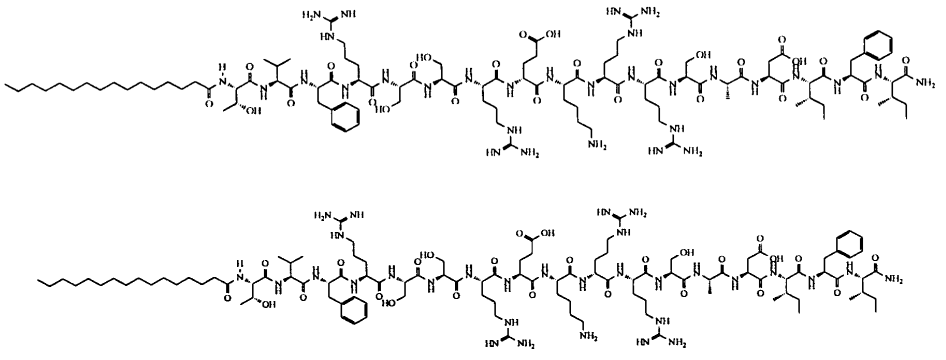


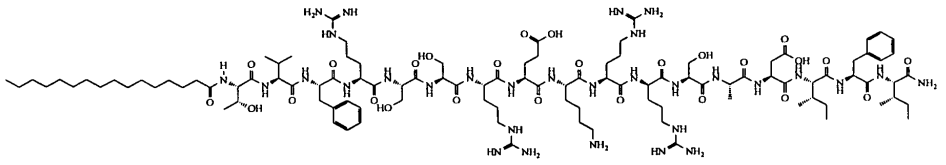


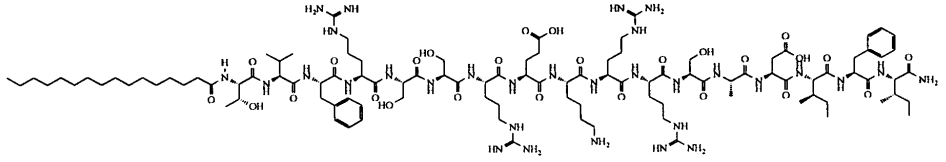


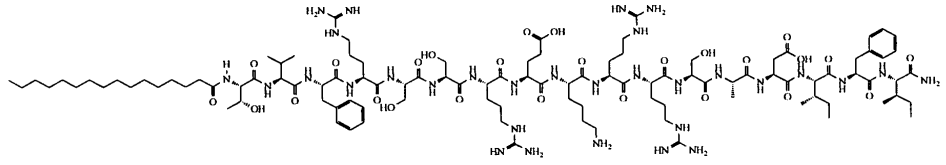


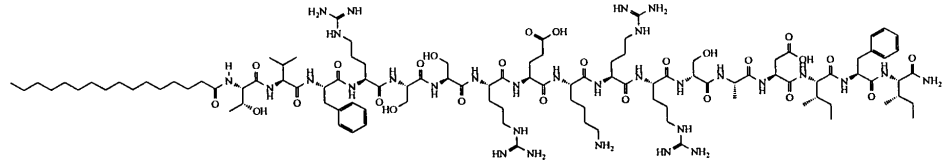
ATI2535

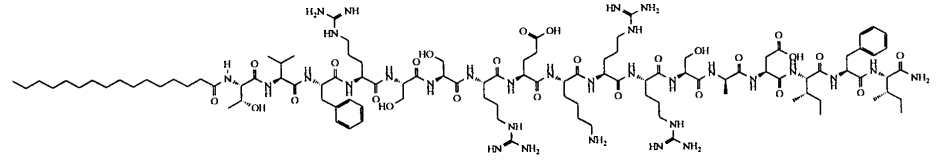


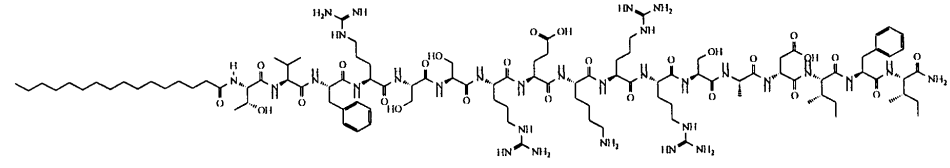


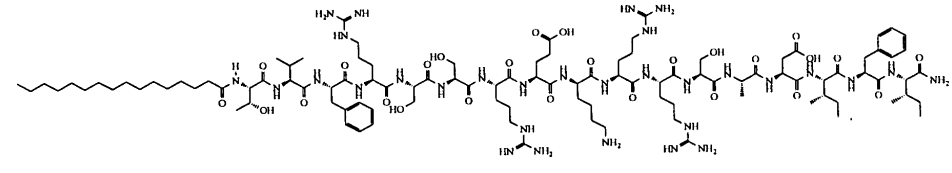


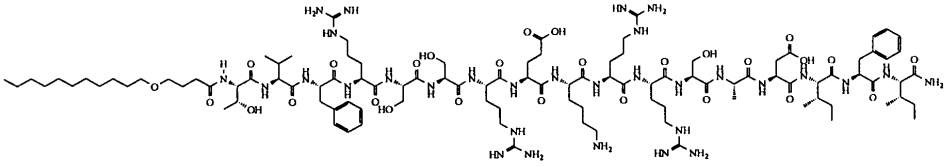


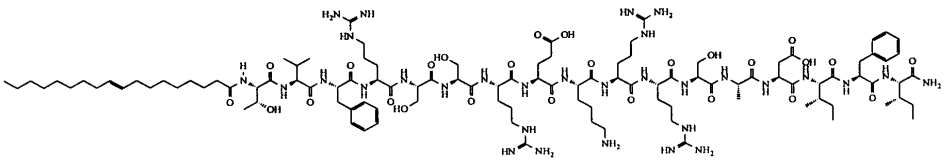


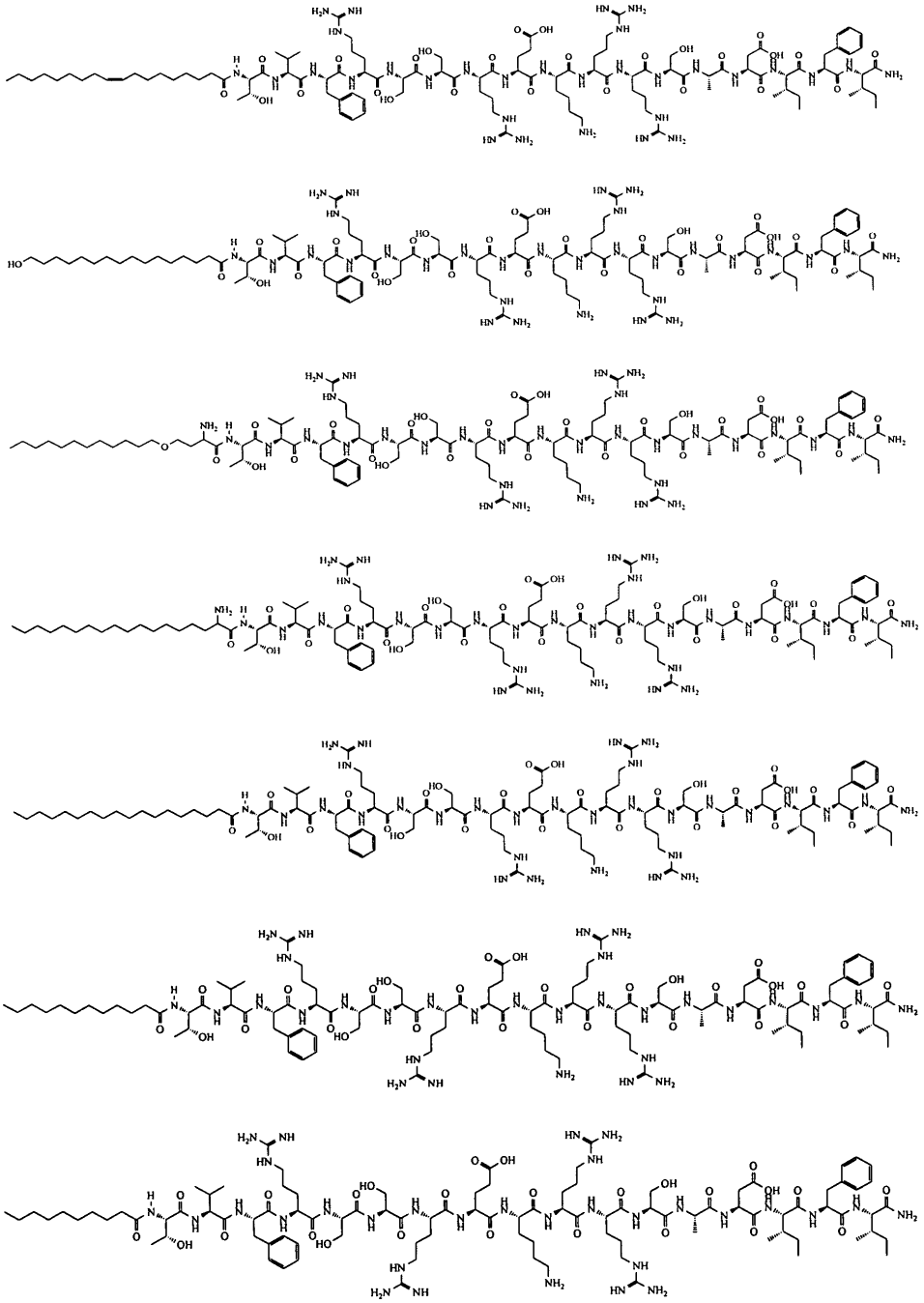












청구항 14

제1항에 있어서, 상기 P는 i1 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 P는 서열 TVFRSSREKRRSADIFI(서열 번호 1)로부터 유래하는 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열인 화합물:

TVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 1);

AVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 2);

TAFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 3);

TVARSSREKRRSADIFI (서열 번호 4);

TVFASSREKRRSADIFI (서열 번호 5);

TVFRASREKRRSADIFI (서열 번호 6);

TVFRSAREKRRSADIFI (서열 번호 7);

TVFRSSAEKRRSADIFI (서열 번호 8);

TVFRSSRAKRRSADIFI (서열 번호 9);

TVFRSSREARRSADIFI (서열 번호 10);

TVFRSSREKARDADIFI (서열 번호 11);

TVFRSSREKRASADIFI (서열 번호 12);

TVFRSSREKRRAADIFI (서열 번호 13);

TVFRSSREKRRSAAIFI (서열 번호 14);

TVFRSSREKRRSADAFI (서열 번호 15);

TVFRSSREKRRSADIAI (서열 번호 16);

TVFRSSREKRRSADIFA (서열 번호 17);

tVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 18);

TvFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 19);

TVfRSSREKRRSADIFI (서열 번호 20);

TVFrSSREKRRSADIFI (서열 번호 21);

TVFRsSREKRRSADIFI (서열 번호 22);

TVFRSsREKRRSADIFI (서열 번호 23);

TVFRSSrEKRRSADIFI (서열 번호 24);

TVFRSSReKRRSADIFI (서열 번호 25);

TVFRSSREKrRSADIFI (서열 번호 26);

TVFRSSREKRrSADIFI (서열 번호 27);

TVFRSSREKRRSADiFI (서열 번호 28);

TVFRSSREKRRSADIFi (서열 번호 29);

TVFRSSREKRRsADIFI (서열 번호 30);

TVFRSSREKRRSaDIFI (서열 번호 31);

TVFRSSREKRRSAdIFI (서열 번호 32);

TVFRSSREkRRSADIFI (서열 번호 33);

TVFWSSREKRRSADIFI (서열 번호 34);

VFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 35);

FRSSREKRRSADIFI (서열 번호 36);

SSREKRRSADIFIAS (서열 번호 37);

RSSREKRRSADIFI (서열 번호 38);

FRSSREKRRSADIA (서열 번호 39);

FRSSREKRRSADIV (서열 번호 40);

TVFRSSREKRRSAD (서열 번호 41);

SSREKRRSADIFIA (서열 번호 42);

VSSREKRRSADIFI (서열 번호 43);

SSREKRRSADIFI (서열 번호 44);

FRSSREKRRSADI (서열 번호 45);

FRSSREKRRSAD (서열 번호 46);

SREKRRSADIFI (서열 번호 47);

REKRRSADIFI (서열 번호 48);

RSSREKRRSAD (서열 번호 49);

REKRRSADIF (서열 번호 50);

SSREKRRSAD (서열 번호 51);

REKRRSADI (서열 번호 52);

SREKRRSAD (서열 번호 53);

EREKRRSAD (서열 번호 54); 및

REKRRSAD (서열 번호 55).

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 P는 i2 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:

Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}-Y_{16}-Y_{17}-Y_{18}-Y_{19}-Y_{20}-Y_{21}-Y_{22}-R_1

식 중,

Y_1는 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

Y_2는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Y_3은 존재하지 않거나 티로신 잔기이고;

Y_4는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

Y_5는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

Y_6는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

Y_7은 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

Y_8은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Y_9는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이고;

Y_{10}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

Y_{11}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

Y_{12}는 존재하지 않거나 아스파라긴 잔기이며;

Y_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

Y_{14}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Y_{15}는 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

Y_{16}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Y_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

Y_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 루신 잔기이며;

Y_{19}는 존재하지 않거나 발린 또는 루신 잔기이고;

Y_{20}은 존재하지 않거나 세린이며;

Y_{21}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

Y_{22}는 존재하지 않거나 알라닌이되, 다만, Y_1-Y_{22} 중 5개 이상이 존재하며;

R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 $(C_1$-$C_{10})$알킬이며;

0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재함.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13} 및 Y_{14} 중 3개 이상이 존재하는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

Y_8은 아르기닌 잔기이고;

Y_9는 프롤린 잔기이며;

Y_{10}은 발린 잔기이고;

Y_{11}은 알라닌 잔기인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서,

Y_{12}는 아스파라긴 잔기이고;

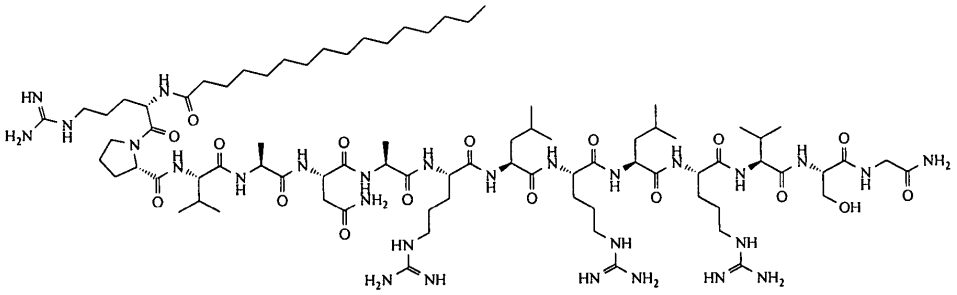
Y_{13}은 알라닌 잔기이며;

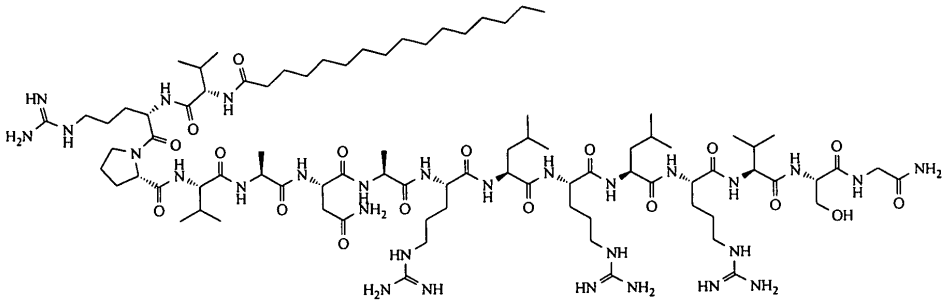
Y_{14}는 아르기닌 잔기이고;

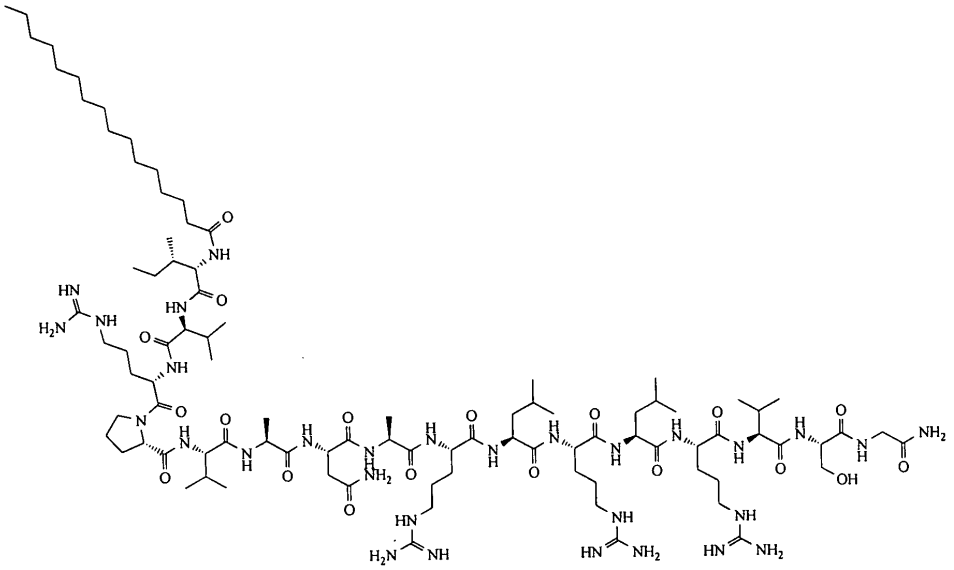
Y_{15}는 루신 잔기인 화합물.

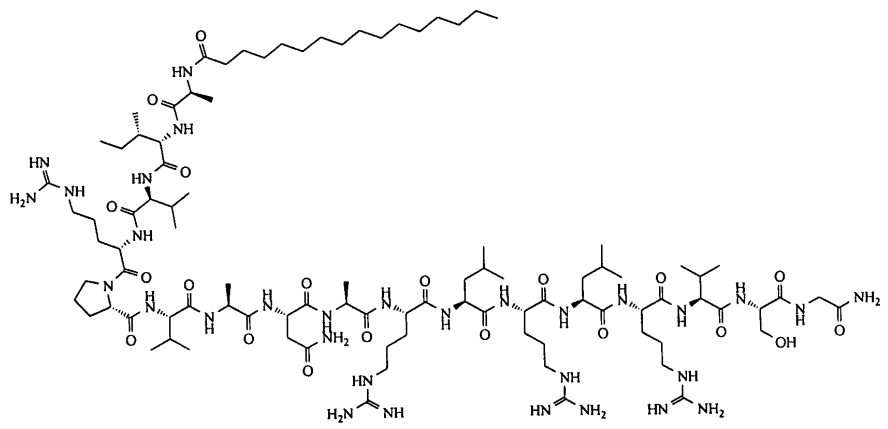
청구항 21

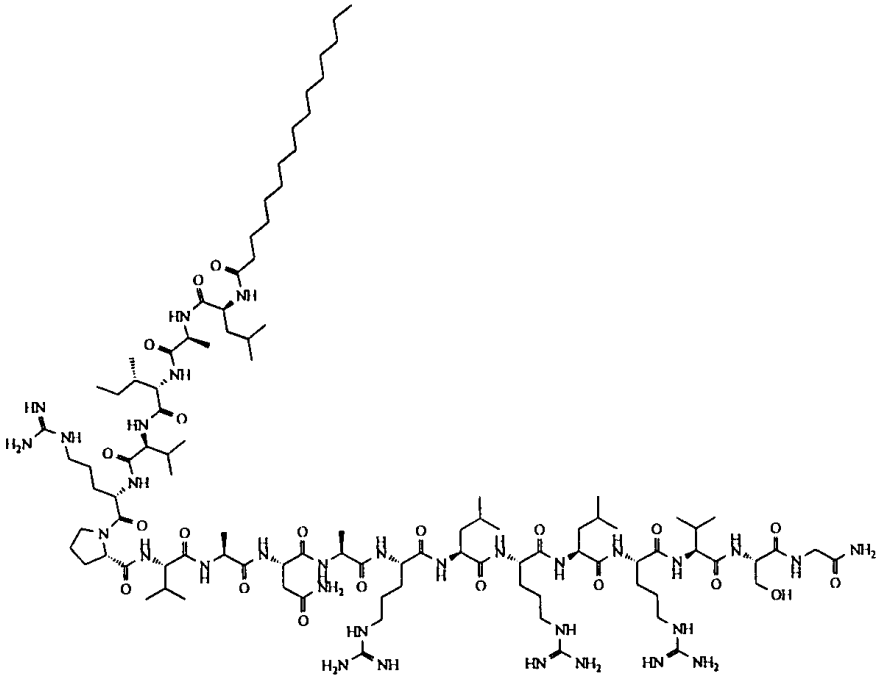
제17항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 것으로부터 선택되거나 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

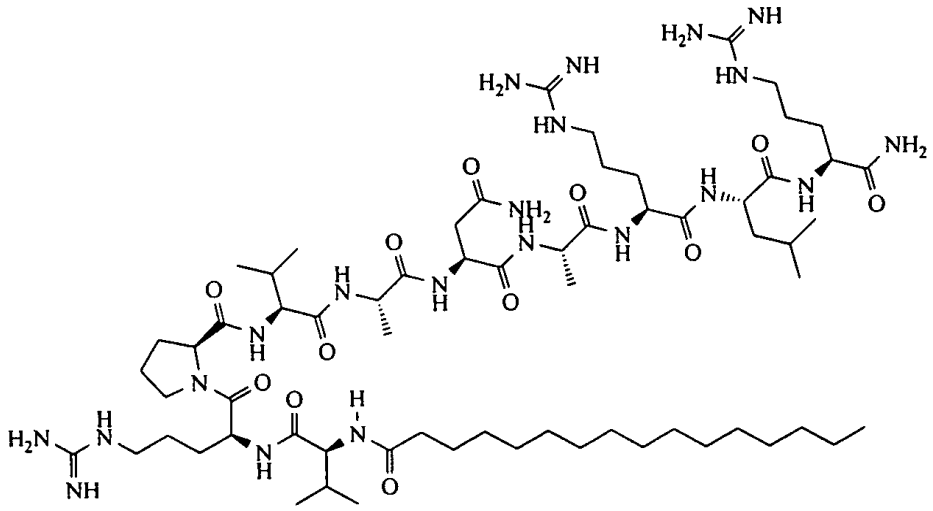


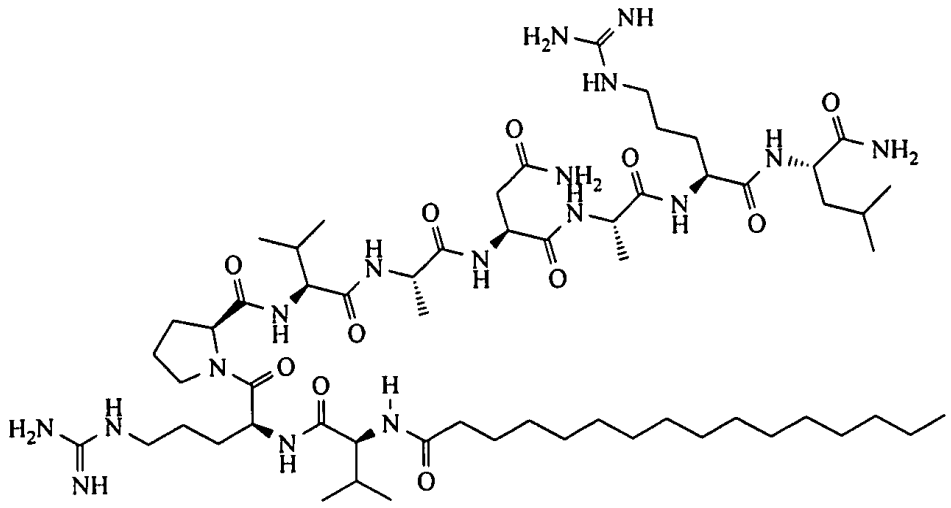


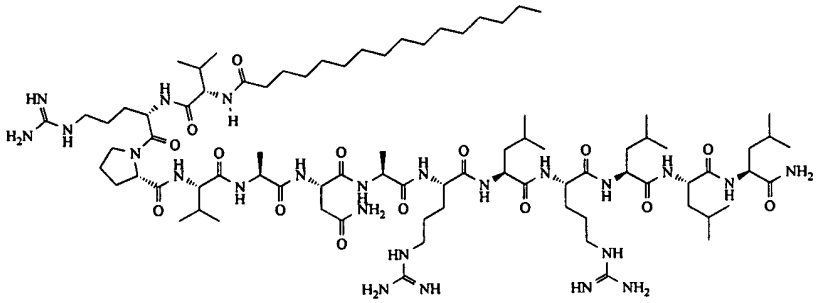


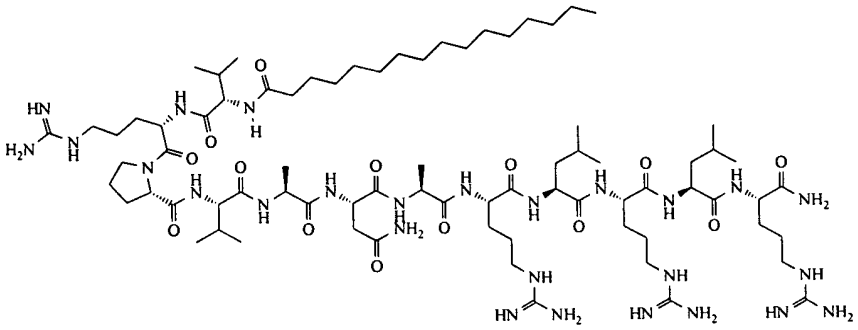


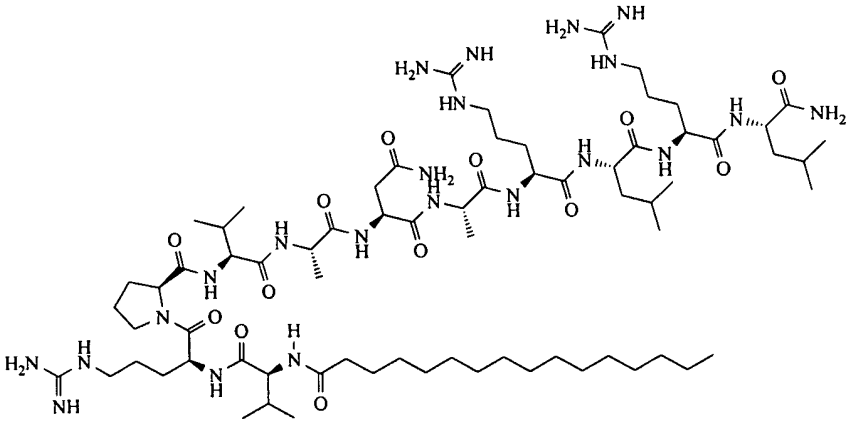


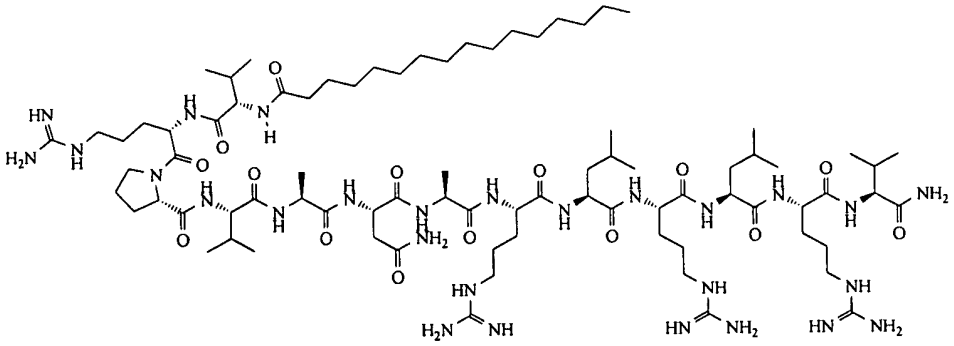


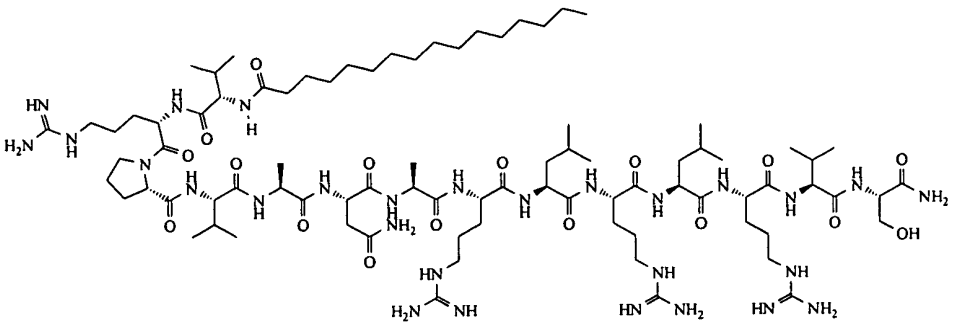












청구항 22

제1항에 있어서, 상기 P는 i2 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 P는 서열 DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA(서열 번호 56)로부터 유래하는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열인 화합물:

DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA (서열 번호 56);

LAIVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 57);

AIVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 58);

IVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 59);

VRPVANARLRLRVSG (서열 번호 60);

RPVANARLRLRVSG (서열 번호 61);

VRPVANARLRLRVS (서열 번호 62);

AIVRPVANARLRL (서열 번호 63);

RPVANARLRLRVS (서열 번호 64);

VRPVANARLRLLL (서열 번호 65);

VRPVANARLRLRV (서열 번호 66);

RPVANARLRLRV (서열 번호 67);

VRPVANARLRLR (서열 번호 68);

RPVANARLRLR (서열 번호 69);

VRPVANARLRL (서열 번호 70);

RPVANARLRL (서열 번호 71);

VRPVANARLR (서열 번호 72); 및

VRPVANARL (서열 번호 73).

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 P는 P는 i3 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:

P는

Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1이고,

식 중,

Z_1은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

Z_2는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이며;

Z_3은 존재하지 않거나 글루타민 또는 글리신 잔기이고;

Z_4는 존재하지 않거나 트레오닌 또는 세린 잔기이며;

Z_5는 존재하지 않거나 이소루신 또는 글리신 잔기이고;

Z_6는 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이며;

Z_7은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

Z_8은 존재하지 않거나 히스티딘 잔기이며;

Z_9는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

Z_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Z_{11}은 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

Z_{12}는 존재하지 않거나 글루탐산 잔기이며;

Z_{13}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

Z_{14}는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

Z_{15}는 존재하지 않거나 글루탐산 또는 글리신 잔기이고;

Z_{16}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이며;

Z_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

Z_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 글리신 잔기이며;

Z_{19}는 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

Z_{20}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Z_{21}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

Z_{22}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

Z_{23}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

Z_{24}는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

Z_{25}는 존재하지 않거나 세린, 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기이고;

Z_{26}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

Z_{27}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

Z_{28}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

Z_{29}는 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

Z_{30}은 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, Z_1-Z_{30} 중 5개 이상이 존재하며;

R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재함.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 Z_{12}, Z_{13}, Z_{14}, Z_{15}, Z_{16}, Z_{17}, Z_{18} 및 Z_{19} 중 4개 이상이 존재하는 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서,

Z_{12}는 글루탐산 잔기이고;

Z_{13}은 아르기닌 잔기이며;

Z_{14}는 이소루신 잔기이고;

Z_{15}는 글루탐산 또는 글리신 잔기인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서,

Z_{16}은 글리신 잔기이고;

Z_{17}은 루신 잔기이며;

Z_{18}은 아르기닌 잔기 또는 글리신 잔기이고;

Z_{19}는 리신 잔기인 화합물.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 Z_{21}, Z_{22}, Z_{23}, Z_{24} 및 Z_{25} 중 4개 이상이 존재하는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서,

Z_{21}은 아르기닌 잔기이고;

Z_{22}는 아르기닌 잔기이며;

Z_{23}은 루신 잔기이고;

Z_{24}는 루신 잔기이며;

Z_{25}는 세린 잔기이거나, 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 Z_{25}는 알라닌 잔기인 화합물.

청구항 32

제25항에 있어서, 상기 Z_3, Z_4, Z_5 및 Z_6이 존재하는 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서,

Z_3은 글루타민 잔기이고;

Z_4는 트레오닌 잔기이며;

Z_5는 이소루신 잔기이고;

Z_6은 알라닌 잔기인 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서,

Z_3은 글리신 잔기이고;

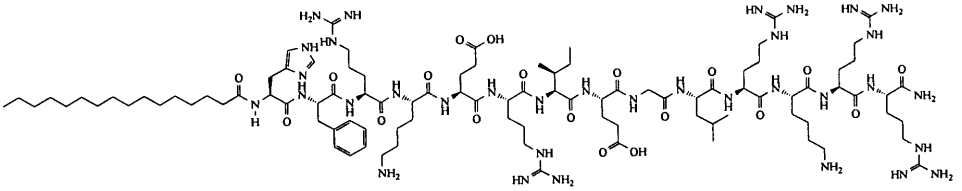
Z_4는 세린 잔기이며;

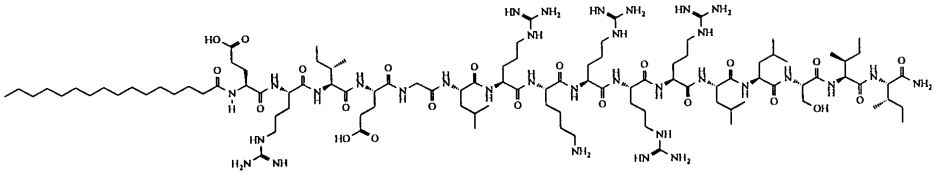
Z_5는 글리신 잔기이고;

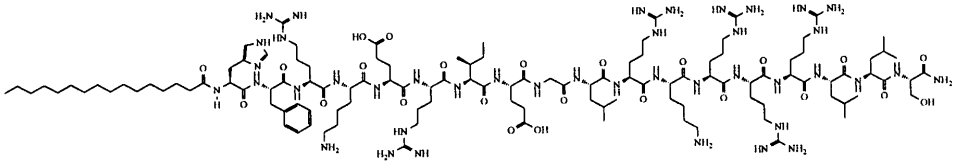
Z_6은 세린 잔기인 화합물.

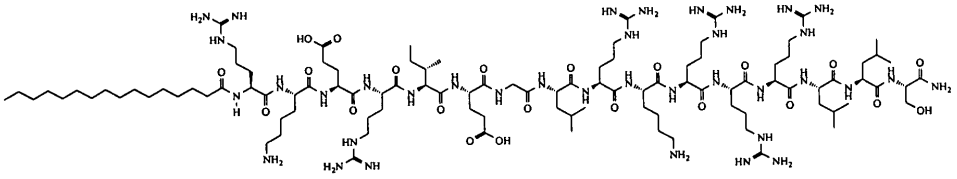
청구항 35

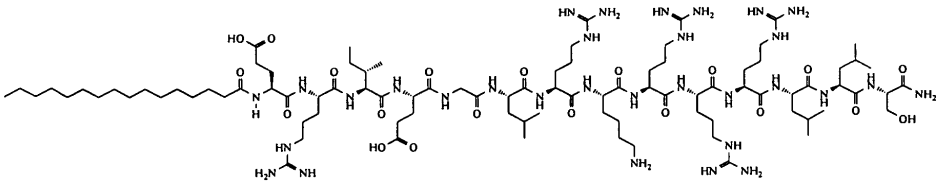
제25항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 것으로부터 선택되거나 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

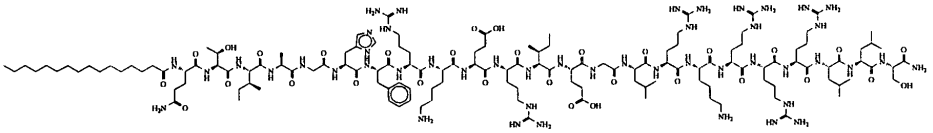


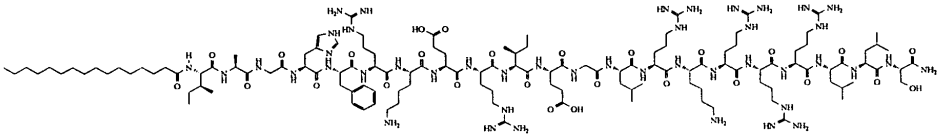


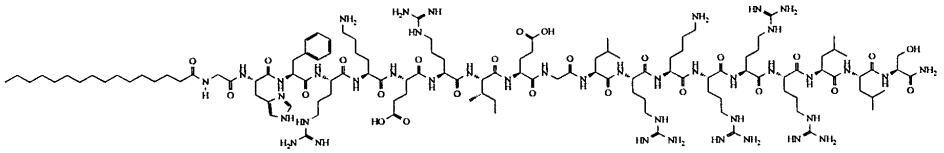


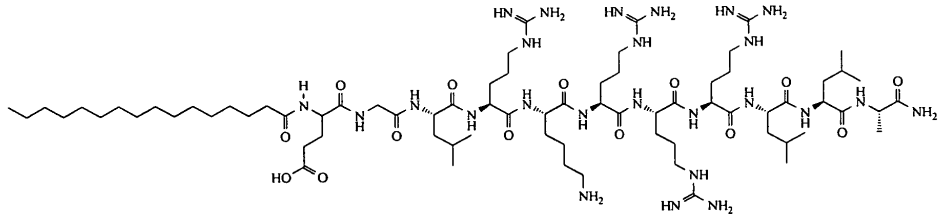


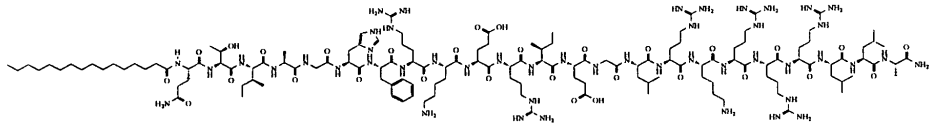


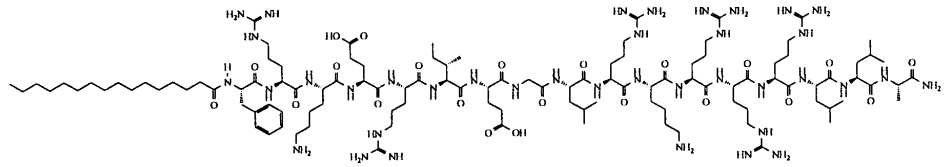


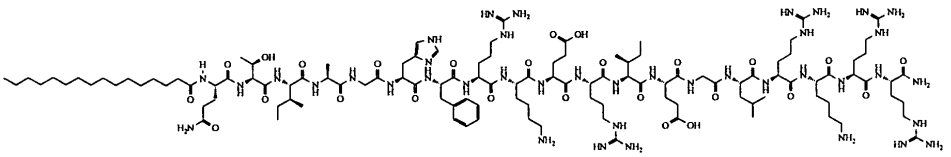


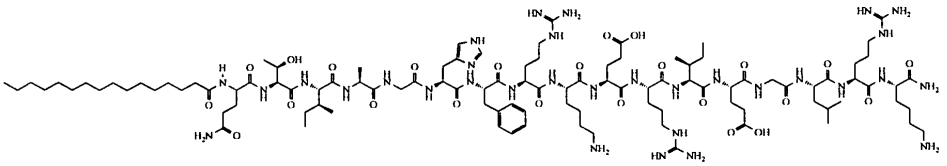


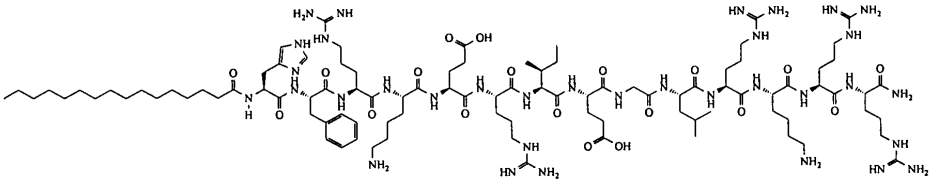


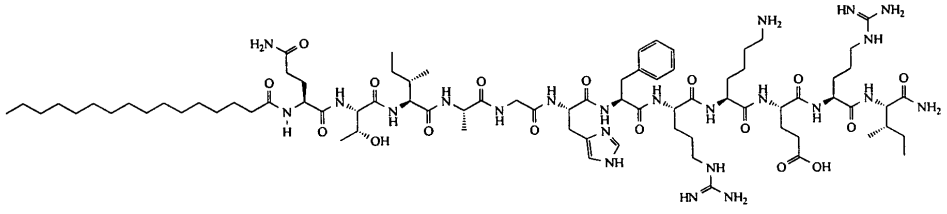


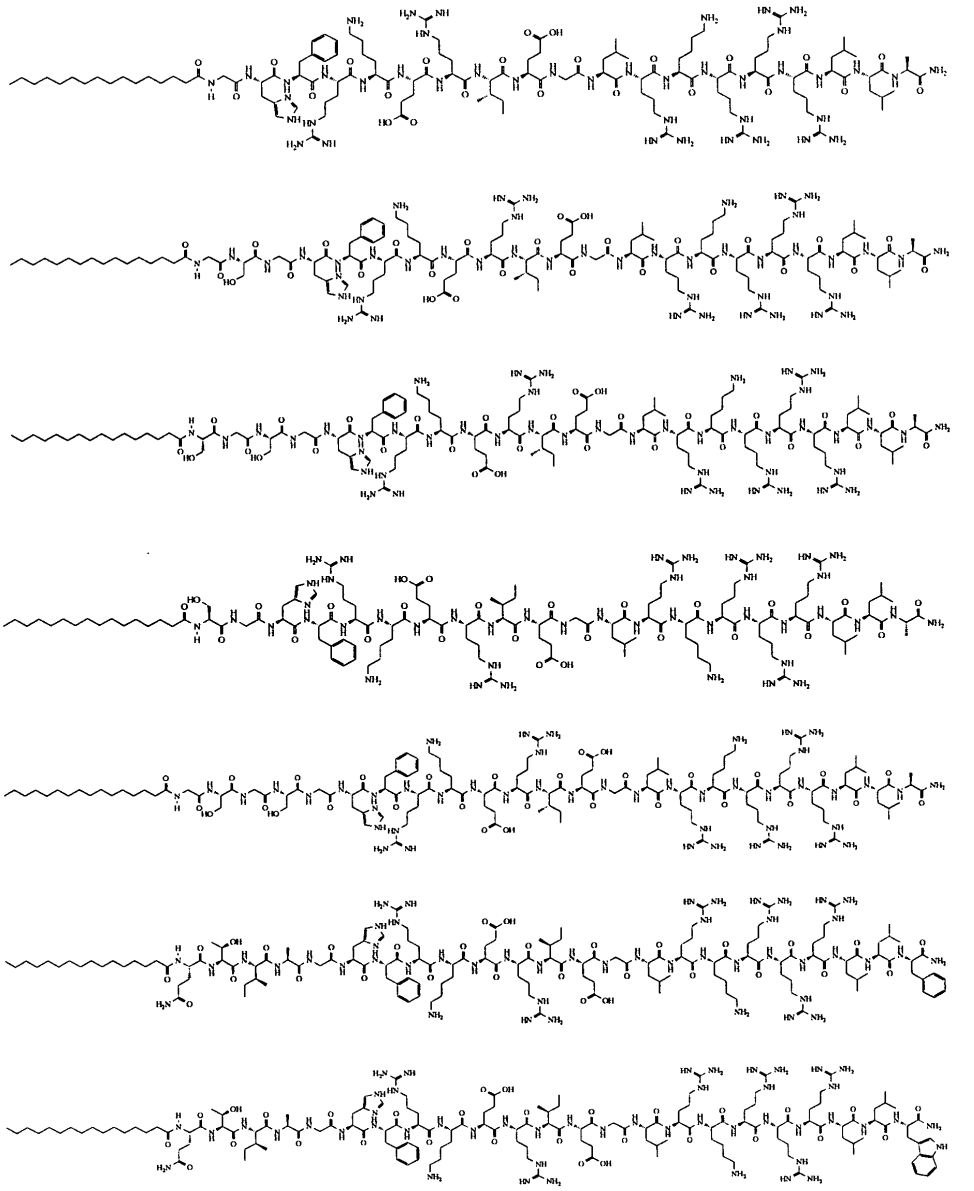












청구항 36

제1항에 있어서, 상기 P는 i3 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 P는 서열 IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL(서열 번호 74)로부터 유래하는 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열인 화합물:

IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL (서열 번호 74);

QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 75);

QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 76);

QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLF (서열 번호 77);

QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLW (서열 번호 78);

GSGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 79);

SGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 80);

IAGHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 81);

QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL (서열 번호 82);

GSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 83);

SGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 84);

GHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 85);

QTIAGHFRKERIEGLRKRR (서열 번호 86);

GHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 87);

HFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 88);

QTIAGHFRKERIEGLRK (서열 번호 89);

FRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 90);

RKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 91);

ERIEGLRKRRRLLSII (서열 번호 92);

HFRKERIEGLRKRRRL (서열 번호 93);

FRKERI G GKRRRLLA (서열 번호 94);

ERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 95);

HFRKERIEGLRKRR (서열 번호 96);

QTIAGHFRKERI (서열 번호 97);

EGLRKRRRLLA (서열 번호 98); 및

QTIAGHFRKER (서열 번호 99).

청구항 39

제1항에 있어서, 상기 P는 i4 도메인으로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:

M_1-M_2-M_3-M_4-M_5-M_6-M_7-M_8-M_9-M_{10}-M_{11}-M_{12}-M_{13}-M_{14}-R_1

식 중,

M_1은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

M_2는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

M_3은 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

M_4는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이며;

M_5는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

M_6은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

M_7은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

M_8은 존재하지 않거나 글루타민 잔기이며;

M_9는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

M_{10}은 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

M_{11}은 존재하지 않거나 트레오닌 잔기이고;

M_{12}는 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

M_{13}은 존재하지 않거나 메티오닌 잔기이고;

M_{14}는 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, M_1-M_{14} 중 5개 이상이 존재하며;

R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재함.

청구항 40

제39항에 있어서,

M_3은 아스파르트산 잔기이고;

M_4는 프롤린 잔기이며;

M_5는 아르기닌 잔기이고;

M_6은 페닐알라닌 잔기인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, 상기 P는 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 P는 서열 FFDPRFRQACTSMLCCGQSRCAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQGPGPNMGKGGEQMHEKSIPYSQETLVVD (서열 번호 100)로부터 유래하는 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열인 화합물:

FFDPRFRQASTSML (서열 번호 101);

FDPRFRQASTSML (서열 번호 102); 및

DPRFRQASTSML (서열 번호 103).

청구항 44

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T는 선택적으로 치환된 (C_6-C_{30})알킬,(C_6-C_{30})알케닐,(C_6-C_{30})알키닐로서, 여기서 0~3개의 탄소 원자는 산소, 황, 질소 또는 이의 조합으로 치환되는 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 T는 $CH_3(CH_2)_{16}$, $CH_3(CH_2)_{15}$, $CH_3(CH_2)_{14}$, $CH_3(CH_2)_{13}$, $CH_3(CH_2)_{12}$, $CH_3(CH_2)_{11}$, $CH_3(CH_2)_{10}$, $CH_3(CH_2)_9$, $CH_3(CH_2)_8$, $CH_3(CH_2)_9OPh$-, $CH_3(CH_2)_6C{=}C(CH_2)_6$-, $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2)_3$- 및 $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T는 지방산 유도체인 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 지방산은 부티르산, 카프론산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 미리스트올레산, 팔미톨레산, 올레산, 리놀레산, α-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타에논산, 에루신산, 도코사헥사엔산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T는 담즙산 유도체인 화합물.

청구항 49

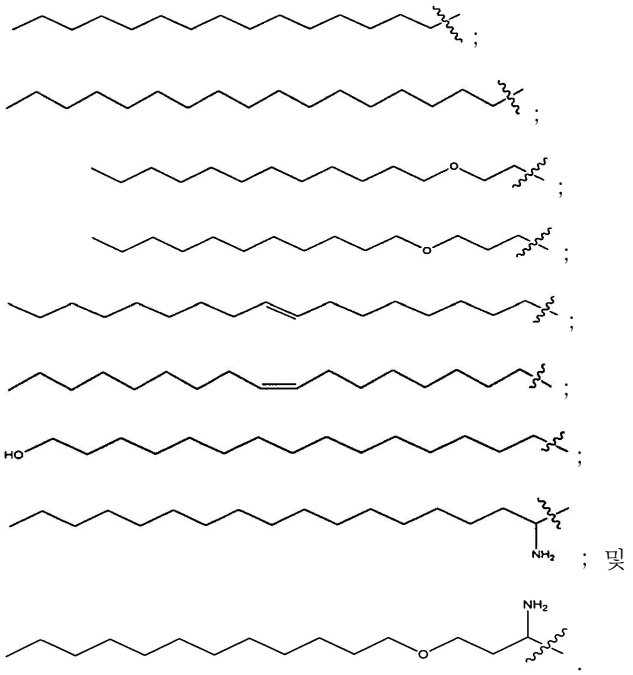
제48항에 있어서, 상기 담즙산은 리토콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 콜란산, 콜산, 우르소콜산, 우르소데옥시콜산, 이소우르소데옥시콜산, 라고데옥시콜산, 데하이드로콜산, 히오콜산 및 히오데옥시콜산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T는 스테롤; 프로게스타젠; 글루코코르티코이드; 미네랄코르티코이드; 안드로겐; 및 에스트로겐으로부터 선택되는 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T는 다음의 것으로부터 선택되는 화합물:



; 및

.

청구항 52

제1항 내지 제12항, 제14항 내지 제20항, 제22항 내지 제34항 및 제36항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 T-L은

$CH_3(CH_2)_{15}$-C(O)-;

$CH_3(CH_2)_{13}$-C(O)-;

$CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$-C(O)-;

$CH_3(CH_2)_{10}O(CH_2)_2$-C(O)-;

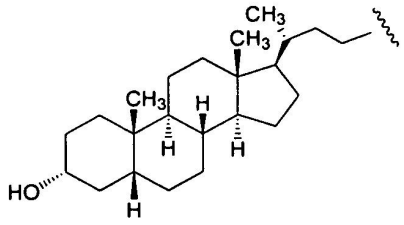
$CH_3(CH_2)_6C=C(CH_2)_6$-C(O)-;

LCA-C(O)-; 및

$CH_3(CH_2)_9OPh$-C(O)-

로부터 선택되며,

상기 식 중,

LCA는 

인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물을 이 화합물의 투여를 필요로 하는 환자에게 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는, 이 환자에서 심장병, 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹(stem cell trafficking), 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염을 치료하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 심장병은 고혈압 및 심부전으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 심부전은 울혈성 심부전인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

명 세 서

배 경 기 술

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2008년 11월 4일 출원된 미국 가출원 제61/198,292호의 이익을 주장하고 있다. 상기 출원의 전체 교시 사항은 본원에 참고로 포함되어 있다.

[0003] **배경 기술**

[0004] G 단백질과 커플링된 수용체(G protein coupled receptor, GPCR)는 사람 게놈 내 유전자의 거대 군 중 하나를 이룬다. GPCR은 필수적인 막 신호 전달 단백질이다. G 단백질과 커플링된 수용체의 아미노산 서열에 관한 소수성 맵핑(hydrophobicity mapping)을 통하여, 막의 세포 바깥쪽(extracellular side)에는 아미노 말단을, 그리고 막의 안쪽(intracellular side)에는 카복실 말단을 갖는 소수성 막 확장 부위(hydrophobic membrane-spanning region)를 7개 함유하는 통상의 G 단백질 커플링 수용체 모델을 확립하였다.

[0005] GPCR은 수용체가 커플링되어 있는 구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G 단백질)을 활성화함으로써 세포 내 신호 전파("신호 전달")을 매개한다. GPCR은 광범위한 내인성 자극, 예를 들어 펩티드, 아미노산, 호르몬, 빛 및 금속 이온에 의해서 활성화된다. 문헌[Hill, British J. Pharm 147: s27(2006)], [Palczeski, Ann Rev Biochemistry 75: 743-767(2006)], [Dorsham & Gutkind, Nature Reviews 7: 79-94(2007)], [Kobilka & Schertler, Trends Pharmacol Sci. 2: 79-83(2008)]은 본원에 참고로 포함되어 있다.

[0006] GPCR은 광범위한 세포 신호 전달 경로에 관여하고, 다수의 병리학적 이상(예를 들어, 심혈관 질환 및 정신 질환, 암, AIDS)와 연관되어 있기 때문에, 약물의 발견에 있어서 중요한 표적이 되고 있다. 사실, GPCR은 승인된 약물 중 40~50%에 의해 표적화되는데, 이는 GPCR이 이와 같은 약학 표적 군으로서 매우 중요한 위치를 차지하고 있다는 사실을 말해주는 것이다. 흥미로운 점은 상기 수치는 약 30가지의 GPCR에만 해당하는 것이며, 전체 GPCR 중 적은 비율을 차지하는 GPCR만이 사람의 질환과 관련되어 있는 것으로 생각된다. 사람의 게놈 내에서 1000가지 이상의 GPCR이 공지되어 있으며, 이 GPCR은 복합적인 약리학적 특성을 가지는 막 결합 수용체이기 때문에, 연구 및 부분적으로 개발의 관점에서 여전히 도전해 볼만한 표적인 채로 남아있다.

[0007] GPCR의 알로스테릭(allosteric) 조정제(예를 들어, 네가티브 및 포지티브 알로스테릭 조정제, 알로스테릭 작용제 및 아고알로스테릭(ago-allosteric) 조정제)인 신규 약품을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 일반적으로 G 단백질과 커플링된 아펠린(apelin) 수용체(APJ 수용체라고도 알려짐)의 알로스테릭 조정제(예를 들어, 네가티브 및 포지티브 알로스테릭 조정제, 알로스테릭 작용제 및 아고알로스테릭 조정제)인 화합물에 관한 것이다. 이 APJ 수용체 화합물은 APJ 수용체의 세포 내 루프와 도메인으로부터 유래하는 것이다. 본 발명은 또한 APJ 수용체 조정과 연관된 질환 및 이상, 예를 들어 심장병(예를 들어, 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심부전), 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹(stem cell trafficking), 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염의 치료에 있어서 APJ 수용체 화합물 및 이 APJ 수용체 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0009] 더욱 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며:

[0010] [화학식 I]

[0011] TLP

[0012] 상기 식 중,

[0013] P는 APJ 수용체의 세포 내 i1, i2, i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 펩티드이고;

[0014] L은 C(O)로 표시되며 N 말단 아미노산 잔기의 N 말단 질소에서 P와 결합되어 있는 연결 부위이며;

[0015] T는 L에 결합된 친유성 테더(lipophilic tether) 부위로서, 여기서 P의 C 말단 아미노산 잔기는 선택적으로 작용기화되어 있다.

[0016] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물과 담체를 포함하는 약학 조성물, 및 APJ 수용체의 조정(억제 또는 활성화)에 반응성인 질환 및 이상을 치료하는 방법에 있어서 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0017] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물과 담체를 포함하는 약학 조성물, 및 APJ 수용체의 조정에 반응성인 질환 및 이상을 치료하는 방법에 있어서 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이기도 하다.

도면의 간단한 설명

[0018] 유사한 참조 부호가 상이한 관점에서 본 도면에 있어서 동일한 부분을 나타내는 것인 첨부 도면에 도시한 바와

같이, 앞서 말한 사항은 하기 본 발명의 예시적인 실시 형태의 더욱 구체적인 설명을 통하여 명백해 질 것이다. 본 발명의 도면은 반드시 일정한 비율로 나타낸 것은 아니며, 본 발명의 실시 형태를 예시하는 데에 중점을 둔다.

도 1a는 NKH477의 억제가 APJ 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK 세포를 아펠린 또는 화학식 51의 화합물로 처리하였을 때 상기 세포 내 cAMP의 증가를 촉진시킴을 나타내는 그래프이다.

도 1b는 NKH477의 억제가 APJ 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK 세포를 아펠린 또는 화학식 12의 화합물로 처리하였을 때 상기 세포 내 cAMP의 증가를 촉진시킴을 나타내는 그래프이다.

도 2a는 아펠린-13 투여후 15분 경과시 마우스 심장 기능에 아펠린-13이 미치는 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 아펠린 농도는 x 축에 나타내었다.

도 2b는 화학식 12의 화합물 투여후 15분 경과시 마우스 심장 기능에 화학식 12의 화합물이 미치는 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 화학식 12의 화합물 농도는 x 축에 나타내었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 예시적인 실시 형태에 관한 설명을 이하에 기술하였다.

[0020] **G 단백질과 커플링된 수용체(GPCR)**

[0021] G 단백질과 커플링된 수용체(GPCR)는 사람 게놈 내 유전자의 거대 상과 중 하나를 이루는데, 이와 같은 경막 단백질은 세포 외 자극을 감작하여 세포 내 신호 전달 케스케이드를 개시함으로써 세포가 환경에 반응하도록 만들 수 있다. GPCR은 이 수용체가 커플링되어 있는 구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G 단백질)과의 결합 및 이것의 활성화를 통하여 신호 전달 과정을 매개한다. 광범위한 리간드 어레이는 이러한 수용체와 결합한 후, 다수의 세포 기능에 필수적인 신호 전달 네트워크를 조직한다. 다양한 GPCR 리간드로서는 소형 단백질, 펩티드, 아미노산, 유기물에 의해 생성된 아민, 지질, 이온과 착취제를 포함하며, 심지어는 빛의 광자까지도 포함한다. 문헌[Hill, British J. Pharm 147: s27(2006)], [Dorsham & Gutkind, Nature Reviews 7: 79-94(2007)]은 본원에 참고로 포함되어 있다.

[0022] 항상성 유지 과정의 다양한 어레이를 조정함과 아울러, GPCR 신호 전달 경로는 다수의 병리학적 병태(예를 들어, 심혈관계 질환 및 정신 질환, 암 및 AIDS)의 필수적인 요소이다. 사실, GPCR은 승인된 약물 중 40~50%에 의해 표적화되는데, 이는 GPCR이 이와 같은 약학 표적 군이 매우 중요한 위치를 차지하고 있다는 사실을 말해주는 것이다. 흥미로운 점은 상기 수치는 약 30가지의 GPCR에만 해당하는 것이며, 전체 GPCR 중 적은 비율을 차지하는 GPCR만이 사람의 질환과 관련되어 있는 것으로 생각된다. GPCR은 복합적인 약리학적 특성을 나타내는 막결합 수용체이며, 연구 및 이와 관련하여 진행되고 있는 개발 과정에서 여전히 도전해 볼만한 표적인 채로 남아 있다. GPCR(사람 게놈 내 1000개 이상의 공지된 GPCR)의 유병력(prevalence)과 연관된 사람의 건강 상태에 있어서의 중요성을 고려하였을 때, GPCR은 약물 전달과 디자인에 있어서 중요한 표적 수용체 군을 나타낸다.

[0023] GPCR은 진화상 보존된 구조 모티프를 통해 다양한 신호 전달 케스케이드를 매개하는 중요한 막 단백질이다. 모든 GPCR은 막의 세포 바깥쪽에 존재하는 아미노 말단과, 막의 세포 안쪽에 존재하는 카복실 말단을 보유하는 7개의 소수성 경막 확장 α 나선 구조를 이루는 것으로 생각된다. 경막 나선 구조는 세포 외 루프(e1, e2, e3) 및 세포 내(세포질) 루프(i1, i2, i3)에 의해 서로 연속적으로 결합되어 있다. 세포 내 루프 또는 도메인은 G 단백질의 커플링 및 역위(turnover)와 밀접하게 관련되어 있는 것으로서, i1(TM1-TM2 연결); i2(TM3-TM4 연결); i3(TM5-TM6 연결); 및 C 말단 세포질 미부의 일부(도메인 4)의 부분을 포함한다. 부분적으로 7개의 TM 도메인의 위상 상동성과 최근 밝혀진 몇몇 GPCR의 고 해상도 결정 구조(Palczewski et al., *Science* 289, 739-45(2000), Rasmussen, S.G. et al., *Nature* 450, 383-7(2007))로 인하여, 숙련된 모델링 전문가는 몇몇 관련된 수용체의 배열을 통하여 GPCR 루프 도메인의 일반적인 경계를 예측할 수 있게 되었다. 이와 같은 예측 방법은 부분적으로 컴퓨터 생물학자가 사용하는 다수의 프로그램 예를 들어, EMBOSS, ClustalW2, Kalign 및 MAFFT(고속 푸리에 변환을 이용한 다수 정렬 방식(Multiple Alignment using Fast Fourier Transform))의 도움을 받는다. 중요한 점은 이들 프로그램 중 다수가 공중이 이용할 수 있고(예를 들어, 유럽 바이오인포매틱스 인스티튜트(The European Bioinformatics Institute; EMBL-EBI) 웹 사이트 http://www.ebi.ac.uk/Tools/를 참조) 대부분 웹을 바탕으로 하는 인터페이스가 구비되어 있다.

[0024] GPCR 매개성 신호 전달 과정은 리간드가 그것의 동족 수용체에 결합하는 것에 의해 개시된다. 다수의 경우에 있어서, GPCR 리간드 결합은 세포 외 도메인 근처에 있는 나선체 클러스터에 의해 생성된 친수성 포켓에서 일어나는 것으로 생각된다. 그러나, 기타 리간드, 예를 들어 거대 펩티드는 단백질의 세포 외 부위에 결합하는 것으로 생각되며, 소수성 리간드는 나선체 내 갭 사이에 있는 막을 통해 수용체 결합 포켓에 삽입되는 것으로 추측된다. 리간드 결합 과정은 수용체 내에서 형태 변화를 유도한다. 이러한 변화는 나선체 6의 외부로의 이동을 수반하며, 이후 세포 내 루프의 형태도 변화시키게 되고, 최종적으로는 수용체 형태를 이종 삼량체(heterotrimeric) G 단백질과 결합하여 이를 활성화할 수 있는 형태로 만들어준다(Farrens, D., et al. *Science* 274, 768-770(1996), Gether, U. and Kobilka, B., *J. Biol. Chem.* 273, 17979-17982(1998)). 수용체와 결합함에 따라서 이종 삼량체 G 단백질의 알파 서브유닛 내에서 GTP가 GDP로 바뀌는 과정이 촉진되며, 그 결과 이 수용체로부터 G 단백질이 분리되고, 또한 G 단백질 자체의 알파 및 베타/감마 서브유닛이 분해된다. 특히 이 과정은 촉매에 의한 신호 증폭 과정 즉, 하나의 수용체가 활성화됨에 따라서 다수의 G 단백질의 활성화 및 역위를 유도할 수 있으며, 이후 다수의 제2 메신저 시스템을 조절할 수 있다. 신호 전달 과정의 다양성은 또한 다수의 G 단백질의 유형의 존재 뿐만 아니라 알파, 베타 및 감마 서브유닛의 아형을 다르게 함으로써 획득된다. 통상적으로, GPCR은 G 단백질과 상호 작용하여 세포 내 제2 메신저, 예를 들어 환형 AMP, 이노시톨 포스페이트, 디아실글리세롤 및 칼슘 이온의 합성 또는 억제를 조절하고, 이로써 최종적으로 생물 반응을 유도하는 세포 내 현상들의 케스케이드를 촉발시킨다.

[0025] GPCR 신호 전달 과정은 세포 기구와 약리학적 개입을 통해 조정 및 약화될 수 있다. 신호 전달 과정은 급속 탈감작(rapid desensitization)이라고 불리는 과정에 의해 비교적 빠른 속도로(수 초 내지 수 분) '스위치 오프(switch off)' 될 수 있다. GPCR에 있어서, 상기와 같은 과정은 이종 삼량체 G 단백질로부터 수용체를 기능상 분리시킴으로써 유발될 수 있으며, 이 경우 세포 또는 조직 내에 존재하는 수용체의 총 수에는 거의 변화가 없다. 이와 같은 과정은 수용체 C 말단의 인산화를 포함하는데, 이는 단백질 어레스틴(Arrestin)이 수용체에 결합하여 G 단백질이 추가로 커플링하는 것을 차단할 수 있게 한다. 일단 어레스틴에 의해 결합되면, 이 수용체는 세포 내로 내부화되어 세포 표면으로 다시 재순환되거나 분해될 수 있다. G 단백질의 알파 서브유닛은 내인성 GTPase 활성을 가지는데, 이는 신호 전달을 약화시키고 베타/감마 서브유닛과의 재결합을 촉진하여 기저 상태로 되돌아가게 한다. GPCR 신호 전달 과정은 또한 약리학적으로 조정될 수도 있다. 작용 약물은 수용체에 직접적으로 작용하여 이 수용체를 활성화시키는 반면에, 길항 약물은 수용체와 결합하여 작용제 활성을 억제함으로써 수용체에 간접적으로 작용하여 이 수용체의 신호 전달 과정을 차단한다.

[0026] GPCR 결합 및 신호 전달은 또한 알로스테릭 조정을 통해 개질될 수도 있는데, 이는 수용체 내 임의의 위치에 존재하는 오르토스테릭(orthosteric) 결합 위치에 결합하지 않고 알로스테릭 위치에 결합하는 리간드에 의해 일어난다. 알로스테릭 조정제는 오르토스테릭 리간드 매개 활성의 포지티브 및 네가티브 조정제 즉,(오르토스테릭 리간드가 존재하지 않을 때 작동하는) 알로스테릭 작용제와,(그 자체가 작용 활성을 가지되, 오르토스테릭 리간드의 활성을 조정할 수도 있는 리간드인) 아고알로스테릭 조정제 둘 다를 포함할 수 있다.

[0027] GPCR의 거대 상과는 구조와 기능의 유사성을 바탕으로 하여 하위 군으로 나누어질 수 있다. GPCR 군은 A군 로돕신 등, B군 세크레틴 등, C군 대사성 글루타메이트/페로몬, D군 진균 페로몬, E군 cAMP 수용체(딕티오스텔륨(Dictyostelium)), 프리즐드/스무슨드 군(Frizzled/Smoothened family), 및 다양한 고아 GPCR(orphan GPCR)을 포함한다. 뿐만 아니라, 추정 군은 눈 백색증 단백질, 곤충 착취제 수용체, 식물 Mlo 수용체, 선충 화학수용체, 서비골 수용체(VIR & V3R) 및 미각 수용체를 포함한다.

[0028] A군 수용체 또는 로돕신-유사 수용체라고도 불리는 A군 GPCR은 수용체의 가장 큰 군으로서, 선택성 대 내인성 작용제 및 소분자 약물에 대한 기초를 형성하는 비교적 작은 세포 외 루프를 가지는 것을 특징으로 한다. 또한, A군 수용체도 비교적 작은 세포 내 루프를 가진다. A군 수용체는 예컨대 도파민과 세로토닌과 같은 아민 군의 일원, 예컨대 케모킨과 아편 유사 물질과 같은 펩티드 일원, 시각 옵신, 착취제 수용체 및 호르몬 수용체 어레이를 포함한다.

[0029] 아펠린 수용체(APJ)는 이상, 예를 들어 심장병(예를 들어, 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심부전), 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹, 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염과 같은 이상에 관여하는 A군 수용체이다.

[0030] **펩티드**

[0031] 본원에 정의된 P는 아펠린(APJ) 수용체의 세포 내 i1, i2 또는 i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개 이상) 포함하는 펩티드이다. 결합부위 -C(O)가 결합되어 있는 P의 N 말단 아미노산 잔기의 N 말단 질소는 3개 이상의 인접 아미노산 잔기 중 하나일 수 있거나 또는 3개 이상의 인접 아미노산 잔기와는 구별되는 아미노산 잔기일 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 세포 내 i1 루프는 TM1을 TM2 및 상응하는 경막 접합 잔기에 연결시키는 루프를 의미한다.

[0033] 본원에 사용된 세포 내 i2 루프는 TM3을 TM4 및 상응하는 경막 접합 잔기에 연결시키는 루프를 의미한다.

[0034] 본원에 사용된 세포 내 i3 루프는 TM5를 TM6 및 상응하는 경막 접합 잔기에 연결시키는 루프를 의미한다.

[0035] 본원에 사용된 세포 내 i4 도메인은 C 말단 세포질 미부와 경막 접합 잔기를 의미한다.

[0036] 구체적인 실시 형태에서, P는 아펠린 수용체(APJ)의 세포 내 i1, i2 또는 i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상 또는 17개 이상 포함한다.

[0037] 보다 구체적인 실시 형태에서, P의 3개 이상의(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개 이상의) 인접 아미노산은 아펠린 수용체(APJ)의 세포 내 i1, i2 또는 i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인으로부터 유래하는 것으로서, 이들 각 루프와 i4 도메인의 아미노산 서열은 하기 표 1에 기재된 바와 같다.

[0038] [표 1]

세포 내 루프 수	APJ 수용체 세포 내 루프
i1	TVFRSSREKRRSADIFI(서열 번호 1)
i2	DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA(서열 번호 56)
i3	IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL(서열 번호 74)
i4	FFDPRFRQACTSMLCCGQSRCAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQ GPGPNMGKGGEQMHEKSIPYSQETLVVD(서열 번호 100)

[0039]

[0040]

[0041] 상기 표 1의 서열에 나타낸 아미노산 이외에, i1 루프, i2 루프, i3 루프 및 i4 도메인에 대한 세포 내 루프는 또한 경막 접합 잔기를 포함할 수도 있음이 이해된다. 예를 들어, i1 루프는 경막 접합 잔기로부터 유래하는 하나 이상의 잔기가 C 말단, N 말단, 또는 둘 다에 포함되어 있는 서열 번호 1의 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열 번호 1의 서열은 알라닌 잔기, 세린 잔기 또는 이들 둘 다를 C 말단에 임의의 순서로 포함할 수 있다. 이러한 서열은 각각 서열 번호 104, 서열 번호 105, 서열 번호 106 및 서열 번호 107로 명명할 수 있다(즉, TVFRSSREKRRSADIFIA(서열 번호 104); TVFRSSREKRRSADIFIS(서열 번호 105); TVFRSSREKRRSADIFISA(서열 번호 106); 및 TVFRSSREKRRSADIFIAS(서열 번호 107)).

[0042] 다른 실시 형태에서, P는 APJ 수용체의 i1 세포 내 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상 또는 17개 이상 포함한다.

[0043] 본원에 제시된 실시 형태에 있어서, P의 아미노산 잔기는 X, M, Y 또는 Z로 표시될 수 있고, C 말단 아미노산 잔기는 아미노산의 -OH를 포함하지 않으며, 이 C 말단 잔기에 결합되어 있는 말단 기 R_1은 -OH뿐만 아니라 본원에 정의된 다른 부위도 포함한다는 것이 이해된다.

[0044] 하나의 실시 형태에서, P는 i1 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0045] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-R_1$

[0046] 식 중,

[0047] X_1은 존재하지 않거나 트레오닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0048] X_2는 존재하지 않거나 발린 또는 알라닌 잔기이며;

[0049] X_3은 존재하지 않거나 페닐알라닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0050] X_4는 존재하지 않거나 아르기닌, 트립토판, 발린 또는 알라닌 잔기이며;

[0051] X_5는 존재하지 않거나 세린 또는 알라닌 잔기이고;

[0052] X_6는 존재하지 않거나 세린, 글루탐산 또는 알라닌 잔기이며;

[0053] X_7은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0054] X_8은 존재하지 않거나 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린 잔기이며;

[0055] X_9는 존재하지 않거나 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0056] X_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌, 알라닌 또는 리신 잔기이며;

[0057] X_{11}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0058] X_{12}는 존재하지 않거나 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌 잔기이며;

[0059] X_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이고;

[0060] X_{14}는 존재하지 않거나 아스파르트산 또는 알라닌 잔기이며;

[0061] X_{15}는 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 아스파르트산 잔기이고;

[0062] X_{16}은 존재하지 않거나 페닐알라닌, 발린, 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

[0063] X_{17}은 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 페닐알라닌 잔기이고;

[0064] X_{18}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

[0065] X_{19}는 존재하지 않거나 세린 잔기이되;

[0066] 다만, X_1- X_{19} 중 5개 이상이 존재하고;

[0067] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이며;

[0068] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이고;

[0069] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0070] P를 X_1- X_{19}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, X_1은 L에 결합된다. 만일 X_1이 존재하지 않으면, X_2가 L에 결합된다.

[0071] 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 및 X_{14} 중 4개 이상이 존재한다.

[0072] 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0073] X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0074] X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

[0075] X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0076] X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신이다.

[0077] 추가의 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9 또는 X_{10} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0078] 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0079] X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0080] X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

[0081] X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

[0082] X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌이다.

[0083] 다른 구체적인 실시 형태에서, X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0084] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0085] X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0086] X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

[0087] X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0088] X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신이며;

[0089] X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0090] X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

[0091] X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

[0092] X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌이다.

[0093] 다른 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0094] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0095] X_7은 아르기닌이고;

[0096] X_8은 글루탐산이며;

[0097] X_9는 리신이고;

[0098] X_{10}은 아르기닌이다.

[0099] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0100] X_{11}은 아르기닌이고;

[0101] X_{12}는 세린이며;

[0102] X_{13}은 알라닌이고;

[0103] X_{14}는 아스파르트산이다.

[0104] 더욱 구체적인 실시 형태에서, P는 하기 표 2a에 나열한 서열 번호 1~55의 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] [표 2a]

APJ i-루프	서열	서열 번호
i1	TVFRSSREKRRSADIFI	1
i1	AVFRSSREKRRSADIFI	2
i1	TAFRSSREKRRSADIFI	3
i1	TVARSSREKRRSADIFI	4
i1	TVFASSREKRRSADIFI	5
i1	TVFRASREKRRSADIFI	6
i1	TVFRSAREKRRSADIFI	7
i1	TVFRSSAEKRRSADIFI	8
i1	TVFRSSRAKRRSADIFI	9
i1	TVFRSSREARRSADIFI	10
i1	TVFRSSREKARDADIFI	11
i1	TVFRSSREKRASADIFI	12
i1	TVFRSSREKRRAADIFI	13
i1	TVFRSSREKRRSAAIFI	14
i1	TVFRSSREKRRSADAFI	15
i1	TVFRSSREKRRSADIAI	16
i1	TVFRSSREKRRSADIFA	17
i1	tVFRSSREKRRSADIFI	18
i1	TvFRSSREKRRSADIFI	19
i1	TVfRSSREKRRSADIFI	20
i1	TVFrSSREKRRSADIFI	21
i1	TVFRsSREKRRSADIFI	22
i1	TVFRSsREKRRSADIFI	23
i1	TVFRSSrEKRRSADIFI	24
i1	TVFRSSReKRRSADIFI	25
i1	TVFRSSREKrRSADIFI	26
i1	TVFRSSREKRrSADIFI	27
i1	TVFRSSREKRRSADiFI	28
i1	TVFRSSREKRRSADIFi	29
i1	TVFRSSREKRRsADIFI	30
i1	TVFRSSREKRRSaDIFI	31
i1	TVFRSSREKRRSAdIFI	32
i1	TVFRSSREkRRSADIFI	33
i1	TVFWSSREKRRSADIFI	34
i1	VFRSSREKRRSADIFI	35
i1	FRSSREKRRSADIFI	36
i1	SSREKRRSADIFIAS	37
i1	RSSREKRRSADIFI	38
i1	FRSSREKRRSADIA	39
i1	FRSSREKRRSADIV	40
i1	TVFRSSREKRRSAD	41
i1	SSREKRRSADIFIA	42
i1	VSSREKRRSADIFI	43
i1	SSREKRRSADIFI	44
i1	FRSSREKRRSADI	45
i1	FRSSREKRRSAD	46

[0106]

i1	SREKRRSADIFI	47
i1	REKRRSADIFI	48
i1	RSSREKRRSAD	49
i1	REKRRSADIF	50
i1	SSREKRRSAD	51
i1	REKRRSADI	52
i1	SREKRRSAD	53
i1	EREKRRSAD	54
i1	REKRRSAD	55

[0107]

[0108]

[0109] 더욱 구체적인 다른 실시 형태에서, P는 하기 표 2b에 나열한 서열 번호 108~112의 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0110] [표 2b]

[0111]

APJ i-루프	서열	서열 번호
i1	TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI	108
i1	TVFRSSREpKRRSADIFI	109
i1	TVFRSSRpEKRRSADIFI	110
i1	TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI	111
i1	TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI	112

[0112]

[0113] 다른 구체적인 실시 형태에서, P는 아펠린(APJ) 수용체의 i2 세포 내 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상 또는 17개 이상 포함한다.

[0114] 하나의 실시 형태에서, P는 i2 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며,

[0115] $Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}-Y_{16}-Y_{17}-Y_{18}-Y_{19}-Y_{20}-Y_{21}-Y_{22}-R_1$

[0116] 식 중,

[0117] Y_1는 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

[0118] Y_2는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0119] Y_3은 존재하지 않거나 티로신 잔기이고;

[0120] Y_4는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

[0121] Y_5는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0122] Y_6는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0123] Y_7은 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

[0124] Y_8은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0125] Y_9는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이고;

[0126] Y_{10}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

[0127] Y_{11}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0128] Y_{12}는 존재하지 않거나 아스파라긴 잔기이며;

[0129] Y_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0130] Y_{14}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0131] Y_{15}는 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0132] Y_{16}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0133] Y_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0134] Y_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 루신 잔기이며;

[0135] Y_{19}는 존재하지 않거나 발린 또는 루신 잔기이고;

[0136] Y_{20}은 존재하지 않거나 세린이며;

[0137] Y_{21}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

[0138] Y_{22}는 존재하지 않거나 알라닌이되, 다만, Y_1-Y_{22} 중 5개 이상이 존재하며;

[0139] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0140] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0141] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0142] P를 Y_1- Y_{22}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, Y_1은 L에 결합된다. 만일 Y_1이 존재하지 않으면, Y_2가 L에 결합된다.

[0143] 구체적인 실시 형태에서, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13} 및 Y_{14} 중 3개 이상이 존재한다.

[0144] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0145] Y_8은 아르기닌 잔기이고;

[0146] Y_9는 프롤린 잔기이며;

[0147] Y_{10}은 발린 잔기이고;

[0148] Y_{11}은 알라닌 잔기이다.

[0149] 다른 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0150] Y_{12}는 아스파라긴 잔기이고;

[0151] Y_{13}은 알라닌 잔기이며;

[0152] Y_{14}는 아르기닌 잔기이고;

[0153] Y_{15}는 루신 잔기이다.

[0154] 더욱 구체적인 실시 형태에서, P는 하기 표 3에 나열한 서열 번호 56~73의 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] [표 3]

[0156]

APJ i-루프	서열	서열 번호
i2	DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA	56
i2	LAIVRPVANARLRLRVSG	57
i2	AIVRPVANARLRLRVSG	58
i2	IVRPVANARLRLRVSG	59
i2	VRPVANARLRLRVSG	60
i2	RPVANARLRLRVSG	61
i2	VRPVANARLRLRVS	62
i2	AIVRPVANARLRL	63
i2	RPVANARLRLRVS	64
i2	VRPVANARLRLLL	65
i2	VRPVANARLRLRV	66
i2	RPVANARLRLRV	67
i2	VRPVANARLRLR	68
i2	RPVANARLRLR	69
i2	VRPVANARLRL	70
i2	RPVANARLRL	71
i2	VRPVANARLR	72
i2	VRPVANARL	73

[0157] 또 다른 구체적인 실시 형태에서, P는 아펠린(APJ) 수용체의 i3 세포 내 루프의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상 또는 17개 이상 포함한다.

[0158] 하나의 구체예에서, P는 i3 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0159] P는

Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1이고,

[0160] 식 중,

[0161] Z_1은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

[0162] Z_2는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이며;

[0163] Z_3은 존재하지 않거나 글루타민 또는 글리신 잔기이고;

[0164] Z_4는 존재하지 않거나 트레오닌 또는 세린 잔기이며;

[0165] Z_5는 존재하지 않거나 이소루신 또는 글리신 잔기이고;

[0166] Z_6는 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이며;

[0167] Z_7은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

[0168] Z_8은 존재하지 않거나 히스티딘 잔기이며;

[0169] Z_9는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

[0170] Z_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0171] Z_{11}은 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

[0172] Z_{12}는 존재하지 않거나 글루탐산 잔기이며;

[0173] Z_{13}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0174] Z_{14}는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0175] Z_{15}는 존재하지 않거나 글루탐산 또는 글리신 잔기이고;

[0176] Z_{16}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이며;

[0177] Z_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0178] Z_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 글리신 잔기이며;

[0179] Z_{19}는 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

[0180] Z_{20}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0181] Z_{21}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0182] Z_{22}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0183] Z_{23}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0184] Z_{24}는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

[0185] Z_{25}는 존재하지 않거나 세린, 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기이고;

[0186] Z_{26}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0187] Z_{27}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

[0188] Z_{28}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

[0189] Z_{29}는 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

[0190] Z_{30}은 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, Z_1-Z_{30} 중 5개 이상이 존재하며;

[0191] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0192] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0193] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0194] P를 Z_1- Z_{30}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, Z_1은 L에 결합된다. 만일 Z_1이 존재하지 않으면, Z_2가 L에 결합된다.

[0195] 구체적인 실시 형태에서, Z_{12}, Z_{13}, Z_{14}, Z_{15}, Z_{16}, Z_{17}, Z_{18} 및 Z_{19} 중 4개 이상이 존재한다.

[0196] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0197] Z_{12}는 글루탐산 잔기이고;

[0198] Z_{13}은 아르기닌 잔기이며;

[0199] Z_{14}는 이소루신 잔기이고;

[0200] Z_{15}는 글루탐산 또는 글리신 잔기이다.

[0201] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0202] Z_{16}은 글리신 잔기이고;

[0203] Z_{17}은 루신 잔기이며;

[0204] Z_{18}은 아르기닌 잔기 또는 글리신 잔기이고;

[0205] Z_{19}는 리신 잔기이다.

[0206] 다른 구체적인 실시 형태에서, Z_{21}, Z_{22}, Z_{23}, Z_{24} 및 Z_{25} 중 4개 이상이 존재한다.

[0207] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0208] Z_{21}은 아르기닌 잔기이고;

[0209] Z_{22}는 아르기닌 잔기이며;

[0210] Z_{23}은 루신 잔기이고;

[0211] Z_{24}는 루신 잔기이며;

[0212] Z_{25}는 세린 잔기이거나, 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기이다.

[0213] 또 다른 추가의 구체적인 실시 형태에서, Z_{25}는 알라닌 잔기이다.

[0214] 다른 구체적인 실시 형태에서, Z_3, Z_4, Z_5 및 Z_6이 존재한다.

[0215] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0216] Z_3은 글루타민 잔기이고;

[0217] Z_4는 트레오닌 잔기이며;

[0218] Z_5는 이소루신 잔기이고;

[0219] Z_6은 알라닌 잔기이다.

[0220] 또 다른 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0221] Z_3은 글리신 잔기이고;

[0222] Z_4는 세린 잔기이며;

[0223] Z_5는 글리신 잔기이고;

[0224] Z_6은 세린 잔기이다.

[0225] 더욱 구체적인 실시 형태에서, P는 하기 표 4에 나열한 서열 번호 74~99의 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0226] [표 4]

[0227]

APJ i-루프	서열	서열 번호
i3	IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL	74
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLS	75
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLA	76
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLF	77
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLW	78
i3	GSGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	79
i3	SGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	80
i3	IAGHFRKERIEGLRKRRRLLS	81
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL	82
i3	GSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	83
i3	SGHFRKERIEGLRKRRRLLA	84
i3	GHFRKERIEGLRKRRRLLS	85
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRR	86
i3	GHFRKERIEGLRKRRRLLA	87
i3	HFRKERIEGLRKRRRLLS	88
i3	QTIAGHFRKERIEGLRK	89
i3	FRKERIEGLRKRRRLLA	90
i3	RKERIEGLRKRRRLLS	91
i3	ERIEGLRKRRRLLSII	92
i3	HFRKERIEGLRKRRRL	93
i3	FRKERI G GKRRRLLA	94
i3	ERIEGLRKRRRLLS	95
i3	HFRKERIEGLRKRR	96
i3	QTIAGHFRKERI	97
i3	EGLRKRRRLLA	98
i3	QTIAGHFRKER	99

[0228]

[0229] 추가의 구체적인 실시 형태에서, P는 아펠린(APJ) 수용체의 i4 세포 내 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상 또는 17개 이상 포함한다.

[0230] 하나의 실시 형태에서, P는 i4 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며,

[0231] M_1-M_2-M_3-M_4-M_5-M_6-M_7-M_8-M_9-M_{10}-M_{11}-M_{12}-M_{13}-M_{14}-R_1

[0232] 식 중,

[0233] M_1은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

[0234] M_2는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

[0235] M_3은 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

[0236] M_4는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이며;

[0237] M_5는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0238] M_6은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

[0239] M_7은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0240] M_8은 존재하지 않거나 글루타민 잔기이며;

[0241] M_9는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0242] M_{10}은 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

[0243] M_{11}은 존재하지 않거나 트레오닌 잔기이고;

[0244] M_{12}는 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

[0245] M_{13}은 존재하지 않거나 메티오닌 잔기이고;

[0246] M_{14}는 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, M_1-M_{14} 중 5개 이상이 존재하며;

[0247] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0248] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0249] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0250] P를 M_1-M_{14}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, M_1은 L에 결합된다. 만일 M_1이 존재하지 않으면, M_2가 L에 결합된다.

[0251] 구체적인 실시 형태에서,

[0252] M_3은 아스파르트산 잔기이고;

[0253] M_4는 프롤린 잔기이며;

[0254] M_5는 아르기닌 잔기이고;

[0255] M_6은 페닐알라닌 잔기이다.

[0256] 더욱 구체적인 실시 형태에서, P는 하기 표 5에 나열한 서열 번호 101~103의 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0257] [표 5]

[0258]

APJ i-루프	서열	서열 번호
i4	FFDPRFRQASTSML	101
i4	FDPRFRQASTSML	102
i4	DPRFRQASTSML	103

[0259]

[0260] 상기 표 2(표 2b 포함)~5에 제시한 서열은 C 말단에서 선택적으로 작용기화될 수 있다는 것이 이해된다. C 말단에서의 작용기화는 C 말단에 존재하는 산 부위가 몇몇 다른 작용기로 치환됨을 의미한다. 적절한 작용기는 $-C(O)N(R_2)_2$, $-C(O)OR_3$, 또는 $C(O)NHC(O)OR_2$를 포함하며, 여기서, R_2는 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬 기이고, R_3은 (C_1-C_{10}) 알킬 기이다.

[0261] P가 아펠린(APJ) 세포 내 루프(i1, i2 또는 i3) 또는 세포 내 루프에서 유래하는 도메인(i4)으로부터의 인접 아미노산 잔기를 정해진 수만큼 포함하는 한, 나머지 펩티드는 그것이 존재할 경우 다음의 것으로부터 선택될 수 있다:

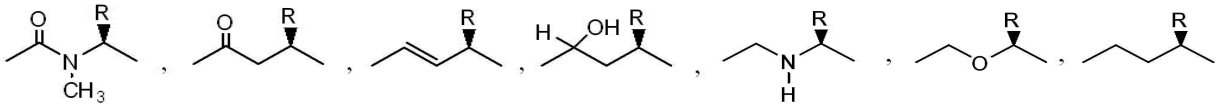
[0262] (a) 임의의 천연 아미노산 잔기, 비천연 아미노산 잔기 또는 이의 조합;

[0263] (b) 천연 아미노산 잔기, 비천연 아미노산 잔기 및 이의 조합을 포함하는 펩티드 서열;

[0264] (c) 하나 이상의 펩티드 주쇄의 변형을 포함하는 (b)에 따른 펩티드 서열;

[0265] (d) 하나 이상의 레트로-인버소(retro-inverso) 펩티드 결합을 포함하는 (c)에 따른 펩티드 서열;

[0266] (e) 하나 이상의 펩티드 결합이



또는 이의 조합으로 치환되는 (c)에 따른 펩티드 서열;

[0267] (f) 하나 이상의 뎁시펩티드 결합을 포함하는 (c)에 따른 펩티드 서열로서, 여기서 아미드 결합은 에스테르 결합으로 치환되는 펩티드 서열;

[0268] (g) 하나 이상의 형태상 제한을 포함하는 (c)에 따른 펩티드 서열; 및

[0269] (h) (d)~(g) 중 하나 이상을 포함하는 (c)에 따른 펩티드 서열.

[0270] 뿐만 아니라, GPCR 세포 내 루프(i1, i2 또는 i3) 또는 도메인(i4)으로부터 유래하는 지정된 수만큼의 인접 아미노산 잔기 내에 조차도, 펩티드 주쇄 변형, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만 상기 (e)에 기술된 변형; 레트로-인버소 펩티드 결합; 뎁시펩티드 결합; 형태상 제한; 또는 이의 조합이 있을 수 있다는 것이 이해된다.

[0271] 화학식 I의 P는 C 말단에서 선택적으로 작용기화될 수 있음에 주목해야 한다. C 말단에서의 작용기화는 C 말단에 존재하는 산 부위가 몇몇 다른 작용기로 치환됨을 의미하는 것이다. 적절한 작용기는 $-C(O)N(R_2)_2$, $-C(O)OR_3$, 또는 $C(O)NHC(O)OR_2$을 포함하며, 여기서 R_2는 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬 기이고, R_3은 (C_1-C_{10})알킬 기이다. C 말단의 작용기화는 제조하는 데 사용된 방법을 통하여 이루어질 수 있다.

[0272] 본원에 사용된 펩티드 모방체(peptidomimetic)는 펩티드 서열 대신에 비펩티드 구조 요소를 포함하는 화합물을 의미한다.

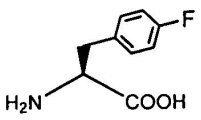
[0273] 본원에 사용된 “아미노산”이란 용어는 천연 생성 아미노산과 비천연 아미노산 둘 다를 포함한다.

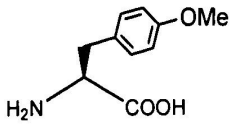
[0274] 본원에 사용된 “천연 생성 아미노산”이란 용어는 화학식 NH_2-CHR-COOH로 표시되는 화합물을 의미하는 것으로서, 여기서 R은 하기 표에 나타낸 바와 같은 천연 생성 아미노산, 예를 들어 리신, 아르기닌, 세린, 티로신 등의 측쇄이다.

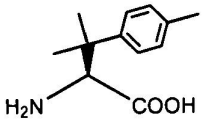
[0275] **일반적인 천연 생성 아미노산 표**

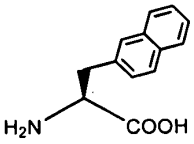
	아미노산	3문자 암호	1문자 암호
무극성; pH 7.4에서 중성	알라닌	Ala	A
	이소루신	Ile	I
	루신	Leu	L
	메티오닌	Met	M
	페닐알라닌	Phe	F
	프롤린	Pro	P
	트립토판	Trp	W
	발린	Val	V
극성; pH 7.0에서 비하전	아스파라긴	Asn	N
	시스테인	Cys	C
	글리신	Gly	G
	글루타민	Gln	Q
	세린	Ser	S
	트레오닌	Thr	T
	티로신	Tyr	Y
극성; pH 7에서 하전	글루탐산	Glu	E
	아르기닌	Arg	R
	아스파르트산	Asp	D
	히스티딘	His	H
	리신	Lys	K

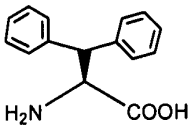
[0276]

[0277] "비천연 아미노산"은 핵산 코돈이 존재하지 않는 아미노산을 의미한다. 비천연 아미노산의 예는 예를 들어 천연 α-아미노산의 D-이성체 예를 들어, 전술한 바와 같은 D-프롤린(D-P, D-Pro); 비천연 측쇄(예를 들어, 페닐알라닌과 관련된 

, 

, 

, 

및 

)를 보유하는 천연 α-아미노산; Aib(아미노부티르산), bAib(3-아미노이소부티르산), Nva(노르발린), β-Ala, Aad(2-아미노아디프산), bAad(3-아미노아디프산), Abu(2-아미노부티르산), Gaba(γ-아미노부티르산), Acp(6-아미노카프론산), Dbu(2,4-디아미노부티르산), α-아미노피멜산, TMSA(트리메틸실릴-Ala), aIle(알로-이소루신), Nle(노르루신), tert-Leu, Cit(시트룰린), Orn(오르니틴, O), Dpm(2,2'-디아미노피멜산), Dpr(2,3-디아미노프로피온산), α 또는 β-Nal, Cha(시클로헥실-Ala), 하이드록시프롤린, Sar(살코신), Dap(2,3-디아미노프로피온산) 등을 포함한다.

[0278] 비천연 아미노산은 또한 시클릭 아미노산; 및 아미노산 유사체, 예를 들어 MeGly(N^{α}-메틸글리신), EtGly(N^{α}-에틸글리신) 및 EtAsn(N^{α}-에틸아스파라긴)과 같은 N^{α}-알킬화된 아미노산; 및 α-탄소가 2개의 측쇄 치환기를 보유하는 아미노산을 포함한다. 천연 아미노산을 포함할 때처럼, 비천연 아미노산이 본원에 기재된 펩티드 서열의 일부가 될 때, 비천연 아미노산의 잔기는 잔류하는 것이 된다.

[0279] 전술한 바와 같이, 아미노산 잔기는 아미노 기의 수소 원자 또는 카복실 기의 하이드록실 부위 또는 둘 다가 결

여되어 펩티드 사슬의 단위가 아미노산 잔기인 아미노산 구조물이다.

[0280] 본원에서 천연 아미노산의 D-이성체는 이것과 상응하는 천연 생성 아미노산의 명칭의 소문자로 명명한다. 예를 들어, d-프롤린은 천연 생성 프롤린을 명명하는 경우에 사용되는 "P"가 아닌, "p"로 명명한다.

[0281] **테더(T)**

[0282] 화학식 I의 T는 본 발명의 APJ 수용체 화합물에 친유성을 부여하는 친유성 테더 부위이다. T가 부여하는 친유성은 APJ 수용체 화합물의 세포 막으로의 침투 및 이 APJ 수용체 화합물을 세포 막에 고정시키는 것을 촉진할 수 있다. 이와 같이, T에 의해 부여된 친유성은 본 발명의 APJ 수용체 화합물과 동족 수용체 사이의 상호 작용을 촉진할 수 있다.

[0283] 화학식 I의 친유성 테더 부위로서 사용하기 적당한 화합물의 상대적 친유성은 유기 용매 층(막-유사) 대 (세포 외 환경 또는 세포질 환경과 유사한) 수성 용매 층으로 분배되는 화합물의 양을 측정함으로써 정량할 수 있다. 혼합 용매 조성물, 예를 들어 옥탄올/물 또는 옥탄올/PBS 중 분배 계수(partition coefficient)는 옥탄올 대 수성 용매 중에서 평형을 이룰 때 파악되는 화합물의 비이다(분배 계수 P = $[화합물]_{옥탄올}/[화합물]_{수성}$). 종종, 분배 계수는 logP와 같은 로그 형태로 나타낸다. 친유성이 더욱 큰 화합물일수록 친수성이 더욱 큰 화합물보다 logP 값이 포지티브 양태로 커서, 막 이중층과 더욱 강하게 상호 작용을 하는 경향이 있다.

[0284] 컴퓨터 프로그램은 또한 친유성 테더 부위(T)로서 사용하기 적절한 화합물에 대한 분배 계수를 계산하는 데 유용하다. 화학 구조가 예를 들어, 기존의 알킬 기 상에 부가의 메틸렌 단위($-CH_2-$)를 부가하는 것 같이 조직적인 방식으로 달라지는 경우, logP의 동향은, 예를 들어 켐드로(ChemDraw; CambridgeSoft, Inc)를 사용하여 산정할 수 있다.

[0285] 하나의 실시 형태에서, T는 선택적으로 치환된 (C_6-C_{30})알킬, (C_6-C_{30})알케닐, (C_6-C_{30})알키닐로서, 여기서 0~3개의 탄소 원자는 산소, 황, 질소 또는 이의 조합으로 치환된다.

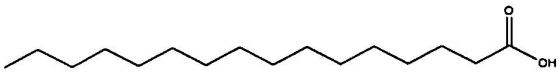
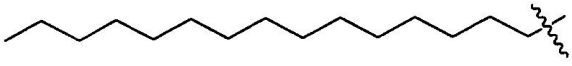
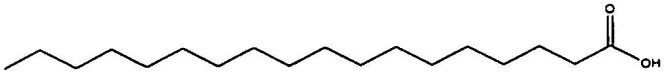
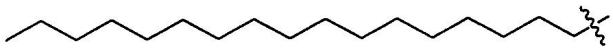
[0286] 구체적인 실시 형태에서, (C_6-C_{30})알킬, (C_6-C_{30})알케닐, (C_6-C_{30})알키닐은 하나 이상의 치환 가능한 탄소 원자 상에서 할로겐, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_1-C_6)$알킬, $-N((C_1-C_6)$알킬$)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알콕시, 아릴옥시, (C_1-C_6)알콕시카보닐, $-CONH_2$, $-OCONH_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$CONH_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$CONH(C_1-C_6)$알킬, $-NHCONH(C_1-C_6)$알킬, $-NHCON((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$CON((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$C(S)NH_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$C(S)NH(C_1-C_6)$알킬, $-NHC(S)NH(C_1-C_6)$알킬, $-NHC(S)N((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_6)$알킬$C(S)N((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-CONH(C_1-C_6)$알킬, $-OCONH(C_1-C_6)$알킬 $-CON((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-C(S)(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)_p(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)_pNH_2$, $-S(O)_pNH(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)_pN((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-CO(C_1-C_6)$알킬, $-OCO(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$알킬, $-OC(O)O(C_1-C_6)$알킬, -C(O)H 또는 $-CO_2H$으로 치환되며, 여기서 p는 1 또는 2이다.

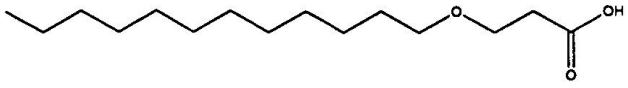
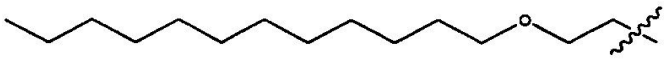
[0287] 구체적인 실시 형태에서, T는 $CH_3(CH_2)_9OPh-$, $CH_3(CH_2)_6C{=}C(CH_2)_6$, $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2)_3$, $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$ 및 $CH_3(CH_2)_{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

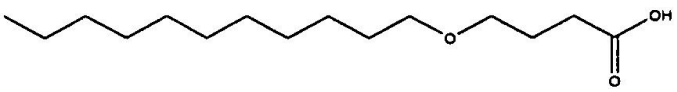
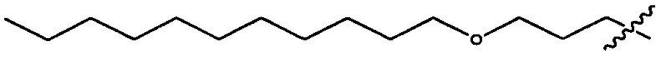
[0288] 구체적인 실시 형태에서, T는 $CH_3(CH_2)_{16}$, $CH_3(CH_2)_{15}$, $CH_3(CH_2)_{14}$, $CH_3(CH_2)_{13}$, $CH_3(CH_2)_{12}$, $CH_3(CH_2)_{11}$, $CH_3(CH_2)_{10}$, $CH_3(CH_2)_9$, $CH_3(CH_2)_8$, $CH_3(CH_2)_9OPh-$, $CH_3(CH_2)_6C{=}C(CH_2)_6$, $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2)_3$ 및 $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$ 및 $CH_3(CH_2)_{13}$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

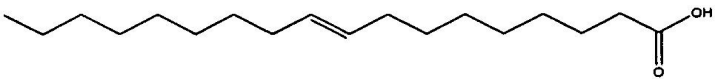
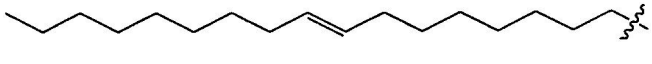
[0289] 화학식 I의 친유성 부위(T)는 전구체 친유성 화합물(예를 들어, 지방산 및 담즙산)로부터 유래할 수 있다는 것이 이해된다. 본원에서 T와 관련하여 사용된 "~로부터 유래된"은 T가 전구체 친유성 화합물로부터 유래하며, 화학식 I의 APJ 수용체 화합물을 제조함에 있어서 전구체 친유성 화합물의 반응 결과, 전구체 친유성 화합물에 비하여 구조적으로 변형된 화학식 I의 T로 표시되는 친유성 테더 부위가 생성된다는 것을 의미한다.

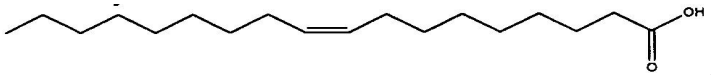
[0290] 예를 들어, 화학식 I의 친유성 테더 부위인 T는 지방산 또는 담즙산으로부터 유래할 수 있다. 화학식 I에 의하면, T가 지방산(즉, 지방산 유도체)으로부터 유래할 때, 이 T는 산 작용기가 유래하는 지방산 내에 산 작용기의 카보닐 탄소에 대해 알파 위치에 있는 탄소 원자에서 L-P에 부착된다는 것이 이해된다. 예를 들어, T가 팔미트

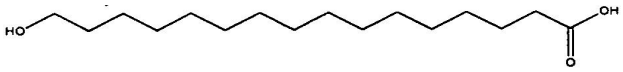
산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다. 이와 유사하게, T가 스테아르산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

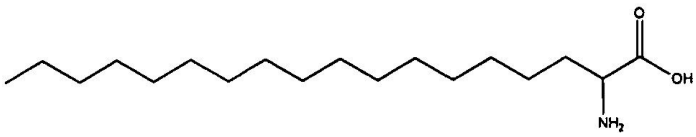
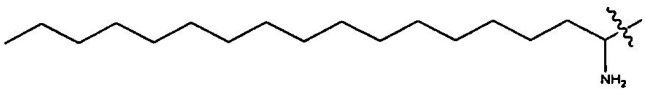
[0291] 이와 유사하게, T가 3-(도데실옥시)프로판산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

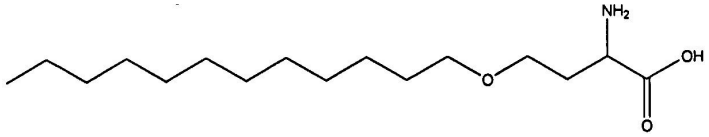
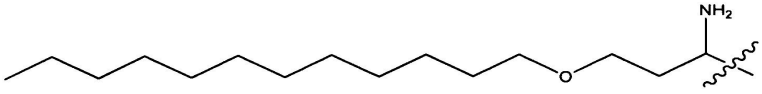
[0292] 이와 유사하게, T가 4-(운데실옥시)부탄산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

[0293] 이와 유사하게, T가 엘라이드산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

[0294] 이와 유사하게, T가 올레산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는 의 구조를 갖는다.

[0295] 이와 유사하게, T가 16-하이드록시팔미트산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는 의 구조를 갖는다.

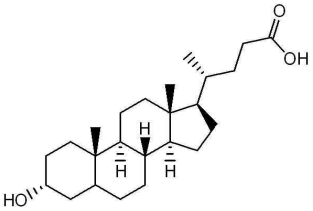
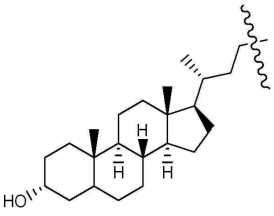
[0296] 이와 유사하게, T가 2-아미노옥타데칸산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

[0297] 이와 유사하게, T가 2-아미노-4-(도데실옥시)부탄산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

[0298] 추가의 실시 형태에서, T는 지방산으로부터 유래한다. 구체적인 실시 형태에서, T는 부티르산, 카프로산, 카프

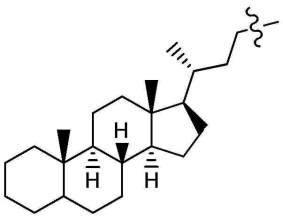
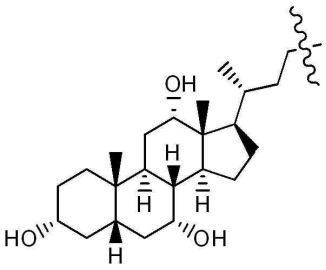
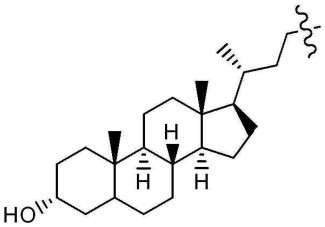
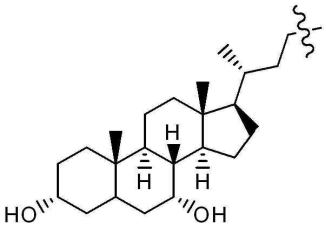
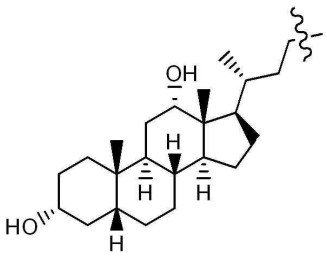
릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 및 리그노세르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 지방산으로부터 유래한다.

[0299] 다른 구체적인 실시 형태에서, T는 미리스트올레산, 팔미톨레산, 올레산, 리놀레산, α-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타에논산, 에루신산, 도코사헥사엔산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 지방산으로부터 유래한다.

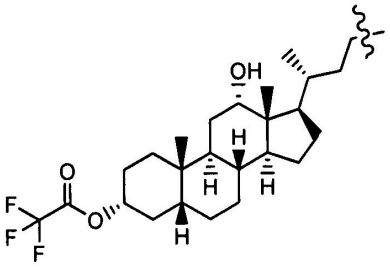
[0300] 다른 실시 형태에서, 화학식 I의 T는 담즙산으로부터 유래할 수 있다. T가 지방산 유도체인 실시 형태와 유사하게, 화학식 I에 따르면 T가 담즙산으로부터 유래할 때(즉, 담즙산 유도체일 때), 이 T는 산 작용기가 유래하는 담즙산 내에 산 작용기의 카보닐 탄소에 대해 알파 위치에 있는 탄소 원자에서 L-P에 부착된다는 것이 이해된다. 예를 들어, T가 리토콜산  으로부터 유래할 때, 화학식 I의 T는  의 구조를 갖는다.

[0301] 추가의 실시 형태에서, T는 담즙산으로부터 유래한다. 구체적인 실시 형태에서, T는 리토콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 콜란산, 콜산, 우르소콜산, 우르소데옥시콜산, 이소우르소데옥시콜산, 라고데옥시콜산, 데하이드로콜산, 히오콜산, 히오데옥시콜산 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 담즙산으로부터 유래한다:

[0302] 예를 들어, T는 다음의 것으로부터 선택된다:

[0303]  ;  ;  ;  ; 및  .

[0304] 또 다른 실시 형태에서, T는 산 작용기 이외의 기가 변형된 전술한 담즙산으로부터 유래한다. 예를 들어, T는 전술한 담즙산 중 임의의 산으로부터 유래할 수 있는데, 이 경우 하이드록시 위치는 변형되어 에스테르 또는 할로 에스테르를 형성한다. 예를 들어, T는 다음의 것일 수 있다:

[0305] 

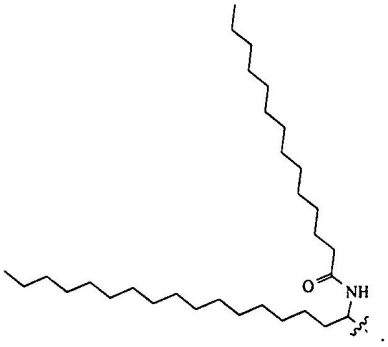
.

[0306] 화학식 I의 친유성 막 테더인 T로서 사용하기 적절한 기타 친유성 부위는 스테로이드를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 스테로이드는 스테롤; 프로게스타젠; 글루코코르티코이드; 미네랄코르티코이드; 안드로겐; 및 에스트로겐을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일반적으로 부착이 가능하거나 또는 화학식 I에 포함되도록 변형될 수 있는 임의의 스테로이드가 사용될 수 있다. 친유성 막 테더인 T는 화학식 I에 포함된 결과로서 전구체 친유성 화합물로부터 약간 변형될 수 있음이 이해된다.

[0307] 본 발명의 T에서 사용하기 적절한 스테롤은 콜레스타놀, 코프로스타놀, 콜레스테롤, 에피콜레스테롤, 에르고스테롤 및 에르고칼시페롤 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 스테롤은 친유성과 수용성의 균형을 제공하는 것이 있다.

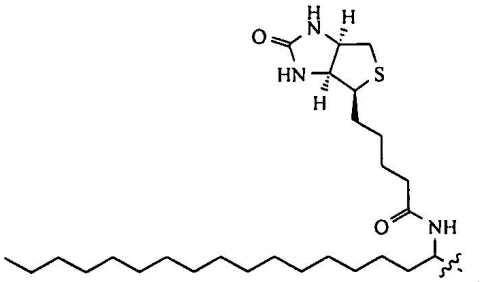
[0308] 적절한 프로게스타젠은 프로게스테론을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 글루코코르티코이드는 코르티졸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 미네랄코르티코이드는 알도스테론을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 안드로겐은 테스토스테론 및 안드로스텐디온을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 에스트로겐은 에스트론 및 에스트라디올을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0309] 다른 구체적인 실시 형태에서, T는 2-테트라데칸아미드옥타데칸산으로부터 유래할 수 있다. T가 지방산 유도체인 실시 형태와 유사하게, 화학식 I에 따르면 T가 2-테트라데칸아미드옥타데칸산으로부터 유래할 때, 이 T는 산 작용기가 유래하는 담즙산 내에 산 작용기의 카보닐 탄소에 대해 알파 위치에 있는 탄소 원자에서 L-P에 부착된다는 것이 이해된다. 예를 들어, T가 2-테트라데칸아미드옥타데칸산으로부터 유래할 때, 테더는 다음과 같다:

[0310] 

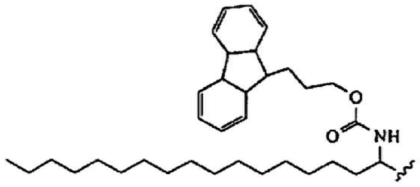
.

[0311] 다른 실시 형태에서, 화학식 I의 T는 2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)옥타데칸산으로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T가 2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)옥타데칸산으로부터 유래할 때, 테더는 다음과 같다:

[0312] 

.

[0313] 또 다른 실시 형태에서, 화학식 I의 T는 다음과 같을 수 있다:

[0314] 

.

[0315] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 테더 부위를 함유할 수 있음이 이해된다. 소정의 측면에서, 테더 부위는 동일하다. 다른 실시 형태에서, 테더 부위는 상이하다.

[0316] **화합물(T-L-P)**

[0317] 제1 측면에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 하기 화학식 I로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며:

[0318] [화학식 I]

[0319] T-L-P

[0320] 식 중,

[0321] P는 APJ 수용체의 세포 내 i1, i2, i3 루프 또는 세포 내 i4 도메인의 인접 아미노산 잔기를 3개 이상 포함하는 펩티드이고;

[0322] L은 C(O)로 표시되며 N 말단 아미노산 잔기의 N 말단 질소에서 P와 결합되어 있는 연결 부위이며;

[0323] T는 L에 결합된 친유성 테더 부위로서, 여기서 P의 C 말단 아미노산 잔기는 선택적으로 작용기화되어 있다.

[0324] 제2 측면에서, P는 6개 이상의 인접 아미노산 잔기를 포함한다.

[0325] 제3 측면에서, P는 i1 루프의 인접 아미노산을 3개 이상 포함한다.

[0326] 제3 측면의 구체적인 실시 형태에서, P는 i1 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0327] X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-R_1

[0328] 식 중,

[0329] X_1은 존재하지 않거나 트레오닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0330] X_2는 존재하지 않거나 발린 또는 알라닌 잔기이며;

[0331] X_3은 존재하지 않거나 페닐알라닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0332] X_4는 존재하지 않거나 아르기닌, 트립토판, 발린 또는 알라닌 잔기이며;

[0333] X_5는 존재하지 않거나 세린 또는 알라닌 잔기이고;

[0334] X_6은 존재하지 않거나 세린, 글루탐산 또는 알라닌 잔기이며;

[0335] X_7은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0336] X_8은 존재하지 않거나 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린 잔기이며;

[0337] X_9는 존재하지 않거나 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0338] X_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌, 알라닌 또는 리신 잔기이며;

[0339] X_{11}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 알라닌 잔기이고;

[0340] X_{12}는 존재하지 않거나 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌 잔기이며;

[0341] X_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이고;

[0342] X_{14}는 존재하지 않거나 아스파르트산 또는 알라닌 잔기이며;

[0343] X_{15}는 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 아스파르트산 잔기이고;

[0344] X_{16}은 존재하지 않거나 페닐알라닌, 발린, 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

[0345] X_{17}은 존재하지 않거나 이소루신, 알라닌 또는 페닐알라닌 잔기이고;

[0346] X_{18}은 존재하지 않거나 알라닌 또는 이소루신 잔기이며;

[0347] X_{19}는 존재하지 않거나 세린 잔기이되;

[0348] 다만, X_1- X_{19} 중 5개 이상이 존재하고;

[0349] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이며;

[0350] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 $(C_1$-$C_{10})$알킬이고;

[0351] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0352] 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 및 X_{14} 중 4개 이상이 존재한다.

[0353] 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0354] X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0355] X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

[0356] X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0357] X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신이다.

[0358] 추가의 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9 또는 X_{10} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0359] 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0360] X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0361] X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

[0362] X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

[0363] X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌이다.

[0364] 추가의 구체적인 실시 형태에서, X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0365] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0366] X_7은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0367] X_8은 글루탐산, 알라닌 또는 프롤린이며;

[0368] X_9는 리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, D-2,3-디아미니온프로피온산 또는 D-오르니틴이고;

[0369] X_{10}은 아르기닌, 알라닌 또는 리신이며;

[0370] X_{11}은 아르기닌 또는 알라닌이고;

[0371] X_{12}는 세린, 아스파르트산, 알라닌 또는 아르기닌이며;

[0372] X_{13}은 알라닌 또는 세린이고;

[0373] X_{14}는 아스파르트산 또는 알라닌이다.

[0374] 또 다른 구체적인 실시 형태에서, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13} 또는 X_{14} 중 하나 이상은 알라닌이다.

[0375] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0376] X_7은 아르기닌이고;

[0377] X_8은 글루탐산이며;

[0378] X_9는 리신이고;

[0379] X_{10}은 아르기닌이다.

[0380] 또 다른 구체적인 실시 형태에서,

[0381] X_{11}은 아르기닌이고;

[0382] X_{12}는 세린이며;

[0383] X_{13}은 알라닌이고;

[0384] X_{14}는 아스파르트산이다.

[0385] 제3 측면의 다른 구체적인 실시 형태에서, P가 유래하는 APJ 수용체의 i1 루프는 TVFRSSREKRRSADIFI(서열 번호 1)의 서열을 가진다.

[0386] 제3 측면의 다른 실시 형태에서, P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열이다:

[0387] TVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 1);

[0388] AVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 2);

[0389] TAFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 3);

[0390] TVARSSREKRRSADIFI (서열 번호 4);

[0391] TVFASSREKRRSADIFI (서열 번호 5);

[0392] TVFRASREKRRSADIFI (서열 번호 6);

[0393] TVFRSAREKRRSADIFI (서열 번호 7);

[0394] TVFRSSAEKRRSADIFI (서열 번호 8);

[0395] TVFRSSRAKRRSADIFI (서열 번호 9);

[0396] TVFRSSREARRSADIFI (서열 번호 10);

[0397] TVFRSSREKARDADIFI (서열 번호 11);

[0398] TVFRSSREKRASADIFI (서열 번호 12);

[0399] TVFRSSREKRRAADIFI (서열 번호 13);

[0400] TVFRSSREKRRSAAIFI (서열 번호 14);

[0401] TVFRSSREKRRSADAFI (서열 번호 15);

[0402] TVFRSSREKRRSADIAI (서열 번호 16);

[0403] TVFRSSREKRRSADIFA (서열 번호 17);

[0404] tVFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 18);

[0405] TvFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 19);

[0406] TVfRSSREKRRSADIFI (서열 번호 20);

[0407] TVFrSSREKRRSADIFI (서열 번호 21);

[0408] TVFRsSREKRRSADIFI (서열 번호 22);

[0409] TVFRSsREKRRSADIFI (서열 번호 23);

[0410] TVFRSSrEKRRSADIFI (서열 번호 24);

[0411] TVFRSSReKRRSADIFI (서열 번호 25);

[0412] TVFRSSREKrRSADIFI (서열 번호 26);

[0413] TVFRSSREKRrSADIFI (서열 번호 27);

[0414] TVFRSSREKRRSADiFI (서열 번호 28);

[0415] TVFRSSREKRRSADIFi (서열 번호 29);

[0416] TVFRSSREKRRsADIFI (서열 번호 30);

[0417] TVFRSSREKRRSaDIFI (서열 번호 31);

[0418] TVFRSSREKRRSAdIFI (서열 번호 32);

[0419] TVFRSSREkRRSADIFI (서열 번호 33);

[0420] TVFWSSREKRRSADIFI (서열 번호 34);

[0421] VFRSSREKRRSADIFI (서열 번호 35);

[0422] FRSSREKRRSADIFI (서열 번호 36);

[0423] SSREKRRSADIFIAS (서열 번호 37);

[0424] RSSREKRRSADIFI (서열 번호 38);

[0425] FRSSREKRRSADIA (서열 번호 39);

[0426] FRSSREKRRSADIV (서열 번호 40);

[0427] TVFRSSREKRRSAD (서열 번호 41);

[0428] SSREKRRSADIFIA (서열 번호 42);

[0429] VSSREKRRSADIFI (서열 번호 43);

[0430] SSREKRRSADIFI (서열 번호 44);

[0431] FRSSREKRRSADI (서열 번호 45);

[0432] FRSSREKRRSAD (서열 번호 46);

[0433] SREKRRSADIFI (서열 번호 47);

[0434] REKRRSADIFI (서열 번호 48);

[0435] RSSREKRRSAD (서열 번호 49);

[0436] REKRRSADIF (서열 번호 50);

[0437] SSREKRRSAD (서열 번호 51);

[0438] REKRRSADI (서열 번호 52);

[0439] SREKRRSAD (서열 번호 53);

[0440] EREKRRSAD (서열 번호 54); 및

[0441] REKRRSAD (서열 번호 55).

[0442] 제3 측면의 다른 실시 형태에서, P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열이다:

[0443] TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI (서열 번호 108);

[0444] TVFRSSREpKRRSADIFI (서열 번호 109);

[0445] TVFRSSRpEKRRSADIFI (서열 번호 110);

[0446] TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI (서열 번호 111); 및

[0447] TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI (서열 번호 112).

[0448] 제4 측면에서, P는 i2 루프의 인접 아미노산을 3개 이상 포함한다.

[0449] 제4 측면의 구체적인 실시 형태에서, P는 i2 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0450] Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}-Y_{16}-Y_{17}-Y_{18}-Y_{19}-Y_{20}-Y_{21}-Y_{22}-R_1

[0451] 식 중,

[0452] Y_1는 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

[0453] Y_2는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0454] Y_3은 존재하지 않거나 티로신 잔기이고;

[0455] Y_4는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

[0456] Y_5는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0457] Y_6는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0458] Y_7은 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

[0459] Y_8은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0460] Y_9는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이고;

[0461] Y_{10}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

[0462] Y_{11}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0463] Y_{12}는 존재하지 않거나 아스파라긴 잔기이며;

[0464] Y_{13}은 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0465] Y_{14}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0466] Y_{15}는 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0467] Y_{16}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0468] Y_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0469] Y_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 루신 잔기이며;

[0470] Y_{19}는 존재하지 않거나 발린 또는 루신 잔기이고;

[0471] Y_{20}은 존재하지 않거나 세린이며;

[0472] Y_{21}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

[0473] Y_{22}는 존재하지 않거나 알라닌이되, 다만, Y_1-Y_{22} 중 5개 이상이 존재하며;

[0474] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0475] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0476] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0477] P를 Y_1- Y_{22}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, Y_1은 L에 결합된다. 만일 Y_1이 존재하지 않으면, Y_2가 L에 결합된다.

[0478] 구체적인 실시 형태에서, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13} 및 Y_{14} 중 3개 이상이 존재한다.

[0479] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0480] Y_8은 아르기닌 잔기이고;

[0481] Y_9는 프롤린 잔기이며;

[0482] Y_{10}은 발린 잔기이고;

[0483] Y_{11}은 알라닌 잔기이다.

[0484] 또 다른 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0485] Y_{12}는 아스파라긴 잔기이고;

[0486] Y_{13}은 알라닌 잔기이며;

[0487] Y_{14}는 아르기닌 잔기이고;

[0488] Y_{15}는 루신 잔기이다.

[0489] 제4 측면의 다른 구체적인 실시 형태에서, P가 유래하는 APJ 수용체의 i2 루프는 DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA(서열 번호 56)의 서열을 가진다.

[0490] 제4 측면의 다른 실시 형태에서, P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열이다:

[0491] DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA (서열 번호 56);

[0492] LAIVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 57);

[0493] AIVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 58);

[0494] IVRPVANARLRLRVSG (서열 번호 59);

[0495] VRPVANARLRLRVSG (서열 번호 60);

[0496] RPVANARLRLRVSG (서열 번호 61);

[0497] VRPVANARLRLRVS (서열 번호 62);

[0498] AIVRPVANARLRL (서열 번호 63);

[0499] RPVANARLRLRVS (서열 번호 64);

[0500] VRPVANARLRLLL (서열 번호 65);

[0501] VRPVANARLRLRV (서열 번호 66);

[0502] RPVANARLRLRV (서열 번호 67);

[0503] VRPVANARLRLR (서열 번호 68);

[0504] RPVANARLRLR (서열 번호 69);

[0505] VRPVANARLRL (서열 번호 70);

[0506] RPVANARLRL (서열 번호 71);

[0507] VRPVANARLR (서열 번호 72); 및

[0508] VRPVANARL (서열 번호 73).

[0509] 제5 측면에서, P는 i3 루프의 인접한 아미노산을 3개 이상 포함한다.

[0510] 제5 측면의 구체적인 실시 형태에서, P는 i3 루프로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0511] P는

Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1이고,

[0512] 식 중,

[0513] Z_1은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

[0514] Z_2는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이며;

[0515] Z_3은 존재하지 않거나 글루타민 또는 글리신 잔기이고;

[0516] Z_4는 존재하지 않거나 트레오닌 또는 세린 잔기이며;

[0517] Z_5는 존재하지 않거나 이소루신 또는 글리신 잔기이고;

[0518] Z_6는 존재하지 않거나 알라닌 또는 세린 잔기이며;

[0519] Z_7은 존재하지 않거나 글리신 잔기이고;

[0520] Z_8은 존재하지 않거나 히스티딘 잔기이며;

[0521] Z_9는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

[0522] Z_{10}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0523] Z_{11}은 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

[0524] Z_{12}는 존재하지 않거나 글루탐산 잔기이며;

[0525] Z_{13}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0526] Z_{14}는 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0527] Z_{15}는 존재하지 않거나 글루탐산 또는 글리신 잔기이고;

[0528] Z_{16}은 존재하지 않거나 글리신 잔기이며;

[0529] Z_{17}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0530] Z_{18}은 존재하지 않거나 아르기닌 또는 글리신 잔기이며;

[0531] Z_{19}는 존재하지 않거나 리신 잔기이고;

[0532] Z_{20}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0533] Z_{21}은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0534] Z_{22}는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이며;

[0535] Z_{23}은 존재하지 않거나 루신 잔기이고;

[0536] Z_{24}는 존재하지 않거나 루신 잔기이며;

[0537] Z_{25}는 존재하지 않거나 세린, 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기이고;

[0538] Z_{26}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이며;

[0539] Z_{27}은 존재하지 않거나 이소루신 잔기이고;

[0540] Z_{28}은 존재하지 않거나 발린 잔기이며;

[0541] Z_{29}는 존재하지 않거나 발린 잔기이고;

[0542] Z_{30}은 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, Z_1-Z_{30} 중 5개 이상이 존재하며;

[0543] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0544] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0545] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0546] 구체적인 실시 형태에서, Z_{12}, Z_{13}, Z_{14}, Z_{15}, Z_{16}, Z_{17}, Z_{18} 및 Z_{19} 중 4개 이상이 존재한다.

[0547] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0548] Z_{12}는 글루탐산 잔기이고;

[0549] Z_{13}은 아르기닌 잔기이며;

[0550] Z_{14}는 이소루신 잔기이고;

[0551] Z_{15}는 글루탐산 또는 글리신 잔기이다.

[0552] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0553] Z_{16}은 글리신 잔기이고;

[0554] Z_{17}은 루신 잔기이며;

[0555] Z_{18}은 아르기닌 잔기 또는 글리신 잔기이고;

[0556] Z_{19}는 리신 잔기이다.

[0557] 다른 구체적인 실시 형태에서, Z_{21}, Z_{22}, Z_{23}, Z_{24} 및 Z_{25} 중 4개 이상이 존재한다.

[0558] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0559] Z_{21}은 아르기닌 잔기이고;

[0560] Z_{22}는 아르기닌 잔기이며;

[0561] Z_{23}은 루신 잔기이고;

[0562] Z_{24}는 루신 잔기이며;

[0563] Z_{25}는 세린 잔기 또는 알라닌, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기이다.

[0564] 또 다른 구체적인 실시 형태에서, Z_{25}는 알라닌 잔기이다.

[0565] 다른 구체적인 실시 형태에서, Z_3, Z_4, Z_5 및 Z_6이 존재한다.

[0566] 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0567] Z_3은 글루타민 잔기이고;

[0568] Z_4는 트레오닌 잔기이며;

[0569] Z_5는 이소루신 잔기이고;

[0570] Z_6은 알라닌 잔기이다.

[0571] 또 다른 추가의 구체적인 실시 형태에서,

[0572] Z_3은 글리신 잔기이고;

[0573] Z_4는 세린 잔기이며;

[0574] Z_5는 글리신 잔기이고;

[0575] Z_6은 세린 잔기이다.

[0576] 제5 측면의 구체적인 실시 형태에서, P가 유래하는 APJ 수용체의 i3 루프는 IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL (서열 번호 74)의 서열을 가진다.

[0577] 제5 측면의 다른 구체예에서, P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열이다:

[0578] IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL (서열 번호 74);

[0579] QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 75);

[0580] QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 76);

[0581] QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLF (서열 번호 77);

[0582] QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLW (서열 번호 78);

[0583] GSGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 79);

[0584] SGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 80);

[0585] IAGHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 81);

[0586] QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL (서열 번호 82);

[0587] GSGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 83);

[0588] SGHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 84);

[0589] GHFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 85);

[0590] QTIAGHFRKERIEGLRKRR (서열 번호 86);

[0591] GHFRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 87);

[0592] HFRKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 88);

[0593] QTIAGHFRKERIEGLRK (서열 번호 89);

[0594] FRKERIEGLRKRRRLLA (서열 번호 90);

[0595] RKERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 91);

[0596] ERIEGLRKRRRLLSII (서열 번호 92);

[0597] HFRKERIEGLRKRRRL (서열 번호 93);

[0598] FRKERI G GKRRRLLA (서열 번호 94);

[0599] ERIEGLRKRRRLLS (서열 번호 95);

[0600] HFRKERIEGLRKRR (서열 번호 96);

[0601] QTIAGHFRKERI (서열 번호 97);

[0602] EGLRKRRRLLA (서열 번호 98); 및

[0603] QTIAGHFRKER (서열 번호 99).

[0604] 제6 측면에서, P는 i4 도메인의 인접 아미노산을 3개 이상 포함한다.

[0605] 제6 측면의 구체적인 실시 형태에서, P는 i4 도메인으로부터 유래하고 다음의 구조식으로 표시되거나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며,

[0606] M_1-M_2-M_3-M_4-M_5-M_6-M_7-M_8-M_9-M_{10}-M_{11}-M_{12}-M_{13}-M_{14}-R_1

[0607] 식 중,

[0608] M_1은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이고;

[0609] M_2는 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

[0610] M_3은 존재하지 않거나 아스파르트산 잔기이고;

[0611] M_4는 존재하지 않거나 프롤린 잔기이며;

[0612] M_5는 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0613] M_6은 존재하지 않거나 페닐알라닌 잔기이며;

[0614] M_7은 존재하지 않거나 아르기닌 잔기이고;

[0615] M_8은 존재하지 않거나 글루타민 잔기이며;

[0616] M_9는 존재하지 않거나 알라닌 잔기이고;

[0617] M_{10}은 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

[0618] M_{11}은 존재하지 않거나 트레오닌 잔기이고;

[0619] M_{12}는 존재하지 않거나 세린 잔기이며;

[0620] M_{13}은 존재하지 않거나 메티오닌 잔기이고;

[0621] M_{14}는 존재하지 않거나 루신 잔기이되; 다만, M_1-M_{14} 중 5개 이상이 존재하며;

[0622] R_1은 OR_2 또는 $N(R_2)_2$이고;

[0623] R_2는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_{10})알킬이며;

[0624] 0~5개의 아미노산 잔기는 D 배열로 존재한다.

[0625] P를 M_1-M_{14}로 기재할 때, 이는 기재한 바와 같이 L에 결합된다는 사실이 이해된다. 예를 들어, M_1은 L에 결합된다. 만일 M_1이 존재하지 않으면, M_2가 L에 결합된다.

[0626] 구체적인 실시 형태에서,

[0627] M_3은 아스파르트산 잔기이고;

[0628] M_4는 프롤린 잔기이며;

[0629] M_5는 아르기닌 잔기이고;

[0630] M_6은 페닐알라닌 잔기이다.

[0631] 제6 측면의 구체적인 실시 형태에서, P가 유래하는 APJ 수용체의 i4 도메인은 FFDPRFRQACTSMLCCGQSRCAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQGPGPNMGKGGEQMHEKSIPYSQETLVVD(서열 번호 100)의 서열을 가진다.

[0632] 제6 측면의 다른 실시 형태에서, P는 다음의 서열로부터 선택되는 서열이다:

[0633] FFDPRFRQASTSML (서열 번호 101);

[0634] FDPRFRQASTSML (서열 번호 102); 및

[0635] DPRFRQASTSML (서열 번호 103).

[0636] 제7 측면에서, T는 선택적으로 치환된 (C_6-C_{30})알킬, (C_6-C_{30})알케닐, (C_6-C_{30})알키닐로서, 여기서 0~3개의 탄소 원자는 산소, 황, 질소 또는 이의 조합으로 치환된다. T 값은 본 발명의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면과 이의 구체적인 실시 형태(즉, 구체적인, 더욱 구체적인 그리고 가장 구체적인 실시 형태)에 적용가능하다.

[0637] 제7 측면의 구체적인 실시 형태에서, T는 $CH_3(CH_2)_{16}$, $CH_3(CH_2)_{15}$, $CH_3(CH_2)_{14}$, $CH_3(CH_2)_{13}$, $CH_3(CH_2)_{12}$, $CH_3(CH_2)_{11}$, $CH_3(CH_2)_{10}$, $CH_3(CH_2)_9$, $CH_3(CH_2)_8$, $CH_3(CH_2)_9OPh$-, $CH_3(CH_2)_6C=C(CH_2)_6$-, $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2)_3$- 및 $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$로부터 선택된다.

[0638] 제7 측면의 다른 구체적인 실시 형태에서, T는 지방산 유도체이다.

[0639] 제7 측면의 더욱 구체적인 실시 형태에서, 지방산은 부티르산, 카프론산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 미리스트올레산, 팔미톨레산, 올레산, 리놀레산, α-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타에논산, 에루신산, 도코사헥사엔산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0640] 제8 측면에서, T는 담즙산 유도체이다. T 값은 본 발명의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면 및 구체적인 실시 형태(즉, 구체적인, 더욱 구체적인 그리고 가장 구체적인 실시 형태)에 적용가능하다.

[0641] 제8 측면의 특정 실시 형태에서, 담즙산은 리토콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 콜란산, 콜산, 우르소콜산, 우르소데옥시콜산, 이소우르소데옥시콜산, 라고데옥시콜산, 데하이드로콜산, 히오콜산 및 히오데옥시콜산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0642] 제9 측면에서, T는 스테롤; 프로게스타젠; 글루코코르티코이드; 미네랄코르티코이드; 안드로겐; 및 에스트로겐으로부터 선택된다. 이 T 값은 본 발명의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면 및 구체적인 실시 형태(즉, 구체적인, 더욱 구체적인 그리고 가장 구체적인 실시 형태)에 적용가능하다.

[0643] 제10 측면에서, 화학식 I의 T-L은 다음의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부위로 표시된다:

[0644] $CH_3(CH_2)_{15}$-C(O)-;

[0645] $CH_3(CH_2)_{13}$-C(O)-;

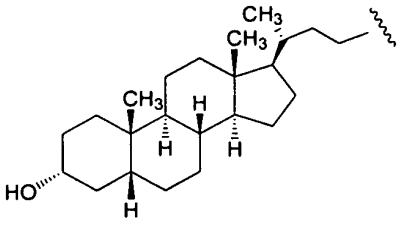
[0646] $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$-C(O)-;

[0647] $CH_3(CH_2)_{10}O(CH_2)_2$-C(O)-;

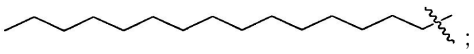
[0648] $CH_3(CH_2)_6C=C(CH_2)_6-C(O)-$;

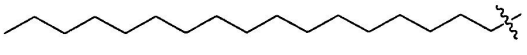
[0649] LCA-C(O)-; 및

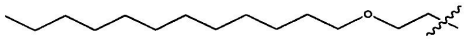
[0650] $CH_3(CH_2)_9OPh-C(O)$이며,

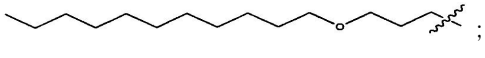
[0651] 상기 식 중, LCA는  이다.

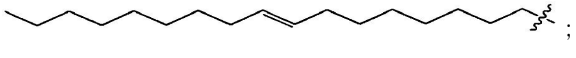
[0652] 제11 측면에서, 화학식 I의 T는 다음의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부위로 표시된다:

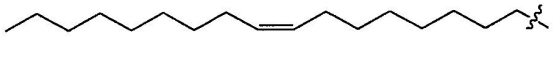
[0653]  ;

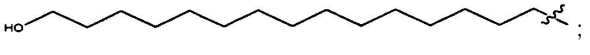
[0654]  ;

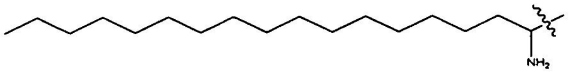
[0655]  ;

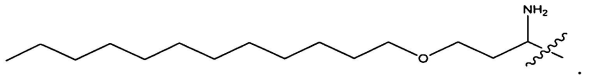
[0656]  ;

[0657]  ;

[0658]  ;

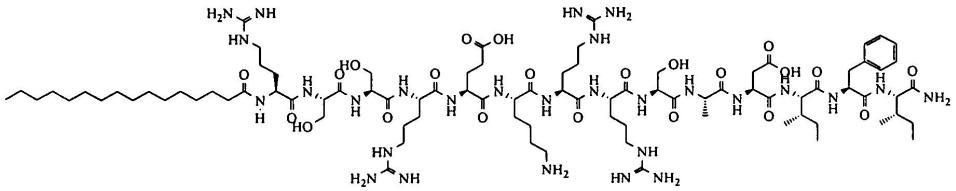
[0659]  ;

[0660]  ; 및

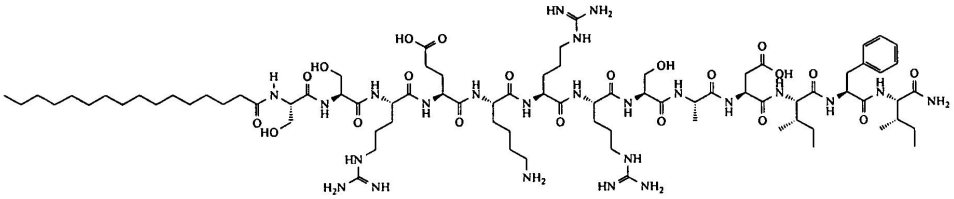
[0661]  .

[0662] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR의 화합물은 다음 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

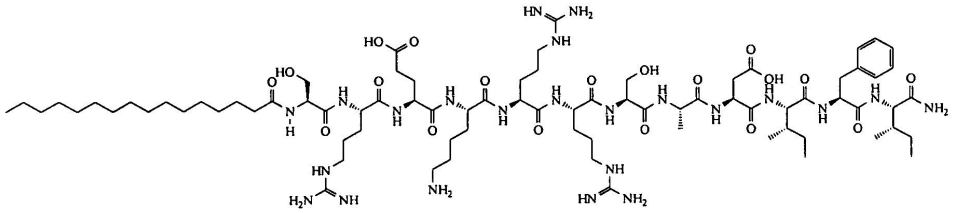
화학식 1

[0663] 

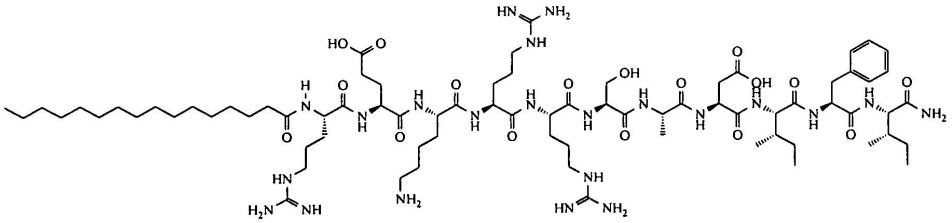
화학식 2

[0664] 

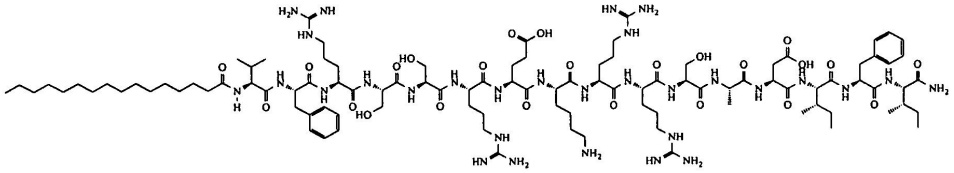
화학식 3

[0665] 

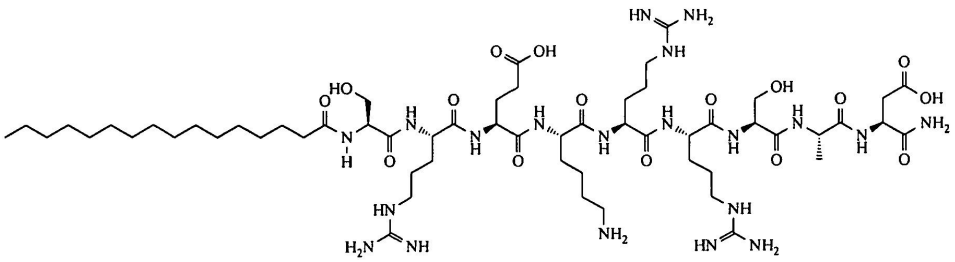
화학식 4

[0666] 

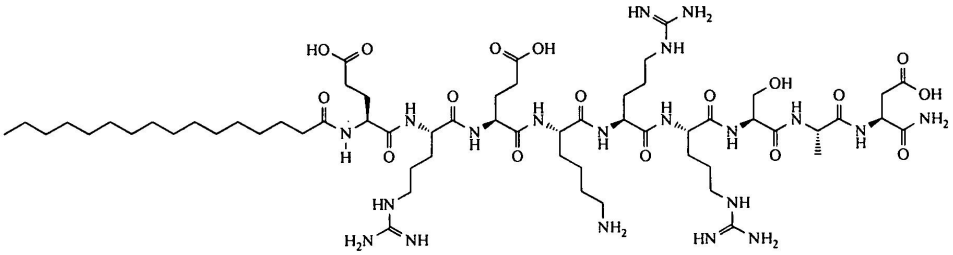
화학식 5

[0667] 

화학식 6

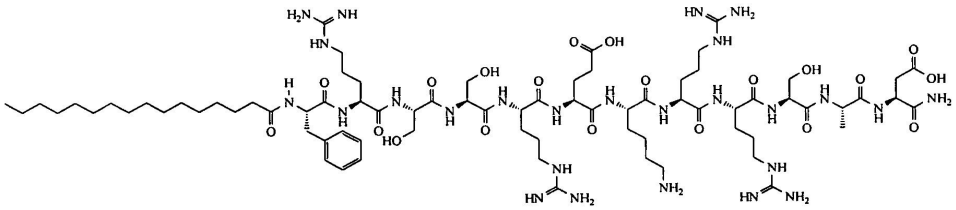
[0668] 

화학식 7



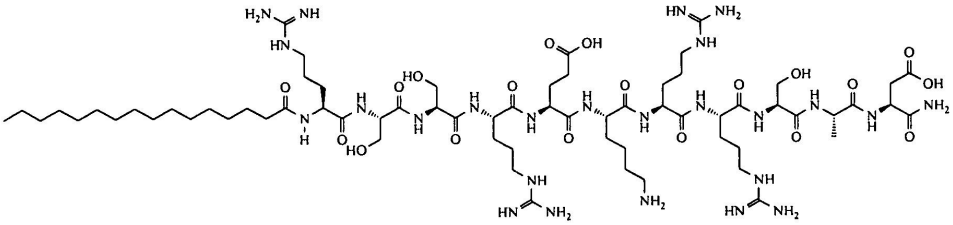
[0669]

화학식 8



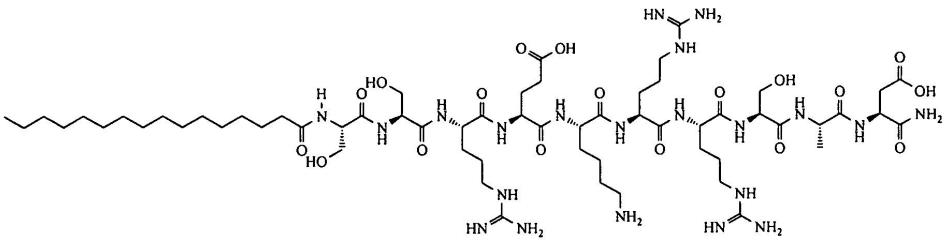
[0670]

화학식 9



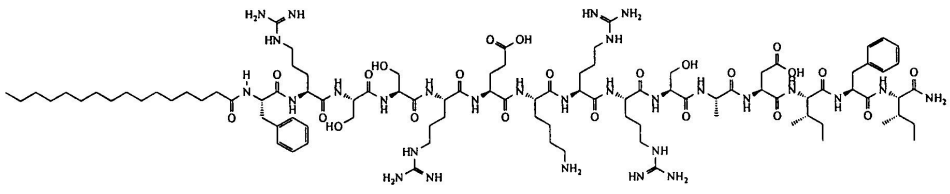
[0671]

화학식 10



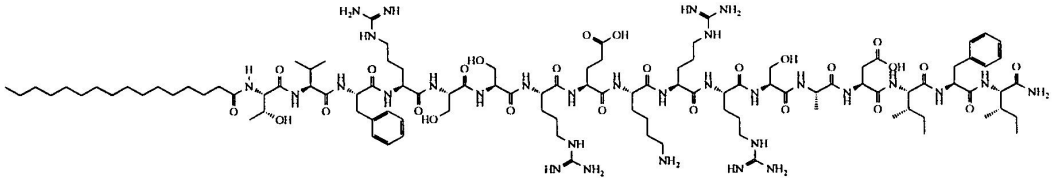
[0672]

화학식 11

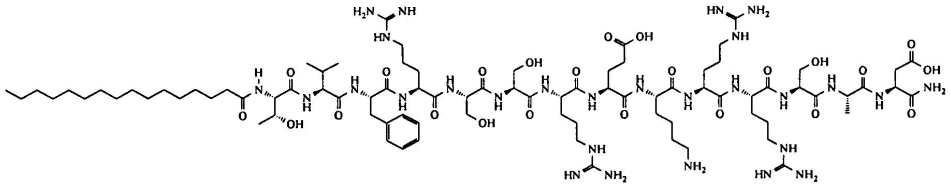


[0673]

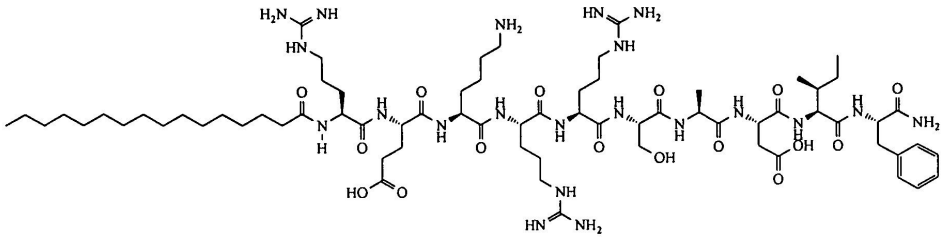
화학식 12

[0674] 

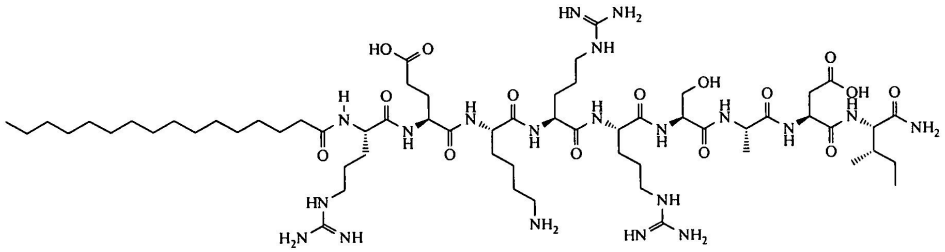
화학식 13

[0675] 

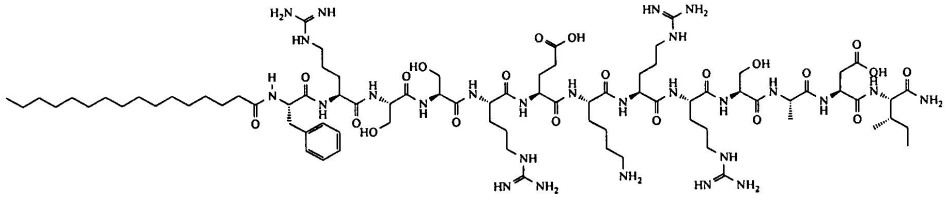
화학식 14

[0676] 

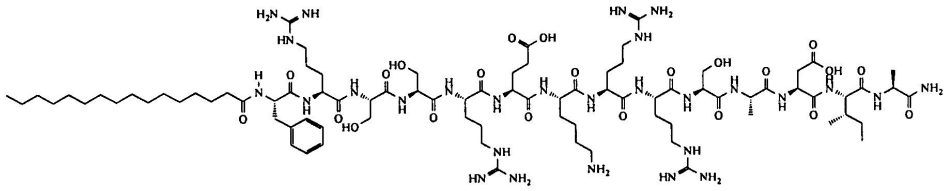
화학식 15

[0677] 

화학식 16

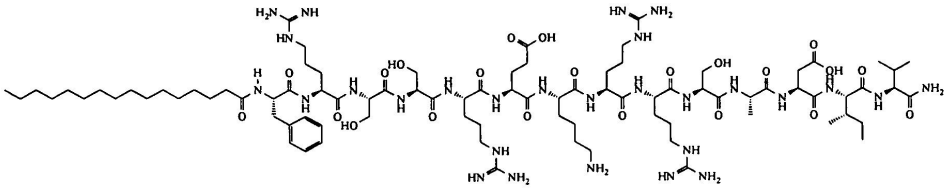
[0678] 

화학식 17



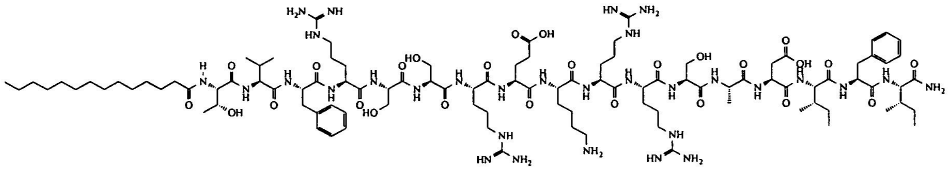
[0679]

화학식 18



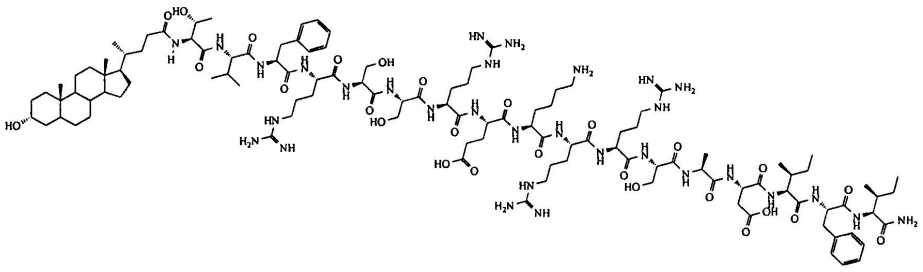
[0680]

화학식 19



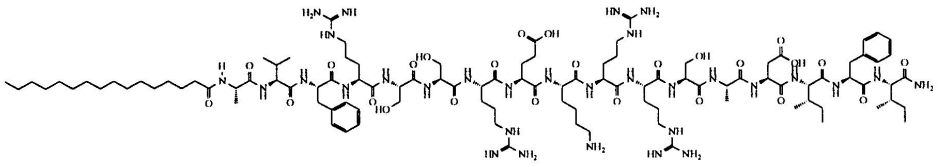
[0681]

화학식 20



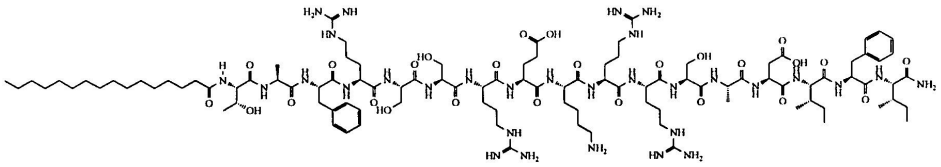
[0682]

화학식 21



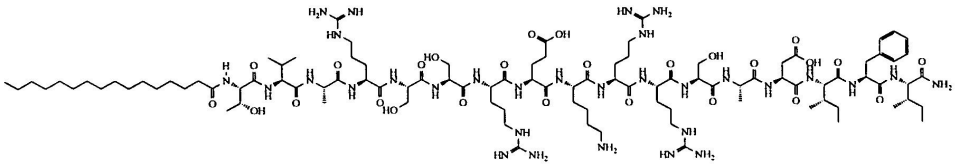
[0683]

화학식 22



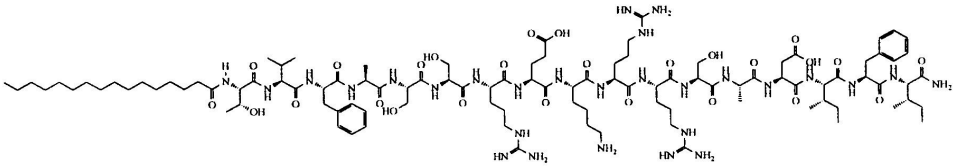
[0684]

화학식 23



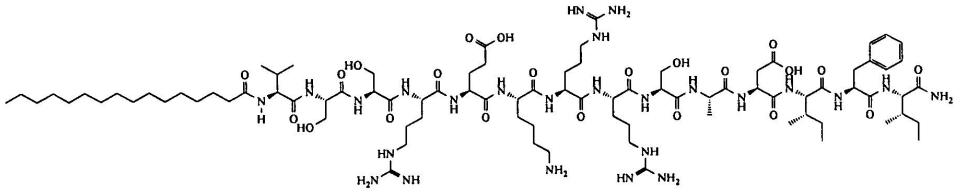
[0685]

화학식 24



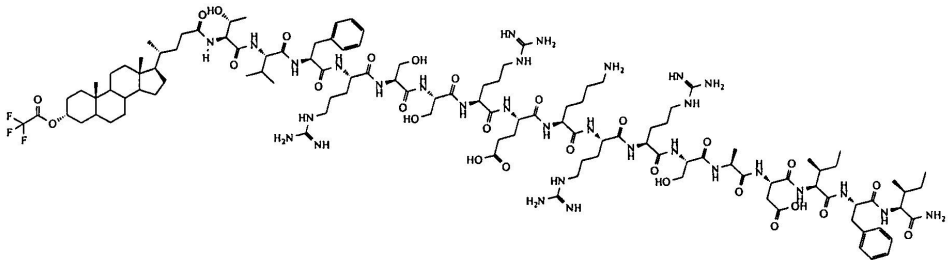
[0686]

화학식 25



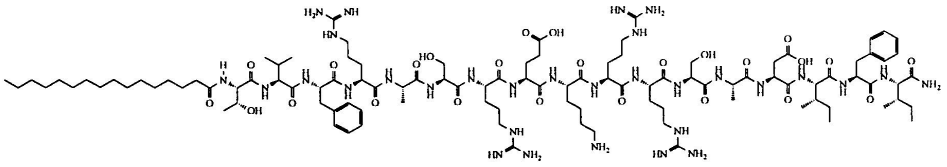
[0687]

화학식 26

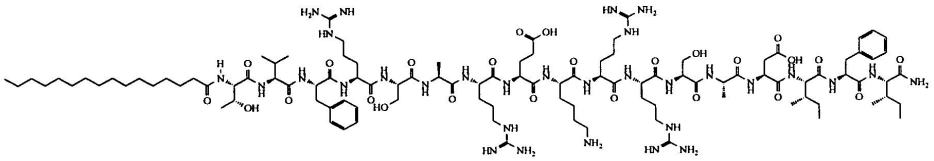


[0688]

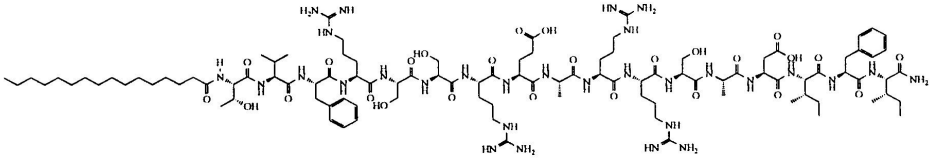
화학식 27

[0689] 

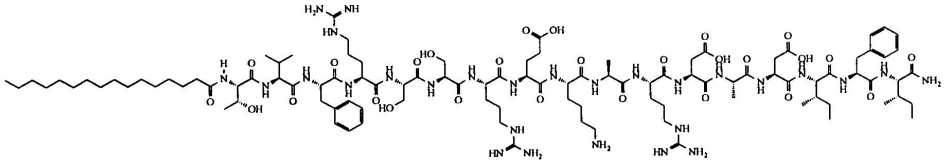
화학식 28

[0690] 

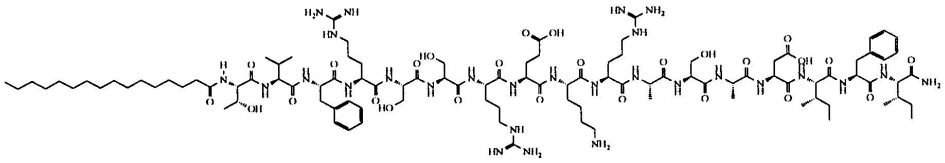
화학식 29

[0691] 

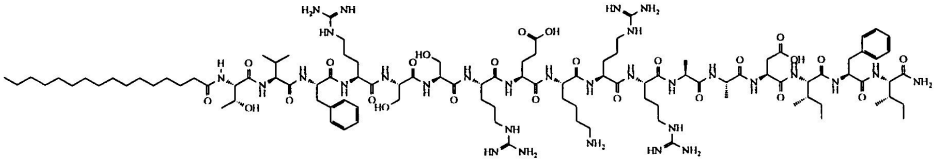
화학식 30

[0692] 

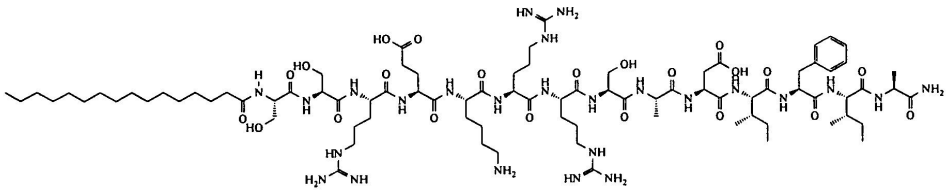
화학식 31

[0693] 

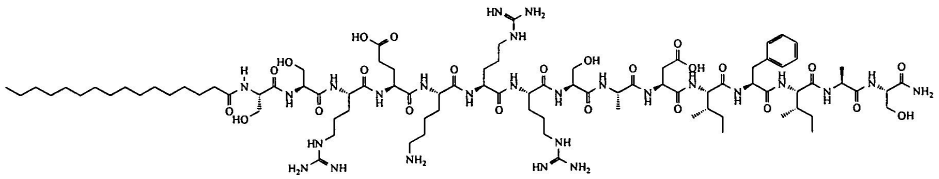
화학식 32

[0694] 

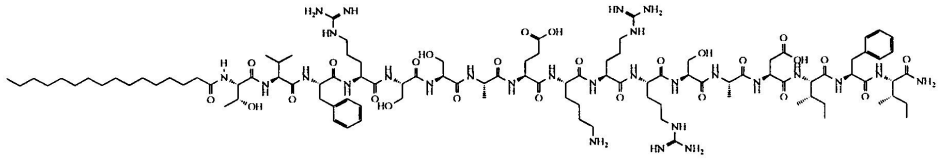
화학식 33

[0695] 

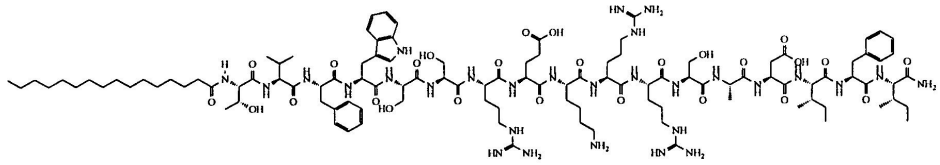
화학식 34

[0696] 

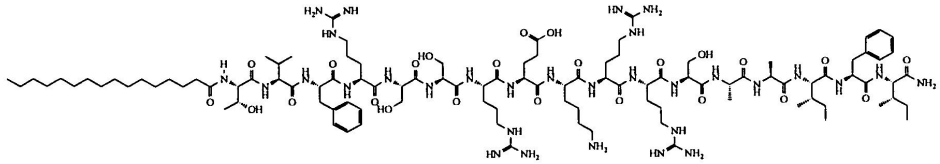
화학식 35

[0697] 

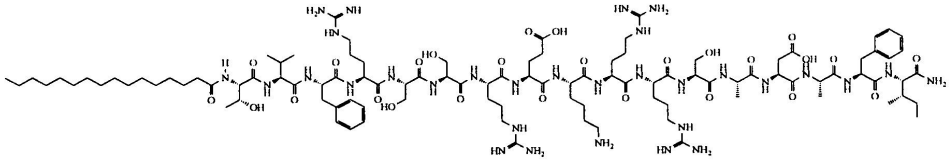
화학식 36

[0698] 

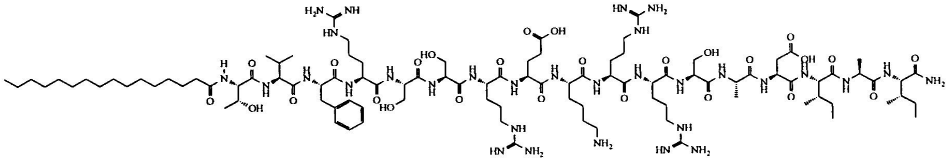
화학식 37

[0699] 

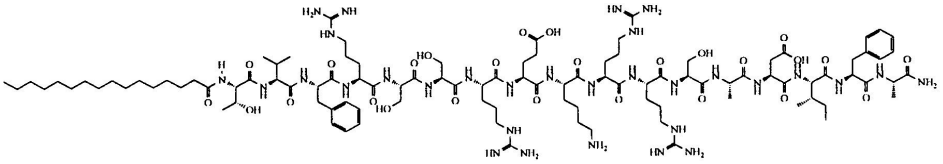
화학식 38

[0700] 

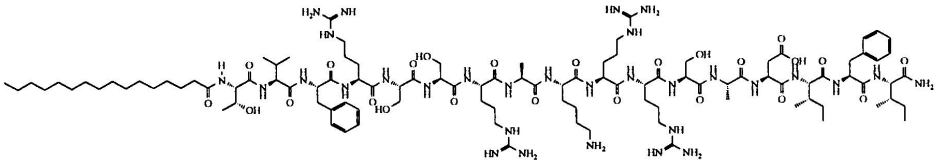
화학식 39

[0701] 

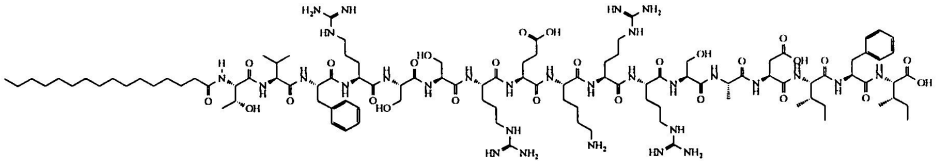
화학식 40

[0702] 

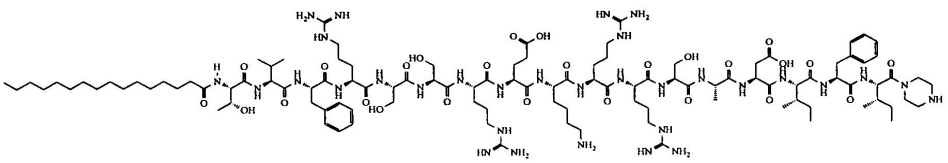
화학식 41

[0703] 

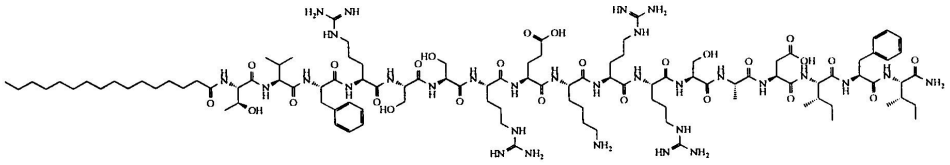
화학식 42

[0704] 

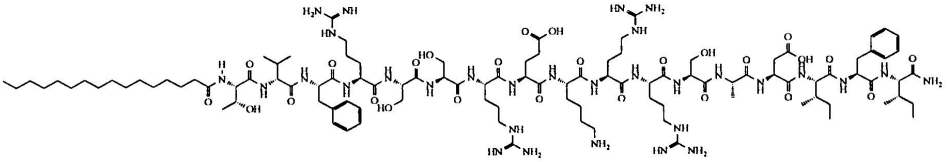
화학식 43

[0705] 

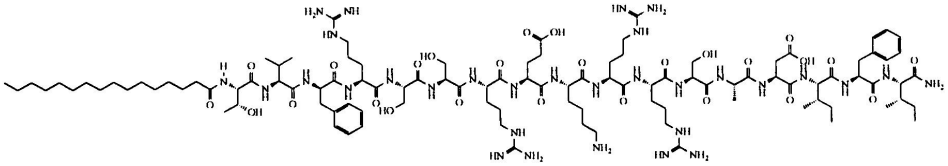
화학식 44

[0706] 

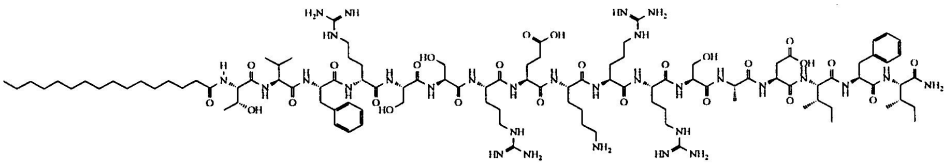
화학식 45

[0707] 

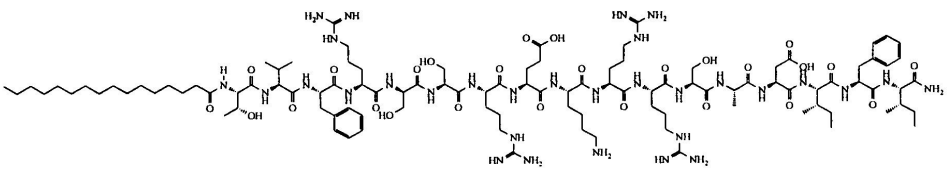
화학식 46

[0708] 

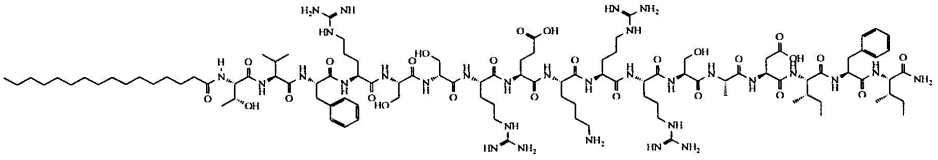
화학식 47

[0709] 

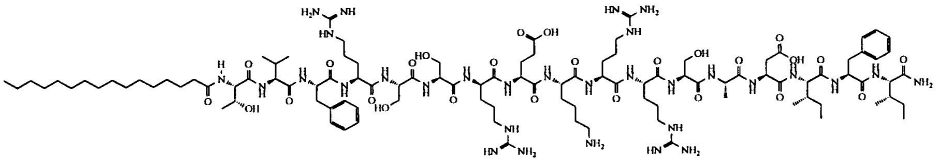
화학식 48

[0710] 

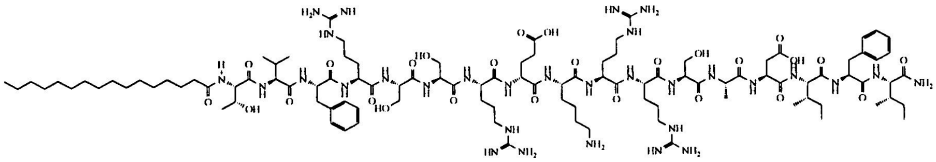
화학식 49

[0711] 

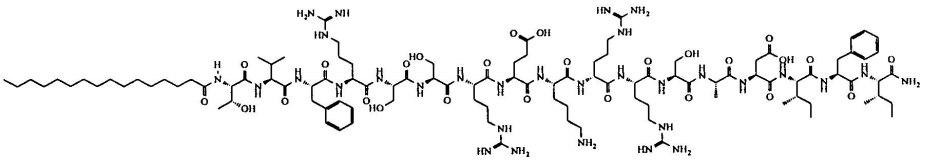
화학식 50

[0712] 

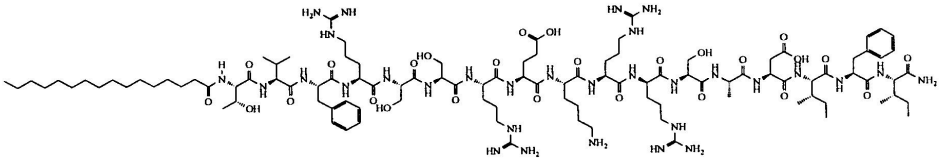
화학식 51

[0713] 

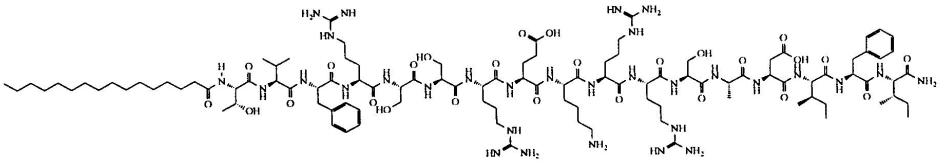
화학식 52

[0714] 

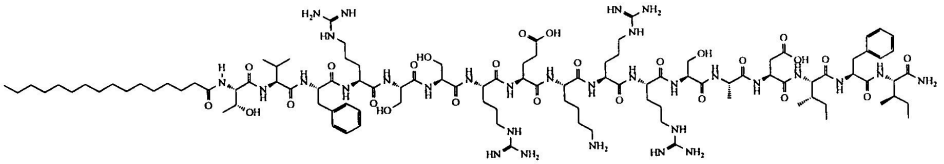
화학식 53

[0715] 

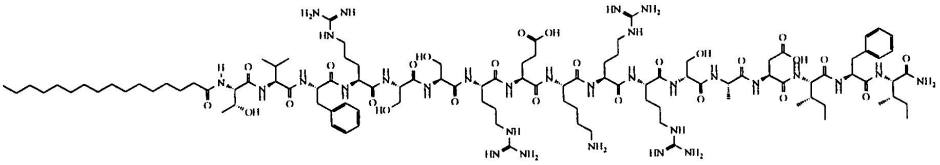
화학식 54

[0716] 

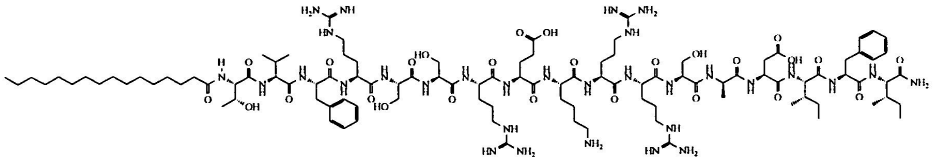
화학식 55

[0717] 

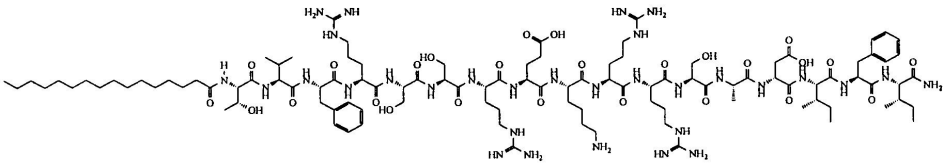
화학식 56

[0718] 

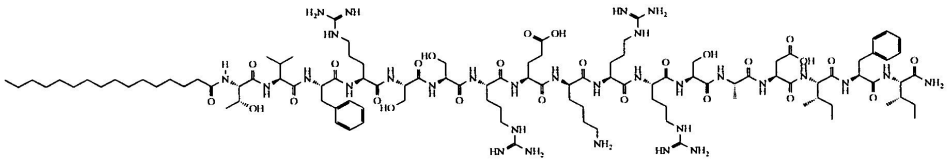
화학식 57

[0719] 

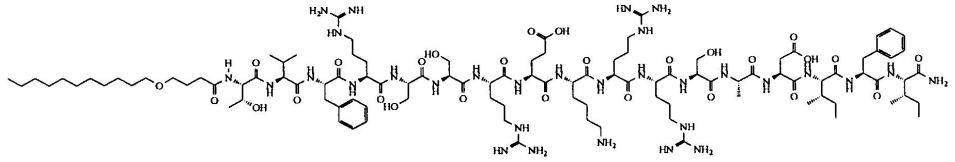
화학식 58

[0720] 

화학식 59

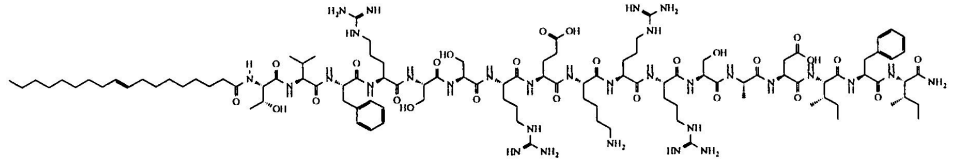
[0721] 

화학식 60



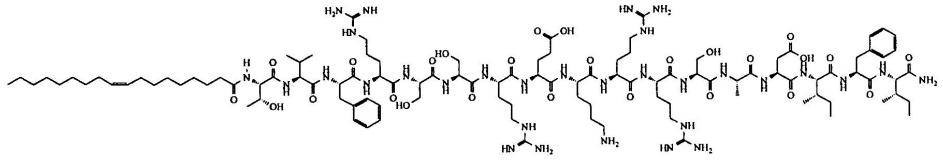
[0722]

화학식 61



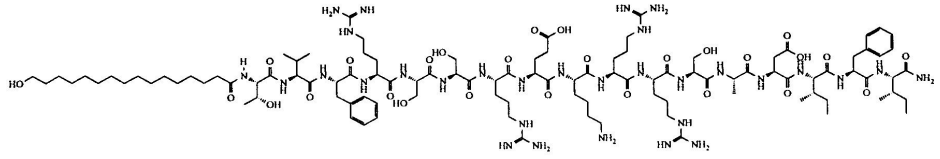
[0723]

화학식 62



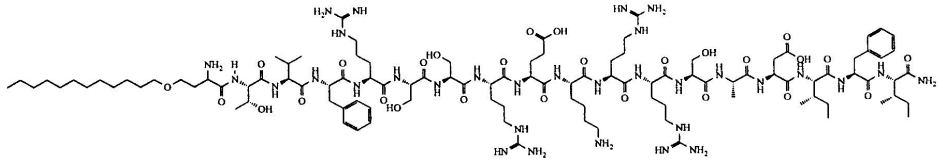
[0724]

화학식 63



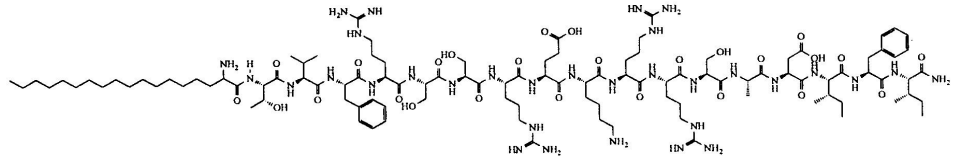
[0725]

화학식 64



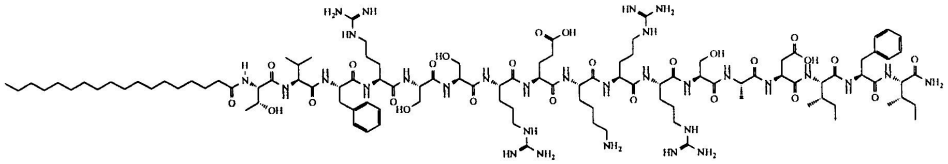
[0726]

화학식 65

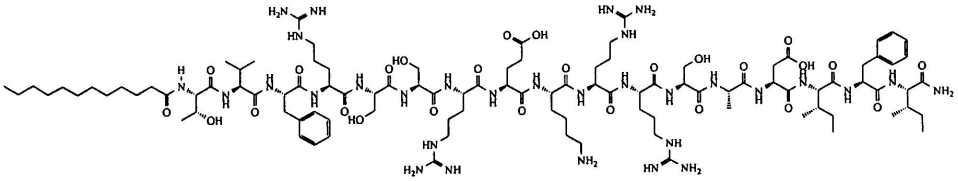


[0727]

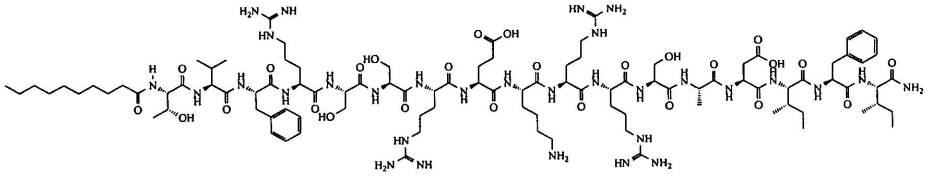
화학식 67

[0728] 

화학식 68

[0729] 

화학식 69

[0730] 

[0731] 상기 나열된 화합물에 있어서, 화합물의 번호는 화학식의 식별 번호를 따른다.

[0732] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 다음의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

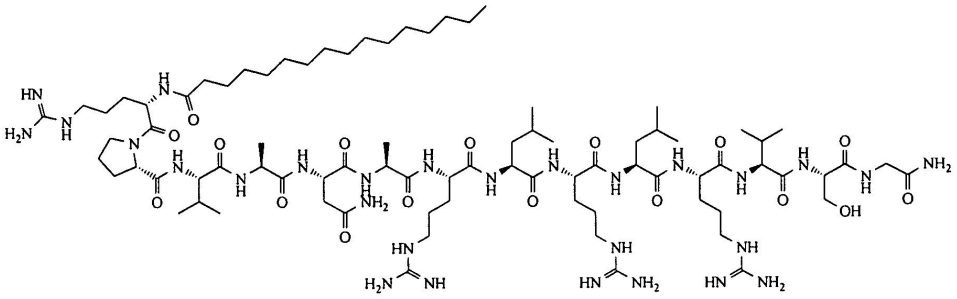
[0733]

화합물	N 말단	서열	C 말단
화학식 70의 화합물	Pal	TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI	아미드
화학식 71의 화합물	Pal	TVFRSSREpKRRSADIFI	아미드
화학식 72의 화합물	Pal	TVFRSSRpEKRRSADIFI	아미드
화학식 73의 화합물	Pal	TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI	아미드
화학식 74의 화합물	Pal	TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI	아미드

[0734] 식 중, Pal는 $C_{15}H_{31}C(O)$-이다.

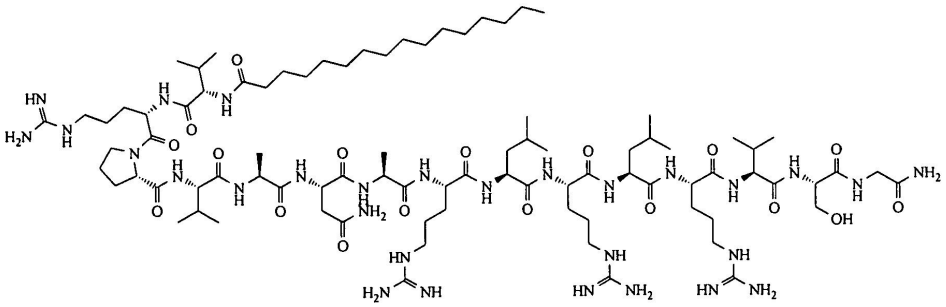
[0735] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 다음 화학식의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

화학식 75



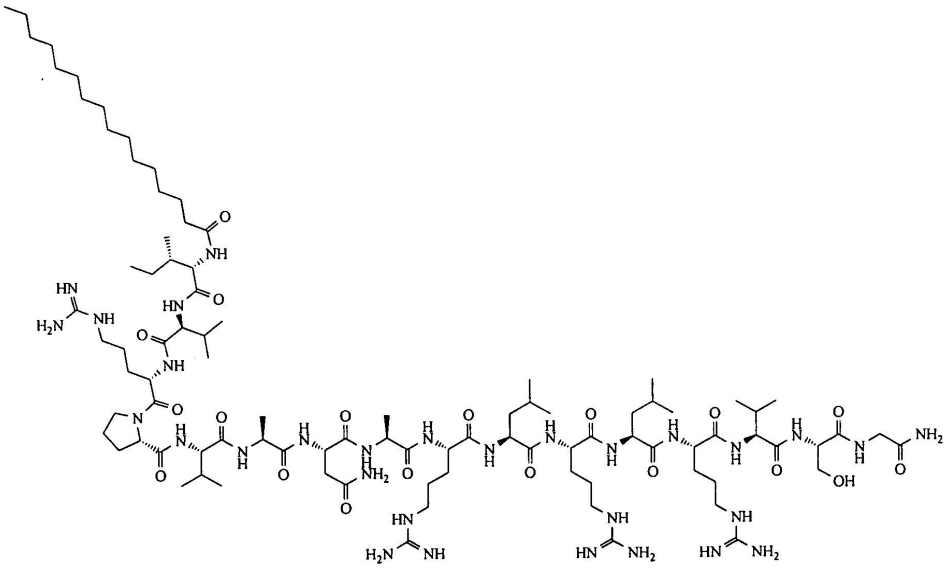
[0736]

화학식 76



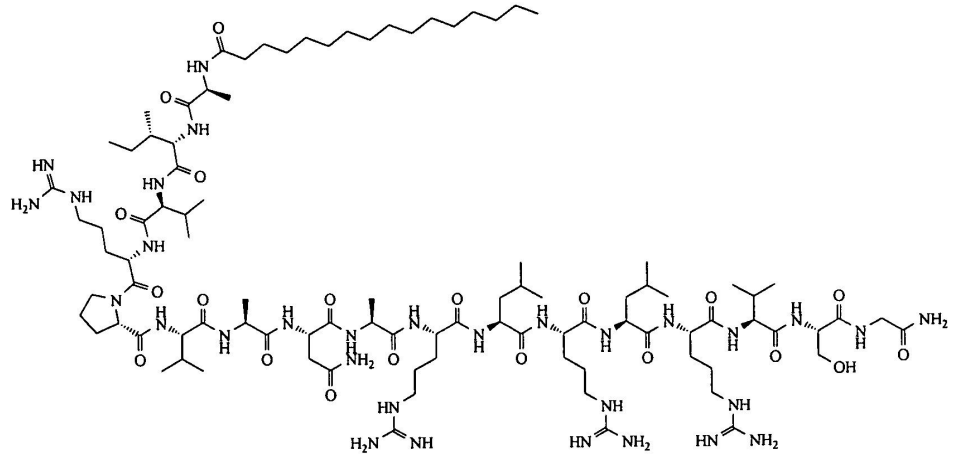
[0737]

화학식 77



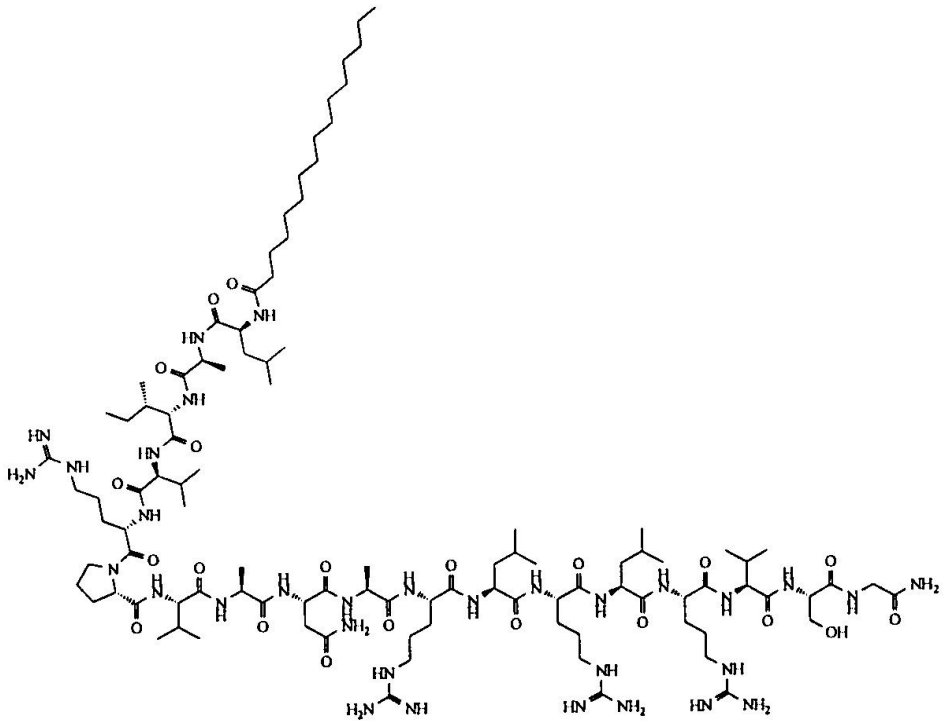
[0738]

화학식 78



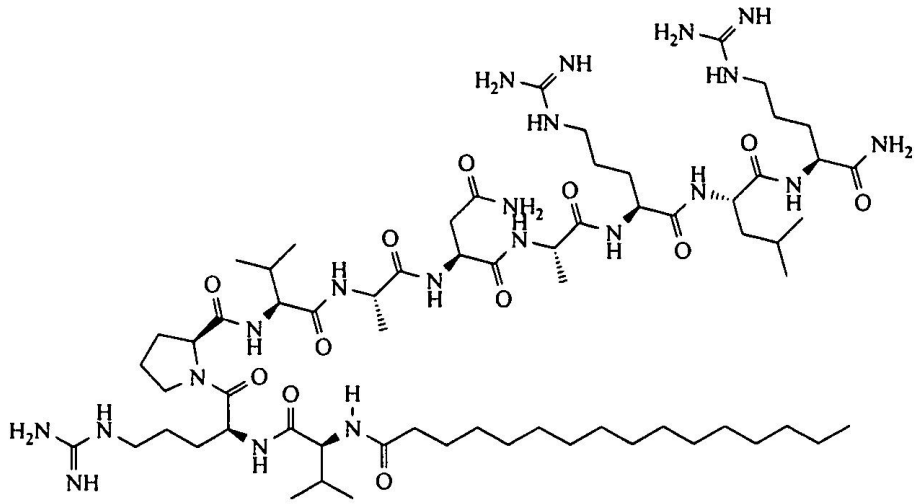
[0739]

화학식 79



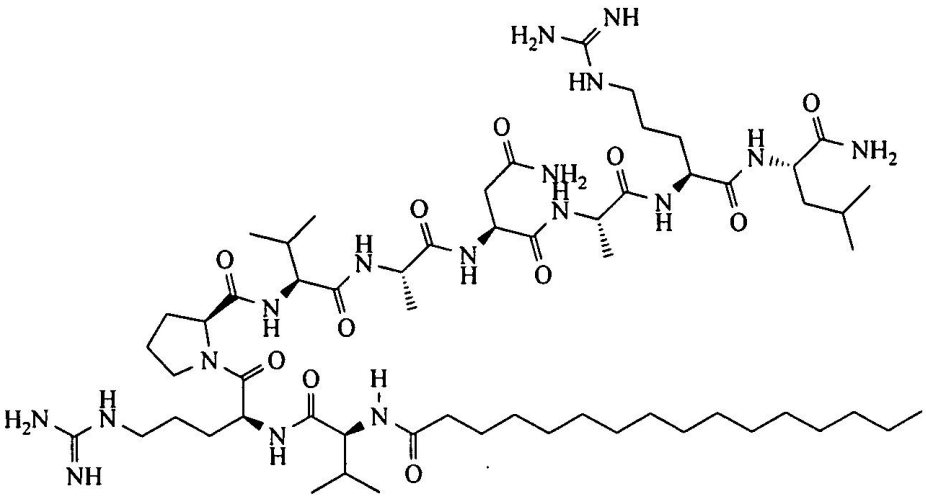
[0740]

화학식 80



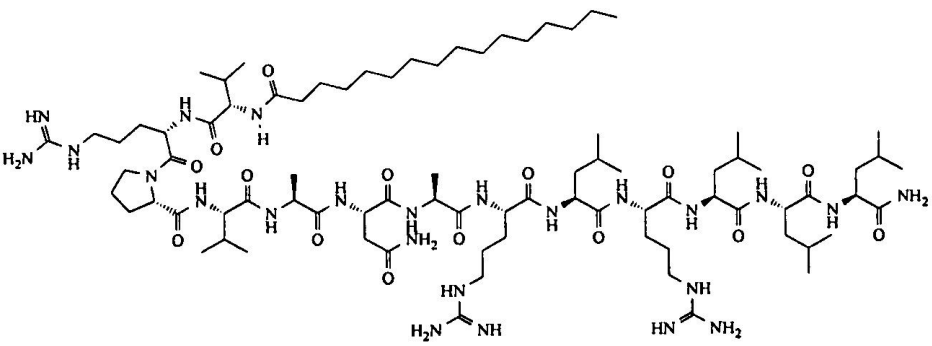
[0741]

화학식 81



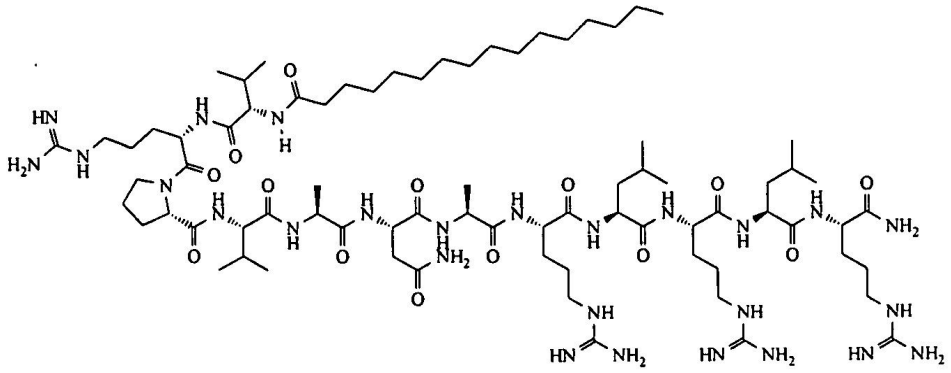
[0742]

화학식 82



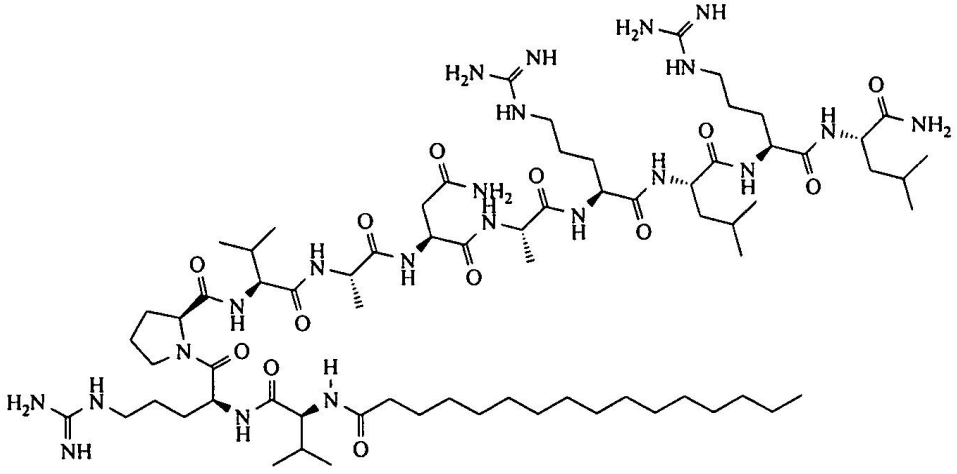
[0743]

화학식 83



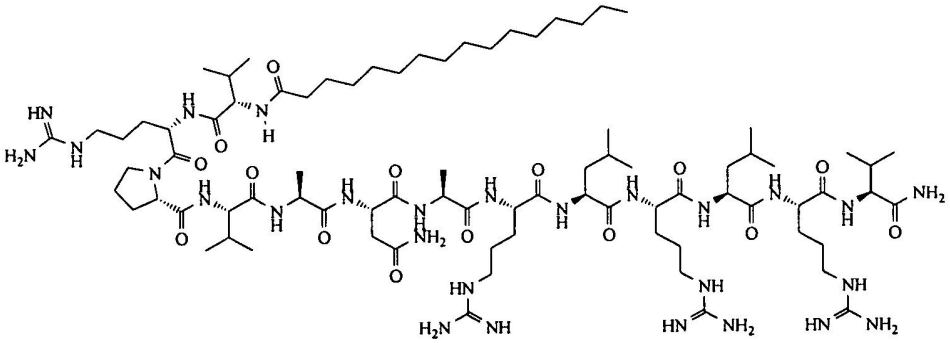
[0744]

화학식 84



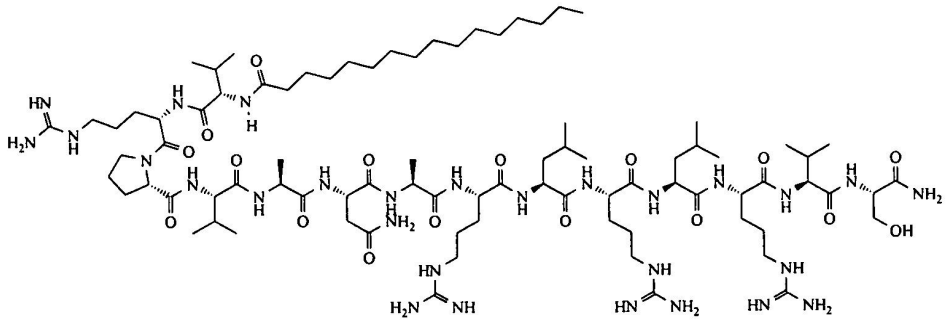
[0745]

화학식 85



[0746]

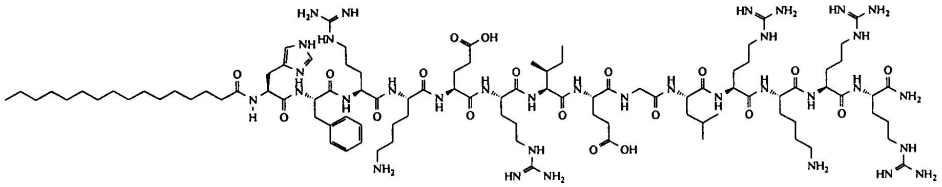
화학식 86



[0747]

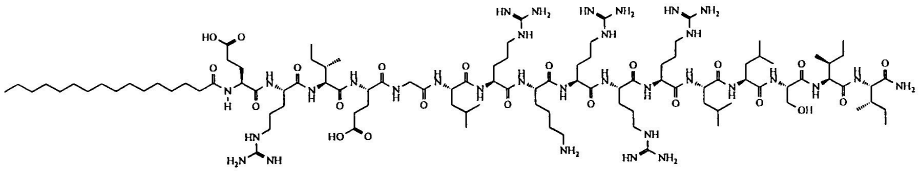
[0748] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 다음 화학식의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

화학식 87



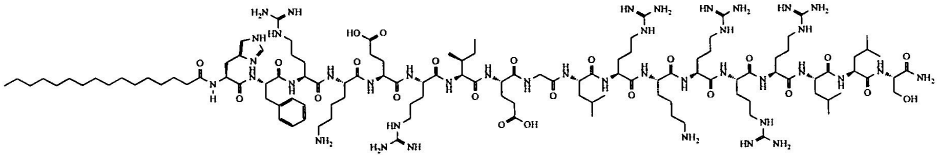
[0749]

화학식 88



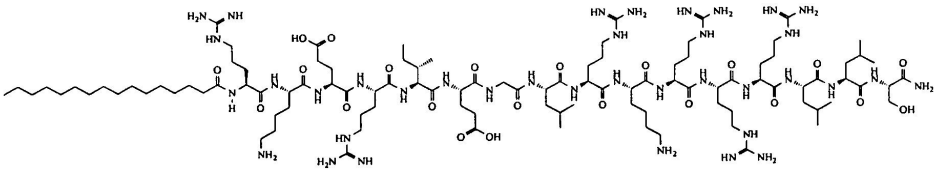
[0750]

화학식 89



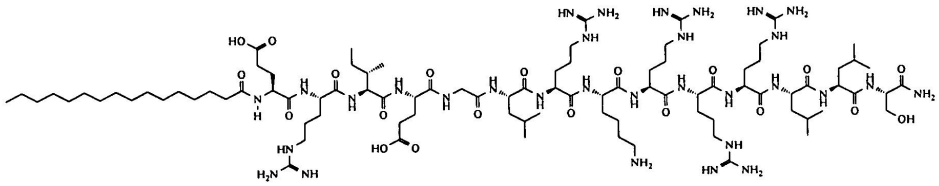
[0751]

화학식 90

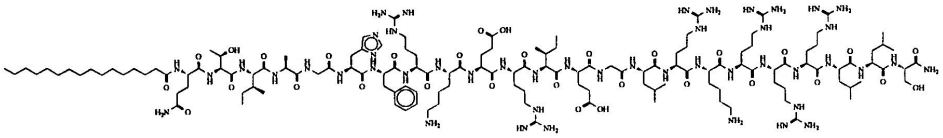


[0752]

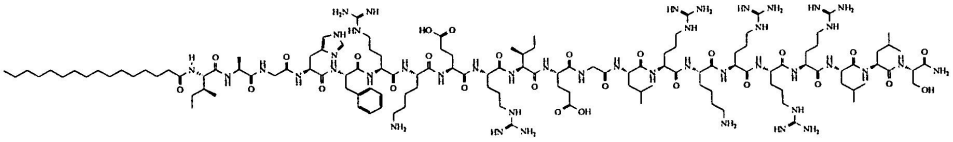
화학식 91

[0753] 

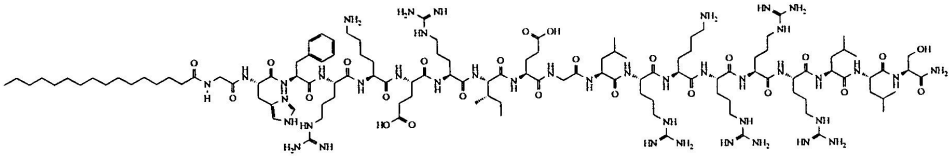
화학식 92

[0754] 

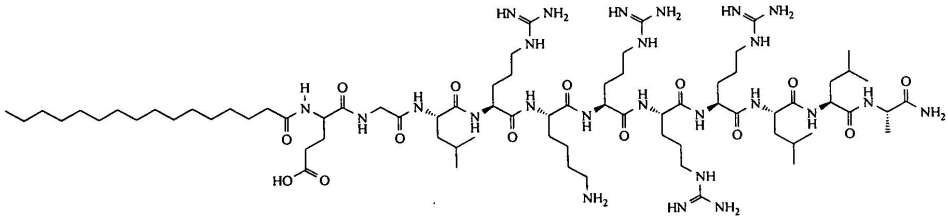
화학식 93

[0755] 

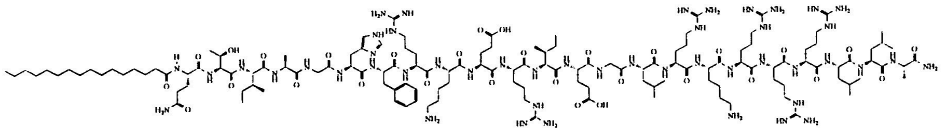
화학식 94

[0756] 

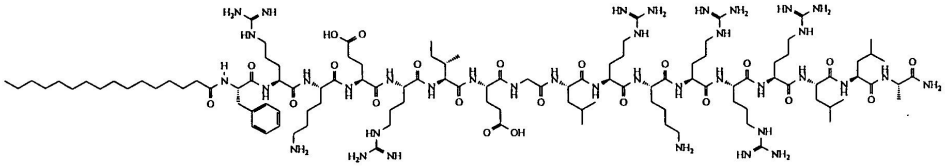
화학식 95

[0757] 

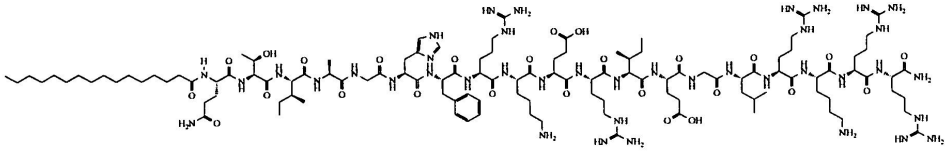
화학식 96

[0758] 

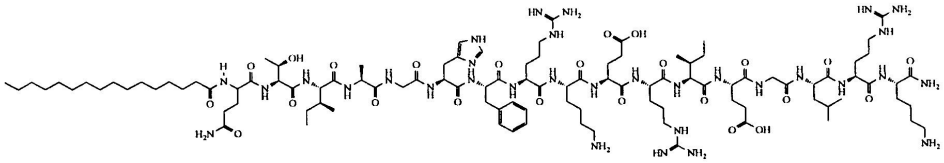
화학식 97

[0759] 

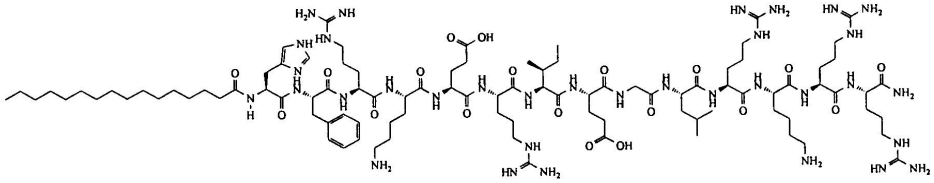
화학식 98

[0760] 

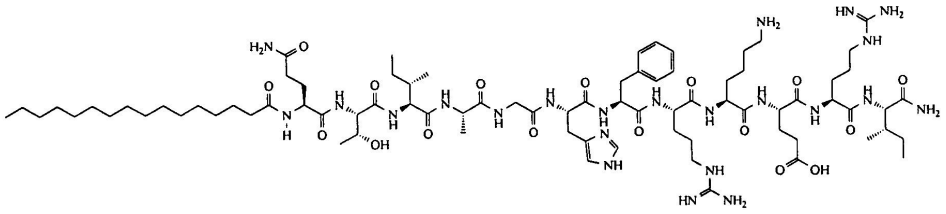
화학식 99

[0761] 

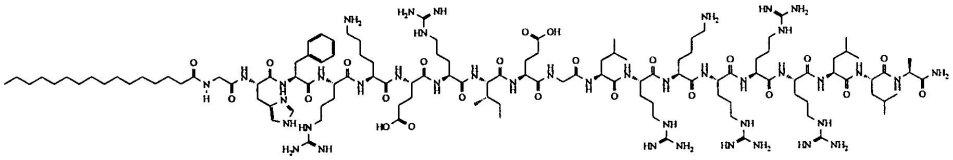
화학식 100

[0762] 

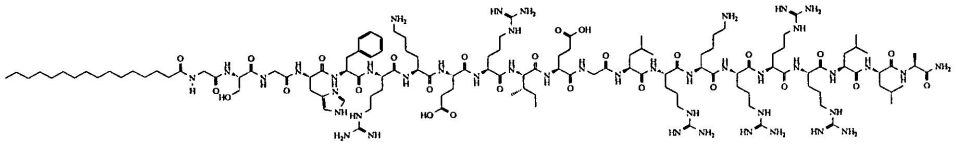
화학식 101

[0763] 

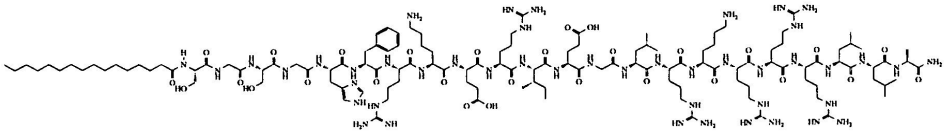
화학식 102

[0764] 

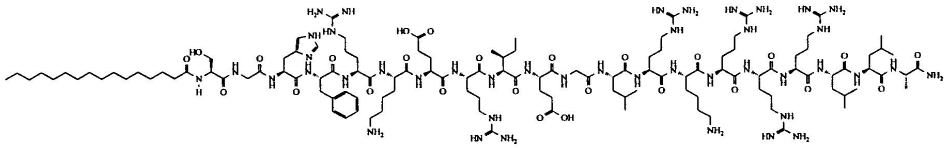
화학식 103

[0765] 

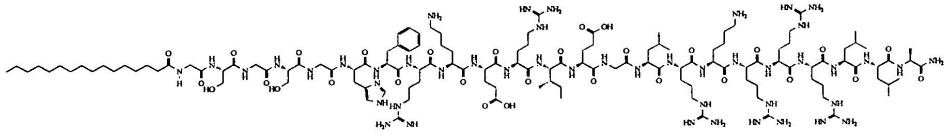
화학식 104

[0766] 

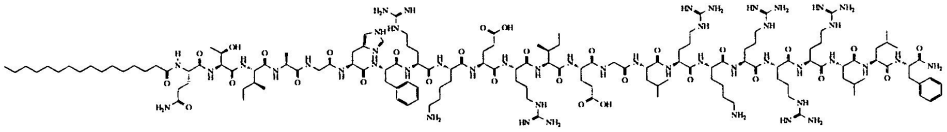
화학식 105

[0767] 

화학식 106

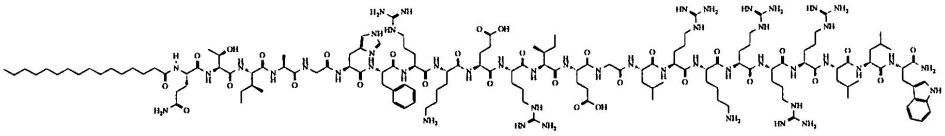
[0768] 

화학식 107



[0769]

화학식 108

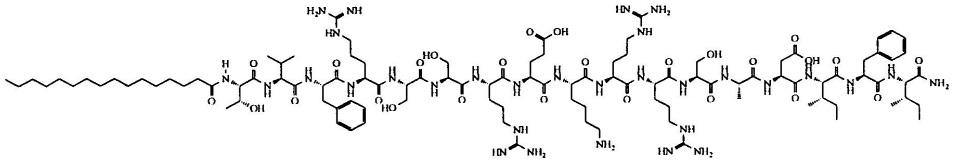


[0770]

[0771] 상기 나열된 화합물에 있어서, 화합물의 번호는 화학식의 식별 번호를 따른다.

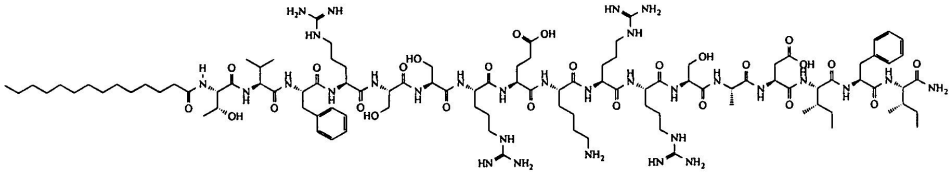
[0772] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 다음 화학식의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0773] [화학식 12]



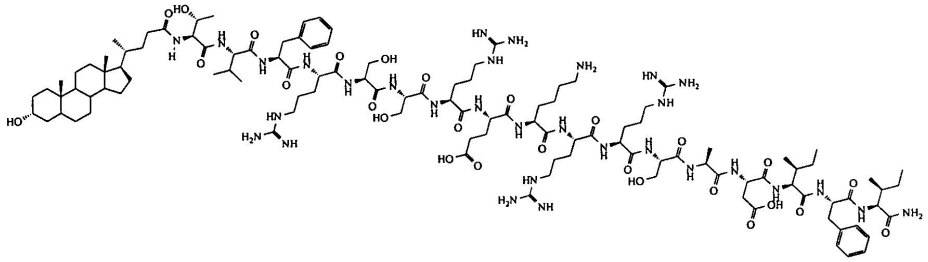
[0774]

[0775] [화학식 19]



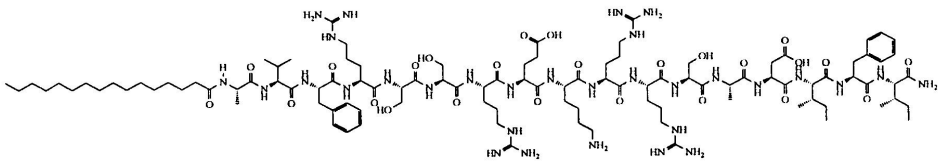
[0776]

[0777] [화학식 20]



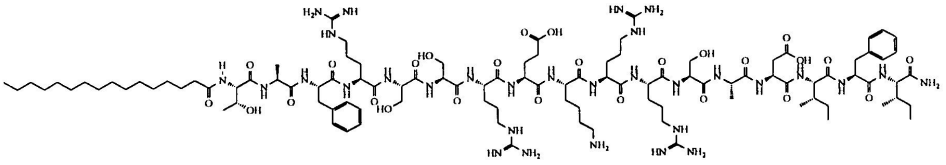
[0778]

[0779] [화학식 21]



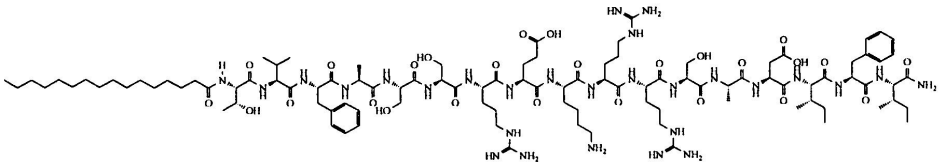
[0780]

[0781] [화학식 22]



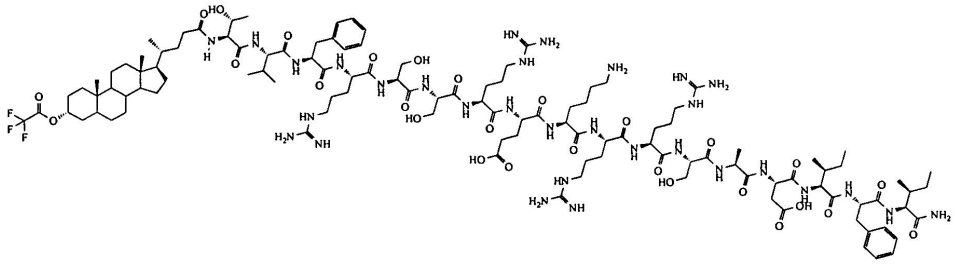
[0782]

[0783] [화학식 24]



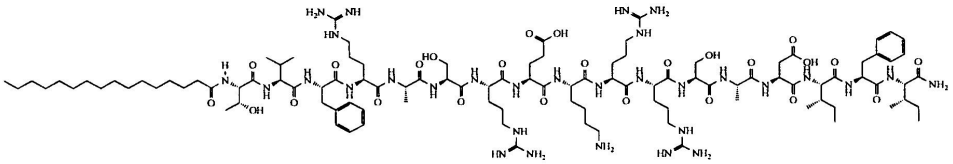
[0784]

[0785] [화학식 26]



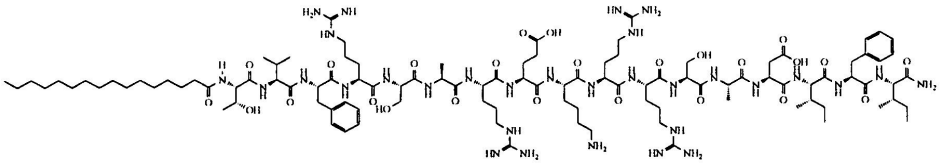
[0786]

[0787] [화학식 27]



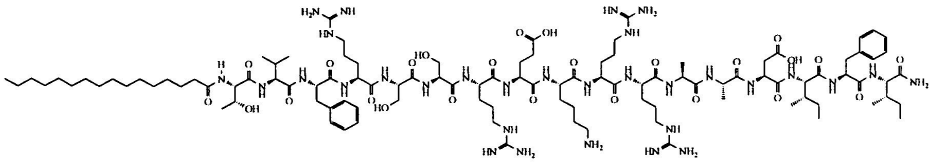
[0788]

[0789] [화학식 28]



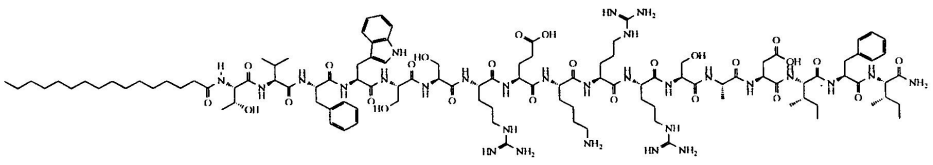
[0790]

[0791] [화학식 32]



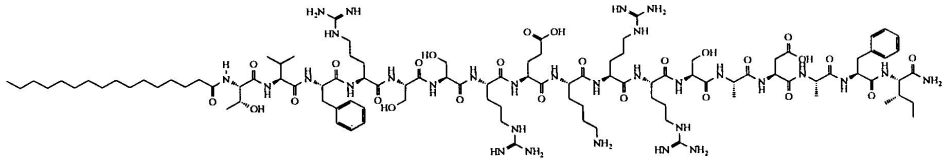
[0792]

[0793] [화학식 36]



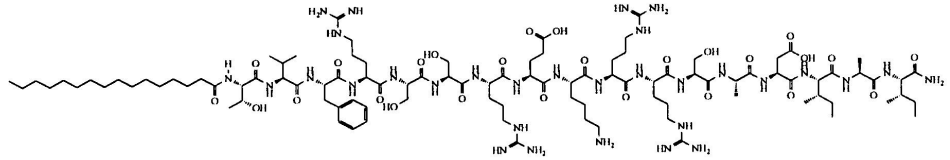
[0794]

[0795] [화학식 38]



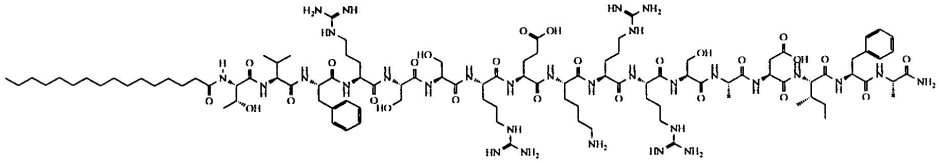
[0796]

[0797] [화학식 39]



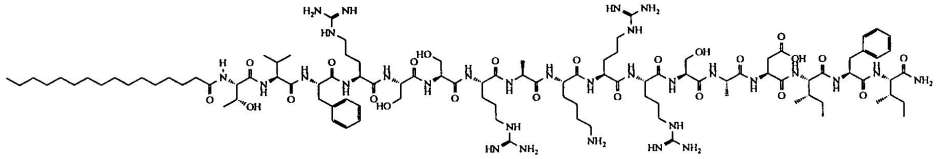
[0798]

[0799] [화학식 40]



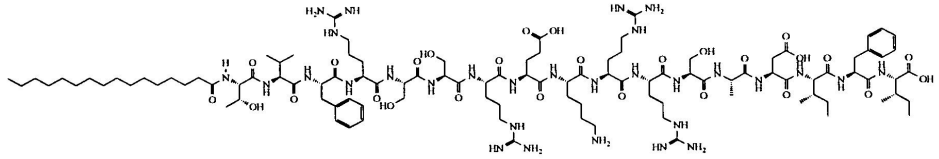
[0800]

[0801] [화학식 41]



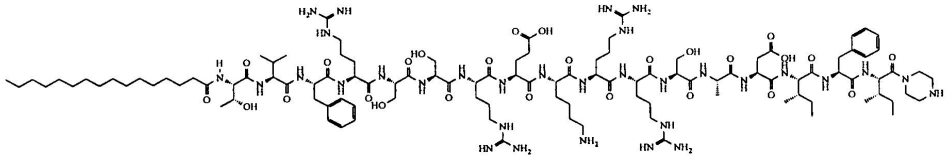
[0802]

[0803] [화학식 42]



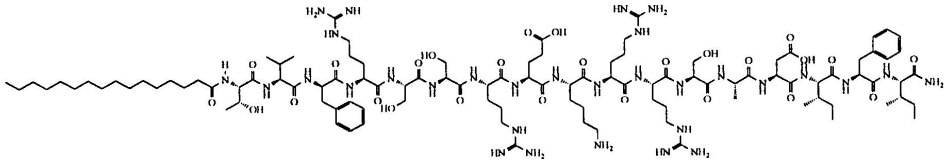
[0804]

[0805] [화학식 43]



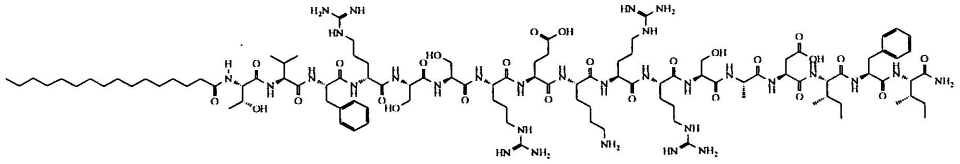
[0806]

[0807] [화학식 46]



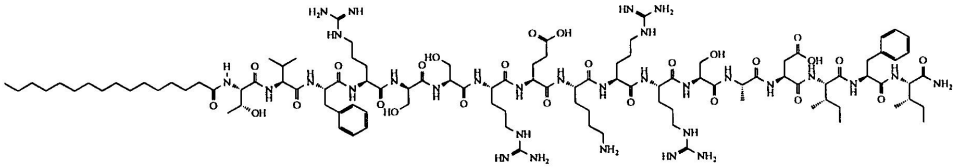
[0808]

[0809] [화학식 47]



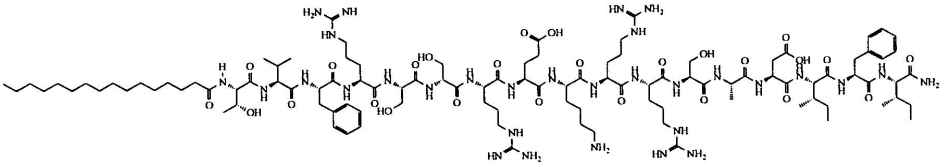
[0810]

[0811] [화학식 48]



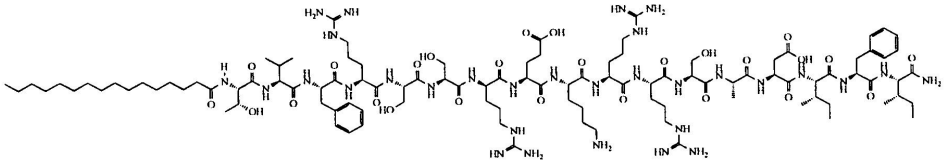
[0812]

[0813] [화학식 49]



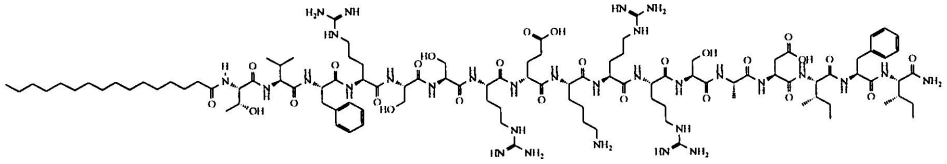
[0814]

[0815] [화학식 50]



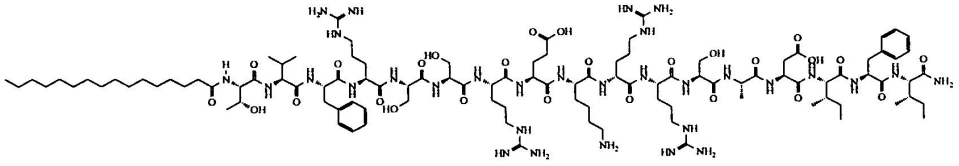
[0816]

[0817] [화학식 51]



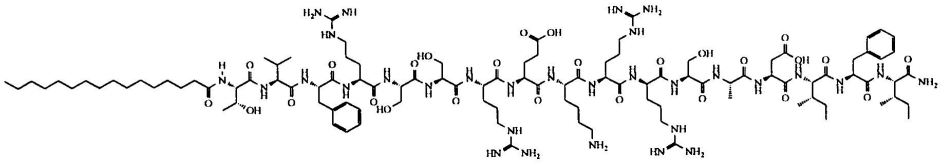
[0818]

[0819] [화학식 52]



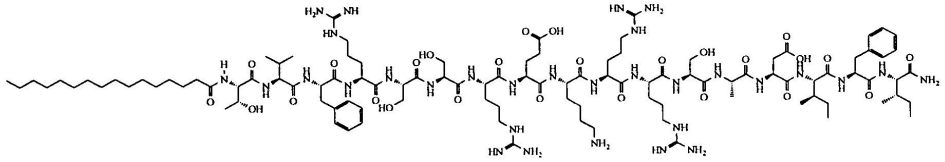
[0820]

[0821] [화학식 53]



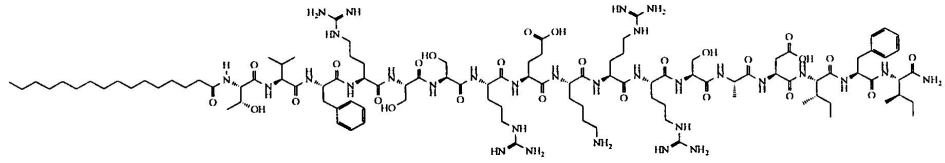
[0822]

[0823] [화학식 54]



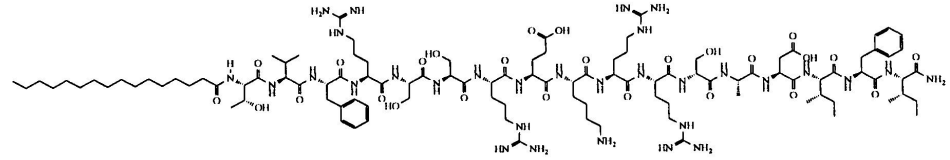
[0824]

[0825] [화학식 55]



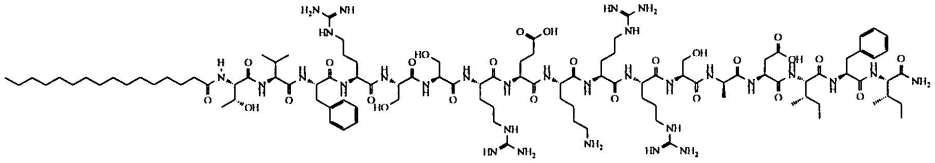
[0826]

[0827] [화학식 56]



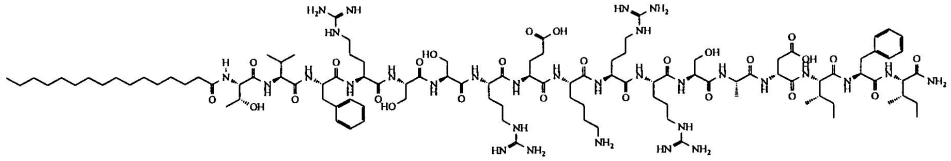
[0828]

[0829] [화학식 57]



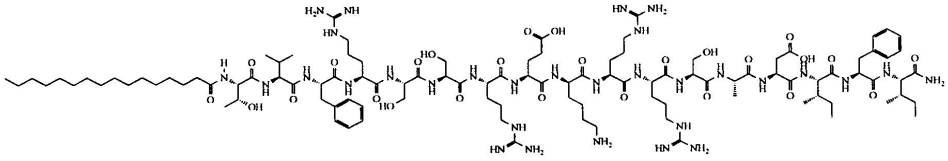
[0830]

[0831] [화학식 58]



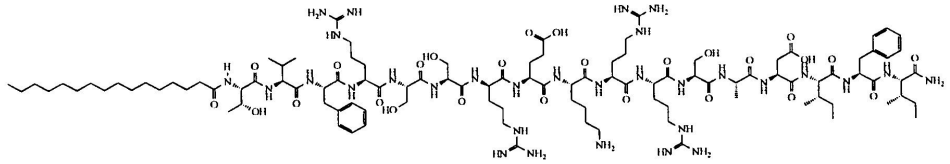
[0832]

[0833] [화학식 59]



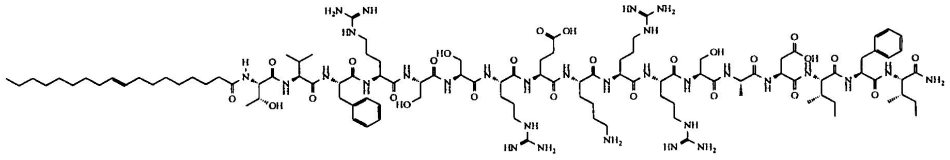
[0834]

[0835] [화학식 60]



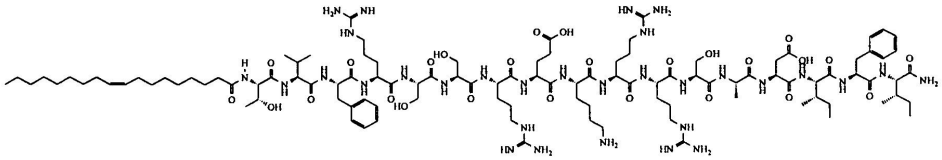
[0836]

[0837] [화학식 61]



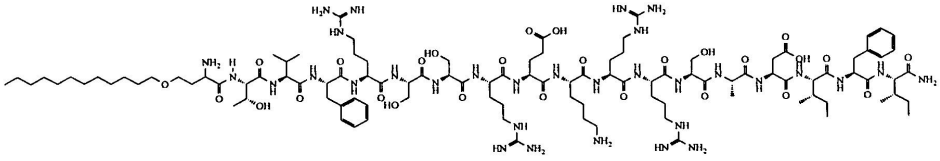
[0838]

[0839] [화학식 62]



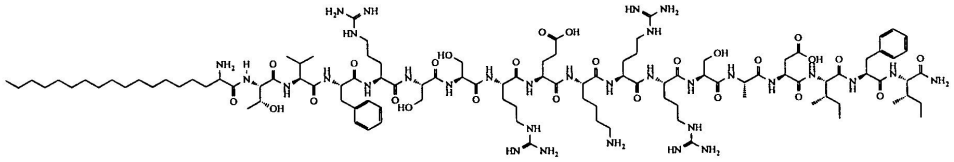
[0840]

[0841] [화학식 64]



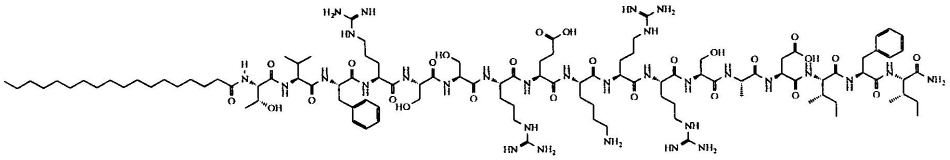
[0842]

[0843] [화학식 65]



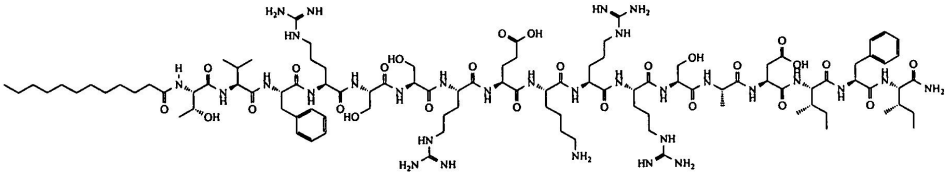
[0844]

[0845] [화학식 67]



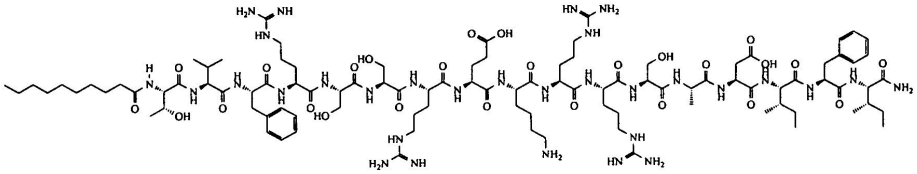
[0846]

[0847] [화학식 68]



[0848]

[0849] [화학식 69]

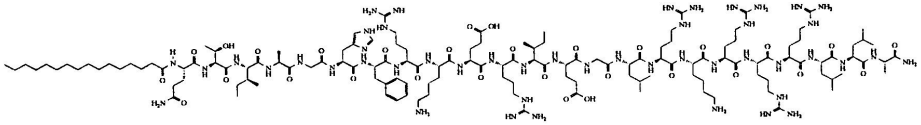


[0850]

[0851] 상기 나열된 화합물에 있어서, 화합물의 번호는 화학식의 식별 번호를 따른다.

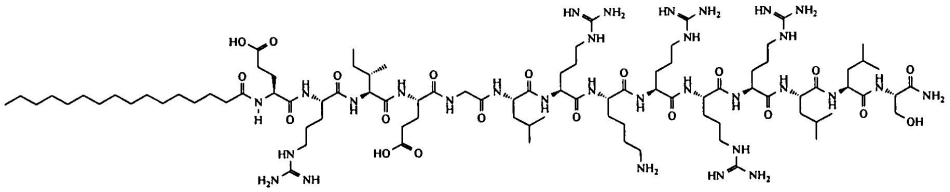
[0852] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 GPCR 화합물은 다음 화학식의 화합물 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0853] [화학식 96]



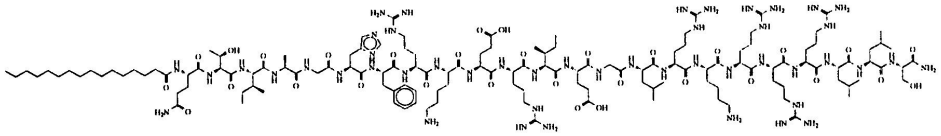
[0854]

[0855] [화학식 91]



[0856]

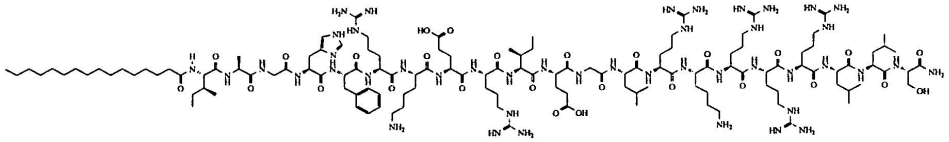
[0857] [화학식 92]



[0858]

[0859] 및

[0860] [화학식 93]



[0861]

[0862] 상기 나열된 화합물에 있어서, 화합물의 번호는 화학식의 식별 번호를 따른다.

[0863] 단독으로 사용되거나 또는 "시클로알킬알킬"과 같은 더 큰 부위의 부분으로서 사용된 "시클로알킬"은 3~20개의 탄소 원자, 3~12개의 탄소 원자 또는 3~9개의 탄소 원자의 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 비방향족 고리계를 지칭하며, 이 고리계는 포화 또는 불포화될 수 있다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사-1,3-디에닐, 시클로옥틸, 시클로헵타닐, 노르보닐, 아다만틸 등을 포함한다.

[0864] "헤테로시클로알킬"은 O, N 및 S로부터 선택되는 고리 이종 원자를 1~4개 함유하며, 3~20개의 원자, 3~12개의 원자, 또는 3~8개의 원자의 포화 또는 불포화, 비방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로시클릴 기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 이속사졸리딘, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,3-디티안, 1,4-디티안, 모폴린, 티오모폴린, 티오모폴린-1,1-디옥시드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진-1,1-디옥시드, 이소티아졸리딘-1,1-디옥시드, 피롤리딘-2-온, 피페리딘-2-온, 피페라진-2-온 및 모폴린-2-온 등을 포함한다.

[0865] "할로겐" 및 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 지칭한다.

[0866] "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 이와 유사하게, "할로알케닐", "할로알키닐" 등은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 기(예를 들어, 알케닐 또는 알키닐 기)를 지칭한다.

[0867] "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0868] "옥소"는 2가 =O 기를 지칭한다.

[0869] "티옥소"는 2가 =S 기를 지칭한다.

[0870] "Ph"는 페닐 기를 지칭한다.

[0871] "카보닐"은 2가 -C(O)- 기를 지칭한다.

[0872] 단독으로 사용되거나 또는 "하이드록시알킬", "알콕시알킬", "알킬아민"과 같은 더 큰 부위의 부분으로서 사용된 "알킬"은 지정된 수만큼의 탄소를 가지는 통상적으로 1~12개의 탄소 원자를 가지는) 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 기를 지칭한다. 더욱 구체적으로, 지방족 기는 1~10개, 1~8개, 1~6개 또는 1~4개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 용어는 기 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, n-헥실 등에 의해 예시된다.

[0873] "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 통상적으로 알케닐 기는 2~12개의 탄소 원자, 2~8개, 2~6개, 또는 2~4개의 탄소 원자를 가진다. 알케닐 기의 예는 에테닐(-CH=CH_2), n-2-프로페닐(알릴, -CH_2CH=CH_2), 펜테닐, 헥세닐 등을 포함한다.

[0874] "알키닐"은 알키닐 불포화의 위치를 하나 이상 가지는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 통상적으로, 알키닐 기는 2~12개, 2~8개, 2~6개 또는 2~4개의 탄소 원자를 함유한다. 알키닐 기의 예는 에티닐(-C≡CH), 프로파길(-CH_2C≡CH), 펜티닐, 헥시닐 등을 포함한다.

[0875] "알킬렌"은 2가의 포화 직쇄 탄화수소를 지칭하며, 예를 들어 C_1-C_6 알킬렌은 -$(CH_2)_6$-, -CH_2-CH-$(CH_2)_3CH_3$ 등을 포함한다. "2가"는 2개의 상이한 탄소 원자를 통해서 분자의 나머지 부분에 알킬렌 기가 부착된 것을 의미한다.

[0876] "알케닐렌"은 하나의 탄소-탄소 단일 결합이 이중 결합으로 치환된 알킬렌 기를 지칭한다.

[0877] "알키닐렌"은 하나의 탄소-탄소 단일 결합이 삼중 결합으로 치환된 알킬렌 기를 지칭한다.

[0878] 단독으로 사용되거나 또는 "아랄킬"과 같은 더 큰 부위의 부분으로서 사용된 "아릴"은 단일 고리 또는 다수의 축합 고리를 가지는, 6~14개의 탄소 원자의 방향족 탄소 고리 기를 지칭한다. "아릴"이란 용어에는 또한 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 기에 융합된 방향족 탄소 고리(들)를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 벤조[*d*][1,3]디옥솔, 나프틸, 페난트레닐 등을 포함한다.

[0879] "아릴옥시"는 -OAr 기를 지칭하며, 여기서 O는 산소 원자이고 Ar은 상기 정의한 바와 같은 아릴 기이다.

[0880] "아랄킬"은 아릴 부위, 예컨대 벤질, -$(CH_2)_2$페닐, -$(CH_2)_3$페닐, -CH(페닐)$_2$ 등으로 치환된 알킬 수소 원자를 하나 이상 가지는 알킬을 지칭한다.

[0881] "알킬 시클로알킬"은 시클로알킬 부위, 예컨대 -CH_2-시클로헥실, -CH_2-시클로헥세닐 등으로 치환된 알킬 수소 원자를 하나 이상 가지는 알킬을 지칭한다.

[0882] 단독으로 사용되거나 또는 "헤테로아랄킬"과 같은 더 큰 부위의 부분으로서 사용된 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자를 1~4개 함유하는 5~14원 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 복소 방향족 고리계를 지칭한다. "헤테로아릴"이란 용어는 또한 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 기에 융합된 복소 방향족 고리(들)를 포함한다. 헤테로아릴 기의 구체예는 선택적으로 치환된 피리딜, 피롤릴, 피리미디닐, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴, [2,3-디하이드로]벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리딜, 피리도[3,2-b]피리딜, 피리도[4,3-b]피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 잔테닐, 벤조퀴놀릴 등을 포함한다.

[0883] "헤테로아릴옥시"는 -OHet 기를 지칭하며, 여기서 O는 산소 원자이고, Het는 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 기이다.

[0884] "헤테로아랄킬"은 헤테로아릴 부위, 예컨대 -CH_2-피리디닐, -CH_2-피리미디닐 등으로 치환된 알킬 수소 원자를 하나 이상 가지는 알킬을 지칭한다.

[0885] "알콕시"는 -O-R- 기를 지칭하며, 여기서 R은 "알킬", "시클로알킬", "알케닐" 또는 "알키닐"이다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 에테녹시 등을 포함한다.

[0886] “알킬 헤테로시클로알킬”은 헤테로시클로알킬 부위, 예컨대 -CH_2-모폴리노, -CH_2-피페리딜 등으로 치환된 알킬 수소 원자를 하나 이상 가지는 알킬을 지칭한다.

[0887] “알콕시카보닐”은 -C(O)OR 기를 지칭하며, 여기서 R은 “알킬”, “알케닐”, “알키닐”, “시클로알킬”, “헤테로시클로알킬”, “아릴” 또는 “헤테로아릴”이다.

[0888] “하이드록시알킬” 및 “알콕시알킬”은 각각 하이드록실 및 알콕시로 치환된 알킬 기이다.

[0889] “아미노”는 -NH_2를 의미하고; “알킬아민” 및 “디알킬아민”은 각각 -NHR 및 -NR_2를 의미하며, 여기서 R은 알킬 기이다. “시클로알킬아민” 및 “디시클로알킬아민”은 각각 -NHR 및 -NR_2를 의미하며, 여기서 R은 시클로알킬 기이다. “시클로알킬알킬아민”은 -NHR을 의미하며, 여기서 R은 시클로알킬알킬 기이다. “[시클로알킬알킬][알킬]아민”은 -N(R)$_2$를 의미하며, 여기서 R은 시클로알킬알킬이고, 다른 R은 알킬이다.

[0890] 할로알킬 및 할로시클로알킬은 모노, 폴리 및 퍼할로알킬 기를 포함하며, 여기서 할로겐은 독립적으로 플루오르, 염소, 브롬 및 요드로부터 선택된다.

[0891] “알킬”, “알케닐”, “알키닐”, “시클로알킬”, “헤테로시클로알킬”, “아릴” 또는 “헤테로아릴” 등에 대하여 적절한 치환기는 본 발명의 안정한 화합물을 형성할 치환기이다. 적절한 치환기의 예는 할로겐, -CN, -OH, -NH_2,(C_1-C_4)알킬,(C_1-C_4)할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,(C_3-C_7)시클로알킬,(5~7원) 헤테로시클로알킬, -NH(C_1-C_6)알킬, -N((C_1-C_6)알킬)$_2$,(C_1-C_6)알콕시,(C_1-C_6)알콕시카보닐, -$CONH_2$, -$OCONH_2$, -$NHCONH_2$, -N(C_1-C_6)알킬$CONH_2$, -N(C_1-C_6)알킬CONH(C_1-C_6)알킬, -NHCONH(C_1-C_6)알킬, -NHCON((C_1-C_6)알킬)$_2$, -N(C_1-C_6)알킬CON((C_1-C_6)알킬)$_2$, -NHC(S)NH_2, -N(C_1-C_6)알킬C(S)NH_2, -N(C_1-C_6)알킬C(S)NH(C_1-C_6)알킬, -NHC(S)NH(C_1-C_6)알킬, -NHC(S)N((C_1-C_6)알킬)$_2$, -N(C_1-C_6)알킬C(S)N((C_1-C_6)알킬)$_2$, -CONH(C_1-C_6)알킬, -OCONH(C_1-C_6)알킬 -CON((C_1-C_6)알킬)$_2$, -C(S)(C_1-C_6)알킬, -S(O)$_p$(C_1-C_6)알킬, -S(O)$_p$$NH_2$, -S(O)$_p$NH($C_1$-$C_6$)알킬, -S(O)$_p$N(($C_1$-$C_6$)알킬)$_2$, -CO($C_1$-$C_6$)알킬, -OCO($C_1$-$C_6$)알킬, -C(O)O($C_1$-$C_6$)알킬, -OC(O)O($C_1$-$C_6$)알킬, -C(O)H 또는 -$CO_2$H로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기가 있다. 더욱 구체적으로, 치환기는 할로겐, -CN, -OH, -NH_2, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)알콕시, 페닐 및 (C_3-C_7)시클로알킬로부터 선택된다. 본 발명의 범위 내에서, 상기 “치환”은 또한 수소 원자가 이중 수소 원자로 치환되는 경우를 포함하는 의미이다. p는 1 또는 2인 정수이다.

[0892] 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명에 포함된다. 예를 들어, 아민 또는 기타 염기성 기를 함유하는 화합물의 산 염은 본 발명의 화합물과 적절한 유기 또는 무기 산을 반응시켜, 약학적으로 허용가능한 음이온 염 형태를 생성함으로써 제조될 수 있다. 음이온 염의 예는 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리라사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트 및 트리에티오다이드 염을 포함한다.

[0893] 산성 작용기를 함유하는 화합물의 염은 적절한 염기와 반응함으로써 제조될 수 있다. 이와 같이 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 양이온을 생성할 수 있는 염기를 사용하여 제조될 수 있으며, 이와 같은 염은 알칼리 금속 염(특히, 나트륨 및 칼륨), 알칼리토금속 염(특히, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 그리고 생리적으로 허용가능한 유기 염기 예컨대, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-하이드록시에틸아민, 비스-(2-하이드록시에틸)아민, 트리-(2-하이드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 디하이드로아비에틸아민, N,N'-비스디하이드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린 및 염기성 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 생성된 염을 포함한다.

[0894] **약학 조성물**

[0895] 본 발명은 또한 유효량만큼의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 본원의 화학식의 화합물 중 임의의 것을 포함) 또는 이 화합물의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 담체(들)는 약품에 사용되는 양으로 수용 개체에 유해하지 않다는 점에서 "약학적으로 허용가능한" 것이다.

[0896] 본 발명의 약학 조성물에 사용할 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체, 애쥬반트 및 비이클은 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 예컨대 사람의 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 예컨대 포스페이트와 같은 완충 물질, 글리신, 소르빈산, 포타슘 솔베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 예컨대 프로타민 설페이트와 같은 염 또는 전해질, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로즈계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0897] 필요하다면, 당업계에 널리 공지된 방법을 이용하여 약학 조성물 중 본 발명의 화합물의 용해성 및 생물학적 이용 가능성을 증강시킬 수 있다. 한 가지 방법은 제제 내 지질 부형제의 사용을 포함한다. 문헌["Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007]; 및 ["Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006]을 참조한다.

[0898] 생물학적 이용 가능성을 증강시키는 방법으로서 공지된 다른 방법은 폴록사머, 예를 들어 루트롤(LUTROL)™ 및 플루로닉(PLURONIC)™(바스프 코포레이션, BASF Corporation), 또는 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체로 선택적으로 제조된 무정형인 본 발명의 화합물을 사용하는 방법이 있다. 미국 특허 제7,014,866호; 및 미국 특허 공개 공보 제20060094744호 및 제20060079502호를 참조한다.

[0899] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 폐내, 질내 또는 비경구(피하, 근육 내, 정맥 내 및 피내 포함) 투여용으로서 적절한 조성물을 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 본원의 화학식의 화합물은 (예를 들어, 경피 패치 또는 이온 영동 기술(iontophoretic technique)을 사용하여) 경피 투여된다. 기타 제제는 편리하게 단위 투여형, 예를 들어 정제, 지연 방출형 캡슐, 및 리포좀으로 제공될 수 있으며, 약업계에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA(17th ed. 1985)]을 참조한다.

[0900] 이와 같은 제조 방법은 투여될 분자와 성분 예를 들어, 하나 이상의 부가 성분들을 구성하는 담체를 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 활성 성분과 액체 담체, 리포좀 또는 미분 고체 담체, 또는 둘 다를 균일하고 철저하게 혼합한 다음, 필요하다면, 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0901] 소정의 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 경구 투여된다. 경구 투여에 적절한 본 발명의 조성물은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 개별 단위 예를 들어, 캡슐, 사세트 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 수중유 액체 에멀션; 유중수 액체 에멀션; 리포좀 내 팩킹된 형태; 또는 볼루스 등으로서 제공될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 이와 같은 현탁액을 함유하기에 유용할 수 있는데, 이 캡슐은 화합물의 흡수 속도를 유리하게 증가시킬 수 있다.

[0902] 경구 투여용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토즈 및 옥수수 전분을 포함한다. 통상적으로, 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘도 첨가된다. 경구 투여용 캡슐 형태의 경우, 유용한 희석제는 락토즈 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 투여될 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 혼합된다. 원한다면, 소정의 감미제 및/또는 풍미제 및/또는 착색제를 첨가할 수 있다.

[0903] 경구 투여용으로 적절한 조성물은 풍미 베이스(일반적으로, 수크로즈 및 아카시아 또는 트래거칸트) 중에 성분들을 포함하는 로진즈; 및 비활성 베이스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로즈 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille)을 포함한다.

[0904] 비경구 투여용으로 적절한 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 투여할 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 만들어주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 본 발명의 제제는 단위 투여형 또는 복수 투여용 용기의 형태(예를 들어, 밀봉 앰플 및 바이알)로서 제공될 수 있으며, 사용 직전에만 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 물을 첨

가해야 하는, 동결 건조된(냉동 건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉시 사용할 수 있는 주사 용액 및 현탁액을 멸균 분말, 과립 및 정제를 사용하여 제조할 수 있다.

[0905] 이와 같은 주사 용액은, 예를 들어 멸균 주사 수성 현탁액 또는 유성 현탁액(oleaginous suspension)의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 트윈(Tween) 80) 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 무독성 비경구 투여 허용 희석제 또는 용매 중 멸균 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수도 있다. 본 발명에 사용할 수 있는 허용 가능 비이클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 뿐만 아니라, 멸균된 비휘발성 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이와 같은 목적을 위하여, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 완하성 지방 오일을 사용할 수 있다. 지방산, 예를 들어 올레산과 이의 글리세라이드 유도체는 주사용 제제를 제조하는 데 유용한데, 그 예로서는 약학적으로 허용가능한 천연 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일, 특히 이의 폴리옥시에틸화된 형태의 것이 있다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제를 함유할 수도 있다.

[0906] 본 발명의 약학 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이와 같은 조성물은 본 발명의 화합물과 실온에서는 고체이지만 직장 내 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 용융되어 활성 성분을 방출할 적절한 비자극성 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이와 같은 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0907] 본 발명의 약학 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이와 같은 조성물은 제약학 업계에 널리 공지된 기술에 의하여 제조되며, 이는 벤질알코올 또는 기타 적절한 보존제, 생물학적 이용 가능성을 증강시키는 흡수 촉진제, 플루오르화탄소 및/또는 기타 당업계에 공지된 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[라비노비츠 JD(Rabinowitz JD) 및 자파로니 AC(Zaffaroni AC)의 미국 특허 제6,803,031호(알렉사 몰리큘러 딜리버리 코포레이션(Alexza Molecular Delivery Corporation)에 양도됨)]을 참조한다.

[0908] 본 발명의 약학 조성물의 국소 투여는 원하는 치료 방법이 국소 처치에 의해 용이하게 수행될 수 있는 부위 또는 기관을 대상으로 수행될 때 특히 유용하다. 피부에 국소 투여하는 국소 투여 방법에 있어서, 약학 조성물은 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고의 형태로 제형화되어야 한다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 미네랄 오일, 액화 석유, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 대안적으로, 본 발명의 약학 조성물은 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적절한 로션 또는 크림의 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 담체는 미네랄 오일, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 좌제 제형 또는 적절한 관장 제형의 형태로 대장에 국소 투여될 수도 있다. 국소 경피 패치 및 이온 영동 투여법도 또한 본 발명에 포함된다.

[0909] 환자의 치료 방법은 관심있는 부위에 투여하기 위해서 국소적으로 수행될 수 있다. 관심있는 부위에 환자 치료용 조성물을 제공하기 위해서 다양한 기술을 사용할 수 있는데, 그 예로서는 주사, 카테터, 투관침, 발사체(projectile), 플루로닉 겔(pluronic gel), 스텐트, 지연 약물 방출 중합체 또는 내부 투입을 위해 제공되는 기타 장치를 사용하는 기술이 있다.

[0910] 그러므로, 또 다른 실시 형태에 의하면, 본 발명의 화합물은 주입 가능한 의료 장치, 예를 들어 보철, 인공 밸브, 혈관 이식편, 스텐트 또는 카테터를 코팅하기 위하여 조성물에 혼합될 수 있다. 적절한 코팅 및 코팅된 주입 가능 장치의 일반적인 제법에 관하여는 당업계에 공지되어 있으며, 미국 특허 제6,099,562호, 제5,886,026호, 및 제5,304,121호에 예시되어 있다. 코팅제는 통상적으로 생체 적합성 중합체 물질, 예를 들어 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이의 혼합물이 있다. 코팅제는 조성물 중에서 제어된 방출 특성을 부여하기 위하여 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이의 조합으로 이루어진 적절한 탑코트(topcoat)에 의해 선택적으로 추가로 커버될 수 있다. 침습성 장치에 적용되는 코팅은 본원에서 사용되는 용어인 약학적으로 허용가능한 담체, 애쥬반트 또는 비이클의 정의에 포함되는 것이다.

[0911] 다른 실시 형태에 의하면, 본 발명은 주입 가능한 의료 장치와 전술한 코팅 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 상기 장치를 코팅하는 방법을 제공한다. 이 장치는 포유동물 내로 주입되기 전에 코팅될 것임은 당업자에게 명백할 것이다.

[0912] 다른 실시 형태에 의하면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물과 주입 가능한 약물 방출 장치를 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약물 방출 장치를 침지시키는 방법을 제공한다. 주입 가능한 약물 방출 장치는 생체분해성 중합체 캡슐 또는 약포, 비분해성이되 확산 가능한 중합체 캡슐 및 생체 분해성 중합체 웨이퍼를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0913] 다른 실시 형태에 의하면, 본 발명은 치료학적으로 활성인 본 발명의 화합물 또는 이 화합물을 포함하는 조성물로 코팅된 주입 가능 의료 장치를 제공한다.

[0914] 다른 실시 형태에 의하면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이 화합물을 포함하는 조성물을 함유하거나 이것이 침지된 주입 가능 약물 방출 장치를 제공하는데, 여기서 상기 화합물은 상기 장치로부터 방출되며 치료학적으로 활성이다.

[0915] 환자로부터 기관 또는 조직을 분리하여 얻을 수 있는 경우, 이와 같은 기관 또는 조직은 본 발명의 조성물을 함유하는 배지 중에서 세정될 수 있거나, 본 발명의 조성물을 상기 기관 상에 도포할 수 있거나, 또는 본 발명의 조성물을 기타 임의의 편리한 방법으로 도포할 수 있다.

[0916] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 하나의 실시 형태에서, 제2 치료제는 본 발명에 의한 하나 이상의 추가 화합물 이다.

[0917] 다른 실시 형태에서, 제2 치료제는 화학식 I의 APJ 수용체 화합물과 동일한 작용 기작을 가지는 화합물과 함께 투여될 때 유리한 특성을 가지는 것으로 알려졌거나, 또는 이러한 특성이 입증된 임의의 화합물 또는 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0918] 특정 실시 형태에서, 제2 치료제는 심장병(예를 들어, 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심부전), 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹, 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염으로부터 선택되는 질환 또는 이상의 치료 또는 예방에 유용한 제제이다. 다른 실시 형태에서, 제2 치료제는 고혈압 및 심부전, 구체적으로 울혈성 심부전으로부터 선택되는 질환 또는 이상의 치료 또는 예방에 유용한 제제이다.

[0919] 예를 들어, 질환 또는 이상이 울혈성 심부전인 경우, 제2 치료제는 ACE 억제제, 베타 차단제, 혈관 확장제, 칼슘 채널 차단제, 루프 이뇨제, 알도스테론 길항제 및 안지오텐신 수용체 차단제로부터 선택될 수 있다.

[0920] 치료될 질환 또는 이상이 고혈압인 경우, 제2 치료제는 α-차단제, β-차단제, 칼슘 채널 차단제, 이뇨제, 나트륨 배설 촉진제, 염분 배설제, 중심 작용성 항고혈압제(centrally acting antiphypertensive), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 이중 ACE 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 알도스테론 합성 효소 억제제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 엔도텔린 수용체 길항제로부터 선택될 수 있다:

[0921] α-차단제는 독사조신, 프라조신, 탐설로신 및 테라조신을 포함한다.

[0922] 병행 요법용 β-차단제는 아테놀롤, 비소프롤, 메토프롤롤, 아세튜톨롤(acetutolol), 에스몰롤, 셀리프롤롤, 탈리프롤롤, 아세부톨롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로파놀롤, 부프라놀롤, 펜부톨롤, 메핀돌롤, 카테올롤, 나돌롤, 카베딜롤 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0923] 칼슘 채널 차단제는 디하이드로피리딘(DHP) 및 비DHP를 포함한다. 바람직한 DHP는 암로디핀, 펠로디핀, 리오시딘, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴피딘, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀 및 니발디핀 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 비DHP는 플루나리진, 프레닐아민, 딜티아젬, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 아니파밀, 티아파밀, 베람피밀 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0924] 이뇨제는, 예를 들어 아밀로라이드, 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 메틸클로로티아지드 및 클로로탈리돈으로부터 선택되는 티아지드 유도체가 있다.

[0925] 중심 작용성 항 고혈압제는 클로니딘, 구아나벤즈, 구안파신 및 메틸도파를 포함한다.

[0926] ACE 억제제는 알라세프릴, 베나제프릴, 베나자프릴라트, 캡토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시피릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 라미프릴라트, 스피라프릴, 테모카프릴, 트란돌라프릴 및 조페노프릴을 포함한다. 바람직한 ACE 억제제는 베나제프릴, 에날프릴, 리시노프릴 및 라미프릴이 있다.

[0927] 이중 ACE/NEP 억제제는, 예를 들어 오마파트릴라트, 파시도트릴 및 파시도트릴라트가 있다.

[0928] 바람직한 ARB는 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄을 포함한다.

[0929] 바람직한 알도스테론 합성 효소 억제제로서는 아나스트로졸, 파드로졸 및 엑세메스탄이 있다.

[0930] 바람직한 알도스테론 수용체 길항제는 스피로노락톤 및 에플레레논이 있다.

[0931] 바람직한 엔도텔린 길항제는, 예를 들어 보센탄, 엔라센탄, 아트라센탄, 다루센탄, 시탁센탄, 테조센탄, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 있다.

[0932] 하나의 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 개별 투여형과 전술한 제2 치료제 중 임의의 하나 이상의 개별 투여형을 제공하는데, 여기서 상기 화합물과 제2 치료제는 서로 합하여진다. 본원에 사용된 "서로 합하여진다"라는 용어는 개별 투여형을 함께 포장하거나 또는 서로 부착하여 개별 투여형이 함께 판매 및 투여되도록 (각각의 투여 간격이 24시간 미만이 되도록 투여하거나, 연속적으로 투여하거나 동시에 투여하도록) 하는 것임을 쉽게 알 수 있다.

[0933] 본 발명의 약학 조성물에서, 본 발명의 화합물은 유효량만큼 존재한다. 본원에 사용된 "유효량"이란 용어는, 적당한 투여 방식으로 투여될 때 대상 질환을 (치료적 차원에서 또는 예방적 차원에서) 치료하는 데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 유효량은 치료될 장애의 심각성, 발병 기간 또는 진행을 감소 또는 경감시키거나, 치료될 장애가 진행되는 것을 방지하거나, 치료될 장애를 퇴행시키거나, 또는 다른 치료법의 예방 효과(들) 또는 치료 효과(들)를 증강 또는 개선하는 데 충분한 양이다. 바람직하게, 본 발명의 화합물은 조성물 중에 0.1~50중량%, 더욱 바람직하게는 1~30중량%, 가장 바람직하게는 5~20중량%의 양으로 존재한다.

[0934] 동물과 사람에 투여되는 투여량(체 표면적 $1m^2$ 당 밀리그램)의 연관성에 관하여는 문헌[Freireich et al.,(1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219]에 기술되어 있다. 체 표면적은 환자의 키와 체중을 바탕으로 하여 대략적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537]을 참조한다.

[0935] 제2 치료제를 포함하는 약학 조성물에 있어서, 이 제2 치료제의 유효량은 이 제제만을 사용하는 단독 요법에서 일반적으로 적용되는 투여량의 약 20~100%에 해당하는 양이다. 바람직하게, 유효량은 보통의 단독 요법 투여량의 약 70~100%에 해당하는 양이다. 이와 같은 제2 치료제의 보통의 단독 요법 투여량은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn.(2000)], [PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif.(2000)]을 참조하며, 이 문헌은 각각 본원에 참고로 전체가 포함되어 있다.

[0936] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. "단위 투여형"이란 용어는 치료를 수행하고 있는 개체에 투여되는 단일 투여형으로서 적절한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하는 것으로서, 각각의 단위는 선택적으로 적절한 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 나타내도록 추산된 소정량만큼의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여형은 매일 1회 투여되는 치료 투여형이거나, 또는 매일 복수 회(예를 들어, 하루에 약 1~4회 이상) 투여되는 치료 투여형일 수 있다. 매일 복수 회 치료 투여형을 투여할 경우, 단위 투여형은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0937] **치료 방법**

[0938] 본원에 사용된 "개체" 및 "환자"라는 용어는 통상적으로 사람을 의미하지만, 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 반려 동물(개, 고양이 등), 가축(소, 돼지, 말, 양, 염소 등), 및 실험실 동물(래트, 마우스, 기니아 피그 등)일 수도 있다.

[0939] "치료하다" 및 "치료"라는 용어는 호환적으로 사용되며, 치료적 차원의 치료와 예방적 차원의 치료(발병 가능성을 줄이는 치료) 둘 다를 포함한다. 상기 두 용어는 질환(예를 들어, 본원에 예시된 질환 또는 장애)의 발병 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 감경, 지연 또는 안정시키는 것, 질환의 심각성을 줄이는 것, 또는 질환과 연관된 증상들을 개선하는 것을 의미한다.

[0940] “질환”은 세포, 조직 또는 기관의 정상적인 기능을 손상시키거나 이를 방해하는 임의의 이상 또는 장애를 의미한다.

[0941] 본원에 사용된 “유효량”이란 용어는 적당한 투여 방식으로 투여될 때 대상 장애를 (치료적 차원 또는 예방적 차원으로) 치료하는 데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 유효량은 치료될 장애의 심각성, 발병 기간 또는 진행을 감소 또는 경감시키거나, 치료될 장애가 진행되는 것을 방지하거나, 치료될 장애를 퇴행시키거나, 또는 다른 치료법의 예방 효과(들) 또는 치료 효과(들)를 증강 또는 개선하는 데 충분한 양이다.

[0942] 본 발명은 또한 APJ 수용체를 조정하면 차도가 있는 질환, 장애 또는 병리학적 이상을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 APJ 수용체 화합물의 투여를 필요로 하는 개체에 이 화합물을 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명의 APJ 수용체를 조정(억제 또는 활성화)하여 차도를 볼 수 있는 질환 및 이상으로서는 심장병(예를 들어, 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심부전), 암, 당뇨병, 줄기 세포 트래픽킹, 체액의 항상성 유지 이상, 세포 증식 이상, 면역 기능 이상, 비만, 전이성 질환 및 HIV 감염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0943] 하나의 실시 형태에서, 본 발명의 APJ 수용체 화합물은 심부전 환자에 사용할 근수축성 제제로서 유용하다.

[0944] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 APJ 수용체 화합물은 고혈압 치료를 위해 투여할 수 있다.

[0945] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 APJ 수용체 화합물은 HIV 감염 치료를 위해 투여할 수 있다.

[0946] 추가의 측면에서, 본 발명의 APJ 수용체 화합물은 전이성 종양의 치료를 위해 투여할 수 있다.

[0947] 하나의 실시 형태에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 1회 치료당 약 0.005mg~약 5000mg일 수 있다. 더욱 구체적인 실시 형태에서, 유효량 범위는 약 0.05mg~약 1000mg, 또는 약 0.5mg~약 500mg, 또는 약 5mg~약 50mg이다. 치료는 1일 1회 이상 수행될 수 있다(예를 들어, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 등). 치료가 복수 회 수행될 때, 유효량은 동일하거나 상이할 수 있다. 치료는 매일, 2일에 한 번씩, 3일에 한 번씩, 4일에 한 번씩, 5일에 한 번씩 등으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 2일에 한 번씩 수행될 경우, 치료를 월요일에 개시한다고 하면 첫 번째 후속 치료는 수요일에, 두 번째 후속 치료는 금요일에 수행될 수 있는 것이다. 통상적으로 치료는 1일 1~2회 수행된다. 당업자들도 알다시피, 유효 투여량은 또한 치료될 질환, 질환의 심각성, 투여 경로, 환자의 성별, 연령 및 전반적인 건강 상태, 부형제 사용 여부, 다른 제제를 사용하는지 여부와 같은 다른 치료법과의 병행 여부, 및 치료 전문의의 판단에 따라서 달라질 것이다.

[0948] 대안적으로, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.01mg/kg/일~약 1000mg/kg/일, 약 0.1mg/kg/일~약 100mg/kg/일, 약 0.5mg/kg/일~약 50mg/kg/일, 또는 약 1mg/kg/일~10mg/kg/일이다.

[0949] 다른 실시 형태에서, 상기 치료 방법 중 임의의 방법은 환자에게 하나 이상의 제2 치료제를 공동 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 제2 치료제는 APJ 수용체를 조정하는 화합물과 함께 투여하기에 유용한 것으로 알려진 임의의 제2 치료제로 선택할 수 있다. 제2 치료제는 또한 치료될 특정 질환 또는 이상에 따라서 선택되기도 한다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 제2 치료제의 예는 본 발명의 화합물과 제2 치료제를 포함하는 병용 조성물에 사용하는 것으로 상기 제시된 것이 있다.

[0950] 본원에 사용된 “공동 투여”라는 용어는 제2 치료제가 단일 투여형(예를 들어, 본 발명의 화합물과 전술한 제2 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물)의 일부로서 또는 별도의 복수 투여형으로서 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있음을 의미한다. 대안적으로, 부가 제제는 본 발명의 화합물을 투여하기 전, 이 화합물을 투여하고 나서 연속으로 또는 이 화합물을 투여한 후에 투여할 수 있다. 이와 같은 병행 치료법에서, 본 발명의 화합물과 제2 치료제(들) 둘 다는 통상의 방법으로 투여된다. 본 발명의 화합물과 제2 치료제 둘 다를 포함하는 본 발명의 조성물을 개체에 투여한다고 해서, 동일한 치료제, 임의의 다른 제2 치료제 또는 본 발명의 임의의 화합물을 치료 기간 중 다른 시간에 이 개체에 따로 투여하지 못하는 것은 아니다.

[0951] 본 발명의 하나의 실시 형태에서, 제2 치료제가 개체에 투여되는 경우, 본 발명의 화합물의 유효량은 제2 치료제가 투여되지 않는 경우의 유효량보다 적은 양이다. 다른 실시 형태에서, 제2 치료제의 유효량은 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 경우의 유효량보다 적은 양이다. 이러한 방식으로, 양 제제 중 어느 하나의 제제를 고투여량으로 투여하였을 때 발생할 수 있는 원치않는 부작용을 최소화할 수 있다. 기타 잠재적인 이점(투여 방식 개선 및/또는 약물 비용의 절감을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아님)은 당업자에게 명백할 것이다.

[0952] **키트**

[0953] 본 발명은 또한 대상 질환, 장애 또는 이상을 치료하는 데 사용되는 키트를 제공한다. 이와 같은 키트는 (a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물(여기서, 상기 약학 조성물은 용기 내에 담겨 있음); 및 (b) 대상 질환, 장애 또는 이상을 치료하기 위한 약학 조성물을 사용하는 방법이 기술된 지침을 포함한다.

[0954] 용기는 본 발명의 약학 조성물을 담을 수 있는 임의의 용기 또는 기타 밀봉되었거나 밀봉될 수 있는 장치일 수 있다. 그 예는 병, 앰플, 구획으로 분할되어 있는 병 또는 다 챔버 홀더 병(multi-chambered holder bottle)을 포함하는데, 여기서 각각의 분할 구획 또는 챔버는 각각 본 발명의 조성물의 단일 투여형을 구분된 호일 패킷의 형태로 포함하는데, 이 경우 각각의 분할 구획은 본 발명의 조성물의 단일 투여형 또는 이 조성물의 단일 투여형을 분배하는 분배기를 포함한다. 용기는 당업계에 공지된 임의의 통상적인 모양 또는 형태를 띨 수 있으며, 이 용기는 약학적으로 허용가능한 재료로 된 것, 예를 들어 종이나 카드보드 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 자(jar), 재밀봉 가능한 백(예를 들어, 상이한 용기에 넣는 "리필" 정제를 담는 백), 또는 치료 스케쥴에 따라서 팩을 압착하여 그때 그때 투여할 수 있는 블리스터 팩일 수 있다. 사용된 용기는 이 용기에 포함된 정확한 투여형에 따라서 달라질 수 있는데, 예를 들어, 통상의 카드보드 박스는 일반적으로 액체 현탁액을 담는 데 사용하지 않는다. 단일 투여형을 판매하기 위해서 하나 이상의 용기를 단일 포장에 함께 넣을 수 있다. 예를 들어, 정제는 병에 담을 수 있는데, 이후 이 병을 박스 안에 넣을 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 용기는 블리스터 팩이다.

[0955] 본 발명의 키트는 또한 본 발명의 약학 조성물의 단위 투여형을 투여하거나 덜어내는 장치를 포함할 수도 있다. 이러한 장치는 만일 본 발명의 조성물이 흡입 가능한 조성물이라면 흡입기를, 만일 본 발명의 조성물이 주사 가능한 조성물이라면 시린지 및 바늘을, 만일 본 발명의 조성물이 경구 투여용 액체 조성물이라면 용적 눈금이 표시되어 있거나 표시되어 있지 않은 시린지, 스푼, 펌프 또는 용기를 포함할 수 있으며, 또는 이 키트 내에 존재하는 조성물의 투여형에 적합한 임의의 기타 분배 장치 또는 전달 장치를 포함할 수 있다.

[0956] 임의의 실시 형태에서, 본 발명의 키트는 용기의 개별 통 안에 제2 치료제, 예를 들어 본 발명의 화합물과 공동 투여하는 데 사용되는 상기 나열한 제2 치료제 중 하나를 포함하는 약학 조성물을 포함할 수 있다.

[0957] **APJ 수용체 화합물을 제조하는 일반적인 방법**

[0958] 펩티드의 합성

[0959] 본 발명의 화합물의 펩티드 성분(P)은 단계별 방식으로 직교 보호된(orthogonally protected) 아미노산을 통합함으로써 합성될 수 있다. 임의의 적절한 합성 방법을 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 원하는 펩티드 성분(P)을 제공하기 위해 통상의 Fmoc 또는 Boc 화학법을 용이하게 적용할 수 있다. 일반적으로 Fmoc가 바람직한데, 그 이유는 Fmoc 보호 기를 절단하는 것이 감수성 잔기를 변형시키고 산에 의해 촉매화되는 부반응들을 증가시키는 산에 의한 반복적 탈보호 과정을 필요로 하는 Boc 절단에 필요한 산 탈보호 과정보다 쉽기 때문이다(G. B. FIELDS et al. in *Int. J. Pept. Protein,* 1990, 35, 161).

[0960] 펩티드는 고상 펩티드 합성법(Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS)을 통하여 선형으로 조립될 수 있으며, 또한 보호 또는 탈보호 펩티드 성분 또는 이 성분 둘 다의 조합을 모듈식으로 축합함으로써 용액 중에서 조립될 수 있다.

[0961] 고상 펩티드 합성법

[0962] SPPS에 있어서, 절단 시 C 말단에 원하는 부위를 생성할 수 있을 적당한 수지를 선택한다. 예를 들어, 선형 펩티드를 절단하는 경우에는 링크(Rink) 아미드 수지가 C 말단 상에 1차 아미드를 제공할 것이지만, 링크 산 수지는 산을 제공할 것이다. 링크 산 수지는 링크 아미드 수지보다 더 불안정하고, 보호된 펩티드는 또한 절단될 수 있으며, 추후 유리 산은 활성화되어 아민 또는 기타 친핵체와 반응할 수 있다. 대안적으로, 기타 수지는 아실화 이전에 다른 부위와 결합할 수 있으며, 그 결과 알킬화된 2차 아미드는 절단되고, 에스테르 또는 기타 원하는 C 말단이 변형된다. 일반적으로 사용되는 수지와 절단 후 생성되는 작용 부위에 관한 리뷰는 제조자 지침서, 예를 들어 노바바이오켐(NovaBiochem) 또는 어드밴스드 켐텍(Advanced Chemtech) 카타로그에서 살펴볼 수 있다.

[0963] 통상적으로, 수지는 C 말단 절단 후 아미드 결합이 생성되는 것으로 선택한다. 링크 아미드 수지는 절단시 C 말단 아미드가 생성되는 수지이다. 직교 보호된 Fmoc 아미노산은 문헌[Bodansky M. Principles of Peptide synthesis(1993) 318p; Peptide Chemistry, a Practical Textbook(1993); Spinger-Verlag]에 널리 공지된 방

법을 사용하여 단계적으로 첨가된다. 이와 같은 방법은 수동으로 수행될 수 있거나 또는 자동화된 펩티드 합성기를 사용하여 수행될 수 있다.

[0964] 본 방법은 활성화 제제, 예컨대 HBTU, HATU, PyBop 또는 간단한 카보디이미드를 사용하여, 보호된 아미노산의 산 부위를 활성화하는 단계를 포함한다. 종종 커플링 시 라세미화가 일어나는 것을 줄이기 위해서 첨가제, 예컨대 HOBt 또는 HOAt(M. SCHNOLZER et al., *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1992, 40, 180)를 사용한다. 커플링 효율은 닌히드린 검정법을 통해 광도를 측정함으로써 수동으로 측정할 수 있다. 만일 커플링 효율이 98% 미만이라면, 제2 커플링 반응이 바람직할 수 있다. 제2 커플링 반응 이후, 길이가 긴 결실 서열이 생성되는 것을 방지하고, 원하는 최종 화합물의 정제를 간단하게 만들기 위해서 캡핑 단계를 수행할 수 있다. 자동화 방식으로 진행되는 경우, 아르기닌과 같은 잔기가 문제가 되는 것으로 알려져 있지 않은 한, 일반적으로 제2 커플링 반응은 필요하지 않다.

[0965] 가장 일반적으로 Fmoc의 탈보호는 디메틸포름아미드(DMF) 중 피페리딘(20%)을 사용하여 수행된다. 대안적으로, 기타 2차 아민, 예를 들어 모폴린, 디에틸아민 또는 피페라진도 사용할 수 있다. 이와 같은 반응은 용이하게 수행되며, 일반적으로는 피페리딘을 사용할 경우 20분 이내에 종결된다. 탈보호한 후, 다음 잔기와의 커플링 전에 수지를 DMF 및 DCM으로 수 회 세정한다. 서열 합성이 종결될 때까지 이 과정들을 반복 수행하면서 펩티드를 선형으로 조립한다. 최종 Fmoc를 제거하면, 테더 부위와 커플링할 수 있게 된다.

[0966] 바람직한 합성법에서, 펩티드는 수동적 방식의 SPPS에 의해 합성되거나, 또는 시판중인 합성기, 예를 들어 CEM 극초단파 펩티드 합성기(CEM Microwave peptide synthesizer), 레이닌 심포니 합성기(Rainin Symphony synthesizer), 또는 ABI 433 유동 합성기(ABI 433 flow-through synthesizer)를 사용하여 자동화 방식으로 합성된다. C 말단 아미드 펩티드를 합성하기 위해 시판중인 링크 아미드 수지를 사용한다(*Rink, H. Tetrahedron Lett, 28, 4645, 1967*). 펩티드 합성 시약(커플링제 또는 탈보호제)이 시판중에 있으며, 그 예는 HOBT, HBTU(노바바이오켐) 및 DMF, DCM, 피페리딘, NMP 및 DIEA(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))를 포함한다. 고상 펩티드 합성법에 사용하기에 적절히 보호된 아미노산이 다수의 공급처, 예를 들어 시그마-알드리치 및 CEM 코포레이션으로부터 시판되고 있다.

[0967] 예를 들어, 0.1mmol 또는 0.25mmol 스케일로 진행되는 편리한 펩티드 제조 방법에서는 약 0.6mmol/g을 치환한 링크 아미드 고상 수지를 사용한다. 아미노산의 선형 부착은 5당량의 직교 보호 아미노산(AA)을 사용하는 ABI 연속 흐름 자동화 합성기 상에서, HBTU/HOBt 커플링 프로토콜(각각의 시약은 5당량)에 따라서 수행된다. 다른 바람직한 합성법에서, 펩티드는 10당량의 시약을 사용하는 극초단파 장치에 의해서 합성할 수 있다. Fmoc의 탈보호는 DMF 중 20% 피페리딘을 사용한 후, DMF와 DCM으로 세정하여 수행될 수 있다.

[0968] 두 가지 경우(즉, 링크 산 수지 및 링크 아미드 수지를 사용하는 경우)에서, N 말단의 최종 Fmoc 탈보호 과정에서는 절단 전에 변형되지 않는 한 수지로부터 절단된 후에 유리 아민이 생성될 것이다. 본 발명의 화합물에서, 테더 부위는 아미드 결합을 통하여 부착된다.

[0969] <u>펩티드의 용액상 합성법</u>

[0970] 용액 상 합성법에 있어서, 원하는 펩티드는 일반적으로 2~4개의 아미노산으로 이루어진 단위 형태의 펩티드 단편으로 분해된다. 선택된 단위는 서열, 라세미화에 대한 단편의 안정성, 및 조립의 용이성에 의존적이다. 각각의 아미노산이 부가될 때에는 단지 1~1.5당량의 잔기만이 필요한 반면에, SSPS의 경우에는 5~10당량의 시약이 필요하다. 전 활성화된 아미노산, 예를 들어 OSu 활성 에스테르와 산 플루오르화물도 사용할 수 있는데, 이 경우에는 반응 종결용 염기만이 필요하다.

[0971] 커플링 시간은 각 단계당 1.5~2시간이다. 용액 중 2개의 단편이 축합되며, 이 과정에서 원하는 서열의 합성이 종결될 때까지 부가 단편들과 추가로 축합될 수 있는 더욱 큰 단편들이 생성된다. 용액 상 프로토콜에서는 각각의 단편을 1당량만큼씩만 사용하며, 카보디이미드(DIC)와 같은 커플링 시약을 사용할 것이다. 라세미화될 단편의 경우에는, PyBop 또는 HBTU/HOBt를 사용할 수 있다. Bsmoc/tBu 보호된 아미노산 또는 Fmoc/tBu 및 Boc/벤질 보호된 아미노산 모두 마찬가지로 사용하기 적절하다.

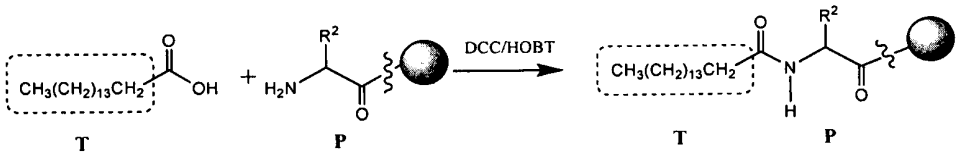
[0972] Fmoc을 사용할 때, 4-(아미노메틸)피페리딘 또는 트리스(2-아미노에틸)아민을 탈 블록 제제(deblocking agent)로서 사용하면 원치 않는 부반응이 진행되는 것을 막을 수 있다. 결과로 생성된 Fmoc 부가체는 포스페이트 수성 완충액(pH 5.5)으로 추출할 수 있다(Organic Process Research & Development 2003, *7*, 2837). 만일 Bsmoc를 사용하면, 완충액은 필요하지 않고, 수성 추출만이 필요하다. 이와 같은 시약을 사용하는 탈보호 과정은 30~60분 이내에 진행된다. N 말단 잔기 상에 존재하는 Fmoc 기를 탈 블로킹하면, 테더 부위를 부착하는 데 사용되는

유리 말단 아민이 제공된다. 본 발명의 화합물에서, 테더 부위는 아미드 결합을 통하여 N 말단 아민에 부착된다.

[0973] 용액 상 합성법의 한 가지 이점은 매 커플링 단계 후에 질량 분광 분석법으로 화합물을 모니터하여 생성물이 합성되었는지 여부를 확인할 수 있다는 점이다. 뿐만 아니라, 간단한 TLC 시스템을 사용하여 반응의 종결 여부를 확인할 수 있다.

[0974] 테더의 부착

[0975] 테더는 아미드 결합 커플링을 이용하여 펩티드 사슬의 N 말단 아미노산의 말단 질소에 부착된다:

[0976] 

[0977] 테더는 고상 방법을 사용하거나, 또는 아미드 결합 커플링을 이용하여 용액 중에서 수행하는 방법을 통하여 부착될 수 있다. N 말단을 적절히 커플링한 후에는 산 칵테일(acidic cocktail)을 이용하여 수지로부터 최종 화합물을 절단해 낸다(Peptide Synthesis and Applications, John Howl, Humana Press, 262p, 2005). 통상적으로, 이러한 칵테일은 진한 트리플루오로아세트산(80~95%) 및 다양한 스캐빈저(scavenger)를 사용하여 탄소 양이온을 포획하고 측쇄의 반응을 막아준다. 통상적으로, 스캐빈저는 이소프로필실란, 티올, 페놀 및 물을 포함한다. 이와 같은 칵테일 혼합물은 펩티드의 잔기에 의해 결정된다. 이들 잔기, 예를 들어 메티오닌, 아스파르트산 및 시스테인은 감수성이기 때문에 특별한 관리가 필요하다. 통상의 탈보호 반응은 칵테일 중에서 2~5시간에 걸쳐 일어난다. 바람직한 탈보호 칵테일은 트리이소프로필실란(TIS), 페놀, 티오아니솔, 도데칸티올(DDT) 및 물을 포함한다. 메탄 설폰산(MSA)도 칵테일(4.8%)에 사용될 수 있다. 더욱 바람직한 칵테일은 (TFA:MSA:TIS:DDT:물 = 82:4.5:4.5:4.5:4.5; 10mL/0.1mmol 수지)로 이루어진다.

[0978] 탈보호 이후, 수지를 여과로 제거하고, 유기 용매, 예를 들어 디에틸 에테르, m-*tert*-부틸 에테르 또는 아세트산에틸로부터 침전시켜 최종 화합물을 분리해 내며, 결과로 생성된 고체는 여과에 의해 수집하거나 냉동 건조시켜 분말로 만든다. 역상 HPLC를 사용하여 펩티드를 정제하는 방법을 통하여 충분한 순도의 화합물을 얻을 수 있다. 일반적으로, 수성 용매와 유기 용매 간에 구배를 형성하면 불순물과 결실 서열이 충분히 제거될 것이다. 통상적으로, 수성 및 유기 개질제로서는 0.1% TFA가 사용되지만, 다른 개질제, 예를 들어 아세트산암모늄도 사용할 수 있다. 정제 후, 본 발명의 화합물을 수집하여 분석하고, 충분한 순도를 가지는 분획들을 합한 다음, 이를 냉동 건조시키면, 고체인 화합물이 생성된다.

[0979] 아미노산 시약

[0980] 다음과 같이 시판중인 직교 보호 아미노산을 본 발명의 화합물을 합성하는 데 사용할 수 있다: Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH*H_2O, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc, Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu), Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Glx(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc, Lys(tBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Typ-OH 및 Fmoc-Val-OH. 본 발명의 화합물에 통합하기 적절한 부가의 아미노산(예를 들어, D-아미노산, 치환된 아미노산 및 기타 보호기로 변형된 아미노산)도 시판되고 있으며, 아니면 당업계에 공지된 방법으로 합성된다.

[0981] 분석 방법

[0982] 본 발명의 화합물 순도는 이하에 나열된 방법들을 사용하는 HPLC에 의해 분석된다. 정제는 예비 HPLC에 의해 진행된다.

[0983] 급속 LC/MS 방법

[0984] 컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C-5 20x30mm

[0985] 유속: 1.0ml/분

[0986] 용매 A: 제I형 물 중 0.1 % TFA

[0987] 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA

[0988] UV: 220nm

[0989] 주사: 20ul

[0990] 구배: 5~95% B(7분); 95~5% B(1분); 5% B(4분)

[0991] 순도 분석 방법

[0992] 컬럼: 페노메넥스 루나 C-5 20x30mm

[0993] 유속: 1.0ml/분

[0994] 용매 A: 제I형 물 중 0.1 % TFA

[0995] 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA

[0996] UV: 220nm

[0997] 주사: 20ul

[0998] 구배: 2~95% B(10분); 95~2% B(2분); 2% B(2분)

[0999] 예비 LC/MS 방법

[1000] 컬럼: 페노메넥스 루나 C-5 250x150mm

[1001] 유속: 5.0ml/분

[1002] 용매 A: 제I형 물 중 0.1 % TFA

[1003] 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA

[1004] UV: 220nm

[1005] 주사: 900ul

[1006] 구배: 35% B(5분); 35~85% B(13분); 85~35% B(0.5분); 35% B(1.5분)

[1007] **화합물의 합성**

[1008] 화학식 **12**의 화합물: Pal-TVFRSSREKRRSADIFI-아미드

[1009] 전술한 바와 같이 링크 아미드 수지(0.1mmol 스케일) 상에서 화학식 **12**의 화합물을 합성하였다. 전술한 바와 같이 아미노산을 연속적으로 커플링하였다. N 말단 잔기 세린 상에서 Fmoc 기를 탈보호한 후, 전술한 바와 같이 이 N 말단 아민을 팔미트산(10당량), HBTU(10당량) 및 DIEA(10당량)로 캡핑하였다. MS, TIS, DDT 및 물 함유 TFA(82:4.5:4.5:4.5:4.5; 10mL)를 사용하여 수지로부터 펩두신을 분리한 다음, 이를 백옥유(frit) 매질이 가득 찬 부흐너(Buchner) 깔때기를 통과시켜 여과한 후, 에테르로 분쇄하고, 그 결과로 생성된 침전물을 원심 분리로 수집하였다. 미정제 펩티드를 최소량의 DMSO(약 1ml) 중에 취한 후, 이를 전술한 바와 같이 RP-HPLC로 정제하였다. 목표로 하는 MW를 가지는 분획들을 풀링한 다음, 이를 냉동 건조시키고, 방법 A를 이용하여 순도를 분석하였다. 각 분획의 수득량을 하기 표에 나열하였다.

[1010]

분획 번호	수득량(mg)
1	2.3
2	4.6
3	5.1
4	26.3
5	14.5
6	28

[1011]

[1012] 화학식 96의 화합물: Pal-QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLA-아미드

[1013] 상기 화학식 12의 화합물을 합성하는 방법과 같이 화합물 96을 합성하였다. 각 분획의 수득량을 하기 표에 나열하였다.

[1014]

분획 번호	수득량(mg)
1	3.7
2	20
3	9.3

[1015] 화학식 11의 화합물: Pal-FRSSREKRRSADIFI-아미드

[1016] 상기 화학식 12의 화합물을 합성하는 방법과 같이 화학식 11의 화합물을 합성하였다. 각 분획의 수득량을 하기 표에 나열하였다.

[1017]

분획 번호	수득량(mg)
1	4.5
2	9

[1018] 전술한 방법에 따라서 합성된 부가의 화합물을 하기 표 6에 나열하였다.

[1019] [표 6]

화합물	루프	MS 이론치	MS 실측치	MW
화합물 1	i1	653.8	653.8	1958.355
화합물 2	i1	902.1	902.5	1802.169
화합물 3	i1	572.7	572.9	1715.092
화합물 4	i1	543.5	543.3	1628.014
화합물 5	i1	735.9	735.8	2204.66
화합물 6	i1	671.8	671.5	1341.603
화합물 7	i1	527.9	628	1383.639
화합물 8	i1	866.7	867	1732.039
화합물 9	i1	793.2	793.4	1584.865
화합물 10	i1	1429.68	1429.7	1428.68
화합물 11	i1	1053.9	1053.7	2105.529
화합물 12	i1	769.5	769.3	2305.763
화합물 13	i1	967.1	967.1	1932.274
화합물 14	i1	758.4	758	1514.857
화합물 15	i1	684.8	684.5	1367.683
화합물 16	i1	616.06	616	1845.197
화합물 17	i1	639.8	639.6	1916.275
화합물 18	i1	649.14	648.8	1944.328
화합물 19	i1	760.2	760.3	2277.71
화합물 20	i1	607.47	607.3	2425.912
화합물 21	i1	759.56	759.35	2275.738
화합물 22	i1	760.2	760.3	2277.71
화합물 23	i1	744.2	744	2229.667
화합물 24	i1	741.2	741.2	2220.656
화합물 25	i1	634.8	634.6	1901.3
화합물 26	i1			2521.92
화합물 27	i1	573.5	573.3	2289.764

[1020]

화합물 28	i1	573.5	573.35	2289.764
화합물 29	i1	563.2	563.05	2248.669
화합물 30	i1	740.8	741.45	2248.666
화합물 31	i1	741.4	741.5	2220.656
화합물 32	i1	764.2	764.1	2289.764
화합물 33	i1	625.4	625.3	1873.247
화합물 34	i1	654.4	654.3	1960.324
화합물 35	i1	556.2	556	2220.656
화합물 36	i1	779.5	779.6	2335.788
화합물 37	i1	754.6	754.9	2261.754
화합물 38	i1	566.9	566.8	2263.684
화합물 39	i1	744.2	744.1	2229.667
화합물 40	i1	566.9	566.5	2263.684
화합물 41	i1	562.9	562.6	2247.727
화합물 42	i1	577.7	577.3	2306.748
화합물 44	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 45	i1	577.4	577	2305.763
화합물 46	i1	577.4	577	2305.763
화합물 47	i1	577.4	577	2305.763
화합물 48	i1	577.4	577.2	2305.763
화합물 49	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 50	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 51	i1	577.4	577	2305.763
화합물 52	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 53	i1	577.4	576.9	2305.763
화합물 54	i1	577.4	577	2305.763
화합물 55	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 56	i1	577.4	577.1	2305.763
화합물 57	i1	577.4	577	2305.763

[1021]

화합물 58	i1	577.4	577	2305.763
화합물 59	i1	577.4	577	2305.763
화합물 60	i1	770.2	769.8	2307.736
화합물 61	i1	778.2	777.6	2331.801
화합물 62	i1	778.2	777.8	2331.801
화합물 63	i1	581.4	581	2321.763
화합물 64	i1	585.2	584.7	2336.778
화합물 65	i1	588.2	587.8	2348.831
화합물 67	i1	778.9	778.4	2333.817
화합물 68	i1	750.9	750.3	2249.657
화합물 69	i1	741.5	741	2221.604
화합물 75	i2	902.1	902	1802.262
화합물 76	i2	951.7	951.7	1901.393
화합물 77	i2	1008.3	1008.1	2014.55
화합물 78	i2	696.2	696	2085.628
화합물 79	i2	733.9	733.3	2198.786
화합물 80	i2	695.4	695.1	1388.79
화합물 81	i2	617.3	617	1232.604
화합물 82	i2	865.13	865	1728.263
화합물 83	i2	830.1	830	1658.133
화합물 84	i2	751.5	751.5	1501.947
화합물 85	i2	879.6	879.4	1757.264
화합물 86	i2	615.8	615.5	1844.341
화합물 87	i3	706.7833333	707.1	2117.35
화합물 88	i3	749.614	749.7	2245.842
화합물 89	i3	863.7326667		2588.198
화합물 90	i3	768.9616667		2303.885
화합물 91	i3	674.1756667		2019.527
화합물 92	i3	765.225	765.7	3056.9

[1022]

화합물 93	i3	944.1616667	944	2829.485
화합물 94	i3	882.75	882.5	2645.25
화합물 95	i3	536.0233333	535.8	1605.07
화합물 96	i3	1013.976667	1015.1	3038.93
화합물 97	i3	812.6866667	812.4	2435.06
화합물 98	i3	864.0466667	864.35	2589.14
화합물 99	i3	760.5946667	760	2278.784
화합물 100	i3	707.2066667	707.25	2118.62
화합물 101	i3	565.3626667	565.45	1693.088
화합물 102	i3	877.4166667	877.3	2629.25
화합물 103	i3	925.4596667	925.4	2773.379
화합물 104	i3	954.4853333	954.3	2860.456
화합물 105	i3	906.4423333	906.3	2716.327
화합물 106	i3	973.5023333	973.2	2917.507
화합물 107	i3	780.70375	780.65	3118.815
화합물 108	i3	790.46275	790.35	3157.851

[1023]

[1024] **스크리닝 방법**

[1025] **기능 검정법**

[1026] GPCR 신호 전달 과정을 관찰 및 특성 규명하는 데 사용하기 적절한 기능 검정법은 유전자 리포터 검정법(Gene Reporter Assay) 및 칼슘 흐름 검정법(Calcium Flux assay), cAMP 및 키나제 활성화 검정법을 포함한다. 적절한 검정법 몇 가지를 이하에 상세히 기술한다.

[1027] 유전자 리포터 검정법

[1028] APJ 수용체를 발현하는 세포를 제2 메신저 신호 전달 경로 또는 경로들의 활성화에 감응하는 인핸서 요소를 함유하는 리포터 유전자 플라스미드 구조물로 일시적으로 형질 감염시키거나 또는 안정적으로 형질 감염시켜, 검출 가능한 리포터 단백질을 암호화하는 cDNA의 전사를 제어할 수 있다. APJ 발현은 세포주 또는 세포 유형에 있어서 내부 발현의 결과이거나, 또는 당업계에서 일반적으로 사용되는 수단에 의해 관심있는 수용체를 암호화하는 DNA를 세포주에 안정적으로 또는 일시적으로 형질 감염시킨 결과일 수 있다. 무한 증식 세포주 또는 1차 세포 배양액을 사용할 수 있다.

[1029] 만일 활성화된 경로가 자극(예를 들어, Gs 또는 Gq)에 의해 영향을 받는다면, 작용제 활성으로 인하여 전사 인자가 활성화되며, 그 결과 리포터 유전자 전사량이 증가하게 되는데, 이는 리포터 활성의 증가를 통해 판단 가능하다. 작용제 활성 또는 역 작용제 활성을 테스트하기 위하여, APJ 수용체를 발현하는 세포와 리포터 유전자 구조물을 소정의 시간(예를 들어, 2~12시간, 통상적으로는 4시간) 동안 테스트 화합물로 자극할 수 있다. 이후, 세포를 리포터 유전자 생성물의 수준에 대해 평가할 수 있다. 역 작용제는 투여량 의존 양태로 리포터 활성의 수준을 기준치 미만으로 감소시킬 것이다. 자극 경로를 통해 길항제 또는 억제 활성에 대해 테스트하기 위하여, APJ 수용체와 리포터 유전자 구조물 둘 다를 발현하는 세포를 수용체 작용제로 활성화하여 유전자 리포터 생성물 수준을 증가시킬 수 있다. 길항제로 처리할 경우 투여량 의존 양태 및 수용체 의존 양태로 작용제 자극 효과를 억제할 것이다.

[1030] 억제 경로(예를 들어, APJ와 커플링하는 Gi)를 통하여 수용체 신호 전달에 대한 작용제의 활성을 테스트하기 위하여, 세포를 조직적인 활성제(예를 들어, 폴스콜린)로 처리하여 리포터 유전자 생성물의 수준을 증가시킬 수 있다. 수용체 작용제를 사용한 처리법에 의한 Gi의 활성화는 아데닐릴 사이클라제를 억제함으로써 이와 같은 발

현을 억제할 것이다. 길항제 활성을 스크리닝하기 위하여, 아데닐릴 사이클라제를 작용제가 억제하는 것을 방해하여 리포터 전사율을 증가시키는 능력에 대해 테스트 화합물을 평가할 수 있다.

[1031] 대안적으로, 무차별적인 G 단백질인 Gal6을 발현하는 플라스미드 구조물을 사용하여 일반적으로는 억제 G 단백질과 커플링하는 GPCR로부터 포지티브 신호를 얻을 수 있다. 키메라 G 단백질 Gaq/Gai5를 공동 발현시키면 (Coward et al. Analytical Biochemistry **270,** 242-248(1999)) Gi 커플링된 수용체와 커플링할 수 있게 되며, 또한 제2 메신저 신호 전달 과정을 억제 Gi 경로에서 자극 Gq 경로로 변환할 수 있게 된다. 이와 같은 시스템에 있어서 작용제 및 길항제를 평가하는 방법은 자극 경로와 동일하다. 형질 감염 효율, 세포의 불균일한 도말, 및 세포 생존율과 같은 요소에 의해 유발되는 웰-대-웰 변이는 구성적으로 발현되는 리포터 유전자를 조절되는 리포터와는 독립적인 비간섭성 신호로 공동 형질 감염시킴으로써, 일시적 형질 감염 검정법에서 정상화시킬 수 있다.

[1032] 칼슘 흐름 검정법

[1033] 칼슘 흐름 검정법은 가장 널리 알려진 세포계 GPCR 기능 검정법 중 하나이다. 여기에서는 종종 칼슘 감작 형광 염료, 예를 들어 fura2 AM, fluo-4 및 칼슘-4를 사용하여 세포 내 칼슘 농도 변화를 측정한다. 이 방법은 주로 Gαq 서브유닛을 통한 GPCR 신호 전달을 관찰하는 데 이용된다. 이와 같은 Gq-커플링된 GPCR을 활성화하면 포스포리파제 C가 활성화되며, 이로써 이노시톨 포스페이트 생성이 증가하게 된다. 소포체 상에 존재하는 IP3 수용체는 이러한 변화를 감작하고, 그 결과 칼슘을 세포질로 방출한다. 세포 내 칼슘과 형광 염료의 결합은 형광 강도를 정량하는 장치, 예를 들어 FLIPR 테트라(FLIPR Tetra), 플렉스스테이션(Flexstation)(MDS사 제품) 및 FDSS(하마마츠(Hamamatsu)사 제품)에 의해 검출될 수 있다. Gq와 커플링된 수용체의 신호 전달을 평가하는 것 이외에, 칼슘 흐름 검정법은 또한 CNG(환형 뉴클레오티드 게이트 칼슘 채널; cycic nucleotide gated calcium channel) 또는 키메라 G 단백질(예를 들어, Gqi5, Gsi5)을 공동 발현시켜 Gs 및 Gi와 커플링되는 수용체를 연구하는 데에도 사용될 수 있다. 몇몇 Gi와 커플링된 수용체의 활성화 여부는 또한 Gβγ 매개 포스포리파제 C 활성화를 통해 칼슘 흐름 검정법으로 확인할 수 있다.

[1034] APJ 테스트

[1035] 칼슘 흐름 검정법의 일례로서는 Molt3 사람 세포주 또는 APJ로 안정적으로 형질 감염된 래트의 RBL 세포 내에서 아펠린이 APJ 수용체를 활성화하는 정도를 평가하는 것을 들 수 있다. 세포는 바닥이 투명한 96웰 흑색 평판에 20mM HEPES, 0.1% BSA로 균형이 맞춰진 행크(Hank) 염 용액 중 200K/웰의 농도로 접종될 수 있다. 실온에서 1시간 동안 칼슘-4 염료 중 항온 처리하여 염료를 로딩시킨 후, 세포 평판을 플렉스스테이션 3(Flexstation 3) 내에 넣을 수 있다. 수동으로 직접 피펫팅하거나 또는 플렉스스테이션 상에서 액체를 떨어뜨려 여기에 테스트 화합물 또는 표준 길항제를 첨가할 수 있다. 플렉스스테이션 상에서 첨가하는 경우, 테스트 화합물의 작용제 활성을 평가할 수 있다. 37℃에서 15분 동안 항온 처리한 후, 아펠린을 이 플렉스스테이션에 첨가할 수 있으며, 이 경우 형광 강도 변화를 측정하여 수용체 활성화를 평가할 수 있다. 또한 이와 같은 검정 방식을 통해 APJ 활성의 작용제 및 작용성 조정제를 확인할 수도 있다.

[1036] HTRF cAMP 검정법 및 IP-원 검정법(시스바이오; Cisbio)

[1037] HTRF(균질 시분해 형광도; homogeneous time resolved fluorescence)는 시스바이오 바이오어세이(Cisbio Bioassay) 사에 의해 TR-FRET(시분해 형광도 공명 에너지 전이; time-resolved fluorescence resonance energy transfer)를 바탕으로 개발된 기술이다. 시스바이오 바이오어세이 사는 전 세포와 양립 가능한 다수의 HTRF계 검정법을 개발하여, 생리적인 조건과 더욱 가까운 조건 하에서 기능 검정법을 수행할 수 있도록 해 주었다. IP-원 검정법은 크립테이트 표지된 항IP1 모노클로날 항체와 d2 표지된 IP1을 이용하는 경쟁적 면역 검정법이다. IP1은 IP3의 비교적 안정한 하류 대사 물질로서, Gq 수용체 활성화 이후 세포 내에 축적되는 물질이다.

[1038] 크립테이트 표지된 항cAMP 항체와 d2 표지된 cAMP를 사용하는 경쟁적 면역 검정법을 바탕으로 하는 cAMP 키트를 사용하여 본 발명의 APJ 화합물의 효능을 검정하였다. 이 검정법을 통하여 Gs와 커플링된 수용체가 활성화 됨에 따라서 세포 내 cAMP가 증가하고, 폴스콜린(또는 가용성이 더욱 큰 폴스콜린-NKH477)이 감소함에 따라서 Gi와 커플링된 수용체가 활성화될 때 cAMP의 증가가 촉진되는지 여부를 측정한다. 예를 들어, Gi와 커플링된 수용체 APJ를 안정적으로 발현하는 HEK 세포를 내인성 리간드 아펠린으로 처리하면 NKH477에 의해 cAMP의 증가가 촉진

되는 것을 억제하였다[EC_{50} = 5 e-10M].

[1039] 이와 같은 검정법에 있어서 대표적인 데이터(도 1a 및 1b의 화학식 51의 화합물 및 화학식 12의 화합물)를 각각 기재하였다. 화합물을 대상으로 테스트를 더 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 7에 제시하였다. 표 7의 데이터에 있어서, EC50 값은 1nM~500nM의 경우에는 *****, 501nM~1000nM의 경우에는 ****. 1001nM~5000nM의 경우에는 ***, 5001nM~10,000nM의 경우에는 **, 그리고 10,000nM 초과의 경우에는 *와 같이 표시하였다.

[1040] [표 7]

화합물	루프	EC_{50} 값(nM), SEM
화합물 1	i1	*****
화합물 2	i1	*****
화합물 3	i1	*
화합물 4	i1	*
화합물 5	i1	*****
화합물 6	i1	*
화합물 7	i1	*
화합물 8	i1	*
화합물 9	i1	*
화합물 10	i1	*
화합물 11	i1	*****
화합물 12	i1	*****
화합물 13	i1	*
화합물 14	i1	*
화합물 15	i1	*
화합물 16	i1	*
화합물 17	i1	*
화합물 18	i1	*
화합물 19	i1	*****
화합물 20	i1	****
화합물 21	i1	*****
화합물 22	i1	*****
화합물 24	i1	***
화합물 25	i1	***
화합물 26	i1	****
화합물 27	i1	****
화합물 28	i1	*****
화합물 32	i1	*****
화합물 33	i1	*
화합물 36	i1	***
화합물 38	i1	*****
화합물 39	i1	*****
화합물 40	i1	****
화합물 41	i1	*****
화합물 42	i1	***
화합물 44	i1	*
화합물 45	i1	*
화합물 46	i1	*****
화합물 47	i1	*****
화합물 48	i1	*****
화합물 49	i1	*****
화합물 50	i1	*****
화합물 51	i1	*****
화합물 52	i1	*****
화합물 53	i1	*****
화합물 54	i1	*****
화합물 55	i1	*****
화합물 56	i1	****
화합물 57	i1	****
화합물 58	i1	*****
화합물 59	i1	*****
화합물 60	i1	*****
화합물 75	i2	*

[1041]

[1042]

화합물 76	i2	*
화합물 77	i2	*
화합물 78	i2	*
화합물 79	i2	*
화합물 80	i2	*
화합물 81	i2	*
화합물 82	i2	*
화합물 83	i2	*
화합물 84	i2	*
화합물 85	i2	*
화합물 86	i2	*
화합물 87	i3	***
화합물 88	i3	***
화합물 89	i3	***
화합물 90	i3	***
화합물 91	i3	*****
화합물 92	i3	*****
화합물 93	i3	*****
화합물 94	i3	*
화합물 95	i3	*
화합물 96	i3	*****
화합물 97	i3	*
화합물 98	i3	*
화합물 99	i3	*
화합물 100	i3	*
화합물 101	i3	*
화합물 102	i3	*
화합물 103	i3	*
화합물 104	i3	*
화합물 105	i3	*

[1043] 알파 스크린 세포 키나제 검정법

[1044] GPCR 활성화를 통하여 하류 키나제 시스템을 조정할 수 있으며, 이는 종종 GPCR 기능을 탐구하여 이를 조절하는 데 사용된다. TGR 바이오사이언스(TGR Bioscience) 사와 퍼킨엘머(PerkinElmer) 사는 HTS가 가능하고 키나제 조절 여부를 스크리닝하는 데 유용한 슈어화이어(Surefire) 세포 키나제 검정 키트를 개발하였다. 이와 같은 키트를 사용하여 ERK1/2와 같은 Gi 조절 하류 키나제를 모니터할 수 있다. 본 검정법을 통해 Gi와 커플링된 수용체(예를 들어, APJ)가 활성화됨에 따라서 ERK1/2 키나제 인산화가 증가한다는 것을 확인할 수 있으며, 이후 이 신호는 Gi와 커플링된 수용체 조정제를 검정하는데 사용될 수 있다. 또한 기타 경로 의존성 신호 전달 키나제, 예를 들어 MAP 및 BAD를 검정하는 데 유사한 키트를 사용할 수도 있다.

[1045] **생체 내 검정법**

[1046] G 단백질과 커플링된 수용체 APJ는 심부전, 고혈압, HIV 감염 및 종양학을 포함하는 몇몇 치료 분야에서 중요하다. 본 발명의 APJ 화합물(작용제, 길항제, 조정제)은 적절한 생체 내 모델을 이용하여 평가할 수 있다. 이와 같은 생체 내 모델로서는 심부전 및 고혈압 설치류 모델, 또는 분리된 관류 심장에서 심 수축성 평가 모델을 포함한다.

[1047] 자발적 고혈압 래트(spontaneous hypertensive rat: SHR)는 만성 심실 압 과부하의 특히 유용한 급성 래트 모델인데, 수컷 야생형 위스타(Wistar) 또는 SHR 래트에 있어서 평균 심방 압은 혈압 변환기(blood pressure transducer)를 통해 대퇴골 경동맥 내에 삽관함으로써 측정할 수 있다(Regul.Pept.2001:99:87). 뿐만 아니라, 분리한 래트의 심장 절편은 아펠린의 근수축 효과를 입증하는 데 사용되므로, APJ 작용제, 길항제 또는 조정제를 평가하는 데 사용될 수도 있다(Circ. Res 2002; 91(5):434-40). 다수의 만성 심부전 모델에 있어서, 유용한 대표적 모델로서는 대동맥을 묶은 마우스가 있다(Circ Res.2007:101:e32-e42).

[1048] 마우스 및 래트 랑겐도르프(Langendorff) 심장 절편은 아펠린과 APJ 펩듀신이 심장에 있는 목표 조직에 미치는 직접적인 효과에 관해서 특성 규명하는 데 사용되었다(Szokodi, Circ. Res 2002:91 434-440). 심장을 118mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2mM KH_2PO_4, 1.5mM $CaCl_2$, 1.2mM $MgCl_2$, 23mM $NaHCO_3$ 및 10.0mM 덱스트로즈로 관류시키고, 95% O_2-5% CO_2 가스를 공급하여 이것의 pH를 7.4로 맞추었다. 감압성 풍선 카테터를 LV 공간에 삽입하여 압력 변화의 추이를 기록하였다. 표준 매개 변수, 예를 들어 심박수, 평균 피크 수축기 압력, 평균 최종 확장기 압력,

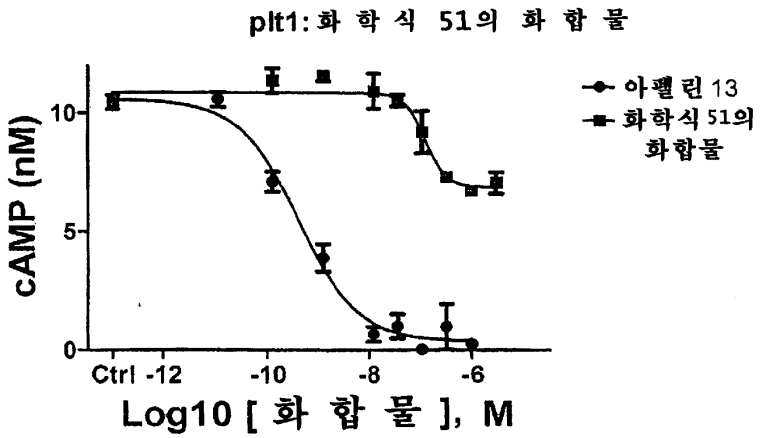
전개압(developed pressure), $dP/dt_{최대}$, 및 $dP/dt_{최소}$ 값을 측정함으로써 심장 기능을 평가하였다. 전개압이 증가함에 따라서, APJ, 즉 아펠린에 대한 내인성 리간드의 공지된 근수축 효과도 증가하였다. 도 2a는 마우스 심장 기능에 미치는 내인성 리간드 아펠린-13의 효과를 도시하는 것이다. 15분 경과시 전개압이 증가함에 따라서 천연 APJ 리간드 아펠린의 공지된 근수축 효과도 증가하였다. 이와 유사하게, 도 2b는 화학식 12의 화합물이 심장 조직에 영향을 미칠 정도의 근수축 활성을 가지며, 이는 APJ 수용체에서 작용 효과를 나타낸다는 사실을 보여주는 것이다.

[1049] 본원에 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 참고 문헌들이 교시하는 바는 본원에 참고로 전체가 포함되어 있다.

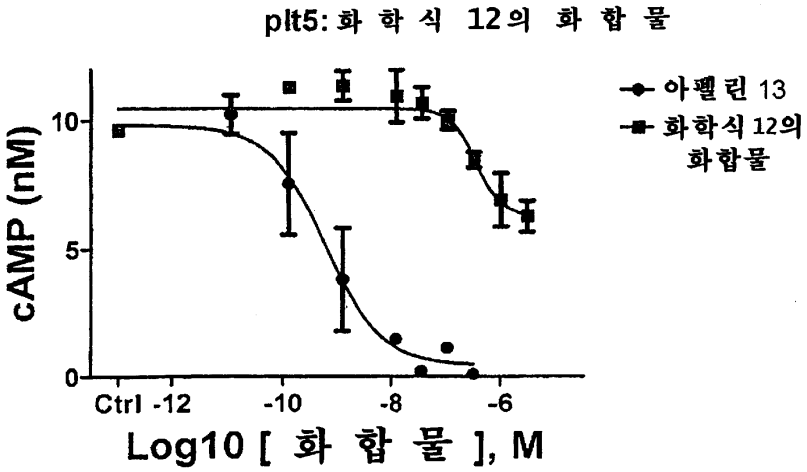
[1050] 본 발명은 예시적인 실시 형태를 참고로 하여 구체적으로 나타내고 또한 기술되기는 하였지만, 첨부된 청구의 범위에 포함된 본 발명의 범위에서 벗어나지 않고 형태 및 세부사항에서의 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

도면

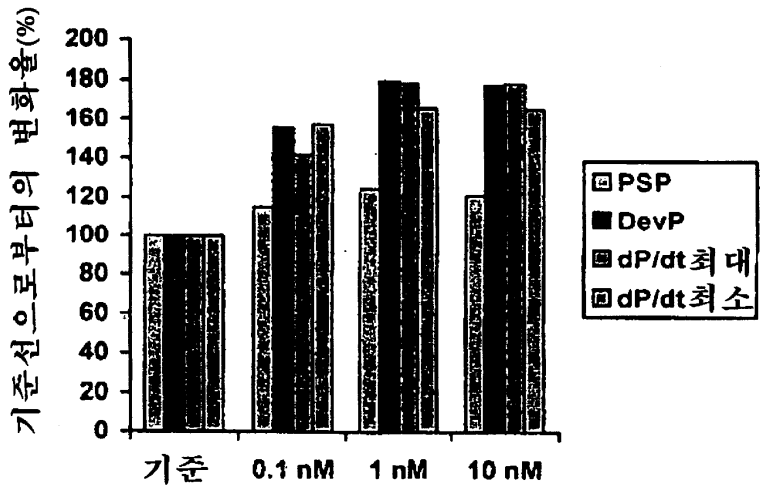
도면1a



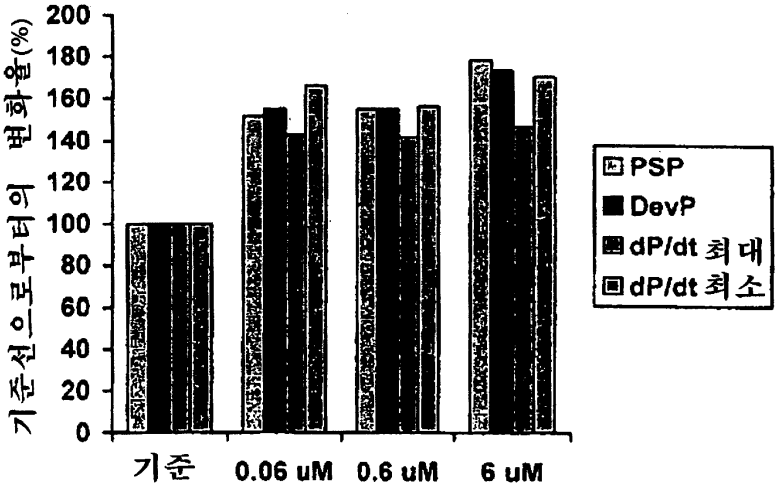
도면1b



도면2a



도면2b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ascent Therapeutics, Inc.

Jay Janz

Athan Kuliopulos

Thomas J. McMurry

<120> APJ RECEPTOR COMPOUNDS

<130> 4277.1005001

<140> PCT/US2009/005974

<141> 2009-11-04

<150> 61/198,292

<151> 2008-11-04

<160> 112

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 1

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
 1   5   10   15

Ile

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 2

Ala Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
 1   5   10   15

Ile

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 3

Thr Ala Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
 1   5   10   15

Ile

<210> 4

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 4

Thr Val Ala Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 5

Thr Val Phe Ala Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 6

Thr Val Phe Arg Ala Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 7

Thr Val Phe Arg Ser Ala Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 8

Thr Val Phe Arg Ser Ser Ala Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 9

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Ala Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 10

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Ala Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 11

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Ala Arg Asp Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 12

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Ala Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 13

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ala Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15
Ile

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 14

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Ala Ile Phe
1 5 10 15
Ile

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 15

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ala Phe
1 5 10 15
Ile

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 16

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Ala
1 5 10 15

Ile

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 17

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ala

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Xaa = D-Threonine

<400> 18

Xaa Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa = D-Valine

<400> 19

Thr Xaa Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 3

<223> Xaa = D-Phenylalanine

<400> 20

Thr Val Xaa Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 4

<223> Xaa = D-Arginine

<400> 21

Thr Val Phe Xaa Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5

<223> Xaa = D-Serine

<400> 22

Thr Val Phe Arg Xaa Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 6

<223> Xaa = D-Serine

<400> 23

Thr Val Phe Arg Ser Xaa Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 7

<223> Xaa = D-Arginine

<400> 24

Thr Val Phe Arg Ser Ser Xaa Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 8

<223> Xaa = D-Glutamic acid

<400> 25

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Xaa Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 10

<223> Xaa = D-Arginine

<400> 26

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Xaa Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 11

<223> Xaa = D-Arginine

<400> 27

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Xaa Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 15

<223> Xaa = D-Isoleucine

<400> 28

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Xaa Phe

1 5 10 15

Ile

<210

> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 17

<223> Xaa = D-Isoleucine

<400> 29

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Xaa

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 12

<223> Xaa = D-Serine

<400> 30

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Xaa Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 13

<223> Xaa = D-Alanine

<400> 31

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Xaa Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 14

<223> Xaa = D-Aspartic acid

<400> 32

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Xaa Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 9

<223> Xaa = D-Lysine

<400> 33

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Xaa Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210

> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 34

Thr Val Phe Trp Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 35

Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 36

Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 37

Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile Ala Ser

1 5 10 15

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 38

Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 39

Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Ala

1 5 10

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 40

Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Val

1 5 10

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 41

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 42

Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 43

Val Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 44

Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 45

Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 46

Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 47

Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 48

Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe Ile

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 51

Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 52

Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 53

Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 54

Glu Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 55

Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp

1 5

<210> 56

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 56

Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg

1 5 10 15

Leu Arg Val Ser Gly Ala

20

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 57

Leu Ala Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val
 1   5   10   15

Ser Gly

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 58

Ala Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser
 1   5   10   15

Gly

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Synthetic

<400> 59

Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser Gly
 1   5   10   15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 60

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser Gly

1 5 10 15

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 61

Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser Gly

1 5 10

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 62

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser

1 5 10

<210> 63

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 63

Ala Ile Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu

1 5 10

<210> 64

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 64

Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Ser

1 5 10

<210> 65

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 65

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Leu Leu

1 5 10

<210> 66

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 66

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val

1 5 10

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 67

Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val

1 5 10

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 68

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg

1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 69

Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu Arg

1 5 10

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 70

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu

1 5 10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 71

Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg Leu

1 5 10

<210

> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 72

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu Arg

1 5 10

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 73

Val Arg Pro Val Ala Asn Ala Arg Leu

1 5

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 74

Ile Ala Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly

1 5 10 15

Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ile Ile Val Val Leu

20 25 30

<210> 75

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 75

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser

20

<210> 76

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 76

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ala

20

<210> 77

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 77

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu Leu Phe

20

<210> 78

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400

> 78

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu Leu Trp

20

<210> 79

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 79

Gly Ser Gly Ser Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ala

20

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 80

Ser Gly Ser Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys

1 5 10 15

Arg Arg Arg Leu Leu Ala

20

<210> 81

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 81

Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Leu Ser

20

<210> 82

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 82

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg Arg Leu

20

<210> 83

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 83

Gly Ser Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Arg Arg Leu Leu Ala

20

<210> 84

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 84

Ser Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala

20

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 85

Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg

1 5 10 15

Leu Leu Ser

<210> 86

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 86

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys Arg Arg

<210> 87

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 87

Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg

1 5 10 15

Leu Leu Ala

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 88

His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu

1 5 10 15

Leu Ser

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 89

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 90

Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 91

Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 92

Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ile Ile
1 5 10 15

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 93

His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu
1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 94

Phe Arg Lys Glu Arg Ile Gly Gly Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ala

1 5 10 15

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 95

Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ser

1 5 10

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 96

His Phe Arg Lys Glu Arg Ile Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg

1 5 10

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 97

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg Ile

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 98

Glu Gly Leu Arg Lys Arg Arg Arg Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 99

Gln Thr Ile Ala Gly His Phe Arg Lys Glu Arg

1 5 10

<210> 100

<211> 70

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 100

Phe Phe Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Cys Thr Ser Met Leu Cys Cys

1 5 10 15

Gly Gln Ser Arg Cys Ala Gly Thr Ser His Ser Ser Ser Gly Glu Lys

20 25 30

Ser Ala Ser Tyr Ser Ser Gly His Ser Gln Gly Pro Gly Pro Asn Met

35 40 45

Gly Lys Gly Gly Glu Gln Met His Glu Lys Ser Ile Pro Tyr Ser Gln

50 55 60

Glu Thr Leu Val Val Asp

65 70

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 101

Phe Phe Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Ser Thr Ser Met Leu

1 5 10

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 102

Phe Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Ser Thr Ser Met Leu

1 5 10

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 103

Asp Pro Arg Phe Arg Gln Ala Ser Thr Ser Met Leu

1 5 10

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 104

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile Ala

<210> 105

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 105

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile Ser

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 106

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile Ser Ala

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 107

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile Ala Ser

<210> 108

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 9

<223> Xaa = Dpr

<400> 108

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Xaa Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile

<210> 109

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 9

<223> Xaa = D-Proline

<400> 109

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Xaa Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile

1 5 10 15

Phe Ile

<210> 110

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 8

<223> Xaa = D-Proline

<400> 110

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Xaa Glu Lys Arg Arg Ser Ala Asp Ile
1 5 10 15

Phe Ile

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 9

<223> Xaa = Dbu

<400> 111

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Xaa Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe
1 5 10 15

Ile

<210

> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> MOD_RES

<222> 9

<223> Xaa = Orn

<400> 112

Thr Val Phe Arg Ser Ser Arg Glu Xaa Arg Arg Ser Ala Asp Ile Phe

1 5 10 15

Ile