202116356

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202116356 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109123266　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/64 (2017.01)*　*A61K47/68 (2017.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/10　美國　62/872,638

2020/06/19　美國　63/041,324

(71)申請人：美商斯布雷克薩三號公司 (美國) CYBREXA 3, INC.　(US)

美國

(72)發明人：馬歇爾　丹尼爾　理查 MARSHALL, DANIEL RICHARD (US)；琴格利　喬安娜　瑪麗 CSENGERY, JOHANNA MARIE (US)；馬圭爾　羅伯特　約翰 MAGUIRE, ROBERT JOHN (US)；福爾克曼　羅伯特　A VOLKMANN, ROBERT A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：32 項　圖式數：5　共 291 頁

(54)名稱

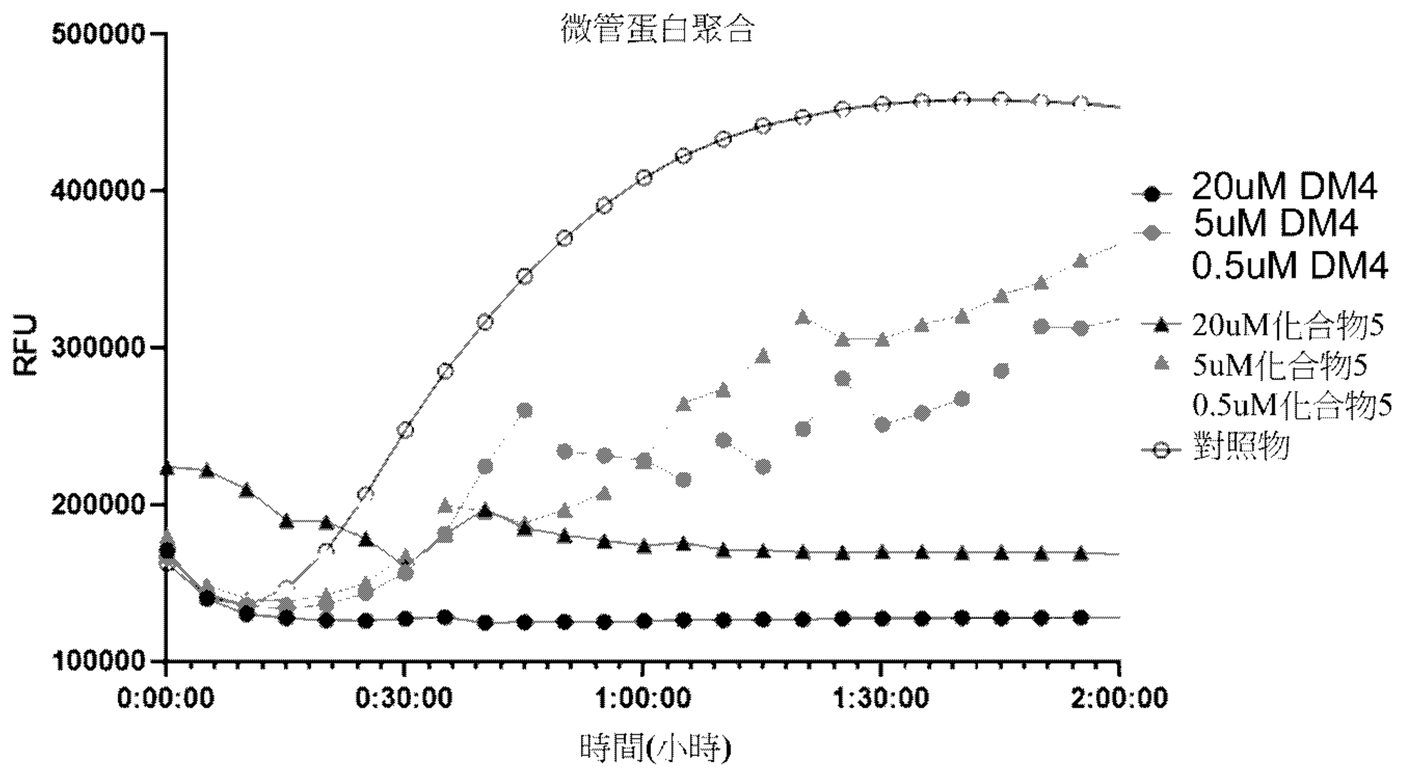
作為治療劑之微管靶向藥劑之肽結合物

(57)摘要

本發明係關於諸如類美登素(maytansinoid)衍生物之微管靶向藥劑之肽結合物，其適用於治療諸如癌症之疾病。

The present invention relates to peptide conjugates of microtubule-targeting agents such as maytansinoid derivatives which are useful for the treatment of diseases such as cancer.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



202116356

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為治療劑之微管靶向藥劑之肽結合物

【英文發明名稱】

PEPTIDE CONJUGATES OF MICROTUBULE-TARGETING AGENTS AS THERAPEUTICS

【中文】

本發明係關於諸如類美登素(maytansinoid)衍生物之微管靶向藥劑之肽結合物，其適用於治療諸如癌症之疾病。

【英文】

The present invention relates to peptide conjugates of microtubule-targeting agents such as maytansinoid derivatives which are useful for the treatment of diseases such as cancer.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為治療劑之微管靶向藥劑之肽結合物

【英文發明名稱】

PEPTIDE CONJUGATES OF MICROTUBULE-TARGETING AGENTS AS THERAPEUTICS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於諸如類美登素(maytansinoid)衍生物之微管靶向藥劑之肽結合物，其適用於治療諸如癌症之疾病。

【先前技術】

【0002】 癌症為一組以細胞生長之異常控制為特徵之疾病。僅在美國，估計癌症之年發病率超過 160 萬。儘管手術、輻射、化學療法及激素用於治療癌症，但其仍為美國第二大主要死因。據估計，每年約 600,000 名美國人將死於癌症。

【0003】 藉由全身投與醫藥劑來治療人類之癌症通常藉由減緩或終止作為癌細胞之特徵的不受控複製來起作用。一類此類藥劑為微管靶向藥劑。細胞分裂需要形成完整的有絲分裂紡錘體，其由經歷隨機長度變化之微管構成。微管之隨機長度變化稱為動態不穩定性。破壞微管之動態不穩定性可引起對進一步細胞分裂之抑制。靶向微管以抑制動態不穩定性的藥物目前在臨床中用作針對廣泛多種癌症之有效抗癌劑。參見 Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113-118。

【0004】 類美登素(例如，美登素(mertansine)、DM1 或 DM4)為一類作為潛在臨床化學治療劑出現的微管靶向藥劑。參見 Lopus, M, Cancer Lett.,

2011, 307(2): 113-118；及 Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49:4392-4408。儘管已展示 DM1 有效治療若干類型之癌症(包括淋巴瘤及乳癌)，但諸如周邊神經病變之毒副作用阻礙諸如類美登素之微管蛋白靶向藥劑之臨床進展。較佳將類美登素化合物(諸如 DM1)遞送至患病組織可避免此等嚴重的副作用。因此，需要更選擇性地將類美登素化合物遞送至患病組織。

【發明內容】

【0005】 本發明尤其提供一種式(I)化合物：

$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成變數在本文中進行定義。

【0006】 本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0007】 本發明亦提供藉由向需要此類治療之人類或其他哺乳動物投與治療有效量的本發明之化合物來治療疾病或病況(例如，癌症)的方法。在一些實施例中，疾病或病況之特徵在於酸性或缺氧患病組織。

【0008】 本發明亦提供本文所描述之化合物之用途，其用於製造用於療法中之藥劑。本發明亦提供用於療法中的本文所描述之化合物。

【0009】 本發明亦提供用於合成本發明之化合物之方法及適用於此等方法之中間物。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1 展示在不同濃度下游離 DM4 及化合物 5 對活體外 β-微管蛋白聚合(就相對螢光單位而言)之影響的曲線圖。

圖 2 描繪活體外結合至 β-微管蛋白之化合物 5 之動力學分析，如由

Biacore 表面電漿子共振所測定。

圖 3A 展示給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之平均腫瘤體積之曲線圖。

圖 3B 展示給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之體重相對於第 0 天的百分比變化。

圖 4 描繪給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之卡普蘭-邁耶曲線圖(Kaplan-Meier plot)。

圖 5A 描繪經由尾部靜脈注射接種有 4T1-RFP 螢光細胞的裸小鼠之腹部視圖及所提取肺部且在接種後 11 天並在 3 劑媒劑或化合物 6 之後成像。

圖 5B 描繪在 3 劑媒劑或化合物 6 之後來自接種 4T1-RFP 之小鼠之所提取肺部的螢光信號之圖示。

【實施方式】

【0011】 本文提供一種式(I)化合物：



(I)

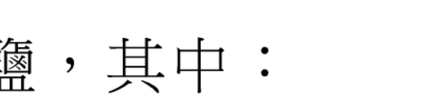
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為肽；

R^2 為小分子微管靶向部分；及

L 為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2。

【0012】 本文提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為具有 5 至 50 個胺基酸之肽；

R^2 為小分子微管靶向部分；及

L 為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2。

【0013】 本文亦提供一種式(I)化合物：

$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為能夠選擇性地遞送 R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

R^2 為小分子微管靶向部分；及

L 為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2。

【0014】 在一些實施例中，R^2 為美登素衍生之微管靶向部分。

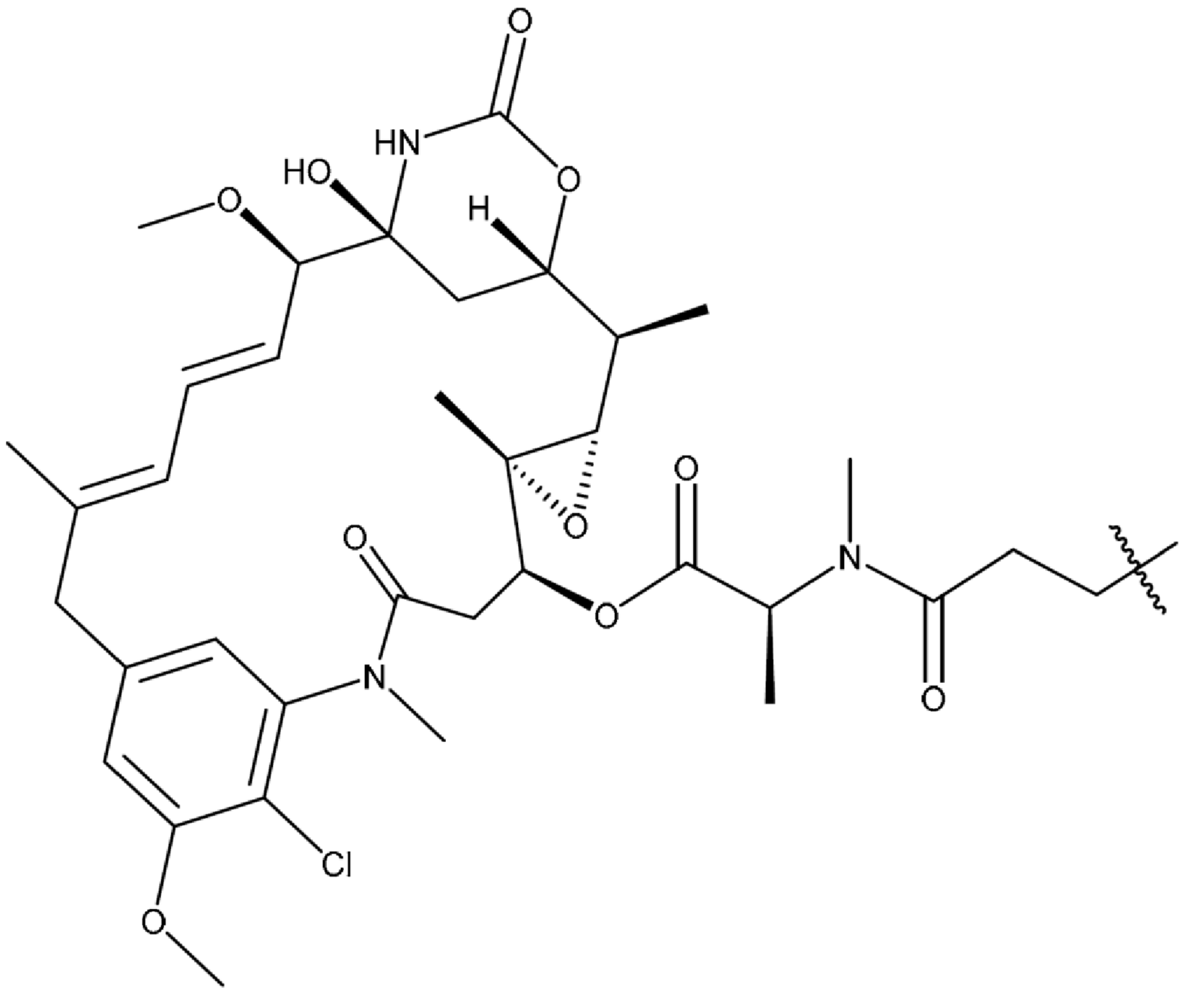
【0015】 本文提供一種式(I)化合物：

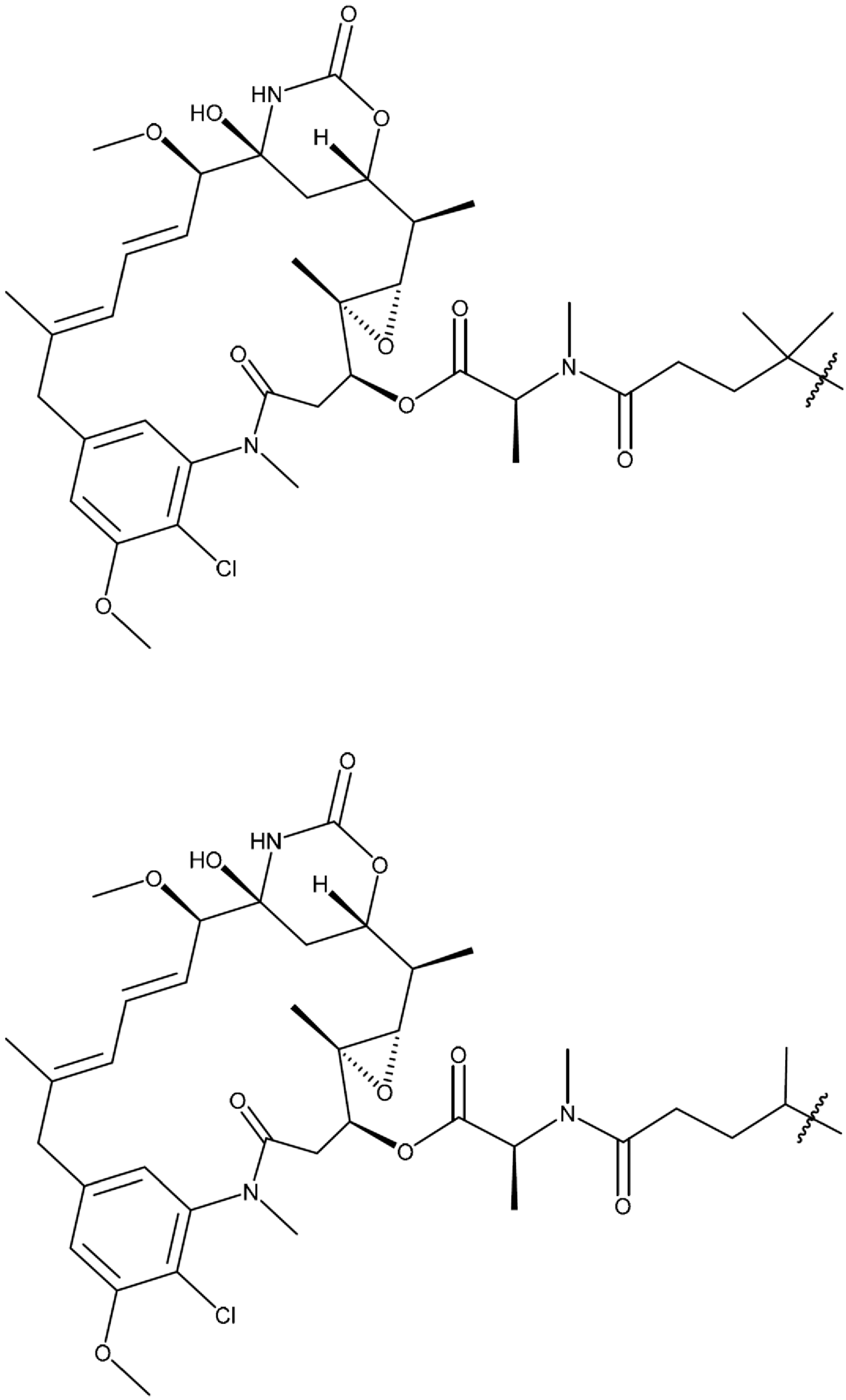
$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

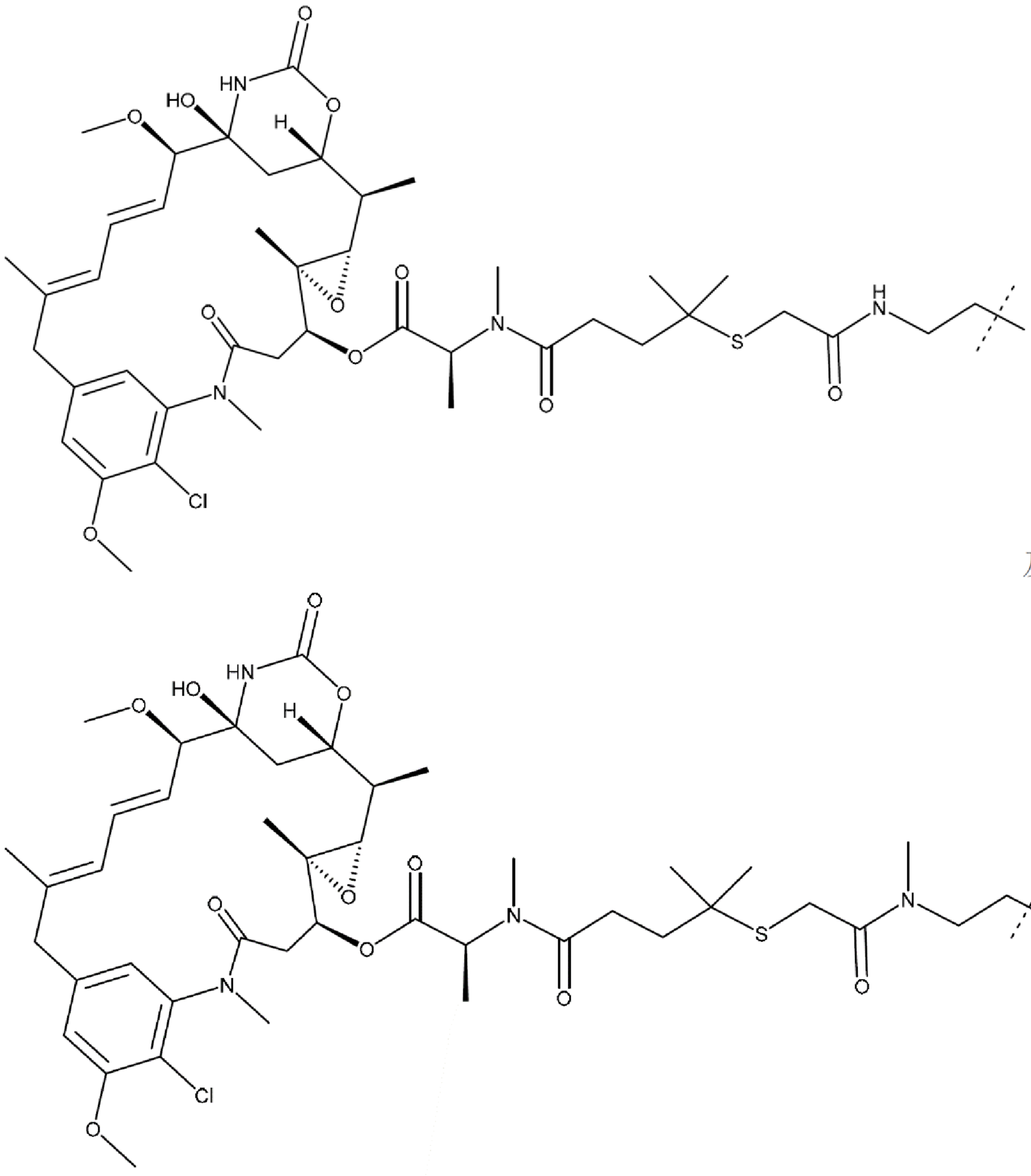
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為能夠選擇性地遞送 R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

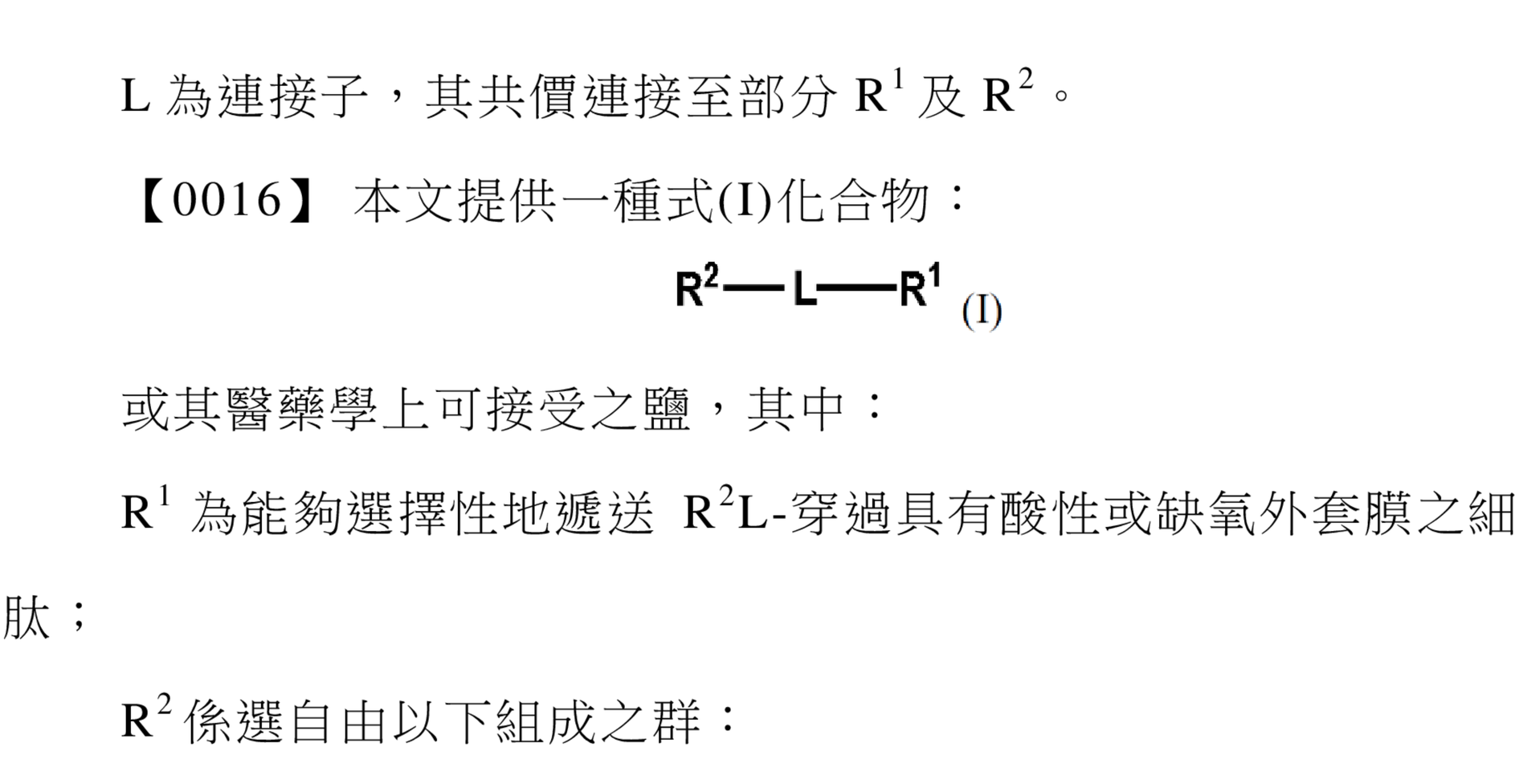
R^2 係選自由以下組成之群：




O
HN
HO
O
O
H
O
O
O
N
O
O
N
Cl
O
O
HN
HO
O
O
H
O
O
O
N
O
O
N
Cl
O



及



；及

L 為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2。

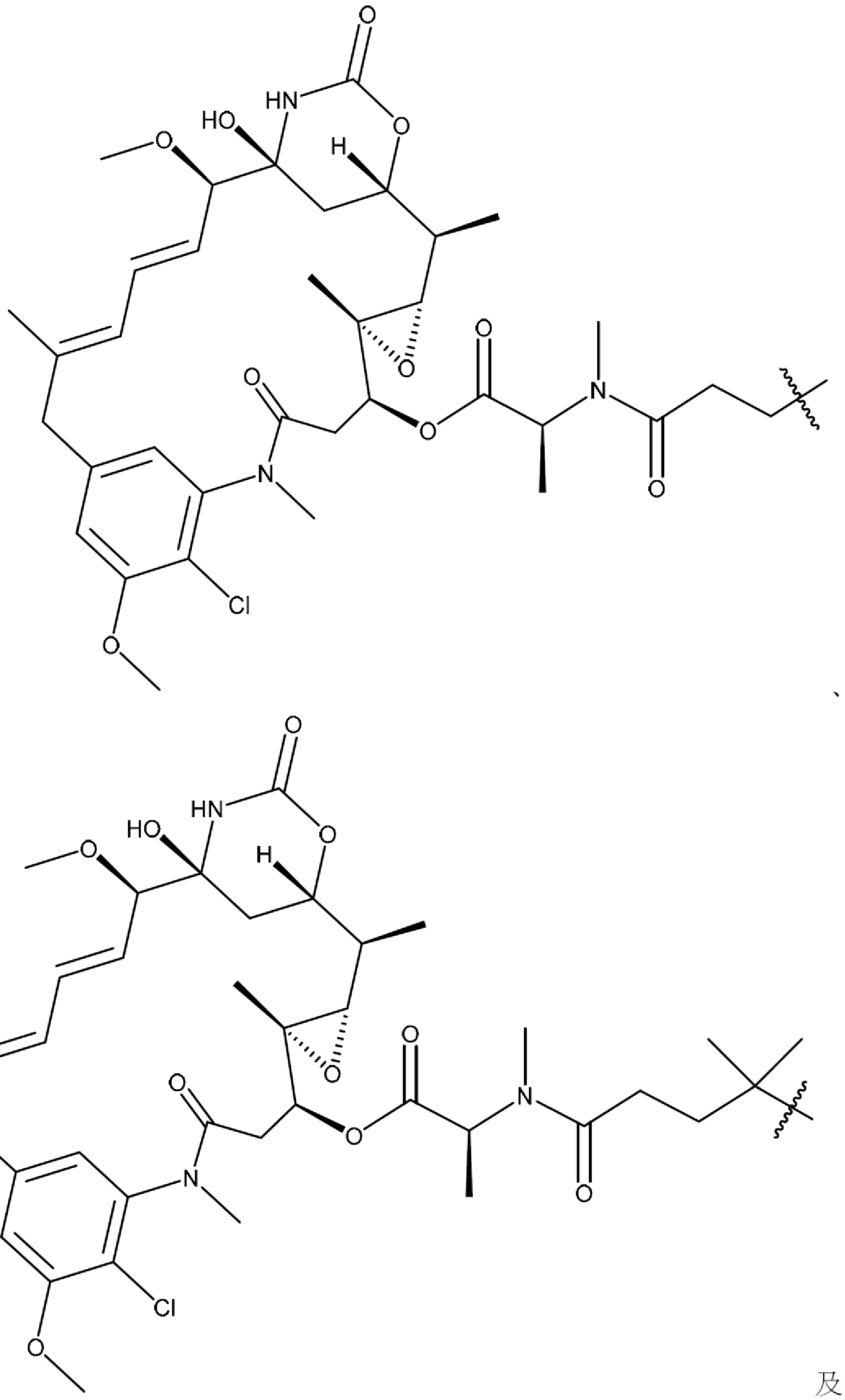
【0016】 本文提供一種式(I)化合物：

$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

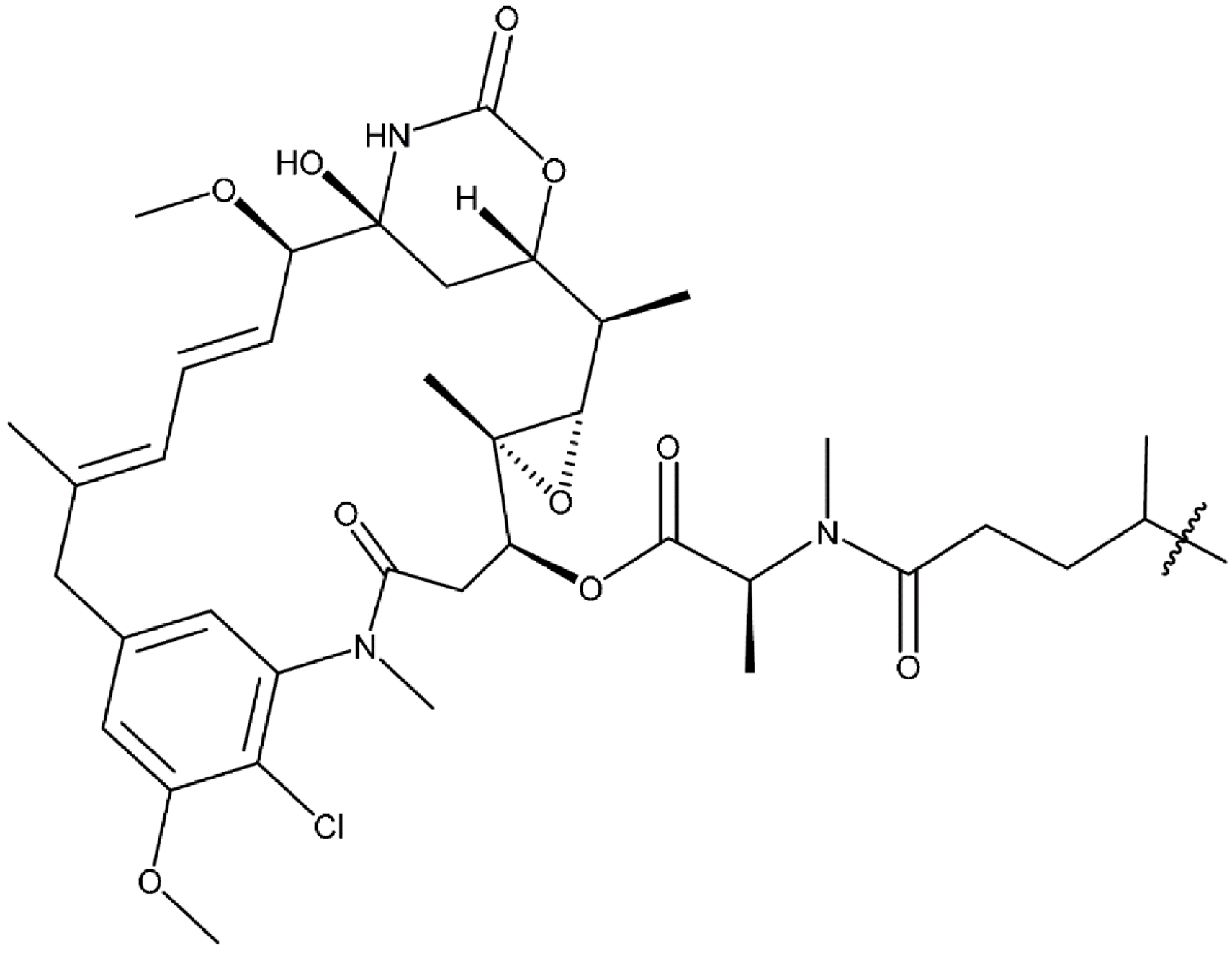
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為能夠選擇性地遞送 R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

R^2 係選自由以下組成之群：



及



；及

L 為連接子，其共價連接至部分 R^1 及 R^2。

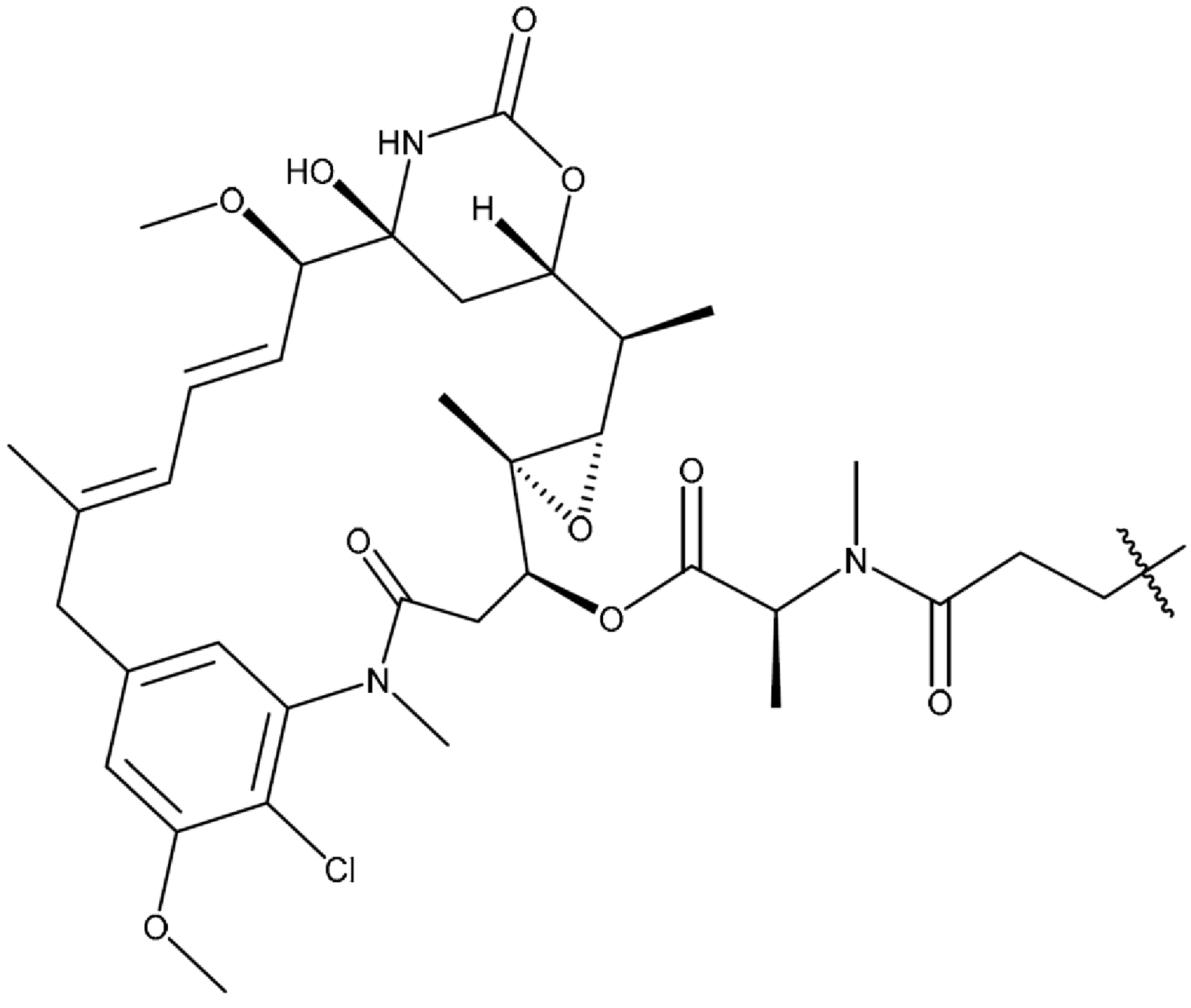
【0017】 本文提供一種式(I)化合物：

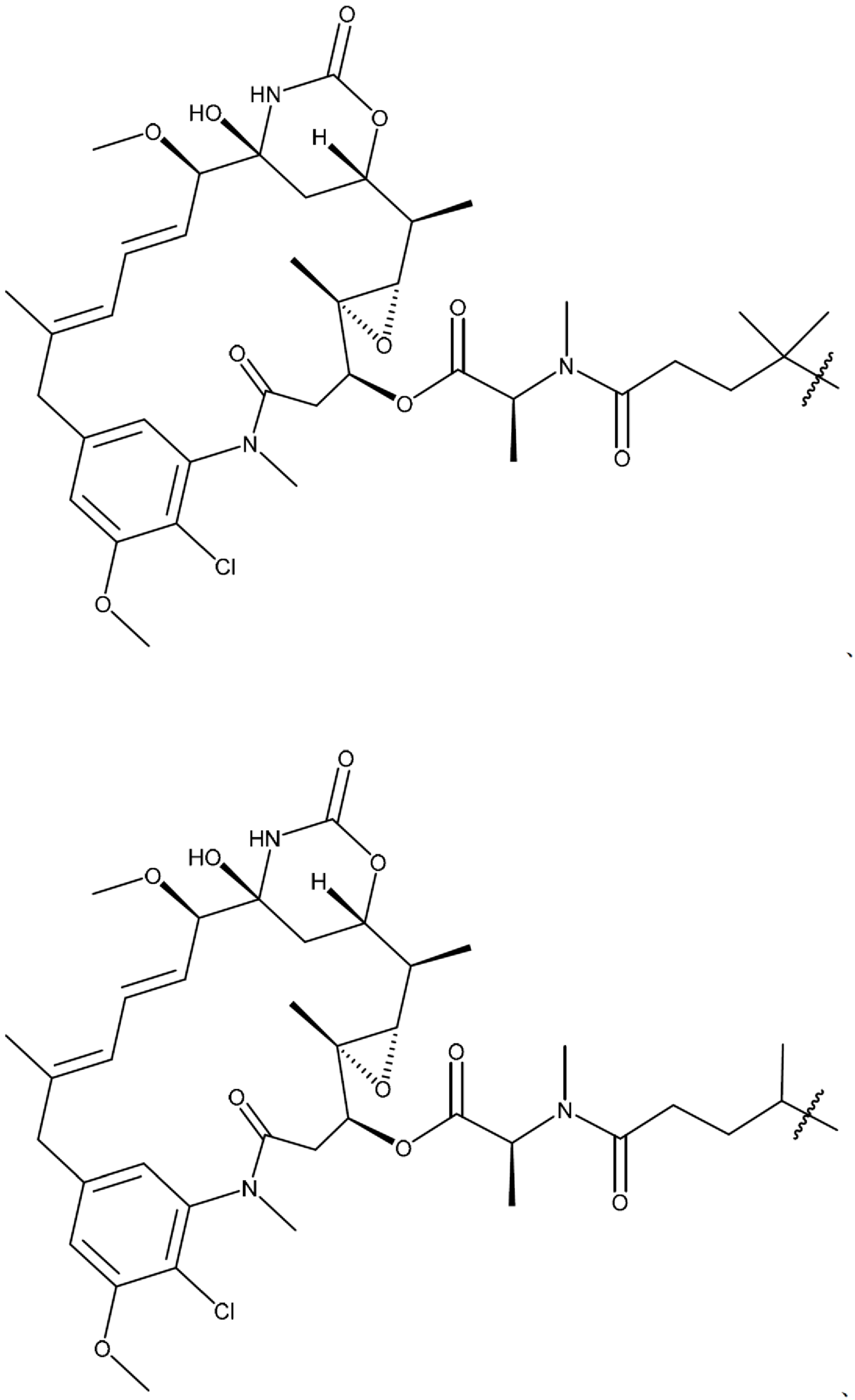
$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

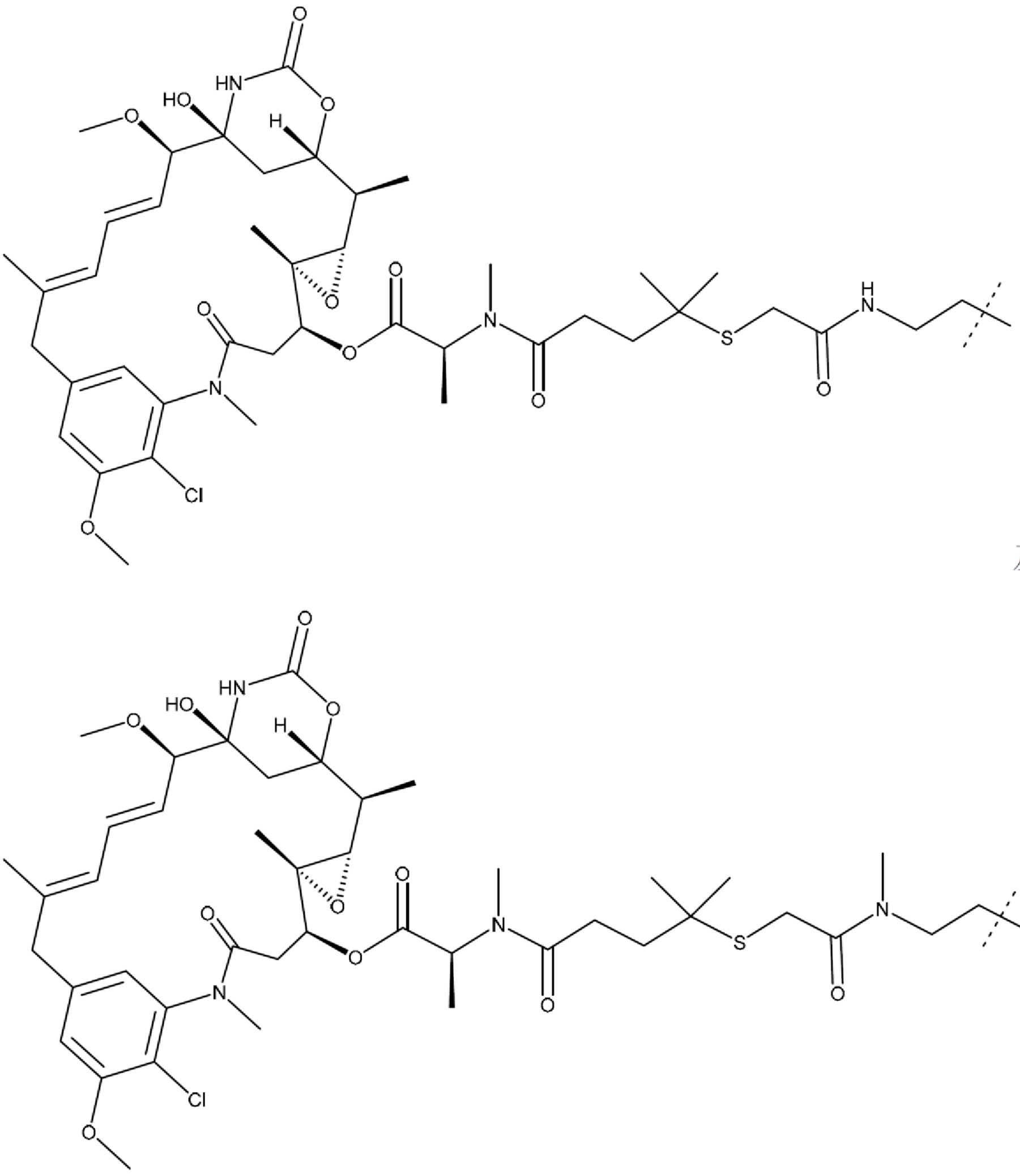
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為能夠選擇性地遞送 R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

R^2 係選自由以下組成之群：


O
HN
HO
O
O
H
O
O
O
N
O
N
Cl
O

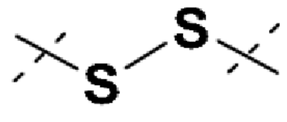

O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
O
N
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
O
N
Cl
O



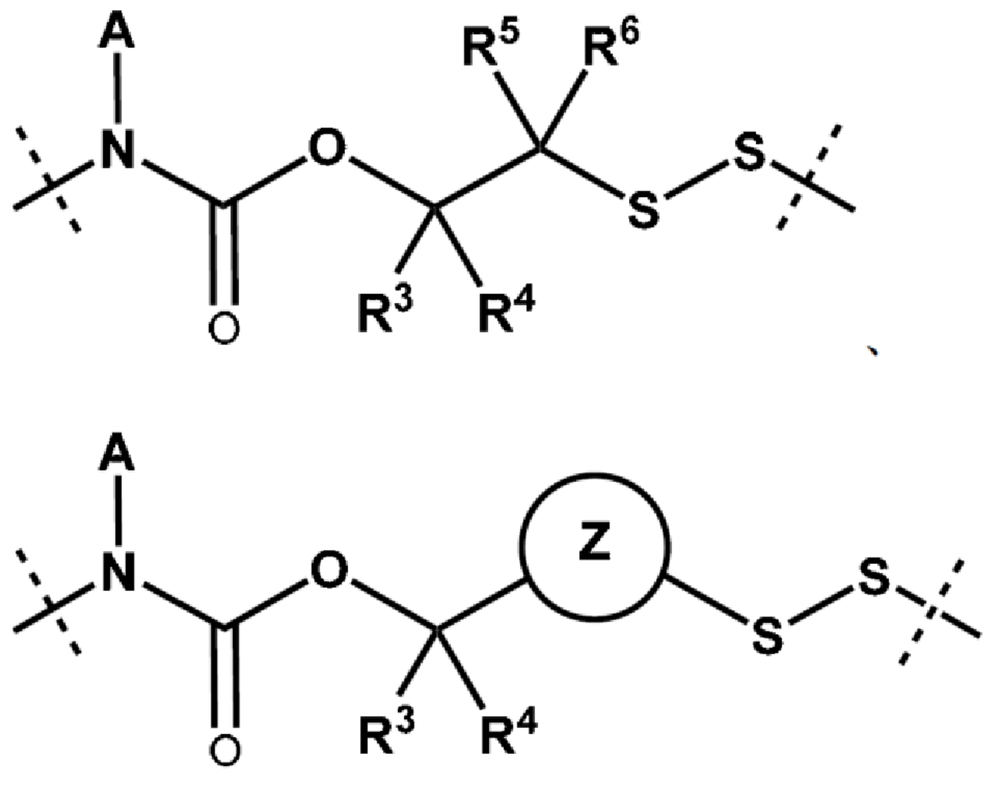
及

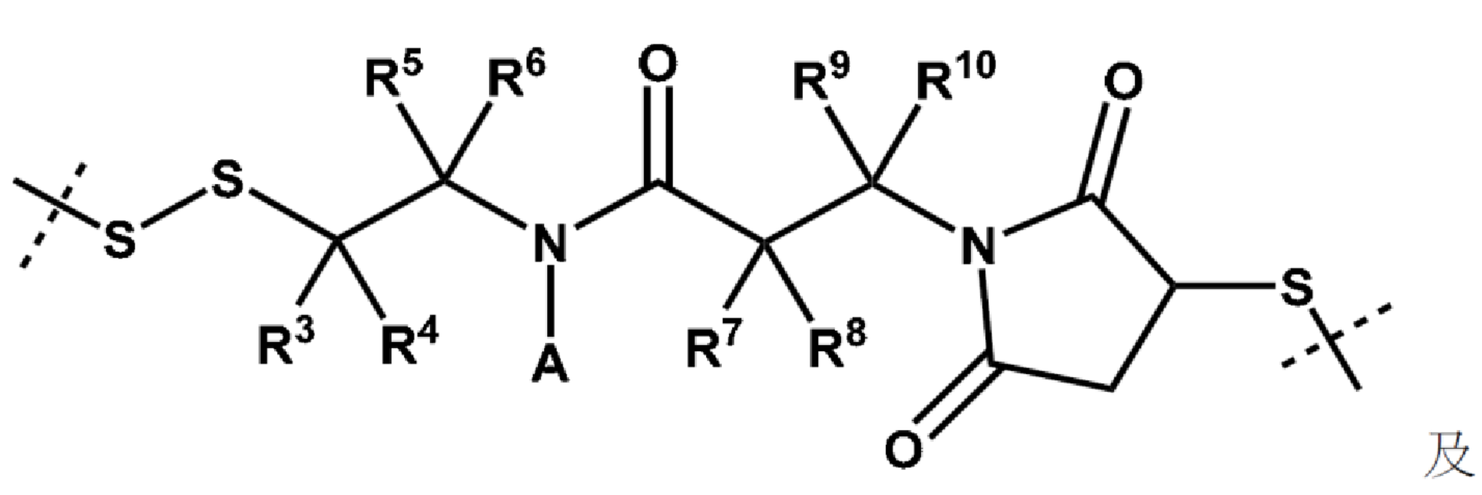
;

L 為選自以下之基團：

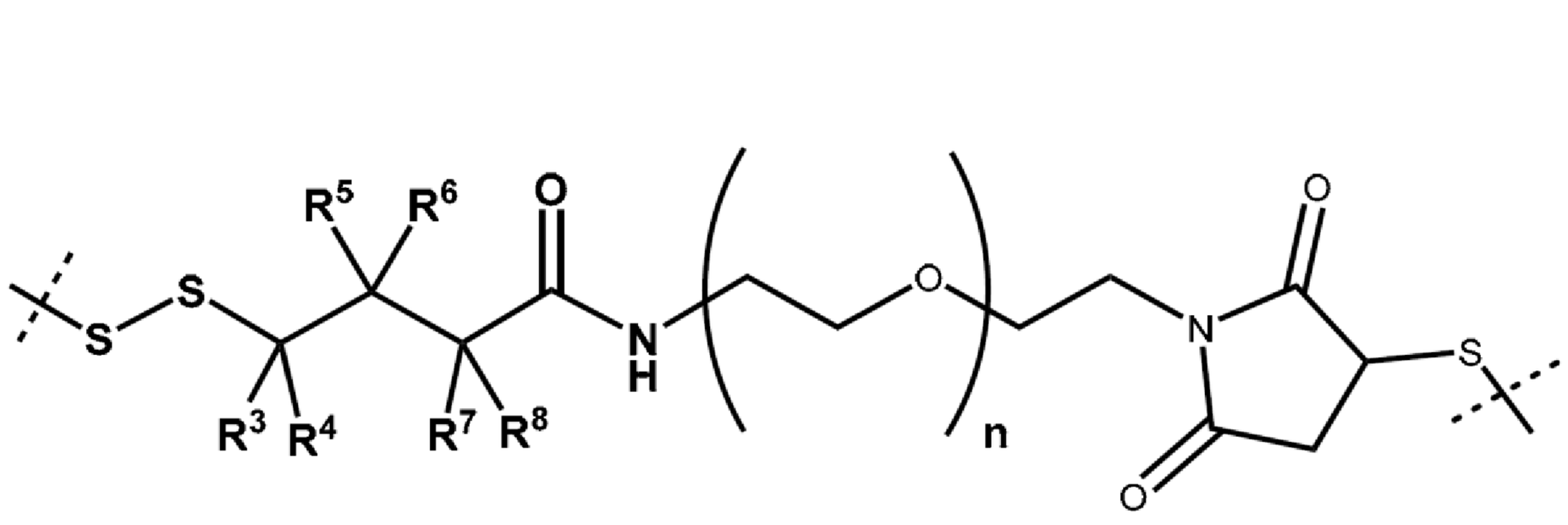


、





及



;

其中

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}各自獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$，其中該C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、

$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14} 環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^3 及 R^5 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14} 環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^4 及 R^6 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14} 環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^5 及 R^6 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14} 環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^7 及 R^8 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14} 環烷基或 4-14 員雜環

烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^7及 R^9與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^8及 R^{10}與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或 R^9及 R^{10}與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

Z 為 C_{6-10}芳基或 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子，其中該 C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、

$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

A為H或C_{1-4}烷基；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}各自獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OH、CN、NO_2及CO_2CH_3；其中該C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基各自視情況經OH、CN、NO_2或CO_2CH取代；及

n為0、1或2。

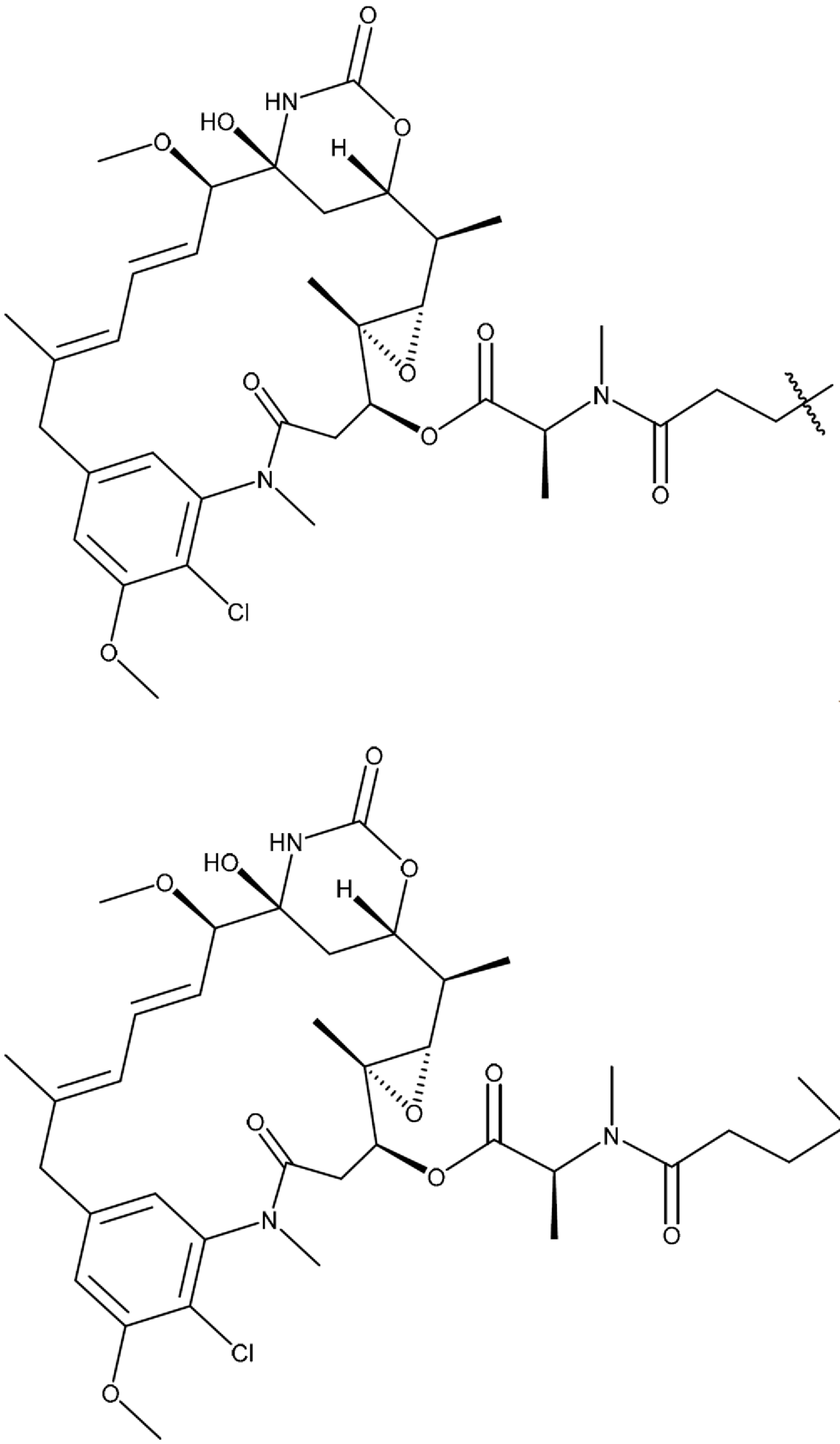
【0018】本文提供一種式(I)化合物：

$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

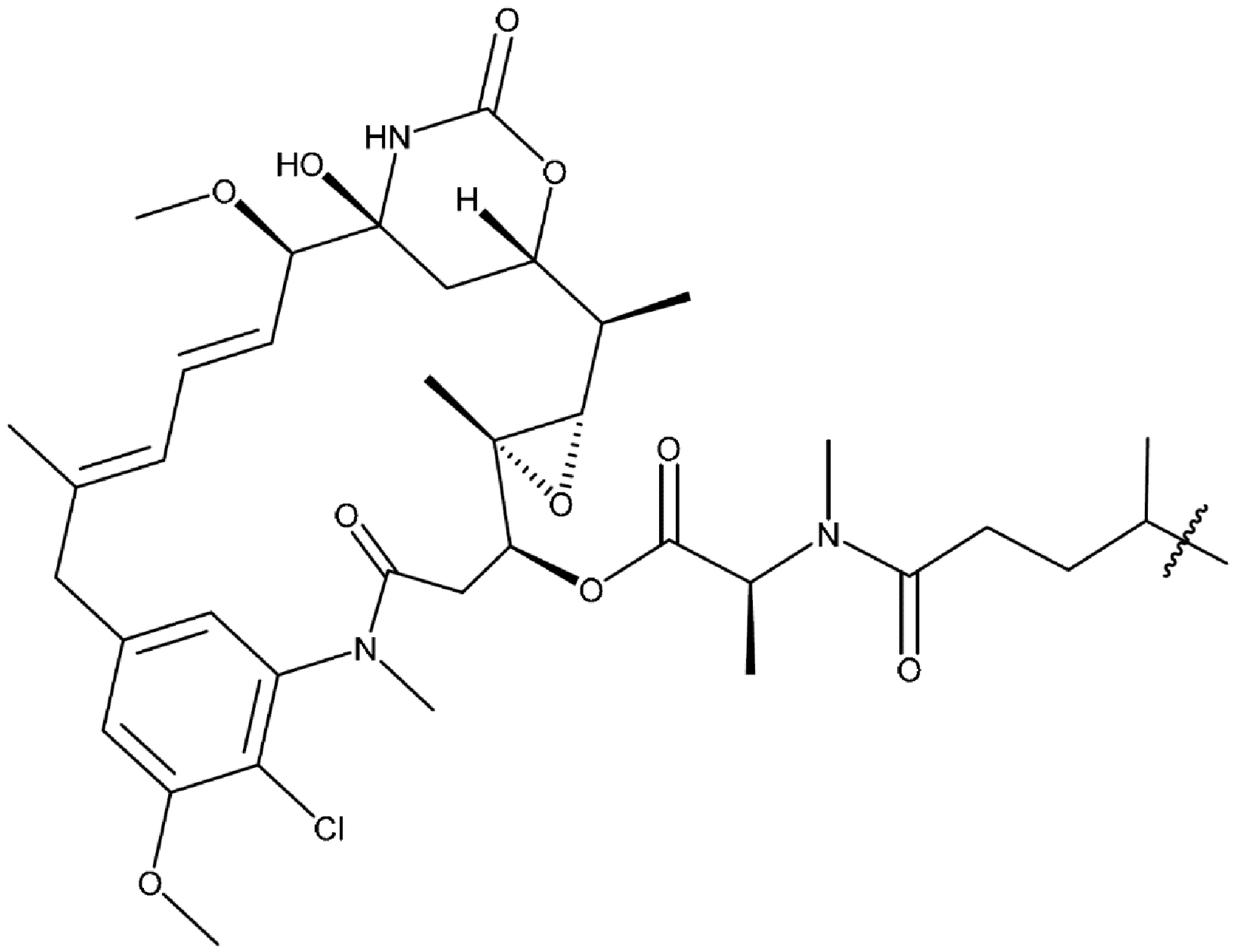
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為能夠選擇性地遞送R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

R^2係選自由以下組成之群：

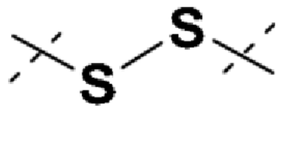


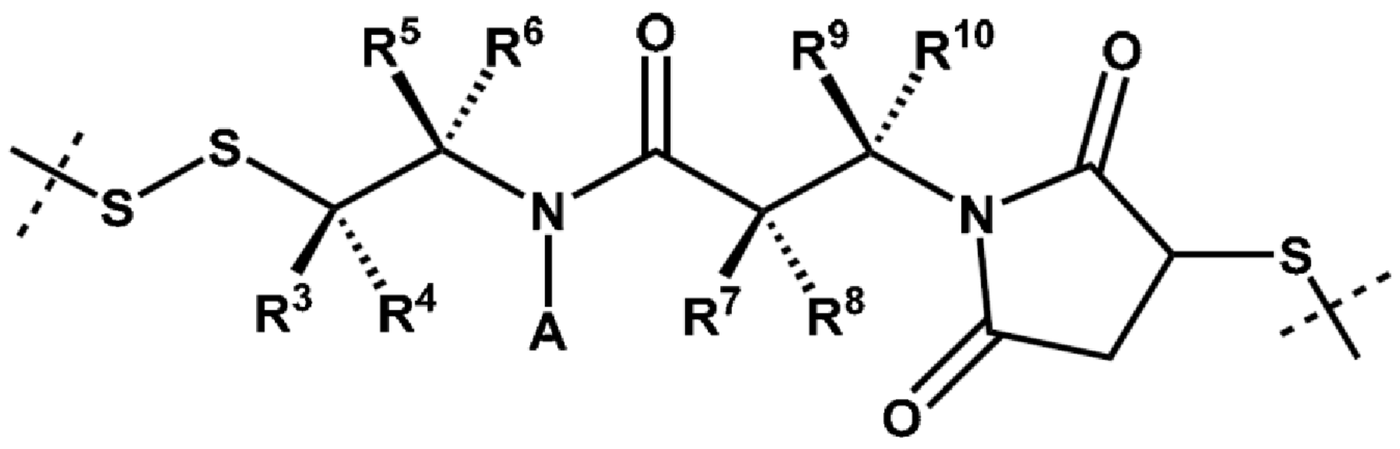
及



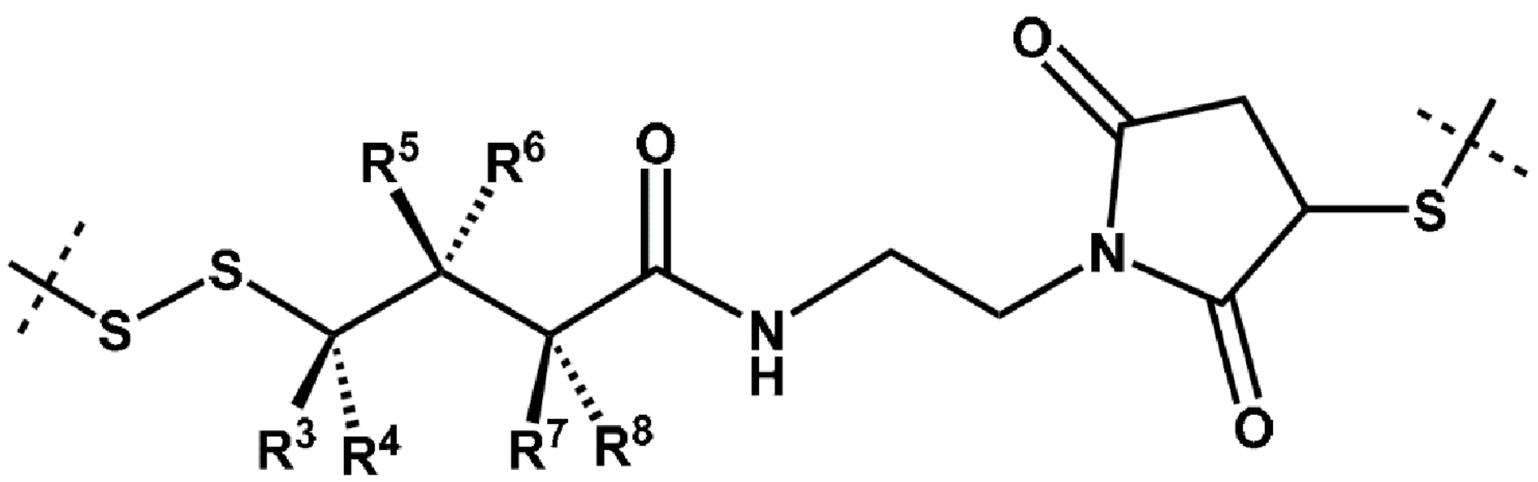
;

L 為選自以下之基團：





及



；其中

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}各自獨立地選自 H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、

$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$，其中該C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^5與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^4及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^8與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、

$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^9與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^8及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^9及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

A為H或C_{1-4}烷基；及

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}各自獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OH、CN、NO_2及CO_2CH_3；其中該C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基各自視情況經OH、CN、NO_2或CO_2CH取代。

【0019】在一些實施例中，L之左手側連接至R^2且L之右手側連接至R^1。

【0020】在一些實施例中，L之二硫化物部分之硫原子為R^1之半胱胺酸殘基之部分。

【0021】如本文所使用，「肽」係指包含由天然存在之胺基酸殘基及

視情況選用之一或多個非天然存在之胺基酸組成的 10-50 個胺基酸序列之靶向部分。在一些實施例中，R^1 之肽為 20 至 40 個、20 至 30 個胺基酸或 30 至 40 個殘基之肽。適用於本發明之化合物中的肽為可回應於環境 pH 變化經由構形變化或二級結構變化而插入穿過細胞膜之彼等肽。以此方式，肽可靶向酸性組織且回應於低胞外 pH 選擇性地使極性、細胞不可滲透的分子易位穿過細胞膜。在一些實施例中，肽能夠選擇性地將結合部分(例如，R^2L-)遞送穿過具有 pH 小於約 6.0 之酸性或缺氧外套膜的細胞膜。在一些實施例中，肽能夠選擇性地將結合部分(例如，R^2L-)遞送穿過具有 pH 小於約 6.5 之酸性或缺氧外套膜的細胞膜。在一些實施例中，肽能夠選擇性地將結合部分(例如，R^2L-)遞送穿過具有 pH 小於約 5.5 之酸性或缺氧外套膜的細胞膜。在一些實施例中，肽能夠選擇性地將結合部分(例如，R^2L-)遞送穿過具有 pH 在約 5.0 與約 6.0 之間的酸性或缺氧外套膜的細胞膜。

【0022】 在某些實施例中，R^1 之肽包括半胱胺酸殘基，其可形成與待遞送穿過細胞膜之有效負載部分(例如，R^2L-)之連接位點。在一些實施例中，R^1 經由 R^1 之半胱胺酸殘基連接至 L。在一些實施例中，半胱胺酸殘基之硫原子可形成含二硫鍵之連接子 L 的二硫鍵之部分。

【0023】 可基於 pH 構形地變化且插入穿過細胞膜之適合肽描述於例如美國專利 8,076,451 及 9,289,508 (其中之每一者以全文引用之方式併入本文中)中。其他適合肽描述於例如 Weerakkody 等人, PNAS 110 (15), 5834-5839 (2013 年 4 月 9 日)中，其亦以全文引用之方式併入本文中。

【0024】 在一些實施例中，R^1 為包含至少一種以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)，

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO.

2；Pv2)，及

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；Pv3)；

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO. 4；Pv4)；

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID No. 5；Pv5)；及

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6；Pv6)；

其中 R^1 經由 R^1 之半胱胺酸殘基連接至 L。

【0025】在一些實施例中，R^1 為包含至少一種以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)，

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2；Pv2)，及

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；Pv3)；及

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6；Pv6)；

其中 R^1 經由 R^1 之半胱胺酸殘基連接至 L。

【0026】在一些實施例中，R^1 為包含序列 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)之肽。

【0027】在一些實施例中，R^1 為包含序列 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2；

Pv2)之肽。

【0028】在一些實施例中，R^1為包含序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；Pv3)之肽。

【0029】在一些實施例中，R^1為包含序列Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO. 4；Pv4)之肽。

【0030】在一些實施例中，R^1為包含序列AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5；Pv5)之肽。

【0031】在一些實施例中，R^1為包含序列AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 6；Pv6)之肽。

【0032】在一些實施例中，R^1為由序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)組成之肽。

【0033】在一些實施例中，R^1為由序列AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2；Pv2)組成之肽。

【0034】在一些實施例中，R^1為由序列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；Pv3)組成之肽。

【0035】在一些實施例中，R^1為由序列

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO. 4；Pv4)組成之肽。

【0036】在一些實施例中，R^1 為由序列 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5；Pv5)組成之肽。

【0037】在一些實施例中，R^1 為由序列 AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 6；Pv6)組成之肽。

【0038】在一些實施例中，R^1 為包含至少一個選自如表 1 中所展示之 SEQ ID NO: 7 至 SEQ ID NO: 311 之序列的肽。

【0039】在一些實施例中，R^1 為由選自如表 1 中所展示之 SEQ ID NO: 7 至 SEQ ID NO: 311 之序列組成的肽。

表 1.額外 R^1 序列

SEQ ID NO.	序列
7	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
8	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
9	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
10	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
11	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
12	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
13	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
14	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
15	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
16	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
17	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
18	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
19	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
20	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGT
21	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
22	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT
23	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGT
24	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
25	AAEQNPIIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT

26	GEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
27	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
28	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
29	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
30	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
31	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
32	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
33	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADEGCT
34	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
35	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
36	AEQNPIYWARYADFLFTTPLLLLDLALLVDADET
37	AEQNPIYFARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
38	AEQNPIYFARYADFLFTTPLLLLDLALLWDADET
39	AKEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
40	ACEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
41	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDCG
42	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
43	AKEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
44	ACEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
45	ACDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
46	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWD
47	AEQNPIYWARYADWLFTTPL
48	AEQNPIYWARYADWLFTTPCL
49	ACEQNPIYWARYADWLFTTPL
50	AEQNPIYFARYADWLFTTPL
51	KEDQNPWARYADLLFPTTLAW
52	ACEDQNPWARYADLLFPTTLAW
53	ACEDQNPWARYADWLFPTTLLLLD
54	ACEEQNPWARYAELLFPTTLAW
55	ACEEQNPWARYAEWLFPTTLLLLE
56	ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
57	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
58	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV
59	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
60	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT
61	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
62	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
63	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
64	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADECT
65	AAEQNPIY WARYADWLFTTALLLLDLALLV DADEGT
66	ACAEQNPIY WARYADWLFTTGLLLLDLALLV DADEGT
67	AEQNPIY WARYADFLFTTALLLLDLALLV DADE_T
68	AEQNPIY FARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
69	AEQNPIY FARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADE_T
70	AKEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
71	ACEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
72	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
73	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLELALLV ECG____
74	AKEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
75	ACEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____

76	AKEDQNDP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G_____
77	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWDAYRAWYPNQECA
78	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
79	AEQNPIY WARYADWLFTTPL
80	AEQNPIY WARYADWLFTTPCL
81	ACEQNPIY WARYADWLFTTPL
82	ACEQNPIY FARYADWLFTTPL
83	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
84	ACEEQNP WRAYLELLFPTETLLLELLW
85	ACDDQNP WARYLDWLFPTDTLLLDL
86	CDNNNP WRAYLDLLFPTDTLLLDW
87	ACEEQNP WARYLEWLFPTETLLLEL
88	ACEDQNP WARYADWLFPTTLLLLD
89	ACEEQNP WARYAEWLFPTTLLLLE
90	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
91	ACEDQNP WARYAELLFPTTLW
92	KEDQNP WARYADLLFPTTLW
93	DDDEDNP IYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
94	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
95	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
96	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
97	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
98	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGIG
99	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
100	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
101	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
102	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
103	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
104	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
105	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
106	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
107	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
108	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
109	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
110	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
111	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
112	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
113	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
114	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
115	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
116	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
117	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
118	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
119	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
120	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
121	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
122	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
123	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVNANQGT
124	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
125	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT

126	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
127	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
128	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
129	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
130	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
131	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
132	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
133	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
134	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
135	AEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
136	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
137	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLDADEGTCG
138	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
139	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG
140	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG .....EGTK(玫瑰紅)C(鬼筆環肽)G
141	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLDADEGTKCG
142	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
143	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(鬼筆環肽)G
144	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
145	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
146	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
147	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
148	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
149	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
150	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
151	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
152	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(鬼筆環肽)G
153	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
154	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
155	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVDADECT
156	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
157	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVNADECT
158	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVNANECT
159	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLIBGALLVDADECT
160	DDDEDNPIYWARYADWTFTTPLLLLHGALLVDADECT
161	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
162	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
163	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
164	DDDEDNPIYWARYHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
165	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
166	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
167	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
168	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
169	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
170	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
171	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
172	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
173	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT

174	DDDEDNPIYWARYAHMLFTTPLLLLDGALLVDADECT
175	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
176	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
177	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
178	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
179	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
180	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
181	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
182	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
183	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
184	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
185	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
186	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
187	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTCG
188	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
189	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
190	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
191	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
192	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
193	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
194	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
195	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
196	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
197	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
198	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
199	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
200	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
201	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
202	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
203	.....EGTK(玫瑰紅)C(鬼筆環肽)G
204	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
205	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
206	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(鬼筆環肽)G
207	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
208	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
209	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
210	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
211	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
212	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
213	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
214	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
215	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
216	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG
217	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
218	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
219	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
220	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
221	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
222	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT

223	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
224	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
225	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
226	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
227	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
228	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
229	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
230	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
231	CCTCTTACCTCAGTTACA
232	D-Arg8 D-Arg8-CCTCTTACCTCAGTTACA
233	D-Lys4 D-Lys4-CCTCTTACCTCAGTTACA
234	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
235	S-S-CCTCTGACCTCATTTACA
236	D-Arg8-Deca D-Arg8-Deca-CCTCTTACCTCAGTTACA
237	D-Arg8-Deca-錯配 D-Arg8-Deca-CCTCTGACCTCATTTACA
238	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
239	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
240	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
241	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
242	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT
243	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
244	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
245	AEDQN-P- YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV D---G--COOH
246	AEDQNDP-YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV----G--COOH
247	AEQNPI YWARYADFLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
248	AEQNPI YFARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
249	AEQNPI YFARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADET-COOH
250	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT-COOH
251	AEDQN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC--G-T-COOH
252	AEDQNDPI YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC--G-T-COOH
253	螯合劑-ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
254	AEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
255	AKEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG-COOH
256	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G-COOH
257	AEQNPI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGC-生物素-T-COO H
258	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC-生物素-G-COOH
259	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC-生物素-G-COOH
260	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
261	ACEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG
262	ACEDQNPY WRAYADLFTPLTLLDLLALW DG
263	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
264	WRAYLELLFPTETLLLELLW
265	WARYLDWLFPTDTLLLDL
266	WRAYLDLLFPTDTLLLDW
267	WARYLEWLFPTETLLLEL
268	WAQYLELLFPTETLLLEW
269	WRAYLELLFPTETLLLEW
270	WARYADWLFPTTLLLLD
271	WARYAEWLFPTTLLLLE

272	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
273	ACEEQNP WARYAELLFPTTLAW
274	Ac-TEDAD VLLALDLLLLPTTFLWDAYRAW YPNQECA-Am
275	CDDDDDNPNY WARYANWLFTTPLLLLNGALLV EAEET
276	CDDDDDNPNY WARYAPWLFTTPLLLLPGALLV EAEET
277	Ac-AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT
278	Ac-AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
279	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGT
280	Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
281	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADET
282	CDDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADET
283	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADEGT
284	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADEGT
285	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANEGT
286	AKEDQNDPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVG
287	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVCG
288	AKDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWC
289	ACEEQNPWRAYLELLFPTETLLLELLW
290	ACDDQNPWARYLDWLFPTDTLLLDL
291	CDNNNPWRAYLDLLFPTDTLLLDW
292	CEEQQPWAQYLELLFPTETLLLEW
293	EEQQPWRAYLELLFPTETLLLEW
294	CDDDDDNPNYWARYANWLFTTPLLLLNGALLVEAEET
295	CDDDDDNPNYWARYAPWLFTTPLLLLPGALLVEAEE
296	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
297	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
298	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
299	KEDQNPWARYADLLFPTTLW
300	ACEEQNPQAEYAEWLFPTTLLLLE
301	AAEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
302	AKEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
303	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
304	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTXG
305	DAAEQNPIYWARYADWLFTTLPLLLLDLLALLVDADEGTKGG
306	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
307	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTGG
308	DGGEQNDPIYWARYADWLFTTLPLLLLDLLALLVDADEGCTXGG
309	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
310	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
311	GLAGLAGLLGLEGLLGLPLGLLEGLWLGLELEGN

【0040】 藉由用半胱胺酸置換非半胱胺酸殘基或將半胱胺酸殘基附加至 N 端或 C 端，適用於本發明中之所敘述肽中之任一者可經修飾以包括半胱胺酸殘基。

【0041】 在一些實施例中，R^1 之肽為構形上受限之肽。構形上受限

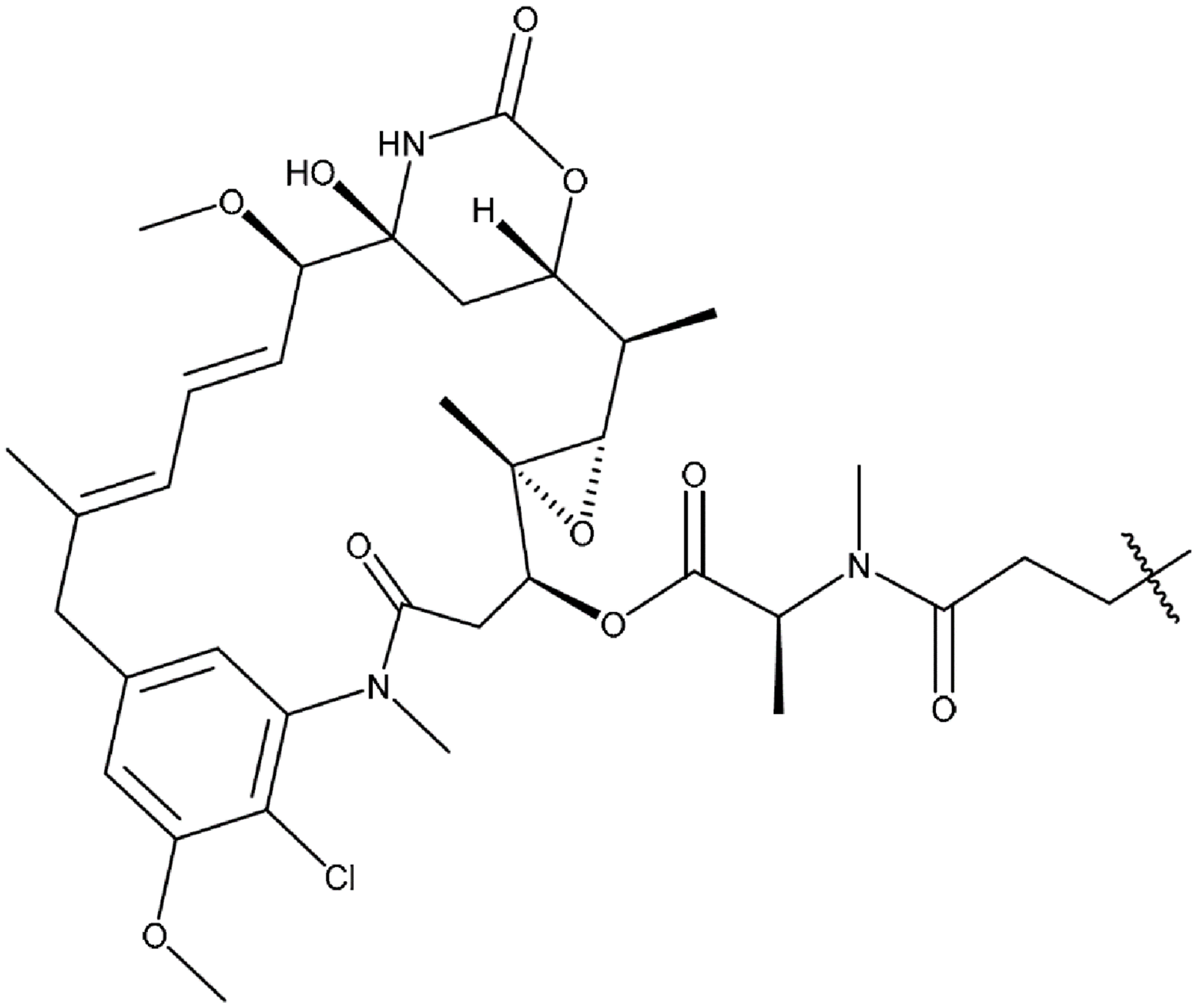
之肽可包括例如巨環肽及訂書肽(stapled peptide)。訂書肽為由兩個胺基酸側鏈之間的共價鍵約束從而形成肽巨環之肽。構形上受限之肽描述於例如 Guerlavais 等人, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014, 49, 331-345；Chang 等人, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013), 110(36), E3445-E3454；Tesauro 等人, Molecules 2019, 24, 351-377；Dougherty 等人, Journal of Medicinal Chemistry (2019), 62(22), 10098-10107；及 Dougherty 等人, Chemical Reviews (2019), 119(17), 10241-10287 中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0042】 在一些實施例中，R^1 為具有 10 至 50 個胺基酸之肽。在一些實施例中，R^1 為具有 20 至 40 個胺基酸之肽。在一些實施例中，R^1 為具有 20 至 40 個胺基酸之肽。在一些實施例中，R^1 為具有 10 至 20 個胺基酸之肽。在一些實施例中，R^1 為具有 20 至 30 個胺基酸之肽。在一些實施例中，R^1 為具有 30 至 40 個胺基酸之肽。

【0043】 適合的小分子微管靶向部分(例如，R^2)可為細胞毒性化合物(如類美登素)，其可由於其對正常組織之可能的不利影響而在全身性地遞送時具有不合需要的副作用。小分子微管靶向藥劑包括(但不限於)類美登素、太平洋紫杉醇(aclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilones)、圓皮海綿內酯(discodermolide)、長春花生物鹼(vinca alkaloids)、秋水仙鹼(colchicine)、康柏斯達汀(combretastatins)及前述之衍生物及類似物。微管靶向藥劑描述於 Tangutur, A. D., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2017 17(22): 2523-2537 中。微管靶向藥劑亦包括類美登素(諸如美登素(DM1)及其衍生物及類似物，其描述於 Lopus, M,

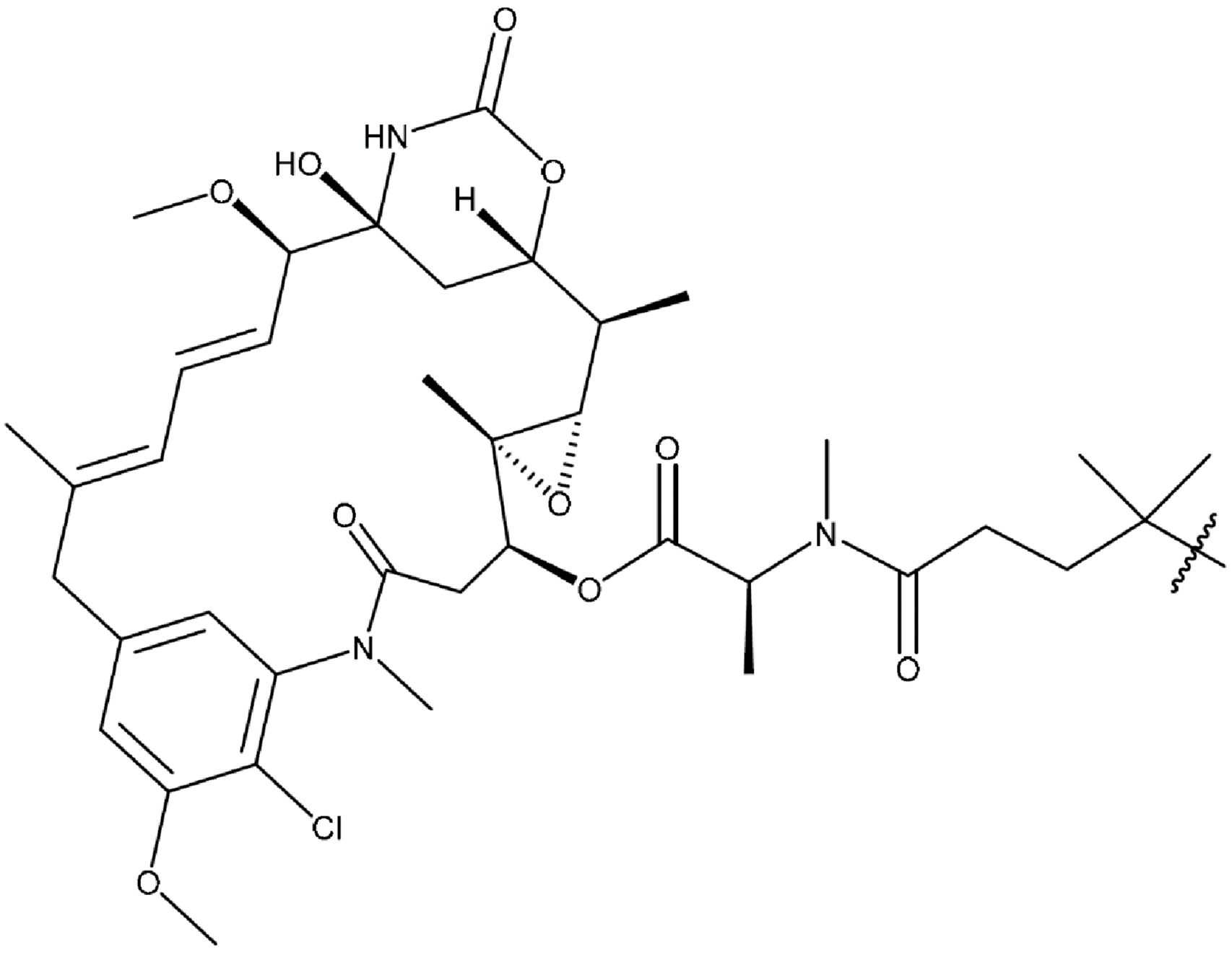
Cancer Lett., 2011, 307(2): 113-118；及 Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49:4392-4408 中。

【0044】 在一些實施例中，R^2 為以下基團：



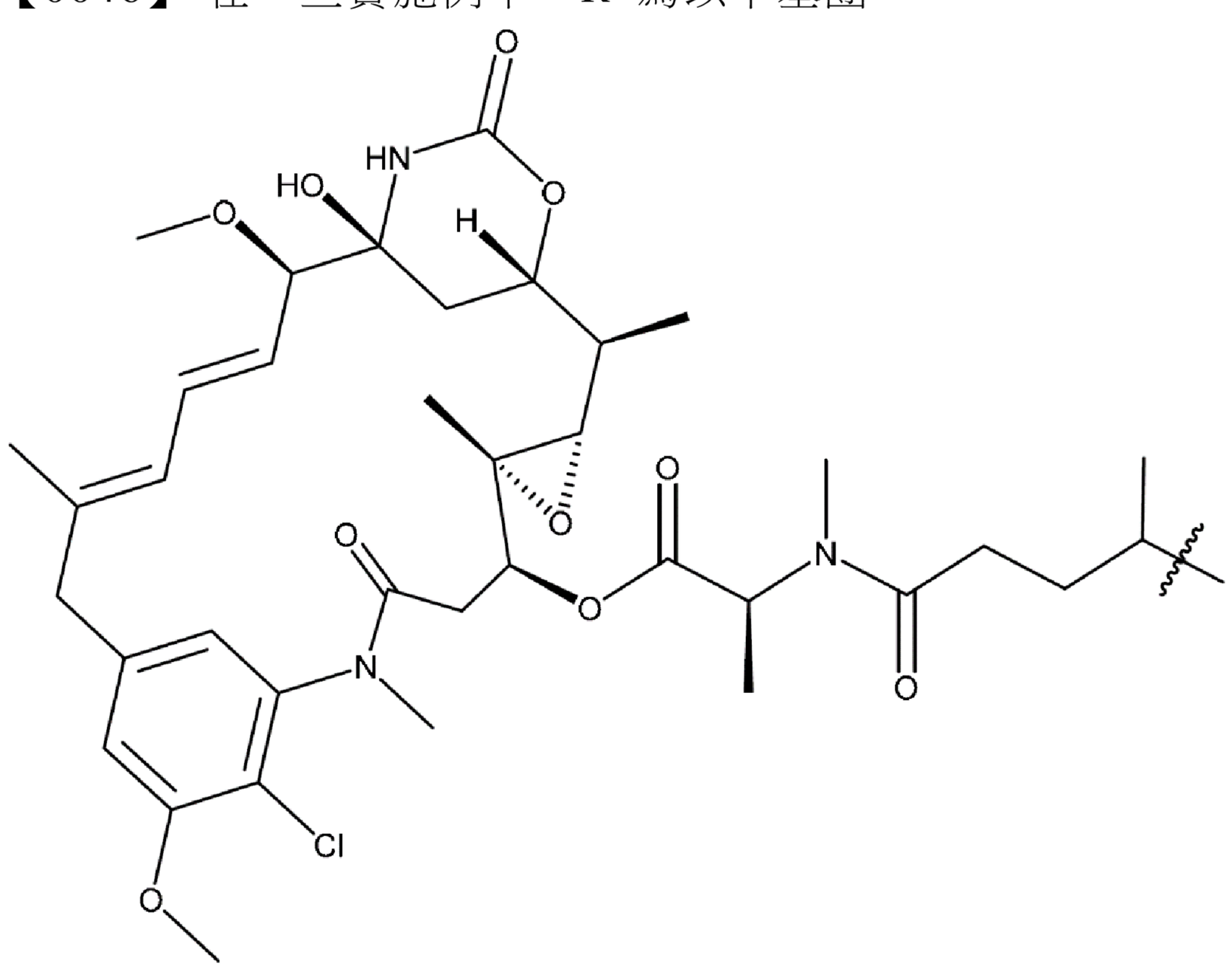
。

【0045】 在一些實施例中，R^2 為以下基團：



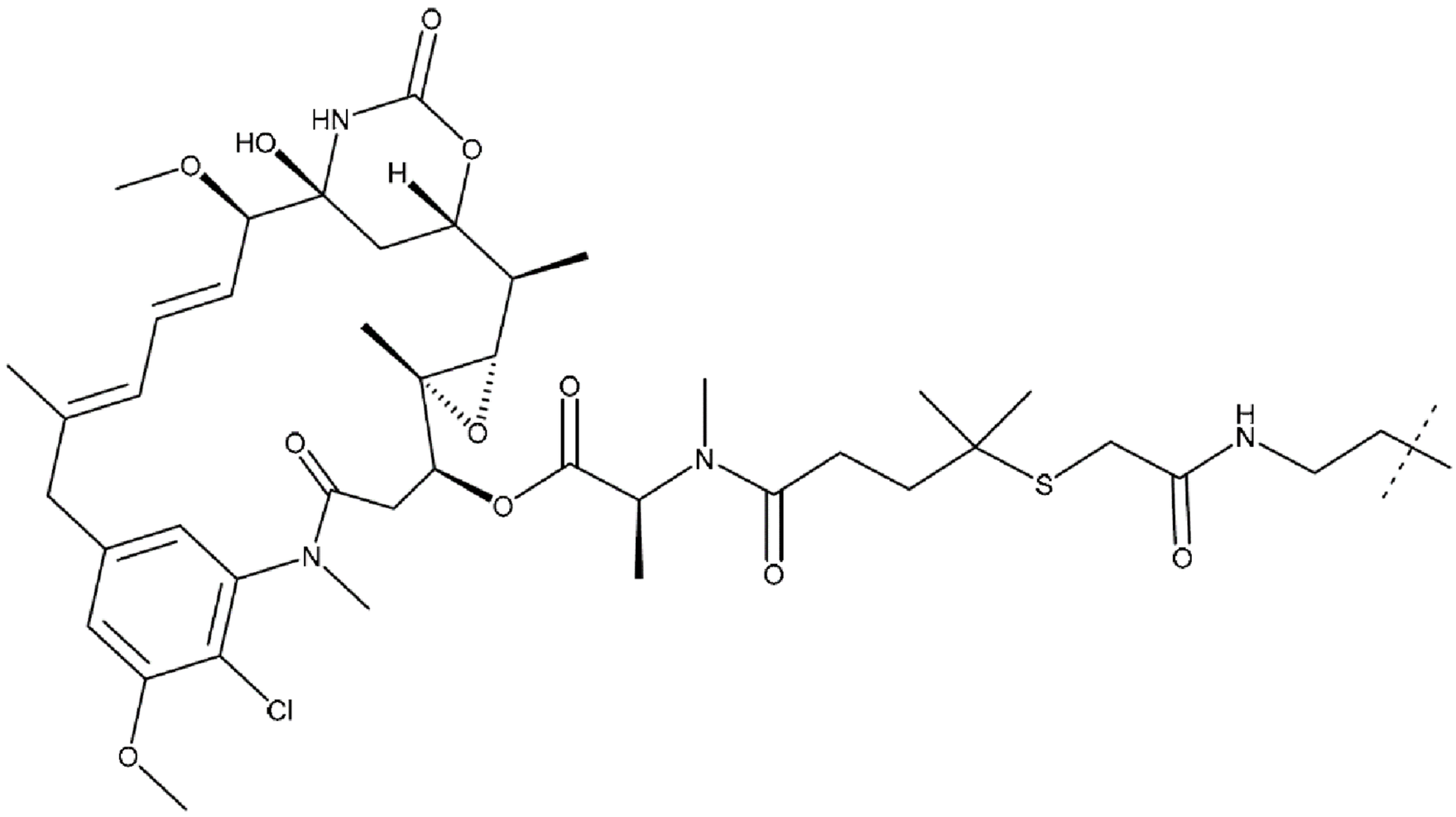
。

【0046】 在一些實施例中，R^2 為以下基團：



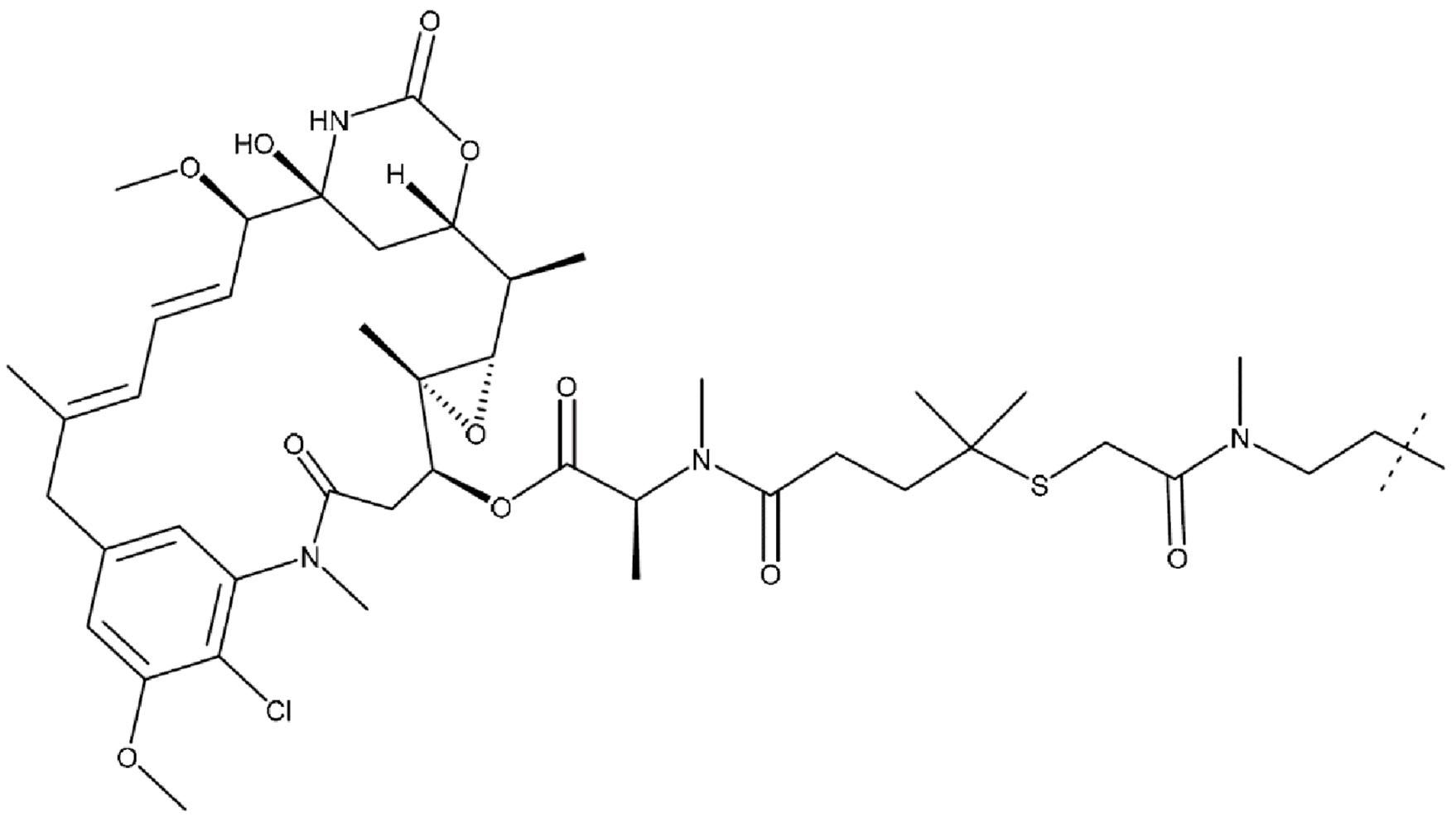
。

【0047】 在一些實施例中，R^2 為以下基團：



。

【0048】 在一些實施例中，R^2 為以下基團：



。

【0049】 在一些實施例中，R^2 為類美登素。在一些實施例中，R^2 為 DM1 或 DM4。在一些實施例中，R^2 為 DM1。在一些實施例中，R^2 為 DM4。

【0050】 在一些實施例中，L 為共價連接 R^1 及 R^2 之連接部分，且用以在酸性或缺氧組織附近(諸如在患病組織之細胞內部)釋放含有 R^2 之部分。

【0051】 在一些實施例中，L 為 1 至 40、1 至 30、1 至 25、1 至 20、

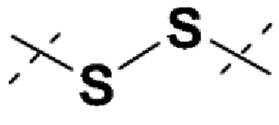
1 至 15、1 至 10 或 1 至 5 個鏈原子(包括碳及雜原子)之連接鏈，其視情況經 1-10 個 R^q 取代基取代，且其中一或多個 L 之鏈碳原子可經氧化以形成羰基(C=O)，且其中一或多個 N 及 S 鏈原子可各自視情況經氧化以形成氧化胺、亞碸或磺醯基；其中

各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、C_{3-6} 環烷基、$NH(C_{1-6}$ 烷基)及 $N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、苯基、C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經以下取代：鹵基、OH、CN、-COOH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 鹵烷氧基、苯基、C_{3-10} 環烷基、5 員或 6 員雜芳基或 4-6 員雜環烷基；及

兩個 R^q 基團與其所連接之鏈原子一起可形成苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基或 C_{3-6} 環烷基環。

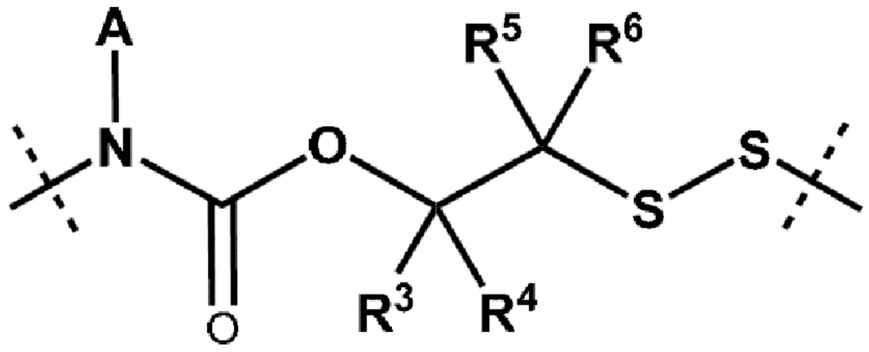
【0052】 在一些實施例中，R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH_2、鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、$NH(C_{1-6}$ 烷基)及 $N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$。

【0053】 在一些實施例中，L 為以下基團：



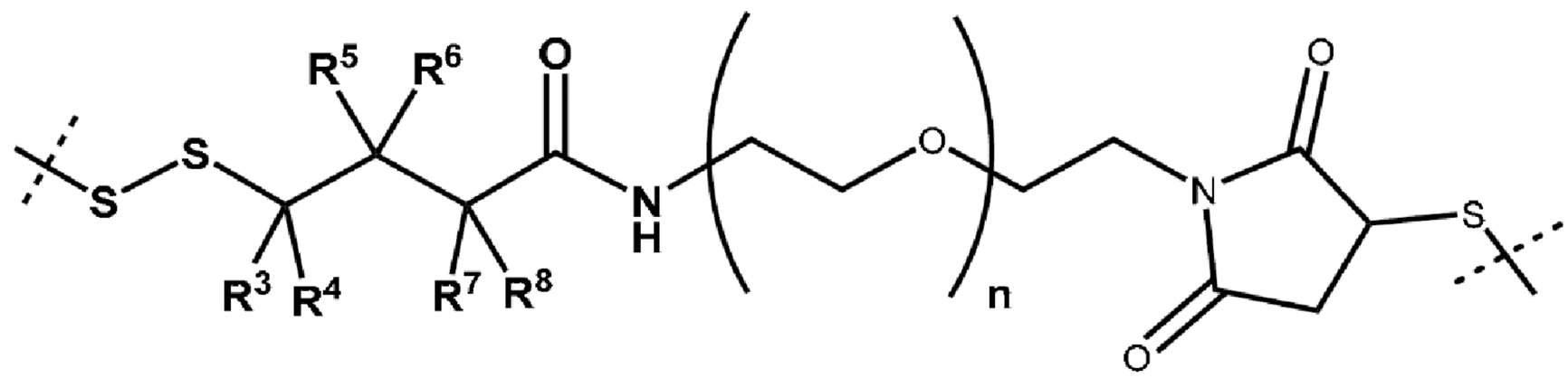
。

【0054】 在一些實施例中，L 為以下基團：



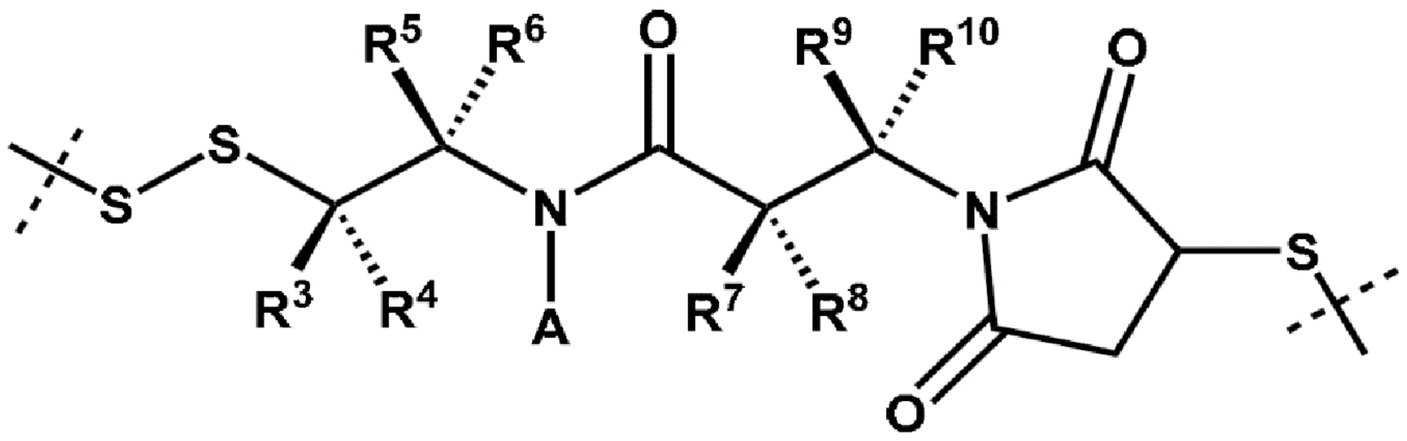
。

【0055】 在一些實施例中，L 為以下基團：

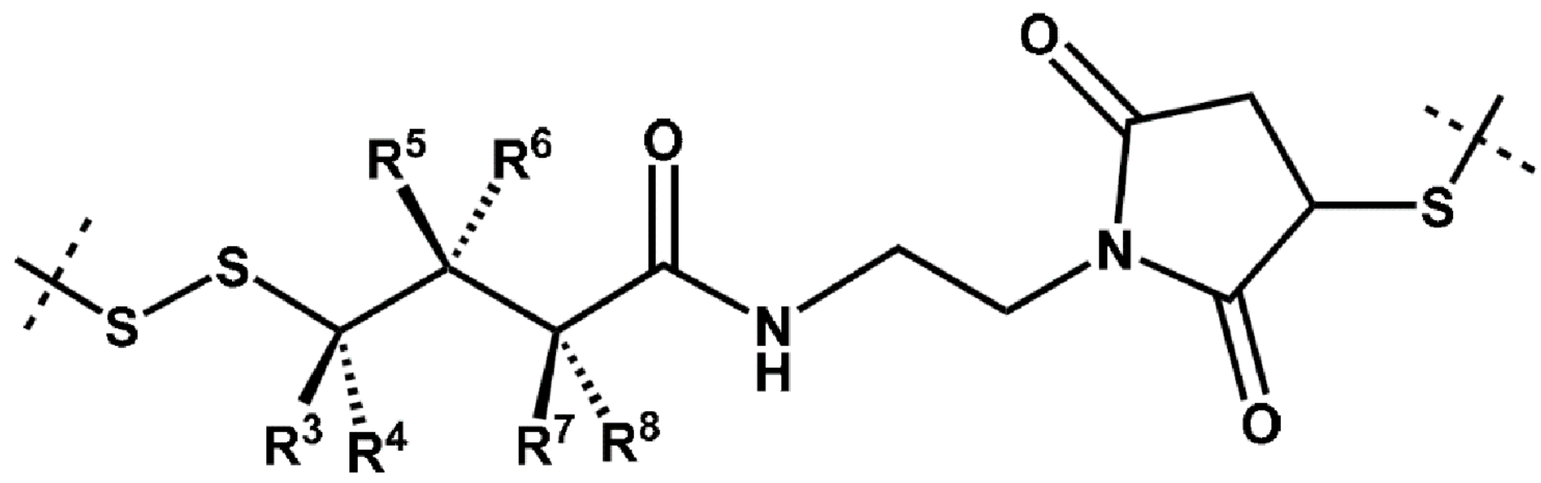


【0056】在一些實施例中，n 為 0。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。

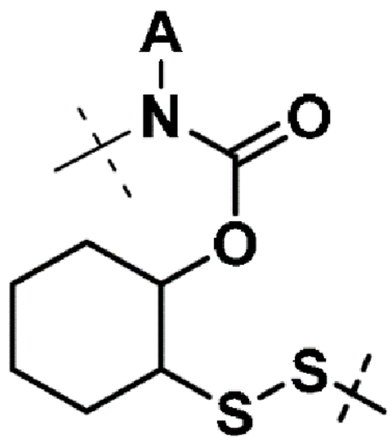
【0057】在一些實施例中，L 為以下基團：



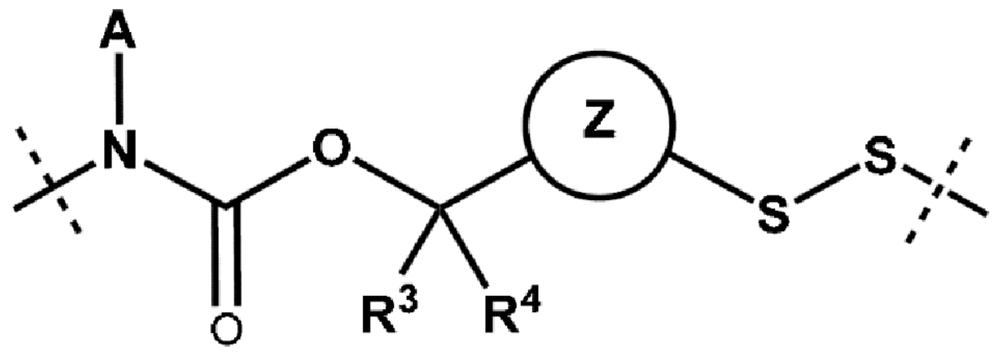
【0058】在一些實施例中，L 為以下基團：



【0059】在一些實施例中，L 為以下基團：



【0060】在一些實施例中，L 為以下基團：



【0061】 在一些實施例中，R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及 R^{10}各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及 R^{10}各自為 H。

【0062】 在一些實施例中，R^3及 R^4各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^3及 R^4各自為 H。

【0063】 在一些實施例中，R^5及 R^6各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^5及 R^6各自為 H。

【0064】 在一些實施例中，R^7及 R^8各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^7及 R^8各自為 H。

【0065】 在一些實施例中，R^9及 R^{10}各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^9及 R^{10}各自為 H。

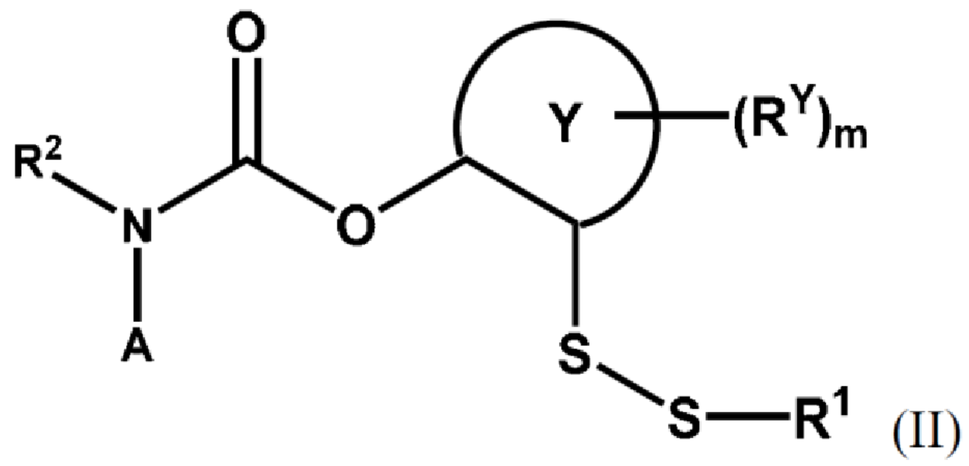
【0066】 在一些實施例中，A 為 H。在一些實施例中，A 為 C_{1-4}烷基。在一些實施例中，A 為 CH_3。

【0067】 在一些實施例中，Z 為 C_{6-10}芳基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$。

【0068】 在一些實施例中，Z 為苯基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$。

【0069】 在一些實施例中，Z 為苯基。

【0070】 在一些實施例中，本發明之化合物為式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為肽；

R^2 為小分子微管靶向部分；

A 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

環 Y 為單環 C_{5-7} 環烷基環或單環 5-7 員雜環烷基環；

各 R^Y 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或兩個相鄰 R^Y 與其所連接之原子一起形成稠合單環 C_{5-7} 環烷基環、稠合單環 5-7 員雜環烷基環、稠合 C_{6-10} 芳基環或稠合 6-10 員雜芳基環，其中之每一者視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 及 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 各自獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 NO_2 之取代基取代；及

m 為 0、1、2 或 3。

【0071】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^1 為包含 SEQ ID NO: 1、

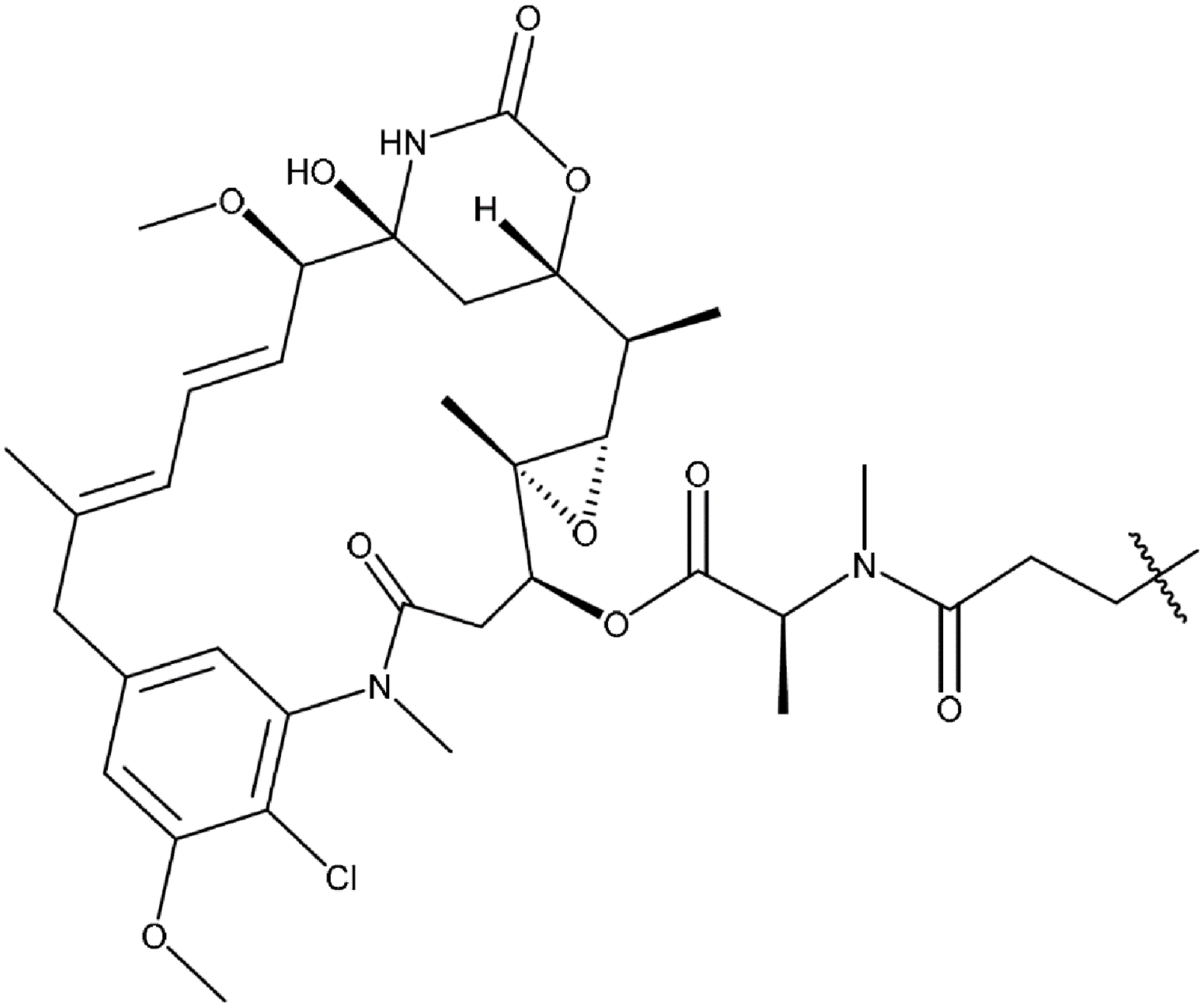
SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4 或 SEQ ID NO:5 之序列的肽。

【0072】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^1 為 Pv1、Pv2、Pv3、Pv4 或 Pv5。

【0073】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^1 經由 R^1 之半胱胺酸殘基連接至核，其中式 II 中之二硫化物部分的硫原子中之一者係衍生自半胱胺酸殘基。

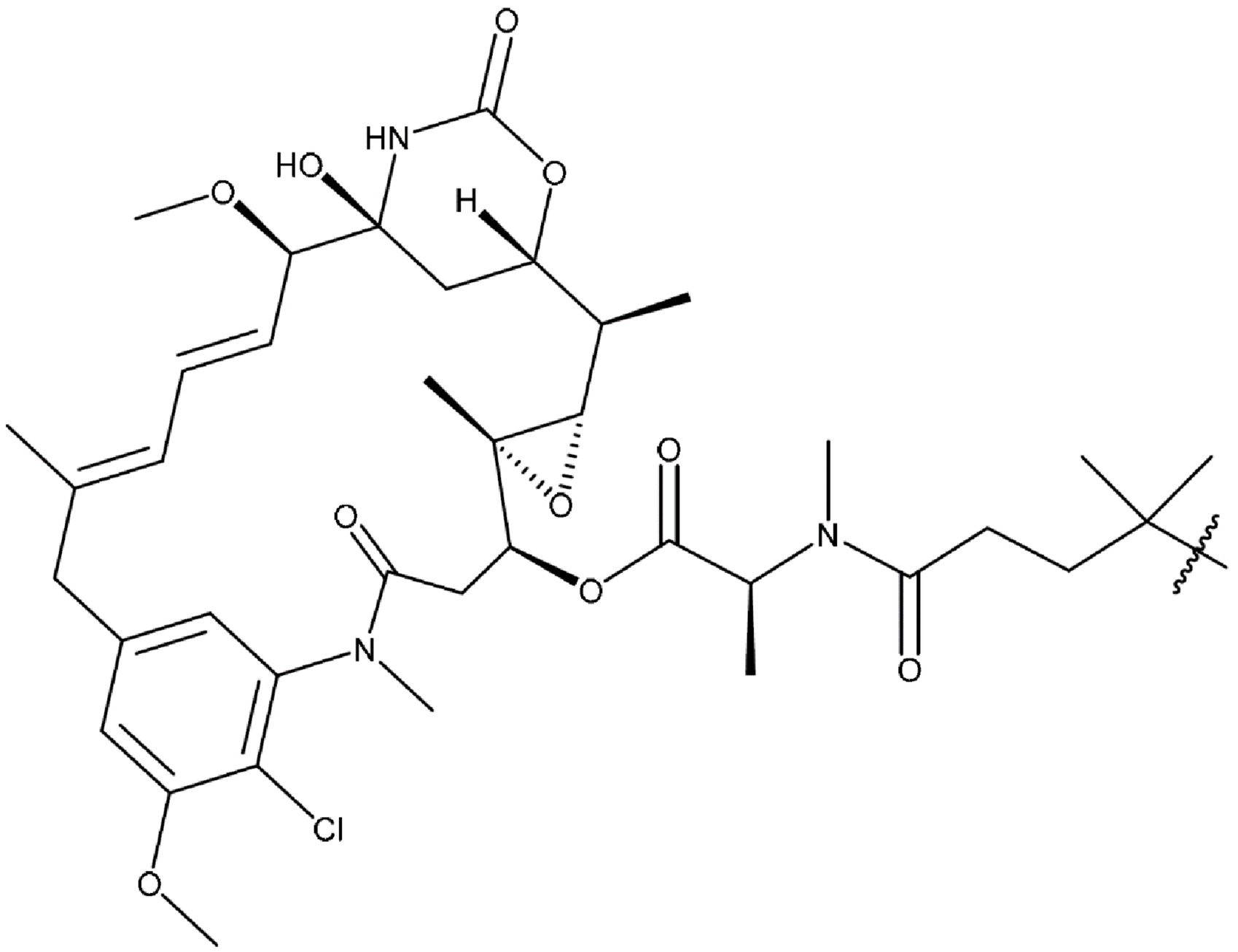
【0074】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^2 為類美登素。在式(II)之一些實施例中，R^2 為 DM1 或 DM4。在式(II)之一些實施例中，R^2 為 DM1。在式(II)之一些實施例中，R^2 為 DM4。

【0075】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^2 為以下基團：



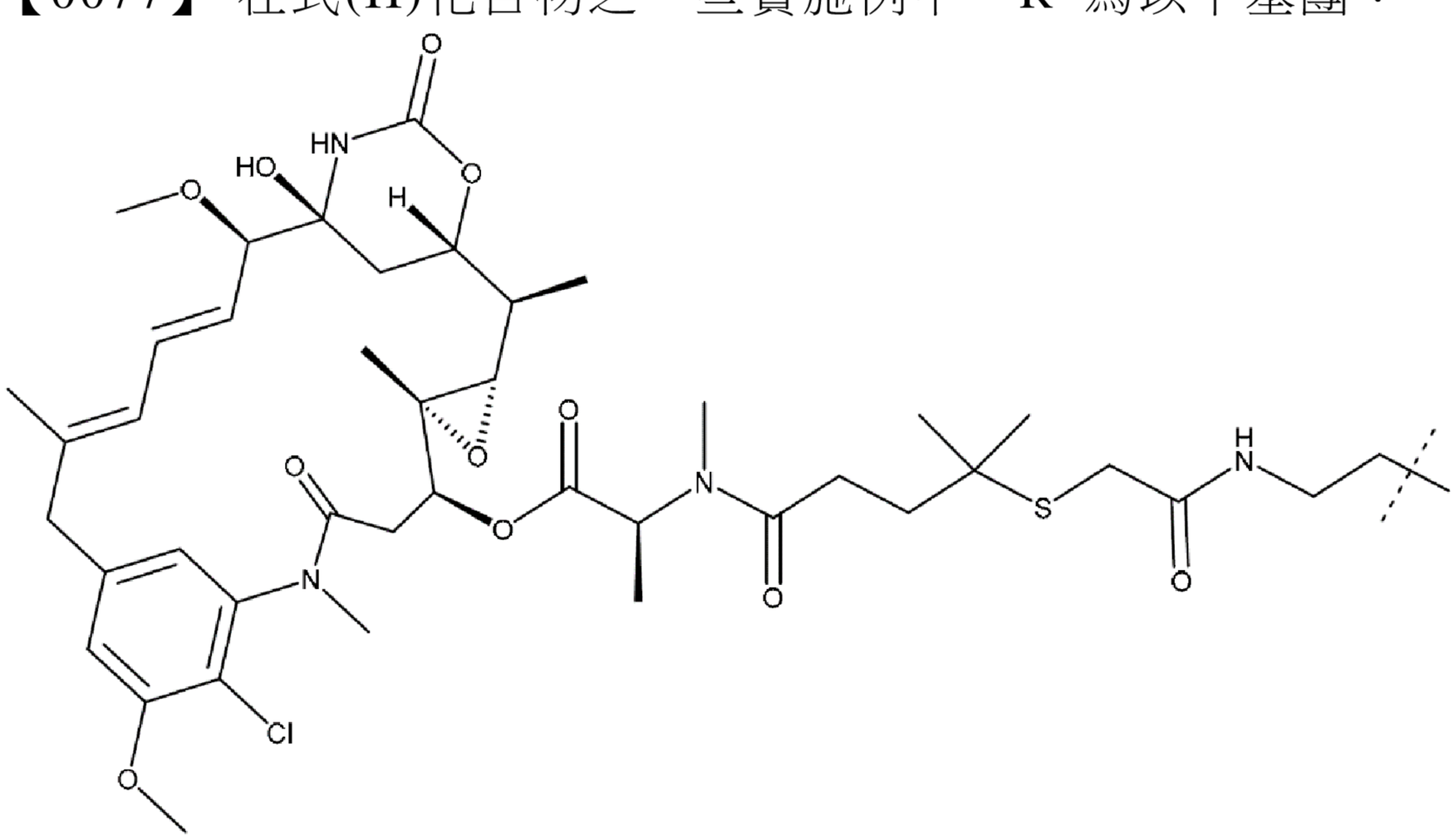
。

【0076】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^2 為以下基團：



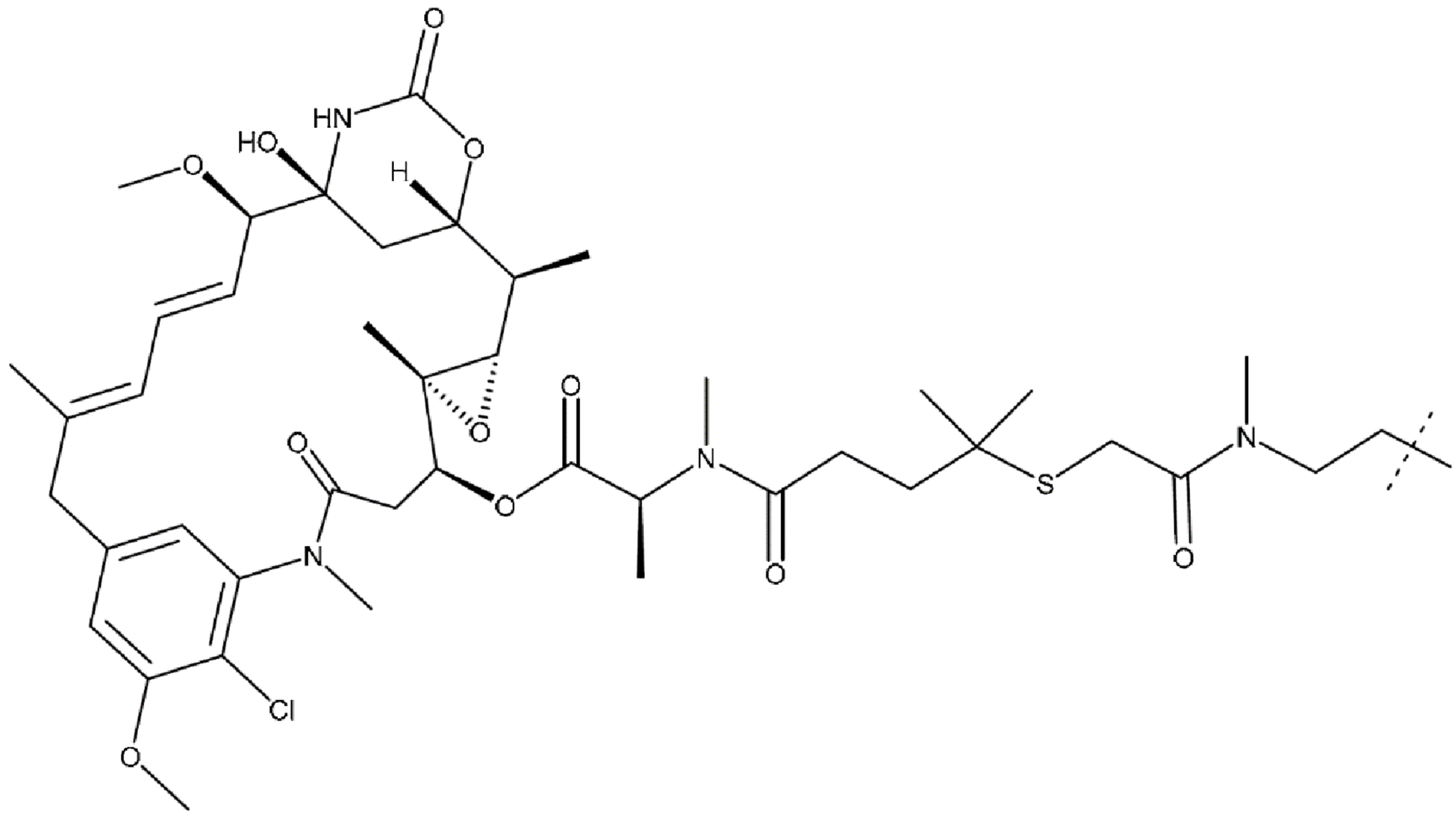
。

【0077】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^2 為以下基團：



。

【0078】 在式(II)化合物之一些實施例中，R^2 為以下基團：



。

【0079】 在式(II)化合物之一些實施例中，A 為 H。在式(II)化合物之一些實施例中，A 為 C_{1-4} 烷基。在式(II)化合物之一些實施例中，A 為 CH_3。

【0080】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為單環 C_{5-7} 環烷基環。

【0081】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為環戊基環。

【0082】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為環己基環。

【0083】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為環庚基環。

【0084】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為單環 5-7 員雜環烷基環。

【0085】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為 5 員雜環烷基環。

【0086】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為 6 員雜環烷基環。

【0087】 在式(II)化合物之一些實施例中，環 Y 為 7 員雜環烷基環。

【0088】 在式(II)化合物之一些實施例中，兩個相鄰 R^Y 與其所連接之原子一起形成稠合單環 C_{5-7} 環烷基環、稠合單環 5-7 員雜環烷基環、稠合 C_{6-10} 芳基環或稠合 6-10 員雜芳基環，其中之每一者視情況經 1、2 或 3

個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$。

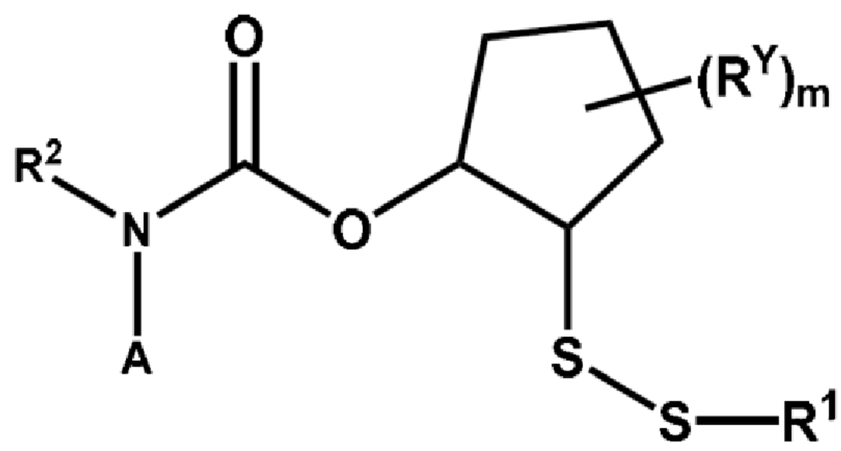
【0089】 在式(II)化合物之一些實施例中，m為0。

【0090】 在式(II)化合物之一些實施例中，m為1。

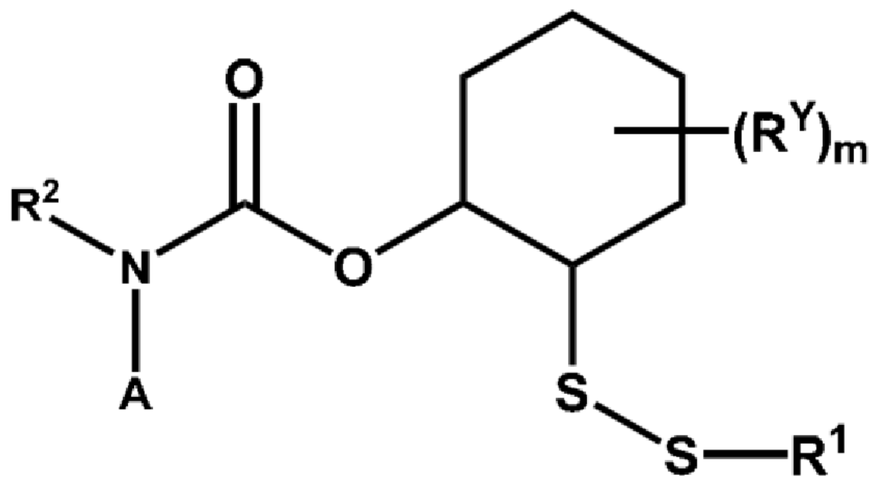
【0091】 在式(II)化合物之一些實施例中，m為2。

【0092】 在式(II)化合物之一些實施例中，m為3。

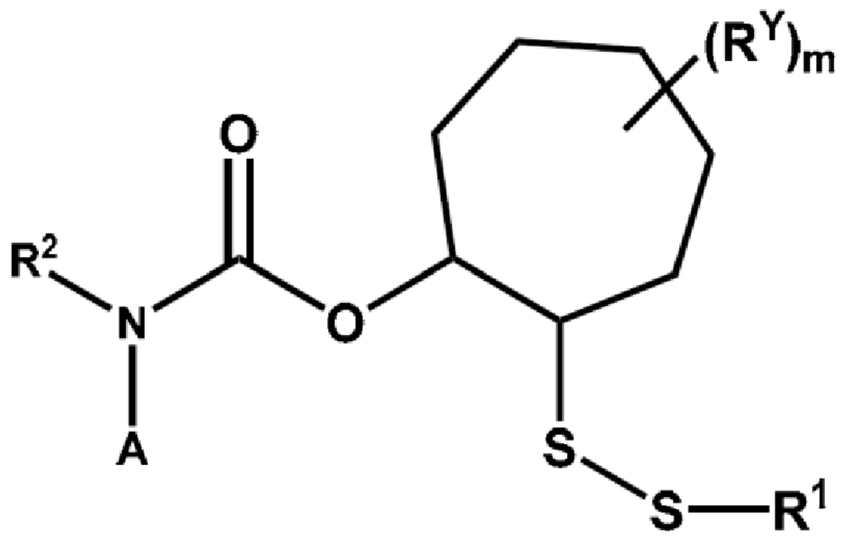
【0093】 在一些實施例中，本發明之化合物為式(III)、式(IV)或式(V)之化合物：



(III)



(IV)

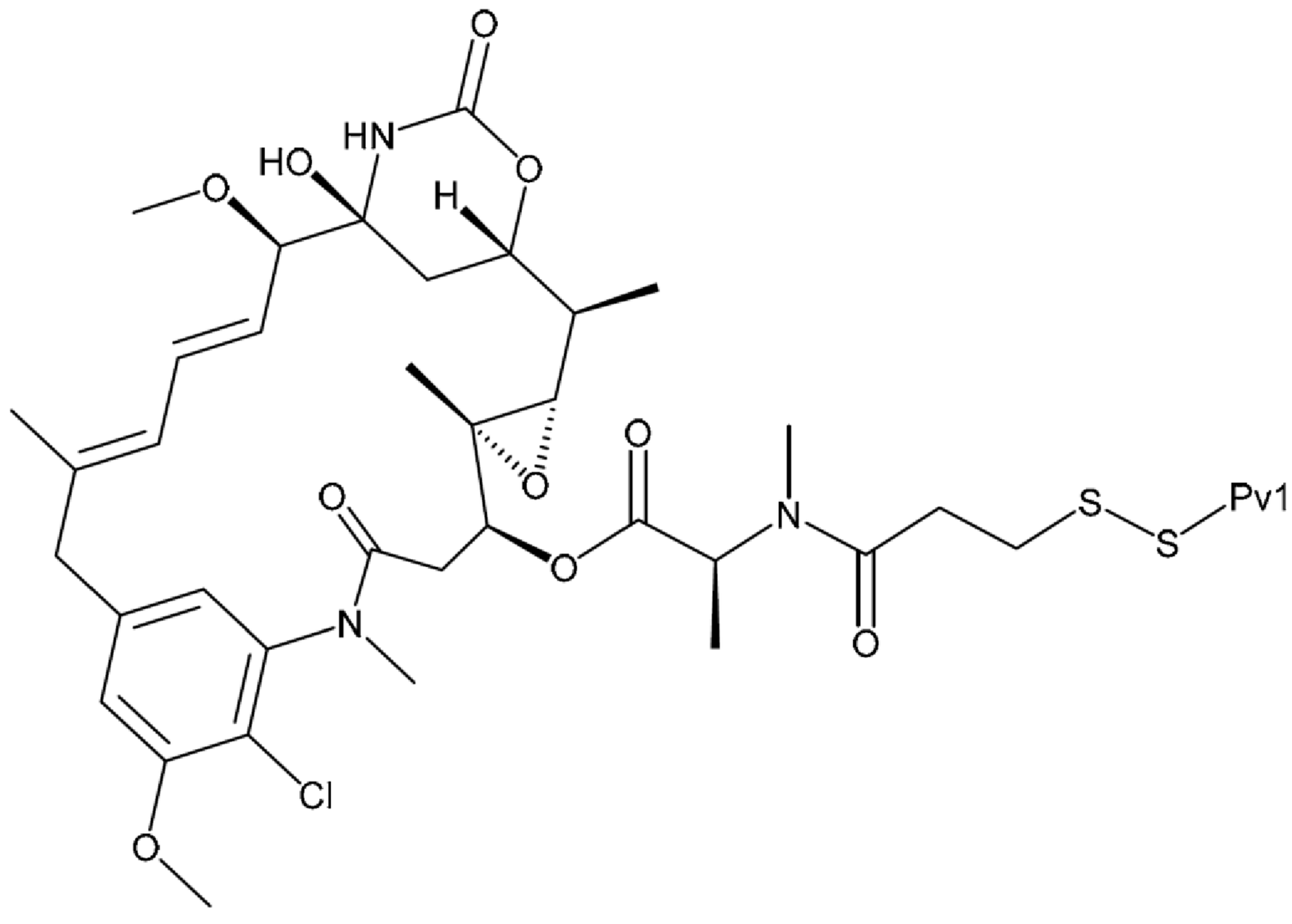


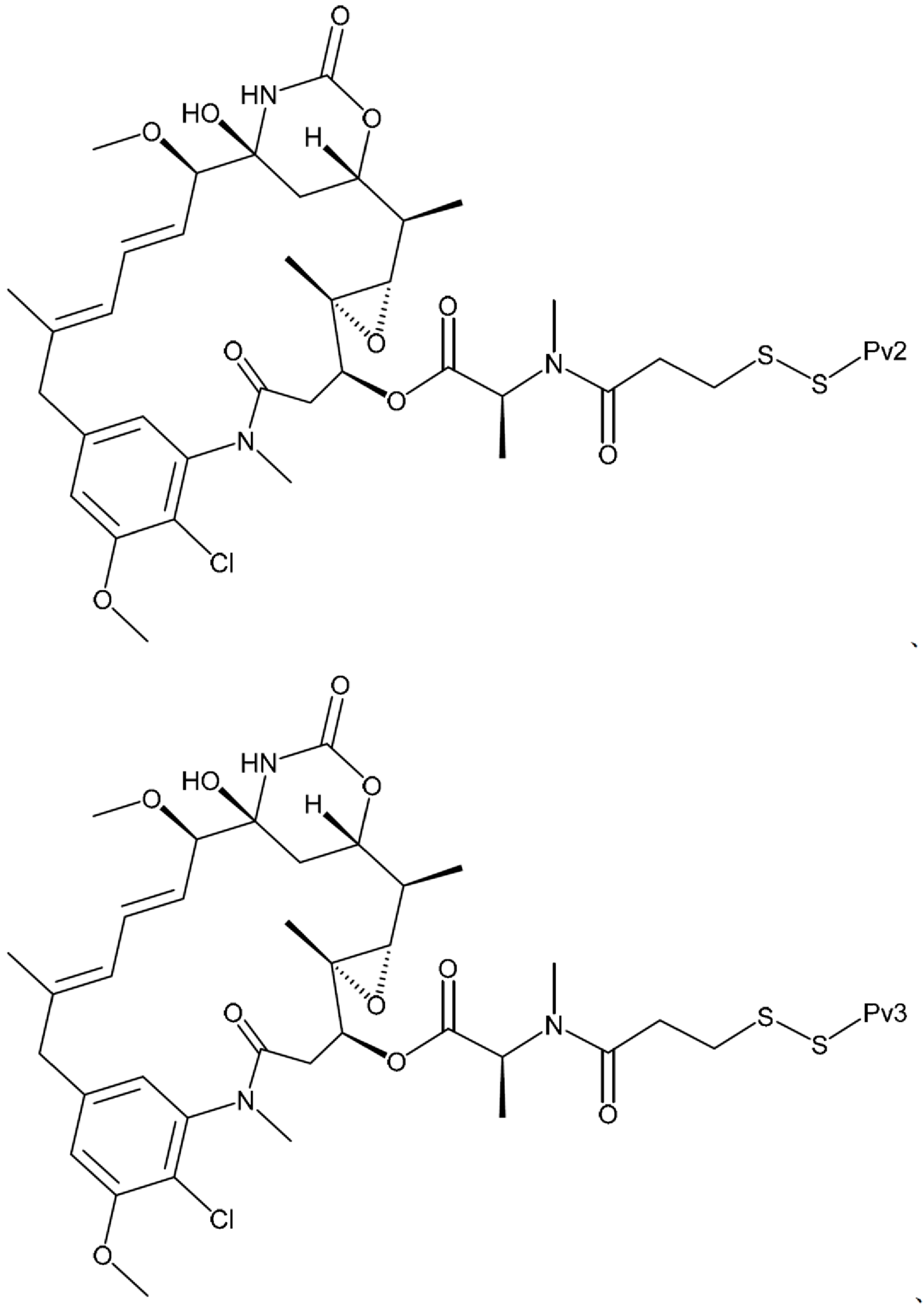
(V)

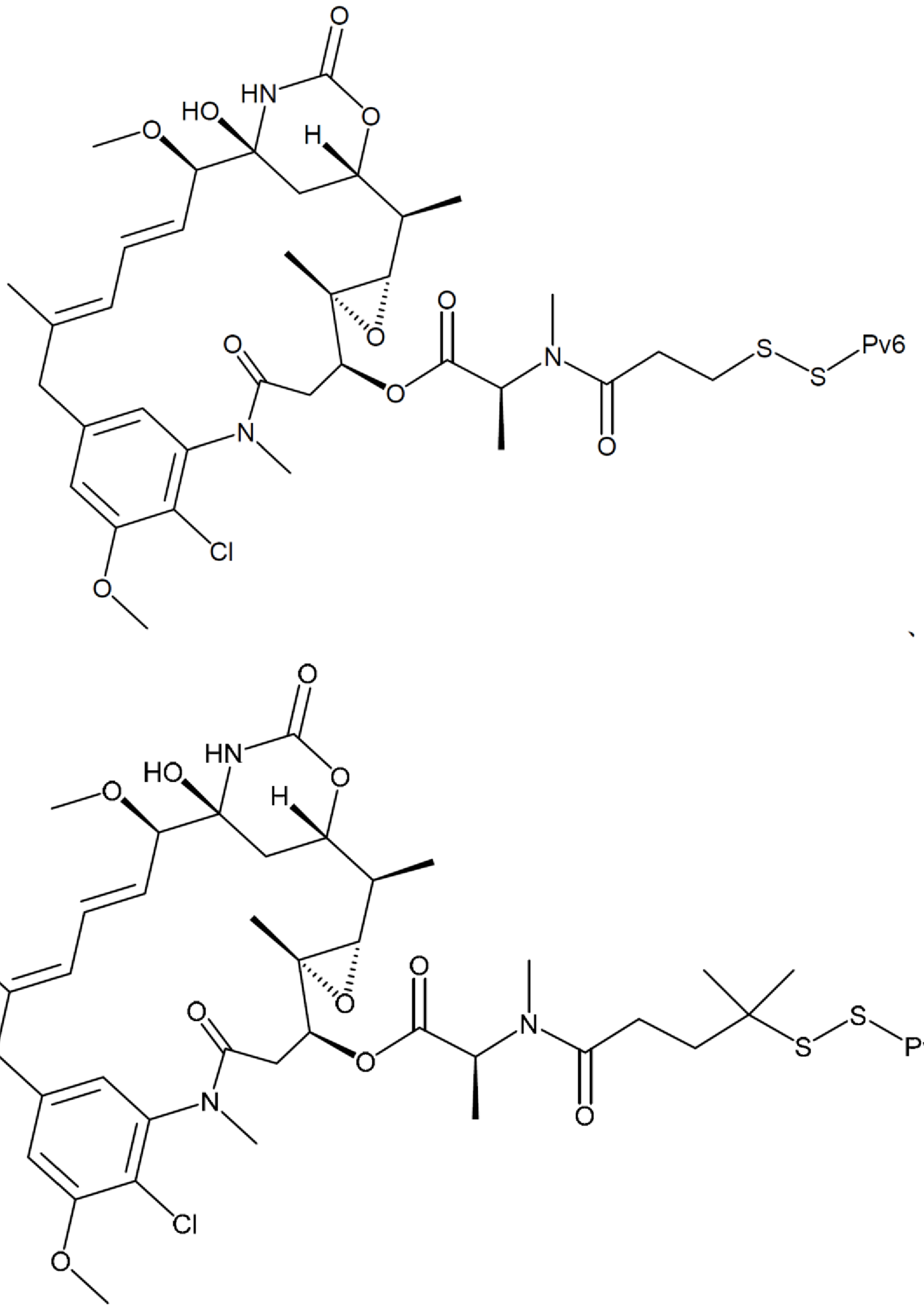
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^Y、A及m如上文關於式

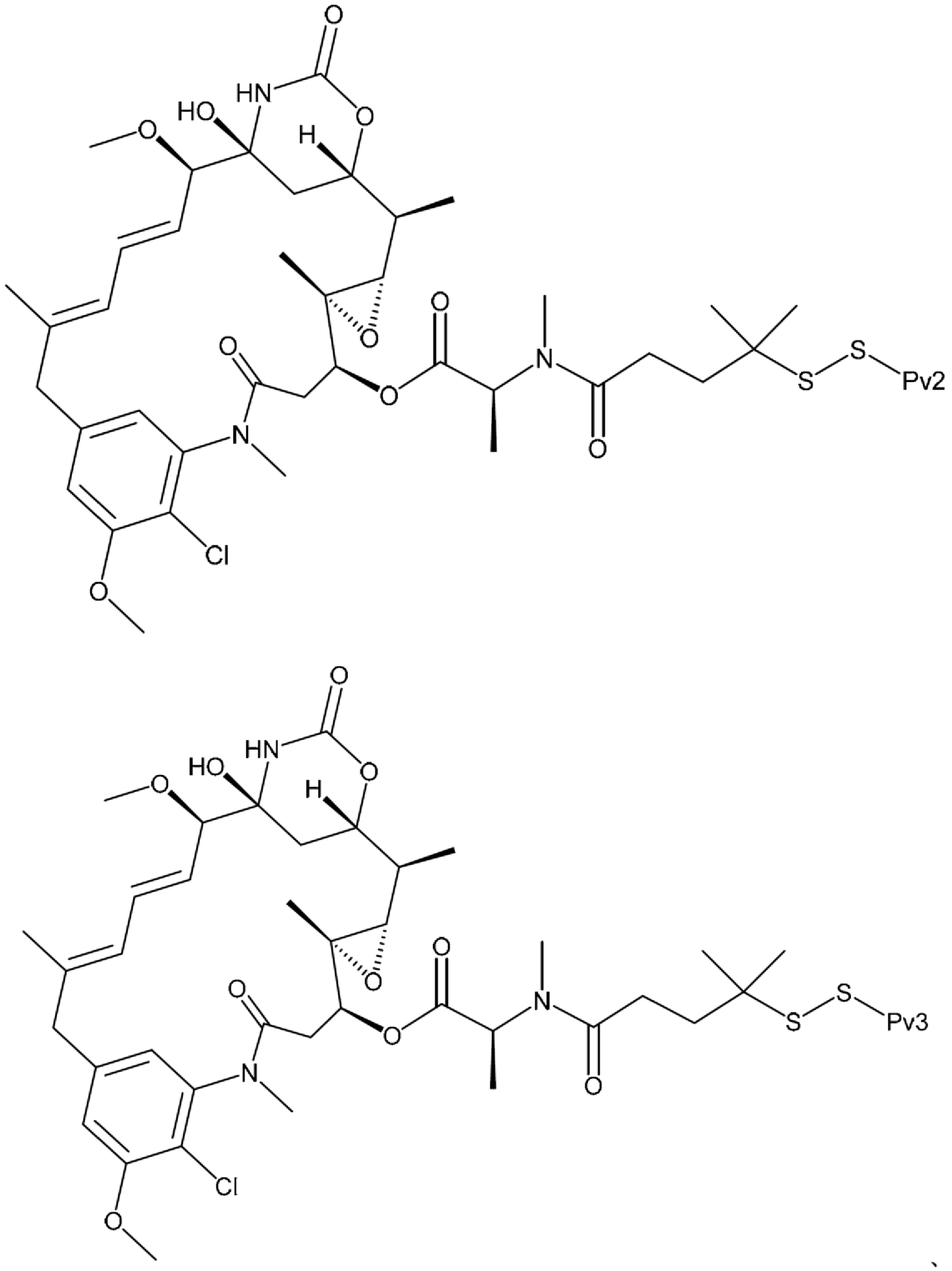
(II)之實施例中之任一者中所定義。

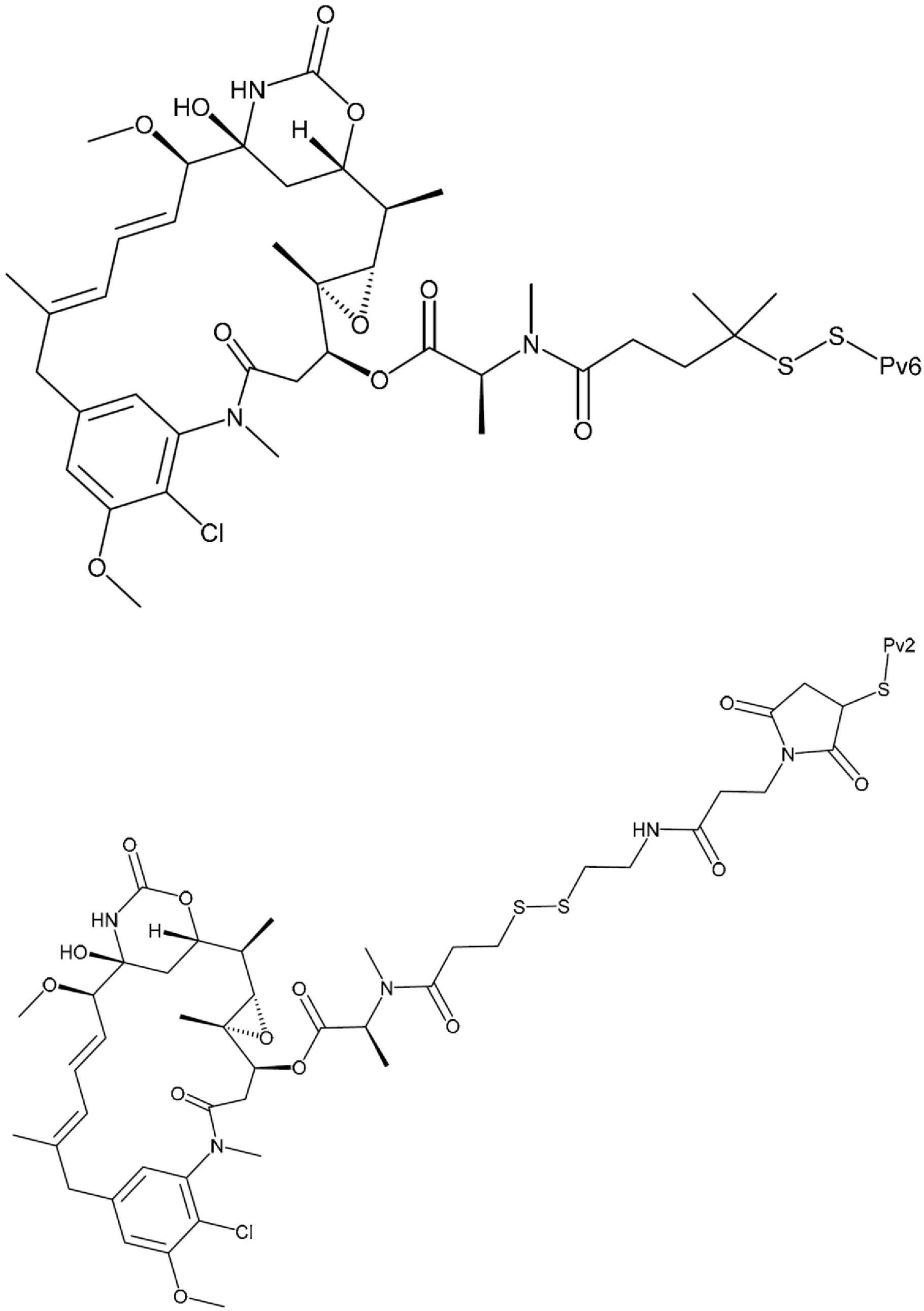
【0094】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：




O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv2
O
N
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv3
O
N
Cl
O

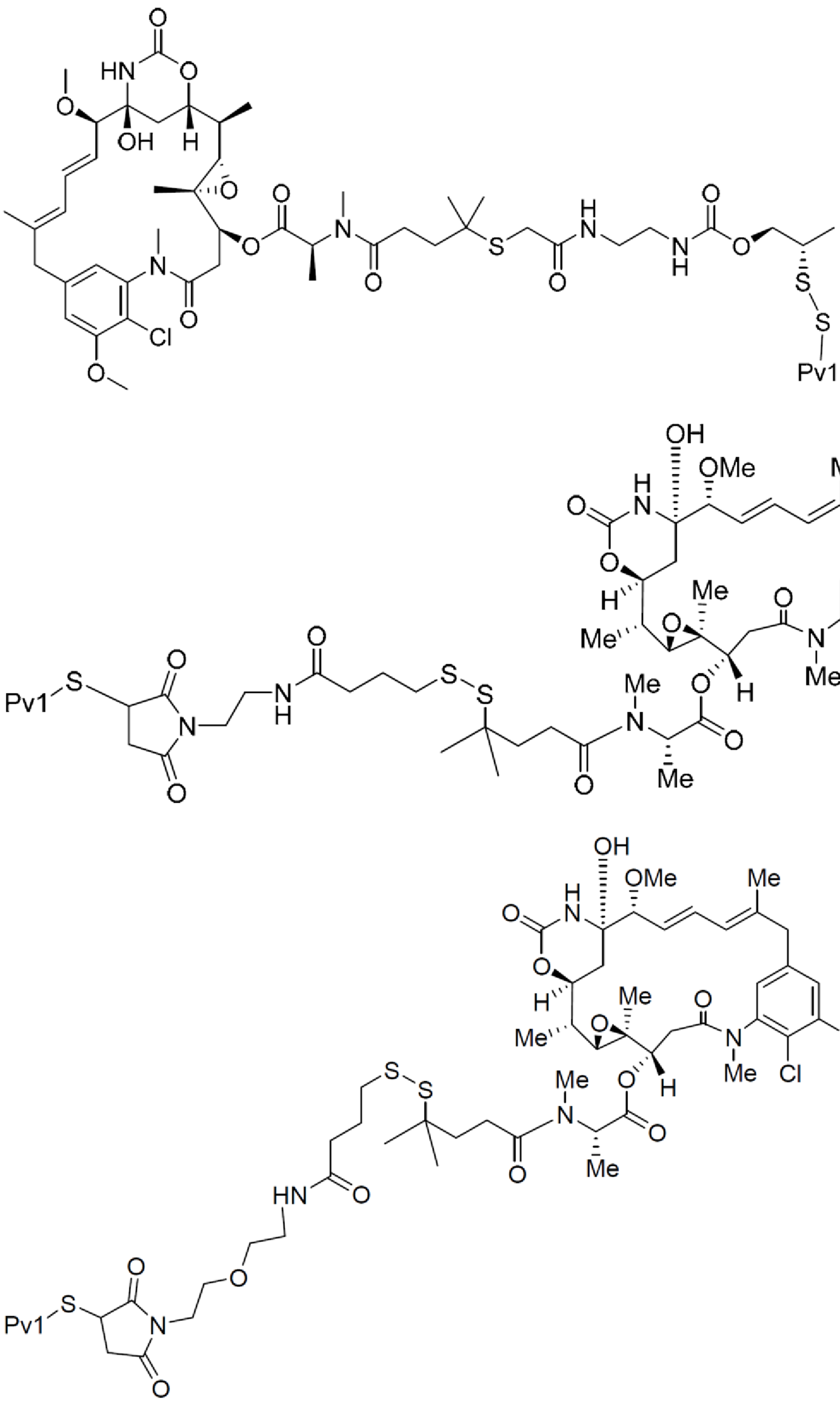

O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv6
O
N
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv1
O
N
Cl
O


O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv2
N
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv3
N
Cl
O



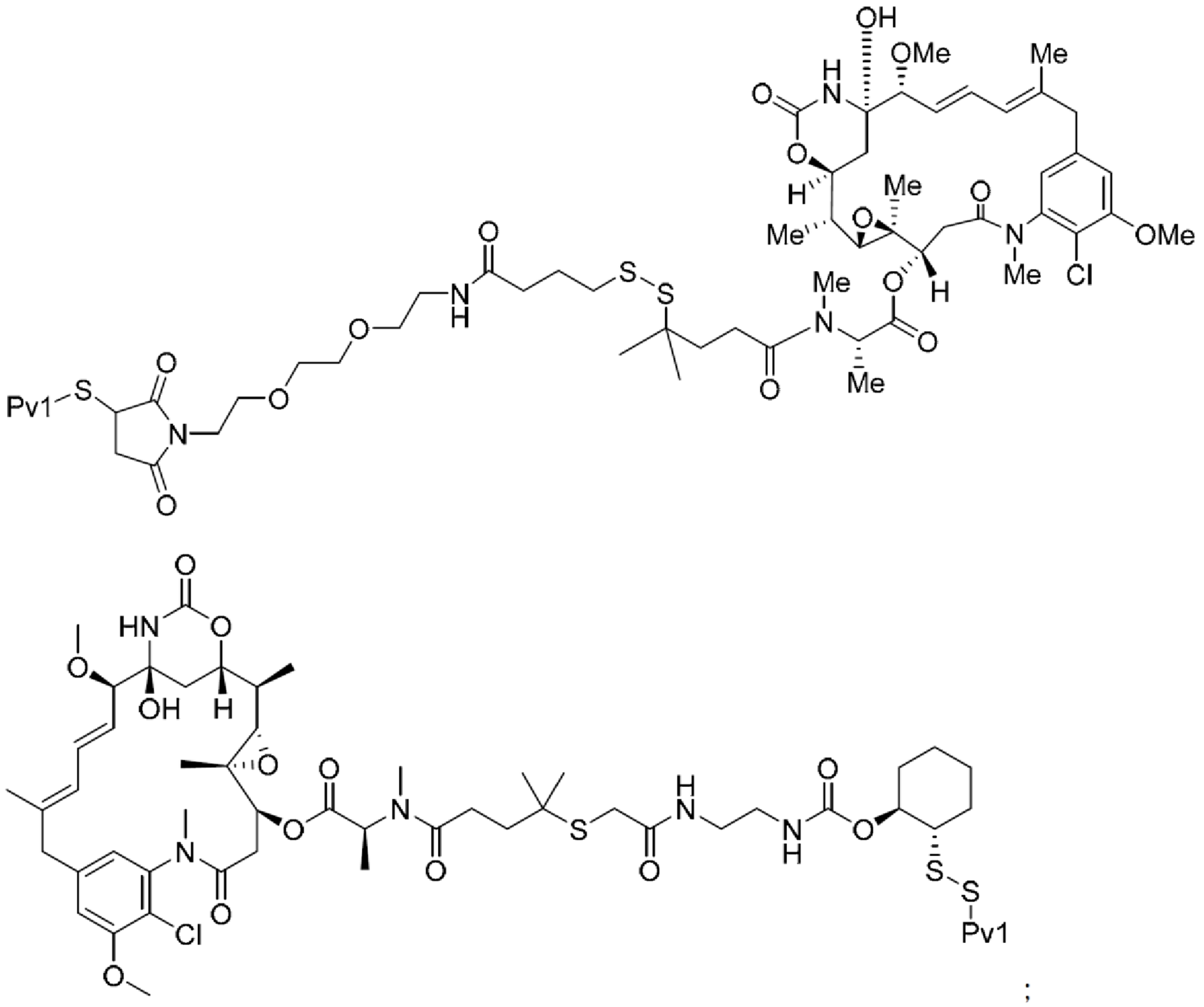
或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0095】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：

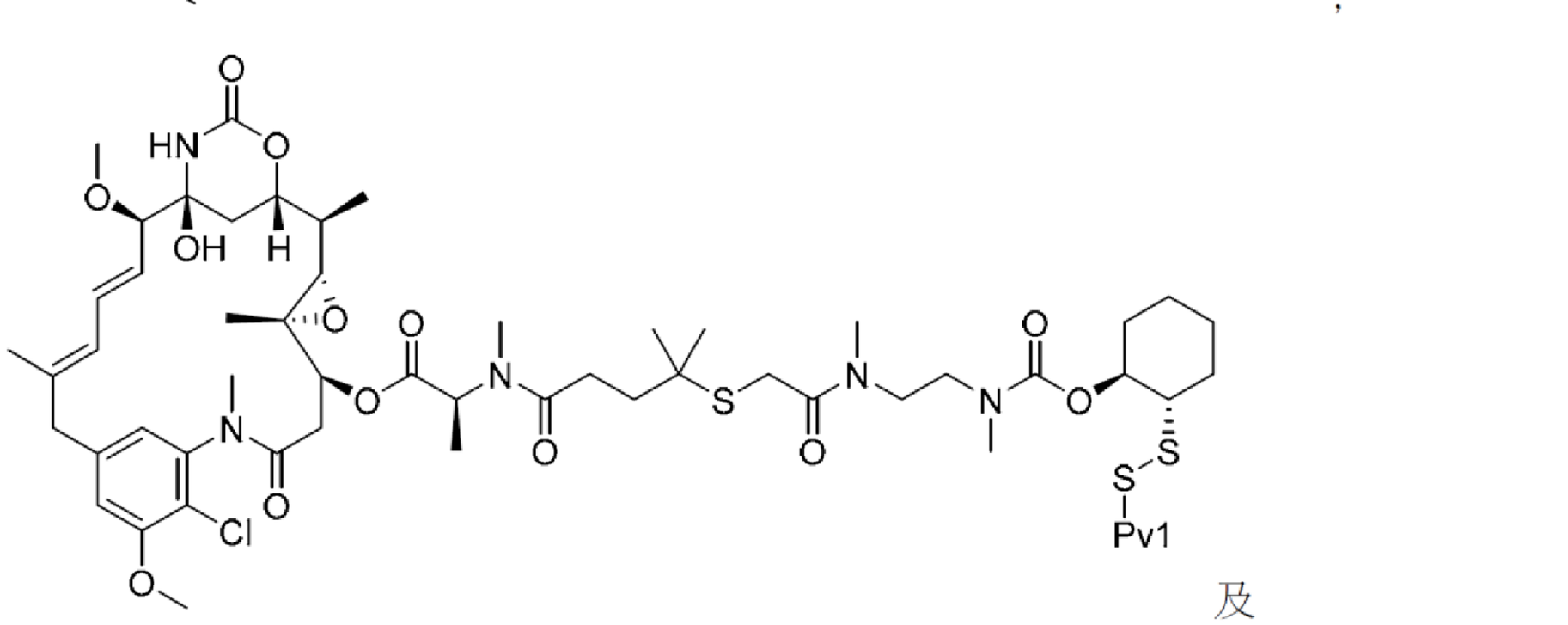


;

;

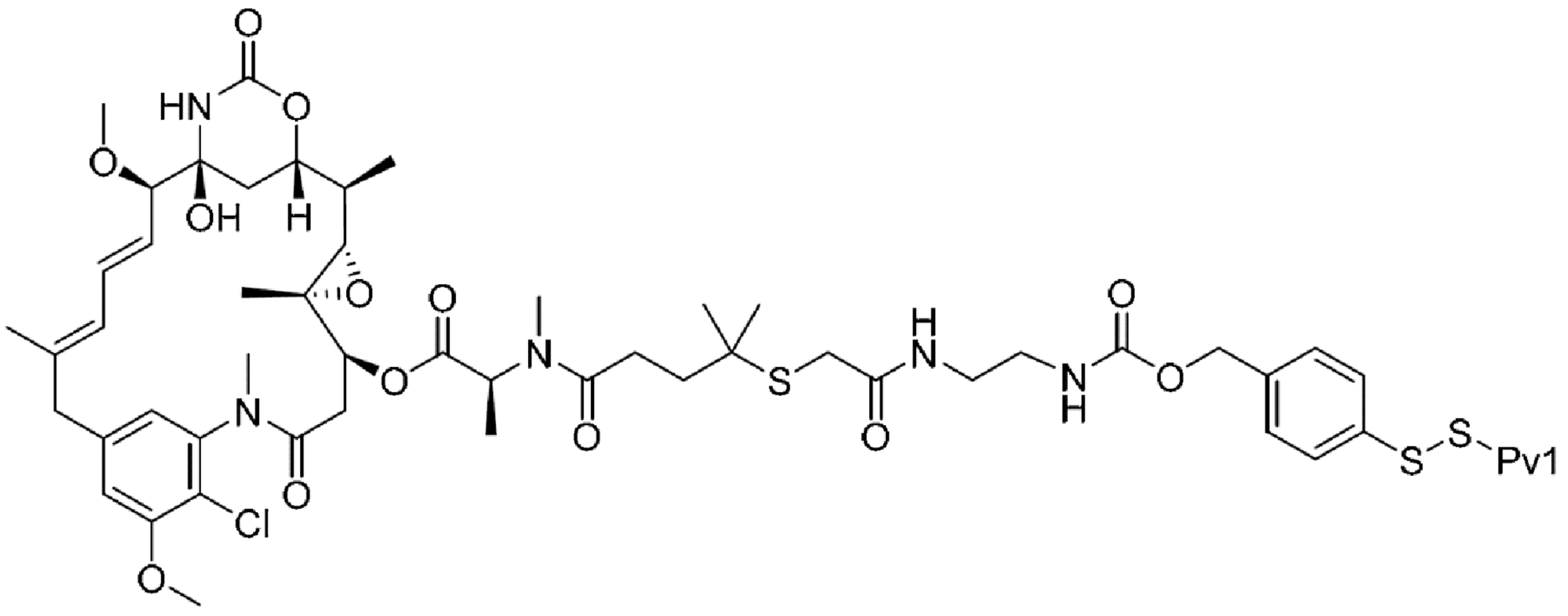


;



;

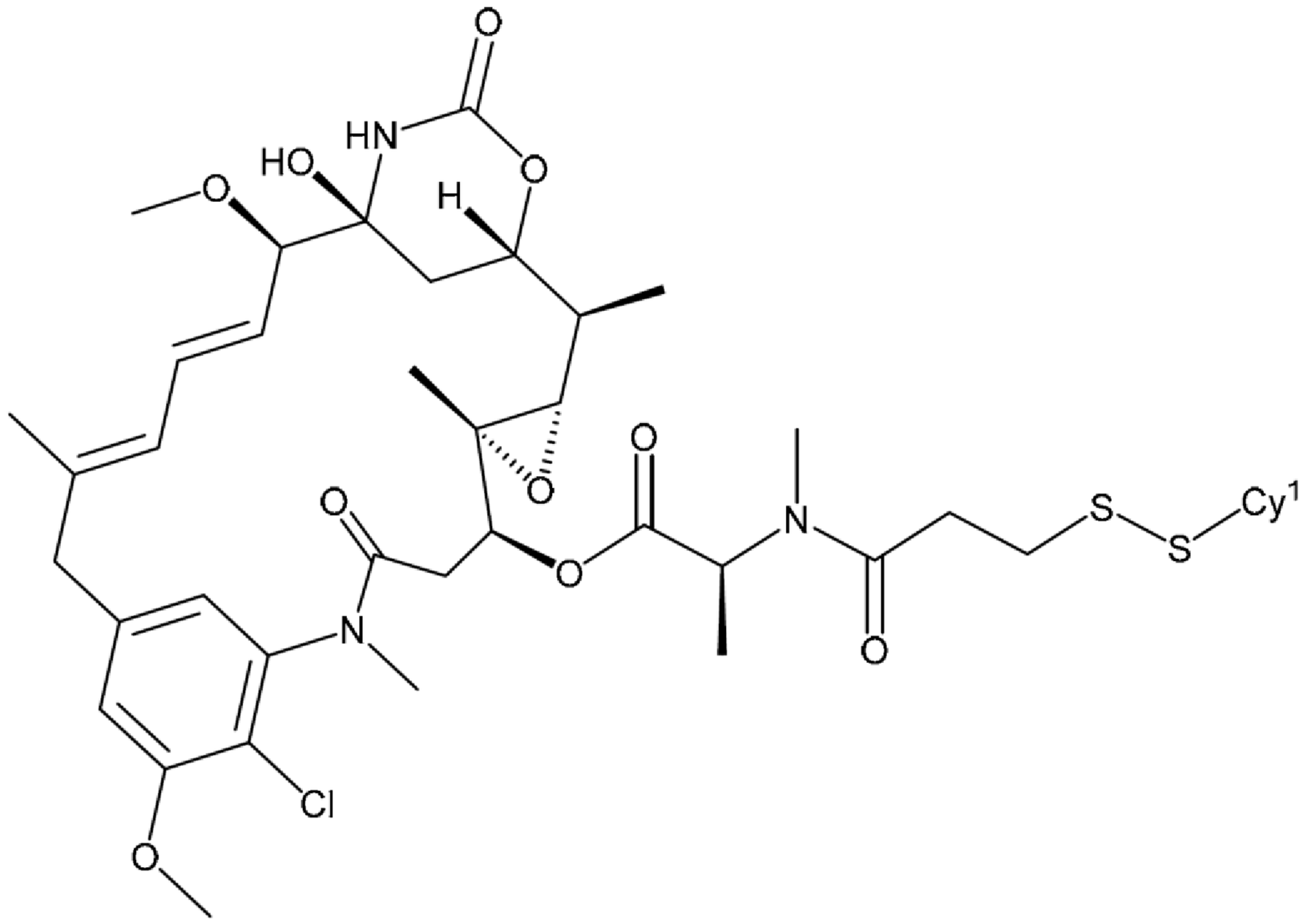
及



,

或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

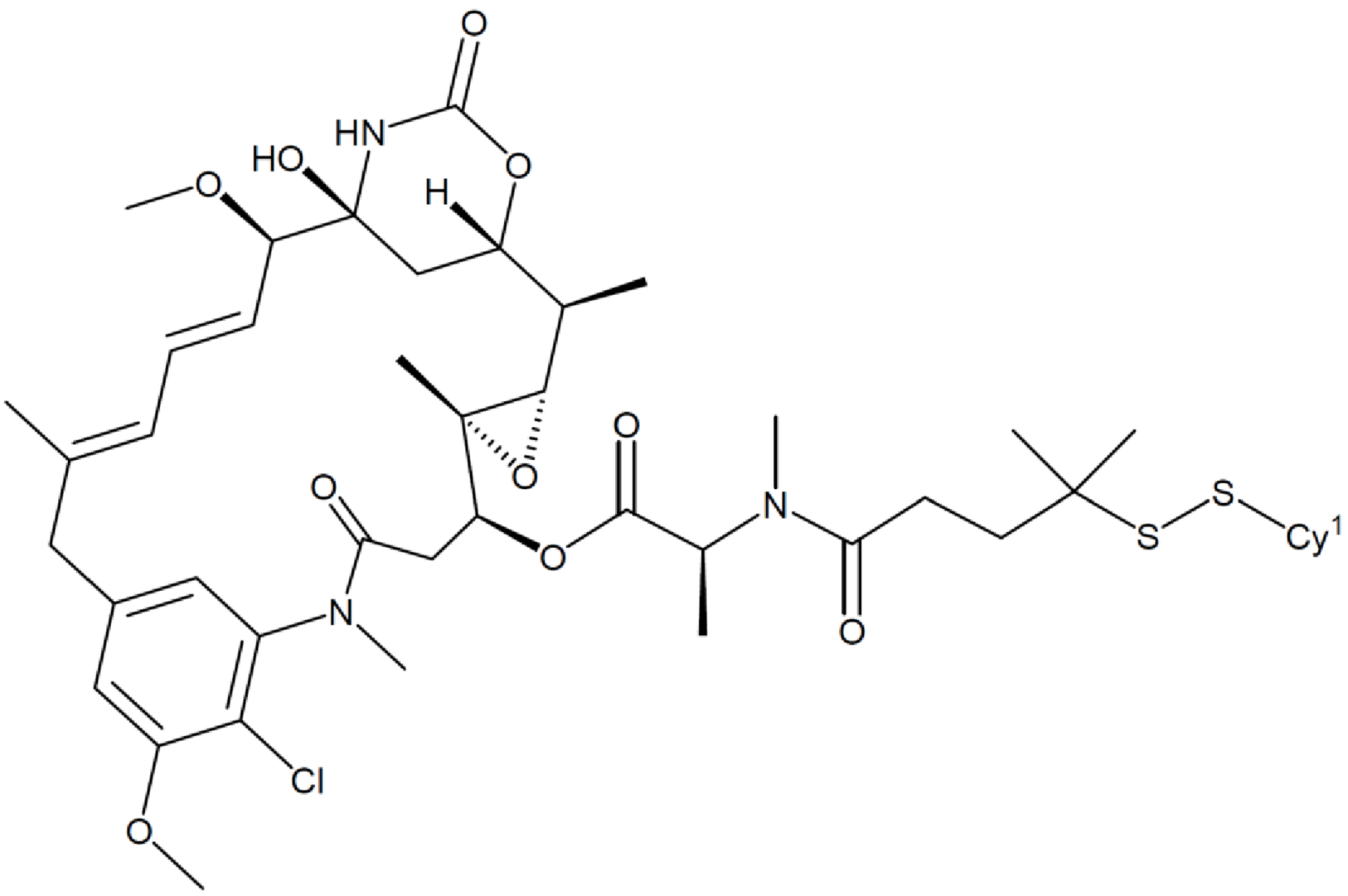
【0096】 在一些實施例中，本文提供一種具有式(I-A)之化合物：



(I-A) ，

或其鹽，其中 Cy^1 為 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基。在一些實施例中，Cy^1 為吡啶基。

【0097】 在一些實施例中，本文提供一種具有式(I-B)之化合物：



(I-B) ，

或其鹽，其中 Cy^1 為 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基。在一些實施例中，Cy^1 為吡啶基。

【0098】 本發明之分子可例如用諸如螢光團、放射性同位素及類似者之探針標記。在一些實施例中，探針為螢光探針，諸如 LICOR。螢光探針可包括在光激發時可重新發射光之任何部分(例如，螢光團)。

【0099】 胺基酸小由如下 IUPAC 縮寫表示：丙胺酸(Ala；A)、精胺酸(Arg；R)、天冬醯胺(Asn；N)、天冬胺酸(Asp；D)、半胱胺酸(Cys；C)、麩醯胺酸(Gln；Q)、麩胺酸(Glu；E)、甘胺酸(Gly；G)、組胺酸(His；H)、異白胺酸(Ile；I)、白胺酸(Leu；L)、離胺酸(Lys；K)、甲硫胺酸(Met；M)、苯丙胺酸(Phe；F)、脯胺酸(Pro；P)、絲胺酸(Ser；S)、蘇胺酸(Thr；T)、色胺酸(Trp；W)、酪胺酸(Tyr；Y)、纈胺酸(Val；V)。

【0100】 術語「Pv1」意謂 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG，其為 SEQ ID No. 1 之肽。

【0101】 術語「Pv2」意謂 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG，其為 SEQ ID No. 2 之肽。

【0102】 術語「Pv3」意謂 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG，其為 SEQ ID No. 3 之肽。

【0103】 術語「Pv4」意謂 Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG，其為 SEQ ID NO. 4 之肽。

【0104】 術語「Pv5」意謂

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC，其為 SEQ ID NO. 5 之肽。術語「Pv6」意謂 AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG，其為 SEQ ID NO. 6 之肽。在本發明之化合物中，肽 R^1 係藉由半胱胺酸部分連接至二硫化物連接子。

【0105】 術語「酸性及/或缺氧外套膜」係指所討論之患病組織中細胞之環境，其具有低於 7.0 且較佳低於 6.5 之 pH。酸性或缺氧外套膜更佳具有約 5.5 之 pH 且最佳具有約 5.0 之 pH。式(I)化合物以 pH 依賴性方式插入穿過具有酸性及/或缺氧外套膜之細胞膜，以將 R^2L 插入至細胞中，當連接子之二硫鍵裂解時，即遞送游離 R^2L (或 R^2L^*，其中 L^*為降解產物)。由於式(I)化合物為 pH 依賴性，其等較佳僅在細胞周圍存在酸性或缺氧外套膜之情況下插入穿過細胞膜，且不穿過沒有酸性或缺氧外套膜的「正常」細胞之細胞膜。

【0106】 如本文所使用之術語「pH 敏感性」或「pH 依賴性」係指肽 R^1 或係指肽 R^1 或本發明之化合物插入穿過細胞膜的模式，意謂肽對具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜脂質雙層比中性 pH 下之膜脂質雙層具有更高的親和力。因此，當細胞膜脂質雙層具有酸性或缺氧外套膜(「患病」細胞)時，本發明之化合物較佳地插入穿過細胞膜，以使 R^2L 插入至細胞內部(且因此如上文所描述遞送 R^2H)，但當外套膜(細胞膜脂質雙層之環境)不為酸性或缺氧(「正常」細胞)時，不會插入穿過細胞膜。咸信此插入優勢係由於肽 R^1 形成螺旋組態所致之結果，此有助於膜插入。

【0107】 術語「小分子微管靶向部分」係指結合至微管之化學基團。小分子微管靶向部分可為衍生自抑制微管之活性之化合物的基團。舉例而

言，小分子微管靶向部分可抑制微管之動態穩定性。在一些實施例中，小分子微管靶向部分具有約 100-1500、約 100-800、約 500-1,000、約 600-1,000、約 100-500、約 700-900 或約 250-500 之分子量(Da)。

【0108】 進一步應瞭解，出於清楚起見而描述於單獨實施例之上下文中的某些本發明特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中(同時實施例意欲以如同多次依賴形式書寫之形式併入)。相反，為簡便起見而描述於單一實施例之上下文中的本發明之各種特徵亦可單獨地或以任何適合的子組合形式提供。因此，考慮描述為式(I)化合物之實施例的特徵可以任何適合的組合形式組合。

【0109】 在本說明書中之各種位置處，化合物之某些特徵以群組或範圍形式揭示。具體言之，期望此揭示內容包括此類群組及範圍之成員的各個及每一個別子組合。舉例而言，具體言之，術語「C_{1-6} 烷基」意欲個別地揭示(但不限於)甲基、乙基、C_3 烷基、C_4 烷基、C_5 烷基及 C_6 烷基。

【0110】 術語「n 員」(其中 n 為整數)通常描述部分中之成環原子之數目，其中成環原子之數目為 n。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

【0111】 在本發明書中之各種位置處，可描述定義二價連接基團之變數。具體言之，預期各連接取代基包括連接取代基之前向及後向形式。舉例而言，$-NR(CR'R'')_n-$包括$-NR(CR'R'')_n-$及$-(CR'R'')_nNR-$，且意欲個別地揭示形式中之每一者。在結構需要連接基團之情況下，針對該基團所列出之馬庫什變數(Markush variable)應理解為連接基團。舉例而言，若結構需要連接基團且該變數之馬庫西基團定義列出「烷基」或「芳基」，則應理

解，「烷基」或「芳基」分別表示伸烷基連接基團或伸芳基連接基團。

【0112】 術語「經取代」意謂原子或具有原子之基團作為連接至另一基團之「取代基」形式上置換氫。除非另外指示，否則術語「經取代」係指任何程度之取代，例如單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，其中准許此類取代。獨立地選擇取代基，且取代可位於任何化學上可接近的位置。應理解，給定原子處之取代受價數限制。應理解，給定原子處之取代產生化學上穩定的分子。片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。術語「經取代」意謂氫原子經移除且經取代基置換。單個二價取代基(例如，側氧基)可置換兩個氫原子。

【0113】 術語「C_{n-m}」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳數。實例包括 C_{1-4}、C_{1-6} 及其類似者。

【0114】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。術語「C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高碳數同源物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

【0115】 單獨或與其他術語組合使用之術語「烯基」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烯基與化合物之其餘部分之連接點置換的烯烴。術語「C_{n-m} 烯基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2

至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0116】 單獨或與其他術語組合使用之術語「炔基」係指對應於具有一或多個碳-碳參鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。炔基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的炔烴。術語「C_{n-m} 炔基」係指具有 n 至 m 個碳原子之炔基。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個或 2 至 3 個碳原子。

【0117】 單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基在形式上對應於兩個 C-H 鍵經伸烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的烷烴。術語「C_{n-m} 伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二基、乙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。

【0118】 術語「胺基」係指式-NH_2 之基團。

【0119】 單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(=O)-基團，其亦可書寫為 C(O)。

【0120】 術語「氰基」或「腈」係指具有式-C≡N 之基團，其亦可書寫為-CN。

【0121】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基為 F。

【0122】 如本文所使用，術語「鹵烷基」係指其中氫原子中之一或

多者已經鹵素原子置換之烷基。術語「C_{n-m}鹵烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至多{2(n-m)+1}個鹵素原子之 C_{n-m} 烷基，其可相同或不同。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。實例鹵烷基包括 CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基為氟烷基。

【0123】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其中鹵烷基如上文所定義。術語「C_{n-m} 鹵烷氧基」係指其中鹵烷基具有 n 至 m 個碳原子之鹵烷氧基。實例鹵烷氧基包括三氟甲氧基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0124】 術語「側氧基」係指作為二價取代基之氧原子，其在連接至碳時形成羰基，或連接至雜原子從而形成亞碸或碸基團或 *N*-氧化物基團。在一些實施例中，雜環基可視情況經 1 或 2 個側氧基(=O)取代基取代。

【0125】 關於成環 N 原子之術語「經氧化」係指成環 N-氧化物。

【0126】 關於成環 S 原子之術語「經氧化」係指成環磺醯基或成環亞磺醯基。

【0127】 術語「芳族」係指具有一或多個具有芳族特性(亦即具有(4n + 2)個非定域 π (pi)電子，其中 n 為整數)之多不飽和環的碳環或雜環。

【0128】 單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指可為單環或多環(例如，具有 2 個稠環)之芳族烴基。術語「C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基

為苯基。

【0129】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 14 個包括碳原子之環原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 10 個包括碳原子之環原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 6 個環原子及 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為五員或六員雜芳基環。在其他實施例中，雜芳基為八員、九員或十員稠合雙環雜芳基環。

【0130】 五員雜芳基環為具有五個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子係獨立地選自 N、O 及 S。

【0131】 六員雜芳基環為具有六個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1、2 或 3 個)環原子係獨立地選自 N、O 及 S。

【0132】 單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族烴環系統(單環、雙環或多環)，包括環化之烷基及烯基。術語「C_{n-m} 環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠合環之)基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6 或 7 個成環碳原子(C_{3-7})。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環成員、3 至 5 個環成員或 3 至 4 個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，環烷基為 C_{3-6} 單

環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即，具有共同鍵)之芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷及其類似者之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由包括稠合芳族環之成環原子的任何成環原子連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基及類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0133】 單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個作為環結構之部分的伸烯基，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員，且其具有 4-10 個環成員、4-7 個環成員或 4-6 個環成員。術語「雜環烷基」內包括單環 4 員、5 員、6 員及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環(例如，具有兩個稠合或橋接環)或螺環環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基或其他氧化鍵(例如，C(O)、S(O)、C(S)或 $S(O)_2$、*N*-氧化物等)，或氮原子可經四級銨化。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與雜環烷基環稠合(亦即，具有共同鍵)之芳環的部分，例如哌啶、嗎啉、氮呯等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由包括稠合芳環之成環原子的任何成環原子連接。雜環烷基之實例包括 2-吡咯啶基、嗎啉基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、

四氫哌喃基及哌嗪基。

【0134】 在某些位置，定義或實施例係指特定環(例如，氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則此等環可連接至任何環成員，其限制條件為不超出原子之價數。舉例而言，氮雜環丁烷環可在環之任何位置處連接，而氮雜環丁烷-3-基環在 3-位置處連接。

【0135】 本文所描述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立構中心)。除非另外指示，否則所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體為吾人所需。含有經不對稱取代之碳原子的本發明之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中已知如何由光學惰性起始材料製備光學活性形式之方法，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似者之許多幾何異構體亦可存在於本文所描述之化合物中，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述本發明之化合物之順式及反式幾何異構體且可以異構體混合物形式或經分離異構體形式分離。

【0136】 化合物之外消旋混合物之解析可藉由此項技術中已知之許多方法中之任一者進行。一種方法包括使用對掌性解析酸進行分步再結晶，該對掌性解析酸為光學活性成鹽有機酸。用於分步再結晶方法之適合解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸之 D 及 L 形式、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如α-樟腦磺酸)。適用於分步結晶方法之其他解析劑包括 α-甲基苯甲胺之立體異構純形式(例如，*S* 及 *R* 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼(norephedrine)、麻黃鹼(ephedrine)、*N*-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0137】 外消旋混合物之解析亦可藉由裝填有光學活性解析劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱溶離來進行。適合溶離溶劑組合物可藉由熟習此項技術者來確定。

【0138】 在一些實施例中，本發明化合物具有(*R*)-構型。在其他實施例中，該等化合物具有(*S*)-構型。在具有超過一個對掌性中心之化合物中，除非另外指示，否則化合物中之對掌性中心中之每一者可獨立地為(*R*)或(*S*)。

【0139】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵之調換以及伴隨之質子遷移而產生。互變異構形式包括處於具有相同實驗式及總電荷之異構質子化狀態的質子轉移互變異構體。實例質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置的環形形式，例如 1*H*-咪唑及 3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及 4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吲哚及 2*H*-異吲哚以及 1*H*-吡唑及 2*H*-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

【0140】 本發明之化合物亦可包括中間物或最終化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。本發明之化合物之一或多個組成原子可經天然或非天然豐度的原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個氘原子。使有機化合物中包括同位素之合成方法為此項技術中已知的(Alan

F. Thomas 之 Deuterium Labeling in Organic Chemistry (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann 之 The Renaissance of H/D Exchange, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765；James R. Hanson 之 The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究中，諸如 NMR 光譜法、代謝實驗及/或分析。

【0141】 經諸如氘之較重同位素取代可獲得由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。(A. Kerekes 等人, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210；R. Xu 等人, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312)。

【0142】 如本文所使用，術語「化合物」意謂包括所描繪結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。術語亦意指本發明之化合物，無論其如何例如以合成方式、經由生物過程(例如，代謝或酶轉化)或其組合製備。

【0143】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可與諸如水及溶劑(例如，水合物及溶劑合物)之其他物質一起存在或可經分離。當呈固態時，本文所描述之化合物及其鹽可以各種形式存在，且可例如呈溶劑合物(包括水合物)之形式。化合物可呈任何固態形式，諸如多晶型物或溶劑合物，因此除非另外明確指示，否則本說明書中對化合物及其鹽之提及應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

【0144】 在一些實施例中，實質上分離本發明之化合物或其鹽。「實質上經分離」意謂化合物至少部分或實質上與其形成或偵測所在之環境分

離。部分分離可包括例如富含本發明之化合物的組合物。實質分離可包括含有按本發明之化合物之重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之組合物或其鹽。

【0145】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0146】 如本文所使用，表述「環境溫度」及「室溫」為此項技術中所理解的，且通常係指約為進行反應之房間溫度的溫度，例如反應溫度，例如約 20℃至約 30℃之溫度。

【0147】 本發明亦包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物之衍生物，其中親本化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機或有機酸形成的親本化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之親本化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸於水或有機溶劑或兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質，如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)為較佳的。適合鹽之清單發現於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, (Mack Publishing Company, Easton,

1985), 第 1418 頁, Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19 中，且發現於 Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)中。在一些實施例中，本文所描述之化合物包括 N-氧化物形式。

【0148】

合成

本發明之化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術製備，且可根據諸多可能合成途徑(諸如下文流程中之彼等途徑)中之任一者合成。

【0149】 用於製備本發明之化合物的反應可在可由熟習有機合成技術者容易選擇的適合溶劑中進行。在進行反應之溫度(例如，可範圍介於溶劑結冰溫度至溶劑沸騰溫度的溫度)下，適合溶劑可與起始材料(反應物)、中間物或產物實質上不反應。給定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，用於特定反應步驟之適合溶劑可由熟習此項技術者選擇。

【0150】 本發明之化合物的製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可容易確定對保護及去除保護基之需求及適當保護基之選擇。保護基之化學描述於例如 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)；Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)；Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版(Wiley, 2007)；Peturssion 等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, 1997, *74*(11), 1297；及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, (Wiley, 2006)中。

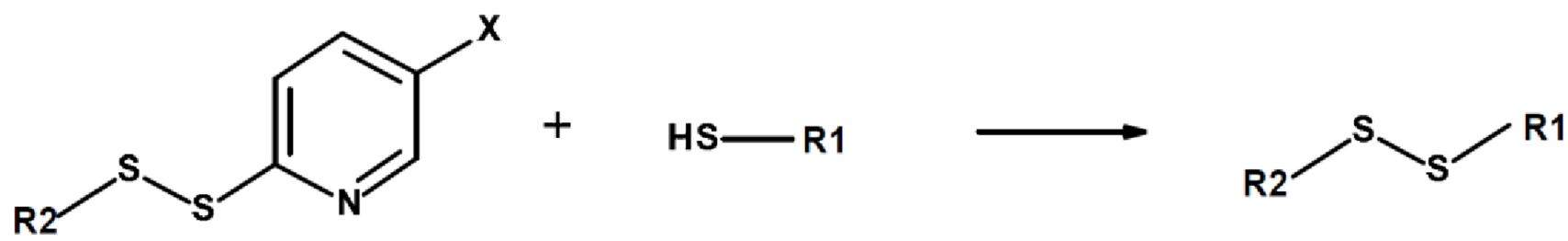
【0151】 反應可根據此項技術中已知的任何適合方法來進行監測。舉例而言，產物形成可藉由光譜手段(諸如核磁共振光譜法(例如，^{1}H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜法)或藉由層析方法(諸如高效液相層析(HPLC)或薄層層析(TLC))來進行監測。

【0152】 以下流程提供與製備本發明之化合物有關的一般指導。熟習此項技術者將理解，可使用有機化學之常識修改或最佳化流程中所展示之製劑，以製備各種本發明化合物。

【0153】 可例如使用如以下流程中說明之方法來製備式(I)化合物。

【0154】

流程 1：合成直接結合物

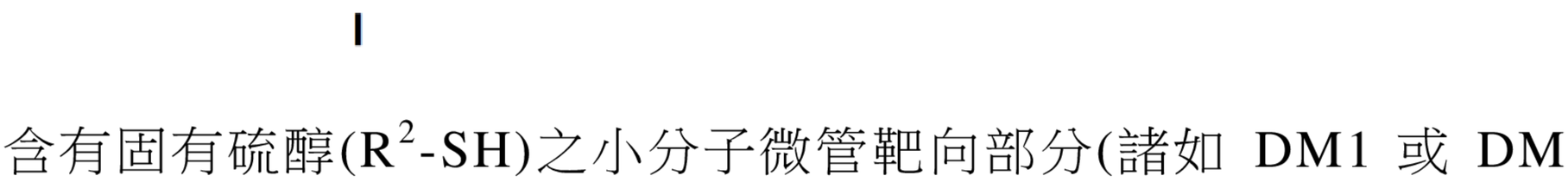


I

含有固有硫醇(R^2-SH)之小分子微管靶向部分(諸如 DM1 或 DM4)可藉由形成吡啶基二硫化物(其中 X 為例如 H、鹵基等)來活化，該吡啶基二硫化物可在二硫化物交換反應中經含硫醇之 R^1 肽置換以得到所需結合物，其中-S-S-為連接部分 L。

【0155】

流程 2：合成直接結合物



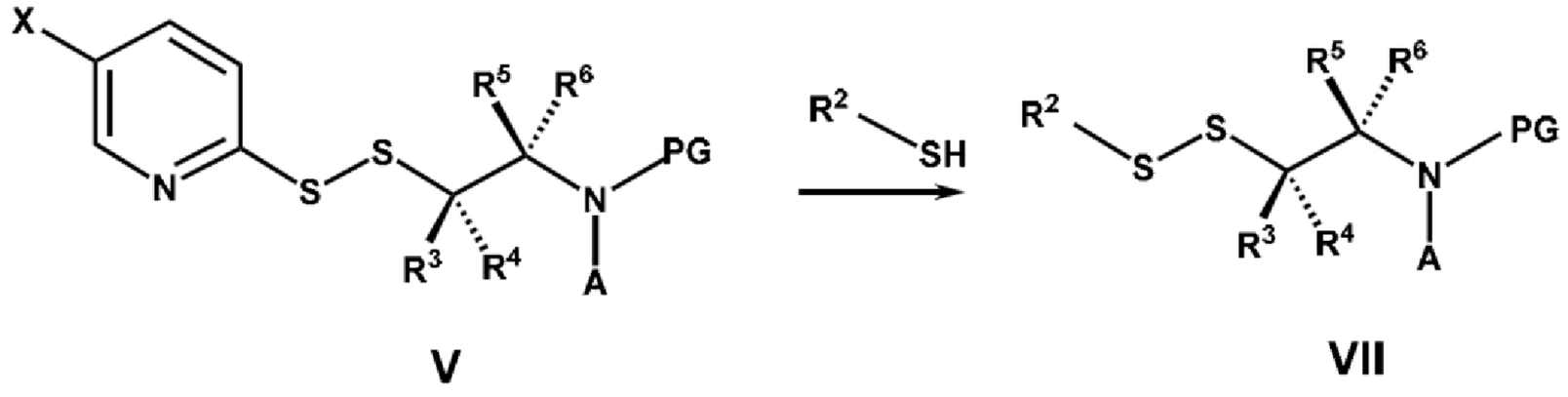
II

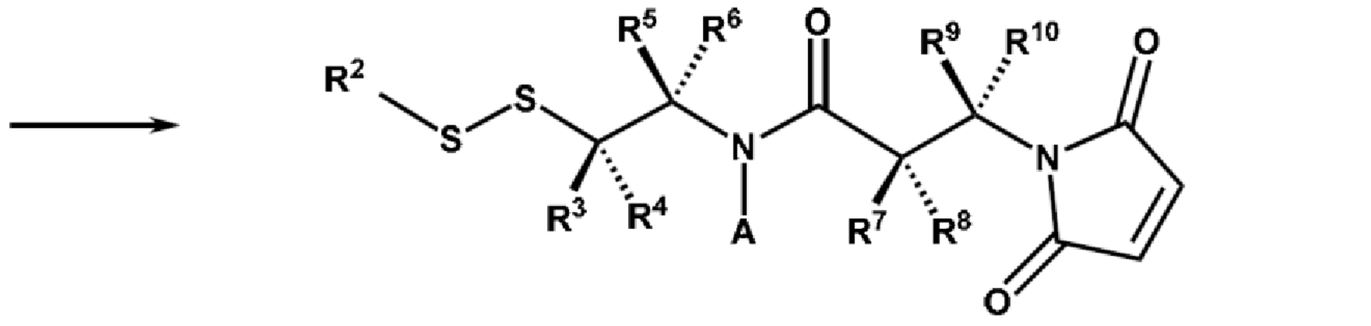
替代地，具有固有硫醇之 R^1 肽可藉由形成吡啶基二硫化物(II)來活

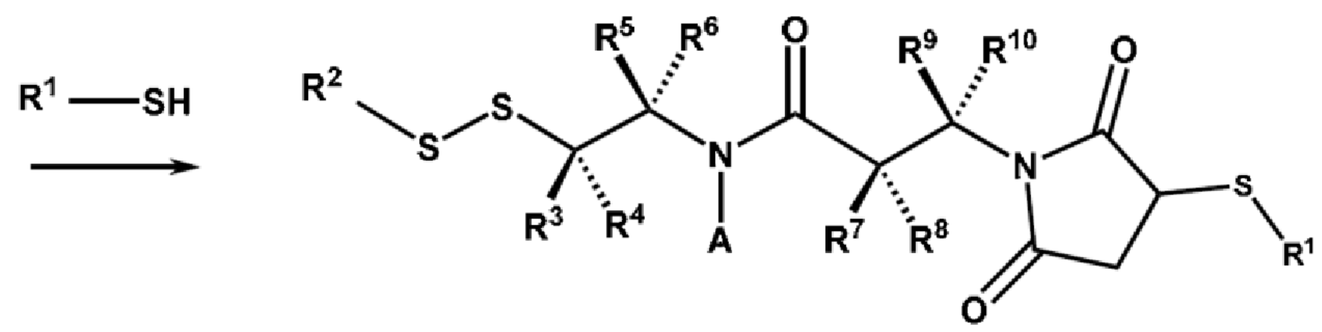
化，該吡啶基二硫化物(II)可在二硫化物交換反應中經含硫醇之 R^2 置換以得到所需直接結合物，其中 L 為-S-S-。

【0156】

流程 3：合成硫乙胺醯胺結合物



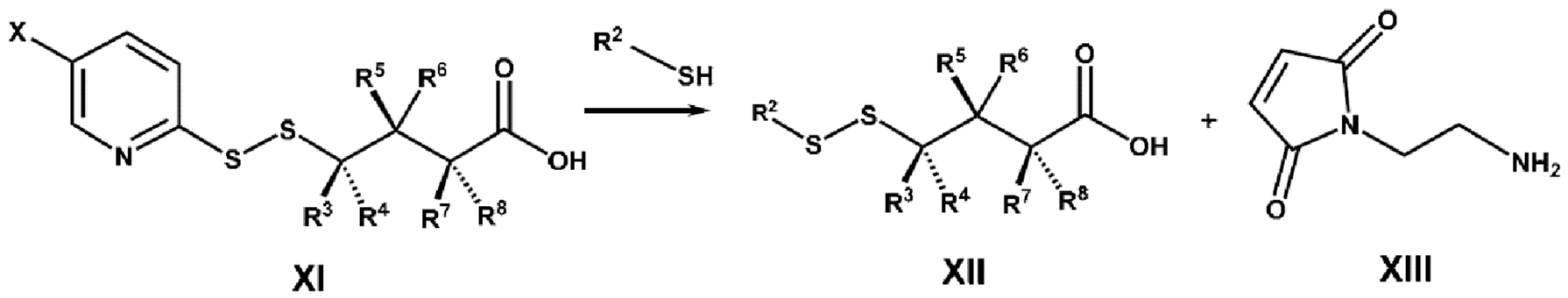


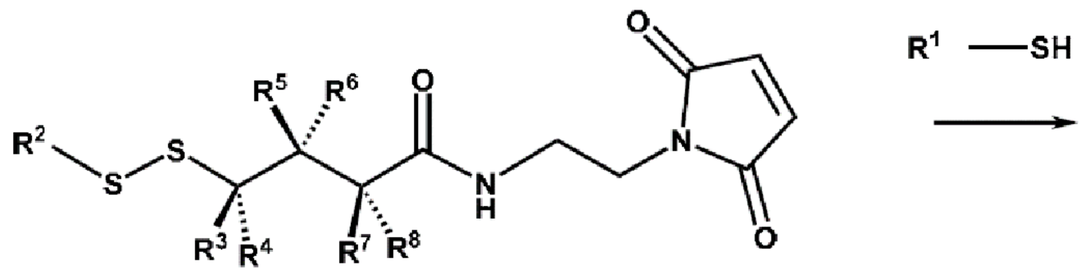


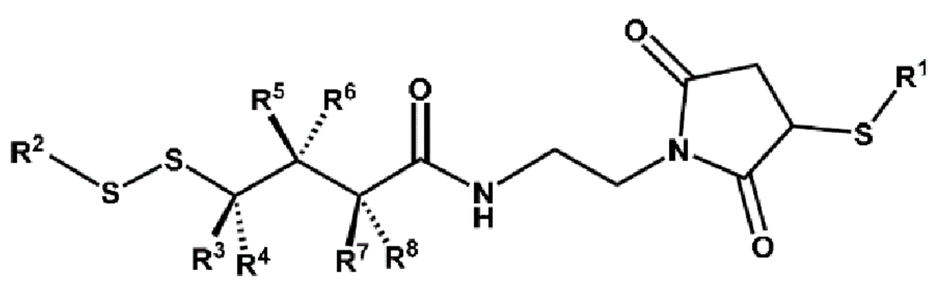
含有已經作為吡啶基二硫化物 V 活化之硫醇基的受保護乙胺可在二硫化物交換反應中與含硫醇之 R^2 反應以得到 VII。二硫化物 VII 可經去保護以得到 VIII 且在酸性偶合反應中進一步與順丁烯二醯亞胺丙酸 IX 反應以得到醯胺 X。醯胺 X 可在邁克爾添加劑(Michael addition)中與含硫醇之肽反應以得到所需結合物。

【0157】

流程 4：合成硫基丁醯胺結合物







已經作為吡啶基二硫化物 XI 活化之含硫醇之丁酸可在二硫化物交換反應中與含硫醇之 R^2 反應以得到 XII。二硫化物酸 XII 可在酸性偶合反應中與乙胺基順丁烯二醯亞胺 XIII 反應以得到醯胺 XIV。醯胺 XIV 可在邁克爾添加劑中與含硫醇之肽反應以得到所需結合物。

【0158】 肽 R^1 可使用首先由 Merrifield 在 J.A.C.S., 第 85 卷, 第 2149-2154 頁(1963)中描述之固相合成方法來製備，儘管亦可採用其他技術已知之方法。Merrifield 技術為眾所周知的且為製備肽之常用方法。用於固相肽合成之有用技術描述於數本書(諸如 Bodanszky 之文本「Principles of Peptide Synthesis」, Springer Verlag 1984)中。此合成方法涉及逐步地將受保護胺基酸添加至藉由共價鍵結合至固體樹脂粒子之生長肽鏈。藉由此程序，藉由過濾移除試劑及副產物，由此消除純化中間物之必要性。此方法之一般概念視藉由共價鍵使鏈之第一個胺基酸連接至固體聚合物，隨後以逐步方式一次一個地添加後續受保護胺基酸直至所需序列

經組裝而定。最後，自固體樹脂載體移除受保護肽且裂解保護基。

【0159】 胺基酸可連接至任何適合的聚合物。聚合物必須不溶於所使用之溶劑，必須具有准許隨時過濾之穩定物理形式，且必須含有第一個胺基酸可藉由共價鍵緊密連接之官能基。各種聚合物適用於此目的，諸如纖維素、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸甲酯及聚苯乙烯。

【0160】

使用方法

本文提供式(I)化合物在治療疾病(諸如癌症或神經退化性疾病)中之用途。本發明之另一態樣為式(I)化合物在治療涉及酸性或缺氧患病組織之疾病(諸如癌症)中之用途。缺氧及酸中毒為許多疾病過程(包括癌症)之生理標記。在癌症中，缺氧為引起實體腫瘤內酸環境之發展的一個機制。因此，氫離子必須自細胞(例如，藉由質子泵)移除以維持細胞內之正常 pH。由於氫離子之此輸出，在與正常細胞相比時，癌細胞在細胞膜脂質雙層上之 pH 梯度增加且胞外環境之 pH 較低。一種改善細胞毒性劑之功效及治療指數的方法為充分利用此生理特徵以提供將化合物選擇性遞送至健康組織內之缺氧細胞。

【0161】 在此等治療方法中，治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可作為單一試劑投與或與其他形式之療法(諸如在癌症之情況下的電離輻射或細胞毒性劑)組合投與。在組合療法中，如由熟習此項技術者將瞭解，可在其他治療模式之前、同時或之後投與式(I)化合物。任一治療方法(單一藥劑或與其他形式之療法之組合)可作為涉及多個劑量或歷經一段時間之治療的治療過程投與。

【0162】 可使用本發明之化合物治療的癌症之實例包括(但不限於)

結腸直腸癌、胃癌(gastric cancer)、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域之癌症、胃癌(stomach cancer)、睾丸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌(carcinoma of the endometrium)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病)、兒童實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊柱腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌(epidermoid cancer)、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘導之癌症(包括由石棉誘導之彼等癌症)，及該等癌症之組合。

【0163】 在一些實施例中，可用本發明之化合物治療的癌症包括膀胱癌、骨癌、神經膠質瘤、乳癌(例如，三陰性乳癌)、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、上皮細胞癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰臟癌、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、胃腸道腫瘤、頭頸癌(上呼吸道消化性癌症(upper aerodigestive cancer))、腸癌、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉癌、肝癌(例如，肝細胞癌)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、腺癌)、黑素瘤、前列腺癌、直腸癌、腎透明細胞癌、皮膚癌、胃癌(stomach cancer)、睾丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

【0164】 在一些實施例中，可用本發明之化合物治療的癌症包括黑

素瘤(例如，轉移性惡性黑素瘤)、腎癌(例如，透明細胞癌)、前列腺癌(例如，激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、結腸癌及肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本發明包括可使用本發明之化合物抑制其生長之難治性或復發性惡性病。

【0165】 在一些實施例中，可使用本發明之化合物治療的癌症包括(但不限於)實體腫瘤(例如，前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如，淋巴瘤、白血病(諸如急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡)、霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0166】 在某些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或放射療法組合使用。藥劑可以單一劑型之形式與本發明化合物組合，或藥劑可以單獨劑型之形式同時或依序投與。在一些實施例中，當與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與時，與當與對應微管靶向劑(例如，R^2-H)組合投與時相比，化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或放射療法對患者之毒性較小，諸如藉由展示降低的骨髓毒性。

【0167】 適合的化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括但不限於氮芥(nitrogen mustard)、乙烯亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(Cytoxan™)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷

(pipobroman)、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0168】與本發明之化合物組合使用的其他適合藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況以及其他化學療法藥物(諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑(cisplatin))；「達特茅斯方案(Dartmouth regimen)」，其由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及 DTIC 之組合；或替莫唑胺。根據本發明之化合物亦可與免疫療法藥物組合，包括細胞介素，諸如干擾素 α、介白素 2 及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0169】適合的化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0170】適合的化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如，長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin))，諸如長春鹼、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、道諾比星(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇(TAXOL^{TM})、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0171】 可與本發明之化合物組合投與的其他細胞毒性劑包括例如諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、環磷醯胺、異環磷醯胺及著洛昔芬(droloxafine)。

【0172】 亦適合的為細胞毒性劑，諸如(例如)表葉毒素(epidophyllotoxin)；抗贅生性酶；拓樸異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位複合物，諸如順鉑及卡鉑(carboplatin)；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；喃氟啶(tegafur)；及造血生長因子。

【0173】 其他抗癌劑包括抗體療法，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)(赫賽汀(Herceptin))；共刺激分子(諸如 CTLA-4、4-1BB 及 PD-1)之抗體；或細胞介素(IL-10、TGF-α 等)之抗體。

【0174】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等抗癌劑，諸如針對趨化因子受體(包括 CCR2 及 CCR4)之拮抗劑。

【0175】 其他抗癌劑亦包括增強免疫系統之彼等抗癌劑，諸如佐劑或接受性 T 細胞轉移。

【0176】 可與本發明之化合物組合投與的抗癌疫苗包括例如樹突狀細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。

【0177】 與本發明之化合物組合使用的其他適合藥劑包括化學療法組合，諸如用於肺癌及其他實體腫瘤中的基於鉑之雙聯體(順鉑或卡鉑加吉西他濱；順鉑或卡鉑加多西他賽；順鉑或卡鉑加太平洋紫杉醇；順鉑或卡鉑加培美曲塞(pemetrexed))或吉西他濱加太平洋紫杉醇結合顆粒(Abraxane®)。

【0178】本發明之化合物可有效地與抗激素劑組合以用於治療乳癌及其他腫瘤。適合實例為抗雌激素劑，包括(但不限於)他莫昔芬及托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑，包括(但不限於)來曲唑(letrozole)、阿那曲唑及依西美坦(exemestane)；腎上腺皮質類固醇(例如，強的松(prednisone))；孕激素(例如，醋酸甲地孕酮(megastrol acetate))；及雌激素受體拮抗劑(例如，氟維司群(fulvestrant))。用於治療前列腺癌及其他癌症的適合抗激素劑亦可與本發明之化合物組合。此等包括抗雄激素，包括(但不限於)氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide)；促黃體素釋放激素(LHRH)類似物，包括亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)及組胺瑞林(histrelin)；LHRH 拮抗劑(例如，地加瑞克(degarelix))；雄激素受體阻斷劑(例如，恩雜魯胺(enzalutamide))；及抑制雄激素產生之藥劑(例如，阿比特龍(abiraterone))。

【0179】本發明之化合物可與其他針對膜受體激酶之藥劑組合或依序投與，尤其用於對靶向療法已產生原發性或獲得性耐藥性之患者。此等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 及針對癌症相關融合蛋白激酶(諸如 Bcr-Abl 及 EML4-Alk)之抑制劑或抗體。針對 EGFR 之抑制劑包括吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)且針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括(但不限於)達可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉匹替尼(lapitinib)及奈拉替尼(neratinib)。針對 EGFR 之抗體包括(但不限於)西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)及耐昔妥珠單抗(necitumumab)。c-Met 之抑制劑可與本發明之化合物組合使用。此等包括奧妥珠單抗(onartumzumab)、替伐尼布(tivantnib)及 INC-280。

針對 Abl (或 Bcr-Abl)之藥劑包括伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)及普納替尼(ponatinib)且針對 Alk (或 EML4-ALK)之彼等藥劑包括克唑替尼(crizotinib)。

【0180】 血管生成抑制劑與本發明之化合物組合可在一些腫瘤中有效。此等抑制劑包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體或 VEGFR 之激酶抑制劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療蛋白包括貝伐珠單抗(bevacizumab)及阿柏西普(aflibercept)。VEGFR 激酶之抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括(但不限於)舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)及凡德他尼(vandetanib)。

【0181】 胞內信號傳導路徑之活化在癌症中為常見的，且靶向此等路徑之組分的藥劑已與受體靶向劑組合以增強功效且降低耐藥性。可與本發明之化合物組合的藥劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑及蛋白質伴隨蛋白及細胞週期進程之抑制劑。

【0182】 針對 PI3 激酶之藥劑包括(但不限於)皮拉昔布(pilaralisib)、艾德昔布(idelalisib)、布帕昔布(buparlisib)。mTOR 之抑制劑(諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus))可與本發明之化合物組合。其他適合實例包括(但不限於)維羅非尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib)(Raf 抑制劑)及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973 (MEK 抑制劑)。一或多種 JAK (例如，盧利替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90 (例如，坦螺旋黴素)、週期

蛋白依賴性激酶(例如，帕博西尼(palbociclib))、HDAC (例如，帕比司他(panobinostat))、PARP (例如，奧拉帕尼(olaparib))及蛋白酶體(例如，硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))之抑制劑亦可與本發明之化合物組合。可與本發明之化合物組合的 PARP 抑制劑之另一實例為他拉唑帕尼(talazoparib)。

【0183】 安全且有效投與大部分此等化學治療劑之方法為熟習此項技術者所已知。另外，其投藥描述於標準文獻中。舉例而言，多種化學治療劑之投藥描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容如同闡述於其全文中一般以引用之方式併入本文中。

【0184】 片語化合物(治療劑、活性成分、藥物等)之「治療有效量」係指根據待治療之病症或病況之臨床上可接受標準，向需要緩解症狀、改善病況或減緩疾病病況發作之療法或治療的個體投與的化合物之量。舉例而言，治療有效量可為已在活體外分析、活體內動物分析或臨床試驗中證實具有所需治療作用的量。治療有效量可基於特定劑型、投藥方法、治療方案、待治療之特定疾病或病況、益處/風險比等以及若干其他因素而變化。

【0185】 該治療有效量可獲自臨床試驗、動物模型或活體外細胞培養分析。此項技術中已知可由自動物模型或活體外細胞培養分析測定之有效量來計算適合於人類使用之有效量。舉例而言，如由 Reagan-Shaw 等人, FASEB J. 2008: 22(3) 659-61 所報導，「μg/ml」(基於活體外細胞培養分析之有效量) =「毫克/公斤體重/天」(小鼠之有效量)。此外，基於小鼠之代謝速率比人類之代謝速率快 6 倍的事實，可由小鼠之有效量來計算人類之有效量。

【0186】 作為使用式(I)化合物以及細胞毒性劑進行治療之一實例，可向患有癌症之患者投與治療有效量之式(I)化合物作為治療方案之部分，該治療方案亦涉及治療有效量之電離輻射或細胞毒性劑。在此治療方案之情形中，術語「治療有效」量應理解意謂在組合療法中有效。在癌症治療領域中熟悉此項技術者應理解如何調節劑量以達成最佳治療結果。

【0187】 類似地，可藉由在醫學領域中熟悉此項技術者容易地測定用於治療非癌性疾病或病況(諸如心血管疾病)的本發明之化合物之適當劑量。

【0188】 如本文所使用，術語「治療」包括投與化合物或組合物，相對於未接受化合物或組合物之個體，該化合物或組合物降低個體中涉及酸性或缺氧患病組織之疾病(諸如癌症、中風、心肌梗塞或長期神經退化性疾病)之症狀之頻率、延緩其發作或減少其進展。此可包括以改善或穩定個體病況之方式逆轉、減少或抑制症狀、臨床症狀或病況之潛在病變(例如，腫瘤生長、癌症之消退或減少或改善心肌梗塞、中風或類似心血管疾病中之心肌缺血再灌注損傷)。術語「抑制」或「減少」用於癌症，係指與未經治療之對照群體相比，抑制或減少群體之腫瘤生長(例如，減小腫瘤大小)之方法。

【0189】 出於描述且揭示之目的，本文所提及之所有公開案(包括專利)均以引用之方式併入本文中，例如：公開案中所描述之構築體及方法可能用在本文所描述之相關揭示內容中。貫穿本文論述之公開案僅提供在本申請案之申請日之前的其揭示內容。

【0190】 本文揭示若干類型之範圍。當揭示或主張任何類型之範圍時，意欲個別地揭示或主張該範圍可合理涵蓋之各個可能的數字，包括範

圍之端點以及其中涵蓋之任何子範圍及子範圍之組合。例如：當揭示或主張活性成分之治療有效量之範圍時，意欲個別地揭示或主張該範圍可涵蓋的與本文揭示內容一致的每一個可能的數字。舉例而言，揭示化合物之治療有效量可為介於約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg (個體體重)之範圍。

【0191】

調配物、劑型及投藥

為製備本發明之醫藥組合物，根據習知醫藥混配技術，將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為均勻摻合物中之活性成分，與醫藥載劑組合，該載劑可視投藥所需之製劑形式(例如，經口或非經腸)而採用廣泛多種形式。在製備呈口服劑型之組合物時，可採用常用醫藥介質中之任一者，諸如(例如)水、二元醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物，係用在口服液體製劑之情況下，諸如(例如)懸浮液、酏劑及溶液；或諸如澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物之載劑，係用在口服固體製劑之情況下，諸如(例如)粉劑、膠囊及錠劑。由於錠劑及膠囊易於投藥，所以其代表最有利的口服單位劑型，在此情況下顯然採用固體醫藥載劑。若需要時，錠劑可藉由標準技術包覆糖衣或包覆腸溶包衣。對於非經腸投藥時，載劑將通常包含無菌水，但可包括其他成分，例如用於促進溶解或防腐目的。亦可製備可注射懸浮液，在此情況下，可採用適當液體載劑、懸浮劑及其類似物。在醫藥及醫學領域中熟悉此項技術者將能夠容易地確定用於待治療之特定疾病或病況的本發明之醫藥組合物之適合劑量。

【0192】

實例

如本文所使用，所有縮寫、符號及定則均與當代科學文獻中所使用之彼等縮寫、符號及定則一致。參見例如 Janet S. Dodd 編, *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 第 2 版, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997。以下定義描述本文所使用之術語及縮寫：

- 鹽水：含飽和 NaCl 溶液之水
- DCM：二氯甲烷
- TFA：三氟乙酸
- DIPEA：二異丙基乙胺
- DMA：二甲基乙醯胺
- DME：二甲氧基乙烷
- DMF：二甲基甲醯胺
- DMSO：甲基亞碸
- DTT：二硫蘇糖醇
- MSD：質譜偵測器
- Et_2O：乙醚
- EtOAc：乙酸乙酯
- EtOH：乙醇
- HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
- HOBt：1-羥基苯并三唑
- RP：逆相
- HPLC：高效液相層析
- IPA：異丙醇

- LAH：氫化鋰鋁
- N-BuLi：正丁基鋰
- LC-MS：液相層析-質譜
- LDA：二異丙基乙醯胺鋰
- Me：甲基
- MeOH：甲醇
- MTBE：甲基第三丁基醚
- NMP：N-甲基吡咯啶
- Ph：苯基
- PNPC：對硝基苯氯甲酸酯
- RT 或 rt：室溫
- SFC：超臨界流體層析
- TBAI：碘化四丁銨
- TBME：第三丁基甲基醚
- tBu：第三丁基
- THF：四氫呋喃
- TEA：三乙胺
- TMEDA：四甲基乙二胺
- GSH：麩胱甘肽
- GS：硫上結合之麩胱甘肽
- LiOH：氫氧化鋰
- DPPA：二苯基磷醯基疊氮化物
- $Sn(Bu)_2(Laurate)_2$：二月桂酸二丁基錫

- PBS：磷酸鹽緩衝鹽水
- ACN：乙腈
- AcOH：乙酸
- EEDQ：*N*-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉
- DMAP：4-二甲胺基吡啶
- EDC：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺

【0193】 下文闡述所採用之 HPLC 方法。

【0194】

HPLC 方法

A：Sunfire C18 150×4.6 mm；含 TFA 改質劑(0.05%)之 H_2O/乙腈；流速：1 ml/min；波長= 217 nM。

B：Ace Equivalence 250×4.6 mm；含 TFA 改質劑(0.05%)之 H_2O/乙腈；流速：1 ml/min；波長= 217 nM。

C：Sunfire C18 150×30 mm；含 TFA 改質劑(0.05%)之 H_2O/乙腈；流速：30 ml/min；波長= 217 nM。

D：Sunfire C18 150×4.6 mm；含 AcOH 改質劑(0.5%)之 H_2O/乙腈；流速：1 ml/min；波長= 217 nM。

E：Sunfire C18 150×30 mm；含 AcOH 改質劑(0.5%)之 H_2O/乙腈；流速：30 ml/min；波長= 217 nM。

F：Agilent 1100/1200/1260 或 1290 系統(與 MS 聯用或不聯用)。

HPLC 參數	
行動相 A	0.1% AcOH/水
行動相 B	0.1% AcOH/ACN
管柱	Merck Chromolith RP-18e
管柱溫度	rt
自動取樣器溫度	rt
注射體積	5 μL

流速	1 毫升/分鐘		
波長	在 λ = 254, 220 或 280 nm 處之 Agilent 二極體陣列偵測器		
梯度方案	時間(min)	% A	% B
	初始	95.00	5.00
	4.00	5.00	95.00
	4.99	5.00	95.00
	5.00	95.00	5.00
	6.00	95.00	5.00
運行時間	6.00		

G：Agilent 1100/1200/1260 或 1290 系統(與 MS 聯用或不聯用)。

HPLC 參數			
行動相 A	0.1% TFA/水		
行動相 B	0.1% TFA/ACN		
管柱	Agilent Eclipse XDB C8 管柱(3.5 μm，4.6 × 150 mm)		
管柱溫度	40℃		
自動取樣器溫度	rt		
注射量	5 μL		
流速	1.5 毫升/分鐘		
波長	在 λ = 254, 220 或 280 nm 處之 Agilent 二極體陣列偵測器		
梯度方案	**時間(min)**	**% A**	**% B**
	初始	80.00	20.00
	0.20	80.00	20.00
	7.50	20.00	80.00
	8.00	0.00	100.00
	9.00	0.00	100.00
	10.00	80.00	20.00
運行時間	10.00		

【0195】

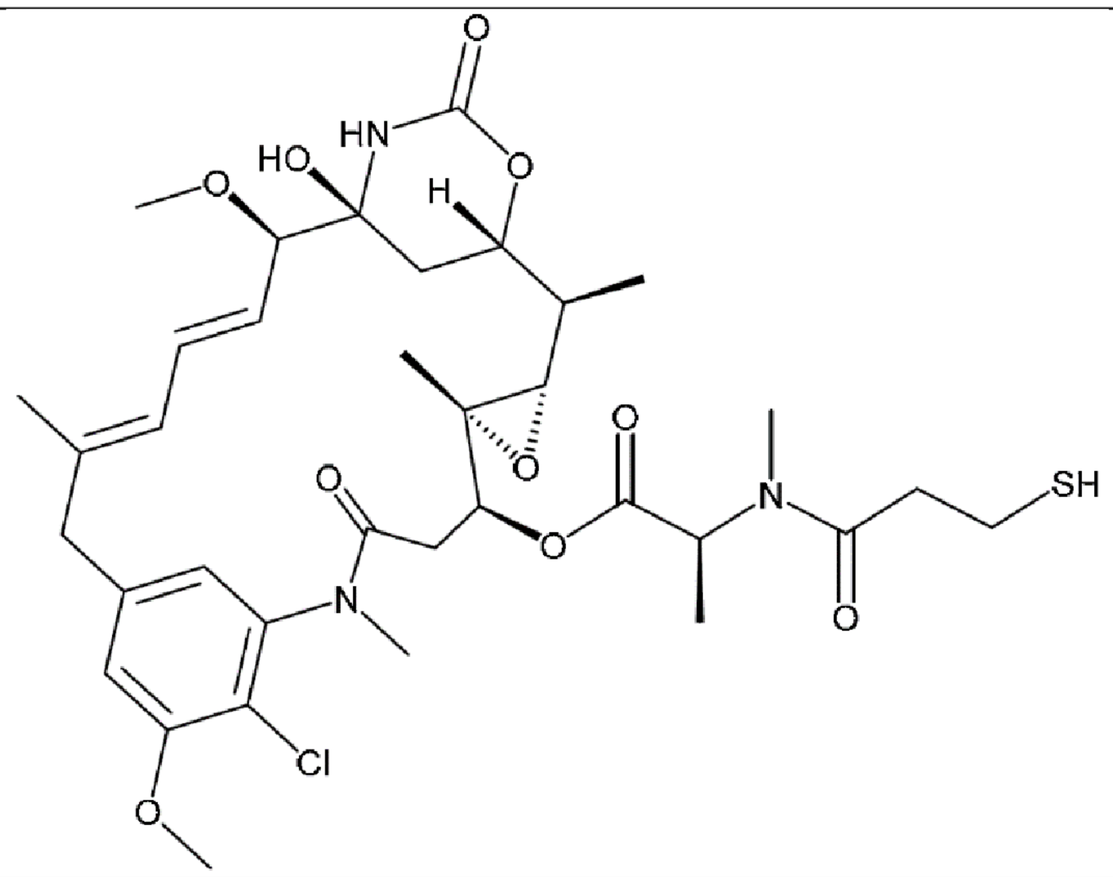
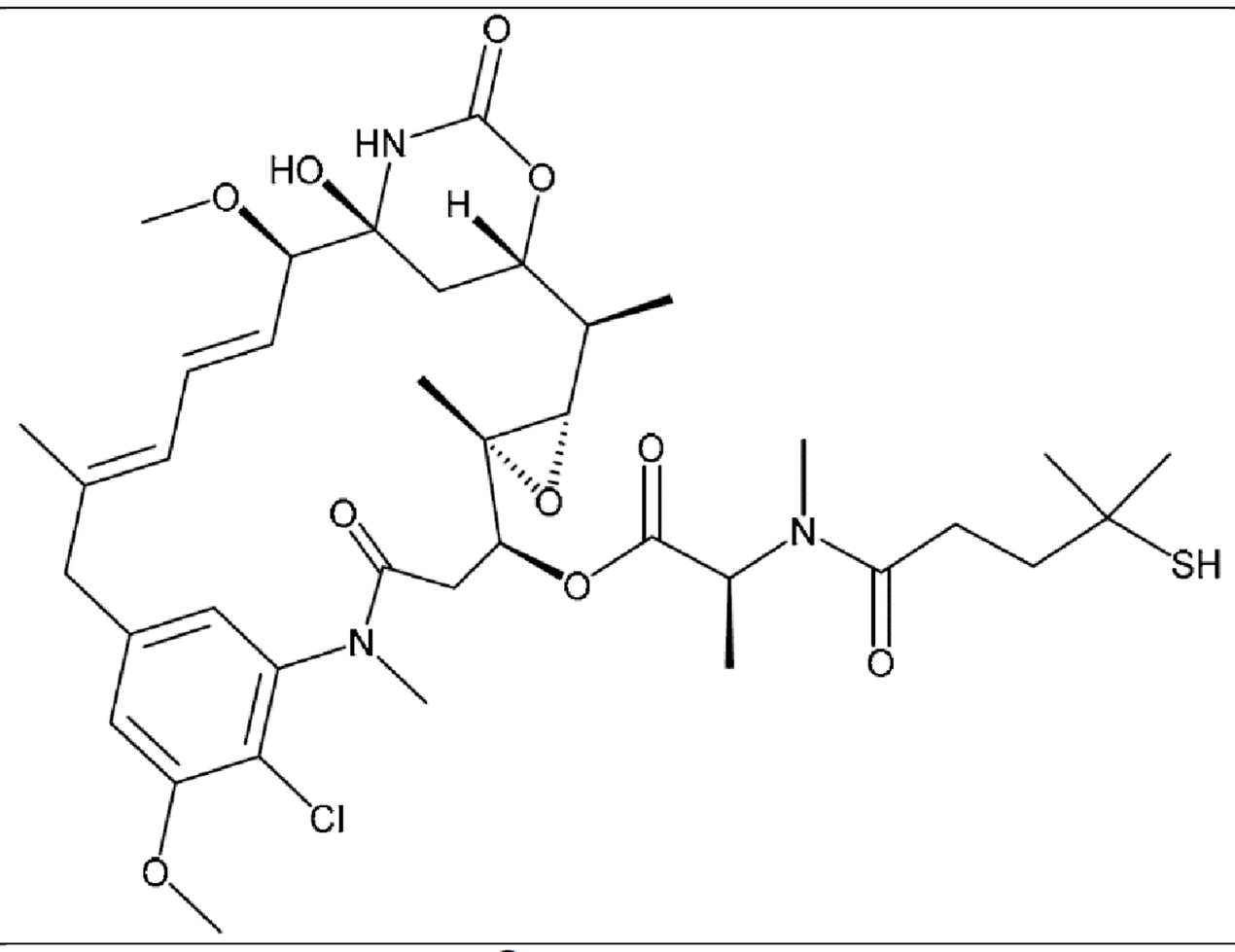
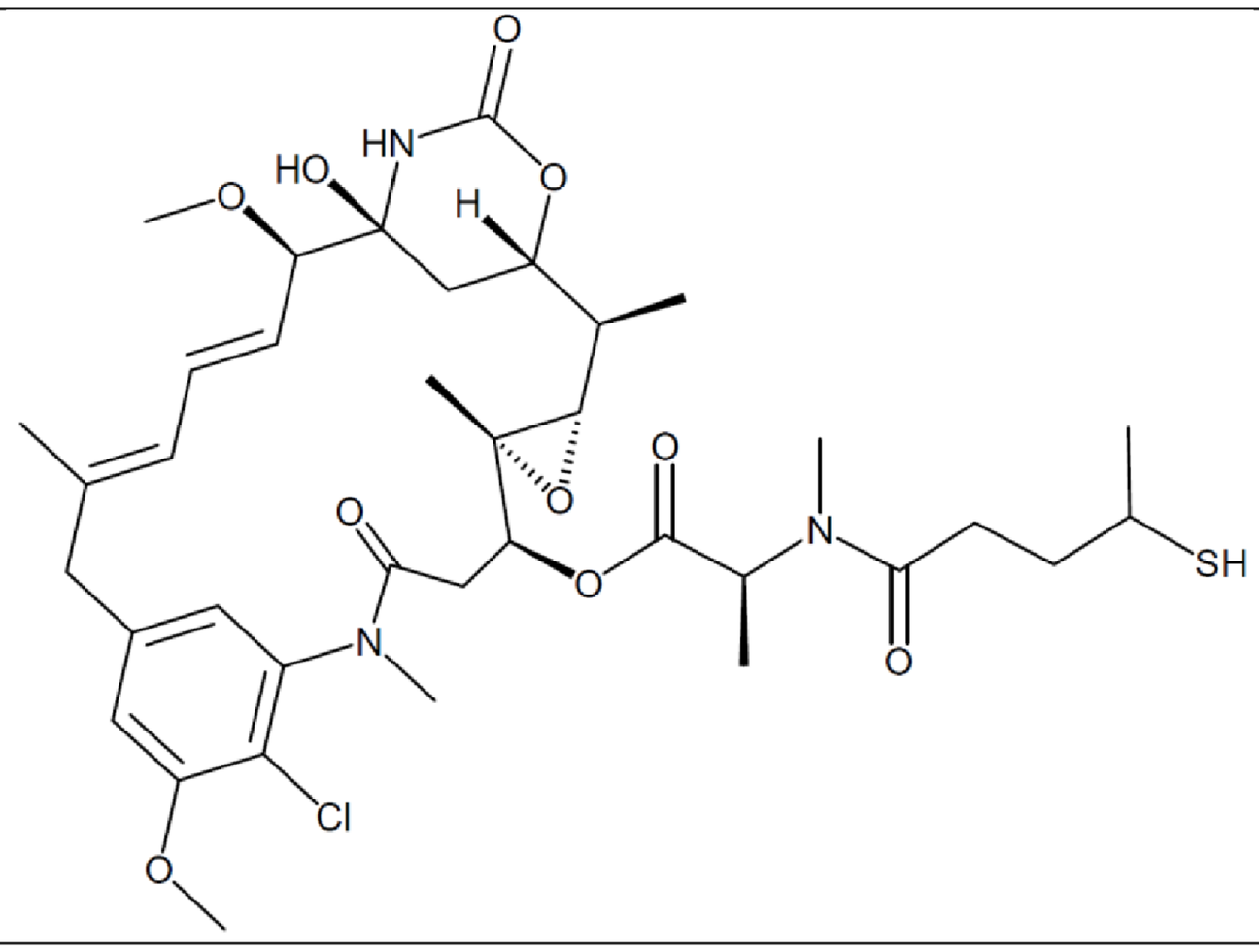
質譜方法

在 Applied Biosystems Voyager System 6268 上量測 Maldi-TOF (基質輔助雷射脫附/電離-飛行時間)質譜。在 AB Science 盤(Part# V700666)上將樣品製備為 α-氰基羥基肉桂酸之基質。

【0196】在具有 1946 MSD 之 Agilent 1100 系列 LC-MS 或 Waters Xevo Qtof 高解析度 MS 上量測電噴霧電離(ESI)質譜，從而皆提供質量/電荷物種(m/z=3)。

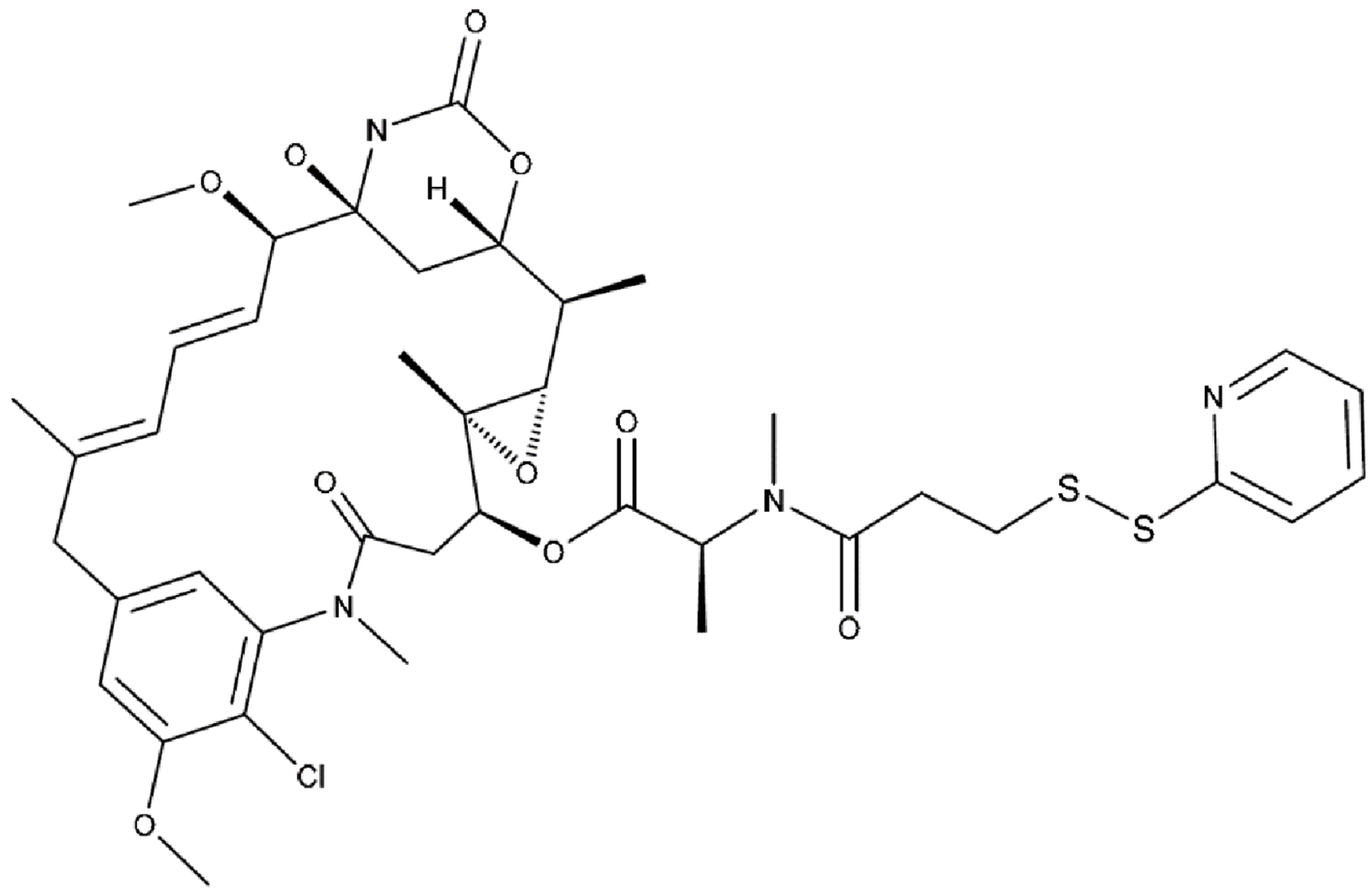
【0197】實例中所採用之起始材料之來源闡述於下表中。

表 2. R^2 之起始材料

R^2 碼	R^2H 結構	合成，參考或購買
R^2SH-1		MedKoo 123212
R^2SH-2		MedKoo 206839
R^2SH-3		US 20040235840 A1

【0198】

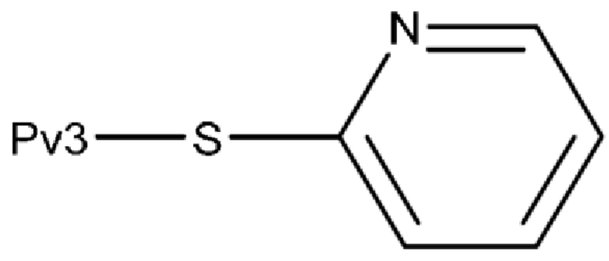
合成中間物 I (R^2S-S-Pyr)



向含(2S)-2-[甲基(3-硫基丙醯基)胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (46.7 mg，0.06 mmol)之 1 mL CH_3CN 中添加 2-(2-吡啶基二硫基)吡啶(20.0 mg，0.09 mmol)。將混合物濃縮且純化(SiO_2，0-10% MeOH/CH_2Cl_2)以得到(2S)-2-[甲基-[3-(2-吡啶基二硫基)丙醯基]胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (53.6 mg，產率：100%)。MS m/z 847.1 $[M+H]^+$。

【0199】

合成 Pv3-S-Pyr (中間物 II-3)

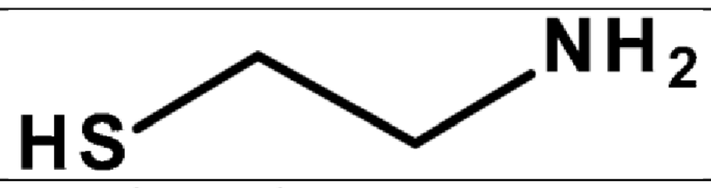
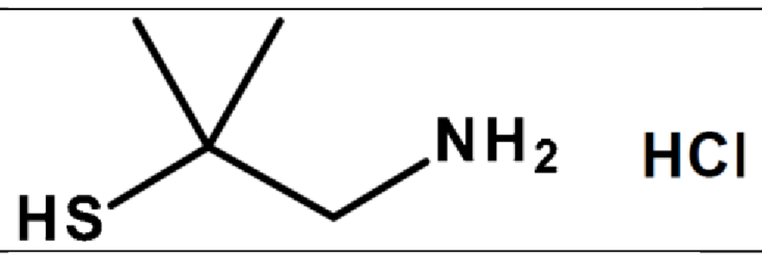
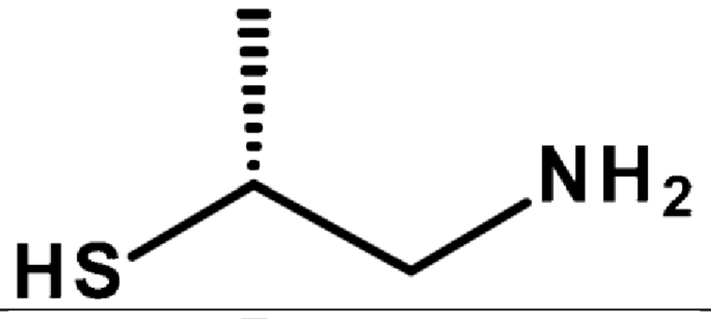
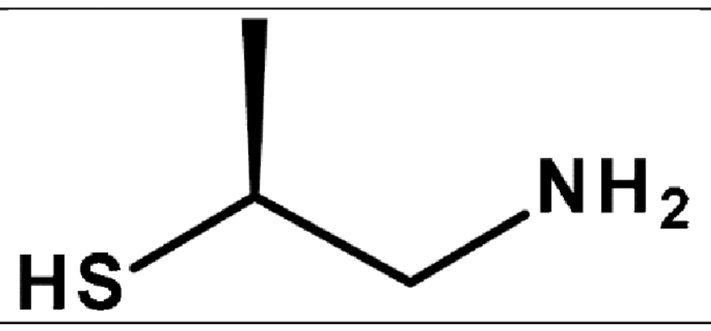


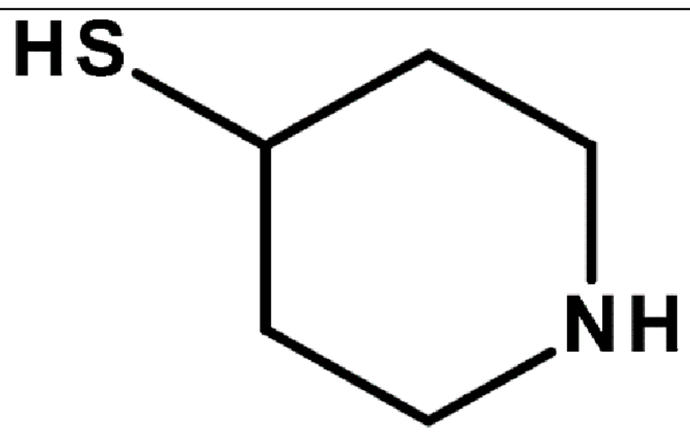
將 Pv3 (250 mg，0.06 mmol；呈自由流動固體形式)及 2-(2-吡啶基二硫基)吡啶(0.110 g，0.5 mol)溶解於 MeOH (10 mL)中且將反應物在室溫下攪拌隔夜。LC-MS 指示所需產物形成。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 DMSO 中且藉由逆相管柱層析(40-65% CH_3CN/H_2O (0.5% AcOH)，13 min)純化以得到 212 mg 所需產物(187 mg，產率：74.9%)。MS m/z=3 1273.4。

【0200】 使用 Pv1、Pv2 及 Pv6，類似於 II-3 來製備中間物 II-1、II-2 及 II-6，如下文所示：

中間物	結構	**MS A: Maldi-TOF B: m/z=3**
II-1	Pv1-SPyr	B: 1130.1
II-2	Pv2-SPyr	B: 1373.9
II-3	Pv3-SPyr	B: 1273.4
II-6	Pv6-SPyr	B: 1450.3

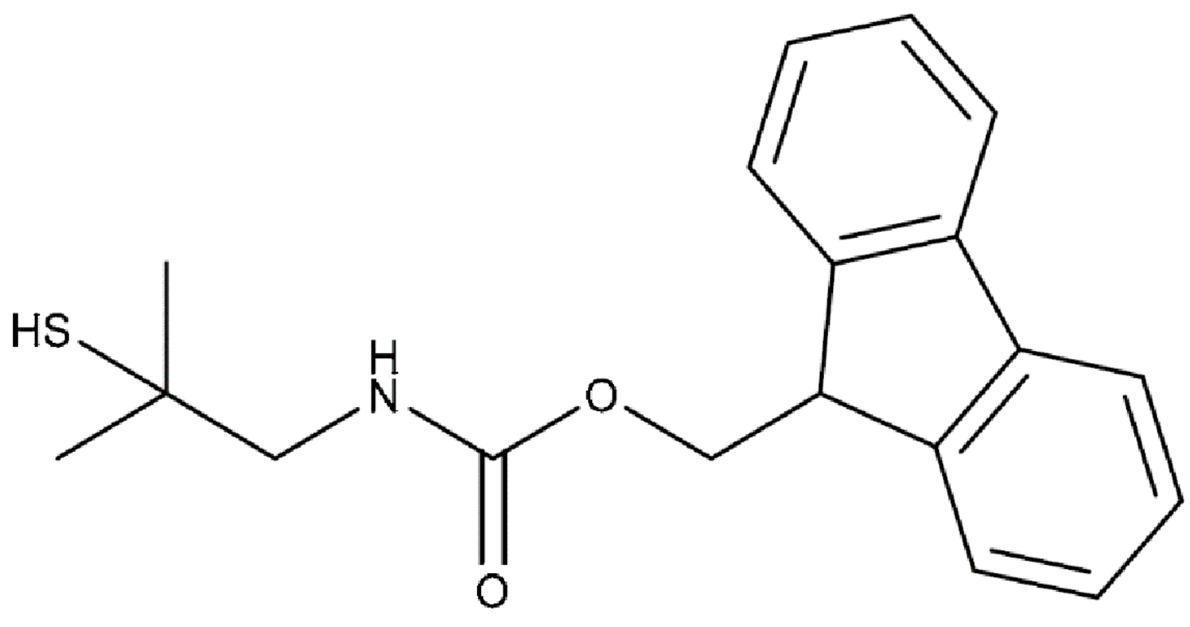
表 3. L 基團之起始材料

中間物	結構	購買、參考或合成
III-1		Enamine EN3000-33931
III-2		Astatech 39541
III-3		Enamine EN3000-6731388
III-4		Enamine EN3000-6731596

III-5		Astatech 39018

【0201】

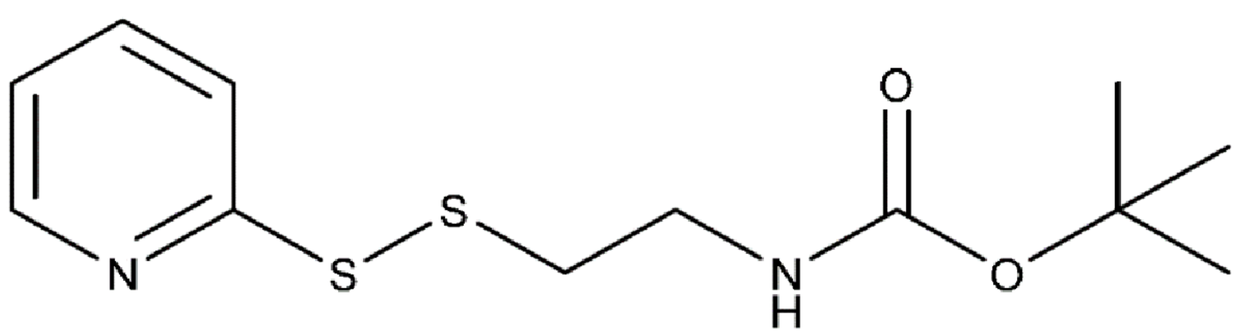
合成中間物 VI-2



將 1-胺基-2-甲基-丙烷-2-硫醇鹽酸鹽(100 mg，0.706 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (7 mL)中且向其中添加氯甲酸 9H-茀-9-基甲酯(274 mg，1.06 mmol)及 *N*,*N*-二異丙基乙胺(182 mg，1.41 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用水洗滌反應混合物且濃縮。藉由管柱層析(0-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到 N-(2-甲基-2-硫基-丙基)胺基甲酸 9H-茀-9-基甲酯(213 mg，產率：92.2%)。MS m/z 350.1 $[M+Na]^+$。

【0202】

合成中間物 V-1

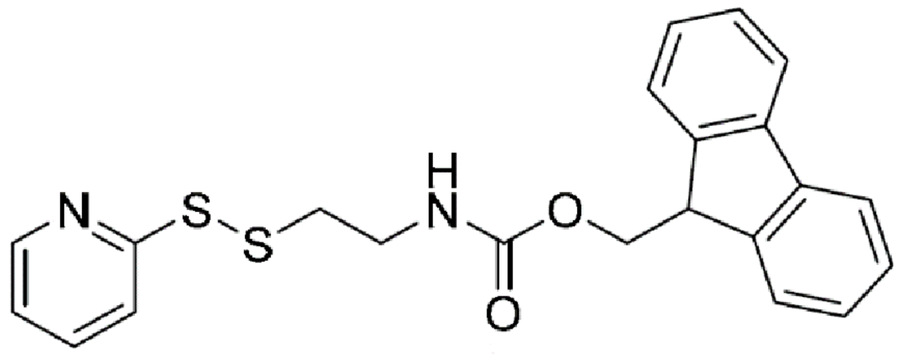


將 2-(2-吡啶基二硫基)吡啶(746 mg，3.38 mmol)溶解於 MeOH (15 mL)中且向其中添加 N-(2-硫基乙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，1.13 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。濃縮混合物且藉由管柱層析(0-50%

EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到 N-[2-(2-吡啶基二硫基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，產率：61.9%)。MS m/z 287.1 $[M+H]^+$。

【0203】

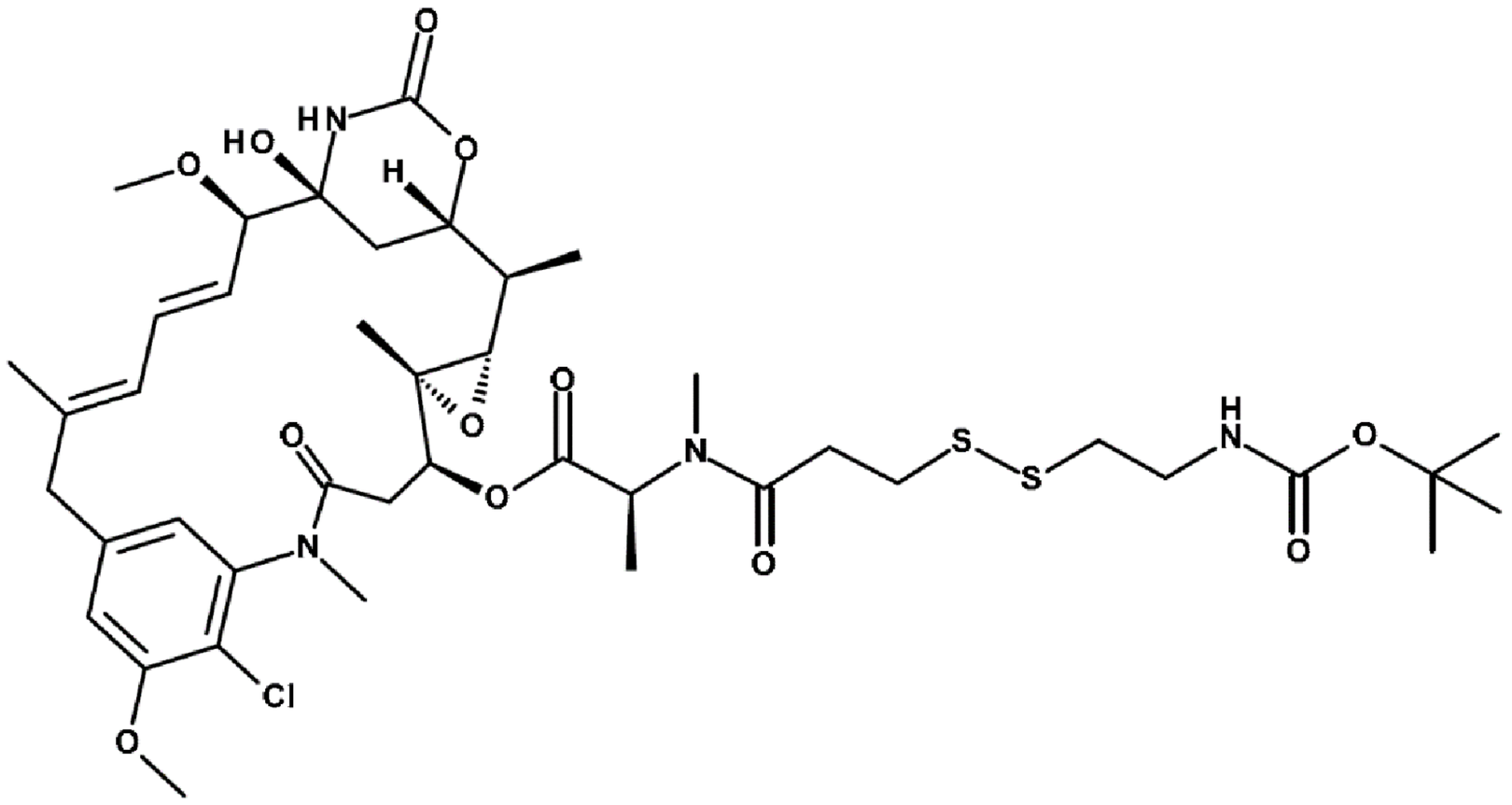
合成中間物 V-2



將 2-(2-吡啶基二硫基)乙胺鹽酸鹽(200 mg，0.898 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 中且向其中添加氯甲酸 9H-芴-9-基甲酯(348 mg，1.35 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(232 mg，1.80 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 2h，用水洗滌且濃縮。藉由管柱層析(0-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到 N-[2-(2-吡啶基二硫基)乙基]胺基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(288 mg，產率：78.5%)。MS m/z 409.1 $[M+H]^+$。

【0204】

合成中間物 VII-1

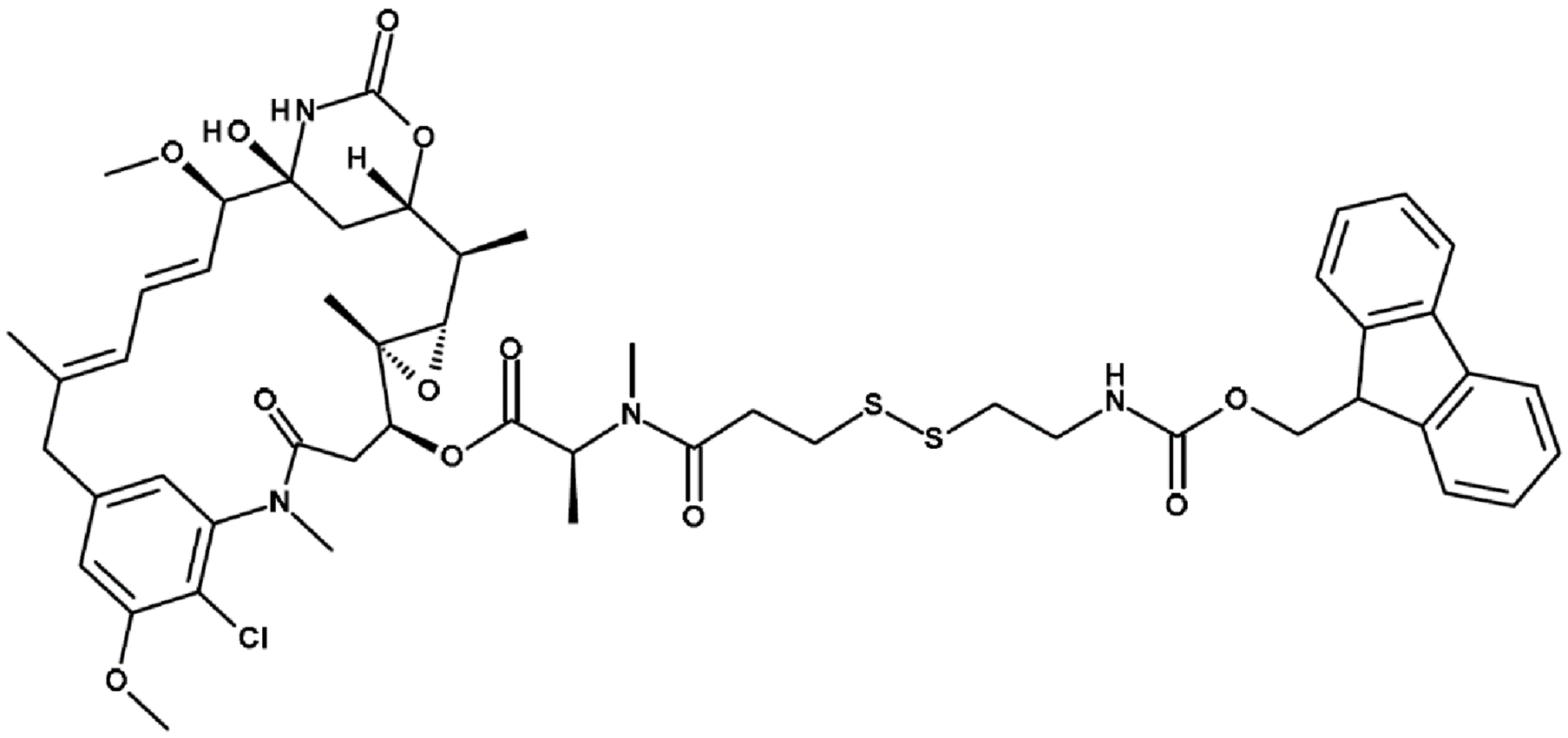


向含有含(2S)-2-[甲基(3-硫基丙醯基)胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基

-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (25.0 mg，0.03 mmol)之 1 mL CH_3CN 的小瓶中添加 N-[2-(2-吡啶基二硫基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(中間物 V-1，14.5 mg，0.051 mmol)及 4-甲基嗎啉(0.138 mL，1.25 mmol)。將混合物攪拌 16 h。LC-MS 分析指示所需材料。將混合物濃縮，溶解於 50 mL EtOAc 中且用 1×25 mL 飽和 NH_4Cl 及 1×25 mL 飽和鹽水洗滌。有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將粗殘餘物純化(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)以得到(2S)-2-[3-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (30.9 mg，產率：100%)。MS m/z 913.2 $[M+H]^+$。

【0205】

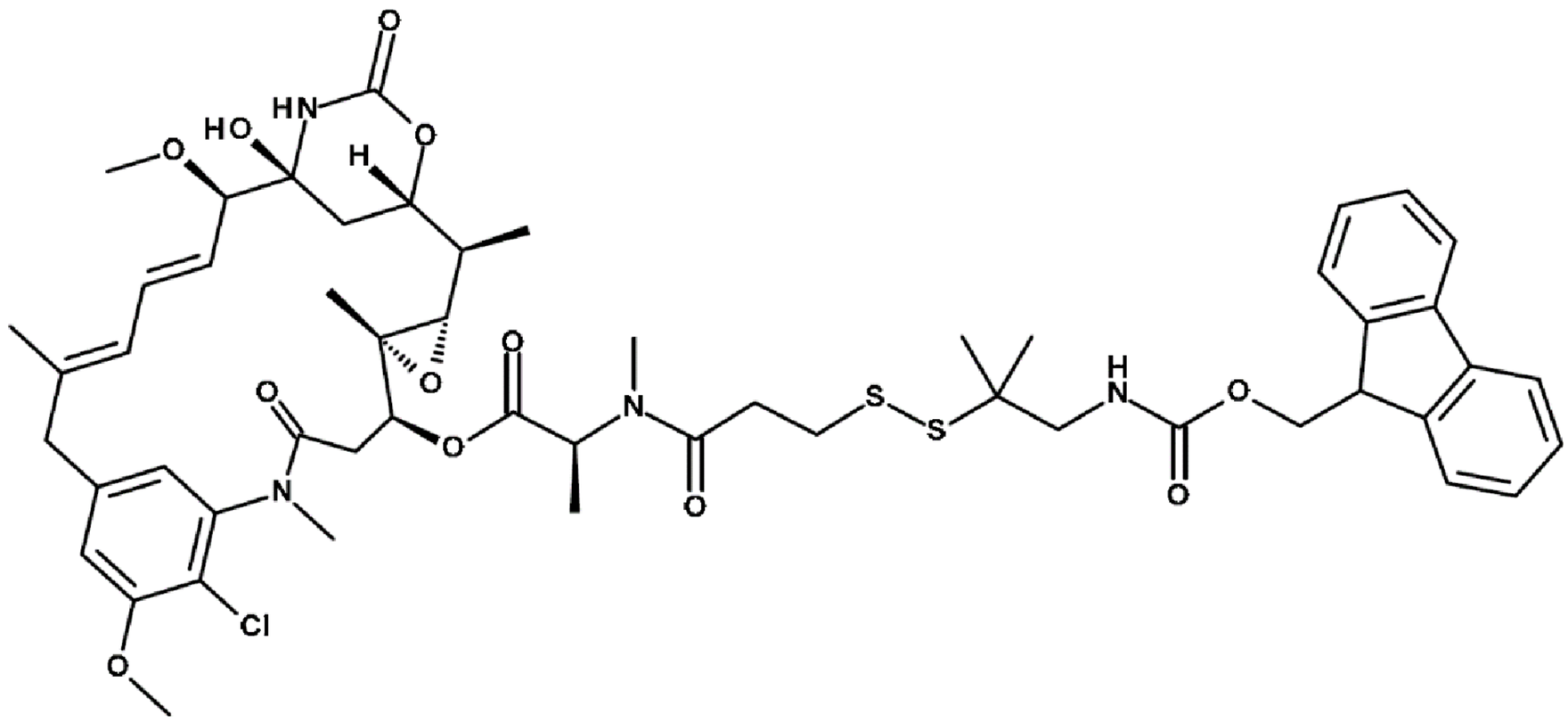
合成中間物 VII-2



使用中間物 V-2 代替中間物 V-1，類似於 VII-1 來製備中間物 VII-2。

【0206】

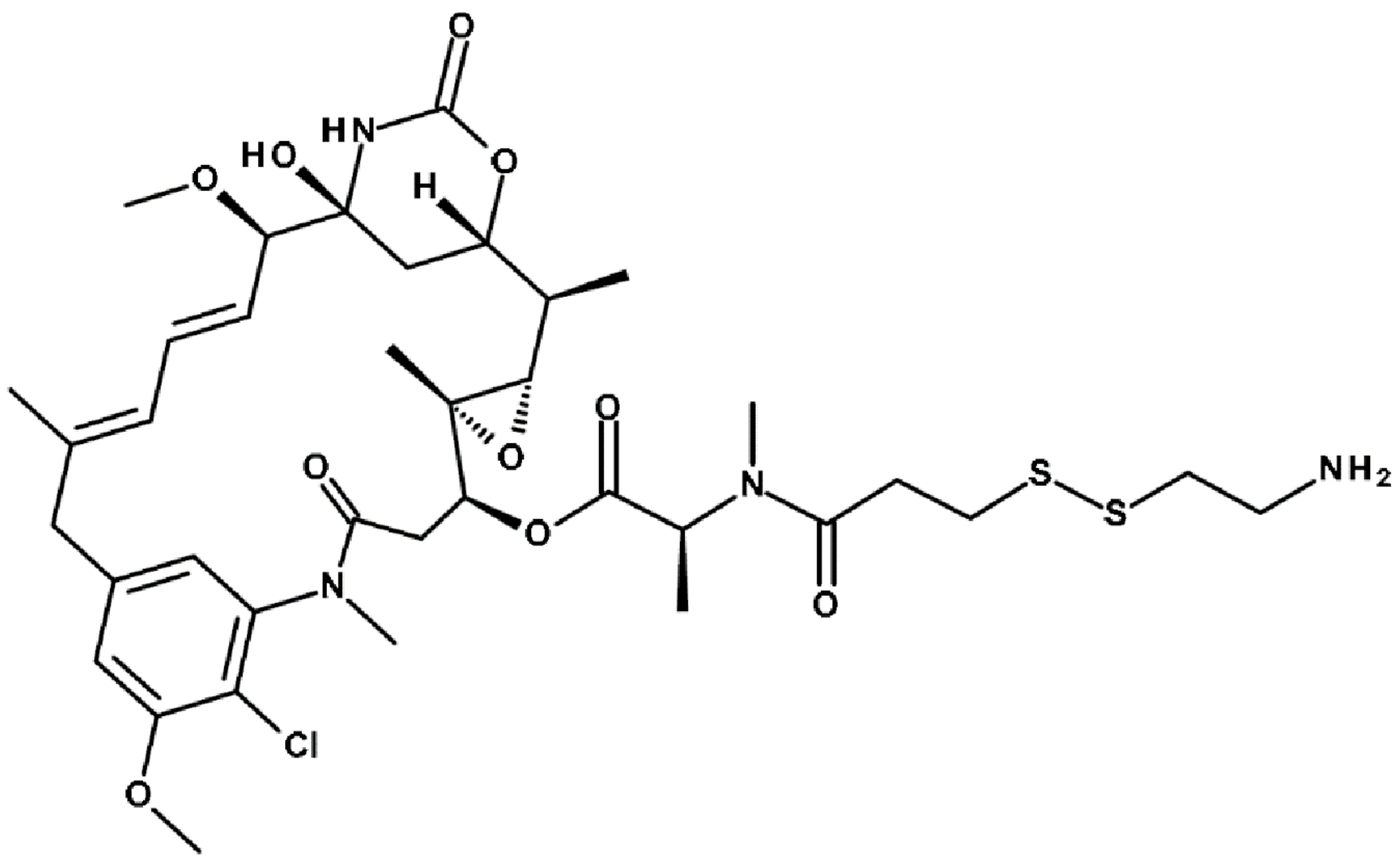
合成中間物 VII-3



向含有含(2S)-2-[3-[2-(9H-茀-9-基甲氧羰基胺基)乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24 二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (25.0 mg，0.03 mmol)之 1 mL CH_3CN 的小瓶中添加 N-(2-甲基-2-硫基-丙基)胺基甲酸 9H-茀-9-基甲酯(14.5 mg，0.044 mmol)及 4-甲基嗎啉(0.120 mL，1.09 mmol)。將混合物攪拌 16 h。LC-MS 分析指示所需材料形成。將混合物濃縮，溶解於 50 mL EtOAc 中且用 1×25 mL 飽和 NH_4Cl 及 1×25 mL 飽和鹽水洗滌。有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將粗殘餘物純化(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)為(2S)-2-[3-[[2-(9H-茀-9-基甲氧羰基胺基)-1,1-二甲基-乙基]二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (0.0313 g，產率：100%)。MS m/z 1085.0 $[M+Na]^+$。

【0207】

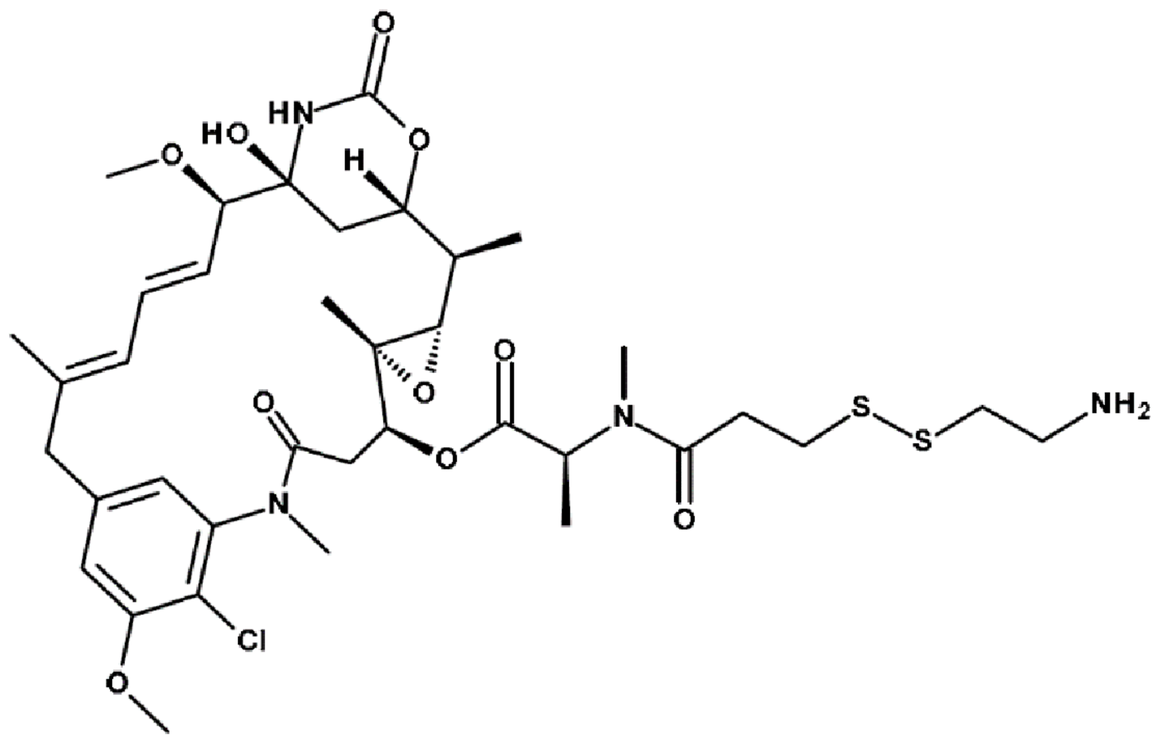
合成中間物 VIII-1 (BOC 去保護)



將(2S)-2-[3-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (31.9 mg，0.05 mmol)溶解於 0.3/0.1/0.1 mL CH_3CN/H_2O/TFA 中。將混合物攪拌 36 h。LC-MS 指示完全去保護。藉由製備型 HPLC (含 0.05% TFA 之 20-95% CH_3CN/H_2O)純化混合物以得到(2S)-2-[3-(2-胺乙基二硫基)丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯]；2,2,2-三氟乙酸(22.9 mg，產率：70.7%)。MS m/z 813.2 $[M+H]^+$。

【0208】

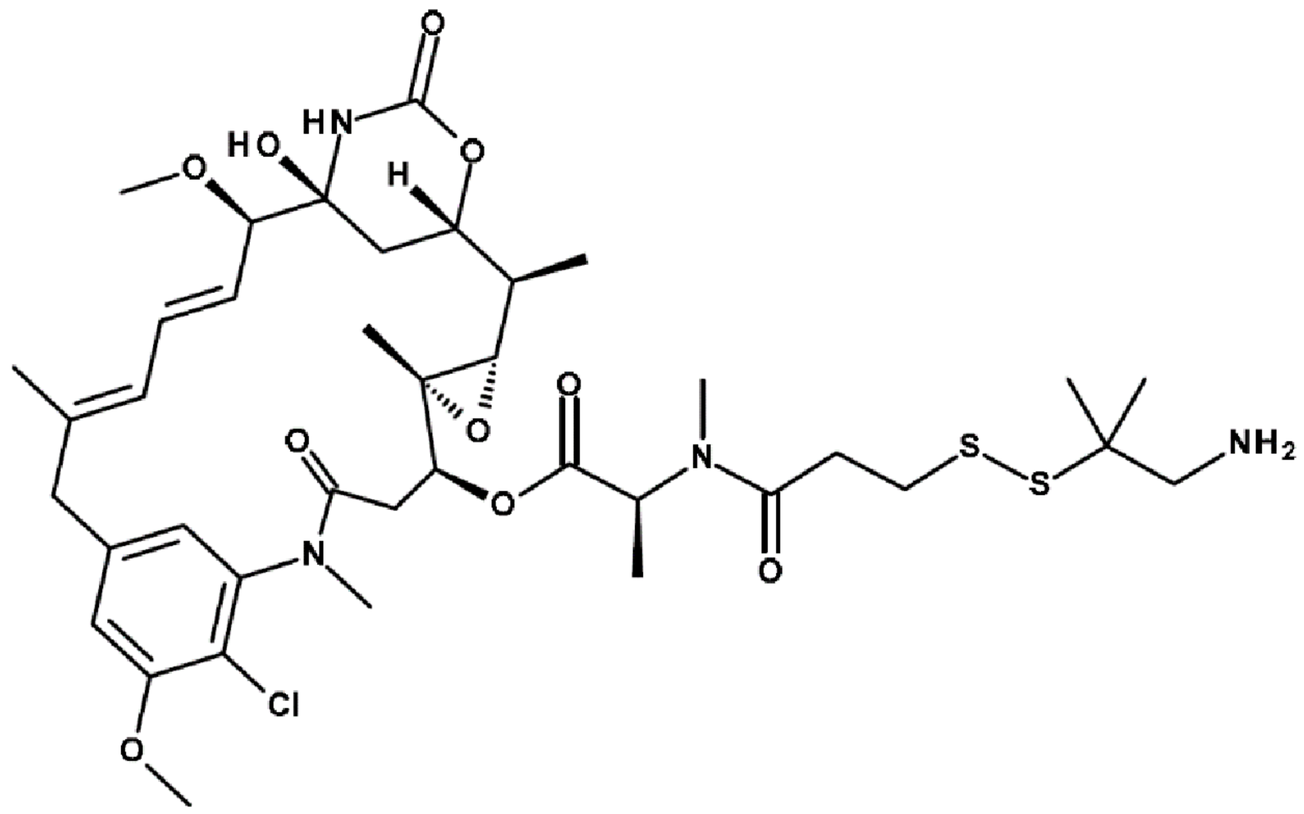
替代合成中間物 VIII-1 (FMOC 去保護)



向含有(2S)-2-[3-[2-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (中間物 VII-2；29.6 mg，0.03 mmol)之小瓶中添加 0.5 mL DMF 及 4-甲基嗎啉(0.120 mL，1.09 mmol)。將混合物在 40℃下加熱 16 h。LC-MS 證實完全去保護。藉由(含 0.05% TFA 之 20-95% CH_3CN/H_2O)純化混合物以得到(2S)-2-[3-(2-胺乙基二硫基)丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯]三氟乙酸鹽(22.9 mg，產率：86.4%)。MS m/z 813.2 $[M+H]^+$。

【0209】

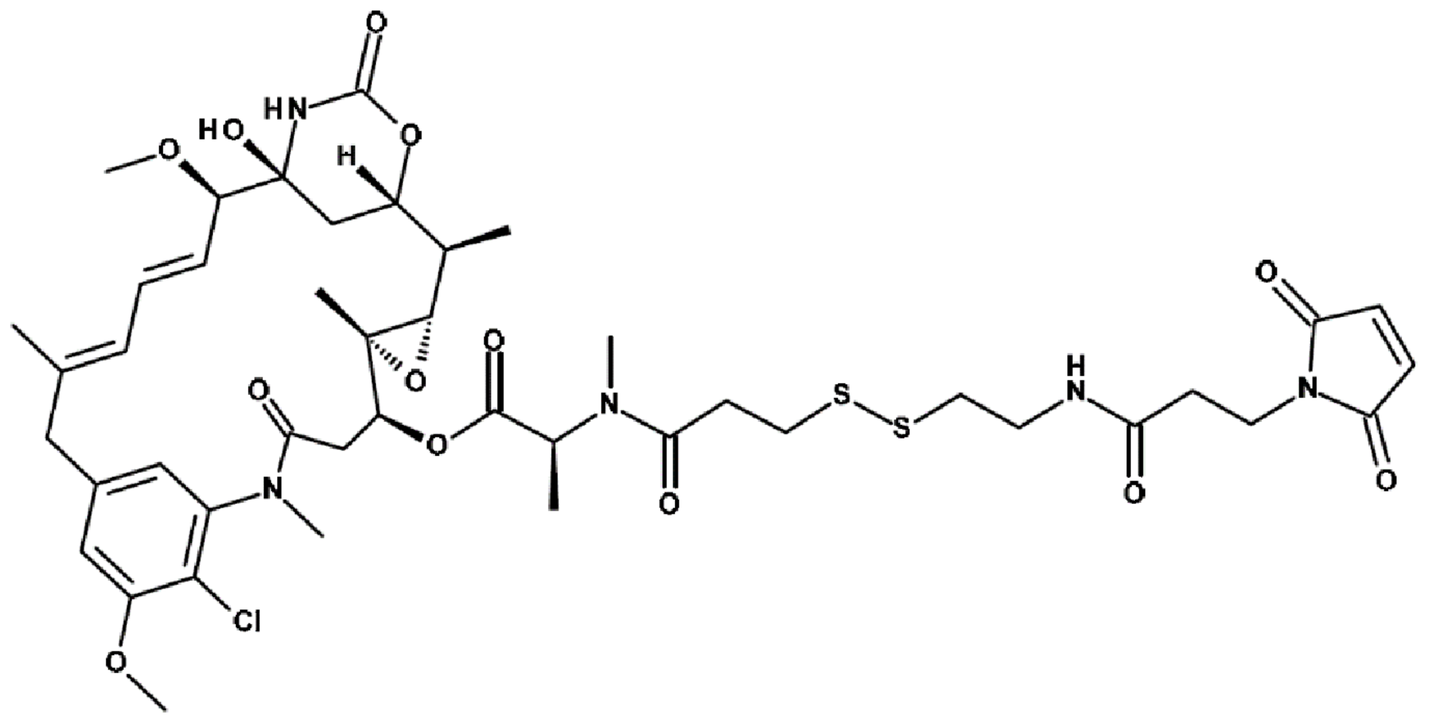
合成中間物 VIII-2



類似於中間物 VIII-1 來製備中間物 VIII-2。MS m/z 841.2 $[M+H]^+$。

【0210】

合成中間物 X-1

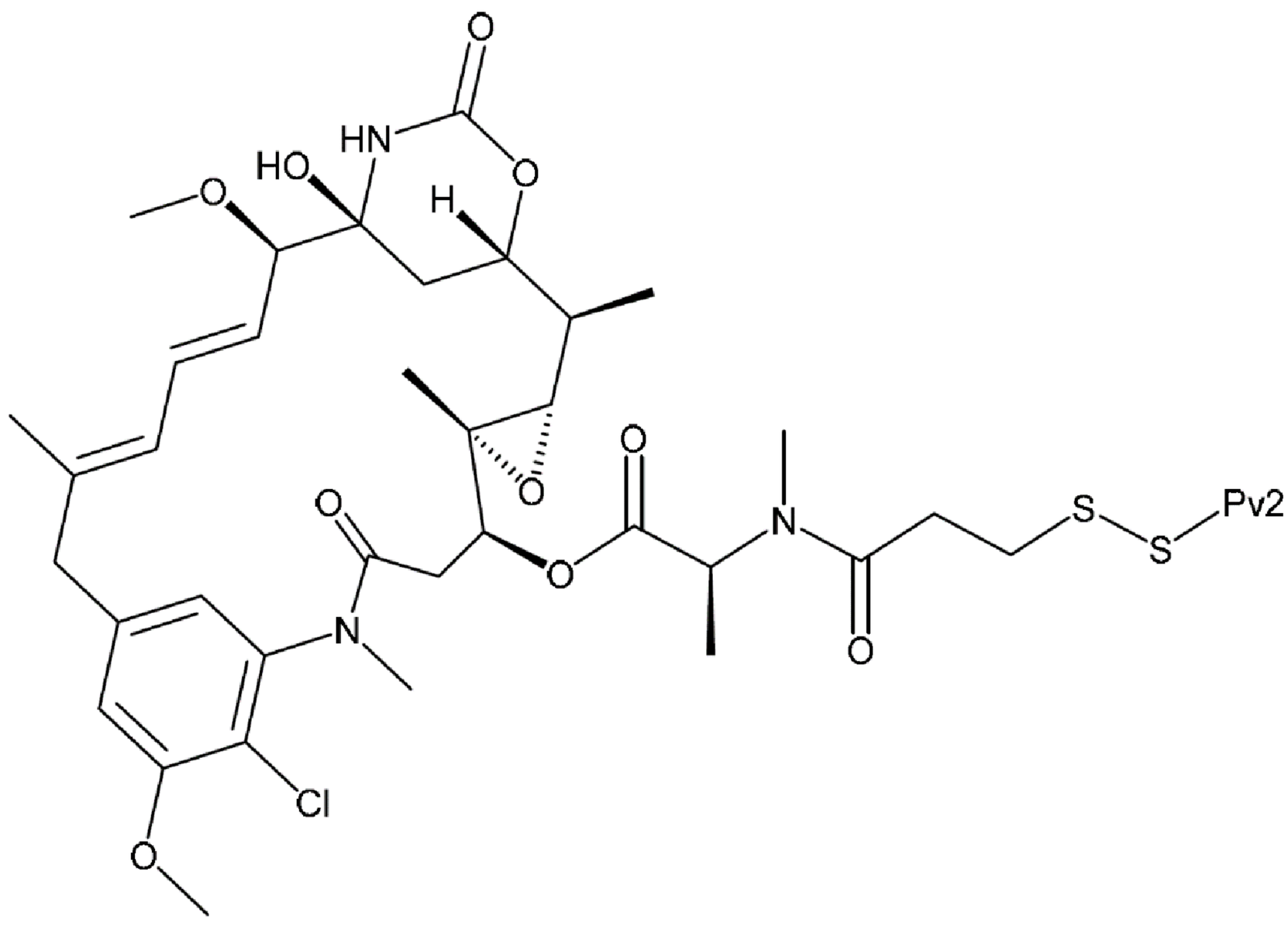


向含(2S)-2-[3-(2-胺乙基二硫基)丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯]三氟乙酸鹽(中間物 VIII-1；45.8 mg，0.05 mmol)之 1 mL DMF 中添加 3-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)丙酸(12.5 mg，0.074 mmol)、TBTU (23.8 g，0.074 mmol)及 DIPEA (0.0169 mL，0.1 mmol)。LC-MS 指示完全轉化為產物。將混合物用 50 mL EtOAc 稀釋。用 1×25 mL 飽和 NH_4Cl、4×25 mL H_2O 及 1×25

mL H_2O 洗滌此混合物。有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物純化(SiO_2，0-10% MeOH/CL_2Cl_2)以得到(2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)丙醯基胺基]乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (17.3 mg，產率：36.5%) MS m/z 986.1 $[M+Na]^+$。

【0211】

實例 2：合成化合物 2

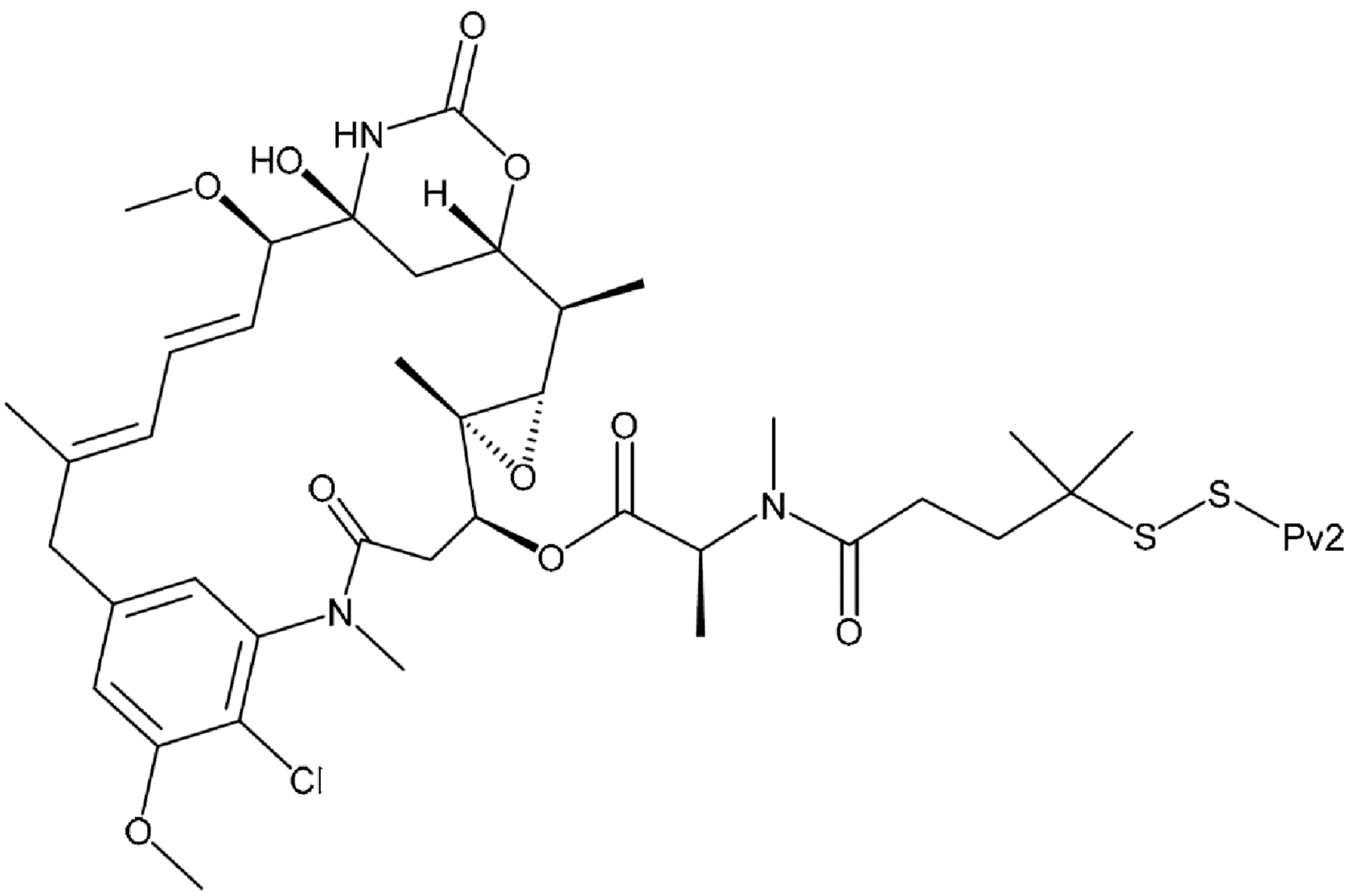


向含有 Pv2 (25.0 mg，0.006 mmol；呈自由流動固體形式)及(2S)-2-[甲基-[3-(2-吡啶基二硫基)丙醯基]胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (7.70

mg，0.009 mmol)之小瓶中添加 1 mL 脫氣 DMF 及 0.5 mL 脫氣 H_2O。向其中添加 CH_3CO_2H (0.0103 mL，0.180 mmol)。將混合物攪拌 72 h。LC-MS 指示所需產物之形成。藉由製備型 HPLC (Sunfire C18 150×30 mm；含 0.5% AcOH 改質劑之 20-77% H_2O/乙腈；運行 15 min；流速：30ml/min；波長 = 217 nM)純化混合物以得到所需結合物(17.0 mg，產率：59.1%)。

【0212】

實例 6：合成化合物 6

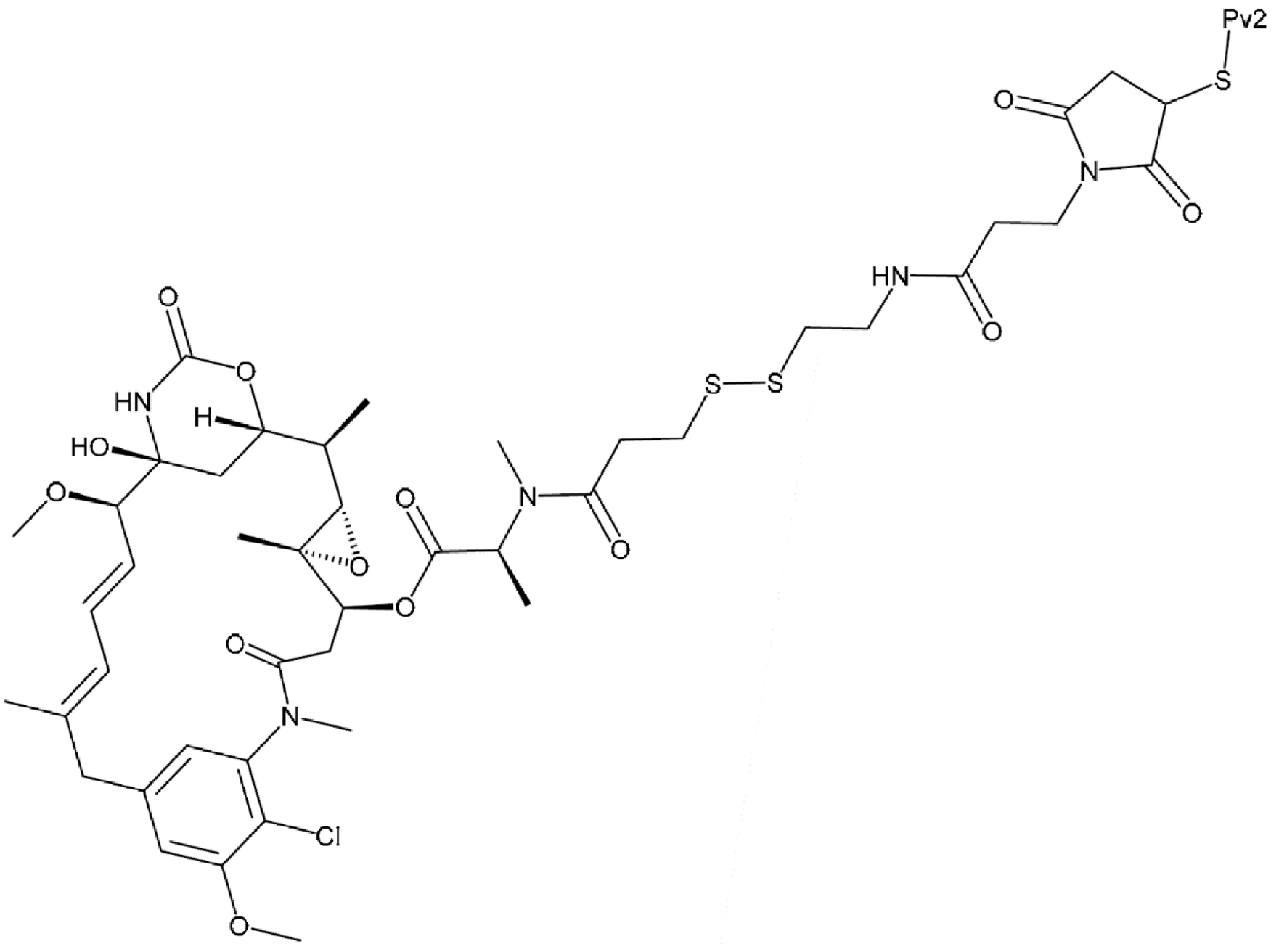


向含有 Pv2-SPyr (中間物 II-2；27.0 mg，6.55e-6 mol)及(2S)-2-[甲基-(4-甲基-4-硫基-戊醯基)胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10,12,14(26),16,18-五烯-6-基酯] (7.67 mg，0.01mmol)之小瓶中。向其中添加 1 mL 脫氣 DMF 及 0.5 mL 脫氣 H_2O。向其中添加 CH_3CO_2H (0.015 mL，0.262 mmol)。將混合物攪拌 72 h。

LC-MS 指示所需產物之形成。藉由製備型 HPLC (Sunfire C18 150×30 mm；含 0.5% AcOH 改質劑之 20-80% H_2O/乙腈；運行 16 min；流速：30ml/min；波長= 217 nM)純化混合物以得到所需結合物(11.4 mg，產率：36.6%)。

【0213】

實例 9.合成化合物 9

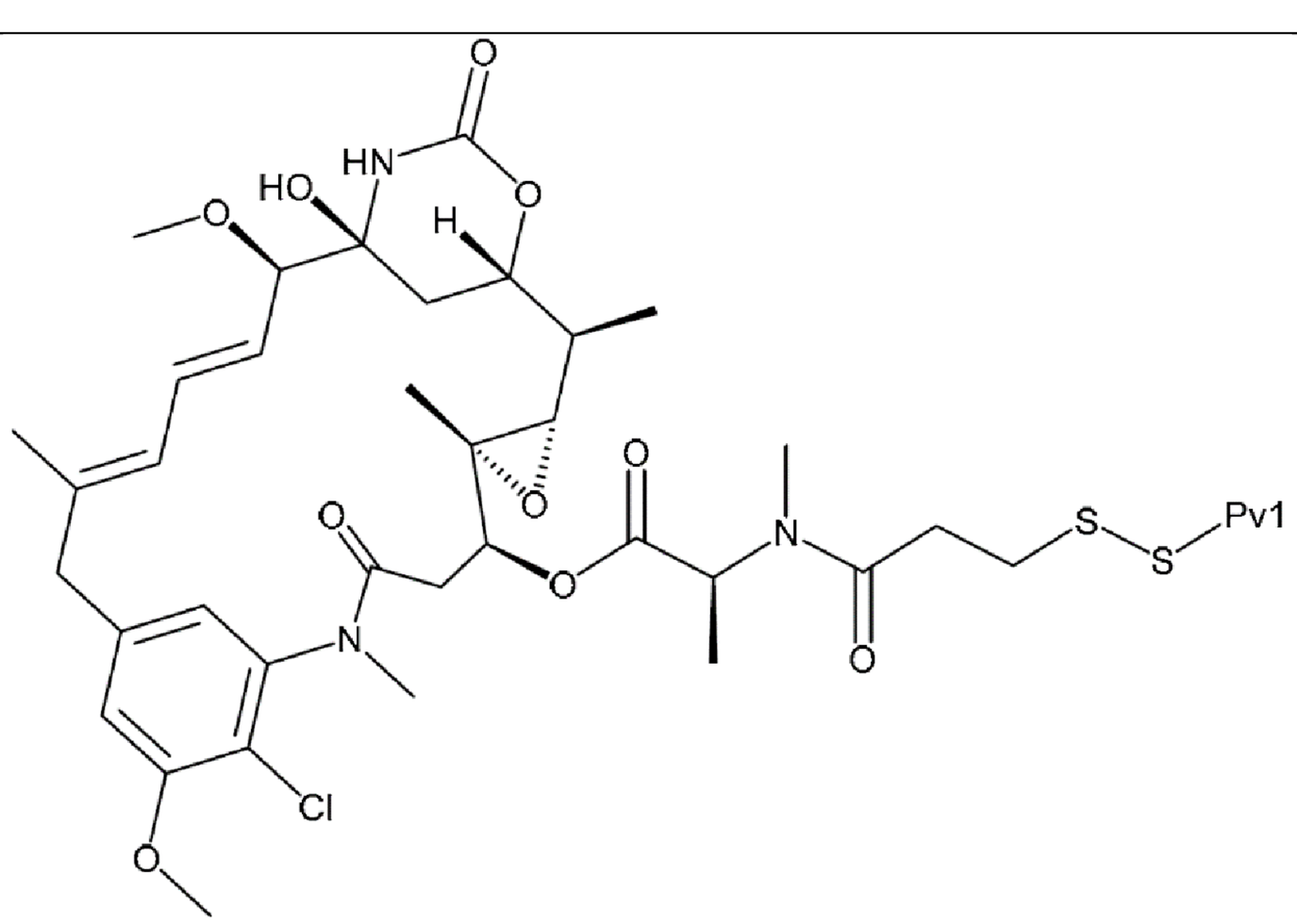


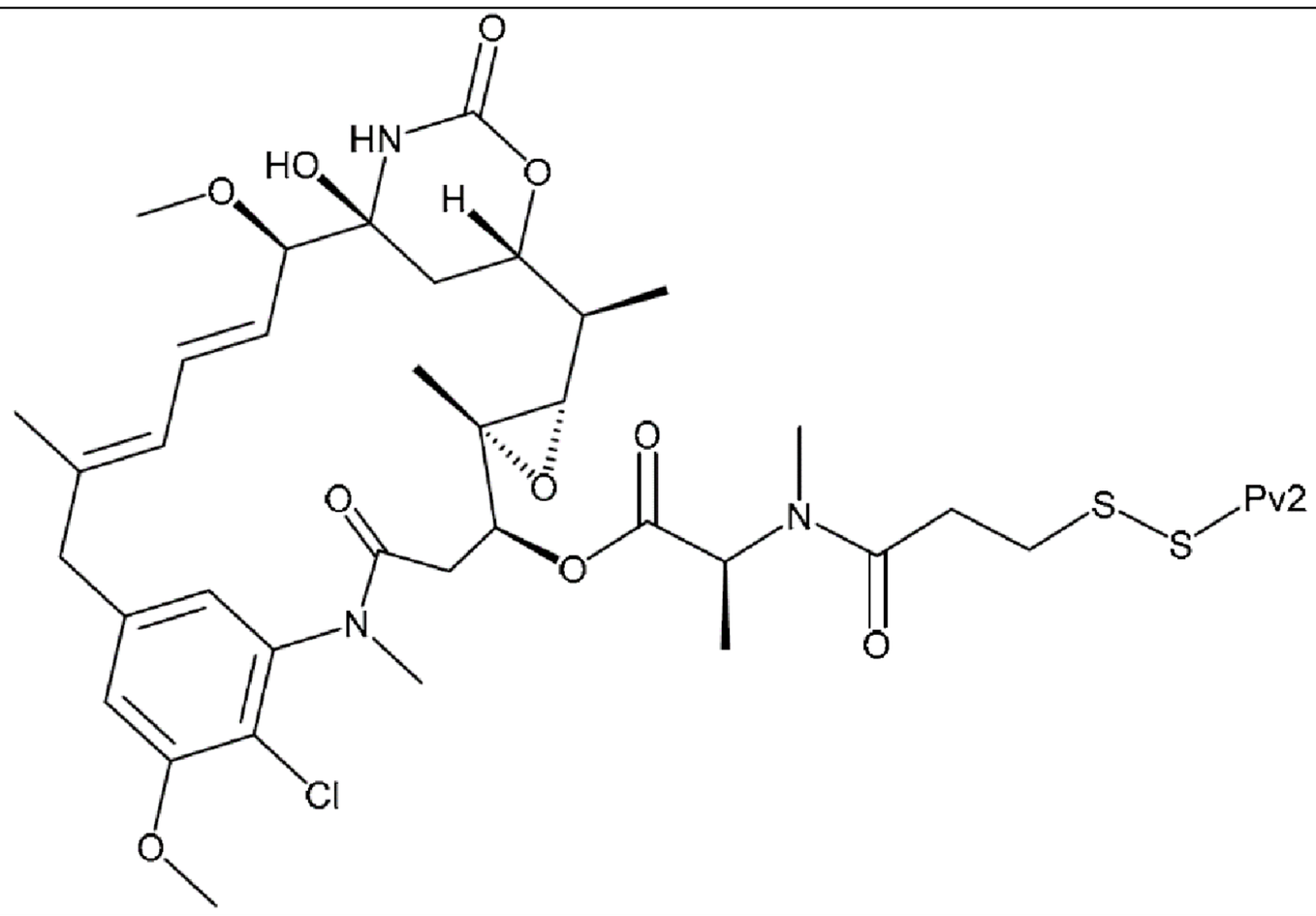
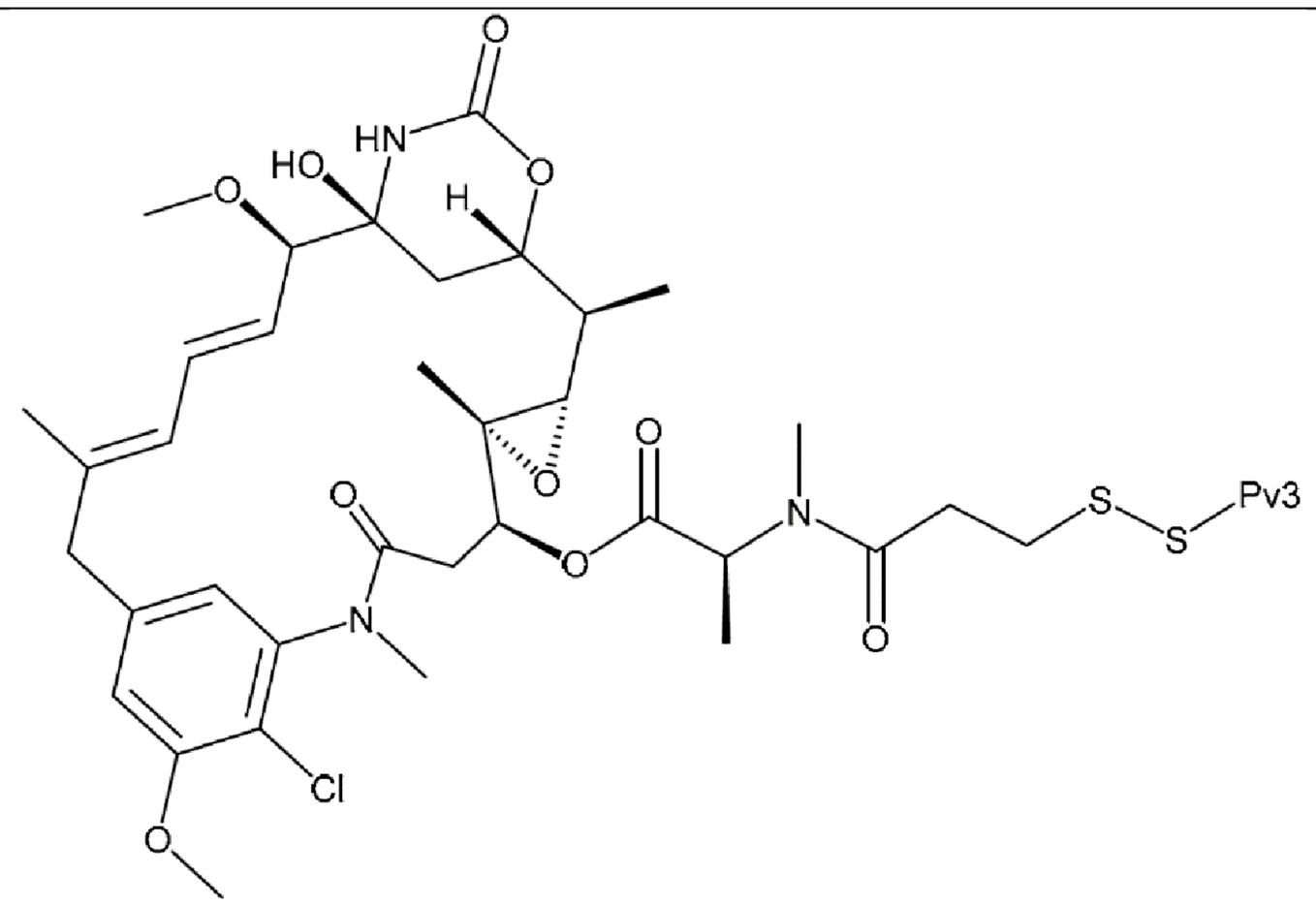
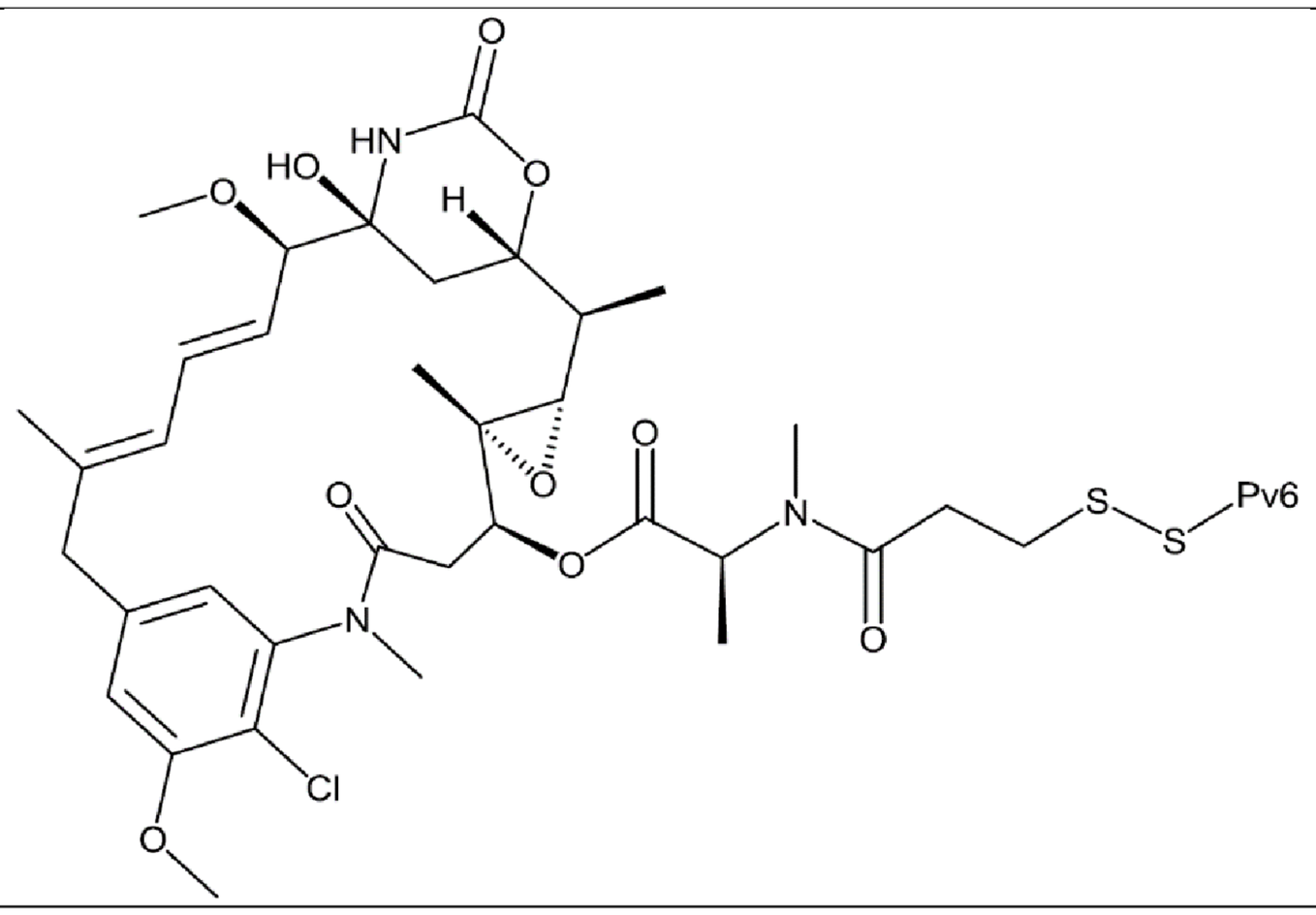
向含有 Pv2 (25.0 mg，0.006 mol；呈自由流動固體形式)及(2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-二側氧基吡咯-1-基)丙醯基胺基]乙基二硫基]丙醯基-甲基-胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10(26),11,13,16,18-五烯-6-基酯] (中間物 X-1；0.00877 g，0.01 mmol)之小瓶中添加 1 mL CH_3CN。混合物為異質的。向其中添加 0.5 mL CH_3CN、0.5 mL H_2O 及 0.5 mL MeOH。未實現

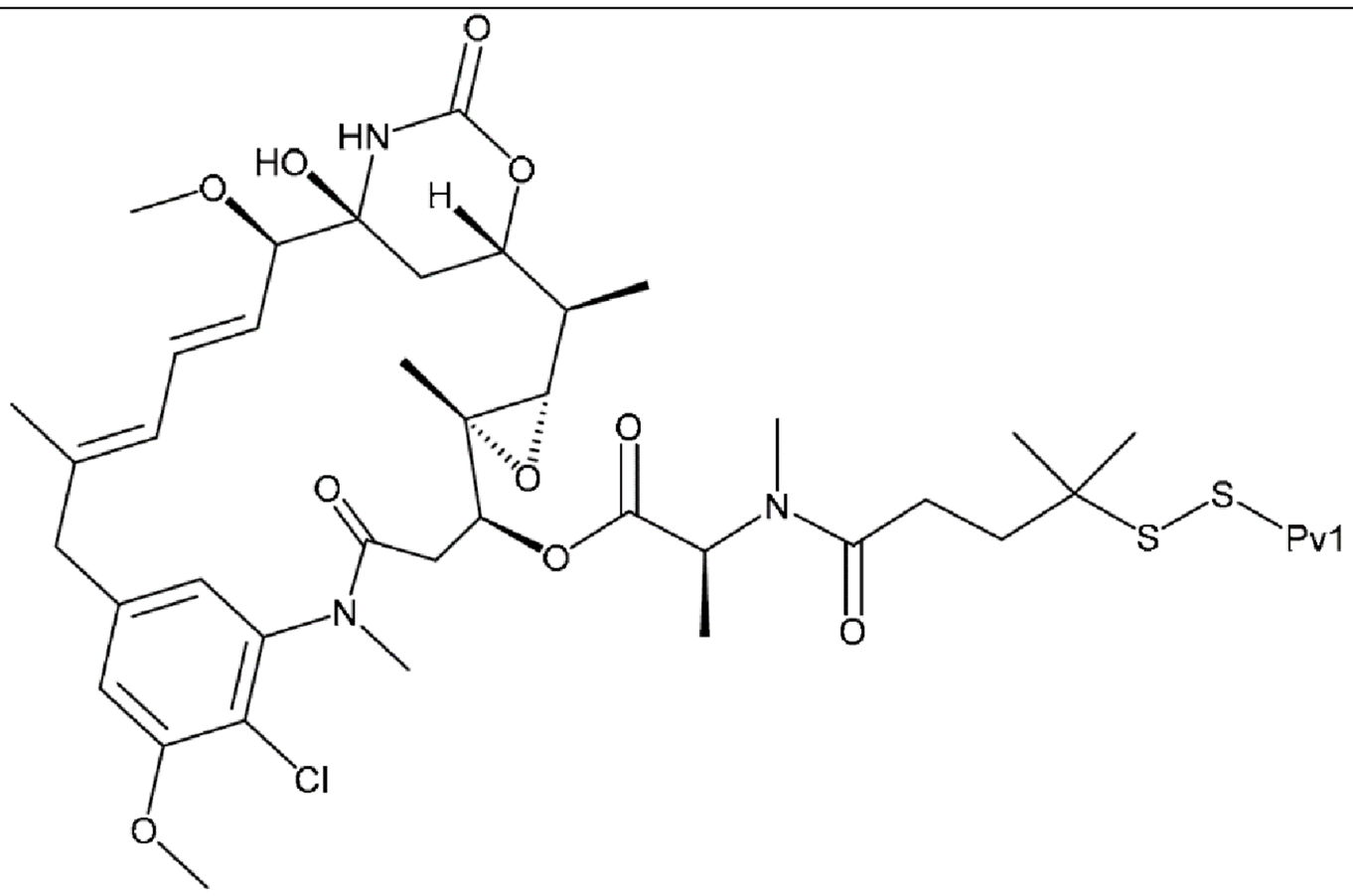
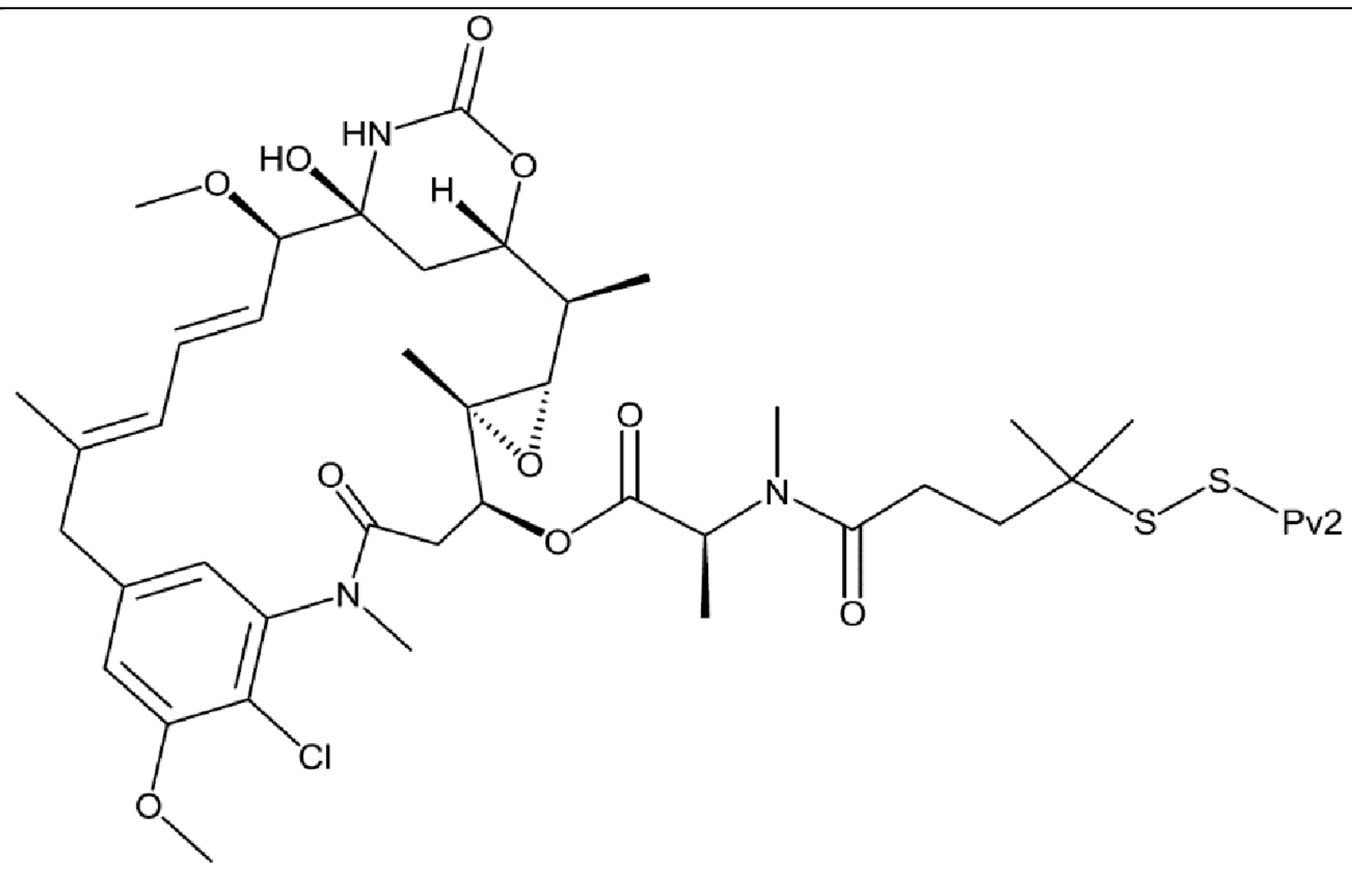
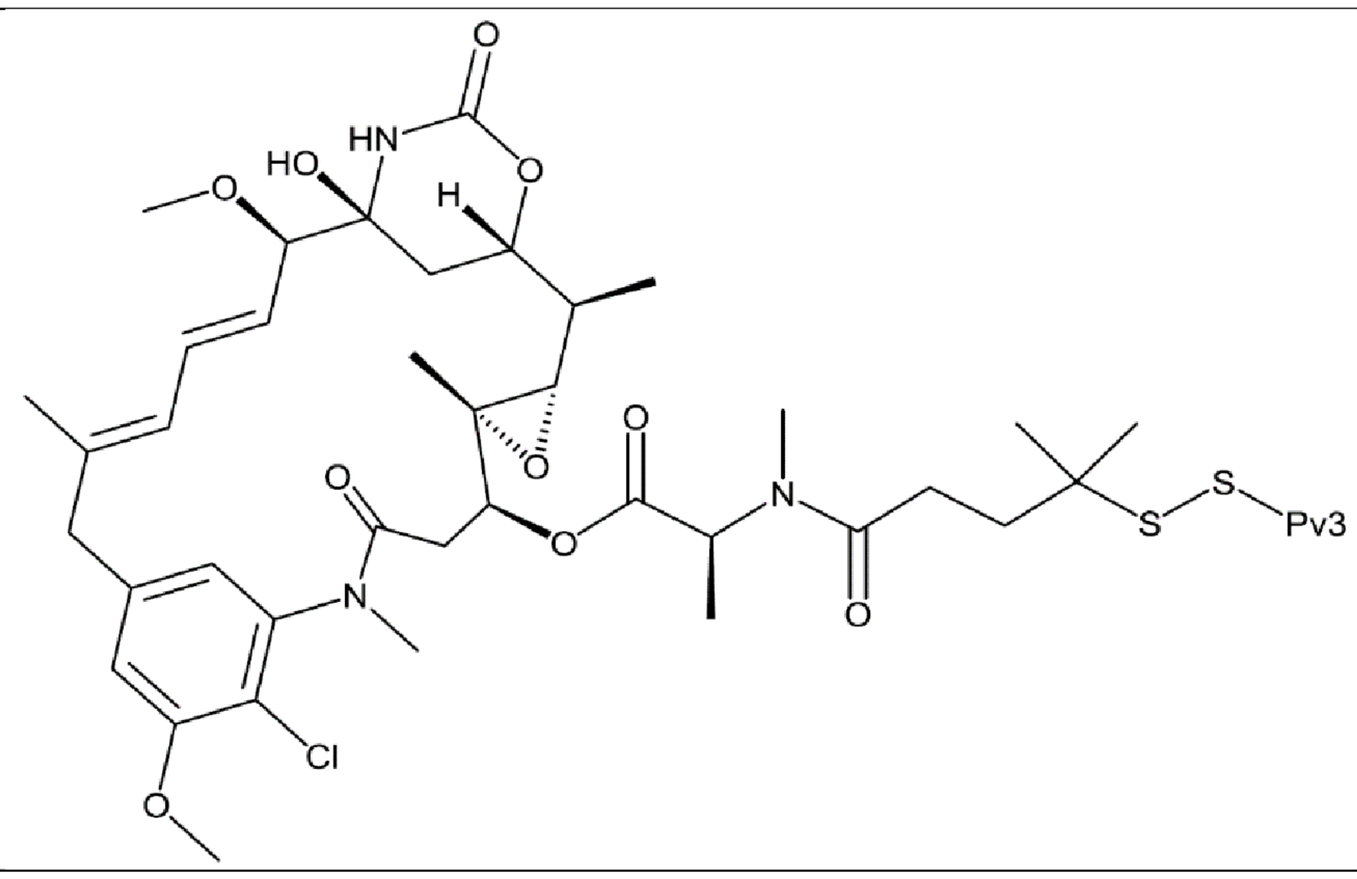
均質性。將混合物嚴密攪拌 72 h。LC-MS 指示所需產物之形成。藉由製備型 HPLC (Sunfire C18 150×30 mm；含 0.05% TFA 改質劑之 45-61% H_2O/乙腈；運行 13 min；流速：30ml/min；波長= 217 nM)純化混合物以得到所需結合物(21.1 mg，產率：70.0%)。

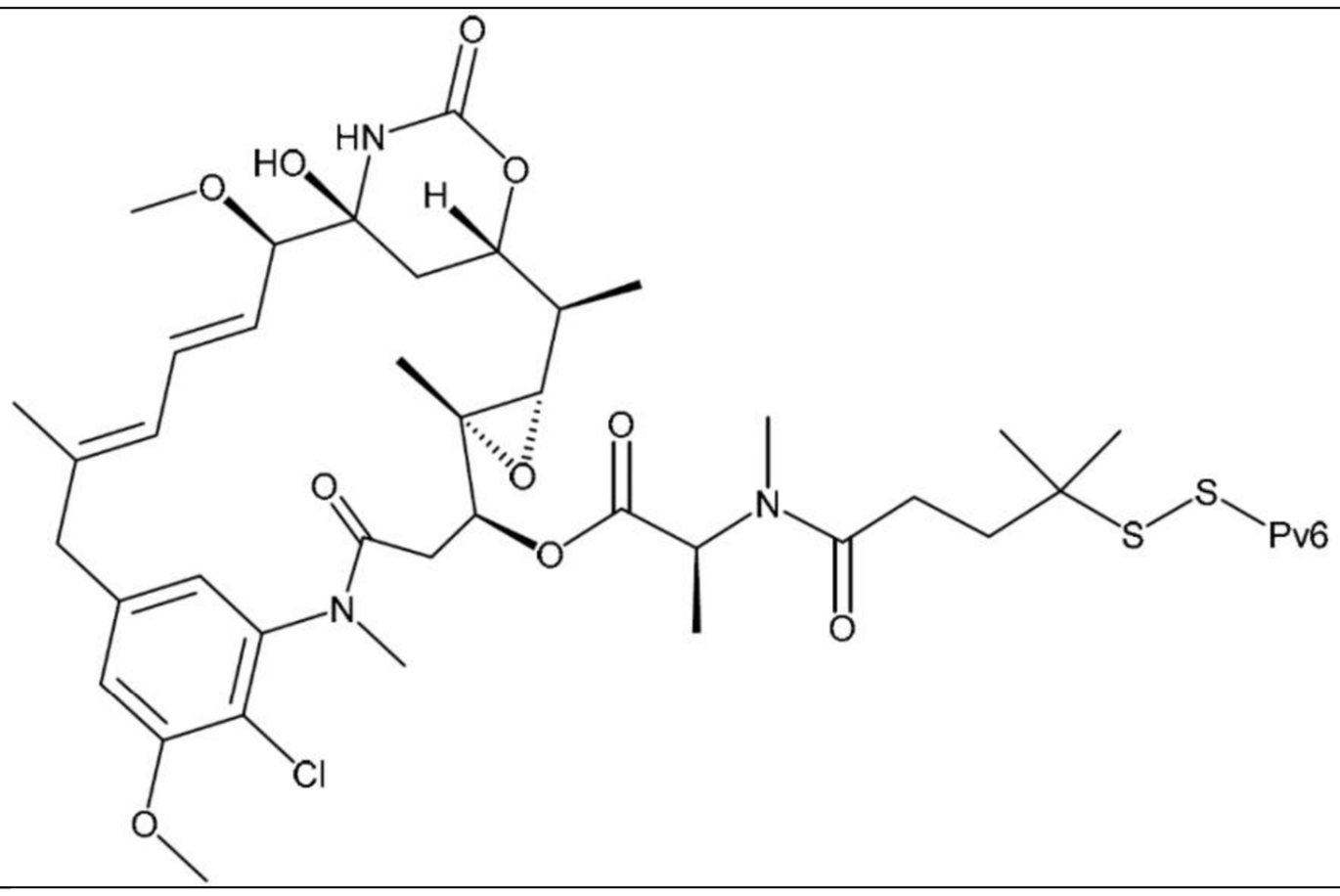
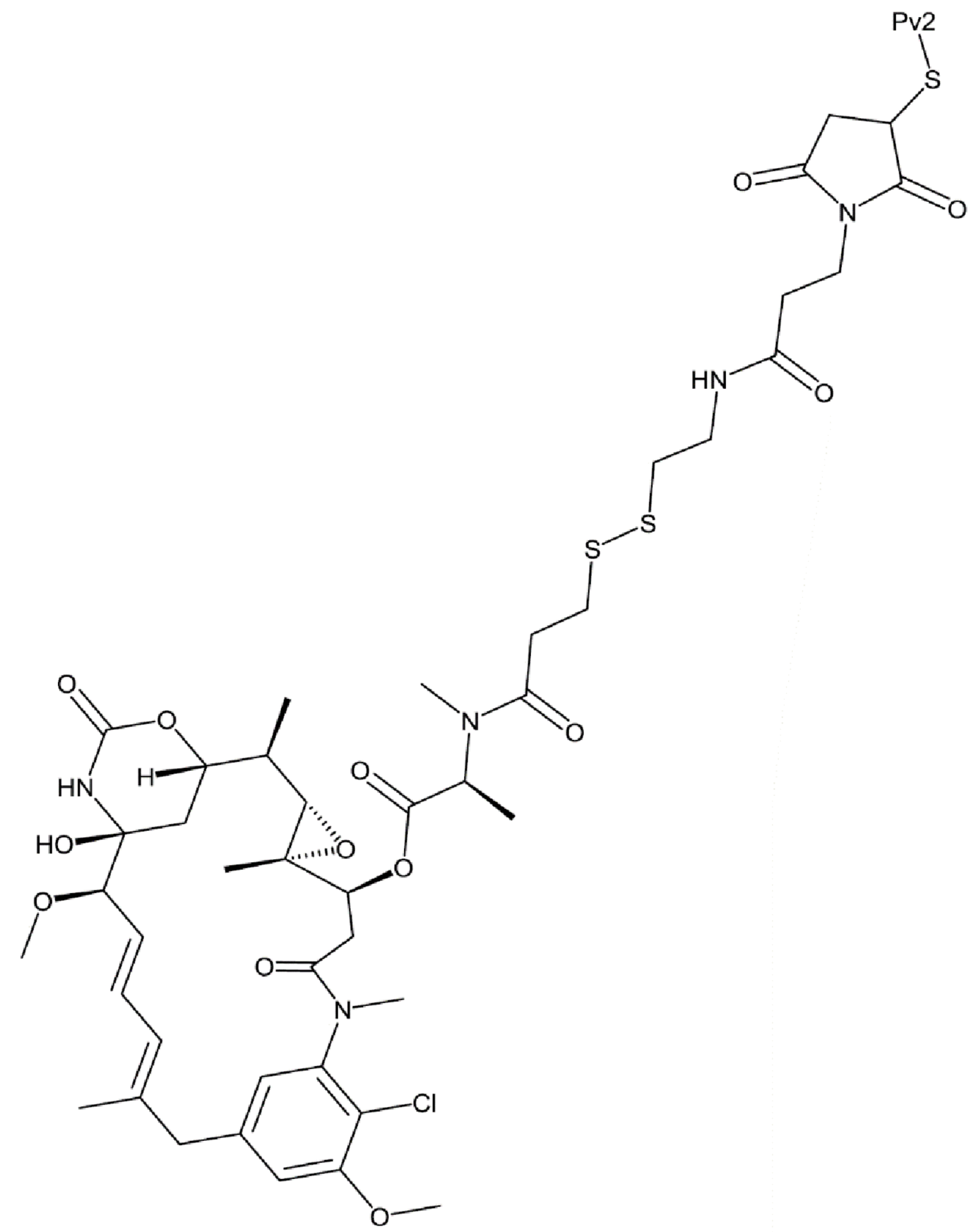
【0214】 分別使用 Pv1、Pv3 及 Pv4，類似於化合物 2 之化合物來合成化合物 1、3 及 4。分別使用中間物 II-1、II-3 及 II-6，類似於化合物 6 來合成化合物 5、7 及 8。

表 4.實例化合物

化合物	結構	MS A: Maldi-TOF (M+) B: ESI (m/z=3)	條件 %ACN/H_2O 運行時間 RT
1		B: 1339.3	D 20-95% 11min 7.28min

2		**B: 1582.7**	**A 20-95% 11min 7.0min**
3		**B: 1483.8**	**D 20-95% 11min 7.82min**
4		**B: 1659.4**	**A 20-95% 11min 6.92min**

5		B: 1352.8	A 20-95% 11min 6.81min
6		B: 1597.0	A 20-95% 11min 7.44min
7		B: 1487.1	A 20-95% 11min 6.60min

8		**B: 1673.4**	**A 20-95% 11min 7.14min**
9		**B: 1659.4**	**A 20-95% 11min 7.16min**

【0215】

實例 5：詳細合成化合物 5

向含 Pv1 (50.0 mg，1.48e-5 mol)及(2S)-2-[甲基-(4-甲基-4-硫基-戊

醯基)胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基-12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳-10,12,14(26),16,18-五烯-6-基酯] (0.0150 g，1.92e-5 mol)之 3 mL 2:1 CH_3CN/H_2O 中添加 N-甲基嗎啉(0.0600 mL，0.000546 mol)。將混合物攪拌 36 h。LC-MS 分析指示所需材料之形成。藉由 Gilson 製備型 HPLC (Sunfire C18 30×150mm；含 0.05% TFA 之 20-80% CH_3CN/H_2O；運行 16 min；13.5 min)純化混合物以得到所需結合物。藉由 Gilson 製備型 HPLC (Sunfire C18 30×150mm；含 0.05% TFA 之 20-72% CH_3CN/H_2O；運行 15 min；12.5 min；滯留時間：6.847 min)純化混合物以得到化合物 5 (0.0322 g，7.94e-6mol，產率：53.8%)。ESI (m/z=3): 1352.8。

【0216】

實例 5a：替代合成化合物 5

【0217】

步驟 1.製備 Pv1-S-吡啶基

將肽 Pv1 及 2,2′-二吡啶基二硫化物溶解於 MeOH 中且攪拌反應物隔夜。LC-MS 指示所需產物形成。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 DMSO 中並藉由逆相管柱層析(40-75% ACN/H_2O (0.5% AcOH)，15 min)純化以得到 212 mg 所需產物。

【0218】

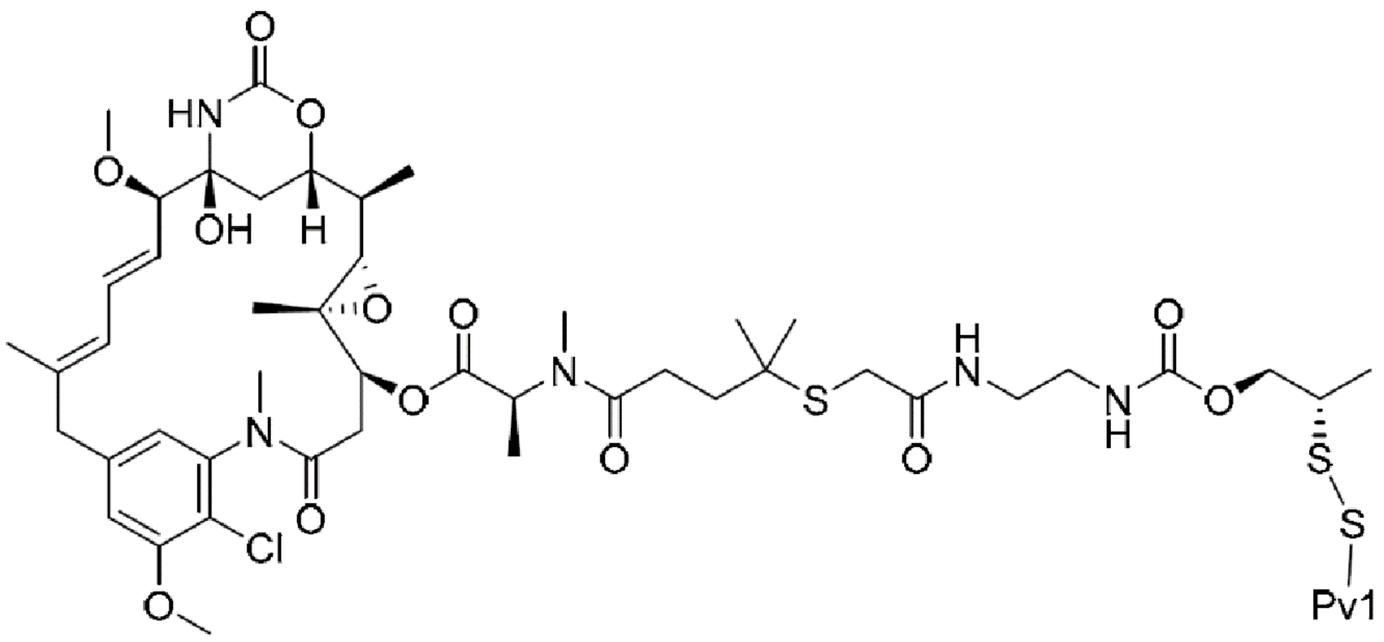
步驟 2.製備化合物 5

向含有 Pv1-SPyr (25.0 mg，736e-6 mol)及(2S)-2-[甲基-(4-甲基-4-硫基-戊醯基)胺基]丙酸[(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-氯-21-羥基

12,20-二甲氧基-2,5,9,16-四甲基-8,23-二側氧基-4,24-二氧雜-9,22-二氮雜四環[19.3.1.110,14.03,5]二十六碳 10,12,14(26),16,18-五烯-6-基酯](0.00864 g，1.11e-5 mol)之小瓶中。向此混合物中添加 1 mL 脫氣 DMF 及 0.5 mL 脫氣 H_2O。添加 CH_3CO_2H (0.017 mL，0.000295 mol)。將混合物攪拌 72 h。LC-MS 指示所需產物之形成。藉由 Gilson 製備型 HPLC (Sunfire C18 30x150mm；20-80 含 0.5% AcOH 之 CH_3CN/H_2O；運行 16 min；12.9 min)純化混合物以得到化合物 5 (0.00750 g，1.85e-6mol，產率：25.1%)。

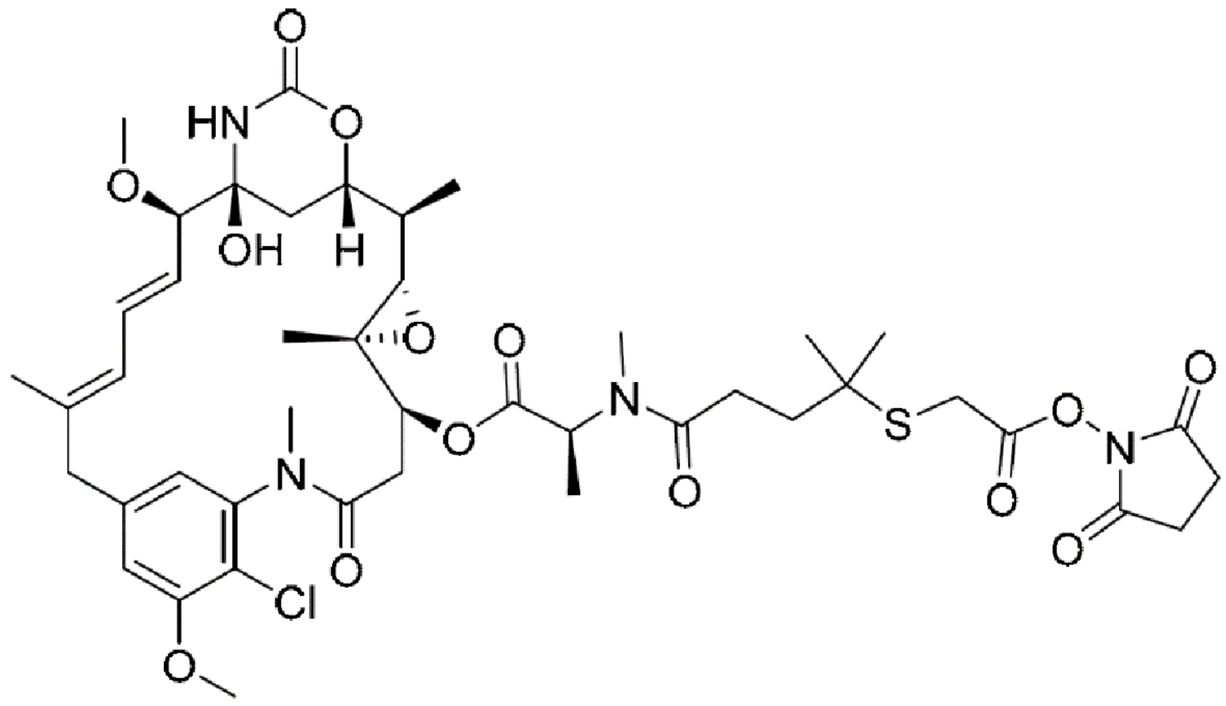
【0219】

實例 10：合成化合物 10



【0220】

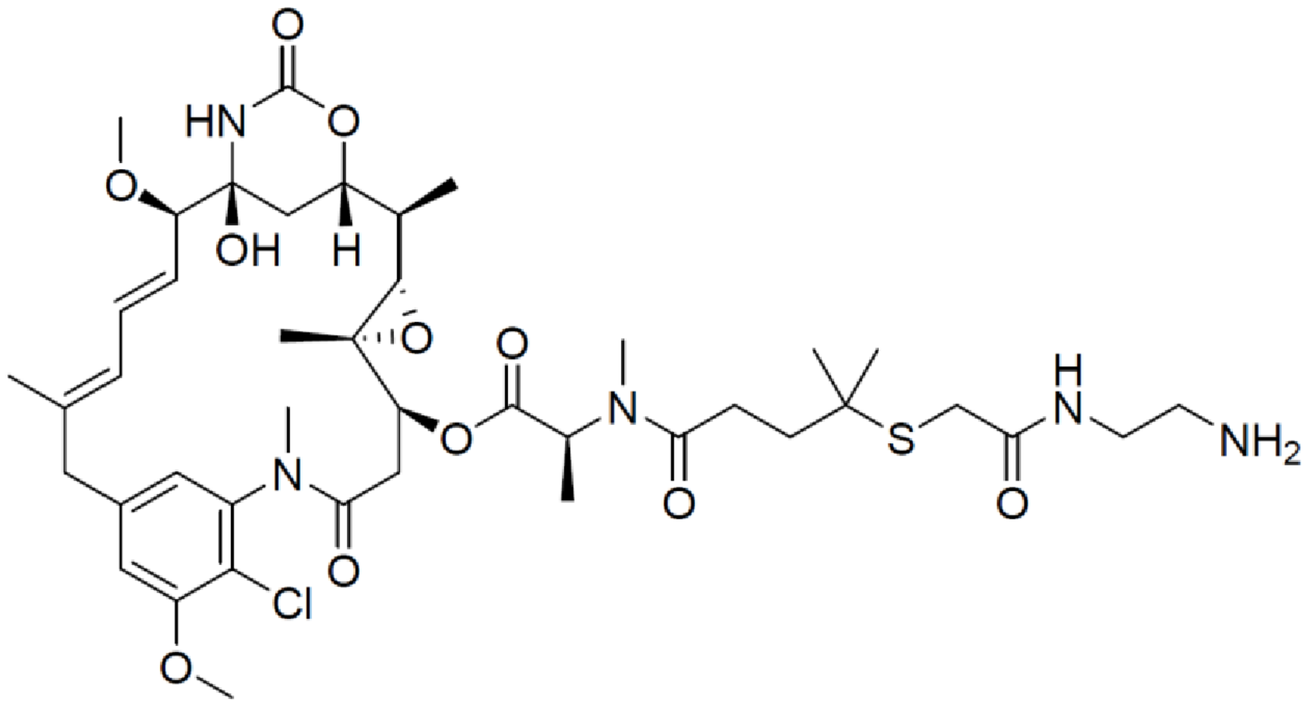
步驟 1. N-(4-((2-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸($1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R$)-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將 180 mg DM4 (0.23 mmol)及 57 mg 溴乙酸 N-羥基丁二醯亞胺酯(0.24 mmol)溶解於 DMF (4.6 mL)中且在冰水浴中冷卻。一次性添加 36.2 µL DBU (0.24 mmol)且使混合物升溫至 RT。此時 LC/MS 指示接近 95%之轉化率且藉由添加 0.1 mL AcOH 來淬滅反應物。將粗反應混合物直接裝載至 50 g C18Aq 管柱上且經由標準 10-100% B 梯度(A：含 0.05% AcOH 之水;B:含 0.05% AcOH 之水)純化。將含有產物之級分凍乾以得到 160 mg 產物(77%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：96%。滯留時間：2.83 min (方法 F)。LCMS: 935.4 MH^+。

【0221】

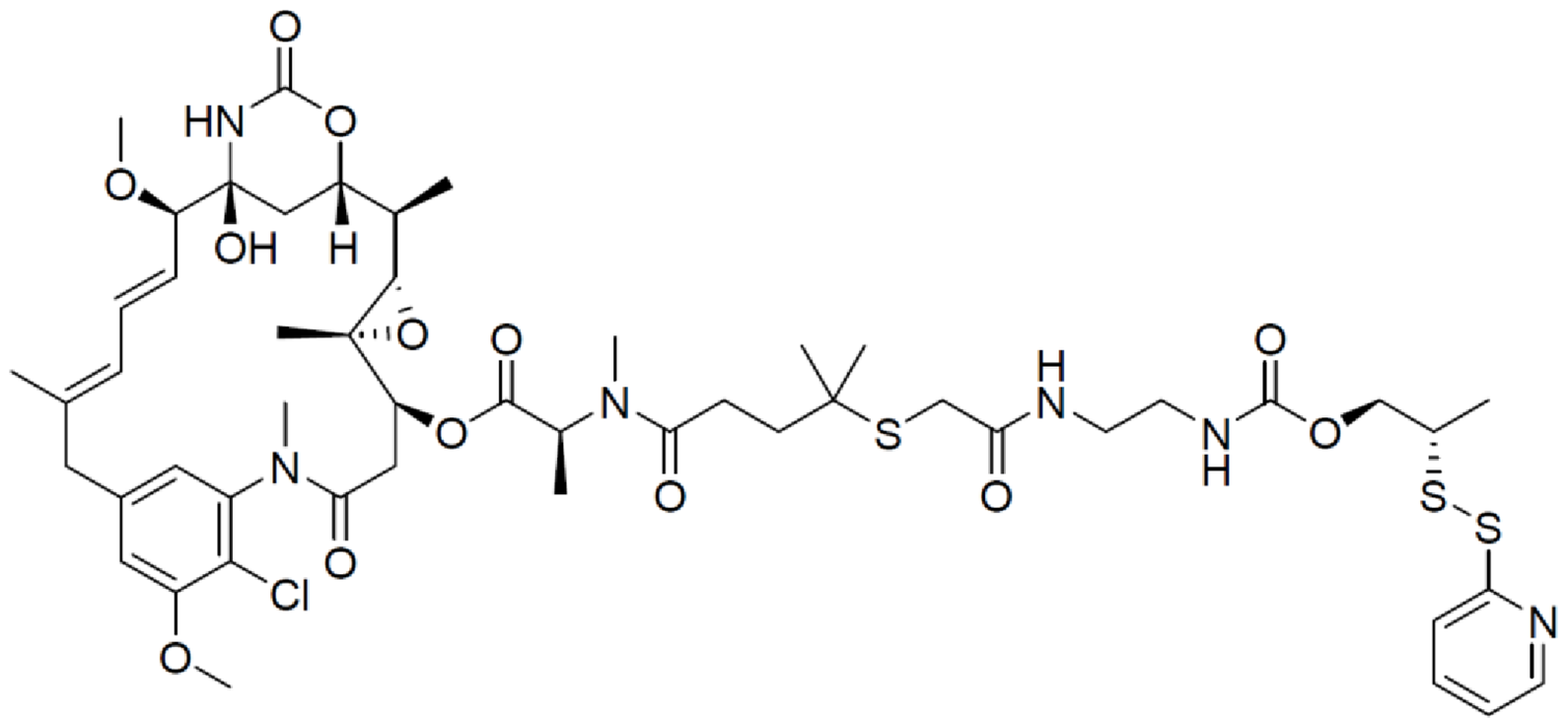
步驟 2. N-(4-((2-((2-胺乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸 $1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)$-$8^6$-氯-1+-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將 25 mg 之 N-(4-((2-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸 $1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)$-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(0.027 mmol)及 36 mg 之 N1-((4-甲氧基苯基)二苯甲基)乙烷-1,2-二胺(0.11 mmol，4 eq)溶解於二噁烷(1 mL)。在 3 h 之後，反應似乎在 LC/MS 上完成。將混合物濃縮至乾燥且溶解於 80% AcOH/水(2 mL)中。LC/MS 展示完成中間物之去保護且將混合物直接凍乾。將殘餘物溶解於 DMSO (1 mL)中且裝載至 15.5 g C18Aq 管柱上並經由標準 5-100% B 梯度(A：含 0.05% AcOH 之水；B：含 0.05% AcOH 之水)純化。將含有產物之級分凍乾以得到 18 mg 產物。254 nm 處之 HPLC 純度：95%。滯留時間：2.17 min (方法 F)。LCMS: 880.4 MH^+。

【0222】

步驟 3. (2S,18S)-2,3,7,7-四甲基-4,10,15-三側氧基-18-(吡啶-2-基二硫烷基)-16-氧雜-8-硫雜-3,11,14-三氮雜壬癸酸 $(1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)$-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將 N-(4-((2-((2-胺乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸 (1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(14 mg，0.016 mmol)於 DMF (0.2 mL)中之溶液添加至固體碳酸(S)-4-硝基苯酯(2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙酯) (6.6 mg，0.018 mmol)中。將催化性 HOAt 及 DIEA (10 mL，0.057 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌 3 小時。將溶液用乙酸(10 mL)中和且施加至逆相管柱(RediSEP C18 (15.5g))並用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至95%)/水之梯度溶離以得到 18 mg (85%產率)之標題產物。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：2.85 min (方法 F)。LCMS: 1129.4 MNa^+。

【0223】

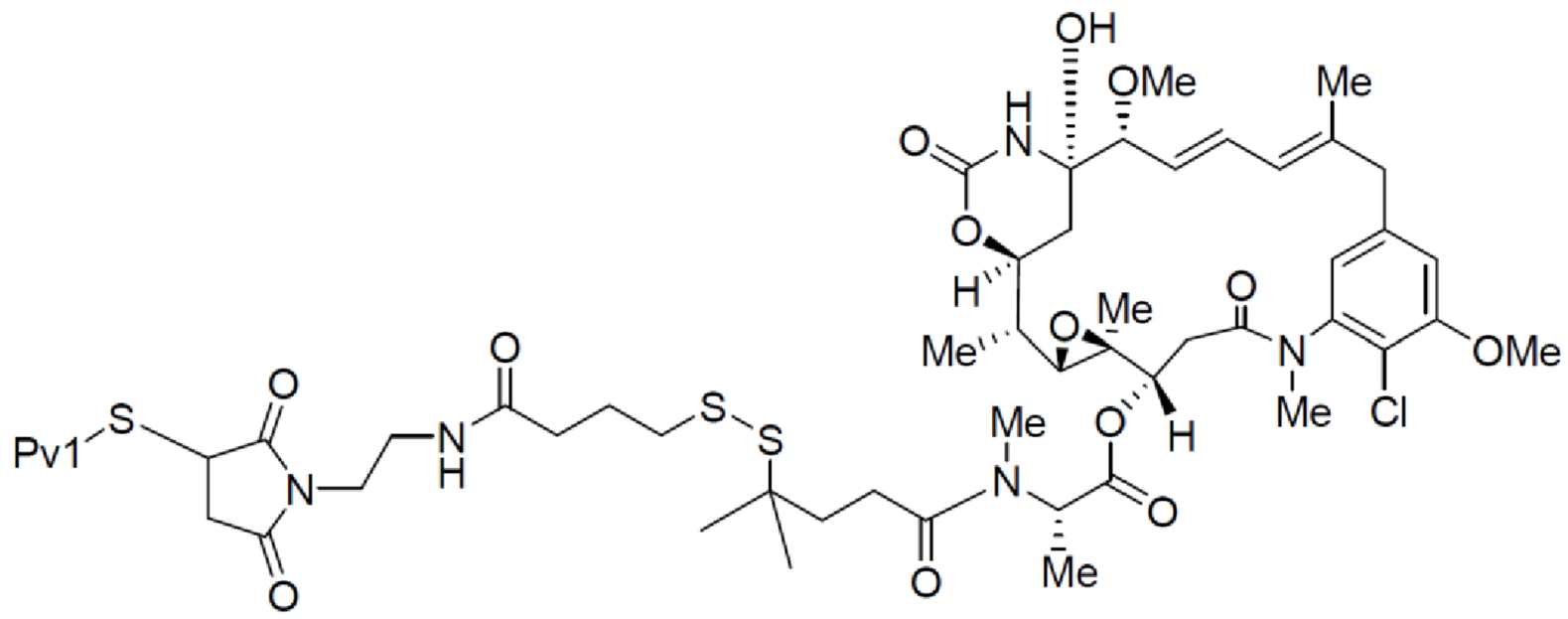
步驟 4. 合成化合物 10

將(2S,18S)-2,3,7,7-四甲基-4,10,15-三側氧基-18-(吡啶-2-基二硫烷基)-16-氧雜-8-硫雜-3,11,14-三氮雜壬癸酸 (1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環

氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯(17.7 mg，0.00857 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液用碳酸氫鈉(1.8 mg，0.0214 mmol)及水(50 mL)處理。將所得溶液用肽、Pv1 (31.5 mg，0.0899 mmol)處理且在室溫下攪拌 3 小時，接著施加至逆相管柱(RediSep C18 (15.5 g))並用含乙酸銨(10 mM)之乙腈(30%至 70%)/水之梯度溶離。將級分合併、冷凍且凍乾，以得到呈白色固體狀之產物，18.7 mg (50%)。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：6.49 min (方法 G) LCMS: 2138.0 $(M+2H)/2^+$, 1425.3 $(M+3H)/3^+$。

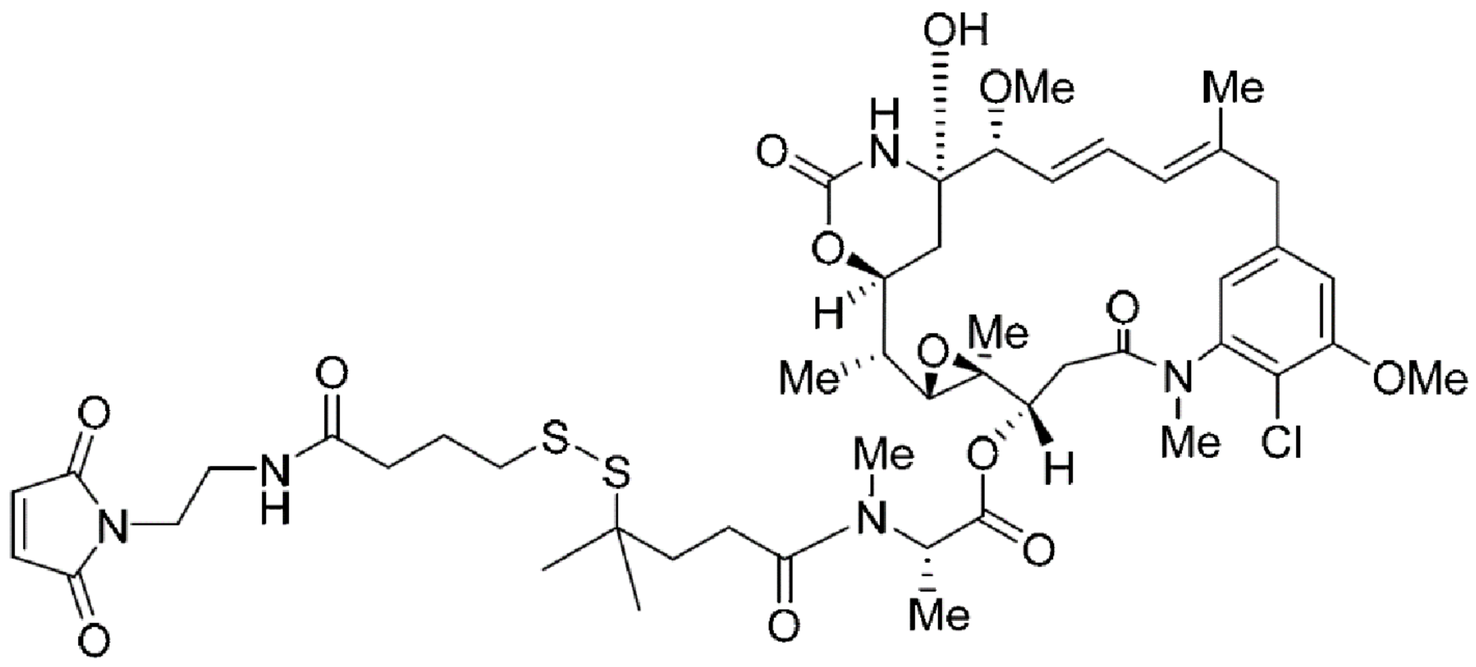
【0224】

實例 11：合成化合物 11



【0225】

步驟 1. N-(4-((4-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-4-側氧基丁基)二硫烷基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸 ($1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R$)-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯



在 DMF (0.26 mL)中混合 DM4 (10 mg，0.013 mmol)及 4-(2-吡啶基二硫基)丁酸丁二醯亞胺酯(6 mg，0.02 mmol)。添加三乙胺(0.015 mL)且將混合物攪拌 2 h。添加 1-(2-胺乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮鹽酸鹽(5 mg，0.026 mmol)且在 3 h 之後，將混合物直接裝載至 RediSEP C18Aq (15.5 g)管柱上且用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離以得到 6 mg (40%產率)之標題產物。254 nm 處之 HPLC 純度：92%。滯留時間：2.83 min (方法 F)。LCMS: 1020.4 MH^+。

【0226】

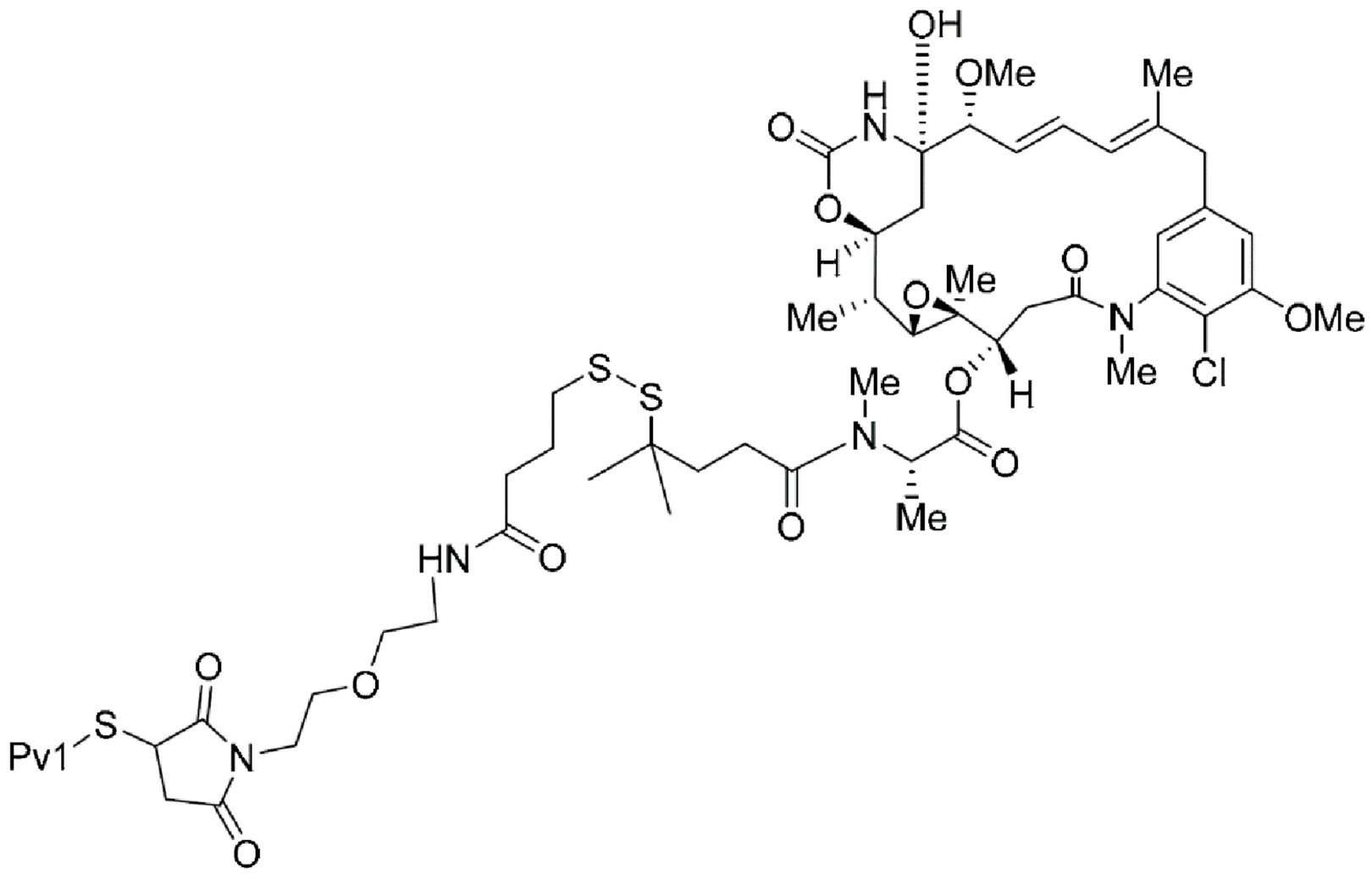
步驟 2. 合成化合物 11

將 N-(4-((4-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-4-側氧基丁基)二硫烷基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯(6 mg，0.006 mmol)之溶液及 Pv1 肽(22.3 mg，0.006 mmol)溶解於 DMF (0.12 mL)中且用三乙胺(0.001 mL)處理。在 30 分鐘之後，將反應混合物直接裝載至 RediSEP C8 (15.5 g)管柱上且用含 TFA (0.05%)之乙腈(35%至 75%)/水之梯度溶離以得到 16 mg (64%產率)之標題化合物。254 nm 處之 HPLC 純度：98%。滯留

時間：6.19 min (方法 G)。LCMS: 2150.2 $(M+2H)/2^+$, 1433.3 $(M+3H)/3^+$。

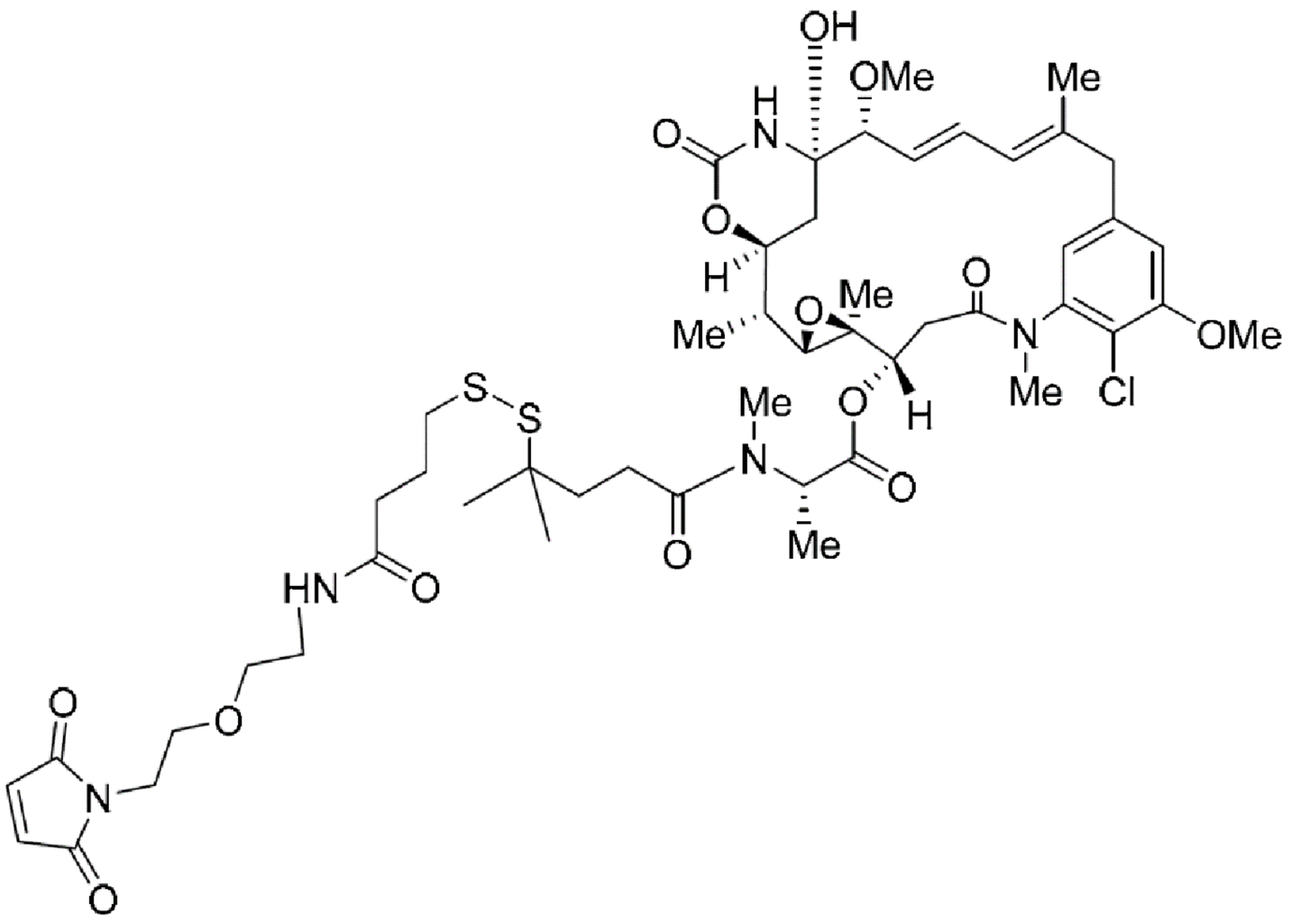
【0227】

實例 12.合成化合物 12



【0228】

步驟 1. (S)-1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-16,16,20,21-四甲基-10,19-二側氧基-3,6-二氧雜-14,15-二硫雜-9,20-二氮雜二十二烷-22-酸((1⁴S,1⁶S,3²S,3³S, 2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-氯-1⁴-羥基-8⁵,14-二甲氧基-3³,2,7,10-四甲基-1²,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



在 DMF (0.75 mL)中混合 DM4 (20 mg，0.026 mmol)及 4-(2-吡啶基二硫基)丁酸丁二醯亞胺酯(12 mg，0.04 mmol)。添加三乙胺(0.045 mL)且將混合物攪拌 2 h。添加 1-(21-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮鹽酸鹽(9 mg，0.036 mmol)且在 3 h 之後，將混合物直接裝載至 RediSEP C18Aq (15.5 g)管柱上且用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至95%)/水之梯度溶離以得到 17 mg (61%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：2.84 min (方法 F)。LCMS: 1108.4 MH^+。

【0229】

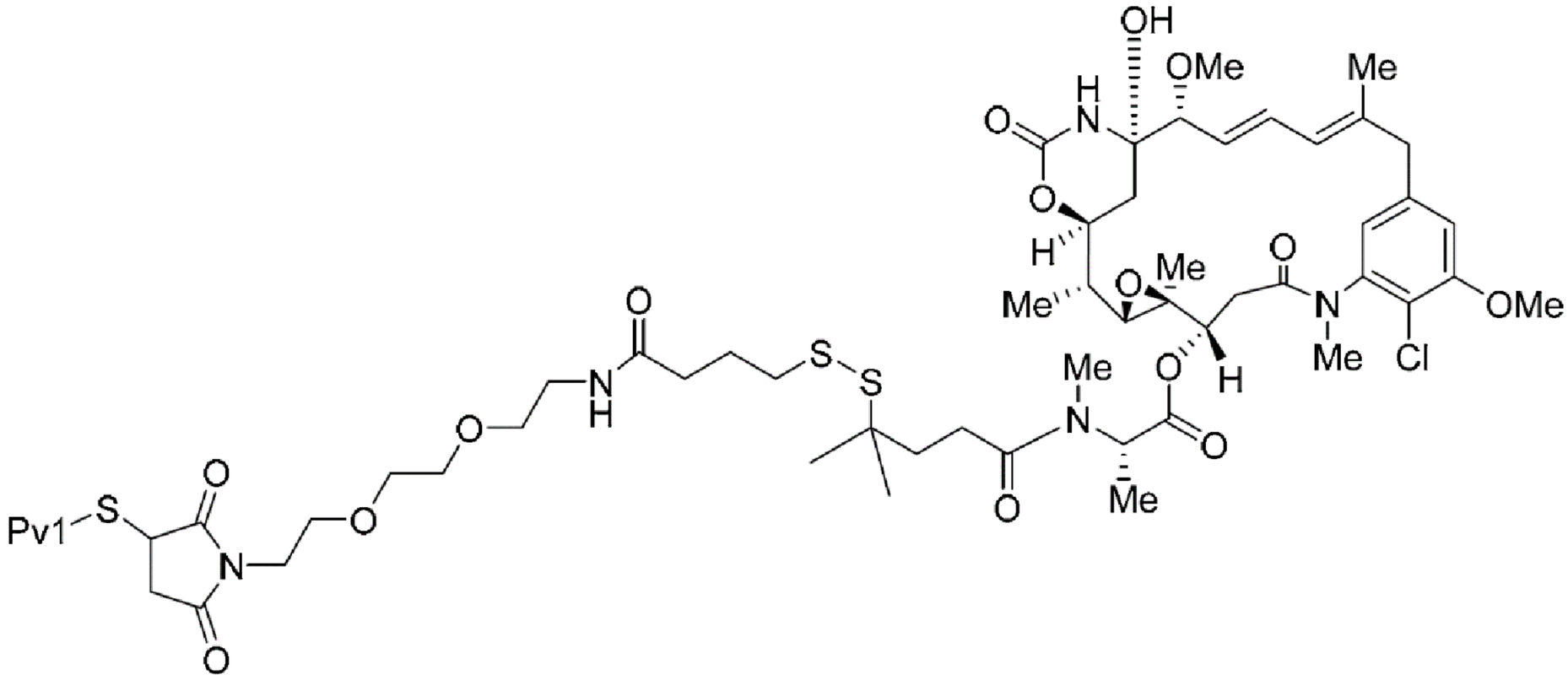
步驟 2. 合成化合物 12。

將(S)-1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-16,16,20,21-四甲基-10,19-二側氧基-3,6-二氧雜-14,15-二硫雜-9,20-二氮雜二十二烷-22-酸($1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R$)-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯(15 mg，0.014 mmol)之溶液及 Pv1 肽(52 mg，0.015 mmol)溶解於 DMF (0.28 mL)中且用三乙胺(0.006 mL)處理。在 30 分鐘之後，將反應混合物直接裝載至 RediSEP C8

(15.5 g)管柱上且用含 TFA (0.05%)之乙腈(35%至 60%)/水之梯度溶離以得到 25 mg (34%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：98%。滯留時間：6.26 min (方法 G)。LCMS: 2194.0 $(M+2H)/2^+$, 1463.0 $(M+3H)/3^+$。

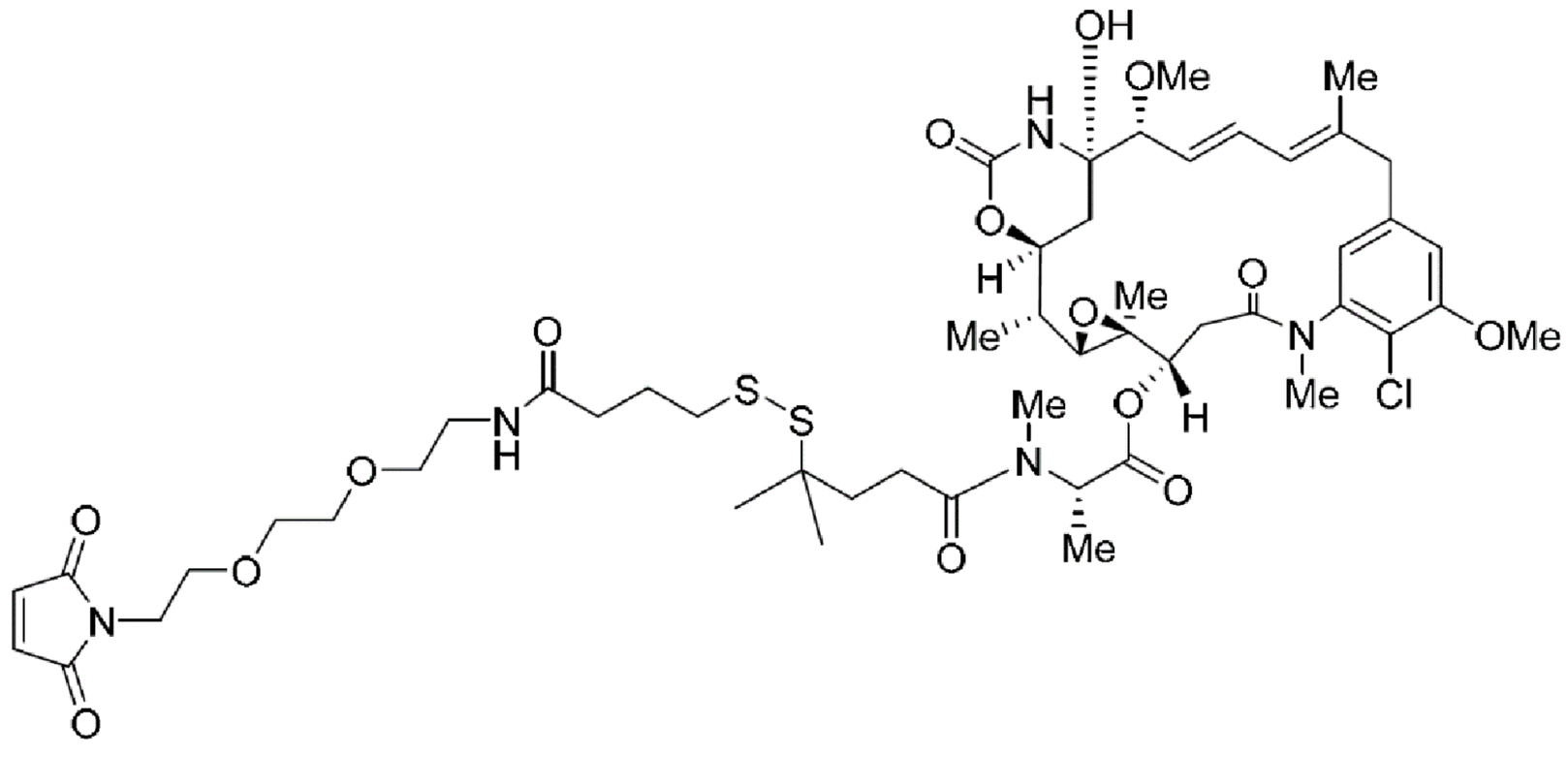
【0230】

實例 13.合成化合物 13



【0231】

步驟 1. (S)-1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-13,13,17,18-四甲基-7,16-二側氧基-3-氧雜-11,12-二硫雜-6,17-二氮十九-19-酸 $1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)$-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



在 DMF (0.75 mL)中混合 DM4 (20 mg，0.026 mmol)及 4-(2-吡啶基二硫基)丁酸丁二醯亞胺酯(12 mg，0.04 mmol)。添加三乙胺(0.045 mL)且將混合物攪拌 2 h。添加 1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮鹽酸鹽(5 mg，0.024 mmol)且在 3 h 之後將混合物直接裝載至 RediSEP C18Aq (15.5 g)管柱上且用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離以得到 13 mg (41%產率)之標題產物。254 nm 處之 HPLC 純度：94%。滯留時間：2.85 min (方法 F)。LCMS: 1064.4 MH^+。

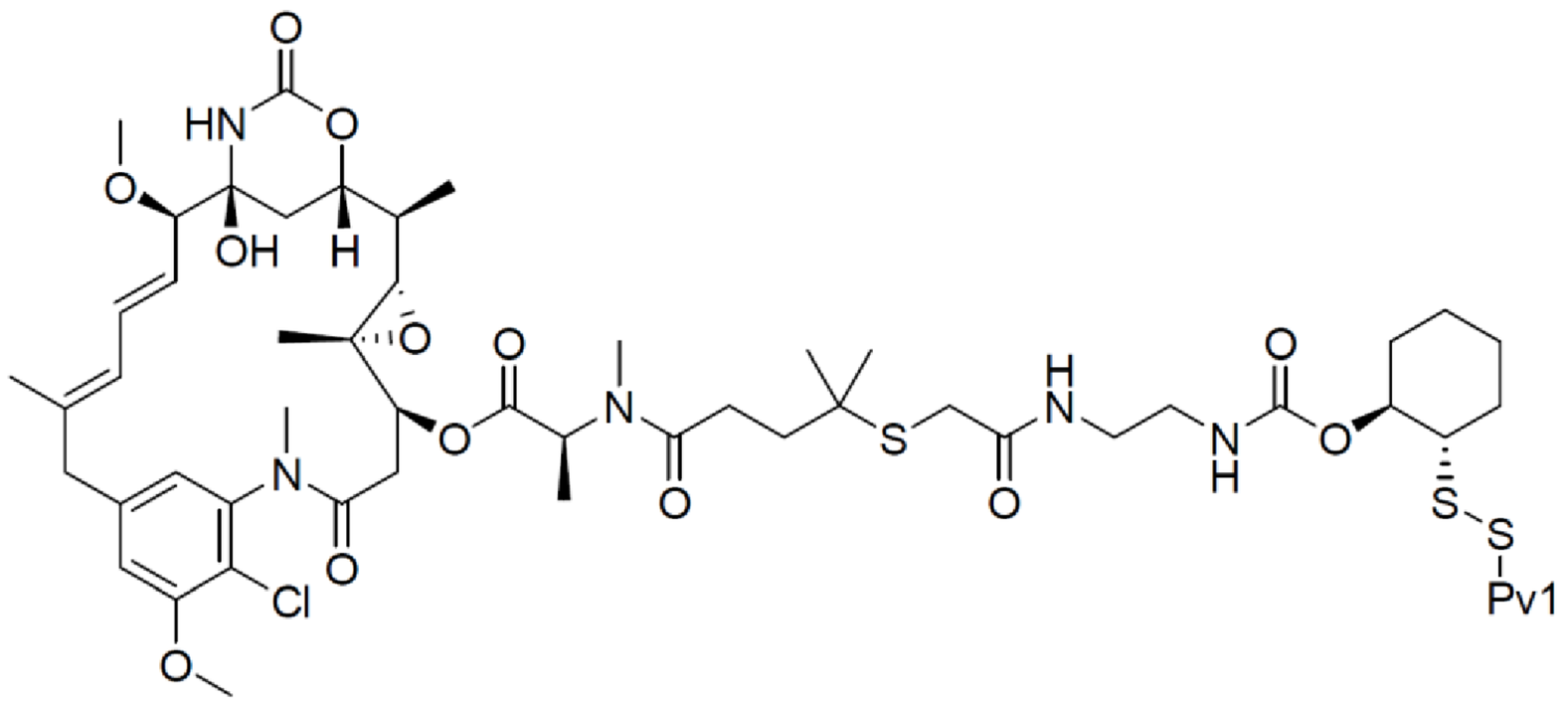
【0232】

步驟 2.合成化合物 13

將(S)-1-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-16,16,20,21-四甲基-10,19-二側氧基-3,6-二氧雜-14,15-二硫雜-9,20-二氮雜二十二烷-22-酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(18 mg，0.017 mmol)之溶液及 Pv1 肽(63 mg，0.019 mmol)溶解於 DMF (0.34 mL)中且用三乙胺(0.007 mL)處理。在 30 分鐘之後，將反應混合物直接裝載至 RediSEP C8 (15.5 g)管柱上且用含 TFA (0.05%)之乙腈(35%至 60%)/水之梯度溶離以得到 25 mg (34%產率)之標題化合物。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：6.24 min (方法 G)。LCMS: 2172.0 $(M+2H)/2^+$, 1448.7 $(M+3H)/3^+$。

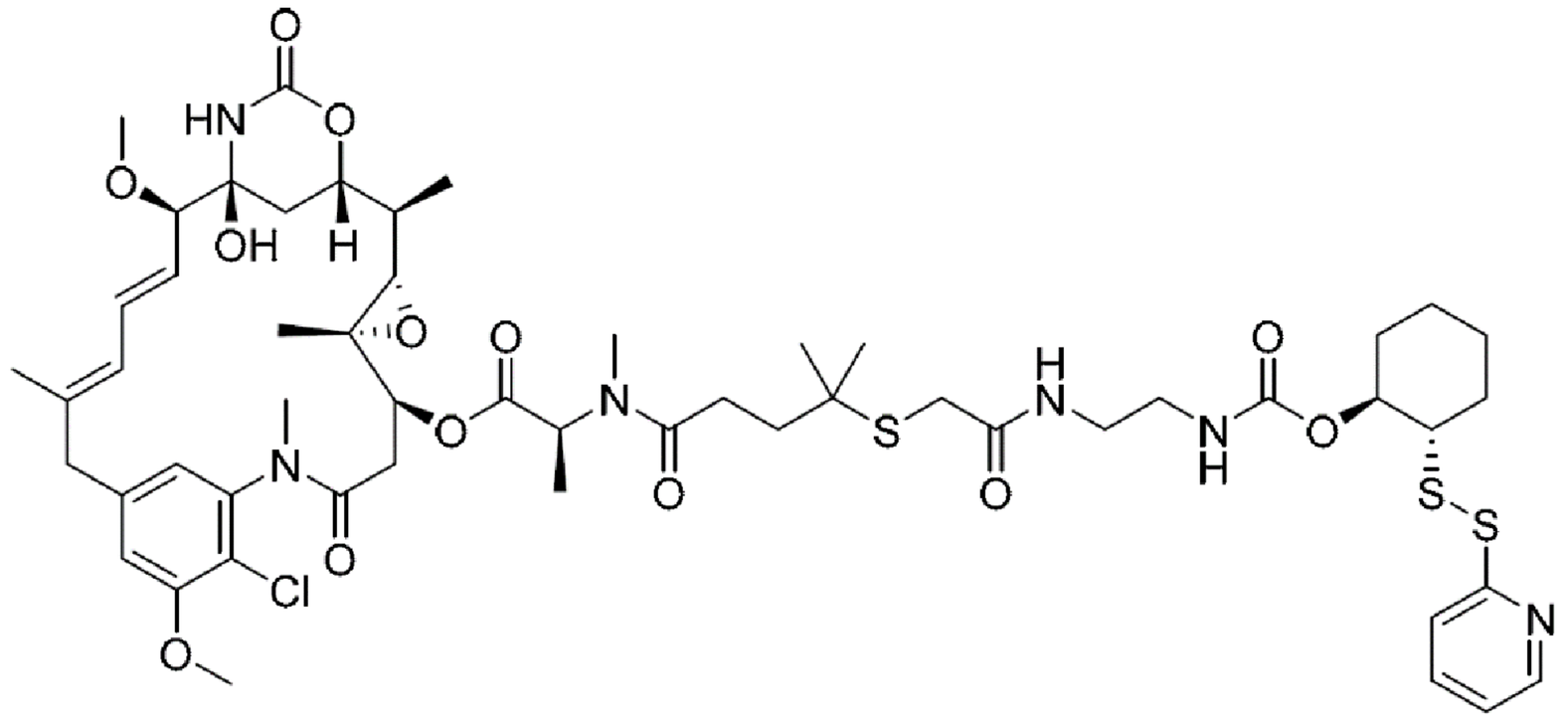
【0233】

實例 14.合成化合物 14



【0234】

步驟 1. (S)-9,9,13,14-四甲基-1,6,12-三側氧基-1-(((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己基)氧基)-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸 (1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將 N-(4-((2-((2-胺乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸 (1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(14 mg，0.016 mmol；實例 10，步驟 2)於 DMF (0.2 mL)中之溶液添加至固體碳酸 4-硝基苯酯((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己酯) (7.2 mg，0.018 mmol)

中。將催化性 HOAt 及 DIEA (10 mL，0.057 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌 3 小時。將溶液用乙酸(10 mL)中和且施加至逆相管柱(RediSEP C18 (15.5 g))並用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離以得到 15 mg (80%產率)之標題化合物。254 nm 處之 HPLC 純度：98%。滯留時間：3.05 min (方法 F)。LCMS: 1147.4 MH^+。

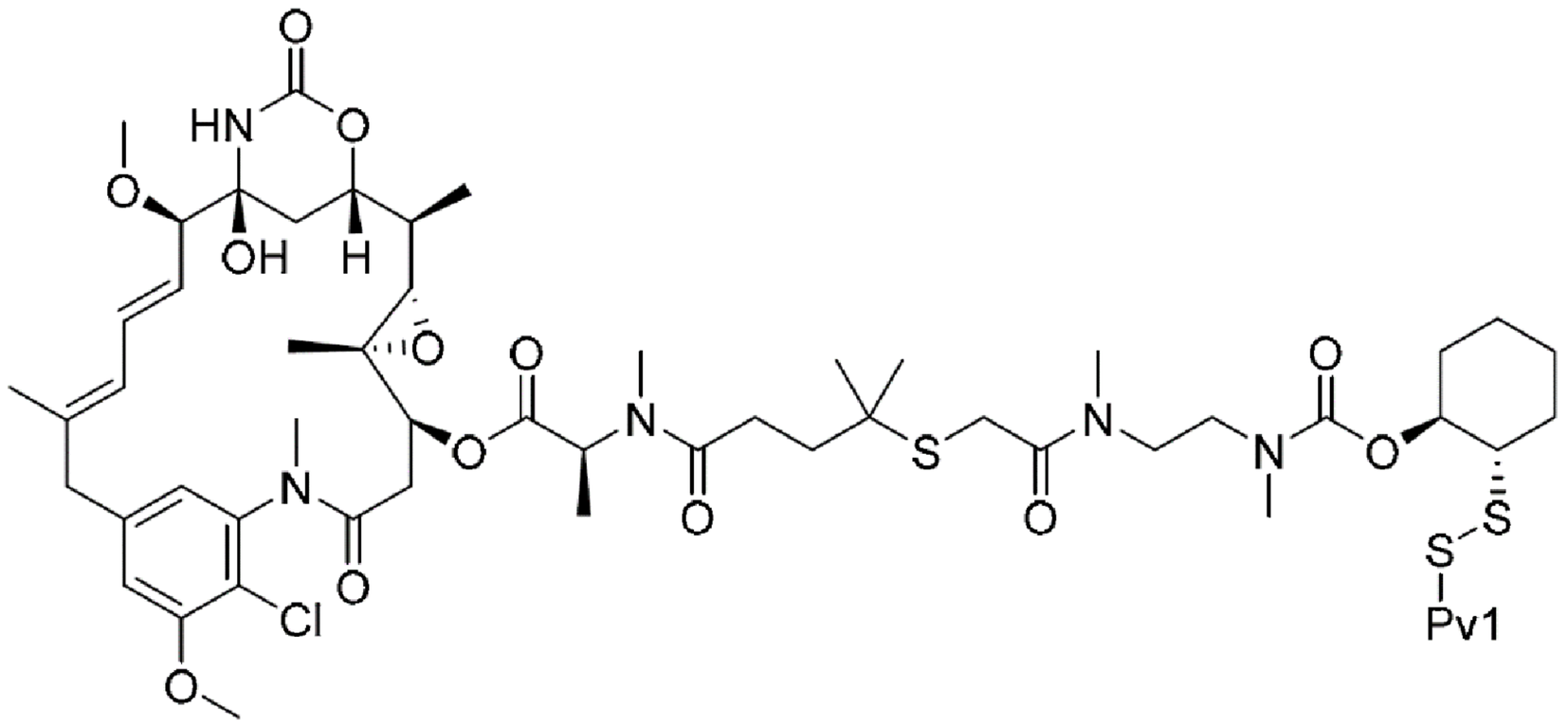
【0235】

步驟 2.合成化合物 14

將(S)-9,9,13,14-四甲基-1,6,12-三側氧基-1-(((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己基)氧基)-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸(1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R)-8^6-氯-1^4-羥基-8^5,14-二甲氧基-3^3,2,7,10-四甲基-1^2,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(17 mg，0.015 mmol)之溶液及 Pv1 肽(47 mg，0.013 mmol)溶解於 DMF (0.34 mL)中且用三乙胺(0.007 mL)處理。在 30 分鐘之後，將反應混合物直接裝載至 RediSEP C8 (15.5 g)管柱上且用含 TFA (0.05%)之乙腈(35%至 60%)/水之梯度溶離以得到 28 mg (37%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：7.36 min (方法 G)。LCMS: 2158.0 $(M+2H)/2^+$, 1439.0 $(M+3H)/3^+$。

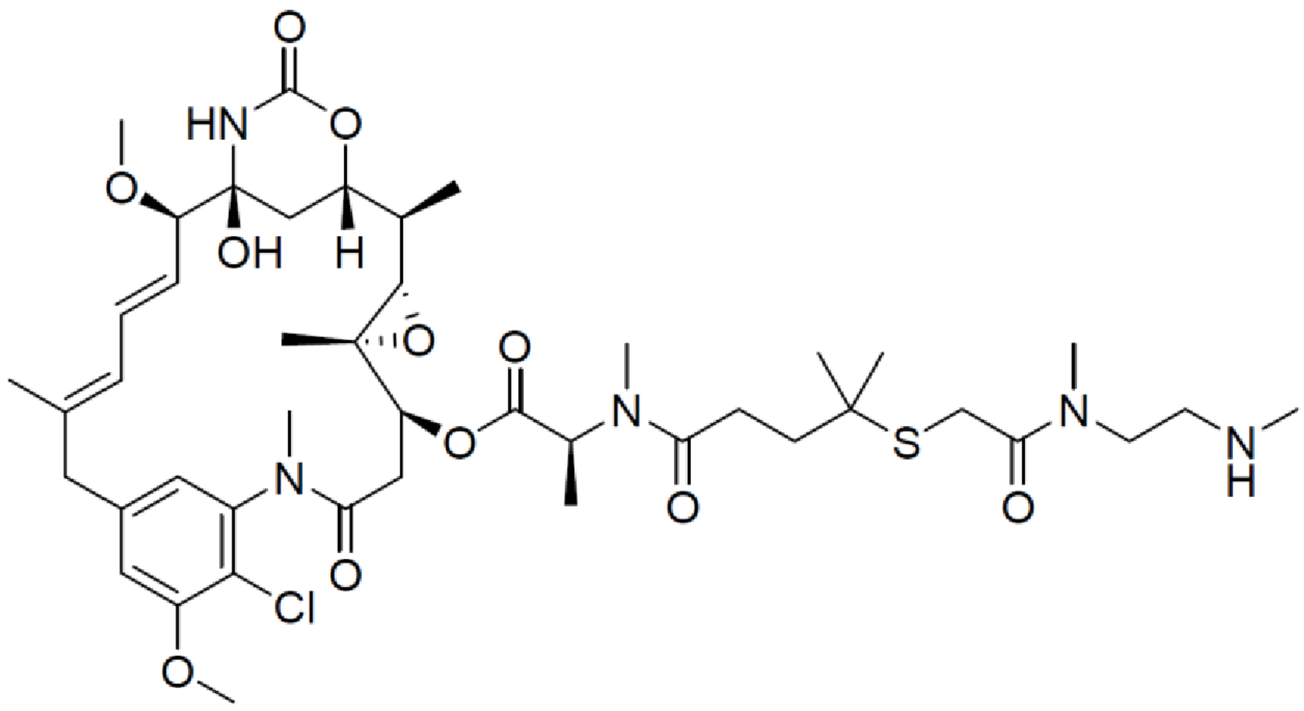
【0236】

實例 15.合成化合物 15



【0237】

步驟 1. (S)-5,9,9,13,14-五甲基-6,12-二側氧基-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸(1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-氯-1⁴-羥基-8⁵,14-二甲氧基-3³,2,7,10-四甲基-1²,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯

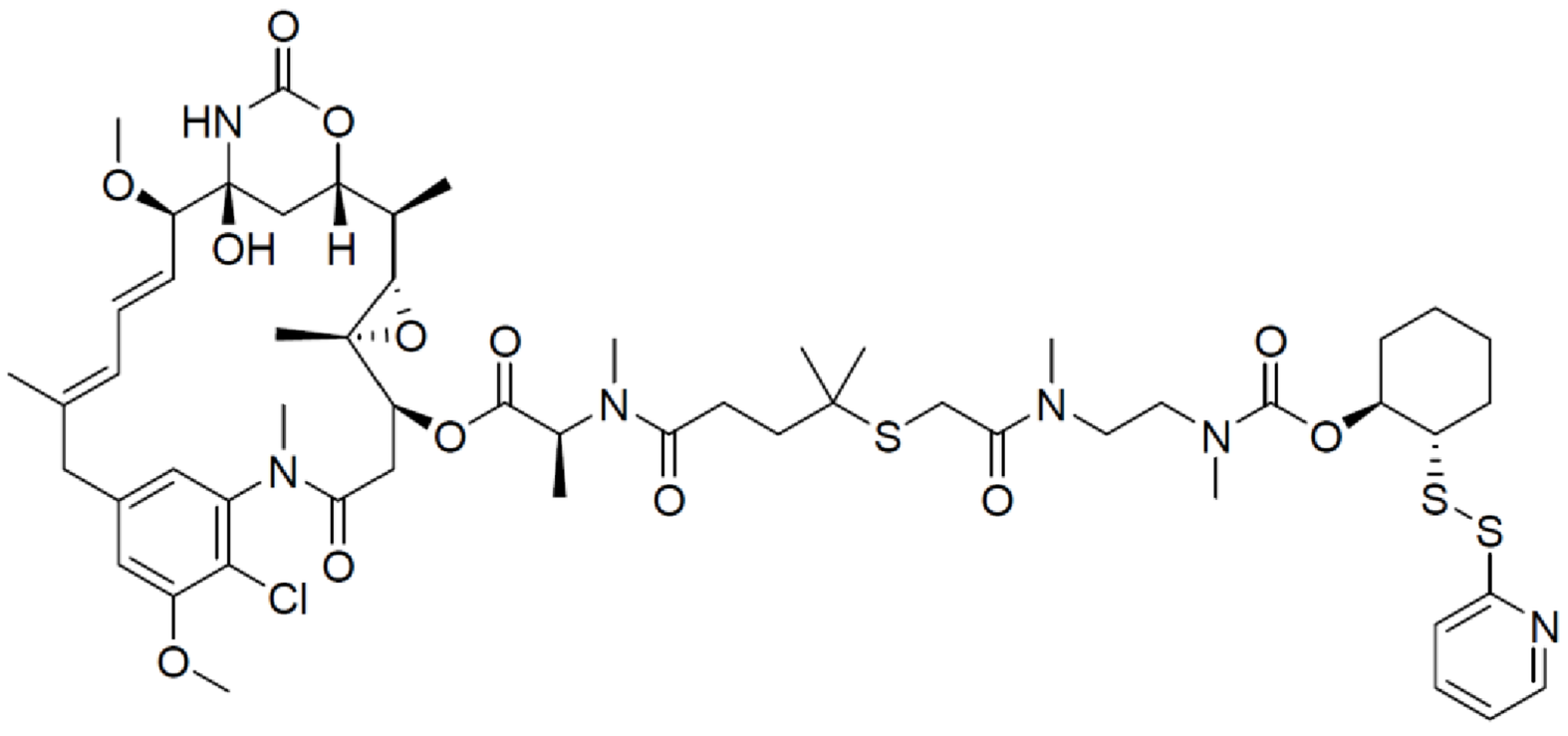


將 25 mg 之 N-(4-((2-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-氯-1⁴-羥基-8⁵,14-二甲氧基-3³,2,7,10-四甲基-1²,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(0.027 mmol)及 40 mg 之 N1-((3-甲氧苯基)二苯甲基)-N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.11 mmol，4 eq)溶解於二噁烷(1 mL)中。在 3 h 之後，反應似乎在 LC/MS 上完成。添

加 0.05 mL TFA 且將混合物裝載至 15.5 g C18Aq 管柱上並經由標準 5-100% B 梯度(A：含 0.05% TFA 之水；B：含 0.05% TFA 之 ACN)純化。將含有產物之級分凍乾以得到 22 mg 產物(75%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：98%。滯留時間：2.25 min (方法 F)。LCMS: 908.4 MH^+。

【0238】

步驟 2. (S)-2,5,9,9,13,14-六甲基-1,6,12-三側氧基-1-(((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己基)氧基)-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸 ($1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R$)-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將(S)-5,9,9,13,14-五甲基-6,12-二側氧基-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸($1^4S,1^6S,3^2S,3^3S,2R,4S,10E,12E,14R$)-$8^6$-氯-$1^4$-羥基-$8^5$,14-二甲氧基-$3^3$,2,7,10-四甲基-$1^2$,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(15 mg，0.016 mmol)於 DMF (0.2 mL)中之溶液添加至固體碳酸 4-硝基苯酯((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己酯)(6.6 mg，0.018 mmol)中。將催化性 HOAt 及 DIEA (10 mL，0.057 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪

拌 3 小時。將溶液用乙酸(10 mL)中和且施加至逆相管柱(RediSEP C18 (15.5g))並用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離以得到 16 mg (82%產率)之標題產物。254 nm 處之 HPLC 純度：97%。滯留時間：3.36 min (方法 F)。LCMS: 1175.5 MH^+。

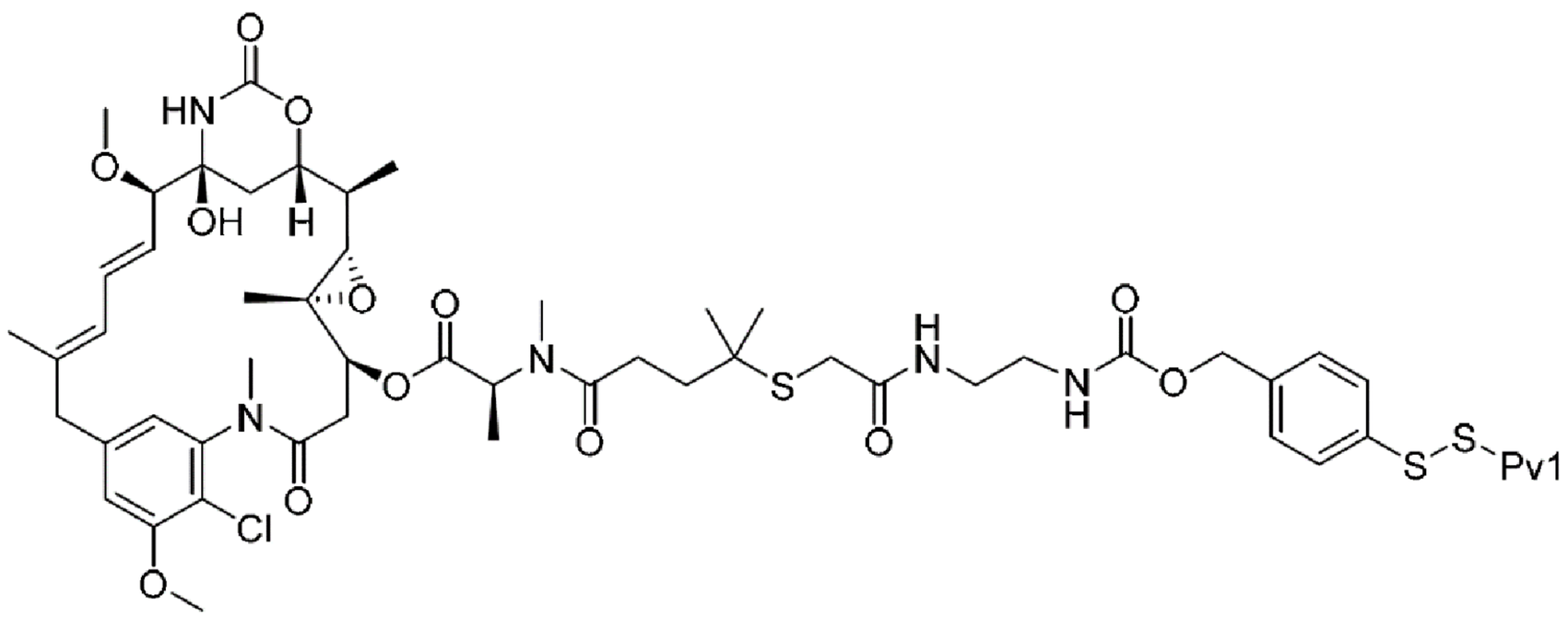
【0239】

步驟 3.合成化合物 15

將(S)-2,5,9,9,13,14-六甲基-1,6,12-三側氧基-1-(((1S,2S)-2-(吡啶-2-基二硫烷基)環己基)氧基)-8-硫雜-2,5,13-三氮雜十五烷-15-酸(1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-氯-1⁴-羥基-8⁵,14-二甲氧基-3³,2,7,10-四甲基-1²,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(16 mg，0.014 mmol)之溶液及 Pv1 肽(52 mg，0.015 mmol)溶解於 DMF (0.28 mL)中且用三乙胺(0.008 mL)處理。在 30 分鐘之後，將反應混合物直接裝載至 RediSEP C8 (15.5 g)管柱上且用含 TFA (0.05%)之乙腈(35%至 60%)/水之梯度溶離以得到 32 mg (44%產率)之標題化合物。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：6.86 min (方法 G)。LCMS: 2172.0 $(M+2H)/2^+$, 1448.4 $(M+3H)/3^+$。

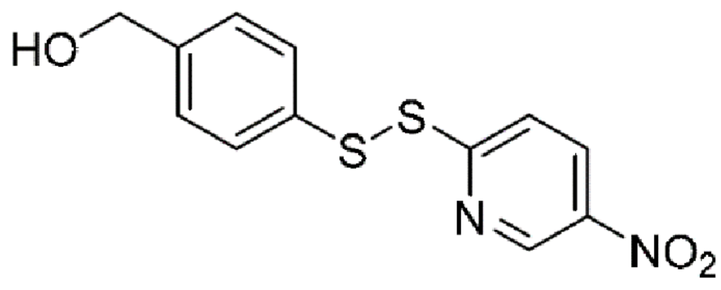
【0240】

實例 16.合成化合物 16



【0241】

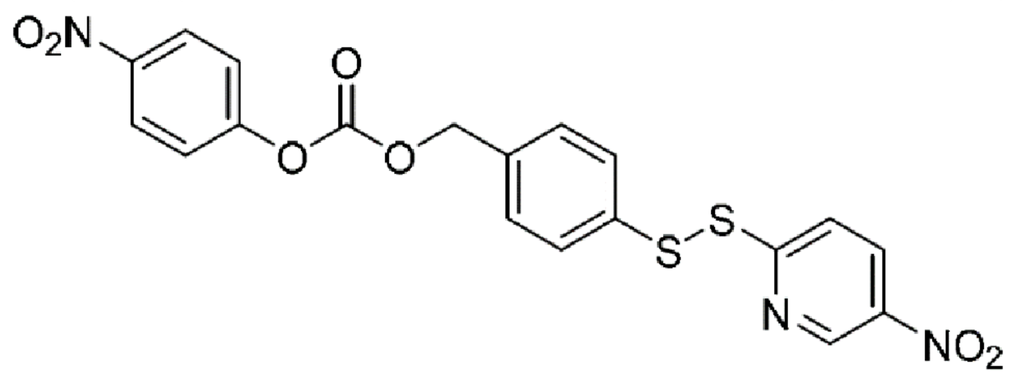
步驟 1. (4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯基)甲醇



將(4-巯基苯基)甲醇(0.74 g，4.83 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液用 5-硝基-2-((4-硝基苯基)二硫烷基)吡啶(1.0 g，3.23 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 2 小時，且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 DCM 中且施加至 RediSep 矽膠管柱並用乙酸乙酯(10%至 60%)/己烷之梯度溶離以得到產物(0.499 g，52%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：90%。滯留時間：2.72 min (方法 F)。MS 資料, 295.1 $(M+H)^+$。^{1}HNMR(DMSO-d_6) d 9.18 (s, 1H), 8.58 (d of d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.24 (t, 1H)及 4.47 (d, 2H)。

【0242】

步驟 2.碳酸 4-硝苯酯(4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯甲酯)

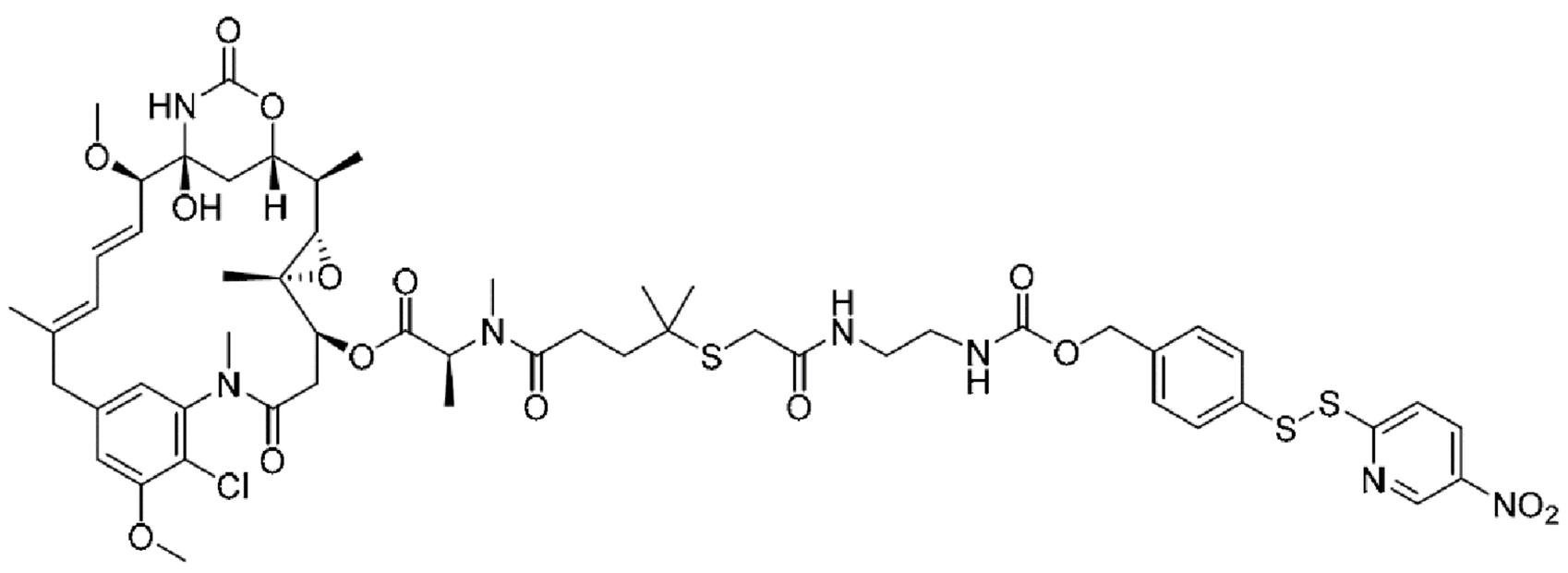


將氯甲酸 4-硝基苯酯(255 mg，1.26 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液在冰浴上冷卻且歷經約 15 分鐘，用所添加之(4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯基)甲醇(220 mg，0.748 mmol)、三乙胺(0.7 mL，5.03 mmol)及 4-二甲基胺基吡啶(45 mg，0.368 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液處理。移除冰浴，且將溶液在室溫下攪拌一小時並儲存於冷凍器中隔夜。在真空中蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DCM 中，施加至 RediSep 矽膠管柱(12 g)並用乙酸

乙酯(2%至 100%)/己烷之梯度溶離。將產物藉由 RediSep C18 筒柱(50 g)上之反相層析進一步純化，用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離，以得到產物，55 mg (16%)。254 nm 處之 HPLC 純度：＞99%。滯留時間：3.77 min (方法 F)。MS 資料, 460.7 $(M+H)^+$。^{1}HNMR($CDCl_3$) d 9.29 (d, 1H), 8.39 (d of d, 1H), 8.28 (d of d, 2H), 7.83 (d of d, 1H), 7.55 (d of d, 2H), 7.44 (d of d), 7.36 (d of d, 2H)及 5.26 (d, 2H)。

【0243】

步驟 3. (S)-11,11,15,16-四甲基-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯基)-3,8,14-三側氧基-2-氧雜-10-硫雜-4,7,15-三氮雜十七烷-17-酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



將 N-(4-((2-((2-胺乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯(15 mg，0.017 mmol；實例 10，步驟 2)於 DMF (1 mL)中之溶液添加至固體碳酸 4-硝基苯酯(4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯甲酯) (26 mg，0.0566

mmol)中。將催化性 HOAt 及 DIEA (10 mL，0.057 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌 3 小時。將溶液用乙酸(7 mL，0.122 mmol)中和且施加至逆相管柱(RediSEP C18 (15.5 g))並用含乙酸(0.05%)之乙腈(30%至 95%)/水之梯度溶離。使用作為溶離劑之甲醇(0.2%至 6%)/DCM 之梯度，在矽膠管柱(RediSep (4 g))上進行進一步純化，得到標題產物(10.3 mg，50%產率)。254 nm 處之 HPLC 純度：＞99%。滯留時間：3.16 min (方法 F)。MS 資料, 1182.3 $(M+H-H_2O)^+$, 1201.3 $(M+H)^+$, 1222.3 $(M+Na)^+$。

【0244】

步驟 4.合成化合物 16

將(S)-11,11,15,16-四甲基-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)二硫烷基)苯基)-3,8,14-三側氧基-2-氧雜-10-硫雜-4,7,15-三氮雜十七烷-17-酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯(10.3 mg，0.00857 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液用碳酸氫鈉(1.8 mg，0.0214 mmol)及水(50 mL)處理。將所得溶液用肽、Pv1 (31.5 mg，0.0899 mmol)處理且在室溫下攪拌 3 小時，接著施加至逆相管柱(RediSep C18 (15.5 g))並用含乙酸銨(10 mM)之乙腈(30%至 70%)/水之梯度溶離。將級分合併、冷凍且凍乾，以得到呈白色固體狀之產物，18.7 mg (50%)。254 nm 處之 HPLC 純度：99%。滯留時間：6.63 min (方法 G)。MS 資料, 2162.4 $(M+2H)/2^+$, 1441.8 $(M+3H)/3^+$, 1082.6 $(M+4H)/4^+$, 1435.7 $(M+3H-H_2O)/3^+$。

【0245】

實例 A.生長延遲分析

在含有 10% FBS 之生長培養基中，將細胞接種於 96 孔黑色壁透明底盤(Griener)中，以 2500 個細胞/孔接種 DLD-1 WT 細胞，以 5000 個細胞/孔接種 FaDu 及 HeLa 細胞，且以 3000 個細胞/孔接種 HCT116。在返回至 37℃、5% CO_2 培育箱之前，使細胞在室溫下黏附 60 分鐘。在 24 小時之後，移除培養基且經含有不同藥物濃度之新鮮生長培養基置換。一式三份地添加各藥物濃度。未經藥物處理之對照物僅含有生長培養基。使細胞返回至培育箱。在添加藥物後九十六小時，將細胞用 4%多聚甲醛固定 20 分鐘且用 1 μg/mL 之 Hoechst 染色。盤在 Cytation 5 自動成像器(BioTek)上成像且使用 CellProfiler (http://cellprofiler.org)計數細胞。計算細胞生長延遲百分比且使用 GraphPad Prism 繪製資料。

表 5：生長延遲分析資料

實例	DLD-1 (IC_{50}, nM)	HCT116 (IC_{50}, nM)	FaDu (IC_{50}, nM)	HeLa (IC_{50}, nM)
R^2SH-1 (參見表 2)	9.8	4.3	2.8	2.6
R^2SH-2 (參見表 2)	0.45	0.20	0.13	0.02
1	60.5	21.8	10.4	7.4
2	114	21.1	15.4	8.0
3	45.1	19.3	10.1	6.9
4	11.7	2.5	1.4	0.85
5	9.4	2.7	2.3	0.95
6	8.3	3.3	5.2	1.8
7	NC*	3.4	4.6	2.0
8	9.8	3.0	3.4	1.6

NC* =未計算

【0246】

實例 B：對活體外微管蛋白聚合之影響

進行基於螢光之微管蛋白聚合分析(細胞骨架目錄號 BK011P)以定量未結合之 DM4 及化合物 5 對活體外微管蛋白聚合之影響。將 DM4 及化合物 5 製備為含 10 mM 儲備液之 DMSO，接著在超純蒸餾水中以 10×稀釋至

200、50 及 5 μM，最終 DMSO 濃度為 0.2%。將套組試劑快速解凍，接著在冰上保持冷卻以防止提前聚合。藉由將經純化豬腦微管蛋白、GTP 及甘油緩衝液全部混合在 1×套組緩衝液中在冰上製備微管蛋白反應混合物，最終濃度為 2 mg/mL 微管蛋白、1 mM GTP 及 15%甘油。在 37℃下，將 5 μL 之 DM4、化合物 5 或 DMSO 對照物添加至預溫熱的黑色半孔反應盤中不超過 1 分鐘，以升溫但不允許蒸發。將 50 μL 之微管蛋白反應混合物快速添加至各孔且立即置放於預溫熱的 Cytation 5 成像讀取器(BioTek)中。在 37℃下，在 360 激發/450 發射下進行動力學讀取持續 2 小時，每 2.5 分鐘進行一次讀取以追蹤由於螢光報導子在聚合發生時併入至微管中而引起的螢光增強。

【0247】 圖 1 展示在 0.5 μM、5 μM 及 20 μM 下游離 DM4 及化合物 5 對活體外 β-微管蛋白聚合(就相對螢光單位而言)之影響的曲線圖。

【0248】

實例 C：結合物結合之動力學分析

使用 Biacore S200 儀器進行結合實驗。用含 1 M NaCl 之 50 mM NaOH 調節具有預先固定之抗生蛋白鏈菌素之系列 S 感測器晶片。衍生自 HeLa 細胞之經生物素標記之人類微管蛋白在 HBS-P+緩衝液中以 10 μl/min 之流速以 125 μg/mL 之濃度固定至感測器晶片。將最終 3000 RU (反應單位)之蛋白質直接固定至晶片。在微管蛋白固定之後，將感測器晶片用 50%異丙醇、50 mM NaOH 及 1 M NaCl 洗滌，且隨後使其在分析緩衝液中平衡 4 小時。抗生蛋白鏈菌素-生物素捕獲空白組(參考 FC)用於監測非特異性結合。

【0249】 為收集動力學結合資料，將稀釋於分析緩衝液中之化合物 5

以範圍介於 100 μM 至 0.048 μM 及 50 μM 至 0.024 μM 之濃度，以 60 μL/分鐘之流速且在 25℃之溫度下注射於流通槽上。允許複合物解離 60 秒。即時監測化合物與微管蛋白之結合以獲得結合(Ka)及解離(Koff)速率。藉由穩態動力學計算親和力常數(KD)。

【0250】 圖 2 描繪活體外結合至 β-微管蛋白之化合物 5 之動力學分析，如由 Biacore 表面電漿子共振所測定。化合物 5 能夠以與游離 DM4 類似的 KD (3.55 μM)及相對於游離 DM4 更慢的結合/解離速率結合至 β-微管蛋白。

【0251】

實例 D：化合物 5 在小鼠結腸直腸癌模型中之療效

六週大的雌性無胸腺裸 *Foxn*^{nu} 小鼠係獲自 Taconic Labs (Cat# NCRNU-F)且在一次性籠框系統中之 Alpha-Dri 墊料上每籠圈養 5 隻。將衍生自結腸直腸癌之人類 HCT116 細胞在不含酚紅之基質膠中以 1:1 稀釋且以 2.5×10^6 個細胞/100 μL 之密度皮下植入至各小鼠之左側腹中。當異種移植物達至 100-200 mm^3 之平均體積時，將小鼠隨機分為多組且如下表中所詳述進行處理。向小鼠投與腹膜內(IP)劑量之媒劑或 0.21、0.29、0.35、0.42 微莫耳/公斤化合物 5(等效於 1.1、1.4、1.7 或 2 mg/kg 化合物 5)或 0.42 微莫耳/公斤未結合之 DM4 (等效於 0.33 mg/kg 未結合之 DM4)。劑量係藉由將 0.1 mg/μL 含 DMSO 儲備液之 5%甘露糖醇稀釋於檸檬酸鹽緩衝液中來製備且以第二劑量與第三劑量之間的兩天間隔，以 12 mL/kg 之體積(300 μL/25 g 小鼠)進行 QDX4 投與。異種移植腫瘤係藉由測徑規量測且體積係使用橢球體積等式計算：體積=$\pi/6\times$(長度)$\times$(寬度)^2。在腫瘤體積評定的同時量測動物之體重。由於死亡、腫瘤大小超過 2000 mm^3 或體重減輕＞

20%，自研究移除動物。卡本-麥爾分析(Kaplan-Meier analysis)用於基於死亡或自研究移除來評估存活率。

【0252】 圖 3A 展示給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之平均腫瘤體積之曲線圖。

【0253】 圖 3B 展示給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之體重相對於第 0 天的百分比變化。

【0254】 圖 4 描繪給藥有 DM4 或化合物 5 之攜帶 HCT116 結腸直腸側面腫瘤的裸小鼠之卡普蘭-邁耶曲線圖。由於死亡、腫瘤大小超過 2000 mm^3 或由於體重減輕超過 20%，自研究移除動物。在給藥後期間，游離 DM4 誘導一半 DM4 組之動物自發死亡。如圖 4 中所展示，化合物 5 在活體內安全地遞送一定量之 DM4，否則當作為游離 DM4 給藥時會導致全身毒性及死亡。

【0255】

實例 E：化合物 6 對小鼠肺癌模型中之肺轉移的影響

將衍生自小鼠乳癌且經近紅外螢光蛋白(iRFP)轉染之小鼠 4T1-iRFP 癌細胞在 37℃下在 5% CO_2 之潮濕氛圍中培養為單層。使細胞在植入前一至三天傳代且按需要每 2-3 天置換培養基以維持細胞成活力。細胞不允許超過 80%匯合。在植入當天，以胰蛋白酶處理細胞，用完全培養基洗滌且藉由以 1200 rpm 離心 5 分鐘粒化。傾析上清液，且用無菌 PBS 洗滌細胞三次並藉由離心粒化。在最終離心期間，使用台盼藍排除法(trypan blue exclusion)測定成活力。使細胞再懸浮於最終濃度為 5×10^5 個細胞/100 μL 之無菌 PBS 中。用 27 號針頭將細胞抽取至無菌 1cc 結核菌素注射器中。移除氣泡，且將過量細胞混合物排回至錐形管中，在各注射器中留下 100

μL 之注射體積。將 100 μL 之細胞直接注射至六週齡雌性無胸腺裸 $Foxn^{nu}$ 小鼠(Taconic Labs Cat# NCRNU-F)之內側尾部靜脈中。

【0256】 在細胞注射後三天，向小鼠每天一次投與腹膜內劑量之媒劑或 2.5 mg/kg 化合物 6 持續 2 天，隨後 2 天不治療，隨後投與單一劑量之化合物 6，總共三劑化合物 6。在注射後十一天，對小鼠進行安樂死，且移除肺部，以供使用 LI-COR PEARL Trilogy 小動物成像器成像以視覺化且定量肺轉移且評估化合物對腫瘤生長之影響。

【0257】 圖 5A 描繪經由尾部靜脈注射接種有 4T1-RFP 螢光細胞的裸小鼠之腹部視圖及所提取肺部且在接種後 11 天並在 3 劑媒劑或化合物 6 之後成像。

【0258】 圖 5B 描繪在 3 劑媒劑或化合物 6 之後來自接種 4T1-RFP 之小鼠之所提取肺部的螢光信號之圖示。

【0259】 除本文所描述之彼等修改以外，根據前述描述，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言為顯而易見的。此類修改亦意欲處於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻以全文引用之方式併入本文中，包括(但不限於)所有專利、專利申請案及公開案。

【序列表】

<110> 美商斯布雷克薩三號公司(Cybrexa 3, Inc.)

<120> 作爲治療劑之微管靶向藥劑之肽結合物

<130> 43236-0008001

<150> 62/872,638
<151> 2019-07-10

<150> 63/041,324
<151> 2020-06-19

<160> 311

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly
20 25

<210> 2
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 2

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Cys Gly
35

<210> 3
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化

<400> 4

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys
35

<210> 6
<211> 39
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：pH敏感性膜多肽

<400> 6

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 7

<211> 35
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 7

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 8
<211> 36
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 8

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 9
<211> 35
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 9

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 10
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 12
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 13
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 15
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 16
<211> 36
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 17
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 19
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 20
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 21
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 22
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 23
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 24
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 25
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 26
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26

Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 27
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 28
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 29
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 29

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 30
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 31
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 32

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 33
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Cys Thr
35

<210> 34
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 35
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 36
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 37
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 38
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 40
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 41
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 42
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 44
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 45
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 45

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 46
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 47
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 47

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 48
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 48

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu
20

<210> 49
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 50
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 51
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 51

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 52
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 52

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 53
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 53

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 54
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 54

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 55
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 55

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 56
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 56

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 57
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 58
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 59
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 60
<211> 36
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 61
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 62
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 63
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 64
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 65
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 66
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66

Ala Cys Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 67
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 68
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 69
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 70
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 71
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly

20 25 30

<210> 72
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 73
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 75
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 77
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 78
<211> 36
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 78

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu
20

<210> 81
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 83
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 83

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 84
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 85
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 86
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 87
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 88

<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 89
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 90
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 91
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Trp
20

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp
20

<210> 93
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp

1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 94
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 95
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 96
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 97
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 98

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 99
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 100
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 101
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 102
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 103
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 104
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 105
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 106
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 107
<211> 38
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 108
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 109
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 109

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 110
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 111
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 112
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 113
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 114
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 115
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 116
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 117
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 118
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 119
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 120
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 121
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 122
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 123

<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 124
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 125
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 126
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 127
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 128
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 129
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 131
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val
20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 132
<211> 38
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 133
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 134
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 135
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 136
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 137
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 138
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 139
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 139

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 140
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 140

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 141
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 141

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 142
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 142

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 143
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 143

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 144
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 144

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 145
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 145

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 146
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 146

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 147
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 147

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 148
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 148

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 149
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 149

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 150
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 150

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 151

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 151

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 152
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 152

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 153

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 153

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 154
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 154

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 155
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 156
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 156

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 157
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 158
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 158

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 159
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 159

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 160
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 160

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 161
<211> 37
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 161

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 162
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 162

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 163
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 163

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 164
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 164

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 165
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 165

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 166
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 166

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 167
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 167

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 168
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 168

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 169
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 169

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 170
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 170

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 171
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 171

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 172
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 172

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp

1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 173
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 173

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 174
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 174

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 175
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 175

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 176
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 176

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 177

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 177

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 178
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 178

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 179
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 179

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 180
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 180

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 181
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 181

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 182
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 182

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 183
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 183

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 184
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 184

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 185
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 185

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 186
<211> 38
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 186

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 187
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 187

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 188
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 188

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 189
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 189

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 190
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 190

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 191
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 191

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 192
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 192

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 193
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 193

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 194
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 194

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 195
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 195

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 196
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 196

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 197
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 197

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 198
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 198

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 199
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 199

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 200
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 200

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 201
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 201

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 202

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 202

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 203

Glu Gly Thr Lys Cys Gly
1 5

<210> 204
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 204

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 205
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 205

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 206
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 206

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 207
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 207

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 208
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 208

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 209
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 209

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val
20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 210
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 210

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 211
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 211

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 212
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 212

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 213
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 213

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 214
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 214

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 215
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 215

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 216

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 216

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 217
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 217

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 218
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 218

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 219
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(玫瑰紅)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(鬼筆環肽)

<400> 219

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 220
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 220

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 221
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 221

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 222
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 222

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 223
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 223

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 224
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 224

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe
20

<210> 225
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 225

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 226
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 226

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 227
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 227

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 228
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 228

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 229
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 229

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 230
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 230

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 231
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 231
cctcttacct cagttaca 18

<210> 232
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 232
cctcttacct cagttaca 18

<210> 233
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 233
cctcttacct cagttaca 18

<210> 234
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 234
cctcttacct cagttaca 18

<210> 235
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 235
cctctgacct catttaca 18

<210> 236
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 236
cctcttacct cagttaca 18

<210> 237
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 237
cctctgacct catttaca 18

<210> 238
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> 肽核酸

<400> 238
cctcttacct cagttaca 18

<210> 239
<211> 38
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：pH敏感性膜多肽

<400> 239

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 240
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 240

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Trp Leu Phe Thr
1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 241

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 242
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 242

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 243
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 243

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 244
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 244

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 245
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 245

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 246
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 246

Ala Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 247
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 247

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 248
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 248

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 249
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 249

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 250
<211> 36

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 250

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 251
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 251

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys
20 25 30

Gly Thr

<210> 252
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 252

Ala Glu Asp Gln Asn Asp Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu
20 25 30

Cys Gly Thr
35

<210> 253
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 253

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 254
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 254

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 255

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 256

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 257
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 257

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys
35

<210> 258
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 258

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys
20 25 30

<210> 259
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 259

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys
20 25 30

<210> 260
<211> 36

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 260

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 261

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 262
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 262

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 263
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 263

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 264
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 264

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 265
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 265

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 266
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 266

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 267
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 267

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 268
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 268

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 269
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 269

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 270
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 270

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 271
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 271

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 272
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 272

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 273
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 273

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 274
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 274

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 275
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 275

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 276
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 276

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 277
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 277

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 278
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 278

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 279
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 279

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 280
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 280

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Thr
35

<210> 281
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 281

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Thr
35

<210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 282

Cys Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Asp Ala Asp Glu Thr
35

<210> 283
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 283

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 284
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 284

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 285
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 285

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Gly Thr
35

<210> 286
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 286

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 287
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 287

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Cys Gly
20 25 30

<210> 288
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 288

Ala Lys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys
20 25

<210> 289
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 289

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 290
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 290

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 291
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 291

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 292
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 292

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 293
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 293

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 294
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 294

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 295
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 295

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu
35

<210> 296
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 296

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 297
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 297

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe
20

<210> 298
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 298

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 299
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 299

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp
20

<210> 300
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 300

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Gln Ala Glu Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 301
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 301

Ala Ala Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 302
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 302

Ala Lys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 303
<211> 38
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 303

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly
35

<210> 304
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala, Asp 或 Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp 或 Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala 或 Trp

<220>
<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)
<223> Trp 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Thr 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Pro, Gly 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Leu, Asp 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Gly 或 Cys

<220>
<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)
<223> Gly 或 Cys

<400> 304

Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Gly
35

<210> 305
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 可能存在或可能不存在

<400> 305

Asp Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr Lys Gly Gly
35 40

<210> 306
<211> 38
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：野生型pH敏感性膜多肽

<400> 306

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly
35

<210> 307
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gly, Asp 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly, Asp 或 Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp 或 Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala 或 Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Trp 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Thr 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Pro, Gly 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Leu, Asp 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Gly 或 Cys

<400> 307

Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Gly
35

<210> 308
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> Lys、Cys或不存在

<400> 308

Asp Gly Gly Glu Gln Asn Asp Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu
20 25 30

Leu Val Asp Ala Asp Glu Gly Cys Thr Xaa Gly Gly
35 40

<210> 309
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽，其在CYS、肽之殘基37處經修飾，其中S-S-連接子連接至胺基-鬼筆環肽之氮

<400> 309

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 310
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用連接至2-胺基鬼筆環肽之S-S連接子修飾Cys殘基30，用連接至玫瑰紅之烷基連接子修飾Lys殘基29，且用COCH3基團修飾丙胺酸殘基1。

<400> 310

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Trp Leu Phe Thr
1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 311
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 311

Gly Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Leu Gly Leu Glu Gly Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Pro Leu Gly Leu Leu Glu Gly Leu Trp Leu Gly Leu Glu Leu Glu

20 25 30

Gly Asn

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

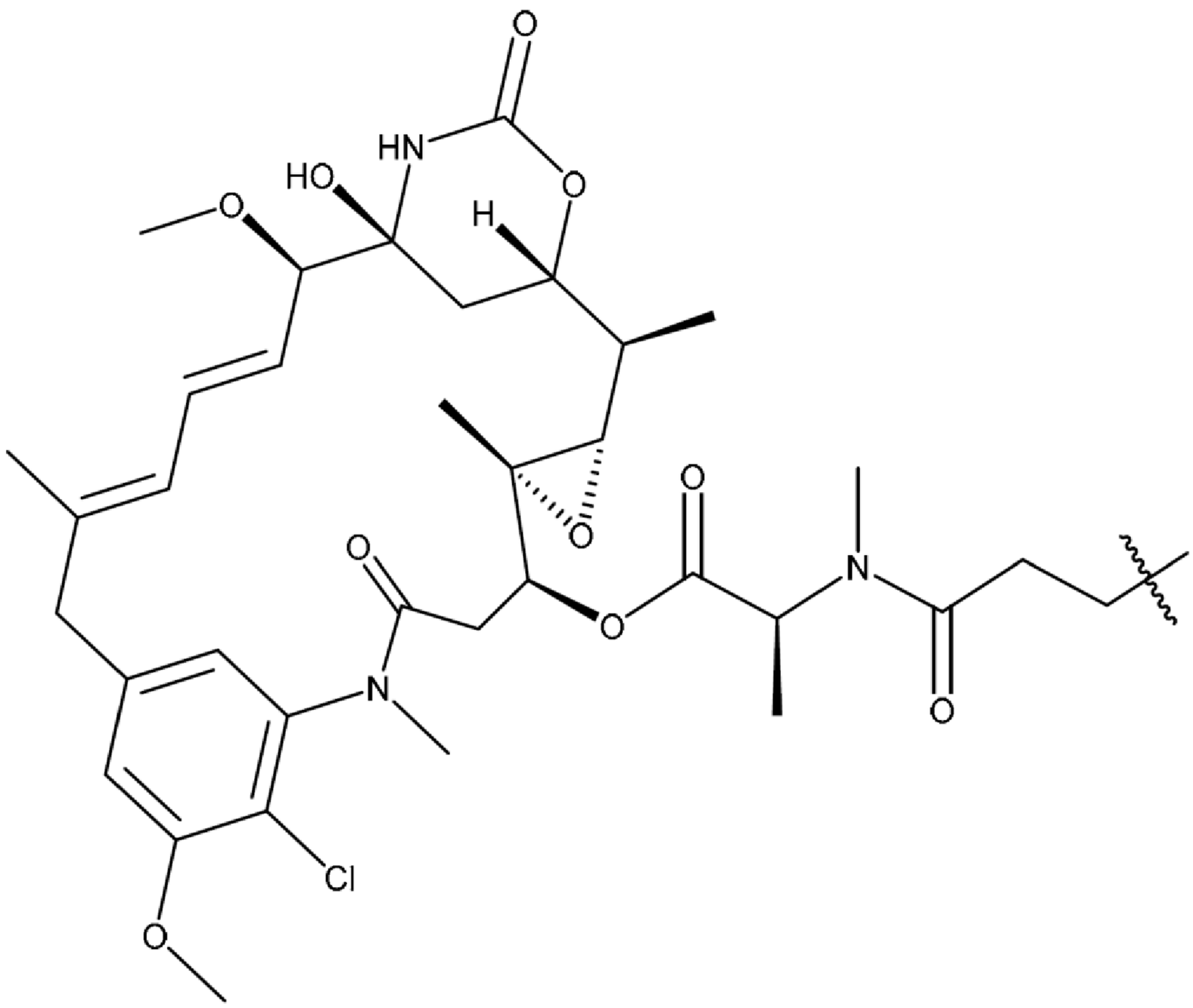
一種式(I)化合物：

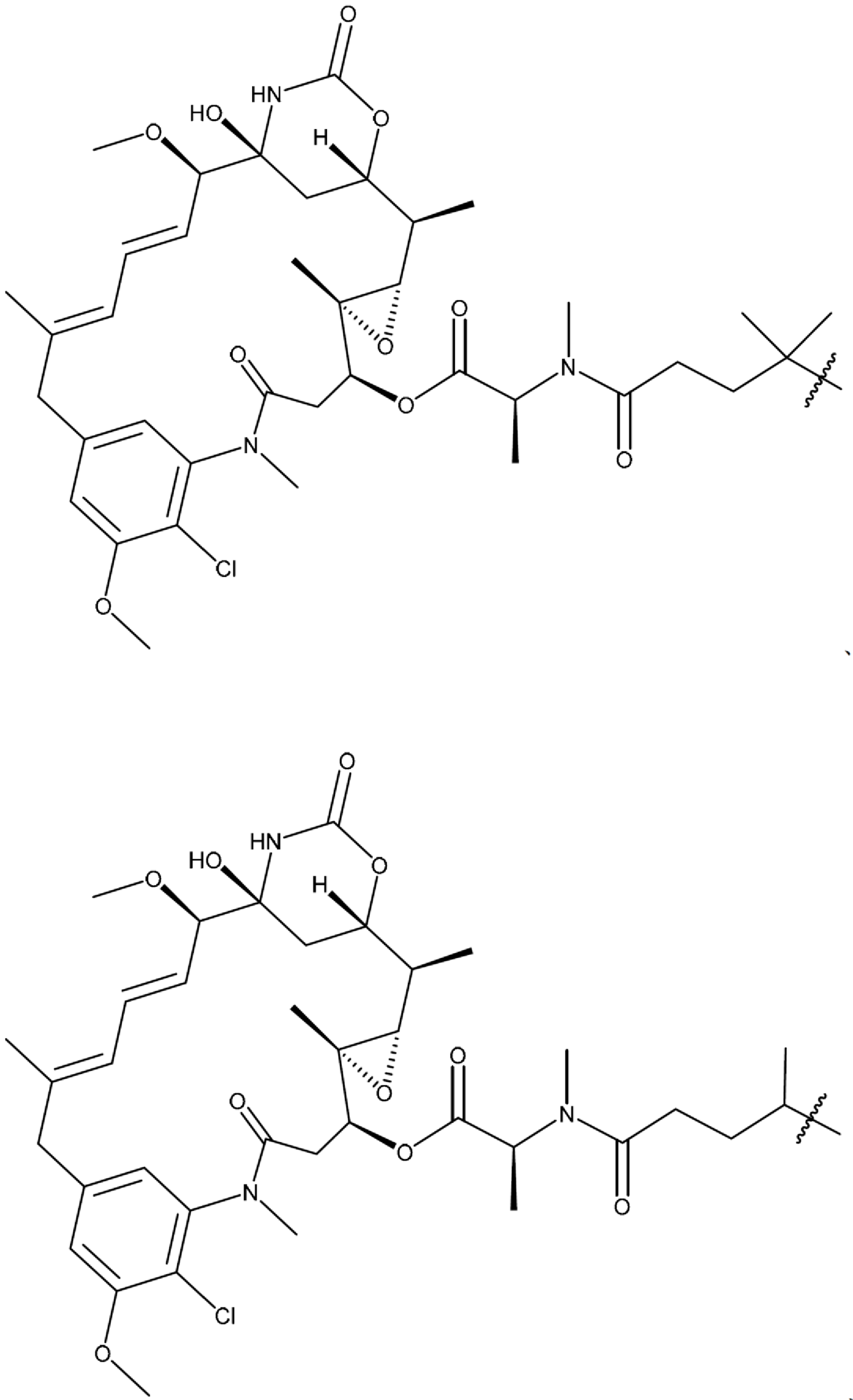
$$R^2—L—R^1 \quad (I)$$

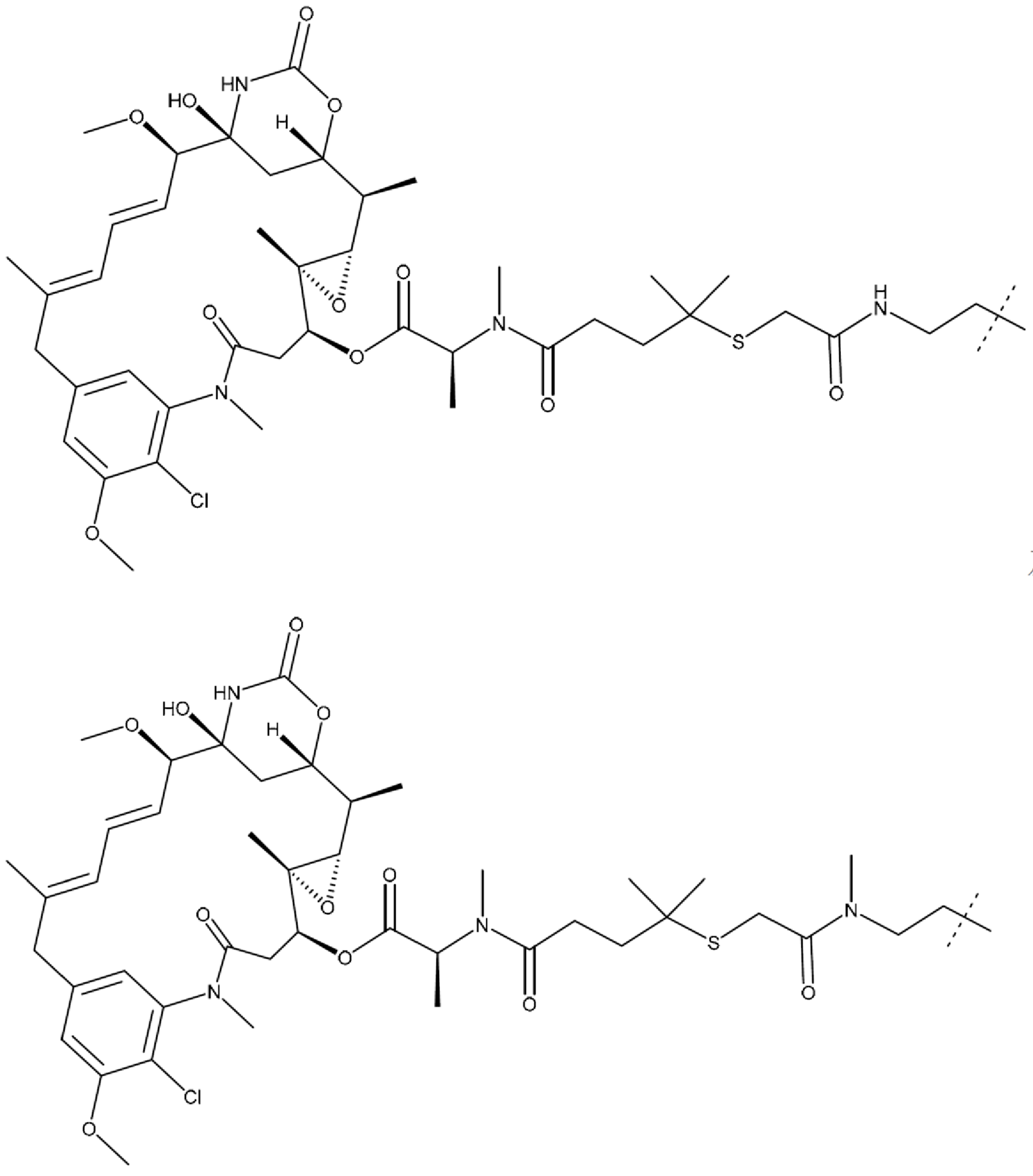
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為能夠選擇性地遞送 R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

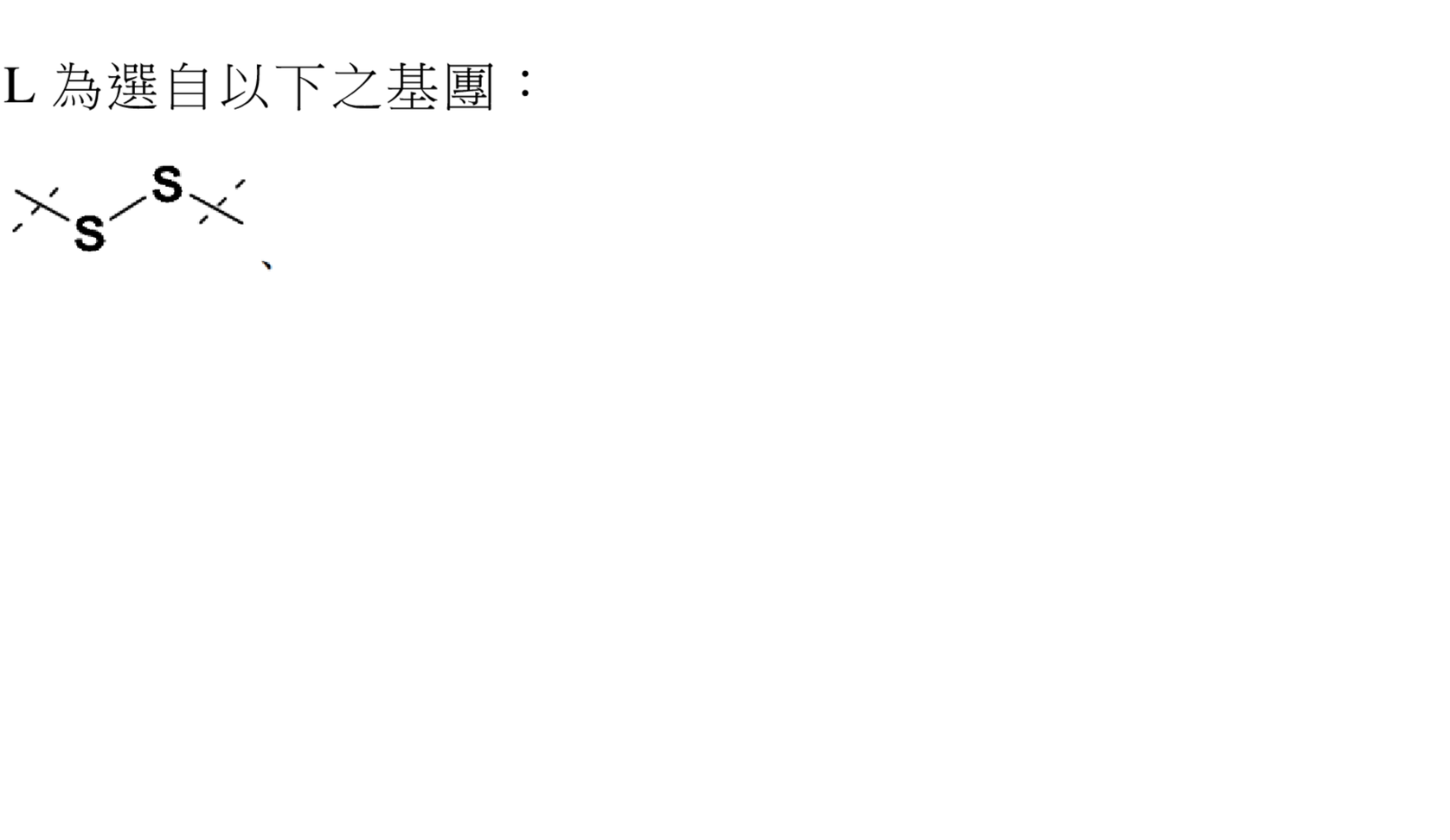
R^2 係選自由以下組成之群：




O
HN
HO
O
O
H
O
O
O
N
O
O
N
Cl
O
O
HN
HO
O
O
H
O
O
O
N
O
O
N
Cl
O



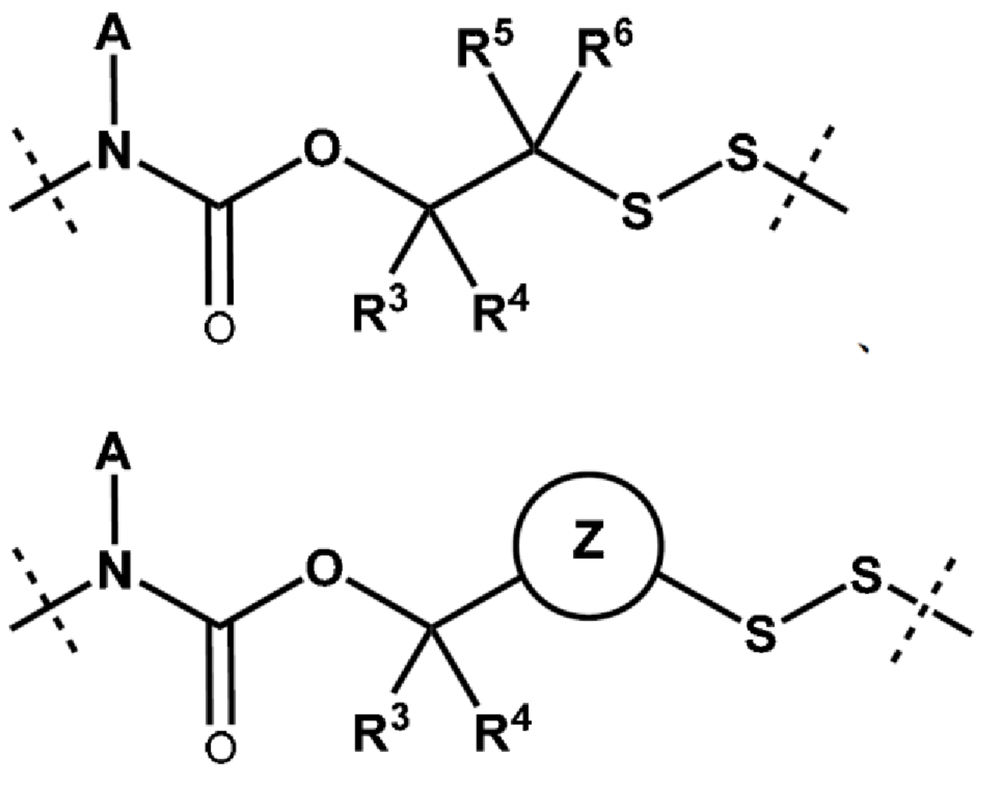
及

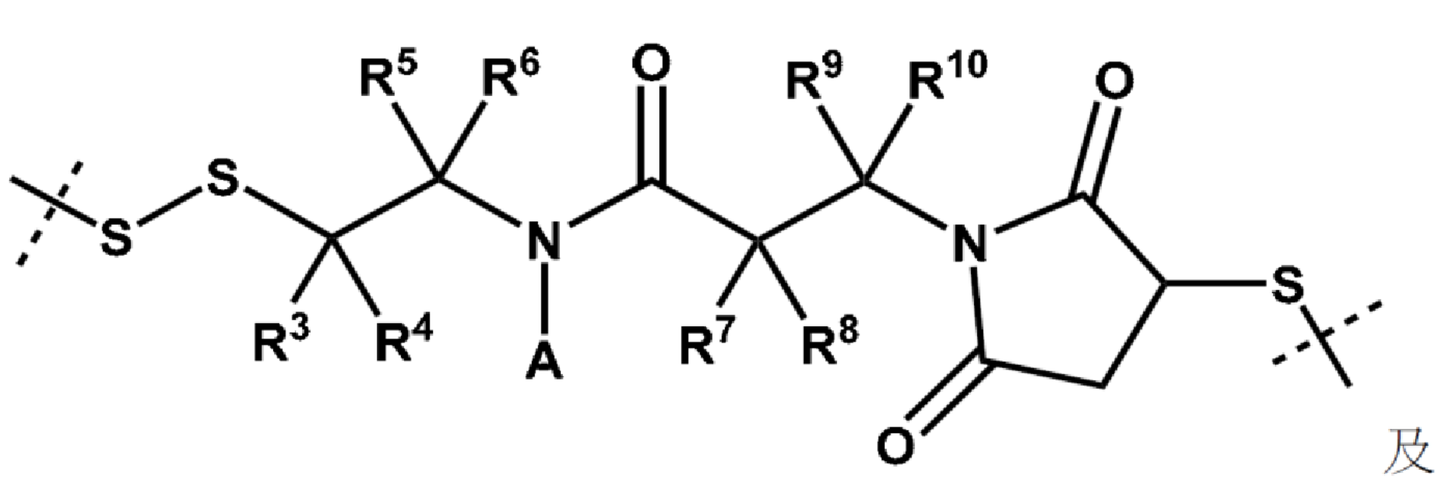


；

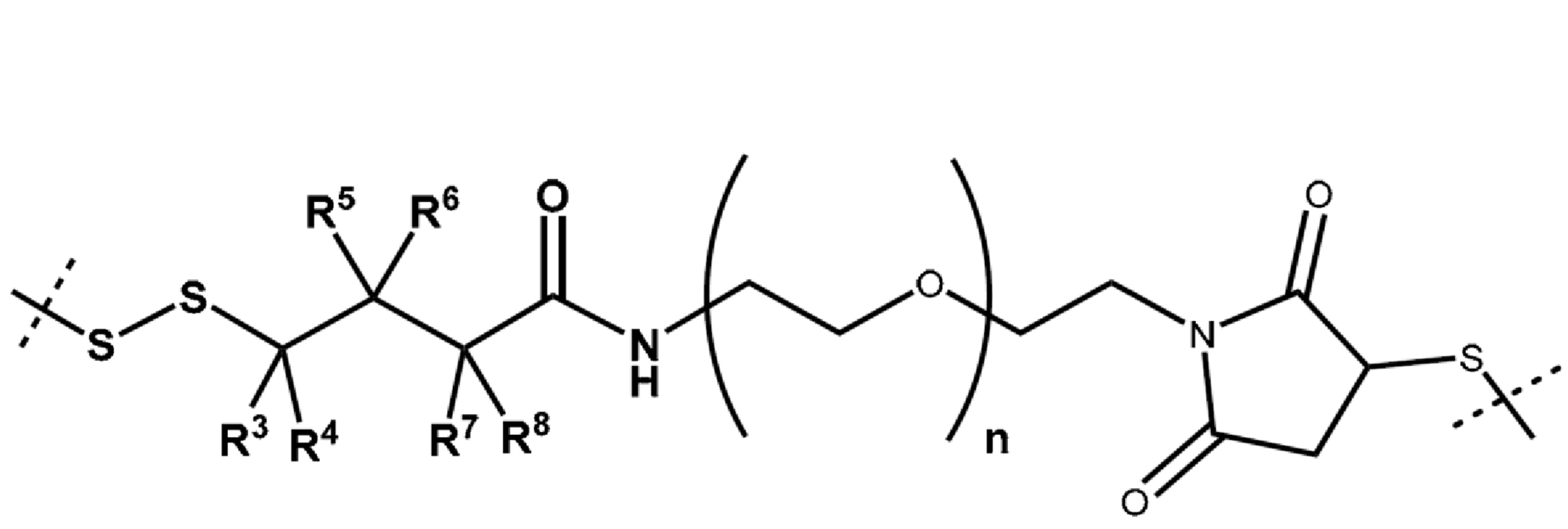
L 為選自以下之基團：

、





及



;

其中

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}各自獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$，其中該C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、

$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或4-14員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^5與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或4-14員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^4及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或4-14員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或4-14員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^8與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或4-14員雜

環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^9與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^8及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^9及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-14}環烷基或 4-14 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

Z 為C_{6-10}芳基或 5-10 員雜芳基；其中該 5-10 員雜芳基具有至少一個成環碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之成環雜原子，其中該C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、

$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

A為H或C_{1-4}烷基；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}各自獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OH、CN、NO_2及CO_2CH_3；其中該C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基各自視情況經OH、CN、NO_2或CO_2CH取代；及

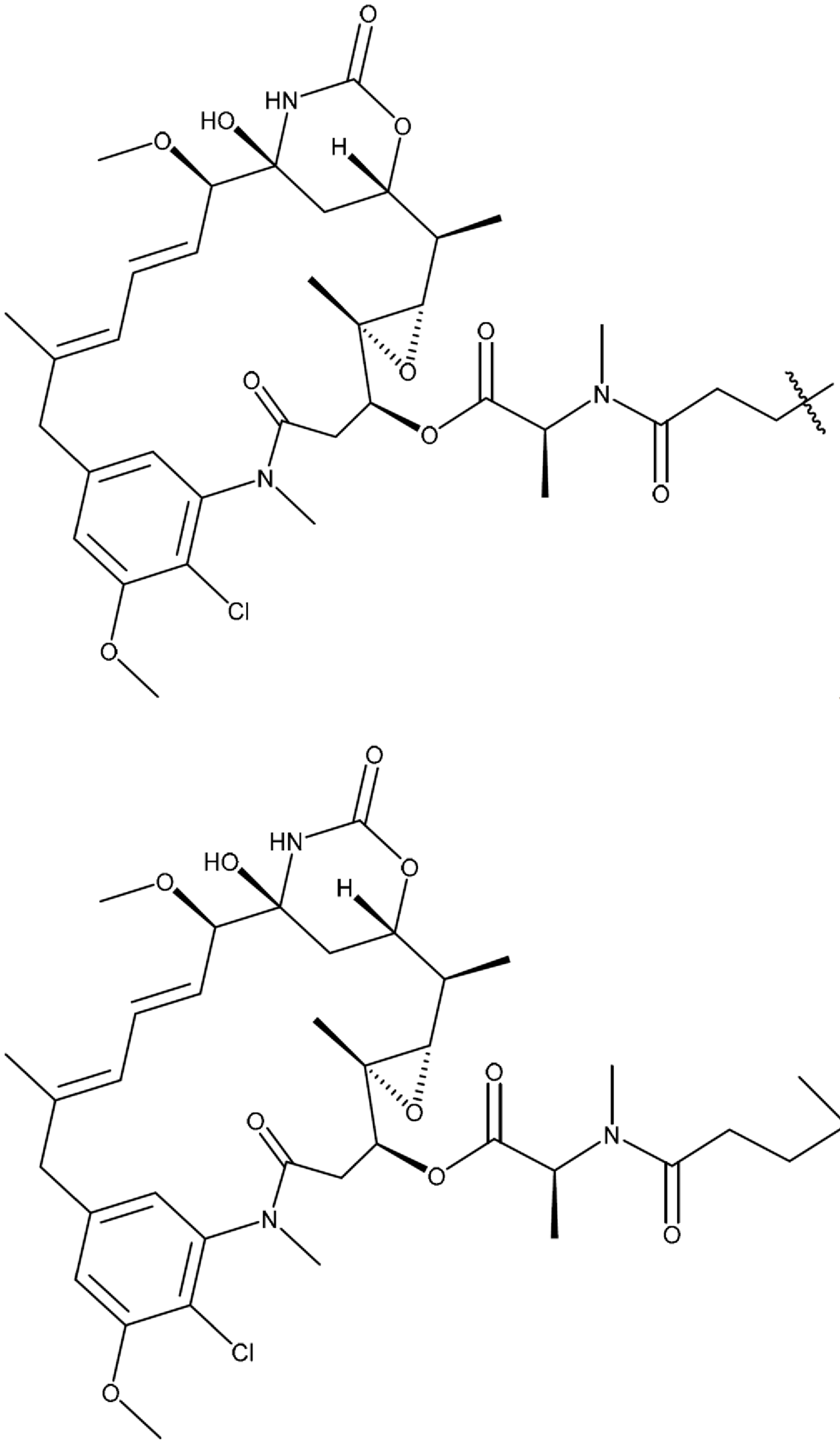
n為0、1或2。

【請求項2】

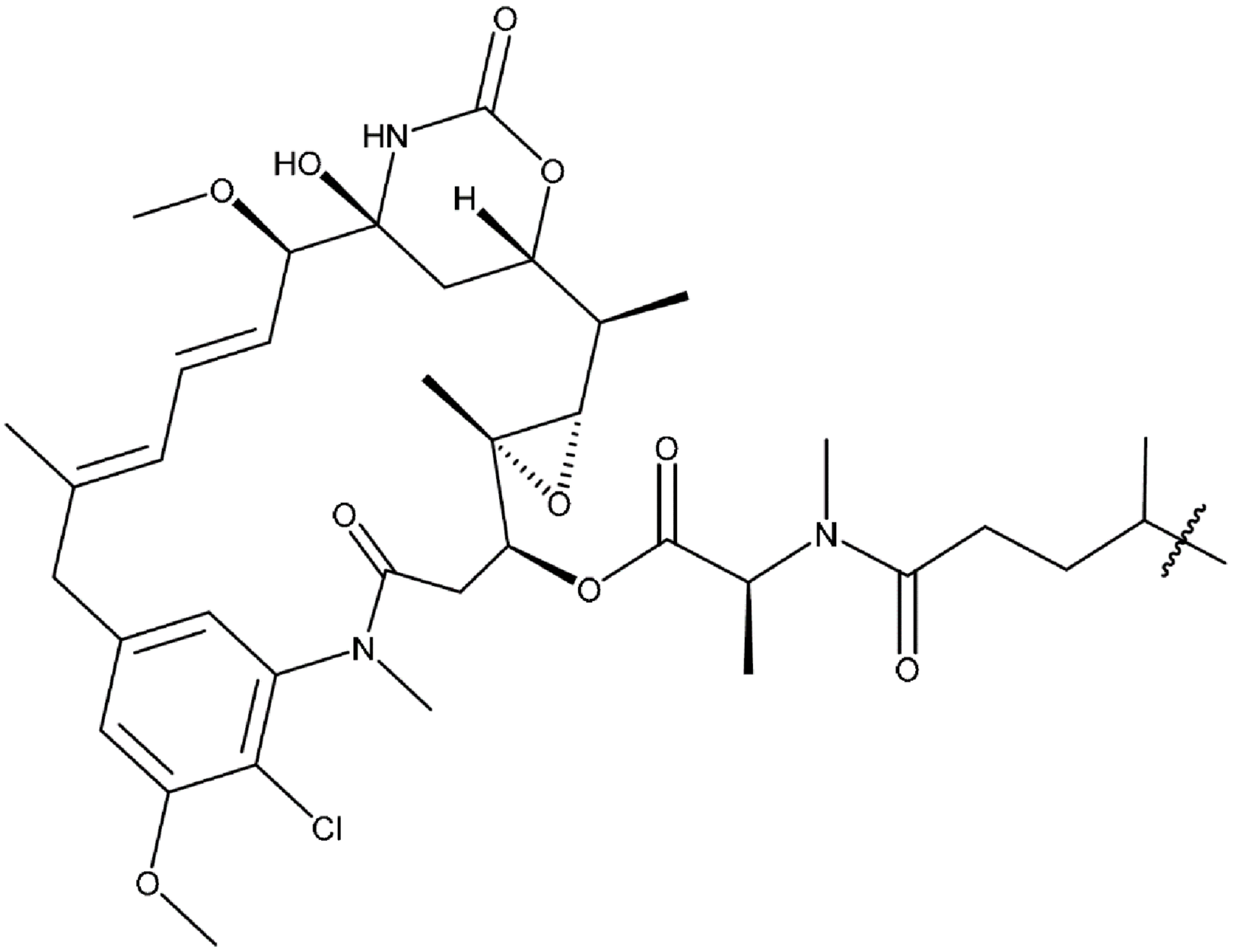
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為能夠選擇性地遞送R^2L-穿過具有酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽；

R^2係選自由以下組成之群：

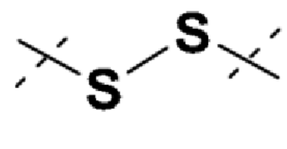


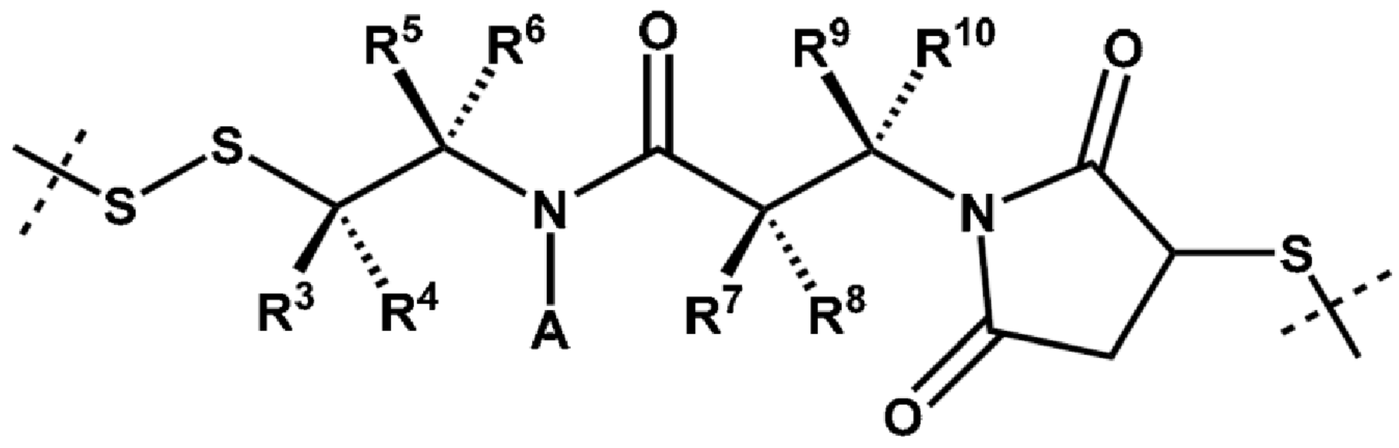
及



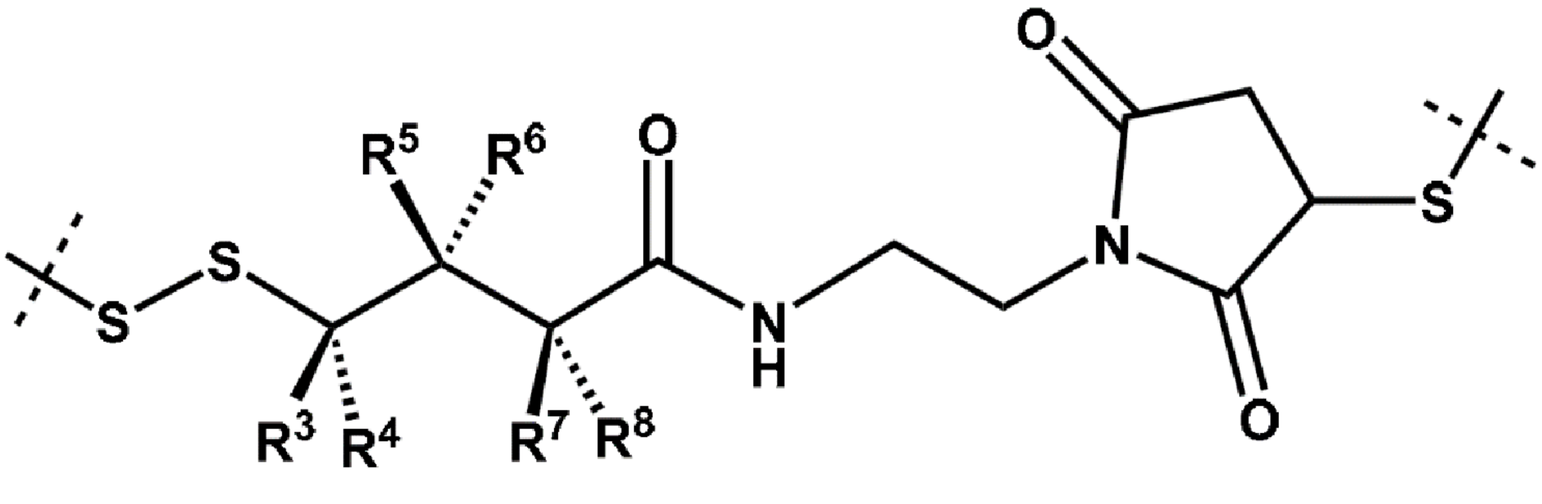
；

L 為選自以下之基團：





及



；其中

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}各自獨立地選自 H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、

$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$，其中該C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^3及R^5與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^4及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^8與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、

$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^7及R^9與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^8及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

或R^9及R^{10}與其所連接之碳原子一起形成C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$及$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$；

A為H或C_{1-4}烷基；及

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}各自獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OH、CN、NO_2及CO_2CH_3；其中該C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基各自視情況經OH、CN、NO_2或CO_2CH取代。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為能夠選擇性地遞送R^2L-穿過具有pH小於約6.0之酸性或缺氧外套膜之細胞膜的肽。

【請求項4】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含至少一種以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)，

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2；Pv2)，及

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；Pv3)；以及

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6；Pv6)；

其中 R^1 經由 R^1 之半胱胺酸殘基連接至 L。

【請求項 5】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含至少以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1；Pv1)。

【請求項 6】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含至少以下序列之肽：

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2；Pv2)。

【請求項 7】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含至少以下序列之肽：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3；

Pv3)。

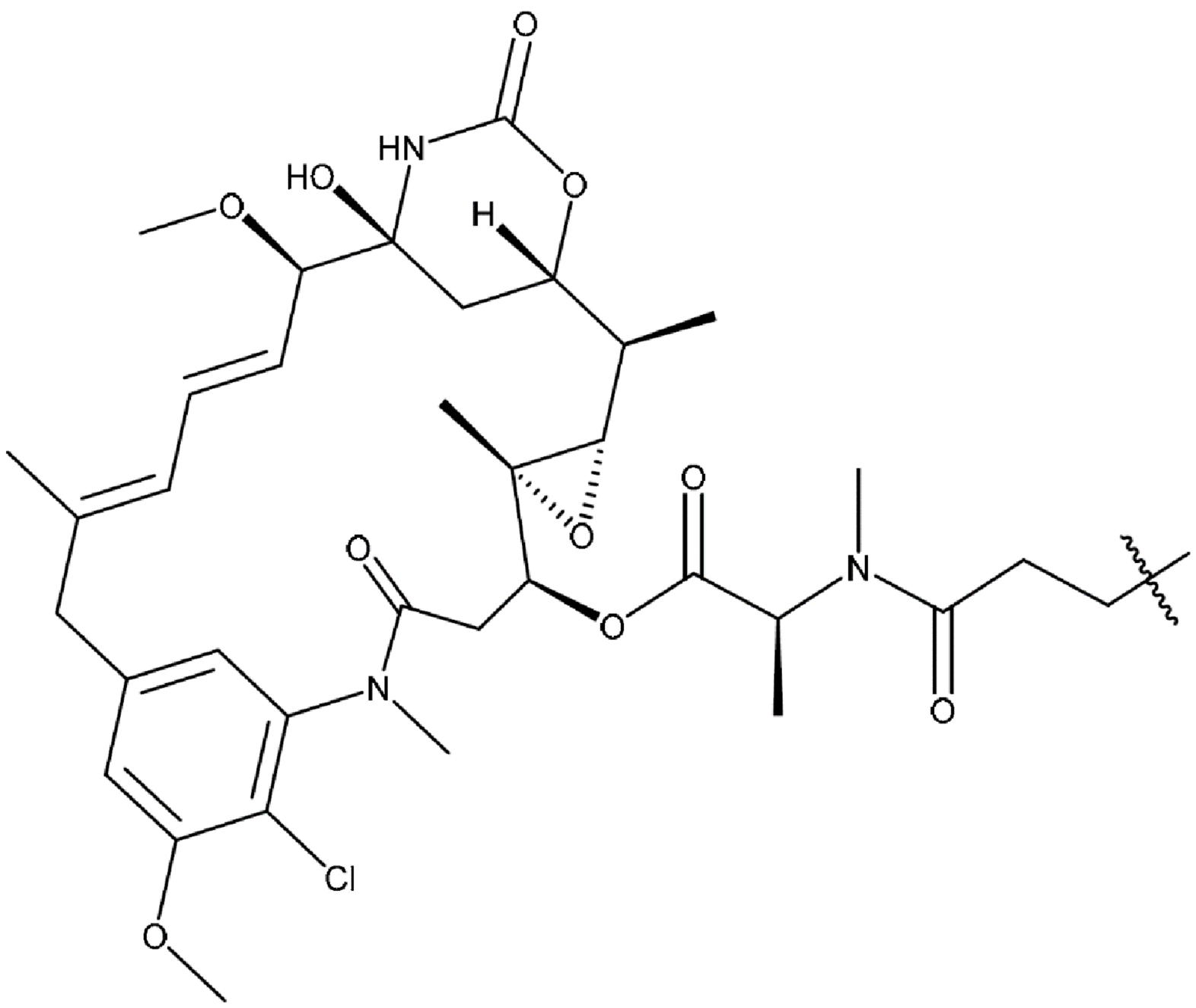
【請求項 8】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含至少以下序列之肽：

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG（SEQ ID NO. 6；Pv6)。

【請求項 9】

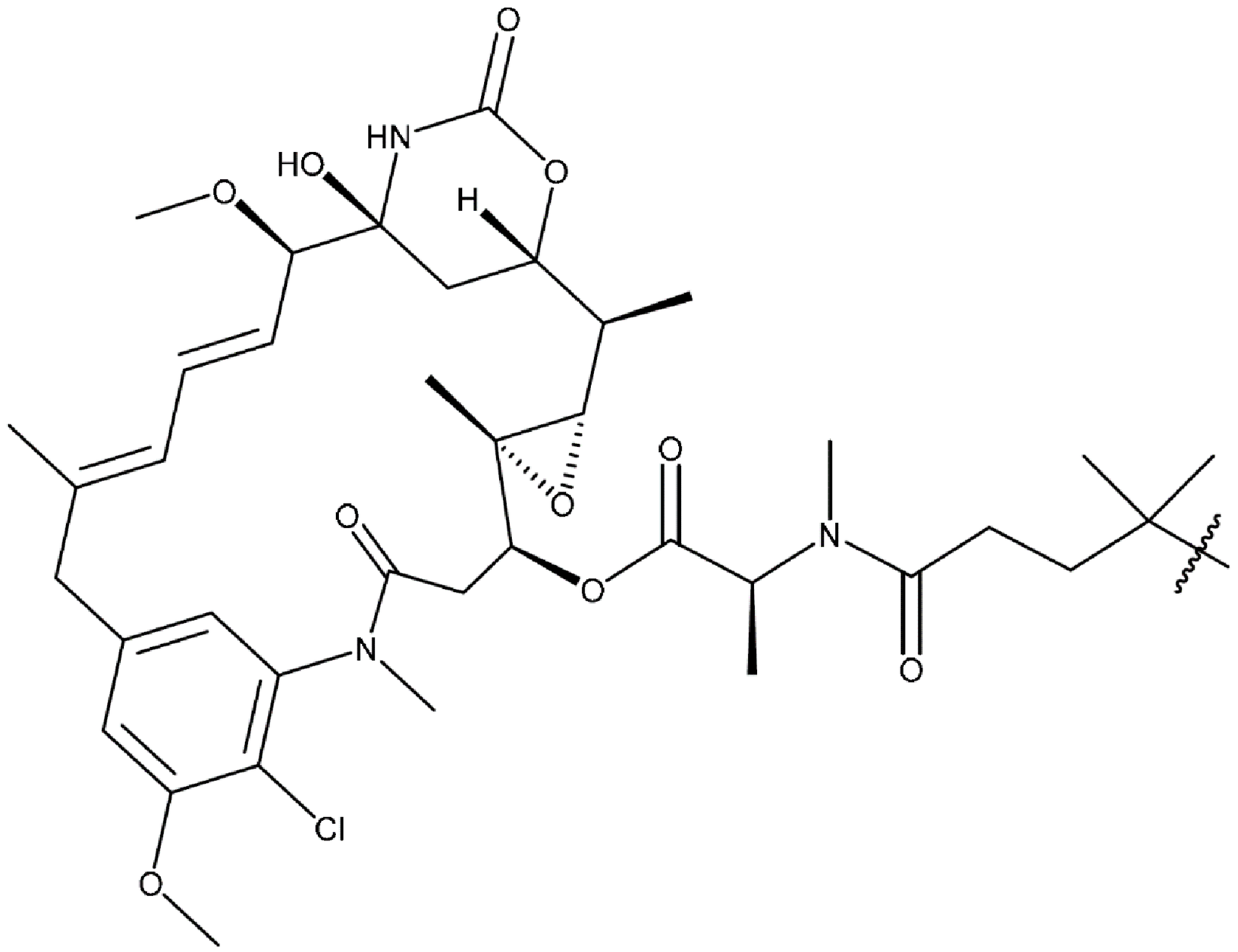
如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為：



。

【請求項 10】

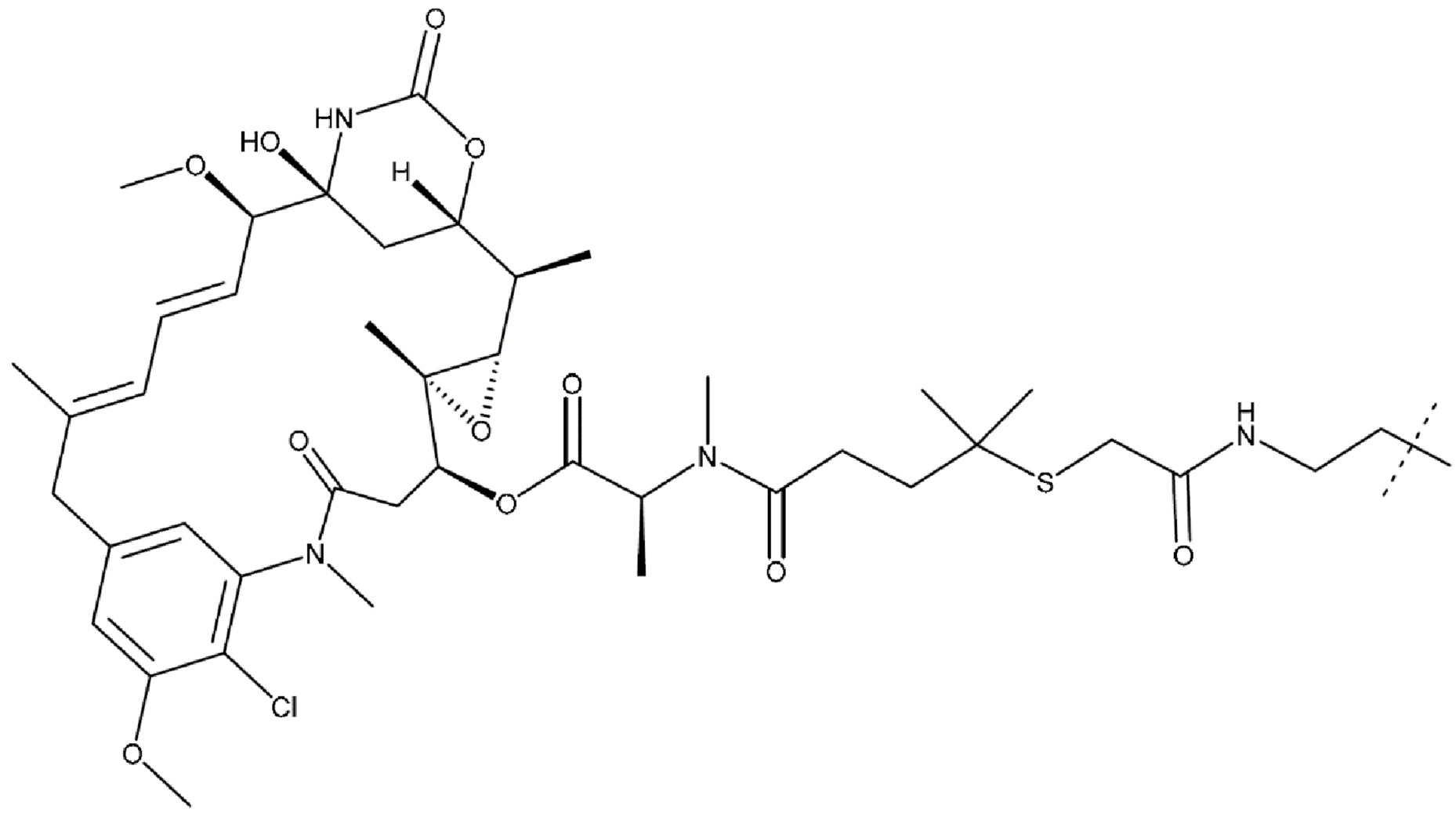
如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為：



。

【請求項 11】

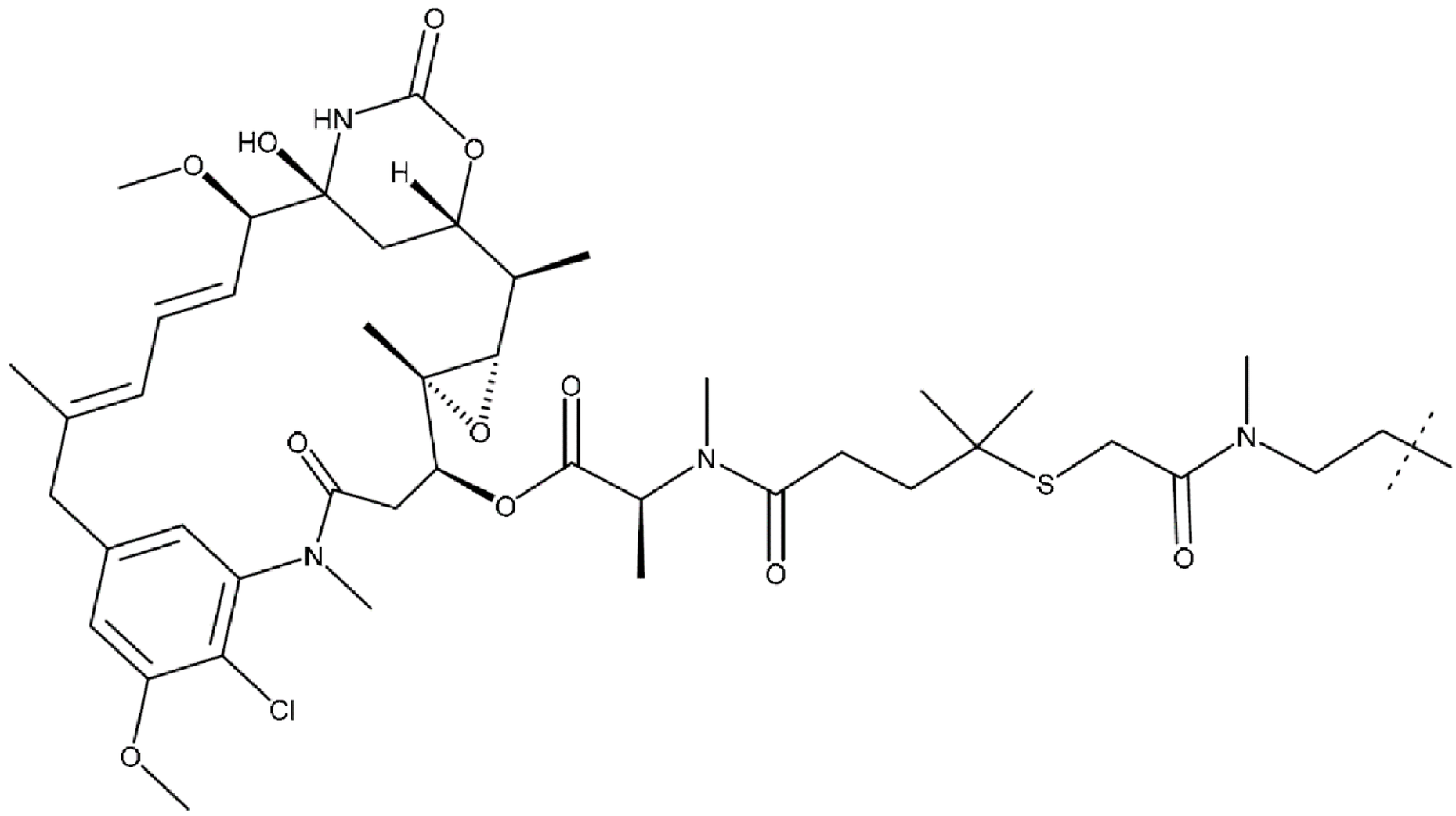
如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為：



。

【請求項 12】

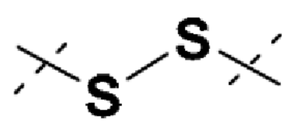
如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為：



。

【請求項 13】

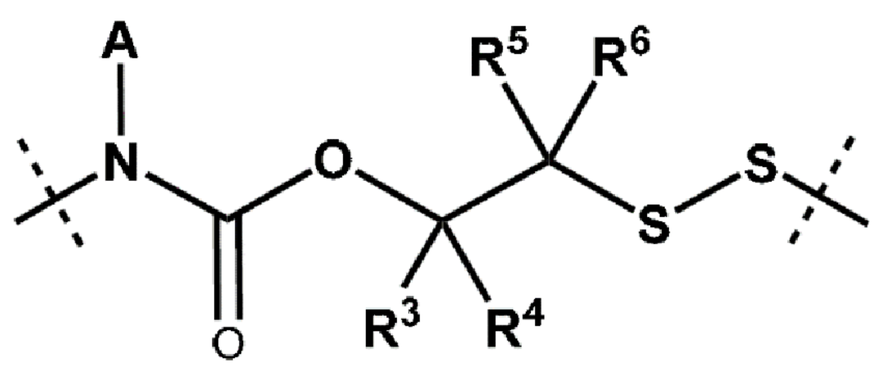
如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



。

【請求項 14】

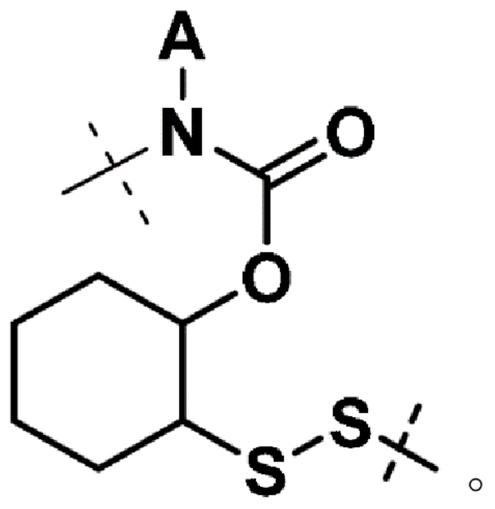
如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



。

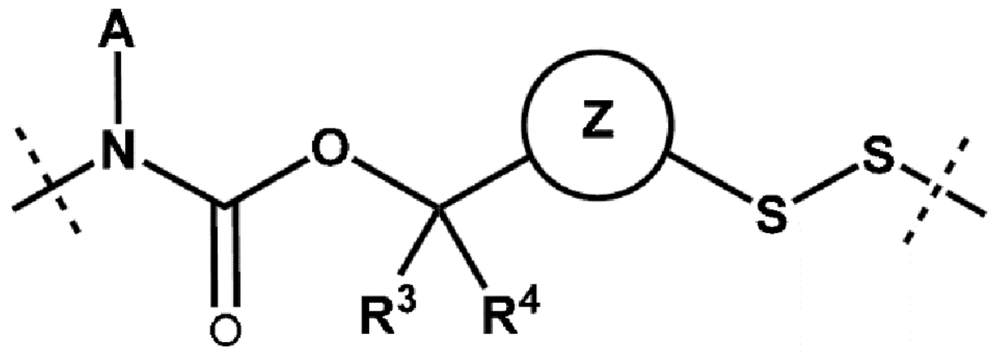
【請求項 15】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



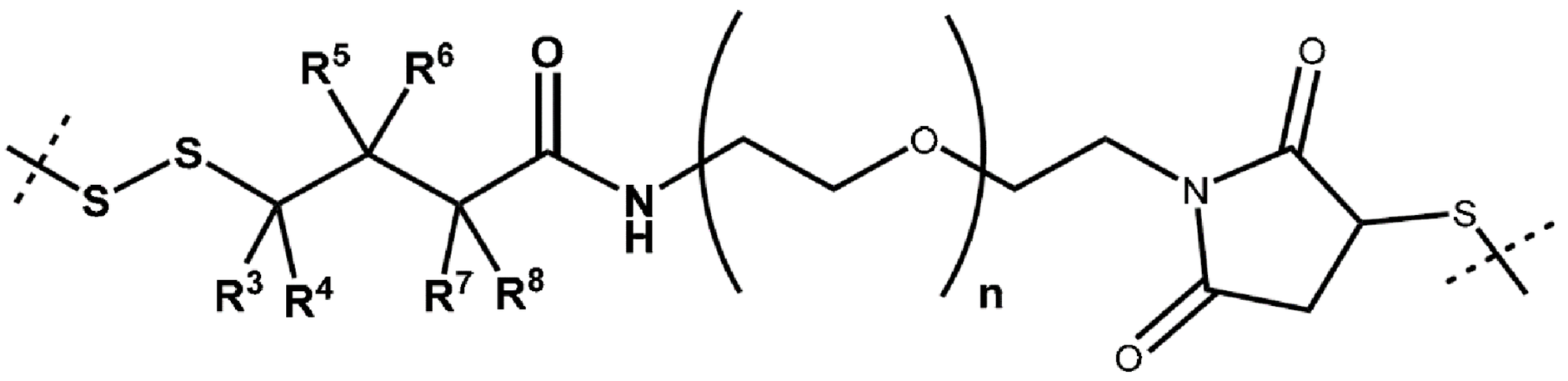
【請求項 16】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



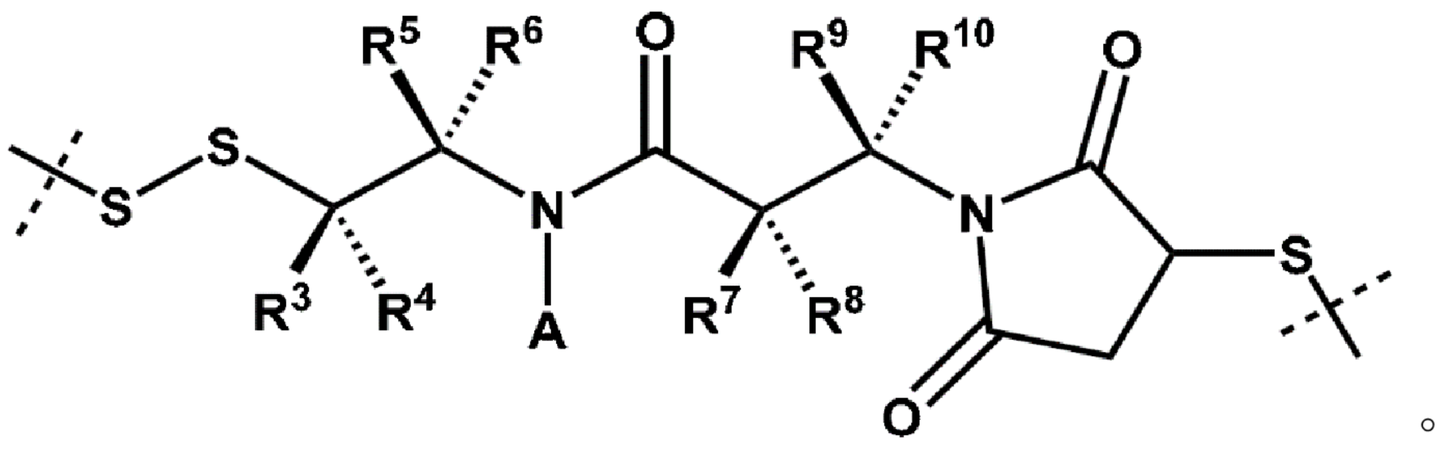
【請求項 17】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



【請求項 18】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為：



【請求項 19】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及 R^{10}各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。

【請求項 20】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及 R^{10}各自為 H。

【請求項 21】

如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 H。

【請求項 22】

如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 CH_3。

【請求項 23】

如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為苯基。

【請求項 24】

如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 0。

【請求項 25】

如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 1。

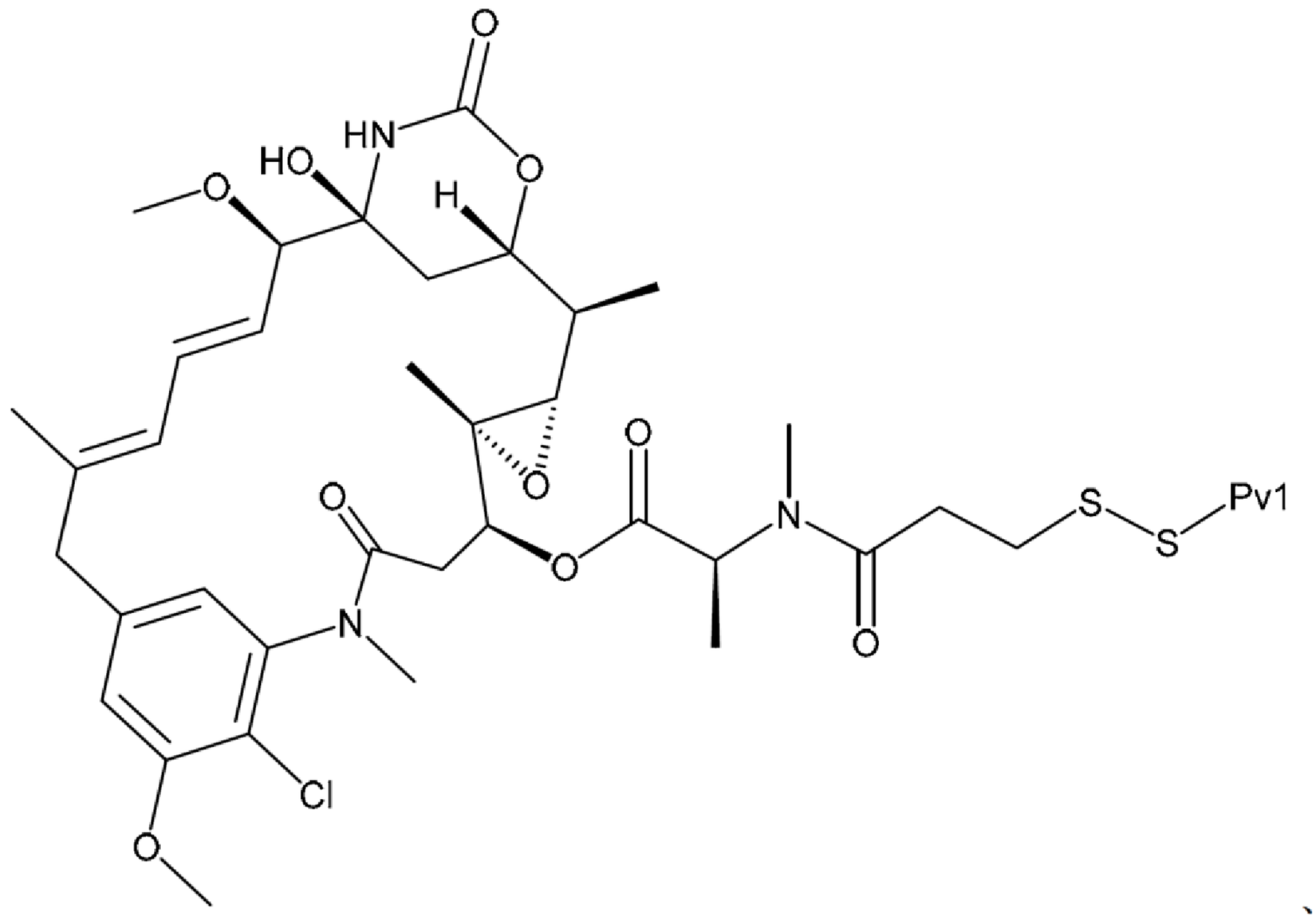
【請求項 26】

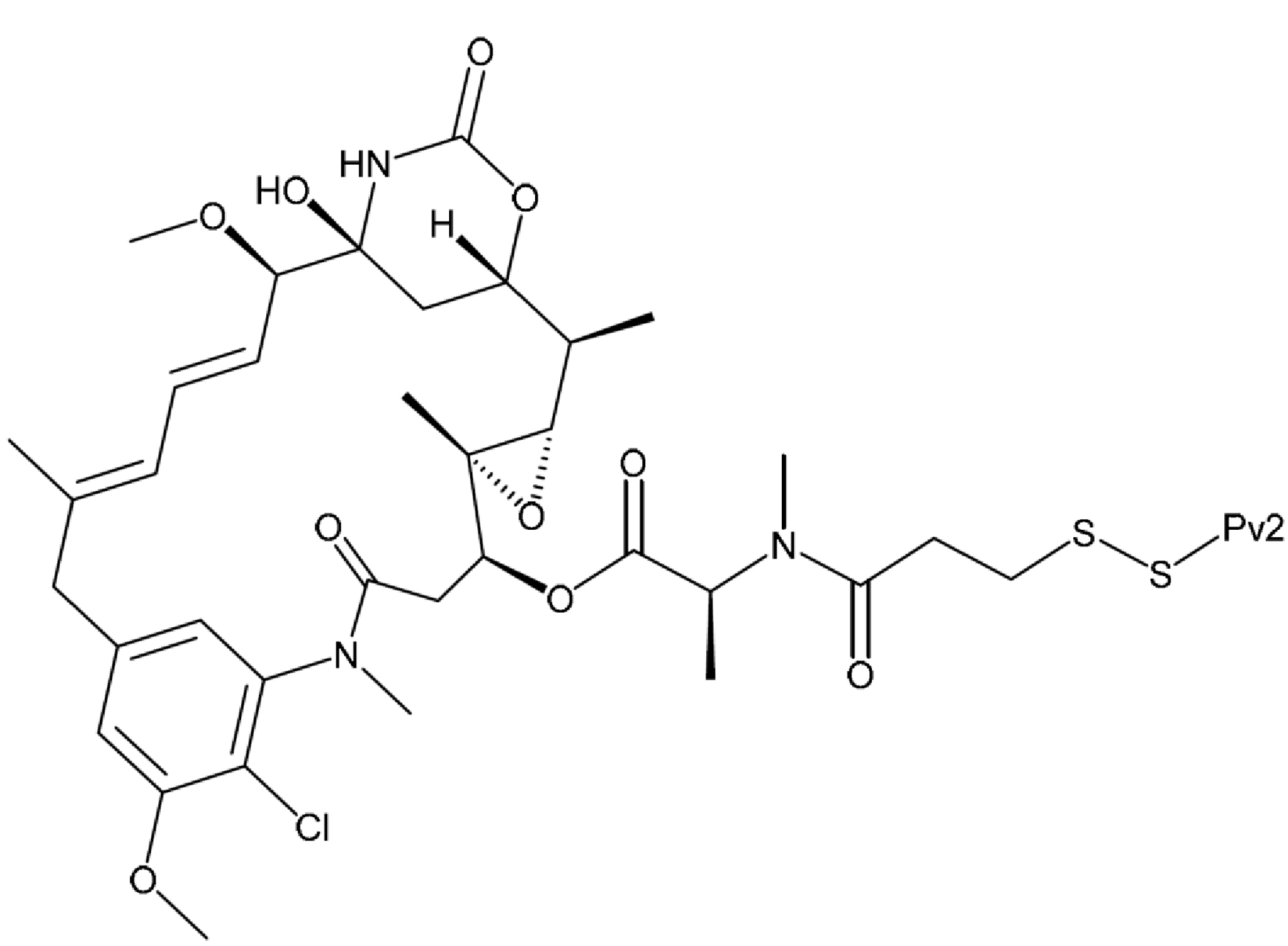
如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n

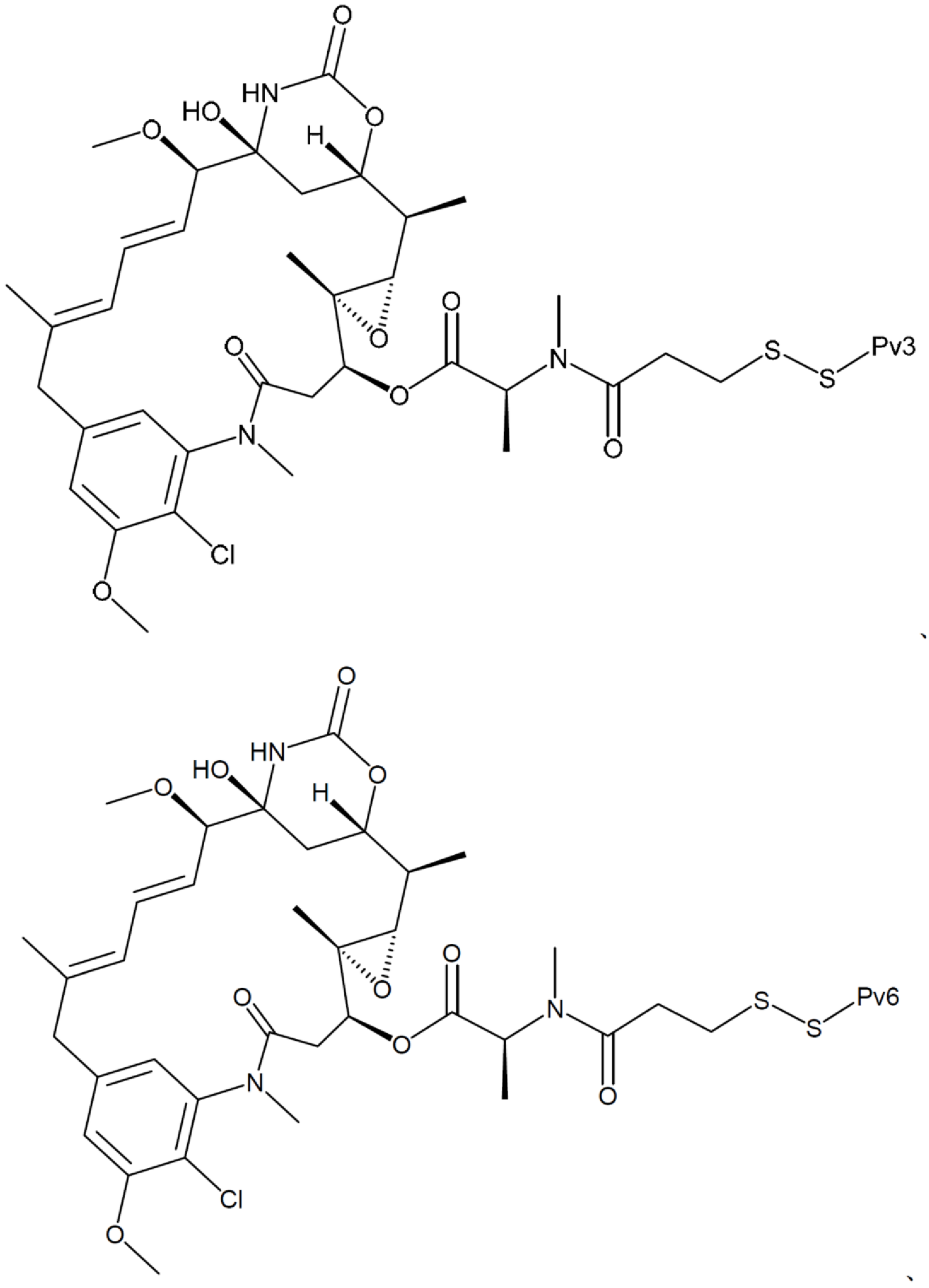
為 2。

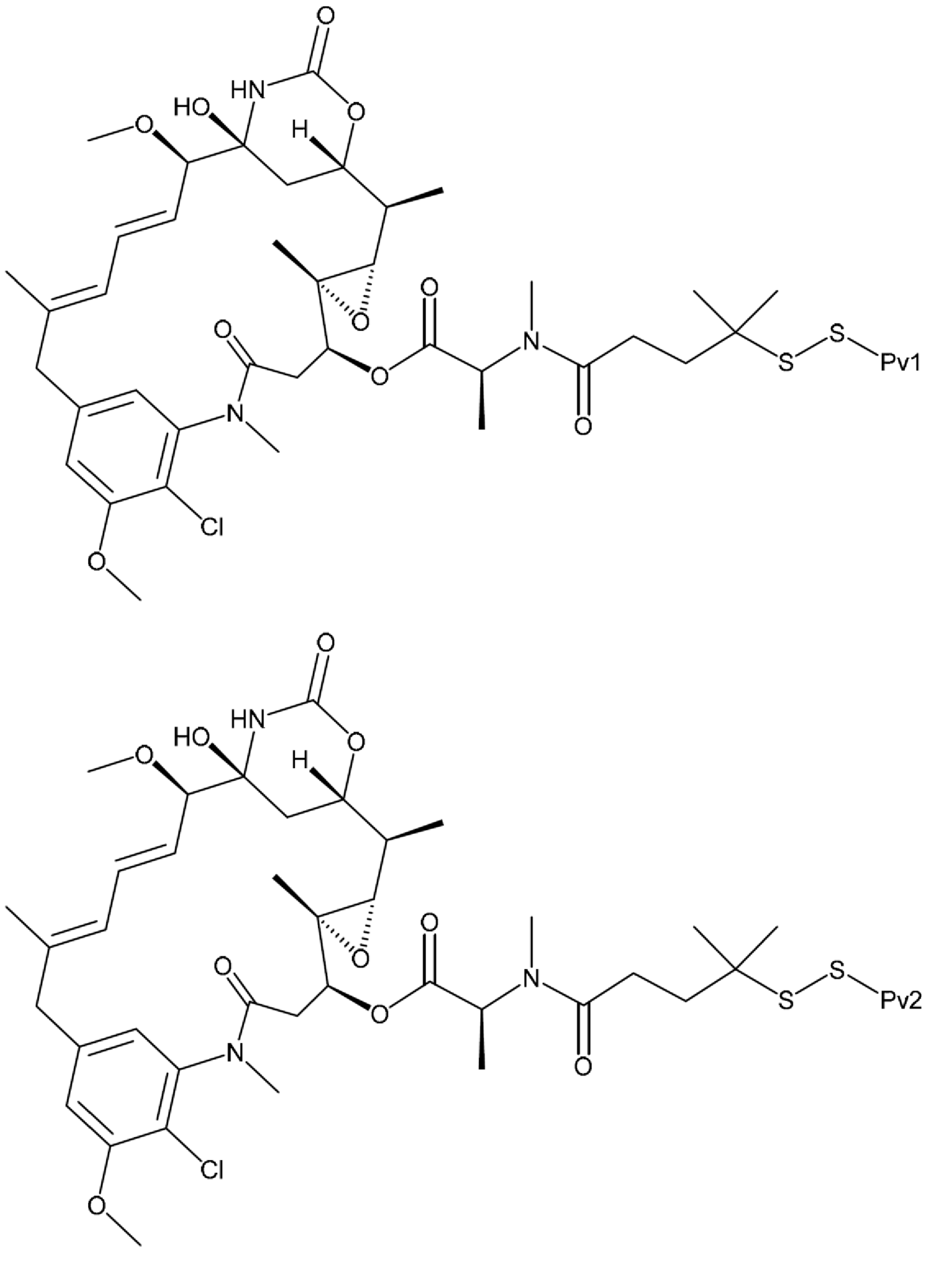
【請求項 27】

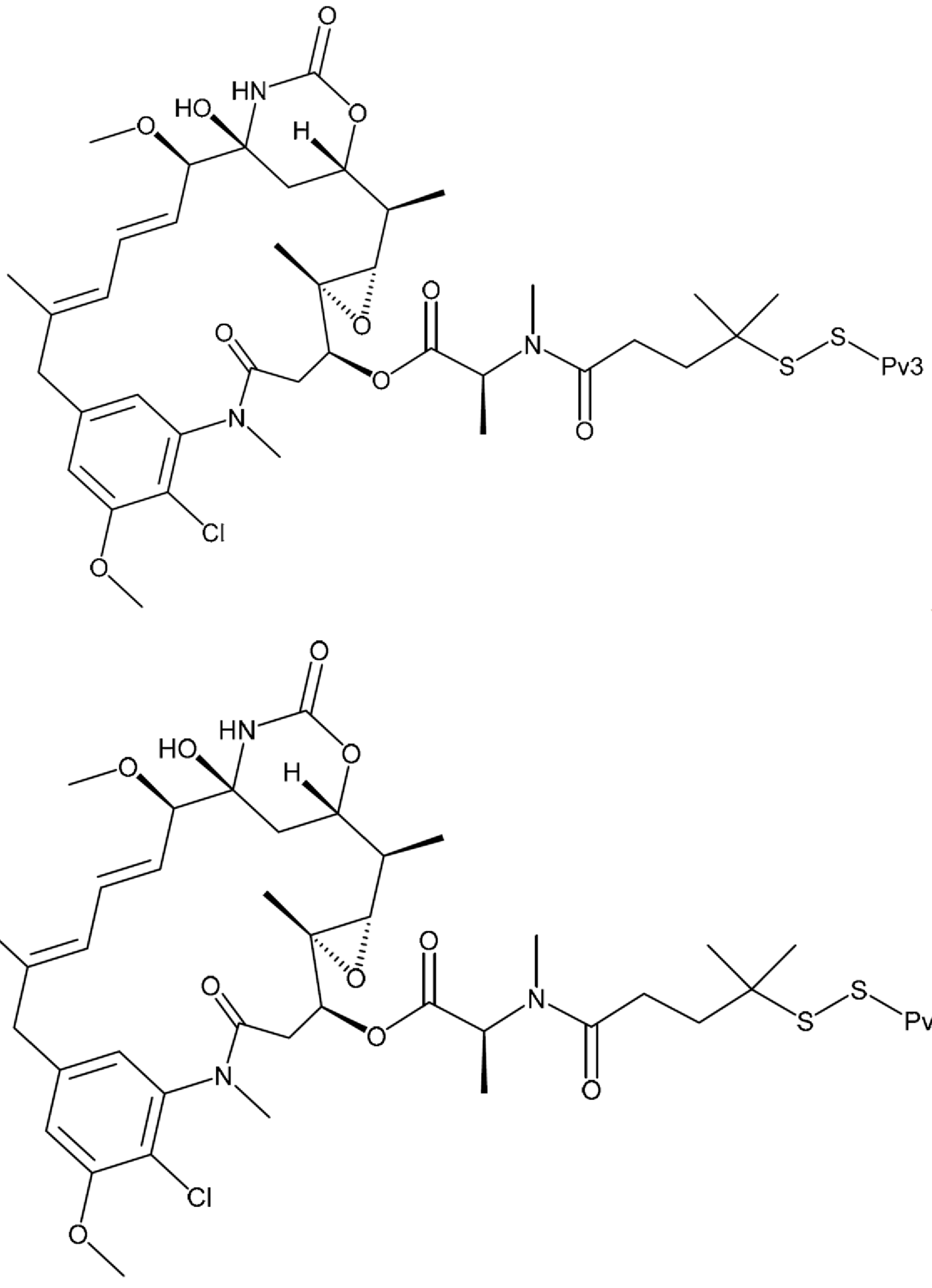
如請求項 1 之化合物，其選自：

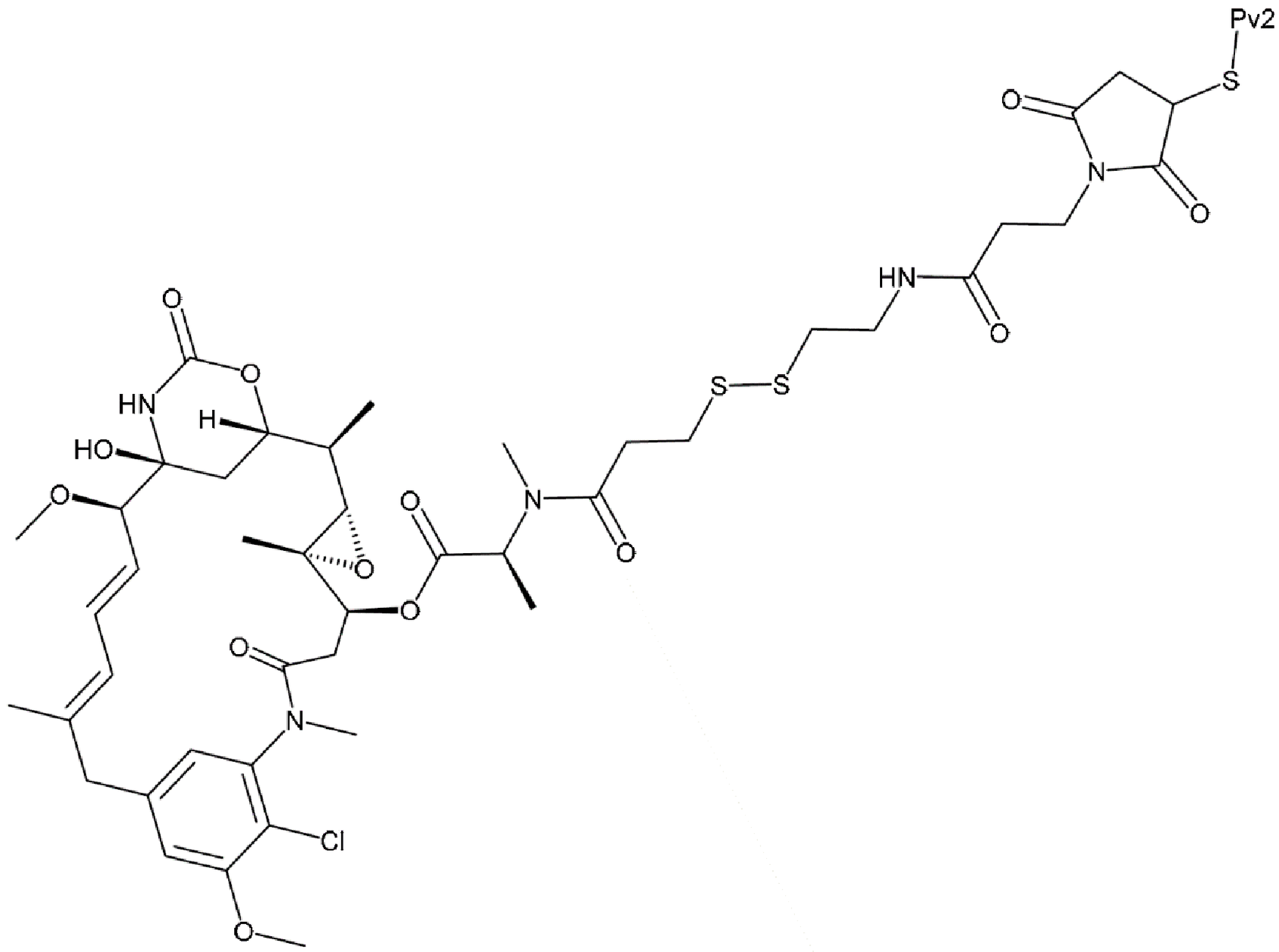





O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv3
N
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
S
S
Pv6
N
Cl
O


O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
N
S
S
Pv1
O
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
O
N
N
S
S
Pv2
O
Cl
O


O
HN
HO
O
H
O
O
O
N
O
N
S
S
Pv3
O
Cl
O
O
HN
HO
O
H
O
O
O
N
O
N
S
S
Pv6
O
Cl
O

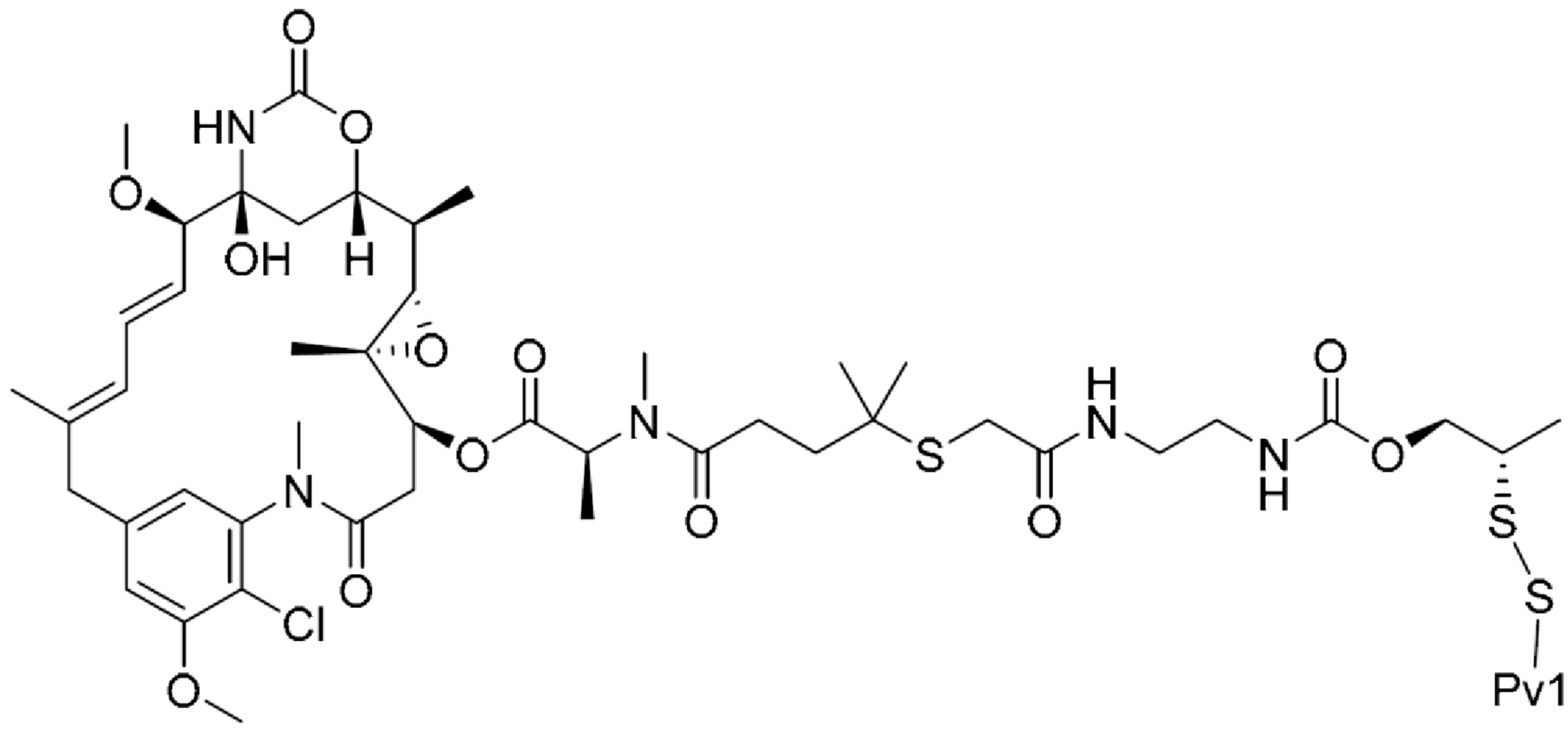


，

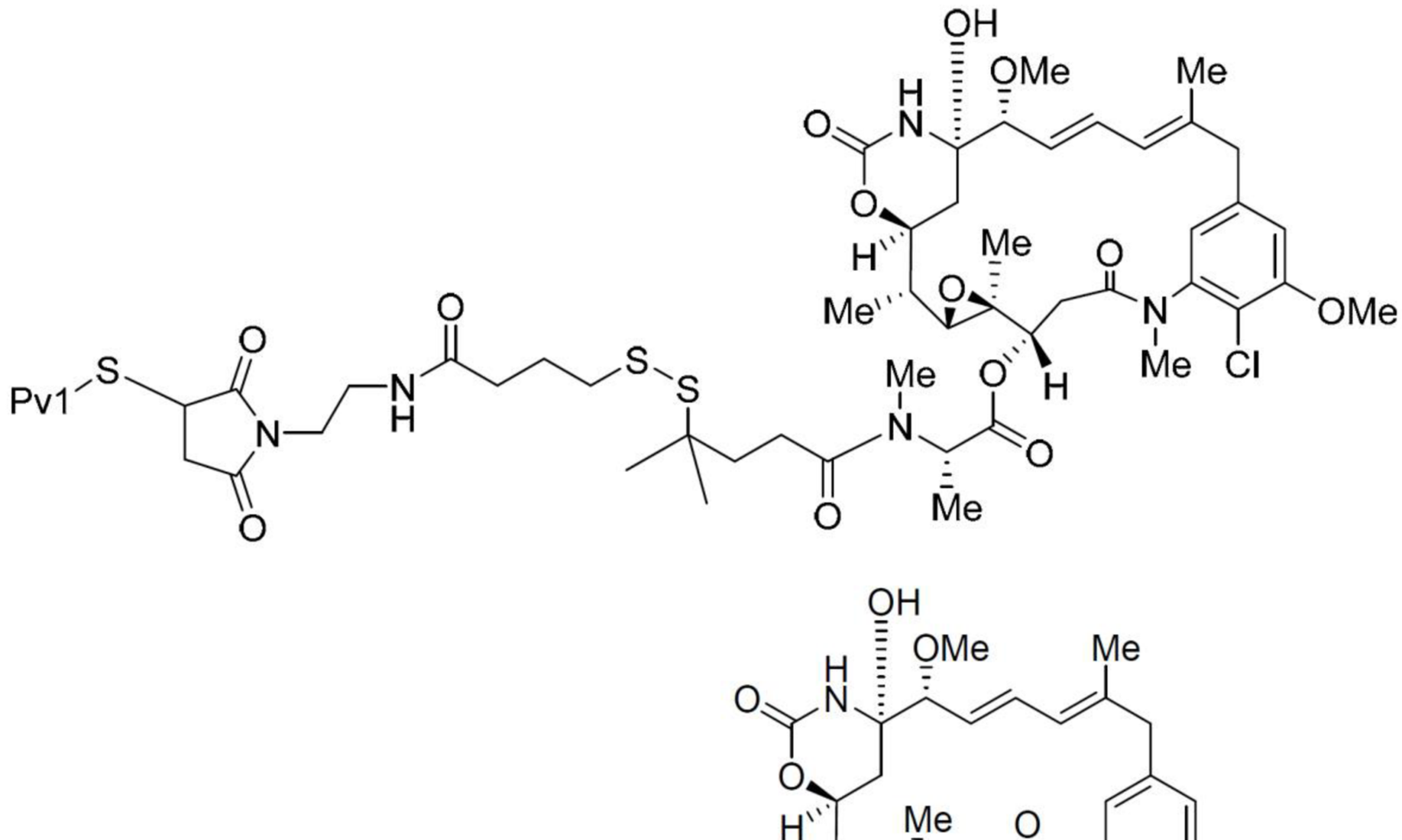
或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 28】

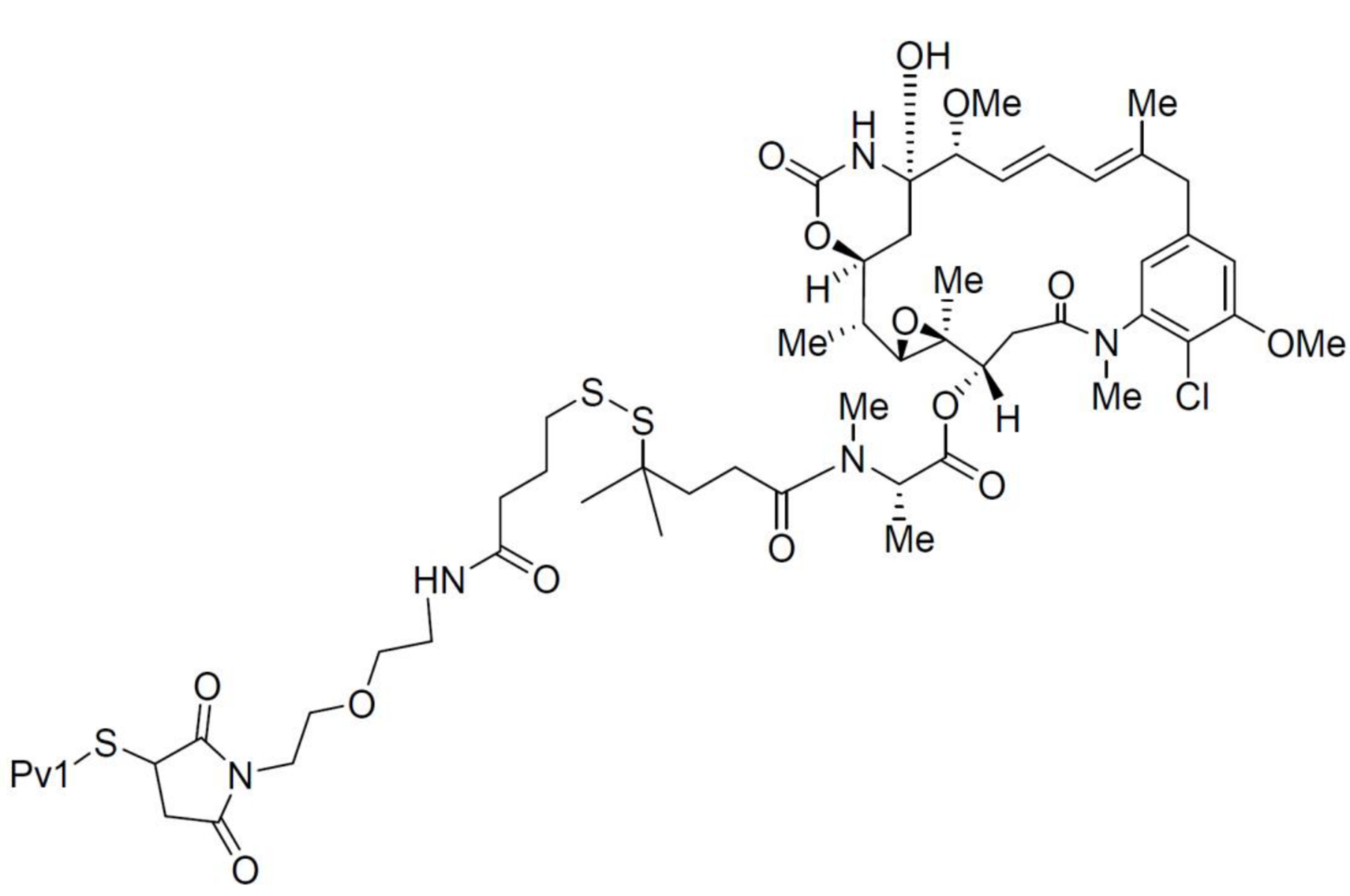
如請求項 1 之化合物，其選自：



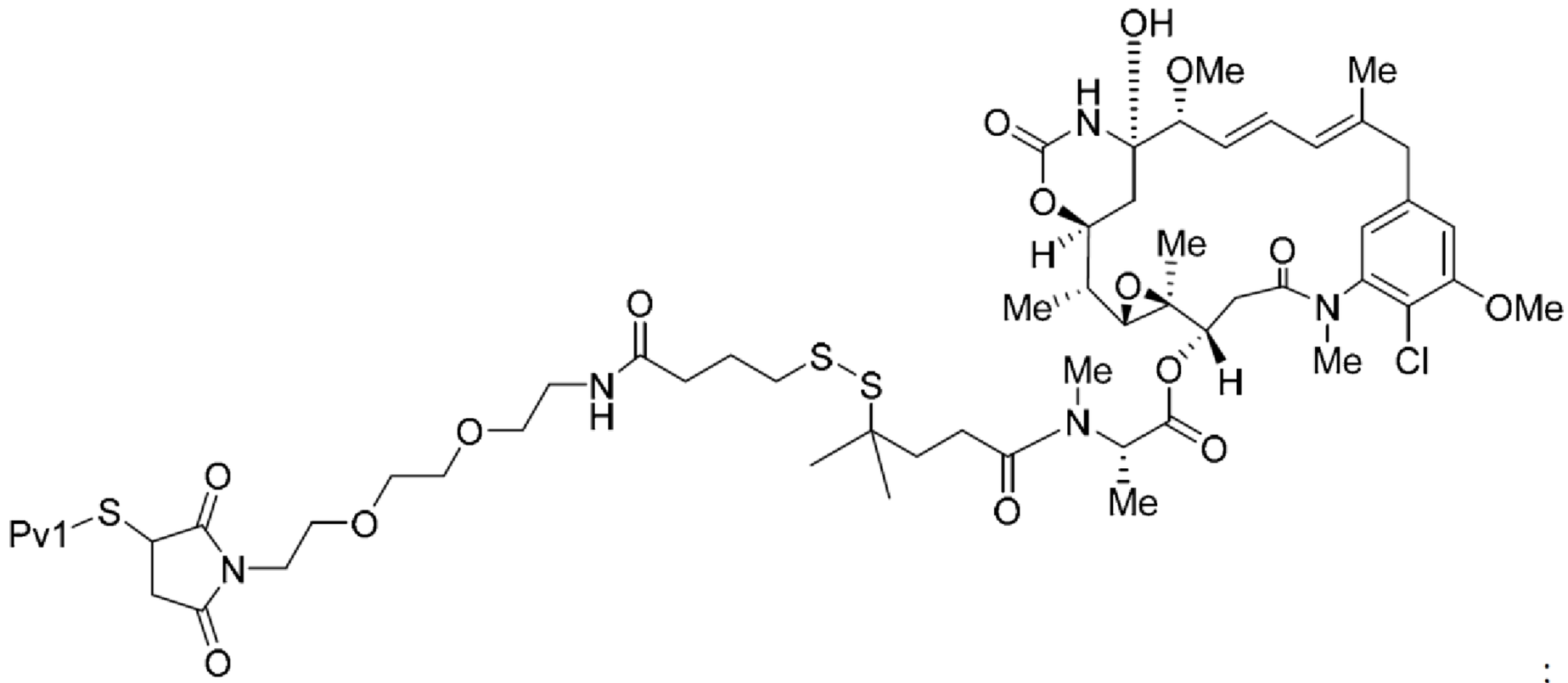
;



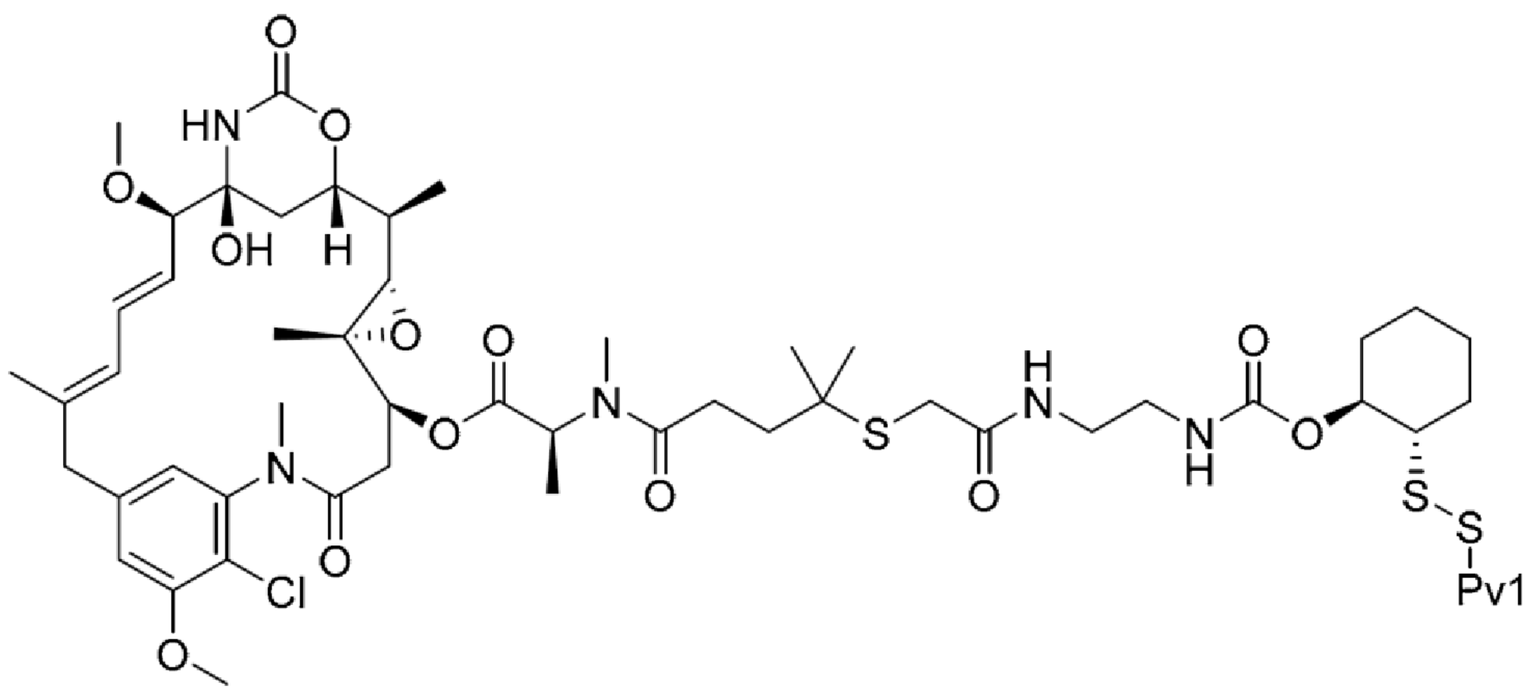
;



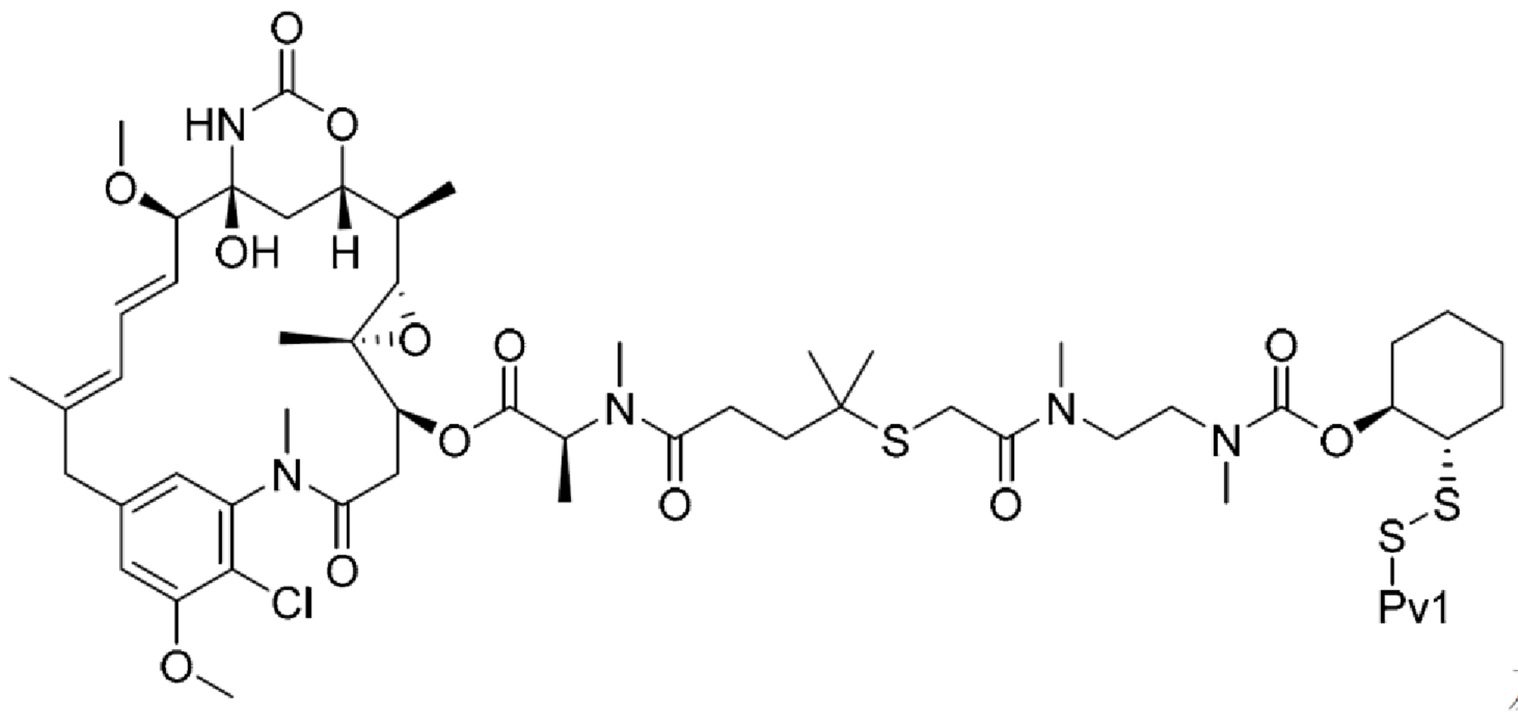
;



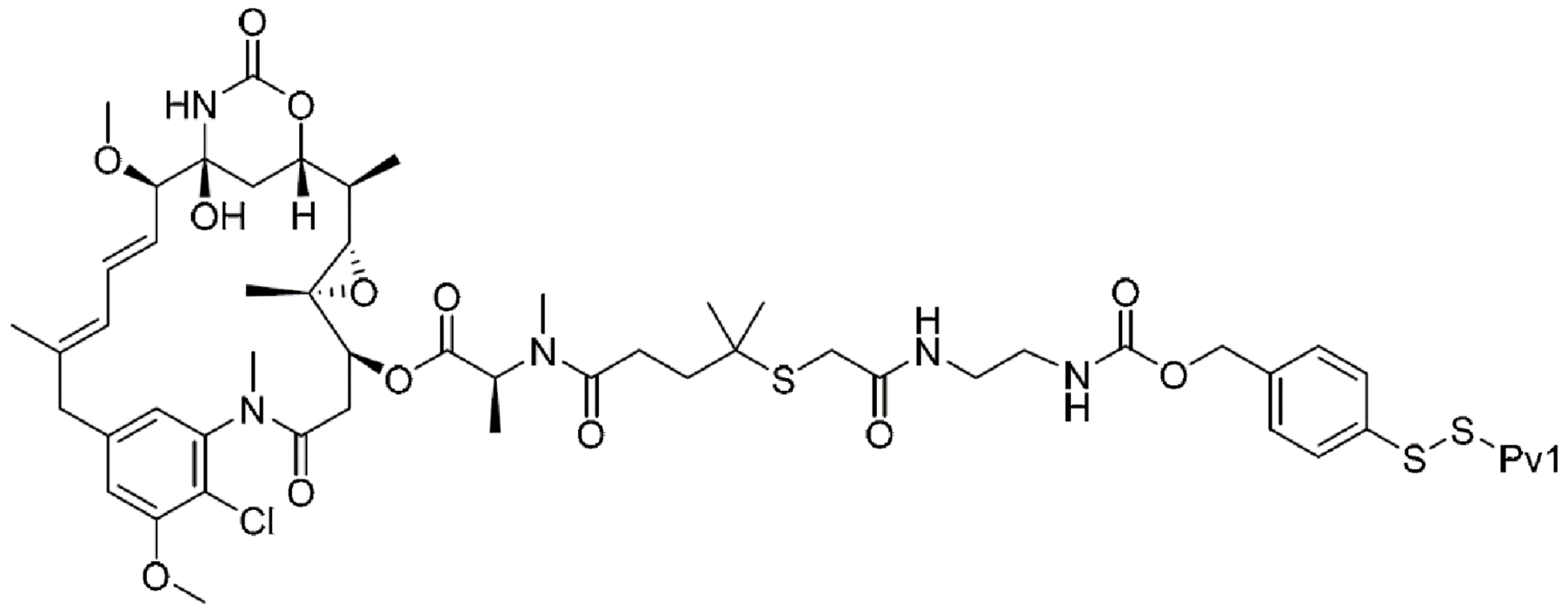
;



;



及



或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 29】

一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 30】

一種治療有需要之患者之癌症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

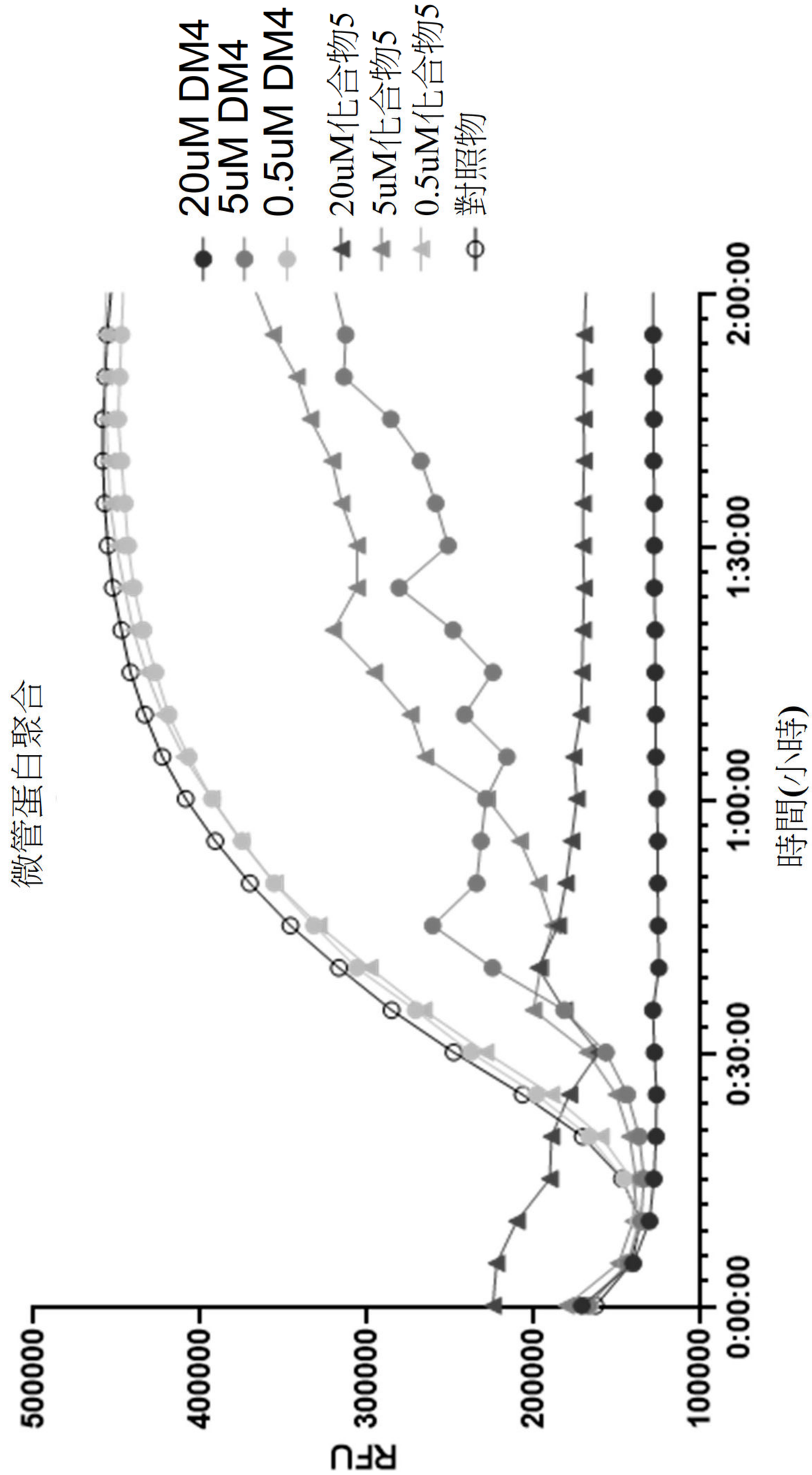
【請求項 31】

如請求項 30 之方法，其中該癌症係選自膀胱癌、骨癌、神經膠質瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、上皮細胞癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰臟癌、膽囊癌、胃癌(gastric cancer)、胃腸道腫瘤、頭頸癌、腸癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、前列腺癌、直腸癌、腎透明細胞癌、皮膚癌、胃癌(stomach cancer)、睾丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

【請求項 32】

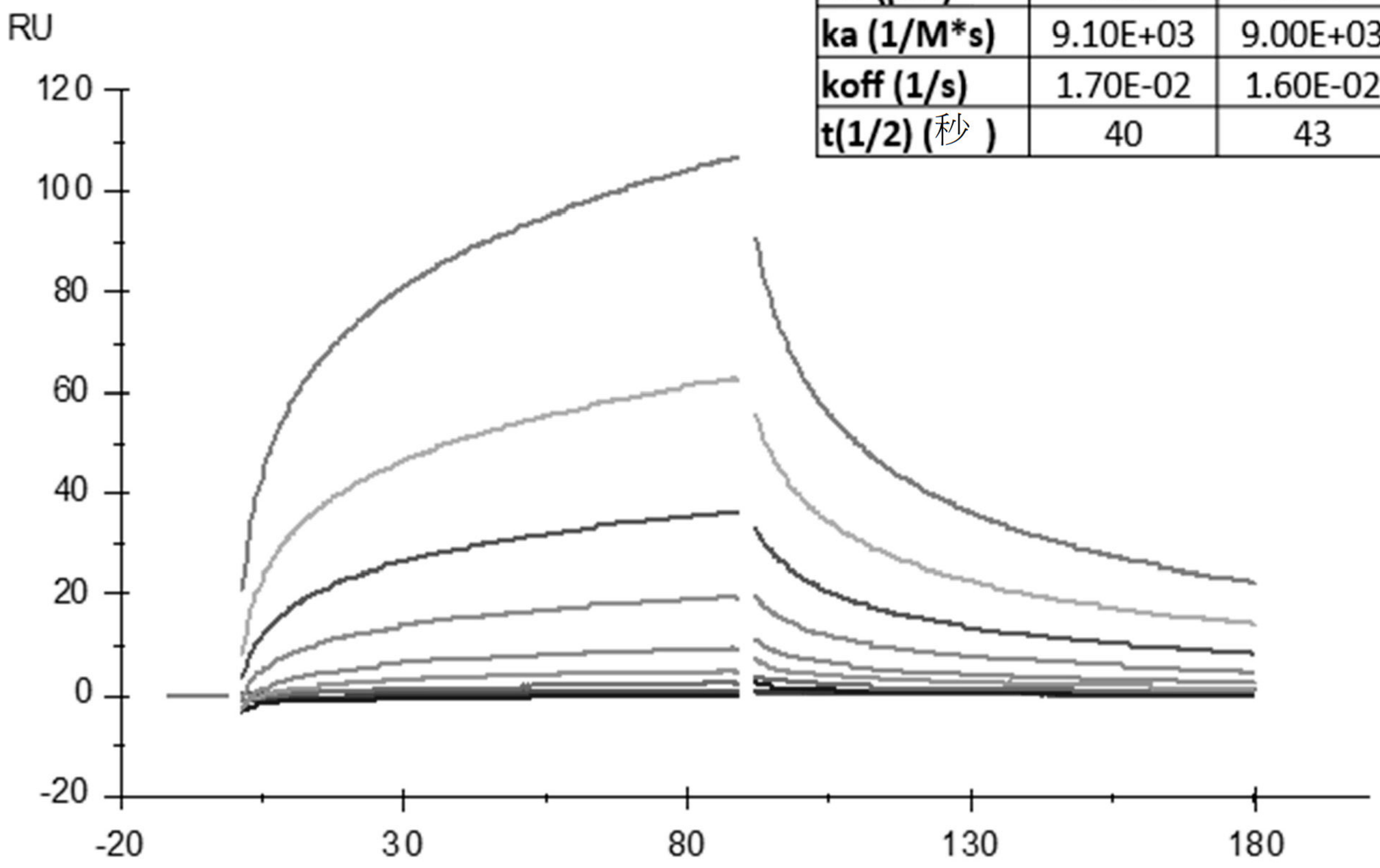
如請求項 30 之方法，其中該癌症係選自肺癌、結腸直腸癌及胃癌。

【發明圖式】

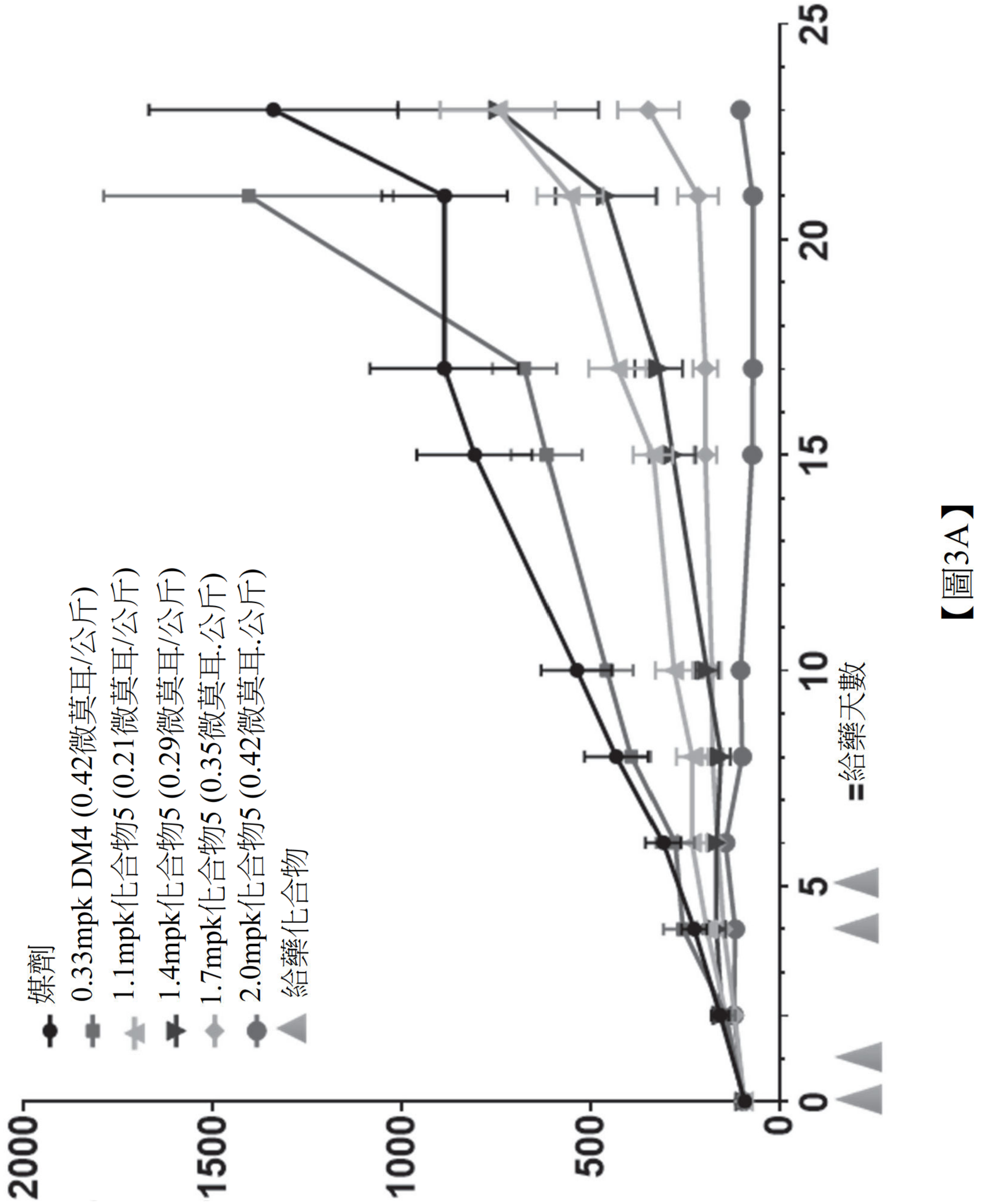

20uM DM4
5uM DM4
0.5uM DM4
20uM化合物5
5uM化合物5
0.5uM化合物5
對照物
微管蛋白聚合
RFU
5000
4000
3000
2000
1000
0:00:00
0:30:00
1:00:00
1:30:00
2:00:00
時間(小時)

【圖1】

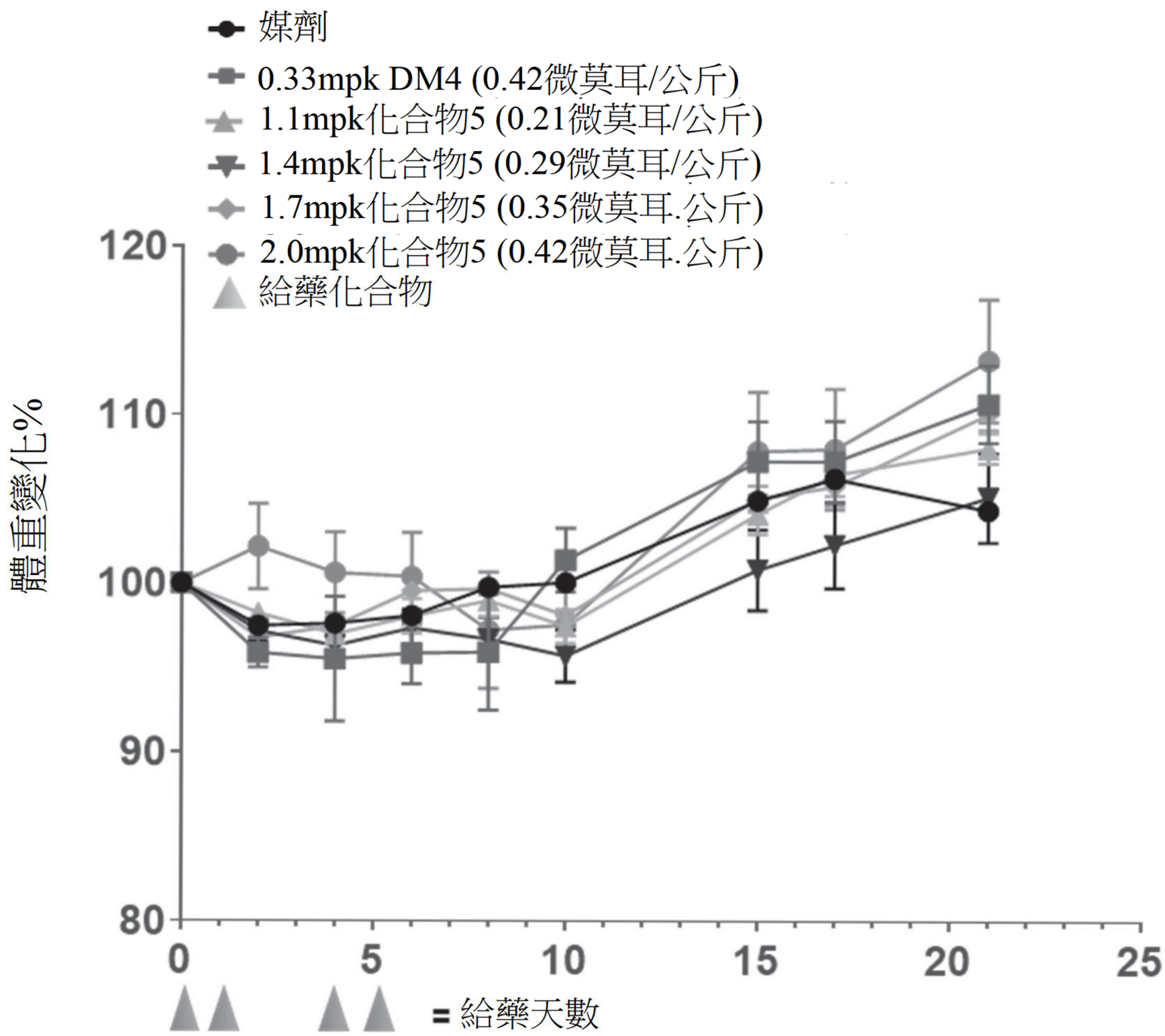
	DM4結合物	
	N=1	N=2
KD (μM)	1.88	1.82
ka (1/M*s)	9.10E+03	9.00E+03
koff (1/s)	1.70E-02	1.60E-02
t(1/2) (秒)	40	43



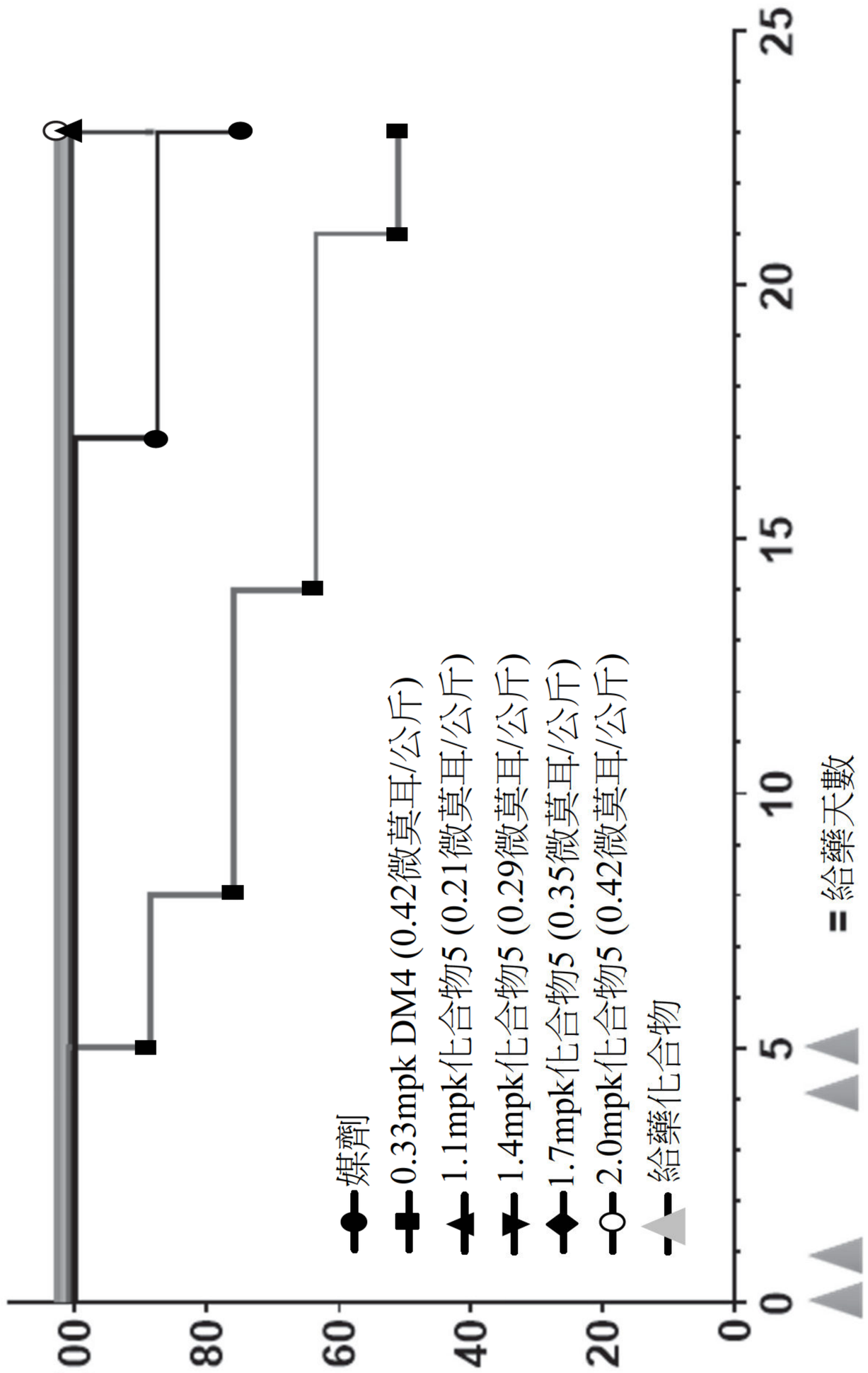
【圖2】


媒劑
0.33mpk DM4 (0.42微莫耳/公斤)
1.1mpk化合物5 (0.21微莫耳/公斤)
1.4mpk化合物5 (0.29微莫耳/公斤)
1.7mpk化合物5 (0.35微莫耳.公斤)
2.0mpk化合物5 (0.42微莫耳.公斤)
給藥化合物
平均腫瘤體積(mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
=給藥天數

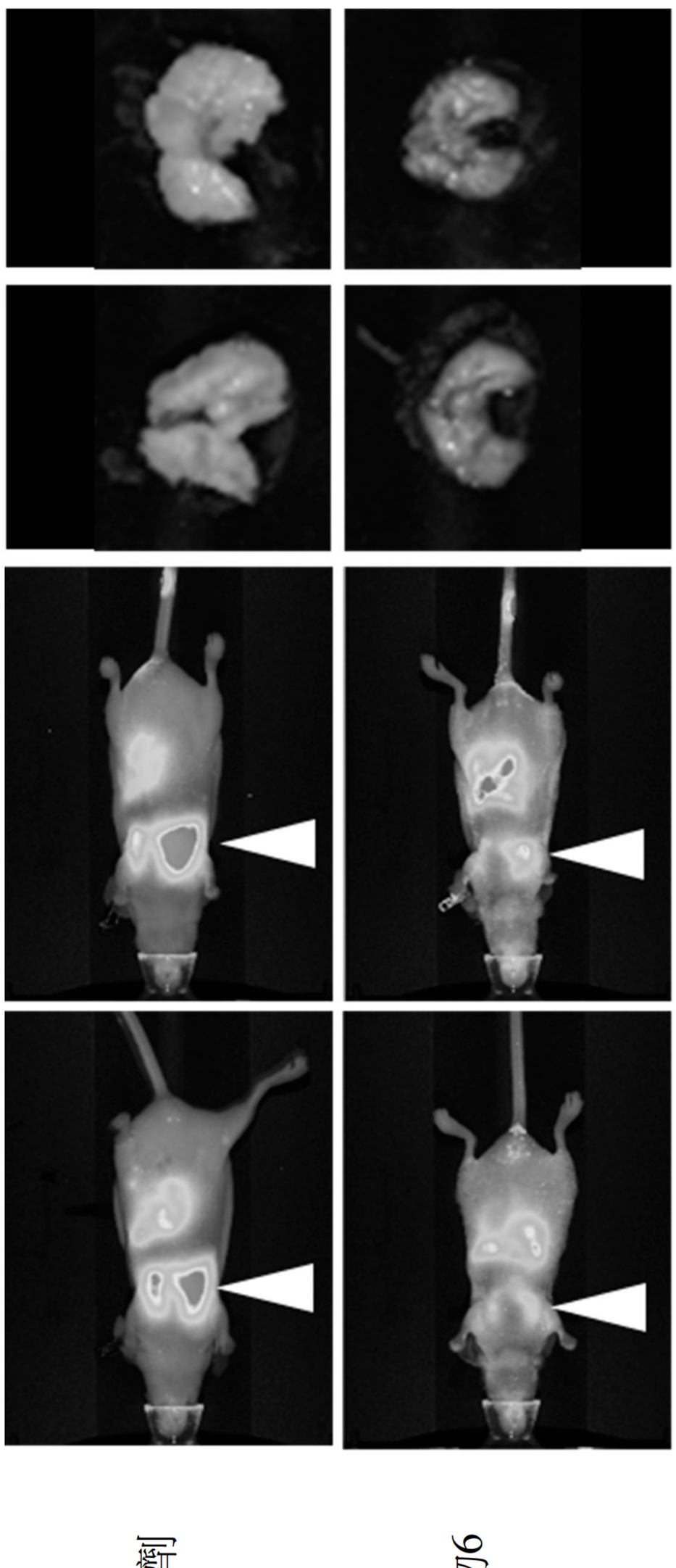
【圖3A】


媒劑
0.33mpk DM4 (0.42微莫耳/公斤)
1.1mpk化合物5 (0.21微莫耳/公斤)
1.4mpk化合物5 (0.29微莫耳/公斤)
1.7mpk化合物5 (0.35微莫耳.公斤)
2.0mpk化合物5 (0.42微莫耳.公斤)
給藥化合物
體重變化%
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
25
= 給藥天數

【圖3B】


存活率百分比
媒劑
0.33mpk DM4 (0.42微莫耳/公斤)
1.1mpk化合物5 (0.21微莫耳/公斤)
1.4mpk化合物5 (0.29微莫耳/公斤)
1.7mpk化合物5 (0.35微莫耳/公斤)
2.0mpk化合物5 (0.42微莫耳/公斤)
給藥化合物
= 給藥天數
0
20
40
60
80
100
0
5
10
15
20
25

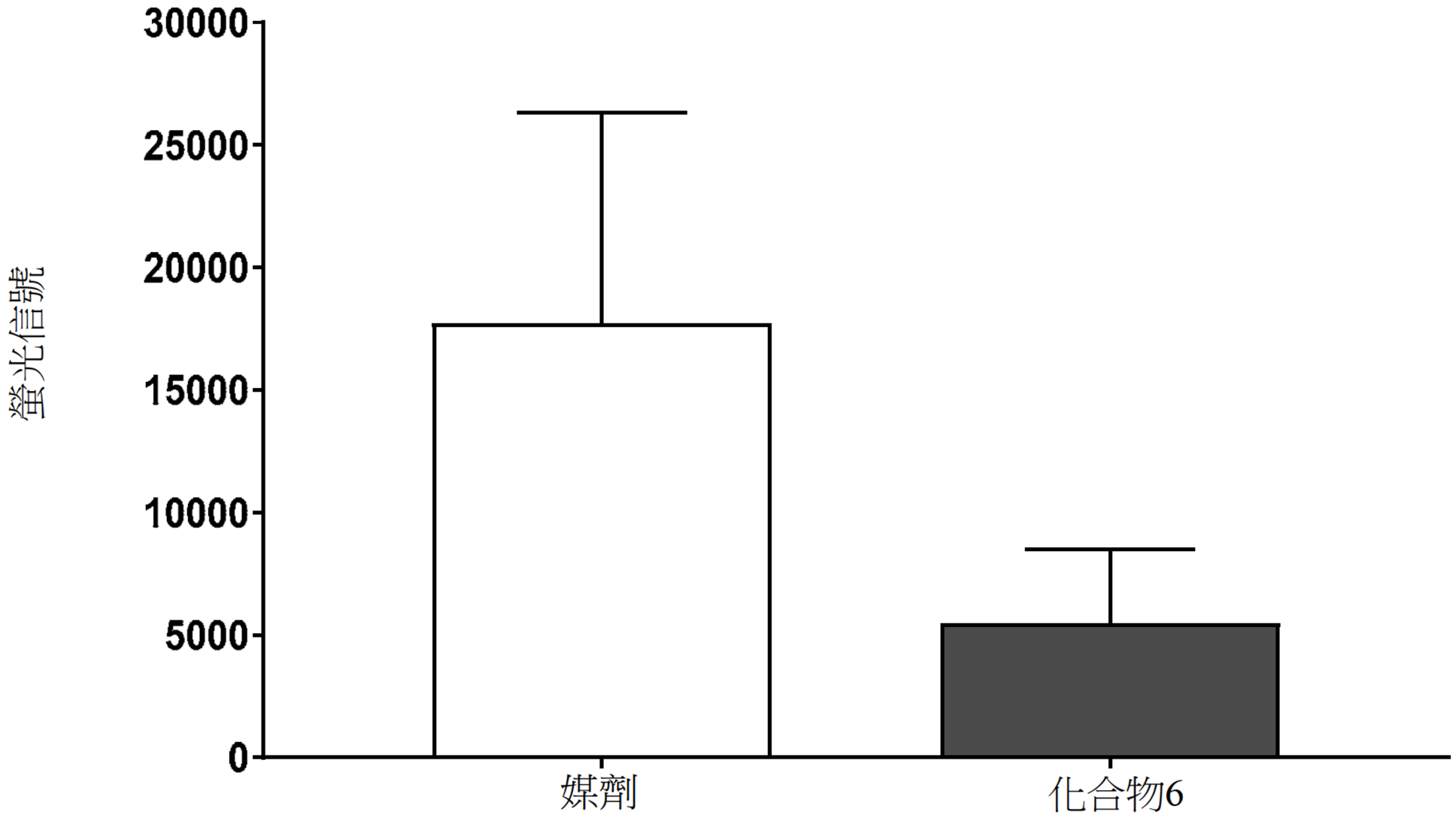
【圖4】



【圖5A】

媒劑

化合物6



【圖5B】