(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월24일
(11) 등록번호 10-2786270
(24) 등록일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/56 (2017.01) *A61K 38/29* (2024.01)
A61K 47/60 (2017.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) *A61P 5/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/56 (2017.08)
A61K 38/29 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2023-7002031(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년02월28일
심사청구일자 2023년02월16일
(85) 번역문제출일자 2023년01월17일
(65) 공개번호 10-2023-0015517
(43) 공개일자 2023년01월31일
(62) 원출원 특허 10-2021-7038031
원출원일자(국제) 2017년02월28일
심사청구일자 2022년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/054550
(87) 국제공개번호 WO 2017/148883
국제공개일자 2017년09월08일
(30) 우선권주장
16158048.5 2016년03월01일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009095479 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아센디스 파마 본 디지즈 에이/에스
덴마크 2900 헬레루프 투보르그 블러바드 12
(72) 발명자
스프로괴 케네트
덴마크 2840 홀테 벵게스티엔 7
클리만 펠릭스
독일 55118 마인츠 아담-칼릴온-슈트라쎄 58
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 하재욱

(54) 발명의 명칭 **PTH 프로드럭**

(57) 요 약

본 발명은 PTH 프로드럭, 이러한 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물, 및 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/60 (2017.08)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 19/10 (2018.01)
A61P 5/18 (2018.01)
(72) 발명자
마이트로 기욤
독일 68199 만하임 탄호이저링 180
크루쉬 마티아스
독일 69434 허쉬호른 암 홍어베르크 15
베게 토마스
독일 69115 하이델베르크 쿠르퓌어스텐안라게 45
제들러 요아힘
독일 69126 하이델베르크 어브프린첸슈트라쎄 13

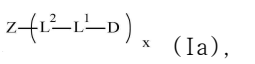
(30) 우선권주장
16179294.0 2016년07월13일
유럽특허청(EPO)(EP)
16191484.1 2016년09월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
17155839.8 2017년02월13일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

PTH 접합체를 포함하는, 부갑상선기능저하증의 치료를 위한 약학 조성물로서, PTH 접합체는 경계값을 포함한 pH 3 내지 8 범위의 pH를 갖고, PTH 접합체는 하기 화학식 (Ia)의 것인 약학 조성물:

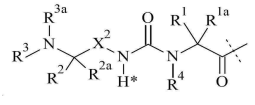


(Ia),

상기 식에서,

-D는 서열번호 51 또는 서열번호 52의 서열을 갖는 PTH 모이어티(moiety)이고;

$-L^1-$은 하기 화학식 (IIb-i)의 것이고:



(IIb-i),

상기 식에서, 파선은 -D의 N-말단 아민 작용기에 대한 부착을 나타내고;

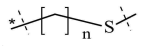
$-X^2-$는 $-C(R^8R^{8a})-$이고;

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^4$, $-R^8$, $-R^{8a}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$-R^3$, $-R^{3a}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 단, $-R^3$, $-R^{3a}$ 중 하나 또는 둘 다가 -H 이외의 것인 경우, 이들은 SP^3-혼성화 탄소 원자를 통해 이들이 부착된 N에 연결되며;

$-L^1-$은 $-L^2-Z$로 치환되고; 단, 화학식 (IIb-i)에서 별표로 표시된 수소는 $-L^2-Z$로 치환되지 않고;

$-L^2-$는 하기 화학식 (i)의 스페이서 모이어티이고:



(i),

상기 식에서, 별표로 표시된 파선은 $-L^1-$에의 부착을 나타내고;

표시되지 않은 파선은 -Z에의 부착을 나타내며;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 18로 구성되는 군으로부터 선택되고; 화학식 (i)의 모이어티는 더 치환될 수 있고;

-Z는 분자량이 경계값을 포함한 12 kDa 내지 100 kDa의 범위를 갖는 수용성 분지형 PEG 기반 폴리머이고;

x는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, pH가 경계값을 포함한 pH 4 내지 6 범위인 약학 조성물.

청구항 3

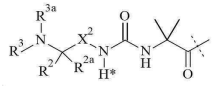
제1항 또는 제2항에 있어서, pH가 경계값을 포함한 pH 4 내지 5 범위인 약학 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, -D가 서열번호 51의 서열을 가진 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 모이어티 -L^1-이 하기 화학식 (IIb-ii)의 것인 약학 조성물:



(IIb-ii),

상기 식에서,

파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

-R^2, -R^{2a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

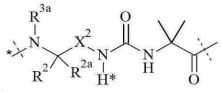
-R^3, -R^{3a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 단, -R^3, -R^{3a} 중 하나 또는 둘 다가 -H 이외의 것인 경우, 이들은 SP^3-혼성화 탄소 원자를 통해 이들이 부착된 N에 연결되며;

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

-L^1-은 -L^2-Z로 치환되고; 단, 화학식 (IIb-ii)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z로 치환되지 않는다.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 모이어티 -L^1-이 하기 화학식 (IIb-ii')의 것인 약학 조성물:



(IIb-ii'),

상기 식에서,

파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

별표로 표시된 파선은 -L^2-에의 부착을 나타내고;

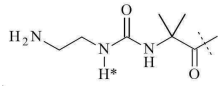
-R^2, -R^{2a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

-R^{3a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 단, -R^{3a}가 -H 이외의 것인 경우, 이것은 SP^3-혼성화 탄소 원자를 통해 이것이 부착된 N에 연결되며;

-X^2-는 -C(R^8R^{8a})- 또는 -C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-이다.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 모이어티 -L^1-이 하기 화학식 (IIb-iii)의 것인 약학 조성물:



(IIb-iii),

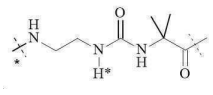
상기 식에서,

파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

-L^1-은 -L^2-Z로 치환되고; 단, 화학식 (IIb-iii)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z로 치환되지 않는다.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 모이어티 -L^1-이 하기 화학식 (IIb-iii')의 것인 약학 조성물:


(IIb-iii'),

상기 식에서,

파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

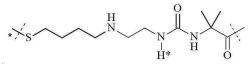
별표로 표시된 파선은 -L^2-에의 부착을 나타낸다.

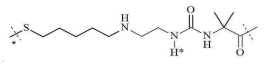
청구항 9

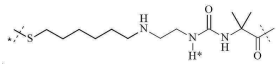
제1항 또는 제2항에 있어서, n이 6인 약학 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 모이어티 -L^1-L^2-가 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물:


(IIcb-i),


(IIcb-ii) 및


(IIcb-iii),

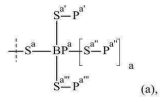
상기 식에서,

표시되지 않은 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

별표로 표시된 파선은 -Z에의 부착을 나타낸다.

청구항 11

제1항에 있어서, -Z가 하기 화학식 (a)의 모이어티를 포함하는 것인 약학 조성물:



상기 식에서,

파선은 -L^2-에의 부착 또는 -Z의 나머지 부분에의 부착을 표시하고;

BP^a는 -N<, -CR< 및 >C<로 구성된 군으로부터 선택된 분지 점이고;

-R은 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

BP^a가 -N< 또는 -CR<인 경우 a는 0이고, BP^a가 >C<인 경우 a는 1이고;

-S^a-, -$S^{a'}$-, -$S^{a''}$- 및 -$S^{a'''}$-는 서로 독립적으로 화학적 결합이거나 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되고; 이때 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^1로 임의적으로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^2)-, -S(O)$_2$N(R^2)-, -S(O)N(R^2)-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -N(R^2)S(O)$_2$N(R^{2a})-, -S-, -N(R^2)-, -OC(OR^2)(R^{2a})-,

-$N(R^{2})C(O)N(R^{2a})$- 및 -$OC(O)N(R^{2})$-로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의적으로 중단되고;

-T-는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트라리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이때 -T-는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{1}$로 각각 독립적으로 임의적으로 치환되고;

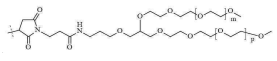
$-R^{1}$은 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{3}$, $-OR^{3}$, $-C(O)R^{3}$, $-C(O)N(R^{3}R^{3a})$, $-S(O)_{2}N(R^{3}R^{3a})$, $-S(O)N(R^{3}R^{3a})$, $-S(O)_{2}R^{3}$, $-S(O)R^{3}$, $-N(R^{3})S(O)_{2}N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^{3}$, $-N(R^{3}R^{3a})$, $-NO_{2}$, $-OC(O)R^{3}$, $-N(R^{3})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3})S(O)_{2}R^{3a}$, $-N(R^{3})S(O)R^{3a}$, $-N(R^{3})C(O)OR^{3a}$, $-N(R^{3})C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^{3}R^{3a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

$-R^{2}$, $-R^{2a}$, $-R^{3}$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

$-P^{a'}$-, $-P^{a''}$- 및 $-P^{a'''}$-는 독립적으로 중합체성 모이어티이다.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, -Z가 하기 화학식 (b)의 모이어티를 포함하는 것인 약학 조성물:

 (b),

상기 식에서,

파선은 $-L^{2}$-에의 부착 또는 -Z의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

m 및 p는 서로 독립적으로 경계값을 포함한 150에서 1000까지의 범위의 정수이다.

청구항 13

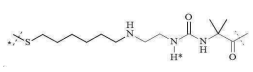
제1항 또는 제2항에 있어서, m 및 p는 서로 독립적으로 경계값을 포함한 200에서 1000까지의 범위의 정수인 약학 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, m 및 p는 서로 독립적으로 경계값을 포함한 400에서 500까지의 범위의 정수인 약학 조성물.

청구항 15

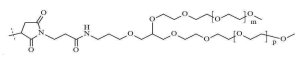
제1항 또는 제2항에 있어서, PTH 접합체가 하기 화학식 (IIf-i)의 것인 약학 조성물:

 (IIf-i),

상기 식에서,

표시되지 않은 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에의 부착을 나타내고;

별표로 표시된 파선은 하기 모이어티에의 부착을 나타낸다:



상기 식에서,

m 및 p는 독립적으로 경계값을 포함한 400에서 500까지의 범위의 정수이다.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PTH 프로드럭, 이러한 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물 및 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 부갑상선기능저하증은 가장 흔하게는 갑상선 수술 후 성인에서 낮은 혈청 칼슘 및 부적절하게 낮은(불충분한) 순환 부갑상선 호르몬 수준을 갖는 희귀 내분비 질환이다. 표준 치료는 비정상적으로 증가된 소변 칼슘 배출을 댓가로 칼슘 및 인 흡수 및 혈청 수준을 증가시키는, 활성화된 비타민 D 유사체 및 칼슘 보충을 포함한다. 부갑상선기능저하증은 오늘날 유일한 주요 내분비 질환이고, 이 때 일반적으로 호르몬 불충분은 사라진 호르몬(PTH)의 대체에 의해 치료되지 않는다.

[0003] 부갑상선기능저하증의 유행은 최근에 덴마크에서 체계적으로 연구되었고, 이 때 100,000명의 주민들 중 약 24명의 유병률을 제공하는 총 2000명 이상의 환자들이 확인되었고, 이들 중 소수만(2/100,000)이 비수술적 원인으로 인한 부갑상선기능저하증을 가졌다. 이 추정치는 만성 부갑상선기능저하증을 갖는 환자에 대한 동일한 크기의 유병률을 보이는, 미국으로부터의 최근 데이터와 일치한다.

[0004] 내생성 PTH는 부갑상선에 의해 합성되고 분비되고 전신 칼슘 및 인 항상성을 조절하는 주요 내분비 호르몬이다. PTH의 생리학적 작용은 골로부터 칼슘 및 인을 방출하는 것, 칼슘의 신세뇨관 재흡수를 증가시키되 포스페이트의 신세뇨관 재흡수를 감소시킴으로써 신장에서 칼슘을 보유하되 인을 보유하지 않는 것, 및 장 칼슘 및 인 흡수를 향상시키는, 활성 비타민 D($1,25(OH)_2$비타민 D3)의 신장 생성을 자극하는 것을 포함한다. 칼슘을 보존하고 인을 배출하는 PTH의 신장 작용 없이, 비타민 D 유사체 및 칼슘 보충을 이용한 보편적인 요법은 진행성 신석회증으로 인한 신장 기능부전 또는 부전뿐만 아니라, 만성적으로 증가된 칼슘 x 인 생성물로 인한 (기저 신경절, 눈의 수정체 및 혈관 시스템에서의) 이소성 석회화를 유발할 수 있고, 이 때 이 생성물은 장기간 동안 상승된 수준으로 유지될 때 인산칼슘 결정으로서 침전된다.

[0005] 최근에, Natpara®, PTH(1-84)는 부갑상선기능저하증의 치료용으로 FDA에 의해 승인되었다. 역사적으로 Forteo® PTH(1-34)도 이 적응증용으로 승인되지 않았음에도 불구하고 부갑상선기능저하증을 위해 1회, 2회 또는 3회 매일 주사로서 사용되었다.

[0006] PTH가, 예컨대, PTH(1-84) 또는 PTH(1-34)의 현재 매일 또는 다회 매일 주사에 의해 간헐적으로 전달될 때, 이것은 파골세포에 비해 조골세포를 우선적으로 활성화시킴으로써 동화작용 물질로서 골에 작용한다. 간헐적 PTH 노출의 이 동화작용 효과는 PTH에의 연속적인 노출 시 일어날 수 있는 순(net) 골 이화작용과 대조된다. PTH 아고니스트의 간헐적 투여의 동화작용력은 부갑상선기능저하증의 경우와 반대로 골 교체가 통상적으로 높고 골 광물 밀도(BMD)가 낮은 골다공증의 치료를 위해 성공적으로 이용되고 있다.

[0007] 부갑상선기능저하증의 주요 합병증은 원위 신세뇨관에서의 PTH 의존적 칼슘 재흡수의 결여로 인한 고칼슘뇨증이다. 고칼슘뇨증은 신석회증, 신결석증 및 신부전의 증가된 위험과 관련되어 있다. Natpara의 FDA 논평에 따르면, PTH의 매일 주사는 체내에서의 이 PTH 아고니스트의 짧은 반감기로 인해 소변 칼슘 배출의 적절한 조절을 제공하지 못하였다.

[0008] 더욱이, PTH의 비생리학적 수준은 고칼슘혈증 및 저칼슘혈증과 관련될 수 있다. Natpara를 사용한 치료는 플라세보에 비해 이 합병증들의 발병률을 개선하지 않았다. 이것은 부분적으로 Natpara의 불리한 PK에 의해 설명될 수 있다. 예를 들면, 현재 승인된 용량의 Natpara의 투여는 12시간에서 기준으로 복귀하는, 300 pg/㎖의 C_{max}로 PTH의 큰 상계생리학적(supraphysilogical) 수준을 야기한다. 그 결과, 환자들은 투여 후 초기 단계에서 과다치료되고 후속 투약까지 이어지는 단계에서 과소 치료된다.

[0009] 저칼슘혈증은 다수의 증상들과 관련되어 있고, 이 증상들 중 하기 증상들을 포함하는 일부 증상들은 생명을 위협할 수 있다: 경직; 감각이상; 손상된 인지; 경련과 함께 의식의 상실(대발작); 손상된 신장 기능; 심부정맥 및 기절; 및 심지어 심부전.

[0010] 따라서, 고칼슘혈증을 야기하지 않으면서 저칼슘혈증, 고칼슘뇨증 및 고인산혈증과 관련된 증상의 완화를 가능하게 하는 PTH에의 지속된 노출을 제공하는, 보다 더 생리학적인 PTH 요법에 대한 매우 충족되지 않은 필요성이 있다.

[0011] PTH 대체 요법은 예컨대, 인슐린 펌프를 이용하는 연속적인 주입에 의해 전달될 경우 보다 더 생리학적일 것이다. 이것은 예를 들면, 문헌(Winer et al., J Pediatr, 2014, 165(3), 556-563)에 의해 입증되었고, 이 때 펌프 전달은 골 교체 마커, 및 소변 및 혈청 광물 수준을 동시적으로 정상화하는 반면, 간헐적 주사 전달은 그러하지 않았다.

[0012] 정상 PTH 범위는 15 내지 50 pg/㎖이고, 간헐적 PTH 아고니스트 투여는 생리학적 대체 요법을 구성하지 않는다는 것을 인식하는 것이 중요하다. PTH 폴리펩타이드는 빠른 간 대사 때문에 본질적으로 짧은 순환 반감기를 갖는다. 신체로부터의 약물의 빠른 제거는 초기 상계생리학적 약물 수준에도 불구하고 투약 간격 전체에 걸쳐 충분한 약물 보급을 방해한다.

[0013] PLGA 미세입자 내로의 PTH의 캡슐화 및 PTH 분자와 합성 또는 펩타이드성 중합체의 영구적인 접합을 포함하는 여러 방법들이 PTH의 보다 더 긴 작용 버전을 생성하기 위해 적용되었다. 문헌(Kostenuik et al., J Bone Miner Res, 2007, 22(10), 1534-1547)에는 PTH(1-34)보다 더 긴 반감기를 갖는 PTH-Fc 융합 단백질이 기재되어 있고, PTH-Fc의 간헐적(주당 1회 내지 2회) 주사가 PTH에의 노출의 연장된 지속시간에도 불구하고 골 질량, 밀도 및 강도를 증가시킬 것인지를 확인하기 위해 골감소증 난소절제된 래트 및 마우스에서 연구를 수행하였다. 지속된 순환 반감기를 갖는 PTH 유래의 분자는 감소된 투약 빈도의 이용 시 피질 및 해면모양 골에 대해 매일 PTH에 필적할만한 동화작용 효과를 제공하였다는 것이 입증되었다. 또 다른 방법은 문헌(Ponnapakkam et al., Drug Discov Today, 2014, 19(3), 204.208)에 의해 암시되었고, 이 때 PTH와 콜라겐 결합 도메인의 하이브리드 폴리펩타이드는 단회 투약 후 정상 암컷 마우스에서 골 광물 밀도의 장기간(최대 12개월) 증가를 야기하였다.

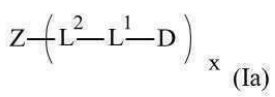
[0014] 부갑상선기능저하증을 갖는 환자는 전형적으로 골 광물 밀도를 증가시키는 비정상적으로 낮은 골 교체율을 나타내므로, PTH의 동화작용 효과는 부갑상선기능저하증을 치료할 때 피해져야 하고, PTH(1-34) 및 PTH(1-84)를 사용한 매일 치료에 의해 입증된 바와 같이, 최적으로 치료는 환자의 골 교체율을 정상화해야 하나, 상기 골 교체율을 정상 범위 초과의 수준까지 증가시키지 않아야 한다.

[0015] 요약하면, 보다 더 효과적인 PTH 치료에 대한 필요성이 있다.

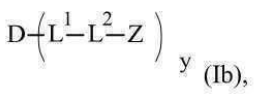
발명의 내용

[0016] 따라서, 본 발명의 목적은 전술된 단점을 적어도 부분적으로 극복하는 것이다.

[0017] 이 목적은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 의해 달성된다:



(Ia)



(Ib),

[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] -D는 PTH 모이어티(moiety)이고;

[0021] -L^1-은 PTH의 작용기를 통해 PTH 모이어티 -D에 연결되는 가역적 프로드럭 링커 모이어티이고;

[0022] -L^2-는 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이고;

[0023] -Z는 수용성 담체 모이어티이고;

[0024] x는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16으로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이고;

[0025] y는 1, 2, 3, 4 및 5로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0026] 놀랍게도, 본 발명의 PTH 프로드럭은 프로드럭의 낮은 잔류 활성을 나타내고 PTH의 지속된 방출을 제공한다는 것을 발견하였다. 결과적으로, 본 발명의 PTH 프로드럭의 투여는 혈청 칼슘의 동시적인 정상화 및 혈청 포스페이트의 감소를 유발함으로써, 현재의 표준 치료인 PTH1-84를 사용한 치료에 비해 증가된 혈청 칼슘 대 혈청 포스페이트 비에 이르게 한다. 동시에, 생리학적 용량의 투여 시 인간 질병에 대한 관련된 동물 모델에서 골 재흡수 및 형성 마커 및 전체 골 건강에 대한 불리한 효과가 관찰되지 않았다.

[0027] 놀랍게도, 이러한 PTH 프로드럭은 생리학적 혈청 및 소변 칼슘 수준 또는 심지어 정상보다 더 낮은 소변 칼슘 수준을 보장하는 PTH의 안정한 혈장 프로파일을 달성할 수 있다는 것도 확인하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명 내에서 다음과 같은 의미를 갖는 용어들이 사용된다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "PTH"는 혈청 칼슘 및 신장 인 배출을 상승시키고 혈청 인 및 신장 칼슘 배출을 낮추는 것을 특징으로 하는, 바람직하게는 포유동물 종, 보다 바람직하게는 인간 및 포유동물 종, 보다 바람직하게는 인간 및 뮤린 종으로부터의 모든 PTH 폴리펩타이드들뿐만 아니라, 이들의 변이체, 유사체, 오르톨로그(ortholog), 동족체, 및 이들의 유도체 및 단편도 지칭한다. 용어 "PTH"는 공통된 PTH/PTHrP1 수용체에 결합하고 이를 활성화시키는 모든 PTHrP 폴리펩타이드들, 예컨대, 서열번호 121의 폴리펩타이드도 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "PTH"는 서열번호 51의 PTH 폴리펩타이드뿐만 아니라, 본질적으로 동일한 생물학적 활성을 나타내는, 즉 혈청 칼슘 및 신장 인 배출을 상승시키고 혈청 인 및 신장 칼슘 배출을 낮추는 상기 폴리펩타이드의 변이체, 동족체 및 유도체도 지칭한다.

[0030] 바람직하게는, 용어 "PTH"는 하기 폴리펩타이드 서열을 지칭한다:

서열번호 1(PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAKSQ

서열번호 2(PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAKS

서열번호 3(PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAK

서열번호 4(PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKA

서열번호 5(PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTK

[0031]

서열번호 6(PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVLT

서열번호 7(PTH 1-78)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVL

서열번호 8(PTH 1-77)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNV

서열번호 9(PTH 1-76)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVN

서열번호 10(PTH 1-75)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADV

서열번호 11(PTH 1-74)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKAD

서열번호 12(PTH 1-73)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKA

서열번호 13(PTH 1-72)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADK

서열번호 14(PTH 1-71)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEAD

[0032]

서열번호 15(PTH 1-70)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEA

서열번호 16(PTH 1-69)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGE

서열번호 17(PTH 1-68)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLG

서열번호 18(PTH 1-67)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSL

서열번호 19(PTH 1-66)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKS

서열번호 20(PTH 1-65)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEK

서열번호 21(PTH 1-64)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHE

서열번호 22(PTH 1-63)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESH

서열번호 23(PTH 1-62)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVES

서열번호 24(PTH 1-61)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVE

서열번호 25(PTH 1-60)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLV

[0033]

서열번호 26(PTH 1-59)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVL

서열번호 27(PTH 1-58)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NV

서열번호 28(PTH 1-57)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
N

서열번호 29(PTH 1-56)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED

서열번호 30(PTH 1-55)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE

서열번호 31(PTH 1-54)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK

서열번호 32(PTH 1-53)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK

서열번호 33(PTH 1-52)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR

서열번호 34(PTH 1-51)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP

서열번호 35(PTH 1-50)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR

서열번호 36(PTH 1-49)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ

서열번호 37(PTH 1-48)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS

서열번호 38(PTH 1-47)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG

서열번호 39(PTH 1-46)

[0034] SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA

서열번호 40(PTH 1-45)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD

서열번호 41(PTH 1-44)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR

서열번호 42(PTH 1-43)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP

서열번호 43(PTH 1-42)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA

서열번호 44(PTH 1-41)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL

서열번호 45(PTH 1-40)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP

서열번호 46(PTH 1-39)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA

서열번호 47(PTH 1-38)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG

서열번호 48(PTH 1-37)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL

서열번호 49(PTH 1-36)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA

서열번호 50(PTH 1-35)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV

서열번호 51(PTH 1-34)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF

서열번호 52(PTH 1-33)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN

서열번호 53(PTH 1-32)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH

서열번호 54(PTH 1-31)

[0035] SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV

서열번호 55(PTH 1-30)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD

서열번호 56(PTH 1-29)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ

서열번호 57(PTH 1-28)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL

서열번호 58(PTH 1-27)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK

서열번호 59(PTH 1-26)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK

서열번호 60(PTH 1-25)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR

서열번호 61(아미드화된 PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAKSQ; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 62(아미드화된 PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAKS; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 63(아미드화된 PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAK; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 64(아미드화된 PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKA; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 65(아미드화된 PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTK; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 66(아미드화된 PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEADKADVNVLT; 이때 C-말단은 아미드화된다.

[0036]

서열번호 67(아미드화된 PTH 1-78)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVL; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 68(아미드화된 PTH 1-77)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNV; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 69(아미드화된 PTH 1-76)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVN; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 70(아미드화된 PTH 1-75)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADV; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 71(아미드화된 PTH 1-74)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKAD; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 72(아미드화된 PTH 1-73)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKA; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 73(아미드화된 PTH 1-72)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADK; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 74(아미드화된 PTH 1-71)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEAD; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 75(아미드화된 PTH 1-70)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEA; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 76(아미드화된 PTH 1-69)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGE; 이때 C-말단은 아미드화된다.

[0037]

서열번호 77(아미드화된 PTH 1-68)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLG; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 78(아미드화된 PTH 1-67)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSL; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 79(아미드화된 PTH 1-66)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKS; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 80(아미드화된 PTH 1-65)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEK; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 81(아미드화된 PTH 1-64)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHE; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 82(아미드화된 PTH 1-63)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESH; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 83(아미드화된 PTH 1-62)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVES; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 84(아미드화된 PTH 1-61)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVE; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 85(아미드화된 PTH 1-60)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLV; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 86(아미드화된 PTH 1-59)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVL; 이때 C-말단은 아미드화된다.

[0038]

서열번호 87(아미드화된 PTH 1-58)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NV; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 88(아미드화된 PTH 1-57)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED N; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 89(아미드화된 PTH 1-56)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 90(아미드화된 PTH 1-55)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 91(아미드화된 PTH 1-54)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 92(아미드화된 PTH 1-53)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 93(아미드화된 PTH 1-52)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 94(아미드화된 PTH 1-51)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 95(아미드화된 PTH 1-50)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 96(아미드화된 PTH 1-49)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ; 이때 C-말단은 아미드화된다.

[0039]

서열번호 97(아미드화된 PTH 1-48)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 98(아미드화된 PTH 1-47)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 99(아미드화된 PTH 1-46)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 100(아미드화된 PTH 1-45)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 101(아미드화된 PTH 1-44)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 102(아미드화된 PTH 1-43)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 103(아미드화된 PTH 1-42)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 104(아미드화된 PTH 1-41)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 105(아미드화된 PTH 1-40)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP; 이때 C-말단은 아미드화된다.
서열번호 106(아미드화된 PTH 1-39)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA; 이때 C-말단은 아미드화된다.

[0040]

서열번호 107(아미드화된 PTH 1-38)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 108(아미드화된 PTH 1-37)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 109(아미드화된 PTH 1-36)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 110(아미드화된 PTH 1-35)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 111(아미드화된 PTH 1-34)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 112(아미드화된 PTH 1-33)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 113(아미드화된 PTH 1-32)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 114(아미드화된 PTH 1-31)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 115(아미드화된 PTH 1-30)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 116(아미드화된 PTH 1-29)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 117(아미드화된 PTH 1-28)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 118(아미드화된 PTH 1-27)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 119(아미드화된 PTH 1-26)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 120(아미드화된 PTH 1-25)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR; 이때 C-말단은 아미드화된다.

서열번호 121(PTHrP)

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHTAEIRATSEVSPNSKPSPNTKNHPVRF
GSDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKKGKPGKRKEQEKKKRRTRSAWLDS
GVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRRH

[0041]

[0042] 보다 바람직하게는, 용어 "PTH"는 서열번호 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 및 115의 서열을 지칭한다. 훨씬 더 바람직하게는, 용어 "PTH"는 서열번호 50, 51, 52, 110, 111 및 112의 서열을 지칭한다. 특히 바람직한 실시양태에서, 용어 "PTH"는 서열번호 51의 서열을 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "PTH 폴리펩타이드 변이체"는 기준 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드와 상이한, 동일한 종으로부터의 폴리펩타이드를 지칭한다. 바람직하게는, 이러한 기준은 PTH 폴리펩타이드 서열이고 서열번호 51의 서열을 갖는다. 일반적으로, 차이는 기준과 변이체의 아미노산 서열이 전체적으로 매우 유사하고 많은 영역들에서 동일하도록 한정된다. 바람직하게는, PTH 폴리펩타이드 변이체는 기준 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호 51의 PTH 폴리펩타이드와 적어도 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일하다. 예를 들면, 질의(query) 아미노산 서열과 적어도 95% "동일한" 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드는 본 폴리펩타이드 서열이 질의 아미노산 서열의 100개 아미노산마다 5개 이하의 아미노산 변경을 포함할 수 있다는 것을 제외하고 본 폴리펩타이드의 아미노산 서열이 질의 서열과 동일하다는 것을 의미한다. 기준 서열의 이 변경은 기준 아미노산 서열의 아미노(N-말단) 또는 카복시 말단(C-말단) 위치에서 일어날 수 있거나, 기준 서열 내의 잔기들 사이에 개별적으로 산재되어 있거나 기준 서열 내의 하나 이상의 인접 군 내에 산재되어 있는, 상기 말단 위치들 사이

의 임의의 위치에서 일어날 수 있다. 질의 서열은 기준 서열의 전체 아미노산 서열 또는 본원에 기재된 바와 같이 특정된 임의의 단편일 수 있다. 바람직하게는, 질의 서열은 서열번호 51의 서열이다.

[0044] 이러한 PTH 폴리펩타이드 변이체는 천연 생성 변이체, 예컨대, 염색체 또는 유기체의 소정의 좌위를 점유하는 PTH 또는 PTHrP의 여러 대안적 형태들 중 하나에 의해 코딩된 천연 생성 대립유전자 변이체, 또는 단일 일차 전사체로부터 유래한 천연 생성 스플라이스 변이체에 의해 코딩된 이소폼(isoform)일 수 있다. 대안적으로, PTH 폴리펩타이드 변이체는 천연적으로 생성되는 것으로 공지되어 있지 않고 당분야에서 공지되어 있는 돌연변이유발 기법에 의해 제조될 수 있는 변이체일 수 있다.

[0045] 생물학적 기능의 실질적 손실 없이 하나 이상의 아미노산을 생물활성 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단으로부터 결실시킬 수 있다는 것은 당분야에서 공지되어 있다. 이러한 N-말단 및/또는 C-말단 결실도 용어 PTH 폴리펩타이드 변이체에 의해 포괄된다.

[0046] 당분야에서 통상의 기술을 갖는 자는 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드의 일부 아미노산 서열이 이 폴리펩타이드의 구조 또는 기능의 유의미한 영향 없이 변경될 수 있다는 것도 인식한다. 이러한 돌연변이체는 활성에 거의 영향을 미치지 않도록 당분야에서 공지되어 있는 일반적인 규칙에 따라 선택되는 결실, 삽입, 역위, 반복부 및 치환을 포함한다. 예를 들면, 표현형적 침묵 아미노산 치환을 만드는 방법에 관한 지침은 전체로서 본원에 참고로 도입되는 문헌(Bowie et al. (1990), Science 247:1306-1310)에서 제공되고, 이 문헌에서 저자들은 변화에 대한 아미노산 서열의 내성을 연구하는 2가지 주요 방법들이 있다는 것을 시사한다.

[0047] 용어 PTH는 PTH 및 PTHrP 유사체, 오르톨로그 및/또는 종 동족체에 의해 코딩된 모든 PTH 및 PTHrP 폴리펩타이드들도 포괄한다. 당분야에서 통상의 기술을 갖는 자는 PTHrP 및 PTHrP 유사체가 결합하여 공통된 PTH/PTHrP1 수용체를 활성화시키므로, 용어 PTH 폴리펩타이드가 모든 PTHrP 유사체들도 포괄한다는 것도 인식한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "PTH 유사체"는 각각의 유기체에서 동일한 기능을 수행하되, 유기체의 조상들이 공유하는 원형 구조로부터 유래하지 않은, 상이하고 무관한 유기체의 PTH 및 PTHrP를 지칭한다. 대신에, 유사한 PTH 및 PTHrP는 따로 생성된 후, 나중에 동일한 또는 유사한 기능을 수행하도록 진화된다. 다시 말해, 유사한 PTH 및 PTHrP 폴리펩타이드는 꽤 상이한 아미노산 서열을 갖되 동일한 생물학적 활성을 수행하는, 즉 혈청 칼슘 및 신장 인 배출을 상승시키고 혈청 인 및 신장 칼슘 배출을 낮추는 폴리펩타이드이다.

[0048] 본원에서 사용된 바와 같이, "PTH 오르톨로그"는 조상 종 내의 공통된 동족 PTH 또는 PTHrP를 통해 서로 관련되어 있는 서열을 갖되 서로 상이해지도록 진화된, 두 상이한 종들 내의 PTH 및 PTHrP를 지칭한다.

[0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "PTH 동족체"는 각각의 유기체에서 동일한 기능을 수행하고 유기체의 조상들이 공유하는 원형 구조로부터 유래한, 상이한 유기체의 PTH 및 PTHrP를 지칭한다. 다시 말해, 동족 PTH 폴리펩타이드는 동일한 생물학적 활성을 수행하는, 즉 혈청 칼슘 및 신장 인 배출을 상승시키고 혈청 인 및 신장 칼슘 배출을 낮추는, 꽤 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이다. 바람직하게는, PTH 폴리펩타이드 동족체는 기준 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호 51의 PTH 폴리펩타이드와 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드로서 정의될 수 있다.

[0050] 따라서, 본 발명에 따른 PTH 폴리펩타이드는 예를 들면, (i) 아미노산 잔기들 중 적어도 하나가 보존된 또는 비보존된 아미노산 잔기, 바람직하게는 보존된 아미노산 잔기로 치환되어 있고, 이러한 치환된 아미노산 잔기가 유전 코드에 의해 코딩된 아미노산 잔기일 수 있거나 이러한 코딩된 아미노산 잔기가 아닐 수 있는 것인 PTH 폴리펩타이드; 및/또는 (ii) 아미노산 잔기들 중 적어도 하나가 치환기를 포함하는 것인 PTH 폴리펩타이드; 및/또는 (iii) PTH 폴리펩타이드가 또 다른 화합물, 예컨대, 폴리펩타이드의 반감기를 증가시키는 화합물(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜)에 융합되어 있는 PTH 폴리펩타이드; 및/또는 (iv) 추가 아미노산 잔기, 예를 들면, IgG Fc 융합 영역 폴리펩타이드, 또는 리더 또는 분비 서열, 또는 상기 형태의 폴리펩타이드 또는 전구-단백질 서열의 정제를 위해 사용되는 서열이 PTH 폴리펩타이드에 융합되어 있는 PTH 폴리펩타이드일 수 있다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "PTH 폴리펩타이드 단편"은 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호 51의 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 부분의 연속 범위를 포함하는 임의의 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0052] 보다 구체적으로, PTH 폴리펩타이드 단편은 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 보다 바람직하게는 서열번호 51의 폴리펩타이드의 적어도 6개, 예컨대, 적어도 8개, 적어도 10개 또는 적어도 17개의 연속 아미노산을 포함한다. PTH 폴리펩타이드 단편은 적어도 6개의 아미노산을 포함하는 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드의 하위속으로서 기재될 수도 있고, 이 때 "적어도 6개"는 6과 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호 51의 폴리펩타이드의 C-말단 아미노산을 나타내는 정수 사이의 임의의 정수로서 정의된다. 전술된 바와 같이, 그의 N-말단 및

C-말단 위치 면에서 더 특정된, 길이가 적어도 6개 아미노산인 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드 단편의 종도 포함된다. 전술된 바와 같이, N-말단 및 C-말단 위치에 의해 구체적으로 특정될 수 있는, 길이가 적어도 6개 아미노산인 모든 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드 단편들도 개별 종으로서 용어 "PTH 폴리펩타이드 단편"에 의해 포괄된다. 즉, 길이가 적어도 6개 인접 아미노산 잔기인 단편이 PTH 또는 PTHrP 폴리펩타이드, 바람직하게는 서열번호 51의 PTH 폴리펩타이드의 임의의 소정의 아미노산 서열에서 점유할 수 있는 N-말단 위치와 C-말단 위치의 모든 조합이 본 발명에 포함된다.

[0053] 용어 "PTH"는 앞서 기재된 서열을 갖되 아미드 결합 및 비-아미드 결합, 예컨대, 에스테르 결합 둘 다를 포함하는 백본을 갖는 폴리(아미노산) 접합체, 예를 들면, 뎁시펩타이드(depsipeptides)도 포함한다. 뎁시펩타이드는 아미드(펩타이드) 및 에스테르 결합 둘 다를 포함하는 백본을 가진, 아미노산 잔기의 쇄이다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "측쇄"는 아미노산 모이어티가 폴리펩타이드에서와 같이 아민 결합을 통해 연결되는 경우 아미노산 모이어티의 알파-탄소에 부착된 모이어티, 또는 예를 들면, 뎁시펩타이드의 경우 폴리(아미노산) 접합체의 백본에 부착된 임의의 탄소 원자 포함 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "PTH"는 아미드(펩타이드) 결합을 통해 형성된 백본을 갖는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0054] 용어 PTH가 PTH 및 PTHrP의 전술된 변이체, 유사체, 오르톨로그, 동족체, 유도체 및 단편을 포함하기 때문에, 기준 서열 내의 특정 위치의 모든 언급은 구체적으로 언급되어 있지 않다 하더라도 PTH 또는 PTHrP 모이어티의 변이체, 유사체, 오르톨로그, 동족체, 유도체 및 단편 내의 동등한 위치도 포함한다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "무작위 코일"은 주위 온도 및 pH 7.4에서 수성 완충제에서 수행된 원편광 이색성 분광법에 의해 확인될 때 정의된 이차 및 삼차 구조를 실질적으로 결여하는 입체구조를 채택하는/가진/형성하는, 바람직하게는 갖는 펩타이드 또는 단백질을 지칭한다. 바람직하게는, 주위 온도는 약 20℃, 즉 18℃ 내지 22℃이고, 가장 바람직하게는 주위 온도는 20℃이다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 하나 이상의 활성 성분, 예를 들면, 약물 또는 프로드럭, 여기서 구체적으로 본 발명의 PTH 프로드럭, 및 임의로 하나 이상의 부형제를 함유하는 조성물뿐만 아니라, 이 조성물의 임의의 2개 이상의 성분들의 조합, 복합체화 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 상기 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 상기 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물도 지칭한다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 하나 이상의 PTH 프로드럭과 임의로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포괄한다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "액체 조성물"은 수용성 PTH 프로드럭 및 하나 이상의 용매, 예컨대, 물을 포함하는 혼합물을 지칭한다.

[0058] 용어 "현탁 조성물"은 수불용성 PTH 프로드럭 및 하나 이상의 용매, 예컨대, 물을 포함하는 혼합물을 의미하고, 이 때 예를 들면, 담체 Z'는 하이드로겔이다. 수불용성 중합체로 인해, 중합체성 프로드럭은 용해할 수 없고 프로드럭을 미립자 상태로 만든다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "건성 조성물"은 약학 조성물이 건성 형태로 제공된다는 것을 의미한다. 적합한 건조 방법은 분무-건조 및 동결건조, 즉 냉동-건조이다. 프로드럭의 이러한 건성 조성물은 칼 피셔(Karl fisher)에 따라 측정될 때 최대 10%, 바람직하게는 5% 미만, 보다 바람직하게는 2% 미만의 잔류 물 함량을 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 동결건조에 의해 건조된다.

[0060] 본원에서 사용된 용어 "약물"은 질환의 치료, 치유, 예방 또는 진단에 사용되거나 신체적 또는 정신적 복지를 다른 방식으로 향상시키는 데 사용된 물질을 지칭한다. 약물이 또 다른 모이어티와 접합되는 경우, 약물로부터 유래한 수득된 생성물의 모이어티는 "생물학적 활성 모이어티"로서 지칭된다. 본 발명의 PTH 프로드럭은 약물 PTH의 형태로 PTH 프로드럭으로부터 방출되는 PTH 모이어티를 포함한다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "프로드럭"은 생물학적 활성 모이어티와의 가역적 결합을 포함하는 링커 모이어티인 가역적 프로드럭 링커 모이어티를 통해 전문화된 보호기에 가역적으로 및 공유적으로 연결된 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 접합체를 지칭하고, 이 때 상기 전문화된 보호기는 모 분자의 바람직하지 않은 성질을 변경시키거나 제거한다. 이것은 약물의 바람직한 성질의 향상 및 바람직하지 않은 성질의 억제도 포함한다. 전문화된 무독성 보호기는 "담체"로서 지칭된다. 프로드럭은 가역적으로 및 공유적으로 결합된 생물학적 활성 모이어티를 그의 상응하는 약물의 형태로 방출한다. 다시 말해, 프로드럭은 가역적 프로드럭 링커 모이어티를 통해 담체 모이어티에 공유적으로 및 가역적으로 접합된 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 접합체이고, 이 때 담체와 가역적 프로드럭 링커 모이어티의 공유적 및 가역적 접합은 직접적으로 달성되거나 스페이서를 통해 달

성된다. 이러한 접합체는 이전에 접합된 생물학적 활성 모이어티를 유리 약물의 형태로 방출한다.

[0062] "생체분해성 결합" 또는 "가역적 결합"은 생리학적 조건(pH 7.4의 수성 완충제, 37℃) 하에서 효소의 부재 하에서 가수분해에 의해 분해될 수 있는, 즉 절단될 수 있는, 1시간 내지 2개월, 바람직하게는 1시간 내지 1개월의 반감기를 갖는 결합이다. 따라서, 안정한 결합은 생리학적 조건(pH 7.4의 수성 완충제, 37℃) 하에서 2개월 초과의 반감기를 갖는 결합이다.

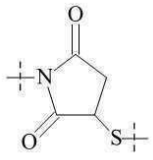
[0063] 따라서, "가역적 프로드럭 링커 모이어티"는 가역적 결합을 통해 생물학적 활성 모이어티, 예컨대, PTH에 공유 접합되고 담체 모이어티, 예컨대, -Z 또는 -Z'에도 공유 접합된 모이어티이고, 이 때 상기 담체 모이어티에의 공유 접합은 직접적으로 달성되거나 스페이서 모이어티, 예컨대, $-L^2-$를 통해 달성된다. 바람직하게는, -Z 또는 -Z'와 $-L^2-$ 사이의 결합은 안정한 결합이다.

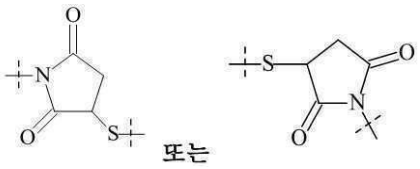
[0064] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "흔적 없는 프로드럭 링커"는 절단 시 약물을 그의 유리 형태로 방출하는 가역적 프로드럭 링커를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 약물의 "유리 형태"는 변형되지 않은 약리학적 활성 형태의 약물을 의미한다.

[0065] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부형제"는 치료제, 예컨대, 약물 또는 프로드럭과 함께 투여되는 희석제, 보조제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 약학 부형제는 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 멸균 액체를 포함하는 멸균 액체, 예컨대, 물 및 오일일 수 있다. 약학 조성물이 경구 투여될 때 물이 바람직한 부형제이다. 약학 조성물이 정맥내로 투여될 때 식염수 및 수성 덱스트로스가 바람직한 부형제이다. 식염수 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 주사 가능한 용액을 위한 액체 부형제로서 사용된다. 적합한 약학 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 만니톨, 트레할로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 모노스테아르산글리세롤, 탈크, 염화나트륨, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 원하는 경우, 약학 조성물은 소량의 습윤화제 또는 에멀전화제, pH 완충제, 예를 들면, 아세테이트, 석시네이트, 트리스, 카보네이트, 포스페이트, HEPES(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산), MES(2-(*N*-모르폴리노)에탄설폰산)도 함유할 수 있거나, 세제, 예컨대, Tween, 폴록사머, 폴록사민, CHAPS, Igepal 또는 아미노산, 예를 들면, 글리신, 라이신 또는 히스티딘을 함유할 수 있다. 이 약학 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 지속 방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 약학 조성물은 전통적인 결합제 및 부형제, 예컨대, 트리글리세라이드를 사용함으로써 좌약으로서 제제화될 수 있다. 경구 제제는 표준 부형제, 예컨대, 약학 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 환자에게 적절하게 투여될 형태를 제공하도록 적합한 양의 부형제와 함께 치료 유효량의 약물 또는 생물학적 활성 모이어티를 함유할 것이다. 제제는 투여 방식에 맞아야 한다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시약"은 또 다른 화학적 화합물 또는 약물의 작용기와의 반응을 위해 적어도 하나의 작용기를 포함하는 화학적 화합물을 의미한다. 작용기(예컨대, 일차 또는 이차 아민 또는 하이드록실 작용기)를 포함하는 약물도 시약이라는 것이 이해된다.

[0067] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "모이어티"는 상응하는 시약에 비해 하나 이상의 원자(들)를 결여하는 분자의 부분을 의미한다. 예를 들면, 식 "H-X-H"의 시약이 또 다른 시약과 반응하고 반응 생성물의 부분이 되는 경우, 반응 생성물의 상응하는 모이어티는 구조 "H-X-" 또는 "-X-"를 갖는 반면, 각각의 "-"는 또 다른 모이어티에의 부착을 나타낸다. 따라서, 생물학적 활성 모이어티는 약물로서 프로드럭으로부터 방출된다.

[0068] 2개의 모이어티들에 부착되거나 모이어티를 중단시키는 원자 군의 서열 또는 화학적 구조가 제공되는 경우, 달리 명시되어 있지 않은 한, 상기 서열 또는 화학적 구조는 어느 한 배향으로 2개의 모이어티들에 부착될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들면, 모이어티 "-C(O)N(R)-"은 "-C(O)N(R)-" 또는 "-N(R)C(O)-"로서 2개의 모이어티에 부착될 수 있거나 모이어티를 중단시킬 수 있다. 유사하게, 모이어티  는



또는

로서 2개의 모이어티에 부착될 수 있거나 모이어티를 중단시킬 수 있다.

[0069] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작용기"는 다른 원자 군과 반응할 수 있는 원자 군을 의미한다. 작용기는 하기 기들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다: 카복실산(-(C=O)OH), 일차 또는 이차 아민(-NH_2, -NH-), 말레이미드, 티올(-SH), 설폰산(-(O=S=O)OH), 카보네이트, 카바메이트(-O(C=O)N<), 하이드록실(-OH), 알데하이드(-(C=O)H), 케톤(-(C=O)-), 하이드라진(>N-N<), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 인산(-O(P=O)OHOH), 포스폰산(-O(P=O)OHH), 할로아세틸, 알킬 할라이드, 아크릴오일, 아릴 플루오라이드, 하이드록실아민, 디설파이드, 설폰아미드, 황산, 비닐 설폰, 비닐 케톤, 디아조알칸, 옥시란, 및 아지리딘.

[0070] 본 발명의 프로드럭은 하나 이상의 산성 또는 염기성 기를 포함하는 경우, 본 발명은 그의 상응하는 약학적으로 또는 독성학적으로 허용 가능한 염, 특히 그의 약학적으로 사용가능한 염도 포함한다. 따라서, 산성 기를 포함하는 본 발명의 프로드럭은 예를 들면, 알칼리 금속 염, 알칼리성 토금속 염 또는 암모늄 염으로서 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 정확한 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대, 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과의 염이 있다. 하나 이상의 염기성 기, 즉 양성자화될 수 있는 기를 포함하는 본 발명의 프로드럭은 무기 산 또는 유기 산과의 부가 염의 형태로 존재할 수 있고 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적합한 산의 예로는 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 옥살산, 아세트산, 주석산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 석신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 설파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 구연산, 아디프산, 및 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 다른 산이 있다. 염의 양으로 하전된 암모늄 기 및 적절한 반대이온을 생성하는 아민 기의 알킬화처럼 염기성 기를 양이온으로 전환시키는 추가 방법이 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있다. 본 발명의 프로드럭이 산성 기 및 염기성 기를 동시에 포함하는 경우, 본 발명은 언급된 염 형태 이외에 내염 또는 베타인(betaine)(쯔비터이온(zwitterion))도 포함한다. 각각의 염은 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 통상의 방법, 예를 들면, 용매 또는 분산제에서의 이 프로드럭과 유기 또는 무기 산 또는 염기의 접촉, 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 수득될 수 있다. 본 발명은 낮은 생리학적 적합성 때문에 약제에서 사용하기에 직접적으로 적합하지 않으나, 예를 들면, 화학적 반응 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는, 본 발명의 프로드럭의 모든 염들도 포함한다.

[0071] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 환자에게 투여될 때 해로움을 유발하지 않는 물질을 의미하고, 바람직하게는 규제 관청, 예컨대, EMA(유럽) 및/또는 FDA(미국) 및/또는 임의의 다른 국가 규제 관청에 의해 동물에서 사용되도록, 바람직하게는 인간에서 사용되도록 승인받았다는 것을 의미한다.

[0072] 본원에서 사용된 바와 같이, 수치 값과 함께 용어 "약"은, 경계값을 포함하여, 상기 수치 값 ± 상기 수치 값의 10% 이하, 보다 바람직하게는 상기 수치 값의 8% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 상기 수치 값의 5% 이하, 가장 바람직하게는 상기 수치 값의 2% 이하의 범위를 나타내기 위해 사용된다. 예를 들면, 어구 "약 200"은 경계값을 포함한 200 +/- 10%의 범위, 즉, 경계값을 포함한 180 내지 220의 범위; 바람직하게는 200 +/- 8%, 즉, 경계값을 포함한 184 내지 216의 범위; 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 200 +/- 5%의 범위, 즉, 경계값을 포함한 190 내지 210의 범위; 가장 바람직하게는 200 +/- 2%, 즉, 경계값을 포함한 196 내지 204의 범위를 의미하는 데 사용된다. "약 20%"로서 제공된 퍼센트는 "20% +/- 10%", 즉, 경계값을 포함한 10% 내지 30%의 범위를 의미하지 않으나, "약 20%"는 경계값을 포함한 18% 내지 22%의 범위, 즉, 20인 수치 값의 ± 10%를 포함하는 범위를 의미한다는 것이 이해된다.

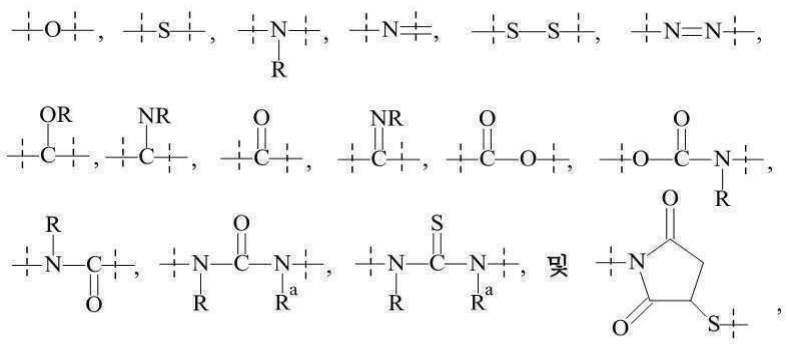
[0073] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중합체"는 합성적 또는 생물학적 기원, 또는 이들 둘 다의 조합으로부터 유래할 수 있는, 선형, 환형, 분지된, 가교결합된 또는 덴드리머 방식, 또는 이들의 조합으로 화학 결합에 의해 연결된 반복 구조 유닛, 즉 단량체를 포함하는 분자를 의미한다. 중합체는 하나 이상의 다른 화학적 기(들) 및/또는 모이어티/모이어티들, 예를 들면, 하나 이상의 작용기(들)도 포함할 수 있다는 것이 이해된다. 바람직하게는, 가용성 중합체는 적어도 0.5 kDa의 분자량, 예를 들면, 적어도 1 kDa의 분자량, 적어도 2 kDa의 분자량, 적어도 3 kDa의 분자량 또는 적어도 5 kDa의 분자량을 갖는다. 중합체가 가용성을 갖는 경우, 중합체는 바람직하게는 1000 kDa 이하, 예컨대, 750 kDa 이하, 예컨대, 500 kDa 이하, 예컨대, 300 kDa 이하, 예컨대, 200 kDa 이하, 예컨대, 100 kDa 이하의 분자량을 갖는다. 불용성 중합체, 예컨대, 하이드로겔의 경우 유의미한 분자량

범위가 제공될 수 없다는 것이 이해된다. 각각의 아미노산의 측쇄가 상이할 수 있다 하더라도, 단백질도 아미노산이 반복 구조 유닛인 중합체라는 것이 이해된다.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중합체성"은 하나 이상의 중합체(들) 또는 중합체 모이어티/모이어티들을 포함하는 시약 또는 모이어티를 의미한다. 중합체성 시약 또는 모이어티는 바람직하게는 하기 모이어티들로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 모이어티/모이어티들도 임의로 포함할 수 있다:

[0075] · C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐 및 테트랄리닐; 및

[0076] · 하기 결합들을 포함하는 군으로부터 선택되는 결합:



[0077]

[0078] 상기 식에서,

[0079] 파선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에의 부착을 나타내고,

[0080] -R 및 -R^a는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.

[0081] 당분야에서 숙련된 자는 중합 반응으로부터 수득된 중합 생성물이 모두 동일한 분자량을 갖지 않고 오히려 분자량 분포를 나타낸다는 것을 이해한다. 결과적으로, 본원에서 사용된 분자량 범위, 분자량, 중합체의 단량체 수의 범위 및 중합체의 단량체 수는 단량체의 수 평균 분자량 및 수 평균, 즉 중합체 또는 중합체 모이어티의 분자량의 산술 평균, 및 중합체 또는 중합체 모이어티의 단량체 수의 산술 평균을 지칭한다.

[0082] 따라서, "x"개 단량체 유닛을 포함하는 중합체 모이어티에서 "x"에 대해 주어진 임의의 정수는 단량체의 산술 평균 수에 상응한다. "x"에 대해 주어진 임의의 정수 범위는 단량체의 산술 평균 수가 있는 정수 범위를 제공한다. "약 x"로서 주어진 "x"에 대한 정수는 단량체의 산술 평균 수가 x +/- 10%, 바람직하게는 x +/- 8%, 보다 바람직하게는 x +/- 5%, 가장 바람직하게는 x +/- 2%의 정수 범위 내에 있다는 것을 의미한다.

[0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수 평균 분자량"은 개별 중합체의 분자량의 통상의 산술 평균을 의미한다.

[0084] 본원에서 사용된 바와 같이, 담체와 관련하여 용어 "수용성"은 이러한 담체가 본 발명의 PTH 프로드럭의 부분일 때 이러한 수용성 담체를 포함하는 적어도 1 g의 PTH 프로드럭이 20℃에서 1 리터의 물에 용해되어 균질한 용액을 형성할 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 담체와 관련하여 용어 "수불용성"은 이러한 담체가 본 발명의 PTH 프로드럭의 부분일 때 이러한 수불용성 담체를 포함하는 1 g 미만의 PTH 프로드럭이 20℃에서 1 리터의 물에 용해되어 균질한 용액을 형성할 수 있다는 것을 의미한다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드로겔"은 수소 결합, 이온성 상호작용 및/또는 공유 화학 가교결합의 존재로 인해 용해되지 않는, 단독중합체 또는 공중합체로 구성되는 친수성 또는 양친매성 중합체 네트워크를 의미한다. 가교결합은 네트워크 구조 및 물리적 통합성을 제공한다.

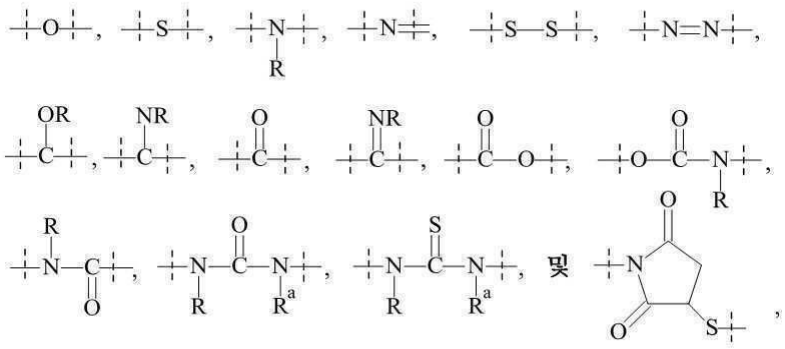
[0086] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "열겔화"는 약 0℃ 내지 약 10℃의 저온에서 약 0.1/초의 전단 속도로 25℃에서 500 cps 미만의 점도를 갖는 액체 또는 저점도 용액이나, 약 30℃ 내지 약 40℃, 예컨대, 약 37℃의 고온에서 약 0.1/초의 전단 속도로 25℃에서 10000 cps 미만의 고점도 화합물인 화합물을 의미한다.

[0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 모이어티 또는 시약과 관련하여 용어 "PEG 기반"은 상기 모이어티 또는 시약이 PEG를 포함한다는 것을 의미한다. 바람직하게는, PEG 기반 모이어티 또는 시약은 적어도 10%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 20%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 30%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 40%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 50%(w/w), 예컨대, 적어도 60%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 70%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 80%(w/w)의 PEG,

예컨대, 적어도 90%(w/w)의 PEG, 예컨대, 적어도 95%의 PEG를 포함한다. PEG 기반 모이어티 또는 시약의 남은 중량 퍼센트는 바람직하게는 하기 모이어티들 및 결합들로부터 선택되는 다른 모이어티이다:

[0088] · C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐 및 테트랄리닐; 및

[0089] · 하기 결합들을 포함하는 군으로부터 선택되는 결합:



[0090]

[0091] 상기 식에서,

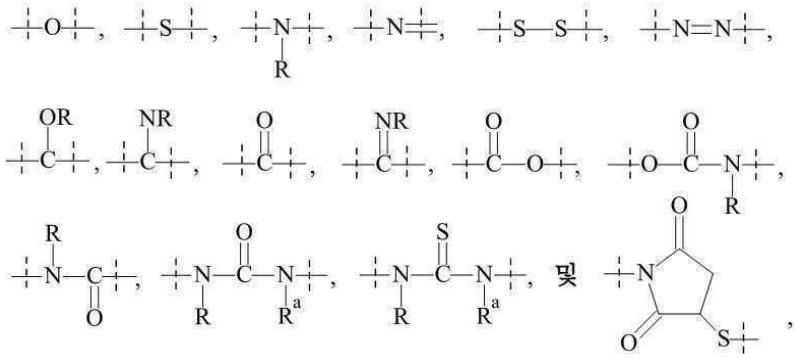
[0092] 파선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에의 부착을 나타내고,

[0093] -R 및 -R^a는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 모이어티 또는 시약과 관련하여 용어 "적어도 X% PEG를 포함하는 PEG 기반"은 상기 모이어티 또는 시약이 적어도 X%(w/w) 에틸렌 글리콜 유닛(-CH_2CH_2O-)을 포함하고, 이 때 에틸렌 글리콜 유닛이 블록방식으로 정렬될 수 있거나, 교대로 정렬될 수 있거나 모이어티 또는 시약 내에 무작위로 분포될 수 있고 바람직하게는 상기 모이어티 또는 시약의 모든 에틸렌 글리콜 유닛들이 한 블록에 존재하고; PEG 기반 모이어티 또는 시약의 나머지 중량 퍼센트가 바람직하게는 하기 모이어티들 및 결합들로부터 선택되는 다른 모이어티라는 것을 의미한다:

[0095] · C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 및 테트랄리닐; 및

[0096] · 하기 결합들을 포함하는 군으로부터 선택되는 결합:



[0097]

[0098] 상기 식에서,

[0099] 파선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에의 부착을 나타내고,

[0100] -R 및 -R^a는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.

[0101] 용어 "적어도 X% 하이알루론산을 포함하는 하이알루론산 기반"은 그에 맞춰 사용된다.

[0102] 본원에서 사용된 용어 "치환된"은 분자 또는 모이어티의 하나 이상의 -H 원자(들)가 "치환기"로서 지칭되는 상이한 원자, 또는 원자 군으로 대체된다는 것을 의미한다.

[0103] 바람직하게는, 하나 이상의 추가 임의적 치환기는 할로겐, -CN, -$COOR^{x1}$, -OR^{x1}, -$C(O)R^{x1}$, -$C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)_2R^{x1}$, -$S(O)R^{x1}$, -$N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, -$SR^{x1}$, -$N(R^{x1}R^{x1a})$, -$NO_2$, -$OC(O)R^{x1}$, -$N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, -$N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$, -$N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, -$N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, -$N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, -$OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$T^0$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T^0, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T^0-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -$C(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2N(R^{x3})$-, -$S(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -$N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$-, -S-, -$N(R^{x3})$-, -$OC(OR^{x3})(R^{x3a})$-, -$N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$- 및 -$OC(O)N(R^{x3})$-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단된다.

[0104] -R^{x1}, -R^{x1a} 및 -R^{x1b}는 -H, -T^0, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T^0, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T^0-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -$C(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2N(R^{x3})$-, -$S(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -$N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$-, -S-, -$N(R^{x3})$-, -$OC(OR^{x3})(R^{x3a})$-, -$N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$- 및 -$OC(O)N(R^{x3})$-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0105] T^0는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T^0는 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0106] -R^{x2}는 할로겐, -CN, 옥소(=O), -$COOR^{x4}$, -OR^{x4}, -$C(O)R^{x4}$, -$C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, -$S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, -$S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, -$S(O)_2R^{x4}$, -$S(O)R^{x4}$, -$N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, -$SR^{x4}$, -$N(R^{x4}R^{x4a})$, -$NO_2$, -$OC(O)R^{x4}$, -$N(Rx^4)C(O)R^{x4a}$, -$N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, -$N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, -$N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, -$N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, -$OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0107] -R^{x3}, -R^{x3a}, -R^{x4}, -R^{x4a} 및 -R^{x4b}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0108] 보다 바람직하게는, 하나 이상의 추가 임의적 치환기는 할로겐, -CN, -$COOR^{x1}$, -OR^{x1}, -$C(O)R^{x1}$, -$C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$S(O)_2R^{x1}$, -$S(O)R^{x1}$, -$N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, -$SR^{x1}$, -$N(R^{x1}R^{x1a})$, -$NO_2$, -$OC(O)R^{x1}$, -$N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, -$N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$, -$N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, -$N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, -$N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, -$OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, -$T^0$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T^0, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{x2}로 임의로 치환되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -T^0-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -$C(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2N(R^{x3})$-, -$S(O)N(R^{x3})$-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -$N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$-, -S-, -$N(R^{x3})$-, -$OC(OR^{x3})(R^{x3a})$-, -$N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$- 및 -$OC(O)N(R^{x3})$-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0109] $-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$, $-R^{x3}$ 및 $-R^{x3a}$는 -H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0110] T^0는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T^0는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0111] $-R^{x2}$는 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0112] $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$ 및 $-R^{x4b}$는 -H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0113] 훨씬 더 바람직하게는 하나 이상의 추가 임의적 치환기는 할로겐, -CN, $-COOR^{x1}$, $-OR^{x1}$, $-C(O)R^{x1}$, $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2R^{x1}$, $-S(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-SR^{x1}$, $-N(R^{x1}R^{x1a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-T^0$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 $-T^0$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$로 임의로 치환되고, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 $-T^0-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2N(R^{x3})-$, $-S(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})-$, $-S-$, $-N(R^{x3})-$, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{x3})-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0114] $-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$, $-R^{x2}$, $-R^{x3}$ 및 $-R^{x3a}$는 -H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0115] T^0는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T^0는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{x2}$로 각각 독립적으로 임의로 치환된다.

[0116] 바람직하게는, 임의로 치환된 분자의 최대 6개의 -H 원자들은 치환기로 독립적으로 대체되고, 예를 들면, 5개의 -H 원자들은 치환기로 독립적으로 대체되거나, 4개의 -H 원자들은 치환기로 독립적으로 대체되거나, 3개의 -H 원자들은 치환기로 독립적으로 대체되거나, 2개의 -H 원자들은 치환기로 독립적으로 대체되거나, 1개의 -H 원자는 치환기로 독립적으로 대체된다.

[0117] 용어 "중단된"은 모이어티가 2개의 탄소 원자들 사이, 또는 - 삽입이 모이어티의 말단들 중 한 말단에 있는 경우 - 탄소 또는 헤테로원자와 수소 원자 사이, 바람직하게는 탄소와 수소 원자 사이에 삽입된다는 것을 의미한다.

[0118] 용어 "스페이서"는 2개의 모이어티들을 연결하기에 적합한 임의의 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 스페이서는 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$,

$-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y3)}-$으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0119] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$는 -H, -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y4})-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0120] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0121] $-R^{y2}$는 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0122] $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0123] 훨씬 더 바람직하게는, 스페이서는 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0124] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$는 -H, -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 및

-OC(O)N(R^{y4})-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0125] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T는 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{y2}로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0126] -R^{y2}는 할로겐, -CN, 옥소(=O), -COOR^{y5}, -OR^{y5}, -C(O)R^{y5}, -C(O)N($R^{y5}$$R^{y5a}$), -S(O)$_2$N($R^{y5}$$R^{y5a}$), -S(O)N($R^{y5}$$R^{y5a}$), -S(O)$_2$$R^{y5}$, -S(O)$R^{y5}$, -N($R^{y5}$)S(O)$_2$N($R^{y5a}$$R^{y5b}$), -S$R^{y5}$, -N($R^{y5}$$R^{y5a}$), -NO$_2$, -OC(O)$R^{y5}$, -N($R^{y5}$)C(O)$R^{y5a}$, -N($R^{y5}$)S(O)$_2$$R^{y5a}$, -N($R^{y5}$)S(O)$R^{y5a}$, -N($R^{y5}$)C(O)O$R^{y5a}$, -N($R^{y5}$)C(O)N($R^{y5a}$$R^{y5b}$), -OC(O)N($R^{y5}$$R^{y5a}$) 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0127] -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a} 및 -R^{y5b}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0128] 훨씬 더 바람직하게는, 스페이서는 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y1})-, -S(O)$_2$N(R^{y1})-, -S(O)N(R^{y1})-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -N(R^{y1})S(O)$_2$N(R^{y1a})-, -S-, -N(R^{y1})-, -OC(OR^{y1})(R^{y1a})-, -N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-, -OC(O)N(R^{y1})-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{y2}로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y3})-, -S(O)$_2$N(R^{y3})-, -S(O)N(R^{y3})-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -N(R^{y3})S(O)$_2$N(R^{y3a})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})- 및 -OC(O)N(R^{y3})-으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0129] -R^{y1} 및 -R^{y1a}는 -H, -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0130] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0131] -R^{y2}는 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0132] -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a} 및 -R^{y5b}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{1-4} 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 직쇄 또는 분지형 C_{1-4} 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이다. 분자의 2개의 모이어티들이 C_{1-4} 알킬에 의해 연결될 때, 이러한 C_{1-4} 알킬 기에 대한 예는 -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH(CH_3)-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH(C_2H_5)-, -C(CH_3)$_2$-이다. C_{1-4} 알킬 탄소의 각각의 수소는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, C_{1-4} 알킬은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{1-6} 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 직쇄 C_{1-6} 알킬 기 및 분지형 C_{1-6} 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸 및

3,3-디메틸프로필이다. 분자의 2개의 모이어티들이 C_{1-6} 알킬 기에 의해 연결될 때, 이러한 C_{1-6} 알킬 기에 대한 예는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-C(CH_3)_2-$이다. C_{1-6} 탄소의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, C_{1-6} 알킬은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0135] 따라서, "C_{1-10} 알킬", "C_{1-20} 알킬" 또는 "C_{1-50} 알킬"은 각각 1개 내지 10개, 1개 내지 20개, 또는 1개 내지 50개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미하고, 이 때 C_{1-10}, C_{1-20} 또는 C_{1-50} 탄소의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, C_{1-10} 또는 C_{1-50} 알킬은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

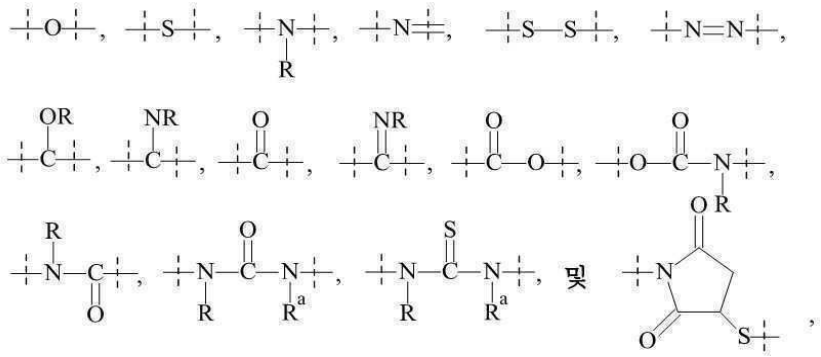
[0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{2-6} 알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 예는 $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2-CH_3$ 및 $-CH=CH-CH=CH_2$이다. 분자의 2개의 모이어티들이 C_{2-6} 알케닐 기에 의해 연결될 때, 이러한 C_{2-6} 알케닐에 대한 예는 $-CH=CH-$이다. C_{2-6} 알케닐 모이어티의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, C_{2-6} 알케닐은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0137] 따라서, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{2-10} 알케닐", "C_{2-20} 알케닐" 또는 "C_{2-50} 알케닐"은 2개 내지 10개, 2개 내지 20개, 또는 2개 내지 50개의 탄소 원자를 가진, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. C_{2-10} 알케닐, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-50} 알케닐 기의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, C_{2-10} 알케닐, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-50} 알케닐은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{2-6} 알키닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. 분자의 말단에 존재하는 경우, 예는 $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ 및 $-CH_2-C\equiv C-CH_3$이다. 분자의 2개의 모이어티들이 알키닐 기에 의해 연결될 때, 예는 $-C\equiv C-$이다. C_{2-6} 알키닐 기의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, 하나 이상의 이중 결합(들)이 존재할 수 있다. 임의로, C_{2-6} 알키닐은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0139] 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 조합으로 용어 "C_{2-10} 알키닐", "C_{2-20} 알키닐" 및 "C_{2-50} 알키닐"은 각각 2개 내지 10개, 2개 내지 20개, 또는 2개 내지 50개의 탄소 원자를 가진, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 의미한다. C_{2-10} 알키닐, C_{2-20} 알키닐 또는 C_{2-50} 알키닐 기의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 임의로 대체될 수 있다. 임의로, 하나 이상의 이중 결합(들)이 존재할 수 있다. 임의로, C_{2-10} 알키닐, C_{2-20} 알키닐 또는 C_{2-50} 알키닐은 하기 정의된 바와 같이 하나 이상의 모이어티에 의해 중단될 수 있다.

[0140] 상기 언급된 바와 같이, C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{1-20} 알킬, C_{1-50} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-10} 알케닐, C_{2-20} 알케닐, C_{2-50} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{2-10} 알키닐, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-50} 알키닐은 바람직하게는 하기 모이어티들로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티에 의해 임의로 중단될 수 있다:

[0141] 

[0142] 상기 식에서,

[0143] 파선은 모이어티 또는 시약의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0144] -R 및 -R^a는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.

[0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_{3-10} 사이클로알킬"은 포화될 수 있거나 불포화될 수 있는, 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 환형 알킬 쇄, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 또는 사이클로데실을 의미한다. C_{3-10} 사이클로알킬 탄소의 각각의 수소 원자는 상기 정의된 바와 같이 치환기로 치환될 수 있다. 용어 "C_{3-10} 사이클로알킬"은 가교된 이환, 예컨대, 노르보르난 또는 노르보르넨도 포함한다.

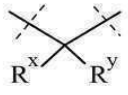
[0146] 용어 "8원 내지 30원 카보폴리사이클릴" 또는 "8원 내지 30원 카보폴리사이클"은 8개 내지 30개의 고리 원자를 갖고 최대 수까지 이중 결합을 함유할 수 있는, 2개 이상의 고리(전체적으로 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리)의 환형 모이어티를 의미하고, 이 때 2개의 인접 고리들은 적어도 하나의 고리 원자를 공유한다. 바람직하게는, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴은 2개, 3개, 4개 또는 5개의 고리, 보다 바람직하게는 2개, 3개 또는 4개의 고리의 환형 모이어티를 의미한다.

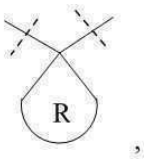
[0147] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "3원 내지 10원 헤테로사이클릴" 또는 "3원 내지 10원 헤테로사이클"은 최대 수까지 이중 결합을 함유할 수 있는, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 고리 원자를 갖는 고리(전체적으로 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리)를 의미하고, 이 때 4개의 고리 원자까지 적어도 하나의 고리 원자는 황(-S(O)- 및 $-S(O)_2$-를 포함함), 산소 및 질소(=N(O)-를 포함함)로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 3원 내지 10원 헤테로사이클에 대한 예로는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아지린, 옥시렌, 티이렌, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 푸란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 티아졸, 티아졸린, 이소티아졸, 이소티아졸린, 티아디아졸, 티아디아졸린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 티아디아졸리딘, 설포란, 피란, 디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 이미다졸리딘, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 테트라졸, 트리아졸, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 디아제판, 아제핀 및 호모피페라진이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릭 기의 각각의 수소 원자는 하기 정의된 바와 같이 치환기로 치환될 수 있다.

[0148] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "8원 내지 11원 헤테로비사이클릴" 또는 "8원 내지 11원 헤테로비사이클"은 8개 내지 11개의 고리 원자를 갖고 최대 수까지 이중 결합을 함유할 수 있는, 2개의 고리(전체적으로 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리)의 헤테로사이클릭 모이어티를 의미하고, 이 때 적어도 하나의 고리 원자는 고리들 둘 다에 의해 공유되고, 6개의 고리 원자까지 적어도 하나의 고리 원자는 황(-S(O)- 및 $-S(O)_2$-를 포함함), 산소 및 질소(=N(O)-를 포함함)로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 8원 내지 11원 헤테로비사이클에 대한 예는 인돌, 인돌린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈이미다졸린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 디하이드로퀴나졸린, 퀴놀린, 디하이드로퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 데카하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 데카하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 디

하이드로이소퀴놀린, 벤즈아제핀, 푸린 및 프테리딘이다. 용어 8원 내지 11원 헤테로비사이클은 2개의 고리의 스피로 구조, 예컨대, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 또는 가교된 헤테로사이클, 예컨대, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥탄도 포함한다. 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴 또는 8원 내지 11원 헤테로비사이클 탄소의 각각의 수소 원자는 하기 정의된 바와 같이 치환기로 치환될 수 있다.

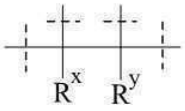
[0149] 유사하게, 용어 "8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴" 또는 "8원 내지 30원 헤테로폴리사이클"은 8개 내지 30개의 고리 원자를 갖고 최대 수까지 이중 결합을 함유할 수 있는, 2개 초과의 고리, 바람직하게는 3개, 4개 또는 5개의 고리(전체적으로 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리)의 헤테로사이클릭 모이어티를 의미하고, 이 때 2개의 인접 고리들은 적어도 하나의 고리 원자를 공유하고, 10개의 고리 원자까지 적어도 하나의 고리 원자는 황(-S(O)- 및 $-S(O)_2-$를 포함함), 산소 및 질소(=N(O)-를 포함함)로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다.

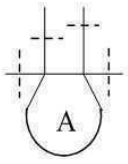
[0150] 구조  의 모이어티와 관련하여 어구 "쌍 R^x/R^y는 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성한다"는 R^x와 R^y가 하기 구조를 형성한다는 것을 의미한다는 것이 이해된다:

[0151] ,

[0152] 상기 식에서,

[0153] R은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴이다.

[0154] 구조  의 모이어티와 관련하여 어구 "쌍 R^x/R^y는 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성한다"는 R^x와 R^y가 하기 구조를 형성한다는 것을 의미한다는 것도 이해된다:

[0155] .

[0156] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "말단 알킨"은 모이어티  를 의미한다.

[0157] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 할로겐은 플루오로 또는 클로로인 것이 일반적으로 바람직하다.

[0158] 일반적으로, 용어 "포함한다" 또는 "포함하는"은 "구성된다" 또는 "구성된"도 포괄한다.

[0159] 화학식 (Ia) 및 (Ib)에서 -D는 공유 및 가역적 결합을 통해 $-L^1-$에 연결된다는 것이 이해된다.

[0160] 또 다른 양태에서, 본 발명은 접합체 D-L을 포함하는 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로서, 이 때

[0161] -D는 PTH 모이어티이고;

[0162] -L은 PTH의 작용기를 통해 PTH 모이어티 -D에 연결되는 가역적 프로드럭 링커 모이어티 $-L^1-$을 포함하고, 이 때

$-L^1-$은 $-L^2-Z'$로 치환되고 임의로 더 치환되고, 이 때 $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이고;

[0163] $-Z'$는 수불용성 담체 모이어티이다.

[0164] 다수의 모이어티 $-L^2-L^1-D$는 수불용성 담체 $-Z'$에 연결되고 $-D$와 $-L^1-$ 사이의 결합은 공유 및 가역적 결합이라는 것이 이해된다.

[0165] 바람직하게는, $-D$는 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 107, 서열번호 108, 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 114 또는 서열번호 115의 서열을 갖는다. 보다 바람직하게는, $-D$는 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 110, 서열번호 111 또는 서열번호 112의 서열을 갖는다.

[0166] 한 실시양태에서, $-D$는 서열번호 50의 서열을 갖는다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, $-D$는 서열번호 52의 서열을 갖는다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, $-D$는 서열번호 110의 서열을 갖는다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, $-D$는 서열번호 111의 서열을 갖는다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, $-D$는 서열번호 112의 서열을 갖는다.

[0171] 보다 바람직하게는, $-D$는 서열번호 51의 서열을 갖는다.

[0172] 모이어티 $-L^1-$은 $-D$의 아미노산 잔기의 측쇄의 작용기, $-D$의 N-말단 아민 작용기 또는 C-말단 카복실 작용기, 또는 $-D$의 백본 폴리펩타이드쇄의 질소 원자에 접합된다. N-말단 또는 C-말단에의 부착은 각각 상응하는 아민 또는 카복실 작용기를 통해 직접적으로 달성될 수 있거나, 스페이서 모이어티 $-L^1-$이 접합되는 아민 또는 카복실 작용기에 스페이서 모이어티가 먼저 접합됨으로써 간접적으로 달성될 수 있다.

[0173] 바람직하게는, $-L^1-$이 접합되는 PTH의 아미노산 잔기는 카복실산, 일차 및 이차 아민, 말레이미드, 티올, 설폰산, 카보네이트, 카바메이트, 하이드록실, 알데하이드, 케톤, 하이드라진, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 인산, 포스폰산, 할로아세틸, 알킬 할라이드, 아크릴오일, 아릴 플루오라이드, 하이드록실아민, 설페이트, 디설파이드, 비닐 설폰, 비닐 케톤, 디아조알칸, 옥시란, 구아니딘 및 아지리딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 작용기를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, $-L^1-$이 접합되는 PTH의 아미노산 잔기는 하이드록실, 일차 및 이차 아민, 및 구아니딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 작용기를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, $-L^1-$이 접합되는 PTH의 아미노산 잔기는 일차 또는 이차 아민 작용기를 포함한다. 가장 바람직하게는, $-L^1-$이 접합되는 PTH의 아미노산 잔기는 일차 아민 작용기를 포함한다.

[0174] 모이어티 $-L^1-$이 PTH의 아미노산 잔기의 측쇄의 작용기에 접합되는 경우, 상기 아미노산 잔기는 단백질생성 아미노산 잔기 및 비-단백질생성 아미노산 잔기로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0175] 한 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 비-단백질생성 아미노산 잔기의 측쇄의 작용기에 접합된다. 이러한 비-단백질생성 아미노산은 천연 PTH 또는 이의 단편의 서열에서 발견되지 않고 PTH의 변이체, 유사체, 오르톨로그, 동족체 및 유도체에만 존재할 수 있다는 것이 이해된다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 단백질생성 아미노산 잔기의 측쇄의 작용기에 접합된다. 바람직하게는, 상기 아미노산은 히스티딘, 라이신, 트립토판, 세린, 쓰레오닌, 티로신, 아스파르트산, 글루탐산 및 아르기닌으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 상기 아미노산은 라이신, 아스파르트산, 아르기닌 및 세린으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 상기 아미노산은 라이신, 아르기닌 및 세린으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0177] 한 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 히스티딘의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 라이신의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 트립토판의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0180] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 세린의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 쓰레오닌의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 티로신의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 아스파르트산의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 글루탐산의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 PTH의 아르기닌의 측쇄의 작용기에 접합된다.

[0186] 모든 PTH 모이어티가 이 아미노산 잔기들 전부를 포함할 수 있는 것은 아니라는 것이 이해된다.

[0187] 바람직한 실시양태에서, $-L^1-$은 상응하는 아민 작용기를 통해 직접적으로, 또는 스페이서 모이어티 $-L^1-$이 접합되는 아민 작용기에 스페이서 모이어티가 먼저 접합됨으로써 간접적으로 PTH의 N-말단 아민 작용기에 접합된다. 훨씬 더 바람직하게는, $-L^1-$은 PTH, 바람직하게는 PTH 1-34, 즉 서열번호 51의 서열을 갖는 PTH의 N-말단 아민 작용기에 직접적으로 접합된다.

[0188] 놀랍게도, $-L^1-$의 N-말단 부착, 즉 PTH의 N-말단에의 $-L^1-$의 부착이 유리하다는 것을 발견하였는데, 이는 이러한 부착 부위가 PTH 활성에 매우 중요한 N-말단을 보호한다는 것이 확인되었기 때문이다. 나아가, 놀랍게도 $-L^1-$의 N-말단 부착을 갖는 PTH 프로드럭으로부터 형성된 주요 대사물질이 PTH 1-33, 즉 PTH의 33개 N-말단 아미노산이라는 것을 확인하였고, 이 대사물질은 활성을 갖는 것으로 공지되어 있다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 상응하는 카복실 작용기를 통해 직접적으로, 또는 스페이서 모이어티 $-L^1-$이 접합되는 카복실 작용기에 스페이서 모이어티가 먼저 접합됨으로써 간접적으로 PTH의 C-말단 작용기에 접합된다.

[0190] 보다 바람직하게는, $-L^1-$은 PTH의 N-말단 아민 작용기에 직접적으로 접합된다.

[0191] 결합이 가역적 결합인 한, 모이어티 $-L^1-$은 임의의 유형의 결합을 통해 -D에 연결될 수 있다. 바람직하게는, $-L^1-$은 아미드, 에스테르, 카바메이트, 아세탈, 아미날, 이민, 옥심, 하이드라존, 디설파이드 및 아실구아니딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 결합을 통해 -D에 연결된다. 훨씬 더 바람직하게는, $-L^1-$은 아미드, 에스테르, 카바메이트 및 아실구아니딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 결합을 통해 -D에 연결된다. 이 결합들 중 일부 결합들은 그 자체가 가역적이지 않으나, 본 발명에서 $-L^1-$에 포함된 인접 기들은 이 결합들을 가역적 결합으로 만든다는 것이 이해된다.

[0192] 한 실시양태에서, $-L^1-$은 에스테르 결합을 통해 -D에 연결된다.

[0193] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 카바메이트 결합을 통해 -D에 연결된다.

[0194] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 아실구아니딘을 통해 -D에 연결된다.

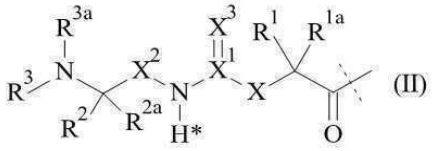
[0195] 바람직한 실시양태에서, $-L^1-$은 아미드 결합을 통해 -D에 연결된다.

[0196] 모이어티 $-L^1-$은 약물, 즉 PTH를 그의 유리 형태로 방출시키는 가역적 프로드럭 링커, 즉 흔적 없는 프로드럭 링커이다. 적합한 프로드럭 링커, 예를 들면, 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2005/099768 A2호, 제WO 2006/136586 A2호, 제WO 2011/089216 A1호 및 제WO 2013/024053 A1호에 개시된 가역적 프로드럭 링커 모이어티가 당분야에서 공지되어 있다.

[0197] 또 다른 실시양태에서, $-L^1-$은 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2011/012722 A1호, 제WO 2011/089214 A1호, 제WO 2011/089215 A1호, 제WO 2013/024052 A1호 및 제WO 2013/160340 A1호에 기재된 가역적

프로드럭 링커이다.

[0198] 특히 바람직한 모이어티 -L^1-은 국제 특허출원 공보 제WO 2009/095479 A2호에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 모이어터 -L^1-은 하기 화학식 (II)의 링커이다:



(II)

[0199] ,

[0200] 상기 식에서,

[0201] 파선은, PTH 모이어티인 -D의 질소, 하이드록실 또는 티올에의 부착을 나타내고;

[0202] -X-는 -C(R^4R^{4a})-, -N(R^4)-, -O-, -C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})-, -C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})-, -C(R^4R^{4a})-N(R^6)-, -N(R^6)-C(R^4R^{4a})-, -C(R^4R^{4a})-O-, -O-C(R^4R^{4a})- 또는 -C(R^7R^{7a})-이고;

[0203] X^1은 C 또는 S(O)이고;

[0204] -X^2-는 -C(R^8R^{8a})- 또는 -C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-이고;

[0205] =X^3은 =O, =S 또는 =N-CN이고;

[0206] -R^1, -R^{1a}, -R^2, -R^{2a}, -R^4, -R^{4a}, -R^5, -R^{5a}, -R^6, -R^8, -R^{8a}, -R^9 및 -R^{9a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0207] -R^3, -R^{3a}는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 단, -R^3 및 -R^{3a} 중 하나 또는 둘 다가 -H 이외의 것인 경우, 이들은 SP^3-혼성화 탄소 원자를 통해 이들이 부착된 N에 연결되고;

[0208] -R^7은 -N($R^{10}R^{10a}$) 또는 -NR^{10}-(C=O)-R^{11}이고;

[0209] -R^{7a}, -R^{10}, -R^{10a} 및 -R^{11}은 서로 독립적으로 -H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0210] 임의로, 쌍 -R^{1a}/-R^{4a}, -R^{1a}/-R^{5a}, -R^{1a}/-R^{7a}, -R^{4a}/-R^{5a} 및 -R^{8a}/-R^{9a} 중 하나 이상은 화학 결합을 형성하고;

[0211] 임의로, 쌍 -R^1/-R^{1a}, -R^2/-R^{2a}, -R^4/-R^{4a}, -R^5/-R^{5a}, -R^8/-R^{8a} 및 -R^9/-R^{9a} 중 하나 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0212] 임의로, 쌍 -R^1/-R^4, -R^1/-R^5, -R^1/-R^6, -R^1/-R^{7a}, -R^4/-R^5, -R^4/-R^6, -R^8/-R^9 및 -R^2/-R^3 중 하나 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성하고;

[0213] 임의로, R^3/R^{3a}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 3원 내지 10원 헤테로사이클을 형성하고;

[0214] A는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0216] *-L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고, -L^1-은 임의로 더 치환되고; 단, 화학식 (II)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않으며;

[0217] -L^2-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

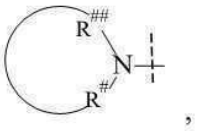
[0218] -Z는 수용성 담체이고;

[0219] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0220] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0221] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-L^1-$은 더 치환되지 않는다.

[0222] 화학식 (II)의 $-R^3/-R^{3a}$가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 3원 내지 10원 헤테로사이클을 형성하는 경우, 질소에 직접적으로 부착된 원자가 SP^3-혼성화 탄소 원자인 이러한 3원 내지 10원 헤테로사이클만이 형성될 수 있다는 것이 이해된다. 다시 말해, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 $-R^3/-R^{3a}$에 의해 형성된 이러한 3원 내지 10원 헤테로사이클은 하기 구조를 갖는다:

[0223] 

,

[0224] 상기 식에서,

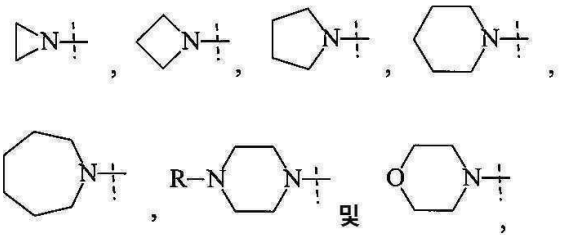
[0225] 파선은 $-L^1-$의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0226] 고리는 적어도 하나의 질소를 포함하는 3개 내지 10개의 원자를 포함하고;

[0227] $R^{\#}$ 및 $R^{\#\#}$는 SP^3-혼성화 탄소 원자를 나타낸다.

[0228] 3원 내지 10원 헤테로사이클은 더 치환될 수 있다는 것도 이해된다.

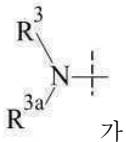
[0229] 이들이 부착된 질소 원자와 함께 화학식 (II)의 $-R^3/-R^{3a}$에 의해 형성된 적합한 3원 내지 10원 헤테로사이클의 예시적 실시양태는 하기 실시양태이다:

[0230] 

[0231] 상기 식에서,

[0232] 파선은 분자의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0233] -R은 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0234] 화학식 (II)의 $-L^1-$은 임의로 더 치환될 수 있다. 일반적으로, 절단 원리가 영향을 받지 않는 한, 즉 화학식 (II)에서 별표로 표시된 수소는 대체되지 않고 화학식 (II)의 모이어티 

가 일차, 이차 또는 삼차 아민의 부분으로 남아있고, 즉 $-R^a$ 및 $-R^{3a}$가 서로 독립적으로 H이거나 SP^3-혼성화 탄소 원자를 통해 -N<에 연결되는 한, 임의의 치환기가 사용될 수 있다.

[0235] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^1$ 또는 $-R^{1a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^2$ 또는 $-R^{2a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^3$ 또는 $-R^{3a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^4$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또

다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^5$ 또는 $-R^{5a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^6$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^7$ 또는 $-R^{7a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^8$ 또는 $-R^{8a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^9$ 또는 $-R^{9a}$는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, $-R^{10}$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, $-R^{11}$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0236] 바람직하게는, 화학식 (II)의 -X-는 $-C(R^4R^{4a})-$, $-N(R^4)-$ 및 $-C(R^7R^{7a})-$로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0237] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 -X-는 $-C(R^4R^{4a})-$이다.

[0238] 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 -X-는 $-C(R^7R^{7a})-$이다.

[0239] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^7$은 $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$이다.

[0240] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^{7a}$는 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^{7a}$는 -H이다.

[0241] 바람직하게는, $-R^{10}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, $-R^{10}$은 메틸이다.

[0242] 바람직하게는, $-R^{11}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, $-R^{11}$은 -H이다.

[0243] 바람직하게는, $-R^{11}$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0244] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 -X-는 $-N(R^4)-$이다.

[0245] 바람직하게는, $-R^4$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, $-R^4$는 -H이다.

[0246] 바람직하게는, 화학식 (II)의 X^1은 C이다.

[0247] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $=X^3$은 =O이다.

[0248] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-X^2-$는 $-C(R^8R^{8a})-$이다.

[0249] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는 화학식 (II)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 둘 다는 -H이다.

[0250] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0251] 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 중 적어도 하나는 -H이고, 보다 바람직하게는 화학식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 둘 다는 -H이다.

[0252] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 중 적어도 하나는 메틸이고, 보다 바람직하게는 화학식 (II)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 둘 다는 메틸이다.

[0253] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$ 둘 다는 H이다.

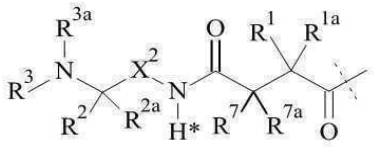
[0254] 바람직하게는, 화학식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0255] 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 메틸이고, 보다 바람직하게는 화학식 (II)의 $-R^3$은 메틸이고 화학식 (II)의 $-R^{3a}$는 -H이다.

[0256] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 $-R^3$ 및 $-R^{3a}$는 둘 다 -H이다.

[0257] 바람직하게는, -D는 아미드 결합을 형성함으로써 질소를 통해 $-L^1-$에 연결된다.

[0258] 한 바람직한 실시양태에서, 모이어티 $-L^1-$은 하기 화학식 (IIa-i)의 모이어티이다:

[0259]  (IIa-i),

[0260] 상기 식에서,

[0261] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0263] $*-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$, $-R^7$, $-R^{7a}$ 및 $-X^2-$는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0264] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고, $-L^1-$은 임의로 더 치환되고, 단, 화학식 (IIa-i)에서 별표로 표시된 수소는 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$ 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0265] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0266] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 모이어티 $-L^1-$은 더 치환되지 않는다.

[0267] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^1$ 및 $-R^{1a}$ 둘 다는 -H이다.

[0268] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^7$은 $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$이다.

[0269] 바람직하게는, 화학식 (II-i)의 $-R^{7a}$는 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (II-i)의 $-R^{7a}$는 -H이다.

[0270] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{10}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{10}$은 메틸이다.

[0271] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{11}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{11}$은 -H이다.

[0272] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{11}$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0273] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-X^2-$는 $-C(R^8R^{8a})-$이다.

[0274] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^8$ 및 $-R^{8a}$ 둘 다는 -H이다.

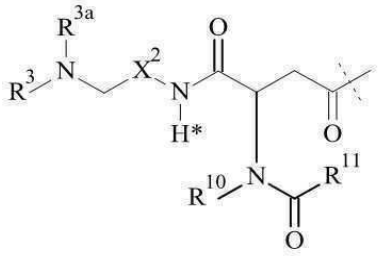
[0275] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^2$ 및 $-R^{2a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

보다 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 둘 다는 H이다.

[0276] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 메틸이다.

[0277] 바람직하게는, 화학식 (IIa-i)의 $-R^{3}$은 -H이고 화학식 (IIa-i)의 $-R^{3a}$는 메틸이다.

[0278] 보다 바람직하게는, 모이어티 $-L^{1}-$은 하기 화학식 (IIa-ii)의 모이어티이다:



[0279] (IIa-ii),

[0280] 상기 식에서,

[0281] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0282] $-R^{2}$, $-R^{2a}$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ 및 $-X^{2}-$는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0283] $-L^{1}-$은 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$로 치환되고 $-L^{1}-$은 임의로 더 치환되고, 단, 화학식 (IIa-ii)에서 별표로 표시된 수소는 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$ 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0284] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-L^{1}-$은 1개의 모이어티 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$로 치환된다.

[0285] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 모이어티 $-L^{1}-$은 더 치환되지 않는다.

[0286] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-X^{2}-$는 $-C(R^{8}R^{8a})-$이다.

[0287] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 둘 다는 -H이다.

[0288] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 메틸이다.

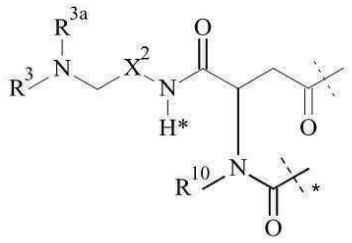
[0289] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{3}$은 -H이고, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{3a}$는 메틸이다.

[0290] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{10}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{10}$은 메틸이다.

[0291] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{11}$은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{11}$은 -H이다.

[0292] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii)의 $-R^{11}$은 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$로 치환된다.

[0293] 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIa-ii')의 모이어티이다:



[0294] (IIa-ii'),

[0295] 상기 식에서,

[0296] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0297] 별표로 표시된 파선은 -L^2-에의 부착을 나타내고;

[0298] -R^3, -R^{3a}, -R^{10} 및 -X^2-는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0299] -L^1-은 임의로 더 치환되며, 단, 화학식 (IIa-ii')에서 별표로 표시된 수소는 치환기로 치환되지 않는다.

[0300] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0301] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -X^2-는 -$C(R^8R^{8a})$-이다.

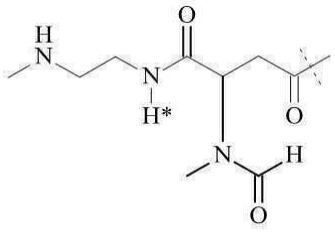
[0302] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^8 및 -R^{8a}는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^8 및 -R^{8a} 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^8 및 -R^{8a} 둘 다는 -H이다.

[0303] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^3 및 -R^{3a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^3 및 -R^{3a} 중 적어도 하나는 메틸이다.

[0304] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^3은 -H이고 화학식 (IIa-ii')의 -R^{3a}는 메틸이다.

[0305] 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^{10}은 -H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 화학식 (IIa-ii')의 -R^{10}은 메틸이다.

[0306] 훨씬 더 바람직하게는, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIa-iii)의 모이어티이다:



[0307] (IIa-iii),

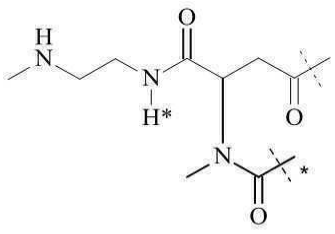
[0308] 상기 식에서, 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0309] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고 -L^1-은 임의로 더 치환되고, 화학식 (IIa-iii)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0310] 바람직하게는, 화학식 (IIa-iii)의 -L^1-은 1개의 모이어티 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환된다.

[0311] 바람직하게는, 화학식 (IIa-iii)의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0312] 가장 바람직하게는, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIa-iii')의 모이어티이다:



(IIa-iii'),

[0313]

[0314] 상기 식에서,

[0315] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

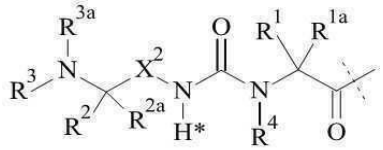
[0316] 별표로 표시된 파선은 -L^2-에의 부착을 나타내고;

[0317] -R^2, -R^{2a}, -R^3, -R^{3a} 및 -X^2-는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0318] -L^1-은 임의로 더 치환되고, 화학식 (IIa-iii')에서 별표로 표시된 수소는 치환기로 치환되지 않는다.

[0319] 바람직하게는, 화학식 (IIa-iii')의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0320] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIb-i)의 모이어티이다:



(IIb-i),

[0321]

[0322] 상기 식에서,

[0323] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0324] -R^1, -R^{1a}, -R^2, -R^{2a}, -R^3, -R^{3a}, -R^4 및 -X^2-는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0325] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고 -L^1-은 임의로 더 치환되고, 단, 화학식 (IIb-i)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0326] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -L^1-은 1개의 모이어티 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환된다.

[0327] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0328] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^1 및 -R^{1a}는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^1 및 -R^{1a} 중 적어도 하나는 메틸이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^1 및 -R^{1a} 둘 다는 메틸이다.

[0329] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^4는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^4는 -H이다.

[0330] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -X^2-는 -C(R^8R^{8a})-이다.

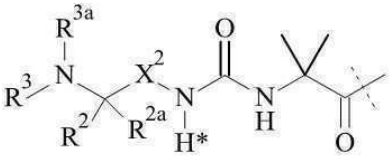
[0331] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 -R^8 및 -R^{8a}는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 둘 다는 -H이다.

[0332] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 둘 다는 H이다.

[0333] 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 중 하나 이상은 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-i)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 둘 다는 -H이다.

[0334] 보다 바람직하게는, 모이어티 $-L^{1}-$은 하기 화학식 (IIb-ii)의 모이어티이다:

[0335]  (IIb-ii),

[0336] 상기 식에서,

[0337] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0338] $-R^{2}$, $-R^{2a}$, $-R^{3}$, $-R^{3a}$ 및 $-X^{2}-$는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0339] $-L^{1}-$은 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$로 치환되고 $-L^{1}-$은 임의로 더 치환되고, 화학식 (IIb-ii)에서 별표로 표시된 수소는 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$ 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0340] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-L^{1}-$은 1개의 모이어티 $-L^{2}-Z$ 또는 $-L^{2}-Z'$로 치환된다.

[0341] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 모이어티 $-L^{1}-$은 더 치환되지 않는다.

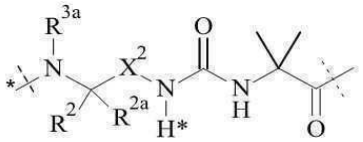
[0342] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-X^{2}-$는 $-C(R^{8}R^{8a})-$이다.

[0343] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{8}$ 및 $-R^{8a}$ 둘 다는 -H이다.

[0344] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{2}$ 및 $-R^{2a}$ 둘 다는 H이다.

[0345] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii)의 $-R^{3}$ 및 $-R^{3a}$ 둘 다는 -H이다.

[0346] 훨씬 더 바람직하게는, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIb-ii')의 모이어티이다:



(IIb-ii'),

[0347]

[0348] 상기 식에서,

[0349] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0350] -R^2, -R^{2a}, -R^3, -R^{3a} 및 -X^2-는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0351] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고 -L^1-은 임의로 더 치환되고, 단, 화학식 (IIb-ii')에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0352] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

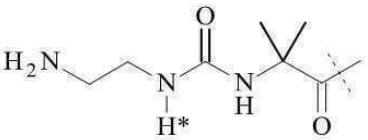
[0353] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -X^2-는 -C($R^8$$R^{8a}$)-이다.

[0354] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^8 및 -R^{8a}는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^8 및 -R^{8a} 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^8 및 -R^{8a} 둘 다는 -H이다.

[0355] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^2 및 -R^{2a}는 -H, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^2 및 -R^{2a} 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^2 및 -R^{2a} 둘 다는 H이다.

[0356] 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^3 및 -R^{3a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^3 및 -R^{3a} 중 적어도 하나는 -H이다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (IIb-ii')의 -R^3 및 -R^{3a} 둘 다는 -H이다.

[0357] 훨씬 더 바람직하게는, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIb-iii)의 모이어티이다:



(IIb-iii),

[0358]

[0359] 상기 식에서,

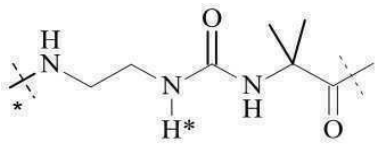
[0360] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0361] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고 -L^1-은 임의로 더 치환되고, 단, 화학식 (IIb-iii)에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0362] 바람직하게는, 화학식 (IIb-iii)의 -L^1-은 1개의 모이어티 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환된다.

[0363] 바람직하게는, 화학식 (IIb-iii)의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0364] 보다 바람직하게는, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IIb-iii')의 모이어티이다:



[0365] (IIb-iii'),

[0366] 상기 식에서,

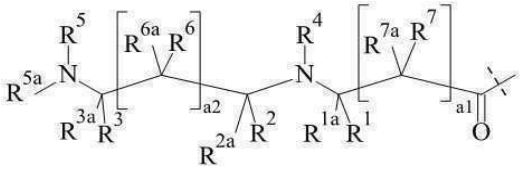
[0367] 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0368] -R^2, -R^{2a}, -R^3, -R^{3a} 및 -X^2-는 화학식 (II)에서 정의된 바와 같이 사용되고;

[0369] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고 -L^1-은 임의로 더 치환되고, 화학식 (IIb-iii')에서 별표로 표시된 수소는 -L^2-Z 또는 -L^2-Z' 또는 치환기로 치환되지 않는다.

[0370] 바람직하게는, 화학식 (IIb-iii')의 모이어티 -L^1-은 더 치환되지 않는다.

[0371] 또 다른 바람직한 모이어티 -L^1-은 출원 번호 제PCT/EP2015/067929호를 갖는 국제출원에 상응하는 비공개된 유럽 특허출원 제14180004호에 개시되어 있다. 따라서, 또 다른 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (III)의 모이어티이다:



[0372] (III),

[0373] 상기 식에서,

[0374] 파선은, 아미드 또는 에스테르 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 각각 일차 또는 이차 아민 또는 하이드록실에 부착되는 것을 나타내고;

[0375] -R^1, -R^{1a}, -R^2, -R^{2a}, -R^3 및 -R^{3a}는 -H, -C($R^8R^{8a}R^{8b}$), -C(=O)R^8, -C≡N, -C(=NR^8)R^{8a}, -CR^8(=C$R^{8a}R^{8b}$), -C≡CR^8 및 -T로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[0376] -R^4, -R^5 및 -R^{5a}는 -H, -C($R^9R^{9a}R^{9b}$) 및 -T로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[0377] a1 및 a2는 서로 독립적으로 0 또는 1이고;

[0378] -R^6, -R^{6a}, -R^7, -R^{7a}, -R^8, -R^{8a}, -R^{8b}, -R^9, -R^{9a} 및 -R^{9b}는 -H, 할로겐, -CN, -COOR^{10}, -OR^{10}, -C(O)R^{10}, -C(O)N($R^{10}R^{10a}$), -S(O)$_2$N($R^{10}R^{10a}$), -S(O)N($R^{10}R^{10a}$), -S(O)$_2$$R^{10}$, -S(O)$R^{10}$, -N($R^{10}$)S(O)$_2$N($R^{10}R^{10a}$), -S$R^{10}$, -N($R^{10}R^{10a}$), -$NO_2$, -OC(O)$R^{10}$, -N($R^{10}$)C(O)$R^{10a}$, -N($R^{10}$)S(O)$_2$$R^{10a}$, -N($R^{10}$)S(O)$R^{10a}$, -N($R^{10}$)C(O)O$R^{10a}$, -N($R^{10}$)C(O)N($R^{10a}R^{10b}$), -OC(O)N($R^{10}R^{10a}$), -T, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 -R^{11}로 임의로 치환되고, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{12})-, -S(O)$_2$N(R^{12})-, -S(O)N(R^{12})-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -N(R^{12})S(O)$_2$N(R^{12a})-, -S-, -N(R^{12})-, -OC(OR^{12})(R^{12a})-, -N(R^{12})C(O)N(R^{12a})- 및 -OC(O)N(R^{12})-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0379] $-R^{10}$, $-R^{10a}$ 및 $-R^{10b}$는 -H, -T, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{11}$로 임의로 치환되고, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})-$, -S-, $-N(R^{12})-$, $-OC(OR^{12})(R^{12a})-$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{12})-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0380] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 T는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{11}$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0381] $-R^{11}$은 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{13}$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13}R^{13a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$, $-OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 및 C_{1-6} 알킬로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0382] $-R^{12}$, $-R^{12a}$, $-R^{13}$, $-R^{13a}$ 및 $-R^{13b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0383] 임의로, 쌍 $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^3/-R^{3a}$, $-R^6/-R^{6a}$ 및 $-^{R7}/-R^{7a}$ 중 하나 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0384] 임의로, 쌍 $-R^1/-R^2$, $-R^1/-R^3$, $-R^1/-R^4$, $-R^1/-R^5$, $-R^1/-R^6$, $-R^1/-R^7$, $-R^2/-R^3$, $-R^2/-R^4$, $-R^2/-R^5$, $-R^2/-R^6$, $-R^2/-R^7$, $-R^3/-R^4$, $-R^3/-R^5$, $-R^3/-R^6$, $-R^3/-R^7$, $-R^4/-R^5$, $-R^4/-R^6$, $-R^4/-R^7$, $-R^5/-R^6$, $-R^5/-R^7$ 및 $-R^6/-R^7$ 중 하나 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 연결되어 고리 A를 형성하고;

[0385] A는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 및 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0386] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고, $-L^1-$은 임의로 더 치환되고;

[0387] $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0388] -Z는 수용성 담체이고;

[0389] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0390] 화학식 (III)의 $-L^1-$의 임의적 추가 치환기는 바람직하게는 전술된 바와 같다.

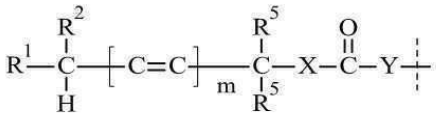
[0391] 바람직하게는, 화학식 (III)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0392] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 $-L^1-$은 더 치환되지 않는다.

[0393] $-L^1-$에 대한 추가 바람직한 실시양태는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 유럽 특허 제1536334B1호, 국제 특허출원 공보 제WO2009/009712A1호, 국제 특허출원 공보 제WO2008/034122A1호, 국제 특허출원 공보 제WO2009/143412A2호, 국제 특허출원 공보 제WO2011/082368A2호 및 미국 특허 제8618124B2호에 개시되어 있다.

[0394] $-L^1-$에 대한 추가 바람직한 실시양태는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제8946405B2호 및 제

8754190B2호에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (IV)의 모이어티이다:

[0395] 
(IV),

[0396] 상기 식에서,

[0397] 파선은 PTH 모이어티인 -D에의 부착을 나타내고, 이 때 부착은 -OH, -SH 및 -NH_2로 구성되는 군으로부터 선택되는 -D의 작용기를 통한 부착이고;

[0398] m은 0 또는 1이고;

[0399] -R^1 및 -R^2 중 적어도 하나 또는 둘 다는 -CN, -NO_2, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, -C(O)R^3, -S(O)R^3, -$S(O)_2R^3$ 및 -SR^4로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고, -R^1 및 -R^2 중 하나 및 오로지 하나는 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴알킬, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0400] -R^3은 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, -OR^9 및 -$N(R^9)_2$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0401] -R^4는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0402] -R^5는 -H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐알킬, 임의로 치환된 알키닐알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0403] -R^9는 -H 및 임의로 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0404] -Y-는 부재하고, -X-는 -O- 또는 -S-이거나;

[0405] -Y-는 -N(Q)CH_2-이고 -X는 -O-이고;

[0406] Q는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0407] 임의로, -R^1 및 -R^2는 연결되어 3원 내지 8원 고리를 형성할 수 있고;

[0408] 임의로, 2개의 -R^9는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0409] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고, -L^1-은 임의로 더 치환되고;

[0410] -L^2-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0411] -Z는 수용성 담체이고;

[0412] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0413] 오로지 화학식 (IV)와 관련하여 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0414] 여기서 사용된 용어 "알킬"은 1개 내지 8개의 탄소, 또는 일부 실시양태에서 1개 내지 6개 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 선형, 분지형 또는 환형 포화된 탄화수소 기를 포함한다.

[0415] 용어 "알콕시"는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시 등을 포함하는, 산소에 결

합된 알킬 기를 포함한다.

[0416] 용어 "알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비방향족 불포화된 탄화수소를 포함한다.

[0417] 용어 "알키닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 비방향족 불포화된 탄화수소를 포함한다.

[0418] 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸 및 안쓰라세닐과 같은 기를 포함하는, 6개 내지 18개의 탄소, 바람직하게는 6개 내지 10개의 탄소의 방향족 탄화수소 기를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 인돌릴, 인데닐 등과 같은 기를 포함하는, 3개 내지 15개의 탄소를 포함하고 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는, 바람직하게는 3개 내지 7개의 탄소를 포함하고 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는 방향족 고리를 포함한다.

[0419] 일부 경우, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티는 알킬렌 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 커플링될 수 있다. 이러한 환경 하에서, 치환기는 알케닐알킬, 알키닐알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로서 지칭될 것이고, 이것은 알킬렌 모이어티가 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티와, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴이 커플링되는 분자 사이에 존재한다는 것을 시사한다.

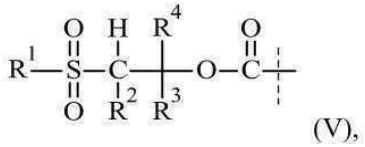
[0420] 용어 "할로겐"은 브로모, 플루오로, 클로로 및 요오도를 포함한다.

[0421] 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 3개 내지 7개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 포함하는 4원 내지 8원 방향족 또는 비방향족 고리를 지칭한다. 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리딘 및 테트라하이드로푸라닐, 및 상기 용어 "헤테로아릴"에 대해 제공된 예시적인 기이다.

[0422] 고리 시스템이 임의로 치환될 때, 적합한 치환기는 각각 임의로 더 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 추가 고리로 구성되는 군으로부터 선택된다. 전술된 치환기들을 포함하는, 임의의 기의 임의적 치환기는 할로, 니트로, 시아노, -OR, -SR, $-NR_2$, -OCOR, -NRCOR, -COOR, $-CONR_2$, -SOR, $-SO_2R$, $-SONR_2$ 및 $-SO_2NR_2$를 포함하고, 이 때 R은 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 2개의 R 기들은 이들이 부착된 원자와 함께 고리를 형성한다.

[0423] 바람직하게는, 화학식 (IV)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0424] $-L^1-$에 대한 추가 바람직한 실시양태는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제 WO2013/036857A1호에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 $-L^1-$은 하기 화학식 (V)의 모이어티이다:

[0425]  (V),

[0426] 상기 식에서,

[0427] 파선은 PTH 모이어티인 -D에의 부착을 나타내고, 이 때 부착은 -D의 아민 작용기를 통한 부착이고;

[0428] $-R^1$은 임의로 치환된 C_1-C_6 선형, 분지형 또는 환형 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 알콕시 및 $-NR^5_2$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0429] $-R^2$는 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0430] $-R^3$은 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0431] $-R^4$는 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0432] -R^5는 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되거나; 2개의 -R^5는 함께 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬일 수 있고;

[0433] -L^1-은 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환되고, -L^1-은 임의로 더 치환되고;

[0435] *-L^2-는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0436] -Z는 수용성 담체이고;

[0437] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0438] 오로지 화학식 (V)와 관련하여 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:

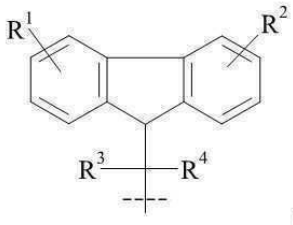
[0439] "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"은 1개 내지 8개의 탄소, 1개 내지 6개의 탄소 또는 1개 내지 4개의 탄소의 선형, 분지형 또는 환형 탄화수소 기를 포함하고, 이 때 알킬은 포화된 탄화수소이고, 알케닐은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고, 알키닐은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 달리 특정되어 있지 않은 한, 이들은 1개 내지 6개의 C를 함유한다.

[0440] "아릴"은 페닐, 나프틸 및 안쓰라센과 같은 기를 포함하는, 6개 내지 18개의 탄소, 바람직하게는 6개 내지 10개의 탄소의 방향족 탄화수소 기를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 인돌릴, 인데닐 등과 같은 기를 포함하는, 3개 내지 15개의 탄소를 포함하고 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는, 바람직하게는 3개 내지 7개의 탄소를 포함하고 적어도 하나의 N, O 또는 S 원자를 함유하는 방향족 고리를 포함한다.

[0441] 용어 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 치환기를 포함하는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 기를 의미한다. 치환기는 일반적으로 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 할로겐; 선형, 분지형 및 환형을 포함하는 저급 알킬; 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오도알킬을 포함하는 저급 할로알킬; OH; 선형, 분지형 및 환형을 포함하는 저급 알콕시; SH; 선형, 분지형 및 환형을 포함하는 저급 알킬티오; 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노; 알킬실릴, 알콕시실릴 및 아릴실릴을 포함하는 실릴; 니트로; 시아노; 카보닐; 카복실산, 카복실산 에스테르, 카복실산 아미드, 아미노카보닐; 아미노아실; 카바메이트; 우레아; 티오카바메이트; 티오우레아; 케톤; 설폰; 설폰아미드; 페닐, 나프틸 및 안쓰라세닐을 포함하는 아릴; 피롤, 이미다졸, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 옥사디아졸 및 테트라졸을 포함하는 5원 헤테로아릴, 피리딘, 피리미딘 및 피라진을 포함하는 6원 헤테로아릴, 및 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 벤조티아졸, 벤즈이속사졸 및 벤즈이소티아졸을 포함하는 융합된 헤테로아릴을 포함하는 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.

[0442] 바람직하게는, 화학식 (V)의 -L^1-은 1개의 모이어티 -L^2-Z 또는 -L^2-Z'로 치환된다.

[0443] -L^1-에 대한 추가 바람직한 실시양태는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제7585837B2호에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 -L^1-은 하기 화학식 (VI)의 모이어티이다:

[0444] 

(VI),

[0445] 상기 식에서,

[0446] 파선은 PTH 모이어티인 -D에의 부착을 나타내고, 이 때 부착은 -D의 아민 작용기를 통한 부착이고;

[0447] R^1 및 R^2는 수소, 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 알크아릴, 아르알킬, 할로겐, 니트로, -SO_3H, -SO_2NHR^5, 아미노, 암모늄, 카복실, PO_3H_2 및 OPO_3H_2로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0448] R^3, R^4 및 R^5는 수소, 알킬 및 아릴로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0449] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고 $-L^1-$은 임의로 더 치환되고;

[0450] $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0451] -Z는 수용성 담체이고;

[0452] -Z'는 수불용성 담체이다.

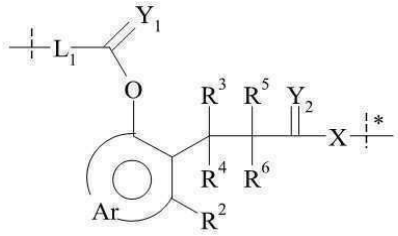
[0453] 화학식 (VI)에 대한 적합한 치환기는 알킬(예컨대, C_{1-6} 알킬), 알케닐(예컨대, C_{2-6} 알케닐), 알키닐(예컨대, C_{2-6} 알키닐), 아릴(예컨대, 페닐), 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로아릴(예컨대, 방향족 4원 내지 7원 헤테로사이클) 또는 할로겐 모이어티이다.

[0454] 오로지 화학식 (VI)과 관련하여 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0455] 용어 "알킬", "알콕시", "알콕시알킬", "아릴", "알크아릴" 및 "아르알킬"은 1개 내지 8개, 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸, 및 6개 내지 10개의 탄소 원자의 아릴 라디칼, 예를 들면, 페닐 및 나프틸을 의미한다. 용어 "할로겐"은 브로모, 플루오로, 클로로 및 요오도를 포함한다.

[0456] 바람직하게는, 화학식 (VI)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0457] $-L^1-$에 대한 추가 바람직한 실시양태는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제 WO2002/089789A1호에 개시되어 있다. 따라서, 바람직한 모이어티 $-L^1-$은 하기 화학식 (VII)의 모이어티이다:

[0458] 

(VII),

[0459] 상기 식에서,

[0460] 파선은 PTH 모이어티인 -D에의 부착을 나타내고, 이 때 부착은 -D의 아민 작용기를 통한 부착이고;

[0461] L_1은 이작용성 결합 기이고;

[0462] Y_1 및 Y_2는 독립적으로 O, S 또는 NR^7이고;

[0463] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 분지형 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 알콕시, 페녹시 및 C_{1-6} 헤테로알콕시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0465] *Ar은 화학식 (VII)에 포함될 때 다중치환된 방향족 탄화수소 또는 다중치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하는 모이어티이고;

[0466] X는 표적 세포 내로 능동적으로 수송되는 화학 결합 또는 모이어티, 소수성 모이어티 또는 이들의 조합이고;

[0467] y는 0 또는 1이고;

[0468] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고, $-L^1-$은 임의로 더 치환되고;

[0469] $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0470] -Z는 수용성 담체이고;

[0471] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0472] 오로지 화학식 (VII)과 관련하여 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다:

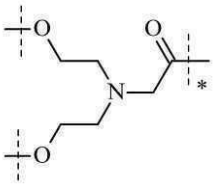
[0473] 용어 "알킬"은 예를 들면, 알콕시, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 등을 포함하는, 직쇄, 분지형 또는 치환된 C_{1-12} 알킬을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0474] 용어 "치환된"은 작용기 또는 화합물 내에 함유된 하나 이상의 원자를 하나 이상의 상이한 원자로 추가하거나 대체하는 것으로 이해될 것이다.

[0475] 치환된 알킬은 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노, 하이드록시알킬 및 머캡토알킬을 포함하고; 치환된 사이클로알킬은 4-클로로사이클로헥실과 같은 모이어티를 포함하고; 아릴은 나프틸과 같은 모이어티를 포함하고; 치환된 아릴은 3-브로모-페닐과 같은 모이어티를 포함하고; 아르알킬은 톨루일과 같은 모이어티를 포함하고; 헤테로알킬은 에틸티오펜과 같은 모이어티를 포함하고; 치환된 헤테로알킬은 3-메톡시티오폰과 같은 모이어티를 포함하고; 알콕시는 메톡시와 같은 모이어티를 포함하고; 페녹시는 3-니트로페녹시와 같은 모이어티를 포함한다. 할로는 플루오로, 클로로, 요오도 및 브로모를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0476] 바람직하게는, 화학식 (VII)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0477] 또 다른 바람직한 실시양태에서, $-L^1-$은 하기 화학식 (VIII)의 하위구조를 포함한다:

[0478]  (VIII),

[0479] 상기 식에서,

[0480] 별표로 표시된 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0481] 표시가 없는 파선은 $-L^1-$의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0482] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고, $-L^1-$은 임의로 더 치환되고;

[0483] $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

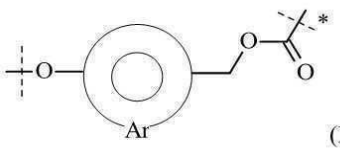
[0484] -Z는 수용성 담체이고;

[0485] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0486] 바람직하게는, 화학식 (VIII)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0487] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII)의 $-L^1-$은 더 치환되지 않는다.

[0488] 또 다른 바람직한 실시양태에서, $-L^1-$은 하기 화학식 (IX)의 하위구조를 포함한다:

[0489]  (IX),

[0490] 상기 식에서,

[0491] 별표로 표시된 파선은 카바메이트 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0492] 표시가 없는 파선은 $-L^1-$의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0493] $-L^1-$은 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환되고, $-L^1-$은 임의로 더 치환되고;

[0494] $-L^2-$는 단일 화학 결합 또는 스페이서이고;

[0495] -Z는 수용성 담체이고;

[0496] -Z'는 수불용성 담체이다.

[0497] 바람직하게는, 화학식 (IX)의 $-L^1-$은 1개의 모이어티 $-L^2-Z$ 또는 $-L^2-Z'$로 치환된다.

[0498] 한 실시양태에서, 화학식 (IX)의 $-L^1-$은 더 치환되지 않는다.

[0499] 본 발명의 프로드럭에서, $-L^2-$는 화학 결합 또는 스페이서 모이어티이다.

[0500] 한 실시양태에서, $-L^2-$는 화학 결합이다.

[0501] 또 다른 실시양태에서, $-L^2-$는 스페이서 모이어티이다.

[0502] $-L^2-$가 단일 화학 결합 이외의 것일 때, $-L^2-$는 바람직하게는 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, -S-, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, -S-, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0503] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$는 -H, -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, -S-, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y4})-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0504] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0505] $-R^{y2}$는 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0506] $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로

선택되고, 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0507] $-L^2-$가 단일 화학 결합 이외의 것일 때, $-L^2-$는 훨씬 더 바람직하게는 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, -S-, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 및 C_{2-20} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, -S-, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0508] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$는 -H, -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, -S-, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y4})-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0509] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 이 때 T는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0510] $-R^{y2}$는 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0511] $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0512] $-L^2-$가 단일 화학 결합 이외의 것일 때, $-L^2-$는 훨씬 더 바람직하게는 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, -S-, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고; 이 때 -T-, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^{y2}$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, -S-, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ 및 $-OC(O)N(R^{y3})-$으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0513] $-R^{y1}$ 및 $-R^{y1a}$는 -H, -T, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0514] T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지

11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

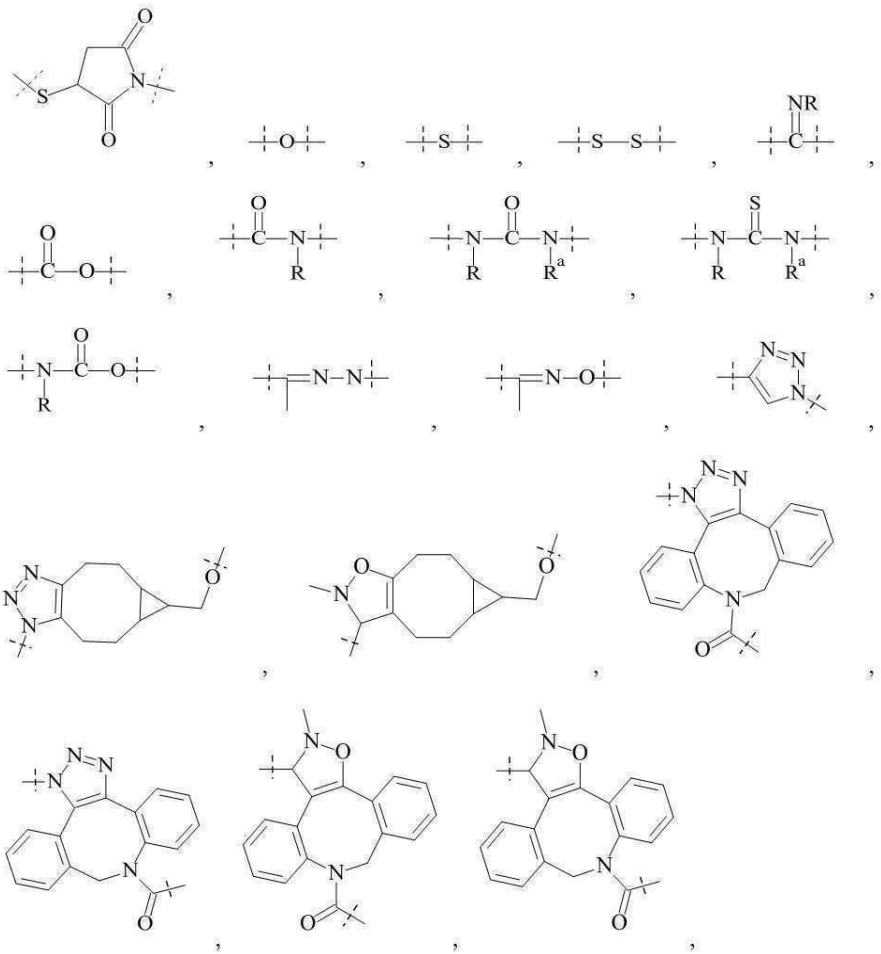
[0515] $-R^{y2}$는 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0516] $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ 및 $-R^{y5b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 서로 독립적으로 선택되고; 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

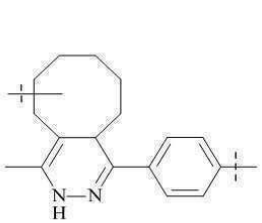
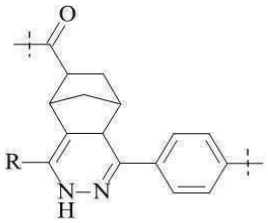
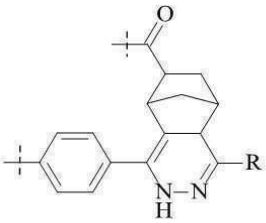
[0517] 훨씬 더 바람직하게는, $-L^2-$는 -O-, -T- 및 $-C(O)N(R^{y1})-$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되는 C_{1-20} 알킬 쇄이고; 이 C_{1-20} 알킬 쇄는 -OH, -T 및 $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 이 때 $-R^{y1}$, $-R^{y6}$ 및 $-R^{y6a}$는 H 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, T는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0518] 바람직하게는, $-L^2-$는 14 g/mol 내지 750 g/mol의 범위 내에서 분자량을 갖는다.

[0519] 바람직하게는, $-L^2-$는 하기 모이어티들로부터 선택되는 모이어티를 포함한다:



[0520]

[0521] , , 및 ;

[0522] 상기 식에서,

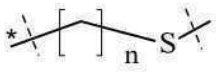
[0523] 파선은 각각 -L^2-, -L^1-, -Z 및/또는 -Z'의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0524] -R 및 -R^a는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.

[0525] 한 바람직한 실시양태에서, -L^2-는 1개 내지 20개 원자의 쇄 길이를 갖는다.

[0526] 본원에서 사용된 바와 같이, 모이어티 -L^2-와 관련하여 용어 "쇄 길이"는 -L^1-과 -Z 사이의 가장 짧은 연결에 존재하는 -L^2-의 원자의 수를 지칭한다.

[0527] 바람직하게는, -L^2-는 하기 화학식 (i)의 모이어티이다:

[0528]  (i),

[0529] 상기 식에서,

[0530] 별표로 표시된 파선은 -L^1-에의 부착을 나타내고;

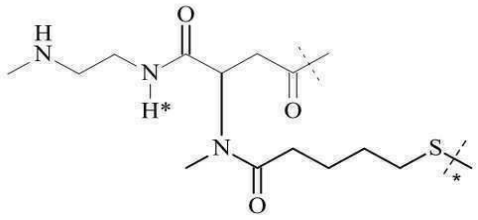
[0531] 표시가 없는 파선은 -Z 또는 -Z'에의 부착을 나타내고;

[0532] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 18로 구성되는 군으로부터 선택되고;

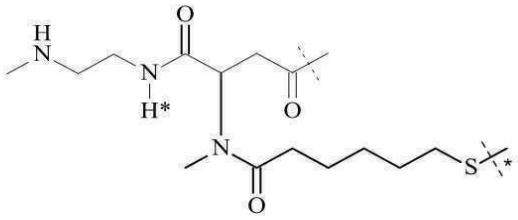
[0533] 화학식 (i)의 모이어티는 임의로 더 치환된다.

[0534] 바람직하게는, 화학식 (i)의 n은 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9로 구성되는 군으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (i)의 n은 4, 5, 6 또는 7이다. 한 실시양태에서, 화학식 (i)의 n은 4이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (i)의 n은 5이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (i)의 n은 6이다.

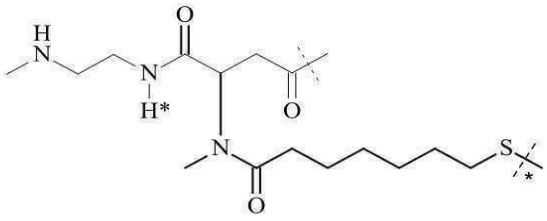
[0535] 한 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-L^2-는 하기 모이어티들로 구성되는 군으로부터 선택된다:



(IIca-i),



(IIca-ii), 및



(IIca-iii);

[0536]

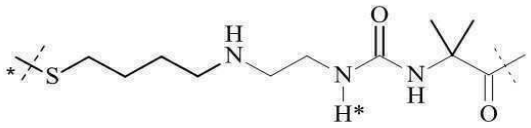
[0537] 상기 식에서,

[0538] 표시가 없는 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

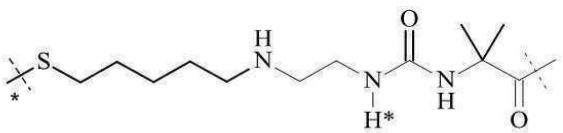
[0539] 별표로 표시된 파선은 -Z 또는 -Z'에의 부착을 나타낸다.

[0540] 한 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-L^2-는 하기 모이어티들로 구성되는 군으로부터 선택된다:

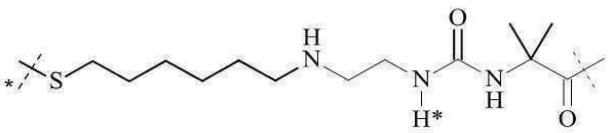
[0541]



(IIcb-i),



(IIcb-ii), 및



(IIcb-iii);

[0542]

[0543] 상기 식에서,

[0544] 표시가 없는 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0545] 별표로 표시된 파선은 -Z 또는 -Z'에의 부착을 나타낸다.

[0546] 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-L^2-는 화학식 (IIca-ii)의 모이어티이다.

[0547] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 모이어티 -L^1-L^2-는 화학식 (IIcb-iii)의 모이어티이다.

[0548] 바람직하게는, 본 발명의 PTH 프로드럭은 x가 1인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0549] 담체 -Z는 C_{8-24} 알킬 또는 중합체를 포함한다. 바람직하게는, -Z는 중합체, 바람직하게는 2-메타크릴오일-옥시에틸 포스포일 콜린, 폴리(아크릴산), 폴리(아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 폴리(알킬옥시) 중합체, 폴리(아미드), 폴리(아미도아민), 폴리(아미노산), 폴리(안하이드라이드), 폴리(아스파르타미드), 폴리(부티르산), 폴리(글리콜산), 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리(카프로락톤), 폴리(카보네이트), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(디메틸아크릴아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸 포스페이트), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(글리콜산), 폴리(하이드록시에틸 아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸-옥사졸린), 폴리(하이드록시메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필메타크릴아미드), 폴리(하이드록시프로필 메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필옥사졸린), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(락트산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(메타크릴아미드), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(메틸옥사졸린), 폴리(오르가노포스파젠), 폴리(오르토 에스테르), 폴리(옥사졸린), 폴리(프로필렌 글리콜), 폴리(실록산), 폴리(우레탄), 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아민), 폴리(비닐메틸에테르), 폴리(비닐피롤리돈), 실리콘, 셀룰로스, 카보메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 키틴, 키토산, 덱스트란, 덱스트린, 젤라틴, 하이알루론산 및 유도체, 작용화된 하이알루론산, 만난, 펙틴, 람노갈락투로난, 전분, 하이드록시알킬 전분, 하이드록시에틸 전분 및 다른 탄수화물 기반 중합체, 자일란, 및 이들의 공중합체로 구성되는 군으로부터 선택되는 중합체를 포함한다.

[0550] 바람직하게는, -Z는 5 내지 200 kDa의 분자량을 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는, -Z는 8 내지 100 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 10 내지 80 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 12 내지 60, 훨씬 더 바람직하게는 15 내지 40의 분자량을 갖고, 가장 바람직하게는, -Z는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다. 또 다른 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 약 40 kDa의 분자량을 갖는다.

[0551] 한 실시양태에서, 이러한 수용성 담체 -Z는 단백질을 포함한다. 바람직한 단백질은 본원에 참고로 도입되는 미국 특허출원 공보 제2012/0035101 A1호에 기재된 융모막 고나도트로핀의 카복실-말단 폴리펩타이드; 알부민; 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2011123813 A2호에 기재된 XTEN 서열; 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2011/144756 A1호에 기재된 프롤린/알라닌 랜덤 코일 서열; 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2008/155134 A1호 및 제WO 2013/024049 A1호에 기재된 프롤린/알라닌/세린 랜덤 코일 서열; 및 Fc 융합 단백질로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0552] 한 실시양태에서, -Z는 폴리사르코신이다.

[0553] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 폴리(N-메틸글리신)을 포함한다.

[0554] 특히 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0555] 한 바람직한 실시양태에서, -Z는 1개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0556] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 2개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0557] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 3개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0558] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 4개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0559] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 5개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0560] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 6개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0561] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 7개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0562] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 8개의 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함한다.

[0563] 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 적어도 25개의 아미노산 잔기 및 2000개 이하의 아미노산을 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 적어도 30개의 아미노산 잔기 및 1500개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 적어도 50개의 아미노산 잔기 및 500개 이하의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0564] 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하고, 이 때 상기 랜덤 코일 단백질 모이어티를 형성하는 아미노산의 총 수의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%는 알라닌 및 프롤린으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티의 아미노산 잔기의 총 수의

적어도 10%, 그러나 75% 미만, 바람직하게는 65% 미만은 프롤린 잔기이다. 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2011/144756 A1호에 기재된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, -Z는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2011/144756호에 개시된 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 51 및 서열번호 61로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 모이어티를 포함한다. 알라닌 및 프롤린을 포함하는 이러한 랜덤 코일 단백질을 포함하는 모이어티는 "PA" 또는 "PA 모이어티"로서 지칭될 것이다.

[0565] 따라서, -Z는 PA 모이어티를 포함한다.

[0566] 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하고, 이 때 상기 랜덤 코일 단백질 모이어티를 형성하는 아미노산의 총 수의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%는 알라닌, 세린 및 프롤린으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티의 아미노산 잔기의 총 수의 적어도 4%, 그러나 40% 미만은 프롤린 잔기이다. 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2008/155134 A1호에 기재된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, -Z는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2008/155134 A1호 개시된 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 28, 서열번호 30, 서열번호 32, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54 및 서열번호 56으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 모이어티를 포함한다. 알라닌, 세린 및 프롤린을 포함하는 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하는 모이어티는 "PAS" 또는 "PAS 모이어티"로서 지칭될 것이다.

[0567] 따라서, -Z는 PAS 모이어티를 포함한다.

[0568] 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하고, 이 때 상기 랜덤 코일 단백질 모이어티를 형성하는 아미노산의 총 수의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%는 알라닌, 글리신 및 프롤린으로부터 선택된다. 알라닌, 글리신 및 프롤린을 포함하는 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하는 모이어티는 "PAG" 또는 "PAG 모이어티"로서 지칭될 것이다.

[0569] 따라서, -Z는 PAG 모이어티를 포함한다.

[0570] 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하고, 이 때 상기 랜덤 코일 단백질 모이어티를 형성하는 아미노산의 총 수의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%는 프롤린 및 글리신으로부터 선택된다. 프롤린 및 글리신을 포함하는 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하는 모이어티는 "PG" 또는 "PG 모이어티"로서 지칭될 것이다.

[0571] 바람직하게는, 이러한 PG 모이어티는 하기 화학식 (a-0)의 모이어티를 포함한다:

[0572] $[(Gly)_p\text{-}Pro\text{-}(Gly)_q]_r$ (a-0);

[0573] 상기 식에서,

[0574] p는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0575] q는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0576] r은 경계값을 포함한 10 내지 1000 범위의 정수이고;

[0577] 단, p 및 q 중 적어도 하나는 1이다.

[0578] 바람직하게는, 화학식 (a-0)의 p는 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0579] 바람직하게는, 화학식 (a-0)의 q는 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0580] 훨씬 더 바람직하게는, PG 모이어티는 서열번호 122의 서열 GGPGGPGPGGPGGPGPGGPG를 포함한다.

[0581] 훨씬 더 바람직하게는, PG 모이어티는 하기 화학식 (a-0-a)의 서열번호 97의 서열을 포함한다:

[0582] $(GGPGGPGPGGPGGPGPGGPG)_v$ (a-0-a),

[0583] 상기 식에서,

[0584] v는 경계값을 포함한 1 내지 50 범위의 정수이다.

[0585] 따라서, -Z는 PG 모이어티를 포함한다.

[0586] 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하고, 이 때 상기 랜덤 코일 단백질 모이어티를 형성하는 아미노산의 총 수의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%는 알라닌, 글리신, 세린, 쓰레오닌, 글루타메이트 및 프롤린으로부터 선택된다. 바람직하게는, 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2010/091122 A1호에 기재된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, -Z는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2010/091122 A1호에 개시된 서열번호 182, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191, 서열번호 192, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198, 서열번호 199, 서열번호 200, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205, 서열번호 206, 서열번호 207, 서열번호 208, 서열번호 209, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219, 서열번호 220, 서열번호 221, 서열번호 759, 서열번호 760, 서열번호 761, 서열번호 762, 서열번호 763, 서열번호 764, 서열번호 765, 서열번호 766, 서열번호 767, 서열번호 768, 서열번호 769, 서열번호 770, 서열번호 771, 서열번호 772, 서열번호 773, 서열번호 774, 서열번호 775, 서열번호 776, 서열번호 777, 서열번호 778, 서열번호 779, 서열번호 1715, 서열번호 1716, 서열번호 1718, 서열번호 1719, 서열번호 1720, 서열번호 1721 및 서열번호 1722로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 모이어티를 포함한다. 알라닌, 글리신, 세린, 쓰레오닌, 글루타메이트 및 프롤린을 포함하는 이러한 랜덤 코일 단백질 모이어티를 포함하는 모이어티는 국제 특허출원 공보 제WO 2010/091122 A1호에서의 그의 표기와 일치되게 "XTEN" 또는 "XTEN 모이어티"로서 지칭될 것이다.

[0587] 따라서, -Z는 XTEN 모이어티를 포함한다.

[0588] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 지방산 유도체를 포함한다. 바람직한 지방산 유도체는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2005/027978 A2호 및 제WO 2014/060512 A1호에 개시된 지방산 유도체들이다.

[0589] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 하이알루론산 기반 중합체이다.

[0590] 한 실시양태에서, -Z는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2012/02047 A1호에 개시된 담체이다.

[0591] 또 다른 실시양태에서, -Z는 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2013/024048 A1호에 개시된 담체이다.

[0592] 또 다른 바람직한 실시양태에서, -Z는 PEG 기반 중합체, 예컨대, 선형, 분지형 또는 다중-아암(arm) PEG 기반 중합체이다.

[0593] 한 실시양태에서, -Z는 선형 PEG 기반 중합체이다.

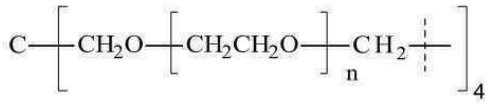
[0594] 또 다른 실시양태에서, -Z는 다중-아암 PEG 기반 중합체이다. 바람직하게는, -Z는 적어도 4개의 PEG 기반 아암을 갖는 다중-아암 PEG 기반 중합체이다.

[0595] 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z는 다수의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결되고, 이 때 각각의 모이어티 $-L^2-L^1-D$는 바람직하게는 아암의 말단, 바람직하게는 아암의 말단에 연결된다. 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결된다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z는 2개, 3개, 4개, 6개 또는 8개의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결된다. 훨씬 더 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z 는 2개, 4개 또는 6개의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결되고, 훨씬 더 바람직하게는 이러한 다중-아암

PEG 기반 중합체 -Z는 4개 또는 6개의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결되고, 가장 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z는 4개의 모이어티 $-L^2-L^1-D$에 연결된다.

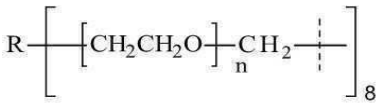
[0596] 바람직하게는, 이러한 다중-아암 PEG 기반 중합체 -Z는 예를 들면, 젠켐 테크놀로지(JenKem Technology)(미국 소재)의 제품 목록(2014년 12월 18일 http://www.jenkemusa.com/Pages/PEGProducts.aspx로부터 다운로드에 의해 접속됨)에 상세히 기재된 다중-아암 PEG 유도체, 예컨대, 4-아암-PEG 유도체, 특히 펜타에리쓰리톨 코어를 포함하는 4-아암-PEG, 헥사글리세린 코어를 포함하는 8-아암-PEG 유도체, 및 트리펜타에리쓰리톨 코어를 포함하는 8-아암-PEG 유도체이다. 보다 바람직하게는, 수용성 PEG 기반 담체 -Z는 하기 모이어티들로부터 선택되는 모이어티를 포함한다:

[0597] 펜타에리쓰리톨 코어를 포함하는 4-아암 PEG 아민:

[0598] 

[0599] (이 때, n은 20 내지 500임);

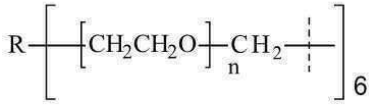
[0600] 헥사글리세린 코어를 포함하는 8-아암 PEG 아민:

[0601] 

[0602] (이 때, n은 20 내지 500이고;

[0603] R은 헥사글리세린 또는 트리펜타에리쓰리톨 코어 구조임); 및

[0604] 소르비톨 또는 디펜타에리쓰리톨 코어를 포함하는 6-아암 PEG 아암:

[0605] 

[0606] (이 때, n은 20 내지 500이고;

[0607] R은 소르비톨 또는 디펜타에리쓰리톨 코어를 포함함);

[0608] 상기 식들에서, 파선은 PTH 프로드럭의 나머지 부분에의 부착을 나타낸다.

[0609] 바람직한 실시양태에서, -Z는 분지형 PEG 기반 중합체이다. 한 실시양태에서, -Z는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 분지점을 갖는 분지형 PEG 기반 중합체이다. 바람직하게는, -Z는 1개, 2개 또는 3개의 분지점을 갖는 분지형 PEG 기반 중합체이다. 한 실시양태에서, -Z는 1개의 분지점을 갖는 분지형 PEG 기반 중합체이다. 또 다른 실시양태에서, -Z는 2개의 분지점을 갖는 분지형 PEG 기반 중합체이다. 또 다른 실시양태에서, -Z는 3개의 분지점을 갖는 분지형 PEG 기반 중합체이다.

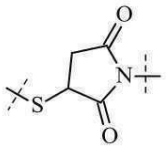
[0610] 분지점은 바람직하게는 -N<, -CH< 및 >C<로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0611] 바람직하게는, 이러한 분지형 PEG 기반 모이어티 -Z는 적어도 10 kDa의 분자량을 갖는다.

[0612] 한 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z는 경계값을 포함한 10 kDa 내지 500 kDa 범위, 보다 바람직하게는 경계값을 포함한 10 kDa 내지 250 kDa 범위, 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 10 kDa 내지 150 kDa 범위, 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 12 kDa 내지 100 kDa 범위, 가장 바람직하게는 경계값을 포함한 15 kDa 내지 80 kDa 범위의 분자량을 갖는다.

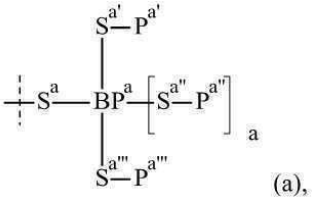
[0613] 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 -Z는 경계값을 포함한 10 kDa 내지 80 kDa 범위의 분자량을 갖는다. 한 실시양태에서, 분자량은 약 10 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 20 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 30 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 40 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분

자량은 약 50 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 60 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 70 kDa이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 분지형 모이어티 -Z의 분자량은 약 80 kDa이다. 가장 바람직하게는, 이러한 분지형 모이어티 -Z는 약 40 kDa의 분자량을 갖는다.

[0614] 바람직하게는, -Z 또는 -Z'는 모이어티  를 포함한다.

[0615] 동등하게 바람직한 실시양태에서, -Z는 아미드 결합을 포함한다.

[0616] 바람직하게는, -Z는 하기 화학식 (a)의 모이어티를 포함한다:

[0617]  (a),

[0618] 상기 식에서,

[0619] 파선은 $-L^2-$에의 부착 또는 -Z의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0620] BP^a는 -N<, -CR< 및 >C<로 구성되는 군으로부터 선택되는 분지점이고;

[0621] -R은 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0622] BP^a가 -N< 또는 -CR<인 경우 a는 0이고, BP^a가 >C<인 경우 a는 1이고;

[0623] $-S^a-$, $-S^{a'}-$, $-S^{a''}-$ 및 $-S^{a'''}-$는 서로 독립적으로 화학 결합이거나 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$로 임의로 치환되고, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐 및 C_{2-50} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-S(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$, -S-, $-N(^{R2})-$, $-OC(O^{R2})(R^{2a})-$, $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 및 $-OC(O)N(R^2)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 중단되고;

[0624] -T-는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 테트랄리닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 8원 내지 11원 헤테로비사이클릴, 8원 내지 30원 카보폴리사이클릴 및 8원 내지 30원 헤테로폴리사이클릴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 -T-는 동일하거나 상이한 하나 이상의 $-R^1$로 각각 독립적으로 임의로 치환되고;

[0625] $-R^1$은 할로겐, -CN, 옥소(=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0626] $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ 및 $-R^{3b}$는 -H 및 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 C_{1-6} 알킬은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0627] $-P^{a'}-$, $-P^{a''}-$ 및 $-P^{a'''}-$는 독립적으로 중합체 모이어티이다.

[0628] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 BP^a는 -N<이다.

[0629] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 BP^a는 >C<이다.

[0630] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (a)의 BP^a는 -CR<이다. 바람직하게는, -R은 -H이다. 따라서, 화학식 (a)의 a는 0이다.

[0631] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^a-$는 화학 결합이다.

[0632] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^a-$는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, -S-, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^4)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되고, 이 때 -T-는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴이고, $-R^4$ 및 $-R^{4a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0633] 바람직하게는, 화학식 (a)의 $-S^a-$는 -T-, $-C(O)N(R^4)-$ 및 -O-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 중단된 C_{1-10} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0634] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a'}-$는 화학 결합이다.

[0635] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a'}-$는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, -S-, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^4)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되고, 이 때 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 화학식 (a)의 $-S^{a'}-$는 -O-, -C(O)- 및 $-C(O)N(R^4)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0636] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a''}-$는 화학 결합이다.

[0637] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a''}-$는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -C(O)O-, -O-, -C(O)-, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, -S-, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ 및 $-OC(O)N(R^4)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되고, 이 때 $-R^4$ 및 $-R^{4a}$는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 화학식 (a)의 $-S^{a''}-$는 -O-, -C(O)- 및 $-C(O)N(R^4)-$로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0638] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a'''}-$는 화학 결합이다.

[0639] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 $-S^{a'''}-$는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐로 구성되는 군으로부터 선

택되고, 이 때 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{2-10} 알키닐은 -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -S(O)$_2$N(R^4)-, -S(O)N(R^4)-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -N(R^4)S(O)$_2$N(R^{4a})-, -S-, -N(R^4)-, -OC(OR^4)(R^{4a})-, -N(R^4)C(O)N(R^{4a})- 및 -OC(O)N(R^4)-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단되고, 이 때 -R^4 및 -R^{4a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 화학식 (a)의 -$S^{a'''}$-는 -O-, -C(O)- 및 -C(O)N(R^4)-로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 기에 의해 임의로 중단된 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0640] 바람직하게는, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 2-메타크릴오일-옥시에틸 포스포일 콜린, 폴리(아크릴산), 폴리(아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 폴리(알킬옥시) 중합체, 폴리(아미드), 폴리(아미도아민), 폴리(아미노산), 폴리(안하이드라이드), 폴리(아스파르타미드), 폴리(부티르산), 폴리(글리콜산), 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리(카프로락톤), 폴리(카보네이트), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(디메틸아크릴아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸 포스페이트), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(글리콜산), 폴리(하이드록시에틸 아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸-옥사졸린), 폴리(하이드록시메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필메타크릴아미드), 폴리(하이드록시프로필메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필옥사졸린), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(락트산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(메타크릴아미드), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(메틸옥사졸린), 폴리(오르가노포스파젠), 폴리(오르토 에스테르), 폴리(옥사졸린), 폴리(프로필렌 글리콜), 폴리(실록산), 폴리(우레탄), 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아민), 폴리(비닐메틸에테르), 폴리(비닐피롤리돈), 실리콘, 셀룰로스, 카보메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 키틴, 키토산, 덱스트란, 덱스트린, 젤라틴, 하이알루론산 및 유도체, 작용화된 하이알루론산, 만난, 펙틴, 람노갈락투로난, 전분, 하이드록시알킬 전분, 하이드록시에틸 전분 및 다른 탄수화물 기반 중합체, 자일란, 및 이들의 공중합체로 구성되는 군으로부터 선택되는 중합체를 독립적으로 포함한다.

[0641] 보다 바람직하게는, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 PEG 기반 모이어티를 독립적으로 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 적어도 20%의 PEG, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 30%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 40%의 PEG, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 50%의 PEG, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 60%의 PEG, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 70%의 PEG, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 80%의 PEG, 가장 바람직하게는 적어도 90%의 PEG를 포함하는 PEG 기반 모이어티를 독립적으로 포함한다.

[0642] 바람직하게는, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 경계값을 포함한 5 kDa 내지 50 kDa 범위의 분자량을 독립적으로 갖고, 보다 바람직하게는 경계값을 포함한 5 kDa 내지 40 kDa 범위, 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 7.5 kDa 내지 35 kDa 범위, 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 7.5 내지 30 kDa 범위, 훨씬 더 바람직하게는 경계값을 포함한 10 내지 30 kDa 범위의 분자량을 갖는다.

[0643] 한 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0644] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 7.5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0645] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 10 kDa의 분자량을 갖는다.

[0646] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 12.5 kDa의 분자량을 갖는다.

[0647] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 15 kDa의 분자량을 갖는다.

[0648] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (a)의 -$P^{a'}$, -$P^{a''}$ 및 -$P^{a'''}$는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다.

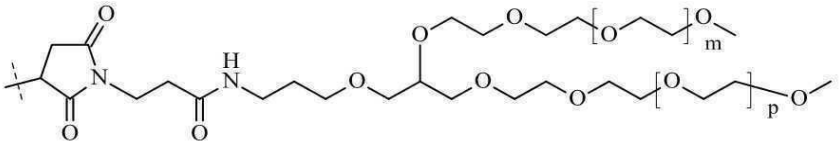
[0649] 한 실시양태에서, -Z는 1개의 화학식 (a)의 모이어티를 포함한다.

[0650] 또 다른 실시양태에서, -Z는 2개의 화학식 (a)의 모이어티를 포함한다.

[0651] 또 다른 실시양태에서, -Z는 3개의 화학식 (a)의 모이어티를 포함한다.

[0652] 바람직하게는, -Z는 화학식 (a)의 모이어티이다.

[0653] 보다 바람직하게는, -Z는 하기 화학식 (b)의 모이어티를 포함한다:



(b),

[0654]

[0655] 상기 식에서,

[0656] 파선은 $-L^2-$에의 부착 또는 -Z의 나머지 부분에의 부착을 나타내고;

[0657] m 및 p는 서로 독립적으로 경계값을 포함한 150 내지 1000 범위의 정수, 바람직하게는 경계값을 포함한 150 내지 500 범위의 정수, 보다 바람직하게는 경계값을 포함한 200 내지 500 범위의 정수, 가장 바람직하게는 경계값을 포함한 400 내지 500 범위의 정수이다.

[0658] 바람직하게는, 화학식 (b)의 m 및 p는 동일한 정수이다.

[0659] 가장 바람직하게는, 화학식 (b)의 m 및 p는 약 450이다.

[0660] 바람직하게는, -Z는 화학식 (b)의 모이어티이다.

[0661] 담체 -Z'는 수불용성 중합체, 훨씬 더 바람직하게는 하이드로겔이다. 바람직하게는, 이러한 하이드로겔은 2-메타크릴오일-옥시에틸 포스포일 콜린, 폴리(아크릴산), 폴리(아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 폴리(알킬옥시) 중합체, 폴리(아미드), 폴리(아미도아민), 폴리(아미노산), 폴리(안하이드라이드), 폴리(아스파르타미드), 폴리(부티르산), 폴리(글리콜산), 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리(카프로락톤), 폴리(카보네이트), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(디메틸아크릴아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸 포스페이트), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(글리콜산), 폴리(하이드록시에틸 아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸-옥사졸린), 폴리(하이드록시메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필메타크릴아미드), 폴리(하이드록시프로필 메타크릴레이트), 폴리(하이드록시프로필옥사졸린), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(락트산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(메타크릴아미드), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(메틸옥사졸린), 폴리(오르가노포스파젠), 폴리(오르토 에스테르), 폴리(옥사졸린), 폴리(프로필렌 글리콜), 폴리(실록산), 폴리(우레탄), 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아민), 폴리(비닐메틸에테르), 폴리(비닐피롤리돈), 실리콘, 셀룰로스, 카보메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 키틴, 키토산, 덱스트란, 덱스트린, 젤라틴, 하이알루론산 및 유도체, 작용화된 하이알루론산, 만난, 펙틴, 람노갈락투로난, 전분, 하이드록시알킬 전분, 하이드록시에틸 전분 및 다른 탄수화물 기반 중합체, 자일란, 및 이들의 공중합체로 구성되는 군으로부터 선택되는 중합체를 포함한다.

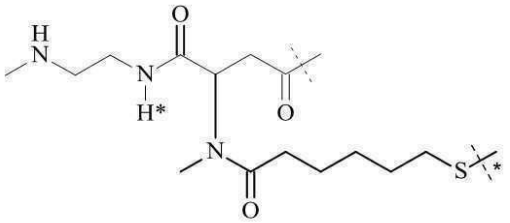
[0662] 담체 -Z'가 하이드로겔인 경우, 이 담체는 바람직하게는 PEG 또는 하이알루론산을 포함하는 하이드로겔이다. 가장 바람직하게는, 이러한 하이드로겔은 PEG를 포함한다.

[0663] 훨씬 더 바람직하게는, 담체 -Z'는 전체로서 본원에 참고로 도입되는 국제 특허출원 공보 제WO 2006/003014 A2호, 제WO 2011/012715 A1호 또는 제WO 2014/056926 A1호에 기재된 하이드로겔이다.

[0664] 또 다른 실시양태에서, -Z'는 바람직하게는 수소 결합, 결정화, 나선 형성 또는 착물화에 의해 야기되는, 중합체 쇄들의 물리적 응집을 통해 형성된 중합체 네트워크이다. 한 실시양태에서, 이러한 중합체 네트워크는 열겔화 중합체이다.

[0665] 바람직하게는, 본 발명의 PTH 프로드럭의 총 질량은 적어도 10 kDa, 예컨대, 적어도 12 kDa, 예컨대, 적어도 15 kDa, 예컨대, 적어도 20 kDa, 또는 예컨대, 적어도 30 kDa이다. 본 발명의 PTH 프로드럭의 총 질량은 250 kDa 이하, 예컨대, 200 kDa, 180 kDa, 150 kDa 또는 100 kDa 이하인 것이 바람직하다.

[0666] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 PTH 프로드럭은 하기 화학식 (IIe-i)의 화합물이다:

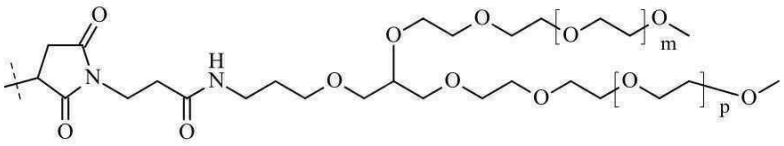


[0667] (IIe-i),

[0668] 상기 식에서,

[0669] 표시가 없는 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0670] 별표로 표시된 파선은 하기 모이어티에의 부착을 나타낸다:



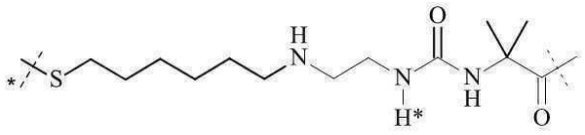
[0671]

[0672] 상기 식에서,

[0673] m 및 p는 독립적으로 경계값을 포함한 400 내지 500 범위의 정수이다.

[0674] 바람직하게는, -D는 PTH 모이어티의 N-말단 아민 작용기를 통해 화학식 (IIe-i)의 PTH 프로드럭에 부착된다.

[0675] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 PTH 프로드럭은 하기 화학식 (IIf-i)의 화합물이다:

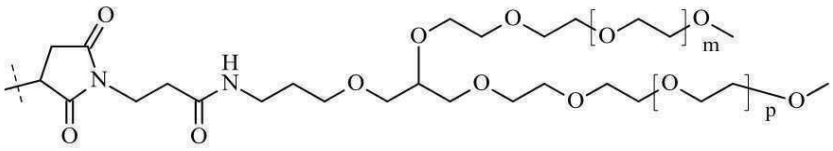


[0676] (IIf-i),

[0677] 상기 식에서,

[0678] 표시가 없는 파선은, 아미드 결합을 형성함으로써 PTH 모이어티인 -D의 질소에 부착되는 것을 나타내고;

[0679] 별표로 표시된 파선은 하기 모이어티에의 부착을 나타낸다:



[0680]

[0681] 상기 식에서,

[0682] m 및 p는 독립적으로 경계값을 포함한 400 내지 500 범위의 정수이다.

[0683] 바람직하게는, -D는 PTH 모이어티의 N-말단 아민 작용기를 통해 화학식 (IIf-i)의 PTH 프로드럭에 부착된다.

[0684] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 PTH 프로드럭의 잔류 활성은 10% 미만, 보다 바람직하게는 1% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 0.1% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 0.01% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 0.001% 미만, 가장 바람직하게는 0.0001% 미만이다.

[0685] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "잔류 활성"은 상응하는 유리 PTH에 의해 나타나는 활성에 비해 담체에 결합된 PTH 모이어티를 갖는 본 발명의 PTH 프로드럭에 의해 나타나는 활성을 지칭한다. 이와 관련하여, 용어 "활성"은 PTH/PTHrP1 수용체의 활성화제에 결합함으로써, 아데닐레이트 사이클라제(adenylate cyclase)를 활성화시켜 cAMP를 생성하거나, 포스포리파제(phospholipase) C를 활성화시켜 세포내 칼슘을 생성하거나 파골세포의 RANKL(RANK(핵 인자 kB의 수용체 활성화제)에 결합함)의 조골세포 발현을 야기하는 것을 지칭한다. 본 발명의

PTH 프로드럭의 잔류 활성의 측정이 시간을 소요하고, 이 시간 동안 일정 양의 PTH가 본 발명의 PTH 프로드럭으로부터 방출될 것이고, 이러한 방출된 PTH가 PTH 프로드럭에 대해 측정된 결과를 왜곡시킬 것이라는 것이 이해된다. 따라서, 측정될 잔류 활성을 갖는 PTH 프로드럭의 구조와 가능한 꼭 닮은 접합체로 프로드럭의 잔류 활성을 시험하는 것이 허용된 관행이고, 이 때 약물 모이어티(이 경우 PTH)는 비가역적으로, 즉 안정하게 담체에 결합되어 있다.

[0686] 바람직하게는 안정한 유사체의 형태로 본 발명의 PTH 프로드럭의 PTH 활성 및 잔류 활성을 측정하기에 적합한 어세이는 예를 들면, PTH/PTHrP1 수용체를 과다발현하는 HEK293 세포로부터의 cAMP 생성의 측정(Hohenstein et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, September 2014, 98: 345-350), 또는 ICHQ2(R1)(http://www.criver.com/files/pdfs/bps/bp_r_in_vitro_bioassays.aspx)에 따라 검증된, 균질 시간-해상된 형광(HTRF) 또는 ELISA에 의해 검출되는, 환형 AMP 방출을 검출하는 세포 기반 어세이이다.

[0687] 놀랍게도, $-L^1-$의 N-말단 부착을 이용하고 -Z를 위해 분지형 PEG 담체, 즉 2x 20 kDa PEG를 사용하는 것이 잔류 활성을 특히 낮춘다는 것을 발견하였다. 감소된 잔류 활성은 부작용을 감소시키기 때문에 바람직하다.

[0688] 놀랍게도, 본 발명의 PTH 프로드럭이 생리학적 혈청 및 소변 칼슘 수준 또는 심지어 감소된 소변 칼슘 수준을 보장하는, PTH의 안정한 혈장 프로파일을 달성할 수 있다는 것도 확인하였다.

[0689] 바람직하게는, 피하 투여 후 본 발명의 PTH 프로드럭의 약물동력학적 프로파일은 한 주사 간격 내에서 4 미만의 피크(peak) 대 트로프(trough) 비를 나타낸다.

[0690] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "주사 간격"은 본 발명의 약학 조성물의 2회 연속 투여 사이의 시간을 지칭한다.

[0691] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "피크 대 트로프 비"는 비인간 영장류, 바람직하게는 사이노몰구스 원숭이에게의 2회 연속 투여 사이의 시간 내에서 본 발명의 PTH 프로드럭으로부터 방출된 PTH의 최고 혈장 농도와 최저 혈장 농도 사이의 비를 지칭한다.

[0692] 2회 연속 피하 투여 사이의 시간, 즉 투여 간격은 바람직하게는 적어도 24시간, 예컨대, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간, 96시간, 108시간, 120시간, 132시간, 144시간, 156시간, 1주, 2주, 3주 또는 4주이다.

[0693] 한 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 24시간이다.

[0694] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 48시간이다.

[0695] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 72시간이다.

[0696] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 96시간이다.

[0697] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 120시간이다.

[0698] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 144시간이다.

[0699] 또 다른 실시양태에서, 2회 연속 피하 투여 사이의 시간은 1주이다.

[0700] 각각의 투여 간격에서 측정된 피크 대 트로프 비는 4 미만, 바람직하게는 3.8 미만, 보다 바람직하게는 3.6 미만, 훨씬 더 바람직하게는 3.4 미만, 훨씬 더 바람직하게는 3.2 미만, 훨씬 더 바람직하게는 3 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2.8 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2.6 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2.4 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2.2 미만, 가장 바람직하게는 2 미만이다.

[0701] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

[0702] 바람직하게는, 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물은 경계값을 포함한 pH 3 내지 pH 8 범위의 pH를 갖는다. 보다 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 경계값을 포함한 pH 4 내지 pH 6 범위의 pH를 갖는다. 가장 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 경계값을 포함한 pH 4 내지 pH 5 범위의 pH를 갖는다.

[0703] 한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물은 액체 또는 현탁액 제제이다. 본 발명의 PTH 프로드럭이 수불용성 담체 -Z'를 포함하는 경우 약학 조성물은 현탁액 제제라는 것이 이해된다.

[0704] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물은 건성 제제이다.

[0705] 이러한 액체, 현탁액 또는 건성 약학 조성물은 1종 이상의 부형제를 포함한다. 비경구 제제에서 사용된 부형제는 예를 들면, 완충제, 등장성 변형제, 보존제, 안정화제, 항-흡착제, 산화 보호제, 증점제/점도 향상제, 또는 다른 보조제로서 분류될 수 있다. 그러나, 일부 경우, 한 부형제가 이중 또는 삼중 기능을 가질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물에 포함된 1종 이상의 부형제는 하기 부형제들로 구성되는 군으로부터 선택된다:

[0706] (i) 완충제: 원하는 범위 내에서 pH를 유지하기 위한 생리학적으로 허용되는 완충제, 예컨대, 인산나트륨, 중탄산염, 석신산염, 히스티딘, 구연산염 및 아세트산염, 황산염, 질산염, 염화물, 피루브산염; 제산제, 예컨대, $Mg(OH)_2$ 또는 $ZnCO_3$도 사용될 수 있음;

[0707] (ii) 등장성 변형제: 주사 데포에서의 삼투압 차이로 인한 세포 손상으로부터 비롯될 수 있는 통증을 최소화하기 위한 것이고; 글리세린 및 염화나트륨이 예이고; 유효 농도는 혈청에 대한 285 내지 315 mOsmol/kg의 가정된 오스몰농도를 이용함으로써 삼투압측정에 의해 측정될 수 있음;

[0708] (iii) 보존제 및/또는 항균제: 다회용량 비경구 제제는 주사 시 환자가 감염될 위험을 최소화하기에 충분한 농도의 보존제의 첨가를 요구하고, 상응하는 규제 요건은 확립되어 있고; 전형적인 보존제는 m-크레졸, 페놀, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐질산수은, 티메로살, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산, 클로로크레졸 및 염화벤즈알코늄을 포함함;

[0709] (iv) 안정화제: 안정화는 단백질 안정화 힘의 강화, 변성된 상태의 불안정화, 또는 부형제와 단백질의 직접적인 결합에 의해 달성되고; 안정화제는 아미노산, 예컨대, 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 글리신, 히스티딘, 라이신, 프롤린, 당, 예컨대, 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 폴리올, 예컨대, 글리세롤, 만니톨, 소르비톨, 염, 예컨대, 인산칼륨, 황산나트륨, 킬레이팅제, 예컨대, EDTA, 육인산염, 리간드, 예컨대, 2가 금속 이온(아연, 칼슘 등), 다른 염 또는 유기 분자, 예컨대, 페놀계 유도체일 수 있고; 추가로, 올리고머 또는 중합체, 예컨대, 사이클로덱스트린, 덱스트란, 덴드리머, PEG 또는 PVP 또는 프로타민 또는 HSA가 사용될 수 있음;

[0710] (v) 항-흡착제: 주로 이온성 또는 비이온성 계면활성제 또는 다른 단백질 또는 가용성 중합체, 예를 들면, 폴록사머(Pluronic F-68), PEG 도데실 에테르(Brij 35), 폴리소르베이트 20 및 80, 덱스트란, 폴리에틸렌 글리콜, PEG-폴리히스티딘, BSA 및 HSA, 및 젤라틴이 제제의 용기의 내부 표면에 경쟁적으로 코팅되거나 흡착되는 데 사용되고; 부형제의 선택되는 농도 및 유형은 피해질 효과에 의해 좌우되지만, 전형적으로 계면활성제의 단일층이 CMC 값 바로 위의 수준으로 계면에서 형성됨;

[0711] (vi) 산화 방지제: 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 엑토인, 메티오닌, 글루타티온, 모노티오글리세롤, 모린, 폴리에틸렌이민(PEI), 프로필 갈레이트 및 비타민 E; 킬레이팅제, 예컨대, 구연산, EDTA, 육인산염 및 티오글리콜산도 사용될 수 있음;

[0712] (vii) 증점제 또는 점도 향상제: 현탁액의 경우 바이알 및 주사기 내에서의 입자의 침전을 지연시키고, 입자의 혼합 및 재현탁을 용이하게 하고 현탁액을 주사하기에 더 용이하게 만드는 데(즉, 주사기 플런저에 가해지는 힘을 낮추는 데) 사용되고; 적합한 증점제 또는 점도 향상제는 예를 들면, 카보머 증점제, 예컨대, Carbopol 940, Carbopol Ultrez 10, 셀룰로스 유도체, 예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(하이프로멜로스(hypromellose), HPMC) 또는 디에틸아미노에틸 셀룰로스(DEAE 또는 DEAE-C), 콜로이드성 규산마그네슘(Veegum) 또는 규산나트륨, 하이드록시아파타이트 겔, 인산삼칼슘 겔, 잔탄, 카라기난, 예컨대, Satia 검 UTC 30, 지방족 폴리(하이드록시산), 예컨대, 폴리(D,L- 또는 L-락트산)(PLA) 및 폴리(글리콜산)(PGA) 및 이들의 공중합체(PLGA), D,L-락타이드, 글리콜라이드 및 카프로락톤의 삼원중합체, 폴록사머, 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌)-폴리(옥시에틸렌)의 트리블록(예를 들면, Pluronic®)을 구성하는 친수성 폴리(옥시에틸렌) 블록 및 소수성 폴리(옥시프로필렌) 블록, 폴리에테르에스테르 공중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 테레프탈레이트/폴리부틸렌 테레프탈레이트 공중합체, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB), 덱스트란 또는 이의 유도체, 덱스트란과 PEG의 조합, 폴리디메틸실록산, 콜라겐, 키토산, 폴리비닐 알코올(PVA) 및 유도체, 폴리알킬이미드, 폴리(아크릴아미드-코-디알릴디메틸 암모늄(DADMA)), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 글리코스아미노글리칸(GAG), 예컨대, 데르마탄 황산염, 콘드로이틴 황산염, 케라탄 황산염, 헤파린, 헤파란 황산염, 히알루로난, 소수성 A-블록, 예컨대, 폴리락타이드(PLA) 또는 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA) 및 친수성 B-블록, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리비닐 피롤리돈으로 구성되는 ABA 트리블록 또는 AB 블록 공중합체이고; 예컨대, 블록 공중합체

뿐만 아니라 상기 언급된 폴록사머도 가역적 열 겔화 거동(투여를 용이하게 하기 위해 실온에서 유체 상태, 및 주사 후 체온에서 졸-겔 전이 온도보다 더 높을 때 겔 상태)을 나타낼 수 있음;

[0713] (viii) 분산제 또는 확산제: 간질 공간 내의 세포외 매트릭스의 성분, 예컨대, 결합 조직의 세포간 공간에서 발견되는 폴리사카라이드인 하이알루론산(그러나, 이것으로 한정되지 않음)의 가수분해를 통해 결합 조직의 투과성을 변형시키는 물질; 분산제, 예컨대, 히알루로니다제(hyaluronidase)(그러나, 이것으로 한정되지 않음)는 세포외 매트릭스의 점도를 일시적으로 감소시키고 주사된 약물의 확산을 촉진함; 및

[0714] (ix) 다른 보조제: 예컨대, 습윤화제, 점도 변형제, 항생제, 히알루로니다제; 산 및 염기, 예컨대, 염산 및 수산화나트륨은 제조 동안 pH 조절에 필요한 보조제임.

[0715] 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물은 다양한 투여 방식들, 예컨대, 국소, 장 또는 비경구 투여; 및 관절내, 관절주위, 피내, 피하, 근육내, 정맥내, 골내, 복강내, 척추강내, 피막내, 안와내, 유리체내, 고실내, 방광내, 심장내, 경기관, 표피하, 피막하, 지주막하, 척수내, 뇌실내, 흉골내 주사 및 주입, 뇌 조직 또는 뇌액으로의 본 발명의 전달 등을 허용하는 이식된 디바이스(예를 들면, Ommaya Reservoir)를 통한 뇌로의 직접적인 전달, 직접적인 뇌실내 주사 또는 주입, 뇌 또는 뇌 관련 영역 내로의 주사 또는 주입, 맥락막하 공간 내로의 주사, 후방-안와 주사 및 안 점적을 포함하는 외부 적용, 주사 또는 주입 방법에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물은 피하 주사를 통해 투여된다.

[0716] 피하 주사는 바람직하게는 주사기와 바늘, 또는 펜 주사기, 훨씬 더 바람직하게는 펜 주사기에 의해 수행된다.

[0717] 본 발명의 또 다른 양태는 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약물로서 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물의 용도이다.

[0718] 본 발명의 또 다른 양태는 PTH로 치료될 수 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물이다.

[0720] *바람직하게는, 상기 질환은 부갑상선기능저하증, 고인산혈증, 골다공증, 골절 수복, 골연화증, 저인산효소증을 갖는 환자의 골연화증 및 골다공증, 스테로이드 유발성 골다공증, 남성 골다공증, 관절염, 골관절염, 불완전 골형성, 섬유 이형성증, 류마티스성 관절염, 파제트병, 악성종양과 관련된 체액성 고칼슘혈증, 골감소증, 치주 질환, 골절, 탈모, 화학요법 유발성 탈모, 및 혈소판감소증으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 질환은 부갑상선기능저하증이다.

[0721] 한 실시양태에서, 본 발명의 치료 방법을 받는 환자는 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자이다.

[0722] 본 발명의 또 다른 양태는 PTH로 치료될 수 있는 질환을 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물의 용도이다.

[0723] 바람직하게는, 상기 질환은 부갑상선기능저하증, 고인산혈증, 골다공증, 골절 수복, 골연화증, 저인산효소증을 갖는 환자의 골연화증 및 골다공증, 스테로이드 유발성 골다공증, 남성 골다공증, 관절염, 골관절염, 불완전 골형성, 섬유 이형성증, 류마티스성 관절염, 파제트병, 악성종양과 관련된 체액성 고칼슘혈증, 골감소증, 치주 질환, 골절, 탈모, 화학요법 유발성 탈모, 및 혈소판감소증으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 질환은 부갑상선기능저하증이다.

[0724] 한 실시양태에서, PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 1종 이상의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물로 치료되는 질환은 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자에서 발생한다.

[0725] 본 발명의 추가 양태는 PTH로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 바람직하게는 인간 환자에서 이러한 질환을 치료하거나, 조절하거나, 지연시키거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 PTH 프로드럭 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 PTH 프로드럭을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.

[0726] 바람직하게는, PTH로 치료될 수 있는 하나 이상의 질환은 부갑상선기능저하증, 고인산혈증, 골다공증, 골절 수복, 골연화증, 저인산효소증을 갖는 환자의 골연화증 및 골다공증, 스테로이드 유발성 골다공증, 남성 골다공증, 관절염, 골관절염, 불완전 골형성, 섬유 이형성증, 류마티스성 관절염, 파제트병, 악성종양과 관련된 체액성 고칼슘혈증, 골감소증, 치주 질환, 골절, 탈모, 화학요법 유발성 탈모, 및 혈소판감소증으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 질환은 부갑상선기능저하증이다.

[0727] 본 발명의 추가 양태는 본 발명의 PTH 프로드럭, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 국소, 장 또는 비경구 투여; 및 관절내, 관절주위, 피내, 피하, 근육내, 정맥내, 골내, 복강내, 척추강내, 피막내, 안와내, 유리체내, 고실내, 방광내, 심장내, 경기관, 표피하, 피막하, 지주막하, 척수내, 뇌실내, 흉골내 주사 및 주입, 코내, 경구, 경폐 및 경피 투여, 뇌 조직 또는 뇌액으로의 본 발명의 전달 등을 허용하는 이식된 디바이스(예를 들면, Ommaya Reservoir)를 통한 뇌로의 직접적인 전달, 직접적인 뇌실내 주사 또는 주입, 뇌 또는 뇌 관련 영역 내로의 주사 또는 주입, 맥락막하 공간 내로의 주사, 후방-안와 주사 및 안 점적을 포함하는 외부 적용, 주사 또는 주입 방법을 통해, 바람직하게는 피하 주사를 통해 본 발명의 PTH 프로드럭, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.

[0728] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 피하 주사를 통해 부갑상선기능저하증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 PTH 프로드럭, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0729] **실시예**

[0730] **재료 및 방법**

[0731] Boc에 의해 보호된 N-말단 및 ivDde에 의해 보호된 Lys26의 측쇄를 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)(서열번호 51)(Fmoc 방법에 의해 합성됨)를 카슬로 에이피에스(CASLO ApS)(덴마크 콩겐스 륑뷔 소재) 및 펩타이드 스페셜티 래보러토리스 게엠베하(Peptide Specialty Laboratories GmbH)(독일 하이델베르그 소재)로부터 입수하였다.

[0732] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)(Fmoc 방법에 의해 합성됨)를 카슬로 에이피에스(덴마크 콩겐스 륑뷔 소재) 및 펩타이드 스페셜티 래보러토리스 게엠베하(독일 하이델베르그 소재)로부터 입수하였다.

[0733] PEG 2x20 kDa 말레이미드인 Sunbright GL2-400MA 및 PEG 2x10 kDa 말레이미드인 Sunbright GL2-200MA를 엔오에프 유럽 엔.브이.(NOF Europe N.V.)(벨기에 그롭벤덩크 소재)로부터 구입하였다. 6-트리틸-6-머캡토헥산산을 폴리펩타이드(Polypeptide)(프랑스 스트라스보르그 소재)로부터 구입하였다. HATU를 머크 바이오사이언시스 게엠베하(Merck Biosciences GmbH)(독일 헤센주 슈발바흐 소재)로부터 입수하였다. Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH를 펩타이드 인터내이셔날 인코포레이티드(Peptide International Inc.)(미국 켄터키주 루이빌 소재)로부터 입수하였다. Fmoc-Aib-OH를 아이리스 바이오텍 게엠베하(Iris Biotech GmbH)(독일 마르크트레드비츠 소재)로부터 구입하였다. 상이한 공급자가 언급되어 있지 않은 한, 모든 다른 화학물질들 및 시약들을 시그마 알드리치 게엠베하(Sigma Aldrich GmbH)(독일 타우프키르헨 소재)로부터 구입하였다.

[0734] 화합물 11a(실시예 11 내지 15)를 특허 제WO29095479A2호의 실시예 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0735] 폴리에틸레넨 프릿(frit)을 갖춘 주사기(MultiSynTech GmbH, 독일 비텐 소재)를 반응 용기로서 사용하였거나 펩타이드 수지의 세척 단계를 위해 사용하였다.

[0736] 수지 상의 측쇄 보호된 PTH로부터의 ivDde 보호기의 제거를 위한 일반적인 절차: 상기 수지를 30분 동안 DMF에서 미리 팽윤시켰고 용매를 따라버렸다. 상기 수지를 DMF/하이드라진 수화물 4/1(v/v, 2.5 mℓ/g 수지)과 함께 8회 15분 동안 인큐베이션함으로써 ivDde 기를 제거하였다. 각각의 단계를 위해 새로운 DMF/하이드라진 수화물 용액을 사용하였다. 마지막으로, 상기 수지를 DMF(10회) 및 DCM(10회)으로 세척하였고 진공에서 건조하였다.

[0737] 수지 상의 보호된 PTH로부터 Fmoc 보호기를 제거하기 위한 일반적인 절차: 상기 수지를 30분 동안 DMF에서 미리 팽윤시켰고 용매를 따라버렸다. 상기 수지를 DMF/피페리딘/DBU 96/2/2(v/v/v, 2.5 mℓ/g 수지)와 함께 3회 10분 동안 인큐베이션함으로써 Fmoc 기를 제거하였다. 각각의 단계를 위해 새로운 DMF/피페리딘/DBU 용액을 사용하였다. 마지막으로, 상기 수지를 DMF(10회) 및 DCM(10회)으로 세척하였고 진공에서 건조하였다.

[0738] RP-HPLC 정제:

[0739] 분취 RP-HPLC를 위해, 하기 컬럼을 갖춘 Waters 600 제어기 및 2487 이중 흡광도 검출기를 이용하였다: Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 5 ㎛, 150 x 10 mm, 유속 6 mℓ/분, 또는 Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 10 ㎛, 150 x 30 mm, 유속 40 mℓ/분. 용매 시스템 A(0.1% TFA(v/v)를 함유하는 물) 및 용매 시스템 B(0.1% TFA(v/v)를 함유하는 아세토니트릴)의 선형 구배를 사용하였다. 달리 언급되어 있지 않으면, 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 풀링하고 동결건조하였다.

[0740] 플래쉬 크로마토그래피:

[0741] Biotage KP-Sil 실리카 카트리지를 사용하고 용출제로서 n-헵탄 및 에틸 아세테이트를 사용하여 바이오테이지 아베(Biotage AB)(스웨덴 소재)로부터의 Isolera One 시스템에서 플래쉬 크로마토그래피 정제를 수행하였다. 생성물을 254 nm에서 검출하였다.

[0742] 이온 교환 크로마토그래피:

[0743] MacroCap SP 양이온 교환제 컬럼(Amersham Bioscience/GE Healthcare)을 갖춘 아머샴 바이오사이언스(Amersham Bioscience) AEKTAbasic 시스템을 이용하여 이온 교환 크로마토그래피(IEX)를 수행하였다. 17 mM 아세트산(pH 4.5)(용매 A), 및 17 mM 아세트산 및 1 M NaCl(pH 4.5)(용매 B)을 이동상으로서 사용하였다.

[0744] 크기 배제 크로마토그래피:

[0745] HiPrep 26/10 탈염 컬럼(Amersham Bioscience/GE Healthcare)을 갖춘 아머샴 바이오사이언스 AEKTAbasic 시스템을 이용하여 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 수행하였다. 0.1%(v/v) 아세트산을 이동상으로서 사용하였다.

[0746] 화합물 31의 시험관내 방출 동력학 연구를 위해, 0.1% AcOH 대신에 pH 7.40 완충제(100 mM 인산염, 10 mM L-메티오닌, 3 mM EDTA, 0.05% Tween-20)를 이동상으로서 사용하였다

[0747] **분석 방법**

[0748] 써모 사이언티픽(Thermo Scientific)으로부터의 LTQ Orbitrap Discovery 질량 분광계에 커플링되었거나 Waters Micromass ZQ에 커플링된 Waters BEH300 C18 컬럼(2.1 x 50 mm, 1.7 ㎛ 입자 크기, 유속: 0.25 ㎖/분; 용매 A: 0.04% TFA(v/v)를 함유하는 물, 용매 B: 0.05% TFA(v/v)를 함유하는 아세토니트릴)을 갖춘 Waters Acquity 시스템에서 분석 초고성능 LC(UPLC)-MS를 수행하였다.

[0749] Roche-Hitachi P800 모듈식 생화학 기계에서 혈청 칼슘(sCa), 소변 칼슘 및 혈청 인(sP)의 정량적 측정을 수행하였다.

[0750] 혈장 총 PTH(1-34) 농도의 정량:

[0751] 혈장 단백질 침전 후 N-말단에 가까운 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK) 및 C-말단 시그너처 펩타이드(서열: LQDVHNF)를 정량한 후, 상청액을 엔도프로테이나제(Endoproteinase) Lys-C(기원: 라이소박터 엔자이모게네스(Lysobacter enzymogenes)) 및 엔도프로테이나제 Glu-C(기원: 스타필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus) V8)로 순차적으로 분해함으로써 혈장 총 PTH(1-34) 농도를 측정하였다. 그 후, 역상 액체 크로마토그래피에 의한 분석 및 질량 분광측정(RP-HPLC-MS)에 의한 검출을 수행하였다.

[0752] 블랭크 혈장 중의 PTH(1-34) 접합체의 보정 표준물을 다음과 같이 제조하였다: 제제화 완충제를 사용하여 PTH(1-34) 접합체 제제를 각각 5 내지 300 ㎍/㎖ PTH(1-34) 당량(농도 범위 1) 및 0.5 ㎍/㎖ 내지 100 ㎍/㎖ PTH(1-34) 당량(농도 범위 2)의 수성 표준 용액으로 미리 희석하였다. 그 다음, 해동된 헤파린처리된 혈장을 사용하여 각각의 수성 표준 용액을 1:100 희석하여 50 내지 3000 ng/㎖ PTH(1-34) 당량(농도 범위 1의 래트 혈장을 사용한 희석) 및 5 내지 1000 ng/㎖ PTH(1-34) 당량(농도 범위 2의 원숭이 혈장을 사용한 희석)의 농도 범위를 수득하였다.

[0753] 이 용액들을 보정 곡선의 생성에 사용하였다. 상기 시그너처 펩타이드들 둘 다에 대해 보정 곡선에 1/x2의 가중치를 주었다. 질 조절을 위해, 보정 표준 용액과 무관한 3개의 샘플들을 그에 맞춰 제조하였다. 하한의 농도(각각의 LLOQ의 3배 내지 5배 농도), 중간 범위의 농도(각각의 ULOQ의 0.05배 내지 0.1배 농도) 및 상한의 농도(각각의 ULOQ의 0.5배 내지 0.8배 농도).

[0754] 샘플 제조 부피는 샘플 제조 후 표적화된 신호 반응에 따라 변경될 수 있다. 원숭이 종으로부터 유래한 혈장 샘플의 분석을 위한 단백질 침전의 프로세싱 절차가 여기에 기재된다. 200 ㎕의 미리 냉각된(5℃ 내지 10℃) 메탄올을 100 ㎕의 혈장 샘플에 첨가함으로써 단백질 침전을 수행하였다. 180 ㎕의 상청액을 새로운 웰 플레이트로 옮기고 (45℃에서 약한 질소 스트림 하에서) 건조될 때까지 증발시켰다. 50 ㎕의 재구성 용매(pH 8.0으로 조절된 50 mM Tris 0.5 mM $CaCl_2$ 완충제)를 사용하여 잔사를 용해시켰다. 단백질용해성 분해를 다음과 같이 수행하였다:

[0755] 20 ㎍의 Lys-C(주문 번호 125-05061, Wako Chemicals GmbH, 독일 노이스 소재)를 80 ㎕의 10 mM 아세트산에 용해시켰다. 3 ㎕의 Lys-C 용액을 각각의 캐비티(cavity)에 첨가하였고 샘플을 37℃에서 15시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 10 ㎍의 Glu-C(주문 번호 V1651, Promega GmbH, 독일 만하임 소재)를 25 ㎕의 물에 용해시키고

각각의 캐비티에 첨가하고 37℃에서 1.5시간 동안 계속 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 2 ㎕의 물/포름산 4:6(v/v)으로 산성화하였고 10 ㎕를 UPLC-MS 시스템 내로 주사하였다.

[0756] ESI 프로브를 통해 Agilent 6460 TripleQuad 질량 분광계에 커플링된 Agilent 1290 UPLC를 사용하여 LC-MS 분석을 수행하였다. 0.30 ㎖/분의 유속으로 예비필터를 갖는 Waters Acquity BEH300 C18 분석 컬럼(1.7 ㎛ 입자 크기; 사용된 컬럼 치수는 래트 종으로부터 유래한 샘플의 분석을 위한 경우 50x2.1 mm이고 원숭이 종으로부터 유래한 샘플의 분석을 위한 경우 100x2.1 mm임)에서 크로마토그래피를 수행하였다(T = 60℃). 0.1% 포름산(v/v)을 함유하는 물(UPLC 등급)을 이동상 A로서 사용하였고 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴(UPLC 등급)을 이동상 B로서 사용하였다.

[0757] 래트 혈장으로부터 유래한 샘플의 분석을 위한 구배 시스템은 7분 이내에 0.1% B부터 40% B까지 선형 증가를 포함하였다. 원숭이 혈장으로부터 유래한 샘플의 분석을 위한 구배 시스템은 6분 이내에 8.0% B부터 11.0% B까지 선형 증가 후, 4분 이내에 26% B까지 선형 증가를 포함하였다. m/z 437.2에서 131.0으로의 전이 및 m/z 352.3에서 463.0으로의 전이를 모니터링하는 다중 반응 모니터링(MRM) 방식으로 질량 분석을 수행하였다.

[0758] 대안적으로, 혈장 총 PTH(1-34) 농도의 정량을 하기 절차에 따라 수행하였다:

[0759] 혈장 단백질 침전 후 N-말단에 가까운 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK) 및 C-말단 시그너처 펩타이드(서열: LQDVHNF)를 정량한 후, 상청액을 엔도프로테이나제 Lys-C(기원: 라이소박터 엔자이모게네스) 및 엔도프로테이나제 Glu-C(기원: 스타필로코커스 아우레우스 V8)로 순차적으로 분해함으로써 혈장 총 PTH(1-34) 농도를 측정하였다. 그 후, 역상 액체 크로마토그래피에 의한 분석 및 질량 분광측정(RP-HPLC-MS)에 의한 검출을 수행하였다.

[0760] 블랭크 헤파린처리된 혈장 중의 PTH(1-34) 접합체의 보정 표준물을 50 내지 3000 ng/㎖ PTH(1-34) 당량(래트 혈장을 사용한 희석) 및 1 내지 1000 ng/㎖ PTH(1-34) 당량(원숭이 혈장을 사용한 희석)의 농도 범위로 제조하였다.

[0761] 이 용액들을 보정 곡선의 생성에 사용하였다. 질 조절을 위해, 보정 표준 용액과 무관한 3개의 샘플들을 그에 맞춰 제조하였다. 하한의 농도(각각의 LLOQ의 3배 내지 5배 농도), 중간 범위의 농도(각각의 ULOQ의 0.05배 내지 0.1배 농도) 및 상한의 농도(각각의 ULOQ의 0.5배 내지 0.8배 농도).

[0762] 샘플 제조 부피는 샘플 제조 후 표적화된 신호 반응에 따라 변경될 수 있다. 래트 종으로부터 유래한 혈장 샘플의 분석을 위한 단백질 침전의 프로세싱 절차가 여기에 기재된다. 100 ㎕의 미리 냉각된(5℃ 내지 10℃) 메탄올을 50 ㎕의 혈장 샘플에 첨가함으로써 단백질 침전을 수행하였다. 60 ㎕의 상청액을 새로운 웰 플레이트로 옮기고 (45℃에서 약한 질소 스트림 하에서) 건조될 때까지 증발시켰다. 60 ㎕의 재구성 용매(pH 8.0으로 조절된 50 mM Tris 0.5 mM $CaCl_2$ 완충제)를 사용하여 잔사를 용해시켰다. 단백질용해성 분해를 다음과 같이 수행하였다:

[0763] 20 ㎍의 Lys-C(주문 번호 125-05061, Wako Chemicals GmbH, 독일 노이스 소재)를 80 ㎕의 10 mM 아세트산에 용해시켰다. 3 ㎕의 Lys-C 용액을 각각의 캐비티에 첨가하였고 샘플을 37℃에서 15시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 10 ㎍의 Glu-C(주문 번호 V1651, Promega GmbH, 독일 만하임 소재)를 25 ㎕의 물에 용해시켰고, 1.5 ㎕의 Glu-C 용액을 각각의 캐비티에 첨가하고 37℃에서 1.5시간 동안 계속 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 2 ㎕의 물/포름산 4:6(v/v)으로 산성화하였고 10 ㎕를 UPLC-MS 시스템 내로 주사하였다.

[0764] Waters Acquity BEH300 C18 분석 컬럼(1.7 ㎛ 입자 크기; 컬럼 치수 50 x 2.1 mm)에서 크로마토그래피를 수행하였다. 0.1% 포름산(v/v)을 함유하는 물(UPLC 등급)을 이동상 A로서 사용하였고 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴(UPLC 등급)을 이동상 B로서 사용하였다.

[0765] 혈장 PEG 농도의 정량:

[0766] 혈장 단백질 침전 후 PTH(1-34) 접합체의 중합체성 부분을 정량하고 상청액을 효소로 분해함으로써 혈장 총 PEG 농도를 측정하였다. 이어서, 크기 배제 크로마토그래피에 의한 분석 및 질량 분광측정(SEC-MS)에 의한 검출을 수행하였다.

[0767] 블랭크 헤파린처리된 원숭이 혈장 중의 PTH(1-34) 접합체의 보정 표준물을 50 내지 1200 ng/㎖ PEG 당량의 농도 범위로 제조하였다.

[0768] 이 용액들을 이차 보정 곡선의 생성에 사용하였다. 보정 곡선에 1/x의 가중치를 주었다. 질 조절을 위해, 보정 표준 용액과 무관한 3개의 샘플들을 그에 맞춰 제조하였다. 하한의 농도(LLOQ의 2배 내지 4배 농도), 중간 범위의 농도(ULOQ의 0.1배 내지 0.2배 농도) 및 상한의 농도(ULOQ의 0.8배 농도). 200 ㎕의 미리 냉각된(5℃ 내지

10℃) 메탄올을 100 ㎕의 혈장 샘플에 첨가함으로써 단백질 침전을 수행하였다. 180 ㎕의 상청액을 새로운 웰 플레이트로 옮기고 (45℃에서 약한 질소 스트림 하에서) 건조될 때까지 증발시켰다. 50 ㎕의 재구성 용매(pH 8.0으로 조절된 50 mM Tris 0.5 mM $CaCl_2$ 완충제)를 사용하여 잔사를 용해시켰다. 단백질용해성 분해를 다음과 같이 수행하였다: 20 ㎍의 Lys-C(주문 번호 125-05061, Wako Chemicals GmbH, 독일 노이스 소재)를 80 ㎕의 10 mM 아세트산에 용해시켰다. 3 ㎕의 Lys-C 용액을 각각의 캐비티에 첨가하였고 샘플을 37℃에서 15시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 10 ㎍의 Glu-C(주문 번호 V1651, Promega GmbH, 독일 만하임 소재)를 25 ㎕의 물에 용해시켰고, 1.5 ㎕의 Glu-C 용액을 각각의 캐비티에 첨가하고 37℃에서 1.5시간 동안 계속 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 2 ㎕의 물/포름산 4:6(v/v)으로 산성화하였고 5 ㎕를 SEC-MS 시스템 내로 주사하였다.

[0769] ESI 프로브를 통해 Agilent 6460 TripleQuad 질량 분광계에 커플링된 Agilent 1290 UPLC를 사용함으로써 SEC-MS 분석을 수행하였다. 고전압 인-소스 단편화(in-source fragmentation)(200-300V)를 MS 계면에 적용함으로써 중합체의 상이한 전구체 이온의 획득을 달성하였다. 0.50 ㎖/분의 유속으로 TOSOH TSK Gel SuperAW3000 분석 컬럼(4.0 ㎛ 입자 크기; 컬럼 치수 150 x 6.0 mm)에서 크로마토그래피를 수행하였다(T = 65℃). 0.1% 포름산(v/v)을 함유하는 물(UPLC 등급)을 이동상 A로서 사용하였고 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴(UPLC 등급)을 이동상 B로서 사용하였다. 샘플 분석을 위한 크로마토그래피 설정은 8분에 걸친 50% B의 등용매 용출을 포함한다.

[0770] m/z 133.1에서 45.1로의 전이를 모니터링하는 단일 반응 모니터링(SRM) 방식으로 질량 분석을 수행하였다.

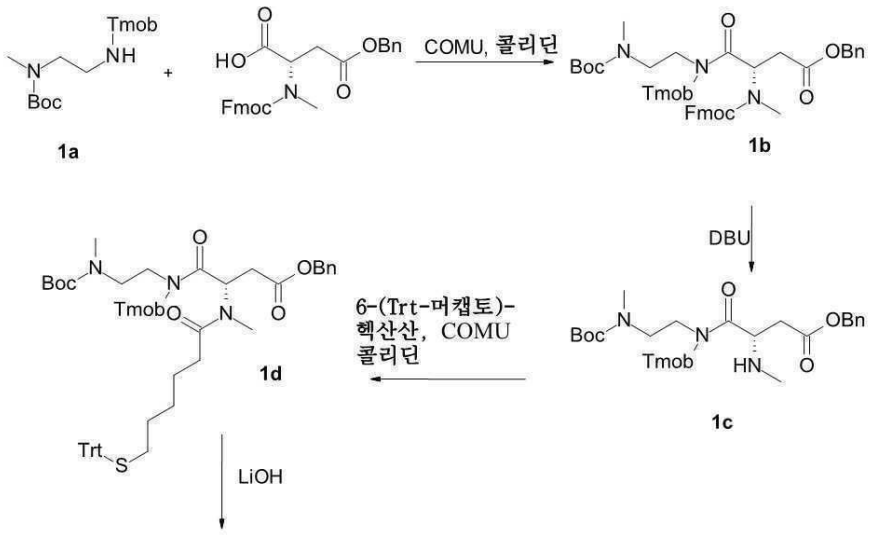
[0771] -D에의 $-L^1-$의 부착의 가역적 성질로 인해, 본 발명의 PTH 프로드럭의 안정한 유사체를 사용하여 PTH 수용체 활성에 대한 측정을 수행하였다. 즉, -D에의 -Z의 가역적 부착 대신에 안정한 부착을 가진, 본 발명의 PTH 프로드럭의 구조와 유사한 구조를 사용하여 상기 측정을 수행하였다.

[0772] 이것은 본 발명의 PTH 전구약물이 실험의 과정에서 PTH를 방출할 것이고 상기 방출된 PTH가 결과에 영향을 미칠 것이기 때문에 필요하였다.

[0773] **실시예 1**

[0774] **링커 시약 1f의 합성**

[0775] 하기 반응식에 따라 링커 시약 1f를 합성하였다:

[0776] 

[0777]

[0778] 2,4,6-트리메톡시벤즈알데하이드(2.08 g, 10.61 mmol)를 MeOH(20 mℓ) 중의 N-메틸-N-Boc-에틸렌디아민(2 g, 11.48 mmol) 및 $NaCNBH_3$(819 mg, 12.63 mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반하고 3 M HCl(4 mℓ)으로 산성화하고 추가 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액(200 mℓ)에 첨가하고 DCM으로 5회 추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 용매를 진공에서 증발시켰다. 생성된 N-메틸-N-Boc-N'-Tmob-에틸렌디아민 1a를 고진공에서 건조하고 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용하였다.

[0779] 수율: 3.76 g(11.48 mmol, 89% 순도, 1a : Tmob에 의해 이중 보호된 생성물 = 8 : 1)

[0780] MS: m/z 355.22 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 354.21).

[0781] COMU(4.84 g, 11.3 mmol), N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH(2.08 g, 4.52 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(2.65 mℓ, 20.34 mmol)을 DCM(24 mℓ) 중의 1a(2 g, 5.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 DCM(250 mℓ)으로 희석하고 0.1 M H_2SO_4(100 mℓ)으로 3회 세척하고 염수(100 mℓ)로 3회 세척하였다. 수성 상을 DCM(100 mℓ)으로 재추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였고, 잔사를 24 mℓ의 부피까지 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 1b를 정제하였다.

[0782] 수율: 5.31 g(148%, 6.66 mmol)

[0783] MS: m/z 796.38 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 795.37).

[0784] DBU(1.8 mℓ, 3% v/v)를 THF(60 mℓ) 중의 1b(5.31 g, N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH를 기준으로 최대 4.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 12분 동안 교반하고 DCM(400 mℓ)으로 희석하고 0.1 M H_2SO_4(150 mℓ)으로 3회 세척하고 염수(150 mℓ)로 3회 세척하였다. 수성 상을 DCM(100 mℓ)으로 재추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였다. 용매의 증발 시 1c가 단리되었고 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0785] MS: m/z 574.31 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 573.30).

[0786] 1c(5.31 g, 4.52 mmol, 미정제)를 아세토니트릴(26 mℓ)에 용해시켰고, COMU(3.87 g, 9.04 mmol), 6-트리틸머캡토헥산산(2.12 g, 5.42 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(2.35 mℓ, 18.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 DCM(400 mℓ)으로 희석하고 0.1 M H_2SO_4(100 mℓ)으로 3회 세척하고 염수(100 mℓ)로 3회 세척하였다. 수성 상을 DCM(100 mℓ)으로 재추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였고, 용매의 증발 시 1d가 단리되었다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 생성물 1d를 정제하였다.

[0787] 수율: 2.63 g(62%, 94% 순도)

[0788] MS: m/z 856.41 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 855.41).

[0789] LiOH(267 mg, 11.12 mmol)을 i-PrOH(33 mℓ) 및 H_2O(11 mℓ) 중의 1d(2.63 g, 2.78 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200 mℓ)으로 희석하고 0.1 M H_2SO_4(50 mℓ)으로 3회 세척하고 염수(50 mℓ)로 3회 세척하였다. 수성 상을 DCM(100 mℓ)으로 재추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였고, 용매의 증발 시 1e가 단리되었다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 1e를 정제하였다.

[0790] 수율: 2.1 g(88%)

[0791] MS: m/z 878.4 = $[M+Na]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 837.40).

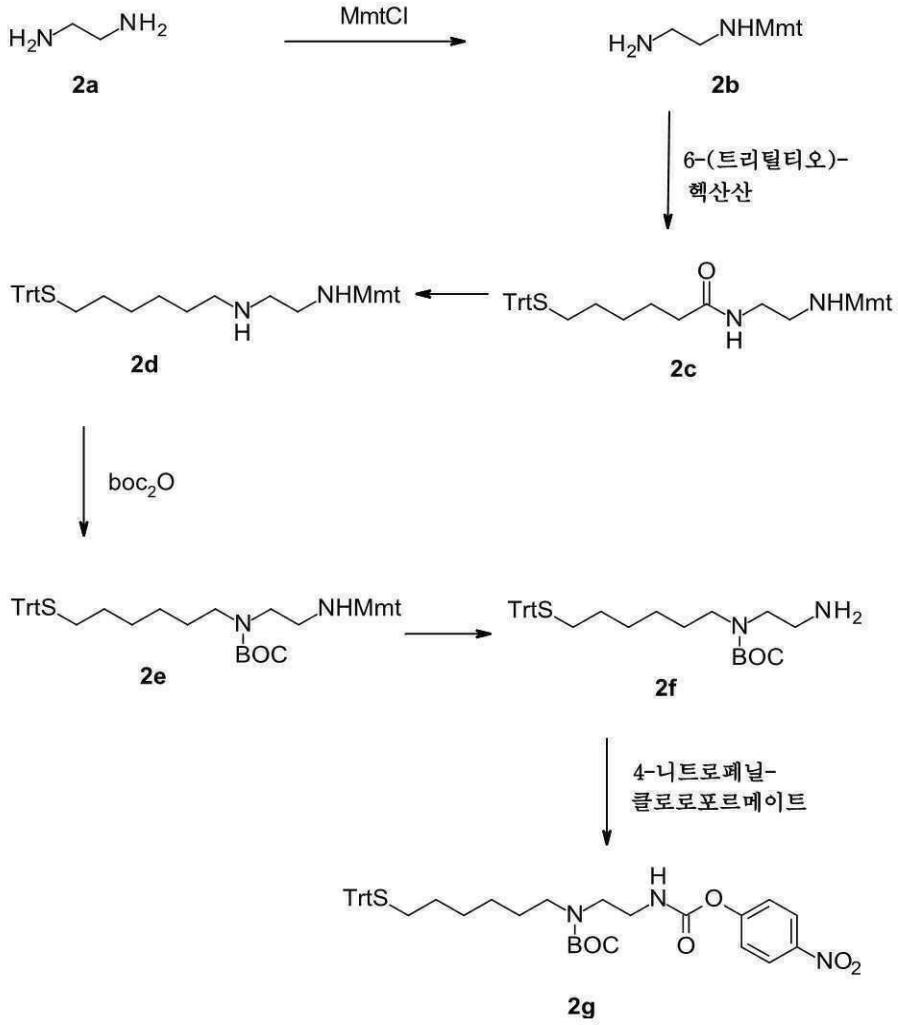
[0792] DCC(123 mg, 0.59 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 무수 DCM(4 mℓ) 중의 1e(170 mg, 0.198 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후, N-하이드록시-석신이미드(114 mg, 0.99 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 용매를 진공에서 제거하였고 잔사를, 0.1% TFA를 갖는 90% 아세토니트릴(3.4 mℓ)에 용해시켰다. 미정제 혼합물을 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 0.5 M pH 7.4 포스페이트 완충제로 중화시키고 농축하였다. 남은 수성 상을 DCM으로 추출하였고 용매의 증발 시 1f가 단리되었다.

[0793] 수율: 154 mg(81%)

[0795] *MS: m/z 953.4 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 952.43).

[0796] **실시예 2**

[0797] **링커 시약 2g의 합성**

[0798] 

[0799]

[0800] 4-메톡시트리페닐메틸 클로라이드(3.00 g, 9.71 mmol)를 DCM(20 mℓ)에 용해시키고 교반 하에서 DCM(20 mℓ) 중의 에틸렌디아민 2a(6.5 mℓ, 97.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르(300 mℓ)로 희석하고 염수/0.1 M NaOH 30/1(v/v)로 3회 세척하고 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 용매의 증발 시 2b가 단리되었다.

[0801] 수율: 3.18 g(98%)

[0802] Mmt에 의해 보호된 중간체 2b(3.18 g, 9.56 mmol)를 DCM(30 mℓ)에 용해시켰다. 6-(트리틸티오)-헥산산(4.48 g, 11.5 mmol), PyBOP(5.67 g, 10.9 mmol) 및 DIPEA(5.0 mℓ, 28.6 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 디에틸 에테르(250 mℓ)로 희석하고, 염수/0.1 M NaOH 30/1(v/v)로 3회 세척하고 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 2c를 정제하였다.

[0803] 수율: 5.69 g(85%)

[0804] MS: m/z 705.4 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 704.34).

[0805] 화합물 2c(3.19 g, 4.53 mmol)를 무수 THF(50 mℓ)에 용해시켰고, THF 중의 1 M $BH_3 \cdot$ THF 용액(8.5 mℓ, 8.5 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 더 많은 THF 중의 1 M $BH_3 \cdot$ THF 용액(14 mℓ,

14.0 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 메탄올(8.5 mℓ) 및 N,N'-디메틸-에틸렌디아민(3.00 mℓ, 27.9 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시켰고 에틸 아세테이트(300 mℓ)를 첨가하였다. 용액을 수성 Na_2CO_3으로 2회 세척하고 수성 $NaHCO_3$으로 2회 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 용매를 진공에서 제거하여 2d를 수득하였다.

[0806] 수율: 3.22 g(103%)

[0807] MS: m/z 691.4 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 690.36).

[0808] 디-tert-부틸 디카보네이트(2.32 g, 10.6 mmol) 및 DIPEA(3.09 mℓ, 17.7 mmol)를 DCM(5 mℓ)에 용해시키고 DCM(5 mℓ) 중의 2d(2.45 g, 3.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 2e를 수득하였다.

[0809] 수율: 2.09 g(74%)

[0810] MS: m/z 791.4 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 790.42).

[0811] 화합물 2e(5.01 g, 6.34 mmol)를 아세토니트릴(80 mℓ)에 용해시켰다. 0.4 M 수성 HCl(80 mℓ)에 이어 아세토니트릴(20 mℓ)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 5 M NaOH을 첨가하여 pH를 pH 5.5로 조절하였다. 유기 용매를 진공에서 제거하였고 남은 수성 용액을 DCM으로 4회 추출하였다. 모은 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 용매를 진공에서 제거하여 생성물 2f를 수득하였다.

[0812] 수율: 4.77 g(95%)

[0813] MS: m/z 519.3 = $[M+H]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 518.30).

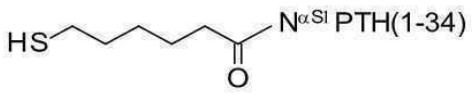
[0814] 화합물 2f(5.27 g, 6.65 mmol)를 DCM(30 mℓ)에 용해시키고 DCM(25 mℓ) 중의 p-니트로페닐 클로로포르메이트(2.01 g, 9.98 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2,4,6-트리메틸피리딘(4.38 mℓ, 33.3 mmol)을 첨가하였고, 용매를 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 2g를 수득하였다.

[0815] 수율: 4.04 g(89%)

[0816] MS: m/z 706.32 = $[M+Na]^+$, (계산된 단일동위원소 질량 = 683.30).

[0817] **실시예 3**

[0818] **영구적인 S1 PTH(1-34) 접합체 3의 합성**



3

[0819]

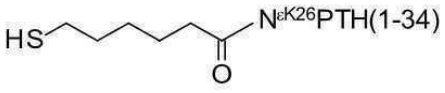
[0820] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(2 mℓ) 중의 6-트리틸머캡토헥산산(62.5 mg, 160 μmol), PyBOP(80.1 mg, 154 μmol) 및 DIPEA(53 μℓ, 306 μmol)의 용액을 0.21 g(51 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 80분 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 10 mℓ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 3을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0821] 수율: 36 mg(14%), 3*8 TFA

[0822] MS: m/z 1062.31 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1062.30).

[0823] **실시예 4**

[0824] **영구적인 K26 PTH(1-34) 접합체 4의 합성**



[0825] **4**

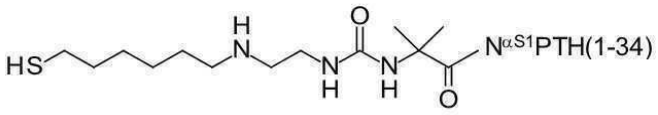
[0826] Boc에 의해 보호된 N-말단 및 ivDde에 의해 보호된 Lys26의 측쇄를 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호하였다. DMF(3 mℓ) 중의 6-트리틸머캡토헥산산(107 mg, 273 μmol), PyBOP(141 mg, 273 μmol) 및 DIPEA(95 μℓ, 545 μmol)의 용액을 0.80 g(90.9 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 6 mℓ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 4를 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0827] 수율: 40 mg(8%), 4*8 TFA

[0828] MS: m/z 1062.30 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1062.30).

[0829] **실시예 5**

[0830] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체의 합성**



[0831] **5**

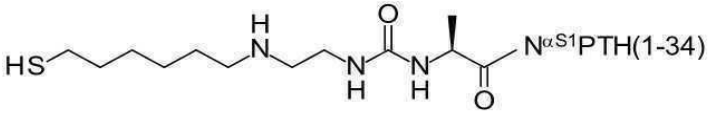
[0832] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(1.5 mℓ) 중의 Fmoc-Aib-OH(79 mg, 244 μmol), PyBOP(127 mg, 244 μmol) 및 DIPEA(64 μℓ, 365 μmol)의 용액을 0.60 g(61 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 전술된 바와 같이 Fmoc 탈보호하였다. DMF(1.5 mℓ) 중의 2g(167 mg, 244 μmol) 및 DIPEA(64 μℓ, 365 μmol)의 용액을 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 7 mℓ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 5를 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0833] 수율: 78 mg(24%), 5*9 TFA

[0834] MS: m/z 1101.59 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1101.57).

[0835] **실시예 6**

[0836] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체 6의 합성**



[0837] **6**

[0838] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(3 mℓ) 중의 Fmoc-Ala-OH(32 mg, 102 μmol), PyBOP(53 mg, 102 μmol) 및 DIPEA(27

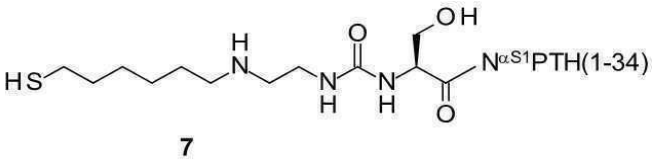
㎕, 152 μmol)의 용액을 0.25 g(25 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공 하에서 건조하였다. Fmoc 탈보호를 전술된 바와 같이 수행하였다. DMF(3 ㎖) 중의 2g(69 mg, 102 μmol) 및 DIPEA(27 ㎕, 152 μmol)의 용액을 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 3 ㎖ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 6을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0839] 수율: 25 mg(18%), 6*9 TFA

[0840] MS: m/z 1098.75 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1098.07).

[0841] **실시예 7**

[0842] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체 7의 합성**

[0843] 

7

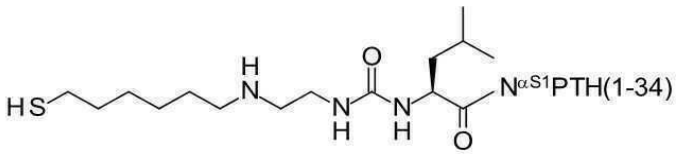
[0844] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(2 ㎖) 중의 Fmoc-Ser(Trt)-OH(117 mg, 205 μmol), PyBOP(108 mg, 207 μmol) 및 DIPEA(53 ㎕, 305 μmol)의 용액을 0.50 g(51 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공 하에서 건조하였다. Fmoc 탈보호를 전술된 바와 같이 수행하였다. DMF(1.8 ㎖) 중의 2g(144 mg, 211 μmol) 및 DIPEA(53 ㎕, 305 μmol)의 용액을 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 7시간 동안 진탕하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 6 ㎖ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 7을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0845] 수율: 54 mg(20%), 7*9 TFA

[0846] MS: m/z 1102.08 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1102.07).

[0847] **실시예 8**

[0848] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체 8의 합성**

[0849] 

8

[0850] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(3 ㎖) 중의 Fmoc-Leu-OH(36 mg, 102 μmol), PyBOP(53 mg, 102 μmol) 및 DIPEA(27 ㎕, 152 μmol)의 용액을 0.25 g(25 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공 하에서 건조하였다. Fmoc 탈보호를 전술된 바와 같이 수행하였다. DMF(3 ㎖) 중의 2g(69 mg, 102 μmol) 및 DIPEA(27 ㎕, 152 μmol)의 용액을 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 3 ㎖ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성

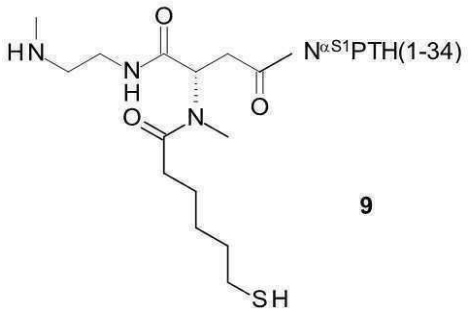
하였다. 미정제 물질 8을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0851] 수율: 31 mg(22%), $8^{*}9$ TFA

[0852] MS: m/z 1109.32 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1108.58).

[0853] **실시예 9**

[0854] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체 9의 합성**

[0855] 

9

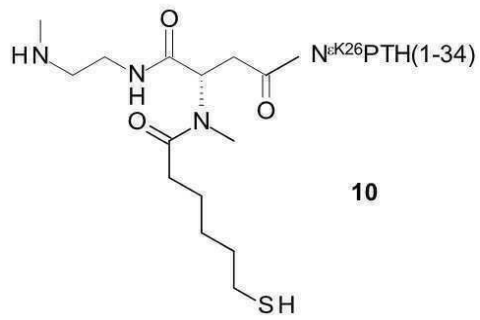
[0856] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(5 ㎖) 중의 1e(182 mg, 213 μmol), PyBOP(111 mg, 213 μmol) 및 DIPEA(93 ㎕, 532 μmol)의 용액을 2.00 g(107 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공 하에서 건조하였다. 20 ㎖ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 9를 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0857] 수율: 47 mg(8%), $9^{*}9$ TFA

[0858] MS: m/z 1108.58 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1108.57).

[0859] **실시예 10**

[0860] **일시적인 K26 PTH(1-34) 접합체 10의 합성**

[0861] 

10

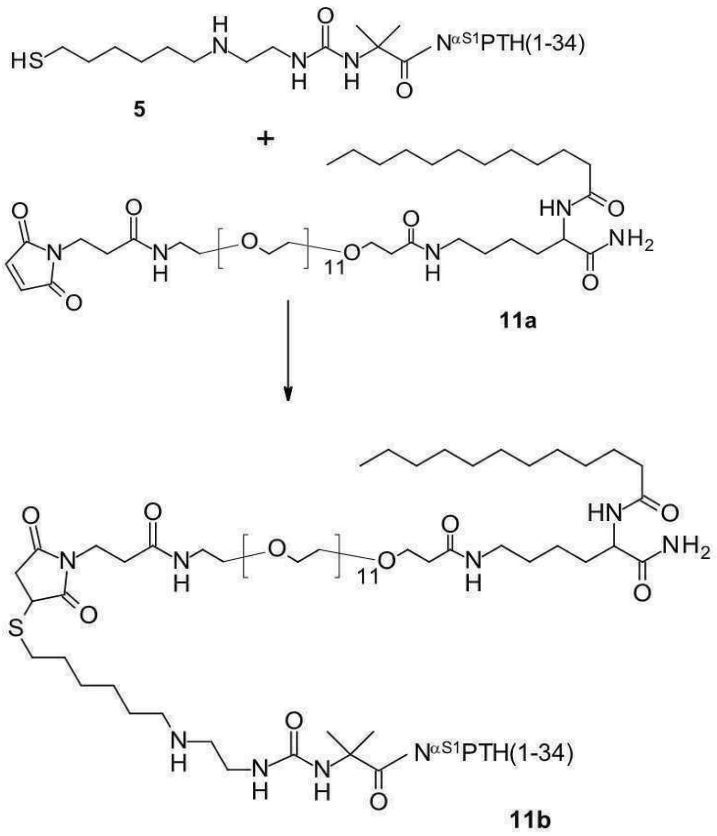
[0862] Boc에 의해 보호된 N-말단 및 ivDde에 의해 보호된 Lys26의 측쇄를 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 ivDde 탈보호하였다. DMF(5 ㎖) 중의 1f(867 mg, 910 μmol) 및 DIPEA(0.24 ㎖, 1.36 mmol)의 용액을 1.91 g(227 μmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공 하에서 건조하였다. 20 ㎖ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 진탕함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 10을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[0863] 수율: 92 mg(7%), 10*9 TFA

[0864] MS: m/z 1108.58 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1108.57).

[0865] **실시예 11**

[0866] **저분자량 일시적인 S1 PEG 접합체 11b의 합성**

[0867] 

[0868]

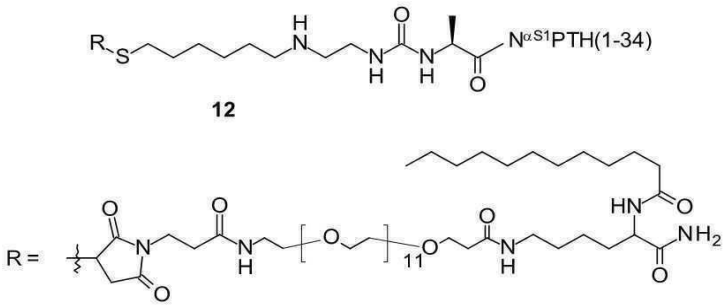
[0869] 0.15 mℓ의 0.5 M NaH_2PO_4 완충제(pH 7.4)를, 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1/1(v/v) 아세토니트릴/물 중의 티올 5(10 mg, 1.84 μmol)의 20 mg/mℓ 용액 0.5 mℓ에 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1/1(v/v) 아세토니트릴/물 중의 말레이미드 11a(2.4 mg, 2.21 μmol)의 10 mg/mℓ 용액 238 μℓ를 첨가하였다. 용액을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 10 μℓ TFA를 첨가하였고 혼합물을 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하여 11b를 수득하였다.

[0870] 수율: 3.1 mg(26%), 11b*9 TFA

[0871] MS: m/z 1097.00 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+5H]^{5+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1096.99).

[0872] **실시예 12**

[0873] **저분자량 일시적인 S1 PEG 접합체 12의 합성**

[0874] 

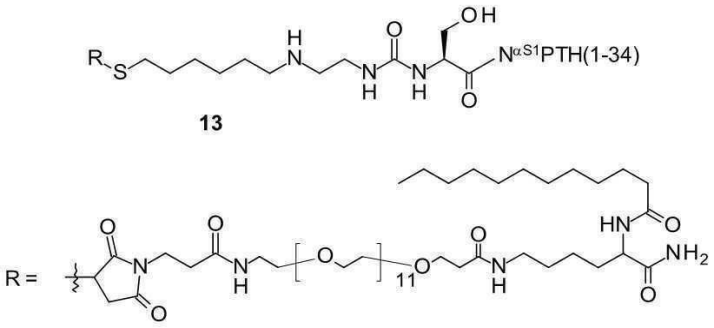
[0875] 티올 6(10 mg, 1.85 μmol) 및 말레이미드 11a(2.4 mg, 2.21 μmol)를 사용하여 접합체 12를 11b에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0876] 수율: 10 mg(83%), 12*9 TFA

[0877] MS: m/z 1094.20 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1094.19).

[0878] **실시예 13**

[0879] **저분자량 일시적인 S1 PEG 접합체 13의 합성**



[0880]

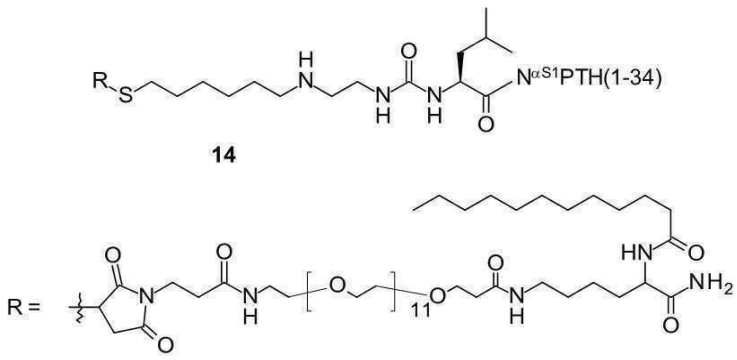
[0881] 티올 7(10 mg, 1.84 μmol) 및 말레이미드 11a(2.4 mg, 2.21 μmol)를 사용하여 접합체 13을 11b에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0882] 수율: 8 mg(67%), 13*9 TFA

[0883] MS: m/z 1097.40 = $[M+5H]^{5+}$, ($[M+5H]^{5+}$에 대해 계산된 단일동위원소 질량 = 1097.39).

[0884] **실시예 14**

[0885] **저분자량 일시적인 S1 PEG 접합체 14의 합성**



[0886]

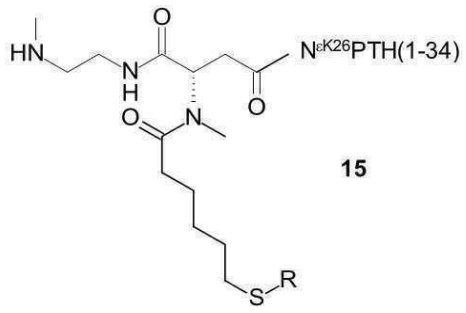
[0887] 티올 8(10 mg, 1.83 μmol) 및 말레이미드 11a(2.4 mg, 2.21 μmol)를 사용하여 접합체 14를 11b에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0888] 수율: 4 mg(33%), 14*9 TFA

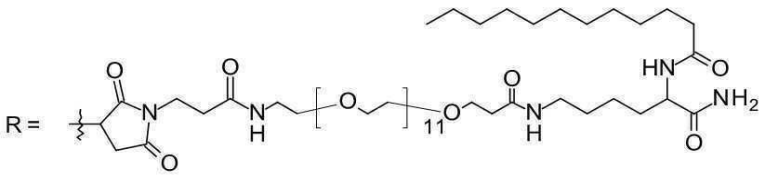
[0889] MS: m/z 1378.01 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1378.00).

[0890] **실시예 15**

[0891] **저분자량 일시적인 K26 PEG 접합체 15의 합성**

[0892] 

15

[0893] 

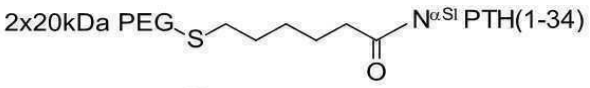
[0894] 티올 10(5.2 mg, 0.95 μmol) 및 말레이미드 11a(1.23 mg, 1.14 μmol)를 사용하여 접합체 15를 11b에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0895] 수율: 2.1 mg(33%), 15*9 TFA

[0896] MS: m/z 1102.60 = $[M+5H]^{5+}$, ($[M+5H]^{5+}$에 대해 계산된 단일동위원소 질량 = 1102.59).

[0897] **실시예 16**

[0898] **영구적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 16의 합성**

[0899] 

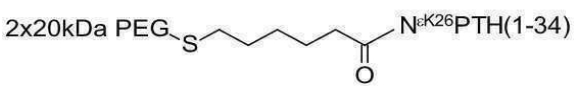
16

[0900] 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 1/1(v/v) 아세토니트릴/물 중에 티올 3(19.4 mg/mℓ, 15 mg, 3.54 μmol) 및 2.5 mg/mℓ Boc-L-Met를 함유하는 772 μℓ의 용액을, 0.1% TFA(v/v)를 함유하는 물 중에 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 187 mg, 4.32 μmol) 및 2.5 mg/mℓ Boc-L-Met을 함유하는 1.87 mℓ의 용액에 첨가하였다. 0.5 M NaH_2PO_4 완충제(0.66 mℓ, pH 7.0)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물 중의 2-머캡토에탄올의 270 mg/mℓ 용액 10 μℓ를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였고 0.33 mℓ의 1 M HCl을 첨가하였다. 접합체 16을 IEX로 정제한 후, 용매 시스템 A(0.1% AcOH(v/v)를 함유하는 물) 및 용매 시스템 B(0.1% AcOH(v/v)를 함유하는 아세토니트릴)의 선형 구배를 사용하여 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 냉동-건조하였다.

[0901] 수율: 97 mg(2.01 μmol, 57%) 접합체 16*8 AcOH

[0902] **실시예 17**

[0903] **영구적인 2x20 kDa K26 PEG 접합체 17의 합성**

[0904] 

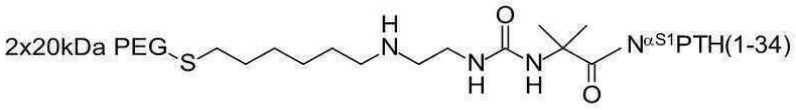
17

[0905] 티올 4(15 mg, 3.53 μmol)를 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 187 mg, 4.32 μmol)와 반응시켜 접합체 17을 16에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0906] 수율: 80 mg(1.79 μmol, 51%) 접합체 17*8 AcOH

[0907] **실시예 18**

[0908] **일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 18의 합성**



18

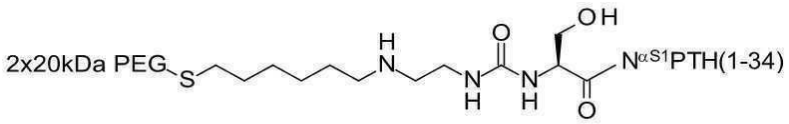
[0909]

[0910] 티올 5(37 mg, 8.40 μmol)를 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 445 mg, 9.24 μmol)와 반응시켜 접합체 18을 16에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 2-머캡토에탄올을 먼저 첨가하지 않고 50 ㎕ TFA를 첨가함으로써 반응을 켄칭하였다. 접합체 18을 IEX로 정제한 후 탈염을 위해 SEC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 냉동-건조하였다.

[0911] 수율: 161 mg(3.33 μmol, 40%) 접합체 18*9 AcOH

[0912] **실시예 19**

[0913] **일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 19의 합성**



19

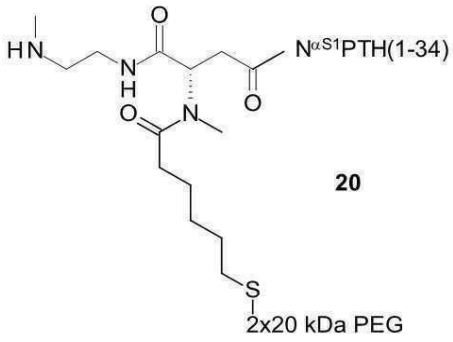
[0914]

[0915] 티올 7(27 mg, 6.14 μmol)을 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 325 mg, 7.50 μmol)와 반응시켜 접합체 19를 16에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0916] 수율: 249 mg(5.16 μmol, 84%) 접합체 19*9 AcOH

[0918] ***실시예 20**

[0919] **일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 20의 합성**



20

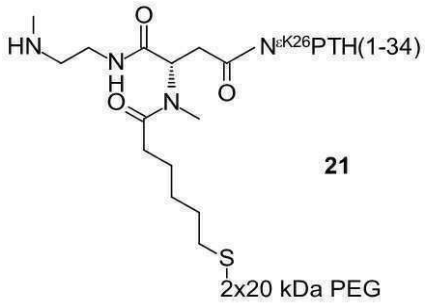
[0920]

[0921] 티올 9(38 mg, 8.59 μmol)를 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 455 mg, 9.45 μmol)와 반응시켜 접합체 20을 16에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 2-머캡토에탄올을 먼저 첨가하지 않고 50 ㎕ TFA를 첨가함으로써 반응을 켄칭하였다. 접합체 20을 IEX로 정제한 후 탈염을 위해 SEC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 냉동-건조하였다.

[0922] 수율: 194 mg(4.01 μmol, 47%) 접합체 20*9 AcOH

[0923] **실시예 21**

[0924] **일시적인 2x20 kDa K26 PEG 접합체 21의 합성**



[0925]

[0926] 티올 10(34 mg, 7.58 μmol)을 PEG 2x20 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-400MA, 401 mg, 9.26 μmol)와 반응시켜 접합체 21을 16에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0927] 수율: 256 mg(5.30 μmol, 70%) 접합체 21*9 AcOH

[0928] **실시예 22**

[0929] **일시적인 저분자량 PEG 접합체의 시험관내 방출 동력학**

[0930] 접합체 11b, 12, 13, 14 및 15를, 내부 표준물로서 0.05 mg/mℓ 펜타플루오로페놀을 함유하는 pH 7.4 인산염 완충제(60 mM NaH_2PO_4, 3 mM EDTA, 0.01% Tween-20, NaOH에 의해 pH 7.4로 조절됨)에 대략 1 mg 접합체/mℓ의 농도로 용해시켰다. 용액을 여과 멸균하고 37℃에서 인큐베이션하였다. 여러 시점에서, 분취물을 회수하고 RP-HPLC 및 ESI-MS로 분석하였다. 특정 시점에서 방출된 PTH의 비율을 유리된 PTH 및 PEG 접합체의 UV 피크 면적의 비로부터 계산하였다. % 방출된 PTH를 인큐베이션 시간에 대해 작도하였다. 곡선 피팅 소프트웨어를 적용하여 방출의 상응하는 반감기를 계산하였다.

[0931] 결과:

[0932] 접합체 11b에 대해 3.2일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0933] 접합체 12에 대해 8.7일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0934] 접합체 13에 대해 10.8일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0935] 접합체 14에 대해 25.3일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0936] 접합체 15에 대해 6.9일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0937] **실시예 23**

[0938] **일시적인 2x20 kDa PEG 접합체의 시험관내 방출 동력학**

[0939] 접합체 18, 19, 20 및 21을, 내부 표준물로서 0.08 mg/mℓ 펜타플루오로페놀을 함유하는 pH 7.4 인산염 완충제(60 mM NaH_2PO_4, 3 mM EDTA, 0.01% Tween-20, NaOH에 의해 pH 7.4로 조절됨)에 대략 5 mg 접합체/mℓ의 농도로 용해시켰다. 용액을 여과 멸균하고 37℃에서 인큐베이션하였다. 여러 시점에서, 분취물을 회수하고 RP-HPLC로 분석하였다. 특정 시점에서 방출된 PTH의 비율을 유리된 PTH 및 PEG 접합체의 UV 피크 면적의 비로부터 계산하였다. % 방출된 PTH를 인큐베이션 시간에 대해 작도하였다. 곡선 피팅 소프트웨어를 적용하여 방출의 상응하는 반감기를 계산하였다.

[0940] 결과:

[0941] 접합체 18에 대해 2.8일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0942] 접합체 19에 대해 13.4일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0943] 접합체 20에 대해 1.3일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0944] 접합체 21에 대해 7.1일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[0945] **실시예 24**

[0946] **세포 기반 어세이에서 영구적인 2x20 kDa PEG 접합체 16 및 17의 PTH 수용체 활성**

[0947] PTH/PTHrP1 수용체를 과다발현하는 HEK293 세포로부터의 cAMP 생성을 측정함으로써 영구적으로 PEG화된 접합체 16 및 17의 잔류 PTH 활성을 정량하였다(Hohenstein A, Hebell M, Zikry H, El Ghazaly M, Mueller F, Rohde, J. Development and validation of a novel cell-based assay for potency determination of human parathyroid hormone (PTH), Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis September 2014, 98: 345-350). NIBSC(National Institute for Biological Standards and Control, 영국 소재)로부터의 PTH(1-34)를 기준 표준물로서 사용하였다.

[0948] 결과:

[0949] 접합체 16에 대해, PTH(1-34) 기준물에 비해 0.12%의 수용체 활성이 확인되었다.

[0950] 접합체 17에 대해, PTH(1-34) 기준물에 비해 0.11%의 수용체 활성이 확인되었다.

[0951] 결과는 영구적인 2x20 kDa PEG 접합체 16 및 17에서의 수용체 활성의 효과적인 감소를 시사한다. 일시적으로 Ser1 또는 Lys26에 연결된 PTH(예컨대, 18 및 21)를 갖는 유사한 접합체는 낮은 잔류 수용체 활성을 제공하는 적합한 PTH 프로드럭이라는 결론을 내릴 수 있다. 세포 어세이에서의 일시적인 접합체의 직접적인 분석은 어세이 조건 하에서의 링커 절단으로 인해 가능하지 않다. 방출된 PTH는 어세이 결과에 영향을 미칠 것이다.

[0952] **실시예 25**

[0953] **래트에서의 영구적인 2x20 kDa PEG 접합체 16 및 17의 약물동력학 연구**

[0954] 각각 29 μg/래트 PTH_{eq} 및 31 μg/래트 PTH_{eq}의 용량으로 16 또는 17을 수컷 Wistar 래트(6주령, 230 내지 260 g)에게 단회 정맥내(2개 군, n = 각각 3마리 동물) 또는 단회 피하(2개 군, n = 각각 3마리 동물) 투여하였다. 투약 후 168시간까지 혈액 샘플을 채취하였고 혈장을 생성하였다. 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 LysC 및 GluC 분해 후 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK) 및 C-말단 시그너처 펩타이드(서열: LQDVHNF)를 정량함으로써 혈장 PTH(1-34) 농도를 측정하였다.

[0955] 결과: 용량 투여는 투여 동안 및 투여 후 불편함의 가시적인 징후 없이 잘 용인되었다. 투약 부위 반응은 연구 전체에 걸쳐 임의의 시간에서 관찰되지 않았다. 16 및 17의 정맥내 주사 후, 총 PTH(1-34) t_{max}가 15분에서 관찰된 후(분석된 가장 이른 시점), 각각 대략 13시간 및 11시간의 반감기로 총 PTH(1-34) 함량이 느리게 감소하였다. 피하 주사 후, 총 PTH(1-34) 농도는 16 및 17 둘 다에 대해 24시간의 t_{max}에서 정점에 도달한 후, 상기 접합체들 둘 다에 대해 대략 1.5일의 반감기로 총 PTH(1-34) 함량이 느리게 감소하였다. 생체이용률은 각각 대략 40% 및 60%이었다. 투약 후 168시간까지 N-말단 시그너처 펩타이드 및 C-말단 시그너처 펩타이드에 대한 유사한 PK 곡선이 수득되었는데, 이것은 온전한 PTH(1-34)가 접합체에 존재한다는 것을 시사한다.

[0956] 접합체에서의 PTH의 유리한 오래 지속되는 PK 및 안정성은 피하 주사 후 서방출 PTH 프로드럭으로서의 영구적인 2x20 kDa PEG 모델 화합물의 적합성을 시사한다. 일시적으로 Ser1(예컨대, 18) 또는 Lys26에 연결된 PTH를 갖는 유사한 접합체는 오래 지속되는 수준의 방출된 생체활성 PTH를 제공하는 적합한 PTH 프로드럭이라는 결론을 내릴 수 있다.

[0957] **실시예 26**

[0958] **사이노몰구스 원숭이에서의 일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 19의 약물동력학 연구**

[0959] 70 μg/kg PTH_{eq}의 용량으로 19를 치료받은 경험이 있는 수컷 사이노몰구스 원숭이(2세 내지 4세, 3.7 내지 5.4 kg)에게 단회 피하(n = 3마리 동물) 투여하였다. 혈액 샘플을 투약 후 504시간까지 채취하였고, 혈장을 생성하였다. 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 LysC 및 GluC 분해 후 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK) 및 C-말단 시그너처 펩타이드(서열: LQDVHNF)를 정량함으로써 총 혈장 PTH(1-34) 농도를 측정하였다.

[0960] 결과: 용량 투여는 투여 동안 불편함의 가시적인 징후 없이 잘 용인되었다. 1마리의 동물은 투약 후 72시간에서 불편함의 가시적인 징후를 보였으나, 며칠 후 회복하였다. 투약 부위 반응은 연구 전체에 걸쳐 임의의 시간에서 관찰되지 않았다. 총 PTH(1-34) 농도는 24시간의 t_{max}에서 정점에 도달한 후, N-말단 시그너처 펩타이드에 대해 대략 2.5일의 반감기 및 C-말단 시그너처 펩타이드에 대해 0.9일의 반감기로 총 PTH(1-34) 함량이 느리게 감소하였다. PEG 농도는 24시간의 t_{max}에서 정점에 도달한 후, 3.5일의 반감기로 PEG 농도가 느리게 감소하였다.

[0961] 접합체 19는 PTH의 지속 전달에 적합한 프로드럭이라는 결론을 내릴 수 있다.

[0962] **실시예 27**

[0963] **사이노몰구스 원숭이에서의 일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 18의 약물동력학 연구**

[0964] 28일 동안 0.2, 0.5 및 1 ㎍/kg PTH_{eq}의 용량 수준으로 18을 치료받은 경험이 있는 사이노몰구스 원숭이(2세 내지 3세, 2.5 내지 4 kg)에게 매일 피하(n = 2마리 동물 - 1마리 수컷/1마리 암컷) 투여하였다. 혈액 샘플을 28일까지 채취하였고(1일째 날, 13일째 날 및 27일째 날에 샘플을 투약 전, 및 투약 후 2시간, 4시간, 8시간, 12시간 및 24시간에서 채취하였고), 혈장을 생성하였다. 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 LysC 및 GluC 분해 후 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK) 및 C-말단 시그너처 펩타이드(서열: LQDVHNF)를 정량함으로써 혈장 PTH(1-34) 농도를 측정하였다.

[0965] 결과: 모든 용량 투여는 사건 없이 수행되었다. 투약 부위 반응은 연구 전체에 걸쳐 임의의 시간에서 관찰되지 않았다. 용량 선형성이 3개의 군들에서 관찰되었다. 용량 스태킹(stacking)은 13일째 날 및 27일째 날에 비해 1일째 날부터 관찰되었다. (27일 동안) 정상 상태에서 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK)를 통해 총 PTH(1-34) 농도를 정량하였다.

[0966] 모든 용량 군들에 대한 3 미만의 총 PTH(1-34)의 낮은 피크-대-트로프 비가 사이노몰구스 원숭이의 정상 상태에서 매일 피하 적용 후 관찰되었다. 정상 상태에서의 유리 펩타이드 농도가 총 PTH(1-34) 농도와 상호관련되어 있기 때문에, 유리 펩타이드에 대한 상기 피크-대-트로프 비는 사이노몰구스 원숭이에서 4 미만이다.

[0967] **실시예 28**

[0968] **접합체 18 또는 PTH(1-84)의 매일 피하 주사를 이용한 28일 연구 동안 갑상선부갑상선절제된(TPTx) 래트에서의 약물력학 작용**

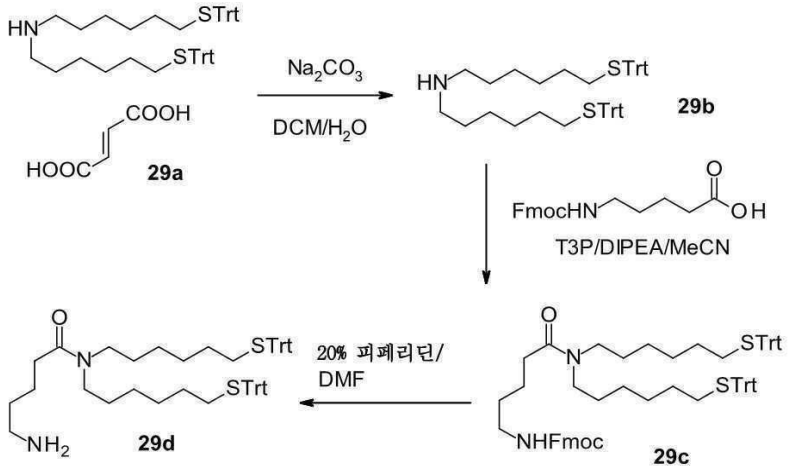
[0969] 부갑상선기능저하증(HP)의 치료를 연구하기에 적절한 동물 질환 모델에서 화합물 18과 PTH(1-84)(현재의 표준 치료)의 매일 피하 주사의 효과를 시험하고 비교하기 위해 이 연구를 수행하였다. 블런트 절개에 의한 갑상선부갑상선절제(TPTx)를 받은 래트는 칼슘 항상성의 주요 조절제인 부갑상선 호르몬 PTH를 생성할 수 없다. 따라서, TPTx 래트는 HP의 저칼슘혈증 및 고인산혈증 특징을 발생시킨다. 화합물 18(5 ㎍ PTH eq/kg/일; 1.2 nmol/kg/일, 10 mM 석신산, 46 g/ℓ 만니톨, pH 4.0), PTH(1-84)(70 ㎍ PTH eq/kg/일; 7.3 nmol/kg/일; 10 mM 구연산염, 만니톨 39.0 g/ℓ, pH 5.0) 또는 비히클을 28일 동안 17주령 암컷 SD TPTx 래트(n = 9/군)에게 피하 투약하였다. 추가로, 정상생리학적 배경 대조군을 대표하는 모의 수술된 래트(n = 9)의 한 군에게도 비히클을 제공하였다. 1일째 날, 6일째 날, 12일째 날 및 27일째 날에 투약 전 및 투약 후 동물에서 혈청 칼슘(sCa) 및 인(sP) 수준을 측정하였다. 나아가, 골 전환 마커(P1NP 및 CTx)를 측정하였고 골 질을 생체외 pQCT로 평가하였다.

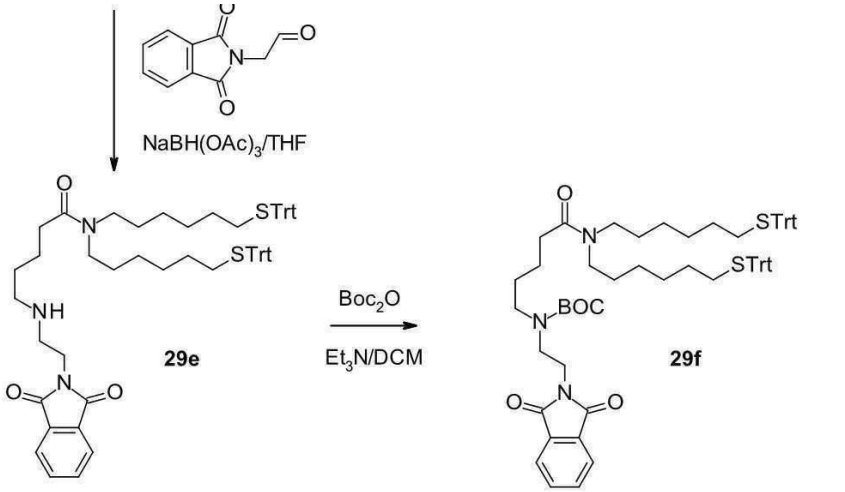
[0970] 결과: 1일째 날 투약 전 TPTx 래트에서의 평균 sCa는 모의 수술된 대조군 래트에서의 10.9 mg/dL에 비해 8.3 mg/dL이었다. sP 값은 각각 8.7 mg/dL 및 5.9 mg/dL이었다. 1.2 nmol/kg의 용량으로 매일 제공된 화합물 18은 투여 후 며칠 이내에 sP를 낮추면서 sCa를 거의 정상 수준까지 상승시켰다. 12일째 날(화합물 18의 사용 시 정상 상태에서 5일째 날), sCa는 PTH(1-84)로 치료받은 래트(PTH(1-84)/모의 대조군 비 = 0.76)에서 측정된 저칼슘혈증 수준(8.1 mg/dL)과 대조적으로 이 군의 동물(화합물 18/모의 대조군 비 = 1.01)에서 정상 수준(10.7 mg/dL)에서 안정화되었다. 추가로, 12일째 날 24시간 소변 Ca 배출은 화합물 18로 치료받은 동물과 모의 대조군 사이에 필적할만하였다. HP 환자에서 확인된 바와 같이 TPTx 대조군에서 골 광물 밀도(BMD) 및 골 광물 함량(BMC)이 증가되었다. 화합물 18을 사용한 치료는 모의 TPTx 동물 및 비히클로 치료된 TPTx 동물에 비해 CTx의 증가와 동시에 BMD, BMC 및 면적을 감소시켰다. 상기 두 대조군들에 비해 PTH(1-84)를 투약받은 동물에서 섬유주 BMD의 유의미한 증가가 관찰되었다.

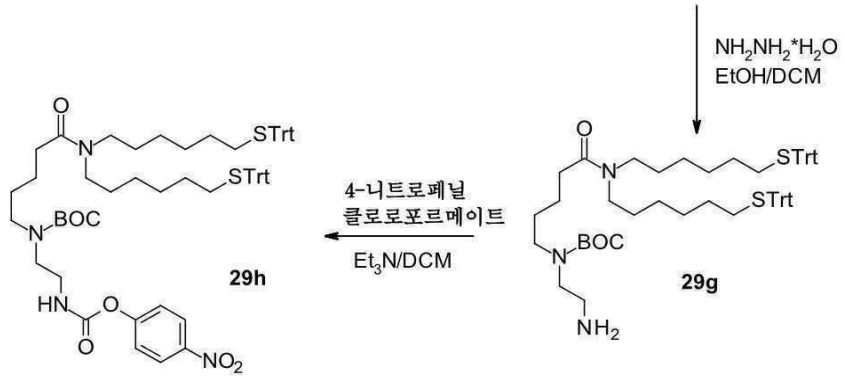
[0971] 여기서 시험된 PTH(1-84) 용량의 몰 당량의 20% 미만만큼 낮은 용량에서 조차도 화합물 18은 24시간에 걸쳐 모의-대조군 동물의 sCa 수준(여기서 정상 수준을 대표함)에 필적할만한 수준에서 sCa를 유지할 수 있다는 결론을 내렸다. 대조적으로, 7.3 nmol/kg/일의 용량에서 PTH(1-84)는 비히클이 주사된 TPTx 래트에서의 수준에 비해 sCa의 증가를 유발하지 않았다. 그러나, sP의 최소 감소가 PTH(1-84)를 투약받은 동물에서 관찰되었는데, 이것은 래트에서 PTH(1-84)에의 노출 및 반응을 확인시켜준다. 화합물 18을 사용한 28일의 치료 후, 척추골의 섬유주 및 피질 BMD는 정상 범위 내에 있었던 반면, PTH(1-84)의 경우 척추골의 섬유주 및 피질 골에 대한 동화작용 효과가 관찰되었다.

[0972] 실시예 29

[0973] 링커 시약 29h의 합성

[0974] 

[0975] 

[0976] 

[0977] H_2O(1 ℓ) 중의 Na_2CO_3(187 g, 1.8 mol, 6 eq)의 용액을 디클로로메탄(1 ℓ) 중의 화합물 29a(250 g, 294 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 0.5시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 디클로로메탄(1 ℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(800 mℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 황색 오일로서 화합물 29b를 제공하였다.

[0978] 수율: 200 g, 272 mmol, 93%

[0979] 4개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0980] 1시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 T3P 50% [EtOAc](130 g, 204 mmol, 122 mℓ, 3 eq)를 아세토니트릴(500 mℓ) 중

의 화합물 29b(50 g, 68.1 mmol, 1 eq), Fmoc-5-아미노발레르산(25.4 g, 74.9 mmol, 1.1 eq) 및 DIPEA(61.6 g, 477 mmol, 83.3 mℓ, 7 eq)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 마무리처리를 위해 4개의 반응을 모았다. 혼합물을 물(3 ℓ)로 희석한 후, 0.5 N HCl 용액으로 pH = 3 내지 4까지 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(3 ℓ)로 추출한 후, 수성 상을 EtOAc(2 ℓ)로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(1 ℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 황색 오일로서 미정제 생성물을 제공하였다. 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 미정제 생성물을 정제하여 황색 고체로서 화합물 29c를 제공하였다.

[0981] 수율: 220 g, 199 mmol, 73%

[0982] 4개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0983] 피페리딘(47.3 g, 555 mmol, 55 mℓ, 10.7 eq)을 디클로로메탄(275 mℓ) 중의 화합물 29c(55 g, 52 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 15℃ 내지 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 4개의 반응을 모았고, 혼합물을 물(800 mℓ) 및 디클로로메탄(800 ℓ)으로 희석한 후, 0.5 N HCl 용액으로 pH = 3 내지 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 디클로로메탄(800 mℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(1 ℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 제공하였다. DCM/MeOH을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 미정제 생성물을 정제하여 백색 고체로서 화합물 29d를 제공하였다.

[0984] 수율: 140 g, 168 mmol, 81%

[0985] 4개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0986] (1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)아세트알데하이드(6.8 g, 36 mmol, 1 eq) 및 $NaBH(OAc)_3$(15.3 g, 72 mmol, 2 eq)을 THF(300 mℓ) 중의 화합물 29d(30 g, 36 mmol, 1 eq)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 4개의 반응을 모았고 혼합물을 물(2 ℓ) 및 EtOAc(1.5 ℓ)로 희석하였다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 EtOAc(1 ℓ)로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(1 ℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 황색 오일로서 화합물 29e를 제공하였다.

[0987] 수율: 164 g, 미정제

[0988] 3개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0989] Et_3N(25.1 g, 248 mmol, 34.4 mℓ, 5 eq) 및 Boc_2O(21.7 g, 99.4 mmol, 22.8 mℓ, 2 eq)을 DCM(150 mℓ) 중의 화합물 29e(50 g, 49.7 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 3개의 반응을 모았고, 혼합물을 물(800 mℓ)로 희석한 후, 0.5 N HCl 용액으로 pH = 3 내지 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 디클로로메탄(800 mℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(800 mℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 제공하였다. 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 미정제 생성물을 정제하여 황색 고체로서 화합물 29f를 제공하였다.

[0990] 수율: 80 g, 72.3 mmol, 48.5%

[0991] 3개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0992] $NH_2NH_2.H_2O$(28.9 g, 565 mmol, 28 mℓ, 98% 순도, 25 eq)을 DCM(125 mℓ) 및 EtOH(300 mℓ) 중의 화합물 29f(25 g, 22.6 mmol, 1 eq)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.03)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 3개의 반응을 모았고, 혼합물을 물(1 ℓ) 및 디클로로메탄(800 mℓ)으로 희석한 후, 0.5 N HCl 용액으로 pH = 3 내지 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 디클로로메탄(500 mℓ)으로 추출하였다. 유기 층

을 모으고 염수(800 mℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 제공하였다. DCM/MeOH을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 미정제 생성물을 정제하여 황색 오일로서 화합물 29g를 제공하였다.

[0993] 수율: 45 g, 46.1 mmol, 68%

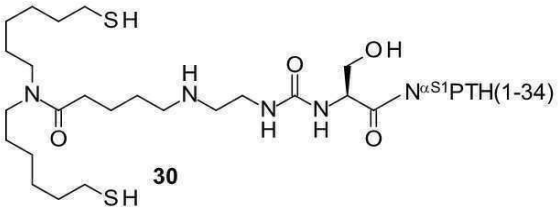
[0994] 4개의 반응을 동시에 수행하였다.

[0995] Et_3N(3.4 g, 33.8 mmol, 4.7 mℓ, 3.0 eq) 및 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(2.5 g, 12.4 mmol, 1.1 eq)를 THF(100 mℓ) 중의 화합물 29g(11 g, 11.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 15℃ 내지 30℃에서 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되었다는 것을 보여주었다. 4개의 반응을 모았고, 혼합물을 물(800 mℓ) 및 EtOAc(800 mℓ)로 희석한 후, 0.5 N HCl 용액으로 pH = 3 내지 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하였고, 수성 상을 EtOAc(500 mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 모으고 염수(800 mℓ)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 제공하였다. 석유 에테르:에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 미정제 생성물을 정제하여 엷은 황색 점착성 오일로서 화합물 29h를 제공하였다.

[0996] 수율: 29 g, 25.4 mmol, 56%

[0997] **실시예 30**

[0998] **일시적인 S1 PTH(1-34) 접합체 30의 합성**

[0999] 

30

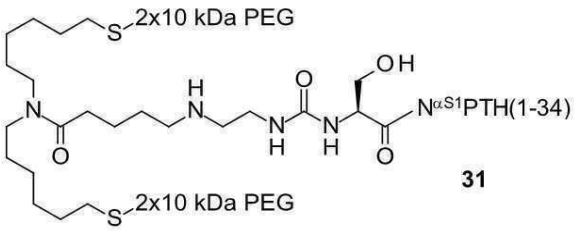
[1000] Fmoc에 의해 보호된 N-말단을 갖는 TCP 수지 상의 측쇄 보호된 PTH(1-34)를 재료 및 방법에서 제공된 절차에 따라 Fmoc 탈보호하였다. DMF(5 mℓ) 중의 Fmoc-Ser(Trt)-OH(997 mg, 1.75 mmol), PyBOP(911 mg, 1.75 mmol) 및 DIPEA(305 μℓ, 1.75 mmol)의 용액을 5.0 g(0.58 mmol)의 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 전술된 바와 같이 Fmoc 탈보호를 수행하였다. DMF(5 mℓ) 중의 29h(2.66 g, 2.33 mmol) 및 DIPEA(611 μℓ, 3.50 mmol)의 용액을 상기 수지에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 수지를 DMF로 10회 세척하고 DCM으로 10회 세척하고 진공에서 건조하였다. 30 mℓ 절단 칵테일 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/EDT/TES/물/티오아니솔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반함으로써 상기 수지로부터의 펩타이드의 절단 및 보호기의 제거를 달성하였다. 미정제 물질 30을 미리 냉각된 디에틸 에테르(-18℃)에서 침전시켰다. 침전물을 ACN/물에 용해시키고 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 냉동-건조하였다.

[1001] 수율: 168 mg(5%), $30^{*}9$ TFA

[1002] MS: m/z 1155.92 = $[M+4H]^{4+}$, ($[M+4H]^{4+}$에 대한 계산된 단일동위원소 질량 = 1155.85).

[1003] **실시예 31**

[1004] **일시적인 4x10 kDa S1 PEG 접합체 31의 합성**

[1005] 

31

[1006] 0.1% TFA(v/v) 및 10 mM 메티오닌을 함유하는 8/2(v/v) 물/에탄올 중에 30(13 mg/mℓ, 30 mg, 5.31 μmol)을 함유하는 2.3 mℓ의 용액을 동일한 용매 중에 PEG 2x10 kDa 말레이미드(Sunbright GL2-200MA, 342 mg, 15.9 μmol)를 함유하는 3.4 mℓ의 용액에 첨가하였다. 0.5 M NaH_2PO_4 완충제(0.8 mℓ, pH 7.0)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 20 μℓ의 TFA를 첨가하였고, 혼합물을 4℃에서 하룻밤 동안 저장하였다. 접합체 31을 IEX로 정제한 후, 용매 시스템 A(0.2% AcOH(v/v)를 함유하는 물) 및 용매 시스템 B(0.2% AcOH(v/v)를 함유하는 아세토니트릴)의 선형 구배를 이용하여 RP-HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 냉동-건조하였다.

[1007] 수율: 161 mg(3.55 μmol, 67%) 접합체 $31^{*}9$ AcOH

[1008] **실시예 32**

[1009] **일시적인 4x10 kDa PEG 접합체 31의 시험관내 방출 동력학**

[1010] 접합체 31(11 mg)을 0.5 mg PTHeq/mℓ의 농도로 물(1.8 mℓ) 중의 1 부피% 아세트산에 용해시켰다. pH 7.4 인산염 완충제(100 mM NaH_2PO_4, 10 mM L-메티오닌, 3 mM EDTA, 0.05% Tween-20, NaOH에 의해 pH 7.4로 조절됨)로의 완충제 교환을 SEC 크로마토그래피로 수행하였다. 용출물을 인산염 완충제로 더 희석하여 0.1 mg PTHeq/mℓ의 농도에 도달하였다. 생성된 용액을 여과 멸균하고 37℃에서 인큐베이션하였다. 여러 시점들에서, 분취물을 회수하고 RP-HPLC로 분석하였다. 특정 시점에서 방출된 PTH의 비율을 유리된 PTH 및 PEG 접합체의 UV 피크 면적의 비로부터 계산하였다. % 방출된 PTH를 인큐베이션 시간에 대해 작도하였다. 곡선 피팅 소프트웨어를 적용하여 방출의 상응하는 반감기를 계산하였다.

[1011] 결과:

[1012] 접합체 31에 대해 14.5일의 방출 반감기가 얻어졌다.

[1013] **실시예 33**

[1014] **화합물 18을 사용한 단회 용량 PK/PD 연구 동안 사이노몰구스 원숭이에서의 약물력학 작용**

[1015] 투약 후 96시간 동안 혈청 칼슘(sCa) 수준 및 소변 칼슘 배출을 평가하는 단회 피하 PK/PD 연구에서 1 μg/kg의 화합물 18을 수컷 사이노몰구스 원숭이(N=3)에게 투여하였다.

[1016] 결과: 1 μg/kg의 화합물 18을 사이노몰구스 원숭이에게 투여한 후, 투약 후 96시간 동안 정상 범위 내에서 유지된 sCa 수준, 및 처음 24시간에 걸쳐 소변 칼슘 수준이 감소하는 뚜렷한 경향이 관찰되었다.

[1017] 결론: 정상칼슘혈증 범위 내에서 sCa을 유지하는 용량에서, 소변 Ca 배출의 동시적 감소가 관찰되었고, 이로써 화합물 18은 HP를 갖는 환자에서 충족되지 않은 핵심 의학적 필요성을 해결한다.

[1018] **실시예 34**

[1019] **사이노몰구스 원숭이에서의 일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 18의 약물동력학 연구**

[1020] 0.2, 0.5 및 1.5 μg PTH/kg의 용량 수준으로 18을, 치료받은 경험이 없는 사이노몰구스 원숭이(2세 내지 3.5세, 2 내지 5 kg)(3마리 내지 5마리의 수컷/3마리 내지 5마리의 암컷)에게 매일 피하 투여하였다. 혈액 샘플을 하기 시점에서 채취하였고 혈장을 생성하였다: 1일째 날: 투약 전, 및 투약 후 4시간, 8시간, 12시간, 18시간 및 24시간, 8일째 날: 투약 전, 14일째 날: 투약 전, 8시간 및 12시간, 및 28일째 날: 3시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간, 72시간, 168시간 및 336시간. 앞서 재료 및 방법에서 제시된 바와 같이 LysC 및 GluC 분해 후 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK)를 정량함으로써 총 PTH 혈장 농도를 측정하였다.

[1021] 결과: C_{max} 및 AUC로서 표현된 전신 노출은 대략 용량 비율적 방식으로 증가하였다. AUC로서 표현된 총 PTH의 전신 노출은 1일째 날부터 28일째 날까지 대략 3배 축적되었다.

[1022] 28일째 날(8일째 날부터 관찰된 정상 상태)에 사이노몰구스 원숭이에서 매일 피하 투여 후 모든 용량 군들에 대한 총 PTH의 낮은 평균 피크-대-트로프 비가 관찰되었다.

[1023] **실시예 35**

[1024] **스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트에서의 일시적인 2x20 kDa S1 PEG 접합체 18의 약물동력학 연구**

[1025] 28일 동안 10, 30 및 60 μg PTH/kg의 용량 수준으로 18을 스프라그-다울리 Crl:CD(SD) 래트(8주령에서 투약의

시작)에게 매일 피하 투여하였다. 용량 군당 9마리의 수컷 및 9마리의 암컷을 함유하는 TK 군을 하위군당 3마리의 래트를 갖는 3개의 하위군으로 나누었다. 샘플링 시점당 성별당 3마리의 래트를 사용하여 혈액 샘플을 28일까지 채취하였다. 샘플을 하기 시점에서 채취하였고 혈장을 생성하였다: 1일째 날: 투약 전, 및 투약 후 4시간, 8시간, 12시간, 18시간 및 24시간, 및 28일째 날: 3시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간 및 336시간. 앞서 재료 및 방법에서 제시된 바와 같이 LysC 및 GluC 분해 후 N-말단 시그너처 펩타이드(서열: IQLMHNLGK)를 정량함으로써 총 PTH 혈장 농도를 측정하였다.

[1026] 결과: 평균 C_{max} 및 AUC로서 표현된 전신 노출은 대략 용량 비례적 방식으로 증가하였다. 평균 AUC로서 표현된 총 PTH의 전신 노출은 1일째 날부터 28일째 날까지 3배 내지 6배 축적되었다. 암컷 래트에서의 전신 노출은 수컷에서의 전신 노출보다 대략 2배 더 높았다.

[1027] 28일째 날(8일째 날부터 관찰된 정상 상태)에 스프라그-다울리 래트에서 매일 피하 투여 후 모든 용량 군들에 대한 총 PTH의 낮은 평균 피크-대-트로프 비가 관찰되었다.

[1028] 약어:

ACN	**아세토니트릴**
AcOH	**아세트산**
Aib	**2-아미노이소부티르산**
BMD	**골 광물 밀도**
Bn	**벤질**
Boc	**tert-부틸옥시카보닐**
COMU	**(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트**
cAMP	**환형 아데노신 모노포스페이트**
d	**일**
DBU	**1,3-디아자비사이클로[5.4.0]운데센**
DCC	**N,N'-디사이클로헥실카보디이미드**
DCM	**디클로로메탄**
DIPEA	**N,N-디이소프로필에틸아민**
DMAP	**디메틸아미노-피리딘**
DMF	**N,N-디메틸포름아미드**
DMSO	**디메틸설폭사이드**
DTT	**디티오쓰레이톨**
EDTA	**에틸렌디아민테트라아세트산**
eq	**화학양론적 당량**
ESI-MS	**전기분무 이온화 질량 분광측정**
Et	**에틸**
Fmoc	**9-플루오레닐메틸옥시카보닐**
Glu-C	**엔도프로테이나제 Glu-C**
h	**시간**
HATU	**O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N′,N′-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트**
HP	**부갑상선기능저하증**
HPLC	**고성능 액체 크로마토그래피**
ivDde	**4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸**

[1029]

LC	액체 크로마토그래피
LTQ	선형 트랩 사중극자
Lys-C	엔도프로테이나제 Lys-C
LLOQ	정량의 하한
Mal	3-말레이미도 프로필
Me	메틸
MeOH	메탄올
min	분
Mmt	모노메톡시트리틸
MS	질량 스펙트럼/질량 분광측정
m/z	질량-대-전하 비
OtBu	tert-부틸옥시
PEG	폴리(에틸렌 글리콜)
pH	수소 이온 농도
PK	약물동력학
Pr	프로필
PTH	부갑상선 호르몬
PyBOP	벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
Q-TOF	사중극자 비행 시간
RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
rt	실온
sCa	혈청 칼슘
SIM	단일 이온 모니터링
SEC	크기 배제 크로마토그래피
sc	피하
sP	혈청 인산염
$t_{1/2}$	반감기
TCP	트리틸클로라이드 폴리스티롤
TES	트리에틸실란
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TK	독성동력학
Tmob	2,4,6-트리메톡시벤질
TPTx	갑상선부갑상선절제
Trt	트리페닐메틸, 트리틸
ULOQ	정량의 상한
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피
UV	자외선
ZQ	단일 사중극자

[1030]

[1031]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ascendis Pharma A/S

<120> PTH Prodrugs

<130> CPX70238PC

<160> 122

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys Ser Gln

<210> 2

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human PTH 1-83

<400> 2

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys Ser

<210> 3

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-82

<400> 3

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys

<210> 4

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-81

<400> 4

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala

<210> 5

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-80

<400> 5

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

<210> 6

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-79

<400> 6

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45
Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
50 55 60
Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr
65 70 75

<210> 7
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> human PTH 1-78
<400> 7
Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45
Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60
Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu
65 70 75
<210> 8
<211> 77
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> human PTH 1-77
<400> 8

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val

65 70 75

<210> 9

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-76

<400> 9

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn

65 70 75

<210> 10

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-75

<400> 10

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val

65 70 75

<210> 11

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-74

<400> 11

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp

65 70

<210> 12

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-73

<400> 12

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala

65 70

<210> 13

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-72

<400> 13

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys

65 70

<210> 14

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-71

<400> 14

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp

65 70

<210> 15

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-70

<400> 15

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala

65 70

<210> 16

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-69

<400> 16

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu

65

<210> 17

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-68

<400> 17

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly

65

<210> 18

<211> 67

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-67

<400> 18

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu

65

<210> 19

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-66

<400> 19

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser

65

<210> 20

<211> 65

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-65

<400> 20

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys

65

<210> 21

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-64

<400> 21

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

<210> 22

<211> 63

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-63

<400> 22

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His

50 55 60

<210> 23

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-62

<400> 23

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser

50 55 60

<210> 24

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-61

<400> 24

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu

50 55 60

<210> 25

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-60

<400> 25

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val

50 55 60

<210> 26

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-59

<400> 26

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu

50 55

<210> 27

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-58

<400> 27

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val

50 55

<210> 28

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-57

<400> 28

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn

50 55

<210> 29

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-56

<400> 29

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp

50 55

<210> 30

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-55

<400> 30

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu

50 55

<210> 31

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-54

<400> 31

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys

50

<210> 32

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-53

<400> 32

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys
50

<210> 33

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-52

<400> 33

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45

Gln Arg Pro Arg
50

<210> 34

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-51

<400> 34

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro

50

<210> 35

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-50

<400> 35

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg

50

<210> 36

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-49

<400> 36

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln

<210> 37

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-48

<400> 37

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

<210> 38

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-47

<400> 38

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly

35 40 45

<210> 39

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-46

<400> 39

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala
35 40 45

<210> 40

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-45

<400> 40

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp
35 40 45

<210> 41

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-44

<400> 41

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg
35 40

<210> 42

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-43

<400> 42

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro

35 40

<210> 43

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-42

<400> 43

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala

35 40

<210> 44

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH-41

<400> 44

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu

35 40

<210> 45

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-40

<400> 45

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro

35 40

<210> 46

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-39

<400> 46

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala

35

<210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-38

<400> 47

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly

35

<210> 48

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-37

<400> 48

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu

35

<210> 49

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-36

<400> 49

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala

35

<210> 50

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-35

<400> 50

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val

35

<210> 51

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-34

<400> 51

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe

<210> 52

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-33

<400> 52

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn

<210> 53

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-32

<400> 53

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

<210> 54

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-31

<400> 54

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val

20 25 30

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-30

<400> 55

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp

20 25 30

<210> 56

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-29

<400> 56

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln

20 25

<210> 57

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-28

<400> 57

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu

20 25

<210> 58

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-27

<400> 58

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys

20 25

<210> 59

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-26

<400> 59

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys

20 25

<210> 60

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human PTH 1-25

<400> 60

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg

20 25

<210> 61

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-84

<220><221

> MOD_RES

<222> (84)..(84)

<223> AMIDATION

<400> 61

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys Ser Gln

<210> 62

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-83

<220><221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> AMIDATION

<400> 62

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys Ser

<210> 63

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-82

<220><221> MOD_RES

<222> (82)..(82)

<223> AMIDATION

<400> 63

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala Lys

<210> 64

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-81

<220><221> MOD_RES

<222> (81)..(81)

<223> AMIDATION

<400> 64

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ala

<210> 65

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-80

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> AMIDATION

<400> 65

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys

65 70 75 80

<210> 66

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-79

<220><221> MOD_RES

<222> (79)..(79)

<223> AMIDATION

<400> 66

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr

65 70 75

<210> 67

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-78

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> AMIDATION

<400> 67

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu

65 70 75

<210> 68

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-77

<220><221> MOD_RES

<222> (77)..(77)

<223> AMIDATION

<400> 68

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val
65 70 75

<210> 69

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-76

<220><221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> AMIDATION

<400> 69

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn
65 70 75

<210> 70

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-75

<220><221> MOD_RES

<222> (75)..(75)

<223> AMIDATION

<400> 70

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val

65 70 75

<210> 71

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-74

<220><221> MOD_RES

<222> (74)..(74)

<223> AMIDATION

<400> 71

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp

65 70

<210> 72

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-73

<220><221> MOD_RES

<222> (73)..(73)

<223> AMIDATION

<400> 72

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala

65 70

<210> 73

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-72

<220><221> MOD_RES

<222> (72)..(72)

<223> AMIDATION

<400> 73

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys

65 70

<210> 74

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-71

<220><221

> MOD_RES

<222> (71)..(71)

<223> AMIDATION

<400> 74

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp

65 70

<210> 75

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-70

<220><221> MOD_RES

<222> (70)..(70)

<223> AMIDATION

<400> 75

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala

65 70

<210> 76

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-69

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> AMIDATION

<400> 76

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu Gly Glu

65

<210

> 77

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-68

<220><221> MOD_RES

<222> (68)..(68)

<223> AMIDATION

<400> 77

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
50 55 60

Lys Ser Leu Gly
65

<210> 78

<211> 67

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-67

<220><221> MOD_RES

<222> (67)..(67)

<223> AMIDATION

<400> 78

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser Leu

65

<210> 79

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-66

<220><221> MOD_RES

<222> (66)..(66)

<223>

AMIDATION

<400> 79

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu

50 55 60

Lys Ser

65

<210> 80

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-65

<220><221> MOD_RES

<222> (65)..(65)

<223> AMIDATION

<400> 80

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
50 55 60

Lys
65

<210> 81

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-64

<220><221> MOD_RES

<222> (64)..(64)

<223> AMIDATION

<400> 81

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
50 55 60

<210> 82

<211> 63

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-63

<220><221>

MOD_RES

<222> (63)..(63)

<223> AMIDATION

<400> 82

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His

50 55 60

<210> 83

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-62

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> AMIDATION

<400> 83

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser

50 55 60

<210> 84

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-61

<220><221> MOD_RES

<222> (61)..(61)

<223> AMIDATION

<400> 84

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu

50 55 60

<210> 85

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-60

<220><221> MOD_RES

<222> (60)..(60)

<223> ACETYLATION

<400> 85

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val

50 55 60

<210> 86

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-59

<220><221> MOD_RES

<222> (59)..(59)

<223> AMIDATION

<400> 86

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu

50 55

<210> 87

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-58

<220><221> MOD_RES

<222> (58)..(58)

<223> AMIDATION

<400> 87

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val

50 55

<210> 88

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-57

<220><221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> AMIDATION

<400> 88

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn

50 55

<210> 89

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-56

<220><221> MOD_RES

<222> (56)..(56)

<223> AMIDATION

<400> 89

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp

50 55

<210> 90

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-55

<220><221

> MOD_RES

<222> (55)..(55)

<223> AMIDATION

<400> 90

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu

50 55

<210> 91

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-54

<220><221> MOD_RES

<222> (54)..(54)

<223> AMIDATION

<400> 91

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys

50

<210> 92

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-53

<220><221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> AMIDATION

<400> 92

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg Lys

50

<210> 93

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-52

<220><221> MOD_RES

<222> (52)..(52)

<223> AMIDATION

<400> 93

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro Arg

50

<210> 94

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-51

<220><221> MOD_RES

<222> (51)..(51)

<223> AMIDATION

<400> 94

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Pro

50

<210> 95

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-50

<220><221> MOD_RES

<222> (50)..(50)

<223> AMIDATION

<400> 95

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45
Gln Arg
50

<210> 96
<211> 49
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> amidated human PTH 1-49
<220><221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> AMIDATION
<400> 96
Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
35 40 45
Gln

<210> 97
<211> 48
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> amidated human PTH 1-48
<220><221> MOD_RES
<222> (48)..(48)
<223> AMIDATION
<400

> 97

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

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

35 40 45

<210> 98

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-47

<220

><221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> AMIDATION

<400> 98

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly

35 40 45

<210> 99

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-46

<220><221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> AMIDATION

<400> 99

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala
35 40 45
<210> 100
<211> 45

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> amidated human PTH 1-45
<220><221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> AMIDATION
<400> 100
Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp
35 40 45

<210> 101
<211> 44
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> amidated human PTH 1-44
<220><221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> AMIDATION
<400> 101
Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg

35 40

<210> 102

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-43

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<400> 102

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro

35 40

<210> 103

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-42

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> AMIDATION

<400> 103

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala

35 40

<210> 104

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-41

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 104

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu
35 40

<210> 105

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-40

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 105

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro
35 40

<210> 106

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-39

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDATION

<400> 106

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala

35

<210> 107

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-38

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 107

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly

35

<210> 108

<211> 37

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-37

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> AMIDATION

<400> 108

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala Leu
35

<210> 109

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-36

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> AMIDATION

<400> 109

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe Val Ala
35

<210> 110

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-35

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> AMIDATION

<400> 110

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val

35

<210> 111

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-34

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> AMIDATION

<400> 111

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe

<210> 112

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-33

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> AMIDATION

<400> 112

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn

<210> 113

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-32

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> AMIDATION

<400> 113

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

<210> 114

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-31

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<400> 114

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val

20 25 30

<210> 115

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-30

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 115

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp

20 25 30

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-29

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 116

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln

20 25

<210> 117

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-28

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<400> 117

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu

20 25

<210> 118

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-27

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<400> 118

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys

20 25

<210> 119

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> amidated human PTH 1-26

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> AMIDATION

<400> 119

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys

20 25

<210> 120

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> amidated human PTH 1-25

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> AMIDATION

<400> 120

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg
20 25

<210> 121

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
20 25 30

Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser Glu Val Ser Pro Asn Ser Lys Pro
35 40 45

Ser Pro Asn Thr Lys Asn His Pro Val Arg Phe Gly Ser Asp Asp Glu
50 55 60

Gly Arg Tyr Leu Thr Gln Glu Thr Asn Lys Val Glu Thr Tyr Lys Glu
65 70 75 80

Gln Pro Leu Lys Thr Pro Gly Lys Lys Lys Lys Gly Lys Pro Gly Lys
85 90 95

Arg Lys Glu Gln Glu Lys Lys Lys Arg Arg Thr Arg Ser Ala Trp Leu
100 105 110

Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu Gly Asp His Leu Ser Asp
115 120 125

Thr Ser Thr Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser Arg Arg His
130 135 140

<210>

122

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial random coil

<400> 122

Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Pro Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Pro

1 5 10 15

Gly Gly Pro Gly

20