	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0019547 (43) 공개일자 2016년02월19일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/62</i> (2006.01) <i>A61K 38/17</i> (2006.01) <i>A61K 38/28</i> (2006.01) <i>C07K 14/72</i> (2006.01)		(71) 출원인 프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지 미합중국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 퀸시스트리트17
(52) CPC특허분류 <i>C07K 14/62</i> (2013.01) <i>A61K 38/1796</i> (2013.01)		(72) 발명자 버든, 그레고리, 엘. 미국 02210 메사추세츠주 보스턴 유닛 14엔 애틀랜틱 애비뉴 500 힐린스키, 제라드 미국 02143 메사추세츠주 서머빌 콩코드 애비뉴 106에이 (뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2016-7000920		(74) 대리인 양영준, 김영
(22) 출원일자(국제) 2014년06월13일 심사청구일자 없음		
(85) 번역문제출일자 2016년01월13일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/042329		
(87) 국제공개번호 WO 2014/201370 국제공개일자 2014년12월18일		
(30) 우선권주장 61/835,242 2013년06월14일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 **안정화된 폴리펩티드 인슐린 수용체 조절제**

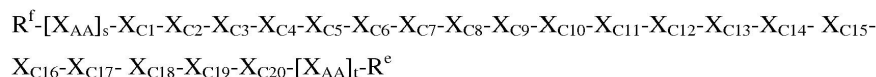
(57) 요약

알파-나선형 절편을 포함하는 안정화된 α-CT 폴리펩티드가 본원에 제공되며, 상기 폴리펩티드는 하기 화학식 I-1 또는 화학식 I-2를 갖고;

<화학식 I-1>



<화학식 I-2>



상기 α-CT 폴리펩티드는 인슐린 수용체에 결합하고; 상기 α-CT 폴리펩티드는 적어도 1개의 스테이플 (즉, 2개 가교된 아미노산) 및/또는 적어도 1개의 스티치 (즉, 3개 가교된 아미노산)를 포함한다. 또한, 스테이플드 또는 스티치드 α-CT 폴리펩티드를 포함하는 인슐린 유사체, 그의 제약 조성물, 그의 사용 방법, 예를 들어 당뇨병성 상태 또는 그의 합병증의 치료 방법이 제공된다.

[대표도]

도 5a, 도 5b

(52) CPC특허분류

A61K 38/28 (2013.01)

C07K 14/72 (2013.01)

(72) 발명자

리양, 레베카, 예

미국 02138 메사추세츠주 캠브리지 #43 에버렛 스트리트 19

나겔, 이본, 엘리스

미국 02143 메사추세츠주 서머빌 플레젠트 애비뉴 2

조우, 민윤

미국 02148 메사추세츠주 말덴 웨이벌리 스트리트 69

명세서

청구범위

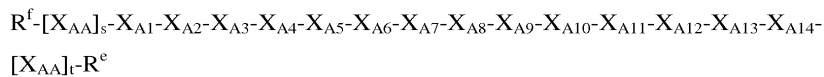
청구항 1

알파-나선형 질편을 포함하는 폴리펩티드이며, 상기 폴리펩티드가

인슐린 수용체에 결합하고;

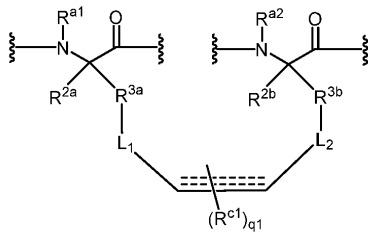
하기 화학식 I-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

<화학식 I-1>



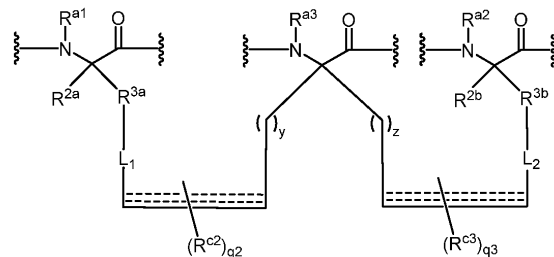
적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

<화학식 i>



또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산

<화학식 ii>



을 포함하는 것인 폴리펩티드.

상기 식에서,

각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이고;

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{C1} , R^{C2} , 및 R^{C3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

각 경우의 $q1$, $q2$, 및 $q3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 $[X_{AA}]$ 는 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

s 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

t 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이고;

R^E 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; $-OR^E$; $-N(R^E)_2$; 및 $-SR^E$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

X_{A1} 은 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A3} 은 아미노산 F이고;

X_{A4} 는 아미노산 E이고;

X_{A5} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A7} 은 아미노산 L이고;

X_{A8} 은 아미노산 H이고;

X_{A9} 는 아미노산 N이고;

X_{A10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A11}은 아미노산 V 또는 A이고;

X_{A12}는 아미노산 F 또는 A이고;

X_{A13}은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{A14}는 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이다.

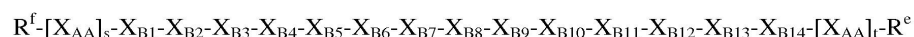
청구항 2

알파-나선형 절편을 포함하는 전구체 폴리펩티드이며, 상기 폴리펩티드가

인슐린 수용체에 결합하고;

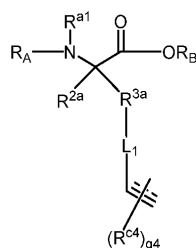
하기 화학식 II-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

<화학식 II-1>

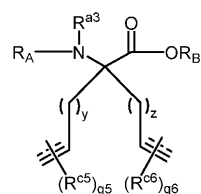


적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산

<화학식 iii>



<화학식 iv>



을 포함하는 것인 폴리펩티드.

상기 식에서,

각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} 및 R^{a3}은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

R^{2a}는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

R^{3a}는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a}는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

R^{L1} 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{c4} , R^{c5} , 및 R^{c6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

각 경우의 q_4 , q_5 , 및 q_6 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R_A 는 독립적으로 $-R_C$; $-OR_C$; $-N(R_C)_2$; 또는 $-SR_C$ 이고; 여기서 각 경우의 R_C 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노, 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R_C 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R_B 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 알킬닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R_A 및 R_B 는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

X_{B1} 은 부재하거나 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

X_{B2} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{B3} 은 아미노산 F이고;

X_{B4} 는 아미노산 E이고;

X_{B5} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{B6} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{B7} 은 아미노산 L이고;

X_{B8} 은 아미노산 H이고;

X_{B9} 는 아미노산 N이고;

X_{B10} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{B11} 은 아미노산 V 또는 A이고;

X_{B12} 는 아미노산 F 또는 A이고;

X_{B13} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{B14} 는 부재하거나 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

단 상기 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함한다.

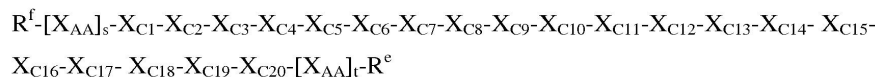
청구항 3

알파-나선형 절편을 포함하는 폴리펩티드이며, 상기 폴리펩티드가

인슐린 수용체에 결합하고;

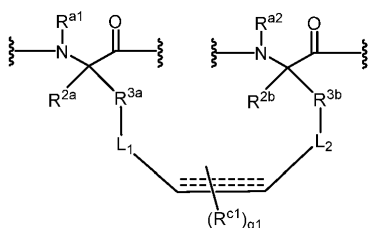
하기 화학식 I-2를 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

<화학식 I-2>



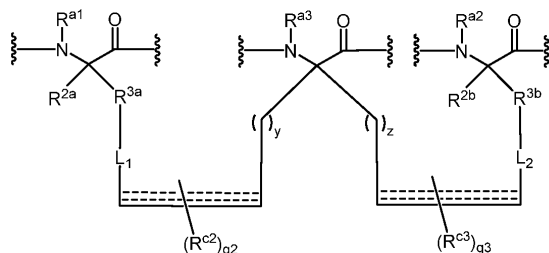
적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

<화학식 i>



또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산

<화학식 ii>



을 포함하는 것인 폴리펩티드.

상기 식에서,

각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이고;

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{C1} , R^{C2} , 및 R^{C3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고;

각 경우의 $q1$, $q2$, 및 $q3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 $[X_{AA}]$ 는 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

s 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

t 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알킬닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이고;

R^E 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; $-OR^E$; $-N(R^E)_2$; 및 $-SR^E$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

X_{C1} 은 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C5} 는 아미노산 R이고;

X_{C6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C7} 은 아미노산 T이고;

X_{C8} 은 아미노산 F이고;

X_{C9} 는 아미노산 E이고;

X_{C10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C11} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C12} 는 아미노산 L이고;

X_{C13} 은 아미노산 H이고;

X_{C14} 는 아미노산 N이고;

X_{C15} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

X_{C16} 은 아미노산 V 또는 A이고;

X_{C17} 은 아미노산 F이고;

X_{C18} 은 아미노산 V이고;

X_{C19} 는 부재하거나 또는 아미노산 W이고;

X_{C20} 은 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이다.

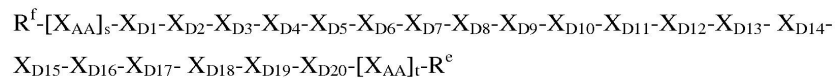
청구항 4

알파-나선형 절편을 포함하는 전구체 폴리펩티드이며, 상기 폴리펩티드가

인슐린 수용체에 결합하고;

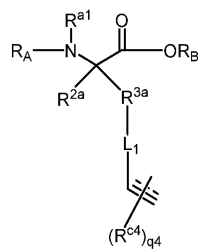
하기 화학식 II-2를 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

<화학식 II-2>

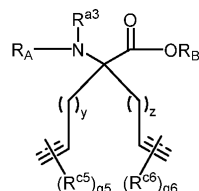


적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산

<화학식 iii>



<화학식 iv>



을 포함하는 것인 폴리펩티드.

상기 식에서,

각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

R^{2a} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

R^{3a} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

R^{L1} 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{c4} , R^{c5} , 및 R^{c6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

각 경우의 $q4$, $q5$, 및 $q6$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R_A 는 독립적으로 $-R_C$; $-OR_C$; $-N(R_C)_2$; 또는 $-SR_C$ 이고; 여기서 각 경우의 R_C 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노, 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R_C 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R_B 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 알키닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R_A 및 R_B 는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

X_{D1} 은 부재하거나 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

X_{D2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D5} 는 아미노산 R이고;

X_{D6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D7} 은 아미노산 T이고;

X_{D8} 은 아미노산 F이고;

X_{D9} 는 아미노산 E이고;

X_{D10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D11} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D12} 는 아미노산 L이고;

X_{D13} 은 아미노산 H이고;

X_{D14} 는 아미노산 N이고;

X_{D15} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

X_{D16} 은 아미노산 V 또는 A이고;

X_{D17} 은 아미노산 F이고;

X_{D18} 은 아미노산 V이고;

X_{D19} 는 부재하거나 또는 아미노산 W이고;

X_{D20} 은 부재하거나 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

단 상기 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함한다.

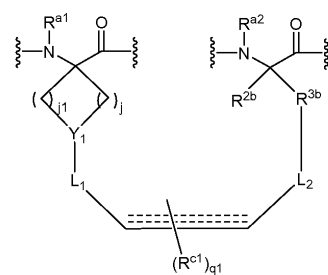
청구항 5

제2항 또는 제4항에 있어서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iv 및 그 주변에 2개의 화학식 iii의 아미노산을 추가로 포함하는 폴리펩티드.

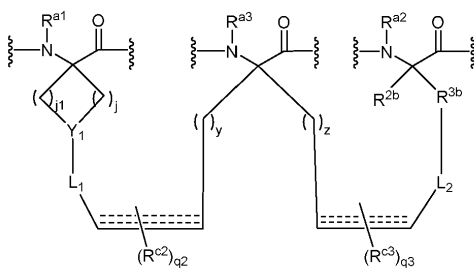
청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서, 각 경우의 가교된 아미노산이 독립적으로 하기 화학식 i-d, ii-d, i-e, 또는 ii-e를 갖는 것인 폴리펩티드.

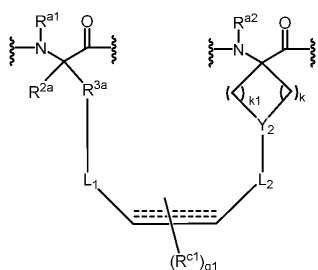
<화학식 i-d>



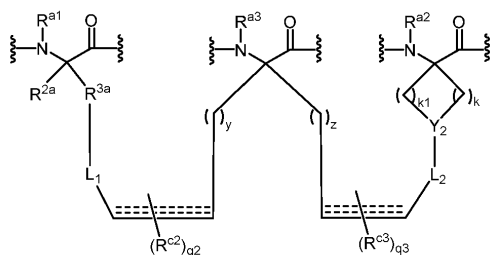
<화학식 ii-d>



<화학식 i-e>



<화학식 ii-e>



상기 식에서,

각각의 Y_1 및 Y_2 는 독립적으로 결합, $-CR^5R^6-$, 또는 원자가 허용시에 $-NR^1-$ 이고;

R^1 은 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

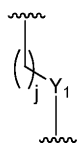
각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 j , k , j_1 , 및 k_1 은 독립적으로 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 하기 화학식 G-1을 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-1>



상기 식에서,

Y_1 은 결합, $-CR^5R^6-$ 또는 $-NR^1-$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

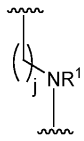
R^1 은 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

j 는 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 하기 화학식 G-2 또는 화학식 G-3을 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-2>



<화학식 G-3>



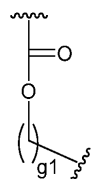
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, L_1 이 하기 화학식 G-4 또는 화학식 G-5를 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-4>



<화학식 G-5>



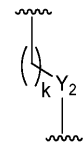
상기 식에서,

각각의 g 및 g^1 은 독립적으로 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 하기 화학식 G-6을 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-6>



상기 식에서,

Y_2 는 결합, $-CR^5R^6-$, 또는 $-NR^1-$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

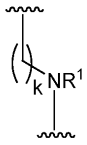
R^1 은 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

k는 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b}가 하기 화학식 G-7 또는 화학식 G-8을 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-7>



<화학식 G-8>



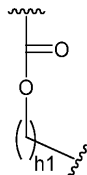
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L₂가 하기 화학식 G-9 또는 화학식 G-10을 갖는 것인 폴리펩티드.

<화학식 G-9>

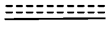


<화학식 G-10>

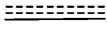


상기 식에서, 각각의 h 및 h1은 독립적으로 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 13

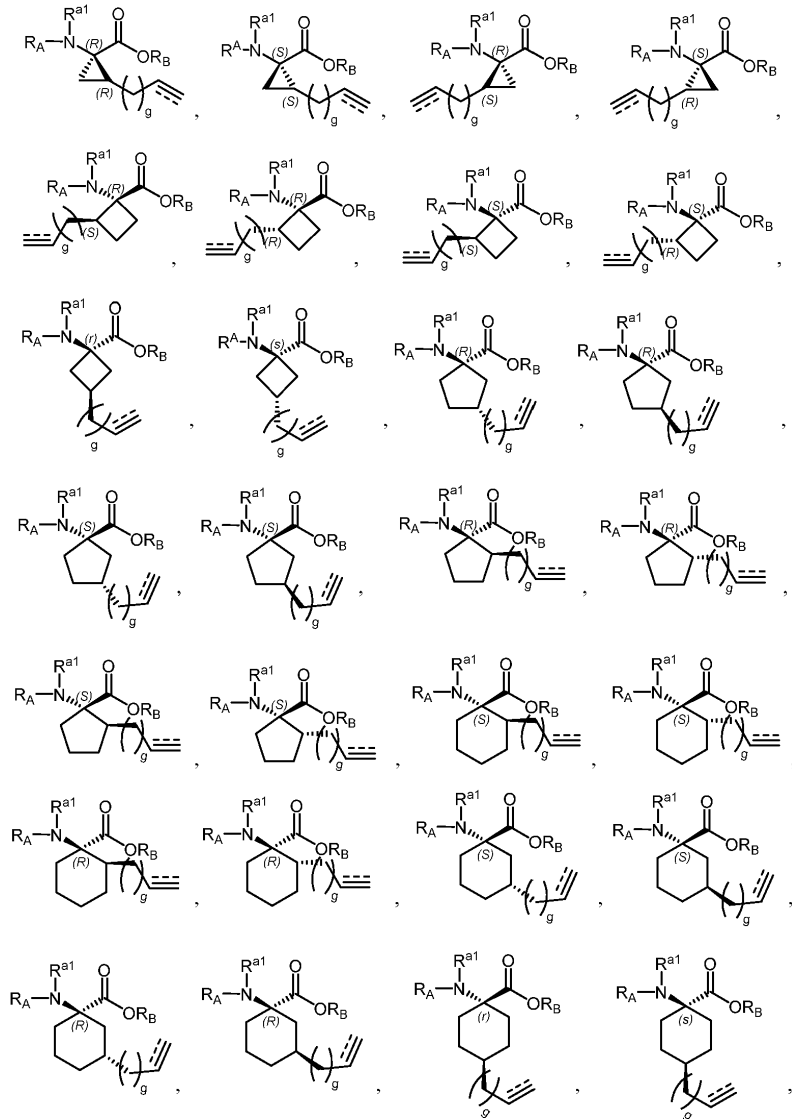
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 가 단일 결합인 폴리펩티드.

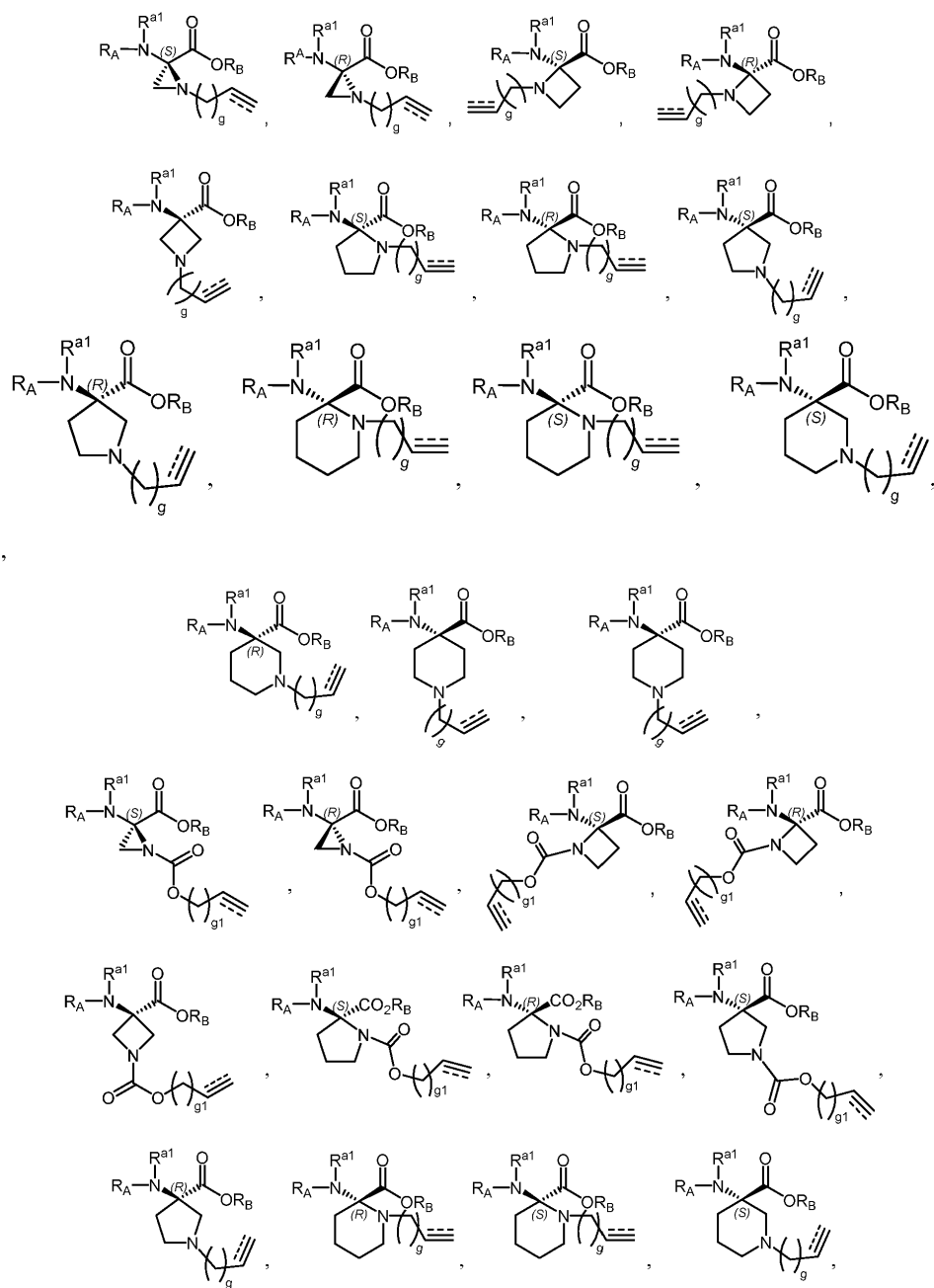
청구항 14

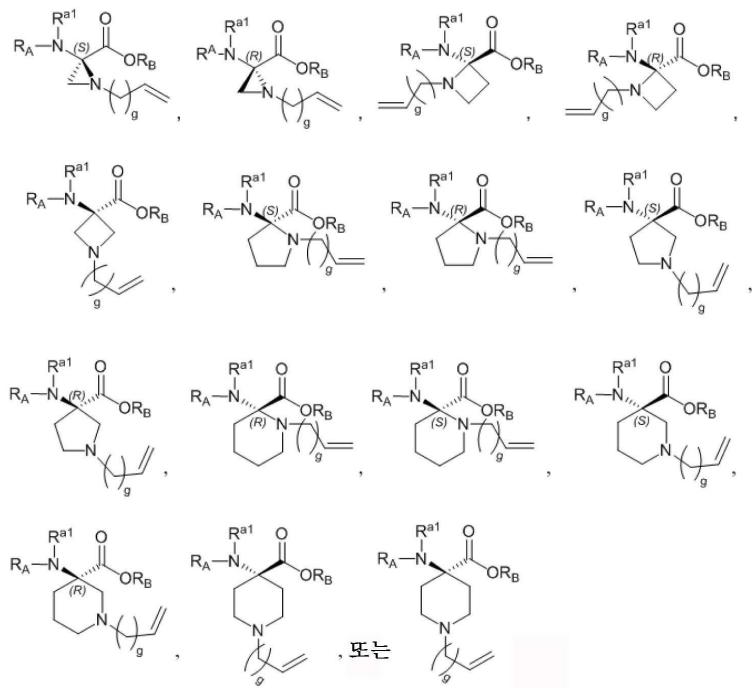
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 가 이중 결합인 폴리펩티드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 화학식 iii의 아미노산이 독립적으로





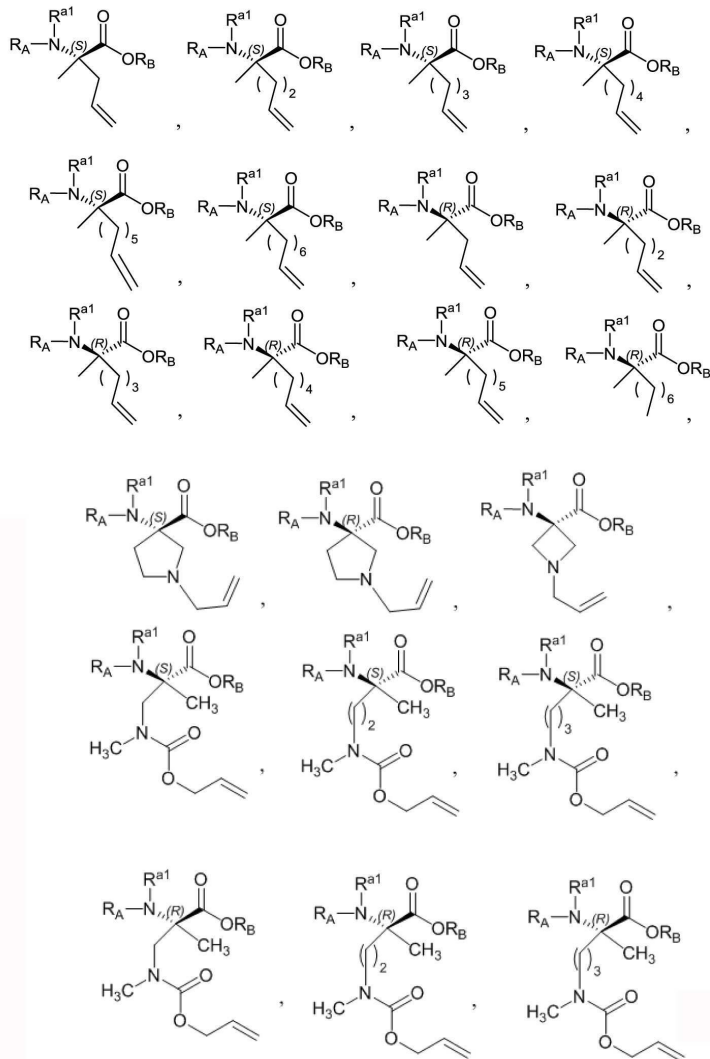


(상기 식에서, g 는 0 또는 1 내지 10의 정수임)

및 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 폴리펩티드.

청구항 16

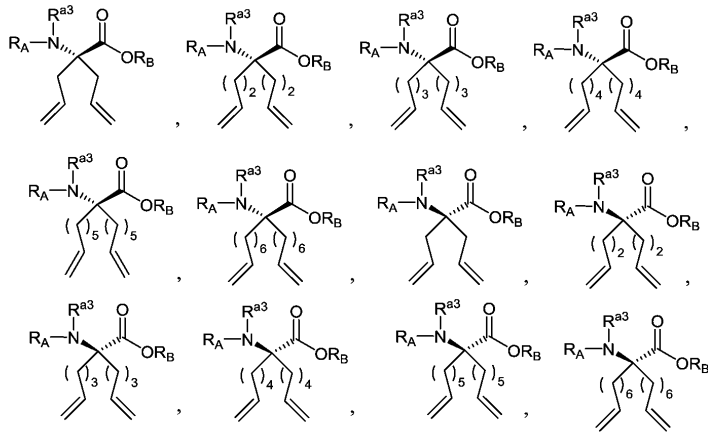
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 화학식 iii의 아미노산이 독립적으로 하기 화학식:



중 하나인 폴리펩티드.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 화학식 iv의 아미노산이 독립적으로 하기 화학식:



중 하나인 폴리펩티드.

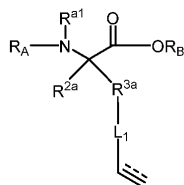
청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 이 Fmoc인 폴리펩티드.

청구항 19

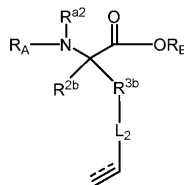
(a) 하기 화학식 iii의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;

<화학식 iii>



(b) 하기 화학식 v의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계; 및

<화학식 v>



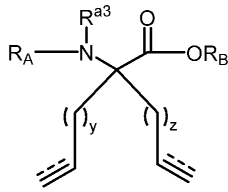
(c) 화학식 iii 및 v의 아미노산 및 α -CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편을 커플링시키는 단계를 포함하는, 제2항 또는 제4항의 폴리펩티드를 제조하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

(d) 하기 화학식 iv-a의 비스-아미노산을 제공하는 단계;

<화학식 iv-a>



(e) 화학식 iii, v, 및 iv-a의 아미노산, 및 임의로 α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편을 커플링시키는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

제2항 또는 제4항의 폴리펩티드를 촉매로 처리하는 것을 포함하는, 제1항 또는 제3항의 폴리펩티드를 제조하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 촉매가 루테튬 촉매인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 팔라듐 촉매로의 처리를 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, 및 V로부터 선택된 것인 방법.

청구항 25

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 S, S, F, R, K, T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, A, A, F, V, 및 W로부터 선택된 것인 방법.

청구항 26

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 T, F, E, D, Y, L, H, N, A, A, F, 및 V로부터 선택된 것인 방법.

청구항 27

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 S, S, F, R, K, T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, V, 및 W로부터 선택된 것인 방법.

청구항 28

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 S, S, F, R, K, T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, 및 V로부터 선택된 것인 방법.

청구항 29

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, V, 및 W로부터 선택된 것인 방법.

청구항 30

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 T, F, E, D, Y, L, H, N, A, A, F, 및 V로부터 선택된 것인 방법.

청구항 31

제19항 또는 제20항에 있어서, 각 경우의 알파-아미노산이 독립적으로 S, S, F, R, K, T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, V, 및 W로부터 선택된 것인 방법.

청구항 32

(i) 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드;

(ii) 인슐린 A-쇄 폴리펩티드; 및

(ii) 인슐린 B-쇄 폴리펩티드

를 포함하며; 여기서

폴리펩티드는 링커를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 연결되고;

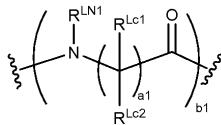
링커는 임의로 치환된 알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아르알킬렌-C(=O)-, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌-C(=O)-인

인슐린 유사체.

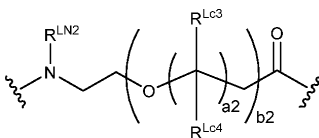
청구항 33

제32항에 있어서, 링커가 하기 화학식 L-1 내지 화학식 L-3 중 하나인 인슐린 유사체.

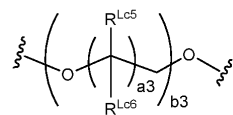
<화학식 L-1>



<화학식 L-2>



<화학식 L-3>



상기 식에서,

각각의 R^{LN1} 또는 R^{LN2} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 질소 보호기이고;

각각의 R^{Lc1} , R^{Lc2} , R^{Lc3} , R^{Lc4} , R^{Lc5} , 및 R^{Lc6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고;

각각의 $a1$, $a2$, $a3$, $b1$, $b2$, 및 $b3$ 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

청구항 34

제32항에 있어서, a1이 1이고, b1이 3, 4, 5, 또는 6인 인슐린 유사체.

청구항 35

제32항에 있어서, a1이 5이고 b1이 2 또는 3인 인슐린 유사체.

청구항 36

제32항에 있어서, R^{LN1} , R^{LC1} , 및 R^{LC2} 가 수소인 인슐린 유사체.

청구항 37

제32항에 있어서, a2가 1이고, b2가 3, 4, 5 또는 6인 인슐린 유사체.

청구항 38

제32항에 있어서, R^{LN2} , R^{LC3} , 및 R^{LC4} 가 수소인 인슐린 유사체.

청구항 39

제32항에 있어서, a3이 1이고, b3이 1, 2, 3 또는 4인 인슐린 유사체.

청구항 40

제32항에 있어서, R^{LC5} 및 R^{LC6} 이 수소인 인슐린 유사체.

청구항 41

제32항에 있어서, 링커가 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 및 인슐린 A-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산에 부착된 것인 인슐린 유사체.

청구항 42

제32항에 있어서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드가 적어도 1개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 공유 연결된 것인 인슐린 유사체.

청구항 43

제32항에 있어서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드가 2개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 공유 연결된 것인 인슐린 유사체.

청구항 44

제32항에 있어서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드가 인간 인슐린인 인슐린 유사체.

청구항 45

제32항에 있어서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드가 천연 인간 인슐린인 인슐린 유사체.

청구항 46

제32항에 있어서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드가 GIVEQCCASVCSLYQLENYCN의 아미노산 서열을 포함하는 것인 인슐린 유사체.

청구항 47

제32항에 있어서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드가 GIVEQCCTSICSLYQLENYCN의 아미노산 서열을 포함하는 것인 인슐린 유사체.

청구항 48

제32항에 있어서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드가 FVNQHLCGDHLVEALYLVCGERGFFYTPKT의 아미노산 서열을 포함하는 것인 인슐린 유사체.

청구항 49

제32항에 있어서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드가 FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT의 아미노산 서열을 포함하는 것인 인슐린 유사체.

청구항 50

- (a) 제1항의 폴리펩티드의 C-말단 아미노산을 링커와 커플링시켜 폴리펩티드-링커 부가물을 수득하는 단계;
- (b) 단계 (a)로부터의 폴리펩티드-링커 부가물을 인슐린 A-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산과 커플링시켜 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 수득하는 단계; 및
- (c) 상기 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 인슐린 B-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산과 커플링시키는 단계를 포함하는 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체를 제조하는 방법.

청구항 51

- (a) 제1항의 폴리펩티드의 C-말단 아미노산을 링커와 커플링시켜 폴리펩티드-링커 부가물을 수득하는 단계;
- (b) 인슐린 A-쇄를 적어도 1개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 B-쇄와 커플링시켜 A-쇄-B-쇄 부가물을 수득하는 단계;
- (c) 단계 (a)로부터의 폴리펩티드-링커 부가물을 단계 (b)의 A-쇄-B-쇄 부가물의 N-말단 아미노산과 커플링시키는 단계를 포함하는 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체를 제조하는 방법.

청구항 52

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 53

제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 54

당뇨병성 상태 또는 그의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병성 상태 또는 그의 합병증을 치료하는 방법.

청구항 55

당뇨병성 상태 또는 그의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병성 상태 또는 그의 합병증을 치료하는 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 당뇨병성 상태가 당뇨병 또는 당뇨병전기인 방법.

청구항 57

제54항 또는 제55항에 있어서, 당뇨병성 상태가 제I형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 선천성 당뇨병,

낭성 섬유증-관련 당뇨병, 스테로이드 당뇨병, 또는 단일유전자 당뇨병인 방법.

청구항 58

제54항 또는 제55항에 있어서, 당뇨병성 상태의 합병증이 심혈관 질환, 허혈성 심장 질환, 졸증, 말초 혈관 질환, 혈관 손상, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 신경병증, 및 당뇨병성 족부 궤양인 방법.

청구항 59

대상체에게 생리학상 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법.

청구항 60

대상체에게 생리학상 유효량의 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법.

청구항 61

혈액 글루코스 수준의 저하를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 방법.

청구항 62

혈액 글루코스 수준의 저하를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 방법.

청구항 63

인슐린 수용체를 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인슐린 수용체를 활성화시키는 방법.

청구항 64

인슐린 수용체를 유효량의 제32항 내지 제49항 중 어느 한 항의 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인슐린 수용체를 활성화시키는 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 인슐린 수용체를 생체내에서 접촉시키는 것인 방법.

청구항 66

제63항 또는 제64항에 있어서, 인슐린 수용체를 시험관내에서 접촉시키는 것인 방법.

청구항 67

α -CT 염기 서열 및 적어도 하나의 경우의 2개 가교된 아미노산을 포함하며, 상기 2개 가교된 아미노산은 α -CT 염기 서열 내에 삽입되고, 적어도 2개의 아미노산에 의해 분리된 것인, 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 68

제67항에 있어서, α -CT 염기 서열이 야생형 α -CT 서열로부터 유래된 것인 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 69

제67항에 있어서, α -CT 염기 서열이 TFEDYLHNVFV 또는 Ac-TFEDYLHNVFV인 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 70

제67항에 있어서, α-CT 염기 서열이 TFEDYLHNAAFV 또는 Ac-TFEDYLHNAAFV인 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

청구항 71

제67항에 있어서, α-CT 염기 서열이 SSFRKTFEDYLHNVVFVW 또는 SSFRKTFEDYLHNAAFVW인 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

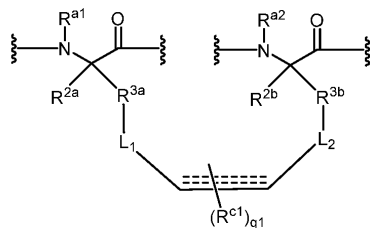
청구항 72

제67항에 있어서, α-CT 염기 서열이 SSFRKTFEDYLHNVVFV 또는 SSFRKTFEDYLHNAAFV인 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

청구항 73

제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 하기 화학식 i를 갖는 것인 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

<화학식 i>



상기 식에서,

각 경우의 ----- 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} 및 R^{a2} 는 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}$ -이고;

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

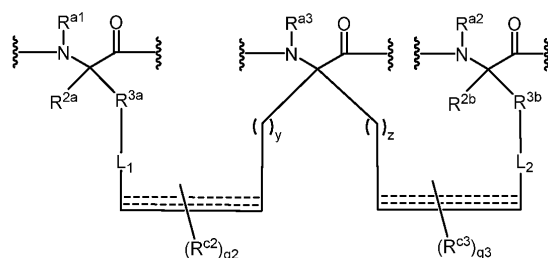
R^{c1} 은 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

$q1$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 74

제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하는 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

<화학식 ii>



상기 식에서,

각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}$ -이고;

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{c2} 및 R^{c3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고;

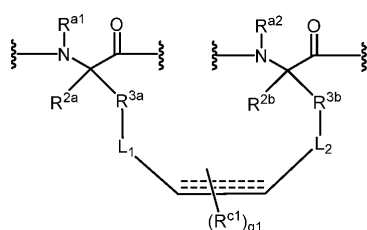
각 경우의 q_2 및 q_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

청구항 75

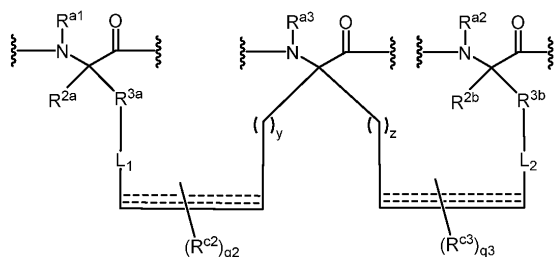
제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

<화학식 i>



및 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산

<화학식 ii>



을 포함하는 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드.

상기 식에서,

각 경우의 ----- 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알킬닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}$ -이고;

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

각 경우의 R^{c1} , R^{c2} , 및 R^{c3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

각 경우의 $q1$, $q2$, 및 $q3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 $[X_{MM}]$ 는 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

s 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

t 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알킬닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이고;

R^e 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환

된 헤테로아릴; $-OR^E$; $-N(R^E)_2$; 및 $-SR^E$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 76

제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 2개 가교된 아미노산이 각각의 경우에 독립적으로 2개, 3개, 또는 6개의 아미노산에 의해 분리된 것인 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 77

제74항 또는 제76항에 있어서, 3개 가교된 아미노산이 각각의 경우에 독립적으로 2개 및 3개, 2개 및 6개, 3개 및 3개, 3개 및 6개, 또는 6개 및 6개의 아미노산에 의해 분리된 것인 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 78

제75항에 있어서, 2개 가교된 아미노산이 각각의 경우에 독립적으로 2개, 3개, 또는 6개의 아미노산에 의해 분리되고, 3개 가교된 아미노산이 각각의 경우에 독립적으로 2개 및 3개, 2개 및 6개, 3개 및 3개, 3개 및 6개, 또는 6개 및 6개 아미노산에 의해 분리된 것인 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 79

제1항 내지 제18항 및 제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, IR에 결합하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 80

제1항 내지 제18항 및 제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린에 결합하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 81

제1항 내지 제18항 및 제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, IR 및 인슐린에 결합하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 82

제1항 내지 제18항 및 제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, IR 및 인슐린에 동시에 결합하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

청구항 83

제1항 내지 제18항 및 제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, IR 및 인슐린에 순차적으로 결합하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본원은 본원에 참조로 포함되는, 2013년 6월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 USSN 61/835242를 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권 주장한다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 인슐린 수용체 조절제 및 그의 용도에 관한 것이다.

[0005]

정부 지원

[0006] 본 발명은 미국 국립 보건원 (NIH)에 의해 수여된 승인 번호 5 R01 CA100742-10 하에 미국 정부 지원을 받았다. 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0007] 인슐린 수용체 (IR)에 대한 인슐린 결합은 글루코스 항상성에 있어 필수적인 역할을 수행하는 신호전달 캐스케이드를 개시한다. 이러한 대사 경로의 붕괴는 2011년에 미국 인구의 8.4%가 앓았던 질환인 당뇨병을 초래할 수 있다. 당뇨병을 이겨내기 위한 핵심적 단계는 리간드-의존성 IR 신호전달을 이해하여, IR을 조절하는 새로운 약리학적 작용제를 개발하는 것이다. 놀랍게도, 수십년에 걸친 광범위한 노력에도 불구하고, 인슐린의 결합에 의한 IR 활성화의 분자 메카니즘은 명확하게 밝혀지지 않았다.

[0008] 수용체 티로신 키나제 슈퍼패밀리의 구성원인 IR은 디설피드 결합에 의해 공유 연결된 2개의 α 및 2개의 β 서브유닛 ($\alpha_2\beta_2$)으로 이루어진 당단백질이다. 예를 들어, 문헌 [Siddle et al., Biochem Soc Trans (2001) 29:513-525]을 참조한다. IR의 세포외 도메인 (또한 엑토도메인으로 지칭됨)은 2개의 α 서브유닛과, 2개의 β 서브유닛의 N-말단 절편을 포함하는 반면, 막횡단 도메인 및 세포질 티로신 키나제 (TK) 도메인은 β 서브유닛의 C-말단 절편을 포함한다. 인슐린-결합 결정기는 α 쇄의 류신-풍부 반복부 도메인 L1 및 L2, 개재 시스테인-풍부 (CR) 도메인, 및 3종의 피브로넥틴 제III형 도메인, 즉 Fn0, Fn1, 및 Fn2로 이루어진 엑토도메인 내에 전부 위치한다.

[0009] 인슐린 자체는 X선 결정학에 의해 구조적으로 밝혀진 첫번째 펩티드 호르몬이고 (예를 들어, 문헌 [Blundell et al., Nature (1971) 231:506-511] 참조), 지난 50년 동안 광범위한 구조적 연구의 대상이었으나, 인슐린에 의한 IR 활성화의 분자 메카니즘은 아직 밝혀지지 않았다. 문헌 [Menting et al.]에서는 L1 도메인 및 aCT 펩티드에 결합된 인슐린의 구조를 밝혀내었다. 문헌 [Nature, 2013, 493: 241-248]을 참조한다. IR에 대한 인슐린 결합은 예외적으로 높은 친화도 결합 (pM 범위) 및 부정적인 협동성을 특징으로 한다. 예를 들어, 문헌 [De Meyts et al., Biochem Biophys Res Commun (1973) 55:154-161; De Meyts et al., Diabetologia (1994) 37 Suppl 2:S135-148]을 참조한다. 증거는, IR 상의 2개의 인슐린 결합 부위인 부위 1 및 2가 존재하는데, IR의 1개의 단량체 상의 각각의 부위 1은 제2 단량체 상의 부위 2'에 근접하고, 부위 1에 대한 인슐린의 결합은 부위 2'에 대한 후속 결합을 유도하여 IR 엑토도메인의 입체형태적 변화를 일으키고, 이에 따라 2개의 세포간 TK 도메인 사이의 거리가 감소하여 자가인산화가 용이해진다는 것을 시사한다. 여러 라인의 증거가 IR 상의 부위 1은 L1 도메인의 중심 β -시트 및 C 말단 α -서브유닛 펩티드 절편 (α CT로 지칭됨) (aa704-aa719)에 의해 형성되는 한편, 부위 2는 이것이 IR 엑토도메인의 이량체 구조에서 다른 단량체의 부위 1과 마주보기 때문에 Fn0과 Fn1 사이의 루프 영역에 위치하는 것으로 여겨진다는 것을 밝혀내었다. 예를 들어, 문헌 [Huang et al., J Mol Biol (2004) 341:529-551; Mynarcik et al., J Biol Chem (1997) 272:18650-18651; Kurose et al., J Biol Chem (1994) 269:29190-29197; Mynarcik et al., J Biol Chem (1996) 271:2439-2442]을 참조한다.

[0010] 부위 1에 결합하는 펩티드는 효능제이거나 또는 길항제인 한편, 부위 2에 결합하는 펩티드는 길항제이다. 이량체화에 의한 부위 1 및 부위 2 펩티드의 추가의 최적화는 연결 방식에 따라 강력한 효능제 또는 길항제 (pM IR 결합 친화도)를 확인하였다. 예를 들어, 문헌 [Schaffer et al., Proc Natl Acad Sci USA (2003) 100:4435-4439; Schaffer et al., Biochem Biophys Res Commun (2008) 376:380-383; Jensen et al., Biochem J (2008) 412:435-445]을 참조한다. 흥미롭게도, 이들 펩티드가 인슐린과의 서열 유사성을 나타내지 않음에도 불구하고, 부위 1 펩티드가 α -나선형임을 나타내는, 부위 1 펩티드와 α -CT 사이의 밀접한 상관관계가 제안되었다. 예를 들어, 문헌 [Smith et al., Proc Natl Acad Sci USA (2010) 107:6771-6776; Menting et al., Biochemistry (2009) 48:5492-5500]을 참조한다. 이들 펩티드가 인슐린 모방체에 대한 매력적인 후보일지라도, 내재된 구조적 불안정성으로 인해 치료 용도에 대한 잠재성이 제한되고; 이에 따라 학술적 목적 뿐만 아니라 치료적 목적을 위한, IR에 결합하는 안정화된 펩티드가 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

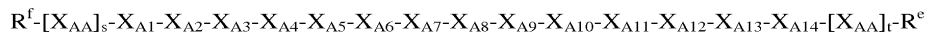
[0011] α -나선의 인접한 또는 후속 턴이 마크로시클릭 가교에 의해 가교되는 펩티드 스테이플링 및 스티칭은 나선 안정화를 증가시키는 것으로 알려진 합성 전략이다. 예를 들어, 문헌 [Kim et al., Nat. Protoc. (2011) 6:761-771]을 참조한다. 이러한 혼입된 스테이플은 합성 펩티드의 생물활성 α -나선형 입체형태를 만들 수 있고, 여기에 증가된 표적 친화도, 강한 세포 침투 및/또는 연장된 생체내 반감기를 부여할 수 있다.

[0012] 본 발명의 목적은 스테이플링 및 스티칭의 이러한 지식으로부터 인슐린 수용체 (IR), 특히 IR의 엑토도메인을

표적화하는 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) α-나선형 펩티드를 구축하는 것이다. 본 발명은 IR에 대한 인슐린 결합에서 중요한 역할을 수행하는 α-쇄의 C-말단 (α-CT)에 기초하여 안정화된 펩티드를 제공한다. 안정화된 α-CT 폴리펩티드는 IR의 부위 1에서 고친화도 상호작용을 가능하게 하는 "활성" 구조로의 인슐린 내의 긴-가상 입체형태적 이동을 용이하게 할 수 있는 인슐린 감작제로서 작용한다. 인슐린 감작제로서의 안정화된 α-CT 폴리펩티드는 IR 또는 인슐린에 결합할 수 있다. 인슐린 감작제로서의 안정화된 α-CT 폴리펩티드는 IR 및 인슐린에 동시에 또는 순차적으로 결합할 수 있다. 안정화된 α-CT 폴리펩티드를 화학적 링커를 통해 인슐린과 라이게이션시켜 IR 효능제 활성을 갖는 키메라 인슐린 유사체를 제공한다.

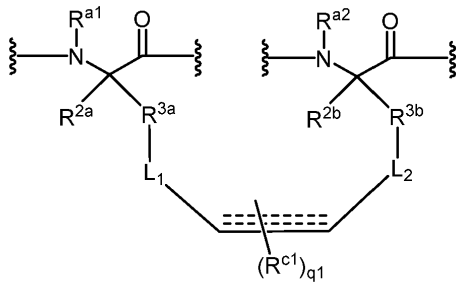
한 측면에서, 본 발명은 알파-나선형 절편을 포함하는 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) α-CT 폴리펩티드를 제공하며, 상기 α-CT 폴리펩티드는 인슐린 수용체에 결합한다. 특정 실시양태에서, α-CT 폴리펩티드는 하기 화학식 I-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

<화학식 I-1>



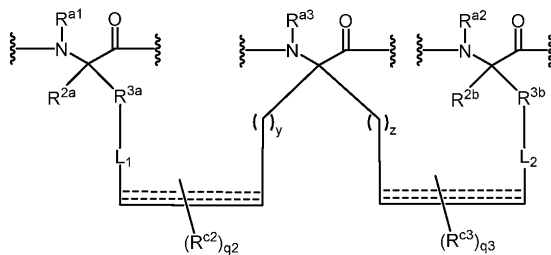
특정 실시양태에서, 제공된 안정화된 α-CT 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

<화학식 i>



또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산

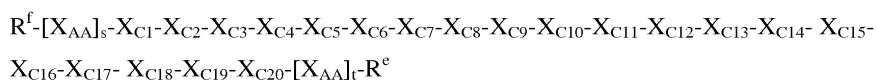
<화학식 ii>



을 포함하며, 여기서 R^f , X_{AA} , s , X_{A1} , X_{A2} , X_{A3} , X_{A4} , X_{A5} , X_{A6} , X_{A7} , X_{A8} , X_{A9} , X_{A10} , X_{A11} , X_{A12} , X_{A13} , X_{A14} , t , R^e , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , $q1$, $q2$, $q3$, $L1$, $L2$, y , 및 z 는 본원에 정의된 바와 같다.

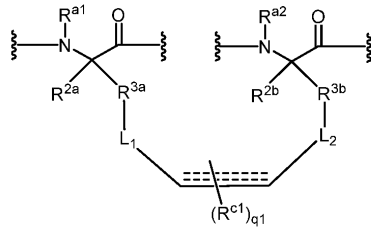
다른 실시양태에서, α-CT 폴리펩티드는 하기 화학식 I-2를 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이며;

<화학식 I-2>



상기 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

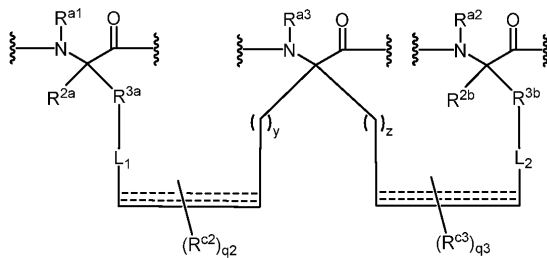
[0027] <화학식 i>



[0028]

[0029] 또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산

[0030] <화학식 ii>



[0031]

[0032] 를 포함하고, 여기서 R^f , X_{AA} , s , X_{C1} , X_{C2} , X_{C3} , X_{C4} , X_{C5} , X_{C6} , X_{C7} , X_{C8} , X_{C9} , X_{C10} , X_{C11} , X_{C12} , X_{C13} , X_{C14} , X_{C15} , X_{C16} , X_{C17} , X_{C18} , X_{C19} , X_{C20} , t , R^e , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , $q1$, $q2$, $q3$, L_1 , L_2 , y , 및 z 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0033] 특정 실시양태에서, 화학식 i의 2개 가교된 아미노산 또는 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산은 α-CT 폴리펩티드의 알파-나선형 절편의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 알파-나선형 절편은 인솔린 수용체에 결합하거나 또는 인솔린 수용체에 대한 α-CT 폴리펩티드의 결합에 기여한다.

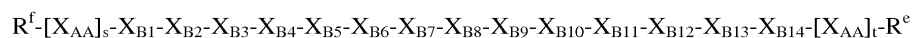
[0034] 특정 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 i,i+3 위치, i,i+4 위치, i,i+6 위치, 또는 i,i+7 위치에서의 스테이플드 화학식 i의 적어도 하나의 경우; 또는 i,i+4+4 위치, i,i+3+4 위치, i,i+3+7 위치, 또는 i,i+4+7 위치에서의 스티치드 화학식 ii의 적어도 하나의 경우를 포함한다.

[0035] 특정 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산은 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 화학식 I-1의 특정 실시양태에서, X_{A1} 내지 X_{A14} 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 초과가 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 화학식 I-2의 특정 실시양태에서, X_{C1} 내지 X_{C20} 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 그 초과가 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 일부 실시양태에서, (1) (a) IR에 접촉하는 펩티드의 면 상의 잔기의 치환; (b) N- 또는 C-말단 단부에서의 잔기의 결실; (c) N- 및/또는 C-말단 단부에서의 잔기의 삽입; (d) 역방향 서열- 및 키랄성의 펩티드를 포함하는 레트로-인버소 서열-변형 (Jameson et al., Nature, 368: 744-746, 1994; Brady et al., Nature, 368: 692-693, 1994) (D-거울상이성질체 및 역 합성의 조합의 순 결과는 각각의 아미드 결합에서의 카르보닐 및 아미노기의 위치가 뒤바뀌는 반면에 각각의 알파 탄소에서의 측쇄의 위치는 보존된다는 것이다. 예를 들어, 펩티드 모델이 서열 ABC를 갖는 L-아미노산으로 형성된 펩티드인 경우에, D-아미노산으로 형성된 레트로-인버소 펩티드 유사체는 서열 CBA를 가질 것이다); 또는 (e) (a)-(d) 중 임의의 것의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 인슐린 감작제 활성을 부여하는 변형을 포함하는 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 α -CT 폴리펩티드가 제공된다. 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, α -CT 관련 폴리펩티드는 천연 α -CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 또는 최대 12개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 화학식 I-1의 특정 실시양태에서, α -CT 서열은 결합 포켓으로부터의 잔기 704-715를 갖는다 (도 4). 화학식 I-1의 특정 실시양태에서, α -CT 서열은 결합 포켓으로부터의 변형된 잔기 704-715를 갖는다.

[0036] 또 다른 측면에서, 알파-나선형 절편을 포함하는 전구체 폴리펩티드가 제공되며, 상기 전구체 폴리펩티드는 인

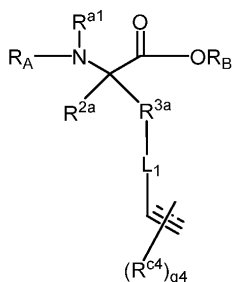
술린 수용체에 결합하고, 상기 전구체 폴리펩티드는 하기 화학식 II-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

<화학식 II-1>

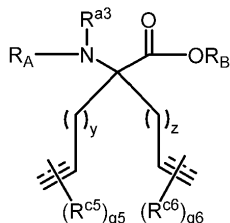


상기 전구체 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의, 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 iv의 아미노산을 포함하고;

<화학식 iii>



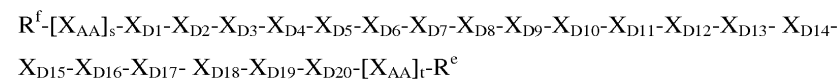
<화학식 iv>



단 전구체 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함하고, 여기서 \equiv , R^f , X_{AA} , s , X_{B1} , X_{B2} , X_{B3} , X_{B4} , X_{B5} , X_{B6} , X_{B7} , X_{B8} , X_{B9} , X_{B10} , X_{B11} , X_{B12} , X_{B13} , X_{B14} , t , R^e , R^{a1} , R^{a3} , R^{2a} , R^{3a} , R^{c4} , R^{c5} , R^{c6} , $q4$, $q5$, $q6$, R_A , 및 R_B 는 본원에 정의된 바와 같다.

또 다른 측면에서, 알파-나선형 절편을 포함하는 전구체 폴리펩티드가 제공되고, 상기 전구체 폴리펩티드는 인술린 수용체에 결합하고, 상기 전구체 폴리펩티드는 하기 화학식 II-2를 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

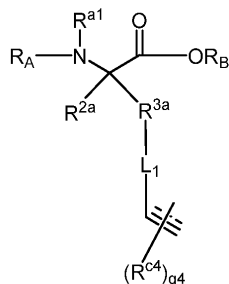
<화학식 II-2>



상기 전구체 폴리펩티드는 적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산을 포함하고;

[0049]

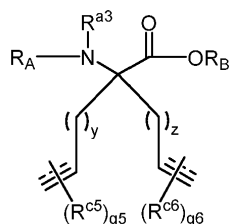
<화학식 iii>



[0050]

[0051]

<화학식 iv>



[0052]

[0053]

단 전구체 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함하고, 여기서 \equiv , R^f , X_{AA} , s , X_{D1} , X_{D2} , X_{D3} , X_{D4} , X_{D5} , X_{D6} , X_{D7} , X_{D8} , X_{D9} , X_{D10} , X_{D11} , X_{D12} , X_{D13} , X_{D14} , X_{D15} , X_{D16} , X_{D17} , X_{D18} , X_{D19} , X_{D20} , t , R^e , R^{a1} , R^{a3} , R^{2a} , R^{3a} , R^{c4} , R^{c5} , R^{c6} , $q4$, $q5$, $q6$, R_A , 및 R_B 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0054]

특정 실시양태에서, 화학식 iii 및 임의로 화학식 iv의 아미노산은 폴리펩티드의 알파-나선형 절편의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 알파-나선형 절편은 스테이플링 또는 스티칭 전에 인슐린 수용체에 결합하거나 또는 인슐린 수용체에 폴리펩티드의 결합에 기여한다. 특정 실시양태에서, 알파-나선형 절편은 스테이플링 또는 스티칭 후에 인슐린 수용체에 결합하거나 또는 인슐린 수용체에 폴리펩티드의 결합에 기여한다. 특정 실시양태에서, 알파-나선형 절편은 스테이플링 또는 스티칭 전후에 인슐린 수용체에 결합하거나 또는 인슐린 수용체에 폴리펩티드의 결합에 기여한다.

[0055]

특정 실시양태에서, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드는 2개의 (i,i+3) 아미노산, 3개의 (i,i+4) 아미노산, 또는 6개의 (i,i+7) 아미노산에 의해 분리된, 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 독립적 존재를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드는 화학식 iv의 아미노산의 적어도 1회의 존재 및 그 주변의 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 독립적 존재를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드는 화학식 iv의 아미노산의 1회의 존재, 및 그 주변의 화학식 iii의 아미노산의 2회의 독립적 존재를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 iv의 아미노산의 각각의 존재 및 그 주변의 화학식 iii의 아미노산의 2회의 독립적 존재는 각각 3개의 (i,i+4+4) 아미노산에 의해 분리되거나, 2개 및 3개의 아미노산 (i,i+3+4)에 의해 분리되거나, 2개 및 6개의 아미노산 (i,i+3+7)에 의해 분리되거나, 또는 3개 및 6개의 (i,i+4+7) 아미노산에 의해 분리된다.

[0056]

특정 실시양태에서, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산은 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 화학식 II-1의 특정 실시양태에서, X_{B1} 내지 X_{B14} 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 초과가 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 화학식 II-2의 특정 실시양태에서, X_{D1} 내지 X_{D20} 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 그 초과가 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 일부 실시양태에서, (1) (a) IR에 접촉하는 펩티드의 면 상의 잔기의 치환; (b) N- 또는 C-말단 단부에서의 잔기의 결실; (c) N- 및/또는 C-말단 단부에서의 잔기의 삽입; (d) 역방향 서열- 및 키랄성의 펩티드를 포함하는 레트로-인버소 서열-변형 (Jameson et al., Nature, 368: 744-746, 1994; Brady et al., Nature, 368: 692-693, 1994) (D-거울상이성질체 및 역 합성의 조합의 순 결과는 각각의 아미드 결합에서의 카르보닐 및 아미노 기의 위치가 뒤바뀌는 반면에 각각의 알파 탄소에서의 측쇄의 위치는 보존된다는 것이다. 예

를 들어, 펩티드 모델이 서열 ABC를 갖는 L-아미노산으로 형성된 펩티드인 경우에, D-아미노산으로 형성된 레트로-인버소 펩티드 유사체는 서열 CBA를 가질 것이다); 또는 (e) (a)-(d) 중 임의의 것의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 인슐린 감작제 활성을 부여하는 변형을 포함하는 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드가 제공된다. 예시적인 실시양태에서, α-CT 관련 폴리펩티드는 천연 α-CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 또는 최대 12개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 화학식 II-1의 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 결합 포켓으로부터의 잔기 704-715를 갖는다 (도 4). 화학식 II-1의 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 결합 포켓으로부터의 변형된 잔기 704-715를 갖는다.

[0057]

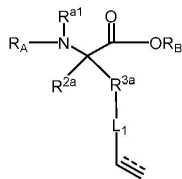
특정의 예시적인 실시양태에서, 전구체 폴리펩티드는 천연 α-CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 최대 12개, 최대 13개, 최대 14개, 최대 15개, 최대 16개, 최대 17개, 또는 최대 18개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 TFEDYLHNVVFW 또는 Ac-TFEDYLHNVVFW이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 TFEDYLHNAAFV 또는 Ac-TFEDYLHNAAFV이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNVVFW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVVFW이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNAAFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAAFV이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNVVFW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVVFW이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNAAFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAAFV이다.

[0058]

또 다른 측면에서, 적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산 및 α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편의 커플링을 포함하는 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다:

[0059]

<화학식 iii>

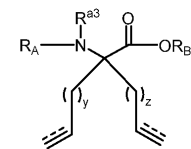


[0060]

. 특정 실시양태에서, 적어도 2개의 화학식 iii의 아미노산, α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편, 및 적어도 1개의 화학식 v의 아미노산의 커플링을 포함하는 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다:

[0061]

<화학식 iv-a>

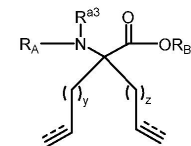


[0062]

(화학식 iv-a 주변에 화학식 iii의 아미노산의 2회의 독립적 존재 포함). 특정 실시양태에서, α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편 및 적어도 1개의 화학식 iv-a의 아미노산의 커플링을 포함하는 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다:

[0063]

<화학식 iv-a>



[0064]

(화학식 iv-a 주변에 화학식 iii의 아미노산의 2회의 독립적 존재 포함).

[0065]

또 다른 측면에서, 본 발명은

[0066]

(i) 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II-1, 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드;

[0067]

(ii) 인슐린 A-쇄 폴리펩티드; 및

[0068]

(ii) 인슐린 B-쇄 폴리펩티드

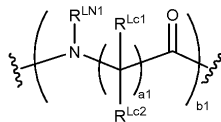
[0069] 를 포함하며;

[0070] 여기서 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II-1, 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드가 링커를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 연결된 것인 인슐린 유사체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 제공된 인슐린 유사체는 IR 효능제이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및/또는 인슐린 B-쇄 폴리펩티드를 갖는 인슐린 유사체는 척추동물 기원의 것이다. 일부 실시양태에서, 인슐린 유사체는 포유동물 인슐린 유사체, 예컨대 인간, 무린, 설치류, 소, 말 또는 개 인슐린 유사체이다.

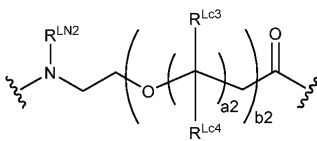
[0072] 특정 실시양태에서, 인슐린 유사체 내의 링커는 임의로 치환된 알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아르알킬렌-C(=O)-, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌-C(=O)-이다. 특정 실시양태에서, 링커는 하기 화학식 L-1, L-2, 또는 L-3을 갖는다.

[0073] <화학식 L-1>



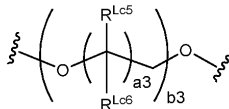
[0074]

[0075] <화학식 L-2>



[0076]

[0077] <화학식 L-3>



[0078]

[0079] 특정 실시양태에서, 링커는 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II-1, 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 및 인슐린 A-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산에 부착된다. 특정 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 적어도 1개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드와 공유 회합된다. 특정 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 2개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드와 공유 회합된다. 특정 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드는 인간 인슐린이다. 특정 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드는 천연 인간 인슐린이다. 특정 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: GIVEQCASVCSLYQLENYCN을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드는 GIVEQCCTICSLSLYQLENYCN의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: FVNQHLGCDHLVEALYLVCGERGFFYTPKT를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: FVNQHLGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT를 포함한다.

[0080] 또 다른 측면에서, α-CT 염기 서열 및 적어도 하나의 경우의 2개 가교된 아미노산을 포함하는 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드가 제공되며, 상기 2개 가교된 아미노산은 α-CT 염기 서열 내에 삽입되고, 적어도 2개의 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 2개 가교된 아미노산은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 i를 갖는다. 특정 실시양태에서, 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 경우의 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 안정화된 인슐린 α-CT 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 경우의 화학식 i의 2개 가교된 아미노산 및 적어도 하나의 경우의 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함한다.

- [0081] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 순차적 합성 접근법은 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II-1, 또는 화학식 II-2의 안정화된 폴리펩티드를 화학적 링커로 인슐린 A-쇄의 N-말단에 커플링시킨 후에 인슐린 B-쇄에 부착시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 수렴적 합성 접근법은 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 II-1, 또는 화학식 II-2의 안정화된 폴리펩티드를 화학적 링커와 커플링시킨 후에 인슐린 B-쇄에 이미 부착된 인슐린 A-쇄와 라이게이션시키는 것을 포함한다.
- [0082] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본원에 제공된 제약 조성물은 당뇨병 또는 당뇨병전기의 치료에 유용할 수 있다.
- [0083] 또 다른 측면에서, 당뇨병성 상태, 또는 그의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병성 상태, 또는 그의 합병증을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 당뇨병성 상태는 당뇨병 또는 당뇨병전기이다. 특정 실시양태에서, 당뇨병은 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 선천성 당뇨병, 남성 섬유증-관련 당뇨병, 스테로이드 당뇨병, 또는 단일유전자 당뇨병이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방될 당뇨병성 상태의 합병증은 심혈관 질환, 허혈성 심장 질환, 졸증, 말초 혈관 질환, 혈관 손상, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 신경병증 또는 당뇨병성 족부 궤양이다.
- [0084] 또 다른 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0085] 또 다른 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0086] 또 다른 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 방법이 제공된다.
- [0087] 또 다른 측면에서, 인슐린 수용체를 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인슐린 수용체를 활성화시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 인슐린 수용체는 생체내에서 접촉시킨다. 특정 실시양태에서, 인슐린 수용체는 시험관내에서 접촉시킨다.
- [0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 포함할 수 있다. 제공된 키트는 대사 질환, 예컨대 당뇨병 또는 당뇨병전기의 치료에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 제약 조성물을 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함한다. 키트는 또한 대상체 또는 건강 관리 전문가를 위한 사용 또는 처방 정보를 기재한 포장 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 규제청, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구될 수 있다. 키트는 또한 임의로 화합물 또는 조성물의 투여를 위한 장치, 예컨대 비경구 투여를 위한 시린지를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0089] 도 1은 인슐린 수용체 (IR) $\alpha_2\beta_2$ 이량체, 및 IR 활성화에 관련된 도메인을 도시한다. (a) 좌측: 인슐린 수용체 (IR) $\alpha_2\beta_2$ 이량체의 개략도. 우측: IR $\alpha_2\beta_2$ 이량체의 엑토포도메인 (PDB: 3LOH) 및 티로신 키나제 도메인

(PDB: 1IRK) 둘 다의 고해상도 구조의 복합도. (b) IR α -쇄의 비-리간드성 IR L1 도메인에 결합된 α CT 잔기 693-710 (자주색)의 구조 (PDB: 3LOH). (c) IR L1 도메인 및 α CT 잔기 704-715 (자주색)과 복합체를 형성한 인슐린의 구조 (PDB: 3W14).

도 2는 제1 세대의 스테이플드 폴리펩티드: 3개의 예시적인 탄화수소 스테이플드 폴리펩티드의 대표도를 도시한다. 올레핀 복분해는 펩티드 전반에 걸쳐 α -나선 특성을 따르는 모두-탄화수소 가교 ("스테이플"로 지칭됨)를 생성한다. 각각의 스테이플 유형의 제조에 사용되는 α -메틸, α -알케닐글리신 아미노산은 명명 규정 X_Y 를 이용하여 표시하고, 여기서 X 는 α 탄소에서의 입체화학이고 (칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 지정), Y 는 알케닐 측쇄의 길이 (탄소수)이다.

도 3은 제2 세대의 스테이플드 폴리펩티드: 예시적인 아미노-스테이플드 폴리펩티드의 대표도를 도시한다. (a) 예시적인 폴리펩티드 서열에서 (R)-Alloc-피롤리딘은 i 위치에 및 S8은 $i+7$ 위치에 혼입되었다. 폐환 복분해 (RCM) 후에, Alloc-스테이플드 중간체가 수득되었다. 이러한 중간체를 Pd-매개 CO_2 압출에 적용하여, $i, i+7$ 아미노-스테이플드 펩티드를 제공하였다. (b) 원편광 이색성 (CD) 분광분석법은 예시적인 펩티드에서의 제1-세대 모두-탄화수소 스테이플 및 제2 세대 아미노-스테이플드 버전에 의한 대등한 수준의 나선형 유도를 보여주었다. α -나선형 펩티드는 208 nm 및 222 nm에서 이중 최저치를 갖는 CD 스펙트럼을 나타낸다.

도 4는 인슐린 및 α CT 절편의 구조를 도시한다. (a) IR L1 도메인 및 α CT 잔기 704-715와 복합체를 형성한 인슐린 (A 쇄 및 B 쇄)의 구조. (b) 상부: L1 도메인 또는 인슐린에 대한 결합에 관여하는 잔기의 분석과 함께, α CT 펩티드의 잔기 704-715의 서열이 제시된다. 하부: 예시적인 아미노-스테이플드 α CT 펩티드의 패널. L1 또는 인슐린과 거의 상호작용하지 않는 잔기가 비천연 가교 아미노산으로의 대체를 위한 후보이다. 이러한 비천연 가교 아미노산은 별표로 표시된다. 2가지 경우에, α CT 절편은 어느 한 쪽 말단 상에서 1개의 아미노산만큼 연장되어 아미노-스테이플링 잔기의 혼입을 위한 부가적인 위치를 생성한다.

도 5a는 인슐린, α CT, 및 인슐린 수용체의 L1 도메인 사이에 형성된 복합체의 구조를 도시한다. 삽도: 인슐린 A 쇄의 N-말단과 α CT의 C-말단 사이의 거리는 대략 6 Å이다 (PDB: 3W14). 도 5b는 인슐린/ α CT 키메라로서의 인슐린 유사체의 개략적 대표도이다. 인슐린 A 쇄 및 α CT는 화학적 링커를 통해 융합된다.

도 6은 본원에 기재된 인슐린 유사체를 제조하기 위해 인슐린 A 쇄와 α -CT를 연결하는 예시적인 화학적 링커를 도시한다.

도 7은 본원에 기재된 인슐린 유사체를 제조하는 예시적인 순차적 접근법을 도시한다. 화학적 링커에 의해 연결된 인슐린 A 쇄 및 안정화된 α CT 폴리펩티드는 인슐린 A 쇄 시스테인 상의 트리틸 보호기를 사용하는 고체상 폴리펩티드 합성 (SPPS)에 의해 합성된다. 인슐린 B 쇄의 제조는 유사한 접근법에 따른다. 수지로부터 절단 및 탈보호 후에, 2개의 단편이 적절한 폴딩 완충제에서 조합되어 인슐린에서 발견되는 3개의 천연 디설피드 결합을 갖는 구축물을 생성한다.

도 8은 본원에 기재된 인슐린 유사체를 제조하는 예시적인 수렴적 접근법을 도시한다. 화학적 링커 및 C-말단 티오에스테르를 보유하는 안정화된 α CT 폴리펩티드가 SPPS에 의해 합성된다. A-쇄 및 B-쇄를 둘 다 갖는 인슐린이 합성되어 폴딩된다. 생성된 인슐린은 A 쇄의 N-말단 상에 추가의 시스테인을 보유한다. 이어서, 천연 화학적 라이게이션 (NCL)을 이용하여 스테이플드 또는 스티치드 인슐린/ α CT 키메라로서의 본 발명의 인슐린 유사체를 제조한다.

도 9는 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체를 합성하기 위한 쇄 조합 실험에 사용되는 예시적인 펩티드를 도시한다.

도 10은 인슐린 유사체의 예시적인 합성을 도시한다. 알파-CT-링커-A-쇄는 pH 9 완충제, 100 mM 트리스, 8 M 우레아 (등전점 (pI): 4.0)에서 가용성이고, H_2O , AcCN, MeOH, DMSO, 디티오프레이톨 (DTT), 트리스(2-카르복시 에틸)포스핀 (TCEP), 또는 2-메르캅토에탄올 (BME)에서 불용성이다. 용해도의 개선을 위한, 인슐린 또는 수용체 결합에 중요하지 않은 α -CT 폴리펩티드의 위치에서의 이중 돌연변이의 도입.

도 11은 벡터 pD444-NH를 사용하는 이. 콜라이 (BL21)에서의 α CT-링커-프리프로인슐린의 발현에 의한 인슐린 유사체의 생합성의 예를 도시한다. 3가지 벡터 구축물이 사용된다: 인슐린에 대한 본래 벡터 (리스프로 (Lispro) 변이체, C-쇄를 가짐), 인슐린 유사체에 대한 벡터 ((GGGS)₂-링커 및 α CT 포함, C-쇄를 가짐), 인슐린 유사체에 대한 벡터 ((GGGS)₂-링커 및 α CT 포함, 말단절단된 C-쇄). 상이한 전체 길이의 구축물 (본래의

또는 말단절단된 C-쇄를 가짐)을 이. 콜라이에서 발현시킨다. 생성된 봉입체를 정제한 후에 프리프로인솔린 구조물을 재폴딩시킨다. His-태그 및 C-쇄의 효소적 절단은 인솔린 유사체를 제공한다. 이러한 과정은 미국 특허 출원 공개, US 2012/0058513에 제공된 방법으로부터 조정된 것으로, 이는 아황산분해 단계를 피하여, 환원된 폴리펩티드의 재폴딩을 유도함으로써 폴딩 수율을 증가시킨다.

도 12-13은 프리프로인솔린 구조물의 예시적인 생합성을 도시한다. 인솔린 유사체를 합성하기 위한쇄 조합 실험에 사용되는 펩티드는 본원에 기재된 바와 같다.

도 14는 가교된 인솔린 유사체의 예시적인 생합성을 도시한다.

도 15는 인솔린 유사체의 합성에 사용되는 예시적인 비천연 아미노산을 도시한다.

도 16-21은 도 23의 표 4로부터의 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 원편광 이색성 분광분석법을 도시한다. 폴리펩티드를 10 mM 인산나트륨 (pH 7.0) 완충제, PBS, 또는 MilliQ H₂O에 용해시킨다. 미가공 데이터를 평균 잔기 타원율 (처음 2개 플롯) 또는 몰 타원율 (나머지 플롯)의 농도-비의존성 단위로 전환시켰다. α -나선은 전형적으로 대략 208 nm 및 222 nm에서 이중 최저치 및 대략 192 nm에서 최고치를 나타낸다. PBS 중에서, 완충제 간섭으로 인해 200 nm 미만에서 데이터가 교란된다. 스펙트럼은 JASCO J-710 분광편광계를 이용하여 수득하였다 (실시예 2 참조).

도 22는 CHO-IR 세포에서의 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 용량-반응 인산화 검정을 도시한다. 도 22a는 s- α CT5를 사용하는 용량-반응 검정을 보여준다. 도 22b는 s- α CT16을 사용하는 용량-반응 검정을 보여준다.

도 23은 표 4의 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드를 도시한다.

도 24-29는 예시적인 탄화수소-스테이플드, 아미노 스테이플드, 및 Alloc-스테이플드 인솔린 α -CT 폴리펩티드를 도시한다. R_YN은 도 15에 제시된 바와 같은 R_GN이다. R_EN은 도 15에 제시된 바와 같은 R_EN이다. S_EN은 도 15에 제시된 바와 같은 S_EN이다.

도 30은 α -CT-PEG2-A-쇄의 예시적인 인솔린 유사체의 예시적인 질량-스펙트럼을 도시한다.

도 31-32는 도 23에 제시된 표 4로부터의 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 원편광 이색성 분광분석을 도시한다.

도 33은 IR β 인산화에 대한 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 효과를 도시한다. (실시예 3 참조)

도 34a-34c는 IR β 인산화에 대한 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드 s- α CT5, s- α CT14, 및 s- α CT16의 효과를 도시한다.

도 35-36은 Akt 인산화에 대한 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 효과를 도시한다.

도 37은 IR β 인산화에 대한 예시적인 인솔린 α -CT 폴리펩티드의 효과의 인솔린-의존성을 도시한다.

도 38은 본원에 기재된 바와 같은 인솔린 유사체의 생합성을 도시한다.

도 39는 인솔린 유사체의 생합성에서의 봉입체의 정제를 도시한다.

도 40은 인솔린 유사체의 예시적인 생합성에서의 재폴딩 조건의 소규모 시험을 도시한다. 희석된 봉입체를 10 mM 글리신, 1 mM EDTA, 2 mM 시스틴, 및 1 g/L PEG 1500 (pH 11.2)에 용해시켰다. 희석 비는 1:100이다. 폴딩 반응을 6시간 동안 상이한 조건에서 진행시켰다: rt 대 4°C, 및 교반 대 정치. 이어서, Zn²⁺를 3 mM의 최종 농도에 도달하도록 첨가하였다. pH 값을 6.2로 조정하여 침전시켰다. 이어서 원심분리하고, 펠릿을 50 mM 트리스, 6M 우레아 (pH 8 내지 11)에 용해시켰다. 재폴딩은 rt 또는 4°C, 교반 또는 정치시에 일어나는 것으로 보인다. 서열 1, 2, 및 3: 참조물로서의 도 39로부터의 희석된 봉입체. A: 교반; B: 정치

도 41은 인솔린 전구체의 확대된 재폴딩을 도시한다. 5 mL의 희석된 봉입체 (1L 배양물당 총 20 mL로부터)를 사용하였다. 재폴딩 조건: 4°C에서, 밤새 정치. 도 41a: 재폴딩은 4°C에서, 밤새 정치시에 서열 1 & 2에서 일어나는 것으로 보인다. 서열 3은 재폴딩 후에 이동을 나타내지 않는다. 그러나, 이는 또한 3가지 모든 구조물 중 최소이며, 명백한 이동을 보이지 않을 수 있다. 도 41b: 겔은 서열 1이 pH11에서 시간 경과에 따라 언폴딩되기 시작하는 반면, 서열 2 (aCT 포함)는 보다 안정하게 유지된다는 것을 시사한다. 서열 3 (말단절단된 C-쇄)은 이전에 성공적으로 폴딩된 적이 없을 수 있다. 서열 1, 2, 및 3: 참조물로서의 도 39로부터의 희석된

불입체. P: 펠릿; S: 상청액.

도 42는 인슐린 유사체의 예시적인 생합성에서의 재폴딩 이후의 빠른 회석 또는 투석을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 정의

[0091] 특정 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 표지 안쪽의 원소 주기율표 (CAS 버전)에 따라 확인되며, 특정 관능기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리 뿐만 아니라 특정 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0092] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 이에 따라 다양한 입체이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 비롯한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 비롯한, 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (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 Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서의 화합물을 추가로 포괄한다.

[0093] 화학식에서, ---는 부재하거나 또는 단일 결합이고, == 또는 ===는 단일 또는 이중 결합이다.

[0094] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 단지 1종 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, ¹⁹F의 ¹⁸F로의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부화된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0095] 수치 범위가 열거되어 있는 경우에, 이는 범위 내의 각각의 수치 및 하위-범위를 포괄하는 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 포괄하는 것으로 의도된다.

[0096] 용어 "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐 및 카르보시클릭 기를 지칭한다. 마찬가지로 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 헤테로시클릭 기를 지칭한다.

[0097] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는

2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 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), 3급 아밀 (C₅) 및 n-헥실 (C₆)을 포함한다. 알킬 기의 추가 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, -CH₃)이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0098]

용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 독립적으로 할로젠, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 것인 치환된 알킬 기이다. "퍼할로알킬"은 할로알킬의 하위세트이며, 모든 수소 원자가 독립적으로 할로젠, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해 대체된 것인 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 모든 할로알킬 수소 원자는 플루오로로 대체되어 퍼플루오로알킬 기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 모든 할로알킬 수소 원자는 클로로로 대체되어 "퍼클로로알킬" 기를 제공한다. 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.


[0099]

용어 "헤테로알킬"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/되거나 그 내에 있는 (즉, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0100]

용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소

소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기, 뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예

를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0101]

용어 "헤테로알케닐"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/되거나 그 내에 있는 (즉, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 1개 이상의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 비치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0102]

용어 "알킬닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알킬닐 기의 예는, 비제한적으로, 에티닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알킬닐 기, 뿐만 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의

알킬닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0103]

용어 "헤테로알킬닐"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/되거나 그 내에 있는 (즉, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-7} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-5} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-4} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-3} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 1개 이상의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬닐") 또는 하나 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 비치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0104]

용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기를 갖는 라디칼을 지칭한다 (" C_{3-14} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-10} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-8} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-7} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{4-6} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-6} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-10} 카르보시클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C_{3-6} 카르보시클릴 기, 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C_7), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C_{3-8} 카르보시클릴 기, 뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타히드로-1H-인덴일 (C_9), 데카히드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}) 등을 포함한다. 상기 예들이 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 비시클릭 시스템 ("비시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭 시스템 ("트리시클릭 카르보시클릴")을 함유함)이고, 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카

르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서, 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 카르보시클릴 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴기는 비치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴기는 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다.

[0105]

일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₄ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₅₋₆ 시클로알킬 기, 뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기, 뿐만 아니라 시클로헥틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 비치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다.

[0106]

용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 14-원의 비-방향족 고리 시스템 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)의 라디칼을 지칭한다 ("3-14원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 원자가 허용하는 것에 따라, 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 비시클릭 시스템 ("비시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭 시스템 ("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리계는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 또는 둘 다의 고리에 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릭과 융합된 고리계 (여기서, 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서, 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있음)를 포함하며, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 비치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다.

[0107]

일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0108]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로

로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로티오페닐, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴, 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 및 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함한다.

[0109] 용어 "아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 (" C_{6-14} 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서, 부착 라디칼 또는 지점은 아릴 고리 상에 있음)를 포함하며, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0110] "아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0111] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-14원의 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)을 지칭한다 ("5-14원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 원자가가 허용하는 것에 따라, 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 또는 둘 다의 고리에 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서, 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있음)를 포함하며, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계 (여기서, 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있음)를 포함하며, 이러한 경우에, 고리원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 둘 중 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 함유하는 고리 (예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예컨대, 5-인돌릴) 중의 어느 하나일 수 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-10원 방향족 고리계이다

("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자 (여기서, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 갖는 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0113]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함한다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 트리아지닐 및 테트라지닐을 각각 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함한다.

[0114]

"헤테로아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 헤테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티 상에 있다.

[0115]

용어 "불포화 결합"은 이중 또는 삼중 결합을 지칭한다.

[0116]

용어 "불포화" 또는 "부분 불포화"는 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 모이어티를 지칭한다.

[0117]

용어 "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 모이어티를 지칭하며, 즉 모이어티는 오로지 단일 결합만을 함유한다.

[0118]

기에 접미사 "-엔"을 부착하는 것은 상기 기가 2가 모이어티인 것을 나타내며, 예를 들어 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알케닐렌은 알케닐의 2가 모이어티이고, 알키닐렌은 알키닐의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이고, 헤테로알케닐렌은 헤테로알케닐의 2가 모이어티이고, 헤테로알키닐렌은 헤테로알키닐의 2가 모이어티이고, 카르보시클릴렌은 카르보시클릴의 2가 모이어티이고, 헤테로시클릴렌은 헤테로시클릴의 2가 모이어티이고, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헤테로아릴렌은 헤테로아릴의 2가 모이어티이다.

[0119]

달리 명백하게 제공되지 않는 한, 기는 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환될 수 있는 기를 지칭한다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과와 위치가 치환

되는 경우에 치환기는 각 위치에서 동일하거나 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려되고, 안정한 화합물이 형성되게 하는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치환을 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이여티가 형성되게 하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 예시적인 치환기에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것을 의도하지 않는다.

[0120]

예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+ \text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되거나;

[0121]

또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, 또는 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 로 대체되고;

[0122]

각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0123]

각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0124]

각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴

로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0125]

각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -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}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{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}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{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, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 퍼할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₆알킬, 헤테로C₂₋₆알케닐, 헤테로C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0126]

각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 퍼할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₆ 알킬, 헤테로C₂₋₆알케닐, 헤테로C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 3-10원 헤테로시클릴 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0127]

각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 퍼할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₆알킬, 헤테로C₂₋₆알케닐, 헤테로C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0128]

각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ 알킬, -ON(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₃⁺X⁻, -NH(C₁₋₆ 알킬)₂⁺X⁻, -NH₂(C₁₋₆ 알킬)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬), -N(OH)(C₁₋₆ 알킬), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ 알킬, -SS(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ 알킬), -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -OCO₂(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)OC₁₋₆ 알킬, -C(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂OC₁₋₆ 알킬, -OSO₂C₁₋₆ 알킬, -SOC₁₋₆ 알킬, -Si(C₁₋₆ 알킬)₃, -OSi(C₁₋₆ 알킬)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ 알킬)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ 알킬), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ 알킬), -C(=S)SC₁₋₆ 알킬, -SC(=S)SC₁₋₆ 알킬, -P(=O)₂(C₁₋₆ 알킬), -P(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 퍼할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₆알킬, 헤테로C₂₋₆알케닐, 헤테로C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X⁻는 반대이온이다.

[0129]

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 또는 아이

오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0130] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 -OH를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 히드록실" 또는 "치환된 히드록실"은 모 분자에 직접적으로 부착된 산소 원자가 수소 이외의 기로 치환된 것인 히드록실 기를 지칭하고, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ (여기서, R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기를 포함한다.

[0131] 용어 "티올" 또는 "티오"는 기 -SH를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 티올" 또는 "치환된 티오"는 모 분자에 직접적으로 부착된 황 원자가 수소 이외의 기로 치환된 것인 티올 기를 지칭하고, $-SR^{aa}$, $-S=SR^{cc}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, 및 $-SC(=O)R^{aa}$ (여기서, R^{aa} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기를 포함한다.

[0132] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 아미노"는 일치환 아미노, 이치환 아미노 또는 삼치환 아미노를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "치환된 아미노"는 일치환 아미노 또는 이치환 아미노 기이다.

[0133] 용어 "일치환 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 1개의 수소 및 수소 이외의 1개의 기로 치환된 것인 아미노 기를 지칭하고, $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHCO_2R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ (여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같고, $-NH(R^{bb})$ 기의 R^{bb} 는 수소가 아님)로부터 선택된 기를 포함한다.

[0134] 용어 "이치환 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환된 것인 아미노 기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ (여기서, R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기를 포함하고, 단 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

[0135] 용어 "삼치환 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환된 것인 아미노 기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_3$ 및 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ (여기서, R^{bb} 및 X^- 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기를 포함한다.

[0136] 용어 "술포닐"은 $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, 및 $-SO_2OR^{aa}$ (여기서, R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기를 지칭한다.

[0137] 용어 "술포닐"은 기 $-S(=O)R^{aa}$ (여기서, R^{aa} 는 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다.

[0138] 용어 "카르보닐"은 모 분자에 직접적으로 부착된 탄소가 sp^2 혼성화된 것이고 산소, 질소 또는 황 원자로 치환된 기, 예를 들어 케톤 ($-C(=O)R^{aa}$), 카르복실산 ($-CO_2H$), 알데히드 ($-CHO$), 에스테르 ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), 아마이드 ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$), 및 이민 ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$) (여기서, R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같음)으로부터 선택된 기를 지칭한다.

[0139] 본원에 사용된 용어 "아실"은 모 분자에 직접적으로 부착된 탄소가 sp^2 혼성화된 것이고 산소, 질소 또는 황 원자로 치환된, 예컨대 케톤 ($-C(=O)R^{aa}$), 카르복실산 ($-CO_2H$), 알데히드 ($-CHO$), 에스테르 ($-CO_2R^{aa}$), 티오에스테르 ($-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), 아마이드 ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$) 티오아מיד ($-C(=S)N(R^{bb})_2$), 및 이민 ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$) (여기서, R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같음)로부터 선택된 기

를 지칭한다.

[0140] 본원에 사용된 용어 "아지도"는 화학식 $-N_3$ 의 기를 지칭한다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 화학식 $-CN$ 의 기를 지칭한다.

[0142] 본원에 사용된 용어 "이소시아노"는 화학식 $-NC$ 의 기를 지칭한다.

[0143] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$ 의 기를 지칭한다.

[0144] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린 (플루오로, $-F$), 염소 (클로로, $-Cl$), 브로민 (브로모, $-Br$) 또는 아이오딘 (아이오도, $-I$)을 지칭한다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 화학식 $=O$ 의 기를 지칭한다.

[0146] 질소 원자는 원자가가 허용하는 것에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 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, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0147] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 본원에서 "아미노 보호기"로 지칭함)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0148] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복시아미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)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 이에 제한되지는 않는다.

[0149] 질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트

(Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 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-히드록시 피페리딘 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술폰벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안틸메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술폰에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술폰에틸)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오펜일 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오펜일 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사줄릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로헥틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로필 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)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 이에 제한되지는 않는다.

[0150]

질소 보호기, 예컨대 술폰아미드 기 (예를 들어, -S(=O)₂R^{aa})는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 페나실술폰아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0151]

다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사줄린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로헥탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스포아미드 (Dpp), 디메틸티오포스포아미드 (Mpt), 디페닐티오포스포아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술폰아미드, o-니트로벤젠술폰아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술폰아미드,

펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0152]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (또한 본원에서 "히드록실 보호기"로 지칭함)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0153]

예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이어아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-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-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리아이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오퀴르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오퀴르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술펜에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술펜에이트, 술펜에이트, 메탄술펜에이트 (메실레이트), 벤질술펜에이트 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

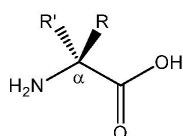
[0154]

특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 (또한 본원에서 "티올 보호기"로 지칭함)이다.

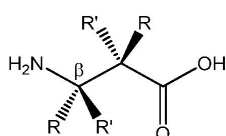
항 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 항 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0155]

용어 "아미노산"은 아미노 기 및 카르복실 기 (예를 들어, 카르복실산) 둘 다를 함유하는 분자를 지칭한다. 아미노산은 알파-아미노산 및 베타-아미노산을 포함하며, 그의 구조가 하기 도시되어 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 알파-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 베타-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이다. 용어 "비천연 아미노산"은 자연에서 발생하지 않지만 펩티드 쇠에 혼입될 수 있는 아미노산을 지칭한다.



알파-아미노산



베타-아미노산

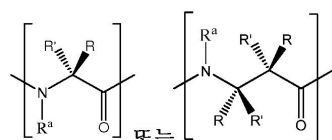
[0156]

[0157]

예시적인 아미노산은, 비제한적으로, 펩티드에서 발견되는 천연 알파 아미노산, 예컨대 20개의 통상적인 자연 발생 알파 아미노산 (예를 들어, 하기 도시된 표 1에서 제공된 바와 같은 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, V), 비천연 알파-아미노산 (하기 표 2 및 3에 도시된 바와 같음), 천연 베타-아미노산 (예를 들어, 베타-알라닌), 및 비천연 베타-아미노산을 포함한다.

[0158]

본 발명의 펩티드의 구성에 사용되는 아미노산은 유기 합성에 의해 제조될 수 있거나 또는 다른 경로, 예컨대 예를 들어 단백질 또는 펩티드의 분해 또는 천연 공급원으로부터의 단리에 의해 획득될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 각 경우의 화학식 $-[X_{AA}]$ -는 하기 화학식의 천연 또는 비천연 아미노산에 상응하며:



[0159]

[0160]

상기 식에서, R 및 R'는 하기 및 본원에 정의된 바와 같은 아미노산 측쇄에 상응하고, R^a 는 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 또는 아미노 보호기이다.

표 1.	아미노산 측쇄	
예시적인 천연 알파-아미노산	R	R'
L-알라닌 (A)	-CH ₃	-H
L-아르기닌 (R)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂	-H
L-아스파라긴 (N)	-CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
L-아스파르트산 (D)	-CH ₂ CO ₂ H	-H
L-시스테인 (C)	-CH ₂ SH	-H
L-글루탐산 (E)	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-H
L-글루타민 (Q)	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
글리신 (G)	-H	-H
L-히스티딘 (H)	-CH ₂ -2-(1H-이미다졸)	-H
L-이소류신 (I)	-sec-부틸	-H
L-류신 (L)	-이소-부틸	-H
L-리신 (K)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-H
L-메티오닌 (M)	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-H
L-페닐알라닌 (F)	-CH ₂ Ph	-H
L-프롤린 (P)	-2-(피롤리딘)	-H
L-세린 (S)	-CH ₂ OH	-H
L-트레오닌 (T)	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)	-H
L-트립토판 (W)	-CH ₂ -3-(1H-인돌)	-H
L-티로신 (Y)	-CH ₂ -(p-히드록시페닐)	-H
L-발린 (V)	-이소프로필	-H

[0161]

표 2.	아미노산 측쇄	
예시적인 비천연 알파-아미노산	R	R'
D-알라닌	-H	-CH ₃
D-아르기닌	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-아스파라긴	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
D-아스파르트산	-H	-CH ₂ CO ₂ H
D-시스테인	-H	-CH ₂ SH
D-글루탐산	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-글루타민	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-히스티딘	-H	-CH ₂ -2-(1H-이미다졸)
D-이소류신	-H	-sec-부틸
D-류신	-H	-이소-부틸
D-리신	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-메티오닌	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-페닐알라닌	-H	-CH ₂ Ph
D-프롤린	-H	-2-(피롤리딘)
D-세린	-H	-CH ₂ OH
D-트레오닌	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-트립토판	-H	-CH ₂ -3-(1H-인돌)
D-티로신	-H	-CH ₂ -(p-히드록시페닐)
D-발린	-H	-이소프로필
디-비닐	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂

[0162]

표 2 (계속)	
예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R'는 하기와 동일함:
α -메틸-알라닌 (Aib)	-CH ₃ -CH ₃
α -메틸-아르기닌	-CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
α -메틸-아스파라긴	-CH ₃ -CH ₂ C(=O)NH ₂
α -메틸-아스파르트산	-CH ₃ -CH ₂ CO ₂ H
α -메틸-시스테인	-CH ₃ -CH ₂ SH
α -메틸-글루탐산	-CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
α -메틸-글루타민	-CH ₃ -CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
α -메틸-히스티딘	-CH ₃ -CH ₂ -2-(1H-이미다졸)
α -메틸-이소류신	-CH ₃ -sec-부틸
α -메틸-류신	-CH ₃ -이소-부틸
α -메틸-리신	-CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
α -메틸-메티오닌	-CH ₃ -CH ₂ CH ₂ SCH ₃
α -메틸-페닐알라닌	-CH ₃ -CH ₂ Ph
α -메틸-프롤린	-CH ₃ -2-(피롤리딘)
α -메틸-세린	-CH ₃ -CH ₂ OH
α -메틸-트레오닌	-CH ₃ -CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
α -메틸-트립토판	-CH ₃ -CH ₂ -3-(1H-인돌)
α -메틸-티로신	-CH ₃ -CH ₂ -(p-히드록시페닐)
α -메틸-발린	-CH ₃ -이소프로필
디-비닐	-CH=CH ₂ -CH=CH ₂
노르류신	-H -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

[0163]

표 3.	아미노산 측쇄
예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R'는 수소 또는 -CH ₃ , 및 하기와 동일함:
말단 불포화 알파-아미노산 및 비스(알파-아미노산) (예를 들어, 변형된 시스테인, 변형된 리신, 변형된 트립토판, 변형된 세린, 변형된 트레오닌, 변형된 프롤린, 변형된 히스티딘, 또는 변형된 알라닌).	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH(O-CH=CH_2)(CH_3)$, $-히스티딘-N((CH_2)_gCH=CH_2)$, $-트립토판-N((CH_2)_gCH=CH_2)$, 및 $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2)$, 여기서 각 경우에 g 는, 독립적으로, 0 내지 10 임.

[0164]

[0165]

본 발명의 펩티드에 포함될 수 있는 임의의 수많은 공지된 비천연 아미노산이 존재한다. 예를 들어, 문헌 [S. Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985]을 참조한다. 비천연 아미노산의 일부 비제한적 예는 4-히드록시프롤린, 데스모신, 감마-아미노부티르산, 베타-시아노알라닌, 노르발린, 4-(E)-부테닐-4(R)-메틸-N-메틸-L-트레오닌, N-메틸-L-류신, 1-아미노-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-2-페닐-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-시클로부탄카르복실산, 4-아미노-시클로펜텐카르복실산, 3-아미노-시클로헥산카르복실산, 4-피페리딘아세트산, 4-아미노-1-메틸피롤-2-카르복실산, 2,4-디아미노부티르산, 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 2-아미노헵탄디산, 4-(아미노메틸)벤조산, 4-아미노벤조산, 오르토-, 메타- 및 파라-치환된 페닐알라닌 (예를 들어, -C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -할로; -NO₂; CH₃로 치환됨), 이치환된 페닐알라닌, 치환된 티로신 (예를 들어,

-C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -할로; -NO₂; CH₃로 추가 치환됨), 및 스타틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명에서 사용하기에 적합한 아미노산은, 예를 들어 히드록실화, 인산화, 술폰화, 아실화, 지질화, 파르네실화, 및 글리코실화된 아미노산 잔기를 포함하도록 유도체화 될 수 있다.

[0166]

용어 "아미노산 측쇄"는 본원에 정의된 바와 같고 표 1 내지 3에 제공된 바와 같은 아미노산 측쇄 중 임의의 것을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 아미노산의 알파- 또는 베타-탄소에 부착된 기를 지칭한다. 예시적인 아미노산 측쇄는 메틸 (알라닌에 대한 알파-아미노산 측쇄가 메틸이기 때문임), 4-히드록시페닐메틸 (티로신에 대한 알파-아미노산 측쇄가 4-히드록시페닐메틸이기 때문임) 및 티오메틸 (시스테인에 대한 알파-아미노산 측쇄가 티오메틸이기 때문임) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0167]

"말단 불포화 아미노산 측쇄"는 폴리펩티드 쇠에서 또 다른 말단 불포화 모이어티와의 가교 반응에 참여할 수 있는 말단 불포화 모이어티, 예컨대 치환 또는 비치환된, 이중 결합 (예를 들어, 올레핀 또는 알케닐) 또는 삼중 결합 (예를 들어, 아세틸렌계 또는 알키닐)을 보유하는 아미노산 측쇄를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"는 말단 올레핀 아미노산 측쇄이다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"는 말단 아세틸렌계 아미노산 측쇄이다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"의 말단 모이어티는 추가로 치환되지 않는다. 말단 불포화 아미노산 측쇄는 표 3에 도시된 바와 같은 측쇄를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0168]

"펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 펩티드 (아미드) 결합에 의해 함께 연결된 아미노산 잔기들의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어(들)는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 펩티드 또는 폴리펩티드는 적어도 3개 아미노산 길이, 예를 들어 적어도 3 내지 100개 또는 그 초과 아미노산 길이일 것이다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 개별적인 단백질, 또는 단백질의 집합을 지칭할 수 있다. 단백질은 비록 관련 기술 분야에서 공지된 비천연 아미노산 (즉, 자연에서 발생하지 않지만 폴리펩티드 쇠에 혼입될 수 있는 화합물) 및/또는 아미노산 유사체를 대안적으로 이용할 수 있지만, 바람직하게는 단지 천연 아미노산만을 함유한다. 또한, 폴리펩티드 또는 단백질에서 하나 이상의 아미노산은, 예를 들어 탄수화물 기, 히드록실 기, 지질 기, 포스페이트 기, 파르네실 기, 이소파르네실 기, 지방산 기, 접합, 관능화 또는 다른 변형을 위한 링커와 같은 화학 물질의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 폴리펩티드는 또한 단일 분자일 수 있거나, 또는 다분자 착물, 예컨대 단백질일 수 있다. 폴리펩티드 또는 단백질은 단지 자연 발생 단백질 또는 펩티드의 단편일 수 있다. 폴리펩티드 또는 단백질은 자연 발생, 재조합, 또는 합성, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 본원에 사용된 "디펩티드"는 2개의 공유 결합된 아미노산을 지칭한다.

[0169]

용어 "상동"은 아미노산 서열의 수준이 고도로 관련된 폴리펩티드 및 단백질을 지칭하는 용어이다. 서로 상동인 폴리펩티드 및 단백질은 상동체로 지칭된다. 상동체는 2개 서열 사이의 서열 유사성의 정도를 지칭할 수 있다. 2개의 폴리펩티드 또는 단백질 서열은 폴리펩티드 또는 단백질의 적어도 20개의 아미노산 중 적어도 하나의 스트레치가 적어도 약 50-60% 동일, 바람직하게는 약 70% 동일한 경우에 상동체인 것으로 간주된다. 상동성 백분율은 2개의 서열 사이에 가능한 최대 상동성, 즉 2개의 서열이 가장 큰 개수의 매칭된 (상동의) 위치를 갖도록 나열된 경우의 백분율 상동성을 반영한다. 상동성은 문헌 [Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; 및 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]에 기재된 것들과 같은 공지된 방법에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 방법은 문헌 [Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988)]에 개시된 것들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 서열 사이의 상동성을 결정하는데 통상적으로 사용된다. 상동성을 결정하기 위한 기술은 공중이 이용가능한 컴퓨터 프로그램에서 코드화된다. 2개의 서열 사이의 상동성을 결정하기 위한 예시적인 컴퓨터 소프트웨어는 GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA (Atschul, S. F. et al., J Molec. Biol., 215, 403 (1990))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0170]

본원에 사용된 용어 "염" 또는 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베르게르 (Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재하

었다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 제약상 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성되는 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 양이온성 삼치환 아미노기와 같은 4급 아미노 염을 포함한다.

[0171] 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 개체가 서로 "접합"될 경우, 그들은 직접 또는 간접 공유 또는 비-공유 상호작용에 의해 연결된다. 특정 실시양태에서, 회합은 공유이다. 다른 실시양태에서, 회합은 비-공유이다. 비-공유 상호작용은 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자성 상호작용, 및 정전기적 상호작용을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 간접적 공유 상호작용은 2개의 개체가 임의로 링커를 통해 공유 연결된 경우이다.

[0172] 본원에 사용된 "표지"는 표지가 부착된 본 발명의 폴리펩티드의 검출을 가능하게 하는 적어도 1개의 원소, 동위원소, 또는 관능기가 모이어티 내로 혼입되어 있는 모이어티를 지칭한다. 표지는 직접 부착될 수 있거나 (즉, 결합을 통해) 또는 링커에 의해 부착될 수 있다 (예를 들어, 링커를 구성할 수 있는, 예컨대 예를 들어 치환 또는 비치환된 알킬렌; 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 아실렌 또는 그의 임의의 조합). 검출될 본 발명의 폴리펩티드의 생물학적 활성 또는 특성을 방해하지 않는 임의의 위치에서 표지가 본 발명의 폴리펩티드에 부착될 수 있음이 이해될 것이다.

[0173] 일반적으로, 표지는 하기 5개의 부류 중 어느 하나 (또는 이를 초과하여)에 해당될 수 있다: a) 방사성 또는 무거운 동위원소일 수 있는 동위원소 모이어티를 함유하는 표지이며, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{67}Ga , $^{90\text{m}}\text{Tc}$ (Tc-99m), ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{169}Yb , 및 ^{186}Re 를 포함하나 이에 제한되지는 않음; b) 항체 또는 항원일 수 있는 면역 모이어티를 함유하는 표지이며, 이는 효소 (예를 들어, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제)에 결합될 수 있음; c) 발색, 발광, 인광, 또는 형광 모이어티인 표지 (예를 들어, 예컨대 형광 표지 FITC); d) 하나 이상의 광친화성 모이어티를 갖는 표지; 및 e) 하나 이상의 공지된 결합 파트너를 갖는 리간드 모이어티 (예컨대, 비오틴-스트렙타비딘, FK506-FKBP 등)를 갖는 표지. 상기 기재된 이들 유형 중 임의의 표지는, 또한 본원에서 정의된 바와 같이 "진단제"로 지칭될 수 있다.

[0174] 특정 실시양태에서, 예컨대 생물학적 표적의 확인에서, 표지는 방사성 동위원소, 바람직하게는 검출가능한 입자, 예컨대 β 입자를 방출하는 동위원소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 표지는 생물계에서 분자간 상호작용의 직접적인 명시를 위한 하나 이상의 광친화성 모이어티를 포함한다. 다수의 공지된 발광기(photophore)가 이용될 수 있으며, 대부분은 니트렌 또는 카르벤으로의 디아조 화합물, 아지드, 또는 디아지린의 광변환에 따른다 (그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam] 참조). 본 발명의 특정 실시양태에서, 사용된 광친화성 표지는 4-아지도-2,3,5,6-테트라플루오로벤조산을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌, 하나 이상의 할로젠 모이어티로 치환된 o-, m- 및 p-아지도벤조일이다.

[0175] 특정 실시양태에서, 표지는 하나 이상의 형광 모이어티를 포함한다. 특정 실시양태에서, 표지는 형광 표지 FITC이다. 특정 실시양태에서, 표지는 하나 이상의 공지된 결합 파트너를 갖는 리간드 모이어티를 포함한다.

특정 실시양태에서, 표지는 리간드 모이어티 비오틴을 포함한다.

[0176] 본원에 사용된 "진단제"는 영상화제를 지칭한다. 예시적인 영상화제는 양전자 방출 단층촬영 (PET), 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영, X-선, 형광 투시법, 및 자기 공명 영상화 (MRI)에서 사용되는 것들; 항구토제; 및 조영제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 진단제는 형광 모이어티, 발광 모이어티, 자기 모이어티; 가돌리늄 킬레이트 (예를 들어, DTPA, DTPA-BMA, DOTA 및 HP-DO3A와의 가돌리늄 킬레이트), 철 킬레이트, 마그네슘 킬레이트, 망가니즈 킬레이트, 구리 킬레이트, 크로뮴 킬레이트, CAT 및 X-선 영상화에 유용한 아이오딘-기반 물질, 및 방사성핵종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적절한 방사성핵종은 ^{123}I , ^{125}I , ^{130}I , ^{131}I , ^{133}I , ^{135}I , ^{47}Sc , ^{72}As , ^{72}Se , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{97}Ru , ^{100}Pd , ^{101}mRh , ^{119}Sb , ^{128}Ba , ^{197}Hg , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{99}mTc , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{32}P , ^{33}P , 및 ^{18}F 를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 형광 및 발광 모이어티는 "염료", "표지" 또는 "지시약"으로 통상적으로 지칭되는 다양한 상이한 유기 또는 무기 소형 분자를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예는 플루오레세인, 로다민, 아크리딘 염료, 알렉사 염료, 시아닌 염료 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 형광 및 발광 모이어티는 다양한 자연 발생 단백질 및 그의 유도체, 예를 들어 유전자 조작 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 형광 단백질은 녹색 형광 단백질 (GFP), 강화 GFP, 적색, 청색, 황색, 청록색 및 사파이어색 형광 단백질, 산호초 형광 단백질 등을 포함한다. 발광 단백질은 루시페라제, 에쿼린 및 그의 유도체를 포함한다. 다수의 형광 및 발광 염료 및 단백질이 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 공개 2004/0067503; 문헌 [Valeur, B., "Molecular Fluorescence: Principles and Applications," John Wiley and Sons, 2002; 및 Handbook of Fluorescent Probes and Research Products, Molecular Probes, 9th edition, 2002] 참조).

[0177] 본원에 사용된 "적어도 하나의 경우"는 적어도 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과를 경우를 지칭한다.

[0178] 용어 "조성물" 및 "제제"는 교환가능하게 사용된다.

[0179] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 유아, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 또는 노년)) 및/또는 다른 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노물구스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 적절한 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개) 및 조류 (예를 들어, 상업적으로 적절한 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 동물은 포유동물이다. 동물은 수컷 또는 암컷일 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 동물은 트랜스제닉 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 특정 실시양태에서, 동물은 어류 또는 파충류이다. "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 지칭한다. 대상체는 또한 식물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 식물은 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 무관속 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 관속 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 종자 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 재배 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 쌍자엽이다. 특정 실시양태에서, 식물은 단자엽이다. 특정 실시양태에서, 식물은 현화 식물이다. 일부 실시양태에서, 식물은 곡류 식물, 예를 들어, 메이즈, 옥수수, 밀, 벼, 귀리, 보리, 호밀 또는 기장이다. 일부 실시양태에서, 식물은 콩과식물, 예를 들어, 콩 식물, 예를 들어, 대두 식물이다. 일부 실시양태에서, 식물은 나무 또는 관목이다.

[0180] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 그 위에 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0181] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 개시를 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제시키는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발병하였거나 또는 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 병원체에 대한 노출에 비추어) 증상의 발병 이전에 감수성 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어 증상이 해결된 후에 치료를 지속하여 재발을 지연 또는 예방할 수도 있다.

[0182] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 교환가능하게 사용된다.

[0183] 본원에 기재된 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에, 즉, 상태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 통상의 기술자들에 의해 인지될 것과 같이, 본원에 기재된 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 중점, 화합물의 약동학, 치료될 상태, 투여 모드, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

유효량은 치유적 및 예방적 치료를 포괄한다.

- [0184] 본원에 기재된 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전반적인 요법을 개선시키고/거나 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 회피하고/거나 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0185] 본원에 기재된 화합물의 "예방 유효량"은 상태 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0186] "작용제"는 임의의 치료제를 지칭하고, 본원에 기재된 바와 같은 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드를 포함한다.
- [0187] 용어 "보존적 아미노산 치환"은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 유사한 특성 (예를 들어, 유사한 전하 또는 소수성, 유사한 벌크성)을 갖는 아미노산에 의한 특정한 아미노산의 치환과 관련된다. 예는 글루탐산에 대한 아스파르트산, 또는 류신에 대한 이소류신을 포함한다. 예시적인 보존적 아미노산 치환의 목록을 하기 표에 제시하였다. 보존적 치환 돌연변이체 또는 변이체는 1) 오로지 모 서열에 대한 보존적 아미노산 치환만을 가질 것이고, 2) 모 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 95% 동일성, 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99%를 가질 것이다.

표 AA: 보존적 아미노산 치환		
아미노산	코드	하기로 대체됨
알라닌	A	D-ala, Gly, Aib, β -Ala, Acp, L-Cys, D-Cys
아르기닌	R	D-Arg, Lys, D-Lys, 호모-Arg, D-호모-Arg, Met, Ile, D-Met, D-Ile, Orn, D-Orn
아스파라긴	N	D-Asn, Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
아스파르트산	D	D-Asp, D-Asn, Asn, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
시스테인	C	D-Cys, S-Me-Cys, Met, D-Met, Thr, D-Thr
글루타민	Q	D-Gln, Asn, D-Asn, Glu, D-Glu, Asp, D-Asp
글루탐산	E	D-Glu, D-Asp, Asp, Asn, D-Asn, Gln, D-Gln
글리신	G	Ala, D-Ala, Pro, D-Pro, Aib, β -Ala, Acp
이소류신	I	D-Ile, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
류신	L	D-Leu, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
리신	K	D-Lys, Arg, D-Arg, 호모-Arg, D-호모-Arg, Met, D-Met, Ile, D-Ile, Orn, D-Orn
메티오닌	M	D-Met, S-Me-Cys, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Val, D-Val
페닐알라닌	F	D-Phe, Tyr, D-Thr, L-Dopa, His, D-His, Trp, D-Trp, 트랜스-3,4 또는 5-페닐프롤린, AdaA, AdaG, 시스-3,4 또는 5-페닐프롤린, Bpa, D-Bpa
프롤린	P	D-Pro, L-1-티오아졸리딘-4-카르복실산, D-또는-L-1-옥사졸리딘-4-카르복실산 (Kauer, U.S. Pat. No. (4,511,390))

[0188]

세린	S	D-Ser, Thr, D-Thr, 알로-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), L-Cys, D-Cys
트레오닌	T	D-Thr, Ser, D-Ser, 알로-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), Val, D-Val
티로신	Y	D-Tyr, Phe, D-Phe, L-Dopa, His, D-His
발린	V	D-Val, Leu, D-Leu, Ile, D-Ile, Met, D-Met, AdaA, AdaG

[0189]

- [0190] 비-보존적 돌연변이는 상기 표에 언급된 보존적 치환이 아닌 임의의 다른 아미노산 치환이다.
- [0191] 본원에 사용된 "가교" 펩티드는 공유 가교된 펩티드 또는 비-공유 가교된 펩티드를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 펩티드는 공유 회합된다. 공유 상호작용은 2개의 펩티드가 링커 기, 예컨대 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄를 통해 공유 연결되는 경우이다. 다른 실시양태에서, 펩티드는 비-공유 회합된다. 비-공유 상호작용은 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자성 상호작용 및 정전기적 상호작용을 포함한다. 펩티드는 또한 펩티드를 또 다른 펩티드와 가교시킬 수 있는 천연 또는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0192] "스테이플드" 또는 "스티치드" 단백질은 펩티드 스테이플링 또는 스티칭을 겪은 단백질을 의미한다. "펩티드 스테이플링"은 펩티드 내의 (펩티드내) 또는 상이한 펩티드 사이의 (펩티드간) 가교를 위한 하나의 방법이다. 펩티드 스테이플링은 하나의 펩티드 또는 상이한 펩티드 내에 존재하는 2개의 올레핀-함유 측쇄가 폐환 복분해(RCM) 반응을 이용하여 공유 연결되어 ("스테이플드") 가교를 형성하는 것인 합성 방법론을 기재한다 (알파-헬릭스 펩티드의 복분해-기반 가교를 기재하는 문헌 [J. Org. Chem. (2001) vol. 66, issue 16]에 대한 표지; 문헌 [Blackwell et al.; Angew Chem. Int. Ed. (1994) 37:3281]; 및 US 7,192,713 참조). "펩티드 스티칭"은 다중 스테이플드 (또한 "스티치드"로 공지됨) 폴리펩티드를 제공하는 단일 폴리펩티드 쇠 내에서의 다중 "스테이플링" 사건을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470]; 미국 특허 번호 8,592,377; 미국 특허 번호 7,192,713; 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0008848; 미국 특허 출원 공개 번호 2012/0270800; 국제 공개 번호 WO 2008/121767, 및 국제 공개 번호 WO 2011/008260 참조). 모두-탄화수소 가교를 사용한 펩티드의 스테이플링은 특히 생리학적으로 관련된 장애 하에, 그의 고유의 입체형태 및/또는 2차 구조를 유지하는 것을 돕는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Schafmiester et al., J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892; Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470] 참조). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질에서 발견된 비천연 아미노산은 가교 반응, 예컨대 폐환 복분해 (RCM) 반응을 이용하여 올레핀 모이머티를 사용하여 공유 연결될 수 있는 (즉, "함께 스테이플링된") 측쇄를 포함한다.
- [0193] 본원에 사용된 "적어도 1개의 절편"은 적어도 2개의 아미노산을 갖는 펩티드 서열의 임의의 부분을 지칭한다.
- [0194] **본 발명의 특정 실시양태의 상세한 설명**
- [0195] 인슐린은, 인슐린 수용체 (IR)의 엑토도메인에 결합하고, 세포내 티로신 키나제 (TK) 도메인의 자가인산화 및 후속의 인슐린 수용체 기질 (IRS) 단백질의 인산화를 일으키는 입체형태적 변화를 유도함으로써 생물학적 반응을 도출한다 (Taguchi, A. & White, M. F. Insulin-like signaling, nutrient homeostasis, and life span. Annual review of physiology 70, 191-212 (2008); Taniguchi, C. M., Emanuelli, B. & Kahn, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature reviews. Molecular cell biology 7, 85-96 (2006)). 인슐린 신호전달 경로가 활성화되면, 단백질-단백질 상호작용 및 인산화 사건의 캐스케이드는 글루코스 흡수 및 글리코겐 합성을 일으킨다. 2가지 주요 만성 형태의 당뇨병인 제1형 및 제2형 당뇨병은 각각 인슐린 신호전달 경로에서의 결함을 특징으로 한다.
- [0196] IR α -쇄 (α -CT) 절편의 C-말단은 인슐린이 IR에 결합하는 것을 매개하는 중요한 역할을 한다. 인슐린-결합 IR의 결정 구조는 12개의 α CT 잔기 (704-715)가 인슐린과 인슐린 수용체의 L1 도메인 사이의 상호작용을 매개하는 α -나선을 형성한다는 것을 보여준다 (Menting, J. G. et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. Nature 493, 241-245 (2013); McKern, N. M. et al. Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. Nature 443, 218-221 (2006)). 본 발명은 IR 및 인슐린 둘 다에 천연 α CT 절편보다 더 높은 친화도로 협동적으로 결합함으로써 인슐린의 효력을 증진시키는 인슐린 감작제로서의 구조적으로-안정화된 α CT 폴리펩티드를 제공한다. 또한, 본 발명은 화학적 링커를 통해 인슐린에 융합된 안정화된 α CT 폴리펩티드를 갖는 인슐린 유사체를 제공한다. 제공된 인슐린 유사체는 인슐린이, IR 효능제 활성을 나타내는, IR에 결합되었을 때 관찰되는 활성 입체형태를 채택하도록 유도한다.
- [0197] 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 스테이플드 또는 스티치드 알파-나선형 인슐린 수용체 (IR) 결합 절편, 및 그의 "언스테이플드" 또는 "언스티치드" 전구체 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드; 인슐린 A-쇄 폴리펩티드; 및 인슐린 B-쇄 폴리펩티드를 포함하는 인슐린 유사체가 제공된다. 또한, 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드의 제조 방법, 인슐린 유사체의 제조 방법, 그의 제약 조성물, 그의 용도, 스테이플드 또는 스티치드 펩티드 및 인슐린 유사체의 사용 방법, 및 당뇨병 또는 당뇨병전기의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 인슐린 수용체 (IR)의 엑토도메인에 결합한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 IR의 부위 1에 결

합한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 IR의 부위 1의 L1 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 인슐린 감작제로서 작용하고, IR에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 인슐린 감작제로서 작용하고, IR 및 인슐린에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 인슐린 감작제로서 작용하고, IR 및 인슐린에 동시에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 안정화된 폴리펩티드는 인슐린 감작제로서 작용하고, IR 및 인슐린에 순차적으로 결합한다.

[0198] 안정화된 폴리펩티드의 스테이플 및/또는 스티치는 IR에 대한 폴리펩티드의 결합을 방해하지 않도록 이상적으로 위치된다. 특정 실시양태에서, 스테이플 및/또는 스티치는 안정화된 폴리펩티드의 나선성을 증가시키고, 결합을 증진시킨다.

[0199] 본원에 사용된 "스테이플링"은 폴리펩티드 쇠 내의 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄가 폐환 복분해 (RCM) 촉매의 존재 하에 서로 반응하여 2개의 아미노산 사이에 C-C 이중 결합된 가교 ("스테이플")를 생성하는 과정이다. 예를 들어, 문헌 [Bernal et al., J. Am. Chem. Soc. (2007) 129: 2456-2457]을 참조한다. 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 루테튬 촉매이다. 적합한 RCM 촉매는 예를 들어 문헌 [Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452]; 미국 특허 번호 5,811,515; 문헌 [Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645]; [Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580]; [Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453]; 및 [Chem. Eur. J. (2001) 7:5299]에 기재되어 있다. 스테이플링은 2차 구조, 예컨대 알파-나선형 구조 상에 제약을 발생시킨다. 가교의 길이 및 기하구조는 바람직한 2차 구조 함량의 수율이 개선되도록 최적화될 수 있다. 제공된 제약은 예를 들어 2차 구조가 언폴딩되는 것을 방지할 수 있고/거나 2차 구조의 형상을 강화시킬 수 있고, 따라서 2차 구조를 보다 안정하게 만든다. 스테이플드 펩티드는 증가된 생체내 반감기를 가질 수 있고, 경구 생체이용가능성을 가질 수 있다.

[0200] 스테이플드 폴리펩티드는 1개 초과인 스테이플, 즉 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과인 스테이플을 함유할 수 있다. 스테이플드 폴리펩티드가 1개 초과인 스테이플을 포함하는 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 또한 "스티치드" 폴리펩티드로 지칭될 수 있다. 스티치드 폴리펩티드는 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 1개 이상의 중심 아미노산, 및 중심 아미노산 주변의 (그의 어느 한 측면 상에 위치하는) 2개 이상의 아미노산 (이들 각각은 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함함)을 포함하는 폴리펩티드로부터 생성된다. "스티칭"은 중심 및 주변 아미노산이 폐환 복분해 촉매의 존재 하에 서로 반응하여 2개의 C-C 이중 결합된 가교를 생성하는 경우에 발생하며, 즉 1개의 스테이플이 1개의 주변 아미노산을 중심 아미노산에 연결하고 다른 스테이플이 다른 주변 아미노산을 중심 아미노산에 연결함으로써, 즉 "스티치"가 제공된다. 스테이플링 및 스티칭의 개념은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다. 예를 들어, 폴리펩티드의 스테이플링 및 스티칭을 도시하는 미국 특허 번호 8,592,377; 8,324,428; 7,192,713; 7,723,469; 7,786,072; 미국 특허 출원 공개 번호 2014-0011979; 2014-0005118; 2012-0270800; 2011-0257251; 2011-0144306; 2010-0184645; 2010-0168388; 2010-0081611; 2009-0176964; 2009-0149630; 및 2006-0008848; PCT 출원 공개 번호 WO 2014/052647; WO 2014/055564; WO 2012/174423; WO 2012/040459; WO 2012/174409; WO 2011/008260; WO 2010/011313; WO 2008/121767; WO 2008/095063; WO 2008/061192; 및 WO 2005/044839를 참조하며; 이들은 본원에 참조로 포함된다.

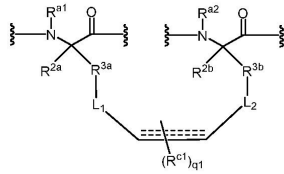
[0201] 일반적으로, 본원에서 고려되는 안정화된 폴리펩티드는 알파-나선형 질편을 포함하며, 상기 폴리펩티드는 인슐린 수용체에 결합하고, 상기 폴리펩티드는 하기 화학식 I-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0202] <화학식 I-1>

[0203]
$$R^f - [X_{AA}]_s - X_{A1} - X_{A2} - X_{A3} - X_{A4} - X_{A5} - X_{A6} - X_{A7} - X_{A8} - X_{A9} - X_{A10} - X_{A11} - X_{A12} - X_{A13} - X_{A14} - [X_{AA}]_t - R^e$$

[0204] 상기 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

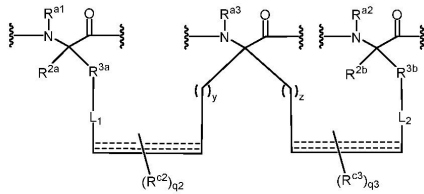
[0205] <화학식 i>



[0206]

[0207] 또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함한다.

[0208] <화학식 ii>



[0209]

[0210] 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드는 폐환 복분해 (RCM) 촉매를 사용하여 본원에 기재된 전구체 폴리펩티드로부터 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드는 폐환 복분해 (RCM) 촉매를 사용하여 본원에 기재된 전구체 폴리펩티드로부터 제조되고, 이어서 스테이플의 추가의 합성적 변형(들), 예컨대 -C(=O)O- 압출, 생성된 올레핀의 환원 또는 표적화 모이어티의 부가가 수행될 수 있다.

[0211]

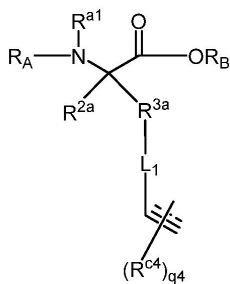
일반적으로, 본원에서 고려되는 안정화된 폴리펩티드를 제조하기 위한 전구체 폴리펩티드는 알파-나선형 절편을 포함하며, 상기 전구체 폴리펩티드는 인술린 수용체에 결합하고, 상기 전구체 폴리펩티드는 하기 화학식 II-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0212] <화학식 II-1>

[0213]
$$R^f - [X_{AA}]_s - X_{B1} - X_{B2} - X_{B3} - X_{B4} - X_{B5} - X_{B6} - X_{B7} - X_{B8} - X_{B9} - X_{B10} - X_{B11} - X_{B12} - X_{B13} - X_{B14} - [X_{AA}]_t - R^e$$

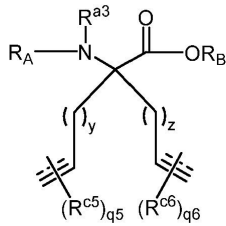
[0214] 상기 전구체 폴리펩티드는 적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산을 포함한다.

[0215] <화학식 iii>



[0216]

[0217] <화학식 iv>



[0218]

[0219] 특정 실시양태에서, 화학식 iii 및 임의로 화학식 iv의 아미노산은 알파-나선형 절편의 아미노산이다.

[0220]

특정 실시양태에서, 화학식 i의 2개 가교된 아미노산 또는 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산은 알파-나선형 절편의 아미노산이다. 스테이플링 또는 스티칭에 의한 알파-나선형 2차 구조의 안정화는 예를 들어 스테이플링 또는 스티칭에 적합한 아미노산이 없는 전구체 폴리펩티드 또는 폴리펩티드와 비교하여 증가된 알파 나선성, 효소적 분해에 대한 감소된 감수성 및/또는 증가된 열적 안정성을 유도한다.

[0221]

특정 실시양태에서, 화학식 I-1, 화학식 II-1, 화학식 I-2 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드는 야생형 인슐린 α-CT 서열로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-1, 화학식 II-1, 화학식 I-2 또는 화학식 II-2의 폴리펩티드는 천연 α-CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 최대 12개, 최대 13개, 또는 최대 14개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함하는 야생형 인슐린 α-CT 서열로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNVFVW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVFVW이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNVFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVFV이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNAFVW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAFVW이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 SSFRKTFEDYLHNAFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAFV이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 TFEDYLHNVFV 또는 Ac-TFEDYLHNVFV이다. 특정 실시양태에서, α-CT 서열은 TFEDYLHNAFV 또는 Ac-TFEDYLHNAFV이다.

[0222]

일반적으로, IR을 표적화하는 폴리펩티드 영역은 알파-나선형 또는 실질적으로 알파-나선형이고, 스테이플 또는 스티칭은 이러한 알파-나선형 영역을 안정화시킨다. 특정 실시양태에서, IR을 표적화하는 폴리펩티드는 대략 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 개 아미노산 길이인 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 폴리펩티드는 대략 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 10-20, 10-16, 10-18, 12-18, 114-18, 15-17, 15-20 또는 16-20개 아미노산 길이이다. 특정 실시양태에서, IR을 표적화하는 본원에 제공된 폴리펩티드는 인슐린의 알파-나선형 절편으로부터 유래된 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IR을 표적화하는 본원에 제공된 폴리펩티드는 α-쇄 (αCT) 절편의 C-말단의 알파-나선형 절편으로부터 유래된 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 IR 및 인슐린 둘 다에 결합한다. 본 발명은 부분적으로, αCT 절편의 스테이플드 버전이 IR에 대한 인슐린 결합을 매개하는 능력을 갖는다는 발견에 기초한다. 특정 실시양태에서, 상기 매개는 IR의 부위 1에 대한 인슐린 결합과 관련된다. 특정 실시양태에서, 제공된 폴리펩티드는 IR 및 인슐린 둘 다에 천연 αCT 절편보다 더 높은 친화도로 협동적으로 결합함으로써 인슐린의 효력을 증진시키는 인슐린 감작제로서 기능한다. 특정 실시양태에서, 제공된 폴리펩티드는 IR 활성을 효능화하기 위한 작용제로서 기능한다.

[0223]

본원에 사용된 어구 "실질적으로 알파-나선형"은 평균적으로 약 (-90°, -15°) 내지 약 (-35°, -70°) 범위의 백본 (φ, ψ) 이면각을 채택하는 폴리펩티드를 지칭한다. 대안적으로, 어구 "실질적으로 알파-나선형"은 하나의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -80° 내지 약 -125°가 되도록 이면각을 채택하는 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 하나의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -100° 내지 약 -110°가 되도록 이면각을 채택한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 하나의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -105°가 되도록 이면각을 채택한다. 더욱이, 어구 "실질적으로 알파-나선형"은 또한 폴리펩티드 쇄 내에 제공된 아미노산의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%가 알파-나선형 입체형태이거나 또는 본원에 명시된 바와 같은 이면각을 갖는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 폴리펩티드의 알파-나선형 2차 구조의 확인은 공지된 분석 기술, 예컨대 X선 결정학, 전자 결정학, 섬유 회절, 형광 이방성, 원편광 이색성 (CD) 및 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법에 의해 확인될 수 있다.

[0224] 일반적으로, 스테이플은 1 또는 2회의 나선 턴의 길이 (즉, 약 3, 약 4, 또는 약 7개 아미노산)에 걸쳐 연장되고, i 및 $i+3$, i 및 $i+4$; 또는 i 및 $i+7$ 에 위치한 아미노산은 가교에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 스테이플링은 $i, i+3$ 위치, $i, i+4$ 위치 및/또는 $i, i+7$ 위치에서 발생할 수 있다. 특정 실시양태에서, 스티칭은 $i, i+4+4$ 위치, $i, i+3+4$ 위치, $i, i+3+7$ 위치 또는 $i, i+4+7$ 위치에서 발생할 수 있다. 이들 스테이플링 및 스티칭 모티프의 예가 도 2에 도시된다. 특정 실시양태에서, 각각의 스테이플 (즉, 단일 스테이플 또는 스티치의 일부)의 길이는 독립적으로 각각의 비천연 아미노산의 각각의 알파 탄소를 포함하여 알파 탄소로부터 알파 탄소까지 측정시, 6 내지 20개 원자 길이, 즉 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 원자 길이이다. 특정 실시양태에서, 각각의 스테이플 (즉, 단일 스테이플 또는 스티치의 일부)의 길이는 독립적으로 각각의 비천연 아미노산의 각각의 알파 탄소를 포함하여 알파 탄소로부터 알파 탄소까지 측정시, 6 내지 14개 원자 길이, 즉 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개 길이이다.

[0225] 폴리펩티드 및 전구체

[0226] 본 발명은 구체적으로 IR α CT 절편의 안정화된 형태, 및 그의 언스티치드 및 언스테이플드 전구체 폴리펩티드를 고려한다. 예시적인 α CT 절편의 아미노산 서열이 도 4에 제공된다.

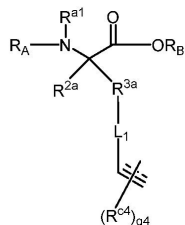
[0227] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 알파-나선형 절편을 포함하는 전구체 "언스테이플드" 및 "언스티치드" 폴리펩티드가 제공되며, 상기 폴리펩티드는 인솔된 수용체에 결합한다. 특정 실시양태에서, 전구체 폴리펩티드는 하기 화학식 II-1을 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0228] <화학식 II-1>

[0229] $R^f - [X_{AA}]_s - X_{B1} - X_{B2} - X_{B3} - X_{B4} - X_{B5} - X_{B6} - X_{B7} - X_{B8} - X_{B9} - X_{B10} - X_{B11} - X_{B12} - X_{B13} - X_{B14} - [X_{AA}]_t - R^e$

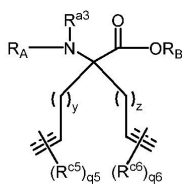
[0230] 상기 폴리펩티드는 적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산, 및 임의로 적어도 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산을 포함하고,

[0231] <화학식 iii>



[0232]

[0233] <화학식 iv>



[0234]

[0235] 상기 식에서,

[0236] 각 경우의 ===== 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0237] 각 경우의 R^{a1} 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

[0238] R^{2a} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0239] R^{3a} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로

치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하고;

[0240] L_1 은 독립적으로 결합, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

[0241] R^{L1} 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

[0242] 각 경우의 R^{c4} , R^{c5} , R^{c6} , 및 R^{c7} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

[0243] 각 경우의 q_4 , q_5 , 및 q_6 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0244] R_A 는 독립적으로; $-R_C$; $-OR_C$; $-N(R_C)_2$; 또는 $-SR_C$ 이고; 여기서 각 경우의 R_C 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노, 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R_C 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0245] R_B 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 알키닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R_A 및 R_B 는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0246] 각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0247] X_{B1} 은 부재하거나, 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

[0248] X_{B2} 는 화학식 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0249] X_{B3} 은 아미노산 F이고;

[0250] X_{B4} 는 아미노산 E이고;

[0251] X_{B5} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0252] X_{B6} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0253] X_{B7} 은 아미노산 L이고;

[0254] X_{B8} 은 아미노산 H이고;

[0255] X_{B9} 는 아미노산 N이고;

[0256] X_{B10} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0257] X_{B11} 은 아미노산 V 또는 A이고;

[0258] X_{B12} 는 아미노산 F 또는 A이고;

[0259] X_{B13} 은 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0260] X_{B14} 는 부재하거나, 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이며;

[0261] 단, 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함한다.

[0263]

[0264]



[0266]

$$\begin{array}{c} \text{R}^{\text{a1}} \\ | \\ \text{R}_\text{A}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_\text{B} \\ | \quad | \\ \text{R}^{2\text{a}} \quad \text{R}^{3\text{a}} \\ | \\ \text{L}_1 \\ | \\ \text{---} \\ | \\ (\text{R}^{\text{c4}})_{\text{q4}} \end{array}$$

[0267]

[0268]

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{\text{a}3} \\
 | \\
 \text{R}_\text{A}-\text{N}-\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_\text{B} \\
 | \quad | \\
 ()_y \quad ()_z \\
 | \quad | \\
 \text{R}^{\text{C}5}_{\text{q}5} \quad \text{R}^{\text{C}6}_{\text{q}6}
 \end{array}$$

[0269]

[0270]

[0271]

[0272]

[0273]

[0274]

[0275]

[0276]

[0277]

[0278]

[0279]

– 66 –

테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노, 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R_c 기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0280] R_B 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 헤테로알킬닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R_A 및 R_B 는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0281] 각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0282] X_{D1} 은 부재하거나, 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이고;

[0283] X_{D2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0284] X_{D3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0285] X_{D4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0286] X_{D5} 는 아미노산 R이고;

[0287] X_{D6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0288] X_{D7} 은 아미노산 T이고;

[0289] X_{D8} 은 아미노산 F이고;

[0290] X_{D9} 는 아미노산 E이고;

[0291] X_{D10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0292] X_{D11} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0293] X_{D12} 는 아미노산 L이고;

[0294] X_{D13} 은 아미노산 H이고;

[0295] X_{D14} 는 아미노산 N이고;

[0296] X_{D15} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이고;

[0297] X_{D16} 은 아미노산 V 또는 A이고;

[0298] X_{D17} 은 아미노산 F이고;

[0299] X_{D18} 은 아미노산 V이고;

[0300] X_{D19} 는 부재하거나, 또는 아미노산 W이고;

[0301] X_{D20} 은 부재하거나, 또는 화학식 iii 또는 iv의 아미노산이며;

[0302] 단 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함한다.

[0303] 특정 실시양태에서, 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드는 2개의 (i,i+3) 아미노산, 3개의 (i,i+4) 아미노산 또는 6개의 (i,i+7) 아미노산에 의해 분리된 화학식 iii의 아미노산의 2회의 독립적 존재, 및 /또는 각각 3개의 (i,i+4+4) 아미노산에 의해 분리되거나, 2개 및 3개의 아미노산 (i,i+3+4)에 의해

분리되거나, 2개 및 6개의 아미노산 (i,i+3+7)에 의해 분리되거나, 또는 3개 및 6개의 (i,i+4+7) 아미노산에 의해 분리된 화학식 iv의 1회의 존재 및 그 주변의 2개의 화학식 iii의 아미노산을 포함한다.

[0304] 화학식 II-1에 사용된 X_{B2} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B2} 는 아미노산 T이다. 특정 실시양태에서, X_{B2} 는 아미노산 S이다. 특정 실시양태에서, X_{B2} 는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다.

[0305] 화학식 II-1에 사용된 X_{B5} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B5} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B5} 는 아미노산 D이다. 특정 실시양태에서, X_{B5} 는 아미노산 E이다. 특정 실시양태에서, X_{B5} 는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다.

[0306] 화학식 II-1에 사용된 X_{B6} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B6} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B6} 는 아미노산 Y이다. 특정 실시양태에서, X_{B6} 는 아미노산 F이다. 특정 실시양태에서, X_{B6} 는 아미노산 W이다. 특정 실시양태에서, X_{B6} 는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다.

[0307] 화학식 II-1에 사용된 X_{B10} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 아미노산 V이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 아미노산 A이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 아미노산 I이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 아미노산 L이다. 특정 실시양태에서, X_{B10} 는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다.

[0308] 화학식 II-1에 사용된 X_{B13} 는 천연 또는 비천연 아미노산; 또는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 아미노산 V이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 아미노산 A이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 아미노산 I이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 아미노산 L이다. 특정 실시양태에서, X_{B13} 는 화학식 iii, iv, 또는 v의 아미노산이다.

[0309] 특정 실시양태에서, 화학식 II-1의 전구체 폴리펩티드는 T로서 X_{B2} , 및/또는 D로서 X_{B5} , 및/또는 Y로서 X_{B6} , 및/또는 V 또는 A로서 X_{B10} ; 및/또는 V로서 X_{B13} 을 갖고; 단 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산의 적어도 2회의 존재를 포함한다.

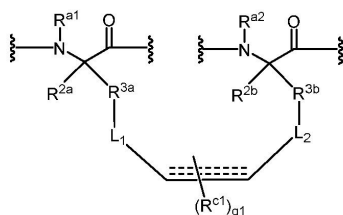
[0310] 폐환 복분해에 의한 화학식 II-1의 전구체 폴리펩티드의 스테이플링, 및 임의로 스테이플의 생성된 이중 결합의 합성적 변형은 하기 화학식 I-1의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하고;

[0311] <화학식 I-1>

[0312] $R^f - [X_{AA}]_s - X_{A1} - X_{A2} - X_{A3} - X_{A4} - X_{A5} - X_{A6} - X_{A7} - X_{A8} - X_{A9} - X_{A10} - X_{A11} - X_{A12} - X_{A13} - X_{A14} - [X_{AA}]_t - R^c$

[0313] 상기 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

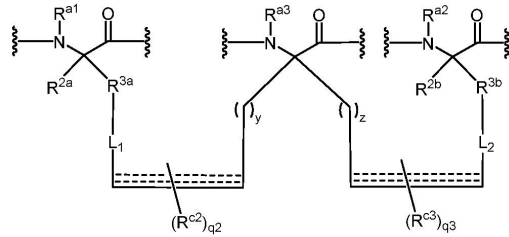
[0314] <화학식 i>



[0315]

[0316] 또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하고;

[0317] <화학식 ii>



[0318]

[0319]

상기 식에서,

[0320]

각 경우의 ----- 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0321]

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

[0322]

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0323]

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

[0324]

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

[0325]

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}$ -이고;

[0326]

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

[0327]

각 경우의 R^{c1} , R^{c2} , 및 R^{c3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

[0328]

각 경우의 $q1$, $q2$, 및 $q3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0329]

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0330]

각각의 $[X_{AA}]$ 는 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0331]

s 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

[0332]

t 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

[0333]

R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이고;

[0334]

R^e 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; $-OR^E$; $-N(R^E)_2$; 및 $-SR^E$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된

헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0335] X_{A1} 은 부재하거나, 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0336] X_{A2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0337] X_{A3} 은 아미노산 F이고;

[0338] X_{A4} 는 아미노산 E이고;

[0339] X_{A5} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0340] X_{A6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0341] X_{A7} 은 아미노산 L이고;

[0342] X_{A8} 은 아미노산 H이고;

[0343] X_{A9} 는 아미노산 N이고;

[0344] X_{A10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0345] X_{A11} 은 아미노산 V 또는 A이고;

[0346] X_{A12} 는 아미노산 F 또는 A이고;

[0347] X_{A13} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;

[0348] X_{A14} 는 부재하거나, 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이다.

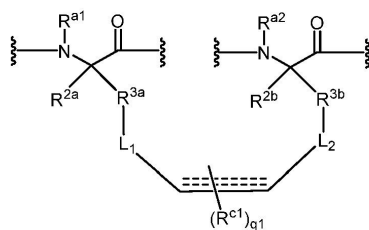
[0349] 폐환 복분해에 의한 화학식 II-2의 전구체 폴리펩티드의 스테이플링, 및 임의로 스테이플의 생성된 이중 결합의 합성적 변형은 하기 화학식 I-2의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공 하고;

[0350] <화학식 I-2>

[0351] $R^f - [X_{AA}]_s - X_{C1} - X_{C2} - X_{C3} - X_{C4} - X_{C5} - X_{C6} - X_{C7} - X_{C8} - X_{C9} - X_{C10} - X_{C11} - X_{C12} - X_{C13} - X_{C14} - X_{C15} - X_{C16} - X_{C17} - X_{C18} - X_{C19} - X_{C20} - [X_{AA}]_t - R^e$

[0352] 상기 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 i의 2개 가교된 아미노산

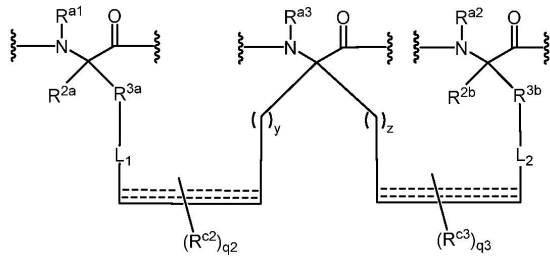
[0353] <화학식 i>



[0354]

[0355] 또는 적어도 하나의 경우의 하기 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하고;

[0356] <화학식 ii>



[0357]

[0358]

상기 식에서,

[0359]

각 경우의 ----- 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0360]

각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

[0361]

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 임의로 치환된 헤테로알킬; 임의로 치환된 카르보시클릴; 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0362]

각각의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 임의로 치환된 카르보시클릴렌; 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} 및 R^{3a} 는 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} 및 R^{3b} 는 연결되어 고리를 형성하고;

[0363]

L_1 은 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L1}$ -이고;

[0364]

L_2 는 독립적으로 결합; 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌; 또는 $-C(=O)OR^{L2}$ -이고;

[0365]

각각의 R^{L1} 및 R^{L2} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

[0366]

각 경우의 R^{c1} , R^{c2} , 및 R^{c3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로겐; 또는 니트로이고;

[0367]

각 경우의 $q1$, $q2$, 및 $q3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0368]

각각의 y 및 z 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0369]

각각의 $[X_{mm}]$ 는 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0370]

s 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

[0371]

t 는 0 또는 1 내지 50의 정수이고;

[0372]

R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이고;

[0373]

R^e 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; $-OR^E$; $-N(R^E)_2$; 및 $-SR^E$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테

로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

- [0374] X_{C1} 은 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0375] X_{C2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0376] X_{C3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0377] X_{C4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0378] X_{C5} 는 아미노산 R이고;
- [0379] X_{C6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0380] X_{C7} 은 아미노산 T이고;
- [0381] X_{C8} 은 아미노산 F이고;
- [0382] X_{C9} 는 아미노산 E이고;
- [0383] X_{C10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0384] X_{C11} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0385] X_{C12} 는 아미노산 L이고;
- [0386] X_{C13} 은 아미노산 H이고;
- [0387] X_{C14} 는 아미노산 N이고;
- [0388] X_{C15} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나, 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이고;
- [0389] X_{C16} 은 아미노산 V이고;
- [0390] X_{C17} 은 아미노산 F이고;
- [0391] X_{C18} 은 아미노산 V이고;
- [0392] X_{C19} 는 부재하거나, 또는 아미노산 W이고;
- [0393] X_{C20} 은 부재하거나 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0394] 화학식 I-1 또는 화학식 I-2의 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 i, i+3 위치, i, i+4 위치, 또는 i, i+7 위치에 화학식 i의 적어도 1개의 스테이플; 및/또는 i, i+4+4 위치, i, i+3+4 위치, i, i+3+7 위치, 또는 i, i+4+7 위치에 화학식 ii의 적어도 1개의 스티치를 포함한다.
- [0395] 본원에서 일반적으로 이해되는 바와 같이, 화학식 I-1 [$X_{A1}-X_{A2}-X_{A3}-X_{A4}-X_{A5}-X_{A6}-X_{A7}-X_{A8}-X_{A9}-X_{A10}-X_{A11}-X_{A12}-X_{A13}-X_{A14}$] 및 화학식 II-1 [$X_{B1}-X_{B2}-X_{B3}-X_{B4}-X_{B5}-X_{B6}-X_{B7}-X_{B8}-X_{B9}-X_{B10}-X_{B11}-X_{B12}-X_{B13}-X_{B14}$]의 아미노산 영역은 알파-나선형 2차 구조를 채택하고, 스테이플링 또는 스티칭은 이 구조를 추가로 안정화한다.

- [0396] 화학식 I-1에 사용된 X_{A2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A2} 는 아미노산 T이다. 특정 실시양태에서, X_{A2} 는 아미노산 S이다. 특정 실시양태에서, X_{A2} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0397] 화학식 I-1에 사용된 X_{A5} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A5} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A5} 는 아미노산 D이다. 특정 실시양태에서, X_{A5} 는 아미노산 E이다. 특정 실시양태에서, X_{A5} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0398] 화학식 I-1에 사용된 X_{A6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A6} 은 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A6} 은 아미노산 Y이다. 특정 실시양태에서, X_{A6} 은 아미노산 F이다. 특정 실시양태에서, X_{A6} 은 아미노산 W이다. 특정 실시양태에서, X_{A6} 은 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0399] 화학식 I-1에 사용된 X_{A10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 아미노산 V이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 아미노산 A이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 아미노산 I이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 아미노산 L이다. 특정 실시양태에서, X_{A10} 은 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0400] 화학식 I-1에 사용된 X_{A13} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 아미노산 V이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 아미노산 A이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 아미노산 I이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 아미노산 L이다. 특정 실시양태에서, X_{A13} 은 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0401] 본원에서 일반적으로 이해되는 바와 같이, 화학식 I-2 [$X_{C1}-X_{C2}-X_{C3}-X_{C4}-X_{C5}-X_{C6}-X_{C7}-X_{C8}-X_{C9}-X_{C10}-X_{C11}-X_{C12}-X_{C13}-X_{C14}-X_{C15}-X_{C16}-X_{C17}-X_{C18}-X_{C19}-X_{C20}$] 및 화학식 II-2 [$X_{D1}-X_{D2}-X_{D3}-X_{D4}-X_{D5}-X_{D6}-X_{D7}-X_{D8}-X_{D9}-X_{D10}-X_{D11}-X_{D12}-X_{D13}-X_{D14}-X_{D15}-X_{D16}-X_{D17}-X_{D18}-X_{D19}-X_{D20}$]의 아미노산 영역은 알파-나선형 2차 구조를 채택하고, 스테이플링 또는 스티칭은 이 구조를 추가로 안정화한다.
- [0402] 화학식 I-2에 사용된 X_{C2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C2} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C2} 는 아미노산 S이다. 특정 실시양태에서, X_{C2} 는 아미노산 T이다. 특정 실시양태에서, X_{C2} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.
- [0403] 화학식 I-2에 사용된 X_{C3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C3} 은 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C3} 은 아미노산 S이다. 특정 실시양태에서, X_{C3} 은 아미노산 T이다. 특정 실시양태에서, X_{C3} 은 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는

아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0404] 화학식 I-2에 사용된 X_{C4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C4} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C4} 는 아미노산 F이다. 특정 실시양태에서, X_{C4} 는 아미노산 Y이다. 특정 실시양태에서, X_{C4} 는 아미노산 W이다. 특정 실시양태에서, X_{C4} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0405] 화학식 I-2에 사용된 X_{C6} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C6} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C6} 는 아미노산 K이다. 특정 실시양태에서, X_{C6} 는 아미노산 R이다. 특정 실시양태에서, X_{C6} 는 아미노산 H이다. 특정 실시양태에서, X_{C6} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0406] 화학식 I-2에 사용된 X_{C10} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C10} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C10} 는 아미노산 D이다. 특정 실시양태에서, X_{C10} 는 아미노산 E이다. 특정 실시양태에서, X_{C10} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0407] 화학식 I-2에 사용된 X_{C11} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C11} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C11} 는 아미노산 Y이다. 특정 실시양태에서, X_{C11} 는 아미노산 F이다. 특정 실시양태에서, X_{C11} 는 아미노산 W이다. 특정 실시양태에서, X_{C11} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0408] 화학식 I-2에 사용된 X_{C15} 는 천연 또는 비천연 아미노산이거나; 또는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 천연 또는 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 아미노산 V이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 아미노산 A이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 아미노산 I이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 아미노산 L이다. 특정 실시양태에서, X_{C15} 는 또 다른 아미노산과 함께 화학식 i의 가교를 형성하는 아미노산이거나; 또는 2개의 다른 아미노산과 함께 화학식 ii의 가교를 형성하는 아미노산이다.

[0409] 또 다른 측면에서, α -CT 염기 서열 및 적어도 하나의 경우의 2개 가교된 아미노산을 포함하는 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드가 본원에 제공되며, 여기서 2개 가교된 아미노산은 α -CT 염기 서열 내에 삽입되고, 적어도 2개의 아미노산에 의해 분리된다.

[0410] 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 야생형 α -CT 서열이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 야생형 α -CT 서열로부터 유도된다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 야생형 α -CT 서열의 절편이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 TFEDYLHNVVFFV이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 돌연변이체 α -CT 서열이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 TFEDYLHNAAFV이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 합성 α -CT 서열이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 SSFRKTFEDYLHNVVFFVW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVVFFVW이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 SSFRKTFEDYLHNVVFFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNVVFFV이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 SSFRKTFEDYLHNAAFVW 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAAFVW이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 SSFRKTFEDYLHNAAFV 또는 Ac-SSFRKTFEDYLHNAAFV이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 Ac-TFEDYLHNVVFFV이다. 특정 실시양태에서, α -CT 염기 서열은 Ac-TFEDYLHNVVFFVW이다.

- [0411] 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드의 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 화학식 i을 갖고, 여기서 화학식 i은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드는 또한 적어도 하나의 경우의 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하고, 여기서 화학식 ii는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드는 적어도 하나의 경우의 화학식 i의 2개 가교된 아미노산 및 적어도 하나의 경우의 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하고, 여기서 화학식 i 및 화학식 ii는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 안정화된 인슐린 α -CT 폴리펩티드는 하나의 경우의 화학식 i의 2개 가교된 아미노산 및 하나의 경우의 화학식 ii의 3개 가교된 아미노산을 포함하고, 여기서 화학식 i 및 화학식 ii는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0412] 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 2개, 3개, 또는 6개의 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 2개, 3개, 또는 6개의 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 2개의 아미노산 (i,i+3)에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 3개의 아미노산 (i,i+4)에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 6개의 아미노산 (i,i+7)에 의해 분리된다.
- [0413] 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 2개 및 3개, 2개 및 6개, 3개 및 3개, 3개 및 6개, 또는 6개 및 6개의 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 2개 및 3개, 2개 및 6개, 3개 및 3개, 3개 및 6개, 또는 6개 및 6개의 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 2개 및 3개의 (i,i+3,i+7) 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 2개 및 6개의 (i,i+3,i+10) 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 3개 및 3개의 (i,i+4,i+8) 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 6개 및 6개의 (i,i+7,i+14) 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 6개 및 6개의 (i,i+4,i+11) 아미노산에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 α -CT 염기 서열의 6개 및 6개의 (i,i+7,i+11) 아미노산에 의해 분리된다.
- [0414] 특정 실시양태에서, 각 경우의 2개 가교된 아미노산은 독립적으로 2개, 3개, 또는 6개의 아미노산에 의해 분리되고, 각 경우의 3개 가교된 아미노산은 독립적으로 2개 및 3개, 2개 및 6개, 3개 및 3개, 3개 및 6개, 또는 6개 및 6개의 아미노산에 의해 분리된다.
- [0415] 유사한 화학적 특성을 갖는 또 다른 아미노산에 대한 아미노산의 치환이 본 발명에서 고려된다. 예를 들어, 메티오닌 (M), 알라닌 (A), 류신 (L), 글루타메이트 (E), 및 리신 (K)은 특히 높은 알파-나선 형성 특성을 갖는다. 대조적으로, 프롤린 (P) 및 글리신 (G)은 알파-나선 파괴자이나, 프롤린 (P)은 또한 알파-나선 형성의 개시자인 것으로 밝혀졌다. 아르기닌 (R), 히스티딘 (H), 및 리신 (L)은 아미노 관능화 측쇄를 함유하고, 이는 염기성이고 양으로 하전될 수 있다. 아스파르트산 (D) 및 글루탐산 (E)은 카르복실산 ($-CO_2H$) 관능화 측쇄를 함유하고, 이는 산성이고 생리학적 pH에서 음으로 하전될 수 있다. 각각의 세린 (S) 및 트레오닌 (T)은 히드록실 ($-OH$) 관능화 측쇄를 함유한다. 각각의 아스파라긴 (N) 및 글루타민 (G)은 아마이드 ($-CONH_2$) 관능화 측쇄를 함유한다. 알라닌 (A), 발린 (V), 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 페닐알라닌 (F), 및 트립토판 (W)은 소수성으로 분류된다. 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W), 및 히스티딘 (H)은 방향족 측쇄를 포함한다.
- [0416] 본 발명은 상기 및 본원에 언급된 바와 같이, 1개 이상의 아미노산을 1개 이상의 상이한 아미노산에 대해 치환하는 것에 의한, 아미노산 서열에 대한 1개 이상의 점 돌연변이를 고려한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 점 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 이들 점 돌연변이는 상기 단락에 기재된 바와 같은 보존적 변화 (예를 들어, 세린의 트레오닌으로의 돌연변이)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산이 제거된다. 특정 실시양태에서, 생성된 아미노산 서열은 본원에 기재된 아미노산 서열과 90% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 상동성이거나 또는 동일하며; 예를 들어, 도 5에 도시된 아미노산 서열을 참조한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는, 예를 들어 a) 추가의 R, Q, 또는 W 잔기를 도입하고/거나 b) 폴리펩티드의 N- 및/또는 C-말단에 1개 이상의 추가의 R, Q, 또는 W 잔기를 부가함으로써, 세포 투과성이 증가되도록 추가로 변형될 수 있다.

- [0417] 화학식 i 또는 ii의 가교된 아미노산 및 화학식 iii 또는 iv의 전구체 폴리펩티드의 합성 방법은 2012년 10월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 61/708,371, 2013년 3월 13일에 출원된 61/779,917, 2012년 9월 26일에 출원된 61/705,950, 2013년 3월 15일에 출원된 61/789,157, 및 2008년 3월 28일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2008/058575에 기재된 바와 같고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 스테이플링 및/또는 스티칭 기술의 추가 설명은 미국 특허 번호 7,192,713; 7,723,469; 7,786,072; 미국 특허 출원 공개 번호 2010-0184645; 2010-0168388; 2010-0081611; 2009-0176964; 2009-0149630; 및 2006-0008848; PCT 출원 공개 번호 WO 2010/011313; WO 2008/121767; WO 2008/095063; WO 2008/061192; 및 WO 2005/044839, 뿐만 아니라 PCT 출원 번호 PCT/US2014/025544에서 찾아볼 수 있으며; 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.
- [0418] 기 R^f 및 R^e
- [0419] 화학식 I-1, I-2, II-1, 및 II-2에 대해 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^f 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 및 링커에 의해 폴리펩티드에 임의로 연결된 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 기이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이다.
- [0420] 특정 실시양태에서, R^f 는 $-NH_2$ 말단 기를 제공하는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 치환 또는 비치환된 지방족 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$)이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 치환 또는 비치환된 헤테로지방족이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 아실 (예를 들어, 아세틸 ($-COCH_3$))이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 수지이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 아미노 보호기 (예를 들어, $-Boc$, $-Fmoc$)이다.
- [0421] 특정 실시양태에서, R^f 는 링커에 의해 폴리펩티드에 임의로 연결된 표지를 포함하고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 및 아실렌의 하나 이상의 조합으로 이루어진 기이다. 예시적인 표지는 FITC 및 비오틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0422] 특정 실시양태에서, R^f 는 폴리펩티드에 직접적으로 (즉, 결합을 통해) 연결된 표지이다. 특정 실시양태에서, R^f 는 링커를 통해 폴리펩티드에 간접적으로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 치환 및 비치환된 알킬렌; 치환 및 비치환된 알케닐렌; 치환 및 비치환된 알키닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 및 비치환된 헤테로알케닐렌; 치환 및 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 및 비치환된 아릴렌; 치환 및 비치환된 헤테로아릴렌; 아실렌; 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0423] 일부 실시양태에서, 표지를 폴리펩티드에 연결하는 링커는 치환 또는 비치환된 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 알키닐렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 아실렌이다.
- [0424] 화학식 I-1, I-2, II, 또는 II-2에 대해 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^e 는 수소; 치환 및 비치환된 지방족; 치환 및 비치환된 헤테로지방족; 치환 및 비치환된 아릴; 치환 및 비치환된 헤테로아릴; $-OR^e$, $-N(R^e)_2$, 및 $-SR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 기이고, 여기서 각 경우의 R^e 는 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 보호기이거나; 또는 2개의 R^e 기는 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

- [0425] 특정 실시양태에서, R^E 는, 예를 들어 C-말단 기로서 알데히드 (-CHO)를 제공하는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^E 는 C-말단 기로서 케톤을 제공하는 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.
- [0426] 특정 실시양태에서, R^E 는 $-OR^E$ 이고, R^E 는, 예를 들어 카르복실산 또는 에스테르 C-말단 기를 제공하는 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 또는 히드록실 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^E 는, 예를 들어 C-말단 기로서 카르복실산($-CO_2H$)을 제공하는 $-OH$ 이다. 일부 실시양태에서, R^E 는 $-OCH_3$ 이다.
- [0427] 특정 실시양태에서, R^E 는 $-SR^E$ 이고, R^E 는, 예를 들어 티오산 또는 티오에스테르 C-말단 기를 제공하는 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 또는 적합한 티올 보호기이다.
- [0428] 특정 실시양태에서, R^E 는 $-N(R^E)_2$ 이고, 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기이거나; 또는 2개의 R^E 기는 함께, 예를 들어 C-말단 기로서 아마이드를 제공하는 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^E 는 $-NH_2$ 이다.
- [0429] 특정 실시양태에서, R^f 는 아실이고 R^e 는 수소이다.
- [0430] g , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , L_1 , 및 L_2
- [0431] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알키닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 n-프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 비치환된 n-프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 이소-프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 비치환된 이소-프로필이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 1개 이상의 질소로 또는 비치환된 헤테로알킬 치환된다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 1개 이상의 질소를 함유하는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 1개 이상의 질소를 함유하는 치환된 헤테로알킬이다.
- [0432] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^{3a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환 또는 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 1개 이상의 질소를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_j-Y_1$ -이고, 여기서 j 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고; Y_1 은 독립적으로 결합, $-CR^5R^6-$ 또는 $-NR^1-$ 이고, 여기서 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알

킬이고; R^1 은 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_j-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_j-NR^1-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_j-NH-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_{j+1}-$ 이다. 특정 실시양태에서, j 는 0이다. 특정 실시양태에서, j 는 1이다. 특정 실시양태에서, j 는 2이다. 특정 실시양태에서, j 는 3이다. 특정 실시양태에서, j 는 4이다. 특정 실시양태에서, j 는 5이다. 특정 실시양태에서, j 는 6이다. 특정 실시양태에서, j 는 7이다. 특정 실시양태에서, j 는 8이다. 특정 실시양태에서, j 는 9이다. 특정 실시양태에서, j 는 10이다.

[0433]

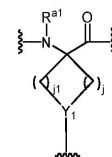
상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아실 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아실이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아세틸 ($-C(=O)CH_3$)이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.


[0434]

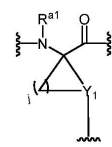
특정 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 R^{2a} 및 R^{3a} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성한다. 이러한 경우에, 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개 이상의 O, N, 또는 S 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개의 질소 원자를 함유하는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다.


[0435]

특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다. 특정 실시양태

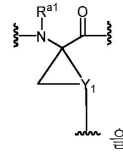


에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖고, 여기서 Y^1 은 독립적으로 $-CR^5-$ 또는 $-N-$ 이고, 각각의 j 및 $j1$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양

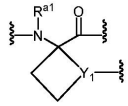


태에서, $j1$ 은 0이고, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을

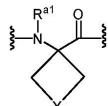
갖는다. 특정 실시양태에서, j 는 0이고 Y^1 은 아미노산의 알파-탄소에 직접적으로 연결된다. 특정



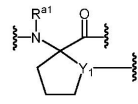
실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식



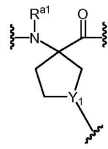
을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리



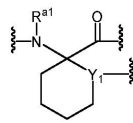
는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형



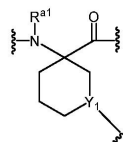
성된 고리는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소



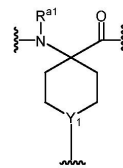
에 의해 형성된 고리는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어



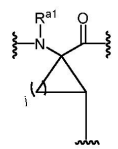
있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가



부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식 을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및



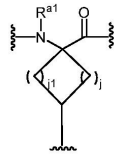
R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식 을 갖는다.



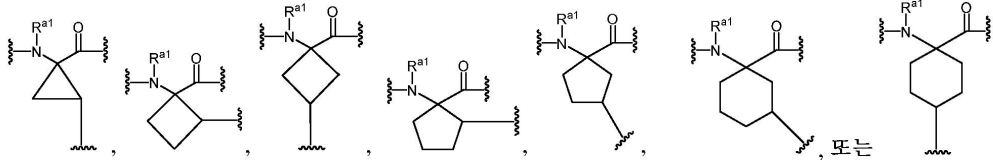
특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식

갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식

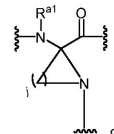
[0436]



을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리

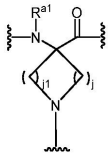


는 화학식
거나, 또는 그의 입체이성질체이다.

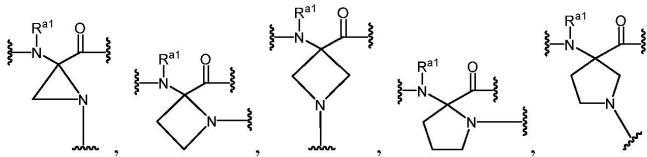


[0437]

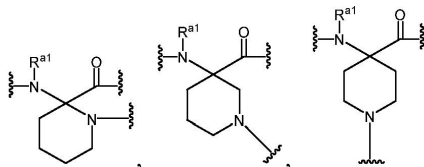
특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식
를 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식



을 갖는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는



화학식



[0438]

을 갖거나, 또는 그의 입체이성질체이다.

[0439]

본원에 사용된 바와 같이, 각각의 j 및 $j1$ 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, j 는 1이다. 일부 실시양태에서, j 는 2이다. 일부 실시양태에서, j 는 3이다. 일부 실시양태에서, j 는 4이다. 일부 실시양태에서, j 는 5이다. 일부 실시양태에서, j 는 6이다. 일부 실시양태에서, j 는 7이다. 일부 실시양태에서, j 는 8이다. 일부 실시양태에서, j 는 9이다. 일부 실시양태에서, j 는 10이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 1이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 2이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 3이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 4이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 5이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 6이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 7이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 8이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 9이다. 일부 실시양태에서, $j1$ 은 10이다.

[0440]

일부 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 이러한 경우에, R^{3a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 알킬닐렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 는 독립적으로 $-(CH_2)_j-$ 이고, 여기서 j 는 0 내지 10의 정수이다.

[0441]

일부 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 이러한 경우에, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬이다.

[0442]

상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 1개 이상의 질소를 갖는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-Y_2-$ 이고, 여기서 k 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고, Y_2 는 독립적으로 결합, $-CR^5R^6-$, 또는 $-NR^1-$ 이고, 여기서 R^1 , R^5 및 R^6 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-NR^1-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-NH-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_{k+1}-$ 이다. 일부 실시양태에서, k 는 0이다. 일부 실시양태에서, k 는 1이다. 일부 실시양태에서, k 는 2이다. 일부 실시양태에서, k 는 3이다. 일부 실시양태에서, k 는 4이다. 일부 실시양태에서, k 는 5이다. 일부 실시양태에서, k 는 6이다. 일부 실시양태에서, k 는 7이다. 일부 실시양태에서, k 는 8이다. 일부 실시양태에서, k 는 9이다. 일부 실시양태에서, k 는 10이다.

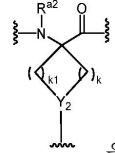
[0443]

상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알키닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 1개 이상의 질소 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 1개 이상의 질소 원자를 갖는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 1개 이상의 질소 원자를 갖는 치환된 헤테로알킬이다.

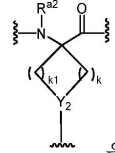
[0444]

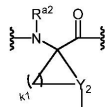
일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우에 대해, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다. 이러한 경우에, 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개 이상의 O, N, 또는 S 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개 이상의 N을 갖는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시

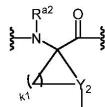
클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개의 N을 갖는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1개의 N을 갖는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다.

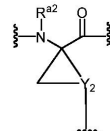


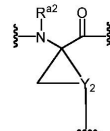
[0445]

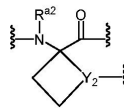
일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖고, 여기서 Y_2 는 독립적으로 $-CR^5-$ 또는 $-N-$ 이고; k 는 독립적으로 0, 또는 1 내지 10의 정수이고; k_1 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, k_1 은 0이고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에



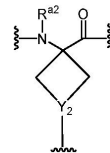
의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는

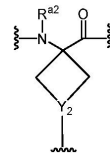


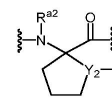
탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어

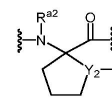


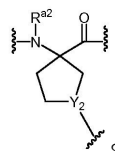
어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및

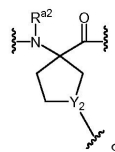


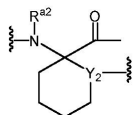
R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} ,



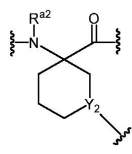
및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부

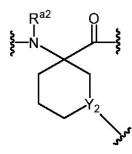


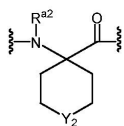
실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식




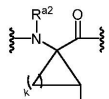
을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리




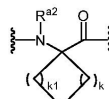
는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해




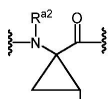
형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄




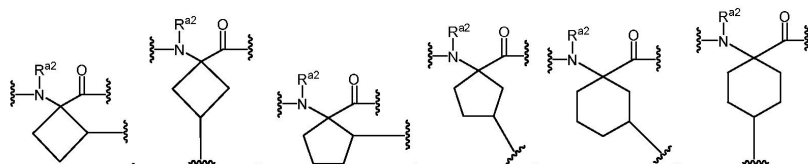
소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어



있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가

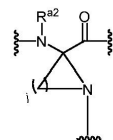


부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식

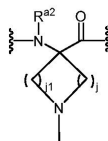



[0446]

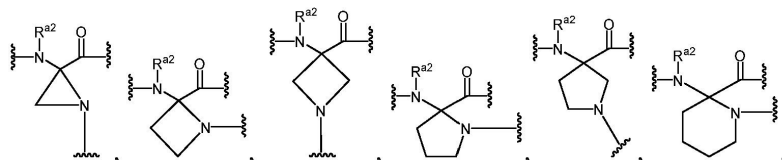
을 갖거나, 또는 그의 입체이성 질체이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식



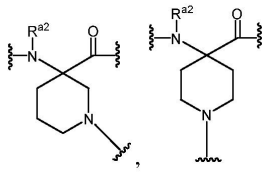
을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리



는 화학식  을 갖는다. 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소에 의해 형성된 고리는 화학식



[0447]



[0448] 을 갖거나, 또는 그의 입체이성질체이다.

[0449] 본원에 사용된 바와 같이, k 는 0 내지 10의 정수이고; k_1 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, k 는 0이다. 일부 실시양태에서, k 는 1이다. 일부 실시양태에서, k 는 2이다. 일부 실시양태에서, k 는 3이다. 일부 실시양태에서, k 는 4이다. 일부 실시양태에서, k 는 5이다. 일부 실시양태에서, k 는 6이다. 일부 실시양태에서, k 는 7이다. 일부 실시양태에서, k 는 8이다. 일부 실시양태에서, k 는 9이다. 일부 실시양태에서, k 는 10이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 1이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 2이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 3이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 4이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 5이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 6이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 7이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 8이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 9이다. 일부 실시양태에서, k_1 는 10이다.

[0450] 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 이러한 경우에, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{3b} 는 독립적으로 $-(CH_2)_k-$ 이고, 여기서 k 는 상기 정의된 바와 같다.

[0451] 일부 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 이러한 경우에, 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬이다.

[0452] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우에 대해, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성하고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성하고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성하고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되지 않고 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우에 대해, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성하고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 가 부착되어 있는 탄소는 연결되어 고리를 형성한다.

[0453] 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 동일하다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{3a} 및 R^{3b} 는 상이하다.

[0454] 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, L_1 는 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고, 여기서 R^{L1} 은 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 는 $-(CH_2)_g-$ 이고, 여기서 g 는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, g 는 0이고, L_1 는 결합이다. 일부 실시양태에서, g 는 1이다. 일부 실시양태에서, g 는 2이다. 일부 실시양태에서, g 는 3이다. 일부 실시양태에서, g 는 4이다. 일부 실시양

태에서, g 는 5이다. 일부 실시양태에서, g 는 6이다. 일부 실시양태에서, g 는 7이다. 일부 실시양태에서, g 는 8이다. 일부 실시양태에서, g 는 9이다. 일부 실시양태에서, g 는 10이다. 일부 실시양태에서, R^{L1} 은 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{L1} 은 $-C(=O)O(CH_2)_{g1}-$ 이고, 여기서 $g1$ 은 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 1이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 2이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 3이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 4이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 5이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 6이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 7이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 8이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 9이다. 일부 실시양태에서, $g1$ 은 10이다.

[0455] 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, L_2 는 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이고, 여기서 R^{L2} 는 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_2 는 $-(CH_2)_h-$ 이고, 여기서 h 는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, h 는 0이고, L_2 는 결합이다. 일부 실시양태에서, h 는 1이다. 일부 실시양태에서, h 는 2이다. 일부 실시양태에서, h 는 3이다. 일부 실시양태에서, h 는 4이다. 일부 실시양태에서, h 는 5이다. 일부 실시양태에서, h 는 6이다. 일부 실시양태에서, h 는 7이다. 일부 실시양태에서, h 는 8이다. 일부 실시양태에서, h 는 9이다. 일부 실시양태에서, h 는 10이다. 일부 실시양태에서, R^{L2} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^{L2} 는 $-C(=O)O(CH_2)_{h1}-$ 이고, 여기서 $h1$ 은 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 1이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 2이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 3이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 4이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 5이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 6이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 7이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 8이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 9이다. 일부 실시양태에서, $h1$ 은 10이다.

[0456] 일부 실시양태에서, 각 경우의 L_1 및 L_2 는 동일하다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 L_1 및 L_2 는 상이하다.

[0457] R^a

[0458] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소; 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다.

[0459] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 아실 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0460] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0461] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 아실이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 아세틸 ($-C(=O)CH_3$)이다.

[0462] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.

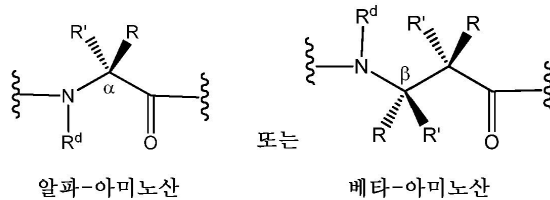
[0463] 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 아실 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0464] 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

- [0465] 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 아세틸 ($-C(=O)CH_3$)이다.
- [0466] 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a2} 는 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.
- [0467] 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 아실; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 아실 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0468] 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.
- [0469] 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 아실이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 아세틸 ($-C(=O)CH_3$)이다.
- [0470] 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{a3} 은 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.
- [0471] 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} 및 R^{a2} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸), 또는 아실이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} 및 R^{a2} 는 수소이다.
- [0472] 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸), 또는 아실이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소, 메틸, 또는 아세틸이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^{a1} , R^{a2} , 및 R^{a3} 은 메틸이다.
- [0473] g , R^c 및 q
- [0474] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 g 은 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 g 은 단일 결합이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 g 은 단일 결합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 g 은 이중 결합이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 g 은 이중 결합을 나타낸다.
- [0475] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} , R^{c5} , 및 R^{c6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이다.
- [0476] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 및 각 경우의 q^1 , q^2 , q^3 , q^4 , q^5 , 및 q^6 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0477] 일부 실시양태에서, 각 경우의 q^1 , q^2 , 및 q^3 은 0이고, 따라서 각 경우의 R^{c1} , R^{c2} , 및 R^{c3} 은 부재하여 비치환된 가교를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 q^1 , q^2 , 및 q^3 은 1이고, 따라서 적어도 하나의 경우의 R^{c1} , R^{c2} , 및 R^{c3} 은 비-수소 치환기이다.
- [0478] 일부 실시양태에서, 각 경우의 q^4 , q^5 , 및 q^6 은 0이고, 따라서 각 경우의 R^{c4} , R^{c5} , 및 R^{c6} 은 부재하여 비치환된 말단 불포화 모이어티를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 q^4 , q^5 , 및 q^6 은 1이고, 따라서 적어도 하나의 경우의 R^{c4} , R^{c5} , 및 R^{c6} 은 비-수소 치환기이다.

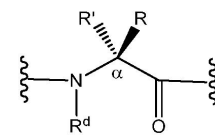
[0479] $[X_{AA}]$, s , 및 t

[0480] 화학식 I-1, I-2, II-1, 및 II-2에 대해 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 X_{AA} 는 독립적으로 천연 아미노산 또는 비천연 아미노산, 즉 하기 화학식의 것이고,



[0481]

[0482] 여기서 각 경우의 R 및 R' 는 독립적으로 수소; 치환 및 비치환된 지방족, 치환 및 비치환된 헤테로지방족, 치환 및 비치환된 아릴, 치환 및 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^a 는 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴;



아실; 또는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 X_{AA} 는 화학식 의 알파-아미노산이다.

[0483] 일부 실시양태에서, R^a 는 아미노 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 아세틸이다.

[0484] 일부 실시양태에서, R 및 R' 는 표 1 또는 2에 열거된 기이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 각 경우의 X_{AA} 는 독립적으로 천연 아미노산 (예를 들어, 표 1에 열거된 천연 알파-아미노산, 또는 천연 베타-아미노산, 예를 들어 베타-알라닌으로부터 선택됨) 또는 비천연 아미노산 (예를 들어, 표 2에 열거된 비천연 알파-아미노산으로부터 선택됨)이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 X_{AA} 는 독립적으로 천연 알파-아미노산 또는 천연 베타-아미노산이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 X_{AA} 는 독립적으로 표 1에 열거된 천연 알파 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 X_{AA} 는 S, W, L, N, V, K, E, F, R, D, T, P, A, Y, H, 및 Q로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 천연 알파 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 X_{AA} 는 W이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 X_{AA} 는 비천연 아미노산, 예를 들어 표 2에 열거된 비천연 알파-아미노산이다.

[0485] 화학식 I-1, I-2, II-1, 및 II-2에 대해 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, s 및 t 는 각각 N-말단 및 C-말단에서의 아미노산 X_{AA} 의 수로 정의된다. 일부 실시양태에서, s 는 0, 또는 1 내지 50; 1 내지 40; 1 내지 30; 1 내지 20; 1 내지 10; 또는 1 내지 5의 정수 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5)이다. 일부 실시양태에서, s 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, t 는 0 또는 1 내지 50; 1 내지 40; 1 내지 30; 1 내지 20; 1 내지 10; 또는 1 내지 5의 정수 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5)이다. 일부 실시양태에서, t 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

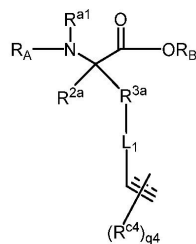
[0486] 일부 실시양태에서, s 는 0 또는 1 내지 40의 정수이고; t 는 0 또는 1 내지 40의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 0 또는 1 내지 30의 정수이고; t 는 0 또는 1 내지 30의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 0 또는 1 내지 20의 정수이고; t 는 0 또는 1 내지 20의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 0 또는 1 내지 10의 정수이고; t 는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 및 t 는 둘 다 0이다.

[0487] 화학식 i, ii, iii, 및 iv

[0488] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 화학식 II-1 또는 II-2의 전구체 폴리펩티드는 폴리펩티드 서열의 일부로서 적어도 2개의 하기 화학식 iii의 아미노산 모이어티, 및 임의로 1개의 하기 화학식 iv의 아미노산을 포함하고,

[0489]

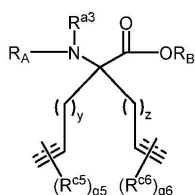
<화학식 iii>



[0490]

[0491]

<화학식 iv>



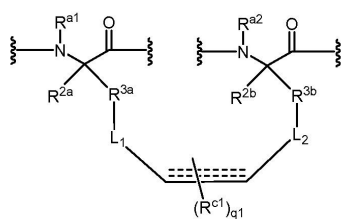
[0492]

[0493]

전구체 폴리펩티드를 RCM 촉매로 처리시, 이는 하기 화학식 i의 스테이플을 포함하는 화학식 I-1 또는 II-2의 폴리펩티드

[0494]

<화학식 i>



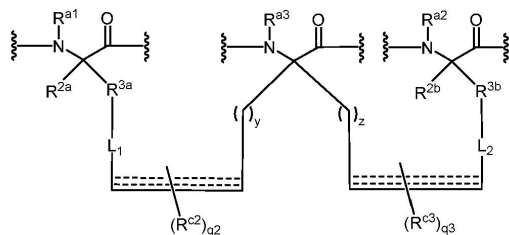
[0495]

[0496]

및/또는 하기 화학식 ii의 다중 스테이플 ("스티치")을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.

[0497]

<화학식 ii>



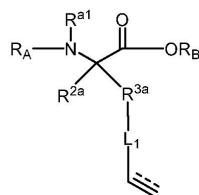
[0498]

[0499]

q4, q5, 및 q6이 0인 화학식 iii 및 iv의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 iii-a 및 iv-a의 아미노산이 제공된다.

[0500]

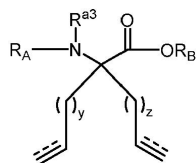
<화학식 iii-a>



[0501]

[0502]

<화학식 iv-a>



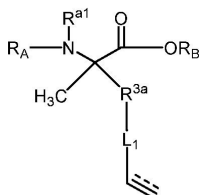
[0503]

[0504]

R^{2a}가 메틸인 화학식 iii-a의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 iii-b의 아미노산이 제공된다.

[0505]

<화학식 iii-b>



[0506]

[0507]

R^{3a}가 하기 화학식 G-1을 갖는 화학식 iii-b의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 iii-c의 아미노산이 제공되고,

[0508]

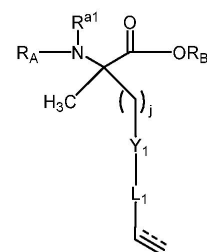
<화학식 G-1>



[0509]

[0510]

<화학식 iii-c>



[0511]

[0512]

상기 식에서, j, Y₁, L₁, R_A, R_B, 및 R^{a1}은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, Y₁ 및 L₁은 둘 다 결합이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -CR⁵⁶-이고, L₁은 결합이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -NR¹-이고, L₁은 결합이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -CR⁵⁶-이고, L₁은 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -NR¹-이고, L₁은 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -CR⁵⁶-이고, L₁은 -(CH₂)_g-이고, 여기서 g는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -NR¹-이고, L₁은 -(CH₂)_g-이고, 여기서 g는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -CR⁵⁶-이고, L₁은 -C(=O)O(CH₂)_{g1}-이고, 여기서 g는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, Y₁은 -NR¹-이고, L₁은 -C(=O)O(CH₂)_{g1}-이고, 여기서 g₁은 0 또는 1 내지 10의 정수이다.

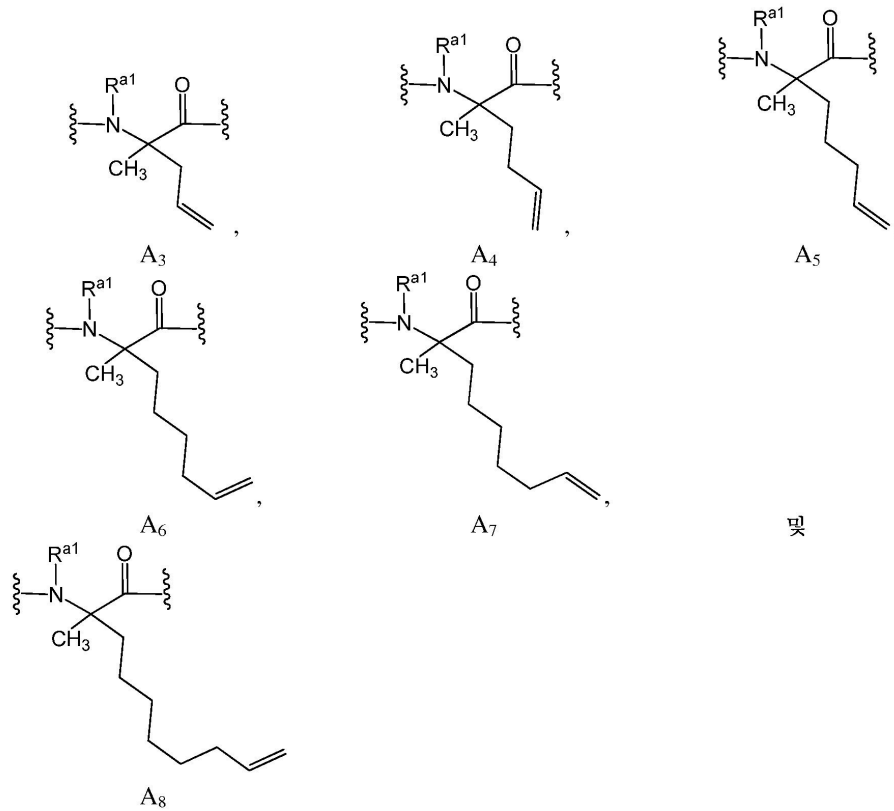
[0513]

화학식 iv-a의 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 1이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 2이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 3이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 4이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 5이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z는 6이다. 일부 실시양태에서, 각

경우의 y 및 z 는 7이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z 는 8이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z 는 9이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 y 및 z 는 10이다.

[0514]

일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산은



[0515]

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0516]

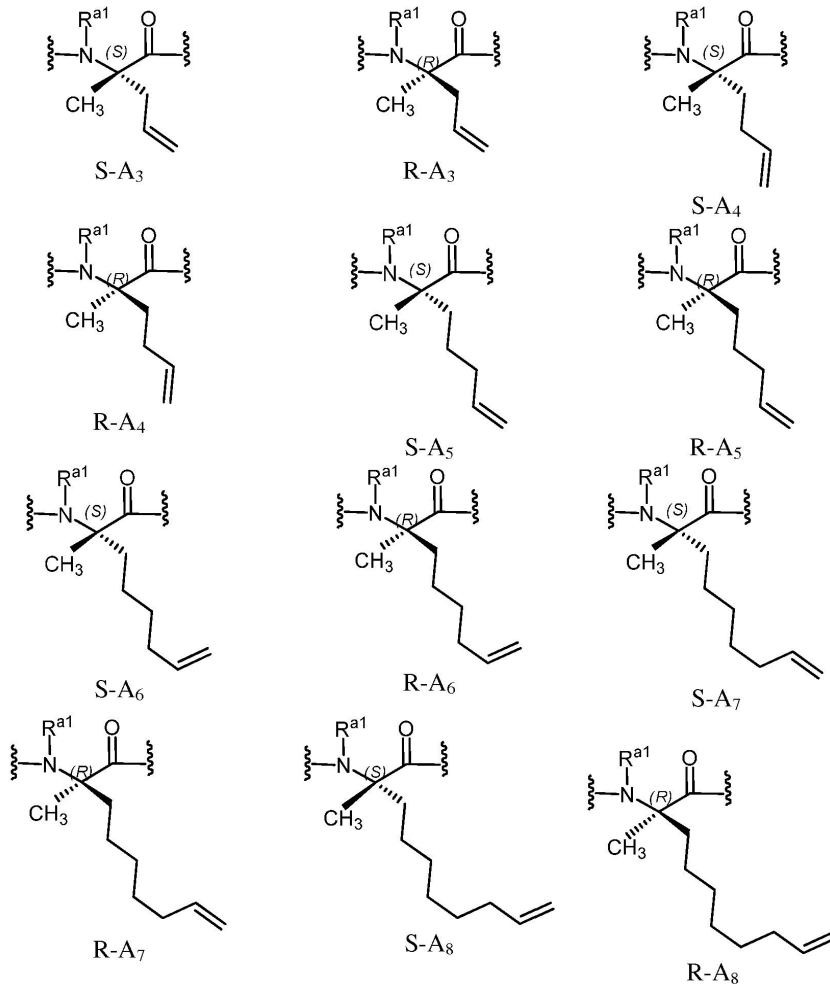
[0517]

일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 A₅이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 iii의 아미노산은 A₈이다.

[0518]

일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산의 알파 탄소는 (S) 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산의 알파 탄소는 (R) 배위로 존재한다.

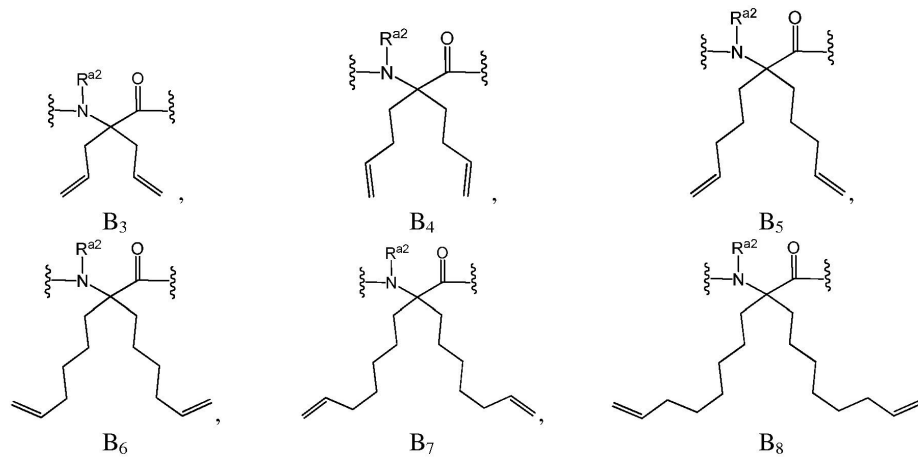
[0519] 일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산은 하기 화학식 중 하나이다:



[0520]

[0521] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 iii의 아미노산은 S-A₅ (본원에서 S₅로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 S-A₈ (본원에서 S₈로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 iii의 아미노산은 R-A₅ (본원에서 R₅로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 R-A₈ (본원에서 R₈로도 지칭됨)이다.

[0522] 화학식 iv의 예시적인 아미노산은



[0523]

[0524]

을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0525]

일부 실시양태에서, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다.

[0526]

일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 A₅이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 S₅이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 R₅이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다.

[0527]

일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 A₈이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 S₈이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 경우의 화학식 iii의 아미노산은 R⁸이고, 각 경우의 화학식 iv의 아미노산은 B₅이다.

[0528]

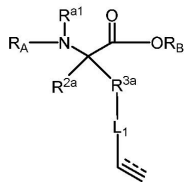
스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드는

[0529]

(a) 하기 화학식 iii의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;

[0530]

<화학식 iii>

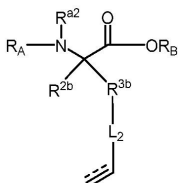


[0531]

(b) 하기 화학식 v의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계; 및

[0533]

<화학식 v>



[0534]

(c) 화학식 iii 및 v의 아미노산 및 α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편을 커플링시키는 단계

[0535]

를 포함하여, 화학식 iii 또는 iv의 폴리펩티드로부터 제조될 수 있다.

[0536]

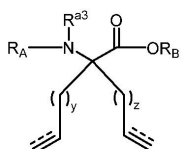
일부 실시양태에서, 방법은

[0537]

(d) 하기 화학식 iv-a의 비스-아미노산을 제공하는 단계;

[0538]

<화학식 iv-a>



[0540]

(e) 화학식 iii, v 및 iv-a의 아미노산, 및 α-CT 폴리펩티드의 적어도 1개의 절편을 커플링시키는 단계

[0541]

를 추가로 포함한다.

[0542]

일부 실시양태에서, (c) 또는 (e)의 커플링 단계는 폐환 복분해이다. 일부 실시양태에서, ROM은 촉매의 존재

[0543]

하에 수행된다. 일부 실시양태에서, ROM 측매는 루테튬 측매이다.

[0544]

본원에 사용된 바와 같이, α -CT 폴리펩티드의 절편은 단일 아미노산, 또는 1개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열일 수 있다. 일부 실시양태에서, α -CT 폴리펩티드의 절편은 TFED, LHN VVF, FED, LHN VVFV, TFED, LHN, VFV, TFE, YLHN VVFV, TFEDYLHN, VFV, TFEDYLHNAAFV, SSFRKTFED, VFVW, S, FRKTFE, YLHN VVFVW, SS, RKT FED, LHN VVFVW, SFR, TFEDYLHN VVFV, W, SSFRKTFED, FRKTFE, YLHN VVFV, 및 LHN VVFVW로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 α -CT 폴리펩티드의 절편은 또 다른 천연 또는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 일부 실시양태에서, α -CT 폴리펩티드의 절편의 변형은 (a) IR에 접촉하는 펩티드의 면 상의 잔기의 치환; (b) N- 또는 C-말단 단부에서의 잔기의 결실; (c) N- 및/또는 C-말단 단부에서의 잔기의 삽입; (d) 역방향 서열- 및 키랄성의 펩티드를 포함하는 레트로(retro)-인버소(inverso) 서열-변형 (Jameson et al., Nature, 368: 744-746, 1994; Brady et al., Nature, 368: 692-693, 1994) (D-거울상 이성질체 및 역 합성의 조합의 순 결과는 각각의 아미드 결합에서의 카르보닐 및 아미노 기의 위치가 뒤바뀌는 반면에 각각의 알파 탄소에서의 측쇄의 위치는 보존된다는 것이다. 예를 들어, 펩티드 모델이 서열 ABC를 갖는 L-아미노산으로 형성된 펩티드인 경우에, D-아미노산으로 형성된 레트로-인버소 펩티드 유사체는 서열 CBA를 가질 것이다); 또는 (e) (a)-(d) 중 임의의 것의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 실시양태에서, α -CT 관련 폴리펩티드는 천연 α -CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 또는 최대 12개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 예시적인 실시양태에서, α -CT 관련 폴리펩티드는 천연 α -CT 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개, 또는 최대 11개, 최대 12개, 최대 13개, 최대 14개, 최대 15개, 최대 16개, 최대 17개, 최대 18개, 최대 19개, 또는 최대 20개의 아미노산 변형, 예를 들어 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, α -CT 절편은 결합 포켓 내의 α -CT 서열의 잔기 704 내지 715이다. 일부 실시양태에서, α -CT 절편은 결합 포켓 내의 α -CT 서열의 변형된 잔기 704 내지 715이다.

[0545]

본원에 사용된 보존적 치환은 소수성 아미노산을 소수성 아미노산으로, 거대 아미노산을 거대 아미노산으로, 친수성 아미노산을 친수성 아미노산으로 치환하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비-보존적 치환은 활성에 요구되지 않는 위치에 비-자연 발생 아미노산을 삽입하는 것을 포함한다.

[0546]

다양한 생화학적 및 구조적 접근법이 본 발명의 폴리펩티드 내에서 올레핀 모이어티를 갖는 비천연 아미노산으로의 치환에 바람직한 부위를 선택하는데 이용될 수 있다. 폴리펩티드 쇠의 임의의 위치가 비-자연 아미노산을 혼입시키기 위한 선택에 적합하며 선택은 임의의 특정한 바람직한 목적을 위해 또는 특정한 바람직한 목적 없이 합리적 설계를 기초로 하거나 또는 무작위 선택에 의할 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 용이하게 명백하다. 바람직한 부위의 선택은 임의의 바람직한 특성 또는 활성을 갖는 α -CT 유사체의 생산, 예를 들어 비제한적으로 효능제, 초-효능제, 역 효능제, 길항제, 수용체 결합 조절제, 수용체 활성 조절제, 이량체 또는 다량체 형성, 천연 분자와 비교하여 활성 또는 특성에 대한 무변화, 또는 폴리펩티드의 임의의 물리적 또는 화학적 특성 예컨대 용해도, 응집 또는 안정성의 조작을 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드의 생물학적 활성에 요구되는 폴리펩티드에서의 위치는 관련 기술분야에 공지된 점 돌연변이 분석, 알라닌 스캐닝, 포화 돌연변이 유발 및 생물학적 활성에 대한 스크리닝, 또는 상동체 스캐닝 방법을 이용하여 확인될 수 있다. 생물활성에 있어서 중요한 잔기, 제약 안정성과 관련된 잔기, 항체 에피토프, 또는 수용체 또는 해파린 결합 잔기는 돌연변이될 수 있다. 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,580,723; 5,834,250; 6,013,478; 6,428,954; 및 6,451,561에는 표적 물질을 갖는 폴리펩티드의 활성에 영향을 미치는 활성 도메인을 확인하는 것에 의한 폴리펩티드의 구조 및 기능의 체계적 분석 방법이 기재되어 있다. 알라닌 또는 상동체 스캐닝 돌연변이유발에 의해 생물학적 활성에 대해 중요한 것으로 확인된 것들 이외의 잔기는 폴리펩티드에 대해 추구되는 목적 활성에 따라 비-자연 코딩된 아미노산으로의 치환을 위한 우수한 후보일 수 있다. 대안적으로, 생물학적 활성에 중요한 것으로 확인된 부위는 또한, 다시 폴리펩티드에 대해 추구되는 목적 활성에 따라 비천연 아미노산으로의 치환을 위한 우수한 후보일 수 있다. 또 다른 대안은, 단순히 폴리펩티드 쇠 상의 각각의 위치에서의 비천연 아미노산으로의 연속 치환을 생성하고 폴리펩티드의 활성에 대한 효과를 관찰하는 것일 것이다. 임의의 폴리펩티드 내로의 비천연 아미노산을 사용한 치환을 위한 위치를 선택하기 위한 임의의 수단, 기술 또는 방법이 본 발명의 용도에 적합하다는 것은 통상의 기술자에게 용이하게 명백하다.

[0547]

화학적 I-1, I-2, II-1 또는 II-2의 폴리펩티드는 조합 합성 방법 및 목적 활성 (예를 들어, 인슐린 수용체 결합)에 대한 스크리닝에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 표적 단백질 (예를 들어 인슐린 또는 인슐린 수용체)을 갖는 비드 및 형광 염료가 본 발명의 폴리펩티드와 혼합된다. 이러한 폴리펩티드와 상호작용하는 비드는

이어서 구조/서열 결정을 위해 단리 및 확인된다.

- [0548] 화학식 I-1, I-2, II-1 또는 II-2의 폴리펩티드는 표적 단백질 (예를 들어 인슐린 수용체)에 대한 결합에 대해 (예를 들어 파지 디스플레이를 이용하여) 스크리닝될 수 있다. 치료적 관심 대상 표적에 높은 특이성 및 친화도로 결합하는 약물 후보를 신속하게 확인하기 위한 파지 디스플레이는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다 (Bratkovic et al., Appl. Biochem. Biotechnol., 2005, 127(2): 125-131; Bratkovic T et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 332(3): 897-903; Bratkovic T et al., J. Lipid Res., 2005, 46(7): 1512-1516).
- [0549] 일부 실시양태에서, X_{A1} 및 X_{A14} 는 화학식 I-1의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{A1} , X_{A2} , X_{A13} , 및 X_{A14} 는 화학식 I-1의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{A1} , X_{A2} , X_{A3} , X_{A4} , X_{A5} , X_{A10} , X_{A11} , X_{A12} , X_{A13} , 및 X_{A14} 는 화학식 I-1의 폴리펩티드에 부재한다.
- [0550] 일부 실시양태에서, X_{B1} 및 X_{B14} 는 화학식 II의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{B1} , X_{B2} , X_{B13} , 및 X_{B14} 는 화학식 II의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{B1} , X_{B2} , X_{B3} , X_{B4} , X_{B5} , X_{B10} , X_{B11} , X_{B12} , X_{B13} , 및 X_{B14} 는 화학식 II-1의 폴리펩티드에 부재한다.
- [0551] 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A2} , X_{A5} , X_{A6} , X_{A10} , 또는 X_{A13} 은 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A2} , X_{A5} , X_{A6} , X_{A10} , 또는 X_{A13} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A2} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A2} 는 T이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A5} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A5} 는 D이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A6} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A6} 은 Y이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A10} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A10} 은 V이다. 화학식 I-1의 일부 실시양태에서, X_{A13} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 일부 실시양태에서, X_{A13} 은 V이다.
- [0552] 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B2} , X_{B5} , X_{B6} , X_{B10} , 또는 X_{B13} 은 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B2} , X_{B5} , X_{B6} , X_{B10} , 또는 X_{B13} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B2} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B2} 는 T이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B5} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B5} 는 D이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B6} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B6} 은 Y이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B10} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B10} 은 V이다. 화학식 II-1의 일부 실시양태에서, X_{B13} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 일부 실시양태에서, X_{B13} 은 V이다.
- [0553] 일부 실시양태에서, X_{C1} 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C19} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C2} , X_{C19} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C11} , X_{C15} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C3} , X_{C10} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C4} , X_{C11} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{C1} , X_{C2} , X_{C6} , 및 X_{C20} 은 화학식 I-2의 폴리펩티드에 부재한다.
- [0554] 일부 실시양태에서, X_{D1} 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D19} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D2} , X_{D19} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D11} , X_{D15} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D3} , X_{D10} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D4} ,

X_{D11} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다. 일부 실시양태에서, X_{D1} , X_{D2} , X_{D6} , 및 X_{D20} 은 화학식 II-2의 폴리펩티드에 부재한다.

[0555]

화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C2} , X_{C3} , X_{C4} , X_{C6} , X_{C10} , X_{C11} , 또는 X_{C15} 는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C2} , X_{C3} , X_{C4} , X_{C6} , X_{C10} , X_{C11} , 또는 X_{C15} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C2} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C2} 는 S이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C3} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C3} 는 S이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C4} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C4} 는 F이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C6} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C6} 은 K이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C10} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C10} 은 D이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C11} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C11} 은 Y이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C15} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 I-2의 일부 실시양태에서, X_{C15} 는 V 또는 A이다.

[0556]

화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D2} , X_{D3} , X_{D4} , X_{D6} , X_{D10} , X_{D11} , 또는 X_{D15} 는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D2} , X_{D3} , X_{D4} , X_{D6} , X_{D10} , X_{D11} , 또는 X_{D15} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D2} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D2} 는 S이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D2} 는 T이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D3} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D3} 은 S이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D3} 은 T이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D4} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D4} 는 F이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D4} 는 Y이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D4} 는 W이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D6} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D6} 은 K이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D6} 은 R이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D6} 은 H이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D10} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D10} 은 D이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D10} 은 E이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D11} 은 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D11} 은 Y이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D11} 은 F이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D11} 은 W이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D15} 는 임의의 자연-발생 아미노산이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D15} 는 V이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D15} 는 A이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D15} 는 I이다. 화학식 II-2의 일부 실시양태에서, X_{D15} 는 L이다.

[0557]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드의 스테이플링 후에, 방법은 가교된 펩티드의 불포화 스테이플 또는 스티치의 추가의 합성 변형을 추가로 포함한다. 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드에 대한 임의의 화학적 또는 생물학적 변형이 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형은 폴리펩티드의 Alloc 모이어티 상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 변형은 스테이플드 펩티드로부터의 Alloc 모이어티로부터 CO_2 를 압출한다. 일부 실시양태에서, CO_2 압출은 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시양태에서, CO_2 압출은 $Pd(PPh_3)_4$ 의 존재 하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 변형은 스테이플 또는 스티치의 아마이드 기 상에서의 알킬화를 포함한다.

[0558]

일부 실시양태에서, 스테이플드 또는 스티치드 펩티드의 추가의 변형은 합성적으로 변형된 폴리펩티드가 제공되도록 하는 복분해 반응으로부터 제공된 이중 결합에 대한 환원, 산화, 및 친핵성 또는 친전자성 부가를 포함한다. 다른 변형은 스테이플드 폴리펩티드의 접합, 또는 스테이플드 폴리펩티드 스캐폴드 상의 임의의 곳, 예를 들어, 예컨대 스테이플드 폴리펩티드의 N-말단, 스테이플드 폴리펩티드의 C-말단, 스테이플드 폴리펩티드의 아미노산 측쇄, 또는 1개 이상의 변형 또는 비변형된 스테이플드 부위에서의 (즉, 스테이플에 대한) 치료 활성제, 표지, 또는 진단제를 사용한 스테이플드 폴리펩티드의 합성적 변형을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 펩티드

또는 치료 활성제를 세포, 조직, 또는 기관으로 전달하는데 유용할 수 있다. 이러한 변형은, 일부 실시양태에서, 특정한 유형의 세포 또는 조직에 대한 표적화를 가능하게 할 수 있다.

[0559]

폴리펩티드의 스테이플 또는 스티치는 추가의 합성적 변형(들)을 추가로 포함할 수 있다. 임의의 화학적 또는 생물학적 변형이 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 스테이플 또는 스티치는 Alloc 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형은 폴리펩티드의 Alloc 모이어티 상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 변형은 스테이플드 펩티드로부터의 Alloc 모이어티로부터 CO₂를 압출한다. 일부 실시양태에서, CO₂ 압출은 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시양태에서, CO₂ 압출은 Pd(PPh₃)₄의 존재 하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 이러한 변형은 합성적으로 변형된 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드가 제공되도록 하는 가교의 복분해 반응으로부터 제공된 이중 결합에 대한 환원, 산화, 및 친핵성 또는 친전자성 부가를 포함한다. 통상의 기술자는 매우 다양한 조건이 이러한 변환을 촉진하기 위해 사용될 수 있으며, 따라서 매우 다양한 조건이 계획된다는 것을 인지할 것이고; 일반적으로, 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001; Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Carey and Sundberg, 3rd Edition, Plenum Press, New York, 1993; 및 Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999]을 참조하며, 이들 각각의 전문은 이로써 본원에 참조로 포함된다. 다른 실시양태에서, 폴리펩티드의 스테이플(들)은 추가로 변형되지 않는다.

[0560]

일부 실시양태에서, 스테이플 또는 스티치는 이중 결합을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형은 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드의 이중 결합 상에서 수행된다. 예시적인 조건은 이중 결합과 반응성인 임의의 시약일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시약은 예를 들어 수소화, 오스밀화, 히드록실화 (모노- 또는 디-), 아미노화, 할로젠화, 고리화첨가 (예를 들어, 시클로프로판화, 아지리딘화, 에폭시화), 옥시-수산화, 및/또는 히드로보론화 반응을 통해 이중 결합과 반응하여 관능화 단일 결합을 제공할 수 있다. 통상의 기술자가 분명히 인지하는 바와 같이, 이들 상가-기재된 변환은 특정한 안정화된 구조 및 바람직한 생물학적 상호작용과 상용성인 관능기를 도입할 것이고; 이러한 관능기는 수소; 치환 또는 비치환된 지방족; 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 티올, 할로; 시아노; 니트로; 아지도; 이미노; 옥소 및 티오옥소를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0561]

다른 변형은 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드의 접합, 또는 폴리펩티드 스캐폴드 상의 임의의 곳, 예를 들어, 예컨대 폴리펩티드의 N-말단, 폴리펩티드의 C-말단, 폴리펩티드의 아미노산 측쇄, 또는 1개 이상의 변형 또는 비변형된 스테이플드 부위에서 생물학적 활성제, 표지, 표적화 모이어티, 진단제를 사용하여 합성적으로 변형된 스테이플드 폴리펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 변형은 펩티드 또는 생물학적 활성제를 세포, 조직, 또는 기관으로 전달하는데 유용할 수 있다. 이러한 변형은 특정한 유형의 세포 또는 조직에 대한 안정화된 폴리펩티드의 표적화를 가능하게 할 수 있다. 작용제 (예를 들어, 표지, 진단제, 생물학적 활성제, 표적화 모이어티)를 스테이플드 폴리펩티드에 접합시키는 것은 각종 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 작용제는 스테이플링 부위에서 폴리펩티드에, 또는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 직접 또는 간접적으로 공유 접합될 수 있다. 대안적으로, 작용제는 스테이플링 부위에서 폴리펩티드에, 또는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에, 또는 폴리펩티드 상의 임의의 다른 부위에 직접 또는 간접적으로 비공유 접합될 수 있다. 간접 공유 접합은 하나 이상의 공유 결합에 의한 것이다. 간접 비-공유 접합은 하나 이상의 비-공유 상호작용에 의한 것이다. 접합은 또한 비-공유 및 공유 상호작용의 조합을 통한 것일 수 있다. 작용제는 또한 링커를 통해 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 임의의 개수의 공유 결합이 본 발명의 폴리펩티드에 생물학적 활성제 및/또는 진단제를 접합시키는데 사용될 수 있다. 이러한 결합은 아마이드 연결, 에스테르 연결, 디설피드 연결, 탄소-탄소 결합, 카르바메이트 연결, 카르보네이트 연결, 우레아 연결, 히드라지드 연결 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합은 생리학적 조건 하에 절단가능하다 (예를 들어, 효소적으로 절단가능하거나, 높은 또는 낮은 pH, 열, 광, 초음파, X선 등에 의해 절단가능함). 그러나, 일부 실시양태에서, 결합은 절단가능하지 않다.

[0562]

또한, 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드는 단백질, 예를 들어 재조합 단백질에 직접 또는 간접적으로 라이게이션, 예를 들어 공유 접합되어 이관능성 폴리펩티드를 제공할 수 있다. 예를 들어, PCT/US2009/004260을 참조한다. 예를 들어, 폴리펩티드의 하나의 도메인, 예컨대 알파-나선은 IR에 결합하는 표적화 모이어티로서 작용하고; 표적화 도메인은 IR에 매우 근접하여 있거나 IR에 매우 근접하게 또 다른 생체분자를 동원하는 펩티드 또는 단백질에 접합된다.

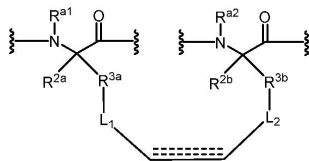
[0563] 일부 실시양태에서, 추가의 변형은 PEG화이다. 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드의 PEG화는 관련 기술분야에 공지된 임의의 PEG화 반응을 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 반응은 예를 들어 하기 참고문헌: [Francis et al., (1992), Focus on Growth Factors 3: 4-10]; 유럽 특허 번호 0 154 316 및 0 401 384; 및 미국 특허 번호 4,179,337에 기재되어 있다. 예를 들어 PEG화는 본원에 기재된 바와 같은 반응성 폴리에틸렌 글리콜 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행될 수 있다. 아실화 반응을 위해, 선택된 중합체는 단일 반응성 에스테르 기를 가져야 한다. 환원성 알킬화를 위해, 선택된 중합체는 단일 반응성 알데히드 기를 가져야 한다. 반응성 알데히드는, 예를 들어 물 안정성인 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드, 또는 그의 모노 C₁₋₁₀ 알콕시 또는 아릴옥시 유도체이다 (예를 들어 미국 특허 번호 5,252,714 참조).

[0564] 일부 실시양태에서, 단계 (c) 또는 (e)에서 사용된 알파-아미노산은 천연 또는 비천연 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 단계 (c) 또는 (e)에서 사용된 알파-아미노산은 독립적으로 G, A, V, L, I, M, F, W, P, S, T, C, Y, N, Q, D, E, K, R, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단계 (c) 또는 (e)에서 사용된 알파-아미노산은 독립적으로 T, F, E, D, Y, L, H, N, V, V, F, 및 V로부터 선택된다.

[0565] 스테이플드 또는 스티치드 펩티드의 제조 및 부가 변형의 일반적 방법은 미국 특허 번호 7,192,713; 7,723,469; 7,786,072; 미국 특허 출원 공개 번호 2010-0184645; 2010-0168388; 2010-0081611; 2009-0176964; 2009-0149630; 및 2006-0008848; PCT 출원 공개 번호 WO 2010/011313; WO 2008/121767; WO 2008/095063; WO 2008/061192; 및 WO 2005/044839, 뿐만 아니라 PCT 출원 번호 PCT/US2014/025544에 기재되어 있고; 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

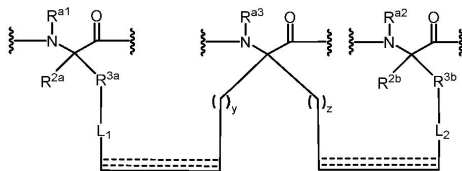
[0566] q1, q2, 및 q3이 0인 화학식 i 및 ii의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 i-a 및 ii-a의 아미노산이 제공된다.

[0567] <화학식 i-a>



[0568]

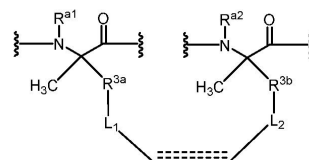
[0569] <화학식 ii-a>



[0570]

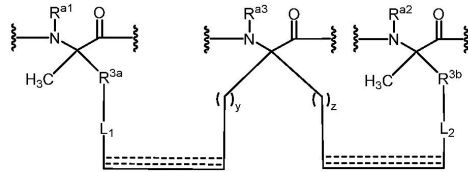
[0571] R^{2a} 및 R^{2b}가 메틸인 화학식 i-a 또는 ii-a의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 i-b 또는 ii-b의 아미노산이 제공된다.

[0572] <화학식 i-b>



[0573]

[0574] <화학식 ii-b>



[0575]

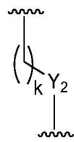
[0576] 화학식 ii-b의 일부 실시양태에서, R^{3a} 는 하기 화학식 G-1을 갖고 R^{3b} 는 하기 화학식 G-6을 갖는다. R^{3a} 가 화학식 G-1을 갖고, R^{3b} 가 화학식 G-6을 갖고, Y_1 , L_1 , Y_2 , 및 L_2 가 결합이고, ----- 이 이중 결합에 상응하는 화학식 ii-b의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 i-c의 스테이플이 제공된다.

[0577] <화학식 G-1>



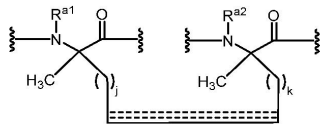
[0578]

[0579] <화학식 G-6>



[0580]

[0581] <화학식 i-c>



[0582]

[0583] 상기 식에서, j 및 k는 본원에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 1이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 2이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 3이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 4이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 5이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 6이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 7이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 8이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 9이다. 일부 실시양태에서, j 및 k는 둘 다 10이다. j 및 k 둘 다 3인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₅-A₅로 지칭된다. j 및 k 둘 다 6인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₈-A₈로 지칭된다. j가 3이고 k가 6인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₅-A₈로 지칭된다. j가 6이고 k가 3인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₈-A₅로 지칭된다.

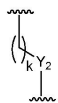
[0584] 화학식 ii-b의 일부 실시양태에서, R^{3a} 는 하기 화학식 G-1을 갖고 R^{3b} 는 하기 화학식 G-6을 갖는다. R^{3a} 가 화학식 G-1을 갖고, R^{3b} 가 화학식 G-6을 갖고, Y_1 , L_1 , Y_2 , 및 L_2 가 결합이고, ----- 이 단일 또는 이중 결합에 상응하는 화학식 ii-b의 일부 실시양태에서, 하기 화학식 iv-c의 스티치가 제공된다.

[0585] <화학식 G-1>



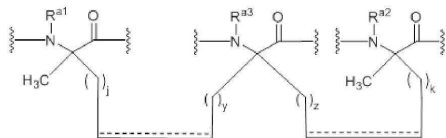
[0586]

[0587] <화학식 G-6>



[0588]

[0589] <화학식 ii-c>

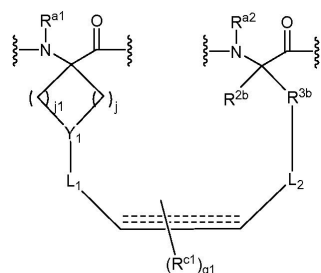


[0590]

[0591] 상기 식에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 1이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 2이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 3이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 4이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 5이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 j, k, y, 및 z는 6이다. 각 경우의 j, k, y, 및 z가 3인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₅-B₅-A₅로 지칭된다. 각 경우의 j, k, y, 및 z가 6인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₈-B₈-A₈로 지칭된다. 각 경우의 j, y, 및 z가 3이고 k가 6인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₅-B₅-A₈로 지칭된다. 각 경우의 j, y, 및 z가 6이고 k가 3인 경우에, 아미노산은 스테이플드 A₈-B₈-A₅로 지칭된다.

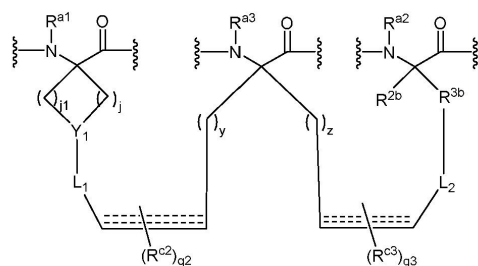
[0592] 일부 실시양태에서, 화학식 i 또는 ii의 가교된 아미노산은 하기 화학식 i-d, ii-d, i-e, 또는 ii-e를 갖는다.

[0593] <화학식 i-d>



[0594]

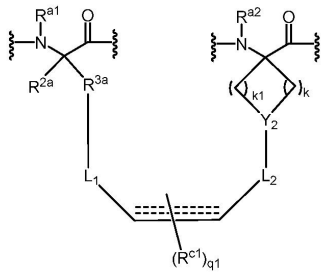
[0595] <화학식 ii-d>



[0596]

[0597]

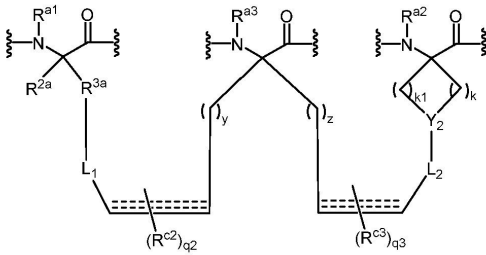
<화학식 i-e>



[0598]

[0599]

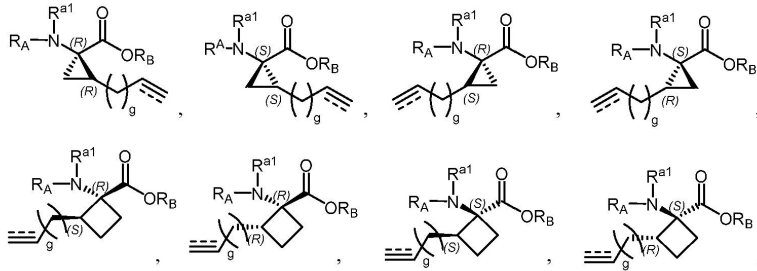
<화학식 ii-e>



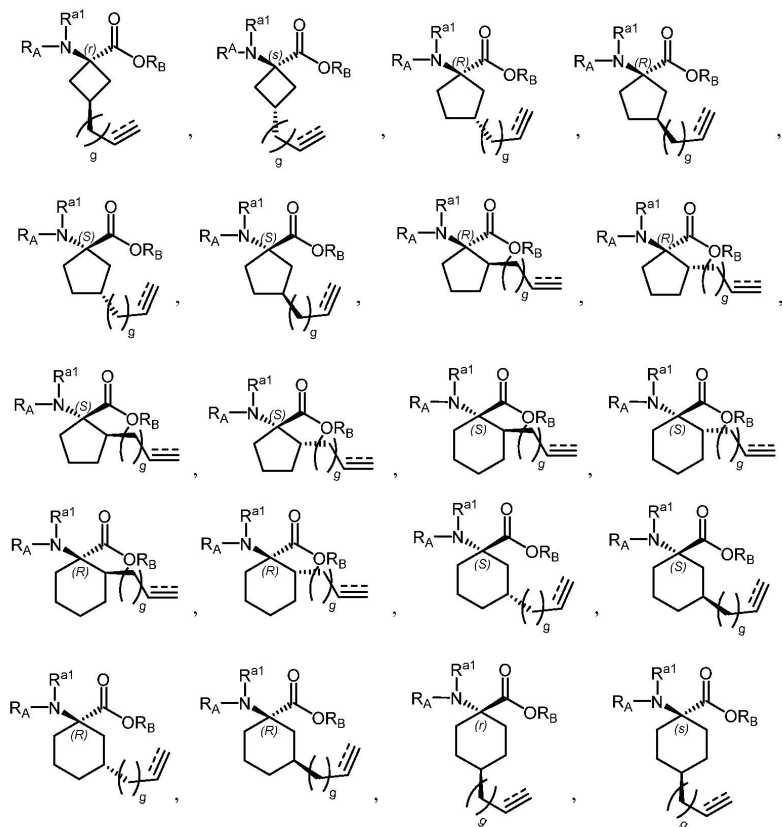
[0600]

[0601]

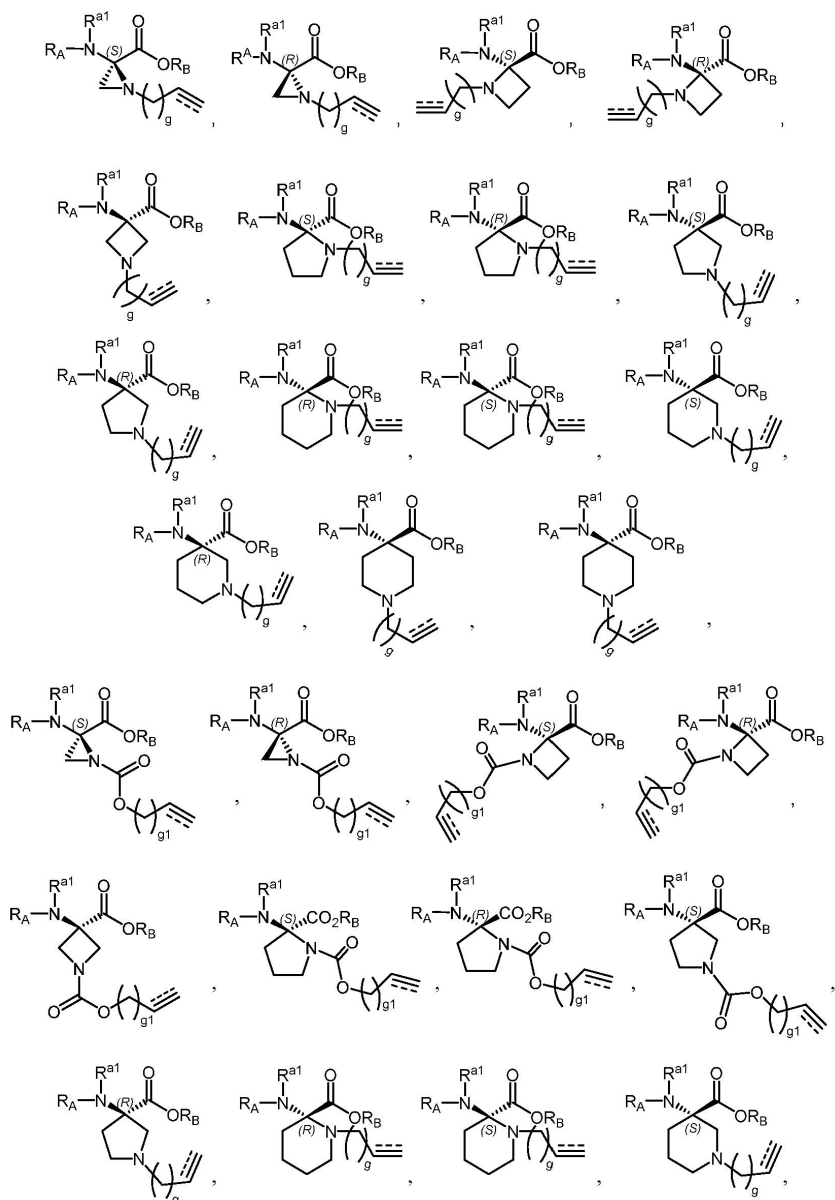
일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산은 하기 화학식:



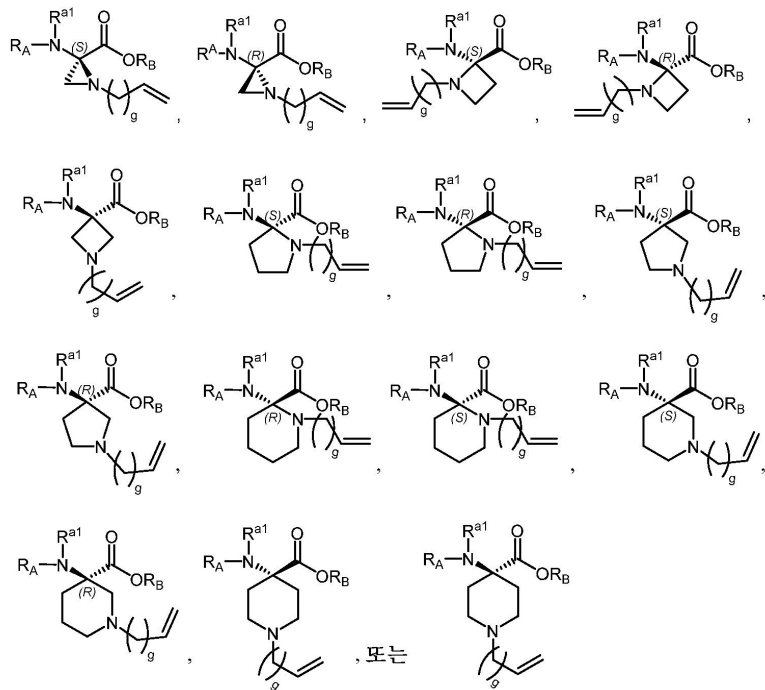
[0602]



[0603]

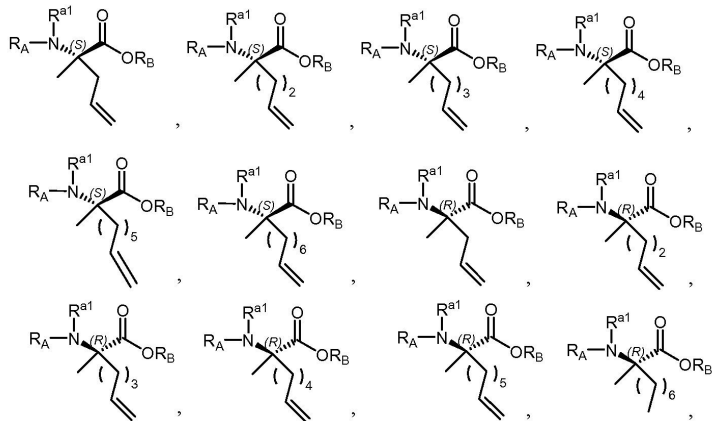


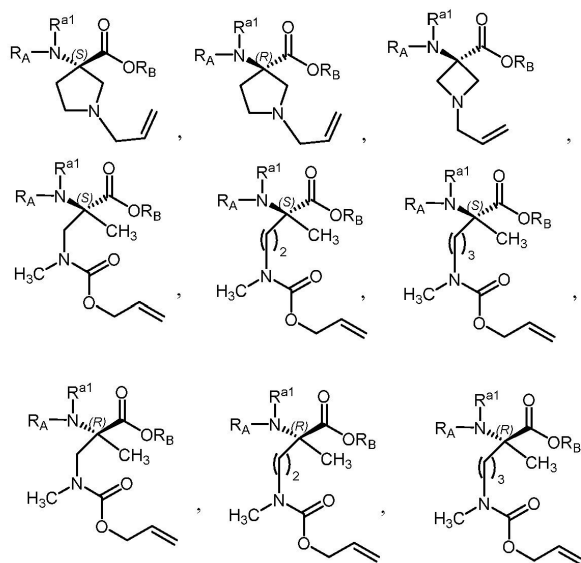
[0604]



[0606] 및 그의 염 중 하나이다.

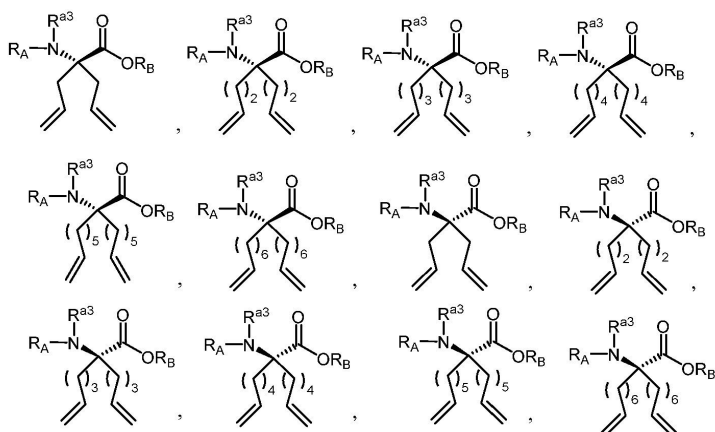
[0607] 일부 실시양태에서, 화학식 iii의 아미노산은 하기 화학식:





중 하나이다.

일부 실시양태에서, 화학식 iv의 아미노산은 하기 화학식:

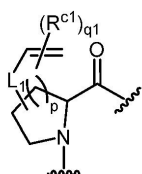


중 하나이다.

Pro-lock

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 전구체 폴리펩티드는 화학식 iii의 아미노산을 대체하여 또는 그에 더하여 하기 화학식 vi의 아미노산을 포함한다.

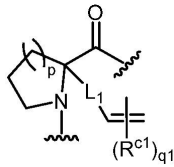
<화학식 vi>



상기 식에서, p는 1 또는 2이고, L₁, R^{c1}, 및 q₁은 본원에 정의된 바와 같다.

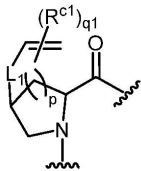
특정 추가 실시양태에서, 화학식 vi의 아미노산은 하기 화학식 vi-a 또는 vi-b를 갖는다.

[0620] <화학식 vi-a>



[0621]

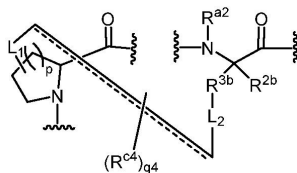
[0622] <화학식 vi-b>



[0623]

[0624] 일부 실시양태에서, 화학식 vi 및 iii의 아미노산을 포함하는 전구체 폴리펩티드는, 폐환 복분해 촉매와의 접촉시에, 하기 화학식 vi의 스테이플드 폴리펩티드를 생성한다.

[0625] <화학식 vii>

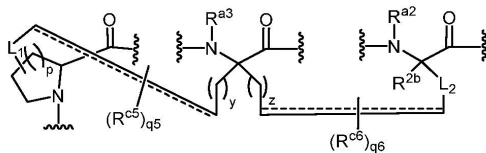


[0626]

[0627] 상기 식에서, p는 1 또는 2이고, L₁, L₂, R^{3b}, R^{2b}, R^{a2}, R^{c4}, p, 및 q₄는 본원에 정의된 바와 같다.

[0628] 일부 실시양태에서, 화학식 vi, iii, 및 iv의 아미노산을 포함하는 전구체 폴리펩티드는, 폐환 복분해 촉매와의 접촉시에, 하기 화학식 viii의 스티치드 폴리펩티드를 생성한다.

[0629] <화학식 vii>



[0630]

[0631] 상기 식에서, p는 1 또는 2이고, L₁, L₂, R^{2b}, R^{a2}, R^{a3}, R^{c5}, R^{c6}, q₅, q₆, R^{c5}, 및 R^{c6}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0632] 일부 실시양태에서, "Pro-lock" 모티프는 폴리펩티드의 N-말단에 위치한다.

[0633] 인슐린 유사체

[0634] 본 개시내용은 또한 인슐린의 모티프 및 인슐린 감작제 αCT 폴리펩티드가 조합된 인슐린 유사체를 제공한다. 본원에 제공된 인슐린 유사체는 IR에 대한 높은 결합 친화도를 보여주며, 이로써 IR의 활성 입체형태를 확장시킨다. 제공된 인슐린 유사체는

[0635] (i) 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드;

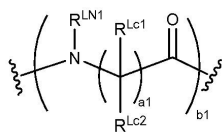
[0636] (ii) 인슐린 A-쇄 폴리펩티드; 및

[0637] (ii) 인슐린 B-쇄 폴리펩티드

[0638] 를 포함하며;

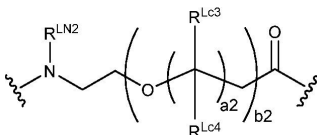
- [0639] 여기서
- [0640] 폴리펩티드는 링커를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 연결되고;
- [0641] 링커는 임의로 치환된 알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아르알킬렌-C(=O)-, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌-C(=O)-이다.
- [0642] 제공된 인슐린 유사체는 임의의 척추동물 인슐린의 유사체, 또는 관련 기술분야에 공지된 융합된 A-쇄 및 B-쇄를 함유하는 인슐린 유사체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 인슐린 유사체는 포유동물 인슐린 유사체 예컨대 인간, 무린, 설치류, 소, 말 또는 개 인슐린 유사체이다. 다른 실시양태에서, 인슐린 유사체는 양, 고래, 래트, 코끼리, 기니 피그 또는 친칠라 인슐린의 유사체이다.
- [0643] 일부 실시양태에서, 제공된 인슐린 유사체는 야생형 인간 인슐린의 등전점과 유사하거나 또는 더 낮은 등전점을 갖고, 이로써 중성 pH 조건에서 단백질의 용해도를 보존한다.
- [0644] 제공된 인슐린 유사체가 또한 인간 인슐린 이외에도, 기존 인슐린 유사체, 변형된 인슐린, 또는 다양한 제약 제제, 예컨대 속효성 인슐린, NPH 인슐린, 렌테 인슐린 또는 울트라렌테 인슐린에 존재하는 임의의 다수의 변화를 이용할 수 있다는 것이 추가로 계획된다. 제공된 인슐린 유사체는 또한, 치환 Asp^{B10}, Lys^{B28} 및 Pro^{B29} 또는 Asp^{B9} 치환을 함유하는 DKP-인슐린과 같은, 임상적으로 사용되지 않더라도 실험적으로 여전히 유용한 인간 인슐린의 유사체에 존재하는 치환을 함유할 수 있다. 그러나, 본 발명은 인간 인슐린 및 그의 유사체로 제한되지는 않는다. 이들 치환이 또한 비제한적 예로서, 동물 인슐린 예컨대 돼지, 소, 말 및 개 인슐린에서 이루어질 수 있는 것으로 또한 계획된다. 또한, 인간과 동물 인슐린 사이의 유사성, 및 인간 당뇨병 환자에서의 과거 동물 인슐린의 사용을 고려하여, 인슐린의 서열에서의 다른 부차적 변형이 도입될 수 있으며, 특히 이들 치환이 "보존적" 치환으로 간주된다는 것이 또한 계획된다. 일부 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드는 인간 인슐린이다. 일부 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드 및 B-쇄 폴리펩티드는 천연 인간 인슐린이다. 일부 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드는 GIVEQCASVCSLYQLENYCN의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 A-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: GIVEQCCTSI CSLYQLENYCN을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: FVNQHLCGDLHLEALYLVCGERGFFYTPKT를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 B-쇄 폴리펩티드는 아미노산 서열: FVNQHLCGDLHLEALYLVCGERGFFYTKPT를 포함한다.
- [0645] 일부 실시양태에서, 제공된 인슐린 유사체는 적어도 1개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 공유 연결된 인슐린 B-쇄 폴리펩티드를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제공된 인슐린 유사체는 2개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 A-쇄 폴리펩티드에 공유 연결된 인슐린 B-쇄 폴리펩티드를 갖는다.
- [0646] 링커는 스테이플드 또는 스티치드 펩티드 및 인슐린 A-쇄를 부착시키기 위해 쇄의 각각의 말단에 연결 관능기를 함유하는 선형 친수성 중합체 쇄이다. 일부 실시양태에서, 링커는 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 및 인슐린 A-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산에 부착된다. 일부 실시양태에서, 인슐린 유사체의 링커는 임의로 치환된 알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로알키닐렌-C(=O)-, 임의로 치환된 시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 헤테로아릴렌-C(=O)-, 임의로 치환된 아르알킬렌-C(=O)- 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌-C(=O)-이다. 일부 실시양태에서, 링커는 폴리글리신, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리메타크릴아미드, 폴리히드록시 에틸아크릴레이트, 폴리히드록시프로필메타크릴레이트, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산 또는 폴리옥시알케인이다. 일부 실시양태에서, 링커는 폴리글리신 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, 링커는 하기 화학식 L-1 내지 화학식 L-3 중 하나이다.

[0647] <화학식 L-1>



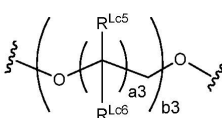
[0648]

[0649] <화학식 L-2>



[0650]

[0651] <화학식 L-3>



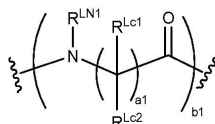
[0652]

[0653] 상기 식에서,

[0654] 각각의 R^{LN1} 또는 R^{LN2} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 질소 보호기이고;

[0655] 각각의 R^{Lc1} , R^{Lc2} , R^{Lc3} , R^{Lc4} , R^{Lc5} , 및 R^{Lc6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고;

[0656] 각각의 a1, a2, a3, b1, b2, 및 b3은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.



[0657] 일부 실시양태에서, 링커는 화학식 (L-1)을 갖고, 여기서 R^{LN1} 은 수소; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 질소 보호기이고; 각각의 R^{Lc1} 및 R^{Lc2} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고; 각각의 a1 및 b1은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

[0658] 일부 실시양태에서, R^{LN1} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{LN1} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{LN1} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{LN1} 은 질소 보호기이다. 질소 보호기는 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.

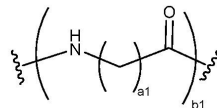
[0659] 일부 실시양태에서, R^{Lc1} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc1} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc1} 은 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc1} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc1} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0660]

일부 실시양태에서, R^{Lc2} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc2} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc2} 는 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc2} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc2} 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

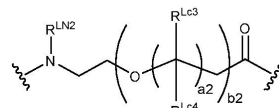
[0661]

일부 실시양태에서, a1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 9이다. 일부 실시양태에서, a1은 10이다. 일부 실시양태에서, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, b1은 9이다. 일부 실시양태에서, b1은 10이다.



[0662]

일부 실시양태에서, 링커는 화학식 (L-1-a)을 갖고, 여기서 각각의 a1 및 b1은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 2이고, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 3이고, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 4이고, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 1이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 2이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 3이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 4이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 5이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 6이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 7이다. 일부 실시양태에서, a1은 5이고, b1은 8이다. 일부 실시양태에서, a1은 1이고, b1은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.



[0663]

일부 실시양태에서, 링커는 화학식 (L-2)을 갖고, 여기서 R^{LN2} 는 수소; 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 질소 보호기이고; 각각의 R^{Lc3} 및 R^{Lc4} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고; 각각의 a2 및 b2는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

[0664]

일부 실시양태에서, R^{LN2} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{LN2} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 질소

보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{LN2} 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{LN2} 는 질소 보호기이다. 질소 보호기는 TBS, TBPS, Bn, BOC, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 또는 Ts이다.

[0665]

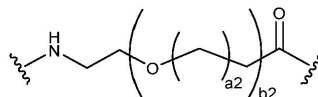
일부 실시양태에서, R^{Lc3} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc3} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc3} 은 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc3} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc3} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0666]

일부 실시양태에서, R^{Lc4} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc4} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc4} 는 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc4} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc4} 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

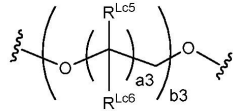
[0667]

일부 실시양태에서, a2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 9이다. 일부 실시양태에서, a2는 10이다. 일부 실시양태에서, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, b2는 9이다. 일부 실시양태에서, b2는 10이다.



[0668]

일부 실시양태에서, 링커는 (L-a-a)이고, 여기서 각각의 a2 및 b2는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 2이고, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 3이고, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 4이고, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 1이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 2이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 3이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 4이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 5이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 6이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 7이다. 일부 실시양태에서, a2는 5이고, b2는 8이다. 일부 실시양태에서, a2는 1이고, b2는 1, 2, 또는 3이다.



[0669]

일부 실시양태에서, 링커는 (L-3)이고, 여기서 각각의 R^{Lc5} 및 R^{Lc6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이고; 각각의 a_3 및 b_3 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

[0670]

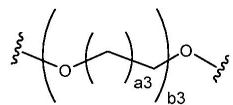
일부 실시양태에서, R^{Lc5} 는 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc5} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc5} 는 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc5} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc5} 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0671]

일부 실시양태에서, R^{Lc6} 은 독립적으로 수소; 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc6} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc6} 은 임의로 치환된 지방족; 임의로 치환된 헤테로지방족; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 아실; 임의로 치환된 히드록실; 임의로 치환된 티올; 임의로 치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로젠; 또는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc6} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{Lc6} 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0672]

일부 실시양태에서, a_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 9이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 10이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 9이다. 일부 실시양태에서, b_3 은 10이다.



[0673]

일부 실시양태에서, 링커는 (L-3-a)이고, 여기서 각각의 a_3 및 b_3 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 1이고, b_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 2이고, b_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 3이고, b_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 1이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 2이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 3이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 4이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 5이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 6이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 7이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 8이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 9이다. 일부 실시양태에서, a_3 은 4이고, b_3 은 10이다.

서, a3은 4이고, b3은 7이다. 일부 실시양태에서, a3은 4이고, b3은 8이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 1이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 2이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 3이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 4이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 5이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 6이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 7이다. 일부 실시양태에서, a3은 5이고, b3은 8이다. 일부 실시양태에서, a3은 1이고, b3은 1, 2, 또는 3이다.

[0674] 제공된 인슐린 유사체는 순차적 접근법 또는 수렴적 접근법에 의해 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 일반적인 순차적 합성 접근법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0675] (a) 본원에 기재된 폴리펩티드의 C-말단 아미노산을 링커와 커플링시켜 폴리펩티드-링커 부가물을 수득하는 단계;

[0676] (b) 단계 (a)로부터의 폴리펩티드-링커 부가물을 인슐린 A-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산과 커플링시켜 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 수득하는 단계; 및

[0677] (c) 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 인슐린 B-쇄 폴리펩티드의 N-말단 아미노산과 커플링시키는 단계.

[0678] 예시된 순차적 합성 접근법이 도 7에 제시된다: SPPS 기술을 이용하여 화학식 I의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드 (즉, 안정화된 αCT 폴리펩티드)의 C-말단 아미노산을 링커와 커플링시켜 폴리펩티드-링커 부가물을 수득하고; 이어서, 표준 SPPS 기술을 이용하여 인슐린 A-쇄를 폴리펩티드-링커 부가물에 융합시킨다. 고체 지지체로부터 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 절단한 후, 폴리펩티드-링커-A-쇄 부가물을 폴딩 조건 하에 인슐린 B-쇄와 함께 인큐베이션하여, 천연 인슐린에서 발견되는 3개의 디설피드 가교를 보유하는 키메라 인슐린/αCT 구축물을 수득한다. 이러한 순차적 접근법은 다양한 화학적 링커를 보유하는 인슐린 유사체의 패널을 향한 직접적 경로를 제공한다.

[0679] 또 다른 예시적인 순차적 접근법은 실릴 클로라이드-설폭사이드 방법이다 (Akaji, K., Fujino, K., Tatsumi, T. & Kiso, Y. Total synthesis of human insulin by regioselective disulfide formation using the silyl chloride-sulfoxide method. J Am Chem Soc 115, 11384-11392 (1993)). 상기 전략에서, 시스테인과 3개의 상이한 직교 티올-보호기 (트리틸, 아세트아미도메틸 및 tert-부틸)의 쌍이 SPPS를 통해 인슐린 A 및 B 쇠 내로 도입된다. 수지로부터의 펩티드의 절단 후에, 직접 디설피드 결합 형성을 위해 한 번에 한 쌍의 티올기가 방출되도록 보호기를 연속적으로 제거한다

[0680] 대안적으로, 제공된 인슐린 유사체는 수렴적 접근법에 의해 합성될 수 있다. 일반적인 수렴적 합성 접근법으로서, 본원에 기재된 인슐린 유사체의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다.

[0681] (a) 제1항의 폴리펩티드의 C-말단 아미노산을 링커와 커플링시켜 폴리펩티드-링커 부가물을 수득하는 단계;

[0682] (b) 인슐린 A-쇄를 적어도 1개의 디설피드 가교를 통해 인슐린 B-쇄와 커플링시켜 A-쇄-B-쇄 부가물을 수득하는 단계;

[0683] (c) 단계 (a)로부터의 폴리펩티드-링커 부가물을 단계 (b)의 A-쇄-B-쇄 부가물의 N-말단 아미노산과 커플링시키는 단계.

[0684] 예시된 수렴적 합성 접근법이 도 8에 제시된다: A-쇄의 N-말단 상에 추가의 시스테인을 보유하는 A-쇄-B-쇄 부가물을 합성하고, 순차적 합성 접근법을 이용하여 폴딩한다. 이어서, 천연 화학적 라이게이션 (NCL)을 이용하여 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드를 A-쇄-B-쇄 부가물의 N-말단 아미노산과 커플링시킴으로써 인슐린 유사체를 제공한다.

[0685] **제약 조성물**

[0686] 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스티치드 또는 스테이플드) 폴리펩티드, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체, 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 어구 "활성 성분"은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 폴리펩티드를 지칭한다.

[0687] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 대한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에도 적합함을 통상의 기술자는 이해할 것이다. 제약 조성물을 다양한 동물에 투여하기에 적합하게 만들기 위해 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형하는 것은 잘 이해되며, 통상의 숙련된 수의과 약물학자는, 존재하는 경우, 단지 일상적인 실험에 의해 이러한 변형을 설

제하고/거나 수행할 수 있다.

- [0688] 본원에 기재된 제약 조성물의 제제는 약리학 업계에서 공지되었거나 이후에 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 정제용 방법은 활성 성분을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 연관시키는 단계를 포함하고, 이어서 필요하고/거나 원하는 경우 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0689] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 다수의 단위 용량으로서 대량으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 분리된 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0690] 본 개시내용의 제약 조성물 내의 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가 성분의 상대량은 치료할 대상체의 정체성, 크기 및/또는 상태에 따라, 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0691] 제약 조성물은, 본원에 사용된 바와 같은, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 목적하는 특정한 투여에 적합한 것으로서 포함하는, 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]은 제약 조성물 제제화에 사용된 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상의 담체 배치가 예컨대 임의의 원하지 않는 생물학적 효과를 제공하거나 다르게는 제약 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 그 유도체와 상용될 수 없는 것을 제외하고, 그 용도는 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0692] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 실시양태에서, 부형제는 인간 및 수의학적 용도로 승인되어 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 것이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 제약 등급이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 약전 (USP), 유럽 약전 (EP), 영국 약전, 및/또는 국제 약전의 표준을 충족한다.
- [0693] 제약 조성물의 제조에 사용된 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 부형제는 임의로 본 발명의 제제에 포함될 수도 있다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 퍼프제는 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.
- [0694] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말화된 당 등, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0695] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 생성물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교된 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 전분 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 에비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물 등, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0696] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드루스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 [규산알루미늄] 및 비검 [규산알루미늄마그네슘]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스성 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [트윈(Tween) 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [트윈 60], 폴리옥

시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 [트윈 80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스팬(Span) 40], 소르비탄 모노스테아레이트 [스팬 60], 소르비탄 트리스테아레이트 [스팬 65], 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트 [스팬 80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [미르즈(Myrg) 45], 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및 솔루톨), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리즈(Brij) 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 올레산나트륨, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 플루로닉(Pluronic) F 68, 폴록사머(Poloxamer) 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐 등 및/또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0697]

예시적인 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당 (예를 들어 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨); 천연 및 합성 검 (예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판워 검, 가티 검, 이사폴 후스쿠스의 점액, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세겔결질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검), 및 라치 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알콜 등; 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0698]

예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 향진균 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제를 포함할 수도 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및 아황산나트륨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 1수화물, 이나트륨 에데테이트, 이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 소듐 에데테이트, 타르타르산, 및 트리소듐 에데테이트를 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 향진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 소르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록시메 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 칼륨 술파이트, 메타중아황산칼륨, 글리칸트 플러스, 페노넝, 메틸파라벤, 저물 115, 게르마벤 II, 네올론, 카톤, 및 에옥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0699]

예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루세프산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원 무함유물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0700]

예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베타네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트 등, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0701]

예시적인 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수야자, 베르가모트, 흑색 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 캐스터, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화

종자, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마 씨, 게라니올, 호박, 포도 종자, 개암, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 망고 종자, 메도우폼 종자, 밉크, 너트맥, 올리브, 오렌지색의 오렌지색 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비 종자, 호박 종자, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0702]

경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로프루푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아수반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 퍼폼제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 가용화제, 예컨대 크레모포르, 알콜, 오일, 변성 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 그의 조합과 혼합된다.

[0703]

주사가능한 제제, 예를 들어 무균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 무균 주사가능한 제제는 비독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 내 용액에서의 무균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수도 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 무균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0704]

주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 무균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0705]

약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 낮은 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하고, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0706]

경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 하나의 불활성 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 습윤제, 예컨대 글리세롤, d) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0707]

유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이러한 부형제로서 사용하는 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 분야에 널리 공지되어 있는 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 장관의 특정 부위에서 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나, 또는 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다.

사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이러한 부형제로서 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수도 있다.

[0708]

활성 성분은 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수도 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시예에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 장관의 특정 부위에서 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나, 또는 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0709]

본 개시내용의 폴리펩티드의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 및/또는 임의의 필요한 보존제 및/또는 요구될 수도 있는 완충제와 혼합된다. 추가로, 본 개시내용은 활성 성분의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가의 이점을 종종 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 예를 들어 활성 성분을 적당한 배지에 용해 및/또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 비울 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 겔에 분산시킴으로써 비율이 제어될 수도 있다.

[0710]

본원에 기재된 피내 제약 조성물을 전달하는데 사용하기에 적합한 장치는 짧은 바늘 장치, 예컨대 미국 특허 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; 및 5,417,662에 기재된 것들을 포함한다. 피내 조성물은 피부 내로의 바늘의 효과적인 침투 깊이를 제한하는 장치, 예컨대 PCT 공개 WO 99/34850에 기재된 것들 및 그의 기능적 등가물에 의해 투여될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 액체 제트 분사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 액체 백신을 진피에 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는, 예를 들어 미국 특허 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; 및 PCT 공개 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 기재되어 있다. 피부의 외부 층을 통해 진피까지 분말 형태의 백신을 가속시키기 위해 압축 기체를 사용하는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 대안적으로 또는 추가로, 통상의 시린지는 피내 투여의 고전적인 맨텍스 방법에 사용될 수 있다.

[0711]

국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반 액체 제제, 예컨대 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전, 예컨대 크림, 연고/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분의 농축이 용매 내 활성 성분의 용해도 한계만큼 높을 수도 있지만, 국소-투여가능한 제제는 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w) 활성 성분을 포함할 수도 있다. 국소 투여를 위한 제제는 본원에 기재된 추가적 성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0712]

제약 작용제의 제제화 및/또는 제조에 있어서 일반적인 고려사항은 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾아볼 수 있다.

[0713]

사용 및 치료 방법

[0714]

본 발명의 폴리펩티드 및 인슐린 유사체는 전형적으로 IR-조절 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 제공된 폴리펩티드는 인슐린 감작제로서, 즉 인슐린에 대한 IR의 감수성을 증진시키는 작용을 한다. 일반적으로, 인슐린 감작제로서의 외인성 α CT 펩티드는 종종 낮은 결합 친화도를 입증하고, 단백질 분해 및 신장 여과에 의한 빠른 클리어런스로 인해 짧은 생체내 반감기를 나타내고, 세포내 표적의 경우에 세포막을 관통할 수 없다 (Jenssen, H. & Aspino, S. I. Serum stability of peptides. Methods Mol Biol 494, 177-186 (2008)). 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드는 천연 생물활성 입체형태의 안정화된 α CT 폴리펩티드이고, IR과의 고친화도 상호작용을 가능하게 하는 "활성" 구조로의 인슐린 내의 가상 입체형태적 이동을 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 안정화된 폴리펩티드는 보다 긴 생체내 반감기 및/또는 개선된 세포 침투 능력을 입증한다.

- [0715] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-15} 내지 약 1.0×10^{-5} M의 EC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-13} 내지 약 1.0×10^{-7} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-12} 내지 약 1.0×10^{-8} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-9} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-8} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안정화된 αCT 폴리펩티드는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-10} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 인슐린의 친화도를 개선한다.
- [0716] 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 부분 또는 완전 IR 효능제 또는 효능작용 활성을 나타내며, 즉 본 발명의 인슐린 유사체는 IR에 결합하여, IR을 활성화시키고, IR-매개 활성화에 대해 효능작용을 한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 IR에 대한 개선된 친화도 및 보다 효율적인 폴딩을 입증한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 유사체는 IR 신호전달 경로의 활성화에 의해 IR 활성을 조절한다.
- [0717] 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-15} 내지 약 1.0×10^{-5} M의 EC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-13} 내지 약 1.0×10^{-7} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-12} 내지 약 1.0×10^{-8} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-9} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-8} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인슐린 유사체는 약 1.0×10^{-11} 내지 약 1.0×10^{-10} M의 IC₅₀ 값으로 IR에 대한 결합 친화도를 나타낸다.
- [0718] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 한 측면에서, 당뇨병성 상태 또는 그의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 (스테이플드 또는 스티치드) 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체를 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병성 상태 또는 그의 합병증을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0719] 본원에 사용된 "당뇨병성 상태"는 당뇨병 및 당뇨병전기를 지칭한다. 당뇨병은 신체가 충분한 인슐린을 생산하지 못하기 때문에, 또는 세포가 생산된 인슐린에 반응하지 않기 때문에 사람이 높은 혈당을 갖게 되는 일군의 대사 질환을 지칭한다. 이러한 높은 혈당은 다뇨 (빈뇨), 다음증 (갈증 증가) 및 대식증 (공복감 증가)의 통상의 증상을 발생시킨다. 여러 유형의 당뇨병이 존재한다. 제1형 당뇨병은 신체가 인슐린을 생산하지 못해 발생하고, 현재 사람에게 인슐린을 주사하거나 또는 인슐린 펌프를 착용하게 할 것을 요구한다. 제2형 당뇨병은 세포가 인슐린을 적절하게 사용하지 못하고, 때때로 절대적 인슐린 결핍이 수반되는 상태인 인슐린 저항성으로 인해 발생한다. 임신성 당뇨병은 이전에 당뇨병 진단을 받은 적이 없는 임신부에서 높은 혈액 글루코스 수준이 발생하는 경우에 생긴다. 당뇨병의 다른 형태는 인슐린 분비의 유전적 결함으로 인한 선천성 당뇨병, 낭성 섬유증-관련 당뇨병, 고용량의 글루코코르티코이드에 의해 유발되는 스테로이드 당뇨병, 및 몇몇 형태의 단일유전자 당뇨병, 예를 들어 연소자의 성인형 당뇨병 (예를 들어, MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)을 포함한다. 당뇨병전기는 사람의 혈액 글루코스 수준이 정상보다는 높지만 당뇨병으로 진단하기에는 충분히 높지 않은 경우에 발생하는 상태를 나타낸다.
- [0720] 모든 형태의 당뇨병은 장기 합병증의 위험을 증가시킨다. 이들은 전형적으로 수년 후에 발생하지만, 그 시점 이전에 달리 진단받은 적이 없는 사람에서의 최초의 증상일 수 있다. 대부분의 장기 합병증은 혈관 손상과 관련된다. 당뇨병은 심혈관 질환 및 대혈관 질환, 예컨대 허혈성 심장 질환 (협심증, 심근경색), 졸중 및 말초 혈관 질환의 위험을 배가시킨다. 당뇨병은 또한 미세혈관 합병증, 예를 들어 소혈관 손상을 일으킨다. 눈의 망막에서의 혈관 형성에 영향을 주는 당뇨병성 망막병증은, 시각적 증상, 시력 감소, 및 잠재적으로는 실명으로

이어질 수 있다. 당뇨병이 신장에 영향을 준 당뇨병성 신병증은, 신장 조직에서의 반흔형성 변화, 소변 내의 단백질의 소량 또는 점진적으로 보다 많은 양의 단백질의 손실, 결국에는 투석을 필요로 하는 만성 신장 질환으로 이어질 수 있다. 당뇨병성 신경병증은 신경계가 당뇨병에 영향을 받아 발생하고, 가장 통상적으로 족부의 무감각, 아린감 및 통증을 유발하며, 또한 변경된 감각으로 인해 피부 손상의 위험이 증가한다. 하지의 혈관 질환과 함께, 신경병증은 치료하기 어렵고 때로는 절단수술을 필요로 할 수 있는 당뇨병-관련 족부 문제, 예를 들어 당뇨병성 족부 궤양의 위험을 유발한다.

[0721] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 한 측면에서, 대상체에게 생리학상 유효량의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 대상체에게 생리학상 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인슐린 수용체의 활성을 조절하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 반응성 IR은 IR-매개 활성 또는 반응의 유도, 촉진, 증진 및/또는 달리 조절에 충분한 양 및 조건 하에 결합된다.

[0722] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 한 측면에서, 혈액 글루코스 수준의 저하를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 혈액 글루코스 수준의 저하를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈액 글루코스 수준을 감소시키는데 사용되는 의학의 제조에 있어서의 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 제공된 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체는 혈액 글루코스 수준을 저하시키는 능력, 예를 들어 지방 세포 지질생성 검정의 결과를 반영하여, 인간 인슐린 수용체-보유 세포에서 인간 인슐린의 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 또는 그 초과 (예를 들어, 약 70-100%)의 혈액 글루코스 저하 능력을 가질 수 있다.

[0723] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 한 측면에서, 인슐린 수용체를 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인슐린 수용체를 활성화시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 인슐린 수용체를 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 인슐린 유사체 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인슐린 수용체를 활성화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인슐린 수용체는 생체내에서 접촉시킨다. 일부 실시양태에서, 인슐린 수용체는 시험관내에서 접촉시킨다.

[0724] 안정화된 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체는 당뇨병성 상태 또는 합병증의 치료에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있다. 요구되는 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 전반적 상태, 감염의 중증도, 특정한 조성물, 그의 투여 방식, 그의 활성 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다.

[0725] 안정화된 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체는 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 제약 조성물의 전체 일일 용법은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 담당의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 유효 용량 수준은 치료할 질환, 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 특정 활성 성분과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 널리 공지된 유사 요인을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[0726] 안정화된 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화된 폴리펩티드는 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 적하제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협측, 경장, 설하를 비롯한 다양한 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 안정화된 폴리펩티드의 특성 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 허용할 수 있는지의 여부)를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 본 개시내용은 약물 전달 과학에서의 진전 가능성을 고려하는 임의의 적절한 경로에 의한 본원에 기재된 바와 같은 다른 제약 조성물의 전달을 포함한다.

[0727] 일부 실시양태에서, 안정화된 폴리펩티드 또는 인슐린 유사체는 원하는 치료 효과를 얻기 위해 1일당 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내

지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg (대상체 체중)을 1일 1회 이상 투여로 전달하기에 충분한 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 원하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 매 2일마다, 매 3일마다, 매주, 매 2주마다, 매 3주마다, 또는 매 4주마다 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 원하는 투여량은 다중 투여 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14회 또는 그 초과 투여)를 사용하여 전달될 수 있다.

[0728]

일부 실시양태에서, 방법은 안정화된 폴리펩티드를 유일한 치료제로서 투여하는 것을 포함하지만, 일부 실시양태에서, 방법은 안정화된 폴리펩티드를 또 다른 치료제, 예컨대 인슐린 및/또는 또 다른 항당뇨병제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정한 조합은 요법 및/또는 절차의 상용성 및 달성할 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. "와 조합하여"는, 이들 전달 방법이 본 발명의 범위에 속하긴 하지만, 작용제가 꼭 동일한 시간에 투여되어야 하고/하거나 같이 전달되기 위해 제제화되어야 한다는 것을 시사하도록 의도되진 않는다. 작용제는 하나 이상의 다른 바람직한 치료제 또는 의료 절차와 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 본 개시내용은 신체 내에서 그의 생체이용률의 개선, 그의 대사의 감소 및/또는 변형, 그의 분비의 억제, 및/또는 그의 분포의 변형을 가능하게 하는 작용제와 조합하여 안정화된 폴리펩티드를 전달하는 것을 포괄한다. 또한, 이러한 조합물에서 사용되는 작용제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, 조합하여 사용되는 작용제는 이들이 개별적으로 사용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합물에서 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0729]

인슐린은 통상적으로 주사에 의해 또는 인슐린 펌프에 의해 피하로 제공된다. 급성-환자를 치료하는 경우에, 인슐린은 또한 정맥내로 제공될 수 있다. 일반적으로, 신체에서 대사되는 비율에 의해 특성화된, 3가지 유형의 인슐린이 존재한다. 이들은 신속 작용 인슐린, 중간 작용 인슐린 및 장기 작용 인슐린이다. 신속 작용 인슐린의 예는 속효성 인슐린 (휴물린(Humulin) R, 노보린(Novolin) R), 인슐린 리스프로 (휴마로그(Humalog)), 인슐린 아스파르트 (노보로그(Novolog)), 인슐린 글루리신 (아피드라(Apidra)) 및 신속 인슐린 아연 (세미렌테(Semilente), 약간 느리게 작용)을 포함한다. 중간 작용 인슐린의 예는 이소판 인슐린, 중성 프로타린 하게도른(Hagedorn) (NPH) (휴물린 N, 노보린 N)과 인슐린 아연 (렌테(Lente))를 포함한다. 장기 작용 인슐린의 예는 확장된 인슐린 아연 인슐린 (울트라렌테(Ultralente)), 인슐린 글라진 (란투스(Lantus)) 및 인슐린 데테미르 (레베미르(Levemir))를 포함한다.

[0730]

전형적으로 경구로 제공되는, 다른 항당뇨병제는 술폰일우레아 (예를 들어, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피지드, 글루코피라미드, 글리퀴돈), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 메글리티니드 (예를 들어, 레파글리니드, 나테글리니드), 알파-글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨, 보글리보스) 및 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0731]

연구 도구로서의, 즉 IR의 활성화 메커니즘을 밝히기 위해 안정화된 폴리펩티드의 사용이 또한 고려된다.

[0732]

키트

[0733]

본 개시내용은 본원에 개시된 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체 중 하나 이상을 포함하는 다양한 키트를 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 스티치드 또는 스테이플드 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체 및 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 다중의 상이한 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 키트는 임의의 많은 추가 성분 또는 시약을 임의의 조합으로 포함할 수 있다. 모든 다양한 조합이 명시적으로 제시되어 있진 않지만 각각의 조합은 본 개시내용의 범위에 포함된다.

[0734]

본 개시내용의 일부 실시양태에 따라, 키트는, 예를 들어 (i) 전달될 하나 이상의 폴리펩티드 및 하나 이상의 특정한 생물학적 활성 작용제; 및/또는 (ii) 전달될 하나 이상의 인슐린 유사체 및 하나 이상의 특정한 생물학적 활성 작용제; (iii) 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.

[0735]

키트는 전형적으로, 예를 들어 프로토콜을 포함하고/거나 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체의 제조, 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체의 그를 필요로 하는 대상체로의 투여, 폴리펩티드 및/또는 인슐린 유사체의 설계 등에 대한 조건을 기재한 지침서를 포함한다. 키트는 일반적으로 일부 또는 모든 개별 성분 및 시약이 별도로 보관될 수 있도록 하나 이상의 용기 또는 컨테이너를 포함할 것이다. 키트는 또한 상업적 판매를 위해 비교적 가

가운 구획에 개별 컨테이너를 동봉하는 수단, 예를 들어 지침서, 스티로폼과 같은 포장 재료 등이 동봉될 수 있는 플라스틱 박스를 포함할 수 있다. 식별자, 예를 들어, 바코드, 고주파 식별(ID) 태그 등은 키트 내에 또는 키트 상에 존재할 수 있거나 키트 내에 포함된 용기 또는 컨테이너 중 하나 이상 내에 또는 그 상에 존재할 수 있다. 식별자는, 예를 들어, 품질 관리, 재고 관리, 추적, 워크스테이션 간 이동 등을 목적으로 키트를 특유하게 식별하는데 사용될 수 있다.

[0736]

실시에

[0737]

본원에 기재된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이고 어떠한 방식으로든지 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 것으로 이해되어야 한다.

[0738]

실시에 1. αCT 펩티드 및/또는 인슐린 유사체의 합성

[0739]

고체-상 펩티드 합성: 모든 펩티드를 하기 수지 중 하나에 대해 Fmoc 화학을 이용하여 제조하였다: 링크 아마이드(Rink Amide) MBHA, 링크 아마이드 MBHA 로우 로딩(Low Loading), PAL-NovaSyn TG, NovaPEG 링크 아마이드 수지, 또는 NovaPEG 링크 아마이드 로우 로딩 수지. 건조 수지를 전형적으로 사용 전에 디클로로메탄 중에서 및 이어서 N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 중에서 팽윤시켰다. Fmoc 보호기를 NMP 중에서 25%(v/v) 피페리딘을 사용하여 제거하였다(4x5분). 천연 아미노산을 전형적으로 4 당량의 Fmoc-보호된 아미노산, 커플링 시약으로서의 4 당량의 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 및 염기로서의 8 당량의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용하여 60분 동안 커플링시켰다. 비천연 아미노산 (예를 들어 S₅, Pyr_R 등)을 전형적으로 3 당량의 Fmoc-보호된 아미노산, 커플링 시약으로서의 3 당량의 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 및 염기로서의 6 당량의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용하여 120분 동안 커플링시켰다. NMP를 각 커플링 및 탈보호 단계 사이에 수지를 세척(5x1분)하는데 사용하였다.

[0740]

N-말단 아세틸화: 원편광 이색성 분광분석법(CD)에 사용되는 펩티드를 자유 N-말단 또는 아세틸화된 N-말단을 사용하여 제조하였다. 고체 상에서 N-말단을 아세틸화하기 위해, N-말단 Fmoc를 탈보호시킨 후에 수지를 NMP로 세척하였다. 아세틸화는 전형적으로 수지-결합된 펩티드를 NMP 중 20 당량의 아세트산 무수물 및 40 당량의 DIPEA의 용액으로 1-2시간 동안 처리하여 수행된다. 반응이 완료된 후, 수지를 전형적으로 NMP(5x1분), DCM(3x1분)으로 세척하고, 메탄올로 건조시켰다.

[0741]

폐환 복분해: 모든 경우에, 폐환 복분해를 하기 일반적 절차를 이용하여 N-말단 아세틸 캡 또는 N-말단 Fmoc를 함유하는 펩티드에 대해 고체 상에서 수행하였다. 수지를 건조 1,2-디클로로에탄(DCE) 중에서 적어도 20분 동안 팽윤시켰다. 이어서, 수지-결합된 펩티드를 전형적으로 DCE 중에 대략 8-10 mg/mL의 농도로 용해된 25 mole % (수지의 초기 부하량 대비)의 그럽스(Grubbs) 제1 세대 복분해 촉매 (벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테늄, 비스(트리시클로헥실포스핀)벤질리덴 루테늄(IV) 디클로라이드)로 2시간 동안 처리하였다. 대부분의 경우에, 탄화수소-스테이플드 또는 alloc-스테이플드 생성물로의 완전한 전환을 달성하기 위해서는 2 또는 3회의 촉매 처리가 필요하였다. 각각의 처리 사이에, 잉여량의 촉매를 DCE로 세척 (3x1분)하여 제거하였다. 촉매로 최종 처리한 후, 수지를 전형적으로 DCE로 여러 번, DCM으로 여러 번 세척하고, 메탄올로 건조시켰다.

[0742]

팔라듐-촉매화 CO₂ 압출: 상기 절차를 이용하여 폐환 복분해에 의해 제조된 alloc-스테이플드 펩티드를 함유하는 수지를 건조 디클로로메탄(DCM) 중에서 적어도 20분 동안 팽윤시켰다. 이어서, 수지를 건조 DCM 중에 대략 5-10mM의 최종 농도로 용해된 20-40 mole % (수지의 초기 부하량에 대해 계산된, 스테이플에 존재하는 카르바메이트의 몰 대비)의 Pd(PPh₃)₄로 15-30분 동안 처리하였다. 전형적으로, alloc-스테이플드 출발 물질의 완전한 반응을 보장하기 위해 2회 처리를 수행하였다. 각각의 처리 사이에서, 수지를 건조 DCM으로 세척하였다(3x1분).

[0743]

펩티드 절단/탈보호 및 정제: 측쇄 보호기를 제거하고, 펩티드를 하기 절차를 사용하여 수지로부터 동시에 절단하였다. 건조 수지를 트리플루오로아세트산:트리이소프로필산:물(95:2.5:2.5) 용액으로 3시간 동안 처리하였다. 인큐베이션 완료 후에, N_{2(g)} 스트림 하에 증발시켜 용액의 부피를 감소시키고, 생성된 잔류물을 냉각된 디에틸 에테르로 처리하였다. 침전된 펩티드를 원심분리에 의해 펠릿화하고, 상청액을 따라내고, 펠릿을 공기-건조시켰다. 조 펩티드를 전형적으로 아세트ونی트릴:물의 1:1 용액에 용해시킨 후에 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트ونی트릴 및 이동 상의 성분으로서의 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산을 함유하는 물을

사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 분획의 순도를 LC/MS로 평가하고, 깨끗한 분획을 폴딩하고, 스피드백(speedvac)에 의해 농축시켰다. 이어서, 펩티드를 동결 건조시켰다.

[0744] 실시예 2. 예시적인 인슐린 αCT 펩티드의 생물물리학적 특성화

[0745] 하기 스펙트럼은 모두 10mM 인산나트륨 pH7.0 완충제, PBS, 또는 MilliQ H₂O에 용해된 천연 αCT 펩티드 및 모든 스테이플드 또는 스티치드 αCT 펩티드를 이용하여 획득하였다 (도 16-21). 미가공 데이터는 평균 잔기 타원율 (처음 2개 플롯) 또는 몰 타원율 (나머지 플롯)의 농도-비의존성 단위로 전환시켰다. α-나선은 전형적으로 대략 208nm 및 222nm에서 이중 최저치 및 대략 192nm에서 최고치를 나타낸다. PBS 중에서, 완충제 간섭으로 인해 200nm 미만에서 데이터가 교란된다. 스펙트럼은 JASCO J-710 분광편광계를 이용하여 획득하였다.

[0746] 실시예 3. 인슐린 수용체 (IR) 인산화 검정

[0747] CHO-IR 세포의 인슐린 감작제 펩티드로의 처리를 위한 일반적 절차

[0748] CHO-IR 세포를 24-웰 플레이트에 시딩하고, 10% FBS가 포함된 햄(Ham's) F-12 배지 중에서 >80% 전면생장물로 성장시켰다. 이어서, 세포를 FBS가 포함되지 않은 햄 F-12 배지 중에서 2시간 동안 굵긴 후에 펩티드 처리하였다. 대조군 샘플의 경우, 세포를 FBS가 포함되지 않은 새로운 햄 F-12 (음성 대조군) 또는 1 nM 인슐린이 포함된 동일 배지 (양성 대조군)에서 인큐베이션하였다. 초기 펩티드 스크린에서, 실험 웰을 10 μM 농도의 펩티드가 보충된 1 nM 인슐린-함유 배지 중에서 인큐베이션하였다. 용량-반응 검정에서, 1nM 인슐린 및 다양한 농도의 펩티드 (10 nM, 100 nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM)로의 공동-처리를 수행하였다. 모든 처리는 30분 동안 37℃에서 수행하였다.

[0749] 인슐린의 부재 하에 인슐린 감작제 펩티드의 활성을 시험하는 검정에서, 인슐린의 부재 하의 10 μM 펩티드로의 처리가 사용되었다.

[0750] IR 자가-인산화 ELISA 검정을 위한 일반적 절차

[0751] 포스포-IR ELISA 검정을 위해, 정화된 용해물을 먼저 표준 BCA 방법을 이용하여 정량화한 후에, 균일한 농도로 조정하였다. 이어서, 모든 샘플을 IRβ 마우스 mAb-코팅된 마이크로웰에 0.2 mg/ml 총 단백질의 농도로 첨가하였다. 마이크로웰을 테이프프로 단단히 밀봉하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0752] 다음날, 웰에서 액체를 따라내고 1X 세척 완충제로 4회 세척하였다. 100 μl의 검출 항체 (포스포-IRβ Tyr1150/1151 토끼 mAb)를 각각의 웰에 첨가하고, 샘플을 1시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 1X 세척 완충제로 4회 세척한 후에, 100 μl의 HRP-접합된 항-토끼 IgG를 각각의 웰에 첨가하고, 샘플을 30분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 세척 절차를 반복하고, 100 μl의 TMB 기질을 첨가하였다. 10분 동안 37℃에서 인큐베이션한 후에, 100 μl의 정지 용액을 첨가하였다. 정지 용액 첨가 후 30분 이내에 450 nm에서의 흡광도를 휴렛-팩커드(Hewlett-Packard) 스펙트라마क्स(SpectraMax) M5 플레이트 판독기로 판독하였다.

[0753] Akt 인산화 검정

[0754] CHO-IR 세포의 인슐린 감작제 펩티드로의 처리를 위한 일반적 절차:

[0755] CHO-IR 세포를 24-웰 플레이트에 시딩하고, 10% FBS가 포함된 햄 F-12 배지 중에서 >80% 전면생장물로 성장시켰다. 이어서, 세포를 FBS가 포함되지 않은 햄 F-12 배지 중에서 2시간 동안 굵긴 후에 펩티드 처리하였다. 대조군 샘플의 경우, 세포를 FBS가 포함되지 않은 새로운 햄 F-12 (음성 대조군) 또는 3 nM 인슐린이 포함된 동일 배지 (양성 대조군)에서 인큐베이션하였다. 초기 펩티드 스크린에서, 실험 웰을 10 μM 농도의 펩티드가 보충된 3 nM 인슐린-함유 배지 중에서 인큐베이션하였다. 용량-반응 검정에서, 3nM 인슐린 및 다양한 농도의 펩티드 (10 nM, 100 nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM)로의 공동-처리를 수행하였다. 모든 처리는 30분 동안 37℃에서 수행하였다.

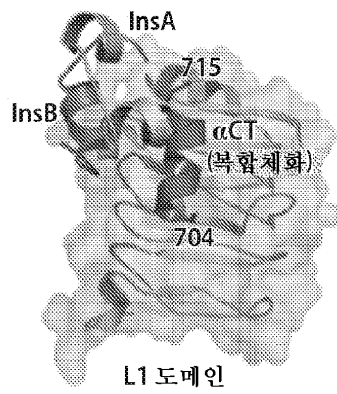
[0756] Akt 인산화 ELISA 검정을 위한 일반적 절차:

[0757] 포스포-Akt ELISA 검정을 위해, 정화된 용해물을 먼저 표준 BCA 방법을 이용하여 정량화한 후에, 균일한 농도로 조정하였다. 이어서, 셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies) 패스스캔(PathScan)® 포스포-Akt1 (Ser473) 화학발광 샌드위치 ELISA 키트(Chemiluminescent Sandwich ELISA Kit) #7134를 ELISA 검정에 제조업체의 지침에 따라 사용하였다.

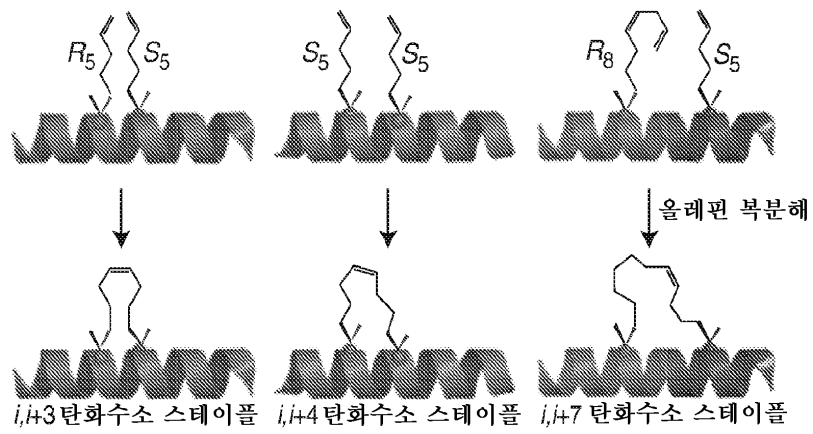
[0758] 실시예 4. 인슐린 유사체의 생물학적 평가

- [0759] 모든 인슐린 유사체를 상기 기재된 바와 같은 시험관내 검정을 이용하여 인슐린 신호전달 경로의 활성화를 유도하는 능력에 대해 평가한다. 인슐린 유사체를 사용하는 이들 검정을 수행하는데 있어서 유일한 주요 차이점은 처리를 인슐린과의 공동-처리로서 수행한다는 점이다. 구체적으로, 자극되지 않은 세포를 인슐린 유사체로 처리하고, 대조군 샘플을 인슐린으로 유사하게 처리한다. 인슐린 유사체가 인슐린 수용체의 효능제로서 작용하는 경우에, 처리는 인슐린으로의 처리시에 관찰되는 것보다 낮은, 인슐린 수용체 활성화에 대한 EC₅₀을 생성한다.
- [0760] 다른 실시양태
- [0761] 특허청구범위에서, 단수 표현은, 달리 나타내지 않거나 또는 다르게는 문맥으로부터 분명하다면, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 특허청구범위 또는 상세한 설명은, 달리 나타내지 않거나 또는 다르게는 문맥으로부터 분명하다면, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이에 이용되거나 또는 달리 이와 관련되는 만족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이에 이용되거나 또는 달리 이와 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 이에 이용되거나 또는 달리 이와 관련되는 실시양태를 포함한다.
- [0762] 또한, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항, 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변형, 조합, 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기재 청구항에 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견된 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소들이, 목록, 예를 들어 마쿠쉬 군 형식으로 제시되는 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명, 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 일부 실시양태 또는 본 발명의 측면은 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순화를 위해, 이들 실시양태는 본원에 기재된 바와 같이 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 추가의 요소 또는 단계의 포함을 개방 및 허용하도록 의도되는 것으로 언급된다. 범위가 제공되는 경우에, 중점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않거나 또는 다르게는 통상의 기술자의 맥락 및 이해로부터 분명하다면, 범위로 표현된 값은 본 발명의 다른 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정한 값 또는 하위-범위를, 문맥상 달리 명확하게 지시되지 않는 한, 범위의 하한치의 단위의 10분의 1까지 추정할 수 있다.
- [0763] 본원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 기타 공개물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 문헌과 본 명세서 내용 사이에 모순이 존재하면, 명세서 내용이 우선된다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시양태가 통상의 기술자에게 공지될 것으로 간주되기 때문에, 이들은 배제되는 것이 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 선행 기술에 존재하는 것과 관련된 것이든 아니든, 어떠한 이유로도, 본 발명의 임의의 특정한 실시양태가 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0764] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 지나지 않는 것들을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 다수의 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태의 범위는 상기 기재내용으로 제한되지 않으며, 첨부된 청구항들에 제시된 바와 같다. 통상의 기술자는 이러한 기재내용에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 특허청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 알 것이다.

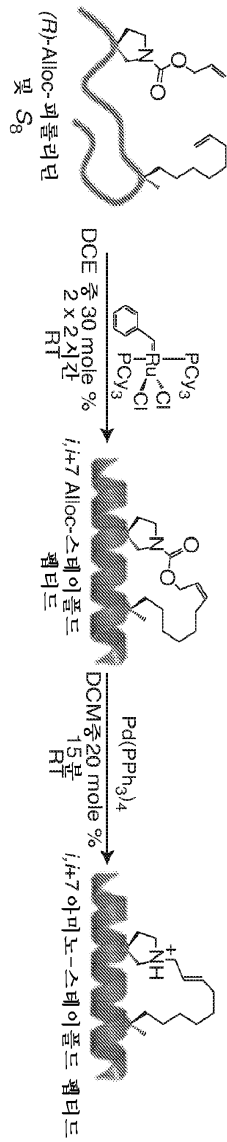
도면1c



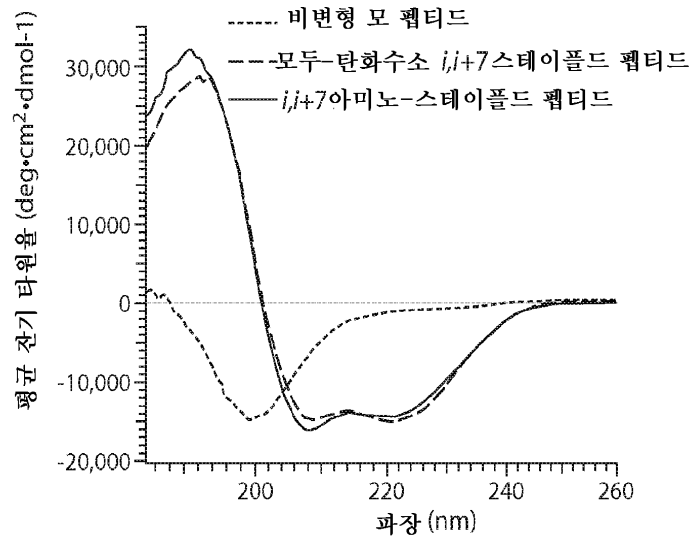
도면2



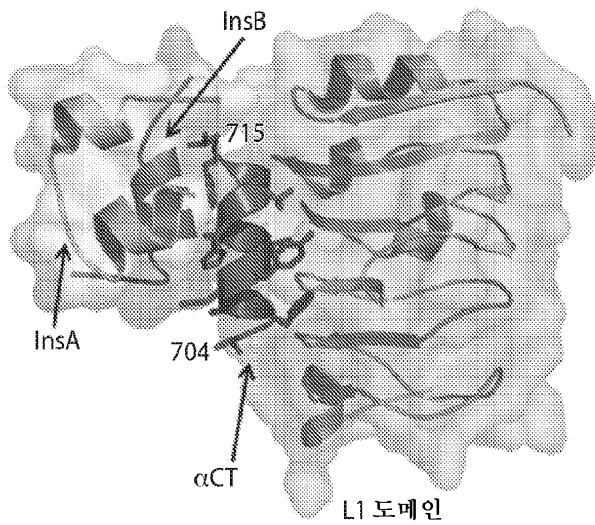
도면3a



도면3b



도면4a

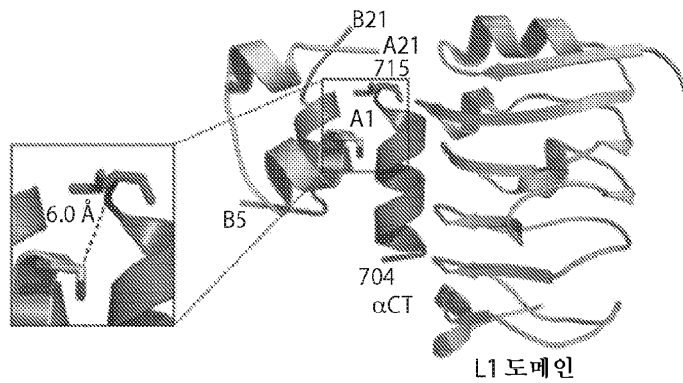


도면4b

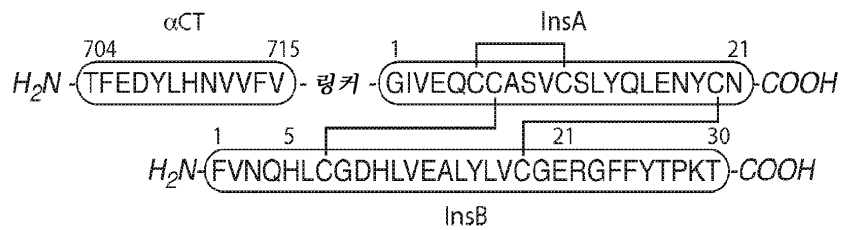
α CT 잔기 #	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	펩티드 유형
	T	F	E	D	Y	L	H	N	V	V	F	V	WT
	T	F	E	D	*	L	H	N	V	V	F	*	i,i+7
	*	F	E	D	*	L	H	N	V	V	F	V	i,i+4
	T	F	E	D	*	L	H	N	*	V	F	V	i,i+4
	* T	F	E	*	Y	L	H	N	V	V	F	V	i,i+4
	T	F	E	D	Y	L	H	N	*	V	F	V	i,i+4

별표는 가교 혼입의 위치를 나타낸다

도면5a

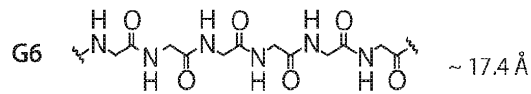
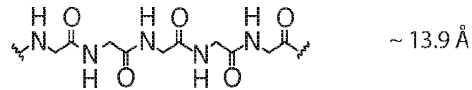
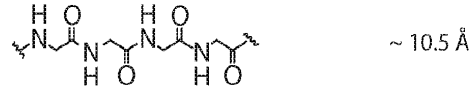
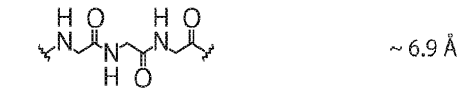


도면5b

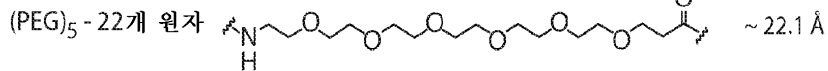
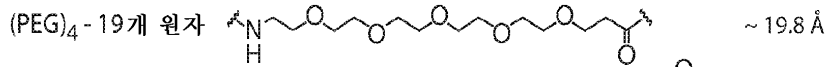
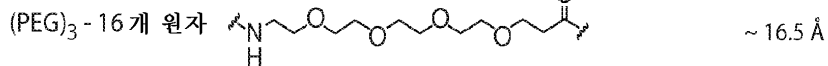
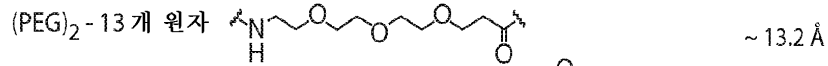


도면6

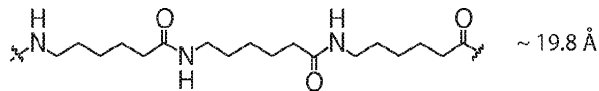
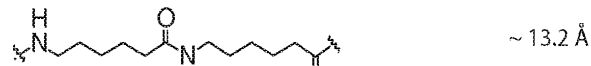
폴리글리신



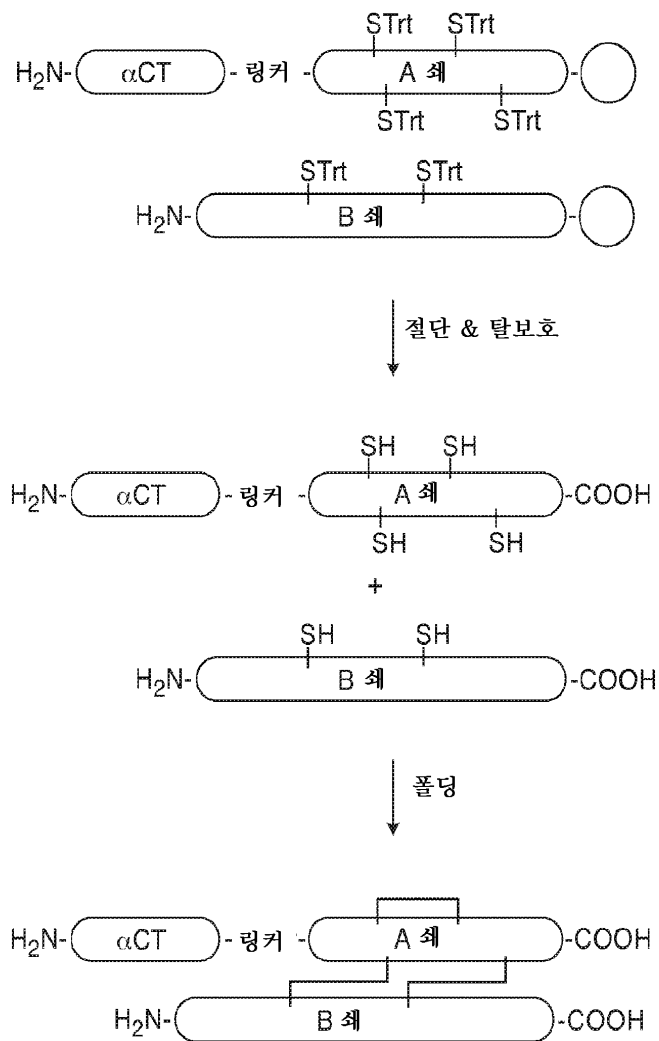
폴리에틸렌 글리콜(PEG)



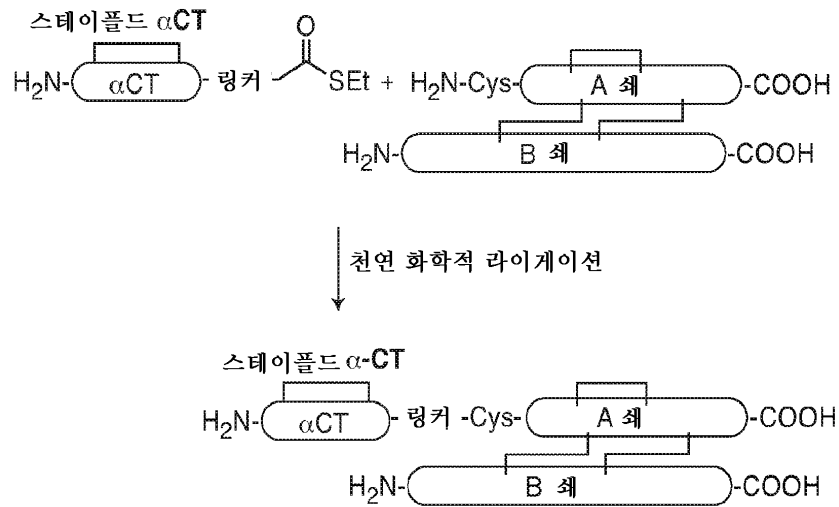
아미노헥산산(AHX)



도면7



도면8



도면9

αCT- 링커 - A- 쇠 :

YN071-1 NH₂-TFEDYLHNVVFV-PEG₂-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO₂H

YN078-1 NH₂-TFEDYLHNVVFV-PEG₅-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO₂H

YN078-2 NH₂-TFEDYLHNVVFV-G₆-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO₂H

SSFRKTFEDYLHNVVFV-(PEG)₂-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN
 SSFRKTFEDYLHNVVFV-(PEG)₅-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN
 SSFRKTFEDYLHNVVFV-G₆-GIVEQCCTSICSLYQLENYCN

잠재적으로 용해도를 개선시키는 5-잔기 연장이 존재함

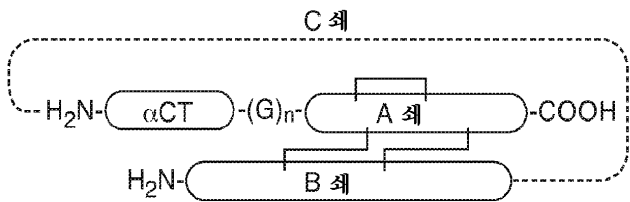
B- 쇠 :

YN071-2 NH₂-FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT-CO₂H

도면10

인슐린 펩티드: αCT-링커-A-쇄			
YN071-1	NH ₂ -TFEDYLHNWVFV-PEG ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H	합성	정제
YN078-1	NH ₂ -TFEDYLHNWVFV-PEG ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H	✓	✓
YN078-2	NH ₂ -TFEDYLHNWVFV-G ₆ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H	✓	불용성 (✓)
동원면이된 인슐린 펩티드: αCT-링커-A-쇄			
YN094-1	NH ₂ -TFEDYLHNAFV-PEG ₂ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H	✓	✓
YN094-2	NH ₂ -TFEDYLHNAFV-PEG ₅ -GIVEQCCTSICSLYQLENYCN-CO ₂ H	✓	✓
인슐린 펩티드: B-쇄			
YN071-2	FVNQHLCGSHLVEALYLVGGERGFYTKPT	✓	✓

도면11



도면12

서열 1 (인슐린 리스프로 변이체, A-, B- & C-쇄)

MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRNFVNQHLGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSI
CSLYQLENYCN

→ 11.8 kDa, 107 AA, 추정 pI 7.11

서열 2 (인슐린 리스프로 변이체, αCT-링커-A-, B- & C-쇄)

MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRNFVNQHLGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRTFEDYLHNVV
FVGGGSGGGSGIVEQCCTSI CSLYQLENYCN

→ 13.9 kDa, 127 AA, 추정 pI 6.53

도면13

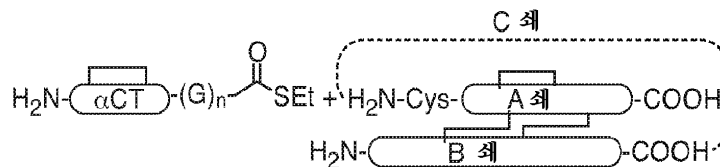
서열 3 (인슐린 리스프로 변이체, αCT-링커-A-, B- & 말단절단된 C-쇄)

MKHHHHHHMSSGLVPRGSHMRNFVNQHLGSHLVEALYLVCGERGFFY
TKPTKRTFEDYLHNVV FVGGGSGGGSGIVEQCCTSI CSLYQLENYCN

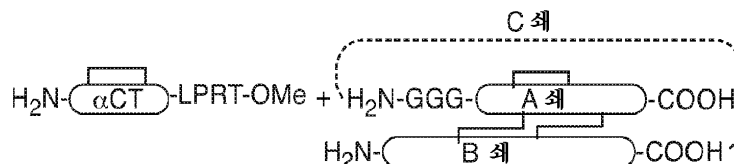
→ 10.5 kDa, 94 AA, 추정 pI 7.72

도면14

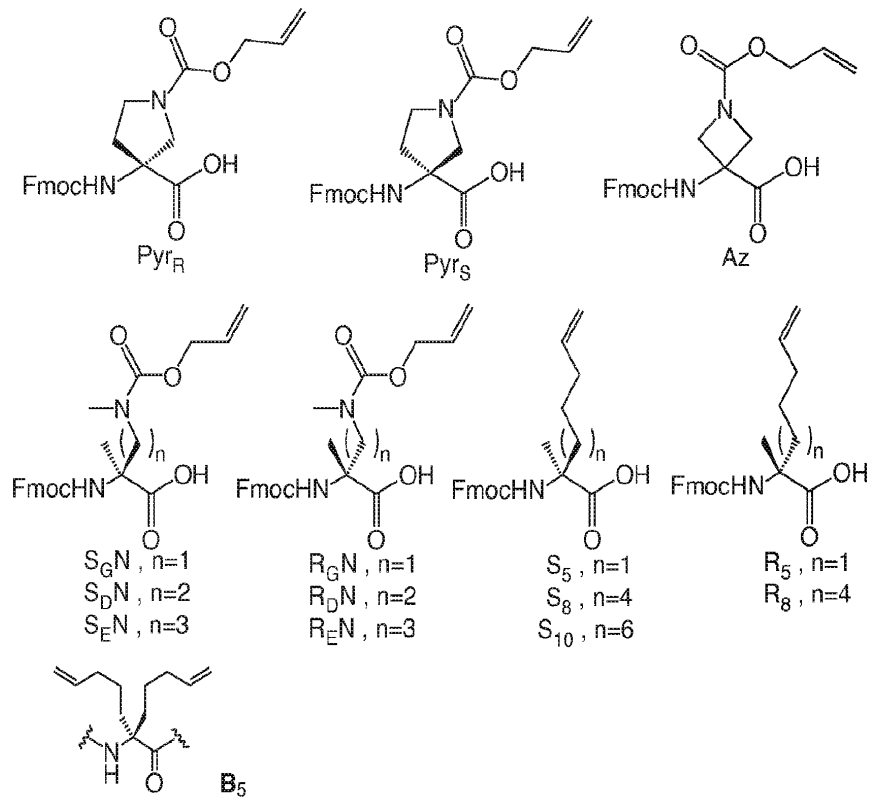
- 이·콜라이에서의 인슐린의 발현 및 스테이플드 αCT의 NCL:



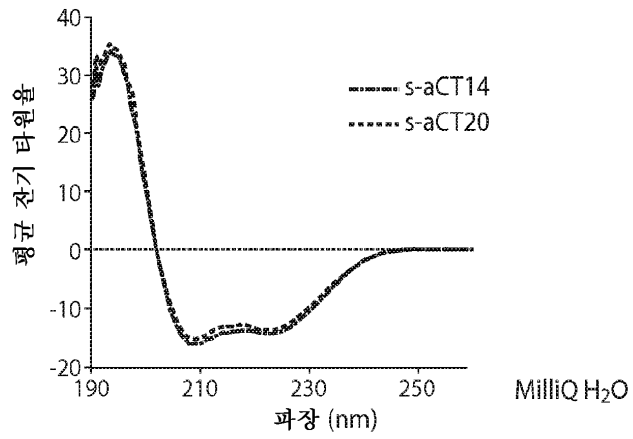
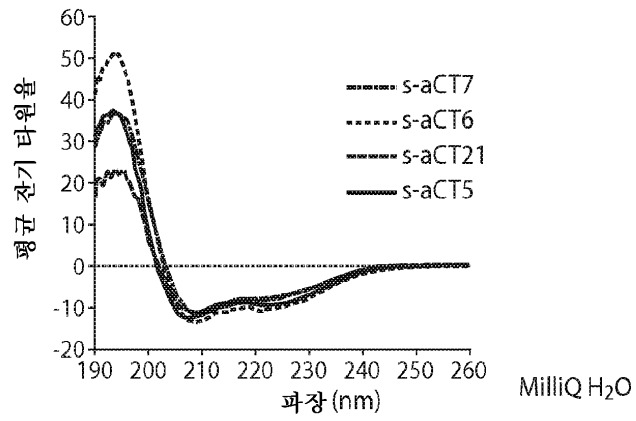
- 또는 이·콜라이에서의 인슐린의 발현 및 스테이플드 αCT의 효소적 연결:



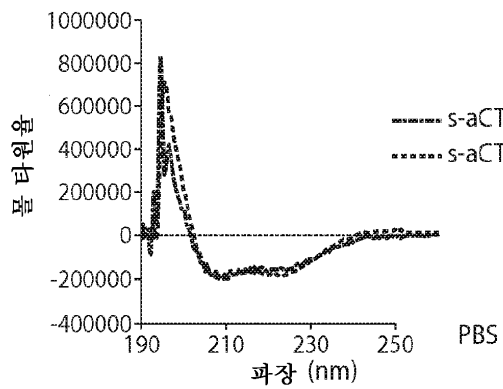
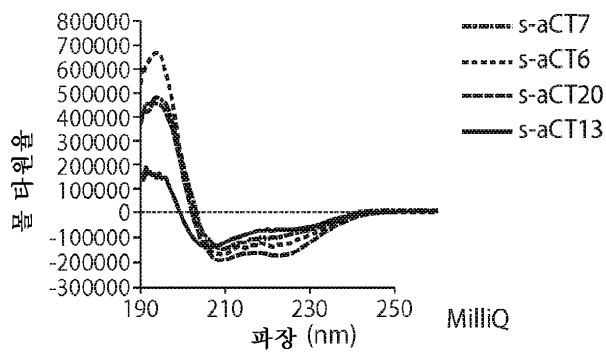
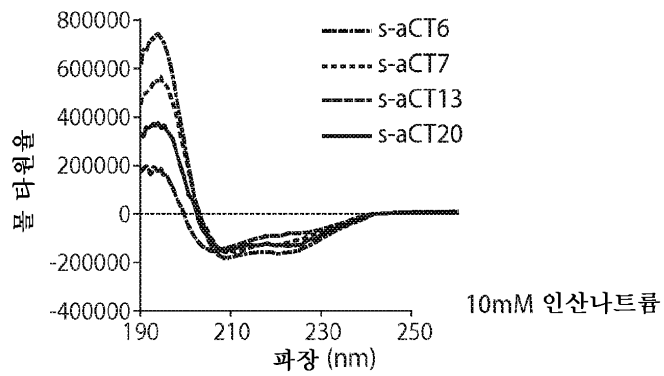
도면15



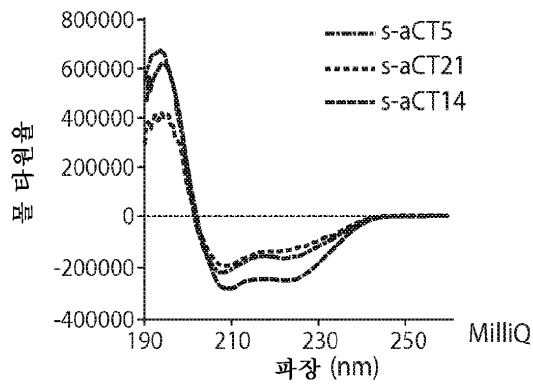
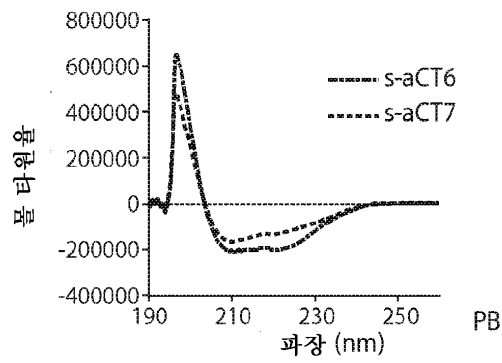
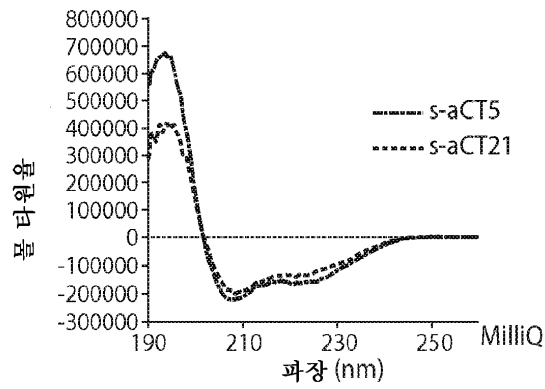
도면16



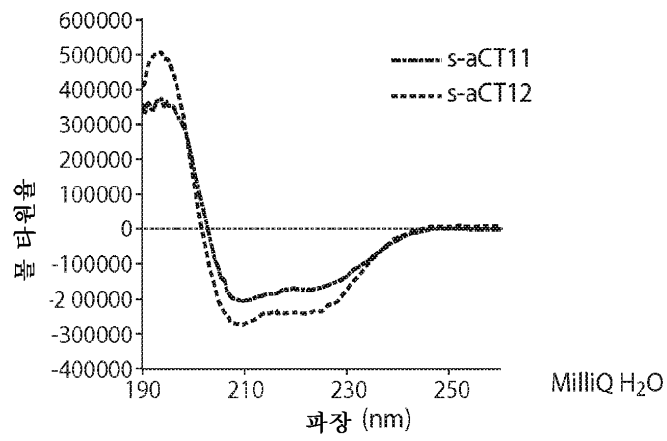
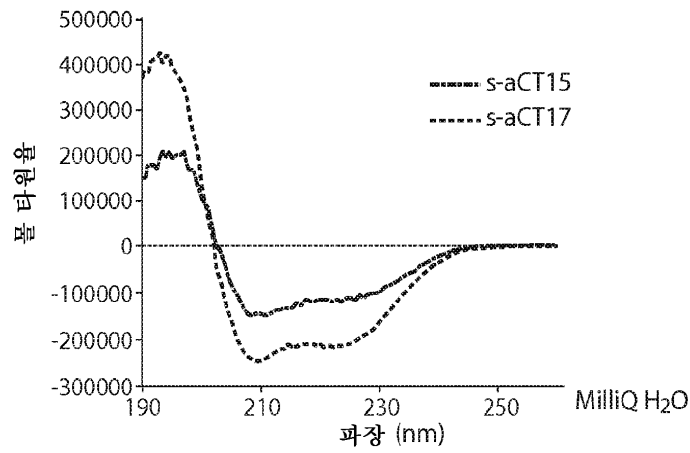
도면17



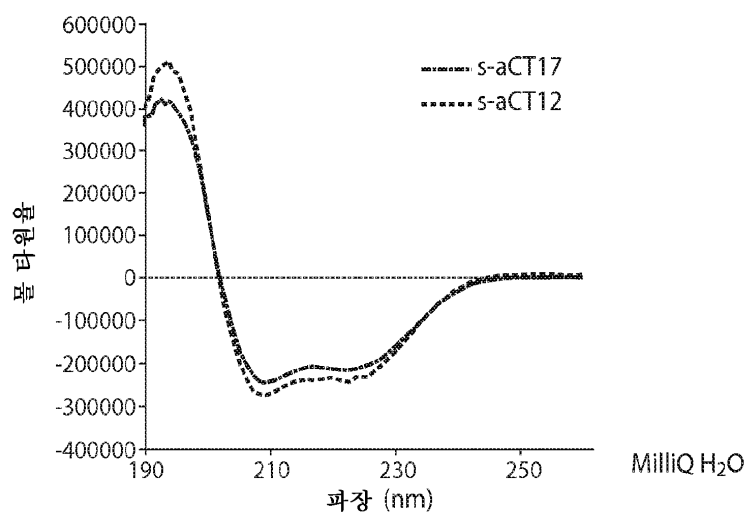
도면18



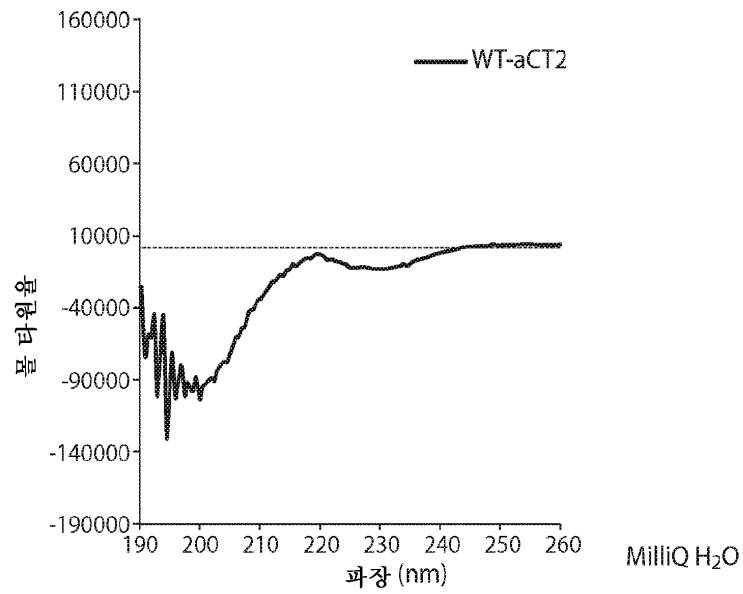
도면19



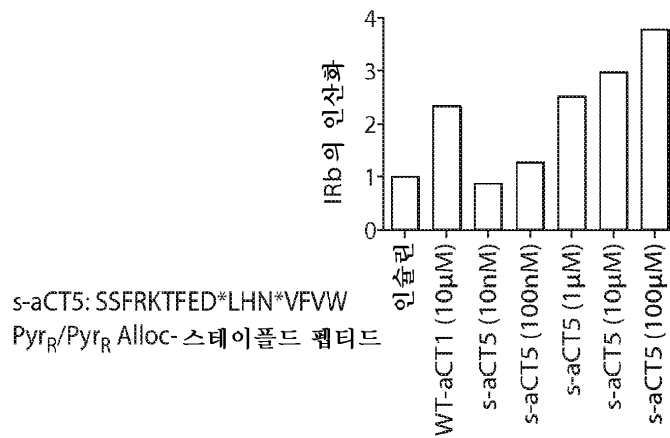
도면20



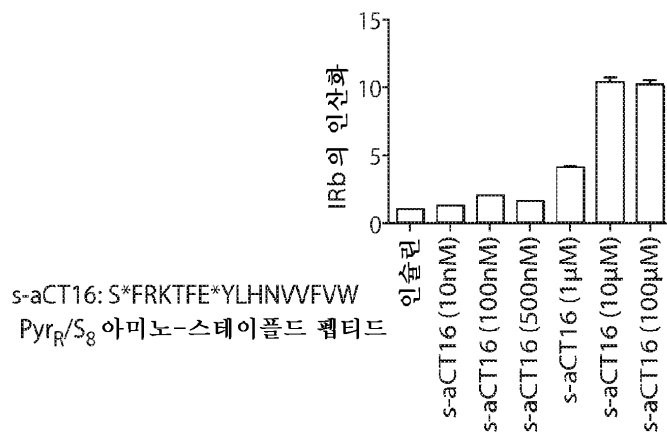
도면21



도면22a



도면22b

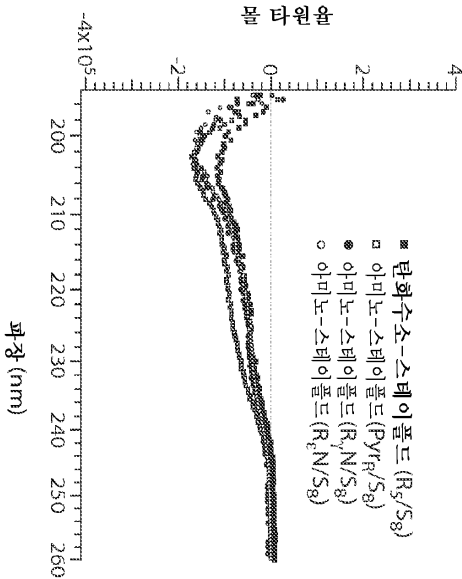
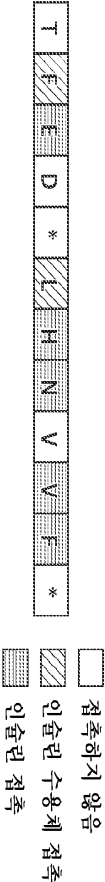


도면23

표 4:예시적인αCT 서열

펩티드	아미노산 서열	펩티드 유형
WT-aCT1	Ac-TFEDYLHNVVFVW	비변형
s-aCT1	Ac-TFED(Pyr _R)LHNVVF(S ₈)W	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT2	Ac-TFED(R _G N)LHNVVF(S ₈)W	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT3	Ac-TFED(R _S)LHNVVF(S ₈)W	탄화수소-스테이플드 i+7
s-aCT4	Ac-TFED(R _E N)LHNVVF(S ₈)W	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT5	SSFRKTfED(Pyr _R)LHN(Pyr _R)VFVW	Alloc-스테이플드 i+4
s-aCT6	TFED(Pyr _R)LHN(Pyr _R)VFVW	Alloc-스테이플드 i+4
s-aCT7	TFED(Az)LHN(Pyr _S)VFVW	Alloc-스테이플드 i+4
s-aCT8	TFED(Az)LHN(S ₈)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT9	TFED(S _E N)LHN(S ₈)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT10	TFED(S _E N)LHN(S ₁₀)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT11	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFVW	Alloc-스테이플드 i+7
s-aCT12	SS(Pyr _R)RKTFED(S ₈)LHNVVFVW	Alloc-스테이플드 i+7
s-aCT13	TFED(S _E N)LHN(S ₅)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT14	SSFRKTfED(S ₅)LHN(S ₅)VFVW	탄화수소-스테이플드 i+4
WT-aCT2	TFEDYLHNAAFV	비변형
s-aCT15	S(R _S)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFVW	탄화수소-스테이플드 i+7
s-aCT16	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFVW	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT17	SS(R _S)RKTFED(S ₈)LHNVVFVW	탄화수소-스테이플드 i+7
s-aCT18	(S ₅)FED(Pyr _S)LHNVVFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT19	TFED(S ₅)LHN(Pyr _S)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT20	TFED(S ₅)LHN(S ₅)VFVW	탄화수소-스테이플드 i+4
s-aCT21	SSFRKTfED(Az)LHN(Pyr _S)VFVW	Alloc-스테이플드 i+4
s-aCT22	(S ₅)SFR(S ₅)TFEDYLHNVVFV	탄화수소-스테이플드 i+4
s-aCT23	(Pyr _R)SFR(Pyr _R)TFEDYLHNVVFV	Alloc-스테이플드 i+4
WT-aCT3	SSFRKTfEDYLHNVVFVW	비변형
s-aCT24	TFED(S _E N)LHN(S _E N)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT25	TFED(Pyr _S)LHN(S ₅)VFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT26	(S ₅)FED(S ₅)LHNVVFVW	탄화수소-스테이플드 i+4
s-aCT27	(Pyr _S)FED(S ₅)LHNVVFVW	아미노-스테이플드 i+4
s-aCT28	(S _E N)FED(S _E N)LHNVVFVW	아미노-스테이플드 i+4
WT-aCT4	SSFRKTfEDYLHNVVFV	비변형
WT-aCT5	SSFRKTfEDYLHNAAFV	비변형
s-aCT29	S(R _S)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFV	탄화수소-스테이플드 i+7
s-aCT30	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFV	Alloc-스테이플드 i+7
s-aCT31	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNAAFV	Alloc-스테이플드 i+7
s-aCT32	S(R _G N)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFV	Alloc-스테이플드 i+7
s-aCT33	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFV	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT34	S(Pyr _R)FRKTfE(S ₈)YLHNAAFV	아미노-스테이플드 i+7
s-aCT35	S(R _G N)FRKTfE(S ₈)YLHNVVFV	아미노-스테이플드 i+7

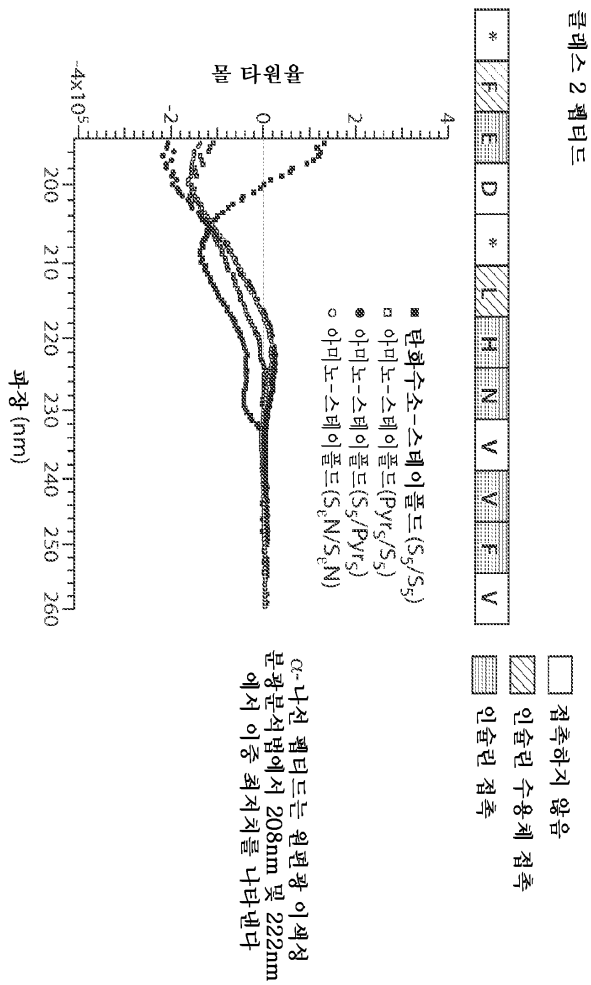
클래스 1 펠티드



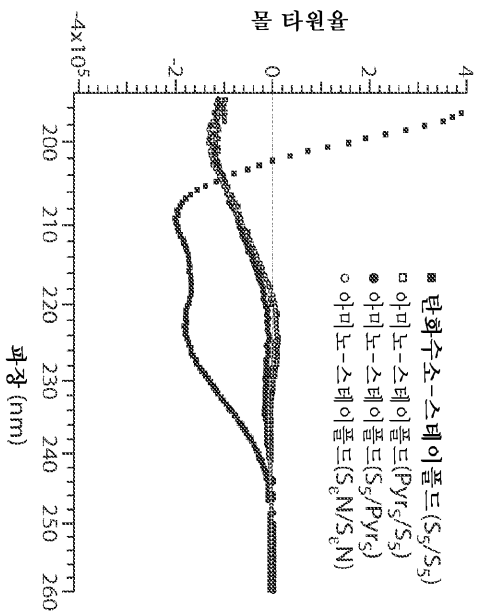
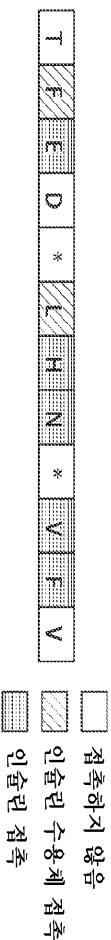
(c) - 나선 펠티드는 원편광 이색성 분광분석법에서 208nm 및 222nm 에서 이중 최저치를 나타낸다

도면24

도면25



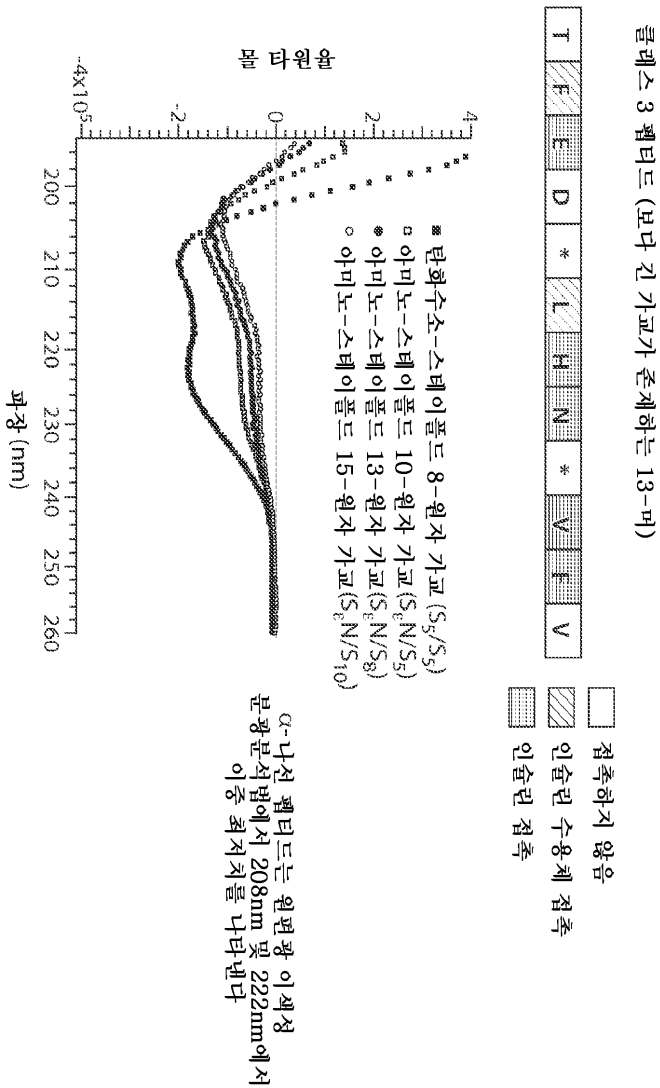
클래스 3 펠티드 (13-머)



α- 나선 펠티드는 원편광 이색성 분광분석법에서 208nm 및 222nm에서 이중 최저치를 나타낸다

도면26

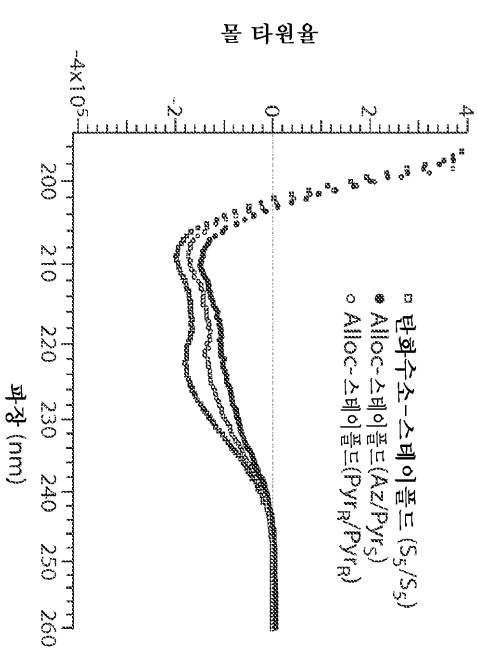
도면27



클래스 3 펄티드 (Alloc-스테이폴드)

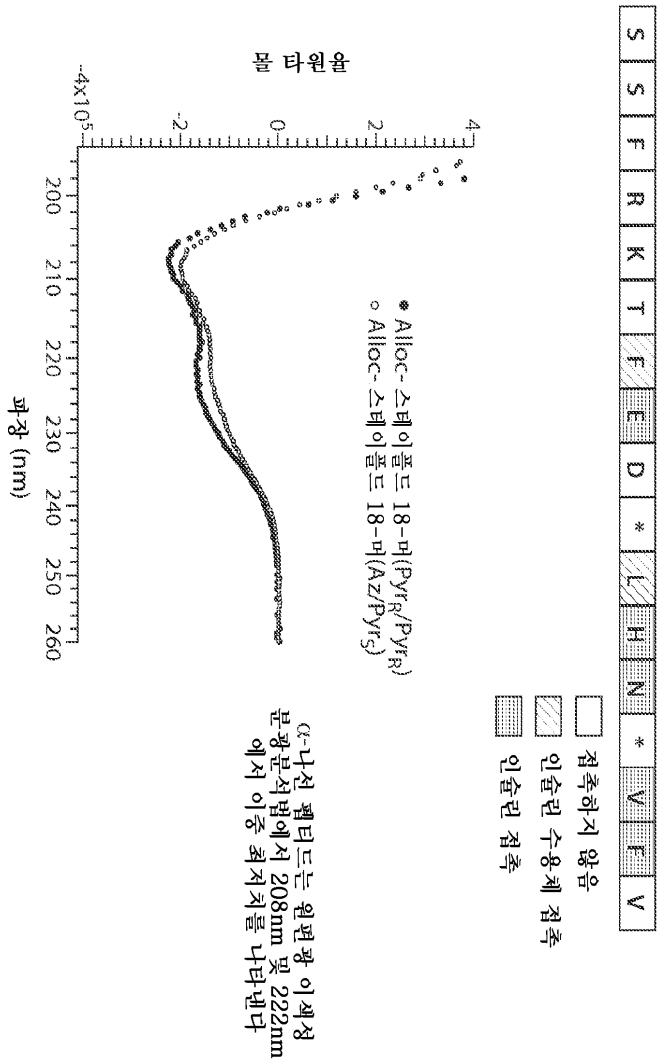
T	F	E	D	*	I	H	N	*	V	F	V
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- ☐ 접촉하지 않음
- ☒ 인슐린 수용체 접촉
- ☒ 인슐린 접촉



α-나선 펄티드는 원편광이 측정
분광분석법에서 208nm 및 222nm에서
이중 최저치를 나타낸다

클래스 3 펩티드 (Alloc-스테이플드 18-머)

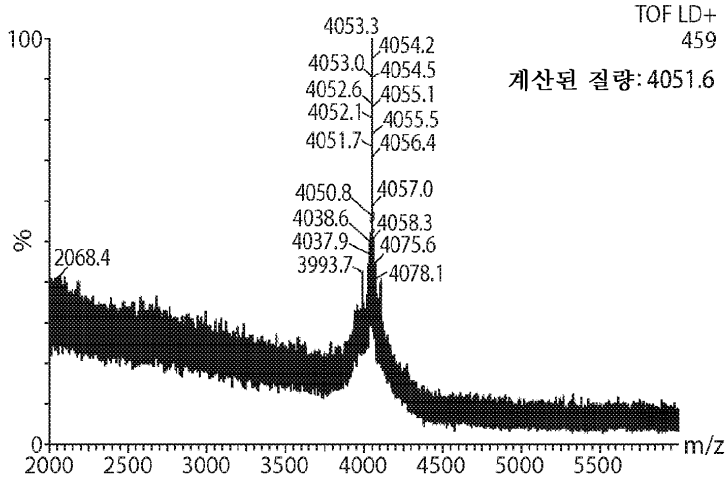


도면29

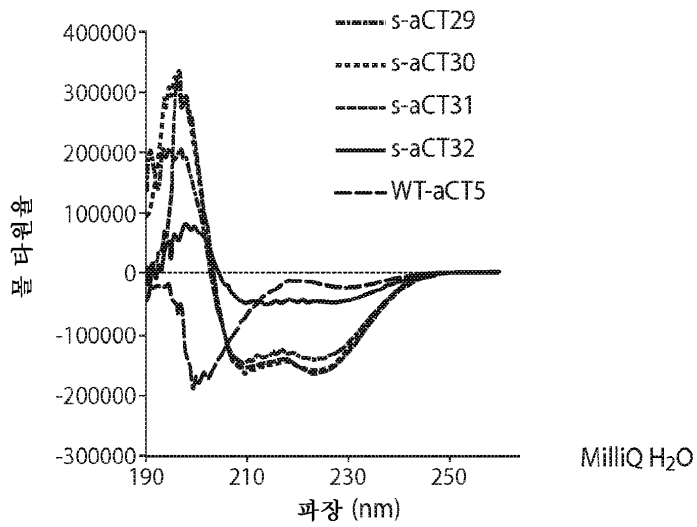
도면30

α CT-PEG₂-A-쇄 : TFEDYLHNVVFFV-PEG₂-GIVEQCCTSICSILYQLENYCN

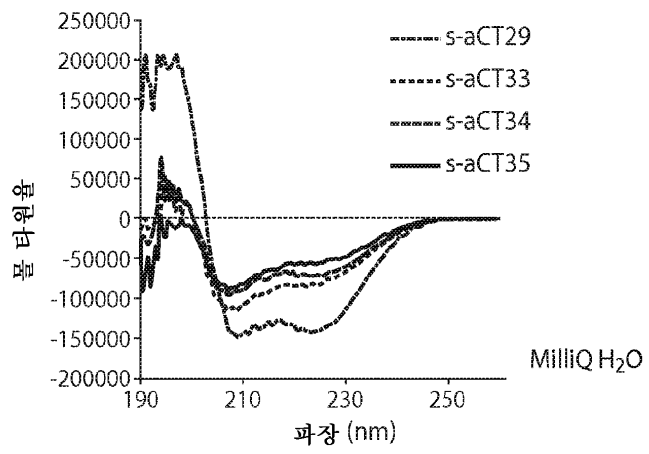
yan_131025_YN071_1_ref 3 (0.100) Cm (3)



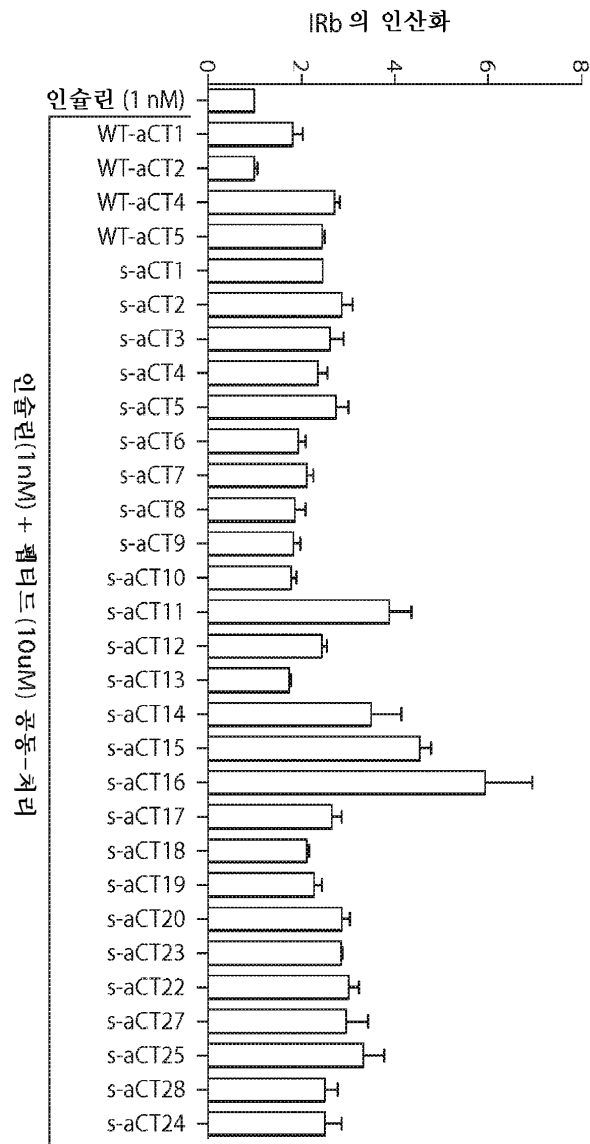
도면31



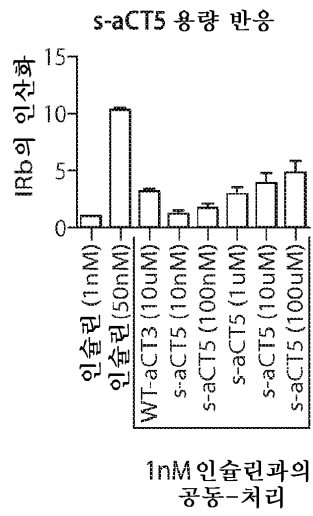
도면32



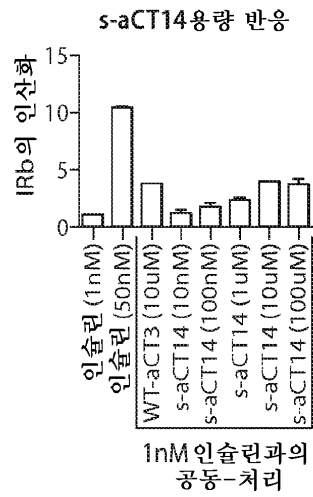
도면33



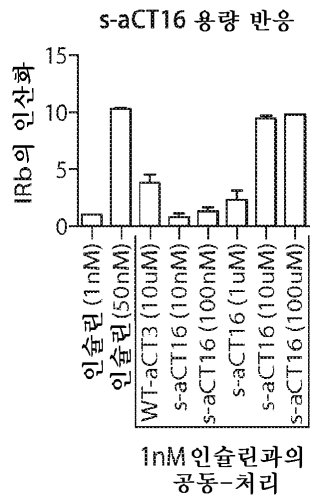
도면34a



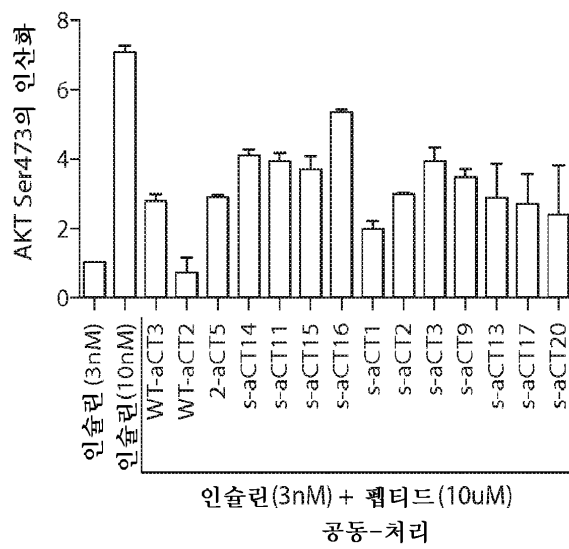
도면34b



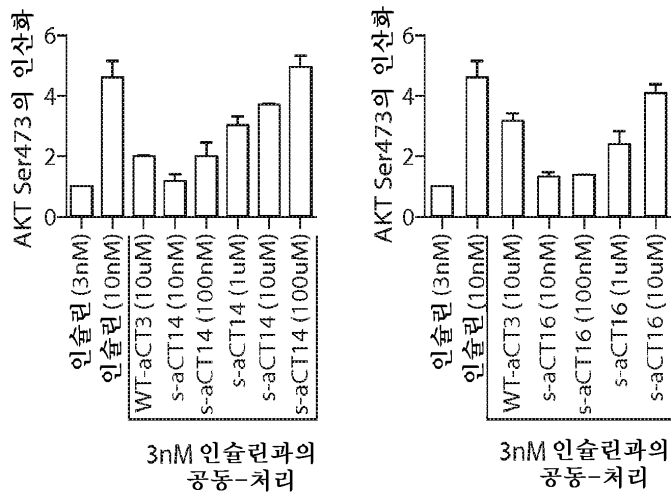
도면34c



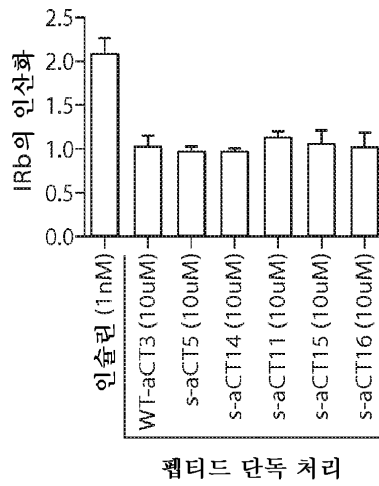
도면35



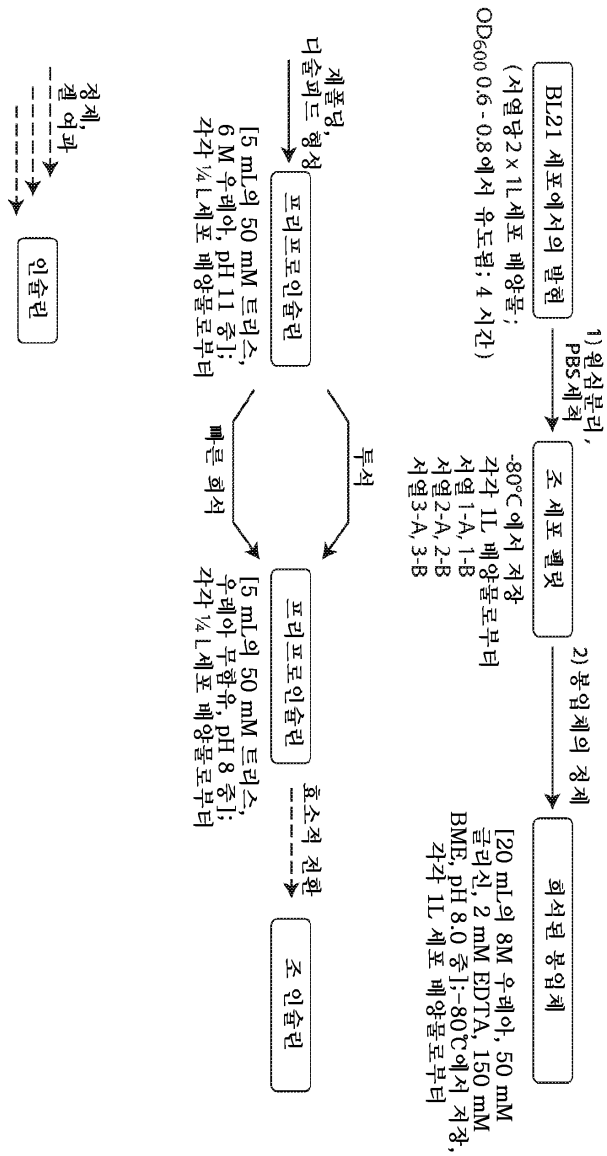
도면36



도면37

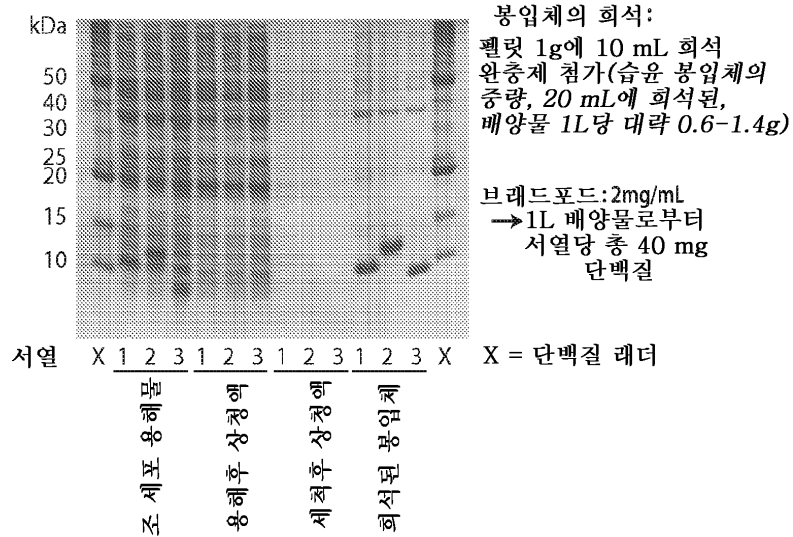


도면38

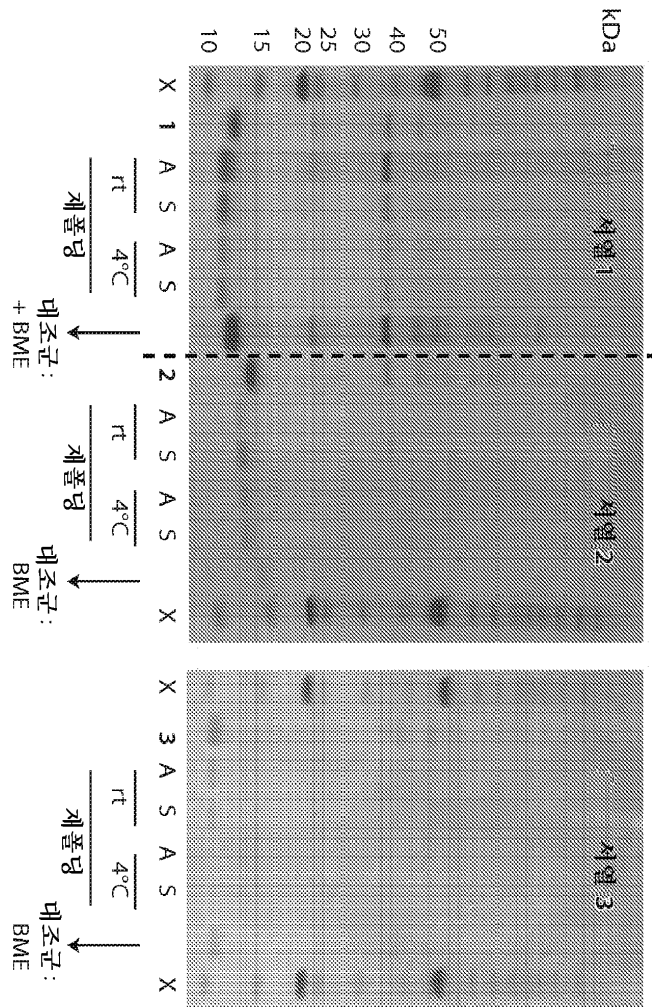


도면39

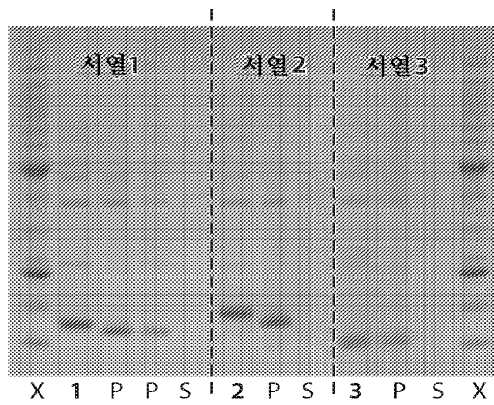
- 서열 1: (인슐린 리스프로 변이체, A-, B- & C-쇄) → 12 kDa
 서열 2: (인슐린 리스프로 변이체, αCT- 링커-A-, B- & C-쇄) → 14 kDa
 서열 3: (인슐린 리스프로 변이체, αCT- 링커-A-, B- & 말단절단된 C-쇄) → 10.5 kDa



도면40

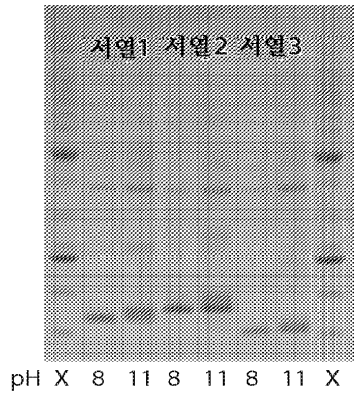


도면41a



1, 2 & 3: 참조물질로서의
슬라이드 19로부터의
회석된 봉입체
P: 펠릿
S: 상청액

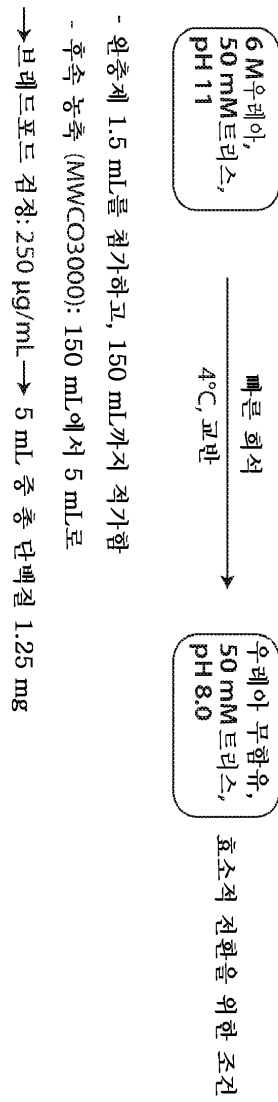
도면41b



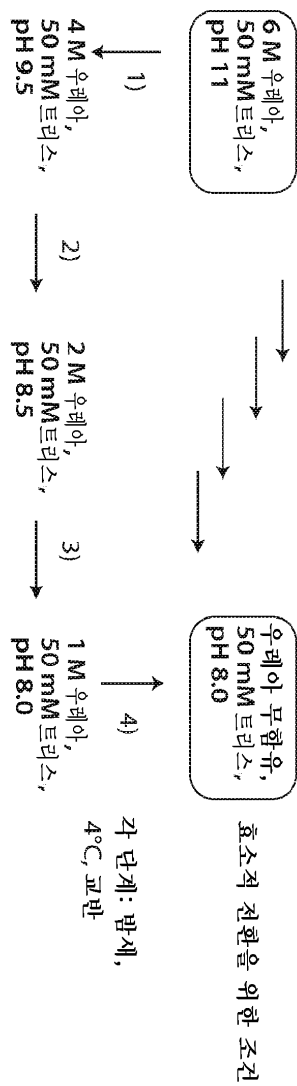
1, 2 & 3: 참조물질로서의
슬라이드 19로부터의
회석된 봉입체

P: 펄스
S: 상정액

도면42a



도면42b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> President and Fellows of Harvard College

Verdine, Gregory L.

Hilinski, Gerard

Liang, Rebecca Y.

Nagel, Yvonne A.

Zhou, Minyun

<120> STABILIZED POLYPEPTIDE INSULIN RECEPTOR MODULATORS

<130> H0824.70136W000

<140> PCT/US2014/042329

<141> 2014-06-13

<150> US 61/835,242

<151> 2013-06-14

<160> 86

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5 10

<210> 2

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 2

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe Val

1 5 10

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 4

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 5

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 6

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe

1 5 10 15

Val

<210> 7

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 7

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Ala Ser Val Cys Ser Leu Tyr Gln Leu

1 5 10 15

Glu Asn Tyr Cys Asn

20

<210> 8

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu

1 5 10 15

Glu Asn Tyr Cys Asn

20

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 9

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Asp His Leu Val Glu Ala Leu Tyr

1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr

20 25 30

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr

1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr

20 25 30

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 11

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5 10

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Thr Phe Glu Asp

1

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

Leu His Asn Val Val Phe

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 15

Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 16

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 17

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp

1 5

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

Val Phe Val Trp

1

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

Phe Arg Lys Thr Phe Glu

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 20

Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

Arg Lys Thr Phe Glu Asp

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 22

Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 23

Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 24

Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 25

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Asp His Leu Val Glu Ala Leu Tyr

1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr

20 25 30

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Met Lys His His His His His Met Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg

1 5 10 15

Gly Ser His Met Arg Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu

20 25 30
Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
35 40 45
Lys Pro Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu
50 55 60
Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu
65 70 75 80

Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile
85 90 95
Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

100 105

<210> 27

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

Met Lys His His His His His His Met Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg
1 5 10 15
Gly Ser His Met Arg Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu

20 25 30
Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
35 40 45
Lys Pro Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu
50 55 60
Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu
65 70 75 80
Gly Ser Leu Gln Lys Arg Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val

85 90 95
Phe Val Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ile Val Glu Gln Cys
100 105 110
Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn

115 120 125
 <210> 28
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 28
 Met Lys His His His His His His Met Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg
 1 5 10 15

Gly Ser His Met Arg Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu
 20 25 30
 Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
 35 40 45
 Lys Pro Thr Lys Arg Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe
 50 55 60
 Val Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys
 65 70 75 80

Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
 85 90

<210> 29
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 29
 Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Phe Val Trp
 1 5 10 15

<210> 30
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 30

Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5 10 15

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Modified with Ac

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is S8

<400> 31

Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Xaa Trp

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Modified with Ac

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is RGN

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is S8

<400> 32
 Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Xaa Trp
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221>
 misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Modified with Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is R5
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is S8
 <400> 33
 Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Xaa Trp
 1 5 10
 <210> 34
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Modified with Ac
 <220><221> misc_feature
 <
 222> (5)..(5)
 <223> Xaa is REN
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> Xaa s8

<400> 34

Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Xaa Trp

1 5 10

<210> 35

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is PyrR

<400> 35

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is PyrR

<400> 36

Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp

1 5 10

```

<210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Az
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is PyrS
<400> 37
Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
1           5           10
<210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Az
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is S8

<400> 38
Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
1           5           10
<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

```



```

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is SEN
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa iS s8
<400> 39
Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
1           5           10
<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is SEN
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is S10
<400> 40
Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
1           5           10
<210> 41
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is PyrR
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)

```

<223> Xaa is S8
 <400> 41
 Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val Trp

<210> 42
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is PyrR
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is S8
 <400> 42

Ser Ser Xaa Arg Lys Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val Trp

<210> 43
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is SEN
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S5
 <400> 43

Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp

1 5 10

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is S5

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is S5

<400> 44

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is R5

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is S8

<400> 45

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 46
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is PyrR
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S8
 <400> 46
 Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val Trp

<210> 47
 <211> 18
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is R5
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is S8
 <400> 47
 Ser Ser Xaa Arg Lys Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val Trp

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is S5

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is PyrS

<400> 48

Xaa Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is S5

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is PyrS

<400> 49

Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp

1 5 10

<210> 50

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is S5
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S5
 <400> 50
 Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 51
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is Az

 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is PyrS
 <400> 51
 Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe
 1 5 10 15
 Val Trp

 <210> 52
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is S5
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa is S5

<400> 52

Xaa Ser Phe Arg Xaa Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15
Val

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is PyrR

<400> 53

Xaa Ser Phe Arg Xaa Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15
Val

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is SEN

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is SEN

<400> 54
 Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 55
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is PyrS
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S5
 <400> 55
 Thr Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Xaa Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 56
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is S5
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is S5
 <400> 56
 Xaa Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 57
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is PyrS
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is S5
 <400> 57
 Xaa Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is SEN
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is SEN
 <400> 58
 Xaa Phe Glu Asp Xaa Leu His Asn Val Val Phe Val Trp
 1 5 10
 <210> 59
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is R5

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is S8

<400> 59

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is S8

<400> 60

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S8
 <400> 61
 Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe
 1 5 10 15
 Val

<210> 62
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is RGN
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S8
 <400>

> 62
 Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val

<210> 63
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is PyrR
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is S8

<400> 63

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is S8

<400> 64

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe

1 5 10 15

Val

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is RGN

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is S8

<400> 65

Ser Xaa Phe Arg Lys Thr Phe Glu Xaa Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 66

Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

Phe Glu Asp Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 68

Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Phe Val

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 69

Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Phe Val

1 5 10

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 70

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Phe Val

1 5 10 15

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 71

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 72

Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 73

Phe Glu Asp Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 74

Thr Phe Glu Asp Leu His Asn Val Phe Val

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 75

Thr Phe Glu Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Phe Val

1 5 10

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 78
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 78
 Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr
 20 25 30
 Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
 35

<210> 79

 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 79
 Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe
 1 5 10 15
 Val Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser
 20 25 30
 Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
 35 40

<210> 80
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> modified with Ac
 <400> 80

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val Trp

1 5 10

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<400> 81

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe Val

1 5 10

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<400> 82

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<

<400> 83

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe

1 5 10 15

Val Trp

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<400> 84

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe

1 5 10 15

Val

<210> 85

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<400> 85

Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Ala Ala Phe

1 5 10 15

Val

<210> 86

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> modified with Ac

<400> 86

Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His Asn Val Val Phe Val

1

5

10