

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

(72) 발명자

라우 하랄트

독일 69221 도셴하임 탈슈트라쎄 41아이

베게 토마스

덴마크 69115 하이델베르크 쿠르튀어스텐안라게 45

팔팅거 프랭크

독일 69115 하이델베르크 단테슈트라쎄 61

클레만 펠릭스

독일 55118 마인츠 아담-카를론-슈트라쎄 58

칼루자 노라

독일 80689 뮌헨 귀도-슈네블-슈트라쎄 40

베른하르트 아나

독일 69115 하이델베르크 로어바허 슈트라쎄 72

부바 아네트

독일 67655 카이저스라우테른 알베르트슈트라쎄 4

우즈 탐

독일 69469 바인하임 뵐하이머 탈슈트라쎄 3/0

명세서

청구범위

청구항 1

접합체 D-L을 포함하는 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

-D는 서열번호:96의 아미노산 서열을 가진 고리 모이어티를 포함하는 CNP 모이어티로서, 고리 모이어티는 디설파이드 브릿지를 형성하는 2개의 시스테인 잔기 사이에 위치하고;

-L은 가역적 프로드럭 링커 모이어티 -L¹-을 포함하며, 효소의 부재하에 pH 7.4 및 37°C의 수성 완충제 하에서 절단가능하고, 최대 6개월의 반감기를 갖고;

여기서 -L¹-은 -L²-Z'로 치환되고;

-Z'는 PEG를 포함하는 하이드로겔 모이어티이고;

-L²-는 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y1})-, -S(O)₂N(R^{y1})-, -S(O)N(R^{y1})-, -S(O)₂-, -S(O)-; -N(R^{y1})S(O)₂N(R^{y1a})-, -S-, -N(R^{y1})-, -OC(OR^{y1})(R^{y1a})-, -N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-, -OC(O)N(R^{y1})-, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이고; 여기서 -T-, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{y2}로 치환될 수 있으며, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂N(R^{y3})-, -S(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-, 및 -OC(O)N(R^{y3})-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 중단될 수 있고;

-R^{y1} 및 -R^{y1a}는 서로 독립적으로 -H, -T, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 -T, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{y2}로 치환될 수 있고, 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알킬닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂N(R^{y4})-, -S(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-, -S-, -N(R^{y4})-, -OC(OR^{y4})(R^{y4a})-, -N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-, 및 -OC(O)N(R^{y4})-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 중단될 수 있으며;

각각의 T는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헥테로 사이클릴, 8원 내지 11원 헥테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헥테로폴리 사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 T는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{y2}로 치환될 수 있으며;

각각의 -R^{y2}는 독립적으로 할로젠, -CN, 옥소(=O), -COOR^{y5}, -OR^{y5}, -C(O)R^{y5}, -C(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂R^{y5}, -S(O)R^{y5}, -N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b}), -SR^{y5}, -N(R^{y5}R^{y5a}), -NO₂, -OC(O)R^{y5}, -N(R^{y5})C(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b}), -OC(O)N(R^{y5}R^{y5a}), 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환될 수 있고;

각각의 -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a} 및 -R^{y5b}는 독립적으로 -H, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택

되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있는 것인, CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, CNP 모이어티가 서열번호:1, 서열번호:2, 서열번호:3, 서열번호:4, 서열번호:5, 서열번호:6, 서열번호:7, 서열번호:8, 서열번호:9, 서열번호:10, 서열번호:11, 서열번호:12, 서열번호:13, 서열번호:14, 서열번호:15, 서열번호:16, 서열번호:17, 서열번호:18, 서열번호:19, 서열번호:20, 서열번호:21, 서열번호:22, 서열번호:23, 서열번호:24, 서열번호:25, 서열번호:26, 서열번호:27, 서열번호:28, 서열번호:29, 서열번호:30, 서열번호:31, 서열번호:32, 서열번호:33, 서열번호:34, 서열번호:35, 서열번호:36, 서열번호:37, 서열번호:38, 서열번호:39, 서열번호:40, 서열번호:41, 서열번호:42, 서열번호:43, 서열번호:44, 서열번호:45, 서열번호:46, 서열번호:47, 서열번호:48, 서열번호:49, 서열번호:50, 서열번호:51, 서열번호:52, 서열번호:53, 서열번호:54, 서열번호:55, 서열번호:56, 서열번호:57, 서열번호:58, 서열번호:59, 서열번호:60, 서열번호:61, 서열번호:62, 서열번호:63, 서열번호:64, 서열번호:65, 서열번호:66, 서열번호:67, 서열번호:68, 서열번호:69, 서열번호:70, 서열번호:71, 서열번호:72, 서열번호:73, 서열번호:74, 서열번호:75, 서열번호:76, 서열번호:77, 서열번호:78, 서열번호:79, 서열번호:80, 서열번호:81, 서열번호:82, 서열번호:83, 서열번호:84, 서열번호:85, 서열번호:86, 서열번호:87, 서열번호:88, 서열번호:89, 서열번호:90, 서열번호:91, 서열번호:92, 서열번호:93, 서열번호:94, 또는 서열번호:95의 서열을 갖는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, CNP 모이어티가 서열번호:25 또는 서열번호:24의 서열을 갖는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

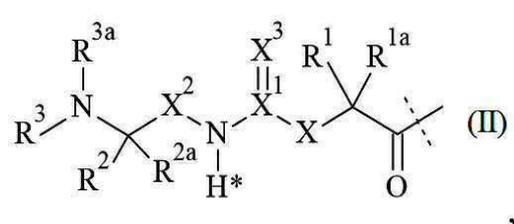
제1항에 있어서, -L¹-이 라이신, 아스파르트산, 아르기닌, 및 세린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 -D의 고리 모이어티의 아미노산 잔기의 측쇄에 접합된 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, -D가 서열번호:24의 서열을 갖고, -L¹-이 -D의 위치 26의 라이신에 접합된 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 모이어티 -L¹-이 하기 식 (II)를 가지고:



여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

-X-는 -C(R⁴R^{4a})-; -N(R⁴)-; -O-; -C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a})-; -C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a})-; -C(R⁴R^{4a})-N(R⁶)-; -N(R⁶)-C(R⁴R^{4a})-; -C(R⁴R^{4a})-O-; -O-C(R⁴R^{4a})-; 또는 -C(R⁷R^{7a})-이며;

X^1 은 C; 또는 S(O)이고;

$-X^2$ -는 $-C(R^8R^{8a})-$; 또는 $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$ 이며;

$=X^3$ 은 =O; =S; 또는 =N-CN이고;

$-R^1, -R^{1a}, -R^2, -R^{2a}, -R^4, -R^{4a}, -R^5, -R^{5a}, -R^6, -R^8, -R^{8a}, -R^9, -R^{9a}$ 는 독립적으로 -H; 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

$-R^3, -R^{3a}$ 는 독립적으로 -H; 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, $-R^3, -R^{3a}$ 중 하나 또는 둘 모두가 -H가 아닌 경우, 이들은, 이들이 sp³-혼성 탄소 원자를 통해 부착되는 N에 연결되며;

$-R^7$ 은 $-N(R^{10}R^{10a})$; 또는 $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$ 이며;

$-R^{7a}, -R^{10}, -R^{10a}, -R^{11}$ 은 서로 독립적으로 -H; 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

쌍 $-R^{1a}/-R^{4a}, -R^{1a}/-R^{5a}, -R^{1a}/-R^{7a}, -R^{4a}/-R^{5a}, -R^{8a}/-R^{9a}$ 중 하나 이상은 화학 결합을 형성할 수 있으며;

쌍 $-R^1/-R^{1a}, -R^2/-R^{2a}, -R^4/-R^{4a}, -R^5/-R^{5a}, -R^8/-R^{8a}, -R^9/-R^{9a}$ 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 C₃₋₁₀ 사이클로알킬; 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

쌍 $-R^1/-R^4, -R^1/-R^5, -R^1/-R^6, -R^1/-R^{7a}, -R^4/-R^5, -R^4/-R^6, -R^8/-R^9, -R^2/-R^3$ 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성할 수 있으며;

R^3/R^{3a} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 연결되어 3원 내지 10원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

A는 페닐; 나프틸; 인데닐; 인다닐; 테트라리닐; C₃₋₁₀ 사이클로알킬; 3원 내지 10원 헤테로사이클릴; 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

여기서 $-L^1$ -은 $-L^2-Z'$ 로 치환되고, 단, 식 (II)에서 별표로 표시된 수소는 청구항 1에 정의된 $-L^2-Z'$ 에 의해 치환되지 않는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, $-X$ -가 $-C(R^4R^{4a})-$ 또는 $-N(R^4)-$ 인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제7항에 있어서, $-R^4$ 가 $-L^2-Z'$ 로 치환된 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제7항에 있어서, X^1 이 C인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제7항에 있어서, $=X^3$ 이 =O인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제7항에 있어서, $-X^2$ -가 $-C(R^8R^{8a})-$ 인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제7항에 있어서, $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 가 -H인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제7항에 있어서, $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 가 -H인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제7항에 있어서, $-R^3$ 이 -H이고 $-R^{3a}$ 가 메틸인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

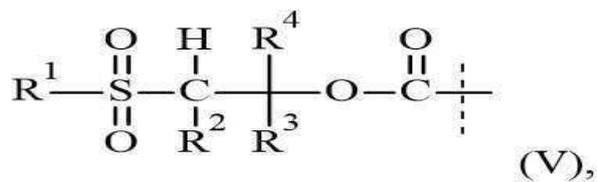
제7항에 있어서, $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 가 -H인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제7항에 있어서, $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 가 -H인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서, $-L^1$ -은 하기 식(V)을 가지고:



여기서

점선은 -D에 대한 부착을 나타내고, 여기서 부착은 -D의 아민 작용기를 통해서이고;

$-R^1$ 은 치환될 수 있는 C_1-C_6 선형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬; 치환될 수 있는 아릴; 치환될 수 있는 헤테로아릴; 알콕시; 및 $-NR^5_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

$-R^2$ 는 -H; 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬; 치환될 수 있는 아릴; 및 치환될 수 있는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$-R^3$ 은 -H; 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬; 치환될 수 있는 아릴; 및 치환될 수 있는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

$-R^4$ 는 -H; 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬; 치환될 수 있는 아릴; 및 치환될 수 있는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 $-R^5$ 는 서로 독립적으로 -H; 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬; 치환될 수 있는 아릴; 및 치환될 수 있는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 서로 결합하는 경우, 2개의 $-R^5$ 는 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬일 수 있으며;

$-L^1$ -은 제1항에 정의된 $-L^2-Z'$ 로 치환되는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

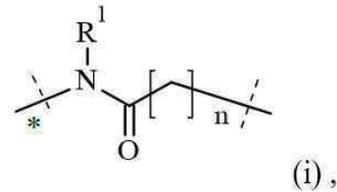
청구항 19

제1항에 있어서, $-L^2$ -가, 독립적으로 -O-, -T- 및 $-C(O)N(R^{y1})-$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 중단될

수 있는 C₁₋₂₀ 알킬 사슬이고; C₁₋₂₀ 알킬 사슬은 독립적으로 -OH, -T 및 -C(O)N(R^{y6}R^{y6a})로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있으며; 여기서 -R^{y1}, -R^{y6}, -R^{y6a}는 독립적으로 H 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항에 있어서, -L²-가 하기 식 (i)을 가지고:



여기서

별표로 표시된 점선은 -L¹-에 대한 부착을 나타내고;

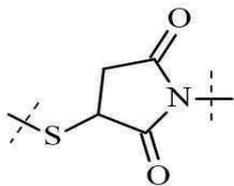
표시가 없는 점선은 -Z'에 대한 부착을 나타내며;

-R¹은 -H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 18로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항에 있어서, -Z'가 하기 모이어티를 포함하는 것인 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 22

제1항에 있어서, CNP 프로드럭의 잔류 활성이 10% 미만인, CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항의 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 CNP로 치료될 수 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 질환이 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증, 왜소증, 골연골이형성증, 치사성 이형성증, 골형성부전증, 연골무발생증, 점상연골형성부전증, 동형접합 연골무형성증, 굴지 형성이상(camptomelic dysplasia), 선천성 치사 저인산증(congenital lethal hypophosphatasia), 주산기 치사형 골형성부전증(perinatal lethal type of osteogenesis imperfecta), 짧은 늑골 다지 증후군, 지근형 점상연골형성부전증(rhizomelic type of chondrodysplasia punctata), 안센형 골간단 이형성증(Jansen-type metaphyseal dysplasia), 선천 척추골단 형성이상, 아테로스테오생성(atelosteogenesis), 이영양성 형성이상, 선천성 짧은 대퇴골, 랑거형 전완부 이형성증(Langer-type mesomelic dysplasia), 니버겔트형 전완부 이형성증(Nievergelt-type mesomelic dysplasia), 로비노 증후군(Robinow syndrome), 라인하르트 증후군(Reinhardt syndrome), 선단이골증, 말초 이골증, 니스트 이형성증(Kniest dysplasia), 섬유연골형성(fibrochondrogenesis), 로버츠 증후군(Roberts syndrome), 전완하

퇴말단의 형성이상, 소지증, 모르키오 증후군(Morquio syndrome), 니스트 증후군(Kniest syndrome), 영양위축성 이형성증, 척추골단골간단 이형성증, 신경섬유종증, 레지우스 증후군(Legius syndrome), 레오파드 증후군(LEOPARD syndrome), 누난 증후군(Noonan syndrome), 유전성 치은 섬유종증, 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군(Legius syndrome), 심장-얼굴-피부 증후군(cardiofaciocutaneous syndrome), 코스텔로 증후군(Costello syndrome), SHOX 결핍증, 특발성 저신장증, 성장 호르몬 결핍증, 골관절염, 쇄골두개 이골증, 두개골유합증(예컨대, 뮌케 증후군(Muenke syndrome), 크루존 증후군(Crouzon syndrome), 아퍼트 증후군(Apert syndrome), 잭슨-바이스 증후군(Jackson-Weiss syndrome), 파이퍼 증후군(Pfeiffer syndrome), 또는 크루존피부골격 증후군(Crouzonodermoskeletal syndrome)), 지증, 단지증, 굴지증, 다지증, 합지증, 이상분절 이형성증, 골내연골종증, 섬유 이형성증, 유전성 다발성 외골종, 저인산염혈증 구루병, 자페-리히텐슈타인 증후군(Jaffe-Lichtenstein syndrome), 마르판 증후군(Marfan syndrome), 맥쿤-올브라이트 증후군(McCune-Albright syndrome), 골화석증 및 골반문증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, pH 4 이상 pH 6 이하 범위의 pH를 갖는 것인 약학 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 질환이 연골무형성증인 약학 조성물.

청구항 26

제23항에 있어서, 피하 주사를 통한 연골무형성증의 치료를 위한 것인 약학 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CNP 프로드럭, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물 및 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] FGFR3의 기능획득 돌연변이는 연골무형성증(achondroplasia; ACH), 연골형성저하증(hypochondroplasia; HCH), 및 치사성 이형성증(thanatophoric dysplasia; TD)을 야기한다. 이러한 병태들은, 모두 섬유아세포-성장-인자-수용체 3(FGFR3)의 신호전달 증가로 인해, 불균형 지근 왜소증(disproportionate rhizomelic dwarfism)을 특징으로 하며, 경증(HCH)부터 중증(ACH) 및 치사성(TD)까지 중증도가 다르다. FGFR3은 연골내골(endochondral bone) 성장의 핵심 조절자이며, 신호 전달자 및 전사 활성화자(signal transducer and activator of transcription; STAT) 및 미토겐 활성화 단백질 키나아제(mitogen-activated protein kinase; MAPK)의 경로를 포함한 몇 가지 세포내 경로를 통해 신호를 전달한다. FGFR3 구성적 활성화(constitutive activation)는 성장관 연골세포의 증식 및 말단 분화(terminal differentiation) 및 세포외 기질의 합성을 손상시킨다. FGFR3 활성화는 STAT 및 MAPK 경로의 인산화 증가와 관련되어 있다. MAPK 신호전달 경로는 C형 나트륨이노 펩타이드(CNP)에 의해 조절된다. CNP의 그의 수용체인 나트륨이노-펩타이드 수용체 B(NPR-B)에의 결합은 FGFR3 하류 신호전달을 억제하여 CNP를 과발현하는 마우스 및 인간 둘 다에서 관찰되는 바와 같이 연골내 성장 및 골격 과도성장을 유발한다. 연골에서의 CNP의 과잉생산 또는 정맥내(iv) 주입을 통한 CNP의 지속적인 전달은 연골무형성증 마우스의 왜소증을 정상화시키며, 이는 과생리적(supraphysiological) 수준의 CNP의 투여가 ACH를 치료하기 위한 전략임을 시사한다.

[0003] 그러나, 그의 짧은 반감기(정맥내(iv) 투여 후 2분)를 고려할 때, 치료제로서 CNP는 지속적인 주입을 필요로 하기 때문에 소아 집단에서 도전적이다. 더욱이, CNP는 피하 조직에서 광범위하게 불활성화되기 때문에, iv 주입이 필요하다.

[0004] 문헌[Potter; FEBS Journal 278 (2011) 1808-1817]은 CNP가 2개의 분해 경로인 수용체-매개 분해 및 세포외 프로테아제에 의한 분해에 의해 제거된다고 기술하고 있다. CNP는 중성 엔도펩티다아제 24.11(NEP)의 작용에 의해

분해되고, CNP에 결합하여 CNP를 리소좀 내에 침착시키는(리소좀에서 CNP가 분해됨) 나트륨이노 펩타이드 제거 수용체인 NPR-C에 의해 전신 순환에 의해 제거된다.

[0005] 순환으로부터 분자를 제거하는 각 장기의 능력은, 동맥 농도에서 정맥 농도를 빼고 이 값을 분자의 동맥혈 농도로 나누어 계산되는 추출비에 의해 설명된다. 이러한 소위 A/V 차이는 장기가 문체의 분자를 얼마나 효율적으로 제거 또는 분해하는지 정량화한다. 인간에서, CNP A/V 구배는 신장, 간 및 폐 조직에 대해 음성이며, 이는 이러한 조직에서 일어나는 CNP 분해와 일치한다.

[0006] 이러한 하나 또는 두 가지 제거 경로에 의한 분해의 감소는 CNP의 반감기를 연장시키는 역할을 할 것이다.

[0007] NEP는 활성 부위 공동(cavity)의 크기 제한으로 인해 바람직하게는 약 3 kDa보다 작은 기질을 인식한다. US 8,377,884 B2는 NEP 절단에 대한 내성을 증가시키기 위해 임의로 PEG 중합체에 영구 접합된 CNP 변이체를 기재하고 있다. 그러나, 0.6 kDa 정도로 작은 PEG를 야생형 CNP에 추가하는 것은 CNP 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌고, 약 2 또는 3 kDa보다 큰 PEG를 CNP 또는 이의 변이체에 추가하는 것은 크기 의존적 방식으로 CNP 기능적 활성을 감소시킨다. 따라서, NEP 분해를 감소시키기 위해 2 내지 3 kDa보다 큰 PEG 분자를 부착시키는 것은 활성 손실을 수반하며, 이는 이러한 분자의 치료 잠재성을 감소시킬 수 있다.

[0008] 펩타이드의 활성에 부정적으로 영향을 미치는 것 외에도, PEG 또는 또 다른 거대분자를 CNP에 접합시키는 것은 또한 성장판으로의 효과적인 분포를 방지할 수 있다. 문헌[Farnum et al. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006 January; 288(1): 91-103]은 전신 맥관구조로부터 성장판으로의 분자의 분포가 크기 의존적이라는 것과, 작은 분자(최대 10 kDa)는 성장판에 분포될 수 있는 반면, 40 kDa 이상의 분자 크기는 성장판으로의 진입을 막는다는 것을 입증하였다.

[0009] 국제 출원 WO 2009/156481 A1은 BNP의 가역적 PEG-접합체에 관한 것으로서, 상기 용어는 나트륨이노 펩타이드 계열의 모든 구성원을 포함하는 것으로 정의되었다. 이 출원은 나트륨이노 펩타이드 수용체 A(NPR-A)를 통해 매개되는 이러한 부류의 펩타이드의 심혈관 효과에만 초점을 맞추고 있다. WO 2009/156481 A1은 나트륨이노 펩타이드 수용체 B(NPR-B)의 활성화를 통해 매개되는 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화의 조절에 관한 CNP의 구체적 특성을 개시하지 못하고 있다.

[0010] NEP 내성 CNP 분자를 생성하고 피하 투여를 가능하게 하는 다른 접근법이 문헌[The American Journal of Human Genetics 91, 1108-1114]에 기재되었다. BMN-111은 17개의 아미노산이 추가되어 39개 아미노산 CNP 약리학적 유사체를 형성한 변형된 재조합 인간 C형 나트륨이노 펩타이드(CNP)이다. BMN-111은 성장판에서 CNP 약리학적 활성을 모방하고, 중성-엔도펩티다아제(NEP) 내성의 결과로서 연장된 반감기를 가져 매일 1회 피하(SC) 투여를 가능하게 한다. BMN-111은 비자연 발생 펩타이드이기 때문에 천연 펩타이드에 비해 면역학적 반응을 유도할 위험이 증가하고, 문헌[Martz, "sFGFR for achondroplasia" (SciBx, Biocentury October 2013)]에 기재된 바와 같이, BMN-111에 대한 면역학적 반응이 동물 연구에서 관찰되었고, 항체의 존재가 상기 약물의 약리학적 활성에 영향을 미치지 않았다. 그러나, BMN-111은 단지 20분의 반감기를 가지며, 이는 매일 투여될 때, 효과적인 약물 수준에 대한 짧은 노출 지속시간과 관련된다.

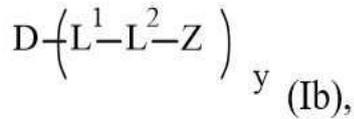
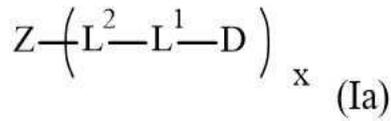
[0011] 효과적인 약물 수준에 대한 노출을 증가시키기 위해, CNP 활성을 갖는 약물의 용량은 증가될 수 있다. 나트륨이노 펩타이드는 혈액량 및 혈압에 영향을 미칠 수 있는 호르몬 부류이므로, 용량 증가는 심혈관 부작용과 관련될 수 있다. 동물 및 사람에서 BMN-111의 연구는 용량이 증가함에 따라 동맥 혈압이 떨어지고 심장박동수가 증가한다는 것을 입증하였다. 최대 15 µg/kg의 BMN-111의 용량은 건강한 지원자에서의 경미한 저혈압과 관련이 있었다. 따라서, 약물 노출을 증가시키기 위해 CNP 활성을 갖는 약물의 용량을 증가시키는 것은 용인될 수 없는 심혈관 부작용과 관련될 수 있다.

[0012] 요약하면, 보다 편리하고/하거나 효과적인 CNP 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0013] 따라서 본 발명의 목적은 전술한 단점을 적어도 일부 극복하는 것이다.

[0014] 이 목적은 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 달성되고, 상기 프로드럭은 하기 식 (Ia) 또는 (Ib)를 가지며



[0015]

[0016] 여기서

[0017] -D는 CNP 모이어티이고;

[0018] -L¹-은 가역적 프로드럭 링커 모이어티이며;

[0019] -L²-는 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이고;

[0020] -Z는 수용성 캐리어 모이어티이며;

[0021] x는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16으로 이루어진 균으로부터 선택되는 정수이고;

[0022] y는 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 균으로부터 선택되는 정수이다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 집합체 D-L을 포함하는 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서, 여기서

[0024] -D는 CNP 모이어티이고;

[0025] -L은 가역적 프로드럭 링커 모이어티 -L¹-을 포함하며;

[0026] 여기서 -L¹-은 -L²-Z'로 치환되고 임의로 추가로 치환되며; 여기서,

[0027] -L²-는 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이고;

[0028] -Z'는 수불용성 캐리어 모이어티이다.

[0029] 다수의 모이어티 -L²-L¹-D가 수불용성 캐리어 -Z'에 연결되는 것으로 이해된다.

[0030] 놀랍게도 본 발명의 CNP 프로드럭 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 혈류 내에서 CNP의 연장된 순환 시간을 제공하여 보다 편리하고 환자 친화적인 투여 방식, 예컨대 주 1회 또는 최대 월 1회 SC 주사로 이어지는 것으로 나타났다. 동시에, 변형되지 않은 CNP가 방출되어 성장판에 상기 활성제를 효과적으로 분포시킨다. 본 발명의 CNP 프로드럭은 낮은 잔류 활성, 즉, NPR-B에의 결합을 가지므로, 저혈압과 같은 심혈관 부작용의 위험이 상당히 감소된다.

[0031] 더 놀랍게도 본 발명의 화합물은 매일 볼루스 주사 후에 관찰되는 것보다 더 안정한 혈액 수준을 달성하여 내인성 CNP에 대한 생리학적 노출을 더 가깝게 모방하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 더 안정한 혈액 수준은, 예를 들어, 매일 투여; 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 투여; 매주 투여; 2주 투여 및 매월 투여와 같은 다양한 투여 요법(regimen)에 대해 적용된다.

[0032] 더 놀랍게도 제어 방출 시스템으로부터의, 예컨대 본 발명의 프로드럭로부터의 CNP의 지속적인 방출이 1일 1회 볼루스 주사보다 더 효과적인 것으로 나타났다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명 내에서, 하기와 같은 의미를 갖는 용어가 사용된다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CNP"는, 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화를 조절하는 것을 특징으로 하는 모든 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 포유동물 중, 더욱 바람직하게는 인간 및 포유동물 중, 더욱 바람직하게는 인간 및 쫓과 종으로부터의 모든 CNP 폴리펩타이드, 뿐만 아니라 이들의 변이체, 유사체, 오르소로그,

동족체, 및 유도체 및 이의 단편을 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "CNP"는 서열번호:1의 CNP 폴리펩타이드 뿐만 아니라 본질적으로 동일한 생물학적 활성을 나타내는, 즉, 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화를 조절하는, 그의 변이체, 동족체 및 유도체를 지칭한다. 더욱 바람직하게는, 용어 "CNP"는 서열번호:1의 폴리펩타이드를 지칭한다. 용어 "CNP"는 서열번호:24, 즉, 38개의 아미노산으로 이루어진 CNP 모이어티, 뿐만 아니라 본질적으로 동일한 생물학적 활성을 나타내는, 즉, 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화를 조절하는, 그의 변이체, 동족체 및 유도체를 지칭하는 것이 동등하게 바람직하다.

- [0035] 서열번호:1은 하기 서열을 가지며:
- [0036] GLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC,
- [0037] 여기서 위치 6 및 22의 시스테인은 도 1에 도시된 바와 같이 디설파이드-브릿지를 통해 연결된다.
- [0038] 서열번호:24는 하기 서열을 가지며:
- [0039] LQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC,
- [0040] 여기서 위치 22 및 38의 시스테인은 디설파이드-브릿지를 통해 연결된다.
- [0041] 용어 "CNP"는 또한 그 전체가 참조로 본원에 포함된 WO 2009/067639 A2 및 WO 2010/135541 A2에 개시된 바와 같은 모든 CNP 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체 및 이의 단편을 포함한다.
- [0042] 따라서, 용어 "CNP"는 또한 바람직하게는 하기 펩타이드 서열을 지칭한다:
- [0043] 서열번호:2 (CNP-53):
- [0044] DLRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0045] 서열번호:3 (G-CNP-53):
- [0046] GDLRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0047] 서열번호:4 (M-CNP-53):
- [0048] MDLRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0049] 서열번호:5 (P-CNP-53):
- [0050] PDLRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0051] 서열번호:6 (CNP-53 M48N):
- [0052] DLRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSN SGLGC;
- [0053] 서열번호:7 (CNP-53 Δ15-31):
- [0054] DLRVDTKSRAAWARGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0055] 서열번호:8 (CNP-52):
- [0056] LRVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0057] 서열번호:9 (CNP-51):
- [0058] RVDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0059] 서열번호:10 (CNP-50):
- [0060] VDTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0061] 서열번호:11 (CNP-49):
- [0062] DTKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0063] 서열번호:12 (CNP-48):
- [0064] TKSRAAWARLLQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;

- [0065] 서열번호: 13 (CNP-47):
- [0066] KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0067] 서열번호: 14 (CNP-46):
- [0068] SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0069] 서열번호: 15 (CNP-45):
- [0070] RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0071] 서열번호: 16 (CNP-44):
- [0072] AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0073] 서열번호: 17 (CNP-44 Δ 14-22):
- [0074] AAWARLLQEHPNAGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0075] 서열번호: 18 (CNP-44 Δ 15-22):
- [0076] AAWARLLQEHPNARGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0077] 서열번호: 19 (CNP-43):
- [0078] AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0079] 서열번호: 20 (CNP-42):
- [0080] WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0081] 서열번호: 21 (CNP-41):
- [0082] ARLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0083] 서열번호: 22 (CNP-40):
- [0084] RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0085] 서열번호: 23 (CNP-39):
- [0086] LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0087] 서열번호: 24 (CNP-38):
- [0088] LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0089] 서열번호: 25 (CNP-37):
- [0090] QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0091] 서열번호: 26 (CNP-37 Q1pQ, 여기서 pQ = 피로글루타메이트):
- [0092] pQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0093] 서열번호: 27 (G-CNP-37):
- [0094] GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0095] 서열번호: 28 (P-CNP-37):
- [0096] PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0097] 서열번호: 29 (M-CNP-37):
- [0098] MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0099] 서열번호: 30 (PG-CNP-37):
- [0100] PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;

- [0101] 서열번호:31 (MG-CNP-37):
- [0102] MGQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0103] 서열번호:32 (CNP-37 M32N):
- [0104] QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSNSGLGC;
- [0105] 서열번호:33 (G-CNP-37 M32N):
- [0106] GQHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSNSGLGC;
- [0107] 서열번호:34 (G-CNP-37 K14Q):
- [0108] GQHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0109] 서열번호:35 (G-CNP-37 K14P):
- [0110] GQHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0111] 서열번호:36 (G-CNP-37 K14Q, Δ 15):
- [0112] GQHPNARKYKGANQGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0113] 서열번호:37 (G-CNP-37 K14Q, K15Q):
- [0114] GQHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0115] 서열번호:38 (CNP-36):
- [0116] EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0117] 서열번호:39 (CNP-35):
- [0118] HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0119] 서열번호:40 (CNP-34):
- [0120] PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0121] 서열번호:41 (CNP-33):
- [0122] NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0123] 서열번호:42 (CNP-32):
- [0124] ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0125] 서열번호:43 (CNP-31):
- [0126] RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0127] 서열번호:44 (CNP-30):
- [0128] KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0129] 서열번호:45 (CNP-29):
- [0130] YKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0131] 서열번호:46 (CNP-28):
- [0132] KGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0133] 서열번호:47 (GHKSEVAHRF-CNP-28):
- [0134] GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0135] 서열번호:48 (CNP-27):
- [0136] GANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;

- [0137] 서열번호:49 (CNP-27 K4Q, K5Q):
- [0138] GANQQGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0139] 서열번호:50 (CNP-27 K4R, K5R):
- [0140] GANRRGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0141] 서열번호:51 (CNP-27 K4P, K5R):
- [0142] GANPRGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0143] 서열번호:52 (CNP-27 K4S, K5S):
- [0144] GANSSGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0145] 서열번호:53 (CNP-27 K4P, K5R):
- [0146] GANGANPRGLSRGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0147] 서열번호:54 (CNP-27 K4R, K5R, K9R):
- [0148] GANRRGLSRGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0149] 서열번호:55 (CNP-27 K4R, K5R, K9R, M22N):
- [0150] GANRRGLSRGCFGLKLDRI GSNSGLGC;
- [0151] 서열번호:56 (P-CNP-27 K4R, K5R, K9R):
- [0152] PGANRRGLSRGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0153] 서열번호:57 (M-CNP-27 K4R, K5R, K9R):
- [0154] MGANRRGLSRGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0155] 서열번호:58 (HSA 단편-CNP-27):
- [0156] GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLG;
- [0157] 서열번호:59 (HSA 단편-CNP-27 M22N):
- [0158] GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSNSGLGC;
- [0159] 서열번호:60 (M-HSA 단편-CNP-27):
- [0160] MGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0161] 서열번호:61 (P-HSA 단편-CNP-27):
- [0162] PGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0163] 서열번호:62 (CNP-26):
- [0164] ANKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0165] 서열번호:63 (CNP-25):
- [0166] NKKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0167] 서열번호:64 (CNP-24):
- [0168] KKGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0169] 서열번호:65 (CNP-23):
- [0170] KGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;
- [0171] 서열번호:66 (R-CNP-22):
- [0172] RGLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC;

- [0173] 서열번호:67 (ER-CNP-22):
- [0174] ERGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0175] 서열번호:68 (R-CNP-22 K4R):
- [0176] RGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0177] 서열번호:69 (ER-CNP-22 4KR):
- [0178] ERGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0179] 서열번호:70 (RR-CNP-22):
- [0180] RRGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0181] 서열번호:71 (HRGP 단편-CNP-22):
- [0182] GHHSHEQHPHGANQQGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0183] 서열번호:72 (HRGP 단편-CNP-22):
- [0184] GAHHPHEHDTHGANQQGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0185] 서열번호:73 (HRGP 단편-CNP-22):
- [0186] GHHSHEQHPHGANPRGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0187] 서열번호:74 (IgG₁(F_c) 단편-CNP-22):
- [0188] GQPREPVYTLPPSGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0189] 서열번호:75 (HSA 단편-CNP-22):
- [0190] GQHKDDNPNLPRGANPRGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0191] 서열번호:76 (HSA 단편-CNP-22):
- [0192] GERAFAKAWAVARLSQGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0193] 서열번호:77 (오스테오크린 NPR C 억제제 단편-CNP22):
- [0194] FGIPMDRIGRNPRGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0195] 서열번호:78 (FGF2 헤파린-결합 도메인 단편-CNP22):
- [0196] GKRTGQYKLGSKTGPGPKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0197] 서열번호:79 (IgG₁(F_c) 단편-CNP-22 K4R):
- [0198] GQPREPVYTGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0199] 서열번호:80 (HSA 단편-CNP-22 K4R):
- [0200] GVPQVSTSTGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0201] 서열번호:81 (피브로넥틴 단편-CNP-22 K4R):
- [0202] GQPSSSQSTGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0203] 서열번호:82 (피브로넥틴 단편-CNP-22 K4R):
- [0204] GQTHSSGTQSGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0205] 서열번호:83 (피브로넥틴 단편-CNP-22 K4R):
- [0206] GSTGQWHESGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0207] 서열번호:84 (아연 핑거 단편-CNP-22 K4R):

- [0208] GSSSSSSSSSGANQQGLSRGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0209] 서열번호:85 (CNP-21):
- [0210] LSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0211] 서열번호:86 (CNP-20):
- [0212] SKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0213] 서열번호:87 (CNP-19):
- [0214] KGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0215] 서열번호:88 (CNP-18):
- [0216] GCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0217] 서열번호:89 (CNP-17):
- [0218] CFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0219] 서열번호:90 (BNP 단편-CNP-17-BNP 단편):
- [0220] SPKMVQSGCFGLKLDRI GMSGLGCKVLR RH;
- [0221] 서열번호:91 (CNP-38 L1G):
- [0222] GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0223] 서열번호:92 (Ac-CNP-37; 여기서 Ac= 아세틸):
- [0224] Ac-QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC;
- [0225] 서열번호:1의 위치 6 및 22의 시스테인의 등가물 역시 서열번호: 2 내지 92의 디설파이드-브릿지를 통해 연결되는 것으로 이해된다.
- [0226] 더욱 바람직하게는, 용어 "CNP"는 서열번호: 2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 91, 92의 서열을 지칭한다. 더욱더 바람직하게는, 용어 "CNP"는 서열번호: 23, 24, 25, 26, 38, 39, 91 및 92의 서열을 지칭한다. 특히 바람직한 구현예에서, 용어 "CNP"는 서열번호:24의 서열을 지칭한다.
- [0227] 특히 바람직한 구현예에서, 용어 "CNP"는 서열번호:23, 24, 25 및 38의 서열, 더욱더 바람직하게는 서열번호:24 및 25의 서열 및 가장 바람직하게는 서열번호:25의 서열을 지칭한다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 용어 "CNP"는 서열번호:24의 서열을 지칭한다.
- [0228] 또 다른 바람직한 구현예에서, 용어 "CNP"는 서열번호:93의 서열
- [0229] QEHPNARX₁YX₂GANX₃X₄GLSX₅GCFGLX₆LDRIGMSGLGC을 지칭하며,
- [0230] 여기서 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆은 서로 독립적으로 K, R, P, S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆ 중 적어도 하나가 R, P, S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆은 K 및 R로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆ 중 적어도 하나가 R이며;
- [0231] 더욱더 바람직하게는 서열번호:94의 서열을 지칭하며
- [0232] QEHPNARKYKGANX₁X₂GLSX₃GCFGLX₄LDRIGMSGLGC,
- [0233] 여기서 X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 서로 독립적으로 K, R, P, S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X₁, X₂, X₃ 및 X₄ 중 적어도 하나가 R, P, S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 K 및 R로부터 선택되고, 단, X₁, X₂, X₃ 및 X₄ 중 적어도 하나가 R이며;
- [0234] 가장 바람직하게는 서열번호:95의 서열을 지칭하며

- [0235] QEHPNARKYKGANX₁X₂GLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC,
- [0236] 여기서 X₁X₂는 KR, RK, KP, PK, SS, RS, SR, QK, QR, KQ, RQ, RR 및 QQ로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0237] 본 명세서에 제공된 모든 CNP 서열에서, 서열번호:1의 위치 6 및 22의 시스테인의 등가물 역시 서열번호: 93 내지 95의 디설파이드-브릿지를 통해 연결되는 것으로 이해된다.
- [0238] 본 발명은 또한 탈아미드화 또는 탈아미드화-유사 반응(예컨대, 이성질체화)에 민감한 어느 하나 이상, 최대 모든, 잔기가 탈아미드화 또는 탈아미드화-유사 반응을 통해 어느 정도까지, 전환된 잔기당 최대 100% 전환율까지, 전환될 수 있는 CNP 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은:
- [0239] (1) 어느 하나 이상, 최대 모든, 아스파라긴(Asn/N) 잔기가 전환된 잔기당 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 전환율까지 탈아미드화를 통해 아스파르트산 또는 아스파테이트, 및/또는 이소아스파르트산 또는 이소아스파테이트로 전환될 수 있는 CNP 변이체; 또는
- [0240] (2) 어느 하나 이상, 최대 모든, 글루타민(Gln/Q) 잔기가 전환된 잔기당 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 전환율까지 탈아미드화를 통해 글루탐산 또는 글루타메이트, 및/또는 이소글루탐산 또는 이소글루타메이트로 전환될 수 있는 CNP 변이체; 또는
- [0241] (3) 어느 하나 이상, 최대 모든, 아스파르트산 또는 아스파테이트(Asp/D) 잔기가 전환된 잔기당 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 전환율까지 탈아미드화-유사 반응(이성질체화로도 불림)을 통해 이소아스파르트산 또는 이소아스파테이트로 전환될 수 있는 CNP 변이체; 또는
- [0242] (4) 어느 하나 이상, 최대 모든, 글루탐산 또는 글루타메이트(Glu/E) 잔기가 전환된 잔기당 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 전환율까지 탈아미드화-유사 반응(이성질체화로도 불림)을 통해 이소글루탐산 또는 이소글루타메이트로 전환될 수 있는 CNP 변이체;
- [0243] (5) N-말단 글루타민(존재하는 경우)이 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 전환율까지 피로글루타메이트로 전환될 수 있는 CNP 변이체; 또는
- [0244] (5) 상기의 조합
- [0245] 을 포함한다.
- [0246] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CNP 폴리펩타이드 변이체"는 참조 CNP 폴리펩타이드와 상이한 동일한 종으로부터의 폴리펩타이드를 지칭한다. 바람직하게는, 이러한 참조 CNP 폴리펩타이드 서열은 서열번호:1의 서열이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 참조 CNP 폴리펩타이드 서열은 서열번호:24의 서열이다. 일반적으로, 참조 및 변이체의 아미노산 서열이 전체적으로 매우 유사하고 많은 영역에서 동일하도록 차이가 제한된다. 바람직하게는, CNP 폴리펩타이드 변이체는 참조 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호:1의 CNP 폴리펩타이드와 적어도 70%, 80%, 90%, 또는 95% 동일하다. 동일하게 바람직한 구현예에서, CNP 폴리펩타이드 변이체는 참조 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호:24의 CNP 폴리펩타이드와 적어도 70%, 80%, 90%, 또는 95% 동일하다. 질의 아미노산 서열과 적어도, 예를 들어, 95% "동일한" 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드에 의해, 대상 폴리펩타이드 서열이 질의 아미노산 서열의 각 100개 아미노산마다 최대 5개의 아미노산 변경을 포함할 수 있다는 것을 제외하고, 대상 폴리펩타이드의 아미노산 서열이 질의 서열과 동일하다는 것이 의도된다. 참조 서열의 이러한 변경은 참조 아미노산 서열의 아미노(N-말단) 또는 카복시 말단(C-말단) 위치에서 또는 참조 서열에서의 또는 참조 서열 내의 하나 이상의 인접한 기에서의 잔기 중에서 개별적으로 산재된, 이들 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 질의 서열은 참조 서열의 전체 아미노산 서열 또는 본원에 기재된 바와 같이 특정된 임의의 단편일 수 있다. 바람직하게는, 질의 서열은 서열번호:1의 서열이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 질의 서열은 서열번호:24의 서열이다.
- [0247] 이러한 CNP 폴리펩타이드 변이체는 자연 발생 변이체, 예컨대 염색체 또는 유기체 상의 주어진 유전자좌를 차지하는 CNP의 몇 가지 대체 형태 중 하나에 의해 코딩된 자연 발생 대립유전자 변이체, 또는 단일 일차 전사체로부터 비롯되는 자연 발생 스플라이스 변이체에 의해 코딩된 아형(isoform)일 수 있다. 대안적으로, CNP 폴리펩타이드 변이체는 자연적으로 발생하는 것으로 알려지지 않고 본 기술분야에서 공지된 돌연변이생성 기술로 제조될 수 있는 변이체일 수 있다.
- [0248] 하나 이상의 아미노산이 생물학적 기능의 실질적인 손실 없이 생물활성 펩타이드 또는 단백질의 N-말단 또는 C-말단으로부터 결실될 수 있음이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 N- 및/또는 C-말단 결실 역시 용어 CNP 폴리펩

타이드 변이체에 포함된다.

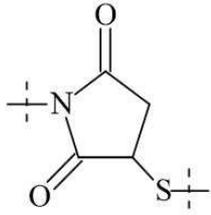
- [0249] 또한, CNP 폴리펩타이드의 일부 아미노산 서열이 상기 펩타이드의 구조 또는 기능의 유의미한 영향 없이 달라질 수 있음이 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 인식된다. 이러한 돌연변이는 활성에 거의 영향을 미치지 않도록 당업계에 공지된 일반적인 규칙에 따라 선택된 결실, 삽입, 역위, 반복, 및 치환을 포함한다. 예를 들어, 표현형적 침묵(silent) 아미노산 치환을 만드는 방법에 관한 지침은 그 전체가 참조로 본원에 포함된 문헌[Bowie et al. (1990), Science 247:1306-1310]에서 제공되며, 상기 저자는 변화에 대한 아미노산 서열의 내성을 연구하기 위한 2가지 주요 접근법이 있다는 것을 제시한다.
- [0250] 용어 CNP 폴리펩타이드는 또한 CNP 유사체, 오르소로그, 및/또는 종 동족체에 의해 코딩된 모든 CNP 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CNP 유사체"는 각 유기체에서 동일한 기능을 수행하지만 유기체의 조상(ancestor)이 공통으로 갖는 조상 구조로부터 기인하지 않은, 상이하고 관련되지 않은 유기체의 CNP를 지칭한다. 대신에, 유사한 CNP는 개별적으로 발생한 다음, 이후에 동일하거나 유사한 기능을 수행하도록 진화하였다. 즉, 유사한 CNP 폴리펩타이드는 상당히 다른 아미노산 서열을 갖지만 동일한 생물학적 활성을 수행하는, 즉 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화를 조절하는 폴리펩타이드이다.
- [0251] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CNP 오르소로그"는, 서열이 조상 종에서의 공통된 상동성 CNP를 통해 서로 관련되지만 서로 상이하도록 진화한, 2개의 상이한 종 내의 CNP를 지칭한다.
- [0252] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CNP 동족체"는 각 유기체에서 동일한 기능을 수행하고 유기체의 조상이 공통으로 갖는 조상 구조로부터 기인한, 상이한 유기체의 CNP를 지칭한다. 즉, 상동성 CNP 폴리펩타이드는 동일한 생물학적 활성을 수행하는, 즉 연골 성장판 연골세포의 성장, 증식 및 분화를 조절하는, 상당히 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이다. 바람직하게는, CNP 폴리펩타이드 동족체는 참조 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호:1의 CNP 폴리펩타이드와 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드로 정의될 수 있다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 참조 CNP 폴리펩타이드는 서열번호:24의 CNP 폴리펩타이드이다.
- [0253] 따라서, 본 발명에 따른 CNP 폴리펩타이드는, 예를 들어: (i) 아미노산 잔기 중 적어도 하나가 보존된 또는 비-보존된 아미노산 잔기, 바람직하게는 보존된 아미노산 잔기로 치환되고, 이러한 치환된 아미노산 잔기가 유전자 암호에 의해 코딩될 수 있거나 코딩되지 않을 수 있는 것; 및/또는 (ii) 아미노산 잔기 중 적어도 하나가 치환기를 포함하는 것; 및/또는 (iii) CNP 폴리펩타이드가 또 다른 화합물, 예컨대 폴리펩타이드의 반감기를 증가시키는 화합물(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)과 융합된 것; 및/또는 (iv) 부가적인 아미노산이 CNP 폴리펩타이드에 융합된 것, 예컨대 IgG Fc 융합 영역 펩타이드 또는 리더 또는 분비 서열 또는 상기 형태의 폴리펩타이드 또는 프리-단백질(pre-protein) 서열의 정제를 위해 사용되는 서열일 수 있다.
- [0254] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CNP 폴리펩타이드 단편"은 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호:1의 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 일부분의 연속 범위를 포함하는 임의의 펩타이드를 지칭한다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 용어 "CNP 폴리펩타이드 단편"은 서열번호:24의 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 일부분의 연속 범위를 포함하는 임의의 펩타이드를 지칭한다.
- [0255] 보다 구체적으로, CNP 폴리펩타이드 단편은 CNP 폴리펩타이드, 더욱 바람직하게는 서열번호:1의 폴리펩타이드의 적어도 6, 예컨대 적어도 8, 적어도 10 또는 적어도 17개의 연속적인 아미노산을 포함한다. CNP 폴리펩타이드 단편이 서열번호:24의 CNP 폴리펩타이드의 적어도 6, 예컨대 적어도 8, 적어도 10 또는 적어도 17개의 연속적인 아미노산을 포함하는 것이 동일하게 바람직하다. CNP 폴리펩타이드 단편은 또한 적어도 6개의 아미노산을 포함하는 CNP 폴리펩타이드의 아속(sub-genus)으로서 기재될 수 있으며, 여기서 "적어도 6개"는 CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호:1 또는 동일하게 바람직하게는 서열번호:24의 폴리펩타이드의 C-말단 아미노산을 나타내는 정수와 6 사이의 임의의 정수로서 정의된다. 또한, 이들의 N-말단 및 C-말단 위치 면에서 더 특정되는, 전술한 바와 같이 적어도 6개 아미노산 길이인 CNP 폴리펩타이드 단편의 종이 포함된다. 또한, 용어 "CNP 폴리펩타이드 단편"은 특히 N-말단 및 C-말단 위치에 의해 특정될 수 있는, 전술한 바와 같은 적어도 6개 아미노산 길이의 모든 CNP 폴리펩타이드 단편을 포함한다. 즉, CNP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호: 1 또는 동일하게 바람직하게는 서열번호:24의 CNP 폴리펩타이드의 임의의 주어진 아미노산 서열 상에서 적어도 6개의 연속적인 아미노산 잔기 길이의 단편이 차지할 수 있는 N-말단 및 C-말단 위치의 모든 조합이 본 발명에 포함된다.
- [0256] 용어 "CNP"는 또한 전술한 바와 같은 서열을 가지나, 예를 들어 펩시펩타이드(depsipeptide)와 같이, 아미드 및 비아미드 연결, 예컨대 에스테르 연결 모두를 포함하는 백본을 갖는 폴리(아미노산) 접합체를 포함한다. 펩시펩

타이드는 백본이 아미드(펩타이드) 및 에스테르 결합 둘 다를 포함하는 아미노산 잔기의 사슬이다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "측쇄"는 아미노산 모이어티가 폴리펩타이드에서와 같이 아미드 결합을 통해 연결되는 경우, 아미노산 모이어티의 알파-탄소에 부착된 모이어티를 지칭하거나, 또는 예를 들어 펩시펩타이드의 경우에서와 같이, 폴리(아미노산) 접합체의 백본에 부착된 임의의 탄소 원자-포함 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "CNP"는 아미드(펩타이드) 결합을 통해 형성된 백본을 갖는 폴리펩타이드를 지칭한다.

- [0257] 용어 CNP가 CNP의 전술한 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체, 유도체 및 단편을 포함하므로, 참조 서열 내의 특정 위치에 대한 모든 언급은 또한 명시적으로 언급되지 않음에도 불구하고 CNP 모이어티의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체, 유도체 및 단편 내의 동등한 위치를 포함한다.
- [0258] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고리 모이어티"는 분자간 디설파이드 브릿지를 형성하는 2개의 시스테인 잔기 사이에 위치하거나 또는 화학적 링커를 통해 연결된 상동성 아미노산 잔기 사이에 위치하는 CNP 약물 또는 모이어티의 연속적인 아미노산 잔기의 구간(stretch)을 지칭한다. 바람직하게는, 고리 모이어티는 분자간 디설파이드 브릿지를 형성하는 2개의 시스테인 잔기 사이에 위치한다. 이러한 2개의 시스테인은 CNP-38의 서열(서열번호:24) 내의 위치 22 및 위치 38의 시스테인에 상응한다. 따라서, CNP 약물 또는 모이어티가 CNP-38의 서열을 갖는 경우, 아미노산 23 내지 37은 상기 고리 모이어티 내에 위치한다.
- [0259] CNP 모이어티의 길이와 관계없이, 야생형 CNP의 고리 모이어티의 서열은 FGLKLDRIQMSGLG(서열번호:96)이다.
- [0260] 전술한 바와 같이, 용어 "CNP"는 상이한 수의 아미노산을 갖는 CNP 약물 또는 모이어티를 지칭한다. 본 기술분야의 숙련자는 상이한 길이의 CNP 약물 또는 모이어티에서 동등한 아미노산의 위치가 다르다는 것을 이해하며, 숙련된 당업자는 더 길고, 더 짧고/짧거나 변형된 CNP 형태에서 디설파이드 브릿지를 형성하는 2개의 시스테인을 확인하거나 또는 화학적 링커를 통해 서로 연결된 이들의 2개의 상동성 아미노산 잔기를 확인하는데 어려움이 없을 것이다.
- [0261] 용어 CNP는 CNP의 전술한 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체, 유도체 및 단편을 포함하므로, 용어 "고리 모이어티"는 또한 서열번호:96의 서열의 상응하는 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체, 유도체 및 단편을 포함한다. 따라서, 참조 서열 내의 특정 위치에 대한 모든 언급은 또한 명시적으로 언급되지 않음에도 불구하고 CNP 모이어티의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체, 유도체 및 단편 내의 동등한 위치를 포함한다.
- [0262] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약학 조성물"은 하나 이상의 활성 성분, 예를 들어 약물 또는 프로드럭, 본원에서 구체적으로 본 발명의 CNP 프로드럭, 및 임의로 하나 이상의 부형제를 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 상기 조성물의 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합체형성 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 야기되는 임의의 생성물을 지칭한다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭 및 임의로 약학적으로 허용가능한 부형제를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포함한다.
- [0263] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "액체 조성물"은 수용성 CNP 프로드럭 및 하나 이상의 용매, 예컨대 물을 포함하는 혼합물을 지칭한다.
- [0264] 용어 "현탁액 조성물"은 수불용성 CNP 프로드럭을 포함하는 혼합물에 관한 것이며, 여기서, 예를 들어 캐리어 Z'는 하이드로겔, 및 하나 이상의 용매, 예컨대 물이다. 수불용성 중합체로 인해, 중합체성 프로드럭은 용해될 수 없고 프로드럭을 미립자 상태로 만든다.
- [0265] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "건조 조성물"은 약학 조성물이 건조 형태로 제공되는 것을 의미한다. 적합한 건조 방법은 분무 건조, 동결건조(lyophilization, 즉, freeze-drying)이다. 이러한 프로드럭의 건조 조성물은 칼 피셔(Karl Fischer)에 따라 결정된, 최대 10%, 바람직하게는 5% 미만 및 더욱 바람직하게는 2% 미만의 잔류 수분 함량을 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 동결건조에 의해 건조된다.
- [0266] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약물"은 질환의 치료, 치유, 예방, 또는 진단에 사용되거나 신체적 또는 정신적 행복감을 향상시키는데 사용되는 물질을 지칭한다. 약물이 또 다른 모이어티에 접합되는 경우, 상기 약물로부터 비롯된 생성된 생성물의 모이어티는 "생물학적 활성 모이어티"로 지칭된다.
- [0267] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "프로드럭"은 생물학적 활성 모이어티와의 가역적 연결을 포함하는 링커 모이어티인 가역적 프로드럭 링커 모이어티를 통해 특수화된 보호기에 가역적 및 공유적으로 연결된 생물학적 활성 모이어티를 지칭하며, 상기 특수화된 보호기는 모 분자에서 바람직하지 않은 특성을 변경하거나 제거한다. 이것은 또한 약물에서의 바람직한 특성의 향상 및 바람직하지 않은 특성의 억제를 포함한다. 상기 특수화된 무독성 보

호기는 "캐리어"로 지칭된다. 프로드릭은 가역적 및 공유적으로 결합된 생물학적 활성 모이어티를 그의 상응하는 약물의 형태로 방출한다. 즉, 프로드릭은 가역적 프로드릭 링커 모이어티를 통해 캐리어 모이어티에 공유적 및 가역적으로 접합된 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 접합체이며, 가역적 프로드릭 링커 모이어티에 대한 캐리어의 공유 및 가역적 접합은 직접적이거나 스페이서를 통해서이다. 이러한 접합체는 이전에 접합된 생물학적 활성 모이어티를 유리 약물의 형태로 방출한다.

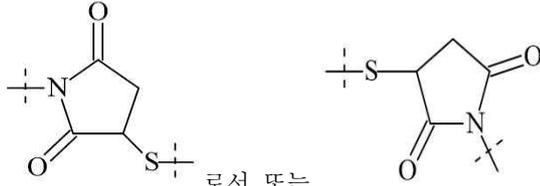
- [0268] "생분해성 연결" 또는 "가역적 연결"은, 1시간 내지 6개월, 바람직하게는 1시간 내지 4개월, 더욱더 바람직하게는 1시간 내지 3개월, 더욱더 바람직하게는 1시간 내지 2개월, 더욱더 바람직하게는 1시간 내지 1개월 범위의 반감기를 갖는, 생리학적 조건(pH 7.4, 37°C에서 수성 완충제) 하에서 효소의 부재하에, 가수분해적으로 분해가 가능한, 즉 절단가능한 연결이다. 따라서, 안정한 연결은, 6개월을 초과하는 생리학적 조건(pH 7.4, 37°C에서 수성 완충제) 하의 반감기를 갖는 연결이다.
- [0269] 따라서, "가역적 프로드릭 링커 모이어티"는 가역적 연결을 통해, 생물학적 활성 모이어티, 예컨대 CNP에 공유적으로 접합되고, 또한 캐리어 모이어티, 예컨대 -Z 또는 -Z'에 공유적으로 접합된 모이어티이며, 여기서 상기 캐리어 모이어티에 대한 공유 접합은 직접적이거나 또는 스페이서 모이어티, 예컨대 -L²-를 통해서이다. 바람직하게는 -Z 또는 -Z' 및 -L²- 사이의 연결은 안정한 연결이다.
- [0270] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "흔적없는(traceless) 프로드릭 링커"는 절단시 약물을 유리 형태로 방출하는 가역적 프로드릭 링커를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 약물의 "유리 형태"는 변형되지 않은, 약리학적 활성 형태의 약물을 의미한다.
- [0271] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부형제"는 치료제, 예컨대 약물 또는 프로드릭과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 약학적 부형제는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있으며, 이는 비제한적으로 땅콩유, 대두유, 팜유, 참깨유 등을 포함하는, 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일을 포함한다. 물은 약학 조성물이 경구 투여되는 경우 바람직한 부형제이다. 식염수 및 수성 텍스트로스는 약학 조성물이 정맥 내로 투여되는 경우 바람직한 부형제이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 주사가 가능한 용액을 위한 액체 부형제로서 사용된다. 적합한 약학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 만니톨, 트레할로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악(chalk), 실리카겔, 스테아린산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 약학 조성물은, 원하는 경우, 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어, 아세트산염, 석신산염, 트리스, 탄산염, 인산염, HEPES(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산), MES(2-(N-모폴리노)에탄설폰산)을 함유할 수 있거나, 또는 트윈, 폴록사머, 폴록사민, CHAPS, Igepal, 또는 예를 들어, 글리신, 라이신, 또는 히스티딘과 같은 아미노산 등과 같은 세제를 함유할 수 있다. 이러한 약학 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방형 제형 등의 형태일 수 있다. 약학 조성물은 전통적인 결합제 및 부형제, 예컨대 트리글리세라이드를 이용하여 좌제로서 제형화될 수 있다. 경구 제형은 표준 부형제, 예컨대 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아린산 마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로오스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 부형제와 함께, 치료적 유효량의 약물 또는 생물학적 활성 모이어티를 함유할 것이다. 상기 제형은 투여 방식에 적합해야 한다.
- [0272] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시약"은 또 다른 화학적 화합물 또는 약물의 작용기와의 반응을 위해 적어도 하나의 작용기를 포함하는 화학적 화합물을 의미한다. 작용기(예컨대, 1차 또는 2차 아민 또는 하이드록실 작용기)를 포함하는 약물 역시 시약인 것으로 이해된다.
- [0273] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "모이어티"는 상응하는 시약과 비교하여 하나 이상의 원자(들)가 결합된 분자의 부분을 의미한다. 예를 들어, 식 "H-X-H"의 시약이 또 다른 시약과 반응하여 반응 생성물의 일부가 되는 경우, 상기 반응 생성물의 상응하는 모이어티는 구조 "H-X-" 또는 "-X-"를 갖는 반면, 각각의 "-"는 또 다른 모이어티에 대한 부착을 나타낸다. 따라서, 생물학적 활성 모이어티는 약물로서 프로드릭로부터 방출된다.
- [0274] 2개의 모이어티에 부착되거나 또는 모이어티를 중단하는 원자의 그룹의 서열 또는 화학적 구조가 제공되는 경우, 상기 서열 또는 화학적 구조는 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 어느 한 방향으로 상기 2개의 모이어티에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 모이어티 "-C(O)N(R¹²)-"는 2개의 모이어티에 부착될 수 있거나 또는 "-C(O)N(R¹²)-"로서 또는 "-N(R¹²)C(O)-"로서 모이어티를 중단할 수 있다. 유사하게, 모이어티



[0275]

[0276]

는 2개의 모이어티에 부착될 수 있거나 또는



[0277]

로서 또는

로서 모이어티를 중단할 수 있다.

[0278]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작용기"는 원자의 다른 그룹과 반응할 수 있는 원자의 그룹을 의미한다. 작용기는 비제한적으로 하기 기를 포함한다: 카복실산(-C(=O)OH), 1차 또는 2차 아민(-NH₂, -NH-), 말레이미드, 티올(-SH), 설폰산(-O(=S)OH), 카보네이트, 카바메이트(-O(C=O)N<), 하이드록실(-OH), 알데히드(-C(=O)H), 케톤(-C(=O)-), 하이드라진(>N-N<), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 인산(-O(P(=O)OH)₂), 포스포산(-O(P(=O)OH)₂), 할로아세틸, 알킬 할라이드, 아크릴로일, 아릴 플루오라이드, 하이드록실아민, 디설파이드, 설포아미드, 황산, 비닐 설포, 비닐 케톤, 디아조알칸, 옥시란, 및 아지리딘.

[0279]

본 발명의 프로드럭이 하나 이상의 산성 또는 염기성 기를 포함하는 경우, 본 발명은 또한 이들의 상응하는 약학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염, 특히 이들의 약학적으로 이용가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성기를 포함하는 본 발명의 프로드럭은, 예를 들어, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염으로서 또는 암모늄염으로서, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 정확한 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 또는, 암모니아 또는 유기 아민, 예를 들어, 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산을 이용한 염을 포함한다. 하나 이상의 염기성 기, 즉, 양성자화될 수 있는 기를 포함하는 본 발명의 프로드럭은 무기 또는 유기산을 이용한 이들의 부가염의 형태로 존재하고 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적합한 산의 예는 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 석신산, 피멜산, 푸말산, 말레산, 말산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코브산, 이소니코틴산, 구연산, 아디프산, 및 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 다른 산을 포함한다. 본 기술분야의 숙련자를 위해, 양전하를 띠는 암모늄 기 및 상기 염의 적절한 반대이온을 야기하는 아민기의 알킬화와 같이 염기성 기를 양이온으로 전환하기 위한 추가의 방법이 공지되어 있다. 본 발명의 프로드럭이 산성 및 염기성 기를 동시에 포함하는 경우, 본 발명은 또한, 상기 언급된 염 형태 외에도, 내부 염 또는 베타인(양성이온)을 포함한다. 각각의 염은 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 이러한 프로드럭을 용매 또는 분산제 중의 유기 또는 무기산과 접촉시킴으로써, 또는 다른 염을 이용한 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해, 수득될 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학적 적합성으로 인해, 직접 제약에서 사용하기에 적합하지는 않지만, 예를 들어 화학 반응을 위한 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 본 발명의 프로드럭의 모든 염을 포함한다.

[0280]

용어 "약학적으로 허용가능한"은 환자에게 투여될 때 해를 입히지 않는 물질을 의미하고, 동물에서 사용하기 위해, 바람직하게는 인간에서 사용하기 위해, 바람직하게는 EMA(Europe) 및/또는 FDA(US)와 같은 관리 기관 및/또는 임의의 다른 국가 관리 기관에 의해 승인된 것을 의미한다.

[0281]

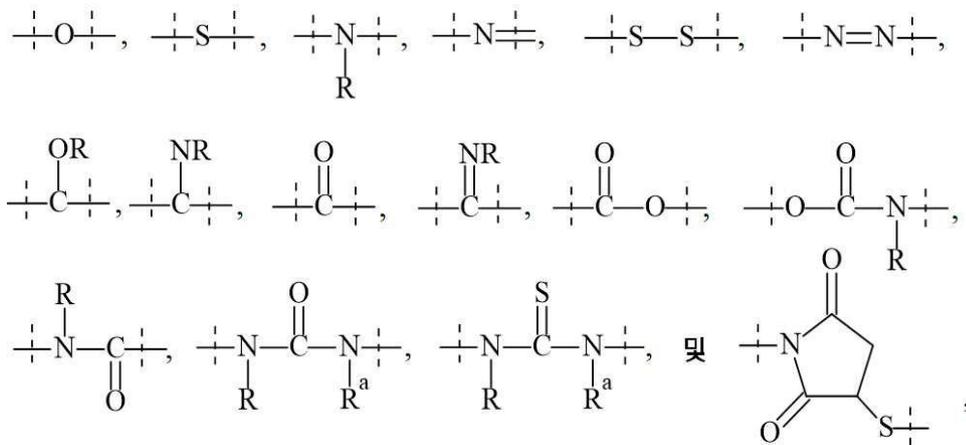
본원에 사용된 바와 같이 수치와 조합된 용어 "약"은 수치 +/- 상기 수치의 10% 이하, 더욱 바람직하게는 상기 수치의 8% 이하, 더욱더 바람직하게는 상기 수치의 5% 이하 및 가장 바람직하게는 상기 수치의 2% 이하(상한/하한 포함)의 범위를 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 문구 "약 200"은 200 +/- 10%(상한/하한 포함), 즉, 180 내지 220(상한/하한 포함); 바람직하게는 200 +/- 8%, 즉, 184 내지 216(상한/하한 포함); 더욱더 바람직하게는 200 +/- 5%(상한/하한 포함), 즉, 190 내지 210(상한/하한 포함); 및 가장 바람직하게는 200 +/- 2%, 즉, 196 내지 204(상한/하한 포함)의 범위를 나타내기 위해 사용된다. "약 20%"로서 제공된 백분율은 "20% +/- 10%", 즉, 10 내지 30%(상한/하한 포함)를 의미하는 것이 아니라, "약 20%"는 18 내지 22%(상한/하한 포함), 즉, 수치 20의 +/- 10%를 의미한다.

[0282] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중합체"는 선형, 환형, 분지형, 가교결합 또는 덴드리머 방식 또는 이의 조합으로 화학 결합에 의해 연결된 반복 구조 단위, 즉, 단량체를 포함하는 분자를 의미하며, 이는 합성 또는 생물학적 기원 또는 이 둘의 조합일 수 있다. 중합체는 또한 하나 이상의 다른 화학적 기(들) 및/또는 모이어티/모이어티들, 예를 들어, 하나 이상의 작용기(들)를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 바람직하게는, 가용성 중합체는 적어도 0.5 kDa의 분자량, 예컨대, 적어도 1 kDa의 분자량, 적어도 2 kDa의 분자량, 적어도 3 kDa의 분자량 또는 적어도 5 kDa의 분자량을 갖는다. 중합체가 가용성인 경우, 그것은 바람직하게는 최대 1000 kDa, 예컨대 최대 750 kDa, 예컨대 최대 500 kDa, 예컨대 최대 300 kDa, 예컨대 최대 200 kDa, 예컨대 최대 100 kDa의 분자량을 갖는다. 하이드로겔과 같은 불용성 중합체의 경우, 의미있는 분자량 범위가 제공될 수 없는 것으로 이해된다.

[0283] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중합체성"은 하나 이상의 중합체(들) 또는 중합체 모이어티/모이어티들을 포함하는 시약 또는 모이어티를 의미한다. 중합체성 시약 또는 모이어티는 임의로 또한 다른 모이어티/모이어티들을 포함하며, 이는 바람직하게는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0284] ● C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, C₂₋₅₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 및 테트라리닐; 및

[0285] ● 하기를 포함하는 기로부터 선택되는 연결



[0286] 여기서

[0288] 점선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고,

[0289] -R 및 -R^a는 서로 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0290] 본 기술분야의 숙련자는 중합 반응으로부터 수득된 중합 생성물이 모두 동일한 분자량을 갖는 것이 아니라, 오히려 하나의 분자량 분포를 나타낸다는 것을 이해한다. 결과적으로, 본원에 사용된 바와 같이 분자량 범위, 분자량, 중합체 내의 단량체의 수의 범위 및 중합체 내의 단량체의 수는 단량체의 수 평균 분자량 및 수 평균, 즉, 중합체 또는 중합체 모이어티의 분자량의 산술 평균 및 중합체 또는 중합체 모이어티의 단량체의 수의 산술 평균을 지칭한다.

[0291] 따라서, "x" 단량체 단위를 포함하는 중합체 모이어티에서, "x"에 대해 주어진 임의의 정수는 따라서 단량체의 산술 평균 수에 상응한다. "x"에 대해 주어진 정수의 임의의 범위는 단량체의 산술 평균 수인 정수의 범위를 제공한다. "약 x"로서 주어진 "x"에 대한 정수는 단량체의 산술 평균 수가 x +/- 10%, 바람직하게는 x +/- 8%, 더욱 바람직하게는 x +/- 5% 및 가장 바람직하게는 x +/- 2%의 정수의 범위라는 것을 의미한다.

[0292] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수 평균 분자량(number average molecular weight)"은 개별 중합체의 분자량의 통상적인 산술 평균을 의미한다.

[0293] 본원에 사용된 바와 같이 캐리어와 관련된 용어 "수용성"은 이러한 캐리어가 본 발명의 CNP 프로드럭의 일부인 경우, 이러한 수용성 캐리어를 포함하는 CNP 프로드럭의 적어도 1 g이 20℃의 물 1 리터에 용해되어 균일한 용액을 형성할 수 있음을 의미한다. 따라서, 캐리어와 관련된 용어 "수불용성"은 이러한 캐리어가 본 발명의 CNP 프로드럭의 일부인 경우, 이러한 수불용성 캐리어를 포함하는 CNP 프로드럭의 1g 미만이 20℃의 물 1 리터에 용

해되어 균일한 용액을 형성할 수 있음을 의미한다.

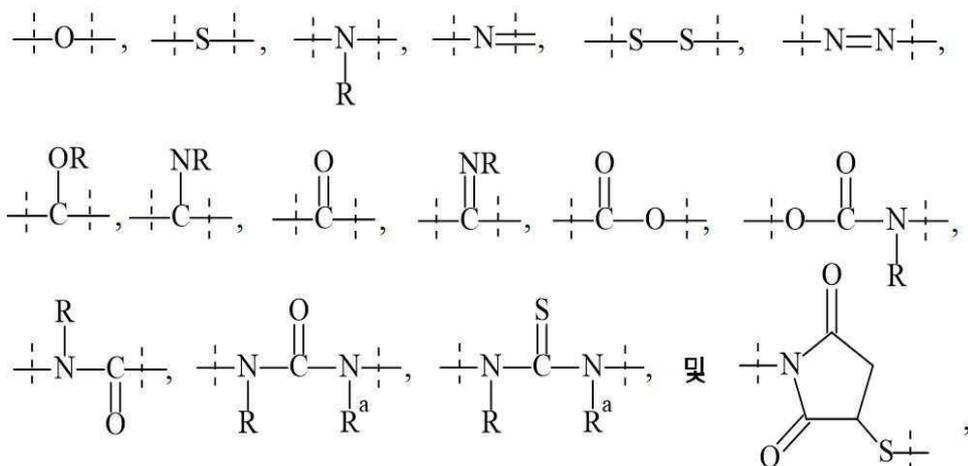
[0294] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드로겔"은, 공유 화학 가교의 존재로 인해 불용성인, 동중중합체 또는 공중합체로 구성된 친수성 또는 양친매성 중합체성 네트워크를 의미한다. 상기 가교는 네트워크 구조 및 물리적 완전성을 제공한다.

[0295] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "가열겔화(thermogelling)"는 약 0°C 내지 약 10°C 범위의 저온에서는 약 0.1/초의 전단 속도에서 25°C에서의 500 cps 미만의 점도를 갖는 액체 또는 저점도 용액이지만, 약 30°C 내지 약 40°C 범위의 고온, 예컨대 약 37°C에서는 약 0.1/초의 전단 속도에서 25°C에서의 10000 cps 미만의 더 높은 점도 화합물인 화합물을 의미한다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같이, 모이어티 또는 시약과 관련된 용어 "PEG 기반"은 상기 모이어티 또는 시약이 PEG를 포함한다는 것을 의미한다. 바람직하게는, PEG 기반 모이어티 또는 시약은 적어도 10%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 20%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 30%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 40%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 50%(w/w), 예컨대 적어도 60(w/w) PEG, 예컨대 적어도 70%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 80%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 90%(w/w) PEG, 예컨대 적어도 95%를 포함한다. PEG 기반 모이어티 또는 시약의 나머지 중량 퍼센트는 바람직하게는 하기 모이어티 및 연결로부터 선택된 다른 모이어티이다:

[0297] ● C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, C₂₋₅₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 및 테트라리닐; 및

[0298] ● 하기를 포함하는 기로부터 선택되는 연결



[0299] 여기서

[0300]

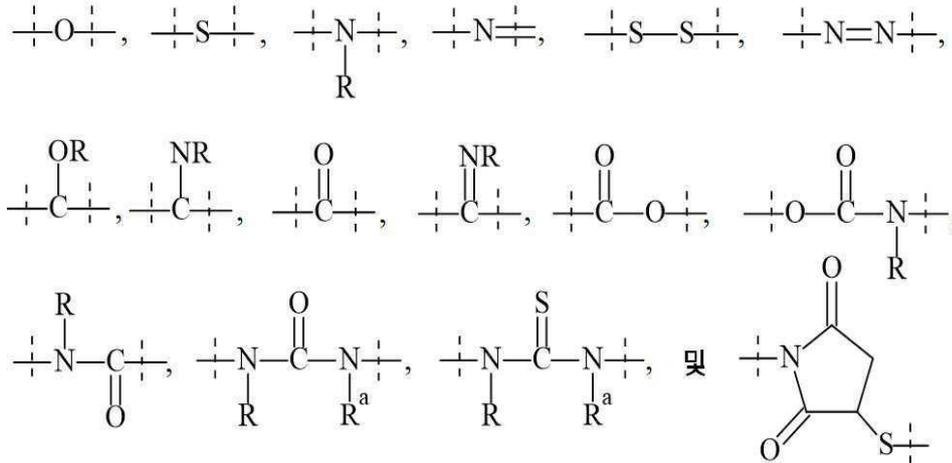
[0301] 점선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고,

[0302] -R 및 -R^a는 서로 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0303] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 모이어티 또는 시약과 관련된 "적어도 X% PEG를 포함하는 PEG 기반"은 상기 모이어티 또는 시약이 적어도 X%(w/w) 에틸렌 글리콜 단위(-CH₂CH₂O-)를 포함한다는 것을 의미하며, 상기 에틸렌 글리콜 단위는 블록식(blockwise)으로, 교대로 배열될 수 있거나 또는 상기 모이어티 또는 시약 내에 무작위로 분포될 수 있고, 바람직하게는 상기 모이어티 또는 시약의 모든 에틸렌 글리콜 단위는 하나의 블록에 존재하며; PEG 기반 모이어티 또는 시약의 나머지 중량 퍼센트는 바람직하게는 하기 모이어티 및 연결로부터 선택되는 다른 모이어티이다:

[0304] ● C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, C₂₋₅₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 및 테트라리닐; 및

[0305] ● 하기를 포함하는 기로부터 선택되는 연결



[0306]

[0307] 여기서

[0308] 점선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고,

[0309] -R 및 -R^a는 서로 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0310] 용어 "적어도 X% 히알루론산을 포함하는 히알루론산 기반"은 그에 따라 사용된다.

[0311] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "치환된"은 분자 또는 모이어티의 하나 이상의 -H 원자(들)가 "치환기"로 지칭되는 상이한 원자 또는 원자의 그룹에 의해 치환된다는 것을 의미한다.

[0312] 바람직하게는, 하나 이상의 추가의 선택적인 치환기는 서로 독립적으로 할로겐, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 -T⁰, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 임의로 치환되고, 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 -T⁰-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-, 및 -OC(O)N(R^{x3})-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0313] -R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b}는 서로 독립적으로 -H, -T⁰, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 -T⁰, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 임의로 치환되며, 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 -T⁰-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-; -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-, 및 -OC(O)N(R^{x3})-으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0314] 각각의 T⁰은 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로 사이클릴, 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 T⁰는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 치환되고;

[0315] 각각의 $-R^{x2}$ 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, 옥소(=O), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0316] 각각의 $-R^{x3}$, $-R^{x3a}$, $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$, $-R^{x4b}$ 는 독립적으로 $-H$ 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0317] 더욱 바람직하게는, 하나 이상의 추가의 선택적인 치환기는 서로 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-COOR^{x1}$, $-OR^{x1}$, $-C(O)R^{x1}$, $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2R^{x1}$, $-S(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-SR^{x1}$, $-N(R^{x1}R^{x1a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-T^0$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 $-T^0$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$ 로 임의로 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알키닐은 $-T^0-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2N(R^{x3})-$, $-S(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})-$, $-S-$, $-N(R^{x3})-$, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{x3})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0318] 각각의 $-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$, $-R^{x3}$, $-R^{x3a}$ 는 독립적으로 $-H$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0319] 각각의 T^0 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로 사이클릴, 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 T^0 는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$ 로 임의로 치환되고;

[0320] 각각의 $-R^{x2}$ 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, 옥소(=O), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0321] 각각의 $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$, $-R^{x4b}$ 는 독립적으로 $-H$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0322] 더욱더 바람직하게는, 하나 이상의 추가의 선택적인 치환기는 서로 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-COOR^{x1}$, $-OR^{x1}$, $-C(O)R^{x1}$, $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2R^{x1}$, $-S(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-SR^{x1}$, $-N(R^{x1}R^{x1a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-T^0$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택

되며; 여기서 $-T^0$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$ 로 임의로 치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 $-T^0$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2N(R^{x3})-$, $-S(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})-$, $-S-$, $-N(R^{x3})-$, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{x3})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0323] 각각의 $-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$, $-R^{x2}$, $-R^{x3}$, $-R^{x3a}$ 는 독립적으로 $-H$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0324] 각각의 T^0 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로 사이클릴, 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 T^0 는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$ 로 임의로 치환된다.

[0325] 바람직하게는, 임의로 치환된 분자의 최대 6개의 $-H$ 원자는 독립적으로 치환기에 의해 치환되고, 예컨대, 5개의 $-H$ 원자가 독립적으로 치환기에 의해 치환되거나, 4개의 $-H$ 원자가 독립적으로 치환기에 의해 치환되거나, 3개의 $-H$ 원자가 독립적으로 치환기에 의해 치환되거나, 2개의 $-H$ 원자가 독립적으로 치환기에 의해 치환되거나, 또는 1개의 $-H$ 원자가 치환기에 의해 치환된다.

[0326] 용어 "중단된(interrupted)"은 모이어티가 2개의 탄소 원자 사이에 삽입되거나 또는 삽입이 모이어티의 말단 중 하나에 있는 경우, 탄소 또는 헤테로원자 및 수소 원자 사이에, 바람직하게는 탄소 및 수소 원자 사이에 삽입되는 것을 의미한다.

[0327] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{1-4} 알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 직쇄 또는 분지형 C_{1-4} 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이다. 분자의 2개의 모이어티가 C_{1-4} 알킬에 의해 연결되는 경우, 이러한 C_{1-4} 알킬기의 예는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$ 이다. C_{1-4} 알킬 탄소의 각 수소는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, C_{1-4} 알킬은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0328] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 직쇄 및 분지형 C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸 및 3,3-디메틸프로필이다. 분자의 2개의 모이어티가 C_{1-6} 알킬기에 의해 연결되는 경우, 이러한 C_{1-6} 알킬기의 예는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-C(CH_3)_2-$ 이다. C_{1-6} 탄소의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, C_{1-6} 알킬은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0329] 따라서, " C_{1-10} 알킬", " C_{1-20} 알킬" 또는 " C_{1-50} 알킬"은 각각 1 내지 10, 1 내지 20 또는 1 내지 50개의 탄소 원자를 갖는 알킬 사슬을 의미하고, 여기서 상기 C_{1-10} , C_{1-20} 또는 C_{1-50} 탄소의 각각의 수소 원자는 임의로 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 치환될 수 있다. 임의로, C_{1-10} 또는 C_{1-50} 알킬은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0330] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{2-6} 알케닐"은 단독으로 또는 조합되어 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 예는 $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2-CH_3$ 및 $-CH=CH-CH=CH_2$ 이다. 분자의 2개의 모이어티가 C_{2-6} 알케닐기에 의해 연결되는 경우, 이러한 C_{2-6} 알케닐의 예는 $-CH=CH-$ 이다. C_{2-6} 알케닐 모이어티의 각

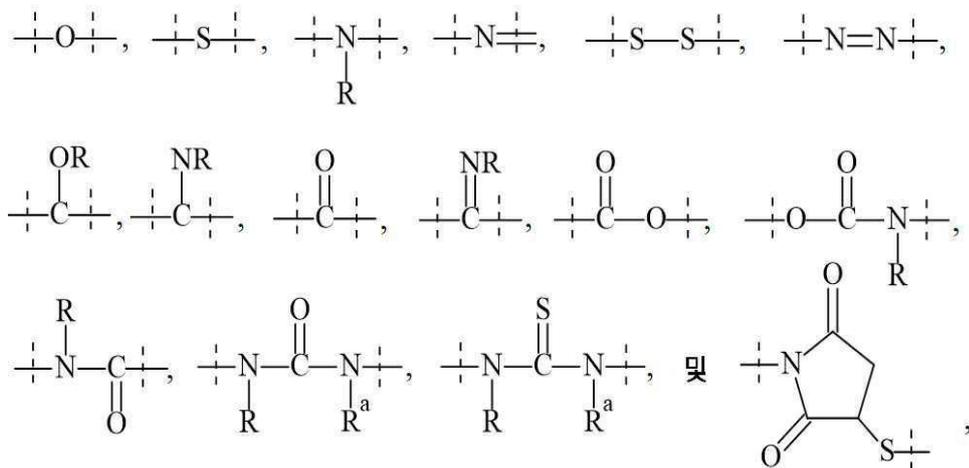
수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, C₂₋₆ 알케닐은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0331] 따라서, 용어 "C₂₋₁₀ 알케닐", "C₂₋₂₀ 알케닐" 또는 "C₂₋₅₀ 알케닐"은 단독으로 또는 조합되어 2 내지 10, 2 내지 20 또는 2 내지 50개의 탄소 원자를 갖는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알케닐 또는 C₂₋₅₀ 알케닐기의 각 수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알케닐 또는 C₂₋₅₀ 알케닐은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0332] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C₂₋₆ 알키닐"은 단독으로 또는 조합되어 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 예는 -C≡CH, -CH₂-C≡CH, CH₂-CH₂-C≡CH 및 CH₂-C≡C-CH₃이다. 분자의 2개의 모이어티가 알키닐기에 의해 연결되는 경우, 예는 -C≡C-이다. C₂₋₆ 알키닐기의 각 수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, 하나 이상의 이중 결합(들)이 존재할 수 있다. 임의로, C₂₋₆ 알키닐은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0333] 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C₂₋₁₀ 알키닐", "C₂₋₂₀ 알키닐" 및 "C₂₋₅₀ 알키닐"은 단독으로 또는 조합되어 각각 2 내지 10, 2 내지 20 또는 2 내지 50개의 탄소 원자를 갖는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. C₂₋₁₀ 알키닐, C₂₋₂₀ 알키닐 또는 C₂₋₅₀ 알키닐기의 각 수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 임의로, 하나 이상의 이중 결합(들)이 존재할 수 있다. 임의로, C₂₋₁₀ 알키닐, C₂₋₂₀ 알키닐 또는 C₂₋₅₀ 알키닐은 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0334] 상기 언급한 바와 같이, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알케닐, C₂₋₅₀ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₂₋₂₀ 알케닐 또는 C₂₋₅₀ 알키닐은 바람직하게는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티에 의해 임의로 중단될 수 있으며



[0335]

[0336] 여기서

[0337] 점선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;

[0338] -R 및 -R^a는 서로 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0339] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C₃₋₁₀ 사이클로알킬"은 포화되거나 불포화될 수 있는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 알킬 사슬, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 또는 사이클로데실을 의미한다. C₃₋₁₀ 사이클로알킬 탄소의 각 수소 원자는 상기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 용어 "C₃₋₁₀ 사이클로알킬"은 또한 노

르보르난 또는 노르보르넨과 같은 브릿지된 바이사이클을 포함한다.

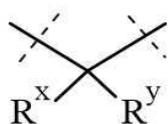
[0340] 용어 "8원 내지 30원 카보폴리사이클릴" 또는 "8원 내지 30원 카보폴리사이클"은 8 내지 30개의 고리 원자를 갖는 둘 이상의 고리의 사이클릭 모이어티를 의미하며, 여기서 2개의 인접한 고리는 적어도 하나의 고리 원자를 공유하며 이는 이중 결합의 최대 수를 함유할 수 있다(완전, 부분적으로 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리). 바람직하게는 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴은 2, 3, 4 또는 5개의 고리, 더욱 바람직하게는 2, 3 또는 4개의 고리의 사이클릭 모이어티를 의미한다.

[0341] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "3원 내지 10원 헤테로사이클릴" 또는 "3원 내지 10원 헤테로사이클"은 이중 결합의 최대 수를 함유할 수 있는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 고리(완전, 부분적으로 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리)를 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리 원자 내지 최대 4개의 고리 원자는 황(-S(O)-, -S(O)₂- 포함), 산소 및 질소(=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되고, 여기서 상기 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 3원 내지 10원 헤테로사이클의 예는, 비제한적으로 아지리딘, 옥시란, 티어란(thiirane), 아지린, 옥시렌, 티어렌(thiirene), 아제티딘, 옥세탄, 티에탄(thietane), 퓨란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 티아졸, 티아졸린, 이소티아졸, 이소티아졸린, 티아디아졸, 티아디아졸린, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 티아디아졸리딘, 설펜, 피란, 디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 이미다졸리딘, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피페라진, 피페리딘, 모폴린, 테트라졸, 트리아졸, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 디아제판, 아제핀 및 호모피페라진을 포함한다. 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릭기의 각 수소 원자는 하기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0342] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴" 또는 "8원 내지 11원 헤테로바이사이클"은 8 내지 11개의 고리 원자를 갖는 2개의 고리의 헤테로사이클릭 모이어티를 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 두 고리에 의해 공유되고, 이는 이중 결합의 최대 수를 함유할 수 있고(완전, 부분적으로 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리), 여기서 적어도 하나의 고리 원자 내지 6개의 고리 원자는 황(-S(O)-, -S(O)₂- 포함), 산소 및 질소(=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되고, 여기서 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 8원 내지 11원 헤테로바이사이클의 예는 인돌, 인돌린, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 벤조사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈이미다졸린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 디하이드로퀴나졸린, 퀴놀린, 디하이드로퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 데카하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 데카하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 벤즈아제핀, 퓨린 및 프테리딘이다. 용어 8원 내지 11원 헤테로바이사이클은 또한 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸과 같은 2개의 고리의 스피로(spiro) 구조 또는 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄과 같은 브릿지된 헤테로사이클을 포함한다. 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴 또는 8원 내지 11원 헤테로바이사이클 탄소의 각 수소 원자는 하기 정의된 바와 같은 치환기에 의해 치환될 수 있다.

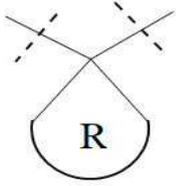
[0343] 유사하게, 용어 "8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴" 또는 "8원 내지 30원 헤테로폴리사이클"은 8 내지 30개의 고리 원자를 갖는 2개를 초과하는 고리, 바람직하게는 3, 4 또는 5개의 고리의 헤테로사이클릭 모이어티를 의미하며, 여기서 2개의 인접한 고리는 적어도 하나의 고리 원자를 공유하고, 이는 이중 결합의 최대 수를 함유할 수 있으며(완전, 부분적으로 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리), 여기서 적어도 하나의 고리 원자 내지 10개의 고리 원자는 황(-S(O)-, -S(O)₂- 포함), 산소 및 질소(=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되고, 여기서 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다.

[0344] 하기 구조의 모이어티

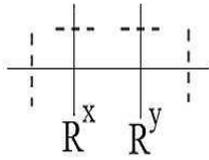


[0345]

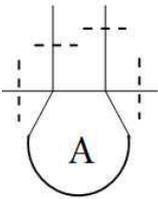
[0346] 와 관련된 문구 "쌍 R^x/R^y는 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성한다"는 R_x 및 R_y가 하기 구조를 형성하는 것을 의미하는 것으로 이해되고:



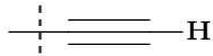
- [0347]
- [0348] 여기서 R은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴이다.
- [0349] 또한, 하기 구조의 모이어티



- [0350]
- [0351] 와 관련된 문구 "쌍 R^x/R^y는 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성한다"는 R^x 및 R^y가 하기 구조를 형성한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다:



- [0352]
- [0353] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "말단 알킨"은 하기 모이어티를 의미한다:



- [0354]
- [0355] 본원에 사용된 바와 같이, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 할로겐은 플루오로 또는 클로로인 것이 일반적으로 바람직하다.
- [0356] 일반적으로, 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"은 또한 "이루어지다" 또는 "이루어지는"을 포함한다.
- [0357] 바람직하게는 -D는 서열번호:24, 서열번호:25 또는 서열번호:30의 서열, 더욱더 바람직하게는 서열번호:24 및 서열번호:25의 서열을 갖는다.
- [0358] 일 구현예에서, -D는 서열번호:25의 서열을 갖는다.
- [0359] 또 다른 구현예에서, -D는 서열번호:30의 서열을 갖는다.
- [0360] 바람직한 구현예에서, -D는 서열번호:24의 서열을 갖는다.

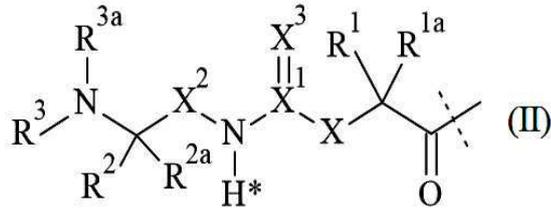
[0361] 모이어티 -L¹-은 이로부터 약물, 즉, CNP가 그의 유리 형태로 방출되는 가역적 프로드럭 링커이며, 즉, 그것은 흔적없는(traceless) 프로드럭 링커이다. 적합한 프로드럭 링커는, 예를 들어 그 전체가 참조로 본원에 포함된 WO 2005/099768 A2, WO 2006/136586 A2, WO 2011/089216 A1 및 WO 2013/024053 A1에 개시된 가역적 프로드럭 링커 모이어티와 같이, 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0362] 또 다른 구현예에서, -L¹-은 그 전체가 참조로 본원에 포함된 WO 2011/012722 A1, WO 2011/089214 A1, WO 2011/089215 A1, WO 2013/024052 A1 및 WO 2013/160340 A1에 기재된 바와 같은 가역적 프로드럭 링커이다.

[0363] 모이어티 -L¹-은 임의의 유형의 연결을 통해 -D에 연결될 수 있으며, 단, 이는 가역적이다. 바람직하게는, -L¹-은 아마이드, 에스테르, 카바메이트, 아세탈, 아미날, 이민, 옥심, 하이드라존, 디설파이드 및 아실구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결을 통해 -D에 연결된다. 더욱더 바람직하게는 -L¹-은 아마이드, 에스테르, 카바메이트 및 아실구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결을 통해 -D에 연결된다.

[0364] 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 아마이드 연결을 통해 -D에 연결된다. 아마이드 연결은 일반적으로 가역적이지만, 본 발명에서 -L¹-에 포함되는 인접한 기는 아마이드 연결을 가역적으로 만드는 것으로 이해된다.

[0365] 특히 바람직한 모이어티 -L¹-은 WO 2009/095479 A2에 개시되어 있다. 따라서, 일 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 하기 식 (II)를 가지며:



[0366] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0368] -X-는 -C(R⁴R^{4a})-; -N(R⁴)-; -O-; -C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a})-; -C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a})-; -C(R⁴R^{4a})-N(R⁶)-; -N(R⁶)-C(R⁴R^{4a})-; -C(R⁴R^{4a})-O-; -O-C(R⁴R^{4a})-; 또는 -C(R⁷R^{7a})-이며;

[0369] X¹은 C; 또는 S(O)이고;

[0370] -X²-는 -C(R⁸R^{8a})-; 또는 -C(R⁸R^{8a})-C(R⁹R^{9a})-이며;

[0371] =X³은 =O; =S; 또는 =N-CN이고;

[0372] -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R⁴, -R^{4a}, -R⁵, -R^{5a}, -R⁶, -R⁸, -R^{8a}, -R⁹, -R^{9a}는 독립적으로 -H; 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0373] -R³, -R^{3a}는 독립적으로 -H; 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, -R³, -R^{3a} 중 하나 또는 둘 모두가 -H가 아닌 경우 이들은 SP³-혼성 탄소 원자를 통해 부착되는 N에 연결되며;

[0374] -R⁷은 -N(R¹⁰R^{10a}); 또는 -NR¹⁰-(C=O)-R¹¹이며;

[0375] -R^{7a}, -R¹⁰, -R^{10a}, -R¹¹은 서로 독립적으로 -H; 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0376] 임의로, 쌍 -R^{1a}/R^{4a}, -R^{1a}/R^{5a}, -R^{1a}/R^{7a}, -R^{4a}/R^{5a}, -R^{8a}/R^{9a} 중 하나 이상은 화학 결합을 형성하며;

[0377] 임의로, 쌍 -R¹/R^{1a}, -R²/R^{2a}, -R⁴/R^{4a}, -R⁵/R^{5a}, -R⁸/R^{8a}, -R⁹/R^{9a} 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 C₃₋₁₀ 사이클로알킬; 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0378] 임의로, 쌍 -R¹/R⁴, -R¹/R⁵, -R¹/R⁶, -R¹/R^{7a}, -R⁴/R⁵, -R⁴/R⁶, -R⁸/R⁹, -R²/R³ 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성하며;

[0379] 임의로, R³/R^{3a}는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 연결되어 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0380] A는 페닐; 나프틸; 인데닐; 인다닐; 테트라리닐; C₃₋₁₀ 사이클로알킬; 3원 내지 10원 헤테로사이클릴; 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0381] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (II)에서 별표로 표시된 수소는 -L²-Z 또는 -L²-Z' 또는 치환기에 의해 치환되지 않으며;

[0382] 여기서,

[0383] $-L^2$ -는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

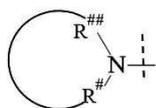
[0384] $-Z$ 는 수용성 캐리어이며;

[0385] $-Z'$ 는 수불용성 캐리어이다.

[0386] 바람직하게는 식 (II)의 $-L^1$ -은 하나의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.

[0387] 일 구현예에서, 식 (II)의 $-L^1$ -은 추가로 치환되지 않는다.

[0388] 식 (II)의 $-R^3/-R^{3a}$ 가 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 연결되어 3원 내지 10원 헤테로사이클을 형성하는 경우, 상기 질소에 직접 부착된 원자가 SP^3 -혼성 탄소 원자인 이러한 3원 내지 10원 헤테로사이클만이 형성될 수 있는 것으로 이해된다. 즉, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 $-R^3/-R^{3a}$ 에 의해 형성된 이러한 3원 내지 10원 헤테로사이클은 하기 구조를 가지며:



[0389]

[0390] 여기서

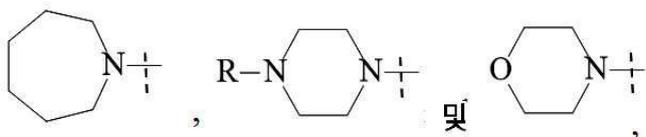
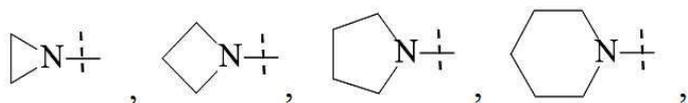
[0391] 점선은 $-L^1$ -의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;

[0392] 상기 고리는 적어도 하나의 질소를 포함하는 3개 내지 10개의 원자를 포함하며;

[0393] $R^\#$ 및 $R^{##}$ 는 SP^3 -혼성 탄소 원자를 나타낸다.

[0394] 또한, 3원 내지 10원 헤테로사이클은 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0395] 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 식 (II)의 $-R^3/-R^{3a}$ 에 의해 형성된 적합한 3원 내지 10원 헤테로사이클의 예시적인 구현예는



[0396]

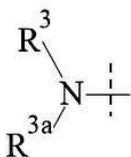
[0397] 이며,

[0398] 여기서

[0399] 점선은 분자의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;

[0400] $-R$ 은 $-H$ 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

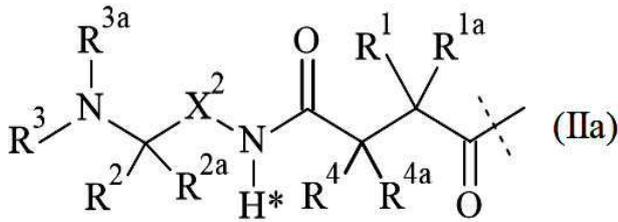
[0401] 식 (II)의 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환될 수 있다. 일반적으로, 절단 원리가 영향을 받지 않는 한 임의의 치환기가 사용될 수 있고, 즉, 식 (II)에서 별표로 표시된 수소가 대체되지 않고 식 (II)의 모이어티



[0402]

- [0403] 의 질소가 1차, 2차 또는 3차 아민의 일부로 남아 있으며, 즉, $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 가 서로 독립적으로 -H이거나 또는 SP^3 -혼성 탄소 원자를 통해 -N<에 연결된다.
- [0404] 일 구현예에서, 식 (II)의 $-R^1$ 또는 $-R^{1a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^2$ 또는 $-R^{2a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^3$ 또는 $-R^{3a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^4$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^5$ 또는 $-R^{5a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^6$ 은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^7$ 또는 $-R^{7a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^8$ 또는 $-R^{8a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 $-R^9$ 또는 $-R^{9a}$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.
- [0405] 가장 바람직하게는 식 (II)의 $-R^4$ 는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.
- [0406] 바람직하게는, 식 (II)의 -X는 $-C(R^4R^{4a})-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이다. 가장 바람직하게는, 식 (II)의 -X는 $-C(R^4R^{4a})-$ 이다.
- [0407] 바람직하게는, 식 (II)의 X^1 은 C이다.
- [0408] 바람직하게는, 식 (II)의 X^3 은 =O이다.
- [0409] 바람직하게는, 식 (II)의 $-X^2$ 는 $-C(R^8R^{8a})-$ 이다.
- [0410] 바람직하게는 식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 는 둘 다 -H이다.
- [0411] 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 는 둘 다 -H이다.
- [0412] 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 는 둘 다 H이다.
- [0413] 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 메틸이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 둘 다 -H이다. 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 둘 다 메틸이다.
- [0414] 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^3$ 은 -H이고, 식 (II)의 $-R^{3a}$ 는 메틸이다.
- [0415] 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (II)의 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (II)의 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 둘 다 -H이다.

[0416] 바람직하게는 모이어티 -L¹-은 하기 식 (IIa)를 가지며:



[0417]

[0418] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0419] -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a}, -R⁴, -R^{4a} 및 -X²-는 식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되며;

[0420] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIa)에서 별표로 표시된 수소는 -L²-Z 또는 -L²-Z' 또는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0421] 바람직하게는 식 (IIa)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0422] 바람직하게는 식 (IIa)의 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0423] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R¹ 및 -R^{1a}는 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R¹ 및 -R^{1a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIa)의 -R¹ 및 -R^{1a}는 둘 다 -H이다.

[0424] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R⁴ 및 -R^{4a}는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R⁴ 및 -R^{4a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIa)의 -R⁴ 및 -R^{4a}는 둘 다 -H이다.

[0425] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -X²-는 -C(R⁸R^{8a})-이다.

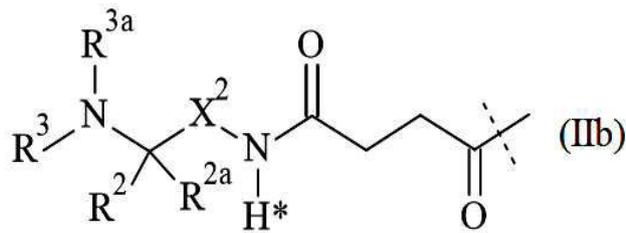
[0426] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R⁸ 및 -R^{8a}는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R⁸ 및 -R^{8a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R⁸ 및 -R^{8a}는 둘 다 -H이다.

[0427] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R² 및 -R^{2a}는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R² 및 -R^{2a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R² 및 -R^{2a}는 둘 다 H이다.

[0428] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R³ 및 -R^{3a}는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R³ 및 -R^{3a} 중 적어도 하나는 메틸이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIa)의 -R³ 및 -R^{3a}는 둘 다 -H이다. 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIa)의 -R³ 및 -R^{3a}는 둘 다 메틸이다.

[0429] 바람직하게는, 식 (IIa)의 -R³은 -H이고 식 (IIa)의 -R^{3a}는 메틸이다.

[0430] 바람직하게는, 모이어티 -L¹-은 하기 식 (IIb)를 가지며:



[0431]

[0432] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0433] -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} 및 -X²-는 식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되며;

[0434] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIb)에서 별표로 표시된 수소는 -L²-Z 또는 -L²-Z' 또는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0435] 바람직하게는 식 (IIb)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0436] 바람직하게는 식 (IIb)의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0437] 바람직하게는, 식 (IIb)의 -X²-는 -C(R⁸R^{8a})-이다.

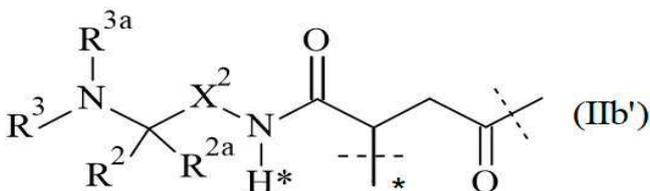
[0438] 바람직하게는 식 (IIb)의 -R⁸ 및 -R^{8a}는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 식 (IIb)의 -R⁸ 및 -R^{8a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb)의 -R⁸ 및 -R^{8a}는 둘 다 -H이다.

[0439] 바람직하게는, 식 (IIb)의 -R² 및 -R^{2a}는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIb)의 -R² 및 -R^{2a} 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb)의 -R² 및 -R^{2a}는 둘 다 H이다.

[0440] 바람직하게는, 식 (IIb)의 -R³ 및 -R^{3a}는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb)의 -R³ 및 -R^{3a} 중 적어도 하나는 메틸이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIb)의 -R³ 및 -R^{3a}는 둘 다 -H이다. 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIb)의 -R³ 및 -R^{3a}는 둘 다 메틸이다.

[0441] 가장 바람직하게는, 식 (IIb)의 -R³은 -H이고 식 (IIb)의 -R^{3a}는 메틸이다.

[0442] 더욱더 바람직하게는 모이어티 -L¹-은 하기 식 (IIb')을 가지며:



[0443]

[0444] 여기서

[0445] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0446] 별표로 표시된 점선은 -L²-에 대한 부착을 나타내며;

[0447] $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-X^2$ -는 식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0448] 여기서 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIb')에서 별표로 표시된 수소는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0449] 바람직하게는 식 (IIb')의 모이어티 $-L^1$ -은 추가로 치환되지 않는다.

[0450] 바람직하게는, 식 (IIb')의 $-X^2$ -는 $-C(R^8R^{8a})-$ 이다.

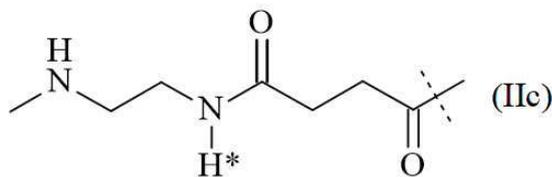
[0451] 바람직하게는 식 (IIb')의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 식 (IIb')의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb')의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 는 둘 다 -H이다.

[0452] 바람직하게는, 식 (IIb')의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 식 (IIb')의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb')의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 는 둘 다 H이다.

[0453] 바람직하게는, 식 (IIb')의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (IIb')의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 메틸이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIb')의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 둘 다 -H이다. 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, 식 (IIb')의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 는 둘 다 메틸이다.

[0454] 가장 바람직하게는, 식 (IIb')의 $-R^3$ 은 -H이고 식 (IIb')의 $-R^{3a}$ 는 메틸이다.

[0455] 바람직하게는 모이어티 $-L^1$ -은 하기 식 (IIc)을 가지며:



[0456] ,

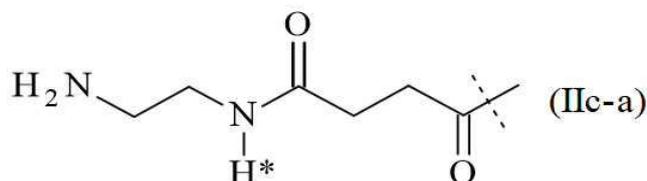
[0457] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0458] 여기서 $-L^1$ -은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환되고, 여기서 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc)에서 별표로 표시된 수소는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 또는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0459] 바람직하게는 식 (IIc)의 $-L^1$ -은 하나의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.

[0460] 바람직하게는 식 (IIc)의 모이어티 $-L^1$ -은 추가로 치환되지 않는다.

[0461] 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 $-L^1$ -은 하기 식 (IIc-a)을 가지며:



[0462] ,

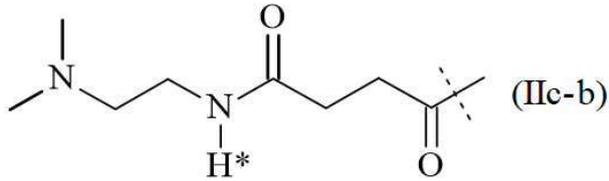
[0463] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0464] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc)에서 별표로 표시된 수소는 -L²-Z 또는 -L²-Z' 또는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0465] 바람직하게는 식 (IIc-a)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0466] 바람직하게는 식 (IIc-a)의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0467] 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 하기 식 (IIc-b)을 가지며:



[0468] ,

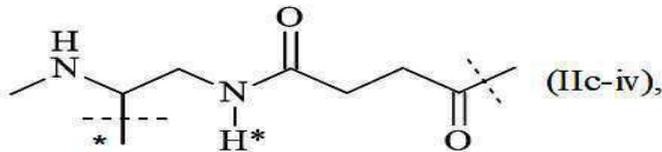
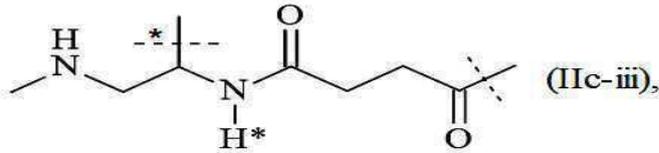
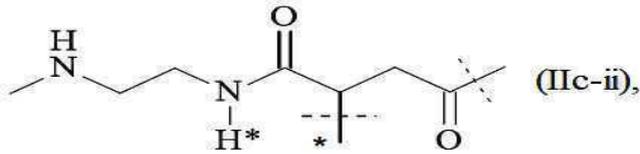
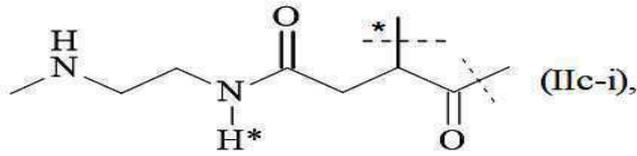
[0469] 여기서 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0470] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc)에서 별표로 표시된 수소는 -L²-Z 또는 -L²-Z' 또는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

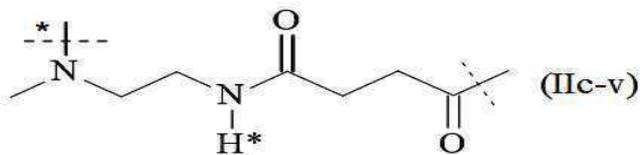
[0471] 바람직하게는 식 (IIc-b)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0472] 바람직하게는 식 (IIc-b)의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0473] 더욱더 바람직하게는 모이어티 -L¹-은 식 (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) 및 (IIc-v)로 이루어진 군으로부터 선택되며:



및



;

[0474]

[0475]

여기서

[0476]

표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0477]

별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타내며;

[0478]

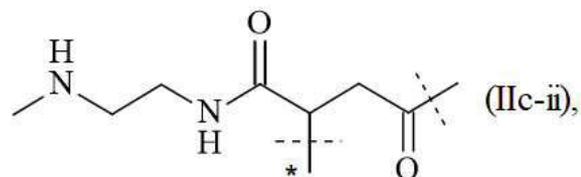
-L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) 및 (IIc-v)에서 별표로 표시된 수소는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0479]

바람직하게는, 식 (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) 및 (IIc-v)의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0480]

특히 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은



[0481]

[0482]

이며,

[0483]

여기서

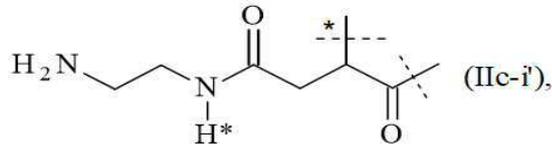
[0484]

표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

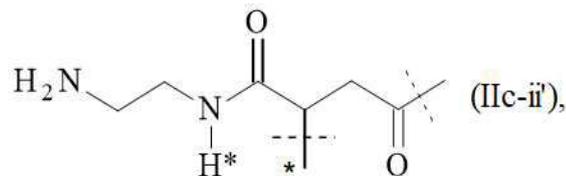
[0485] 별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0486] 바람직하게는 식 (IIc-ii)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

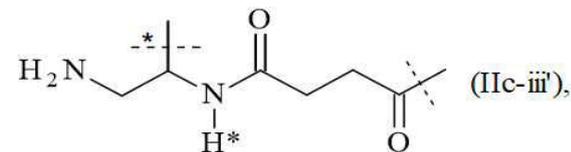
[0487] 동일하게 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 식 (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') 및 (IIc-v')로 이루어진 군으로부터 선택되며:



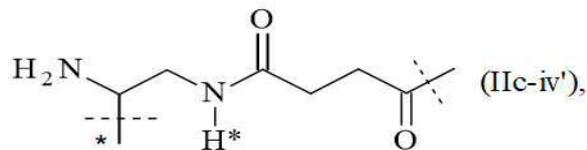
[0488] ,



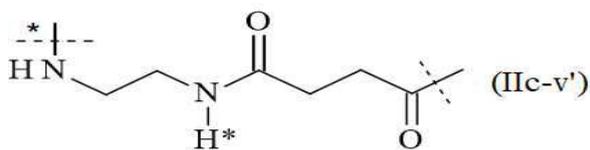
[0489]



[0490] ,



[0491] 및



[0492] ;

[0493] 여기서

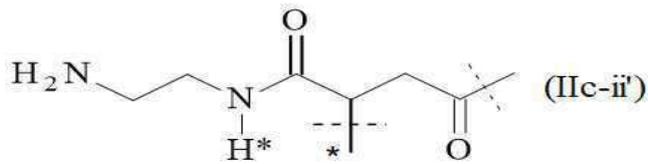
[0494] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0495] 별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타내며;

[0496] -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') 및 (IIc-v')에서 별표로 표시된 수소는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0497] 바람직하게는, 식 (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') 및 (IIc-v')의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0498] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은



[0499]

[0500] 이며,

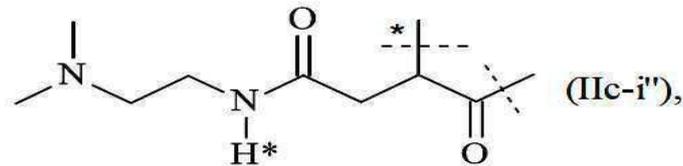
[0501] 여기서

[0502] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

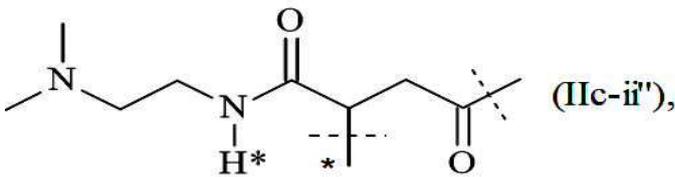
[0503] 별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0504] 바람직하게는 식 (IIc-ii')의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

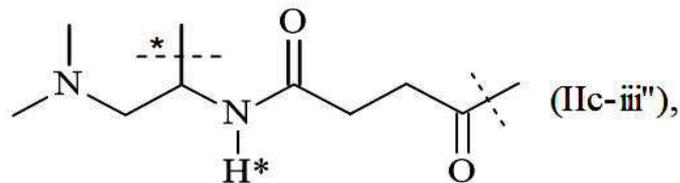
[0505] 동일하게 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 식 (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii') 및 (IIc-iv')로 이루어진 군으로부터 선택되며:



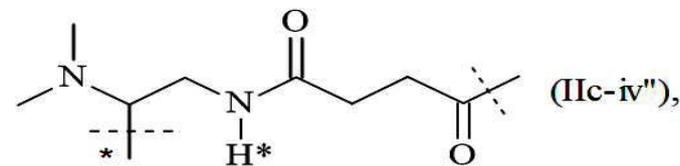
[0506]



[0507]



[0508] 및



[0509]

[0510] 여기서

[0511] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

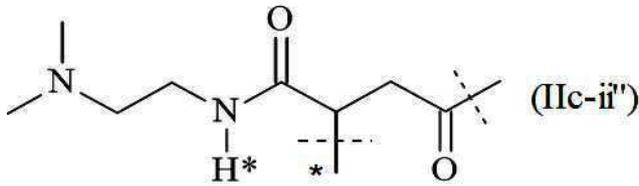
[0512] 별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타내며;

[0513] -L¹-은 임의로 추가로 치환되며, 단, 식 (IIc-i''), (IIc-ii''), (IIc-iii'') 및 (IIc-iv'')에서 별표로 표시된 수소는 치환기에 의해 치환되지 않는다.

[0514] 바람직하게는, 식 (IIc-i''), (IIc-ii''), (IIc-iii'') 및 (IIc-iv'')의 모이어티 -L¹-은 추가로 치환되지 않는

다.

[0515] 또한 특히 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은



[0516]

이며,

[0517]

여기서

[0518]

[0519] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0520]

[0520] 별표로 표시된 점선은 -L²-Z 또는 -L²-Z'에 대한 부착을 나타낸다.

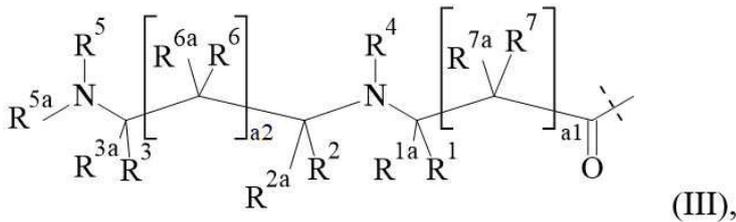
[0521]

[0521] 바람직하게는 식 (IIc-ii'')의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0522]

[0522] 식 (II), (IIa), (IIb), (IIb'), (IIc), (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv), (IIc-v), (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv'), (IIc-v'), (IIc-i''), (IIc-ii''), (IIc-iii) 및 (IIc-iv'')의 -L¹-의 선택적인 추가의 치환기는 바람직하게는 전술한 바와 같다.

[0523] 또 다른 특히 바람직한 모이어티 -L¹-은 출원번호 PCT/EP2015/067929를 갖는 국제 출원에 상응하는 공개되지 않은 유럽 특허 출원 14180004에 개시되어 있다. 따라서, 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-은 하기 식 (III)을 가지며:



[0524]

여기서

[0525]

[0526] 점선은 각각 아마이드 또는 에스테르 연결 형성에 의한 D의 1차 또는 2차 아민 또는 하이드록실에 대한 부착을 나타내고;

[0527]

[0527] -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³ 및 -R^{3a}는 서로 독립적으로 -H, -C(R^{8a}R^{8b}), -C(=O)R⁸, -C≡N, -C(=NR⁸)R^{8a}, -CR⁸(=CR^{8a}R^{8b}), -C≡CR⁸ 및 -T로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0528]

[0528] -R⁴, -R⁵ 및 -R^{5a}는 서로 독립적으로 -H, -C(R^{9a}R^{9b}) 및 -T로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0529]

[0529] a1 및 a2는 서로 독립적으로 0 또는 1이며;

[0530]

[0530] 각각의 -R⁶, -R^{6a}, -R⁷, -R^{7a}, -R⁸, -R^{8a}, -R^{8b}, -R⁹, -R^{9a}, -R^{9b}는 서로 독립적으로 -H, 할로젠, -CN, -COOR¹⁰, -OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R^{10a}R^{10a}), -S(O)₂N(R¹⁰R^{10a}), -S(O)N(R¹⁰R^{10a}), -S(O)₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b}), -SR¹⁰, -N(R¹⁰R^{10a}), -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R^{10a}, -N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}, -N(R¹⁰)S(O)R^{10a}, -N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}, -N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b}), -OC(O)N(R¹⁰R^{10a}), -T, C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 -T, C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹¹로 임의로 치

환되며, 여기서 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)N(R¹²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a})-, -S-, -N(R¹²)-, -OC(OR¹²)(R^{12a})-, -N(R¹²)C(O)N(R^{12a})-, 및 -OC(O)N(R¹²)-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0531] 각각의 -R¹⁰, -R^{10a}, -R^{10b}는 독립적으로 -H, -T, C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 -T, C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹¹로 임의로 치환되고, 여기서 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 및 C₂₋₂₀ 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)N(R¹²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a})-, -S-, -N(R¹²)-, -OC(OR¹²)(R^{12a})-, -N(R¹²)C(O)N(R^{12a})-, 및 -OC(O)N(R¹²)-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0532] 각각의 T는 서로 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 T는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹¹로 임의로 치환되며;

[0533] 각각의 -R¹¹은 서로 독립적으로 할로젠, -CN, 옥소(=O), -COOR¹³, -OR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)N(R¹³, R^{13a}), -S(O)₂N(R¹³, R^{13a}), -S(O)N(R¹³, R^{13a}), -S(O)₂R¹³, -S(O)R¹³, -N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}, R^{13b}), -SR¹³, -N(R¹³, R^{13a}), -NO₂, -OC(O)R¹³, -N(R¹³)C(O)R^{13a}, -N(R¹³)S(O)₂R^{13a}, -N(R¹³)S(O)R^{13a}, -N(R¹³)C(O)OR^{13a}, -N(R¹³)C(O)N(R^{13a}, R^{13b}), -OC(O)N(R¹³, R^{13a}) 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0534] 각각의 -R¹², -R^{12a}, -R¹³, -R^{13a}, -R^{13b}는 독립적으로 -H, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0535] 임의로, 쌍 -R¹/-R^{1a}, -R²/-R^{2a}, -R³/-R^{3a}, -R⁶/-R^{6a}, -R⁷/-R^{7a} 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0536] 임의로, 쌍 -R¹/-R², -R¹/-R³, -R¹/-R⁴, -R¹/-R⁵, -R¹/-R⁶, -R¹/-R⁷, -R²/-R³, -R²/-R⁴, -R²/-R⁵, -R²/-R⁶, -R²/-R⁷, -R³/-R⁴, -R³/-R⁵, -R³/-R⁶, -R³/-R⁷, -R⁴/-R⁵, -R⁴/-R⁶, -R⁴/-R⁷, -R⁵/-R⁶, -R⁵/-R⁷, -R⁶/-R⁷ 중 하나 이상은 이들이 부착되는 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성하며;

[0537] A는 페닐; 나프틸; 인데닐; 인다닐; 테트라리닐; C₃₋₁₀ 사이클로알킬; 3원 내지 10원 헤테로사이클릴; 및 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0538] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되며, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되고;

[0539] 여기서

[0540] -L²-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이며;

[0541] -Z는 수용성 캐리어이고;

[0542] -Z'는 수불용성 캐리어이다.

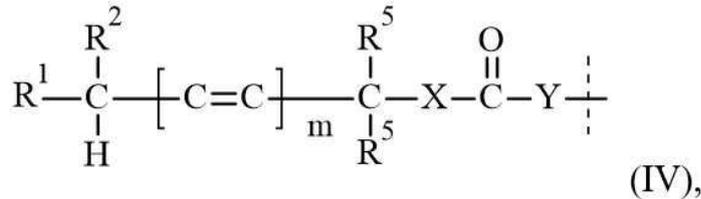
[0543] 식 (III)의 -L¹-의 선택적인 추가의 치환기는 바람직하게는 전술한 바와 같다.

[0544] 바람직하게는 식 (III)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.

[0545] 일 구현예에서, 식 (III)의 -L¹-은 추가로 치환되지 않는다.

[0546] -L¹-에 대한 추가적인 바람직한 구현예는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 EP1536334B1, W02009/009712A1, W02008/034122A1, W02009/143412A2, W02011/082368A2, 및 US8618124B2에 개시되어 있다.

[0547] -L¹-에 대한 추가적인 바람직한 구현예는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 US8946405B2 및 US8754190B2에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 -L¹-은 하기 식 (IV)을 가지며:



[0548] 여기서

[0550] 점선은 CNP 모이어티인 -D에 대한 부착을 나타내고, 여기서 부착은 -OH, -SH 및 -NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 -D의 작용기를 통해서이며;

[0551] m은 0 또는 1이고;

[0552] -R¹ 및 -R² 중 적어도 하나 또는 둘 다는 서로 독립적으로 -CN, -NO₂, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, -C(O)R³, -S(O)R³, -S(O)₂R³, 및 -SR⁴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0553] -R¹ 및 -R² 중 하나 및 오직 하나는 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴알킬, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0554] -R³은 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, -OR⁹ 및 -N(R⁹)₂로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0555] -R⁴는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0556] 각각의 -R⁵는 독립적으로 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐알킬, 임의로 치환된 알키닐알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0557] -R⁹는 -H 및 임의로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0558] -Y는 부재이며, -X는 -O- 또는 -S-이거나; 또는

[0559] -Y는 -N(Q)CH₂-이고, -X는 -O-이며;

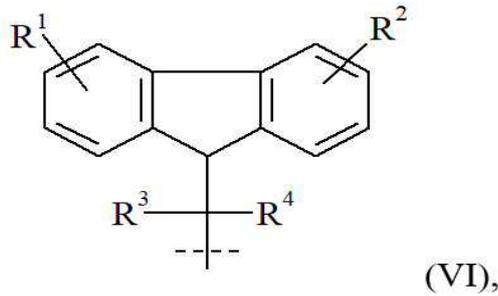
[0560] Q는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0561] 임의로, -R¹ 및 -R²는 연결되어 3원 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

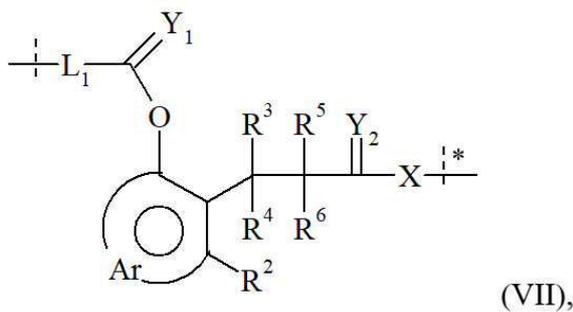
[0562] 임의로, 두 개의 -R⁹는 이들이 부착되는 질소와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

- [0583] $-R^1$ 은 임의로 치환된 C_1-C_6 선형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 알콕시; 및 $-NR^5_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0584] $-R^2$ 는 $-H$; 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의로 치환된 아릴; 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0585] $-R^3$ 은 $-H$; 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의로 치환된 아릴; 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0586] $-R^4$ 는 $-H$; 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의로 치환된 아릴; 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0587] 각각의 $-R^5$ 는 서로 독립적으로 $-H$; 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의로 치환된 아릴; 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 서로 결합하는 경우, 2개의 $-R^5$ 는 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬일 수 있으며;
- [0588] $-L^1$ -은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환되고, 여기서 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환되며;
- [0589] 여기서
- [0590] $-L^2$ -는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;
- [0591] $-Z$ 는 수용성 캐리어이며;
- [0592] $-Z'$ 는 수불용성 캐리어이다.
- [0593] 오직 식 (V)의 문맥에서, 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0594] "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 1-8개의 탄소 또는 1-6개의 탄소 또는 1-4개의 탄소의 선형, 분지형 또는 사이클릭 탄화수소 기를 포함하고, 여기서 알킬은 포화된 탄화수소이고, 알케닐은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고, 알키닐은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 이들은 1-6개의 C를 포함한다.
- [0595] "아릴"은 6-18개의 탄소, 바람직하게는 6-10개의 탄소의 방향족 탄화수소를 포함하고, 이는 페닐, 나프틸, 및 안트라센과 같은 기를 포함한다. "헤테로아릴"은 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는 3-15개의 탄소, 바람직하게는 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는 3-7개의 탄소를 포함하는 방향족 고리를 포함하고, 이는 피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 인돌릴, 인데닐 등과 같은 기를 포함한다.
- [0596] 용어 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 치환기를 포함하는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기를 의미한다. 치환기는 일반적으로 F, Cl, Br, 및 I을 포함하는 할로젠; 선형, 분지형, 및 사이클릭을 포함하는 저급 알킬; 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬, 및 아이오도알킬을 포함하는 저급 할로알킬; OH; 선형, 분지형, 및 사이클릭을 포함하는 저급 알콕시; SH; 선형, 분지형 및 사이클릭을 포함하는 저급 알킬티오; 아미노, 알킬아미노, 디킬아미노, 실릴, 예컨대 알킬실릴, 알콕실릴, 및 아릴실릴; 니트로; 시아노; 카보닐; 카복실산, 카복실릭 에스테르, 카복실릭 아마이드, 아미노카보닐; 아미노아실; 카바메이트; 우레아; 티오카바메이트; 티오우레아; 케톤; 설펜; 설펜아미드; 페닐, 나프틸, 및 안트라세닐을 포함하는 아릴; 헤테로아릴, 예컨대 5원 헤테로아릴, 예컨대 피롤, 이미다졸, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 및 테트라졸, 6원 헤테로아릴, 예컨대 피리딘, 피리미딘, 피라진, 및 융합된 헤테로아릴, 예컨대 벤조퓨란, 벤조티오펜, 벤조사졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 벤조티아졸, 벤즈이속사졸, 및 벤즈이소티아졸로부터 선택될 수 있다.
- [0597] 바람직하게는 식 (V)의 $-L^1$ -은 하나의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.
- [0598] $-L^1$ -에 대한 추가의 바람직한 구현예는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 US7585837B2에 개시되어 있다. 따라서,

바람직한 모이어티 -L¹-은 하기 식 (VI)을 가지며:

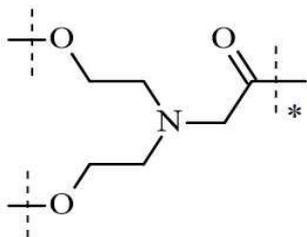


- [0599]
- [0600] 여기서
- [0601] 점선은 CNP 모이어티인 D-에 부착을 나타내고, 여기서 부착은 -D의 아민 작용기를 통해서이며;
- [0602] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 알크아릴(alkaryl), 아르알킬, 할로젠, 니트로, -SO₃H, -SO₂NHR⁵, 아미노, 암모늄, 카복실, PO₃H₂, 및 OPO₃H₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0603] R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, 알킬, 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0604] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, -L¹-은 임의로 추가로 치환되며;
- [0605] 여기서
- [0606] -L²-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;
- [0607] -Z는 수용성 캐리어이며;
- [0608] -Z'는 수불용성 캐리어이다.
- [0609] 식 (VI)에 대한 적합한 치환기는 알킬(예컨대, C₁₋₆ 알킬), 알케닐(예컨대, C₂₋₆ 알케닐), 알키닐(예컨대, C₂₋₆ 알키닐), 아릴(예컨대, 페닐), 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로아릴(예컨대, 방향족 4 내지 7원의 헤테로사이클) 또는 할로젠 모이어티이다.
- [0610] 오직 식 (VI)의 문맥에서, 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0611] 용어 "알킬", "알콕시", "알콕시알킬", "아릴", "알크아릴(alkaryl)" 및 "아르알킬"은 1-8개, 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자의 알킬 라디칼, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸, 및 6-10개의 탄소 원자의 아릴 라디칼, 예컨대, 페닐 및 나프틸을 의미한다. 용어 "할로젠"은 브로모, 플루오로, 클로로 및 아이오도를 포함한다.
- [0612] 바람직하게는 식 (VI)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.
- [0613] -L¹-에 대한 추가의 바람직한 구현에는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 W02002/089789A1에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 -L¹-은 하기 식 (VII)을 가지며:



[0614]

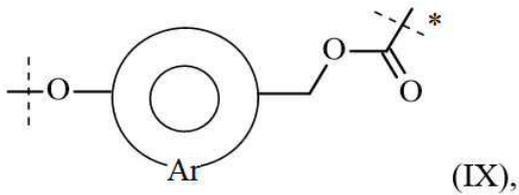
- [0615] 여기서
- [0616] 점선은 CNP 모이어티인 -D에 대한 부착을 나타내고, 여기서 부착은 -D의 아민 작용기를 통해서이며;
- [0617] L₁은 이작용성(bifunctional) 연결 기이고,
- [0618] Y₁ 및 Y₂는 독립적으로 O, S 또는 NR⁷이며;
- [0619] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 분지형 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₁₋₆ 치환된 알킬, C₃₋₈ 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 페녹시, 및 C₁₋₆ 헤테로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0620] Ar은 식 (VII)에 포함되는 경우 다중치환된 방향족 탄화수소 또는 다중-치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하는 모이어티이며;
- [0621] X는 표적 세포로 능동 수송되는 화학 결합 또는 모이어티, 소수성 모이어티, 또는 이의 조합이고,
- [0622] y는 0 또는 1이며;
- [0623] 여기서 -L¹-은 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환되고, 여기서 -L¹-은 임의로 추가로 치환되며;
- [0624] 여기서
- [0625] -L²-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;
- [0626] -Z는 수용성 캐리어이며;
- [0627] -Z'는 수불용성 캐리어이다.
- [0628] 오직 식 (VII)의 문맥에서, 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0629] 용어 "알킬"은, 예컨대, 직쇄형, 분지형, 치환된 C₁₋₁₂ 알킬을 포함하는 것으로 이해될 것이며, 이는 알콕시, C₃₋₈ 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 등을 포함한다.
- [0630] 용어 "치환된"은 작용기 또는 화합물 내에 함유된 하나 이상의 원자를 하나 이상의 상이한 원자로 부가하거나 대체하는 것을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0631] 치환된 알킬은 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노, 하이드록시알킬 및 머캅토알킬을 포함하고; 치환된 사이클로알킬은 4-클로로사이클로헥실과 같은 모이어티를 포함하며; 아릴은 나프틸과 같은 모이어티를 포함하고; 치환된 아릴은 3-브로모-페닐과 같은 모이어티를 포함하며; 아르알킬은 톨루일과 같은 모이어티를 포함하고; 헤테로알킬은 에틸티오펜과 같은 모이어티를 포함하며; 치환된 헤테로알킬은 3-메톡시티오펜과 같은 모이어티를 포함하고; 알콕시는 메톡시와 같은 모이어티를 포함하며; 페녹시는 3-니트로페녹시와 같은 모이어티를 포함한다. 할로-는 플루오로, 클로로, 아이오도 및 브로모를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0632] 바람직하게는 식 (VII)의 -L¹-은 하나의 모이어티 -L²-Z 또는 -L²-Z'로 치환된다.
- [0633] 또 다른 바람직한 구현예에서, -L¹-은 식 (VIII)의 하위구조를 포함하며



(VIII),

- [0634] 여기서
- [0635] 별표로 표시된 점선은 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

- [0637] 표시가 없는 점선은 $-L^1$ -의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내며;
- [0638] 여기서 $-L^1$ -은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환되고, 여기서 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환되며;
- [0639] 여기서
- [0640] $-L^2$ -는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;
- [0641] $-Z$ 는 수용성 캐리어이며;
- [0642] $-Z'$ 는 수불용성 캐리어이다.
- [0643] 바람직하게는 식 (VIII)의 $-L^1$ -은 하나의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.
- [0644] 일 구현예에서, 식 (VIII)의 $-L^1$ -은 추가로 치환되지 않는다.
- [0645] 또 다른 바람직한 구현예에서, $-L^1$ -은 식 (IX)의 하위구조를 포함하며



- [0646] 여기서
- [0647] 별표로 표시된 점선은 카바메이트 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;
- [0648] 표시가 없는 점선은 $-L^1$ -의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내며;
- [0649] 여기서 $-L^1$ -은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환되고, 여기서 $-L^1$ -은 임의로 추가로 치환되며;
- [0650] 여기서
- [0651] $-L^2$ -는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;
- [0652] $-Z$ 는 수용성 캐리어이며;
- [0653] $-Z'$ 는 수불용성 캐리어이다.
- [0654] 바람직하게는 식 (IX)의 $-L^1$ -은 하나의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 로 치환된다.
- [0655] 일 구현예에서, 식 (IX)의 $-L^1$ -은 추가로 치환되지 않는다.
- [0656] 모이어티 $-L^1$ -은 -D의 임의의 작용기를 통해 -D에 연결될 수 있고, 바람직하게는 -D의 아민 작용기를 통해 -D에 연결된다. 이것은 N-말단 아민 작용기 또는 라이신 측쇄에 의해, 즉, CNP가 서열번호:1의 서열을 갖는 경우, 위치 4 또는 10의 라이신에 의해; CNP가 서열번호:38의 서열을 갖는 경우, 위치 7, 9, 13, 14, 18 및 24의 라이신에 의해; CNP가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 8, 10, 14, 15, 19 또는 25의 라이신에 의해; CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 9, 11, 15, 16, 20 및 26의 라이신에 의해; 및 CNP 모이어티가 서열번호:23인 경우, 위치 10, 12, 16, 17, 21 및 27의 라이신에 의해 제공되는 아민 작용기일 수 있다.
- [0657] 일 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티의 N-말단 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0658] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:1의 서열을 갖는 경우, 위치 4의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0659] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:1의 서열을 갖는 경우, 위치 10의 라이신의 측쇄

에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.

- [0661] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 8의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0662] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 10의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0663] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 14의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0664] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 15의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0665] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 19의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0666] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 25의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0667] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 9의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0668] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 11의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0669] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 15의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0670] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 16의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0671] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 20의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0672] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0673] 가장 바람직하게는 CNP 모이어티는 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공되는 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 연결된다.
- [0674] 놀랍게도 CNP의 고리에 대한 $-L^1$ -의 부착은 N-말단 또는 CNP의 비고리 부분에서의 부착과 비교하여 NPR-B에 대한 CNP 프로드럭의 친화도를 유의하게 감소시키며, NPR-B에 대한 감소된 친화도는 결국 심혈관 부작용, 예컨대 저혈압의 위험을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0675] 따라서, $-L^1$ -은 바람직하게는 -D의 상기 고리 모이어티의 아미노산 잔기의 측쇄에 또는 -D의 상기 고리 모이어티의 백본에 접합된다. 더욱더 바람직하게는, $-L^1$ -은 -D의 상기 고리 모이어티의 아미노산 잔기의 측쇄에 공유 및 가역적으로 접합된다.
- [0676] -D의 고리 모이어티에 위치한 상기 아미노산 잔기는 바람직하게는 작용기를 갖는 임의의 아미노산이다.
- [0677] 바람직하게는, $-L^1$ -이 접합되는 -D의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 카복실산, 1차 및 2차 아민, 말레이미드, 티올, 설펜산, 카보네이트, 카바메이트, 하이드록실, 알데히드, 케톤, 하이드라진, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 인산, 포스폰산, 할로아세틸, 알킬 할라이드, 아크릴로일, 아릴 플루오라

이드, 하이드록실아민, 설페이트, 디설파이드, 비닐 설펜, 비닐 케톤, 디아조알칸, 옥시란, 구아니딘 및 아지리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함한다. 가장 바람직하게는 $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 하이드록실, 1차 및 2차 아민 및 구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함한다.

- [0678] 모이어티 $-L^1$ -은 임의의 유형의 연결을 통해 $-D$ 에 연결될 수 있으며, 단, 이는 가역적이다. 바람직하게는, $-L^1$ -은 아미드, 에스테르, 카바메이트, 아세탈, 아미날, 이민, 옥심, 하이드라존, 디설파이드 및 아실구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결을 통해 $-D$ 에 연결된다. 더욱더 바람직하게는 $-L^1$ -은 아미드, 에스테르, 카바메이트 및 아실구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결을 통해 $-D$ 에 연결된다.
- [0679] 일 구현예에서, $-L^1$ -은 에스테르 연결을 통해 $-D$ 에 연결된다.
- [0680] 또 다른 구현예에서, $-L^1$ -은 카바메이트 연결을 통해 $-D$ 에 연결된다.
- [0681] 또 다른 구현예에서, $-L^1$ -은 아실구아니딘을 통해 $-D$ 에 연결된다.
- [0682] 바람직한 구현예에서, $-L^1$ -은 아미드 연결을 통해 $-D$ 에 연결된다.
- [0683] $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 단백질원성(proteinogenic) 아미노산 잔기 및 비-단백질원성 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0684] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 비-단백질원성 아미노산이다.
- [0685] 바람직한 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 단백질원성 아미노산이다. 더욱더 바람직하게는 상기 아미노산은 히스티딘, 라이신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 티로신, 아스파르트산, 글루탐산 및 아르기닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 상기 아미노산은 라이신, 아스파르트산, 아르기닌 및 세린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 상기 아미노산은 라이신, 아르기닌 및 세린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0686] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 히스티딘이다. 이러한 히스티딘은 서열 번호:96의 서열 내에 존재하지 않으며 그것은 이의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0687] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 트립토판이다. 이러한 트립토판은 서열 번호:96의 서열 내에 존재하지 않으며 그것은 이의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0688] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 트레오닌이다. 이러한 트레오닌은 서열 번호:96의 서열 내에 존재하지 않으며 그것은 이의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0689] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 티로신이다. 이러한 티로신은 서열 번호:96의 서열 내에 존재하지 않으며 그것은 이의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0690] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 글루탐산이다. 이러한 글루탐산은 서열 번호:96의 서열 내에 존재하지 않으며 그것은 이의 변이체, 유사체, 오르소로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0691] 일 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 라이신이다. 바람직하게는, 상기 아미노산은 서열번호:24의 위치 26의 라이신에 상응하는 서열번호:96의 위치 4의 라이신이다.
- [0692] 또 다른 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 $-D$ 의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 아스파르트산이다. 바람직하게는, 상

기 아미노산은 서열번호:24의 위치 28의 아스파르트산에 상응하는 서열번호:96의 위치 6의 아스파르트산이다.

- [0693] 또 다른 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 -D의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 아르기닌이다. 바람직하게는, 상기 아미노산은 서열번호:24의 위치 29의 아르기닌에 상응하는 서열번호:96의 위치 7의 아르기닌이다.
- [0694] 또 다른 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 -D의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 세린이다. 바람직하게는, 상기 아미노산은 서열번호:96의 위치 10 또는 12의 세린이다. 일 구현예에서, 상기 아미노산은 서열번호:24의 위치 32의 세린에 상응하는 서열번호:96의 위치 10의 세린이다. 또 다른 구현예에서, 상기 아미노산은 서열번호:24의 위치 34의 세린에 상응하는 서열번호:96의 위치 12의 세린이다.
- [0695] 바람직한 구현예에서, $-L^1$ -이 접합되는 -D의 고리 모이어티의 아미노산 잔기는 라이신이다. 가장 바람직하게는, -D는 서열번호:24의 서열을 갖고 $-L^1$ -은 위치 26의 라이신에 접합된다.
- [0696] 또한 놀랍게도 CNP 서열의 길이 증가가 NEP 안정성과 관련하여 유익한 것으로 밝혀졌으며: CNP-22는 CNP-34보다 NEP-분해에 대해 더 민감하였고, 이는 결국 CNP-38보다 더 민감하였다.
- [0697] 본 발명의 프로드럭에서, $-L^2$ -는 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이다.
- [0698] 일 구현예에서, $-L^2$ -는 화학 결합이다.
- [0699] 또 다른 구현예에서, $-L^2$ -는 스페이서 모이어티이다.
- [0700] $-L^2$ -가 단일 화학 결합이 아닌 경우, $-L^2$ -는 바람직하게는 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 -T-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되며, 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;
- [0701] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$ 는 서로 독립적으로 -H, -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되고, 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{y4})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;
- [0702] 각각의 T는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로 사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리 사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 T는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되며;
- [0703] 각각의 $-R^{y2}$ 는 독립적으로 할로젠, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의

로 치환되며;

[0704] 각각의 $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$ 는 독립적으로 -H, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0705] $-L^2$ 가 단일 화학 결합이 아닌 경우, $-L^2$ 는 더욱더 바람직하게는 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알킬닐로부터 선택되고; 여기서 $-T-$, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 및 C_{2-20} 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되며, 여기서 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 및 C_{2-20} 알킬닐은 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0706] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$ 는 서로 독립적으로 -H, $-T$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 $-T$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알킬닐은 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{y4})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0707] 각각의 T는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헥테로 사이클릴, 8원 내지 11원 헥테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헥테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 T는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되며;

[0708] $-R^{y2}$ 는 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되며;

[0709] 각각의 $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$ 는 서로 독립적으로 -H, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0710] $-L^2$ 가 단일 화학 결합이 아닌 경우, $-L^2$ 는 더욱더 바람직하게는 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 $-T-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알킬닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$ 로 임의로 치환되며, 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알킬닐은 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$, 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0711] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$ 는 독립적으로 $-H$, $-T$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 및 C_{2-10} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0712] 각각의 T 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로 사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리 사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

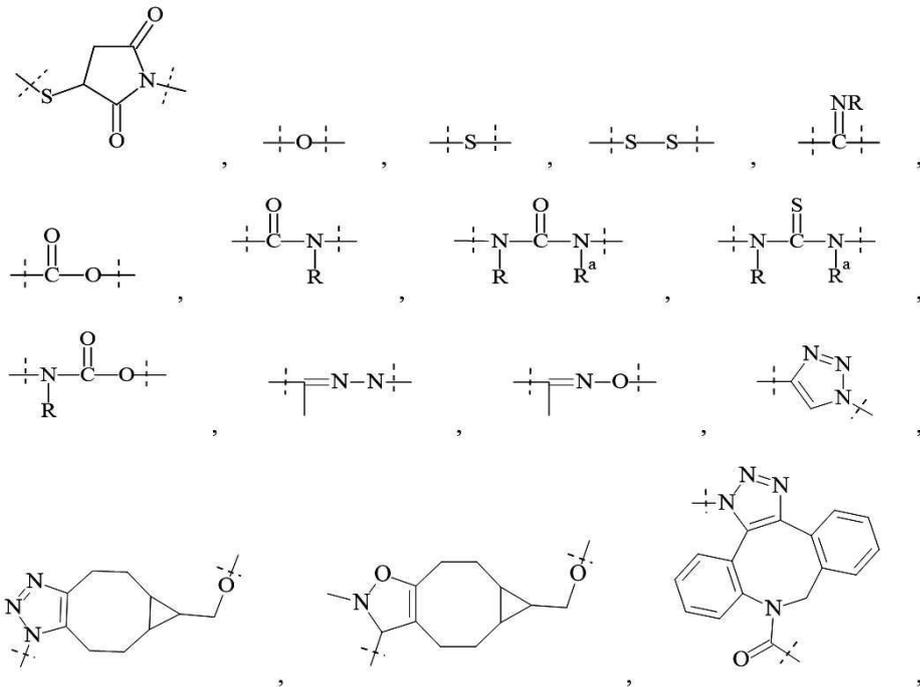
[0713] 각각의 $-R^{y2}$ 는 독립적으로 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0714] 각각의 $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$ 는 서로 독립적으로 $-H$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다.

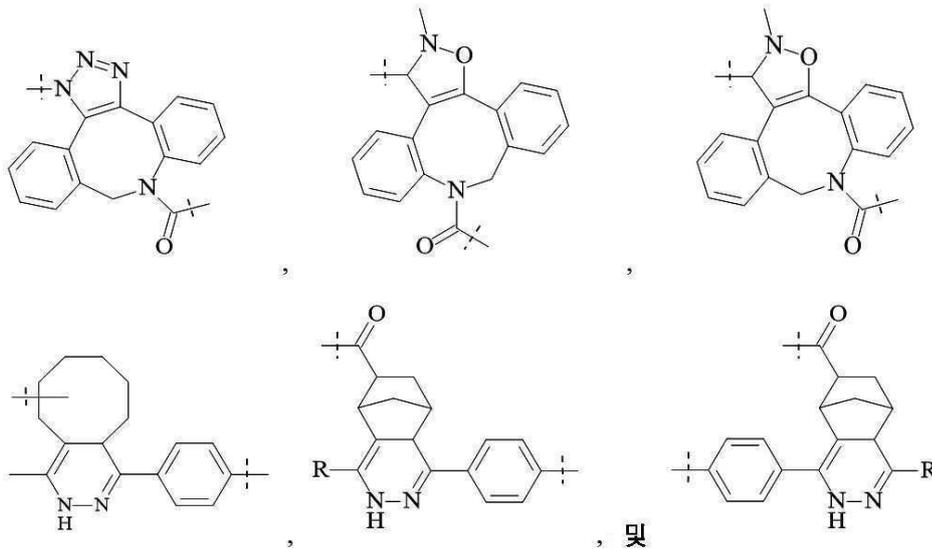
[0715] 더욱더 바람직하게는, $-L^2$ 는 $-O-$, $-T-$ 및 $-C(O)N(R^{y1})-$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단된 C_{1-20} 알킬 사슬이고; C_{1-20} 알킬 사슬은 독립적으로 $-OH$, $-T$ 및 $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 기 로 임의로 치환되며; 여기서 $-R^{y1}$, $-R^{y6}$, $-R^{y6a}$ 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여 기서 T 는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루 어진 군으로부터 선택된다.

[0716] 바람직하게는, $-L^2$ 는 14 g/mol 내지 750 g/mol 범위의 분자량을 갖는다.

[0717] 바람직하게는, $-L^2$ 는



[0718]



[0719]

[0720]로부터 선택되는 모이어티를 포함하며;

[0721] 여기서

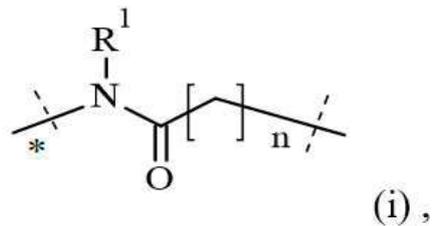
[0722] 점선은 각각 $-L^2$, $-L^1$, $-Z$ 및/또는 $-Z'$ 의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;

[0723] $-R$ 및 $-R^3$ 는 서로 독립적으로 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0724] 일 바람직한 구현예에서, $-L^2$ 는 1 내지 20개 원자의 사슬 길이를 갖는다.

[0725] 본원에 사용된 바와 같이 모이어티 $-L^2$ 와 관련된 용어 "사슬 길이"는 $-L^1$ 및 $-Z$ 사이의 가장 짧은 연결에 존재하는 $-L^2$ 의 원자의 수를 지칭한다.

[0726] 바람직하게는, $-L^2$ 는 하기 식 (i)을 가지며



[0727]

[0728] 여기서

[0729] 별표로 표시된 점선은 $-L^1$ 에 대한 부착을 나타내고;

[0730] 표시가 없는 점선은 $-Z$ 또는 $-Z'$ 에 대한 부착을 나타내며;

[0731] $-R^1$ 은 $-H$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0732] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 18로 이루어진 군으로부터 선택되며;

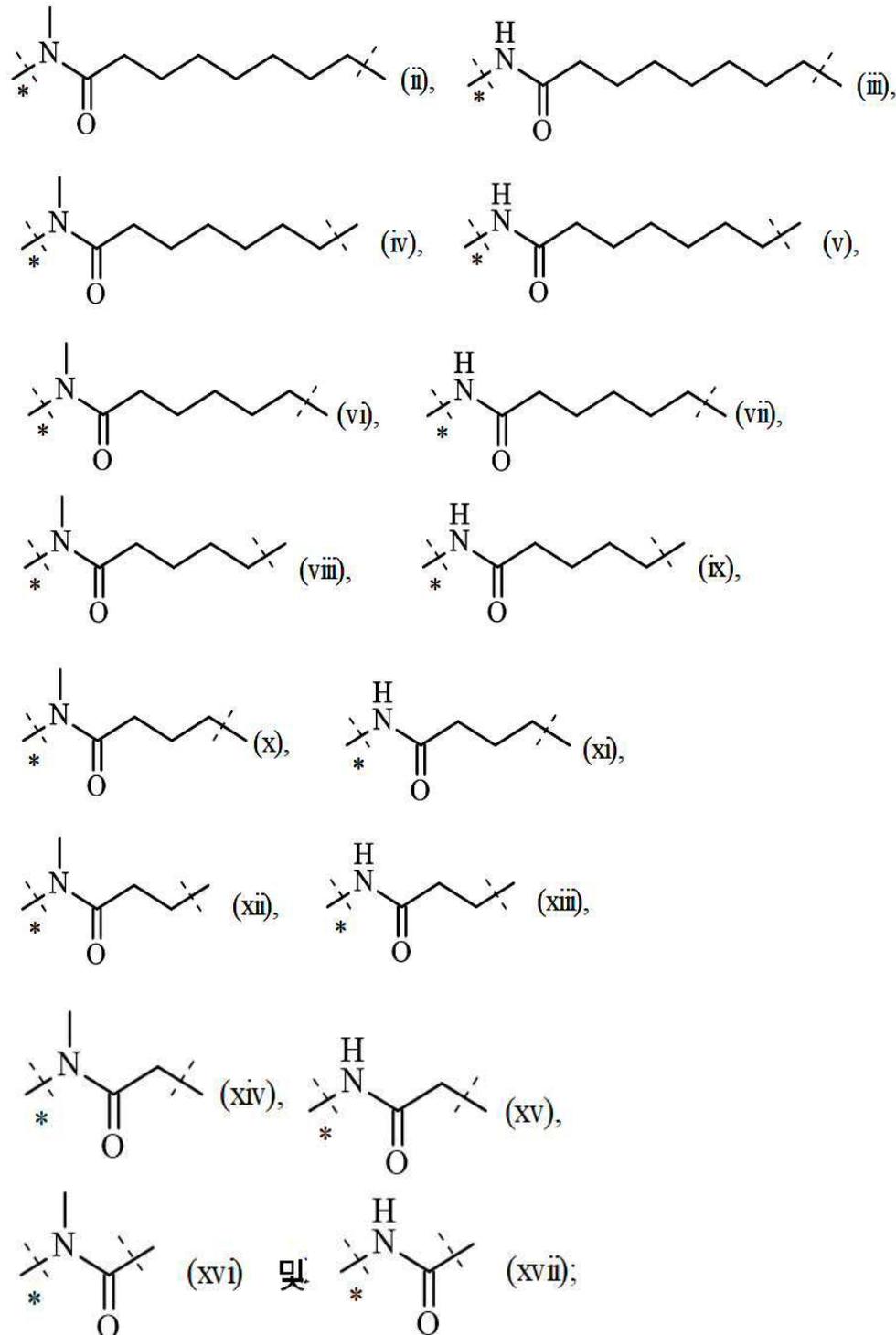
[0733] 여기서 식 (i)의 모이어티는 임의로 추가로 치환된다.

[0734] 바람직하게는 식 (i)의 $-R^1$ 은 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (i)의 $-R^1$ 은 $-H$, 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (i)의 $-R^1$ 은 $-H$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 식 (i)의 $-R^1$ 은 메틸이다.

[0735] 바람직하게는 식 (i)의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더

바람직하게는 식 (i)의 n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (i)의 n은 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는 식 (i)의 n은 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 식 (i)의 n은 0이다.

[0736] 일 바람직한 구현예에서, -L²-는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 모이어티이며



[0737]

[0738]

[0739] 여기서

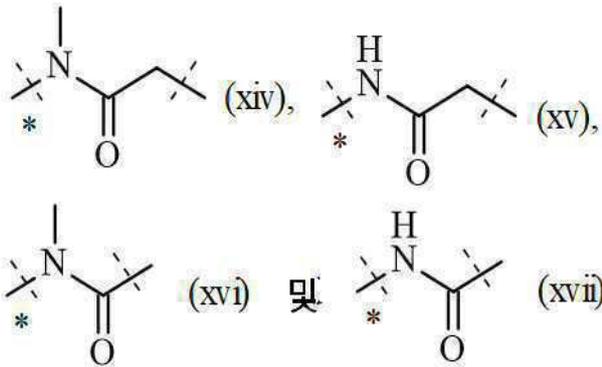
[0740] 별표로 표시된 점선은 -L¹-에 대한 부착을 나타내고;

[0741] 표시가 없는 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타내며;

[0742] 여기서 모이어티 (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv),

(xv), (xvi) 및 (xvii)는 임의로 추가로 치환된다.

[0743] 바람직한 구현예에서, -L²-는



[0744]

[0745] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0746] 여기서

[0747] 별표로 표시된 점선은 -L¹-에 대한 부착을 나타내고;

[0748] 표시가 없는 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0749] 더욱더 바람직한 -L²-는



[0750]

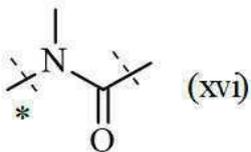
[0751] 로 이루어진 군으로부터 선택되며

[0752] 여기서

[0753] 별표로 표시된 점선은 -L¹-에 대한 부착을 나타내고;

[0754] 표시가 없는 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0755] 더욱더 바람직하게는 -L²-는



[0756]

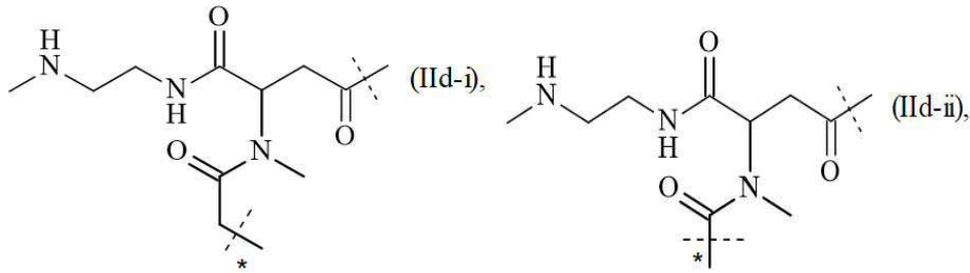
[0757] 이며,

[0758] 여기서

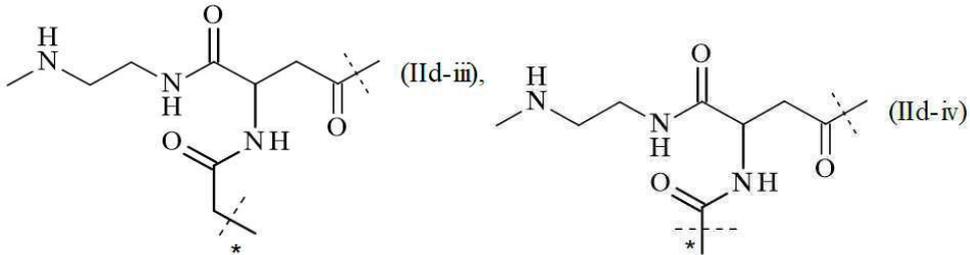
[0759] 별표로 표시된 점선은 -L¹-에 대한 부착을 나타내고;

[0760] 표시가 없는 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0761] 일 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는



[0762]



[0763]

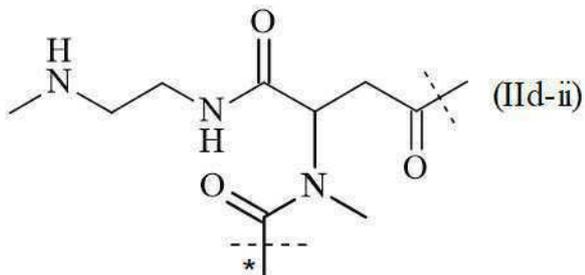
[0764] 로 이루어진 군으로부터 선택되며

[0765] 여기서

[0766] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0767] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0768] 보다 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는



[0769]

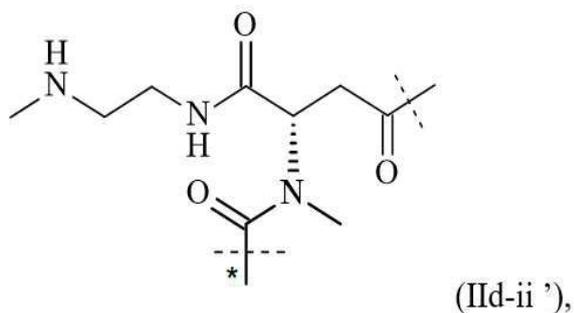
[0770] 이며,

[0771] 여기서

[0772] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

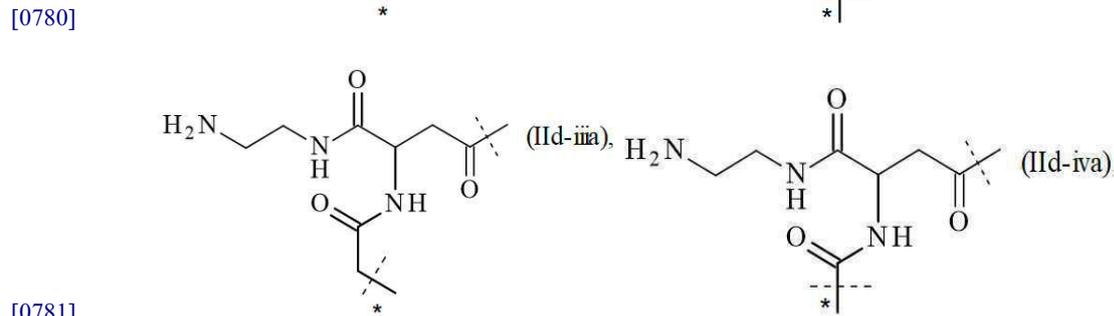
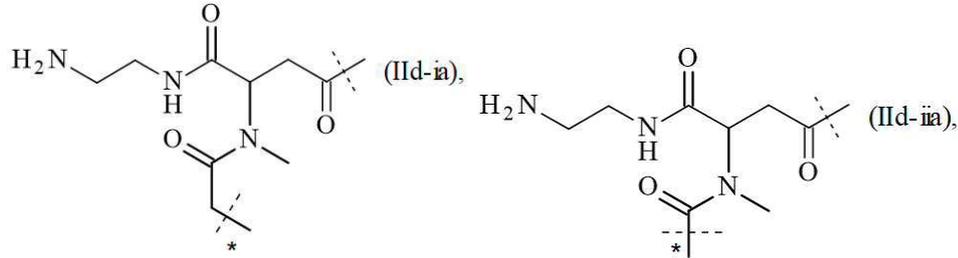
[0773] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0774] 가장 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는 하기 식 (II-d-ii')을 가지며

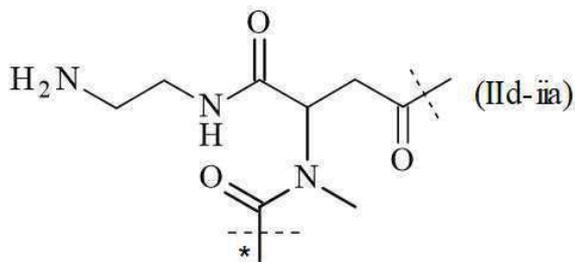


[0775]

- [0776] 여기서
- [0777] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;
- [0778] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.
- [0779] 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는

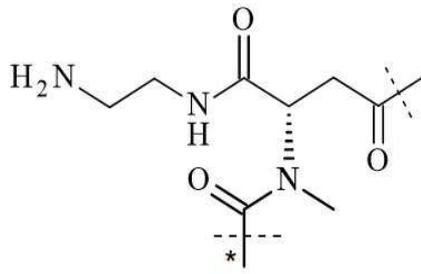


- [0782] 로 이루어진 군으로부터 선택되며
- [0783] 여기서
- [0784] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;
- [0785] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.
- [0786] 더욱 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는



- [0787]
- [0788] 이며,
- [0789] 여기서
- [0790] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;
- [0791] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0792] 가장 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는 하기 식 (IId-iiia')을 가지며



(IId-iiia'),

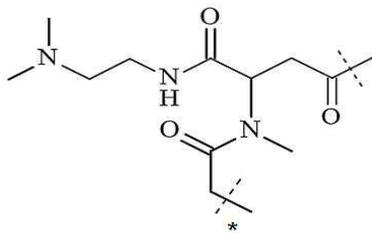
[0793]

[0794] 여기서

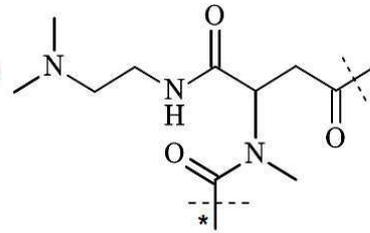
[0795] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0796] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0797] 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는

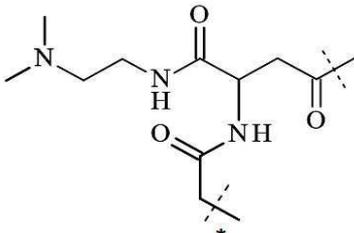


(IId-ib),

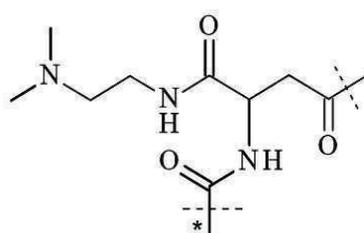


(IId-iiib),

[0798]



(IId-iiib),



(IId-ivb)

[0799]

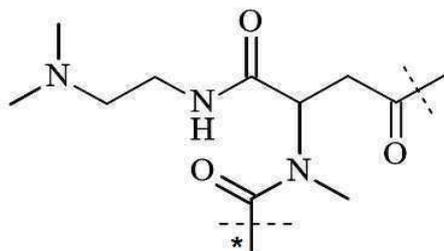
[0800] 로 이루어진 군으로부터 선택되며

[0801] 여기서

[0802] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0803] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0804] 더욱 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는



(IId-iiib)

[0805]

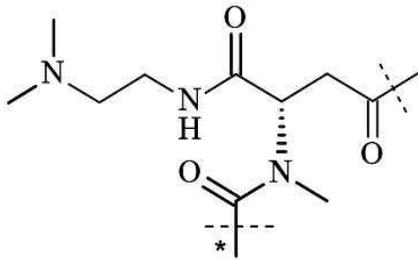
[0806] 이며,

[0807] 여기서

[0808] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0809] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0810] 가장 바람직한 구현예에서, 모이어티 -L¹-L²-는 하기 식 (II*d*-iib')을 가지며



(II*d*-iib')

[0811]

[0812] 여기서

[0813] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[0814] 별표로 표시된 점선은 -Z 또는 -Z'에 대한 부착을 나타낸다.

[0815] 모이어티 -L²-는 존재하는 임의의 -H를 대체함으로써 -L¹-에 부착될 수 있다.

[0816] 바람직하게는, 식 (II)의 -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a}, -R⁴, -R^{4a}, -R⁵, -R^{5a}, -R⁶, -R⁷, -R^{7a}, -R⁸, -R^{8a}, -R⁹, -R^{9a}, -R¹⁰, -R^{10a} 및/또는 -R¹¹에 의해 제공된 수소(들) 중 1 내지 5개, 바람직하게는 1개가 -L²-에 의해 대체된다. 바람직하게는, 식 (III)의 -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a}, -R⁴, -R⁵, -R^{5a}, -R⁶, -R^{6a}, -R⁷, -R^{7a}, -R⁸, -R^{8a}, -R^{8b}, -R⁹, -R^{9a}, -R^{9b}, -R¹⁰, -R^{10a}, -R^{10b}, -R¹¹, -R¹², -R^{12a}, -R¹³, -R^{13a} 및/또는 -R^{13b}에 의해 제공된 수소(들) 중 1 내지 5개, 바람직하게는 1개가 -L²-에 의해 대체된다.

[0817] 바람직하게는, -Z는 5 kDa 내지 200 kDa 범위의 분자량을 갖는다. 더욱더 바람직하게는, -Z는 8 내지 100 kDa 범위, 더욱더 바람직하게는 10 내지 80 kDa 범위, 더욱더 바람직하게는 12 내지 60, 더욱더 바람직하게는 15 내지 40 및 가장 바람직하게는 -Z는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다. 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, -Z는 약 40 kDa의 분자량을 갖는다.

[0818] 캐리어 -Z는 C₈₋₂₄ 알킬 또는 중합체를 포함한다. 바람직하게는, -Z는 중합체, 바람직하게는 2-메타크릴로일-옥시에틸 포스포릴 콜린, 폴리(아크릴산), 폴리(아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 폴리(알킬옥시) 중합체, 폴리(아미드), 폴리(아미도아민), 폴리(아미노산), 폴리(안하이드라이드), 폴리(아스파타미드), 폴리(부티르산), 폴리(글리콜산), 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리(카프로락톤), 폴리(카보네이트), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(디메틸아크릴아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸 포스페이트), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(글리콜산), 폴리(하이드록시에틸 아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸-옥사졸린), 폴리(하이드록시메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필메타크릴아미드), 폴리(하이드록시프로필 메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필옥사졸린), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(락트산), 폴리(락틱-코-글리콜산), 폴리(메타크릴아미드), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(메틸옥사졸린), 폴리(오가노포스파젠), 폴리(오르토 에스테르), 폴리(옥사졸린), 폴리(프로필렌 글리콜), 폴리(실록산), 폴리(우레탄), 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐 아민), 폴리(비닐메틸에테르), 폴리(비닐피롤리돈), 실리콘, 셀룰로오스, 카보메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 키틴, 키토산, 텍스트란, 텍스트린, 젤라틴, 히알루론산 및 유도체, 작용화된 히알루론산, 만난, 펙틴, 람노갈락투로난, 전분, 하이드록시알킬 전분, 하이드록시에틸 전분 및 다른 탄수화물 기반의 중합체, 자일란, 및 이의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체를 포함한다.

[0819] 일 구현예에서, 이러한 수용성 캐리어 -Z는 단백질을 포함한다. 바람직한 단백질은 참조로 본원에 포함된 US 2012/0035101 A1에 기재된 바와 같은 용모성 성선자극호르몬(chorionic gonadotropin)의 카복실-말단 펩타이드; 알부민; 참조로 본원에 포함된 WO 2011123813 A2에 기재된 바와 같은 XTEN 서열; 참조로 본원에 포함된 WO 2011/144756 A1에 기재된 바와 같은 프롤린/알라닌 랜덤 코일 서열; 참조로 본원에 포함된 WO 2008/155134 A1 및 WO 2013/024049 A1에 기재된 바와 같은 프롤린/알라닌/세린 랜덤 코일 서열; 및 Fc 융합 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0820] 또 다른 바람직한 구현예에서, -Z는 지방산 유도체를 포함한다. 바람직한 지방산 유도체는 참조로 본원에 포함된 WO 2005/027978 A2 및 WO 2014/060512 A1에 개시된 것이다.

[0821] 또 다른 바람직한 구현예에서, -Z는 히알루론산 기반 중합체이다.

[0822] 일 구현예에서, -Z는 참조로 본원에 포함된 WO 2012/02047 A1에 개시된 바와 같은 캐리어이다.

[0823] 또 다른 구현예에서, -Z는 참조로 본원에 포함된 WO 2013/024048 A1에 개시된 바와 같은 캐리어이다.

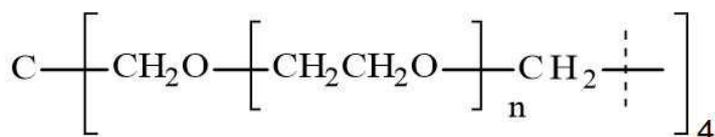
[0824] 또 다른 바람직한 구현예에서, -Z는 PEG 기반 중합체이다. 더욱더 바람직하게는 -Z는 분지형 또는 다중 아암 (multi-arm) PEG 기반 중합체이다. 가장 바람직하게는, -Z는 다중 아암 PEG 기반 중합체이다. 더욱더 바람직하게는, -Z는 적어도 4개의 PEG 기반 아암을 갖는 다중 아암 PEG 기반 중합체이다.

[0825] 바람직하게는, 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 다수의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결되며, 여기서 각각의 모이머티 -L²-L¹-D는 바람직하게는 분지 또는 아암의 말단, 바람직하게는 아암의 말단에 연결된다. 바람직하게는 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결된다. 더욱더 바람직하게는, 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 2, 3, 4, 6 또는 8개의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결된다. 더욱더 바람직하게는 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 2, 4 또는 6개의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결되며, 더욱더 바람직하게는 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 4 또는 6개의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결되고, 가장 바람직하게는 이러한 분지형 또는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z, 바람직하게는 다중 아암 PEG 기반 중합체 -Z는 4개의 모이머티 -L²-L¹-D에 연결된다.

[0826] 하나를 초과하는 모이머티 -L²-L¹-D가 하나의 모이머티 -Z에 연결되는 것이 유리한데, 이것이 충분히 높은 약물 부하(load)를 보장하여 소량으로 CNP의 약학적 유효량을 제공하고, 이는 결국 환자의 편의성을 증가시키기 때문이다.

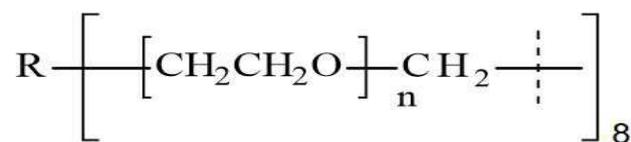
[0827] 바람직한 수용성 PEG 기반 캐리어 -Z는, 예를 들어, JenKem Technology, USA의 제품 리스트(2014년 12월 18일에 <http://www.jenkemusa.com/Pages/PEGProducts.aspx>로부터의 다운로드에 의해 접근됨)에 상세히 설명된 바와 같은 다중 아암 PEG 유도체, 예컨대 4-아암-PEG 유도체, 특히 펜타에리트리톨 코어를 포함하는 4-아암-PEG, 헥사글리세린 코어를 포함하는 8-아암-PEG 유도체, 및 트리펜타에리트리톨 코어를 포함하는 8-아암-PEG 유도체이다. 더욱 바람직하게는, 수용성 PEG 기반 캐리어 -Z는 하기로부터 선택되는 모이머티를 포함한다:

[0828] 펜타에리트리톨 코어를 포함하는 4-아암 PEG 아민:



[0829] n은 20 내지 500 범위임;

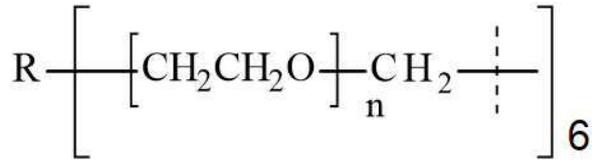
[0831] 헥사글리세린 코어를 포함하는 8-아암 PEG 아민:



[0832] n은 20 내지 500 범위이고;

[0834] R = 헥사글리세린 또는 트리펜타에리트리톨 코어 구조; 및

[0835] 소르비톨 또는 디펜타에리트리톨 코어를 포함하는 6-아암 PEG 아민:



[0836]

[0837] n은 20 내지 500 범위이고; 및

[0838] R = 소르비톨 또는 디펜타에리트리톨 코어를 포함함;

[0839] 여기서 점선은 CNP 프로드럭의 나머지 부분에 대한 부착을 나타낸다.

[0840] 식 (Ia)의 x는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 및 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 바람직하게는, x는 2, 3, 4, 6 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 더욱 바람직하게는 x는 2, 4, 및 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 더욱더 바람직하게는 x는 4 및 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이며, 가장 바람직하게는 x는 4이다.

[0841] 식 (Ib)의 y는 1, 2, 3, 4 또는 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 바람직하게는, y는 1, 2 또는 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 일 바람직한 구현예에서, y는 1이다. 동일하게 바람직한 구현예에서, y는 2이다.

[0842] 또 다른 바람직한 구현예에서, 하나의 모이어티 $-L^2-L^1-D$ 는 하나의 모이어티 $-Z$ 에 연결된다.

[0843] 특히 바람직한 구현예에서, $-Z$ 는 분지형 중합체이다. 일 구현예에서, $-Z$ 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 분지점을 갖는 분지형 중합체이다. 바람직하게는, $-Z$ 는 1, 2 또는 3개의 분지점을 갖는 분지형 중합체이다. 일 구현예에서, $-Z$ 는 1개의 분지점을 갖는 분지형 중합체이다. 또 다른 구현예에서, $-Z$ 는 2개의 분지점을 갖는 분지형 중합체이다. 또 다른 구현예에서, $-Z$ 는 3개의 분지점을 갖는 분지형 중합체이다.

[0844] 분지점은 바람직하게는 $-N<$, $-CH<$ 및 $>C<$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0845] 바람직하게는 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 PEG 기반이다.

[0846] 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 적어도 10 kDa의 분자량을 갖는다.

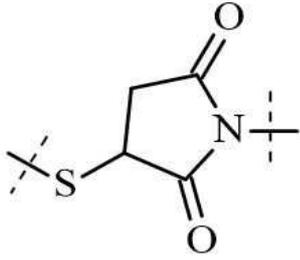
[0847] 일 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 10 kDa 내지 500 kDa(상한/하한 포함) 범위, 더욱 바람직하게는 10 kDa 내지 250 Da(상한/하한 포함) 범위, 더욱더 바람직하게는 10 kDa 내지 150 kDa(상한/하한 포함) 범위, 더욱더 바람직하게는 12 kDa 내지 100 kDa(상한/하한 포함) 범위 및 가장 바람직하게는 15 kDa 내지 80 kDa(상한/하한 포함) 범위의 분자량을 갖는다.

[0848] 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 10 kDa 내지 80 kDa(상한/하한 포함) 범위의 분자량을 갖는다. 일 구현예에서, 분자량은 약 10 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 20 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 30 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 40 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 50 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 60 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 70 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 의 분자량은 약 80 kDa이다. 가장 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 약 40 kDa의 분자량을 갖는다.

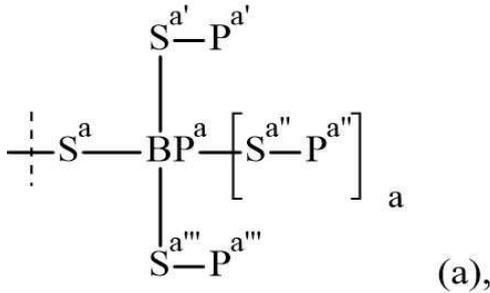
[0849] 출원인은 놀랍게도 모이어티 $-L^1-L^2-Z$ 의 N-말단 부착이 내부 부위에서의 부착보다 NEP 안정성을 증가시키는 것과 관련하여 상당히 더 효율적이라는 것과 NEP 안정성을 증가시키는 것과 관련하여 가장 효율이 낮은 부착 부위가 CNP 모이어티의 고리 부분이라는 것을 발견하였다. 그러나, 출원인은 놀랍게도 NEP 안정성을 증가시키는 것과 관련하여 고리에 대한 부착의 이러한 단점이 적어도 10 kDa, 예컨대 적어도 12 kDa, 예컨대 적어도 15 kDa, 예컨대 적어도 18 kDa, 예컨대 적어도 20 kDa, 예컨대 적어도 24 kDa, 예컨대 적어도 25 kDa, 예컨대 적어도 27 kDa, 예컨대 적어도 30 kDa의 분자량을 갖는 분지형 모이어티 $-Z$ 를 사용하여 보상될 수 있다는 것을 발견하였다. 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 500 kDa 이하, 바람직하게는 250 kDa 이하, 바람직하게는 200 Da 이하, 바람직하게는 150 kDa 이하 및 가장 바람직하게는 100 kDa 이하의 분자량을 갖는다. 가장 바람직하게는 이러한 분지형 모이어티 $-Z$ 는 약 40 kDa의 분자량을 갖는다. 결론적으로, CNP 모이어티의 고리 부분

에 이러한 분지형 모이어티 -Z를 사용하는 것은 NEP-안정성 증가를 야기할 뿐만 아니라, NEP-안정성 증가를 고리에의 부착과 관련된 NPR-B 결합의 감소를 조합한다.

[0850] 바람직하게는, -Z 또는 -Z'는 하기 모이어티를 포함한다



[0851] 일 구현예에서, -Z는 하기 식 (a)의 모이어티를 포함하며
 [0852]



- [0853] 여기서
- [0854] 점선은 -L²-에 대한 부착 또는 -Z의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;
- [0855] BP^a는 -N<, -CR< 및 >C<로 이루어진 군으로부터 선택되는 분지점(branching point)이며;
- [0856] -R은 -H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0857] a는 BP^a가 -N< 또는 -CR<인 경우 0이고, n은 BP^a가 >C<인 경우 1이며;
- [0858] -S^a-, -S^{a'}-, -S^{a''}- 및 -S^{a'''}-는 서로 독립적으로 화학 결합이거나 또는 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹로 임의로 치환되며, 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})-, 및 -OC(O)N(R²)-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;
- [0859] 각각의 -T-는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8-내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 -T-는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹로 임의로 치환되고;
- [0860] 각각의 -R¹은 독립적으로 할로젠, -CN, 옥소(=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}), 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

- [0862] 각각의 $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$ 는 독립적으로 -H, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;
- [0863] $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 독립적으로 중합체 모이어티이다.
- [0864] 일 구현예에서, 식 (a)의 BP^a 는 $-N<$ 이다.
- [0865] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 BP^a 는 $-CR<$ 이다. 바람직하게는, -R은 -H이다. 따라서, 식 (a)의 a는 바람직하게는 0이다.
- [0866] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 BP^a 는 $>C<$ 이다.
- [0867] 일 구현예에서, 식 (a)의 $-S^a$ -는 화학 결합이다.
- [0868] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-S^a$ -는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되며; 여기서 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 식 (a)의 $-S^a$ -는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-C(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된다.
- [0869] 일 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a'}$ -는 화학 결합이다.
- [0870] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a'}$ -는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되며; 여기서 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 식 (a)의 $-S^{a'}$ -는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-C(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된다.
- [0871] 일 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a''}$ -는 화학 결합이다.
- [0872] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a''}$ -는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되며; 여기서 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 식 (a)의 $-S^{a''}$ -는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-C(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된다.
- [0873] 일 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a'''}$ -는 화학 결합이다.

[0874] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-S^{a''''}$ 는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알킬닐은 $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$, 및 $-OC(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되며; 여기서 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$ 는 독립적으로 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 식 (a)의 $-S^{a''''}$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-C(O)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된다.

[0875] 바람직하게는, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 독립적으로 2-메타크릴로일-옥시에틸 포스포릴 콜린, 폴리(아크릴산), 폴리(아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 폴리(알킬옥시) 중합체, 폴리(아미드), 폴리(아미도아민), 폴리(아미노산), 폴리(안하이드라이드), 폴리(아스파타미드), 폴리(부티르산), 폴리(글리콜산), 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리(카프로락톤), 폴리(카보네이트), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(디메틸아크릴아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸 포스페이트), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(글리콜산), 폴리(하이드록시에틸 아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸-옥사졸린), 폴리(하이드록시메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필메타크릴아미드), 폴리(하이드록시프로필 메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필옥사졸린), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(락트산), 폴리(락틱-코-글리콜산), 폴리(메타크릴아미드), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(메틸옥사졸린), 폴리(오가노포스파젠), 폴리(오르토 에스테르), 폴리(옥사졸린), 폴리(프로필렌 글리콜), 폴리(실록산), 폴리(우레탄), 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐 아민), 폴리(비닐메틸 에테르), 폴리(비닐피롤리돈), 실리콘, 셀룰로오스, 카보메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 키틴, 키토산, 텍스트란, 텍스트린, 젤라틴, 히알루론산 및 유도체, 작용화된 히알루론산, 만난, 펙틴, 람노갈락투로난, 전분, 하이드록시알킬 전분, 하이드록시에틸 전분 및 다른 탄수화물 기반 중합체, 자일란, 및 이의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체를 포함한다.

[0876] 더욱 바람직하게는, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 독립적으로 PEG 기반 모이어티를 포함한다. 더욱더 바람직하게는, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 독립적으로 적어도 20% PEG, 더욱더 바람직하게는 적어도 30%, 더욱더 바람직하게는 적어도 40% PEG, 더욱더 바람직하게는 적어도 50% PEG, 더욱더 바람직하게는 적어도 60% PEG, 더욱더 바람직하게는 적어도 70% PEG, 더욱더 바람직하게는 적어도 80% PEG 및 가장 바람직하게는 적어도 90% PEG를 포함하는 PEG 기반 모이어티를 포함한다.

[0877] 바람직하게는, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 독립적으로 5 kDa 내지 50 kDa(상한/하한 포함) 범위의 분자량을 갖고, 더욱 바람직하게는 5 kDa 내지 40 kDa(상한/하한 포함) 범위, 더욱더 바람직하게는 7.5 kDa 내지 35 kDa(상한/하한 포함) 범위, 더욱더 바람직하게는 7.5 내지 30 kDa 범위, 더욱더 바람직하게는 10 내지 30 kDa(상한/하한 포함) 범위의 분자량을 갖는다.

[0878] 일 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0879] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 7.5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0880] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 10 kDa의 분자량을 갖는다.

[0881] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 12.5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0882] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 15 kDa의 분자량을 갖는다.

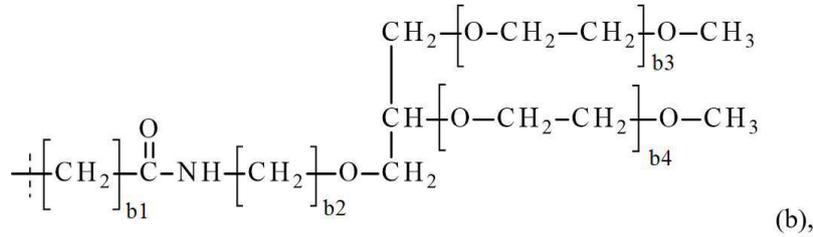
[0883] 또 다른 구현예에서, 식 (a)의 $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다.

[0884] 일 구현예에서, $-Z$ 는 식 (a)의 하나의 모이어티를 포함한다.

[0885] 또 다른 구현예에서, $-Z$ 는 식 (a)의 2개의 모이어티를 포함한다.

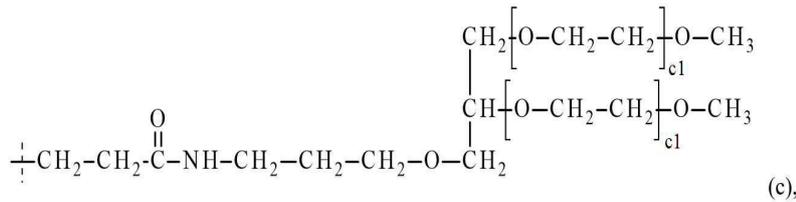
[0886] 또 다른 구현예에서, $-Z$ 는 식 (a)의 3개의 모이어티를 갖는다.

- [0887] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (a)의 4개의 모이어티를 포함한다.
- [0888] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (a)의 5개의 모이어티를 포함한다.
- [0889] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (a)의 6개의 모이어티를 포함한다.
- [0890] 바람직한 구현예에서, -Z는 식 (a)의 2개의 모이어티를 포함한다.
- [0891] 바람직한 구현예에서, -Z는 하기 식 (b)의 모이어티를 포함하며



- [0892] 여기서
- [0893] 점선은 -L²-에 대한 부착 또는 -Z의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;
- [0895] b1은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 균으로부터 선택되며;
- [0896] b2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 균으로부터 선택되고;
- [0897] b3은 150 내지 1000(상한/하한 포함) 범위; 바람직하게는 150 내지 500(상한/하한 포함) 범위; 및 가장 바람직하게는 200 내지 460(상한/하한 포함) 범위의 정수이며;
- [0898] b4는 150 내지 1000(상한/하한 포함) 범위; 바람직하게는 150 내지 500(상한/하한 포함) 범위; 및 가장 바람직하게는 200 내지 460(상한/하한 포함) 범위의 정수이다.
- [0899] 바람직하게는, 식 (b)의 b3 및 b4는 동일한 정수이다.
- [0900] 일 바람직한 구현예에서, b3 및 b4는 둘 다 200 내지 250 범위의 정수이고, 가장 바람직하게는 식 (b)의 b3 및 b4는 약 225이다.
- [0901] 또 다른 바람직한 구현예에서, b3 및 b4는 둘 다 400 내지 500 범위의 정수이고, 가장 바람직하게는 식 (b)의 b3 및 b4는 약 450이다.
- [0902] 바람직하게는, 식 (b)의 b1은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 균으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 식 (b)의 b1은 1, 2 및 3으로 이루어진 균으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 식 (b)의 b1은 2이다.
- [0903] 바람직하게는, 식 (b)의 b2는 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 균으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 식 (b)의 b2는 2, 3 및 4로 이루어진 균으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 식 (b)의 b2는 3이다.
- [0904] 하나의 특히 바람직한 구현예에서, 식 (b)의 b1은 2이고, 식 (b)의 b2는 3이며, b3 및 b4는 둘 다 약 450이다.
- [0905] 또 다른 특히 바람직한 구현예에서, 식 (b)의 b1은 2이고, 식 (b)의 b2는 3이며, b3 및 b4는 둘 다 약 225이다.
- [0906] 일 구현예에서, -Z는 식 (b)의 하나의 모이어티를 포함한다.
- [0907] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (b)의 2개의 모이어티를 포함한다.
- [0908] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (b)의 3개의 모이어티를 포함한다.
- [0909] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (b)의 4개의 모이어티를 포함한다.
- [0910] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (b)의 5개의 모이어티를 포함한다.
- [0911] 또 다른 구현예에서, -Z는 식 (b)의 6개의 모이어티를 포함한다.
- [0912] 바람직한 구현예에서, -Z는 식 (b)의 2개의 모이어티를 포함한다.

[0913] 더욱 바람직한 구현예에서, -Z는 하기 식 (c)의 모이어티를 포함하며



[0914]

여기서

[0915]

점선은 -L²-에 대한 부착 또는 -Z의 나머지 부분에 대한 부착을 나타내고;

[0916]

c1 및 c2는 독립적으로 150 내지 500(상한/하한 포함) 범위; 바람직하게는 200 내지 460(상한/하한 포함) 범위의 정수이다.

[0917]

바람직하게는 식 (c)의 c1 및 c2는 둘 다 동일한 정수이다.

[0918]

일 바람직한 구현예에서, 식 (c)의 c1 및 c2는 200 내지 250(상한/하한 포함) 범위이고, 가장 바람직하게는 약 225이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 (c)의 c1 및 c2는 400 내지 500(상한/하한 포함) 범위이고, 가장 바람직하게는 약 450이다.

[0919]

바람직한 구현예에서, 모이어티 -Z는 적어도 10% PEG를 포함하는 분지형 PEG 기반 중합체이고, 하나의 분지점 및 2개의 PEG 기반 중합체 아암을 가지며, 약 40 kDa의 분자량을 갖는다. 따라서, 2개의 PEG 기반 중합체 아암 각각은 약 20 kDa의 분자량을 갖는다. 바람직하게는 분지점은 -CH<이다.

[0920]

일 구현예에서, -Z는 식 (c)의 하나의 모이어티를 포함한다.

[0921]

또 다른 구현예에서, -Z는 식 (c)의 2개의 모이어티를 포함한다.

[0922]

또 다른 구현예에서, -Z는 식 (c)의 3개의 모이어티를 포함한다.

[0923]

또 다른 구현예에서, -Z는 식 (c)의 4개의 모이어티를 포함한다.

[0924]

또 다른 구현예에서, -Z는 식 (c)의 5개의 모이어티를 포함한다.

[0925]

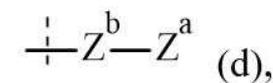
또 다른 구현예에서, -Z는 식 (c)의 6개의 모이어티를 포함한다.

[0926]

바람직한 구현예에서, -Z는 식 (c)의 2개의 모이어티를 포함한다.

[0927]

일 바람직한 구현예에서, 모이어티 -Z는 하기 식 (d)을 가지며



[0929]

여기서,

[0930]

점선은 -L²-에 대한 부착을 나타내고;

[0931]

-Z^b-는 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹로 임의로 치환되고, 여기서 C₁₋₅₀ 알킬, C₂₋₅₀ 알케닐, 및 C₂₋₅₀ 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})-, 및 -OC(O)N(R²)-로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되며;

[0932]

각각의 -T-는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 -T-는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의

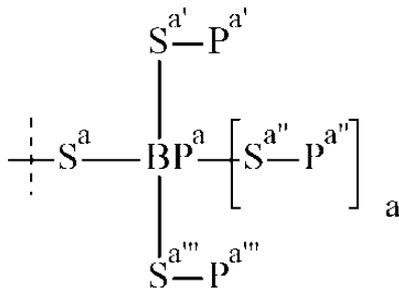
[0933]

-R¹로 임의로 치환되며;

[0934] 각각의 -R¹은 독립적으로 할로젠, -CN, 옥소(=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}), 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0935] 각각의 -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} 및 -R^{3b}는 독립적으로 -H, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0936] -Z^a는



[0937]

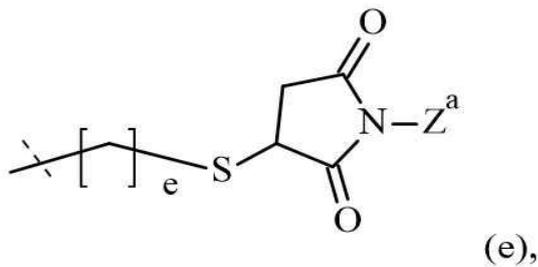
[0938] 이며,

[0939] 여기서

[0940] BP^a, -S^a, -S^{a'}, -S^{a''}, -S^{a'''}, -P^{a'}, -P^{a''}, -P^{a'''} 및 a는 식 (a)에 대해 정의된 바와 같이 사용된다.

[0941] 식 (d)의 BP^a, -S^a, -S^{a'}, -S^{a''}, -S^{a'''}, -P^{a'}, -P^{a''}, -P^{a'''}의 바람직한 구현에는 식 (a)에 대해 상기에 정의된 바와 같다.

[0942] 더욱 바람직한 구현예에서, 모이어티 -Z는 하기 식 (e)를 가지며



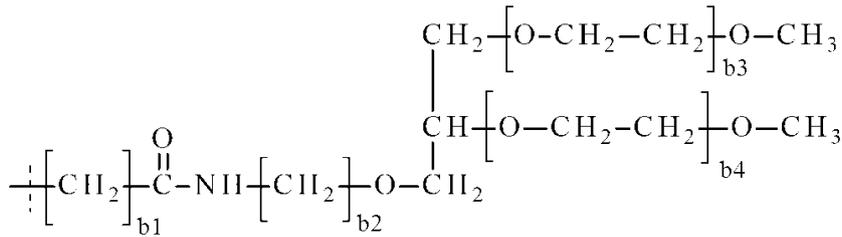
[0943]

[0944] 여기서

[0945] 점선은 -L²-에 대한 부착을 나타내고;

[0946] e는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 및 15로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0947] $-Z^a$ 는



[0948]

[0949] 이며,

[0950] 여기서

[0951] b_1 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 균으로부터 선택되고;

[0952] b_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 균으로부터 선택되며;

[0953] b_3 은 150 내지 1000(상한/하한 포함) 범위; 바람직하게는 150 내지 500(상한/하한 포함) 범위; 및 가장 바람직하게는 200 내지 460(상한/하한 포함) 범위의 정수이고;

[0954] b_4 는 150 내지 1000(상한/하한 포함) 범위; 바람직하게는 150 내지 500(상한/하한 포함) 범위; 및 가장 바람직하게는 200 내지 460(상한/하한 포함) 범위의 정수이다.

[0955] 식 (e)의 b_1 , b_2 , b_3 및 b_4 의 바람직한 구현예는 식 (b)에 대해 상기에 정의된 바와 같다.

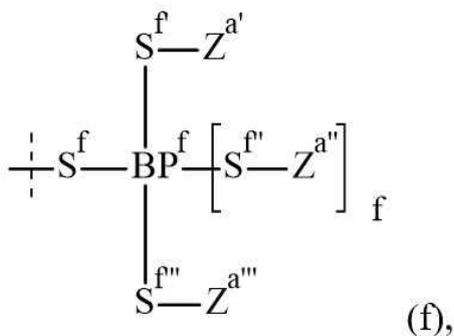
[0956] 일 구현예에서, 식 (e)의 e 는 1이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 2이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 3이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 4이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 5이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 6이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 7이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 8이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 9이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 10이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 11이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 12이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 13이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 14이다. 또 다른 구현예에서, 식 (e)의 e 는 15이다.

[0957] 바람직하게는 식 (e)의 e 는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9로 이루어진 균으로부터 선택된다. 더욱더 바람직하게는, 식 (e)의 e 는 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 식 (e)의 e 는 5이다.

[0958] 바람직하게는 식 (e)의 e 는 5이고, 식 (e)의 b_1 은 2이며, 식 (e)의 b_2 는 3이고, 식 (e)의 b_3 및 b_4 는 둘 다 약 450이다.

[0959] 또 다른 바람직한 구현예에서, 모이어티 $-Z$ 는 적어도 10% PEG를 포함하는 분지형 PEG 기반 중합체이고, 3개의 분지점 및 4개의 PEG 기반 중합체 아암을 가지며, 약 40 kDa의 분자량을 갖는다. 따라서, 4개의 PEG 기반 중합체 아암 각각은 약 10 kDa의 분자량을 갖는다. 바람직하게는 3개의 분지점 각각은 $-\text{CH}<$ 이다.

[0960] 바람직한 구현예에서, 모이어티 $-Z$ 는 하기 식 (f)을 가지며



[0961]

[0962] 여기서

[0963] 점선은 $-\text{L}^2$ -에 대한 부착을 나타내고;

[0964] BP^f 는 $-N<$, $-CR<$ 및 $>C<$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 분지점이며;

[0965] $-R$ 은 $-H$ 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0966] f 는 BP^f 가 $-N<$ 또는 $-CR<$ 인 경우 0이고, f 는 BP^f 가 $>C<$ 인 경우 1이며;

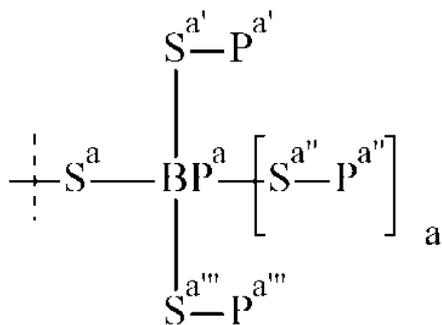
[0967] $-S^f-$, $-S^{f'}$, $-S^{f''}$ 및 $-S^{f'''}$ 는 독립적으로 화학 결합이거나 또는 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되며, 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-S(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-OC(OR^2)(R^{2a})-$, $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$, 및 $-OC(O)N(R^2)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0968] 각각의 $-T-$ 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 $-T-$ 는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되고;

[0969] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 옥소(=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^3R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2R^3$, $-N(R^3)S(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0970] 각각의 $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$ 는 독립적으로 $-H$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0971] $-Z^{a'}$, $--Z^{a''}$ 및 $-Z^{a'''}$ 는 독립적으로



[0972] .

[0973] 이며,

[0974] 여기서

[0975] BP^a , $-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$, $-S^{a'''}$, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$, $-P^{a'''}$ 및 a 는 식 (a)에 대해 정의된 바와 같이 사용된다.

[0976] 식 (f)의 BP^a , $-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$, $-S^{a'''}$, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 의 바람직한 구현에는 식 (a)에 대해 상기에 정의된 바와 같다.

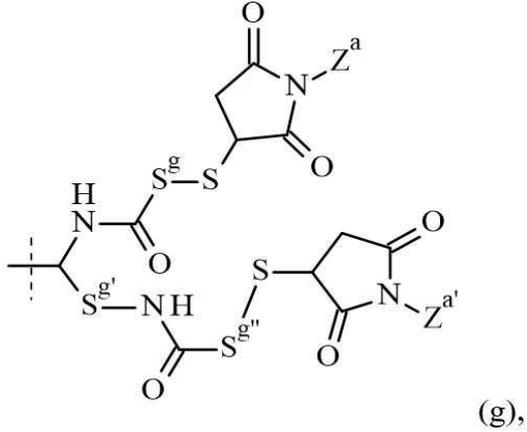
[0977] 바람직하게는 식 (f)의 BP^2 는 $-CR<$ 이고, r 은 0이다. 바람직하게는 $-R$ 은 $-H$ 이다.

[0978] 바람직하게는 식 (f)의 $-S^f-$ 는 화학 결합이다.

[0979] 바람직하게는, 식 (f)의 $-Z^{a'}$, $--Z^{a''}$ 및 $-Z^{a'''}$ 는 동일한 구조를 갖는다. 바람직하게는, 식 (f)의 $-Z^{a'}$, $--Z^{a''}$ 및 $-Z^{a'''}$ 는 식 (b)을 가진다.

[0980] 바람직하게는 식 (f)의 $-S^f$ -는 화학 결합이고, 식 (f)의 BP^a 는 $-CR<$ 이며, $-R$ 은 $-H$ 이다. 더욱더 바람직하게는 식 (f)의 $-S^f$ -는 화학 결합이고, 식 (f)의 BP^a 는 $-CR<$ 이며, $-R$ 은 $-H$ 이고, 식 (f)의 $-Z^{a'}$, $--Z^{a''}$ 및 $-Z^{a'''}$ 는 식 (b)을 가진다.

[0981] 더욱더 바람직하게는 $-Z$ 는 하기 식 (g)를 가지며



[0982]

[0983] 여기서

[0984] 점선은 $-L^2$ -에 대한 부착을 나타내고;

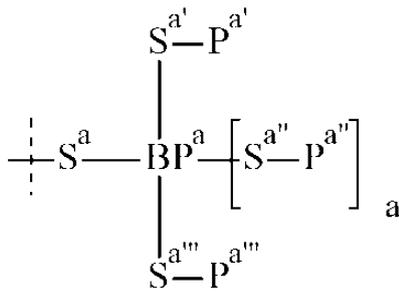
[0985] $-S^g-$, $-S^{g'}$ - 및 $-S^{g''}$ -는 독립적으로 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되고, 여기서 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, 및 C_{2-50} 알키닐은 $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-S(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-OC(OR^2)(R^{2a})-$, $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$, 및 $-OC(O)N(R^2)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되며;

[0986] 각각의 $-T-$ 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로바이사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴, 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 $-T-$ 는 독립적으로 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되며;

[0987] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 옥소(=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^3R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^3R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0988] 각각의 $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$ 는 독립적으로 $-H$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[0989] $-Z^a$ 및 $--Z^{a'}$ 는 독립적으로



[0990]

[0991] 이고,

[0992] 여기서

[0993] BP^a , $-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$, $-S^{a'''}$, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$, $-P^{a'''}$ 및 a 는 식 (a)에 대해 정의된 바와 같이 사용된다.

[0994] 식 (g)의 BP^a , $-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$, $-S^{a'''}$, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ 및 $-P^{a'''}$ 의 바람직한 구현에는 식 (a)에 대해 상기에 정의된 바와 같다.

[0995] 바람직하게는, 식 (g)의 $-S^g-$ 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되며,

[0996] 여기서

[0997] $-R^1$ 은 할로겐, 옥소(=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되며;

[0998] $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$ 는 독립적으로 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로부터 선택된다.

[0999] 더욱더 바람직하게는 식 (g)의 $-S^g-$ 는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[1000] 바람직하게는, 식 (g)의 $-S^{g'}$ 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$ 로 임의로 치환되며,

[1001] 여기서

[1002] $-R^1$ 은 할로겐, 옥소(=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되며;

[1003] $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$ 는 독립적으로 $-H$, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로부터 선택된다.

[1004] 더욱더 바람직하게는 식 (g)의 $-S^{g'}$ 는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[1005] 바람직하게는, 식 (g)의 $-S^{g''}$ 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는

동일하거나 상이한 하나 이상의 -R¹로 임의로 치환되며,

[1006] 여기서

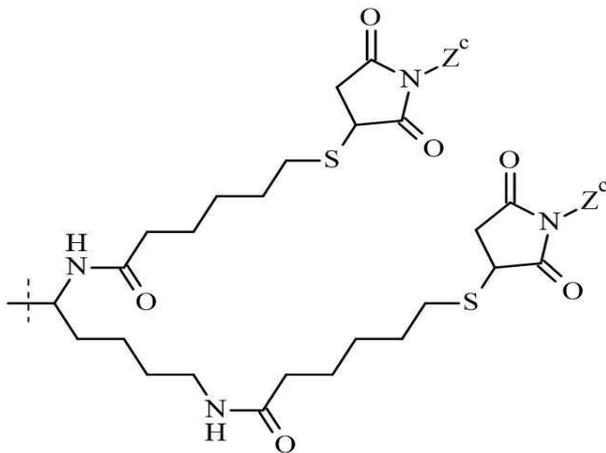
[1007] -R¹은 할로젠, 옥소(=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}), 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆ 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되며;

[1008] -R³, -R^{3a} 및 -R^{3b}는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로부터 선택된다.

[1009] 더욱더 바람직하게는 식 (g)의 -S^{g1'}-는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.

[1010] 바람직하게는, 식 (g)의 -Z^a 및 --Z^{a'}는 동일한 구조를 갖는다. 바람직하게는, 식 (g)의 -Z^a 및 --Z^{a'}는 식 (b)을 가진다.

[1011] 더욱더 바람직하게는 -Z는 하기 식 (h)를 가지며

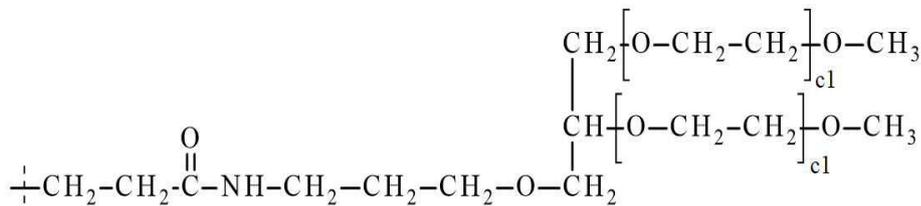


(h),

[1012] 여기서

[1014] 점선은 -L²-에 대한 부착을 나타내고;

[1015] 각각의 -Z^c는 하기 모이어티이며



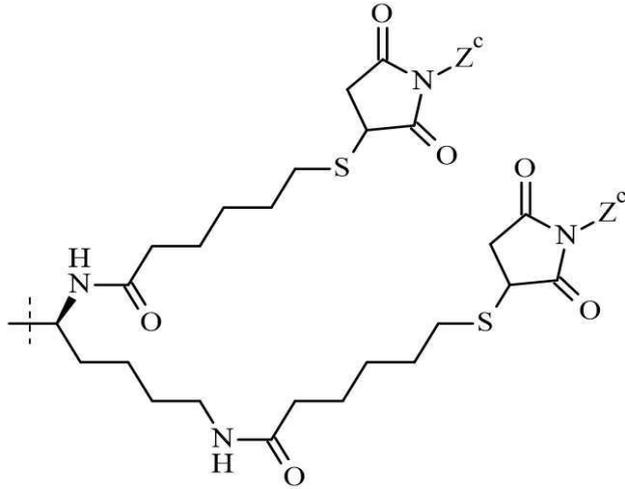
[1016] 여기서

[1018] 각각의 c1은 독립적으로 약 200 내지 250 범위의 정수이다.

[1019] 바람직하게는 식 (h)의 c1는 모두 동일하다.

[1020] 바람직하게는 식 (h)의 c1는 모두 약 225이다.

[1021] 더욱 바람직한 구현예에서, 모이어티 -Z는 하기 식 (h-i)을 가지며



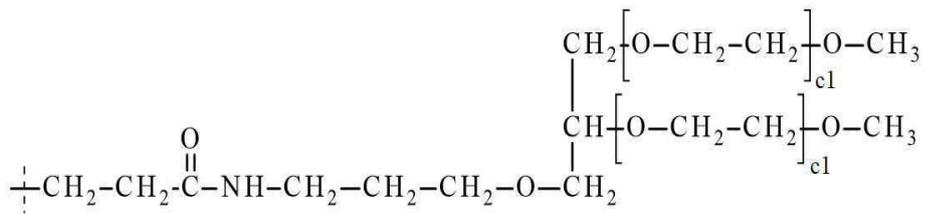
(h-i),

[1022]

[1023] 여기서

[1024] 점선은 -L²-에 대한 부착을 나타내고;

[1025] 각각의 -Z^c는 하기 모이어티이며



[1026]

[1027] 각각의 c1은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이다.

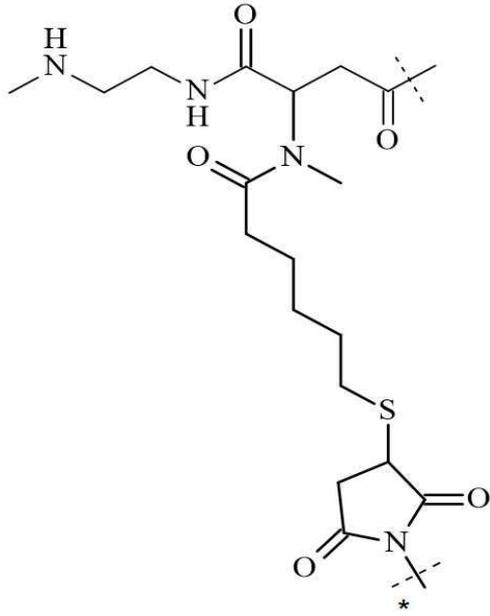
[1028] 바람직하게는 식 (h-i)의 c1는 모두 동일하다.

[1029] 바람직하게는 식 (h-i)의 c1는 모두 약 225이다.

[1030] 바람직하게는, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (Ia)을 가진다.

[1031] 바람직하게는 본 발명의 CNP 프로드럭은 x = 1을 갖는 식 (Ia)을 가진다.

[1032] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIe)를 가지며



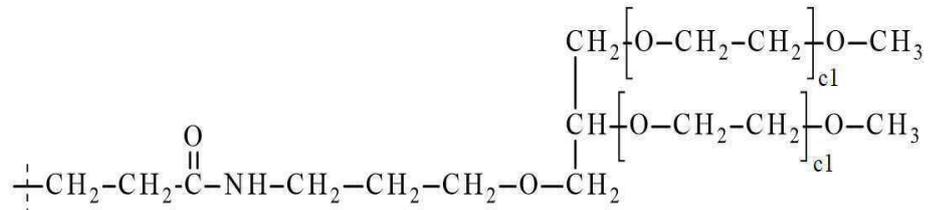
(IIe),

[1033]

[1034] 여기서

[1035] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1036] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



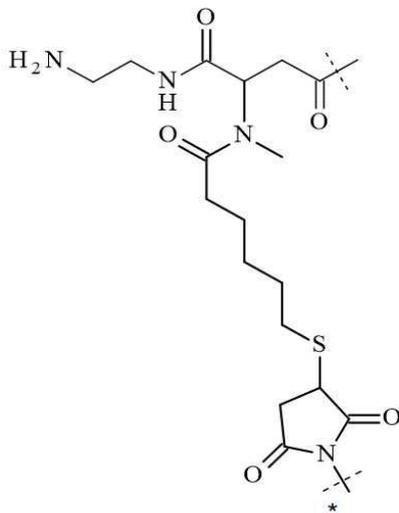
[1037]

[1038] 여기서

[1039] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1040] 바람직하게는, 식 (IIe)의 c1은 약 450이다.

[1041] 동일하게 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIe-i)을 가지며



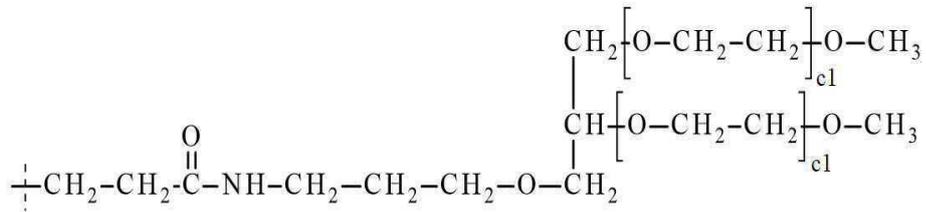
(IIe-i),

[1042]

[1043] 여기서

[1044] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1045] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



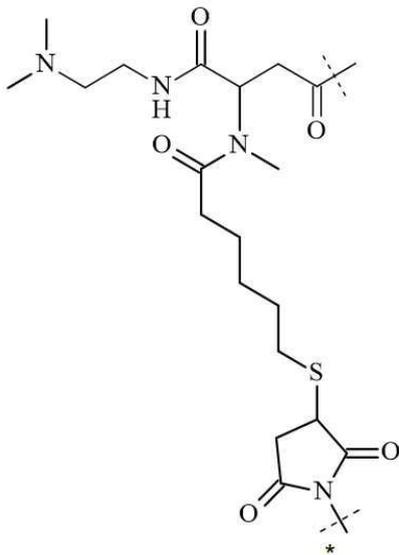
[1046]

[1047] 여기서

[1048] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1049] 바람직하게는, 식 (IIe-i)의 c1은 약 450이다.

[1050] 또 다른 동일하게 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드러는 하기 식 (IIe-ii)을 가지며

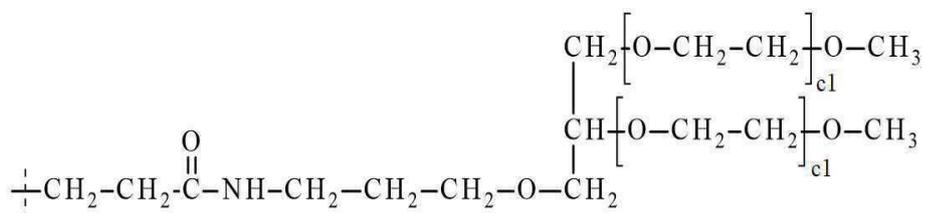


[1051]

[1052] 여기서

[1053] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1054] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



[1055]

[1056] 여기서

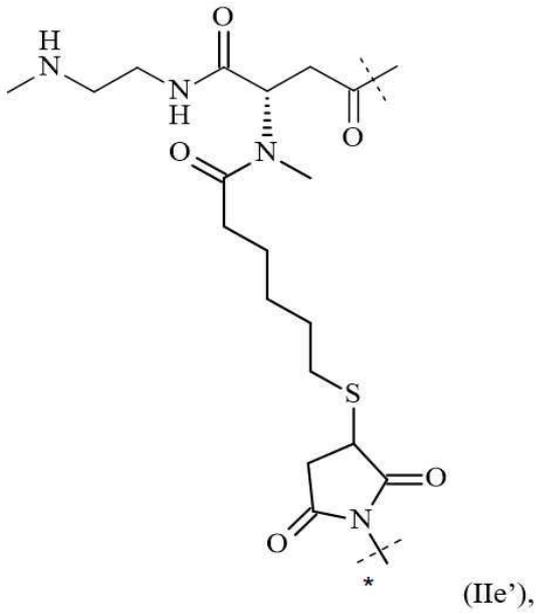
[1057] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1058] 바람직하게는, 식 (IIe-ii)의 c1은 약 450이다.

[1059] 일 구현예에서, 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드러의 CNP 모이어티는 서열번호:25의 서열을 갖는다.

- [1060] 또 다른 구현예에서, 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭의 CNP 모이어티는 서열번호:30의 서열을 갖는다.
- [1061] 바람직한 구현예에서, 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭의 CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 갖는다.
- [1062] 일 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP의 N-말단 아민 작용기의 질소를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 부착된다.
- [1063] 바람직한 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP의 라이신 측쇄의 아민 작용기에 의해 제공된 질소를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 부착된다.
- [1064] 일 구현예에서, 이 라이신 측쇄는, CNP 모이어티가 서열번호:24인 경우, 위치 22 및 38의 시스테인 잔기 사이에 디설파이드 브릿지에 의해 형성된 고리의 부분이 아니다.
- [1065] 따라서, 일 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 9의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1066] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 11의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1067] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 15의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1068] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 16의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1069] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 20의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1070] 바람직한 구현예에서, 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭의 나머지에 부착되기 위한 라이신 측쇄는, CNP 모이어티가 서열번호:24인 경우, 위치 22 및 38의 시스테인 잔기 사이의 디설파이드 브릿지에 의해 형성된 고리의 부분이다.
- [1071] 따라서, 바람직한 구현예에서, CNP 모이어티는, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIe), (IIe-i) 및 (IIe-ii)의 CNP 프로드럭 내의 -L¹-에 연결된다.
- [1072] 전술한 시스테인 및 라이신의 위치는 CNP 모이어티의 길이에 따라 달라진다는 것과, 본 기술분야의 숙련자는 CNP 모이어티의 더 긴 또는 더 짧은 형태에서 상응하는 시스테인 및 라이신을 확인하는데 어려움이 없을 것으로 이해되며, 또한 예를 들어 일부 라이신이 더 짧은 CNP 모이어티에 존재하지 않을 수 있음을 이해한다. 또한, 예를 들어 부위 특이적 돌연변이유도(site-directed mutagenesis)의 결과로서 CNP 모이어티의 비-고리 형성부 및/또는 고리 형성부 내에 더 많은 라이신 잔기가 있을 수 있음이 이해된다.
- [1073] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIe)를 가지고, 여기서 c1은 약 450이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된다.
- [1074] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIe-i)을 가지고, 여기서 c1은 약 450이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된다.
- [1075] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIe-ii)을 가지고, 여기서 c1은 약 450이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된다.

[1076] 따라서, 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIe')를 가지며

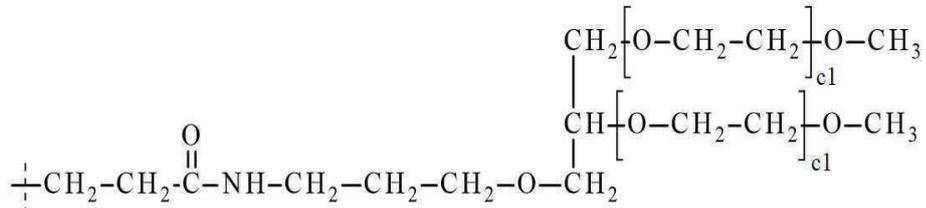


[1077]

[1078] 여기서

[1079] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1080] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



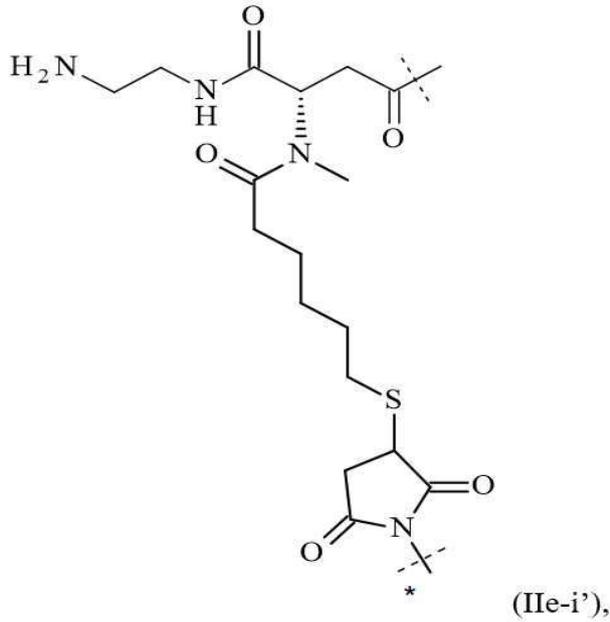
[1081]

[1082] 여기서

[1083] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1084] 바람직하게는, 식 (IIe')의 각각의 c1은 약 450이다.

[1085] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIe-i')를 가지며

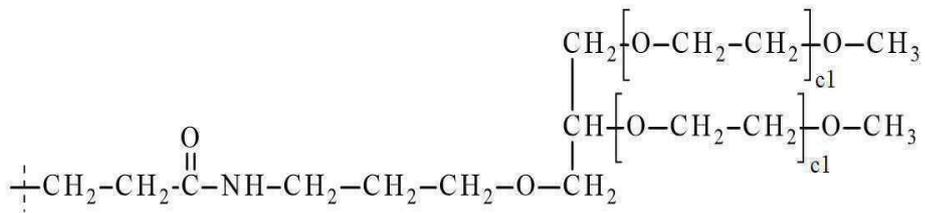


[1086]

[1087] 여기서

[1088] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1089] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



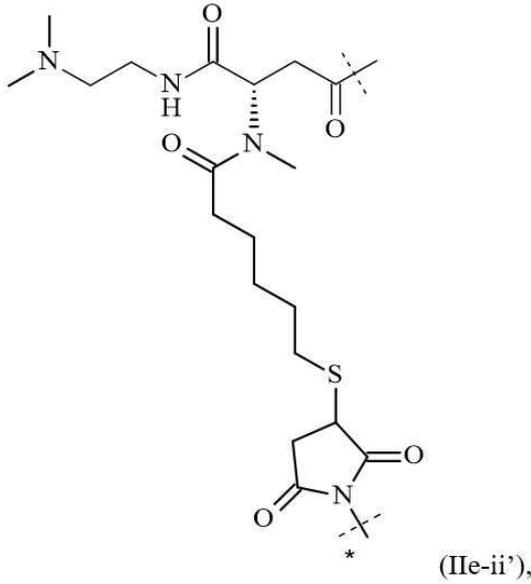
[1090]

[1091] 여기서

[1092] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1093] 바람직하게는, 식 (IIe-i')의 각각의 c1은 약 450이다.

[1094] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIe-ii')를 가지며

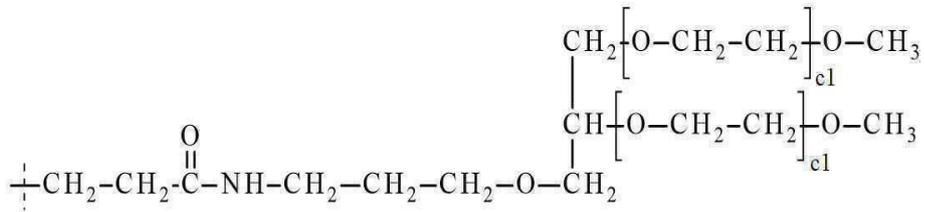


[1095]

[1096] 여기서

[1097] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

[1098] 별표로 표시된 점선은 하기 모이어티에 대한 부착을 나타내며



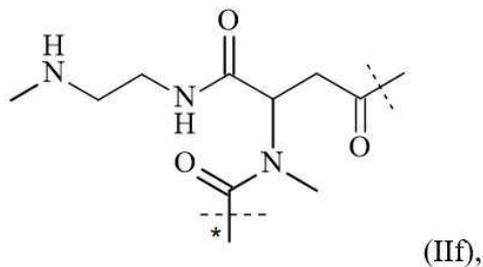
[1099]

[1100] 여기서

[1101] 각각의 c1은 독립적으로 400 내지 500 범위의 정수이다.

[1102] 바람직하게는, 식 (IIe-ii')의 각각의 c1은 약 450이다.

[1103] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIf)를 가지며

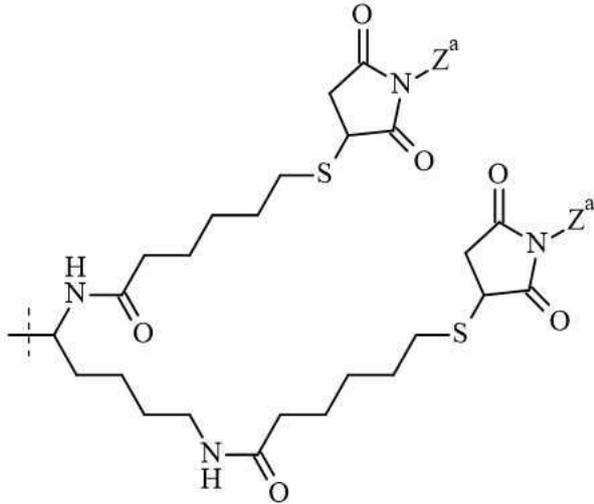


[1104]

[1105] 여기서

[1106] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

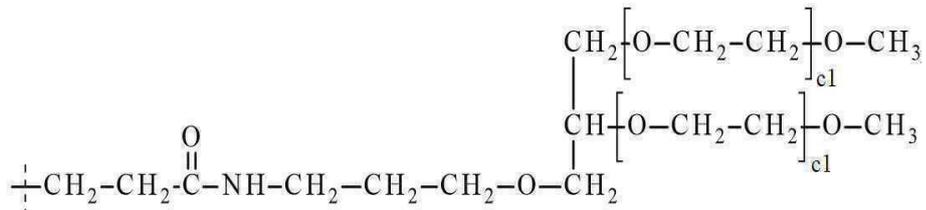
[1107] 별표로 표시된 점선은 하기 구조를 갖는 -Z에 대한 부착을 나타내며



[1108]

[1109] 여기서

[1110] 각각의 -Z^a는



[1111]

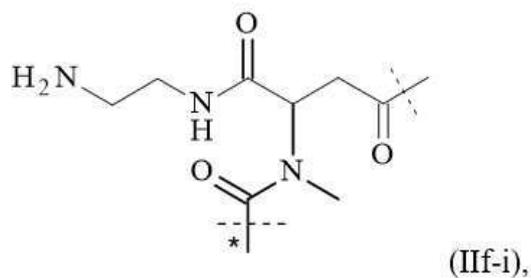
[1112] 이며,

[1113] 여기서

[1114] 각각의 c1은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이고; 바람직하게는 각각의 n은 약 225이다.

[1115] 바람직하게는, 식 (IIf)의 각각의 c1은 약 225이다.

[1116] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIf-i)을 가지며

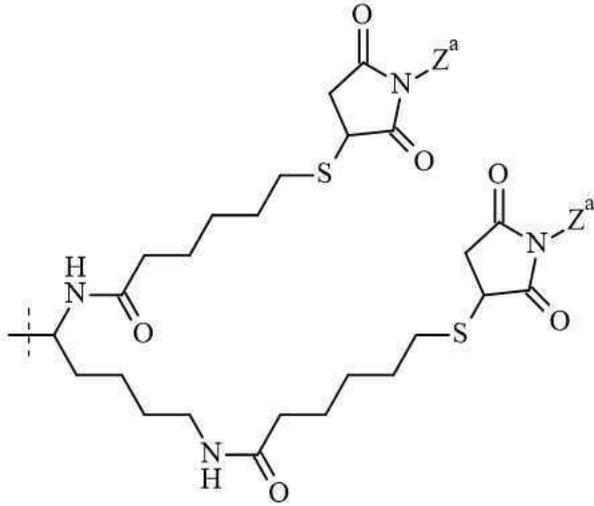


[1117]

[1118] 여기서

[1119] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

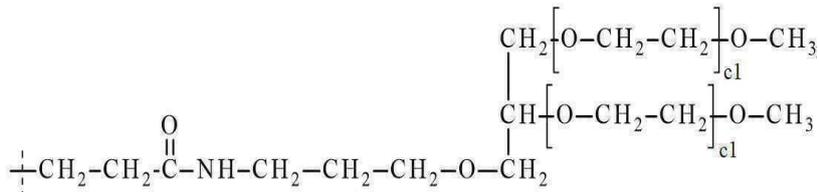
[1120] 별표로 표시된 점선은 하기 구조를 갖는 -Z에 대한 부착을 나타내며



[1121]

[1122] 여기서

[1123] 각각의 -Z^a는



[1124]

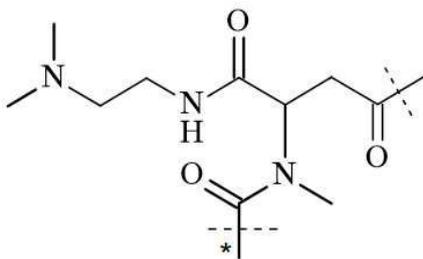
[1125] 이며,

[1126] 여기서

[1127] 각각의 c1은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이고; 바람직하게는 각각의 n은 약 225이다.

[1128] 바람직하게는, 식 (IIf-i)의 각각의 c1은 약 225이다.

[1129] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIf-ii)을 가지며



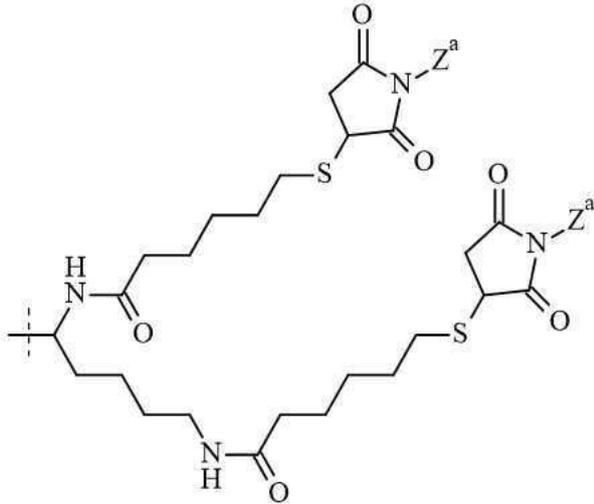
(IIf-ii),

[1130]

[1131] 여기서

[1132] 표시가 없는 점선은, 아미드 결합 형성에 의한 CNP 모이어티인 -D의 질소에 대한 부착을 나타내고;

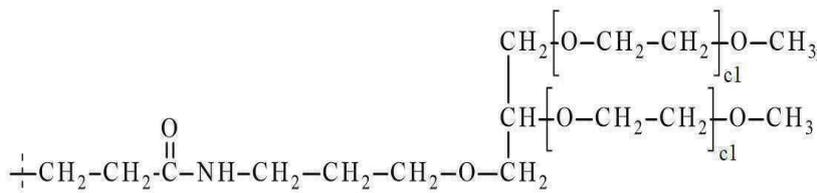
[1133] 별표로 표시된 점선은 하기 구조를 갖는 -Z에 대한 부착을 나타내며



[1134]

[1135] 여기서

[1136] 각각의 $-Z^a$ 는



[1137]

[1138] 이며,

[1139] 여기서

[1140] 각각의 c_1 은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이고; 바람직하게는 각각의 n 은 약 225이다.

[1141] 바람직하게는, 식 (IIf-ii)의 각각의 c_1 은 약 225이다.

[1142] 일 구현예에서, 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭의 CNP 모이어티는 서열번호:25의 서열을 갖는다.

[1143] 바람직한 구현예에서, 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭의 CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 갖는다.

[1144] 일 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP의 N-말단 아민 작용기의 질소를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 부착된다.

[1145] 바람직한 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP의 라이신 측쇄의 아민 작용기에 의해 제공된 질소를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 부착된다.

[1146] 일 구현예에서, 이 라이신 측쇄는 CNP 모이어티가 서열번호:24인 경우, 위치 22 및 38의 시스테인 잔기 사이의 디설파이드 브릿지에 의해 형성된 고리의 부분이 아니다.

[1147] 따라서, 일 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24인 경우, 위치 9의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

[1148] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 11의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

[1149] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 15의 라이신의 측

쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

[1150] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 16의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

[1151] 또 다른 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 20의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

[1152] 바람직한 구현예에서, 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭의 나머지에 부착되기 위한 라이신 측쇄는, CNP 모이어티가 서열번호:24인 경우, 위치 22 및 38의 시스테인 잔기 사이에 디설파이드 브릿지에 의해 형성된 고리의 부분이다.

[1153] 따라서, 바람직한 구현예에서, CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 식 (IIf), (IIf-i) 및 (IIf-ii)의 CNP 프로드럭 내의 $-L^1$ -에 연결된다.

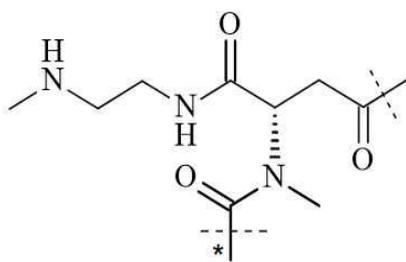
[1154] 전술한 시스테인 및 라이신의 위치는 CNP 모이어티의 길이에 따라 달라진다는 것과, 본 기술분야의 숙련자는 CNP 모이어티의 더 긴 또는 더 짧은 형태에서 상응하는 시스테인 및 라이신을 확인하는데 어려움이 없을 것으로 이해되며, 또한 예를 들어 일부 라이신이 더 짧은 CNP 모이어티에 존재하지 않을 수 있음을 이해한다. 또한, 예를 들어 부위 특이적 돌연변이유도(site-directed mutagenesis)의 결과로서 CNP 모이어티의 비-고리 형성부 및/또는 고리 형성부 내에 더 많은 라이신 잔기가 있을 수 있음이 이해된다.

[1155] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIf)를 가지며, 여기서 c1은 약 225이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 부착된다.

[1156] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIf-i)을 가지며, 여기서 c1은 약 225이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 부착된다.

[1157] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 식 (IIf-ii)을 가지며, c1은 약 225이고, CNP 모이어티는 서열번호:24의 서열을 가지며, 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 $-L^1$ -에 부착된다.

[1158] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIf')를 가지며



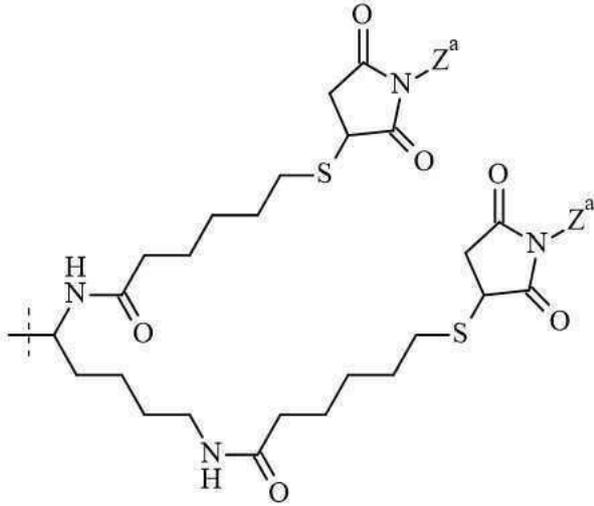
(IIf'),

[1159]

[1160] 여기서

[1161] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

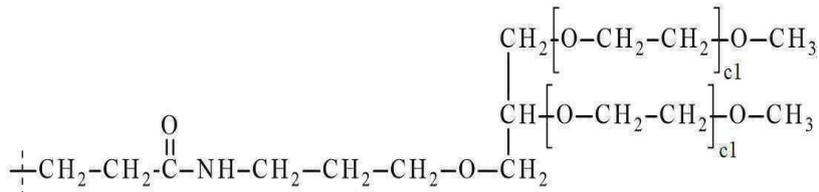
[1162] 별표로 표시된 점선은 하기 구조를 갖는 -Z에 대한 부착을 나타내며



[1163]

[1164] 여기서

[1165] 각각의 Z^a 는



[1166]

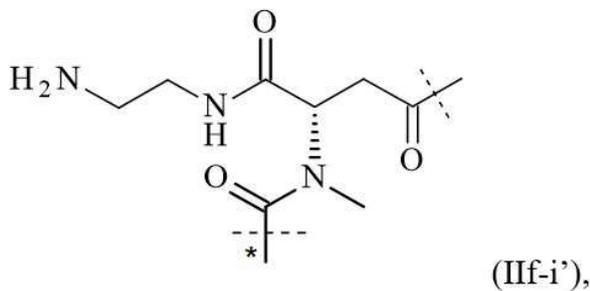
[1167] 이며,

[1168] 여기서

[1169] 각각의 c_1 은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이다.

[1170] 바람직하게는, 식 (II*f'*)의 각각의 c_1 은 약 225이다.

[1171] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (II*f-i'*)를 가지며

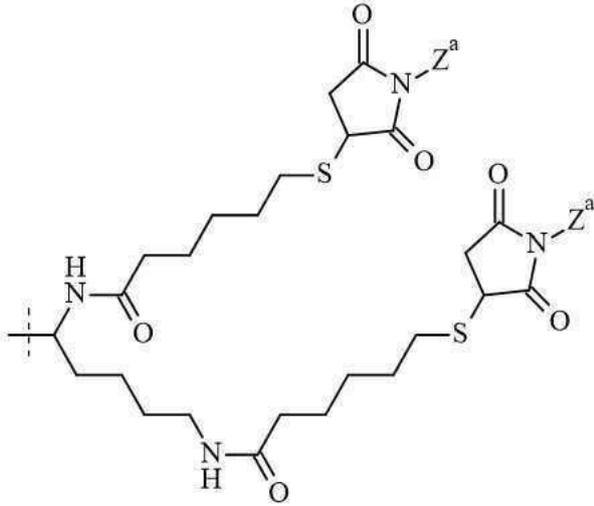


[1172]

[1173] 여기서

[1174] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

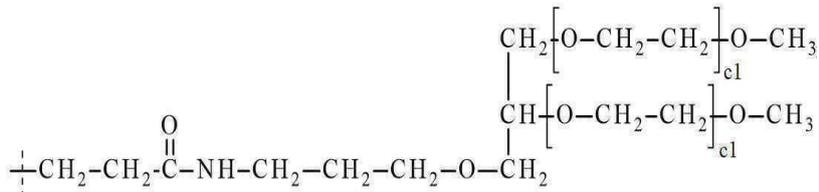
[1175] 별표로 표시된 점선은 하기 구조를 갖는 -Z에 대한 부착을 나타내며



[1176]

[1177] 여기서,

[1178] 각각의 Z^a는



[1179]

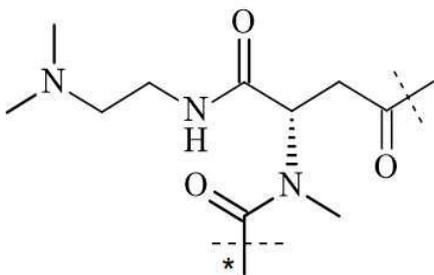
[1180] 이며,

[1181] 여기서

[1182] 각각의 c1은 독립적으로 200 내지 250 범위의 정수이다.

[1183] 바람직하게는, 식 (IIf-i')의 각각의 c1은 약 225이다.

[1184] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭은 하기 식 (IIf-ii')를 가지며



(IIf-ii'),

[1185]

[1186] 여기서

[1187] 표시가 없는 점선은, 아마이드 결합 형성에 의한 서열번호:24의 CNP 모이어티의 위치 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 질소에 대한 부착을 나타내고;

- [1199] 캐리어 -Z'가 하이드로겔인 경우, 그것은 바람직하게는 PEG 또는 히알루론산을 포함하는 하이드로겔이다. 가장 바람직하게는 이러한 하이드로겔은 PEG를 포함한다.
- [1200] 더욱더 바람직하게는, 캐리어 -Z'는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 WO 2006/003014 A2, WO 2011/012715 A1 또는 WO 2014/056926 A1에 기재된 바와 같은 하이드로겔이다.
- [1201] 또 다른 구현예에서, -Z'는 중합체 사슬의 물리적 응집을 통해 형성된 중합체 네트워크이며, 상기 물리적 응집은 바람직하게는 수소 결합, 결정화, 나선 형성 또는 복합체형성에 의해 유발된다. 일 구현예에서, 이러한 중합체 네트워크는 가열겔화(thermogelling) 중합체이다.
- [1202] 바람직하게는, 본 발명의 CNP 프로드럭의 총 질량은 적어도 10 kDa, 예컨대 적어도 12 kDa, 예컨대 적어도 15 kDa, 예컨대 적어도 20 kDa 또는 예컨대 적어도 30 kDa이다. 본 발명의 CNP 프로드럭의 총 질량이 최대 250 kDa, 예컨대 최대 200 kDa, 180 kDa, 150 kDa 또는 100 kDa인 것이 바람직하다.
- [1203] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭의 잔류 활성(residual activity)은 10% 미만, 더욱 바람직하게는 1% 미만, 더욱더 바람직하게는 0.1% 미만, 더욱더 바람직하게는 0.01% 미만, 더욱더 바람직하게는 0.001% 미만 및 가장 바람직하게는 0.0001% 미만이다.
- [1204] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "잔류 활성"은 상응하는 유리 CNP가 나타내는 활성과 비교하여 캐리어에 결합된 CNP 모이어티를 갖는 본 발명의 CNP 프로드럭이 나타내는 활성을 지칭한다. 이 문맥에서, 용어 "활성"은 NPR-B 결합을 지칭한다. 본 발명의 CNP 프로드럭의 잔류 활성을 측정하는 것은 시간이 걸리며, 이 시간 동안 소정의 양의 CNP가 본 발명의 CNP 프로드럭로부터 방출될 것이고, 이러한 방출된 CNP는 CNP 프로드럭에 대해 측정된 결과를 왜곡할 것으로 이해된다. 따라서, 약물 모이어티, 이 경우 CNP가 캐리어에 비가역적으로, 즉, 안정하게 결합되어 잔류 활성이 측정될 CNP 프로드럭의 구조를 가능한 한 가깝게 닮은 접합체를 사용하여 프로드럭의 잔류 활성을 시험하는 것이 관례상 허용된다.
- [1205] CNP 활성 및 바람직하게는 안정한 유사체 형태의 본 발명의 CNP 프로드럭의 잔류 활성을 측정하기 위한 적합한 분석이 WO 2010/135541 A1, 실시예 4, 143/144페이지에 기재되어 있다.
- [1206] 본 발명의 또 다른 양태는 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.
- [1207] 일 구현예에서, 본 발명의 CNP 프로드럭 분자를 포함하는 약학 조성물은 CNP 모이어티가 CNP에 의해 제공된, 상이한 작용기를 통해, 바람직하게는 아민 작용기를 통해, 즉, N-말단 아민 작용기를 통해, CNP가 서열번호:1의 서열을 갖는 경우, 위치 4의 라이신의 측쇄에 의해 및/또는 위치 10의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해; N-말단 아민 작용기를 통해, CNP가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 8, 10, 14, 15, 19 및/또는 25의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해; 또는 N-말단 아민 작용기를 통해, CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 9, 11, 15, 16, 20 및/또는 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된 CNP 프로드럭의 혼합물을 포함한다.
- [1208] 바람직한 구현예에서, 약학 조성물에 포함된 모든 CNP 프로드럭 분자의 CNP 모이어티는 CNP에 의해 제공된 동일한 아민 작용기를 통해, 즉, N-말단 아민 작용기 또는 CNP가 서열번호:1의 서열을 갖는 경우, 위치 4의 라이신의 측쇄에 의해 또는 위치 10의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해; CNP가 서열번호:25의 서열을 갖는 경우, 위치 8, 10, 14, 15, 19 또는 25의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해; 또는 CNP가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 위치 9, 11, 15, 16, 20 또는 26의 라이신의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된다. 가장 바람직하게는 약학 조성물에 포함된 모든 CNP 프로드럭 분자의 CNP 모이어티는 CNP 모이어티가 서열번호:24의 서열을 갖는 경우, 라이신 26의 측쇄에 의해 제공된 아민 작용기인, 동일한 아민 작용기를 통해 -L¹-에 부착된다.
- [1209] 바람직하게는, 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물은 pH 3 내지 pH 8(상한/하한 포함) 범위의 pH를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 약학 조성물은 pH 4 내지 pH 6(상한/하한 포함) 범위의 pH를 갖는다. 가장 바람직하게는, 약학 조성물은 pH 4 내지 pH 5(상한/하한 포함) 범위의 pH를 갖는다.
- [1210] 일 구현예에서, 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물은 액체 또는 현탁액 제형이다. 본 발명의 CNP 프로드럭이 수불용성 캐리어 -Z'를 포함하는 경우, 약학 조성물은 현탁액 제형인 것으로 이해된다.

- [1211] 또 다른 구현예에서, 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물은 건조 제형이다.
- [1212] 이러한 액체, 현탁액 또는 건조 약학 조성물은 1종 이상의 부형제를 포함한다. 비경구 제형에 사용되는 부형제는, 예를 들어, 완충제, 등장성 조절제(isotonicity modifier), 보존제, 안정화제, 흡착방지제, 산화방지제, 점성증가제(viscosifier)/점도 향상제, 또는 다른 보조제로서, 분류될 수 있다. 그러나, 일부 경우, 하나의 부형제는 이중 또는 삼중 기능을 가질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물에 포함되는 1종 이상의 부형제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다
- [1213] (i) 완충제: pH를 원하는 범위로 유지하는 생리학적으로 허용되는 완충제, 예컨대 인산나트륨, 중탄산염, 석신산염, 히스티딘, 구연산염 및 아세트산염, 황산염, 질산염, 염화물, 피루브산염; 제산제, 예컨대 Mg(OH)₂ 또는 ZnCO₃가 또한 사용될 수 있음;
- [1214] (ii) 등장성 조절제: 주사 데포(depot)에서의 삼투압 차이로 인한 세포 손상으로부터 비롯될 수 있는 통증을 최소화함; 글리세린 및 염화나트륨이 예임; 유효 농도는 혈청에 대한 285-315 mOsmol/kg의 추정된 삼투압을 사용하여 삼투압 측정법에 의해 결정될 수 있음;
- [1215] (iii) 보존제 및/또는 항균제: 다중용량 비경구 제형은 주사시 감염되는 환자의 위험을 최소화하는데 충분한 농도의 보존제의 첨가를 필요로 하며, 상응하는 규제 요건이 확립되었음; 전형적인 보존제는 m-크레졸, 페놀, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페닐메이수은질산염(phenylmercuric nitrate), 티메로살, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 벤조산, 클로로크레졸, 및 염화벤잘코늄을 포함함;
- [1216] (iv) 안정화제: 안정화는 단백질-안정화력의 강화, 변성 상태의 불안정화, 또는 단백질에 대한 부형제의 직접 결합에 의해 달성됨; 안정화제는 아미노산, 예컨대 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 글리신, 히스티딘, 라이신, 프롤린, 당류, 예컨대 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 폴리올, 예컨대 글리세롤, 만니톨, 소르비톨, 염, 예컨대 인산칼륨, 황산나트륨, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 6인산염, 리간드, 예컨대 2가 금속 이온(아연, 칼슘 등), 다른 염 또는 유기 분자, 예컨대 페놀성 유도체일 수 있음; 또한, 올리고머 또는 중합체, 예컨대 사이클로덱스트린, 텍스트란, 덴드리머, PEG 또는 PVP 또는 프로타민 또는 HAS가 사용될 수 있음;
- [1217] (v) 흡착방지제: 주로 이온성 또는 비이온성 계면활성제 또는 다른 단백질 또는 가용성 중합체가 제형의 용기의 내부 표면을 코팅하거나 내부 표면에 경쟁적으로 흡착하는데 사용됨; 예컨대, 플록사머(Pluronic F-68), PEG 도데실 에테르(Brij 35), 폴리스อร์베이트 20 및 80, 텍스트란, 폴리에틸렌 글리콜, PEG-폴리히스티딘, BSA 및 HSA 및 젤라틴; 부형제의 선택된 농도 및 유형은 회피될 효과에 좌우되나 전형적으로 계면활성제의 단일층이 CMC 값을 초과하는 계면에서 형성됨;
- [1218] (vi) 산화방지제: 항산화제, 예컨대 아스코브산, 엑토인(ectoine), 메티오닌, 글루타티온, 모노티오글리세롤, 모린(morin), 폴리에틸렌아민(PEI), 프로필 갈레이트, 및 비타민 E; 킬레이트제, 예컨대 구연산, EDTA, 6인산염, 및 티오글리콜산이 또한 사용될 수 있음;
- [1219] (vii) 점성증가제(viscosifier) 또는 점도 향상제: 바이알 및 주사기에서 입자의 침강을 지연시키며, 입자의 혼합 및 재현탁을 용이하게 하고 현탁액을 주사하기 더 쉽게 만들기 위해(즉, 주사기 플런저 상에 적은 힘) 사용됨; 적합한 점성증가제 또는 점도 향상제는, 예를 들어, 카보머(carbomer) 점성증가제, 예컨대 카보폴(Carbopol) 940, 카보폴 울트레즈(Carbopol Ultrez) 10, 셀룰로오스 유도체, 예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스, HPMC) 또는 디에틸아미노에틸 셀룰로오스(DEAE 또는 DEAE-C), 콜로이드성 규산마그네슘(Veegum) 또는 규산나트륨, 하이드록시아파타이트 겔, 인산삼칼슘 겔, 잔탄, 카라기난, 예컨대 사티아 검(Satia gum) UTC 30, 지방족 폴리(하이드록시산), 예컨대 폴리(D,L- 또는 L-락트산)(PLA) 및 폴리(글리콜산)(PGA) 및 이들의 공중합체(PLGA), D,L-락티드, 글리콜리드 및 카프로락톤의 삼량체(terpolymer), 플록사머, 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌)-폴리(옥시에틸렌)의 삼블록(triblock)(예컨대, Pluronic®)을 구성하기 위한 친수성 폴리(옥시에틸렌) 블록 및 소수성 폴리(옥시프로필렌) 블록, 폴리에테르에스테르 공중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 테레프탈레이트/폴리부틸렌 테레프탈레이트 공중합체, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB), 텍스트란 또는 이의 유도체, 텍스트란 및 PEG의 조합, 폴리디메틸실록산, 콜라겐, 키토산, 폴리비닐 알콜(PVA) 및 유도체, 폴리알킬아미드, 폴리(아크릴아미드-코-디알릴디메틸 암모늄(DADMA)), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 글리코사미노글리칸(GAG), 예컨대 더마탄 설페이트, 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 케라탄 설페이트, 헤파린, 헤파란 설페이트(heparan sulfate), 히알루로난, 소수성 A-블록, 예컨대 폴리락티드(PLA) 또는 폴리(락티

드-코-글리콜리드)(PLGA), 및 친수성 B-블록, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리비닐 피롤리돈으로 구성된 ABA 삼블록 또는 AB 블록 공중합체; 이러한 블록 공중합체일 뿐만 아니라 언급된 폴록사머는 가역적 열 겔화 거동(투여를 용이하게 하기 위해 실온에서 유체 상태 및 주사 후 체온에서 졸-겔 전이 온도 초과에서의 겔 상태)을 나타낼 수 있음;

- [1220] (viii) 전착(spreading) 또는 확산제(diffusing agent): 간극공간에서 세포외 기질의 성분, 예컨대 비제한적으로 결합 조직의 세포사이 공간에서 발견되는 다당류인 히알루론산의 분해를 통해 결합 조직의 투과성을 변형함; 전착제, 예컨대 비제한적으로 히알루로니다제는 세포외 기질의 점도를 일시적으로 감소시키고 주사된 약물의 확산을 촉진함;
- [1221] (ix) 다른 보조제: 예컨대 습윤제, 점도 조절제, 항생제, 히알루로니다제; 산 및 염기, 예컨대 염산 및 수산화 나트륨은 제조 동안 pH 조절에 필요한 보조제임.
- [1222] 본 발명의 또 다른 양태는 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물의 의약으로서의 용도이다.
- [1223] 본 발명의 또 다른 양태는 CNP로 치료될 수 있는 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물의 용도이다.
- [1224] 바람직하게는, 상기 질환은 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증(short stature), 왜소증(dwarfism), 골연골이형성증(osteochondrodysplasia), 치사성 이형성증, 골형성부전증(osteogenesis imperfecta), 연골무발생증(achondrogenesis), 점상연골형성부전증(chondrodysplasia punctata), 동형접합 연골무형성증(homozygous achondroplasia), 골지 형성이상(campomelic dysplasia), 선천성 치사 저인산증(congenital lethal hypophosphatasia), 주산기 치사 유형의 골형성부전증(perinatal lethal type of osteogenesis imperfecta), 짧은 늑골 다지 증후군(short-rib polydactyly syndrome), 지근 유형의 점상연골형성부전증(rhizomelic type of chondrodysplasia punctata), 안센 유형의 골간단 연골이형성증(Jansen-type metaphyseal dysplasia), 선천 척추골단 형성이상(spondyloepiphyseal dysplasia congenita), 아테로스테오생성(atelosteogenesis), 이영양성 형성이상(diastrophic dysplasia), 선천성 짧은 대퇴골(congenital short femur), 랑거 유형 전완부 이형성증(Langer-type mesomelic dysplasia), 니버겔트 유형 전완부 이형성증(Nievergelt-type mesomelic dysplasia), 로비노 증후군(Robinow syndrome), 라인하르트 증후군(Reinhardt syndrome), 선단이골증(acrodysostosis), 말초 이골증(peripheral dysostosis), 니스트 이형성증(Kniest dysplasia), 섬유연골형성(fibrochondrogenesis), 로버츠 증후군(Roberts syndrome), 전완하퇴말단의 형성이상(acromesomelic dysplasia), 소지증(micromelia), 모르키오 증후군(Morquio syndrome), 니스트 증후군(Kniest syndrome), 영양위축성 이형성증(metatropic dysplasia), 척추골단골간단 이형성증(spondyloepimetaphyseal dysplasia), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 레지우스 증후군(Legius syndrome), 레오파드 증후군(LEOPARD syndrome), 누난 증후군(Noonan syndrome), 유전성 치은 섬유종증(hereditary gingival fibromatosis), 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군(Legius syndrome), 심장-얼굴-피부 증후군(cardiofaciocutaneous syndrome), 코스텔로 증후군(Costello syndrome), SHOX 결핍증, 특발성 저신장증(idiopathic short stature), 성장 호르몬 결핍증, 골관절염, 쇄골두개 이골증(cleidocranial dysostosis), 두개골융합증(craniosynostosis)(예컨대, 뮌케 증후군(Muenke syndrome), 크루존 증후군(Crouzon syndrome), 아퍼트 증후군(Apert syndrome), 잭슨-바이스 증후군(Jackson-Weiss syndrome), 파이퍼 증후군(Pfeiffer syndrome), 또는 크루존피부골격 증후군(Crouzonodermoskeletal syndrome)), 지증(dactyly), 단지증(brachydactyly), 굴지증(camptodactyly), 다지증(polydactyly), 합지증(syndactyly), 이상분절 이형성증(dyssegmental dysplasia), 골내연골종증(enchondromatosis), 섬유 이형성증(fibrous dysplasia), 유전성 다발성 외골종(hereditary multiple exostoses), 저인산염혈증 구루병(hypophosphatemic rickets), 자페-리히텐슈타인 증후군(Jaffe-Lichtenstein syndrome), 마르판 증후군(Marfan syndrome), 맥쿤-올브라이트 증후군(McCune-Albright syndrome), 골화석증(osteopetrosis) 및 골반문증(osteopoikilosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1225] 바람직하게는 상기 질환은 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증, 왜소증, 골연골이형성증, 치사성 이형성증, 골형성부전증, 연골무발생증, 점상연골형성부전증, 동형접합 연골무형성증, 골지 형성이상, 선천성 치사 저인산증, 주산기 치사 유형의 골형성부전증, 짧은 늑골 다지 증후군, 지근 유형의 점상연골형성부전증, 안센 유형의 골간단 연골이형성증, 선천 척추골단 형성이상, 아테로스테오생성, 이영양성 형성이상, 선천성 짧은 대퇴골, 랑거 유형 전완부 이형성증, 니버겔트 유형 전완부 이형성증, 로비노 증후군, 라인하르트 증후군, 선단이골증, 말초 이골증, 니스트 이형성증, 섬유연골형성, 로버츠 증후군, 전완하퇴말단의 형성이상, 소지증,

모르키오 증후군, 니스트 증후군, 영양위축성 이형성증, 척추골단골간단 이형성증, 신경섬유종증, 레지우스 증후군, 레오파드 증후군, 누난 증후군, 유전성 치은 섬유종증, 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군, 심장-얼굴-피부 증후군, 코스텔로 증후군, SHOX 결핍증, 특발성 저신장증, 성장 호르몬 결핍증, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

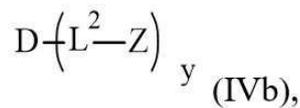
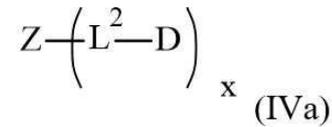
- [1226] 또 다른 구현예에서, 질환은 안과 질환, 예컨대 녹내장(glaucoma) 및/또는 증가된 안압이다.
- [1227] 또 다른 구현예에서, 상기 질환은 암, 예컨대, 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수증식 증후군, 백혈병, 혈장 세포 백혈병, 림프종, 교모세포종(glioblastoma), 전립선암, 방광암, 또는 유방암에서 FGFR3의 과활성화와 관련된다.
- [1228] 또 다른 구현예에서, 상기 질환은, 바람직하게는 고혈압, 재발협착증, 동맥경화증(arteriosclerosis), 급성 비대상성 심부전(acute decompensated heart failure), 울혈성 심부전, 심부종(cardiac edema), 신부종(nephredema), 간 부종(hepatic edema), 급성 신부전(acute renal insufficiency), 및 만성 신부전(chronic renal insufficiency)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혈관 평활근 장애(vascular smooth muscle disorder)이다.
- [1229] 바람직하게는 상기 질환은 성장 지연, 두개골 기형(skull deformity), 치과교정 결함(orthodontic defect), 경부 인대 압박(cervical cord compression), 척추관 협착증(spinal stenosis), 뇌수종(hydrocephalus), 만성 중이염으로 인한 난청, 심혈관 질환, 신경 질환, 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연골무형성증 표현형이다.
- [1230] 가장 바람직하게는 상기 질환은 연골무형성증이다.
- [1231] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법을 겪고 있는 환자는 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자이다. 일 구현예에서, 이러한 인간 환자는 성인이다. 바람직한 구현예에서, 인간 환자는 소아 환자이다.
- [1232] 본 발명의 또 다른 양태는 CNP로 치료될 수 있는 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물의 용도이다.
- [1233] 바람직하게는, 상기 질환은 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증, 왜소증, 골연골이형성증, 치사성 이형성증, 골형성부전증, 연골무발생증, 점상연골형성부전증, 동형접합 연골무형성증, 굴지 형성이상, 선천성 치사 저인산증, 주산기 치사 유형의 골형성부전증, 짧은 늑골 다지 증후군, 지근 유형의 점상연골형성부전증, 안센 유형의 골간단 연골이형성증, 선천 척추골단 형성이상, 아테로스테오생성, 이영양성 형성이상, 선천성 짧은 대퇴골, 랑거 유형 전완부 이형성증, 니버겔트 유형 전완부 이형성증, 로비노 증후군, 라인하르트 증후군, 선단이골증, 말초 이골증, 니스트 이형성증, 섬유연골형성, 로버츠 증후군, 전완하퇴말단의 형성이상, 소지증, 모르키오 증후군, 니스트 증후군, 영양위축성 이형성증, 척추골단골간단 이형성증, 신경섬유종증, 레지우스 증후군, 레오파드 증후군, 누난 증후군, 유전성 치은 섬유종증, 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군, 심장-얼굴-피부 증후군, 코스텔로 증후군, SHOX 결핍증, 특발성 저신장증, 성장 호르몬 결핍증, 골관절염, 쇄골두개 이골증, 두개골유합증(예컨대, 뮌케 증후군, 크루즌 증후군, 아퍼트 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 파이퍼 증후군, 또는 크루즌피부골격 증후군), 지증, 단지증, 굴지증, 다지증, 합지증, 이상분절 이형성증, 골내연골종증, 섬유 이형성증, 유전성 다발성 외골종, 저인산염혈증 구루병, 자폐-리히텐슈타인 증후군, 마르판 증후군, 맥칸-올브라이트 증후군, 골화석증 및 골반문증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1234] 바람직하게는 상기 질환은 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증, 왜소증, 골연골이형성증, 치사성 이형성증, 골형성부전증, 연골무발생증, 점상연골형성부전증, 동형접합 연골무형성증, 굴지 형성이상, 선천성 치사 저인산증, 주산기 치사 유형의 골형성부전증, 짧은 늑골 다지 증후군, 지근 유형의 점상연골형성부전증, 안센 유형의 골간단 연골이형성증, 선천 척추골단 형성이상, 아테로스테오생성, 이영양성 형성이상, 선천성 짧은 대퇴골, 랑거 유형 전완부 이형성증, 니버겔트 유형 전완부 이형성증, 로비노 증후군, 라인하르트 증후군, 선단이골증, 말초 이골증, 니스트 이형성증, 섬유연골형성, 로버츠 증후군, 전완하퇴말단의 형성이상, 소지증, 모르키오 증후군, 니스트 증후군, 영양위축성 이형성증, 척추골단골간단 이형성증, 신경섬유종증, 레지우스 증후군, 레오파드 증후군, 누난 증후군, 유전성 치은 섬유종증, 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군, 심장-얼굴-피부 증후군, 코스텔로 증후군, SHOX 결핍증, 특발성 저신장증, 성장 호르몬 결핍증, 및 골관절염 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1235] 또 다른 구현예에서, 질환은 안과 질환, 예컨대 녹내장 및/또는 증가된 안압이다.

- [1236] 또 다른 구현예에서, 상기 질환은 암, 예컨대, 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수증식 증후군, 백혈병, 혈장 세포 백혈병, 림프종, 교모세포종(glioblastoma), 전립선암, 방광암, 또는 유방암에서 FGFR3의 과활성화와 관련된다.
- [1237] 또 다른 구현예에서, 상기 질환은 바람직하게는 고혈압, 재발협착증, 동맥경화증, 급성 비대상성 심부전, 울혈성 심부전, 심부종, 신부종, 간 부종, 급성 신부전, 및 만성 신부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혈관 평활근 장애이다.
- [1238] 바람직하게는 상기 질환은 성장 지연, 두개골 기형(skull deformity), 치과교정 결함(orthodontic defect), 경부 인대 압박(cervical cord compression), 척추관 협착증(spinal stenosis), 뇌수종(hydrocephalus), 만성 중이염으로 인한 난청, 심혈관 질환, 신경 질환, 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연골무형성증 표현형이다.
- [1239] 가장 바람직하게는 상기 질환은 연골무형성증이다.
- [1240] 일 구현예에서, CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 1종 이상의 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물로 치료되는 질환은 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자에서 발생한다. 일 구현예에서, 이러한 인간 환자는 성인이다. 바람직한 구현예에서, 인간 환자는 소아 환자이다.
- [1241] 본 발명의 추가의 양태는 치료적 유효량의 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 본 발명의 CNP 프로드럭을 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자에서 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법이다. 일 구현예에서, 인간 환자는 성인이다. 바람직한 구현예에서, 인간 환자는 소아 환자이다.
- [1242] 바람직하게는, CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 연골무형성증, 연골형성저하증, 저신장증, 왜소증, 골연골이형성증, 치사성 이형성증, 골형성부전증, 연골무발생증, 점상연골형성부전증, 동형접합 연골무형성증, 굴지 형성이상, 선천성 치사 저인산증, 주산기 치사 유형의 골형성부전증, 짧은 늑골 다지 증후군, 지근 유형의 점상연골형성부전증, 안센 유형의 골간단 연골이형성증, 선천 척추골단 형성이상, 아테로스테오오생성, 이영양성 형성이상, 선천성 짧은 대퇴골, 랑거 유형 전완부 이형성증, 니버겔트 유형 전완부 이형성증, 로비노 증후군, 라인하르트 증후군, 선단이골증, 말초 이골증, 니스트 이형성증, 섬유연골형성, 로버츠 증후군, 전완하퇴말단의 형성이상, 소지증, 모르키오 증후군, 니스트 증후군, 영양위축성 이형성증, 척추골단골간단 이형성증, 신경섬유종증, 레지우스 증후군, 레오파드 증후군, 누난 증후군, 유전성 치은 섬유종증, 신경섬유종증 1형, 레지우스 증후군, 심장-얼굴-피부 증후군, 코스텔로 증후군, SHOX 결핍증, 특발성 저신장증, 성장 호르몬 결핍증, 골관절염, 쇄골두개 이골증, 두개골유합증(예컨대, 뮌케 증후군, 크루존 증후군, 아퍼트 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 파이프 증후군, 또는 크루존피부골격 증후군), 지증, 단지증, 굴지증, 다지증, 합지증, 이상분절 이형성증, 골내연골종증, 섬유 이형성증, 유전성 다발성 외골종, 저인산염혈증 구루병, 자페-리히텐슈타인 증후군, 마르판 증후군, 맥쿤-올브라이트 증후군, 골화석증 및 골반문증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1243] 또 다른 구현예에서, CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 안과 질환, 예컨대 녹내장 및/또는 증가된 안압이다.
- [1244] 또 다른 구현예에서, CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 암, 예컨대, 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수증식 증후군, 백혈병, 혈장 세포 백혈병, 림프종, 교모세포종(glioblastoma), 전립선암, 방광암, 또는 유방암에서 FGFR3의 과활성화와 관련된다.
- [1245] 또 다른 구현예에서, CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은, 바람직하게는 고혈압, 재발협착증, 동맥경화증, 급성 비대상성 심부전, 울혈성 심부전, 심부종, 신부종, 간 부종, 급성 신부전, 및 만성 신부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 혈관 평활근 장애이다.
- [1246] 바람직하게는 CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 성장 지연, 두개골 기형(skull deformity), 치과교정 결함(orthodontic defect), 경부 인대 압박(cervical cord compression), 척추관 협착증(spinal stenosis), 뇌수종(hydrocephalus), 만성 중이염으로 인한 난청, 심혈관 질환, 신경 질환, 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연골무형성증 표현형이다.
- [1247] 가장 바람직하게는 CNP로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 연골무형성증이다.
- [1248] 본 발명의 부가적인 양태는 본 발명의 CNP 프로드럭, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학 조성물을 투여

하는 방법으로서, 상기 방법은 본 발명의 CNP 프로드럭, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학 조성물을 국소, 장관(enteral) 또는 비경구 투여를 통해 그리고 외용, 주사 또는 주입, 예컨대 관절내, 관절주위, 피내, 피하, 근육내, 정맥내, 골내, 복강내, 척추강내, 피막내, 안와내, 유리체내, 고막내, 방광내, 심장내, 기관경(transtracheal), 표피하(subcuticular), 피막하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수내, 심실내, 흉골내 주사 및 주입, 뇌 조직 또는 뇌액으로 본 발명의 전달 등을 허용하는 이식된 장치(예컨대, 옴마야 저장소(Ommaya Reservoir))를 통한 뇌로의 직접 전달, 직접적인 뇌실내 주사 또는 주입, 뇌 또는 뇌 관련 영역 내로의 주사 또는 주입, 맥락막하 공간 내로의 주사, 안구뒤(retro-orbital) 주사 및 점안의 방법에 의해, 바람직하게는 피하 주사를 통해 투여하는 단계를 포함한다.

[1249] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 피하 주사를 통한 연골무형성증의 치료에서의 용도를 위한, 본 발명의 CNP 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학 조성물에 관한 것이다.

[1250] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (IVa) 및 (IVb)의 비가역적 접합체이며:



[1251]

[1252] 여기서

[1253] -D는 CNP 모이어티이고;

[1254] $-L^2-$ 는 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이며;

[1255] -Z는 수용성 캐리어 모이어티이고;

[1256] x는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이며;

[1257] y는 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[1258] -D, $-L^2-$, -Z, x 및 y의 바람직한 구현예는 전술한 바와 같다.

[1259] 도 1: 서열번호:1에 따른 CNP의 구조.

[1260] 실시예

[1261] 물질 및 방법

[1262] CNP 서열번호:1을 바켄 에이지(Bachem AG, 스위스, 부벤도르프)(CNP-22, 인간, 카달로그 번호 H-1296)로부터 취득하였다. CNP-34 서열번호:40 및 CNP-38 서열번호:24를 카슬로 에이피에스(CASLO ApS, 덴마크, 쿵겐스 링비)로부터 취득하였다.

[1263] Lys26의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-38(Fmoc-전략에 의해 합성됨)을 카슬로 에이피에스(CASLO ApS, 덴마크, 쿵겐스 링비)로부터 취득하였다.

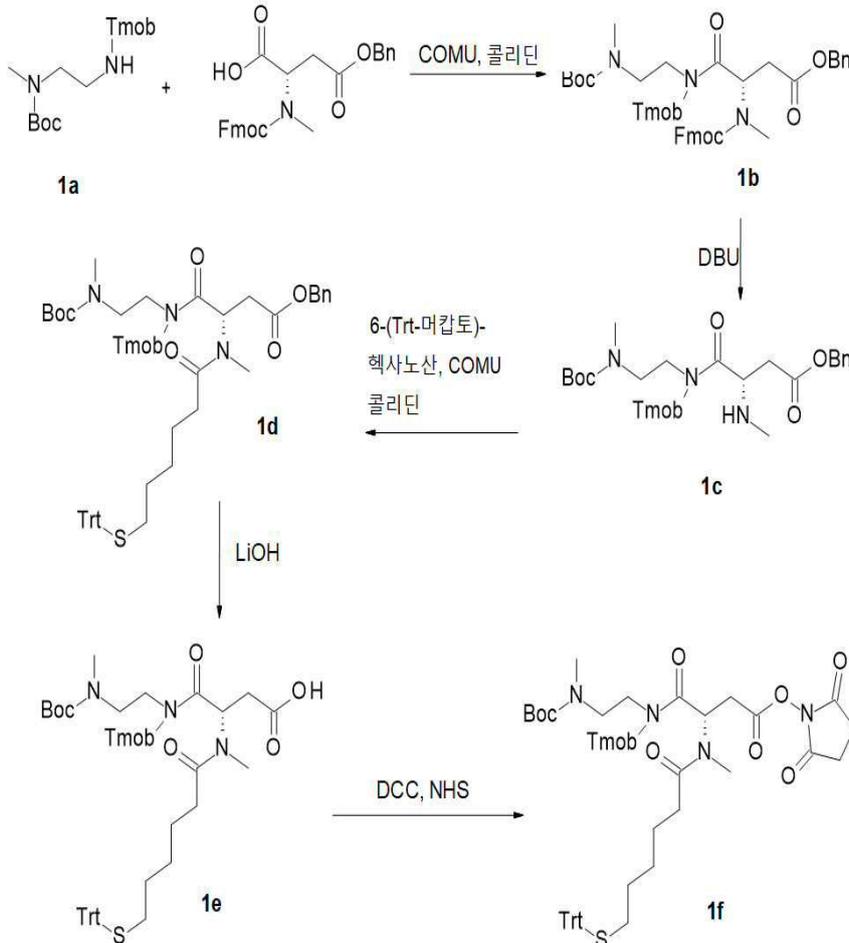
[1264] Lys12, Lys16 또는 Lys22의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 텐타겔(tentagel) 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-34(Fmoc-전략에 의해 합성됨)를 펩타이드 스페셜티 연구소 지엠비에이취(Peptide Specialty Laboratories GmbH, 독일, 하이델베르그)로부터 취득하였다. 유리 N-말단을 갖는 TCP 텐타겔 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-38(Fmoc-전략에 의해 합성됨)을 펩타이드 스페셜티 연구소 지엠비에이취(Peptide Specialty Laboratories GmbH, 독일, 하이델베르그)로부터 취득하였다.

[1265] 메톡시 PEG 아민 5 kDa를 라프 라프 폴리머르 지엠비에이취(Rapp Rapp Polymere GmbH, 독일, 투빈겐)로부터 취득하였다. 이 연구에 사용된 다른 모든 PEG는 엔오에프 유럽 엔브이(NOF Europe N.V., 벨기에, 그로벤동크)로부터 획득하였다.

- [1266] FmocN-Me-Asp(OtBu)-OH를 바켄 에이지(Bachem AG, 스위스, 부벤도르프)(CNP-22, 인간, 카달로그 번호 H-1296)로부터 취득하였다. S-트리틸-6-머캅토핵사노산을 폴리펩타이드(프랑스, 스트라스버그)로부터 구입하였다. HATU를 머크 바이오사이언시스 지엠비에이취(Merck Biosciences GmbH, 독일, 슈발바흐(Schwalbach/Ts))로부터 취득하였다.
- [1267] 2,4-디메틸벤질 알콜을 에이비씨알 지엠비에이취(abcr GmbH, 독일, 칼스루에)로부터 취득하였다.
- [1268] Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH를 펩타이드 인터네셔널사(Peptide International Inc., 미국, 루이빌(Louisville, KY))로부터 취득하였다.
- [1269] 중성 엔도펩티다아제(NEP)를 엔조 라이프 사이언시스(Enzo Life Sciences GmbH, 독일, 괴라흐)로부터 취득하였다
- [1270] 다른 모든 화학약품 및 시약을 시그마 알드리치 지엠비에이취(Sigma Aldrich GmbH, 독일, 타우프키르첸)로부터 취득하였다.
- [1271] 폴리에틸렌 프리트(frit)이 장착된 주사기(MultiSynTech GmbH, Witten, Germany)를 반응 용기로서 또는 펩타이드 수지를 위한 세척 단계를 위해 사용하였다.
- [1272] 수지 상의 측쇄 보호된 CNP로부터 ivDde 보호기를 제거하기 위한 일반적인 절차
- [1273] 수지를 30분 동안 DMF에서 미리 팽윤시키고 용매를 버렸다. 수지를 8 x 15분 동안 DMF/하이드라진 수화물 4/1(v/v, 2.5 mL/g 수지)과 함께 인큐베이션하여 ivDde기를 제거하였다. 각 단계 동안, 신선한 DMF/하이드라진 수화물 용액을 사용하였다. 마지막으로, 수지를 DMF(10 x), DCM(10 x)로 세척하고 진공에서 건조시켰다.
- [1274] RP-HPLC 정제:
- [1275] 분취용 RP-HPLC를 위해, 하기 컬럼이 장착된 워터스(Waters) 600 컨트롤러 및 2487 이중 흡광도 검출기를 사용하였다: 워터스 XBridge™ BEH300 Prep C18 5 μm, 150 x 10 mm, 유속 6 mL/분, 또는 워터스 XBridge™ BEH300 Prep C18 10 μm, 150 x 30 mm, 유속 40 mL/분. 용매 시스템 A(0.1% TFA v/v 또는 0.01% 농축 HCl v/v을 함유하는 물) 및 용매 시스템 B(0.1% TFA v/v 또는 0.01% 농축 HCl v/v을 함유하는 아세토니트릴)의 선형 구배를 사용하였다.
- [1276] 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 모으고 달리 언급되지 않는 한 동결건조시켰다.
- [1277] 플래쉬 크로마토그래피
- [1278] 플래쉬 크로마토그래피 정제를 바이오타지(Biotage) KP-Sil 실리카 카트리지 및 용리액으로서 n-헵탄 및 에틸 아세테이트를 사용하여, 바이오타지 에이비(Biotage AB, 스웨덴)로부터의 이소라 원 시스템(Isolera One system) 상에서 수행하였다. 생성물을 254 nm에서 검출하였다.
- [1279] **분석 방법**
- [1280] 분석용 초고성능 LC(UPLC)-MS를 써모 사이언티픽(Thermo Scientific)의 LTQ 오비트랩 디스커버리(Orbitrap Discovery) 질량 분석기에 결합되거나 워터스 마이크로매스(Micromass) ZQ에 결합된 워터스 BEH300 C18 컬럼 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자 크기, 유속: 0.25 mL/분; 용매 A: 0.04% TFA(v/v)를 함유하는 물, 용매 B: 0.05% TFA(v/v)를 함유하는 아세토니트릴)이 장착된 워터스 액큐이티 시스템(Acquity system) 상에서 수행하였다.
- [1281] 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 달리 언급되지 않는 한 0.45 μm 입구 필터가 장착된 슈퍼덱스(Superdex) 200 5/150 GL 컬럼(Amersham Bioscience/GE Healthcare)이 장착된 아머삼 바이오사이언스 AEKTAbasic 시스템을 사용하여 수행하였다. 20 mM 인산나트륨, 140 mM NaCl, pH 7.4를 이동상으로서 사용하였다.
- [1282] -D에 대한 -L¹-의 부착의 가역적 특성으로 인해, NEP-안정성 및 수용체 친화성을 본 발명의 CNP 프로드러의 안정한 유사체를 사용하여 측정하였고, 즉, -D에 대한 -Z의 가역적 부착 대신에 안정한 부착을 갖는 본 발명의 CNP 프로드러와 유사한 구조체를 사용하여 측정하였다.
- [1283] 이것은 본 발명의 CNP 프로드러가 실험 과정에서 CNP를 방출하고 상기 방출된 CNP가 결과에 영향을 미쳤을 것이기 때문에 필요하였다.

- [1284] 혈장 총 CNP-38 농도의 정량
- [1285] 혈장 총 CNP-38 농도를 트립신 소화 후 N-말단 서명(signature) 펩타이드(서열: LQEHPNAR) 및 C-말단 서명 펩타이드(서열: IGSMSGLGC)의 정량에 의해 결정하였다.
- [1286] LC-MS 분석을 ESI 프로브를 통해 애질런트(Agilent) 6550 iFunnel Q-TOF 질량 분석기에 결합된 애질런트 1290 UPLC를 사용하여 수행하였다. 크로마토그래피를 0.25 mL/분(T = 25°C)의 유속에서 프리-필터(pre-filter)를 갖는 워터스 액티비티 BEH300 C18 분석 컬럼(50 x 2.1 mm I.D., 1.7 μm 입자 크기) 상에서 수행하였다. 0.2% 포름산(v/v)을 함유하는 물(UPLC 등급)을 이동상 A로서 사용하였고, 0.2% 포름산을 갖는 아세트니트릴(UPLC 등급)을 이동상 B로서 사용하였다. 상기 구배 시스템은 3.0분 동안 0.1% B의 초기 매개변수에서의 짧은 등용매 단계 후 17분 이내에 0.1% B에서 16% B로의 선형 증가를 포함하였다. 질량 분석을 이온 m/z 482.75 [M+2H]²⁺(N-말단) 및 m/z 824.36 [M+H]¹⁺(C-말단)을 모니터링하는 단일 이온 모니터링(SIM) 모드에서 수행하였다. 내부 표준으로서, 중수소화된 CNP-38 펩타이드를 사용하였다.
- [1287] 공시료(blank) 혈장에서의 CNP-38 접합체의 보정 표준을 하기와 같이 제조하였다: 해동된 Li-헤파린 시노몰구스 혈장을 먼저 균질화한 다음, 5분간 원심분리하였다. CNP-38 접합체 제형을 DMSO 중의 10 μg/mL(접합체 CNP-38 당량)의 작업 용액으로 희석하고 9.3 ng/100 μL(접합체 CNP-38 당량) 내지 139.5 ng/100 μL(접합체 CNP-38 당량)의 농도로 공시료 혈장에 첨가하였다. 이들 용액을 보정 곡선을 생성하는데 사용하였다. 보정 곡선을 두 가지 서명 펩타이드(N- 및 C-말단)에 대해 1/x²로 가중치를 주었다. 품질 관리를 위해, 3개의 품질 관리 샘플을 116.2 ng/100 μL(높은 QC, 접합체 CNP-38 당량), 69.75 ng/100 μL(중간 QC, 접합체 CNP-38 당량) 및 23.25 ng /100 μL(낮은 QC, 접합체 CNP-38 당량)의 함량을 갖도록 제조하였다.
- [1288] 샘플 제조를 위해, 100 μL의 혈장 샘플에 300 μL의 예냉된(0°C) 메탄올을 첨가하여 단백질을 침전을 수행하였다. 200 μL의 상층액을 새로운 웰-플레이트로 옮기고 증발 건조시켰다(35°C에서 완전한 건조 흐름하에서). 100 μL의 재구성 용매(써모 소화 완충제, 주문 번호 60109-101, 써모 피셔 사이언티픽 지엠비에이취(독일, 만하임))를 사용하여 잔류물을 용해시켰다. 20 μg의 트립신(주문 번호 V5111, 프로메가 지엠비에이취, 독일, 만하임)을 20 μL의 10 mM 아세트산에 용해시켰다. 2 μL의 트립신 용액을 각 공동(cavity)에 첨가하였다.
- [1289] 37°C(수조)에서 4시간 인큐베이션 후, 5 μL의 0.5 M TCEP 용액을 각 공동에 첨가하고 96°C에서 5분간 다시 인큐베이션하였다. 샘플을 실온으로 냉각한 후, 3 μL 아세트니트릴을 첨가하였다. 용출액을 바이알로 옮겼다. 10 μL를 UPLC-MS 시스템에 주입하였다.
- [1290] 실시예 1
- [1291] 링커 시약 1f의 합성

[1292] 링커 시약 **1f**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1293]

[1294] MeOH(20 mL) 중의 N-메틸-N-Boc-에틸렌디아민(2 g, 11.48 mmol) 및 NaCNBH₃(819 mg, 12.63 mmol)의 용액에 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(2.08 g, 10.61 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 90분간 교반하고, 3 M HCl(4 mL)로 산성화시키고, 15분간 더 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(200 mL)에 첨가하고, CH₂Cl₂로 5 x 추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 진공에서 증발시켰다. 생성된 N-메틸-N-Boc-N'-Tmob-에틸렌디아민 **1a**를 높은 진공에서 건조시키고, 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용하였다.

[1295] 수율: 3.76 g(11.48 mmol, 89% 순도, **1a** : 이중 Tmob 보호된 생성물 = 8:1)

[1296] MS: m/z 355.22 = [M+H]⁺, (계산된 단동위 질량 =354.21).

[1297] CH₂Cl₂(24 mL) 중의 **1a**(2 g, 5.65 mmol)의 용액에 COMU(4.84 g, 11.3 mmol), N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH(2.08 g, 4.52 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(2.65 mL, 20.34 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂(250 mL)로 희석하고 0.1 M H₂SO₄(100 mL)로 3 x 및 염수(100 mL)로 3 x 세척하였다. 수성상을 CH₂Cl₂(100 mL)로 재추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 잔류물을 24 mL의 부피로 농축하였다. **1b**를 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[1298] 수율: 5.31 g(148%, 6.66 mmol)

[1299] MS: m/z 796.38 = [M+H]⁺, (계산된 단동위 질량 =795.37).

[1300] THF(60 mL) 중의 **1b**(5.31 g, N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH 대비 최대 4.52 mmol)의 용액에, DBU(1.8 mL, 3% v/v)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 12분간 교반하고, CH₂Cl₂(400 mL)로 희석하고, 0.1 M H₂SO₄(150 mL)로 3 x 및 염수(150 mL)로 3 x 세척하였다. 수성상을 CH₂Cl₂(100 mL)로 재추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고

고, 여과하였다. **1c**를 용매의 증발시에 단리시키고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1301] MS: m/z 574.31 = $[M+H]^+$, (계산된 단동위 질량 = 573.30).

[1302] **1c**(5.31 g, 4.52 mmol, 조생성물)를 아세트니트릴(26 mL) 및 COMU(3.87 g, 9.04 mmol)에 용해시키고, 6-트리틸머캅토핵사노산(2.12 g, 5.42 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(2.35 mL, 18.08 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (400 mL)로 희석하고, 0.1 M H_2SO_4 (100 mL)로 3 x 및 염수(100 mL)로 3 x 세척하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 재추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, **1d**를 용매의 증발시에 단리하였다. 생성물 **1d**를 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[1303] 수율: 2.63 g(62%, 94% 순도)

[1304] MS: m/z 856.41 = $[M+H]^+$, (계산된 단동위 질량 = 855.41).

[1305] *i*-PrOH(33 mL) 및 H_2O (11 mL) 중의 **1d**(2.63 g, 2.78 mmol)의 용액에 LiOH(267 mg, 11.12 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 희석하고, 0.1 M H_2SO_4 (50 mL)로 3 x 및 염수(50 mL)로 3 x 세척하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 재추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, **1e**를 용매의 증발시에 단리하였다. **1e**를 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[1306] 수율: 2.1 g(88%)

[1307] MS: m/z 878.4 = $[M+Na]^+$, (계산된 단동위 질량 = 837.40).

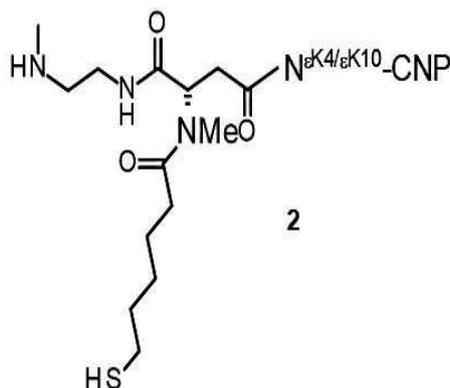
[1308] 무수 DCM(4 mL) 중의 **1e**(170 mg, 0.198 mmol)의 용액에 DCC(123 mg, 0.59 mmol), 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 5분 후, N-하이드록시-석신이미드(114 mg, 0.99 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 90% 아세트니트릴 및 0.1% TFA(3.4 mL)에 용해시켰다. 상기 조 혼합물을 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 0.5 M pH 7.4 인산 완충액으로 중화시키고, 농축시켰다. 생성된 수성상을 DCM으로 추출하고, **1f**를 용매의 증발시에 단리하였다.

[1309] 수율: 154 mg(81%)

[1310] MS: m/z 953.4 = $[M+H]^+$, (계산된 단동위 질량 = 952.43).

[1311] 실시예 2

[1312] $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올 **2**, $N^{\epsilon K4}$ -CNP 모노-링커 티올 **2c** 및 $N^{\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올 **2d**의 합성



[1313]

[1314] CNP-22(5.2 μ mol)를 0.6 mL DMSO에 용해시켜 $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올(Lys4 또는 Lys10의 측쇄 아미노기에 접합된 링커를 갖는 위치이성질체(regioisomer)의 혼합물) **2**를 제조한다. 테트라부틸-암모늄하이드록사이드 수화물을 이용하여 pH 8.5로 조정된 0.15 mL 0.375 M 붕산염 완충액, 60 μ L DIPEA 및 0.34 mL의 DMSO 중의 **1f**(6.1 mg, 7.1 μ mol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 2 mL 아세트

니트릴/물 1/1(v/v) 및 200 μ L AcOH로 희석하고, 보호된 $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 접합체를 RP-HPLC에 의해 상기 반응 혼합물로부터 분리한다.

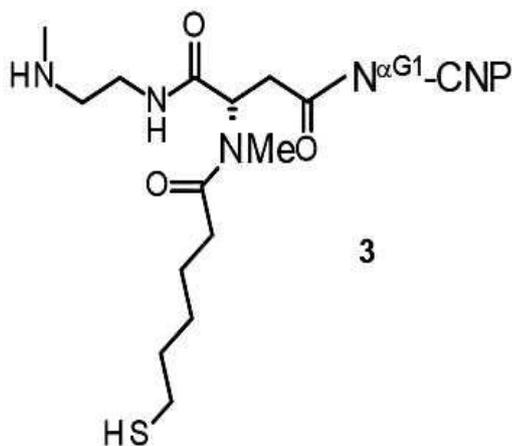
[1315] 최적화된 RP-HPLC 구배가 $N^{\epsilon K4}$ -CNP 모노-링커 티올 **2a** 및 $N^{\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올 **2b**의 분리를 위해 사용될 수 있다.

[1316] 보호기의 제거는 동결건조된 생성물 분획을 실온에서 1시간 동안 0.6 mL의 90/10/2/2(v/v/v/v) HFIP/TFA/TES/물로 처리함으로써 영향을 받는다. 탈보호된 $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올 **2**를 RP-HPLC에 의해 정제한다. 생성물의 동일성 및 순도를 ESI-LCMS에 의해 결정한다.

[1317] 탈보호된 $N^{\epsilon K4}$ -CNP 모노-링커 티올 **2c** 및 $N^{\epsilon K10}$ -CNP 모노-링커 티올 **2d**는 각각 **2a** 및 **2b**로부터 유사하게 수득될 수 있다.

[1318] 실시예 3

[1319] $N^{\alpha G1}$ -CNP 모노-링커 티올 **3**의 합성



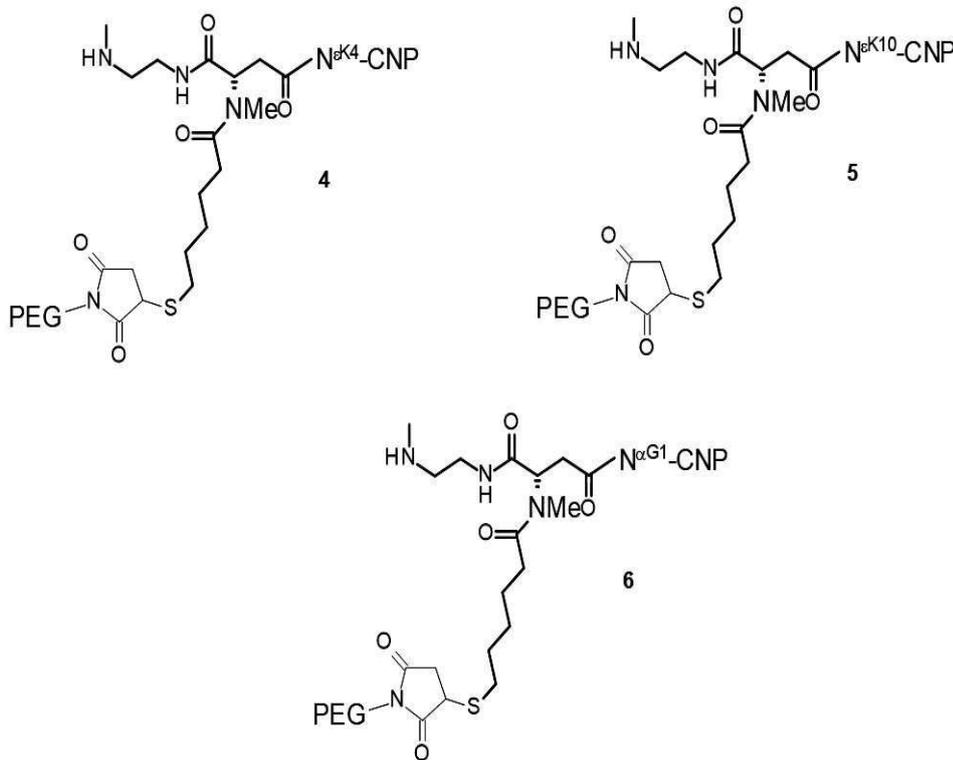
[1320]

[1321] CNP-22(5.2 μ mol)를 0.6 mL DMSO에 용해시켜 $N^{\alpha G1}$ -CNP 모노-링커 티올 **3**을 제조한다. 0.25 mL 0.5 M 인산 완충액 pH 7.4 및 0.34 mL의 DMSO 중의 **1f**(6.1 mg, 7.1 μ mol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 몇 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 2 mL 아세토니트릴/물 1/1(v/v) 및 200 μ L AcOH로 희석하고, 보호된 $N^{\alpha G1}$ -CNP 모노-링커 티올을 RP-HPLC에 의해 상기 반응 혼합물로부터 분리한다.

[1322] 보호기의 제거는 보호기의 제거는 동결건조된 생성물 분획을 실온에서 1시간 동안 0.6 mL의 90/10/2/2(v/v/v/v) HFIP/TFA/TES/물로 처리함으로써 영향을 받는다. 탈보호된 $N^{\alpha G1}$ -CNP 모노-링커 티올 **3**을 RP-HPLC에 의해 정제한다. 생성물의 동일성 및 순도를 ESI-LCMS에 의해 결정한다.

[1323] 실시예 4

[1324] CNP 모노-링커 티올 2c, 2d 및 3의 폐길화



[1325]

[1326] 1 μmol CNP 모노-링커 티올 2c를 0.5 mL 아세토니트릴 / 0.2 M 석신산염 완충액 pH 3.8 1/1(v/v)에 용해시킨다. 1.2 μmol 의 선형 40 kDa PEG-말레이미드를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 교반한다. 20 μL AcOH를 첨가하여 상기 반응을 퀘칭하고 CNP 접합체 4를 분취용 RP-HPLC에 의해 정제한다.

[1327] CNP 접합체 5 및 6을 1 μmol CNP 모노-링커 티올 2d 및 3으로부터 유사하게 제조한다.

[1328] CNP 함량을 산성 조건 하에 총 가수분해 후 정량적 아미노산 분석에 의해 결정한다.

[1329] 실시예 5

[1330] 시험관내 방출 동역학

[1331] CNP 접합체 4, 5 및 6을 대략 2 mg/mL의 농도로 60 mM 인산나트륨, 3 mM EDTA, 0.01% 트윈-20, pH 7.4에 용해시키고, 멸균 여과한다. 혼합물을 37°C에서 인큐베이션한다. 시점에, 분취량을 회수하여 RP-HPLC 및 ESI-MS에 의해 분석한다. 방출된 CNP와 관련이 있는 UV-신호를 통합하고 인큐베이션 시간에 대해 플롯팅한다.

[1332] 곡선-피팅 소프트웨어를 적용하여 상응하는 방출의 하프타임(halftime)을 추정한다.

[1333] 실시예 6

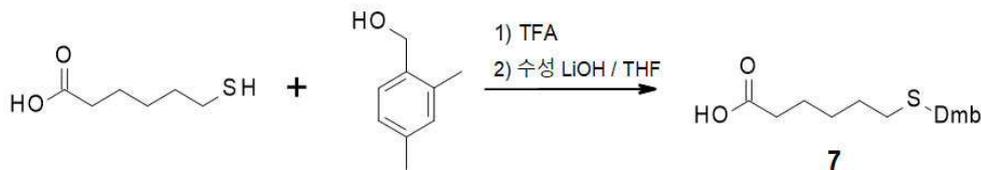
[1334] 랫트에서 약동학 및 cGMP 생산

[1335] 등물 용량의 CNP-22, CNP 접합체 4, 5 또는 6을 정상 랫트에 iv 및 sc로 주사한다. 시간 경과에 따른 혈장 CNP 및 cGMP 수준을 문헌(US 특허 8,377,884 B2)에 기재된 바와 같이 결정한다.

[1336] 실시예 7

[1337] Dmb 보호된 6-머캡토헥사노산 7의 합성

[1338] 화합물 7을 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1339]

[1340] 트리플루오로아세트산(20 mL) 중의 6-머캅토헥사노산(7.10 g, 47.90 mmol)의 용액에, 2,4-디메틸벤질 알콜(13.5 g, 95.80 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 60분간 교반한 다음, 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 95.8 mL LiOH(3 M) 및 THF(81 mL)의 혼합물에 용해시키고 실온에서 60분간 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc(200 mL)로 3x 추출하였다. 조합된 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 7을 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

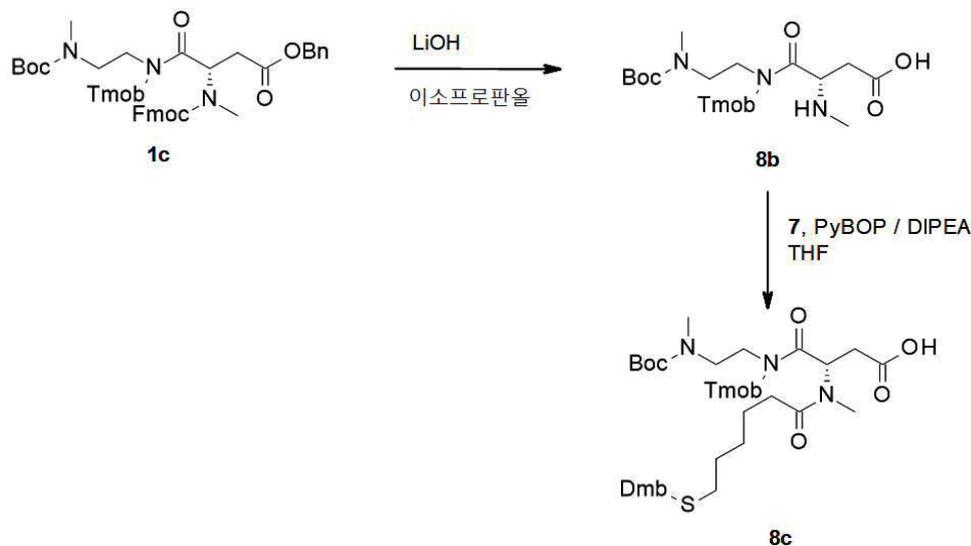
[1341] 수율: 2.27 g (8.52 mmol, 18%)

[1342] MS: m/z 267.01 = [M+H]⁺, (계산된 단동위 질량 = 266.13).

[1343] 실시예 8

[1344] 링커 시약 8c의 합성

[1345] 링커 시약 8c를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1346]

[1347] 이소프로판올(401 mL) 중의 1c(21.6 g, 27.18 mmol)의 용액에 물(130 mL) 및 LiOH(3.90 g, 163.06 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 톨루엔(300 mL)으로 희석하고 0.1 M HCl(200 mL)로 3 x 세척하였다. 조합된 수성상을 톨루엔(100 mL)으로 3 x 세척하였다. 수성상을 4 M NaOH(4 mL)를 이용하여 pH 8.5로 염기성화하고, CH₂Cl₂(200 mL)로 8 x 추출하였다. 조합된 CH₂Cl₂ 상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 8b를 용매의 증발시에 단리시키고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1348] 수율: 11.89 g (24.59 mmol, 90%)

[1349] MS: m/z 484.16 = [M+H]⁺, (계산된 단동위 질량 = 483.26).

[1350] THF(10 mL) 중의 7(293 mg, 1.10 mmol) 및 PyBOP(572 mg, 1.10 mmol)의 용액에 N₂-분위기 하에 DIEA(0.52 mL, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 60분간 교반하였다. THF(2 mL) 중의 8b(484 mg, 1.00 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 반응을 60분간 더 교반하였다. 상기 반응을 2 M 구연산 용액(10 mL)으로 퀀칭하고 THF를 진공에서 제거하였다. 그리고 나서, 생성된 수성상을 EtOAc(15 mL)로 2 x 추출하고, 조합된 유기층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 8c를 RP HPLC에 의해

정제하였다.

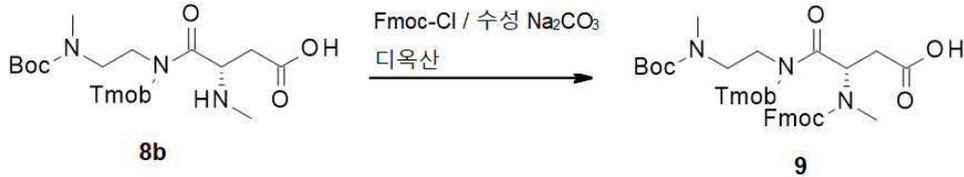
[1351] 수율: 330 mg (0.451 mmol, 45%)

[1352] MS: m/z 732.34 = $[M+H]^+$, (계산된 단동위 질량 = 731.38).

[1353] 실시예 9

[1354] 링커 시약 9의 합성

[1355] 링커 시약 9를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1356]

[1357] 디옥산(20 mL) 중의 **8b**(2.00 g, 4.14 mmol) 및 Fmoc-Cl(1.07 g, 4.14 mmol)의 용액에 1 M Na₂CO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 40분간 교반하였다. 물(100 mL) 및 디에틸 에테르(100 mL)를 첨가하고, 수성상을 디에틸 에테르(100 mL)로 2 x 추출하였다. 수성상을 농축 HCl로 pH 1까지 산성화하고, 다시 디에틸 에테르로 3 x 추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. **9**를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

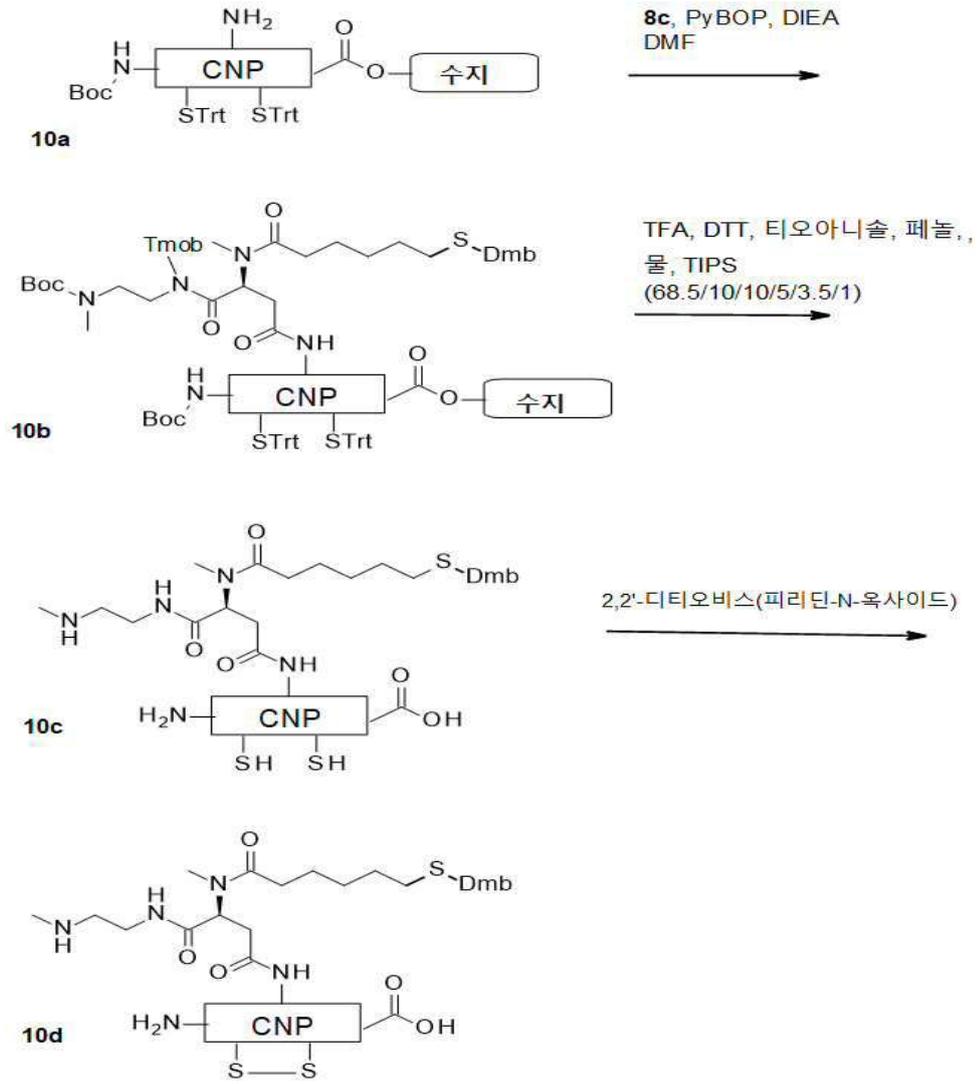
[1358] 수율: 2.63 g (3.73 mmol, 90%)

[1359] MS: m/z 728.32 = $[M+Na]^+$, (계산된 단동위 질량 = 705.33).

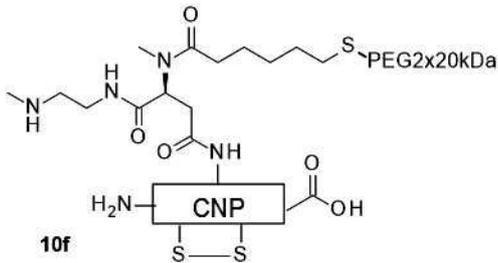
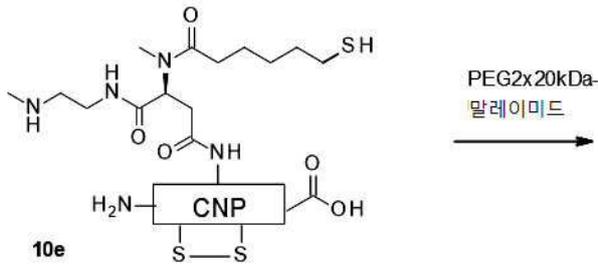
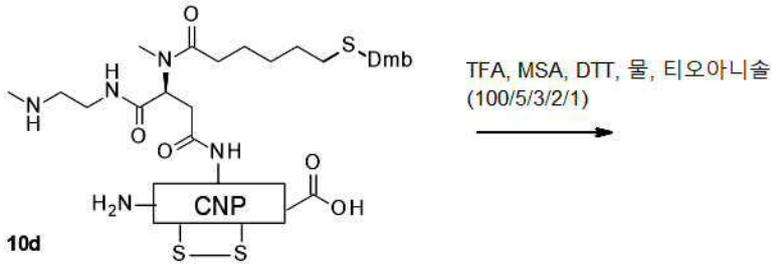
[1360] 실시예 10

[1361] 가역적 Lys26 CNP-38 PEG2x20 kDa 접합체 10f의 합성

[1362] 접합체 10f를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1363]



[1364]

[1365]

Lys26의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 2.00 g(0.21 mmol)의 CNP-38을 물질 및 방법에서 제공된 절차에 따라 탈보호시켜 **10a**를 수득하였다. DMF(5 mL) 중의 링커 시약 **8c**(336 mg, 0.46 mmol), PyBOP(239 mg, 0.46 mmol) 및 DIEA(182 μ L, 1.04 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 인큐베이션한 다음 수지 **10a**에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 흔들었다. 수지를 DMF(10 mL)로 10 x 및 DCM(10 mL)으로 10 x 세척하고, 진공에서 15분간 건조시켰다. 수지를 15 mL 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 절단 카테일 68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v) TFA/DTT/티오아니솔론/페놀/물/TIPS로 처리하여 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고 60분 동안 진탕하였다. 조(crude) **10c**를 예냉된 디에틸 에테르(-18 $^{\circ}$ C)에서 침전시켰다. 상기 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 조합된 HPLC 분획을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1366]

MS: m/z 1124.60 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량= 1124.59).

[1367]

10c(250 mL)의 조합된 HPLC 분획에, 40 mL의 0.5 M 구연산 완충액(pH = 5.00) 및 1/1(v/v) 아세트니트릴/물 중의 2,2'-디티오비스(피리딘-N-옥사이드) 용액의 0.01 M 용액 7 mL를 첨가하였다. 실온에서 5분간 인큐베이션 후, 상기 반응을 종료하였다. 상기 혼합물을 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 500 mL 물로 희석하고, AcOH(20 mL)를 이용하여 약 pH 2로 산성화시켰다. **10d**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1368]

수율: 101 mg (17.3 μ mol, 9%) CNP-38-링커-Dmb * 10 TFA

[1369]

MS: m/z 1124.10 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량= 1124.09).

[1370]

30 mL 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 절단 카테일 100/5/3/2/1(v/v/w/v/v) TFA/MSA/DTT/물/티오아니솔론을 **10d**(101 mg, 17.3 μ mol)에 첨가하고 0 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반함으로써 Dmb 보호기의 절단을 달성하였다. 조 **10e**를 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 디에틸 에테르에서 침전시켰다. 임의의 TFA 에스테르를 가수분해하기 위해 상기 침전물을 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 물에 용해시키고 10분간 인큐베이션하였다. **10e**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1371]

수율: 46 mg (8.34 μ mol, 48%) CNP-38-링커-티올 * 10 TFA

[1372] MS: m/z 1094.58 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 1094.57).

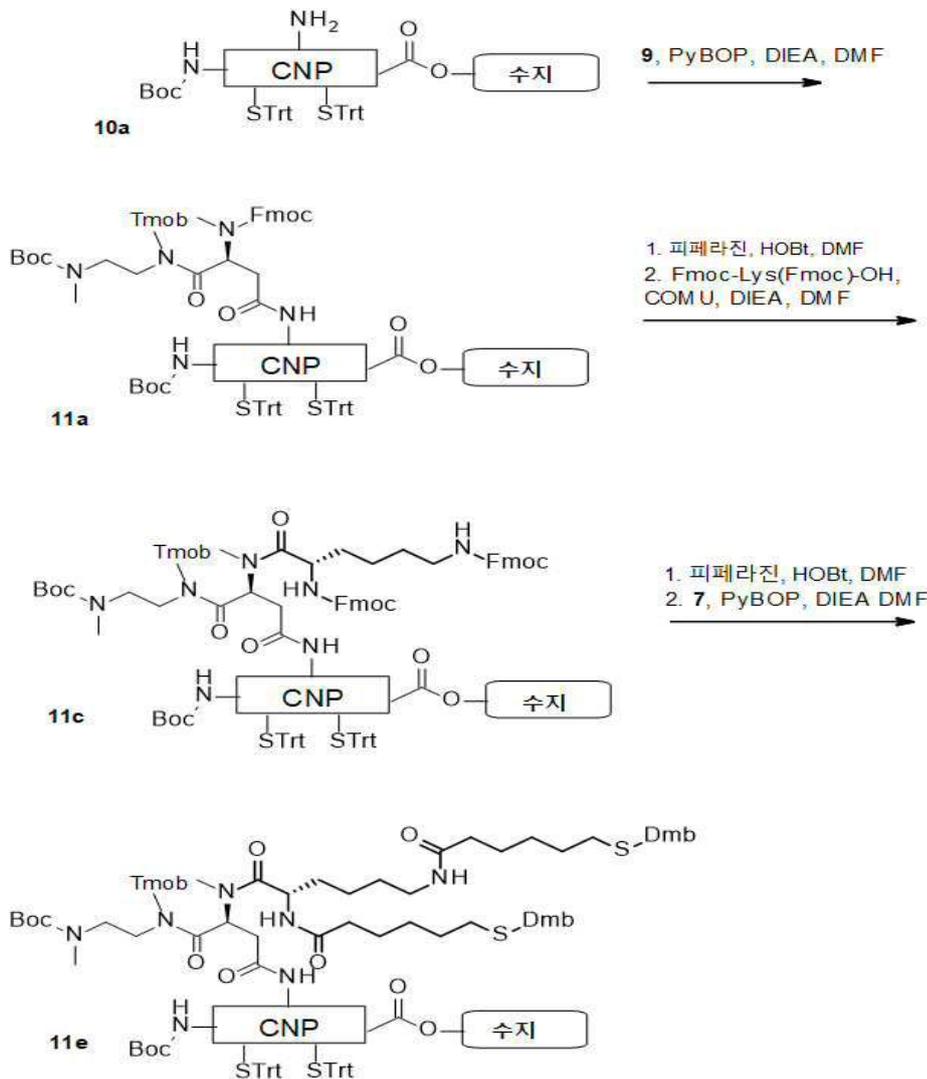
[1373] 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1.15 mL 물 중의 **10e**(46 mg, 8.43 μ mol)의 용액에 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 4.35 mL 물 중의 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 870 mg, 21.75 μ mol)의 용액을 첨가한 후, 0.5 M 락트산 완충액(1.07 mL, pH = 4.20)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 접합체 **10f**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1374] 수율: 233 mg (5.21 μ mol, 62%) 접합체 **10f** * 10 HCl

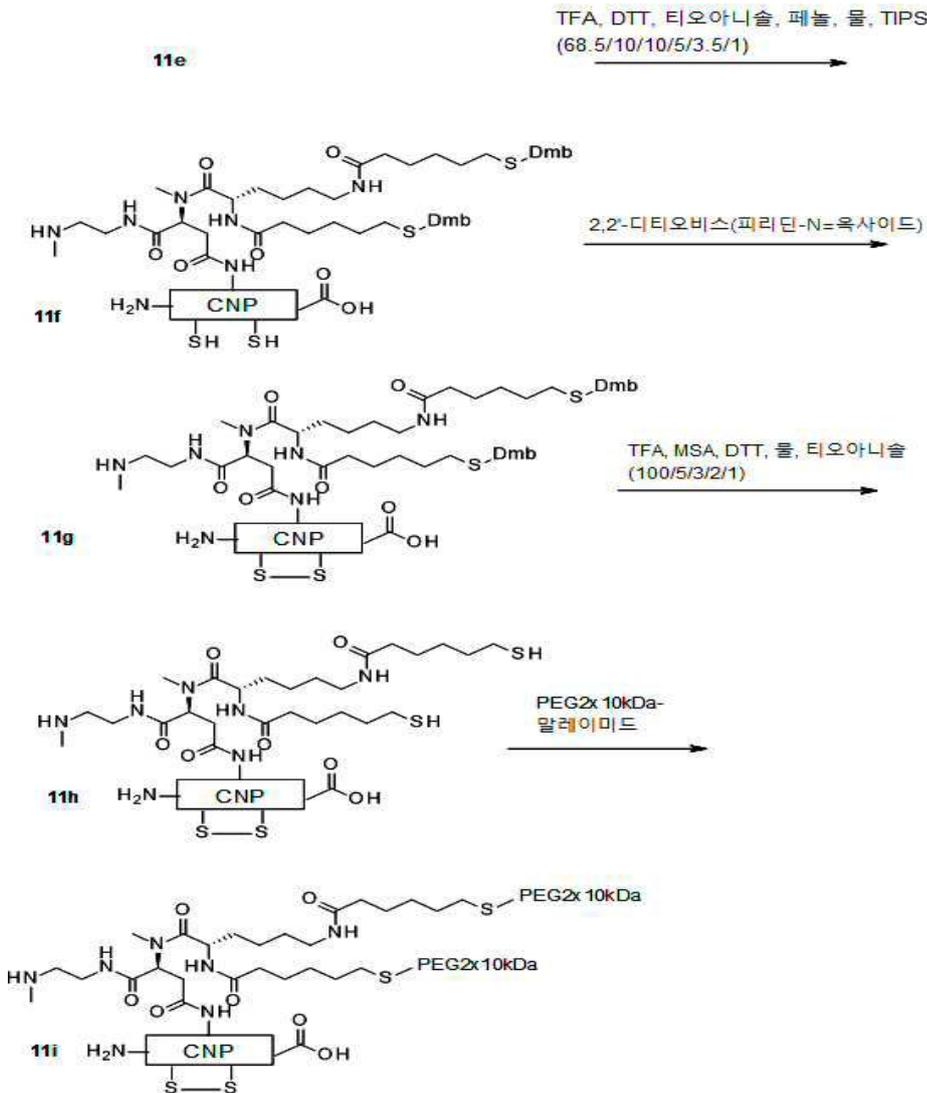
[1375] 실시예 11

[1376] 가역적 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 **11i**의 합성

[1377] 접합체 **11i**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1378]



[1379]

[1380]

DMF(9 mL) 중의 **9**(353 mg, 0.50 mmol) 및 PyBOP(260 mg, 0.50 mmol)의 용액에 DIEA(105 μ L, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 Lys26-측쇄 탈보호된 CNP-38 수지 **10a**(2.00 g, 0.21 mmol) 위에 올리고, 수지 **11a**를 수득하기 위해 상기 현탁액을 실온에서 2시간 동안 흔들었다. 상기 수지를 DMF(7 mL)로 10 x 세척하였다. **11a** 내의 Fmoc 보호기의 절단을 DMF(47 mL) 중의 HOBt(0.68 g, 5.03 mmol) 및 피페라진(3.00 g, 34.83 mmol)의 용액으로 수행하였다. 따라서, 수지를 각각의 시간에 15분간 10 mL의 절단 혼합물과 함께 5 x 인큐베이션하였다. 그리고 나서, 수지를 DMF(7 mL)로 7 x 세척하였다.

[1381]

DMF(9 mL) 중의 Fmoc-Lys(Fmoc)-OH(449 mg, 0.76 mmol), COMU(325 mg, 0.76 mmol) 및 DIEA(165 μ L, 0.95 mmol)의 용액을 제조하고, 상기 수지 위에 올렸다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 흔들었다. 새롭게 제조된 결합 혼합물로 각각 1시간 동안 상기 절차를 2회 반복하였다. 수지를 DMF(7 mL)로 10 x 세척하고, 남아있는 유리 아미노기를 8 mL 1/1/2(v/v/v) Ac₂O/피리딘/DMF로 캡핑(capping)하였다.

[1382]

11c 내의 Fmoc 보호기의 절단을 DMF(47 mL) 중의 HOBt(0.68 g, 5.03 mmol), 피페라진(3.00 g, 34.83 mmol)의 용액으로 수행하였다. 따라서, 수지를 각각의 시간에 15분간 10 mL의 절단 혼합물과 함께 5 x 인큐베이션하였다. 수지를 DMF(7 mL)로 7 x 세척하였다.

[1383]

DMF(9 mL) 중의 **7**(266 mg, 1.00 mmol) 및 PyBOP(520 mg, 1.00 mmol)의 용액에 DIEA(209 μ L, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 상기 수지 위에 올리고, 실온에서 2시간 동안 흔들었다. 상기 수지를 DMF(7 mL)로 7 x 세척하여 수지 **11e**를 수득하였다. 수지를 15 mL 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 절단 카테일 68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v) TFA/DTT/티오아니솔/페놀/물/TIPS로 처리함으로써 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 진탕하였다. 조 **11f**를 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 디에틸 에테르에서 침전시키고, RP-HPLC에 의해 정제하였다. 조합된 HPLC 분획을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1384] MS: m/z 1218.66 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량= 1218.65).

[1385] **11f**(1 L)의 조합된 HPLC 생성물 분획에, 9/1(v/v) 아세트니트릴/물 중의 160 mL의 0.5 M 구연산 완충액(pH = 5.00) 및 100 mL의 50 mM 2,2'-디티오비스(피리딘-N-옥사이드) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1L의 물로 희석하였다. **11g**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1386] 수율: 64.3 mg (10.7 μmol, 6%) CNP-38-링커-DMB * 10 TFA

[1387] MS: m/z 1218.15 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 1218.14).

[1388] 45 mL의 예냉된(-18℃) 절단 카테일 100/5/3/2/1(v/v/w/v/v) TFA/MSA/DTT/물/티오아니솔론을 **11g**(61.8 mg, 10.3 μmol)에 첨가한 다음 0℃에서 4시간 동안 교반하여 Dmb 보호기의 절단을 달성하였다. 조 **11h**를 예냉된(-18℃) 에테르에서 침전시켰다. 임의의 TFA 에스테르를 가수분해하기 위해 상기 침전물을 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1/1(v/v) 아세트니트릴/물의 용액에 용해시키고 실온에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. **11h**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1389] 수율: 38.4 mg (6.65 μmol, 65%) CNP-38-링커-티올 * 10 TFA

[1390] MS: m/z 1159.11 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 1159.10).

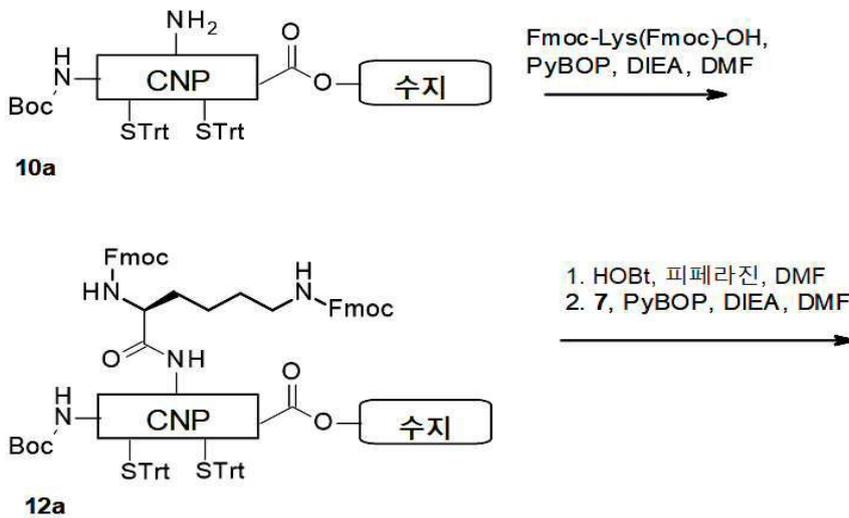
[1391] 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1 mL 물 중의 **11h**(34.6 mg, 5.99 μmol)의 용액에 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 6.1 mL 물 중의 PEG 2x10 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-200MA, 1.12 g, 56.03 μmol)의 용액을 첨가한 후, 0.5 M 락트산 완충액(1.46 mL, pH = 4.00)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 접합체 **11i**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1392] 수율: 227 mg (4.96 μmol, 83%) 접합체 **11i** * 10 HCl

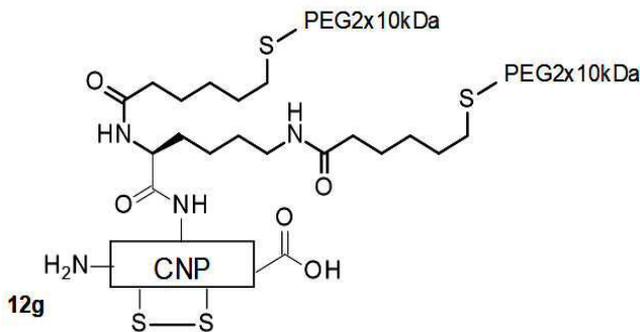
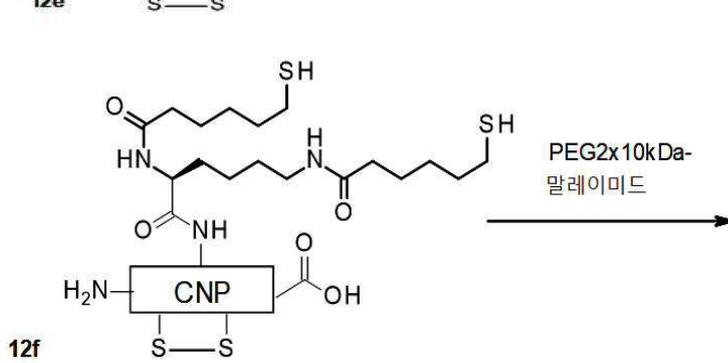
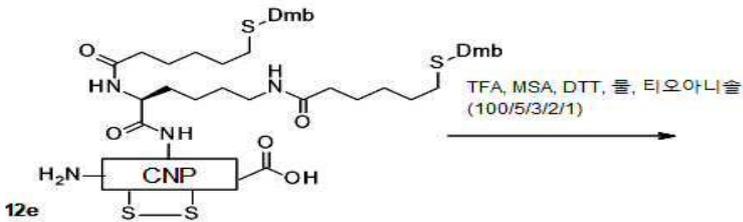
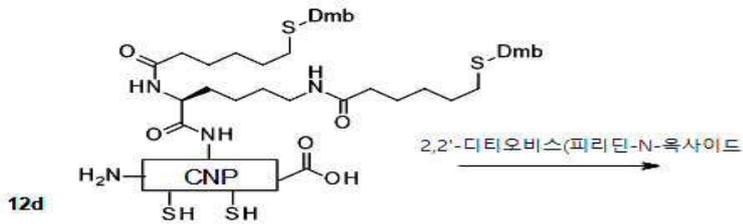
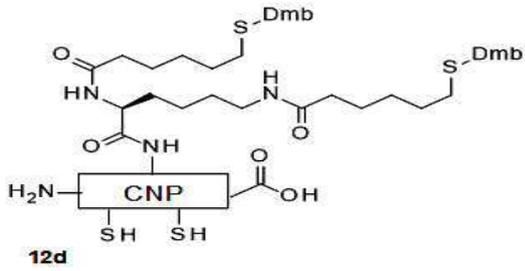
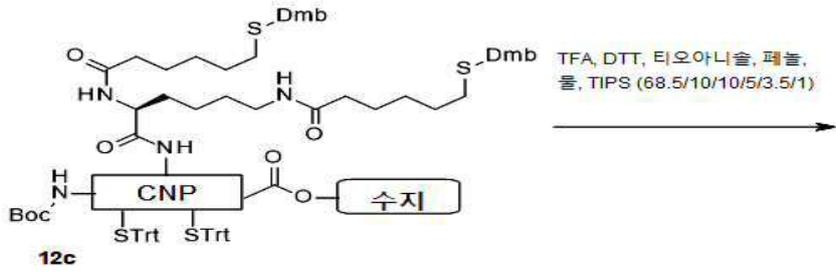
[1393] **실시예 12**

[1394] **영구적 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 12g의 합성**

[1395] 접합체 **12g**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1396]



[1397]

[1398]

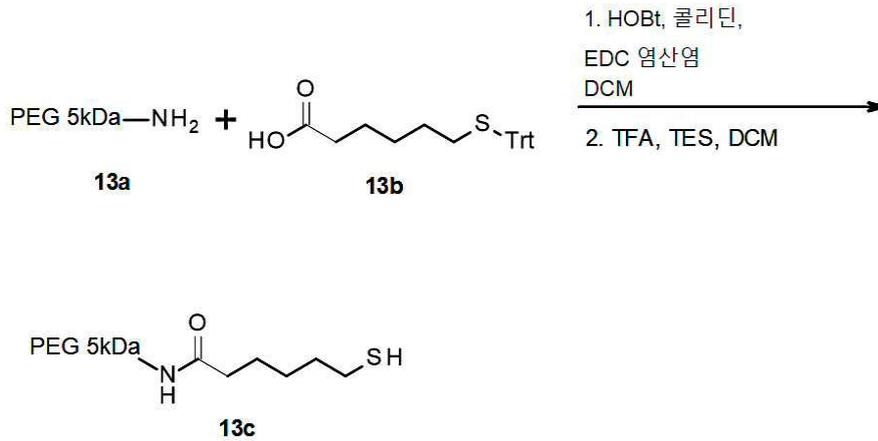
[1399]

DMF(4.6 mL) 중의 Fmoc-Lys(Fmoc)-OH(365 mg, 0.62 mmol) 및 PyBOP(322 mg, 0.62 mmol)의 용액에 DIEA(0.11 mL, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 수지 **10a**(2.0 g, 0.21 mmol) 위에 올렸다. 상기 현탁액을 실온에

서 2시간 동안 흔들었다. 상기 수지를 DMF(7 mL)로 10 x 세척하였다. **12a** 내의 Fmoc 보호기의 절단을 DMF(94 mL) 중의 HOBt(1.35 g, 9.99 mmol), 피페라진(6.00 g, 69.66 mmol)의 용액으로 수행하였다. 따라서, 수지를 각각의 시간에 15분간 절단 혼합물과 함께 5 x 인큐베이션하여, 수지 **12b**를 수득하였다. 그리고 나서, 상기 수지를 DMF(7 mL)로 7 x 세척하였다.

- [1400] DMF(6.5 mL) 중의 **7**(283 mg, 1.06 mmol) 및 PyBOP(552 mg, 1.06 mmol)의 용액에, DIEA(185 μ L, 1.06 mmol)를 첨가하고 수지 **12b**(2.07 g, 0.10 mmol/g, 0.21 mmol) 위에 올렸다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 흔들었다. 그리고 나서, 상기 수지를 DMF(7 mL) 및 CH₂Cl₂(7 mL)로 각각 10 x 세척하고 진공에서 건조시켰다.
- [1401] 수지를 15 mL 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 절단 카테일 68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v) TFA/DTT/티오아니솔론/페놀/물/TIPS로 처리함으로써 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2.5시간 동안 진탕하였다. 조 **12d**를 예냉된 디에틸 에테르(-18 $^{\circ}$ C)에서 침전시키고 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 조합된 HPLC 분획을 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1402] MS: m/z 1172.37 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 1172.37).
- [1403] **12d**의 상기 조합된 HPLC 생성물 분획(390 mL)에, 1/1(v/v) 아세트니트릴/물 중의 58.5 mL의 0.5 M 구연산 완충액(pH = 5.00) 및 8.9 mL의 10 mM 2,2'-디티오비스(피리딘-N-옥사이드) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 다음, 0.1% TFA (v/v)를 함유하는 400 mL의 물로 희석하였다. **12e**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.
- [1404] 수율: 100 mg (17.5 μ mol, 6단계 동안 8%) CNP-38-링커-Dmb * 9 TFA
- [1405] MS: m/z 1171.87 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 1171.86).
- [1406] 65 mL 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 절단 카테일 100/5/3/2/1(v/v/w/v/v) TFA/MSA/DTT/물/티오아니솔론을 **12e**(100 mg, 17.5 μ mol)에 첨가하고 0 $^{\circ}$ C에서 3.5시간 동안 교반함으로써 Dmb 보호기의 절단을 달성하였다. 조 **12f**를 예냉된(-18 $^{\circ}$ C) 디에틸 에테르에서 침전시켰다. 임의의 TFA 에스테르를 가수분해하기 위해 상기 침전물을 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 물에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. **12f**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.
- [1407] 수율: 43.4 mg (7.92 μ mol, 45%) CNP-38-링커-티올 * 9TFA
- [1408] MS: m/z 1112.83 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 1112.82).
- [1409] 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1 mL 물 중의 **12f**(39.6 mg, 7.22 μ mol)의 용액에 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 6.16 mL 물 중의 PEG 2x10 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-200MA, 1.22 g, 59.94 μ mol)의 용액을 첨가한 후, 0.5 M 락트산 완충액(1.41 mL, pH = 4.20)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 접합체 **12g**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.
- [1410] 수율: 204 mg (4.48 μ mol, 57%) 접합체 **12g** * 9 HCl
- [1411] 실시예 13
- [1412] PEG5kDa 티올 13c의 합성

[1413] PEG5kDa 티올 **13c**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1414]

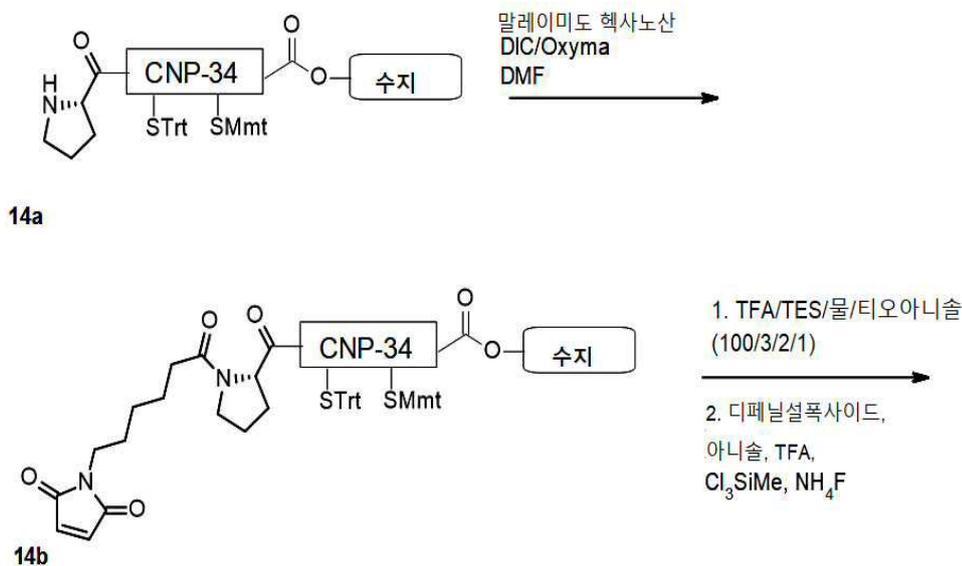
[1415] DCM(1.00 mL) 중의 **13b**(58.6 mg, 0.15 mmol), HOBt(22.9 mg, 0.15 mmol) 및 EDC 염산염(28.8 mg, 0.15 mmol)의 용액에, 2,4,6-콜리딘(121 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 그리고 나서, DCM(4.00 mL) 중의 메톡시 PEG 아민 5 kDa **13a**(500 mg, 0.10 mmol)의 용액을 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 용매의 양을 진공에서 감소시키고 수성 잔류물을 DCM(1 x 100 mL, 2 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공에서 20 mL로 감소시켰다. TFA(1.6 mL) 및 TES(3.5 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. **13c**를 디에틸 에테르에서 침전시키고, -20℃에서 밤새 보관하고, 여과하고 진공에서 건조시켰다.

[1416] 수율: 372 mg (72 μmol, 72%)

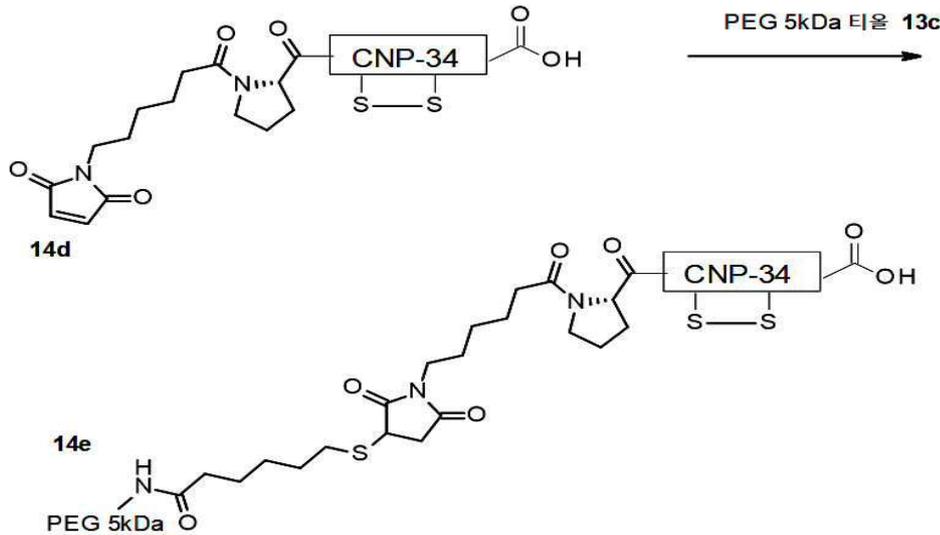
[1417] 실시예 14

[1418] 영구적 N-말단 CNP-34 PEG 5 kDa 접합체 **14e**의 합성

[1419] 접합체 **14e**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1420]



[1421]

[1422] 유리 N-말단 **14a**를 갖는 TCP 텐타겔(tentagel) 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-34(0.78 g, 70 μmol)를 30분간 DMF에서 미리 팽윤시켰다. DMF(6 mL) 중의 말레이미도 헥사노산(85.3 mg, 0.40 mmol), DIC(50.9 mg, 0.40 mmol) 및 Oxyma(57.4 mL, 0.40 mmol)의 용액을 수지 위에 올리고, 상기 혼합물을 실온에서 30분간 흔들었다. 그리고 나서, 신선하게 제조된 결합 용액으로 결합을 1회 반복하였다. 수지를 DMF 및 CH_2Cl_2 로 각각 10 x 세척하고, 진공에서 건조시켜 **14b**를 수득하였다.

[1423] 수지를 6 mL 절단 카테일 100/3/2/1(v/v/v/v) TFA/TES/물/티오아니솔론으로 실온에서 1.5시간 동안 처리함으로써 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 조 펩타이드를 예냉된(-18°C) 디에틸 에테르에서 침전시켰다.

[1424] MS: m/z 937.77 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, ($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 937.74).

[1425] 상기 침전물을 15 mL TFA에 용해시켰다. 5 mL TFA 중의 디페닐설폭사이드(68.06 mg, 0.34 mmol) 및 아니솔(0.18 mL, 1.68 mmol)의 용액을 첨가하였다. 트리클로로메틸실란(0.47 mL, 4.17 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 불화암모늄(0.38 g, 10.3 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 2분간 더 진탕하였다. 조 물질을 예냉된(-18°C) 디에틸 에테르에서 침전시키고, RP-HPLC에 의해 정제하여 **14d**를 수득하였다.

[1426] 수율: 8.30 mg (1.78 μmol , 82% 순도, 3단계 동안 1.4%) CNP-34-Malhx * 8 TFA

[1427] MS: m/z 937.26 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, ($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 937.23).

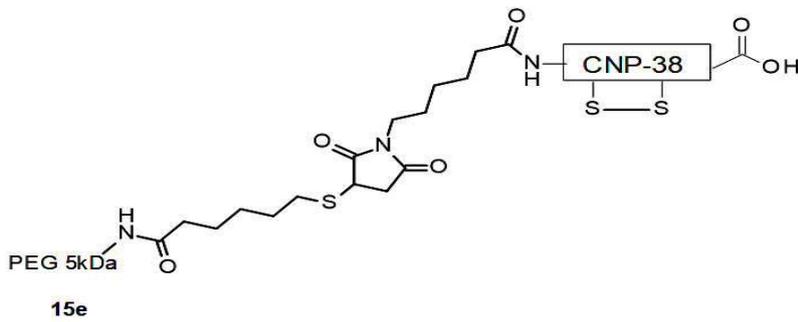
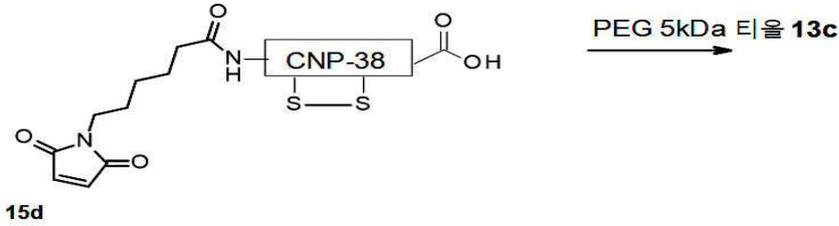
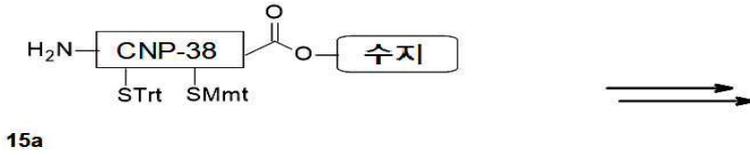
[1428] 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 200 μL 1/1(v/v) 아세트니트릴/물 중의 **14d**(7.34 mg, 1.57 μmol)의 용액에 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 200 μL 물 중의 **13c**(20 mg, 3.90 μmol)의 용액을 첨가한 후, 200 μL 0.5 M 아세트산염 완충액(pH = 5.00)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 인큐베이션하였다. 접합체 **14e**를 RP-HPLC에 의해 정제하였다.

[1429] 수율: 9.92 mg (1.01 μmol , 57%) 접합체 **14e** * 8 TFA

[1430] 실시예 15

[1431] 영구적 N-말단 CNP-38 PEG 5kDa 접합체 **15e**의 합성

[1432] 접합체 **15e**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1433]

[1434] 유리 N-말단 **15a**를 갖는 TCP 텐타겔 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-38(1.34 g, 0.12 mmol)을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14d**에 기재된 바와 같이 화합물 **15d**를 합성하였다.

[1435] 수율: 15.6 mg (2.94 μ mol, 6.6%) CNP-38-Malhx * 9 TFA

[1436] MS: m/z 1064.05 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 1064.04).

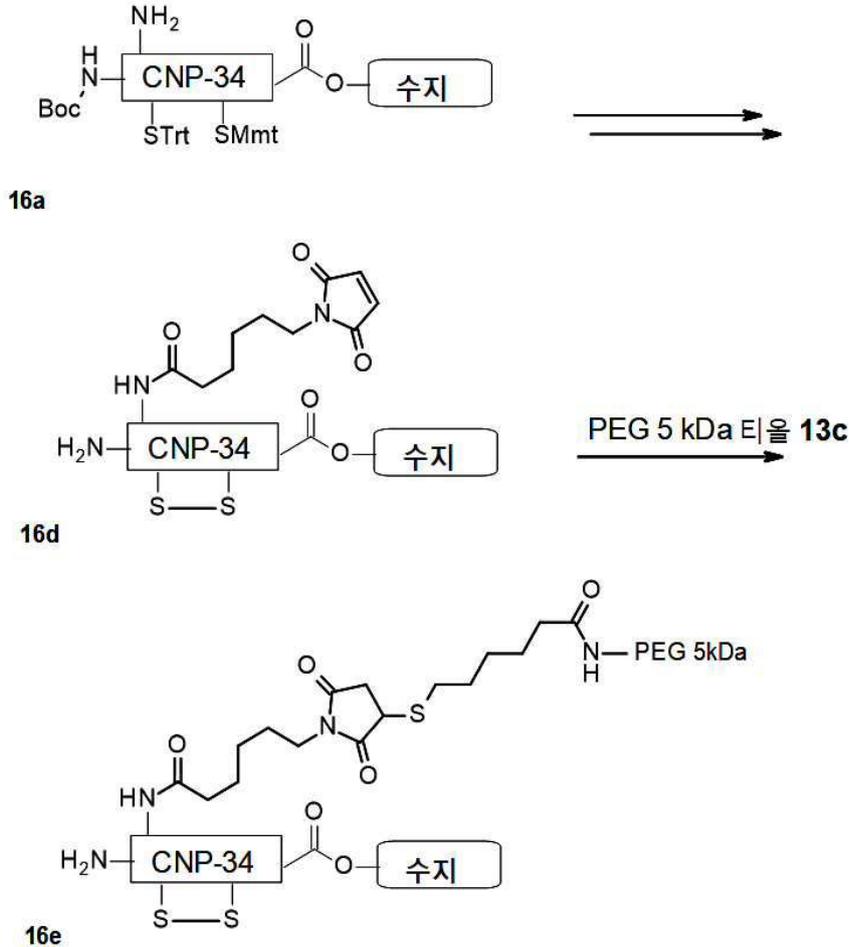
[1437] **15d**(8.34 g, 1.58 mmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14e**에 대해 기재된 바와 같이 접합체 **15e**를 합성하였다.

[1438] 수율: 9.47 mg (0.91 μ mol, 31%) 접합체 **15e** * 9 TFA

[1439] 실시예 16

[1440] 영구적 Lys12 CNP-34 PEG 5 kDa 접합체 **16e**의 합성

[1441] 접합체 16e를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1442]

[1443] Lys12의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 텐타겔 수지의 측쇄 보호된 1.00 g(0.10 mmol)의 CNP-34를 물질 및 방법에 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호시켜 16a를 수득하였다.

[1444] 수지 16a(1.00 g, 0.10 mmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 14d에 대해 기재된 바와 같이 화합물 16d를 합성하였다.

[1445] 수율: 17.0 mg (3.65 μmol , 3.7%) CNP-34-Lys12-Malhx * 8 TFA

[1446] MS: m/z 937.25 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, ($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 937.23).

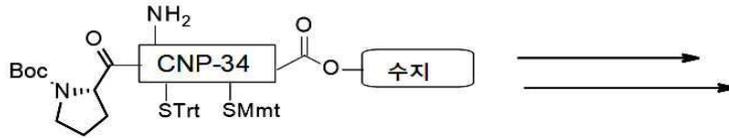
[1447] 16d(17 mg, 3.65 μmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 14e에 대해 기재된 바와 같이 접합체 16e를 합성하였다.

[1448] 수율: 12.2 mg (1.25 μmol , 34%) 접합체 16e * 8 TFA

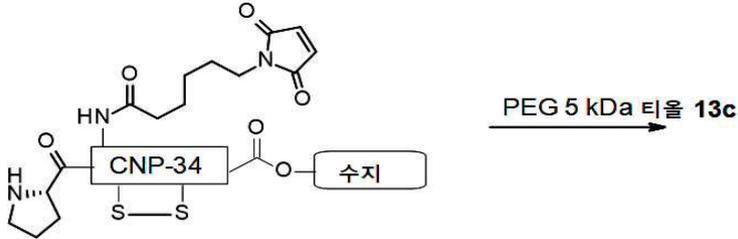
[1449] 실시예 17

[1450] 연구적 Lys16 CNP-34 PEG 5 kDa 접합체 17e의 합성

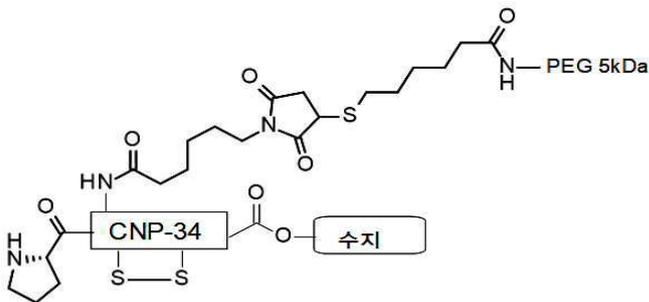
[1451] 접합체 **17e**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



17a



17d



17e

[1452]

[1453] Lys16의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 텐타겔 수지 상의 측쇄 보호된 0.78 g(0.07 mmol)의 CNP-34를 물질 및 방법에서 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호시켜 **17a**를 수득하였다.

[1454]

수지 **17a**(0.78 g, 0.13 mmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14d**에 대해 기재된 바와 같이 화합물 **17d**를 합성하였다.

[1455]

수율: 5.39 mg (1.16 μmol , 1.7%) CNP-34-Lys16-Malhx * 8 TFA

[1456]

MS: m/z 937.26 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량= 937.23).

[1457]

17d(5.39 mg, 1.16 μmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14e**에 대해 기재된 바와 같이 접합체 **17e**를 합성하였다.

[1458]

수율: 10.7 mg (1.09 μmol , 94%) 접합체 **17e** * 8 TFA

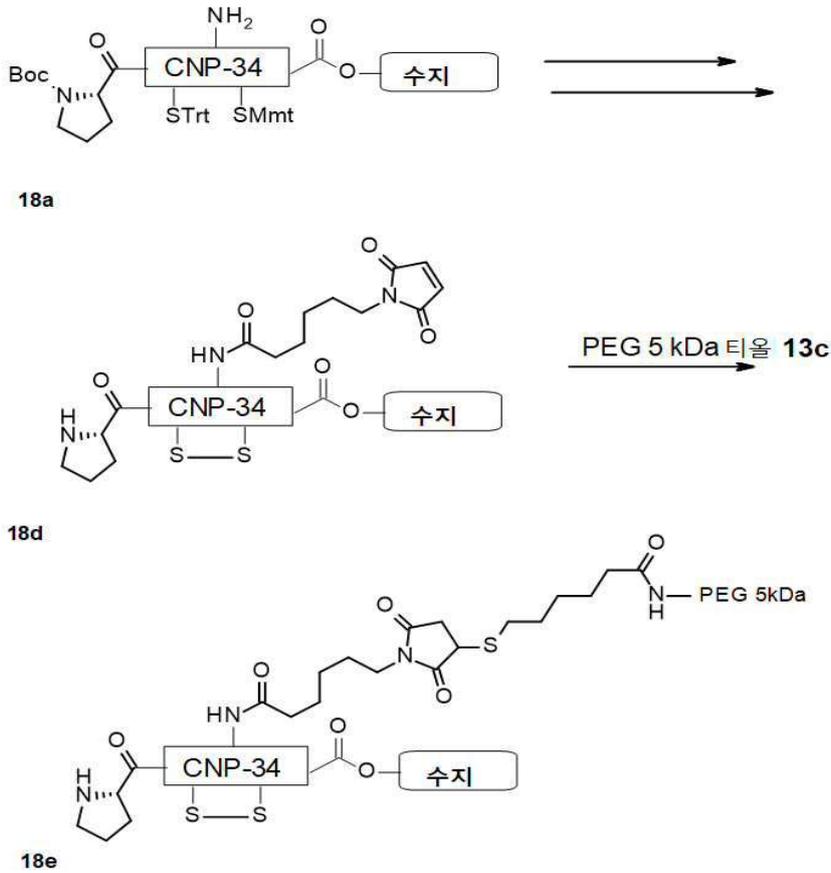
[1459]

실시예 18

[1460]

영구적 Lys22 CNP-34 PEG 5 kDa 접합체 **18e**의 합성

[1461] 접합체 **18e**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1462]

[1463] Lys12의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 텐타겔 수지 상의 측쇄 보호된 1.07 g(0.11 mmol)의 CNP-34를 물질 및 방법에서 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호시켜 **18a**를 수득하였다.

[1464] 수지 **18a**(1.07 g, 0.11 mmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14d**에 대해 기재된 바와 같이 화합물 **18d**를 합성하였다.

[1465] 수율: 5.20 mg (1.12 μ mol, 1.0%) CNP-34-Lys22-Malhx * 8 TFA

[1466] MS: m/z 937.26 = [M+4H]⁴⁺, ([M+4H]⁴⁺에 대한 계산된 단동위 질량 = 937.23).

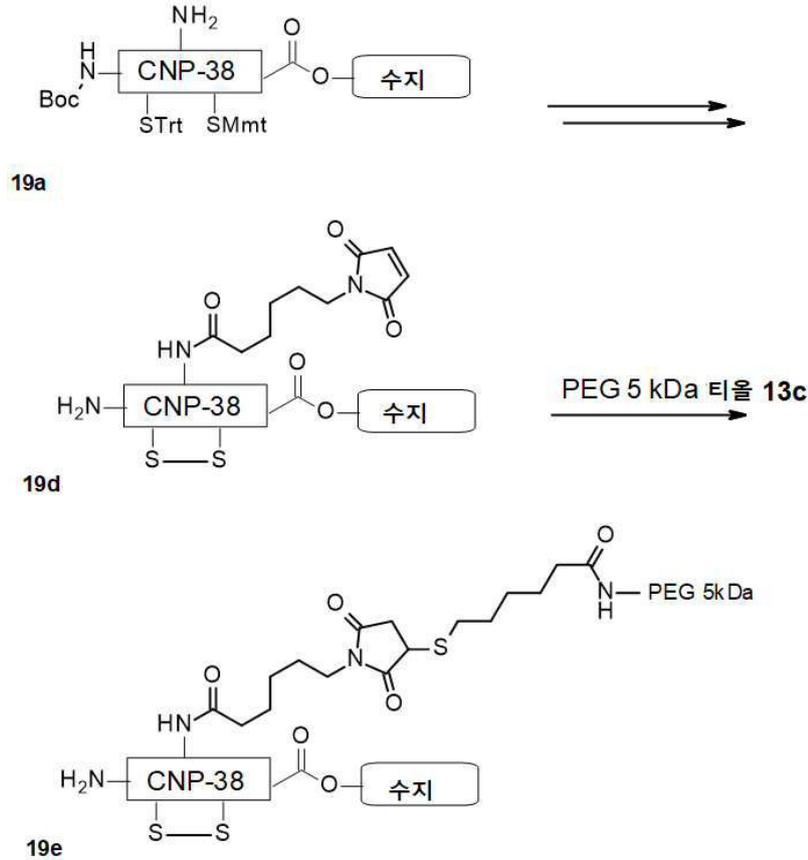
[1467] **18d**(5.2 mg, 1.12 μ mol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14e**에 대해 기재된 바와 같이 접합체 **18e**를 합성하였다.

[1468] 수율: 4.20 mg (0.43 μ mol, 38%) 접합체 **18e** * 8 TFA

[1469] 실시예 19

[1470] 영구적 Lys26 CNP-38 PEG 5 kDa 접합체 **19e**의 합성

[1471] 접합체 **19e**를 하기 도식에 따라 합성하였다:



[1472]

[1473] Lys26의 Boc 보호된 N-말단 및 ivDde 보호된 측쇄를 갖는 TCP 텐타겔 수지 상의 측쇄 보호된 CNP-38(0.865 g, 0.10 mmol)을 물질 및 방법에서 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호시켜 **19a**를 수득하였다.

[1474] 수지 **19a**(0.865 g, 0.10 mmol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14d**에 대해 기재된 바와 같이 화합물 **19d**를 합성하였다.

[1475] 수율: 10.3 mg (1.95 μ mol, 2.0%) CNP-38-Lys26-MalhX * 9 TFA

[1476] MS: m/z 1064.05 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$ 에 대한 계산된 단동위 질량 = 1064.04).

[1477] **19d**(4.70 mg, 1.10 μ mol)를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, **14e**에 대해 기재된 바와 같이 접합체 **19e**를 합성하였다.

[1478] 수율: 3.20 mg (0.31 μ mol, 28%) 접합체 **19e** * 9 TFA

[1479] 실시예 20

[1480] 시험관내 방출 동역학

[1481] CNP 접합체 **10f** 및 **11i**를 약 1 mg 접합체/mL의 농도로 3 mM EDTA 및 10 mM 메티오닌, pH 7.4를 함유하는 PBS 완충액에 용해시켰다. 상기 용액을 멸균 여과하고, 37°C에서 인큐베이션하였다. 시점에, 분취량을 꺼내어 RP-HPLC 및 ESI-MS에 의해 분석하였다. 방출된 CNP와 관련이 있는 UV-신호를 통합하고 인큐베이션 시간에 대해 플롯팅하였다.

[1482] 곡선-피팅 소프트웨어를 적용하여 상응하는 방출의 하프타임(half-time)을 추정하였다.

[1483] 결과:

[1484] 접합체 **10f**의 경우, 8.5일(\pm 1일)의 방출 반감기 시간을 수득하였다.

[1485] 접합체 **11i**의 경우, 9.5일(\pm 1.5일)의 방출 반감기 시간을 수득하였다.

[1486]

실시예 21

[1487]

시험관내에서 중성 엔도펩티다아제에 의한 CNP 변이체의 소화

[1488]

중성 엔도펩티다아제(NEP)의 존재하에 상이한 폐길화 부위 및 PEG를 사용하여 상이한 펩타이드 사슬 길이 및 폐길화를 포함하는 다양한 CNP 변이체의 시험관내 안정성을 결정하기 위해, NEP 소화 분석을 확립하였다. 이러한 분석은 t_0 -시점 대비 시간 경과에 따른 비소화된 CNP 변이체(내부 표준 PFP로 정규화된)의 감소를 모니터링하였다.

[1489]

상세하게는, 재조합 인간 NEP(2.5 $\mu\text{g/mL}$ 최종 농도) 및 표준 펜타플루오로페놀(PFP; 40 $\mu\text{g/mL}$ 최종 농도)을 소화 완충액(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 10 mM NaCl) 중의 CNP 변이체(100 μg CNP 당량/mL)에 첨가하였다. 상기 용액을 최대 4일간 37°C 및 500 rpm에서 인큐베이션하였다. 샘플을 상이한 시간 간격으로 채취하였다. TCEP (트리스(2-카복시에틸)포스핀; 25 mM 최종 농도)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 95°C, 500 rpm에서 인큐베이션하는 조합 환원 및 열 변성에 의해 상기 반응을 정지시켰다. 생성된 반응 생성물을 HPLC-MS를 사용하여 할당하였다. 각각의 CNP 변이체의 반감기를 시간 경과에 따른 CNP 및 PFP의 HPLC-UV 피크 영역의 비율 변화를 통해 계산하였다. 프로테아제 활성의 편차를 보상하기 위해, CNP-38 또는 CNP-34 소화를 참조로서 각 배치(batch) 측정에서 수행하였다.

[1490]

표 1은 상이한 길이이며, 상이한 측쇄에 부착된 다양한 PEG를 분자를 갖는, 다양한 CNP 변이체의 시험관내 NEP 절단 분석에 기초한 반감기를 열거한다.

화합물	CNP-변이체	폐길화	정상 반감기 [시간]
CNP-22 ¹	CNP-22	-	0.32
CNP-34 ¹	CNP-34	-	4.15
14e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, N-말단	4일 후 단백질분해가 거의 없음.
17e ¹	CNP 34	5 kDa PEG, Lys16	54.23
18e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, Lys22	38.87
16e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, Lys12	평가 불가.
CNP-38 ²	CNP-38	-	12.10
19e ²	CNP-38	5 kDa PEG, Lys26	62.76
15e ²	CNP-38	5 kDa PEG, N-말단	4일 후 단백질분해가 거의 없음.
12g ²	CNP-38	4x10 kDa PEG, -Lys26	4일 후 단백질분해가 거의 없음.

[1491]

[1492]

1) 실험 간의 NEP 촉매 활성의 편차로 인해, 모든 CNP-34 반감기 측정(4.15시간)의 평균이 형성되었고, CNP-34 접합체의 반감기 측정은 조정된 $t_{1/2}$ 을 계산하기 위해 계수를 사용하여 이 평균에 대해 정규화되었다.

[1493]

2) 실험 간의 NEP 촉매 활성의 편차로 인해, 모든 CNP-38 반감기 측정(12.10시간)의 평균이 형성되었고, CNP-38 접합체의 반감기 측정은 조정된 $t_{1/2}$ 을 계산하기 위해 계수를 사용하여 이 평균에 대해 정규화되었다.

[1494]

NEP에 대한 내성의 순위는 다음과 같다: 더 긴 CNP-변이체(CNP-38)는 더 짧은 CNP 변이체(CNP-34)보다 더 안정하며, 이는 결국 더 짧은 CNP-22보다 더 안정하다. PEG-부착 부위의 순서는 다음과 같다: N-말단 > 고리 옆 > 고리. 따라서, N-말단 PEG 부착은 시험된 접합체에게 NEP를 이용한 단백질분해 소화에 대해 가장 높은 안정성을 부여한다. Lys26에서 폐길화된 CNP-38의 안정성은 PEG 크기가 증가함에 따라 증가될 수 있다.

[1495]

실시예 22

[1496]

CNP 변이체를 갖는 NIH-3T3 세포에서 기능적 cGMP 자극

[1497]

CNP 변이체의 기능적 활성을 NIH-3T3 세포(젓과 배아 섬유아세포 세포주)를 이용한 세포 기반 분석에서 결정하

였다. 이들 세포는 세포 표면 상에 NPR-B를 내인성으로 발현한다. NPR-B를 CNP로 자극하는 것은 이차 메신저 cGMP의 세포내 생산을 야기하며, 이는 상업적으로 이용가능한 cGMP 분석으로 검출된다. NIH-3T3 세포를 5% FBS 및 5 mM 글루타민을 갖는 DMEM F-12 배지에서 37°C 및 5% CO₂에서 일상적으로 배양하였다. 각 분석을 위해, 50,000개의 세포를 자극 완충액(IBMx를 갖는 둘베코 PBS)에 재현탁시키고, 상이한 농도에서 CNP 변이체와 함께 인큐베이션하였다. CNP(0.2% BSA를 갖는 PBS에서 희석됨). 37°C 및 5% CO₂에서 30분간 인큐베이션 후, 세포를 용해시키고, cGMP 수준을 상업적으로 이용가능한 cGMP TR-FRET 분석(Cisbio, cGMP 키트, 카탈로그 번호 62GM2PEB)을 이용하여 결정하였다. 폐길화된 CNP 변이체를 항상 동일한 실험 배치 내의 비폐길화된 형태와 비교하여 규명하였다. 가능한 경우, 잔류 활성을 생성된 용량-반응 곡선(공통 기울기를 갖는 제한된 모델)의 EC50-매개변수를 통해 평가하였다.

[1498] 표 2: 비폐길화된 CNP 변이체에 대해 결정된 바와 같은 세포 기반 분석에서 폐길화된 CNP 변이체의 잔류 NPR-B 활성

화합물	CNP 변이체	폐길화	잔류 활성 [%]
15e	CNP-38	5 kDa PEG, N-말단	14
19e	CNP-38	5 kDa PEG, Lys26	< 1
12g	CNP-38	4x10 kDa PEG, Lys26	<< 1

[1499]

[1500] 시험된 PEG 부착 부위와 비교하여, Lys26(고리-라이신)에서의 부착은 가장 높은 기능적 활성 감소를 나타낸 반면, N-말단 부착은 상대적으로 높은 잔류 기능적 활성 값을 나타내었다. PEG 크기의 증가는 CNP 분자의 더 우수한 차폐(shielding) 및 더 낮은 잔류 기능적 활성을 야기하였다.

[1501] 실시예 23

[1502] 매일 피하 볼루스 주사 또는 지속적인 피하 주입에 의한 CNP-38을 이용한 5주 치료후 FVB 마우스에서의 성장 연구

[1503] CNP-38의 매일 피하 볼루스 주사 대 지속적인 피하 주입이 동물 성장에 미치는 효과를 시험하기 위해 이 연구를 수행하였다. 21 내지 22일령의 야생형 FVB 수컷 마우스(n = 9/그룹)에게 35일간 어깨뼈부위에 매일 피하 볼루스 주사 또는 지속적인 피하 주입에 의해 50 nmol/kg/d CNP-38 또는 비히클(5% 수크로스 및 1% 벤질 알콜을 함유하는 30 mM 아세트산염 pH 4)을 투여하였다. 지속적인 주입은 알제트(Alzet) 삼투압 펌프 모델 1002에 의해 1-2주 동안 적용한 다음, 모델 1004에 의해 3-5주 동안 적용하였다. 펌프 내의 CNP-38 농도를 연구 7일(펌프 모델 1002) 또는 연구 25일(펌프 모델 1004)에 평균 동물 체중에 대해 조정하였다. 성장을 35일에 총 신체 길이 측정 및 우측 대퇴골 및 경골의 X선 측정에 의해 결정하였다.

[1504] 매일 피하 볼루스 주사에 의해 처리된 동물의 결과: 35일에, 비히클 처리된 동물과 비교하여, CNP-38 처리된 동물의 총 신체 길이는 110.2%였고, 우측 대퇴부 길이는 105.6%였으며, 우측 경골 길이는 104.0%였다.

[1505] 지속적인 피하 주입에 의해 처리된 동물의 결과: 35일에, 비히클 처리된 동물과 비교하여, CNP-38 처리된 동물의 총 신체 길이는 121.7%였고, 우측 대퇴부 길이는 107.5%였으며, 우측 경골 길이는 112.2%였다.

[1506] CNP-38의 지속적인 피하 주입 또는 관련된 서방 제형(예컨대, 서방형 CNP-38 프로드럭)은 부속(appendicular) 및 중축(axial) 골격에서의 성장을 유도하는데 있어 매일 피하 볼루스 주사보다 더 효과적인 것으로 결론내렸다.

[1507] 실시예 24

[1508] 시노물구스 원숭이에서 영구적 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 12g의 약동학 연구

[1509] 시노물구스 원숭이에서 서방형 CNP-38 프로드럭에 대한 모델 화합물로서 12g의 적합성을 보여주기 위해 본 연구를 수행하였다. 수컷 시노물구스 원숭이(2-4년령, 3.5-4.1 kg)에게 0.146 mg CNP-38 eq/kg의 용량의 12g를 단일 정맥내(n = 3마리 동물) 또는 단일 피하(n = 2마리 동물) 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 후 최대 168시간까지 수집하고, 혈장을 생성하였다. 물질 및 방법에 기재된 바와 같이 트립신 소화 후 N-말단 서방

펩타이드(서열: LQEHPNAR) 및 C-말단 서명 펩타이드(서열: IGSMGLGC)의 정량에 의해 혈장 CNP-38 농도를 결정하였다.

[1510] 결과: 용량 투여는 투여 동안 및 투여 후에 눈에 띄는 불쾌한 징후 없이 잘 용납되었다. 연구 내내 어느 시점에도 용량 부위 반응이 관찰되지 않았다. 정맥내 주사 후, CNP-38 t_{max} 가 15분(분석된 가장 빠른 시점)에 관찰된 다음, 약 24시간의 반감기로 CNP-38 함량이 서서히 감소하였다. 피하 주사 후, CNP-38 농도는 48시간의 t_{max} 에서 최고였다. 168시간에, CNP-38 농도는 여전히 c_{max} 의 약 50% 정도로 높았다. 생체이용률은 약 50%였다.

[1511] 유사한 PK 곡선이 용량 후 168시간까지 N- 및 C-말단 서명 펩타이드에 대해 획득되었으며, 이는 접합체 내에 온전한 CNP-38이 존재한다는 것을 나타낸다.

[1512] 며칠 동안 양호한 오래 지속되는 PK 및 접합체에서의 CNP-38의 안정성은 피하 주사 후 서방형 CNP-38 프로드럭로서 영구적 모델 화합물 Lys26 CNP-38 PEG 4x10 kDa 접합체 12g의 적합성을 나타낸다. 일시적으로 Lys26 연결된 CNP-38(예컨대, 11i)을 갖는 유사한 접합체는 며칠 동안 방출된 생물활성 CNP-38의 오래 지속되는 수준을 제공하는 적합한 CNP-38 프로드럭인 것으로 결론내릴 수 있다.

[1513] **실시예 25**

[1514] **시노물구스 원숭이에서 일시적인 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 11i의 약동학 연구**

[1515] 시노물구스 원숭이에서 서방형 CNP-38 프로드럭로서 11i의 적합성을 보여주기 위해 이 연구를 수행한다. 이 연구를 실시예 24에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 총 CNP-38 함량(접합되고 방출된 CNP-38)의 혈장 수준을 실시예 24에 기재된 바와 같이 분석한다. 유리 CNP-38의 혈장 함량을 분석하기 위해, 혈액 샘플은 회수 후 산성화되어(예컨대, 20 부피%의 0.5 M 구연산 나트륨 완충액 pH 4를 첨가함으로써) 접합체로부터 추가적인 CNP-38이 방출되는 것을 정지시켜야 한다. 혈장 내의 유리 CNP-38 수준은, 예컨대, 문헌(US 특허 8,377,884 B2)에 기재된 바와 같이 CNP의 고리 영역에 결합하는 CNP 항체를 사용한 ELISA에 의해, 또는 LC-MS/MS에 의해 결정될 수 있다.

[1516] **실시예 26**

[1517] **시노물구스 원숭이에서 일시적인 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 11i의 약력학적 연구**

[1518] 일시적인 Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 접합체 11i의 매주 치료가 골 성장에 미치는 효과 및 골 성장-관련 바이오마커의 수준을 시노물구스 원숭이에서 평가한다. 8마리의 정상 수컷 유년기의 시노물구스 원숭이(연구 시작 시점에 약 2년령)에게 16 또는 56 nmol/kg/주를 매주 1회 피하 주사한다. 4마리의 상기 원숭이에게 8 nmol/kg/일의 CNP-38의 매일 용량을 피하로 주사하여, 매주 56 nmol/kg/주의 용량을 축적시킨다. 4마리의 부가적인 원숭이에게 대조군으로서 비히클을 투여한다. 치료의 총 길이는 6개월이다. 성장판 확장 및 골 성장의 다양한 측정을 디지털 X선 및 자기 공명 영상에 의해, 그리고 외부적으로 다리 및 신체 길이의 측정에 의해 수행한다. 혈액 및 소변 샘플을 임상 병리학 및 측정을 위해 주기적으로 수집한다. 연구 종료시에, 총 병리학(gross pathology)을 수행하고, 조직 샘플을 효능 및 안전성의 평가를 위해 조직학적으로 평가한다.

[1519] **약어:**

[1520]	ACH	연골무형성증
[1521]	ACN	아세토니트릴
[1522]	AcOH	아세트산
[1523]	Bn	벤질
[1524]	Boc	tert-부틸옥시카보닐
[1525]	BSA	소 혈청 알부민
[1526]	cGMP	사이클릭 구아노신 일인산염
[1527]	CNP	C형 나트륨이뇨 펩타이드
[1528]	COMU	(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리텐아미노옥시)디메틸아미노-모폴리노-카르베늄 플루오로포스페이트

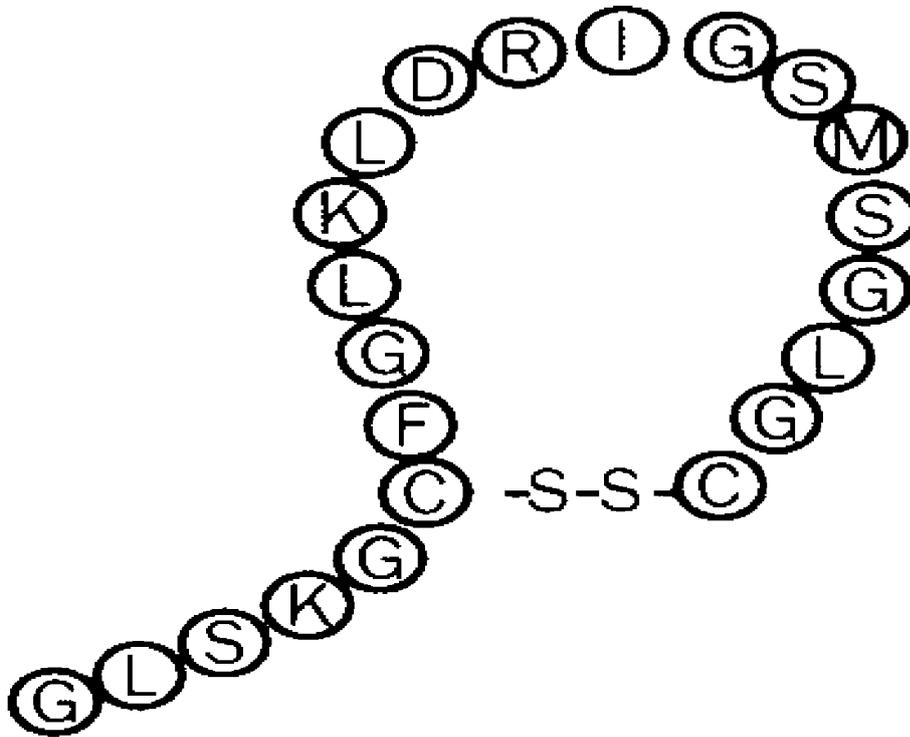
[1529]	conc.	농축된
[1530]	d	일
[1531]	DBU	1,3-디아자바이사이클로[5.4.0]운데센
[1532]	DCC	N,N'-디사이클로헥실카보디이미드
[1533]	DCM	디클로로메탄
[1534]	DIC	N,N'-디이소프로필카보디이미드
[1535]	DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[1536]	DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[1537]	DMAP	디메틸아미노-피리딘
[1538]	DMEM	둘베코 변형 이글 배지
[1539]	Dmb	2,4-디메틸벤질
[1540]	DMEM	둘베코 변형 이글 배지
[1541]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[1542]	DMSO	디메틸설폭사이드
[1543]	DTT	디티오프레이톨
[1544]	EC50	반수 최대 유효 농도(half maximal effective concentration)
[1545]	EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
[1546]	EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
[1547]	ELISA	효소결합 면역흡착 분석
[1548]	eq	화학양론적 당량
[1549]	ESI-MS	전기분무 이온화 질량 분석법(electrospray ionization mass spectrometry)
[1550]	Et	에틸
[1551]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1552]	EtOH	에탄올
[1553]	FBS	우태아혈청
[1554]	FGFR3	섬유아세포-성장-인자-수용체 3
[1555]	Fmoc	9-플루오레닐메틸옥시카보닐
[1556]	h	시간
[1557]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-yl)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[1558]	HCH	연골형성저하증
[1559]	HFIP	헥사플루오로이소프로판올
[1560]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[1561]	HOBt	N-하이드록시벤조트리아졸
[1562]	IBMX	3-이소부틸-1-메틸잔틴
[1563]	iPrOH	2-프로판올
[1564]	iv	정맥내

[1565]	ivDde	4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸
[1566]	LC	액체 크로마토그래피
[1567]	LTQ	선형 트랩 사중극자
[1568]	Mal	3-말레이미도 프로필
[1569]	Me	메틸
[1570]	MeOH	메탄올
[1571]	min	분
[1572]	Mmt	모노메톡시트리틸
[1573]	MS	질량 스펙트럼 / 질량 분광법
[1574]	MSA	메탄설폰산
[1575]	MW	분자량
[1576]	m/z	질량 대 전하 비
[1577]	NEP	중성 엔도펩타다아제
[1578]	NHS	N-하이드록시 석신이미드
[1579]	NPR	나트륨이노 펩타이드 수용체
[1580]	OtBu	tert-부틸옥시
[1581]	PBS	인산 완충 염수
[1582]	PEG	폴리(에틸렌 글리콜)
[1583]	PF6	헥사플루오로페닐
[1584]	pH	수소이온지수(<i>potentia hydrogenii</i>)
[1585]	Pr	프로필
[1586]	PyBOP	벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[1587]	Q-TOF	사중극자 비행시간(quadrupole time-of-flight)
[1588]	RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
[1589]	rpm	분당 회전수
[1590]	rt	실온
[1591]	SIM	단일 이온 모니터링
[1592]	SEC	크기 배제 크로마토그래피
[1593]	sc	피하
[1594]	t _{1/2}	반감기
[1595]	TCEP	트리스(2-카복시에틸)포스핀
[1596]	TCP	트리틸클로라이드 폴리스티롤
[1597]	TD	치사성 이형성증
[1598]	TES	트리에틸실란
[1599]	TFA	트리플루오로아세트산

[1600]	THF	테트라하이드로퓨란
[1601]	TIPS	트리이소프로필실란
[1602]	TMEDA	N,N,N'N'-테트라메틸에틸렌 디아민
[1603]	Tmob	2,4,6-트리메톡시벤질
[1604]	TR-FRET	시간분해 형광 에너지 전달(time-resolved fluorescence energy transfer)
[1605]	Trt	트리페닐메틸, 트리틸
[1606]	UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피
[1607]	UV	자외선
[1608]	vs.	대
[1609]	ZQ	단일 사중극자

도면

도면1



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ascendis Pharma A/S

<120> CNP Prodrugs

<130> CPX69555PC

<220><221> DISULFID

<222> (38)..(54)

<400> 3

Gly Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu

1 5 10 15

Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

20 25 30

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

35 40 45

Met Ser Gly Leu Gly Cys

50

<210> 4

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M-CNP-53

<220><221> DISULFID

<222> (38)..(54)

<400> 4

Met Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu

1 5 10 15

Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

20 25 30

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

35 40 45

Met Ser Gly Leu Gly Cys

50

<210> 5

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P-CNP-53

<220><221> DISULFID

<222> (38)..(54)

<400> 5

Pro Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu

1 5 10 15

Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

 20 25 30

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 35 40 45

Met Ser Gly Leu Gly Cys

50

<210> 6

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-53 M48N

<220><221> DISULFID

<222> (37)..(53)

<400> 6

Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu

1 5 10 15

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly

 20 25 30

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Asn

 35 40 45

Ser Gly Leu Gly Cys

50

<210> 7

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-53 with deletion of amino acids 15-31

<220><221> DISULFID

<222> (20)..(36)

<400> 7

Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Gly Leu

1 5 10 15

Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser

 20 25 30

Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 8

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-52

<220><221> DISULFID

<222> (36)..(52)

<400> 8

Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln

1 5 10 15

Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu

 20 25 30

Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser

 35 40 45

Gly Leu Gly Cys

 50

<210> 9

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-51

<220><221> DISULFID

<222> (35)..(51)

<400> 9

Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu

1 5 10 15

His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser
 20 25 30

Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly

35 40 45

Leu Gly Cys

50

<210> 10

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-50

<220><221> DISULFID

<222> (34)..(50)

<400> 10

Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His

1 5 10 15

Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys

20 25 30

Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu

35 40 45

Gly Cys

50

<210> 11

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-49

<220><221> DISULFID

<222> (33)..(49)

<400> 11

Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro

1 5 10 15

Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly

20 25 30
 Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly

35 40 45
 Cys

<210> 12

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-48

<220><221> DISULFID

<222> (32)..(48)

<400> 12

Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn

1 5 10 15

Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys

20 25 30

Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

35 40 45
 <210> 13

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-47

<220><221> DISULFID

<222> (31)..(47)

<400> 13

Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala

1 5 10 15

Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe

20 25 30

Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

35 40 45

<210> 14

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-46

<220><221> DISULFID

<222> (30)..(46)

<400> 14

Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg

1 5 10 15

Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly

20 25 30

Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

35 40 45

<210> 15

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-45

<220><221> DISULFID

<222> (29)..(45)

<400> 15

Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys

1 5 10 15

Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu

20 25 30

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

35 40 45

<210> 16

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-44

<220><221> DISULFID

<222> (28)..(44)

<400> 16

Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr

1 5 10 15

Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys

 20 25 30

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35 40

<210> 17

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-44 with a deletion of amino acids 14-22

<220><221> DISULFID

<222> (19)..(35)

<400> 17

Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Gly Leu Ser

1 5 10 15

Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly

 20 25 30

Leu Gly Cys

 35

<210> 18

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-44 with a deletion of amino acids 15-22

<220><221> DISULFID

<222> (20)..(36)

<400> 18

Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Gly Leu

1 5 10 15
 Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser
 20 25 30

Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 19
 <211> 43
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-43

<220><221> DISULFID

<222> (27)..(43)

<400> 19

Ala Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys
 1 5 10 15

Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 20 25 30

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35 40

<210> 20
 <211> 42
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-42

<220><221> DISULFID

<222> (26)..(42)

<400> 20

Trp Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly
 1 5 10 15

Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
 20 25 30

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35 40

<210> 21

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-41

<220><221> DISULFID

<222> (25)..(41)

<400> 21

Ala Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala

1 5 10 15

Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg

 20 25 30

Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35 40

<210> 22

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-40

<220><221> DISULFID

<222>

(24)..(40)

<400> 22

Arg Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn

1 5 10 15

Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile

 20 25 30

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35 40

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-39

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 23

Leu Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys

1 5 10 15

Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

 20 25 30

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 24

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-38

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 24

Leu Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 25

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 25

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 26

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-37 mit Q1pQ (pQ = pyroglutamate)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = pyroglutamate

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 26

Xaa Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 27

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 27

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 28

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P-CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 28

Pro Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M-CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 29

Met Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PG-CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 30

Pro Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys

1 5 10 15

Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

 20 25 30

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MG-CNP-37

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 31

Met Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys

1 5 10 15

Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

 20 25 30

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 32

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-37 M32N

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 32

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Asn

 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 33

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37 M32N

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 33

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Asn Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 34

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37 K14Q

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 34

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Gln Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37 K14P

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 35

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Pro Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 36

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37 K14Q, deletion of amino acid 15

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 36

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Gln Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 37

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G-CNP-37 K14Q, K15Q

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 37

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Gln Gln

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 38

<211>

> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-36

<220><221> DISULFID

<222> (20)..(36)

<400> 38

Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu

1 5 10 15

Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser

 20 25 30

Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 39

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-35

<220><221> DISULFID

<222> (19)..(35)

<400> 39

His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser
 1 5 10 15
 Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly
 20 25 30
 Leu Gly Cys
 35

<210> 40

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-34

<220><221> DISULFID

<222> (18)..(34)

<400> 40

Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys

 1 5 10 15
 Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu
 20 25 30
 Gly Cys

<210> 41

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-33

<220><221> DISULFID

<222> (17)..(33)

<400> 41

Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly
 1 5 10 15
 Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly

 20 25 30

Cys

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-32

<220><221> DISULFID

<222> (16)..(32)

<400> 42

Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys

1 5 10 15

Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25 30

<210> 43

<211> 31

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-31

<220><221> DISULFID

<222> (15)..(31)

<400> 43

Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe

1 5 10 15

Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25 30

<210> 44

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-30

<220><221> DISULFID

<222> (14)..(30)

<400> 44

Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly

1 5 10 15

Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25 30

<210> 45

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-29

<220><221> DISULFID

<222> (13)..(29)

<400> 45

Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu

1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 46

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-28

<220><221> DISULFID

<222> (12)..(28)

<400> 46

Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys

1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 47

<211> 38

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GHKSEVAHRF-CNP-28

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 47

Gly His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 48

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> CNP-27

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 48

Gly Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 49

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4Q, K5Q

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 49

Gly Ala Asn Gln Gln Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 50

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4R, K5R

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 50

Gly Ala Asn Arg Arg Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 51

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4P, K5R

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 51

Gly Ala Asn Pro Arg Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 52

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4S, K5S

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 52

Gly Ala Asn Ser Ser Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 53

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAN-CNP-27 K4P, K5R

<220><221> DISULFID

<222> (14)..(30)

<400> 53

Gly Ala Asn Gly Ala Asn Pro Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly

1 5 10 15

Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25 30

<210> 54

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4R, K5R, K9R

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 54

Gly Ala Asn Arg Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 55

<211

> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-27 K4R, K5R, K9R, M22N

<220><221> DISULFID

<222> (11)..(27)

<400> 55

Gly Ala Asn Arg Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu

1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Asn Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 56

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P-CNP-27 K4R, K5R, K9R

<220><221> DISULFID

<222> (12)..(28)

<400> 56

Pro Gly Ala Asn Arg Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys

1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 57

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M-CNP-27 K4R, K5R, K9R

<220><221> DISULFID

<222> (12)..(28)

<400> 57

Met Gly Ala Asn Arg Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys

1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

 20 25

<210> 58

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human Serum Albumine Fragment - CNP-27

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 58

Gly His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 59

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human Serum Albumine Fragment - CNP-27 M22N

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 59

Gly His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Asn Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 60

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> methionine - Human Serum Albumine Fragment - CNP-27

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 60

Met Gly His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Gly Ala Asn Lys
 1 5 10 15
 Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly
 20 25 30
 Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 61

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> proline - Human Serum Albumine Fragment - CNP-27

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 61

Pro Gly His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Gly Ala Asn Lys
 1 5 10 15
 Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly
 20 25 30
 Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210

> 62

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-26

<220><221> DISULFID

<222> (10)..(26)

<400> 62

Ala Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
 1 5 10 15
 Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 63

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-25

<220><221> DISULFID

<222> (9)..(25)

<400> 63

Asn Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg

1 5 10 15

Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20 25

<210> 64

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-24

<220><221> DISULFID

<222> (8)..(24)

<400> 64

Lys Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile

1 5 10 15

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 65

<211> 23

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-23

<220><221> DISULFID

<222> (7)..(23)

<400> 65

Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

1 5 10 15

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 66

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> R-CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (7)..(23)

<400> 66

Arg Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

1 5 10 15

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 67

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ER-CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (8)..(24)

<400> 67

Glu Arg Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile

1 5 10 15

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 68

<211> 23

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> R-CNP-22 K4R

<220><221> DISULFID

<222> (7)..(23)

<400> 68

Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly

1 5 10 15

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ER-CNP-22 4KR

<220><221> DISULFID

<222> (8)..(24)

<400> 69

Glu Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile

1 5 10 15

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 70

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RR-CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (8)..(24)

<400> 70

Arg Arg Gly Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile

1 5 10 15

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 71

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HRGP fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 71

Gly His His Ser His Glu Gln His Pro His Gly Ala Asn Gln Gln Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 72

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HRGP fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 72

Gly Ala His His Pro His Glu His Asp Thr His Gly Ala Asn Gln Gln

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 73

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HRGP fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 73

Gly His His Ser His Glu Gln His Pro His Gly Ala Asn Pro Arg Gly
 1 5 10 15
 Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 20 25 30
 Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 74

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1(FC) fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (20)..(36)

<400> 74

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gly Leu

 1 5 10 15
 Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser
 20 25 30
 Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 75

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human Serum Albumine - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (23)..(39)

<400> 75

Gly Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Gly Ala Asn Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly
 20 25 30

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 76

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human Serum Albumine - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 76

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Gly
 1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 77

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> osteocrin NPR C inhibitor fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (19)..(35)

<400> 77

Phe Gly Ile Pro Met Asp Arg Ile Gly Arg Asn Pro Arg Gly Leu Ser
 1 5 10 15

Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly

20 25 30

Leu Gly Cys
 35

<210> 78

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FGF2 heparin-binding domain fragment - CNP-22
 <220><221> DISULFID
 <222> (24)..(40)
 <400> 78
 Gly Lys Arg Thr Gly Gln Tyr Lys Leu Gly Ser Lys Thr Gly Pro Gly
 1 5 10 15
 Pro Lys Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile
 20 25 30
 Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 35 40

<210> 79
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IgG1(FC) fragment - CNP-22 K4R
 <220><221> DISULFID
 <222> (21)..(37)
 <400> 79
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Gly Ala Asn Gln Gln Gly
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 20 25 30
 Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 80
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human Serum Albumine fragment - CNP-22 K4R
 <220><221> DISULFID

<222> (20)..(36)

<400> 80

Gly Val Pro Gln Val Ser Thr Ser Thr Gly Ala Asn Gln Gln Gly Leu
 1 5 10 15
 Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser
 20 25 30
 Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 81

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> fibronectin fragment - CNP-22

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 81

Gly Gln Pro Ser Ser Ser Ser Gln Ser Thr Gly Ala Asn Gln Gln Gly
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 20 25 30
 Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 82

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> fibronectin fragment - CNP-22 K4R

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 82

Gly Gln Thr His Ser Ser Gly Thr Gln Ser Gly Ala Asn Gln Gln Gly
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-21

<220><221> DISULFID

<222> (5)..(21)

<400> 85

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

1 5 10 15

Ser Gly Leu Gly Cys

20

<210> 86

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-20

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(20)

<400> 86

Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser

1 5 10 15

Gly Leu Gly Cys

20

<210> 87

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-19

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(19)

<400> 87

Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly

1 5 10 15

Leu Gly Cys

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-18

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(18)

<400> 88

Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu

1 5 10 15

Gly Cys

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-17

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(17)

<400> 89

Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly

1 5 10 15

Cys

<210> 90

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BNP fragment - CNP-17 - BNP- fragment

<220><221> DISULFID

<222> (10)..(26)

<400> 90

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp

1 5 10 15
 Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His

 20 25 30

<210> 91

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-38 LIG

<220><221> DISULFID

<222> (22)..(38)

<400> 91

Gly Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser

 20 25 30

Met Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 92

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ac-CNP-37

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 92

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly

1 5 10 15

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

35

<210> 93

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CNP-37, Xaa = K or R, with the provision that at least one Xaa is
R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least
one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the
group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least

one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the
group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least
one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the
group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least
one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the

group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least
one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the
group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa = Lys, Arg, Pro, Ser or Gln, with the provision that at least one of amino acids 8, 10, 14, 15, 19 or 25 is selected from the

group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<400> 93

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Xaa Tyr Xaa Gly Ala Asn Xaa Xaa Gly

1 5 10 15

Leu Ser Xaa Gly Cys Phe Gly Leu Xaa Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met

 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys

 35

<210> 94

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mutated CNP-37

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X is selected from the group consisting of Lys, Arg, Pro, Ser and Gln, with the provision that at least one of the amino acids at position 14, 15, 19 and 25 is selected from the group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> X is selected from the group consisting of Lys, Arg, Pro, Ser and Gln, with the provision that at least one of the amino acids at position 14, 15, 19 and 25 is selected from the group consisting

of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> X is selected from the group consisting of Lys, Arg, Pro, Ser and Gln, with the provision that at least one of the amino acids at position 14, 15, 19 and 25 is selected from the group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> X is selected from the group consisting of Lys, Arg, Pro, Ser and Gln, with the provision that at least one of the amino acids at position 14, 15, 19 and 25 is selected from the group consisting of Arg, Pro, Ser and Gln

<400> 94

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Xaa Xaa Gly
 1 5 10 15

Leu Ser Xaa Gly Cys Phe Gly Leu Xaa Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 95

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mutated CNP-37

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(15)

<223> Xaa Xaa is selected from the group consisting of Lys Arg, Arg Lys, Lys Pro, Pro Lys, Ser Ser, Arg Ser, Ser Arg, Gln Lys, Gln Arg, Lys Gln, Arg Gln, Arg Arg and Gln Gln

<220><221> DISULFID

<222> (21)..(37)

<400> 95

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Xaa Xaa Gly
1 5 10 15
Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 20 25 30

Ser Gly Leu Gly Cys
 35

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15