



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월01일

(11) 등록번호 10-2596685

(24) 등록일자 2023년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01) A61K 39/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2017.01) A61K 9/127 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 241/08 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1075 (2013.01)

A61K 31/7088 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7034068(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년10월26일

심사청구일자 2022년10월26일

(85) 번역문제출일자 2022년09월29일

(65) 공개번호 10-2022-0139428

(43) 공개일자 2022년10월14일

(62) 원출원 특허 10-2021-7020160

원출원일자(국제) 2012년10월26일

심사청구일자 2021년07월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/062222

(87) 국제공개번호 WO 2013/063468

국제공개일자 2013년05월02일

(30) 우선권주장

61/552,423 2011년10월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2009544600 A

WO2011012746 A1

(73) 특허권자

메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지

미국 02139 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애브뉴 77

(72) 발명자

동, 이조우

미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 1/2 킨나이어드 스트리트 52

러브, 케빈, 토마스

미국 02215 매사추세츠주 보스턴 넘버5알 코몬웰쓰 애비뉴 403

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 고일영

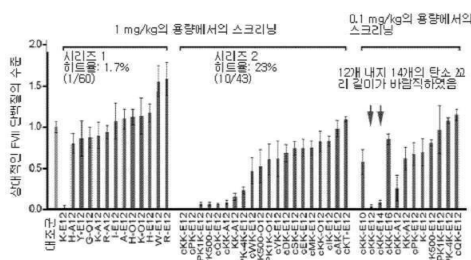
(54) 발명의 명칭 약물 캡슐화 마이크로스피어를 형성할 수 있는, N-말단 상에 관능화된 아미노산 유도체

(57) 요약

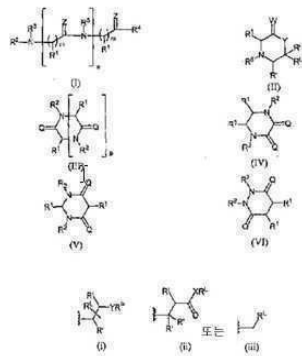
마쿠시 화학식(Markush formulae) (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)을 특징으로 하고, 하나 이상의 말단 아미노기는 유형 (i), (ii), 또는 (iii)의 기를 가짐으로써 추가로 관능화되는 화합물 및 조성물이 본원에 기술된다. 이런 화합물들은 말단 또는 내부 아미노기를 에폭사이드, 아크릴레이트, 또는 알데하이드를 가진 친유성

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



기와 반응시킴으로써 수득된다. 생성되는 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드-지질(본 출원에서 "APPL"로 지칭됨)은 뉴클레오타이드의 세포로의 전달을 비롯한 약물 전달 시스템으로서 유용한 것으로 생각된다. 화학식 (i), (ii), 및 (iii).



(52) CPC특허분류

A61K 38/00 (2013.01)
A61K 39/12 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 9/1271 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 241/08 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)

(72) 발명자

랭거, 로버트, 에스.

미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 몬트베일 로드 98

앤더슨, 다니엘, 그리피스

미국 01776 매사추세츠주 서드버리 레드 오크 드라이브 28

첸, 델라이

미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 402
 캠브리지 스트리트 599

첸, 이

미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 2
 세븐쓰 스트리트 57

베가트, 아투로, 조세

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 슈트 405 프랭클린 스트리트 129

알라비, 아킨레이

미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 2
 린지 애비뉴 169

장, 윤룡

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 2
 노퍽 스트리트 205

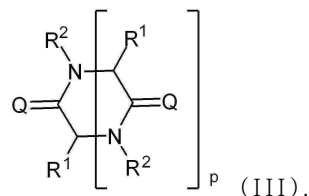
명세서

청구범위

청구항 1

제제를 대상체 또는 세포에 전달하는 방법에 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 염, 및 제제를 포함하는 조성물이며, 상기 방법은 세포를 조성물에 접촉시키거나 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함하고,

여기서 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물이고:



식에서:

p는 1이며;

각각의 경우의 Q는 0이며;

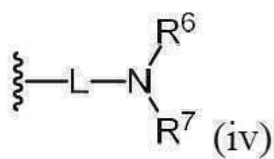
각각의 R^1 은 독립적으로 수소; 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{aa}$, $-\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{aa}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{NR}^{bb}\text{CO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, C_{3-10} 카르보사이클릴, 고리 탄소 원자 및 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 또는 고리 탄소 원자 및 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원의 헤테로아릴에 의하여 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬,

여기서 C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-10원의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고,

각각의 R^{aa} 및 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬이고,

각각의 R^{bb} 및 R^{ff} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고,

각각의 R^{dd} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{ee}$, $-\text{N}(\text{R}^{ff})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{ee}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{ee}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{ee}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{ee}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$, $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$, $-\text{NR}^{ff}\text{CO}_2\text{R}^{ee}$, 또는 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 임, 또는 화학식 (iv)의 기이며:



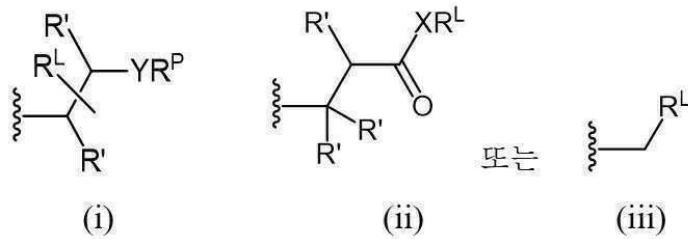
단, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이고;

각각의 L은 독립적으로 =O에 의하여 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이며;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며, 단, 적어도 하나의 R^6 또는 R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이고;

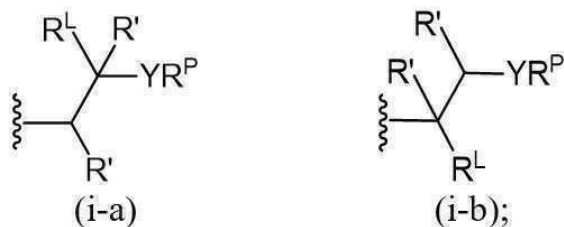
각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이고;

화학식 (i), (ii), 및 (iii)은 하기와 같으며:



식에서:

각각의 경우의 화학식 (i)는 독립적으로 화학식 (i-a) 또는 화학식 (i-b)이며;



각각의 경우의 R' 는 독립적으로 수소이며;

각각의 경우의 X 는 O, S, 또는 NR^X 이며, 여기서 R^X 는 수소이며;

Y 는 O이며;

R^P 는 수소이며;

각각의 R^L 은 독립적으로 할로젠에 의하여 선택적으로 치환된 C_{6-20} 알킬, 또는 할로젠에 의하여 선택적으로 치환된 C_{6-20} 알케닐이고,

여기서 조성물은 대상체가 앓고 있는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 질환, 장애, 또는 병태는 증식 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 통증 병태, 간질환, 및 가족성 아밀로이드 신경병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 2

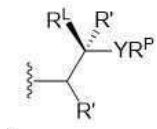
제1항에 있어서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인, 조성물.

청구항 3

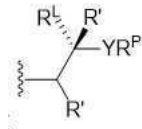
제1항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^2 가 수소인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (i-a)의 기가 화학식 (i-a1)의 기 또는 화학식 (i-a2)의 기인, 조성물:



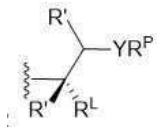
(i-a1)



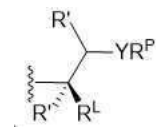
(i-a2).

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (i-b)의 기가 화학식 (i-b1)의 기 또는 화학식 (i-b2)의 기인, 조성물:



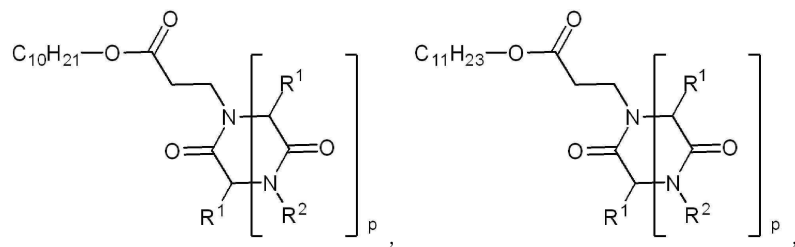
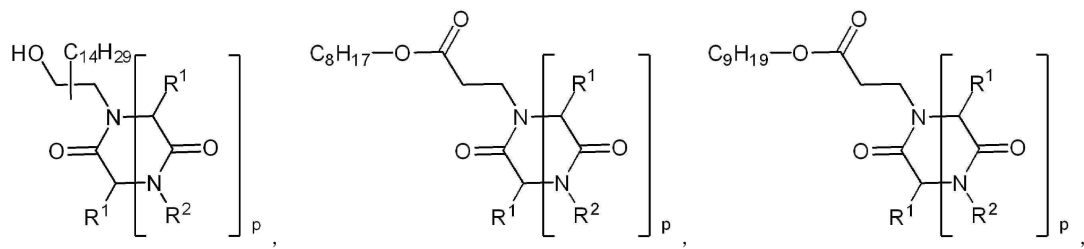
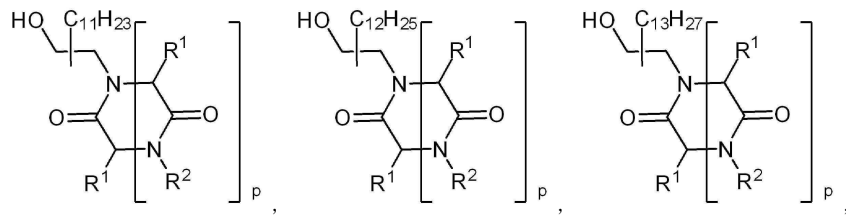
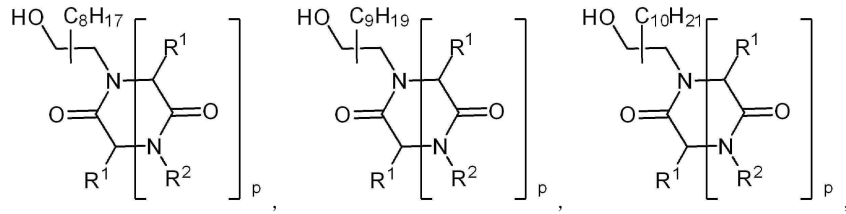
(i-b1)

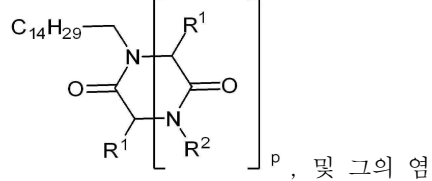
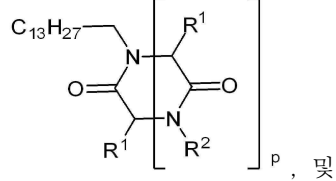
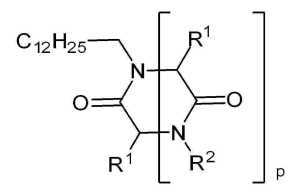
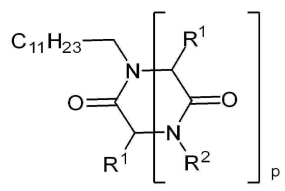
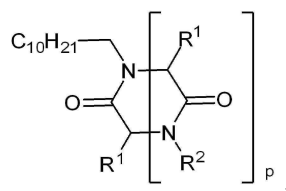
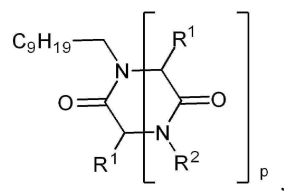
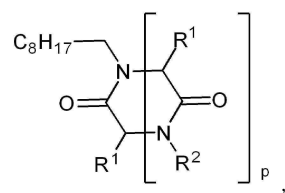
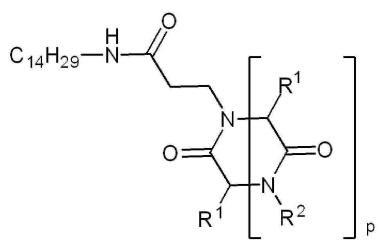
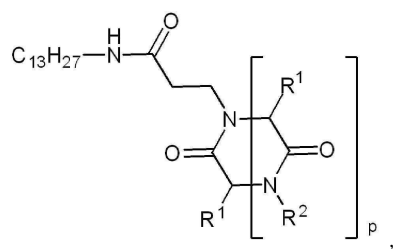
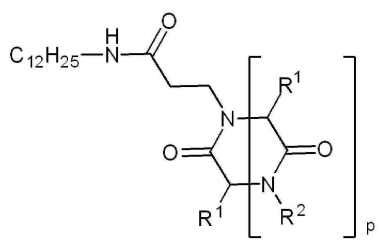
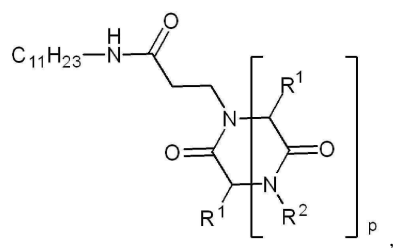
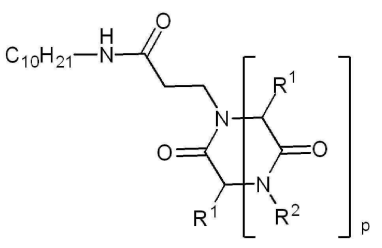
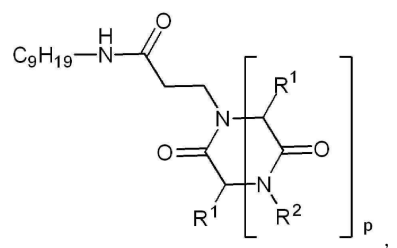
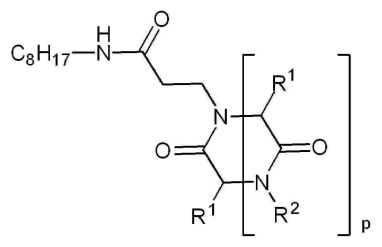
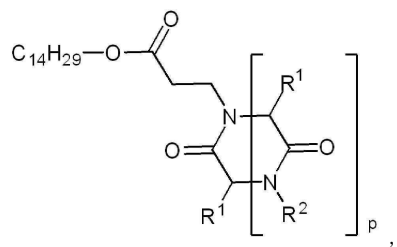
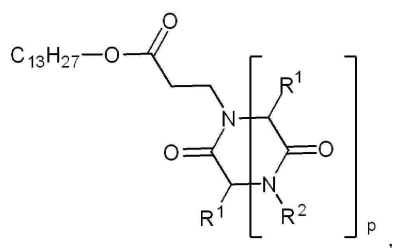
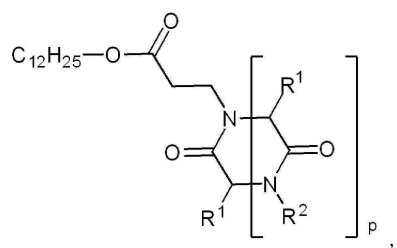


(i-b2).

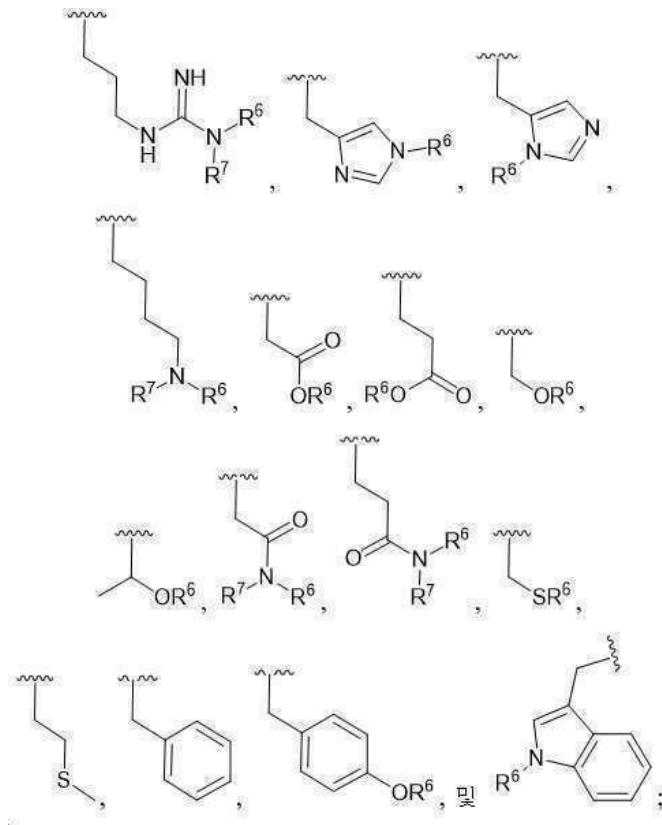
청구항 6

제1항에 있어서, 화합물이 하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물:

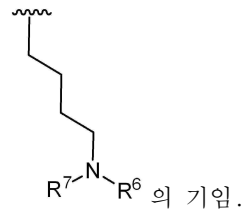




식에서: R^1 은 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,

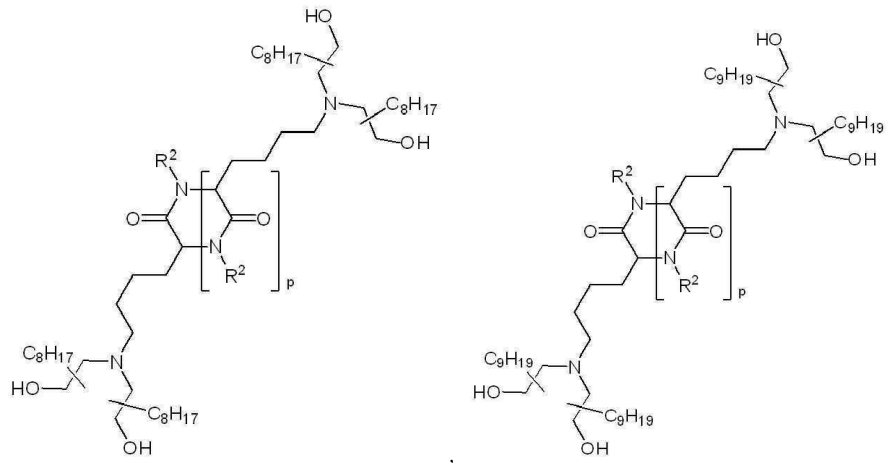


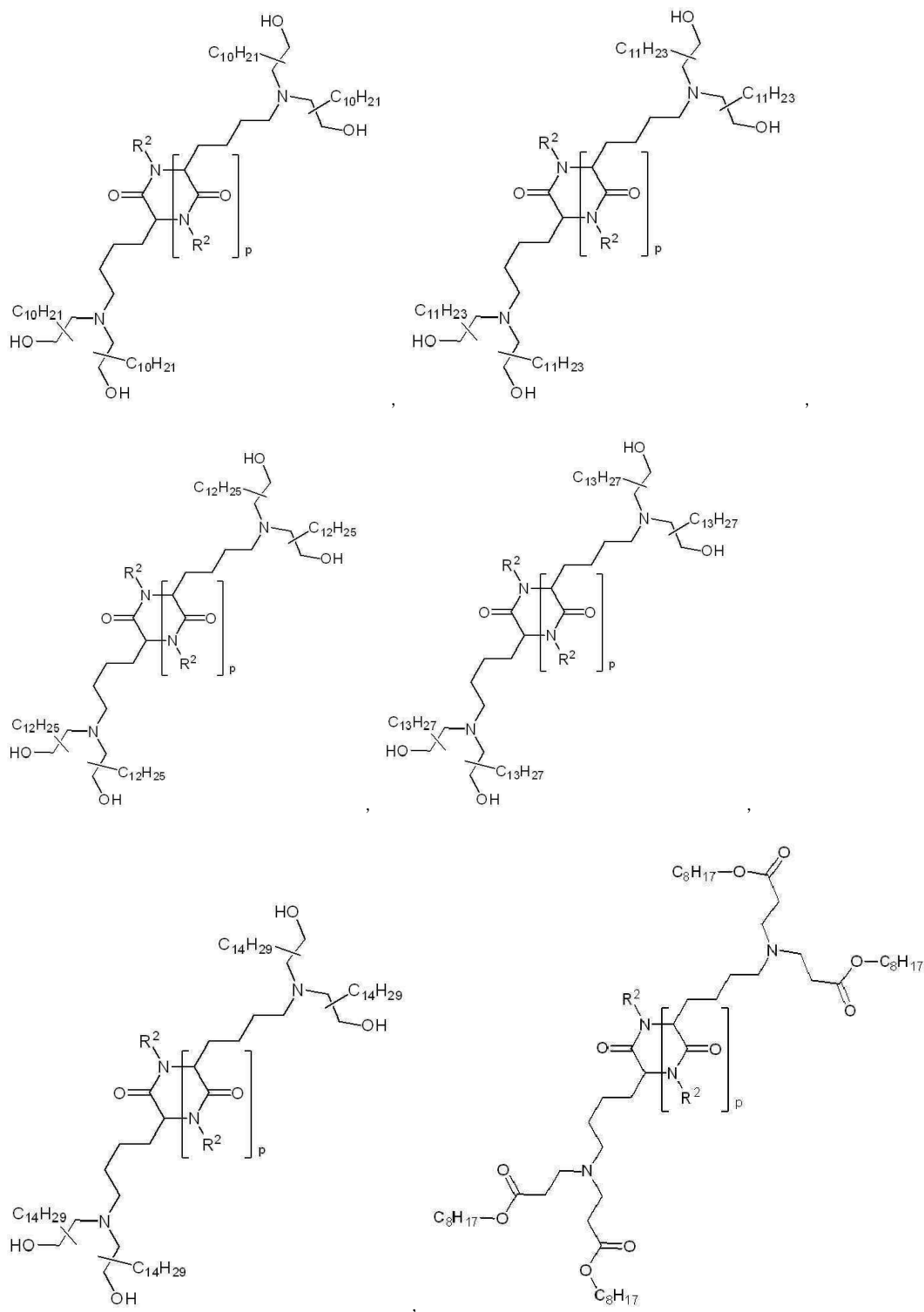
로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, R^1 중 하나 이상은 하기 화학식

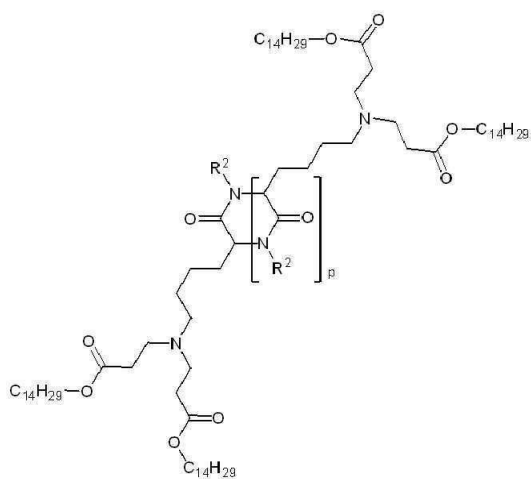
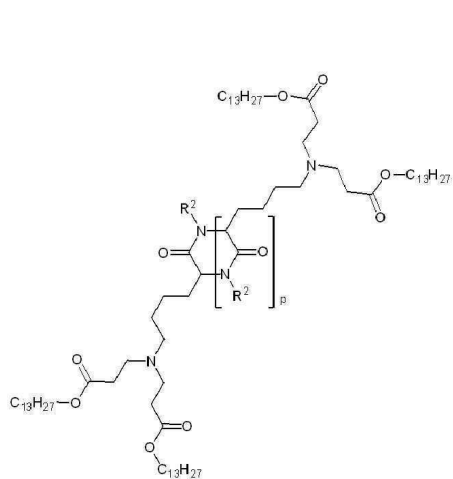
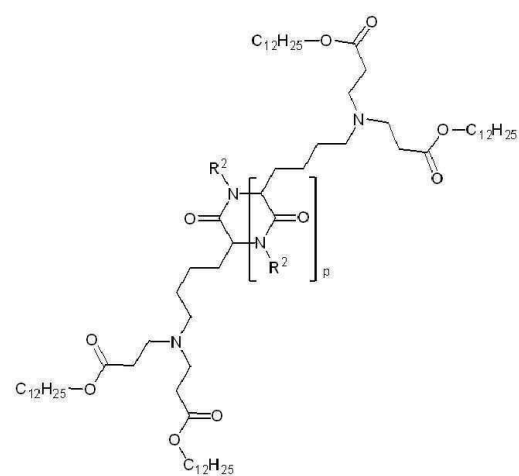
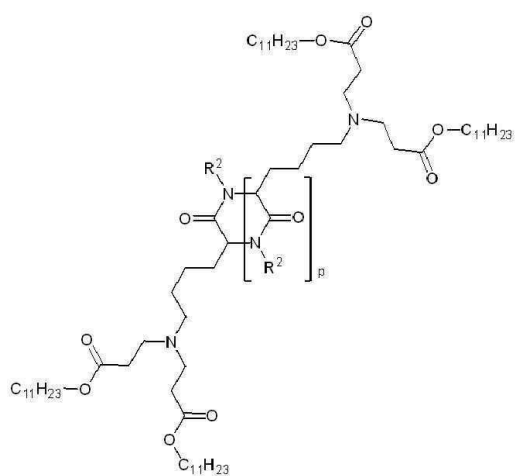
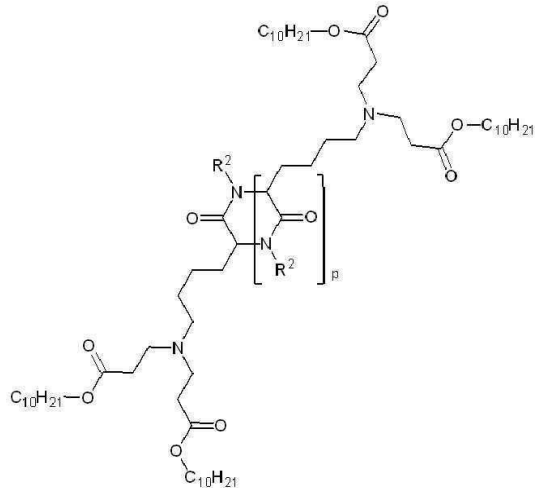
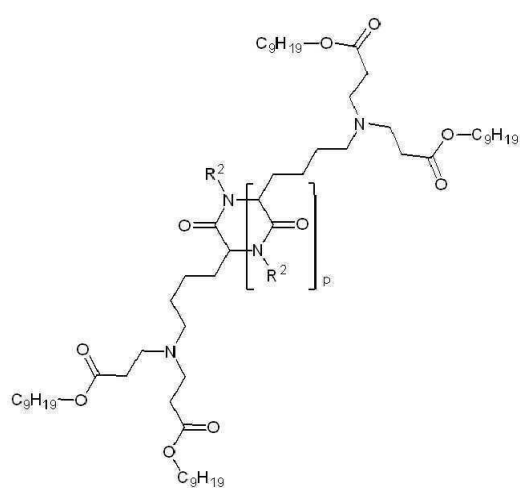


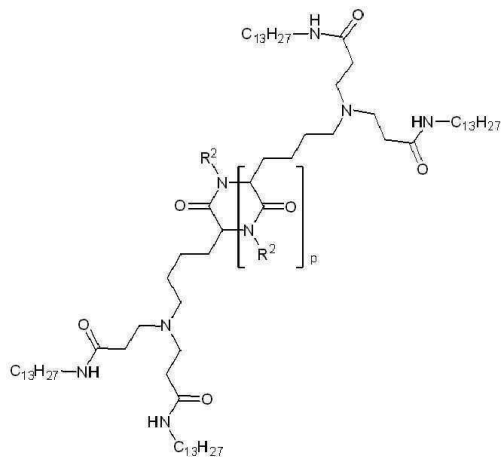
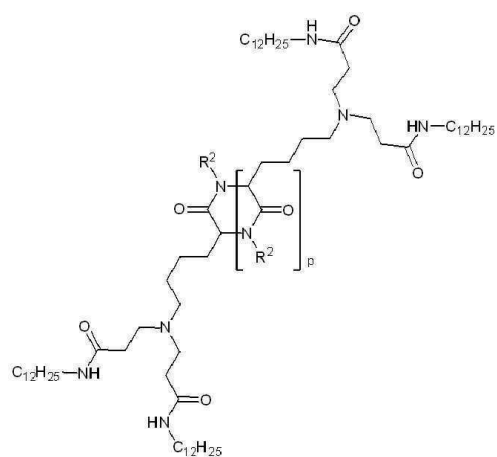
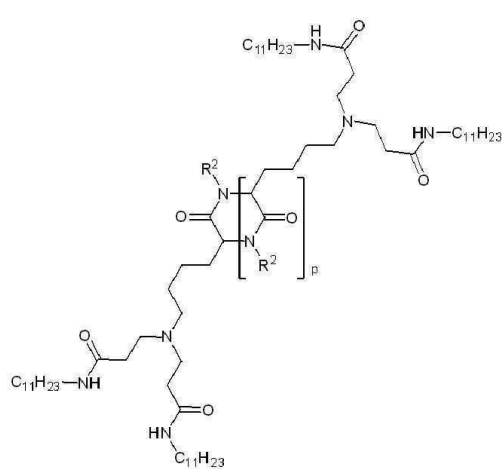
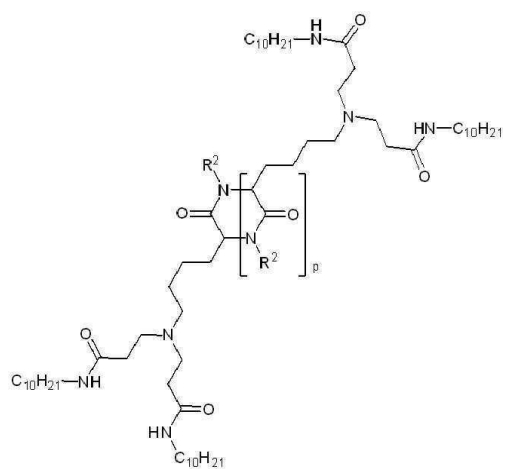
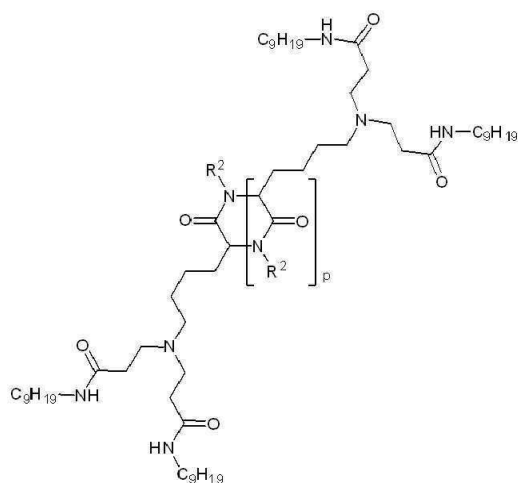
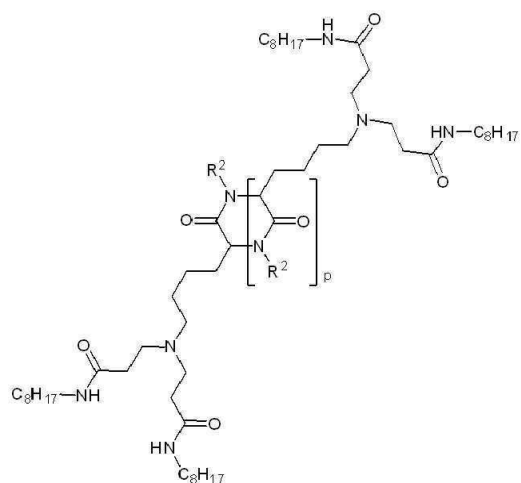
청구항 7

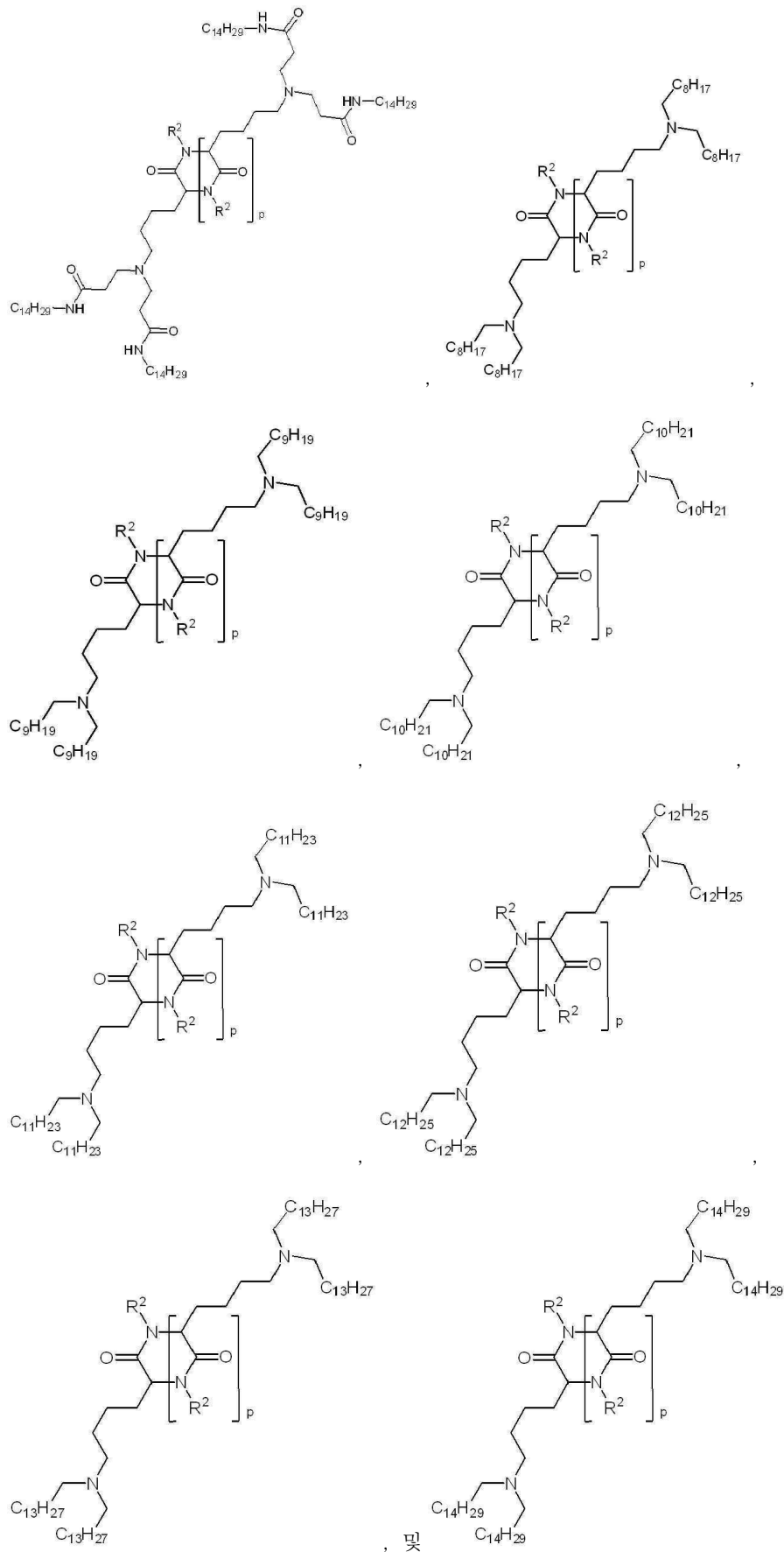
제1항에 있어서, 화합물이 하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물:





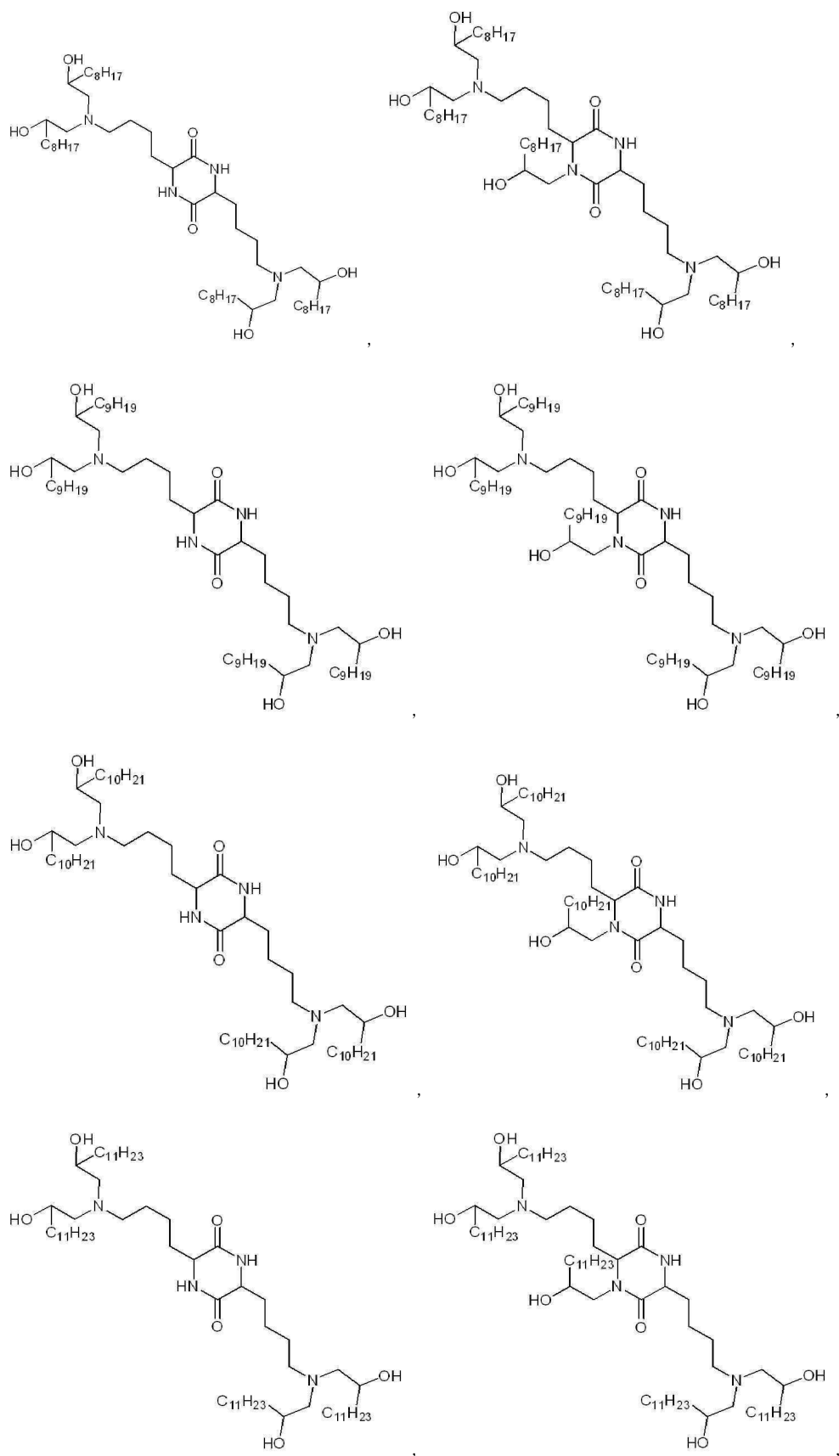


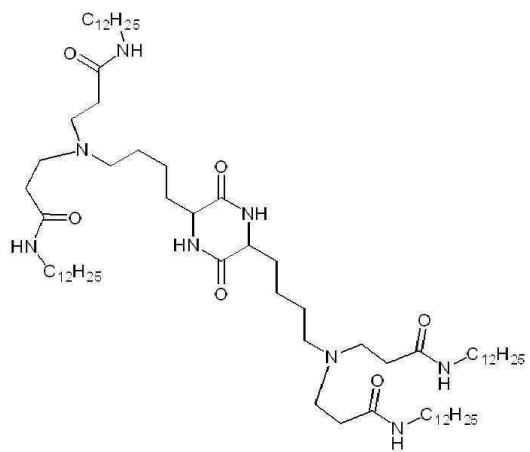
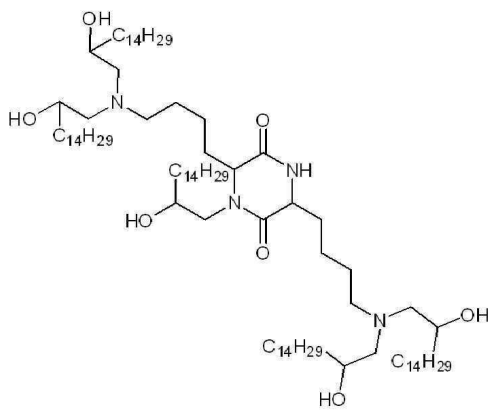
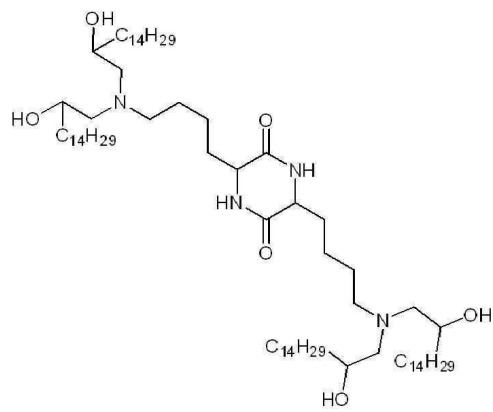
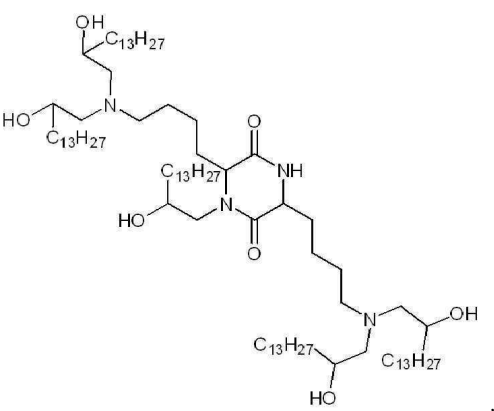
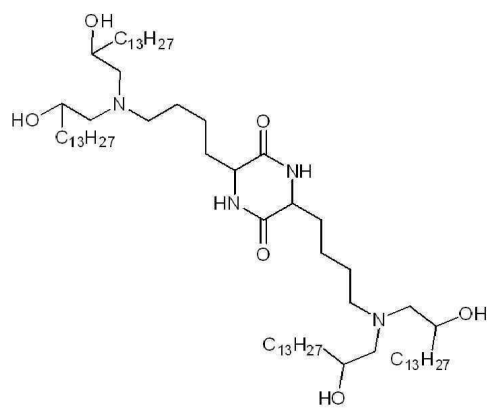
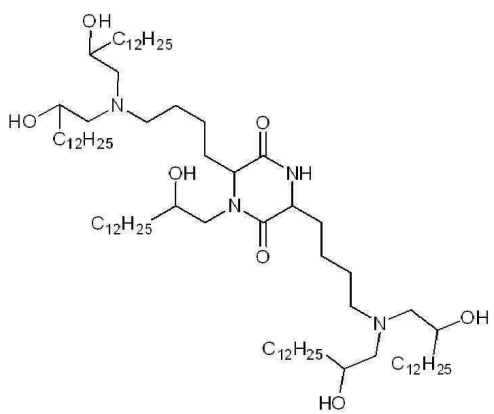
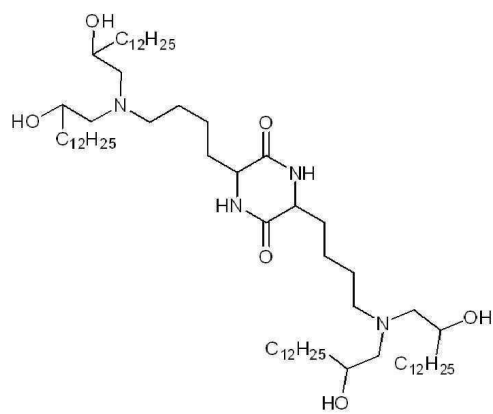


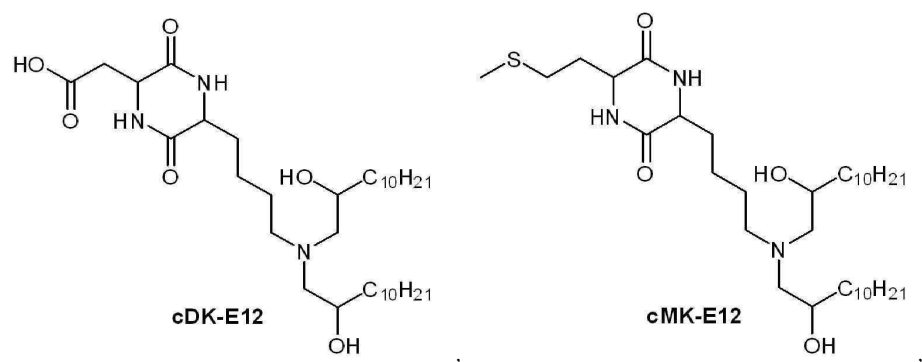
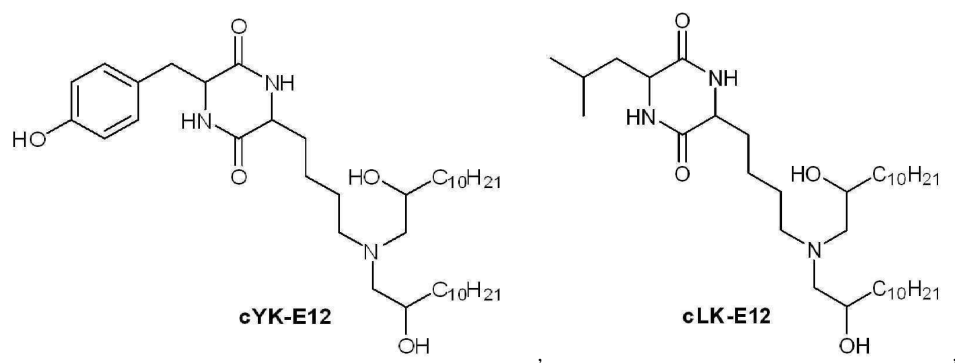
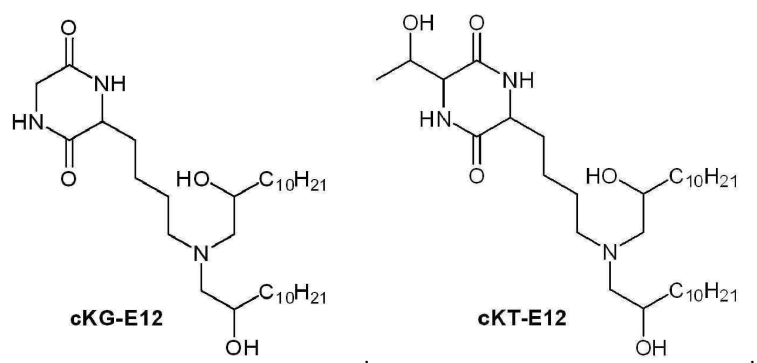
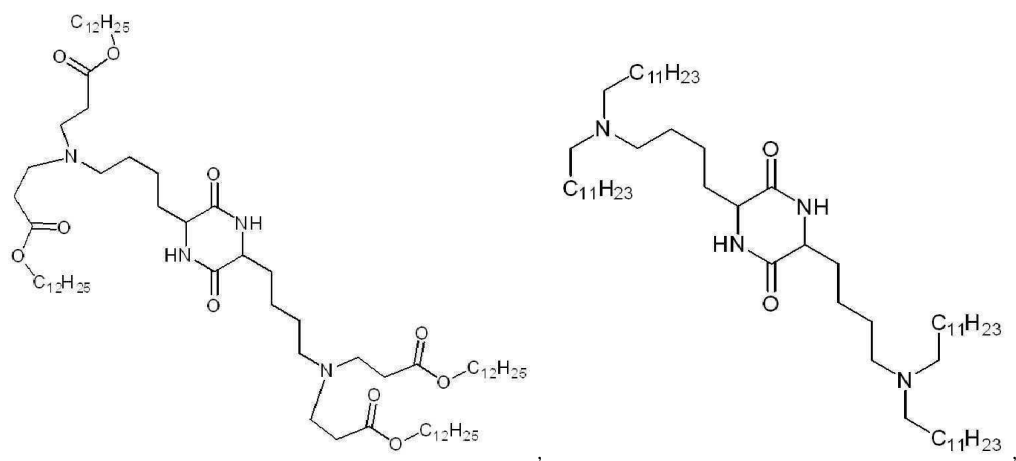


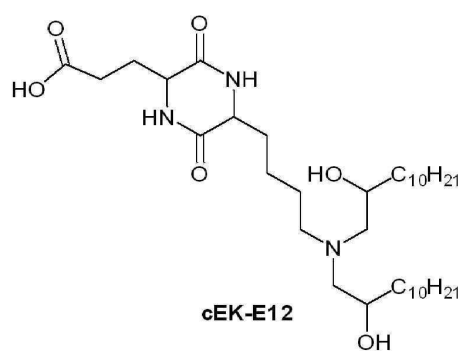
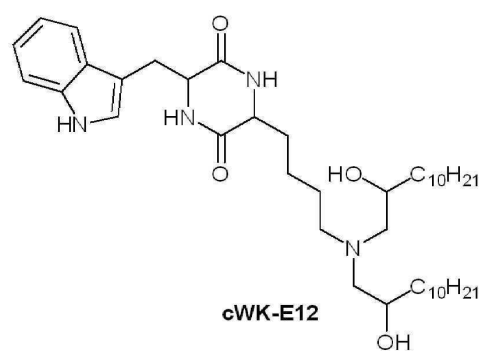
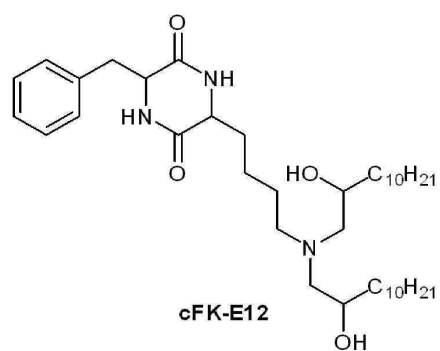
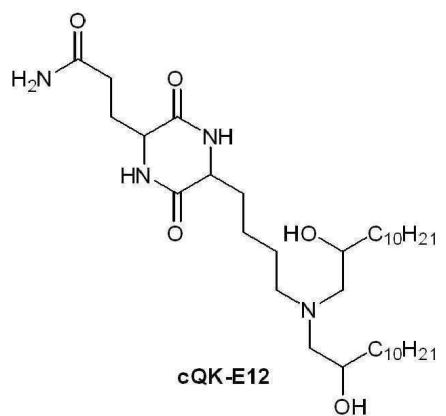
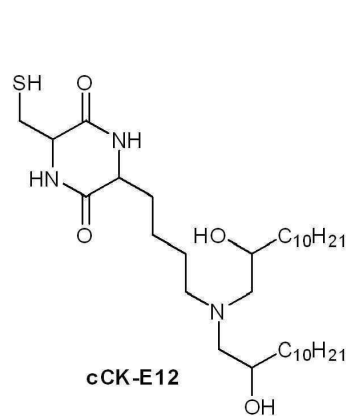
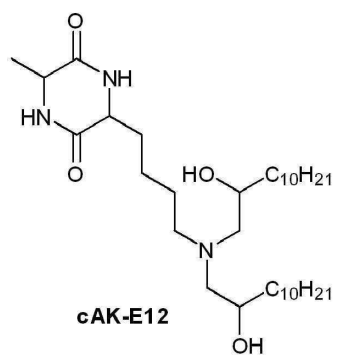
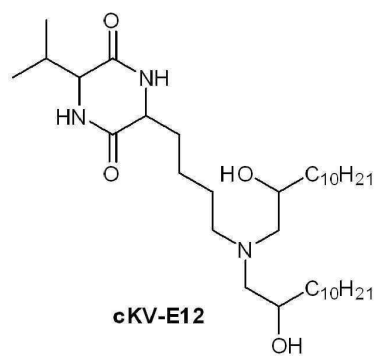
청구항 8

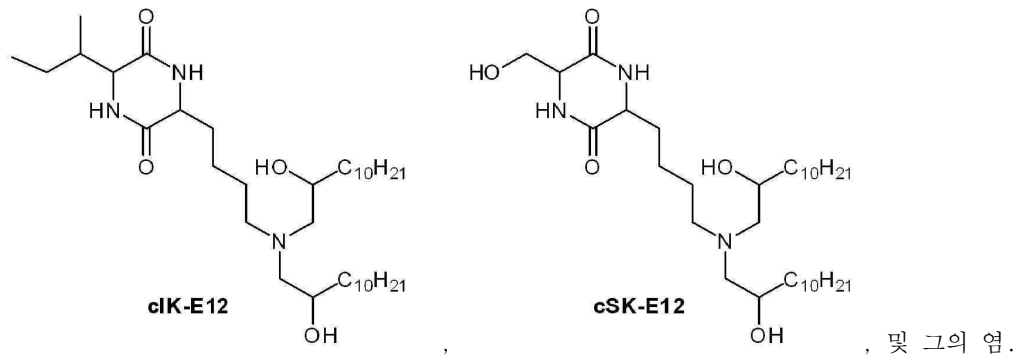
제1항에 있어서, 화합물이 하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물:



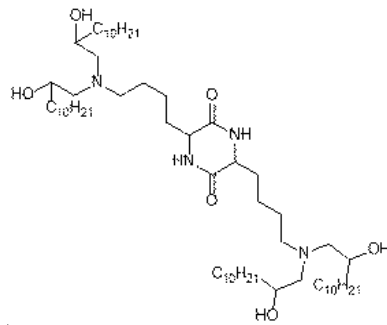




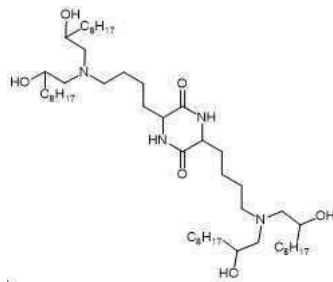




청구항 9



청구항 10



청구항 11

제1항에 있어서, X가 NR^X 이고, 여기서 R^X 는 수소인, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, X가 O인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 제제가 유기 분자, 무기 분자, 핵산, 단백질, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 표적화제, 동위 원소로 표지된 화학 화합물, 백신, 또는 면역학적 제제인, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 제제가 폴리뉴클레오타이드인, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 RNA인, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 RNA가 RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, 또는 안티센스 RNA인, 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 단백질 또는 펩타이드를 코딩하는 것인, 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 코딩된 단백질 또는 펩타이드가 약학적으로 활성인, 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 항원 단백질 또는 펩타이드를 코딩하는 서열을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 항원 단백질 또는 펩타이드가 바이러스의 항원인, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 바이러스가 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 및 호흡기 세포융합 바이러스로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 대상체에게 조성물의 투여는 후속적인 감염 기회를 낮추고/낮추거나 이러한 감염과 관련된 증상을 줄이기에 충분한 면역 반응을 유도하는 것인 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 대상체 또는 세포의 게놈에 존재하는 에러를 수정할 수 있는 것인 조성물.

청구항 24

제14항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 화학적으로 또는 생물학적으로 변형된 것인 조성물.

청구항 25

제15항에 있어서, 상기 RNA가 전달되는 경우, RNA가 생물학적 세포의 특정 유전자의 발현을 방해할 수 있는 것인 조성물.

청구항 26

제14항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드가 DNA인, 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태가 암, 간질환 또는 감염인 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태가 감염인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2011년 10월 27일에 출원된 미국 가특허 출원 U.S.S.N. 61/552,423에 대

[0002]

해 우선권을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0003] 정부 지원

[0004] 본 출원은 미국 국립보건원에 의해 부여된 승인 번호 R37 EB000244 하에 정부의 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 소정의 권리를 가진다.

배경 기술

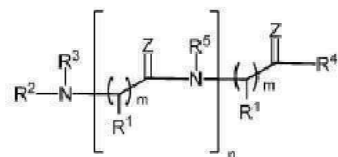
[0005] RNA 간섭(RNAi)을 통해 유전자를 침묵시키는 능력은 1998년에 Mello 및 Fire에 의해 보고되었다. Fire et al., Nature (1998) 391:806-811을 참조한다. 이때부터, 과학자들은 표적화된 유전자의 녹다운(knockdown)에 의해 유도되는 방대한 치료적 잠재성을 이용하기 시작하였다. 이는, 인간에서의 소형 간섭 RNA(siRNA) 매개의 RNAi에 대한 최초의 보고가, 그 현상이 캐노라프디티스 엘레간스(Caenorhabditis elegans)에서 언급된 후 불과 12년만에 기록되었다는 사실로써 증명된다. Davis et al., Nature (2010) 464:1067-1070을 참조한다. 생체 내에서는 핵산을 효과적으로 전달하는 것이 불가능하기 때문에 유전 약물의 개발이 더더진 것은 충분히 이해되고 있다. 혈류에 주입된 비보호된 유전적 물질이 DNA 분해효소 및 RNA 분해효소에 의해 분해될 수 있는 경우나 분해되지 않는 경우에도, 유전적 물질은 면역 반응을 자극할 수 있다. 예를 들어, Whitehead et al., Nature Reviews Drug Discovery (2009) 8:129-138; Robbins et al., Oligonucleotide (2009) 19:89-102를 참조한다. 무결함성(intact) siRNA는 세포질에 들어가야 하며, 그런 다음 세포질에서 안티센스 가닥은 RNA-유도 침묵화 복합체(RNA-induced silencing complex; RISC)에 삽입된다(전술된 Whitehead). RISC는 상보적 mRNA 서열과 결합하여 이를 분해함으로써, 표적 mRNA가 단백질로 번역되는 것을 방지, 즉, 유전자를 "침묵"시킨다.

[0006] 전달 시의 어려움을 극복하기 위해, 뉴클레오타이드는 중합체, 지질, 무기 나노입자 및 바이러스를 포함하는 다양한 전달 시스템과 함께 복합체를 이룬다. 예를 들어, Peer et al. Nature Nanotechnology, (2007) 2:751-760을 참조한다. 그러나, 호흡기 세포융합 바이러스 및 간암의 치료를 위해 진행중인 임상 시험의 데이터가 기대할 만한 것으로 나오긴 했지만(예를 들어, Zamora et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2011) 183:531-538을 참조), siRNA의 임상 용도는 더 안전하고 보다 효과적인 전달 시스템의 개발을 계속 요구한다. 이를 위해, 폴리-β-아미노 에스테르 및 아미노 알코올 지질을 비롯한 다수의 지질-유사 분자들이 개발되어 왔다. 예를 들어, PCT 출원 공개 WO 2002/031025; WO 2004/106411; WO 2008/011561; WO 2007/143659; WO 2006/138380; 및 WO 2010/053572를 참조한다. 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드-지질(APPL)은 또한, 치료제, 생물계면활성제, 및 뉴클레오타이드 전달 시스템으로서의 용도를 포함한 다양한 적용을 위해 연구되었다. 예를 들어, Giuliani et al., Cellular and Molecular Life Sciences (2011) 68:2255-2266; Ikeda et al., Current Medicinal Chemistry (2007) 14: 111263-1275; Sen, Advances in Experimental Medicine and Biology (2010) 672:316-323; 및 Damen et al., Journal of Controlled Release (2010) 145:33-39를 참조한다. 그러나, 새롭고 개선된 APPL 뉴클레오타이드 전달 시스템과 같이 개선된 특성을 가지는 새로운 APPL 시스템을 연구 및 개발에 대한 요구가 남아 있다.

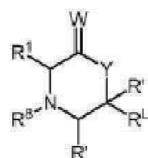
발명의 내용

[0007] 본원에서는, 소정의 구현예에서, 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체의 아미노기 또는 아미드기에 친유성 기와 같은 다양한 기를 접합시킴으로써, 본원에서 총칭해서 "APPL"로 지칭되는 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 특징으로 하는, 본 발명의 화합물 및 조성물을 기술한다. 이런 APPL은 개선된 뉴클레오타이드 전달과 같은 다양한 적용에 유용한 것으로 생각된다.

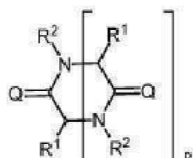
[0008] 예시적인 APPL로는, 본원에서 기술된 바와 같은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물, 및 이들의 염이 포함되나, 이로 한정되지 않는다:



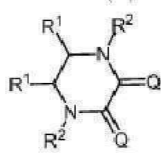
(I)



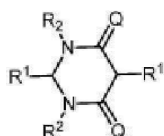
(II)



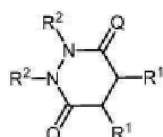
(III)



(IV)

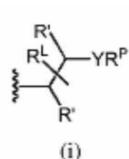


(V)

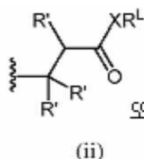


(VI)

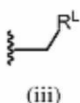
식에서, m, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z, W, Y, 및 Z는 본원에서 기술된 바와 같으며, 단, APPL은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기 중 하나 이상을 포함한다:



(i)



(ii)



(iii)

식에서:

R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

X는 O, S, NR^X이며, R^X는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

Y는 O, S, NR^Y이며, R^Y는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

R^P는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며; 및

R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₋₅₀ 알킬, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알케닐, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₋₅₀알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알키닐, 또는 중합체이다.

[0019] 소정의 구현예에서, 화학식 (i)의 기는 화학식 (i-a)의 기 또는 화학식 (i-b)의 기를 나타낸다:



[0020]

[0021] 소정의 구현예에서, 화학식 (i-a)의 기는 화학식 (i-a1)의 기 또는 화학식 (i-a2)의 기를 나타낸다:



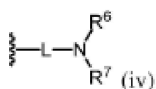
[0022]

[0023] 소정의 구현예에서, 화학식 (i-b)의 기는 화학식 (i-b1)의 기 또는 화학식 (i-b2)의 기를 나타낸다:



[0024]

[0025] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 하기 화학식의 기이다:

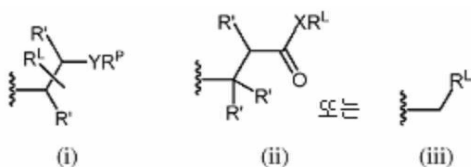


[0026]

[0027] 식에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌, 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌이며, 및

[0028] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0029] 단, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 하기 화학식의 기이며:



[0030]

[0031] 식에서:

[0032] R^1 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0033] X는 O, S, NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0034] Y는 O, S, NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

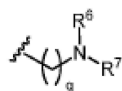
[0035] R^p 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며; 및

[0036] R^l 은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐, 또는 중합체이다.

[0037] 소정의 구현예에서, R' 는 각각 수소이다.

[0038] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다.

[0039] 소정의 구현예에서, 화학식 (iv)의 기는 하기 화학식의 기이다:

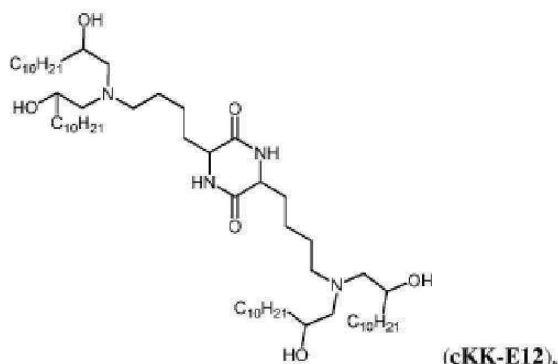


[0040]

[0041] 여기서, q 는 중점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다.

[0042] 소정의 구현예에서, R^1 은 각각 화학식 (iv)의 기이다.

[0043] 본 발명의 예시적인 APPL은 화합물 (**cKK-E12**) 또는 이의 염이다:



[0044]

[0045] 또 다른 양태에서, APPL 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0046] 예를 들어, 소정의 구현예에서, APPL 또는 이의 염, 및 선택적으로는 부형제를 포함하는 조성물을 제공하며, 이 APPL은 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다. 소정의 구현예에서, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기는 APPL 스캐폴드(scaffold) 상에 존재하는 아미노기에 결합된다. 소정의 구현예에서, 이 조성물은 약학 조성물, 화장품 조성물, 영양학적 조성물, 또는 비-의학적 용도의 조성물이다. 소정의 구현예에서, 비-의학적 용도의 조성물은 식품 성분, 소화(extinguishing fires) 작용, 표면 붕괴 작용, 기름 정화 등에 유용한 에멀전 또는 유화제이다.

[0047] 소정의 구현예에서, 이 조성물은 제제를 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, 이 제제는 유기 분자, 무기 분자, 핵산, 단백질, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 표적화제, 동위원소로 표지된 화학 화합물, 백신, 면역학적 제제, 또는 예를 들어 단백질의 세포 내 제조 시, 생물가공(bioprocessing)에 유용한 제제이다. 소정의 구현예에서, 이 제제는 폴리뉴클레오타이드이며, 이 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA이다. 소정의 구현예에서, RNA는 RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, 또는 안티센스 RNA이다. 소정의 구현예에서, 제제 및 APPL은 공유 결합되지 않는데, 예를 들어, 제제 및 APPL은 서로 비-공유되어 복합체를 형성한다. 그러나, 소정의 구현예에서, 제제 및 APPL은 공유 결합된다.

[0048] 소정의 구현예에서, 이 조성물은 입자 형태이다. 소정의 구현예에서, 이 입자는 나노입자 또는 마이크로입자이다. 소정의 구현예에서, 입자는 미셀(micelle), 리포솜, 또는 리포플렉스(lipoplex)이다. 소정의 구현예에서,

입자는 전달될 제제와 같은 제제를 캡슐화한다.

[0049] 또 다른 양태에서, APPL 또는 이의 염, 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물을 제공하는 단계, 및 폴리뉴클레오타이드의 생물학적 세포 내부로의 전달을 촉진하기에 충분한 조건 하에 이 조성물을 생물학적 세포에 노출시키는 단계를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드를 생물학적 세포에 전달하는 방법을 제공하며; APPL은 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 또는 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA이다. 소정의 구현예에서, RNA는 RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, 또는 안티센스 RNA이다. 소정의 구현예에서, RNA가 세포에 전달되는 경우, 이 RNA는 생물학적 세포의 특정 유전자의 발현을 방해할 수 있다.

[0050] 보다 다른 양태에서, 스크리닝 방법을 제공한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 화합물 라이브러리를 스크리닝하는 방법을 제공하는데, 이 방법은, 복수의 서로 다른 APPL 또는 이의 염을 제공하는 단계, 및 화합물 라이브러리를 사용해 하나 이상의 분석법을 수행하여 원하는 특성의 존재 또는 부재의 여부를 측정하는 단계를 포함하며; APPL은 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 또는 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다. 소정의 구현예에서, 원하는 특성은 수 중 용해도, 서로 다른 pH에서의 용해도, 폴리뉴클레오타이드에 결합하는 능력, 헤파린에 결합하는 능력, 소분자에 결합하는 능력, 단백질에 결합하는 능력, 마이크로입자를 형성하는 능력, 형질감염 효율을 높이는 능력, 세포 성장을 지지하는 능력, 세포 부착을 지지하는 능력, 조직 성장을 지지하는 능력, 및/또는 APPL, 및/또는 생물가공에 일조하기 위해 APPL과 복합체를 이루거나 또는 이에 부착된 제제의 세포내 전달이다.

[0051] 보다 다른 양태에서, 여러 가지 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위해 본 발명의 APPL을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 유효량의 APPL 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이 대상이 앓고 있는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, APPL은 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 또는 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다.

[0052] 본 발명의 하나 이상의 구현예에 대한 상세한 사항은 본원에 기술되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점들은 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구항을 통해 알게 될 것이다.

[0053] 정의

[0054] 화학적 정의

[0055] 특정 작용기 및 화학적 용어에 대한 정의가 후술한다. 화학 원소는 원소의 주기율표, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.(인사이드 커버)에 따라 확인되며, 특정 작용기는 일반적으로 이 문헌에 기술된 바와 같이 정의된다. 부가적으로는, 유기 화학 뿐만 아니라 특정 기능성 모이어티 및 반응성에 대한 일반적인 원리는 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith 및 March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Method of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987에 기술되어 있다.

[0056] 본원에서 기술된 화합물들은 비대칭성 중심을 하나 이상 포함할 수 있으므로, 예컨대, 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체와 같은 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물은 개별적인 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체의 형태로 존재할 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이랄 염의 형성과 결정화를 포함하는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나 또는 바람직한 이성질체는 비대칭성 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolution(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolution p. 268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참조한다. 본 발명은 부가적으로는 화합물을, 기타 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 개별적인 이성질체로서, 대안적으로는 다양한 이성질체들의 혼합물로서 포함한다.

[0057] 값의 범위가 열거된 경우, 각각의 값 및 그 범위 내의 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬"은, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포함하는 것으로 의도된다.

[0058] 본원에서 사용된, "알킬"은 1개 내지 50개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형의 포화된 탄화수소 기의 라디칼("C₁₋₅₀ 알킬")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 40개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₄₀ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₃₀ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 20개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₂₀ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 9개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₉ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 8개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₈ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 7개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₇ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₆ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 5개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₅ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₄ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₃ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 2개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₂ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 가진다("C₁ 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬기의 예로는, 메틸(C₁), 에틸(C₂), n-프로필(C₃), 이소프로필(C₃), n-부틸(C₄), tert-부틸(C₄), sec-부틸(C₄), 이소-부틸(C₄), n-펜틸(C₅), 3-펜타닐(C₅), 아밀(C₅), 네오펜틸(C₅), 3-메틸-2-부타닐(C₅), 3차 아밀(C₅), 및 n-헥실(C₆)을 포함한다. 알킬기의 부가적인 예로는, n-헵틸(C₇), n-옥틸(C₈) 등을 포함한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 알킬") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 비치환된 C₁₋₅₀ 알킬이다. 소정의 구현예에서, 알킬기는 치환된 C₁₋₅₀ 알킬이다.

[0059] 본원에서 사용된, "헤테로알킬"은, 모체 사슬의 하나 이상의 말단 위치(들)의 내부 (즉, 말단 위치의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입됨) 및/또는 말단에 위치한 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1개 내지 25개, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자)를 더 포함하는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬 내부에 1개 내지 50개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 포화된 기("헤테로C₁₋₅₀ 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬 내부에 1개 내지 40개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 포화된 기("헤테로C₁₋₄₀ 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬 내부에 1개 내지 30개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 포화된 기("헤테로C₁₋₃₀ 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬 내부에 1개 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 포화된 기("헤테로C₁₋₂₀ 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₁₀ 알킬")를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 9개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₉ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₈ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 7개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₇ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₆ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 5개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₅ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₄ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로C₁₋₃ 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 가진 포화된

기("헤테로 C_{1-2} 알킬")이다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로 C_1 알킬")를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬기는, 모체 사슬에 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진 포화된 기("헤테로 C_{2-6} 알킬")이다. 다르게 명칭되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알킬") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 비치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬이다.

[0060]

본원에서 사용된, "알케닐"은, 2개 내지 50개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 이중 결합)을 가진 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼("C $_{2-50}$ 알케닐")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 40개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-40}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 30개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-30}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 20개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-20}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 10개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-10}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 9개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-9}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-8}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 7개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-7}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-6}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 5개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-5}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-4}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다("C $_{2-3}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 가진다("C $_2$ 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대 2-부테닐) 또는 말단(예컨대 1-부테닐)일 수 있다. C $_{2-4}$ 알케닐기의 예로는, 에테닐(C $_2$), 1-프로페닐(C $_3$), 2-프로페닐(C $_3$), 1-부테닐(C $_4$), 2-부테닐(C $_4$), 부타다이에닐(C $_4$) 등을 포함한다. C $_{2-6}$ 알케닐기의 예로는, 전술한 C $_{2-4}$ 알케닐기 뿐만 아니라 펜테닐(C $_5$), 펜타다이에닐(C $_5$), 헥세닐(C $_6$) 등을 포함한다. 알케닐의 부가적인 예로는, 헵테닐(C $_7$), 옥테닐(C $_8$), 옥타트리에닐(C $_8$) 등을 포함한다. 다르게 명칭되지 않는 한, 알케닐기는 각각 독립적으로 비치환되거나("비치환된 알케닐") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 비치환된 C $_{2-50}$ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환된 C $_{2-50}$ 알케닐이다.

[0061]

본원에서 사용된, "헤테로알케닐"은, 모체 사슬의 하나 이상의 말단 위치(들)의 내부 (즉, 말단 위치의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입됨) 및/또는 말단 위치에 위치한 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1개 내지 25개, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자)를 더 포함하는, 본원에서 정의된 바와 같은 알케닐기를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 50개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 기("헤테로C $_{2-50}$ 알케닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 40개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 기("헤테로C $_{2-40}$ 알케닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 30개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 기("헤테로C $_{2-30}$ 알케닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 기("헤테로C $_{2-20}$ 알케닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 10개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 기("헤테로C $_{2-10}$ 알케닐")를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 9개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로C $_{2-9}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 8개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로C $_{2-8}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 7개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로C $_{2-7}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로C $_{2-6}$ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사

슬에 2개 내지 5개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로C₂₋₅ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 4개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로C₂₋₄ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 3개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 가진다("헤테로C₂₋₃ 알케닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐기는 모체 사슬에 2개 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알케닐기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알케닐") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알케닐"). 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 비치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알케닐이다.

[0062]

본원에서 사용된, "알킬닐"은 2개 내지 50개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개 삼중 결합) 및 선택적으로는 하나 이상의 이중 결합(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개 이중 결합)을 가진 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼("C₂₋₅₀ 알킬닐")을 지칭한다. 하나 이상의 삼중 결합 및 하나 이상의 이중 결합을 가진 알킬닐기는 "엔-아인(ene-yene)"이라고도 지칭된다. 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 40개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₄₀ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 30개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₃₀ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 20개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₂₀ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 10개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 9개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₈ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 7개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₇ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₆ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 5개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₅ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₄ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₃ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 알킬닐기는 2개의 탄소 원자를 가진다("C₂ 알킬닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부(예컨대 2-부티닐) 또는 말단(예컨대 1-부티닐)일 수 있다. C₂₋₄ 알킬닐기의 예로는, 에틸닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. C₂₋₆ 알킬닐기의 예로는, 전술한 C₂₋₄ 알킬닐기 뿐만 아니라 펜티닐(C₅), 헥시닐(C₆) 등을 포함한다. 알킬닐의 부가적인 예로는, 헵티닐(C₇), 옥티닐(C₈) 등을 포함한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알킬닐기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 알킬닐") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알킬닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 비치환된 C₂₋₅₀ 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 치환된 C₂₋₅₀ 알킬닐이다.

[0063]

본원에서 사용된, "헤테로알킬닐"은, 모체 사슬의 하나 이상의 말단 위치(들)의 내부 (즉, 말단 위치의 인접한 탄소 원자들 사이에 삽입됨) 및/또는 말단 위치에 배치된 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1개 내지 25개, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자)를 더 포함하는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬닐기를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 50개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 기("헤테로C₂₋₅₀ 알킬닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 40개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 기("헤테로C₂₋₄₀ 알킬닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 30개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 기("헤테로C₂₋₃₀ 알킬닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 기("헤테로C₂₋₂₀ 알킬닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 10개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진 기("헤테로C₂₋₁₀ 알킬닐")를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 9개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 8개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중

결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-8} 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 7개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-7} 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 하나 이상의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 5개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-5} 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 4개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-4} 알킬닐"). 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 3개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 가진 기("헤테로 C_{2-3} 알킬닐")를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬닐기는, 모체 사슬에 2개 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로원자를 가진다("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬닐기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알킬닐") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알킬닐"). 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는 비치환된 헤테로 C_{2-50} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬닐기는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알킬닐이다.

[0064]

본원에서 사용된, "카르보사이클릴" 또는 "카르보사이클릭"은, 비-방향족 고리 시스템에 3개 내지 10개의 고리 탄소 원자(C_{3-10} 카르보사이클릴) 및 0개의 헤테로원자를 가진 비-방향족 환형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{3-8} 카르보사이클릴). 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 3개 내지 7개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{3-7} 카르보사이클릴). 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{3-6} 카르보사이클릴). 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 4개 내지 6개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{4-6} 카르보사이클릴). 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 5개 내지 6개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{5-6} 카르보사이클릴). 일부 구현예에서, 카르보사이클릴기는 5개 내지 10개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{5-10} 카르보사이클릴). 예시적인 C_{3-6} 카르보사이클릴기로는, 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로페닐(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로부테닐(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜테닐(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥세닐(C_6), 사이클로헥사다이에닐(C_6) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 C_{3-8} 카르보사이클릴기로는, 전술한 C_{3-6} 카르보사이클릴기 뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵테닐(C_7), 사이클로헵타다이에닐(C_7), 사이클로헵타트리에닐(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥테닐(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥타닐(C_8) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 C_{3-10} 카르보사이클릴기로는, 전술한 C_{3-8} 카르보사이클릴기 뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노네닐(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 스피로[4.5]데카닐(C_{10}) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 전술한 실시예들이 예시하는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 카르보사이클릴기는 모노사이클릭("모노사이클릭 카르보사이클릴") 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 시스템("바이사이클릭 카르보사이클릴") 또는 트리사이클릭 시스템("트리사이클릭 카르보사이클릴")과 같이, 융합되거나 가교되거나 스피로 고리 시스템을 함유)이고, 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. "카르보사이클릴"은 또한, 앞서 정의된 바와 같은 카르보사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합된 고리 시스템을 포함하며, 이때 결합점은 카르보사이클릴 고리 상에 있으며, 이 경우 탄소의 수는 카르보사이클릭 고리 시스템의 탄소의 수를 계속 지정한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 카르보사이클릴기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 카르보사이클릴") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 카르보사이클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보사이클릴기는 비치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴이다. 소정의 구현예에서, 카르보사이클릴기는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴이다.

[0065]

일부 구현예에서, "카르보사이클릴" 또는 "카르보사이클릭"은, "사이클로알킬", 즉, 3개 내지 10개의 고리 탄소 원자를 가진 모노사이클릭, 포화된 카르보사이클릴기(C_{3-10} 사이클로알킬)로 지칭된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{3-8} 사이클로알킬). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기

는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자가진다("C₃₋₆ 사이클로알킬"). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 4개 내지 6개의 고리 탄소 원자가진다("C₄₋₆ 사이클로알킬"). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 5개 내지 6개의 고리 탄소 원자가진다("C₅₋₆ 사이클로알킬"). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 5개 내지 10개의 고리 탄소 원자가진다("C₅₋₁₀ 사이클로알킬"). C₅₋₆ 사이클로알킬기의 예로는, 사이클로펜틸(C₅) 및 사이클로헥실(C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 사이클로알킬기의 예로는, 전술한 C₅₋₆ 사이클로알킬기 뿐만 아니라 사이클로프로필(C₃) 및 사이클로부틸(C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 사이클로알킬기의 예로는, 전술한 C₃₋₆ 사이클로알킬기 뿐만 아니라 사이클로헵틸(C₇) 및 사이클로옥틸(C₈)을 포함한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 사이클로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 사이클로알킬") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 사이클로알킬"). 소정의 구현예에서, 사이클로알킬기는 비치환된 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이다. 소정의 구현예에서, 사이클로알킬기는 치환된 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이다.

[0066] 본원에서 사용된, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환형"은, 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 3-원 내지 14-원의 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("3-14원 헤테로사이클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 결합점은 원자가가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 모노사이클릭("모노사이클릭 헤테로사이클릴") 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 시스템("바이사이클릭 헤테로사이클릴") 또는 트리사이클릭 시스템("트리사이클릭 헤테로사이클릴")과 같이, 융합되거나 가교되거나 스피로 고리 시스템)일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로사이클릴 폴리사이클릭 고리 시스템은 1개 또는 2개의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 카르보사이클릴기와 융합되어 있으며 이때의 결합점은 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리 시스템, 또는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되어 있으며 이때의 결합점은 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 경우 고리 구성원의 수는 헤테로사이클릴 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 계속 지정한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로사이클릴은 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로사이클릴") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로사이클릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 비치환된 3-14원의 헤테로사이클릴이다. 소정의 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴이다.

[0067] 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴기는, 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-10원의 비-방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-10원의 헤테로사이클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴기는, 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-8원의 비-방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-8원의 헤테로사이클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴기는, 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-6원의 비-방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-6원의 헤테로사이클릴"). 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로사이클릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 또는 3개) 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로사이클릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로사이클릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 가진다.

[0068] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴기로는, 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴기로는, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기로는, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기로는, 다이옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 다이티올라닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기로는, 트리아졸리닐, 옥사다이아졸리닐, 및 티아다이아졸리닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-

원 헤테로사이클릴기로는, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 다이하이드로피리디닐, 및 티아닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기로는, 피페라지닐, 모르폴리닐, 다이티아닐, 다이옥사닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기로는 트리아지나닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴기로는, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴기로는, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로사이클릴기로는, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 다이하이드로벤조푸라닐, 다이하이드로벤조티에닐, 테트라하이드로벤조티에닐, 테트라하이드로벤조푸라닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로이소크로메닐, 데카하이드로나프티리디닐, 데카하이드로-1,8-나프티리디닐, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]다이하제피닐, 1,4,5,7-테트라하이드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-다이하이드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-다이하이드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-다이하이드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0069] 본원에서 사용된, "아릴"은, 방향족 고리 시스템에 제공된 6개 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 가진 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭) $4n+2$ 방향족 고리 시스템(예를 들어, 환형 어레이에 6개, 10개, 또는 14개의 π 전자를 공유하고 있음)의 라디칼(C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{10} 아릴"; 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구현예에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 가진다(C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 위에서 정의된 바와 같은 아릴 고리가 하나 이상의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기와 융합되어 있으며 이때의 라디칼 또는 결합점은 아릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 경우 탄소 원자의 수는 아릴 고리 시스템의 탄소 원자의 수를 계속 지정한다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 아릴기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 아릴") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 아릴"). 소정의 구현예에서, 아릴기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 소정의 구현예에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0070] 본원에서 사용된, "헤테로아릴"은, 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 하나 이상의 고리 헤테로원자(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 고리 헤테로원자)를 가진 5-14원의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭) $4n+2$ 방향족 고리 시스템(예를 들어, 환형 어레이에 6개, 10개, 또는 14개의 π 전자를 공유하고 있음)의 라디칼을 지칭하며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-14원의 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 결합점은 원자가가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리사이클릭 고리 시스템은 1개 또는 2개의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기와 융합되어 있으며 이때의 결합점은 헤테로아릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 경우 고리 구성원의 수는 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 계속 지정한다. "헤테로아릴"은 또한, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴기와 융합되어 있으며 이때의 결합점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 경우 고리 구성원의 수는 융합된 폴리사이클릭(아릴/헤테로아릴) 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 계속 지정한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리사이클릭 헤테로아릴기(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 결합점은 고리, 즉, 헤테로원자를 가진 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 존재할 수 있다.

[0071] 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는, 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-10원의 방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-10원의 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는, 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-8원의 방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-8원의 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는, 방향족 고리

시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 4개) 고리 헤테로원자를 가진 5-6원의 방향족 고리 시스템이며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택된다("5-6원의 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로아릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 1개, 2개, 또는 3개) 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로아릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 구현예에서, 5-6원의 헤테로아릴은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 또는 인으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 가진다. 다르게 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로아릴기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로아릴") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5-14원의 헤테로아릴이다. 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14원의 헤테로아릴이다.

[0072] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기로는, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜일을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기로는, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기로는, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 및 티아다리아졸릴을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기로는, 테트라졸릴을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기로는, 피리디닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기로는, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기로는 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기로는, 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 5,6-바이사이클릭 헤테로아릴기로는, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조사다리아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아다리아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 6,6-바이사이클릭 헤테로아릴기로는, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예시적인 트리사이클릭 헤테로아릴기로는, 페난트리디닐, 다이벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0073] 본원에서 사용된, 용어 "부분적으로 불포화된"은, 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은, 불포화 부위를 복수 개로 가지는 고리를 포함하는 것으로 의도되나, 본원에서 정의된 바와 같은 방향족 기(예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티)를 포함하는 것으로는 의도되지 않는다.

[0074] 본원에서 사용된, 용어 "포화된"은, 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 고리 모이어티를 지칭하는데, 즉, 고리는 모두 단일 결합을 함유한다.

[0075] 접미사 "-엔"을 기에 붙이면, 이 기가 이가(divalent) 모이어티임을 지시하는데, 예를 들어, 알킬렌은 알킬의 이가 모이어티이며, 알케닐렌은 알케닐의 이가 모이어티이며, 알킬닐렌은 알킬닐의 이가 모이어티이며, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 이가 모이어티이며, 헤테로알케닐렌은 헤테로알케닐의 이가 모이어티이며, 헤테로알킬닐렌은 헤테로알킬닐의 이가 모이어티이며, 카르보사이클릴렌은 카르보사이클릴의 이가 모이어티이며, 헤테로사이클릴렌은 헤테로사이클릴의 이가 모이어티이며, 아릴렌은 아릴의 이가 모이어티이며, 헤테로아릴은 헤테로아릴의 이가 모이어티이다.

[0076] 위에서 이해한 바와 같이, 본원에서 정의된 바와 같은, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴기는, 소정의 구현예에서, 선택적으로 치환된다. 선택적으로 치환된이란, 치환 또는 비치환될 수 있는 기(예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴, 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 기(group) 상에 존재하는 하나 이상의 수소가, 허용가능한 치환기, 예를 들어, 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 기타 반응과 같은 변형을 자발적으로 수행하지 않는 화합물을 초래하는 치환기로 대체됨을 의미한다. 다르게 명시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 가지며, 임의의 해당 구조에서 2개 이상의 위

치가 치환된 경우, 각각의 위치의 치환기는 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은, 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기에 의한 치환을 포함하는 것으로 이해되며, 안정한 화합물의 형성을 초래하는 치환기들 중 본원에서 기술된 임의의 치환기이다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위한 임의의 모든 이런 조합들을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는, 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족하며 안정한 모이어티의 형성을 초래하는 본원에서 기술된 바와 같은 임의의 적절한 치환기를 가질 수 있다.

[0077]

예시적인 탄소 원자 치환기로는, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SeH$, $-SeR^{aa}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-14} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴을 포함하나, 이로 한정되지 않으며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되거나;

[0078]

탄소 원자 상의 2개의 같은 자리(geminal) 수소들은 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 기로 치환되며;

[0079]

각각의 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0080]

각각의 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{bb} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0081]

각각의 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

- [0082] 각각의 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-10원의 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원의 헤테로아릴로부터 선택되며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 2개의 같은 자리 R^{dd} 치환기는 결합되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있으며;
- [0083] 각각의 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원의 헤테로사이클릴, 및 3-10원의 헤테로아릴로부터 선택되며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되며;
- [0084] 각각의 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-10원의 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원의 헤테로아릴로부터 선택되거나 2개의 R^{ff} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되며;
- [0085] 각각의 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-50}$ 알킬, $-ON(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-50}$ 알킬) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-50}$ 알킬) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-50}$ 알킬) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-50}$ 알킬)(C_{1-50} 알킬), $-N(OH)(C_{1-50}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-50}$ 알킬, $-SS(C_{1-50}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-50}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-50}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-50}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-50}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-50}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-50}$ 알킬), $-N(C_{1-50}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-50}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-50}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-50}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-50}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-50}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-50}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-50}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-50}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-50}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-50}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-50}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-50}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-50}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-50}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-50}$ 알킬), $-P(=O)(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-50}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-50}$ 알킬) $_2$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원의 헤테로사이클릴, 5-10원의 헤테로아릴이거나; 2개의 같은 자리 R^{gg} 치환기는 결합되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있으며;
- [0086] X^- 는 반대이온이다.
- [0087] 본원에서 사용된, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소(플루오로, $-F$), 염소(클로로, $-Cl$), 브롬(브로모, $-Br$), 또는 요오드(요오도, $-I$)를 지칭한다.
- [0088] 본원에서 사용된, "반대이온"은 전하적 중성을 유지하기 위해, 양으로 하전된 4차 아민과 연관되는 음으로 하전된 기이다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온(예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , 설포네이트 이온(예를 들어, 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트

트, 10-캄포 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설포산-5-설포네이트, 에탄-1-설포산-2-설포네이트 등), 및 카르복실레이트 이온(예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0089]

질소 원자는 원자가가 허용하는 한, 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1차, 2차, 3차, 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기로는, 이로 한정되지 않으나, 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-50} 알킬, C_{2-50} 알케닐, C_{2-50} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴을 포함하거나 N 원자에 결합된 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되며, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 위에 정의된 바와 같다.

[0090]

질소 원자는 원자가가 허용하는 한, 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1차, 2차, 3차, 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기로는, 이로 한정되지 않으나, 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴을 포함하거나, 질소 원자에 결합된 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3-14원의 헤테로사이클릴 또는 5-14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되며, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 위에 정의된 바와 같다.

[0091]

소정의 구현예에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기(아미노 보호기로도 지칭됨)이다. 질소 보호기로는, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬(예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원의 헤테로아릴기를 포함하나, 이로 한정되지 않으며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되며, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세히 기술되어 있다.

[0092]

예를 들어, 아미드기(예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)와 같은 질소 보호기로는, 포름아미드, 아세타미드, 클로로아세타미드, 트리클로로아세타미드, 트리플루오로아세타미드, 페닐아세타미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세타미드, o-니트로페녹시아세타미드, 아세토아세타미드, (N'-다이티오벤질옥시아실아미노)아세타미드, 3-(p-하이드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0093]

카르바메이트기(예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)와 같은 질소 보호기로는, 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-다이브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-다이-t-부틸-[9-(10,10-다이옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸 카르바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트(Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(Troc), 2-트리메틸실

릴에틸 카르바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트(Adpoc), 1,1-다이메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸 카르바메이트(DB-t-BOC), 1,1-다이메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐)에틸 카르바메이트(Bpoc), 1-(3,5-다이-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트(t-Bumeoc), 2-(2'-피리딜 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트(Pyoc), 2-(N,N-다이사이클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트(BOC), 1-아다만틸 카르바메이트(Adoc), 비닐 카르바메이트(Voc), 알릴 카르바메이트(Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트(Ipaoc), 신나밀 카르바메이트(Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-하이드록시피페리딘 카르바메이트, 알킬다이티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트(Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트(Moz), p-니토벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-다이클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸설퍼닐벤질 카르바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 다이페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸설퍼닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔설퍼닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-다이티아닐)]메틸 카르바메이트(Dmoc), 4-메틸티오펜일 카르바메이트(Mtpc), 2,4-다이메틸티오펜일 카르바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트(Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트(Ppoc), 1,1-다이메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(다이하이드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사줄릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트(Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-다이메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-다이메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오키카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 사이클로부틸 카르바메이트, 사이클로헥실 카르바메이트, 사이클로헥틸 카르바메이트, 사이클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-다이메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-다이메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-다이메틸-3-(N,N-다이메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-다이메틸프로피닐 카르바메이트, 다이(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-요오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸사이클로부틸 카르바메이트, 1-메틸사이클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-다이메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0094]

설퍼아미드기(예를 들어, -S(=O)₂R^{aa})와 같은 질소 보호기로는, p-톨루엔설퍼아미드(Ts), 벤젠설퍼아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설퍼아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠설퍼아미드(Mtb), 2,6-다이메틸-4-메톡시벤젠설퍼아미드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설퍼아미드(Mte), 4-메톡시벤젠설퍼아미드(Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠설퍼아미드(Mts), 2,6-다이메톡시-4-메틸벤젠설퍼아미드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설퍼아미드(Pmc), 메탄설퍼아미드(Ms), β-트리메틸실릴에탄설퍼아미드(SES), 9-안트라센설퍼아미드, 4-(4',8'-다이메톡시나프틸메틸)벤젠설퍼아미드(DNMBs), 벤질설퍼아미드, 트리플루오로메틸설퍼아미드, 및 페나실설퍼아미드를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0095]

기타 질소 보호기로는, 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔설퍼닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-다이페닐-3-옥사줄린-2-온, N-프탈이미드, N-다이티아숙신이미드(Dts), N-2,3-다이페닐말레이미드, N-2,5-다이메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸다이실릴아자사이클로헥탄 부가물(STABASE), 5-치환된 1,3-다이메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-다이벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-다이니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, N-벤질아민, N-다이(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-다이벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민(Tr), N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아민(MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민(PhF), N-2,7-다이클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페록세닐메틸아미노(Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥사이드, N-1,1-다이메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-다이페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-다이메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴다이아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-사이클로헥실리덴아민, N-(5,5-다이메틸-3-옥소-1-사이클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-다이페닐보리닉산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뎀-또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥사이드, 다이페닐포스핀아미드(Dpp), 다이메틸티오포스핀아미드(Mpt), 다이페닐티오포스핀아미드(Ppt), 다이알킬 포스포

아미데이트, 다이벤질 포스포아미데이트, 다이페닐 포스포아미데이트, 벤젠설펜아미드, o-니트로벤젠설펜아미드 (Nps), 2,4-다이니트로벤젠설펜아미드, 펜타클로로벤젠설펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠설펜아미드, 트리페닐 메틸설펜아미드, 및 3-니트로피리딘설펜아미드(Npys)를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0096]

소정의 구현예에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기(하이드록실 보호기로도 지칭됨)이다. 산소 보호기로는, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하나, 이로 한정되지 않으며, R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세히 기술된 것을 포함한다.

[0097]

예시적인 산소 보호기로는, 메틸, 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t-부틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p-AOM), 구아아아콜메틸(GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피라닐(THP), 3-브로모 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S,S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-다이옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-다이니트로페닐, 벤질(Bn), p-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-다이클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥사이드, 다이페닐메틸, p,p'-다이니트로벤즈하이드릴, 5-다이벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸다이페닐메틸, p-메톡시페닐다이페닐메틸, 다이(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)다이페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-다이클로로프탈리미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-다이메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피페닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조다이설펜푸란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-다이옥사이드, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 다이메틸이소프로필실릴(IPDMS), 다이이소프로필실릴(DEIPS), 다이메틸테실실릴, t-부틸다이메틸실릴(TBDMS), t-부틸다이페닐실릴(TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 다이페닐메틸실릴(DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴(TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 다이클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레볼리네이트), 4,4-(에틸렌다이티오)펜타노에이트(레볼리노일다이티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트(Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트(Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트(TMSEC), 2-(페닐설폰) 에틸 카르보네이트(Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트(Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-다이메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오펜카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 다이티오펜카르보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(다이브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-다이클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-다이클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-다이메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로다이페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포노다이아미데이트, 알킬 N-페닐 카르바메이트, 보레이트, 다이메틸포스포노티오닐, 알킬 2,4-다이니트로페닐설펜에이트, 설펜에이트, 메탄설펜에

이트(메실레이트), 벤질설포네이트, 및 토실레이트(Ts)를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0098] 소정의 구현예에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기(티올 보호기로도 지칭됨)이다. 황 보호기로는, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하나, 이로 한정되지 않으며, R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 황 보호기는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세히 기술되어 있는 것을 포함한다.

[0099] 본원에서 사용된, "이탈기"는, 헤테로분해성 결합 절단에서 한쌍의 전자로 이탈되는 분자 단편을 지칭하는 당해 기술분야에서 이해되는 용어로서, 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 예를 들어, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502)를 참조한다. 예시적인 이탈기로는, 할로(예를 들어, 클로로, 브로모, 요오도) 및 설포닐 치환된 하이드록실기(예를 들어, 토실, 메실, 베실)를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0100] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 상세한 설명, 실시예, 도면 및 청구항에 보다 상세히 기술되어 있다. 본 발명은 전술한 치환기 목록에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0101] 기타 정의

[0102] 본원에서 사용된, 문구 "하나 이상의 경우"는 하나의 경우를 지칭하나, 2개 이상의 경우, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 경우, 및 100개 이하의 경우를 포함한다.

[0103] "아미노산"은 천연 및 비천연 D/L 알파-아미노산 뿐만 아니라 천연 및 비천연 베타- 및 감마-아미노산을 지칭한다. "펩타이드"는 펩타이드 결합에 의해 결합된 2개의 아미노산을 지칭한다. "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합에 의해 결합된 3개 이상의 아미노산을 지칭한다. "아미노산 측쇄"는, (알파 아미노산인 경우) 알파 탄소, (베타 아미노산인 경우) 알파 및 베타 탄소, 또는 (감마 아미노산인 경우) 알파, 베타, 및 감마 탄소에 결합된 기(들)를 지칭한다. 예시적인 아미노산 측쇄는 본원에 도시되어 있으며; 예를 들어, 실시예의 표 1을 참조한다.

[0104] 본원에서 사용된, "중합체"는 3개 이상의(예를 들어, 10개, 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100 개 등) 반복적인 공유 결합된 구조 단위로 이루어진 화합물을 지칭한다.

[0105] "접합된" 및 "결합된"은, 기(group)의 공유 결합을 지칭하며, 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0106] 본원에서 사용된, "친유성"은, 기(group)가 지방, 오일, 지질, 및 핵산 또는 톨루엔과 같은 친유성 비-극성 용매에 용해되는 능력을 지칭한다. 일반적으로, 친유성 기는 6개 내지 50개의 탄소 원자, 예를 들어, 6개 내지 40개, 6개 내지 30개, 6개 내지 20개, 8개 내지 20개, 8개 내지 19개, 8개 내지 18개, 8개 내지 17개, 8개 내지 16개, 또는 8개 내지 15개의 탄소 원자를 가진 비치환된 n-알킬 또는 비치환된 n-알케닐기를 지칭한다.

[0107] 용어 "구조 이성질체," "유기 분자," 및 "무기 분자"의 사용은 당해 기술분야에 공지된 각각의 용어의 보편적인 의미를 포함함을 의미한다.

[0108] 본원에서 사용된, "소 유기 분자" 또는 "소분자"는, 분자량이 800 g/mol 이하(예를 들어, 700 g/mol 미만, 600 g/mol 미만, 500 g/mol 미만, 400 g/mol 미만, 300 g/mol 미만, 200 g/mol 미만, 100 g/mol 미만, 50 g/mol 내지 800 g/mol(중점 포함), 100 g/mol 내지 800 g/mol(중점 포함), 또는 100 g/mol 내지 500 g/mol(중점 포함))인 유기 분자를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 소 유기 분자는 약물(예를 들어, 연방 규제 코드(Code of Federal Regulation, CFR)에서 제공되는 미국 식약청에 의해 승인된 소 유기 분자)과 같은 치료 활성제이다. 소 유기 분자는 또한, 금속과 복합체를 이룰 수 있다. 이 경우, 소 유기 분자는 또한 "소 유기금속 분자"로도 지칭된다.

[0109] 본원에서 사용된, "대 유기 분자" 또는 "대분자"는, 분자량이 800 g/mol 초과(예를 들어, 800 g/mol 초과, 900 g/mol 초과, 1000 g/mol 초과, 2000 g/mol 초과, 801 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 900 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 1000 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 또는 801 g/mol 내지 1000 g/mol(중점 포함))인 유기 화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 대 유기 분자는 약물(예를 들어, 연방 규제 코드(CFR)에서 제공되는 미국 식약청에 의해 승인된 대 유기 분자)과 같은 치료 활성제이다. 대 유기 분자는 또한, 금속과 복합체를

이를 수 있다. 이 경우, 대 유기 분자는 또한 "대 유기금속 화합물"로도 지칭된다.

[0110] 본원에서 사용된, "소 무기 분자"는, 분자량이 800 g/mol 이하(예를 들어, 700 g/mol 미만, 600 g/mol 미만, 500 g/mol 미만, 400 g/mol 미만, 300 g/mol 미만, 200 g/mol 미만, 100 g/mol 미만, 50 g/mol 내지 800 g/mol(중점 포함), 100 g/mol 내지 800 g/mol(중점 포함), 또는 100 g/mol 내지 500 g/mol(중점 포함))인 무기 화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 소 무기 분자는 약물(예를 들어, 연방 규제 코드(CFR)에서 제공되는 미국 식약청에 의해 승인된 소 무기 분자)과 같은 치료 활성제이다.

[0111] 본원에서 사용된, "대 무기 분자"는, 분자량이 800 g/mol 초과(예를 들어, 800 g/mol 초과, 900 g/mol 초과, 1000 g/mol 초과, 2000 g/mol 초과, 801 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 900 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 1000 g/mol 내지 2000 g/mol(중점 포함), 또는 801 g/mol 내지 1000 g/mol(중점 포함))인 무기 화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 대 무기 분자는 약물(예를 들어, 연방 규제 코드(CFR)에서 제공되는 미국 식약청에 의해 승인된 대 무기 분자)과 같은 치료 활성제이다.

[0112] 본원에서 사용된, 용어 "염" 또는 "약학적으로 허용가능한 염"은, 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉해서 사용되기에 적절하며, 이상적인 위험 대 이득 비(benefit/risk ratio)에 비례하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 약학적으로 허용가능한 염을 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19에 상세히 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적절한 무기산 및 무기 염기와 유기산 및 유기 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용가능하며 비독성인 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 아미노기의 염, 또는 이온 교환과 같이 당해 기술분야에서 사용되는 기타 방법을 사용해서 형성된 아미노기의 염이다. 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥산프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기 유래의 염으로는, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약학적으로 허용가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온을 사용해 형성된 아민 양이온 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 포함한다. 추가적인 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 4차화된 알킬화된 아미노 염을 형성하기 위해 알킬 할라이드와 같은 적절한 친전자체를 사용한 아민의 4차화를 통해 형성된 염을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0113] **도 1**은 마우스에서 생체 내 평가를 통한 구조의 설계 및 최적화를 도기한 것이다. 단일 아미노산계 지질 유도체는 마우스에서 1 mg/kg의 용량으로 시험하였으며, 이는 라이신이 바람직한 아미노산임을 나타내었다. 그런 다음, 라이신계의 펩타이드 및 폴리펩타이드-지질 유도체를 동일한 용량에서 평가하였다. 히트율(hit rate)은 1.7%에서 23%로 개선되었다(입자의 불안정성 또는 siRNA의 포착 부재로 인해 스크리닝되지 않는 화합물들을 포함). 탑 히트(top hit) 및 이들의 유사체는 보다 낮은 용량인 0.1 mg/kg에서 평가하였으며, 이로써 cKK-E12를 리드(lead) 화합물로서 선택할 수 있었다. K-E12; K: 라이신의 약어, E: 에폭사이드, A: 알데하이드, O: 아크릴레이트, 12: 탄소 테일(tail) 길이. cKK-E12; c: 환형; 대조군, 포스페이트-완충 식염수. **도 2**는 1시간 및 24시간제에 마우스에서 Cy5.5-표지된 유리 siRNA 및 Cy5.5-표지된 siRNA-cKK-E12 제형의 생물-분포를 도기한 것이다.

도 3은 HeLa 세포에서 아포지질단백질이 cKK-E12에 미치는 침묵 효과를 도기한 것이다. 아포지질단백질은 ApoA-I(재조합 인간 ApoA-I 단백질), ApoA-II(고유한 인간 ApoA-II 단백질), ApoB(고유한 인간 ApoB 단백질), ApoC-I(고유한 인간 ApoC-I 단백질), ApoC-II(고유한 인간 ApoC-II 단백질), ApoC-III(고유한 인간 ApoC-III

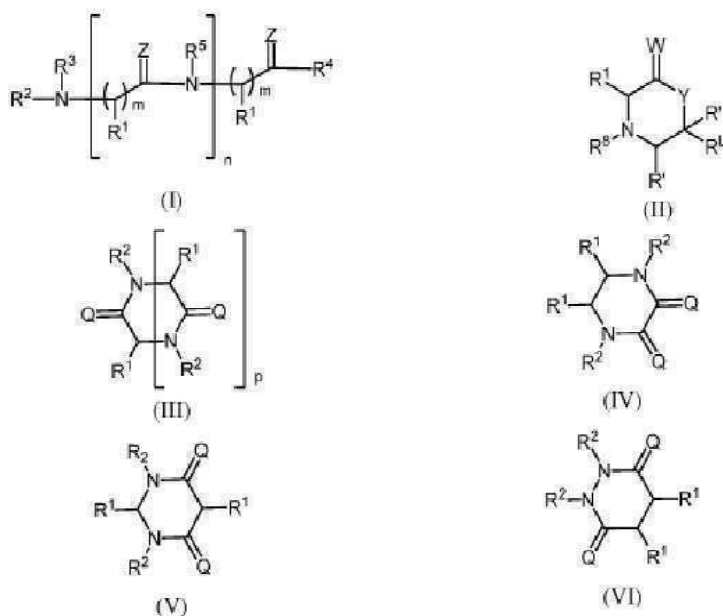
단백질), ApoE(고유한 인간 ApoE 단백질), ApoE2(재조합 인간 ApoE2 단백질), ApoE3(재조합 인간 ApoE3 단백질), ApoE4(재조합 인간 ApoE4 단백질), ApoH(고유한 인간 ApoH 단백질)를 포함함.

도 4는 유전자 침묵 및 세포 취득(cell uptake)에 미치는 ApoE의 효과를 도시한 것이다. A). 시험관 내에서 cKK-E12, cKK-A12, 및 cKK-O12에 미치는 ApoE의 침묵 효과(siRNA: 50 ng/웰). ApoE의 첨가로써, 침묵 효과의 순서는 cKK-E12 > cKK-A12 > cKK-O12였으며, 이는 생체 내 활성과 잘 상호연관된다. B). 인큐베이션 후 3시간째에, Alex-647 표지된 siRNA를 이용한 cKK-E12의 세포 내재화는 HT 자동화 공초점 현미경에 의해 도시된다. ApoE는 cKK-E12의 세포 취득 및 엔도솜 탈출(endosomal escape)을 증진시켰다; 스케일 바: 20 μ m.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0114] 본원에서는, 소정의 구현예에서, 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체의 아미노기 또는 아미드기에 친유성 기와 같은 다양한 기를 접합시킴으로써, 본원에서 총칭해서 "APPL"로 지칭되는 본 발명의 화합물을 제공하는 것과 관련된, 본 발명의 화합물 및 조성물을 기술한다. 이런 APPL은 개선된 뉴클레오타이드 전달과 같은 다양한 적용에 유용한 것으로 생각된다.

[0115] 예시적인 APPL로는, 본원에서 기술된 바와 같은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물, 및 이들의 염을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:

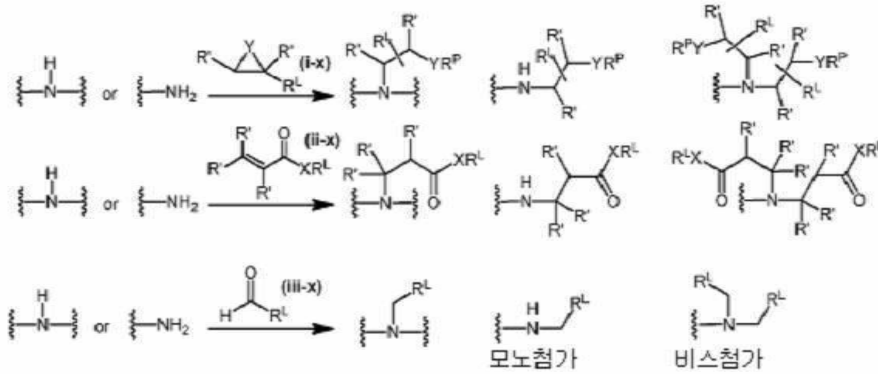


[0116]

[0117] 식에서, m, n, p, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , Z, W, Y, 및 Z는 본원에서 정의된 바와 같다.

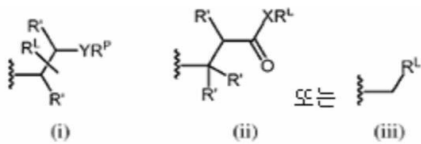
[0118] 다양한 R^1 기, 예를 들어, 친유성 기는, 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란(thiirane), 또는 아지리딘, 화학식 (ii-x)의 α, β -불포화된 에스테르, 티오에스테르, 또는 아미드에의 마이클 첨가(Michael addition), 또는 화학식 (iii-x)의 알데하이드로의 환원성 아민화를 이용하여, 아미노산, 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 전구체, 또는 이의 구조 이성질체의 1차 또는 2차 아미노기 또는 아미드의 접합을 통해 APPL에 결합될 수 있다(도식 1).

[0119] 도식 1.



[0120]

[0121] 따라서, 최광의 양태에서, 본 발명은 APPL을 제공하며, 소정의 구현예에서, 하기 화학식에 결합된 기를 하나 이상 포함하는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물을 제공한다:



[0122]

[0123] 식에서:

[0124] 각각의 경우의 R'는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0125] X는 O, S, NR^X이며, R^X는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0126] Y는 O, S, NR^Y이며, R^Y는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

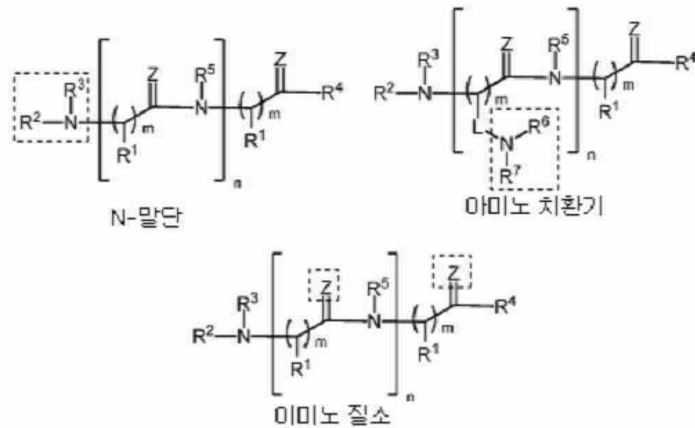
[0127] R^P는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며;

[0128] R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₋₅₀ 알킬, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알케닐, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₋₅₀ 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알키닐, 또는 중합체이다.

[0129] 화학식 (i), (ii), 및 (iii)의 다양한 구현예, 및 변수 R^L, R^P, X, 및 Y는 본원에서 보다 상세히 기술되어 있다.

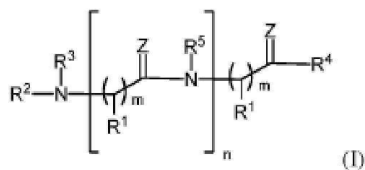
[0130] 화학식 (I)의 화합물

[0131] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기의 말단 아미노기, 아미노 치환기, 및/또는 이미노 질소에 대한 접합 부위를 하나 이상 포함하는, 아미노산, 선형 펩타이드, 및 선형 폴리펩타이드를 포함한다.



[0132]

[0133] 즉, 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0134]

[0135] 식에서:

[0136] n은 0, 또는 중점을 포함하는 1 내지 100,000의 정수이며;

[0137] 각각의 경우 m은 독립적으로 1, 2, 또는 3이며;

[0138] 각각의 경우 Z는 독립적으로 0, S, 또는 NR^Z 이며, R^Z 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며;

[0139] 각각의 경우 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이며; 각각의 상환의 R^{A1} 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 2개의 R^{A1} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0140] R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며;

[0141] R^3 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이거나;

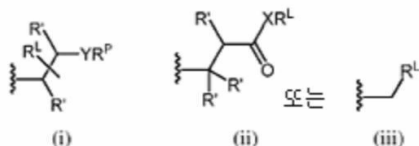
[0142] R^3 및 R^1 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리를 형성하며;

[0143] R^4 는 $-OR^{A4}$, $-N(R^{A4})_2$, 또는 $-SR^{A4}$ 이며; 각각의 상환의 R^{A4} 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산

소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 2개의 R^{A4} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0144] R^5 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0145] 화학식 (i), (ii), 및 (iii)은 다음과 같다:



[0146]

[0147] 식에서:

[0148] 각각의 경우 R^1 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0149] X 는 O, S, NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

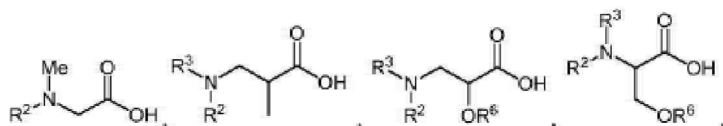
[0150] Y 는 O, S, NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0151] R^P 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며; 및

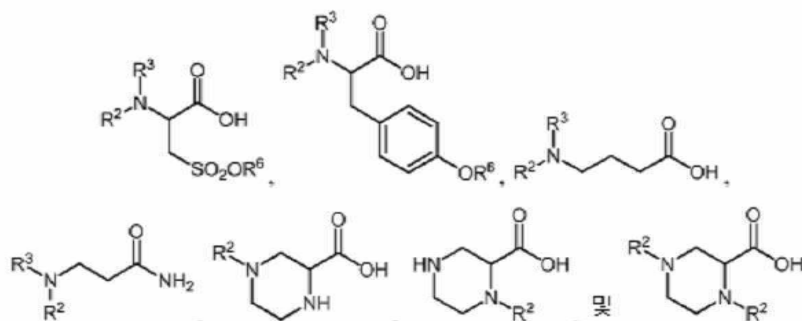
[0152] R^L 는 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐, 또는 중합체이다.

[0153] 소정의 구현예에서, n 이 10 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 9 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 8 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 7 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 6 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 5 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 4 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 3 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 2 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, n 이 1 초과인 경우, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다. 소정의 구현예에서, R^2 나 R^3 중 어느 것도 화학식 (iii)의 기가 아니다.

[0154] 소정의 구현예에서, n 은 0이고 Z 는 0이며, 하기 화합물 및 이들의 염들 중 하나 이상이 배제된다:



[0155]

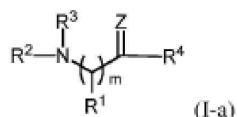


[0156] 식에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이며, R^3 및 R^6 는 독립적으로 수소 또는 화학식 (i)의 기이며, Y 는 0이다.

[0157] 일반적으로 정의된 바와 같이, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 100,000의 정수이다. 즉, 화학식 (I)은 지질 기에 접합된 아미노산, 뿐만 아니라 지질 기에 접합된 선형 펩타이드 및 선형 폴리펩타이드를 포함하는 것으로 이해된다.

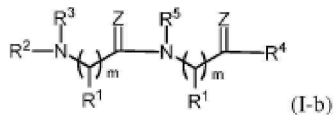
[0158] 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 90,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 70,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 50,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 40,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 30,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 20,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 10,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 9,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 8,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 7,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 6,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 5,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 4,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 3,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 2,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 1,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 900의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 800의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 700의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 600의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 500의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 100 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 200 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 300 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 400 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 500 내지 80,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 500 내지 40,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 500 내지 30,000의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 400의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 300의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 200의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 100의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 75의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 25의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 15의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 또는 종점을 포함하는 1 내지 10의 정수이다. 소정의 구현예에서, n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0159] 예를 들어, n 이 0인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물 또는 이의 염이다:



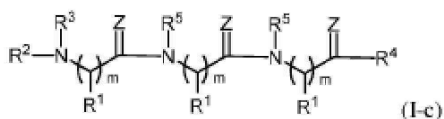
[0160]

[0161] 소정의 구현예에서, n 이 1인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물 또는 이의 염이다:



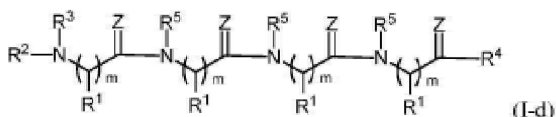
[0162]

[0163] 소정의 구현예에서, n 이 2인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물 또는 이의 염이다:



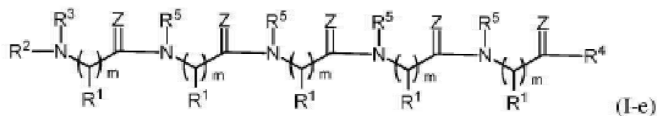
[0164]

[0165] 소정의 구현예에서, n 이 3인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물 또는 이의 염이다:



[0166]

[0167] 소정의 구현예에서, n 이 4인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물 또는 이의 염이다:



[0168]

[0169] 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우 m 은 독립적으로 1, 2, 또는 3이다. 소정의 구현예에서, m 중 하나 이상은 1이다. 소정의 구현예에서, m 은 각각 1이다. 소정의 구현예에서, m 중 하나 이상은 2이다. 소정의 구현예에서, m 중 하나 이상은 3이다.

[0170] 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우 R' 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R' 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 1개는 선택적으로는 치환된 알킬이며, 나머지는 수소이다.

[0171] 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우 Z 는 독립적으로 0, S, 또는 NR^Z 이며, R^Z 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, Z 중 하나 이상은 0이다. 소정의 구현예에서, Z 는 각각 0이다. 소정의 구현예에서, Z 중 하나 이상은 S이다. 소정의 구현예에서, Z 는 각각 S이다. 소정의 구현예에서, Z 중 하나 이상은 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, R^Z 는 각각 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우 R^Z 는 독립적으로 수소 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0172] 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로

사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로겐, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이다.

[0173] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴이다.

[0174] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

[0175] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0176] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐이다.

[0177] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.

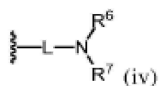
[0178] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.

[0179] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.

[0180] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.

[0181] 상기 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^1 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기는, 예를 들어, 선택적으로 치환된 아미노기(예를 들어, $-NR^6R^7$), 선택적으로 치환된 하이드록실기(예를 들어, $-OR^6$), 선택적으로 치환된 티올기(예를 들어, $-SR^6$), 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로 치환될 수 있으며, 각각의 경우 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 및 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0182] 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 $-N(R^6)(R^7)$ 의 아미노기로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기이다. 이 경우, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 하기 화학식의 기이다:



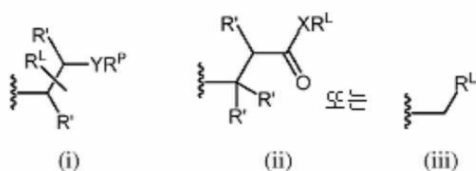
[0183]

[0184] 식에서:

[0185] L은 선택적으로는 치환된 알킬렌, 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 또는 이들의 조합이며,

[0186] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0187] 단, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며:



[0188]

[0189] 식에서, R' , X , Y , R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0190] 소정의 구현예에서, R^1 중 2개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 3개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 4개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 5개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 각각 화학식 (iv)의 기이다.

[0191] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬렌, 선택적으로는 임의 치환된 C_{3-4} 알킬렌이다.

[0192] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐렌이다.

[0193] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐렌이다.

[0194] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-20}

알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{8-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{10-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-5} 알킬렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-4} 알킬렌이다.

[0195] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 헤테로알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{3-6} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-6} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 헤테로 C_{3-4} 알케닐렌이다.

[0196] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알키닐렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-40} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-30} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-20} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-20} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{6-20} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{8-20} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{10-20} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-6} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 C_{3-6} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-6} 알키닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-5} 알키닐렌, 또는 선택적으로 치환된 헤테로 C_{3-4} 알키닐렌이다.

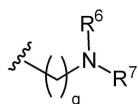
[0197] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 카르보사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴렌, 선택적으로 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴렌, 선택적으로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴렌, 선택적으로 치환된 C_5 카르보사이클릴렌, 또는 선택적으로 치환된 C_6 카르보사이클릴렌이다.

[0198] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로 치환된 5원의 헤테로사이클릴렌, 또는 선택적으로 치환된 6원의 헤테로사이클릴렌이다.

[0199] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 아릴렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 페닐렌이다.

[0200] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 헤테로아릴렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 5-14원의 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 5-10원의 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 5-6원의 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 5원의 헤테로아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴렌이다.

[0201] 예를 들어, 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌기이며, 화학식 (iv)의 기는 하기 화학식의 기이다:



[0202]

[0203] 식에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다.

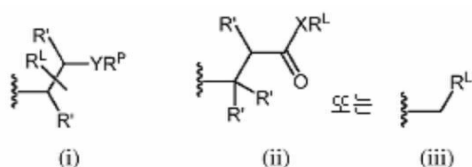
[0204] 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 40의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 30의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 4 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 6 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 8 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다. 소정의 구현예에서, q는 3이다. 소정의 구현예에서, q는 4이다. 소정의 구현예에서, q는 5이다. 소정의 구현예에서, q는 6이다. 소정의 구현예에서, q는 7이다. 소정의 구현예에서, q는 8이다. 소정의 구현예에서, q는 9이다. 소정의 구현예에서, q는 10이다.

[0205] 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 수소이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고 R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고 R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고 R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고 R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 독립적으로 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 독립적으로 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 독립적으로 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘 다 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로부터 선택되는 동일한 기이다.

[0206] R^1 은 실시예의 표 1에서 예시된 바와 같은 아미노산 측쇄를 포함하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, R^1 은 열거된 아미노산 측쇄 기들 중 임의의 하나로부터 선택되는 기이다.

[0207] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 동일하다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 기는 상이하다. 소정의 구현예에서, R^1 기는 각각 상이하다.

[0208] 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다:



[0209]

[0210] 식에서, R' , X , Y , R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0211] 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다.

[0212] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, R^3 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며; 선택적으로 R^3 및 R^1 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리를 형성한다.

[0213] 소정의 구현예에서, R^3 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

[0214] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0215] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 알킬닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬닐이다.

[0216] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.

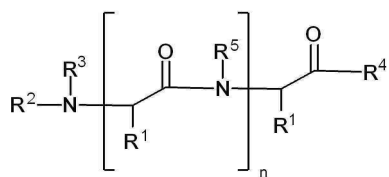
- [0217] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.
- [0218] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.
- [0219] 소정의 구현예에서, R^3 는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.
- [0220] 소정의 구현예에서, R^3 는 질소 보호기이다.
- [0221] 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (iii)의 기이다.
- [0222] 소정의 구현예에서, R^3 및 인접한 R^1 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리, 예를 들어, 5-원 헤테로환형 고리, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 피롤리디닐 고리를 형성한다.
- [0223] 소정의 구현예에서, R^3 는 수소이고 R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 수소이고 R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 수소이고 R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 수소이고 R^2 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 는 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 는 둘다 독립적으로 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 는 둘다 독립적으로 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 는 둘다 독립적으로 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 는 둘다 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로부터 선택되는 동일한 기이다.
- [0224] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, R^4 는 $-OR^{A4}$, $-N(R^{A4})_2$, 또는 $-SR^{A4}$ 이며; 각각의 상황의 R^{A4} 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^{A4} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0225] 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이며, R^{A4} 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 산소 보호기이다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 는 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 는 수소이다.
- [0226] 소정의 구현예에서, R^4 는 $-N(R^{A4})_2$ 이며, 각각의 상황의 R^{A4} 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^{A4} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 중 하나 이상은 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 중 하나 이상은 수소이다.
- [0227] 소정의 구현예에서, R^4 는 $-SR^{A4}$ 이며, R^{A4} 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택

적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 황 보호기이다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 는 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^{A4} 는 수소이다.

[0228] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, R^5 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 소정의 구현예에서, R^5 중 하나 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우 R^5 는 수소이다.

[0229] 화학식 (I)의 전술된 구현예들의 다양한 조합이 본원에서 고려된다.

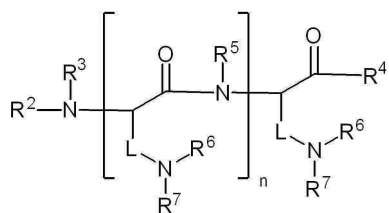
[0230] 예를 들어, 소정의 구현예에서, 각각의 경우 m 은 1이고 각각의 경우 Z 는 0이며, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물, 또는 이의 염이다:



[0231] (I-f)

[0232] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

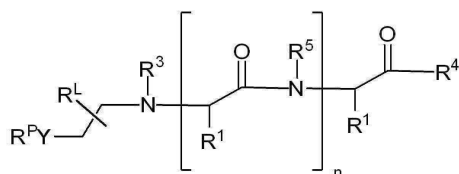
[0233] 예를 들어, 화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0234] (I-f1)

[0235] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다.

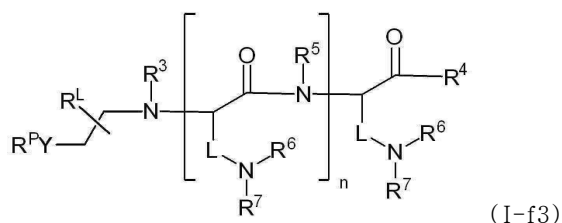
[0236] 화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R^2 가 화학식 (i)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f2)의 화합물, 또는 이의 염이다:



[0237] (I-f2)

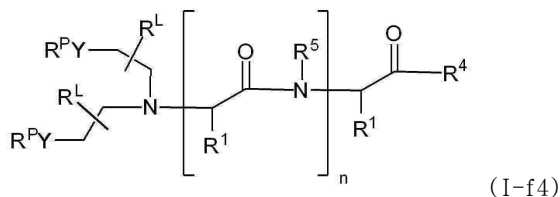
[0238] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

[0239] 예를 들어, 화학식 (I-f2)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f3)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



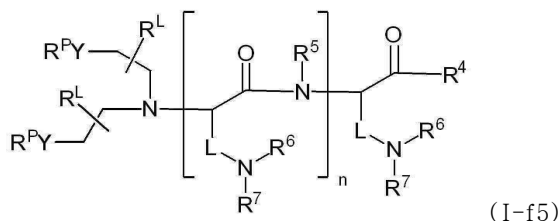
[0242] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다.

[0243] 화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 가 각각 독립적으로 화학식 (i)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f4)의 화합물, 또는 이의 염이다:



[0245] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

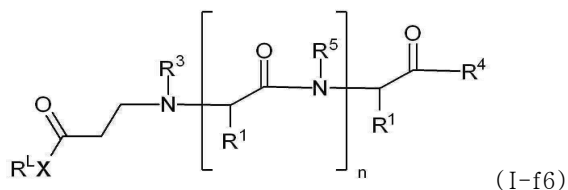
[0246] 예를 들어, 화학식 (I-f4)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f5)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0248] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다.

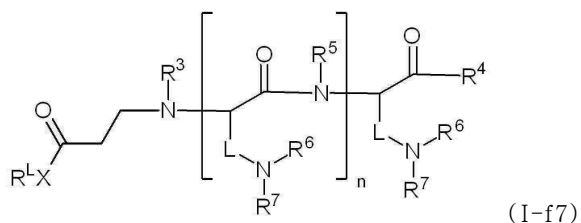
[0249] 화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R^2 가 화학식 (ii)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f6)의 화합물, 또는 그

의 염이다:



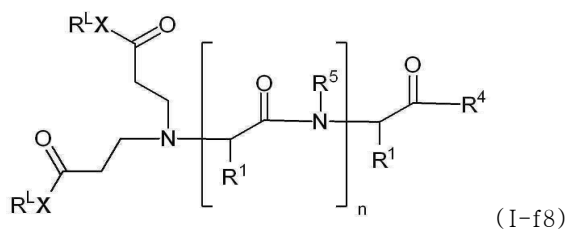
소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

예를 들어, 화학식 (I-f6)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f7)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



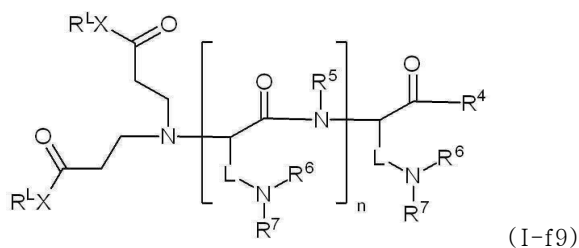
소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 는 화학식 (iii)의 기이다.

화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R^2 및 R^3 가 독립적으로 화학식 (ii)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f8)의 화합물, 또는 이의 염이다:



소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

예를 들어, 화학식 (I-f8)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f9)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



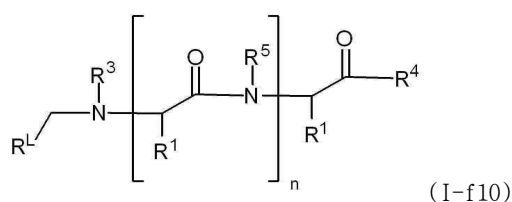
[0259]

[0261]

소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (iii)의 기이다.

[0262]

화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R²가 화학식 (iii)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f10)의 화합물, 또는 이의 염이다:



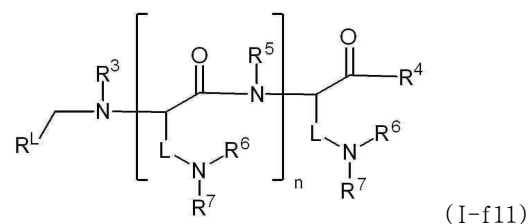
[0263]

[0264]

소정의 구현예에서, 하나 이상의 R¹은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R³는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R³는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R³는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁴는 -OR^{A4}이다. 소정의 구현예에서, R⁵는 수소이다. 소정의 구현예에서, n은 0이다. 소정의 구현예에서, n은 1이다. 소정의 구현예에서, n은 2이다. 소정의 구현예에서, n은 3이다. 소정의 구현예에서, n은 4이다. 소정의 구현예에서, n은 5이다.

[0265]

예를 들어, 화학식 (I-f10)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R¹이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f11)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



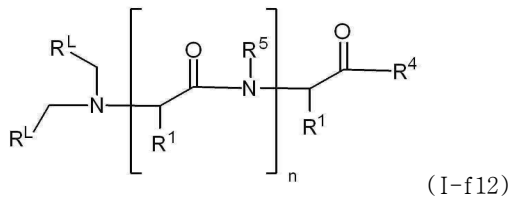
[0266]

[0267]

소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁷은 화학식 (iii)의 기이다.

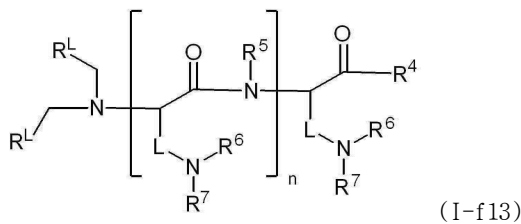
[0268]

화학식 (I-f)의 소정의 구현예에서, R² 및 R³가 독립적으로 화학식 (iii)의 기인 경우, 화합물은 화학식 (I-f12)의 화합물, 또는 이의 염이다:



소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^4 는 $-OR^{A4}$ 이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, n 은 0이다. 소정의 구현예에서, n 은 1이다. 소정의 구현예에서, n 은 2이다. 소정의 구현예에서, n 은 3이다. 소정의 구현예에서, n 은 4이다. 소정의 구현예에서, n 은 5이다.

예를 들어, 화학식 (I-f12)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-f13)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

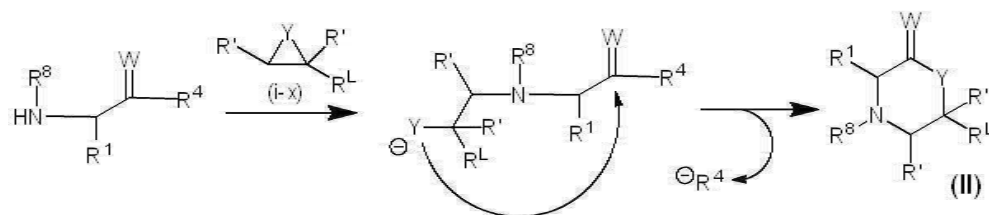


소정의 구현예에서, L 은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다.

화학식 (II)의 화합물

화학식 (II)의 화합물은, 아미노산, 펩타이드, 또는 폴리펩타이드의 1차 또는 2차 아민 또는 아미드, 및 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘의 부가 산물의 내부 고리화를 통해 제조될 수 있다(도식 2).

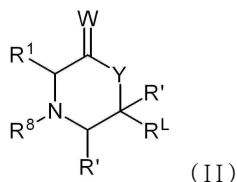
도식 2.



화학식 (II)의 화합물은, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 대한 부가적인 접합 부위를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 2차 아미노기, 아미노 치환기, 및/또는 이미노 질소에 결합된 기에 첨부된 2차 아미노기를 포함할 수 있다:



따라서, 제2 양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

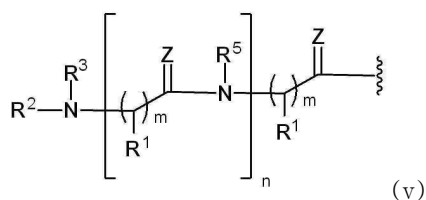


식에서:

각각의 경우 R^1 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

각각의 경우 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로겐, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이며; 각각의 상황의 R^{A1} 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R^8 은 수소, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기, 또는 화학식 (v)의 기이며:



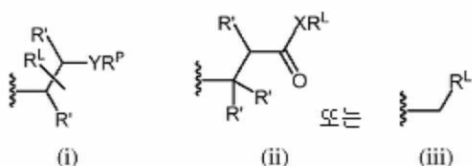
식에서, Z, R^2 , R^3 , R^5 , m, 및 n은 화학식 (I)에 정의된 바와 같으며;

또는 R^8 및 R^1 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리를 형성하며;

각각의 경우의 W는 독립적으로 O, S, 또는 NR^W 이며, R^W 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며;

각각의 경우 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

화학식 (i), (ii), 및 (iii)는 하기이다:



식에서:

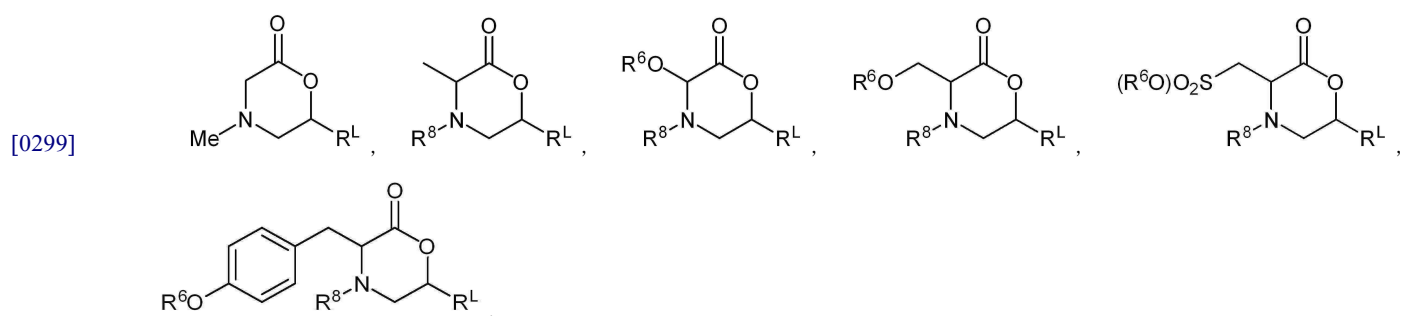
X는 O, S, NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0295] Y는 O, S, NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0296] R^P 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며;

[0297] R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐, 또는 중합체이다.

[0298] 소정의 구현예에서, Y가 O이며 W가 O이고, 하기 화합물 및 이의 염들은 구체적으로 배제된다:



[0300] 식에서, R^8 및 R^6 는 독립적으로 수소 또는 화학식 (i)의 기이다.

[0301] 소정의 구현예에서, R^W , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , 또는 R^8 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0302] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R' 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 는 각각 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 선택적으로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 선택적으로 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나는 선택적으로 치환된 알킬이며, 나머지는 수소이다.

[0303] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$, 또는 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 이다.

[0304] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴이다.

[0305] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

[0306] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0307] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된

C₂₋₆알킬닐, 선택적으로는 치환된 C₃₋₆알킬닐, 선택적으로는 치환된 C₄₋₆알킬닐, 선택적으로는 치환된 C₄₋₅알킬닐, 또는 선택적으로는 치환된 C₃₋₄알킬닐이다.

[0308] 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C₅₋₈ 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C₅ 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C₆ 카르보사이클릴이다.

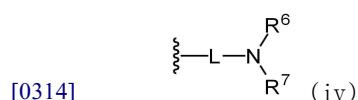
[0309] 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.

[0310] 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.

[0311] 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.

[0312] 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R¹ 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기는, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 아미노기(예를 들어, -NR⁶R⁷), 선택적으로는 치환된 하이드록실기(예를 들어, -OR⁶), 선택적으로는 치환된 티올기(예를 들어, -SR⁶), 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로 치환될 수 있으며, 각각의 경우의 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 및 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0313] 예를 들어, 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 화학식 -N(R⁶)(R⁷)의 아미노기로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기이다. 이 경우, 소정의 구현예에서, R¹ 중 하나 이상은 하기 화학식의 기이다:

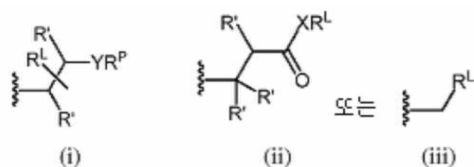


[0315] 식에서:

[0316] L은 선택적으로는 치환된 알킬렌, 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 또는 이들의 조합이며,

[0317] R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0318] 단, R⁶ 및 R⁷ 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며:



[0319]

[0320] 식에서, R¹, X, Y, R^L, 및 R^P는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0321] 소정의 구현예에서, R¹ 중 2개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R¹ 중 3개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R¹ 중 4개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R¹ 중 5개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R¹은 각각 화학식 (iv)의 기이다.

[0322] 소정의 구현예에서, -C(=W)-Y- 기에 알파인 R¹은 화학식 (iv)의 기이다.

[0323] 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹ 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹ 중 2개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹ 중 3개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹ 중 4개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹ 중 5개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁸ 기에 제공된 R¹은 각각 화학식 (iv)의 기이다.

[0324] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알킬렌; 예를 들어, 선택적으로 치환된 C₁₋₅₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₁₋₄₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₁₋₃₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₁₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₆₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₈₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₁₀₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 C₃₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₅알킬렌, 또는 선택적으로 치환된 C₃₋₄알킬렌이다.

[0325] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C₂₋₅₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₄₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₃₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₂₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₂₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₆₋₂₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₈₋₂₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₁₀₋₂₀알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₆알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₃₋₆알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₆알케닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₅알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 C₃₋₄알케닐렌이다.

[0326] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 알키닐렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C₂₋₅₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₄₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₃₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₂₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₂₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₆₋₂₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₈₋₂₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₁₀₋₂₀알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₂₋₆알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₃₋₆알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₆알키닐렌, 선택적으로 치환된 C₄₋₅알키닐렌, 또는 선택적으로 치환된 C₃₋₄알키닐렌이다.

[0327] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌; 예를 들어, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₋₅₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₋₄₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₋₃₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₄₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₆₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₈₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₁₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₂₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₃₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₄₋₆알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로C₄₋₅알킬렌, 또는 선택적으로 치환된 헤테로C₃₋₄알킬렌이다.

[0328] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 헤테로알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로 치환된 헤테로C₂₋₅₀알케닐렌,

선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 헤테로 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-4} 알케닐렌이다.

[0329] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-40} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-30} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{6-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{8-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{10-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-5} 알킬닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-4} 알킬닐렌이다.

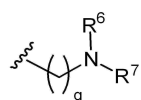
[0330] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴렌이다.

[0331] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴렌이다.

[0332] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐렌이다.

[0333] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴렌이다.

[0334] 예를 들어, 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌기이며, 화학식 (iv)의 기는 화학식의 기이다:



[0335] 식에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다.

[0336]

[0337] 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 40의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 30의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 1 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 4 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 6 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 중점을 포함하는 8 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다. 소정의 구현예에서, q는 3이다. 소정의 구현예에서, q는 4이다. 소정의 구현예에서, q는 5이다. 소정의 구현예에서, q는 6이다. 소정의 구현예에서, q는 7이다. 소정의 구현예에서, q는 8이다. 소정의 구현예에서, q는 9이다. 소정의 구현예에서, q는 10이다.

[0338] 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 수소이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고, R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이고, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은

둘다 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로부터 선택되는 동일한 기이다.

[0339] R¹은 실시예의 표 1에서 예시된 바와 같은 아미노산 측쇄를 포함하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, R¹은 열거된 아미노산 측쇄 기들 중 임의의 하나로부터 선택되는 기이다.

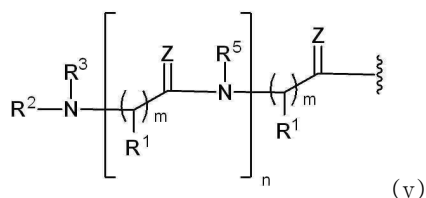
[0340] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 동일하다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 기는 상이하다. 소정의 구현예에서, R^1 기는 각각 상이하다.

[0341] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 W 는 독립적으로 0, S, 또는 NR^W 이며, R^W 는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 카르보사이클릴, 임의 치환된 헥테로사이클릴, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헥테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, W 는 0이다. 소정의 구현예에서, W 는 S이다. 소정의 구현예에서, W 는 NR^W 이다. 소정의 구현예에서, R^W 는 수소 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0342] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 Y는 독립적으로 0, S, 또는 NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 소정의 구현예에서, Y는 0이다. 소정의 구현예에서, Y는 각각 S이다. 소정의 구현예에서, Y는 NR^Y 이다. 소정의 구현예에서, R^Y 는 수소 또는 질소 보호기이다.

[0343] 소정의 구현예에서, W는 0이며 Y는 0이다. 소정의 구현예에서, W는 0이며 Y는 S이다. 소정의 구현예에서, W는 0이며 Y는 NR^{Y} 이다. 소정의 구현예에서, W는 S이며 Y는 0이다. 소정의 구현예에서, W는 S이며 Y는 S이다. 소정의 구현예에서, W는 S이며 Y는 NR^{Y} 이다. 소정의 구현예에서, W는 NR^{W} 이며 Y는 0이다. 소정의 구현예에서, W는 NR^{W} 이며 Y는 S이다. 소정의 구현예에서, W는 NR^{W} 이며 Y는 NR^{Y} 이다.

[0344] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, R^8 은 수소, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기, 또는 화학식 (v)의 기이다:



[0346] 식에서, R^2 , R^3 , R^5 , Z , m , 및 n 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며, 단, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^6 , R^7 , 또는 R^8 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0347] 소정의 구현예에서, R^8 은 수소이다.

[0348] 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (iii)의 기이다.

[0349] 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (v)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (v)의 기이고, R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (v)의 기이고, R^3 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

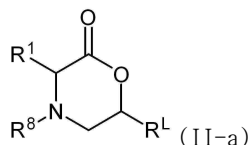
[0350] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이고 R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는

(iii)의 기이다.

[0351] 대안적으로, 소정의 구현예에서, R^8 및 인접한 R^1 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리, 예를 들어, 5-원 헤테로환형 고리, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 피롤리디닐 고리를 형성한다.

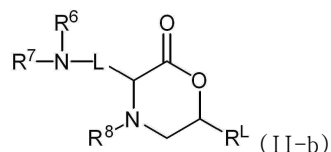
[0352] 화학식 (II)의 전술한 구현예들의 다양한 조합이 본원에서 고려된다.

[0353] 예를 들어, 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R' 는 수소이며, W 는 0이며 Y 는 0이며, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물, 또는 이의 염이다:



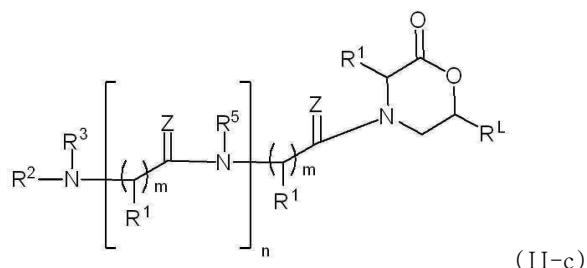
[0356] 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (v)의 기이고, R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^8 은 화학식 (v)의 기이고, R^3 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^6 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0357] 화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, $-C(=O)-O-$ 기에 대해 알파인 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-b)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0360] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

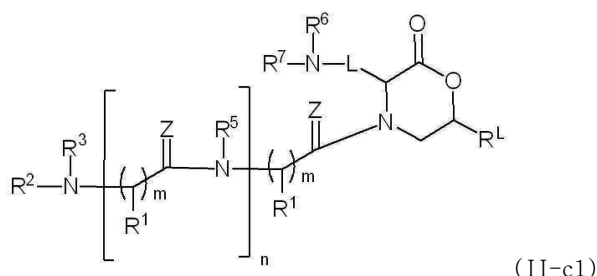
[0361] 화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, R^8 이 화학식 (v)의 기인 경우, 화학식 (II-c)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0363] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^3 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^5 는 수소이다. 소정의 구현예에서, Z 는 0이다. 소정의 구현예에서,

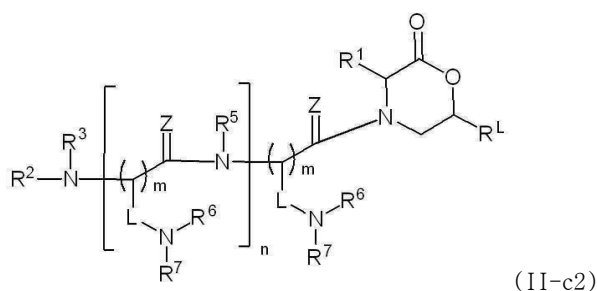
n은 0이다. 소정의 구현예에서, n은 1이다. 소정의 구현예에서, n은 2이다. 소정의 구현예에서, n은 3이다. 소정의 구현예에서, n은 4이다. 소정의 구현예에서, n은 5이다. 소정의 구현예에서, m은 1이다.

[0364] 화학식 (II-c)의 소정의 구현예에서, $-C(=O)-O-$ 기에 대해 알파인 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-c1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



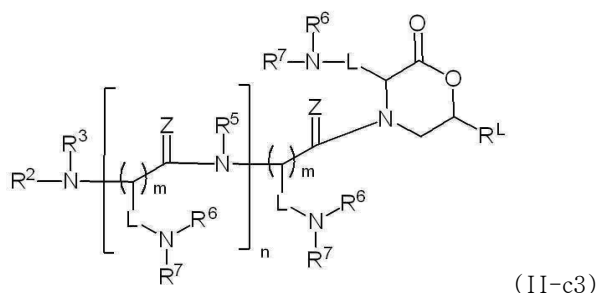
[0365] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0367] 화학식 (II-c)의 소정의 구현예에서, R^8 기에 제공된 R^1 이 각각 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-c2)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0368] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0370] 화학식 (II-c)의 소정의 구현예에서, R^1 이 각각 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-c3)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

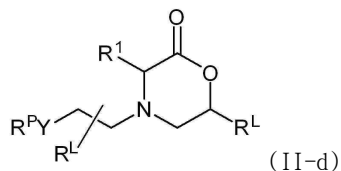


[0371] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0373]

화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, R^8 이 화학식 (i)의 기인 경우, 화학식 (II-d)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



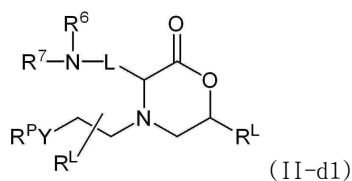
[0374]

[0375]

소정의 구현예에서, R^1 은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0376]

화학식 (II-d)의 소정의 구현예에서, $-C(=O)-O-$ 기에 대해 알파인 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-d1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



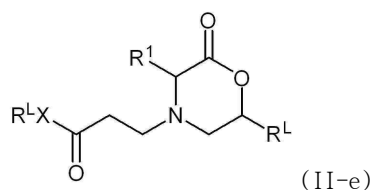
[0377]

[0379]

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0380]

화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, R^8 이 화학식 (ii)의 기인 경우, 화학식 (II-e)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



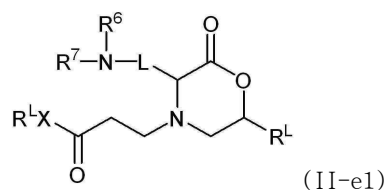
[0381]

[0383]

소정의 구현예에서, R^1 은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0384]

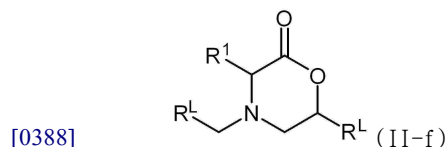
화학식 (II-e)의 소정의 구현예에서, $-C(=O)-O-$ 기에 대해 알파인 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-e1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0385]

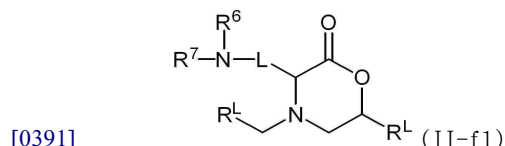
[0386] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0387] 화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, R^8 이 화학식 (iii)의 기인 경우, 화학식 (II-f)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



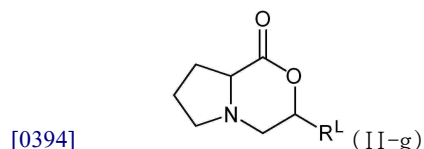
[0389] 소정의 구현예에서, R^1 은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 화학식 (iv)의 기이며 R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0390] 화학식 (II-f)의 소정의 구현예에서, $-C(=O)-O-$ 기에 대해 알파인 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (II-f1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0392] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

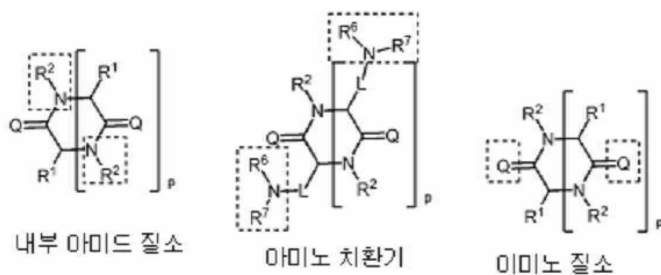
[0393] 화학식 (II-a)의 소정의 구현예에서, R^1 및 R^8 이 결합되어 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로환형 고리를 형성하는, 화학식 (II-g)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0395] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다.

[0396] 화학식 (III)의 화합물

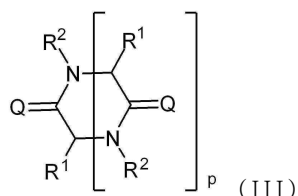
[0397] 화학식 (III)의 화합물은 동일하거나 또는 상이한 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 아미노산의 환형 축합 생성물이며, 예를 들어, 화학식 (i), (iii), 또는 (iii)의 기의 내부 아미드 질소, 아미노 치환기, 및/또는 이미노 질소에 결합된 하나 이상의 접합 부위를 추가로 포함한다. 이러한 기는 고리화 전 즉, 고리화 생성물의 아미노산 전구체에 또는 고리화 후에 접합될 수 있다.



[0398]

[0399]

따라서, 제3 양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0400]

[0401]

식에서:

[0402]

p는 중점을 포함하는 1 내지 9의 정수이며;

[0403]

각각의 경우의 Q는 독립적으로 O, S, 또는 NR^0 이며, R^0 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), (iii)의 기이며;

[0404]

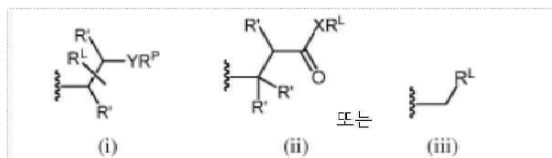
각각의 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이며; 각각의 상위의 R^{A1} 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0405]

각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며;

[0406]

화학식 (i), (ii), 및 (iii)은 다음과 같다:



[0407]

[0408]

식에서:

[0409]

각각의 경우의 R' 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0410]

X는 O, S, NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0411] Y는 O, S, NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

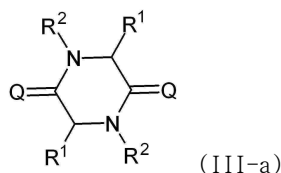
[0412] R^P 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며;

[0413] R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐, 또는 중합체이며,

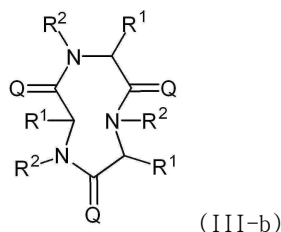
[0414] 단, R^0 , R^2 , R^6 , 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0415] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, p는 종점을 포함하는 1 내지 9의 정수이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다. 소정의 구현예에서, p는 4이다. 소정의 구현예에서, p는 5이다. 소정의 구현예에서, p는 6이다. 소정의 구현예에서, p는 7이다. 소정의 구현예에서, p는 8이다. 소정의 구현예에서, p는 9이다.

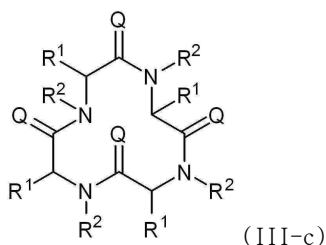
[0416] 예를 들어, p가 1인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-a)의 화합물, 또는 이의 염이다:



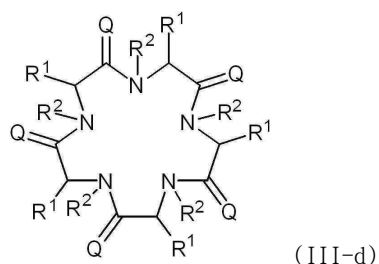
[0418] p가 2인 소정의 구현예에서, 고, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-b)의 화합물, 또는 이의 염이다:



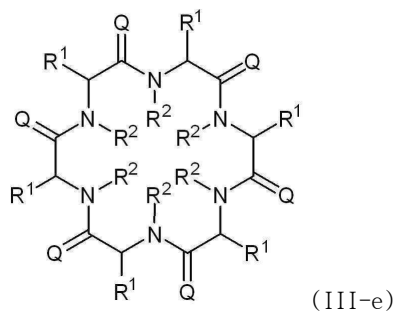
[0421] p가 3인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-c)의 화합물, 또는 이의 염이다:



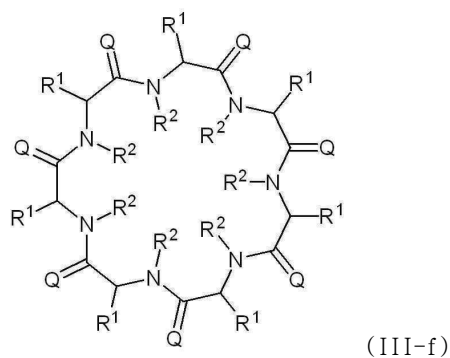
[0424] p가 4인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-d)의 화합물, 또는 이의 염이다:



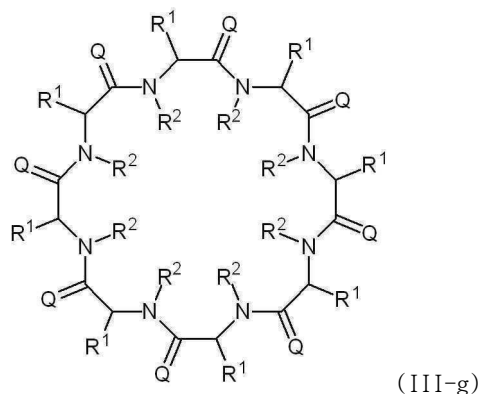
p가 5인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-e)의 화합물, 또는 이의 염이다:



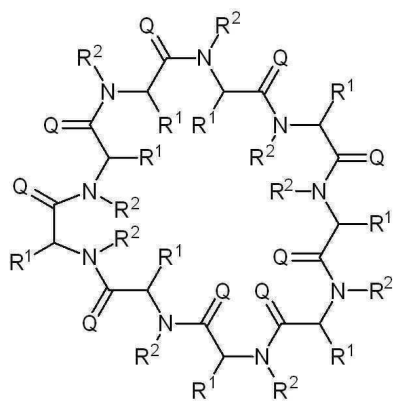
p가 6인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-f)의 화합물, 또는 이의 염이다:



p가 7인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-g)의 화합물, 또는 이의 염이다:

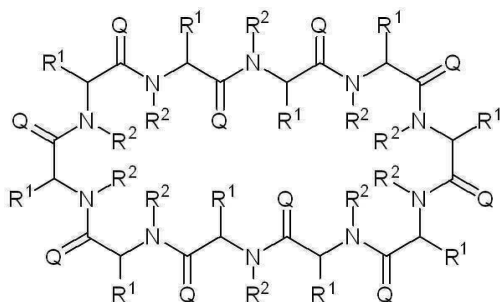


p가 8인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-h)의 화합물, 또는 이의 염이다:



(III-h)

p가 9인 소정의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-i)의 화합물, 또는 이의 염이다:



(III-i)

일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^1 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 2개 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 는 각각 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 2개 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 하나는 선택적으로는 치환된 알킬이며, 나머지는 수소이다.

일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, Q는 각각 독립적으로 O, S, 또는 NR^0 이며, R^0 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 O이다. 소정의 구현예에서, Q는 각각 O이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 S이다. 소정의 구현예에서, Q는 각각 S이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, Q는 각각 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, R^0 는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이다.

소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴이다.

소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

[0447] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0448] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐이다.

[0449] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.

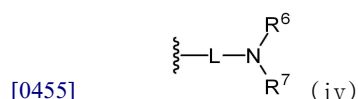
[0450] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.

[0451] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.

[0452] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.

[0453] 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^1 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기는, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 아미노기(예를 들어, $-NR^6R^7$), 선택적으로는 치환된 하이드록실기(예를 들어, $-OR^6$), 선택적으로는 치환된 티올기(예를 들어, $-SR^6$), 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로 치환될 수 있으며, 각각의 경우의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 및 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0454] 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 $-N(R^6)(R^7)$ 의 아미노기로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기이다. 이 경우, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식의 기이다:

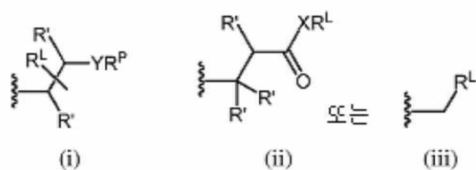


[0457] 식에서:

[0458] L은 선택적으로는 치환된 알킬렌, 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 또는 이들의 조합이며,

[0459] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0460] 단, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며:



[0461]

[0462] 식에서, R^1 , X , Y , R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0463] 소정의 구현예에서, R^1 중 2개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 3개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 4개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 5개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. R^1 중 6개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 7개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 8개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 중 9개 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다.

[0464] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬렌이다.

[0465] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐렌이다.

[0466] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 알킬닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬닐렌이다.

[0467] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{8-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{10-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-5} 알킬렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{3-4} 알킬렌이다.

[0468] 소정의 구현예에서, L 은 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-6} 알

케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₆알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₆알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₅알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₄알케닐렌이다.

[0469] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로알킬닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₄₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₃₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₂₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₂₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₈₋₂₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₆알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₆알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₆알킬닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₅알킬닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₄알킬닐렌이다.

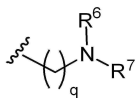
[0470] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅₋₈ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅ 카르보사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 C₆ 카르보사이클릴렌이다.

[0471] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴렌이다.

[0472] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐렌이다.

[0473] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴렌이다.

[0474] 예를 들어, 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌기이고, 화학식 (iv)의 기는 화학식의 기이다:



[0475]

[0476] 식에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다.

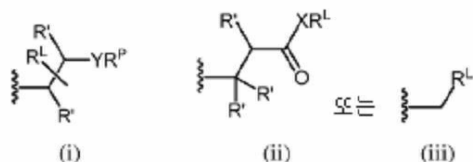
[0477] 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 40의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 30의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 4 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 6 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 8 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다. 소정의 구현예에서, q는 3이다. 소정의 구현예에서, q는 4이다. 소정의 구현예에서, q는 5이다. 소정의 구현예에서, q는 6이다. 소정의 구현예에서, q는 7이다. 소정의 구현예에서, q는 8이다. 소정의 구현예에서, q는 9이다. 소정의 구현예에서, q는 10이다.

[0478] 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 수소이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 수소이고 R⁷은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 수소이고 R⁷은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 수소이고 R⁷은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶는 수소이고 R⁷은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 독립적으로 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 독립적으로 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 독립적으로 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 둘다 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로부터 선택되는 동일한 기이다.

[0479] R¹은 실시예의 표 1에서 예시된 바와 같은 아미노산 측쇄를 포함하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, R¹은 열거된 아미노산 측쇄 기들 중 임의의 하나로부터 선택되는 기이다.

[0480] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 동일하다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 기는 상이하다. 소정의 구현예에서, R^1 기는 각각 상이하다.

[0481] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다:



[0482]

[0483] 식에서, R' , X , Y , R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0484] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

[0485] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0486] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐이다.

[0487] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.

[0488] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.

[0489] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.

[0490] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.

[0491] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 질소 보호기이다.

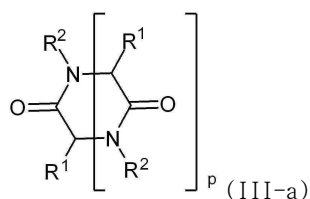
[0492] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다.

[0493] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii) 이외의 기이며; 이 경우, 하나 이상의

R^0 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이거나, 또는 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^1 에 의해 포함되는 R^6 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^2 는 둘다 수소이며, 하나 이상의 R^0 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이거나, 또는 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^1 에 의해 포함되는 R^6 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0494] 화학식 (III)의 전술한 구현예들의 다양한 조합이 본원에서 고려된다.

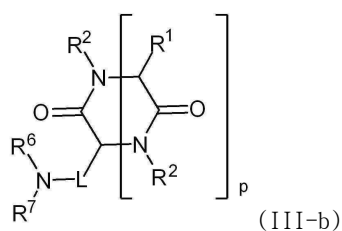
[0495] 예를 들어, 소정의 구현예에서, Q는 각각 0이며, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-a)의 화합물, 또는 이의 염이다:



[0496]

[0498] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 각각 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다.

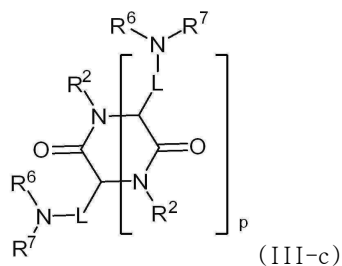
[0499] 화학식 (III-a)의 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (III-b)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0500]

[0501] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 각각 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다. 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0502] 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기인 화학식 (III-a)의 소정의 구현예에서, , 화학식 (III-c)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



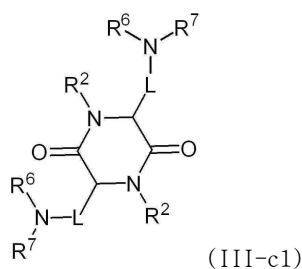
[0503]

[0505]

소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다. 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0506]

화학식 (III-c)의 소정의 구현예에서, p는 1이며, 화학식 (III-c1)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



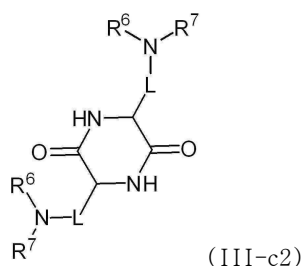
[0507]

[0508]

소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0509]

화학식 (III-c1)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 가 수소이고, 화학식 (III-c2)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



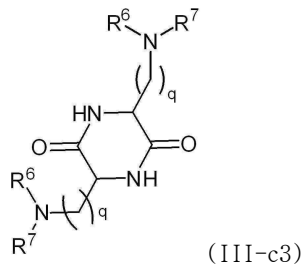
[0510]

[0512]

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예

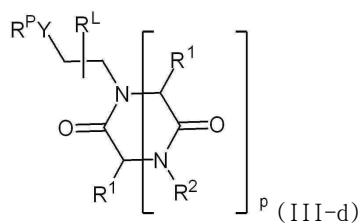
서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0513] L이 선택적으로는 치환된 알킬렌인 화학식 (III-c1)의 소정의 구현예에서, , 화학식 (III-c3)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



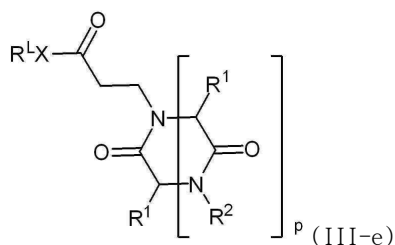
[0516] 식에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 10의 정수이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0517] R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이며 각각의 경우의 R' 는 수소인 화학식 (III-a)의 소정의 구현예에서, , 화학식 (III-d)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0520] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R' 는 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다.

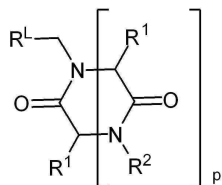
[0521] R^2 중 하나 이상이 화학식 (ii)의 기이며 각각의 경우의 R' 는 수소인 화학식 (III-a)의 소정의 구현예에서, 화학식 (III-e)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0523] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R' 는 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^2 는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예

에서, p 는 3이다.

[0524] R² 중 하나 이상이 화학식 (iii)의 기인 화학식 (III-a)의 소정의 구현예에서, 화학식 (III-f)의 화합물, 또는
이의 염을 제공한다:

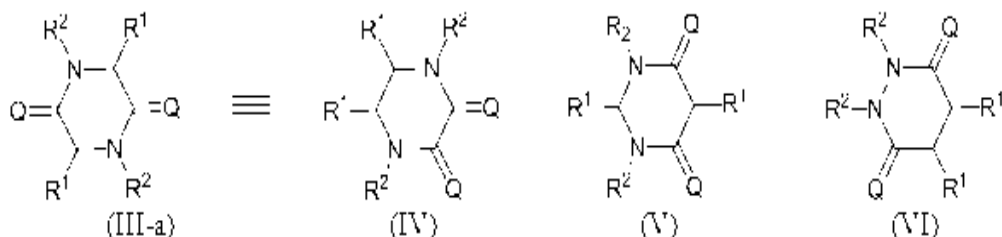


[0525]

[0526] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R'는 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R¹은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R²는 수소이다. 소정의 구현예에서, R² 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R² 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R² 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다.

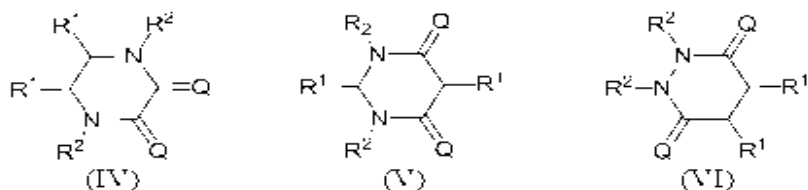
[0527] 화학식 (IV), (V), 및 (VI)의 화합물

[0528] 화학식 (IV), (V), 및 (VI)의 화합물은, 아미노산 출발 물질로부터 구성되지 않지만, 동일한 분자식 및 환형 모티프를 공유하며, 따라서, 화학식 (III-a)의 화합물의 구조 이성질체이다. 본 발명은 각각을 본 발명의 예시적인 APPL 구조 이성질체로서 포함한다.



[0529]

[0530] 따라서, 보다 다른 양태에서, 화학식 (IV), (V), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0532]

[0533] 식에서:

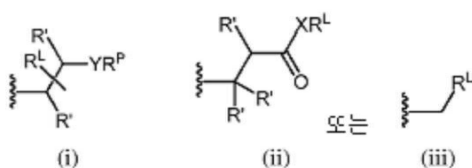
[0534] 각각의 경우의 Q는 독립적으로 0, S, 또는 NR^0 이며, R^0 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), (iii)의 기이며;

[0535] 각각의 경우의 R¹은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된

아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이며; 각각의 상황의 R^{A1} 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 결합되어 선택적으로는 치환된 헤테로환형 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0536] 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이며;

[0537] 화학식 (i), (ii), 및 (iii)은 다음과 같다:



[0538]

[0539] 식에서:

[0540] 각각의 경우의 R' 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0541] X 는 O, S, NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0542] Y 는 O, S, NR^Y 이며, R^Y 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0543] R^P 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며;

[0544] R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알키닐, 또는 중합체이며,

[0545] 단, R^0 , R^2 , R^6 , 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

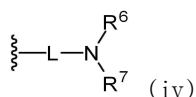
[0546] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 Q 는 독립적으로 O, S, 또는 NR^Q 이며, R^Q 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 O이다. 소정의 구현예에서, Q 는 각각 O이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 S이다. 소정의 구현예에서, Q 는 각각 S이다. 소정의 구현예에서, Q 중 하나 이상은 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, Q 는 각각 NR^Z 이다. 소정의 구현예에서, R^Q 는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0547] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R' 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 는 각각 수소이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예

를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 2개 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 소정의 구현예에서, R' 중 하나는 선택적으로는 치환된 알킬이며, 나머지는 수소이다.

- [0548] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, 또는 $-SR^{A1}$ 이다.
- [0549] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴이다.
- [0550] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.
- [0551] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.
- [0552] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐이다.
- [0553] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.
- [0554] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.
- [0555] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.
- [0556] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.
- [0557] 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^1 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기는, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 아미노기(예를 들어, $-NR^6R^7$), 선택적으로는 치환된 하이드록실기(예를 들어, $-OR^6$), 선택적으로는 치환된 티올기(예를 들어, $-SR^6$), 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로 치환될 수 있으며, 각각의 경우의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 및 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.
- [0558] 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 $-N(R^6)(R^7)$ 의 아미노기로 치환된 알킬, 알케닐, 알키

닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기이다. 이 경우, 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 하기 화학식의 기이다:

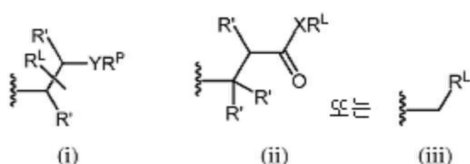


식에서:

L은 선택적으로는 치환된 알킬렌, 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 또는 이들의 조합이며,

R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되는데;

단, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다:



식에서, R' , X, Y, R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

소정의 구현예에서, R^1 은 둘다 화학식 (iv)의 기이다.

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬렌이다.

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐렌이다.

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알키닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-40} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-30} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{10-20} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐렌, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐렌이다.

소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로알킬렌; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-40} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-30} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{4-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{6-20} 알킬렌, 선택적으로는 치환된

헤테로C₈₋₂₀알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₋₆알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₆알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₆알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₆알킬렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₅알킬렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₄알킬렌이다.

[0572] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로알케닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₄₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₃₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₂₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₂₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₈₋₂₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₆알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₆알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₆알케닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₅알케닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₄알케닐렌이다.

[0573] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로알키닐렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₄₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₃₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₂₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₂₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₈₋₂₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₆알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₆알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₆알키닐렌, 선택적으로는 치환된 헤테로C₄₋₅알키닐렌, 또는 선택적으로는 치환된 헤테로C₃₋₄알키닐렌이다.

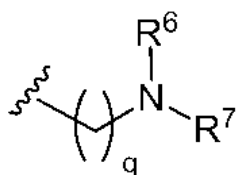
[0574] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅₋₈ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 C₅ 카르보사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 C₆ 카르보사이클릴렌이다.

[0575] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴렌이다.

[0576] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐렌이다.

[0577] 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴렌, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴렌, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴렌, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴렌이다.

[0578] 예를 들어, L이 선택적으로는 치환된 알킬렌기인 소정의 구현예에서, 화학식 (iv)의 기는 하기 화학식의 기이다:



[0579] .

[0580] 식에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 50의 정수이다.

[0581] 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 40의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 30의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 1 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 4 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 6 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 종점을 포함하는 8 내지 20의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다. 소정의 구현예에서, q는 3이다. 소정의 구현예에서, q는 4이다. 소정의 구현예에서, q는 5이다. 소정의 구현예에서, q는 6이다. 소정의 구현예에서, q는 7이다. 소정의 구현예에서, q는 8이다. 소정의 구현예에서,

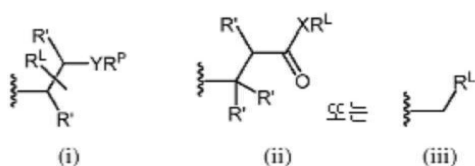
q는 9이다. 소정의 구현예에서, q는 10이다.

[0582] 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 수소이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이며 R^7 은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이며 R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이며 R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 수소이며 R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)로부터 선택되는 동일한 기이다.

[0583] R^1 은 실시예의 표 1에서 예시된 바와 같은 아미노산 측쇄를 포함하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, R^1 은 열거된 아미노산 측쇄 기들 중 임의의 하나로부터 선택되는 기이다.

[0584] 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 동일하다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 기는 상이하다. 소정의 구현예에서, R^1 기는 각각 상이하다.

[0585] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다:



[0586] 식에서, R' , Y , R^L , 및 R^P 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0587]

[0588] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬이며; 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알킬이다.

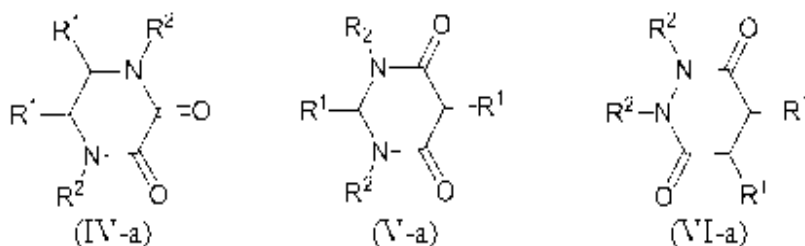
[0589] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알케닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알케닐이다.

[0590] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알키닐, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{3-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-6} 알키닐, 선택적으로는 치환된 C_{4-5} 알키닐, 또는 선택적으로는 치환된 C_{3-4} 알키닐이다.

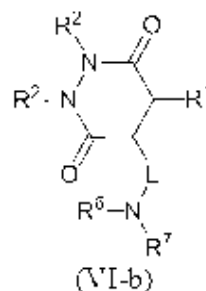
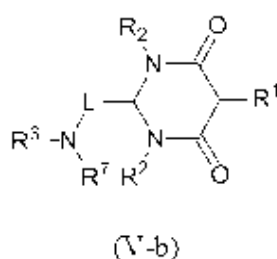
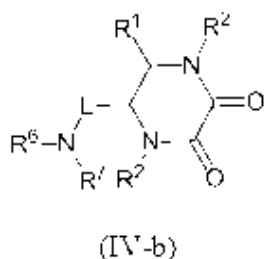
[0591] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-8} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 C_5 카르보사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 C_6 카르보사이클릴이다.

[0592] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 3-14원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 3-10원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-8원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로사이클릴이다.

- [0593] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 페닐이다.
- [0594] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 선택적으로는 치환된 5-14원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-10원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5-6원의 헤테로아릴, 선택적으로는 치환된 5원의 헤테로아릴, 또는 선택적으로는 치환된 6원의 헤테로아릴이다.
- [0595] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 질소 보호기이다.
- [0596] 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다.
- [0597] 소정의 구현예에서, R^2 는 각각 화학식 (i), (ii), 또는 (iii) 이외의 기이며; 이 경우, 하나 이상의 R^0 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이거나, 또는 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^1 에 의해 포함되는 R^6 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기인 결과가 뒤따른다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^2 는 둘다 수소이며, 따라서 하나 이상의 R^0 는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이거나, 또는 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이며, R^1 에 의해 포함되는 R^6 또는 R^7 중 하나 이상은 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.
- [0598] 화학식 (IV), (V), 및 (VI)의 전술한 구현예들의 다양한 조합이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 각각의 경우의 Q가 0인 소정의 구현예에서, 화학식 (IV), (V), 또는 (VI)의 화합물은 화학식 (IV-a), (V-a), 또는 (VI-a)의 화합물, 또는 이의 염이다:



- [0599] .
- [0600] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다.
- [0601] 하나 이상의 R^1 이 화학식 (iv)의 기인 화학식 (IV-a), (V-a), 또는 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-b), (V-b), 또는 (VI-b)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



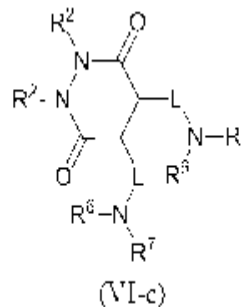
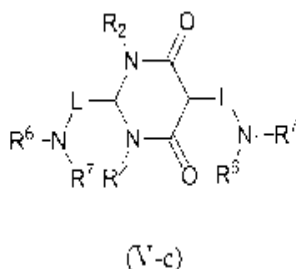
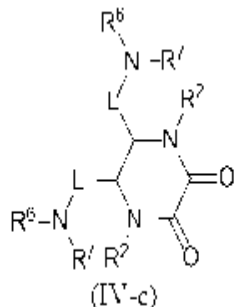
[0602]

[0603]

소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0604]

R^1 기가 둘다 화학식 (iv)의 기인 화학식 (IV-b), (V-b), 또는 (VI-b)의 소정의 구현예에서, (IV-c), (V-c), 또는 (VI-c)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



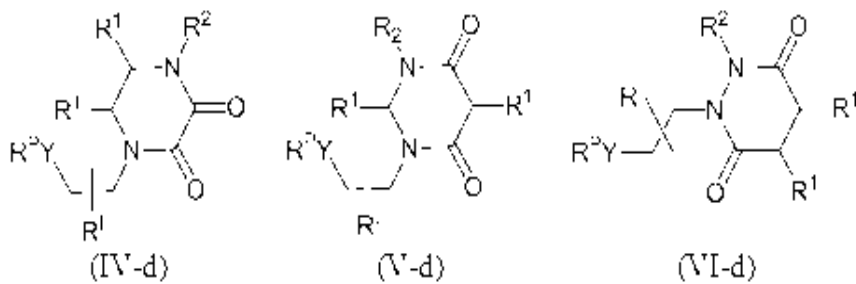
[0605]

[0606]

소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 중 하나 이상은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, L은 선택적으로는 치환된 알킬렌이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 는 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^7 은 화학식 (iii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^6 및 R^7 은 둘다 독립적으로 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기이다.

[0607]

R^2 중 하나 이상은 화학식 (i)의 기이며 각각의 경우의 R^1 는 수소인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-d), (V-d), 및 (VI-d)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



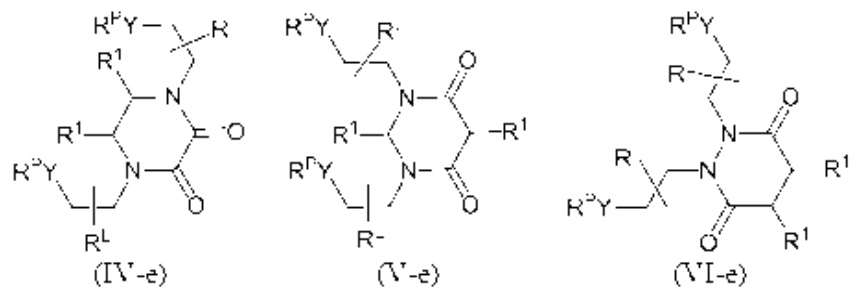
[0608]

[0609]

소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 각각 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 알키닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다.

[0610]

R^2 가 둘다 화학식 (i)의 기이며 각각의 경우의 R' 는 수소인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-e), (V-e), 및 (VI-e)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



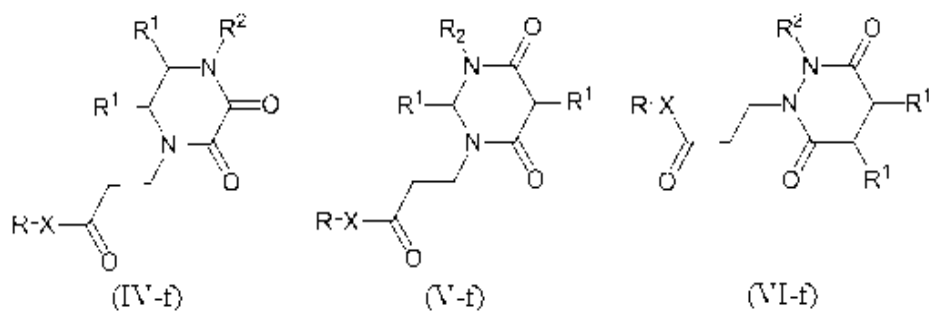
[0611]

[0612]

소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다.

[0613]

R^2 중 하나 이상이 둘다 화학식 (ii)의 기이며 각각의 경우의 R' 는 각각 수소인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-f), (V-f), 및 (VI-f)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



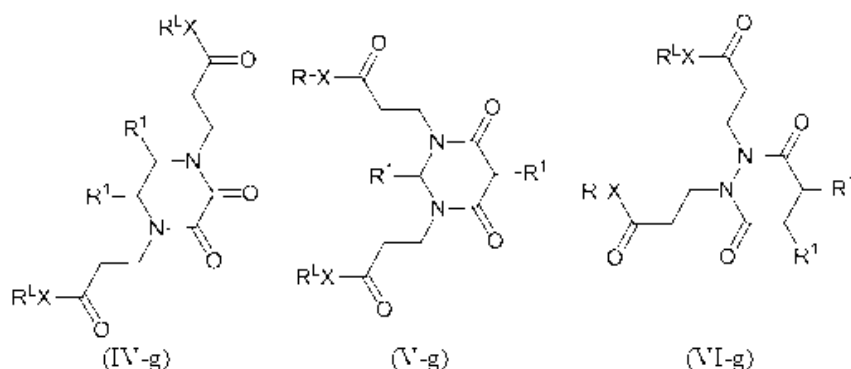
[0614]

[0615]

소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 각각 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치

환된 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다.

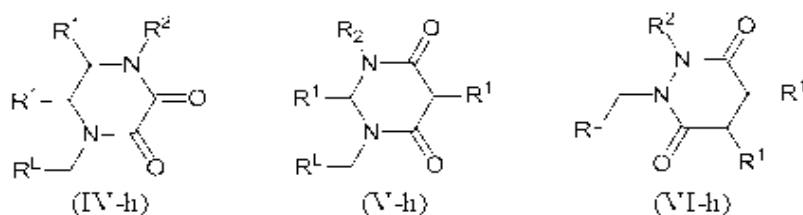
[0616] R^2 가 둘다 화학식 (ii)의 기이며 각각의 경우의 R' 는 수소인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, 경우, (IV-g), (V-g), 및 (VI-g)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0617]

[0618] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^1 은 각각 화학식 (iv)의 기이다.

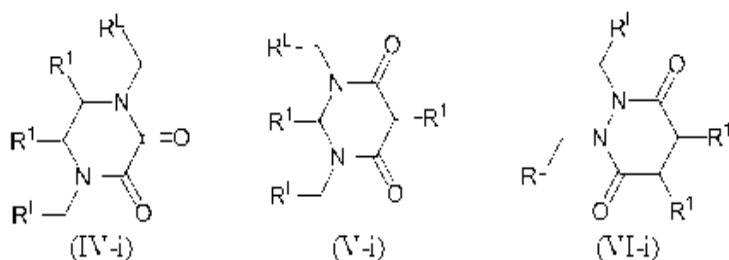
[0619] R^2 중 하나 이상이 화학식 (iii)의 기인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-h), (V-h), 및 (VI-h)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



[0620]

[0621] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 또는 선택적으로는 치환된 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (i)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (ii)의 기이다. 소정의 구현예에서, R^2 는 화학식 (iii)의 기이다.

[0622] R^2 가 둘다 화학식 (iii)의 기인 화학식 (IV-a), (V-a), 및 (VI-a)의 소정의 구현예에서, (IV-e), (V-e), 및 (VI-e)의 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:



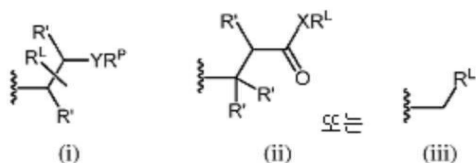
[0623]

[0624] 소정의 구현예에서, R^1 중 하나 이상은 화학식 (iv)의 기이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^1 은 화학식

(iv)의 기이다.

[0625] 화학식 (i), (ii), 및 (iii)의 기

[0626] 앞서의 논의로부터 이해한 바와 같이, APPL, 및 특히, 화학식 (I), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 APPL 화합물은 각각 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기 중 하나 이상을 포함한다:



[0627]

[0628] 식에서:

[0629] 각각의 경우의 R'는 독립적으로 수소 또는 선택적으로는 치환된 알킬이며;

[0630] X는 O, S, NR^X이며, R^X는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

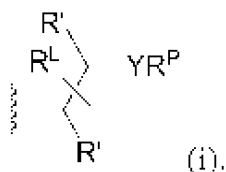
[0631] Y는 O, S, NR^Y이며, R^Y는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0632] R^P는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이며;

[0633] R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₋₅₀ 알킬, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알케닐, 선택적으로는 치환된 C₂₋₅₀ 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₋₅₀ 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알케닐, 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀ 알키닐, 또는 중합체이다.

[0634] 화학식 (II)의 경우, 화학식 (i)의 기 중 하나 이상은, 예를 들어, 화합물 (i-x)의 모노첨가와, 뒤이어 내부 고리화에 의해, 스캐폴드의 일부로서 삽입된다. 예를 들어, 도식 2를 참조한다.

[0635] 소정의 구현예에서, APPL, 및 특히, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물은 이에 결합된 화학식 (i)의 기를 하나 이상 포함한다:



[0636]

[0637] 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, Y는 O이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, Y는 S이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, Y는 NR^Y이며, R^Y는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, Y는 NR^Y이며, R^Y는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, 각각의 경

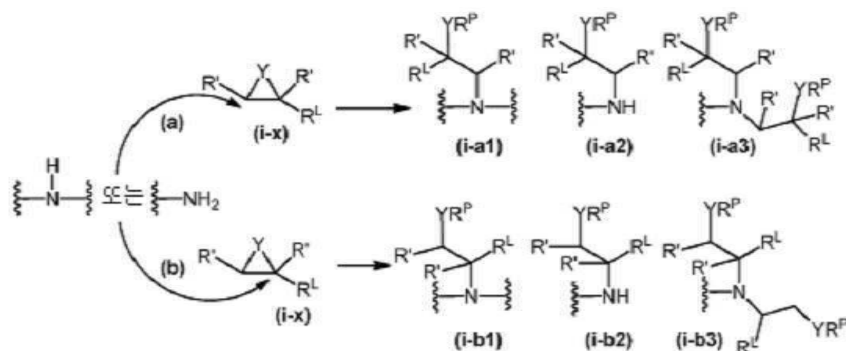
우의 R'는 수소이다.

[0638]

본원에서 사용된 바와 같이, R^L 기가 예를 들어, 화학식 (i)의 기의 탄소-탄소 결합을 이등분하는 것으로 표시되는 경우, R^L이 어느 한 탄소에서 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘의 최소로 입체 방해를 받는 탄소에서의 아미노기 또는 아미드기의 친핵성 공격은 화학식 (i-a1), (i-a2), 또는 (i-a3)의 기를 제공하며 (경로 a), 한편, 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘의 보다 많은 입체 방해를 받는 탄소에서의 친핵성 공격은 화학식 (i-b1), (i-b2), 또는 (i-b3)의 기를 제공하며 (경로 b), 이 때, R^P는 수소이다(도식 6). 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에 결합된 첨가 방식의 우선도, 또는 이의 결여에 의존하여, 경로 (a) 및 경로 (b)를 통해 생기는 생성물들의 혼합물을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 화학식에서 표시되는 이등분기 R^L은 모든 고려되는 첨가 방식을 포함하고자 한다.

[0639]

도식 6.



[0640]

생성되는 하이드록실,

티올, 또는 아미노기 -YR^P (R^P가 수소임)는 통상적인 방법을 이용하여 선택적으로 치환된 기로 전환될 수 있으며, 이 때, R^P는 수소 이외의 기, 즉, R^P는 독립적으로 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기로부터 선택된다. 하이드록실, 티올, 또는 아미노 모이어티의 알킬화, 아실화, 및/또는 보호는 당해 기술분야에 잘 공지된 방법이며; 예를 들어, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Method of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987을 참조한다. 예를 들어, 소정의 비-한정적인 구현예에서, 하이드록실, 티올, 또는 아미노 모이어티 -YR^P (R^P가 수소임)는 화학식 R^P-X²의 친전자체와 반응하여, 화학식 (i)의 치환된 하이드록실, 티올, 및 아미노기를 제공할 수 있으며, 여기서, R^P는 수소 이외의 기이며, X²는 이탈기이다.

[0641]

화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 수소이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 알킬이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 알케닐이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 알키닐이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 아릴이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 선택적으로는 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 황 원자에 결합된 경우 황 보호기이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, R^P는 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기이다.

[0642] 본 개시를 통해, 화학식 (i)의 기가 화학식 (i-a)의 기 또는 화학식 (i-b)의 기로 표시되는 것으로 이해된다:

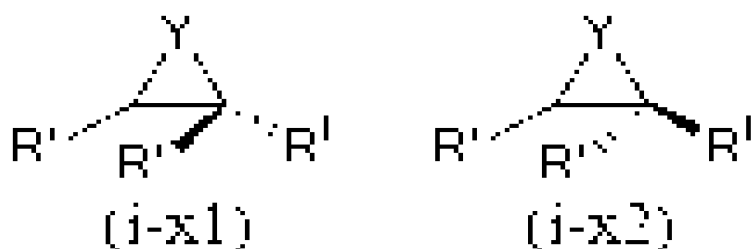


[0644]

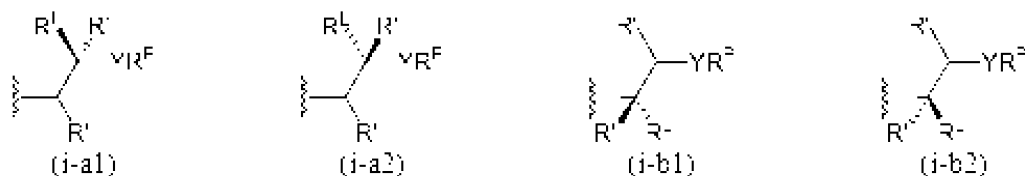
[0645] 소정의 구현예에서, 반응 혼합물은 화학식 (i-b)보다는 화학식 (i-a)의 기에 접합된 APPL을 더 많이 포함하는 APPL의 혼합물을 제공하는데, 예를 들어, 반응 혼합물은 화학식 (i-a)의 기에 접합된 APPL을 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 99% 초과, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 95% 내지 약 100%, 또는 약 99% 내지 약 100%로 포함한다.

[0646]

소정의 구현예에서, 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 카이랄로서, 즉, (*R*) 또는 (*S*) 입체 화학을 가진다. 카이랄 에폭사이드, 티이란, 및 아지리딘은 유기 합성 분야의 당업자에게 친숙한 다양한 소스들로부터 취득될 수 있다. 일부 구현예에서, 카이랄 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 상업적으로 얻어진다. 일부 구현예에서, 카이랄 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법에 따라 합성되며, 예를 들면 1차 및 2차 알릴 알코올의 2,3-에폭시알코올로의 샤프리스 에폭시화(Sharpless epoxidation)가 있으나 이로 한정되지 않는다(예를 들어, Katsuki et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974; Hill et al., Org. Syn., Coll. Vol. 7, p.461 (1990); Vol. 63, p.66 (1985); Katsuki et al., Org. React. 1996, 48, 1-300 참조). 일부 구현예에서, 카이랄 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)의 분리로부터 취득된다. 일부 구현예에서, 카이랄 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 카이랄 크로마토그래피를 이용한 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 분리에 의해 취득된다. 카이랄성은, 예를 들어, 카이랄 유도제를 이용한 광학 활성 화합물의 화학적 변형이 카이랄성을 평가하는데 유용한 일부 방법인 경우, 결합된 중원자(heavy atom)를 함유하는 화합물의 결정 구조의 취득, 화합물의 광학 회전의 취득, 및/또는 NMR 분석과 같은 다양한 방법으로 특징화될 수 있다.



[0648]



[0649]

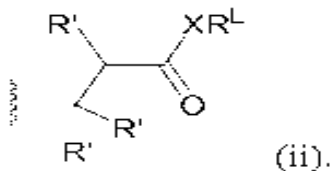
[0650] 소정의 구현예에서, 화학식 (i-x1)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘은 카이랄이며, 접합 반응은 위치선택성이며, 반응은 화학식 (i-b1)보다는 화학식 (i-a1)의 기에 접합된 APPL을 더 많이 포함하는 APPL의 카이랄 혼합물을 제공하는데, 예를 들어, 반응 혼합물은 화학식 (i-a1)에 결합된 APPL을 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 99% 초과, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 95% 내지 약 100%, 또는 약 99% 내지 약 100%로 포함한다.

[0651]

화학식 (i-x2)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘이 카이랄인 다른 구현예에서, 접합 반응은 위치선택성이

며, 반응은 화학식 (i-b2)보다는 화학식 (i-a2)의 기에 접합된 APPL을 더 많이 포함하는 APPL의 카이랄 혼합물을 제공하는데, 예를 들어, 반응 혼합물은 화학식 (i-a2)에 결합된 APPL을 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 99% 초과, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 95% 내지 약 100%, 또는 약 99% 내지 약 100%로 포함한다.

[0652] 소정의 구현예에서, APPL, 및 특히, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 또는 (VI)의 화합물은 이에 결합된 화학식 (ii)의 기를 하나 이상 포함한다:



[0653]

[0654] 화학식 (ii)의 소정의 구현예에서, X는 O이다. 화학식 (ii)의 소정의 구현예에서, X는 S이다. 화학식 (ii)의 소정의 구현예에서, X는 NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알키닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 화학식 (ii)의 소정의 구현예에서, X는 NR^X 이며, R^X 는 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이다. 화학식 (i)의 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R' 는 수소이다.

[0655] 소정의 구현예에서, APPL, 및 특히, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 또는 (VI)의 화합물은 이에 결합된 화학식 (ii)의 기를 하나 이상 포함한다:



[0656]

[0657] (iii).

[0658] 일반적으로 위에서 정의된 바와 같이, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알키닐, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{1-50} 알킬, 선택적으로는 치환된 헤테로 C_{2-50} 알케닐, 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 헤테로알키닐, 또는 중합체이다. R^L 기는 친유성, 소수성, 및/또는 비-극성 기를 포함하는 것으로 의도되나, 이런 용어가 R^L 의 범위를 한정해서는 안된다.

[0659] 소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 C_{1-50} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-50} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-40} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-30} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_8 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_9 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{10} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{11} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{12} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{13} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{14} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{15} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{16} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{17} 알킬이다. 소정의 구현예에서,

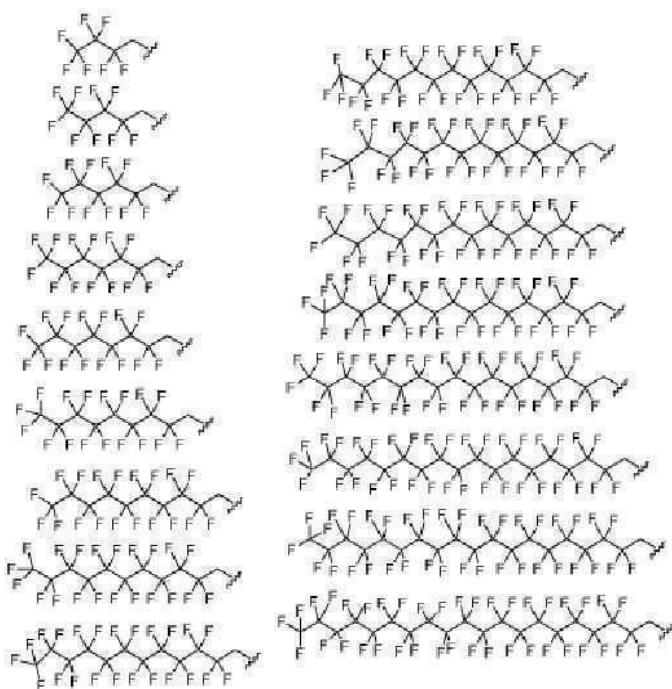
R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{18} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{19} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{20} 알킬이다. 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^L 기는 비치환된 알킬기이다.

[0660]

소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 비치환된 알킬이다. 예시적인 비치환된 알킬기로는, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$, $-C_{16}H_{33}$, $-C_{17}H_{35}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{19}H_{39}$, $-C_{20}H_{41}$, $-C_{21}H_{43}$, $-C_{22}H_{45}$, $-C_{23}H_{47}$, $-C_{24}H_{49}$, 및 $-C_{25}H_{51}$ 을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0661]

소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 치환된 알킬이다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 하나 이상의 불소 치환기로 치환된 알킬이다. 예시적인 불소화된 알킬기로는 다음을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



[0662]

[0663]

소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-50} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-40} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-30} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_8 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_9 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{10} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{11} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{12} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{13} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{14} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{15} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{16} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{17} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{18} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{19} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{20} 알케닐이다. 전술한 구

현예들 중 임의의 구현예에서, R^L 기는 비치환된 알케닐기이다.

[0664] 예시적인 비치환된 알케닐기로는 다음을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



[0665]

[0666] R^L 이 C_{6-50} 알킬 또는 C_{6-50} 알케닐기로서 정의되는 구현예에서, 이런 기들은 친유성 기("지질 테일(lipid tail)"로도 지칭됨)를 포함하는 것으로 의미된다. 친유성 기는 지방, 왁스, 오일, 지방산 등을 포함하는 분자들의 군을 포함한다. 이들 지질 기 상에 존재하는 지질 테일은, 이 지질 테일이 이중 결합을 포함하느냐의 여부에 따라 포화 및 불포화될 수 있다. 지질 테일은 또한, 종종 중간 길이(즉, 탄소를 7개 내지 12개로 포함하는 테일, 예를 들어, C_{7-12} 알킬 또는 C_{7-12} 알케닐), 긴 길이(즉, 탄소를 12개 초과 22개 이하로 포함하는 테일, 예를 들어, C_{13-22} 알킬 또는 C_{13-22} 알케닐), 또는 매우 긴 길이(즉, 탄소를 22개 초과로 포함하는 테일, 예를 들어, C_{23-30} 알킬 또는 C_{23-30} 알케닐)로 분류되는 상이한 길이를 가질 수 있다.

[0667]

소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{2-50} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-50} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-40} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-30} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{6-20} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{8-20} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_8 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_9 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{10} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{11} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{12} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 C_{13} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은

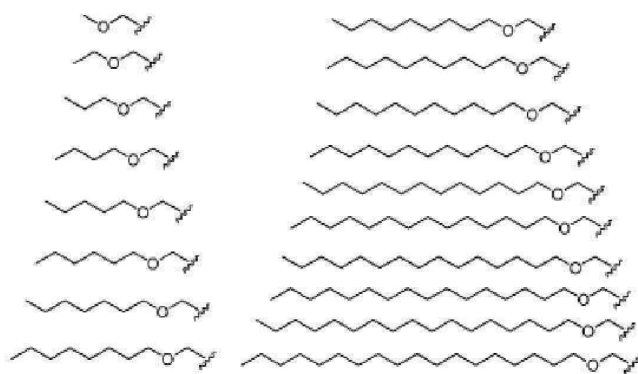
선택적으로는 치환된 C₁₄알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₅알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₆알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₇알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₈알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₁₉알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 C₂₀알킬닐이다. 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^L기는 비치환된 알킬닐기이다.

[0668]

소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₋₅₀ 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₅₀ 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₄₀ 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₃₀알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀₋₂₀알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₈알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₉알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₁알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₂알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₃알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₄알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₅알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₆알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₇알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₈알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₉알킬이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₀알킬이다. 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^L기는 비치환된 헤테로알킬기이다.

[0669]

예시적인 비치환된 헤테로알킬기로는 다음을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.



[0670]

[0671]

소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₅₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₄₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₃₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₈₋₂₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₈알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L은 선택적으로는 치환된 헤테로C₉

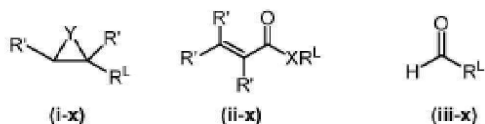
알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₁알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₂알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₃알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₄알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₅알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₆알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₇알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₈알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₉알케닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₀알케닐이다. 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^L 기는 비치환된 헤테로알케닐기이다.

[0672] 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₋₅₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₅₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₄₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₃₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₆₋₂₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₈₋₂₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₈알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₉알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₀알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₁알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₂알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₃알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₄알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₅알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₆알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₇알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₈알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₁₉알킬닐이다. 소정의 구현예에서, R^L 은 선택적으로는 치환된 헤테로C₂₀알킬닐이다. 전술한 구현예들 중 임의의 구현예에서, R^L 기는 비치환된 헤테로알킬닐기이다.

[0673] 소정의 구현예에서, R^L 중 하나 이상은 중합체이다. 본원에서 사용된, "중합체"란, 반복적인 공유 결합된 구조 단위를 3개 이상(예를 들어, 10개, 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개 이상 등)으로 포함하는 화합물을 지칭한다. 중합체는 소정의 구현예에서 생체적합성(즉, 비-독성)이다. 예시적인 중합체로는, 셀룰로스 중합체(예를 들어, 하이드록시에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)), 텍스트란 중합체, 폴리말레산 중합체, 폴리(아크릴산) 중합체, 폴리(비닐알코올) 중합체, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중합체, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 중합체, 및 이들의 조합을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0674] **추가적인 제조 방법**

[0675] 본원에서 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해, APPL 전구체를, 예를 들어, 화학식 (i-x)의 에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘, 화학식 (ii-x)의 α, β -불포화된 에스테르, 티오에스테르, 또는 아마이드, 또는 화학식 (iii-x)의 알데하이드로부터 선택되는 하나 이상의 접합 시약으로 처리하여, APPL을 제공한다.



[0676]

[0677]

예를 들어, 일 양태에서, 유기 용매(예를 들어, EtOH)에서 전구체를 화학식 (i-x)의 하나 이상의 접합 시약과 함께 가열하여, 원하는 APPL을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 (i)의 기로 관능화된 APPL을 제조하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 혼합물은 중점을 포함하는 약 100℃ 내지 약 200℃, 예를 들어, 약 150℃에서 가열된다.

[0678]

또 다른 양태에서, 유기 용매(예를 들어, EtOH)에서 전구체를 화학식 (ii-x)의 하나 이상의 접합 시약과 함께 가열하여, 원하는 APPL을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 (ii)의 기로 관능화된 APPL을 제조하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 혼합물은 중점을 포함하는 약 50℃ 내지 약 100℃, 예를 들어, 약 90℃에서 가열된다.

[0679]

또 다른 양태에서, 유기 용매(예를 들어, THF)에서 전구체를 화학식 (iii-x)의 하나 이상의 접합 시약 및 환원제(예를 들어, NaBH(OAc)₃)와 함께 혼합하여, 원하는 APPL을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 (iii)의 기로 관능화된 APPL을 제조하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 반응 혼합물의 온도는 실온 혼합물이다.

[0680]

하나의 접합 시약만 사용되는 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^L은 APPL에서 동일하다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^L은 동일하며, R^L은 선택적으로는 치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^L은 동일하며, R^L은 비치환된 알킬이다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^L은 동일하며, R^L은 -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -C₉H₁₉, -C₁₀H₂₁, -C₁₁H₂₃, -C₁₂H₂₅, -C₁₃H₂₇, -C₁₄H₂₉, -C₁₅H₃₁, -C₁₆H₃₃, -C₁₇H₃₅, -C₁₈H₃₇, -C₁₉H₃₉, 및 -C₂₀H₄₁로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 각각의 경우의 R^L은 동일하며, R^L은 -C₈H₁₇, -C₉H₁₉, -C₁₀H₂₁, -C₁₁H₂₃, -C₁₂H₂₅, -C₁₃H₂₇, -C₁₄H₂₉, -C₁₅H₃₁, 및 -C₁₆H₃₃으로부터 선택되는 n-알킬기이다.

[0681]

대안적으로, 2개 이상의 접합 시약(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 서로 다른 접합 시약)이 접합 반응에 사용되는 소정의 구현예에서, APPL은 결합된 화학식 (i), (ii), 및/또는 (iii)의 2개 이상의(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개) 서로 다른 기를 포함할 수 있다.

[0682]

예를 들어, 소정의 구현예에서, 2개의 서로 다른 에폭사이드가 접합 반응에 사용된다. 이 경우, 소정의 구현예에서, APPL은 2개의 서로 다른 R^L 기를 포함한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, APPL은 2개의 서로 다른 R^L 기의 혼합물을 포함하며, 제1 R^L 기는 선택적으로는 치환된 알킬이며 제2 R^L 기는 중합체이다.

[0683]

당해 기술분야의 당업자가 이해하듯이, 접합률(degree of conjugation)은 합성에 사용되는 반응 조건(예를 들어, 온도, 출발 물질, 농도, 용매 등)에 의해 조절될 수 있다. 합성된 APPL은 침전, 결정화, 크로마토그래피, 증류 등을 포함하나 이로 한정되지 않는, 당해 기술분야에 공지된 임의의 기술에 의해 정제될 수 있다.

[0684]

소정의 구현예에서, APPL은 염으로서 분리된다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, APPL은 산(예를 들어, 유기산 또는 무기산)과 반응하여, 상응하는 염을 형성한다. 다른 구현예에서, 3차 아민이 알킬화되어, APPL의 4차 암모늄 염을 형성한다. 3차 아민은 알킬화제를 사용해 알킬화될 수 있는데, 예를 들어, 메틸 요오다이드와 같은 알킬 할라이드가 사용되어 4차 아미노기를 형성할 수 있다. 4차 아민과 관련된 음이온은 임의의 유기 음이온 또는 무기 음이온일 수 있다. 소정의 구현예에서, 음이온은 약학적으로 허용가능한 음이온이다.

[0685]

본 발명은 또한, 본 발명의 방법에 의해 제조되는 APPL의 라이브러리를 제공한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 화합물 라이브러리를 스크리닝하는 방법을 제공하며, 이 방법은 복수의 서로 다른 APPL 또는 이의 염을 제공하는 단계; 및 화합물 라이브러리를 사용해 하나 이상의 분석법을 수행하여, 원하는 특성의 존재 또는 부재의 여부를 측정하는 단계를 포함한다. 이들 APPL은, 액체 핸들러, 로봇, 마이크로타이터 플레이트, 컴퓨터 등을 수반하는 고-처리량 기술을 이용해 제조 및/또는 스크리닝될 수 있다. 소정의 구현예에서, APPL은 세포를 폴리뉴클레오타이드 또는 기타 제제(예를 들어, 단백질, 펩타이드, 소분자)로 형질감염시키는 능력에 대해 스크리닝된

다. 예를 들어, 일 구현예에서, 화합물 라이브러리를 스크리닝하는 방법을 제공하며, 이 방법은 2개의 이상의 서로 다른 APPL을 복수 개로 제공하는 단계, 및 원하는 특성에 대해 화합물 라이브러리를 스크리닝하는 단계를 포함한다.

[0686]

일 구현예에서, 서로 다른 APPL의 라이브러리가 동시에 제조된다. 서로 다른 전구체 및/또는 접합 시약이 바이알 세트에서 각각의 바이알에 첨가되거나, 또는 라이브러리를 제조하는 데 사용되는 다중-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가된다. 반응 혼합물의 어레이는 APPL의 형성을 허용하기에 충분한 온도와 시간 동안 인큐베이션된다. 그 후, APPL은 당해 기술분야에 공지된 기술을 이용해 분리 및 정제될 수 있다. 그런 다음, APPL은 고-처리량 기술을 이용해 스크리닝하여, 원하는 특성을 가진 APPL을 확인할 수 있으며, 예를 들어, 원하는 특성으로는, 예를 들어 단백질의 제조를 위한, 수 중 용해도, 서로 다른 pH에서의 용해도, 폴리뉴클레오타이드에 결합하는 능력, 헤파린에 결합하는 능력, 소분자에 결합하는 능력, 단백질에 결합하는 능력, 마이크로입자를 형성하는 능력, 형질감염 효율을 높이는 능력, 세포 성장을 지지하는 능력, 세포 부착을 지지하는 능력, 조직 성장을 지지하는 능력, 및/또는 APPL, 및/또는 생물가공을 돕기 위해 APPL과 복합체를 이루거나 또는 이에 부착된 제제의 세포내 전달이 있다. 소정의 구현예에서, APPL은, 필름 또는 다층 필름을 이용한 의료 장비 또는 이식물의 코팅과 같이 바이오테크놀로지 및 생물의학 적용에서 코팅제, 첨가제, 물질, 및 부형제로서, 비-생물부착제(biofouling agents), 미세패턴화제, 및 세포 캡슐화 제제로서 유용한 특성 또는 특징에 대해 스크리닝될 수 있다. 소정의 구현예에서, APPL은 유전자 치료법(예를 들어, 폴리뉴클레오타이드에 결합하는 능력 및/또는 형질감염 효율을 높이는 능력), 생물가공(예를 들어, 단백질의 세포내 제조에 일조함), 또는 치료제(예를 들어, 폴리뉴클레오타이드, 소분자, 항원, 약물, 단백질, 펩타이드 등)의 대상, 조직, 기관 또는 세포에의 투여 및/또는 전달에 유용한 특성 또는 특징에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0687]

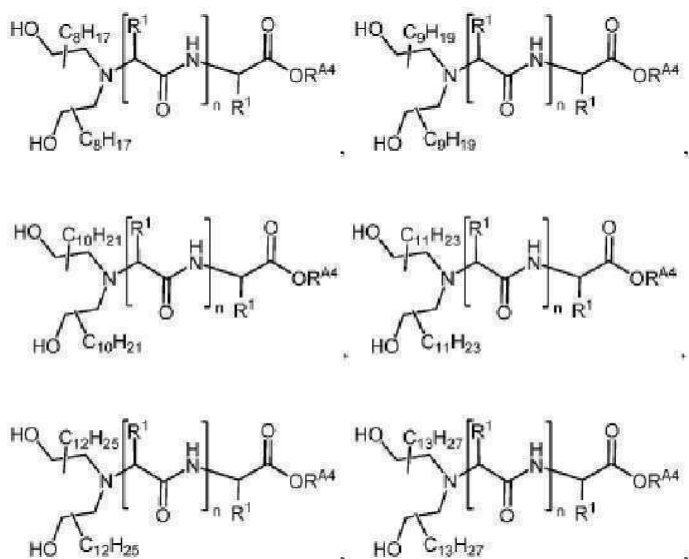
본 발명의 예시적인 화합물

[0688]

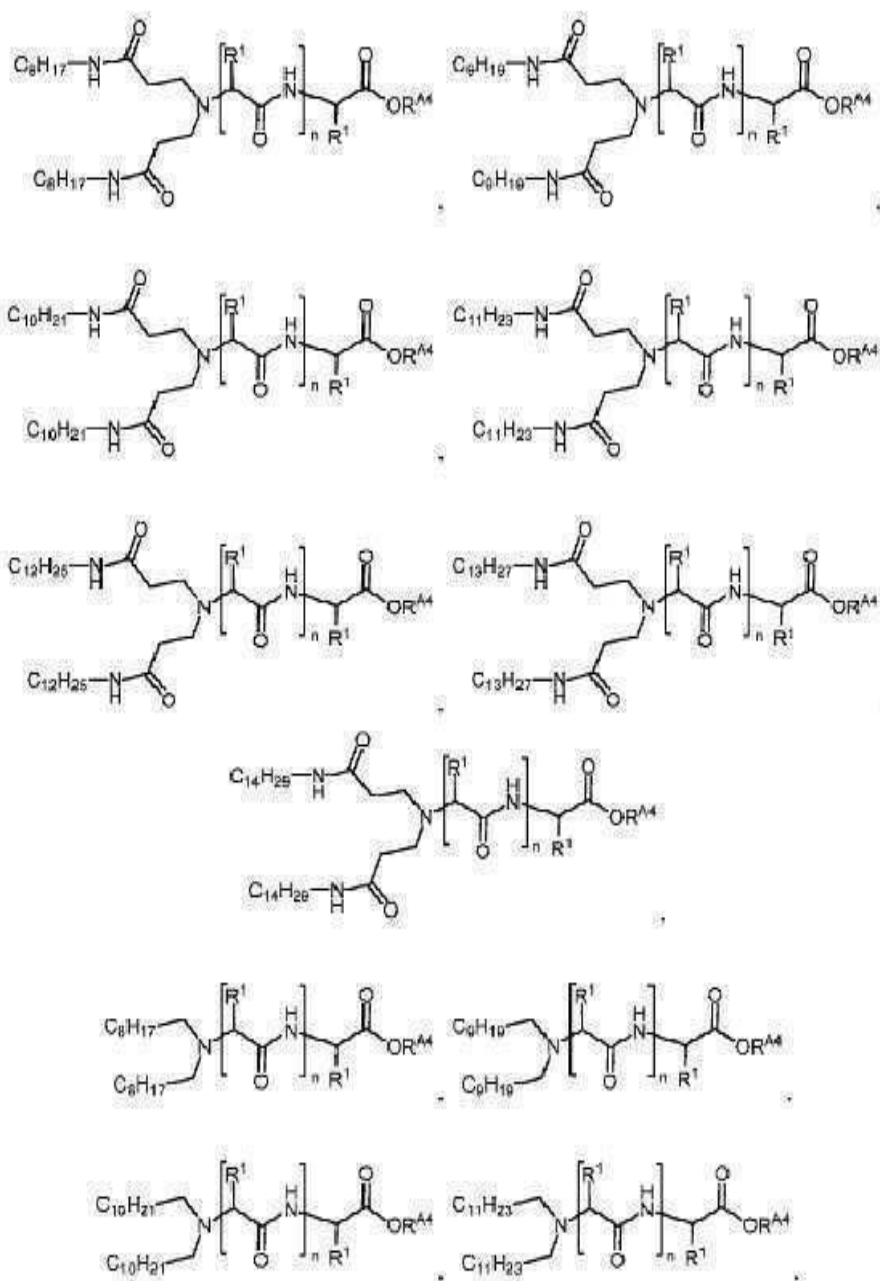
본 발명의 소정의 화합물이 본원에서 구체적으로 고려되고 있다. 예를 들어, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 및 14개의 탄소 원자를 함유하는 비치환된 n-알킬 R¹기를 포함하는 화합물이 구체적으로 고려된다. 소정의 구현예에서, 이런 화합물의 R¹은 실시예의 표 1에서 정의된 바와 같은 아미노산 측쇄이다.

[0689]

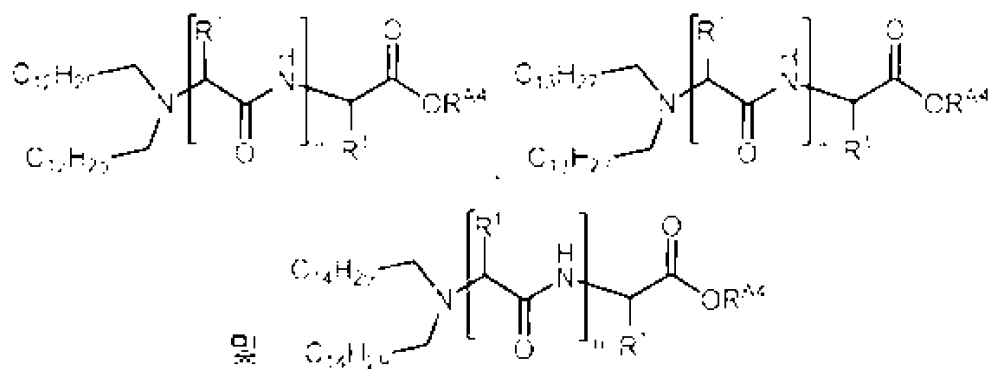
화학식 (I)의 예시적인 아미노산, 펩타이드, 및 폴리펩타이드 화합물로는 하기의 화합물 및 이들의 염을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



[0690]

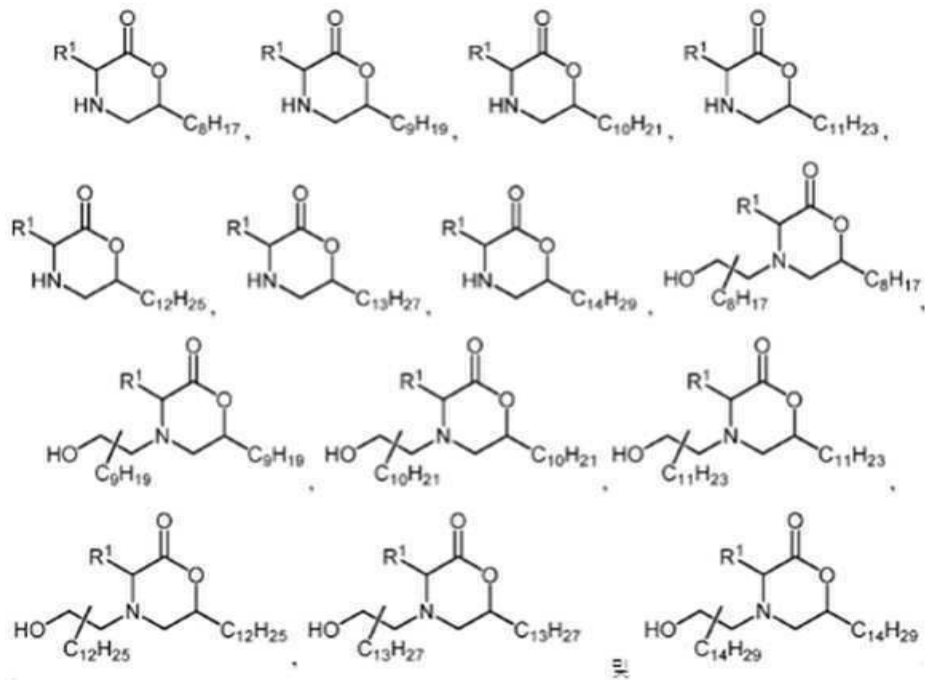


[0692]



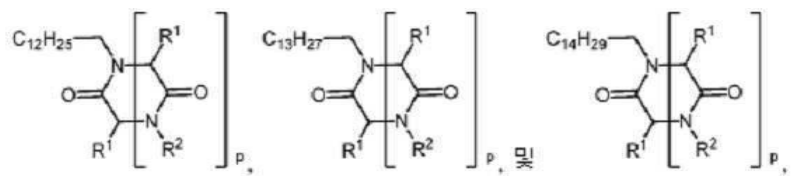
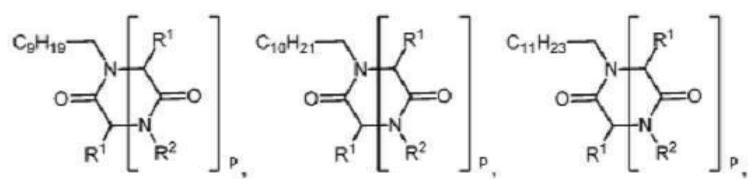
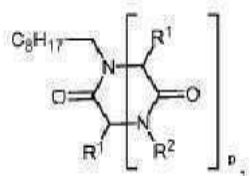
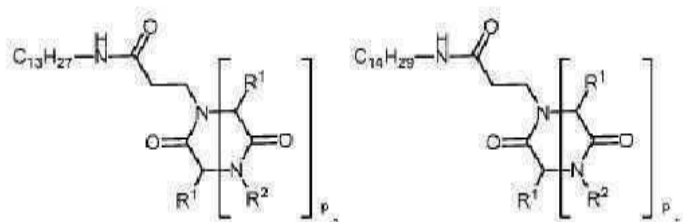
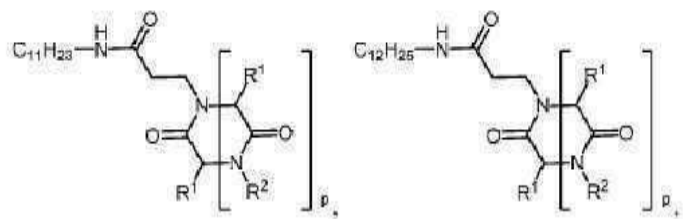
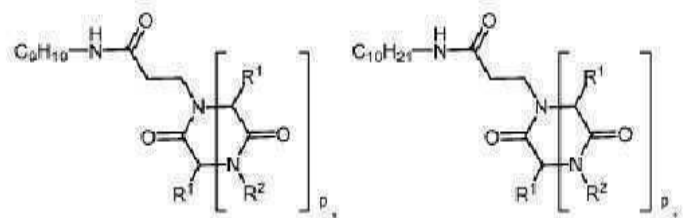
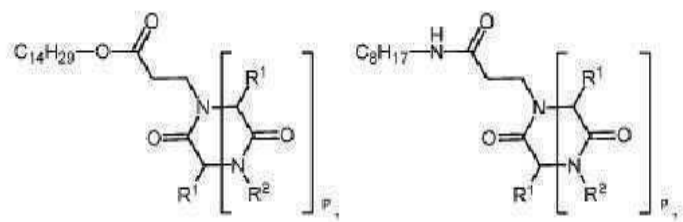
[0693]

[0694] 화학식 (II)의 예시적인 고리화된 화합물로는 하기의 화합물 및 이들의 염을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:

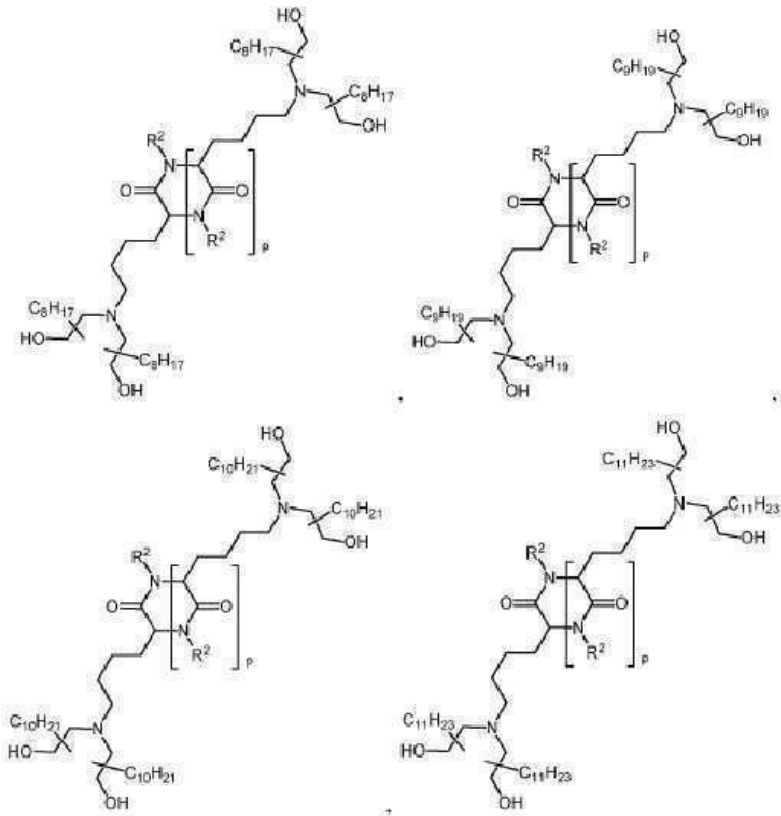


[0695]

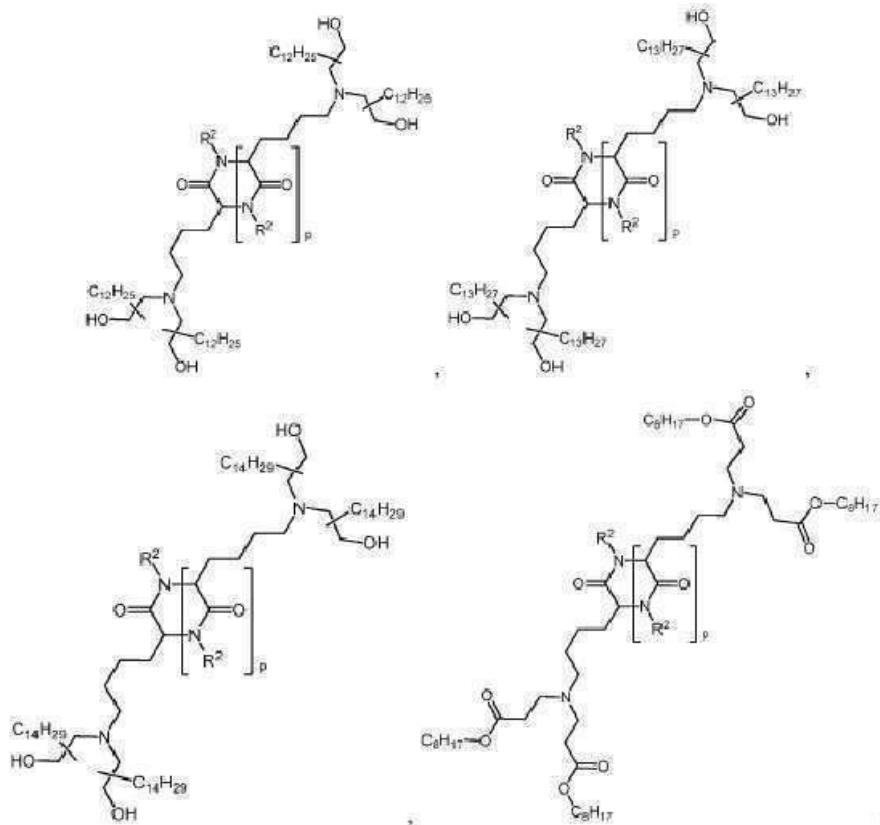
[0696] 화학식 (III)의 예시적인 환형 다이펩타이드 및 환형 폴리펩타이드 화합물로는 하기의 화합물 및 이들의 염을 포함하나, 이로 한정되지 않으며:

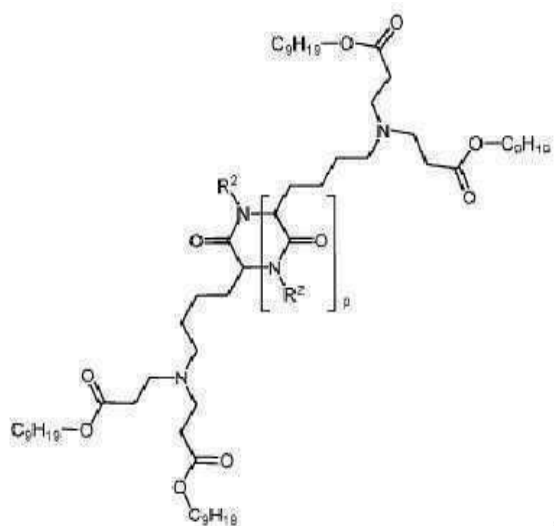


[0698] 특히, 하기 화학식의 환형-KK 및 폴리사이클릭 라이신 APPL 및 이의 염을 포함한다:

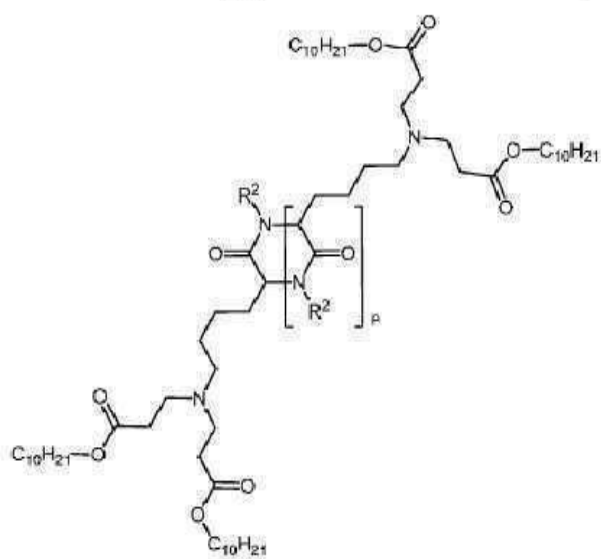


[0699]

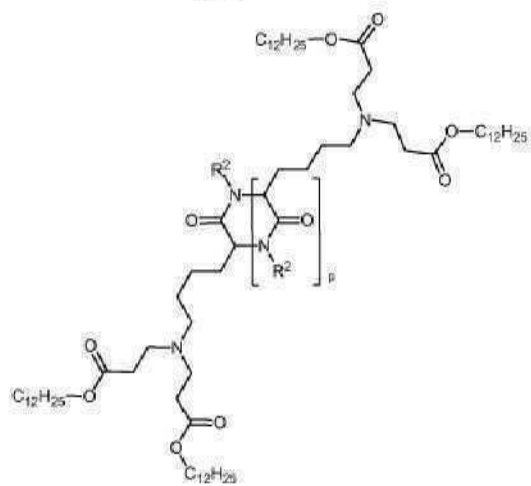
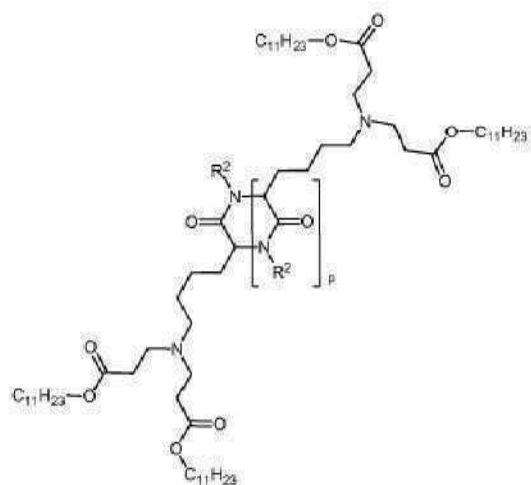


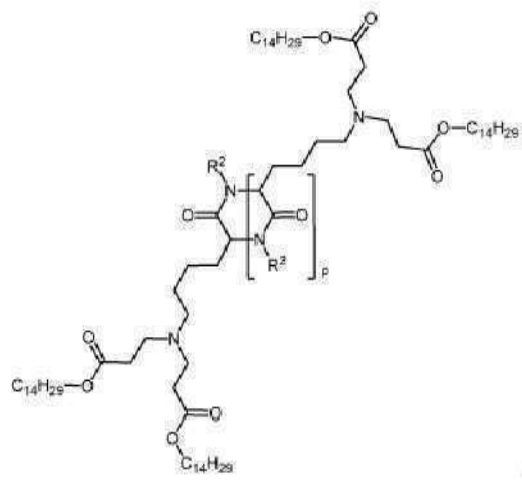
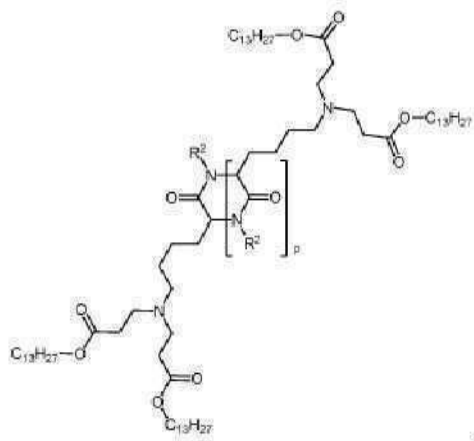


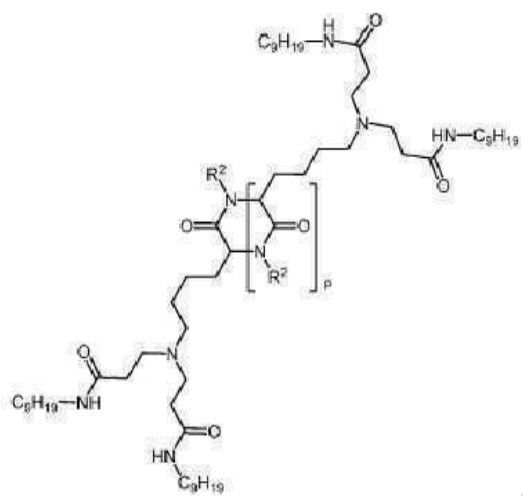
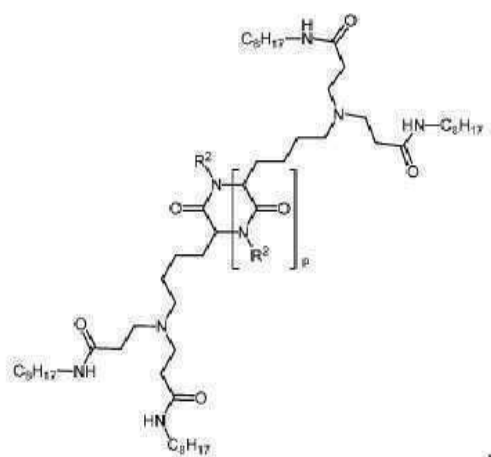
3

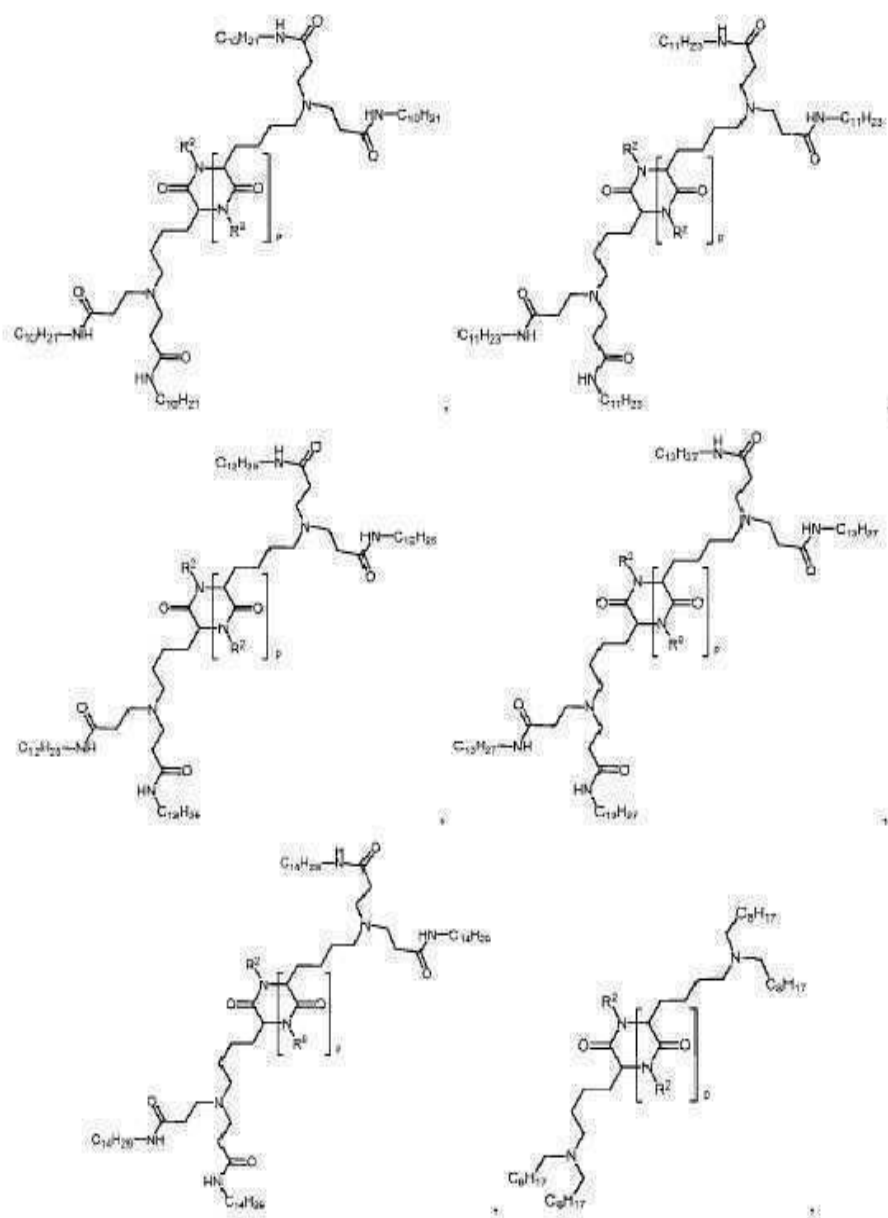


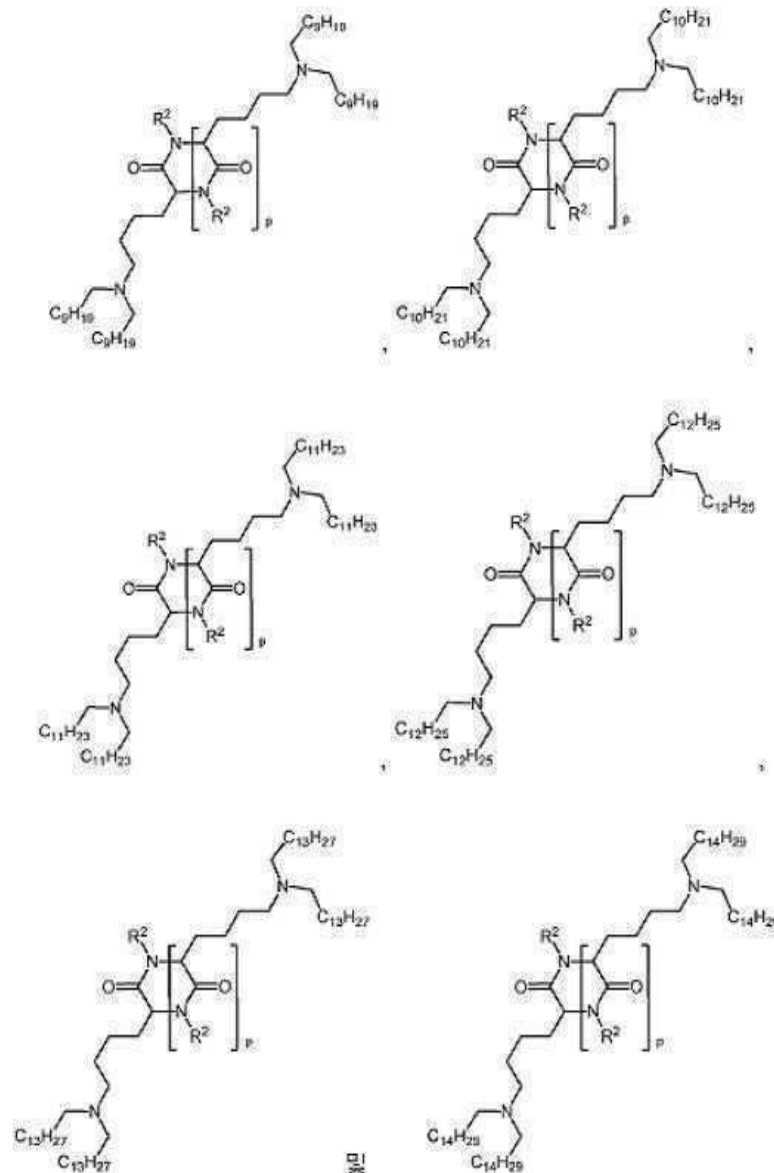
4











[0700]

[0701]

[0702]

조성물

본 발명은 조성물의 구성요소로서 APPL을 고려한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, APPL 또는 이의 염, 및 부형제를 포함하는 조성물을 제공하며, 이 APPL은 아미노산, 선형 또는 환형 펩타이드, 또는 선형 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 이의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다. 소정의 구현예에서, 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기는 APPL 스캐폴드 상에 존재하는 아미노기에 결합된다.

[0703]

APPL 및 일부 종류의 부형제를 포함하는 본원에서 기술된 바와 같은 조성물은 다양한 의학적 및 비-의학적 적용에 유용할 수 있다. 예를 들어, APPL 및 부형제를 포함하는 약학 조성물은 제제를, 이를 필요로 하는 대상에게 유효량으로 전달하는 데 유용할 수 있다. APPL 및 부형제를 포함하는 영양학적 조성물은식이 보충제와 같은 영양제를, 이를 필요로 하는 대상에게 유효량으로 전달하는 데 유용할 수 있다. APPL 및 부형제를 포함하는 화장품 조성물은 크림, 연고, 밤, 페이스트, 필름 또는 액체 등으로서 제형될 수 있으며, 메이크업, 헤어 제품, 및 개인 위생에 유용한 재료 등의 적용에 유용할 수 있다. APPL 및 부형제를 포함하는 조성물은, 에멀전 또는 유화제와 같이 비-의학적 적용, 예를 들어, 식품 성분, 소화(extinguishing fires) 작용, 표면 살균, 기름 정화 등에 유용할 수 있다.

[0704]

펩타이드는 내인성 세포의 신호 전달 및 추적 경로에 중요한 역할을 하며, 펩타이드 모이어티를 삽입하는 시스템의 전달 효율을 증대시키는 이런 상호작용에 영향을 주는 막대한 잠재력을 제공한다. 즉, APPL 및 부형제를

포함하는 조성물은 또한, 세포의, 시판적으로 유용한 화학물질 또는 연료의 생물가공과 같은 생물가공에 더 유용할 수 있다. 예를 들어, APPL 또는 이와 복합체를 이루는 제제의 세포내 전달은, 예를 들어, 단백질의 제조 시, 세포의 건강상태 및/또는 성장을 유지시킴으로써, 생물가공에 유용할 수 있다.

[0705] 이 조성물은 일 유형의 APPL을 포함할 수 있지만, 서로 다른 유형의 APPL을 임의의 수로, 예를 들어, 서로 다른 유형의 APPL을 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상으로 포함할 수도 있다.

[0706] 소정의 구현예에서, 이 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 제제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 이 제제는 소분자, 유기금속 화합물, 핵산, 단백질, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 금속, 표적화제, 동위원소로 표지된 화학 화합물, 약물, 백신, 면역학적 제제, 또는 생물가공에 유용한 제제이다. 소정의 구현예에서, 이 제제는 폴리뉴클레오타이드이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA이다. 소정의 구현예에서, RNA는 RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, 또는 안티센스 RNA이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드와 하나 이상의 APPL은 공유 결합되지 않는다.

[0707] 소정의 구현예에서, 하나 이상의 APPL은 입자 형태로 존재한다. 소정의 구현예에서, 입자는 나노입자 또는 마이크로입자이다. 소정의 구현예에서, 하나 이상의 APPL은 리포솜 또는 미셀 형태로 존재한다. 소정의 구현예에서, 이들 APPL은 자가-조립되어 입자, 미셀, 또는 리포솜을 제공하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, 입자, 미셀, 또는 리포솜은 제제를 캡슐화한다. 입자, 미셀, 또는 리포솜에 의해 전달되는 제제는 기체, 액체 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. APPL은 중합체(합성 또는 천연), 계면활성제, 콜레스테롤, 탄수화물, 단백질, 지질 등과 조합되어, 입자를 형성할 수 있다. 이들 입자는 부형제와 추가로 조합되어, 조성물을 형성할 수 있다.

[0708] "부형제"는, 원하는 특정 투여 형태에 적합한 한, 임의의 모든 용매, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장성제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 제형 및/또는 제조에 대한 일반적인 고려사항은, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)에서 찾아볼 수 있다.

[0709] 예시적인 부형제로는, 임의의 비-독성, 불활성 고체, 반-고체, 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제형 보조제를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 부형제로서 작용할 수 있는 물질들의 몇몇 예로는, 락토스, 포도당, 및 자당과 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 오일 예컨대 땅콩유, 면실유; 잇꽃 오일; 참깨유; 올리브유; 옥수수 오일 및 대두유; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; Tween 80과 같은 세제; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 파이로젠-무함유(pyrogenfree) 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 및 포스페이트 완충액, 뿐만 아니라 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 비-독성의 용화성 윤활제, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제를 포함하나 이에 한정되지 않고 향산화제 또한 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수도 있다. 당해 기술분야의 당업자가 이해하듯이, 부형제는, 조성물이 무엇에 유용한지의 여부를 토대로 선택될 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물 또는 화장품 조성물의 경우, 부형제의 선택은 투여 경로, 전달되는 제제, 제제의 전달 기간 등에 따라 다를 것이며, 인간 및/또는 동물에게 경구, 직장, 비경구, 척수강내, 질내, 비내, 복강내, 국소(분말, 크림, 연고, 또는 점적액으로서), 흡착으로(bucally), 또는 구강 또는 비강 스프레이로서 투여될 수 있다.

[0710] 예시적인 희석제로는, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 칼슘 포스페이트, 다이칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 칼슘 하이드로젠 포스페이트, 소듐 포스페이트 락토스, 자당, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 소듐 클로라이드, 건조 전분, 옥수수전분, 분말화된 당류 등, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0711] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제로는, 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 클레이(clay), 알긴산, 구아 검, 감귤피, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재품, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 칼슘 카르보네이트, 실리케이트, 소듐 카르보네이트, 가교된 폴리(비닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 전분(나트륨 전분 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스(크로스카멜로스), 메틸셀룰로스, 에비젤라틴화된 전분(전분 1500), 미세결정질 전분, 수-불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(Veegum), 소듐 라우릴 설페이트, 4차 암모늄 화합물 등, 및 이들의 조합을 포함한다.

- [0712] 예시적인 표면활성제 및/또는 유화제로는, 천연 유화제(예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트라가칸트, 진두발(chondrux), 콜레스테롤, 잔탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카제인, 양모지(wool fat), 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 클레이(colloidal clay)(예를 들어, 벤토나이트[알루미늄 실리케이트] 및 Veegum[마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올(예를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 다이스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카르보머(예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말화된 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트[Tween 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄[Tween 60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트[Tween 80], 소르비탄 모노팔미테이트[Span 40], 소르비탄 모노스테아레이트[Span 60], 소르비탄 트리스테아레이트[Span 65], 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트[Span 80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트[Myrj 45], 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리에톡실화된 피마자유, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 Solutol), 자당 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예를 들어, Cremophor), 폴리옥시에틸렌 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르[Brij 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 나트륨 올레에이트, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 플루론 F 68(Pluronic F 68), 폴록사머(Poloxamer) 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨 등 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0713] 예시적인 결합제로는, 전분(예를 들어, 옥수수전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당류(예를 들어, 자당, 포도당, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 고무 및 합성 고무(예를 들어, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 아일랜드 이끼(Irish moss)의 추출물, 판와 검(panwar gum), 가티 검(ghatti gum), 이사폴 허스크(isapol husk)의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(Veegum), 및 라치 아라보갈락탄(larch arabogalactan)), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알코올 등 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0714] 예시적인 보존제로는, 항산화제, 킬레이트화제, 항균 보존제, 항진균 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및 기타 보존제를 포함한다.
- [0715] 예시적인 항산화제로는, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타바이설파이트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 소듐 아스코르베이트, 소듐 바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 및 소듐 설파이트를 포함한다.
- [0716] 예시적인 킬레이트화제로는, 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염과 수화물(예를 들어, 소듐 에데테이트, 다이소듐 에데테이트, 트리소듐 에데테이트, 칼슘 다이소듐 에데테이트, 다이포타슘 에데테이트 등), 시트르산 및 이의 염과 수화물(예를 들어, 시트르산 모노수화물), 푸마르산 및 이의 염과 수화물, 말산 및 이의 염과 수화물, 인산 및 이의 염과 수화물, 및 타르타르산 및 이의 염과 수화물을 포함한다. 예시적인 항균 보존제로는, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴(bronopol), 세트리마이드(cetrimide), 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘(chlorhexidine), 클로로부탄올, 클로로크레솔, 클로로자일레놀, 크레솔, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미두레아(imidurea), 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐릭 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살(thimerosal)을 포함한다.
- [0717] 예시적인 항진균 보존제로는, 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 포타슘 벤조에이트, 포타슘 소르베이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 및 소르브산을 포함한다.
- [0718] 예시적인 알코올 보존제로는, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알코올을 포함한다.
- [0719] 예시적인 산성 보존제로는, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로텐, 시트르산, 아세트산, 데하이드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피탄산(phytic acid)을 포함한다.
- [0720] 기타 보존제로는, 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화된 하이드록시아니

솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 소듐 라우릴 에테르 설페이트(SLES), 소듐 바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 포타슘 설파이트, 포타슘 메타바이설파이트, Glydant Plus, 페노닙, 메틸파라벤, Germall 115, Germaben II, 네올론, Kathon, 및 Euxyl을 포함한다. 소정의 구현예에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 구현예에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0721] 예시적인 완충제로는, 시트레이트 완충액, 아세트이트 완충액, 포스페이트 완충액, 암모늄 클로라이드, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 클로라이드, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루세이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 프로파노산, 칼슘 레볼리네이트, 펜타노산, 다이베이직 칼슘 포스페이트, 포스포산, 트리베이직 칼슘 포스페이트, 칼슘 하이드록사이드 포스페이트, 포타슘 아세트이트, 포타슘 클로라이드, 포타슘 글루코네이트, 칼륨 혼합물, 다이베이직 포타슘 포스페이트, 모노베이직 포타슘 포스페이트, 포타슘 포스페이트 혼합물, 소듐 아세트이트, 소듐 바이카르보네이트, 소듐 클로라이드, 소듐 시트레이트, 소듐 락테이트, 다이베이직 소듐 포스페이트, 모노베이직 소듐 포스페이트, 소듐 포스페이트 혼합물, 트로메타민, 마그네슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 알긴산, 파이로젠-무함유(pyrogen-free) 물, 등장성 식염수, 링거액, 에틸 알코올 등, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0722] 예시적인 윤활제로는, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 탈크, 맥아, 글리세릴 베헤네이트, 수소첨가된 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세트이트, 소듐 클로라이드, 류신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 소듐 라우릴 설페이트 등, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0723] 예시적인 천연 오일로는, 아몬드, 행인(apricot kernel), 아보카도, 바바수 야자(babassu), 베르가못(bergamot), 블랙 커런트 씨, 보리지(borage), 케이드(cade), 카모마일, 카놀라, 카라웨이(caraway), 카르나우바, 캐스터, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 면실, 에뮤(emu), 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 아마씨, 게라니올, 박(gourd), 포도씨, 헤이즐넛, 히썸(hyssop), 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트(kukui nut), 라반딘(lavandin), 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바(litsea cubeba), 마카다미아 너트, 아욱, 망고씨, 메도우폼 씨(meadowfoam seed), 밍크(mink), 너트메그(nutmeg), 올리브, 오렌지, 오렌지 러피(orange roughy), 야자, 야자핵, 복숭아핵, 땅콩, 피피 씨드(poppy seed), 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 백단유(sandalwood), 사스쿠아나(sasquana), 사보우리(savoury), 산자나무(sea buckthorn), 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티 트리, 시슬(thistle), 동백(tsubaki), 베티베르(vetiver), 월넛, 및 맥아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일로는, 부틸 스테아레이트, 카프릴 트리글리세라이드, 카프릭 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데카놀, 올레일 알코올, 실리콘 오일, 및 이들의 조합을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0724] 부가적으로는, 이 조성물은 인지질을 포함할 수 있다. 예시적인 인지질로는, 다이스테로일포스파티딜콜린(DSPC), 다이미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 다이팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 및 다이올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC), 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(다이라우로일포스파티딜콜린, DLPC), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(다이미리스토일포스파티딜콜린, DMPC), 1,2-다이펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(다이펜타데카노일포스파티딜콜린, DPDP), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(다이팔미토일포스파티딜콜린, DPPC), 1-미리스토일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1-미리스토일-2-팔미토일포스파티딜콜린, MPPC), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-[포스포-rac-(1-글리세롤)](DMPG), 및 1,2-다이미리스토일-3-트리메틸암모늄-프로판올을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0725] 부가적으로는, 이 조성물은 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 고려되는 예시적인 중합체로는, 셀룰로스 중합체 및 공중합체, 예를 들어, 셀룰로스 에테르, 예컨대 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 메틸하이드록시에틸셀룰로스(MHEC), 메틸하이드록시프로필셀룰로스(MHPC), 카르복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 예를 들어, 나트륨 염을 포함한 이의 다양한 염, 하이드록시에틸카르복시메틸셀룰로스(HECMC) 및 이의 다양한 염, 카르복시메틸하이드록시에틸셀룰로스(CMHEC) 및 이의 다양한 염, 기타 다당류 및 다당류 유도체, 예컨대 전분, 텍스트란, 텍스트란 유도체, 키토산, 및 알긴산 및 이의 다양한 염, 카라기난, 잔탄 검, 구아 검, 검 아라빅, 검 카라야, 검 가티, 콘작 및 검 트라가칸트를 비롯한 다양한 검들, 글루코사미노글리칸 및 프로테오글리칸, 예컨대 하이알루론산 및 이의 염, 단백질, 예컨대 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 및 피브린, 기타 중합체, 예를 들어, 폴리하이드록시산, 예컨대 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴릴(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리(.엡실론.-카프로락톤-코-글리콜라이드)-, 카르복시비닐 중합체 및 이들의 염(예를 들어, 카르복시), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리아크릴산 및 이의 염, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릭산(polyacilic acid)/아크릴아미드 공중합체, 폴리알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리(에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드), 및 플루론 중합체, 폴리옥

시에틸렌(폴리에틸렌 글리콜), 다가무수물, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌아민 및 폴리피리딘, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체, 예컨대 폐결화된 지질(예를 들어, PEG-스테아레이트, 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포 에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-1000], 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡 시(폴리에틸렌 글리콜)-2000], 및 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-5000]), 공중합체 및 이들의 염을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0726] 부가적으로는, 이 조성물은 유화제를 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 유화제로는, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 폴리-N-비닐 피롤리돈 및 이의 공중합체, 폴록사머 비-이온성 계면활성 제, 중성의 수용성 다당류(예를 들어, 텍스트란, 피콜, 셀룰로스), 비-양이온성 폴리(메트)아크릴레이트, 비-양 이온성 폴리아크릴레이트, 예컨대 폴리(메트)아크릴산, 및 이의 에스테르 아미드 및 하이드록시알킬 아미드, 천연 유화제(예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트라가칸트, 진두발, 콜레스테롤, 잔탄, 펙 틴, 젤라틴, 난황, 카제인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 클레이(예를 들어, 벤토나이트 [알루미늄 실리케이트] 및 Veegum[마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올(예 를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 다이스 테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰 로스 유도체(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말화된 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록 시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴 리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트[Tween 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄[Tween 60], 폴리옥시에틸렌 소르비 탄 모노올레이트[Tween 80], 소르비탄 모노팔미테이트[Span 40], 소르비탄 모노스테아레이트[Span 60], 소르 비탄 트리스테아레이트[Span 65], 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트[Span 80]), 폴리옥시에틸 렌 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트[Myrj 45], 폴리옥시에틸렌 수소첨가된 피마자유, 폴 리에톡실화된 피마자유, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 Solutol), 자당 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예를 들어, Cremophor), 폴리옥시에틸렌 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [Brij 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 소듐 올레 에이트, 포타슘 올레이트, 에틸 올레이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 플루론 F 68, 폴록사머 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨 등 및/또는 이들의 조합을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 유화제는 콜레스테롤이다.

[0727] 부가적으로는, 이 조성물은 아포지질단백질을 추가로 포함할 수 있다. 기존의 연구에서, 아포지질단백질 E(ApoE)는 소정의 유형의 물질에 대해 세포 취득 및 유전자 침묵을 증진시킬 수 있었다고 기록되었다. 예를 들 어, Akinc, A., et al., *Targeted Delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms*. Mol Ther. 18(7): p. 1357-64을 참조한다. 소정의 구현예에서, 아포지질단백질은 ApoA, ApoB, ApoC, ApoE, 또는 ApoH, 또는 이들의 이소형이다.

[0728] 액체 조성물은 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭서(elixir)를 포함한다. APPL 외에도, 액 체 조성물은, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에 틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이 메틸포름아미드, 오일(특히, 면실, 땅콩류, 옥수수, 점(germ), 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트 라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같이, 당 해 기술분야에서 보편적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 또한, 습윤제, 유화제 및 현탁화제와 같은 보강제, 감미제, 풍미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0729] 주사형 조성물, 예를 들어, 주사형 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하 여 공지된 당해 기술분야에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사형 제제는 또한, 비독성이면서 비경구로 허용가능 한 희석제 또는 용매 중 주사형 용액, 현탁액, 또는 에멀전, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중 용액이다. 적용될 수 있는 약학 또는 화장품 조성물용의 허용가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 합성 모노글리세 라이드 또는 다이글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사액의 제조에 사용된다. 소정의 구현예에서, 입자들은 1% (w/v) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 및 0.1% (v/v) Tween 80을 포함하는 담체 유체에 현탁된다. 주사형 조성물은, 예를 들어, 박테리아-리테이닝 필터 (bacteriaretaining filter)를 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사형 매질에서 용해 또는 분산될 수 있는 멸균된 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 삽입함으로써, 멸균될 수 있다.

- [0730] 직장 또는 질 투여용 조성물은, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장강(rectum cavity) 또는 질강(vaginal cavity)에서 용융되어 입자를 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 좌제 왁스와 같은 적절한 비자극성 부형제 또는 담체와 입자를 혼합함으로써 제조될 수 있는, 좌제 형태로 존재할 수 있다.
- [0731] 고체 조성물로는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이런 고체 조성물에서, 입자들은 하나 이상의 부형제 및/또는 a) 전분, 락토스, 자당, 포도당, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제(extender), b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당, 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천-한천, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 실리케이트, 및 소듐 카르보네이트와 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 가속화제, g) 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제, 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수도 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 이러한 부형제를 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 사용하여 연질(soft) 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 적용될 수도 있다.
- [0732] 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립은 약학 제형 분야에 잘 알려져 있는 장용 코팅 및 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸(shell)로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로는, 불투명화제를 포함할 수 있으며, 장관의 소정의 부분에서 활성 성분(들)만 또는 이를 우선적으로, 선택적으로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 포매(embedding) 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0733] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 이러한 부형제를 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 사용하여 연질(soft) 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 적용될 수도 있다.
- [0734] 국소 또는 경피 투여용 조성물로는, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액, 스프레이, 흡입제, 또는 패치를 포함한다. APPL은 부형제, 및 요구되는 경우 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안내 제형, 귀 점안액, 및 눈 점안액은 또한, 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 고려된다.
- [0735] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, APPL 외에도, 동물 지방 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크, 및 아연 옥사이드, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0736] 분말 및 스프레이는, APPL 외에도, 락토스, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트, 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 클로로플루오로하이드로카본과 같은 통상적인 추진제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0737] 경피 패치는 화합물을 신체에 조절적으로 전달하는 부가적인 이점을 가진다. 이런 투여 형태는 마이크로입자 또는 나노입자를 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증강제는 또한, 피부를 관통하는 화합물의 유동(flux)을 증가시키는 데 사용될 수도 있다. 속도는, 속도 조절 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스나 젤에 입자를 분산시킴으로써 조절될 수 있다.
- [0738] **제제**
- [0739] 본원에서 기술되는 시스템에 의해 전달되는 제제들은 치료제, 진단 제제, 또는 예방제제일 수 있다. 대상에게 투여되는 임의의 화학적 화합물은 본원에서 기술되는 복합체, 피코입자, 나노입자, 마이크로입자, 미셀, 또는 리포솜을 사용해 전달될 수 있다. 이런 제제는 유기 분자(예를 들어, 치료제, 약물), 무기 분자, 핵산, 단백질, 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 표적화제, 동위원소로 표지된 유기 또는 무기 분자, 백신, 면역학적 제제 등일 수 있다.
- [0740] 소정의 구현예에서, 제제들은 약물과 같이 약학 활성을 가진 유기 분자이다. 소정의 구현예에서, 약물은 항생제, 항바이러스제, 마취제, 스테로이드제, 항염증제, 항신생물제, 항암제, 항원, 백신, 항체, 충혈 완화제(decongestant), 항고혈압약, 진정제, 피임약, 프로게스테론제, 항콜린제, 진통제, 항우울제, 항정신병약, β -아드레날린 차단제, 이뇨제, 심혈관 활성제, 혈관작용제, 비-스테로이드성 항염증제, 영양제 등이다.
- [0741] 본 발명의 소정의 구현예에서, 전달되는 제제는 제제들의 혼합물일 수 있다.
- [0742] 진단 제제로는, 가스; 금속; 양전자 방출 단층 촬영(PET), 컴퓨터 보조 단층 촬영(CAT), 단광자 방출 컴퓨터 단층 촬영, x-선, 형광투시법, 및 자기 공명 영상(MRI)에 사용되는 시중적인 영상 작용제(imaging agent); 및 조

영제를 포함한다. MRI에서 조영제로서 사용하기에 적절한 물질의 예로는, 가돌리늄 킬레이트 뿐만 아니라 철, 마그네슘, 망간, 구리, 및 크로뮴을 포함한다. CAT 및 x-선 영상 촬영에 유용한 물질의 예로는 요오드계 물질을 포함한다.

- [0743] 치료제 및 예방제로는, 항생제, 영양 보충제, 및 백신을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 백신은 분리된 단백질 또는 펩타이드, 불활성화된 유기체 및 바이러스, 죽은 유기체 및 바이러스, 유전적으로 조작된 유기체 또는 바이러스, 및 세포 추출물을 포함할 수 있다. 치료제 및 예방제는 인터루킨, 인터페론, 사이토카인, 및 콜레라 독소, 백반(alum), Freund's 보강제 등과 같은 보강제와 조합될 수 있다. 예방제로는, 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 파이로게네스(*Streptococcus pyrogenes*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리듐 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 네이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*), 네이세리아 고노로에(*Neisseria gonorrhoeae*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 해모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 마이코박테리움 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 레프라(*Mycobacterium leprae*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 렙토스피로시스 인테로간스(*Leptospira interrogans*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 캄필로박터 예쥬니(*Camphylobacter jejuni*) 등과 같은 박테리아 유기체의 항원; 수두, 인플루엔자 A 및 B, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자, 홍역, HIV, 수두 대상 포진(varicella-zoster), 단순 포진 1 및 2, 사이토메갈로바이러스, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스, 로타바이러스, 리노바이러스, 아데노바이러스, 파필로마바이러스, 폴리오바이러스, 볼거리, 광견병, 루벨라, 콕사키바이러스, 마뇌염(equine encephalitis), 일본 뇌염, 황열, 리프트 밸리열(Rift Valley fever), 간염 A, B, C, D, 및 E 바이러스 등과 같은 바이러스의 항원; 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 노카르디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*), 리켓시아 리켓시이(*Rickettsia rickettsii*), 리켓시아 타이피(*Rickettsia typhi*), 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아이알 프시타시(*Chlamydia psittaci*), 클라미디아이알 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 엔타모에바 히스토리티카(*Entamoeba histolytica*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리코모나스 바기날리스(*Trichomonas vaginalis*), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*) 등과 같은 진균류, 원생동물 및 기생충 유기체의 항원을 포함한다. 이들 항원은 완전히 죽은 유기체, 펩타이드, 단백질, 당단백질, 탄수화물, 또는 이들의 조합의 형태로 존재할 수 있다.

[0744] 표적화제

- [0745] 특정 세포를 표적으로 하는 것이 종종 바람직하기 때문에, 제조되는 세포 또는 조직, APPL, 및 복합체, 리포솜, 미셀, 마이크로입자, 피코입자 및 나노입자의 컬렉션은 표적화제 또는 표적 영역을 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, APPL 스케폴드는 표적 영역을 포함할 수 있다. 특정 세포를 표적으로 하는 다양한 제제 또는 영역은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Cotten et al., *Methods Enzym.* 217:618, 1993을 참조한다. 표적화제는 입자 전체적으로 포함될 수 있거나, 또는 표면 상에만 존재할 수 있다. 표적화제는 단백질, 펩타이드, 탄수화물, 당단백질, 지질, 소분자, 핵산 등일 수 있다. 표적화제는 특정 세포 또는 조직을 표적화하는 데 사용될 수 있거나, 또는 입자의 엔도사이토시스(endocytosis) 또는 파고사이토시스(phagocytosis)를 촉진하는 데 사용될 수 있다. 표적화제의 예로는, 항체, 항체 단편, 저밀도 지질단백질(LDL), 트랜스페린, 아시알리코단백질(asialycoprotein), 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 gp120 외피 단백질, 탄수화물, 수용체 리간드, 시알릭산(sialic acid), 앵타머(aptamer) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 표적화제가 입자 전체적으로 포함되는 경우, 이 표적화제는 입자를 형성하는 데 사용되는 혼합물에 포함될 수 있다. 표적화제가 표면 상에만 존재하는 경우, 이 표적화제는 표준 화학 기술을 이용해 형성된 입자와 (즉, 공유 결합, 소수성 결합, 수소 결합, 반데르발스 인력, 또는 기타 상호작용에 의해) 연결될 수 있다.

[0746] 폴리뉴클레오타이드 복합체

- [0747] 본 발명은, APPL이 폴리뉴클레오타이드의 투여에 특히 유용하다고 고려한다. 예를 들어, APPL은 2차 또는 3차

아민을 포함하고 있으며, 이들 아민이 방해받더라도 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA, RNA, DNA 및/또는 RNA의 합성 유사체, DNA/RNA 하이브리드 등)과 비-공유적으로 상호작용할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 또는 그의 유도체는 폴리뉴클레오타이드/APPL 비-공유 복합체를 형성하기에 적절한 조건 하에 APPL과 접촉된다. APPL과 폴리뉴클레오타이드의 상호작용은 폴리뉴클레오타이드의 분해를 적어도 부분적으로 방지하는 것으로 생각된다. 폴리뉴클레오타이드의 백본 상의 전하를 중성화시킴으로써, 중성 복합체 또는 약간-양으로-하전된 복합체 또한, 세포의(예를 들어, 세포질, 리소좀, 엔도솜, 핵의) 소수성 막을 보다 쉽게 통과할 수 있다. 소정의 구현예에서, 복합체는 약간 양으로 하전된다. 소정의 구현예에서, 복합체는 양성 ζ -퍼텐셜을 가진다. 소정의 구현예에서, ζ -퍼텐셜은 0 내지 +30이다.

[0748] 일 양태에서, APPL, 또는 그의 염, 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물을 제공하는 단계; 및 폴리뉴클레오타이드의 생물학적 세포 내부로의 전달을 촉진하기에 충분한 조건 하에 이 조성물을 생물학적 세포에 노출시키는 단계를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드를 생물학적 세포에 전달하는 방법을 제공하되 여기서, APPL은 아미노산, 선행 또는 환형 펩타이드, 또는 선행 또는 환형 폴리펩타이드, 또는 그의 구조 이성질체이며, APPL의 아미노기 또는 아미드기는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기에 접합된다. 소정의 구현예에서, 이 방법은 생체 내 방법이다. 소정의 구현예에서, 이 방법은 시험관 내 방법이다.

[0749] APPL은 적어도 부분적으로 염으로서 제공되어 (예를 들어, 양성자화된) 음으로 하전된 폴리뉴클레오타이드와 복합체를 형성할 수 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드/APPL 복합체는 폴리뉴클레오타이드의 세포로의 전달에 유용한 입자를 형성한다. 소정의 구현예에서, 2개 이상의 APPL은 폴리뉴클레오타이드 분자와 조합될 수 있다. 예를 들어, 복합체는 폴리뉴클레오타이드 분자와 조합된 APPL을 1개 내지 100개, APPL을 1개 내지 1000개, APPL을 10개 내지 1000개, 또는 APPL을 100개 내지 10,000개로 포함할 수 있다.

[0750] 질소:포스페이트 비를 증가시키는 것은, 핵산 결합을 증가시킴으로써 유전 물질의 전달에 긍정적인 영향을 미치며, 독성을 높임으로써 전달에 부정적인 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 예를 들어, Incani *et al.*, *Soft Matter* (2010) 6:2124-2138을 참조한다. 소정의 구현예에서, 질소:포스페이트 비(즉, APPL에 존재하는 아미노기와, 폴리뉴클레오타이드에 존재하는 포스페이트 기의 비율)는 약 10:1 내지 약 50:1(중점 포함)이다. 소정의 구현예에서, 질소:포스페이트 비는 약 10:1 내지 약 45:1, 약 15:1 내지 약 45:1, 또는 약 20:1 내지 약 40:1(중점 포함)이다. 소정의 구현예에서, APPL:폴리뉴클레오타이드 질량비는 약 10:1 내지 약 20:1(중점 포함)이다. 소정의 구현예에서, APPL:폴리뉴클레오타이드 질량비는 약 15:1이다. 소정의 구현예에서, APPL:폴리뉴클레오타이드 몰비는 약 10:1 내지 약 400:1(중점 포함)이다. 소정의 구현예에서, APPL:폴리뉴클레오타이드 몰비는 약 10:1 내지 약 350:1, 약 15:1 내지 약 300:1, 또는 약 20:1 내지 약 250:1(중점 포함)이다.

[0751] 소정의 구현예에서, 복합체는 입자를 형성할 수 있다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 μm 내지 500 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 μm 내지 1200 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 50 μm 내지 150 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 nm 내지 500 nm이며, 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 nm 내지 1200 nm이며, 소정의 구현예에서, 50 nm 내지 150 nm이다. 입자는 후술하는 바와 같이 표적화제와 조합될 수 있다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 pm 내지 500 pm이며, 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 pm 내지 1200 pm이며, 소정의 구현예에서, 50 pm 내지 150 pm이다. 입자는 후술하는 바와 같이 표적화제와 조합될 수 있다. 필름 구조는 정확하게 설계되며, 1 nm 내지 150000 nm의 범위 및 그의 분자 조성물의 명확한 정보를 이용해 1 nm의 정확도로 조절될 수 있다.

[0752] 폴리뉴클레오타이드는, 복합체를 이루거나 APPL에 의해 캡슐화되거나, 또는 APPL을 포함하는 조성물에 포함될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는, RNA 및 DNA를 포함하나 이로 한정되지 않는 임의의 핵산일 수 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA이다. 소정의 구현예에서, RNA의 세포로의 전달 시, RNA는 특정 유전자의 생물학적 세포에서의 발현을 방해할 수 있다.

[0753] 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 간섭(RNAi)을 가진 RNA이다. RNAi의 현상은 예를 들어, 하기 참조문헌들에 보다 상세히 기술되어 있다: Elbashir *et al.*, 2001, *Genes Dev.*, 15:188; Fire *et al.*, 1998, *Nature*, 391:806; Tabara *et al.*, 1999, *Cell*, 99:123; Hammond *et al.*, *Nature*, 2000, 404:293; Zamore *et al.*, 2000, *Cell*, 101:25; Chakraborty, 2007, *Curr. Drug Targets*, 8:469; 및 Morris and Rossi, 2006, *Gene Ther.*, 13:553. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 dsRNA(이중-가닥 RNA)이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 siRNA(짧은 간섭 RNA)이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 shRNA(짧은 헤어핀 RNA)이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 miRNA(마이크로 RNA)이다. 마이크로 RNA(miRNA)는, 특히 발생 동안에 유전자 발현을 조절하는 데 일조하는, 길이가 약 21개 내지 23개 뉴클레오타이드로 된 유전자적으

로 코딩된 비-코딩 RNA이다. 예를 들어, Bartel, 2004, Cell, 116:281; Novina and Sharp, 2004, Nature, 430:161; 및 미국 특허 공개 2005/0059005; Wang 및 Li, 2007, Front. Biosci., 12:3975; 및 Zhao, 2007, Trends Biochem. Sci., 32:189을 참조한다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 안티센스 RNA이다.

[0754] 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 안티센스 제제 또는 RNA 간섭(RNAi)으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, Fire *et al.*, Nature 391:806-811, 1998을 참조한다. 안티센스 치료법으로는, 예를 들어, 세포의 조건 하에, 세포성 mRNA 및/또는 게놈 DNA, 또는 이의 돌연변이체에 특이적으로 혼성화되는, 예를 들어 결합하는, 단일- 또는 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드 또는 이들의 유도체의 투여 또는 제자리에서의 제공을 통해, 예를 들어, 전사 및/또는 번역을 저해함으로써, 코딩된 단백질의 발현을 저해하는 것을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, Crooke "Molecular mechanisms of action of antisense drugs" Biochim. Biophys. Acta 1489(1):31-44, 1999; Crooke "Evaluating the mechanism of action of antiproliferative antisense drugs" Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 10(2):123-126, discussion 127, 2000; Methods in Enzymology volumes 313-314, 1999을 참조한다. 결합은, 통상적인 염기쌍 상보성에 의해, 또는 예를 들어, DNA 듀플렉스에서의 결합의 경우, 이중 헬릭스의 주홈에서의 특이적인 상호작용(즉, 삼중 헬릭스 형성)을 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, Chan *et al.*, J. Mol. Med. 75(4):267-282, 1997을 참조한다.

[0755] 일부 구현예에서, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, 안티센스 RNA, 및/또는 RNAi는, 이용가능한 다수의 알고리즘 중 하나 이상을 이용해 설계 및/또는 예측될 수 있다. 몇몇 예를 제공하기 위해, 하기의 리소스(resource)를 이용하여 폴리뉴클레오타이드를 설계 및/또는 예측할 수 있으며: 알고리즘은 Alnylum Online, Dharmacon Online, OilgoEngine Online, Molecula Online, Ambion Online, BioPredsi Online, RNAi Web Online, Chang Bioscience Online, Invitrogen Online, LentiWeb Online GenScript Online, Protocol Online; Reynolds *et al.*, 2004, Nat. Biotechnol., 22:326; Naito *et al.*, 2006, Nucleic Acids Res., 34:W448; Li *et al.*, 2007, RNA, 13:1765; Yiu *et al.*, 2005, Bioinformatics, 21:144; 및 Jia *et al.*, 2006, BMC Bioinformatics, 7: 271에서 찾을 수 있다.

[0756] 폴리뉴클레오타이드는 임의의 크기 또는 서열을 가질 수 있으며, 단일- 또는 이중-가닥일 수 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 100개 초과인 염기쌍 길이이다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 1,000개 초과인 염기쌍 길이이며, 10,000개 초과인 염기쌍 길이일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 선택적으로 정제되며 실질적으로 순수하다. 소정의 구현예에서 폴리뉴클레오타이드의 순도는 50% 초과이며, 소정의 구현예에서 순도가 75% 초과이며, 소정의 구현예에서 순도가 95% 초과이다. 폴리뉴클레오타이드는 당해 기술분야에 공지된 수단에 의해 제공될 수 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 재조합 기술을 사용해 조작되었다. 예를 들어, Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch, 및 Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989)를 참조한다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 천연 소스로부터 수득되며, 통상 자연적으로 발견되는 오염 구성요소로부터 정제될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 실험실에서 화학적으로 합성될 수도 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 표준 고체상 화학을 이용해 합성된다.

[0757] 폴리뉴클레오타이드는 화학 또는 생물학적 수단에 의해 변형될 수 있다. 소정의 구현예에서, 이들 변형은 폴리뉴클레오타이드의 안정성을 증가시킨다. 변형으로는, 메틸화, 인산화, 말단-캡핑화 등을 포함한다.

[0758] 폴리뉴클레오타이드의 유도체 또한 본 발명에 사용될 수 있다. 이들 유도체로는, 폴리뉴클레오타이드의 염기, 당, 및/또는 포스페이트 연결에서의 변형을 포함한다. 변형된 염기로는, 하기 뉴클레오사이드 유사체: 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-요오도우리딘, C5-프로피닐우리딘, C5-프로피닐시티딘, C5-메틸시티딘, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 및 2-티오시티딘에서 발견되는 것들을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 변형된 당류로는, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 3'-아지도-2',3'-다이데옥시리보스, 2',3'-다이데옥시리보스, 아라비노스(리보스의 2'-에피머), 비환형 당류, 및 핵소스를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 뉴클레오사이드는 자연적으로 존재하는 DNA 및 RNA에서 발견되는 포스포다이에스테르 결합 이외의 결합에 의해 함께 연결될 수 있다. 변형된 결합으로는, 포스포로티오에이트 및 5'-N-포스포아미다이트 결합을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 다양한 변형의 조합이 단일 폴리뉴클레오타이드에서 사용될 수 있다. 이들 변형된 폴리뉴클레오타이드는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제공될 수 있지만, 당해 기술분야의 당업자는, 변형된 폴리뉴클레오타이드가 합성 화학을 이용해 시험관 내에서 제조될 수 있음을 알 것이다.

- [0759] 전달되는 폴리뉴클레오타이드는 임의의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 환형 플라스미드, 선형 플라스미드, 코스미드, 바이러스 게놈, 변형된 바이러스 게놈, 인공 염색체 등일 수 있다.
- [0760] 폴리뉴클레오타이드는 임의의 서열을 가질 수 있다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 단백질 또는 펩타이드를 코딩한다. 코딩된 단백질은 효소, 구조 단백질, 수용체, 수용성 수용체, 이온 채널, 약학적으로 활성인 단백질, 사이토카인, 인터루킨, 항체, 항체 단편, 항원, 응고 인자, 알부민, 성장 인자, 호르몬, 인슐린 등일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 유전자의 발현을 조절하기 위한 조절 영역을 포함할 수도 있다. 이들 조절 영역으로는, 프로모터, 인핸서 요소, 리프레서 요소, TATA 박스, 리보솜 결합 부위, 전사 정지 부위 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 단백질을 코딩하는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 형질감염되는 세포의 게놈에 존재하는 에러를 수정하는 데 사용될 수 있다.
- [0761] 소정의 구현예에서, 전달되는 폴리뉴클레오타이드는 항원 펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 서열을 포함한다. 이들 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 나노입자는 개체에 전달되어, 후속적인 감염 기회를 낮추고/낮추거나 이러한 감염과 관련된 증상을 줄이기에 충분한 면역 반응을 유도할 수 있다. 이들 백신의 폴리뉴클레오타이드는 인터루킨, 인터페론, 사이토카인, 및 콜레라 독소, 백반, Freund's 보강제 등과 같은 보강제와 조합될 수 있다. 다수의 보강제 화합물이 알려져 있으며, 이러한 다수의 화합물에 대한 유용한 개요는 미국 국립 보건원에 의해 작성되어 있다. 예를 들어, Allison Dev. Biol. Stand. 92:3-11, 1998; Unkeless et al., Annu. Rev. Immunol. 6:251-281, 1998; 및 Phillips et al., Vaccine 10:151-158, 1992를 참조한다.
- [0762] 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 항원 단백질 또는 펩타이드는, 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 파이로게네스(*Streptococcus pyogenes*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리듐 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 네이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*), 네이세리아 고노로에(*Neisseria gonorrhoeae*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 슈도모나스 애틀라지나(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 해모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 마이코박테리움 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 레프라(*Mycobacterium leprae*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 랩토스피로시스 인테로간스(*Leptospira interrogans*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 캄필로박터 예쥬니(*Camphylobacter jejuni*) 등과 같은 박테리아 유기체; 수두, 인플루엔자 A 및 B, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자, 홍역, HIV, 수두 대상 포진(varicella-zoster), 단순 포진 1 및 2, 사이토메갈로바이러스, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스, 로타바이러스, 리노바이러스, 아데노바이러스, 파필로마바이러스, 폴리오바이러스, 볼거리, 광견병, 루벨라, 콕사키바이러스, 마뇌염(equine encephalitis), 일본 뇌염, 황열, 리프트 밸리 열(Rift Valley fever), 간염 A, B, C, D, 및 E 바이러스 등과 같은 바이러스; 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라즈마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 노카르디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*), 리켓시아 리켓시이(*Rickettsia rickettsii*), 리켓시아 타이피(*Rickettsia typhi*), 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아이알 프시타시(*Chlamydia psittaci*), 클라미디아이알 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 엔타모에바 히스토리티카(*Entamoeba histolytica*), 톡소플라즈마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리코모나스 바기날리스(*Trichomonas vaginalis*), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*) 등과 같은 진균류, 원생동물 및 기생충 유기체로부터 유래될 수 있다.
- [0763] **임자**
- [0764] 본 발명은 또한, APPL을 유용한 전달 장치로서 고려한다. APPL은 전달에 특히 적절한 몇 가지 특성들을 가지는데, 이로는: 1) 레이블 제제(labile agent)와 복합체를 형성하고 "보호"하는 APPL의 능력; 2) 엔도솜에서 pH를 완충하는 능력; 3) "양성자 스폰지"로 작용하여 엔도솜분해(endosomalolysis)를 유발하는 능력; 및 4) 음으로 하전된 제제에서 전하를 중성화시키는 능력을 포함한다.

- [0765] 소정의 구현예에서, APPL은, 전달되는 제제를 함유하는 입자를 형성하는 데 사용된다. APPL은, 유기 분자(예를 들어, 콜레스테롤, 약물), 무기 분자, 핵산, 단백질, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 표적화제, 동위원소로 표지된 유기 또는 무기 분자, 백신, 면역학적 제제 등을 포함하나 이로 한정되지 않는 제제를 캡슐화하는 데 사용될 수 있다. 기타 예시적인 제제들은 본원에 보다 상세히 기술되어 있다. 이들 입자로는, 중합체(예를 들어, 합성 중합체(예를 들어, PEG, PLGA), 천연 중합체(예를 들어, 인지질))와 같은 기타 물질들을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, APPL은 하나 이상의 제제(예를 들어, 콜레스테롤) 및/또는 하나 이상의 기타 물질들(예를 들어, 중합체)과 혼합된다.
- [0766] 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 μm 내지 1,000 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 μm 내지 100 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 μm 내지 10 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 μm 내지 100 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 100 μm 내지 1,000 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 범위는 1 μm 내지 5 μm 이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 nm 내지 1,000 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 nm 내지 100 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 nm 내지 10 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 nm 내지 100 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 100 nm 내지 1,000 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 범위는 1 nm 내지 5 nm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 pm 내지 1,000 pm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 pm 내지 100 pm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 1 pm 내지 10 pm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 10 pm 내지 100 pm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 직경 범위는 100 pm 내지 1,000 pm이다. 소정의 구현예에서, 입자의 범위는 1 pm 내지 5 pm이다.
- [0767] 입자는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용해 제조될 수 있다. 이들로는, 스프레이 건조, 단일 및 이중 에멀전 용매 증발, 용매 추출, 상분리, 단순 및 복합 코아르세르베이션(coacervation), 및 당해 기술분야에 잘 알려진 기타 방법을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 입자의 제조 방법은, 이중 에멀전 방법 및 스프레이 건조이다. 입자를 제조하는 데 사용되는 조건들은 원하는 크기 또는 특성(예를 들어, 소수성, 친수성, 외형(external morphology), "점착성", 모양 등)의 입자를 수득하도록 바뀔 수 있다. 사용되는 입자의 제조 방법 및 조건(예를 들어, 용매, 온도, 농도, 기류 속도 등)은 또한, 캡슐화되는 제제 및/또는 매트릭스 구성에 따라 다를 수 있다.
- [0768] 캡슐화된 제제 전달용 입자를 제조하기 위해 개발된 방법은 문헌에 기술되어 있다. 예를 들어, Doubrow, M., Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy," CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz and Langer, J. Controlled Release 5:13-22, 1987; Mathiowitz et al., Reactive Polymers 6:275-283, 1987; Mathiowitz et al., J. Appl. Polymer Sci. 35:755-774, 1988을 참조한다.
- [0769] 전술한 임의의 방법에 의해 제조되는 입자가 원하는 범위를 벗어난 크기를 가지는 경우, 이 입자는 예를 들어, 체질(seive)에 의해 크기가 조정될 수 있다. 입자는 또한 코팅될 수 있다. 소정의 구현예에서, 입자는 표적화제로 코팅된다. 다른 구현예에서, 입자는 코팅되어, 원하는 표면 특성(예를 들어, 특정 전하)을 달성한다.
- [0770] **미셀 및 리포솜**
- [0771] 본 발명은 미셀 또는 리포솜의 제조에서의 APPL의 용도를 추가로 고려한다. 임의의 제제가 미셀 또는 리포솜에 추가로 포함될 수 있다. 미셀 및 리포솜은 특히, 소수성 소분자와 같은 소수성 제제를 전달하는 데 유용하다. 미셀 또는 리포솜이 폴리뉴클레오타이드와 복합체를 이루는 경우(예를 들어, 캡슐화하거나 또는 피복하는 경우), 이는 "리포플렉스"로 지칭되기도 한다. 미셀 및 리포솜을 제조하는 다수의 기술이 당해 기술분야에 알려져 있으며, 임의의 이런 방법은 APPL을 사용해 미셀 및 리포솜을 제조하는 데 사용될 수 있다.
- [0772] 소정의 구현예에서, 리포솜은 자발적인 조립을 통해 형성된다. 다른 구현예에서, 리포솜은, 얇은 지질막 또는 지질 케이크(cake)가 수화되고 지질 결정질 이중층의 스택(stack)이 유체가 되어 팽윤되는 경우, 형성된다. 수화된 지질 시트는 교반 동안 탈착되고 자가-밀폐되어, 큰, 다중층 비히클(large, multilamellar vesicles; LMV)을 형성한다. 이로 인해, 물이 모서리에서 이중층의 탄화수소 코어와 상호작용하는 것이 방지된다. 일단 입자들이 형성되고 나면, 입자의 크기를 줄이는 것은 음향 에너지의 투입(소니케이션) 또는 기계 에너지의 투입(압출)에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, Walde, P. "Preparation of Vesicles (Liposome)" In Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology; Nalwa, H. S. Ed. American Scientific Publishers: Los Angeles, 2004; Vol. 9, pp. 43-79; Szoka et al., "Comparative Properties and Method of Preparation of Lipid Vesicles (Liposome)" Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467-508, 1980을 참조하며, 이들은 각각 본 명세서에 포함된다. 리포솜의 제조는, 수화용 APPL을 제조하는 단계, APPL을 교반에 의해 수화시키는 단계, 및 비히클의 크

기를 조정하여 균일한 리포솜 분포를 달성하는 단계를 포함한다. APPL이 유기 용매에서 제일 먼저 용해되어, 균일한 APPL 혼합물이 수득된다. 그 후, 용매가 제거되어, 중합체-유래의 필름이 형성된다. 바이알 또는 플라스크를 진공 펌프 상에 밤새 놔둠으로써 중합체-유래의 필름은 완전히 건조되어, 잔여 유기 용매가 제거된다. 중합체-유래의 필름의 수화는, 수성 매질을 첨가하고 혼합물을 교반함으로써 이루어진다. 음향 에너지를 사용하여 LMW 현탁액을 분열시키면, 직경 범위가 15 nm 내지 50 nm인 작은 단층 비히클(small unilamellar vesicles; SUV)이 전형적으로 생성된다. 지질 압출은, 지질/중합체 현탁액이, 정해진 기공 크기의 폴리카르보네이트 필터를 통해 힘을 받아, 사용되는 필터의 기공 크기와 유사한 직경을 가진 입자를 생성하는 기술이다. 100 nm 기공의 필터를 통한 압출은 전형적으로, 평균 직경이 120 nm 내지 140 nm로 큰, 단층의 중합체-유래의 비히클(LUV)을 생성한다. 소정의 구현예에서, 리포솜 내의 APPL의 양은 30 몰% 내지 80 몰%, 소정의 구현예에서 40 몰% 내지 70 몰%, 및 소정의 구현예에서 60 몰% 내지 70 몰%이다. 소정의 구현예에서, 사용되는 APPL은 DNA 및 RNA와 같은 제제와 추가로 복합체를 이룬다. 이런 구현예에서, 리포솜의 적용은 폴리뉴클레오타이드의 전달이다.

[0773] 하기의 과학적 논문은 리포솜 및 미셀을 제조하는 다른 방법들을 기술하였다: Narang et al., "Cationic Lipids with Increased DNA Binding Affinity for Nonviral Gene Transfer in Dividing and Nondividing Cells" *Bioconjugate Chem.* 16:156-68, 2005; Hofland et al., "Formation of stable cationic lipid/DNA complexes for gene transfer" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7305-7309, July 1996; Byk et al., "Synthesis, Activity, and Structure-Activity Relationship Studies of Novel Cationic Lipids for DNA Transfer" *J. Med. Chem.* 41(2):224-235, 1998; Wu et al., "Cationic Lipid Polymerization as a Novel Approach for Constructing New DNA Delivery Agents" *Bioconjugate Chem.* 12:251-57, 2001; Lukyanov et al., "Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs" *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:1273-1289, 2004; Tranchant et al., "Physicochemical optimisation of plasmid delivery by cationic lipids" *J. Gene Med.* 6:S24-S35, 2004; van Balen et al., "Liposome/Water Lipophilicity: Methods, Information Content, and Pharmaceutical Applications" *Medicinal Research Rev.* 24(3):299-324, 2004.

[0774] **치료 방법**

[0775] 유전자 또는 염색체에 이상이 있는 유전적 장애에 의해 유발되는 인간의 질환은 10,000개가 넘는 것으로 추정된다. 예를 들어, McClellan, J. and M.C. King, Genetic heterogeneity in human disease. *Cell.* **141**(2): p. 210-7; Leachman, S.A., et al., Therapeutic siRNAs for dominant genetic skin disorders including pachyonychia congenita. *J Dermatol Sci*, 2008. **51**(3): p. 151-7을 참조한다. 이들 질환 중 다수는 치명적인데, 예를 들어, 암, 중증 고콜레스테롤혈증, 및 가족성 아밀로이드 다발성신경병증이 있다. 예를 들어, Frank-Kamenetsky, M., et al., Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(33): p. 11915-20; Coelho, T., Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol*, 1996. **9**(5): p. 355-9를 참조한다. Fire 및 Mello에 의한 RNA 간섭(RNAi)을 통한 유전자 발현의 침묵의 발견 이후 (Fire, A., et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998. **391**(6669): p. 806-11), 인간에서 RNAi의 치료적 적용을 개발하려는 노력들이 상당히 있었다. 예를 들어, Davis, M.E., The first targeted delivery of siRNA in humans via a self-assembling, cyclodextrin polymer-based nanoparticle: from concept to clinic. *Mol Pharm*, 2009. **6**(3): p. 659-68; Whitehead, K.A., R. Langer, and D.G. Anderson, Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2009. **8**(2): p. 129-138; Tan, S.J., et al., Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery. *Small*. **7**(7): p. 841-56; Castanotto, D. and J.J. Rossi, The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*, 2009. **457**(7228): p. 426-33; Chen, Y. and L. Huang, Tumor-targeted delivery of siRNA by non-viral vector: safe and effective cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. **5**(12): p. 1301-11; Weinstein, S. and D. Peer, RNAi nanomedicines: challenges and opportunities within the immune system. *Nanotechnology*. **21**(23): p. 232001; Fenske, D.B. and P.R. Cullis, Liposomal nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. **5**(1): p. 25-44; 및 Thiel, K.W. and P.H. Giangrande, Therapeutic applications of DNA and RNA aptamers. *Oligonucleotides*, 2009. **19**(3): p. 209-22를 참조한다. 현재, 다양한 질환들의 치료에 대해 고무적인 결과를 나타낸 siRNA 치료제를 이용해 진행중이거나 또는 완료한 임상 시험은 20가지가 넘게 존재한다. 예를 들어, Burnett, J.C., J.J. Rossi, and K. Tiemann, Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials. *Biotechnol J.* **6**(9): p. 1130-46을 참조한다. 그러나, 효율적이며 안전한 siRNA의 전달은 siRNA 치료제의 개발에 있어 주요한 도전과제로 남

아 있다. 예를 들어, Juliano, R., et al., Biological barriers to therapy with antisense and siRNA oligonucleotides. Mol Pharm, 2009. 6(3): p. 686-95를 참조한다.

[0776] 따라서, 또 다른 양태에서, 예를 들어, 대상이 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 APPL을 사용하는 방법을 제공한다. 특정 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 제제의 전달 시스템인 APPL은, 다양한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용할 것으로 고려된다. "질환," "장애," 및 "병태"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 대상이 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태는 대상의 유전자 또는 염색체에서의 이상(abnormality)에 의해 유발된다.

[0777] 예를 들어, 일 구현예에서, APPL, 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 유효량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상이 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 고려되는 예시적인 질환, 장애, 또는 병태로는, 증식 장애, 염증 장애, 자가면역 장애, 통증 병태, 간질환, 및 아밀로이드 신경병증을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0778] 본원에서 사용된, "활성 성분"은, 원하는 생물학적 반응을 유도하는 임의의 제제이다. 예를 들어, APPL은 조성물에서 활성 성분일 수 있다. 본원에서 기술된 바와 같은 치료제와 같은 다른 제제들도 활성 성분으로서 분류될 수 있다. 소정의 구현예에서, 이 조성물은 APPL 외에도, 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 데 유용한 치료제를 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, APPL은 기타 (치료) 제제를 캡슐화한다. 소정의 구현예에서, APPL 및 기타 (치료) 제제는 입자(예를 들어, 나노입자, 마이크로입자, 미셀, 리포솜, 리포플렉스)를 형성한다.

[0779] 소정의 구현예에서, 병태는 증식 장애이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 항암제를 추가로 포함한다. 예시적인 증식성 질환으로는, 종양, 양성 신생물, 예비-악성 신생물(제자리 암종), 및 악성 신생물(암)을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0780] 예시적인 암으로는, 청신경종, 선암, 부신암, 항문암, 혈관 육종(예를 들어, 림프관 육종, 림프관내피육종, 혈관 육종(hemangiosarcoma)), 맹장암, 양성 모노클로날 감마글로불린장애, 담관암(예를 들어, 담관암종), 방광암, 유방암(예를 들어, 유방의 선암, 유방의 유두암, 유방암(mammary cancer), 유방의 수질암종), 뇌암(예를 들어, 수막종; 신경교종, 예를 들어, 별아세포교종, 회돌기교종; 수모세포종), 기관지암, 카르시노이드 종양(carcinoid tumor), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암), 용모암종, 청색종, 두개인두종, 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암), 상피암종, 뇌교종(ependymoma), 내피 육종(예를 들어, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 다발성 특발성 출혈 육종(multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma)), 자궁내막암종(예를 들어, 자궁암, 자궁 육종), 식도암(예를 들어, 식도의 선암, 바렛 선암종(Barrett's adenocarcinoma)), 윙육종(Ewing's sarcoma), 안암(eye cancer)(예를 들어, 안내 흑색종, 망막아종), 가족성 과호산구증가증(familial hypereosinophilia), 방광암, 위암(예를 들어, 위장암), 위장관 간질성 종양(gastrointestinal stromal tumor; GIST), 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평세포암종(OSCC), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)), 조혈세포암(예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma; HL)(예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)(예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 대세포성 림프종(diffuse large cell lymphoma; DLCL)(예를 들어, 미만성 대세포성 B-세포 림프종(DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 백혈병(CLL/SLL), 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 주변 영역 B-세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma)(예를 들어, 점막관련 림프 조직(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT) 림프종, 결절(nodal) 주변 영역 B-세포 림프종, 비장 주변 영역 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma)(즉, "발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)"), 모양세포 백혈병(hairy cell leukemia; HCL), 면역아세포성 대세포 림프종(immunoblastic large cell lymphoma), 전구체 B-림프아구성 림프종, 및 원발성 중추신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프아구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예를 들어, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예를 들어, 균상식육종(mycosis fungoides), 시자리 증후군(Szary syndrome)), 혈관면역아세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층양 T-세포 림프종(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma), 역형성 대세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma)); 전술한 바와 같은 백혈병/림프종 중 하나 이상의 혼합; 및 다발성 골수종(MM), 중사슬(heavy chain) 질환(예를 들어, 알파 사슬 질환, 감마 사슬 질환, 뮤 체인(mu chain) 질환), 혈관모세포종, 염증 근섬유모세포 종양, 면역성 아밀로이드병증, 신장암(예를 들어, 신아세포종(nephroblastoma),

윌름 종양(Wilms' tumor)으로도 알려져 있음, 신세포암종), 간암(예를 들어, 간세포암(HCC), 악성 간암종), 폐암(예를 들어, 기관지원성암종, 소세포폐암(SCLC), 비소세포폐암(NSCLC), 폐의 선암), 평활근육종(leiomyosarcoma; LMS), 비만세포증(mastocytosis)(예를 들어, 전신성비만세포증(systemic mastocytosis)), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS), 중피종, 골수증식 장애(MPD)(예를 들어, 진성다혈구증(polycythemia Vera; PV), 본태성 혈소판 증가증(essential thrombocytosis; ET), 골수 섬유증(myelofibrosis; MF)로도 알려져 있는 특발성 골수화생(agnogenic myeloid metaplasia; AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia; CML), 만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia; CNL), 과호산구 증후군(hypereosinophilic syndrome; HES)), 신경아 세포종, 신경 섬유종(예를 들어, 신경 섬유종증(NF) 유형 1 또는 유형 2, 신경초종증(schwannomatosis)), 신경내분비암(예를 들어, 위장관 췌장 신경내분비 종양(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP-NET), 카르시노이드 종양), 골육종, 난소암(예를 들어, 난포선암, 난소 배아 암종, 난소 선암), 유두상 선암, 췌장암(예를 들어, 췌장 선암, 유두상 점액성 종양 유관(intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN), 이차세포 종양), 음경암(예를 들어, 음경 및 음낭의 파켓 질환(Paget's disease)), 송과체종, 원시 신경외배엽성 종양(primitive neuroectodermal tumor; PNT), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암), 직장암, 횡문근육종, 침샘암, 피부암(예를 들어, 편평세포암종(SCC), 각질극세포종(KA), 흑색종, 기저세포암종(BCC)), 소장암(예를 들어, 맹장암), 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유성조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초신경초종(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선암종, 한선암종(sweat gland carcinoma), 활막종, 고환암(예를 들어, 정상피종(seminoma), 고환의 배아 암종(testicular embryonal carcinoma)), 갑상선암(예를 들어, 갑상선의 유두암, 유두상 갑상선 암종(papillary thyroid carcinoma; PTC), 갑상선수질암), 요도암, 질암 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 파켓 질환)을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0781] 항암제는 생물치료성 항암제뿐만 아니라 화학치료제를 포함한다.

[0782] 예시적인 생물치료성 항암제로는, 인터페론, 사이토카인(예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α, 인터페론 γ, 백신, 조혈 성장 인자, 모노클로날 혈청 요법, 면역자극제 및/또는 면역조절제(예를 들어, IL-1, 2, 4, 6, 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예를 들어, GM-CSF) 및 항체(예를 들어, Herceptin(트라스투주마브(trastuzumab)), T-DM1, AVASTIN(베바시주마브(bevacizumab)), ERBITUX(세투시마브(cetuximab)), Vectibix(파니투무마브(panitumumab)), Rituxan(리투시마브(rituximab)), Bexxar(토시투모마브(tositumomab)))를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0783] 예시적인 화학치료제로는, 항-에스트로겐(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 및 메게스트롤(megestrol)), LHRH 아고니스트(예를 들어, 고스크르클린(goserelin) 및 레우프로라이드(leuprolide)), 항-안드로겐(예를 들어, 플루타미드 및 비칼루타미드), 광역학적 치료법(예를 들어, 베르토포르핀(vertoporfin)(BPD-MA), 프탈로시아닌, 포토센서타이저 Pc4, 및 디메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파미드, 포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실(chlorambucil), 에스트라무스틴(estramustine), 및 멜팔란(melphalan)), 니트로소우레아(예를 들어, 카무스틴(carmustine; BCNU) 및 로무스틴(lomustine; CCNU)), 알킬설포네이트(예를 들어, 부숴판(busulfan) 및 트레오숴판(treosulfan)), 트리아젠(예를 들어, 다카바진(dacarbazine), 테모졸라마이드(temozolomide)), 백금 함유 화합물(예를 들어, 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin)), 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)(예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine), 및 비노렐빈(vinorelbine)), 택소이드(taxoid)(예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 파클리탁셀 동등체, 예컨대 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀(ABRAXANE), 도코사헥사노익산 결합-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 택소프렉신(Taxoprexin)), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메스(paclitaxelpoliglumex), CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화된 전구약물(TAP) ANG1005(파클리탁셀의 3개 분자에 결합된 Angiopep-2), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인지 펩타이드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 포도당-접합된 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀(docetaxel), 택솔(taxol)), 에피포도필린(epipodophyllin)(예를 들어, 에토포사이드(etoposide), 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드(teniposide), 토포테칸(topotecan), 9-아미노캄토테신(9-aminocamptothecin), 캄토이리노테칸(camptothecin), 이리노테칸, 크리스나톨(crisnatol), 마이토마이신 C(mytomycin C)), 항-대사물질, DHFR 저해제(예를 들어, 메토포렉세이트(methotrexate), 다이클로로메토포렉세이트, 트리메토포렉세이트(trimetrexate), 에다트렉세이트(edatrexate)), IMP 디하이드로게나제 저해제(예를 들어, 마이코페놀산, 티아조푸린(tiazofurin), 리바비린(ribavirin), 및 EICAR), 리보뉴클레오타이드 환원효소 저해제(예를 들어, 하이드록시우레아 및 데페록사민(deferoxamine)), 우라실 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실(5-FU), 플록스우리딘, 독

시플루리딘(doxifluridine), 라티트렉세드(ratitrexed), 테가푸르-우라실(tegafur-uracil), 카페시타빈(capecitabine), 시토신 유사체(예를 들어, 시타라빈(cytarabine)(아라 C(ara C)), 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside), 및 플루다라빈(fludarabine)), 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토피린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예를 들어, EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프레닐화 저해제(예를 들어, 로바스타틴(lovastatin)), 도파민성 신경독소(예를 들어, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 저해제(예를 들어, 스타우로스포린(staurosporine)), 액티노마이신(actinomycin)(예를 들어, 액티노마이신 D, 닥티노마이신(dactinomycin)), 블레오마이신(bleomycin)(예를 들어, 액티노마이신 A2, 액티노마이신 B2, 페플로마이신(peplomycin)), 안트라사이클린(anthracycline)(예를 들어, 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 페길화된 리포솜 독소루비신, 이다루비신(idarubicin), 에피루비신(epirubicin), 피라루비신(pirarubicin), 조루비신(zorubicin), 미톡산트론(mitoxantrone)), MDR 저해제(예를 들어, 베라파밀(verapamil)), Ca²⁺ ATPase 저해제(예를 들어, 탐사가진(thapsigargin)), 이마티니브(imatinib), 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 액시티니브(axitinib)(AG013736), 보수티니브(bosutinib)(SKI-606), 세디라니브(cediranib)(RECENTINTM, AZD2171), 다사티니브(dasatinib)(SPRYCEL[®]), BMS-354825), 에를로티니브(erlotinib)(TARCEVA[®]), 게피티니브(gefitinib)(IRESSA[®]), 이마티니브(imatinib)(Gleevec[®]), CGP57148B, STI-571, 라파티니브(lapatinib)(TYKERB[®], TYVERB[®]), 레스타우르티니브(lestaurtinib)(CEP-701), 네라티니브(neratinib)(HKI-272), 닐로티니브(nilotinib)(TASIGNA[®]), 세막사니브(semaxanib)(세막시니브(semaxinib), SU5416), 수니티니브(sunitinib)(SUTENT[®]), SU11248), 토세라니브(toceranib)(PALLADIA[®]), 반데타니브(vandetanib)(ZACTIMA[®], ZD6474), 바탈라니브(vatalanib)(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주마브(trastuzumab)(HERCEPTIN[®]), 베바시주마브(bevacizumab)(AVASTIN[®]), 리툽시마브(rituximab)(RITUXAN[®]), 세툽시마브(cetuximab)(ERBITUX[®]), 파니투무마브(panitumumab)(VECTIBIX[®]), 라니비주마브(ranibizumab)(Lucentis[®]), 닐로티니브(nilotinib)(TASIGNA[®]), 소라페니브(sorafenib)(NEXAVAR[®]), 에벨로리무스(everolimus)(AFINITOR[®]), 알렘투주마브(alemtuzumab)(CAMPATH[®]), 겐투주마브 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG[®]), 템시롤리무스(temsirolimus)(TORISEL[®]), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티니브 락테이트(dovitinib lactate)(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF[®]), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자니브(tivozanib)(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미브(bortezomib)(Velcade)), mTOR 저해제(예를 들어, 라파마이신(rapamycin), 템시롤리무스(temsirolimus)(CCI-779), 에베롤리무스(everolimus)(RAD-001), 리다포롤리무스(ridaforolimus), AP23573(Ariad), AZD8055(AstraZeneca), BEZ235(Novartis), BGT226(Novartis), XL765(Sanofi Aventis), PF-4691502(Pfizer), GDC0980(Genentech), SF1126(Semafoe) 및 OSI-027(OSI)), 오블리메르센(oblimersen), 겐시타빈(gemcitabine), 카르비노마이신(carminomycin), 레우코보린(leucovorin), 페메트렉세드(pemetrexed), 사이클로포스파이드, 다카르바진(dacarbazine), 프로카비진(procarbazine), 프레드니솔론(prednisolone), 텍사메타손(dexamethasone), 캄파테신(campathecin), 플리카마이신(plicamycin), 아스파라기나제(asparaginase), 아미노프테린(aminopterin), 메토프테린(methopterin), 포르피로마이신(porphiromycin), 멜팔란(melphalan), 레우로시딘(leurosidine), 레우로신(leurosine), 클로람부실(chlorambucil), 트라벡테딘(trabectedin), 프로카바진(procarbazine), 다이스코데몰라이드(discodermolide), 카르미노마이신(carminomycin), 아미노프테린(aminopterin), 및 헥사메틸 멜라민을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0784] 소정의 구현예에서, 병태는 염증 장애이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 항염증제를 추가로 포함한다. 용어 "염증 장애"는, 통증(유해 물질의 발생으로 인한, 고통(dolor), 및 신경 자극), 열(혈관확장으로 인한, 열(calor)), 적열 상태(혈관확장 및 혈류 증가로 인한, 발적(rubor)), 붓기(swelling)(유체의 과도한 유입 또는 한정된 유출로 인한, 종양), 및/또는 기능 상실(부분적이거나 또는 완전하며, 일시적이거나 또는 영구적일 수 있는, 기능 상실(funcitio laesa))의 증상을 특징으로 하는, 질환, 장애 또는 병태를 지칭한다. 염증은 많은 형태를 취하며, 급성, 만성, 위축성, 카타르성(catarrhal), 만성, 간경변(cirrhotic), 미만성, 파종성, 삼출성, 섬유소성, 섬유성, 중심성(focal), 육아종성(granulomatous), 과형성(hyperplastic), 비대성(hypertrophic),

간질성(interstitial), 전이성, 괴사성, 폐쇄성(obliterative), 실질성(parenchymatous), 플라스틱성(plastic), 생산성(productive), 증식성, 가막성(pseudomembranous), 화농성(purulent), 경화성(sclerosing), 세로플라스틱성(seroplastic), 장액성(serous), 단순성, 특이성, 아급성, 화농성(suppurative), 독성, 외상성, 및/또는 궤양성 염증을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0785] 예시적인 염증 장애로는, 여드름, 빈혈증(예를 들어, 재생불량성 빈혈증, 용혈성 자가면역 빈혈증), 천식, 동맥염(예를 들어, 다발동맥염, 측두동맥염, 결절성동맥주위염(periarteritis nodosa), 타카야수동맥염(Takayasu's arteritis)), 관절염(예를 들어, 결정질 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 통풍 관절염, 반응성 관절염, 류마티스 관절염 및 라이터 관절염(Reiter's arthritis)), 강직성 척추염, 아밀로이드증, 근위축성 측색 경화증, 자가면역 질환, 알레르기 또는 알레르기 반응, 아테롬성동맥경화증, 기관지염, 활액낭염(bursitis), 만성 전립선염, 결막염, 샤가스 질환(Chagas disease), 만성 폐색성 폐질환, 세마토마이오시티스(ceratomyositis), 게실염(diverticulitis), 당뇨병(예를 들어, 유형 1 진성 당뇨병, 유형 2 진성 당뇨병), 피부 병태(예를 들어, 건선, 습진, 화상, 피부염, 소양증(가려움증)), 자궁내막증, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 감염, 허혈성 심질환, 카와사키 질환(Kawasaki disease), 사구체 신염(glomerulonephritis), 치은염, 과민증, 두통(예를 들어, 편두통, 긴장성 두통), 장폐색(예를 들어, 수술후장폐색증 및 패혈증 중 장폐색(ileus during sepsis)), 특발성 혈소판감소성 자반병(idiopathic thrombocytopenic purpura), 간질성 방광염(interstitial cystitis)(방광 통증 증후군), 위장관 장애(예를 들어, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 위장 출혈, 호산성 위장관 장애(eosinophilic gastrointestinal disorder)(예를 들어, 호산성 식도염(eosinophilic esophagitis), 호산성 위염, 호산성 위장염, 호산성 결장염으로부터 선택됨), 위염, 설사, 위식도 역류 질환(GORD, 또는 이의 동의어 GERD), 염증성 장질환(IBD) (예를 들어, 크론 질환(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 교원성 대장염(collagenous colitis), 림프구성 대장염(lymphocytic colitis), 허혈성 대장염(ischaemic colitis), 전환 대장염(diversion colitis), 베켓 증후군(Behcet's syndrome), 부정성 대장염(indeterminate colitis)) 및 염증성 장 증후군(IRS)), 루푸스, 다발성 경화증, 반상경피증(morphea), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 심근 허혈증, 신장 증후군(nephrotic syndrome), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 악성 빈혈(pernicious anaemia), 위궤양, 다발성근염, 원발성 쓸개즙 간경변, 뇌장애와 관련된 신경염증(예를 들어, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 및 알츠하이머 질환), 전립선염, 두개 방사선 손상과 관련된 만성 염증, 골반 염증 질환, 재관류 손상(reperfusion injury), 지방성 장염(regional enteritis), 류마티스 열, 전신 홍반성 루푸스, 경피증(scleroderma), 스키테로도마(scierodoma), 유육종증, 척추관절병증(spondyloarthropathies), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 갑상선염, 이식 거부반응, 건염, 외상 또는 상해(예를 들어, 동상, 화학적 자극, 독소, 흉터, 화상, 신체적 상해), 맥관염, 백반(vitiligo), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0786] 소정의 구현예에서, 염증 장애는 증식 장애와 관련된 염증, 예를 들어, 암과 관련된 염증이다.

[0787] 소정의 구현예에서, 병태는 자가면역 장애이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 면역조절제를 추가로 포함한다. 예시적인 자가면역 장애로는, 관절염(류마티스 관절염, 강직성 척추염, 통풍성 관절염, 골관절염과 같은 퇴행성 관절 질환, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 미분화성 척추염(undifferentiated spondylitis), 베켓 질환, 용혈성 자가면역 빈혈증, 다발성 경화증, 근위축성 측색 경화증, 아밀로이드증, 급성 통증 췌장, 건선성 관절염, 및 아동 관절염), 천식, 아테롬성동맥경화증, 골다공증, 기관지염, 건염, 활액낭염, 피부 병태(예를 들어, 건선, 습진, 화상, 피부염, 소양증(가려움증)), 당뇨병, 호산구성 질환, 위장 장애(예를 들어, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 위장 출혈, 호산성 위장관 장애(예를 들어, 호산성 식도염, 호산성 위염, 호산성 위장염, 호산성 결장염), 위염, 설사, 위식도 역류 질환(GORD, 또는 이의 동의어 GERD), 염증성 장질환(IBD) (예를 들어, 크론 질환, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베켓 증후군, 부정성 대장염) 및 염증성 장 증후군(IRS)으로부터 선택됨), 및 위장관운동 촉진제(gastroprokinetic agent)에 의해 완화되는 장애(예를 들어, 장폐색, 수술후장폐색증 및 패혈증 중 장폐색; 위식도 역류 질환(GORD, 또는 이의 동의어 GERD); 호산성 식도염, 위마비(gastroparesis), 예컨대 당뇨병성 위마비; 음식 과민증(food intolerance) 및 음식 알레르기 및 기타 기능성 장 장애, 예컨대 비-궤양성 소화 불량(non-ulcerative dyspepsia;NUD) 및 비-심장 흉통(non-cardiac chest pain;NCCP, 늑연골염(costochondritis) 포함)을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0788] 소정의 구현예에서, 병태는 통증 병태이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 진통제를 추가로 포함한다. "통증 병태"로는, 신경병증성 통증(예를 들어, 말초 신경병증성 통증), 중추통(central pain), 구심차단성 통증(deafferentation pain), 만성 통증(예를 들어, 만성 침해수용성 통증(chronic nociceptive pain), 및 수술후

통증과 같이 다른 형태의 만성 통증, 예를 들어, 엉덩이, 무릎 또는 기타 교체 수술 후에 생기는 통증), 수술전 통증, 침해수용성 수용체의 자극(침해수용성 통증), 급성 통증(예를 들어, 환지통(phantom) 및 일시적인 급성 통증), 비염증성 통증, 염증성 통증, 암과 관련된 통증, 상해 통증(wound pain), 화상 통증, 수술후 통증, 의학적 처치와 관련된 통증, 소양증으로 인한 통증, 방광 통증 증후군(pain bladder syndrome), 중증 생리전 증후군(premenstrual dysphoric disorder) 및/또는 생리전 증후군과 관련된 통증, 만성 피로 증후군과 관련된 통증, 조기분만과 관련된 통증, 약물 중독 중단 증후군과 관련된 통증, 관절 통증, 관절염 통증(예를 들어, 결정질 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 통풍성 관절염, 반응성 관절염, 류마티스 관절염, 또는 라이터 관절염과 관련된 통증), 요천골 통증(lumbosacral pain), 근-골격 통증, 두통, 편두통, 근육 통증, 하부 요통, 경부통(neck pain), 치통, 치아/악안면 통증(maxillofacial pain), 내장통(visceral pain) 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 본원에서 고려되는 통증 병태들 중 하나 이상은 진술하고 본원에서 제공되는 다양한 유형의 통증들의 혼합(예를 들어, 침해수용성 통증, 염증통, 신경병증성 통증 등)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 통증이 지배적일 수 있다. 다른 구현예에서, 통증 병태는 한 가지 통증이 지배적이지 않은 채 2가지 이상의 유형의 통증들을 포함한다. 숙련된 임상의는 통증 병태를 토대로 특정 대상에게 치료적으로 유효한 양을 달성할 수 있는 투여량을 결정할 수 있다.

[0789] 소정의 구현예에서, 통증 병태는 염증 통증이다. 소정의 구현예에서, 통증 병태(예를 들어, 염증 통증)는 염증 장애 및/또는 자가면역 장애와 관련이 있다.

[0790] 소정의 구현예에서, 병태는 간질환이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 간질환의 치료에 유용한 제제를 추가로 포함한다. 예시적인 간질환으로는, 약물-유도성 간 손상(예를 들어, 아세트아미노펜-유도성 간 손상), 간염(예를 들어, 만성 간염, 바이러스성 간염, 알코올-유도성 간염, 자가면역 간염, 지방간염), 비-알코올성 지방 간질환, 알코올-유도성 간질환(예를 들어, 알코올성 지방간, 알코올성 간염, 알코올-관련 간경변), 고콜레스테롤혈증(예를 들어, 중증 고콜레스테롤혈증), 트랜스티레틴-관련 유전성 아밀로이드증(transathyretin-related hereditary amyloidosis), 간경변, 간암, 원발성 담즙 간경변, 담즙 분비 중단증(cholestasis), 간의 남성 질환, 및 원발성 경화성 담관염을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 간질환은 염증과 관련이 있다.

[0791] 소정의 구현예에서, 병태는 가족성 아밀로이드 신경병증이며, 소정의 구현예에서, 이 조성물은 가족성 아밀로이드 신경병증에 유용한 치료제를 추가로 포함한다.

[0792] 투여가 고려되는 "대상"으로는, 인간(즉, 임의의 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아(예를 들어, 영아, 유아, 청소년) 또는 성인(예를 들어, 청년, 중년 또는 노년)) 및/또는 기타 비-인간 동물, 예를 들어 포유류(예를 들어, 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey), 붉은털 원숭이(rhesus monkey)); 및 시판되는 포유류, 예컨대 마우스, 래트, 햄스터, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개] 및 가금류(예를 들어, 시판되는 가금류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 및/또는 칠면조)를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 대상은 비-인간 동물이다. 비-인간 동물은 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 유전자도입 동물일 수 있다.

[0793] 본원에서, 및 다르게 명시되지 않는 한, 용어 "~을 치료하다", "~을 치료하는", 및 "치료"는, 대상이 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 중에 시행되어, 질환, 장애 또는 병태의 증증도를 낮추거나 또는 질환, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나 지연시키는 행위를 뜻하며("치료적 치료"), 또한, 대상이 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 전에 시행되는 행위를 뜻하기도 한다("예방적 치료").

[0794] 일반적으로, 활성 성분의 "유효량"은, 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 당해 기술분야의 당업자가 이해하듯이, 본 발명의 화합물의 유효량은, 원하는 생물학적 종점, 활성 성분의 약물동력학, 치료될 질환, 투여 방식, 및 대상의 연령, 건강상태 및 병태와 같은 인자들에 따라 다를 수 있다. 유효량은 치료적 치료 및 예방적 치료를 아우른다.

[0795] 본원에서 사용된, 그리고 다르게 명시되지 않는 한, 활성 성분의 "치료적 유효량"은, 질환, 장애 또는 병태에 치료적 유익을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상들 중 하나 이상을 지연시키거나 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 활성 성분의 치료적 유효량은, 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 유익을 제공하는, 단독으로 사용되거나 또는 기타 제제나 치료제와 조합해서 사용되는, 활성 성분의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은, 질환 또는 병태의 전반적인 치료법을 개선하며, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 줄이거나 또는 방지하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.

- [0796] 본원에서 사용되고 다르게 명시되지 않는 한, 활성 성분의 "예방적 유효량"은, 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환, 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 또는 이의 재발을 방지하기에 충분한 양이다. 활성 성분의 예방적 유효량은, 질환, 장애 또는 병태의 예방에서 예방적 유효를 제공하는, 단독으로 사용되거나 또는 기타 제제나 치료제와 조합해서 사용되는, 활성 성분의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은, 전반적인 예방을 개선하거나, 또는 또 다른 예방적 제제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0797] 활성 성분은, 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 것으로 생각되는 양, 시간 및 경로로 투여될 수 있다. 활성 성분의 정확한 양은, 대상의 종(species), 연령, 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 활성 제제, 이의 투여 방식, 이의 활성 방식 등에 따라, 대상마다 다를 것이다. APPL 자체, 또는 제제와 조합된 형태의 APPL이든지 간에 활성 성분은, 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형된다. 그러나, 활성 성분의 총 일일 사용량은 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 참여 임상시에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 특정 대상을 위한 구체적인 치료적 유효량 농도는, 치료될 장애 및 장애의 중증도; 적용되는 활성 성분의 활성; 적용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별 및 식이요법; 투여 시간, 투여 경로, 및 적용되는 특정 활성 성분의 분비 속도; 치료 기간; 적용되는 특정 활성 성분과 조합되거나 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의료 분야에 잘 알려진 인자들을 비롯한 다양한 인자들에 따라 다를 것이다.
- [0798] 활성 성분은 임의의 경로로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성 성분은, 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수내(intramedullary), 척수강내, 피하, 실내(intraventricular), 경피, 내피, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림, 및/또는 점적액으로서), 점막, 비내, 볼, 장(enteral), 설하(sublingual)를 비롯한 다양한 경로를 통해; 기관내 점적 주입(intratracheal instillation), 기관지 점적 주입, 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 스프레이로서 투여될 수 있다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는, 활성 성분의 특성(예를 들어, 위장관 환경에서의 이의 안정성), 대상의 조건(예를 들어, 대상이 경구 투여를 참을 수 있는지의 여부) 등을 비롯한 다양한 인자들에 따라 다를 것이다.
- [0799] 치료적 또는 예방적 유효량을 달성하는 데 필요한 활성 성분의 정확한 양은, 대상의 종, 연령, 및 일반적인 건강 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물(들)의 아이덴티티(identity), 투여 방식 등에 따라, 대상마다 다를 것이다. 예를 들어, 유아 또는 청소년에게 투여되는 양은, 의사 또는 당해 기술분야의 당업자에 의해 결정될 수 있거나, 또는 성인에게 투여되는 것과 동일하거나 이보다 적을 수 있다.
- [0800] **실시예**
- [0801] 본원에서 기술되는 본 발명을 보다 상세히 이해하기 위해서는, 하기의 실시예를 참조한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적일 뿐 본 발명을 어떠한 방식으로 한정하려는 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0802] **약물 전달을 위한 아미노산-, 펩타이드-, 및 폴리펩타이드-지질(APPL)**
- [0803] 생물학적 제제의 전달 효율, 특이성, 및 독성과 관련된 쟁점을 해결하기 위해서, 본 발명자들은, 신규 아미노산계 지질 유도체의 이상적인 설계 및 최적화를 통해 광범위한 치료 범위를 가진 강력하면서도 선택적인 siRNA 전달 시스템을 개발하였다.
- [0804] 기존에, 본 발명자들은, siRNA 전달을 위한 새로운 양이온성 지질(리포이드(lipidoid))을 개발하기 위해 조합적인 합성 방법을 모색하였다. 예를 들어, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. Nat Biotechnol, 2008. **26**(5): p. 561-9; Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. Proc Natl Acad Sci U S A. **107**(5): p. 1864-9; Siegwart, D.J., et al., Combinatorial synthesis of chemically diverse core-shell nanoparticles for intracellular delivery. Proc Natl Acad Sci U S A. **108**(32): p. 12996-3001. Proc Natl Acad Sci U S A. **108**(32): p. 12996-3001을 참조한다. 이런 다수의 화합물들은 생체 내에서 유의한 침묵 효과를 나타내었다. 예를 들어, Leuschner, F., et al., Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. Nat Biotechnol. **29**(11): p. 1005-10을 참조한다. 선행 연구들은, 신물질의 개발을 위한 주요한 화학적 및 구조적 특징과 제형 방법을 동정하였다. 예를 들어, Akinc, A., et al., Development of lipidoid-siRNA formulations for systemic delivery to the liver. Mol Ther, 2009. **17**(5): p. 872-9; Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. **18**(7): p. 1357-64; Semple, S.C., et al., Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. Nat Biotechnol. **28**(2): p. 172-6을 참조한다. 예를 들어, 활성 화합물은 12개 이상의 탄소로 이루어진 테일 길이 및 복수개의 테일을 가진다. 예를 들어, Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in

vivo gene silencing. Proc Natl Acad Sci U S A. **107**(5): p. 1864-9를 참조한다. 효능, 조직 및 세포-유형 선택성, 및 관용성을 개선하기 위해, 새로운 화학적 스캐폴드가 설계 및 조사될 것이 요구되고 있다.

[0805]

아미노산은 자연상에서 펩타이드 및 단백질의 천연 구성 블록(building block)이다. 아미노산 유도체는 인체에서 대사될 수 있으며; 따라서, 이들 물질들은 치료제로서 잘 용인되며 안전할 것이다. 부가적으로는, 펩타이드는 막 수송, 내인성 세포의 신호 전달 및 추적 경로에 중요한 역할을 하며, 펩타이드 모이어티를 삽입하는 시스템의 전달 효율을 증대시키는 이런 상호작용에 영향을 주는 막대한 잠재력을 제공한다. 인간에서, 이들의 유일한 생리학적 기능 및 안전성 덕분에, 인슐린 및 트라스트주마브와 같은 아미노산계의 물질들은 다양한 질환을 위한 치료 약제 및 보충제로서 임상에서 널리 사용되고 있다. 연구들에서, 유전자 전달 또는 siRNA 전달을 위해 아미노산-유도체를 이용하는 것이 실현가능한 것으로 확인되었다. 예를 들어, Prata, C.A., et al., Lipophilic peptides for gene delivery. Bioconjug Chem, 2008. **19**(2): p. 418-20; Adami, R.C., et al., An amino acid-based amphoteric liposomal delivery system for systemic administration of siRNA. Mol Ther. **19**(6): p. 1141-51; Margus, H., K. Padari, and M. Pooga, Cell-penetrating peptides as versatile vehicles for oligonucleotide delivery. Mol Ther. **20**(3): p. 525-33을 참조한다. 아미노산의 자연적인 특성 및 리피도이드의 구조적 특징 둘다의 이점들을 조합하여, 본 발명자들은, 반복성 스크리닝 방법을 통한 구조 최적화의 전략을 이용하였으며, 아미노산계의 지질 유도체의 시리즈들을 합리적으로 설계하였다. 본 발명자들은, 이러한 새로운 시리즈의 아미노산계 지질 유도체의 설계, 합성, 및 생물학적 평가를 기술하고 있다. 이러한 효율적이며 합리적인 전략으로, 리드 물질 cKK-E12를 수득하였다. 본 발명자들은, 이의 전달 효율, 조직 및 세포-유형 선택성, 관용성 및 작용 기전을 체계적으로 조사하였다. 최근의 결과들은, 이런 전달 시스템이 siRNA의 효율적이며, 선택적이고 안전한 전달을 위한 신규 플랫폼이며, 다양한 질환의 치료를 위한 큰 잠재성을 보여주고 있다고 언급하고 있다.

[0806]

일반적인 방법

[0807]

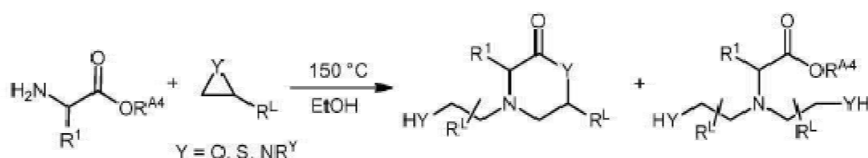
방법 1. 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물의 제조. 화학식 (i)에의 접합.

[0808]

EtOH 중 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 접합 시약(에폭사이드, 티이란, 또는 아지리딘)의 혼합물(접합 시약대 아민의 비는 1.5:1 내지 3:1임)을 150°C의 전자레인지에서 5시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드가 염의 형태로 존재하는 경우, 트리에틸아민을 이 용액에 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 조사하였다.

[0809]

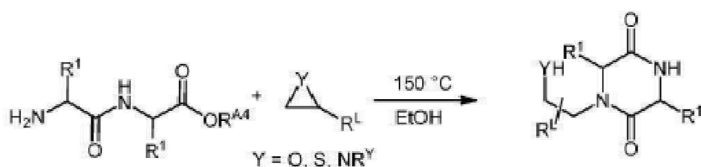
도식 A.



[0811]

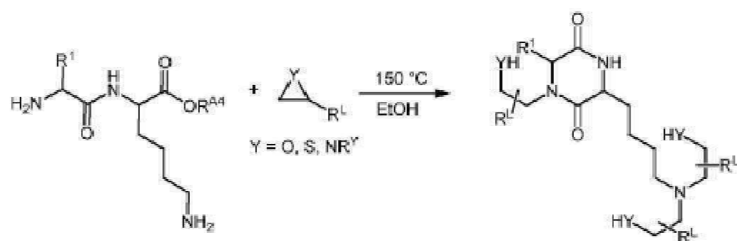
[0812]

도식 B.



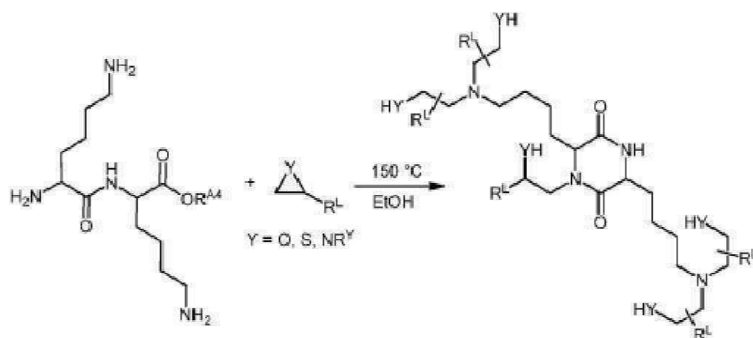
[0813]

[0814] 도식 C.



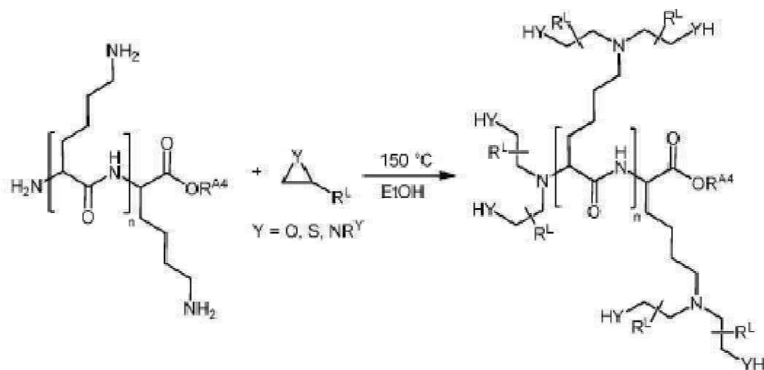
[0815]

[0816] 도식 D.



[0817]

[0818] 도식 E.

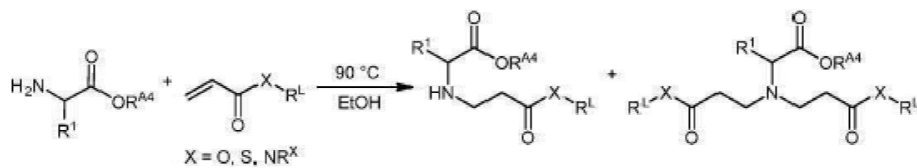


[0819]

[0820] 방법 2. 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물의 제조. 화학식 (ii)에의 접합.

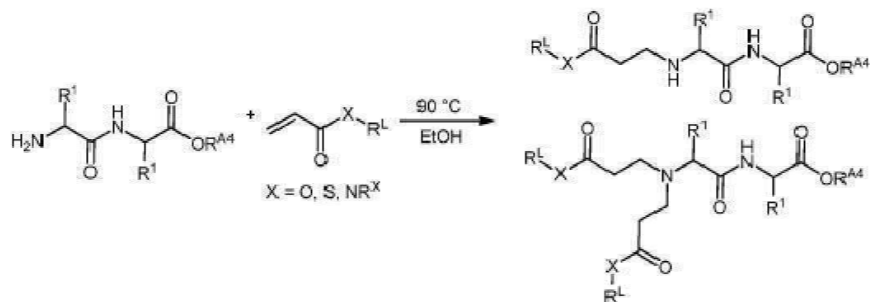
[0821] 에탄올(EtOH), 이소프로판올(iPrOH), 또는 아세토니트릴 중 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 접합 시약(아크릴레이트 또는 아크릴아미드)의 혼합물(아크릴레이트 또는 접합 시약 대 아민의 비는 1.5:1 내지 3:1 임)을 90℃에서 가열하고, 2시간 내지 2일 동안 교반하였다. 반응 용액을 실리카 겔로 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0822] 도식 F.



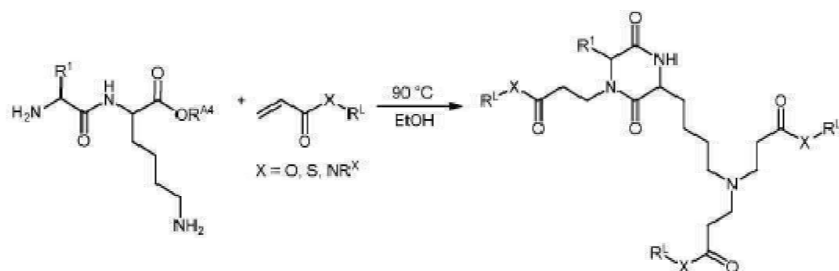
[0823]

[0824] 도식 G.



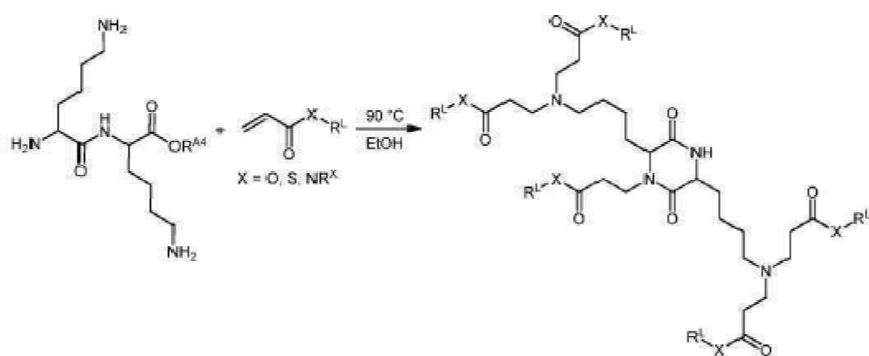
[0825]

[0826] 도식 H.



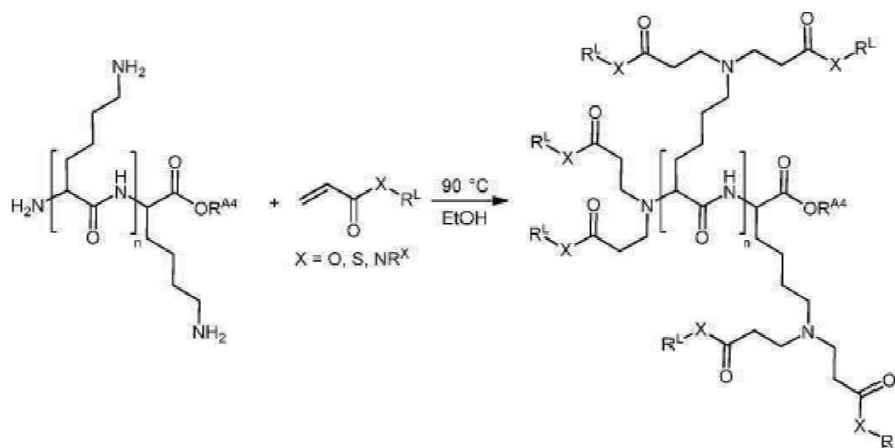
[0827]

[0828] 도식 I.



[0829]

[0830] 도식 J.



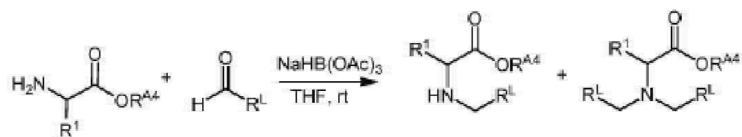
[0831]

[0832] 방법 3. 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물의 제조. 화학식 (iii)에의 접합.

[0833] THF 중 아미노산, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 접합 시약(알데하이드)의 용액(알데하이드대 아민의 비는 1.5:1 내지 3:1임)에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(NaBH(OAc)₃)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을

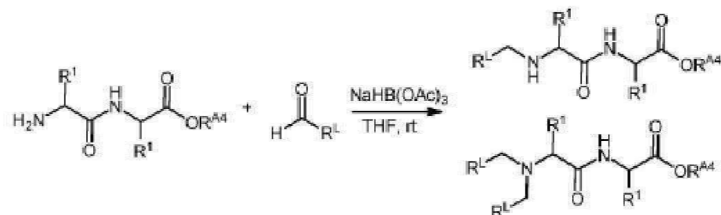
실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 용액을 실리카 겔로 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0834] 도식 K.



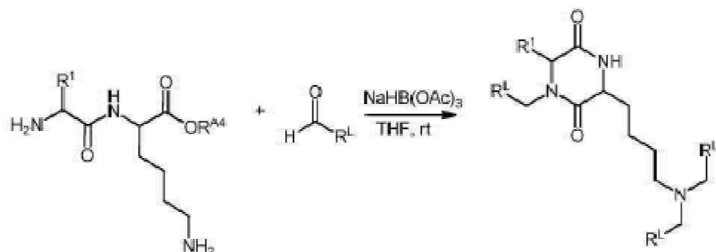
[0835]

[0836] 도식 L.



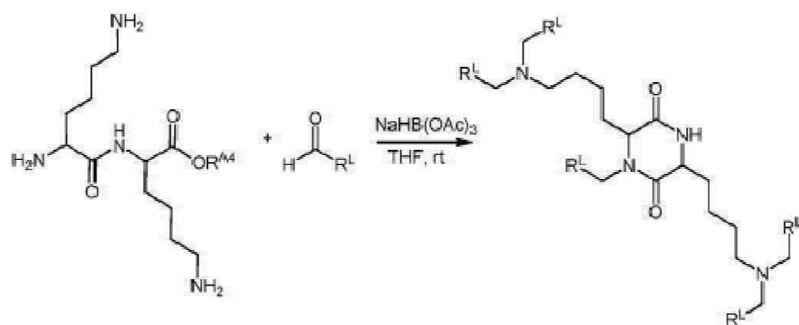
[0837]

[0838] 도식 M.



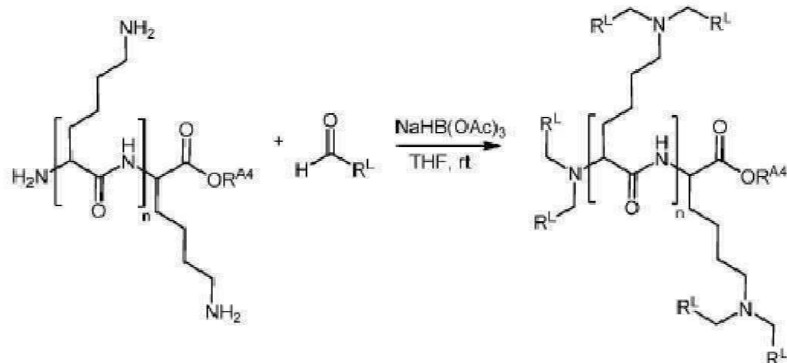
[0839]

[0840] 도식 N.



[0841]

[0842] 도식 O.

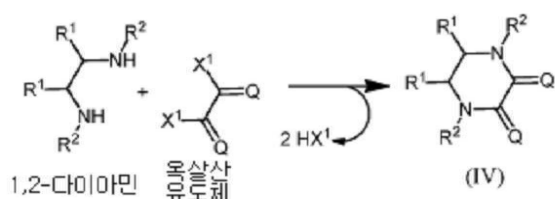


[0843]

[0844] 방법 4. 화학식 (IV)의 화합물의 제조

[0845] 화학식 (IV)의 화합물은 활성화된 옥살산을 이용한 1,2-다이아민의 축합을 통해 제조되어, 고리화된 생성물을 제공할 수 있으며, X1은 이탈기, 예를 들어, 브로모, 클로로, 또는 요오도이다. 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기는, 예를 들어, R1의 아미노 측쇄 치환기, 또는 이미노 질소기 RQ에의 첨가를 통해, 고리화 후 장착 (installation)될 수 있다. R2기와 같은 스캐폴드 상의 다른 기들은, 고리화 전에 장착될 수 있다. 예를 들어, R2는 고리화 전에 장착된 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기일 수 있다.

[0846] 도식 P.

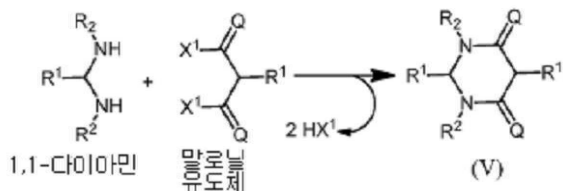


[0847]

[0848] 방법 5. 화학식 (V)의 화합물의 제조

[0849] 화학식 (V), 및 (VI)의 화합물들은 활성화된 말론산을 이용한 1,1-다이아민의 축합을 통해 제조되어, 고리화된 생성물을 제공할 수 있으며, X1은 이탈기, 예를 들어, 브로모, 클로로, 또는 요오도이다. 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기는, 예를 들어, R1의 아미노 측쇄 치환기, 또는 이미노 질소기 RQ에의 첨가를 통해, 고리화 후 장착될 수 있다. R2기와 같은 스캐폴드 상의 다른 기들은, 고리화 전에 장착될 수 있다. 예를 들어, R2는 고리화 전에 장착된 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기일 수 있다.

[0850] 도식 Q.

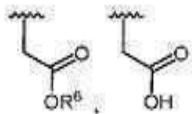
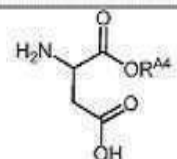
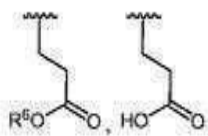
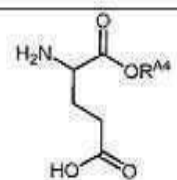
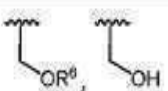
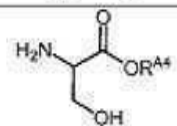
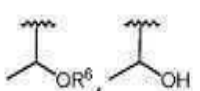
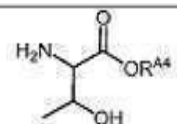
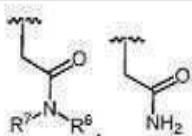
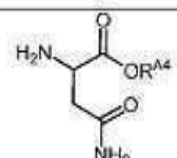
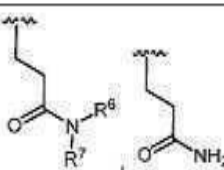
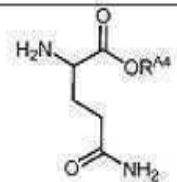
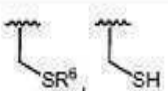
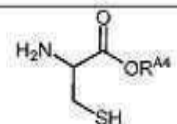
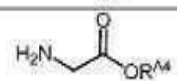


[0851]

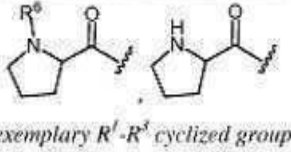
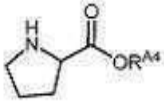
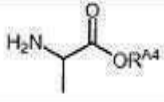
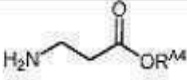
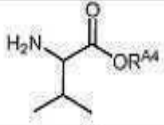
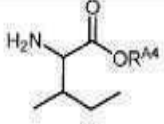
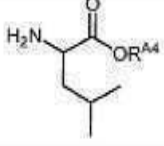
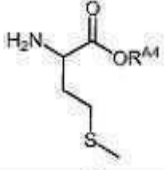
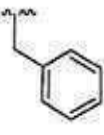
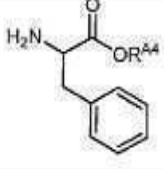
[0852] 방법 6. 화학식 (VI)의 화합물의 제조

[0853] 화학식 (VI)의 화합물은 활성화된 숙신산을 이용한 하이드라진의 축합을 통해 제조되어, 고리화된 생성물을 제공할 수 있으며, X1은 이탈기, 예를 들어, 브로모, 클로로, 또는 요오도이다. 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기는, 예를 들어, R1의 아미노 측쇄 치환기, 또는 이미노 질소기 RQ에의 첨가를 통해, 고리화 후 장착될 수 있다. R2기와 같은 스캐폴드 상의 다른 기들은, 고리화 전에 장착될 수 있다. 예를 들어, R2는 고리화 전에 장착된 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기일 수 있다.

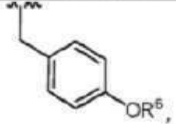
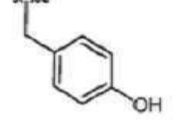
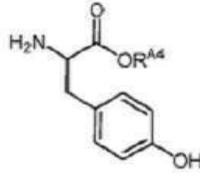
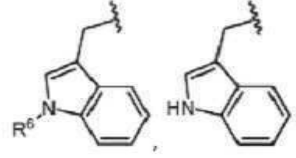
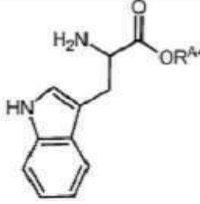
[0854] 도식 R.

아미노산 및 에스테르			
명칭, 부호		아미노산 측쇄 (R^1)*	아미노산 또는 에스테르
아스파르트산	D		
글루탐산	E		
세린	S		
트레오닌	T		
아스파라긴	N		
글루타민	Q		
시스테인	C		
글리신	G	-H	

[0858]

아미노산 및 에스테르		
명칭, 부호	아미노산 측쇄 (R^1)*	아미노산 또는 에스테르
프롤린	P  <i>exemplary R^1-R^3 cyclized group</i>	
알라닌	A -CH ₃	
베타-알라닌	-H, H	
발린	V -CH(CH ₃) ₂	
이소류신	I -CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	
류신	L -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
메티오닌	M 	
페닐알라닌	F 	

[0859]

아미노산 및 에스테르		
명칭, 부호	아미노산 측쇄 (R^1)*	아미노산 또는 에스테르
티로신	Y  	
트립토판	W 	

[0860]

[0861] R6 및 R7은 전구체에서 수소이며, 접합 시에는, 독립적으로, 수소, 선택적으로는 치환된 알킬, 선택적으로는 치환된 알케닐, 선택적으로는 치환된 알킬닐, 선택적으로는 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로는 치환된 아릴, 선택적으로는 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합된 경우 질소 보호기, 산소 원자에 결합된 경우 산소 보호기, 및 황 원자에 결합된 경우 황 보호기, 또는 화학식 (i), (ii), 또는 (iii)의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨.

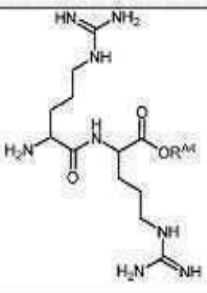
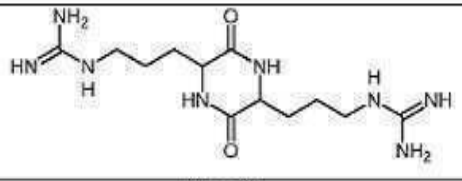
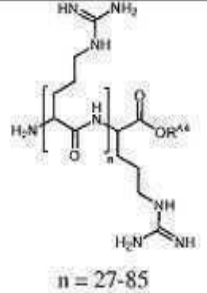
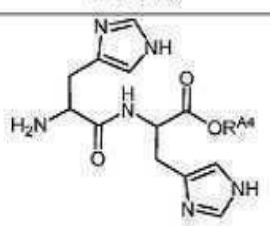
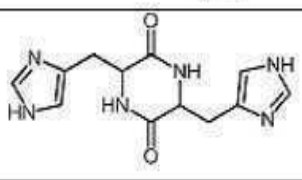
표 2

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
선형 라이신-라이신	선형 K-K	

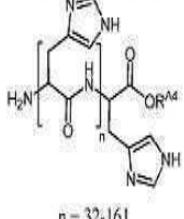
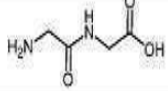
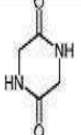
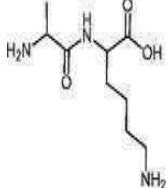
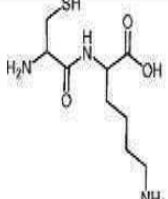
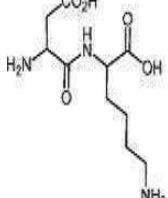
[0862]

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
환형 라이신-라이신	환형 K-K	
폴리라이신	K-K-K	 $n = 2$
	K-K-K-K	전술된 바와 같이 $n = 3$
	K-K-K-K-K	전술된 바와 같이 $n = 4$
폴리신 (500-2000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-500	전술된 바와 같이 $n = 3-12$
폴리신 (1000-5000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-1000	전술된 바와 같이 $n = 6-33$
폴리신 (4000-15000 g/mol)	K-(K) _n -K PK4000	전술된 바와 같이 $n = 26-102$
폴리신 (15000-30000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-15000	전술된 바와 같이 $n = 102-204$
폴리신 (30000-70000 g/mol)	K-(K) _n -K PK-30000	전술된 바와 같이 $n = 204-480$

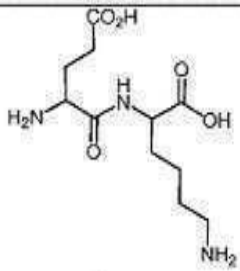
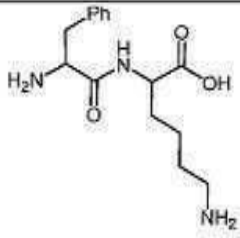
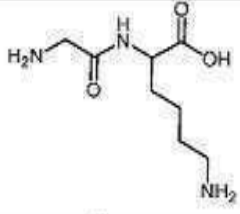
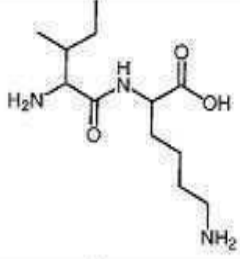
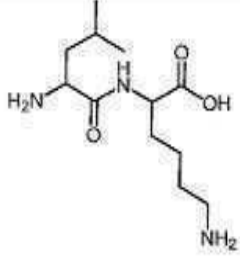
[0863]

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
선형 아르기닌-아르기닌	선형 R-R	
환형 아르기닌-아르기닌	환형 R-R	
폴리아르기닌 (5000-15000)	R-(R) _n -R PR-5000	
선형 히스티딘-히스티딘	선형 H-H	
환형 히스티딘-히스티딘	환형 H-H	

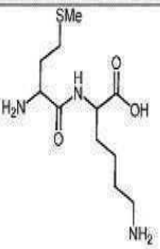
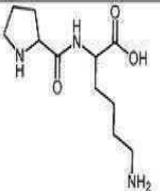
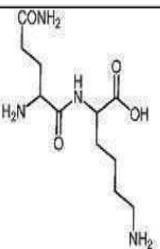
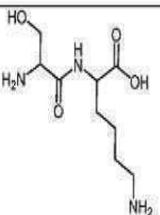
[0864]

명칭, 부호		아미노산
폴리히스티딘 (5000-25000)	H-(H) _n -H PH-5000	 $n = 32-161$
선형 글리신-글리신	선형 G-G	
환형 글리신-글리신	환형 G-G	
선형 마르기닌-라이신	선형 AK	
선형 시스테인-라이신	선형 CK	
선형 아스파르트산-라이신	선형 DK	

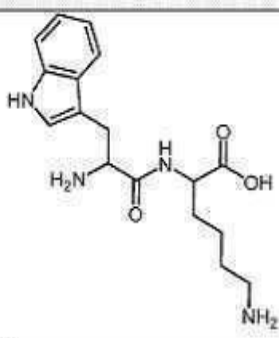
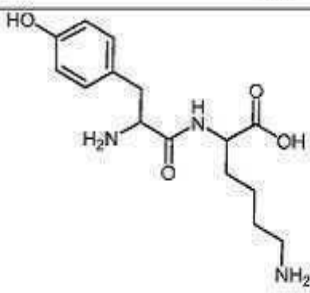
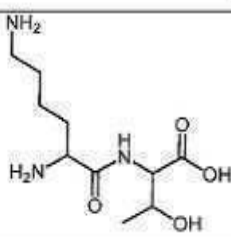
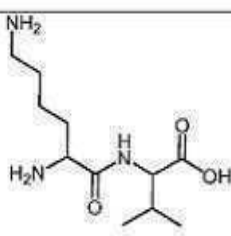
[0865]

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
선형 글루탐산-라이신	선형 EK	
선형 페닐알라닌-라이신	선형 FK	
선형 글리신-라이신	선형 GK	
선형 이소류신-라이신	선형 IK	
선형 류신-라이신	선형 LK	

[0866]

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
선형 메티오닌-라이신	선형 MK	
선형 프롤린-라이신	선형 PK	
선형 글루타민-라이신	선형 QK	
선형 세린-라이신	선형 SK	

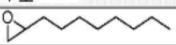
[0867]

펩타이드 및 폴리펩타이드		
명칭, 부호		아미노산
선형 트립토판-라이신	선형 VK	
선형 티로신-라이신	선형 VK	
선형 라이신-트레오닌	선형 KT	
선형 라이신-발린	선형 KV	

[0868]

표 3

[0869]

접합 시약	
명칭	구조
E10	

접합 시약	
명칭	구조
E11	
E12	
E13	
E14	
E15	
E16	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
O10	
O11	
O12	
O13	
O14	
N10	
N11	
N12	
N13	

[0870]

접합 시약	
명칭	구조
N14	

[0871]

[0872]

합성 절차

[0873]

실시예 1. APPL의 합성

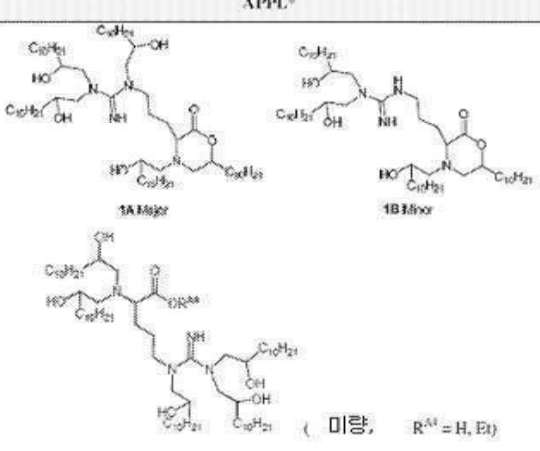
[0874]

도식 A 내지 R은, 본 발명의 화학식 (I) 내지 (VI)의 APPL을 위한 일반적인 합성 경로를 나타낸 것이다. 이들 방법을 적용하여, 표 4 및 5에 표시한 다양한 APPL을 생성하였다.

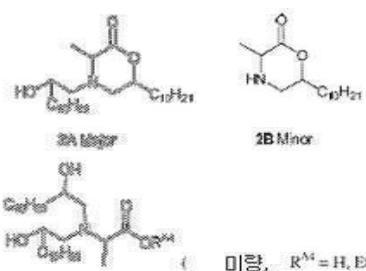
[0875]

화합물들은 아미노산, 알데하이드(A), 아크릴레이트(O), 아미드(N), 또는 에폭사이드(E)의 약어 및 탄소 사슬의 길이의 조합으로 명명되었다. 예를 들어, K-E12는 라이신과 1,2-에폭시도데칸의 반응을 표시한 것이다.

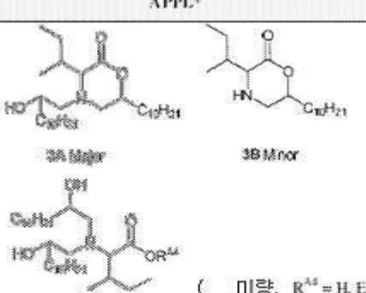
표 4

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
1	1	E12	R	 (미량, R^{A2} = H, Et) R-E12

[0876]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
2	1	E12	A	 (미량, R^{A2} = H, Et) A-E12

[0877]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
3	1	E12	I	 (미량, R^{A2} = H, Et) I-E12

[0878]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
4	I	E12	E	4A Major 4B Minor 미량, $R^{A4} = H, Et$ E-E12

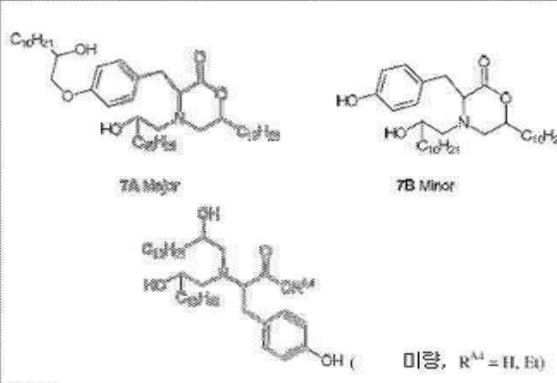
[0879]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
5	I	E12	C	5A Major 5B Minor 미량, $R^{A4} = H, Et$ C-E12

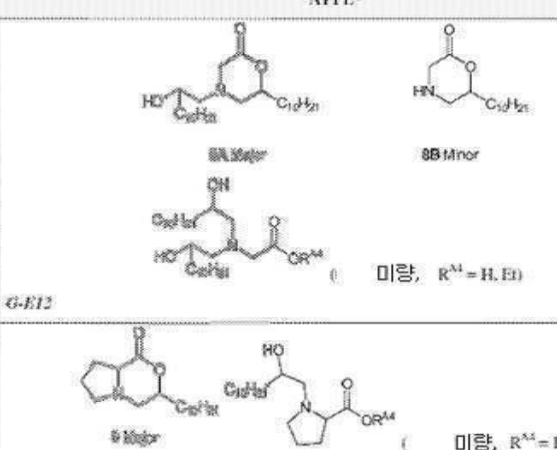
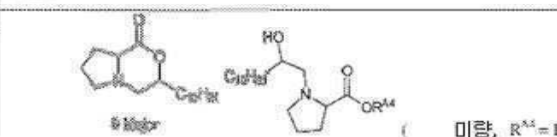
[0880]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
6	I	E12	W	6A Major 6B Minor 미량, $R^{A3} = H, Et$ W-E12

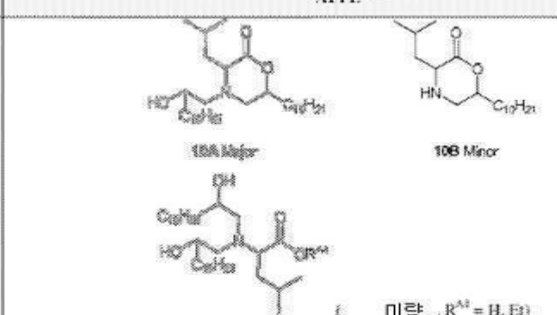
[0881]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL.*
7	I	E12	Y	 7A Major 7B Minor Y-E12 미량, $R^{A1} = H, Et$

[0882]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL.*
8	I	E12	G	 8A Major 8B Minor G-E12 미량, $R^{A1} = H, Et$
9	I	E12	P	 9 Major 9 Minor D-E12 미량, $R^{A2} = H, Et$

[0883]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL.*
10	I	E12	L	 10A Major 10B Minor L-E12 미량, $R^{A3} = H, Et$

[0884]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
11	1	E12	D	11A Major 11B Minor 미량, $R^{N1} = H, Et$
D-E12				

[0885]

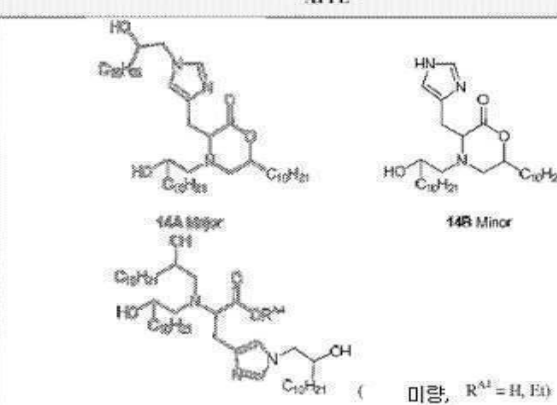
[0886]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
12	1	E12	S	12A Major 12B Minor 미량, $R^{N1} = H, Et$
S-E12				

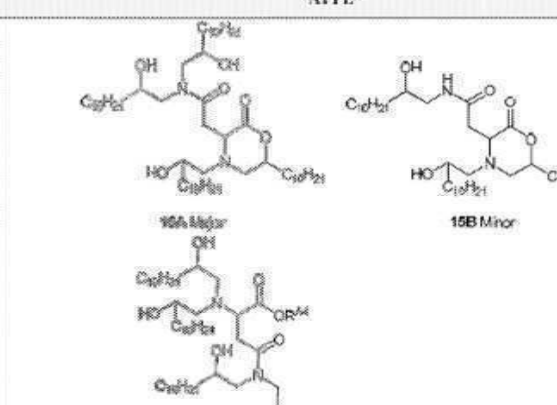
[0887]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
13	1	E12	T	13A Major 13B Minor 미량, $R^{N1} = H, Et$
T-E12				

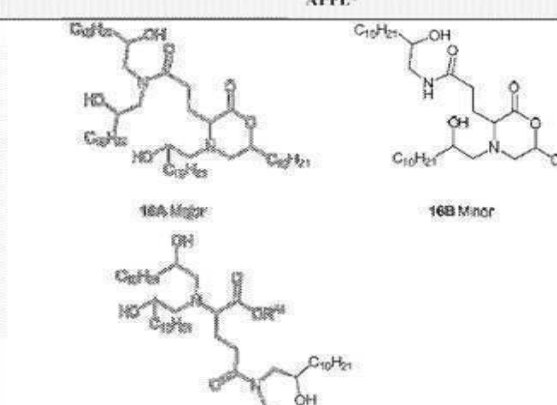
[0888]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ²
14	1	E12	H	

[0889]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ²
15	1	E12	N	

[0890]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ²
16	1	E12	Q	

[0891]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ¹
17	1	E12	F	17A Major 17B Minor 미량, R³⁴ = H, Et F-E12

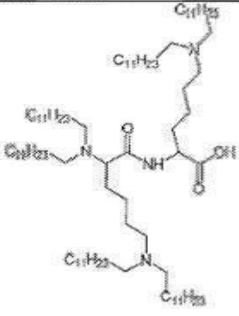
[0892]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ²
18	1	E12	M	18A Major 18B Minor 미량, R³⁴ = H, Et M-E12

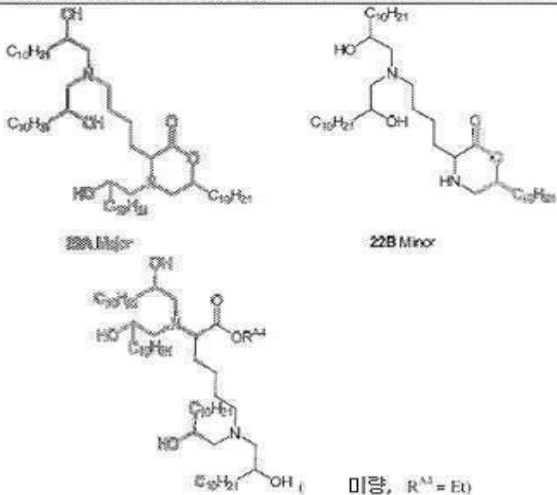
[0893]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ³
19	1	E12	V	19A Major 19B Minor 미량, R³⁴ = H, Et V-E12
20	3	A12	K	K-A12

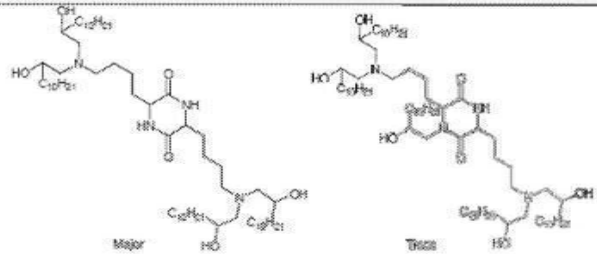
[0894]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
21	3	A12	KK	 KK-A12

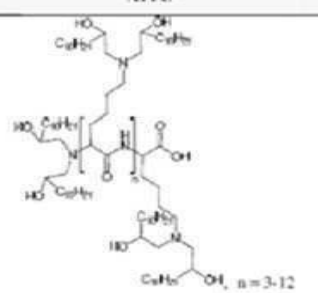
[0895]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
22	1	E12	K	 22A Major 22B Minor 미량, R ^M = Et K-E12

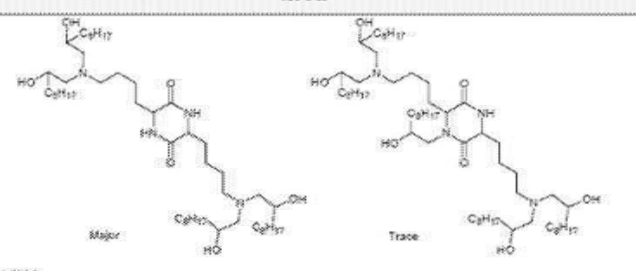
[0896]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
23	1	E12	환형-KK	 Major Minor cKK-E12

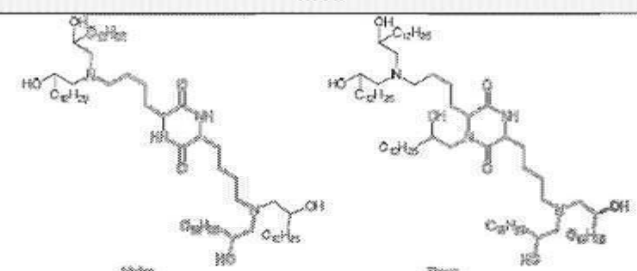
[0897]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ^o
24	1	E12	PK-500	 <i>polyK₅₀₀-E12</i>
25	1	E12	PK-1000	<i>polyK₁₀₀₀-E12</i> 전술된 바와 같이 n = 6-33
26	1	E12	PK-4000	<i>polyK₄₀₀₀-E12</i> 전술된 바와 같이 n = 26-102
27	1	E12	PK-15000	<i>polyK₁₅₀₀₀-E12</i> 전술된 바와 같이 n = 102-204
28	1	E12	PK-30000	<i>polyK₃₀₀₀₀-E12</i> 전술된 바와 같이 n = 204-480

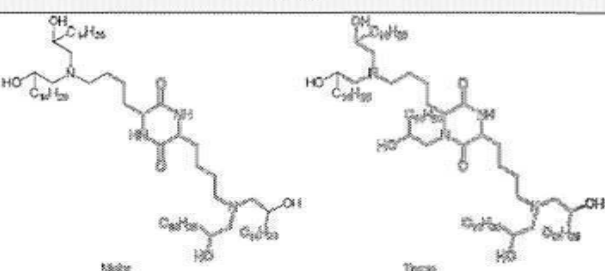
[0898]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ^o
29	1	E10	환형-KK	 <i>cKK-E10</i>

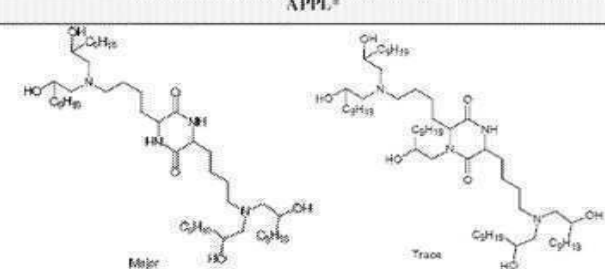
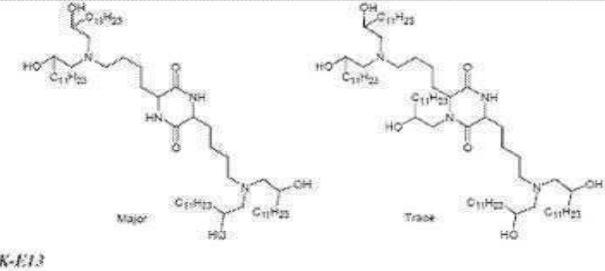
[0899]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
30	1	E14	환형·KK	 Major Trace cKK-E14

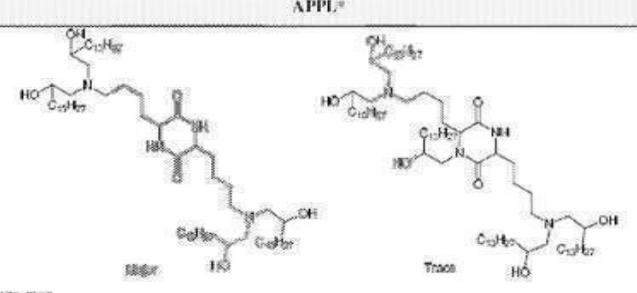
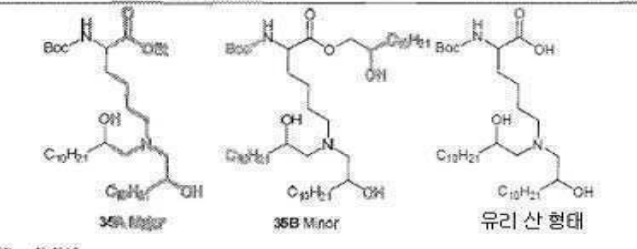
[0900]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
31	1	E16	환형·KK	 Major Trace cKK-E16

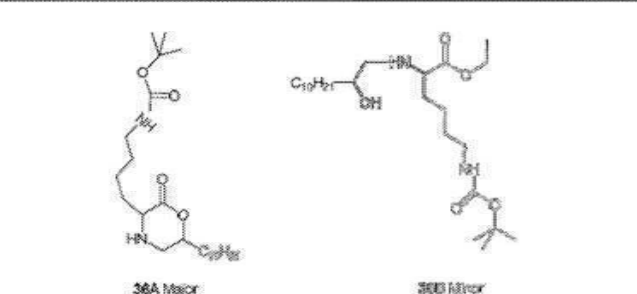
[0901]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
32	1	E11	환형·KK	 Major Trace cKK-E11
33	1	E13	환형·KK	 Major Trace cKK-E13

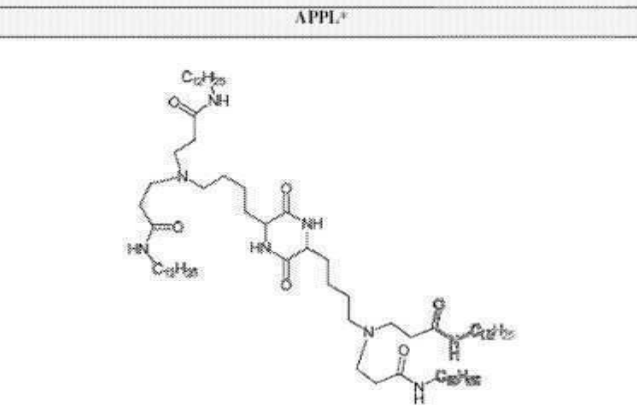
[0902]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ¹⁾
34	I	E15	환형-KK	 cKK-E15 Trac
35	I	E12	Boc-Lys-OH	 35A, Major 35B Minor 유리 산 형태 NBoc-K-E12

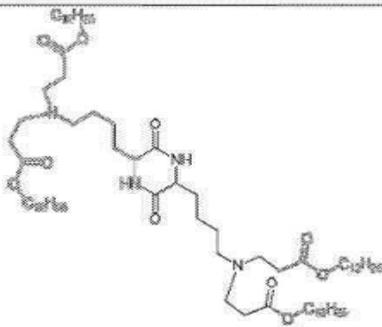
[0903]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ¹⁾
36	I	E12	H-Lys(Boc)-OMe	 36A Major 36B Minor (측쇄 N-Boced) K-E12

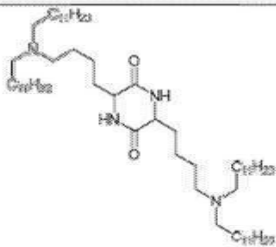
[0904]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ¹⁾
37	2	N12	cKK	 플러스 화합물, 1개의 테일(Tail)이 수소로 치환된 경우 cKK-N12

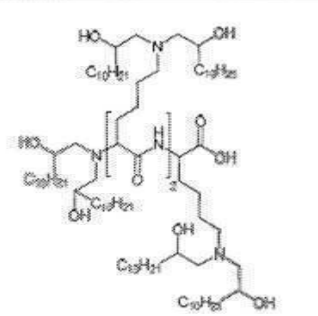
[0905]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
38	2	O12	cKK	 cKK-O12

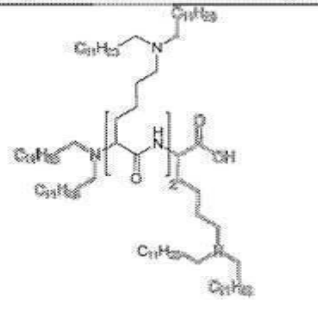
[0906]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL [®]
39	3	A12	cKK	 cKK-A12

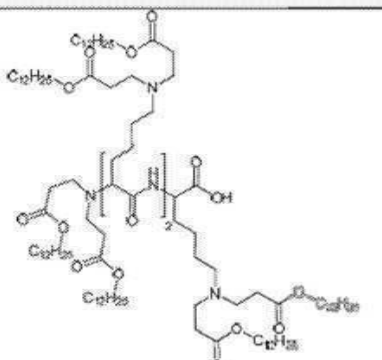
[0907]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
40	1	E12	KKK	 Chemical structure of KKK-E12, a complex molecule featuring multiple hydroxyl groups and long alkyl chains (C₁₂H₂₅). KKK-E12

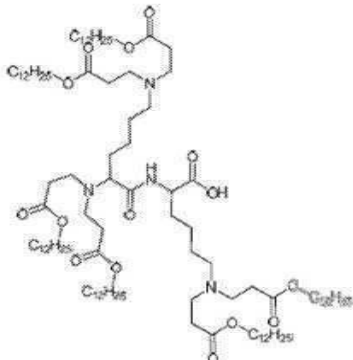
[0908]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
41	2	A12	KKK	 Chemical structure of KKK-A12, a complex molecule featuring multiple hydroxyl groups and long alkyl chains (C₁₂H₂₅). KKK-A12

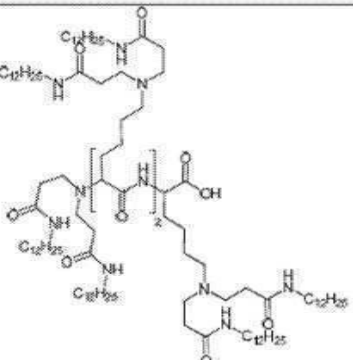
[0909]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁹
42	3	O12	KKK	 Chemical structure of KKK-O12, a complex molecule featuring multiple hydroxyl groups and long alkyl chains (C₁₂H₂₅). 플러스 화합물, 1개의 테일(R⁶)이 수소로 치환된 경우 KKK-O12

[0910]

Rxn	방법	전구체	시약	APPL ⁶
43	3	O12	KK	 플러스 화합물, 1개의 테일(R¹)이 수소로 치환된 경우 KK-O12

[0911]

Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL ⁷
44	3	N12	KKK	 플러스 화합물, 1개의 테일(R¹)이 수소로 치환된 경우 KKK-N12

* 반응으로, 2가지 이상의 APPL의 혼합물이 생성될 수 있으며; 또한, 1개 이상의 테일(R¹)이 수소로 치환된 화합물을 포함함

[0912]

표 5

화합물	화학식	계산값	관찰값	테일 #
A-E12	C27H54NO3+	440.4098	440.4336	2
C-E12	C27H54NO3S+	472.3819	472.4303	2
D-E12	C28H54NO5+	484.3997	484.4327	2
E-E12	C29H56NO5+	498.4153	498.4117	2
F-E12	C33H58NO3+	516.4411	516.4332	2
G-E12	C26H52NO3+	426.3942	426.3772	2
H-E12	C42H80N3O4+	690.6143	690.6016	3
I-E12	C30H60NO3+	482.4568	482.4461	2
K-E12	C42H85N2O4+	681.6504	681.6009	3
L-E12	C30H60NO3+	482.4568	482.4771	2
M-E12	C29H58NO3S+	500.4132	500.4471	2
N-E12	C40H79N2O5+	667.5984	667.5894	3
P-E12	C17H32NO2+	282.2428	282.2585	1
Q-E12	C29H57N2O4+	497.4313	497.4268	2
R-E12	C54H109N4O5+	893.8392	893.8400	4
S-E12	C27H54NO4+	456.4047	456.3891	2
T-E12	C28H56NO4+	470.4204	470.4186	2
V-E12	C29H58NO3+	468.4411	468.4259	2
W-E12	C35H59N2O3+	555.4520	555.4510	2
Y-E12	C33H58NO4+	532.436	532.4149	2
cKG-E12	C32H64N3O4+	554.4891	554.4852	2
cKT-E12	C34H68N3O5+	598.5153	598.5179	2
cYK-E12	C39H70N3O5+	660.5310	660.5350	2
cLK-E12	C36H72N3O4+	610.5517	610.5556	2
cDK-E12*	C36H70N3O6+	640.5259	640.5316	2
cMK-E12	C35H70N3O4S+	628.5082	628.5072	2
cKV-E12	C35H70N3O4+	596.5361	596.5330	2
cAK-E12	C33H66N3O4+	568.5048	568.4992	2
cCK-E12	33H66N3O4S+	600.4769	600.6143	2
cQK-E12	C35H69N4O5+	625.5262	625.4733	2
cPK-E12	C35H68N3O4+	594.5204	594.5169	2
cFK-E12	C39H70N3O4+	644.5361	644.5301	2
cWK-E12	C41H71N4O4+	683.5470	683.5367	2
cEK-E12	C35H68N3O6+	626.5103	626.5053	2
cIK-E12	C36H72N3O4+	610.5517	610.5501	2
cSK-E12	C33H66N3O5+	584.4997	584.5029	2
cKK-E10	C52H105N4O6+	881.8029	881.8042	4
cKK-E12	C60H121N4O6+	993.9281	993.9224	4
cKK-E14	C68H137N4O6+	1106.0533	1106.0709	4
cKK-E16	C76H153N4O6+	1218.1785	1218.2002	4

[0914]

화합물	화합식	계산값	관찰값	테일 #
A-A12	C27H56NO2+	426.4306	426.4244	2
C-A12	C27H56NO2S+	458.4026	458.3857	2
D-A12	C28H56NO4+	470.4204	470.4188	2
E-A12	C29H58NO4+	484.4360	484.4319	2
F-A12	C33H60NO2+	502.4619	502.4560	2
G-A12	C26H54NO2+	412.4149	412.4107	2
H-A12	C30H58N3O2+	492.4524	492.4503	2
I-A12	C30H62NO2+	468.4775	468.4714	2
K-A12	C54H111N2O2+	819.8640	819.8657	4
L-A12	C30H62NO2+	468.4775	468.4752	2
M-A12	C29H60NO2S+	486.4339	486.4318	2
N-A12	C28H57N2O3+	469.4364	469.4328	2
P-A12	C17H34NO2+	284.2584	284.2512	1
Q-A12	C29H59N2O3+	483.4520	483.4543	2
R-A12	C42H87N4O2+	679.6824	679.6783	3
S-A12	C27H56NO3+	442.4255	442.4225	2
T-A12	C28H58NO3+	456.4411	456.4398	2
V-A12	C29H60NO2+	454.4619	454.4544	2
W-A12	C35H61N2O2+	541.4728	541.4724	2
Y-A12	C33H60NO3+	518.4568	518.4543	2
KK-A12	C84H171N4O3+	1284.3346	1284.3458	6
KKK-A12	C114H231N6O4+	1748.8051	1748.8340	8
cKK-A12	C60H121N4O2+	929.9484	929.9445	4
A-O12	C18H36NO4+	330.2639	330.2582	1
C-O12	C33H64NO6S+	602.4449	602.4426	2
D-O12	C19H36NO6+	374.2537	374.2492	1
E-O12	C20H38NO6+	388.2694	388.2672	1
F-O12	C24H40NO4+	406.2952	406.2896	1
G-O12	C17H34NO4+	316.2482	316.2423	1
H-O12	C36H66N3O6+	636.4946	636.4969	2
I-O12	C21H42NO4+	372.3108	372.3054	1
K-O12	C66H127N2O10+	1107.9485	1107.9417	4
L-O12	C21H42NO4+	372.3108	372.3052	1
M-O12	C20H40NO4S+	390.2673	390.2628	1
N-O12	C19H37N2O5+	373.2697	373.2668	1
P-O12	C20H38NO4+	356.2795	356.2779	1
Q-O12	C20H39N2O5+	387.2853	387.2831	1
R-O12	C21H43N4O4+	415.3279	415.3235	1
S-O12	C18H36NO5+	346.2588	346.2521	1
T-O12	C19H38NO5+	360.2744	360.2733	1

[0915]

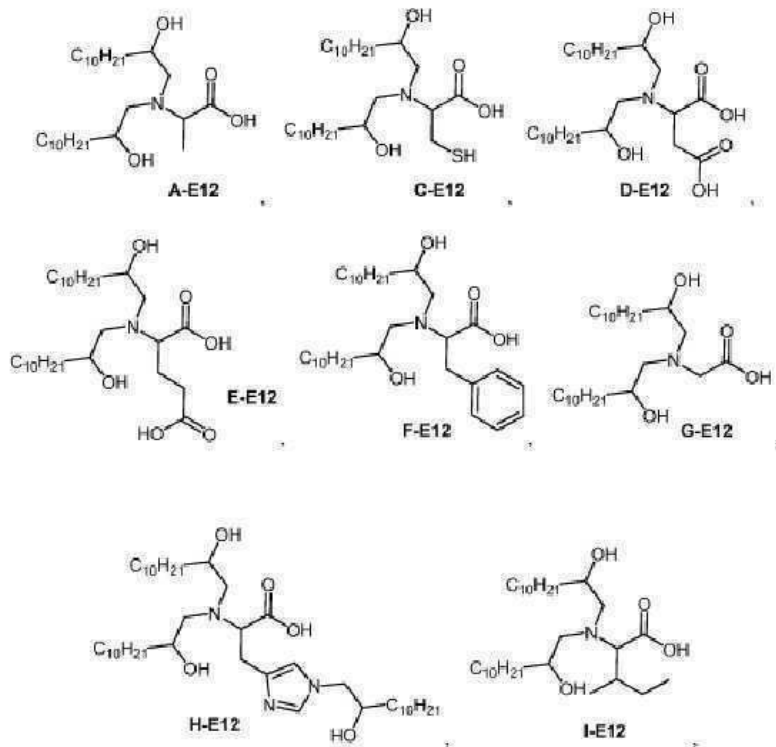
화합물	화합식	계산값	관찰값	테일 #
V-O12	C20H40NO4+	358.2952	358.2905	1
W-O12	C26H41N2O4+	445.3061	445.3010	1
Y-O12	C24H40NO5+	422.2901	422.2868	1
KK-O12	C87H167N4O13+	1476.2524	1476.2533	5
KKK-O12	C123H235N6O18+	2084.7652	2084.7650	7
cKK-O12	C72H137N4O10+	1218.0329	1218.0880	4

* 메틸 에스테르의 형성, 폴리-L-라이신 유래의 화합물들은 포함되지 않음

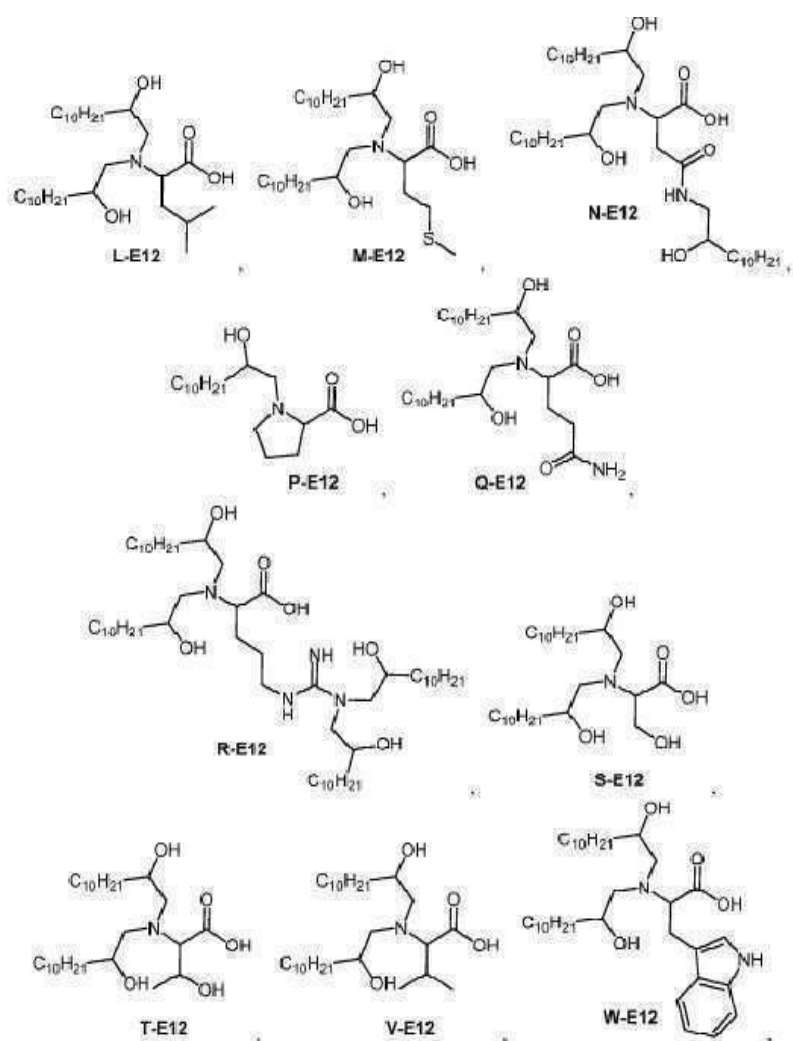
[0916]

[0917]

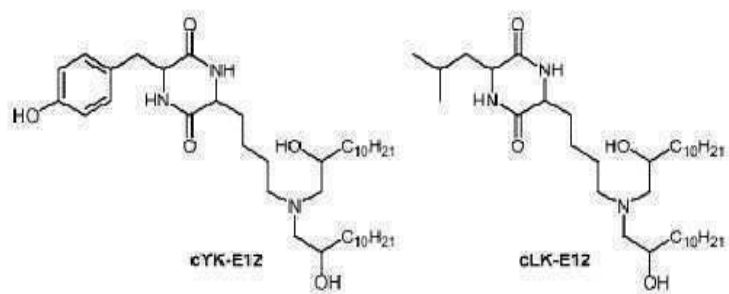
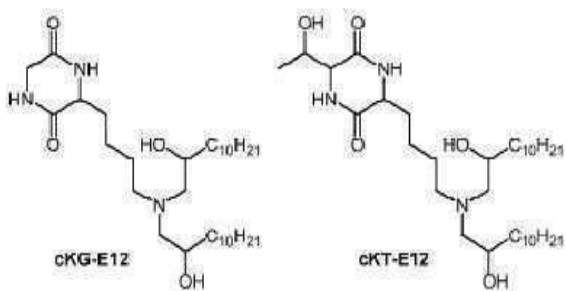
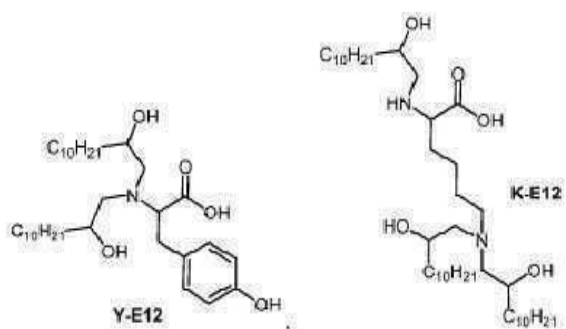
표 5의 예시적인 화합물:



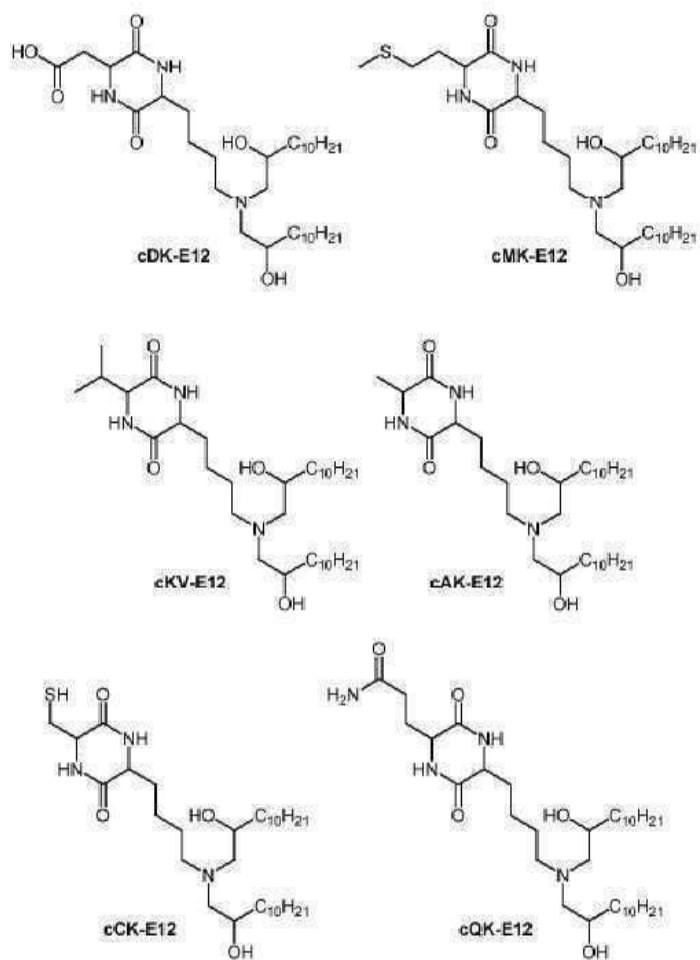
[0918]



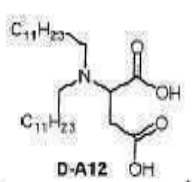
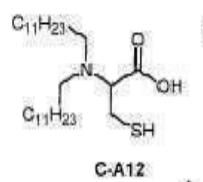
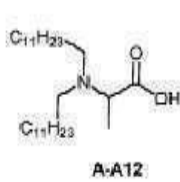
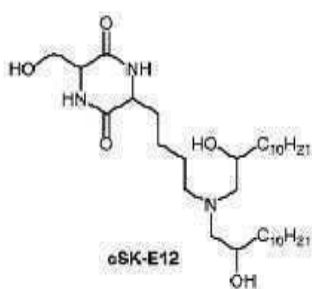
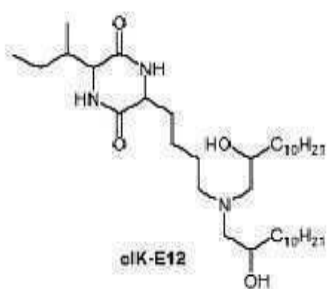
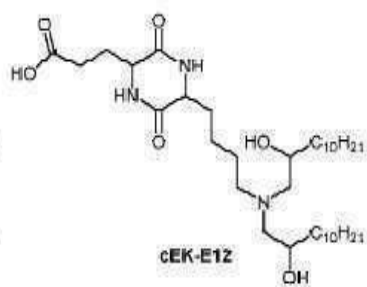
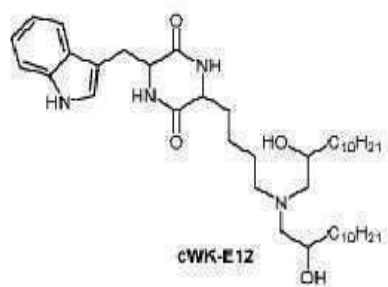
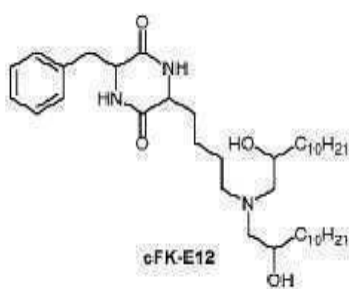
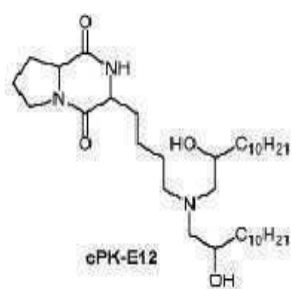
[0919]



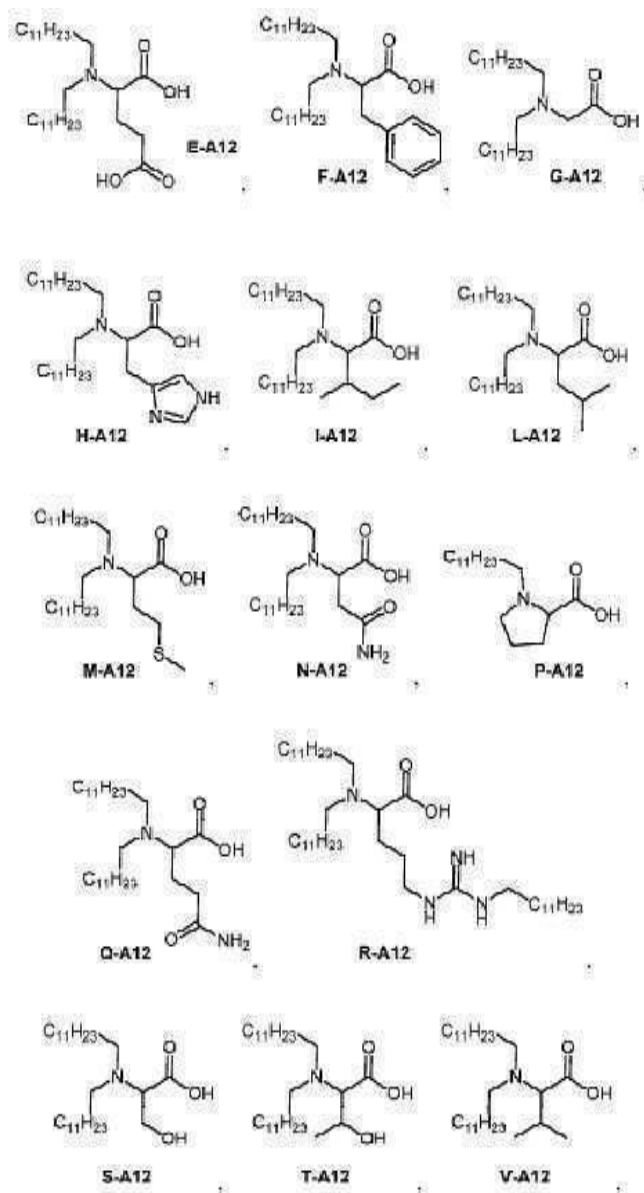
[0920]



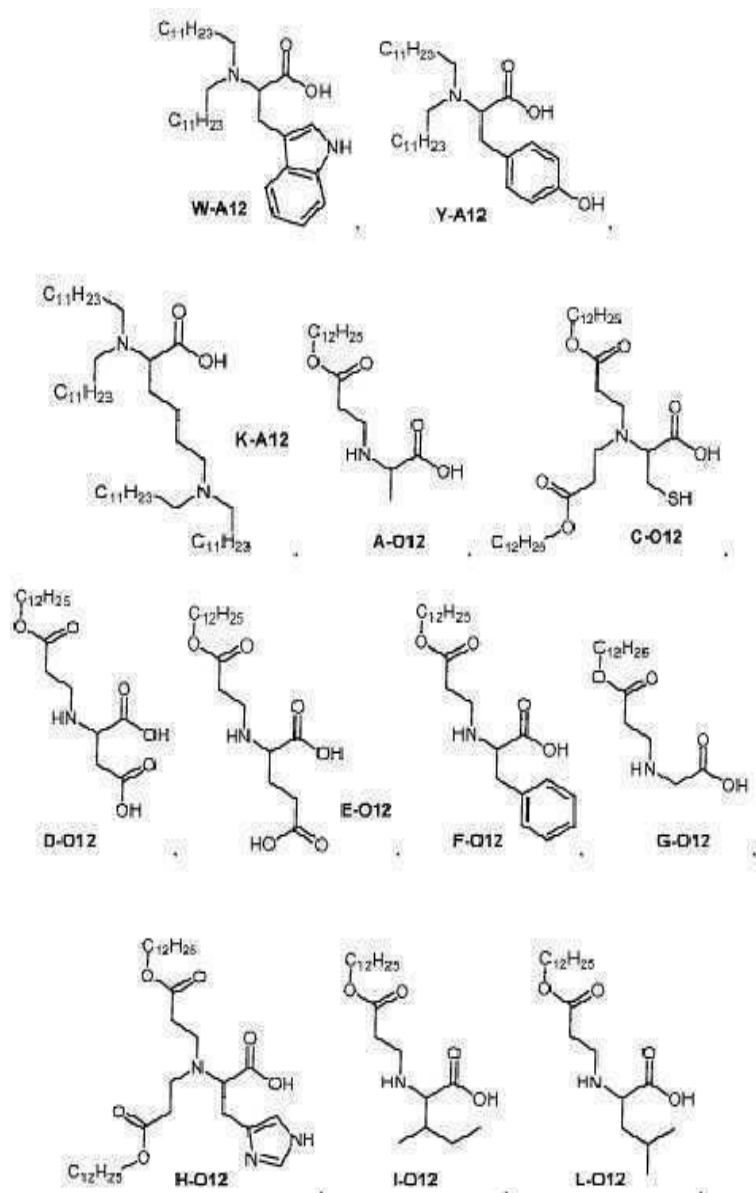
[0921]



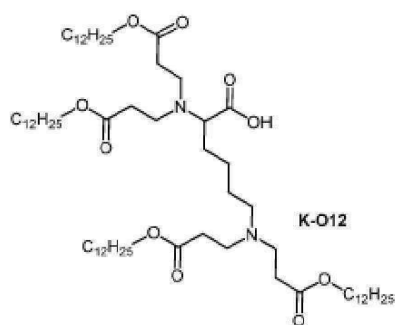
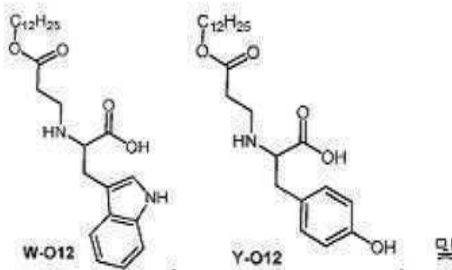
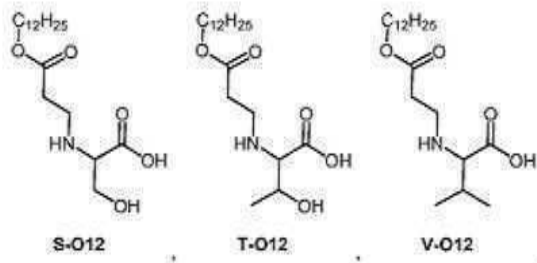
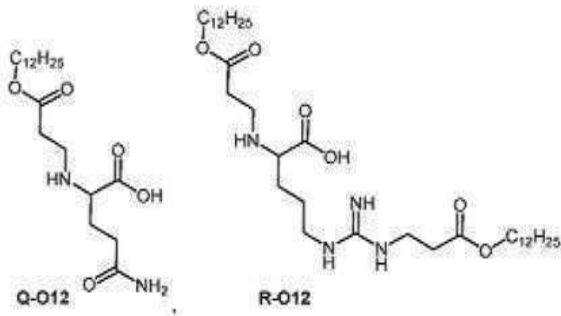
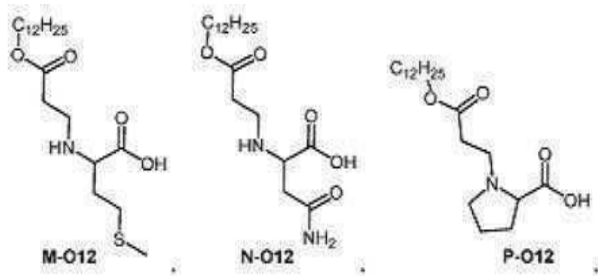
[0922]



[0923]



[0924]



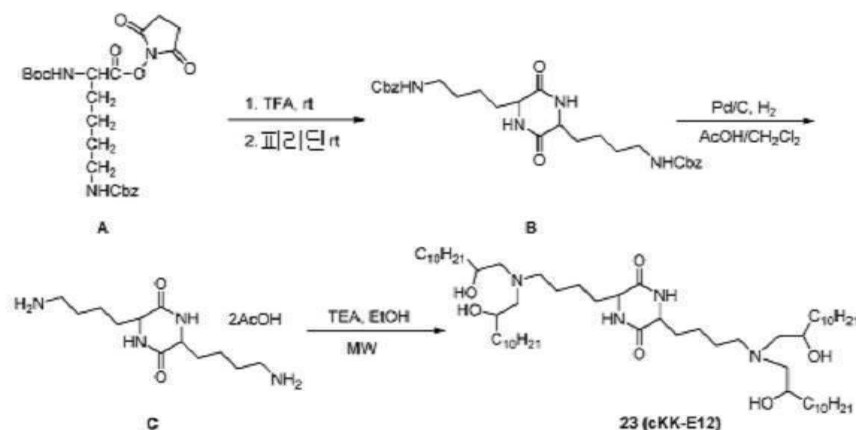
[0925]

[0926]

[0927]

[0928]

실시예 2. 화합물 23 (cKK-E12)의 대안적인 합성



[0929]

[0930]

화합물 B의 합성. 화합물 A(487 mg, 1.02 mmol)를 10 ml 플라스크에 충전하고, 트리플루오로아세트산(TFA, 1.3 mL)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, DMF(3.5 mL) 중 TFA 염을 피리딘(100 mL)에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하였으며, 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 백색 고체를 EtOAc로 세정하여, 순수한 B를 69%의 수율로 수득하였다. MS: m/z 525 (M+H⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 1.29-1.40 (m, 8H, CH₂CH₂), 1.61-1.68 (m, 4H, CH₂), 2.97 (dd, J = 6.0, 12.5 Hz, 4H, NCH₂), 3.79 (br, 2H, COCH), 7.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 방향족), 7.33-7.37 (m, 8H, 방향족), 8.10 (s, 2H, NH).

[0931]

화합물 C의 합성. 50% 아세트산/CH₂Cl₂(6 mL) 중 화합물 B(95 mg, 0.18 mmol)의 흐릿한 용액을 차콜(10 중량%, 36.5 mg) 상의 Pd에 첨가하였다. 검은색 현탁액을 5분 동안 탈기시키고, 수소 기체를 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트(Celite) 층을 통해 여과하였으며, 이를 MeOH로 여러 번 세정하였다. 조합된 여과물을 농축시켜, 황색 점성 오일을 수득하였으며, EtOAc를 첨가하여 이를 고체화시켰다. 고체는 에틸 아세테이트로 세정하여, 화합물 C를 90%의 수율로 수득하였다. MS: m/z 257 (M+H⁺); ¹H NMR (500 MHz, D₂O, ppm): δ 1.39-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.71 (m, 4H, CH₂), 1.84-1.88 (m, 4H, CH₂), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 4H, NCH₂), 4.14 (t, J = 5.0 Hz, 2H, COCH).

[0932]

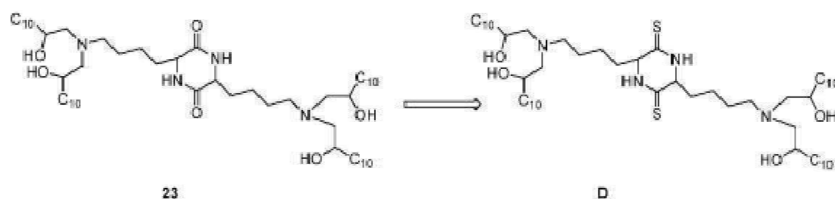
화합물 23 (cKK-E12)의 합성. EtOH 중 화합물 C(169.2 mg, 0.45 mmol) 및 1,2-에폭시도데칸(523 mg, 2.7 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(182 mg, 1.8 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 150℃, 전자레인지에서 5시간 동안 조사하였다. 이 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 23(52% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. MS: m/z 993 (M+H⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO, ppm): δ 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 12H, CH₃), 1.21-1.39 (m, 80H, CH₂), 1.64-1.67 (m, 4H, CH₂), 2.25-2.44 (m, 12H, NCH₂), 3.44 (br, 4H, CHOH), 3.79 (br, 2H, COCH), 4.21 (d, J = 3.0 Hz, 2H, CHOH), 4.27 (d, J = 3.0 Hz, 2H, CHOH), 8.11 (br, 2H, CONH).

[0933]

실시예 3. 화합물 D의 합성

[0934]

화합물 D는 건성 톨루엔 내에서 23과 로손 시약(Lawesson's reagent)과의 반응에 의해 합성될 수 있는 것으로 생각된다.



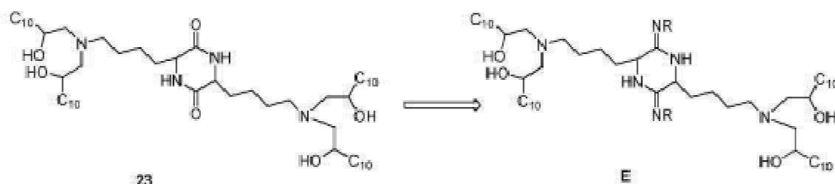
[0935]

[0936]

실시예 4. 화합물 E의 합성

[0937]

화합물 E는 메탄올 내에서 23과 하이드록실아민 하이드로클로라이드 또는 기타 치환된 아민과의 반응에 의해 합성될 수 있는 것으로 생각된다.



[0938]

[0939] 생물학적 방법

[0940] siRNA 제형

[0941] 제형 A

[0942] APPL, 다이스테아로일 포스파티딜콜린(DSPC), 콜레스테롤 및 mPEG2000-DMG을 50:10:38.5:1.5의 물비로 90% 에탄올에서 용해시켰다. (파이어플라이 루시퍼라제 또는 fVII에 대한) siRNA를 10 mM 시트레이트 pH 3 완충액에서 0.4 mg/mL의 농도로 용해시켰다. 에탄올성 지질 용액 및 수성 siRNA 용액을 주사기 펌프를 이용해 미세유체 혼합 챔버를 통해 펌핑하여, siRNA-함유 지질 나노입자를 자발적으로 형성시켰다. 지질을 7:1(wt:wt)의 총 지질 대 siRNA 비로 siRNA와 조합하였다. 이들 제형을 PBS에 대해 투석시켜, 에탄올 및 교환 완충액을 제거하였다.

[0943] 제형 B

[0944] APPL을 콜레스테롤(Sigma-Aldrich), DSPC(1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린, Avanti), mPEG2000-DMG(Alnylam사에서 합성), 및 siRNA를 이용해 미세유체 기체의 혼합 장치를 통해 제조하였다. 예를 들어, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. J Am Chem Soc를 참조한다. 그런 다음, 제형을 3,500 MWCO 투석 카세트(Pierce)에서 밤새 PBS에 대해 투석하였다. 입자는 변형된 Ribogreen 분석법(Invitrogen)을 이용해 siRNA 포착 및 동적 광산란(ZetaPALS, Brookhaven Instruments)을 이용해 평균 입자 직경에 대해 분석하였다. cKK-E12 제형은 유사한 방법을 이용해 50:10:38.5:1.5의 물비로 콜레스테롤, DSPC, 및 mPEG2000-DMG로부터 제조하였다. 이 제형은, siRNA 포착이 약 65%이며 직경이 60 nm 내지 70 nm인 입자를 제공하였다.

[0945] 시험관 내 루시퍼라제 유전자 침묵

[0946] 파이어플라이 루시퍼라제 및 레닐라(Renilla) 루시퍼라제를 안정하게 발현하는 HeLa 세포를 불투명한 백색의 96-웰 플레이트(Corning-Costar)의 각 웰에 접종하고(14,000 세포/웰), 성장 배지 내에서 밤새 부착되게 방치하였다. 성장 배지는 90% 페놀 레드-무함유 DMEM, 10% FBS, 100 유닛/mL 페니실린, 100 mg/mL 스트렙토마이신(Invitrogen)으로 이루어졌다. 세포는, 제형화된 입자를 성장 배지에 첨가함으로써 항-루시퍼라제 siRNA와 함께 제형화된 LNP로 형질감염시켰다. 형질감염은 4중으로 수행하였다. 세포는 37°C, 5% CO₂에서 1일 동안 성장되도록 방치한 다음, 루시퍼라제 발현에 대해 분석하였다. 대조군 실험은 리포펙타민(Lipofectamine) 2000을 공급업체(Invitrogen)가 지시하는 대로 사용해 수행하였다. 파이어플라이 및 레닐라 루시퍼라제 발현은 Dual-Glo 분석법 키트(Promega)를 사용해 분석하였다. 형광은 Victor3 광도계(Perkin Elmer)를 사용해 측정하였다.

[0947] 마우스의 생체 내에서의 인자 VII 유전자의 침묵

[0948] C57BL/6 마우스(Charles River Labs)를 siRNA 침묵 실험에 사용하였다. 주사 전에, 제형은, 각각의 마우스에 체중 g 당 0.01 mL의 투여량이 투여되도록 하는 siRNA 농도로 PBS에 희석시켰다(서열 번호 1 (siFVII 센스): 5'-GGAucAucucAAGucuuAcT*T-3'; 서열 번호 2 (안티센스): 5'-GuAAGAcuuGAGAuGAuccT*T-3'). 제형은 꼬리 정맥 주사를 통해 정맥내로 투여하였다. 48시간 또는 72시간 후, 체중의 증량/감량을 측정하고, 마우스를 이소플루오란 흡입에 의해 마취시키고 혈액 샘플의 채취를 위해 안와후방 안 출혈(retroorbital eye bleed)을 시행하였다. 혈청은 혈청 분리 튜브(Falcon tubes, Becton Dickinson)를 사용해 분리하고, 인자 VII 단백질 농도는 발색 분석법(Biophen FVII, Ania Corporation)으로 분석하였다. PBS-주입 마우스의 샘플을 사용해 표준 곡선을 구축하였으며, 상대적인 인자 VII 발현은 처리군과 미처리 PBS 대조군의 비교를 통해 측정하였다.

[0949] 마우스에서 Cy5.5-표지된 siRNA-cKK-E12 제형의 생물분포

[0950] 전술한 마우스에, 제형화된 Cy5.5-표지된 siRNA를 총 siRNA kg 당 1 mg의 투여량으로 전신 주사하였다. 주사 후 1시간 또는 24시간째에 마우스를 안락사시키고, 췌장, 비장, 간, 신장, 난소, 자궁, 심장, 폐, 및 흉선 뿐만 아

나라 지방 조직 및 근육 조직의 박편(section)을 적출하여 영상 촬영을 하였다. 기관들을, 675 nm의 여기 파장 및 720 nm의 방출 파장을 이용해 Caliper사의 Ivis 영상 시스템을 사용해 조사하였다. 데이터는 Caliper사의 Living Image 소프트웨어를 사용해 처리하였다. 개별 기관들의 신호 강도는 모든 기관들의 총 신호 강도에 대해 표준화(normalization)하였다.

[0951] 시험관 내 siRNA 형질감염 분석법 및 현미경 검사법.

[0952] 아포지질단백질의 효과는, 전술한 바와 같이 HeLa 세포에서 시험관 내 siRNA 형질감염 분석법을 통해 평가하였다. 파이어플라이 루시퍼라제 및 레닐라 루시퍼라제를 안정하게 발현하는 HeLa 세포를 불투명한 백색의 96-웰 플레이트(Corning-Costar)에 밤새 접종하였다. 세포는, 파이어플라이-특이적 siLuc 50 ng으로 제형된 cKK-E12에 의해 사중으로 형질감염시켰다. 아포지질단백질(Fitzgerald Industries)을 cKK-E12 제형과 5분 동안 인큐베이션한 후, 세포에 첨가하였다. 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 세포를 Dual-Glo 분석법 키트(Promega)를 사용해 루시퍼라제 발현에 대해 분석하였다. 세포 취득의 시각적 평가를 위해, cKK-E12는 Alexa-Fluor 647-표지된 siRNA를 이용해 제형하였으며, HeLa 세포와 함께 3시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 세포를 4% 파라포름알데하이드에 고정하고, 0.1% 사포닌으로 투과시킨 다음, Hoescht로 염색하였다. 모든 사진들은 Opera 스피닝 디스크 콘포칼 시스템(Perkin Elmer)을 사용해 획득하였으며, 데이터는 Acapella 소프트웨어(Perkin Elmer)를 사용해 처리하였다.

[0953] 논의

[0954] 단일 아미노산을 알데하이드, 아크릴레이트, 및 에폭사이드와 반응시켜, APPL을 생성하였다. 새로 합성된 단일 아미노산계의 지질 유도체는, 마우스에서 간 유전자(hepatic gene)를 침묵시키는 이들의 능력에 대해 평가되었다. 입증된 유전적 표적인 인자 VII(혈액 응고 인자)을 침묵 마커로서 선택하였다. 예를 들어, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. Nat Biotechnol, 2008. 26(5): p. 561-9를 참조한다. 새로운 지질 유도체는, 미세유체 기체의 혼합 기술을 통해 콜레스테롤, DSPC, PEG-지질, 및 siRNA를 이용해 제형화하였다. 예를 들어, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. J Am Chem Soc를 참조한다. 용액에서 불안정하거나 또는 siRNA 포착이 없는 제형은 스크리닝하지 않았다. 안정한 제형은 1 mg/kg의 투여량으로 마우스에 전신 투여하여 주사하였다(도 1). 이러한 초기 스크리닝을 통해, 본 발명자들은 K-E12가 다른 것들보다 더 강력하였다고 확인하였다. 히트율(50% 초과 침묵)은 60가지의 화합물 중 1가지였다(즉, 1.7%, 입자의 불안정성 또는 siRNA의 포착 부재로 인해 스크리닝되지 않는 화합물들 포함).

[0955] K-E12의 증진된 잠재성은, 본 발명자들이 라이신계 펩타이드 및 폴리펩타이드-지질 유도체의 두번째 세트를 설계할 수 있도록 하였다. 라이신계 다이펩타이드를 에폭사이드와 반응시켜, 다이케토피페리진 APPL을 획득하였다. 전자레인지를 조사하여 이들 스캐폴드를 생성하였으며, 이는 반응 시간을 3일에서 5시간으로 크게 단축시켰다. 또한, 화학적 구조를 추가로 확인하고 대규모 합성을 위한 화학적 이용가능성을 개선하기 위해, cKK-E12의 합성을 위한 대안적인 합성 경로를 개발하였다(실시예 2). 다이아민 5는 전술한 방법에 따라 합성하였으며(Bergeron, R.J., et al., Macromolecular Self-Assembly of Diketopiperazine Tetrapeptides. J. Am. Chem. Soc., 1994. 116(19): p. 8479-84; Kaur, N., et al., A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes: Understanding the Molecular Events Involved in N-(Fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) Interactions. Mol. Pharmaceutics, 2008. 5(2): p. 294-315), 이를 1,2-에폭시도데칸과 반응시켜 cKK-E12를 획득하였다. 화합물 (C)은 도데카날 또는 도데실 아크릴레이트를 이용한 환원성 아민화 또는 마이클 첨가 반응을 수행하여, cKK-A12 및 cKK-O12를 획득하였다. 라이신-라이신과 폴리-L-라이신 (분자량 500 g/mol 내지 70000 g/mol)과 알데하이드와 아크릴레이트 간의 반응들은 단일 아미노산들간의 반응과 유사하였다.

[0956] 그런 다음, 침묵 효과를 평가하였다. 43가지 중 10가지의 화합물은, 1 mg/kg의 투여량에서 약 50%의 침묵을 나타내었다. 두번째 세트의 화합물의 히트율은 23%로, 이는 첫번째 세트의 물질과 비교해 10배가 넘게 더 효율적이었다. 이런 결과들은, 본 발명의 초기의 스크리닝 방법이 리드 화합물을 확인하는 효율적인 전략임을 제시하였다. 두번째 세트의 결과들도, 에폭사이드 유도체가 알데하이드 및 아크릴레이트 유도체(예컨대 cKK-E12 대 cKK-A12 및 cKK-O12)보다 더 강력하였음을 보여주었다. 히트 물질들은 0.1 mg/kg의 보다 낮은 투여량에서 추가로 시험하였다. 테일 길이는 침묵에 유의하게 영향을 미치며, 12개 내지 14개의 탄소 테일 길이가 바람직한 것으로 나타났다(cKK-E10, -E12, -E14, 및 -E16). cKK-E12는 가장 강력한 물질이었으며, 추가적인 연구에 선택되었다.

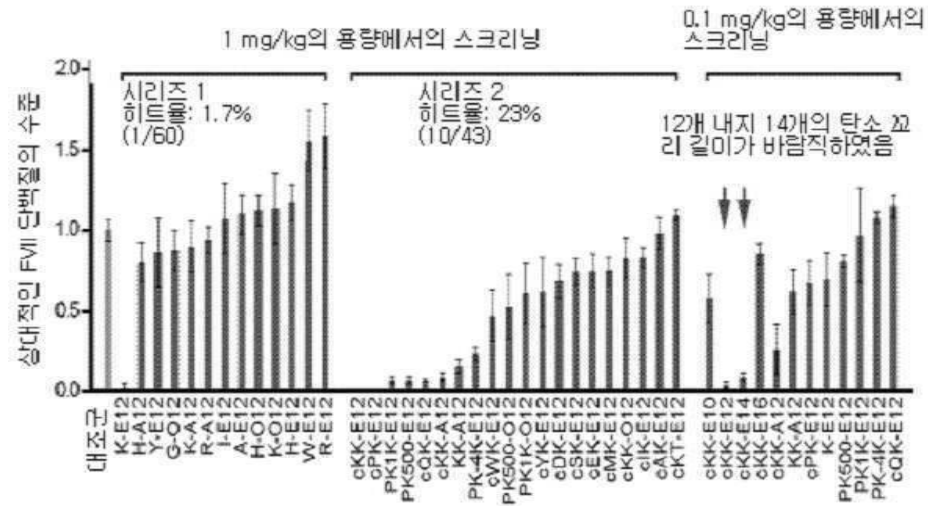
[0957] 생물분포 연구

- [0958] 생물분포 연구는 네이키드 Cy5.5 표지된 siRNA 및 제형된 cKK-E12를 사용해 수행하였다. cKK-E12의 제형에서 유리 siRNA의 분포를 제함으로써, 입자 중 80% 초과가 1시간째에 간에 위치하였으며, 대부분의 잔여 siRNA는 24시간까지 신장을 통해 소거되었다(도 2).
- [0959] 세포 취득 및 유전자 침묵에 대한 아포지질단백질의 효과
- [0960] 기존의 연구들은, 아포지질단백질 E(ApoE)가 소정의 유형의 물질에 대해 세포 취득 및 유전자 침묵을 증진시킬 수 있었다고 보고하였다. Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 18(7): p. 1357-64. 세포 취득 및 유전자 침묵에 대한 다양한 아폴리단백질(apolipoprotein)의 효과를 시험하고 작용 기전을 조사하기 위해, cKK-E12 및 ApoA, ApoB, ApoC, ApoE, 및 ApoH의 11개의 아이소폼을 사용해 실험을 수행하였다. HeLa 세포에서의 결과는, 대부분의 아포지질단백질은 ApoB를 제외하고는 세포의 생존율에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. ApoA, ApoC, 및 ApoH는 유리 cKK-E12와 비교해 침묵에 유의한 효과를 나타내지 않았다(도 3). 그러나, 4개의 서로 다른 ApoE 아이소폼은 루시페라제 침묵을 유의하게 개선하였다.
- [0961] cKK-E12, cKK-A12, 및 cKK-O12의 활성은, apoE3를 첨가하거나 또는 첨가하지 않은 조건에서 비교하였다(apoE3는 인간에서 지배적인 아이소폼임. 도 4a). ApoE3를 첨가하지 않은 경우, cKK-A12는 cKK-E12 및 cKK-O12보다 더 강력하였다. 그러나, ApoE3를 첨가한 경우, 침묵 효과의 순서는 cKK-E12 > cKK-A12 > cKK-O12였으며, 이는 생체 내에서의 활성과 양호한 상호 상관관계에 있었다. 그 결과들은, ApoE를 이용한 세포 분석법이 간의 간세포 침묵에 대한 예비 스크리닝을 위한 실용적이며 효과적인 모델일 것으로 제시하였다. 또한, Alexa-Fluor 647 표지된 siRNA로 제형된 cKK-E12의 세포 취득은 자동화 공초점 현미경을 사용해 시각화하였다(도 4b).
- [0962] 기타 구현예
- [0963] 청구항에서, 단수형("a," "an," 및 "the")은, 맥락에서 반대로 또는 다르게 명시되지 않는 한, 하나 이상을 의미할 수 있다. 군(group)의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 상세한 설명은, 군의 구성원들 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 맥락에서 반대로 또는 다르게 명시되지 않는 한 해당 생성물 또는 방법에 존재하거나, 적용되거나, 또는 관련되어 있는 것으로 간주된다. 본 발명은, 군 중 정확하게 하나의 구성원이 해당 생성물 또는 방법에 존재하거나, 적용되거나, 또는 관련되어 있는 구현예를 포함한다. 본 발명은, 군의 구성원들 중 1개 초과, 또는 모두가 해당 생성물 또는 방법에 존재하거나, 적용되거나, 또는 관련되어 있는 구현예를 포함한다.
- [0964] 더욱이, 본 발명은, 열거된 청구항들 중 하나 이상으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 조항, 및 설명적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는, 변형, 조합, 및 치환을 모두 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 의존성인 임의의 청구항은, 동일한 기본 청구항에 의존적인 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하는 것으로 변형될 수 있다. 요소들이 열거된 바와 같이, 마쿠시 군 포맷으로 제시되는 경우, 요소들의 하위군들도 각각 개시되며, 임의의 요소(들)가 그 군으로부터 삭제될 수 있다. 일반적으로, 본 발명, 또는 본 발명의 양태들이 특정 요소 및/또는 특징들을 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 본 발명의 소정의 구현예 또는 양태들이 이런 요소 및/또는 특징들로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해해야 한다. 간략화를 위해, 이들 구현예는 본원에서 이러한 말들로 구체적으로 언급하지는 않았다. 용어 "~을 포함하는" 및 "~을 함유하는"은 또한, 부가적인 요소 또는 단계들의 포함을 허용하고 용인하고자 하는 것임을 주지한다. 범위들이 주어지는 경우, 중점들도 포함된다. 더욱이, 다르게 명시되지 않는 한 또는 문맥상 그리고 당해 기술분야의 당업자의 이해로부터 다르게 명확히 알 수 있지 않는 한, 범위로서 표시되는 값들은 본 발명의 서로 다른 구현예들에서 언급된 범위 내의 값, 또는 문맥상 다르게 명시되지 않는 한 범위의 하한의 단위의 1/10까지의 하위-범위를 포함할 수 있다.
- [0965] 본 출원은 다양한 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문, 책, 매뉴얼, 및 기타 공개문헌들을 참조로 하며, 이들은 모두 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함되어 있다. 포함된 참조문헌과 본 명세서 간에 상충하는 점이 있는 경우, 명세서가 지배적이어야 한다. 또한, 선행 기술분야에 속하는 본 발명의 임의의 특정 구현예는 청구항 중 하나 이상으로부터 예시적으로 배제될 수 있다. 이런 구현예가 당해 기술분야의 당업자에게 알려져 있는 것으로 생각되므로, 이들은, 본원에서 예시적으로 배제가 언급되지 않는 경우에도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 구현예는, 선행 기술의 존재와의 관련성 여부와는 상관없이, 임의의 이유로, 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0966] 당해 기술분야의 당업자는, 본원에서 기술된 특정 구현예에 대한 많은 등가물들을 일상적인 실험 이외의 방법을 사용하지 않고도 인지하거나 또는 확신할 수 있을 것이다. 본원에서 기술된 본 발명의 구현예의 범위는 전술한

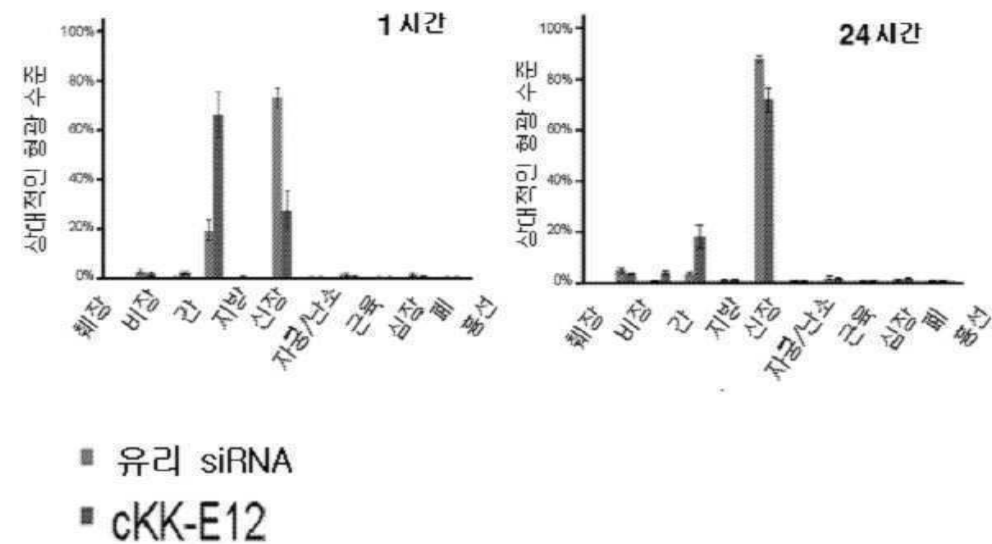
상세한 설명에 한정을 두려는 것은 아니지만, 첨부된 청구항에 나타나 있다. 당해 기술분야의 당업자는, 이런 상세한 설명에 다양한 변화 및 변형을, 하기의 청구항에서 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 시행할 수 있음을 알 것이다.

도면

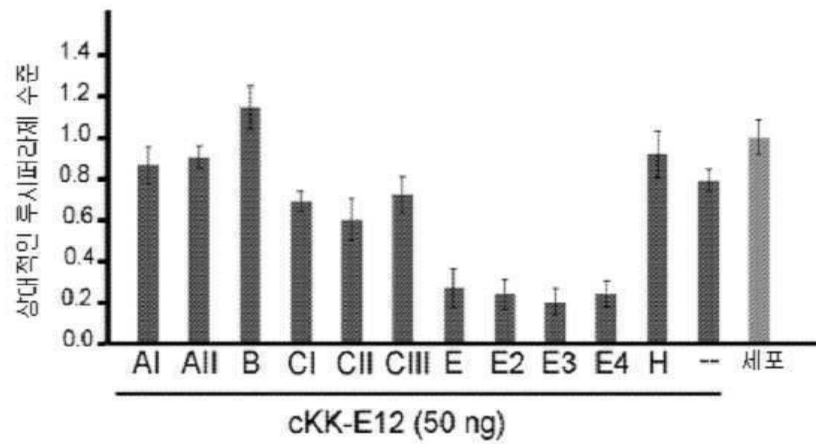
도면1



도면2



도면3



도면4

