(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년06월09일
(11) 등록번호 10-1525754
(24) 등록일자 2015년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 229/30 (2006.01) *C07K 1/107* (2006.01)
C07K 7/56 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7025685(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년03월28일
심사청구일자 2014년09월15일
(85) 번역문제출일자 2014년09월15일
(65) 공개번호 10-2014-0117695
(43) 공개일자 2014년10월07일
(62) 원출원 특허 10-2009-7022434
원출원일자(국제) 2008년03월28일
심사청구일자 2013년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/058575
(87) 국제공개번호 WO 2008/121767
국제공개일자 2008년10월09일
(30) 우선권주장
60/908,566 2007년03월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20060008848 A1
KR1020020003881 A
WO2004041275 A1

(73) 특허권자
프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지
미합중국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 퀸시스트리트17
(72) 발명자
베르딘, 그레고리, 엘.
미국 02458 매사추세츠주 뉴톤 하이드 애비뉴 52
김, 영-우
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 사이카모어 스트리트 129
(74) 대리인
양영준, 김영

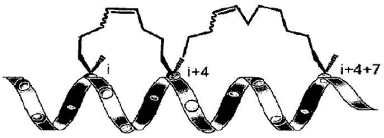
전체 청구항 수 : 총 30 항 심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **스티칭된 폴리펩티드**

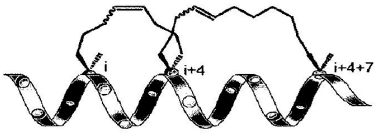
(57) 요 약

본 발명은 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드, 그의 제약 조성물, 및 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

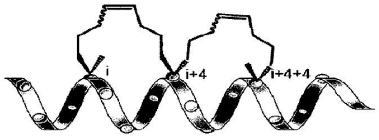
대 표 도



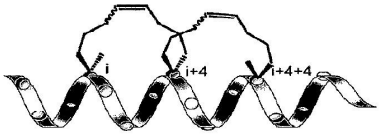
펩티드 4



펩티드 3



펩티드 8



펩티드 16

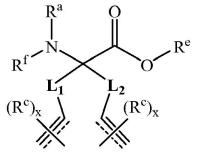
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 A의 비스-아미노산.

<화학식 A>



식 중,

L_1의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌이고;

L_2의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌이고;

R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭 아실이거나, 또는 R^a는 아미노 보호기이고;

R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭 아실; 히드록실; 티올; 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R^f의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기이거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

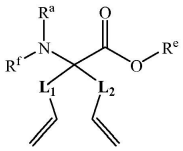
---------- 는 이중 또는 삼중 결합에 해당하고;

여기서 하나 이상의 치환기는 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

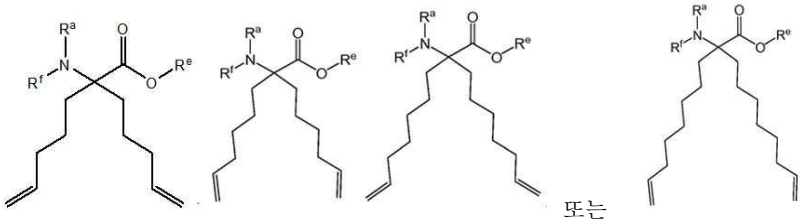
제1항에 있어서, 하기 화학식 A2의 아미노산.

<화학식 A2>



청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 아미노산.



또는

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 수소 또는 메틸인 아미노산.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 수소인 아미노산.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^f가 수소인 아미노산.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^e가 수소인 아미노산.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^f가 아미노 보호기인 아미노산.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^f가 Boc인 아미노산.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^f가 Fmoc인 아미노산.

청구항 11

(i) 제1항의 비스-아미노산을 제공하는 단계;

(ii) 하기 화학식 B의 아미노산을 제공하는 단계;

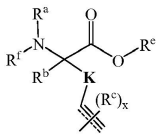
(iii) 하기 화학식 C의 아미노산을 제공하는 단계;

(iv) 1개 이상의 추가 아미노산을 제공하는 단계; 및

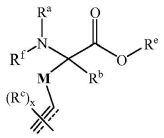
(v) 상기 화학식 A, B 및 C의 아미노산과 단계 (iv)의 1개 이상의 추가 아미노산을 반응시켜 하기 화학식 I의 폴리펩티드를 제공하는 단계

를 포함하는, 알파-나선형 폴리펩티드를 제조하기 위한 방법.

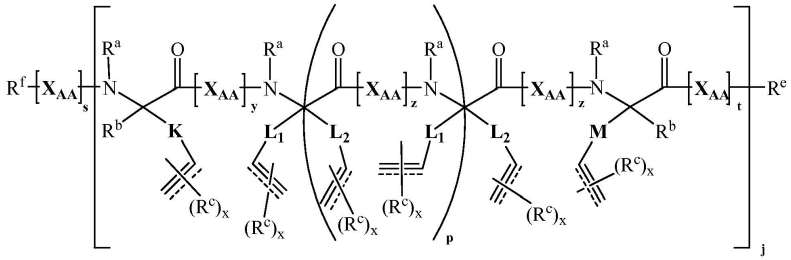
<화학식 B>



<화학식 C>



<화학식 I>



식 중,

L_1의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌이고;

L_2의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌이고;

K 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 아릴렌; 헤테로아릴렌; 또는 아실렌이고;

R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭 아실이거나; 또는 R^a는 아미노 보호기이고;

R^b의 각각은 독립적으로 아미노산 측쇄; 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭 아실; 히드록실; 티올; 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭 아실; 히드록실; 티올; 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R^f의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실; 수지; 아미노 보호기이거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

X_{AA}의 각각은 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 제1항에서 정의된 것과 같은 R^C 기이고;

x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

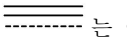
y 및 z의 각각은 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

v, q 및 u의 각각은 독립적으로 제1항에서 정의된 것과 같은 x이고;

j의 각각은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

p의 각각은 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

s 및 t의 각각은 독립적으로 0 내지 100의 정수이고;


는 이중 또는 삼중 결합이고;

여기서 하나 이상의 치환기는 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

제11항에 있어서, 단계 (v)의 폴리펩티드를 폐환 복분해 촉매로 처리하는 단계를 더 포함하는 방법.

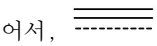
청구항 13

제12항에 있어서, 촉매가 루테늄 촉매인 방법.

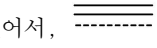
청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 A의 화합물이 제2항에 따른 화학식 A2의 화합물인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 
가 둘 다 이중 결합에 해당하는 것인 비스-아미노산.

청구항 16

제1항에 있어서, 
가 둘 다 삼중 결합에 해당하는 것인 비스-아미노산.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, R^c가 수소인 비스-아미노산.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, L_1 및 L_2가 동일한 것인 비스-아미노산.

청구항 19

제18항에 있어서, L_1 및 L_2가 둘 다 $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$인 비스-아미노산.

청구항 20

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L_1 및 L_2가 동일한 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, L_1 및 L_2가 둘 다 $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$인 방법.

청구항 22

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, K 및 M의 각각이 독립적으로 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-7} 알킬렌인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, K 및 M의 각각이 독립적으로 1 내지 7개 탄소 원자의 직쇄 알킬렌인 방법.

청구항 24

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 수소인 방법.

청구항 25

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^b가 수소 또는 메틸인 방법.

청구항 26

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, y가 2이고; z가 2, 3, 5 또는 6인 방법.

청구항 27

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, y가 3이고; z가 2, 3, 5 또는 6인 방법.

청구항 28

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, y가 5이고; z가 2, 3 또는 6인 방법.

청구항 29

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, y가 6이고; z가 2, 3 또는 5인 방법.

청구항 30

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, x가 0인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <우선권 정보>

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2007년 3월 28일에 출원한 미국 가출원, U.S.S.N 60/908,566호 (그의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에 대해 우선권을 청구한다.

배 경 기 술

[0003] 호르몬, 효소 억제제, 기질, 신경전달물질 및 신경매개물질로서 작용하는 펩티드 및 폴리펩티드의 중요한 생물학적 역할은 의약 화학에서 펩티드 또는 펩티드 모방체의 치료제로서의 광범위한 사용을 초래한다. 알파-나선, 베타 시트, 턴 및/또는 루프와 같은 구조적 요소를 합한 펩티드의 생체활성 형태는 수용체 또는 효소의 선택적인 생물학적 인식을 가능하게 함으로써 세포-세포 신호전달에 영향을 미치고/거나 생명 세포 기능, 예컨대 대사, 면역 방어 및 생식을 제어하므로 중요하다 (문헌 [Babine et al., Chem. Rev. (1997) 97:1359]). 알파-나선은 펩티드의 주요 구조 성분 중 하나이다. 그러나, 알파-나선형 펩티드는 랜덤 코일을 풀고 감는 경향이 있는 데, 이는 대부분의 경우에 생물학적으로 덜 활성이거나 심지어는 불활성이며, 단백질 분해에 매우 민감하다.

[0004] 많은 연구 그룹들이 치료제로서 보다 강한 펩티드의 고안 및 합성을 위한 방법을 개발해왔다. 예를 들어, 한 방법은 펩티드의 독특한 형태 및 2차 구조를 유지하면서 보다 강한 관능성을 펩티드 쇄에 혼입하는 것이었다 (예를 들어, 문헌 [Gante, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:1699-1720]; [R. M. J. Liskamp, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1994, 113, 1]; [Giannis, T. Kolter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1244]; [P. D. Bailey, Peptide Chemistry, Wiley, New York, 1990, p. 182]; 및 여기서 언급된 참고문헌 참조). 또 다른 접근법은 공유 가교를 통해 펩티드를 안정화하는 것이었다 (예를 들어, 문헌 [Phelan et al. 1997 J. Am. Chem. Soc. 119:455]; [Leuc et al. 2003 Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 100:11273]; [Bracken et al., 1994 J. Am. Chem. Soc. 116:6432]; [Yan et al. 2004 Bioorg. Med. Chem. 14:1403] 참조). 그러나, 보고된 방법의 대부분은 극성 및/또는 불안정한 가교기의 사용을 포함한다.

발명의 내용

[0005] <발명의 개요>

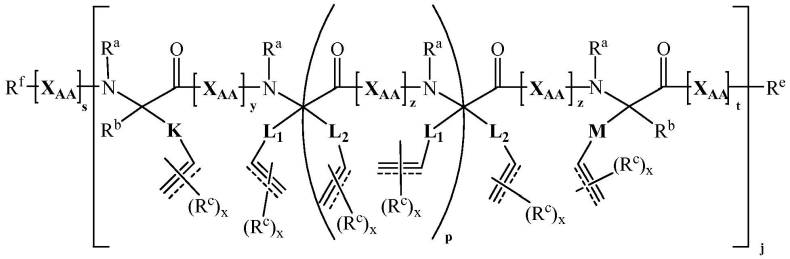
[0006] "펩티드 스태플링(peptide stapling)"은 폴리펩티드 쇄에 존재하는 2개의 올레핀-함유 측쇄를 폐환 복분해 (RCM) 반응을 이용하여 공유 결합하여 (예를 들어, "함께 스태플링하여") 가교 고리를 형성하는 합성 방법으로부터 생성된 용어이다 (문헌 [the cover art for J. Org. Chem. (2001) vol. 66, issue 16 describing metathesis-based crosslinking of alpha-helical peptides; Blackwell et al.; Angew Chem. Int. Ed. (1994) 37:3281] 참조). 그러나, 본원에서 사용된 용어 "펩티드 스태플링"은 반응을 용이하게 하는 임의의 수의 반응 조건 및/또는 촉매를 이용하여 폴리펩디드 쇄에 존재할 수 있는 2개의 이중 결합-함유 측쇄, 2개의 삼중 결합-함유 측쇄, 또는 1개의 이중 결합-함유 및 1개의 삼중 결합-함유 측쇄의 연결로 단일 "스태플링된" 펩티드를 제공하는 것을 포함한다. 또한, 본원에서 사용된 용어 "펩티드 스티칭(peptide stitching)"은 단일 폴리펩디드 쇄에서 다수의 직렬식 "스태플링" 사건으로 "스티칭된" (다중 스태플링된) 폴리펩티드를 제공하는 것을 지칭한다.

[0007] 전체 탄화수소 가교를 이용한 펩티드의 스태플링은, 특히 생리학상 관련 조건하에 그의 고유의 형태 및/또는 2차 구조를 유지하는 데 도움이 되는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Schafmiester, et al., J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892; Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470] 참조). 예를 들어, 알파-나선형 2차 구조를 갖게 하는 전체 탄화수소 가교에 의한 폴리펩티드 스태플링은 폴리펩티드를 그의 고유의 알파-나선형 형태로 만들 수 있다. 이러한 강제적인 2차 구조는, 예를 들어 단백질 분해 절단에 대한 펩티드의 저항성을 증가시킬 수 있고, 펩티드의 소수성을 증가시킬 수 있으며, 표적 세포막으로의 펩티드의 침투력을 보다 양호하게 할 수 있고/거나 (예를 들어, 에너지-의존성 수송 메카니즘, 예컨대 음세포작용을 통해), 상응하는 비가교된 (예를 들어, "비스티칭된" 또는 "비스태플링된") 펩티드에 비해 펩티드의 생물학적 활성을 개선시킬 수 있다. 이러한 강제성을 아팝토시스-유도 BID-BH3 알파-나선에 적용하여, 비스티칭된 폴리펩티드에 비해 동물 모델에서 백혈병의 악성 성장을 보다 높게 억제한 바 있다 (문헌 [Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470]; 미국 특허 출원 공개 제2005/02506890호; 및 미국 특허 출원 공개 제2006/0008848호 (이들 각각은 본원에 참고로 포함됨) 참조).

[0008] 신규한 스티칭된 폴리펩티드 및 그의 "비스티칭된" 전구체가 본 발명의 초점이다. 본 발명은 신규한 스티칭된 및 "비스티칭된" 폴리펩티드, 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물 (경구 투여용 제약 조성물 포함)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 신규한 알파-나선형 스티칭된 폴리펩티드를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 알파-나선형 폴리펩티드는 생리학상 조건하에, 예컨대 대상체의 체내 (예를 들어, 위장관내; 혈류내)에서 그의 알파-나선형 구조를 유지한다.

[0009] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 "비스티칭된" 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드를 제공한다.

[0010] <화학식 I>

[0011] 

[0012] 식 중,

[0013] K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이고;

[0014] R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실이거나; 또는 R^a는 적합한 아미노 보호기이고;

[0015] R^b의 각각은 독립적으로 적합한 아미노산 측쇄; 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0016] R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0017] R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$, $-OR^E$, $-N(R^E)_2$ 또는 $-SR^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0018] R^f의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭

또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0019] X_{AA}의 각각은 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0020] x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0021] y 및 z는 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0022] j는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0023] p는 0 내지 10의 정수이고;

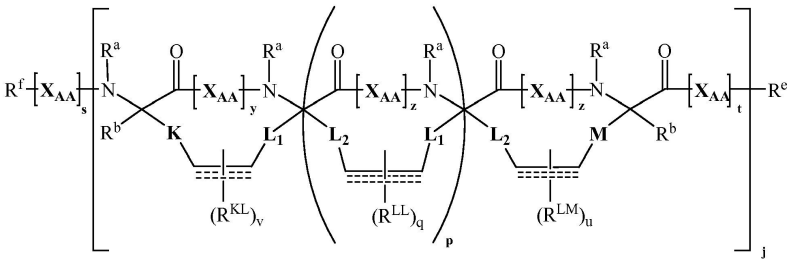
[0024] s 및 t의 각각은 독립적으로 0 내지 100의 정수이고;

[0025] 여기서, ---------- 는 이중 또는 삼중 결합에 해당한다.

[0026] 펩티드의 아미노산 서열은 공지된 생체활성 펩티드와 실질적으로 유사하거나 또는 상동성일 수 있다.

[0027] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 "스티칭된" 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드를 제공한다.

[0028] <화학식 II>

[0029] 

[0030] 식 중,

[0031] K, L_1, L_2, M, R^a, R^b, R^e, R^f, s, t, y, z, j, p 및 X_{AA}는 본원에서 정의된 바와 같고;

[0032] R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로; 니트로이거나; 또는

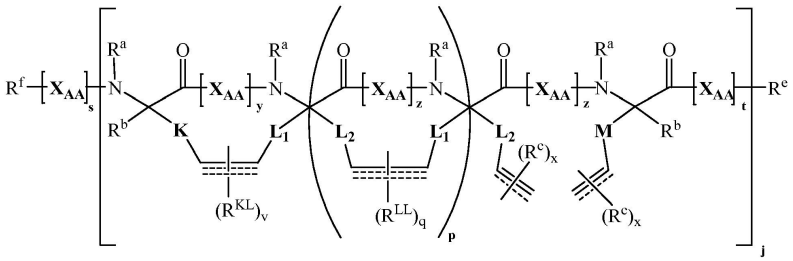
[0033] 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 2개의 인접한 R^{LM}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0034] u, v 및 q의 각각은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0035] ═══ 는 단일, 이중 또는 삼중 결합에 해당한다.

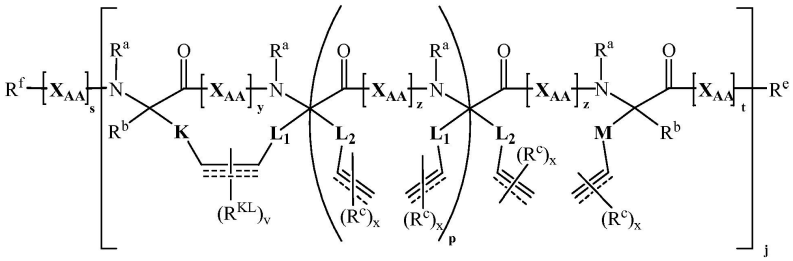
[0036] 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 III, IV, V, VI 또는 VII의 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드를 제공한다.

[0037] <화학식 III>



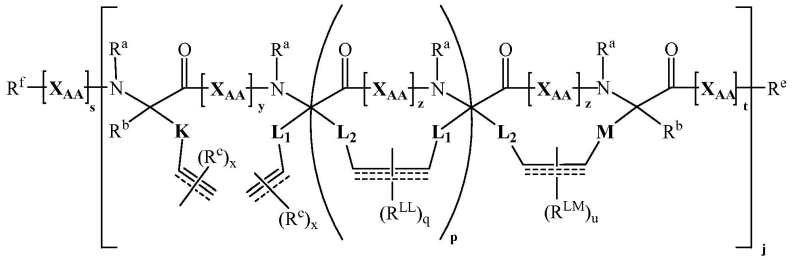
[0038]

[0039] <화학식 IV>



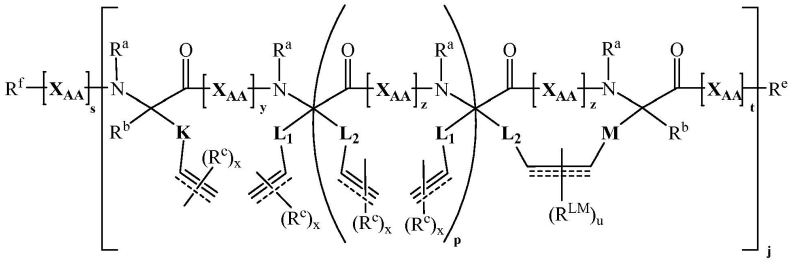
[0040]

[0041] <화학식 V>



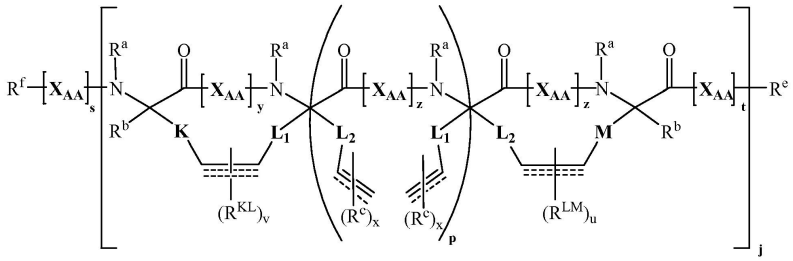
[0042]

[0043] <화학식 VI>



[0044]

[0045] <화학식 VII>



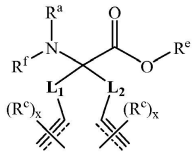
[0046]

[0047] 식 중, K, L_1, L_2, M, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, x, y, z, j, p, v, u, q, X_{AA}, ---------- 및 ---------- 는 본원에서 정의된다.

[0048] 본 발명은 또한

[0049] (i) 하기 화학식 A의 비스-아미노산을 제공하는 단계:

[0050] <화학식 A>

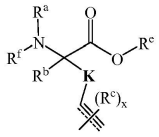


[0051]

[0052] (식 중, L_1, L_2, R^a, R^e, R^f, R^c, x 및 ---------- 는 본원에서 정의됨);

[0053] (ii) 하기 화학식 B의 아미노산을 제공하는 단계:

[0054] <화학식 B>

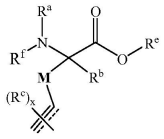


[0055]

[0056] (식 중, K, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, x 및 ---------- 는 본원에서 정의됨);

[0057] (iii) 하기 화학식 C의 아미노산을 제공하는 단계:

[0058] <화학식 C>



[0059]

[0060] (식 중, M, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, x 및 ---------- 는 본원에서 정의됨);

[0061] (iv) 하나 이상의 추가 아미노산을 제공하는 단계; 및

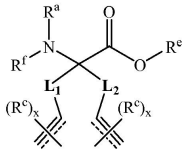
[0062] (v) 상기 화학식 A, B 및 C의 아미노산을 단계 (iv)의 하나 이상의 아미노산과 반응시켜 화학식 I의 폴리펩티드를 제공하는 단계

[0063] 를 포함하는, 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드의 제조 방법에 관한 것이다.

[0064] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 (vi) 상기 단계 (v)의 폴리펩티드를 촉매로 처리하여 화학식 II 내지

VII의 실질적인 알파-나선형 폴리펩디드를 제조하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 촉매는 폐환 복분해 촉매이다.

[0065] 본 발명은 또한 하기 화학식을 갖는 비스-아미노산을 제공한다:



[0066]

[0067] 식 중, L_1, L_2, R^a, R^e, R^f, R^c, x 및 ---------- 는 본원에서 정의된다.

[0068] 추가로, 본 발명은 본 발명의 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0069] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 (IV) 투여에 적합하다.

[0070] 본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 II 내지 VII의 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드를 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

[0071] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사 및 기타 공개물 (이들 모두는 본원에 참고로 포함됨)을 언급한다.

[0072] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 세부 사항은 본원에서 설명된다. 본 발명의 기타 특징, 목적 및 이점은 발명의 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구항으로부터 명백할 것이다.

[0073] **정의**

[0074] 구체적인 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세히 기재되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버젼, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라 확인되고, 구체적인 관능기는 일반적으로 상기 문헌에 기재된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반 원칙, 및 구체적인 관능성 잔기 및 반응성은 문헌 [Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0075] 본 발명의 화합물 (예를 들어, 아미노산, 및 비스티칭된, 일부 스티칭된 및 스티칭된 펩티드 및 폴리펩티드)은 특정 기하이성질체 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세믹 혼합물 및 이들의 기타 혼합물을 비롯한 이러한 모든 화합물을 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 고려한다.

[0076] 이성질체/거울상이성질체가 바람직한 경우, 이들은 몇몇 실시양태에서 실질적으로 상응하는 이성질체 없이 제공될 수 있는 데, 이를 "광학적으로 풍부한"으로 지칭할 수 있다. 본원에서 사용된 "광학적으로 풍부한"은 화합물이 유의하게 높은 비율의 한 거울상이성질체로 이루어진 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 90 중량% 이상의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 본 화합물은 약 95 중량%, 98 중량% 또는 99 중량% 이상의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 바람직한 거울상이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 임의의 방법으로 라세믹 혼합물로부터 단리될 수 있거나, 또는 비대칭 합성으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0077] 본원에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물은 임의의 수의 치환기 또는 관능성 잔기로 치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 우선하는지 여부에 상관없이 용어 "치환된", 및 본 발명의 화학식에 함유된 치환기는 주어진 구조 내 수소 라디칼을 상술된 치환기의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 임의의 주어진 구조 내 하나 초과의 위치가 상술된 기로부터 선택되는 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로 등) 및 이들의 임의 조합물 (예를 들어, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등)로 치환하여 안정한 잔기를 형성하는 것을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 치환기/잔기에 도달하기 위한 이러한 임의의 및 모든 조합물을 고려한다. 일반적으로 사용될 수 있는 치환기의 추가 예는 실시예에 나타낸 구체적인 실시양태로 예시되며, 이는 본원에 기재되어 있다. 본 발명의 목적을 위해서, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자가를 만족시켜 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 수소 치환기 및/또는 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0078] 본원에서 사용된 바와 같이, 접미사 "-엔"으로 끝나는 치환기 명칭은 치환기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 아실은 아실렌; 알킬은 알킬렌; 알케닐은 알케닐렌; 알키닐은 알키닐렌; 헤테로알킬은 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐은 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐은 헤테로알키닐렌, 아릴은 아릴렌, 및 헤테로아릴은 헤테로아릴렌이다.

[0079] 본원에서 사용된 용어 "아실"은 일반 화학식 $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)-O-C(=O)R^A$, $-C(=O)SR^A$, $-C(=O)N(R^A)_2$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^A)_2$, $-C(=S)S(R^A)$, $-C(=NR^A)R^A$, $-C(=NR^A)OR^A$, $-C(=NR^A)SR^A$ 및 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R^A는 수소; 할로겐; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 아실, 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지 또는 비분지된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지 또는 비분지된 헤테로지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지 또는 비분지된 알킬; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된, 분지 또는 비분지된 알케닐; 치환 또는 비치환된 알키닐; 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 디-지방족아미노, 모노- 또는 디-헤테로지방족아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-헤테로알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 또는 모노- 또는 디-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^A기는 함께 5 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 예시적인 아실기로는 알데히드 (-CHO), 카르복실산 ($-CO_2H$), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아미드, 이민, 카르보네이트, 카르바메이트 및 우레아를 들 수 있다. 아실 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0080] 용어 "아실옥시"는 화학식 ($-OR^i$) (여기서, R^i는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아실기이고, 산소 잔기는 모 분자에 직접 부착됨)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0081] 본원에서 사용된 용어 "아실렌"은 일반 화학식 $-R^0-(C=X^1)-R^0-$, $-R^0-X^2(C=X^1)-R^0-$ 또는 $-R^0-X^2(C=X^1)X^3-R^0-$ (여기서, X^1, X^2 및 X^3은 독립적으로 산소, 황 또는 NR^r이고, R^r은 수소 또는 지방족이고, R^0은 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌기임)를 갖는 아실기를 지칭한다. R^0이 알킬렌인 예시적인 아실렌기로는 $-(CH_2)_T-O(C=O)-(CH_2)_T-$;

$-(CH_2)_T-NR^r(C=O)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-O(C=NR^r)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-NR^r(C=NR^r)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-(C=O)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-(C=NR^r)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-S(C=S)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-NR^r(C=S)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-S(C=NR^r)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-O(C=S)-(CH_2)_T-$; $-(CH_2)_T-(C=S)-(CH_2)_T-$; 또는 $-(CH_2)_T-S(C=O)-(CH_2)_T-$ 등 (이들은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음)을 들 수 있고, 여기서 xx의 각각은 독립적으로 0 내지 20의 정수이다. 아실렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다. 아실렌 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0082] 본원에서 사용된 용어 "지방족"은 하나 이상의 관능기로 임의로 치환된, 포화 및 불포화, 비방향족, 직쇄 (즉, 비분지된) 및 분지된, 아시클릭 및 시클릭 (즉, 카르보시클릭) 탄화수소 모두를 포함한다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 본원에서 "지방족"은, 이들로 한정되지는 않지만, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 잔기를 포함한다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 직쇄, 분지된 및 시클릭 알킬기를 포함한다. 유사한 규정이 다른 일반적인 용어, 예컨대 "알케닐", "알키닐" 등에 적용된다. 또한, 본원에서 사용된 용어 "알킬", "알케닐", "알키닐" 등은 치환된 및 비치환된 기를 모두 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용된 "지방족"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방족기 (시클릭, 아시클릭, 치환, 비치환, 분지 또는 비분지됨)를 나타내는 데 사용된다. 지방족기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0083] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 잔기로부터 단일 수소 원자를 제거하여 유도된 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 15개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 라디칼의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, sec-펜틸, 이소-펜틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, sec-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실 등 (이들은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음)을 들 수 있다. 알킬기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0084] 본원에서 사용된 용어 "알킬렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 알킬렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다. 알킬렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥

시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0085] 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기로부터 단일 수소 원자를 제거하여 유도된 1가 기를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 알케닐기는 2 내지 15개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소를 함유한다. 알케닐기로는, 예를 들어 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 들 수 있다. 알케닐기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0086] 본원에서 사용된 용어 "알케닐렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 알케닐기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 알케닐렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다. 알케닐렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0087] 본원에서 사용된 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 단일 수소 원자를 제거하여 유도된 1가 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 알키닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 알키닐기는 2 내지 15개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 사용된 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 또다른 실시양태네서, 알키닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 알키닐기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 에티닐, 2-프로피닐 (프로파르길), 1-프로피닐 등을 들 수 있다. 알키닐기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0088] 본원에서 사용된 용어 "알키닐렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 알키닐렌기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 알키닐렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다. 알키닐렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0089] 본원에서 사용된 용어 "아미노"는 화학식 ($-NH_2$)의 기를 지칭한다. "치환된 아미노"는 일치환된 아민 ($-NHR^h$)

또는 이치환된 아민 ($-NR^h_2$)을 지칭하며, 여기서 R^h 치환기는 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 적합한 아미노 보호기; 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아미노, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))이다. 특정 실시양태에서, 이치환된 아미노기 ($-NR^h_2$)의 R^h 치환기는 5 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0090] 용어 "지방족아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 지방족기이고, 아미노 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-NR^h_2$)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0091] 용어 "지방족옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 지방족기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-OR^i$)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0092] 용어 "알킬옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-OR^i$)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0093] 용어 "알킬티옥시"는 R^r이 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬기이고, 황 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-SR^r$)의 "치환된 티올"을 지칭한다.

[0094] 용어 "알킬아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬기이고, 질소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-NR^h_2$)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0095] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 3 내지 20개의 고리 원자 (이들의 모든 고리 원자는 탄소임)를 갖는 안정한 방향족 모노- 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 이는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴"은 1, 2 또는 3개의 방향족 고리를 갖는 모노, 바이 또는 트리시클릭 C_4-C_{20} 방향족 고리계를 지칭하며, 이들로 한정되지는 않지만, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 예로 들 수 있다. 아릴 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0096] 본원에서 사용된 용어 "아릴렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 아릴기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 아릴 바이라디칼을 지칭한다. 아릴렌기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 아릴렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다. 추가로, 아릴렌기는 링커기로서 본원에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 기로 혼입될 수 있다.

[0097] 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은 아릴 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 용어 "아릴" 및 "알킬"은 본원에서 정의된 바와 같고, 아릴기가 알킬기에 부착된 후, 모 분자에 부착된다. 예시적인 아릴알킬기로는 벤질을 들 수

있다.

[0098] 용어 "아릴옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-OR^i$)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0099] 용어 "아릴아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기이고, 질소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-NR^h_2$)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0100] 용어 "아릴티옥시"는 R^r이 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기이고, 황 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-SR^r$)의 "치환된 티올"을 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용된 용어 "아지도"는 화학식 ($-N_3$)의 기를 지칭한다. "임의로 치환된 아지도"는 R^t가 (수소 이외의) 임의의 치환기일 수 있는 화학식 ($-N_3R^t$)의 기를 지칭한다. 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 적합한 아미노 보호기; (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 시아노, 아미노, 니트로, 히드록실, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0102] 본원에서 사용된 용어 "시아노"는 화학식 (-CN)의 기를 지칭한다.

[0103] 본원에서 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브롬 (브로모, -Br) 및 요오드 (요오도, -I)로부터 선택되는 원자를 지칭한다.

[0104] 본원에서 사용된 용어 "헤테로지방족"은, 하나 이상의 관능기로 임의로 치환되고, 예를 들어 탄소 원자 대신 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 함유하는, 포화 및 불포화, 비방향족, 직쇄 (즉, 비분지된), 분지된, 아시클릭, 시클릭 (즉, 헤테로시클릭) 또는 폴리시클릭 탄화수소를 모두 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 지방족 잔기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로지방족 잔기는 그의 하나 이상의 수소 원자를 하나 이상의 치환기로 독립적으로 대체함으로써 치환된다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 본원에서 "헤테로지방족"은, 이들로 한정되지는 않지만, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐 및 헤테로시클로알키닐 잔기를 포함한다. 따라서, 용어 "헤테로지방족"은 용어 "헤테로알킬," "헤테로알케닐", "헤테로알키닐" 등을 포함한다. 추가로, 본원에서 사용된 용어 "헤테로알킬", "헤테로알케닐", "헤테로알키닐" 등은 치환된 기 및 비치환된 기 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용된 "헤테로지방족"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 헤테로지방족기 (시클릭, 아시클릭, 치환, 비치환, 분지 또는 비분지됨)를 나타내기 위해 사용된다. 헤테로지방족기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 술피닐, 술포닐, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0105] 용어 "헤테로지방족아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로지방족기이고, 질소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-NR^h_2$)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0106] 용어 "헤테로지방족옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로지방족기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-OR^i$)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0107] 용어 "헤테로지방족티옥시"는 R^r이 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로지방족기이고, 황 잔기가 모

분자에 직접 부착된 화학식 (-SR^r)의 "치환된 티올"을 지칭한다.

[0108] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알킬"은, 예를 들어 탄소 원자 대신 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 함유하는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 잔기를 지칭한다.

[0109] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알킬렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로알킬기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 헤테로알킬렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로알킬렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0110] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알케닐"은, 예를 들어 탄소 원자 대신 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 함유하는 본원에서 정의된 바와 같은 알케닐 잔기를 지칭한다.

[0111] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알케닐렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로알케닐기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 헤테로알케닐렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0112] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알키닐"은, 예를 들어 탄소 원자 대신 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 함유하는 본원에서 정의된 바와 같은 알키닐 잔기를 지칭한다.

[0113] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알키닐렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로알키닐기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 헤테로알키닐렌기는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지, 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0114] 용어 "헤테로알킬아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로알킬기이고, 질소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 (-NR^h_2)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0115] 용어 "헤테로알킬옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로알킬기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 (-OR^i)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0116] 용어 "헤테로알킬티옥시"는 R^r이 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로알킬기이고, 황 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 (-SR^r)의 "치환된 티올"을 지칭한다.

[0117] 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릭", "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 시클릭 헤테로지방족기를 지칭한다. 헤테로시클릭기는 3 내지 8개 원자 크기의 단일 고리를 포함하는 비-방향족, 부분 불포화 또는 완전 포화, 3 내지 10원 고리계, 및 비-방향족 고리와 융합된 방향족 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기를 포함할 수 있는 바이- 및 트리-시클릭 고리계를 지칭한다. 이들 헤테로시클릭 고리는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 고리를 포함하고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용어 헤테로시클릭은 하나 이상의 고리 원자가 O, S 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자 (여기서, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있음)이고, 나머지 고리 원자가 탄소인 비-방향족 5, 6 또는 7원 고리 또는 폴리시클릭기를 지칭하고, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 헤테로시클릴기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5, 6 또는 7원 고리를 포함하는 바이- 또는 트리-시클릭기를 들 수 있고, 여기서 (i) 각각의 5원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 6원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 7원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 가지며, (ii) 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, (iii) 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있고, (iv) 상기 임의의 헤테로시클릭 고리는 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클로는 아자시클로프로파닐, 아자시클로부타닐, 1,3-디아자티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아조카닐, 티아라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 디티올라닐, 티아시클로헥사닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라

닐(tetrahydrofuranyl), 테트라히드로푸라닐(tetrahydropuranyl), 디옥사닐, 옥사티올라닐, 모르폴리닐, 티옥사닐, 테트라히드로나프틸 등 (이들은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음)을 들 수 있다. 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 술피닐, 술포닐, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0118] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 3 내지 20개의 고리 원자를 갖고, 이들 중 1개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 선택되고, 0, 1 또는 2개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 추가의 헤테로원자이며, 나머지 고리 원자가 탄소인 안정한 방향족 모노- 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭하고, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 예시적인 헤테로아릴로는, 이들로 한정되지는 않지만, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조이미다졸릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 나프트리디닐, 퀴녹살리닐, 티오페닐, 티아나프테닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 티아졸이닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸이닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아지올릴, 옥사디아지올릴 등 (이들은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음)을 들 수 있다. 헤테로아릴 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 술피닐, 술포닐, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0119] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴렌"은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 바이라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴렌기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한, 헤테로아릴렌기는 링커기로서 본원에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 기로 혼입될 수 있다. 헤테로아릴렌기 치환기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))를 들 수 있다.

[0120] 용어 "헤테로아릴아미노"는 R^h가 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로아릴기이고, 질소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 ($-NR^h_2$)의 "치환된 아미노"를 지칭한다.

[0121] 용어 "헤테로아릴옥시"는 R^i가 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로아릴기이고, 산소 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-OR^i$)의 "치환된 히드록실"을 지칭한다.

[0122] 용어 "헤테로아릴티옥시"는 R^r이 본원에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로아릴기이고, 황 잔기가 모 분자에 직접 부착된 화학식 ($-SR^r$)의 "치환된 티올"을 지칭한다.

[0123] 본원에서 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 화학식 (-OH)의 기를 지칭한다. "치환된 히드록실"은 화학식 ($-OR^i$)의 기를 지칭하고, 여기서 R^i는 안정한 잔기를 생성하는 임의의 치환기 (예를 들어, 적합한 히드록실 보호기; 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 니트로, 알킬아릴, 아릴알킬 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))일 수 있다.

[0124] 본원에서 사용된 용어 "이미노"는 화학식 (=NR^r)의 기를 지칭하고, 여기서 R^r은 수소, 또는 안정한 잔기를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 치환기 (예를 들어, 적합한 아미노 보호기; 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아미노, 히드록실, 알킬아릴, 아릴알킬 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))에 해당한다.

[0125] 본원에서 사용된 용어 "이소시아노"는 화학식 (-NC)의 기를 지칭한다.

[0126] 본원에서 사용된 용어 "니트로"는 화학식 (-NO_2)의 기를 지칭한다.

[0127] 본원에서 사용된 용어 "옥소"는 화학식 (=O)의 기를 지칭한다.

[0128] 본원에서 사용된 용어 "수지"는 고체상 합성에 유용한 수지를 지칭한다. 고체상 합성은 널리 공지된 합성 기술이다 (일반적으로, 문헌 [Atherton, E., Sheppard, R.C. Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford, England, 1989, and Stewart J.M., Young, J.D. Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984] (이들 모두는 본원에 참고로 포함됨) 참조)한다. 본 발명에 의해 사용될 수 있는 수지의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 다음을 들 수 있다:

[0129] (1) 알케닐 수지 (예를 들어, REM 수지, 비닐 술폰 중합체 결합 수지, 비닐-폴리스티렌 수지);

[0130] (2) 아민 관능화 수지 (예를 들어, 아미딘 수지, N-(4-벤질옥시벤질)히드록실아민 중합체 결합, (아미노메틸)폴리스티렌 중합체 결합 (R)-(+)-a-메틸벤질아민, 2-클로로트리틸 크노르(Knorr) 수지, 2-N-Fmoc-아미노-디벤조시클로헵타-1,4-디엔 중합체 결합 수지, 4-[4-(1-Fmoc-아미노에틸)-2-메톡시-5-니트로페녹시]부티르아미도메틸-폴리스티렌 수지, 4-벤질옥시벤질아민 중합체 결합, 4-카르복시벤젠술폰아미드 중합체 결합, 비스(tert-부톡시카르보닐)티오슈도우레아 중합체 결합, 디메틸아미노메틸-폴리스티렌, Fmoc-3-아미노-3-(2-니트로페닐)프로피온산 중합체 결합, N-메틸 아미노메틸화 폴리스티렌, PAL 수지, 시버(Sieber) 아미드 수지, tert-부틸 N-(2-머캅토에틸)카르바메이트 중합체 결합, 트리페닐클로로메탄-4-카르복스아미드 중합체 결합);

[0131] (3) 벤즈히드릴아민 (BHA) 수지 (예를 들어, 2-클로로벤즈히드릴 클로라이드 중합체 결합, HMPB-벤즈히드릴아민 중합체 결합, 4-메틸벤즈히드롤 중합체 결합, 벤즈히드릴 클로라이드 중합체 결합, 벤즈히드릴아민 중합체 결합);

[0132] (4) Br-관능화 수지 (예를 들어, 4-(벤질옥시)벤질 브로마이드 중합체 결합, 4-브로모폴리스티렌, 브롬화 PPOA 수지, 브롬화 왕(Wang) 수지, 브로모아세탈 중합체 결합, 브로모폴리스티렌, 하이포겔(HypoGel, 등록상표) 200 Br, 펩티드 합성을 위한 폴리스티렌 A-Br, 브롬화셀레늄 중합체 결합, 텐타겔(TentaGel) HL-Br, 텐타겔 MB-Br, 텐타겔 S-Br, 텐타겔 S-Br);

[0133] (5) 클로로메틸 수지 (예를 들어, 5-[4-(클로로메틸)페닐]펜틸]스티렌 중합체 결합, 4-(벤질옥시)벤질 클로라이드 중합체 결합, 4-메톡시벤즈히드릴 클로라이드 중합체 결합);

[0134] (6) CHO-관능화 수지 (예를 들어, (4-포르밀-3-메톡시페녹시메틸)폴리스티렌, (4-포르밀-3-메톡시페녹시메틸)폴리스티렌, 3-벤질옥시벤즈알데히드 중합체 결합, 4-벤질옥시-2,6-디메톡시벤즈알데히드 중합체 결합, 포르밀폴리스티렌, 하이포겔 (등록상표) 200 CHO, 인돌 수지, 폴리스티렌 A-CH($OEt)_2$, 텐타겔 HL-CH($OEt)_2$);

[0135] (7) Cl-관능화 수지 (예를 들어, 염화벤조일 중합체 결합, (클로로메틸)폴리스티렌, 메리필즈(Merrifield's) 수지);

[0136] (8) CO_2H 관능화 수지 (예를 들어, 카르복시에틸폴리스티렌, 하이포겔 (등록상표) 200 COOH, 폴리스티렌 AM-COOH, 텐타겔 HL-COOH, 텐타겔 MB-COOH, 텐타겔 S-COOH);

[0137] (9) 하이포-겔 수지 (예를 들어, 하이포겔 (등록상표) 200 FMP, 하이포겔 (등록상표) 200 PHB, 하이포겔 (등록상표) 200 Trt-OH, 하이포겔 (등록상표) 200 HMB);

[0138] (10) I-관능화 수지 (예를 들어, 4-요오도페놀 중합체 결합, 요오도폴리스티렌); 잔다-겔(Janda-Jel, 상표명) (잔다겔^a-링크 아미드, 잔다겔-NH_2, 잔다겔-Cl, 잔다겔-4-머캅토페놀, 잔다겔-OH, 잔다겔-1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, 잔다겔-1,3,4,6,7,8-헥사히드로-2H-피리미도-[1,2-a] 피리미딘, 잔다겔-모르폴린, 잔다겔-폴리피리딘, 잔다겔-트리페닐포스핀, 잔다겔-왕);

[0139] (11) MBHA 수지 (3[4'-(히드록시메틸)페녹시]프로피온산-4-메틸벤즈히드릴아민 수지, 4-(히드록시메틸)페녹시아세트산 중합체 결합 MBHA 수지, HMBA-4-메틸벤즈히드릴아민 중합체 결합, 4-메틸벤즈히드릴아민 히드로클로라이드 중합체 결합 캐퍼시티(Capacity) (아민));

[0140] (12) NH_2 관능화 수지 ((아미노메틸)폴리스티렌, (아미노메틸)폴리스티렌, 하이포겔 (등록상표) 200 NH2, 폴리스티렌 AM-NH_2, 2-아미노에틸화 폴리스티렌 마이크로스피어(Microsphere), 2-브로모에틸화 폴리스티롤 마이크로스피어, 2-히드록시에틸화 폴리스티롤 마이크로스피어, 텐타겔 HL-NH_2, 텐타겔 M Br, 텐타겔 M NH_2, 텐타겔 M OH, 텐타겔 MB-NH_2, 텐타겔 S-NH_2, 텐타겔 S-NH_2);

[0141] (13) OH-관능화 수지 (예를 들어, 4-히드록시메틸벤조산 중합체 결합, 히드록시메틸 수지, OH-관능화 왕 수지);

[0142] (14) 옥심 수지 (예를 들어, 4-클로로벤조페논 옥심 중합체 결합, 벤조페논 옥심 중합체 결합, 4-메톡시벤조페논 옥심 중합체 결합);

[0143] (15) PEG 수지 (예를 들어, 에틸렌 글리콜 중합체 결합);

[0144] (16) Boc-/Blz 펩티드 합성 수지 (예를 들어, Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM 수지, Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-Pam 수지, Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys{Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]}-b-Ala-O-PAM 수지, Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-Lys{Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]}-b-Ala-O-PAM 수지, Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys{Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]}-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM 수지, 사전 로딩된(Preloaded) PAM 수지);

[0145] (17) Fmoc-/t-Bu 펩티드 합성 수지 (예를 들어, Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-왕 수지, Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-Lys{Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]}-b-Ala-O-왕 수지, 사전 로딩된 텐타겔 (등록상표) S 트리틸 수지, 사전 로딩된 텐타겔 (등록상표) 수지, 사전 로딩된 트리틸 수지, 사전 로딩된 왕 수지, 아미노 알코올과 함께 사전 로딩된 트리틸 수지);

[0146] (19) 티올-관능화 수지 (예를 들어, 하이포겔 (등록상표) 200 S-Trt, 폴리스티렌 AM-S-트리틸, 텐타겔 HL-S-트리틸, 텐타겔 MB-S-트리틸, 텐타겔 S-S-트리틸); 및

[0147] (20) 왕 수지 (예를 들어, Fmoc-Ala-왕 수지, Fmoc-Arg(Pbf)-왕 수지, Fmoc-Arg(Pmc)-왕 수지, Fmoc-Asn(Trt)-왕 수지, Fmoc-Asp(OtBu)-왕 수지, Fmoc-Cys(Acm)-왕 수지, Fmoc-Cys(StBu)-왕 수지, Fmoc-Cys(Trt) 왕 수지, Fmoc-Gln(Trt)-왕 수지, Fmoc-Glu(OtBu)-왕 수지, Fmoc-Gly-왕 수지, Fmoc-His(Trt)-왕 수지, Fmoc-Ile-왕 수지, Fmoc-Leu-왕 수지, Fmoc-Lys(Boc)-왕 수지, Fmoc-Met-왕 수지, Fmoc-D-Met-왕 수지, Fmoc-Phe-왕 수지, Fmoc-Pro-왕 수지, Fmoc-Ser(tBu)-왕 수지, Fmoc-Ser(Trt)-왕 수지, Fmoc-Thr(tBu)-왕 수지, Fmoc-Trp(Boc) 왕 수지, Fmoc-Trp-왕 수지, Fmoc-Tyr(tBu)-왕 수지, Fmoc-Val-왕 수지).

[0148] 본원에서 사용된 용어 "안정한 잔기"는, 바람직하게는 제조하기에 충분한 안정성을 가지며, 본원에서 상술된 목적에 유용하도록 충분한 기간 동안 그의 보전성(integrity)을 유지하는 잔기를 지칭한다.

[0149] 본원에서 사용된 "적합한 아미노-보호기"는 당업계에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (그의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에서 상술된 것들을 들 수 있다. 적합한 아미노-보호기로는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오크산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시펜아실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트,

4-메틸술피닐벤질 카르바메이트 (Msz), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, 페노티아지닐-(10)-카르보닐 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노카르보닐 유도체, N'-페닐아미노티오카르보닐 유도체, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시카르보닐비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-요오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시카르보닐아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드, o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 첨가생성물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크롬- 또는 텅스텐)카르보닐]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys), p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 펜아실술폰아미드를 들 수 있다.

[0150] 본원에서 사용된 "적합한 카르복실산 보호기" 또는 "보호된 카르복실산"은 당업계에 널리 공지되어 있고, 그린 (Greene, (1999)) 문헌에 상술된 것들을 포함한다. 적합하게 보호된 카르복실산의 추가 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 실릴-, 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 아릴알킬-보호된 카르복실산을 들 수 있다. 적합한 실릴기의 예로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴 등을 들 수 있

다. 적합한 알킬기의 예로는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 테트라히드로피란-2-일을 들 수 있다. 적합한 알케닐기의 예로는 알릴을 들 수 있다. 적합한 아릴기의 예로는 임의로 치환된 페닐, 바이페닐 또는 나프틸을 들 수 있다. 적합한 아릴알킬기의 예로는 임의로 치환된 벤질 (예를 들어, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질), 및 2- 및 4-피콜릴을 들 수 있다.

[0151] 본원에서 사용된 "적합한 히드록실 보호기"는 당업계에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 상술된 것들을 포함한다. 적합한 히드록실 보호기로는 메틸, 메톡실메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4''-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐)에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오)에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술페네이트, 술페이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트 및 토실레이트 (Ts)를 들 수 있다. 1,2- 또는 1,3-디올을 보호하는 경우, 보호기로는 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, 1-t-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, (4-메톡시페닐)에틸리덴 아세탈, 2,2,2-트리클로로에틸리덴 아세탈, 아세토니드, 시클로펜틸리덴 케탈, 시클로헥실리덴 케탈, 시클로헵틸리덴 케탈, 벤질리덴 아세탈, p-메톡시벤질리덴 아세탈, 2,4-디메톡시벤질리덴 케탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈, 2-니트로벤질리덴 아세탈, 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 디메톡시메틸렌 오르토 에스테르, 1-메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, 1-에톡시에틸리딘 오르토 에스테르, 1,2-디메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, α-메톡시벤질리덴 오르

토 에스테르, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N'-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴 오르토 에스테르, 디-t-부틸실릴렌기 (DTBS), 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴) 유도체 (TIPDS), 테트라-t-부톡시디실록산-1,3-디일리덴 유도체 (TBDS), 시클릭 카르보네이트, 시클릭 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트를 들 수 있다.

[0152] 본원에서 사용된 "적합한 티올 보호기"는 당업계에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (그의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에서 상술된 것들을 들 수 있다. 적합하게 보호된 티올기의 추가 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 티오에스테르, 카르보네이트, 술포네이트 알릴 티오에테르, 티오에테르, 실릴 티오에테르, 알킬 티오에테르, 아릴알킬 티오에테르 및 알킬옥시알킬 티오에테르를 들 수 있다. 적합한 에스테르기의 예로는 포르메이트, 아세테이트, 프로프리오네이트, 펜타노에이트, 크로토네이트 및 벤조에이트를 들 수 있다. 적합한 에스테르기의 구체적인 예로는 포르메이트, 벤조일 포르메이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세테이트), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-벤질벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트를 들 수 있다. 적합한 카르보네이트의 예로는 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 비닐, 알릴 및 p-니트로벤질 카르보네이트를 들 수 있다. 적합한 실릴기의 예로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴 에테르 및 다른 트리알킬실릴 에테르를 들 수 있다. 적합한 알킬기의 예로는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸 및 알릴 에테르, 또는 그의 유도체를 들 수 있다. 적합한 아릴알킬기의 예로는 벤질, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 2- 및 4-피콜릴 에테르를 들 수 있다.

[0153] 본원에서 사용된 용어 "티오" 또는 "티올"은 화학식 (-SH)의 기를 지칭한다. "치환된 티올"은 화학식 ($-SR^r$)의 기를 지칭하고, 여기서 R^r은 안정한 잔기를 형성하는 임의의 치환기 (예를 들어, 적합한 티올 보호기; 지방족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 술피닐, 술포닐, 시아노, 니트로, 알킬아릴, 아릴알킬 등 (이들 각각은 추가 치환될 수 있거나 추가 치환될 수 없음))일 수 있다.

[0154] 본원에서 사용된 용어 "티오옥소"는 화학식 (=S)의 기를 지칭한다.

[0155] 본원에서 사용된 "그의 제약상 허용가능한 형태"는 하기 및 본원에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용가능한 염, 전구약물, 호변이성질체, 이성질체 및/또는 다형체를 포함한다.

[0156] 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용가능한 염"은 정상적인 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없으면서 인간 및 하위 동물 조직과의 접촉 용도에 적합하고, 합리적인 유익/유해 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용가능한 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 버지(S. M. Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19] (본원에 참고로 포함됨)에서 제약상 허용가능한 염을 상술하고 있다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 제약상 허용가능한 비독성 산 부가염의 예로는 무기산 (예컨대, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산) 또는 유기산 (예컨대, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산)을 사용하거나, 또는 당업계에서 이용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 이용하여 형성된 아미노기의 염이 있다. 다른 제약상 허용가능한 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 들 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 염으로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 들 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 들 수 있다. 추가의 제약상 허용가능한 염으로는, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 상대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬

술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 들 수 있다.

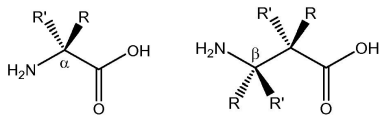
[0157] 본원에서 사용된 용어 "전구약물"은 모 화합물을 방출하기 위해서 체내 변환을 필요로 하는 모 화합물의 유도체를 지칭한다. 일부 경우에, 전구약물은 모 화합물에 비해 개선된 물리적 및/또는 수송 특성을 갖는다. 전구약물은 전형적으로 모 화합물과 관련된 제약 및/또는 약동학에 기초한 특성을 향상시키기 위해 고안된다. 전구약물의 이점은 모 화합물과 비교하여 생리적 pH에서 비경구 투여를 위한 수용해도 향상, 소화관으로부터의 흡수 향상 또는 장기 저장시 약물 안정성 향상과 같은 그의 물리적 특성에 있을 수 있다. 최근 몇 년 간, 여러 형태의 생체가역적인 유도체가 전구약물의 고안에서 이용하기 위해 개발되어 왔다. 카르복실 또는 히드록실 관능성을 함유하는 화합물에 대한 전구약물 형태로서 에스테르를 이용하는 것은, 예를 들어 문헌 ["The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction" Richard Silverman, published by Academic Press (1992)]에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0158] 본원에서 사용된 용어 "호변이성질체"는 수소 원자의 1회 이상의 형식적인 이동 및 원자가의 1회 이상의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 이중 결합으로, 또는 그 반대)로 생성된 2개 이상의 호환성 화합물을 포함한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 요인에 따라 달라진다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)은 산 또는 염기로 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화로는 케토-대-에놀; 아미드-대-이미드; 락탐-대-락팀; 에나민-대-이민; 및 에나민-대-(상이한) 에나민 호변이성질체화를 들 수 있다.

[0159] 본원에서 사용된 용어 "이성질체"는 임의의 및 모든 기하이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 예를 들어, "이성질체"는 본 발명의 범주 내에서 시스- 및 트랜스-이성질체, E- 및 Z-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세믹 혼합물, 및 이들의 기타 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서, 이성질체/거울상이성질체는 실질적으로 상응하는 거울상이성질체 없이 제공될 수 있으며, 이를 또한 "광학적으로 풍부한"으로 지칭할 수 있다. 본원에서 사용된 "광학적으로 풍부한"은 화합물이 유의하게 높은 비율의 한 거울상이성질체로 이루어진 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 90 중량% 이상의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 본 화합물은 약 95 중량%, 98 중량% 또는 99 중량% 이상의 바람직한 거울상이성질체로 이루어진다. 바람직한 거울상이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 비롯한 당업계에 공지된 임의의 방법으로 라세믹 혼합물로부터 단리될 수 있거나, 또는 비대칭 합성으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0160] 본원에서 사용된 "다형체"는 하나 초과의 결정성 형태/구조로 존재하는 본 발명의 결정성 화합물을 지칭한다. 다형성이 다양한 결정 패킹의 결과로 존재하는 경우, 이를 패킹 다형성이라 칭한다. 다형성은 또한 형태 다형성에서 동일한 분자의 다양한 이형태체의 존재로부터 일어날 수 있다. 유사다형성(pseudopolymorphism)에서 다양한 결정 유형은 수화 또는 용매화의 결과이다.

[0161] 용어 "아미노산"은 아미노기 및 카르복실기 둘 다를 함유하는 분자를 지칭한다. 아미노산은 알파-아미노산 및 베타-아미노산을 포함하며, 이들의 구조를 하기에 나타낸다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 알파 아미노산이다.

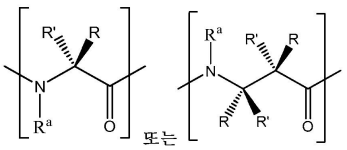


[0162] 알파-아미노산 베타-아미노산

[0163] 적합한 아미노산으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 천연 알파-아미노산, 예컨대 펩티드에서 발견되는 20종의 공통 천연 발생 알파-아미노산 (예를 들어, 하기에 나타낸 표 1에서 제공되는 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, V), 비천연 알파-아미노산 (하기 표 2 및 3에 나타냄), 천연 베타-아미노산 (예를 들어, 베타-알라닌) 및 비천연 베타-아미노산의 D- 및 L-이성질체를 들 수 있다.

[0164] 본 발명의 펩티드의 구조에서 사용된 아미노산은 유기 합성으로 제조될 수 있거나, 또는 다른 경로, 예컨대 천

연 공급원의 분해 또는 이로부터의 단리로 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 화학식 -[X_{AA}]-는 하기 화학식을 갖는 천연 및/또는 비천연 아미노산에 해당한다:

[0165] 

[0166] 식 중, R 및 R'은 하기 및 본원에서 정의된 바와 같은 적합한 아미노산 측쇄에 해당하고, R^a는 하기 및 본원에서 정의된 바와 같다.

[0167] <표 1>

	적합한 아미노산 측쇄	
예시적인 천연 알파-아미노산	**R**	**R′**
L-알라닌 (A)	–CH_3	–H
L-아르기닌 (R)	–$CH_2CH_2CH_2$–NHC(=NH)NH_2	–H
L-아스파라긴 (N)	–CH_2C(=O)NH_2	–H
L-아스파르트산 (D)	–CH_2CO_2H	–H
L-시스테인 (C)	–CH_2SH	–H
L-글루탐산 (E)	–$CH_2CH_2CO_2H$	–H
L-글루타민 (Q)	–CH_2CH_2C(=O)NH_2	–H
글리신 (G)	–H	–H
L-히스티딘 (H)	–CH_2–2–(1H– 이미다졸)	–H
L-이소루신 (I)	–sec– 부틸	–H
L-루신 (L)	-이소-부틸	–H
L-리신 (K)	–$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$	–H
L-메티오닌 (M)	–$CH_2CH_2SCH_3$	–H
L-페닐알라닌 (F)	–CH_2Ph	–H
L-프롤린 (P)	–2–(피롤리딘)	–H
L-세린 (S)	–CH_2OH	–H
L-트레오닌 (T)	–CH_2CH(OH)(CH_3)	–H
L-트립토판 (W)	–CH_2–3–(1H– 인돌)	–H
L-티로신 (Y)	–CH_2–(p– 히드록시페닐)	–H
L-발린 (V)	– 이소프로필	–H

[0168]

[0169] <표 2a>

	적합한 아미노산 측쇄	
예시적인 비천연 알파-아미노산	R	R′
D-알라닌	–H	$–CH_3$
D-아르기닌	–H	$–CH_2CH_2CH_2–NHC(=NH)NH_2$
D-아스파라긴	–H	$–CH_2C(=O)NH_2$
D-아스파르트산	–H	$–CH_2CO_2H$
D-시스테인	–H	$–CH_2SH$
D-글루탐산	–H	$–CH_2CH_2CO_2H$
D-글루타민	–H	$–CH_2CH_2C(=O)NH_2$
D-히스티딘	–H	–CH_2–2–(1H– 이미다졸)
D-이소루신	–H	–sec– 부틸
D-루신	–H	-이소-부틸
D-리신	–H	$–CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
D-메티오닌	–H	$–CH_2CH_2SCH_3$
D-페닐알라닌	–H	$–CH_2Ph$
D-프롤린	–H	–2–(피롤리딘)
D-세린	–H	$–CH_2OH$
D-트레오닌	–H	$–CH_2CH(OH)(CH_3)$
D-트립토판	–H	–CH_2–3–(1H– 인돌)
D-티로신	–H	–CH_2–(p– 히드록시페닐)
D-발린	–H	-이소프로필
디-비닐	$–CH=CH_2$	$–CH=CH_2$

[0170]

[0171] <표 2b>

예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R'은 다음과 동일하다:	
α-메틸-알라닌 (Aib)	$–CH_3$	$–CH_3$
α-메틸-아르기닌	$–CH_3$	$–CH_2CH_2CH_2–NHC(=NH)NH_2$
α-메틸-아스파라긴	$–CH_3$	$–CH_2C(=O)NH_2$
α-메틸-아스파르트산	$–CH_3$	$–CH_2CO_2H$
α-메틸-시스테인	$–CH_3$	$–CH_2SH$
α-메틸-글루탐산	$–CH_3$	$–CH_2CH_2CO_2H$
α-메틸-글루타민	$–CH_3$	$–CH_2CH_2C(=O)NH_2$
α-메틸-히스티딘	$–CH_3$	–CH_2–2–(1H– 이미다졸)
α-메틸-이소루신	$–CH_3$	–sec– 부틸
α-메틸-루신	$–CH_3$	-이소-부틸
α-메틸-리신	$–CH_3$	$–CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
α-메틸-메티오닌	$–CH_3$	$–CH_2CH_2SCH_3$
α-메틸-페닐알라닌	$–CH_3$	$–CH_2Ph$
α-메틸-프롤린	$–CH_3$	–2–(피롤리딘)
α-메틸-세린	$–CH_3$	$–CH_2OH$
α-메틸-트레오닌	$–CH_3$	$–CH_2CH(OH)(CH_3)$
α-메틸-트립토판	$–CH_3$	–CH_2–3–(1H–인돌)
α-메틸-티로신	$–CH_3$	–CH_2–(p–히드록시페닐)
α-메틸-발린	$–CH_3$	-이소프로필
디-비닐	$–CH=CH_2$	$–CH=CH_2$
노르루신	–H	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$

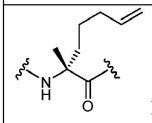
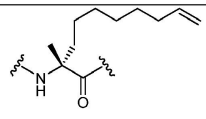
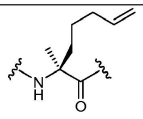
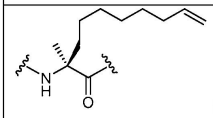
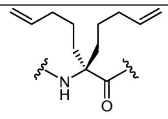
[0172]

[0173] <표 3a>

	적합한 아미노산 측쇄
예시적인 비천연 알파-아미노산	R 및 R' 수소 또는 $-CH_3$, 및 다음과 동일하다
말단 불포화 알파-아미노산 및 비스 알파-아미노산 (예를 들어, 개질된 시스테인, 개질된 리신, 개질된 트립토판, 개질된 세린, 개질된 트레오닌, 개질된 프롤린, 개질된 히스티딘, 개질된 알라닌 등).	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$, $-CH_2CH(-O-CH=CH_2)(CH_3)$, -히스티딘-$N((CH_2)_gCH=CH_2)$, -트립토판-$N((CH_2)_gCH=CH_2)$,및 $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2)$,
	여기서, g의 각각의 예는 독립적으로 0 내지 10이다.

[0174]

[0175] <표 3b>

예시적인 비천연 알파-아미노산		
 R_5	 R_8	 S_5
 S_8	 B_5	

[0176]

[0177] 공지된 비천연 아미노산이 다수 존재하며, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 펩티드에 포함될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [S. Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, edited by G. C. Barrett, Chapman and Hall, 1985]을 참조한다. 비천연 아미노산의 일부 예로는 4-히드록시프롤린, 데스모신, 감마-아미노부티르산, 베타-시아노알라닌, 노르발린, 4-(E)-부테닐-4(R)-메틸-N-메틸-L-트레오닌, N-메틸-L-루신, 1-아미노-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-2-페닐-시클로프로판카르복실산, 1-아미노-시클로부탄카르복실산, 4-아미노-시클로펜텐카르복실산, 3-아미노-시클로헥산카르복실산, 4-피페리딜아세트산, 4-아미노-1-메틸피롤-2-카르복실산, 2,4-디아미노부티르산, 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 2-아미노헵탄이산, 4-(아미노메틸)벤조산, 4-아미노벤조산, 오르토-, 메타- 및 파라-치환된 페닐알라닌 (예를 들어, $-C(=O)C_6H_5$; $-CF_3$; -CN; -할로; $-NO_2$; CH_3으로 치환됨), 이치환된 페닐알라닌, 치환된 티로신 (예를 들어, $-C(=O)C_6H_5$; $-CF_3$; -CN; -할로; $-NO_2$; CH_3으로 추가 치환됨) 및 스타틴이 있다. 또한, 본 발명에서 사용하기에 적합한 아미노산은 유도체화되어, 예컨대 수산화, 인산화, 술폰화, 아실화 및 글리콜실화된 등의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0178] 용어 "아미노산 측쇄"는 아미노산의 알파- 또는 베타-탄소에 부착된 기를 지칭한다. "적합한 아미노산 측쇄"로는, 이들로 한정되지는 않지만, 상기에서 정의되고 표 1 내지 3에서 제공된 임의의 적합한 아미노산 측쇄를 들 수 있다.

[0179] 예를 들어, 적합한 아미노산 측쇄로는 메틸 (알라닌에 대한 알파-아미노산 측쇄로서 메틸), 4-히드록시페닐메틸 (티로신에 대한 알파-아미노산 측쇄로서 4-히드록시페닐메틸) 및 티오메틸 (시스테인에 대한 알파-아미노산 측쇄로서 티오메틸) 등을 들 수 있다. "말단 불포화 아미노산 측쇄"는 말단 불포화 잔기, 예컨대 치환 또는 비치

환된, 이중 결합 (예를 들어, 올레핀계) 또는 삼중 결합 (예를 들어, 아세틸렌계)을 갖는 아미노산 측쇄를 지칭하며, 이는 폴리펩티드 쇄의 다른 말단 불포화 잔기와의 가교 반응에 참여한다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"는 말단 올레핀계 아미노산 측쇄이다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"는 말단 아세틸렌계 아미노산 측쇄이다. 특정 실시양태에서, "말단 불포화 아미노산 측쇄"의 말단 잔기는 추가 치환되지 않는다. 말단 불포화 아미노산 측쇄로는, 이들로 한정되지는 않지만, 표 3에 나타낸 측쇄를 들 수 있다.

[0180] "펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 펩티드 (아미드) 결합으로 함께 연결된 아미노산 잔기의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용된 상기 용어는 단백질, 폴리펩티드, 및 임의의 크기, 구조 또는 기능의 펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 펩티드 또는 폴리펩티드는 3개 이상의 아미노산 길이일 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 개별 단백질 또는 단백질 집합으로 지칭될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같은 비천연 아미노산 (즉, 천연 발생은 아니지만, 폴리펩티드 쇄로 혼입될 수 있는 화합물) 및/또는 아미노산 유사체가 별법으로 사용될 수 있지만, 본 발명의 단백질은 바람직하게는 천연 아미노산만을 함유한다. 또한, 펩티드 또는 폴리펩티드 내 하나 이상의 아미노산은 화학 물질, 예컨대 카르보히드레이트기, 히드록실기, 포스페이트기, 파르네실기, 이소파르네실기, 지방산기, 접합용 링커의 첨가, 관능화 또는 다른 변형 등에 의해 개질될 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 또한 단일 분자일 수 있거나, 또는 다수의 분자 복합체, 예컨대 단백질일 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 단지 천연 발생 단백질 또는 펩티드의 단편일 수 있다. 펩티드 또는 폴리펩티드는 천연 발생, 재조합 또는 합성, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 본원에서 사용된 "디펩티드"는 2개의 공유결합된 아미노산을 지칭한다.

[0181] 하기 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 보다 일반적인 용어이다:

[0182] 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 임의의 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 인간 (예를 들어, 남성, 여성 또는 어린이)을 지칭한다.

[0183] 본원에서 사용된 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 폴리펩티드 또는 화합물을 이식, 흡수, 섭취, 주사 또는 흡입하는 것을 지칭한다.

[0184] 본원에서 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 대상체가 앓고 있는 질환 또는 상태를 일부 또는 완전히 완화, 억제, 개선 및/또는 경감시키는 것을 지칭한다.

[0185] 본원에서 사용된 용어 "유효량" 및 "치료 유효량"은, 대상체에 투여시 대상체가 앓고 있는 상태를 적어도 일부 치료하는 데 효과적인, 현재 청구된 본 발명의 폴리펩티드와 접합된 생물학적 활성제의 양 또는 농도, 또는 본 발명의 폴리펩티드의 양 또는 농도를 지칭한다.

[0186] 본원에서 사용된 바와 같이, 두 개체가 서로 "접합된" 경우, 이들은 직접 또는 간접 공유 또는 비-공유 상포작용에 의해 연결된다. 특정 실시양태에서, 회합은 공유 결합이다. 다른 실시양태에서, 회합은 비-공유 결합이다. 비-공유 상호작용으로는 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수 상호작용, 자기 상호작용, 정전 상호작용 등을 들 수 있다. 간접 공유 상호작용은 두 개체가 임의로 링커기를 통해 공유 결합된 경우이다.

[0187] 본원에서 사용된 "생물학적 활성제" 또는 "치료 활성제"는 질환, 상태 또는 장애의 치료, 예방, 지연, 감소 또는 개선을 위한 의약으로 사용되는 임의의 물질을 지칭하며, 예방적 및 치료적 처치를 비롯한 요법에 유용한 물질을 지칭한다. 생물학적 활성제는 또한 다른 화합물의 효능을 향상시키거나 부작용을 감소시킴으로써 또다른 화합물의 효과 또는 유효성을 증가시키는 화합물을 포함한다.

[0188] 특정 실시양태에서, 생물학적 활성제는 항암제, 항생제, 항바이러제, 항HIV제, 구충제, 항원충제, 마취제, 항응고제, 효소 억제제, 스테로이드제, 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 소염제, 항히스타민, 면역억제제, 항신생물제, 항원, 백신, 항체, 충혈완화제, 진정제, 아편유사제, 진통제, 해열제, 피임제, 호르몬, 프로스타글란딘, 프로게스테론제, 녹내장치료제, 안과용 작용제, 항콜린제, 진통제, 항우울제, 항정신병제, 신경독, 수면제, 신경안정제, 항경련제, 근이완제, 항파킨슨제, 진경제, 근수축제, 채널 차단제, 축동제, 항분비제, 항혈전제, 항응고제, 항콜린제, β-아드레날린 차단제, 이뇨제, 심혈관 활성제, 혈관작용제, 혈관확장제, 혈압강하제, 혈관신생제, 세포-세포외 매트릭스 상호작용 조절제 (예를 들어, 세포 성장 억제제 및 항부착 분자), 또는 DNA, RNA, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-수용체 상호작용 억제제/인터컬레이터 등이다.

[0189] 예시적인 생물학적 활성제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당류, 다당류, 핵단백질, 점액단백질, 지질단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 생물학적

활성제는 세포이다. 예시적인 세포로는 면역계세포 (예를 들어, 비만세포, 림프구, 혈장세포, 대식세포, 가지세포, 호중구, 호산구), 결합조직세포 (예를 들어, 혈액세포, 적혈구, 백혈구, 거대핵세포, 섬유모세포, 파골세포), 줄기세포 (예를 들어, 배아줄기세포, 성체줄기세포), 골세포, 아교세포, 췌장세포, 신장세포, 신경세포, 피부세포, 간세포, 근육세포, 지방세포, 신경집세포, 랑게르한스세포 및 (미세)-조직, 예컨대 랑게르한스섬을 들 수 있다.

[0190] 특정 실시양태에서, 생물학적 활성제는 유기 소분자이다. 특정 실시양태에서, 유기 소분자는 비-펩티드이다. 특정 실시양태에서, 유기 소분자는 비-올리고머이다. 특정 실시양태에서, 유기 소분자는 천연 생성물, 또는 천연 생성물의 전체 구조에 기초해 일부 구조 (예를 들어, 하위구조)를 갖는 천연 생성물-유사 화합물이다. 예시적인 천연 생성물로는 스테로이드, 페니실린, 프로스타글란딘, 베놈, 톡신, 모르핀, 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)), 모르핀, 코카인, 디지탈리스, 퀴닌, 투보쿠라린, 니코틴, 무스카린, 아르테미시닌, 세팔로스포린, 테트라시클린, 아미노글리코시드, 리파마이신, 클로람페니콜, 아스페를리신, 로바스타틴, 시클로스포린, 쿠라신 A, 엘류테로빈, 디스코데르몰리드, 브리오스타틴, 도로스타틴, 세팔로스타틴, 항생제 펩티드, 에피바티딘, α-분가로톡신, 테트로도톡신, 테프로티드, 및 보툴리누스균으로부터의 신경독을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 유기 소분자는 미국연방규정(Code of Federal Regulations (CFR))에서 제공된 바와 같이 미국 식품의약국에 의해 승인된 약물이다.

[0191] 본원에서 사용된 "표지"는 표지가 부착된 본 발명의 폴리펩티드의 검출을 가능하게 하는, 잔기에 혼입된 하나 이상의 원소, 동위원소 또는 관능기를 갖는 잔기를 지칭한다. 표지는 직적 (즉, 결합을 통해) 부착될 수 있거나, 또는 링커 (예를 들어, 링커를 구성할 수 있는, 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌; 또는 이들의 조합물)에 의해 부착될 수 있다. 표지는 검출될 본 발명의 폴리펩티드의 생물학적 활성 또는 특성을 방해하지 않는 임의의 위치에서 본 발명의 폴리펩티드에 부착될 수 있다는 것을 알 것이다.

[0192] 일반적으로, 표지는 하기 5가지 부류 중 어느 하나 (또는 그 이상)에 속할 수 있다: a) 이들로 한정되지는 않지만, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{67}Ga, ^{99m}Tc (Tc-99m), ^{111}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{169}Yb 및 ^{186}Re를 비롯한 방사성동위원소 또는 중동위원소일 수 있는 동위원소 잔기를 함유하는 표지; b) 항체 또는 항원일 수 있고, 효소 (예컨대, 호스래디쉬 퍼옥시다제)와 결합할 수 있는 면역성 잔기를 함유하는 표지; c) 착색, 발광, 인광 또는 형광 잔기를 갖는 표지 (예를 들어, 형광 표지 FITC); d) 하나 이상의 광친화성 잔기를 갖는 표지; 및 e) 하나 이상의 공지된 결합 파트너를 갖는 리간드 잔기를 갖는 표지 (예컨대, 바이오틴-스트렙타비딘, FK506-FKBP 등). 상기 기재된 이들 유형의 표지 중 임의의 것을 또한 본원에서 정의된 바와 같이 "진단제"로 지칭할 수 있다.

[0193] 특정 실시양태에서, 예컨대 생물학적 표적의 확인에서, 표지는 방사성동위원소, 바람직하게는 검출가능한 입자, 예컨대 β 입자를 방출하는 동위원소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 표지는 생물학적 시스템에서 분자간 상호작용의 직접적인 설명을 위해서 하나 이상의 광친화성 잔기를 포함한다. 다양한 공지된 발광포가 사용될 수 있으며, 이는 대부분 디아조 화합물, 아지드 또는 디아지린의 니트레이트 또는 카르벤으로의 광전환에 의존한다 (문헌 [Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam] (그의 전문은 본원에 참고로 포함됨) 참조). 본 발명의 특정 실시양태에서, 사용된 광친화성 표지는 하나 이상의 할로겐 잔기로 치환된 o-, m- 및 p-아지도벤조일 (예컨대, 이들로 한정되지는 않지만, 4-아지도-2,3,5,6-테트라플루오로벤조산)이다.

[0194] 특정 실시양태에서, 표지는 하나 이상의 형광 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 표지는 형광 표지 FITC이다. 특정 실시양태에서, 표지는 하나 이상의 공지된 결합 파트너를 갖는 리간드 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 표지는 리간드 잔기 바이오틴을 포함한다.

[0195] 본원에서 사용된 "진단제"는 조영제를 지칭한다. 예시적인 영상제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 양전자방출단층촬영 (PET), 컴퓨터 단층촬영 (CAT), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영, x-선, 형광투시 및 자기공명영상 (MRI)에서 사용되는 것들; 항구토제 및 조영제를 들 수 있다. 예시적인 진단제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 형광 잔기, 발광 잔기, 자기 잔기; 가돌리늄 킬레이트 (예를 들어, DTPA, DTPA-BMA, DOTA 및 HP-DO3A와의 가돌리늄 킬레이트), 철 킬레이트, 마그네슘 킬레이트, 망간 킬레이트, 구리 킬레이트, 크롬

킬레이트, CAT 및 x-선 영상에 유용한 요오드-기재 물질, 및 방사성핵종을 들 수 있다. 적합한 방사성핵종으로는, 이들로 한정되지는 않지만, ^{123}I, ^{125}I, ^{130}I, ^{131}I, ^{133}I, ^{135}I, ^{47}Sc, ^{72}As, ^{72}Se, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{97}Ru, ^{100}Pd, ^{101}mRh, ^{119}Sb, ^{128}Ba, ^{197}Hg, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{212}Pb, ^{109}Pd, ^{111}In, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{67}Cu, ^{75}Br, ^{77}Br, ^{99}mTc, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{32}P, ^{33}P 및 ^{18}F를 들 수 있다. 형광 및 발광 잔기는, 이들로 한정되지는 않지만, 일반적으로 "염료", "표지" 또는 "지시자(indicator)"로 지칭되는 다양한 유기 또는 무기 소분자를 포함한다. 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 플루오레세인, 로다민, 아크리딘 염료, 알렉사(Alexa) 염료, 시아닌 염료 등을 들 수 있다. 형광 및 발광 잔기는 다양한 천연 발생 단백질 및 그의 유도체, 예를 들어 유전 공학 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 형광 단백질로는 녹색 형광 단백질 (GFP), 강화된 GFP, 적색, 청색, 황색, 청록색 및 사파이어 형광 단백질, 산호초 형광 단백질 등을 들 수 있다. 발광 단백질로는 루시퍼라제, 에쿼린 및 그의 유도체를 들 수 있다. 다수의 형광 및 발광 염료 및 단백질이 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 공개 제2004/0067503호; 문헌 [Valeur, B., "Molecular Fluorescence: Principles and Applications," John Wiley and Sons, 2002]; 및 [Handbook of Fluorescent Probes and Research Products, Molecular Probes, 9th edition, 2002] 참조).

도면의 간단한 설명

[0196] 도 1. 직렬식 폐환 올레핀 복분해에 의한 스티칭된 α-나선형 펩티드의 합성. (A) 직렬식-RCM이 수행되도록 고안된 α-나선형 테트라-올레핀계 펩티드의 도식 구조. 3가지 위치이성질체 직렬식-RCM 경로가 가능하다 (a+b, c+d 및 e+f); 이들은 각각 생성물 2, 3 및 4를 생성하였다. (B) 단독 생성물, 스티칭된 펩티드 4의 도식 구조. 스피로 탄소 (적색 점) 및 N-말단 올레핀의 입체화학 배열이 모형에 의해 확립되었다; C-말단 올레핀의 입체화학 배열은 명백히 확립되지는 않았지만, 트랜스일 것으로 예상된다. (C) i+4+4 가교 반응의 생성물, 스티칭된 펩티드 8의 도식 구조. 스피로 탄소 (적색 점) 및 올레핀의 입체화학 배열이 모형에 의해 확립되었다. (D) 본 연구에서 사용된 올레핀-함유 아미노산. (A-D) 청색군이 본 도면에서 전방을 향하고, 적색군이 후방을 향한다.

도 2A-2C. (A) 5 및 (B) 4의 온도-의존성 원편광 이색성 스펙트럼. 삽입: 열용융곡선 및 T_m. (C) 4 대 5의 트립신 소화 속도 비교.

도 3A-3C. (A) 펩티드 9 (97 μM), (B) 6 (98 μM), (C) 8 (94 μM)의 온도-의존성 원편광 이색성 스펙트럼.

도 4. 열용융곡선 및 T_m.

도 5. 정제된 펩티드 9의 HPLC 크로마토그램. 아질런트(Agilent) C_{18} 역상 컬럼 (3.5 x 150 mm) 상에서 0-12분 동안 10-64% B; 12-15분 동안 64-10% B; 15-18분 동안 10% B; A: H_2O 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴; 유속: 0.5 mL/분.

도 6. 정제된 펩티드 4의 HPLC 크로마토그램. 아질런트 C_{18} 역상 컬럼 (3.5 x 150 mm) 상에서 0-14분 동안 50-85% B; 14-18분 동안 85-50%; A: H_2O 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴; 유속: 0.5 mL/분.

도 7. 정제된 펩티드 6의 HPLC 크로마토그램. 아질런트 C_{18} 역상 컬럼 (3.5 x 150 mm) 상에서 0-20분 동안 10-100% B; 20-25분 동안 100% B; 25-30분 동안 100-10% B; 30-35분 동안 10% B; A: H_2O 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴; 유속: 0.5 mL/분.

도 8. 정제된 펩티드 5의 HPLC 크로마토그램. 아질런트 C_{18} 역상 컬럼 (3.5 x 150 mm) 상에서 0-20분 동안 10-100% B; 20-25분 동안 100% B; 25-30분 동안 100-10% B; 30-35분 동안 10% B; A: H_2O 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴; 유속: 0.5 mL/분.

도 9. 정제된 펩티드 8의 HPLC 크로마토그램. 아질런트 C_{18} 역상 컬럼 (3.5 x 150 mm) 상에서 0-14분 동안 50-85% B; 14-18분 동안 85-50%; A: H_2O 중 0.1% TFA, B: 아세토니트릴; 유속: 0.5 mL/분.

도 10. 펩티드 3, 4, 8 및 16의 도식 구조.

도 11. 포괄적인 최소 펩티드 4 (A 및 B) 및 펩티드 3 (C 및 D)의 그래픽 표현. N-말단은 펩티드의 하부 끝에 존재한다. 전망도 B 및 D는 각각 A 및 C의 약 90° 회전을 나타낸다. 스태플에 부착된 알파-탄소를 구체로 나

타내면서, 올레핀 잔기는 적색으로 나타낸다.

도 12. 포괄적인 최소 펩티드 8 (A 및 B) 및 펩티드 16 (C 및 D) 스티칭된 펩티드의 그래픽 표현. N-말단은 펩티드의 하부 끝에 존재한다. 전망도 B 및 D는 각각 A 및 C의 약 90° 회전을 나타낸다. 스태플에 부착된 α-탄소를 구체로 나타내면서, 올레핀 잔기는 적색으로 나타낸다.

도 13. 수지 상에서 폴리알라닌-기재 펩티드 (S5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-S5)의 직렬식 폐환 복분해를 통한 삼중 스티칭.

도 14. 30% 그룹스 촉매를 이용한 폴리알라닌-기재 펩티드의 폐환 복분해 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 165분에서의 HPLC 크로마토그램.

도 15. i 및 i+4에서 B_5를 갖는 모델 펩티드 (펩티드 25)는 이중 스티칭된 화합물 27을 생성하지 않았고, 단일 스태플링된 생성물 26만을 제공하였다. 또한, i 위치에서 R_5 및 i+4 위치에서 S_5를 함유하는 모델 펩티드 (펩티드 28)에서는 RCM이 일어나지 않았다. 이러한 모델 연구의 결과는 도 13의 펩티드 24가 삼중 스티칭된 생성물에 대해 가장 가능성 있는 구조임을 나타내었다. 상기 결과는 4개 이상의 가교가 또한 합리적인 고안에 의해 펩티드 시스템에 도입될 수 있음을 시사한다.

도 16. 문헌 [Walensky et al. Science (2004) 305:1466]에서 보고된 바와 같은 BID BH3 도메인의 알파-나선 (SAHBa)은 본원에 기재된 스태플링으로 안정화되었고, 이에 대해 본원에 기재된 바와 같이 시토크롬 C 방출 분석을 수행하였다. 직렬식 RCM 생성물, 펩티드 34 (SAHBa보다 잔기 8개가 짧음) 중 하나는 아마도 아팝토시스 촉진 BAX/BAK 경로를 통해 시토크롬 C 방출 작용에서 유사한 효과를 나타내었다. 펩티드 34는 항-아팝토시스 단백질 BCL-XL에 대해 낮은 결합 친화성을 나타내었는 데, 이는 상기 펩티드가 SAHBa보다 BAX 단백질에 대해 보다 높은 특이성을 가질 수 있음을 시사한다.

도 17. 미국 특허 출원 공개 제2005/0250680호에 기재된 바와 같은 알파-메틸-알파-말단 불포화 아미노산의 합성 기재.

도 18. 미국 특허 출원 공개 제2006/0008848호에 기재된 바와 같은 알파-메틸-알파-말단 불포화 아미노산의 합성 기재.

도 19. 루테늄 (그룹스) 촉매를 이용한 폐환 복분해 (RCM) 반응에 대한 예시적인 반응 메카니즘.

도 20. 정량적 면역형광 분석에서 주르카트(Jurkat) 세포에 의한 스티칭된 펩티드의 흡수. 스티칭된 ("다중 스태플링된") 펩티드는 그의 단일 "스태플링된" 유사체에 비해 적합한 세포 투과성을 나타낸다.

도 21A-21D. 구아니딘 히드로클로라이드에 대한 펩티드의 안정성. 스티칭된 펩티드 4는 매우 높은 농도의 구아니딘 염에서도 충분히 나선형을 유지하는 바와 같이 변성제에 대해 높은 수준의 안정성을 나타낸다.

도 22A-22B. 프로테아제에 대한 펩티드의 안정성. 스티칭된 펩티드 4는 스태플링된 펩티드 5보다 트립신 (A) 및 키모트립신 (B) 모두에 대해 보다 높은 수준의 안정성을 나타낸다.

도 23A-23F. 다양한 구조를 갖는 스티칭된 펩티드의 원편광 이색성 스펙트럼. 삼중 스티칭된 펩티드 Id가 높은 수준의 열 안정성을 나타낸다.

도 24A-24C. 37 ℃에서 FACS에 의해 분석된 FITC-표지된 펩티드의 세포 투과성.

도 25A-25C. 펩티드의 온도-의존성 세포 침투성. 스티칭된 펩티드 IIe는 스태플링된 펩티드 IId에 비해 저온에 덜 영향을 받는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0197] 본 발명은 (i) 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 2개 이상의 아미노산, 및 (ii) 2개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 1개 이상의 아미노산을 포함하는 신규한 폴리펩티드를 제공한다. 이러한 폴리펩티드는 적합한 조건하에 반응하여 본 발명의 안정화된 "스티칭된" 폴리펩티드를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이들 다중 "스태플" 또는 가교 ("스티치" 포함)를 이용하여 폴리펩티드 2차 구조 (예를 들어, 알파-나선)를 안정화시킨다.

[0198] 본 발명은 또한 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가로, 본 발명은 본 발

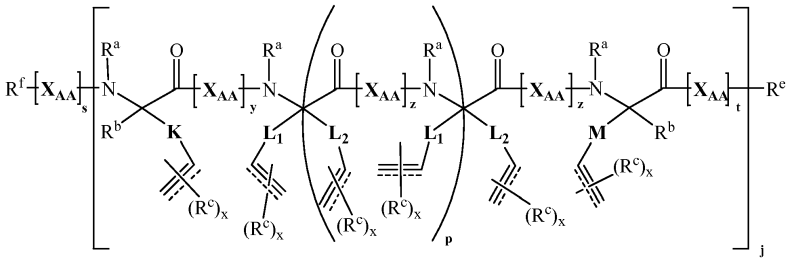
명의 스티칭된 폴리펩티드의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

[0199] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 스티칭된 펩티드는, 예를 들어 치료제로서, 생물학적 프로브로서 또는 약물 수송제로서 이러한 안정화된 2차 구조 모티프가 유리한 경우라면 모두 유용할 수 있다. 본 발명의 펩티드는 단백질-단백질, 단백질-리간드 또는 단백질-수용체 결합 상호작용의 조절제로서 기능할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이들 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드는 증식성, 신경성, 면역성, 내분비성, 심혈관, 혈액 및/또는 염증성 질환, 장애 및/또는 상태, 및 조기의 또는 원치않는 세포 사멸을 특징으로 하는 상태의 치료에 유용하다.

[0200] 폴리펩티드 및 단백질의 예시적인 2차 구조 모티프로는, 이들로 한정되지는 않지만, 알파-나선, 알파-L, 3_{10} 나선, π 나선 및 II형 나선 (예를 들어, 좌향 나선)을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드의 우세한 2차 구조 모티프는 알파-나선이다.

[0201] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 "비스티칭된" 폴리펩티드를 제공한다:

[0202] <화학식 I>

[0203] 

[0204] 식 중,

[0205] K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이고;

[0206] R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실이거나; 또는 R^a는 적합한 아미노 보호기이고;

[0207] R^b의 각각은 독립적으로 적합한 아미노산 측쇄; 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0208] R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0209] R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$, $-OR^E$, $-N(R^E)_2$ 또는 $-SR^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5

내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0210] R^f의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0211] X_{AA}의 각각은 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0212] x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0213] y 및 z의 각각은 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0214] j의 각각은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0215] p의 각각은 0 내지 10의 정수이고;

[0216] s 및 t의 각각은 독립적으로 0 내지 100의 정수이고;

[0217] u, v 및 q의 각각은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

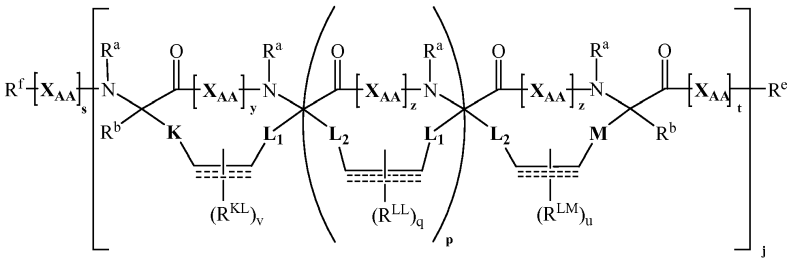
[0218] 여기서,

[0219] ---------- 는 이중 또는 삼중 결합에 해당한다.

[0220] 당업자가 이해하는 바와 같이, R^f는 N-말단에 해당하고, R^e는 펩티드 쇄의 C-말단에 해당한다.

[0221] 적합한 반응 조건하에, 하기 화학식 II의 "스티칭된" 폴리펩티드가 화학식 I의 폴리펩티드로부터 생성된다.

[0222] <화학식 II>

[0223] 

[0224] 식 중,

[0225] K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이고;

[0226] R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실이거나; 또는 R^a는 적합한 아미노 보호기

이고;

[0227] R^b의 각각은 독립적으로 적합한 아미노산 측쇄; 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0228] R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0229] R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$, $-OR^E$, $-N(R^E)_2$ 또는 $-SR^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0230] R^f의 각각은 독립적으로, 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌; 치환된 또는 비치환된 아실로부터 선택되거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0231] R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로; 니트로이거나; 또는

[0232] 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 2개의 인접한 R^{LM}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0233] X_{AA}의 각각은 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0234] x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0235] y 및 z의 각각은 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0236] j의 각각은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0237] p의 각각은 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

[0238] s 및 t의 각각은 독립적으로 0 내지 100의 정수이고;

[0239] u, v 및 q의 각각은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

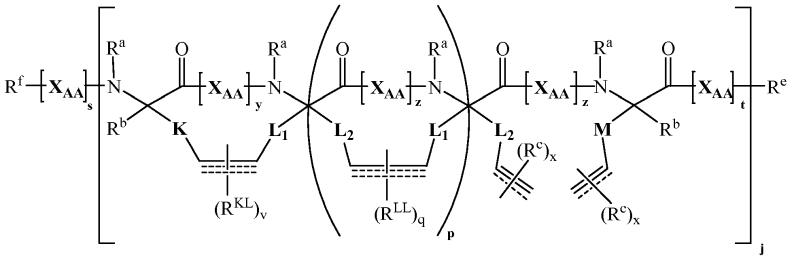
[0240] 여기서,

[0241] 는 이중 또는 삼중 결합에 해당하고;

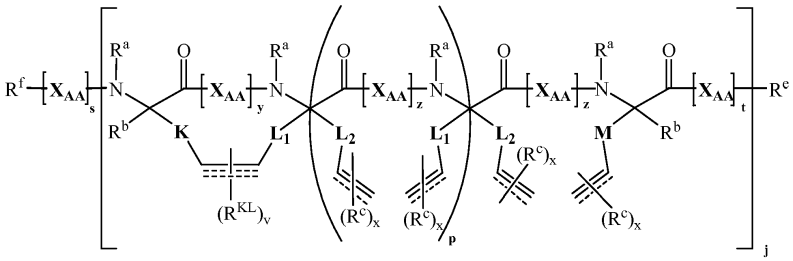
[0242] 는 단일, 이중 또는 삼중 결합에 해당한다.

[0243] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 하기 화학식 III 내지 VII의 부분적으로 "스티칭된" 폴리펩티드가 또한 적합한 반응 조건하에 화학식 I의 폴리펩티드로부터 생성될 수 있다.

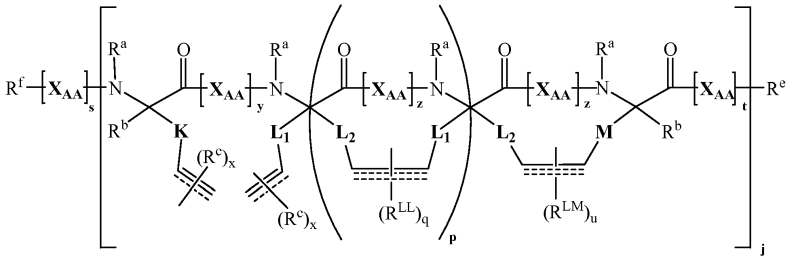
[0244] <화학식 III>

[0245] 

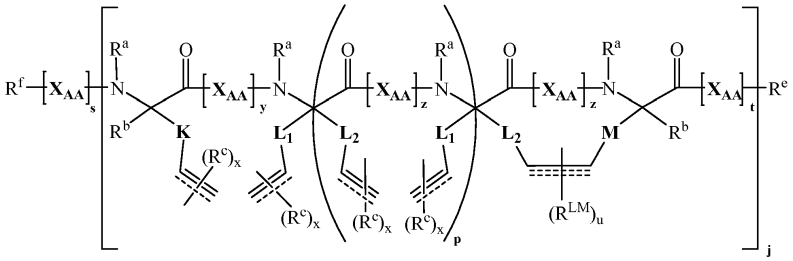
[0246] <화학식 IV>

[0247] 

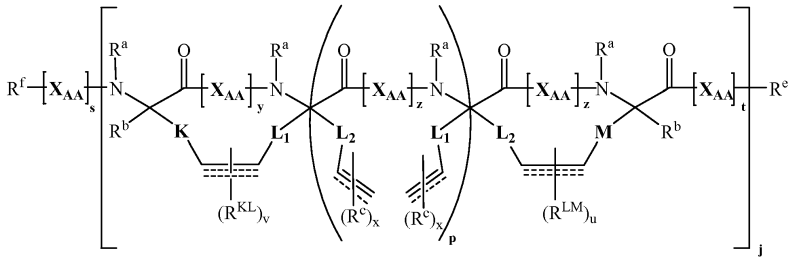
[0248] <화학식 V>

[0249] 

[0250] <화학식 VI>

[0251] 

[0252] <화학식 VII>



[0253]

[0254] 식 중,

[0255] K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌이고;

[0256] R^a의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실이거나; 또는 R^a는 적합한 아미노 보호기이고;

[0257] R^b의 각각은 독립적으로 적합한 아미노산 측쇄; 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0258] R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 시클릭 또는 아시클릭, 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이고;

[0259] R^e의 각각은 독립적으로 $-R^E$, $-OR^E$, $-N(R^E)_2$ 또는 $-SR^E$이고, 여기서 R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0260] R^f의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤

테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0261] R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로; 니트로이거나; 또는

[0262] 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 2개의 인접한 R^{KL}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 2개의 인접한 R^{LM}기는 결합하여 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원 시클로헤테로지방족 고리; 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0263] X_{AA}의 각각은 독립적으로 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0264] x의 각각은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0265] y 및 z의 각각은 독립적으로 2 내지 6의 정수이고;

[0266] j의 각각은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0267] p의 각각은 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

[0268] s 및 t의 각각은 독립적으로 0 내지 100의 정수이고;

[0269] u, v 및 q의 각각은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0270] 여기서,

[0271] 는 이중 또는 삼중 결합에 해당하고;

[0272] 는 단일, 이중 또는 삼중 결합에 해당한다.

[0273] 특정 실시양태에서, 는 이중 결합에 해당한다.

[0274] 특정 실시양태에서, 는 삼중 결합에 해당한다.

[0275] 특정 실시양태에서, 는 단일 결합에 해당한다.

[0276] 특정 실시양태에서, 는 이중 결합에 해당한다.

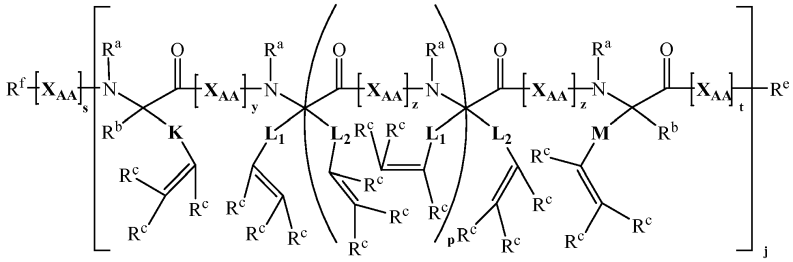
[0277] 특정 실시양태에서, 는 삼중 결합에 해당한다.

[0278] 특정 실시양태에서, 상기 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 폴리펩티드는 알파-나선형 폴리펩티드이다. 특정 실시양태에서, 상기 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 폴리펩티드는 실질적인 알파-나선형 폴리펩티드이다. 본원에서 사용된 어구 "실질적인 알파-나선"은 평균적으로 주쇄 (ϕ, ψ) 2면각을 약 (-90°, -15°) 내지 약 (-35°, -70°)의 범위로 채택한 폴리펩티드를 지칭한다. 다르게는, 어구 "실질적인 알파-나선"은 하나의 잔기의 ψ 2면각 및 나머지 잔기의 ϕ 2면각의 합이 평균적으로 약 -80° 내지 약 -125°가 되도록 2면각을 채택한 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 하나의 잔기의 ψ 2면각 및 나머지 잔기의 ϕ 2면각의 합이 평균적으로 약 -100° 내지 약 -110°가 되도록 2면각을 채택한 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 하나의 잔기의 ψ 2면각 및 나머지 잔기의 ϕ 2면각의 합이 평균적으로 약 -105°가 되도록 2면각을 채택한다. 또한, 어구 "실질적인 알파-나선"은 또한 알파-나선 형태의 폴리펩티드 쇄에서 제공된 아미노산의 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상을 갖거나, 또는 상기 및 본원에서 상술된 2면각을 갖는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 폴리펩티드의 알파-나선 2차

구조의 형태는 널리 공지된 분석 기술, 예컨대 x-선 결정학, 전자 결정학, 섬유 회절, 형광 이방성, 원평광 이색성 (CD) 및 핵자기 공명 분광법으로 확인할 수 있다.

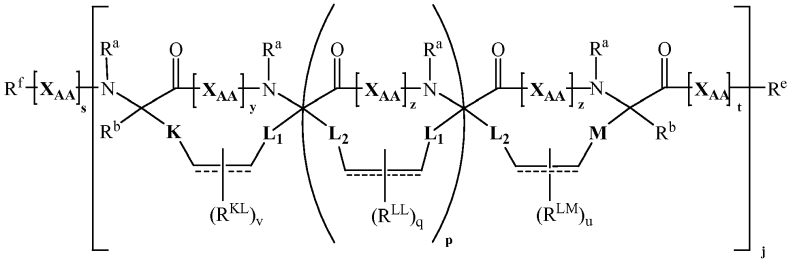
[0279] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia, IIa, IIIa, IVa, Va, VIa 또는 VIIa의 폴리펩티드를 제공한다.

[0280] <화학식 Ia>



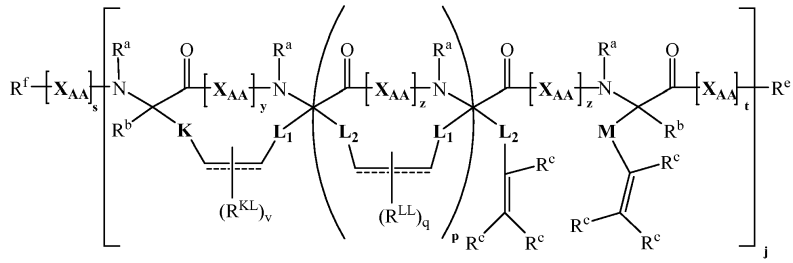
[0281]

[0282] <화학식 IIa>



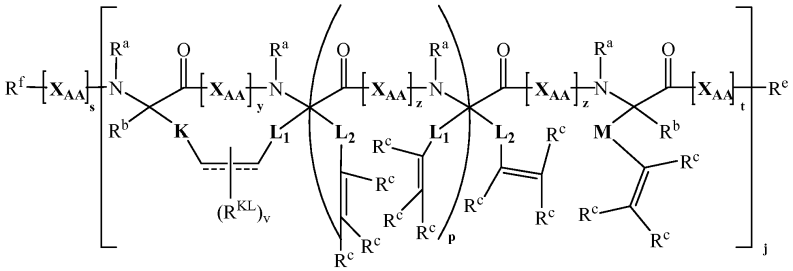
[0283]

[0284] <화학식 IIIa>



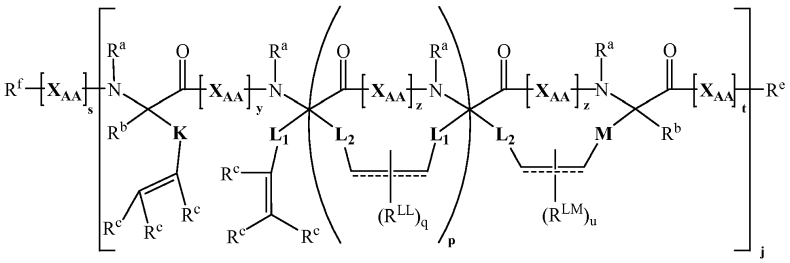
[0285]

[0286] <화학식 IVa>



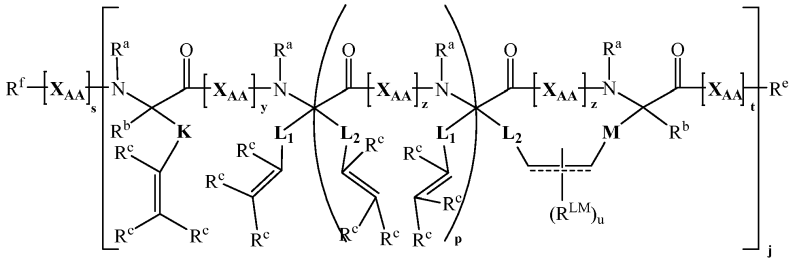
[0287]

[0288] <화학식 Va>



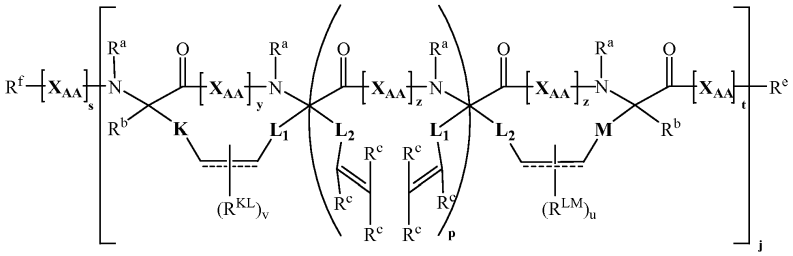
[0289]

[0290] <화학식 VIa>



[0291]

[0292] <화학식 VIIa>



[0293]

[0294] 식 중, K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y, z, v, u, q는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같고;

[0295] 여기서, ---------- 는 단일 또는 이중 결합에 해당하고;

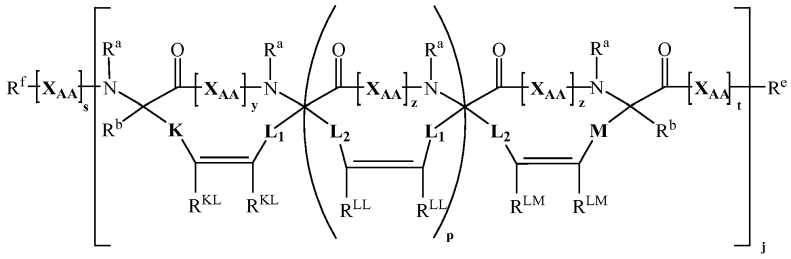
[0296] 여기서, u, v 및 q는 독립적으로, 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0297] 특정 실시양태에서, 모든 ---------- 는 단일 결합에 해당하고, u, v 및 q는 독립적으로, 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0298] 특정 실시양태에서, 모든 ---------- 는 이중 결합에 해당하고, u, v 및 q는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

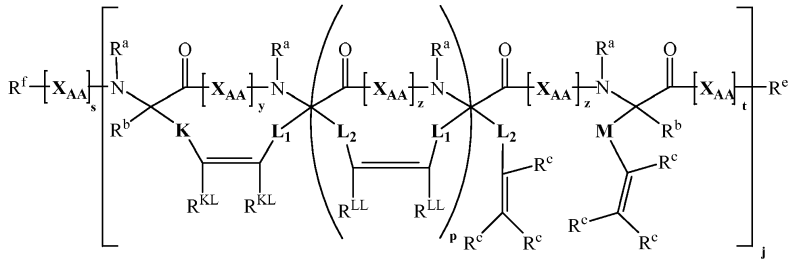
[0299] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb 또는 VIIb의 폴리펩티드를 제공한다.

[0300] <화학식 IIb>



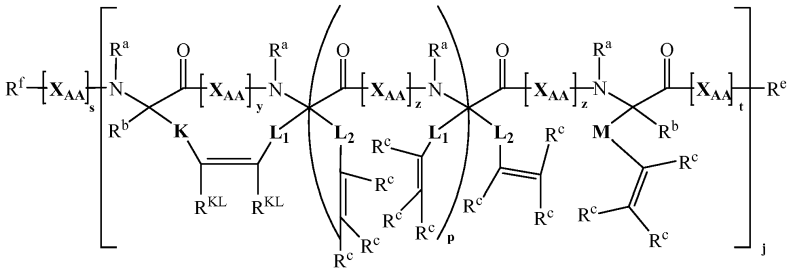
[0301]

[0302] <화학식 IIIb>



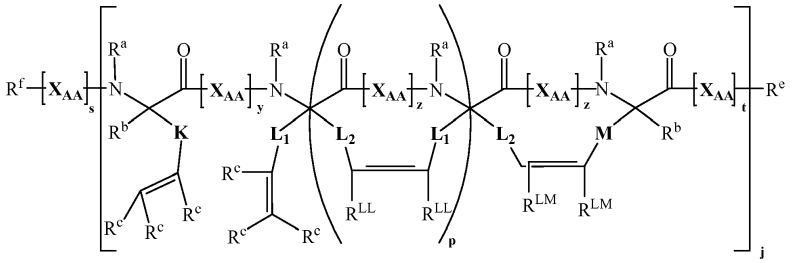
[0303]

[0304] <화학식 IVb>



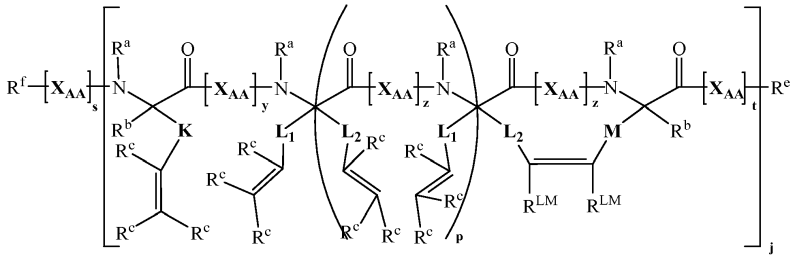
[0305]

[0306] <화학식 Vb>



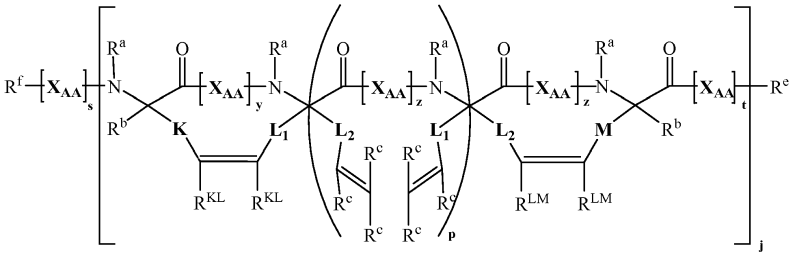
[0307]

[0308] <화학식 VIb>



[0309]

[0310] <화학식 VIIb>

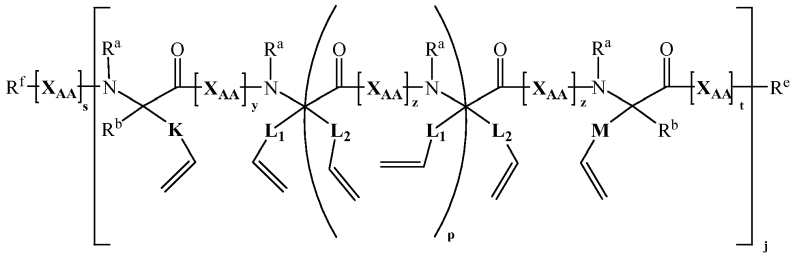


[0311]

[0312] 식 중, K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y 및 z는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

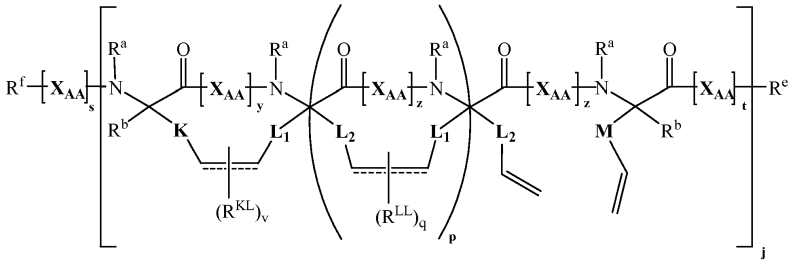
[0313] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ib, IIIc, IVc, Vc, VIc 또는 VIIc의 폴리펩티드를 제공한다.

[0314] <화학식 Ib>



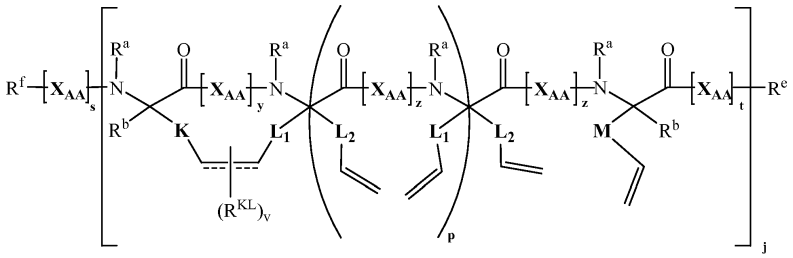
[0315]

[0316] <화학식 IIIc>



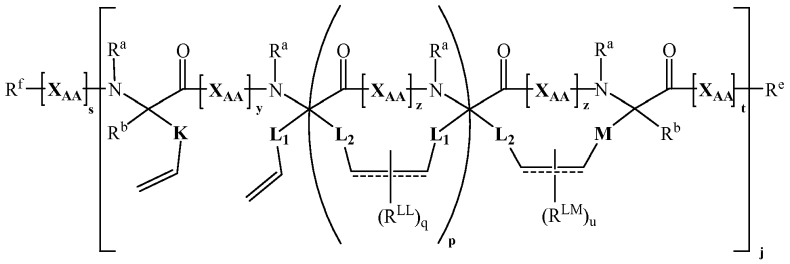
[0317]

[0318] <화학식 IVc>



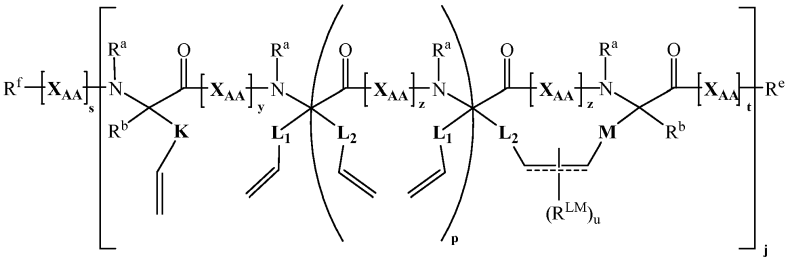
[0319]

[0320] <화학식 Vc>



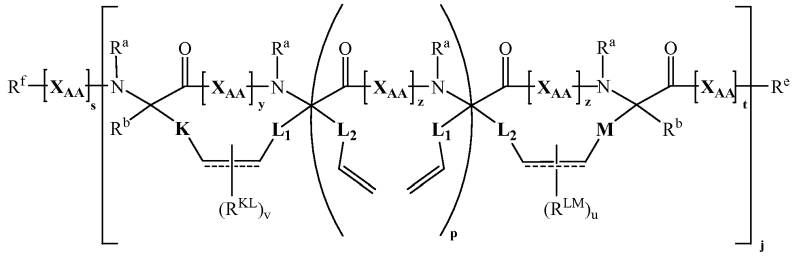
[0321]

[0322] <화학식 VIc>



[0323]

[0324] <화학식 VIIc>

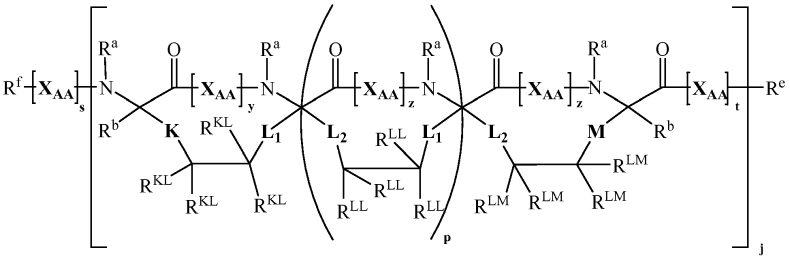


[0325]

[0326] 식 중, K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y 및 z는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

[0327] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIc의 폴리펩티드를 제공한다.

[0328] <화학식 IIc>



[0329]

[0330] 식 중, K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y 및 z는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

[0331] 특정 실시양태에서, K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 결합; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또

는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 아릴렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 아실렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 아릴렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-15} 아실렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 아릴렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-10} 아실렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 아릴렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-8} 아실렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 아릴렌; 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 아실렌에 해당한다.

[0332] 특정 실시양태에서, K는 아시클릭이다. 특정 실시양태에서, K는 비분지된다. 특정 실시양태에서, K는 비치환된다. 특정 실시양태에서, K는 결합이다. 특정 실시양태에서, K는 결합이 아니다.

[0333] 특정 실시양태에서, M은 아시클릭이다. 특정 실시양태에서, M은 비분지된다. 특정 실시양태에서, M은 비치환된다. 특정 실시양태에서, M은 결합이다. 특정 실시양태에서, M은 결합이 아니다.

[0334] 특정 실시양태에서, L_1은 아시클릭이다. 특정 실시양태에서, L_1은 비분지된다. 특정 실시양태에서, L_1은 비치환된다. 특정 실시양태에서, L_1은 결합이다. 특정 실시양태에서, L_1은 결합이 아니다.

[0335] 특정 실시양태에서, L_2는 아시클릭이다. 특정 실시양태에서, L_2는 비분지된다. 특정 실시양태에서, L_2는 비치환된다. 특정 실시양태에서, L_2는 결합이다. 특정 실시양태에서, L_2는 결합이 아니다.

[0336] 특정 실시양태에서, L_1 및 L_2는 동일하다. 특정 실시양태에서, L_1 및 L_2는 상이하다. 특정 실시양태에서, L_1이 결합인 경우에 L_2는 결합이 아니거나, 또는 L_2가 결합인 경우에 L_1은 결합이 아니다. 특정 실시양태에서, L_1 및 L_2가 모두 결합인 상기 화학식 중 임의의 폴리펩티드가 명확히 제외된다.

[0337] 특정 실시양태에서, K 및 M은 동일하다. 특정 실시양태에서, K 및 M은 상이하다.

[0338] 특정 실시양태에서, K 및 L_1은 동일하다. 특정 실시양태에서, K 및 L_1은 상이하다. 특정 실시양태에서, K 및

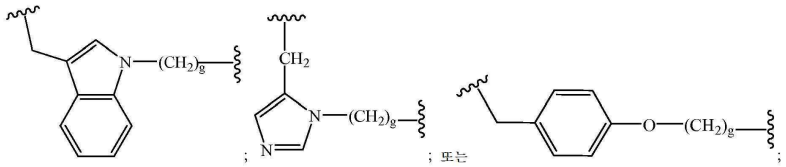
L_2는 동일하다. 특정 실시양태에서, K 및 L_2는 상이하다.

[0339] 특정 실시양태에서, M 및 L_1은 동일하다. 특정 실시양태에서, M 및 L_1은 상이하다. 특정 실시양태에서, M 및 L_2는 동일하다. 특정 실시양태에서, M 및 L_2는 상이하다.

[0340] 특정 실시양태에서, K, L_1, L_2 및 M은 모두 동일하다. 특정 실시양태에서, K, L_1, L_2 및 M은 모두 상이하다.

[0341] 특정 실시양태에서, K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 하기 화학식에 해당한다:

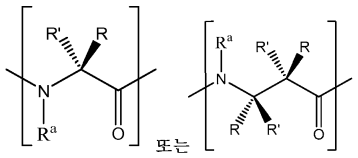
$-(CH_2)_{g+1}-$; $-(CH_2)_g-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_gCH(CH_3)-O-(CH_2)_g-$;

[0342] 

[0343] 식 중, g의 각각은 독립적으로 0 내지 10이다.

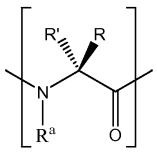
[0344] 특정 실시양태에서, K, L_1, L_2 및 M의 각각은 독립적으로 화학식 $-(CH_2)_{g+1}-$에 해당하고, g는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0345] 특정 실시양태에서, $-[X_{AA}]-$는 하기 화학식에 해당한다:

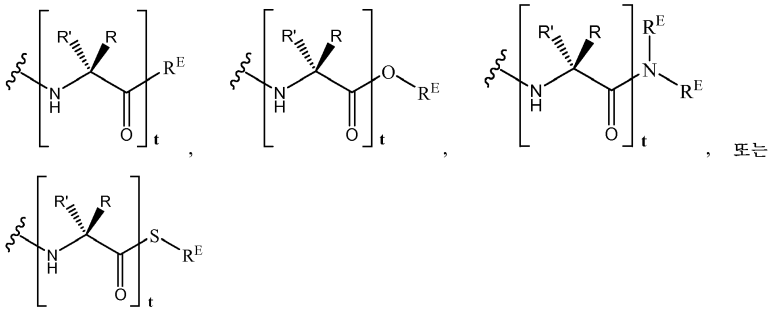
[0346] 

[0347] 식 중, R 및 R'의 각각은 독립적으로 수소 또는 본원에서 정의된 적합한 아미노산 측쇄이고, R^a는 상기 및 본원에서 이미 정의된 바와 같다.

[0348] 적합한 아미노산 측쇄는, 이들로 한정되지는 않지만, 표 1 내지 3에서 제공되고, 본원에서 정의된 바와 같은 천연 및 비천연 아미노산 측쇄를 모두 포함한다. 특정 실시양태에서, X_{AA}의 각각은 화학식 α에 상응하는 알파 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}의 각각은 표 1에 제공된 바와 같은 천연 L-아미노산이다. 특정 실시양태에서, X_{AA}의 각각은 독립적으로 표 1에 제공된 바와 같은 천연 L-아미노산 또는 표 2에 제공된 바와 같은 비천연 D-아미노산이다.

[0349] R^e기는 펩티드쇄의 C-말단에 해당하고, 변수 $-R^E$, $-OR^E$, $-N(R^E)_2$ 또는 $-SR^E$ (여기서, R^E는 상기 및 본원에서 정의된 바와 같음)에 해당한다. 예를 들어, $-[X_{AA}]-$가 화학식 

의 알파 아미노산에 상응하는 경우, 특정 실시양태에서 $-[X_{AA}]_t-R^e$는 하기 화학식에 해당한다:

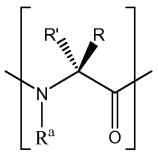
[0350] 

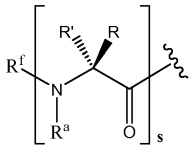
[0351] 식 중, R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 히드록실, 아미노 또는 티올 보호기이고; 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 임의로 형성할 수 있다.

[0352] 특정 실시양태에서, R^e는 $-OR^E$이고, R^E는 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 히드록실 보호기이다.

[0353] 특정 실시양태에서, R^e는 $-SR^E$이고, R^E는 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 또는 적합한 티올 보호기이다.

[0354] 특정 실시양태에서, R^e는 $-N(R^E)_2$이고, R^E의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기이거나; 또는 2개의 R^E기는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

[0355] R^f기는 펩티드 쇄의 N-말단에 해당한다. 예를 들어, $-[X_{AA}]-$가 화학식  의 알파 아미노산에 상응하는 경우, 특정 실시양태에서, $R^f-[X_{AA}]_s-$는 하기 화학식에 해당한다:

[0356] 

[0357] 식 중,

[0358] R 및 R'은 상기 및 본원에서 정의된 바와 같고;

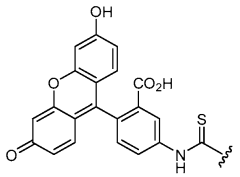
[0359] R^f는 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 수지; 적합한 아미노 보호기; 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 상기 표지는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된

알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌으로부터 선택되거나; 또는 R^f 및 R^a는 함께 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

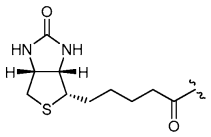
[0360] 특정 실시양태에서, R^f는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^f는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^f는 $-CH_3$이다. 특정 실시양태에서, R^f는 적합한 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^f는 -Boc이다. 특정 실시양태에서, R^f는 -Fmoc이다. 특정 실시양태에서, R^f는 아실이다. 특정 실시양태에서, R^f는 $-(C=O)CH_3$이다.

[0361] 특정 실시양태에서, R^f는 링커에 의해 임의로 연결된 표지이고, 여기서 상기 표지는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌; 치환 또는 비치환된 아릴렌; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌; 또는 치환 또는 비치환된 아실렌으로부터 선택된다.

[0362] 예시적인 표지로는, 이들로 한정되지는 않지만, FITC 및 바이오틴을 들 수 있다.

[0363] 

FITC



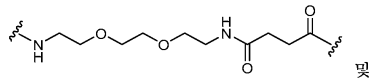
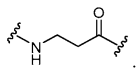
바이오틴

[0364] 특정 실시양태에서, 표지는 본 발명의 폴리펩티드에 직접 연결된다 (즉, 결합을 통해서 연결됨).

[0365] 특정 실시양태에서, 표지는 본 발명의 폴리펩티드에 간접 연결된다 (즉, 링커를 통해서 연결됨).

[0366] 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알키닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알키닐렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 아릴렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌이다. 특정 실시양태에서, 링커는 치환 또는 비치환된 아실렌이다.

[0367] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 링커는 하기로부터 선택되는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌이다.

[0368]  및  .

[0369] 특정 실시양태에서, R^a는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a는 $-CH_3$이다. 특정 실시양태에서, R^a는 아실이다. 특정 실시양태에서, R^a는 $-(C=O)CH_3$이다.

[0370] 특정 실시양태에서, R^b의 각각은 독립적으로 수소; 또는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족이다. 특정 실시양태에서, R^b는 수소 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시양태에서, R^b는 $-CH_3$이다.

[0371] 특정 실시양태에서, R^c의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^c의 각각은 독립적으로 수소; 또는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족이다. 특정 실시양태에서, R^c의 각각은 독립적으로 수소; 또는 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^b는 수소 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시양태에서, R^c의 각각은 수소이다.

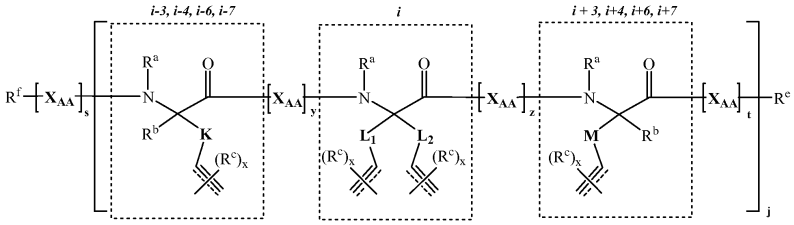
[0372] 특정 실시양태에서, R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 아지도; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이다.

[0373] 특정 실시양태에서, R^{KL}, R^{LL} 및 R^{LM}의 각각은 독립적으로 수소; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 티올; 치환 또는 비치환된 아미노; 시아노; 이소시아노; 할로; 또는 니트로이다.

[0374] 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다. 특정 실시양태에서, p는 3이다. 특정 실시양태에서, p는 4이다. 특정 실시양태에서, p는 5이다. 특정 실시양태에서, p는 6이다. 특정 실시양태에서, p는 7이다. 특정 실시양태에서, p는 8이다. 특정 실시양태에서, p는 9이다. 특정 실시양태에서, p는 10이다.

[0375] 화학식 I 내지 VII의 폴리펩티드에서 제공되는 바와 같이, 변수 y 및 z는 말단 불포화 아미노산 측쇄를 함유하는 아미노산 사이에 존재하는, 변수 [X_{AA}]에 의해 정의된 아미노산의 개수를 나타낸다. 예를 들어, 화학식 I의 폴리펩티드에 대해 하기에 나타낸 바와 같이, p가 0이고 (이 후, 화학식 Ic로 명시됨), 변수 K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, s, t, j, y 및 z가 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같고, i가 알파,알파-이치환된 (말단 불포화 아미노산 측쇄) 아미노산의 한 지점을 나타내는 경우, 변수 y는 i의 N-말단 상에 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산의 위치에 관한 정보, 예컨대 위치 i-3, i-4, i-6 및 i-7을 제공하고, z는 i의 C-말단 상에 말단 불포화 측쇄를 함유하는 아미노산의 위치에 관한 정보, 예컨대 위치 i+3, i+4, i+6 및 i+7을 제공한다. 하기 표 3은 화학식 Ic에서 변수 y 및 z에 관한 i의 특정 위치를 서로 관련시킨다.

[0376] <화학식 Ic>

[0377] 

[0378] <표 3>

	i-7	i-6	i-4	i-3	i	i+3	i+4	i+6	i+7
y	6	5	3	2					
z						2	3	5	6

[0379]

[0380] 특정 실시양태에서, y 및 z의 각각은 독립적으로 2, 3, 5 또는 6이다.

[0381] 특정 실시양태에서, y 및 z는 둘 다 2이다. 특정 실시양태에서, y 및 z는 둘 다 3이다. 특정 실시양태에서, y 및 z는 둘 다 5이다. 특정 실시양태에서, y 및 z는 둘 다 6이다.

[0382] 특정 실시양태에서, y는 2이고, z는 3이다. 특정 실시양태에서, y는 2이고, z는 5이다. 특정 실시양태에서, y는 2이고, z는 6이다.

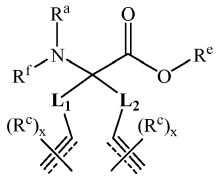
[0383] 특정 실시양태에서, y는 3이고, z는 2이다. 특정 실시양태에서, y는 3이고, z는 5이다. 특정 실시양태에서, y는 3이고, z는 6이다.

[0384] 특정 실시양태에서, y는 5이고, z는 2이다. 특정 실시양태에서, y는 5이고, z는 3이다. 특정 실시양태에서, y는 5이고, z는 6이다.

[0385] 특정 실시양태에서, y는 6이고, z는 2이다. 특정 실시양태에서, y는 6이고, z는 3이다. 특정 실시양태에서, y는 6이고, z는 5이다.

[0386] 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드의 합성에서 사용되는 중간체를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 하기 화학식 A의 비스-아미노산을 제공한다:

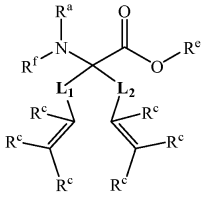
[0387] <화학식 A>

[0388] 

[0389] 식 중, L_1, L_2, R^a, R^c, R^e, R^f, x 및 ---------- 는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

[0390] 특정 실시양태에서, 화학식 A의 비스 아미노산은 하기 화학식 A1을 갖는다:

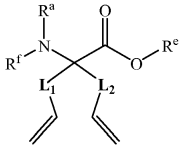
[0391] <화학식 A1>

[0392] 

[0393] 식 중, L_1, L_2, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

[0394] 특정 실시양태에서, 화학식 A의 비스 아미노산은 하기 화학식 A2를 갖는다:

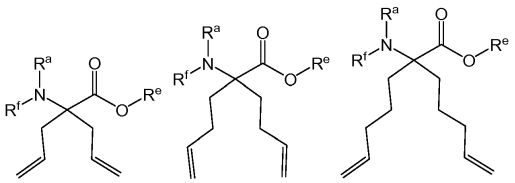
[0395] <화학식 A2>

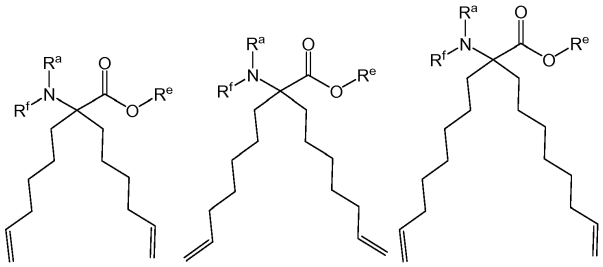
[0396] 

[0397] 식 중, L_1, L_2, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의 및 기재된 바와 같다.

[0398] 화학식 A의 예시적인 아미노산으로는, 이들로 한정되지는 않지만, R^a, R^f 및 R^e가 상기 및 본원에서 정의된 바와 같은 하기에 나타낸 아미노산을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a는 수소이고, R^f는 적합한 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^a는 수소이고, R^f는 -Boc 또는 -Fmoc이다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^f는 둘 다 적합한 아미노 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^f는 둘 다 수소이다. 특정 실시양태에서, R^e는 수소이다.

[0399] **화학식 A의 예시적인 아미노산**

[0400] 

[0401] 

[0402] **합성 방법**

[0403] 본 발명은 또한 스티칭된 및 비스티칭된 본 발명의 폴리펩티드의 합성 방법에 관한 것이다.

[0404] 본 발명의 폴리펩티드의 합성은 먼저 아미노산 및 아미노산 유사체의 목적하는 순서 및 개수의 선택을 포함한다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 선택되는 (천연 또는 비천연) 아미노산 구조물의 개수, 입체화학 및 유형은 제조될 폴리펩티드의 크기, 목적하는 구조 모티프 (예를 들어, 알파-나선)를 생성하는 특정 아미노산의 능력, 및 모방체 (예를 들어, p53 공여 나선형 펩티드)에 바람직한 임의의 특정 모티프에 따라 달라질 것이다.

[0405] 아미노산을 선택한 후, 본 발명의 폴리펩티드의 합성은 표준 탈보호 및 커플링 반응을 이용하여 이루어질 수 있다. 펩티드 결합의 형성 및 폴리펩티드 합성은 당업계에 널리 공지된 기술이며, 고체상 및 용액상 방법을 모두 포함한다 (일반적으로, 문헌 [Bodanszky and Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984; Atherton and Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press at Oxford University Press Oxford, England, 1989, and Stewart and Young, Solid phase Peptide Synthesis, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984] (이들 각각의 전문은 본원에 참고로 포함됨) 참조). 용액상 및 고체상 기술 모두에서, 이용될 구체적인 커플링 기술 뿐만 아니라 보호기의 선택 또한 고려되어야 한다. 용액상 및 고체상 반응에 대한 펩티드 합성 기술의 상세한 논의에 대해서는 문헌 [Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins, Hecht, Oxford University Press, New York: 1998] (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)을 참조한다.

[0406] 특정 실시양태에서, 본 방법은 본 발명의 폴리펩티드의 용액상 합성을 포함한다. 상술한 바와 같은 용액상 합성은 폴리펩티드의 형성에 대해 널리 공지된 기술이다. 예시적인 용액상 합성은 (1) N-말단에서 적합한 아미노 보호기로 보호된 아미노산을 제공하는 단계; (2) C-말단에서 적합한 카르복실산 보호기로 보호된 아미노산을 제공하는 단계; (3) N-보호된 아미노산과 C-보호된 아미노산을 커플링하는 단계; (4) 커플링 반응의 생성물을 탈보호하는 단계; 및 (5) 목적하는 폴리펩티드를 수득할 때까지 상기 단계 (3)에서 (4)를 반복하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 단계 중 임의의 단계에서 커플링된 2개 이상의 아미노산은 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하며, 1개 이상의 α,α-이치환된 아미노산은 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함한다. 상기 합성 과정 중에, 이들로 한정되지는 않지만, 말단 불포화 측쇄를 갖는 아미노산의 배치, 아미노산의 입체화학, 말단 불포화 측쇄의 길이 및 관능성, 및 사용된 아미노산 잔기를 비롯한 다양한 파라미터를 변경할 수 있다.

[0407] 특정 실시양태에서, 본 방법은 본 발명의 폴리펩티드의 고체상 합성을 포함한다. 상술한 바와 같은 고체상 합성은 폴리펩티드의 형성에 대해 널리 공지된 기술이다. 예시적인 고체상 합성은 (1) 수지-결합 아미노산을 제공하는 단계; (2) 상기 수지-결합 아미노산을 탈보호하는 단계; (3) 아미노산과 상기 탈보호된 수지-결합 아미노산을 커플링하는 단계; (4) 목적하는 펩티드가 수득될 때까지 상기 단계 (3)을 반복하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 단계 중 임의의 단계에서 커플링된 2개 이상의 아미노산은 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하고, 1개 이상의 α,α-이치환된 아미노산은 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함한다. 상기 합

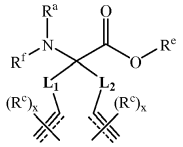
성 과정 중에, 이들로 한정되지는 않지만, 말단 불포화 측쇄를 갖는 아미노산의 배치, 아미노산의 입체 화학, 말단 불포화 측쇄의 길이 및 관능성, 및 사용된 아미노산 잔기를 비롯한 다양한 파라미터를 변경할 수 있다.

[0408] 목적하는 폴리펩티드를 적절한 기술을 이용해 합성한 후, 상기 폴리펩티드를 특정 촉매와 접촉시켜 폴리펩티드의 "스티칭"을 촉진한다. 예를 들어, 수지-결합 폴리펩티드를 촉매와 접촉시켜 "스티칭"을 촉진할 수 있거나, 또는 먼저 수지로부터 절단시킨 후, 촉매와 접촉시켜 "스티칭"을 촉진할 수 있다.

[0409] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은

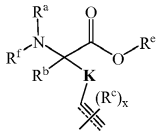
[0410] (i) 하기 화학식 A의 비스-아미노산을 제공하는 단계:

[0411] <화학식 A>

[0412] 
;

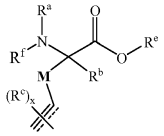
[0413] (ii) 하기 화학식 B의 아미노산을 제공하는 단계:

[0414] <화학식 B>

[0415] 
;

[0416] (iii) 하기 화학식 C의 아미노산을 제공하는 단계

[0417] <화학식 C>

[0418] 

[0419] (식 중, 변수 K, L_1, L_2, M, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, x 및 는 본원에서 정의됨);

[0420] (iv) 1개 이상의 추가 아미노산을 제공하는 단계; 및

[0421] (v) 상기 화학식 A, B 및 C의 아미노산을 적합한 조건하에 단계 (iv)의 1개 이상의 아미노산과 커플링하여 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 폴리펩티드를 제공하는 단계

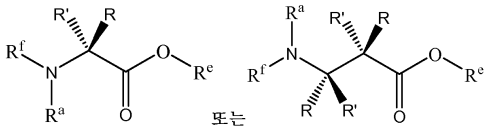
[0422] 를 포함하는, 화학식 I, Ia, Ib 또는 Ic의 폴리펩티드의 제조 방법에 관한 것이다.

[0423] 본원에서 사용된 어구 "1개 이상의 추가 아미노산을 제공하는"은 화학식 A, B 또는 C의 화합물과 구조적으로 상이한 1개 이상의 천연 또는 비천연 아미노산을 제공하는 것을 지칭한다. 상기 합성 방법은 임의의 및 모든 공지된 아미노산을 사용하여 화학식 I 내지 VII 중 임의의 하나 및 이들의 부분 집합의 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 합성 방법에 의해 사용가능한 아미노산이 본원에서 정의 및 기재된다.

[0424] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 2개 이상의 추가 (즉, 구조적으로 상이한) 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 3개 이상의 추가 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 4개 이상의 추가 아미노산을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 5개 이상의 추가 아미노산을 제공한다.

[0425] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 본 발명의 폴리펩티드로 혼입될 펩티드를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 2개 이상의 아미노산을 포함하는 펩티드를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 3개 이상의 아미노산을 포함하는 펩티드를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 4개 이상의 아미노산을 포함하는 펩티드를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 (iv)는 5개의 아미노산을 포함하는 펩티드를 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0426] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 추가 아미노산의 하나 이상의 유형은 하기 화학식에 해당한다:

[0427] 

[0428] 식 중, R', R, R^a, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의된다.

[0429] 다양한 아미노산은 여러가지 2차 구조를 형성하는 다양한 경향을 갖는다. 예를 들어, 메티오닌 (M), 알라닌 (A), 루신 (L), 글루타메이트 (E) 및 리신 (K)은 모두 특히 높은 알파-나선 형성 경향을 갖는다. 대조적으로, 프롤린 (P) 및 글리신 (G)은 알파-나선 장애물질이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 1개 이상의 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 이소루신, 루신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로부터 선택되는 군을 지칭한다.

[0430] 특정 실시양태에서, 상기 단계 (iv)의 반응은 커플링 시약의 사용을 추가로 포함한다. 예시적인 커플링 시약으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBroP), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC), N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt), 1-히드록시-7-벤조트리아졸 (HOBt), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트 (HCTU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TATU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)우라늄 테트라플루오로보레이트 (TDBTU) 및 O-(N-숙신이미딜)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트 (TSTU)를 들 수 있다.

[0431] 특정 실시양태에서, 상기 단계 (iv)의 반응은 적합한 염기를 추가로 포함한다. 적합한 염기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화테트라부틸암모늄, 수산화벤질트리메틸암모늄, 수산화트리에틸벤질암모늄, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA), 피리딘 (Py), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), N,N-디메틸아미노 피리딘 (DMAP) 또는 트리에틸아민 (NEt_3)을 들 수 있다.

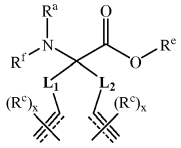
[0432] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 반응은 적합한 매질에서 수행된다. 적합한 매질은 조합한 반응 파트너 및 시약과 함께 이들간 반응의 진행을 용이하게 하는 용매 또는 용매 혼합물이다. 적합한 용매는 하나 이상의 반응 성분을 용매화할 수 있거나, 또는 다르게는 적합한 용매는 하나 이상의 반응 성분의 현탁을 용이하게 할 수 있다 (일반적으로, 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, and Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999] (이들 각각의 전문은 본원에 참고로 포함됨) 참조). 적합한 용매로는 에테르, 할로겐화 탄화수소, 방향족 용매, 극성 비양성자성 용매 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 다른 실시양태에서, 용매는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 (THF), 디클로로메탄 (DCM), 디클로로에탄 (DCE), 아세토니트릴 (ACN), 클로로포름, 톨루엔, 벤젠, 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸술폭시드 (DMSO), N-메틸 피롤리디논 (NMP) 또는 이들의 혼합물이다.

[0433] 다른 실시양태에서, 단계 (iv)의 반응은 적합한 온도, 예컨대 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃에서 수행된다.

[0434] 본 발명은 또한

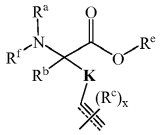
[0435] (i) 하기 화학식 A의 비스-아미노산을 제공하는 단계:

[0436] <화학식 A>

[0437]  ;

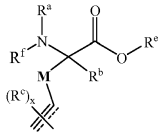
[0438] (ii) 하기 화학식 B의 아미노산을 제공하는 단계:

[0439] <화학식 B>

[0440]  ;

[0441] (iii) 하기 화학식 C의 아미노산을 제공하는 단계

[0442] <화학식 C>

[0443] 

[0444] (식 중, K, L_1, L_2, M, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, x 및 ---------- 는 상기 및 본원에서 정의됨);

[0445] (iv) 1개 이상의 추가 아미노산을 제공하는 단계;

[0446] (v) 상기 화학식 A, B 및 C의 아미노산과 단계 (iv)의 1개 이상의 추가 아미노산을 커플링하여 화학식 I, Ia 또는 Ib의 폴리펩티드를 제공하는 단계;

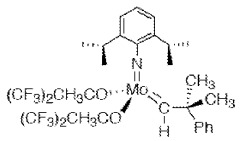
[0447] (vi) 상기 단계 (v)의 폴리펩티드를 촉매로 처리하는 단계

[0448] 를 포함하는, 화학식 II, III, IV, V, VI 또는 VII, 또는 이들의 임의의 부분 집합의 폴리펩티드의 제조 방법에 관한 것이다.

[0449] 특정 실시양태에서, 단계 (iv)의 반응은 적합한 커플링 시약, 적합한 염기, 적합한 매질을 포함하고/거나, 적합한 온도에서 수행된다.

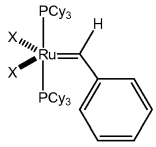
[0450] 다양한 촉매가 상기 방법의 단계 (vi)에서 사용될 수 있다는 것을 당업자는 알 것이다. 특정 촉매의 선택은 이용된 반응 조건 및 특정 펩티드에 존재하는 관능기에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 단계 (vi)의 촉매는 폐환 복분해 (RCM) 촉매이다. 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 텅스텐 (W), 몰리브덴 (Mo) 또는 루테늄 (Ru) 촉매이다. 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 루테늄 촉매이다. 상기 합성 방법에 의해 사용될 수 있는 적합한 RCM 촉매로는 하기에 나타내고, 문헌 [Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; U.S. Pat. No. 5,811,515; Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580; Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453; and Chem. Eur. J. (2001) 7:5299] (이들 각각의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 촉매를 들 수 있다.

[0451] 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 슈록(Schrock) 촉매이다. 특정 실시양태에서, 슈록 촉매는 다음 중 임의의 것으로부터 선택된다:

[0452] 
슈록 촉매 및 (t-BuO)$_3$W≡——t-Bu .

[0453] 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 그룹스(Grubbs) 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그룹스 촉매는 다음 중 임의의

것으로부터 선택된다:



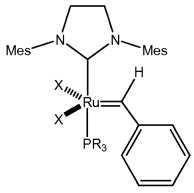
X = Cl; Br; I
Cy = 시클로헥실

[0454]

[0455] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디클로로루테늄 (X = Cl)

[0456] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디브로모루테늄 (X = Br)

[0457] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디요오도루테늄 (X = I);



X = Cl; Br; I
R = 시클로헥실 (Cy); 페닐 (Ph); 벤질 (Bn)

[0458]

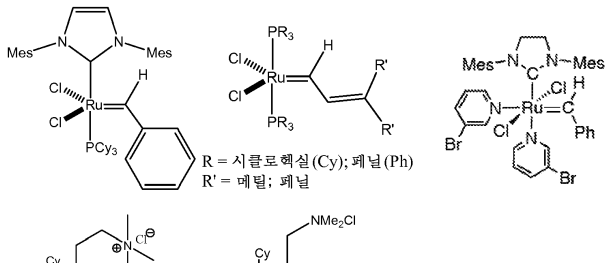
[0459] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 시클로헥실)

[0460] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디브로모-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Br; R = 시클로헥실)

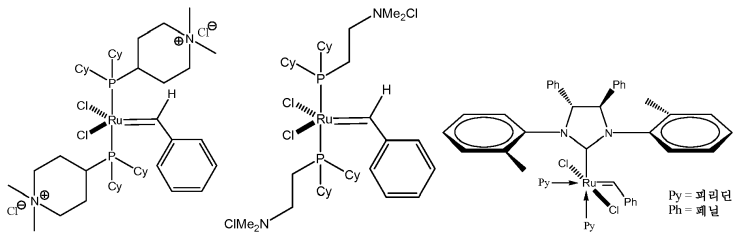
[0461] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디요오도-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = I; R = 시클로헥실)

[0462] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리페닐포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 페닐)

[0463] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리벤질포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 벤질);



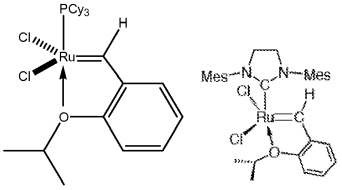
R = 시클로헥실(Cy); 페닐(Ph)
R' = 메틸; 페닐



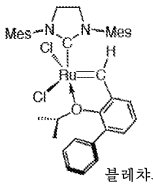
Py = 피리딘
Ph = 페닐

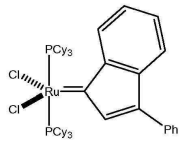
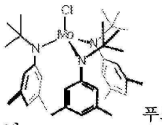
[0464] .

[0465] 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 그룹스-호베이다(Grubbs-Hoveyda) 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그룹스-호베이다 촉매는 다음 중 임의의 것으로부터 선택된다:

[0466]  .

[0467] 특정 실시양태에서, RCM 촉매는 다음 중 임의의 것으로부터 선택된다:

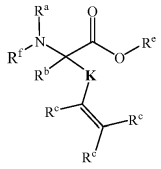
[0468]  블레차르트 (Blechart) 촉매;

[0469]  네오리스트 (Neolyst, 상표명) **M1**; 및  푸르스트너 (Furstner) 촉매 .

[0470] RCM 촉매 이외에 탄소-탄소 결합 형성을 촉진할 수 있는 다른 시약도 사용될 수 있다는 것을 또한 알 것이다. 예를 들어, 이용될 수 있는 다른 반응으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 팔라듐 커플링 반응, 전이 금속 촉매된 가교 커플링 반응, 피나콜 커플링 (말단 알데히드), 히드로지르콘화(hydrozirconation) (말단 알킨), 친핵성 첨가 반응 및 NHK (노자키-히야마-키시(Nozaki-Hiyama-Kishi) (문헌 [Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 12349])) 커플링 반응을 들 수 있다. 따라서, 적절한 반응성 잔기를 먼저 목적하는 아미노산 또는 비천연 아미노산에 혼입한 후, 펩티드를 반응 조건하에 두어 "스티칭" 및 목적하는 2차 구조의 후속적인 안정화를 수행한다.

[0471] 특정 실시양태에서, 화학식 B의 화합물은 하기 화학식 B1을 갖는다:

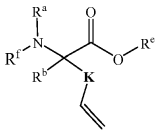
[0472] <화학식 B1>

[0473] 

[0474] 식 중, K, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의된다.

[0475] 특정 실시양태에서, 화학식 B의 화합물은 하기 화학식 B2를 갖는다:

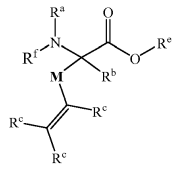
[0476] <화학식 B2>

[0477] 

[0478] 식 중, K, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의된다.

[0479] 특정 실시양태에서, 화학식 C의 화합물은 하기 화학식 C1을 갖는다:

[0480] <화학식 C1>

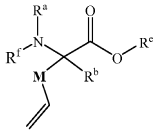


[0481]

[0482] 식 중, M, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의된다.

[0483] 특정 실시양태에서, 화학식 C의 화합물은 하기 화학식 C2를 갖는다:

[0484] <화학식 C2>



[0485]

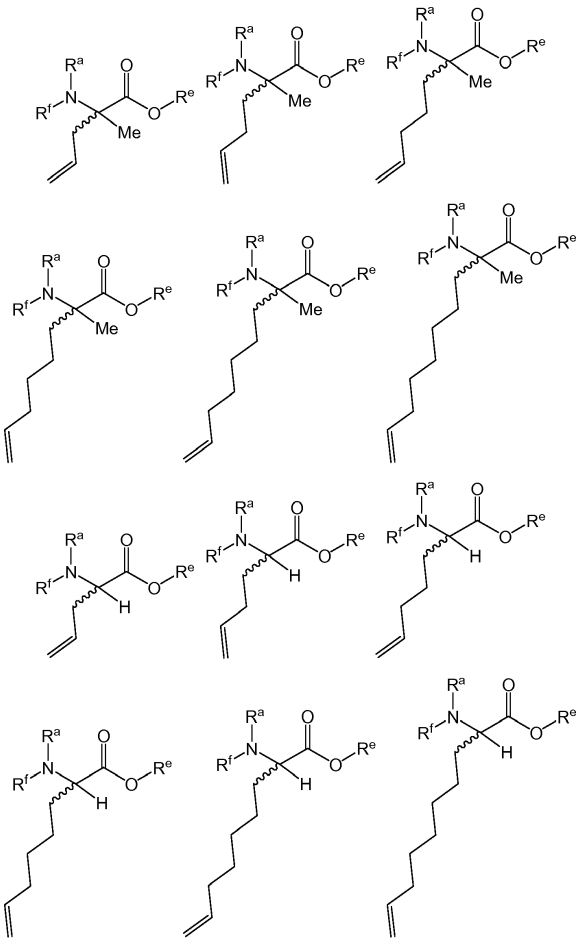
[0486] 식 중, M, R^a, R^c, R^e 및 R^f는 상기 및 본원에서 정의된다.

[0487] 화학식 B 및 C의 예시적인 아미노산 (1개의 말단 불포화 측쇄를 갖는 아미노산에 상응함)으로는, 이들로 한정되지는 않지만, R^a, R^f 및 R^e가 상기 및 본원에서 정의된 하기에 나타낸 바와 같은 아미노산을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a는 수소이고, R^f는 -Boc 또는 -Fmoc이다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^f는 둘 다 수소이다. 특정 실시양태에서, R^e는 수소이다.

[0488] 특정 실시양태에서, 화학식 B의 아미노산은 R-배열된 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 B의 R-배열된 아미노산은 D-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 B의 아미노산은 S-배열된 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 B의 S-배열된 아미노산은 L-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 B의 아미노산은 라세믹이다. 특정 실시양태에서, 화학식 B의 아미노산은 D- 및 L-아미노산의 혼합물이다.

[0489] 특정 실시양태에서, 화학식 C의 아미노산은 R-배열된 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 C의 R-배열된 아미노산은 D-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 C의 아미노산은 S-배열된 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 C의 S-배열된 아미노산은 L-아미노산이다. 특정 실시양태에서, 화학식 C의 아미노산은 라세믹이다. 특정 실시양태에서, 화학식 C의 아미노산은 D- 및 L-아미노산의 혼합물이다.

[0490] **화학식 B 및 C의 예시적인 아미노산**



[0491]

[0492] 또다른 측면에서, 본 발명은

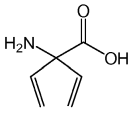
[0493] (1) (i) 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 2개 이상의 아미노산, 및 (ii) 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 1개 이상의 α,α-이치환된 아미노산을 포함한 선택된 개수의 아미노산을 제공하는 단계;

[0494] (2) 선택된 개수의 아미노산을 함께 커플링하여 최초 펩티드를 생성하는 단계; 및

[0495] (3) 최초 펩티드를 적합한 촉매로 처리하여 스티칭된 펩티드를 제공하는 단계

[0496] 를 포함하는, 본 발명의 폴리펩티드의 합성 방법을 제공한다.

[0497] 특정 실시양태에서, 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 "α,α-이치환된 아미노산"으로서 하기 디비닐 아미노산은 명확히 제외된다.



디비닐 아미노산

[0498]

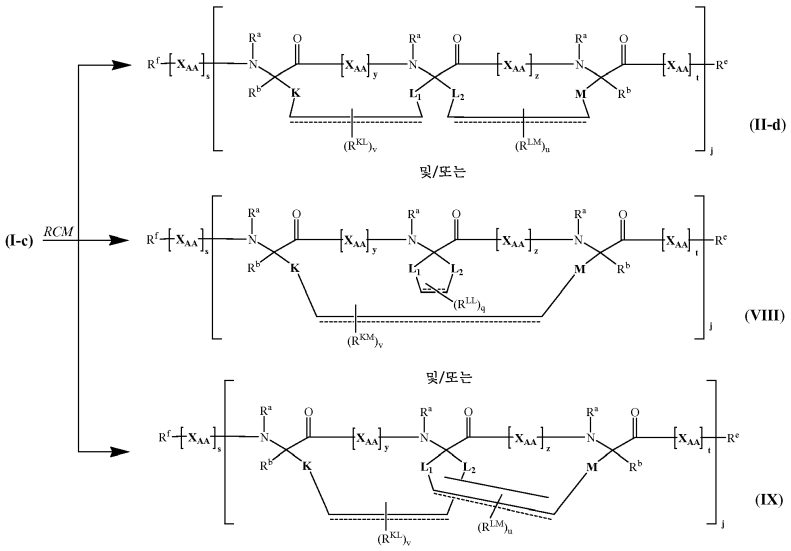
[0499] 특정 실시양태에서, 각각의 말단 불포화 아미노산 측쇄는 폐환 복분해에 대해 반응성이다. 특정 실시양태에서, 적합한 촉매는 고리 복분해 촉매이다. 특정 실시양태에서, 폐환 복분해 촉매는 상기 방법에 의해 2개 이상의 가교된 고리를 생성할 수 있다. 선택된 아미노산의 특성 및 펩티드 쇄에서 그의 특정 위치에 따라, 본 발명의 스티칭된 펩티드는 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 이상의 가교를 포함할 수 있고, 하나 이상의 구조 (constitutional/structural) 이성질체 (즉, 분자량은 동일하지만, 연결성은 상이한 화합물)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다음 반응식에서 나타낸 바와 같이, 특정 실시양태에서, 상기 및 본원에 기재된 화학식 Ic의 폴리펩

티드의 직렬식 "스티칭"은 화학식 IId, VIII 및 IX (식 중, K, M, L_1, L_2, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y, z, u, q 및 v는 본원에서 정의된 바와 같음)로 본원에 명시된 3종의 가능한 스티칭된 생성물을 제공한다.

[0500] 특정 실시양태에서, 상기 합성 방법은 바람직한 생성물로서 하나의 스티칭된 생성물을 제조한다. 본원에서 사용된 "바람직한 생성물"은 이성질체의 혼합물에서 주요 성분으로 존재하는 한 구조이성질체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "바람직한 생성물"은 이성질체 혼합물의 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 성분으로 존재하는 한 구조이성질체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 바람직한 생성물은 화학식 IId의 화합물에 상응한다.

[0501] 특정 실시양태에서, 포개지거나 (예를 들어, 화학식 VIII) 또는 중첩된 (예를 들어, 화학식 IX) 가교 생성물은 소수의 생성물이다. 특정 실시양태에서, 포개지거나 (예를 들어, 화학식 VIII) 또는 중첩된 (예를 들어, 화학식 IX) 가교 생성물은 반응으로부터 생성되지 않는다.

[0502] **화학식 Ic의 폴리펩티드의 직렬식 "스티칭"**



[0503]

[0504] 상기 합성 방법은 3개 이상의 가교 스태플을 포함하기 위해서,

[0505] (1) 선택된 개수의 천연 또는 비천연 아미노산을 제공하는 단계 (여기서, 상기 개수에는 (i) 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 4개 이상의 아미노산, 및 (ii) 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 1개 이상의 α,α-이치환된 아미노산이 포함됨);

[0506] (2) 상기 선택된 개수의 아미노산을 함께 커플링하여 최초 펩티드를 생성하는 단계; 및

[0507] (3) 상기 최초 펩티드를 적합한 촉매로 처리하는 단계

[0508] 로 추가 변형될 수 있다.

[0509] 또한, 상기 합성 방법은 3개 이상의 가교 스태플을 포함하기 위해서,

[0510] (1) 선택된 개수의 천연 또는 비천연 아미노산을 제공하는 단계 (여기서, 상기 개수에는 (i) 각각 1개 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 2개 이상의 아미노산, 및 (ii) 각각 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 2개 이상의 α,α-이치환된 아미노산이 포함됨);

[0511] (2) 상기 선택된 개수의 아미노산을 함께 커플링하여 최초 펩티드를 생성하는 단계; 및

[0512] (3) 상기 최초 펩티드를 적합한 촉매로 처리하는 단계

[0513] 로 추가 변형될 수 있다.

[0514] 상기 합성 방법의 변형은 단지 예로서 제공되며, 본 발명의 범위 또는 취지를 제한하지 않는다. 본 발명은, 상

기 기재된 폴리펩티드에 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 이상의 가교 스태플을 제공하기 위한 임의의 및 모든 유형의 변형을 고려한다.

[0515] 1 내지 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함한 상기 아미노산은 인접한 말단 불포화 측쇄를 제공하도록 폴리펩티드 쇄에 혼입된다. 이들 인접한 말단 불포화 측쇄는 서로 폴리펩티드의 임의의 주어진 형태로서 폴리펩티드 쇄의 동일한 면 또는 동일한 측면에 있을 수 있다. 적합한 촉매로 처리한 후, 이들 인접한 측쇄는 서로 "스태플링"을 통해 반응하여 스티칭된, 형태 안정화된 폴리펩티드를 제공한다. 특정 실시양태에서, 생성된 "스태플"이 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드의 생물학적/치료학적 활성을 방해하지 않도록 인접한 말단 불포화 측쇄를 배열한다.

[0516] **추가의 합성 변형법**

[0517] 상기 기재된 바와 같이 본 발명의 폴리펩티드의 "스티칭" 이후, 상기 방법은 추가의 합성 변형법(들)을 더 포함할 수 있다. 임의의 화학적 또는 생물학적 변형이 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 변형법으로는 합성에 의해 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하기 위한 환원, 산화, 및 가교 관능기로의 친핵성 또는 친전자성 부가 (예를 들어, 복분해 반응으로부터 제공되는 이중 결합)가 있다. 다른 변형법으로는 스티칭된 폴리펩티드, 또는 합성에 의해 변형된 스티칭된 폴리펩티드와 생물학적 활성제, 표지 또는 진단제를 스티칭된 폴리펩티드 골격 상의 어디에서나, 예를 들어 스티칭된 폴리펩티드의 N-말단에서, 스티칭된 폴리펩티드의 C-말단에서, 스티칭된 폴리펩티드의 아미노산 측쇄 상에서, 또는 하나 이상의 변형된 또는 변형되지 않은 스티칭 부위에서 (즉, 스태플에) 접합시키는 것이 포함된다. 이러한 변형법은 펩티드 또는 생물학적 활성제를 세포, 조직, 또는 기관에 전달하는데 유용할 수 있다. 이러한 변형법은 특정한 유형의 세포 또는 조직에 대해 표적화하는 것을 가능하게 할 수 있다.

[0518] 따라서, 특정 실시양태에서, 상기 합성 방법은

[0519] (vii) 적합한 조건하에 단계 (vi)의 폴리펩티드를 적합한 반응제로 처리하여, 합성에 의해 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하는 단계를 더 포함한다.

[0520] 당업자는 다양한 반응, 조건, 및 "적합한 반응제(들)"이 이러한 변환을 촉진시킬 수 있고, 따라서 다양한 반응, 조건, 및 반응제가 고려된다는 것을 이해할 것이다 (일반적으로, 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001]; [Advance Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Carey and Sundberg, 3rd Edition, Plenum Press, New York, 1993]; 및 [Comprehensive Orgnic Transformations, R.C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999]을 참조하며, 이들 각각의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함됨). 예시적인 "적합한 반응제"는 다중 결합 (예를 들어, 이중 또는 삼중 결합)과 반응성인 임의의 작용제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 반응제는 이중 결합 또는 삼중 결합과, 예를 들어 수소화, 오스밀화, 히드록실화 (모노- 또는 디-), 아민화, 할로겐화, 시클로부가 (예를 들어, 시클로프로판화, 아지리딘화, 에폭시화), 옥시-수은화, 및/또는 히드로보론화 반응을 통해 반응하여, 관능화된 단일 결합 또는 이중 결합을 제공할 수 있다. 당업자가 명백히 인식하는 바와 같이, 이러한 상기 기재된 변환은 특정한 안정화된 구조 및 목적하는 생물학적 상호작용에 적합성인 관능기를 도입시킬 것이며, 이러한 관능기로는 수소, 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 티올, 할로; 시아노; 니트로; 아지도; 이미노; 옥소; 및 티오옥소가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0521] 또다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은

[0522] (vii) 단계 (vi)의 폴리펩티드를 적합한 반응제로 처리하여, 합성에 의해 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하는 단계, 및

[0523] (viii) 단계 (vii)의 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 생물학적 활성제로 처리하여, 생물학적 활성제에 접합된 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하는 단계

[0524] 를 더 포함한다.

[0525] 게다가, 또다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은

[0526] (vii) 단계 (vi)의 스티칭된 펩티드를 생물학적 활성제로 처리하여, 생물학적 활성제에 접합된 스티칭된 펩티드

를 제공하는 단계를 포함한다.

[0527] 또다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은

[0528] (vii) 단계 (vi)의 폴리펩티드를 적합한 시약으로 처리하여, 합성에 의해 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하는 단계, 및

[0529] (viii) 단계 (vii)의 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 진단제로 처리하여, 진단제에 접합된 변형된 스티칭된 폴리펩티드를 제공하는 단계

[0530] 를 더 포함한다.

[0531] 게다가, 또다른 측면에서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은

[0532] (vii) 단계 (vi)의 스티칭된 펩티드를 진단제로 처리하여, 진단제에 접합된 스티칭된 펩티드를 제공하는 단계를 포함한다.

[0533] 작용제 (예를 들어, 표지, 진단제, 생물학적 활성제)와 본 발명의 폴리펩티드의 접합은 여러 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 상기 작용제는 스태플링 부위에서 폴리펩티드에 또는 폴리펩티드 쇄의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 공유 접합될 수 있다. 별법으로, 상기 작용제는 스태플링 부위에서 폴리펩티드에 또는 폴리펩티드 쇄의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 비공유 접합될 수 있다, 간접적인 공유 접합은 하나 이상의 공유 결합에 의한 것이다. 간접적인 비공유 접합은 하나 이상의 비공유 결합에 의한 것이다. 접합은 또한 비공유 및 공유 힘/결합의 조합을 통해 이루어질 수 있다. 상기 작용제는 또한 공유 또는 비공유 연결기를 통해 접합될 수 있다.

[0534] 임의의 적합한 결합이 생물학적 활성제 및/또는 진단제와 본 발명의 폴리펩티드의 접합에 이용될 수 있다. 이러한 결합으로는 아미드 연결, 에스테르 연결, 디술파이드 연결, 탄소-탄소 결합, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 히드라지드 등이 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결합은 생리학적 조건하에 분할될 수 있다 (예를 들어, 효소적 분할, 높은 또는 낮은 pH, 열, 광, 초음파, X-선 등을 이용한 분할). 그러나, 몇몇 실시양태에서, 상기 결합은 분할되지 않는다.

[0535] **신규한 안정화된 구조체의 조합적 합성**

[0536] 당업자라면 상기 기재된 합성 방법이 본 발명의 폴리펩티드의 조합적 합성에도 적용될 수 있음을 이해할 것이다. 조합적 합성 기술이 용액상에 적용될 수 있지만, 조합적 기술은 분할-및-연합 기술을 이용하여 고체상에서 수행되는 것이 더욱 전형적이다. 조합적 합성 과정에서, 다양한 파라미터, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만 말단 불포화 측쇄를 가진 아미노산의 배치, 아미노산의 입체화학, 말단 불포화 측쇄 길이 및 관능성, 및 사용된 아미노산 잔기가 달라질 수 있다.

[0537] 한 측면에서, 본 발명은 (1) 수지-결합된 아미노산의 집합을 제공하는 단계; (2) 상기 수지 결합된 각각의 아미노산을 탈보호시키는 단계; (3) 상기 탈보호된 수지 결합된 아미노산 접합을 n개의 동등한 부분들로 분리하는 단계 (여기서, n은 커플링되는 상이한 유형의 아미노산의 개수를 나타냄); (4) n개 유형의 아미노산 각각을 탈보호된 아미노산과 커플링시키는 단계; (5) 각각의 n개 부분들을 함께 합하는 단계; 및 (6) 목적하는 폴리펩티드가 수득될 때까지 단계 (2)-(5)를 반복하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 임의의 각 단계에서 커플링된 적어도 2개의 아미노산은 하나 이상의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하고, 하나 이상의 α,α-이치환된 아미노산은 2개의 말단 불포화 아미노산 측쇄를 포함하는 것인, 상기 기재된 신규한 본 발명의 폴리펩티드의 라이브러리를 합성하는 방법을 제공한다. 목적하는 폴리펩티드를 합성한 후, 수지-결합된 폴리펩티드를 촉매와 접촉시켜 "스티칭"을 촉진시킬 수 있거나, 또는 먼저 수지로부터 분할시킨 다음, 촉매와 접촉시켜 "스티칭"을 촉진시킬 수 있다.

[0538] 당업자라면, 목적하는 안정화된 구조체가 형성된 후에, 안정화된 2차 구조체를 갖는 화합물의 라이브러리가 특정한 관능성 잔기에서 더욱 다양화될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 유리 또는 잠재적인 아미노산 관능기가 다양화될 수 있거나, 또는 별법으로 또는 추가로, 가교기 상에 존재하는 유리 또는 잠재적인 관능기가 다양화될 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 단지 한 예로서, 안정화된 구조체의 친수성은 히드록실 잔기의 도입에 의해 증가될 수 있다. 당업자가 알게 되는 바와 같이, 다양화 반응은 특정한 안정화된 구조 및 목적하는 생물학적 상호작용에 적합성인 관능기를 도입하도록 선택될 수 있고, 이들 관능기로는 수소, 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 분지 또는 비분지된, 치환 또는 비치환된 헤테로지방족; 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴; 치환 또는 비치환된 아

실; 치환 또는 비치환된 히드록실; 치환 또는 비치환된 아미노; 치환 또는 비치환된 티올, 할로; 시아노; 니트로; 아지도; 이미노; 옥소; 및 티오옥소가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0539] **사용 방법**

[0540] 본 발명은 질환, 장애 또는 상태를 가진 것으로 진단되거나 이들에 걸리기 쉬운 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 폴리펩티드 또는 그의 제약상 허용가능한 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 폴리펩티드의 투여에 의해 치료될 수 있는 예시적인 질환, 장애 또는 상태는 증식성, 신경학적, 면역학적, 내분비학적, 심혈관, 혈액학적, 및 염증성 질환, 장애 또는 상태, 및 조기의 또는 원치않는 세포 사멸을 특징으로 하는 상태를 포함한다.

[0541] 본원에 사용된 증식성 질환, 상태, 또는 장애로는 암, 조혈 신생물성 장애, 증식성 유방 질환, 폐의 증식성 장애, 결장의 증식성 장애, 간의 증식성 장애, 및 난소의 증식성 장애가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0542] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예로는 암종, 육종, 또는 전이성 장애, 유방암, 난소암, 결장암, 폐암, 섬유육종, 근육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척사종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉(Ewing) 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 위암, 식도암, 직장암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 두경부암, 피부암, 뇌암, 편평상피 세포 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭성 암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간종양, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름(Wilm) 종양, 자궁경부암, 고환암, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피성 암종, 신경교종, 성상세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핍지교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 백혈병, 림프종, 또는 카포시 육종이 있다.

[0543] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 조혈 신생물성 장애의 예로는 예를 들어 골수계, 림프계 또는 적혈구계로부터 발생하는 조혈 기원의 증식성/신생물성 세포, 또는 이들의 전구체 세포와 연관된 질환이 있다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 불량하게 분화된 급성 백혈병, 예를 들어 적아구성 백혈병 및 급성 거핵아구성 백혈병으로부터 기인한다. 추가의 예시적인 골수성 장애로는 급성 전골수성 백혈병 (APML), 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)이 있으나, 이들로 한정되지는 않고 (문헌 [Vaickus, L. (1991) Crit Rev. in Oncol./Hemotol. 11:267-97]에 고찰되어 있음); 림프성 악성종양으로는 급성 림프구성 백혈병 (ALL, B-계통 ALL 및 T-계통 ALL을 포함함), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 전림프성 백혈병 (PLL), 모발 세포 백혈병 (HLL) 및 왈덴스트롬(Waldenstrom) 거대글로불린혈증 (WM)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 악성 림프종의 추가의 형태로는 비-호지킨 림프종 및 이들의 변형체, 말초 T 세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림프종 (ATL), 피부의 T-세포 림프종 (CTCL), 대과립 림프성 백혈병 (LGF), 호지킨 질환 및 리드-스템베르크(Reed-Stemberg) 질환이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0544] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 증식성 유방 질환의 예로는 상피성 증식증, 경화성 선증, 및 소관 유두종; 종양, 예를 들어, 간질 종양, 예컨대 섬유선종, 가엽 종양, 및 육종, 및 상피성 종양, 예컨대 대관 유두종; 유방의 암종, 예컨대 상피내 (비침윤성) 암종, 예컨대 유관 상피내암 (예컨대, 파제트(Paget) 질환) 및 소엽 상피내암종, 및 침윤성 (침투성) 암종, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 침윤성 유관 암종, 침윤성 소엽 암종, 수질 암종, 콜로이드성 (점액질) 암종, 관상 암종, 및 침윤성 유두상 암종, 및 각종 악성 신생물이 있다. 남성 유방의 장애로는 여성형 유방 및 암종이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0545] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 폐의 증식성 장애의 예로는 기관지원성 암종, 예컨대 부신생물성 증후군, 기관세지폐포성 암종, 신경내분비 종양, 예컨대 기관지 카르시노이드, 각종 종양, 및 전이성 종양; 늑막의 병소, 예컨대 염증성 흉막유출, 비염증성 흉막유출, 기흉, 및 흉막 종양, 예컨대 고립성 섬유성 종양 (흉막 섬유종) 및 악성 중피종이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0546] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 결장의 증식성 장애의 예로는 비-신생물성 폴립, 선종, 가족성 증후군, 결장직장 발암, 결장직장 암종, 및 카르시노이드 종양이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0547] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 간의 증식성 장애의 예로는 결절성 증식증, 선종, 및 악성 종양, 예컨대 간의 원발성 암종 및 전이성 종양이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0548] 상기 방법에 의해 치료될 수 있는 난소의 증식성 장애의 예로는 난소 종양, 예컨대 체강 상피의 종양, 장액성 종양, 점액성 종양, 자궁내막양 종양, 투명 세포 선암종, 낭성 섬유종, 브레너(brenner) 종양, 표면 상피성 종양; 생식 세포 종양, 예컨대 성숙 (양성) 기형종, 단배엽성 기형종, 미성숙 악성 기형종, 미분화세포종, 내배엽동 종양, 융모막암종; 성끈-간질 종양, 예컨대, 과립막 세포 종양, 난포막섬유종, 남성모세포종, 힐(hill) 세포

종양, 및 생식아세포종; 및 전이성 종양, 예컨대 크루켄베르크(Krukenberg) 종양이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0549] 본원에 기재된 폴리펩티드는 또한 과활성 세포 사멸, 또는 생리학적 손상에 의한 세포 사멸 등을 특징으로 하는 상태를 치료, 예방 또는 진단하는데 이용될 수 있다. 조기의 또는 원치않는 세포 사멸, 또는 달리 원치않는 또는 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 상태의 몇몇 예로는 저세포성/형성부전, 무세포성/무형성, 또는 과세포성/증식성 상태가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 몇몇 예로는 혈액 장애, 예컨대 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 탈라세미아, 선천성 호중구감소증, 골수이형성증이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 아팝토시스를 감소시키는 작용을 하는 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하지 않는 수준의 세포 사멸과 관련된 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항-아팝토시스 펩티드는 바이러스 감염, 예를 들어 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염과 관련된 세포 사멸을 유도하는 것과 같은 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0550] 광범위하게 다양한 신경학적 질환은 특정 집합의 뉴론의 점진적 손실을 특징으로 하며, 항-아팝토시스 펩티드는 이들 장애의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 장애로는 알츠하이머 질환, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 망막 색소변성증, 척수성 근육 위축, 및 다양한 형태의 소뇌 변성이 있다. 이들 질환에서의 세포 손실은 염증성 반응을 포함하지 않으며, 아팝토시스가 세포 사멸의 기전인 것으로 여겨진다. 또한, 수많은 혈액학적 질환은 혈액 세포의 생산 감소와 관련이 있다. 이들 장애로는 만성 질환과 관련된 빈혈, 무형성 빈혈, 만성 호중구감소증, 및 골수이형성 증후군이 있다. 혈액 세포 생성 장애, 예컨대 골수이형성 증후군 및 몇몇 형태의 무형성 빈혈은 골수 내의 증가된 아팝토시스 세포 사멸과 관련이 있다. 이들 장애는 아팝토시스를 촉진시키는 유전자의 활성화, 간질 세포 또는 조혈 생존 인자의 후천적 결함, 또는 독소 및 면역 반응 매개자의 직접적인 효과로 인해 발생할 수 있다. 세포 사멸과 관련된 두 가지 흔한 장애는 심근경색증 및 졸중이다. 이들 두 장애에서, 혈류의 급성 손실 사건에서 나타나는 허혈의 중심 영역 내에 있는 세포는 괴사의 결과로서 급속히 사멸하는 것으로 여겨진다. 그러나, 중심 허혈 영역 외부의 세포는 더욱 연장된 시간에 걸쳐 사멸하며, 형태학적으로 아팝토시스에 의한 사멸로 여겨진다. 본 발명의 항-아팝토시스 펩티드는 바람직하지 않은 세포 사멸과 관련된 이러한 모든 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0551] 본원에 기재된 폴리펩티드에 의해 치료될 수 있는 신경학적 장애의 몇몇 예로는 알츠하이머 질환, 다운 증후군, 네덜란드형 유전성 뇌출혈 아밀로이드증, 반응성 아밀로이드증, 두두러기 및 난청을 동반한 가족성 아밀로이드 신병증, 머클-웰(Muckle-Well) 증후군, 특발성 골수종; 거대글로불린혈증-관련 골수종, 가족성 아밀로이드 다발성 신경병증, 가족성 아밀로이드 심근병증, 고립성 심장 아밀로이드, 전신성 노인성 아밀로이드증, 성인 발병 당뇨병, 인슐린종, 고립성 심방 아밀로이드, 갑상선의 수질 암종, 가족성 아밀로이드증, 아밀로이드증을 동반한 유전성 뇌출혈, 가족성 아밀로이드성 다발성 신경병증, 스크래피(Scrapie), 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jacob) 질환, 게르스트만 스트라우슬러-샤인커(Gerstmann Straussler-Scheinker) 증후군, 광우병, 프리온-매개 질환, 헌팅턴(Huntington) 질환, 픽 (Pick) 질환, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 파킨슨 질환, 및 루이 소체(Lewy Body) 질환이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0552] 본원에 기재된 폴리펩티드에 의해 치료될 수 있는 내분비학적 장애의 몇몇 예로는 당뇨병, 갑상선 기능저하증, 뇌하수체 기능저하증, 부갑상선 기능저하증, 성선 기능저하증, 생식 장애 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0553] 본원에 기재된 폴리펩티드에 의해 치료될 수 있는 면역학적 장애의 몇몇 예로는 기관 이식거부, 관절염, 루푸스, IBD, 크론병, 천식, 다발성 경화증, 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환, 자가면역성 질환, 건선, 류마티스성 관절염 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0554] 본 발명의 폴리펩티드에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 장애의 예로는 아테롬성 동맥경화증, 심근경색증, 졸중, 혈전증, 동맥류, 심부전증, 허혈성 심장 질환, 협심증, 갑작스런 심장사, 고혈압성 심장 질환; 비-관상 혈관 질환, 예컨대 동맥경화증, 소혈관 질환, 신병증, 과트리글리세라이드혈증, 과콜레스테롤혈증, 고지혈증, 황색종증, 천식, 고혈압증, 기종 및 만성 폐 질환; 또는 인터벤션 과정과 관련된 심혈관 상태 ("처치에 의한 혈관 외상"), 예컨대 혈관형성술, 션트, 스텐트, 합성 또는 천연 절제 이식편, 유치 도뇨관, 밸브 또는 다른 이식 장치의 배치 이후의 재협착이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0555] 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드는 천연 단백질-단백질, 단백질-리간드, 및/또는 단백질-수용체 상호작용을 교란시킴으로써 상기 기재된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 여러 생물학적으로 중요한 단백질/단백질 상호작용, 예컨대 p53/MDM2 및 Bcl-X1/Bak은 나선을 그의 나선-수용 파트너의 균열부에 공여하는 하나의 단백질에 의해 매개된다. p53 및 MDM2의 상호작용, 및 p53 유전자에서의 돌연변이는 모든 보

고된 암 사례의 사실상 절반에서 확인되었다 (문헌 [Shair Chem. & Biol. 1997, 4, 791] 참조, 상기 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함됨). 세포에 스트레스가 부과되면, p53이 세포-주기 정지 및 DNA 복구, 또는 프로그램된 세포 사멸 중 하나를 유도하는 반응을 조직하는 것으로 믿어진다. p53 단백질의 기능을 직접 변경시키는 p53 유전자에서의 돌연변이 뿐만 아니라, p53은 MDM2에서의 변화에 의해 변경될 수 있다. MDM2 단백질은 p53에 결합하고, p53의 전이활성 도메인과 회합하여, 전사 활성을 교란시키는 것으로 확인되었다. 예를 들어, p53의 전이활성 도메인으로부터 유래된 11개의 아미노산 펩티드는 MDM2 균열부에 삽입되는 2.5 회전의 양극성 알파-나선을 형성한다.

[0556] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 나선 수용자에게 단단히 결합되어 천연 단백질/단백질 상호작용을 교란시킬 수 있는 알파 나선형 폴리펩티드이다. 이후, 이들 구조체는 최적의 소분자 펩티드를 확인하는 고처리량 기술을 이용하여 분석할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 제노푸스(Xenopus) MDM2 단백질에 결합할 수 있는 알파 나선형 p53 폴리펩티드이다. MDM2 상호작용을 교란시키는 신규한 구조체는 여러 용도, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만 연질 조직 육종 (야생형 p53의 존재하에 MDM2를 과발현시킴)의 제어에 유용할 수 있다. 이들 암은 MDM2를 차단하여 p53의 억제를 방지할 수 있는 소분자를 이용함으로써 억제될 수 있다. 추가로, MDM2-p53 상호작용의 소분자 교란인자는 통상의 화학요법에서 p53 의존성 아팝토시스 반응의 정도를 조절 및 매개하는데 도움이 되는 보조 요법으로 이용될 수 있다.

[0557] 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 공지된 알파 나선형 펩티드와 상동성이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 공지된 알파 나선형 펩티드와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 상동성이다.

[0558] 또한, 본 발명의 폴리펩티드는 물질 과학 분야에 유용할 수 있다. 예를 들어, 지질 및 다른 중합체 분자와 같은 분자는 말단 펩티드 잔기에 부착될 수 있으며, 이로써 잠재적으로 중요한 생체 적합 물질을 생성할 수 있다.

[0559] 본 발명의 폴리펩티드는 상기 언급한 용도 외에도, 중요한 생물학적 환경을 모방할 수 있는 전이 금속을 위한 리간드로서, 또는 목적하는 화학 반응을 달성하는 특정한 전이 금속 촉매와 관련하여 작용함으로써, 생체 무기 화학 또는 촉매의 연구를 위해 이용될 수 있다.

[0560] **제약 조성물**

[0561] 본 발명은 본 발명의 스티칭된 폴리펩티드, 또는 그의 제약상 허용가능한 형태, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 제약 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 생물학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에 따라, 본 발명의 조성물을 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 인간에게 투여된다. 본 발명의 목적을 위해, 문구 "활성 성분"은 일반적으로 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드를 나타낸다.

[0562] 본원에 제공된 제약 조성물의 기재가 원칙적으로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 당업자라면 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합한 조성물이 되도록 변형시키는 것이 잘 이해되고, 당업계의 수의학 약리학자는 필요에 따라 단지 일반적인 실험을 이용하여 이러한 변형을 고안 및/또는 수행할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물이 투여되는 대상체로는 인간 및/또는 다른 영장류; 포유동물, 예컨대 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 및/또는 개; 및/또는 조류, 예컨대 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 및/또는 칠면조가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0563] 본원에 기재된 제약 조성물의 제형은 약리학 분야에 공지된 또는 이후 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분들과 회합시키는 단계, 그 후, 필요에 따라 및/또는 목적에 따라, 목적하는 단일- 또는 다중-투여 단위로 생성물을 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0564] 본 발명의 제약 조성물은 단일 단위 투여량으로서 및/또는 여러개의 단일 단위 투여량들로서 대량으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 투여량"은 예정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투여량과 동일하고/하거나 상기 투여량의 편리한 분획, 예를 들어 상기 투여량의 1/2 또는 1/3이다.

[0565] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용가능한 담체, 및/또는 임의의 추가의 성분들의 상대적인 양은 치료되는 대상체의 종류, 크기 및/또는 상태에 따라, 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 상기 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0566] 본 발명의 제약 제형은 추가로 제약상 허용가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 본원에 사용된 부형제는 목적하는 특정한 투여 형태에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]에는 제약 조성물의 제형화에 사용되는 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 통상적인 담체 매질이 예를 들어 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 나타냄으로써 또는 제약 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 그의 유도체에 대해 비상용성인 경우를 제외하고는, 이들의 사용이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0567] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용가능한 부형제의 순도는 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%이다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 인간 사용 및 수의학적 용도에 대해 승인된 것이다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 미국 식약청에 의해 승인된 것이다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 제약 등급이다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 미국 약전 (USP), 유럽 약전 (EP), 영국 약전 및/또는 국제 약전의 규격을 충족시킨다.

[0568] 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용가능한 부형제로는 비활성 희석제, 분산화제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕괴제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이러한 부형제는 임의로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약용 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 방향제는 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0569] 예시적인 희석제로는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 황산수소칼슘, 인산나트륨, 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말 당류 등, 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0570] 예시적인 과립화제 및/또는 분산화제로는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 감귤류 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 생성물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 실리케이트, 탄산나트륨, 가교된 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 나트륨 카르복시메틸 전분 (나트륨 전분 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카멜로즈), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정성 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (비검(Veegum)), 나트륨 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물 등, 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0571] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제로는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트래거캔스, 콘드럭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 [알루미늄 실리케이트] 및 비검 [마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올 (예를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [트윈(Tween) 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [트윈 60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 [트윈 80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스팬(Span) 40], 소르비탄 모노스테아레이트 [스팬 60], 소르비탄 트리스테아레이트 [스팬 65], 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트 [스팬 80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [미르지(Myrj) 45], 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리에톡실화 피마자유, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포어(Cremophor)), 폴리옥시에틸렌 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리지(Brij) 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 나트륨 올레에이트, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 플루로닉(Pluronic) F 68, 폴록사머(Poloxamer) 188, 세트리모늄 브롬화물, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨, 등 및/또는 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0572] 예시적인 결합제로는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨); 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 진두발 추출물, 판워(panwar) 검, 가티 검, 이사폴 허스크(isapol husk)의 점액, 카르복시메틸

셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(비검), 및 낙엽송 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥시드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 실릭산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알코올 등; 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0573] 예시적인 보존제로는 항산화제, 킬레이팅제, 항미생물 보존제, 항진균 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제가 있다. 예시적인 항산화제로는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타비술파이트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 비술파이트, 나트륨 메타비술파이트, 및 나트륨 술파이트가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 킬레이팅제로는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 일수화물, 이나트륨 에데테이트, 이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 나트륨 에데테이트, 타르타르산, 및 트리나트륨 에데테이트가 있다. 예시적인 항미생물 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐수은 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살이 있다. 예시적인 항진균 보존제로는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 및 소르브산이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 알코올 보존제로는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀성 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알코올이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 산성 보존제로는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 다른 보존제로는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테르옥심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS), 나트륨 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 나트륨 비술파이트, 나트륨 메타비술파이트, 칼륨 술파이트, 칼륨 메타비술파이트, 글리단트 플러스(Glydant Plus), 페노닙(Phenonip), 메틸파라벤, 게르말(Germall) 115, 게르마벤(Germaben) II, 네올론(Neolone), 카톤(Kathon), 및 육실(Euxyl)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이팅제이다.

[0574] 예시적인 완충제로는 시트레이트 완충 용액, 아세테이트 완충 용액, 포스페이트 완충 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 칼슘 클로라이드, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루셉테이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 프로판산, 칼슘 레불리네이트, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화칼슘 포스페이트, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘화칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 나트륨 락테이트, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원-무함유 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올 등, 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0575] 예시적인 윤활제로는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화된 식물성유, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 루신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트 등, 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0576] 예시적인 오일로는 아몬드, 살구씨, 아보카도, 바바수, 베르가못, 블랙 큐란트 씨, 지치, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 면화씨, 에뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마인, 게라니올, 조롱박, 포도씨, 헤이즐넛, 히솝, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 넛, 당아욱속, 망고씨, 페도우폼 씨, 밍크, 육두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜핵, 복숭아씨, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 백단, 사스쿠아나, 세이버리, 산자나무, 참깨, 버터나무, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츄바키, 베티버, 월넛, 및 맥아 오일이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 오일로는 부틸 스테아레이트, 카프릴 트리글리세라이드, 카프르 트리글리세라이드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘 오일, 및 이들의 조합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0577] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태로는 제약상 허용가능한 에멀젼, 미세에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 활성 성분 외에도, 액체 투여 형태는 당업계에 흔히 사용되

는 비활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 비활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본 발명의 접합체를 가용화제, 예컨대 크레모포어, 알코올, 오일, 변성 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로덱스트린, 중합체, 및 이들의 조합물과 혼합한다.

[0578] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁 또는 에멀젼, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 경화유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 경화유를 사용할 수 있다. 또한, 주사가능한 제제에 지방산, 예컨대 올레산을 사용한다.

[0579] 주사가능한 제형은 예를 들어 박테리아-보유 필터에 여과시킴으로써, 또는 사용전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 혼입시킴으로써, 멸균시킬 수 있다.

[0580] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물이 천천히 흡수되게 하는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수 용해도를 갖는 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 그 후, 약물의 흡수율은 그의 용해도에 따라 좌우되고, 용해도는 또한 결정 크기 및 결정 형태에 따라 좌우될 수 있다. 별법으로, 비경구적으로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0581] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로 본 발명의 접합체를 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이어서, 활성 성분을 직장 또는 질강에서 용융 및 방출시키는 좌약용 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0582] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립이 있다. 이러한 고체 투여 형태에서는, 활성 성분을 1종 이상의 비활성, 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전재 또는 연장제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 실릭산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕괴제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용액 완염제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0583] 비슷한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전재로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립을 위한 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제형화 분야에 널리 공지된 다른 코팅을 이용하여 제조할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 위장관의 특정 부위에서만, 임의로 지연된 방식으로, 활성 성분(들)만을 또는 활성 성분(들)을 우세하게 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물의 실시양태로는 중합체 물질 및 왁스가 있다. 비슷한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전재로서 사용될 수 있다.

[0584] 활성 성분은 상기 언급된 하나 이상의 부형제를 갖는 미세-캡슐화 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제형화 분야에 널리 공지된 다른 코팅을 이용하여 제조할 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서는, 활성 성분을 1종 이상의 비활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 투여 형태는 일반적인 실시에서와 같이 비활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트

및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 위장관의 특정 부위에서만, 임의로 지연된 방식으로, 활성 성분(들)만을 또는 활성 성분(들)을 우세하게 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물의 실시양태로는 중합체 물질 및 왁스가 있다

[0585] 본 발명의 접합체의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치가 있다. 일반적으로, 활성 성분을 멸균 조건하에 제약상 허용가능한 담체 및/또는 필요에 따라 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충액과 혼합한다. 추가로, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이는 종종 신체로 활성 성분의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 예를 들어 적절한 매질에 활성 성분을 용해 및/또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 속도는 속도 제어 막을 제공함으로써 및/또는 중합체 매트릭스 및/또는 겔 중에 활성 성분을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0586] 본원에 기재된 피내용 제약 조성물을 전달하는데 사용되는 적합한 장치로는 짧은 니들 장치, 예컨대 미국 특허 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; 및 5,417,662에 기재된 것이 있다. 피내용 조성물은 피부로 니들의 효과적인 침투 길이를 제한하는 장치, 예컨대 PCT 공보 WO 99/34850에 기재된 것 및 그의 기능적 등가물에 의해 투여될 수 있다. 각질을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 제공하는 액체 제트 주사기를 통해 및/또는 니들을 통해 액체 백신을 진피로 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는 예를 들어 미국 특허 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; 및 PCT 공보 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 기재되어 있다. 분말 형태의 백신을 피부의 외층을 거쳐 진피로 가속시키는 압축 가스를 사용하는 탄도성 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 별법으로 또는 추가로, 통상적인 시린지를 피내 투여의 전형적인 망투(mantoux) 방법으로 사용할 수 있다.

[0587] 국소 투여에 적합한 제형으로는 액체 및/또는 반액체 제제, 예컨대 리니먼트, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀젼, 예컨대 크림, 연고 및/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 국소 투여 가능한 제형은 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있지만, 활성 성분의 농도는 용매 중 활성 성분의 용해도 한계만큼 높을 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 추가로 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 성분을 포함할 수 있다.

[0588] 본 발명의 제약 조성물은 협강을 통한 폐 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제형은 활성 성분을 포함하며 직경이 약 0.5 내지 약 7 나노미터 또는 약 1 내지 약 6 나노미터인 건조 입자를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 편리하게는 추진제 스트림이 분말을 분산시킬 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하여 및/또는 자체 추진 용매/분말 분산 용기, 예컨대 밀봉된 용기에 저비점 추진제 중에 분산 및/또는 현탁된 활성 성분을 포함하는 장치를 사용하여 투여하기 위한 건조 분말 형태일 수 있다. 이러한 분말은 입자의 98% (중량) 이상의 직경이 0.5 나노미터 초과이고, 입자의 95% (수) 이상의 직경이 7 나노미터 미만인 입자를 포함한다. 별법으로, 입자의 95% (중량) 이상의 직경이 1 나노미터 초과이고, 입자의 90% (수) 이상의 직경이 6 나노미터 미만이다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 희석제, 예컨대 당을 포함할 수 있고, 편리하게는 단위 투여 형태로 제공된다.

[0589] 저비점 추진제는 일반적으로 대기압에서 비점이 65 °F 미만인 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50 내지 99.9% (w/w)를 차지할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20% (w/w)를 차지할 수 있다. 추진제는 추가의 성분, 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제 (활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 입도를 가질 수 있음)를 더 포함할 수 있다.

[0590] 폐 전달을 위해 제형화되는 본 발명의 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 이러한 제형은 활성 성분을 포함하는, 임의로 멸균성인, 수성 및/또는 묽은 알코올성 용액 및/또는 현탁액으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 편리하게는 임의의 분무화 및/또는 원자화 장치를 이용하여 투여될 수 있다. 이러한 제형은 하나 이상의 추가의 성분, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만 향미제, 예컨대 사카린 나트륨, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제, 및/또는 보존제, 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 더 포함할 수 있다. 이 투여 경로에 의해 제공되는 액적은 평균 직경이 약 0.1 내지 약 200 나노미터일 수 있다.

[0591] 폐 전달에 유용한 것으로 본원에 기재된 제형은 본 발명의 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 또다른 제형은 활성 성분을 포함하며 평균 입자가 약 0.2 내지 500 마이크로미터인 조질 분말이다.

이러한 제형은 코로 들이마시는 방식으로, 즉 콧구멍 가까이에 유지된 분말 용기로부터 비강을 통해 신속히 흡입함으로써 투여된다.

[0592] 비강 투여에 적합한 제형은 예를 들어 활성 성분을 약 0.1% (w/w)만큼 적게 및 100% (w/w)만큼 많이 포함할 수 있으며, 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 협측 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제형은 예를 들어 통상의 방법을 이용하여 제조된 정제 및/또는 로젠지 형태일 수 있으며, 예를 들어 활성 성분을 0.1 내지 20% (w/w) 포함하고, 나머지는 경구로 용해가능한 및/또는 분해가능한 조성물, 및 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 성분이 차지한다. 별법으로, 협측 투여에 적합한 제형은 활성 성분을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 원자화 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 분말, 에어로졸화 및/또는 원자화 제형은 분산시에 약 0.1 내지 약 200 나노미터의 평균 입자 및/또는 액적 크기를 가질 수 있고, 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 성분을 더 포함할 수 있다.

[0593] 본 발명의 제약 조성물은 안구 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제형은 예를 들어 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 중 활성 성분의 0.1/1.0% (w/w) 용액 및/또는 현탁액을 비롯한 안약 형태일 수 있다. 이러한 안약은 완충제, 염, 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 다른 추가의 성분을 더 포함할 수 있다. 다른 안구 투여 가능한 유용한 제형으로는 미세결정 형태 중에 및/또는 리포좀 제제 중에 활성 성분을 포함하는 것이 있다. 귀약 및/또는 안약은 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다.

[0594] 제약 제제의 제형화 및/또는 제조에서의 일반적인 고려사항은 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 확인할 수 있다.

[0595] **투여**

[0596] 몇몇 실시양태에서, 치료 유효량의 본 발명의 제약 조성물은 질환, 장애, 및/또는 상태에 대한 진단 이전에, 그와 동시에 및/또는 그 후에 환자 및/또는 유기체에게 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 치료학적 양의 본 발명의 조성물은 질환, 장애, 및/또는 상태의 증상의 발병 이전에, 그와 동시에 및/또는 그 후에 환자 및/또는 유기체에게 전달된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 접합체의 양은 질환, 장애, 및/또는 상태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 치료, 완화, 개선, 경감, 발병 지연, 진행 억제, 중증도 감소, 및/또는 발병률 감소에 충분하다.

[0597] 본 발명의 방법에 따른 조성물은 치료에 효과적인 임의의 투여량 및 임의의 경로를 이용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령, 전반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 조성물, 그의 투여 방식, 그의 활성 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 발명의 조성물은 전형적으로 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제형화된다. 그러나, 본 발명의 조성물의 전체 1일 사용량은 올바른 의학적 판단 범위 내에서 전문의에 의해 결정될 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료 유효량 수준은 다양한 인자, 예컨대, 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용된 구체적인 활성 성분의 활성; 사용된 구체적인 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 사용된 구체적인 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 구체적인 활성 성분과 조합되어 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에 널리 공지된 기타 인자에 따라 좌우될 것이다.

[0598] 본 발명의 제약 조성물은 임의의 경로로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 다양한 경로, 예컨대 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 수막강내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복막내, 국소 (분말, 연고, 크림, 및/또는 점적약으로서), 점막, 비강, 협측, 장, 설하로; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서 투여된다. 구체적으로 고려되는 경로는 전신 정맥내 주사, 혈액 및/또는 림프액 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 발병 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 다양한 인자, 예컨대 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서 그의 안정성), 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 견딜 수 있는지 여부) 등에 따라 좌우될 것이다. 현재, 경구 및/또는 비강 스프레이 및/또는 에어로졸 경로가 폐 및/또는 호흡기로 치료제를 직접 전달하는데 가장 일반적으로 사용된다. 그러나, 본 발명은 약물 전달 과학에서의 가능한 진보를 고려하여 임의의 적절한 경로에 의해 본 발명의 제약 조성물을 전달하는 것을 포함한다.

[0599] 특정 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 하루에 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg (대상체 체중)을 1일 1회 이상 전달하기에 충분한 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 목적하는 투여량은 1일 3

회, 1일 2회, 1일 1회, 2일마다, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 목적하는 투여량은 다중 투여 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 그 이상 투여)를 이용하여 전달될 수 있다.

[0600] 몇몇 실시양태에서, 본 발명에는 본 발명의 폴리펩티드를 포함하는 "치료학적 칵테일"이 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 여러 표적에 결합할 수 있는 단일 종을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 상이한 폴리펩티드는 상이한 표적화 잔기 종을 포함하며, 모든 상이한 표적화 잔기 종은 동일한 표적에 결합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 상이한 폴리펩티드는 상이한 표적화 잔기 종을 포함하고, 모든 상이한 표적화 잔기 종이 상이한 표적에 결합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 상이한 표적은 동일한 세포 유형과 회합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 상이한 표적은 상이한 세포 유형과 회합할 수 있다.

[0601] 본 발명의 폴리펩티드 및 본 발명의 제약 조성물이 조합 요법으로 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 조합 섭생법에 사용하기 위한 요법들 (치료제 또는 과정)의 특정한 조합은 목적하는 치료제 및/또는 과정과의 적합성 및 달성될 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 사용되는 상기 요법들은 동일한 목적을 위해 목적하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 종양 검출에 유용한 본 발명의 접합체는 종양 검출에 유용한 또다른 작용제와 함께 투여될 수 있음), 또는 상이한 효과를 달성할 수 있다 (예를 들어, 임의의 부작용의 조절)는 것을 이해할 것이다.

[0602] 본 발명의 제약 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어"는 작용제들이 동시에 투여되어야 하고/하거나 함께 전달하도록 제형화되어야만 하는 것으로 의도되진 않지만, 이러한 전달 방법은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 조성물은 하나 이상의 다른 목적하는 치료제 또는 의학적 과정과 동시에, 그 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 이들을 위해 결정된 투여량 및/또는 시간 스케쥴로 투여될 것이다. 추가로, 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 그의 생체이용률을 개선시키고, 그의 대사를 감소 및/또는 변형시키고, 그의 배설을 억제하고/하거나, 체내에서 그의 분포를 변형시킬 수 있는 작용제와 조합하여 전달하는 것을 포함한다.

[0603] 조합 섭생법에 사용하기 위한 요법들 (치료제 또는 과정)의 특정한 조합은 목적하는 치료제 및/또는 과정과의 적합성 및 달성될 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 사용되는 상기 요법들은 동일한 목적을 위해 목적하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 종양 검출에 유용한 본 발명의 접합체는 종양 검출에 유용한 또다른 작용제와 함께 투여될 수 있음), 또는 상이한 효과를 달성할 수 있다 (예를 들어, 임의의 부작용의 조절)는 것을 이해할 것이다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 미국 식약청에 의해 승인된 제2 생물학적 활성제와 함께 투여된다.

[0604] 조합되어 사용되는 생물학적 활성제들이 단일 조성물로서 함께 투여되거나, 상이한 조성물로서 별도로 투여될 수 있음을 이해할 것이다.

[0605] 일반적으로, 조합되어 사용되는 생물학적 활성제들은 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 넘지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 몇몇 실시양태에서, 조합되어 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0606] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 암의 하나 이상의 증상 또는 특징의 치료, 완화, 개선, 경감, 발병 지연, 진행 억제, 중증도 감소, 및/또는 발병률 감소에 유용한 임의의 생물학적 활성제 또는 치료학적 섭생법과 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 전통적인 암 요법, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 면역 요법, 보완 또는 대안 요법, 및 이들 요법의 임의의 조합과 조합되어 투여될 수 있다.

[0607] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 종양 제거 수술과 조합되어 투여된다. 환자 신체의 나머지 부분에 대한 손상을 최소화하거나 손상없이 종양을 완전히 제거하는 것이 암 치료의 전형적인 목적이기 때문에, 수술은 종종 종양의 일부 또는 전부를 물리적으로 제거하는 것으로 이루어진다. 수술에 의해 종양을 완전히 제거할 수 없는 경우에는, 추가의 요법 (예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 면역 요법, 보완 또는 대안 요법)이 이용될 수 있다.

[0608] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 방사선 요법과 조합되어 투여된다. 방사선 요법 (또한 방사선 치료, X-선 요법, 또는 조사로도 알려져 있음)은 암 세포를 사멸시키고 종양을 감소시키기 위해 이온화 방사선을 사용하는 것이다. 방사선 요법은 거의 임의 유형의 고형 종양, 예컨대 뇌, 유방, 자궁경부, 후두, 폐, 췌장, 전립선, 피부, 위, 자궁의 암, 또는 연질 조직 육종을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 방사선을 이용하여 백혈병

및 림프종을 치료할 수 있다. 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법 (EBRT)을 통해 외적으로 또는 근접 방사선 요법을 통해 내적으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 방사선 요법의 효과는 국소적이며, 치료할 영역에만 한정된다. 방사선 요법은 종양 세포의 유전 물질을 손상시키고, 종양 세포의 성장 및 분화를 방지함으로써 치료되는 영역 (예를 들어, 표적 기관, 조직 및/또는 세포)에서만 종양 세포를 상해 또는 파괴시킨다. 일반적으로, 방사선 요법은 인접한 건강한 조직에 대한 해를 제한하면서 가능한한 많은 종양 세포를 손상시키기 위해 시도된다. 따라서, 이는 종종 분기들 사이에서 건강한 조직이 회복되도록 하면서 다중 용량으로 투여된다.

[0609] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 면역 요법과 조합되어 투여된다. 면역 요법은 다양한 형태의 암, 예컨대 유방암 (예를 들어, 트라스투주맙/헤르셉틴(Herceptin®)), 백혈병 (예를 들어, 겜투주맙 오조가미신/밀로타르그(Mylotarg®)), 및 비-호지킨 림프종 (예를 들어, 리툭시맙/리툭산(Rituxan®))에 사용될 수 있는 종양에 대한 면역 기전을 이용하는 것이다. 몇몇 실시양태에서, 면역 요법제는 해당 암 세포의 특징적인 단백질에 대한 모노클로날 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 면역 요법제는 면역계의 반응을 조절하는 사이토킨이다. 몇몇 실시양태에서, 면역 요법제는 백신일 수 있다.

[0610] 몇몇 실시양태에서, 백신은 암의 발병을 예방 및/또는 지연시키기 위해 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 암 백신은 종양원성 감염 인자에 의한 감염을 방지함으로써 암의 발병을 예방 및/또는 지연시킨다. 몇몇 실시양태에서, 암 백신은 암-특이적 에피토프에 대한 면역 반응을 상승시킴으로써 암의 발병을 예방 및/또는 지연시킨다. 암 백신의 단지 한 예를 제공하기 위해, HPV 유형 16 및 18에 대한 실험적 백신은 이들 유형의 HPV에 의한 감염을 예방하는데 100% 성공적인 것으로 나타났고, 따라서 대부분의 자궁경부암 사례를 예방할 수 있다 (문헌 [Harper et al., 2004, Lancet, 364:1757]).

[0611] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 보완 및 대안 의약 치료와 조합되어 투여된다. 몇몇 예시적인 보완 방법으로는 식물 의약 (예를 들어, 겨우살이 추출물을 고형 종양의 치료를 위한 전통적인 화학요법과 조합하여 사용); 화학요법과 관련된 메스꺼움 및 구토의 관리 및 수술과 관련된 동통의 조절을 위한 침술; 예배; 동통 경감에 도움이 되거나 기분을 개선시키는 심리적인 접근법 (예를 들어, "영상화" 또는 명상)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 몇몇 예시적인 대안 방법으로는 식사 및 다른 생활방식의 변화 (예를 들어, 채식, 포도식, 및 양배추식)가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0612] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 전통적인 임의의 암 치료와 조합하여 투여되며, 이는 종종 불쾌한, 불편한 및/또는 위험한 부작용과 관련이 있다. 예를 들어, 만성 동통은 대개 암 자체로 인한 또는 치료 (즉, 수술, 방사선, 화학요법)로 인한 계속된 조직 손상에 의해 유발된다. 별법으로 또는 추가로, 이러한 요법은 종종 모발 손실, 메스꺼움, 구토, 설사, 변비, 빈혈, 영양실조, 면역계 기능저하, 감염, 패혈증, 출혈, 속발성 신생물, 심독성, 폐독성, 신독성, 내이신경독성 등과 관련이 있다. 따라서, 본원에 기재된 전통적인 임의의 암 치료와 조합되어 투여되는 본 발명의 조성물은 또한 암 치료의 하나 이상의 부작용을 치료, 완화, 개선, 경감, 발병 지연, 진행 억제, 중증도 감소, 및/또는 발병률 감소에 유용한 임의의 치료제 또는 치료학적 섭생법과 조합되어 투여될 수 있다. 단지 몇몇 예를 제공하기 위해, 동통은 아편양제제 및/또는 진통제 (예를 들어, 모르핀, 옥시코돈, 항구토제 등)에 의해 치료될 수 있고, 메스꺼움 및 구토는 5-HT_3 억제제 (예를 들어, 돌라세트론/안제메트(Anzemet®), 그라니세트론/키트릴(Kytril®), 온단세트론/조프란(Zofran®), 팔론세트론/알록시(Aloxi®)) 및/또는 물질 P 억제제 (예를 들어, 아프레피탄트/에멘드(Emend®))에 의해 치료될 수 있고, 면역억제는 수혈에 의해 치료될 수 있고, 감염 및/또는 패혈증은 항생제 (예를 들어, 페니실린, 테트라시클린, 세팔로포린, 술폰아미드, 아미노글리코시드 등) 등에 의해 치료될 수 있다.

[0613] 몇몇 실시양태에서, 암의 하나 이상의 증상 또는 특징을 진단 (예를 들어, 종양의 존재 및/또는 위치를 검출)하는데 유용한 임의의 치료제 또는 치료학적 섭생법과 조합되어 본 발명의 조성물이 투여될 수 있고/있거나 본 발명의 진단학적 방법이 수행될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 하나 이상의 다른 진단제와 조합되어 사용될 수 있다. 단지 한 예를 제공하기 위해, 종양을 검출하기 위해 사용된 접합체는 종양 검출에 유용한 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 접합체는 전통적인 조직 생검에 이어 면역조직화학적 염색 및 혈청학적 시험 (예를 들어, 전립선 혈청 항원 시험)과 조합되어 투여될 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 본 발명의 접합체는 컴퓨터 단층촬영 (CT) 및/또는 MRI에 사용되는 조영제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0614] **키트**

[0615] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 폴리펩티드를 포함하는 다양한 키트를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 및 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 여러 상이한 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 키트는 임의의 수많은 성분 또는 시약을 임의의 조합으로 포함할 수 있다. 다양한 모든 조합이 자세히 설명되지는 않았지만, 각 조합이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0616] 본 발명의 특정 실시양태에 따라, 키트는 예를 들어, (i) 전달하고자 하는 본 발명의 하나 이상의 폴리펩티드 및 하나 이상의 특정한 생물학적 활성제; (ii) 접합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0617] 전형적으로, 키트는 예를 들어 본 발명의 폴리펩티드의 제조, 본 발명의 폴리펩티드를 필요로 하는 대상체에게 그의 투여, 본 발명의 신규한 폴리펩티드의 고안 등에 대한 프로토콜을 포함하고/거나 그에 대한 조건을 기재하는 지침서를 포함한다. 일반적으로, 키트는 일부 또는 모든 개별 성분 및 시약이 별도로 하우징될 수 있는 하나 이상의 용기 또는 콘테이너를 포함할 것이다. 키트는 또한 시판을 위해 비교적 철저히 유폐하여 개별 용기를 봉하는 수단, 예를 들어 지침서, 포장재, 예컨대 스티로폼 등이 동봉되어 있는 플라스틱 박스를 포함할 수 있다. 식별인자, 예를 들어 바코드, 무선 주파수 식별 (ID) 태그 등이 키트 내에 또는 키트 상에, 또는 키트에 포함된 하나 이상의 용기 또는 콘테이너에 존재할 수 있다. 식별인자는 예를 들어 품질 제어, 재고 관리, 추적, 워크스테이션 사이의 이동 등의 목적을 위해 키트를 특이하게 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0618] <실시예>

[0619] 본 발명은 하기 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명될 것이다. 그러나, 본 발명이 어떠한 방식으로도 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0620] **실시예 1. 직렬식 폐환 복분해에 의한 알파-나선형 펩티드의 스티칭**

[0621] 스티칭된 펩티드의 스피로 접합을 제공하는 비스-올레핀계 아미노산을 위해, 본 발명자들은 비스-펜테닐글리신 ($\mathbf{B_5}$)을 선택하였다 (도 1D). $\mathbf{B_5}$의 5-탄소 쇄 길이가 S-배열로 되고 N-말단 $\mathbf{S_5}$ 잔기와 합해지는 경우 i,i+4 스태플의 C-말단에서, 및 R-배열로 되고 C-말단 $\mathbf{S_8}$ 잔기와 조합되는 경우 i,i+7 스태플의 N-말단에서 최적화되는 단일 탄화수소 스태플을 이용한 연구를 수립하였다 (문헌 [Schafmeister et al. J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892]). N-말단 $\mathbf{S_5}$ (i), 중심 $\mathbf{B_5}$ (i+4) 및 C-말단 $\mathbf{S_8}$ (i+4+7)을 함유하는 펩티드는, 전자적으로 동등하나 펩티드 프레임워크에 대한 그들의 부착의 면에서 위치화학적으로 상이한 4개의 말단 올레핀을 보유한다.

[0622] 분자내 반응 경로만을 고려할 때, 직렬식-RCM은 세 가지 위치이성질체 생성물 **2**, **3** 및 **4** (도 1A)를 생성할 수 있다. 생성된 9-원 고리가 잔기내 RCM에 의해 생성된 것 중 하나보다 더 작을 것이기 때문에, $\mathbf{B_5}$에서 두 개의 올레핀이 RCM (반응 **a**) 동안 서로에 대해 우선적으로 반응할 수 있다는 가능성이 특히 관심을 끌었다.

[0623] 모든 가능한 반응 경로를 조사하기 위해, 본 발명자들은 RNase A의 C-펩티드의 서열을 이용하여 단리시 각각을 시험하는 모델 연구로 방향을 돌렸다 (문헌 [Bierzynski, A.; Kim, P. S.; Baldwin, R. L. Proc. Acad. Sci. U.S.A. 1982, 79, 2470-2474]). $\mathbf{B_5}$만을 도입하여 시험 반응 **a**로 고안된 모델 펩티드는 RCM에 대한 불량한 기질이었으며 (표 5, 표제 II), 이는 아마도 시클로노네닐 생성물을 유도하는 전이 상태에서의 고리 변형 때문이다. 문헌 연구로부터는 시클로노네닐 생성물을 유도하는 RCM의 어떠한 보고된 예도 찾을 수 없었다. Fmoc 아미노산 $\mathbf{B_5}$의 에틸 에스테르 또한 유사한 조건하에 시클로노네닐 생성물을 형성하는데 실패하였고, 대신에 유일한 생성물로서 이합체 18-원 복분해 생성물만이 형성되었다 (반응식 2).

[0624] <표 5>

펩티드 기질의 서열 및 복분해 반응에 대한 전환율%

	기질 서열[a]			% 전환율[b]	
		서열 번호	반응 모델	2h	+2h[c]
I	Ac-EWAETAAAKFLAAHA, **9**	서열 **1**		–	–
II	Ac-EWAETAAB_5KFLAAHA	서열 **2**	*a*	<2[d]	<2[d]
III	Ac-EWAS_5TAAAKFLAAHS_8	서열 **3**	*b*	<2[d]	<2[d]
IV	Ac-EWAS_5TAAR_5KFLAAHA	서열 **4**	*c*	<2[d]	<2[d]
V	Ac-EWAETAAS_5KFLAAHS_8	서열 **5**	*d*	48	–
VI	Ac-EWAS_5TAAS_5KFLAAHA	서열 **6**	*e*	>98	–
VII	Ac-EWAETAAR_5KFLAAHS_8	서열 **7**	*f*	>98	–
VIII	Ac-EWAS_5TAAS_5KFLAAH*[e]	서열 **8**		(생성물 **6**) 98	–
IX	Ac-EWA*TAAR_5KFLAAHS_8[e]	서열 **9**		(생성물 **5**) >98	–
X	Ac-EWAS_5TAAB_5KFLAAHS_8	서열**10**		(생성물 **4**[f]) >98	–
XI	Ac-EWAS_5TAAB_5KFLR_5AHA	서열**11**		(생성물 **8**[f]) >98	–

[0625]

[0626] [a] 복분해는 디클로로에탄 중 20 몰% 그룹스 촉매[4b]를 사용하여 완전히 보호된 펩티드를 가진 고체 지지체 상에서 수행하였다. [b] 수지로부터 분할시킨 후 역상 HPLC에 의해 측정한 퍼센트 전환율 [생성물/(생성물+출발 물질)]. [c] 새로운 촉매를 사용하여 두번째 2-시간 복분해 반응 후의 생성물 수율. [d] RCM 생성물이 검출되지 않았다. [e] 별표는 알파,알파-이치환된 아미노산 S_5 및 S_8의 나선-안정화 효과를 모방하기 위해 도입된 알파-아미노이소부티르산 (Aib)을 나타낸다. [f] 더블 RCM 생성물.

[0627] 시험 반응 **b**로 형성된 펩티드 또한 적절한 양의 생성물을 수득하는데 실패하였다 (표제 III, 표 5). 따라서, 이들 결과는 **a+b** 직렬식-RCM 경로가 유리하지 않음을 나타내며, 나머지 2개의 대안은 **c+d** 및 **e+f**였다. 모델 펩티드에서, 반응 **c**는 실패하였고, **d**는 적당한 수율만을 제공하였다 (각각 표제 IV 및 V). 한편으로, 반응 **e** 및 **f**는 이전 연구로부터 예상된 바와 같이 효과적으로 진행되었다 (각각 표제 VI 및 VII) (문헌 [Schafmeister, C. E.; Po, J.; Verdine, G. L. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5891-5892] 참고). 이들 펩티드에서 RCM의 정확한 선택성은 표제 VI와 IV을 비교함으로써 명백히 입증되는데, 단일 입체생성 중심의 반전은 거의 정량적인 반응을 유도하는데 실패하였다.

[0628] 여섯 가지 모노-RCM 반응 중에서, 두 가지 가장 효과적인 반응은 단연 **e** 및 **f**였다. 이러한 우위의 반응성이 스티칭된 나선을 도입시키기 위해 필요한 4개의 모든 올레핀계 사슬을 함유하는 펩티드에서 보유된다면, **e+f** 경로는 생성물 **4**를 순수하게 제공하기에 충분히 유리할 수 있다. 이 시험에서, 본 발명자들은 펩티드 **1**을 합성하여, 상기 성분 반응들에 이용된 것과 동일한 조건하에 RCM에 가한 후, 펩티드를 탈보호시키고, 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다. 단일 생성물 피크는 생성물 혼합물의 90%를 차지하였고, 나머지는 반응하지 않은 출발 물질이었다. 이 생성물은 직렬식 복분해의 생성물에서 예상된 분자량을 가졌다 (즉, 1 - 2 몰 당량의 에틸렌). 에드만(Edman) 분해 결과, 올레핀-함유 아미노산만이 RCM 반응에서 변경된 것으로 밝혀졌다. 수지-결합된 **1**을 제2 라운드의 RCM에 가하여, 본 발명자들은 생성물 전환율을 98% 초과로 증가시킬 수 있었다. 모노-RCM 반응의 결과는 직렬식-RCM 생성물에서 가장 유력한 구조체인 **4**를 제시하였는데, 이러한 지정은 2개의 가능한 스티칭된 생성물 **3** 및 **4**의 컴퓨터 분석에 의해 확인되었다: 분자 모델링은 생성물 4의 가장 낮은 에너지 이중 결합 이성질체가 가장 안정한 이성질체 **3**에 비해 대략 15 kcal/mol만큼 에너지가 더 낮았음을 나타내었다. 이는 부분적으로 생성물 **3**에서 발생하는 세 가지 *syn*-펜탄 상호작용 때문이다. 추가로, 컴퓨터 분석에 의해, i,i+4 올레핀이 시스 배열되는 것에 대해 대략 2.5 kcal/mol의 우세가 나타났고, i,i+7 올레핀은 이러한 배열 경향이 없으며, 따라서 트랜스 올레핀을 생성하는 촉매의 고유의 선도호가 아마도 우위를 차지한다.

[0629] 원편광 이색성 (CD) 측정을 수행하여, 펩티드의 배열 선호도 및 열적 안정성에 대한 스티칭의 효과를 측정하였다. 스티칭된 펩티드 **4**는 알파-나선의 특징적인 CD 기호를 제시하지만, 단일-스태플링된 펩티드 **5** 및 **6**보다 온도를 증가시킴으로써 덜 영향을 받았다 (도 2A, 2B, 및 3B). 실제로, **5**는 57℃에서 협동적 용융 전이를 겪은 반면, **4**는 심지어 95℃에서도 그의 알파-나선이 50% 넘게 유지되었다 (추가의 용융 데이타에 대해서는 도 4 참조). 펩티드 **5**에 비해 **4**의 보다 양호한 나선 안정성은 트립신 소화에 대한 증강된 내성에 의해 수반되었고, 심

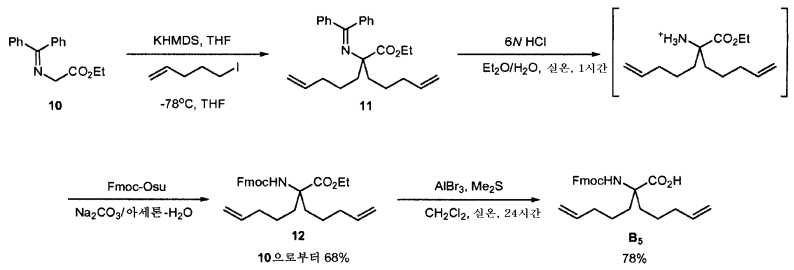
지어 막대한 몰 과량의 트립신의 존재하에서도 스티칭된 펩티드 **4**는 거의 3시간의 반감기를 나타내었다 (172분, 도 2C).

[0630] i+4+4 구성을 갖는 스티칭된 펩티드의 형성 가능성을 조사하기 위해, 본 발명자들은 다시 절반-부위(half-site) 규칙을 펩티드 **7** (표 1, 표제 **XI**)을 고안하는데 적용하였다. 이 기질은 또한 효과적인 RCM을 수행하여, 이중으로 가교된 생성물을 유도하였다. 컴퓨터 분석에 의해, 스티칭된 생성물 **8**의 두 올레핀 (도 1C)이 안정한 알파-나선을 형성하기 위해 시스-배열이 되어야 할 것으로 나타났다. **8**이 스태플링된 펩티드 **5**에 비해 더욱 양호하고 i+4+7 스티칭된 펩티드 **4**에 비해 덜 양호한 나선 특징을 확실하게 나타내지만, **8**의 명백히 복잡한 용융 거동은 정확한 T_m 측정을 방해하였다.

[0631] **일반적인 실험**. 시판되는 용매 및 시약은 달리 언급하지 않는 한 입수한 그대로 사용하였다. 테트라히드로푸란 (THF)은 건조 질소하에 벤조페논의 존재하에 나트륨 금속으로부터 증류하였다. 디클로로메탄 (CH_2Cl_2)은 건조 질소하에 수소화칼슘으로부터 증류하였다. 수분-민감성 시약과 관련된 반응은 건조 아르곤의 비활성 분위기하에 수행하였다. 모든 유리제품은 사용하기 전에 건조시켰고, 모든 액체 전달은 건조 시린지 및 니들을 이용하여 수행하였다. 모든 NMR 스펙트럼은 배리언(Varian) 수은 400 모델 분광계 상에 기록하였다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼의 화학적 이동 (δ)은 각각 잔류 용매 양성자 또는 탄소에 대한 ppm으로 기록하였다. 고해상도 ESI 질량 스펙트럼은 LCT 질량 분석계 (마이크로매스 인크.(Micromass Inc.), 메사추세츠주 비벌리)를 이용하여 수득하였다. 펩티드는 9.4 x 250 mm 아길렌트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC를 사용하는 아길렌트 C_{18} 역상 컬럼을 구비한 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 펩티드의 분석은 3.5 x 150 mm 아길렌트 C_{18} 역상 컬럼을 이용하여 아길렌트 1100 시리즈 LC/MSD 전자분무 트랩 상에서 수행하였다.

[0632] <반응식 1>

Fmoc-보호된 비스-펜테닐 글리신 **B_5**의 합성



[0633]

[0634] **에틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-에노에이트 (11)**

[0635] N-(디페닐메틸렌)글리신 에틸 에스테르 **10**의 디알킬화에 대해 이전에 기재한 과정을 변형하여 이용하였다 (문헌 [Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A. µM.; Edwards, J. P. J. Org. Chem. 1997, 62, 3375-3389] 참조): THF (250 mL) 중 N-(디페닐메틸렌)글리신 에틸 에스테르 **10** (13.63 g, 51 mmol)의 교반 용액에 THF (56 mL) 중 KHMDS (11.2 g, 56.1 mmol, 1.1 당량)의 용액을 -78℃에서 15분에 걸쳐 캐뉼라를 통해 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 생성된 오렌지색 용액을 5-요오도-1-펜텐 (12 g, 61.2 mmol, 1.2 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 -40℃로 냉각시키고, THF (77 mL) 중 KHMDS (15.3 g, 76.5 mmol, 1.5 당량)의 또다른 용액을 15분에 걸쳐 캐뉼라를 통해 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 5-요오도-1-펜텐 (16 g, 81.6 mmol, 1.6 당량)을 적포도주색의 혼합물에 신속히 첨가하고, 반응물을 실온으로 밤새 (16 h) 가온시켰다. 물 중 포화 NH_4Cl 용액 (100 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 유기물을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하고, $Na_2S_2O_3$ 용액에 이어 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공하에 밤새 건조시키고, 다음 반응에 추가 정제없이 사용하였다.

[0636] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83–7.12 (m, 10H), 5.80 (m, 2H), 5.02 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 2H), 4.96 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 166.0, 141.3, 138.9, 128.5, 128.2, 127.9, 115.0, 69.2, 60.5, 37.5, 34.4, 23.3, 14.2; HRMS (ESI) *m/z* $C_{27}H_{34}NO_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 404.2589,실측치 404.2577.

[0637] **에틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-에노에이트 (12)**

[0638] 에틸 에테르 (200 mL) 중 조 에틸 2-(디페닐메틸렌아미노)-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-에노에이트 **11** (18.2 g, 45.1 mmol)의 교반 용액에 염산의 6N 용액 (45 mL)을 0℃에서 45분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 추가 15분 동안 교반하였다. 유기물을 에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 에테르 층을 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (75 mL)에 용해시키고, 여기에 아세톤 (75 mL) 중 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐옥시)숙신이미드 (16g, 47.5 mmol, 1.05 당량)의 용액 및 물 (150 mL) 중 탄산나트륨 (19.1g, 180.4 mmol, 4.0 당량)의 용액을 연속해서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 7% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 **12**를 수득하였다.

[0639] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (dt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 2H), 5.90 (br s, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (m, 3H), 2.35 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H) 1.39 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 154.0, 144.2, 141.6, 138.5, 127.9, 127.3, 125.3, 120.2, 115.1, 66.3, 64.2, 62.1, 47.6, 35.3, 33.6, 23.6, 14.5; HRMS (ESI) *m/z* $C_{29}H_{36}NO_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 462.2644, 실측치 462.2637.

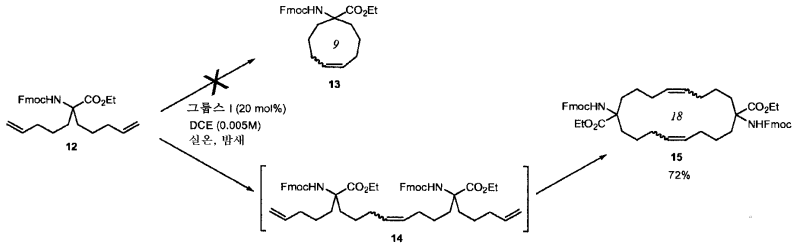
[0640] **2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-엔산 (B_5)**

[0641] 에스테르의 탈알킬화에 대해 이전에 기재한 절차를 변형하여 이용하였다 (문헌 [Node et al., J. Org. Chem. 1981, 46, 1991] 참조). 메틸 황화물 (90 mL) 중 알루미늄 브롬화물 (22.4 g, 84.0 mmol, 3.0 당량)의 교반 용액에 디클로로메탄 (90 mL) 중 에틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-2-(펜트-4-에닐)헵트-6-에노에이트 **12** (12.7 g, 27.5 mmol)의 용액을 0℃에서 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온이 되도록 하고, 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 묽은 HCl로 산성화시켰다. 생성물을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류 황색 고체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 7% 메탄올로 용리)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 B_5를 수득하였다.

[0642] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (bs, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 5.75 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H) 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); ^{13}C-NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 179.2, 154.2, 144.1, 141.6, 138.3, 128.0, 127.3, 125.2, 120.3, 115.2, 66.5, 64.1, 47.5, 35.2, 33.6, 23.5; HRMS (ESI) *m/z* $C_{27}H_{31}NO_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 434.2331,실측치 434.2334.

[0643] <반응식 2>

Fmoc-보호된 비스-펜테닐 글리신 에틸 에스테르 12의 복분해



[0644]

[0645] **Fmoc-보호된 비스-펜테닐 글리신 에틸 에스테르 12의 폐환 복분해**

[0646] 1,2-디클로로에탄 (탈기됨, 50 mL, 0.005M) 중 Fmoc-보호된 비스-펜테닐 글리신 에틸 에스테르 **12** (116 mg, 0.25 mmol)의 용액을 제1대 그룹스 촉매 (41 mg, 0.05 mmol, 20 몰%)의 존재하에 실온에서 교반하였다. 19시간 후, 반응 혼합물로부터의 LC/MS 데이타는 반응하지 않은 출발 물질 5%만이 남아 있고, 이합체 환형 생성물 **15**의 5가지 이상의 상이한 이성질체가 형성되었음을 나타내었다. 단량체 환형 생성물 **13**의 존재는 검출되지 않았다. 중간체 **14**는 검출되지 않았으며, 이는 제2 복분해 (분자내 RCM)가 신속히 진행될 수 있었음을 나타낸다. 용매를 감압하에 제거한 후, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 12.5% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 백색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78–7.75 (m, 4H), 7.65–7.61 (m, 4H), 7.42–7.37 (m, 4H), 7.34–7.29 (m, 4H), 6.01 (br s, 0.6H), 5.95 (br s, 0.3H), 5.92 (br s, 1.1H), 5.19–5.11 (m, 4H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.47–2.41 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 4H), 2.06–1.66 (m, 10H), 1.54–1.31 (m, 10H), 1.04–0.76 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z $C_{54}H_{66}N_3O_8$ $[M+NH_4]^+$

[0647] 에 대한 계산치 884.4850, 실측치 884.4857.

[0648] **펩티드 합성**

[0649] 로딩 투여량이 0.66 mmol/g인 링크 아미드(Rink Amide) MBHA 수지 (노바바이오켐(NovaBiochem)) 상의 Fmoc 화학을 이용하여 펩티드를 제조하였다. 건조 수지를 사용 전에 15분 동안 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP)과 함께 팽창시켰다. Fmoc 보호기를 NMP 중 25% 피페리딘 (3 x 5 분)으로 처리하여 제거하였다. 활성화제로서 2-(6-클로로-1-H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트 (HCTU), NMP 중 10 당량의 Fmoc-보호된 아미노산 및 20 당량의 디이소프로필 에틸아민 (DIPEA)을 이용하여 천연 아미노산을 30분 동안 커플링시켰다. 비천연 올레핀-보유 아미노산의 커플링을 위해, 4 당량의 아미노산 및 8 당량의 DIPEA를 사용하여 2시간 동안 반응시켰다. 각각의 커플링 또는 탈보호 반응을 위해, 수지를 NMP (3 x 3 분), CH_2Cl_2 (5 x 3 분), 및 NMP (3 x 3 분)로 세척하였다. 최종 Fmoc 탈보호 이후, 유리 N-말단을 NMP 중 30 당량의 아세트산 무수물 및 60 당량의 DIPEA로 2시간 동안 처리하여 아세틸화시켰다.

[0650] **복분해 및 정제**

[0651] 수지-결합된 N-말단 캡핑형 펩티드의 폐환 복분해는 탈기된 1,2-디클로로에탄 (DCE) 중에서 20 몰%의 그룹스 촉매를 사용하여 실온에서 2시간 동안 수행하였다. 복분해가 불완전하였을때, 반응 용액을 배수시키고, 수지를 새로운 촉매로 2시간 더 처리하였다. 수지를 DCE (5 x 3 분), CH_2Cl_2 (5 x 3 분), 및 메탄올 (3 x 3 분)로 세척한 다음, 진공하에 밤새 건조시켰다. 펩티드를 트리플루오로아세트산/트리이소프로필실란/물 (95/2.5/2.5)의 혼합물로 2시간 동안 처리하여, 펩티드를 수지로부터 분할시키고, 저온의 디에틸 에테르를 첨가하여 침전시켰다. 침전물을 원심분리에 의해 수집하고, 저온의 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 조 펩티드를 메탄올에 용해시키고, 여과하여 수지를 제거하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여, 순수한 펩티드 생성물을 수득하였다.

[0652] **전자분무 이온화 질량 분석법 (ESI-MS)**

펩티드 **9**. ESIMS $C_{75}H_{111}N_{20}O_{21}$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 1627.8, 실측치1627.6.
펩티드 **4**. ESIMS $C_{91}H_{137}N_{20}O_{19}$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 1814.0, 실측치1814.0.
펩티드 **6**. ESIMS $C_{82}H_{123}N_{20}O_{19}$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 1691.9, 실측치1691.6.
펩티드 **5**. ESIMS $C_{85}H_{129}N_{20}O_{19}$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 1734.0, 실측치1734.0.
펩티드 **8**. ESIMS $C_{88}H_{131}N_{20}O_{19}$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 1772.0, 실측치1772.0.

[0653]

[0654] **원편광 이색성**

[0655] 펩티드를 기재된 농도로 물에 용해시켰고, 상기 농도는 흡수 분광법에 의해 측정하였다 (트립토판에 대한 소광 상수, ε_{280} = 5690 cm^{-1}). 원편광 이색성 스펙트럼은 하기 표준 측정 파라미터를 사용하여 온도 제어기가 구비된 자스코(Jasco) J-710 분광편광계 상에서 수집하였다: 0.5 nm 단계 해상도, 20 nm/초 속도, 10회 누적, 1초 반응, 1 nm 대역폭, 0.1 cm 경로 길이. 모든 스펙트럼을 백그라운드 차감후에 균일한 규모의 몰 타원율로 전환시켰다. 각 펩티드 (94-100 μM)의 온도-의존성 CD 스펙트럼을 다양한 온도 (4℃, 및 10℃에서 90℃까지 매 10℃마다)하에 260 내지 185 nm에서 기록하였다. 다양한 농도 (18, 48, 70, 및 118 μM)의 펩티드 **4**를 이용한 CD 측정은 20℃에서 수행하였다. 열에 의한 언폴딩 곡선을 생성하기 위해, 각 펩티드 (94-100 μM)에 대한 222 nm에서의 타원율을 4℃에서 95℃까지 매 1℃마다 3℃/분의 온도 경사를 이용하여 측정하였다. T_m을 수득하기 위해, 본 발명자들은 95% 신뢰 구간으로 이전에 기재된 2-상태 모델을 사용하여 열에 의한 언폴딩 곡선을 분석하였다 (문헌 [Favrin, G.; Irback, A.; Samuelsson, B.; Wallin, S. Biophysic. J. 2003, 85, 1457-1465] 참조). 스티칭된 펩티드 **4** 및 **8**은 이 온도 범위에서 협동 용융 전이점을 갖지 않았으며, 따라서 이들의 T_m은 이 방법에 의해 측정될 수 없었다. 그러나, 펩티드 **4**는 심지어 95℃에서도 그들의 알파-나선이 50% 넘게 유지되었다.

[0656] **펩티드 소화 검정**

[0657] 아가로스 (피어스(Pierce), 카탈로그 번호 20230) 상에 고정된 0.4 mL의 트립신을 0.8 mL의 소화 완충액 (0.1 M NH_4HCO_3 완충액, pH 8.0)으로 세척하였다. 원심분리에 의해 각각 세척한 후, 완충액으로부터 겔을 분리시켰다. 세척된 효소를 1.6 mL의 소화 완충액에 현탁시켰다. 소화 완충액 중 350 ㎕의 펩티드 용액 (24 μM)을 150 ㎕의 효소 현탁액과 혼합하고, 생성된 혼합물을 신속히 진탕시키면서 실온에서 10, 30, 90, 135, 180분 동안 인큐베이션하였다. 효소를 여과해 내어 인큐베이션을 종료하고, 여과물 중의 잔류 기질을 280 nm에서 HPLC-기재 피크 검출에 의해 정량화하였다. 소화 검정은 1차 역학으로 제시되었다. 반감기 $t_{1/2}$은 칼레이다 (Kaleida) 그래프 (시너지 소프트웨어(Synergy Software))를 사용하여 ln[S] 대 시간 (분)의 플롯으로부터 선형 회귀 분석에 의해 측정하였다 ($t_{1/2}$ = ln2/기울기, 기울기: 4.04±0.16x10^{-5}분$^{-1}$(**4**); 7.11±0.66x10^{-5}분$^{-1}$(**5**)).

[0658] **분자 모델링 연구**

[0659] 몬테 카를로(Monte Carlo) 형태 조사를 수행하여, 나선형 상태에서 각 링커의 모든 낮은 에너지 형태에 대한 위치를 확인하였다. MC 형태 조사를 위한 출발 형태를 생성하기 위해, 15-잔기 폴리알라닌 펩티드를 마르코모델(MacroModel)의 마에스트로(Maestro) GUI(마르코모델, v.9.1, 슈로딩거, 엘엘씨(Schrodinger, LLC), 뉴욕주 뉴욕시, 2005)를 사용하여 오른 방향 나선형 형태로 제작하였다. 탄화수소 가교를 수동으로 첨가하고, 모든 비-가교기 원자가 냉동된 채로 유지되는 동안 이를 완전히 최소화시켰다. 각 이성질체의 경우, 두 가지 구별되는 10,000 단계 몬테 카를로 형태 조사를 수행하였다. 모든 계산에서, 에너지는 마르코모델 (마르코모델, v.9.1, 슈로딩거, 엘엘씨, 뉴욕주 뉴욕시, 2005)에서 수행된 바와 같이 OPLS2005 역장을 사용하여 평가하였다. 모든 최소화에서, 폴락-리비에로 접합 구배 (Polak-Ribiere Conjugate Gradient; PRCG) 방법을 이용하였고, 구배 표준의 최소화를 위한 수렴 기준은 0.05 kJ/mol-Å 미만으로 설정하였다. 본 발명자들은 모든 복분해 반응을 1,2-디클로로에탄 중에서 수행하였기 때문에 용매를 클로로포름으로 모델링하는 GB/SA 용매화 처리를 이용하였다 (문헌 [Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. A., A General Treatment of Solvation for Molecular Mechanics. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6127-6129]). 결합 쌍극자 컷오프를 이용하여 정전기 및 GB 면을 절단하였다. 결합되지 않은 컷오프는 다음과 같다: 반 데르 발스에서 8 Å, 전하-전하에서 99999.0 Å (유효하게는 무한대), 전하-쌍극자에서 $20^{3/2}$ Å (89.4 Å), 및 쌍극자-쌍극자에서 20 Å. 본 조사 동안 나선형 형태를 유지하도록 각 주쇄 2면각에 고조파 구속장 (100 kJ/mol)을 두었다. 몬테 카를로 조

사의 각 단계에서, 2 내지 5 가교기 2면각을 랜덤하게 선택하고, 이들 값을 0 내지 180° 로 조정하였다. 각각의 올레핀에 인접한 C-말단 C-C 결합을 각 단계 동안 일시적으로 파괴한 다음 (가교기를 따라 2면각 섭동을 허용함), 2면각 변형 이후에 다시 부착시켰다. 각 단계 이후에 500 단계까지의 최소화를 수행하고 (이보다 덜한 단계에서 수렴이 달성되지 않는 경우), 50 kJ의 전체 최소값 내에서 형태를 구하였다. 조사 이후, 모든 남아있는 구조를 완전히 최소화하고, 15 kJ의 전체 최소값 내에서 모든 형태를 유지시킨 반면, 중복되는 구조 (RMSD < 0.25 Å)를 제거하였다. 제2 작업으로부터 수득한 형태들을 모은 후 얻어진 새로운 구조의 개수는 제1 작업으로부터 수득한 것에 비해 유의하지 않았으며, 이는 형태 공간이 완전히 조사되었음을 시사한다.

[0660] **i,i+4,i+4+7 시스템의 분자 모델링 연구 (펩티드 4 대 3)**

[0661] 분자 모델링을 통해, 생성물 **4**의 가장 낮은 에너지 이중 결합 이성질체가 가장 안정한 이성질체 **3**에 비해 대략 15 kcal/mol만큼 에너지가 더 낮음이 제시되었다 (표 6). 이는 부분적으로 생성물 **3**에서 발생하는 세 가지 syn-펜탄 상호작용 때문이다: 두 가지는 스피로 접합에 위치하는 반면, 한 가지는 스태플의 N-말단 부착점에 위치한다 (도 11, C 및 D). 생성물 **4**에서, 본 발명자들은 또한 i,i+4 스태플에서 시스 이중 결합에 대한 대략 2.5 kcal/mol의 선호도를 확인하였다. i,i+7 스태플에서 각 이중 결합 배향에 대한 엔탈피 선호도가 명백하진 않지만, 이 이성질체에 더욱 낮은 에너지 상태가 존재하기 때문에, 시스 이중 결합이 엔트로피 면에서 유리한 것 같다 (31 대 18, 표 6).

[0662] <표 6>

[0663]

	에너지 (kcal/mol)[a]		형태[b]	
i,i+4,i+4+7	**펩티드 4**	**펩티드 3**	**펩티드 4**	**펩티드 3**
시스/시스	0.1 (-466.4)	15.3 (-451.2)	31	25
시스/트랜스	0.0 (-466.5)	15.8 (-450.7)	18	61
트랜스/시스	2.5 (-464.0)	14.9 (-451.6)	16	32
트랜스/트랜스	2.4 (-464.1)	15.0 (-451.5)	9	45

[0664] [a] 에너지는 가장 낮은 에너지 이성질체의 전체 최소값에 대한 전체 최소값의 에너지이며, 절대 에너지는 괄호안에 기록하였다. [b] 각 이성질체의 15 kJ/mol (3.59 kcal)의 전체 최소값 내에 위치한 형태의 개수.

[0665] **i,i+4,i+4+4 시스템의 분자 모델링 연구 (펩티드 8 대 16)**

[0666] 분자 모델링을 통해, 생성물 **8**의 가장 낮은 에너지 이중 결합 이성질체가 가장 안정한 이성질체 **16**에 비해 대략 14 kcal/mol만큼 에너지가 더 낮음이 제시되었다 (표 7). 이는 부분적으로 생성물 **16**에서 발생하는 네 가지 syn-펜탄 상호작용 때문이다: 두 가지는 스피로 접합에 위치하는 반면, 한 가지는 펩티드 주쇄에 대한 가교의 각 말단 부착점에 위치한다 (도 12, C 및 D). 본 발명자들은 생성물 **8**의 시스/시스 이성질체가 에너지의 면에서 가장 유리한 것으로 보였다. i,i+4 연결에서 트랜스 이중 결합의 부가는 대략 2 kcal만큼 불리한 반면, i+4,i+4+4 스태플에서 트랜스 이중 결합을 시스로 치환하면 대략 6 kcal가 소모된다. 흥미롭게도, 생성물 **16**의 가장 낮은 에너지 이성질체는 트랜스/트랜스 이성질체이다. N-말단 시스 결합의 부가는 대략 0.5 kcal를 소모한 반면, C-말단 연결 상에서의 치환은 대략 1.5 kcal만큼 불리하였다.

[0667] <표 7>

[0668]

	에너지 (kcal/mol)[a]		형태[b]	
i,i+4,i+4+4	**펩티드 8**	**펩티드 16**	**펩티드 8**	**펩티드 16**
시스/시스	0.0 (-462.0)	15.6 (-446.3)	4	16
시스/트랜스	6.1 (-455.9)	14.1 (-447.9)	12	8
트랜스/시스	2.3 (-459.7)	15.0 (-446.9)	8	17
트랜스/트랜스	8.0 (-453.9)	13.5 (-448.5)	19	8

[0669] [a] 에너지는 가장 낮은 에너지 이성질체의 전체 최소값에 대한 전체 최소값의 에너지이며, 절대 에너지는 괄호안에 기록하였다. [b] 각 이성질체의 15 kJ/mol (3.59 kcal)의 전체 최소값 내에 위치한 형태의 개수.

[0670] **다중-스티칭의 예**

[0671] 3개 또는 그 이상의 가교에 의해 안정화된 펩티드의 가능성을 조사하기 위해, 고체 지지체 상에서 펩티드 **17** (도 13)을 i에서 S_5, i+4 및 i+8에서 2개의 B_5, 및 i+12에서 S_5를 함유하도록 고안하고, 이를 디클로로에탄 용매 중 30% 그룹스 촉매를 사용하여 폐환 복분해에 가하였다. 소량의 펩티드-함유 수지를 지정된 시간에 반응 용

기로부터 취하고 (도 14), 분할 후 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다. LCMS 결과, 단일- 및 이중-스태플링된 중간체의 형성이 명백히 확인되었고, 이들 대부분은 결국 소모되었다. 단일 생성물 피크는 생성물 혼합물의 90 %를 차지하였고, 이는 삼중 가교 생성물 (펩티드 **24**)의 예상된 분자량을 가졌다. i 및 i+4에서 B_5를 보유하는 모델 펩티드 (도 15에서 펩티드 **25**)는 이중 스태플링된 화합물 **27**은 생성하지 않고, 단일 스태플링된 생성물 **26**만을 생성하였다. 또한, i에서 R_5 및 i+4 위치에서 S_5를 함유하는 모델 펩티드 (펩티드 **28**)는 RCM을 통해 펩티드 **29**를 생성하지 않았다 (도 15). 이 모델 연구로부터의 결과는 도 13에 도시된 펩티드 **24**가 삼중 가교된 생성물에 대한 가장 유력한 구조임을 나타낸다. 이 결과는 4개 또는 그 이상의 가교 또한 합리적인 고안에 의해 펩티드 시스템에 도입될 수 있음을 시사한다.

[0672] **실시예 2. 추가의 스티칭된 펩티드**

[0673] <표 8>

추가의 스티칭된 펩티드 I : 다른 RNase A 유사체

펩티드 **Ia:**	Ac-***R*$_8$**WAETAA**B*$_5$**KFL***R*$_5$**AHA-NH$_2$ (서열 **12**) [ESIMS $C_{91}H_{138}N_{20}O_{19}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 907.5, 실측치 907.6]
펩티드 **Ib:**	Ac-***R*$_8$**WAETAA**B*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **13**) [ESIMS $C_{94}H_{144}N_{20}O_{19}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 928.5, 실측치 928.4]
펩티드 **Ic:**	Ac-EWA***R*$_5$**TAA**B*$_5$**KFL***S*$_5$**AHA-NH$_2$ (서열 **14**) [ESIMS $C_{88}H_{132}N_{20}O_{19}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 886.5, 실측치 886.4]
펩티드 **Id:**	Ac-***S*$_5$**EWA**B*$_5$**TAA**B*$_5$**KFL***S*$_5$**AHA-NH$_2$ (서열 **15**) [ESIMS $C_{98}H_{147}N_{21}O_{20}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 969.1, 실측치 968.8]
펩티드 **Ie:**	Ac- 링커 1-EWA***S*$_5$**TAA**B*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **16**) [ESIMS $C_{101}H_{156}N_{22}O_{23}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1022.6, 실측치 1022.4]
펩티드 **If:**	Ac- 링커 1-***R*$_8$**WAETAA**B*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **17**) [ESIMS $C_{104}H_{162}N_{22}O_{23}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1043.6, 실측치 1043.2]
펩티드 **Ig:**	Ac- 링커 1-EWA***S*$_5$**TAA**B*$_5$**KFL***R*$_5$**AHA-NH$_2$ (서열 **18**) [ESIMS $C_{98}H_{150}N_{22}O_{23}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1001.6, 실측치 1001.2]
펩티드 **Ih:**	FITC- 링커 1-***R*$_8$**WAETAA**B*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **19**) [ESIMS $C_{123}H_{172}N_{23}O_{27}S$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 811.7, 실측치 811.6]
펩티드 **Ii:**	FITC- 링커 1-EWA***S*$_5$**TAA**B*$_5$**KFL***R*$_5$**AHA-NH$_2$ (서열 **20**) [ESIMS $C_{117}H_{160}N_{23}O_{27}S$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 783.7, 실측치 783.6]

[0674]

[0675] <표 9>

추가의 스티칭된 펩티드 II : FITC-표지된 RNase A 유사체

펩티드 **IIa:**	FITC- 링커 1-EWAETAAAKFLAAHA-NH$_2$ (서열 **21**) [ESIMS $C_{104}H_{139}N_{23}O_{29}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1102.5, 실측치 1102.8]
펩티드 **IIb**	FITC- 링커 1-EWA***R*$_5$**TAA***R*$_5$**KFLAAH***Aib*-NH$_2$ (서열 **22**) [ESIMS $C_{111}H_{151}N_{23}O_{27}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1135.0, 실측치 1134.8]
펩티드 **IIc:**	FITC- 링커 1-EWA***S*$_5$**TAA***S*$_5$**KFLAAH***Aib*-NH$_2$ (서열 **23**) [ESIMS $C_{111}H_{151}N_{23}O_{27}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1135.0, 실측치 1134.8]
펩티드 **IId:**	FITC- 링커 1-EWA*Aib*TAA***R*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **24**) [ESIMS $C_{114}H_{157}N_{23}O_{27}S$ $[M/2+H]$ 에 대한 계산치 1156.1, 실측치 1155.6]
펩티드 **IIe:**	FITC- 링커 1-EWA***S*$_5$**TAA**B*$_5$**KFLAAH***S*$_8$**-NH$_2$ (서열 **25**) [ESIMS $C_{120}H_{165}N_{23}O_{27}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1196.1, 실측치 1195.6]

[0676]

[0677] <표 10>

추가의 스티칭된 펩티드 III : 친수성 스티칭된 펩티드 유사체

펩티드 **IIIa:**	Ac-EWS***Aib***TDN***Aib***KQEADR***Aib***-NH_2 (서열 **26**) [ESIMS $C_{74}H_{117}N_{23}O_{28}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 887.4, 실측치888.0]
펩티드 **IIIb:**	Ac-EWS***S*****$_5$**TDN**B$_5$**KQEADR***S*****$_8$**-NH_2 (서열 **27**) [ESIMS $C_{89}H_{139}N_{23}O_{28}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 989.0, 실측치989.2]
펩티드 **IIIc:**	Ac-EWS***S*****$_5$**TDN**B$_5$**KQE***R*****$_5$**DRA-NH_2 (서열 **28**) [ESIMS $C_{86}H_{133}N_{23}O_{28}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 968.0, 실측치968.4]

[0678]

[0679] <표 11>

추가의 스티칭된 펩티드 IV : HIV-RRE를 표적화하는 Rev-기재 펩티드

펩티드 **IVa:**	Ac-TRQ***S*****$_5$**RRN**B$_5$**RRRWRE***S*****$_8$**QR-NH_2 (서열 **29**) [ESIMS $C_{111}H_{193}N_{46}O_{24}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 851.5, 실측치 852.0]
펩티드 **IVb:**	Ac-TRQ***S*****$_5$**RRN**B$_5$**WRR***R*****$_5$**RERQR-NH_2 (서열 **30**) [ESIMS $C_{108}H_{187}N_{46}O_{24}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 837.5, 실측치 837.9]
펩티드 **IVc:**	FITC- 링커 2-TRQ***S*****$_5$**RRN**B$_5$**RRRWRE***S*****$_8$**QR-NH_2 (서열 **31**) [ESIMS $C_{133}H_{207}N_{48}O_{29}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 990.9, 실측치 991.2]
펩티드 **IVd:**	FITC- 링커 2-TRQ***S*****$_5$**RRN**B$_5$**WRR***R*****$_5$**RERQR-NH_2 (서열 **32**) [ESIMS $C_{130}H_{201}N_{48}O_{29}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 976.8, 실측치 977.2]

[0680]

[0681] <표 12>

추가의 스티칭된 펩티드 V : **HIF-1α**를 표적화하는 ARNT-기재 펩티드

펩티드 **Va:**	Ac-IL***S*****$_5$**MAV**B$_5$**HMKSLR***S*****$_8$**T-NH_2 (서열 **33**) [ESIMS $C_{90}H_{158}N_{22}O_{18}S_2$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 949.6, 실측치950.0]
펩티드 **Vb:**	Ac-ILRMAV***S*****$_5$**HMK**B$_5$**LRG***R*****$_5$**-NH_2 (서열 **34**) [ESIMS $C_{88}H_{155}N_{25}O_{16}S_2$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 941.1, 실측치941.6]
펩티드 **Vc:**	FITC- 링커 2-IL***S*****$_5$**MAV**B$_5$**HMKSLR***S*****$_8$**T-NH_2 (서열 **35**)
펩티드 **Vd:**	FITC- 링커 2- ILRMAV***S*****$_5$**HMK**B$_5$**LRG***R*****$_5$**-NH_2 (서열 **36**)

[0682]

[0683] <표 13>

추가의 스티칭된 펩티드 VI : hDM-2 및 hDMx를 표적화하는 p53-기재 펩티드

펩티드 **VIa:**	Ac-LS***S*****$_5$**ETF**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **37**) [ESIMS $C_{104}H_{162}N_{20}O_{26}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1053.6, 실측치1054.0]
펩티드 **VIb:**	Ac-LS***S*****$_5$**ETA**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **38**) [ESIMS $C_{98}H_{158}N_{20}O_{26}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1015.6, 실측치1016.0]
펩티드 **VIc:**	FITC- 링커 2-LS***S*****$_5$**ETF**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **39**) [ESIMS $C_{126}H_{176}N_{22}O_{31}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1262.6, 실측치1262.8]
펩티드 **VId:**	FITC- 링커 2-LS***S*****$_5$**ETA**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **40**) [ESIMS $C_{122}H_{172}N_{22}O_{31}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1224.6, 실측치1224.8]
펩티드 **VIe:**	Biotin- 링커 1-LS***S*****$_5$**ETF**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **41**) [ESIMS $C_{122}H_{192}N_{24}O_{31}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1260.7, 실측치1261.2]
펩티드 **VIf:**	Biotin- 링커 1-LS***S*****$_5$**ETA**B$_5$**DLWKLL***S*****$_8$**EN-NH_2 (서열 **42**) [ESIMS $C_{116}H_{188}N_{24}O_{31}S$ $[M/2+H]$ 에 대한 계산치 1222.7, 실측치1222.8]
펩티드 **VIg:**	FITC- 링커 2-***S*****$_5$**DFS**B$_5$**YWK***R*****$_5$**L-NH_2 (서열 **43**) [ESIMS $C_{96}H_{119}N_{15}O_{20}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 916.9, 실측치917.2]
펩티드 **VIh:**	FITC- 링커 2-***R*****$_5$**DFS**B$_5$**YWK***S*****$_5$**L-NH_2 (서열 **44**) [ESIMS $C_{96}H_{119}N_{15}O_{20}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 916.9, 실측치917.6]

[0684]

[0685] <표 14>

추가의 스티칭된 펩티드 **VII: BCL- X_L**를 표적화하는 **BID-BH3-** 기재 펩티드

펩티드 **VIIa:**	Ac-EDIIRNIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**SI-NH_2 (서열 **45**) [ESIMS $C_{117}H_{185}N_{29}O_{32}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1324.7, 실측치1325.2]
펩티드 **VIIb:**	Ac-NIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**SI-NH_2 (서열 **46**) [ESIMS $C_{90}H_{139}N_{21}O_{23}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1011.58,실측치 1012.0]
펩티드 **VIIc:**	Ac-NIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**-NH_2 (서열 **47**) [ESIMS $C_{81}H_{121}N_{19}O_{20}$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 911.5, 실측치912.0]
펩티드 **VIId:**	FITC- 링커 2-EDIIRNIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**SI-NH_2 (서열 **48**) [ESIMS $C_{139}H_{199}N_{31}O_{37}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1533.8, 실측치1534.4]
펩티드 **VIIe:**	FITC- 링커 2-NIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**SI-NH_2 (서열 **49**) [ESIMS $C_{112}H_{153}N_{23}O_{28}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1220.6, 실측치1221.2]
펩티드 **VIIf:**	FITC- 링커 2-NIA***S*****$_5$**HLA**B$_5$**VGDWN$_L$D***S*****$_8$**-NH_2 (서열 **50**) [ESIMS $C_{103}H_{137}N_{21}O_{25}S$ $[M/2+H]^+$ 에 대한 계산치 1120.6, 실측치1120.8]

N_L = 노르루신

[0686]

[0687] <표 15>

추가의 스티칭된 펩티드 VIII: Id 단백질을 표적화하는 hE47-기재 펩티드

펩티드 **VIIIa:**	Ac-L***S*****$_5$**ILQ**B$_5$**AVQ***R*****$_5$**ILGLEQQVRER-NH_2 (서열 **51**) [ESIMS $C_{116}H_{199}N_{31}O_{29}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 854.9,실측치855.2]
펩티드 **VIIIb:**	Ac-L***S*****$_5$**ILQ**B$_5$**AVQVIL***S*****$_8$**LEQQVRER-NH_2 (서열 **52**) [ESIMS $C_{122}H_{211}N_{31}O_{29}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 882.9,실측치883.2]
펩티드 **VIIIc:**	Ac-LLILQQAV***S*****$_5$**VIL**B$_5$**LEQ***R*****$_5$**VRER-NH_2 (서열 **53**) [ESIMS $C_{120}H_{211}N_{30}O_{28}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 863.9,실측치864.0]
펩티드 **VIIId:**	Ac-LLILQQAV***S*****$_5$**VIL**B$_5$**LEQQVR***S*****$_8$**R-NH_2 (서열 **54**) [ESIMS $C_{123}H_{218}N_{31}O_{27}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 877.6,실측치877.6]
펩티드 **VIIIe:**	Ac-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VIL***R*****$_5$**LEQQVRER-NH_2 (서열 **55**) [ESIMS $C_{120}H_{211}N_{30}O_{28}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 863.9,실측치864.4]
펩티드 **VIIIf:**	Ac-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VILGLE***S*****$_8$**QVRER-NH_2 (서열 **56**) [ESIMS $C_{120}H_{211}N_{29}O_{27}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 854.2,실측치854.4]

[0688]

펩티드 **VIIIg:**	Ac-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VIL**B$_5$**LEQ***S*****$_5$**VRER-NH_2 (서열 **57**) [ESIMS $C_{125}H_{215}N_{29}O_{27}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 876.2,실측치876.4]
펩티드 **VIIIh:**	FITC- 링커 2-L***S*****$_5$**ILQ**B$_5$**AVQ***R*****$_5$**ILGLEQQVRER-NH_2 (서열 **58**) [ESIMS $C_{138}H_{216}N_{33}O_{34}S$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 994.2,실측치994.5]
펩티드 **VIIIi:**	FITC- 링커 2-L***S*****$_5$**ILQ**B$_5$**AVQVIL***S*****$_8$**LEQQVRER-NH_2 (서열 **59**) [ESIMS $C_{144}H_{228}N_{33}O_{34}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 022.2, 실측치1022.4]
펩티드 **VIIIj:**	FITC- 링커 2-LLILQQAV***S*****$_5$**VIL**B$_5$**LEQ***R*****$_5$**VRER-NH_2 (서열 **60**) [ESIMS $C_{142}H_{225}N_{32}O_{33}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 003.2, 실측치1003.6]
펩티드 **VIIIk:**	FITC- 링커 2-LLILQQAV***S*****$_5$**VIL**B$_5$**LEQQVR***S*****$_8$**R-NH_2 (서열 **61**) [ESIMS $C_{145}H_{232}N_{33}O_{32}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1016.9, 실측치1017.2]
펩티드 **VIIIl:**	FITC- 링커 2-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VIL***R*****$_5$**LEQQVRER-NH_2 (서열 **62**) [ESIMS $C_{142}H_{225}N_{32}O_{33}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 003.2,실측치1003.6]
펩티드 **VIIIm:**	FITC- 링커 2-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VILGLE***S*****$_8$**QVRER-NH_2 (**SE**(서열 **63**) [ESIMS $C_{142}H_{226}N_{31}O_{32}S$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 993.6, 실측치994.0]
펩티드 **VIIIn:**	FITC- 링커 2-LLIL***S*****$_5$**QAV**B$_5$**VIL**B$_5$**LEQ***S*****$_5$**VRER-NH_2 (서열 **64**) [ESIMS $C_{147}H_{232}N_{31}O_{32}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1024.9, 실측치1015.6]

[0689]

[0690] <표 16>

추가의 스티칭된 펩티드 **IX: GLP-1** 수용체를 표적화하는 **GLP-1-** 기재 펩티드

펩티드 **IXa:**	HAEGTFTSDVSSYS_5EGQB_5AKEB_5IAWS_5VKGR-NH_2 (서열 **65**) [ESIMS $C_{159}H_{245}N_{40}O_{45}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 144.94, 실측치1145.1]
펩티드 **IXb:**	HAEGTFTSDVSSYS_5EGQB_5AKEFIAS_8LVKGR-NH_2 (서열 **66**) [ESIMS $C_{156}H_{246}N_{39}O_{45}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 128.6, 실측치1128.8]
펩티드 **IXc:**	HAEGTFTSDVSSYLEGQS_5AKEB_5IAWLVKS_8R-NH_2 (서열 **67**) [ESIMS $C_{162}H_{255}N_{40}O_{45}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 160.3, 실측치1160.8]
펩티드 **IXd:**	HAEGTFTSDVSSYLEGS_5AAKB_5FIAB_5LVKS_5R-NH_2 (서열 **68**) [ESIMS $C_{160}H_{253}N_{38}O_{42}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 126.3, 실측치1126.4]
펩티드 **IXe:**	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKS_5FIAB_5LVKR_5R-NH_2 (서열 **69**) [ESIMS $C_{155}H_{246}N_{39}O_{43}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 113.9, 실측치1114.4]
펩티드 **IXf:**	HAEGTFTSDR_8SSYLEGB_5AAKEFIS_8WLVKGR-NH_2 (서열 **70**) [ESIMS $C_{166}H_{256}N_{39}O_{44}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 166.6, 실측치1166.4]

[0691]

펩티드 **IXg:**	HAEGTFTSDVSSYLES_5QAAB_5EFIAWLS_8KGR-NH_2 (서열 **71**) [ESIMS $C_{163}H_{248}N_{39}O_{45}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1157.2, 실측치1156.8]
펩티드 **IXh:**	HAEGTFTSDVSSR_8LEGQAAB_5EFIAWLS_8KGR-NH_2 (서열 **72**) [ESIMS $C_{159}H_{248}N_{39}O_{44}$ $[M/3+H]^+$ 에 대한 계산치 135.9, 실측치1135.6]
펩티드 **IXi:**	HAEGTFTSDVSS_5YLEB_5QAAKEFS_8AWLVKGR-NH_2 (서열 **73**) [ESIMS $C_{165}H_{253}N_{40}O_{44}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1166.3, 실측치1166.0]
펩티드 **IXj:**	HAEGTFTSDS_5SSYB_5EGQAAKS_8FIAWLVKGR-NH_2 (서열 **74**) [ESIMS $C_{160}H_{245}N_{40}O_{43}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1138.3, 실측치1138.0]
펩티드 **IXk:**	HAEGTFTS_5DVSB_5YLEGQAS_8KEFIAWLVKGR-NH_2 (서열 **75**) [ESIMS $C_{167}H_{257}N_{40}O_{43}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1170.3, 실측치1170.0]
펩티드 **IXl:**	HAEGTFTS_5DVSB_5YLER_5QAAKEFIAWLVKGR-NH_2 (서열 **76**) [ESIMS $C_{165}H_{253}N_{40}O_{43}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1161.0, 실측치1160.8]
펩티드 **IXm:**	HAEGTFTS_5DVSB_5YLEB_5QAAS_5EFIAWLVKGR-NH_2 (서열 **77**) [ESIMS $C_{169}H_{256}N_{39}O_{43}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1173.3, 실측치1173.2]
펩티드 **IXn:**	HAEGTFTSDVSS_5YLEB_5QAAR_5EFIAWLVKGR-NH_2 (서열**78**) [ESIMS $C_{162}H_{246}N_{39}O_{44}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1147.3, 실측치1146.8]

[0692]

[0693] <표 17>

추가의 스티칭된 펩티드 **X:** C형 간염 바이러스를 표적화하는 **NS5A-** 기재 펩티드

펩티드 **Xa:**	SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (서열 **79**) [ESIMS $C_{161}H_{245}N_{38}O_{40}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 127.6, 실측치1127.6]
펩티드 **Xb:**	SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (서열 **80**) [ESIMS $C_{174}H_{259}N_{38}O_{37}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 1157.7, 실측치1157.6]
펩티드 **Xc:**	SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **81**) [ESIMS $C_{167}H_{250}N_{35}O_{37}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 123.3, 실측치1123.6]
펩티드 **Xd:**	SGSWLS_5DVWB_5WICR_5VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **82**) [ESIMS $C_{164}H_{244}N_{35}O_{37}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 109.3, 실측치1109.2]
펩티드 **Xe:**	SGSWLS_5DVWB_5WICB_5VLTS_5FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **83**) [ESIMS $C_{170}H_{254}N_{35}O_{35}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 126.0, 실측치1126.0]
펩티드 **Xf:**	SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (서열 **84**) [ESIMS $C_{169}H_{255}N_{38}O_{36}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 141.7, 실측치1141.6]

[0694]

펩티드 **Xg:**	SGSWLRDVW***S*****$_5$**WIC**B**$_5$VLT***R*****$_5$**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **85)** [ESIMS $C_{166}H_{248}N_{38}O_{35}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치 123.0, 실측치1122.8]
펩티드 **Xh:**	SGSWLR***R*****$_8$**VWDWIC**B**$_5$VLTDFK***S*****$_8$**WLQSKL-NH_2 (서열 **86)** [ESIMS $C_{172}H_{261}N_{38}O_{36}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치 155.7, 실측치1155.6]
펩티드 **Xi:**	Ac-SGSWLRD***S*****$_5$**WDW**B**$_5$CTVLTD***S*****$_8$**KTWLQSKL-NH_2 (서열 **87)** [ESIMS $C_{163}H_{247}N_{38}O_{41}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치 141.6, 실측치1141.6]
펩티드 **Xj:**	Ac-SGSWLRDVWDWI***S*****$_5$**TVL**B**$_5$DFK**B**$_5$WLQ***S*****$_5$**KL-NH_2 (서열 **88)** [ESIMS $C_{176}H_{261}N_{38}O_{38}$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치 1171.7, 실측치1171.6]
펩티드 **Xk:**	Ac-SGSWL***S*****$_5$**DVW**B**$_5$WICTVL***S*****$_8$**DFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **89)** [ESIMS $C_{169}H_{252}N_{35}O_{38}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1137.3, 실측치1137.2]
펩티드 **Xl:**	Ac-SGSWL***S*****$_5$**DVW**B**$_5$WIC***R*****$_5$**VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **90)** [ESIMS $C_{166}H_{246}N_{35}O_{38}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1123.3, 실측치1123.2]
펩티드 **Xm:**	Ac-SGSWL***S*****$_5$**DVW**B**$_5$WICB$_5$VLT***S*****$_5$**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **91)** [ESIMS $C_{172}H_{256}N_{35}O_{36}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1140.0, 실측치1140.0]
펩티드 **Xn:**	Ac-SGSWLRDVW***S*****$_5$**WICB$_5$VLTDFK***S*****$_8$**WLQSKL-NH_2 (서열 **92)** [ESIMS $C_{171}H_{257}N_{38}O_{37}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1155.7, 실측치1155.6]
펩티드 **Xo:**	Ac-SGSWLRDVW***S*****$_5$**WICB$_5$VLT***R*****$_5$**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **93)** [ESIMS $C_{168}H_{253}N_{38}O_{36}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1137.0, 실측치1136.8]
펩티드 **Xp:**	Ac-SGSWLR***R*****$_8$**VWDWIC**B**$_5$VLTDFK***S*****$_8$**WLQSKL-NH_2 (서열 **94)** [ESIMS $C_{174}H_{263}N_{38}O_{37}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1169.7, 실측치1169.6]
펩티드 **Xq:**	Ac- 링커 1-SGSWLRD***S*****$_5$**WDW**B**$_5$CTVLTD***S*****$_8$**KTWLQSKL-NH_2 (서열 **95)** [ESIMS $C_{173}H_{265}N_{40}O_{45}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1218.7, 실측치1218.6]
펩티드 **Xr:**	Ac- 링커 1-SGSWLRDVWDWI***S*****$_5$**TVL**B**$_5$DFK**B**$_5$WLQ***S*****$_5$**KL-NH_2 (서열 **96)** [ESIMS $C_{186}H_{279}N_{40}O_{42}$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치 1248.7, 실측치1248.9]
펩티드 **Xs:**	Ac- 링커 1-SGSWL***S*****$_5$**DVW**B**$_5$WICTVL***S*****$_8$**DFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **97)** [ESIMS $C_{179}H_{270}N_{37}O_{42}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1214.4, 실측치1214.4]
펩티드 **Xt:**	Ac- 링커 1-SGSWL***S*****$_5$**DVW**B**$_5$WIC***R*****$_5$**VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **98)** [ESIMS $C_{176}H_{264}N_{37}O_{42}S$ $[M/3 + H]^+$에 대한 계산치1200.3, 실측치1200.3]

[0695]

[0696]

펩티드 **Xu:**	Ac-링커 1-SGSWL***S*****5**DVW**B5**WIC**B5**VLT***S*****5**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **99)**
펩티드 **Xv:**	Ac-링커 1-SGSWLRDVW***S*****5**WIC**B5**VLTDFK***S*****8**WLQSKL-NH_2 (서열 **100)** [ESIMS $C_{181}H_{275}N_{40}O_{41}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1232.7, 실측치1232.7]
펩티드 **Xw:**	Ac-링커 1-SGSWLRDVW***S*****5**WIC**B5**VLT***R*****5**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **101)** [ESIMS $C_{178}H_{271}N_{40}O_{40}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1214.0, 실측치1214.1]
펩티드 **Xx:**	Ac-링커 1-SGSWLR***R*****8**VWDWIC**B5**VLTDFK***S*****8**WLQSKL-NH_2 (서열 **102)** [ESIMS $C_{184}H_{281}N_{40}O_{41}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1246.7, 실측치1246.5]
펩티드 **Xy:**	FITC-링커 1-SGSWLRD***S*****5**WDW**B5**CTVLTD***S*****8**KTWLQSKL-NH_2 (서열 **103)** [ESIMS $C_{192}H_{274}N_{41}O_{49}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1334.4, 실측치1334.1]
펩티드 **Xz:**	FITC-링커 1-SGSWLRDVWDWI***S*****5**TVL**B5**DFK**B5**WLQ***S*****5**KL-NH_2 (서열 **104)** [ESIMS $C_{205}H_{288}N_{41}O_{46}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1364.4, 실측치1364.4]
펩티드 **Xaa:**	FITC-링커 1-SGSWL***S*****5**DVW**B5**WICTVL***S*****8**DFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **105)** [ESIMS $C_{198}H_{279}N_{38}O_{46}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1330.0, 실측치1330.2]
펩티드 **Xab:**	FITC-링커 1-SGSWL***S*****5**DVW**B5**WIC***R*****5**VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **106)** [ESIMS $C_{195}H_{273}N_{38}O_{46}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1316.0, 실측치1316.1]
펩티드 **Xac:**	FITC-링커 1-SGSWL***S*****5**DVW**B5**WIC**B5**VLT***S*****5**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **107)**
펩티드 **Xad:**	FITC-링커 1-SGSWLRDVW***S*****5**WIC**B5**VLTDFK***S*****8**WLQSKL-NH_2 (서열 **108)** [ESIMS $C_{200}H_{281}N_{41}O_{45}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1348.4, 실측치1348.2]
펩티드 **Xae:**	FITC-링커 1-SGSWLRDVW***S*****5**WIC**B5**VLT***R*****5**FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **109)** [ESIMS $C_{197}H_{280}N_{41}O_{44}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1329.7, 실측치1330.0]
펩티드 **Xaf:**	FITC-링커 1-SGSWLR***R*****8**VWDWIC**B5**VLTDFK***S*****8**WLQSKL-NH_2 (서열 **110)** [ESIMS $C_{203}H_{290}N_{41}O_{45}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치362.4, 실측치1362.4]

펩티드 **Xag:**	바이오틴-링커 1-SGSWLRDS_5WDWB_5CTVLTDS_8KTWLQSKL-NH_2 (서열 **111**) [ESIMS $C_{181}H_{277}N_{42}O_{46}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1279.7, 실측치1280.1]
펩티드 **Xah:**	바이오틴-링커 1-SGSWLRDVWDWIS_5TVLB_5DFKB_5WLQS_5KL-NH_2 (서열 **112**) [ESIMS $C_{194}H_{276}N_{42}O_{43}S$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1309.7, 실측치1310.1]
펩티드 **Xai:**	바이오틴-링커 1-SGSWLS_5DVWB_5WICTVLS_8DFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **113**) [ESIMS $C_{187}H_{282}N_{39}O_{43}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1275.4, 실측치1275.6]
펩티드 **Xaj:**	바이오틴-링커 1-SGSWLS_5DVWB_5WICR_5VLTDFKTWLQSKL-NH_2 (서열 **114**) [ESIMS $C_{184}H_{276}N_{39}O_{43}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1261.4, 실측치1261.8]
펩티드 **Xak:**	바이오틴-링커 1-SGSWLS_5DVWB_5WICB_5VLTS_5FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **115**)
펩티드 **Xal:**	바이오틴-링커 1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (서열 **116**) [ESIMS $C_{189}H_{287}N_{42}O_{42}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1293.7, 실측치1294.2]
펩티드 **Xam:**	바이오틴-링커 1-SGSWLRDVWS_5WICB_5VLTR_5FKTWLQSKL-NH_2 (서열 **117**) [ESIMS $C_{186}H_{283}N_{42}O_{41}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1275.1, 실측치1275.3]
펩티드 **Xan:**	바이오틴-링커 1-SGSWLRR_8VWDWICB_5VLTDFKS_8WLQSKL-NH_2 (서열 **118**) [ESIMS $C_{192}H_{293}N_{42}O_{42}S_2$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1307.7, 실측치1308.3]

[0697]

[0698] <표 18>

추가의 스티칭된 펩티드 **XI: Myc**를 표적화하는 **Max-**기재 펩티드

펩티드 **XIa:**	Ac-KATEYIQYN$_L$$S_5RKNB_5$THQQDI$S_8$DL-$NH_2$(서열 **119**) [ESIMS $C_{133}H_{212}N_{35}O_{38}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 992.6, 실측치992.6]
펩티드 **XIb:**	Ac-KATEYIR_8YN$_L$RRKNB_5THQQDIS_8DL-NH_2 (서열 **120**) [ESIMS $C_{137}H_{222}N_{37}O_{37}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치1015.9, 실측치1016.3]

[0699]

[0700] <표 19>

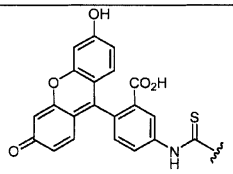
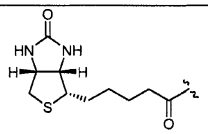
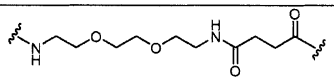
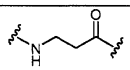
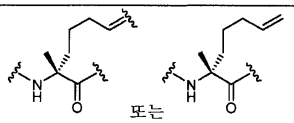
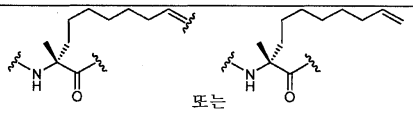
추가의 스티칭된 펩티드 **XII: MITF**를 표적화하는 **MITF-**기재 펩티드

펩티드 **XIIa:**	Ac-TILKASVDYS_5RKLB_5REQQRAS_8EL-NH_2 (서열 **121**) [ESIMS $C_{128}H_{220}N_{35}O_{33}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 972.6, 실측치 972.8]
펩티드 **XIIb:**	Ac-TILKASR_8DYIRKLB_5REQQRAS_8EL-NH_2 (서열 **122**) [ESIMS $C_{132}H_{228}N_{35}O_{33}$ $[M/3+H]^+$에 대한 계산치 991.3, 실측치 991.4]

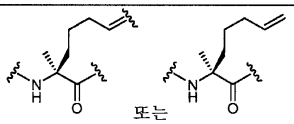
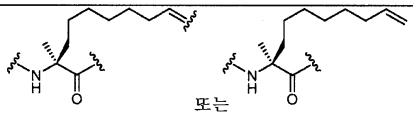
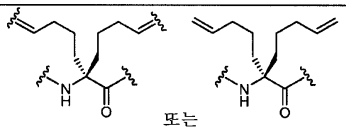
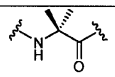
[0701]

[0702] <표 20>

약어 리스트*

FITC	
바이오틴	
링커 **1**	
링커 **2**	
Ac	
R_5	 또는
R_8	 또는

[0703]

S_5	 또는
S_8	 또는
B_5	 또는
Aib	

[0704]

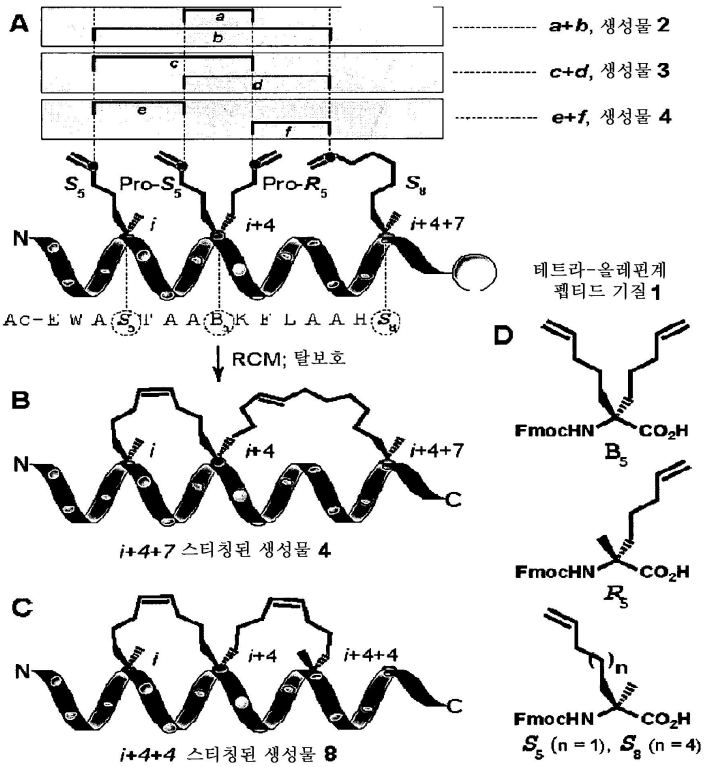
[0705] * 여기서, 는 또다른 C-C 이중 결합의 또다른 ½에 연결된 C-C 이중 결합의 ½을 나타낸다 (스티칭된 펩티드의 "스태플").

[0706] **다른 실시양태**

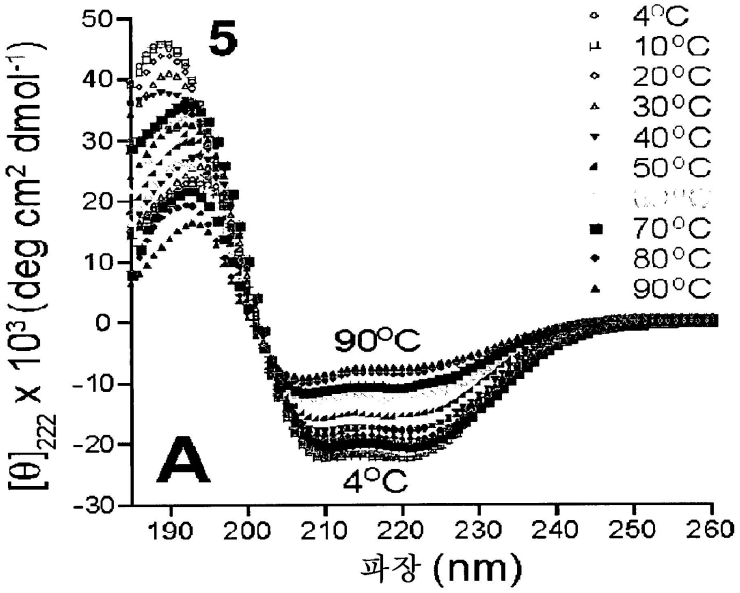
[0707] 본 발명의 바람직하며 비제한적인 특정 실시양태가 상기에 기재되었다. 당업자는, 하기 청구항에서 정의된 바와 같이 본 발명의 개념 또는 범위를 벗어나지 않고 상기 기재에 대한 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 잘 알 것이다.

도면

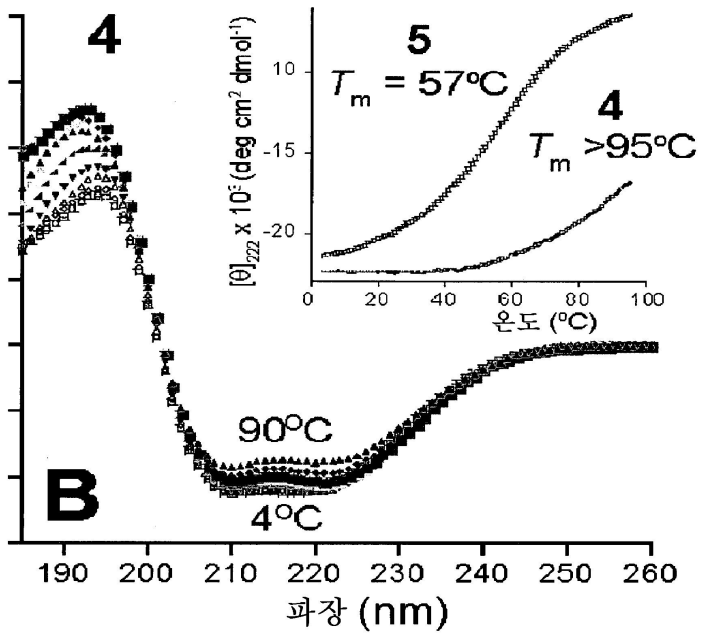
도면1


A
a+b, 생성물 2
c+d, 생성물 3
e+f, 생성물 4
Pro-S5
Pro-R5
i
i+4
i+4+7
N
테트라-올레핀계
펩티드 기질 1
RCM; 탈보호
B
C
i+4+7 스티칭된 생성물 4
i+4+4
i+4+4 스티칭된 생성물 8
D
FmocHN
CO2H
B5
R5
S5 (n = 1), S8 (n = 4)

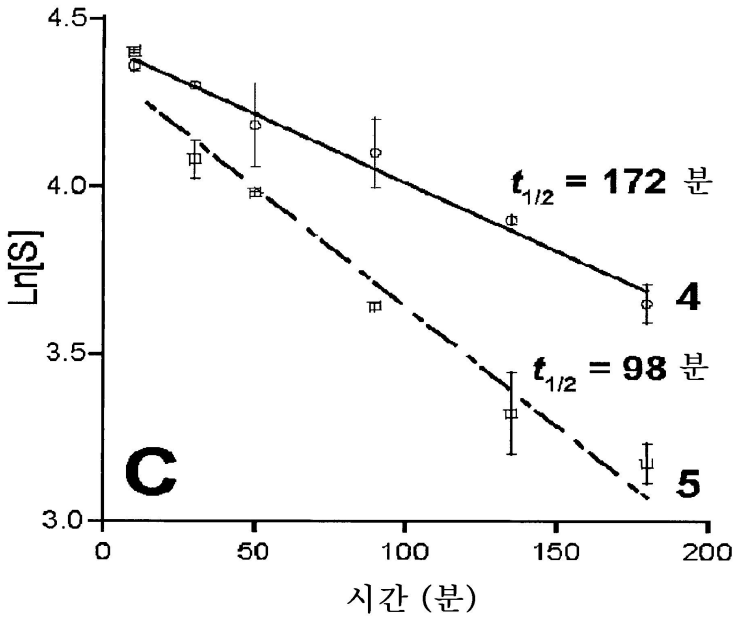
도면2a


5
A
4°C
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
70°C
80°C
90°C
90°C
4°C
[θ]222 x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
파장 (nm)

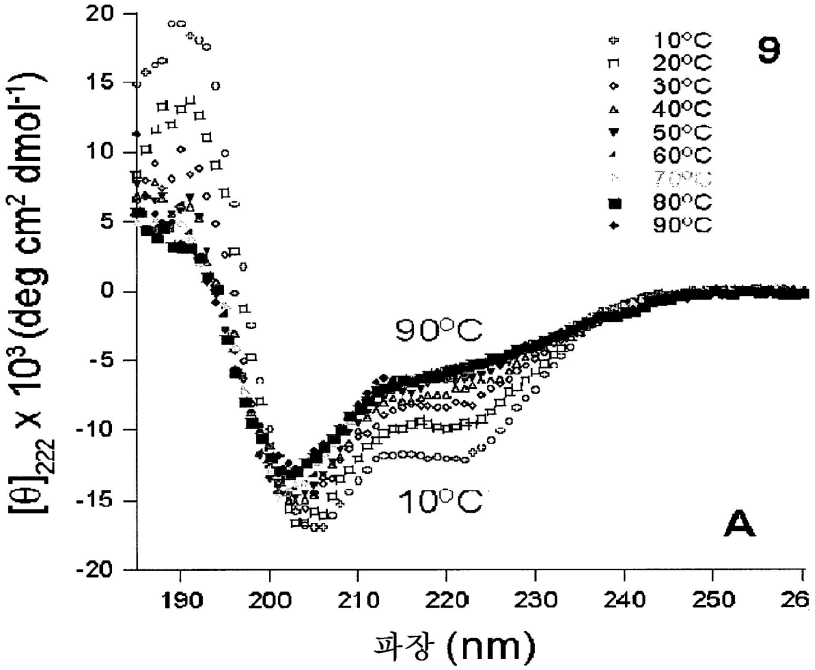
도면2b


4
5
T_m = 57°C
4
T_m >95°C
$[\theta]_{222}$ x 10^3 (deg cm^2 dmol^{-1})
10
-15
-20
0
20
40
60
80
100
온도 (°C)
90°C
4°C
B
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

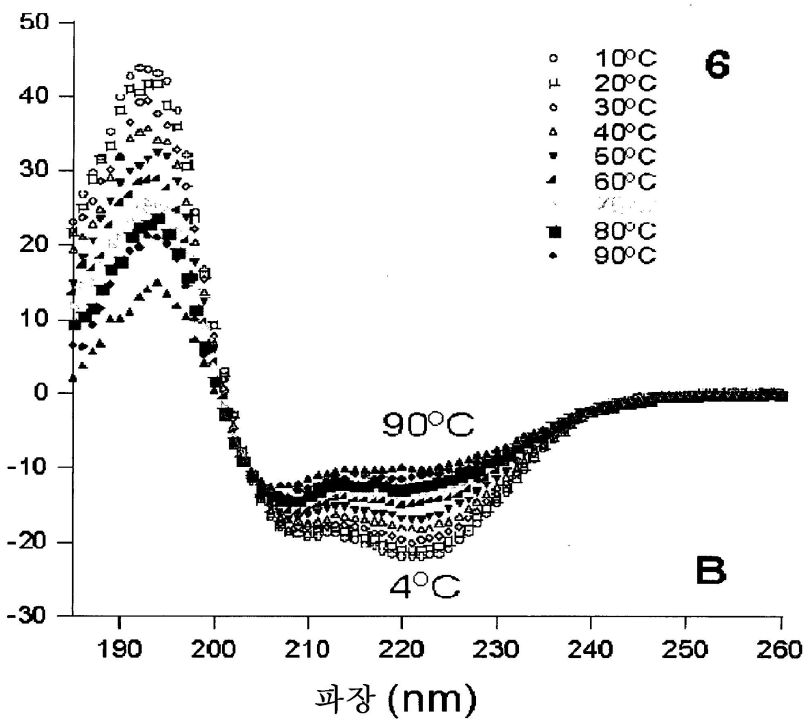
도면2c


4.5
4.0
3.5
3.0
Ln[S]
$t_{1/2}$ = 172 분
4
$t_{1/2}$ = 98 분
5
C
0
50
100
150
200
시간 (분)

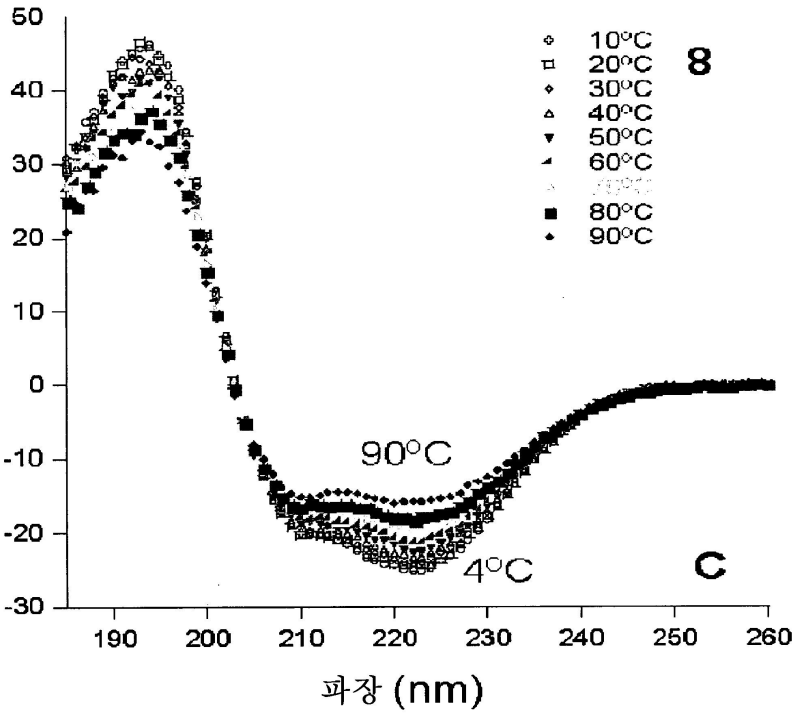
도면3a


20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
190
200
210
220
230
240
250
26
$[\theta]_{222}$ x 10^3(deg cm^2 dmol^{-1})
파장 (nm)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
80°C
90°C
9
90°C
10°C
A

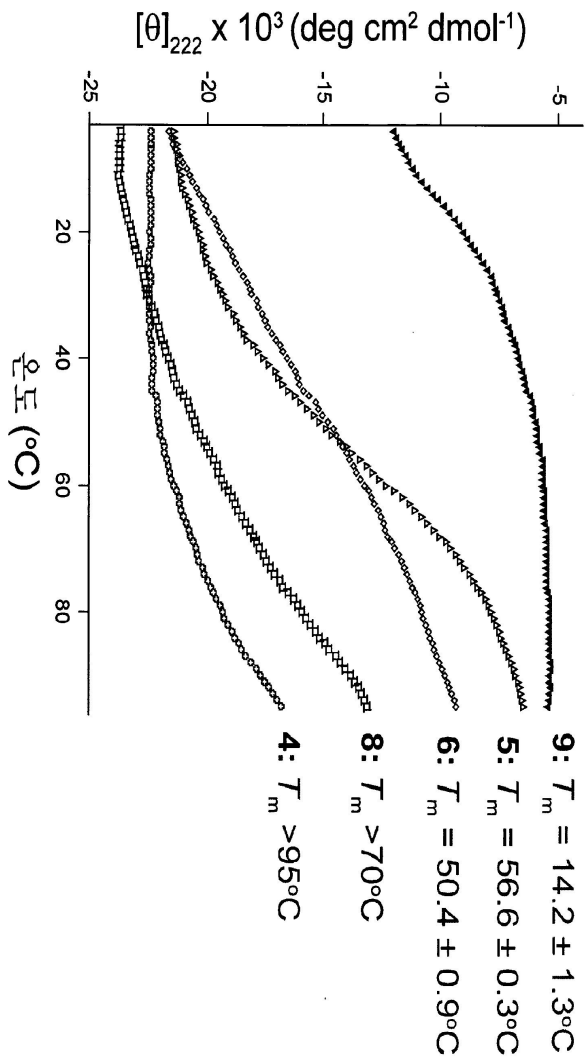
도면3b


50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
80°C
90°C
6
90°C
4°C
B

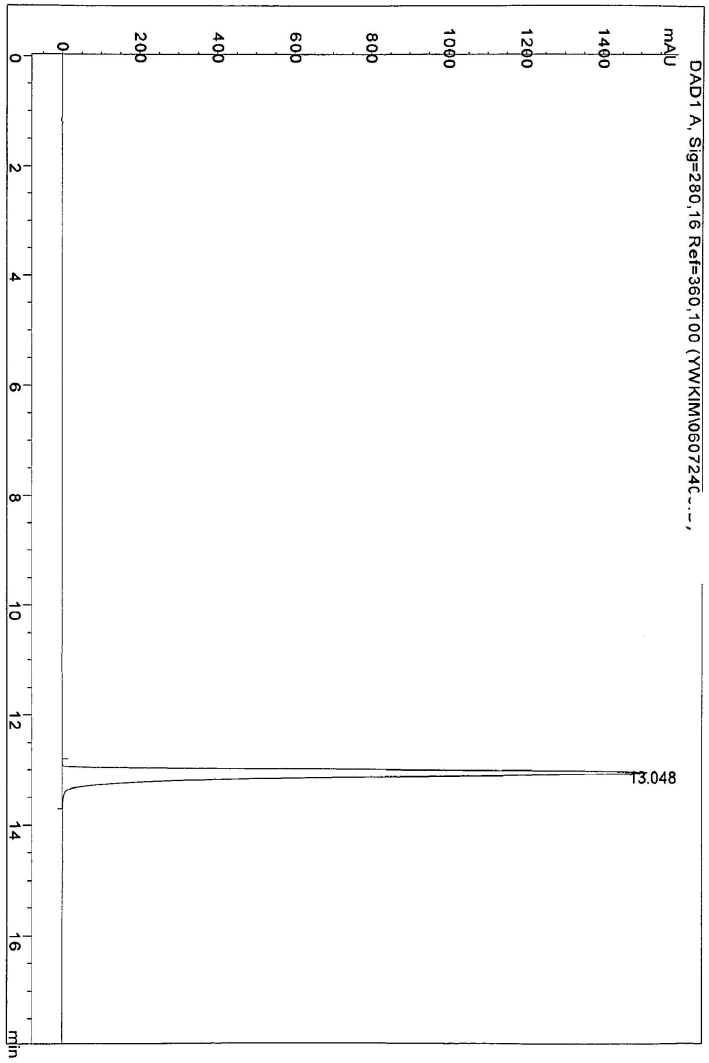
도면3c


50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
80°C
90°C
8
90°C
4°C
C

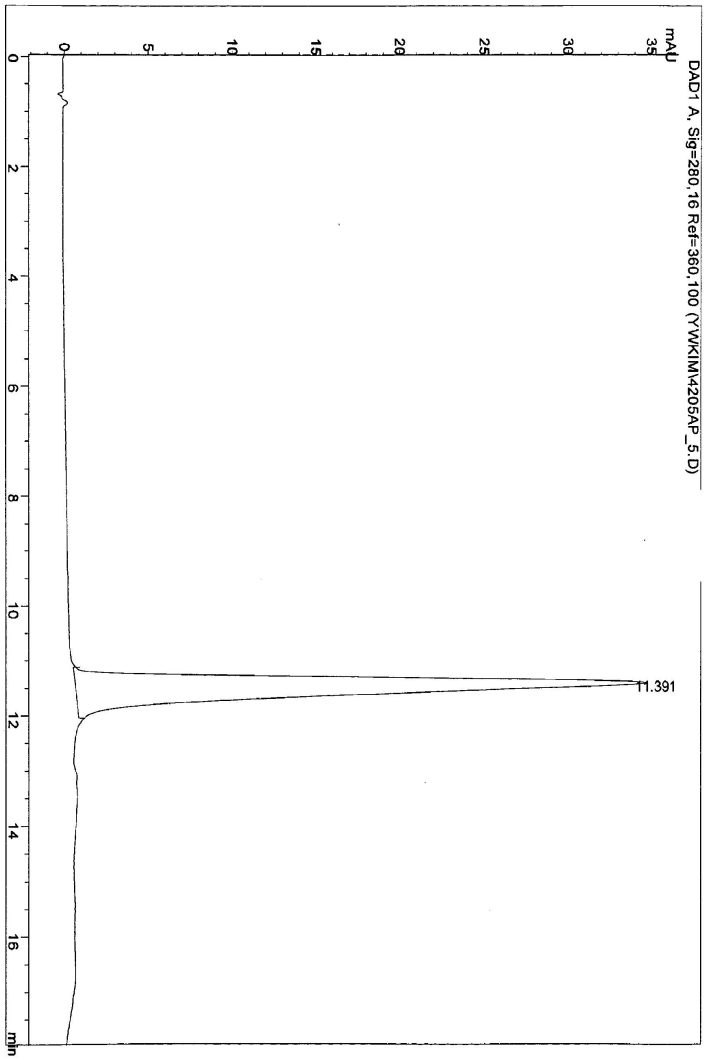
도면4


[θ]222 x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
-25
-20
-15
-10
-5
20
40
60
80
온도 (°C)
9: Tm = 14.2 ± 1.3°C
5: Tm = 56.6 ± 0.3°C
6: Tm = 50.4 ± 0.9°C
8: Tm >70°C
4: Tm >95°C

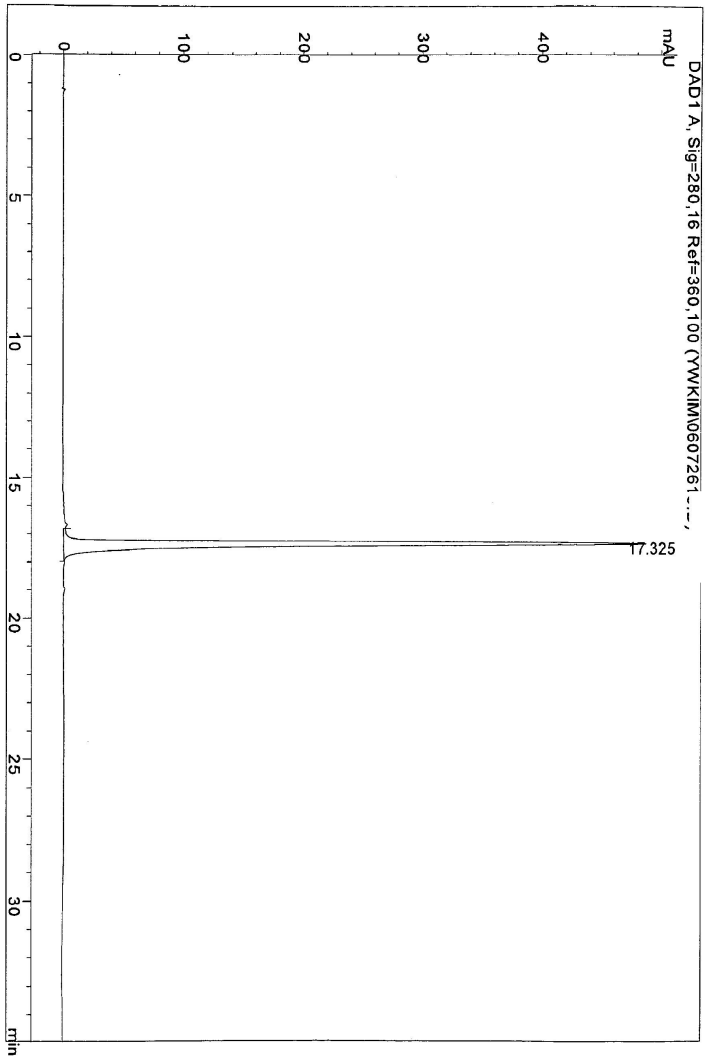
도면5


DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM\060724C...)
mAU
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
13.048
min
0
2
4
6
8
10
12
14
16

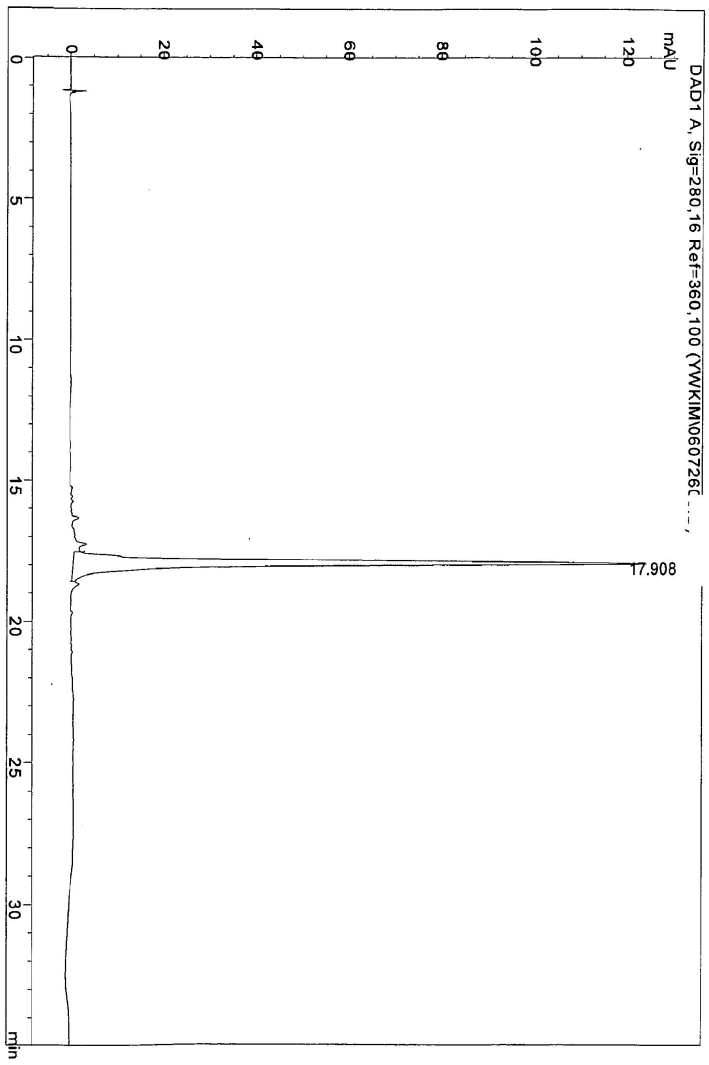
도면6



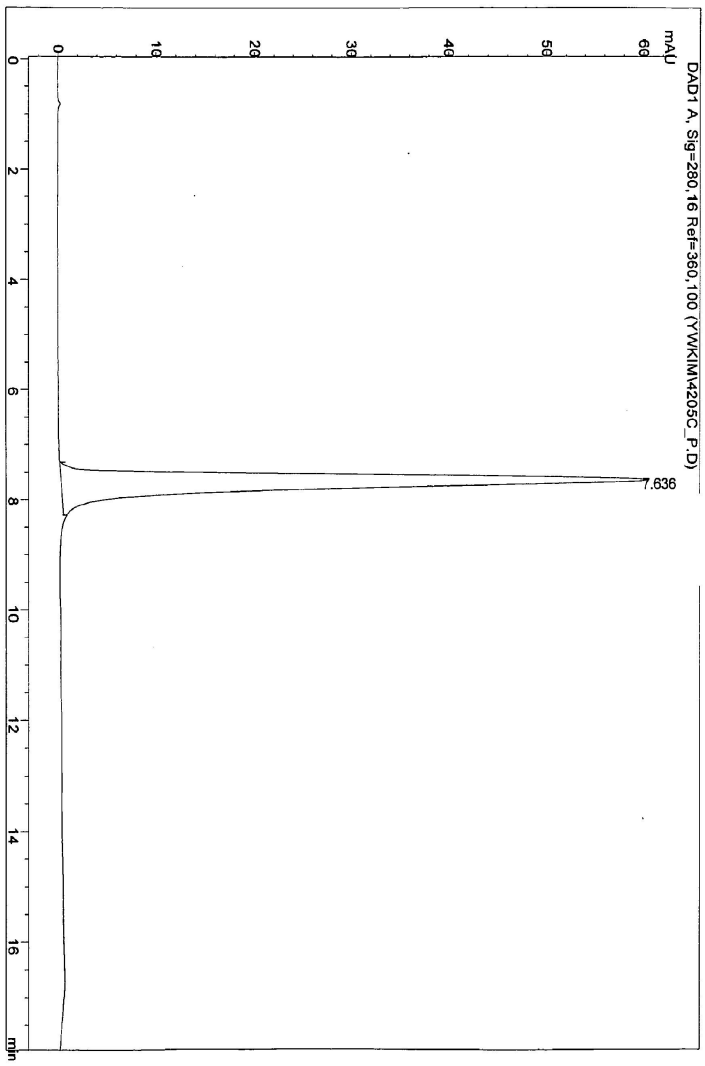
도면7


mAU
0
100
200
300
400
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM\060726\...
17.325
0
5
10
15
20
25
30
min

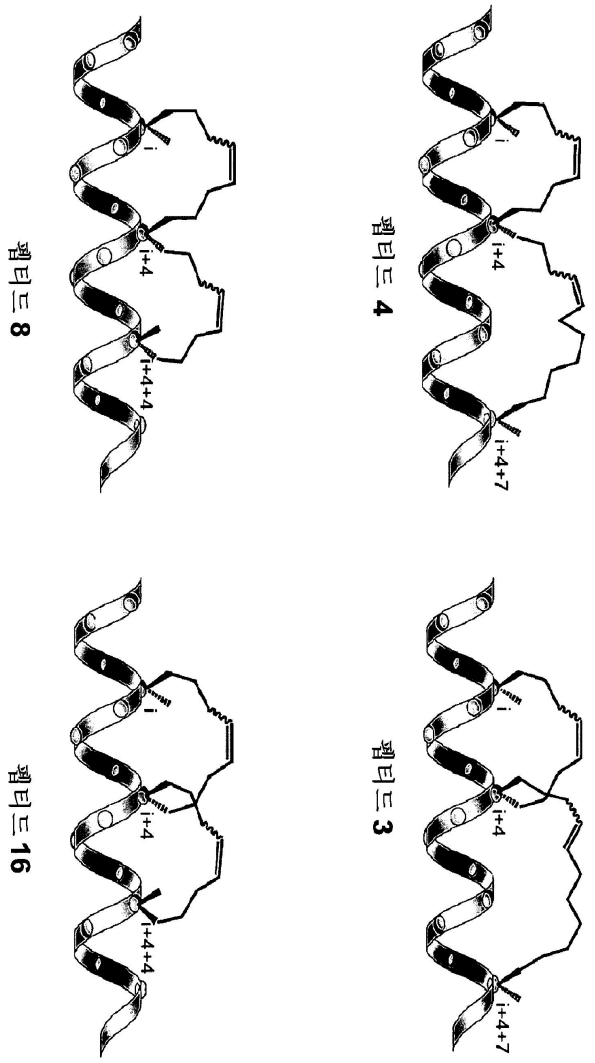
도면8


DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM\060726
mAU
0
20
40
60
80
100
120
17.908
0
5
10
15
20
25
30
min

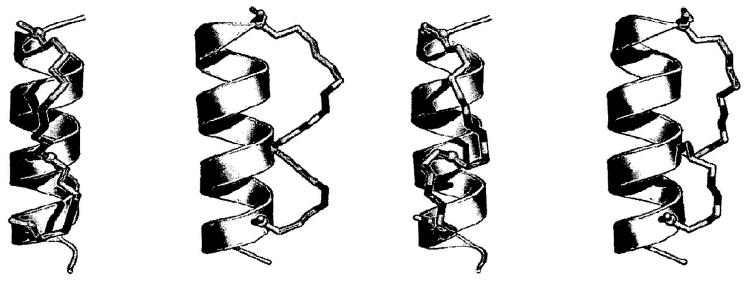
도면9



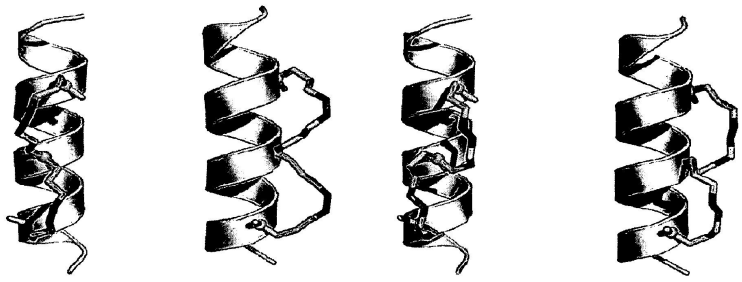
도면10


펩티드 8
i
i+4
i+4+4
펩티드 4
i
i+4
i+4+7
펩티드 16
i
i+4
i+4+4
펩티드 3
i
i+4
i+4+7

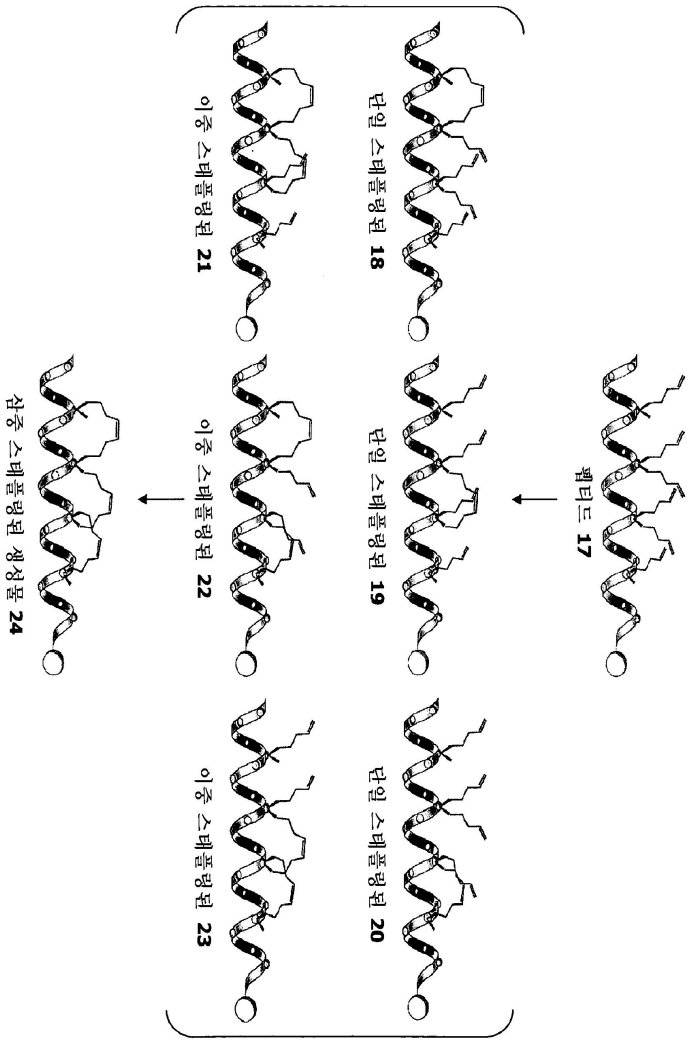
도면11


펩티드 4
시스/시스
A
펩티드 4
시스/시스
B
펩티드 3
트랜스/트랜스
C
펩티드 3
트랜스/트랜스
D

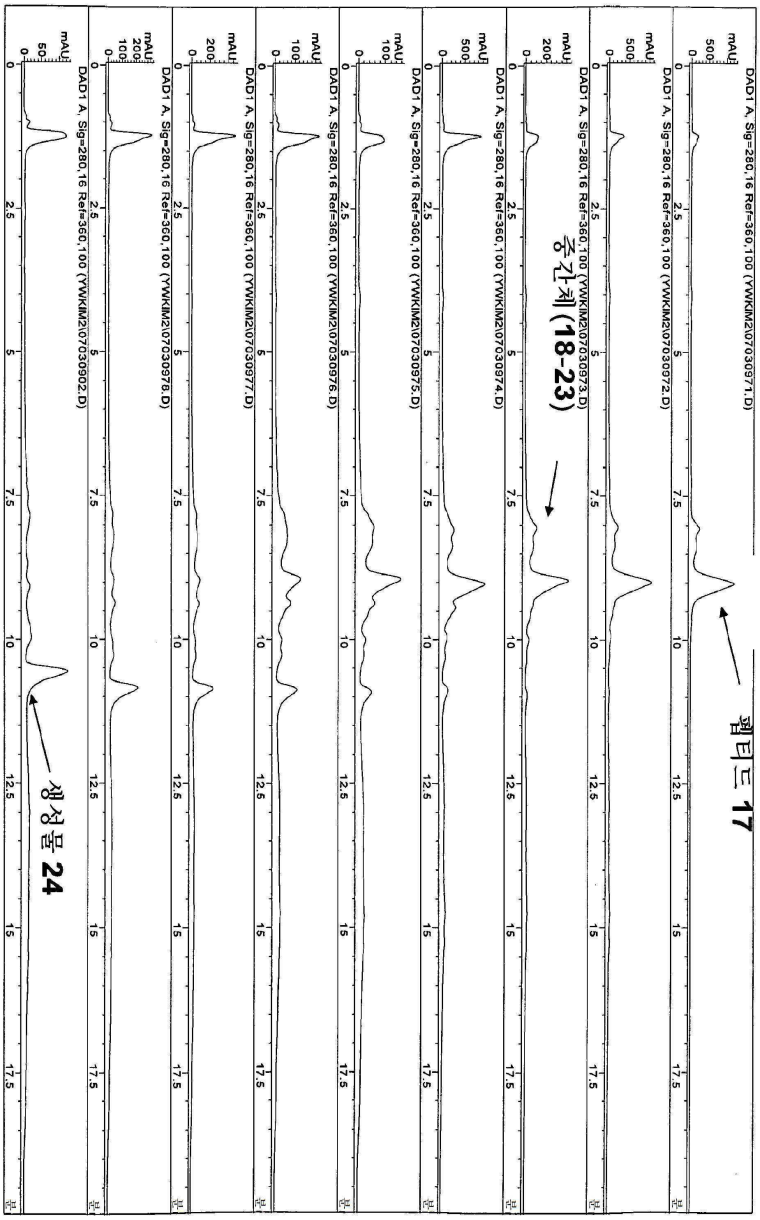
도면12


펩티드 8
시스/시스
A
펩티드 8
시스/시스
B
펩티드 16
트랜스/트랜스
C
펩티드16
트랜스/트랜스
D

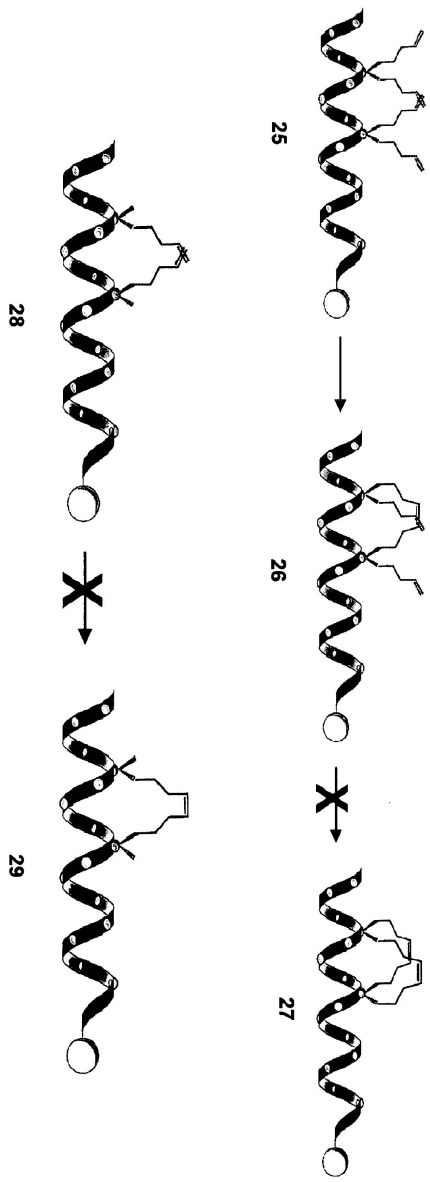
도면13


펩티드 17
단일 스테플링된 18
단일 스테플링된 19
단일 스테플링된 20
이중 스테플링된 21
이중 스테플링된 22
이중 스테플링된 23
삼중 스테플링된 생성물 24

도면14


DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030971.D)
페티드 17
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030972.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030973.D)
중간체 (18-23)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030974.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030975.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030976.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030977.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030978.D)
DAD1 A, Sig=280,16 Ref=360,100 (YWKIM2\07030902.D)
생성물 24
mAU
분

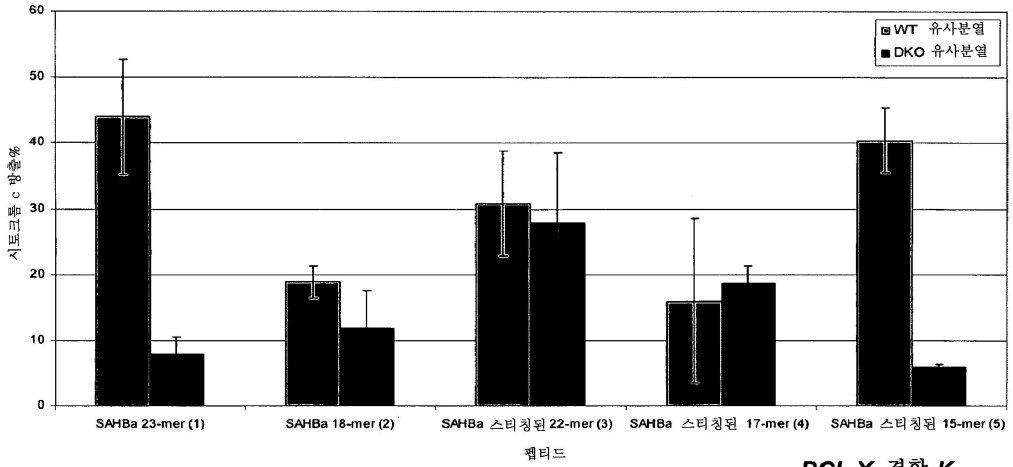
도면15



도면16

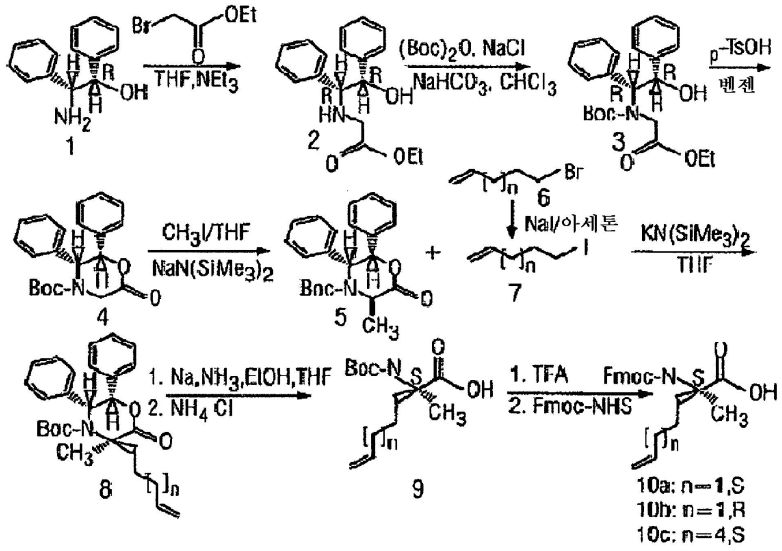
BID-BH3 도메인의 안정화된 α-나선

야생형 (WT) 및 BAX/BAK 이중 녹아웃 (DKO) 미토콘드리아 내 400 nM 투여량에서 시토크롬 c 방출%

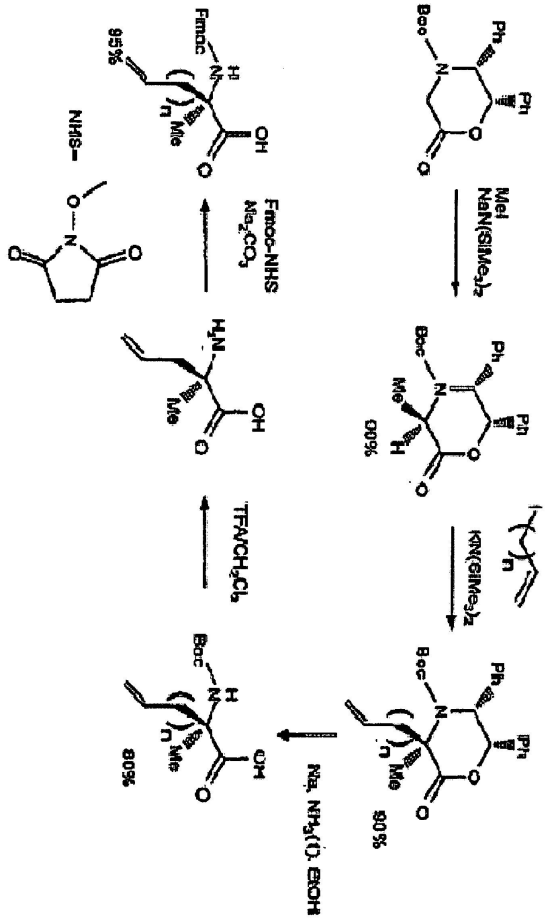


		BCL-X_L 결합 K_D
82 87 90 94 98 101 EDIIR NIA R HLA S_5 VGD S_5 N_LD R SIW	*SAHBa 23-mer (30)*	*39 nM*
NIA R HLA S_5 VGD S_5 N_LD R SIW	*SAHBa 18-mer (31)*	*63 nM*
EDIIR NIA S_5 HLA B_5 VGD W N_LD S_8 SI	*SAHBa* 스티칭된 *22-mer (32)*	*59 nM*
NIA S_5 HLA B_5 VGD W N_LD S_8 SI	*SAHBa* 스티칭된 *17-mer (33)*	*49 nM*
NIA S_5 HLA B_5 VGD W N_LD S_8	*SAHBa* 스티칭된 *15-mer (34)*	*150 nM*

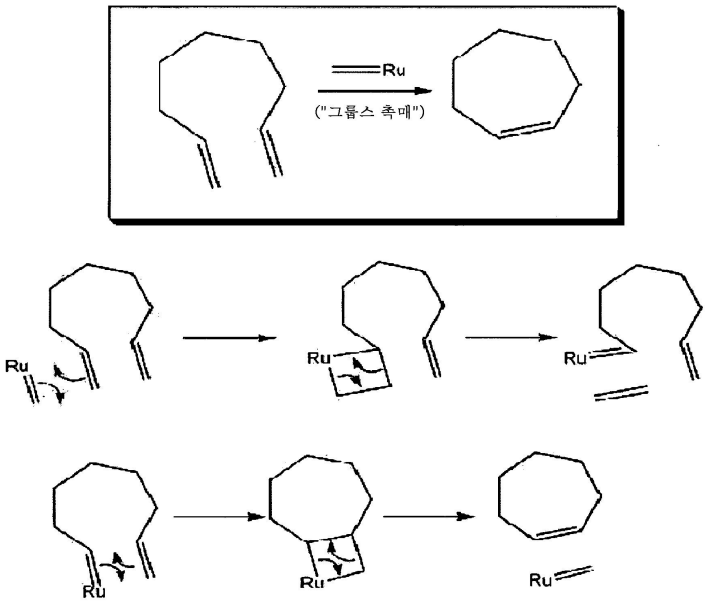
도면17


THF,NEt3
(Boc)2O, NaCl
NaHCO3, CHCl3
p-TsOH
벤젠
CH3I/THF
NaN(SiMe3)2
NaI/아세톤
KN(SiMe3)2
THF
1. Na,NH3,EtOH,THF
2. NH4Cl
1. TFA
2. Fmoc-NHS
10a: n=1,S
10b: n=1,R
10c: n=4,S

도면18


MeI
NaN(SiMe3)2
Fmoc-NHS
Na2CO3
TFA/CH2Cl2
Na, NH3(l), EtOH

도면19

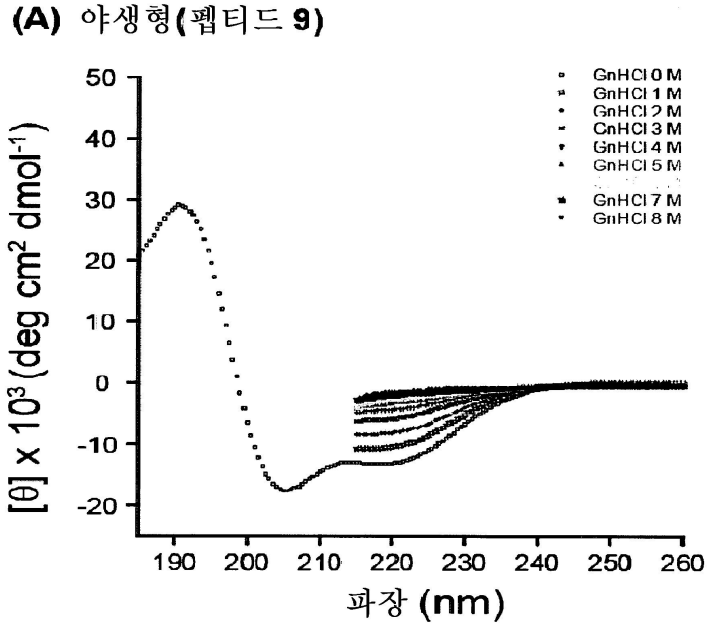


도면20

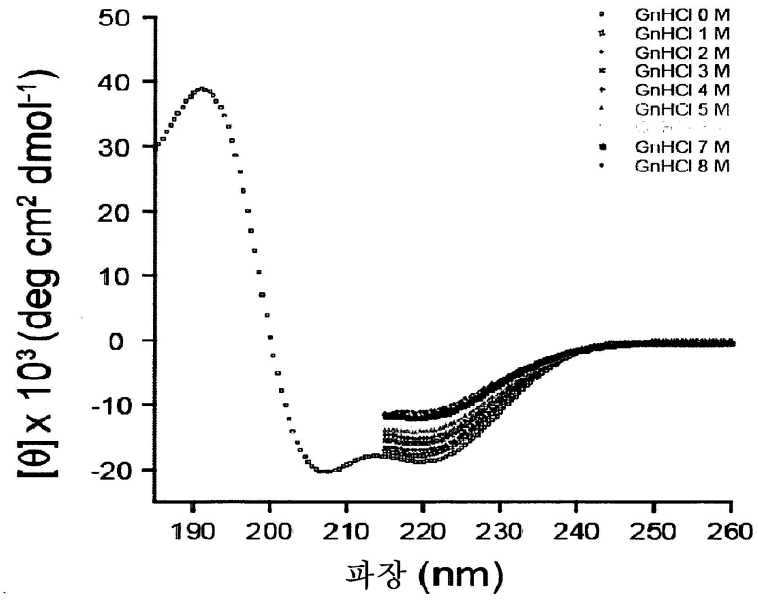
SAH-p53 및 SAHBa 펩티드의 흡수

5μM, 18시간 인큐베이션

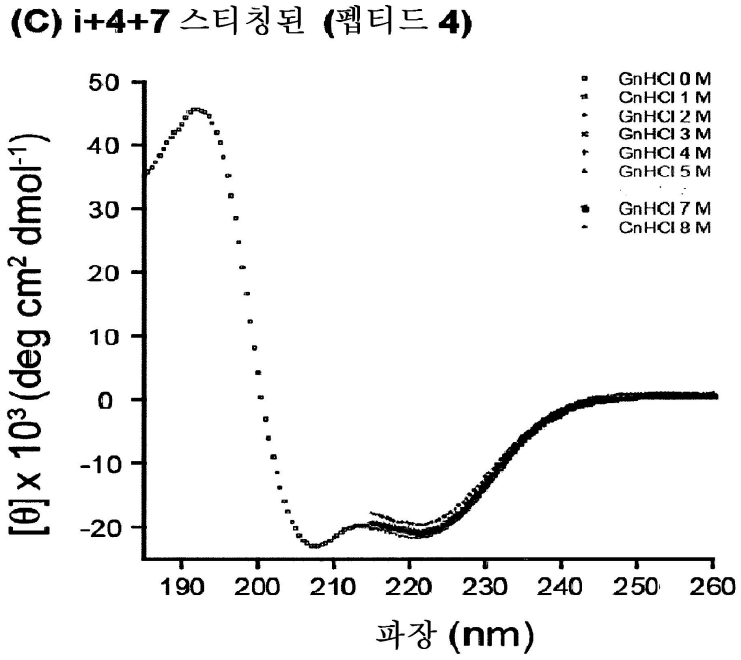
도면21a


(A) 야생형(펩티드 9)
GnHCl 0 M
GnHCl 1 M
GnHCl 2 M
GnHCl 3 M
GnHCl 4 M
GnHCl 5 M
GnHCl 7 M
GnHCl 8 M
[θ] x 10³(deg cm² dmol⁻¹)
50
40
30
20
10
0
-10
-20
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

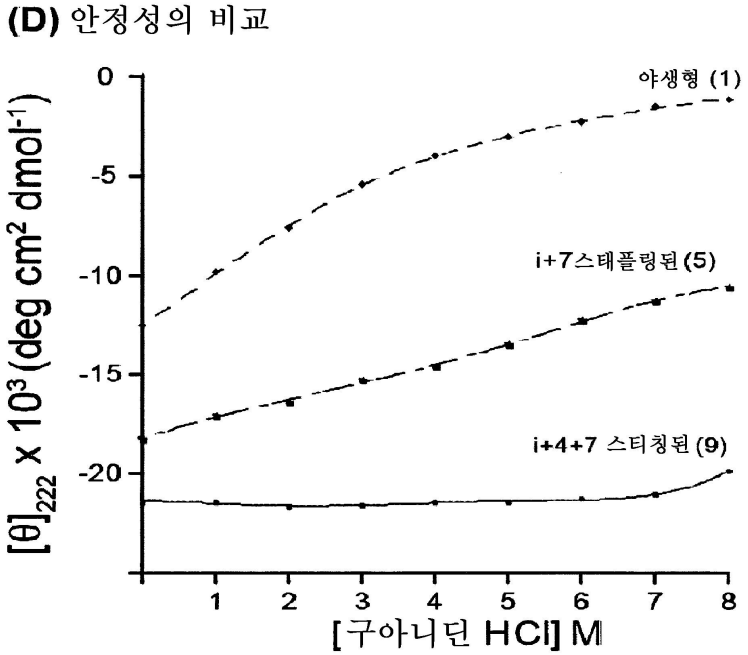
도면21b


(B) i+7스태플링된(펩티드 5)
GnHCl 0 M
GnHCl 1 M
GnHCl 2 M
GnHCl 3 M
GnHCl 4 M
GnHCl 5 M
GnHCl 7 M
GnHCl 8 M
[θ] x 10³(deg cm² dmol⁻¹)
50
40
30
20
10
0
-10
-20
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

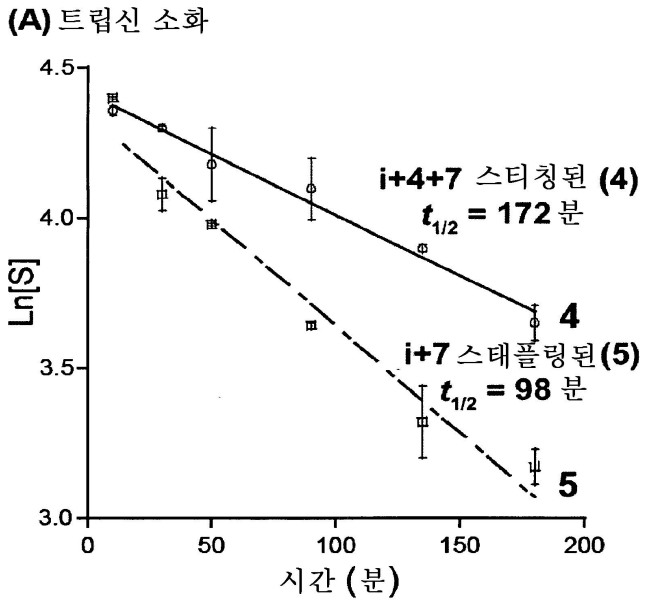
도면21c


(C) i+4+7 스티칭된 (펩티드 4)
GnHCl 0 M
GnHCl 1 M
GnHCl 2 M
GnHCl 3 M
GnHCl 4 M
GnHCl 5 M
GnHCl 7 M
GnHCl 8 M
[θ] x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
50
40
30
20
10
0
-10
-20
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

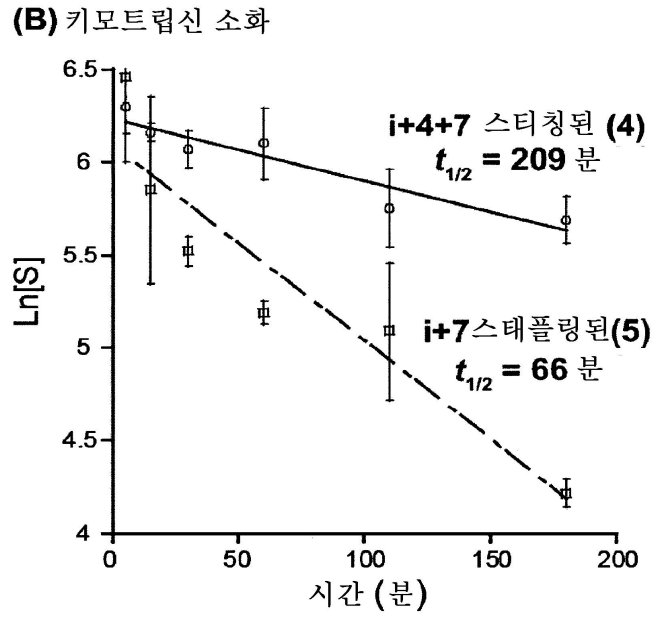
도면21d


(D) 안정성의 비교
야생형 (1)
i+7스태플링된 (5)
i+4+7 스티칭된 (9)
[θ]222 x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
0
-5
-10
-15
-20
1
2
3
4
5
6
7
8
[구아니딘 HCl] M

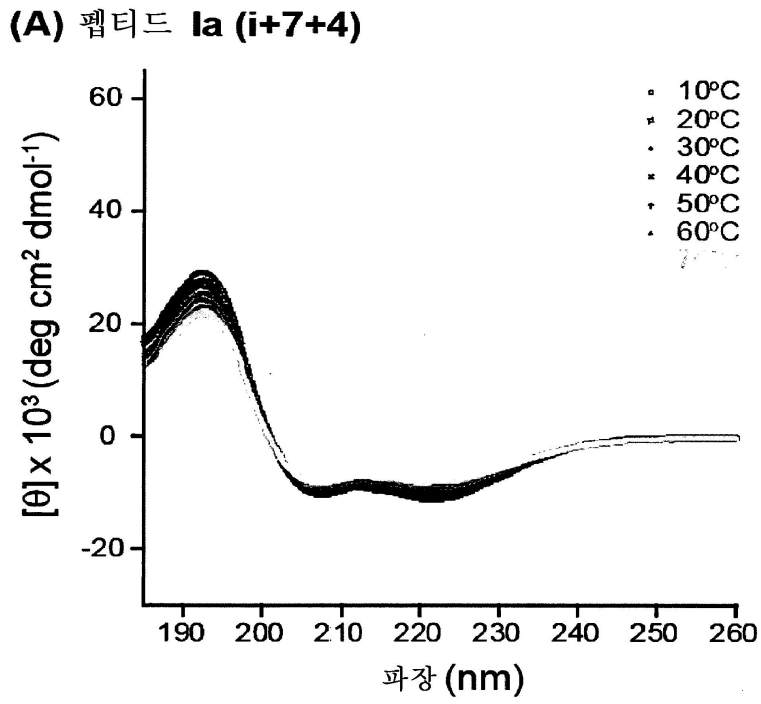
도면22a


(A) 트립신 소화
4.5
4.0
3.5
3.0
Ln[S]
0
50
100
150
200
시간 (분)
i+4+7 스티칭된 (4)
$t_{1/2}$ = 172 분
4
i+7 스태플링된(5)
$t_{1/2}$ = 98 분
5

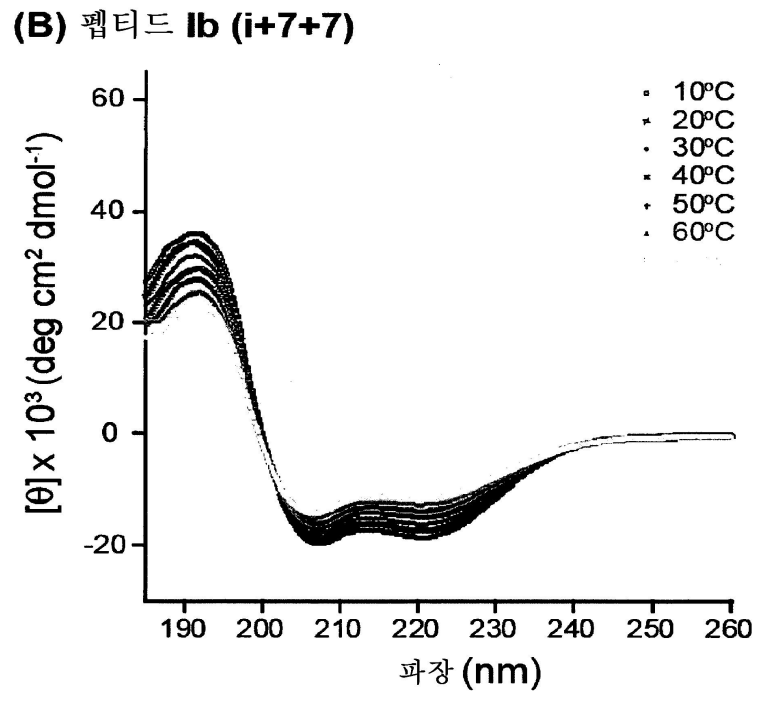
도면22b


(B) 키모트립신 소화
6.5
6
5.5
5
4.5
4
Ln[S]
0
50
100
150
200
시간 (분)
i+4+7 스티칭된 (4)
$t_{1/2}$ = 209 분
i+7스태플링된(5)
$t_{1/2}$ = 66 분

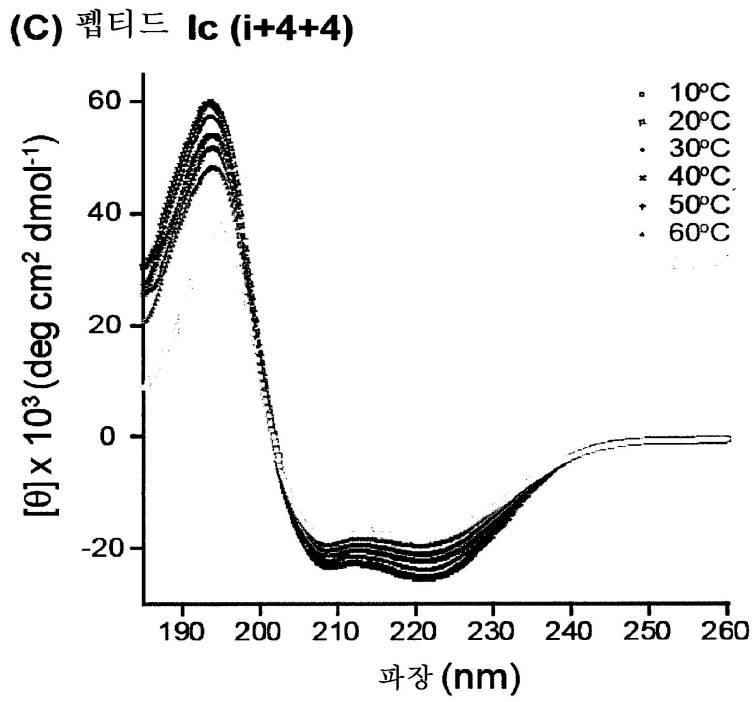
도면23a


(A) 펩티드 Ia (i+7+4)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
60
40
20
0
-20
[θ] x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

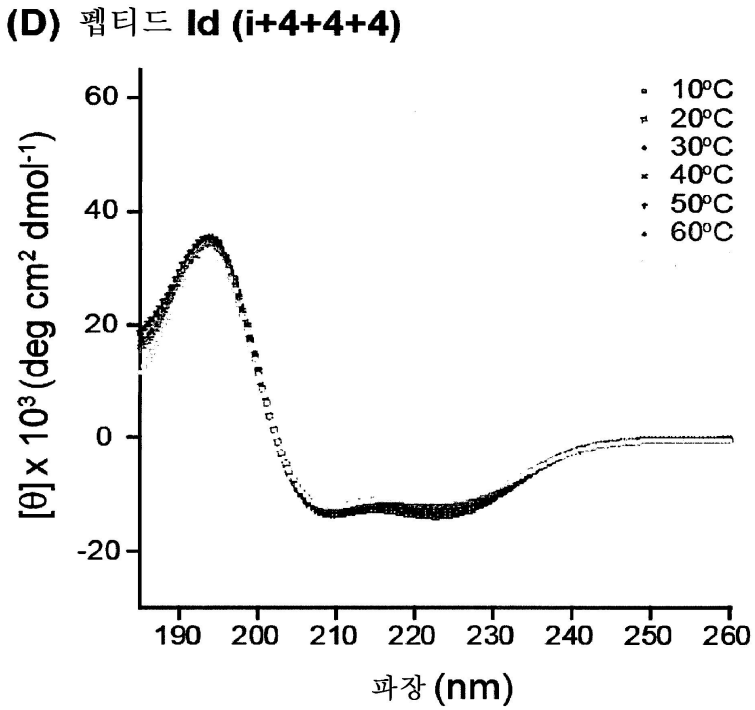
도면23b


(B) 펩티드 Ib (i+7+7)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
60
40
20
0
-20
[θ] x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

도면23c

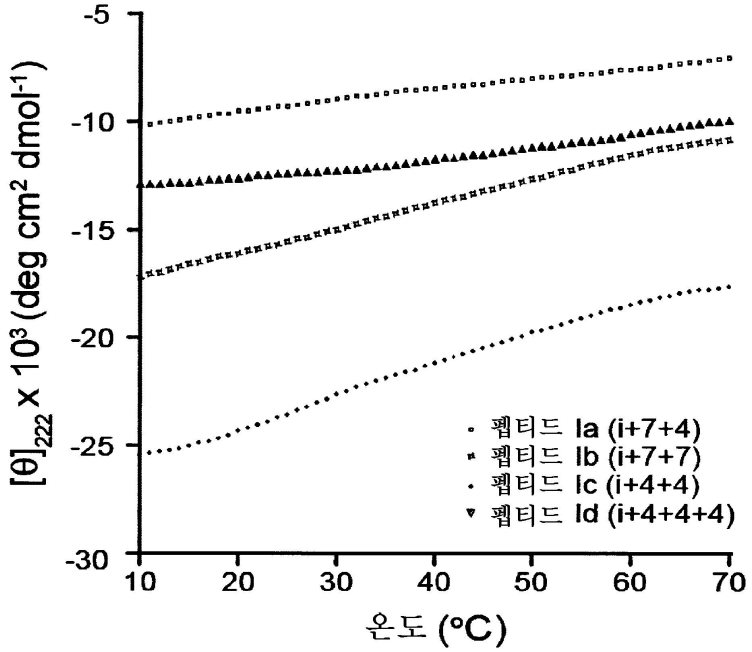

(C) 펩티드 Ic (i+4+4)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
[θ] x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
60
40
20
0
-20
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

도면23d


(D) 펩티드 Id (i+4+4+4)
10°C
20°C
30°C
40°C
50°C
60°C
[θ] x 10³ (deg cm² dmol⁻¹)
60
40
20
0
-20
190
200
210
220
230
240
250
260
파장 (nm)

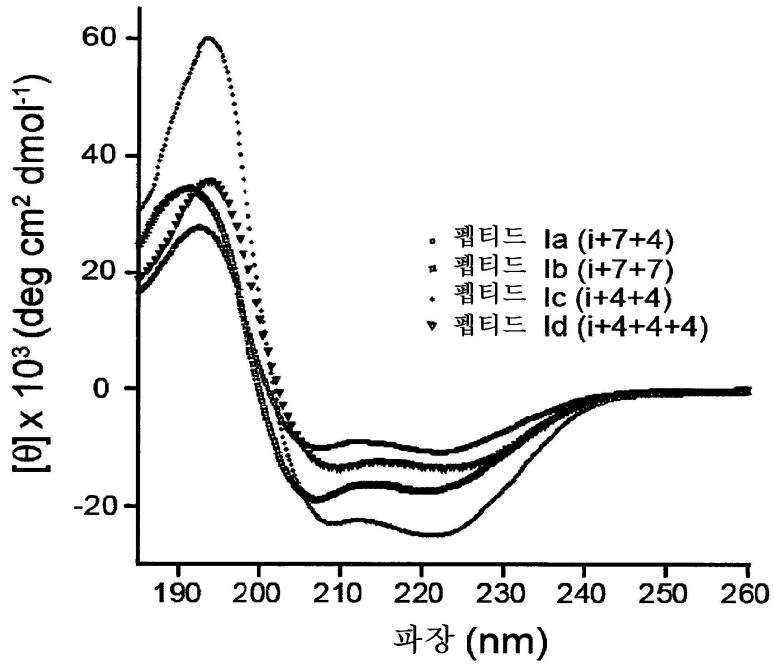
도면23e

(E) 용융 곡선

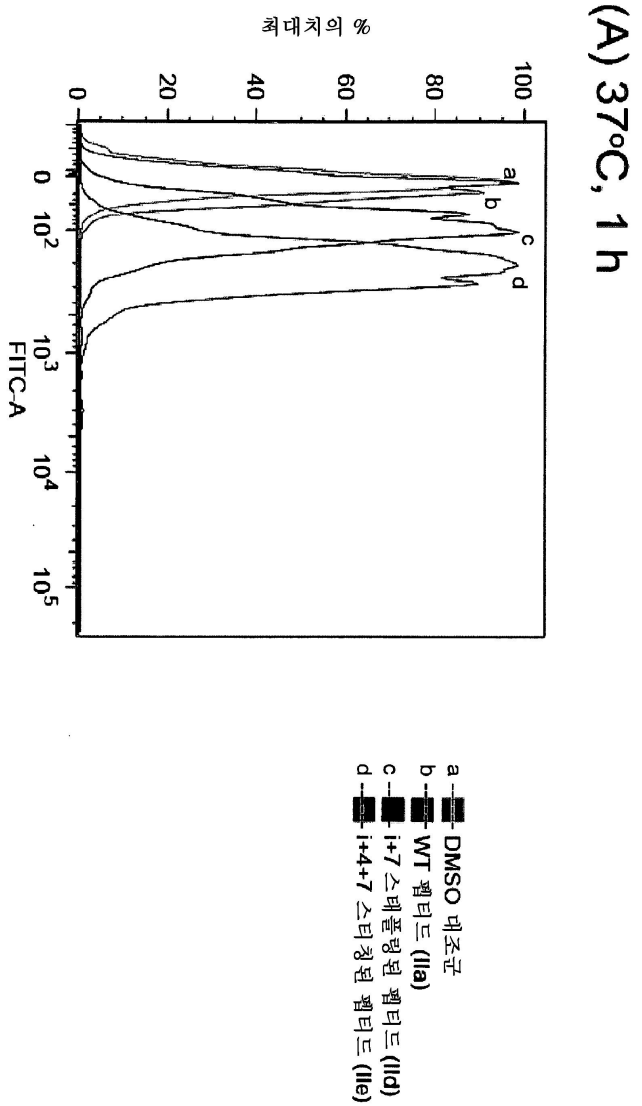


도면23f

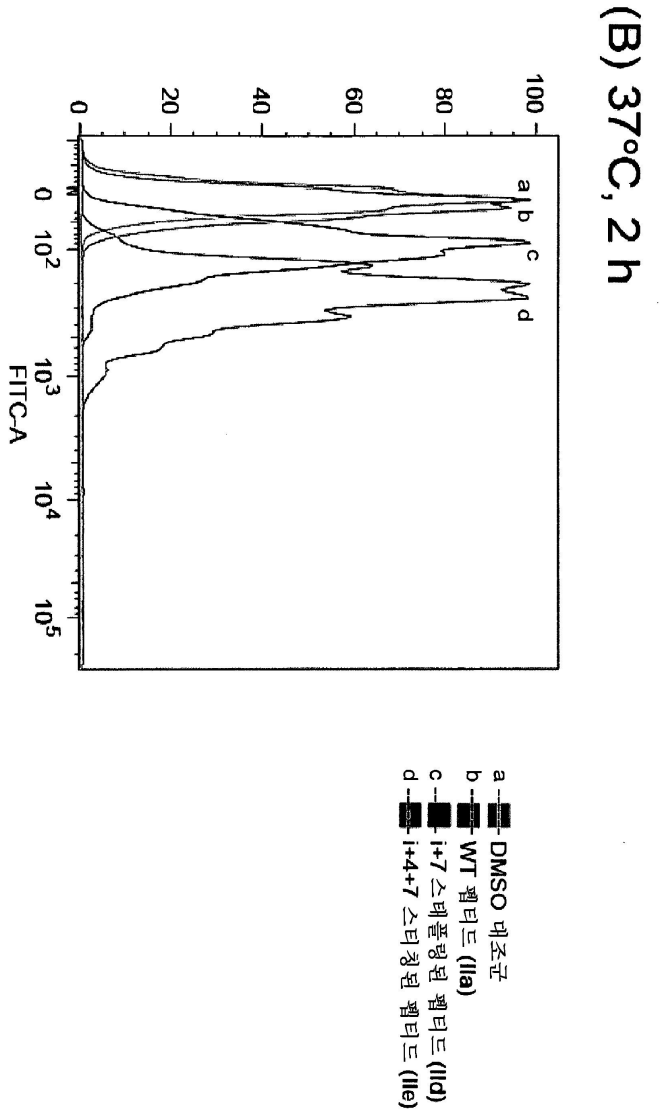
(F) 20 ℃에서 CD 스펙트럼



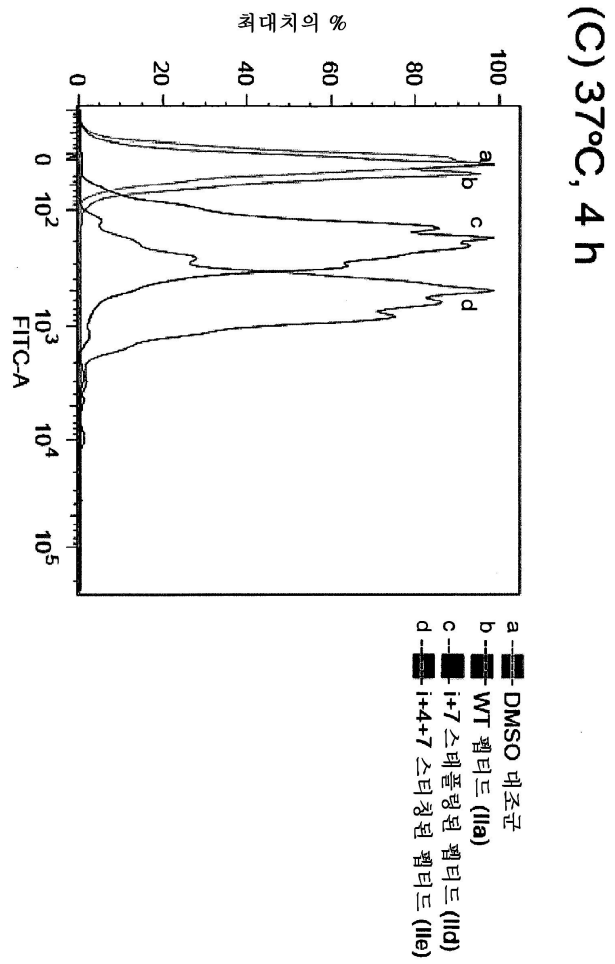
도면24a


(A) 37°C, 1 h
최대치의 %
100
80
60
40
20
0
0
10^2
10^3
10^4
10^5
FITC-A
a
b
c
d
a DMSO 대조군
b WT 펩티드 (IIa)
c i+7 스테플링된 펩티드 (IId)
d i+4+7 스티칭된 펩티드 (IIe)

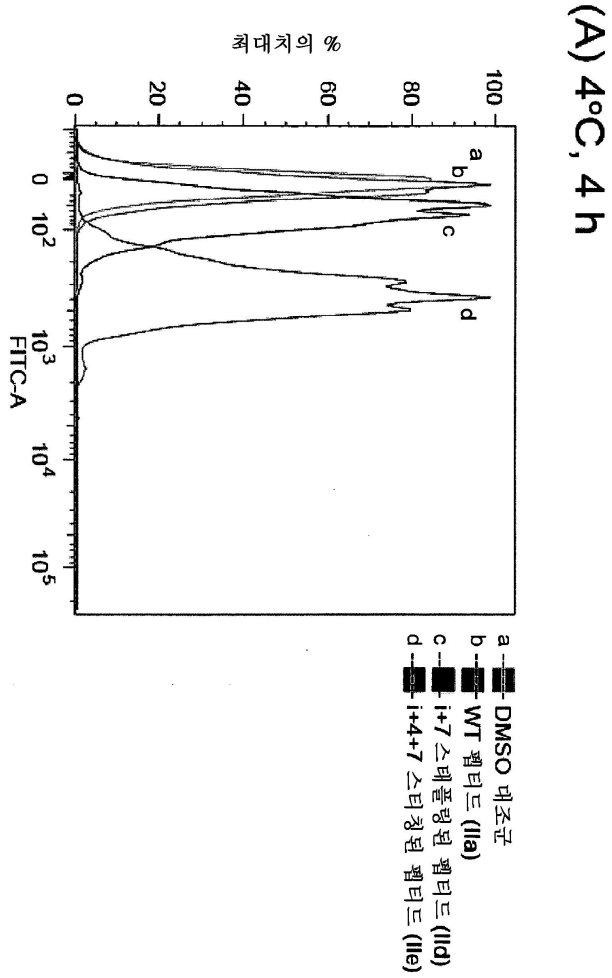
도면24b


(B) 37°C, 2 h
100
80
60
40
20
0
a
b
c
d
0
10^2
10^3
10^4
10^5
FITC-A
a DMSO 대조군
b WT 펩티드 (IIa)
c i+7 스테플링된 펩티드 (IId)
d i+4+7 스티칭된 펩티드 (IIe)

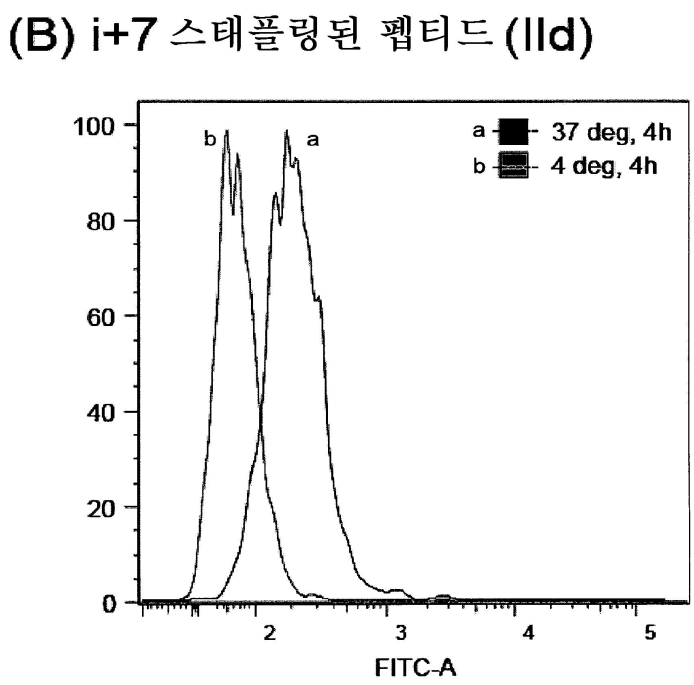
도면24c


(C) 37°C, 4 h
최대치의 %
0
20
40
60
80
100
0
10^2
10^3
10^4
10^5
FITC-A
a
b
c
d
a DMSO 대조군
b WT 펩티드 (IIa)
c i+7 스테플링된 펩티드 (IId)
d i+4+7 스티칭된 펩티드 (IIe)

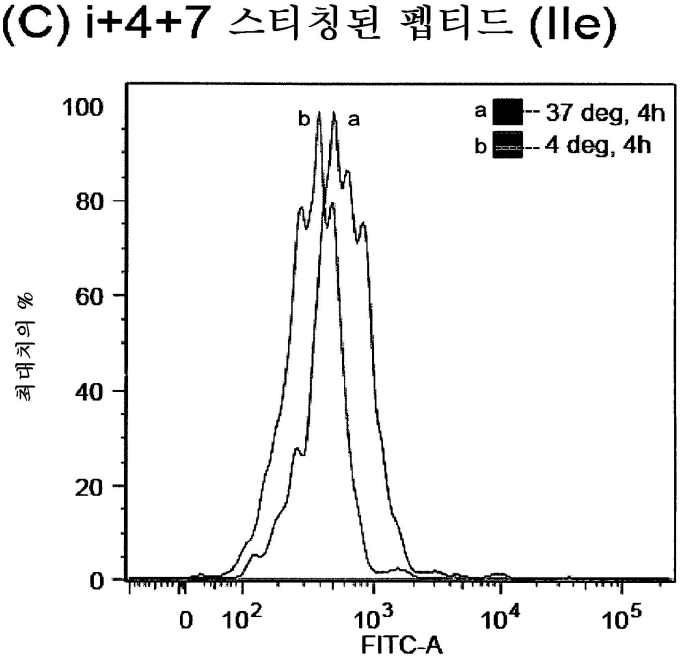
도면25a


(A) 4°C, 4 h
최대치의 %
0
20
40
60
80
100
0
10^2
10^3
10^4
10^5
FITC-A
a
b
c
d
a DMSO 대조군
b WT 펩티드 (IIa)
c i+7 스테플형된 펩티드 (IId)
d i+4+7 스티칭된 펩티드 (IIe)

도면25b



도면25c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Verdine, Gregory L

Kim, Young-Woo

<120> STITCHED POLYPEPTIDES

<130> H0824.70040WO00

<140> PCT/US 08/058575

<141> 2008-03-28

<150> US 60/908,566

<151> 2007-03-28

<160> 128

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<400> 1

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

1 5 10 15

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 2

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

1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 3

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

1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 5

Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa
1 5 10 15

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 6

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala
1 5 10 15

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 7

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

1 5 10 15

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<400> 8

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

1 5 10 15

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 9

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

1 5 10 15

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 10

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

1 5 10 15

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220

><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 11

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

1 5 10 15

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 13

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

1 5 10 15

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 14

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

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 15

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

1 5 10 15

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 17

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

1 5 10 15

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 18

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala
1 5 10 15

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<400> 21

Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Leu Ala Ala His Ala
1 5 10 15

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223>

Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<400> 22

Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa
1 5 10 15

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<400> 23

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

1 5 10 15

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 24

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

1 5 10 15

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 25

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

1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents alpha-methyl-Alanine

<400> 26

Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Ala Asp Arg Xaa

1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 27

Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Ala Asp Arg Xaa

1 5 10 15

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 28

Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Xaa Asp Arg Ala
1 5 10 15

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 29

Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Arg Arg Arg Trp Arg Glu Xaa Gln
1 5 10 15
Arg

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis
<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative
<400> 30
Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Trp Arg Arg Xaa Arg Glu Arg Gln
1 5 10 15

Arg

<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 31

Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Arg Arg Arg Trp Arg Glu Xaa Gln
1 5 10 15

Arg

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 32

Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Trp Arg Arg Xaa Arg Glu Arg Gln

1 5 10 15

Arg

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 33

Ile Leu Xaa Met Ala Val Xaa His Met Lys Ser Leu Arg Xaa Thr

1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220

><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 34

Ile Leu Arg Met Ala Val Xaa His Met Lys Xaa Leu Arg Gly Xaa

1 5 10 15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 35

Ile Leu Xaa Met Ala Val Xaa His Met Lys Ser Leu Arg Xaa Thr

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<400> 36

Ile Leu Arg Met Ala Val Xaa His Met Lys Xaa Leu Arg Gly Arg

1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 37

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

1 5 10 15

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 38

Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn

1 5 10 15

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 39

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

1 5 10 15

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 40

Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn

1 5 10 15

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 41

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

1 5 10 15

<210> 42

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 42

Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn

1 5 10 15

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 43

Xaa Asp Phe Ser Xaa Tyr Trp Lys Xaa Leu

1 5 10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 44

Xaa Asp Phe Ser Xaa Tyr Trp Lys Xaa Leu

1 5 10

<210> 45

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 45

Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
1 5 10 15

Trp Xaa Asp Xaa Ser Ile
20

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 46

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa Ser
1 5 10 15

Ile

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 47

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa

1 5 10 15

<210> 48

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 48

Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp

1 5 10 15

Trp Xaa Asp Xaa Ser Ile

20

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 49

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa Ser
1 5 10 15

Ile

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<

400> 50

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

<210> 51

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 51

Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Xaa Ile Leu Gly Leu Glu Gln
1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg
20

<210> 52

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 52

Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg
20

<210> 53

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 53

Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Xaa Val Arg Glu Arg
20

<210> 54

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 54

Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln

1 5 10 15

Gln Val Arg Xaa Arg

20

<210> 55

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 55

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln

1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg

20

<210> 56

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 56

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Gly Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg
20

<210> 57

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 57

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Xaa Val Arg Glu Arg
20

<210> 58

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 58

Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Xaa Ile Leu Gly Leu Glu Gln

1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg

20

<210> 59

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 59

Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln

1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg

20

<210> 60

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 60

Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Xaa Val Arg Glu Arg
20

<210> 61

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 61

Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Gln Val Arg Xaa Arg
20

<210> 62

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 62

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg
20

<210> 63

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 63

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Gly Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Gln Val Arg Glu Arg
20

<210> 64

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 64

Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
1 5 10 15

Xaa Val Arg Glu Arg
20

<210> 65

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 65

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Xaa Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 66

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 66

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly

1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 67

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 67

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg
20 25 30

<210> 68

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 68

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 69

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 69

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 70

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 70

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 71

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 71

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 72

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 72

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 73

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 73

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 74

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 75

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 75

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Xaa Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 76

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 76

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Xaa Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 77

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 77

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Xaa Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 78

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 78

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 79

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 79

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 80

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 80

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu

20 25

<210> 81

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 81

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 82

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 82

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 83

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 83

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 84

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<

223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 84

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 85

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 85

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 86

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 86

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 87

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 87

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 88

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 88

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu

20 25

<210> 89

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 89

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 90

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 90

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 91

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 91

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 92

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<

223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 92

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 93

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 93

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 94

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 94

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 95

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 95

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 96

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 96

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu

20 25

<210> 97

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 97

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 98

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 98

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 99

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 99

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 100

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 100

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 101

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 101

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 102

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis -linker1

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 102

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 103

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 103

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 104

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 104

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu

20 25

<210> 105

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 105

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 106

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 106

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 107

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 107

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 108

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 108

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 109

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 109

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 110

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 110

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 111

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 111

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 112

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 112

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu

1 5 10 15

Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu

20 25

<210> 113

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223

> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a
stapled derivative
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled
derivative
<400> 113
Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
1 5 10 15
Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25
<210> 114
<211> 27
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide
synthesis
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled
derivative
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a
stapled derivative
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative
<400> 114
Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15
Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 115

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 115

Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 116

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide

synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 116

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
20 25

<210> 117

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 117

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 118

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 118

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 119

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 119

Lys Ala Thr Glu Tyr Ile Gln Tyr Asn Leu Xaa Arg Lys Asn Xaa Thr
1 5 10 15

His Gln Gln Asp Ile Xaa Asp Leu
20

<210> 120

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 120

Lys Ala Thr Glu Tyr Ile Xaa Tyr Asn Leu Arg Arg Lys Asn Xaa Thr
1 5 10 15

His Gln Gln Asp Ile Xaa Asp Leu
20

<210> 121

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 121

Thr Ile Leu Lys Ala Ser Val Asp Tyr Xaa Arg Lys Leu Xaa Arg Glu
1 5 10 15

Gln Gln Arg Ala Xaa Glu Leu

20

<210> 122

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents (R)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 122

Thr Ile Leu Lys Ala Ser Xaa Asp Tyr Ile Arg Lys Leu Xaa Arg Glu

1 5 10 15

Gln Gln Arg Ala Xaa Glu Leu

20

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<400> 123

Xaa Ala Ala Ala Xaa Ala Ala Ala Xaa Ala Ala Ala Xaa
1 5 10

<210> 124

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<400> 124

Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Arg His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
1 5 10 15

Ser Xaa Asp Arg Ser Ile Trp

20

<210> 125

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<400> 125

Asn Ile Ala Arg His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Arg Ser

1 5 10 15

Ile Trp

<210> 126

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a

stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 126

Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp

1 5 10 15

Ser Xaa Asp Xaa Ser Ile

20

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221>

misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled

derivative

<400> 127

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Xaa Ser

1 5 10 15

Ile

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide synthesized by Fmoc-based solid phase peptide synthesis

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methylhept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents 2-amino-2-(pent-4-enyl)hept-6-enoic acid or a stapled derivative

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa represents Nle (Norleucine)

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa represents (S)-2-amino-2-methyldec-9-enoic acid or a stapled derivative

<400> 128

Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Xaa

1 5 10 15