



등록특허 10-2637496



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월19일

(11) 등록번호 10-2637496

(24) 등록일자 2024년02월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/50 (2006.01) A61K 38/12 (2006.01)
C07K 1/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 7/50 (2013.01)
A61K 38/12 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7018392(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 2021년07월15일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월15일
- (65) 공개번호 10-2021-0076179
- (43) 공개일자 2021년06월23일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7029096
원출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 2019년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/025544
- (87) 국제공개번호 WO 2014/159969
국제공개일자 2014년10월02일
- (30) 우선권주장
61/779,917 2013년03월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020090126308 A*
JP2008501623 A
JP2010510236 A
US20080242598 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지
미합중국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 퀸시스트리트17
- (72) 발명자
버딘, 그레고리, 엘.
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 유닛 14엔 애틀랜틱 애비뉴 500
힐린스키, 제라드
미국 02143 매사추세츠주 슌머빌 쿡코드 애비뉴 106에이
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 문영준

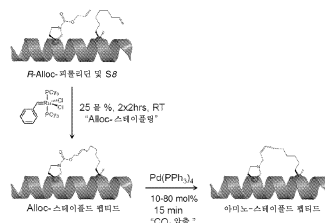
(54) 발명의 명칭 스테이플드 및 스티치드 폴리펩티드 및 그의 용도

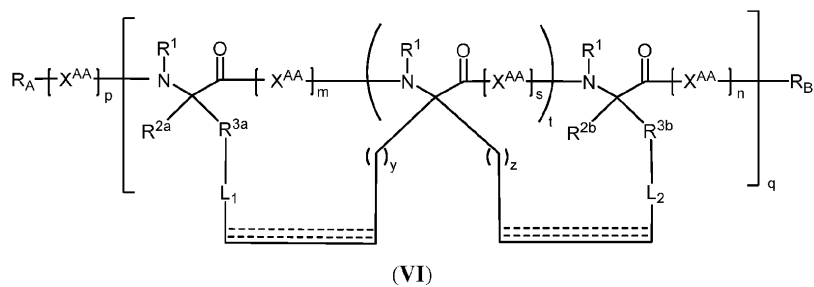
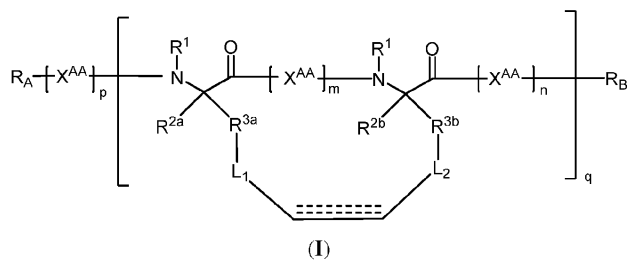
(57) 요약

본 발명은 화학식 (I) 및 (VI)의 스테이플드(stapled) 폴리펩티드 및 그의 염을 제공한다.

(뒷면에 계속)

대표도





식 중, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R_A , R_Z , L_{1a} , L_{1b} , L_2 , L_3 , X^{AA} , v , w , p , m , s , n , t , 및 q 는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 본 발명은 또한 언스테이플드(unstapled) 폴리캡티드 전구체로부터 본 발명의 스테이플드 폴리캡티드를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 (I) 또는 (VI)의 스테이플드 폴리캡티드를 포함하는 제약 조성물 및 스테이플드 폴리캡티드를 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 스테이플의 후 폐화 복분해 개질을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07K 1/04 (2013.01)

명세서

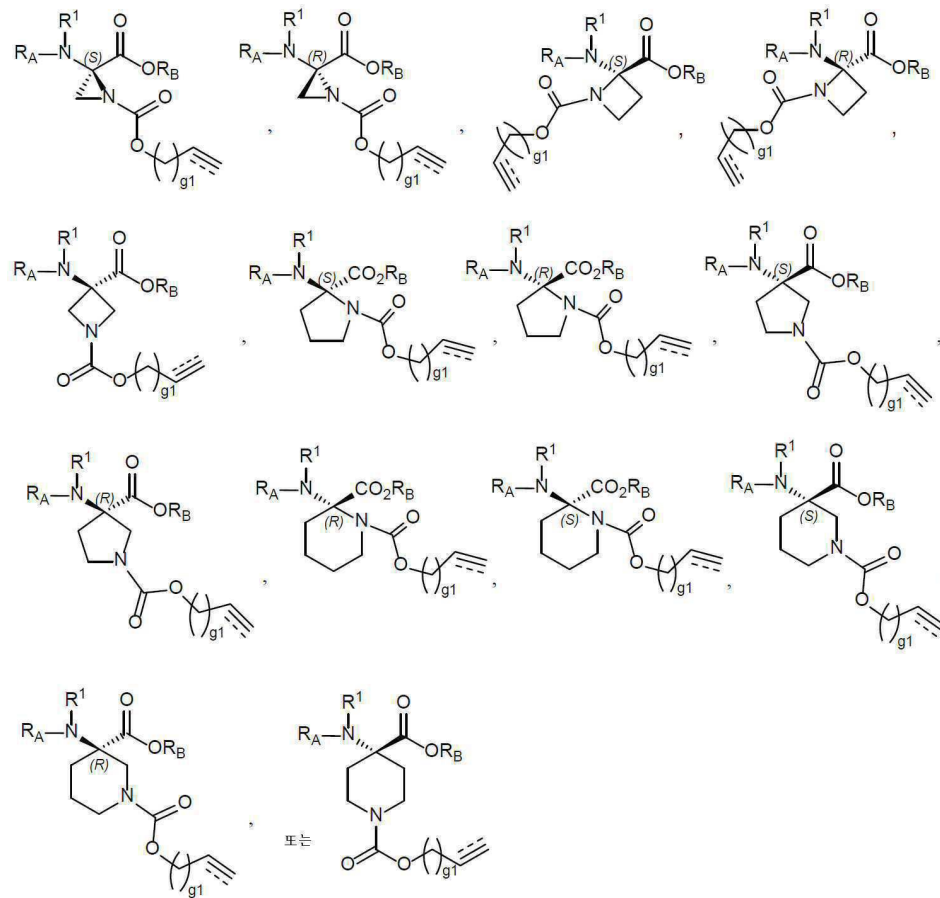
청구범위

청구항 1

스테이플(staple)을 포함하는 스테이플드(stapled) 펩티드로서,

스테이플은 카르바메이트 부분을 포함하고, 스테이플드 펩티드는 다른 아미노산 잔기와 스테이플을 형성하고 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산의 잔기를 포함하는, 스테이플드 펩티드:

(1) 하기 구조를 갖는 아미노산의 잔기 또는 그의 염:



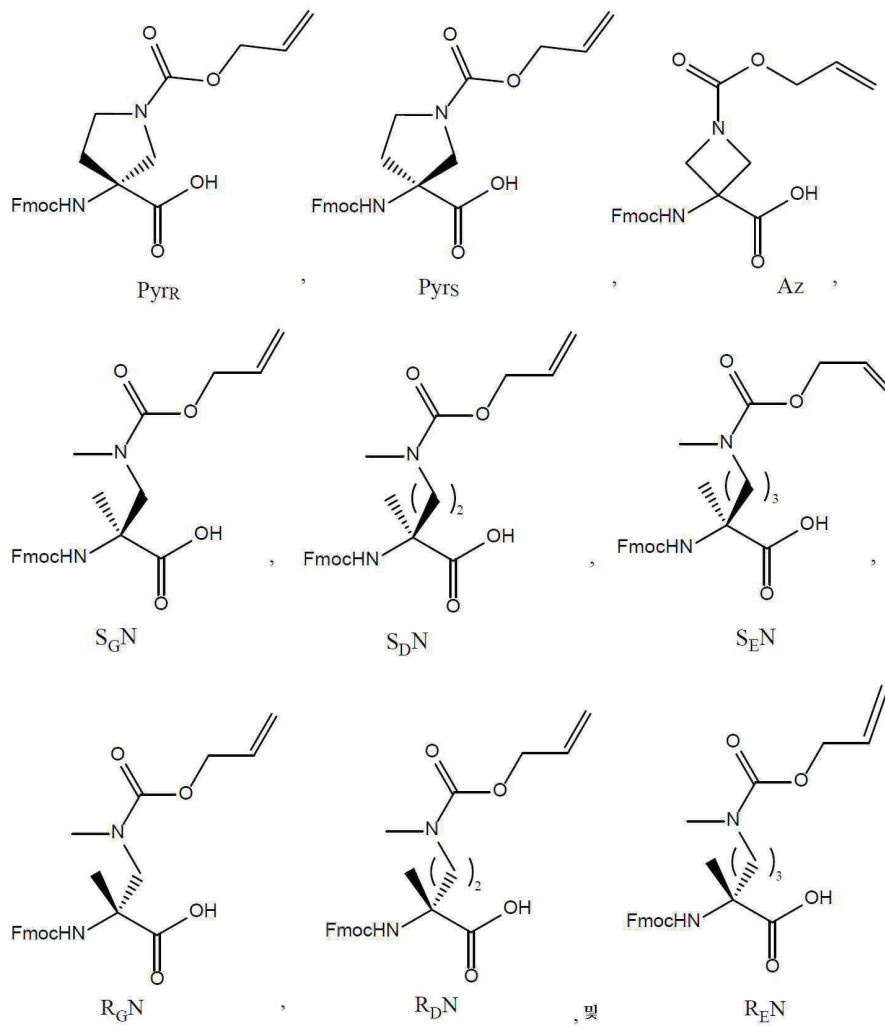
식 중, R_A는 수소이고;

R¹은 수소, 아실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 아미노 보호기이고;

R_B는 수소이고;

g₁는 1 내지 10의 정수임; 및

(2) 하기로부터 선택되는 아미노산의 잔기 또는 그의 염:

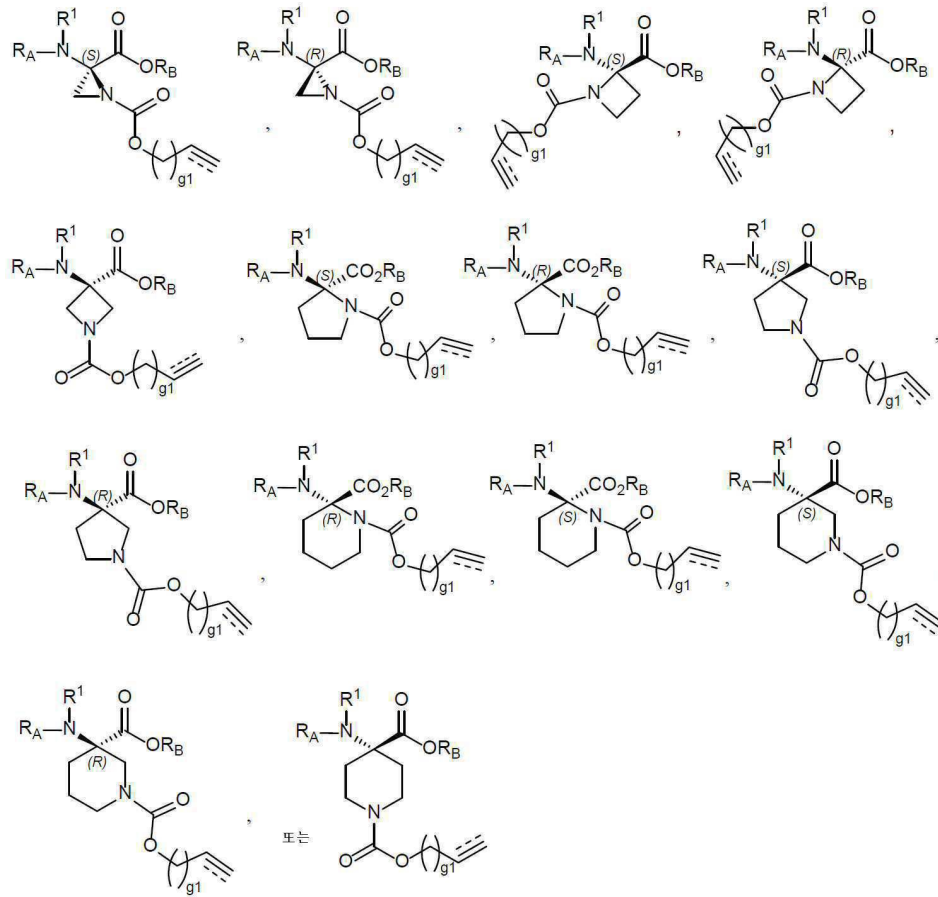


청구항 2

제1항에 있어서, \equiv 가 이중 결합인, 스테이플드 펩티드.

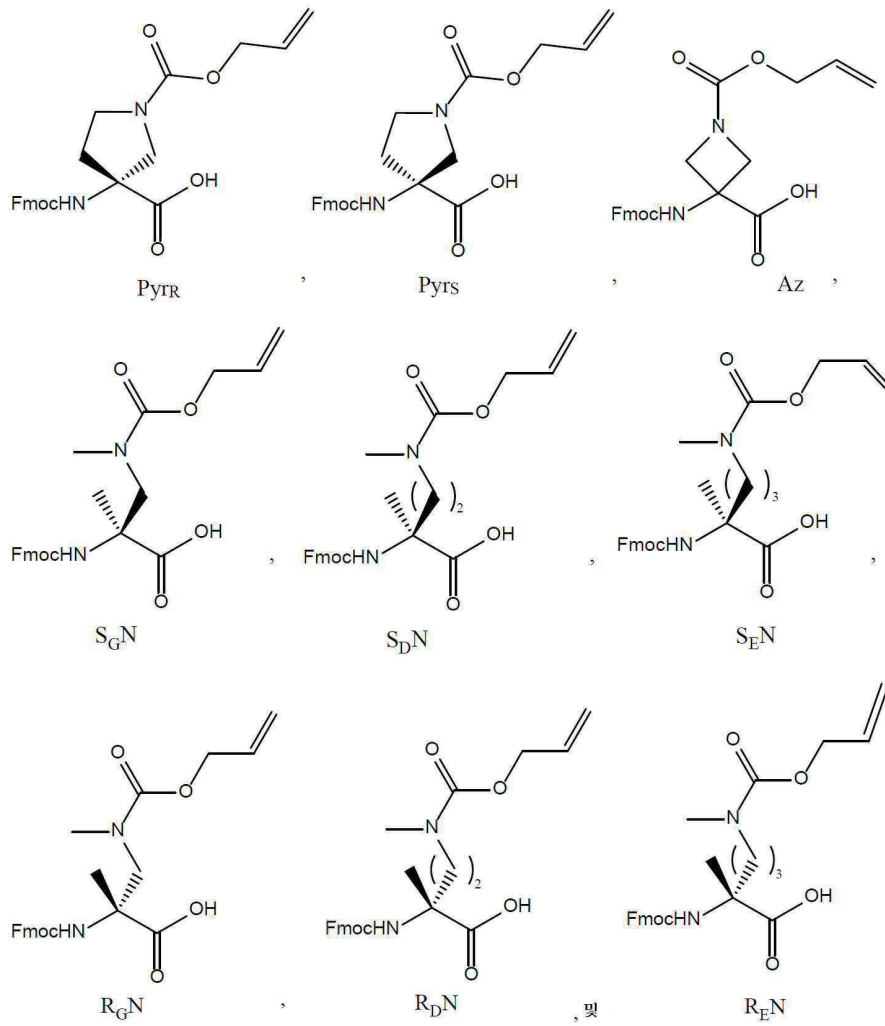
청구항 3

제1항에 있어서, 아미노산 잔기가 하기 구조를 갖는 아미노산의 잔기 또는 그의 염인, 스테이플드 펩티드:



청구항 4

제1항에 있어서, 아미노산 잔기가 하기로부터 선택되는 것인, 스테이플드 펩티드:



청구항 5

제3항에 있어서, \equiv 가 이중 결합인, 스테이플드 펩티드.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2013년 3월 13일에 출원된 미국 특허 가출원, U.S.S.N. 61/779,917의 우선권을 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 펩티드, 폴리펩티드가 호르몬, 효소 억제제 및 기질, 신경전달물질 및 신경매개체로서 작용하는 중요한 생물학적 역할로 인해 펩티드 또는 펩티드 유사체는 치료제로서 광범위하게 사용되고 있다. 수용체 또는 효소의 선택적 생물학적 인식을 가능하게 하여, 세포-세포 의사소통에 영향을 미치고/미치거나 필수적인 세포 기능, 예컨대 대사, 면역 방어 및 번식을 조절하기 때문에, 알파-나선, 베타-시트, 회전 및 루프와 같은 구조적 요소를 결합하는, 펩티드의 생물활성 입체형태가 중요하다(문헌 [Babine et al., Chem. Rev. (1997) 97:1359]). 알파-나선은 펩티드의 주요한 구조 성분 중 하나이다. 그러나, 알파-나선 펩티드는, 대부분의 경우, 생물학적으로 활성이 적거나 또는 심지어 불활성이고, 보다 단백질 분해되기 쉬운, 꼬임이 풀리는 성향 및 무작위적인 코일을 형성하는 성향이 있다.

[0005] 많은 연구 그룹이 치료제로서 보다 더 견고한 펩티드를 설계하고 합성하기 위한 전략을 개발해왔다. 예를 들어, 하나의 전략은 펩티드의 독특한 입체형태 및 2차 구조를 여전히 유지하면서도 보다 더 견고한 관능성을 펩티드 쇠 내로 도입하는 것이다(예를 들어, 문헌 [Gante et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994)

33:1699-1720; Liskamp *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (1994) 113:1; Giannis *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993) 32:1244; P. D. Bailey, *Peptide Chemistry*, Wiley, New York, 1990, p. 182]; 및 이들에 인용된 참고문헌 참조). 또 다른 접근법은 펩티드를 공유적 가교로 안정화하는 것이다(예를 들어, 문헌 [Phelan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1997) 119:455; Leuc *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* (2003) 100:11273; Bracken *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1994) 116:6432; 및 Yan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2004) 14:1403] 참고). 알파-나선 2차 구조를 가지기 쉬운 폴리펩티드를 가교하는 것은 그것의 본래의 알파-나선 입체형태로 폴리펩티드를 제한할 수 있다. 제한된 2차 구조는 단백질분해적 절단에 대한 펩티드의 저항성을 증가시킬 수 있고, 펩티드의 소수성을 증가시킬 수 있고, 표적 세포 막 내로의 펩티드의 침투를 더 잘 허용할 수 있고/있거나(예컨대, 음세포작용과 같은 에너지-의존성 수송 기작을 통해), 상응하는 비가교 펩티드에 비해 펩티드의 생물학적 활성을 향상시킬 수 있다.

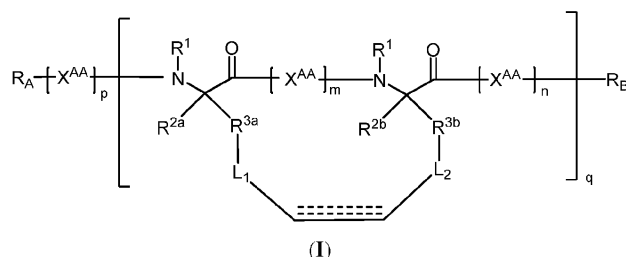
[0006] 펩티드 가교를 위한 하나의 그러한 기술이 "펩티드 스테이플링(stapling)"이다. "펩티드 스테이플링"은 폴리펩티드 내에 존재하는 두 개의 올레핀-함유 측쇄가 가교를 형성하기 위해 폐환 복분해(ring-closing metathesis, RCM) 반응을 사용하여 공유적으로 연결되는("스테이플드(stapled)") 합성 방법을 설명하기 위해 만들어진 용어이다(알파-나선 펩티드의 복분해-기초 가교를 설명하는 문헌[J. *Org. Chem.* (2001) vol. 66, issue 16의 표지 기술; Blackwell *et al.*; *Angew Chem. Int. Ed.* (1994) 37:3281; 및 US 7,192,713] 참조). "펩티드 스티칭(stitching)"은 복수결의 스테이플드(또한, "스티치드(stitched)"로 알려진) 폴리펩티드를 생산하기 위해 단일 폴리펩티드 쇠 중 다중의 "스테이플링" 사건에 관한 것이다(WO 2008/121767 및 WO 2011/008260 참조). 모든-탄화수소 가교를 사용한 펩티드의 스테이플링은 특히 생리학적으로 관련된 장애하에, 그것의 고유의 입체형태 및/또는 2차 구조를 유지하는 것을 돕는 것으로 나타난다(문헌 [Schafmiester *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (2000) 122:5891-5892; Walensky *et al.*, *Science* (2004) 305:1466-1470] 참조). 이러한 스테이플링 기술은 아포토시스(apoptosis)-유도 BID-BH3 알파-나선에 적용되어, 비-스테이플드(unstapled) 폴리펩티드와 비교할 때 동물 모델에서 백혈병의 악성 성장을 더 잘 억제하는 결과로 이어진다(문헌 [Walensky *et al.*, *Science* (2004) 305:1466-1470; 미국 특허 출원 공개 번호 2005/02506890; 및 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0008848] 참조). 그러나, 치료제 또는 연구 도구로서 유용할 수 있는 스테이플링 및 스티칭 폴리펩티드를 위한 신규한 기술의 개발에 대해 필요성 및 관심이 남아있다.

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] "펩티드 스테이플링"은 폐환 복분해(RCM) 반응을 사용하여 올레핀 부분을 공유적으로 연결함으로써(즉, "함께 스테이플드") 폴리펩티드 쇠의 측쇄를 가교하는 것을 말한다. "펩티드 스티칭"은 단일 폴리펩티드 쇠 내에 다중 "스테이플(staple)"을 포함하여 복수결의 스테이플드(또한 "스티치드"로 알려짐) 폴리펩티드를 제공한다(국제 PCT 공개공보 WO2008/121767 및 WO2011/008260 참조). 펩티드 스테이플링 및 스티칭은 폴리펩티드의 알파-나선 입체형태를 안정화한다. 본 발명은 알파-나선 중 2 개의 아미노산의 알파-탄소를 연결하는 헥테로지방족 또는 환-함유 가교를 통해 스테이플드 및 스티치드 폴리펩티드를 제공한다. 본 발명은 또한 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드의 제약 조성물, 본원의 폴리펩티드의 제조 방법 뿐 아니라, 본원의 폴리펩티드의 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 -C(=O)O- 압출, 생성된 올레핀의 환원 또는 목적 잔기의 첨가와 같은, 스테이플의 후(post) 폐환 복분해(RCM)를 제공한다.

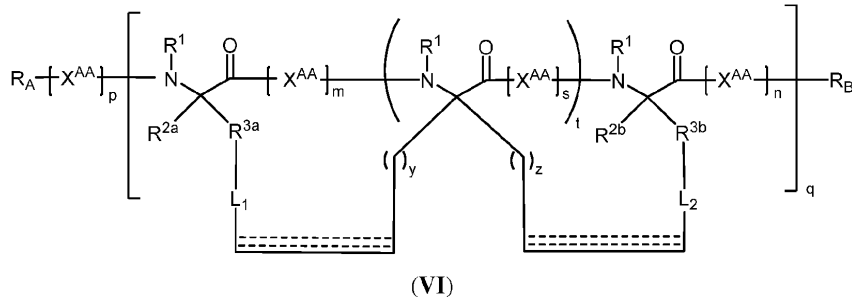
[0009] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 스테이플드 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^* , R^* , L_1 , L_2 , X^{AA} , p, m, n, 및 q는 본원에서 정의된 바와 같다.



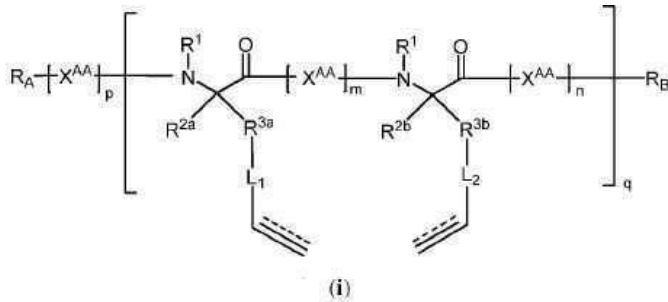
[0010]

[0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VI)의 스티치드 폴리펩티드(즉, 복수결의 스테이플드 폴리펩티드) 또는

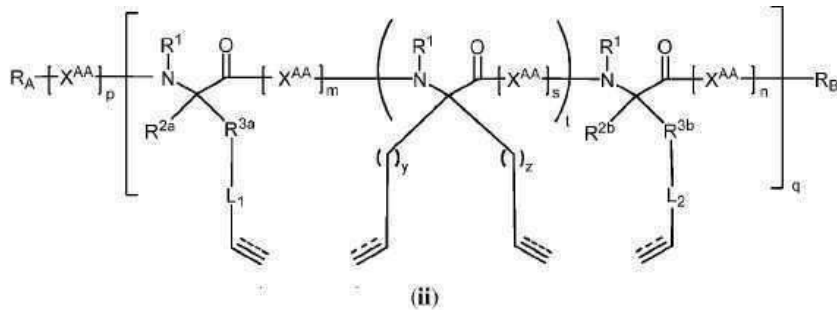
그의 제약상 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , s , t , y , z , n , 및 q 는 본원에서 정의된 바와 같다.



또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 스테이플드 폴리펩티드의 제조 방법을 제공한다. 그러한 방법은 화학식 (i) 또는 그의 염을 폐환 복분해 (RCM) 촉매로 처리하는 것을 포함한다.



또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VI)의 스티치드 폴리펩티드의 제조 방법을 제공한다. 그러한 방법은 화학식 (ii) 또는 그의 염을 폐환 복분해 (RCM) 촉매로 처리하는 것을 포함한다.



또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의적으로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술되는 제약 조성물은 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물, 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물, 또는 제약적 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것에 대한 지시를 더 포함한다. 키트는 또한 대상 또는 건강 관리 전문가를 위해 용도 또는 처방 정보를 기술하는 패키지 정보를 포함할 수 있다. 그러한 정보는 규제 기관, 예컨대 미국 식품의약국 (FDA)이 필요로 할 수 있다. 키트는 또한 임의적으로 화합물 또는 조성물을 투여하기 위한 장비, 예컨대 비경구 투여를 위한 주사기를 포함할 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 대상에 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 생체 내 또는 시험관 내에서 장애를 처리하는 방법을 제공한다. 예시적인 장애는 증식성 장애, 신경계 장애, 면역 장애, 내분비 장애, 심혈관 장애, 혈액 장애, 염증성 장애 및 조기 또는 원하지 않는 세포 사멸의 특징을 가지는 장애이다.

본원은 다양한 발간된 특허, 공개 특허 공보, 학술지 논문 및 기타 간행물을 참조하고, 모두가 본원에 참조로

포함된다.

[0021] 본 발명의 다양한 실시양태의 세부사항은 아래에 주어진다. 본 발명의 기타 특징, 목적, 이점은 설명, 도면, 실시예 및 청구항으로부터 자명할 것이다.

[0022] 정의

[0023] 구체적인 작용기 및 화학 용어의 정의는 이하 보다 구체적으로 기술된다. 화학 원소는 화학 및 물리 핸드북, 75 판, 표지 안쪽면, CAS 버전, 원소의 주기율표에 따라 확인되고, 구체적인 작용기는 거기서 기술된 바와 같이 일반적으로 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리 뿐 아니라 구체적인 작용 잔기 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 기술되어 있다.

[0024] 본원에 기술된 화합물, 아미노산 및 폴리펩티드는 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예컨대 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물, 아미노산, 및 폴리펩티드는 개별적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태로 있을 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태로 있을 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 통상의 기술자에게 공지된 방법으로 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성으로 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)] 참조. 본 발명은 추가로 기타 이성질체가 실질적으로 없는 개별적인 이성질체 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 본원에 기술된 화합물, 아미노산, 및 폴리펩티드를 포함한다.

[0025] 수치의 범위가 나열될 때, 그 범위 내의 각각의 값 및 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포함하는 것으로 의도된다.

[0026] 본원에서 사용된 접미사 "-엔"으로 끝나는 치환기 이름은 본원에서 정의된 모노라디칼 기로부터 추가의 수소 원자를 제거함으로써 유리된 비라디칼(biradical)을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 본원에서 정의된 바와 같은 모노라디칼 알킬은 추가의 수소 원자의 제거에 의한 비라디칼 알킬렌이다. 유사하게, 알케닐은 알케닐렌이고, 알키닐은 알키닐렌이고, 헤테로알킬은 헤테로알킬렌이고, 헤테로알케닐은 헤테로알케닐렌이고, 헤테로알키닐은 헤테로알키닐렌이고, 카르보시클릴은 카르보시클릴렌이고, 헤테로시클릴은 헤테로시클릴렌이고, 아릴은 아릴렌이고, 및 헤테로아릴은 헤테로아릴렌이다.

[0027] 본원에서 사용된 용어 "지방족"은 포화 및 불포화 둘 다, 비방향족, 직쇄 (즉, 비분지형), 분지형, 비-시클릭(acyclic) 및 시클릭 (즉, 카르보시클릭)탄화수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 임의로 하나 이상의 작용기로 치환된다. 통상의 기술자에게 자명할 바와 같이, "지방족"은 본원에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 잔기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0028] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로지방족"은 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 원자를, 예컨대 탄소 원자 대신에, 포함하는 지방족 잔기를 지칭한다. 헤테로지방족 잔기는 분지형, 비분지형, 시클릭 또는 비-시클릭일 수 있고, 포화 및 불포화 헤테로사이클, 예컨대 모르폴리노, 피롤리딘 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로지방족 잔기는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로알킬티오, 헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -C(O)R_x, -CO₂(R_x), -CON(R_x)₂, -OC(O)R_x, -OCO₂R_x, -OCON(R_x)₂, -N(R_x)₂, -S(O)₂R_x, -NR_x(CO)R_x(여기서, 각 R_x의 출현은 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬을 비제한적으로 포함하고, 여기서, 상기 및 본원에서 기술된 임의의 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬 치환기는 치환

또는 비치환, 분지형 또는 비분지형, 시클릭 또는 비-시클릭일 수 있고, 상기 및 본원에서 기술된 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 치환 또는 비치환될 수 있음)를 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 잔기로 그의 하나 이상의 수소 원자를 독립적으로 대체하여 치환된다. 일반적으로 적용가능한 치환기의 추가 예는 본원에서 기술되는 실시예에서 나타내는 구체적인 실시양태로 설명된다.

[0029]

본원에서 사용되는 "알킬"은 1 내지 30 개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼 ("C₁₋₃₀ 알킬")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 20 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₂₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₁₀ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 9 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₉ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₈ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₇ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₆ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 5 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₅ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₄ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₃ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 2 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₂ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 개의 탄소 원자를 가진다("C₁ 알킬"). 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬기의 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. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기의 각각의 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 알킬") 또는 치환("치환된 알킬")된다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, -CH₃)이다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0030]

"퍼할로알킬"은 모든 수소 원자가 독립적으로 할로젠, 예컨대, 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도로 대체된, 본원에서 정의된 바와 같이 치환된 알킬기이다. 일부 실시양태에서, 알킬 잔기는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 가진다(C₁₋₈ 퍼할로알킬). 일부 실시양태에서, 알킬 잔기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₆ 퍼할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 잔기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₄ 퍼할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 잔기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₃ 퍼할로알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 잔기는 1 내지 2 개의 탄소 원자를 가진다("C₁₋₂ 퍼할로알킬"). 일부 실시양태에서, 모든 수소 원자는 플루오로로 대체된다. 일부 실시양태에서, 모든 수소 원자는 클로로로 대체된다. 퍼할로알킬기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0031]

본원에서 사용되는 "헤테로알킬"은 1 내지 30 개의 탄소 원자를 가지고, 모 쇠 내에 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-10 헤테로원자를 더 포함하는, 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₃₀ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 20 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₁₋₂₀ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₁₋₁₀ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9 개의 탄소 원자 및 1-6 헤테로원자를 가진다("C₁₋₉ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8 개의 탄소 원자 및 1-5 헤테로원자를 가진다("C₁₋₈ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 7 개의 탄소 원자 및 1-4 헤테로원자를 가진다("C₁₋₇ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₁₋₆ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₁₋₅ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₁₋₄ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₁₋₃ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2 개의 탄소 원자 및 1 개의 헤테로원자를 가진다("C₁₋₂ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 1 개의 탄소 원자 및 1 개

의 헤테로원자를 가진다("C₁ 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₂₋₆ 헤테로알킬"). 달리 언급하지 않는 한, 헤테로알킬기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 헤테로알킬") 또는 치환("치환된 헤테로알킬")된다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬기는 비치환된 C₁₋₁₀ 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬기는 치환된 C₁₋₁₀ 헤테로알킬이다.

[0032] 본원에서 사용되는 "알케닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지고 삼중 결합은 없는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₃₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 20 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₂₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 10 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 9 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 7 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 5 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 3 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 개의 탄소 원자를 가진다("C₂ 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나(2-부테닐처럼) 말단에 있을 수 있다(1-부테닐처럼). C₂₋₄ 알케닐기의 예는 에틸 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐기의 예는 상술한 C₂₋₄ 알케닐기 뿐 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 알케닐") 또는 치환("치환된 알케닐")된다. 특정 실시양태에서, 알케닐기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0033] 본원에서 사용되는 "헤테로알케닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지고, 삼중 결합은 없고, 모 쇄 내에 포함되는, 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-10 헤테로원자를 더 포함하는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₃₀ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₂₋₂₀ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 10 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₂₋₁₀ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 9 개의 탄소 원자 및 1-6 헤테로원자를 가진다("C₂₋₉ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 8 개의 탄소 원자 및 1-5 헤테로원자를 가진다("C₂₋₈ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 7 개의 탄소 원자 및 1-4 헤테로원자를 가진다("C₂₋₇ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₂₋₆ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 5 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₅ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 4 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₄ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 3 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₃ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 개의 탄소 원자 및 1 개의 헤테로원자를 가진다("C₂ 헤테로알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₂₋₆ 헤테로알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알케닐기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 헤테로알케닐") 또는 치환("치환된 헤테로알케닐")된다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 비치환된 C₂₋₁₀ 헤테로알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 헤테로알케닐이다.

[0034] 본원에서 사용되는 "알키닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 하나 이상의 이중 결합을 가지는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₃₀ 알키닐"). 일부 실시양태에

서, 알키닐기는 2 내지 20 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₂₀ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 10 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₁₀ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 9 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₉ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₈ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 7 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₇ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₆ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 5 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₅ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₄ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 3 개의 탄소 원자를 가진다("C₂₋₃ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐기는 2 개의 탄소 원자를 가진다("C₂ 알키닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나(2-부티닐처럼) 말단에 있을 수 있다(1-부티닐처럼). C₂₋₄ 알키닐기의 예는 비제한적으로, 에티닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐기의 예는 상술한 C₂₋₄ 알키닐기 뿐 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알키닐기의 추가 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 알키닐") 또는 치환("치환된 알키닐")된다. 특정 실시양태에서, 알키닐기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 알키닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알키닐이다.

[0035] 본원에서 사용되는 "헤테로알키닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 임의로 하나 이상의 이중 결합을 가지고, 모 쇄 내에 포함되는, 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-10 헤테로원자를 더 포함하는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₃₀ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₂₋₂₀ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 10 개의 탄소 원자 및 1-10 헤테로원자를 가진다("C₂₋₁₀ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 9 개의 탄소 원자 및 1-6 헤테로원자를 가진다("C₂₋₉ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 8 개의 탄소 원자 및 1-5 헤테로원자를 가진다("C₂₋₈ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 7 개의 탄소 원자 및 1-4 헤테로원자를 가진다("C₂₋₇ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₂₋₆ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 5 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₅ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 4 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₄ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 3 개의 탄소 원자 및 1-2 헤테로원자를 가진다("C₂₋₃ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 개의 탄소 원자 및 1 개의 헤테로원자를 가진다("C₂ 헤테로알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1-3 헤테로원자를 가진다("C₂₋₆ 헤테로알키닐"). 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알키닐기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 헤테로알키닐") 또는 치환("치환된 헤테로알키닐")된다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 비치환된 C₂₋₁₀ 헤테로알키닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 헤테로알키닐이다.

[0036] 본원에서 사용되는 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계 중 3 내지 10 개의 고리 탄소 원자 및 0 개의 헤테로원자를 가지는 비-방향족 시클릭 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서 카르보시클릴기는 3 내지 8 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서 카르보시클릴기는 3 내지 6 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서 카르보시클릴기는 3 내지 6 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서 카르보시클릴기는 5 내지 10 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적 C₃₋₆ 카르보시클릴기는 비제한적으로, 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보

시클릴기는 비제한적으로, 상술한 C₃₋₆ 카르보시클릴기 뿐 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴기는 비제한적으로, 상술한 C₃₋₈ 카르보시클릴기 뿐 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인테닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 포함한다. 앞선 예가 나타내는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 바이시클릭 시스템 ("바이시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭 시스템 ("트리시클릭 카르보시클릴")을 포함) 중 어느 하나이고 포화될 수 있거나 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. "카르보시클릴"은, 앞서 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착의 지점은 카르보시클릴 고리 상이고, 그러한 경우에 탄소의 번호는 카르보시클릭 고리 시스템의 탄소의 번호를 이어서 지정하는, 고리 시스템을 또한 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 카르보시클릴기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 카르보시클릴") 또는 치환("치환된 카르보시클릴")된다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴기는 비치환된 C₂₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴기는 치환된 C₂₋₁₀ 카르보시클릴이다.

[0037] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10 개의 고리 탄소 원자를 가지는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴기이다("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬기의 예는 상술한 C₅₋₆ 시클로알킬기 뿐 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬기는 상술한 C₃₋₆ 시클로알킬기 뿐 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 시클로알킬기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 시클로알킬") 또는 치환("치환된 시클로알킬")된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다.

[0038] 본원에서 사용되는 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4 개의 고리 헤테로원자를 포함하고, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는, 3- 내지 14-원 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭한다("3-14원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴기에서, 부착의 지점은 원자가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자가 될 수 있다. 헤테로시클릴기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 바이시클릭 시스템 ("바이시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭 시스템 ("트리시클릭 헤테로시클릴")) 중 어느 하나가 될 수 있고, 포화될 수 있거나 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리계는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 또는 둘 다의 고리에 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 앞서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴기와 융합되고, 이때 부착의 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상 중 하나인 고리계, 또는 앞서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 이때 부착의 지점은 헤테로시클릴 고리상인 고리계를 또한 포함하고, 그러한 경우에 고리 탄소의 번호는 헤테로시클릴 고리 시스템의 고리 멤버의 번호를 이어서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 헤테로시클릴") 또는 치환("치환된 헤테로시클릴")된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 비치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다.

[0039] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-10원 비-방향족 고리계이고, 이때 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-8원 비-방향족 고리계이고, 이때 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-6원 비-방향족 고리

계이고, 이때 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 개의 고리 헤테로원자를 가진다.

[0040]

1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 아지르디닐, 옥시라닐, 및 티오레닐을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴, 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 및 디티올라닐을 포함한다. 3 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 및 티아닐을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 및 디옥사닐을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐, 및 티에파닐을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴기는 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. 예시적인 바이시클릭 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, 나프탈이미딜, 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.

[0041]

본원에서 사용되는 "아릴"은 방향족 고리계 내에 6-14 고리 탄소 원자 및 0 개의 헤테로원자를 가지는 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예컨대, 바이시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계(예컨대, 시클릭 배열 중 공유되는 6, 10, 또는 14 개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다("C₆₋₁₄ 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴기는 6 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₆ 아릴", 예컨대 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴기는 10 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₁₀ 아릴", 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴기는 14 개의 고리 탄소 원자를 가진다("C₁₄ 아릴", 예컨대 안트라실). "아릴" 또한 앞서 정의된 바와 같은 아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴기와 융합되고, 이때 부착의 지점 또는 라디칼은 아릴 고리 상인 고리계를 포함하고, 그러한 경우에 고리 탄소의 번호는 아릴 고리 시스템의 탄소 원자의 번호를 이어서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 아릴기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 아릴") 또는 치환("치환된 아릴")된다. 특정 실시양태에서, 아릴기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴기이다. 특정 실시양태에서, 아릴기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴기이다.

[0042]

"아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 본원에서 정의된 바와 같은 아릴기로 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하고, 이때 부착의 지점은 알킬 잔기 상이다.

[0043]

본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4 고리 헤테로원자를 가지는, 5-14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예컨대, 바이시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계(예컨대, 시클릭 배열 중 공유되는 6, 10, 또는 14 개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-14원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴기에서, 부착의 지점은 원자가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자가 될 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 또는 둘 다의 고리에 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 앞서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴기와 융합되고, 이때 부착의 지점은 헤테로아릴 고리 상인 고리계를 포함하고, 그러한 경우에 고리 멤버의 번호는 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 멤버의 번호를 이어서 지정한다. "헤테로아릴"은 앞서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의

아릴기와 융합되고, 이때 부착의 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상 중의 하나인 고리계를 또한 포함하고, 그러한 경우에 고리 멤버의 번호는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계의 고리 멤버의 번호를 지칭한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 포함하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기(예컨대, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착의 지점은 둘 중 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 포함하는 고리(예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 포함하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌릴) 중의 어느 하나일 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계 내에 고리 탄소 원자 및 각 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-10원 방향족 고리이다("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계 내에 고리 탄소 원자 및 각 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-8원 방향족 고리계이다("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계 내에 고리 탄소 원자 및 각 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 고리 헤테로원자를 가지는 5-6원 방향족 고리계이다("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 가진다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-2 헤테로원자를 가진다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 개의 헤테로원자를 가진다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴기의 각 경우는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 비치환("비치환된 헤테로아릴") 또는 치환("치환된 헤테로아릴")된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0045] 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함한다. 3 개 또는 4 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 트리아지닐 및 테트라지닐을 각각 포함한다. 1 개의 헤테로원자를 포함하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-바이시클릭 헤테로아릴기는 비제한적으로, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-바이시클릭 헤테로아릴기는 비제한적으로, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴기는 비제한적으로, 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함한다.

[0046] "헤테로아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하고, 이때 부착의 지점은 알킬 잔기 상이다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "부분 불포화"는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다중 불포화 부위를 가지는 고리를 포함하도록 의도되나, 본원에서 정의된 바와 같은 방향족 기(예컨대, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기)를 포함하도록 의도되지는 않는다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 포함하지 않는, 즉, 모두 단일 결합을 포함하는 기를 지칭한다.

[0049] 본원에서 정의된 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다(예컨대, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"에 선행하거나 또는 그렇지 않거나에 관계없이, 기(예컨대, 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 하나 이상의 수소가 허용되는 치환기, 예컨대 치환이 안정한 화합물, 예컨대 재배열, 고리화, 제거, 또는 기타 반응과 같은 변환을 자발적으로 수행하지 않는 화합물을 낳는 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에서 치환기를 가지고, 임의의 주어진 구조 중 하나 초과와 위치가 치환

될 때, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 안정한 화합물을 형성하는, 본원에서 기술된 임의의 치환기인, 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기로 치환을 포함하는 것으로 의도된다. 본원 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 그러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적 상, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자기를 만족하고, 안정한 잔기를 형성하는 것으로 본원에서 기술된 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0050]

예시적인 탄소 원자 치환기는 비제한적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3X^{+,-}$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-14} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0051]

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

[0052]

R^{aa} 의 각 경우는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 R^{aa} 기가 결합되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0053]

R^{bb} 의 각 경우는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 R^{bb} 기가 결합하여 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0054]

R^{cc} 의 각 경우는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 R^{cc} 기가 결합하여 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0055] R^{dd} 의 각 경우는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되거나, 또는 2 개의 같은 자리 R^{dd} 치환기가 결합하여 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고;

[0056] R^{ee} 의 각 경우는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고;

[0057] R^{ff} 의 각 경우는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 R^{ff} 기가 결합하여 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고; 및

[0058] R^{gg} 의 각 경우는 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬), $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2 개의 같은 자리 R^{gg} 치환기가 결합하여 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 $-OH$ 기를 지칭한다. 연장된 용어 "치환된 히드록실" 또는 "치환된 히드록시"는 모 분자에 직접 부착된 산소 원자가 수소가 아닌, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 로부터 선택된 기로 치환된 히드록실기를 지칭하고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바

와 같다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "티올" 또는 "티오"는 $-SH$ 기를 지칭한다. 연장된 용어 "치환된 티올" 또는 "치환된 티오"는 모 분자에 직접 부착된 황 원자가 수소가 아닌, $-SR^{aa}$, $-S=SR^{cc}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, 및 $-SC(=O)R^{aa}$ 로부터 선택된 기로 치환된 티올 기를 지칭하고, 여기서 R^{aa} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다. 연장된 용어 "치환된 아미노"는 본원에서 정의된 바와 같이, 일치환된(monosubstituted) 아미노, 이치환된 아미노, 또는 삼치환된 아미노를 지칭한다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "일치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 하나의 수소 및 하나의 수소가 아닌 기로 치환된 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 $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ 로부터 선택된 기를 포함하고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같고, $-NH(R^{bb})$ 기의 R^{bb} 는 수소가 아니다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "이치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 수소가 아닌 두 개의 기로 치환된 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 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 로부터 선택된 기를 포함하고, 여기서 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 수소로 치환되지 않는다는 전제와 함께 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "삼치환된 아미노" 또는 "4차 아미노 염" 또는 "4급 염"은 질소가 양이온성이도록 4 개의 기에 공유적으로 부착된 질소 원자를 지칭하고, 여기서 양이온성 질소 원자는 음이온성 반대이온, 예컨대 화학식 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 및 $-N(R^{bb})_2^+-X^-$ 의 기와 더 복합되어 있고, R^{bb} 및 X^- 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0065] 본원에서 사용되는 "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전기적 중성을 유지하기 위해 양이온성 4차 아미노 기와 연결된 음으로 하전된 기이다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, *p*-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 및 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "술포닐"은 $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, 및 $-SO_2OR^{aa}$ 로부터 선택된 기를 지칭하고, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-S(=O)R^{aa}$ 기를 지칭하고, 여기서 R^{aa} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 모 분자에 직접 부착된 탄소가 sp^2 혼성화되고 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 ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$), $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$)로부터 선택된 기를 지칭하고, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0069] 본원에서 정의된 용어 "아지도"는 화학식 $-N_3$ 의 기를 지칭한다.

[0070] 본원에서 정의된 용어 "시아노"는 화학식 $-CN$ 의 기를 지칭한다.

[0071] 본원에서 정의된 용어 "이소시아노"는 화학식 $-NC$ 의 기를 지칭한다.

[0072] 본원에서 정의된 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$ 의 기를 지칭한다.

- [0073] 본원에서 정의된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린 (플루오로, -F), 클로린 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)를 지칭한다.
- [0074] 본원에서 정의된 용어 "옥소"는 화학식 =O의 기를 지칭한다.
- [0075] 본원에서 정의된 용어 "티오옥소"는 화학식 =S의 기를 지칭한다.
- [0076] 본원에서 정의된 용어 "이미노"는 화학식 =N(R^b)의 기를 지칭한다.
- [0077] 본원에서 정의된 용어 "실릴"은 화학식 -Si(R^{aa})₃의 기를 지칭하고, R^{aa}는 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0078] 질소 원자는 원자가가 허용하는 한 치환 또는 비치환될 수 있고, 1차, 2차, 3차 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 비제한적으로, 수소, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 퍼할로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하거나, 또는 질소에 부착된 2 개의 R^{cc} 기가 결합되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 아미노 보호기(또한, "질소 보호기"로 본원에서 지칭됨)이다. 아미노 보호기는 비제한적으로, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 본원에서 정의된 바와 같다. 아미노 보호기는 관련 기술분야에서 잘 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 구체적으로 기술되어 있는 것을 포함한다.
- [0080] 예를 들어, 아마이드 기(예컨대, -C(=O)R^{aa})와 같은 아미노 보호기는 비제한적으로, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사아미드, *N*-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, *p*-페닐벤즈아미드, *o*-니트로페닐아세트아미드, *o*-니트로페녹시아세트아미드, 아세트아세트아미드, (*N*'-디티오벤질옥시 아실아미노)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 포함한다.
- [0081] 카르바메이트 기 (예를 들어, -C(=O)OR^{aa})와 같은 아미노 보호기는 비제한적으로, 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*-디시클로헥실카르복사아미도)에틸 카르바메이트, *t*-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트

(Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, *N*-히드록시페리디닐 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-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술폰에틸 카르바메이트, 2-(*p*-톨루엔술폰에틸)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 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-벤즈이속사졸릴메틸 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, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, *p*-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, *o*-(*N,N*-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코틸닐 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 포함한다.

[0082]

술폰아미드 기 (예를 들어, -S(=O)₂R^{aa})와 같은 아미노 보호기는 비제한적으로, *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 포함한다.

[0083]

다른 아미노 보호기는 비제한적으로, 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, *N'*-*p*-톨루엔술폰아미노아실 유도체, *N'*-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, *N*-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-디티아숙신이미드 (Dts), *N*-2,3-디페닐말레이미드, *N*-2,5-디메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 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-피롤린(pyroolin)-3-일)아민, 4차 암모늄 염, *N*-벤질아민, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-디벤조수메틸아민, *N*-트리페닐메틸아민 (Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), *N*-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, *N*-페로세닐메틸아미노 (Fcm), *N*-2-피롤릴아미노 *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*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리 킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-니트로아민, *N*-니트로소아민, 아민 *N*-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, *o*-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함한다.

[0084]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 히드록실 보호기(또한 본원에서 "산소 보호기"로 지칭

함)이다. 히드록실 보호기는 비제한적으로, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 포함하고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 히드록실 보호기는 관련 기술분야에서 잘 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 구체적으로 기술되어 있는 것을 포함한다.

[0085]

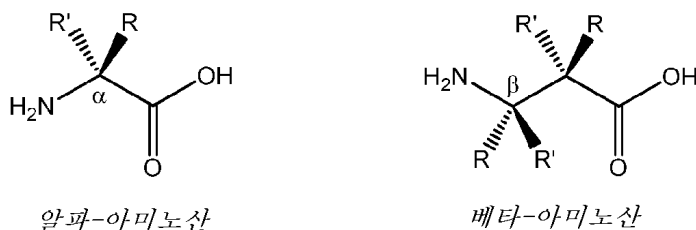
예시적인 산소 보호기는 비제한적으로, 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), *t*-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), *p*-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (*p*-AOM), 구아이어아콜메틸 (GUM), *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 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-디벤조수메틸, 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(레볼리노일옥시페닐)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), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸택실실릴, *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 (레볼리노일디티오아세탈), 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), *p*-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, *p*-메톡시벤질 카르보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, *o*-니트로벤질 카르보네이트, *p*-니트로벤질 카르보네이트, *S*-벤질 티오펜카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오펜카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 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*-(메톡시아실)벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트, 알킬 *N,N,N',N'*-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 *N*-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술포네이트, 술포에이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함한다.

[0086]

"티올 보호기"는 관련 기술분야에서 잘 공지되어 있고, 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 세부사항이 설명된 것들을 포함하며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 보호된 티올 기의 예는 티오에스테르, 카르보네이트, 술포네이트 알릴 티오에테르, 티오에테르, 실릴 티오에테르, 알킬 티오에테르, 아릴알킬 티오에테르, 및 알킬옥시알킬 티오에테르를 추가로 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 에스테르기의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로프리오네이트, 펜타노

에이트, 크로토네이트, 및 벤조에이트를 포함한다. 에스테르기의 구체적인 예는 포르메이트, 벤조일 포르메이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세테이트), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-벤질벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트를 포함한다. 카르보네이트의 예는 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 비닐, 알릴, 및 p-니트로벤질 카르보네이트를 포함한다. 실릴 기의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리아이소프로필실릴 에테르, 및 다른 트리알킬실릴 에테르를 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 및 알릴 에테르, 또는 그의 유도체를 포함한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, 0-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 2- 및 4-피콜릴 에테르를 포함한다.

[0087] 용어 "아미노산"은 아미노 기 및 카르복실 기를 모두 포함하는 분자를 의미한다. 아미노산은 알파-아미노산 및 베타-아미노산을 포함하고, 그 구조는 아래에 기술된다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 알파-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이다.



[0088]

[0089] 예시적인 아미노산은, 비제한적으로, 펩티드에서 발견되는 20개의 일반적인 자연 발생 알파 아미노산의 D- 및 L-이성질체와 같은 천연 알파-아미노산, 비천연 알파-아미노산, 천연 베타-아미노산 (예를 들어, 베타-알라닌), 및 비천연 베타-아미노산을 포함한다. 본 발명의 펩티드의 구성에 사용되는 아미노산은 유기 합성에 의해 제조되거나, 다른 경로, 예컨대, 천연 공급원으로부터 분리 또는 분해에 의해 획득될 수 있다. 아미노산은 상업적으로 입수가능하거나 합성될 수 있다.

[0090] "펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 펩티드 (아미드) 결합에 의해 함께 연결된 아미노산 잔기의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어(들)는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어(들)는 스테이플드(stapled), 언스테이플드(unstapled), 스티치드(stitched), 및 언스티치드(unstitched) 폴리펩티드를 포함한다. 전형적으로, 펩티드 또는 폴리펩티드는 적어도 세 개의 아미노산 길이 일 것이다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 개별적인 단백질, 또는 단백질의 집합을 의미할 수 있다. 본 발명의 단백질은 비록 관련 기술 분야에서 공지된 비-천연 아미노산 (즉, 자연에서 발생하지 않지만 폴리펩티드 내에 포함될 수 있는 화합물) 및/또는 아미노산 유사체를 대안적으로 이용할 수 있지만, 바람직하게는 단지 천연 아미노산만을 포함한다. 펩티드 또는 폴리펩티드에서 1 이상의 아미노산은 예컨대 탄수화물 기, 히드록실 기, 포스페이트 기, 파르네실 기, 이소파르네실 기, 지방산 기, 접합을 위한 링커와 같은 화학 물질의 첨가, 관능화, 또는 다른 변형에 의해 개질될 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 또한 단일 분자일 수 있거나, 다분자 착물, 예컨대 단백질일 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 단지 자연 발생 단백질 또는 펩티드의 단편일 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 자연 발생, 제조합, 또는 합성, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "염" 또는 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이, 인간 및 저급 동물의 조직과 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 적합한 이들의 염을 의미한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, Berge 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에 제약상 허용되는 염을 자세히 설명한다. 본 발명의 화합물, 아미노산 및 폴리펩티드의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산, 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 아세트산과 함께, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산과 함께, 또는 예컨대 이온 교환과 같이 관련 기술분야에 알려진 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프

로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙테네이트, 피술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 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 때, 예를 들어 본원에서 정의한 3치환 아미노기와 같은 4급 아미노 염을 포함한다.

[0092] 이들 및 다른 예시적인 관능기는 상세한 설명, 실시예 및 청구항에 더욱 자세하게 설명된다. 본 발명은 상기 치환기의 예시적인 리스트에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것을 의도하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0093] 도 1은 피롤리딘 측쇄로부터 Alloc 모이어티로부터 예시적인 스테이플의 형성 및 후속 CO₂ 압출을 도시한다.

도 2a 및 2b는 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드를 형성하는 화학 반응을 도시한다.

도 3은 아미노-스테이플드 i, i+7 펩티드의 예비 특성화를 도시한다. (a) 아미노 스테이플드 스테이플드 i, i+7 펩티드의 제조 반응식. SAH-p53-8 펩티드 서열에서, (R)-Alloc-피롤리딘 아미노산은 i 위치에, S₈ 아미노산은 i+7 위치에 포함되었다. RCM 후에, Alloc-스테이플드 중간체로 거의 완전한 전환을 수득하였다. 이어서 이 중간체에 Pd-매개 CO₂ 압출을 수행하였고, i, i+7 아미노-스테이플드 펩티드로 나타내어지는 거의 완전한 전환을 얻었다. 아미노-스테이플드의 이중 결합은 E 또는 Z 입체 형태 중 하나일 수 있다. (b) SAH-p53-8 펩티드에서 제1-제너레이션(generation) 스테이플 (긴 점선: FITC-β-ala-p53-8 R₅/S₈ 탄화수소-스테이플드) 및 아미노-스테이플드 버전 (실선; FITC-β-ala-p53-8 Pyr_R/S₈ 아미노-스테이플드)의 비교 레벨을 도시하는 원형 이색성 (Circular Dichroism; CD) 스펙트럼. 비개질된 모 펩티드 또한 도시한다(짧은 점선). 비개질된 펩티드, 모든-탄화수소 스테이플드 펩티드, 및 아미노-스테이플드 펩티드의 서열 비교를 표 (i)에 도시한다.

표 (i)

비개질된 모 펩티드	Q	S	Q	Q	T	F	S	N	L	W	R	L	L	P	Q	N
SAH-p53-8 (i, i+7, 모든-탄화수소 스테이플드 펩티드)	Q	S	Q	Q	T	F	R ₅	N	L	W	R	L	L	S ₈	Q	N
SAH-p53-8 (i, i+7, 아미노-스테이플드 펩티드)	Q	S	Q	Q	T	F	Pyr _R	N	L	W	R	L	L	S ₈	Q	N

α-나선형 펩티드는 208 nm 및 222nm에서 이중 최저값 특성을 갖는 CD 스펙트럼을 보여준다.

(c) SAH-p53-8의 아미노-스테이플드 버전은 원래 탄화수소-스테이플드 버전에 비해 더 왕성한 세포-침투를 나타낸다. HeLa 세포는 10% 태아 소 혈청을 포함하는 매질에서 4 시간 동안 37° C에서, β-알라닌 링커에 의해 펩티드로부터 분리된, 플루오레세인 이소티오시아네이트로 N-말단 표지된 10 μM 펩티드로 처리되었다. 세포는 세척되고, 파라포름알데히드로 고정된 후, 이어서 Olympus FV300 플루오뷰(fluoview) 공초점 형광 현미경을 이용하여 이미지화하였다. 아미노-스테이플드 펩티드는 더 왕성한 플루오레세인 신호로부터 입증되는 바와 같이, 이들 조건에서 더 높은 세포내 축적을 나타낸다. 기기설정은 도시된 각 이미지에서 획득한 것과 동일하였다.

도 4a는 아미노-스테이플드 폴리펩티드 및 언스테이플드 폴리펩티드의 트립신처리 반응식을 도시한다. 제1 별표에 위치한 아미노산은 Pyr_R이고, 제2 별표에 위치한 아미노산은 S₈이다. 트립신은 폴리펩티드의 R 및 K의 C-말단 측부에서 펩티드를 절단한다. 언스테이플드 펩티드의 트립신 단백질분해는 2개의 단편을 만들 것이다. 공유 가교된 아미노-스테이플드 펩티드의 단백질분해는 트립신으로 단백질분해 후에 단일 단편을 생산할 것이다.

도 4b는 언스테이플드 폴리펩티드 및 아미노-스테이플드 폴리펩티드의 전-트립신처리 및 후-트립신처리의 LC/MS 스펙트럼을 도시한다. LC/MS에 의해 분석되는, 트립신 처리 실험은 S₈의 올레핀 및 Pyr_R의 아미노산의 Alloc 기의 RCM은, Pd(PPh₃)₄-촉매된 CO₂ 압출에 뒤이어, 공유 가교된 아미노-스테이플드 펩티드를 생성한다. (A)는 트

립신처리 전의 언스테이플드 폴리펩티드의 LC/MS 스펙트럼을 도시한다. (B)는 트립신처리 후의 언스테이플드 폴리펩티드의 LC/MS 스펙트럼을 도시한다. (C)는 트립신처리 전의 아미노-스테이플드 폴리펩티드의 LC/MS 스펙트럼을 도시한다. (D)는 트립신처리 후의 아미노-스테이플드 폴리펩티드의 LC/MS 스펙트럼을 도시한다.

도 5는 상이한 피롤리딘 측쇄를 갖는 언스테이플드 펩티드(2-5로 번호 붙여짐)의 CD 스펙트럼을 도시한다. 사용된 염기 펩티드는 RNase A 야생형 펩티드 서열: EWAETAAAKFLAAHA이다. 밑줄 그어진 잔기는 범례에서 도시된 바와 같이 아미노산으로 치환되었다. 시클로펜탄 아미노산보다 더 높은 α -나선성(helicity)이 도입된, 측쇄 질소에 Alloc 보호기 또는 아세틸 캡(cap)을 보유하는 피롤리딘 아미노산은, 그들이 가교가 없어도 α -나선성을 도입하는데 유용하다는 것을 시사한다. 2급 아민을 포함하는 피롤리딘 아미노산은 가교가 없는 경우, 나선성이 감소되는 것으로 보인다.

도 6은 알파-탄소에서 상이한 입체화학을 갖는 Alloc-스테이플드 i, i+4 피롤리딘 펩티드의 CD 스펙트럼을 도시한다. 상응하는 서열은 EWA*TAA*KFLAAHA이다. 별표는 표시된 입체화학에서, S₅ 아미노산 또는 피롤리딘 아미노산 중 어느 하나에 상응한다. 피롤리딘 아미노산의 다중 조합은 상당히 나선 안정화된 Alloc-스테이플드 펩티드를 생산한다.

도 7은 상이한 아제티딘 (Az) 측쇄를 갖는 언스테이플드 펩티드의 CD 스펙트럼을 도시한다. 사용된 염기 펩티드는 RNase A 야생형 펩티드 서열: EWAETAAAKFLAAHA이다. 밑줄 그어진 잔기는 범례에서 도시된 바와 같이 아미노산으로 치환되었다(2-4로 번호 붙여짐). 측쇄 질소에 Alloc 보호기를 보유하는 피롤리딘 아미노산은 시클로부탄 아미노산 뿐 아니라 α -나선성(helicity)을 유도하였으며, 이는 그것이 가교가 없어도 α -나선성을 도입하는데 유용하다는 것을 시사한다. 2급 아민을 포함하는 피롤리딘 아미노산은 가교가 없는 경우, 나선성이 감소되는 것으로 보인다.

도 8은 Alloc-스테이플드 i, i+4 아제티딘 펩티드를 도시한다. 염기 서열은 EWA*TAA*KFLAAHA이다. 별표는 S₅ 아미노산 또는 아제티딘 아미노산에 상응한다. 도 8은 Alloc-스테이플링이 아제티딘 펩티드의 α -나선성을 증가시킨다는 것을 나타낸다.

도 9는 Alloc-스테이플드 하이브리드 i, i+4 피롤리딘/아제티딘 펩티드를 나타낸다. 염기 서열은 EWA*TAA*KFLAAHA이다. 별표는 입체 화학으로 나타내어지는 피롤리딘 아미노산, 아제티딘 아미노산, 또는 S₅ 아미노산 중 하나에 상응한다. Pyr_R...Az 및 Az...Pyr_S Alloc-스테이플드 펩티드는 모든 탄화수소 스테이플드 펩티드와 비교하여 나선 안정화를 얻는다.

도 10은 본원에서 설명된 아미노-스테이플드 및 alloc-스테이플드 펩티드의 예시적인 형태를 사용한 Fmoc-보호된 아미노산 (및 그의 약어)의 구조를 도시한다. 아미노-스테이플드 펩티드는 스테이플에 1 또는 2개의 3급 아민을 포함하고, alloc-스테이플드 펩티드는 스테이플에 1 또는 2개의 카르바메이트를 포함한다.

도 11a 내지 11d는 예시적인 아미노-스테이플드 및 alloc-스테이플드 펩티드에 대한 원형 이색성 (CD) 스펙트럼을 나타낸다. CD 스펙트럼은 야생형 펩티드 및/또는 탄화수소 스테이플드 펩티드와 비교한다. Ac는 아세틸 캡의 약어이다. b-ala는 β -알라닌의 약어이다.

도 12a 내지 도 12k는 형광 편광(FP) 결합 검정데이터를 나타낸다. FAM은 5-카르복시플루오레세인의 약어이다. FITC는 플루오레세인 이소티오시아네이트 이성질체 1의 약어이다.

도 13a 내지 도 13c는 공초점 현미경을 사용한, 예시적인 표지 펩티드의 세포 침투 검정데이터를 도시한다.

도 14a 및 도 14b는 유동 세포측정법을 사용한, 예시적인 표지 펩티드의 세포 침투 검정데이터를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

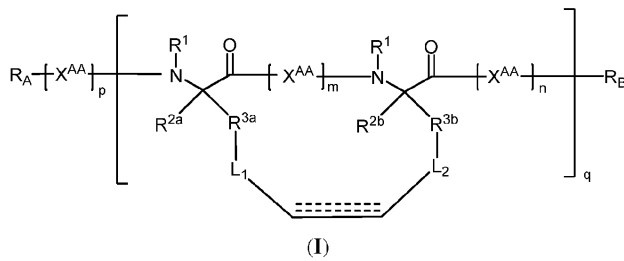
[0094] 본 발명은 스테이플의 하나 이상이 헤테로지방족 기 또는 시클릭 기를 포함하는, 하나 이상의 스테이플을 포함하는 본 발명의 폴리펩티드를 제공한다. 스테이플 내의 헤테로지방족 모이어티 또는 시클릭 모이어티의 존재는 폴리펩티드의 알파 나선 구조를 안정화하는데 도움을 준다. 본 발명은 또한 본 발명의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드를 포함하는 제약 조성물, 및 본 발명의 폴리펩티드를 제조하는 방법 및 이의 용도를 제공한다. 본 발명은 1 또는 2개의 카르바메이트 모이어티 ("Alloc-스테이플드 펩티드") 또는 1 또는 2개의 3급 아민 모이어티 ("아미노-스테이플드 펩티드")를 포함하는 스테이플을 제공한다. 본 발명은 또한 예컨대 -C(=O)O- 압출과 같은, 스테이플의 후 고리-닫힘 복분해(post ring-closing metathesis; RCM) 변형을 제공한다. 예를 들어, 팔

라듐 측매로 피롤리딘 측쇄 상의 Alloc 모이어티를 포함하는 스테이플드 폴리펩티드 처리는 CO₂를 제거하면서, 폴리펩티드에서 감소된 사이즈의 스테이플을 제공한다(도 1).

[0095] 본원에서 설명되는 바와 같이, 본 발명의 스테이플드 및 스티치드 폴리펩티드는 이러한 안정화된 2차 구조적 모티브가 이로운 분야이면 어디든, 예를 들어, 치료제, 생물학적 프로브, 또는 약물 전달 작용제로서 유용할 수 있다. 본 발명의 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드는 단백질-단백질, 단백질-리간드, 세포-세포, 또는 단백질-수용체 결합 상호작용의 조절제로서 기능할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이들 스테이플드 폴리펩티드는 예를 들어 증식성 장애, 신경계 장애, 면역 장애, 내분비 장애, 심혈관 장애, 혈액 장애, 염증성 장애, 및 미성숙으로 특징지어지는 장애 또는 원치않는 세포 사멸으로 이루어진 군에서 선택되는 장애와 같은 대상체의 장애의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명은 또한 세포 내 또는 생화학적 연구와 같은 연구 도구로서 본 발명의 스테이플드 및 스티치드 폴리펩티드의 용도를 고려한다.

[0096] 폴리펩티드

[0097] 본 발명은 하나 이상의 스테이플에 헤테로지방족 모이어티 또는 시클릭 모이어티를 갖는 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0098]

[0099] 식 중,

[0100] ----- 은 각각 독립적으로 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0101] R¹은 각각 독립적으로 수소; 아실; 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

[0102] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알킬닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 이고;

[0103] R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b}, R^{3b}, 및 R^{2b} 및 R^{3b}에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성하고;

[0104] L₁은 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌, 또는 -C(=O)OR^{L1}-이고;

[0105] L₂는 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌, 또는 -C(=O)OR^{L2}-이되; 단, R^{2a} 및 R^{3a} 또는 R^{2b} 및 R^{3b} 중 어느 것도 고리를 형성하지 않을 경우, L₁은 -C(=O)OR^{L1}-이거나, 또는 L₂는 -C(=O)OR^{L1}-이고;

[0106] R^{L1} 및 R^{L2}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌이고;

[0107] R_A는 독립적으로 -R_C, -OR_C, -N(RC)₂, 또는 -SR_C이고, R_C는 각각 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_C기는 함께 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 또는 헤테로지방족 고리를 형성하고;

[0108] R_B는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형

또는 비분지형 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기; 임의로 링커에 의해 결합된 표지 (label)이고, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지, 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;

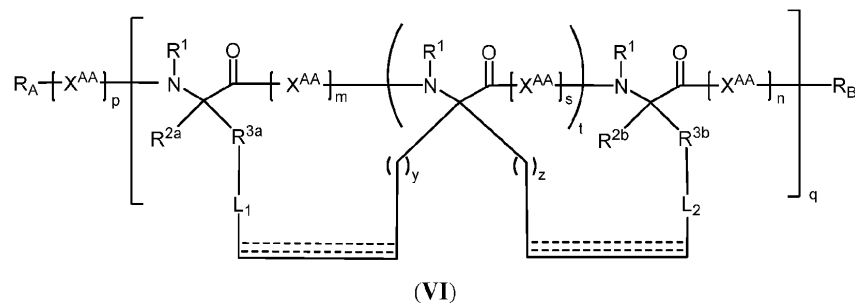
[0109] X_{AA} 는 각각 독립적으로 아미노산이고;

[0110] m 은 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0111] p 및 n 은 각각 독립적으로 0 또는 1 내지 100의 정수이고;


[0112] q 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

[0113] 또다른 측면에서, 본원발명은 화학식 (VI)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0114]

[0115] 식 중,

[0116]  는 각각 독립적으로 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0117] R^1 은 각각 독립적으로 수소; 아실; 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬; 또는 아미노 보호기이고;

[0118] R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알킬닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 이고;

[0119] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌; 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이거나; 또는 임의로 R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성하거나; 또는 임의로 R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성하고;

[0120] L_1 은 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

[0121] L_2 는 독립적으로 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이되, 단, R^{2a} 및 R^{3a} 또는 R^{2b} 및 R^{3b} 중 어느 것도 고리를 형성하지 않을 경우, L_1 은 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이거나, 또는 L_2 는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고;

[0122] R^{L1} 및 R^{L2} 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이고;

[0123] R_A 는 독립적으로 $-R_C$, $-OR_C$, $-N(R_C)_2$, 또는 $-SR_C$ 이고, R_C 는 각각 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;

[0124] 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; 임의로 링커에 의해 결합된 표지 (label)이고, 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;

[0125] X_{AA} 는 각각 독립적으로 아미노산이고;

[0126] p 및 n 은 각각 독립적으로 0 또는 1 내지 100의 정수이고;

[0127] m 및 s 는 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0128] q , t , s , y , 및 z 는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

[0129] 화학식 (I) 및 (VI)에서 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{3a} 는 독립적으로, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌 이거나; 또는 임의로 R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 결합하여 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 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 하나 이상의 질소를 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 $-(CH_2)_j-X_1$ -이고, 이때 j 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고; 및 X_1 은 독립적으로 결합, $-CR^5R^6-$ 또는 $-NR^1-$ 이고, 이때 R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬이다. 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.

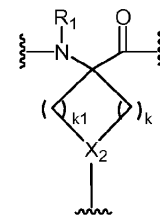
[0130] 화학식 (I) 및 (VI)에서 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알키닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 치환된 에틸이다. 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 하나 이상의 질소를 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 하나 이상의 질소를 포함하는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 하나 이상의 질소를 포함하는 치환된 헤테로알킬이다.

[0131] 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소 원자와 함께, R^{2a} 및 R^{3a} 의 하나 이상의 경우는 결합하여 고리를 형성한다. 이 경우, 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a} 와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 치환 또는 비치환

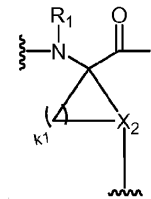
된 C₃₋₆ 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C₃₋₆ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C₃₋₆ 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 하나 이상의 O, N, 또는 S원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 C₃₋₆ 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 C₃₋₆ 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 C₃₋₆ 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{3a}와 이들에 부착된 탄소 원자로 형성된 고리는 1개의 질소 원자를 포함하는 비치환된 C₃₋₆ 헤테로시클릴이다.

[0132]

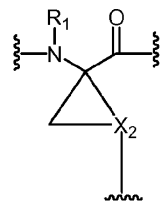
특정 실시양태에서, R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소는 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{2a}, R^{3a}, 및



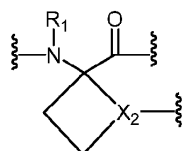
R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: , 식 중, X₁은 독립적으로 -CR⁵- 또는 -N-이고, j₁은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, j₁은 0이고,



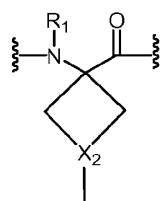
R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, j는 0이고, X₁은 아미노산의 알파-탄소와 직접 연결된다. 특정 실시양태에서, j는 1이다. 특정 실시양태에서, j는 2이다. 특정 실시양태에서, j는 3이다. 특정 실시양태에서, j는 4이다. 특정 실시양태에서, j는 5이다. 특정 실시양태에서, j는 6이다. 특정 실시양태에서, j는 7이다. 특정 실시양태에서, j는 8이다. 특정 실시양태에서, j는 9이다. 특정 실시양태에서, j는 10이다. R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄



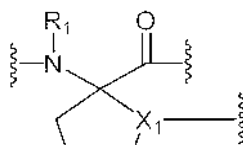
소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소에



의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소에 의

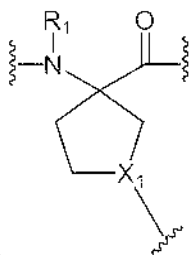


해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . R^{2a}, R^{3a}, 및 R^{2a} 및 R^{3a}에 부착된 탄소에 의해



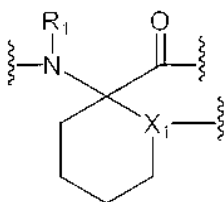
형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

. R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의



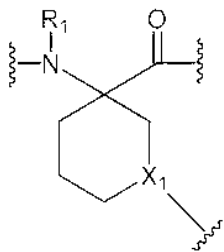
해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

. R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해



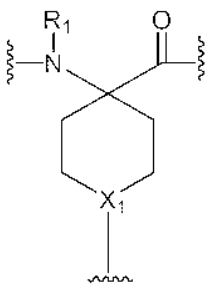
형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

. R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해

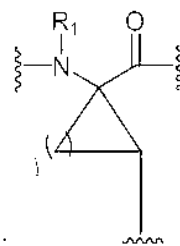


형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

. R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해

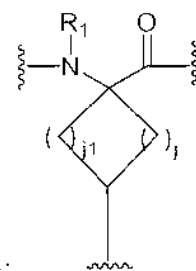


형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

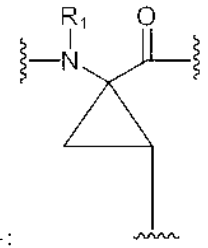


[0133]

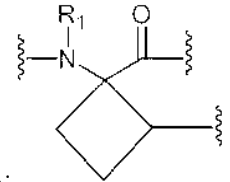
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



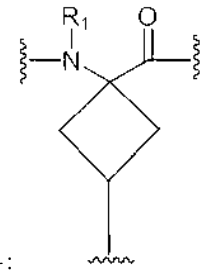
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

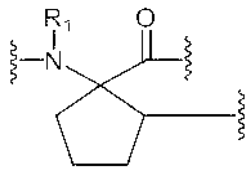


R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

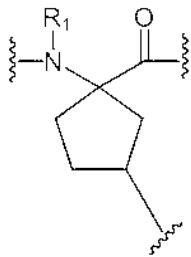


R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

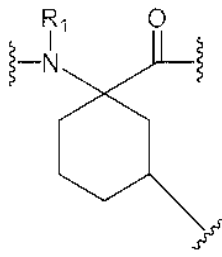
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



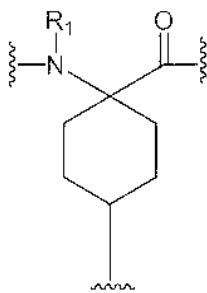
다: R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표



현된다: R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현



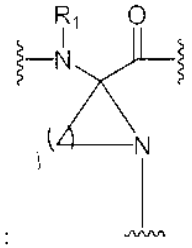
된다: R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표



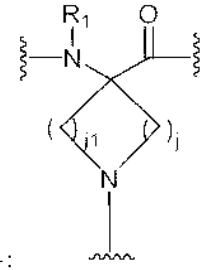
현된다:

[0134]

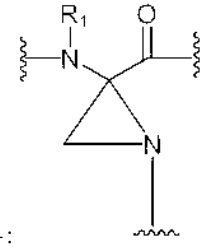
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



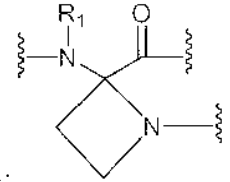
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



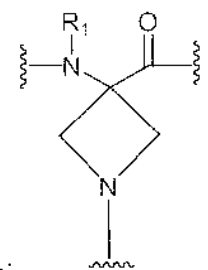
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



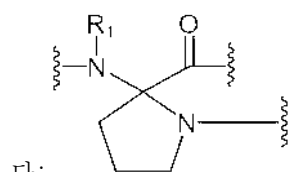
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



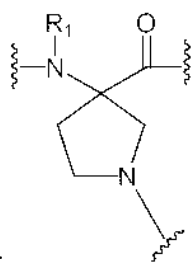
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



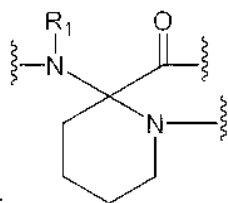
R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



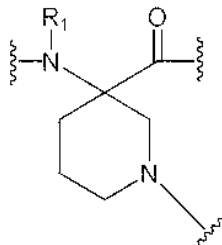
다: R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:



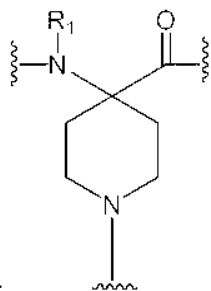
현된다: R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현



된다: . R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표



현된다: . R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로



표현된다: .

[0135] 본원에서 사용되는 바와 같이, j 및 $j1$ 은 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 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. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 1이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 2이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 3이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 4이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 5이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 6이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 7이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 8이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 9이다. 특정 실시양태에서, $j1$ 은 10이다.

[0136] 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 이 경우, R^{3a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 알키닐렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3a} 는 독립적으로 $-(CH_2)_j-$ 이고, 이 때, j 는 0 내지 10의 정수이다.

[0137] 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 이 경우, 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. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬이다.

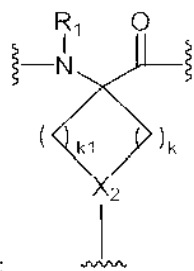
[0138] 상기 일반적으로 기재한 바와 같이, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 치환 또는 비치환된 카보시클릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌; 또는 임의로 R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬

렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 하나 이상의 질소를 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-X_2-$ 이고, 이때 k 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고, X_2 는 독립적으로 결합, $-CR^5R^6-$, 또는 $-NR^1-$ 이고, 이때 R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-NR^1-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_k-NH-$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 $-(CH_2)_{k+1}-$ 이다. 특정 실시양태에서, k 는 0이다. 특정 실시양태에서, k 는 1이다. 특정 실시양태에서, k 는 2이다. 특정 실시양태에서, k 는 3이다. 특정 실시양태에서, k 는 4이다. 특정 실시양태에서, k 는 5이다. 특정 실시양태에서, k 는 6이다. 특정 실시양태에서, k 는 7이다. 특정 실시양태에서, k 는 8이다. 특정 실시양태에서, k 는 9이다. 특정 실시양태에서, k 는 10이다.

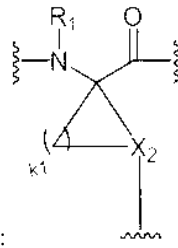
[0139] 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{2b} 는 독립적으로, 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알키닐; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 카르보시클릴; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 하나 이상의 질소 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 하나 이상의 질소 원자를 갖는 비치환된 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 하나 이상의 질소 원자를 갖는 치환된 헤테로알킬이다.

[0140] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 경우에, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 결합하여 고리를 형성한다. 이 경우, 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 하나 이상의 O, N, 또는 S 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 하나 이상의 N을 포함하는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1N을 포함하는 치환 또는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서 R^{2b} 및 R^{3b} 와 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 고리는 1N을 포함하는 비치환된 C_{3-6} 헤테로시클릴이다.

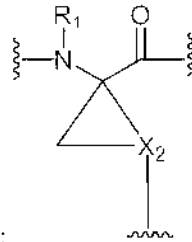
[0141] 특정 실시양태에서 R^{2b} , R^{3b} 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



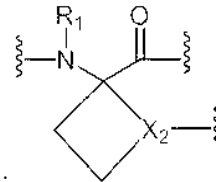
다: , 식 중, k 는 본원에서 정의한 바와 같고, X_2 는 독립적으로 $-CR^5-$ 또는 $-N-$ 이고, k_1 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 0이고, R^{2b} , R^{3b} 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소



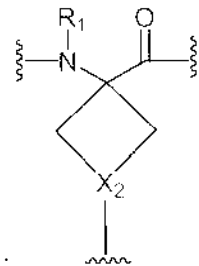
에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, k_1 은 1이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 2이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 3이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 4이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 5이다. 특정 실시양태에서, k_1 은 6이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소



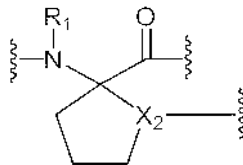
에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및



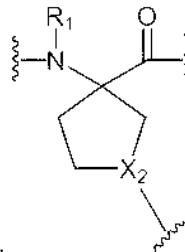
R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서,



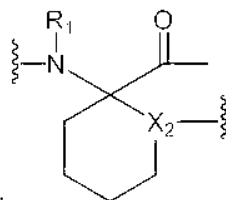
R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



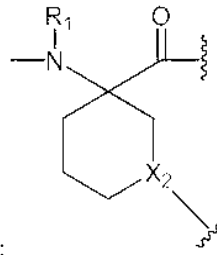
다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다



음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해

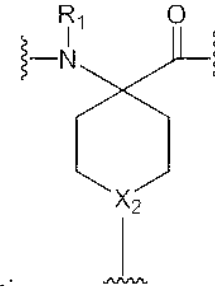


형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에



부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

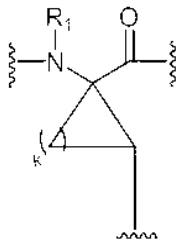
. 특정 실시양태에서, R^{2b} ,



R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

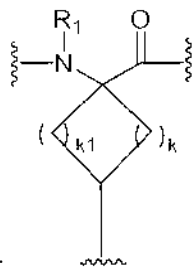
. 특정

실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



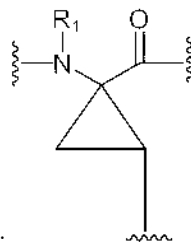
다:

. 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의



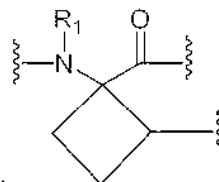
화학식으로 표현된다:

. 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성



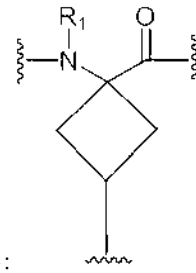
된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

. 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된

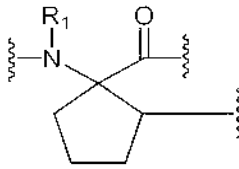


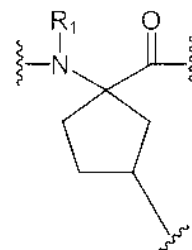
탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:

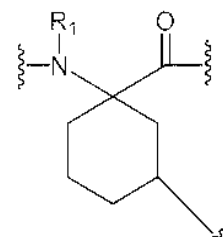
. 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및

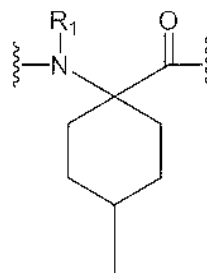


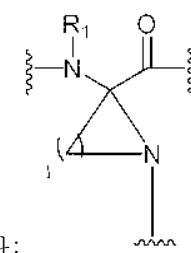
R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된

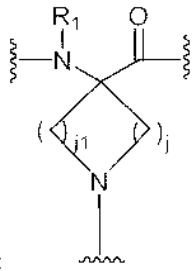
다:  . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다

음의 화학식으로 표현된다:  . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해

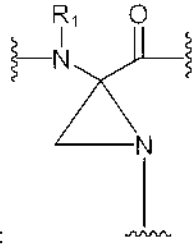
형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:  . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에

부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:  . 특정 실시양태에서, R^{2b} ,

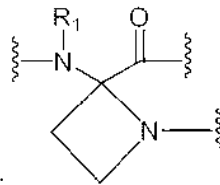
R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다:  . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



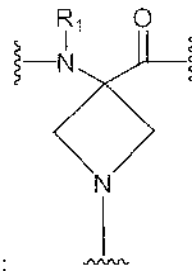
다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의



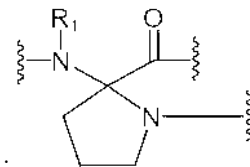
화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성



된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착

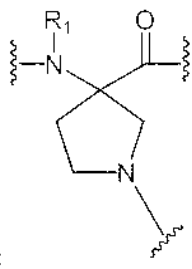


된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및

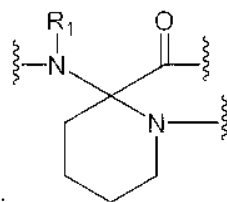


R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시

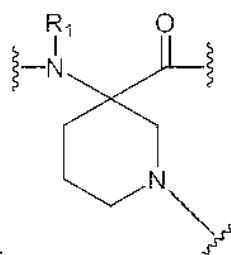
양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된



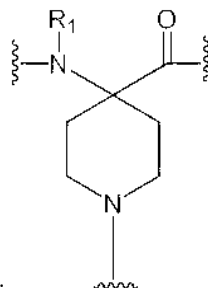
다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의



화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소에 의해



형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: . 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에



부착된 탄소에 의해 형성된 고리는 다음의 화학식으로 표현된다: .

[0142] 본원에서 사용되는 바와 같이, k 는 0 내지 10의 정수이고; k_1 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, k 는 0이다. 특정 실시양태에서, k 는 1이다. 특정 실시양태에서, k 는 2이다. 특정 실시양태에서, k 는 3이다. 특정 실시양태에서, k 는 4이다. 특정 실시양태에서, k 는 5이다. 특정 실시양태에서, k 는 6이다. 특정 실시양태에서, k 는 7이다. 특정 실시양태에서, k 는 8이다. 특정 실시양태에서, k 는 9이다. 특정 실시양태에서, k 는 10이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 1이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 2이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 3이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 4이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 5이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 6이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 7이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 8이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 9이다. 특정 실시양태에서, k_1 는 10이다.

[0143] 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 이 경우, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬렌, 치환 또는 비치환된 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 알키닐렌, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{3b} 는 독립적으로 $-(CH_2)_k$ -이고, 이때 k 는 상기 정의한 바와 같다.

[0144] 특정 실시양태에서, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 이 경우, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2b} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬이다.

[0145] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 경우, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 특정 실시양태에서, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않고, R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 경우, R^{2a} , R^{3a} , 및 R^{2a} 및 R^{3a} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않고 R^{2b} , R^{3b} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 에

R^{3b} 에 부착된 탄소는 고리를 형성하도록 결합되지 않는다.

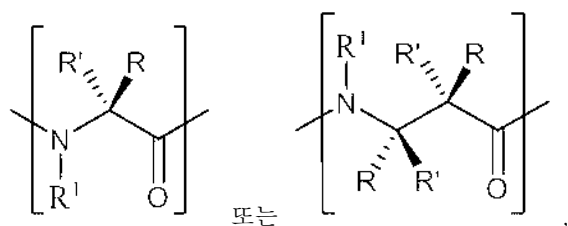
[0146] 상기 일반적으로 기재한 바와 같이, L_1 은 독립적으로, 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이고, 이때 R^{L1} 은 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 은 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 은 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L_1 은 $-(CH_2)_g-$ 이고, 이때 g 는 0 또는 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, g 는 0이고, L_1 은 결합이다. 일부 실시양태에서, g 는 1이다. 일부 실시양태에서, g 는 2이다. 일부 실시양태에서, g 는 3이다. 일부 실시양태에서, g 는 4이다. 일부 실시양태에서, 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. 특정 실시양태에서, R^{L1} 은 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{L1} 은 $-(CH_2)_{g1}-$ 이고, 이때 $g1$ 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.

[0147] 상기 일반적으로 기재한 바와 같이, L_2 는 독립적으로, 결합, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이고, 이때 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 치환된 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. 특정 실시양태에서, R^{L2} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, R^{L2} 는 $-(CH_2)_{h1}-$ 이고, 이때 $h1$ 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.

[0148] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 스테이플의 경우, 동일한 스테이플의 R^{2a} 및 R^{3a} , 또는 R^{2b} 및 R^{3b} 는 결합하여 고리를 형성한다. 이 경우, L_1 은 $-C(=O)OR^{L1}-$ 이거나, L_2 는 $-C(=O)OR^{L2}-$ 이고, 이때 R^{L1} 및 R^{L2} 은 각각 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 이 경우, 특정 실시양태에서, R^{L1} 은 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 이 경우, 특정 실시양태에서, R^{L1} 은 $-(CH_2)_{g1}-$ 이고, 이때 $g1$ 은 상기 정의한 바와 같다. 이 경우, 특정 실시양태에서, R^{L2} 는 치환된 C_{1-10} 알킬렌이다. 이 경우, 특정 실시양태에서, R^{L2} 는 $-(CH_2)_{h1}-$ 이고, $h1$ 은 상기 정의한 바와 같다.

[0149] 특정 실시양태에서, q 는 0이다. 특정 실시양태에서, q 는 1이다. 특정 실시양태에서, q 는 2이다. 특정 실시양태에서, q 는 3이다. 특정 실시양태에서, q 는 4이다. 특정 실시양태에서, q 는 5이다. 특정 실시양태에서, q 는 6이다. 특정 실시양태에서, q 는 7이다. 특정 실시양태에서, q 는 8이다. 특정 실시양태에서, q 는 9이다. 특정 실시양태에서, q 는 10이다.

[0150] 특정 실시양태에서, $-[X_{AA}]$ -는 다음의 화학식에 상응한다:



[0151]

[0152]

식 중, R 및 R' 는 각각 독립적으로, 본원에서 정의한 바와 같은 적합한 아미노산 측쇄 또는 수소이고, R¹은 본원에서 정의한 바와 같다. 적합한 아미노산 측쇄는 본원에서 기재하고, 표 1 내지 3에 있는 천연 및 비천연 아미노산 측쇄 둘 모두를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각 알파-아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각 표 1에 있는 천연 L-아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각, 독립적으로, 표 1에 있는 천연 L-아미노산, 또는 표 2에 있는 비천연 D-아미노산이다.

[0153]

특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각 천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각 알파-아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각 표 1에 있는 천연 L-아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}는 각각, 독립적으로, 표 1에 있는 천연 L-아미노산, 또는 표 2, 3, 4, 및/또는 5에 있는 비천연 아미노산이다.

표 1

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

[0154]

표 2

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

[0155]

표 3

예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R'은 하기와 같음:	
α -메틸-알라닌 (Aib, 2-아미노-2-메틸프로판산)	-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

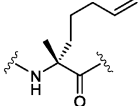
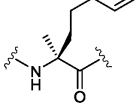
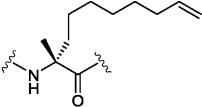
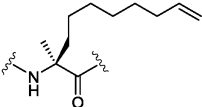
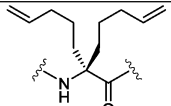
[0156]

표 4

예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 -CH ₃ , 및 하기 기와 같음:
말단 불포화 알파-아미노산 및 비스 알파-아미노산 (예컨대, 개질된 시스테인, 개질된 리신, 개질된 트립토판, 개질된 세린, 개질된 트레오닌, 개질된 프롤린, 개질된 히스티딘, 개질된 알라닌, 등).	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH(O-CH=CH_2)(CH_3)$, $-히스티딘-N((CH_2)_gCH=CH_2)$, $-트립토판-N((CH_2)_gCH=CH_2)$, 및 $-(CH_2)_g(CH=CH_2)$, 여기서: 각각의 경우, g는 독립적으로 0 내지 10 임.

[0157]

표 5

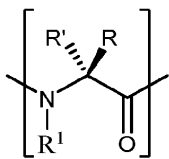
다른 비천연 알파-아미노산	R 및 R'은 하기와 같음:	
 R₅ - (R)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH=CH_2$
 S₅ - (S)-2-아미노-2-메틸헵트-6-엔산		
 R₈ - (R)-2-아미노-2-메틸데스-9-엔산	$-CH_3$	$-(CH_2)_6CH=CH_2$
 S₈ - (S)-2-아미노-2-메틸데스-9-엔산		
 B₅ - 2-아미노-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-엔산	$-(CH_2)_3CH=CH_2$	$-(CH_2)_3CH=CH_2$

[0158]

[0159] 본 발명의 펩티드에 포함될 수 있는 임의의 수많은 공지된 비천연 아미노산이 존재한다. 예를 들어, 문헌[S.

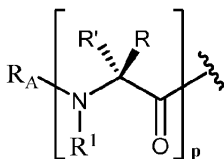
Hunt, *The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985]을 참조한다. 비천연 아미노산의 일부 추가적인 예에는 4-히드록시프롤린, 테스모신, 감마-아미노부티르산, 베타-시아노알라닌, 노르발린, 4-(E)-부테닐-4(R)-메틸-N-메틸-L-트레오닌, N-메틸-L-류신, 1-아미노-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-2-페닐-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-시클로부탄카르복실산, 4-아미노-시클로헥탄카르복실산, 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; -CH₃으로 치환됨), 이중치환된 페닐알라닌, 치환된 티로신 (예를 들어, -C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -할로; -NO₂; -CH₃로 추가 치환됨), 및 스타틴이 있다. 또한, 본 발명에서 사용되는 아미노산은 히드록실화, 인산화, 술폰화, 아실화, 알킬화, 파르네실화, 제르아닐화(geryanylated), 및/또는 글리코실화된 아미노산 잔기를 포함하도록 유도체화 될 수 있다.

[0160] 기 R_A는 폴리펩티드의 N-말단에 해당한다. 예를 들어, -[X_{AA}]-가 하기 화학식의 알파-아미노산에 해당하는 경우:



[0161]

[0162] 이에 따라, 특정 실시양태에서, R_A-[X_{AA}]_p-는 하기 화학식에 해당한다:



[0163]

[0164] 식 중, p, R, 및 R'은 본원에서 정의된 바와 같으며;

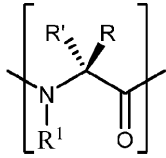
[0165] R_A는 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 임의로 링커에 의해 결합된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이거나; 또는 R_A 및 R'¹는 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

[0166] 특정 실시양태에서, R_A는 수소이다. 특정 실시양태에서, R_A는 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R_A는 -CH₃이다. 특정 실시양태에서, R_A는 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R_A는 -Boc이다. 특정 실시양태에서, R_A는 -Fmoc이다. 특정 실시양태에서, R_A는 아실이다. 특정 실시양태에서, R_A는 -(C=O)CH₃이다. 특정 실시양태에서, R_A는 표지이다. 특정 실시양태에서, R_A는 수지이다. 특정 실시양태에서, R_A는 고체 지지체이다.

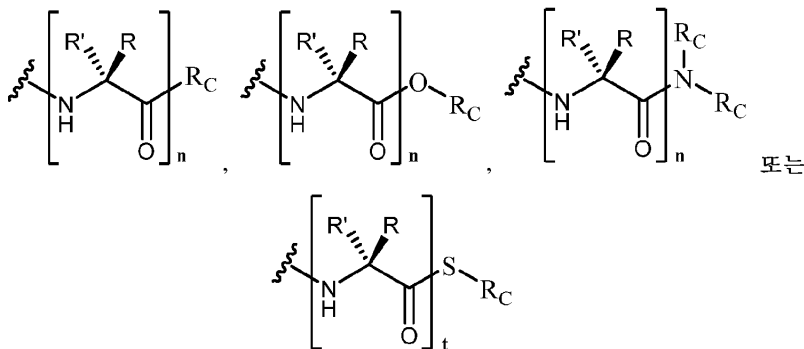
[0167] 특정 실시양태에서, R_A는 임의로 링커에 의해 결합된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이거나; 또는 R_A 및 R'¹는 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

환된 헤테로알킬닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이다.

- [0168] 일반적으로 상기 기재한 바와 같이, 기 R_B 는 펩티드 쇄의 C-말단에 해당하고, 변수 $-R_C$, $-OR_C$, $-N(R_C)_2$, 또는 $-SR_C$ 에 해당하며, 여기서 R_C 는 본원에서 정의된 바와 같다. 예를 들어, $-[X_{AA}]$ -가 하기 화학식의 알파-아미노산에 해당하는 경우:



- [0169]
- [0170] 이에 따라, 특정 실시양태에서, $-[X_{AA}]_n-R_B$ 는 하기 화학식에 해당한다:



- [0171]
- [0172] 식 중, 각각의 경우, R_C 는 독립적으로 수소; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 히드록실, 아미노, 또는 티올 보호기이며; 2개의 R_C 기는 임의로 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성할 수 있다.

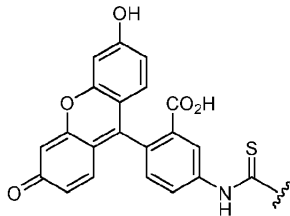
- [0173] 특정 실시양태에서, R_B 는 $-OR_C$ 이고, 여기서 R_C 는 수소, 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 히드록실 보호기이다.

- [0174] 특정 실시양태에서, R_B 는 $-SR_C$ 이고, 여기서 R_C 는 수소, 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 티올 보호기이다.

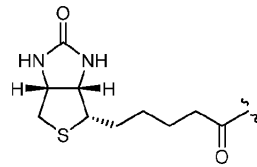
- [0175] 특정 실시양태에서, R_B 는 $-N(R_C)_2$ 이고, 여기서 각각의 경우, R_C 는 독립적으로 수소, 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기이거나; 또는 2개의 R_C 기가 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

- [0176] 본원에서 사용되는 "표지"는 표지가 부착되는 본 발명의 폴리펩티드의 검출을 가능하게 하는 모이어티 내로 도입되는 하나 이상의 요소, 동위원소, 또는 관능기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 표지는 폴리펩티드에 직접적으로 부착되는 (즉, 결합을 통해) 모이어티, 또는 연결기에 의해 폴리펩티드에 부착되는 이러한 모이어티를 포함한다. 표지가 검출할 본 발명의 폴리펩티드의 생물학적 활성 또는 특성을 방해하지 않는 임의의 위치에서 폴리펩티드에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 표지는 하기 5개의 군 중 어느 하나 (또는 이들 초과

하여)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 , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tc-99m), ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{169}Yb , 및 ^{186}Re 가 포함되나, 이에 제한되지 않는다; b) 항체 또는 항원일 수 있는 면역 모이어티를 함유하는 표지이며, 이는 효소에 결합될 수 있다 (예를 들어, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제); c) 발색되는 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 모이어티를 갖는 표지 (예컨대, 비오틴-스트렙타비딘, FK506-FKBP). 상기 기재된 이들 유형 중 임의의 표지는, 또한 본원에서 정의된 "진단제"로서 지칭될 수 있다. 예시적인 표지에는 FITC, 5-카복시플루오로세인 (FAM) 및 비오틴이 포함되나, 이에 제한되지 않는다:



FITC



비오틴

[0177]

[0178]

특정 실시양태에서, 표지는 본 발명의 폴리펩티드에 직접 부착된다 (즉, 결합을 통해). 특정 실시양태에서, 표지는 본 발명의 폴리펩티드에 간접적으로 부착된다 (즉, 링커를 통해). 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 알킬닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 비-시클릭, 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 아릴렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 아실렌이다. 특정 실시양태에서, β -알라닌 (β -알라) 링커가 연결된다.

[0179]

본원에서 사용되는 "진단제"는 영상화제를 지칭한다. 예시적인 영상화제에는 양전자 방출 단층촬영 (PET), 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영, x-선, 형광투시법, 및 자기 공명 영상화 (MRI)에 사용되는 것들; 및 조영제가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0180]

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 (문헌[Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam] 참조, 그 전문 내용이 본원에 참조로 포함됨). 본 발명의 특정 실시양태에서, 적용되는 광친화성 표지는 *o*-, *m*- 및 *p*-아지도벤조일이며, 하나 이상의 할로젠 모이어티로 치환되고, 4-아지도-2,3,5,6-테트라플루오로벤조산이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 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.

[0181]

본원에서 사용되는 "고체 지지체"는 폴리펩티드가 부착되는 고체 불용성 표면을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 고체 지지체는 유리 슬라이드, 유리 비드, 수지 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0182]

본원에서 사용되는 "수지"는 고체 상 합성에서 사용가능한 물질을 지칭하고, 여기서 폴리펩티드가 그에 부착된다. 고체 상 합성은 널리 공지된 합성 기술이며; 일반적으로 문헌[Atherton, E., Sheppard, R.C. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press, Oxford, England, 1989] 및 [Stewart J.M., Young, J.D. *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984]를 참조하고, 각각의 그 전문 내용은 이로써 본원에 참조로 포함된다. 본 발명에 의해 적용될 수 있는 예시적인 수지에는 알케닐 수지, 아민 관능화 수지, 벤즈히드릴아민 (BHA) 수지, Br-관능화 수지, 클로로메틸 수지, CHO-관능화

수지, Cl-관능화 수지, CO₂H 관능화 수지, Hypo-겔 수지, I-관능화 수지, MBHA 수지, OH-관능화 수지, 옥심 수지, PEG 수지, Boc-BIz 펩티드 합성 수지, Fmoc-tBu 펩티드 합성 수지, 티올-관능화 수지, 및 왕(Wang) 수지가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

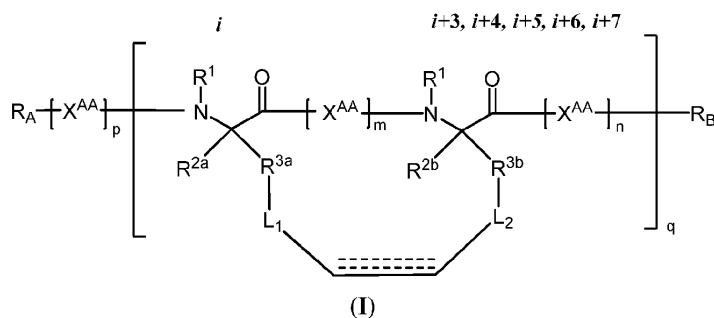
[0183] 예시적인 알케닐 수지에는 REM 수지, 비닐 술폰 중합체-결합 수지, 및 비닐-폴리스티렌 수지가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0184] 예시적인 아민 관능화 수지에는 아미딘 수지, N-(4-벤질옥시벤질)히드록실아민 중합체 결합, (아미노메틸)폴리스티렌, 중합체 결합 (R)-(+)- α -메틸벤질아민, 2-클로로트리틸 크노르(Knorr) 수지, 2-N-Fmoc-아미노-디벤조시클로헥타-1,4-디엔, 중합체-결합 수지, 4-[4-(1-Fmoc-아미노에틸)-2-메톡시-5-니트로페녹시]부티르아미도메틸-폴리스티렌 수지, 4-벤질옥시벤질아민, 중합체-결합, 4-카르복실벤젠술폰아미드, 중합체-결합, 비스(tert-부톡시카르보닐)티오슈도우레아, 중합체-결합, 디메틸아미노메틸-폴리스티렌, Fmoc-3-아미노-3-(2-니트로페닐)프로피온산, 중합체-결합, N-메틸 아미노메틸화 폴리스티렌, PAL 수지, 시버(Sieber) 아미드 수지, tert-부틸 N-(2-메르캅토에틸)카르바메이트, 중합체-결합, 및 트리페닐클로로메탄-4-카르복사미드 중합체 결합 수지가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0185] 예시적인 벤즈히드릴아민 (BHA) 수지에는 2-클로로벤즈히드릴 클로라이드, 중합체-결합, HMPB-벤즈히드릴아민 중합체 결합, 4-m, 중합체-결합, 벤즈히드릴 클로라이드, 중합체-결합, 및 벤즈히드릴아민 중합체-결합 수지가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0186] 예시적인 PEG 수지에는 에틸렌 글리콜 중합체 결합 수지가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0187] 변수 m 은 변수 X_{AA} 로 정의되는 아미노산의 갯수를 나타내며, 화학식 (I) 내지 (V)의 폴리펩티드에서 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산들 사이에 존재한다. 화학식 (I) 내지 (V)의 폴리펩티드에 대해 하기 나타낸 바와 같이, 변수 m 은 i 의 C-말단 측 상의 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산의 위치에 대한 정보, 예컨대 위치 $i+3$, $i+4$, $i+5$, $i+6$, 및 $i+7$ 을 제공한다. 표 6은 화학식 (I)에 존재하는 말단 불포화 측쇄의 특정한 위치의 상관관계를 보여준다.



[0188]

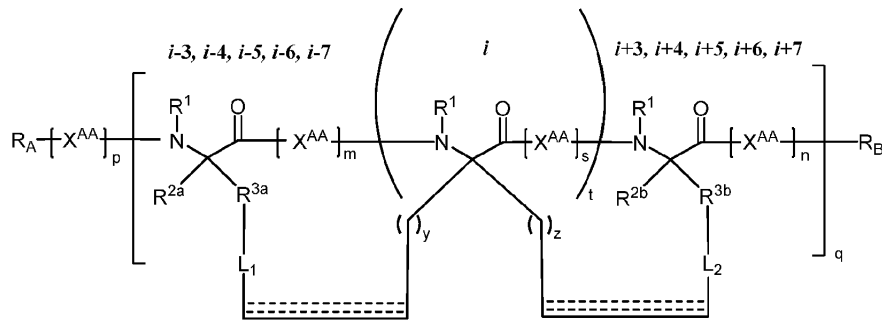
표 6

	$i+3$	$i+4$	$i+5$	$i+6$	$i+7$
m	2	3	4	5	6

[0189]

[0190] 변수 m 및 s 는 변수 X_{AA} 로 정의되는 아미노산의 갯수를 나타내며, 화학식 (VI) 내지 IX의 비스-폴리펩티드에서 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산들 사이에 존재한다. 특정 실시양태에서, m 은 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이다. 예를 들어, 화학식 (VI)의 폴리펩티드에 대해 하기 나타낸 바와 같이 (여기서 변수 R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , L_1 , L_2 , p , m , s , t , n , 및 q 는 상기 정의된 바와 같음), i 는 알파,알파-이중치환 (말단 불포화 아미노산 측쇄) 아미노산의 하나의 부위를 나타내고, 변수 m 은 i 의 N-말단 측 상의 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산의 위치에 대한 정보, 예컨대 위치 $i-3$, $i-4$, $i-5$, $i-6$, 및 $i-7$ 을 제공하고, s 는 i 의 C-말단 측 상의 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산의 위치에 대한 정보, 예컨대 위치 $i+3$, $i+4$, $i+5$, $i+6$, 및 $i+7$ 을 제공한다.

표 3은 이러한 화학식 (VI) 내지 IX에 대한 변수 m 및 s 에 대한 i 의 특정한 위치의 상관관계를 보여준다.



[0191]

표 7

	$i-7$	$i-6$	$i-5$	$i-4$	$i-3$	I	$i+3$	$i+4$	$i+5$	$i+6$	$i+7$
m	6	5	4	3	2						
s							2	3	4	5	6

[0192]

[0193]

특정 실시양태에서, 각각의 경우 m 은 독립적으로 포함적 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이다.

[0194]

특정 실시양태에서, 각각의 경우 s 는 독립적으로 포함적 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, s 는 6이다.

[0195]

특정 실시양태에서, m 은 2이고, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이고, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이고, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이고, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 2이고, s 는 6이다.

[0196]

특정 실시양태에서, m 은 3이고, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이고, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이고, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이고, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 3이고, s 는 6이다.

[0197]

특정 실시양태에서, m 은 4이고, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이고, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이고, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이고, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 4이고, s 는 6이다.

[0198]

특정 실시양태에서, m 은 5이고, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이고, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이고, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이고, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 5이고, s 는 6이다.

[0199]

특정 실시양태에서, m 은 6이고, s 는 2이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이고, s 는 3이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이고, s 는 4이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이고, s 는 5이다. 특정 실시양태에서, m 은 6이고, s 는 6이다.

[0200]

본원에서 사용되는 "스테이플(staple)"은 제2 알파-아미노산에 대한 하나의 알파-아미노산을 부착시키는 전체 가교를 포함하며, 일부인 아미노산 및 폴리펩티드 쇄의 알파 탄소는 제외된다.

[0201]

특정 실시양태에서, 여기서 스테이플 중 2개의 아미노산은 (i , $i+3$) 또는 (i , $i-3$)에 대한 것이며, 화학식 (I) 또는 (VI)의 폴리펩티드에 제공되는 스테이플의 알파 탄소부터 알파 탄소까지의 10개 미만의 연속적으로 결합된 원자 (포함적)가 포함된다.

[0202]

특정 실시양태에서, 여기서 스테이플 중 2개의 아미노산은 (i , $i+4$) 또는 (i , $i-4$)에 대한 것이며, 화학식 (I) 또는 (VI)의 폴리펩티드에 제공되는 스테이플의 알파 탄소부터 알파 탄소까지의 8 내지 15개의 연속적으로 결합된 원자 (포함적)가 포함된다.

[0203]

특정 실시양태에서, 여기서 스테이플 중 2개의 아미노산은 (i , $i+7$) 또는 (i , $i-7$)에 대한 것이며, 화학식 (I) 또는 (VI)의 폴리펩티드에 제공되는 스테이플의 알파 탄소부터 알파 탄소까지의 11 내지 20개의 연속적으로 결합된 원자 (포함적)가 포함된다.

- [0204] 일반적으로 상기 정의된 바와 같이, 각각의 경우, p 및 n 은 독립적으로 0, 또는 포함적 1 내지 100의 정수이다.
- [0205] 특정 실시양태에서, p 는 0 또는 포함적 1 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 0이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 1 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 75 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 50 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 25 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 15 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 10 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 5 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 10 내지 75의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 25 내지 50의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 포함적 3 내지 6의 정수이다.
- [0206] 특정 실시양태에서, n 은 0 또는 포함적 1 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 0이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 1 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 75 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 50 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 25 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 15 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 10 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 5 내지 100의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 10 내지 75의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 25 내지 50의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, n 은 포함적 1 내지 5의 정수이다.
- [0207] 일반적으로 상기 정의된 바와 같이, q 는 포함적 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 9의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 7의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 5의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 4의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 3의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 포함적 1 내지 2의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 는 10이다. 특정 실시양태에서, q 는 9이다. 특정 실시양태에서, q 는 8이다. 특정 실시양태에서, q 는 7이다. 특정 실시양태에서, q 는 6이다. 특정 실시양태에서, q 는 5이다. 특정 실시양태에서, q 는 4이다. 특정 실시양태에서, q 는 3이다. 특정 실시양태에서, q 는 2이다. 특정 실시양태에서, q 는 1이다.
- [0208] 특정 실시양태에서, m 은 6, p 는 3 또는 6, n 은 0 또는 2이고, q 는 1이다. 특정 실시양태에서, m 은 6, p 는 6, n 은 2이고, q 는 1이다. 특정 실시양태에서, m 은 6, p 는 3, n 은 0이고, q 는 1이다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 1개의 3급 아민을 갖는 스테이플을 갖는다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 2개의 3급 아민을 갖는 스테이플을 갖는다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 1개의 카르바메이트를 갖는 스테이플을 갖는다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 2개의 카르바메이트를 갖는 스테이플을 갖는다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 E 및 Z 배위를 갖는 양쪽 스테이플을 포함한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 E 배위를 갖는 이중 결합을 갖는다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 Z 배위를 갖는 이중 결합을 갖는다.
- [0209] 일반적으로 상기 정의된 바와 같이, y 는 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, y 는 10이다. 특정 실시양태에서, y 는 9이다. 특정 실시양태에서, y 는 8이다. 특정 실시양태에서, y 는 7이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이다.
- [0210] 일반적으로 상기 정의된 바와 같이, z 는 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, z 는 10이다. 특정 실시양태에서, z 는 9이다. 특정 실시양태에서, z 는 8이다. 특정 실시양태에서, z 는 7이다. 특정 실시양태에서, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, z 는 1이다.
- [0211] 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 3이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 5이다.

특정 실시양태에서, y 는 4이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 5이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 2이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 3이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 4이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 5이다. 특정 실시양태에서, y 는 6이고, z 는 6이다.

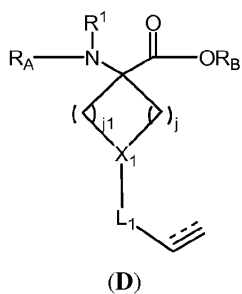
[0212] 예시적인 폴리펩티드 및 단백질의 2차 구조적 모티프에는 알파-나선, 알파-L, 3_{10} 나선, π 나선, 및 II형 나선 (예를 들어, 왼손형 나선)이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 주요 2차 구조적 모티프는 알파-나선이다.

[0213] 특정 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 또는 이들의 하위세트는 알파-나선형 폴리펩티드이다. 특정 실시양태에서, 상기 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 또는 이들의 하위세트는 실질적으로 알파-나선형 폴리펩티드이다. 본원에서 사용되는 어구 "실질적으로 알파-나선형"은 하기를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다: (i) 평균적으로, 약 $(-90^\circ, -15^\circ)$ 내지 약 $(-35^\circ, -70^\circ)$ 의 범위의 백분 (φ, ψ) 이면각을 포함하는 폴리펩티드; 및/또는 (ii) 하나의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -80° 내지 약 -125° 가 되도록 하는 이면각을 포함하는 폴리펩티드; 및/또는 (iii) 폴리펩티드 쇄에 제공되는 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%의 아미노산이 알파-나선형 입체형태를 채택하는 폴리펩티드.

[0214] 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 1개의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -100° 내지 약 -110° 가 되도록 하는 이면각을 채택한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 1개의 잔기의 ψ 이면각과 다음 잔기의 φ 이면각의 합이 평균적으로 약 -105° 가 되도록 하는 이면각을 채택한다. 폴리펩티드의 알파-나선형 2차 구조의 확인은 널리 공지된 분석 기술, 예컨대 X-선 결정학, 전자 결정학, 섬유 회절, 형광 이방성, 원편광 2색성 (CD), 및 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인될 수 있다.

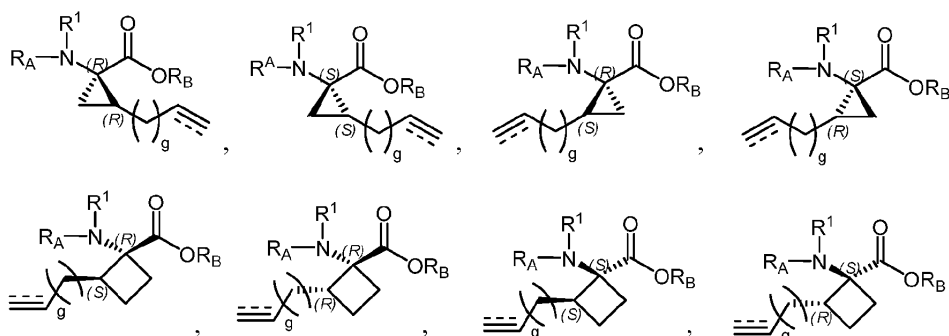
[0215] 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 공지된 알파 나선형 펩티드와 상동성이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 공지된 알파 나선형 펩티드와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 상동성이다.

[0216] 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드의 합성에서 사용되는 중간체 및 출발 물질을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 하기 화학식 D의 아미노산을 제공한다.



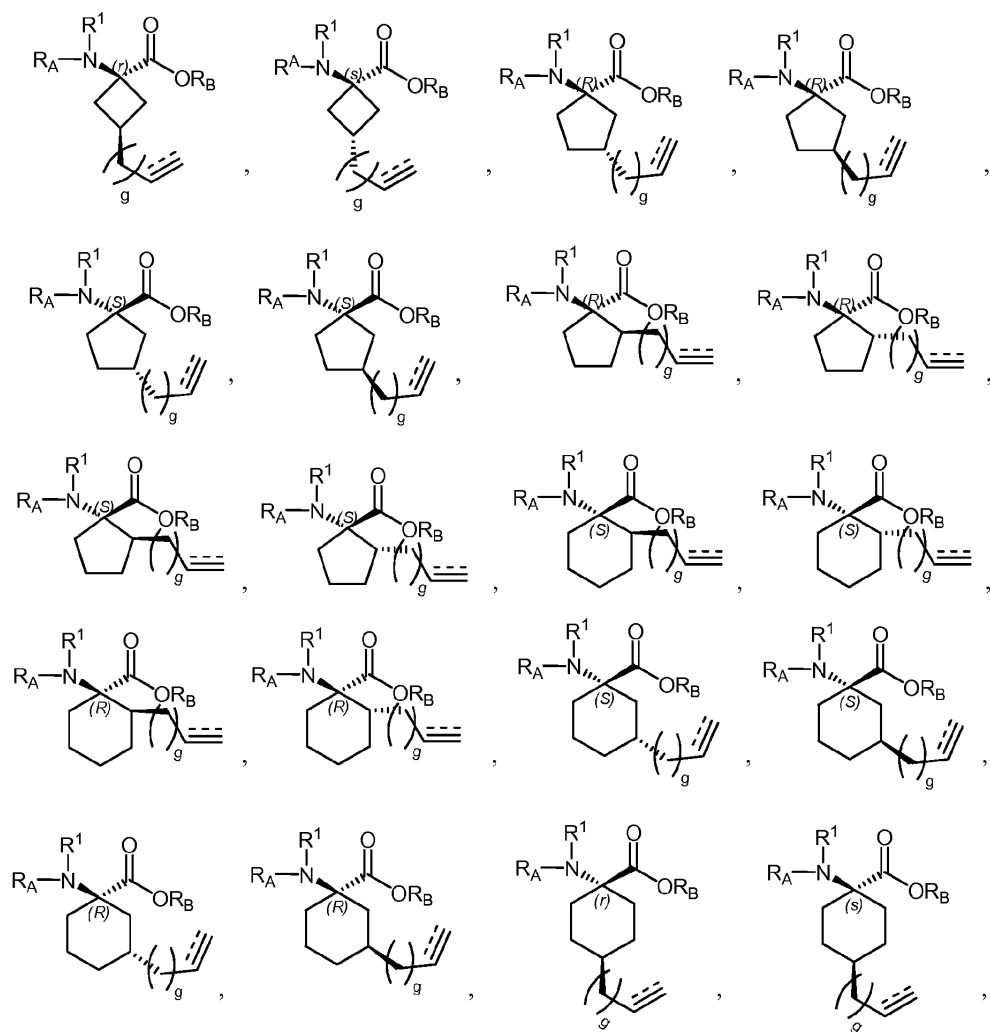
[0217] 식 중, R_A , R_B , R_1 , L_1 , X_1 , j_1 , 및 j 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0219] 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드의 합성에서 사용되는 중간체를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 하기 구조 중 어느 하나의 아미노산 및 그의 염을 제공한다.

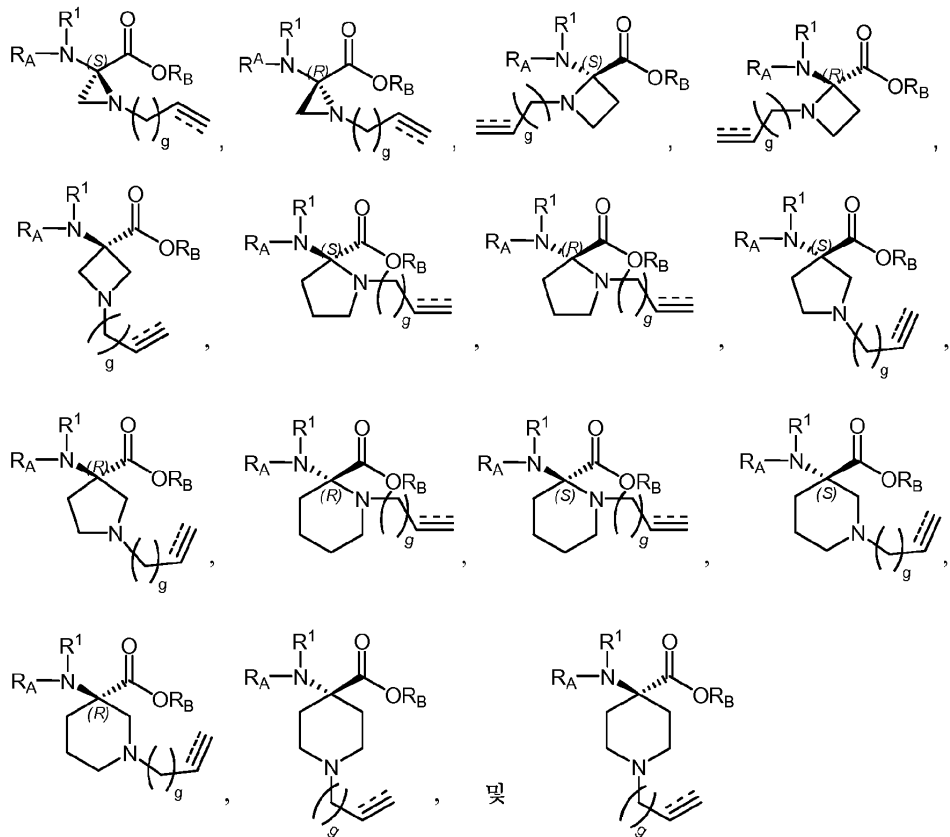


[0220]

- 54 -



[0221]



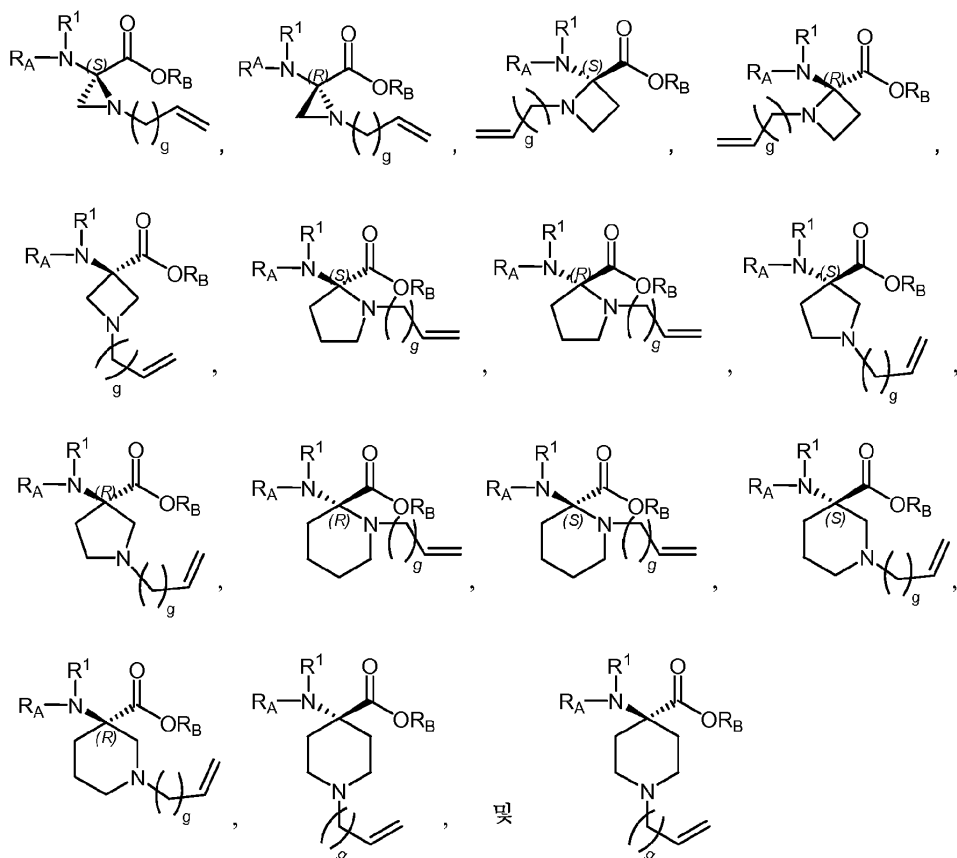
[0222]

[0223]

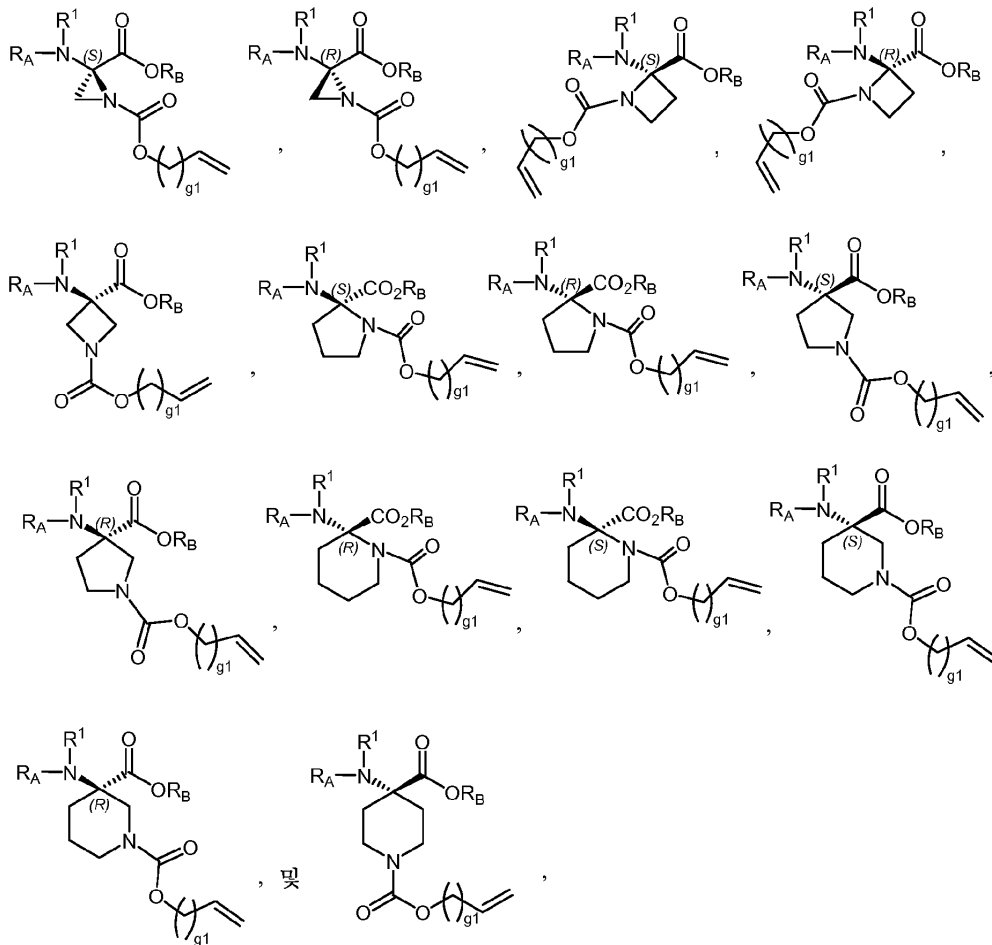
식 중, g 는 0이거나, 포함적 1 내지 10의 정수이다.

[0224]

특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 아미노산은 하기 구조 및 그의 염 중 어느 하나로부터 선택된다:



[0225]



[0226]

[0227]

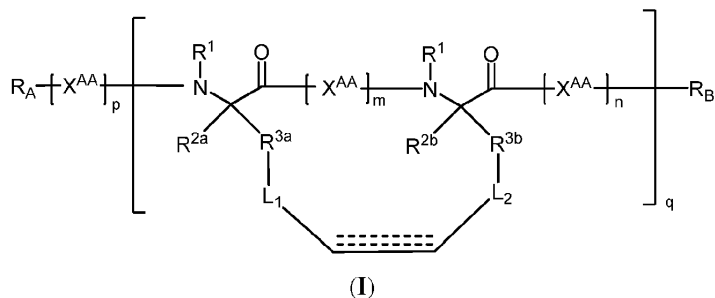
식 중, g 는 0이거나, 포함적 1 내지 10의 정수이다.

[0228]

특정 실시양태에서, g 는 0이다. 특정 실시양태에서, g 는 1이다. 특정 실시양태에서, g 는 2이다. 특정 실시양태에서, g 는 3이다. 특정 실시양태에서, g 는 4이다. 특정 실시양태에서, g 는 5이다. 특정 실시양태에서, g 는 6이다. 특정 실시양태에서, g 는 7이다. 특정 실시양태에서, g 는 8이다. 특정 실시양태에서, g 는 9이다. 특정 실시양태에서, g 는 10이다.

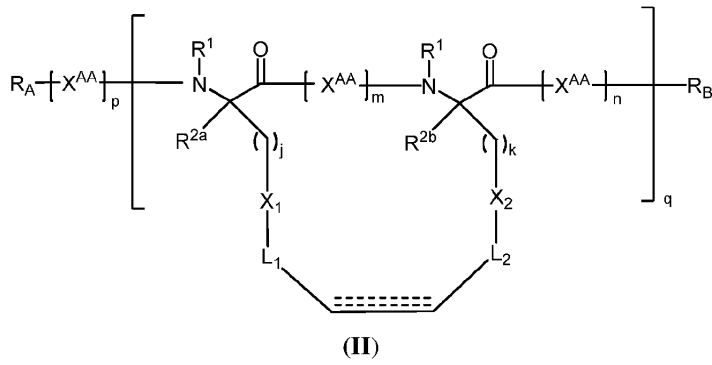
[0229]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



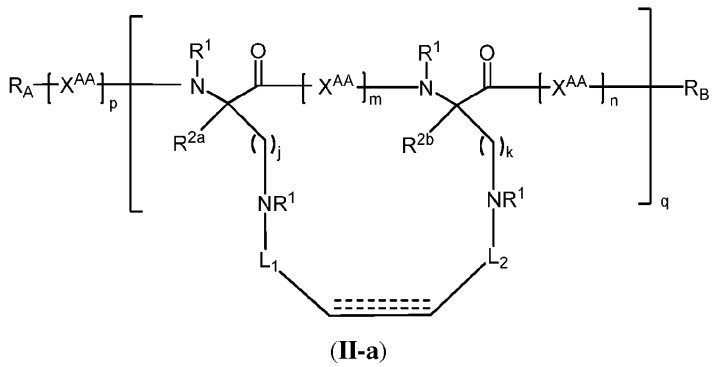
[0230]

[0231] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



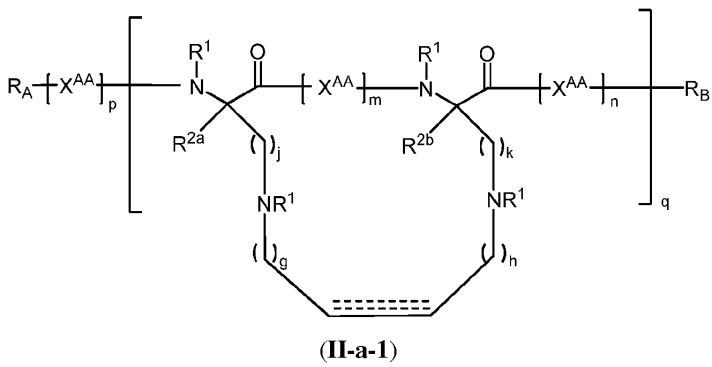
[0232]

[0233] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-a)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



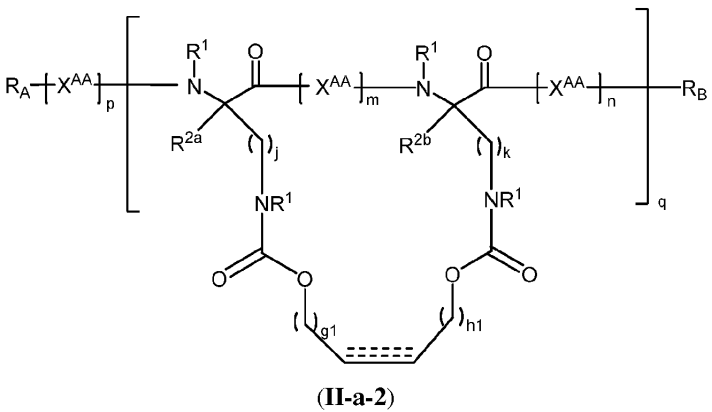
[0234]

[0235] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-a-1)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



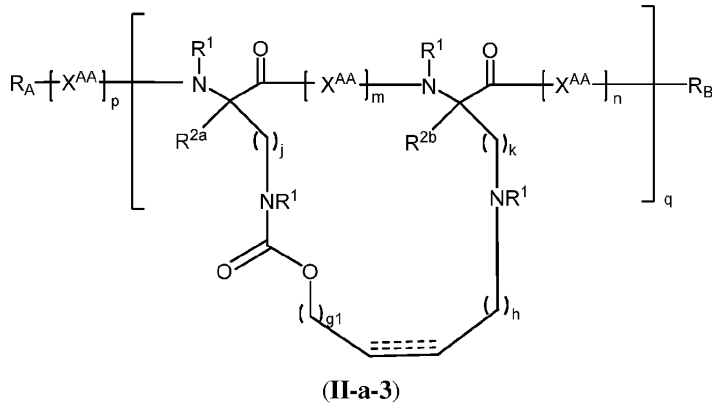
[0236]

[0237] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-a-2)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



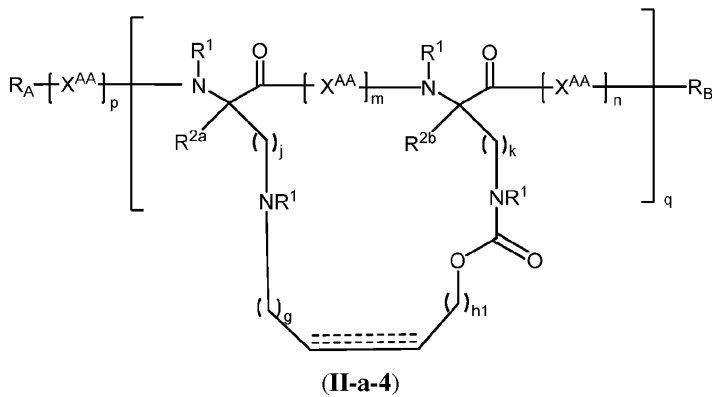
[0238]

[0239] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-a-3)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



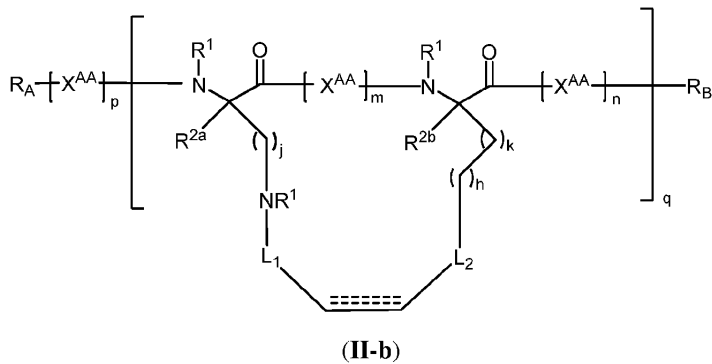
[0240]

[0241] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-a-4)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



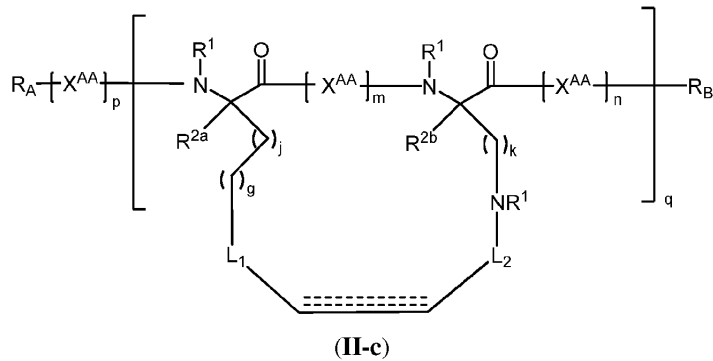
[0242]

[0243] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (II-b) 또는 (II-c)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:

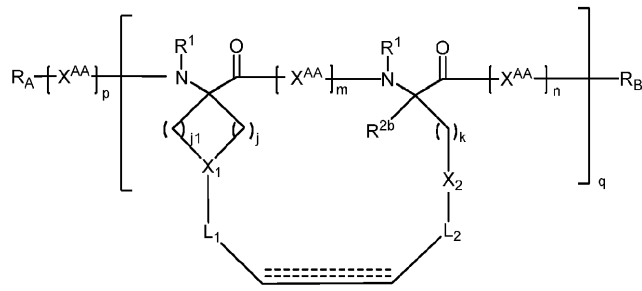


[0244]

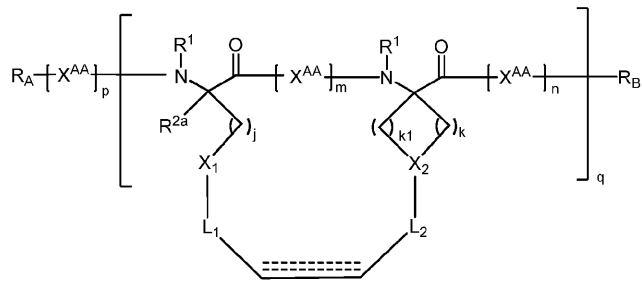
또는,



[0245]

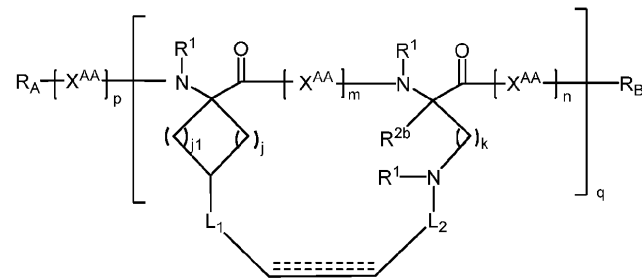


(III)



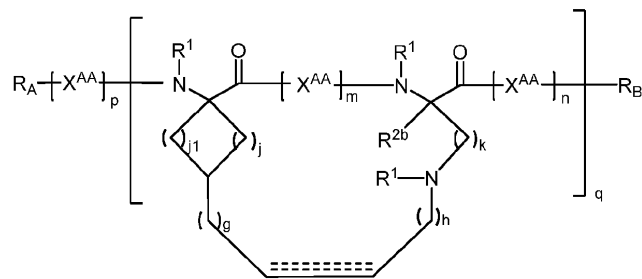
(IV)

특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-a) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



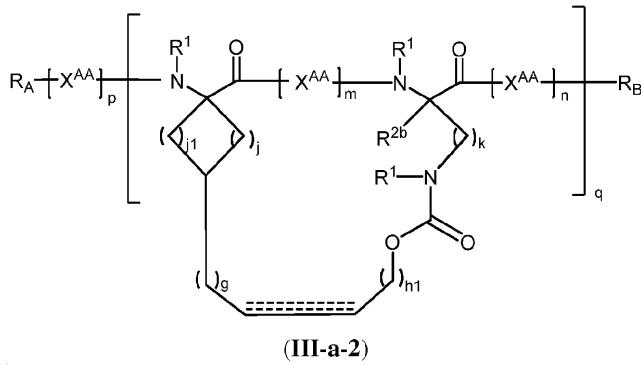
(III-a)

특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-a-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



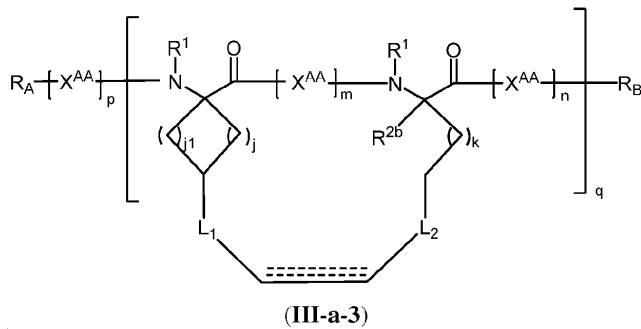
(III-a-1)

[0261] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-a-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



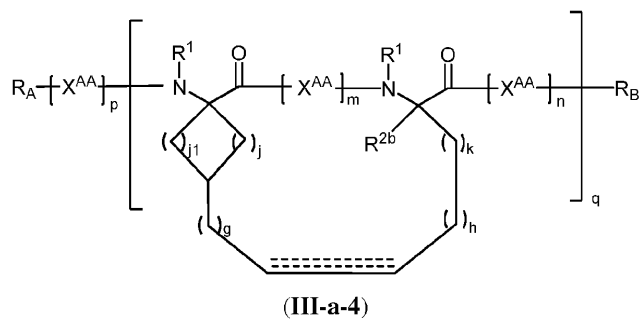
[0262]

[0263] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-a-3) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



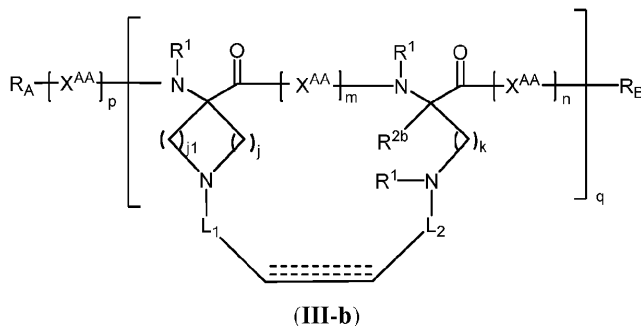
[0264]

[0265] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-a-4) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



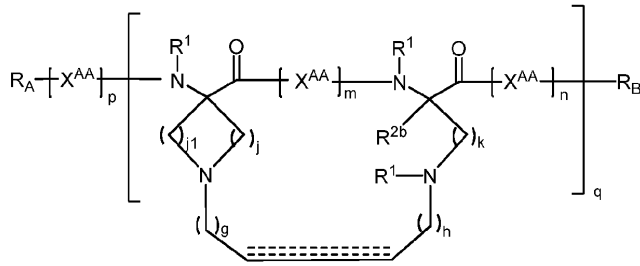
[0266]

[0267] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-b) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



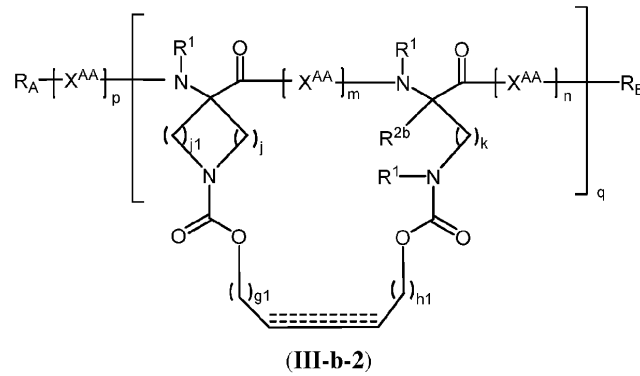
[0268]

[0269] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-b-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



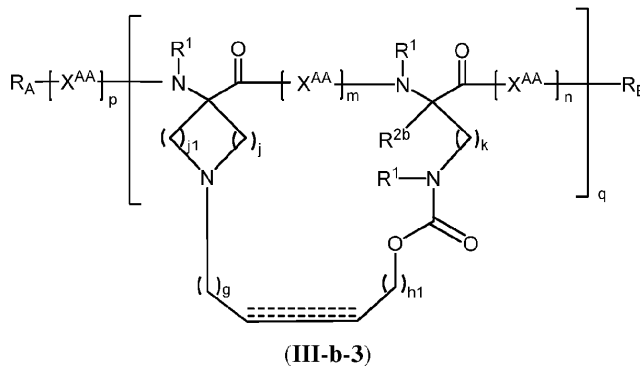
[0270]

[0271] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-b-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



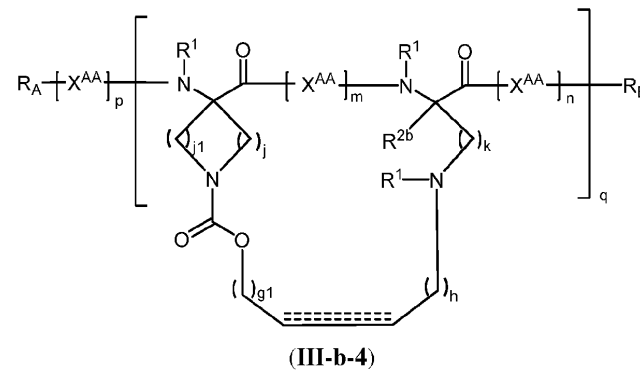
[0272]

[0273] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-b-3) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



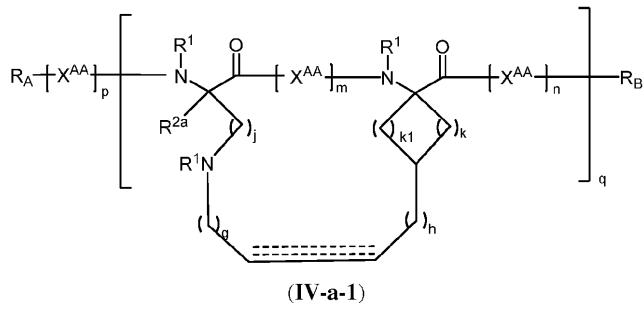
[0274]

[0275] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (III-b-4) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



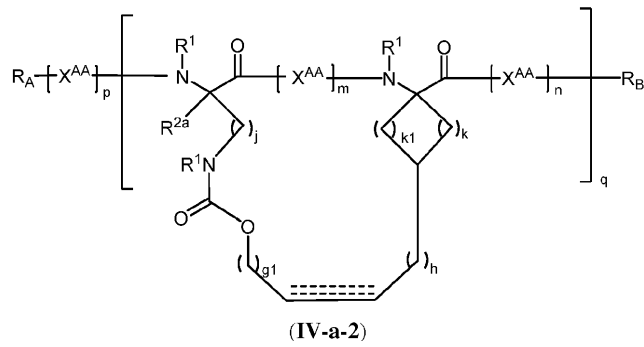
[0276]

[0285] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-a-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



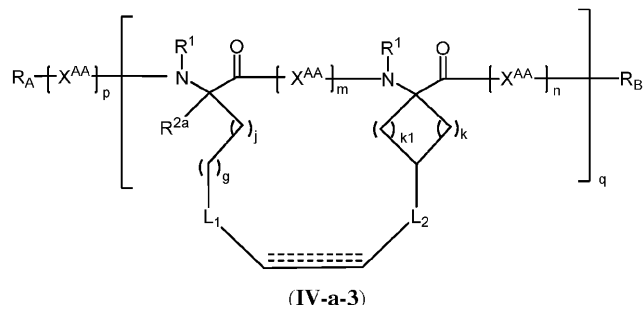
[0286]

[0287] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-a-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



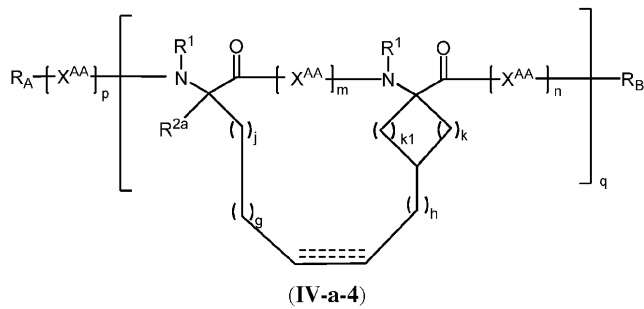
[0288]

[0289] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-a-3) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



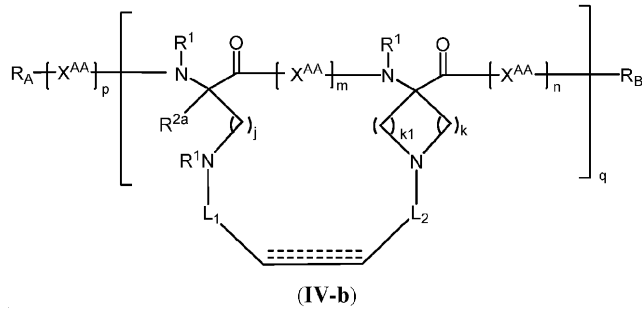
[0290]

[0291] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-a-4) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



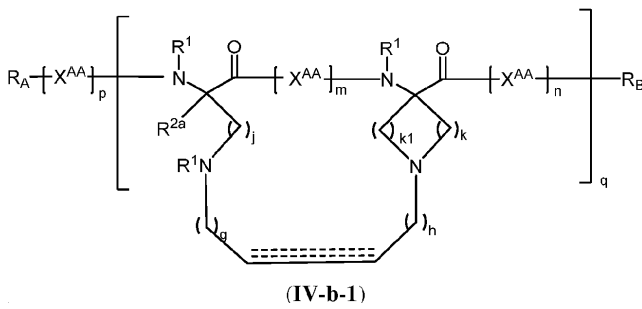
[0292]

[0293] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-b) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



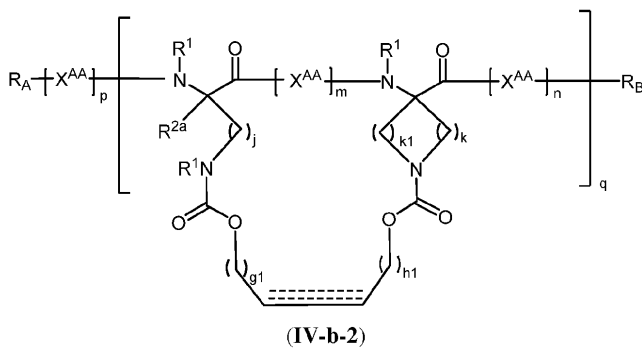
[0294]

[0295] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-b-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



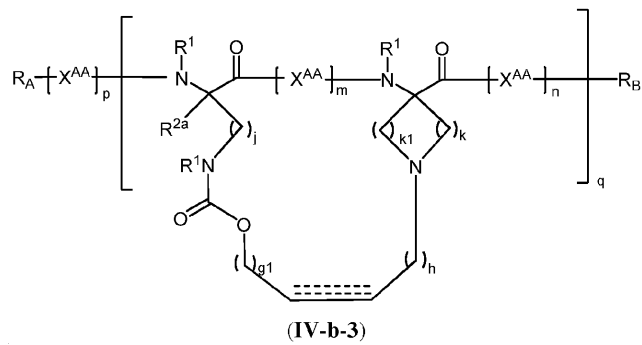
[0296]

[0297] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-b-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



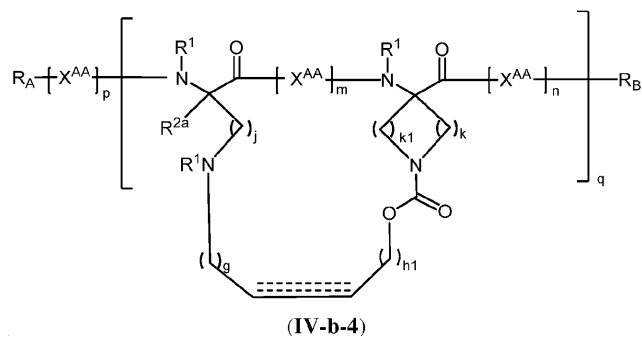
[0298]

[0299] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-b-3) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



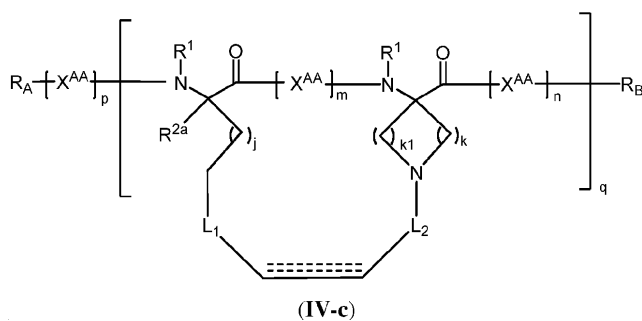
[0300]

[0301] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-b-4) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



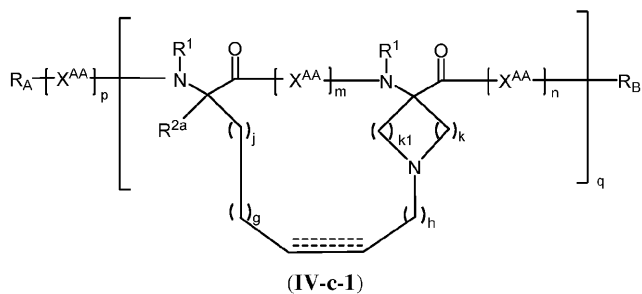
[0302]

[0303] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-c) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



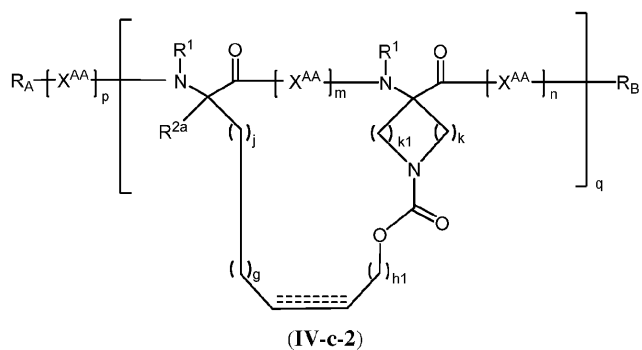
[0304]

[0305] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-c-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



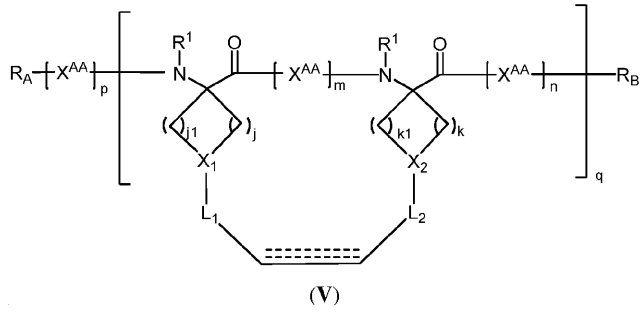
[0306]

[0307] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (IV-c-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



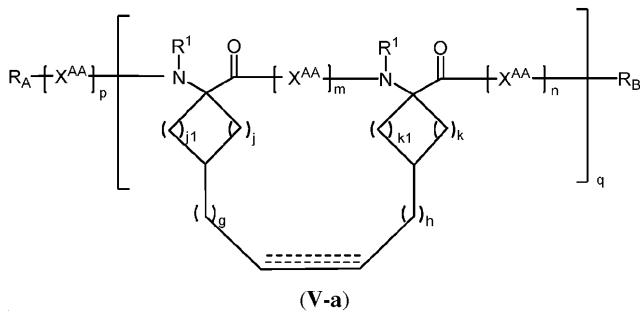
[0308]

[0309] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 V 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



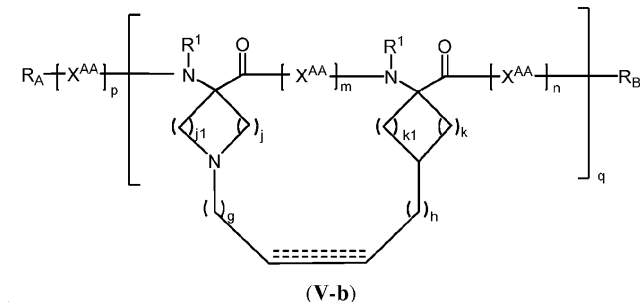
[0310]

[0311] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-a) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



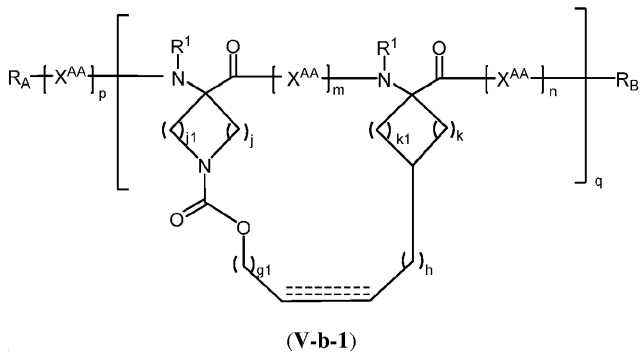
[0312]

[0313] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-b) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



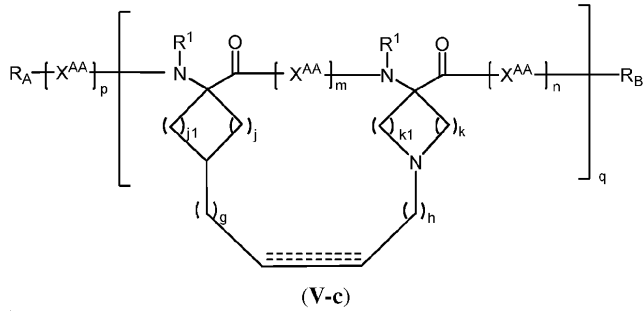
[0314]

[0315] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-b-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



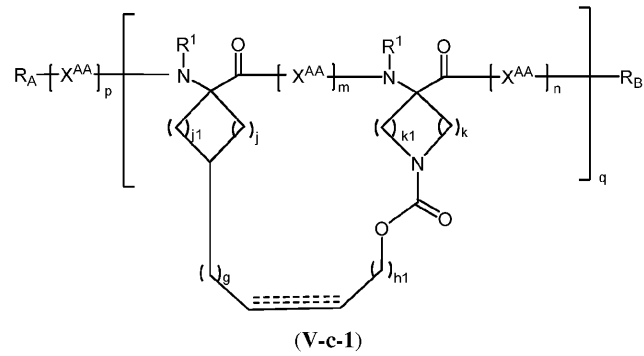
[0316]

[0317] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-c) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



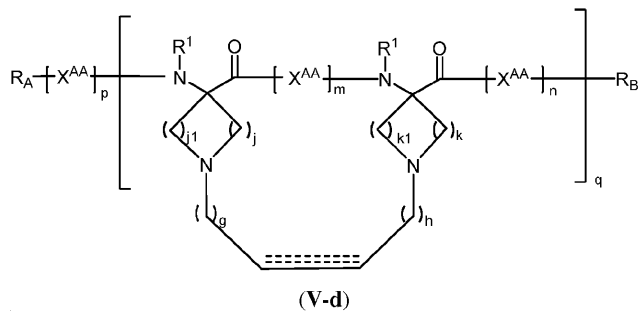
[0318]

[0319] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-c-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



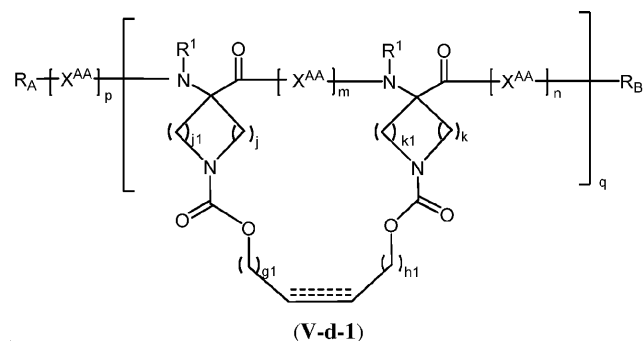
[0320]

[0321] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-d) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



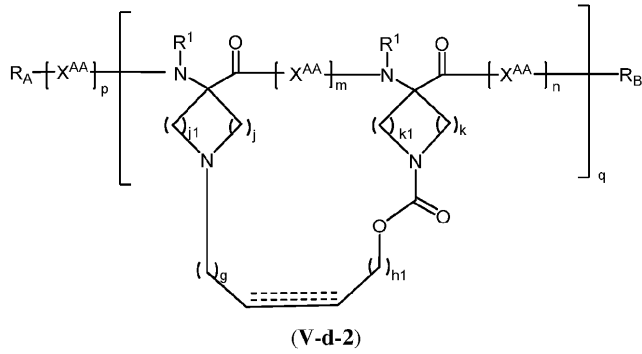
[0322]

[0323] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-d-1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.

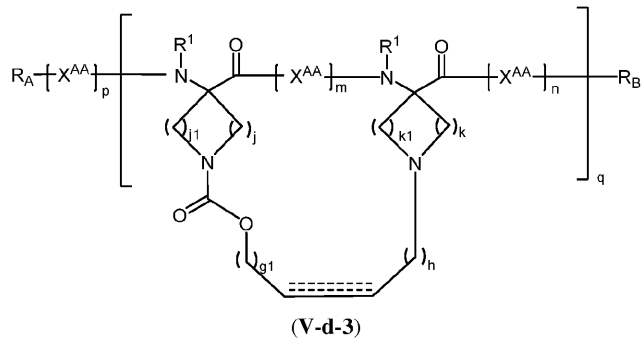


[0324]

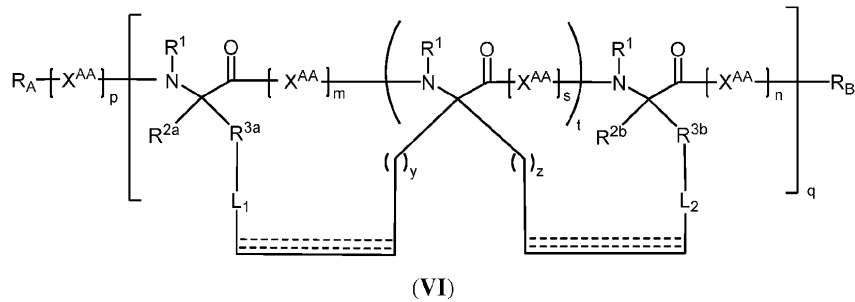
[0325] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-d-2) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



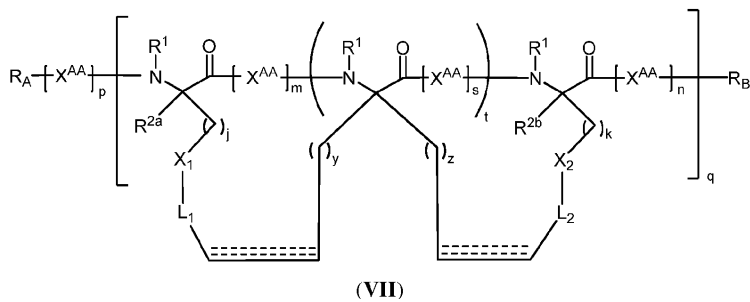
[0326] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (V-d-3) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



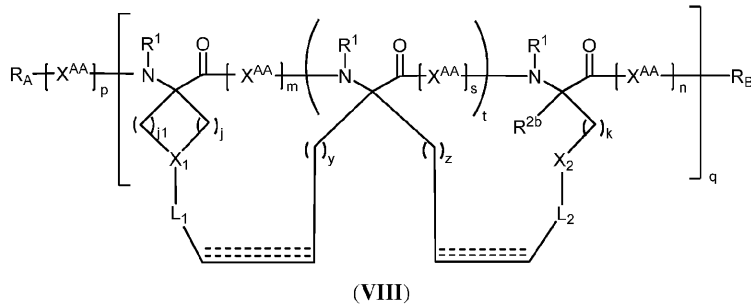
[0327] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (VI)의 폴리펩티드가 제공된다.



[0328] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (VII) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.

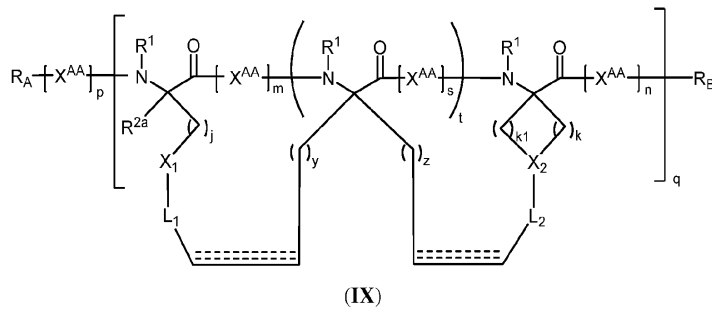


[0333] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (VIII) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 폴리펩티드가 제공된다.



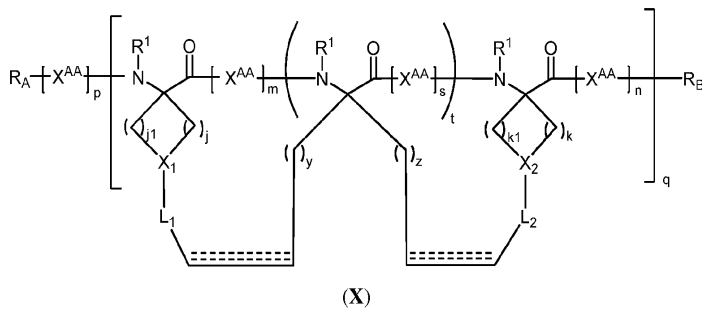
[0334]

[0335] 특정 실시양태에서, 화학식 (IX)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0336]

[0337] 특정 실시양태에서, 화학식 (X)의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



[0338]

[0339] 특정 실시양태에서, 각각 카르바메이트 잔기를 포함하는 두 아미노산을 사용하여 스테이플을 제조한다. 특정 실시양태에서, 카르바메이트 잔기를 갖지 않는 것에서 선택된 아미노산과 카르바메이트 잔기를 갖는 것에서 선택된 또 다른 아미노산을 사용하여 스테이플을 제조한다. 특정 실시양태에서, Pyr_R, Pyr_S, Az, S_GN, S_DN, S_EN, R_GN, R_DN, R_EN, S₅, S₈, R₅ 및 R₈에서 선택된 두 아미노산을 사용하여 스테이플을 제조한다. 특정 실시양태에서, 사용된 아미노산은 도 10에 나타낸 예시적인 아미노산 중 하나의 유사체이다. 예를 들어, 추가의 메틸렌 단위를 함유하는 S₅, S₈, R₅ 또는 R₈의 유사체(예컨대, S₁₀ 또는 R₁₀)가 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, R₅, R₈, S₅, S₈ 또는 그의 유사체에서 선택되는 아미노산 및 Pyr_R, Pyr_S, Az, S_GN, S_DN, S_EN, R_GN, R_DN, 또는 R_EN에서 선택되는 또 다른 아미노산을 사용하여 스테이플을 제조한다. 특정 실시양태에서, R₈ 또는 S₈에서 선택되는 아미노산 및 Pyr_R, Pyr_S, Az, S_GN, S_DN, S_EN, R_GN, R_DN, 또는 R_EN에서 선택되는 또 다른 아미노산을 사용하여 스테이플을 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 Pyr_R 및 S₈로부터 제조된다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R₈ 및 Pyr_S를 사용한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 Az 및 S₈로부터 제조된다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R₈ 및 Az를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R₈ 및 S_GN를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R₈ 및 S_DN를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R₈ 및 S_EN를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 S₁₀ 및 S_EN를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R_DN 및 S₈를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 R_DN 및 S_EN를 사용하여 제조한다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 1 또는 2개의 카르바메이트 잔기를 포함하는 Alloc-스테이플이다. 특정 실시양태에서,

스테이플은 2개의 카르바메이트 잔기를 포함하는 Alloc-스테이플이다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 1개의 카르바메이트 잔기를 갖는 Alloc-스테이플이다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 1 또는 2개의 아미노 잔기를 포함하는 아미노-스테이플이다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 2개의 아미노 잔기를 포함하는 아미노-스테이플이다. 특정 실시양태에서, 스테이플은 1개의 아미노 잔기를 포함하는 아미노-스테이플이다. 특정 실시양태에서, 가교 아미노산은 위치 i 및 $i+7$ 에 위치한다. 특정 실시양태에서, 스테이플드 펩티드는 p53의 펩티드 절편으로부터 제조된다. 특정 실시양태에서, 스테이플드 펩티드는 p53-4 모 펩티드로부터 제조된다. 특정 실시양태에서, 스테이플드 펩티드는 p53-8 모 펩티드로부터 제조된다. 특정 실시양태에서, 스테이플드 펩티드는 PM2 모 펩티드로부터 제조된다.

[0340] 본 발명의 펩티드의 예가 표 8에 나열된다.

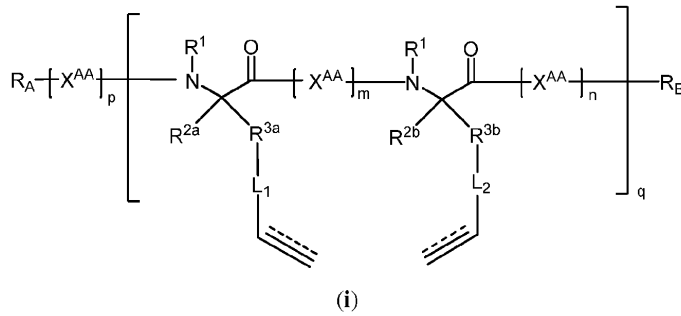
표 8

[0341]

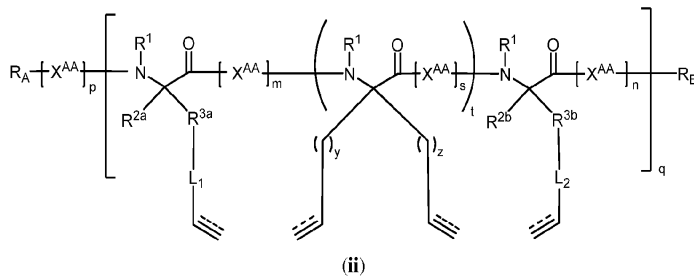
펩티드	서열 (별표는 가교 아미노산 혼입의 i , $i+7$ 위치를 나타낸다)	위치 i (첫 번째 별표)	위치 $i+7$ (두 번째 별표)	스테이플의 유형
p53-4: 야생형	LSQETFSDLWKLLPEN	-	-	n/a
p53-4: 변형됨; i , $i+7$	LSQETF*DLWLL*EN	Pyr _R	S ₈	아미노-스테이플드
		R ₈	Pyr _S	아미노-스테이플드
p53-8: 야생형	QSQQTFSNLWRLLPQN	-	-	n/a
p53-8: 변형됨; i , $i+7$	QSQQTF*NLWRL*QN	Pyr _R	S ₈	아미노-스테이플드
		Pyr _R	S ₈	Alloc-스테이플드
		R ₈	Pyr _S	아미노-스테이플드
		Az	S ₈	아미노-스테이플드
		Az	S ₈	Alloc-스테이플드
		R ₈	Az	아미노-스테이플드
		R ₈	S _G N	아미노-스테이플드
		R ₈	S _D N	아미노-스테이플드
		R ₈	S _E N	아미노-스테이플드
		R _D N	S ₈	아미노-스테이플드
		R _E N	S _E N	아미노-스테이플드
PM2: 야생형	TSFAEYWALLS	-	-	n/a
PM2: 변형됨; i , $i+7$	TSF*EYWALL*	Pyr _R	S ₈	아미노-스테이플드
		R ₈	Pyr _S	아미노-스테이플드
		R ₈	S _G N	아미노-스테이플드
		Pyr _R	S ₈	Alloc-스테이플드
		Pyr _R	Pyr _S	Alloc-스테이플드; 이성질체 A
		Pyr _R	Pyr _S	Alloc-스테이플드; 이성질체 B

[0342]

스테이플드 및 스티치드 폴리펩티드를 제조하는 방법본 발명은 또한 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드 및 그의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드의 합성에 중간체를 제공한다. 합성은 전형적으로 화학식 (i) 또는 (ii)의 언스테이플드 폴리펩티드 또는 그의 염을 제조하는 것을 수반하며,



[0343]



[0344]

[0345] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , L_1 , L_2 , p , m , n , q , s , t , y , z , 및 X^{AA} 는 화학식 (I) 및 (VI)에서 정의된다. 이어서 언스테이플드 폴리펩티드 전구체를 폐환 복분해 촉매로 처리하여 화학식 (I) 또는 (VI)의 본 발명 스테이플드 폴리펩티드를 제공한다.

[0346]

본 발명 언스테이플드 폴리펩티드의 합성은 우선 아미노산 및 아미노산 유사체의 목적한 서열과 수의 선택을 수반한다. 통상의 기술자는 선택된 아미노산 구조(자연적 또는 비-자연적)의 수, 입체 화학, 및 유형이 제조되는 폴리펩티드의 크기, 목적한 구조적 모티프(예컨대, 알파-헬릭스(alpha-helix))를 생성하는 특정 아미노산의 능력, 및 모방에 바람직한 임의의 특정 펩티드 서열(예컨대, p53 도너 헬리칼(donor helical) 펩티드)에 의존할 것임을 인식할 것이다.

[0347]

아미노산이 선택되면, 표준 탈보호 및 커플링 반응을 사용하여 본 발명 언스테이플드 폴리펩티드의 합성이 달성될 수 있다. 펩티드 결합의 형성 및 폴리펩티드 합성은 통상의 기술자에게 공지된 기술이며, 고체상 및 용액상 방법 둘 모두를 포함하며, 보통, 문헌[Bodanszky and Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984], 문헌[Atherton and Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press at Oxford University Press Oxford, England, 1989], 및 문헌[Stewart and Young, *Solid phase Peptide Synthesis*, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984]을 참고할 수 있으며, 각각의 전체 내용은 참고로서 본원에 포함된다. 용액상 및 고체상 기술 둘 모두에서, 보호기의 선택뿐만 아니라, 활용될 특정 커플링 기술이 고려되어야 한다. 용액상 및 고체상 반응에 대한 펩티드 합성 기술의 상세한 논의의 경우, 전체 내용이 참고로서 본원에 포함되는 문헌[Hecht, *Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins*, Oxford University Press, New York: 1998]을 참고할 수 있다.

[0348]

특정 실시양태에서, 참고로서 또한 본원에 포함되는 국제 출원 번호 PCT/US2010/001952에 기술된 전략에 따라, 방법은 본 발명 스테이플드 펩티드를 또 다른 폴리펩티드 또는 단백질에 묶어 스테이플드 펩티드를 연관시키는 것을 포함한다.

[0349]

특정 실시양태에서, 방법은 화학식 (i) 또는 (ii)의 언스테이플드 폴리펩티드 전구체의 용액상 합성을 포함한다. 상기 언급한 대로, 용액상 합성은 폴리펩티드의 구축을 위한 공지된 기술이다. 예시적인 용액상 합성은 (1) 아미노 보호기로 N-말단에서 보호된 아미노산을 제공하는 단계; (2) 산소 보호기로 C-말단에서 보호된 아미노산을 제공하는 단계; (3) N-보호된 아미노산을 C-보호된 아미노산에 커플링하는 단계; (4) N-말단 또는 C-말단 중 하나에서 커플링 반응의 생성물을 탈보호하는 단계; 및 (5) 목적한 폴리펩티드를 수득할 때까지 단계 (3) 내지 (4)를 반복하는 단계를 포함하며, 여기서 임의의 상기 단계 각각에서 커플링된 아미노산 중 둘 이상은 하나 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄, 및 선택적으로 두 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 아미노산을 포함한다. 상기 합성의 과정 동안, 아미노산과 말단 불포화 측쇄의 배치, 아미노산의 입체화학, 말단 불포화 측쇄 길이 및 관능기, 활용된 아미노산 잔기를 포함하나 여기에 한정되지 않는 다양한 파라미터가 달라질 수 있

다.

[0350] 특정 실시양태에서, 방법은 화학식 (i) 또는 (ii)의 언스테이플드 폴리펩티드 전구체의 고체상 합성을 포함한다. 상술된 대로, 고체상 합성은 폴리펩티드 구축을 위한 공지된 기술이다. 예시적인 고체상 합성은 (1) 수지-결합 아미노산을 제공하는 단계; (2) 수지 결합 아미노산을 탈보호하는 단계; (3) 아미노산을 탈보호된 수지-결합 아미노산에 커플링하는 단계; (4) 목적인 펩티드를 수득할 때까지 단계 (3)을 반복하는 단계를 포함하며, 여기서, 임의의 상기 단계 각각에서 커플링된 아미노산 중 둘 이상은 하나 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄, 및 선택적으로 두 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 아미노산을 포함한다. 상기 합성의 과정 동안, 아미노산과 말단 불포화 측쇄의 배치, 아미노산의 입체화학, 말단 불포화 측쇄 길이 및 관능기, 활용된 아미노산 잔기를 포함하나 여기에 한정되지 않는 다양한 파라미터가 달라질 수 있다.

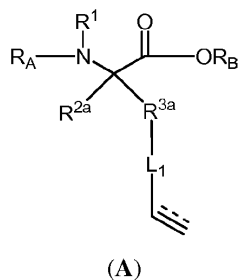
[0351] 목적인 폴리펩티드가 합성된 후, 화학식 (i) 또는 (ii)의 폴리펩티드를 특정 측매와 접촉시켜 스테이플링, 또는 다중 스테이플링을 촉진하고, 화학식 (I) 또는 (VI)의 폴리펩티드를 제공한다. 예를 들어, 수지-결합 폴리펩티드는 측매와 접촉하여 스테이플링을 촉진시킬 수 있거나, 우선 수지에서 절단된 다음 측매와 접촉하여 스테이플링을 촉진시킬 수 있다. 그래서 근위 말단 불포화 측쇄를 제공하기 위해, 하나 내지 두 개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 아미노산이 폴리펩티드 사슬에 도입된다. 이러한 근위 말단 불포화 측쇄는 폴리펩티드의 임의의 주어진 입체형태에서 서로 폴리펩티드 사슬의 동일한 면 또는 동일한 측면에 있을 수 있다. 측매로 처리하면, 이러한 근위 측쇄는 스테이플링을 통해 서로 반응하여 입체형태적으로 안정한 폴리펩티드를 제공한다. 특정 실시양태에서, 근위 말단 불포화 측쇄가 배열되어 얻어진 스테이플은 본 발명의 스테이플드 폴리펩티드의 생물학적/치료적 활성을 방해하지 않는다.

[0352] 본 발명 폴리펩티드의 스테이플링 이후, 방법은 추가적인 합성 변형(들)을 더 포함할 수 있다. 스테이플드 또는 스티치드 폴리펩티드에 대한 화학적 또는 생물학적 변형이 행해질 수 있다. 특정 실시양태에서, 변형은 폴리펩티드의 Alloc 잔기에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 변형은 스테이플드 펩티드의 Alloc 잔기로부터 CO₂를 압출한다. 특정 실시양태에서, CO₂ 압출은 팔라듐 측매의 존재하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, CO₂ 압출은 Pd(PPh₃)₄의 존재하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 약 10-80 몰%의 팔라듐 측매가 CO₂ 압출에 사용된다. 특정 실시양태에서, 약 20-40 몰%의 팔라듐 측매가 CO₂ 압출에 사용된다.

[0353] 특정 실시양태에서, 스테이플드 또는 스티치드 펩티드의 추가 변형은 복분해 반응에서 제공된 이중 결합에 친핵성 또는 친전자성 첨가, 산화, 환원을 포함하여 합성적으로 변형된 폴리펩티드를 제공한다. 다른 변형은 스테이플드 폴리펩티드의 접합, 또는 스테이플드 폴리펩티드를 치료 활성제, 표지 또는 진단제로 스테이플드 폴리펩티드 스캐폴드의 어디든지, 예컨대, 스테이플드 폴리펩티드의 N-말단, 스테이플드 폴리펩티드의 C-말단, 스테이플드 폴리펩티드의 아미노산 측쇄, 또는 하나 이상의 변형된 또는 변형되지 않은 스테이플드 부위(즉, 스테이플에)에서 합성적으로 변형하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 펩티드 또는 치료 활성제의 세포, 조직 또는 장기에 전달하는데 유용할 수 있다. 이러한 변형은, 특정 실시양태에서, 특정 유형의 세포 또는 조직에 대한 표적화를 고려할 수 있다.

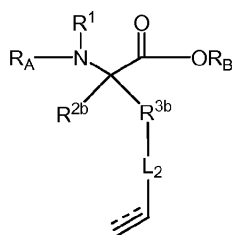
[0354] 한 측면에서, 다음의 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 폴리펩티드, 또는 그의 염을 만드는 방법이 제공된다.

[0355] (i) 화학식 (A)의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;



[0356]

[0357] (ii) 화학식 (B)의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;

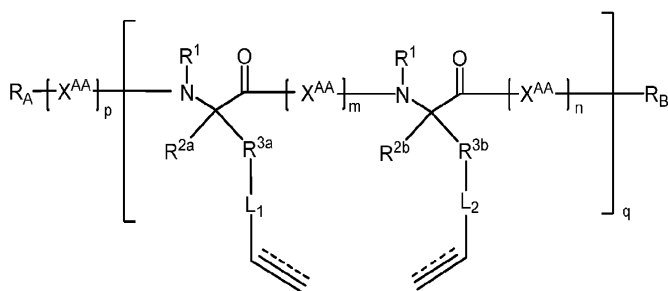


(B)

[0358]

[0359] (iii) 하나 이상의 추가 아미노산을 제공하는 단계;

[0360] (iv) 화학식 (A) 및 (B), 및 임의로 단계 (iii)의 아미노산을 커플링하여 화학식 (i)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계.

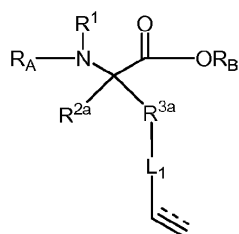


(i)

[0361]

[0362] 또 다른 측면에서, 다음의 단계를 포함하는, 화학식 (VI)의 폴리펩티드, 또는 그의 염을 제조하는 방법이 제공된다.

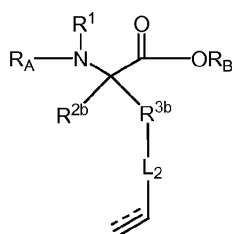
[0363] (i) 화학식 (A)의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;



(A)

[0364]

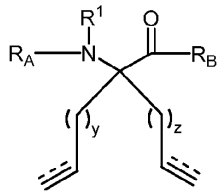
[0365] (ii) 화학식 (B)의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;



(B)

[0366]

[0367] (iii) 화학식 (C)의 아미노산 또는 그의 염을 제공하는 단계;

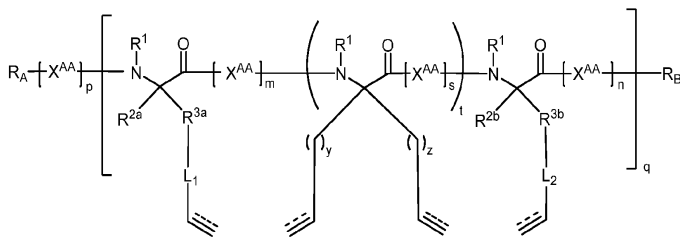


(C)

[0368]

[0369] (iv) 하나 이상의 아미노산을 제공하는 단계; 및

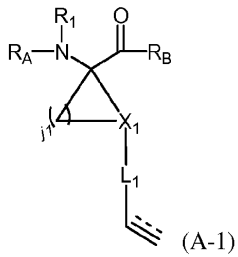
[0370] (v) (A), (B) 및 (C), 및 임의로 단계 (iv)의 아미노산을 커플링하여 화학식 (ii)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계.



(ii)

[0371]

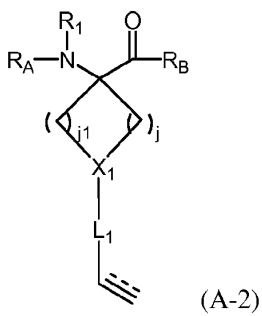
[0372] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-1) 또는 그의 염이다.



(A-1)

[0373]

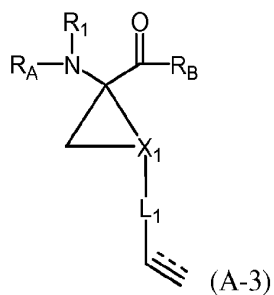
[0374] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-2) 또는 그의 염이다.



(A-2)

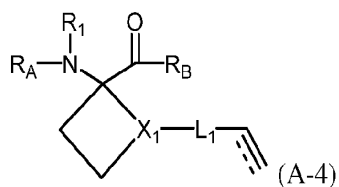
[0375]

[0376] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-3) 또는 그의 염이다.



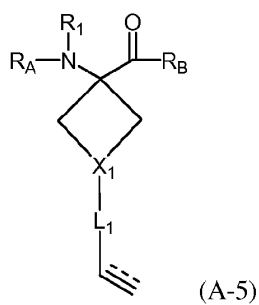
[0377]

[0378] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-4) 또는 그의 염이다.



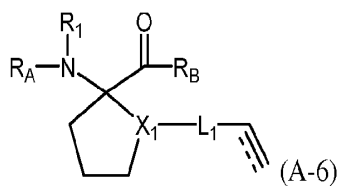
[0379]

[0380] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-5) 또는 그의 염이다.



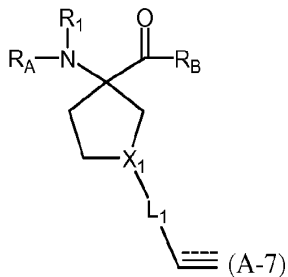
[0381]

[0382] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-6) 또는 그의 염이다.



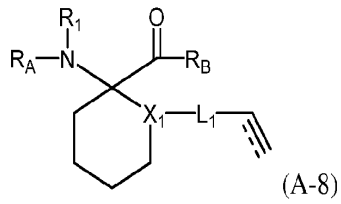
[0383]

[0384] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-7) 또는 그의 염이다.



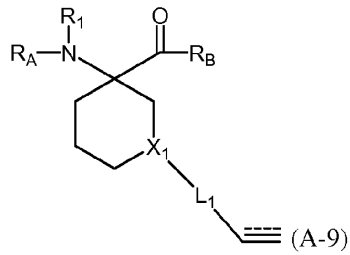
[0385]

[0386] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-8) 또는 그의 염이다.



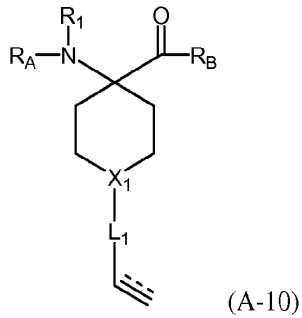
[0387]

[0388] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-9) 또는 그의 염이다.



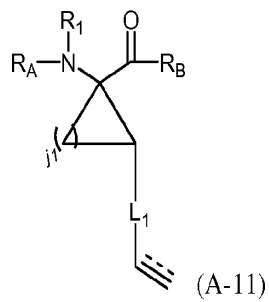
[0389]

[0390] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-10) 또는 그의 염이다.



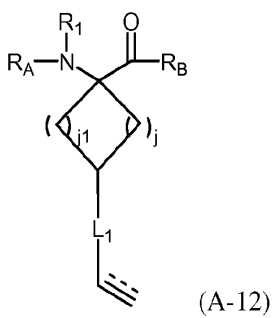
[0391]

[0392] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-11) 또는 그의 염이다.



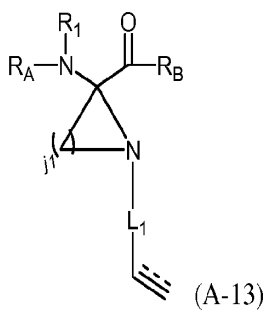
[0393]

[0394] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-12) 또는 그의 염이다.

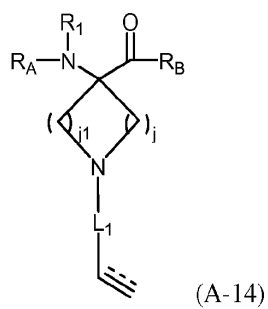


[0395]

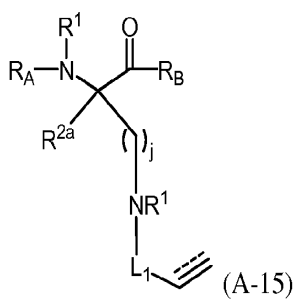
[0396] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-13) 또는 그의 염이다.



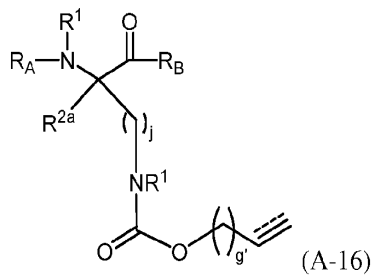
[0397] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-14) 또는 그의 염이다.



[0399] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-15) 또는 그의 염이다.

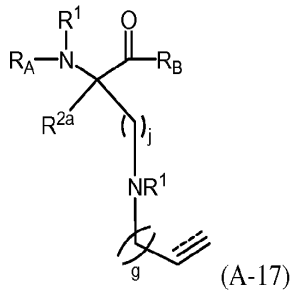


[0401] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-16) 또는 그의 염이다.

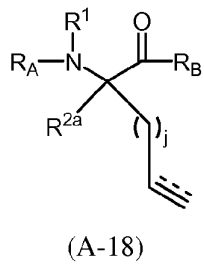


[0403]

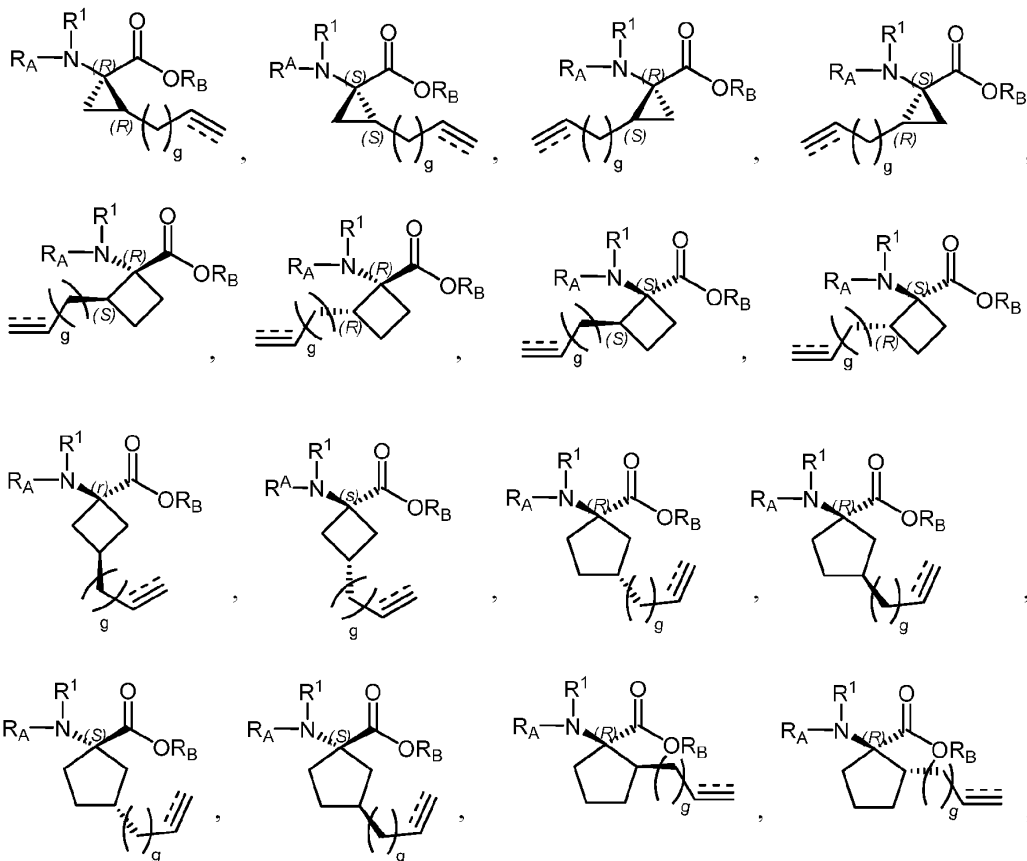
[0404] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-17) 또는 그의 염이다.

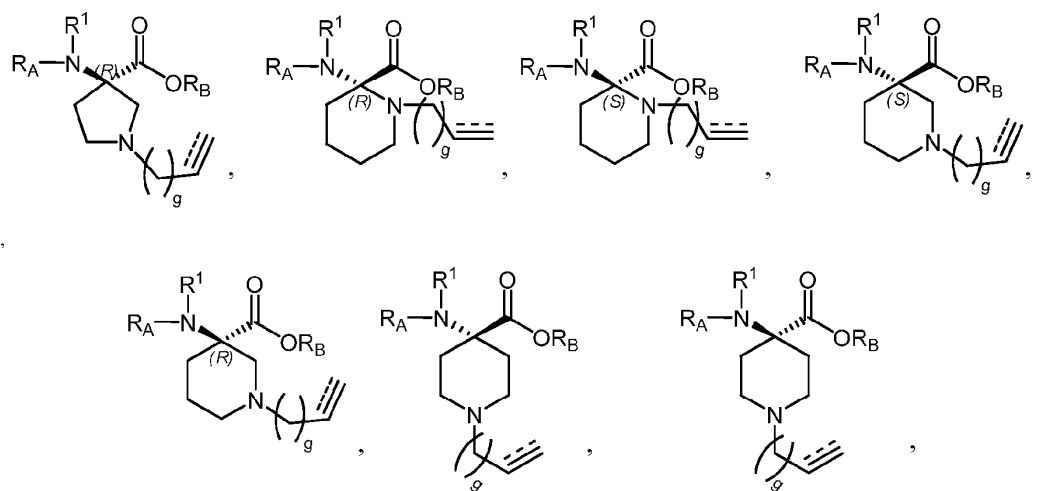
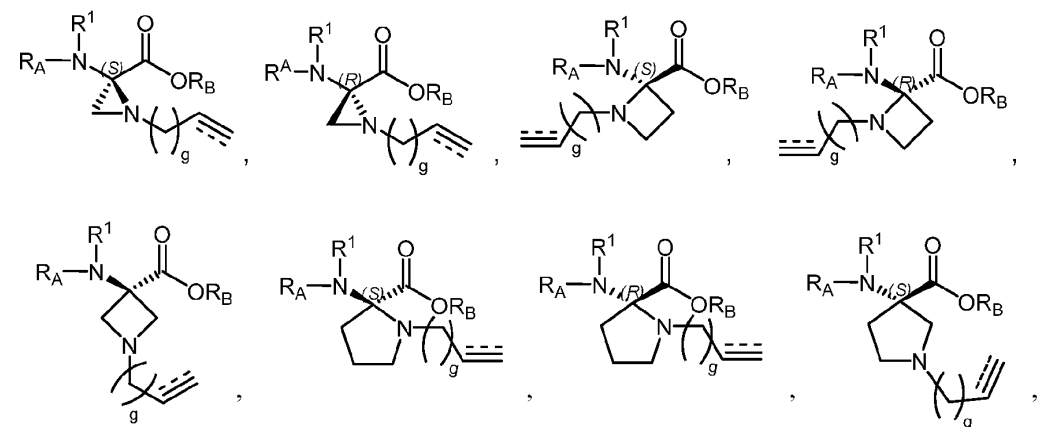
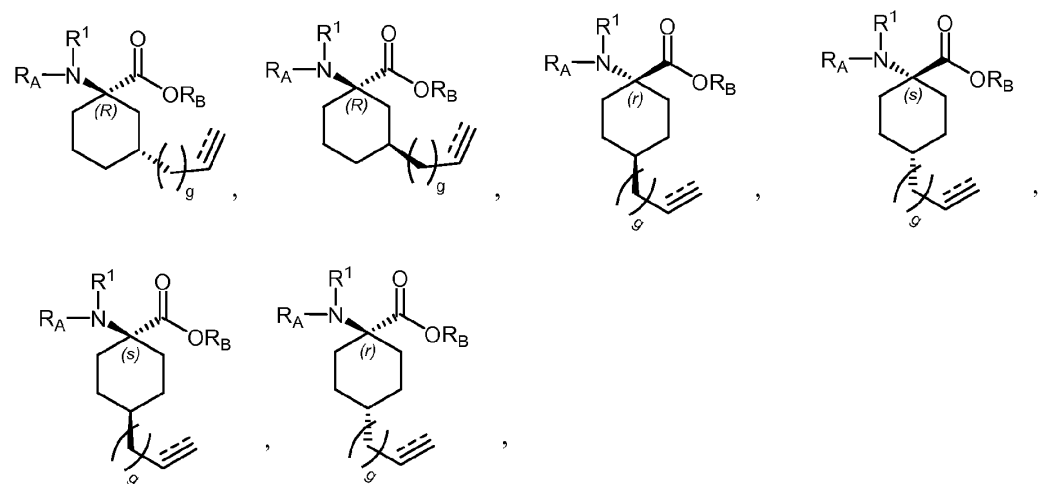
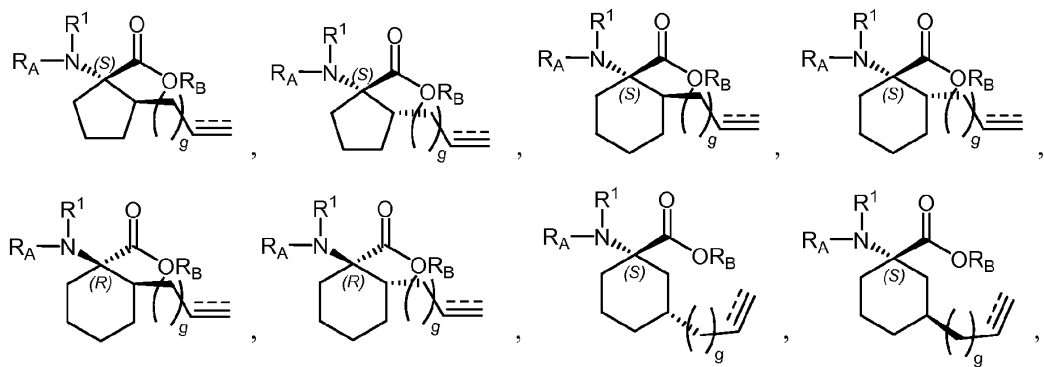


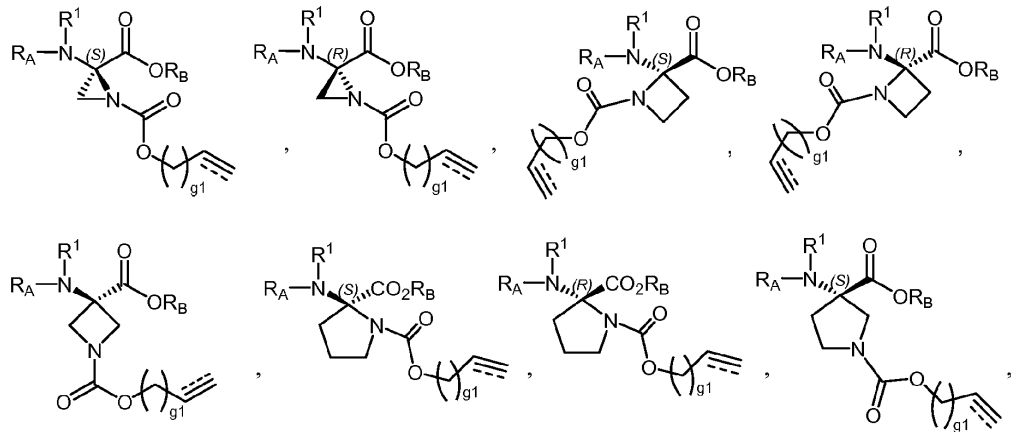
[0405] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 화학식 (A-18) 또는 그의 염이다.



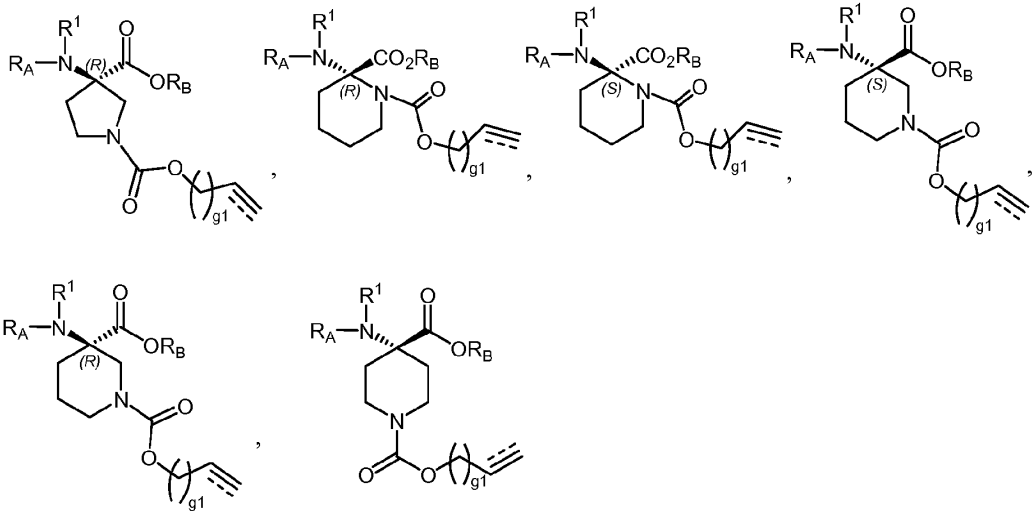
[0408] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기 물질 및 그의 염으로 이루어진 군에서 선택된다.







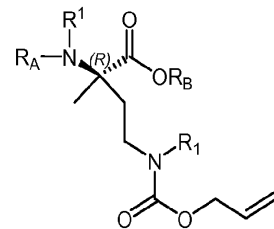
[0415]



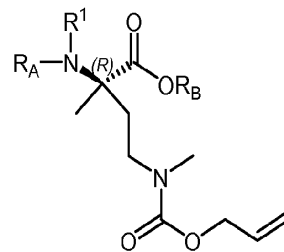
[0416]

[0417] 식 중, 각각의 g 또는 g_1 은 본원에서 정의된 대로이다.

[0418] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

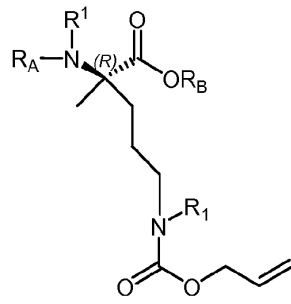


특정 실시양태에



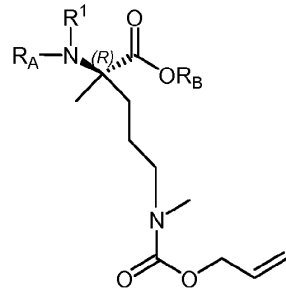
서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식



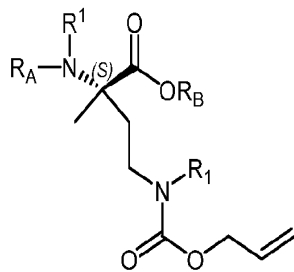
(A)의 아미노산은 하기의 화학식이다: .

특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산



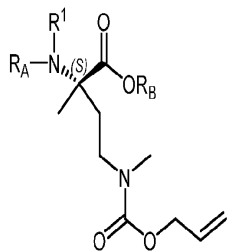
은 하기의 화학식이다: .

특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학

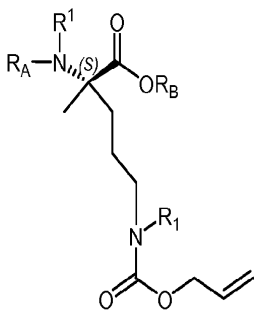


식이다: .

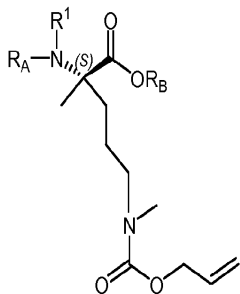
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



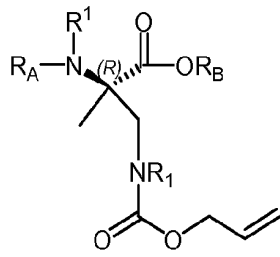
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



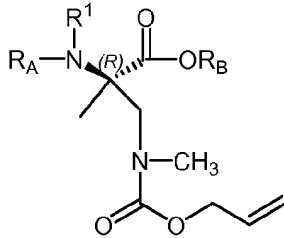
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



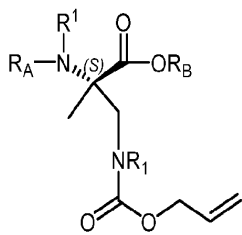
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



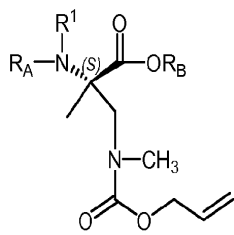
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



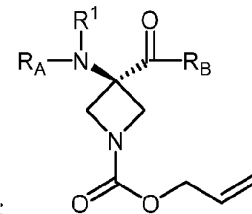
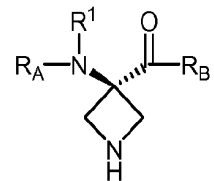
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



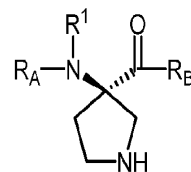
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다: ;

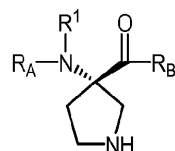
특정

실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

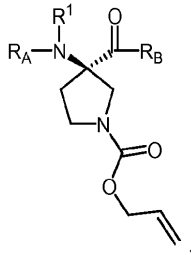


특정 실시양태에서, 화학식

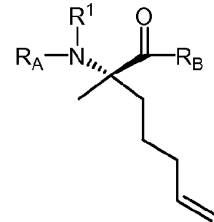
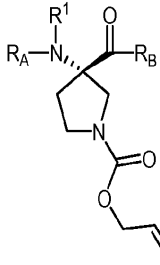
(A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



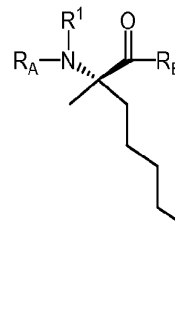
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의



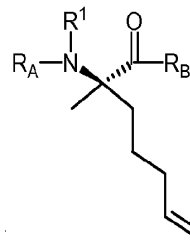
화학식이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



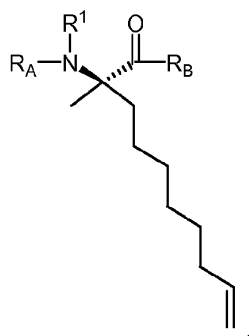
: 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다. 특



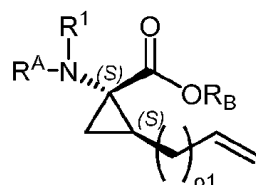
정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다. 특정 실시양태에서, 화학



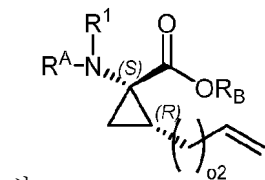
식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하



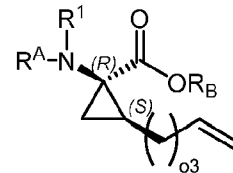
기의 화학식이다.



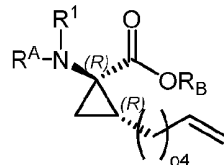
특정 실시양태에서, 화학식 (A)은 화학식 이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)은 화학



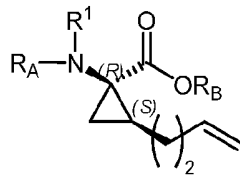
식 (A)는 화학식 (A)이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)은 화학식 (A)이다.



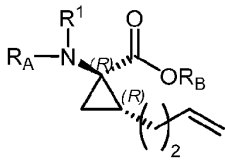
식 (A)는 화학식 (A)이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)은 화학식 (A)이다.



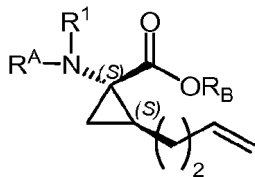
양태에서, 화학식 (A)은 화학식 (A)이다. 일반적으로 상기 사용된 대로, o1, o2, o3, o4는 본원에서 정의된 대로이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



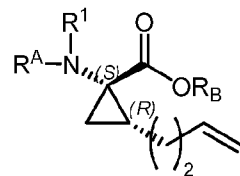
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



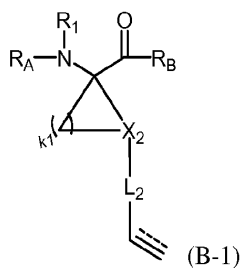
특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

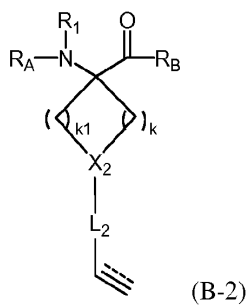


[0420] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-1) 또는 그의 염이다.



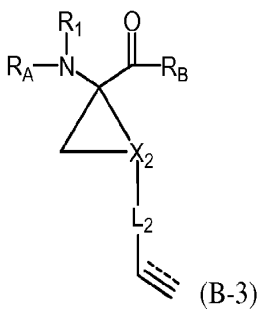
[0421]

[0422] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-2) 또는 그의 염이다.



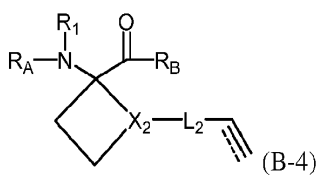
[0423]

[0424] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-3) 또는 그의 염이다.



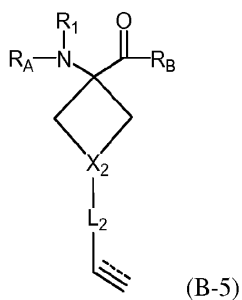
[0425]

[0426] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-4) 또는 그의 염이다.



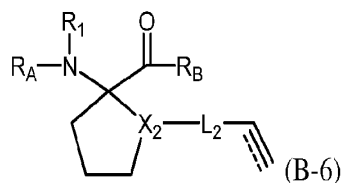
[0427]

[0428] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-5) 또는 그의 염이다.



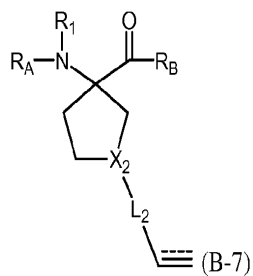
[0429]

[0430] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-6) 또는 그의 염이다.



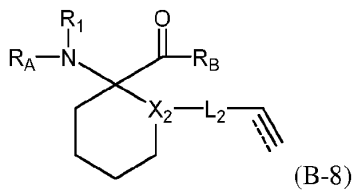
[0431]

[0432] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-7) 또는 그의 염이다.



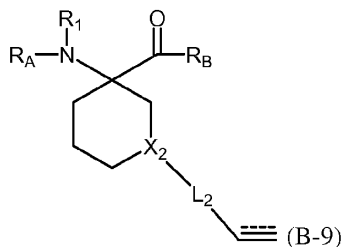
[0433]

[0434] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-8) 또는 그의 염이다.



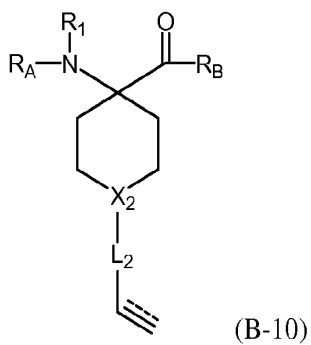
[0435]

[0436] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-9) 또는 그의 염이다.



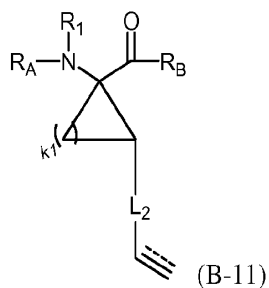
[0437]

[0438] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-10) 또는 그의 염이다.



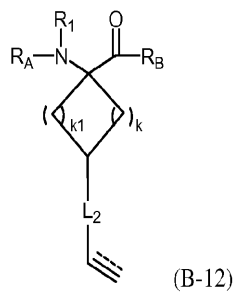
[0439]

[0440] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-11) 또는 그의 염이다.



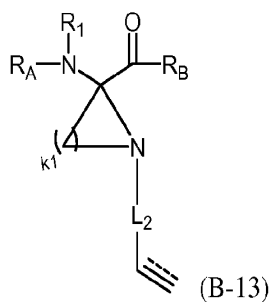
[0441]

[0442] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-12) 또는 그의 염이다.



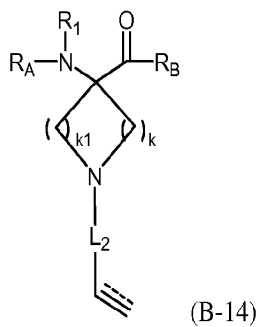
[0443]

[0444] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-13) 또는 그의 염이다.



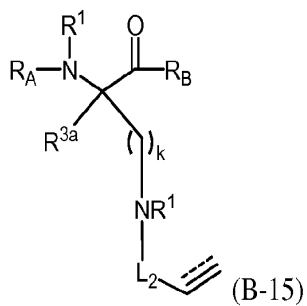
[0445]

[0446] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-14) 또는 그의 염이다.



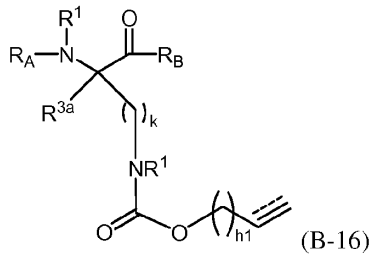
[0447]

[0448] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-15) 또는 그의 염이다.



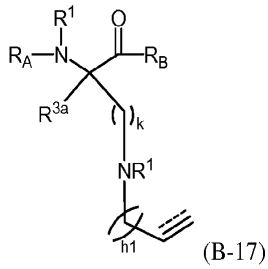
[0449]

[0450] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-16) 또는 그의 염이다.



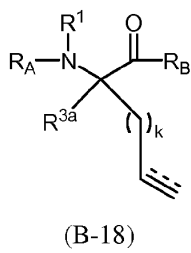
[0451]

[0452] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-17) 또는 그의 염이다.



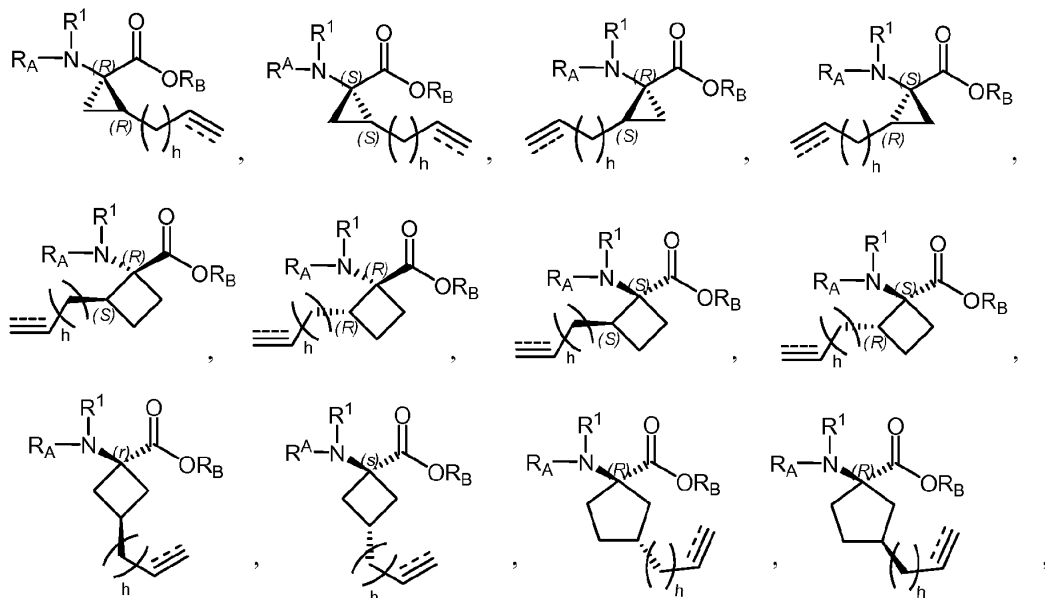
[0453]

[0454] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 화학식 (B-18) 또는 그의 염이다.

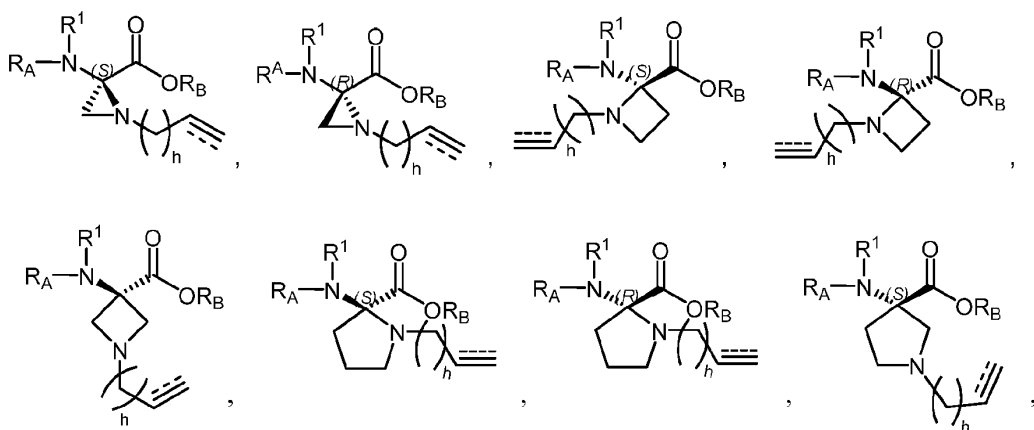
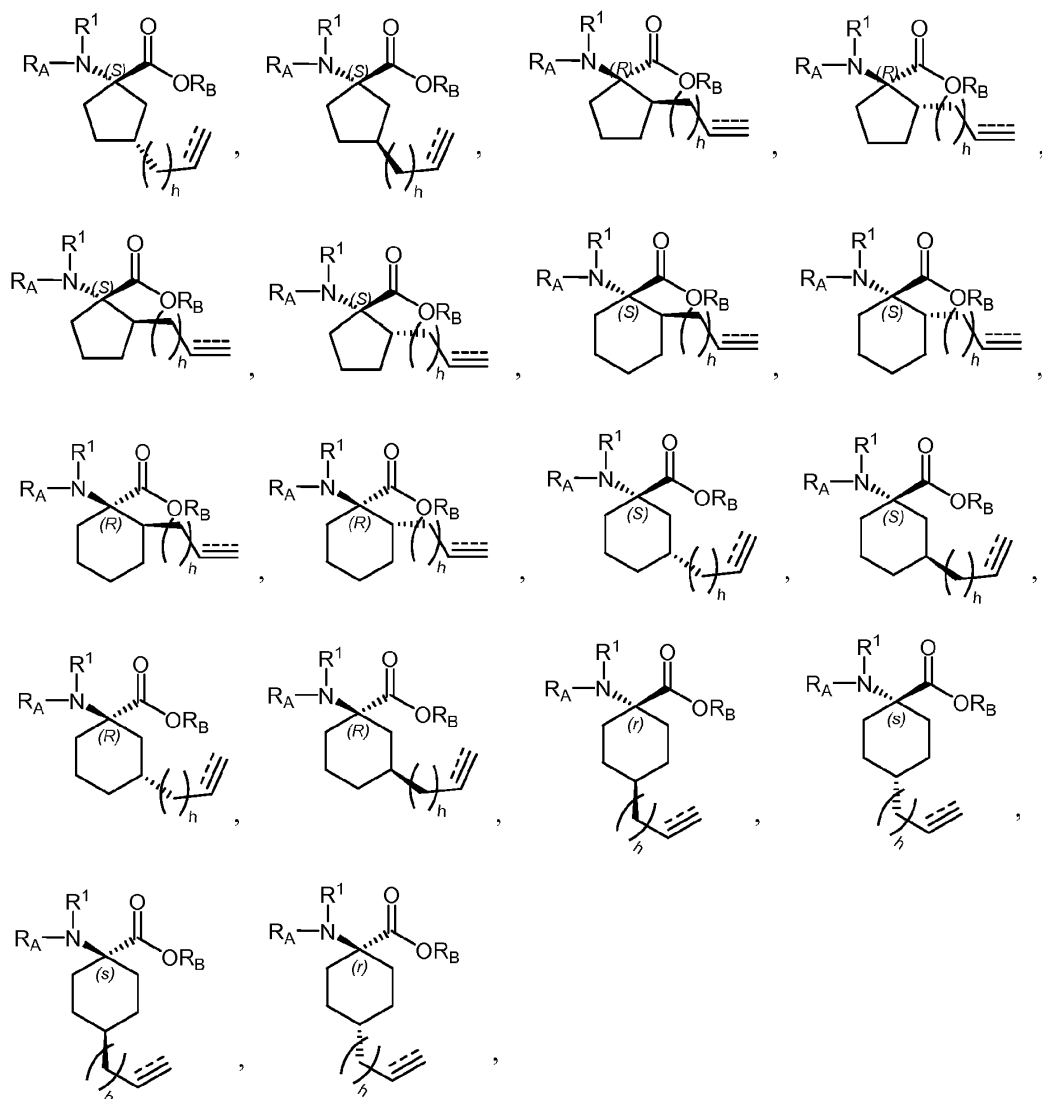


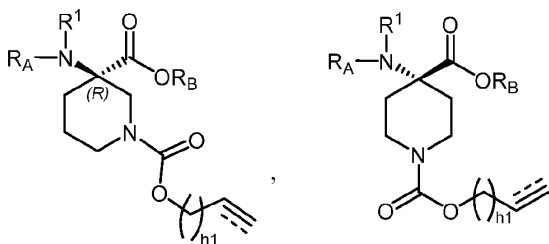
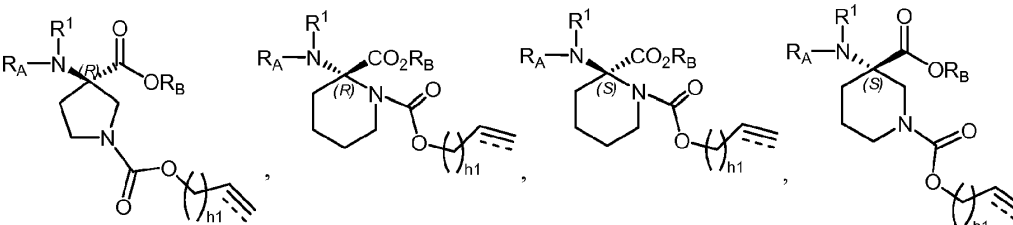
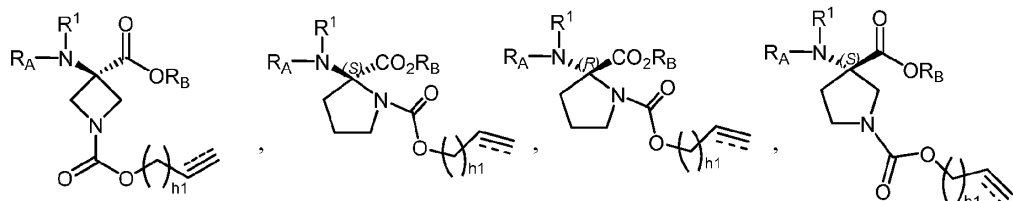
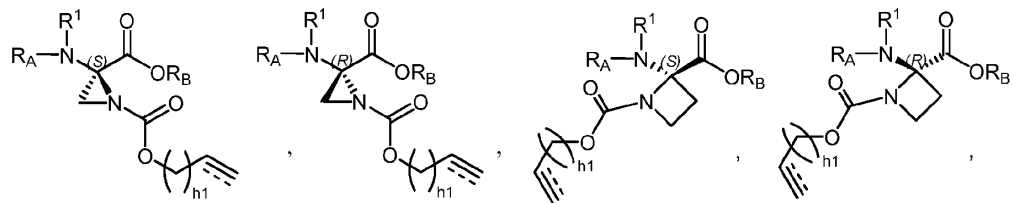
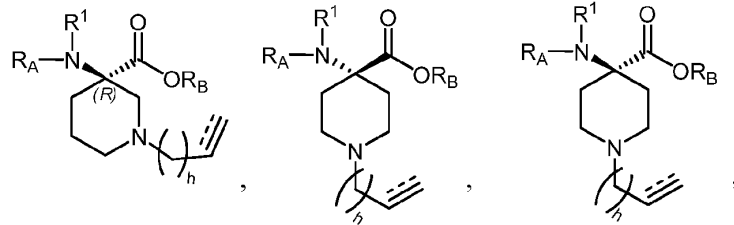
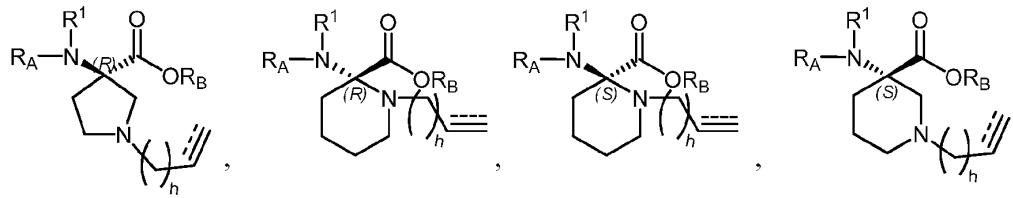
[0455]

[0456] 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 다음의 구조 및 또는 그의 염 중 하나이다.

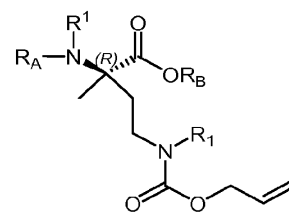


[0457]



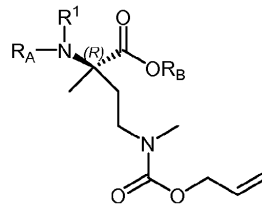


식 중, h 및 h₁은 본원에서 정의된 대로이다.



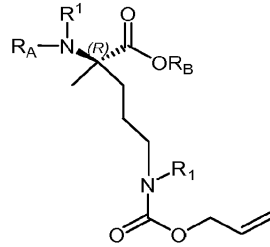
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

특정 실시양태



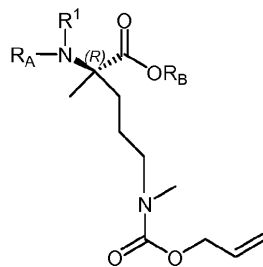
에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식



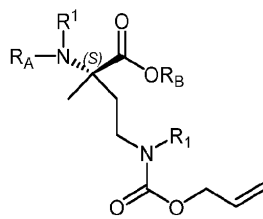
(B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은



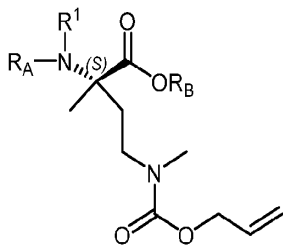
하기의 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이

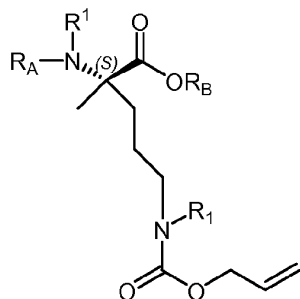


다:

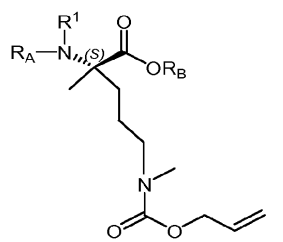
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



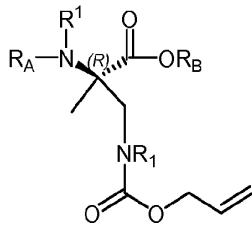
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



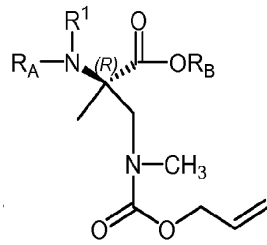
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



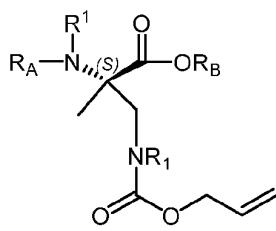
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



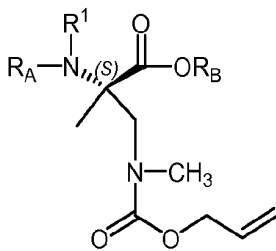
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



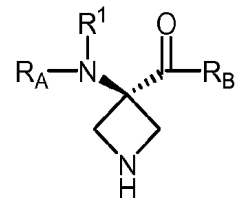
이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



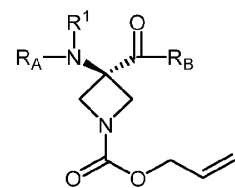
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



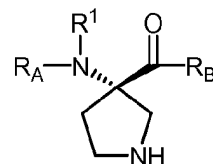
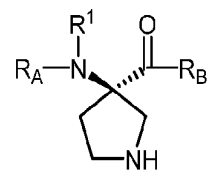
특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

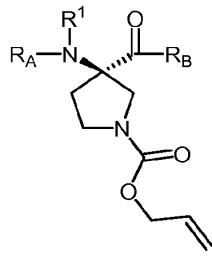


특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

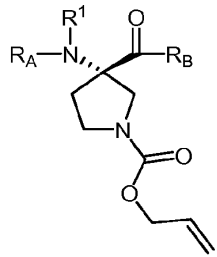


특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

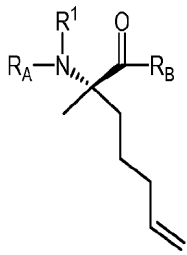
특정 실시양태에서, 화



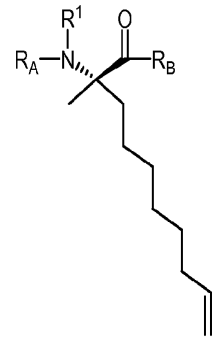
화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다: . 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은



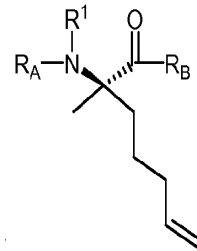
하기의 화학식이다: . 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



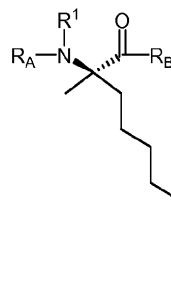
. 특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



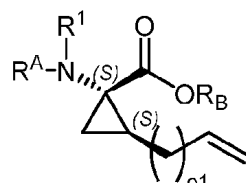
특



정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다: . 특정 실시양태에서, 화학

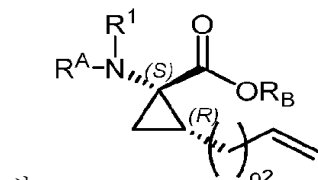


식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다: 이다.

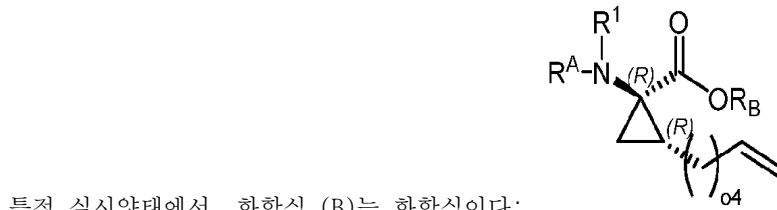
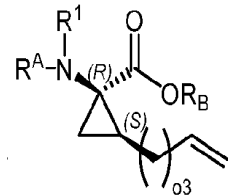


특정 실시양태에서, 화학식 (B)는 화학식 이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (B)는 화학

[0466]

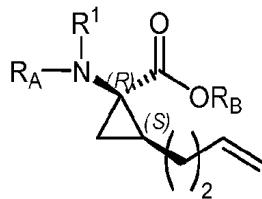


식이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (B)는 하기의 화학식이다:



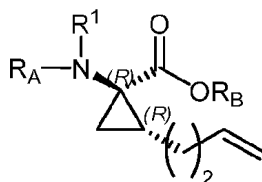
특정 실시양태에서, 화학식 (B)는 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미



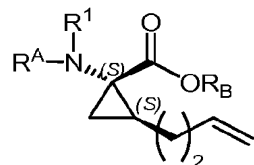
노산은 하기의 화학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화

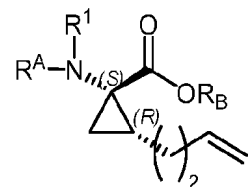


학식이다:

특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:

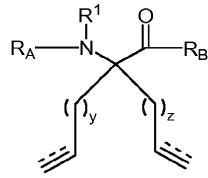


특정 실시양태에서, 화학식 (B)의 아미노산은 하기의 화학식이다:



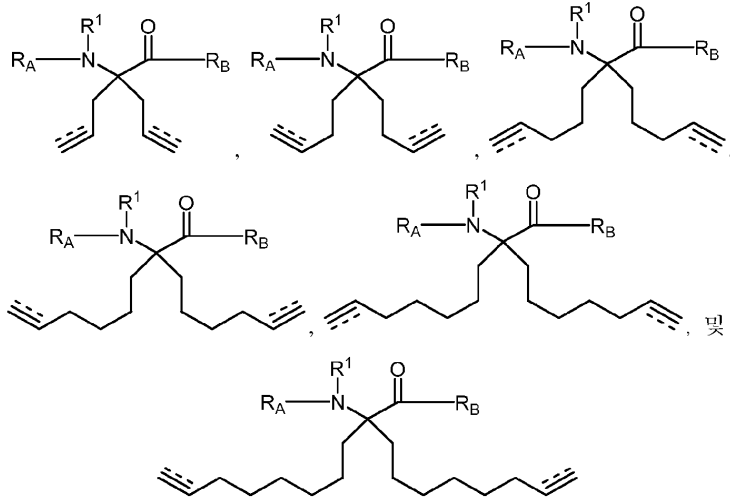
[0467] 본원에서 사용된 바와 같이, 각각의 경우의 o1, o2, o3, 및 o4는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, o1은 0이다. 특정 실시양태에서, o1은 1이다. 특정 실시양태에서, o1은 2이다. 특정 실시양태에서, o1은 3이다. 특정 실시양태에서, o1은 4이다. 특정 실시양태에서, o1은 5이다. 특정 실시양태에서, o1은 6이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 각각의 경우의 o2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, o2는 0이다. 특정 실시양태에서, o2는 1이다. 특정 실시양태에서, o2는 2이다. 특정 실시양태에서, o2는 3이다. 특정 실시양태에서, o2는 4이다. 특정 실시양태에서, o2는 5이다. 특정 실시양태에서, o2는 6이다. 특정 실시양태에서, o3은 0이다. 특정 실시양태에서, o3은 1이다. 특정 실시양태에서, o3은 2이다. 특정 실시양태에서, o3은 3이다. 특정 실시양태에서, o3은 4이다. 특정 실시양태에서, o3은 5이다. 특정 실시양태에서, o3은 6이다. 특정 실시양태에서, o4는 0이다. 특정 실시양태에서, o4는 1이다. 특정 실시양태에서, o4는 2이다. 특정 실시양태에서, o4는 3이다. 특정 실시양태에서, o4는 4이다. 특정 실시양태에서, o4는 5이다. 특정 실시양태에서, o4는 6이다.

[0468] 특정 실시양태에서, 임의의 아미노산은 하기 화학식 (C) 또는 그의 염이다.



[0469] (C-1) (식 중, R^1 , R^A , R^B , y , 및 z 는 본원에서 정의된 바와 같음)

[0470] 특정 실시양태에서, 화학식 (C)의 임의의 아미노산은,



[0471] 및 그의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0472] 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+3$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+4$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+5$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+6$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+7$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+8$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+9$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+10$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (A)는 위치 i 에 있고 화학식 (B)는 위치 $i+11$ 에 있어 스테이플형 펩티드를 형성한다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (A)의 아미노산 알파-탄소는 위치 i 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (A)의 아미노산 알파-탄소는 위치 i 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+3$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+3$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+4$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+4$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+5$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+5$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+6$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+6$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+7$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+7$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+8$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+8$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+9$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+9$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+10$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+10$ 에 있다. 특정 실시양태에서, R 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+11$ 에 있다. 특정 실시양태에서, S 키랄성을 갖는 화학식 (B)의 아미노산 알파-탄소는 위치 $i+11$ 에 있다.

[0473] 본원에서 사용되는 바와 같은, (iv)의 어구 "하나 이상의 아미노산을 제공하는 단계"란, 본원에서 정의된 바와

같은 하나 이상의 천연 또는 비천연 아미노산을 제공하는 것을 의미한다. 상기 합성 방법은 폴리펩티드 화학식 (I)을 생성하기 위해 임의 및 모든 공지된 아미노산을 적용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 합성 방법에 의해 적용가능한 아미노산은 본원에 정의되고 기재되어 있다.

[0474] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 (A), (B), 및 (C)로부터 하나 이상의 구조적으로 상이한 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 적어도 2개의 구조적으로 상이한 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 적어도 3개의 구조적으로 상이한 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 적어도 4개의 구조적으로 상이한 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 적어도 5개의 구조적으로 상이한 아미노산을 제공한다. 상이한 아미노산은 상이한 2차 구조를 형성하기 위한 상이한 경향을 갖는다. 예를 들어, 메티오닌 (M), 알라닌 (A), 류신 (L), 글루타메이트 (E), 및 리신 (K)은 모두 특히 높은 알파-나선 형성 경향을 갖는다. 반대로, 프롤린 (P) 및 글리신 (G)은 알파-나선 분열자이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 하나 이상의 아미노산이란, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린으로부터 선택되는 기를 의미한다.

[0475] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 "하나 이상의 아미노산"은 디펩티드 또는 폴리펩티드이다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 디펩티드를 제공하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 폴리펩티드를 제공하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 4개의 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 5개의 아미노산을 포함한다.

[0476] 특정 실시양태에서, 커플링 단계 (v)는 커플링 시약의 사용을 포함한다. 예시적인 커플링 시약은, 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 브로모-트리스-피콜리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBroP), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDC), N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt), 1-히드록시-7-벤조트리아졸 (HOBt), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트 (HCTU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TATU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)우라늄 테트라플루오로보레이트 (TDBTU), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), 및 0-(N-숙신이미딜)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트 (TSTU))를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0477] 특정 실시양태에서, 커플링 단계 (v)는 염기를 포함한다. 예시적인 염기는, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 테트라부틸암모늄 히드록시드, 벤질트리메틸암모늄 히드록시드, 트리에틸벤질암모늄 히드록시드, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA), 피리딘 (Py), 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), N,N-디메틸아미노 피리딘 (DMAP), 또는 트리에틸아민(NEt₃)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0478] 특정 실시양태에서, 커플링 단계 (v)는 배지 중에서 수행된다. 배지는 배합된 반응 파트너 및 시약과 조합하여 이들 사이의 반응 진행을 용이하게 하는 용매 또는 용매 혼합물이다. 용매는 하나 이상의 반응 성분을 가용화할 수 있고 또는, 대안적으로 용매는 하나 이상의 반응 성분의 현탁을 용이하게 할 수 있다; 일반적으로, 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, and Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999] (이들 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨) 참조. 용매는 에테르, 할로젠화 탄화수소, 방향족 용매, 극성 비양성자성 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 용매는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 (THF), 디클로로메탄 (DCM), 디클로로에탄 (DCE), 아세토니트릴 (ACN), 클로로포름, 톨루엔, 벤젠, 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸설폭시드 (DMSO), N-메틸 피콜리딘 (NMP), 또는 그의 혼합물이다.

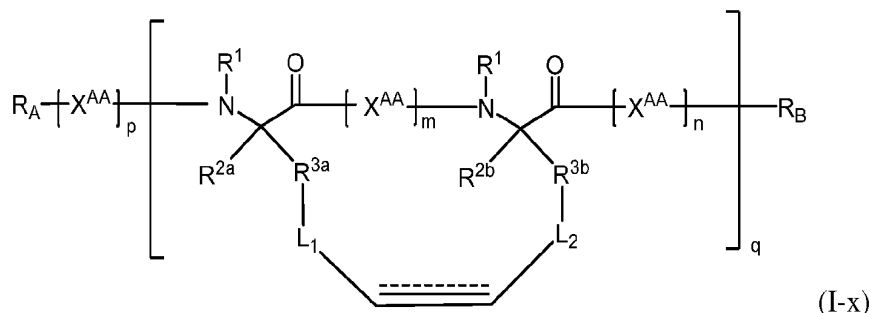
[0479] 특정 실시양태에서, 커플링 단계 (v)는 약 0℃와 약 100℃ 사이의 온도에서 수행된다.

[0480] 특정 실시양태에서, 커플링 단계 (v)는 커플링 시약, 염기, 및 배지를 포함하고, 약 0℃와 약 100℃ 사이의 온

도에서 수행된다.

[0481] 특정 실시양태에서, 방법은

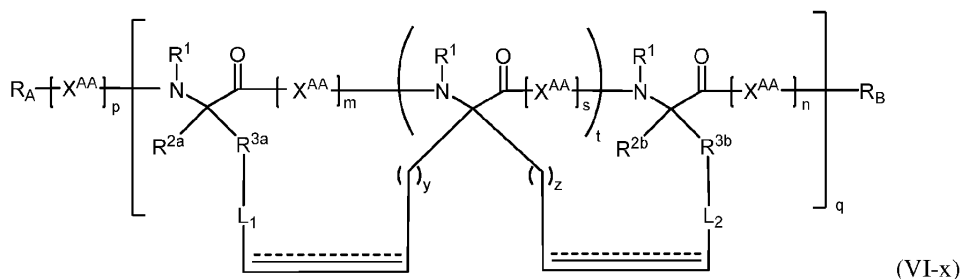
[0482] (v) 화학식 (i)의 폴리펩티드를 고리 닫힘 복분해 (RCM) 촉매로 처리하여 하기 화학식 (I-x)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.



[0483]

[0484] 특정 실시양태에서, 방법은

[0485] (vi) 화학식 (ii)의 폴리펩티드를 고리 닫힘 복분해 (RCM) 촉매로 처리하여 하기 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.



[0486]

[0487] 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 텅스텐 (W), 몰리브데넘 (Mo), 또는 루테튬 (Ru) 촉매이다. 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 루테튬 촉매이다. 적합한 올레핀 복분해 촉매의 예는 슈록(Schrock) 촉매, 그럽스(Grubbs) 촉매 제1 세대, 또는 벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테튬, 그럽스 촉매 제2 세대, 또는 벤질리덴[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴]디클로로-(트리시클로헥실포스핀)루테튬, 및 호베이다-그럽스(Hoveyda-Grubbs) 촉매 제2 세대, 또는 1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(o-이소프로폭시프-페닐메틸렌)루테튬을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 합성 방법에 의해 적용가능한 RCM 촉매는 문헌[Grubbs *et al.*, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 446-452]; 미국 특허 제5,811,515 호; 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] (이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된다.

[0488] 복분해 촉매는 중합을 촉진할 수 있는 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 촉매는 용매 또는 어찌면 고체와 같은 적합한 담체 물질과 조합되고 정제 형태로 형성될 수 있다. 임의의 이러한 담체 물질이 경화성 시스템의 다른 성분과 상용할 수 있음을 인식할 수 있을 것이다.

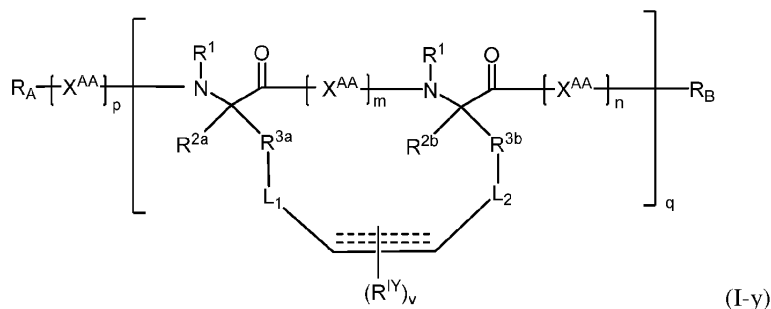
[0489] 또한 RCM 촉매 이외에, 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합 형성을 촉진할 수 있는 다른 시약이 또한 사용될 수 있음을 인식할 수 있을 것이다. 예를 들어, 이용될 수 있는 다른 반응은 팔라듐 커플링 반응, 전이 금속 촉매된 크로스 커플링 반응, 피나콜 커플링 (말단 알데히드), 히드로지르코네이션(hydrozirconation) (말단 알킨), 친핵성 첨가 반응, 및 NHK (노자키-히야마-기시(Nozaki-Hiyama-Kishi) (문헌[Furstner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12349])) 커플링 반응, 환원성 아미노화, 마이클 첨가, 시클릭 카르보네이트 알킬화 (문헌[Parrish *et al.*, *Perspectives on Alkyl Carbonates in Organic Synthesis*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 8207-8237], 에폭시드와의 친핵성 치환, 빌게로트-킨들러(Willgerodt-Kindler) 반응, 또는 후이스겐(Huisgen) 고리화첨가 (문헌[Mundy *et al.*, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2005, Wiley-Interscience, 2 Ed.])를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합 형성의 예는 도 2a 및 2b에 나타낸다. 이와 같이, 적절한 반응성 모이어티가 우선 목적하는 아미노산 내로 혼

입되고, 이어서 펩티드는 장애에 반응하여 하나 이상의 스테이플 형성에 영향을 끼친다.

[0490] 특정 실시양태에서, 스페이플링 단계는 바람직한 생산물로서 하나의 스테이플형 생산물을 생성한다. 본원에서 사용되는 "바람직한 생산물"이란, 이성질체의 혼합물 중에 주요 구성성분으로서 존재하는 하나의 구조 이성질체를 의미한다. 특정 실시양태에서, "바람직한 생산물"이란, 이성질체 혼합물 중 성분으로서 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%로 존재하는 하나의 구조 이성질체이다.

[0491] 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0492] (vii) 화학식 (I-x)의 폴리펩티드의 이중 결합을 개질시켜 화학식 (I-y)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계를 포함한다.

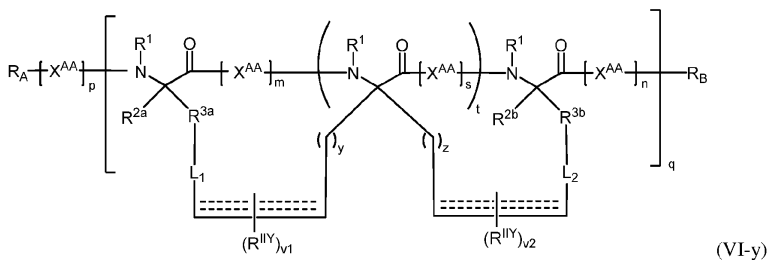


[0493]

[0494] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , 및 q 는 상기 정의된 바와 같고, R^{IV} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 알콕시, $-N(R^1)_2$, 임의로 치환된 지방족이고, v 는 0, 1, 또는 2이다.

[0495] 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0496] (vii) 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드의 이중 결합을 개질시켜 화학식 (VI-y)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계를 포함한다.



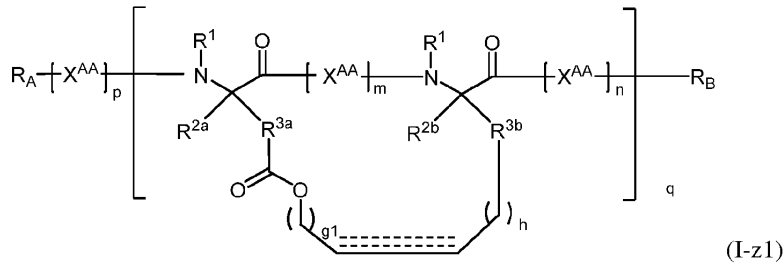
[0497]

[0498] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , 및 q 는 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같고, R^{IIV} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 알콕시, $-N(R^1)_2$, 임의로 치환된 지방족이고, v_1 및 v_2 는 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0499] 당업계의 통상의 기술자라면 광범위한 다양한 반응, 장애 및 반응성 작용제가 사용되어 이러한 변환을 촉진시킬 수 있으므로, 광범위한 다양한 반응, 장애, 및 반응성 작용제가 고려될 수 있다는 것을 인지할 것이다; 일반적으로, 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001; *Advance Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Carey and Sundberg, 3rd Edition, Plenum Press, New York, 1993; and *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999]을 참조하며, 상기 각각의 문헌의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 반응성 작용제는 이중 결합과 반응성인 임의의 작용제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 반응성 작용제는 예를 들어 수소화, 오스밀화(osmylation), 히드록실화 (모노- 또는 디-), 아미노화, 할로젠화, 고리화첨가 (예를 들어, 시클로프로판화, 아지리딘화(aziridination), 에폭시화),

옥시-수은화, 및/또는 수소화붕소 첨가(hydroboration) 반응을 통해 이중 결합과 반응하여 관능화 스테이플(staple)을 제공할 수 있다. 당업계의 통상의 기술자라면 명확하게 인지할 수 있듯이, 이러한 상기한 변환이 특정한 안정화된 구조 및 목적하는 생물학적 상호작용과 상용성인 관능기를 도입할 것이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 한 예에서, 안정화된 구조의 친수성은 히드록실 모이어티의 도입에 의해 증가될 수 있다. 당업계의 통상의 기술자라면 인식할 수 있듯이, 이러한 합성 변형이 선택되어 특정한 안정화된 구조 및 목적하는 생물학적 상호작용과 상용성인 관능기가 도입될 것이다.

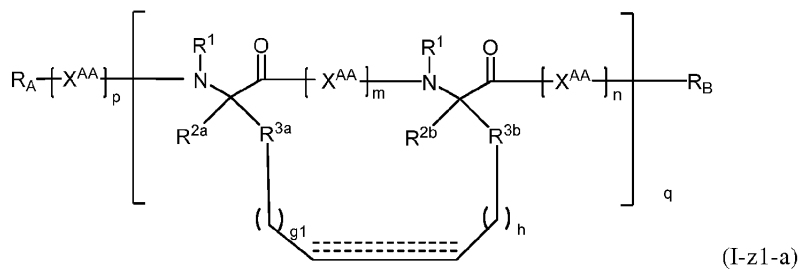
[0500] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-x)의 폴리펩티드는 화학식 (I-z1)을 갖는다.



[0501]

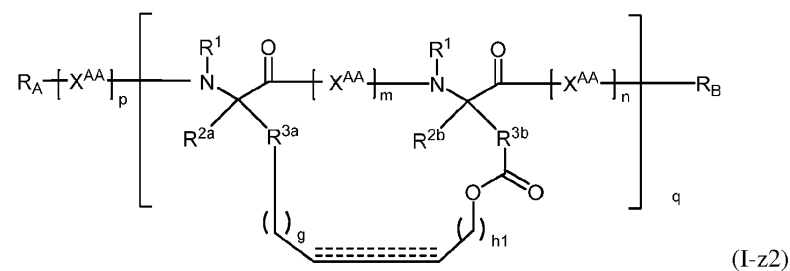
[0502] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , q , $g1$, 및 h 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 방법은 $-C(=O)O-$ 를 압출하는 단계를 추가로 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0503] (vii) 화학식 (I-z1)로부터 $-C(=O)O-$ 를 압출하여 화학식 (I-z)의 폴리펩티드를 제공하는 단계를 포함한다.



[0504]

[0505] 특정 실시양태에서, 화학식 (I-x)의 폴리펩티드는 화학식 (I-z2)를 갖는다.



[0506]

[0507] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , q , g 및 $h1$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 방법은 $-C(=O)O-$ 를 압출하는 단계를 추가로 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0515] 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0516] (vii) 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드의 이중 결합을 개질시켜 화학식 (VI-y)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[0517]

[0518] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , 및 q 는 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같고, R^{IIY} 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 알콕시, $-N(R^1)_2$, 임의로 치환된 지방족이고, v_1 및 v_2 는 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0519] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드는 화학식 (VI-z1)을 갖는다.

[0520]

[0521] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , q , s , t , g_1 , 및 h 는 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 방법은 $-C(=O)O-$ 를 압출하는 단계를 추가로 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0522] (vii) 화학식 (VI-z1)로부터 $-C(=O)O-$ 를 압출하여 화학식 (VI-z)의 폴리펩티드를 제공하는 단계를 포함한다.

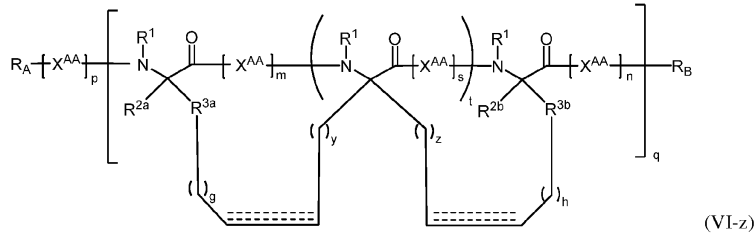
[0523]

[0524] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드는 화학식 (VI-z2)를 갖는다.

[0525]

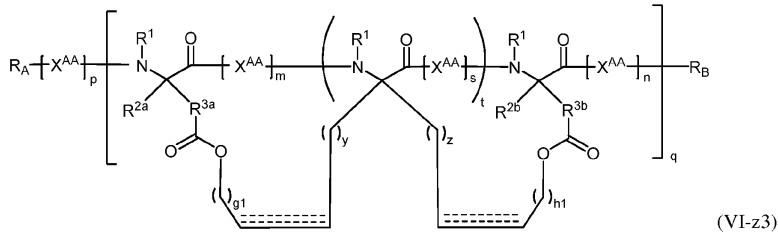
[0526] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , L_1 , L_2 , X^{AA} , p , m , n , q , s , t , g 및 h_1 는 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 방법은 $-C(=O)O-$ 를 압출하는 단계를 추가로 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

[0527] (vii) 화학식 (VI-z2)로부터 $-C(=O)O-$ 를 압출하여 화학식 (VI-z)의 폴리펩티드를 제공하는 단계를 포함한다.



[0528]

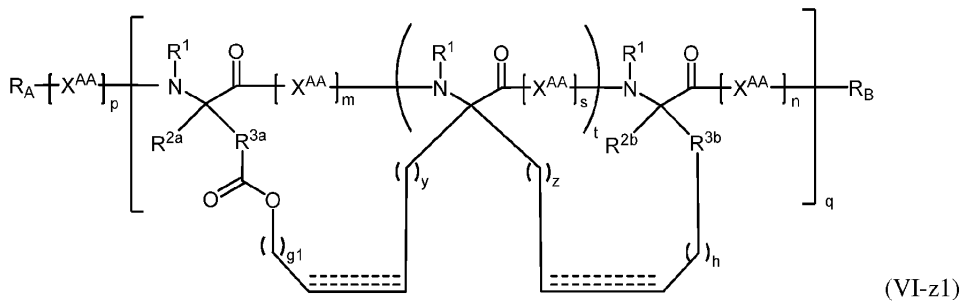
[0529] 특정 실시양태에서, 화학식 (VI-x)의 폴리펩티드는 화학식 (VI-z3)을 갖는다.



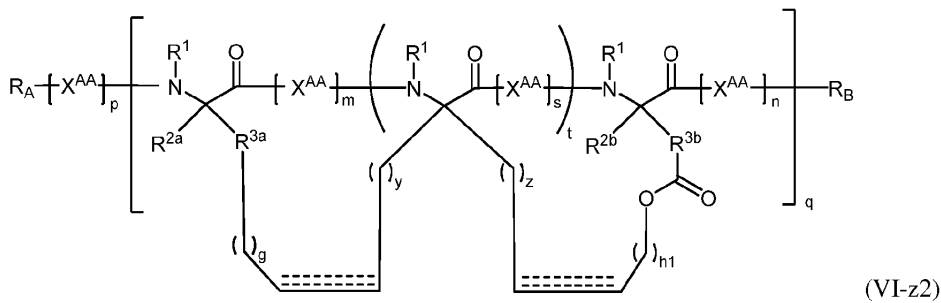
[0530]

[0531] 식 중, R_A , R_B , R^1 , R^2a , R^3a , R^2b , R^3b , L_1 , L_2 , X^{AA} , p, m, n, q, s, t, g_1 및 h_1 은 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 방법은 $-C(=O)O-$ 를 압출하는 단계를 추가로 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 추가로

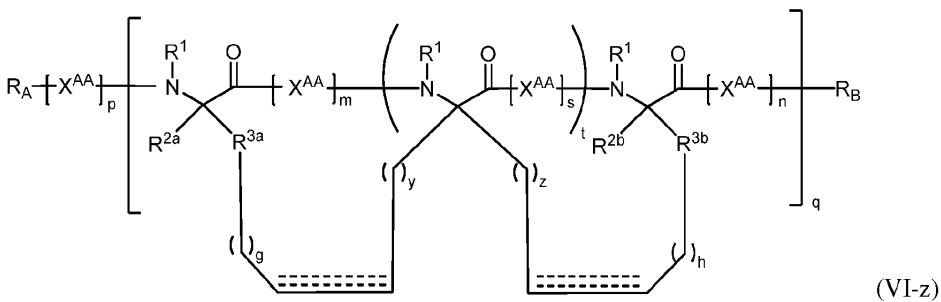
[0532] (vii) 화학식 (VI-z3)으로부터 $-C(=O)O-$ 를 압출하여 화학식 (VI-z1), 화학식 (VI-z2), 또는 화학식 (VI-z)의 폴리펩티드, 또는 이들의 혼합물을 제공하는 단계를 포함한다.



및/또는



및/또는



[0533]

- [0534] 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출하기 위한 촉매는 팔라듐 (Pd) 촉매이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출하기 위한 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$ 이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 루테튬 촉매이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 $[Cp^*RuCl]_4$, bpy를 갖는 $[Cp^*RuCl]_4$, 또는 TMEDA를 갖는 $[Cp^*RuCl]_4$ 이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 전이 금속 촉매이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 $[Ir(COD)Cl]_2$ 또는 $Ni[P(OEt)_3]_4$ 이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 VI족 금속 촉매이다. 특정 실시양태에서, $-C(=O)O-$ 를 압출시키기 위한 촉매는 $Mo(CO)_6-dppe$ 이다. (문헌[Chemical Reviews, (2011), 111, 1846-1913; Tet. Lett., 2007, 48(40). 7084-7098; Chemistry Letters, (1984), 1721-1724; Synlett, (2005), 18, 2759-2762] 참조).
- [0535] 특정 실시양태에서, 스테이플링 방법은 도 2a 및 2b에 열거된 어느 하나일 수 있다.
- [0536] 또 다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 본 발명의 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 활성화시킨 후, 치료 활성제와 접합시켜 치료 활성제와 접합된 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 제공하는 것을 포함한다.
- [0537] 또한, 또 다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 표지(label)로 처리하여 표지와 접합된 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 제공하는 것을 포함한다.
- [0538] 또 다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 진단제로 처리하여 진단제에 접합된 화학식 (I) 또는 화학식 (VI)의 폴리펩티드를 제공하는 것을 포함한다.
- [0539] 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 실체가 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 정전기 상호작용을 포함한다. 간접적 공유 상호작용은 2개의 실체가 임의로 링커 기를 통해 공유 연결된 경우이다.
- [0540] 작용제 (예를 들어, 표지, 진단제, 치료 활성제)를 본 발명의 폴리펩티드에 접합시키는 것은 다양한 여러가지 방식으로 이루어질 수 있다. 작용제는 스테이플링 부위에서 폴리펩티드에 또는 폴리펩티드 쇠의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 공유 접합될 수 있다. 대안적으로, 작용제는 스테이플링 부위에서 폴리펩티드에 또는 폴리펩티드 쇠의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 비공유 접합될 수 있다. 간접 공유 접합은 하나 이상의 공유 결합에 의한 것이다. 간접 비공유 접합은 하나 이상의 비공유 결합에 의한 것이다. 접합은 또한 비-공유 및 공유결합력/결합의 조합을 통한 것일 수 있다. 작용제는 또한 공유 또는 비-공유 연결기를 통해 접합될 수 있다.
- [0541] 치료 활성제, 표지, 및/또는 진단제를 본 발명의 폴리펩티드에 접합시키는 데 임의의 결합이 사용될 수 있다. 이러한 결합은 아마이드 연결, 에스테르 연결, 디설피드 연결, 탄소-탄소 결합, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 히드라지드 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합은 생리학적 장애 하에 분열가능하다 (예를 들어, 효소 분열, 높은 또는 낮은 pH, 열, 광, 초음파, X-선을 사용한 분열). 그러나, 일부 실시양태에서, 결합은 분열되지 않는다.
- [0542] 또한, 당업계의 통상의 기술자라면 상기한 합성 방법이 본 발명의 폴리펩티드의 조합 합성에 적용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 조합 합성 기술은 용액에 적용될 수 있지만, 조합 기술은 스플릿-앤드-풀(split-and-pool) 기술을 사용하여 고체 상에서 수행되는 것이 보다 전형적이다. 조합 합성의 기간 동안, 비제한적으로 말단 불포화 측쇄를 갖는 아미노산의 배치, 아미노산의 입체화학, 말단 불포화 측쇄 길이 및 관능기 및 사용되는 아미노산 잔기를 비롯한 다양한 파라미터가 변할 수 있다.
- [0543] 사용 및 치료 방법
- [0544] 본 발명은 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0545] 본 발명은 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드 또는 그의 염을 복용하도록 지시하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0546] 본 발명은 또한 장애를 치료하는 데 사용되는, 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 또는 그의 염을 제공한다.
- [0547] 본원에서 사용되는, "질환" 또는 "장애"는 통용된다.

- [0548] 투여가 고려되는 "대상체(subject)"는 인간 (즉, 임의의 연령대, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들면, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)의 남성 또는 여성) 및/또는 기타 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개), 조류(예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 및/또는 칠면조), 파충류, 양서류, 및 어류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물이다. 비-인간 동물은 남성 또는 여성일 수 있고, 성장의 임의의 단계에 있을 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.
- [0549] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 대상체가 장애로 고통을 받고 있는 동안 발생하며 장애의 괴로움을 줄이거나 장애의 진행을 지연시키거나 또는 더디게 하는 작용 ("치료적 치료")을 의미하며, 또한, 대상체가 장애로 고통을 받기 시작하기 전에 발생하며 장애의 괴로움을 억제하거나 또는 줄이는 작용 ("예방적 치료")을 의미한다.
- [0550] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응(즉, 장애를 치료하는 것)을 끌어내기에 충분한 양을 의미한다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되고 있는 장애, 투여 방식, 및 나이, 건강, 및 대상체와 같은 이러한 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 치료 및 예방적 치료를 망라한다(encompass).
- [0551] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 장애의 치료 시 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은, 단독으로 또는 장애의 치료에 있어 치료적 이익을 제공하는 기타 요법과 조합한 경우의 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 요법 전반을 개선하거나, 장애의 증상 또는 원인을 감소시키거나 피하고, 또는 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 망라할 수 있다.
- [0552] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 장애, 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은, 단독으로 또는 장애 예방에 있어서 예방적 이익을 제공하는 기타 작용제와 조합한 경우의 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 또 기타 예방제의 예방적 효능을 향상시키거나 또는 전반적인 예방을 개선하는 양을 망라할 수 있다.
- [0553] 예시적인 장애는 증식성 장애, 신경계 장애, 면역 장애, 내분비 장애, 심혈관 장애, 혈액 장애, 염증성 장애, 및 정상보다 이르거나(premature) 원하지 않는(unwanted) 세포 사멸을 특징으로 하는 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0554] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 증식성 장애는, 암, 조혈 신생물성 장애, 증식성 유방 질환, 증식성 폐 장애, 증식성 결장 장애, 증식성 간 장애, 및 증식성 난소 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0555] 예시적인 암은, 암종, 육종, 또는 전이성 장애, 유방암, 난소암, 결장암, 폐암, 섬유육종, 근육종, 지방육종, 연골육종, 골형성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 종피종, 유잉 종양(Ewing's tumor), 평활근육종, 횡문근육종, 위암, 식도암, 직장암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 두경부암, 피부암, 뇌암, 편평 세포 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지 원성 암종, 신세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양(Wilm's tumor), 자궁경부암, 고환암, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핏지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 백혈병, 림프종, 및 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0556] 예시적인 조혈 신생물성 장애는 조혈 기원의 과형성/신생물성 세포와 관련되는 장애, 예를 들어, 골수, 림프 또는 적혈구 리니지(lineages) 또는 그 전구체 세포로부터 유발되는 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 장애는 잘 구별되지 않는 급성 백혈병, 예를 들어, 적혈구 모세포 백혈병 및 급성 거핵모구성 백혈병로부터 유발된다. 추가의 예시적 골수성 장애는, 급성 예비골수 백혈병(APML), 급성 골수 백혈병(AML) 및 만성 골수 백혈병(CML)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 림프성 악성종양은 B-리니지 ALL 및 T-리니지 ALL을 포함하는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 전림프구성 백혈병(PLL), 모발상 세포 백혈병(HLL) 및 발덴스트롬's 마크로글로불린혈증(WM)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 악성 림프종의 추가의 형태는 비-호지킨(non-Hodgkin) 림프종 및 그의 변이체, 말초 T-세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림

프종(ATL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 거대 과립 림프구성 백혈병(LGF), 호지킨 질환, 및 리드-스탬버그(Reed-Stenberg) 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0557] 예시적인 증식성 유방 질환은, 상피 증식증, 경화성선증, 및 작은 관 유두종(small duct papillomas); 종양, 예를 들어, 기질 종양 예컨대 섬유선종, 섬유종, 및 육종, 및 상피 종양, 예컨대 큰 관 유두종; (과제트 질환을 포함하는) 관상피내 암종 및 상피내 소엽성 암종을 포함하는 내(in situ) (비침습성의) 암종, 및 침습성 (침윤성) 암종(침습성 관 암종, 침습성 소엽성 암종, 수질성 암종, 콜로이드 (점액) 암종, 관상 암종, 및 침습성 유두상 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않음)을 포함하는 유방의 암종, 및 여러 가지 종류의 악성 신생물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 남성 유방의 장애는 여성형유방증 및 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0558] 예시적인 폐의 증식성 장애는 부신생물성 증후군을 포함하는 기관지원성 암종, 세기관지폐포 암종, 신경내분비 종양, 예컨대 기관지 카르시노이드, 여러 가지 종류의 종양, 및 전이성 종양; 염증성 흉막 삼출, 비염증성 흉막 삼출, 기흉 및 흉막 종양(고립성 섬유종(흉막 섬유종) 및 악성 중피종을 포함함)을 포함하는 흉막의 병리상태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0559] 예시적인 결장의 증식성 장애는 비-신생물성 폴립, 선종, 가족성 증후군, 결장직장 발암, 결장직장 암종, 및 카르시노이드 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0560] 예시적인 간의 증식성 장애는 결절성 증식증, 선종, 및 악성 종양(간의 원발성 암종 및 전이성 종양을 포함함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0561] 예시적인 난소의 증식성 장애는 난소 종양, 예컨대, 체강 상피의 종양, 장액성 종양, 점액성 종양, 엔도메트로이드(endometrioid) 종양, 투명 세포 선암종, 난생섬유종, 브레니 종양, 표면 상피 종양; 배세포 종양, 예컨대 성숙 (양성) 기형종, 기형종(monodermal teratomas), 미성숙 악성 기형종, 미분화배세포종, 내배엽종 종양, 융모막암종; 성별 코드-기공 종양, 예컨대, 난포막 과립막 세포 종양, 난포막종 섬유종(thecomafibromas), 남성이 세포종, 혈 세포 종양, 및 생식선모세포종; 및 전이성 종양 예컨대 크루켄베르그 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0562] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드는 또한 과민성 세포 사멸 또는 생리적 손상(physiologic insult)으로 인한 세포의 사멸을 특징으로 하는 장애를 치료하거나 예방하거나 진단하는 데 사용된다. 정상보다 이르거나 원하지 않는 세포 사멸 또는 대안으로는 원하지 않는 또는 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 장애의 일부 예로는, 저세포성/형성저하성, 무세포/재생불량성, 또는 과세포성/과형성 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 장애는 판코니 빈혈, 재생불량성 빈혈, 탈라세미아(thalassemia), 선천성 호중구감소증, 골수이형성증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 세포 사멸을 감소시키도록 작용하는 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하지 않은 수준의 세포 사멸과 관련된 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항-세포사멸 펩티드는 바이러스 감염(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스(HIV)와의 감염과 관련된 감염)과 관련된 세포 사멸로 이어지는 그러한 장애와 같은 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0563] 광범위한 신경계 질환은 뉴런의 특정 세트의 점진적인 손실을 특징으로 하며, 본 항-세포사멸 펩티드는 이들 장애의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 장애로는 알츠하이머병, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 색소성 망막염, 척수성 근육 위축 및 다양한 형태의 소뇌 변성을 포함한다. 이들 장애에서의 세포 손실은 염증 반응을 유도하지 않고, 세포 사멸은 세포 사멸의 메카니즘인 것 같다. 또한, 많은 혈액 질환이 혈액 세포의 생성이 감소된 것과 관련되어 있다. 이들 장애는 만성 질환, 재생불량성 빈혈, 만성 호중구감소증, 및 골수이형성 증후군과 관련된 빈혈을 포함한다. 혈액 세포 생성의 장애, 예컨대 골수이형성 증후군 및 재생불량성 빈혈의 몇몇 형태는 골수 내의 증가된 세포 사멸과 세포 사멸과 관련되어 있다. 이들 장애는 세포 사멸을 촉진시키는 유전자의 활성화, 기질 세포 또는 조혈 생존 인자의 후천성 결핍, 또는 독소의 직접 효과 또는 면역 반응의 매개체로부터 기인할 수 있다. 세포 사멸과 관련된 2가지 일반적인 장애는 심근경색 및 졸중이다. 이 두 가지 장애에서는, 혈류의 급성 손실 시 생성되는 허혈의 중앙 지역 내의 세포가 괴사의 결과로서 급속하게 죽는 것 같다. 그러나, 중앙 허혈성 구역의 외부에서, 세포는 더 장기간에 걸쳐 죽으며, 형태상으로 세포 사멸에 의해 죽는 것처럼 보인다. 본 발명의 항-세포사멸 펩티드는 바람직하지 않은 세포 사멸과 관련된 모든 이러한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0564] 본 발명에 기재된 폴리펩티드로 치료될 수 있는 신경계 장애의 일부 예는 알츠하이머병, 다운 증후군, 네덜란드 유형 유전성 뇌출혈 아밀로이드증, 반응성 아밀로이드증, 두드러기 및 난청이 있는 가족성 아밀로이드 신병증,

머클-웰스 증후군, 특발성 골수종; 마크로글로불린혈증-관련 골수종, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, 가족성 아밀로이드 심근병증, 고립된(Isolated) 심장 아밀로이드, 전신 노인성 아밀로이드증, 성인 발병 당뇨병, 인슐린종, 고립된 심방 아밀로이드, 갑상선의 수질성 암종, 가족성 아밀로이드증, 아밀로이드증이 있는 유전성 뇌출혈, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, 스크래피, 크로이츠펔트-야콥병, 게르스트만 스트라우슬러-샤잉커 증후군, 소 해면상 뇌염, 프리온-매개 질환, 헌팅톤 질환, 픽(Pick) 질환, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 및 루이 소체 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0565] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드로 치료될 수 있는 내분비 장애의 일부 예는 당뇨병, 갑상선기능저하증, 뇌하수체저하증, 부갑상선기능저하증, 생식선기능저하증, 생식 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0566] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드로 치료될 수 있는 면역 장애의 일부 예는 기관 이식 거부, 관절염, 루푸스, 염증성 장 질환(IBD), 크론(Crohn) 질환, 천식, 다발성 경화증, 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환, 자가면역 질환, 건선, 류마티스 관절염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0567] 본 발명의 폴리펩티드로 치료되거나 예방될 수 있는 심혈관 장애의 예는 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 졸중, 혈전증, 동맥류, 심부전, 허혈성 심장 질환, 협심증, 심장 돌연사, 고혈압 심장 질환; 비심장 용기 질환, 예컨대 세동맥경화증, 소혈관 질환, 신병증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤증(hypercholesterolemia), 고지혈증, 황색종증, 천식, 고혈압, 기종 및 만성 폐 질환; 또는 중재적 시술과 관련된 심혈관 장애("시술 혈관 외상"), 예컨대 혈관성형술 후 재협착, 셉트의 배치(placement of shunt), 스텐트, 합성 또는 천연 삭제 이식편, 유치 카테터, 밸브 또는 기타 이식형 장치를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0568] 본 발명의 폴리펩티드는 생단백질-단백질, 단백질-리간드, 및/또는 단백질-수용체 상호작용을 방해함으로써 상기 기술된 장애를 치료하도록 기능할 수 있다. 예를 들어, 많은 생물학적으로 중요한 단백질/단백질 상호작용, 예컨대 p53/MDM2 및 Bcl-X1/Bak은 헬릭스를 그 헬릭스 수용 파트너의 갈라진 틈(cleft) 내로 공여하는 하나의 단백질의 영향을 받는다(mediated). p53 및 MDM2 및 p53 유전자의 돌연변이의 상호작용은 보고된 모든 암 사례의 실질적으로 절반에서 확인되어 오고 있다(문헌[Shair Chem. & Biol. 1997, 4, 791] 참조, 그 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨). 세포에 스트레스가 가해질 때, p53은 세포 주기 정지 및 DNA 복구, 또는 프로그래밍된 세포 사멸 중 하나로 이어지는 반응을 조작하는(orchestrate) 것으로 여겨진다. p53 단백질의 기능을 직접 바꾸는 p53 유전자의 돌연변이에 더하여, p53은 MDM2에서의 변화에 의해 바뀔 수 있다. MDM2 단백질은 p53에 결합하여 p53의 전사활성화 도메인과 관련시킴으로써 전사 활성화를 방해하는 것으로 드러나 왔다. 예를 들어, p53의 전사활성화 도메인으로부터 유도된 11 아미노산 펩티드는 MDM2 틈 내로 삽입되는 2.5 턴(turn)의 양친매성 알파-헬릭스를 형성한다.

[0569] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 헬릭스 수용자에 단단하게 결합할 수 있고 생단백질/단백질 상호작용을 방해할 수 있는 알파 헬릭스 폴리펩티드이다. 이어서 이들 구조를 고처리량 기술을 이용하여 스크리닝하여 최적의 소분자 펩티드를 식별할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 크세노푸스 MDM2 단백질에 결합할 수 있는 알파 헬릭스 p53 폴리펩티드이다. MDM2 상호작용을 방해하는 신규 구조는 (야생형 p53의 존재 시 MDM2를 초과하여 생성하는) 연부 조직 육종의 제어를 포함하는 많은 응용에 유용할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 이들 암은 MDM2을 인터셉트함으로써 p53의 억제를 막는 소분자에 의해 억제될 수 있다. 추가로, MDM2-p53 상호작용의 소분자 교란물질은 관습적인 화학 요법에서 p53 의존성 세포 사멸 반응의 범위를 제어하고 조정하는 것을 돕는 보조 요법으로서 사용될 수 있다.

[0570] 추가로, 본 발명의 폴리펩티드는 물질 과학의 영역에서 유용할 수 있다. 예를 들어, 분자 예컨대 지질 및 기타 중합체 분자가 펩티드에 부착되어 생체물질을 생성할 수 있다.

[0571] 상기 언급된 용도에 추가하여, 본 발명의 폴리펩티드는, 중요한 생물학적 환경을 흉내낼 수 있는 전이 금속용의 리간드로서, 또는 특정한 전이 금속 촉매와 협력하여 작용하여 목적하는 화학 반응을 가져옴으로써, 생물 무기화학에서 또는 촉매작용에서의 연구에 사용될 수 있다.

[0572] 본 발명은 세포를 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 또는 그의 염으로 치료하는 단계를 포함하는, 세포의 생물학적 경로는 바꾸는 방법을 추가로 제공한다. 이러한 방법은 시험관내 또는 생체내 방법을 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 연구 도구로서, 예를 들면 세포 검정을 위해 유용할 수 있다.

[0573] 본 발명은 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 또는 이의 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 치료 용도를 위한 조성물뿐만 아니라 화장품 조성물을 포함한다. 이러한 조성물은 임의로 하나 이상의 추가 치료 활성제를 포함할 수도 있다. 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 조성물을

포함하는 제약 조성물을 그 필요에 따라 대상체에게 투여하는 방법이 제공되어 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 인간에게 투여되고 있다. 본 발명의 목적을 위하여, "활성 성분"은 본원에 기술된 바와 같이 일반적으로 화학식 (II)의 폴리펩티드를 의미한다.

- [0574] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 원칙적으로 인간에게 투여하기 위한 제약 조성물에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기 적합함을 이해하게 될 것이다. 다양한 동물에게 투여하기 위한 제약 조성물의 변형을 잘 이해하고, 숙련된 수의학 약리학자는 필요하다면 단순히 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.
- [0575] 본원에서 기술한 제약 조성물은 약리학 분야에 알려져 있거나 이후 내용에서 전개되는 임의의 방법에 의해 제조될 수도 있다. 일반적으로, 이러한 정제용 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 연관시키는 단계를 포함하고, 이어서 필요하거나 원하는 경우 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0576] 본 발명의 제약 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 제조, 포장, 및/또는 포장하지 않은 채로 판매될 수도 있다. 본원에서 사용하는 바와 같이, "단위 용량"은 사전설정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투여량 및/또는 그러한 투여량의 편리한 분획 예컨대 예를 들어 투여량의 1/2 또는 1/3과 일반적으로 동일하다.
- [0577] 본 발명의 제약 조성물 내 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대량은 치료 대상체의 동일성, 크기, 및/또는 장애에 따라 그리고 조성물이 투여되는 경로에 따라 변할 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w) 활성 성분을 포함할 수도 있다.
- [0578] 본원에서 사용하는 바와 같이, 제약상 허용되는 부형제는 특정한 투여 형태 목적에 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 레밍턴(Remington)의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]은 제약 조성물 조제에 사용된 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상적인 담체 배지가 예컨대 임의의 원하지 않는 생물학적 효과를 제공하거나 다르게는 제약 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 그 유도체와 공존할 수 없는 것을 제외하고, 그 용도는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려한다.
- [0579] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 실시양태에서, 부형제는 인간 및 수의학적 용도에서 승인되어 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 식품의약품국에 의해 승인되어 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 제약 등급이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전, 및/또는 국제 약전(EP)의 표준을 충족한다.
- [0580] 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 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 부형제는 임의로 본 발명의 제제에 포함될 수도 있다. 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제는 조제사의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.
- [0581] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 칼슘 히드로젠 포스페이트, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말형 당, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0582] 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, 가교-결합형 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 전분 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교-결합형 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 에비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검), 소듐 라우릴 술포에이트, 4급 암모늄 화합물, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0583] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 촌드릭스(chondrux), 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, 셀룰로스 유도체 (예를 들어 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [트윈 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [트윈 60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 [트윈 80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스판 40], 소르비탄 모노스테아레이트 [스판 60], 소르비탄 트리스테아레이트 [스판 65], 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트 [스판 80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [미르즈 45], 폴리옥시에틸렌 수산화 피마자 오일, 폴리옥시실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어 크레모포르), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리즈 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 올레산나트륨, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉 F 68, 폴록사머 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0584] 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, 판위 검, 새티 검, 이사폴 후스크스의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검), 및 라치 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥시드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알콜; 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0585] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 항미생물 보존제, 항진균 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제를 포함할 수도 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토크페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및 아황산나트륨을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 1수화물, 이나트륨 에데테이트, 이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 소듐 에데테이트, 타르타르산, 및 트리소듐 에데테이트를 포함한다. 예시적인 항미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 페닐질산수은 (phenylmercuric nitrate), 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 보존제는 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 데테록시메 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔드 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 칼륨 술파이트, 메타중아황산칼륨, 글리칸트 플러스, 페노립, 메틸파라벤, 저물 115, 게르마벤 II, 네올론, 카톤, 및 에옥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항-산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0586] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충 용액, 아세테이트 완충 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루셉테이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 칼슘 레볼리네이트, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화칼슘 포스페이트, 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, 피로젠-자유수, 등장성 염수, 링거(Ringer's) 용액, 에틸 알콜, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0587] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0588] 예시적인 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수야자, 베르가모트, 흑색 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 카라웨이, 카르나우바, 카스토르, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 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, 밍크, 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, 쓰바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0589] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성 성분 외에, 액체 투여 형태는 본 기술분야에 공동으로 사용된 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 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 쌀, 올리브, 아주까리, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로프루피루알, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수도 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 가용화제 예컨대 크레모포르, 알콜, 오일, 변성 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 이들의 조합과 혼합된다.

[0590] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술 분야에 따라 조제될 수도 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 내 용액에서의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수도 있다. 허용되는 비히클 및 용매 중에서 채택될 수도 있는 것은 물, 링거(Ringer's) 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 채택되고 있다. 이를 위하여 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극 고정 오일이 채택될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용되고 있다.

[0591] 주사가능한 제제는 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 배지에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태인 멸균제를 포함시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0592] 약물의 효과를 연장하기 위하여, 흔히 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이는 낮은 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 이루어진다. 그러면 약물의 흡수율은 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있는 용해율에 좌우된다. 대안으로, 비경구 투여 약물의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 약물을 용해 또는 현탁화함으로써 이루어진다.

[0593] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로 본 발명의 접합체를 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 성분을 방출하는 비-자극 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0594] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 하나 이상의 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) 함습제 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규

산업, 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 이들의 혼합물과 혼합되어 있다. 캡슐의 경우, 정제 및 환제, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0595] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 그러한 부형제로서 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 채택될 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅 및 제약 조제 분야에 잘 알려진 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수도 있고, 활성 성분만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분, 임의로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 그러한 부형제로서 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 채택될 수도 있다.

[0596] 활성 성분은 상술한 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 조제 분야에 잘 알려진 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 하나 이상의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수도 있다. 이러한 투여 형태는 보통 실시에서처럼 불활성 희석제가 아닌 추가 물질, 예를 들어, 정제 윤활제 및 다른 정제 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐의 경우, 정제 및 환제, 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수도 있고, 활성 성분만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분, 임의로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0597] 본 발명의 접합체의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수도 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 장애하에서 제약상 허용되는 담체 및/또는 임의의 필요한 보존제 및/또는 요구될 수도 있는 완충제와 혼합되어 있다. 추가로, 본 발명은 흔히 활성 성분의 몸체로의 제어된 전달을 제공하는 추가 장점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 예를 들어 활성 성분을 적당한 배지에 용해 및/또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 대안으로 또는 추가로, 비율 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 겔에 분산시킴으로써 비율이 제어될 수도 있다.

[0598] 본원에서 기술한 피내 제약 조성물을 전달하는 데 사용하기 적합한 장치는 예컨대 미국특허 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 기술된 짧은 바늘 장치를 포함한다. 피내 조성물은 바늘의 피부 속 유효 침투 깊이를 제한하는 장치, 예컨대 PCT 공개 WO 99/34850에 기술된 것 및 이의 기능적 등가물에 의해 투여될 수도 있다. 제트 주사 장치는 예를 들어 미국특허 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 기술되어 있다. 대안으로 또는 추가로, 통상적인 시린지는 피내 투여의 고전적인 맨투스에 사용될 수도 있다.

[0599] 국소 투여를 위한 제제는 액체 및/또는 세미 액체 제제 예컨대 도찰제, 로션, 수증유 및/또는 유증수 에멀전 예컨대 크림, 연고/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하지만 이에 제한되지 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 본원에서 기술한 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수도 있다.

[0600] 본 발명의 제약 조성물은 구강을 통한 폐 투여를 위한 제제로서 제조, 포장, 및/또는 판매될 수도 있다. 이러한 제제는 활성 성분을 포함하고 약 0.5 내지 약 7 나노미터 또는 약 1 내지 약 6 나노미터 범위 내 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수도 있다. 이러한 조성물은 분말을 분산시키도록 추진제의 스트림이 향할 수도 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위하여 그리고 자체 추진 용매/분말 분배 용기 예컨대 밀봉된 용기 내 낮은-비등 추진제에 용해 및/또는 현탁화된 활성 성분을 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위하여 편리하게는 건조 분말의 형태이다. 이러한 분말은 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5 나노미터 초과 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 95%가 7 나노미터 미만의 직경을 갖는 입자들을 포함한다. 대안으로, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%가 1 나노미터 초과 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 90%가 6 나노미터 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 희석제 예컨대 당을 포함할 수도 있고 편리하

게는 단위 투여 형태로 제공된다.

- [0601] 낮은 비등 추진제는 일반적으로 대기압에서 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로 추진제는 조성물의 50 내지 99.9%(w/w)를 구성할 수도 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20%(w/w)를 구성할 수도 있다. 추진제는 추가 성분 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제(활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 등급의 입자 크기를 가질 수도 있음)를 추가로 포함할 수도 있다.
- [0602] 폐 전달을 위해 조제된 본 발명의 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수도 있다. 이러한 제제는 수성 및/또는 묽은 알콜성 용액 및/또는 현탁액, 임의로 활성 성분을 포함하는 멸균으로서 제조, 포장, 및/또는 판매될 수도 있고, 편리하게는 임의의 연무화 및/또는 분무화 장치를 사용하여 투여될 수도 있다. 이러한 제제는 향미제 예컨대 사카린 소듐, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제, 및/또는 보존제 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수도 있다. 이러한 투여 경로에 의해 제공된 액적은 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위 내의 평균 직경을 가질 수도 있다.
- [0603] 폐 전달에 유용한 본원에서 기술한 제제는 본 발명의 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여를 위한 또 다른 제제는 활성 성분을 포함하고 약 0.2 내지 500 마이크로미터의 평균 입자를 갖는 조대 분말이다. 이러한 제제는 스너프가 취해지는 방식으로, 즉 콧구멍에 가깝게 있는 분말 용기로부터 비도를 통한 고속 흡입에 의해 투여된다.
- [0604] 비강 투여를 위한 제제는 예를 들어 활성 성분의 약 0.1%(w/w) 내지 100%(w/w)를 포함할 수도 있고, 본원에서 기술한 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수도 있다. 본 발명의 제약 조성물은 구강 투여를 위한 제제로 제조, 포장, 및/또는 판매될 수도 있다. 이러한 제제는 예를 들어 통상적인 방법으로 제조된 정제 및/또는 로렌지의 형태일 수도 있고, 예를 들어 0.1 내지 20%(w/w) 활성 성분, 경구 용해가능하고/거나 분해가능한 조성물을 포함하는 벨런스 및 임의로 본원에서 기술한 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수도 있다. 대안으로, 구강 투여를 위한 제제는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화 용액 및/또는 활성 성분을 포함하는 현탁액을 포함할 수도 있다. 분산될 때, 이러한 분말형, 에어로졸형, 및/또는 분무형 제제는 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위 내의 액적 크기 및/또는 평균 입자를 가질 수도 있고, 본원에서 기술한 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수도 있다.
- [0605] 본 발명의 제약 조성물은 안과적 투여를 위한 제제로 제조, 포장, 및/또는 판매될 수도 있다. 이러한 제제는 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 내에 활성 성분의 현탁액 및/또는 0.1/1.0%(w/w) 용액을 포함하는 점안제의 형태일 수도 있다. 이러한 액적은 완충제, 염, 및/또는 본원에서 기술한 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수도 있다. 유용한 다른 안과적으로 투여가능한 제제는 활성 성분을 미세결정질 형태 및/또는 리포솜 제조로 포함하는 것을 포함한다. 점이제 및/또는 점안제는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려한다.
- [0606] 제약 작용제의 제제 및 제조의 일반적인 고려사항은 예를 들어 문헌[in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 발견할 수도 있다.
- [0607] 본원에서 기술한 본 발명의 폴리펩티드는 전형적으로 쉬운 투여 및 균일한 투여를 위하여 투여 단위 형태로 제조된다. 그러나 본 발명의 조성물의 총 일일 용법은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 담당의에 의해 결정될 것임을 이해하게 될 것이다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정한 치료 유효 용량 수준은 질환, 장애, 또는 치료 중인 장애 및 장애의 심각도를 포함하는 다양한 인자; 채택된 특정 활성 성분의 활성; 채택된 특정 조성물; 대상체의 나이, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 다이어트; 채택된 특정 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설율; 치료 기간; 채택된 특정 활성 성분과 조합하거나 동시에 사용한 약물; 및 의료 분야에 잘 알려진 인자 등에 좌우될 것이다.
- [0608] 화학식 (I) 내지 (X)의 폴리펩티드, 이의 염, 또는 이의 제약 조성물은 임의의 경로로 투여될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 폴리펩티드, 이의 염, 또는 이의 제약 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림, 및/또는 액적에 포함), 점막, 코, 입, 경장, 설하; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입, 및/또는 흡입; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸을 포함하는 다양한 경로에 의해 투여된다. 구체적으로 고려되는 경로는 침투성 정맥내 주사, 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 환부 부위에 대한 직접 투여이다. 일반적으로 투여의 가장 적합한 경로는 작용제의 특성(예를 들어, 위장관의 환경에서의 안정성), 및 대상체의 장애(예를 들어 대상체가 경구 투여를 참을 수 있는지 여부)를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 현재 경구 및/또

는 비강 스프레이 및/또는 에어로졸 경로가 치료제를 폐 및/또는 호흡기계에 직접 전달하기 위하여 가장 공통으로 이용되고 있다. 그러나 본 발명은 약물 전달 분야에서의 진전을 고려하는 임의의 적절한 경로에 의한 본 발명에 따른 제약 조성물의 전달을 포함한다.

[0609] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 폴리펩티드, 이의 염, 또는 이의 제약 조성물은 매일 대상체 체중의 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 내지 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/kg을 하루에 1회 이상 전달하기 충분한 투여량 수준으로 투여하여 원하는 치료 효과를 얻을 수도 있다. 목적 투여량은 하루에 세 번, 하루에 두 번, 하루마다, 이틀마다, 삼일마다, 매주마다, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수도 있다. 특정 실시양태에서, 목적 투여량은 다중 투여(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 회 이상의 투여)를 통해 전달될 수도 있다.

[0610] 본원에서 기술한 용량 범위는 성인에게 제공된 제약 조성물의 투여에 대한 가이드를 제공함을 이해하게 될 것이다. 예를 들어 어린이 또는 청소년에게 투여되는 양은 전문의 또는 본 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 적거나 동일할 수 있다. 유효량을 달성하는 데 요구되는 본 발명에 따른 폴리펩티드의 정확한 양은 예를 들어 대상체의 종, 나이, 및 전반적인 장애, 부작용 또는 장애의 심각도, 특성 화합물의 동일성, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다.

[0611] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드를 포함하는 "치료 콕테일(therapeutic cocktails)"를 아우른다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 다중 표적에 결합할 수 있는 단일 종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 다양한 폴리펩티드는 다양한 표적 모이어티(moiety) 종을 포함하고, 모든 다양한 표적 모이어티 종은 동일한 표적에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 다양한 폴리펩티드는 다양한 표적 모이어티 종을 포함하고, 모든 다양한 표적 모이어티 종은 다양한 표적에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 다양한 표적은 동일한 세포 유형에 연관될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 다양한 표적은 다양한 세포 유형에 연관될 수 있다.

[0612] 본 발명의 폴리펩티드 및 제약 조성물은 조합 요법으로 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 조합 요법에 사용되기 위한 치료의 특정한 조합(치료제 또는 절차)은 달성될 목적 치료 효과 및 목적 치료제 및/또는 절차의 적합성을 고려할 것이다. 사용되는 치료가 동일한 목적에 대해 목적 효과를 달성할 수 있거나(예를 들어, 종양을 검출하는 데 유용한 본 발명의 접합체가 종양을 검출하는 데 유용한 다른 작용제와 병용하여 투여될 수 있다), 이것들이 상이한 효과를 달성할 수 있다(예를 들어, 임의의 부작용 제어)는 것이 이해될 것이다.

[0613] 본 발명의 제약 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료 활성제와 조합하여 투여될 수 있다. "조합"의 경우, 다음 전달 방법이 본 발명의 범위에 속하긴 하지만, 작용제가 꼭 동일한 시간에 투여되어야 하고/하거나 같이 전달되기 위해 체형화되어야 한다는 것을 시사하도록 의도되진 않는다. 조성물은 하나 이상의 다른 목적 치료제 또는 의료 절차와 동시에, 그보다 먼저, 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각 작용제는 그 작용제에 대해 정해진 투여량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 본 발명은 신체 내에서 그의 생체이용률을 개선시키고, 그의 대사를 감소 및/또는 수정하고, 그의 분비를 억제하고, 및/또는 그의 분포를 수정할 수 있는 작용제와 조합하여 본 발명의 제약 조성물을 전달하는 것을 아우른다. 이 조합에서 사용되는 본 발명의 폴리펩티드 및 치료 활성제는 단일 조성물로 같이 투여되거나 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있다는 것이 더 이해될 것이다.

[0614] 조합 요법에 사용되는 특정한 조합은 달성될 목적 치료 효과 및/또는 본 발명의 폴리펩티드를 포함하는 절차 및/또는 치료 활성제의 적합성을 고려할 것이다. 사용되는 조합은 동일한 장애에 대해 목적 효과를 달성할 수 있고(예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 동일한 장애를 치료하는 데 사용되는 또 다른 치료 활성제와 병용하여 투여될 수 있다), 및/또는 이것들은 상이한 효과를 달성할 수 있다(예를 들어, 임의의 부작용 제어)는 것이 이해될 것이다.

[0615] 본원에서 사용되는, "치료 활성제"는 장애를 치료, 예방, 지연, 환원 또는 개선시키기 위한 의약으로서 사용되는 임의의 물질을 가리키고, 예방적 및 치유적 치료를 포함하는, 치료에 사용되는 물질을 가리킨다. 치료 활성제는 또한, 예를 들어, 화학식 (I) 또는 (VI)의 화합물의 부작용을 감소시키거나 효능을 향상시킴으로써, 다른 화합물의 유효성 또는 효과를 증진시키기 위한 화합물을 포함한다.

[0616] 특정 실시양태에서, 치료 활성제는 항-암 작용제, 항생제, 항-바이러스 작용제, 항-HIV 작용제, 항-기생충 작용제, 항-원충성 작용제, 마취제, 항응고제, 효소 억제제, 스테로이드성 작용제, 스테로이드성 또는 비-스테로이드

드성 항-염증성 작용제, 항히스타민제, 면역억제제, 항-신생물제, 항원, 백신, 항체, 증혈제거제, 진정제, 오피오이드, 진통제, 항-해열제, 산아 제한 작용제, 호르몬, 프로스타글란딘, 프로게스테론 작용제, 항-녹내장 작용제, 안과용 작용제, 항-콜린성, 진통제, 항-울제, 항-정신병, 신경독소, 최면제, 신경안정제, 항-경련제, 근육이완제, 항-파킨슨 작용제, 항-연축성, 근육 수축제, 채널 차단제, 동공축소 작용제, 항-분비 작용제, 항-혈전제, 항응고제, 항-콜린성, β -아드레날린성 차단제, 이뇨제, 심혈관 활성제, 혈관활성 작용제, 혈관확장 작용제, 항-고혈압 작용제, 혈관신생제, 세포-세포외 매트릭스 상호작용 조절제(예를 들어, 세포 성장 억제제 및 항-부작 분자), 또는 DNA, RNA, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-수용체 상호작용에 대한 억제제/삽입제이다.

[0617] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 증상 또는 암 특징을 치료, 경감, 개선, 완화시키고, 그 개시를 지연시키고, 그 진행을 억제시키고, 그 중증도를 감소시키고, 및/또는 그 발생률을 감소시키는 데 유용한 임의의 치료 활성제 또는 절차 (예를 들어, 수술, 방사선 요법)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0618] **키트**

[0619] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드 중 하나 이상을 포함하는 다양한 키트를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 및 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 다양한 다중 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 키트는 임의의 많은 추가 성분 또는 시약을 임의의 조합으로 포함할 수 있다. 모든 다양한 조합이 명시적으로 제시되어 있진 않지만 각 조합은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0620] 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, 키트는, 예를 들어, (i) 하나 이상의 본 발명의 폴리펩티드 및, 임의로, 전달될 하나 이상의 특정한 치료 활성제; (ii) 그 필요한 대상체에 투여하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0621] 키트는 전형적으로, 예를 들어, 프로토콜을 포함할 수 있고/있거나 본 발명의 폴리펩티드 제조에 대한 장애, 그 필요한 대상체에 본 발명의 폴리펩티드를 투여하는 것, 본 발명의 신규한 폴리펩티드 디자인을 설명할 수 있는 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 판매에 상대적으로 가깝게 엮매인 개별 컨테이너를 동봉하는 수단, 예를 들어, 스티로폼과 같은 재료로 포장된 지침서가 동봉될 수 있는 플라스틱 박스를 포함할 수 있다. 식별자, 예를 들어, 바코드, 고주파 식별(ID) 태그는 키트 내(in)에 또는 키트 상(on)에 존재할 수 있거나 키트 내에 포함된 용기 또는 컨테이너 중 하나 이상 내(in)에 또는 상(on)에 존재할 수 있다. 식별자는, 예를 들어, 품질 관리, 재고 관리, 추적, 워크스테이션 간 이동을 목적으로 키트를 특출하게 식별하는 데 사용될 수 있다.

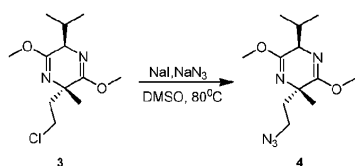
[0622] 본 명세서에 설명된 본 발명이 더 완전히 이해될 수 있기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적이며 본 발명을 어떠한 방식으로도 제한하도록 해석되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0623] **실시예**

[0624] 본 명세서에 설명된 본 발명이 더 완전히 이해될 수 있기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적이며 본 발명을 어떠한 방식으로도 제한하도록 해석되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

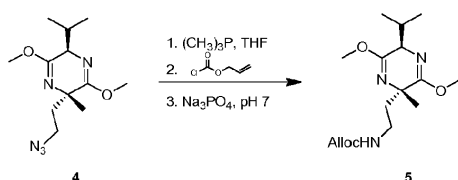
[0625] **실시예 1**

에테르 = 50:1)로 정제된 잔여물을 제공하여 연황색 오일(36 g 수율 70%)인 생성물 **3**을 수득했다. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) ppm 0.61 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.32 (m, 3 H), 1.91 - 2.02 (m, 1 H), 2.11 - 2.32 (m, 2 H), 3.13 - 3.34 (m, 2 H), 3.60 (d, $J=7.53$ Hz, 6 H), 3.80 - 3.95 (m, 1 H).



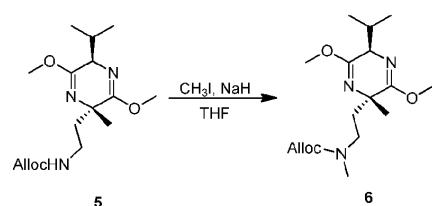
[0633]

DMSO(300 mL) 중에 **3**(20 g, 0.075 mol)이 용해된 용액에 NaI(33 g, 0.226 mol) 및 NaN_3 (15 g, 226mmol)를 25°C에서 첨가했고, 이어서 혼합물 용액을 밤새 80°C에서 교반했다. 이어서 용액을 냉각했고 물을 첨가했고, 디에틸 에테르(150 ml*3)로 추출했고, 염수(50ml)로 세척했으며, Na_2SO_4 로 건조하고 진공 하에서 농축하여 조 생성물을 수득했고, 후속 단계에서 직접 사용했다.



[0635]

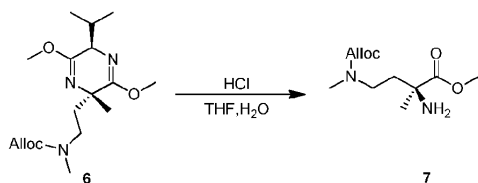
19 g(0.0711 mol)의 **4**를 300 mL의 THF에 녹이고 실온에서 교반했다. 71 mL(0.0711 mol)의 $(\text{CH}_3)_3\text{P}$ (THF 중 1 M)을 이어서 수분에 걸쳐 시린지(syringe)로 첨가했다. 45분 동안 교반한 후, 9.2 mL(0.850 mol)의 알릴 클로로포르메이트를 첨가했고 반응물을 실온에서 추가 60분 동안 교반했다. 100 mL의 0.4 M K_3PO_4 를 이어서 첨가하여 포스포늄 중간체를 **5**로 전환시켰다. 그 생성물을 DCM으로 여러 번 추출했고, 조합된 유기부를 염수로 세척했고, Na_2SO_4 로 건조했으며 진공 하에서 농축하여 잔여물을 제공했다. 생성된 황색 오일을 석유 에테르:에틸 아세테이트를 3:1로 사용한 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일인 17 g(71.0%, 세 단계)의 **5**를 수득했다. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) ppm 0.62 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 2.96 - 3.14 (m, 2 H), 3.60 (d, $J=3.76$ Hz, 6 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 4.46 (br. s., 2 H), 5.08 - 5.20 (m, 2 H), 5.77 - 5.95 (m, 1 H).



[0637]

17 g(0.052 mol)의 **5**를 300 mL의 THF에 녹이고 실온에서 교반했다. 3.12 g(0.078 mol)의 NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액)를 첨가했다. 반응물을 10분 동안 교반한 후에, 23 g(0.156 mol)의 CH_3I 를 5분에 걸쳐 시린지로 첨가했다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물을 첨가하여 켄칭했고(quenched), 생성물을 디에틸 에테르로 여러 번 추출했다. 그 조합된 유기부를 H_2O , 포화 티오황산나트륨, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조했고, 진공 하에서 농축하여 실리카 겔(5:1 석유 에테르:에틸 아세테이트) 상 크로마토그래피로 정제된 잔여물을 제공하여 13 g(73.1%)의 **6**(미황색 오일)을 수득했다. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3-d) ppm 0.64 - 0.73 (m, 3 H), 1.02 - 1.11 (m, 3 H), 1.28 - 1.38 (m, 3 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 2.18 - 2.39 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 3 H), 2.97 - 3.25 (m, 2 H), 3.67 (s, 6 H), 3.90 - 4.04 (m, 1 H), 4.46 - 4.70 (m, 2 H), 5.14 - 5.22 (m, 1 H), 5.25 - 5.36 (m, 1 H), 5.81 - 6.02 (m, 1 H).

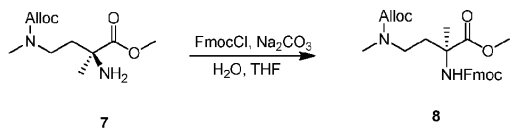
[0638]



[0639]

[0640]

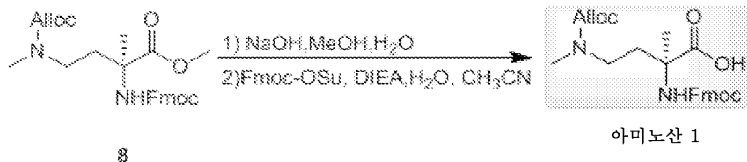
THF(50 ml) 중에 6(6 g, 17.7mmol)이 용해된 용액에 HCl/H₂O(150 ml, 0.25N)를 18℃에서 첨가했다. 이어서 혼합물 용액을 밤새 18℃에서 교반했고, 이어서 aq. NaOH로 pH=8까지 염기성화했고, DCM으로 추출했고, 염수로 세척했고, Na₂SO₄로 건조했고 진공 하에서 농축하여 후속 단계에 직접 사용된 잔여물을 제공했다.



[0641]

[0642]

THF (100 ml) 및 H₂O (100 ml) 중에 7(10 g, 0.041 mol)이 용해된 용액에 Na₂CO₃(8.7 g, 0.087 mol) 및 FmocCl(10.3 g, 0.082 mol)을 10℃에서 첨가했고, 이어서 혼합물 용액을 0.5시간 동안 10℃에서 교반했고, 에틸 아세테이트로 여러 번 추출했고, H₂O, 염수로 세척했고 진공 하에서 농축하여 조 물질을 제공했으며, 조 물질을 실리카 겔(석유 에테르: 에틸 아세테이트= 15:1) 상 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일(8.5 g, 45%)인 생성물을 수득했다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃-d) ppm 1.48 - 1.60 (m, 3 H), 2.01 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 - 2.50 (m, 1 H), 2.75 (br. s., 3 H), 2.96 - 3.39 (m, 2 H), 3.69 (br. s., 3 H), 4.04 - 4.21 (m, 1 H), 4.23 - 4.41 (m, 2 H), 4.43 - 4.55 (m, 2 H), 5.04 - 5.15 (m, 1 H), 5.15 - 5.20 (m, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.60 - 5.99 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 (t, J=7.40 Hz, 2 H), 7.55 (br. s., 2 H), 7.70 (d, J=7.53 Hz, 2 H).



[0643]

[0644]

MeOH (80 ml) 및 H₂O (80 ml) 중에 8(8.5 g, 0.0183 mol)이 용해된 용액에 NaOH(4.38 g, 0.109 mol)를 12℃에서 첨가했고, 이어서 혼합물을 밤새 12℃에서 교반했다. 그 혼합물 용액을 1N HCl로 pH=4까지 산성화했고, 이어서 용매를 진공 하에서 제거하고 MeCN(15ml) 및 H₂O(15ml)로 용해했고, Fmoc-OSu(9.3 g, 0.0275mol) 및 DIEA(9.5 g, 0.0732 mol)를 12℃에서 첨가했고, 이어서 혼합물 용액을 밤새 실온에서 교반했고, 에틸 아세테이트로 추출했고, 1N HCl로 세척했고, 염수로 세척했고 진공 하에서 농축하여 조 생성물을 제공했으며, 조 생성물을 실리카 겔(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1 내지 1:1) 상 크로마토그래피로 정제하여 담색 고체인 생성물을 수득했다. 그 생성물을 SFC를 사용하여 분리하여 담색 고체인 최종 생성물(3.8 g, 44%)을 수득했다. ¹H NMR: WH10057-012-1D1 (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (br. s., 3 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 1.99 - 2.20 (m, 1 H), 2.79 (d, J=12.05 Hz, 3 H), 3.09 - 3.28 (m, 2 H), 4.17 - 4.33 (m, 3 H), 4.41 - 4.60 (m, 2 H), 4.97 - 5.40 (m, 2 H), 5.78 - 6.08 (m, 1 H), 7.35 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 2 H), 7.90 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 12.37 - 12.75 (m, 1 H). LCMS: WH10057-012-1B3 (M+1: 232.13). SFC: WH10057-012-1B2_2 ee=100%.

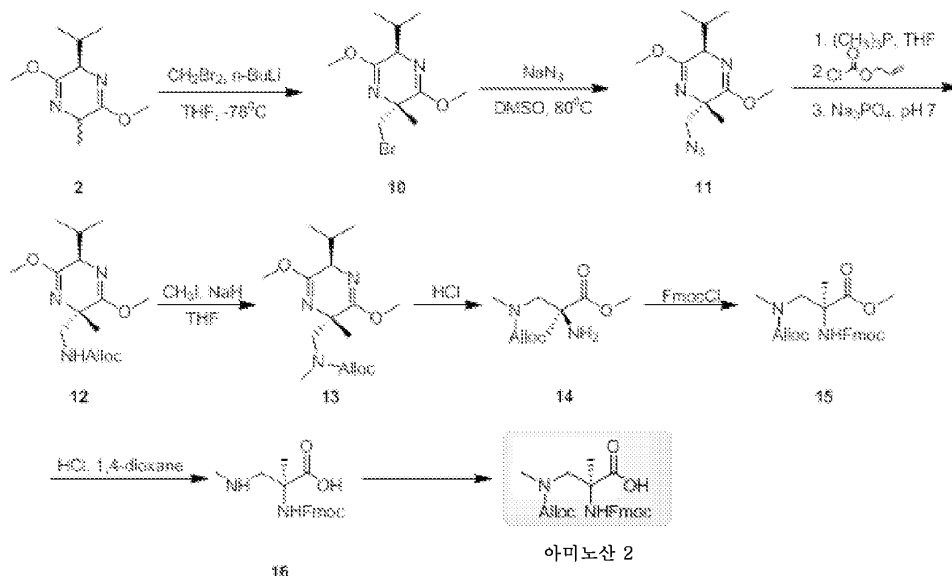
[0645]

실시예 2

[0646]

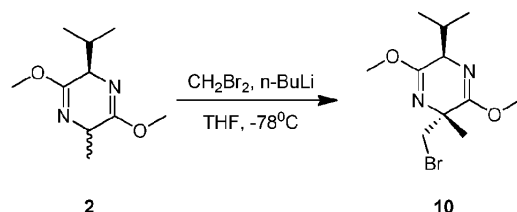
아미노산 2의 제조를 반응식 2에 나타낸다.

[0647] 반응식 2:



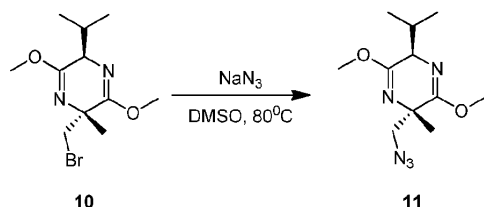
[0648]

합성 절차:



[0649]

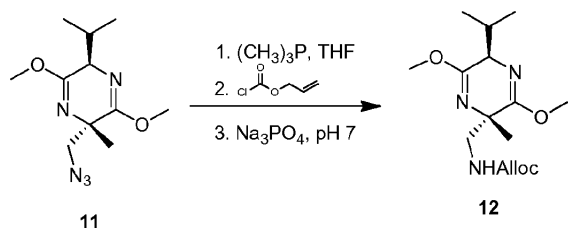
[0650] 78.5 g(396.42 mmol)의 합성 중간체 2를 1.1 L의 THF 중에 녹이고 -78℃까지 냉각시켰다. 436 mL(436 mmol)의 n-BuLi(헥산 중 2.5 M)를 이어서 10분에 걸쳐 적상 첨가했고, 반응물을 이어서 추가 60분 동안 -78℃에서 교반했다. 203 g(1.189 mol)의 디브로모메탄을 200 mL의 THF 중에 녹였고 -78℃까지 냉각시켰다. THF 중에 디브로모메탄이 용해된 용액을 이어서 반응물에 40분에 걸쳐 적상 첨가했다. 첨가가 완결된 후에, 반응물을 3시간에 걸쳐 -20℃로 가온할 수 있게 하면서 교반했다. 이 3시간이 끝나고, 반응물을 지시하는 TLC 분석을 사실상 완결하고 디에틸 에테르 및 H₂O를 첨가했고 반응물을 실온으로 가온했다. 그 유기부를 수집했고, 수성 층은 어떠한 생성물도 포함하지 않았다. 그 유기부를 이어서 H₂O, 염수로 세척했고, MgSO₄로 건조했고 감압 하에서 농축했다. 생성된 황색 오일을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 95 g(82.7%)의 **화합물 10**(미황색 오일)을 수득했다. ¹H NMR WH10098-005-1A(400 MHz, 클로로포름-d) 0.61(d, J=6.78 Hz, 3 H), 1.02(d, J=6.78 Hz, 3 H), 1.38(s, 3 H), 2.13 - 2.32(m, 1 H), 3.33(d, J=9.29 Hz, 1 H), 3.63(d, J=7.03 Hz, 6 H), 3.69(d, J=9.54 Hz, 1 H), 3.96(d, J=3.26 Hz, 1 H).



[0651]

[0652] 40 g(137 mol)의 **화합물 10**을 400 mL의 DMSO에 녹였다. 24 g(369 mmol)의 NaN₃를 첨가했고 반응물 80℃까지 가열했고 24시간이 넘게, TLC 분석(20:1 헥산:에틸 아세테이트)으로 **화합물 11**의 소모를 확인할 때까지, 교반했다. 실온으로 냉각한 후에, H₂O를 반응물에 첨가했고 생성물을 이어서 DCM으로 여러 번 추출했다. 그 조합된 유기부를 MgSO₄로 건조했고 감압 하에서 농축하여 오일을 제공했다. 생성된 오일을 후속 단계에 직접 사

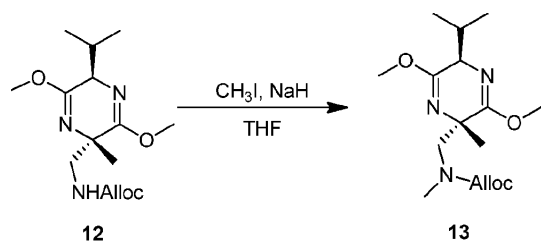
용했다. LCMS: WH10098-007-1A(M+1=254.2)



[0653]

[0654]

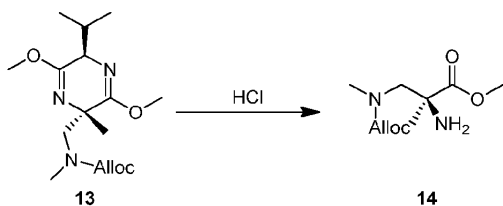
17.3(68.5 mmol)의 **화합물 11**을 160 mL의 THF에 녹이고 실온에서 교반했다. 70 mL(70 mmol)의 $(\text{CH}_3)_3\text{P}$ (THF 중 1M)를 이어서 수 분에 걸쳐 시린지로 첨가했다. 45분 동안 교반한 후에, 8.8 mL(70 mmol)의 알릴 클로로포르메이트를 첨가했고 반응물을 실온에서 추가 60분 동안 교반했다. 600 mL의 0.4 M Na_3PO_4 (pH7)를 이어서 첨가하여 포스포늄 중간체를 **화합물 12**로 전환시켰다. 생성물을 DCM으로 여러 번 추출했고, 조합된 유기부를 염수로 세척했고, Na_2SO_4 로 건조했고 감압 하에 농축했다. 생성된 황색 오일을 10:1 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 13 g(62 %)의 **화합물 12**(무색 오일)를 수득했다. ^1HMR : (400 MHz, 클로로포름-d) 0.71(d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 0.83 - 0.93(m, 1 H), 1.09(d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.33(s, 3 H), 2.26(dq, $J=10.29$, 6.78 Hz, 1 H), 3.30(dd, $J=12.92$, 5.65 Hz, 1 H), 3.54(dd, $J=12.92$, 6.65 Hz, 1 H), 3.68(d, $J=4.27$ Hz, 6 H), 3.99(d, $J=3.26$ Hz, 1 H), 4.50 - 4.64(m, 2 H), 4.82(br. s., 1 H), 5.19 - 5.38(m, 2 H), 5.92(ddt, $J=16.75$, 10.98, 5.46, 5.46 Hz, 1 H).



[0655]

[0656]

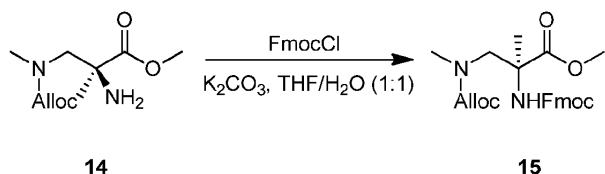
13 g(41.8 mmol)의 **화합물 12**를 105 mL의 THF 중에 녹이고 실온에서 교반했다. 2.5 g(62.7 mmol)의 NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액)을 첨가했다. 반응물을 10분 동안 교반한 후, 17.8 g(125.4 mmol)의 CH_3I 를 약 5분에 걸쳐 시린지로 첨가했다. 1시간 후에, TLC 분석(5:1 헥산:에틸 아세테이트)이 반응이 완결되었다는 것을 확인했고 반응물을 KH_2PO_4 포화 용액을 첨가함으로써 켄칭했다. H_2O 를 이어서 용액에 첨가했고, 생성물을 DCM으로 여러 번 추출했다. 조합된 유기부를 H_2O , 포화 티오황산나트륨, 염수로 세척했고, Na_2SO_4 로 건조했고 감압 하에 농축했다. 생성된 황색 오일을 실리카 겔(20:1 헥산:에틸 아세테이트) 상 크로마토그래피하여 11.3 g(83.7 %)의 **화합물 13**(미황색 오일)을 수득했다. ^1HMR : (400 MHz, 클로로포름-d) 0.58(d, $J=6.02$ Hz, 3 H), 0.99(d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.24(d, $J=6.53$ Hz, 3 H), 1.62(s, 1 H), 2.20(dtd, $J=13.58$, 6.70, 6.70, 3.39 Hz, 1 H), 2.77(s, 3 H), 3.40 - 3.54(m, 2 H), 3.55 - 3.64(m, 6 H), 3.85(br. s., 1 H), 4.47(br. s., 2 H), 5.05 - 5.33(m, 2 H), 5.84(d, $J=5.02$ Hz, 1 H).



[0657]

[0658]

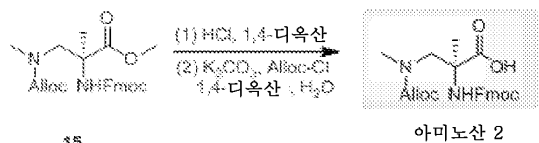
400 mL의 0.25 N HCl를 250 mL의 THF 중에 **화합물 13**(10 g, 30 mmol)이 용해된 용액에 첨가했고 15°C에서 밤새 교반을 계속했다. 과량의 HCl 및 THF를 진공에서 탈수시켰고, 오일인 조 물질 **화합물 14**를 수득하여 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용했다.



[0659]

[0660]

화합물 14(9 g, 조 물질), FmocCl(13.9 g, 54 mmol, 2 eq.), K₂CO₃(7.45 g, 54 mmol, 2 eq.)의 혼합물을 THF(135 ml) 및 물(135 ml) 중에서 5시간 동안, TLC 분석(1:1 헥산:에틸 아세테이트)이 **화합물 15**(9 g, 74 %)의 소모를 확인할 때까지, 실온에서 교반했다. ¹HNMR: WH10098-011-1A ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) 1.52 - 1.73(m, 3 H), 2.81(br. s., 3 H), 3.45 - 3.90(m, 5 H), 4.17(d, J=6.53 Hz, 1 H), 4.20 - 4.40(m, 2 H), 4.54(br. s., 2 H) 5.05 - 5.32(m, 2 H), 5.86(d, J=10.29 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27(m, 2 H), 7.33(t, J=7.40 Hz, 2 H), 7.53(d, J=5.52 Hz, 2 H), 7.69(d, J=7.53 Hz, 2 H).



[0661]

[0662]

6N 염산 수용액(32 ml)을 실온에서 디옥산(160 ml) 중에 **화합물 15**(8 g, 17.6 mmol, 1eq.)를 교반한 용액에 첨가했다. 그리고 이어서 혼합물을 2일 동안 환류에서 교반했다. 50 % 생성물만이 LC-MS에 의해 발견되었다. 그리고 약 40% 디알록(de-Alloc)이 생성물로서 또한 LC-MS에 의해 검출되었다. 그리고 혼합물을 실온으로 냉각했고, NaOH(1 mol/L)로 pH=8까지 산성화했고, 디옥산을 감압 하에서 제거했고 수성 잔여물을 EtOAc(3*200 ml)로 추출했다. 추출된 유기부를 조합했고, Na₂SO₄로 건조했고, 여과했고 감압 하에 농축하여 **화합물 2의 혼합물**(8.1 g)을 제공했다. **아미노산 2의 혼합물**(8.1 g)을 디옥산(100 ml), H₂O(200 ml) 중에 용해시켰다. 이어서 K₂CO₃(12.96 g, 2eq.), 알록-Cl(Alloc-Cl)(2.835 g, 1.5 eq.)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 10℃에서 교반했다. 반응물을 수성 HCl(1 mol/L)로 pH=7까지 산성화했다. 그리고 혼합물을 감압 하에 건조상태로 농축하여 오일을 제공했다. 조 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 1:1을 사용하여 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 7 g(91 %)의 **아미노산 2**(무색 오일, ee 80%)를 수득했다. 그 에난티오머를 SFC로 정제하여 무색 고체인 **아미노산 2**(5 g, ee>99%)의 s를 제공했다.

[0663]

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23(br. s., 3 H), 2.64 - 2.84(m, 3 H), 3.18(d, J=5.02 Hz, 1 H), 3.49 - 3.69(m, 1 H), 3.86(d, J=14.05 Hz, 1 H), 4.17 - 4.32(m, 2 H), 4.36 - 4.59(m, 3 H), 5.09 - 5.34(m, 2 H), 5.91(d, J=10.04 Hz, 1 H), 7.30 - 7.36(m, 2 H), 7.38 - 7.47(m, 2 H), 7.61(br. s., 1 H), 7.66 - 7.77(m, 2 H), 7.89(d, J=7.28 Hz, 2 H), 12.64(br. s., 1 H). LCMS: WH10098-029-1C(M+1=439.2).

[0664]

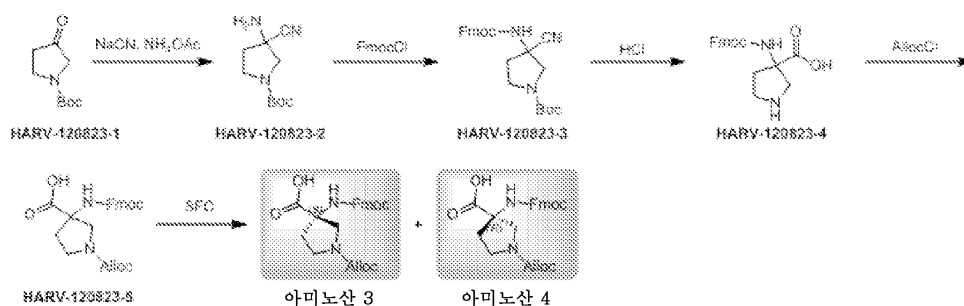
실시예 3

[0665]

아미노산 3 및 4의 제조를 반응식 3에 나타낸다.

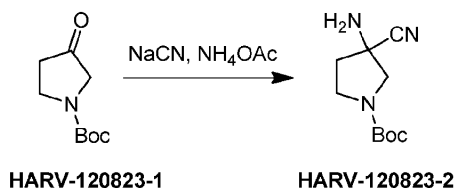
[0666]

반응식 3:



[0667]

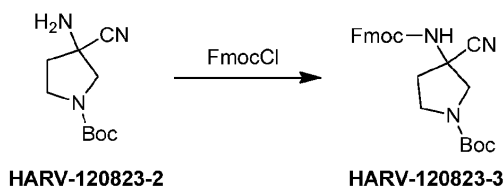
합성 절차:



[0668]

[0669]

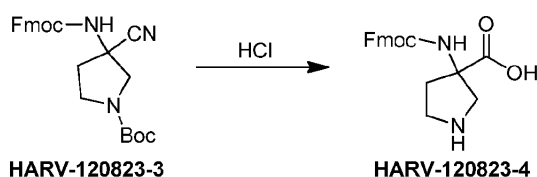
MeOH(1000 mL) 중에 **HARV-120823-1**(80 g, 0.432 mol) 및 NH_4OAc (46.61 g, 0.605 mol)가 용해된 용액에 실온에서 NaCN (21.71 g, 0.432 mol)을 첨가했다. 첨가 후, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. TLC(석유 에테르/ EtOAc =3/1)가 반응이 완결되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 농축했고 물(300 mL)을 첨가했다. 혼합물을 DCM (3*450 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세척했고, Na_2SO_4 로 건조했고 감압 하에 농축하여 조 물질 **HARV-120823-2**를 제공했다. 조 생성물을 수성 HCl ($<1\text{N}$)에 용해시켰고 DCM 으로 추출했다. 수성 층을 NaHCO_3 에 첨가하여 pH = 8로 조절했고 DCM 으로 추출했다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조했고 및 감압 하에 농축하여 순수한 생성물 **HARV-120823-2**(85 g, 수율: 93%)을 제공했다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, WH10085-001-1A): δ 3.76-3.73(m, 1H), 3.61-3.43(m, 3H), 2.34-2.32(m, 1H), 1.82(s, 2H), 1.45(s, 9H).



[0670]

[0671]

디옥산(800 mL) 중의 **HARV-120823-2**(85 g, 0.4 mol), NaHCO_3 (67.6 g, 0.804 mol) 혼합물에 디옥산(200 mL) 중에 Fmoc-Cl (104 g, 0.4 mol)이 용해된 용액을 적상 첨가했다. 이어서 생성된 혼합물을 다른 3시간 동안 실온에서 교반했다. 300 mL의 물을 첨가했고 DCM (2*450 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조했고, 여과했고 감압 하에 농축하여 조 생성물 **HARV-120823-3**을 제공했고, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물 **HARV-120823-3**(150 g, 수율: 86%)을 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, WH10085-002-1A): δ 7.77-7.75(d, 2H), 7.57-7.55(d, 2H), 7.42-7.38(m, 2H), 7.33-7.26(m, 2H), 5.50-5.48(m, 1H), 4.54-4.53(m, 2H), 4.22-4.19(m, 1H), 3.68-3.67(m, 1H), 3.58-3.46(m, 3H), 2.46-2.32(m, 2H), 1.46(s, 9H).(도 26 참조)



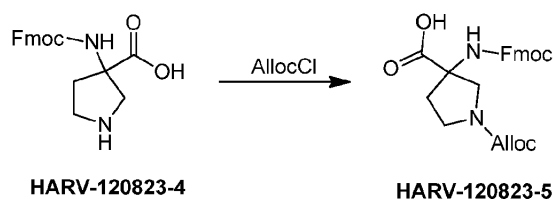
[0672]

[0673]

농축된 수성 HCl (1000 mL) 중에 **HARV-120823-3**(150 g, 0.346 mol)이 용해된 용액을 실온에서 20분 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 가열하여 밤새 환류했다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 120 g의 조 생성물 **HARV-120823-4**를 제공하여 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용했다.

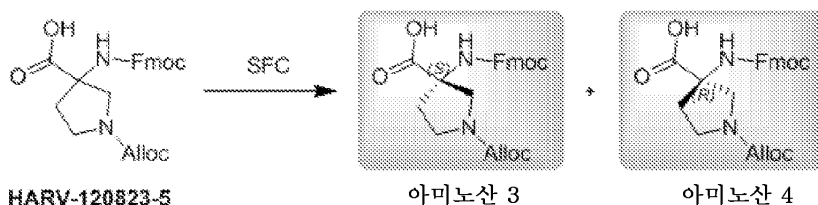
[0674]

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400 MHz, WH10085-005-1A): δ 7.90-7.84(m, 2H), 7.74-7.65(m, 2H), 7.44-7.29(m, 4H), 4.38-4.31(m, 1H), 4.29-4.22(m, 2H), 3.74-3.29(m, 4H), 2.36-2.29(m, 1H), 2.21-2.13(m, 1H).



[0675]

[0676] CH_3CN (200 mL) 중에 **HARV-120823-4**(100 g, 0.284 mol)가 용해된 용액을 피리딘에 첨가하여 pH=7로 조절했다. 이어서 혼합물을 30분 동안 교반했다. 이어서 알록-Cl(34.21 g, 0.284 mol)을 적상 첨가했다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축했고 잔여물을 DCM에 용해시켰고, HCl 용액으로 세척했고, 유기 층을 분리했고 Na_2SO_4 로 건조했고, 농축하여 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제된 조 생성물 **HARV-120823**를 제공하여 순수한 생성물 **HARV-120823**(80 g, 수율: 75%)을 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, WH10085-006-1A): δ 7.76-7.74(d, 2H), 7.57-7.56(d, 2H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.32-7.29(m, 2H), 5.93-5.89(m, 1H), 5.32-5.19(m, 2H), 4.59(m, 2H), 4.43(m, 2H), 4.20-4.18(m, 1H), 4.00-3.93(m, 1H), 3.76-3.54(m, 3H), 2.53-2.27(m, 2H).



[0677]

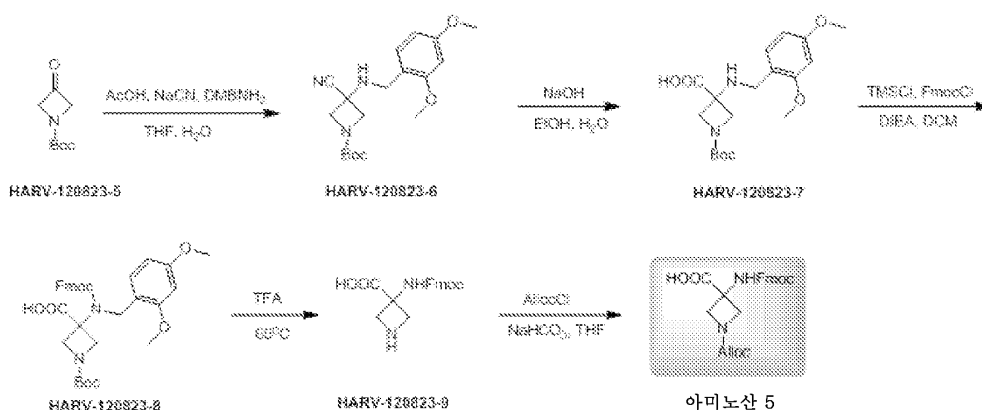
[0678] 5.06 g의 아미노산 3 및 5.07 g 아미노산 4를 키랄 분리(Chiral Separation)에 의해 수득했다.

[0679] $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz, WH10085-006-2F): δ 12.91(brs, 1 H); 8.067-8.054(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.90-7.88(d, 2H), 7.71-7.69(d, 2H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 5.96-5.86(m, 1H), 5.31-5.15(m, 2H), 4.53-4.52(m, 2H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.24-4.21(m, 1H), 3.83-3.63(m, 1H), 3.61-3.51(m, 3H), 2.23-2.17(m, 2H).

[0680] 실시예 4

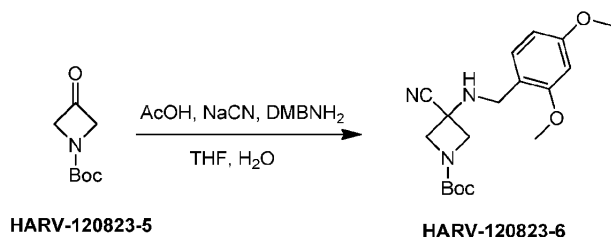
[0681] 아미노산 5의 제조가 반응식 4에 나타낸다.

[0682] 반응식 4:



[0683]

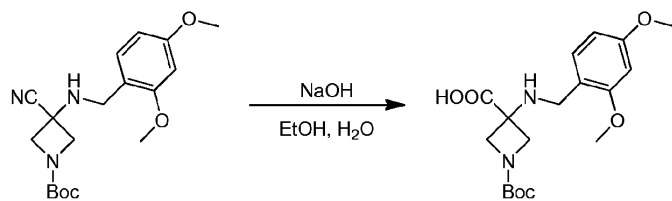
합성 절차:



[0684]

[0685] 40 mL의 물 중의 2,4-디메톡시-벤질아민(24.2 g, 144.7 mmol) 및 아세트산(8.4 g, 140 mmol)을 THF(80 mL) 중에 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(20 g, 116.8 mmol)가 용해된 용액에 첨가했다. 5분 후, 10 mL의 물 중에 시안화나트륨(1.03 g, 116.8 mmol)이 용해된 용액을 첨가했고, 혼합물을 15시간 동안 60°C에서 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EA(150mL*2)로 추출했다. 유기부를 염수로 세척했고, 황산마그네슘으로 추출했고, 여과했고 감압 하에 농축했다. 생성된 잔여물을 PE/EA = 20/1-5/1을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 정제

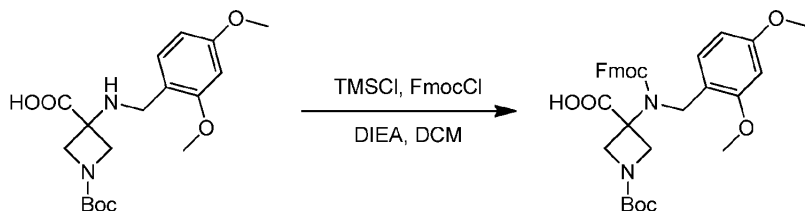
하여 연황색 오일(수율 86.24%)인 35g 생성물을 제공했다.



HARV-120823-6

HARV-120823-7

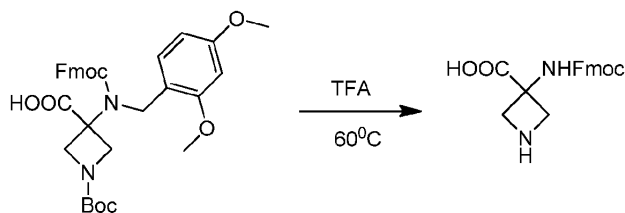
에탄올(400 mL) 중에 3-시아노-3-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(35 g, 100 mmol)가 용해된 용액에 NaOH(12.09 g, 300 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 이어서 NaOH(200 mL, 5 M) 수용액을 첨가했고, 혼합물을 2시간 동안 90℃에서 교반했다. LCMS가 출발 물질이 소모되었다는 것을 나타냈다. 실온까지 냉각한 후, 잔여물을 아세트산으로 pH~6 정도까지 중성화했다. 침전물을 여과했고, 물로 세척했고 진공에서 건조하여 30g 생성물(수율 81.27%)을 제공했다. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, WH10085-004-1A) δ 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.49(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.08(m, 2H), 3.78-3.75(m, 8H), 3.67(s, 2H), 1.38(s, 9H).



HARV-120823-7

HARV-120823-8

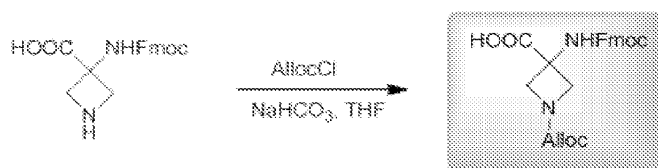
DCM(200 mL) 중에 3-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-아제티딘-1,3-디카르복실산 모노-tert-부틸 에스테르(21 g, 57.31 mmol)가 용해된 용액에 TMSCl(6.23 g, 57.31 mmol), FmocCl(14.83 g, 57.31 mmol) 및 DIEA(14.81 g, 114.63 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 30분동안 실온에서 교반했고, TLC 및 LCMS가 출발 물질이 소모되었다는 것을 나타냈다. 이어서 물을 첨가했고 혼합물을 DCM(3×150mL)으로 추출했다. 조합된 유기 층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척했고, MgSO₄로 건조했고 농축하여 잔여물을 제공했고, 이를 후속 단계에서 직접 사용했다.



HARV-120823-8

HARV-120823-9

CF₃COOH(200 mL) 중의 3-[(2,4-디메톡시-벤질)-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-아미노]-아제티딘-1,3-디카르복실산 모노-tert-부틸 에스테르(30 g, 51 mmol)를 16시간 동안 60℃에서 교반했다. LCMS는 출발 물질이 소모되었다는 것을 나타냈다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 농축하여 후속 단계에서 직접 사용된 잔여물을 제공했다.



HARV-120823-9

아미노산 5

[0693] THF(200 mL) 중에 3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-아제티딘-3-카르복실산(30 g, 88.66 mmol)이 용해된 용액에 포화 NaHCO_3 (40 mL) 및 알록-Cl(11 g, 88.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반했고, TLC 및 LCMS는 출발 물질이 소모되었다는 것을 나타냈다. 이어서 물을 첨가했고 혼합물을 DCM($3 \times 150\text{ mL}$)으로 추출했다. 조합된 유기 층을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척했고, MgSO_4 로 건조했고 농축했다. 잔여물을 실리카 겔 칼럼(DCM:MeOH = 100:1 ~ 5:1)으로 정제하여 6.5 g 생성물을 제공했다(세 단계에 대해 수율 30.2%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.89(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.32(m, 4H), 5.93-5.86(m, 1H), 5.27(d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.16(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.48(d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33(d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24(t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12-4.00(m, 4H). MS: m/z 445.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0694] 실시예 5

[0695] 스테이플드 펩티드의 제조

[0696] **고체-상 펩티드 합성:** 다음의 수지 중 하나 상에서 Fmoc 화학법을 사용하여 펩티드를 제조했다: 링크 아마이드(Rink Amide) MBHA, 링크 아마이드 MBHA 저부하(Low Loading), PAL-NovaSyn TG, NovaPEG 링크 아마이드 수지, 또는 NovaPEG 링크 아마이드 저부하 수지. 건조 수지를 사용 전에 디클로로메탄 중에서 그리고 이어서 N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 중에서 전형적으로 팽창시켰다. Fmoc 보호기(protecting group)를 NMP 중에서 25%(v/v) 피페리딘을 사용하여 제거했다(4x5분). 천연 아미노산을 4 당량의 Fmoc-보호된 아미노산, 커플링 시약으로서 4 당량의 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 및 염기로서 8 당량의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용하여 60분 동안 전형적으로 커플링시켰다. 비-천연 아미노산(예를 들어, 도 10에 나타난 것과 같은, S5, PyrR 등)을 3 당량의 Fmoc-보호된 아미노산, 커플링 시약으로서 3 당량의 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU), 및 염기로서 6 당량의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용하여 120분 동안 전형적으로 커플링시켰다. NMP를 각 커플링 및 탈보호 단계 사이에서 수지를 세척하는 데 사용했다(5x1분).

[0697] **N-말단 아세틸화:** 원형 2색성 분광분석법(CD)에 사용된 펩티드를 유리 N-말단(N-termini) 또는 아세틸화 N-말단 중 하나로 제조했다. 고체상 상에서 N 말단을 아세틸화하기 위해, N-말단 Fmoc를 탈보호시켰고 수지를 후속적으로 NMP로 세척했다. 아세틸화는 전형적으로 NMP 중에 20 당량의 아세트산 무수물 및 40 당량의 DIPEA가 용해된 용액으로 1 내지 2시간 동안 수지-결합 펩티드를 처리함으로써 수행된다. 반응이 완결된 후, 수지를 전형적으로 NMP(5x1분), DCM(3x1분)으로 세척했고, 메탄올로 건조했다.

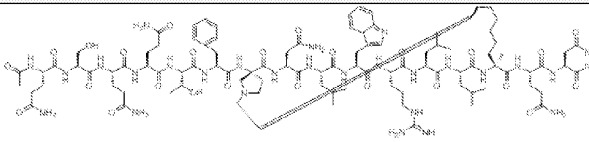
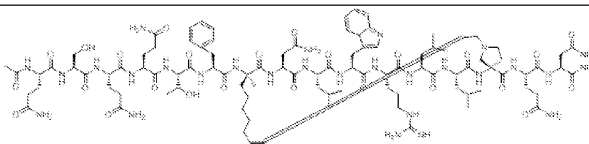
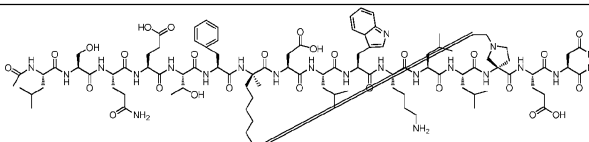
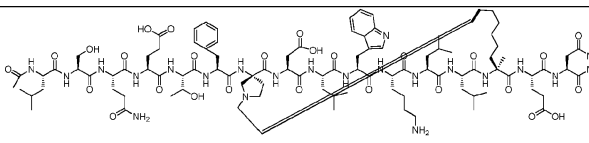
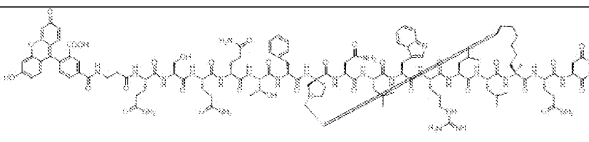
[0698] **플루오레세인 이소티오시아네이트 이성질체 I(FITC)로 N-말단 라벨링(labeling):** 고체상 상에 FITC를 라벨링하기 전에, Fmoc- β -알라닌을 천연 아미노산에 대해 전술한 절차를 사용하여 펩티드의 N-말단에 커플링시켰다. 후속적으로 N-말단 Fmoc를 탈보호시킨 후, 수지-결합 펩티드를 NMP 중에 7 당량의 FITC 및 14 당량의 DIPEA가 용해된 용액으로 4시간 동안 처리했다. 반응이 완결된 후, 수지를 NMP(5x1분), DCM(3x1분)으로 전형적으로 세척했고, 메탄올로 건조했다.

[0699] **5-카르복시플루오레세인(FAM)으로 N-말단 라벨링:** 고체상 상에 FAM으로 라벨링하기 전에, Fmoc- β -알라닌을 천연 아미노산에 대해 전술한 절차를 사용하여 펩티드의 N-말단에 커플링시켰다. 후속적으로 N-말단 Fmoc를 탈보호시킨 후, 수지-결합 펩티드를 NMP 중에 8 당량의 FAM, 8 당량의 N,N-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 및 8 당량의 HOBT· H_2O 를 용해시킨 용액으로 2시간 동안 전형적으로 처리했다. 커플링 반응 후, 수지를 NMP(5x1분), 이어서 NMP 중의 25% 피페리딘(3×10 분, 또는 용액이 무색이 될 때까지)으로 세척했다. NMP 중의 25% 피페리딘으로 최종 세척한 후, 수지를 NMP(5x1분), DCM(3x1분)으로 전형적으로 세척했고, 메탄올로 건조했다.

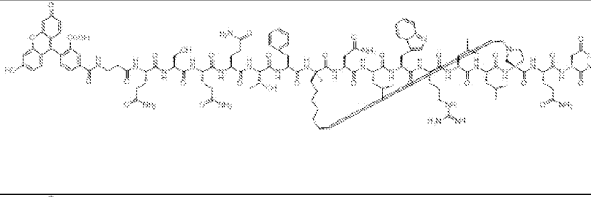
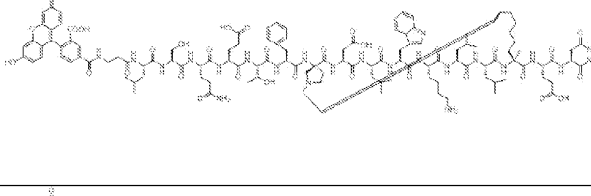
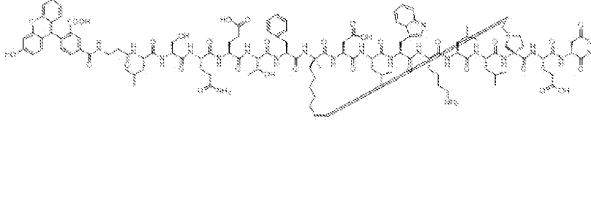
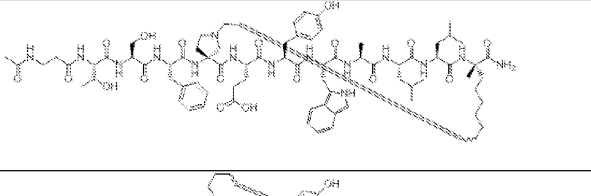
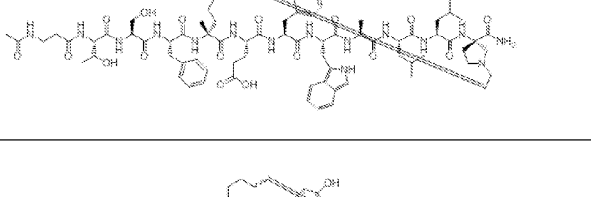
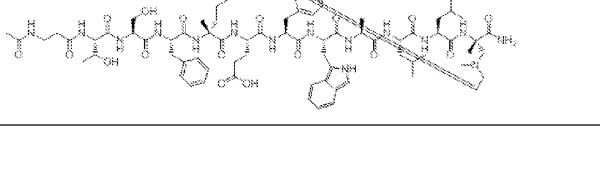
[0700] **고리-밀폐 복분해(Ring-Closing Metathesis):** 고리-밀폐 복분해를 다음의 일반적 절차를 사용하여 N-말단 아세틸 캡(cap) 또는 N-말단 Fmoc 중 하나를 함유하는 펩티드 상의 고체상 상에서 수행했다. 수지를 적어도 20분 동안 건조 1,2-디클로로에탄(DCE)에서 팽창시켰다. 수지-결합 펩티드를 이어서 DCE 중의 대략 8 내지 10 mg/mL 농축액에 용해된 25 mole%(수지의 초기 부하에 대해)의 그럽스(Grubbs) 제1 세대 복분해 촉매(벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테늄, 비스(트리시클로헥실포스핀)벤질리덴 루테늄(IV) 디클로라이드)로 2시간 동안 처리했다. 일반적으로, 탄화수소-스테이플드 또는 알록-스테이플드 생성물로 완전히 전환하는 것을 달성하는 데 촉매로 2 또는 3번 처리하는 것을 사용했다. 각 처리 사이에서, 과량의 촉매를 DCE(3×1 분)로 세척하여 제거했다. 촉매로 최종 처리한 후, 수지를 DCE로 여러 번, DCM으로 여러 번 전형적으로 세척했고, 메탄올로 건조했다.

- [0701] **팔라듐-촉매화된 CO₂ 압출:** 상기 절차를 사용하여 고리 밀폐 복분해에 의해 제조된 알록-스테이플드 펩티드를 함유하는 수지를 적어도 20분 동안 건조 디클로로메탄(DCM) 중에 팽창시켰다. 수지를 이어서 건조 DCM에서 용해되어 최종 농도가 대략 5 내지 10 mM인 Pd(PPh₃)₄ 20 내지 40 mol%(스테이플 중에 존재하는 카르바메이트의 물에 대해, 수지의 초기 부하에 대해 계산됨)로 15 내지 30분 동안 처리했다. 전형적으로, 알록-스테이플드 출발 물질의 완전한 반응을 보장하기 위해 2번의 처리를 수행했다. 각 처리 사이에서, 수지를 건조 DCM(3x1분)으로 세척했다.
- [0702] **펩티드 절단/탈보호 및 정제:** 촉매 보호기를 제거했고 펩티드를 다음 절차를 사용하여 동시에 수지로부터 나누었다. 건조 수지를 3시간 동안 트리플루오로아세트산:트라이소프로필실란:물(95:2.5:2.5) 용액으로 처리했다. 인큐베이션이 완결된 후, 용액의 부피를 스트림 of N_{2(g)} 스트림 하에서의 증발에 의해 감소시켰고 생성된 잔여물을 차가운 디에틸 에테르로 처리했다. 침전된 펩티드를 원심분리, 상청액 디켄트(decanted) 된 상청액, 및 공기-건조된 펠릿에 의해 펠릿화(pelleted)했다. 조 펩티드를 아세트ونی트릴:물 1:1 용액 중에 전형적으로 용해시키고 이어서 이동상의 성분으로서 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 및 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트ونی트릴을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제했다. HPLC 분획의 순도를 LC/MS로 평가했고, 깨끗한 분획을 풀링(pooled)했고 스피드백(speedvac)으로 농축했다. 펩티드를 이어서 건조상태로 동결건조했다(lyophilized).
- [0703] **액체 크로마토그래피-질량 분광측정법(LC/MS):** 정제된 알록-스테이플드 및 아미노-스테이플드 펩티드를 애질런트 1260 시리즈(Agilent 1260 series) 기기 및 조르박스 SB-C18(Zorbax SB-C18) 칼럼을 사용하여 역상 LC/MS로 분석했다. 이동상은 아세트ونی트릴 및 물(둘다 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산을 함유함)의 구배로 이루어졌다.
- [0704] 표 9는 예시적인 펩티드에 대한 LC/MS로부터 전기분무 질량 스펙트럼 데이터(양성-이온 하에서 또는 음성-이온 모드 하에서)를 제공한다.

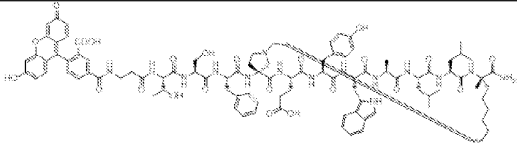
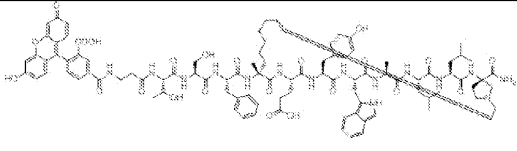
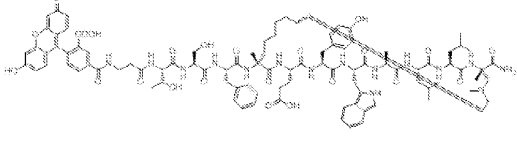
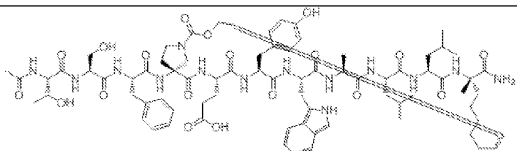
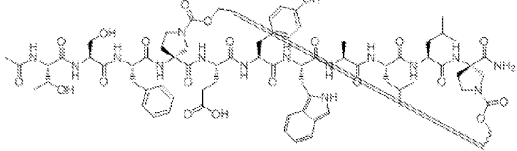
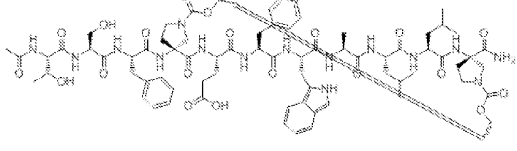
표 9

스테인플드 펩티드	m/z (양이온 또는 음이온 모드 표시)	스테인플드 펩티드 구조
Ac-SAH-p53-8 Pyr _R /S ₈ 아미노-스테인플드	2122.2 (M+H ⁺)	
Ac-SAH-p53-8 R ₈ /Pyr _S 아미노-스테인플드	2122.2 (M+H ⁺)	
Ac-SAH-p53-4 R ₈ /Pyr _S 아미노-스테인플드	2082.1 (M+H ⁺)	
Ac-SAH-p53-4 Pyr _R /S ₈ 아미노-스테인플드	2082.1 (M+H ⁺)	
FAM-b-ala-SAH-p53-8 Pyr _R /S ₈ 아미노-스테인플드	2509.2 (M+H ⁺)	

[0705]

FAM-b- ala-SAH- p53-8 R ₈ /PyT _S 아미노- 스테이플드	2509.2 (M+H ⁺)	
FAM-b- ala-SAH- p53-4 PyT _R /S ₈ 아미노- 스테이플드	2469.2 (M+H ⁺)	
FAM-b- ala-SAH- p53-4 R ₈ /PyT _S 아미노- 스테이플드	2469.2 (M+H ⁺)	
Ac-b-ala- PM2 PyT _R /S ₈ 아미노- 스테이플드	1544.8 (M-H ⁺)	
Ac-b-ala- PM2 R ₈ /PyT _S 아미노- 스테이플드	1544.8 (M-H ⁺)	
Ac-b-ala- PM2 R ₈ /S _G N 아미노- 스테이플드	1546.8 (M-H ⁺)	

[0706]

FAM-b-ala-PM2 Pyr _R /S ₈ 아미노- 스테이플드	1860.9 (M-H ⁺)	
FAM-b-ala-PM2 R ₈ /Pyr _S 아미노- 스테이플드	1860.9 (M-H ⁺)	
FAM-b-ala-PM2 R ₈ /S _{GN} 아미노- 스테이플드	1862.9 (M-H ⁺)	
Ac-PM2 Pyr _R /S ₈ 알록- 스테이플드	1517.8 (M-H ⁺)	
Ac-PM2 Pyr _R /Pyr _S 알록- 스테이플드 이성질체 A	1532.7 (M-H ⁺)	
Ac-PM2 Pyr _R /Pyr _S 알록- 스테이플드 이성질체 B	1532.7 (M-H ⁺)	

실시예 6

스테이플드 펩티드의 특성화

원형 2색성(Circular Dichroism, CD) 분광분석법: 10mM 인산나트륨 pH 7.0 완충제 중의 라벨링되지 않은 펩티드를 사용하여 CD 스펙트럼(도 11a 내지 11d)을 얻었다. 미가공 데이터(raw data)를 몰 타원율(molar ellipticity)의 농축-독립 단위(concentration-independent unit)로 전환시켰다. α-나선은 전형적으로 대략 208nm 및 222nm에서 이중 최저치를 보이고 대략 192nm에서 최대치를 보였다. 도 11d에서, Ac-PM2 PyrR/PyrS 알록-스테이플드 펩티드에 대해 동일한 질량을 가지는 2개의 개별 LC/MS 피크가 발견되었다. 이것들은 스테이플 내의 올레핀의 E 및 Z 이성질체에 대응하는 것 같다. 양 펩티드들은 α-나선형이지만, 하나의 이성질체는 살짝 높은 α-나선형 특징을 보인다.

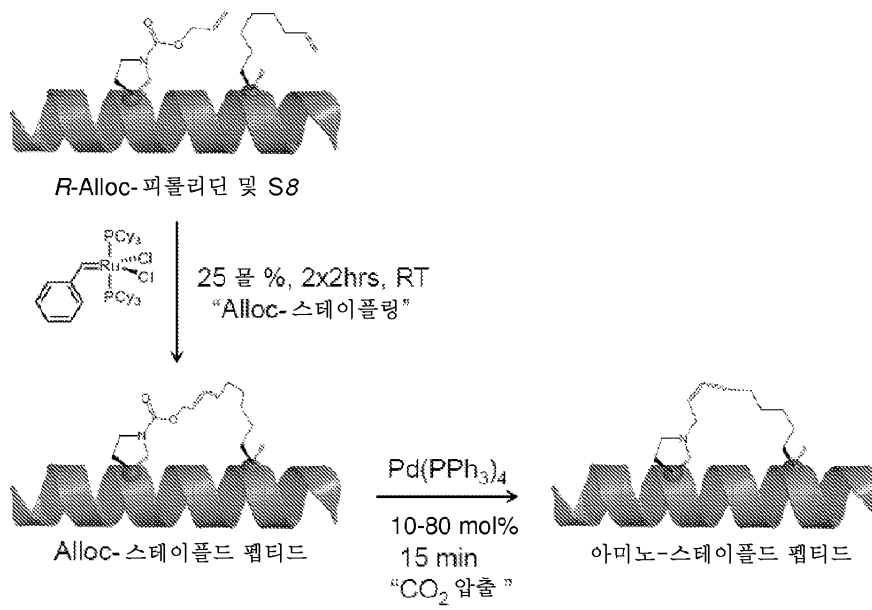
형광 편광(FP) 결합 검정 데이터: p53-4, p53-8 및 PM2 펩티드 서열은 모두 E3 유비퀴틴 리가제 HDM2의 p53 동원 주머니(p53 recruitment pocket)에 결합하는 것으로 알려져 있다. 이들 결합 실험에 대해, HDM2(잔여물 17-125)의 핵사히스티딘-태그된 버전이 이콜라이(*E. coli*) 중에서 E로 발현되었고 90% 초과 순도로 정제되었다. 표준 형광 편광 검정을 사용하여 이 HDM2 구축물에 대한 FITC-라벨 펩티드의 결합을 조사했다. 검정은 실온에서 수행했고 사용된 완충제는 50mM 트리스 pH8.0, 140mM NaCl, 5mM β-메르캅토에탄올이었다. 도 12a 내지 12k에 나타난 오차 막대는 반복 실험에 대한 표준 편차이다. 각 그래프에 나타난 해리 상수(K_d)는 힐 방정식(Hill equation)으로 데이터를 조정(fitting)하여 발견했다.

공초점 현미경에 의한 세포 침투(Cell Penetration): Pen/Strep으로 DMEM/10% FBS 중에서 성장한 헬라(HeLa) 세포를 3.5시간 동안 37°C에서 10 μM FITC-라벨 펩티드로 처리했고 이어서 파라포름알데히드로 세척 및 고정했다. 라벨링된 펩티드의 세포내 축적(도 13a-13c)이 이어서 올림푸스 FV300(Olympus FV300) 공초점 형광 현미경 상의 20X 대물렌스를 사용하여 영상화되었다.

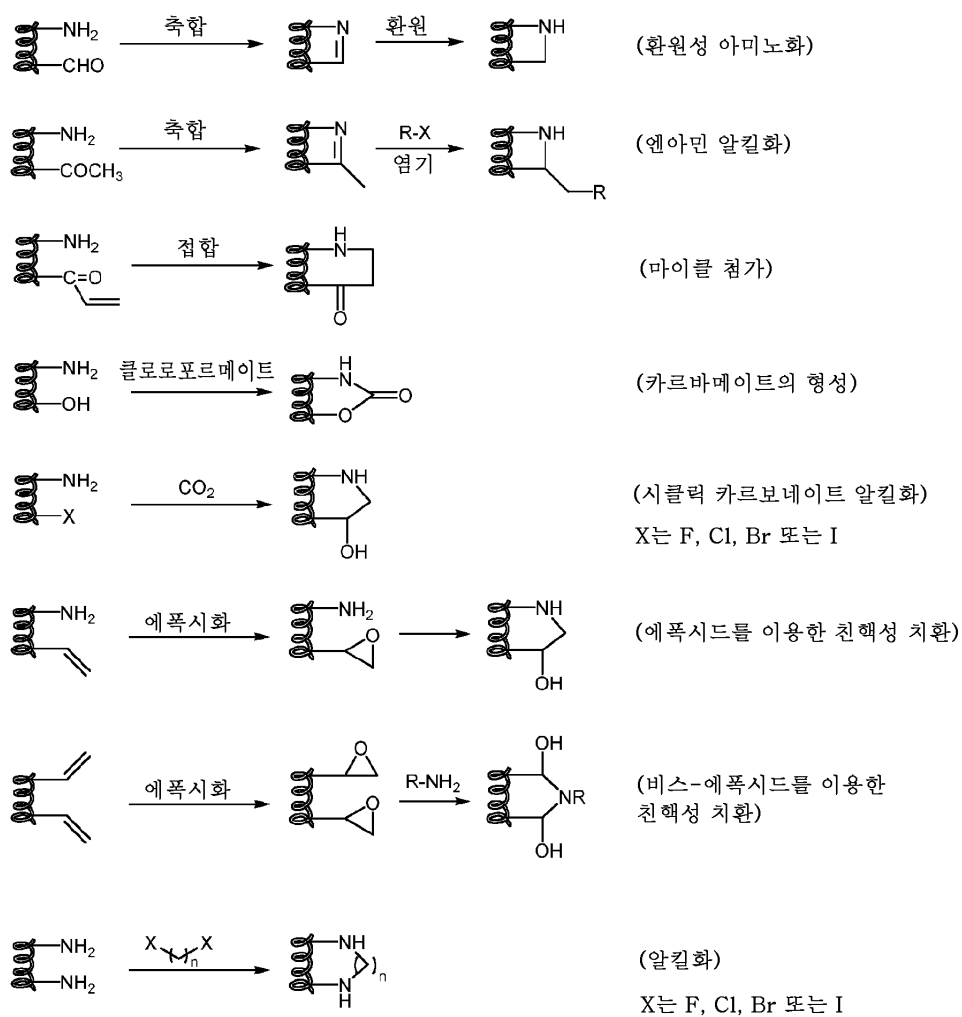
- [0713] **유동 세포측정법에 의한 세포 침투:** Pen/Strep으로 RPMI-1640/10% FBS 중에서 성장한 주르가트(Jurkat) 세포를 4시간 동안 37℃에서 5 μ M FITC-라벨링 펩티드로 처리했고 이어서 여러 번 세척했고 PBS 함유 아이오딘화프로피듐 중에 부유시켰다(suspended). 라벨링된 펩티드 세포내 축적이 이어서 유동 세포측정법에 의해 분석되었다. 사멸 세포는 아이오딘화프로피듐에 대해 양성인데, 분석으로부터 제거되었다. 샘플은 2중으로 수행되었다. 평균 셀룰러 형광체가 도 14a에 나타난다.
- [0714] Pen/Strep으로 EMEM/10% FBS 중에서 성장한 헬라 세포를 4시간 동안 37℃에서 5 μ M FAM-라벨링 펩티드로 처리했고 이어서 여러 번 세척했고 PBS 함유 아이오딘화프로피듐 중에 부유시켰다. 라벨링된 펩티드의 세포내 축적이 이어서 유동 세포측정법으로 분석되었다. 사멸 세포는 아이오딘화프로피듐에 대해 양성인데, 분석으로부터 제거되었다. 샘플은 2중 또는 3중으로 수행되었다. 평균 셀룰러 형광체가 도 14b에 나타난다.
- [0715] **균등물 및 범위**
- [0716] 청구항 내에서 "a," "an," 및 "the"와 같은 관사는 모순되거나 문맥상 명백하지 않은 경우가 아니라면 하나보다는 하나 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 멤버 사이에서 "또는"을 포함하는 청구항 또는 발명의 상세한 설명은, 모순되거나 문맥상 명백하지 않은 경우가 아니라면, 그룹 멤버 중 하나, 하나 초과, 또는 전부가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재, 사용, 또는 관련된 것이라는 점이 만족되면 그러한 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹 중 정확히 하나의 멤버가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재, 사용, 또는 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 그룹 멤버 중 하나 초과, 또는 전부가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재, 사용, 또는 관련되는 실시양태를 포함한다.
- [0717] 또한, 본 발명은 열거된 청구항들 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항, 및 서술적 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합, 및 순열을 아우른다. 예를 들어, 다른 청구항을 인용하는 임의의 청구항은 동일한 기초 청구항을 인용하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소들이, 목록, 예를 들어 마쿠쉬 형식으로 나타나는 경우, 요소의 각 하위그룹 또한 개시되고, 임의의 요소(들)이 그룹에서 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명, 또는 본 발명의 양태가 특정한 요소 및/또는 구성을 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 본 발명의 특정 실시양태 또는 본 발명의 양태는 이러한 요소 및/또는 구성으로 이루어지거나, 실질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순화를 위해, 이들 실시양태는 본 명세서에 기재된 바와 같이 세부적으로 개시되어 있지 않다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 열린 의미를 의도하고 있으며 추가적인 요소 및 단계를 포함할 수 있다는 것을 유념해야 한다. 범위가 주어진 경우, 끝 점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않거나 그렇지 않으면 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 및 문맥상 명백한 것이 아닌 한, 범위로 나타낸 값은 본 발명의 다양한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를 상징할 수 있고, 문맥상 명백히 달리 가리키지 않는 한, 이는 범위의 하한값의 단위의 10분의 1 간격일 수 있다.
- [0718] 본원은 다양한 등록특허 문헌, 공개특허 출원, 학술지 논문, 및 다른 간행물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로서 포함된다. 어떤 통합된 문헌과 예시적인 명세서 내용 사이에 모순이 있다면 명세서 내용이 조절되어야 한다. 또한, 선행기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 임의의 하나 이상의 청구항들로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시양태가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 그 배제가 본 명세서에 명시적으로 제시되지 않더라도 이들은 배제될 수 있다. 선행기술에 존재하는 것과 관련된 것이든 아니든, 어떠한 이유로든, 본 발명의 임의의 특정한 실시양태가 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0719] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 지나지 않는 것들을 사용하여 본 명세서에 설명된 구체적 실시양태에 대한 다수의 균등물들을 인식하고 확인할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기재된 실시양태의 범위는 상기 발명의 상세한 설명에 제한되는 것으로 의도되는 것이 아니라, 첨부된 청구항들에 제시된 바와 같이 제한된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 상세한 설명에 대한 다양한 변화 및 수정이, 다음 청구항들에서 정의된 바와 같은, 본 발명의 기술 사상 또는 범위를 벗어나지 않는 범위에서 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

도면

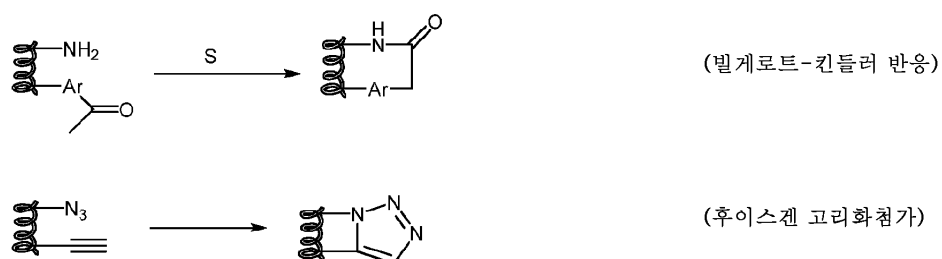
도면1



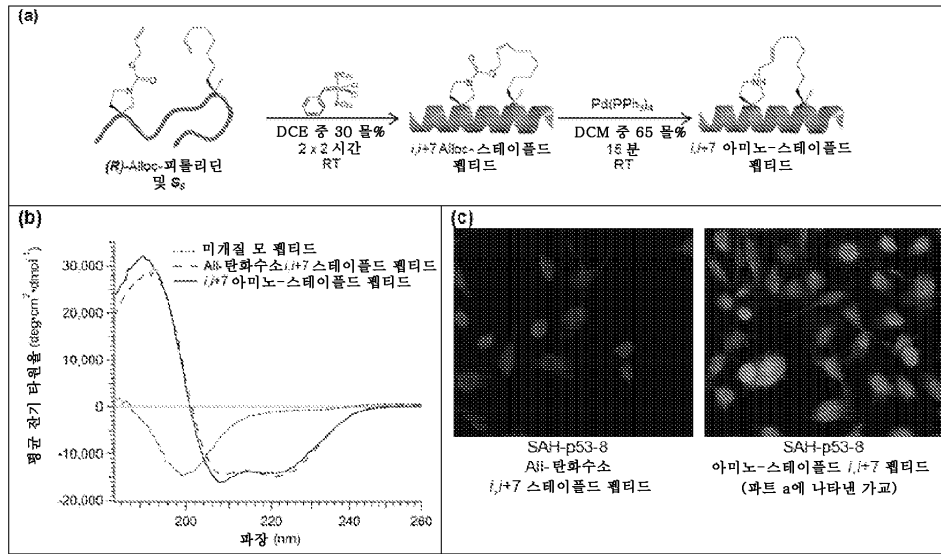
도면2a



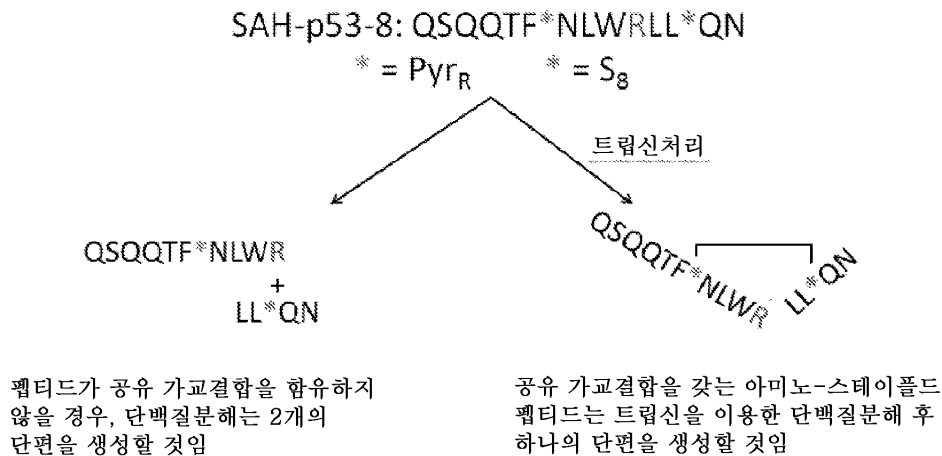
도면2b



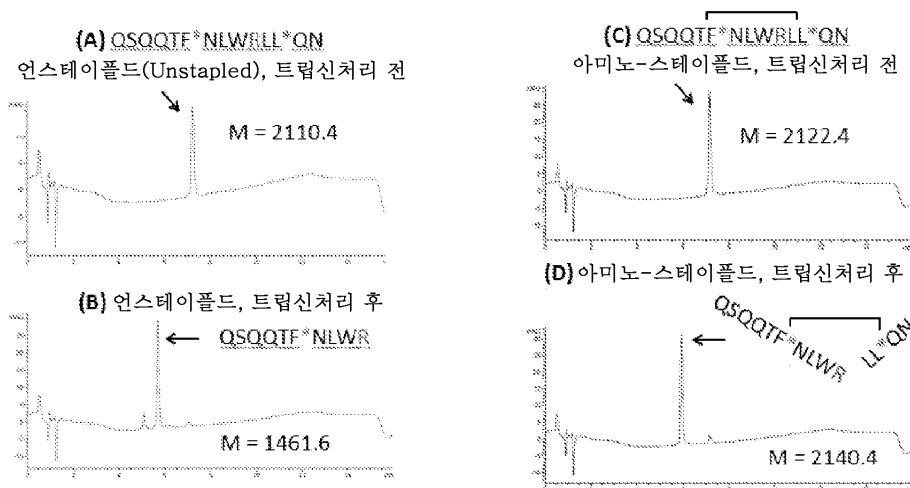
도면3



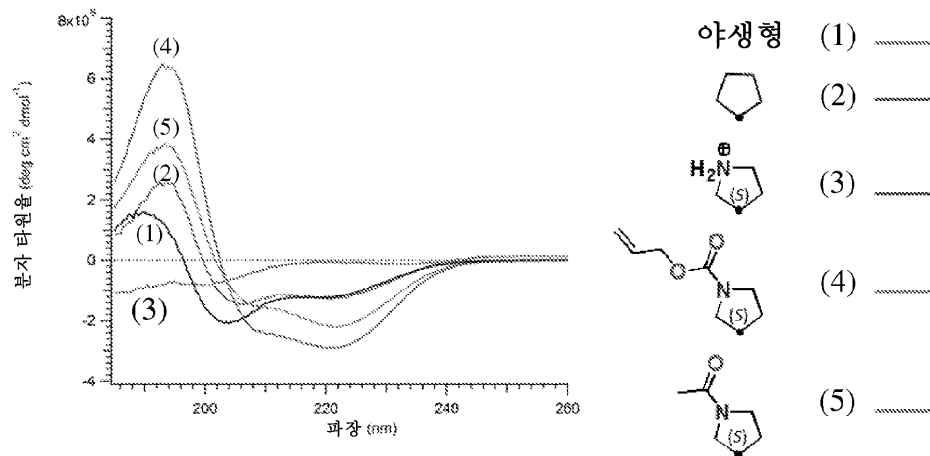
도면4a



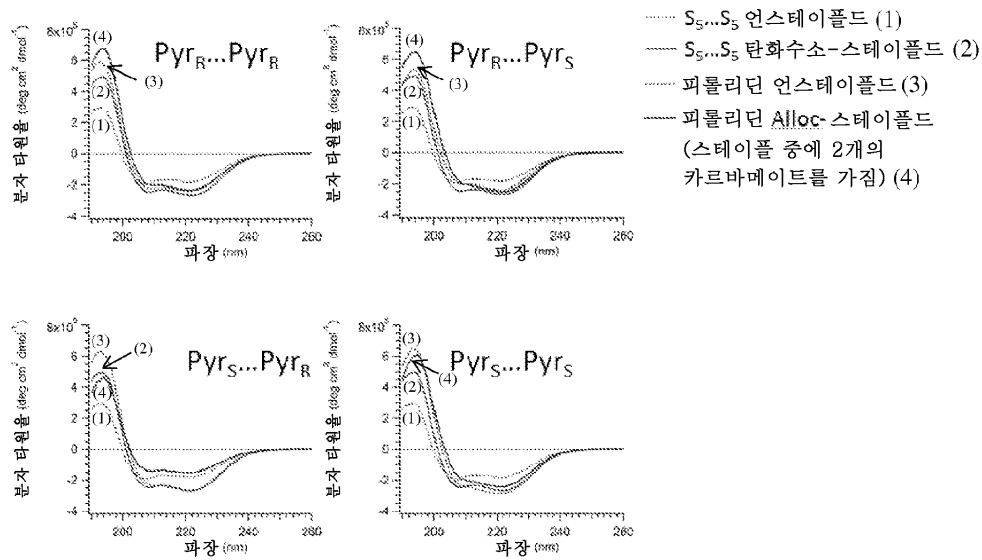
도면4b



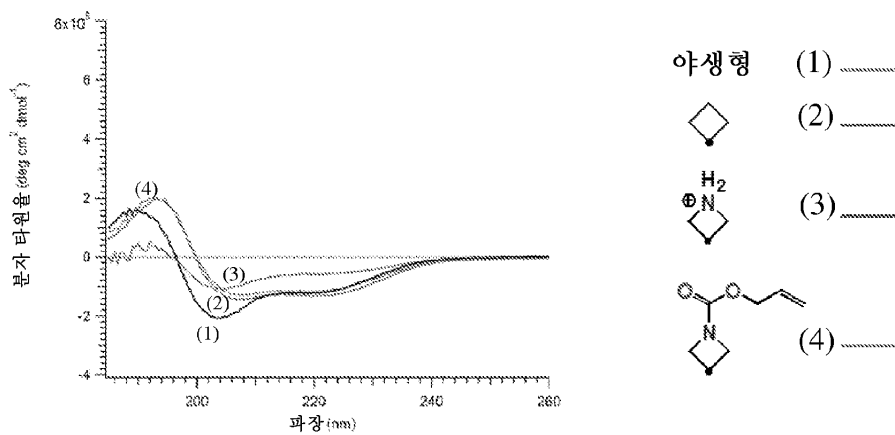
도면5



도면6

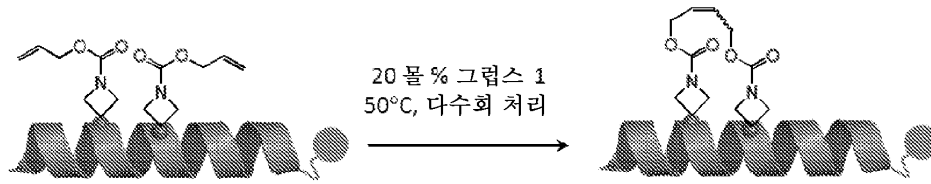


도면7

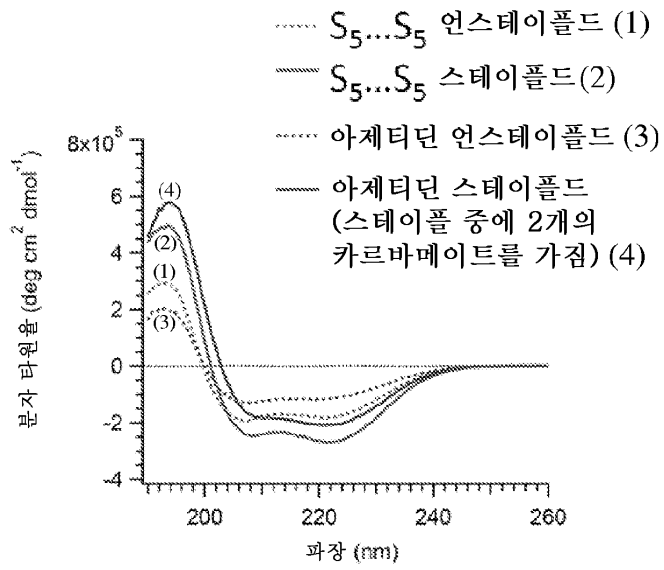


도면8

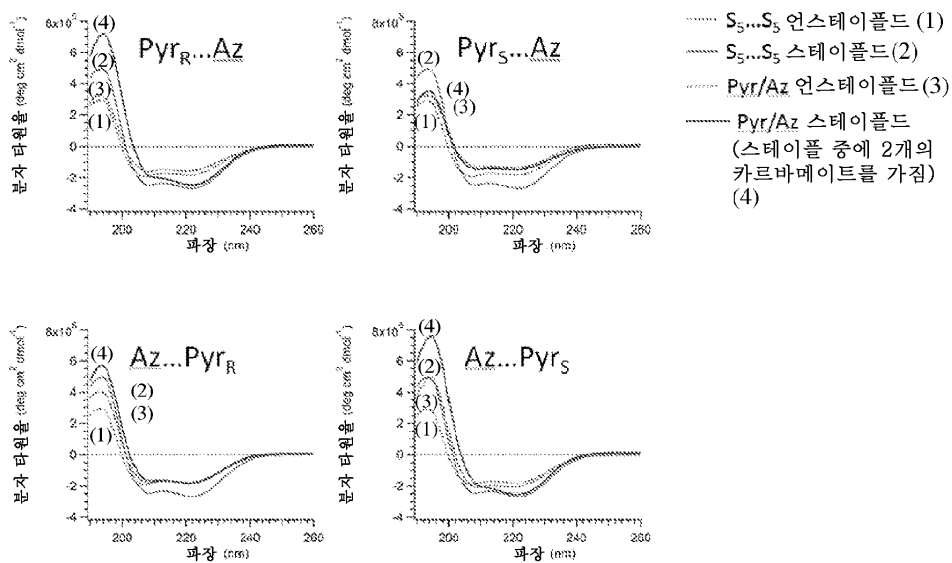
(A)



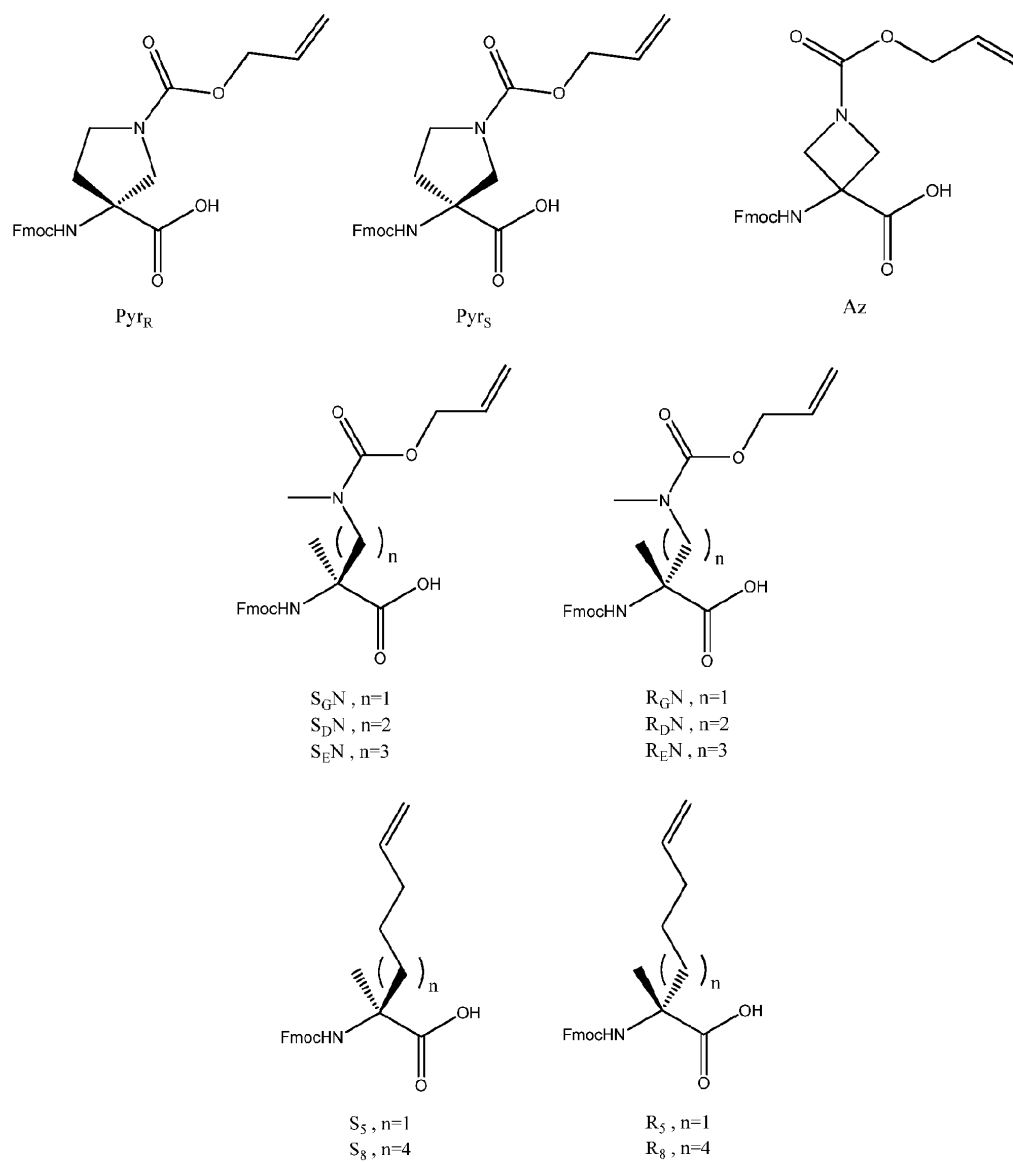
(B)



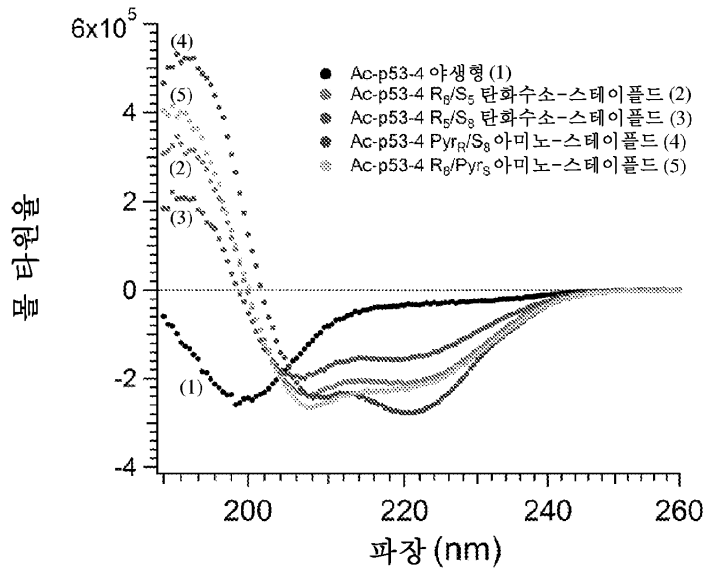
도면9



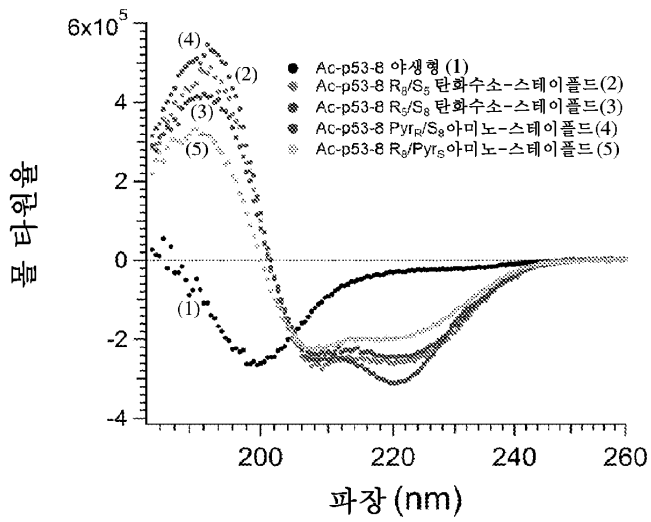
도면10



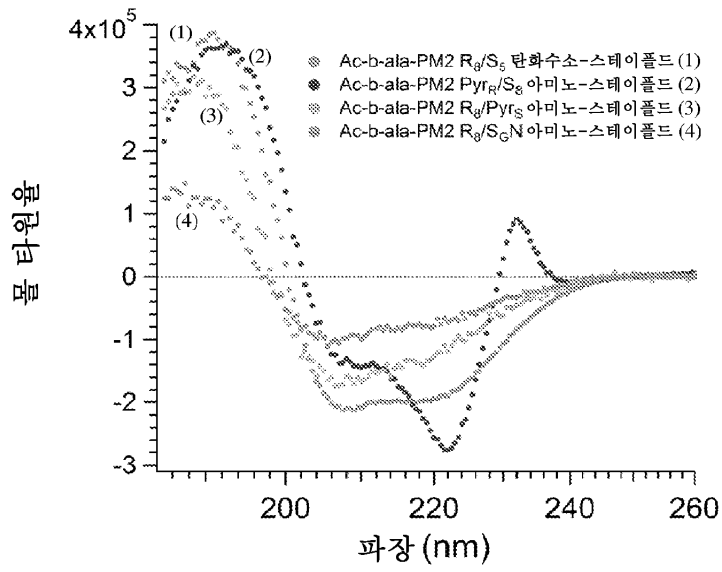
도면11a



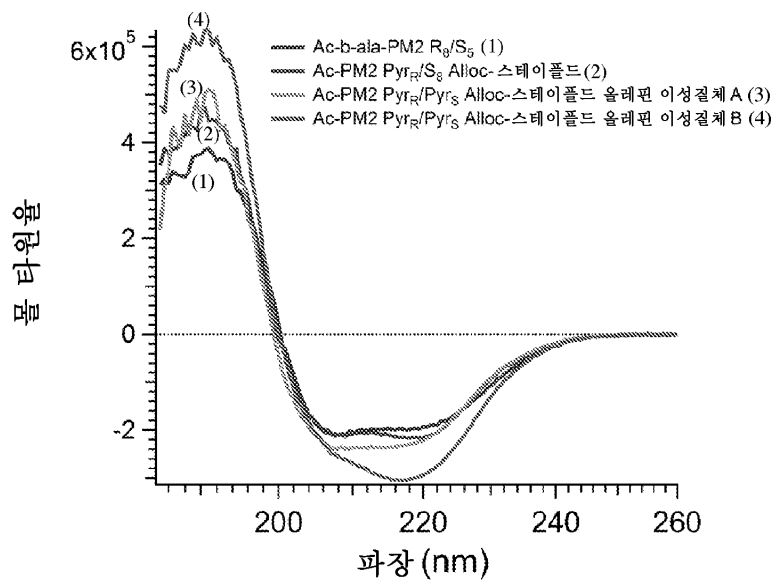
도면11b



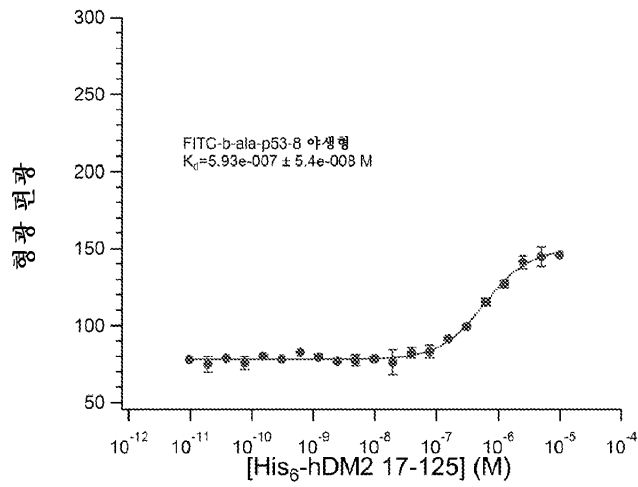
도면11c



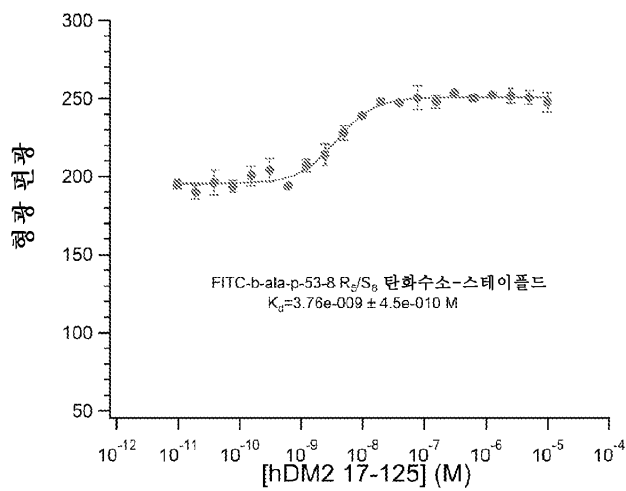
도면11d



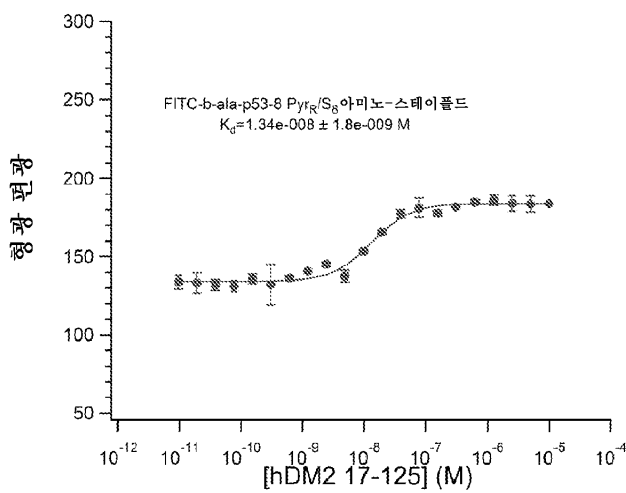
도면12a



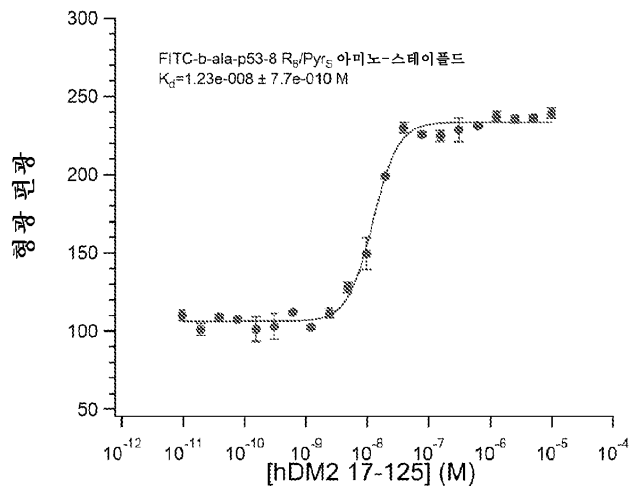
도면12b



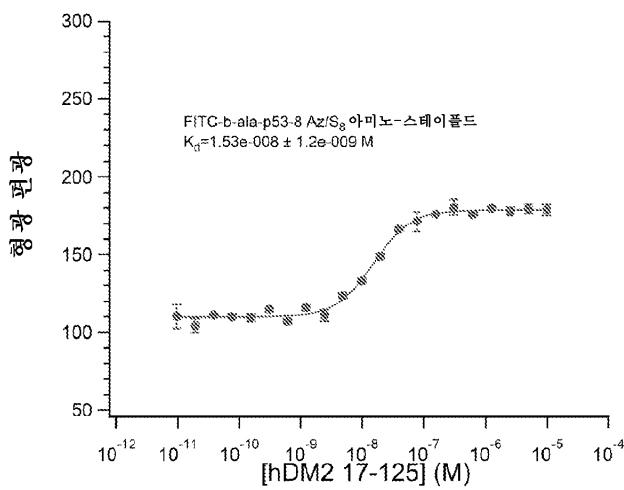
도면12c



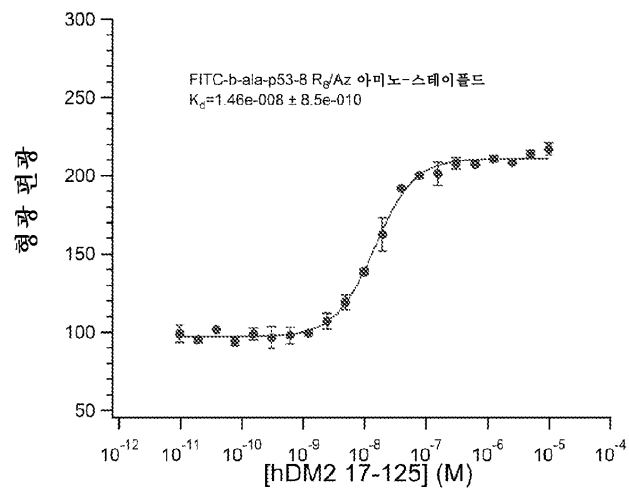
도면12d



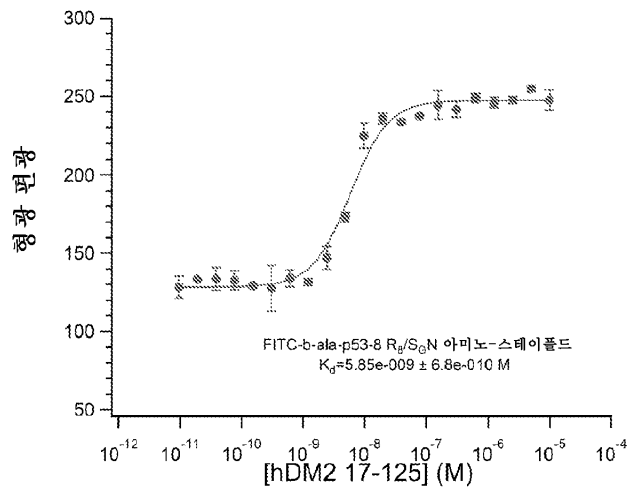
도면12e



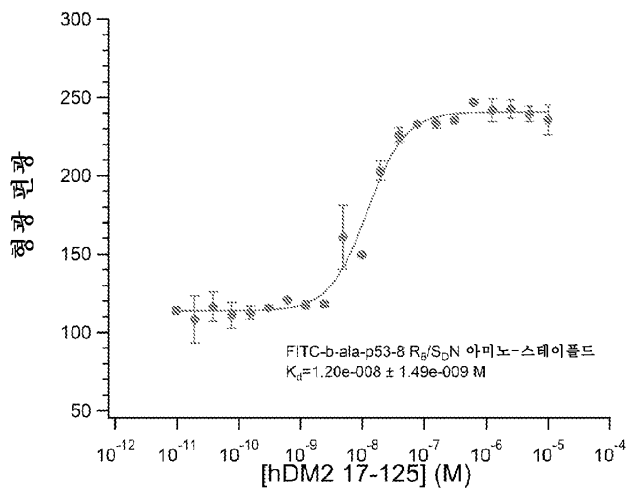
도면12f



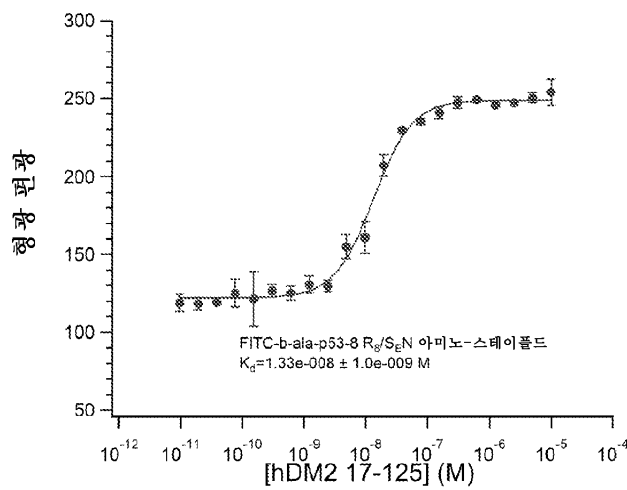
도면12g



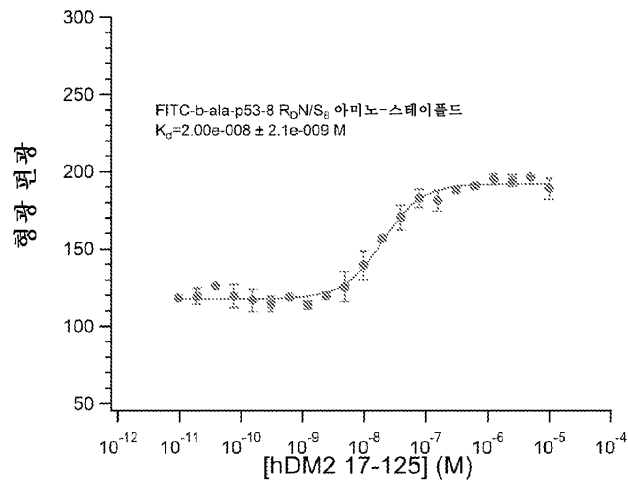
도면12h



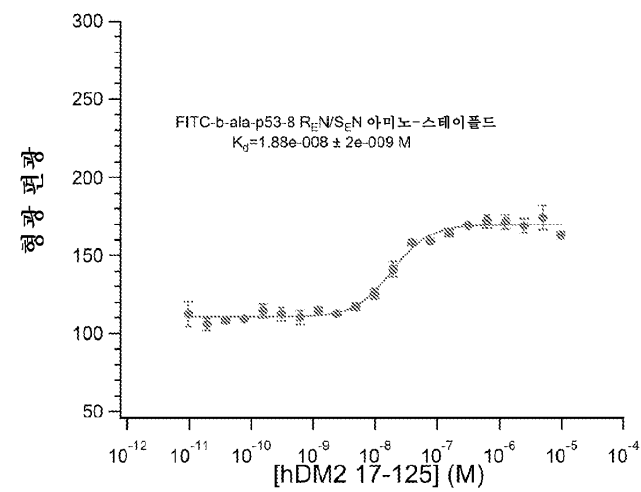
도면12i



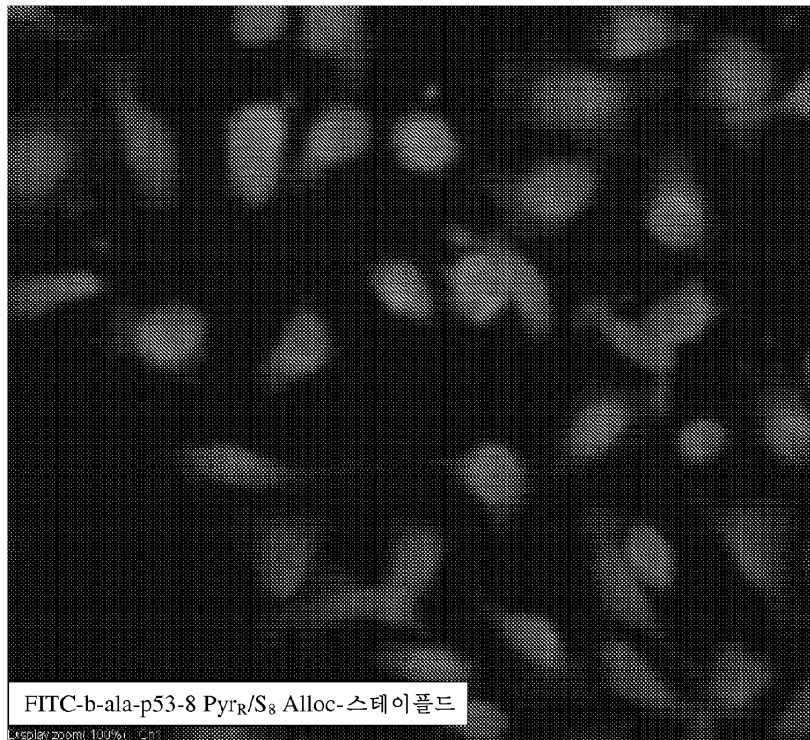
도면12j



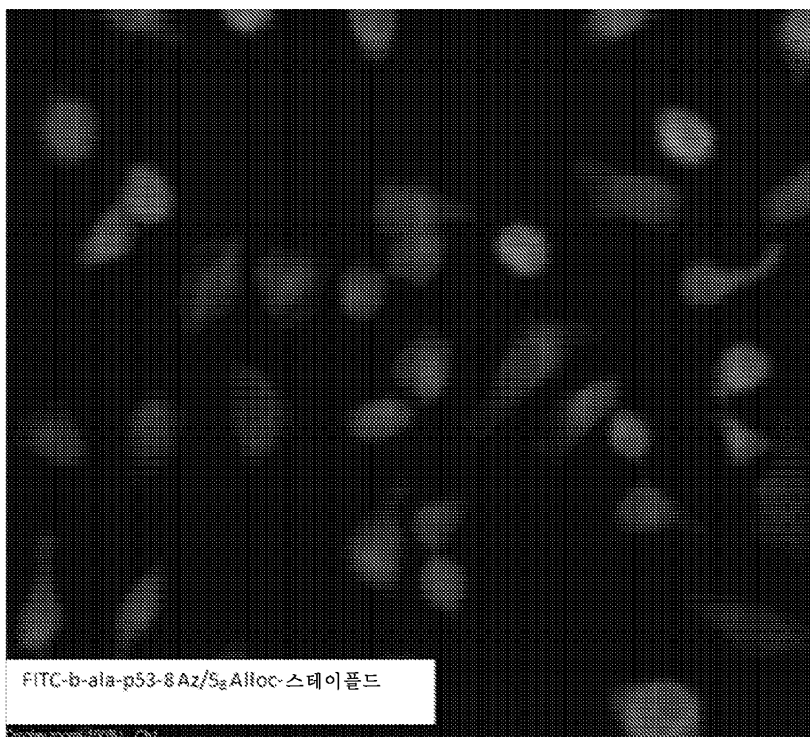
도면12k



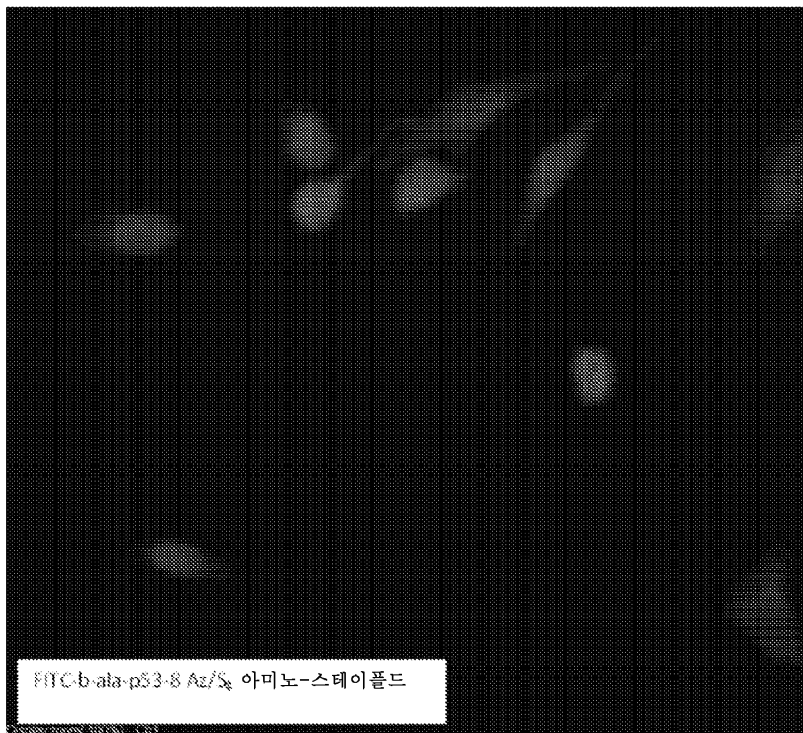
도면13a



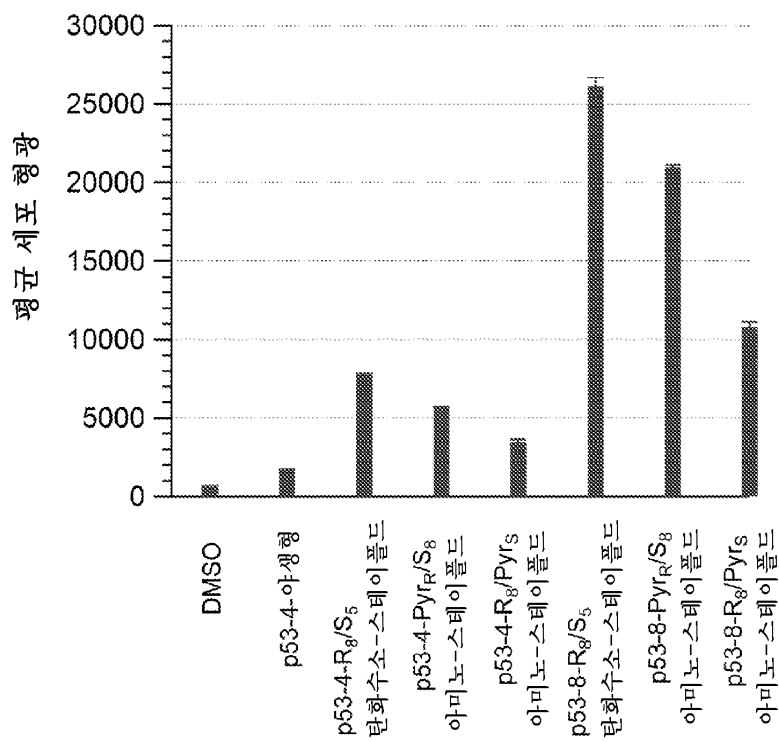
도면13b



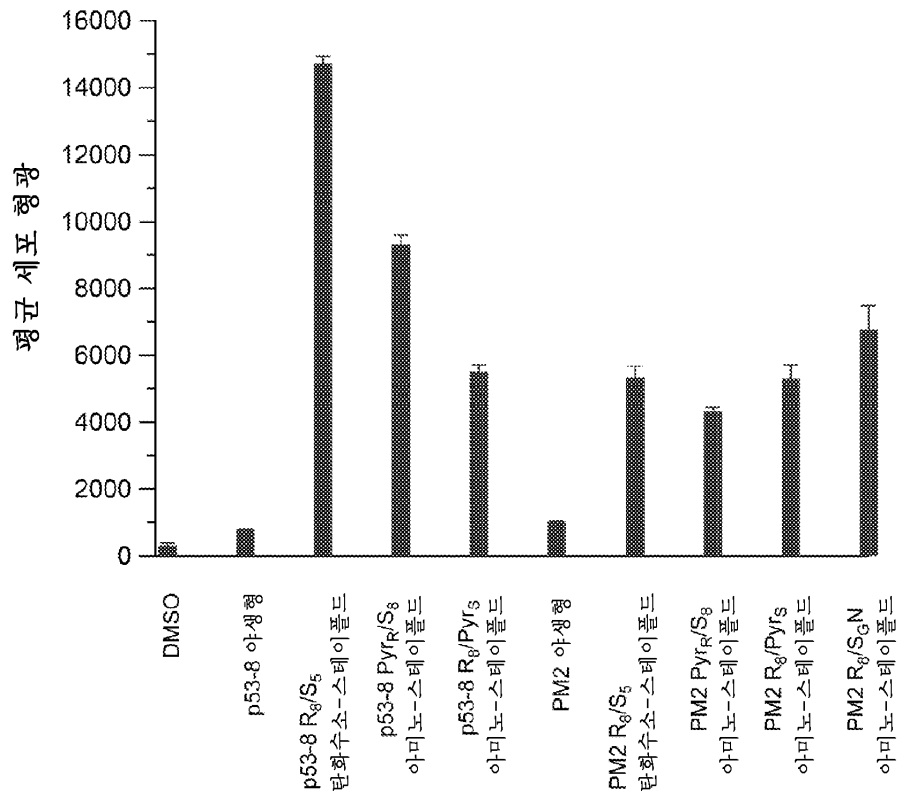
도면13c



도면14a



도면14b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> President and Fellows of Harvard College
Verdine, Gregory L.
Hilinski, Gerard
- <120> STAPLED AND STITCHED POLYPEPTIDES AND USES THEREOF
- <130> H0824.70132W000
- <140> PCT/US2014/025544
- <141> 2014-03-13
- <150> US 61/779,917
- <151> 2013-03-13
- <160> 14
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Gln Ser Gln Gln Thr Phe Ser Asn Leu Trp Arg Leu Leu Pro Gln Asn

1 5 10 15

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is R5

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is S8

<400> 2

Gln Ser Gln Gln Thr Phe Xaa Asn Leu Trp Arg Leu Leu Xaa Gln Asn

1 5 10 15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is PyrR

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is S8

<400> 3

Gln Ser Gln Gln Thr Phe Xaa Asn Leu Trp Arg Leu Leu Xaa Gln Asn

1 5 10 15

<210> 4

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is PyrR
 <400> 4
 Gln Ser Gln Gln Thr Phe Xaa Asn Leu Trp Arg

1 5 10

<210> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is S8
 <400> 5

Leu Leu Xaa Gln Asn

1 5

<210> 6
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 6

Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Leu Ala Ala His Ala

1 5 10 15

<210> 7

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be S5, PyrR or PyrS

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be S5, PyrR or PyrS

<400> 7

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala

1 5 10 15

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be S5 or Az

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be S5 or Az

<400> 8

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala

1 5 10 15

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be S5, Az, PyrR or PyrS

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be S5, Az, PyrR or PyrS

<400> 9

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala

1 5 10 15

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

Leu Ser Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn

1 5 10 15

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<

222> (7)..(7)

<223> Xaa can be PyrR or R8

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be S8 or PyrS

<400> 11

Leu Ser Gln Glu Thr Phe Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn

1 5 10 15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be PyrR, R8, Az, RDN or REN

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223

> Xaa can be S8, PyrS, Az, SGN, SDN or SEN

<400> 12

Gln Ser Gln Gln Thr Phe Xaa Asn Leu Trp Arg Leu Leu Xaa Gln Asn

1 5 10 15

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

Thr Ser Phe Ala Glu Tyr Trp Ala Leu Leu Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be PyrR or R8

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be S8, PyrS or SGN

<400> 14

Thr Ser Phe Xaa Glu Tyr Trp Ala Leu Leu Xaa

1 5 10