



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0083510
(43) 공개일자 2012년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) C07K 14/575 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7014446(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년01월07일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2009-7013938
원출원일자(국제) 2008년01월07일
심사청구일자 2009년07월08일
(85) 번역문제출일자 2012년06월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IE2008/000001
(87) 국제공개번호 WO 2008/081418
국제공개일자 2008년07월10일
(30) 우선권주장
60/879,048 2007년01월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
씨오브이엑스 테크놀로지스 아일랜드 리미티드
아일랜드 코 더블린 던 라오그헤어 포터리 로드
(72) 발명자
브래드쇼우 커트
미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 파인 매너
코트 2968
사카무리 수쿠마르
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 주디시알 드
라이브 9381 스위트 200 씨오브이엑스 리서치 엘
엘씨
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

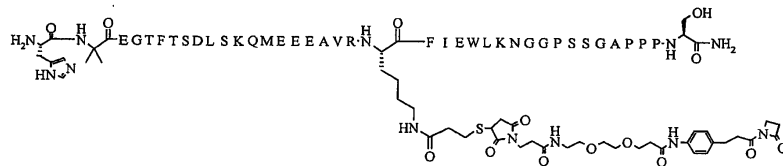
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 글루카곤-유사 단백질-1 수용기(GLP-1R) 작용제 화합물

(57) 요약

본 발명은, 항체의 조합 부위에 연결된 글루카곤-유사 단백질 1 수용기 표적화제-링커 접합체를 포함하는 글루카곤-유사 단백질 1 수용기 표적화 화합물에 관한 것이다. 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 예방 또는 치료하는 방법을 포함하는 화합물의 다양한 용도를 제공한다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

푸 안웬

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 주디시알 드
라이브 9381 스위트 200 씨오브이엑스 리서치 엘
엘씨

오아테스 브리안

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 주디시알 드
라이브 9381 스위트 200 씨오브이엑스 리서치 엘
엘씨

데샤르나이스 조엘

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 주디시알 드
라이브 9381 스위트 200 씨오브이엑스 리서치 엘
엘씨

투멜티 데이비드

미국 캘리포니아주 92127 샌 디에고 화이트콤 웨
이 10417 105

(30) 우선권주장

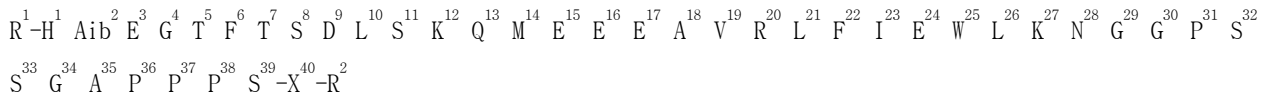
60/939,831 2007년05월23일 미국(US)

60/945,319 2007년06월20일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식의 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R¹은 부재하거나, CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃ 또는 C(O)CH(CH₃)CH₃이고;

R²는 부재하거나, OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHOCH₃, NHOCH₂CH₃, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고;

L¹⁰, S¹¹, K¹², Q¹³, M¹⁴, E¹⁶, E¹⁷, V¹⁹, R²⁰, L²¹, E²⁴, L²⁶, K²⁷, N²⁸, S³², S³³, G³⁴, A³⁵, P³⁶, P³⁷, P³⁸, S³⁹ 및 X⁴⁰ 중 하나는 연결 잔기(LR)이고;

LR은 K, R, Y, C, T, S, 라이신의 동종체(K(SH) 포함), 호모시스테인 및 호모세린으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{40} 은 연결 잔기이거나 부재하고;

상기 연결 잔기는 식 $-X-Y-Z'-$ 의 선형 또는 분지형 중간 링커 L'를 통해 항체의 조합 부위에 공유결합되고;

X는 선택적으로 존재하고, C, H, N, O, P, S, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 원자를 포함하는 생물학적 혼화성 연결 체이고, 중합체 또는 블록 공중합체를 포함할 수 있고;

Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고;

Z'는 항체의 조합 부위에서 아미노산 쇄와의 공유결합을 포함하는 결합 잔기이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

X가 GA 표적화제의 연결 잔기에 결합하고, 치환 또는 비치환되고, $-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_1-R^{23}-$, $-R^{22}$ -사이클로알킬- R^{23} -, $-R^{22}$ -아릴- R^{23} - 및 $-R^{22}$ -헤테로사이클릴- R^{23} -으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²² 및 R²³이 각각 독립적으로 공유 결합, -O-, -S-, -NR^b-, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₂₋₅₀ 알케일렌, 및 치환 또는 비치환된 C₂₋₅₀ 헤테로알케일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^b가 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

t가 2 내지 50이고;

R^{22} 및 R^{23} 의 크기가 X의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 하는 크기인 화합물.

청구항 3

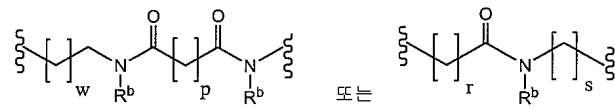
제 2 항에 있어서,

R^{22} 가 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_v-$ 및 $-(CH_2)_u-P(O)-(OR^b)-O-(CH_2)_v-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

u 및 v 가 각각 독립적으로 0 내지 20이고;

R^{23} 이 $-O-$, $-S-$, $-NR^b-$, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-50} 알켄일렌, 및 치환 또는 비치환된 C_{2-50} 헤테로알켄일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 하기 구조를 가질 수 있는

화합물:



상기 식에서,

p 는 2 내지 45이고;

w 는 1 내지 20이고;

r 은 1 내지 20이고;

s 는 0 내지 20이고;

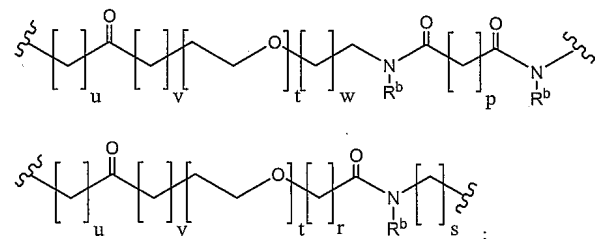
R^b 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

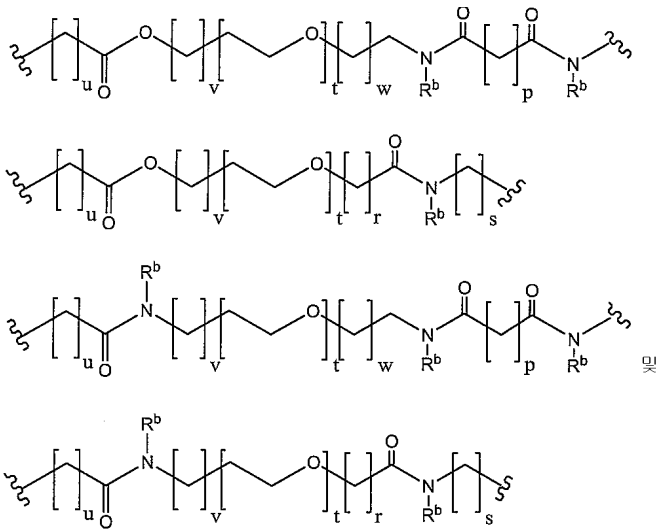
R^{22} 및 R^{23} 의 크기는 X 의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 하는 크기이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

X 가 하기 식들로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물:





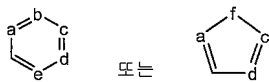
상기 식에서,

X의 주쇄 길이는 1 내지 100개의 원자이다.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

고리 구조 Y가 존재하고, 하기 식의 선택적으로 치환된 구조를 갖는 화합물:



상기 식에서,

a, b, c, d 및 e는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

f는 탄소, 질소, 산소 또는 황이고;

Y는 충분한 원자들의 임의의 2개의 고리 위치에서 독립적으로 X 및 Z 또는 Z'에 결합되고;

a, b, c, d, e 및 f 중 4개 이하는 동시에 질소이되, 바람직하게는 고리 구조 내의 a, b, c, d 및 e는 각각 탄소이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

고리 구조 Y가 페닐인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

Z'가 치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 하나 이상의 치환기가 1,3-다이케톤 잔기, 아실 베타-락탐, 활성 에스터, 알파-할로케톤, 알데하이드, 말레이미드, 락톤, 무수물, 알파-할로아세트아마이드, 아민, 하이드라자이드 또는 에폭사이드, 또는 1,3-다이케톤 잔기, 아실 베타-락탐, 활성 에스터, 알파-할로케톤, 알데하이드, 말레이미드, 락톤, 무수물, 알파-할로아세트아마이드, 아민, 하이드라자이드 또는 에폭사이드와 함께 조합 부위에서 아미노산의 측쇄 상의 아미노 기의 부가에 의해 형성된 생성물인 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

하나 이상의 치환기가 치환된 1,3-다이케톤, 아실 베타-락탐, 및 1,3-다이케톤 잔기 또는 아실 베타-락탐과

항체의 조합 부위에서 아미노산의 측쇄 상의 아미노 기의 부가에 의해 형성된 생성물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

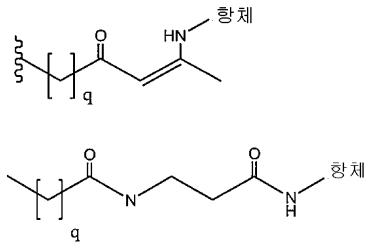
제 7 항에 있어서,

Z'가 치환된 1,3-다이케톤, 아실 베타-락탐, 알킬 치환된 1,3-다이케톤 및 알킬 치환된 아실 베타-락탐으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기와 항체의 조합 부위에서 아미노산의 측쇄 상의 아미노 기의 부가에 의해 형성된 생성물인 화합물.

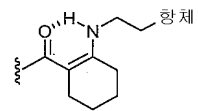
청구항 10

제 1 항에 있어서,

Z'가 하기 식의 구조를 갖는 화합물:



또는



상기 식에서,

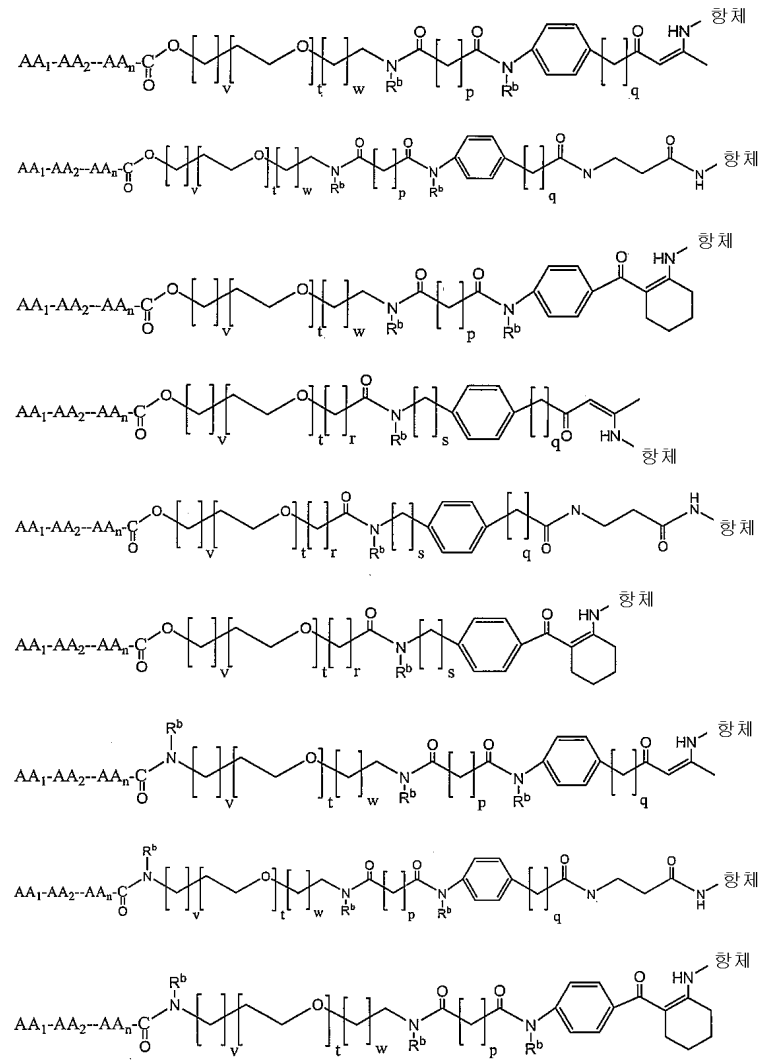
q는 0 내지 5이고;

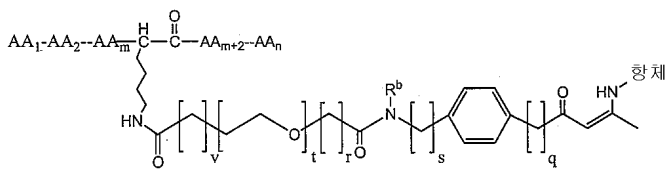
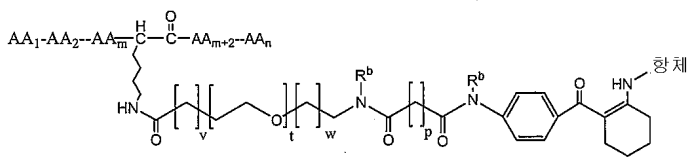
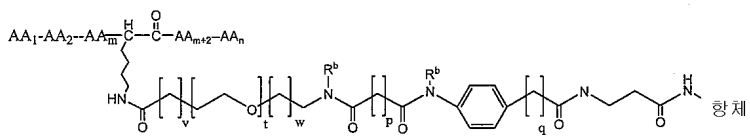
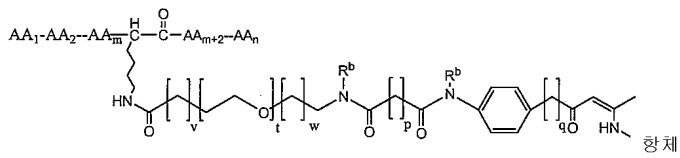
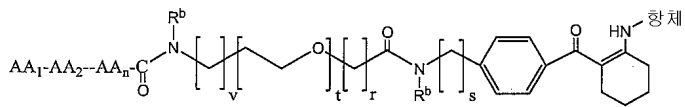
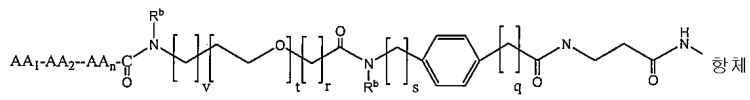
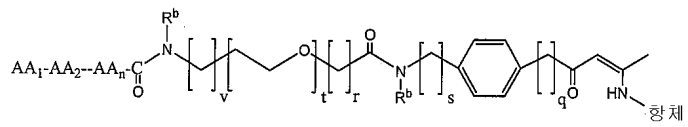
항체는 항체의 조합 부위에서 측쇄에 공유결합된다.

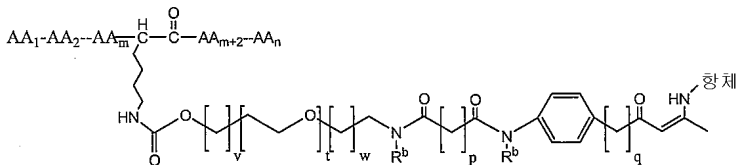
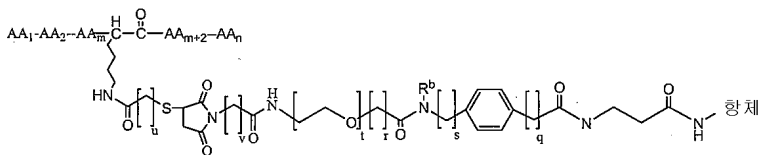
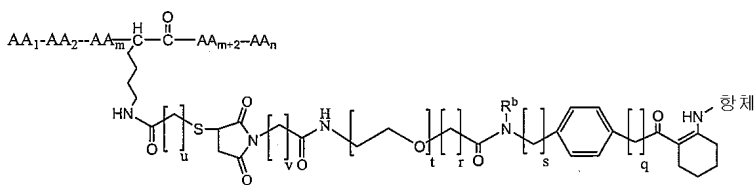
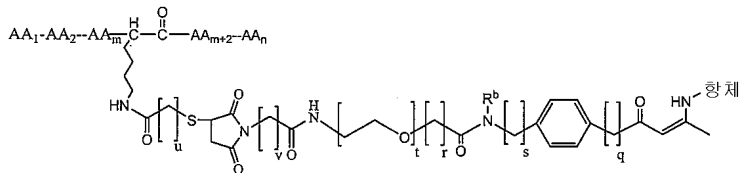
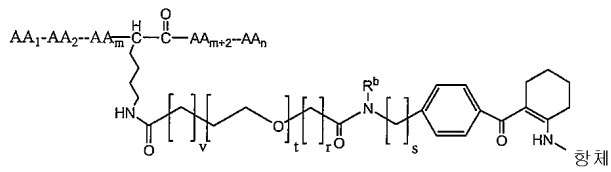
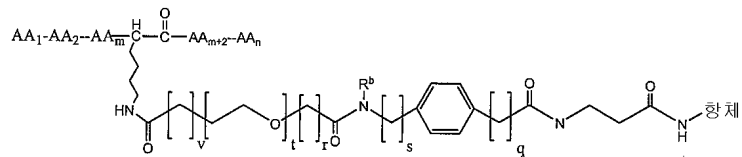
청구항 11

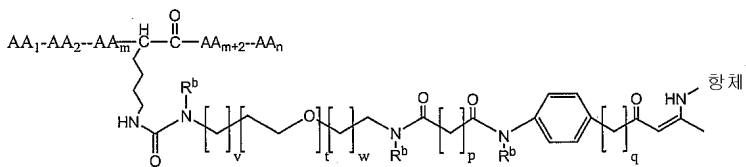
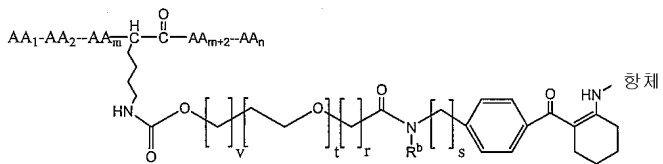
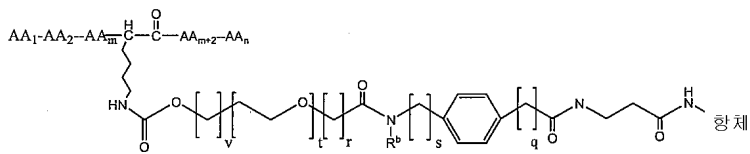
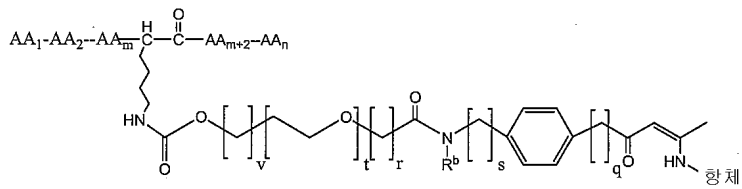
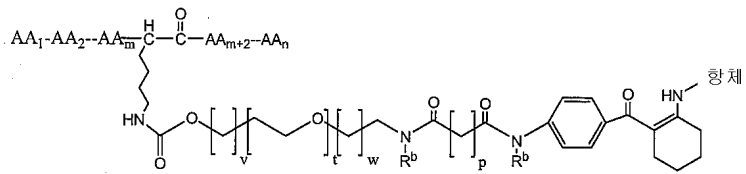
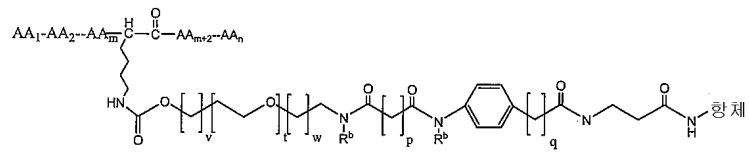
제 1 항에 있어서,

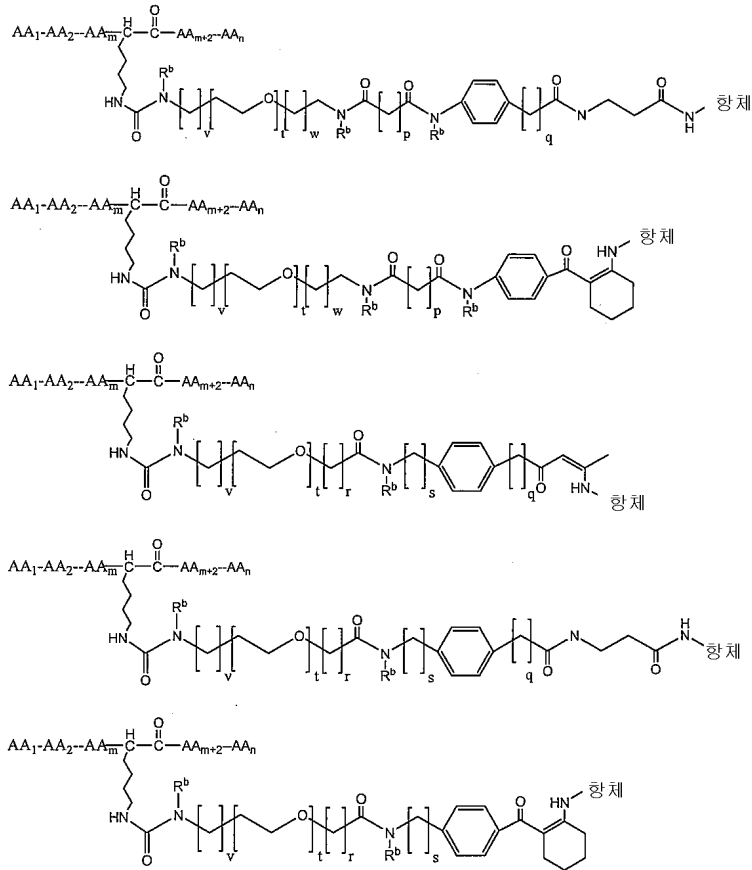
하기 식들로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물:











상기 식에서,

$AA_1-AA_2-AA_m-CH_2-CH_2-C(=O)-AA_{m+2}-AA_n$ 및 $AA_1-AA_2-AA_m-COO-$ 는 각각 펩타이드이고;

u 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

s 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

q 는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^b 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

청구항 12

제 4 항에 있어서,

X의 주쇄 길이가 1 내지 50개의 원자인 화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

X의 주쇄 길이가 1 내지 25개의 원자인 화합물.

s는 0이고;

t는 1, 2 또는 3이고;

q는 1 또는 2이고;

R^b 는 H이다.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

u가 2이고, v가 2이고, t가 2이고, r이 2이고, q가 2인 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

연결 잔기가 K, Y, T 및 라이신의 동종체(K(SH)를 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

연결 잔기가 K인 화합물.

청구항 21

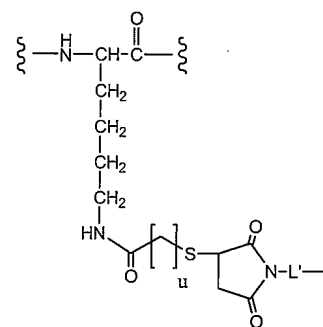
제 20 항에 있어서,

연결 잔기가 K(SH)인 화합물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

연결 잔기가 하기 식의 링커 L'에 결합하는 화합물:



상기 식에서,

u는 1, 2 또는 3이다.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $C(O)CH_3$ 인 화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

R^2 가 NH_2 인 화합물.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

S^{11} , K^{12} , Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} , E^{24} , L^{26} , K^{27} , N^{28} , S^{32} , G^{34} , P^{36} , P^{38} 및 X^{40} 중 하나가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

S^{11} , K^{12} , Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} , E^{24} , K^{27} , N^{28} , S^{32} , G^{34} , P^{36} , P^{38} 및 X^{40} 중 하나가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

S^{11} , K^{12} , Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} , E^{24} , K^{27} , N^{28} , P^{38} 및 X^{40} 중 하나가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

K^{12} , M^{14} , V^{19} , R^{20} , L^{21} 및 E^{24} 중 하나가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

M^{14} , V^{19} , R^{20} 및 L^{21} 중 하나가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

청구항 30

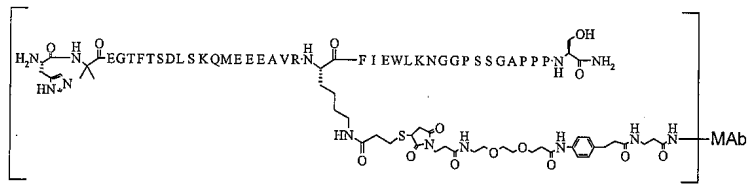
제 29 항에 있어서,

M^{14} 가 연결 잔기에 의해 치환되는 화합물.

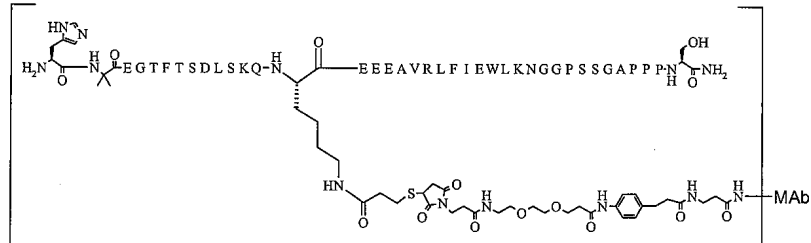
청구항 31

제 30 항에 있어서,

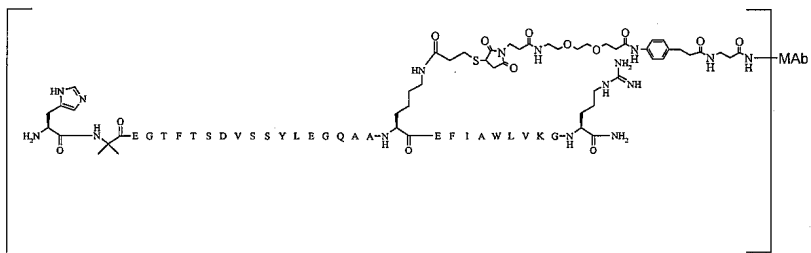
하기 식들로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 포함하는 화합물:



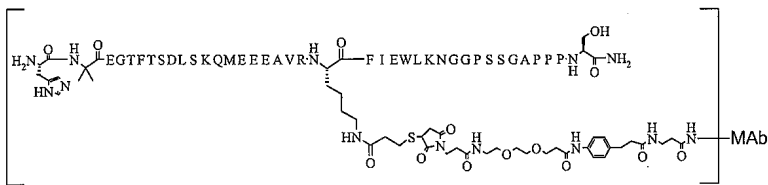
1 또는 2



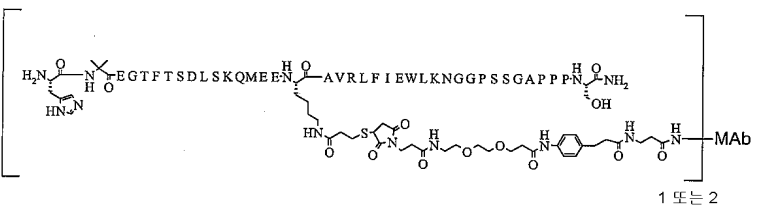
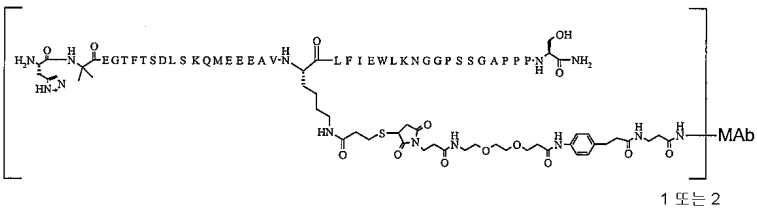
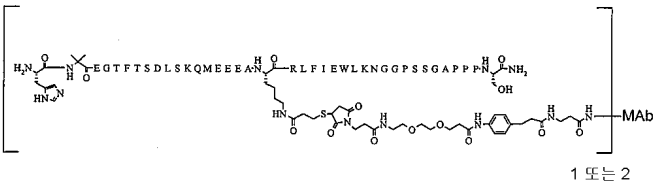
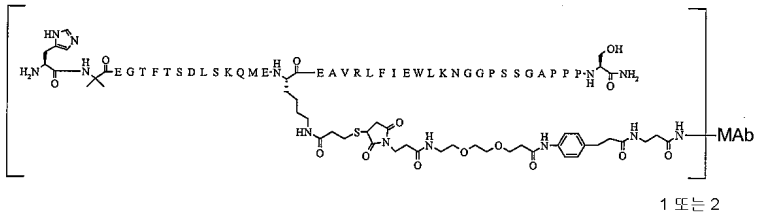
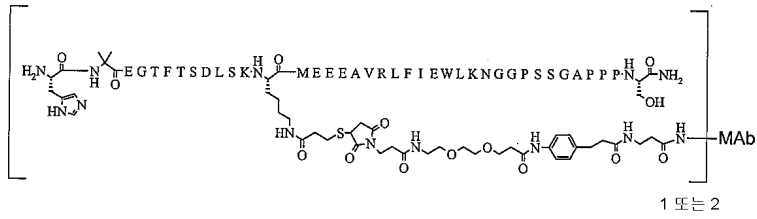
1 또는 2



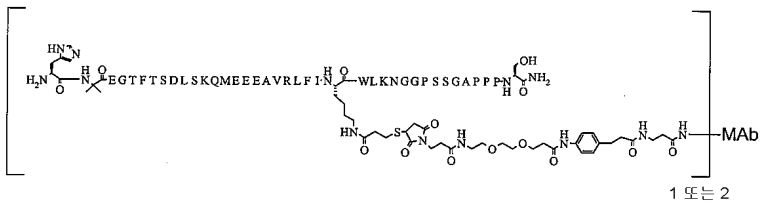
1 또는 2



1 또는 2



및



상기 식에서,

-Mab는 항체의 조합 부위로의 공유결합이다.

청구항 32

제 1 항에 있어서,

항체가 촉매 항체인 화합물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

항체가 알돌라제 항체인 화합물.

청구항 34

제 1 항에 있어서,

항체가 전장 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, dsF_v, scF_v, V_H, 다이아바디(diabody), 또는 h38c2로부터의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 미니바디(minibody)인 화합물.

청구항 35

제 1 항에 있어서,

항체가 전장 항체인 화합물.

청구항 36

제 1 항에 있어서,

항체가 h38c2로부터의 V_H 및 V_L 도메인, 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된 불변 도메인을 포함하는 항체인 화합물.

청구항 37

제 1 항에 있어서,

항체가 서열 번호 79에 개시된 가변 경쇄 서열 및 서열 번호 80에 개시된 가변 중쇄 서열을 갖는 h38C2인 화합물.

청구항 38

치료 효과량의 제 1 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

설포닐유레아, 바이구아나이드, 싸이아졸리딘다이온, α-글루코시다제 억제제 및 메글리니타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 치료 효과량으로 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 40

개체의 혈당 수준을 감소시키기 위한 방법에서의, 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 41

개체의 혈당 수준을 감소시키기 위한, 치료 효과량의 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 42

대상의 당뇨병을 치료하기 위한 방법에서의, 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 43

대상의 당뇨병을 치료하기 위한, 치료 효과량의 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 44

대상의 인슐린 분비를 증가시키기 위한 방법에서의, 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 45

대상의 인슐린 분비를 증가시키기 위한, 치료 효과량의 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 38 항에 따른 약학 조성물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 인슐린 분비 및 더 낮은 혈당 수준을 촉진시키는 신규 화합물, 및 이들 화합물의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 글루카곤-유사 단백질 1 수용기(GLP-1R)에 결합되고 이를 활성화시키는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 출원은, 전반적으로 본원에 참고로 인용하고 있는, 2007년 1월 5일자로 출원된 미국 특허 출원 제 60/879,048 호, 2007년 5월 23일자로 출원된 미국 특허 출원 제 60/939,831 호, 및 2007년 6월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 제 60/945,319 호를 우선권 주장한다.

[0003] II형 당뇨병은 가장 널리 알려진 형태의 당뇨병이다. 상기 질환은 인슐린 저항성 및 이자 β 세포 기능상실에 의해 초래되며, 이로 인해 감소된 글루코스-자극된 인슐린 분비를 초래한다. 글루코스-의존성 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 억제하는 화합물인 인크리틴(incrutin)은, II형 당뇨병의 치료를 위한 관심을 끄는 후보물질로서 판명되어 왔다. 시험관 내에서 β 세포 기능을 개선시키는 것으로 밝혀진 2개의 인크리틴은, 글루코스 인슐린자극 폴리펩타이드(GIP) 및 글루카곤-유사 펩타이드(7-36) 아마이드(GLP-1)이다. GIP는 관심을 끄는 치료 후보물질인 것으로 보이지 않는데, 이는 이의 활성화에 대해 당뇨병 β 세포가 상대적으로 저항적이기 때문이다. 그러나, 당뇨병 β 세포는 GLP-1의 효과에 대해 민감하다.

[0004] 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 감소시키는 것과 더불어, 30-아미노산 GLP-1 펩타이드는 프로-인슐린 유전자 전사를 자극하고, 위 공복 시간을 늦추고, 음식물 섭취를 감소시킨다. GLP-1은 글루카곤-유사 펩타이드 1 수용기(GLP-1R), 잠정 7-막횡단 도메인 수용기에 결합시킴으로써 이의 생리적 효과를 발휘한다.

[0005] GLP-1의 치료적 사용에 대한 결점은 이의 생체 내 반감기가 짧다는 것이다(1 내지 2분). 이 짧은 반감기는 다이펩티딜 펩티다제 4(DPP-IV)에 의한 펩타이드의 신속한 분해의 결과이다. 이로 인해, GLP-1R 활성을 작용시키려는 능력을 유지하면서 반감기를 증가시키는 GLP-1 유사체를 확인 또는 개발하게 되었다. 이들 유사체의 예로는 엑센딘(Exendin)-4 및 GLP-1-Gly8이 포함된다.

[0006] 증가된 반감기를 나타내면서 인슐린자극(insulinotropic) 활성을 유지하는 일부 GLP-1 유사체가 개발되어 왔지만, 개선된 약동학적 프로파일을 갖는 GLP-1R 작용제에 대해 여전히 요구하고 있다.

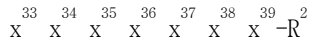
[0007] 본 명세서에서 임의의 기술에 대한 참조는 참조된 기술이 통상의 일반 지식의 일부를 형성하는 임의의 형태 또는 제안의 인정이 아니며 그것으로서 취급되어서는 안된다.

발명의 내용

[0008] 본원에는, 하나 이상의 GLP-1R 작용제 펩타이드를 하나 이상의 항체의 조합 부위에 공유결합시킴으로써 형성된 조성물, 및 이들 조성물의 제조 방법 및 사용 방법이 개시되고 있다. 특정 실시양태에서, 생체 내 반감기가 개선된 GLP-1R 작용제(GA) 화합물이 제공된다. GA 표적화 화합물은 GA 표적화제를 직접적으로 또는 개체 링커를 통해 항체의 조합 부위에 공유결합시킴으로써 형성된다. 본 발명의 표적화 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다.

[0009] 특정 실시양태에서, GLP-1R 작용제(GA) 펩타이드가 제공된다. 일부 양태에서, 본 발명은, 하기 식과 실질적으로 동종인(homologous) 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GLP-1 수용기의 펩타이드 작용제인 GA 표적화제를 제공한다:

[0010]
$$R - H^1 - X^2 - E^3 - G^4 - T^5 - F^6 - T^7 - S^8 - D^9 - X^{10} - S^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - E^{15} - X^{16} - X^{17} - A^{18} - X^{19} - X^{20} - X^{21} - F^{22} - X^{23} - X^{24} - X^{25} - X^{26} - X^{27} - X^{28} - X^{29} - X^{30} - X^{31} - X^{32}$$



- [0011] 상기 식에서,
- [0012] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0013] R^2 는 부재하거나, 또는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고,
- [0014] x^2 는 차단 기(blocking group), 예컨대 Aib, A, S, T, V, L, I 또는 D-Ala(여기서, 위치 x^2 와 관련하여 용어 "차단 기"는 특정 분할 반응, 예컨대 DPP-4 분할을 차단할 수 있는 잔기 또는 기를 지칭한다)이고, x^{10} 은 V, L, I 또는 A이고, x^{12} 는 S 또는 K이고, x^{13} 은 Q 또는 Y이고, x^{14} 는 G, C, F, Y, W, M 또는 L이고, x^{16} 은 K, D, E 또는 G이고, x^{17} 은 E 또는 Q이고, x^{19} 는 L, I, V 또는 A이고, x^{20} 은 Orn, K(SH), R 또는 K이고, x^{21} 은 L 또는 E이고, x^{23} 은 I 또는 L이고, x^{24} 는 A 또는 E이고, x^{25} 는 W 또는 F이고, x^{26} 은 L 또는 I이고, x^{27} 은 I, K 또는 V이고, x^{28} 은 R, Orn, N 또는 K이고, x^{29} 는 Aib 또는 G이고, x^{30} 은 임의의 아미노산, 바람직하게는 G 또는 R이고, x^{31} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{32} 는 S이거나 또는 부재하고, x^{33} 은 S이거나 또는 부재하고, x^{34} 는 G이거나 또는 부재하고, x^{35} 는 A이거나 또는 부재하고, x^{36} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{37} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{38} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{39} 는 S이거나 또는 부재하고, x^{40} 은 연결 잔기이거나 또는 부재하며, 더불어, x^{10} , x^{11} , x^{12} , x^{13} , x^{14} , x^{16} , x^{17} , x^{19} , x^{20} , x^{21} , x^{24} , x^{26} , x^{27} , x^{28} , x^{32} , x^{33} , x^{34} , x^{35} , x^{36} , x^{37} , x^{38} , x^{39} 또는 x^{40} 중 하나는 중간 링커를 통해 항체의 조합 부위에 공유결합 가능한 친핵성 측쇄를 포함하는 연결 잔기(-[LR]-)로 치환되되, 상기 연결 잔기는 K(SH)이다. 이들 실시양태에서, x^2 는 Aib일 수 있다.
- [0015] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0016] R^1 -HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 172),
- [0017] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 173),
- [0018] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99),
- [0019] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100),
- [0020] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101),
- [0021] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168),
- [0022] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102),
- [0023] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170),
- [0024] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 103),
- [0025] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 104),
- [0026] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF K(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 105),
- [0027] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)F IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106),
- [0028] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LF IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107),

- [0029] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 108),
- [0030] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 109),
- [0031] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 110),
- [0032] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 111),
- [0033] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 112),
- [0034] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 169),
- [0035] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 113),
- [0036] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)- R^2 (서열 번호 114),
- [0037] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAVRKFIWLK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115),
- [0038] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIWLKGRK(SH)- R^2 (서열 번호 38),
- [0039] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIWLKGR- R^2 (서열 번호 39),
- [0040] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIWLKAIbRPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 171),
- [0041] R^1 -HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 116),
- [0042] R^1 -HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 117),
- [0043] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 118),
- [0044] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 119),
- [0045] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 120),
- [0046] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 121),
- [0047] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLKAIbR- R^2 (서열 번호 122),
- [0048] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIWK(SH)IKAIbR- R^2 (서열 번호 123), 및
- [0049] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIWLKAIbRPSSGAPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 124).
- [0050] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0051] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIWLKGRK(SH)- R^2 (서열 번호 38),
- [0052] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIWLKGR- R^2 (서열 번호 39),
- [0053] R^1 -HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 116),
- [0054] R^1 -HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 117),
- [0055] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 118),
- [0056] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIWLKAIbR- R^2 (서열 번호 119),

- [0057] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 120),
- [0058] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 121),
- [0059] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR- R^2 (서열 번호 122), 및
- [0060] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIWK(SH)IKAibR- R^2 (서열 번호 123).
- [0061] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0062] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 172),
- [0063] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 173),
- [0064] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99),
- [0065] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100),
- [0066] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPS- R^2 (서열 번호 101),
- [0067] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPS- R^2 (서열 번호 168),
- [0068] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 102),
- [0069] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 170),
- [0070] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 103),
- [0071] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IK(SH)WLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 104),
- [0072] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF K(SH)EWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 105),
- [0073] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 106),
- [0074] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 107),
- [0075] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 108),
- [0076] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 109),
- [0077] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 110),
- [0078] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 111),
- [0079] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 112),
- [0080] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 169),
- [0081] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 113),
- [0082] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)- R^2 (서열 번호 114), 및
- [0083] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIWKL(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115).
- [0084] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:

- [0085] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99),
- [0086] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100),
- [0087] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101),
- [0088] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168),
- [0089] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102),
- [0090] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170),
- [0091] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 103),
- [0092] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF IK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 104),
- [0093] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF K(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 105),
- [0094] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106),
- [0095] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107),
- [0096] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 108),
- [0097] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 109),
- [0098] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 110),
- [0099] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 111),
- [0100] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 112),
- [0101] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 169),
- [0102] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 113), 및
- [0103] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK FIEWLK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115).
- [0104] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0105] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99),
- [0106] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100),
- [0107] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101),
- [0108] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168),
- [0109] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102),
- [0110] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170),
- [0111] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106),
- [0112] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107),

[0113] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 108),

[0114] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 110),

[0115] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 111),

[0116] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 112),

[0117] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 169),

[0118] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 113), 및

[0119] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAVRKFIWKLK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115).

[0120] 본 발명의 화합물은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다:

[0121] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 106),

[0122] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 107),

[0123] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 108),

[0124] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 110),

[0125] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 111), 및

[0126] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS- R^2 (서열 번호 112).

[0127] 특정 양태에서, 본 발명은, 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GLP-1 수용기의 펩타이드 작용제인 GA 표적화제로서, 상기 펩타이드가 중간 링커(L')를 통해 항체의 조합 부위에 공유결합되고, L'가 연결 잔기(-[LR]-)의 친핵성 측쇄 또는 C-말단 모두에 공유결합되어서, -[LR]-는 K, R, Y, C, T, S, 라이신의 동종체(예컨대, K(SH)), 호모시스테인 및 호모세린로 이루어진 군으로부터 선택되고, 존재하는 경우, x^{10} , x^{11} , x^{12} , x^{13} , x^{14} , x^{16} , x^{17} , x^{19} , x^{20} , x^{21} , x^{24} , x^{26} , x^{27} , x^{28} , x^{32} , x^{33} , x^{34} , x^{35} , x^{36} , x^{37} , x^{38} , x^{39} 또는 x^{40} 중 하나를 치환시키는 GA 표적화제를 제공한다:

[0128] R^1 -H¹x²E³G⁴T⁵F⁶T⁷S⁸D⁹x¹⁰S¹¹x¹²x¹³x¹⁴E¹⁵x¹⁶x¹⁷A¹⁸x¹⁹x²⁰x²¹F²²x²³x²⁴x²⁵x²⁶x²⁷x²⁸x²⁹x³⁰x³¹x³²
x³³x³⁴x³⁵x³⁶x³⁷x³⁸x³⁹x⁴⁰-R²

[0129] 상기 식에서,

[0130] R^1 은 부재하거나, 또는 CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃ 또는 C(O)CH(CH₃)CH₃이고,

[0131] R^2 는 부재하거나, 또는 OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHOCH₃, NHOCH₂CH₃, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고,

[0132] x^2 는 차단 기, 예컨대 Aib, A, S, T, V, L, I 또는 D-Ala이고, x^{10} 은 V, L, I 또는 A이고, x^{12} 는 S 또는 K이고, x^{13} 은 Q 또는 Y이고, x^{14} 는 G, C, F, Y, W, M 또는 L이고, x^{16} 은 K, D, E 또는 G이고, x^{17} 은 E 또는 Q이고, x^{19} 는 L, I, V 또는 A이고, x^{20} 은 Orn, K(SH), R 또는 K이고, x^{21} 은 L 또는 E이고, x^{23} 은 I 또는 L이고, x^{24} 는 A 또는 E이고, x^{25} 는 W 또는 F이고, x^{26} 은 L 또는 I이고, x^{27} 은 I, K 또는 V이고, x^{28} 은 R, Orn, N 또는 K이고, x^{29} 는 Aib 또는 G이고, x^{30} 은 임의의 아미노산, 바람직하게는 G 또는 R이고, x^{31} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{32} 는 S이거나 또는 부재하고, x^{33} 은 S이거나 또는 부재하고, x^{34} 는 G이거나 또는 부재하고, x^{35} 는 A이거나 또는 부재하

고, x^{36} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{37} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{38} 은 P이거나 또는 부재하고, x^{39} 는 S이거나 또는 부재하고, x^{40} 은 연결 잔기이거나 또는 부재한다.

[0133] 특정 양태에서, 본 발명은 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제를 제공한다:

[0134] $R^1 - H^1 Aib^2 E^3 G^4 T^5 F^6 T^7 S^8 D^9 V^{10} S^{11} S^{12} Y^{13} x^{14} E^{15} x^{16} Q^{17} A^{18} x^{19} x^{20} E^{21} F^{22} I^{23} A^{24} x^{25} L^{26} x^{27} x^{28} x^{29} R^{30} -R^2$

[0135] 상기 식에서,

[0136] x^{14} 는 G, C, F, Y, W 또는 L이고, x^{16} 은 K, D, E 또는 G이고, x^{19} 는 L, I, V 또는 A이고, x^{20} 은 Orn, R 또는 K이고, x^{25} 는 W 또는 F이고, x^{27} 은 I 또는 V이고, x^{28} 은 R 또는 K이고, x^{29} 는 Aib 또는 G이다.

[0137] 특정 양태에서, 본 발명은 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제를 제공한다:

[0138] $R^1 - H^1 Aib^2 E^3 G^4 T^5 F^6 T^7 S^8 D^9 L^{10} S^{11} K^{12} Q^{13} M^{14} E^{15} E^{16} E^{17} A^{18} V^{19} R^{20} L^{21} F^{22} I^{23} E^{24} W^{25} L^{26} K^{27} N^{28} G^{29} G^{30} P^{31} S^{32} S^{33} G^{34} A^{35} P^{36} P^{37} P^{38} S^{39} -R^2$

[0139] 특정 양태에서, 연결 잔기는 K, Y, T, 및 라이신의 동종체(예컨대, K(SH))로 이루어진 군으로부터 선택된다. 연결 잔기는 K(L)일 수 있되, K(L)은 링커 L에 결합된 라이신 잔기이고, L은 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄와의 공유결합을 형성할 수 있다.

[0140] 이 명세서, 청구의 범위 및 첨부 도면 및 서열 목록을 통해, "(L)"은 전술된 잔기에 공유결합된 링커를 지칭하는데 사용된다. 아미노산 잔기 류신을 설명하는 경우, 단일한 아미노산 코드 "L"이 사용된다. 링커에 대한 괄호의 사용: "(L)", 및 류신에 대한 괄호의 부재: "L", 및 사용 정황이 당해 분야의 숙련자에게 있어서 2개의 용어들 사이의 혼돈을 방지할 수 있게 된다.

[0141] 연결 잔기는 $x^{11}, x^{12}, x^{13}, x^{14}, x^{16}, x^{17}, x^{19}, x^{20}, x^{21}, x^{24}, x^{27}, x^{28}, x^{32}, x^{34}, x^{38}$ 및 C-말단으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 연결 잔기는 $x^{11}, x^{12}, x^{13}, x^{14}, x^{16}, x^{19}, x^{20}, x^{21}, x^{27}, x^{28}, x^{32}$ 및 x^{34} 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 연결 잔기는 $x^{11}, x^{12}, x^{13}, x^{14}, x^{16}, x^{19}, x^{20}$ 및 x^{21} 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 연결 잔기는 $x^{13}, x^{14}, x^{16}, x^{19}, x^{20}$ 및 x^{21} 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. x^{14} 는 연결 잔기일 수 있다.

[0142] 본 발명의 일부 양태에서, R^1 은 $C(O)CH_3$ 이며, 따라서, GA 표적화제의 아미노 말단이 아세틸화된다(acetylating).

[0143] 본 발명의 일부 양태에서, R^2 는 NH_2 이며, 따라서, GA 표적화제의 카복시 말단이 아마이드화된다(amidating).

[0144] 일부 실시양태에서, 본 발명은, GA 표적화 화합물이 K, R, C, T 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는, 친핵성 측쇄를 포함하는 하나의 연결 잔기를 함유하도록, 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GA 표적화 화합물을 제공한다:

[0145] $H x^2 E G T F T S D x^{10} x^{11} x^{12} x^{13} x^{14} E x^{16} x^{17} A x^{19} x^{20} x^{21} F x^{23} x^{24} x^{25} x^{26} x^{27} x^{28} x^{29} x^{30} x^{31} x^{32} x^{33} x^{34} x^{35} x^{36} x^{37} x^{38} x^{39} x^{40}$

[0146] 상기 식에서,

[0147] x^2 는 차단 기, 예컨대 Aib, A, S, T, V, L, I 또는 D-Ala이고, x^{10} 은 V, L, I 또는 A이고, x^{11} 은 연결 잔기 또는 S이고, x^{12} 는 연결 잔기, S 또는 K이고, x^{13} 은 연결 잔기, Q 또는 Y이고, x^{14} 는 연결 잔기, G, C, F, Y, W, M 또는 L이고, x^{16} 은 연결 잔기, K, D, E 또는 G이고, x^{17} 은 연결 잔기, E 또는 Q이고, x^{19} 는 연결 잔기, L, I, V 또는 A이고, x^{20} 은 연결 잔기, Orn, K(SH), R 또는 K이고, x^{21} 은 연결 잔기, L 또는 E이고, x^{23} 은 연결 잔기,

I 또는 L이고, x^{24} 는 연결 잔기, A 또는 E이고, x^{25} 는 연결 잔기 또는 방향족 잔기이고, x^{26} 은 연결 잔기, L 또는 I이고, x^{27} 은 연결 잔기, I, K 또는 V이고, x^{28} 은 연결 잔기, R, Orn, N 또는 K이고, x^{29} 는 연결 잔기, Aib 또는 G이고, x^{30} 은 연결 잔기, 임의의 아미노산 또는 G이고, x^{31} 은 연결 잔기, P, K(SH)이거나 또는 부재하고, x^{32} 는 연결 잔기, S이거나 또는 부재하고, x^{33} 은 연결 잔기, S이거나 또는 부재하고, x^{34} 는 연결 잔기, G이거나 또는 부재하고, x^{35} 는 연결 잔기, A이거나 또는 부재하고, x^{36} 은 연결 잔기, P이거나 또는 부재하고, x^{37} 은 연결 잔기, P이거나 또는 부재하고, x^{38} 은 연결 잔기, P이거나 또는 부재하고, x^{39} 는 연결 잔기, S이거나 또는 부재하고, x^{40} 은 연결 잔기이거나 또는 부재한다.

[0148] 연결 잔기는 K일 수 있다.

[0149] N-말단은 비캐핑될 수 있다.

[0150] 연결 잔기의 측쇄는 항체의 조합 부위에 직접적으로 또는 중간 링커를 통해 공유결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결 잔기의 측쇄는 항체의 조합 부위에 직접적으로 또는 중간 링커를 통해 공유결합된다.

[0151] 일부 실시양태에서, x^{26} 은 L이다. 일부 실시양태에서, x^{11} 은 S이다. 일부 실시양태에서, x^{25} 는 W 또는 F이다. 일부 실시양태에서, x^{25} 는 W이다. x^2 는 Aib일 수 있다.

[0152] 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명은 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GA 표적화 화합물을 포함한다:

[0153] H Aib E G T F T S D x¹⁰ S x¹² x¹³ x¹⁴ E x¹⁶ x¹⁷ A x¹⁹ x²⁰ x²¹ F x²³ x²⁴ x²⁵ L x²⁷ x²⁸ x²⁹ x³⁰ x³¹ x³² x³³ x³⁴ x³⁵ x³⁶
x³⁷ x³⁸ x³⁹

[0154] 일부 양태에서, 본 발명은 하기 식과 실질적으로 동종인 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 GA 표적화 화합물을 포함한다:

[0155] H¹ x² E³ G⁴ T⁵ F⁶ T⁷ S⁸ D⁹ L¹⁰ S¹¹ K¹² Q¹³ M¹⁴ E¹⁵ E¹⁶ E¹⁷ A¹⁸ V¹⁹ R²⁰ L²¹ F²² I²³ E²⁴ x²⁵ L²⁶ K²⁷ N²⁸ G²⁹ G³⁰ P³¹ S³² S³³
G³⁴ A³⁵ P³⁶ P³⁷ P³⁸ S³⁹ x⁴⁰

[0156] 상기 식에서,

[0157] x^2 는 차단 기, 예컨대 Aib, A, S, T, V, L, I 또는 D-Ala이고,

[0158] x^{25} 는 연결 잔기 또는 방향족 잔기이고,

[0159] 잔기 P³¹ 내지 S³⁹ 중 하나 이상은 부재할 수 있고,

[0160] x^{40} 은 연결 잔기이거나 또는 부재하고,

[0161] 잔기 S¹¹ 내지 x⁴⁰ 중 하나는, K, R, C, T 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 공유결합을 형성하기에 적합한 측쇄를 포함하는 연결 잔기이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명의 GA 표적화제는, 적어도 잔기 P³¹ S³² S³³ G³⁴ A³⁵ P³⁶ P³⁷ P³⁸ 및 S³⁹를 포함하는 서열과 실질적으로 동종인 펩타이드 서열을 포함하는 trp-케이즈를 포함한다. 다른 실시양태에서, trp-케이즈를 포함하는 잔기 중 하나 이상, 또는 모든 trp-케이즈가 GA 표적화제에서 부재한다.

[0163] 연결 잔기는 S^{11} , K^{12} , Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} , I^{23} , E^{24} , L^{26} , K^{27} , N^{28} , G^{29} 및 G^{30} 중 하나, 또는 P^{31} , S^{32} , S^{33} , G^{34} , A^{35} , P^{36} , P^{37} , P^{38} 또는 S^{39} , 또는 X^{40} 중 하나에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 다음과 같다: 서열 번호 3, 서열 번호 172, 서열 번호 4, 서열 번호 173, 서열 번호 115, 서열 번호 114, 서열 번호 113, 서열 번호 169, 서열 번호 112, 서열 번호 111, 서열 번호 110, 서열 번호 109, 서열 번호 108, 서열 번호 107, 서열 번호 106, 서열 번호 105, 서열 번호 104, 서열 번호 103, 서열 번호 170, 서열 번호

102, 서열 번호 168, 서열 번호 101, 서열 번호 100, 서열 번호 99, 서열 번호 31, 서열 번호 30, 서열 번호 29, 서열 번호 28, 서열 번호 27, 서열 번호 26, 서열 번호 25, 서열 번호 24, 서열 번호 23, 서열 번호 22, 서열 번호 21, 서열 번호 20, 서열 번호 19, 서열 번호 18, 서열 번호 17, 서열 번호 16, 서열 번호 15, 서열 번호 14 및 서열 번호 5.

[0164] 이러한 실시양태의 예는 또한 다음과 같다: 서열 번호 32, 서열 번호 34, 서열 번호 36, 서열 번호 37, 서열 번호 38, 서열 번호 39, 서열 번호 40, 서열 번호 41, 서열 번호 42, 서열 번호 43, 서열 번호 44, 서열 번호 45, 서열 번호 46, 서열 번호 47, 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 50, 서열 번호 51, 서열 번호 52, 서열 번호 53, 서열 번호 54, 서열 번호 55, 서열 번호 56, 서열 번호 57, 서열 번호 58, 서열 번호 59, 서열 번호 60, 서열 번호 61, 서열 번호 62, 서열 번호 63, 서열 번호 64, 서열 번호 65, 서열 번호 66, 서열 번호 67, 서열 번호 68, 서열 번호 69, 서열 번호 70, 서열 번호 71, 서열 번호 72, 서열 번호 73, 서열 번호 74, 서열 번호 75 및 서열 번호 76.

[0165] 일부 실시양태에서, 연결 잔기는 K^{12} , Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} , I^{23} , E^{24} , L^{26} , K^{27} 및 N^{28} 중 하나에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 다음과 같다: 서열 번호 169, 서열 번호 112, 서열 번호 111, 서열 번호 110, 서열 번호 109, 서열 번호 108, 서열 번호 107, 서열 번호 106, 서열 번호 105, 서열 번호 104, 서열 번호 103, 서열 번호 170, 서열 번호 102, 서열 번호 28, 서열 번호 27, 서열 번호 26, 서열 번호 25, 서열 번호 24, 서열 번호 23, 서열 번호 22, 서열 번호 21, 서열 번호 20, 서열 번호 19, 서열 번호 18 및 서열 번호 5.

[0166] 연결 잔기는 I^{23} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 21 및 서열 번호 105이다.

[0167] 연결 잔기는 L^{26} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 19 및 서열 번호 103이다.

[0168] 연결 잔기는 K^{12} 일 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 5이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 연결 잔기는 Q^{13} , M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} 및 E^{24} 중 하나에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 다음과 같다: 서열 번호 112, 서열 번호 111, 서열 번호 110, 서열 번호 109, 서열 번호 108, 서열 번호 107, 서열 번호 106, 서열 번호 104, 서열 번호 28, 서열 번호 27, 서열 번호 26, 서열 번호 25, 서열 번호 24, 서열 번호 23, 서열 번호 22 및 서열 번호 20.

[0170] 연결 잔기는 Q^{13} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 28 및 서열 번호 112이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 연결 잔기는 M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} , L^{21} 및 E^{24} 중 하나에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 다음과 같다: 서열 번호 111, 서열 번호 110, 서열 번호 109, 서열 번호 108, 서열 번호 107, 서열 번호 106, 서열 번호 104, 서열 번호 27, 서열 번호 26, 서열 번호 25, 서열 번호 24, 서열 번호 23, 서열 번호 22 및 서열 번호 20.

[0172] 연결 잔기는 E^{24} 일 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 20 및 서열 번호 104이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 연결 잔기는 M^{14} , E^{16} , E^{17} , V^{19} , R^{20} 및 L^{21} 중 하나에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 다음과 같다: 서열 번호 111, 서열 번호 110, 서열 번호 109, 서열 번호 108, 서열 번호 107, 서열 번호 106, 서열 번호 27, 서열 번호 26, 서열 번호 25, 서열 번호 24, 서열 번호 23 및 서열 번호 22.

[0174] 연결 잔기는 M^{14} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 27 및 서열 번호 111이다.

[0175] 연결 잔기는 E^{16} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 26 및 서열 번호 110이다.

[0176] 연결 잔기는 E^{17} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 25 및 서열 번호 109이다.

[0177] 연결 잔기는 V^{19} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 24 및 서열 번호 108이다.

[0178] 연결 잔기는 R^{20} 에 대해 치환될 수 있다. 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 23 및 서열 번호 107이다.

함한다:

- [0195] $H^1 x^2 E^3 G^4 T^5 F^6 T^7 S^8 D^9 V^{10} S^{11} S^{12} Y^{13} L^{14} E^{15} G^{16} Q^{17} A^{18} A^{19} K^{20} E^{21} F^{22} I^{23} A^{24} x^{25} L^{26} V^{27} K^{28} G^{29} R^{30} P^{31} S^{32} S^{33}$
 $G^{34} A^{35} P^{36} P^{37} P^{38} S^{39} x^{40}$
- [0196] 상기 식에서,
- [0197] x^2 는 차단 기, 예컨대 Aib, A, S, T, V, L 또는 I이고,
- [0198] x^{25} 는 연결 잔기 또는 방향족 잔기이고,
- [0199] 잔기 P^{31} 내지 S^{39} 중 하나 이상은 부재할 수 있고,
- [0200] x^{40} 은 연결 잔기이거나 또는 부재하고,
- [0201] 잔기 S^{11} 내지 x^{40} 중 하나는, K, R, C, T 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된, 친핵성 측쇄를 포함하는 연결 잔기이다.
- [0202] 이러한 실시양태의 예는 서열 번호 32, 서열 번호 33, 서열 번호 34, 서열 번호 35, 서열 번호 36 및 서열 번호 37이다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 본 발명의 GA 표적화제는, 적어도 잔기 $P^{31} S^{32} S^{33} G^{34} A^{35} P^{36} P^{37} P^{38}$ 및 S^{39} 를 포함하는 서열과 실질적으로 동종인 펩타이드 서열을 포함하는 trp-케이즈를 포함한다. 다른 실시양태에서, trp-케이즈를 포함하는 잔기 중 하나 이상, 또는 모든 trp-케이즈는 GA 표적화제에서 부재한다.
- [0204] 연결 잔기는 K일 수 있다.
- [0205] N-말단은 비캐핑될 수 있다.
- [0206] 연결 잔기의 측쇄는 항체의 조합 부위에 직접적으로 또는 중간 링커를 통해 공유결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결 잔기의 측쇄는 항체의 조합 부위에 직접적으로 또는 중간 링커를 통해 공유결합된다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 이들 펩타이드는, 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않은, 본원에 기재된 바와 같은 GA 표적화 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0208] R^1 -HGEFTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 3)
- [0209] R^1 -HGEFTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 172)
- [0210] R^1 -HAibEGTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 4)
- [0211] R^1 -HAibEGTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 173)
- [0212] R^1 -HAibEGTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 5)
- [0213] R^1 -HAibEGTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKNGG- R^2 (서열 번호 6)
- [0214] R^1 -HAibEGTFTDLSKQMEEEAVRLF IEWLKN- R^2 (서열 번호 7)
- [0215] R^1 -HAibEGTFTDLSKQLEEEAVRLF IEFLKN- R^2 (서열 번호 8)
- [0216] R^1 -HAibEGTFTDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN- R^2 (서열 번호 9)
- [0217] R^1 -HAibEGTFTDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 10)
- [0218] R^1 -HAibEGTFTDLSKQLEEEAVRLF IEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 11)
- [0219] R^1 -HAibEGTFTDLSK(Ac)QMEEEAVRLF IEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 12)

- [0220] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(벤조일)QMEEEAVRLFIEWLK(벤조일)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 13)
- [0221] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS- R^2 (서열 번호 14)
- [0222] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99)
- [0223] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS- R^2 (서열 번호 15)
- [0224] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100)
- [0225] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS- R^2 (서열 번호 16)
- [0226] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101)
- [0227] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS- R^2 (서열 번호 17)
- [0228] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168)
- [0229] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 18)
- [0230] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102)
- [0231] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 19)
- [0232] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170)
- [0233] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 103)
- [0234] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 20)
- [0235] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 104)
- [0236] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 21)
- [0237] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 105)
- [0238] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 22)
- [0239] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106)
- [0240] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 23)
- [0241] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107)
- [0242] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 24)
- [0243] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 108)
- [0244] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 25)
- [0245] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 109)
- [0246] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 26)
- [0247] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 110)

- [0248] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 27)
- [0249] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 111)
- [0250] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 28)
- [0251] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 112)
- [0252] R^1 -HAibEGTFTSDLKKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 29)
- [0253] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 169)
- [0254] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 113)
- [0255] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK- R^2 (서열 번호 30)
- [0256] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)- R^2 (서열 번호 114)
- [0257] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFI EW LKNGGPSS- R^2 (서열 번호 31)
- [0258] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFI EW LK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115)
- [0259] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGR- R^2 (서열 번호 32)
- [0260] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRK- R^2 (서열 번호 33)
- [0261] R^1 -HGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRK- R^2 (서열 번호 34)
- [0262] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 35)
- [0263] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKAibRK- R^2 (서열 번호 36)
- [0264] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRK- R^2 (서열 번호 37)
- [0265] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRK(SH)- R^2 (서열 번호 38)
- [0266] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFI AWLVKGR- R^2 (서열 번호 39)
- [0267] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 40)
- [0268] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 41)
- [0269] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 42)
- [0270] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 43)
- [0271] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 44)
- [0272] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 45)
- [0273] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 46)
- [0274] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 47)
- [0275] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFI AWLVKAibR- R^2 (서열 번호 48)

- [0276] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 49)
- [0277] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 50)
- [0278] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 51)
- [0279] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAOrnEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 52)
- [0280] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKaibR- R^2 (서열 번호 53)
- [0281] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 54)
- [0282] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRaibR- R^2 (서열 번호 55)
- [0283] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOraibR- R^2 (서열 번호 56)
- [0284] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 57)
- [0285] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 58)
- [0286] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 59)
- [0287] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 60)
- [0288] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRaibR- R^2 (서열 번호 61)
- [0289] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRaibR- R^2 (서열 번호 62)
- [0290] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLKAIbRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 63)
- [0291] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLKAIbRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 171)
- [0292] R^1 -HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 64)
- [0293] R^1 -HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 116)
- [0294] R^1 -HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 65)
- [0295] R^1 -HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 117)
- [0296] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 66)
- [0297] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 118)
- [0298] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 67)
- [0299] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 119)
- [0300] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 68)
- [0301] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 120)
- [0302] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 69)
- [0303] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLKAIbR- R^2 (서열 번호 121)

- [0304] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIAibR- R^2 (서열 번호 70)
- [0305] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR- R^2 (서열 번호 122)
- [0306] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAIbR- R^2 (서열 번호 71)
- [0307] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAibR- R^2 (서열 번호 123)
- [0308] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 72)
- [0309] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 124)
- [0310] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR- R^2 (서열 번호 73)
- [0311] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(벤조일)AibR- R^2 (서열 번호 74)
- [0312] R^1 -H(트랜스 3-헥사노일)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 75)
- [0313] R^1 -H(3-아미노페닐아세틸)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 76)
- [0314] 상기 식에서,
- [0315] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0316] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.
- [0317] 특정 실시양태에서, 이들 펩타이드는, 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않은, 본원에 기재된 바와 같은 GA 표적화 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0318] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR (서열 번호 125)
- [0319] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRK (서열 번호 126)
- [0320] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGK (서열 번호 127)
- [0321] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKAibR (서열 번호 128)
- [0322] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKAibR (서열 번호 35)
- [0323] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVKGR (서열 번호 129)
- [0324] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVRAibRK (서열 번호 130)
- [0325] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRAibRK (서열 번호 131)
- [0326] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVRGRK (서열 번호 132)
- [0327] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVKAibR (서열 번호 133)
- [0328] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKGRK (서열 번호 134)
- [0329] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAREFIAWLVKGRK (서열 번호 135)
- [0330] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFIAWLVRAibR (서열 번호 136)

- [0331] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVRAibRK(서열 번호 137)
- [0332] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFI AWLVGRK(서열 번호 138)
- [0333] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFI AWLVKAibRAK(서열 번호 139)
- [0334] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKAibRAK(서열 번호 140)
- [0335] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFI AWLVKGRK(서열 번호 141)
- [0336] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFI AWLVKAibRK(서열 번호 142)
- [0337] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKAibRK(서열 번호 36)
- [0338] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAKEFI AWLVKGRK(서열 번호 143)
- [0339] R^1 -H(D-Ala)EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGRK(서열 번호 144)
- [0340] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEAibQAAibKEFI AWLVKGRK(서열 번호 145)
- [0341] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEEAAREF IEWLVRGRK(서열 번호 146)
- [0342] 상기 식에서,
- [0343] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0344] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.
- [0345] 본 발명의 한 실시양태에서, GA 표적화 화합물은 하기 서열 번호 1 또는 서열 번호 2와 적어도 80% 아미노산 동종성을 갖는 서열을 포함한다:
- [0346] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGR(서열 번호 1) [Glp-1]
- [0347] R^1 -HGEGTFTSDLSKQMEEEA VRLF IEWLKNGGPSSGAPPPS(서열 번호 2) [엑센딘-4]
- [0348] GA 표적화 화합물은 하기 식의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0349] $X^1 X^2 E^3 G^4 T^5 F^6 T^7 S^8 D^9 X^{10} S^{11} X^{12} X^{13} X^{14} E^{15} X^{16} X^{17} A^{18} X^{19} X^{20} X^{21} F^{22} I^{23} X^{24} W^{25} L^{26} X^{27} X^{28} X^{29} X^{30} X^{31} X^{32} X^{33}$
 $X^{34} X^{35} X^{36} X^{37} X^{38} X^{39} X^{40}$
- [0350] 상기 식에서,
- [0351] X^1 은 L-히스티딘, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 2-아미노-히스티딘, β -하이드록시-히스티딘, 호모히스티딘, N α -아세틸-히스티딘, α -플루오로메틸-히스티딘, α -메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌 또는 4-피리딜알라닌이고; x^2 는 A, D-Ala, G, V, L, I, K, Aib, (1-아미노사이클로프로필)카복실산, (1-아미노사이클로뷰틸)카복실산, 1-아미노사이클로헥틸)카복실산, (1-아미노사이클로헥실)카복실산, (1-아미노사이클로헵틸)카복실산 또는 (1-아미노사이클로옥틸)카복실산이고; X^{10} 은 V 또는 L이고; X^{12} 는 S, K 또는 R이고, X^{13} 은 Y 또는 Q이고; X^{14} 는 L 또는 M이고; X^{16} 은 G, E 또는 Aib이고; X^{17} 은 Q, E, K 또는 R이고; X^{19} 는 A 또는 V이고; X^{20} 은 K, E 또는 A이고; X^{21} 은 E 또는 L이고; X^{24} 는 A, E 또는 R이고; X^{27} 은 V 또는 K이고; X^{28} 은 K, E, N 또는 R이고; X^{29} 는 G 또는 R이고; X^{30} 은 R, G 또는 K이고; X^{31} 은 G, A, E, P, K, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{32} 는 K, S, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{33} 은 S, K, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{34} 는 G, 아마이드이

거나 또는 부재하고; X^{35} 는 A, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{36} 은 P, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{37} 은 P, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{38} 은 P, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{39} 는 S, 아마이드이거나 또는 부재하고; X^{40} 은 아마이드이거나 또는 부재하되;

[0352] 단, X^{32} , X^{33} , X^{34} , X^{35} , X^{36} , X^{37} , X^{38} , X^{39} 또는 X^{40} 이 부재하면, 각각의 아미노산 잔기 하류가 또한 부재한다.

[0353] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 GA 표적화 화합물은 하기 식의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0354] $X^1 X^2 E^3 G^4 T^5 F^6 T^7 S^8 D^9 V^{10} S^{11} X^{12} Y^{13} L^{14} E^{15} X^{16} X^{17} A^{18} A^{19} X^{20} E^{21} F^{22} I^{23} X^{24} W^{25} L^{26} V^{27} X^{28} X^{29} X^{30} X^{31} X^{32}$

[0355] 상기 식에서,

[0356] X^1 은 L-히스티딘, D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 2-아미노-히스티딘, β -하이드록시-히스티딘, 호모히스티딘, N α -아세틸-히스티딘, α -플루오로메틸-히스티딘, α -메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌 또는 4-피리딜알라닌이고; X^2 는 A, D-Ala, G, V, L, I, K, Aib, (1-아미노사이클로프로필)카복실산, (1-아미노사이클로뷰틸)카복실산, 1-아미노사이클로펜틸)카복실산, (1-아미노사이클로헥실)카복실산, (1-아미노사이클로헵틸)카복실산 또는 (1-아미노사이클로옥틸)카복실산이고; X^{12} 는 S, K 또는 R이고; X^{16} 은 G, E 또는 Aib이고; X^{17} 은 Q, E, K 또는 R이고; X^{20} 은 K, E 또는 T이고; X^{24} 는 A, E 또는 R이고; X^{28} 은 K, E 또는 R이고; X^{29} 는 G 또는 Aib이고; X^{30} 은 R 또는 K이고; X^{31} 은 G, A, E 또는 K이고; X^{32} 는 K, 아마이드이거나 또는 부재한다.

[0357] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는 다이펩티딜 아미노펩티다제 IV 보호된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는, 본원에 개시된 DPP-IV 가수분해 검정을 사용하여, 서열 번호 1의 가수분해의 속도보다 낮은 속도에서 DPP-IV에 의해 가수분해된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제의 A^2 는 또 다른 아미노산 잔기(X^2)에 의해 치환되었다. 일부 실시양태에서, X^2 는 Aib이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, X^1 은 D-히스티딘, 데스아미노-히스티딘, 2-아미노-히스티딘, [베타]-하이드록시-히스티딘, 호모히스티딘, N α -아세틸-히스티딘, α -플루오로메틸-히스티딘, α -메틸-히스티딘, 3-피리딜알라닌, 2-피리딜알라닌 및 4-피리딜알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0358] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2와 비교할 때, 교환, 첨가 또는 결실된 12개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2와 비교할 때, 교환, 첨가 또는 결실된 6개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2와 비교할 때, 교환, 첨가 또는 결실된 4개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2와 비교할 때, 교환, 첨가 또는 결실된 2개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는 유전자 코드에 의해 암호화되지 않은 4개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0359] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, GA 표적화 화합물은 다음과 같다:

[0360] HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSKKKKKK-아마이드(서열 번호 147).

[0361] 일부 실시양태에서, 본 발명은 GLP-1과 실질적으로 동종인 GA 표적화제를 제공한다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1(서열 번호 1)과 적어도 95% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 90% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 80% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 70% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 60% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 53% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 GLP-1과 적어도 50% 동종일 수 있다.

[0362] 일부 실시양태에서, 본 발명은 엑센딘-4(서열 번호 2)와 실질적으로 동종인 GA 표적화제를 제공한다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 95% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 90% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 80% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 70% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 60% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4와 적어도 53% 동종일 수 있다. 본 발명의 GA 표적화제는 엑센딘-4

와 적어도 50% 동종일 수 있다.

[0363] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 I을 갖는 GA 표적화제-링커 접합체가 제공된다:

[0364] [화학식 I]

[0365] L - [GA 표적화제]

[0366] 상기 식에서,

[0367] [GA 표적화제]는 GLP-1R의 펩타이드 작용제이다.

[0368] 특정 실시양태에서, [GA 표적화제]는, 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않은, 본원에 기재된 바와 같은 GA 표적화 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 펩타이드; 임의의 C-말단 절두, 및 이들 펩타이드로부터 형성될 수 있는 유사체; 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 전구약물이다:

[0369] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 3)

[0370] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 172)

[0371] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 4)

[0372] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 173)

[0373] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 5)

[0374] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG- R^2 (서열 번호 6)

[0375] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN- R^2 (서열 번호 7)

[0376] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN- R^2 (서열 번호 8)

[0377] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN- R^2 (서열 번호 9)

[0378] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 10)

[0379] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 11)

[0380] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 12)

[0381] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(벤조일)QMEEEAVRLFIEWLK(벤조일)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 13)

[0382] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS- R^2 (서열 번호 14)

[0383] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99)

[0384] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS- R^2 (서열 번호 15)

[0385] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100)

[0386] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS- R^2 (서열 번호 16)

[0387] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101)

[0388] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS- R^2 (서열 번호 17)

[0389] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168)

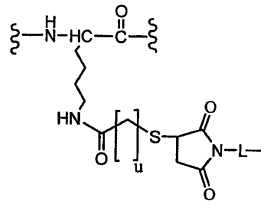
- [0390] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 18)
- [0391] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102)
- [0392] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 19)
- [0393] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170)
- [0394] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 103)
- [0395] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 20)
- [0396] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 104)
- [0397] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 21)
- [0398] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEK(SH)EWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 105)
- [0399] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFI EWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 22)
- [0400] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106)
- [0401] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 23)
- [0402] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107)
- [0403] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 24)
- [0404] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 108)
- [0405] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 25)
- [0406] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 109)
- [0407] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 26)
- [0408] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 110)
- [0409] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 27)
- [0410] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 111)
- [0411] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 28)
- [0412] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 112)
- [0413] R^1 -HAibEGTFTSDLKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 29)
- [0414] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 169)
- [0415] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 113)
- [0416] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK- R^2 (서열 번호 30)
- [0417] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)- R^2 (서열 번호 114)

- [0418] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFI EWLNKGGPSS- R^2 (서열 번호 31)
- [0419] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFI EWLK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115)
- [0420] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKGR- R^2 (서열 번호 32)
- [0421] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKGRK- R^2 (서열 번호 33)
- [0422] R^1 -HGEFTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKGRK- R^2 (서열 번호 34)
- [0423] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 35)
- [0424] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKAibRK- R^2 (서열 번호 36)
- [0425] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKGRK- R^2 (서열 번호 37)
- [0426] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VKGRK(SH)- R^2 (서열 번호 38)
- [0427] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWL VKGR- R^2 (서열 번호 39)
- [0428] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 40)
- [0429] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 41)
- [0430] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 42)
- [0431] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 43)
- [0432] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 44)
- [0433] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 45)
- [0434] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 46)
- [0435] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 47)
- [0436] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 48)
- [0437] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 49)
- [0438] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 50)
- [0439] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 51)
- [0440] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOrnEFIAWL VKAibR- R^2 (서열 번호 52)
- [0441] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFL VKAibR- R^2 (서열 번호 53)
- [0442] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL IKAibR- R^2 (서열 번호 54)
- [0443] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VRAibR- R^2 (서열 번호 55)
- [0444] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWL VOrnAibR- R^2 (서열 번호 56)
- [0445] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWL IKAibR- R^2 (서열 번호 57)

- [0446] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 58)
- [0447] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 59)
- [0448] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 60)
- [0449] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAibR- R^2 (서열 번호 61)
- [0450] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAibR- R^2 (서열 번호 62)
- [0451] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 63)
- [0452] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 171)
- [0453] R^1 -HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 64)
- [0454] R^1 -HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 116)
- [0455] R^1 -HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 65)
- [0456] R^1 -HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 117)
- [0457] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 66)
- [0458] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 118)
- [0459] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 67)
- [0460] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 119)
- [0461] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 68)
- [0462] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 120)
- [0463] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 69)
- [0464] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 121)
- [0465] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR- R^2 (서열 번호 70)
- [0466] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKAibR- R^2 (서열 번호 122)
- [0467] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKaibR- R^2 (서열 번호 71)
- [0468] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKaibR- R^2 (서열 번호 123)
- [0469] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 72)
- [0470] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 124)
- [0471] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AibR- R^2 (서열 번호 73)
- [0472] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(벤조일)AibR- R^2 (서열 번호 74)
- [0473] R^1 -H(트랜스 3-헥사노일)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 75)

- [0474] R^1 -H(3-아미노페닐아세틸)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 76)
- [0475] 상기 식에서,
- [0476] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0477] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고;
- [0478] L은 식 -X-Y-Z를 갖는 링커 잔기이되,
- [0479] X는 선택적으로 존재하며, GA 표적화제를 포함하는 잔기들 중 하나에 결합된, 생물학적 혼화성의 중합체, 블록 공중합체 C, H, N, O, P, S, 할로젠(F, Cl, Br, I) 또는 이의 염, 알킬, 알켄일, 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일, 포스포알킬, 포스포알켄일 또는 포스포알킨일 기이고;
- [0480] Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고;
- [0481] Z는 항체의 조합 부위에서 측쇄에 공유결합할 수 있는 반응기이다.
- [0482] 일부 실시양태에서, X는 GA 표적화제의 카복시 말단, S 측쇄, K 측쇄, K(SH) 측쇄, T 측쇄 또는 Y 측쇄에 결합된다.
- [0483] 다른 양태에서, 본 발명은 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물을 제공한다:
- [0484] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(L)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 148)
- [0485] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(L)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 149)
- [0486] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(L)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 150)
- [0487] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(L)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 151)
- [0488] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(L)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 164)
- [0489] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(L)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 152)
- [0490] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(L)- R^2 (서열 번호 153)
- [0491] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(L)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 154)
- [0492] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(L)EFIAWLKGR- R^2 (서열 번호 155)
- [0493] 상기 식에서,
- [0494] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0495] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고,
- [0496] K(L)는 링커 L에 공유결합된 라이신 잔기이다.

[0497] 일부 실시양태에서, K(L)는 다음과 같다:

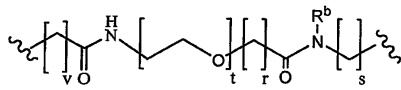


[0498]

[0499] 상기 식에서,

[0500] u는 1, 2 또는 3이고;

[0501] -L-는 식 -X-Y-Z-를 갖는 링커 잔기이고,



[0502] X는 이고,

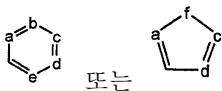
[0503] v는 0, 1, 2 또는 3이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0, 1 또는 2이고;

[0504] R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이고;

[0505] Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 인지 기이고;

[0506] Z는 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄와 공유결합을 형성할 수 있는 반응기이다.

[0507] 일부 실시양태에서, Y는 하기 식의 선택적으로 치환된 구조를 갖는다:



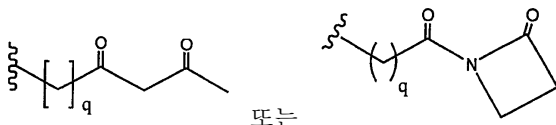
[0508]

[0509] 상기 식에서,

[0510] a, b, c, d 및 e는 독립적으로 탄소 또는 질소이고; f는 탄소, 질소, 산소 또는 황이며; Y는 충분한 원자가의 임의의 2개의 고리 위치에서 독립적으로 X 및 Z에 결합되고; a, b, c, d, e 또는 f 중 4개 이하의 동시에 질소이다.

[0511] 일부 실시양태에서, Z는 치환된 1,3-다이케톤 또는 아실 베타-락탐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0512] 일부 실시양태에서, Z는 하기 구조를 갖는다:



[0513]

[0514] 상기 식에서,

[0515] q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0516] 다른 실시양태에서, q는 1, 2 또는 3이다.

[0517] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 다음과 같다:

[0518] -R²²-P-R²³- 또는 -R²²-P-R²¹-P'-R²³-

[0519] 상기 식에서,

[0520] P 및 P'는 독립적으로 폴리옥시알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸옥사졸린, 폴리-N-비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리하이드록시에틸 아크릴레이트, 폴리하이드록시 에틸메트아크릴레이트 및 폴

리아크릴아마이드, 중합체 주쇄 또는 중합체 측쇄 상에 아민 기를 갖는 폴리아민, 예컨대 폴리라이신, 폴리오르니틴, 폴리아르기닌, 및 폴리히스티딘, 비펩타이드 폴리아민, 예컨대 폴리아미노스타이렌, 폴리아미노아크릴레이트, 폴리(N-메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N-에틸아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸아미노아크릴레이트), 폴리(아미노메트아크릴레이트), 폴리(N-메틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N-에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(에틸렌이민), 4차 아민의 중합체, 예컨대 폴리(N,N-트라이메틸아미노아크릴레이트 클로라이드), 폴리(메티아크릴아미도프로필트라이메틸 암모늄 클로라이드), 프로테오글리칸, 예컨대 콘드로이틴 설페이트-A(4-설페이트) 콘드로이틴 설페이트-C(6-설페이트) 및 콘드로이틴 설페이트-B, 폴리펩타이드 예컨대 폴리세린, 폴리트레오닌, 폴리글루타민, 자연 또는 합성 폴리사카라이드 예컨대 키토산, 하이드록시 에틸 셀룰로스, 및 지질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0521] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 공유결합, -O-, -S-, $-NR^b$ -, 아마이드, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 헤테로알킬렌이고;
- [0522] R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이고;
- [0523] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 X의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 선택된다.
- [0524] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 [GA 표적화제] 내의 아미노산 잔기에 결합되며, 선택적으로 치환된 $-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$, $-R^{22}$ -사이클로알킬- $R^{23}-$, $-R^{22}$ -아릴- $R^{23}-$ 또는 $-R^{22}$ -헤테로사이클릴- R^{23} -이고, t는 0 내지 50이다.
- [0525] 일부 실시양태에서, X는 GA 표적화제의 카복시 말단, S 측쇄, K 측쇄, K(SH) 측쇄, T 측쇄 또는 Y 측쇄에 결합된다.
- [0526] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{22} 는 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_v-$ 또는 $-(CH_2)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_v-$ 이고, u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.
- [0527] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 독립적으로 $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_r-C(S)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_s-$ 이고, r, s, 및 v는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.
- [0528] 화학식 I의 일부 실시양태에서, $t > 1$ 이거나 또는 X가 $-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$, $-R^{22}$ -사이클로알킬- $R^{23}-$, $-R^{22}$ -아릴- $R^{23}-$ 또는 $-R^{22}$ -헤테로사이클릴- R^{23} -이면, Y는 존재한다.
- [0529] 화학식 I에 따른 화합물의 예는 도 1 및 3에 예시된다.
- [0530] 화학식 II에서 예시된 본 발명의 또 다른 양태는 개재 링커 L'를 통해 항체의 조합 부위에 공유결합된 GA 표적화제를 포함하는 GA 표적화 화합물이다. GA 표적화 화합물의 항체 부분은 이 용어가 본원에서 사용됨에 따라 전체(전장) 항체, 유일한 항체 단편, 또는 임의의 다른 형태의 항체를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터 불변 구역을 포함하는 뮤린 알돌라제 항체의 인간화된 버전이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 뮤린 알돌라제 항체로부터의 가변 구역 및 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 불변 구역을 포함하는 키메라 항체이다. 추가 실시양태에서, 항체는 자연 또는 토착 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 폴리펩타이드 서열을 포함하는 뮤린 알돌라제 항체의 완전 인간 버전이다.

- [0531] [화학식 II]
- [0532] 항체-L' - [GA 표적화제]
- [0533] 상기 식에서,
- [0534] [GA 표적화제]는 GLP-1R의 펩타이드 작용제이다.
- [0535] 특정 실시양태에서, [GA 표적화제]는, 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않은, 본원에 기재된 바와 같은 GA 표적화 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 펩타이드; 임의의 C-말단 절두, 및 이들 펩타이드로부터 형성될 수 있는 유사체; 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 전구약물이다:
- [0536] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 3)
- [0537] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 172)
- [0538] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 4)
- [0539] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 173)
- [0540] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 5)
- [0541] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG- R^2 (서열 번호 6)
- [0542] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN- R^2 (서열 번호 7)
- [0543] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN- R^2 (서열 번호 8)
- [0544] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKN- R^2 (서열 번호 9)
- [0545] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 10)
- [0546] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 11)
- [0547] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 12)
- [0548] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(벤조일)QMEEEAVRLFIEWLK(벤조일)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 13)
- [0549] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS- R^2 (서열 번호 14)
- [0550] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S- R^2 (서열 번호 99)
- [0551] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS- R^2 (서열 번호 15)
- [0552] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS- R^2 (서열 번호 100)
- [0553] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS- R^2 (서열 번호 16)
- [0554] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPPS- R^2 (서열 번호 101)
- [0555] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPPS- R^2 (서열 번호 17)
- [0556] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPPS- R^2 (서열 번호 168)
- [0557] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKKGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 18)
- [0558] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 102)

- [0559] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 19)
- [0560] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 170)
- [0561] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 103)
- [0562] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 20)
- [0563] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEK(SH)WLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 104)
- [0564] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFKEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 21)
- [0565] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 105)
- [0566] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 22)
- [0567] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106)
- [0568] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 23)
- [0569] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107)
- [0570] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 24)
- [0571] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 108)
- [0572] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 25)
- [0573] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEK(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 109)
- [0574] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 26)
- [0575] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 110)
- [0576] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 27)
- [0577] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 111)
- [0578] R^1 -HAibEGTFTSDLSKKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 28)
- [0579] R^1 -HAibEGTFTSDLSKK(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 112)
- [0580] R^1 -HAibEGTFTSDLSKKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 29)
- [0581] R^1 -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 169)
- [0582] R^1 -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 113)
- [0583] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK- R^2 (서열 번호 30)
- [0584] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)- R^2 (서열 번호 114)
- [0585] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSS- R^2 (서열 번호 31)
- [0586] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKFIEWLK(SH)NGGPSS- R^2 (서열 번호 115)

- [0587] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR- R^2 (서열 번호 32)
- [0588] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK- R^2 (서열 번호 33)
- [0589] R^1 -HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK- R^2 (서열 번호 34)
- [0590] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 35)
- [0591] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKaibRK- R^2 (서열 번호 36)
- [0592] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK- R^2 (서열 번호 37)
- [0593] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK(SH)- R^2 (서열 번호 38)
- [0594] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLVKGR- R^2 (서열 번호 39)
- [0595] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 40)
- [0596] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 41)
- [0597] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 42)
- [0598] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 43)
- [0599] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEGQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 44)
- [0600] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 45)
- [0601] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 46)
- [0602] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 47)
- [0603] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 48)
- [0604] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 49)
- [0605] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 50)
- [0606] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 51)
- [0607] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAOrnEFIAWLVKaibR- R^2 (서열 번호 52)
- [0608] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLVKaibR- R^2 (서열 번호 53)
- [0609] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLikaibR- R^2 (서열 번호 54)
- [0610] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRaibR- R^2 (서열 번호 55)
- [0611] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVOrnaibR- R^2 (서열 번호 56)
- [0612] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLikaibR- R^2 (서열 번호 57)
- [0613] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIAWLikaibR- R^2 (서열 번호 58)
- [0614] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYYEEQAVKEFIAWLikaibR- R^2 (서열 번호 59)

- [0615] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYWEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 60)
- [0616] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIRAIbR- R^2 (서열 번호 61)
- [0617] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIAWLIRAIbR- R^2 (서열 번호 62)
- [0618] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 63)
- [0619] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 171)
- [0620] R^1 -HAibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 64)
- [0621] R^1 -HAibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 116)
- [0622] R^1 -HAibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 65)
- [0623] R^1 -HAibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 117)
- [0624] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 66)
- [0625] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 118)
- [0626] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 67)
- [0627] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 119)
- [0628] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 68)
- [0629] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 120)
- [0630] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEKIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 69)
- [0631] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 121)
- [0632] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLAIbR- R^2 (서열 번호 70)
- [0633] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLAIbR- R^2 (서열 번호 122)
- [0634] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIbR- R^2 (서열 번호 71)
- [0635] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWK(SH)IKAIbR- R^2 (서열 번호 123)
- [0636] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 72)
- [0637] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(SH)- R^2 (서열 번호 124)
- [0638] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(Ac)AIbR- R^2 (서열 번호 73)
- [0639] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIK(벤조일)AIbR- R^2 (서열 번호 74)
- [0640] R^1 -H(트랜스 3-헥사노일)AIbEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 75)
- [0641] R^1 -H(3-아미노페닐아세틸)AIbEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR- R^2 (서열 번호 76)
- [0642] 상기 식에서,

- [0643] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0644] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고,
- [0645] L' 는 식 $-X-Y-Z'$ 를 갖는 링커 잔기이고,
- [0646] X 는 GA 표적화제를 포함하는 잔기들 중 하나에 결합된 생물학적 혼화성의 중합체 또는 블록 공중합체이고;
- [0647] Y 는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고;
- [0648] Z 는 항체의 조합 부위에서 측쇄에 공유결합된 기이다.
- [0649] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, X 는 다음과 같다:
- [0650] $-R^{22}-P-R^{23}-$ 또는 $-R^{22}-P-R^{21}-P'-R^{23}-$
- [0651] 상기 식에서,
- [0652] P 및 P' 는 독립적으로 폴리옥시알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸옥사졸린, 폴리-N-비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리하이드록시에틸 아크릴레이트, 폴리하이드록시 에틸메트아크릴레이트 및 폴리아크릴아마이드, 주쇄 또는 중합체 측쇄 상에 아민 기를 갖는 폴리아민, 예컨대 폴리라이신, 폴리오르니틴, 폴리아르기닌, 및 폴리히스티딘, 비펩타이드 폴리아민, 예컨대 폴리아미노스타이렌, 폴리아미노아크릴레이트, 폴리(N-메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N-에틸아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸아미노아크릴레이트), 폴리(아미노메트아크릴레이트), 폴리(N-메틸 아미노-메트아크릴레이트), 폴리(N-에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(에틸렌이민), 4차 아민의 중합체, 예컨대 폴리(N,N,N-트라이메틸아미노아크릴레이트 클로라이드), 폴리(메티아크릴아미도프로필트라이메틸 암모늄 클로라이드), 프로테오글리칸, 예컨대 콘드로이틴 설페이트-A(4-설페이트) 콘드로이틴 설페이트-C(6-설페이트) 및 콘드로이틴 설페이트-B, 폴리펩타이드 예컨대 폴리세린, 폴리트레오닌, 폴리글루타민, 자연 또는 합성 폴리사카라이드 예컨대 키토산, 하이드록시 에틸 셀룰로스 및 지질로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0653] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 공유결합, $-O-$, $-S-$, $-NR^b-$, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 헤테로알킬렌이고;
- [0654] R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이고;
- [0655] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 X 의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 선택된다.
- [0656] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, X 는 [GA 표적화제] 내의 아미노산 잔기에 결합되며, 선택적으로 치환된 $-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$, $-R^{22}$ -사이클로알킬- $R^{23}-$, $-R^{22}$ -아릴- $R^{23}-$ 또는 $-R^{22}$ -헤테로사이클릴- $R^{23}-$ 이고, t 는 0 내지 50이다.
- [0657] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{22} 는 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_v-$ 또는 $-(CH_2)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_v-$ 이고, u 및 v 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.
- [0658] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 독립적으로 $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_r-C(S)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$,

$-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_s-$ 이고, r , s , 및 v 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

[0659] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, [GA 표적화제]는 이하의 것들로 이루어진 군으로부터 선택된 펩타이드; 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 전구약물이다:

[0660] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLK(L')NGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 156)

[0661] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRK(L')FIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 157)

[0662] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVK(L')LFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 158)

[0663] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAK(L')RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 159)

[0664] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(L')EEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 160)

[0665] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibRPSSGAPPPSK(L')- R^2 (서열 번호 161)

[0666] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(L')EFIAWLIKAibRPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 162)

[0667] R^1 -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(L')EFIAWLKGR- R^2 (서열 번호 163)

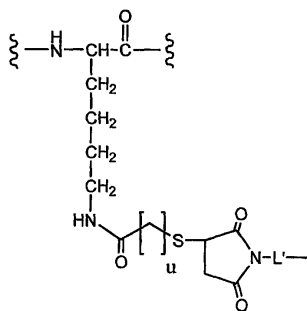
[0668] 상기 식에서,

[0669] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,

[0670] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이고,

[0671] $K(L)$ 는 링커 L' 에 공유결합된 라이신 잔기이다.

[0672] 일부 실시양태에서, $K(L')$ 는 다음과 같다:



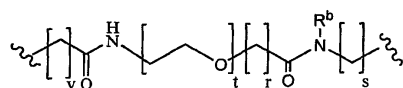
[0673]

[0674] 상기 식에서,

[0675] u 는 1, 2 또는 3이고;

[0676] $-L'$ 는 식 $-X-Y-Z-$ 를 갖는 링커 잔기이고,

[0677] X 는 다음과 같다:



[0678]

[0679] [상기 식에서,

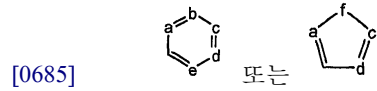
[0680] v 는 0, 1, 2 또는 3이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 0, 1 또는 2이고;

[0681] R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이고;

[0682] Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 인지 기이고;

[0683] Z'는 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄에 대한 공유결합을 포함하는 결합 잔기이다.]

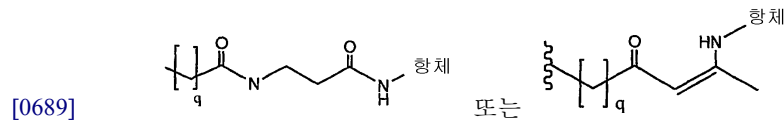
[0684] 일부 실시양태에서, Y는 하기 선택적으로 치환된 구조를 갖는다:



[0686] 상기 식에서,

[0687] a, b, c, d 및 e는 독립적으로 탄소 또는 질소이고; f는 탄소, 질소, 산소, 또는 황이고; Y는 충분한 원자의 임의의 2개의 고리 위치에서 독립적으로 X 및 Z에 결합되고, a, b, c, d, e 또는 f 중 4개 이하의 동시에 질소이다.

[0688] 일부 실시양태에서, Z'는 하기 구조를 갖는다:



[0690] 상기 식에서,

[0691] q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, -N-항체는 아미노 기를 갖는 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄에 대한 공유결합을 지칭한다.

[0692] 다른 양태에서, q는 1, 2 또는 3이다.

[0693] 화학식 III에서 예시된 본 발명의 또 다른 양태는, 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 GA 표적화제가 항체의 조합 부위에 각각 공유결합된 GA 표적화 화합물이다. GA 표적화 화합물의 항체 부분은 이 용어가 본원에서 사용됨에 따라 전체(전장) 항체, 유일한 항체 단편, 또는 임의의 다른 형태의 항체를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 불변 구역을 포함하는 무린 알돌라제 항체의 인간화된 버전이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 무린 알돌라제 항체로부터의 가변 구역 및 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 불변 구역을 포함하는 키메라 항체이다. 추가 실시양태에서, 항체는 자연 또는 도출 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 폴리펩타이드 서열을 포함하는 무린 알돌라제 항체의 완전 인간 버전이다:

[0694] [화학식 III]

[0695] 항체-[L'-(GA 표적화제)]₂

[0696] 상기 식에서,

[0697] [GA 표적화제], 항체 및 L'는 화학식 II에 따라 정의된 바와 같다.

[0698] 화학식 I에 따른 화합물의 예는 도 2 및 4에서 예시된다.

[0699] 특정 실시양태에서, 치료 효과량의 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체를 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0700] 특정 실시양태에서, 치료 효과량의 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체를 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 인슐린 분비를 증가시키는 방법이 제공된다.

[0701] 특정 실시양태에서, 치료 효과량의 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체를 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 혈당 수준을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0702] 특정 실시양태에서, 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 치료하거나, 또는 인슐린 분비를 증가시키거나 또는 혈당 수준을 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체의 용도가 제

공된다.

[0703] 본 발명의 일부 GA 표적화 화합물은 이하의 것들을 포함한다:

[0704] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRK¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 22)

[0705] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVKLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 23)

[0706] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAKRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 24)

[0707] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 26)

[0708] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 27)

[0709] 본 발명의 일부 GA 표적화 화합물은 이하의 것들을 포함한다:

[0710] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRK(SH)¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 106)

[0711] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVK(SH)LF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 107)

[0712] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAK(SH)RLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 108)

[0713] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 110)

[0714] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 111)

[0715] 본 발명의 일부 GA 표적화 화합물은 이하의 것들을 포함한다:

[0716] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRK(L)¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 149)

[0717] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVK(L)LF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 150)

[0718] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAK(L)RLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 151)

[0719] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(L)EAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 164)

[0720] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(L)EEEAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 152)

[0721] 상기 식에서,

[0722] K(L)는 링커 L에 결합된 라이신 잔기이고, L은 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄와의 공유결합을 형성할 수 있다.

[0723] 본 발명의 일부 화합물은 이하의 것들을 포함한다:

[0724] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVRK(L')¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 157)

[0725] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAVK(L')LF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 158)

[0726] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEEAK(L')RLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 159)

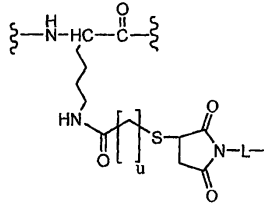
[0727] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEK(L')EAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 165)

[0728] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQK(L')EEEAVRLF¹IEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 160)

[0729] 상기 식에서,

[0730] K(L')는 링커 L'에 결합된 라이신 잔기이고, L'는 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄와의 공유결합을 형성할 수 있다.

[0731] 특정 실시양태에서, K(L')는 다음과 같다:



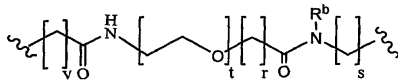
[0732]

[0733] 상기 식에서,

[0734] u는 1, 2 또는 3이고;

[0735] -L-는 식 -X-Y-Z- 또는 -X-Y-Z' 중 하나를 갖는 링커이고,

[0736] X는 다음과 같다:



[0737]

[0738] [상기 식에서,

[0739] v는 0, 1, 2 또는 3이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0, 1 또는 2이고;

[0740] R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이고;

[0741] Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고;

[0742] Z는 항체의 조합 부위에서 아미노산 측쇄와의 공유결합을 형성할 수 있는 반응기이다.]

도면의 간단한 설명

[0743] 도 1a 및 도 1b는 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 각각 예시한다.

도 2a 및 도 2b는 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 각각 예시한다.

도 3은 화학식 I에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 4는 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 5a 및 5b는 본 발명의 표적화제-링커 접합체의 고상 합성을 예시한다.

도 6은 m38c2(서열 번호 77 및 78), h38c2(서열 번호 79 및 80), 및 인간 배자계열 DPK-9(서열 번호 81), DP-47(서열 번호 82), JK4(서열 번호 83), 및 JH4(서열 번호 84)의 가변 도메인의 아미노산 서열 정렬을 예시한다. 골격 구역(FR) 및 상보성 결정 구역(CDR)은 카바트 등에 따라 한정된다. m38c2와 h38c2 사이 또는 h38c2와 인간 배자계열 사이에 별표를 새겨 차별화한다.

도 7은 링커 반응기로서 작용할 수 있는 다양한 구조를 제시한다. 구조 A 내의 X는 N, C, 또는 임의의 다른 헤테로원자일 수 있다. 구조 A 내지 C 내의 R'₁, R'₂, R₃ 및 R₄는 예컨대 C, H, N, O, P, S, 할로젠(F, Cl, Br, I), 또는 이의 염을 포함하는 치환기이다. 이들 치환기는 또한 알킬, 알켄일, 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일, 포스포알킬, 포스포알켄일 또는 포스포알킨일 기와 같은 기를 포함할 수 있다. R'₂ 및 R₃은 구조 B 및 C에서 예시된 바와 같이 사이클릭 구조의 일부일 수 있다. 구조 A 내지 C는 항체의 조합 부위의 표면 접근 가능한 반응성의 친핵성 기(예컨대, 라이신 또는 시스테인 측쇄)와의 가역적 공유결합을 형성한다. 예를 들면, X가 N이고 R'₁ 및 R₃이 사이클릭 구조의 일부를 형성한다면, 구조 A는 반응성 친핵체와의 비가역적 공유결합을 형

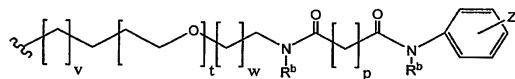
성할 수 있다. 구조 D 내지 G는 항체의 조합 부위에서 반응성의 친핵성 기와의 비가역적 공유결합을 형성할 수 있다. 이들 구조에서, R¹ 및 R²는 C, O, N, 할라이드 또는 이탈기, 예컨대 메실 또는 토실이다.

도 8은, 항체의 조합 부위에서 반응성 아미노산 측쇄와의 반응성 개질에 적합하며 따라서 링커 반응기로서 작용할 수 있는 다양한 친전자체를 도시한다. (A) 아실 베타-락탐; (B) 단일 다이케톤; (C) 석신이미드 활성 에스터; (D) 말레이미드; (E) 링커를 갖는 할로아세트아마이드; (F) 할로케톤; (G) 사이클로헥실 다이케톤; 및 (H) 알데하이드. 스쿼글 선(squiggle line)은 링커 또는 표적화제의 나머지 부분에 대한 결합 지점을 나타낸다. X는 할로젠을 지칭한다.

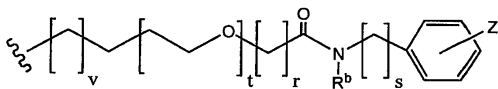
도 9는 도 7에서의 화합물 A 내지 G에 대한 항체 조합 부위에서의 친핵성("nu") 측쇄의 부가를 도시한다.

도 10은 도 8에서의 화합물 A 내지 H에 대한 항체 조합에서의 친핵성 측쇄의 부가를 도시한다.

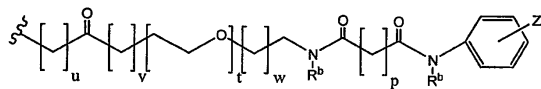
도 11은 하기 식의 합성을 도시한다:



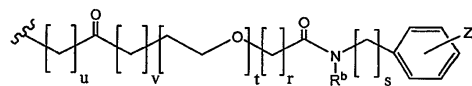
도 12는 하기 식의 합성을 도시한다:



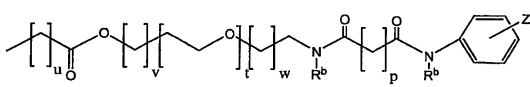
도 13은 하기 식의 합성을 도시한다:



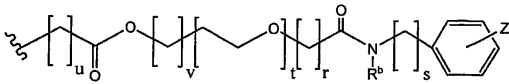
도 14는 하기 식의 합성을 도시한다:



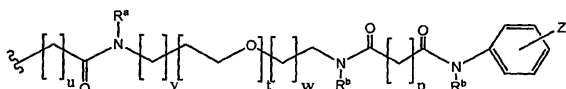
도 15는 하기 식의 합성을 도시한다:



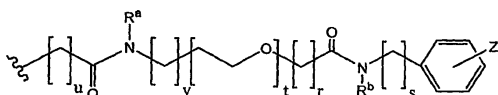
도 16은 하기 식의 합성을 도시한다:



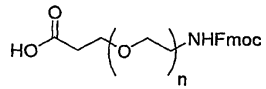
도 17은 하기 식의 합성을 도시한다:



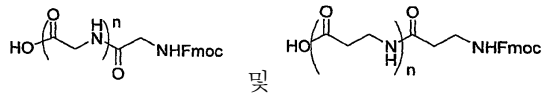
도 18은 하기 식의 합성을 도시한다:



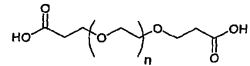
도 19는 하기 식의 합성을 도시한다:



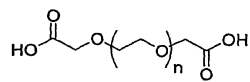
도 20은 하기 식의 합성을 도시한다:



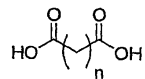
도 21은 하기 식의 합성을 도시한다:



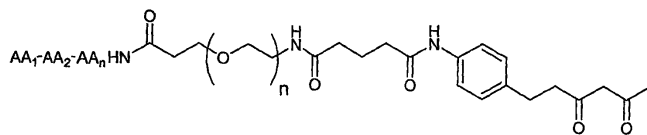
도 22는 하기 식의 합성을 도시한다:



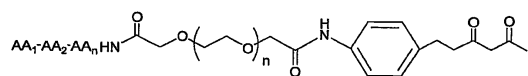
도 23은 하기 식의 합성을 도시한다:



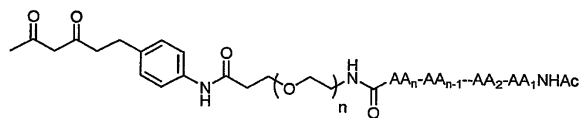
도 24는 하기 식의 합성을 도시한다:



도 25는 하기 식의 합성을 도시한다:

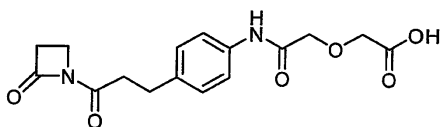


도 26은 하기 식의 합성을 도시한다:

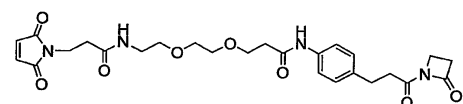


도 27은 포유류 발현 벡터 PIGG-h38c2를 예시한다. 9kb 벡터는, 이방향성 CM 프로모터 구성물에 의해 유도된 중쇄 γ 1 및 경쇄 κ 발현 카세트를 포함한다.

도 28은 하기 식의 합성을 도시한다:



도 29는 20-원자 AZD 말레이미드 링커의 합성을 도시한다:



도 30은 GA 표적화 펩타이드에서 사용하기 위한 측쇄 개질된 라이신의 합성을 도시한다.

도 31은, 펩타이드 내의 측쇄 개질된 Lys 잔기를 통해 도 29에서 개시된 20-원자 AZD 말레이미드 링커에 연결된 서열 번호 22의 GA 표적화 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제-링커 접합체의 합성을 도시한다.

도 32는, 펩타이드 내의 측쇄 개질된 Lys 잔기를 통해 도 29에서 개시된 20-원자 AZD 말레이미드 링커에 연결된 서열 번호 32의 GA 표적화 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제-링커 접합체의 합성을 도시한다.

도 33은 인간화된 38c2 IgG1의 한 실시양태의 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열을 예시한다.

도 34는, 도 1 내지 4의 링커를 통해 라이신 잔기 또는 K(SH) 잔기를 통하여(지정된 위치에서, 예컨대 K11은 위치 11에서 K 또는 K(SH) 잔기를 통하여 연결됨을 의미함) h38c2 항체에 연결된, 다음과 같은 본 발명의 서열 번호들 중 하나에 따른 펩타이드를 포함하는 본 발명의 화합물의 피하 반감기(SC T1/2) 및 생체 이용률(%)을 도시한다: K11: 서열 번호 29, K12: 서열 번호 5, K13: 서열 번호 28, K14: 서열 번호 27, K16: 서열 번호 26, K17: 서열 번호 25, K19: 서열 번호 24, K20: 서열 번호 23, K21: 서열 번호 22, K23: 서열 번호 21, K24: 서열 번호 20, K26: 서열 번호 19, K27: 서열 번호 132, K28: 서열 번호 18, K38: 서열 번호 14, C: 서열 번호 3, C1-30: 서열 번호 30, K21 1-33: 서열 번호 31. SC T1/2(피하 반감기)는 화합물을 마우스 내에 SC 주입하고 ELISA에 의해 화합물 농도를 검출함으로써 획득되었다. SC 생체 이용률은 IV 주입된 마우스로부터의 화합물의 곡선 아래의 면적과 SC 주입된 마우스로부터의 동일한 화합물의 곡선 아래의 면적 사이의 비율이다.

도 35는 글루코스 내성 시험(GTT)의 결과를 도시한다. 단일한 0.3 mg/kg SC 투여량 - 도 35에서 사용된 본 발명의 화합물은, 도 1 내지 4에서 제시된 링커 구조를 통해 인간화된 알돌라제 항체 h38c2에 접합된 특정 서열 번호로서 언급된다. 화합물은 앞서 지적된 바와 같이 0.3 mg/kg SC(다시, 각각의 아미노산 위치에서 K 또는 K(SH) 치환을 통하여 연결됨)에서 투여되었다. 35a: 48시간 시험 및 72시간 시험으로부터의 데이터의 아말감화(amalgamation). 35b: 48시간 데이터. 35c: 72시간 데이터.

도 36a 내지 36d 일일 음식물 섭취: 도 35에서 시험된 바와 동일한 동물에 대한 체중 변동 분석의 결과를 도시한다.

도 37a 내지 37d는 도 35 및 36에서 시험된 바와 동일한 동물에 대한 누적 체중 변동을 도시한다.

도 38a 및 도 38b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 39a 및 도 39b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 40a 및 도 40b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 41a 및 도 41b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 42a 및 도 42b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 43a 및 도 43b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

도 44a 및 도 44b는 각각 화학식 I에 따른 한 실시양태 및 화학식 II 또는 화학식 III에 따른 한 실시양태를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0744]

[0745] 하기 약어, 용어 및 문구는 본원에서 이하 정의된 바와 같이 사용된다.

아미노산	일문자 약어	삼문자 약어
2-아미노노아이스뷰티르산	--	Aib2 또는 Aib
알라닌	A	Ala
아르기닌	R	Arg
아스파라긴	N	Asn
아스파르트산	D	Asp
시스테인	C	Cys
글루탐산	E	Glu
글루타민	Q	Gln
글리신	G	Gly
히스티딘	H	His
아이소류신	I	Ile
류신	L	Leu
라이신	K	Lys
메티오닌	M	Met
노르류신	--	Nle
오르니틴	--	Orn
페닐알라닌	F	Phe
프롤린	P	Pro
세린	S	Ser
트레오닌	T	Thr
트립토판	W	Trp
티로신	Y	Tyr
발린	V	Val

[0746]

[0747] 접두어 "D", 예컨대 D-Ala 또는 N-Me-D-Ile에 대해, 달리 제시되지 않는 한, 본원에 기재된 펩타이드에서 아미노산 및 아미노아실 잔기의 알파-탄소의 입체화학은 자연 또는 "L" 배위이다. 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) "R" 및 "S" 명칭은 펩타이드의 N-말단에서 특정 아실 치환기 내 키랄 중심의 입체화학을 명시하는데 사용된다. 명칭 "R,S"는 2개의 거울상이성질체 형태의 라세미체 혼합물을 나타내는 의미이다. 이 명명법은 칸(R. S. Cahn) 등의 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5:385-415 (1966)]에 기재된 것을 따른다.

[0748] D-H는 D 히스티딘을 지칭한다.

[0749] 본원에서 사용된 2-아미노아이소뷰티르산은 하기 구조를 갖는다:



[0750]

[0751] "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하는데 상호 교환적으로 사용된다. 본원에 사용된 이들 용어는, 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공의 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용된다. 또한, 이들 용어는 자연 발생 아미노산 중합체에도 적용된다. 아미노산은 펩타이드의 결합 기능이 유지되는 한 L 또는 D 형태일 수 있다. 펩타이드는 펩타이드 내 2개의 인접하지 않은 아미노산 사이의 분자 내 결합, 예컨대 주쇄와 주쇄, 측쇄와 주쇄 및 측쇄와 측쇄 고리화를 갖는 사이클릭일 수 있다. 사이클릭 펩타이드는 당해 분야에 잘 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 6,013,625 호; 쉹(S. Cheng) 등의 문헌 [J Med. Chem. 37:1-8(1994)]를 참조한다.

[0752] 모든 펩타이드 서열은, 일반적으로 허용된 협약에 따라, α-N-말단 아미노산 잔기가 왼쪽이고 α-C-말단 아미노산 잔기가 오른쪽인 것으로 기입되어 있다. 본원에서 사용된 용어 "N-말단"은 펩타이드 내 아미노산의 유리 α-아미노 기를 나타내고, 용어 "C-말단"은 펩타이드 내 아미노산의 유리 α-카복실산 말단을 나타낸다. 기로 N-말단화된 펩타이드는 N-말단 아미노산 잔기의 α-아미노 질소 상에 기를 함유하는 펩타이드를 나타낸다. 기로 N-말단화된 아미노산은 α-아미노 질소 상에 기를 함유하는 아미노산을 나타낸다.

[0753] 일반적으로, "치환된"은 그 안에 함유된 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 비-수소 또는 비-탄소 원자, 비제한적으로 예컨대 F, Cl, Br 및 I와 같은 할로젠 원자; 하이드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기 및 에스터 기와 같은 기의 산소 원자; 싸이올 기, 알킬 설파이드, 아릴 설파이드 기, 설펜 기, 설폰닐 기, 설폭사이드 기와 같은 기의 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 기의 질소 원자; 트라이알킬실릴 기, 다이알킬아릴실릴 기, 알킬다이아릴실릴 기 및 트리아릴실릴 기와 같은 기의 규소 원자; 및 다른 다양한 기의 다른 헤테로원자와의 결합으로 대체되는 것을 지칭한다. 치환된 알킬 기, 치환된 사이클로알킬 기 및 다른 치환된 기도 또한 탄소(들) 또는 수소 원자(들)과의 하나 이상의 결합이 헤테로원자, 예컨대 카보닐, 카복실 및 에스터 기의 산소; 이민, 옥심, 하이드라존 및 나이트릴과 같은 기의 질소와의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 본원에서 사용된 "선택적으로 치환된" 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 따라서, 예컨대 "선택적으로 치환된 알킬"은 치환된 알

킬 기 및 비치환된 알킬 기 모두를 나타낸다.

[0754] 문구 "비치환된 알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는 알킬 기를 나타낸다. 따라서, 상기 문구는 직쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실 등을 포함한다. 또한 상기 문구는, 이하 제공되는 예를 포함하지만 이에 국한되지는 않는, 직쇄 알킬 기의 측쇄 이성질체를 포함한다: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 등. 상기 문구는 사이클로알킬 기를 포함하지 않는다. 따라서, 문구 "비치환된 알킬 기"는 1차 알킬 기, 2차 알킬 기 및 3차 알킬 기를 포함한다. 비치환된 알킬 기는 모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들) 및/또는 황 원자(들)과 결합할 수 있다. 가능한 비치환된 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 다르게는, 이러한 비치환된 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖거나, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 기이다. 다른 비치환된 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함하고, 메틸, 에틸, 프로필 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 를 포함한다.

[0755] 문구 "치환된 알킬"은, 본원에서 정의되는 바와 같이, 하나 이상의 탄소(들) 또는 수소(들)와의 결합이 비-수소 및 비-탄소 원자, 비제한적으로 예컨대 F, Cl, Br 및 I와 같은 할라이드의 할로젠 원자; 하이드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기 및 에스터 기와 같은 기의 산소 원자; 싸이올 기, 알킬 설파이드, 아릴 설파이드 기, 설펜 기, 설포닐 기 및 설폭사이드 기와 같은 기의 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 기의 질소 원자; 트라이알킬실릴 기, 다이알킬아릴실릴 기, 알킬다이아릴실릴 기 및 트리아릴실릴 기와 같은 기의 규소 원자; 및 다양한 다른 기의 다른 헤테로원자와의 결합으로 대체된 비치환된 알킬 기를 나타낸다. 치환된 알킬 기는, 또한 탄소(들) 또는 수소(들)와의 하나 이상의 결합이 헤테로원자, 예컨대 카보닐, 카복실 및 에스터 기의 산소; 이민, 옥심, 하이드라존 및 나이트릴과 같은 기의 질소와의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 치환된 알킬 기는 특히 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 불소 원자와의 하나 이상의 결합으로 대체된 알킬 기를 포함한다. 치환된 알킬 기의 한 예로는 트라이플루오로메틸 기 및 트라이플루오로메틸 기를 함유하는 다른 알킬 기가 있다. 다른 알킬 기는, 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 산소 원자와의 결합으로 대체된 기를 포함하여서, 치환된 알킬 기는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시 기 또는 헤테로사이클릴옥시 기를 함유한다. 다른 알킬 기는 아민, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, (알킬)(아릴)아민, 다이아릴아민, 헤테로사이클릴아민, (알킬)(헤테로사이클릴)아민, (아릴)(헤테로사이클릴)아민 또는 다이헤테로사이클릴아민 기를 갖는 알킬 기를 포함한다.

[0756] 문구 "비치환된 알킬렌"은 본원에서 정의된 2가의 비치환된 알킬 기를 나타낸다. 따라서, 메틸렌, 에틸렌 및 프로필렌은 비치환된 알킬렌들의 각각의 예들이다. 문구 "치환된 알킬렌"은 본원에서 정의된 2가의 치환된 알킬 기를 나타낸다. 치환 또는 비치환된 저급 알킬렌 기는 1 내지 약 6개의 탄소를 갖는다.

[0757] 문구 "비치환된 사이클로알킬"은 사이클릭 알킬 기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 및 본원에서 정의된 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된 이러한 고리를 나타낸다. 상기 문구는 또한 폴리사이클릭 알킬 기, 예컨대 비제한적으로 아다만틸 노르보닐 및 바이사이클로[2.2.2]옥틸 등뿐만 아니라 본원에서 정의된 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된 이러한 고리를 포함한다. 따라서, 상기 문구는 특히 메틸사이클로헥실 기를 포함할 수 있다. 상기 문구는 헤테로원자를 함유하는 사이클릭 알킬 기는 포함하지 않는다. 비치환된 사이클로알킬 기는 모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들) 및/또는 황 원자(들)과 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 비치환된 사이클로알킬 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다. 다른 실시양태에서, 이러한 비치환된 알킬 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 다른 실시양태에서, 이러한 기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다.

[0758] 문구 "치환된 사이클로알킬"은, "치환된 알킬 기"가 비치환된 알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 사이클로알킬 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 따라서, 상기 문구는 옥소사이클로헥실, 클로로사이클로헥실, 하이드록시사이클로펜틸 및 클로로메틸사이클로헥실 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0759] 문구 "비치환된 아릴"은 헤테로원자를 함유하지 않는 아릴 기를 나타낸다. 따라서, 상기 문구는 예로서 페닐, 바이페닐, 안트라센일 및 나프텐일과 같은 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 비록 문구 "비치환

된 아릴"은 축합된 고리, 예컨대 나프탈렌을 함유하는 기를 포함하지만, 이하 기재된 바와 같이 아릴 기, 예컨대 톨릴이 치환된 아릴 기로 본원에서 간주되므로, 다른 기, 예컨대 알킬 또는 고리 구성원 중 하나와 결합된 할로 기를 갖는 아릴 기는 포함하지 않는다. 전형적으로, 비치환된 아릴은 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 저급 아릴일 수 있다. 비치환된 아릴 기의 하나는 페닐이다. 그러나, 비치환된 아릴 기는 모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들) 및/또는 황 원자(들)에 결합할 수 있다.

[0760] 문구 "치환된 아릴"은, "치환된 알킬"이 비치환된 알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 아릴 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 아릴 기는, 또한 본원에 기재된 방향족 탄소들 중 하나가 비-탄소 또는 비-수소 원자들 중 하나와 결합된 아릴 기를 포함하고, 또한 아릴 기의 하나 이상의 방향족 탄소들이 본원에 정의된 치환된 및/또는 비치환된 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 결합된 아릴 기를 포함한다. 이는, 아릴 기의 탄소 원자 2개가 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기의 2개의 원자에 결합하여 융합된 고리 시스템(예컨대, 다이하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸)을 한정된 결합 배열을 포함한다. 따라서, 문구 "치환된 아릴"은 특히 톨릴 및 하이드록시페닐 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0761] 문구 "비치환된 알켄일"은, 하나 이상의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고, 직쇄 및 분지쇄 및 사이클릭 기, 예컨대 본원에서 정의된 비치환된 알킬 기에 대하여 기재된 것들을 나타낸다. 예로는, 비닐, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 뷰타다이엔일, 펜타다이엔일 및 헥사다이엔일이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 저급 비치환된 알켄일 기는 1 내지 약 6개의 탄소를 갖는다.

[0762] 문구 "치환된 알켄일"은, "치환된 알킬"이 비치환된 알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 알켄일 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 알켄일 기는, 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 이중 결합된 탄소와 결합한 알켄일 기, 및 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 하나가 또 다른 탄소에 이중 결합되는 것에 관여하지 않은 탄소와 결합한 알켄일 기를 포함한다. 예를 들면, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 는 모두 치환된 알켄일이다. CH_2 기가 카보닐, 예컨대 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 에 의해 대체된 옥소알켄일이 또한 치환된 알켄일이다.

[0763] 문구 "비치환된 알켄일렌"은, 본원에 기재된 2개의 비치환된 알켄일 기를 나타낸다. 따라서, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 는 비치환된 알켄일렌의 일례이다. 문구 "치환된 알켄일렌"은 본원에서 정의된 2개의 치환된 알켄일 기를 나타낸다.

[0764] 문구 "비치환된 알킨일"은, 2개의 탄소 원자 사이에 하나 이상의 삼중 결합이 존재하는 것을 제외하고, 본원에서 정의된 비치환된 알킬 기에 대하여 기재된 것과 같은 직쇄 및 분지쇄 기를 나타낸다. 예로는, 특히 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 비치환된 저급 알킨일 기는 1 내지 약 6개의 탄소를 갖는다.

[0765] 문구 "치환된 알킨일"은, 치환된 알킬 기가 비치환된 알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 알킨일 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 알킨일 기는, 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 삼중 결합된 탄소와 결합한 알킨일 기 및 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 삼중 결합되는 것에 관여하지 않은 탄소와 결합한 알킨일 기를 포함한다. 예로는, CH_2 기가 카보닐, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_3$ 및 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}\equiv\text{CH}$ 로 대체된 옥소알킨일이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0766] 문구 "비치환된 알킨일렌"은 본원에서 정의된 2개의 비치환된 알킨일 기를 나타낸다. $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 는 비치환된 알킨일렌의 예이다. 문구 "치환된 알킨일렌"은 본원에서 정의된 2개의 치환된 알킨일 기를 나타낸다.

[0767] 문구 "비치환된 아르알킬"은, 비치환된 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에서 정의된 아릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알킬 기를 나타낸다. 예를 들면, 메틸($-\text{CH}_3$)은 비치환된 알킬 기이다. 메틸 기의 수소 원자가 페닐 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 메틸의 탄소가 벤젠의 탄소에 결합된 경우, 화합물은 비치환된 아르알킬 기(즉, 벤질 기)이다. 따라서, 상기 문구는 벤질, 다이페닐메틸 및 1-페닐에틸($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$)과 같은 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0768] 문구 "치환된 아르알킬"은, 치환된 아릴 기가 비치환된 아릴 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 아르알킬 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 아르알킬은, 또한 기의 알킬 부분의 탄소 또는 수소 결합이 비-탄소 또는 비-수소 원자와의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 치환된 아르알킬 기의 예로는 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 및 $\text{CH}_2(2\text{-메틸페닐})$ 이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

- [0769] 문구 "비치환된 아르알켄일"은, 본원에서 정의된 바와 같이 비치환된 알켄일 기의 수소 또는 탄소 결합이 아릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알켄일 기를 나타낸다. 예를 들면, 비닐은 비치환된 알켄일 기이다. 비닐 기의 수소 원자가 페닐 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 비닐의 탄소가 벤젠의 탄소와 결합된 경우, 화합물은 비치환된 아르알켄일 기(즉, 스티릴 기)이다. 따라서, 상기 문구는 스티릴, 다이페닐비닐 및 1-페닐에텐일($-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2)$)과 같은 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [0770] 문구 "치환된 아르알켄일"은, 치환된 아릴 기가 비치환된 아릴 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 아르알켄일에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 아르알켄일 기는, 또한 기의 알켄일 부분의 탄소 또는 수소 결합이 비-탄소 또는 비-수소 원자와의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 치환된 아르알켄일 기의 예로는 $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}(2\text{-메틸페닐})$ 이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.
- [0771] 문구 "비치환된 아르알킨일"은, 본원에서 정의된 바와 같이 비치환된 알킨일 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기에 아릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알킨일 기를 나타낸다. 예를 들면, 아세틸렌은 비치환된 알킨일 기이다. 아세틸렌 기의 수소 원자가 페닐 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 아세틸렌의 탄소가 벤젠의 탄소와 결합된 경우, 화합물은 비치환된 아르알킨일 기이다. 따라서, 상기 문구는 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -페닐 및 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -페닐과 같은 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [0772] 문구 "치환된 아르알킨일"은, 치환된 아릴 기가 비치환된 아릴 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 아르알킨일 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 아르알킨일 기는, 또한 기의 알킨일 부분의 탄소 또는 수소 결합이 비-탄소 또는 비-수소 원자와의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 치환된 아르알킨일 기의 예로는 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{Br})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 및 $-\text{C}\equiv\text{C}(2\text{-메틸페닐})$ 이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.
- [0773] 문구 "비치환된 헤테로알킬"은, 탄소 외에 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 방해된, 본원에서 정의된 비치환된 알킬 기를 나타낸다. N을 함유한 비치환된 헤테로알킬은 탄소 외에 NH 또는 N(비치환된 알킬)을 가질 수 있다. 예를 들면, 비치환된 헤테로알킬은 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 싸이오에터, 알킬아미노알킬, 아미노알킬옥시 및 기타 이러한 기를 포함한다. 전형적으로, 비치환된 헤테로알킬 기는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하고, 특히, 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 비치환된 헤테로알킬은, 예컨대 에틸옥시에틸옥시에틸옥시와 같은 알콕시알콕시알콕시 기를 포함한다.
- [0774] 문구 "치환된 헤테로알킬"은, 치환된 알킬 기가 비치환된 알킬 기에 대하여 갖는 의미와 유사하게 비치환된 헤테로알킬 기에 대하여 그 의미를 갖는다.
- [0775] 문구 "비치환된 헤테로알킬렌"은 본원에서 정의된 2가의 비치환된 헤테로알킬 기를 나타낸다. 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 는 모두 대표적인 비치환된 헤테로알킬렌이다. 문구 "치환된 헤테로알킬렌"은 본원에서 정의된 2가의 치환된 헤테로알킬 기를 나타낸다.
- [0776] 문구 "비치환된 헤테로알켄일"은, 탄소 외에 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 방해된, 본원에서 정의된 비치환된 알켄 기를 나타낸다. N을 함유한 비치환된 헤테로알켄일은 탄소 외에 NH 또는 N(비치환된 알킬 또는 알켄)을 가질 수 있다. 문구 "치환된 헤테로알켄일"은, 치환된 헤테로알킬 기가 비치환된 헤테로알킬 기에 대하여 갖는 의미와 유사하게 비치환된 헤테로알켄일 기에 대하여 그 의미를 갖는다.
- [0777] 문구 "비치환된 헤테로알켄일렌"은 본원에서 정의된 2가의 비치환된 헤테로알켄일 기를 나타낸다. 따라서, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 는 비치환된 헤테로알켄일렌의 예이다. 문구 "치환된 헤테로알켄일렌"은 본원에서 정의된 2가의 치환된 헤테로알켄일 기를 나타낸다.
- [0778] 문구 "비치환된 헤테로알킨일"은, 탄소 외에 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 방해된, 본원에서 정의된 비치환된 알킨일 기를 나타낸다. N을 함유한 비치환된 헤테로알킨일은 탄소 외에 NH 또는 N(비치환된 알킬, 알켄 또는 알킨)을 가질 수 있다. 문구 "치환된 헤테로알킨일"은, 치환된 헤테로알킬 기가 비치환된 헤테로알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 헤테로알킨일 기에 대하여 그 의미를 갖는다.
- [0779] 문구 "비치환된 헤테로알킨일렌"은 본원에서 정의된 2가의 비치환된 헤테로알킨일 기를 나타낸다. 따라서, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 는 비치환된 헤테로알킨일렌의 예이다. 문구 "치환된 헤테로알킨일렌"은 본원에서 정의된 2가의 치환된 헤테로알킨일 기를 나타낸다.
- [0780] 문구 "비치환된 헤테로사이클릴"은, 3개 이상의 고리 구성원 중 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대 비제한적으

로 N, O 및 S인, 예컨대 3개 이상의 고리 구성원을 함유하는 퀴누클리딜을 포함하지만 이에 국한되지 않는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 고리 화합물을 포함하는 방향족 및 비방향족 고리 화합물을 나타낸다. 문구 "비치환된 헤테로사이클릴"은 축합된 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 벤즈이미다졸릴을 포함하지만, 2-메틸벤즈이미다졸릴과 같은 화합물이 치환된 헤테로사이클릴 기이기 때문에, 이는 고리 구성원 중 하나와 결합된 기타 기, 예컨대 알킬 또는 할로 기를 갖는 헤테로사이클릴 기는 포함하지 않는다. 헤테로사이클릴 기의 예는 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않는다: 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 피롤릴, 피롤리딘, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딘, 다이하이드로피리딘, 피리미딘, 피라진일, 피리다진일, 트리아아졸릴(예컨대, 4H-1,2,4-트리아아졸릴, 1H-1,2,3-트리아아졸릴, 2H-1,2,3-트리아아졸릴 등), 테트라졸릴(예컨대, 1H-테트라졸릴, 2H 테트라졸릴 등); 1 내지 4개의 질소 원자를 함유한 포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일; 1 내지 4개의 질소 원소를 함유하는 축합된 불포화 헤테로사이클릭 기, 예컨대 비제한적으로 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌린일, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아아졸릴; 1 내지 3개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 불포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사디마졸릴(예컨대, 1,2,4-옥사다리아아졸릴, 1,3,4-옥사다리아아졸릴, 1,2,5-옥사다리아아졸릴 등); 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 모르폴린일; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 기, 예컨대 벤족사졸릴, 벤족사다리아아졸릴, 벤족사진일(예컨대, 2H-1,4-벤족사진일 등); 1 내지 3개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 불포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 싸이아다리아아졸릴(예컨대, 1,2,3-싸이아다리아아졸릴, 1,2,4-싸이아다리아아졸릴, 1,3,4-싸이아다리아아졸릴, 1,2,5-싸이아다리아아졸릴 등); 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 싸이엔일, 다이하이드로다이싸이인일, 다이하이드로다이싸이온일, 테트라하이드로싸이오펜, 테트라하이드로싸이오피란; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 비제한적으로 벤조싸이아아졸릴, 벤조싸이아다리아아졸릴, 벤조싸이아진일(예컨대, 2H-1,4-벤조싸이아진일 등), 다이하이드로벤조싸이아진일(예컨대, 2H-3,4-다이하이드로벤조싸이아진일 등); 산소 원자를 함유한 불포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 퓨릴; 1 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 벤조다이옥솔릴(예컨대, 1,3-벤조다이옥솔릴 등); 하나의 산소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 비제한적으로 다이하이드로옥사싸이인일; 1 내지 3개의 산소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 포화된 3 내지 8원 고리, 예컨대 1,4-옥사싸이안; 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 불포화된 축합된 고리, 예컨대 벤조티엔일, 벤조다이싸이인일; 및 하나의 산소 원자 및 1 내지 3개의 산소 원자를 함유하는 불포화된 축합된 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 벤족사싸이인일. 헤테로사이클릴 기는, 또한 고리 내 하나 이상의 황 원자가 하나 또는 2개의 산소 원자와 이중-결합된 앞서 기재된 것(설폰사이드 및 설폰)을 포함한다. 예를 들면, 헤테로사이클릴 기는 테트라하이드로싸이오펜, 테트라하이드로싸이오펜 옥사이드 및 테트라하이드로싸이오펜 1,1-다이옥사이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 5 또는 6개의 고리 원을 함유한다. 다른 양태에서, 헤테로사이클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아아졸, 1,2,4-트리아아졸, 테트라졸, 싸이오모르폴린, 상기 싸이오모르폴린의 황 원자가 하나 이상의 산소 원자에 결합된 싸이오모르폴린, 피롤, 호모피페라진, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 옥사졸, 퀴누클리딘, 싸이아졸, 아이속사졸, 퓨란 및 테트라하이드로퓨란을 포함한다.

[0781] 문구 "치환된 헤테로사이클릴"은, 치환된 알킬 기 및 치환된 아릴 기에 대하여 앞서 기재된 바와 같이 고리 구성원 중 하나가 비-수소 원자와 결합한, 본원에서 정의된 비치환된 헤테로사이클릴 기를 나타낸다. 예로는 2-메틸벤즈이미다졸릴, 5-메틸벤즈이미다졸릴, 5-클로로벤즈싸이아아졸릴, 1-메틸 피페라진일 및 2-클로로피리딘이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0782] 문구 "비치환된 헤테로아릴"은 본원에서 정의된 비치환된 방향족 헤테로사이클릴 기를 나타낸다. 따라서, 비치환된 헤테로아릴 기는 퓨릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딘일, 벤즈이미다졸릴 및 벤조싸이아아졸릴을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 문구 "치환된 헤테로아릴"은 본원에서 정의된 치환된 방향족 헤테로사이클릴 기를 나타낸다.

[0783] 문구 "비치환된 헤테로사이클릴알킬"은, 비치환된 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에서 정의된 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알킬 기를 나타낸다. 예를 들면, 메틸(-CH₃)은 비치환된 알킬 기이다. 메틸 기의 수소 원자가 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 메틸의

탄소가 피리딘의 탄소 2에(피리딘의 질소에 결합된 탄소 중 하나) 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합된 경우, 화합물은 비치환된 헤테로사이클릴알킬 기이다.

- [0784] 문구 "치환된 헤테로사이클릴알킬"은, 치환된 아르알킬 기가 비치환된 아르알킬 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 헤테로사이클릴알킬 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는, 또한 비-수소 원자가 헤테로사이클릴알킬 기의 헤테로사이클릴 기 내 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로 피페리딘알킬 기의 피페리딘 고리 내 질소 원자에 결합된 기를 포함한다.
- [0785] 문구 "비치환된 헤테로사이클릴알켄일"은, 비치환된 알켄일 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에서 정의된 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알켄일 기를 나타낸다. 예를 들면, 비닐은 비치환된 알켄일 기이다. 비닐 기의 수소 원자가 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 비닐의 탄소가 피리딘의 탄소 2에 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합된 경우, 화합물은 비치환된 헤테로사이클릴알켄일 기이다.
- [0786] 문구 "치환된 헤테로사이클릴알켄일"은, 치환된 아르알켄일 기가 비치환된 아르알켄일 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 헤테로사이클릴알켄일 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 헤테로사이클릴알켄일 기는, 또한 비-수소 원자가 헤테로사이클릴알켄일 기의 헤테로사이클릴 기 내 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로 피페리딘알켄일 기의 피페리딘 고리 내 질소 원자에 결합된 기를 포함한다.
- [0787] 문구 "비치환된 헤테로사이클릴알킨일"은, 비치환된 알킨일 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에서 정의된 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된, 본원에서 정의된 비치환된 알킨일 기를 나타낸다. 예를 들면, 아세틸렌은 비치환된 알킨일 기이다. 아세틸렌 기의 수소 원자가 헤테로사이클릴 기와의 결합으로 대체된 경우, 예컨대 아세틸렌의 탄소가 피리딘의 탄소 2에 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합된 경우, 화합물은 비치환된 헤테로사이클릴알킨일 기이다.
- [0788] 문구 "치환된 헤테로사이클릴알킨일"은, 치환된 아르알킨일 기가 비치환된 아르알킨일 기에 대하여 갖는 의미와 동일하게, 비치환된 헤테로사이클릴알킨일 기에 대하여 그 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 헤테로사이클릴알킨일 기는, 또한 비-수소 원자가 헤테로사이클릴알킨일 기의 헤테로사이클릴 기 내 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로 피페리딘알킨일 기의 피페리딘 고리 내 질소원자에 결합된 기를 포함한다.
- [0789] 문구 "비치환된 알콕시"는, 수소 원자와의 결합이 본원에서 정의된 다른 비치환된 알킬 기의 탄소 원자와의 결합으로 대체된 하이드록실 기(-OH)를 나타낸다.
- [0790] 문구 "치환된 알콕시"는, 수소 원자와의 결합이 본원에서 정의된 다른 치환된 알킬 기의 탄소 원자와의 결합으로 대체된 하이드록실 기(-OH)를 나타낸다.
- [0791] "약학적으로 허용되는 염"은 무기 염기, 유기 염기, 무기 산, 유기 산 또는 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다. 무기 염기의 염은 예컨대 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속; 칼슘 및 마그네슘 또는 알루미늄과 같은 알칼리 토금속; 및 암모니아를 포함한다. 유기 염기의 염은 예컨대 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 다이에탄올아민 및 트라이에탄올아민을 포함한다. 무기 산의 염은 예컨대 염산, 붕산, 질산, 황산 및 인산을 포함한다. 유기 산의 염은 예컨대 포름산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 석신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰 산을 포함한다. 염기성 아미노산의 염은 예컨대 아르기닌, 라이신 및 오르티닌을 포함한다. 산성 아미노산은 예컨대 아스파르트 산 및 글루탐산을 포함한다.
- [0792] "호변이성질체"는 서로 평형상태인 화합물의 이성질체 형태를 나타낸다. 이성질체 형태의 농도는, 화합물이 발견되는 환경에 의존적이고, 예컨대 화합물이 고체 또는 유기성 또는 수용액인지에 따라 상이할 수 있다. 예컨대 수용액에서, 케톤은 전형적으로 이의 엔올 형태와 평형상태에 있다. 따라서, 케톤 및 이의 엔올들은 서로의 호변이성질체로서 나타낸다. 당해 분야 숙련가에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 광범위한 작용기 및 다른 구조들은 호변이성질체를 나타낼 수 있고, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0793] 본 발명에 따른 화합물은 용매화물, 특히 수화물일 수 있다. 수화는 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 동안 발생할 수 있거나, 수화는 화합물의 흡습 특성으로 인하여 시간 경과에 따라 발생할 수 있다.
- [0794] 특정 양태는 전구약물로서 언급된 유도체이다. 표현 "전구약물"은 약학적으로 또는 치료적으로 활성인 약제의 유도체, 예컨대 에스터 및 아마이드를 나타내며, 여기서, 유도체는 약제와 비교하여 증강된 특성, 예컨대

증강된 전달 및 치료적 가치를 갖고, 효소적 또는 화학적 과정에 의해 약제로 변형될 수 있다. 예를 들면, 노타리(R.E. Notari)의 문헌 [Methods Enzymol. 112:309-323(1985)]; 보도르(N. Bodor)의 문헌 [Drugs of the Future 6:165-182(1981)]; 분드가르드(H. Bundgaard)의 문헌 [Chapter 1 in Design of prodrugs(H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York(1985)]; 및 길만(A. G. Gilman) 등의 문헌 [Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill(1990)]을 참조한다. 따라서, 전구약물은, 대사 안정성을 변형시키거나, 약물의 특성을 전달하거나, 부작용 또는 약물의 독성을 차폐시키거나, 약물의 용도를 향상시키거나, 또는 약물의 기타 성질 또는 특성을 변형시키도록 고안될 수 있다.

[0795] 본 발명의 화합물은, 서술에서 명확한 바와 같이 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 농축된 또는 분리된 광학 이성질체를 포함한다. 개별적인 광학 이성질체들뿐만 아니라 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물 모두, 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 분리되거나 합성될 수 있다. 이러한 모든 입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0796] 본원에 사용된 용어 "카복시 보호기"는, 화합물의 다른 작용 부위를 포함하는 반응이 수행되는 동안 카복실산 작용성을 차단 또는 보호하기 위해 사용된 카복실산 보호 에스터 기를 나타낸다. 카복시 보호기는 예컨대 그린(Greene)의 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, pp. 152-186, John Wiley & Sons, New York (1981)]에 기재되어 있고, 이는 참조로서 본원에 인용된다. 또한, 카복시 보호기는 전구약물로서 사용될 수 있고, 이로써 카복시 보호기가 예컨대 효소적 가수분해에 의해 생체 내에서 용이하게 분할되어 생물학적으로 활성인 모체를 방출할 수 있다. 히구치(T. Higuchi) 및 스텔라(V. Stella)는 문헌 ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)]에서 전구약물 개념의 논의를 제공하고, 이는 참조로서 본원에 인용된다. 미국 특허 제 3,840,556 호 및 제 3,719,667 호, 쿠콜자(S. Kukolja)의 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 93:6267-6269 (1971)] 및 구토스키(G.E. Gutowski)의 문헌 [Tetrahedron Lett. 21:1779-1782 (1970)]에 기재된 바와 같이, 페니실린 및 세팔로스포린 분야에서 카복실 기의 보호에 광범위하게 사용되어온 이러한 카복시 보호기는 당해 분야 숙련자에게 잘 공지되어 있고, 상기 문헌들은 참조로 본원에 인용된다. 카복실 기를 함유하는 화합물을 위한 전구약물로서 유용한 에스터의 예는, 예컨대 문헌 [pp. 14-21 in Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application (E.B. Roche, ed.), Pergamon Press, New York (1987)]에서 찾을 수 있고, 이는 참조로 본원에 인용된다. 대표적인 카복시 보호기는 C₁ 내지 C₈ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸 또는 3차 부틸 등); 할로알킬; 알켄일; 사이클로알킬 및 치환된 이의 유도체, 예컨대 사이클로헥실 및 사이클로펜틸 등; 사이클로알킬알킬 및 치환된 이의 유도체, 예컨대 사이클로헥실메틸 및 사이클로펜틸메틸 등; 아릴알킬, 예컨대 페닐에틸 또는 벤질 및 치환된 이의 유도체, 예컨대 알콕시벤질 또는 나이트로벤질 기 등; 아릴알켄일, 예컨대 페닐에텐일 등; 아릴 및 치환된 이의 유도체, 예컨대 5-인단일 등; 다이알킬아미노알킬(예컨대, 다이메틸아미노에틸 등); 알카노일옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸, 부티록시메틸, 발레리톡시메틸, 아이소부티록시메틸, 아이소발레리톡시메틸, 1-(프로피온일옥시)-1-에틸, 1-(피발로일옥시)-1-에틸, 1-메틸-1-(프로피온일옥시)-1-에틸, 피발로일옥시메틸 및 프로피온일옥시메틸 등; 사이클로알카노일옥시알킬 기, 예컨대 사이클로프로필카보닐옥시메틸, 사이클로부틸카보닐옥시메틸, 사이클로펜틸카보닐옥시메틸, 사이클로헥실카보닐옥시메틸 등; 아로일옥시알킬, 예컨대 벤조일옥시메틸 및 벤조일옥시에틸 등; 아릴알킬카보닐옥시알킬, 예컨대 벤질카보닐옥시메틸 및 2-벤질카보닐옥시에틸 등; 알콕시카보닐알킬, 예컨대 메톡시카보닐메틸, 사이클로헥실옥시카보닐메틸 및 1-메톡시카보닐-1-에틸 등; 알콕시카보닐옥시알킬, 예컨대 메톡시카보닐옥시메틸, t-부틸옥시카보닐옥시메틸, 1-메톡시카보닐옥시-1-에틸 및 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-1-에틸 등; 알콕시카보닐아미노알킬, 예컨대 t-부틸옥시카보닐아미노메틸 등; 알킬아미노카보닐아미노알킬, 예컨대 메틸아미노카보닐아미노메틸 등; 알카노일아미노알킬, 예컨대 아세틸아미노메틸 등; 헤테로사이클릭카보닐옥시알킬, 예컨대 4-메틸피페라진일카보닐옥시메틸 등; 다이알킬아미노카보닐알킬, 예컨대 다이메틸아미노카보닐메틸 및 다이에틸아미노카보닐메틸 등; (5-(알킬)-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일)알킬, 예컨대 (5-t-부틸-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일)메틸 등; 및 (5-페닐-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일)알킬, 예컨대 (5-페닐-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일)메틸 등이다.

[0797] 본원에 사용된 용어 "N-보호기" 또는 "N-보호된"은 아미노산 또는 펩타이드의 N-말단을 보호하도록 또는 합성 과정 동안 바람직하지 않은 반응으로부터 아미노 기를 보호하도록 의도된 기들을 나타낸다. 일반적으로 사용되는 N-보호기는 예컨대 본원에 참조로 인용된 그린의 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1981)]에 기재되어 있다. 예를 들면, N-보호기는 아실 기, 예컨대 포밀, 아세틸, 프로피온일, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트라이플루오로아세틸, 트라이클로로아세틸, 프탈릴, o-나이트로페녹시아세틸, a-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일 및 4-나이트로벤조일 등; 설포닐 기, 예컨대 벤젠설포닐 및 p-톨루엔설포닐 등; 카바메이트 형성 기, 예컨대 벤질옥

시카보닐, p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, 2-나이트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-다이메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-다이메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-다이메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-나이트로-4,5-다이메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트라이메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-바이페닐릴)-1-메틸에톡시카보닐, α, α-다이메틸-3,5-다이메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, t-뷰틸옥시카보닐, 다이아이스프로필메톡시카보닐, 아이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2,2,2-트라이클로로에톡시카보닐, 페녹시카보닐, 4-나이트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐 및 페닐싸이오카보닐 등; 알킬 기, 예컨대 벤질, 트라이페닐메틸 및 벤질옥시메틸 등; 및 실릴 기, 예컨대 트라이메틸실릴 등을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, N-보호기는 포밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-뷰틸아세틸, 페닐설폰, 벤질, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), t-뷰틸옥시카보닐(Boc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)이다.

- [0798] 본원에 사용된 "할로", "할로젠" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 나타낸다.
- [0799] 본원에 사용된 임의의 보호기, 아미노산 또는 기타 화합물에 대한 약어들은 달리 제시되지 않는 한 이들의 일반적인 사용법, 승인된 약어 또는 IUPAC-IUB 위원회의 [Biochemical Nomenclature, Biochem. 11:942-944 (1972)]를 따른다.
- [0800] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은, 당해 분야 숙련가가 순도를 평가하기 위해 사용하는 분석의 표준 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된, 쉽게 검출 가능한 불순물을 함유하지 않는 것으로 간주되기에 충분하거나, 추가의 정제로 물질의 물리적 및 화학적 특성, 예컨대 효소적 및 생물학적 활성을 검출 가능하게 변형시키지 못할 정도로 충분히 순수한 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당해 분야 숙련가에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 이러한 예로서, 추가의 정제하여 화합물의 특이적 활성을 증가시킬 수 있다.
- [0801] 본원에 사용된 "생물학적 활성"은, 화합물, 조성물 또는 다른 혼합물의 생체 내 활성, 또는 화합물, 조성물 또는 다른 혼합물의 생체 투여가 야기시키는 생리학적 반응을 나타낸다. 따라서, 생물학적 활성은 이러한 화합물, 조성물 및 혼합물의 치료 효과, 진단 효과 및 약학적 활성을 포함한다.
- [0802] 본원에 사용된 "약동학"은 시간 경과에 따른 혈청 내 투여된 화합물의 농도를 나타낸다. 약역학은 시간 경과에 따른 표적 및 비표적 조직 내 투여된 화합물의 농도 및 표적 조직(예컨대, 효능) 및 비-표적 조직(예컨대, 독성)에 미치는 효과를 나타낸다. 예를 들면, 약동학 또는 약역학의 개선은 특정 표적화제 또는 생물학적 제제에 대하여, 예컨대 불안정한 연결을 사용함으로써 또는 임의의 링커의 화학적 특성(예컨대, 용해성 및 전하 등)을 변화시킴으로써 고안할 수 있다.
- [0803] 본원에 사용된 문구 "효과량" 및 "치료 효과량"은 이의 수여자에게 이로운 효과, 예컨대 증상 경감을 부여하기에 충분한 용량을 나타낸다. 임의의 특정 대상에 대하여 특이적인 치료적 유효 용량 수준은 치료되는 질환, 질환의 중증도, 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 화합물의 제거율, 치료 기간, 화합물과의 배합 또는 동시 사용된 약물, 대상의 연령, 체중, 성별, 식이 및 일반적인 건강 등을 포함한 다양한 인자 및 의학계 및 과학계에 잘 공지된 기타 인자들에 따라 달라질 것이다. "치료 효과량"을 결정하는데 고려된 다양한 일반적인 사항들은 당해 분야 숙련가에게 공지되어 있으며, 예컨대 길만(Gilman, A.G.) 등의 문헌 [Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill (1990)]; 및 레밍톤의 문헌 [Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에 기재되어 있다.
- [0804] 한 양태에서, 본 발명은, GA 표적화제가 항체의 조합 부위와 공유결합된 다양한 표적화 화합물을 제공한다.
- [0805] 다른 양태에서, 본 발명은 GA 표적화제의 하나 이상의 물리적 또는 생물학적 특성을 변화시키는 방법들을 포함한다. 당해 방법은 GA 표적화제를 항체의 조합 부위에 직접적으로 또는 링커를 통해 공유결합시키는 것을 포함한다. 변화시킬 수 있는 GA 표적화제의 특성은 결합 친화성, (예컨대, 프로테아제에 의한) 분해에 대한 민감성, 약동학, 약역학, 면역원성, 용해도, 친지성, 친수성, 소수성, 안정성(계획된 분해 및 그보다 많은 또는 덜 안정함), 강도, 유연성 및 항체 결합의 변화를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 또한, 특정 GA 표적화제의 생물학적 효과는 항체에 의해 제공된 이펙터(effector) 기능(들)의 부가에 의해 증가될 수 있다. 예를 들면, 항체는 이펙터 기능, 예컨대 상보적으로 매개된 이펙터 기능들을 제공한다. 어떠한 이론에도 얽매임 없이, GA 표적화 화합물의 항체 비율은 일반적으로 생체 내에서 더 작은 크기의 GA 표적화제의 반감기를 연장시킬 수 있다. 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 GA 표적화제의 효과적인 순환하는 반감기를 증가시키기

위한 방법을 제공한다.

[0806] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GA 표적화제를 항체의 조합 부위와 공유결합시킴으로써 항체의 결합 활성을 변화시키는 방법을 제공한다. 어떠한 이론에도 얽매이고자 함은 없지만, 항원과의 실질적으로 감소된 항체 결합은, 항원이 항체 조합 부위와 접촉하는 것을 입체적 장애를 가하는 연결된 GA 표적화제(들)로부터 야기될 수 있다. 다르게는, 실질적으로 감소된 항원 결합은, 공유결합에 의해 변형된 항체 조합 부위의 아미노산 측쇄가 항원과의 결합에 중요한 경우 야기될 수 있다. 대조적으로, 연결된 GA 표적화제(들)이 항원과 항체 조합 부위와의 접촉을 입체적 장애를 가하는 경우 및/또는 공유결합에 의해 변형된 항체 조합 부위의 아미노산 측쇄가 항원과의 결합에 중요하지 않은 경우, 항원과의 실질적으로 증가된 항체 결합이 야기될 수 있다.

[0807] 다른 양태에서, 본 발명은 항체의 조합 부위를 변형시켜 GLP-1R에 대한 결합 특이성을 생성시키는 방법들을 포함한다. 이러한 방법들은, 항체의 조합 부위 내 반응성 아미노산 측쇄를 본원에 기재된 바와 같이 GA 표적화제-링커 화합물의 링커 상의 화학적 잔기와 공유결합시킴을 포함하며, 여기서 상기 GA 표적화제는 GLP-1R에 대해 특이적이다. GA 표적화제-링커 화합물이 항체 조합 부위와 공유결합하는 경우, 링커의 화학 잔기는 GA 표적화제와 충분히 떨어져 있어 GA 표적화제가 GLP-1R과 결합할 수 있다. 한 실시양태에서, 공유결합 전, 항체는 약 1×10^{-5} 몰/ℓ 미만의 GLP-1R에 대한 친화성을 갖는다. 그러나, 항체가 GA 표적화제-링커 화합물과 공유결합된 후, 변형된 항체는 바람직하게는 약 1×10^{-6} 몰/ℓ 이상, 다르게는, 1×10^{-7} 몰/ℓ 이상, 다르게는, 1×10^{-8} 몰/ℓ 이상, 다르게는 1×10^{-9} 몰/ℓ 이상 또는 다르게는 1×10^{-10} 몰/ℓ 이상의 표적 분자에 대한 친화성을 갖는다.

[0808] GA 표적화제

[0809] 한 실시양태에서, GA 표적화제는 다음과 같다:

[0810] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR- R^2 (서열 번호 1)

[0811] 상기 식에서,

[0812] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,

[0813] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.

[0814] 서열 번호 1은 위치 2 알라닌에서 다이펩티딜 펩티다제 IV(DPP-IV)에 의한 GLP-1의 분할에 의해 생성된 30개의 아미노산 GLP-1(7-36)이다. 드루커(D.J. Drucker)의 문헌 [Endocrinology 142:521-527(2001)]. GLP-1(7-36)은 GLP-1R 작용제로서 작용하며, 글루코스-의존성 인슐린 분비가 증가하게 된다. 그러나, GLP-1(7-36)의 반감기는 단지 몇분이다.

[0815] 또 다른 실시양태에서, GA 표적화제는 다음과 같다:

[0816] R^1 -HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- R^2 (서열 번호 2)

[0817] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,

[0818] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.

[0819] 서열 번호 2는 39개의 아미노산 펩타이드 엑센딘-4이다. GLP-1(7-36)과 같이, 엑센딘-4는 GLP-1R 작용제로서 작용하며, 글루코스-의존성 인슐린 분비를 자극한다. 그러나, GLP-1(7-36)과 달리, 엑센딘-4는 DPP-IV에 의한 분할에 대해 저항적이다. GLP-1(7-36)과 엑센딘-4의 N-말단 구역들은 거의 동일하되, 두드러진 차이는 제 2 아미노산 잔기에 있다. 이 잔기는 GLP-1(7-36) 내의 알라닌이지만, 엑센딘-4 내의 글리신은 아니다. N-말단 구역 내의 이 단일한 아미노산은 DPP-IV 소화에 대한 엑센딘-4의 저항성에 대한 원인이 된다. 엑센딘-4와 GLP-1(7-36) 사이의 또 다른 두드러진 차이는 엑센딘-4의 C-말단에서 9개의 추가 아미노산 잔기의 존재이며, 이는 Trp-케이지를 형성한다.

- [0820] 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 펩타이드와 더불어, 본원에서 개시된 바와 같은 GA 표적화제는 이들 서열의 유사체일 수 있다. 이러한 유사체는 추가의 유리한 특성, 예컨대 증가된 생체 이용률, 증가된 안정성, 개선된 당뇨병 치료 프로파일, 개선된 식욕 제어, 개선된 체중 제어, 개선된 글루코스 내성, 섬 세포 검정 반응성, 및/또는 감소된 숙주 면역 인지를 가질 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 펩타이드의 유사체는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 서열을 본질적으로 갖지만 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실, 또는 이들의 조합을 갖는 펩타이드이다.
- [0821] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2를 포함하지만, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다. GA 표적화제 내의 가능한 부류들 중 하나의 아미노산 치환은 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 구조를 안정화시키는 것으로 기대되는 아미노산 변경을 포함할 것이다. 서열 번호 1 또는 서열 번호 2를 이용하면, 당해 분야의 숙련자라면 용이하게 콘센서스 서열을 수집할 수 있고, 이들 콘센서스 서열로부터 보존 아미노산 잔기를 확인할 수 있으며, 이는 바람직한 아미노산 치환을 나타낸다. 아미노산 치환은 보존 또는 비-보존 속성을 가질 수 있다. 보존 아미노산 치환은 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 하나 이상의 아미노산을 유사한 전하, 크기 및/또는 소수성 특성의 아미노산으로 대체하는 것, 예컨대 글루탐산(E)으로부터 아스파르트산(D)으로의 아미노산 치환으로 이루어진다. 비-보존 치환은 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 하나 이상의 아미노산을 상이한 전하, 크기 및/또는 소수성 특성의 아미노산으로 대체하는 것, 예컨대 글루탐산(E)으로부터 발린(V) 치환으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 유사체를 포함하지만, 위치 2에서 글리신 잔기(또는 알라닌, 적절하다면)에 대해 치환된 2-아미노아이스뷰티르산(Aib2)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2를 갖지만, 라이신으로 치환된 하나 이상의 잔기를 갖는다.
- [0822] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2를 포함하지만, 하나 이상의 아미노산 삽입을 갖는다. 아미노산 삽입은 단일한 아미노산 잔기 또는 잔기의 신장체로 이루어질 수 있다. 삽입은 펩타이드의 카복시 말단부에서, 또는 펩타이드의 내부 위치에서 진행될 수 있다. 이러한 삽입은 일반적으로 2 내지 10개의 아미노산 길이를 가질 것이다. 해당 펩타이드의 카복시 말단에서 진행된 삽입은 더 광범위한 크기 범위일 수 있되, 약 2 내지 약 20개의 아미노산이 가능한 것으로 생각된다. 하나 이상의 이러한 삽입은 상기 삽입이 GLP-1R 작용제 활성을 여전히 나타내는 펩타이드를 생성시키는 한 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 내로 도입될 수 있다.
- [0823] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화 펩타이드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하지만, 하나 이상의 삽입된 라이신 잔기를 갖는다. 예를 들면, 한 실시양태에서, GA 표적화제는 다음과 같다:
- [0824] R^1 -HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK- R^2 (서열 번호 3)
- [0825] 상기 식에서,
- [0826] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0827] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.
- [0828] 서열 번호 3의 GA 표적화제는 서열 번호 2와 동일하지만, 카복시 말단에서의 잉여 라이신 잔기의 부가에 대해 서이다.
- [0829] 유사한 실시양태에서, GA 표적화제는 다음과 같다:
- [0830] R^1 -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRK- R^2 (서열 번호 33)
- [0831] 상기 식에서,
- [0832] R^1 은 부재하거나, 또는 CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, 또는 $C(O)CH(CH_3)CH_3$ 이고,
- [0833] R^2 는 OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, 카복시 보호기, 지질 지방산 기 또는 탄수화물이다.

[0834] 서열 번호 33의 GA 표적화제는 서열 번호 1과 동일하지만, 카복시 말단에서의 잉여 라이신 잔기의 부가에 대해서이다.

[0835] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2를 포함하지만, 하나 이상의 아미노산 결실을 갖는다. 이러한 결실은 펩타이드의 카복시 말단으로부터의 절두를 포함할 수 있거나, 또는 이들은 펩타이드의 내부 위치로부터 하나 이상의 아미노산의 제거를 포함할 수 있다. 이러한 결실은 단일한 지점 결실, 2개 이상의 연속 잔기의 연속 결실, 또는 지점 및 연속 결실의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 이러한 결실은 이러한 결실이 GLP-1R 작용제 활성을 여전히 나타내는 펩타이드를 생성시키는 한 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 내로 도입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 GA 표적화 펩타이드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하지만, 펩타이드의 카복시 말단으로부터 결실된 하나 이상의 아미노산을 갖는다.

[0836] 서열 번호 1 및 서열 번호 2 유사체의 적합한 예는 하기 표 I에 개시되며, 본원에서 일반적으로 화학식 포맷으로 묘사된다. 표 I의 펩타이드 서열은 아미노(왼쪽)로부터 카복시(오른쪽) 말단까지 열거된다.

[0837] [표 I]

서열 번호 1 및 서열 번호 2 유사체
R ¹ -HGEFTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R ² (서열 번호 3)
R ¹ -HGEFTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R ² (서열 번호 172)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK-R ² (서열 번호 4)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(SH)-R ² (서열 번호 173)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 5)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGG-R ² (서열 번호 6)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKN-R ² (서열 번호 7)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQLEEEAVRLFIEFLKN-R ² (서열 번호 8)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQLEEEAVRLAIEFLKN-R ² (서열 번호 9)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQLEEEAVRLAIEFLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 10)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQLEEEAVRLFIEFLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 11)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLK(Ac)QMEEEAVRLFIEWLK(Ac)NGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 12)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLK(벤조일)QMEEEAVRLFIEWLK(벤조일)NGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 13)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPKS-R ² (서열 번호 14)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPK(SH)S-R ² (서열 번호 99)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 15)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAK(SH)PPS-R ² (서열 번호 100)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPS-R ² (서열 번호 16)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSK(SH)APPS-R ² (서열 번호 101)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPKSGAPPS-R ² (서열 번호 17)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPK(SH)SGAPPS-R ² (서열 번호 168)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 18)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKK(SH)GGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 102)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 19)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLK(SH)NGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 170)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWK(SH)KNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 103)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 20)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEK(SH)WLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 104)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 21)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 105)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 22)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVRK(SH)FIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 106)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVKLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 23)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAVK(SH)LFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 107)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAKRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 24)
R ¹ -HAiBEGTFTSDLKQMEEEAK(SH)RLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 108)

[0838]

R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 25)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEKE(SH)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 109)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 26)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEK(SH)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 110)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 27)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQK(SH)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 111)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 28)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQ(SH)MEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 112)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQKMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 29)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSK(SH)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 169)
R ¹ -HAibEGTFTSDLK(SH)KQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 113)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK-R ² (서열 번호 30)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK(SH)-R ² (서열 번호 114)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKRLFIEWLKNGGPSS-R ² (서열 번호 31)
R ¹ -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRKRLFIEWLK(SH)NGGPSS-R ² (서열 번호 115)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-R ² (서열 번호 32)
R ¹ -HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRK-R ² (서열 번호 33)
R ¹ -HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRK-R ² (서열 번호 34)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 35)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKaiBRK-R ² (서열 번호 36)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRK-R ² (서열 번호 37)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRK(SH)-R ² (서열 번호 38)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAK(SH)EFIAWLKGR-R ² (서열 번호 39)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 40)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYCEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 41)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 42)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 43)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 44)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYFEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 45)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEDQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 46)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 47)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAVKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 48)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAIKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 49)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQALKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 50)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 51)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAOrnEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 52)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAFLKaiBR-R ² (서열 번호 53)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKaiBR-R ² (서열 번호 54)
R ¹ -HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRaiBR-R ² (서열 번호 55)

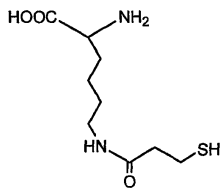
[0839]

R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIawLVOrnAibR-R²(서열 번호 56)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 57)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYFEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 58)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 59)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYWEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 60)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIRaibR-R²(서열 번호 61)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVREFIawLIRaibR-R²(서열 번호 62)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibRPSSGAPPPS-R²(서열 번호 63)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EFIawLIKaibRPSSGAPPPS-R²(서열 번호 171)
R¹-HaibEGTFTSDKSSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 64)
R¹-HaibEGTFTSDK(SH)SSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 116)
R¹-HaibEGTFTSDVSKYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 65)
R¹-HaibEGTFTSDVSK(SH)YLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 117)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYKEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 66)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYK(SH)EEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 118)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEKQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 67)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEK(SH)QAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 119)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQKVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 68)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQK(SH)VKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 120)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 69)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVK(SH)EKIawLIKaibR-R²(서열 번호 121)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKwLIKaibR-R²(서열 번호 70)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIK(SH)WLIKaibR-R²(서열 번호 122)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawKIKaibR-R²(서열 번호 71)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawK(SH)IKaibR-R²(서열 번호 123)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibRPSSGAPPPSK-R²(서열 번호 72)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibRPSSGAPPPSK(SH)-R²(서열 번호 124)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIK(Ac)AibR-R²(서열 번호 73)
R¹-HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIK(벤조일)AibR-R²(서열 번호 74)
R¹-H(트랜스 3-헥사노일)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 75)
R¹-H(3-아미노페닐아세틸)AibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIawLIKaibR-R²(서열 번호 76)

[0840]

[0841]

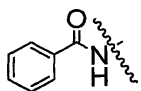
본원에 사용된 바와 같은 K(SH)는 이하의 것을 지칭한다:



[0842]

[0843]

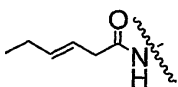
본원에 사용된 바와 같은 K(벤조일)은 하기 구조를 갖는 벤조일 캡에 연결된 라이신 잔기를 지칭한다:



[0844]

[0845]

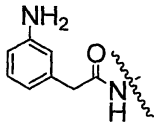
본원에 사용된 바와 같은 "트랜스-3-헥사노일"은 하기 구조를 갖고 GA 표적화 펩타이드에 연결된 캡을 지칭한다:



[0846]

[0847]

본원에 사용된 바와 같은 "3-아미노페닐 아세틸"은 하기 구조를 갖고 GA 표적화 펩타이드에 연결된 캡을 지칭한다:



[0848]

[0849]

GA 표적화 화합물은 당해 분야에 잘 공지되어 있는 기술들을 사용하여 제조될 수 있다. 전형적으로, 펩티딜 GA 표적화제의 합성이 제 1 단계이며, 본원에서 기재된 바와 같이 실시된다. 그 다음, 표적화제는 연결 성분(링커)에 대한 연결을 위해 유도체화된 후, 이는 항체와 조합된다. 당해 분야의 숙련자는 3개의 성분의 정확한 속성에 따라 특정 합성 단계들이 사용된다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본원에 기재된 GA 표적화제-링커 접합체 및 GA 표적화 화합물이 쉽게 합성될 수 있다.

[0850]

GA 표적화제 펩타이드는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 다수의 기술에 의해 합성될 수 있다. 고상 펩타이드 합성을 위해, 문헌 [Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins (Williams et al., eds.), CRC Press, Boca Raton, FL (1997)]에서 여러 기술에 대한 요약을 찾을 수 있다.

[0851]

전형적으로, 목적하는 GA 표적화제 펩타이드는 당해 분야에 잘 공지되어 있는 절차들에 따라 고상 상에서 연속적으로 합성된다. 예컨대 미국 특허 출원 제 10/205,924 호(공개번호 2003/0045477A1)를 참조한다. 링커는 고상 상에서 펩타이드에 일부 또는 전부가 결합될 수 있거나, 또는 수지로부터 펩타이드의 제거 후 용액 상 기술들을 사용하여 첨가될 수 있다(도 5A 및 5B 참조). 예를 들면, N-보호된 아미노 및 카복실산-함유 연결 잔기는 수지, 예컨대 4-하이드록시메틸-페녹시메틸-폴리(스타이렌-1% 다이비닐벤젠)에 결합될 수 있다. N-보호기는 적절한 산(예컨대, Boc에 대해 TFA) 또는 염기(예컨대, Fmoc에 대해 피페리딘)에 의해 제거될 수 있으며, 펩타이드 서열은 정상의 C-말단-N-말단 방식으로 전개된다(도 5A 참조). 다르게는, 펩타이드 서열이 우선 합성될 수 있으며, 칼럼 상의 상기 펩타이드에 링커가 첨가된다. (도 5B 참조). 또 다른 방법에서는 합성 도중 적절한 측쇄를 탈보호시키고 적합한 반응성 링커로 유도체화하는 것을 수반한다. 예를 들면, 라이신 측쇄는 탈보호될 수 있으며, 활성 에스터를 갖는 링커와 반응할 수 있다. 다르게는, 측쇄에 또는 일부 경우 알파-아미노 질소에 미리 결합된 적합하게 보호된 링커 잔기를 갖는 아미노산 유도체는, 성장하는 펩타이드 서열의 일부로서 첨가될 수 있다.

[0852]

고상 합성의 말단에서, 표적화제-링커 접합체는 연속적으로 또는 단일 작업에서 수지로부터 제거되고 탈보호된다. 표적화제-링커 접합체의 제거 및 탈보호는, 수지-결합된 펩타이드-링커 접합체를, 싸이아니솔, 물, 또는 에테인다이싸이올과 같은 스캐빈저를 함유하는 트라이플루오로아세트산과 같은 분할 시약으로 처리함으로써 단일 작업에서 달성될 수 있다. 탈보호 및 표적화제의 방출 후, 표적화제 펩타이드의 추가 유도체화가 실행될 수 있다.

[0853]

완전하게 탈보호된 표적화제-링커 접합체는 임의의 하기 유형 또는 모든 하기 유형을 사용하는 크로마토그래피 단계의 순서로 정제된다: 아세이트 형태의 약염기성 수지상의 이온 교환; 유도체화되지 않은 폴리스티렌-다이비닐벤젠 상의 소수성 흡착 크로마토그래피(예컨대 AMBERLITE XAD); 실리카겔 흡착 크로마토그래피; 카복시메틸 셀룰로스 상의 이온 교환 크로마토그래피; 예컨대 SEPHADEX G-25, LH-20 또는 역류 분배 상의 분배 크로마토그래피; 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 특히 옥틸- 또는 옥타데실실릴-실리카 결합된 상 칼럼 패키징 상의 역상 HPLC.

[0854]

항체

[0855]

본원에 사용된 "항체"는, T 세포 및 이의 변이체의 생성물인 T 세포 수용기(TcR)뿐만 아니라, B 세포 및 이의 변이체의 생성물인 면역글로불린을 포함한다. 면역글로불린은 무수한 면역글로불린 가변 구역 유전자뿐만 아니라, 면역글로불린 카파 및 람다, 알파, 감마, 델타, 엡실론 및 뮤 불변 구역 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 단백질이다. 경쇄는 카파 또는 람다로서 분류된다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론으로서 분류되고, 이는 차례로 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE의 면역글로불린 부류를 한정한다. 중쇄의 하위 부류 또한 공지되어 있다. 예를 들면, 인간의 IgG 중쇄는 임의의 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 하위 부류일 수 있다.

[0856]

전형적인 면역글로불린 구조 단위는 4량체를 포함하는 것으로 공지되어 있다. 각 4량체는 폴리펩타이드 사슬의 동일한 2개의 쌍, 즉 하나의 "경쇄"(약 25kD) 및 하나의 "중쇄"(약 50 내지 70kD)를 갖는 각 쌍으로 구성되어 있다. 각 사슬의 N-말단은 주로 항원을 인지할 수 있는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 구역을 한정한다. 용어 가변 경쇄(V_L) 및 가변 중쇄(V_H)는 각각 이들 경쇄 및 중쇄를 나타낸다. 항체의 아미노산은 자

연 또는 비자연일 수 있다.

[0857] 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항체는 이들이 2개의 조합 부위를 갖는 2가이다. 전형적인 자연 2가 항체는 IgG이다. 항체는 또한 2량체 형태의 IgA 및 5량체의 IgM 분자의 경우와 같이 다가일 수도 있다. 예를 들면 Fab 또는 Fab' 단편의 경우 항체는 또한 1가일 수 있다.

[0858] 항체는 다양한 펩티다아제 또는 화학물질로 분해하여 생성된 다수의 잘 특성화된 단편으로서 또는 전장 온전한 항체로서 존재한다. 따라서, 예컨대 펩신은 힌지(hinge) 구역에서 다이설파이드 연결 아래의 항체를 분해하여, 그 자체가 다이설파이드 결합에 의해 V_H-CH_1 에 결합된 경쇄인 Fab 2량체, 즉 $F(ab')_2$ 를 생성시킨다. $F(ab')_2$ 는 온화한 조건 하에서 분해되어 힌지 구역의 다이설파이드 연결을 붕괴시킴으로써 $F(ab')_2$ 2량체가 Fab' 단량체로 전환될 수 있다. Fab' 단량체는 본질적으로 힌지 구역의 일부를 갖는 Fab 단편이다(예컨대, 다른 항체 단편들의 더 상세한 설명을 위해, 문헌 [Fundamental Immunology (W. E. Paul, ed.), Raven Press, N. Y. (1993)] 참조). 다양한 항체 단편이 완전 항체의 분해와 관련하여 정의되지만, 당해 분야 숙련가는, 임의의 다양한 항체 단편이 화학적 또는 재조합 DNA 방법론을 이용함으로써 새롭게 합성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 사용된 용어 항체는 또한 전체 항체의 변형에 의해 생성되거나, 신생 합성되거나, 재조합 DNA 방법론으로부터 수득된 항체 단편을 포함한다. 재조합 기술에 의해 생성된 항체 단편은 단백질 분해 공정에 의해 공지된 단편을 포함할 수 있거나, 또는 단백질 공정에 의해 미리 알려지지 않거나 또는 이용 가능하지 않은 유일 단편일 수 있다. 항체 및 항체 단편은 비자연 아미노산 뿐만 아니라 자연 아미노산을 함유할 수 있다. 당해 분야 숙련가는, 전체 항체보다는 항체 단편의 사용이 유리한 상황이 존재함을 인지할 것이다. 예를 들면, 더 작은 크기의 항체 단편은 빠른 제거를 가능하게 하고, 고형 종양으로의 향상된 접근을 유도할 수 있다.

[0859] T 세포 수용기(TcR)는 2개의 쇠로 구성된 다이설파이드로 연결된 헤테로 2량체이다. 2개의 쇠는 일반적으로 항체 힌지 구역과 닮은 아미노산의 짧게 연장된 신장체 내 T 세포 혈장막 바로 바깥에서 다이설파이드-결합된다. 각 TcR 쇠는 1개의 항체-유사 가변 도메인 및 1개의 불변 도메인으로 구성된다. 전장 TcR은, 개별적 쇠의 크기가 35 내지 47kD로 다양한 약 95kD의 분자량을 갖는다. 또한, 일본의 수용기, 예컨대 당해 분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 가용성 단백질로 제조될 수 있는 가변 구역이 TcR의 의미 내에 포함된다. 예를 들면, 미국 특허 제 6,080,840 호 및 슬라네츠(A.E. Slanetz) 및 보스웰(A.X. Bothwell)의 문헌 [Eur. J. Immunol. 21:179-183 (1991)]에는 TcR의 세포의 도메인을 Thy-1의 글리코실 포스파티딜이노시톨(GPI) 막 고정 서열에 스플라이싱함으로써 제조된 가용성 T 세포 수용기가 기재되어 있다. 분자는 CD3의 부재 하에서 세포 표면에 발현되고, 포스파티딜이노시톨 특이적 포스포리파아제 C(PI-PLC)로 처리함으로써 막으로부터 분할될 수 있다. 또한, 가용성 TcR은 필수적으로 미국 특허 제 5,216,132 호 및 바시(G.S. Basi) 등의 문헌 [J. Immunol. Methods 155:175-191 (1992)]에 기재된 바와 같이 또는 가용성 TcR 단일 쇠로서 슈스타(E.V. Shusta) 등의 문헌 [Nat. Biotechnol. 18:754-759 (2000)] 또는 홀러(P.D. Holler) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97:5387-5392 (2000)]에 기재된 바와 같이, TcR 가변 도메인을 항체 중쇄 CH_2 또는 CH_3 도메인과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 특정 양태는 TcR "항체"를 가용성 항체로서 사용한다. TcR의 조합 부위는 항체에 대하여 앞서 논의된 것과 동일한 방법을 사용하여 CDR 구역 및 다른 골격 잔기에 대한 관련성으로 동정될 수 있다.

[0860] 재조합 항체는 통상적인 전장 항체, 단백질 가수 분해로부터 공지된 항체 단편, Fv 또는 단일 쇠 $Fv(scFv)$ 와 같은 항체 단편, V_H 또는 V_L 과 같은 단일 도메인 단편, 다이아바디(diabody), 도메인이 결실된 항체 및 미니바디(minibody) 등일 수 있다. Fv 항체는 약 50kD의 크기이며, 경쇄 및 중쇄의 가변 구역을 포함한다. 경쇄 및 중쇄는, Fv 단편으로 조립되는 세균에서 별도로 발현될 수 있다. 다르게는, 2개의 쇠는 쇠 사이에 다이설파이드 결합을 형성하도록 조작되어 dsFv를 수득할 수 있다. 단일 쇠 $Fv(scFv)$ 는 개재 링커 서열에 의해 결합된 V_H 또는 V_L 서열 도메인을 포함하는 단일 폴리펩타이드이고, 따라서, 폴리펩타이드가 폴딩하는 경우, 생성된 3차 구조는 항원 조합 부위의 구조를 모사한다. 휴스턴(J.S. Huston) 등의 문헌 [Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883 (1988)]을 참조한다. 단일 도메인 항체는 중쇄 V_H 또는 경쇄 V_L 중 하나의 가변 구역에 상응하는 항체의 가장 작은 기능적 결합 단위이다(대략 13kD 크기). 미국 특허 제 6,696,245 호, 국제 특허 출원 공개 제 W004/058821 호, 제 W004/003019 호 및 제 W003/002609 호를 참조한다. 단일 도메인 항체는 세균, 효모 및 다른 하등한 진핵성 발현 시스템 내에서 잘 발현된다. 도메인 결실된 항체는 전장 항체와 비교하여 결실된 CH_2 와 같은 도메인을 갖는다. 많은 경우, 이러한 도메인 결실된 항체, 특히 CH_2 결실된 항체는 이의 전장 대응체와 비교하여 향상된 제거를 제공한다. 다이아바디는 2개의 V_H 도메인을 포함하는 제 1

융합 단백질과 2개의 V_L 도메인을 포함하는 제 2 융합 단백질의 연합에 의해 형성된다. 전장 항체와 같이 디아바디는 2가이다. 미니바디는 CH3과 직접적으로 또는 개재 IgG 힌지를 통해 연결된 V_H , V_L 또는 scFv를 포함하는 융합 단백질이다. 올라프센(T. Olafsen) 등의 문헌 [Protein Eng. Des. Sel. 17:315-323 (2004)]을 참조한다. 도메인이 결실된 항체와 같은 미니바디는, 전장 항체의 결합 특이성을 보존하면서, 이들의 더 작은 분자량으로 인해 제거가 향상되도록 조작된다.

[0861] 항체 단편을 제조하기 위해 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 항체 단편은 완전 항체의 단백질 가수분해를 통해 유도되었다(예컨대, 모리모토(K. Morimoto) 및 이노우에(K. Inouye)의 문헌 [J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-117 (1992)]; 브렌난(M. Brennan) 등의 문헌 [Science 229:81-83 (1985)] 참조). 그러나, 이들 단편들은 현재 제조할 숙주 세포에 의해 직접적으로 제조될 수 있다. 이하, Fab, Fv 및 scFv 항체 단편은 모두 이. 콜라이에서 발현되고 이로부터 분리될 수 있으며, 따라서, 이들 단편의 편리한 대량 생산이 가능하다. 항체 단편은 앞서 논의된 항체 파아지 라이브러리로부터 분리될 수 있다. 다르게는, Fab'-SH 단편은 직접적으로 이. 콜라이로부터 회수되고, 화학적으로 커플링되어 $F(ab')_2$ 단편을 형성할 수 있다(카터(P. Carter) 등의 문헌 [Biotechnology 10:163-167 (1992)] 참조). 다른 접근에 따르면, $F(ab')_2$ 단편은 제조할 숙주 세포 배양물로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 구체 수용기 결합 에피토프(epitope)를 포함하는 증가된 생체 내 반감기를 갖는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편이 미국 특허 제 5,869,046 호에 기재되어 있다. 항체 단편의 제조를 위한 다른 기술은 당해 분야의 숙련자에게 분명할 것이다.

[0862] 조합 부위는 항원 결합에 관여하는 항체 분자의 일부를 나타낸다. 항원 조합 부위는 중쇄("H") 및 경쇄("L")의 N-말단 가변("V") 구역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 항체 가변 구역은 "고도 가변 구역" 또는 "상보성 결정 구역"(CDR)으로서 나타낸 3개의 고도의 방사형 신장체를 포함하고, 이는 "골격 구역"(FR)으로서 공지된 더 보존된 플랭킹 신장체 사이에 삽입된다. 경쇄(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)의 3개의 고도 가변 구역 및 중쇄(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)의 3개의 고도 가변 구역은 3차원 공간에 서로 상대적으로 배치되어 항원 결합 표면 또는 포켓을 형성한다. 따라서, 항체 조합 부위는 항체의 CDR을 구성하는 아미노산 및 결합 부위 포켓을 구성하는 임의의 골격 잔기를 나타낸다.

[0863] 조합 부위를 만드는 특정 항체 내 아미노산 잔기의 동정은 당해 분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 항체 CDR은 카바트(Kabat) 등에 의해 최초로 정의된 고도 가변 구역으로서 동정될 수 있다. 카바트 등의 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. (1992)]을 참조한다. CDR의 위치는 또한 쇼티아(Chothia) 등에 의해 최초 기재된 구조적 루프 구조로서 동정될 수 있다. 예컨대, 쇼티아 및 레스크(A.M. Lesk)의 문헌 [J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]; 쇼티아 등의 문헌 [Nature 342:877-883 (1989)]; 및 트라몬타노(A. Tramontano) 등의 문헌 [J. Mol. Biol. 215:175-182 (1990)]을 참조한다. 다른 방법은 카바트와 쇼티아 사이에서 절충되고 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재, 액셀리즈(Accelrys))를 사용하여 유도된 "AbM 정의" 또는 맥칼럼(R.M. MacCallum) 등의 문헌 [J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)]에 제시된 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 하기 차트는 다양하게 공지된 정의를 근거로 하여 CDR을 동정한 것이다.

CDR	카바트	AbM	쇼티아	접촉
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1 (카바트 번호매김)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..H34	H30-H35B
H1 (쇼티아 번호매김)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H56	H50-H58	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102	H93-H101

[0864]

[0865] 오직 서열로부터만 항체의 CDR을 동정할 수 있는 일반적인 지침은 하기를 따른다:

[0866] LCDR1:

[0867] 시작 - 대략 잔기 24.

[0868] 앞쪽 잔기는 언제나 Cys이다.

- [0869] 뒷쪽 잔기는 언제나 Trp이고, 전형적으로 Tyr-Gln이 다음에 오지만, 또한 Leu-Gln, Phe-Gln 또는 Tyr-Leu도 다음에 온다.
- [0870] 길이는 10 내지 17잔기이다.
- [0871] LCDR2:
- [0872] 시작 - L1의 끝 뒤로 16개 잔기.
- [0873] 앞쪽 잔기는 일반적으로 Ile-Tyr이지만, 또한 Val-Tyr, Ile-Lys 또는 Ile-Phe일 수 있다.
- [0874] 길이는 일반적으로 7개 잔기이다.
- [0875] LCDR3:
- [0876] 시작 - L2의 끝 뒤로 33개 잔기.
- [0877] 앞쪽 잔기는 Cys이다.
- [0878] 뒷쪽 서열은 Phe-Gly-X-Gly이다.
- [0879] 길이는 7 내지 11개 잔기이다.
- [0880] HCDR1:
- [0881] 시작 - 쇼티아/AbM 정의 하에 Cys 다음으로 대략 잔기 26, 4개의 잔기; 시작은 카바트 정의 하에 5개 잔기 이후.
- [0882] 앞쪽 서열은 Cys-X-X-X이다.
- [0883] 뒷쪽 잔기는 Trp이고, 전형적으로 Val 다음에 오지만, 또한 Ile 또는 Ala 다음에 온다.
- [0884] 길이는 AbM 정의 하에 10 내지 12개 잔기이다; 쇼티아 정의는 마지막 4개 잔기는 제외한다.
- [0885] HCDR2:
- [0886] 시작 - CDR-H1의 카바트/AbM 정의의 끝 뒤로 15개 잔기.
- [0887] 앞쪽 서열은 전형적으로 Leu-Glu-Trp-Ile-Gly이지만, 다수의 변형이 가능하다.
- [0888] 뒷쪽 서열은 Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala이다.
- [0889] 길이는 카바트 정의 하에 16 내지 19개 잔기이다; AbM 정의는 마지막 7개 잔기는 제외한다.
- [0890] HCDR3:
- [0891] 시작 - CDR-H2의 끝 뒤로 33개 잔기(Cys 뒤로 2개 잔기).
- [0892] 앞쪽 서열은 Cys-X-X(전형적으로 Cys-Ala-Arg)이다.
- [0893] 뒷쪽 서열은 Trp-Gly-X-Gly이다.
- [0894] 길이는 3 내지 25개 잔기이다.
- [0895] CDR 외부에 있으나, 그럼에도 불구하고 조합 부위의 내면 부분인 측쇄를 가짐으로써 조합 부위의 부분을 형성하는(즉, 조합 부위를 통한 연결에 이용될 수 있는) 특정 항체 내 아미노산 잔기의 동정은, 당해 분야에 잘 공지된 방법, 예컨대 분자 모델링 및 X-선 결정학을 사용하여 결정될 수 있다. 예컨대 리에즈만(L. Riechmann) 등의 문헌 [Nature 332:323-327 (1988)]을 참조한다.
- [0896] 논의한 바와 같이, 항체-계 GA 표적화 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 항체는 항체 조합 부위 내 반응성 측쇄를 필요로 한다. 반응성 측쇄는 자연으로 존재하거나, 돌연변이에 의해 항체 내에 위치시킬 수 있다. 항체 조합 부위의 반응성 잔기는, 잔기가 처음 동정된 림프 세포 내 존재하는 핵산에 의해 암호화되어 항체를 제조하는 경우와 같이 항체와 결합할 수 있다. 다르게는, 아미노산 잔기는 특정 잔기를 암호화하도록 의도적으로 DNA를 돌연변이시킴으로써 발생할 수 있다(예컨대, 국제 특허 출원 공개 제 WO 01/22922 호 참조). 반응성 잔기는 비-자연 잔기 발생, 예컨대 본원에 논의된 유일한 코돈, tRNA 및 아미노아실-tRNA를 사용한 생합성 혼입될 수 있다. 또 다른 접근으로, 아미노산 잔기 또는 이의 반응성 작용기(예컨대 친핵성 아미노 기 또는 설프하이드릴 기)은 항체 조합 부위 내 아미노산 잔기와 결합될 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 "항체의

조합 부위의 아미노산 잔기를 통해" 발생하는 항체와의 공유결합은, 항체 조합 부위의 아미노산 잔기와 직접적으로 결합할 수 있거나 항체 조합 부위의 아미노산 잔기의 측쇄와 결합된 화학적 잔기를 통해 결합할 수 있음을 의미한다.

[0897] 촉매 항체는 하나 이상의 반응성 아미노산 측쇄를 포함하는 조합 부위를 함유하는 항체의 하나의 공급원이다. 이러한 항체는 알돌라제 항체, β 락타마제 항체, 에스터라제 항체 및 아미다제 항체 등을 포함한다.

[0898] 한 실시양태는 알돌라제 항체, 예컨대 마우스 모노클로날 항체 mAb 38C2 또는 mAb33F12, 및 이러한 항체의 적합하게 인간화된 및 키메라 버전을 포함한다. 마우스 mAb 38C2는 HCDR3과 가깝지만 바깥쪽에 있는 반응성 라이신을 갖고, 반응성 면역화에 의해 생성되고 자연 알돌라제 효소를 기계적으로 모사하는 새로운 부류의 촉매 항체의 원형이다. 바바스 3세(C.F. Barbas 3rd) 등의 문헌 [Science 278:2085-2092 (1997)]을 참조한다. 사용될 수 있는 다른 알돌라제 촉매 항체는 ATCC 수탁번호 PTA-1015를 갖는 하이브리도마 85A2; ATCC 수탁번호 PTA-1014를 갖는 하이브리도마 85C7; ATCC 수탁번호 PTA-1017을 갖는 하이브리도마 92F9; ATCC 수탁번호 PTA-823을 갖는 하이브리도마 93F3; ATCC 수탁번호 PTA-824를 갖는 하이브리도마 84G3; ATCC 수탁번호 PTA-1018을 갖는 하이브리도마 84G11; ATCC 수탁번호 PTA-1019를 갖는 하이브리도마 84H9; ATCC 수탁번호 PTA-825를 갖는 하이브리도마 85H6; ATCC 수탁번호 PTA-1016을 갖는 하이브리도마 90G8에 의해 생성된 항체를 포함한다. 반응성 라이신을 통해, 이들 항체는 자연 알돌라제의 엔아민 기작을 사용하여 알돌 및 레트로-알돌 반응을 촉매한다. 예컨대 와그너(J. Wagner) 등의 문헌 [Science 270:1797-1800 (1995)]; 바바스 3세 등의 문헌 [Science 278:2085-2092 (1997)]; 종(G. Zhong) 등의 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 38:3738-3741 (1999)]; 칼스트롬(A. Karlstrom) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97:3878-3883 (2000)]을 참조한다. 알돌라제 항체 및 알돌라제 항체를 제조하는 방법은 미국 특허 제 6,210,938 호, 제 6,368,839 호, 제 6,326,176 호, 제 6,589,766 호, 제 5,985,626 호 및 제 5,733,757 호에 기재되어 있다.

[0899] GA 표적화 화합물은 또한 GA 표적화제를 반응성 시스템인, 예컨대 싸이오에스터라제 및 에스터라제 촉매 항체의 조합 부위에서 발견되는 것들과 결합시킴으로써 형성될 수 있다. 적합한 싸이오에스터라제 촉매 항체는 잔다(K.D. Janda) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2532-2536 (1994)]에 기재되어 있다. 적합한 에스터라제 항체는 위싱(P. Wirsching) 등의 문헌 [Science 270:1775-1782 (1995)]에 기재되어 있다. 반응성 아미노산-함유 항체는, 반응성 아미노산을 암호화하는 항체의 조합 부위 잔기를 돌연변이화하거나 반응성 기를 함유하는 링커를 사용하여 항체 조합 부위 내 아미노산 측쇄를 화학적으로 유도체화합을 포함하는, 당해 분야에 잘 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0900] 본원에서 사용하기에 적절한 항체는 통상적인 면역화, 생체 내 반응성 면역 화 또는 과이지 표시와 같은 시험관 내 반응성 선택에 의해 획득될 수 있다. 항체는 인간 또는 다른 동물 종에서 제조될 수 있다. 하나의 동물 종에서 유래한 항체는 다른 종의 동물을 반영하기 위해 변형될 수 있다. 예를 들면, 인간의 키메라 항체는, 항체의 하나 이상의 구역이 인간 면역글로불린에서 유래한 것들이다. 인간의 키메라 항체는 전형적으로 인간 면역글로불린과 상동인 아미노산 서열을 갖는 불변 구역과 함께 인간을 제외한 동물, 예컨대 설치류와 상동인 가변 구역 아미노산 서열을 갖는 것으로 이해된다. 대조적으로, 인간화된 항체는 대부분 또는 모든 가변 골격 구역 서열 및 인간 면역글로불린에서 유래된 모든 불변 구역 서열을 갖는 인간을 제외한 항체에서 유래된 CDR 서열을 사용한다. 키메라 및 인간화된 항체는 CDR 그래프트 접근(예컨대, 하드만(N. Hardman) 등의 문헌 [Int. J. Cancer 44:4241-433 (1989)]; 퀸(C. Queen) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033 (1989)] 참조), 쉐 서플링 전략(예컨대, 라더(Rader) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:8910-8915 (1998)] 참조) 및 유전공학적 분자 모델링 전략(예컨대, 로구스카(M.A. Roguska) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :969-973 (1994)] 참조) 등을 포함한 당해 분야에 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0901] 인간을 제외한 항체를 인간화하는 방법은 당해 분야에 기재되어 왔다. 바람직하게는, 인간화된 항체는 인간을 제외한 공급원에서 유래한 것 내로 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 인간을 제외한 아미노산 잔기는 종종 전형적으로 "유입" 가변 도메인에서 유래된 "유입" 잔기로서 나타난다. 인간화는 윈터(Winter) 및 동료들의 방법(예컨대, 존스(P.T. Jones) 등의 문헌 [Nature 321:522-525 (1986)]; 리에츠만 등의 문헌 [Nature 332:323-327 (1988)]; 버호예엔(M. Verhoeyen) 등의 문헌 [Science 239:1534-1536 (1988)] 참조)에 따라 고도 가변 구역 서열을 인간 항체의 상응하는 서열로 치환함으로써 필수적으로 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 "인간화된" 항체는, 실질적으로 덜 완전한 인간 가변 구역이 인간을 제외한 종에서 유래된 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체이다. 실제로, 인간화된 항체는, 전형적으로 일부 고도 가변 구역 잔기 및

가능한 일부 골격(FR) 잔기가 설치류 항체의 유사 부위에서 유래된 잔기로 치환된 인간 항체이다.

[0902] 인간화된 항체 제조에 사용되는 중쇄 및 경쇄 모두의 인간 가변 도메인의 선택은, 항체가 인간의 치료적 용도로 의도된 경우, 항원성 및 인간 항-마우스 항체(HAMA) 반응을 감소시키는 것이 상당히 중요하다. 소위 "최고-적절한" 방법에 따라, 인간화를 위해 사용된 인간 가변 도메인은 목적하는 설치류 가변 구역과의 상당한 정도의 상동성을 근거로 공지된 도메인의 라이브러리로부터 선택된다(심스(M.J. Sims) 등의 문헌 [J. Immunol., 151:2296-2308(1993)]; 초티아 및 레스크(A.M. Lesk)의 문헌 [J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)] 참조). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위 기의 모든 인간 항체의 콘센서스 서열로부터 유도된 골격 구역을 사용한다. 동일한 골격은 수개의 상이한 인간화된 항체를 위해 사용될 수 있다(예컨대, 카터 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285-4289 (1992)]; 프레스타(L.G. Presta) 등의 문헌 [J. Immunol., 151:2623-2632 (1993)] 참조).

[0903] 항체는 Z 기에 대한 고도의 결합 친화성을 보유하면서 인간화되는 것이 더 중요하다. 이 목표를 성취하기 위해서, 한 방법에 따라, 인간화된 항체는 모체 서열의 분석, 및 모체의 서열과 인간화된 서열의 3차원 모델을 사용한 다양한 개념의 인간화된 생성물의 분석에 의해 제조될 수 있다. 3차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 사용 가능하고, 당해 분야의 숙련자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 예상된 3차원 배위상의 구조를 도해 및 표시하는 컴퓨터 프로그램이 사용 가능하다. 이들 표시의 검사는 Z 기와의 결합에 있어서 후보 면역글로불린 서열의 작용에서 잔기의 적당한 역할의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방법으로, 목적하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화성이 성취되도록 수여자로부터 FR 잔기를 선택하고 합하며 서열을 부과한다.

[0904] 인간화된 무린 알돌라제 항체의 다양한 형태가 고려된다. 한 실시양태는 인간 불변 도메인 C_{κ} 및 $C_{\nu 1}$ 을 갖는 인간화된 알돌라제 촉매 항체 h38c2 IgG1 또는 h38c2 Fab를 사용한다. 라더 등의 문헌 [J. Mol. Bio. 332:889-899 (2003)]에는 h38c2 Fab 및 h38c2 IgG1을 제조하는데 사용될 수 있는 유전자 서열 및 벡터를 기재하고 있다. h38c2 IgG1의 경쇄 및 중쇄 서열이 도 33에 제시된다. 도 6은 m38c2 내의 가변 경쇄 및 중쇄들(각각 서열 번호 77 및 78), h38c2(각각 서열 번호 79 및 80) 및 인간 배자계열 사이의 서열 정렬을 예시한다. 인간 배자계열 V_{κ} 유전자 DPK-9(서열번호 81) 및 인간 J_{κ} 유전자 JK4(서열번호 83)은 m38c2의 κ 경쇄 가변 도메인의 인간화를 위한 골격으로서 사용되었고, 인간 배자계열 유전자 DP-47(서열번호 82) 및 인간 JH 유전자 JH4(서열번호 84)는 m38c2의 중쇄 가변 도메인의 인간화를 위한 골격으로서 사용되었다. h38c2는 또한 IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 도메인을 이들의 임의의 알로타입을 포함하여 사용할 수 있다. h38c2 IgG1의 한 실시양태는 G1m(f) 알로타입을 사용한다. 다른 실시양태는 h38c2의 가변 도메인(V_L 및 V_H) 및 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 유래의 불변 도메인을 포함하는 키메라 항체를 사용한다.

[0905] 인간화된 알돌라제 항체 단편의 다양한 형태가 또한 고려된다. 한 양태는 h38c2 $F(ab')_2$ 를 사용한다. h38c2 $F(ab')_2$ 는 h38c2 IgG1의 단백질 가수분해에 의해 생성될 수 있다. 다른 실시양태는 개재 링커(Gly4Ser)3에 의해 선택적으로 연결된 h38c2 유래의 V_L 및 V_H 도메인을 포함하는 h38c2 scFv를 사용한다.

[0906] 인간화에 대한 대안으로서, 인간 항체를 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 내인성 면역글로불린 생성의 부재 하에 인간 항체의 전장 레퍼토리를 제조하는 면역화(또는 촉매 항체의 경우 반응성 면역화)시, 가능한 유전자이식 동물(예컨대, 마우스)을 현재 제조할 수 있다. 예를 들면, 키메라의 항체 중쇄 결합 구역(J_H) 유전자의 상동 결실 및 배자계열 면역글로불린 유전자의 이들 배자계열 돌연변이 마우스 내로의 배열은 항원 챌린지시 인간 항체의 생성을 야기할 것으로 기재되어 왔다. 예컨대 자코보비츠(A. Jakobovits) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:2551-2555 (1993)]; 자코보비츠 등의 문헌 [Nature 362:255-258 (1993)]; 브루그만(M. Bruggemann) 등의 문헌 [Year Immunol. 7:33-40 (1993)]; 테일러(L.D. Taylor) 등의 문헌 [Nucleic Acids Res. 20:6287-6295 (1992)]; 부르그만 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6709-6713 (1989)]; 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 97/17852 호를 참조한다.

[0907] 항체의 전형적인 화학적 유도체와 달리, 면역화로부터 유도된 것들은 한정된 위치에서 이들의 조합 부위에 특별하게 표지될 수 있으며, 이는 균질한 생성물의 신속하고 제어된 제조를 촉진시킨다. 또한, 항체의 화학적 유도체와 달리, 1,3-다이케톤과의 반응적 면역화로부터 유도된 것들은 가역적이다. 이 가역성 때문에, mAb 38C2에 결합된 GA 표적화 화합물의 다이케톤 유도체는 공유결합 합텐(hapten) JW(와그너 등의 문헌 [Science 270:1797-1800(1995)]) 또는 관련 화합물과의 경쟁을 통해 항체로부터 방출될 수 있다. 이로 인해, 역 반응의 경우 생체 내 접합체를 즉각적인 중성화가 허용된다. 다르게는, 비가역적 공유결합, 예컨대 표적화 화합

물의 알돌라제 항체 및 베타 락탐 유도체와의 비가역적 공유결합이 가능하다. 전형적인 안티-합텐 항체와 달리, 다이케톤 공유결합 항체는, 다이케톤과 항체 사이에 형성되는 공유결합이 pH 3 내지 pH 11인 이점을 갖는다. 이들의 표적화제에 공유결합된 항체의 부가된 안정성은, 배합, 전달 및 장시간 저장 측면에서 추가적 이점을 제공한다.

[0908] 다르게는, 파아지 표시 기술(예컨대, 맥카퍼티(J. McCafferty) 등의 문헌 [Nature 348:552-553 (1990)]; 하드(H.J. de Haard) 등의 문헌 [J Biol Chem 274, 18218-18230 (1999)]; 및 칸픽(A. Kanppik) 등의 문헌 [J Mol Biol, 296, 57-86 (2000)] 참조)을 사용하여 비면역화된 공여자 유래의 면역글로불린 가변(V) 도메인 유전자 레퍼토리를 사용하여 인간 항체 및 항체 단편을 시험관 내 제조할 수 있다. 이러한 기술에 따르면, 항체 V 도메인 유전자는 섬유상 박테리오파지, 예컨대 M13 또는 fd의 주 또는 부 막 단백질 유전자 중 하나 내로 구조 내 클로닝되고, 파아지 입자 표면 상에 기능성 항체 단편으로서 표시된다. 섬유상 입자가 파아지 게놈의 단일 스트랜드 DNA 복사체를 함유하므로, 항체의 기능적 특성에 근거한 선택은 또한 이들 특성을 나타내는 유전자를 암호화하는 항체의 선택을 야기한다. 따라서, 파아지는 B 세포의 일부 특성을 모사한다. 파아지 표시는 다양한 형식으로 수행될 수 있고, 예컨대 존슨(K.S. Johnson) 및 치스웰(D.J. Chiswell)의 문헌 [Curr. Opin. Struct. Biol. 3:564-571 (1993)]에서 검토되고 있다. V-유전자 절편의 수개의 공급원은 파아지 표시에 사용될 수 있다. 클락슨(T. Clackson) 등의 문헌 [Nature, 352:624-628 (1991)]은 면역화된 마우스의 비장으로부터 유도된 V 유전자의 작은 랜덤 조합의 라이브러리로부터 항-옥사졸론 항체의 다양한 배열을 분리했다. 비면역화된 인간 공여체 유래의 V 유전자의 레퍼토리를 구성할 수 있고, 항원(자가-항원 포함)의 다양한 배열에 대한 항체는 마크스(J.D. Marks) 등의 문헌 [J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991)] 또는 그리피츠(A.D. Griffiths) 등의 문헌 [EMBO J. 12:725-734 (1993)]에 기재된 하기 기술에 따라 필수적으로 분리될 수 있다. 또한, 미국 특허 제 5,565,332 호 및 제 5,573,905 호; 및 제스퍼스(L.S. Jespers) 등의 문헌 [Biotechnology 12:899-903 (1994)]을 참조한다.

[0909] 앞서 제시된 바와 같이, 인간 항체는 또한 시험관 내 활성화된 B 세포에 의해 생성될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,567,610 호 및 제 5,229,275 호; 및 보레바엑(C.A.K. Borrebaeck) 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:3995-3999 (1988)]을 참조한다.

[0910] 본원에 기재된 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들면, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 적절한 뉴클레오타이드 변화를 항체 핵산에 도입하거나 펩타이드 합성에 의해 제조된다. 이러한 변형은 예컨대 결실, 삽입 및/또는 항체의 아미노산 서열 내 잔기와 치환을 포함한다. 최종 구성물이 목적하는 특성을 갖는 경우, 임의의 조합의 결실, 삽입 또는 치환으로 최종 구성물에 도달한다. 아미노산 변화는 또한 항체의 해독후 프로세스를 변화시키고, 예컨대 글리코실화 부위의 수 및 위치를 변화시킬 수 있다.

[0911] 돌연변이 유발을 위한 바람직한 위치의 항체의 특정 잔기 또는 구역의 유용한 동정 방법은 커닝햄(B.C. Cunningham) 및 웰즈(J.A. Wells)의 문헌 [Science 244:1081-1085 (1989)]에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이 유발법"으로 불린다. 본원에, 표적 잔기들의 잔기 또는 기는 동정되어 있고(예컨대, Arg, Asp, His, Lys 및 Glu과 같은 하전된 잔기), 링커의 Z 기와 아미노산들의 상호작용에 영향을 미치는 중성 및 음으로 하전된 아미노산(가장 바람직하게는, Ala 또는 폴리알라닌)으로 대체되어 있다. 치환에 대한 작용 민감성을 논증하는 이들 아미노산 위치는, 추가의 또는 다른 변이체를 치환 부위에 또는 치환 부위를 위해 도입함으로써 개량된다. 따라서, 아미노산 서열 변화를 도입하기 위한 부위가 사전 결정되는 동안, 자체 공지된 돌연변이의 본성은 사전 결정되어서는 안된다. 예를 들면, 소정의 부위에서 돌연변이의 수행을 분석하기 위해, 알라닌 스캐닝 또는 랜덤 돌연변이 유발은 표적 코돈 또는 구역에서 수행되고, 발현된 항체 변이체는 Z와 공유결합을 형성하는 능력에 대해 스크리닝된다.

[0912] 아미노산 서열 삽입물은, 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열 사이의 삽입뿐만 아니라, 하나의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티온일 잔기를 갖는 항체 또는 세포독성 폴리펩타이드와 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체들은 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩타이드와 항-항체의 N- 또는 C-말단의 융합을 포함한다.

[0913] 다른 형태의 변이체는 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 상이한 잔기로 대체된 항체 분자 내 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 치환 돌연변이 유발을 위한 가장 흥미로운 부위는 고도 가변 구역을 포함하지만, FR 변형이 또한 고려된다. 보존적 치환은 "바람직한 치환들"의 제목 하에 하기 표에 제시된다. 이러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 야기하는 경우, 아미노산 부류에 대해 하기 추가로 기재된 "예시적

치환들"로 불리는 더 실질적인 변화가 도입될 수 있고, 생성물을 스크리닝할 수 있다.

- [0914] 항체의 생물학적 특성의 실질적인 변형은, (a) 치환 구역에서 폴리펩타이드 주쇄의 구조, 예컨대 시트 및 나선형 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성 또는 (c) 측쇄의 부피를 유지하는 이들의 효과에서 유의적으로 변화를 주는 치환을 선택함으로써 이루어진다. 자연 발생의 잔기는 통상적인 측쇄 특성을 근거로 기들로 세분된다:
- [0915] (1) 소수성: Ile, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0916] (2) 중성의 친수성: Cys, Ser, Thr;
- [0917] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0918] (4) 염기성: Asn, Gln, His, Lys, Arg;
- [0919] (5) 쇠 배위에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및
- [0920] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0921] 비-보존적 치환은 다수의 하나의 이들 부류를 다수의 또 다른 부류로 변화시킬 것이다.
- [0922] 항체의 적절한 배좌 유지와는 관련 없는 임의의 시스템인 잔기는 분자의 산화적 안정성을 개선시키고 변종의 교차결합을 예방하기 위해 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다. 역으로, 시스템인 결합(들)을 항체에 부가하여 항체의 안정성을 향상시킬 수 있다(특히, 항체가 항체 단편, 예컨대 Fv 단편인 경우).
- [0923] 치환 변이체의 한 유형은 모 항체(예컨대, 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 고도 가변 구역 잔기를 치환시킴을 포함한다. 일반적으로, 더 개선하기 위해 선택된 수득한 변이체(들)은, 이들을 생성시키는 모 항체와 비교하여 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 이러한 치환 변이체를 생성시키는 편리한 방법은 파아지 표지를 사용한 친화성 성숙화를 포함한다. 간단하게, 수개의 고도 가변 구역 부위(예컨대, 6-7 부위)는 돌연변이되어 각 부위에서 모든 가능한 아미노 치환을 생성한다. 따라서, 생성된 항체 변이체는 각 입자 내에 충전된 M13의 유전자 III 생성물과의 융합체로서 섬유상 파아지 입자로부터 1가의 형태로 표시된다. 이어서, 파아지-표시된 변이체를 본원에 기재된 이들의 생물학적 활성(예컨대, 결합 친화성)을 위해 스크리닝한다. 변형을 위한 후보 고도 가변 구역 부위를 동정하기 위해, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발이 수행되고, 이로써 항원 결합에 상당히 기여하는 고도 가변 구역 잔기를 동정할 수 있다. 다르게는, 또는 부가적으로, 항체와 Z 기 사이의 접촉점을 동정하기에, 항체 접합 복합체의 구조를 분석하는 것이 이로울 수 있다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 본원에 부연설명된 기술에 따른 치환을 위한 후보들이다. 이러한 변이체가 일단 생성되면, 변이체의 패널을 본원에 기재된 바와 같이 스크리닝하고, 하나 이상의 관련 분석에서 보다 우수한 특성을 갖는 항체는 추가의 개발을 위해 선택될 수 있다.
- [0924] 항체의 아미노산 변이체의 다른 유형은, 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기들을 결실시키고/시키거나 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 첨가함으로써 항체의 본래 글리코실화 패턴을 변형한다.
- [0925] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-결합 또는 O-결합된다. N-결합은 아스파라긴 잔기의 측쇄와 탄수화물 잔기의 결합을 나타낸다. 트라이펩타이드 서열 Asn-X-Ser 및 Asn-X-Thr[여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다]은 일반적으로 아스파라긴 측쇄와 탄수화물 잔기의 효소적 결합을 위한 인지 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드 내 이들 트라이펩타이드 서열들 중 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성시킨다. O-결합된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나와 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌(5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신 또한 사용될 수 있다)과의 결합을 나타낸다.
- [0926] 글리코실화 부위를 항체에 부가하는 것은, (N-결합된 글리코실화 부위를 위한) 하나 이상의 앞서-기재된 트라이펩타이드 서열을 함유하도록 아미노산 서열을 변형시킴으로써 편리하게 이루어진다. 이러한 변형은 또한 (O-결합된 글리코실화 부위를 위해) 본래 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 치환에 의해 이루어질 수 있다.
- [0927] 이펙터 기능에 있어서 항체를 변형시키는 것, 예컨대 항원-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 및/또는 항체의 상보적 의존성 세포독성(CDC)을 증강시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는, 항체의 Fc 구역에 하나 이상의 아미노산 치환을 도입함으로써 이루어질 수 있다. 다르게는, 항체는 2개의 Fc 구역을 갖도록 조작될 수 있고,

이로써 증강된 상보적 용해 및 ADCC 능력을 가질 수 있다. 스티븐슨(G.T. Stevenson) 등의 문헌 [Anticancer Drug Des. 3:219-230 (1989)]을 참조한다.

[0928]

항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예컨대 미국 특허 제 5,739,277 호에 기재된 바와 같이 항체(특히 항체 단편) 내로 구제 수용기 결합 에피토프를 혼입시킬 수 있다. 본원에 사용된 용어 "구제 수용기 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체 내 혈청 반감기를 증가시킬 수 있는 IgG 분자(예컨대, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄)의 Fc 구역의 에피토프를 나타낸다.

아미노산 치환		
원래 잔기	치환의 예	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Nle	Leu
Leu (L)	Nle; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Nle	Leu

[0929]

링커 및 연결된 화합물

[0930]

GA 표적화제는 항체의 조합 부위와 직접적으로 또는 링커를 통해 공유결합될 수 있다. 적절한 링커를 선택하여 표적화제와 항체 사이에 충분한 거리를 제공할 수 있다. GA 표적화 화합물 제조시 사용하기 위한 링커의 한 양태의 일반적인 고안은 식 -X-Y-Z로 대표되고, 여기서 X는 연결 쇠이고, Y는 인지 기이며, Z는 반응성 기이다. 링커는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 선택적으로 하나 이상의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 기를 포함한다. 링커 길이는 고리 주변의 가장 짧은 경로를 취하여 계산되는 방향족 고리 등과 같이 사이클릭 잔기를 갖는 직선 원자들의 수와 관련하여 고려될 수 있다. 특정 실시양태에서, 링커는 5 내지 15개 원자, 다른 양태에서 15 내지 30개 원자, 또한 다른 실시양태에서 30 내지 50개 원자, 또한 다른 실시양태에서 50 내지 100개 원자, 및 또한 다른 실시양태에서 100 내지 200개 원자의 선형 신장체를 갖는다. 다른 링커의 고려 사항에는 수득한 GA 표적화 화합물 또는 GA 표적화제-링커의 물리적 또는 약동학 특성, 예컨대 용해성, 친지성, 친수성, 소수성, 안정성(다소 안정 및 계획된 분해), 강도, 유연성, 면역원성, 항체 결합의 변형, 및 미셀 또는 리포솜 내로 혼입되는 능력 등에 대한 효과를 포함한다.

[0932]

링커의 연결 쇠 X는 기 C, H, N, O, P, S, 할로젠(F, Cl, Br, I) 또는 이의 염으로부터의 임의의 원자를 포함한다. X는 또한 알킬, 알켄일, 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일, 포스포알킬, 포스포알켄일 또는 포스포알킨일 기와 같은 기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 하나 이상의 고리 구조를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 반복 중합체, 예컨대 2 내지 100개의 유닛을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0933]

링커의 인지 기 Y는 선택적으로 존재하며, 존재하는 경우는 반응성 기와 연결 쇠 사이에 위치한다. 일부 실시양태에서, Y는 Z 유래의 1 내지 20개 원자로 위치한다. 어떠한 이론에도 얽매이고자 함없이, 인지 기는, 반응성 기가 항체 조합 부위 내로 적절하게 위치되도록 작용하여 반응성 아미노산 측쇄와 반응할 수 있도록 하는 것으로 여겨진다. 예시적 인지 기에는 바람직하게는 5 또는 6개 원자를 갖는 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 고리가 포함된다. 그러나, 더 큰 고리 구조도 또한 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, GA 표적화제는 개재 링커를 사용하지 않고 Y와 직접적으로 결합된다.

[0934]

Z는 항체 조합 부위에서 반응성 측쇄와 공유결합을 형성할 수 있다. 일부 양태에서, Z는 다이케톤, 아실 β-락탐, 활성 에스터, 할로케톤, 사이클로헥실 다이케톤 기, 알데하이드, 말레이미드, 활성화된 알켄, 활성화된 알킨 또는 일반적으로 친핵성 또는 친전자성 치환에 민감한 이탈 기를 포함하는 분자를 형성하도록 정렬된 하나 이상의 C=O 기를 포함한다. 다른 기는 락톤, 무수물, α-할로아세트아마이드, 이민, 하이드라지드 또는 에폭사이드를 포함할 수 있다. 항체의 조합 부위에서 반응성 친핵성 기(예컨대, 라이신 또는 시스테인 측쇄)와 공유결합할 수 있는 예시적 링커 친전자성 반응성 기는, 아실 β-락탐, 단일 다이케톤, 석신이미드 환

성 에스터, 말레이미드, 링커를 갖는 할로아세트아마이드, 할로케톤, 사이클로헥실 다이케톤, 알데하이드, 아미딘, 구아니딘, 이민, 엔아민, 포스페이트, 포스포네이트, 에폭사이드, 아지리딘, 싸이오에폭사이드, 차폐되거나 보호된 다이케톤(예컨대, 케탈), 락탐 및 설포네이트 등, 차폐된 C=O 기, 예컨대 이민, 케탈, 아세탈 및 임의의 기타 공지된 친전자성 기를 포함한다. 한 실시양태에서, 반응성 기는 사실 β -락탐, 단일 다이케톤, 석신이미드 활성 에스터, 말레이미드, 링커를 갖는 할로아세트아마이드, 할로케톤, 사이클로헥실 다이케톤 또는 알데하이드를 형성하기 위해 배열된 하나 이상의 C=O 기를 포함한다.

[0935] 링커 반응성 기 또는 유사한 이들 반응성 기는 특정 조합 부위에서 반응성 잔기와 함께 사용하기 위해 선택된다. 예를 들면, 알돌라제 항체에 의한 변형을 위한 화학적 잔기는 케톤, 다이케톤, β -락탐, 활성 에스터 할로케톤, 락톤, 무수물, 말레이미드, α -할로아세트아마이드, 사이클로헥실 다이케톤, 에폭사이드, 알데하이드, 아미딘, 구아니딘, 이민, 엔아민, 포스페이트, 포스포네이트, 에폭사이드, 아지리딘, 싸이오에폭사이드, 차폐되거나 보호된 다이케톤(예컨대, 케탈), 락탐, 할로케톤 및 알데하이드 등일 수 있다.

[0936] 항체 내 반응성 설포하이드릴 기에 의한 공유 변형에 적절한 링커 반응성 기 화학적 잔기는 다이설파이드, 아릴 할라이드, 말레이미드, α -할로아세트아마이드, 아이소시아네이트, 에폭사이드, 싸이오에스터, 활성 에스터, 아미딘, 구아니딘, 이민, 엔아민, 포스페이트, 포스포네이트, 에폭사이드, 아지리딘, 싸이오에폭사이드, 차폐되거나 보호된 다이케톤(예컨대, 케탈), 락탐, 할로케톤 및 알데하이드 등일 수 있다.

[0937] 당해 분야의 숙련가는, 항체 조합 부위의 반응성 아미노산 측쇄가 GA 표적화제 또는 링커 상의 친핵성 기와 반응하는 친전자성 기를 가질 수 있는 데 반해, 다른 실시양태에서 GA 표적화제 또는 링커 내 친전자성 기와 반응하는 아미노산 측쇄 내 반응성의 친핵성 기를 가질 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0938] GA 표적화 화합물은 일부 접근에 의해 제조될 수 있다. 하나의 접근에서, GA 표적화제-링커 화합물은, 항체의 조합 부위 내 아미노산 측쇄와 공유 반응하도록 고안된 하나 이상의 반응성 기를 포함하는 링커로 합성된다. 표적화제-링커 화합물 및 항체는, 링커 반응성 기가 아미노산 측쇄와 공유결합을 형성하는 조건 하에서 결합된다.

[0939] 또 다른 접근으로, 링커가 GA 표적화제의 적절한 화학 잔기와 공유 반응하도록 고안된 하나 이상의 반응성 기를 포함하는, 링커 및 항체를 포함하는 항체-링커 화합물을 합성함으로써 연결이 이루어질 수 있다. GA 표적화제는 링커 반응성 기와의 반응을 위한 적절한 잔기를 제공하도록 변형되어야 한다. 항체-링커 및 GA 표적화제는, 링커 반응성 기가 표적화제 및/또는 생물학적 제제와 공유결합하는 조건 하에서 결합된다.

[0940] 항체-GA 표적화 화합물을 형성하기 위한 추가의 접근은 이중 링커 디자인을 사용한다. 한 실시양태에서, 반응성 기를 갖는 링커와 GA 표적화제를 포함하는 GA 표적화제-링커 화합물을 합성한다. 제 1 단계의 GA 표적화제-링커의 반응성 기와의 반응성에 민감한 화학적 기를 갖는 링커 및 항체를 포함하는 항체-링커 화합물을 합성한다. 그 다음, 화합물을 함유하는 이들 2개의 링커를 링커가 공유결합하는 조건 하에서 결합시켜 항체-GA-표적화 화합물을 형성시킨다.

[0941] 연결에 관여할 수 있는 예시적 작용기는 예컨대 에스터, 아마이드, 에터, 포스페이트, 아미노, 케토, 아미딘, 구아니딘, 이민, 엔아민, 포스페이트, 포스포네이트, 에폭사이드, 아지리딘, 싸이오에폭사이드, 차폐되거나 보호된 다이케톤(예컨대, 케탈), 락탐, 할로케톤, 알데하이드, 싸이오카바메이트, 싸이오아마이드, 싸이오에스터, 설파이드, 다이설파이드, 포스포아마이드, 설포아마이드, 유레아, 싸이오유레아, 카바메이트, 카보네이트 및 하이드록시아마이드 등을 포함한다.

[0942] 링커는 기 C, H, N, O, P, S, 할로젠(F, Cl, Br, I) 또는 이의 염으로부터의 임의의 원자를 포함한다. 링커는 또한 알킬, 알켄일, 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일 기, 포스포알킬, 포스포알켄일 또는 포스포알킨일 기와 같은 기를 포함할 수 있다. 링커는 또한 하나 이상의 고리 구조를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 "고리 구조"는 포화, 불포화 및 방향족 카보사이클릭 고리 및 포화, 불포화 및 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 고리 구조는 모노, 바이 또는 폴리사이클릭일 수 있고, 융합 또는 비융합된 고리를 포함한다. 추가로, 고리 구조는 할로젠, 옥소, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일, 포스포알킬, 포스포알켄일 또는 포스포알킨일 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는 당해 분야에 잘 공지된 작용기로 선택적으로 치환된다. 상기 기와 고리 구조의 조합이 또한 GA 표적화 화합물의 링커에 존재할 수 있다.

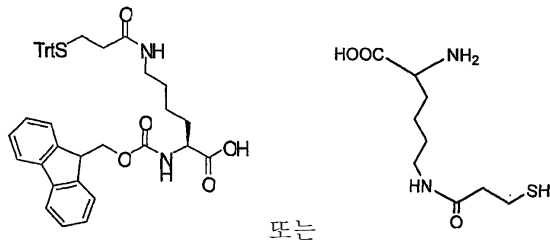
- [0943] 본 발명의 한 양태는 화학식 I의 GA 표적화제-링커 접합체이다.
- [0944] 화학식 I
- [0945] L-[GA 표적화제]
- [0946] 상기 식에서,
- [0947] [GA 표적화제]는 GA 표적화제 펩타이드이다.
- [0948] 적합한 GA 표적화제 펩타이드는 서열 번호 1, 서열 번호 2 및 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 유사체, 예컨대 카복시 절두 또는 돌연변이, 및 본원에 기재된 바와 같은 GA 표적화 화합물을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [0949] 링커 잔기 L은 GA 표적화제의 아미노쇄의 카복시 말단, 또는 임의의 친전자성 또는 친핵성 측쇄에 결합될 수 있다. GA 표적화제에 대한 L의 결합 지점은 본원에서 "구속(tethering) 지점"으로서 언급된다.
- [0950] 특정 실시양태에서, L은 GA 표적화제 내 친핵성 또는 친전자성 측쇄와 결합된다. 친핵성 측쇄의 예는 Cys, Lys, Ser, Thr 및 Tyr이다. L이 친핵성 측쇄와 결합된 실시양태에서, L은 친핵성 측쇄와의 공유 반응에 민감한 친전자성 기를 포함해야 한다. 친전자성 측쇄의 예는 Asp 및 Glu이다. L이 친전자성 측쇄와 결합된 실시양태에서, L은 친전자성 측쇄와의 공유 반응에 민감한 친핵성 기를 포함해야 한다.
- [0951] L이 GA 표적화제 내의 아미노산(연결 잔기)의 친핵성 측쇄에 연결되는 특정 실시양태에서, L은 Lys 잔기의 친핵성 측쇄에 연결된다. 이들 중 특정 실시양태에서, Lys 잔기는 서열 번호 1의 잔기 20 또는 28, 또는 서열 번호 2의 잔기 12 또는 27이다. 다른 특정 실시양태에서, Lys 잔기는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 또는 이의 유사체의 GA 표적화제의 카복시 말단에서 삽입되고, 링커 L은 이 추가 아미노산의 측쇄에 공유결합된다. 예를 들면, 한 실시양태에서, GA 표적화제는 다음과 같다:
- [0952] HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(서열 번호 3); 또는
- [0953] HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(서열 번호 4).
- [0954] 서열 번호 3은 서열 번호 2와 동일하지만, 펩타이드의 카복시 말단에서 Lys 잔기의 삽입에 대해서이다. 서열 번호 4는 서열 번호 3과 동일하지만, 위치 2의 Gly 잔기의 Aib2와의 치환에 대해서이다.
- [0955] 서열 번호 3- 또는 서열 번호 4-기초한 표적화제가 포함된 화학식 I의 화합물의 예는 이하의 것들을 포함하지만 이에 국한되지 않는다:
- [0956] HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(L)(서열 번호 166);
- [0957] HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSK(L)(서열 번호 167); 및
- [0958] R^1 -HAibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGK- R^2 (서열 번호 30).
- [0959] 다른 특정 실시양태에서, Lys 잔기는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 또는 이의 유사체의 내부 위치 내로 삽입 또는 치환되고, 링커 L은 이 추가 아미노산의 측쇄에 공유결합된다. 이들 실시양태의 예는 하기 표 II에 개시되고 있다. 링커 L의 결합을 위한 구속 지점으로서 작용하는 삽입된 Lys 잔기는 밑줄이 그어진다.

[0960] [표 I1]

서열 번호 1 및 서열 번호 2-BASED GA 표적화제 W/라이신 치환
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS-R ² (서열 번호 14)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAKPPS-R ² (서열 번호 15)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSKAPPPS-R ² (서열 번호 16)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 17)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 18)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 19)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 20)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 21)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 22)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 23)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 24)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 25)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 26)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 27)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 28)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-R ² (서열 번호 29)
R ¹ -HaibEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSS-R ² (서열 번호 31)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEQAAKEFIAWLVKAibR-R ² (서열 번호 47)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 64)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 65)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 66)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 67)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 68)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWLIKAibR-R ² (서열 번호 69)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIKWLIKAibR-R ² (서열 번호 70)
R ¹ -HaibEGTFTSDVSSYLEEQAVKEFIAWKIKAibR-R ² (서열 번호 71)

[0961]

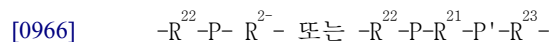
[0962] 링커 L이 GA 표적화 펩타이드 내의 Lys 잔기에 공유결합된 실시양태에서, Lys 잔기는 측쇄 변형된 Lys일 수 있다. 이들 중 특정 실시양태에서, 측쇄 변형된 Lys는 다음과 같다:



[0963]

[0964] 화학식 I의 화합물에서, L은 식 -X-Y-Z를 갖는 링커 잔기이되, X는 GA 표적화제를 포함하는 잔기들 중 하나에 결합된 생물학적 혼화성의 중합체 또는 블록 중공중합체이고; Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고; Z는 항체의 조합 부위에서 측쇄에 공유결합할 수 있는 반응기이다.

[0965] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 다음과 같다:



[0967] 상기 식에서,

[0968] P 및 P'는 독립적으로 폴리옥시알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸옥사졸린, 폴리-N-비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리하이드록시에틸 아크릴레이트, 폴리하이드록시 에틸메트아크릴레이트 및 폴리아크릴아마이드, 주쇄 또는 중합체 측쇄 상에 아민기를 갖는 폴리아민, 예컨대 폴리라이신, 폴리오르니틴, 폴리아르기닌, 및 폴리히스티딘, 비펩타이드 폴리아민, 예컨대 폴리아미노스타이렌, 폴리아미노아크릴레이트, 폴리(N-메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N-에틸아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸아미노아크릴레이트), 폴리(아미노메트아크릴레이트), 폴리(N-메틸 아미노-메트아크릴레이트), 폴리(N-에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이메틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(N,N-다이에틸 아미노메트아크릴레이트), 폴리(에틸렌아민), 4차 아민의 중합체, 예컨대 폴리(N,N,N-트라이메틸아미노

아크릴레이트 클로라이드), 폴리(메티아크릴아미도프로필트라이메틸 암모늄 클로라이드), 프로테오글리칸, 예컨대 콘드로이틴 설페이트-A(4-설페이트) 콘드로이틴 설페이트-C(6-설페이트) 및 콘드로이틴 설페이트-B, 폴리펩타이드 예컨대 폴리세린, 폴리트레오닌, 폴리글루타민, 자연 또는 합성 폴리사카라이드 예컨대 키토산, 하이드록시 에틸 셀룰로스, 및 지질로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0969] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 공유결합, -O-, -S-, $-NR^b$, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-50} 헤테로알킬렌이고;

[0970] R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이고;

[0971] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 X의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 선택된다.

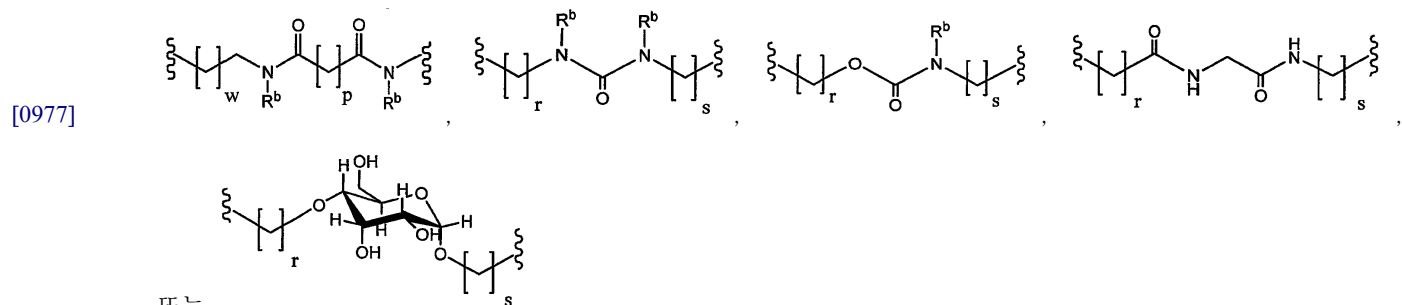
[0972] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{22} 는 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_v-$ 또는 $-(CH_2)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_v-$ 이 되, u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

[0973] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{22} 는 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$ 또는 $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{22} 는 $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$ 이다.

[0974] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_r-C(S)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_s-$ 이 되, r, s, 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이다.

[0975] 또 다른 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$ 및 $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$ 이다.

[0976] 또 다른 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 하기 구조를 갖는다:

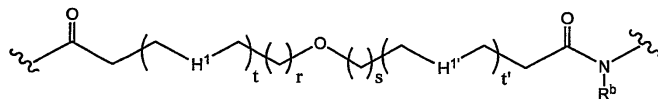


[0978] 상기 식에서,

[0979] p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44 또는 45이고; w, r 및 s는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또

는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다.

[0980] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

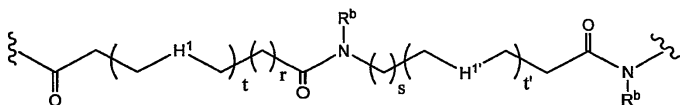


[0981]

[0982] 상기 식에서,

[0983] H¹ 및 H^{1'}는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH₂이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다.

[0984] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

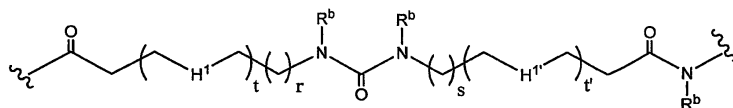


[0985]

[0986] 상기 식에서,

[0987] H¹ 및 H^{1'}는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH₂이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다.

[0988] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

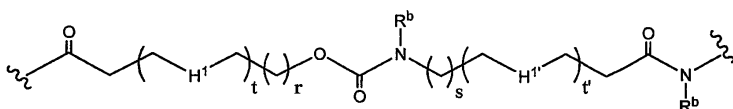


[0989]

[0990] 상기 식에서,

[0991] H¹ 및 H^{1'}는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH₂이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다.

[0992] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

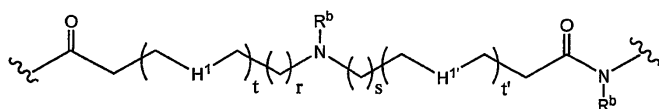


[0993]

[0994] 상기 식에서,

[0995] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[0996] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

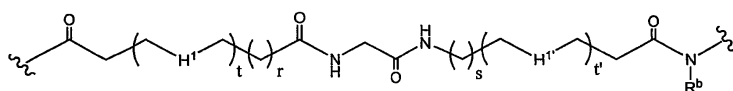


[0997]

[0998] 상기 식에서,

[0999] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1000] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

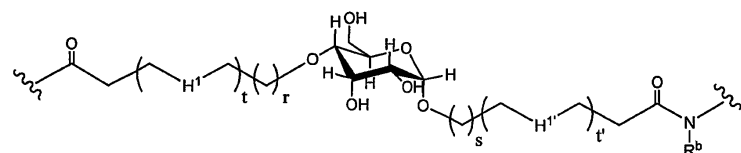


[1001]

[1002] 상기 식에서,

[1003] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1004] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:

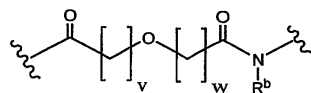


[1005]

[1006] 상기 식에서,

[1007] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각 경우 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1008] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:



[1009]

[1010] 상기 식에서,

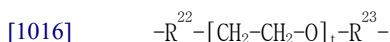
[1011] v 및 w는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다.

[1012] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 1, 2 또는 3이고, w는 1, 2 또는 3이고, R^b는 수소이다.

[1013] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 식 -X-Y-Z를 갖는 링커 잔기이되, X는 GA 표적화제를 포함하는 잔기들 중 하나에 결합되고, 선택적으로 치환된 -R²²-[CH₂-CH₂-O]_t-R²³-, -R²²-사이클로알킬-R²³-, -R²²-아릴-R²³- 또는 -R²²-헤테로사이클릴-R²³-이고; R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 공유결합, -O-, -S-, -NR^b-, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₅₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₂₋₅₀ 알켄일렌, 또는 치환 또는 비치환된 C₂₋₅₀ 헤테로알켄일렌이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이고; t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50이고; R²² 및 R²³의 크기는 X의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 하는 크기이고; Y는 적어도 고리 구조를 포함하는 선택적으로 존재하는 인지 기이고; Z는 항체의 조합 부위에서 측쇄에 공유결합할 수 있는 반응기이다.

[1014] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, t > 1 또는 X가 -R²²-사이클로알킬-R²³-, -R²²-아릴-R²³- 또는 -R²²-헤테로사이클릴-R²³-이면, Y는 존재한다.

[1015] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 다음과 같다:

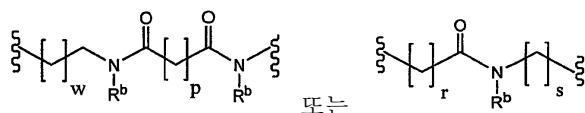


[1017] 상기 식에서,

[1018] R²²는 -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_v- 또는 -(CH₂)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_v-이고;

[1019] u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고, t는 0 내지 50이다.

[1020] R²³은 하기 구조를 갖는다:



[1021]

[1022] 상기 식에서,

[1023] p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44 또는 45이고;

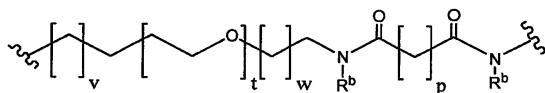
[1024] w 및 r은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;

[1025] s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이고;

[1026] R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이고;

[1027] t, u, w, p, v, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 이하의 원자로 잔류하도록 하는 값이다.

[1028] 화학식 I의 화합물의 한 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:

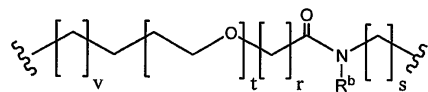


[1029]

[1030] 상기 식에서,

[1031] v, t, w, 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1032] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:

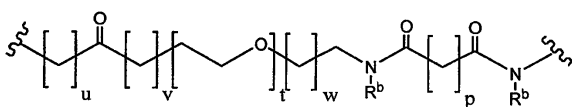


[1033]

[1034] 상기 식에서,

[1035] v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1036] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:

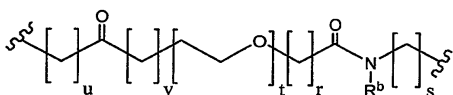


[1037]

[1038] 상기 식에서,

[1039] u, v, t, w 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1040] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:

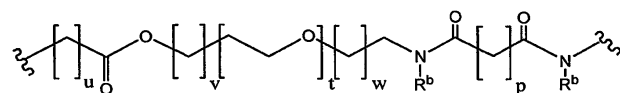


[1041]

[1042] 상기 식에서,

[1043] u, v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1044] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:



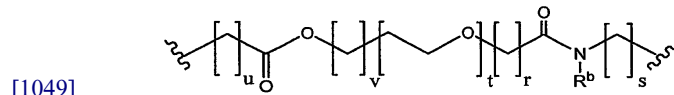
[1045]

[1046] 상기 식에서,

[1047] u, v, t, w 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개

미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

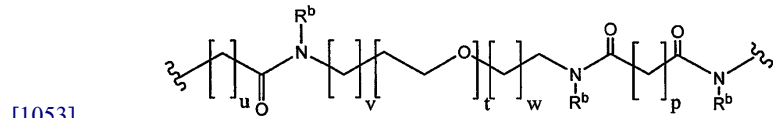
[1048] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:



[1050] 상기 식에서,

[1051] u, v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

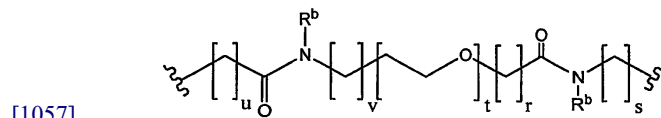
[1052] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:



[1054] 상기 식에서,

[1055] u, v, t, w 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 다르게는 50개 미만의 원자, 다르게는 25개 미만의 원자, 또는 다르게는 15개 미만의 원자이도록 선택된다.

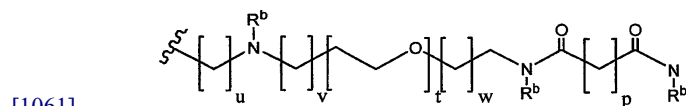
[1056] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:



[1058] 상기 식에서,

[1059] u, v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 다르게는 50개 미만의 원자, 다르게는 25개 미만의 원자, 또는 다르게는 15개 미만의 원자이도록 선택된다.

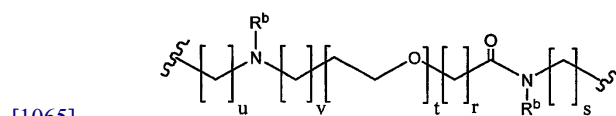
[1060] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:



[1062] 상기 식에서,

[1063] u, v, t, w 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 다르게는 50개 미만의 원자, 다르게는 25개 미만의 원자, 또는 다르게는 15개 미만의 원자이도록 선택된다.

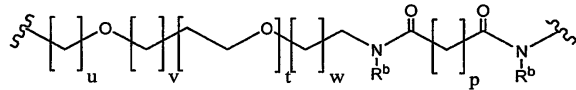
[1064] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 하기 구조를 갖는다:



[1066] 상기 식에서,

[1067] u, v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 다르게는 50개 미만의 원자, 다르게는 25개 미만의 원자, 또는 다르게는 15개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1068] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:

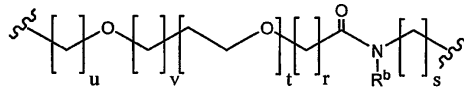


[1069]

[1070] 상기 식에서,

[1071] u, v, t, w 및 p의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1072] 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 하기 식을 갖는다:



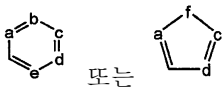
[1073]

[1074] 상기 식에서,

[1075] u, v, t, r 및 s의 값은 X의 주쇄 길이가 약 200개 미만의 원자, 다르게는 100개 미만의 원자, 다르게는 75개 미만의 원자, 또는 다르게는 50개 미만의 원자이도록 선택된다.

[1076] L이 식 -X-Y-Z를 갖는 화학식 I의 화합물에서, Y의 고리 구조는 포화, 불포화, 및 방향족 카보사이클릭 고리 및 포화, 불포화, 및 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 고리 구조(들)는 모노-, 바이- 또는 폴리사이클릭일 수 있으며, 융합된 또는 비융합된 고리를 포함한다. 또한, 고리 구조(들)는, 할로젠, 옥소, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, 아미딘, 구아니딘, 하이드록실아민, C(O)NH₂, 2차 및 3차 아마이드, 설포아마이드, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알켄일, 치환 또는 비치환된 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 설포알킨일, 포스포알킬, 포스포알켄일, 및 포스포알킨일 기를 포함하지만 이에 국한되지 않는, 당해 분야에 잘 공지되어 있는 작용기로 선택적으로 치환된다.

[1077] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, Y의 고리 구조는 하기 선택적으로 치환된 식을 갖는다:



[1078]

[1079] 상기 식에서,

[1080] a, b, c, d 및 e는 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

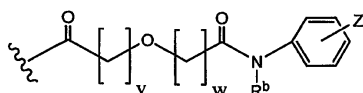
[1081] f는 탄소, 질소, 산소 또는 황이고;

[1082] Y는 충분한 원자가의 임의의 2개 고리 위치에서 독립적으로 X 및 Z에 결합되고;

[1083] a, b, c, d, e 또는 f 중 4개 이하의 동시에 질소이다.

[1084] 고리 구조를 구성하는 원자 상에 잔류하는 임의의 개방 원자가는 수소 또는 다른 치환기에 의해 또는 X 및 Z에 대한 공유결합에 의해 충전될 수 있다. 예를 들면, b가 탄소이면, 이의 원자가는 수소, 치환기, 예컨대 할로젠, X에 대한 공유결합, 또는 Z에 대한 공유결합에 의해 충전될 수 있다. 일부 실시양태에서, a, b, c, d 및 e는 각각 탄소이지만, 다른 것에서는, a, c, d 및 f가 각각 탄소이다. 다른 실시양태에서, a, b, c, d 또는 e 중 적어도 하나는 질소이고, 또 다른 것에서는, f가 산소 또는 황이다. 또 다른 실시양태에서, Y의 고리 구조는 비치환된다. 한 실시양태에서, Y는 페닐이다.

[1085] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:

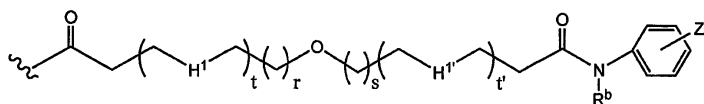


[1086]

[1087] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬

이다. 다른 것들 중 특정 실시양태에서, v 는 1, 2 또는 3이고, w 는 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, v 는 1 또는 2이고, w 는 1 또는 2이다.

[1088] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



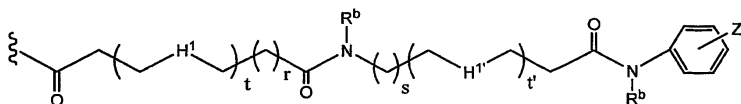
[1089]

[1090] 상기 식에서,

[1091] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[1092] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1093] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



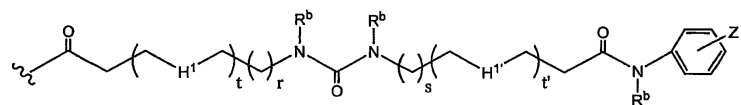
[1094]

[1095] 상기 식에서,

[1096] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1097] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1098] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



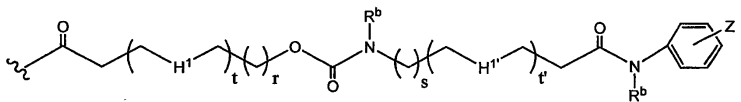
[1099]

[1100] 상기 식에서,

[1101] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1102] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s 는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t' 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1103] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



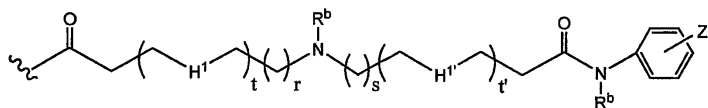
[1104]

[1105] 상기 식에서,

[1106] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1107] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1108] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



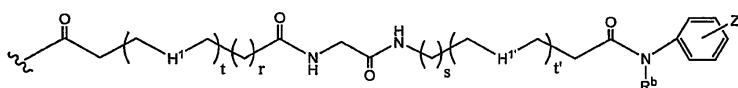
[1109]

[1110] 상기 식에서,

[1111] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1112] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1113] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



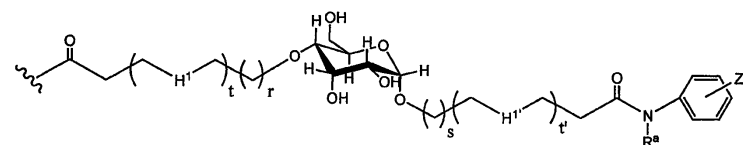
[1114]

[1115] 상기 식에서,

[1116] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다.

[1117] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[1118] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



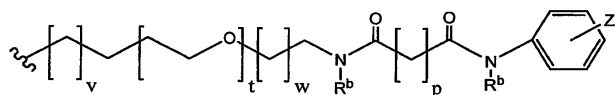
[1119]

[1120] 상기 식에서,

[1121] H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[1122] 이들 중 특정 실시양태에서, H^1 및 $H^{1'}$ 는 각각 독립적으로 0 또는 CH_2 이고; r 및 s는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; t 및 t'는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

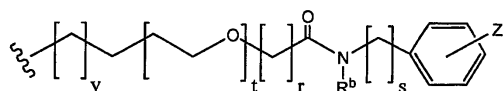
[1123] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1124]

[1125] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

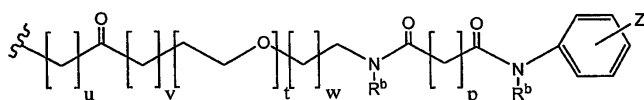
[1126] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1127]

[1128] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

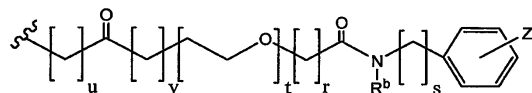
[1129] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1130]

[1131] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

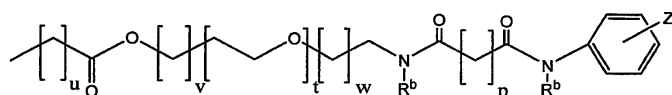
[1132] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1133]

[1134] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1; s는 1 또는 2이다.

[1135] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:

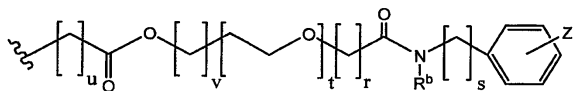


[1136]

[1137] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환

또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

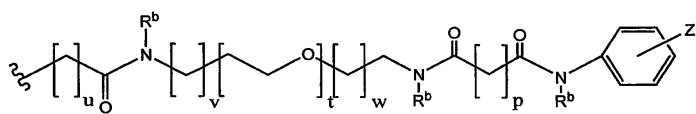
[1138] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1139]

[1140] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

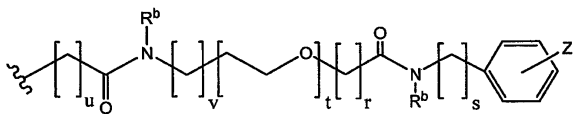
[1141] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1142]

[1143] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

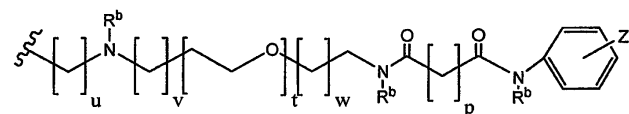
[1144] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1145]

[1146] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

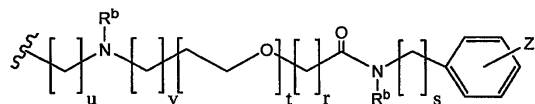
[1147] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1148]

[1149] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

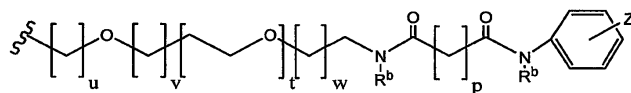
[1150] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1151]

[1152] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

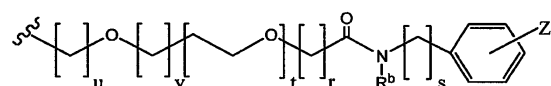
[1153] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1154]

[1155] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

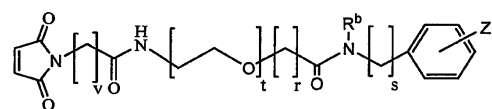
[1156] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, X-Y는 하기 구조를 갖는다:



[1157]

[1158] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

[1159] 한 실시양태에서, X-Y는 하기 식을 갖는다:



[1160]

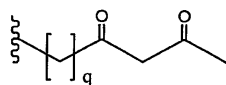
[1161] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0 또는 1이다.

[1162] L이 식 -X-Y-Z를 갖는 화학식 I의 화합물에서, 반응기 Z는 항체의 조합 부위에서 아미노산과의 공유결합을 형성할 수 있는 잔기를 함유한다. 예를 들면, Z는 치환된 알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로사이클릴, 또는 치환된 헤테로사이클릴알킬일 수 있되, 적어도 하나의 치환기는 1,3-다이케톤 잔기, 아실 베타-락탐, 활성 에스터, 알파-할로케톤, 알데하이드, 말레이미드, 락톤, 무수물, 알파-할로아세트아마이드, 아민, 하이드라자이드 또는 에폭사이드이다. 이러한 일부 실시양태에서, Z는 치환된 알킬이다.

[1163] Z는 가역적 또는 비가역적 공유결합을 형성하는 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 다이케톤 Z 기, 예컨대 도 7에 도시된 것을 사용하여 가역적 공유결합이 형성될 수 있다. 따라서, 구조 A 내지 C는 항체의 조합 부위에서 반응성의 친핵성 기(예컨대, 라이신 또는 시스테인 측쇄)와의 가역적 공유결합을 형성할 수 있다. 도 7의 구조 A 내지 C 내의 R'₁, R'₂, R₃ 및 R₄는 C, H, N, O, P, S, 할로젠(F, Cl, Br, I), 또는 이의 염일 수 있는 치환기를 나타낸다. 이들 치환기는 또한 알킬, 알켄일, 알킨일, 옥소알킬, 옥소알켄일, 옥소알킨일, 아미노알킬, 아미노알켄일, 아미노알킨일, 설포알킬, 설포알켄일, 또는 설포알킨일 기, 포스포알킬, 포스포알켄일, 포스포알킨일 기와 같은 기를 포함할 수 있다. R'₂ 및 R₃은 또한 구조 B 및 C에서 예시한 바와 같이 고리 구조를 형성할 수 있다. 도 7의 X는 헤테로원자일 수 있다. 가역적 공유결합을 형성하는 다른 Z 기는 아미딘, 이민, 및 도 7의 구조 G를 비롯한 다른 반응기를 포함한다. 도 8은 가역적 공유결합을 형성하는 다른 링커 반응기의 구조, 예컨대 구조 B, G, H, 및 X가 이탈기가 아닌 것, E 및 F를 포함한다.

[1164] 항체의 조합 부위와의 비가역적 공유결합을 형성하는 Z 반응기는, 도 7의 구조 D 내지 G(예컨대, G가 이미테이트인 경우), 및 도 8의 구조 A, C 및 D를 포함한다. X가 이탈기인 경우, 도 8의 구조 E 및 F는 또한 비가역적 공유결합을 형성할 수 있다. 이러한 구조는 항체의 조합 부위에서 표적화제-링커를 반응성의 친핵성 기에 비가역적으로 결합시키는데 유용하다.

[1165] 이러한 다른 실시양태에서, Z는 1,3-다이케톤 잔기이다. 이러한 또 다른 실시양태에서, Z는 1,3-다이케톤 잔기에 의해 치환된 알킬이다. 한 실시양태에서, Z는 하기 구조를 갖는다:



[1166]

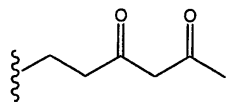
상기 식에서,

[1167]

q는 0 내지 5이다.

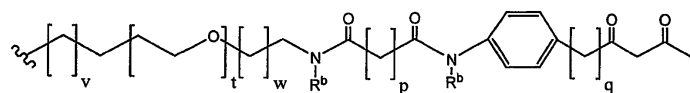
[1168]

또 다른 실시양태에서, Z는 하기 구조를 갖는다:



[1170]

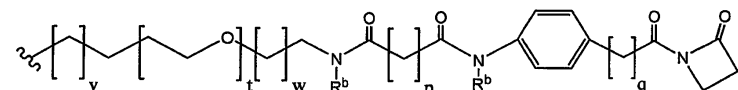
[1171] GA 표적화 화합물에 사용하기 위한 및 GA 표적화제-링커 화합물을 제조하기 위한 링커들 중 하나는 Z로서의 1,3-다이케톤 반응기를 포함한다. 화학식 I의 한 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1172]

[1173] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서 v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1174] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:

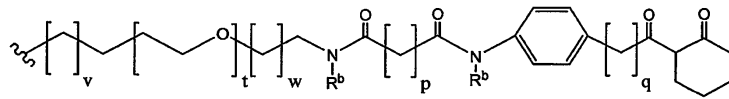


[1175]

[1176] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬

이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

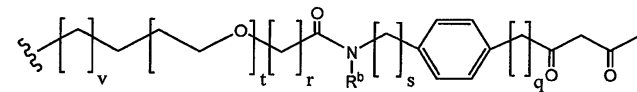
[1177] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1178]

[1179] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

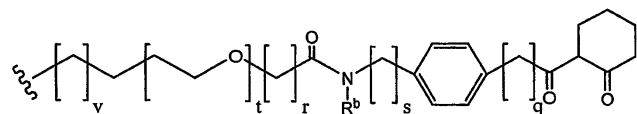
[1180] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1181]

[1182] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 는 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

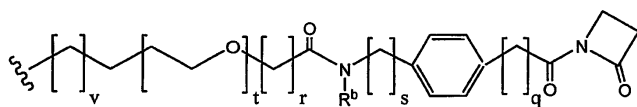
[1183] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1184]

[1185] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 는 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

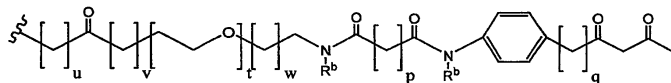
[1186] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1187]

[1188] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 는 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

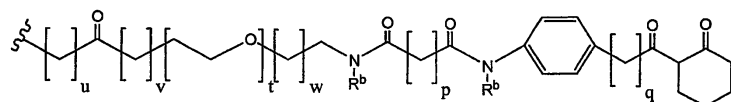
[1189] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1190]

[1191] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

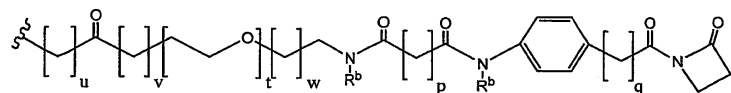
[1192] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1193]

[1194] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

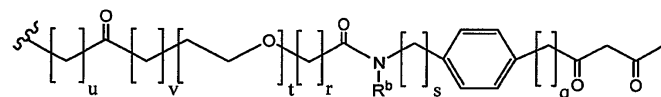
[1195] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1196]

[1197] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1198] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1199]

[1200] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1201] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:

[1202]

[1203] 이들 중 일부 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1204] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:

[1205]

[1206] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1207] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:

[1208]

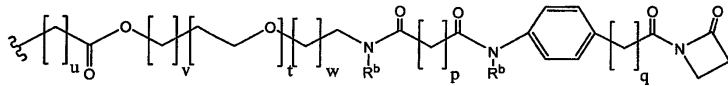
[1209] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1210] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:

[1211]

[1212] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

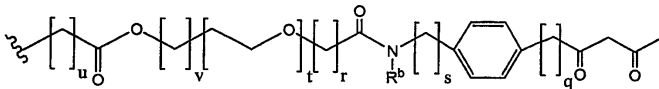
[1213] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1214]

[1215] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

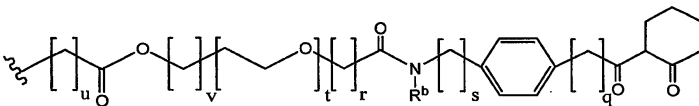
[1216] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1217]

[1218] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

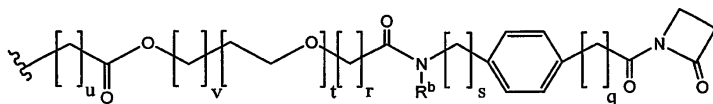
[1219] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1220]

[1221] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

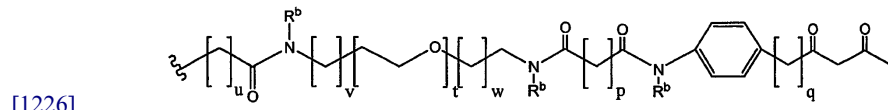
[1222] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1223]

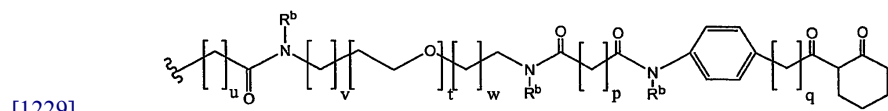
[1224] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1225] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



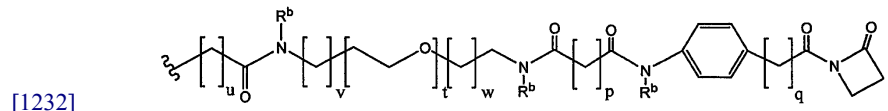
[1227] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1228] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



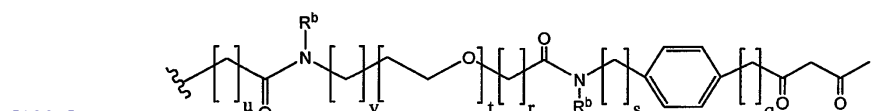
[1230] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1231] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



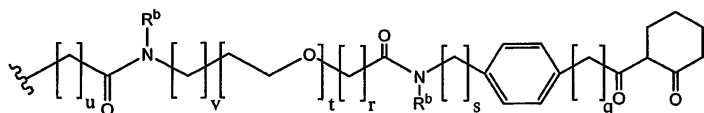
[1233] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1234] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1236] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

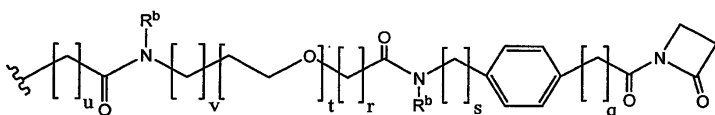
[1237] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1238]

[1239] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

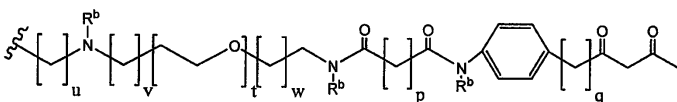
[1240] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1241]

[1242] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

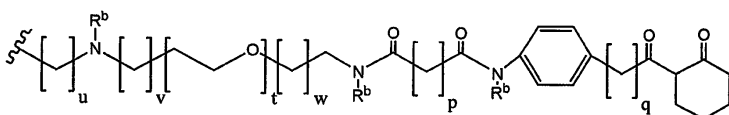
[1243] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1244]

[1245] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

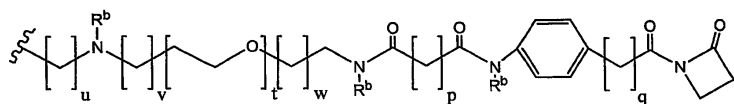
[1246] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1247]

[1248] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

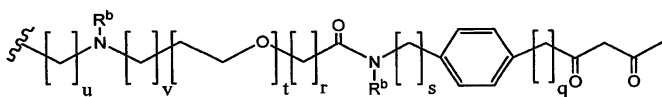
[1249] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1250]

[1251] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

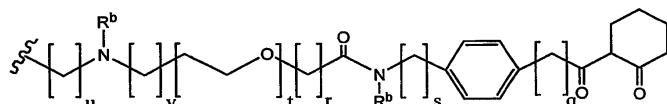
[1252] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1253]

[1254] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

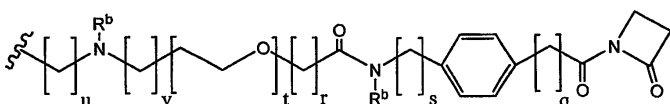
[1255] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1256]

[1257] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

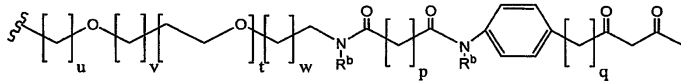
[1258] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1259]

[1260] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

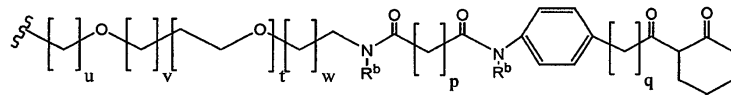
[1261] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1262]

[1263] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

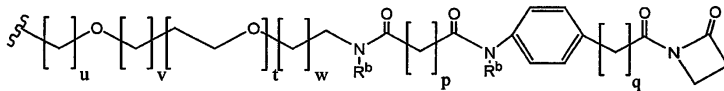
[1264] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1265]

[1266] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

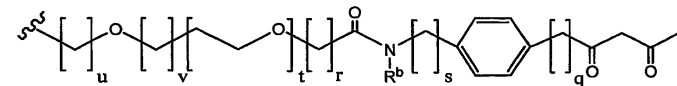
[1267] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1268]

[1269] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

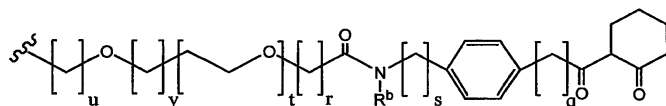
[1270] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1271]

[1272] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

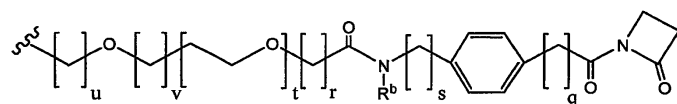
[1273] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1274]

[1275] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

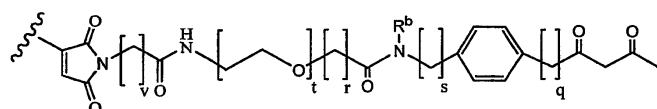
[1276] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1277]

[1278] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 0, 1, 2, 3, 5 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 0이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 0 또는 1이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

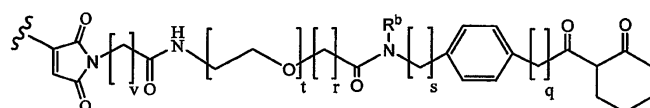
[1279] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1280]

[1281] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

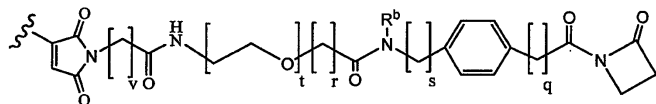
[1282] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1283]

[1284] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

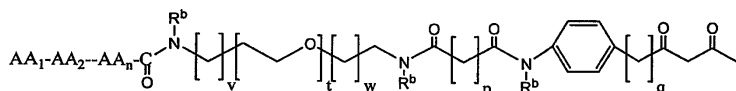
[1285] 화학식 I의 특정 실시양태에서, L은 하기 구조를 갖는다:



[1286]

[1287] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

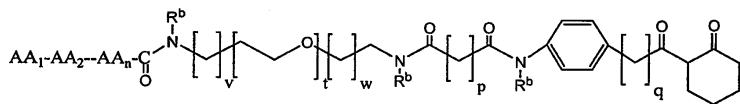
[1288] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1289]

[1290] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

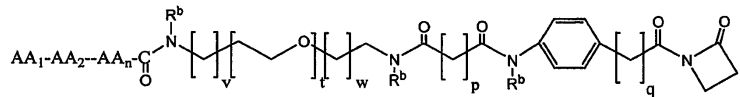
[1291] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1292]

[1293] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

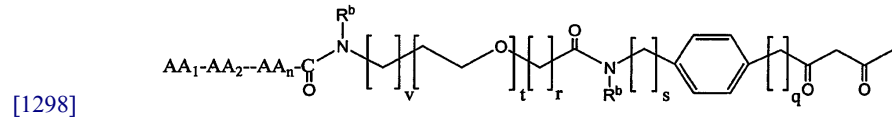
[1294] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1295]

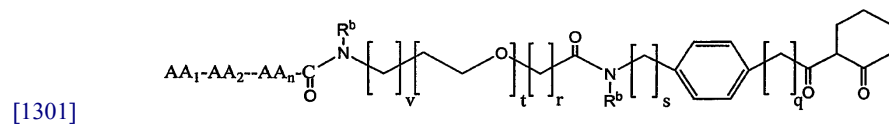
[1296] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1297] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



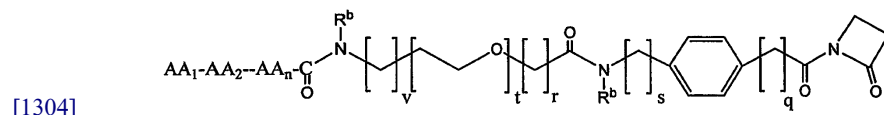
이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1300] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



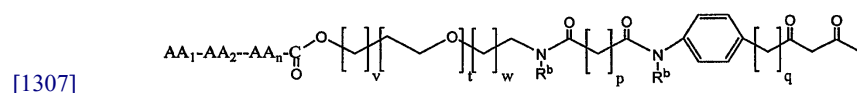
이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1303] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



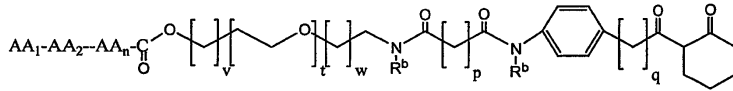
이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1306] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

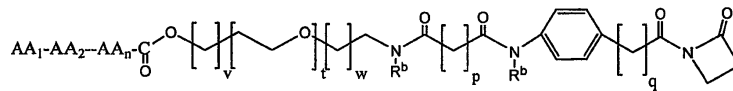
[1309] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1310]

[1311] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

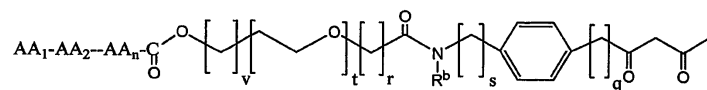
[1312] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1313]

[1314] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

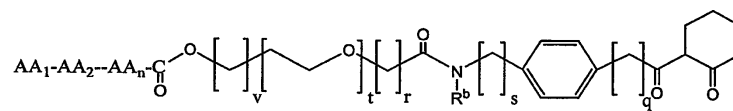
[1315] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1316]

[1317] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

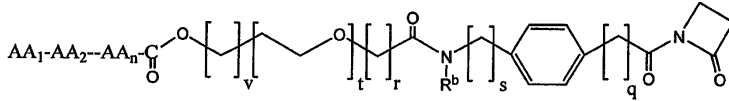
[1318] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1319]

[1320] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고; r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

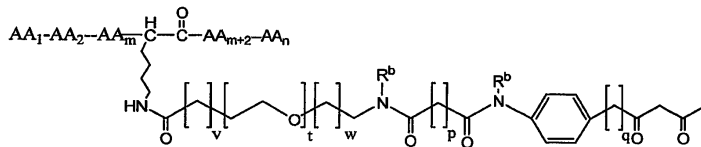
[1321] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1322]

[1323] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1324] 화학식 I에 따른 또 다른 실시양태는 다음과 같다:

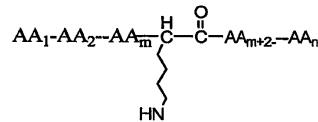


[1325]

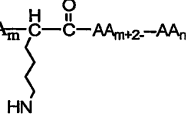
[1326] 상기 식에서,

[1327] v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

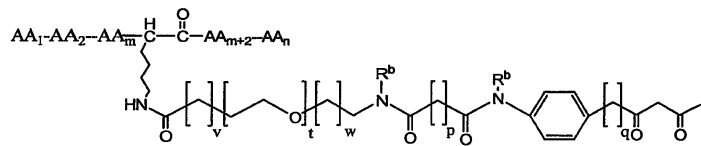
[1328] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 2이다.



[1329]

본원에 사용된 바와 같은 는, "AA₁"이 N-말단으로부터 측정할 때 GA 표적화제 서열 내의 제 1 아미노산이고, "AA₂"가 N-말단으로부터 측정할 때 GA 표적화제 서열 내의 제 2 아미노산이고, "AA_n"이 N-말단으로부터 측정할 때 GA 표적화제 서열 내의 제 n 아미노산인 GA 표적화제를 지칭한다. 표적화제는 N-말단으로부터 측정할 때 임의의 위치 m+1에서 Lys 잔기를 추가로 포함한다. GA 표적화제의 몸체에서 Lys 측쇄에 연결시킴과 더불어, GA 표적화제의 N-말단 또는 C-말단 상의 Lys 측쇄에 또한 연결될 수 있음을 이해할 것이다.

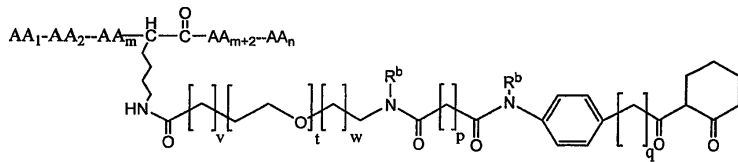
[1330] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1331]

[1332] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

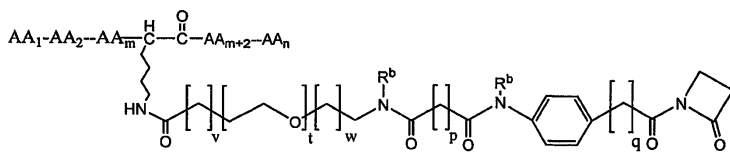
[1333] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1334]

[1335] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

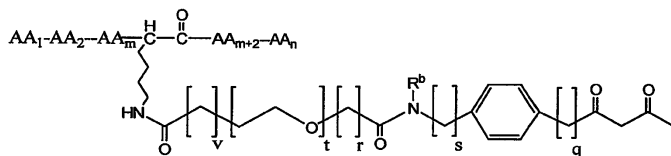
[1336] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1337]

[1338] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

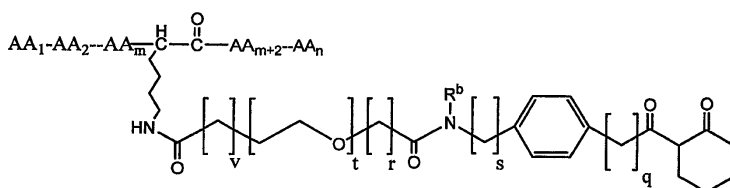
[1339] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1340]

[1341] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고; r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

[1342] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

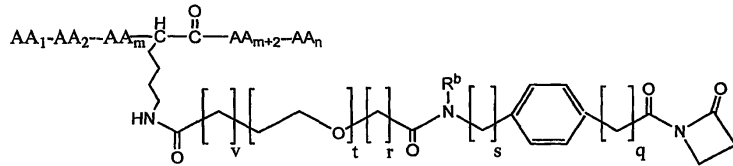


[1343]

[1344] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된

C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

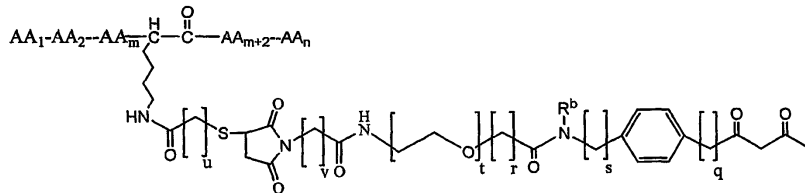
[1345] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1346]

[1347] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

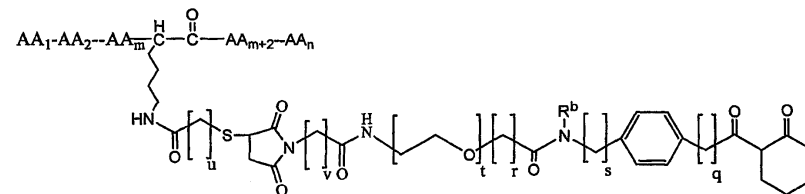
[1348] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1349]

[1350] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 1, 2 또는 3이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

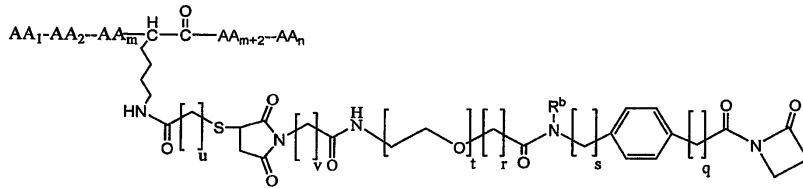
[1351] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1352]

[1353] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 1, 2 또는 3이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

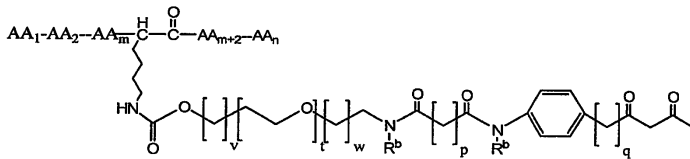
[1354] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1355]

[1356] 이들 중 특정 실시양태에서, u 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, u 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 0이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u 는 1, 2 또는 3이고; v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1 또는 2이고; s 는 0이고; q 는 1 또는 2이다.

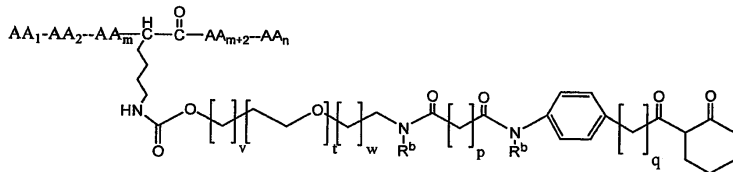
[1357] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1358]

[1359] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

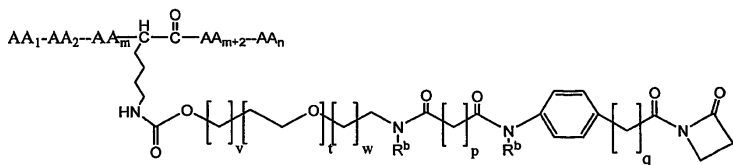
[1360] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1361]

[1362] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

[1363] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

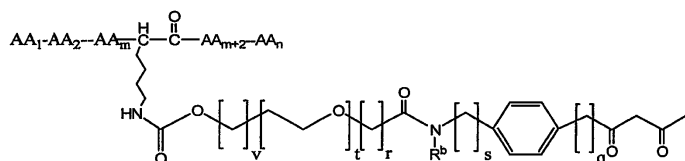


[1364]

[1365] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4

또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

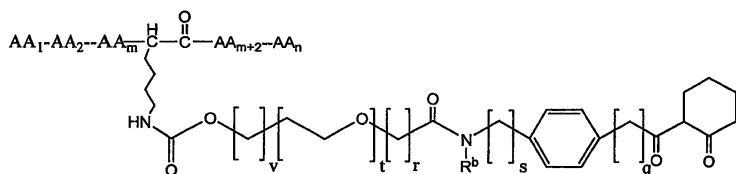
[1366] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1367]

[1368] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

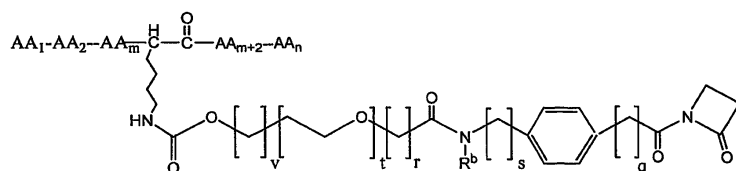
[1369] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1370]

[1371] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

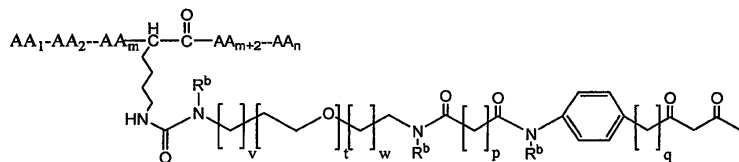
[1372] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1373]

[1374] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

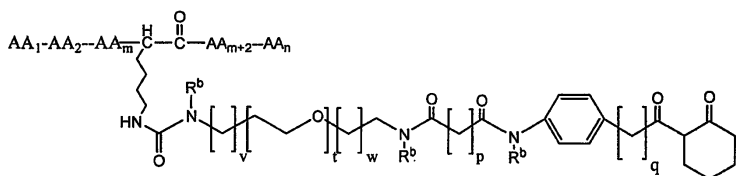
[1375] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1376]

[1377] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

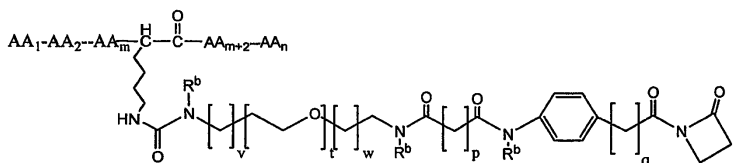
[1378] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1379]

[1380] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

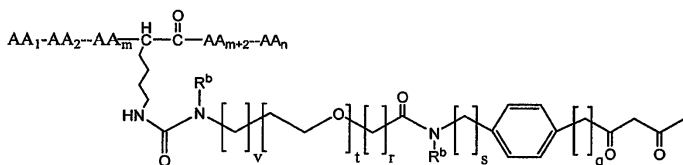
[1381] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1382]

[1383] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

[1384] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

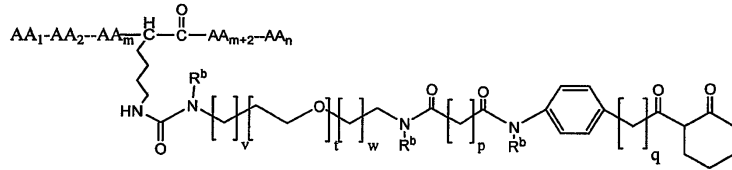


[1385]

[1386] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소,

치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

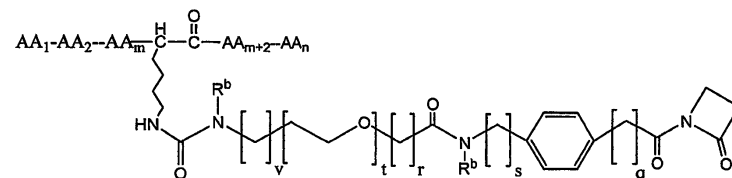
[1387] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1388]

[1389] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

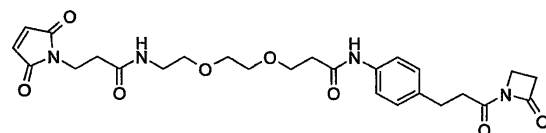
[1390] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1391]

[1392] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

[1393] 일부 실시양태에서, 화학식 I에 따른 링커 L은 다음과 같다:



[1394]

[1395] GA 표적화 화합물의 면역경쟁성 개체에 대한 투여는 접합체에 대한 항체의 형성을 초래할 수 있다. 이러한 항체는 항체 개별특이형(idiotype)을 포함하는 가변 구역을 향하고, 표적화제를 향하거나, 또는 상기 표적화제를 항체에 접합시키는데 사용되는 임의의 링커를 향할 수 있다. GA 표적화 화합물의 면역원성의 감소는 당해 분야에 잘 공지되어 있는 방법들에 의해, 예컨대 장쇄 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-계 스페이서 등을 GA 표적화 화합물에 결합시킴으로써 이루어질 수 있다. 장쇄 PEG 및 다른 중합체는 외래 에피토프를 차폐시켜, 외래 에피토프를 나타내는 치료적 단백질의 면역원성을 감소시키는 능력에 대해 공지되어 있다(카트레(N.V. Katre)의 문헌 [J. Immunol. 144:209-213 (1990)]; 프란시스(G.E. Francis) 등의 문헌 [Int. J. Hematol. 68:1-18 (1998)]). 다르게는 또는 부가적으로, 항체-GA 표적화제 접합체를 투여한 개체에게 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린 A 및 항-CD3 항체 등을 투여할 수 있다.

[1396] 한 실시양태에서, GA 표적화 화합물은 하기 화학식 II에 의해 제시된 바와 같으며, 이의 입체이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 전구약물 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[1397] 화학식 II

[1398] 항체 - L' - [GA 표적화제]

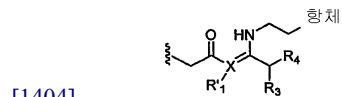
[1399] 화학식 II의 화합물에서,

[1400] [GA 표적화제]는 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

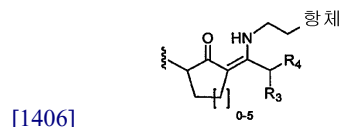
[1401] L'는 항체를 표적화제에 연결시키고 식 -X-Y-Z'-를 갖는 링커 잔기이다.

[1402] 화학식 II의 화합물에서, X 및 Y는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, 항체는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이다. 도 9 및 10은 각각 도 7 및 8에 예시된 Z 잔기에 대한 항체의 조합 부위에서의 반응성의 친핵성 측쇄의 부가 메커니즘을 예시한다.

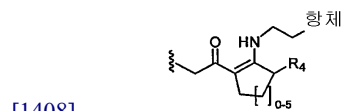
[1403] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



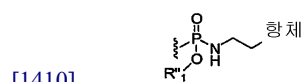
[1405] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



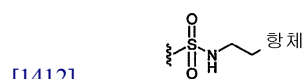
[1407] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



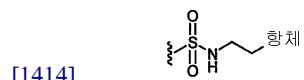
[1409] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



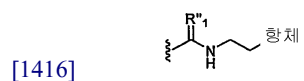
[1411] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



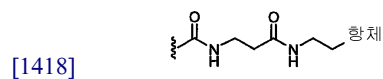
[1413] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



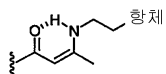
[1415] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



[1417] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:

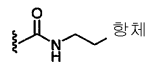


[1419] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



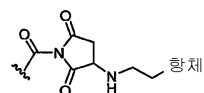
[1420]

[1421] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



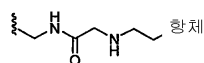
[1422]

[1423] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



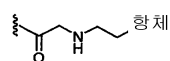
[1424]

[1425] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



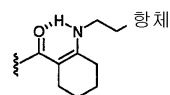
[1426]

[1427] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



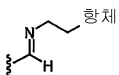
[1428]

[1429] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



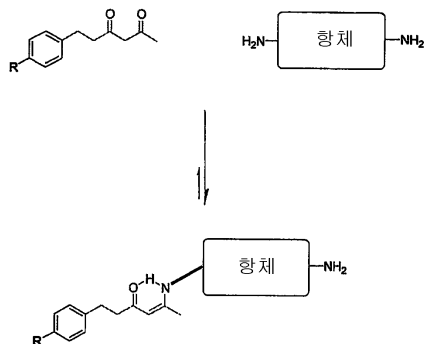
[1430]

[1431] 항체가 알돌라제 촉매 항체인 한 실시양태에서, Z'- 항체는 하기 식을 갖는다:



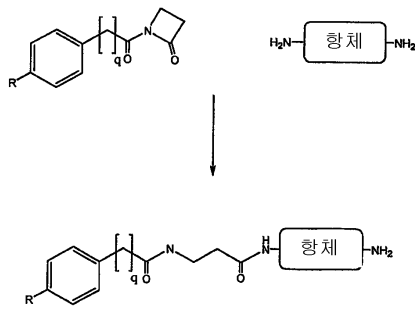
[1432]

[1433] 화학식 II의 화합물에서, Z'는 항체가 결합되는 0 내지 20개 탄소 원자 및 공유결합을 포함하는 결합 잔기이다. 이는, 링커가 다이케톤 잔기를 반응기로서 갖고(화학식 I의 Z 참조), 항체 조합 부위에서 라이신 잔기의 측쇄 아미노 기와의 연결이 발생하는 경우를 이하 제시한다. 항체는 지적된 각각의 조합 부위를 위한 반응성 아미노산 측쇄와 2가로서 도식적으로 제시된다.



[1434]

[1435] 이하 제시된 또 다른 실시양태는, 링커가 베타 락탐 잔기를 반응기로서 갖고, 항체 조합 부위에서 라이신 잔기의 측쇄 아미노 기와의 연결이 발생하는 경우에 대한 것이다. 항체는 지적된 각각의 조합 부위를 위한 반응성 아미노산 측쇄와 2가로서 도식적으로 제시된다.



[1436]

[1437] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

[1438]

[1439] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

[1440] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

[1441]

[1442] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

[1443] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

[1444]

[1445] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w 는 1이고; p 는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1 또는 2이고; w 는 1이고; p 는 1 또는 2이다.

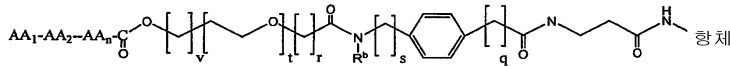
[1446] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

[1447]

[1448] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 수소, 치환 또는 비치환된

C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

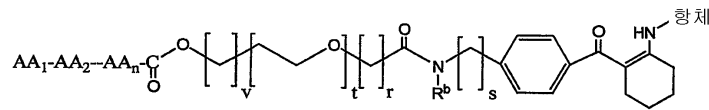
[1449] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1450]

[1451] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

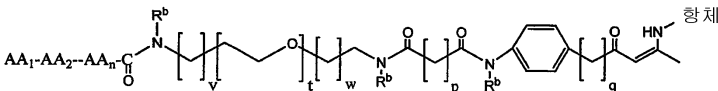
[1452] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1453]

[1454] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

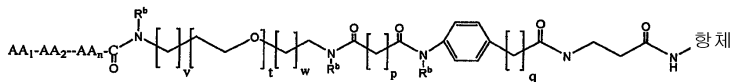
[1455] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1456]

[1457] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

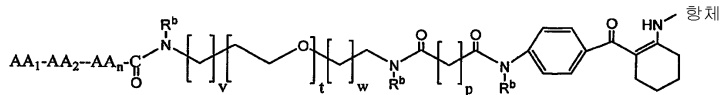
[1458] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1459]

[1460] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

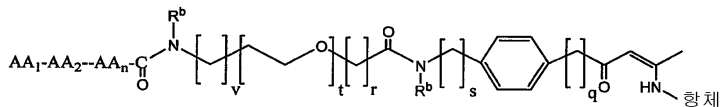
[1461] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1462]

[1463] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

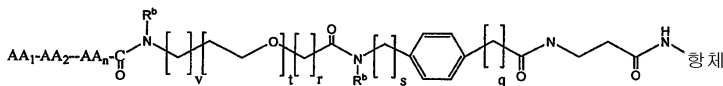
[1464] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1465]

[1466] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

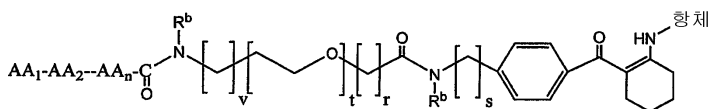
[1467] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1468]

[1469] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

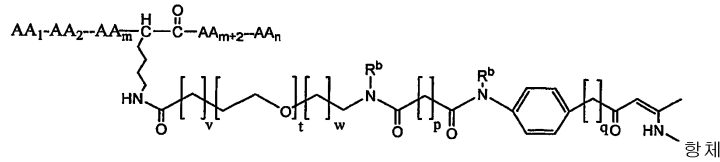
[1470] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1471]

[1472] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

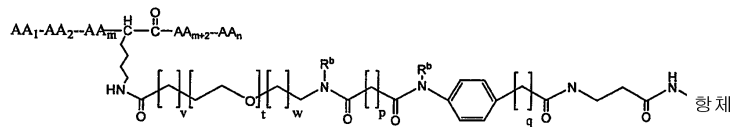
[1473] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1474]

[1475] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

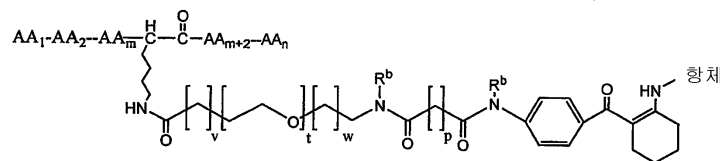
[1476] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1477]

[1478] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

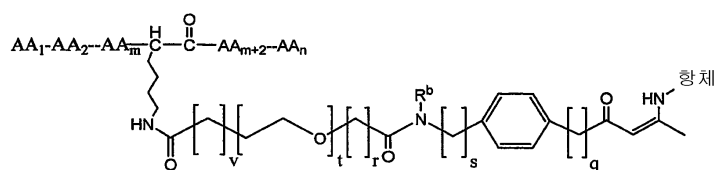
[1479] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1480]

[1481] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

[1482] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

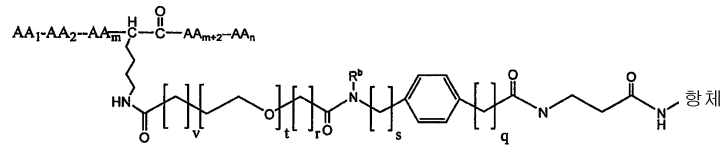


[1483]

[1484] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

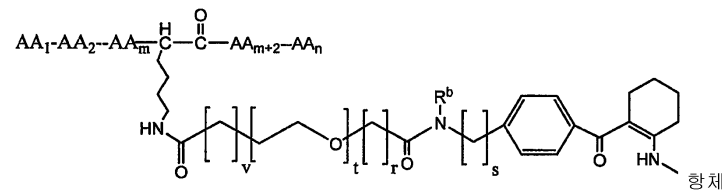
[1485] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1486]

[1487] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

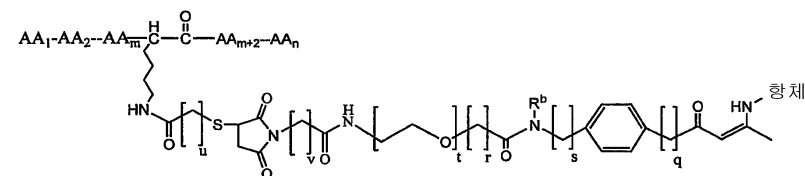
[1488] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1489]

[1490] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이다.

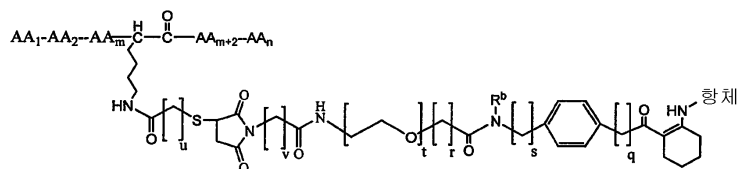
[1491] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1492]

[1493] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 1, 2 또는 3이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

[1494] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

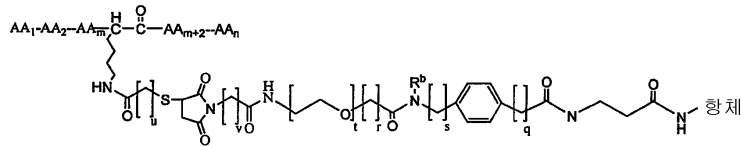


[1495]

[1496] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5

또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 1, 2 또는 3이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

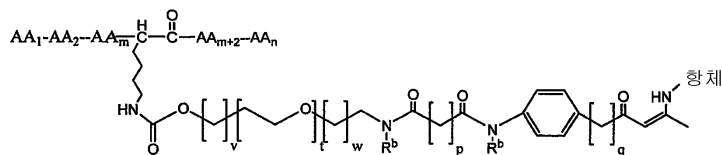
[1497] 화학식 I에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1498]

[1499] 이들 중 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, u는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, u는 1, 2 또는 3이고; v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1 또는 2이고; s는 0이고; q는 1 또는 2이다.

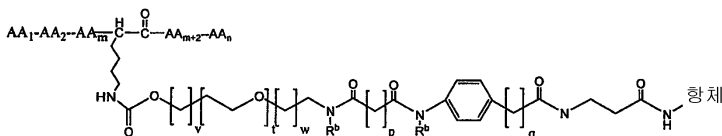
[1500] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1501]

[1502] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

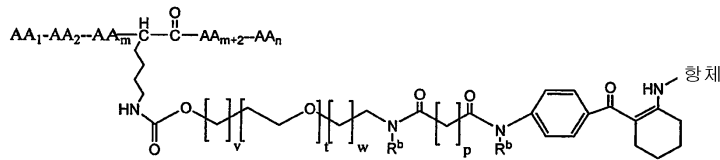
[1503] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1504]

[1505] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

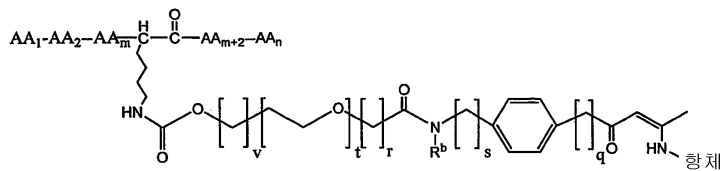
[1506] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1507]

[1508] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0 이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

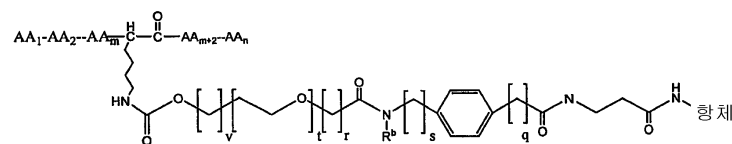
[1509] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1510]

[1511] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

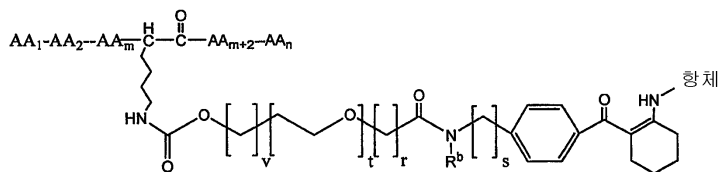
[1512] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1513]

[1514] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는 3이고, r은 1이고; s는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

[1515] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:

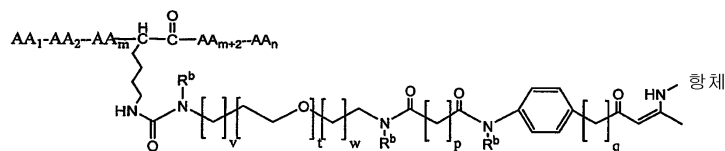


[1516]

[1517] 이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r은 1 또는 2이고; s는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2 또는

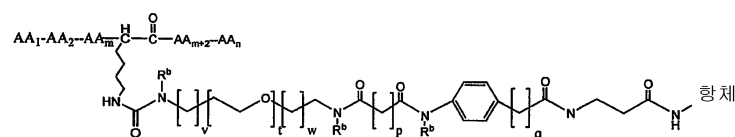
3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이다.

화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



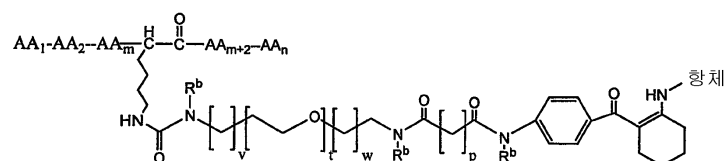
이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 1 또는 2이다.

화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



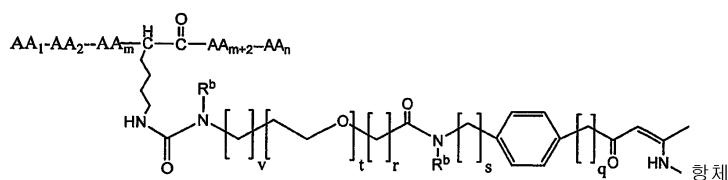
이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이고; q는 2 또는 3이다.

화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



이들 중 특정 실시양태에서, v는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₀₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, v는 0이고; t는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; w는 1이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, v는 0이고; t는 1 또는 2이고; w는 1이고; p는 1 또는 2이다.

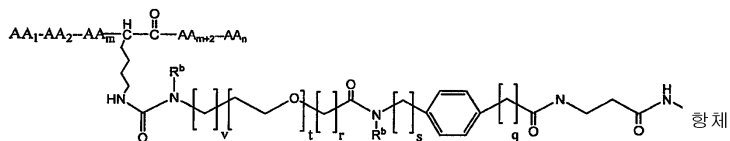
화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R 는 각 경우 독립적으로 수소,

치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 1 또는 2이다.

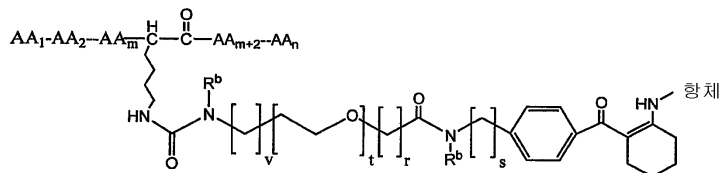
[1530] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1531]

[1532] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이고; q 는 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이고; q 는 2 또는 3이다.

[1533] 화학식 II에 따른 특정 실시양태는 하기 구조를 갖는다:



[1534]

[1535] 이들 중 특정 실시양태에서, v 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; s 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^b 는 각 경우 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 사이클로알킬- C_{0-6} 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴- C_{0-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; r 은 1 또는 2이고; s 는 3이다. 일부 실시양태에서, v 는 0이고; t 는 1, 2 또는 3이고, r 은 1이고; s 는 1 또는 2이다.

[1536] 다르게는, 링커는 아민 또는 하이드라자이드를 반응기로서 가질 수 있고, 항체는 다이케톤 잔기를 갖도록 조작될 수 있다. 비자연 다이케톤-함유 아미노산을 당해 분야에 잘 공지된 기술을 사용하여 항체 조합 부위 내에 용이하게 혼입시킬 수 있고; 비자연 아미노산을 함유하는 단백질은 효모 및 세균에 의해 생산되어 왔다. 예를 들면, 친(J.W. Chin) 등의 문헌 [Science 301:964-966 (2003)]; 왕(L. Wang) 등의 문헌 [Science 292:498-500 (2001)]; 친 등의 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 124:9026-9027 (2002)]; 왕 등의 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 124:1836-1837 (2002)]; 친 및 숄츠(P.G. Schultz)의 문헌 [Chembiochem. 3:1135-1137 (2002)]; 친 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:11020-11024 (2002)]; 왕 및 숄츠의 문헌 [Chem. Commun. (1):1-11 (2002)]; 장(Z. Zhang) 등의 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 41:2840-2842 (2002)]; 왕의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:56-61 (2003)]을 참조한다. 따라서, 예컨대 다이케톤 잔기를 함유하는 비자연 아미노산을 효모 사카로마이세스 세레비지에(Saccharomyces cerevisiae)에 삽입하는 것은 유일한 코돈, tRNA 및 아미노아실-tRNA 신테타제(aa RS)를 포함한 새로운 성분을 단백질 생합성 기구에 부가하는 것을 필요로 한다. 예를 들면, 이. 콜라이 유래의 앰버(amber) 억제제 티로실-tRNA 신테타제(TyrRS)-tRNA_{CUA} 쌍을 친 등의 문헌 [Science 301:964-966 (2003)]에서 진핵생물에 대하여 보고된 바와 같이 사용할 수 있다. 앰버 코돈은 목적하는 비자연 아미노산을 암호화하기 위해 사용된다. 이어서, 돌연변이체 TyrRS 및 tRNA_{CUA}의 라이브러리를 제조하고, TyrRS가 tRNA_{CUA}에 해당 비자연 아미노산, 예컨대 다이케톤-함유 아미노산을 충전하는 aaRS-tRNA_{CUA} 쌍에 대해 선택될 수 있다. 결과적으로, 다이케톤-함유 아미노산을 혼입시킨 항체는 하나 이상의 항체 조합 부위에서 앰버 코돈을 함유하는 유전자를 클로닝하고 발현시킴으로써 제조될 수 있다.

[1537] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, 항체는 전장 항체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 Fab, Fab',

$F(ab')_2$, Fv, V_H , V_L 또는 scFv이다. 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 인간 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 촉매 항체이다. 한 실시양태에서, 항체는 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 불변 구역을 포함하는 무린 38c2의 인간화된 버전이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 무린 38c2로부터의 가변 구역 및 인간 IgG, IgA, IgM, IgD 또는 IgE 항체로부터의 불변 구역을 포함하는 키메라 항체이다.

[1538] 일부 경우, 2개 이상의 GA 표적화제는 단일한 전장 이가 항체에 연결될 수 있다. 이는 이하 화학식 III으로서 제시된다:

[1539] 화학식 III

[1540] 항체 $[-L'-[GA \text{ 표적화제}]]_2$

[1541] 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 및 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다.

[1542] 화학식 III의 화합물에서, [GA 표적화제], L' 및 항체는 각각 화학식 II에서와 같이 정의된다.

[1543] 표적화 화합물, 예컨대 화학식 II의 화합물은 또한 본원에서 기재된 표적화제-링커 화합물을 다가 항체의 조합 부위와 공유결합시킴으로써 용이하게 합성될 수 있다. 예를 들면, 링커가 다이케톤 반응성 잔기를 포함하는 GA 표적화제 링커 접합체를 알돌라제 항체, 예컨대 0.5당량의 h38c2 IgG1로 항온처리하여 GA 표적화 화합물을 제조할 수 있다. 다르게는, 화학식 III의 GA 표적화 화합물과 같은 GA 표적화 화합물은, 본원에 기재된 GA 표적화제-링커 화합물을 2가 항체의 각각의 조합 부위와 공유결합시킴으로써 제조할 수 있다.

[1544] **GA 표적화 화합물의 약학 조성물**

[1545] 본 발명의 다른 양태는 GA 표적화 화합물의 약학 조성물을 제공한다. GA 표적화 화합물은 당해 분야에 잘 공지된 기술을 사용하여 투여될 수 있다. 바람직하게는, 제제들은 제형화되어 전신 투여된다. 제형화 및 투여 기술은 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 주사를 위해, GA 표적화 화합물은 수용액, 에멀전 또는 현탁액으로 제형화될 수 있다. GA 표적화 화합물은 바람직하게는 생리적으로 혼화성인 완충제, 예컨대 시트레이트, 아세테이트, 히스티딘 또는 포스페이트를 함유하는 수용액으로 제형화될 수 있다. 필요한 경우, 이들 제형은 또한 다양한 삼투성 조절제, 가용화제 및/또는 안정화제(예컨대, 염화 나트륨과 같은 염 또는 슈크로스, 만니톨 및 트레할로스와 같은 당 또는 알부민과 같은 단백질 또는 글리신 및 히스티딘과 같은 아미노산 또는 폴리소르베이트(Tween)와 같은 계면활성제 또는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과 같은 공용매)를 함유할 수 있다.

[1546] **GA 표적화 화합물의 사용법**

[1547] 본 발명의 한 양태는, 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 앓는 대상에게 GA 표적화 화합물을 치료 효과량으로 투여함을 포함하는, 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 치료하는 방법이다. 인간에서 치료적으로 사용하기 위해서는, 인간, 인간화된 또는 키메라 인간 항체가 표적화 화합물의 바람직한 항체 형태이다.

[1548] 본 발명의 다른 양태는, GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체를 치료 효과량으로 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 인슐린 분비를 증가시키는 방법이다.

[1549] 본 발명의 또 다른 양태는, GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적 유도체를 치료 효과량으로 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 혈당 수준을 감소시키는 방법이다.

[1550] **투여 방법 및 용량**

[1551] GA 표적화 화합물의 투여 경로는 비경구, 예컨대 근육 내, 피하 또는 골수 내 주입, 및 경막 내, 직접 심실 내, 정맥 내 및 복강 내 전달을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 투여는 정맥 내이다. GA 표적화 화합물은 제형의 직접 주사에 의해 또는 GA 표적화 화합물 제형과 주입 매트릭스, 예컨대 일반적인 염수, D5W, 락테이트화 링거액 또는 기타 통상적으로 사용된 주입 매질과의 혼합물을 주입함으로써 임의의 비경구 경로를 통해 투여될 수 있다.

[1552] 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 앓는 인간을 비롯한 포유류를 치료하는데 있어서, GA 표적화 화합물 또는 약학적으로 허용되는 유도체가 치료 효과량으로 투여된다. 예를 들면, GA 표적화 화합물은 약 0.1mg/체중 kg 내지 약 15mg/체중kg으로 매일 정맥 내 주입하여 투여할 수 있다. 따라서, 한 실시양태는 약 0.5mg/체중 kg의 용량을 제공한다. 다른 실시양태는 약 0.75mg/체중kg의 용량을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약

1.0mg/체중kg의 용량을 제공한다. 다른 실시양태는 약 2.5mg/체중kg의 용량을 제공한다. 다른 실시양태는 약 5mg/체중kg의 용량을 제공한다. 다른 실시양태는 약 10.0mg/체중kg의 용량을 제공한다. 다른 실시양태는 약 15.0mg/체중kg의 용량을 제공한다. GA 표적화 화합물 또는 약학적으로 허용되는 유도체의 용량은 하루에 약 1회 내지 일주일에 2회, 다르게는, 매주 약 1회 내지 매달 1회 간격으로 투여되어야 한다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.002mg/ml 내지 30mg/ml의 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체의 최고 혈장 농도를 성취하기 위해 투여된다. 이는, 적합한 제형으로(화학 분야 숙련자에게 공지된 임의의 적절한 제형 용액이 사용될 수 있다) 투여된 성분 용액의 살균된 주사에 의해 이루어질 수 있다. 목적하는 혈액 수준은 입증된 분석적 방법에 의해 측정된 혈장 수준으로 확인된 바와 같이 GA 표적화 화합물의 지속적 주입에 의해 유지될 수 있다.

[1553] GA 표적화 화합물을 개체에게 투여하는 하나의 방법은 GA 표적화제-링커 접합체를 개체에게 투여하여 생체 내의 적절한 항체의 조합 부위와 공유결합을 형성할 수 있도록 함을 포함한다. 생체 내에서 형성되는 GA 표적화 화합물의 항체 부분은 표적화제-링커 접합체의 투여 전, 동시에 또는 후에 개체에게 투여될 수 있다. 앞서 논의된 바와 같이, GA 표적화제는 링커/반응성 잔기를 포함할 수 있거나, 항체 조합 부위는 표적화제와 공유결합되도록 적절하게 변형시킬 수 있다. 다르게는, 또는 부가적으로, 항체는 적절한 면역원으로 면역화 후 개체의 순환계 내에 존재할 수 있다. 예를 들면, 촉매 항체는 담체 단백질에 접합된 기질의 반응성 중간체로 면역화함으로써 생성될 수 있다. 러너(R.A. Lerner) 및 바바스 3세의 문헌 [Acta Chem. Scand. 50:672-678 (1996)]을 참조한다. 특히, 알돌라제 촉매 항체는 위싱(P. Wirsching) 등의 문헌 [Science 270:1775-1782 (1995)](와그너 등의 문헌 [Science 270:1797-1800 (1995)]에 대해 비평함)에 기재된 바와 같이 다이케톤 잔기와 결합된 키홀 림펫(keyhole limpet) 헤모시아닌을 투여함으로써 생성될 수 있다.

[1554] 병용 요법

[1555] 본 발명의 또 다른 양태에서, GA 표적화 화합물은 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 치료하는데, 또는 인슐린 분비를 증가시키는데 또는 혈당 수준을 감소시키는데 사용된 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, GA 표적화 화합물은 인슐린, 예컨대 속효성, 단시간 작용, 중간시간 작용 또는 장시간 작용 인슐린을 비롯한 합성 인간 인슐린과 조합되어 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, GA 표적화 화합물은 α -글루코시다제 억제제, 설포닐유레아, 메글리니타이드, 바이구아나이드 또는 싸이아졸리딘다이온(TZD) 부류에 속하는 화합물과 조합되어 투여될 수 있다. GA 표적화 화합물은 또한 대사-변경 단백질 또는 펩타이드, 예컨대 글루코키나제(GK), 글루코키나제 조정 단백질(GKRP), 언커플링(uncoupling) 단백질 2 및 3(UCP2 및 UCP3), 퍼옥시좀 증식제(proliferator)-활성화된 수용기 α (PPAR α), 렙틴 수용기(OB-Rb), DPP-IV 억제제, 설포닐유레아, 또는 기타 인크레틴 펩타이드와 조합되어 투여될 수 있다. 당해 분야의 숙련자라면, 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태에 현재 사용되는 광범위한 제제에 대해 알 것이다.

[1556] 당뇨병 또는 당뇨병-관련 건강상태를 치료하거나 인슐린 분비를 증가시키거나 또는 혈당 수준을 감소시키는데 사용되는 다른 치료제와 조합되는 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체의 잠재적 치료 효능을 평가하기 위해, 이들 조합물은 당해 분야에 공지되어 있는 방법들을 사용하여 시험될 수 있다. 예를 들면, 인슐린 분비를 증가시키려는 본 발명에 따른 GA 표적화 화합물(들)과 기타 치료제의 조합물의 능력은, 시험관 내 글루코스-자극된 인슐린 분비 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 검정에서, 이자 β 세포는 일정 시간 동안 여러 농도의 글루코스로 처리되고, 인슐린 수준은 당해 분야에 공지되어 있는 방법들, 예컨대 방사선면역검정(radioimmunoassay)을 사용하여 측정된다. 인슐린 분비에 대한 본 발명에 따른 GA 표적화 화합물(들)과 기타 치료제의 효과도 또한 생체 내에서 상기 제제들을 직접적으로 대상에게 투여하고 여러 시점에서 혈액 샘플 내의 인슐린 수준을 측정함으로써 측정될 수 있다. 병용 치료에 사용하기 위해 대상에게 공지된 치료제를 투여하는 방법은 임상 보건 공급업자에게 잘 알려져 있을 것이다.

[1557] 투여되는 GA 표적화 화합물의 유효 용량은 생물학적 반감기, 생체 이용률 및 독성과 같은 매개변수를 담당하는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 절차들을 통해 결정될 수 있다. GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체와 조합되어 사용되는 치료제의 효과량은 이들 제제에 대한 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 권유 용량에 기초한 것이다. 이들 권유된 또는 공지된 수준은 바람직하게는 본 발명에 따른 GA 표적화 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체와 조합된 이들 용량의 유효성을 시험한 후, 인용된 용량의 10 내지 50%까지 저하될 것이다. 주치의가 독성, 골수, 간 또는 콩팥 기능장애 또는 약물-약물의 부정적 상호작용으로 인해 용량을 줄이도록 치료를 종결, 간섭 또는 조정하는 방법 및 시점을 알 것임을 주지해야 한다. 역으로, 주치의는 또한 임상적 반응이 (독성을 배제하고서) 충분하지 않는 경우 치료를 더 높은 수준까지 조정하는 것에 대해 알 것이다.

[1558] 치료 효과 용량은 환자에게서 증상의 완화 또는 생존의 연장에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. GA 표적화제의 효과적인 시험관 내 농도는 EC50을 측정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 제제의 독성 및 치료 효능은 생체 내에서 세포 배양액 또는 실험 동물에서, 예컨대 LD50(집단의 50%까지 치사하는 용량) 및 ED50(집단의 50%가 치료 효과적인 용량)을 결정하기 위해 표준 약학 절차들에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 비율 LD50/ED50으로서 표기될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양액 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 거의 또는 전혀 독성이 없는 ED50을 포함하는 범위의 순환 농도 내에 존재한다. 투여량은 이 범위 내에서 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 다르게 변할 수 있다. 임의의 화합물에서, 치료 효과 용량은 세포 배양액 검정으로부터 초기에 예측될 수 있다. 용량은 동물 모델에서 IC50(즉, 세포 배양에서 측정할 때 미처리된 대조군과 비교하여 감염된 세포로부터의 RT 생성의 최대치의 1/2 억제에 도달하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환 혈장 농도 범위에 도달하도록 정해질 수 있다. 이러한 정보는 인간에게 유용한 투여량을 더욱더 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장 내의 수준은 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정될 수 있다.

[1559] GA 표적화 화합물이 다른 치료제와 조합되어 투여되는 실시양태에서, 제제의 조합된 효과는 하기 식을 사용하는 초우(T.C. Chou) 및 탈라레이(P. Talalay)의 다중 약물 분석 방법(초우 및 탈라레이의 문헌 [Adv. Enzyme Regul. 22:27-55(1984)])에 의해 계산될 수 있다.

$$CI = \frac{D_1}{(Dx)_1} + \frac{D_2}{(Dx)_2} + \frac{\alpha D_1 D_2}{(Dx)_1 (Dx)_2}$$

[1561] 상기 식에서,

[1562] CI는 조합 지수이고, (Dx)₁은 x% 효과만을 생성시키는데 필요한 약물 1의 용량이고, D₁은 D₂와 조합되어 동일한 x% 효과를 생성시키는데 필요한 약물 1의 용량이고, (Dx)₂ 및 (D)₂의 값들은 유사하게 약물 2로부터 유도되고, α의 값은 하기 중간 효과 식을 사용하여 용량 효과 곡선의 플롯으로부터 결정된다:

$$\frac{fa}{fu} = \left(\frac{D}{Dm} \right)^m$$

[1564] [상기 식에서, fa는 용량 D에 의한 분수이고, fu는 감염되지 않은 분수이고, Dm은 50% 효과에 필요한 용량이고, m은 용량-효과 곡선의 기울기이다.]

[1565] 상호 배타적인 약물(즉, 유사 모드의 작용)에서, 약물 모두는 단독적으로 및 중간 효과 플롯 내에 평행선을 나타낼 것이다. 상호 비배타적인 약물(즉, 독립 모드의 작용)은 중간 효과 플롯 내에 평행선을 나타낼 것이지만, 혼합물에서는 상향으로 오목한 곡선을 나타낼 것이다. 제제가 상호 배타적이면, α는 0이고, 이들이 상호 비배타적이면, α는 1이다. 상호 비배타적임을 가정하여 얻어진 값들은 항상 상호 배타적인 약물보다 약간 클 것이다. 1보다 큰 CI 값들은 상승작용을 나타내고, 1보다 작은 값들은 길항성을 나타내고, 1인 값은 부가 효과를 나타낸다.

[1566] 조합된 약물 효과는 바이오소프트(Biosoft)(영국 캠브리지 소재)로부터의 캘큐신(CalcuSyn) 소프트웨어 패키지를 사용하여 계산될 수 있다.

[1567] [실시예]

[1568] 실시예 1: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR(서열 번호 1)의 합성:

[1569] 100 마이크로몰 규모의 개질된 펩타이드의 고상 펩타이드 합성을, Fmoc 보호된 PL-Rink 수지(0.68 밀리몰/g, 폴리머 레보라토리즈(Polymer Laboratories))가 이용된 Fmoc 화학을 사용하는 심포니 펩타이드 합성기(Symphony Peptide Synthesizer) 상에서 실시한다. 하기 N^a-Fmoc 보호된 아미노산을 합성에 이용한다: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(tBut)-OH, Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(tBut)-OH, Fmoc-Ser(tBut)-OH, Fmoc-Asp(tBut)-OH, Fmoc-Thr(tBut)-OH 및 Fmoc-His(Trt)-OH. 요약하면, 커플링 반응을 30당량의 N-메틸모폴린(NMM)의 존재 하에서 10당량의 아미노산 및 10당량의 활성화제 0-벤조트라이아졸-1-일-N, N, N¹, N¹-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)을 사용

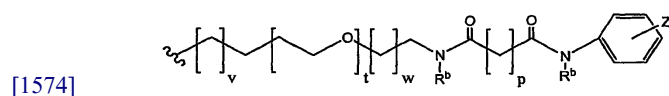
하여 N-메틸피롤리디논(NMP) 중에서 실시하며, 각 커플링을 2시간 동안 실시한다. 각각 5분 동안 4회로 NMP 중에서 25%(V/V) 피페리딘의 용액을 사용하여 N^a-Fmoc 보호기를 제거하였다. 매 커플링 사이에, 수지를 NMP로 6회 세척한다. 85% TFA/5% TIS/5% 싸이오아니솔 및 5% 페놀을 사용한 후, 건조한 얼음의 차가운 Et₂O에 의해 침전시켜 수지로부터 펩타이드를 분할한다. 조질의 펩타이드를 원심분리 및 동결건조하고, 아세트나이트릴 중의 0.1% TFA 및 물 중의 0.1% TFA가 이용된 C₁₈ 칼럼을 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC에 의해 생성물을 정제시켜 순수한 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

[1570] 아미노산 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)을 NMP 중에 용해시키고, 서열에 따라, HBTU 또는 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)를 사용하여 활성화시킨다. HBTU 활성화를 위해, 아미노산 및 HBTU를 수지 적재에 비해 10당량으로 첨가하고, NMM을 30당량으로 첨가한다. 각 아미노산에 대한 HBTU 활성화를 매번 2시간 동안 2회 실시한다. HATU 활성화를 위해, 아미노산 및 HATU를 수지 적재에 비해 10당량으로 첨가하고, 다이아이소프로필에틸아민(DIEA)을 20당량으로 첨가한다. 각 아미노산에 대한 HATU 활성화를 3시간 동안 실시한다. 각각 5분 동안 4회로 NMP 중에서 25%(V/V) 피페리딘의 용액을 사용하여 Fmoc 보호기를 제거하였다. 매 커플링 사이에, 수지를 NMP로 6회 세척한다. 85% TFA/5% TIS/5% 싸이오아니솔 및 5% 페놀을 사용한 후, 건조한 얼음의 차가운 Et₂O에 의해 침전시켜 수지로부터 펩타이드를 분할한다. 조질의 펩타이드를 원심분리 및 동결건조하고, 아세토나이트릴 중의 0.1% TFA 및 물 중의 0.1% TFA가 이용된 C₁₈ 칼럼을 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC에 의해 생성물을 정제시켜 순수한 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

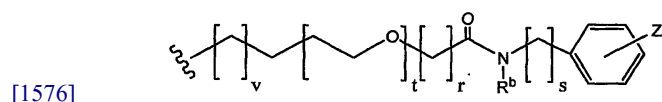
[1571] 실시예 2: HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(서열 번호 2)의 합성

[1572] 100 마이크로몰 규모의 개질된 펩타이드의 고상 펩타이드 합성을, Fmoc 보호된 PL-Rink 수지(0.68 밀리몰/g, 폴리머 레보레토리즈)가 이용된 Fmoc 화학을 사용하는 심포니 펩타이드 합성기 상에서 실시한다. 하기 N^a-Fmoc 보호된 아미노산을 합성에 이용한다: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBut)-OH, 및 Fmoc-His(Trt)-OH. 요약하면, 커플링 반응을 30당량의 N-메틸모폴린(NMM)의 존재 하에서 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)과 함께 10당량의 아미노산 및 10당량의 활성화제 O-벤조트라이아졸-1-일-N, N, N', N'-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 또는 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)를 사용하여 N-메틸피롤리딘(NMP) 중에서 실시한다. HBTU 활성화를 위해, 아미노산 및 HBTU를 수지 적재에 비해 10당량으로 첨가하고, NMM을 30당량으로 첨가한다. 각 아미노산에 대한 HBTU 활성화를 매번 2시간 동안 2회 실시한다. HATU 활성화를 위해, 아미노산 및 HATU를 수지 적재에 비해 10당량으로 첨가하고, 다이아이소프로필에틸아민(DIEA)을 20당량으로 첨가한다. 각 아미노산에 대한 HATU 활성화를 3시간 동안 실시한다. 각각 5분 동안 4회로 NMP 중에서 25%(V/V) 피페리딘의 용액을 사용하여 N^a-Fmoc 보호기를 제거하였다. 매 커플링 사이에, 수지를 NMP로 6회 세척한다. 85% TFA/5% TIS/5% 싸이오아니솔 및 5% 페놀을 사용한 후, 건조한 얼음의 차가운 Et₂O에 의해 침전시켜 수지로부터 펩타이드를 분할한다. 조질의 펩타이드를 원심분리 및 동결건조하고, 아세트나이트릴 중의 0.1% TFA 및 물 중의 0.1% TFA가 이용된 C₁₈ 칼럼을 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC에 의해 생성물을 정제시켜 순수한 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

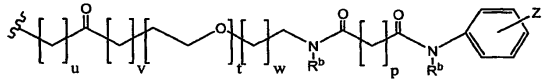
[1573] 실시예 3: 하기 식의 합성을 도 11에 제공한다.



[1575] 실시예 4: 하기 식의 합성을 도 12에 제공한다.

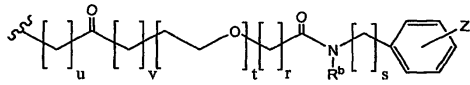


[1577] 실시예 5: 하기 식의 합성을 도 13에 제공한다.



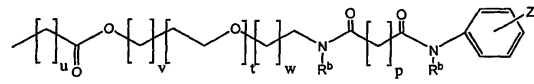
[1578]

[1579] 실시예 6: 하기 식의 합성을 도 14에 제공한다.



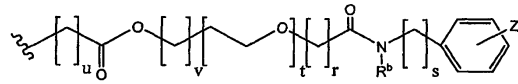
[1580]

[1581] 실시예 7: 하기 식의 합성을 도 15에 제공한다.



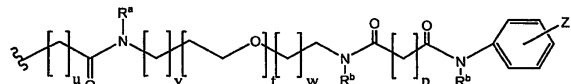
[1582]

[1583] 실시예 8: 하기 식의 합성을 도 16에 제공한다.



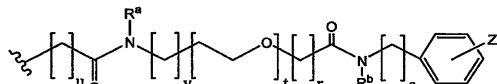
[1584]

[1585] 실시예 9: 하기 식의 합성을 도 17에 제공한다.



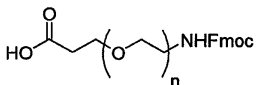
[1586]

[1587] 실시예 10: 하기 식의 합성을 도 18에 제공한다.



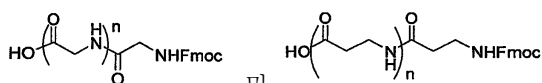
[1588]

[1589] 실시예 11: 하기 식의 합성을 도 19에 제공한다.



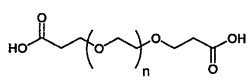
[1590]

[1591] 실시예 12: 하기 식의 합성을 도 20에 제공한다.



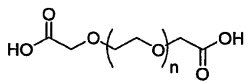
[1592]

[1593] 실시예 13: 하기 식의 합성을 도 21에 제공한다.



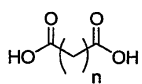
[1594]

[1595] 실시예 14: 하기 식의 합성을 도 22에 제공한다.



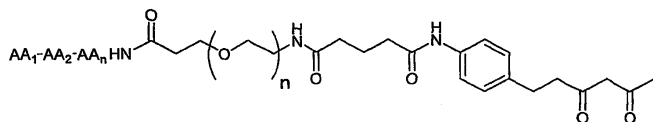
[1596]

[1597] 실시예 15: 하기 식의 합성을 도 23에 제공한다.



[1598]

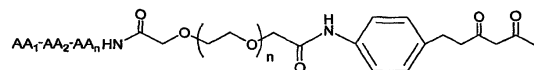
[1599] 실시예 16: 하기 식의 합성을 도 24에 제공한다.



[1600]

[1601] 이 실시예가 실시예 11의 화합물을 사용하는 반면, 다른 합성에서도 또한 제 1 단계에서 실시예 12의 화합물을 충분하게 사용할 수 있다. 또한, 이 실시예가 N-말단에 대한 연결을 제시하는 반면, 실시예 11 및 12의 화합물의 좌측 상의 자유 산도 또한 펩타이드 상의 임의의 친핵성 측쇄, 예컨대 C, K, S, T 또는 Y 측쇄에 연결될 수 있다. 이 실시예에서 또한 제시된 바와 같이, 실시예 11 및 12의 화합물의 우측 상의 Fmoc 보호된 아미노 기는 아마이드 결합을 통해 항체 인지 기, G에 연결시키는데 사용된다.

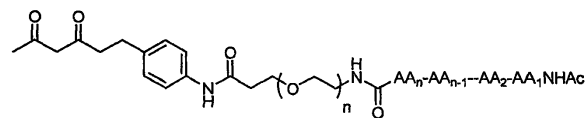
[1602] 실시예 17: 하기 식의 합성을 도 25에 제공한다.



[1603]

[1604] 이 실시예가 실시예 14의 화합물을 사용하는 반면, 다른 합성에서도 또한 제 1 단계에서 실시예 13 또는 15의 화합물을 충분하게 사용할 수 있다. 또한, 이 실시예가 N-말단에 대한 연결을 제시하는 반면, 실시예 13 내지 15의 화합물의 좌측 상의 자유 산도 또한 펩타이드 상의 임의의 친핵성 측쇄, 예컨대 C, K, S, T 또는 Y 측쇄에 연결될 수 있다. 이 실시예에서 또한 제시된 바와 같이, 실시예 13 내지 15의 화합물의 우측 상의 자유 산은 아마이드 결합을 통해 항체 인지 기, G에 연결시키는데 사용된다.

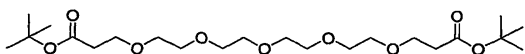
[1605] 실시예 18: 하기 식의 합성을 도 26에 제공한다.



[1606]

[1607] 이 실시예가 실시예 11의 화합물을 사용하는 반면, 다른 합성에서도 또한 제 1 단계에서 실시예 12의 화합물을 충분하게 사용할 수 있다.

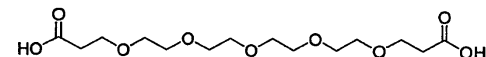
[1608] 실시예 19: 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-t-부톡시카보닐-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-프로피온산 t-부틸 에스터의 합성



[1609]

[1610] 보고된 방법(세이즈(O. Seitz) 및 쿤즈(H. Kunz)의 문헌 [J. Org. Chem. 62:813-826(1997)])을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 작은 조각의 나트륨 금속을 THF(200 ml) 중의 테트라(에틸렌 글리콜)(47.5 g, 244 밀리몰)의 용액에 첨가하고, 나트륨이 완전하게 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, t-부틸 아크릴레이트(94 g, 730 밀리몰)를 첨가하고, 실온에서 2일 동안 계속적으로 교반하였다. t-부틸 아크릴레이트의 또 다른 배치(94 g, 730 밀리몰)를 첨가하고, 2일 더 계속적으로 교반하였다. 수방울의 1N HCl로 반응 혼합물을 중화시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 X 150 ml). 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에 건조시켰다. 감압 하에서 휘발물질을 증발시켜서 조 생성물을 무색 액체로서 수득하였으며, 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제시켰다(42 g, 51%).

[1611] 실시예 20: 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-카복시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-프로피온산의 합성

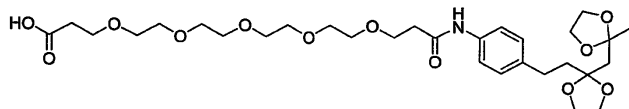


[1612]

[1613] 아니솔(20 ml) 중의 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-t-부톡시카보닐-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-프로피온산 t-부틸 에스터(6 g, 18.6 밀리몰)의 용액을 얼음 조 내에서 냉각하고, 트라이플루오로아세트산(65 g)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 휘발물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(50 ml)와 5% 중탄산 나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 1 N HCl로 수성 층을 산성화시키고, NaCl로 포화시킨 후, 에

틸 아세테이트로 추출하였다(3 X 50 ml). 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에 건조시켰다. 감압 하에서 휘발물질을 제거하여서 생성물을 무색 액체로서 수득하였으며, 냉장함에 따라 고형화되었다(3.8 g, 82%).

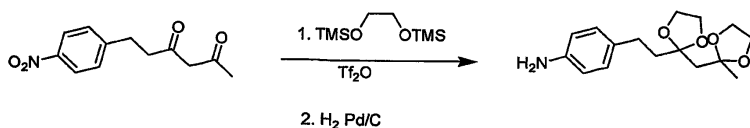
[1614] 실시예 21: 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-{2-[2-(2-메틸-[1,3]다이옥솔란-2-일메틸)-[1,3]다이옥솔란-2-일]-에틸}-페닐카바모일)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시)-에톡시)-프로피온산의 합성



[1615]

[1616] 실시예 20으로부터의 화합물(0.6 g, 1.8 밀리몰)을 다이클로로메테인(10 ml) 및 4-{2-[2-(2-메틸-[1,3]다이옥솔란-2-일메틸)-[1,3]다이옥솔란-2-일]-에틸}-페닐아민(0.3 g, 1.4 밀리몰) 중에 용해시킨 후, EDCI(0.28 g, 1.8 밀리몰)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, RM을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발물질을 증발시키고, 다이클로로메테인 중의 1 내지 15% 메탄올을 사용하는 실리카 겔 칼럼 상에서 정제시켜 표제 화합물을 검으로서 수득하였다(0.47 g, 32%).

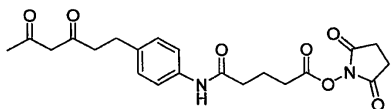
[1617] 실시예 22: 4-{2-[2-(2-메틸-[1,3]다이옥솔란-2-일메틸)-[1,3]다이옥솔란-2-일]-에틸}-페닐아민의 합성



[1618]

[1619] 클린 오븐 건조된 플라스크에 6-(4-나이트로-페닐)-헥세인-2,4-다이온(3.7g, 15.72 밀리몰)을 충전시키고, 건조한 CH_2Cl_2 (20 ml), 이어서 비스TMS 에틸렌 글리콜(38.5 ml, 157.3 ml)을 상기 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤 하에서 교반하면서 -5°C 까지 냉각하였다. TMSOTf(300 μl)를 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 -5°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 반응을 피리딘(10 ml)으로 켄칭시키고, 포화 NaHCO_3 중에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 헥세인으로 분쇄하여 자유 유동의 연한 황색 고체(3.5g, 72%)를 수득하였으며, 이를 EtOAc(50 ml) 중에 용해시키고, 50 psi의 수소압으로 시작하는 파르 진탕기(Parr shaker) 상에서 수소화시켰다. 2시간 후, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 상기 셀라이트를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 로 철저히 세척하고, 합쳐진 유기물을 농축하여 표제 화합물(1.46 g, 100%)을 오일로서 수득하였으며, 정치 하에서 고형화하였다.

[1620] 실시예 23: 4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카바모일]-뷰티르산 2,5-다이옥소 피롤리딘-1-일 에스터(10)의 합성



[1621]

[1622] 단계 1: 6-(4-나이트로-페닐)-헥세인-2,4-다이온(11)

[1623] (가열 및 진공 건조되었으며, 자기 스핀 바(magnetic spin bar)가 구비된) 반응 용기에 테트라하이드로퓨란 및 리튬 다이아이스프로필아마이드(2M 헵테인/에틸벤젠/테트라하이드로퓨란; 69.4 mL, 138.9 밀리몰)를 첨가하였다. 용액을 -78°C 까지 냉각하였다. 헵테인-2,4-다이온(7.13 mL, 69.4 밀리몰)을 적가하고, 용액을 30분 동안 -78°C 에서 교반하였다. 4-나이트로벤질 브로마이드(15.0 g, 69.4 밀리몰)를 한번에 첨가하였다. 용액을 건조한 얼음/아세톤 조로부터 제거하고, 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 용액을 대략 0°C 까지 냉각하고, 반응을 1M HCl로 켄칭시켰다. 테트라하이드로퓨란을 감압 하에서 제거하였다. 조절의 물질을 다이클로로메테인 중에 용해시키고, 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 수성 층들을 다시 다이클로로메테인으로 세척하였다. 합쳐진 다이클로로메테인 층들을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에서 제거하였다. 5% 내지 15% 에틸 아세테이트/헥세인을 사용하여 구배 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(FCC)를 실시하여 표제 화합물을 수득하였다(8.5 g, 52%; 황색 고체). ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.14(d, J = 9.0 Hz, 2 H), δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 5.45(s, 1 H), δ 3.06(t, J = 7.5 Hz, 2 H), δ 2.64(t, J = 7.8 Hz, 2 H), δ 2.04(s, 3 H).

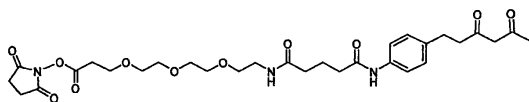
[1624] 단계 2: 4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티르산(12)

[1625] 테트라하이드로퓨란 200 mL, 6-(4-나이트로-페닐)-헥세인-2,4-다이온(8.0 g, 34.0 밀리몰) 및 다이하이드로-피란-2,6-다이온(3.88 g, 34.0 밀리몰)을 반응 용기에 첨가하였다. 반응 용기를 아르곤으로 3회 퍼징하였다. 팔라듐(활성 탄소 상 10중량%) 약 200 mg을 첨가하였다. 반응 용기를 다시 아르곤으로 퍼징하고, 벌룬(balloon)을 통해 과도한 수소를 도입시켰다. 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 수소를 감압 하에서 제거하고, 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하였다. 테트라하이드로퓨란을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(10.5 g, 97%, 황색 고체)을 수득하였다.

[1626] 단계 3: 4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티르산 2,5-다이옥소 피롤리딘-1-일 에스터(10)

[1627] (가열 및 진공 건조되었으며, 자기 스핀 바아가 구비된) 반응 용기에 4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티르산(10.53 g, 33.0 밀리몰), N-하이드록시석신이미드(3.8 g, 33.0 밀리몰) 및 1-[3-(다이메틸아미노) 프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(6.3 g, 33.0 밀리몰) 및 다이클로로메테인(250 mL)을 첨가하였다. 용액을 질소 하에서 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 10% 시트르산, 염수로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 다이클로로메테인을 감압 하에서 제거하였다. 70% 에틸 아세테이트/헥세인을 사용하는 FCC에 의해 표제 화합물을 수득하였다(7.4 g, 황색 고체, 54%). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.87(s, 1 H), δ 7.43(d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 7.12(d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 5.46(s, 1 H), δ 2.89(t & m, J = 8.1 Hz(에 대한 것), 7 H), δ 2.73(t, J = 6.0 Hz, 2 H), δ 2.56(t, J = 7.2 Hz, 2 H), δ 2.47(t, J = 6.9 Hz, 2 H), δ 2.21(p, J = 6.6 Hz, 2 H), δ 2.04(s, 3 H).

[1628] 실시예 23: 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 2,5-다이옥소-피롤리딘-1-일 에스터, (20)의 합성



[1629]

[1630] 단계 1: 3-{2-[2-(2-하이드록시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터

[1631] Na 금속(촉매)을 0°C에서 THF(100 mL) 중의 아크릴산 t-부틸 에스터(6.7 mL, 46 밀리몰)와 2-[2-(2-하이드록시-에톡시)-에톡시]-에탄올(20.7 g, 138 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔여 오일을 EtOAc(100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 물(3 X 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에서 건조시켜 오일을 수득하였으며, 이는 다음 단계에서와 같이 사용되는 표제 화합물에 해당된다. (M + 1) = 279.

[1632] 단계 2: 3-{2-[2-(2-토실설포닐옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터

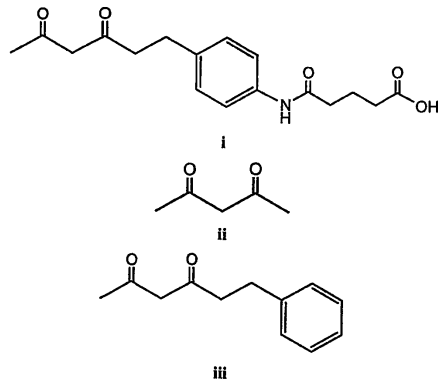
[1633] 토실 클로라이드(22.3 g, 117 밀리몰)를 3-{2-[2-(2-하이드록시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터(16.3 g, 58.6 밀리몰)와 피리딘 60 mL의 교반 용액(240 mL) 중에 적가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 반응을 물(300 mL)로 퀀칭시키고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 X 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 HCl(1N, 100 mL), 물(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에서 건조시켜 오일을 수득하였으며, 이는 다음 단계에서와 같이 사용되는 표제 화합물에 해당된다. (M + 1) = 433.

[1634] 단계 3: 3-{2-[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터

[1635] NaN_3 (35g, 538 밀리몰)을 DMF(150 mL) 중의 3-{2-[2-(2-토실설포닐옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터(20g, 46 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하고, 반응물을 밤새도록 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(4 X 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 건조시켜 오일을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex(1:4))를 실시하여 오일을 수득하였으며, 이는 3-{2-[2-(2-아지도-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-부틸 에스터에 해당하였다((M + 1) = 304). 이 오일을 수소(1 atm.) 하에서 EtOAc 중의 Pd(탄소 상 5%)를 사용하여 3일에 걸쳐 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에서 제거하여 오일을 수득하였으며, 이는 표제 화합물에 해당한다((M + 1) = 278).

- [1636] 단계 4: 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-뷰틸 에스터
- [1637] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티르산 2,5-다이옥소-피롤리딘-1-일 에스터 (1.5 g, 3.6 밀리몰), 3-{2-[2-(2-아미노-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-뷰틸 에스터 (1.0 g, 3.6 밀리몰) 및 DIEA (1.3 μL , 7.2 밀리몰)의 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH (95:5))를 사용하여 잔류 오일을 정제시켜 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 ($M + 1 = 579$).
- [1638] 단계 5: 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 2,5-다이옥소-피롤리딘-1-일 에스터
- [1639] 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-다이옥소-헥실)-페닐카밤오일]-뷰티릴아미노}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-프로피온산 t-뷰틸 에스터 (400 mg, 0.692 밀리몰)를 $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 3 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 제거하여 오일을 산 중간체로서 수득하였다. 이 오일을 CH_2Cl_2 (4 mL) 함유 DIEA (569 μL , 3.09 밀리몰), N-하이드록시석시이미드 (119 mg, 1.03 밀리몰) 및 EDC (197 mg, 1.0 밀리몰) 중에 용해시키고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH (95:5))를 사용하여 잔류 오일을 정제시켜 표제 화합물로서 오일을 수득하였다 ($M + 1 = 620$).
- [1640] 실시예 24: h38c2계 GA 표적화 화합물의 합성
- [1641] 하기 절차에 의해 실시예 16 및 17의 화합물을 h38c2에 연결시킬 수 있다: 포스페이트 완충된 염수 (10 mg/mL) 중의 항체 h38c2 1mL를 표적화 화합물의 10 mg/mL 원료 용액 12 μL 에 첨가하고, 생성된 혼합물을 사용 전 2 시간 동안 실온에서 유지하였다.
- [1642] 실시예 25
- [1643] 라더 (C. Rader) 등의 문헌 [J. Mol. Biol. 332:889-899 (2003)]에서는 h38c2의 제조 방법 중 하나를 상세하게 설명하고 있다. 이 참조 문헌에서의 결과, 재료 및 방법들은 이하 상세하게 설명한다.
- [1644] **결과**
- [1645] 인간화 인간 V_K 유전자 DPK-9 및 인간 J_K 유전자 JK4를 카파 경쇄 가변 도메인의 인간화를 위한 골격으로서 사용하고, 인간 V_H 유전자 DP-47 및 인간 J_H 유전자 JH4를 m38C2의 중쇄 가변 도메인의 인간화를 위한 골격으로서 사용하였다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 내의 한정된 골격 잔기 뿐만 아니라, 카바트 등에 의해 정의된 바와 같은 모든 상보성 결정 구역 (CDR) 잔기를 m38C2로부터 인간 골격 상에 그래프팅하였다 (graft). 그래프팅된 골격 잔기의 선택은 마우스 mAb 33F12 Fab (PDB 1AXT)의 결정 구조에 기초할 수 있다. mAb 33F12 Fab는 가변 도메인에서 m38c2와 92% 서열 동종성을 갖고, 동일한 CDR 길이를 갖는다. 더욱이, 33F12 및 m38C2 둘다 유사한 촉매 활성을 갖는다. 그래프팅된 골격 잔기는 경쇄 잔기 5개 및 중쇄 잔기 7개로 이루어지며, m38C2의 촉매 활성에서 직접적으로 또는 간접적으로 관여하는 것으로 보이는 잔기를 포함한다. 이들은 m38C2의 반응성 라이신, Lys^{H93} 을 포함하며, 이는 중쇄의 골격 구역 3(FR3)에 위치한다. 마우스 mAbs 33F12와 38C2 사이에 보존되는 6개 잔기, Ser^{H35} , Val^{H37} , Trp^{H47} , Trp^{H103} 및 Phe^{L98} 은 Lys^{H93} 의 ϵ 아미노기의 5-Å 반경 내에 존재한다. 이들 잔기는 또한 인간화에서 보존되었다. Lys^{H93} 은 마우스 mAbs 33F12 및 38C2의 고도의 소수성 기질 조합 부위의 기저부에 존재한다. CDR 잔기와 더불어, 다수의 골격 잔기는 이 포켓을 정렬한다. 이들 중에서, 인간 골격 상에 Leu^{L37} , Gln^{L42} , Ser^{L43} , Val^{L85} , Phe^{L87} , Val^{H5} , Ser^{H40} , Glu^{H42} , Gly^{H88} , Ile^{H89} 및 Thr^{H94} 가 그래프팅되었다.
- [1646] **발현**
- [1647] 인간화된 가변 도메인을 인간 불변 도메인 C κ 및 C γ_1 1과 융합시킴으로써, h38C2를 초기에 이 콜라이 내에서 발현된 Fab로서 생성시켰다. 그 다음, 포유류 세포 내의 인간 IgG1 발현을 위해 조작된 PIGG 벡터를 사용하여 h38c2 Fab로부터 h38c2 IgG를 형성시켰다. 일시적으로 형질감염된 인간 293T 세포로부터의 상청액을 재조합 단백질 A에 대한 친화 크로마토그래피에 가하였으며, 이로 인해 약 1 mg/L h38C2 IgG1이 수득되었다. 순도는 SDS-PAGE 및 이어서 쿠마시 블루 염색 (Coomassie blue staining)에 의해 확립하였다.

β-다이케톤 화합물



β-다이케톤 화합물 - m38c2와 β-다이케톤의 공유 부가에 의해 형성된 엔아미논은 $\lambda_{\max} = 318\text{nm}$ 에서 특징적 UV 흡광도를 갖는다. m38C2 IgG와 유사하게, h38C2 IgG는 β-다이케톤과의 항온처리 후 특징적인 엔아미논 흡광도를 나타냈다. 음성 대조군으로서, h38C2와 동일한 IgG1 아이소타입(isotype)을 갖지만 반응성 라이신은 없는 재조합 인간 항-HIV-1 gp120 mAb b12는 β-다이케톤(2)과의 항온처리 후 엔아미논 흡광도를 나타내지 않았다. β-다이케톤과 m38C2 및 h38C2와의 결합의 정량적 비교를 위해, 저자는 경쟁적 ELISA를 사용하였다. 항체를 β-다이케톤(2) 및 β-다이케톤(3)의 농도를 증가시키면서 항온처리하여 고정화된 BSA-접합된 β-다이케톤(1)에 대하여 분석하였다. 겔보기 평형 해리 상수는 β-다이케톤(2)에 있어서 $38\mu\text{M}$ (m38C2) 및 $7.6\mu\text{M}$ (h38C2)이었고, β-다이케톤(3)에 있어서 $0.43\mu\text{M}$ (m38C2) 및 $1.0\mu\text{M}$ (h38C2)이었으며, 이는 마우스 및 인간화된 항체에 있어서 유사한 β-다이케톤 결합 특성을 나타내는 것이다(도 6).

재료 및 방법

분자 모델링 - 관련 알돌라제 항체인 마우스 33F12 Fab(단백질 데이터뱅크 ID: 1AXT)의 결정 구조를 주형으로서 사용한 상동 모델링에 의해 h38C2 Fab의 분자 모델을 구성하였다. 마우스 33F12 Fab의 결정 구조를 2.15\AA 의 해상도에서 미리 측정하였다.⁴ INSIGHT II 소프트웨어(엑셀리즈) 내 HOMOLGY 모듈을 사용한 마우스 33F12 및 38C2 아미노산 서열을 배열하여 서열 둘다 고도로 상동임이 확인되었다. 이들은 2개의 가변 도메인에서 226개 아미노산 중 19가 서로 상이하고, 이들의 CDR은 동일한 길이를 갖는다. 고도의 서열 상동 이외에, 38C2의 저-해상 결정 구조에 의해 관찰된 바와 같이, 2개의 구조 둘다 상당한 구조 유사성을 나타낸다. 모델 내 잔기들은 돌연변이화하여 h38C2 아미노산 서열과 일치하였고, 측쇄들은 표준 회전 이성질체를 근거로 위치되었다. 이어서, 가장 큰 폭의 하강 최소화에 이은 접합 구배 최소화의 각각의 100단계를 사용한 INSIGHT II내 DISCOVER 모듈을 사용하여 상기 모델을 최소화하였다.

h38C2 Fab의 구성 - m38C2의 가변 경쇄 및 중쇄 도메인의 서열(각각 서열번호 32 및 33), 및 인간 배선 서열 DPK-9(서열번호 36), JK4(서열번호 38), DP-47(서열번호 37) 및 JH4(서열번호 39)의 서열[참조: V BASE; <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>]을 사용하여 각각 인간화된 V_{κ} 및 V_{H} 의 합성 어셈블리를 위한 중복된 올리고 뉴클레오타이드를 디자인하였다. 서열 NXS/T를 함유한 N-글리코실화 부위 및 내부 제한 부위 HindIII, XbaI, SacI, ApaI 및 SfiI는 제외시켰다. 익스팬드 하이 피델리티 피씨알 시스템(Expand High Fidelity PCR System)(로슈 분자클라 시스템즈(Roche Molecular Systems))을 사용하여 PCR을 수행하였다. 인간화된 V_{κ} 올리고뉴클레오타이드는 다음과 같다: L 플랭크 센스(라더 등의 문헌 [J. Biol. Chem. 275:13668-13676(2000)]); h38C2L1(센스; 5'-GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGCGTCACCATCACTTG-3')(서열 번호 85); h38C2L2(안티센스; 5'-ATTGAGATATGGGCTGCCATAAGTGTGACGAGGCTCTGACTGGAGCGCAAGTGATGGTGACGCGGTC-3')(서열 번호 86); h38C2L3(센스; 5'-TATGGCAGCCATATCTGAATTGGTATCTCCAGAAACCAGGCCAGTCTCCTAAGCTCCTGATCTAT-3')(서열 번호 87); h38C2L4(안티센스; 5'-CTGAAACGTGATGGGACCACTGAAACGATTGGACACTTTATAGATCAGGAGCTTAGGAGACTG-3')(서열 번호 88); h38C2L5(센스; 5'-AGTGGTGTCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAGTG-3')(서열 번호 89); h38C2L6(안티센스; 5'-GATCTCCACCTTGGTCCCTCCGCCGAAAGTATAAGGGAGGTGGGTGCCCTGACTACAGAAGTACTGCAAAATCTTCAGTTGCAG-3')(서열 번호 90); 및 L 안티센스 플랭크(라더 등의 문헌 [J. Biol. Chem. 275:13668-13676(2000)]). 인간화된 V_{H} 올리고뉴클레오타이드는 다음과 같다: H 플랭크 센스(라더 등의 문헌 [J. Biol. Chem. 275:13668-13676(2000)]);

h38C2H1(센스; 5'-GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGTGGCTTGGTACAGCCTGGCGGTTCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCTCTGGCT-3')(서열 번호 91); h38C2H2(안티센스; 5'-CTCCAGGCCCTTCTCTGGAGACTGGCGGACCCAGCTCATCCAATAGTTGCTAAAGGTGAAGCCAGAGGCTGCACAGGAGAG-3')(서열 번호 92); h38C2H3(센스; 5'-TCTCCAGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGAGATTCTGCTGCGCAGTGACAACACGCCACGCACTATGCAGAGTCTGTC-3')(서열 번호 93); h38C2H4(안티센스; 5'-CAGATACAGCGTGTCTTGAATGTACGGGAGATGGTGAAGCGGCCCTTGACAGACTCTGCATAGTGCCTG-3')(서열 번호 94); h38C2H5(센스; 5'-CAATTCCAAGAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACGGGCATTATTACTGTAAAAAG-3')(서열 번호 95); h38C2H6(안티센스; 5'-TGAGGAGACGGTGACCAGGTGCCCTGGCCCCAGTAGCTGAACTGTAGAAGTACGTTTTACAGTAATAAATGCCCGTG-3')(서열 번호 96); H 플랭크 안티센스(라더 등의 문헌 [J. Biol. Chem. 275:13668-13676(2000)]). 어셈블리 후, 인간화된 V_K 및 V_H는 각각 인간 C_K 및 C_{V1}과 융합하였고, 수득한 경쇄 및 중쇄 단편은 융합되고, 라더 등의 문헌 [J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000)]; 바바스 3세 등의 문헌 [Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)]에 기재된 바와 같이 파아지미드 벡터 pComb3X내로 SfiI-클로닝되었다. 정확한 h38C2 서열을 갖는 클론을 증대시키기 위해, Fab를 파아지 상에 나타내고, BSA와 접합된 고정된 β-다이케톤(ii)(JW)에 대한 패닝(panning)의 1라운드에 의해 선택하였다. 가용성 Fab를 단일 클론으로부터 제조하고, 2차 항체로서 서양고추냉이 퍼옥시다제(잭슨 이뮤노리서치 레보라토리즈(Jackson ImmunoResearch Laboratories))와 접합된 당나귀 항-인간 F(ab')₂ 폴리클로날 항체를 사용한 ELISA에 의해 고정 JW-BSA와의 결합에 대해 시험하였다. 양성 클론의 경쇄 및 중쇄 암호화 서열을 각각 프라이머 OMPSEQ 및 PELSEQ(바바스 3세 등의 문헌 [Phage Display: A laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y., (2001)])를 사용한 DNA 서열화에 의해 분석하여 h38C2의 어셈블리된 V_K 및 V_H 서열을 확인하였다.

[1653] **h38C2 IgG1의 구성, 제조 및 정제** - h38C2 IgG1의 포유류 발현을 위해 최근 기재된 벡터인 PIGG(라더 등의 문헌 [FASEB J., 16:2000-2002 (2002)])를 사용하였다. 포유류 발현 벡터인 PIGG-h38c2는 도 23에 예시되어 있다. 9kb 벡터는 2중방향의 CM 프로모터 구성물에 의해 유도된 중쇄 γ1 및 경쇄 κ 발현 카세트를 포함한다. 프라이머 PIGG-h38C2H (센스; 5'-GAGGAGGAGGAGGAGGAGCTCACTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG-3')(서열 번호 97) 및 GBACK(바바스 3세 등의 문헌 [Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)])를 사용하여, 파아지미드 벡터 pComb3X에서 h38C2 Fab로부터의 V_H 암호화 서열을 증폭시키고, SacI 및 ApaI로 분해하고, 적절하게 분해된 벡터 PIGG내로 클로닝하였다. 프라이머 PIGG-h38C2L(센스: 5'-GAGGAGGAGGAGGAGAAGCTTGTGTCTCTGGATCTCTGGTGCTACGGGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCC-3')(서열번호 98) 및 LEADB(바바스 3세 등의 문헌 [Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)])를 사용하여, 파아지미드 벡터 pComb3X에서 h38C2 Fab로부터의 경쇄 암호화 서열을 증폭시키고, HindIII 및 XbaI로 분해하고, 이미 h38C2 중쇄를 함유하는 적절한 분해된 벡터 PIGG내로 클로닝하였다. 중간체 및 최종 PIGG 벡터 구성물을 이. 콜라이 군주 SURE(스트라타진(Stratagene))에서 증폭시키고, QIAGEN 플라스미드 맥시 키트로 제조하였다. h38C2 IgG1을 리포펙트아민(Lipofectamine) 2000(인비트로젠)을 사용한 인간 293T 세포의 일시적 형질감염에 의해 제조된 최종 PIGG 벡터 구성물로부터 제조하였다. 형질감염된 세포를 RPMI 1640(하이클론(Hyclone)) 중의 GIBCO 10% 상당히-낮은 IgG(<0.1%) FCS(인비트로젠)에서 2주 동안 유지하였다. 이 시간 동안, 배지를 수거하고, 3회 재배치하였다. 수거된 배지를 재조합 단백질 A HiTrap 칼럼(앰버삼 바이오사이언스즈(Amersham Biosciences)) 상의 친화 크로마토그래피를 수행하였다. 이러한 정제 단계로, 에펜도르프 바이오포토미터(Eppendorf BioPhotometer)를 사용하여 280nm에서의 광학 밀도를 측정함으로써 결정된 바와 같이, 2,300mL의 수거된 배지로부터 2.45mg의 h38C2 IgG1을 수득하였다. 슬라이드-에이-라이저(Slide-A-Lyzer) 10K 투석 카세트(피어스(Pierce))에서 PBS에 대한 투석 후, 울트라프리-15(Ultrafree-15) 원심 필터 장치(UFV2BTK40; 밀리포어(Millipore))를 사용하여 항체를 760 μg/mL로 농축시키고, 0.2-μm 아크로디스크(Acrodisc) 13MM S-200 실린지 필터(폴(Pall))를 통해 무균 여과하였다. 최종 수율은 2.13mg(87%)이었다. 정제된 h38C2 IgG1을 비환원성 SDS-PAGE에 이어 쿠마시 블루 염색으로 확인하였다.

[1654] **엔아미는 형성** - 항체 (h38C2 IgG1 또는 b12 IgG1)를 β-다이케톤(ii)에 25μm 항체 결합 부위 및 125μm β-다이케톤의 최종 농도로 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 항온처리한 후, SOFTmax Pro 소프트웨어(버전 3.1.2)를 사용한 스펙트라맥스(SpectraMax) 플러스 384 UV 플레이트 판독기(몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices)) 상에서 UV 스펙트럼을 수득하였다.

[1655] **결합 분석** - 달리 지적되지 않는 한, 모든 용액은 포스페이트 완충화된 염수(pH 7.4)이었다. β -다이케톤(ii) 또는 β -다이케톤(iii)(50 μ l) 중 하나의 2 x 용액을 50 μ l의 항체(h38C2 또는 m38C2)에 첨가한 후, 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 용액을 피펫팅으로 혼합하였다. 항체의 최종 농도는 0.4 내지 8nM의 항체 결합 부위였고, β -다이케톤(ii) 또는 β -다이케톤(iii)의 최종 농도는 각각 10^{-9} 내지 10^{-2} M 및 10^{-10} 내지 10^{-4} M이었다. 코스타(Costar) 3690 96웰 플레이트(코닝(Corning))의 각각의 웰을 TBS 중의 β -다이케톤(i)의 BSA 접합체 100ng으로 피복시켰다. 이어서, 웰을 TBS 중의 3%(w/v) BSA로 차단시켰다. 이어서, 50 μ l의 항체/ β -다이케톤 혼합물을 첨가한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제와 접합된 염소 항-인간 Fc IgG 폴리클로날 항체(Pierce) 또는 토끼 항-마우스 Fc IgG 폴리클로날 항체(잭슨 이뮤노리서치 래보라토리즈) 중 하나의 50 μ l의 1:1,000 희석액을 첨가하였다. 이어서, 50 μ l의 ABTS 기질 용액을 첨가하였다. 각각의 첨가 사이에, 플레이트를 덮고, 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 항온처리한 후, 탈이온화된 H₂O로 5회 세척하였다. β -다이케톤과의 어떠한 반응도 적절한 값에 이르지 않을 때까지($0.5 < A_{405} < 1.0$), 405nm에서의 흡광도를 앞서 기재된 바와 같이 모니터링하였다. 각각의 웰에서, ELISA 시그널(v_i)의 분별 억제를 하기 식을 사용하여 계산하였다.

$$[1656] \quad v_i = (A_0 - A_i) / (A_0) \quad (a)$$

[1657] 상기 식에서,

[1658] A_0 는 β -다이케톤의 부재 하에 수득된 ELISA 흡광도이고,

[1659] A_i 는 β -다이케톤의 존재 하에 수득된 흡광도이다.

[1660] 1가 결합 단백질의 경우, 가용성 β -다이케톤(f_i)과 결합된 항체의 단편은 v_i 와 일치한다. 그러나, IgG 항체는 2가이고, ELISA 시그널은 이중으로 리간드된 항체의 존재하에만 억제되고, 1가 결합에 의해서는 억제되지 않는다. 따라서, 하기 식의 2가 항체에 의한 스티븐스(Stevens) 보정을 사용하였다:

$$[1661] \quad f_i = (v_i)^{1/2} \quad (b)$$

[1662] 하기 식을 사용하여 겔보기 평형 해리 상수를 측정하였다([ref. 37]로부터 변형됨):

$$[1663] \quad f_i = f_{\text{최소}} + (f_{\text{최대}} - f_{\text{최소}}) (1 + K_D / \alpha_0)^{-1} \quad (c)$$

[1664] 상기 식에서,

[1665] α_0 는 총 β -다이케톤 농도에 상응하고,

[1666] K_D 는 평형 해리 상수이며,

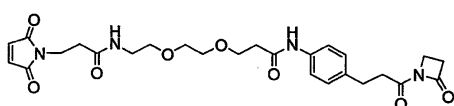
[1667] $f_{\text{최소}}$ 및 $f_{\text{최대}}$ 는, 각각 항체 결합 부위가 불포화되거나 포화될 때의 실험적으로 결정된 값을 나타낸다.

[1668] 상기 방정식은, K_D 값이 항체 농도보다 10배 이상 더 높은 경우만 정확하므로, 상기 식으로부터 결정된 K_D 값이 이러한 기준에 부합하는 증명되었다. 조정가능한 매개변수로서 K_D , $f_{\text{최대}}$ 및 $f_{\text{최소}}$ 를 사용한 칼레이다그래프(KaleidaGraph)(버전 3.0.5, 아벨백(Abelbeck) 소프트웨어)의 비선형 최소제곱 조정 절차를 사용하여 데이터를 조정하였고, 하기 식을 사용하여 표준화하였다:

$$[1669] \quad f_{\text{nom}} = (f_i - f_{\text{최소}}) / (f_{\text{최대}} - f_{\text{최소}}) \quad (d)$$

[1670] 실시예 26:

[1671] 20-원자 AZD 말레이미드 링커의 합성을 도 29에 제공한다.



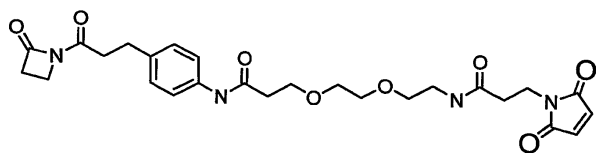
[1672]

[1673] 실시예 27:

- [1674] 도 29에 제시된 링커와 함께 사용될 수 있는 측쇄 변형된 Lys의 합성을 도 30에 제공한다.
- [1675] 실시예 28:
- [1676] 펩타이드 내의 측쇄 변형된 Lys 잔기를 통해 도 29에서 개시된 20-원자 AZD 말레이미드 링커에 연결된 서열 번호 22의 GA 표적화 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제-링커 접합체의 합성을 도 31에 제시한다.
- [1677] 실시예 29:
- [1678] 펩타이드 내의 측쇄 변형된 Lys 잔기를 통해 도 29에서 개시된 20-원자 AZD 말레이미드 링커에 연결된 서열 번호 32의 GA 표적화 펩타이드를 포함하는 GA 표적화제-링커 접합체의 합성을 도 32에 제시한다.
- [1679] 실시예 30: 시험관 내 GA 표적화 펩타이드-매개된 인슐린 분비의 특성화
- [1680] 서열 번호 1 및 서열 번호 2의 GA 표적화 펩타이드를 위해 실시예 1 및 2에 개시된 동일한 일반 방법들을 사용하여, 서열 번호 1 내지 76에서 개시된 아미노산 서열을 갖는 GA 표적화 펩타이드 유사체(상기 표 I 참조)를 생성시켰다.
- [1681] 시험관 내 이자 β 세포로부터 인슐린 분비를 자극하려는 서열 번호 1 내지 13, 32, 35, 및 40 내지 47, 49 내지 51, 53 내지 55, 및 57 내지 63의 GA 표적화 펩타이드의 능력을, 글루코스-자극된 인슐린 분비(GSIS) 검정을 사용하여 시험하였다. 요약하면, 글루코스 및 GA 표적화 펩타이드를 여러 농도에서 이자 β 세포 배양액에 첨가하고, 시간 경과에 따라 인슐린 수준을 측정함으로써 인슐린 분비를 검출하였다. 각각의 펩타이드에 대해 EC50을 계산하였다. 이 검정의 결과를 하기 표 III에 개시한다.
- [1682] [표 III]

GA 표적화 펩타이드	EC50(μ M)
서열 번호 1(GLP-1 7-36)	<10
서열 번호 2(엑센딘-4)	<10
서열 번호 3	<10
서열 번호 4	<10
서열 번호 5	<10
서열 번호 6	<10
서열 번호 7	<10
서열 번호 8	<10
서열 번호 9	<10
서열 번호 10	<10
서열 번호 11	<10
서열 번호 12	<10
서열 번호 13	<10
서열 번호 32	<10
서열 번호 35	<10
서열 번호 40	<10
서열 번호 41	<10
서열 번호 42	<10
서열 번호 43	<10
서열 번호 44	<10
서열 번호 45	<10
서열 번호 46	<10
서열 번호 47	<10
서열 번호 49	<10
서열 번호 50	<10
서열 번호 51	<10
서열 번호 53	<10
서열 번호 54	<10
서열 번호 55	<10
서열 번호 57	<10
서열 번호 58	<10
서열 번호 59	<10
서열 번호 60	<10
서열 번호 61	<10
서열 번호 62	<10
서열 번호 63	<10

- [1683]
- [1684] 실시예 31: 시험관 내 GA 표적화 펩타이드-링커 접합체-매개된 인슐린 분비의 특성화
- [1685] 서열 번호 1 내지 76의 GA 표적화 펩타이드를 다양한 링커에 연결하여 GA 표적화 펩타이드-링커 접합체를 생성시켰다. 서열 번호 3 내지 5, 14 내지 33, 35 내지 37, 57, 및 63 내지 72의 GA 표적화 펩타이드를 실시예 26에서 합성된 20-원자 AZD 말레이미드 링커("20-원자 AZD")에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



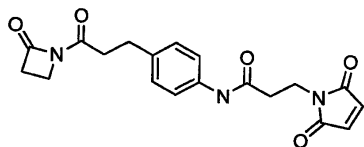
[1686]

[1687]

서열 번호 22 및 서열 번호 32의 GA 표적화 펩타이드에 대한 20-원자 AZD로의 펩타이드의 연결 반응은 각각 도 26 및 27에 예시한다.

[1688]

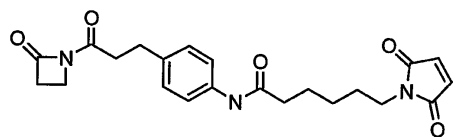
서열 번호 32 및 37의 GA 표적화 펩타이드를 10-원자 AZD 말레이미드 링커 "10-원자 AZD"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1689]

[1690]

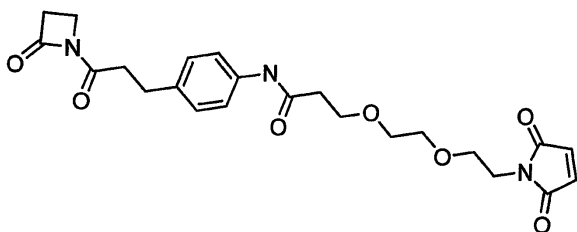
서열 번호 37의 GA 표적화 펩타이드를 13-원자 AZD 말레이미드 링커 "13-원자 AZD"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1691]

[1692]

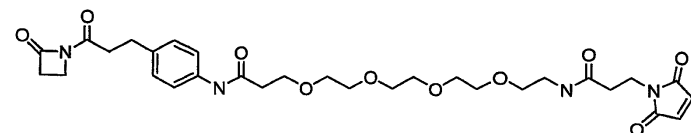
서열 번호 35 및 37의 GA 표적화 펩타이드를 16-원자 AZD 말레이미드 링커 "16-원자 AZD"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1693]

[1694]

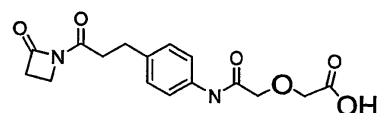
서열 번호 35의 GA 표적화 펩타이드를 26-원자 AZD 말레이미드 링커 "26-원자 AZD"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1695]

[1696]

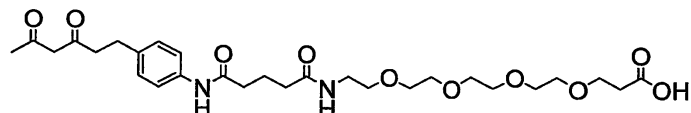
서열 번호 33 및 37의 GA 표적화 펩타이드를 링커 "Gly-AZK"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1697]

[1698]

서열 번호 1, 33, 34, 및 36 내지 37의 GA 표적화 펩타이드를 링커 "PEG4-Glu-DK 링커"에 연결하였으며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[1699]

[1700]

시험관 내 글루코스 분비를 자극하려는 이들 GA 표적화제-링커 접합체의 능력을, 실시예 27에 기재된 GSIS 검

정을 사용하여 측정하였다. 링커에 대한 GA 표적화 펩타이드의 최적 위치를 결정하기 위한 구속 워크 실험(tethered walk experiment)을 위해, 20-원자 AZD에 연결된 서열 번호 4 내지 5 및 14 내지 31의 GA 표적화 펩타이드로 이루어진 접합체를 사용하였다. 이들 각각의 펩타이드는 여러 위치에서 도 30에서 예시한 방식에 따라 측쇄 변형된 Lys 잔기를 함유하였다. 이 실험의 결과는 하기 표 IV에 개시한다.

[표 IV]

GA 표적화제-링커 접합체	EC50(μ M)
서열 번호 4 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 5 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 19 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 20 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 21 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 22 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 23 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 24 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 25 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 26 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 27 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 28 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 32 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 37 - 20 원자 AZD	< 10
서열 번호 32 - 10 원자 AZD	< 10
서열 번호 37 - 10 원자 AZD	< 10
서열 번호 35 - 26 원자 AZD	< 10
서열 번호 33 - Glv-AZD	< 10
서열 번호 1 - PEG4-Glu-DK	< 10
서열 번호 33 - PEG4-Glu-DK	< 10
서열 번호 34 - PEG4-Glu-DK(K20을 통해 연결)	< 10
서열 번호 34 - PEG4-Glu-DK(N-말단에서 연결)	< 10
서열 번호 36 - PEG4-Glu-DK	< 10
서열 번호 37 - PEG4-Glu-DK	< 10
서열 번호 74(K28을 통해 벤조일 캡에 연결)	< 10
서열 번호 75(N-말단에서 트랜스 3-벤사노일 캡에 연결)	< 10
서열 번호 76(N-말단에서 3-아미노페닐아세틸 캡에 연결)	< 10

실시에 32: 글루코스 내성 시험(GIT), 체중 변화 및 음식물 섭취

단일 투여 또는 반복 투여 글루코스 내성 시험 패러다임을 사용하여 본 발명의 예시적 GA 표적화 화합물 및 표적화제의 생체 내 효능을 평가하였다(도 35). 젊은 다 자란 수컷 ob/ob 마우스(잭슨 래보라토리즈(Jackson Laboratories), 미국 메인주 바 하버 소재)에게 0.2 내지 0.3 ml의 주사 부피로 간단한 사용 제약을 갖고서 어깨 중간 구역에 본 발명의 화합물을 피하(SC)로 투여하였다. 마른 한배새끼의 대조 마우스(n=8/군, 잭슨 래보라토리즈, 미국 메인주 바 하버 소재)에 유사하게 비히클을 투여하였다. 먹이 섭취(도 36) 및 누적 체중 변화(도 37)를 매일 아침 모니터링하였다(08:00 내지 09:00 H; 06:00 H에 점등 및 18:00 H에 소등).

표준 프로토콜에 따라 마우스에 구강 글루코스 내성 시험(OGTT)을 가하였다. 요약하면, 마우스를 집단으로 점등 상황을 시작으로 4 내지 5시간 동안 금식시켰다. 이 기간의 끝단에서(오후 초반), 마우스를 구강 글루코스 접종 전 곧바로 그리고 그 후 15 내지 120분의 규칙적 간격으로 꼬리에서 방혈시켰다(1.5 g/kg). 120분 시점의 수거 후, 먹이를 다시 케이지에 주었다. 자가-시험 혈당 측정기를 사용하여 글루코스 수준을 측정하고, 선형 사다리꼴 식(linear trapezoidal equation)을 사용하여, 구강 글루코스 접종 후 시간 함수로서 글루코스에 대한 곡선밑 면적(area-under-the-curve)(AUC)을 계산하였다(도 35).

위치 23(서열 번호 21)에서의 연결은 체중 또는 섭취를 감소시키지 않았으며, 48시간에서 글루코스 내성을 개선시키지 못하였다. 위치 17, 24, 38에서 및 C-말단(서열 번호 25, 20, 14, 131, 132)에서의 연결은 체중 및 섭취를 감소시켰지만, 72시간에서 글루코스 내성을 개선시키지 못하였다. 위치 26(서열 번호 19)에서의 연결은 체중 또는 섭취를 감소시키지 않았으며, 48시간에서 글루코스 내성을 개선시키지 못하였다. 모든 실시예에서는 연결 잔기로서 K 또는 K(SH) 잔기를 사용하였다. 본 발명의 일부 양태에서, 일부 조건 하에서 잘 실시되는 화합물이 특정 용도에 적합할 수 있다. 본 발명의 다른 양태에서, 여러 시험 조건 하에서 장점을 제공하는 화합물이 유리할 수 있다.

데이터를 중간값 \pm 표준 오차로서 나타내며, 군 사이의 차이에 대해 던넛 포스트-훅 시험(Dunnett's post-hoc test)을 사용하는 원웨이(one-way) ANOVA(GraphPad Prism 4.0, 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software Inc.), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에 의해 분석하였다.

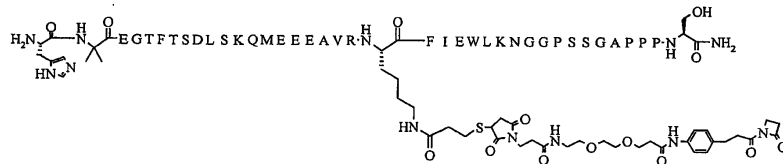
따라서, 본 발명은 앞서 기재된 실시양태에 대해 광범위하게 개시하고 예시하였다. 당해 분야의 숙련자라면, 본 발명에 대해 이의 취지 및 범위로부터 벗어남 없이 다양한 변경이 가능할 수 있음을 인지할 것이다. 모든 공개문헌, 특허 출원 및 등록 특허는 본원에서 개별적인 공개문헌, 특허 출원 및 등록 특허가 그

전체가 참고로 인용하는 것으로 구체적이고 개별적으로 지적되는 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 인용하고 있다. 참고로 인용된 본문에 포함된 정의들은 이 개시내용에서의 정의와 모순되는 것은 배제된다.

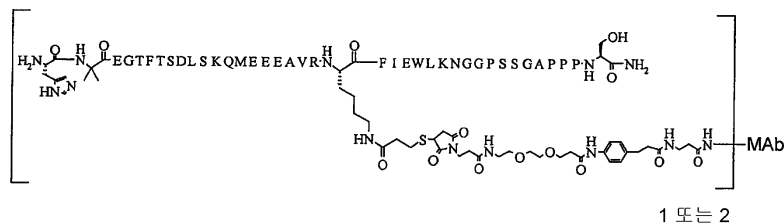
- [1709] 어구 "포함하다/포함하는(comprises/comprising)" 및 어구 "갖는/포함하는(having/including)"은 본 발명에 대해 본원에서 참고로 사용되는 경우 지적된 특징, 정수, 단계 또는 성분(요소)의 존재를 규정하는데 사용되며, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 성분(요소) 또는 이들의 군의 존재 또는 부가를 제외하지 않는다.
- [1710] 별도의 실시양태들에서 명료하도록 기재된 본 발명의 특징들은 또한 단일 실시양태에서 조합된 형태로 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간단하게 단일 실시양태로 기재된 본 발명의 여러 특징들도 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다.
- [1711] 상기한 바로부터, 본 발명의 새로운 개념의 진정한 취지와 범위로부터 벗어남 없이 다수의 변경 및 변형이 가능할 수 있음은 분명할 것이다. 본 개시내용이 발명을 예시된 특정 실시양태에 국한되고자 하지 않은 발명의 예증을 개시하고자 함을 이해할 것이다. 개시내용은 이러한 모든 변경을 첨부된 청구항들에 의해 청구의 범위 내에 속하는 것으로 포괄하고자 한다.
- [1712] 임의의 청구항에서 언급된 기술적 특징들에 참조 기호가 따르는 경우, 이들 참조 기호는 청구의 범위의 명료성을 증가시키려는 단일 목적을 위해 포함되어 있으며, 따라서 이러한 참조 기호는 이들에 의해 예시적으로 확인된 각각의 요소의 범위에 대해 어떠한 제한 효과를 갖지 않는다.

도면

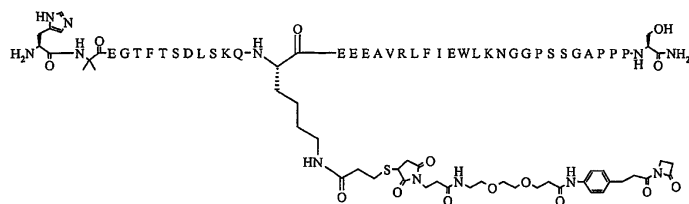
도면1a



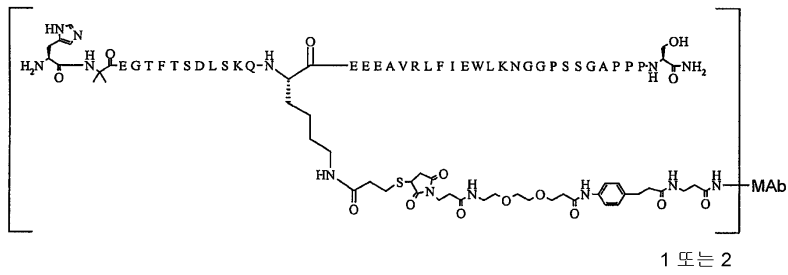
도면1b



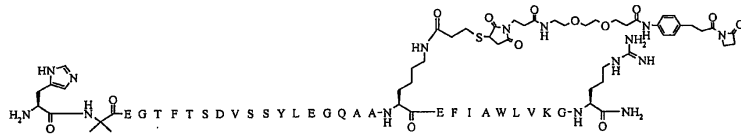
도면2a



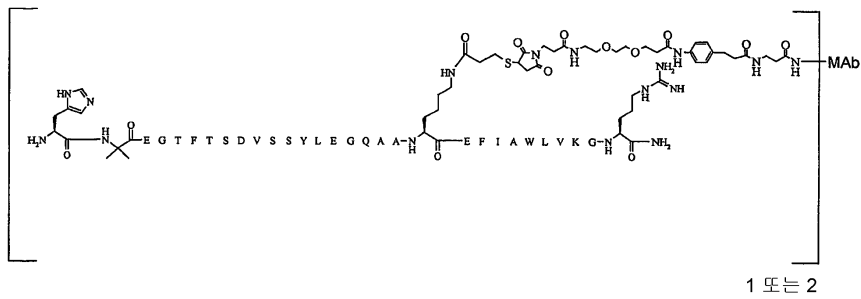
도면2b



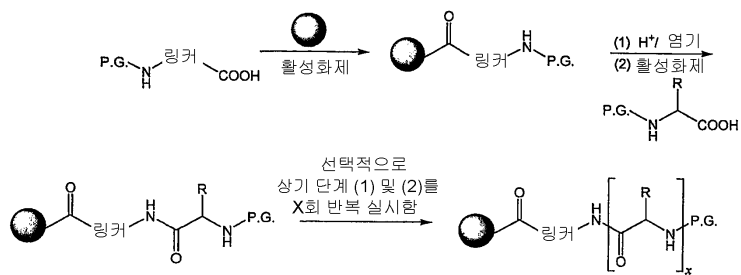
도면3



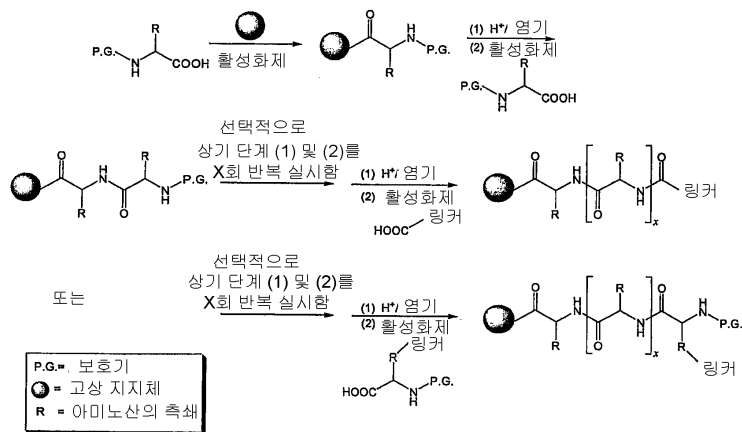
도면4



도면5a



도면5b

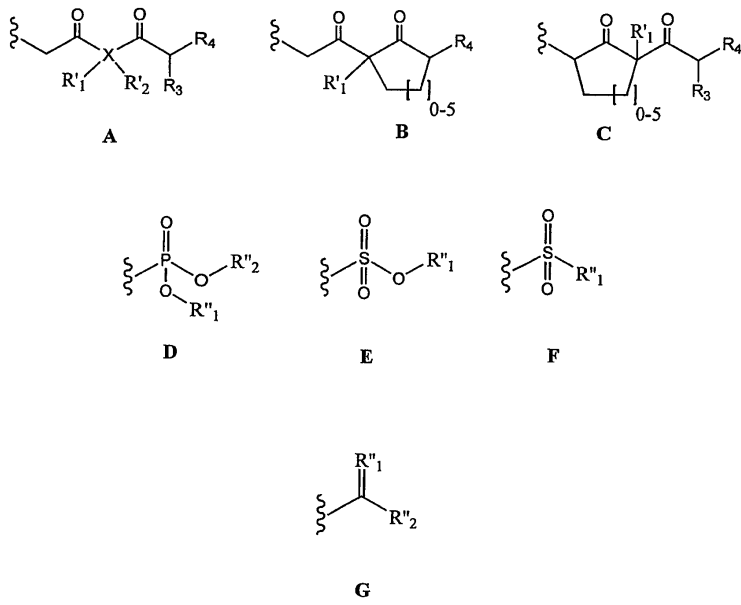


도면6

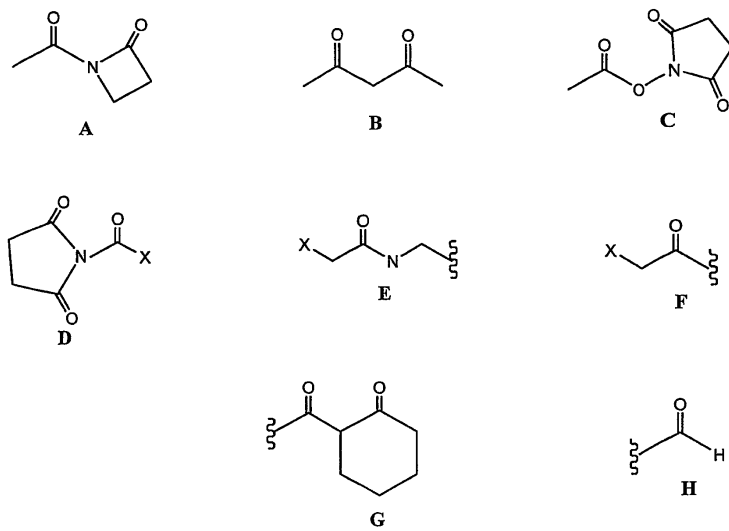
	VL	FR1	CR1	FR2	CR2	FR3	CR3	FR4
12345678901234567890123	1	2	3	4	5	6	7	8
456789012345678901234								9
567890123456789012345								0
678901234567890123456								1
789012345678901234567								2
890123456789012345678								3
901234567890123456789								4
012345678901234567890								5
123456789012345678901								6
234567890123456789012								7
345678901234567890123								8
456789012345678901234								9
567890123456789012345								0
678901234567890123456								1
789012345678901234567								2
890123456789012345678								3
901234567890123456789								4
012345678901234567890								5
123456789012345678901								6
234567890123456789012								7
345678901234567890123								8
456789012345678901234								9
567890123456789012345								0
678901234567890123456								1
789012345678901234567								2
890123456789012345678								3
901234567890123456789								4
012345678901234567890								5
123456789012345678901								6
234567890123456789012								7
345678901234567890123								8
456789012345678901234								9
567890123456789012345								0
678901234567890123456								1
789012345678901234567								2
890123456789012345678								3
901234567890123456789								4
012345678901234567890								5
123456789012345678901								6
234567890123456789012								7
345678901234567890123								8
456789012345678901234								9
567890123456789012345								0
678901234567890123456								1
789012345678901234567								2
890123456789012345678								3
901234567890123456789								4
012345678901234567890								5
123456789012345678901								6
234567890123456789012								7
345678901234567890123								8
456789012345678901234								9
567890123456789012345		</						

도면7

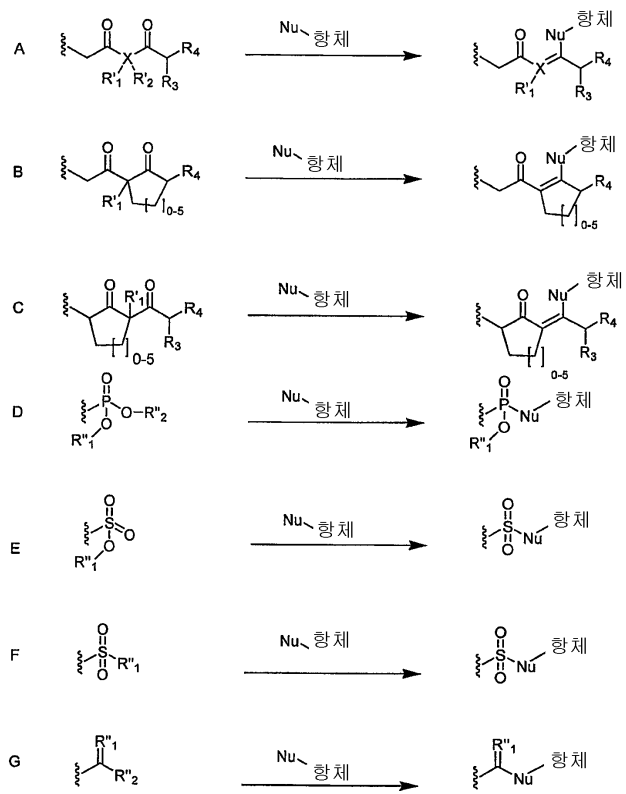
링커 반응기



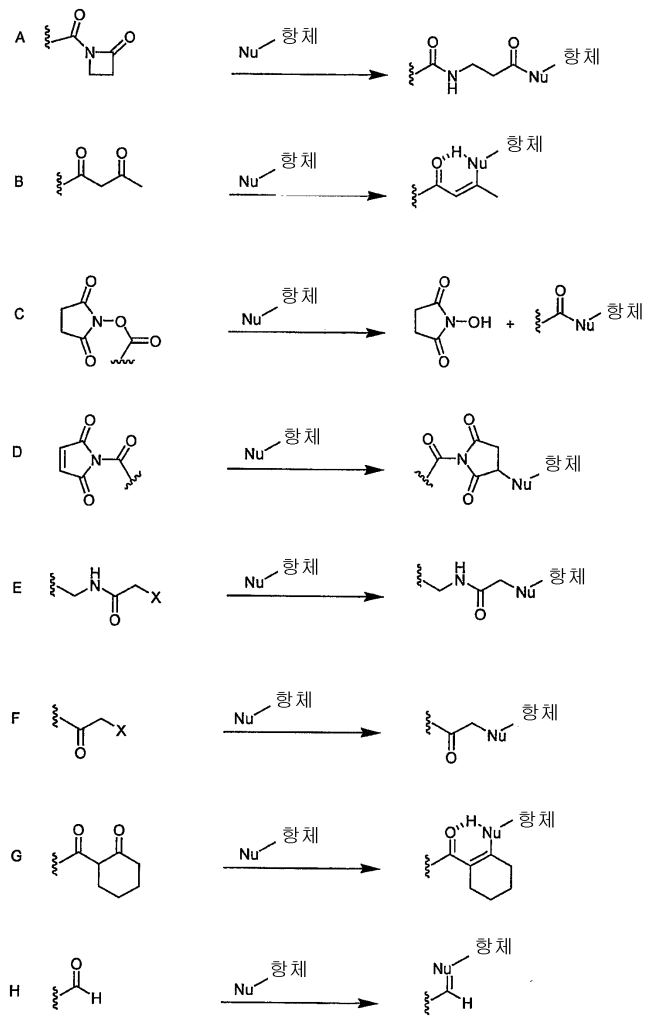
도면8



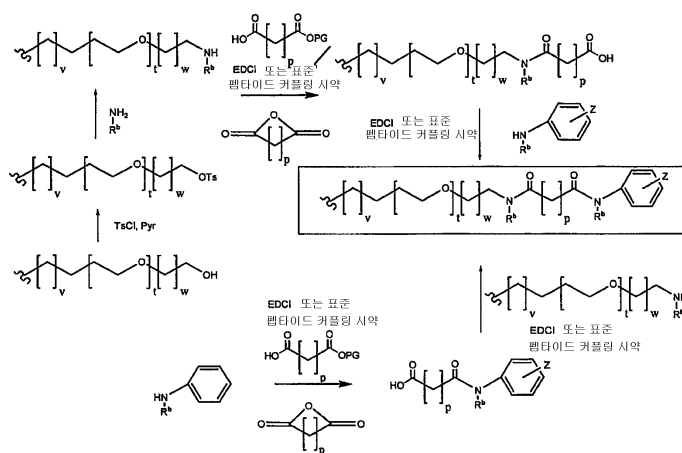
도면9



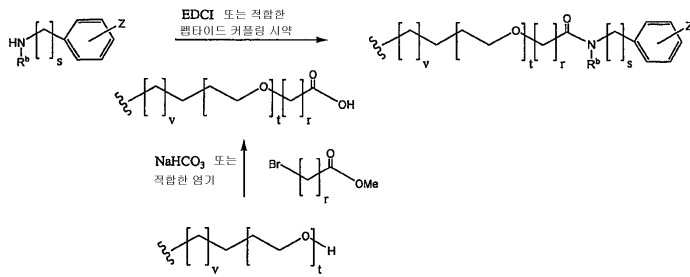
도면10



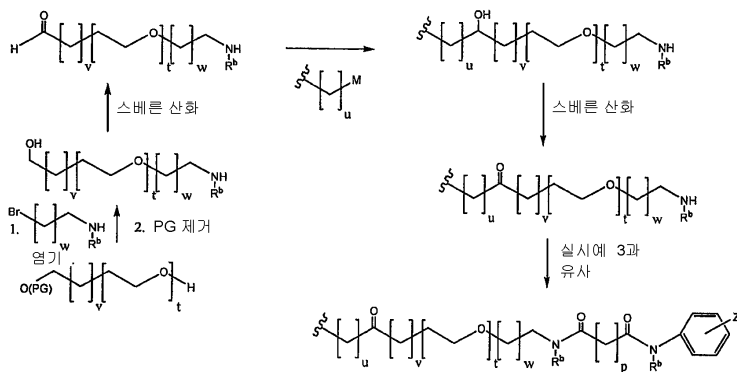
도면11



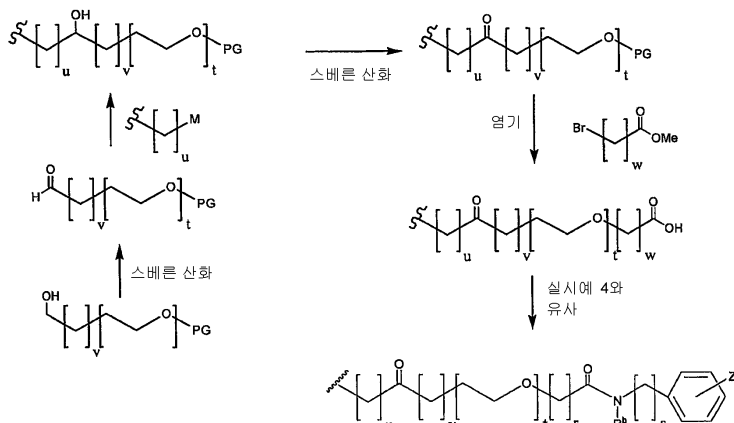
도면12



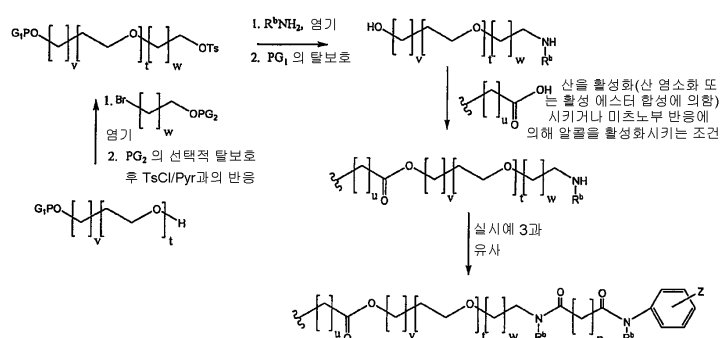
도면13



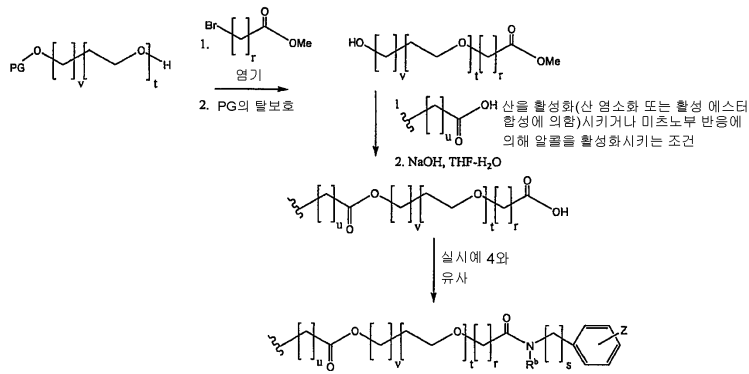
도면14



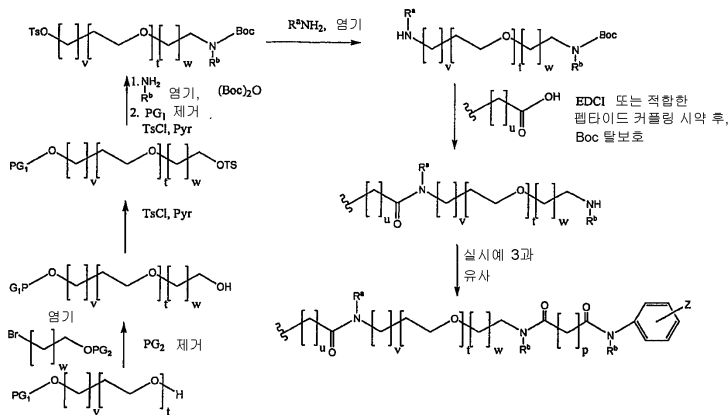
도면15



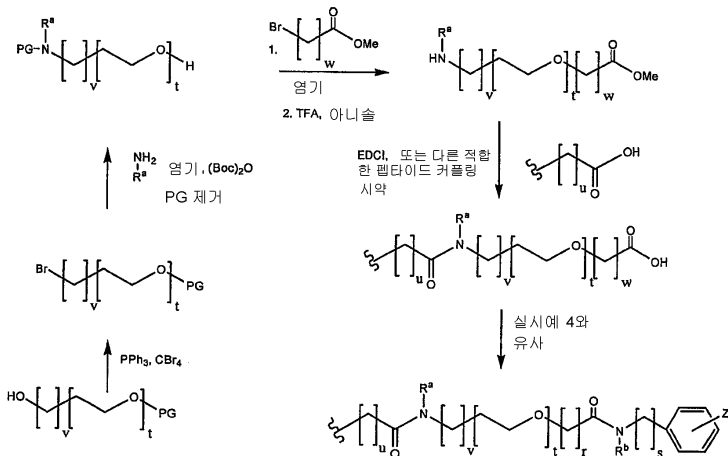
도면16



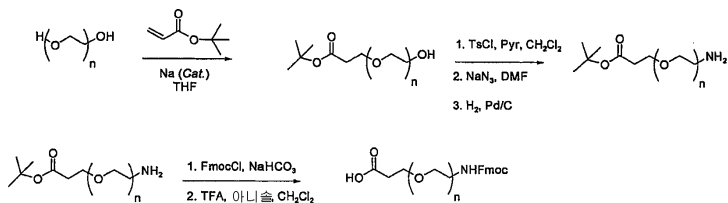
도면17



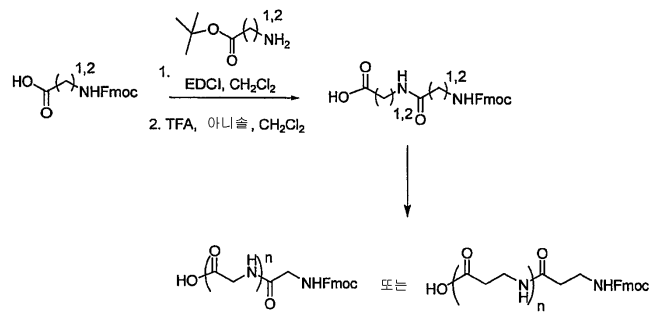
도면18



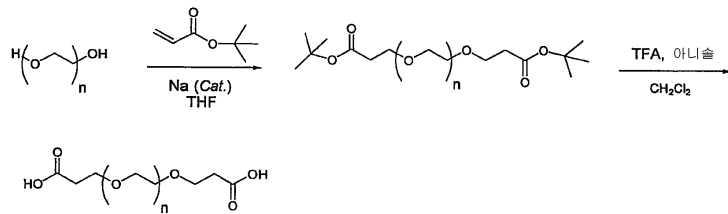
도면19



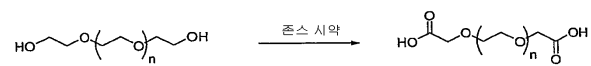
도면20



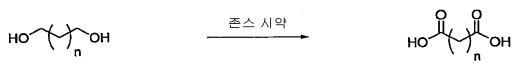
도면21



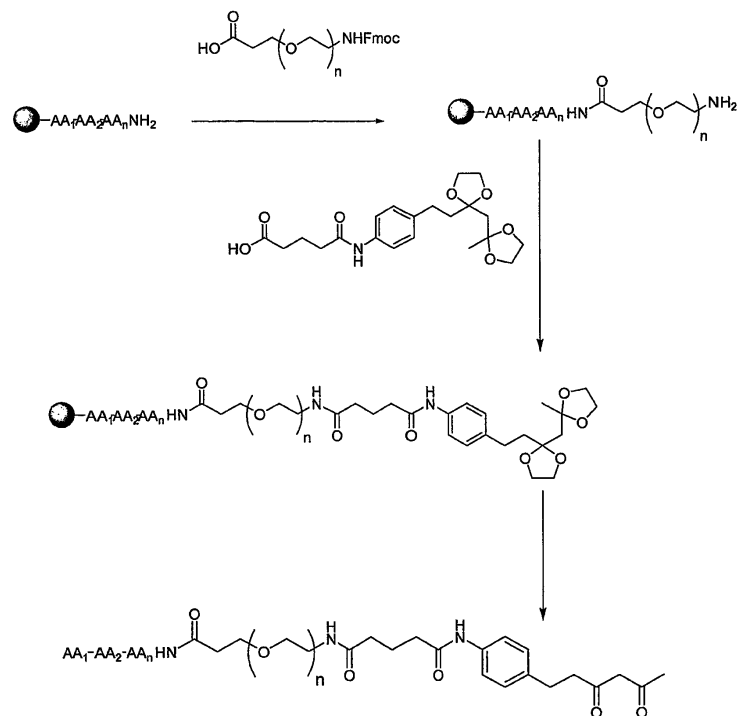
도면22



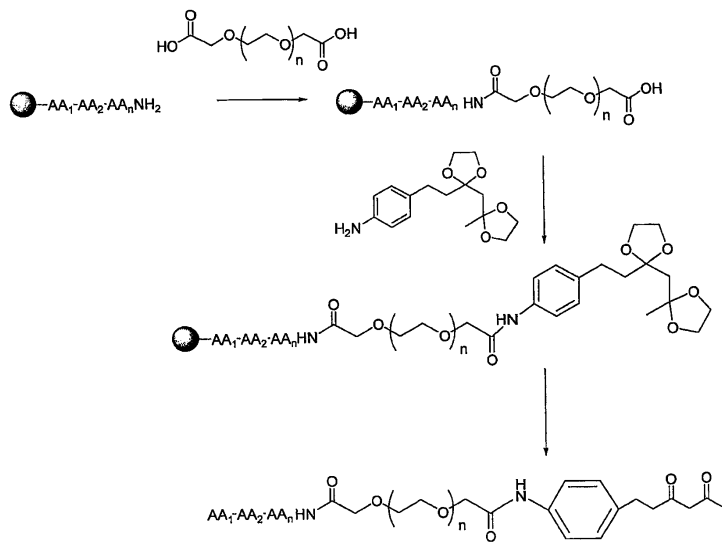
도면23



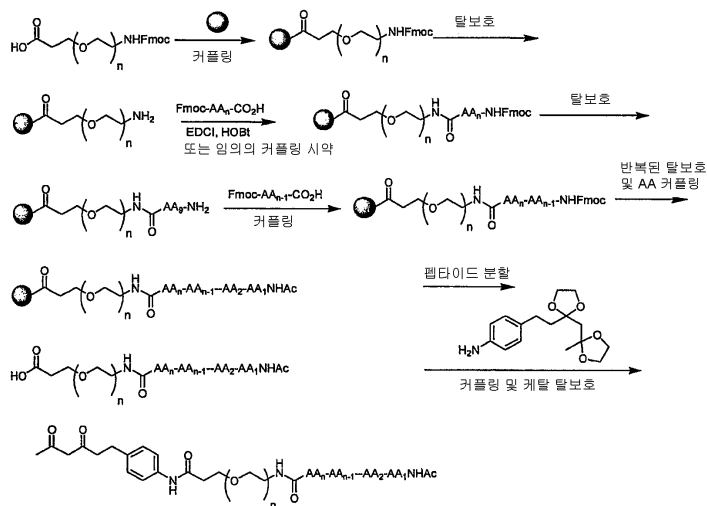
도면24



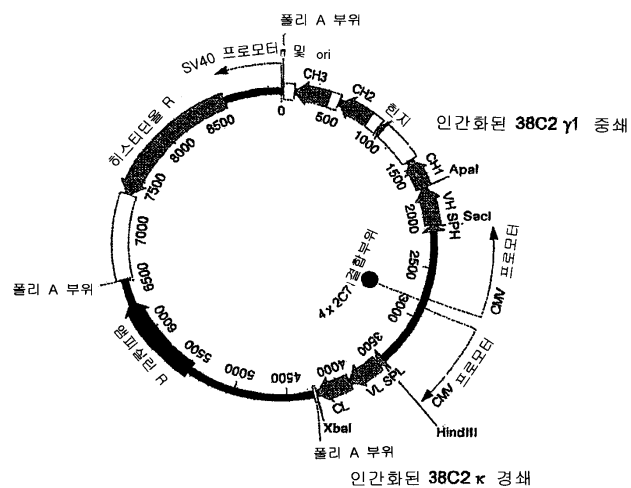
도면25



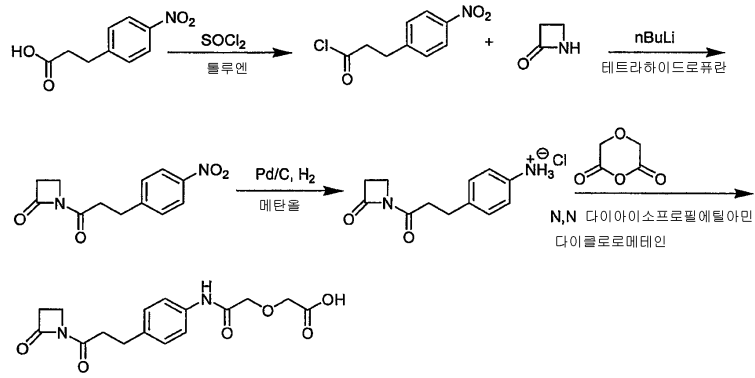
도면26



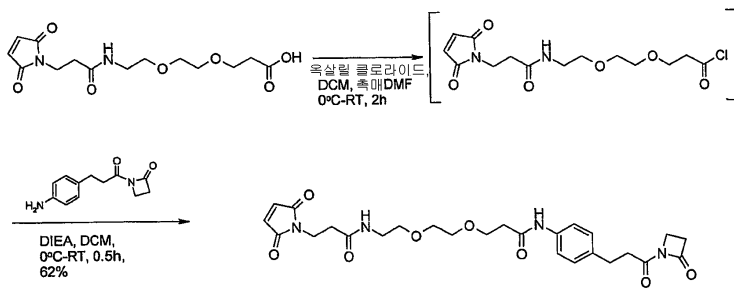
도면27



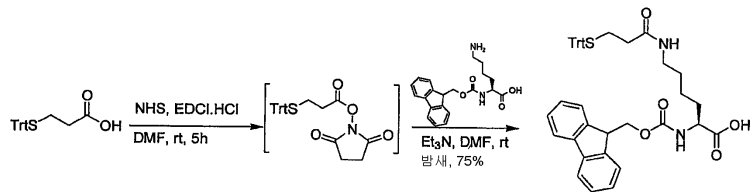
도면28



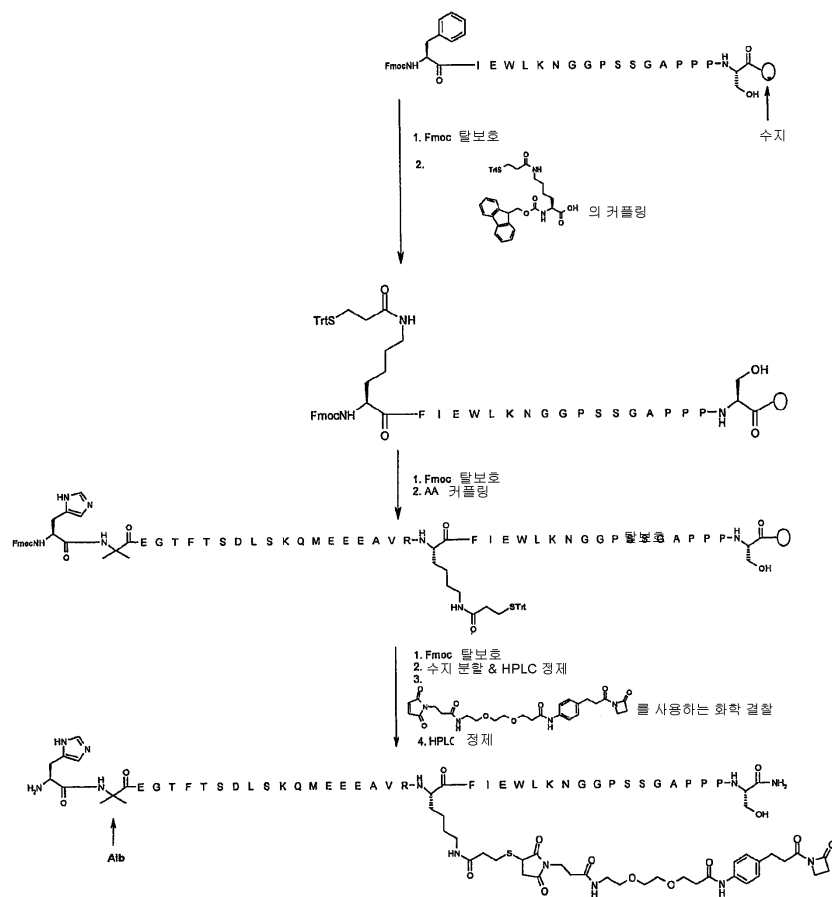
도면29



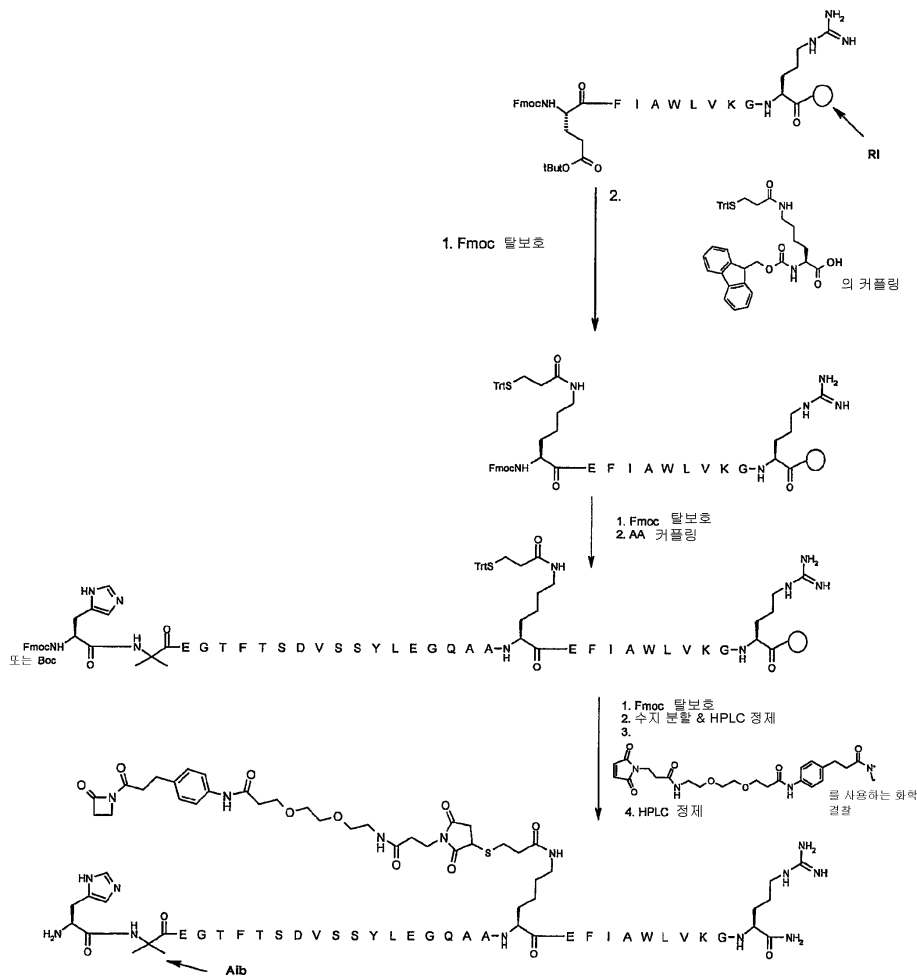
도면30



도면31



도면32

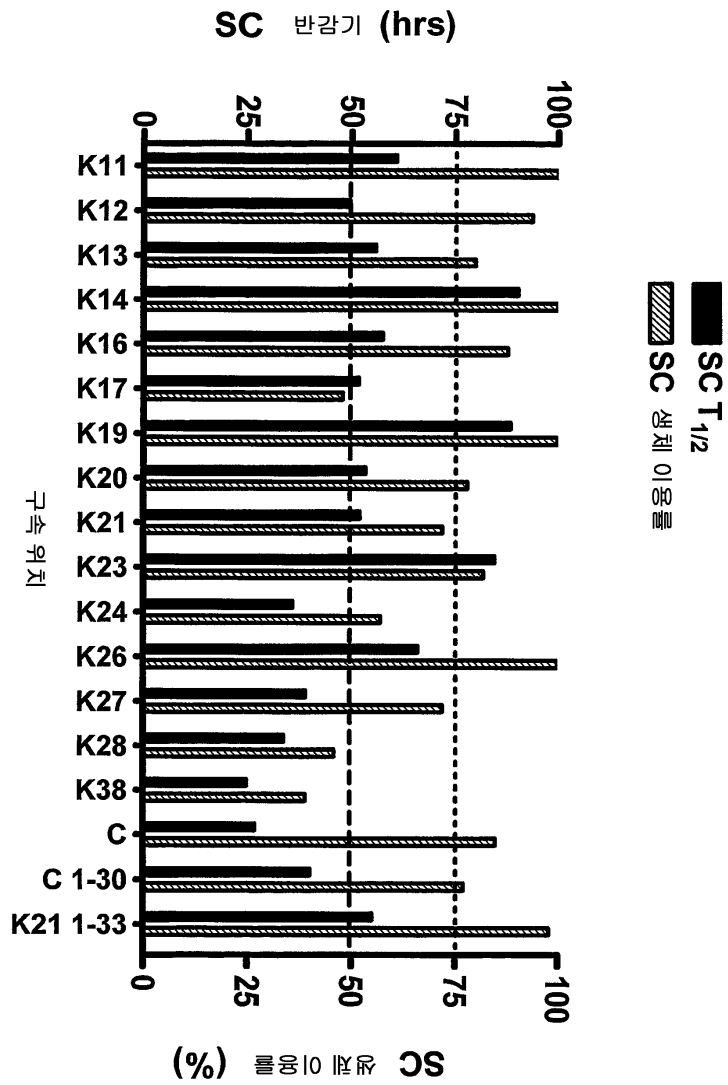


도면33

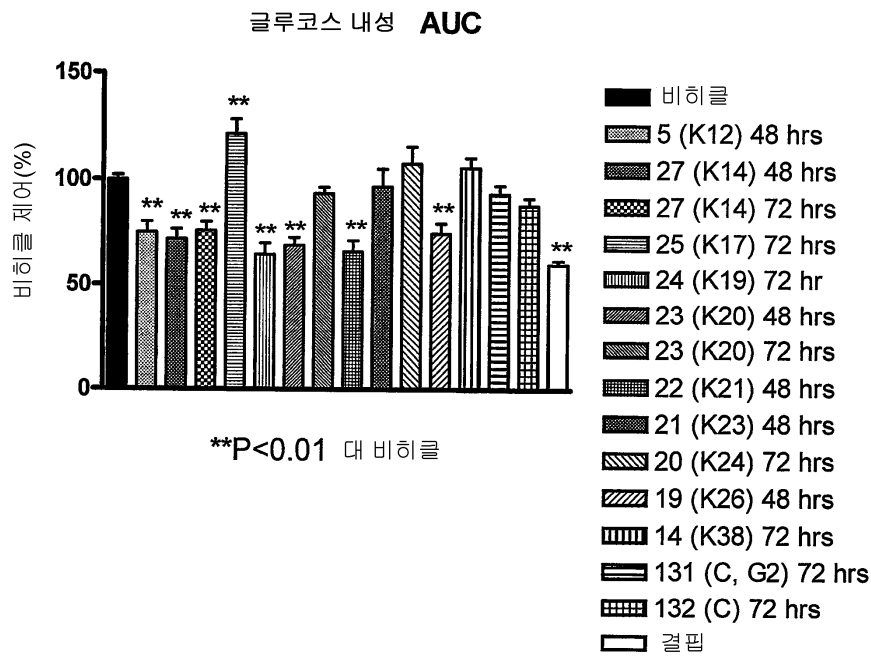
경쇄 (219 아미노산):
 ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLHTYGPSYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPSRF
 SGSGSGTDFLTITSLQPEDFAVYFCSQGTHTLPYTFGGGTVKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
 SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
 EVTHQGLSPVTKSFNRGEC

중쇄 (448 아미노산):
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSNDNYATHYAE
 SVKGRFTISRDNSKNTLYQMNSLR AEDTGIYYCKTYFYSFSYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLA
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT
 QTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVS
 NKALPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

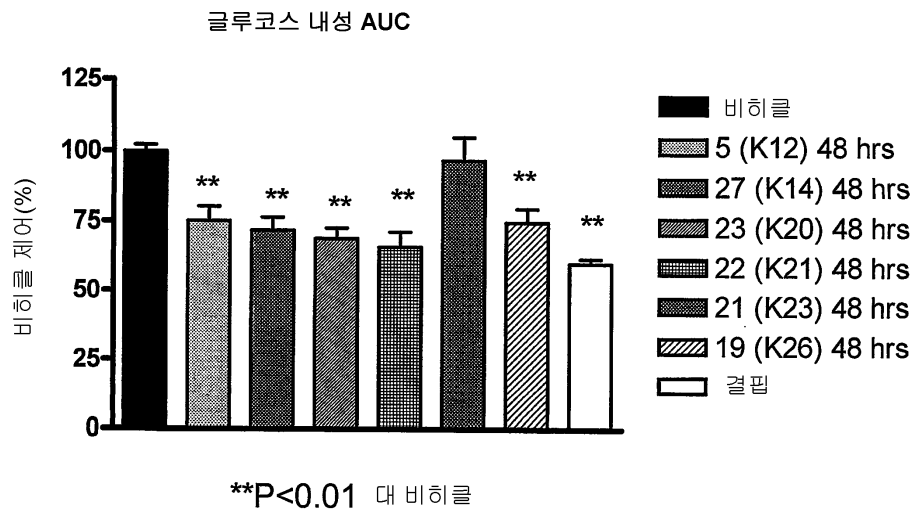
도면34



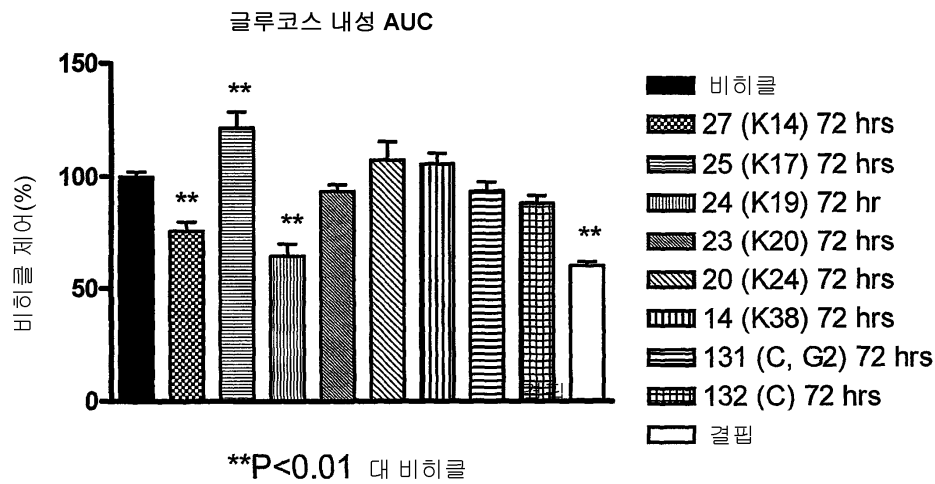
도면35a



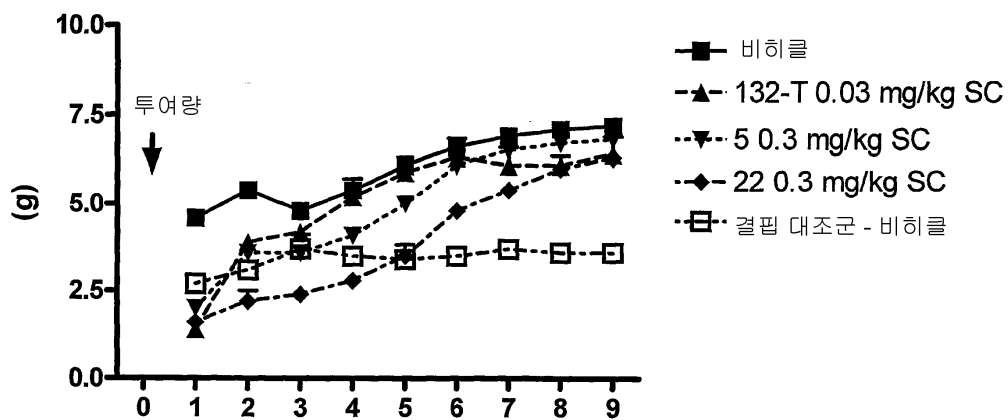
도면35b



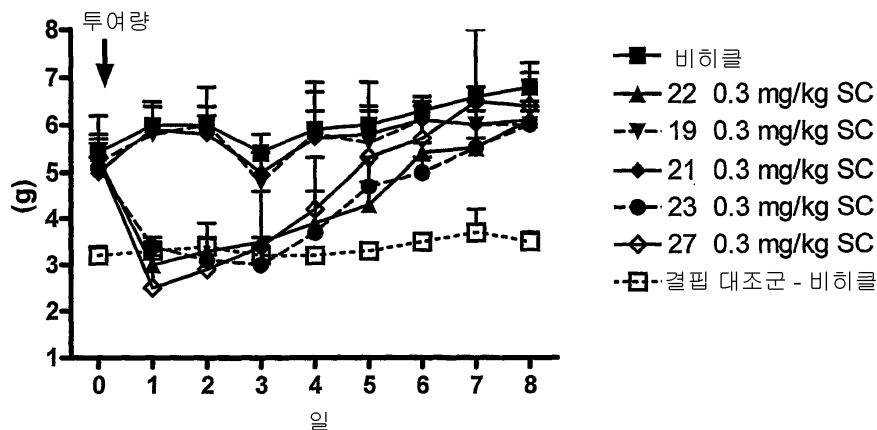
도면35c



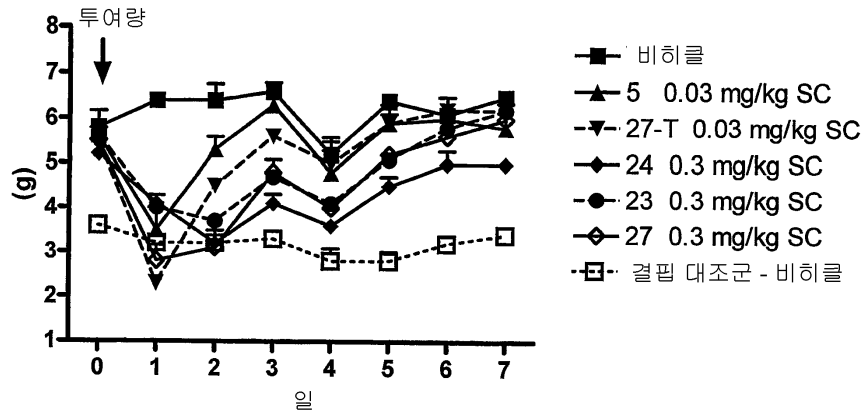
도면36a



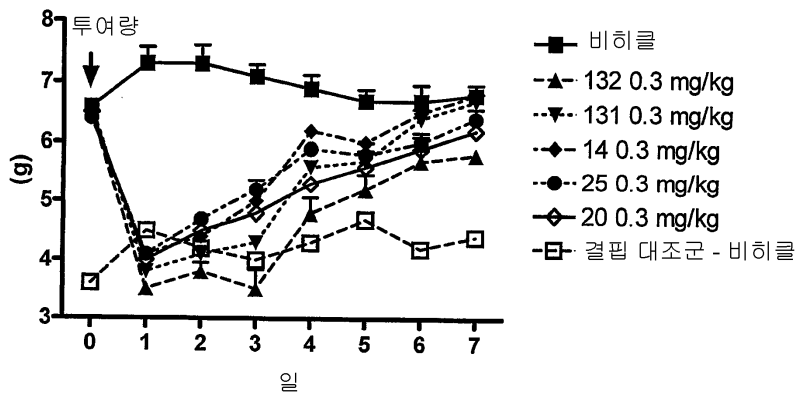
도면36b



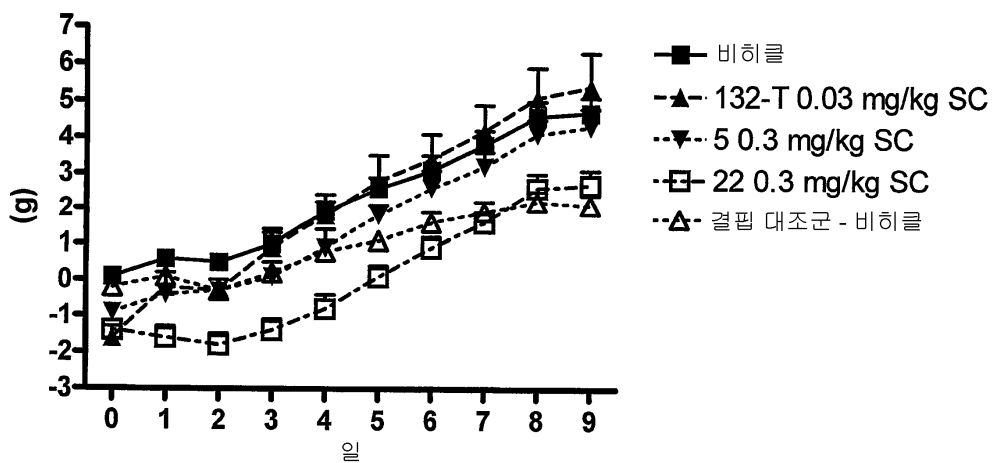
도면36c



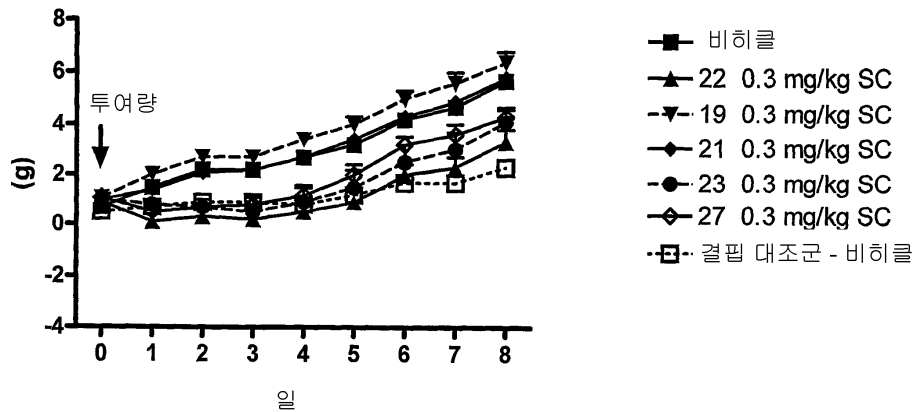
도면36d



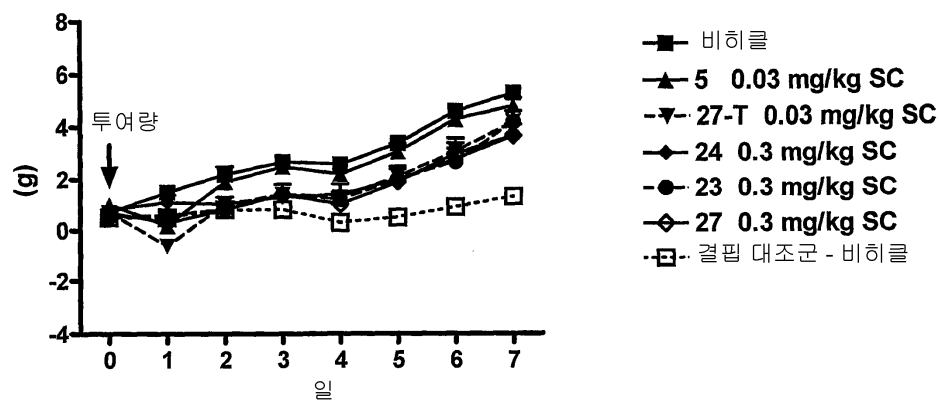
도면37a



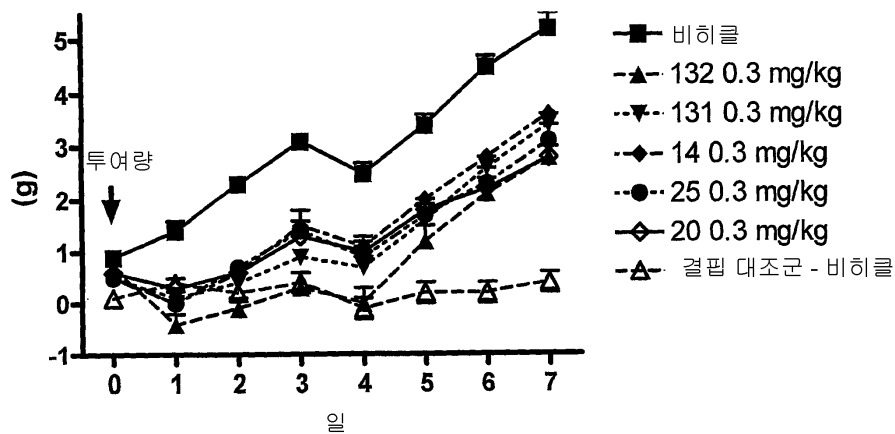
도면37b



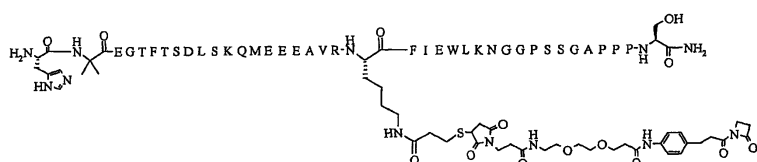
도면37c



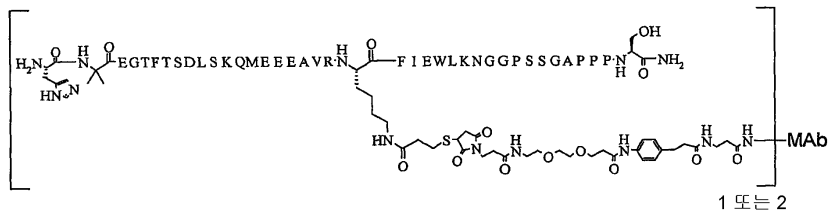
도면37d



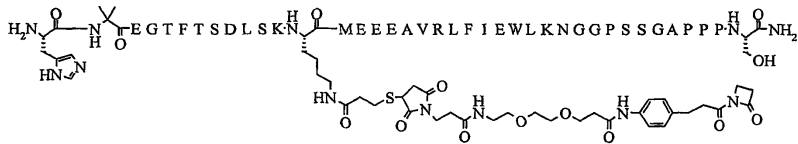
도면38a



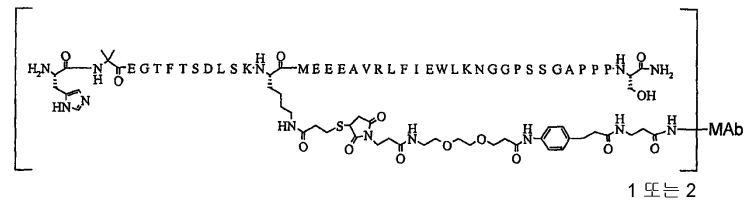
도면38b



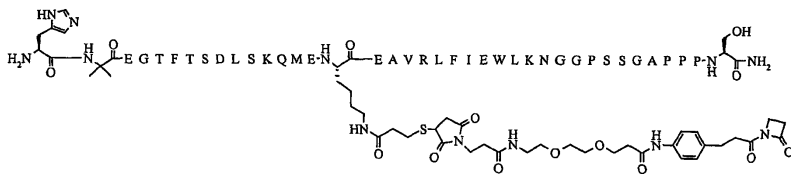
도면39a



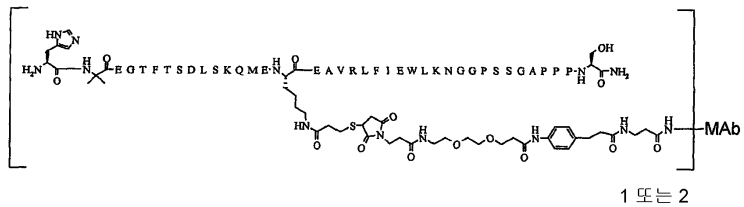
도면39b



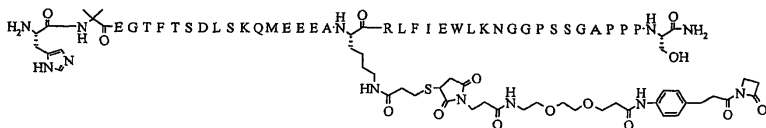
도면40a



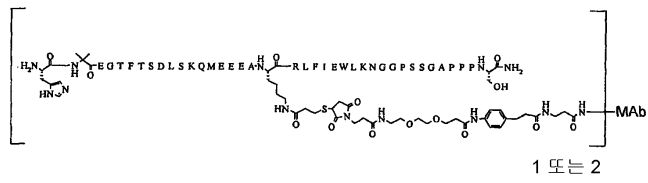
도면40b



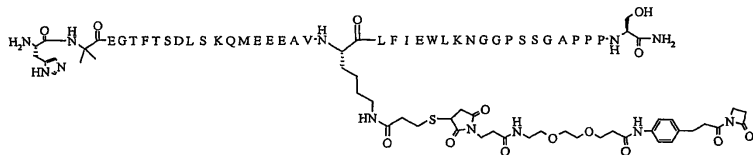
도면41a



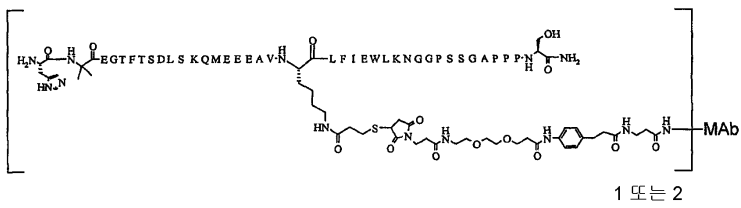
도면41b



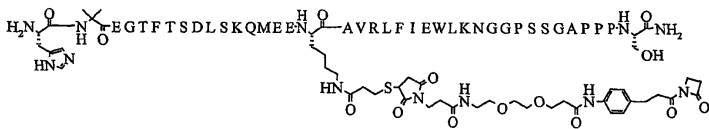
도면42a



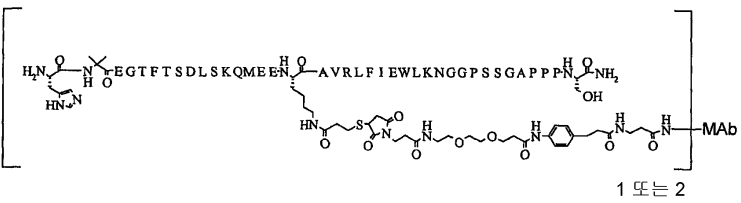
도면42b



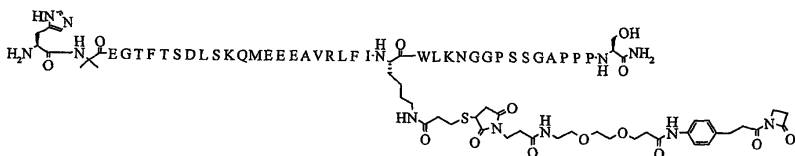
도면43a



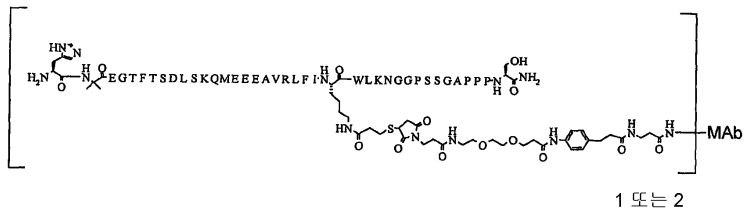
도면43b



도면44a



도면44b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> COVX TECHNOLOGIES IRELAND LIMITED

<120> GLUCAGON-LIKE PROTEIN-1 RECEPTOR (GLP-1R) AGONIST COMPOUNDS

<130> 56633.8018.US03

<140> PCT/IE2008/000001

<141> 2008-01-07

<150> US 60/879,048

<151> 2007-01-05

<150> US 60/939,831

<151> 2007-05-23

<150> US 60/945,319

<151> 2007-06-20

<160> 173

<170> PatentIn version 3.4

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

 $\langle 210 \rangle$ 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with C-terminus lysine addition

<400> 3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 4

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

C-terminal lysine addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 4

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 5

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 5

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 6

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

9 amino acid carboxy truncation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 6

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly

20 25 30

<210> 7
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and
 11 amino acid carboxy truncation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 7
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn

20 25
 <210> 8
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
 Met to Leu substitution at position 14, Trp to Phe substitution
 at position 25, and 11 amino acid carboxy truncation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 8
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

<210> 9
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Met to Leu substitution at position 14, Phe to Ala substitution
at position 22, Trp to Phe substitution at position 25, and 11
amino acid carboxy truncation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 9

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn

20 25

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Met to Leu substitution at position 14, Phe to Ala substitution
at position 22, and Trp to Phe substitution at position 25

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 10

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Met to Leu substitution at position 14, and Trp to Phe
substitution at position 25

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 11

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2, K
to K(Ac) substitution at position 12, and K to K(Ac) substitution
at position 27

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> lysine(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> lysine(Ac)

<400> 12

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 13

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2, K
to K(benzoyl) substitution at position 12, and K to K(benzoyl)
substitution at position 27

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Lysine(benzoyl)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Lysine(benzoyl)

<400> 13

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Pro to Lys substitution at position 38

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 14

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Lys Ser

35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Pro to Lys substitution at position 36

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 15

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Lys Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Lys substitution at position 34

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 16

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Ser to Lys substitution at position 32

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 17

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Lys

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 18

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Asn to Lys substitution at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 18

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Lys substitution at position 26

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 19

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Lys Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 20

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Glu to Lys substitution at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 20

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Lys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Ile to Lys substitution at position 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 21

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Lys Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Lys substitution at position 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 22

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Arg to Lys substitution at position 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 23

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Lys Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Val to Lys substitution at position 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 24

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Lys Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Glu to Lys substitution at position 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 25

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Lys Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Glu to Lys substitution at position 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 26

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Lys

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Met to Lys substitution at position 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 27

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 28

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Gln to Lys substitution at position 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 28

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Lys Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 29

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Ser to Lys substitution at position 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 29

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 30

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Pro to Lys substitution at position 31, and 8 amino acid carboxy
truncation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 30

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Lys

20 25 30

<210> 31

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Leu to Lys substitution at position 21, and 6 amino acid carboxy
truncation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 31

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser

<210> 32

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 32

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 33

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with C-terminal lysine addition

<400> 33

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys
20 25 30

<210> 34

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Gly substitution at position 2,
C-terminal lysine addition

<400> 34

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys
20 25 30

<210> 35

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 35

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg
20 25 30

<210> 36

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 29, and C-terminal lysine
addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 36

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg Lys

20 25 30

<210> 37

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
C-terminal lysine addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 37

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 38

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
C-terminal Lys(SH) addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> lysine(SH)

<400> 38

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Val	Lys
Gly	Arg	Xaa	
20	25	30	

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Lys(SH) substitution at position 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> lysine(SH)

<400> 39

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Xaa
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Val	Lys
Gly	Arg		
20	25	30	

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Leu to Gly substitution at position 14, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 40

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Gly Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Cys substitution at position 14, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 41

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Cys Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 42

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Leu to Phe substitution at position 14, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 42

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Phe Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 43

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Leu to Tyr substitution at position 14, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400>

43

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Tyr Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 44

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Leu to Trp substitution at position 14, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 44

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Trp Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 45

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Glu substitution at position 16, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 45

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Asp substitution at position 16, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 46

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 47

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Lys substitution at position 16, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400>

47

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 48

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Ala to Val substitution at position 19, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 48

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 49

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Ala to Ile substitution at position 19, and Gly to Aib2 at

position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 49

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ile Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 50

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Ala to Leu substitution at position 19, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 50

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Leu Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 51

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Arg substitution at position 20, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400>

51

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Orn substitution at position 20, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> ornithine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 52

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 53

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Trp to Phe substitution at position 25, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 53

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Phe Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 54

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 54

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Arg substitution at position 28, and Gly to Aib2 at
position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 55

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 56

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Orn substitution at position 28, and Gly to Aib2 at

position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> ornithine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 56

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Xaa Xaa Arg

20 25 30

<210> 57

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution

at position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly

to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 57

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 58

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Phe substitution at position 14, Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 58

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Phe Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Tyr substitution at position 14, Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 59

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Tyr Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Leu to Trp substitution at position 14, Gly to Glu substitution
 at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to
 Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 60

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Trp Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 61

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution
 at position 19, Val to Ile substitution at position 27, Lys to
 Arg substitution at position 28, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 61

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 62

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2, Gly to Glu, Ala to Val,
Lys to Arg, Val to Ile, Lys to Arg, and Gly to Aib2 substitutions
at positions 2, 16, 19, 20, 27, 28, and 29, respectively

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 62

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 63

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to

Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at

position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<400> 63

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15
Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 64

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Val to Lys at position 10, Gly to Glu substitution at position
16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile

substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 64

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 65

<211> 30

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Ser to Lys at position 12, Gly to Glu substitution at position

16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile

substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 65

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 66

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Leu to Lys at position 14, Gly to Glu substitution at position

16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile

substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 66

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 67

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Lys substitution at position 16, Ala to Val substitution
at position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly
to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 67

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 68

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Glu at position 16, Ala to Lys substitution at position

18, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile
substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 68

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Lys Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 69

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position

19, Phe to Lys substitution at position 22, Val to Ile
substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 69

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 70
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
 19, Ala to Lys substitution at position 24, Val to Ile
 substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 70

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Ile Lys Xaa Arg
 20 25 30

<210> 71
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
 19, Leu to Lys substitution at position 26, Val to Ile
 substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 71

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Lys Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 72

<211> 40

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to
Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at
position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to
Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<400> 72

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 73

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
 19, Val to Ile substitution at position 27, Lys to Lys(Ac)
 substitution at position 28, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> lysine(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223

> 2-aminoisobutyric acid

<400> 73

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Xaa Xaa Arg

20 25 30

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
 19, Val to Ile substitution at position 27, Lys to Lys(Benzoyl)

substitution at position 28, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Lysine(benzoyl)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 74

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Xaa Xaa Arg

20 25 30

<210> 75

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with trans 3-hexanoyl linked to N-terminal
via His residue, Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to
Glu at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val
to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Histidine linked to trans 3-hexanoyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223>

> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 75

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 76

<211> 30

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> GLP-1 (7-36) peptide with 3-aminophenylacetyl linked to
 N-terminal His residue, Ala to Aib2 substitution at position 2,

 Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 at

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Histidine linked to 3-aminophenylacetyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 76
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg
 20 25 30

<210> 77
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(23)
 <223> FR1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(39)
 <223> CDR1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(54)
 <223> FR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(61)

<223> CDR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (62)..(93)

<223> FR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(102)

<223> CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (103)..(112)

<223> FR4

<400> 77

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Arg Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr

20 25 30

Tyr Gly Ser Pro Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly

85 90 95

Thr His Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 78

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> FR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(35)

<223> CDR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(49)

<223> FR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(68)

<223> CDR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (69)..(100)

<223> FR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)..(107)

<223> CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (108)..(118)

<223> FR4

<400> 78

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Met Lys Leu Ser Cys Glu Ile Ser Gly Leu Thr Phe Arg Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Arg Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Ile Tyr

85 90 95

Tyr Cys Lys Thr Tyr Phe Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ala		
115		
<210> 79		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(23)		
<223> FR1		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (24)..(39)		
<223> CDR1		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (40)..(54)		
<223> FR2		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (55)..(61)		
<223> CDR2		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (62)..(93)		
<223> FR3		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (94)..(102)		
<223> CDR3		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (103)..(112)		
<223> FR4		
<400> 79		
Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr		
20	25	30
Tyr Gly Ser Pro Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		

35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
 85 90 95

Thr His Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 80
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(30)
 <223> FR1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(35)
 <223> CDR1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(49)
 <223> FR2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (50)..(68)
 <223> CDR2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (69)..(100)
 <223> FR3
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)..(107)
 <223> CDR3
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (108)..(118)
 <223> FR4

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Arg Leu Arg Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr

85 90 95

Tyr Cys Lys Thr Tyr Phe Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 81

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(23)

<223> FR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(34)

<223> CDR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(49)

<223> FR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(56)

<223> CDR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(88)

<223> FR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (89)..(95)

<223> CDR3

<400> 81

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro

85 90 95

<210> 82

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> FR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(35)

<223> CDR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(49)

<223> FR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(66)

<223> CDR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (67)..(98)

<223> FR3

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(12)

<223> FR4

<400> 83

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210

> 84

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(4)
 <223> CDR3
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(15)
 <223> FR4
 <400> 84
 Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10 15
 <210> 85
 <211> 68
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PCR primer for generating humanized Vk
 <400> 85
 gagctccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgcgtcacc 60
 atcacttg 68
 <210> 86
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PCR primer for generating humanized Vk
 <400> 86
 attcagatat gggctgcat aagtgtgcag gaggtcttga ctggagcggc aagtgatggt 60
 gacgcggtc 69
 <210> 87
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PCR primer for generating humanized Vk
 <400> 87
 tatggcagcc catatctgaa ttggtatctc cagaaaccag gccagtctcc taagtcctg 60

atctat	66
<210> 88	
<211> 65	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized Vk	
<400> 88	
ctgaaacgtg atgggacacc actgaaacga ttggacactt tatagatcag gagcttagga	60
gactg	65
<210> 89	
<211> 90	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized Vk	
<400> 89	
agtgggtgcc catcacgttt cagtggcagt ggttctggca cagatttcac tctcaccatc	60
agcagttctgc aacctgaaga ttttgacgtg	90
<210> 90	
<211> 87	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized Vk	
<400> 90	
gatctccacc ttggtccctc cgccgaaagt ataaggaggg tgggtgccct gactacagaa	60
gtacactgca aaatcttcag gttgcag	87
<210> 91	
<211> 79	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized VH	
<400> 91	
gaggtgcagc tgggtggagtc tggcgggtgc ttggtacagc ctggcggttc cctgcgcctc	60

tcctgtgcag cctctggct	79
<210> 92	
<211> 81	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized VH	
<400> 92	
ctccagggccc ttctctggag actggcggac ccagctcatc caatagttgc taaaggtgaa	60
gccagaggct gcacaggaga g	81
<210> 93	
<211> 81	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized VH	
<400> 93	
tctccagaga agggcctgga gtgggtctca gagattcgtc tgcgcagtga caactacgcc	60
acgcactatg cagagtctgt c	81
<210> 94	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized VH	
<400> 94	
cagatacagc gtgttcttgg aattgtcacg ggagatgggtg aagcggccct tgacagactc	60
tgcatagtgc gtg	73
<210> 95	
<211> 76	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> PCR primer for generating humanized VH	
<400> 95	
caattccaag aacacgctgt atctgcaaat gaacagcctg cgcgccgagg acacgggcat	60
ttattactgt aaaacg	76
<210> 96	

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PCR primer for generating humanized VH

<400> 96

tgaggagacg gtgaccaggg tgccctggcc ccagtagctg aaactgtaga agtacgtttt 60

acagtaataa atgcccgtg 79

<210> 97

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PCR primer for amplifying h38C2 VH coding sequence

<400> 97

gaggaggagg aggaggagct cactccgagg tgcagctggt ggagtctg 48

<210> 98

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PCR primer for amplifying h38C2 VL coding sequence

<400> 98

gaggaggagg aggagaagct tgttgctctg gatctctggt gcctacgggg agctccagat 60

gaccagctct cc 72

<210> 99

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Pro to K(SH) substitution at position 38

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(38)

<223> lysine(SH)

<400> 99

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Xaa Ser

35

<210> 100

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Pro to K(SH) substitution at position 36

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(36)

<223> lysine(SH)

<400> 100

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Pro Pro Ser

35

<210> 101

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Gly to K(SH) substitution at position 34

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> lysine(SH)

<400> 101

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 102

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Asn to K(SH) substitution at position 28

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<

223> lysine(SH)

<400> 102

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Xaa Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 103

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Leu to K(SH) substitution at position 26

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> lysine(SH)

<400> 103

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Xaa Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 104

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Glu to K(SH) substitution at position 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> lysine(SH)

<400> 104

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Xaa Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 105

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Ile to K(SH) substitution at position 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> lysine(SH)

<400> 105

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 106

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Leu to K(SH) substitution at position 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> lysine(SH)

<400> 106

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Xaa Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 107

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Arg to K(SH) substitution at position 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> lysine(SH)

<400> 107

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Xaa Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 108

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Val to K(SH) substitution at position 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> lysine(SH)

<400> 108

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Xaa Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 109

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Glu to K(SH) substitution at position 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> lysine(SH)

<400> 109

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Xaa Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 110

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Glu to K(SH) substitution at position 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> lysine(SH)

<400> 110

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Xaa

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 111

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Met to K(SH) substitution at position 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> lysine(SH)

<400> 111

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 112

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Gln to K(SH) substitution at position 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> lysine(SH)

<400> 112

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Xaa Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 113

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
Ser to K(SH) substitution at position 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> lysine(SH)

<400> 113

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Xaa Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
<210> 114
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
 Pro to Lys(SH) substitution at position 31, and 8 amino acid
 carboxy truncation
<220><221>
 MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 2-aminoisobutyric acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> lysine(SH)
<400> 114
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa
 20 25 30
<210> 115
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,
 Leu to Lys substitution at position 21, Lys to Lys(SH)
 substitution at position 27, and 6 amino acid carboxy truncation
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> lysine(SH)

<400> 115

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser

<210> 116

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Val to Lys(SH) at position 10, Gly to Glu substitution at
position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile
substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 116

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 117

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Ser to Lys(SH) at position 12, Gly to Glu substitution at

 position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile
 substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> lysine(SH)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> 2-aminoisobutyric acid
 <400> 117
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

 20 25 30
 <210> 118
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Leu to Lys(SH) at position 14, Gly to Glu substitution at
 position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile
 substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 118

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 119

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Lys(SH) substitution at position 16, Ala to Val

substitution at position 19, Val to Ile substitution at position

27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 119

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 120

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Lys(SH) substitution at
 position 18, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile
 substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 120

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Xaa Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 121

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
 Gly to Glu at position 16, Ala to Val at position 19, Lys to
 Lys(SH) at position 20, Phe to Lys at position 22, Val to Ile at
 position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 121

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Xaa Glu Lys Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 122

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
19, Ala to Lys(SH) substitution at position 24, Val to Ile
substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 122

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 123

<211> 30

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Glu at position 16, Ala to Val substitution at position
19, Leu to Lys(SH) substitution at position 26, Val to Ile
substitution at position 27, and Gly to Aib2 at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 123

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Xaa Ile Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 124

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to

Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at
position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to
Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> lysine(SH)

<400> 124

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 125

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Lys to Arg substitution at position 28

<400> 125

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg

20 25 30

<210> 126

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Lys to Arg substitution at position 20,

Lys to Arg substitution at position 28, and C-terminal Lys addition

<400> 126

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 127

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Lys to Arg substitution at position 20,
Lys to Arg substitution at position 28, and Arg to Lys
substitution at position 30

<400> 127

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys

20 25 30

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 16, and Gly to Aib2
substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 128

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 129

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2
and Gly to Aib2 substitution at position 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 129

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 130

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution
at position 20, Lys to Arg substitution at position 28, Gly to
Aib2 substitution at position 29, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 130

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Arg
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Val	Arg
Xaa	Arg	Lys	
20	25	30	

<210> 131

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Arg substitution at position 20, Lys to Arg substitution
at position 28, Gly to Aib2 substitution at position 29, and
C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 131

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Arg
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Val	Arg
Xaa	Arg	Lys	
20	25	30	

<210> 132

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution

at position 20, Lys to Arg substitution at position 28, and

C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 132

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 133

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution

at position 20, and Gly to Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220>

><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 133

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 134

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Lys to Arg substitution at position 20, and C-terminal Lys

addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 134

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 135

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution

at position 20, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 135

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 136

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution

at position 28, and Gly to Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 136

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 137

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Lys to Arg substitution at position 28, Gly to Aib2 substitution

at position 29, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 137

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Xaa Arg Lys

20 25 30

<210> 138

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Lys to Arg substitution

at position 28, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 138

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 139

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 16, Gly to Aib2 substitution
at position 29, and C-terminal Ala-Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 139

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg Ala Lys

20 25 30

<210> 140

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 29, and C-terminal Ala-Lys
addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 140

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg Ala Lys
 20 25 30

<210> 141

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, and C-terminal Ala-Lys
addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 141

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Ala Lys
 20 25 30

<210> 142

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Gly to Aib2 substitution
at position 29, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400>

> 142

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg Lys

20 25 30

<210> 143

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,
Gly to Aib2 substitution at position 16, and C-terminal Lys
addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 143

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 144

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to D-Ala substitution at position 2

and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> D-Alanine

<400> 144

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 145

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2,

Gly to Aib2 substitution at position 16, Ala to Aib2 substitution
at position 19, and C-terminal Lys addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 145

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 146

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2, Gly to Glu, Gln to Glu,

Lys to Arg, Ala to Glu, and Lys to Arg substitutions at positions
2, 16, 17, 20, 24, and 28, respectively, and C-terminal Lys
addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<400> 146

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1	5	10	15
Glu	Ala	Ala	Arg
Glu	Phe	Ile	Glu
Trp	Leu	Val	Arg
Gly	Arg	Lys	
20	25	30	

<210> 147

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with six Lys C-terminal addition

<400> 147

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1	5	10	15
Glu	Ala	Val	Arg
Leu	Phe	Ile	Glu
Trp	Leu	Lys	Asn
Gly	Gly	Pro	Ser

20	25	30
Ser	Gly	Ala
Pro	Pro	Pro
Ser	Lys	Lys
Lys	Lys	Lys
Lys	Lys	Lys

35	40	45
----	----	----

<210> 148

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and
Lys at position 27 attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 148

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 149

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Leu to Lys substitution at position 21, where Lys at position 21

is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 149

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Xaa Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 150

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and
Arg to Lys substitution at position 20, where Lys at position 20
is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 150

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Xaa Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 151

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and
Val to Lys substitution at position 19, where Lys at position 19
is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 151

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Xaa Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 152

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Met to Lys substitution at position 14, where Lys at position 14

is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 152

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 153

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to

Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at

position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to

Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 153

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 154

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to

Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at

position 19, Val to Ile substitution at position 27, Gly to Aib2

substitution at position 29, Lys at position 20 attached to

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<400> 154

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 155

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2, Lys at position 20

attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 155

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 156

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Lys at position 27 attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 156

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 157

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Lys at position 21 attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 157

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Xaa Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 158

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Lys at position 20 attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 158

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Xaa Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 159

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Lys at position 19 attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 159

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Xaa Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 160

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Lys at position 14 attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 160

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 161

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile substitution at position 27, and Gly to Aib2 substitution at position 29

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 161

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 162

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at

position 19, Val to Ile substitution at position 27, Gly to Aib2
substitution at position 29, Lys at position 20 attached to

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<400> 162

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 163

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36) peptide with Ala to Aib2, Lys at position 20

attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 163

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 164

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Glu to Lys substitution at position 16, where Lys at position 16

is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 164

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Xaa

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 165

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

Glu to Lys substitution at position 16, where Lys at position 16

is attached to linker L'

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Lysine attached to linker L'

<400> 165

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Xaa

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 166

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with C-terminus Lys addition, where Lys at
position 40 is attached to linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 166

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 167

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

C-terminal Lys addition, where Lys at position 40 is attached to
linker L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Lysine attached to linker L

<400> 167

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 168

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Ser to K(SH) substitution at position 32

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> lysine(SH)

<400> 168

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Xaa

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 169

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Lys at position 12 is K(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Lysine(SH)

<400> 169

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 170

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2,

Lys at position 27 is K(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> lysine(SH)

<400> 170

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 171

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> GLP-1 (7-36)/exendin-4 fusion peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1 peptide with Ala to Aib2 substitution at position 2, Gly to Glu substitution at position 16, Ala to Val substitution at position 19, Val to Ile substitution at position 27, Gly to Aib2

substitution at position 29, Lys(SH) at position 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Lysine(SH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(39)

<223> Corresponds to residues 31-39 of exendin-4

<400> 171

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Xaa Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 172

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with C-terminus Lys(SH) addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Lys(SH)

<400> 172

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 173

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Exendin-4 peptide with Gly to Aib2 substitution at position 2 and

C-terminal Lys(SH) addition

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223>

> lysine(SH)

<400> 173

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40