(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0123295
(43) 공개일자 2021년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) *A61K 31/5365* (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01) *A61K 47/64* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C12N 9/64* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 31/5365 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7021606
(22) 출원일자(국제) 2019년12월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년07월09일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2019/053540
(87) 국제공개번호 WO 2020/120984
국제공개일자 2020년06월18일
(30) 우선권주장
1820286.1 2018년12월13일 영국(GB)
1906534.1 2019년05월09일 영국(GB)

(71) 출원인
바이사이클티엑스 리미티드
영국, 씨비22 3에이티, 캠브리지, 바브라햄 리서치 캠퍼스, 빌딩 900
(72) 발명자
첸 리우홍
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
리차즈 유안
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

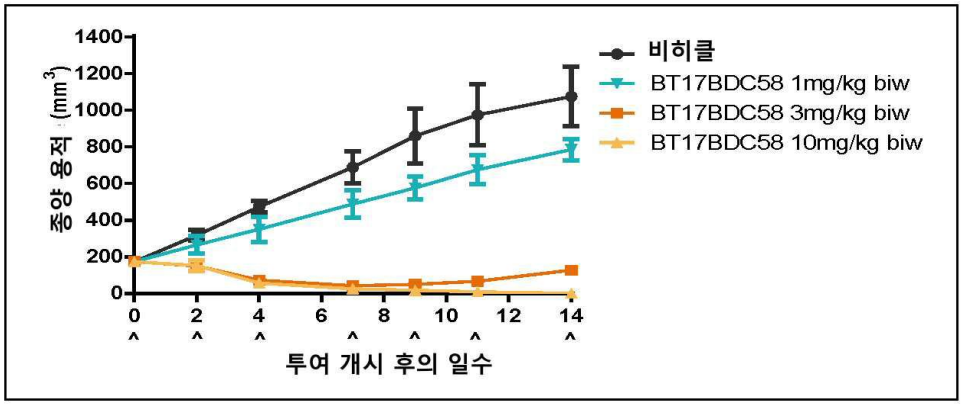
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **MT1-MMP에 특이적인 이환식 펩티드 리간드**

(57) 요 약

본 발명은, 2개 이상의 펩티드 루프가 스캐폴드에 대한 부착 지점의 사이에 위치하도록, 분자 스캐폴드에 공유 결합된 폴리펩티드에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 막 유형 1 메탈로프로테아제(MT1-MMP)의 고친화성 결합제인 펩티드를 기재한다. 본 발명은 또한, 이미징 및 표적화된 암 치료에서 유용성을 갖는 하나 이상의 효과기 및/또는 관능기에 접합된 상기 펩티드를 포함하는 약물 접합체를 기재한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 38/05 (2013.01)
A61K 47/64 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C12N 9/6491 (2013.01)
(72) 발명자
라니 라치드
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
머드 젬마
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
스테이스 캐서린
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
토이펠 다니엘
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드
워커 에드워드
영국, 캠브리지 씨비22 3에이티, 바브라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 900, 바이사이클티엑스 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 2개의 루프 서열(loop sequence)에 의해 분리된 적어도 3개의 시스테인 잔기를 포함하는 폴리펩티드, 및 적어도 2개의 폴리펩티드 루프가 분자 스캐폴드(molecular scaffold) 상에 형성되도록 폴리펩티드의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하는 분자 스캐폴드를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드로서,

상기 분자 스캐폴드가 1,1',1"-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온(TATA)임을 특징으로 하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 루프 서열이 2, 3, 5, 6, 7 또는 9개 아미노산, 예컨대, 3 또는 7개 아미노산을 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이 2개의 루프 서열인, 7개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 2개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CEESFYPECDHC (서열번호 1);

특히:

A-(서열번호 1)-A (본원에서 17-108-02로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 6개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CPDLCLDLFPNC (서열번호 2); 및

CPELCVDLYPHC (서열번호 3);

특히:

A-(서열번호 2)-A (본원에서 17-111-01로 지칭됨).

A-(서열번호 3)-A (본원에서 17-111-02로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 3개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CHPEWVSCEFHC (서열번호 4);

특히:

A-(서열번호 4)-A (본원에서 17-116-01로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 7개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CSHECALLFPKTC (서열번호 5);

CFDECQLLFPKTC (서열번호 6);

CLDECKLLFPKTC (서열번호 7);

CREECMLLFPKTC (서열번호 8);

CETECALLFPRSC (서열번호 9);

CADECRLLFPKTC (서열번호 10);

CDVECRLLFPRSC (서열번호 11);

CIDECRLLFPRSC (서열번호 12);

CVRECALLFPKTC (서열번호 13);

CV[HArg]ECALLFPKTC (서열번호 14);

CVRECALLFPRTC (서열번호 15);

CVRECALLFP[HArg]TC (서열번호 16);

CV[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 17);

CV[HArg]ECALLFPATC (서열번호 18);

CVAECALLFP[HArg]TC (서열번호 19);

CVTECQLLFPKTC (서열번호 20);

CRHECELLFPKTC (서열번호 21);

CQRECALLFPKTC (서열번호 22);

CVRECTLLFPKTC (서열번호 23);

CTI ECALLFPKTC (서열번호 24);

CARECALLFPKTC (서열번호 25);

CINECRLLFPKTC (서열번호 26);

CYTECSLLFPKTC (서열번호 27);

CHEECRLLFPKTC (서열번호 28);

CLEECKLLFPKTC (서열번호 29);

CIDECALLFPRTC (서열번호 30);

CYEECRLLFPRTC (서열번호 31);

CVRECRLLFPKTC (서열번호 32);

CHI ECALLFPKTC (서열번호 33);

CKRECMLLFPKTC (서열번호 34);

CYRECALLFPKTC (서열번호 35);

CLTECALLFPKTC (서열번호 36);

CEVECRLLFPKTC (서열번호 37);

CEAECRLLFPKTC (서열번호 38);

CVQECALLFPKTC (서열번호 39);

CIRECSLLFPKTC (서열번호 40);

CVTECALLFPKTC (서열번호 41);

CVAECKLLFPKTC (서열번호 42);

CVGECALLFPKTC (서열번호 43);

CVVECALLFPKTC (서열번호 44);

CVFECALLFPKTC (서열번호 45);

CA[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 46);

CV[HArg]ECALLFA[HArg]TC (서열번호 47);

CV[HArg]ECALLFP[HArg]Ac (서열번호 48);

CV[HArg]ECALL[1Nal]P[HArg]TC (서열번호 49);

CV[HArg]ECALL[Cha]P[HArg]TC (서열번호 50);

CV[HArg]ECALLF[Pip][HArg]TC (서열번호 51);

CV[HArg]ECALLFP[HArg]SC (서열번호 52);

CV[HArg]ECALLFP[HArg][HSer]C (서열번호 53);

CV[HArg]ECALLF[HyP][HArg]TC (서열번호 54);

CV[HArg]EC[Aib]LLFP[HArg]TC (서열번호 55);

CV[HArg]ECAL[Nle]FP[HArg]TC (서열번호 56);

CV[HArg]ECA[tBuAla]LFP[HArg]TC (서열번호 57);

CV[HArg]ECA[Nle]LFP[HArg]TC (서열번호 58);

CV[Aad2]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 59);

CP[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 60);

CV[HArg]ECALL[4FIPhe]P[HArg]TC (서열번호 61);

CV[HArg]ECAL[tBuGly]FP[HArg]TC (서열번호 62);

CV[HArg]ECAL[Cha]FP[HArg]TC (서열번호 63);

CV[HArg]ECALL[2Nal]P[HArg]TC (서열번호 64);

CV[HArg]ECALLFP[HArg][HyV]C (서열번호 65);

C [tBuGly][HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 66);

CVEECALLFP[HArg]TC (서열번호 67);

CV[HArg]ECA[Cpa]LFP[HArg]TC (서열번호 68);

CV[HArg]ECA[Cba]LFP[HArg]TC (서열번호 69);

CV[HArg]ECA[C5A]LFP[HArg]TC (서열번호 70);

CV[HArg]ECA[Cha]LFP[HArg]TC (서열번호 71);

CV[HArg]ECA[tBuGly]LFP[HArg]TC (서열번호 72);

CV[HArg]ECALLF [Cis-HyP][HArg]TC (서열번호 73);

CV[HArg]ECAL[Cpa]FP[HArg]TC (서열번호 74);

CV[HArg]ECAL[C5A]FP[HArg]TC (서열번호 75);

CV[HArg]ECA[tBuAla]LF[HyP][HArg]TC (서열번호 76);

CV[HArg]ECA[tBuAla][tBuGly]F[HyP][HArg]TC (서열번호 77); 및

C [tBuGly][HArg]ECA[tBuAla]LFP[HArg]TC (서열번호 78)

(여기서, Aad는 알파-L-아미노아디프산을 나타내고, Aib는 아미노이소부티르산을 나타내고, C5a는 베타-사이클로펜틸-L-알라닌을 나타내고, Cba는 β-사이클로부틸알라닌을 나타내고, Cha는 3-사이클로헥실-L-알라닌을 나타내고, Cpa는 베타-사이클로프로필-L-알라닌을 나타내고, 4FIPhe는 4-플루오로-L-페닐알라닌을 나타내고, HArg는 호모아르기닌을 나타내고, HyP는 하이드록시프롤린을 나타내고, HyV는 3-하이드록시-L-발린을 나타내고, HSer는 호모세린을 나타내고, 1Nal은 1-나프틸알라닌을 나타내고, 2Nal은 2-나프틸알라닌을 나타내고, Nle는 노르류신을 나타내고, Pip는 피페콜산을 나타내고, tBuAla는 t-부틸-알라닌을 나타내고, tBuGly는 t-부틸-글리신을 나타낸다);

특히:

A-(서열번호 5)-A (본원에서 17-120-00으로 지칭됨);

A-(서열번호 6)-A (본원에서 17-120-01로 지칭됨);

A-(서열번호 7)-A (본원에서 17-120-02로 지칭됨);

A-(서열번호 8)-A (본원에서 17-120-03으로 지칭됨);

A-(서열번호 9)-A (본원에서 17-120-04로 지칭됨);

A-(서열번호 10)-A (본원에서 17-120-05로 지칭됨);

A-(서열번호 11)-A (본원에서 17-120-07로 지칭됨);

A-(서열번호 12)-A (본원에서 17-120-08로 지칭됨);

APPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T01로 지칭됨);

QISP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T02로 지칭됨);

ALPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T03 및 BCY1124로 지칭됨);

Ac-ALPP-(서열번호 13) (본원에서 Ac-(17-120-09-T03) 및 BCY1125로 지칭됨);

Sar3-ALPP-(서열번호 13) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)로 지칭됨);

GPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T04로 지칭됨);

SPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T05로 지칭됨);

NPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T06으로 지칭됨);

EPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T07로 지칭됨);

HPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T08로 지칭됨);

APNP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T09로 지칭됨);

APDP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T10으로 지칭됨);

APLP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T11로 지칭됨);

APAP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T12로 지칭됨);

APHP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T13으로 지칭됨);

Sar3-ALPP-(서열번호 14) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg2로 지칭됨);

Sar3-ALPP-(서열번호 15) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03) Arg9로 지칭됨);

Sar3-ALPP-(서열번호 16) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg9로 지칭됨);

(B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로 지칭됨);

Ac-(B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 Ac-(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로 지칭됨);

ALPP-(서열번호 17) (본원에서 BCY3959로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9933으로 지칭됨);

[Ac]APP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9934로 지칭됨);

[Ac]LAP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9935로 지칭됨);

[Ac]LPA-(서열번호 17) (본원에서 BCY9936으로 지칭됨);

[Ac]-(서열번호 17) (본원에서 BCY9968로 지칭됨);

[Ac]LYP-(서열번호 17) (본원에서 BCY11147로 지칭됨);

[Ac]LPY-(서열번호 17) (본원에서 BCY11148로 지칭됨);

[Ac][dA]PP-(서열번호 17) (본원에서 BCY11165로 지칭됨);

[Ac]L[dA]P-(서열번호 17) (본원에서 BCY11166으로 지칭됨);

[Ac]LP[dA]-(서열번호 17) (본원에서 BCY11167로 지칭됨);

ALPP-(서열번호 17)-A (본원에서 BCY10288로 지칭됨).

(B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 18) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2 Ala9로 지칭됨);

(B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 19) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)Ala2HArg9)로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 19) (본원에서 BCY9938로 지칭됨);

APMP-(서열번호 20)-A (본원에서 17-120-10-T01로 지칭됨);

APSP-(서열번호 21)-A (본원에서 17-120-11-T01로 지칭됨);

AALP-(서열번호 22)-A (본원에서 17-120-12-T01로 지칭됨);

ALDP-(서열번호 23)-A (본원에서 17-120-13-T01로 지칭됨);

ADRP-(서열번호 24)-A (본원에서 17-120-14-T01로 지칭됨);

ATQP-(서열번호 25)-A (본원에서 17-120-15-T01로 지칭됨);

SPPP-(서열번호 25)-A (본원에서 17-120-15-T02로 지칭됨);

ARHP-(서열번호 26)-A (본원에서 17-120-16-T01로 지칭됨);

ALPP-(서열번호 27)-A (본원에서 17-120-17-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 28)-A (본원에서 17-120-18로 지칭됨);

A-(서열번호 29)-A (본원에서 17-120-19로 지칭됨);

A-(서열번호 30)-A (본원에서 17-120-20으로 지칭됨);

A-(서열번호 31)-A (본원에서 17-120-21로 지칭됨);

APPP-(서열번호 31)-A (본원에서 17-120-21-T01로 지칭됨);

APSP-(서열번호 32)-A (본원에서 17-120-22-T01로 지칭됨);

PLPP-(서열번호 32)-A (본원에서 17-120-22-T02로 지칭됨);

APAP-(서열번호 33)-A (본원에서 17-120-23-T01로 지칭됨);

AVEP-(서열번호 34)-A (본원에서 17-120-24-T01로 지칭됨);

AEPA-(서열번호 35)-A (본원에서 17-120-25-T01로 지칭됨);

ASPP-(서열번호 36)-A (본원에서 17-120-26-T01로 지칭됨);

AAPP-(서열번호 37)-A (본원에서 17-120-27-T01로 지칭됨);

APPP-(서열번호 38)-A (본원에서 17-120-28-T01로 지칭됨);

AVPP-(서열번호 39)-A (본원에서 17-120-29-T01로 지칭됨);

SPPP-(서열번호 40)-A (본원에서 17-120-30-T01로 지칭됨);

HLPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T01로 지칭됨);

RLPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T02로 지칭됨);

APPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T03으로 지칭됨);

MPPP-(서열번호 42)-A (본원에서 17-120-32-T01로 지칭됨);

SPPP-(서열번호 43)-A (본원에서 17-120-33-T01로 지칭됨);

APPP-(서열번호 44)-A (본원에서 17-120-34-T01로 지칭됨);

APPP-(서열번호 45)-A (본원에서 17-120-35-T01로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 46) (본원에서 BCY9937로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 47) (본원에서 BCY9943으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 48) (본원에서 BCY9945로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 49) (본원에서 BCY9946으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 50) (본원에서 BCY9949로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 51) (본원에서 BCY9951로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 52) (본원에서 BCY9952로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 53) (본원에서 BCY9953으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 54) (본원에서 BCY9954로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 55) (본원에서 BCY9955로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 56) (본원에서 BCY9957로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 57) (본원에서 BCY9959로 지칭됨);

[Ac]LYP-(서열번호 57) (본원에서 BCY12401로 지칭됨);

[Ac]EYP-(서열번호 57) (본원에서 BCY12405로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 58) (본원에서 BCY9960으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 59) (본원에서 BCY9961로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 60) (본원에서 BCY9963으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 61) (본원에서 BCY9964로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 62) (본원에서 BCY9965로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 63) (본원에서 BCY9966으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 64) (본원에서 BCY10223으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 65) (본원에서 BCY10224로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 66) (본원에서 BCY11149로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 67) (본원에서 BCY11150으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 68) (본원에서 BCY11151로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 69) (본원에서 BCY11152로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 70) (본원에서 BCY11153으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 71) (본원에서 BCY11154로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 72) (본원에서 BCY11155로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 73) (본원에서 BCY11163으로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 74) (본원에서 BCY11158로 지칭됨);

[Ac]LPP-(서열번호 75) (본원에서 BCY11160으로 지칭됨);

[Ac]LYP-(서열번호 76) (본원에서 BCY12402로 지칭됨);

[Ac]LYP-(서열번호 77) (본원에서 BCY12403으로 지칭됨); 및

[Ac]LYP-(서열번호 78) (본원에서 BCY12404로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 펩티드 리간드가, (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9)로 지칭됨)인 아미노산 서열을 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이, 2개의 루프 서열인, 7개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 3개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CSSWDKLMCHPYC (서열번호 79);

특히:

A-(서열번호 79)-A (본원에서 17-121-00으로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이, 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 9개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CPEECFYLPPHPMSC (서열번호 80);

CPQECFYLPGHSLYC (서열번호 81);

CPGECFYPPGHPLAC (서열번호 82);

CPGECFYPTNHPLYC (서열번호 83);

CPQECFYPIGHPLAC (서열번호 84);

CPEECFYPPGHKLHC (서열번호 85);

CPQECFYPPGHRLRC (서열번호 86);

CPQECFYPPGHPYHC (서열번호 87);

CPQECFYPSTHPLYC (서열번호 88);

CPGECFYPSNHRLYC (서열번호 89);

CPDECFYPPEHPLAC (서열번호 90);

CPGECFYPPGHHLSC (서열번호 91);

CPGECFYPPGHHLGC (서열번호 92);

CPEECFYPPNHPLYC (서열번호 93);

CPGECFYPPDHPLYC (서열번호 94);

CPGECFYPPGHPLYC (서열번호 95);

CPGECFYPPNHPFYC (서열번호 96);

CPGECFYPPNHPLYC (서열번호 97);

CPEECFYPPGHPLAC (서열번호 98);

CWMECFYPPGHPLAC (서열번호 99);

CFEECFYPPGHPLAC (서열번호 100);

CPGECFYPPGHPLRC (서열번호 101);

CPGECFYPPGHPREC (서열번호 102);

CPGECFYPPGHRFHC (서열번호 103); 및

CPGECFYPPGHRLYC (서열번호 104);

특히:

A-(서열번호 80)-A (본원에서 17-127-01로 지칭됨);

A-(서열번호 81)-A (본원에서 17-129-00으로 지칭됨);

SQT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T01로 지칭됨);

SMT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T02로 지칭됨);

SLV-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T03으로 지칭됨);

ISSYG-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T04로 지칭됨);

ENITT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T05로 지칭됨);

A-(서열번호 83)-A (본원에서 17-129-02로 지칭됨);

A-(서열번호 84)-A (본원에서 17-129-03으로 지칭됨);

A-(서열번호 85)-A (본원에서 17-129-04로 지칭됨);

A-(서열번호 86)-A (본원에서 17-129-05로 지칭됨);

A-(서열번호 87)-A (본원에서 17-129-06으로 지칭됨);

A-(서열번호 88)-A (본원에서 17-129-07로 지칭됨);

A-(서열번호 89)-A (본원에서 17-129-08로 지칭됨);

A-(서열번호 90)-A (본원에서 17-129-09로 지칭됨);

A-(서열번호 91)-A (본원에서 17-129-10으로 지칭됨);

A-(서열번호 92)-A (본원에서 17-129-11로 지칭됨);

L-(서열번호 93)-HA (본원에서 17-129-12-T01로 지칭됨);

T-(서열번호 94)-NA (본원에서 17-129-13-T01로 지칭됨);

Q-(서열번호 95)-NA (본원에서 17-129-14-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 95)-NVI (본원에서 17-129-14-T02로 지칭됨);

N-(서열번호 96)-NA (본원에서 17-129-15-T01로 지칭됨);

D-(서열번호 97)-RA (본원에서 17-129-16-T01로 지칭됨);

SRM-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T01로 지칭됨);

SRS-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T02로 지칭됨);

RYMTR-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T03으로 지칭됨);

REE-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T01로 지칭됨);

DNM-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T02로 지칭됨);

QES-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T03로 지칭됨);

ADY-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T04로 지칭됨);

MAN-(서열번호 100)-A (본원에서 17-129-19-T01로 지칭됨);

SQN-(서열번호 100)-A (본원에서 17-129-19-T02로 지칭됨);

A-(서열번호 101)-TVL (본원에서 17-129-20-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 102)-SWL (본원에서 17-129-21-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 103)-LTE (본원에서 17-129-22-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 104)-YSE (본원에서 17-129-23-T01로 지칭됨); 및

Ac-(서열번호 104)-YSE (본원에서 Ac(17-129-23-T01)로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 6개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CEEEFYPCGHPLYVC (서열번호 105);

CEEQFYPCTHALYTC (서열번호 106);

CVEEFYPCDHPLYSC (서열번호 107);

CEEEFYPCGHPMHPC (서열번호 108);

CDEQFYPCHHRLYSC (서열번호 109);

CEEEFYPCGHPFHPC (서열번호 110);

CLEQFYPCEHPLFSC (서열번호 111);

CVEQFYPCGHRHYIC (서열번호 112);

CEEQFYPCSHPLYTC (서열번호 113);

CEEQFYPCNHPLNVC (서열번호 114);

CEEEFYPCSHPLNPC (서열번호 115);

CEEQFYPCGHKLSPC (서열번호 116);

CPEQFYPCDHRLYIC (서열번호 117);

CQEQFYPCNHPLSPC (서열번호 118);

CDEQFYPCNHRLNTC (서열번호 119);

CEEAFYPCHHPLYRC (서열번호 120);

CDEDFYPCGHYLNQC (서열번호 121);

CEEQFYPCTHPLYVC (서열번호 122);

CPEQFYPCTHRLYQC (서열번호 123);

CEEQFYPCSHPLYRC (서열번호 124);

CAEQFYPCDHPLYRC (서열번호 125);

CAEEFYPCDHPLYRC (서열번호 126);

CEEAFYPCNHPLYTC (서열번호 127);

CAEAFYPCDHPLYVC (서열번호 128);

CEEAFYPCSHPLFIC (서열번호 129);

CEEAFYPCSHPLHPC (서열번호 130);

CEEAFYPCSHPLFVC (서열번호 131);

CEEQFYPCSHPLYSC (서열번호 132);

CEEAFYPCEHPLYMC (서열번호 133); 및

CEEQFYPCNHPLYMC (서열번호 134);

특허:

A-(서열번호 105)-A (본원에서 17-126-01로 지칭됨);

A-(서열번호 106)-A (본원에서 17-126-02로 지칭됨);

A-(서열번호 107)-A (본원에서 17-126-03으로 지칭됨);

A-(서열번호 108)-A (본원에서 17-126-06으로 지칭됨);

A-(서열번호 109)-A (본원에서 17-126-07로 지칭됨);

A-(서열번호 110)-A (본원에서 17-126-08로 지칭됨);

A-(서열번호 111)-A (본원에서 17-126-09로 지칭됨);

A-(서열번호 112)-A (본원에서 17-126-10으로 지칭됨);

A-(서열번호 113)-A (본원에서 17-126-18로 지칭됨);

A-(서열번호 114)-A (본원에서 17-126-19로 지칭됨);

A-(서열번호 115)-A (본원에서 17-126-20으로 지칭됨);

A-(서열번호 116)-A (본원에서 17-126-21로 지칭됨);

A-(서열번호 117)-A (본원에서 17-126-22로 지칭됨);

A-(서열번호 118)-A (본원에서 17-126-23으로 지칭됨);

A-(서열번호 119)-A (본원에서 17-126-24로 지칭됨);

A-(서열번호 120)-A (본원에서 17-126-25로 지칭됨);

Ac-A-(서열번호 120)-A (본원에서 Ac-(17-126-25)로 지칭됨);

A-(서열번호 121)-A (본원에서 17-126-26으로 지칭됨);

A-(서열번호 122)-A (본원에서 17-126-27로 지칭됨);

A-(서열번호 123)-A (본원에서 17-126-28로 지칭됨);

HSP-(서열번호 124)-A (본원에서 17-126-30-T01로 지칭됨);

GPH-(서열번호 125)-A (본원에서 17-126-31-T01로 지칭됨);

IHS-(서열번호 126)-A (본원에서 17-126-32-T01로 지칭됨);

WSP-(서열번호 127)-A (본원에서 17-126-33-T01로 지칭됨);

SHS-(서열번호 127)-A (본원에서 17-126-33-T02로 지칭됨);

DLH-(서열번호 128)-A (본원에서 17-126-35-T01로 지칭됨);

ANE-(서열번호 129)-A (본원에서 17-126-36-T01로 지칭됨);

AVW-(서열번호 130)-A (본원에서 17-126-37-T01로 지칭됨);

KVQ-(서열번호 131)-A (본원에서 17-126-38-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 132)-PDVA (본원에서 17-126-39-T01로 지칭됨);

A-(서열번호 133)-HQAA (본원에서 17-126-40-T01로 지칭됨); 및

A-(서열번호 134)-RENA (본원에서 17-126-41-T01로 지칭됨)을 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이, 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 5개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CLEQFYPCGDPRLC (서열번호 135); 및

CEEQFYPCGHHLLC (서열번호 136);

특히:

A-(서열번호 135)-A (본원에서 17-126-11로 지칭됨); 및

A-(서열번호 136)-A (본원에서 17-126-12로 지칭됨)를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 루프 서열이, 2개의 루프 서열인, 5개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 5개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예컨대,

CLEPDECFYPMEC (서열번호 137);

CKEPQECFYPLKC (서열번호 138); 및

CDSPEECFYPLEC (서열번호 139);

특히:

A-(서열번호 137)-A (본원에서 17-122-02로 지칭됨);

A-(서열번호 138)-A (본원에서 17-122-03으로 지칭됨); 및

A-(서열번호 139)-A (본원에서 17-122-04로 지칭됨)을 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 표 2 또는 표 3에 열거된 임의의 펩티드 리간드로부터 선택되는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 유리 산(free acid) 또는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄 염으로부터 선택되는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, MT1-MMP가 인간 MT1-MMP인, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드.

청구항 16

하나 이상의 효과기(effector) 및/또는 관능기(functional group)에 접합된, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 펩티드 리간드를 포함하는 약물 접합체(drug conjugate).

청구항 17

제16항에 있어서, 하나 이상의 세포독성제에 접합된, 약물 접합체.

청구항 18

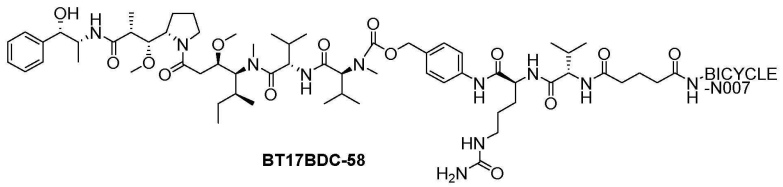
제17항에 있어서, 상기 세포독성제가 MMAE 또는 DM1로부터 선택되는, 약물 접합체.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 세포독성제가 MMAE이고, 상기 접합체가 -PABC-Cit-Val-글루타릴- 또는 -PABC-사이클로부틸-Ala-Cit-βAla-, 예컨대, -PABC-Cit-Val-글루타릴-(여기서, PABC는 p-아미노벤질카바메이트를 나타낸다)로부터 선택된 링커(linker)를 추가로 포함하는, 약물 접합체.

청구항 20

제19항에 있어서, BT17BDC58인 약물 접합체:



상기 화학식에서, BICYCLE-N007은 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로도 공지되어 있는 (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17)를 나타낸다.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 펩티드 리간드 또는 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항의 약물 접합체를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, MT1-MMP에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 예방, 억제 또는 치료에 사용하기 위한, 약물 접합체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 2개 이상의 펩티드 루프(loop)가 스캐폴드(scaffold)에 대한 부착 지점의 사이에 위치하도록, 분자 스캐폴드(molecular scaffold)에 공유 결합된 폴리펩티드에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 막 유형 1 메탈로프로테아제(MT1-MMP)의 고친화성 결합제인 펩티드를 기재한다. 본 발명은 또한, 이미징 및 표적화된 암 치료에서 유용성을 갖는 하나 이상의 효과기(effector) 및/또는 관능기(functional group)에 접합된(conjugated) 상기 펩티드를 포함하는 약물 접합체(drug conjugate)를 기재한다.

배 경 기 술

[0002] 환상 펩티드는, 고친화성 및 표적 특이성으로 단백질 표적에 결합할 수 있기 때문에, 치료제 개발을 위한 매력적인 분자 부류이다. 사실, 항균 펩티드 반코마이신, 면역억제제 사이클로스포린 또는 항암제 옥트레오타이드 등의 몇몇 환상 펩티드는 이미 임상에서 성공적으로 사용되고 있다[참조: Driggers et al. (2008), Nat Rev Drug Discov 7 (7), 608-24]. 양호한 결합 특성은, 펩티드와 표적 사이에 형성된 비교적 큰 상호작용, 및 환상

구조의 형태적 유연성의 감소로 인해 발생한다. 통상, 거대고리는 수백 평방 옹스트롬의 표면, 예를 들면, 환상 펩티드 CXCR4 길항제 CVX15(400 $Å^2$; Wu et al. (2007), Science 330, 1066-71), Arg-Gly-Asp 모티프가 인테그린 αVb3(355 $Å^2$)에 결합하는 환상 펩티드(Xiong et al. (2002), Science 296 (5565), 151-5) 또는 유로키나제 유형 플라스미노겐 활성화제에 결합하는 환상 펩티드 억제제 우파인(upain)-1(603 $Å^2$; Zhao et al. (2007), J Struct Biol 160 (1), 1-10)에 결합한다.

[0003] 이들의 환상 구조로 인해, 펩티드 거대고리는 선형 펩티드보다 덜 유연하여, 표적에 대한 결합시에 엔트로피 손실이 적어지고 결합 친화도가 높아진다. 감소된 유연성은 또한, 표적 특이적 형태를 잠그고(locking) 선형 펩티드에 비해 결합 특이성을 증가시킨다. 이 효과는, 이의 환이 개방되었을 때, 다른 MMP에 비해 이의 선택성을 상실한 매트릭스 메탈로프로테이나제 8(MMP-8)의 강력한 및 선택적 억제제에 의해 예시되었다[참조: Cherney et al. (1998), J Med Chem 41 (11), 1749-51]. 거대환화를 통해 달성된 양호한 결합 특성은, 예를 들면, 반코마이신, 니신 및 액티노마이신 등과 같이 하나 이상의 펩티드 환을 갖는 다환식 펩티드에서 더욱 현저하다.

[0004] 다른 연구팀은 이전에, 시스테인 잔기를 갖는 폴리펩티드를 합성 분자 구조에 결합시켰다[참조: Kemp and McNamara (1985), J. Org. Chem; Timmerman et al. (2005), ChemBioChem]. 멜로엔(Meloen) 및 동료들은, 트리스(브로모메틸)벤젠 및 관련 분자를 사용하여, 단백질 표면의 구조적 모방을 위한 합성 스캐폴드에 복수 펩티드 루프의 신속한 및 정량적 환화를 수행했다[참조: Timmerman et al. (2005), ChemBioChem]. 예를 들면, 트리스(브로모메틸)벤젠 등의 분자 골격에 시스테인 함유 폴리펩티드를 연결함으로써 생성되는 후보 약물 화합물을 제조하는 방법은 WO 제2004/077062호 및 WO 제2006/078161호에 개시되어 있다. 분자 스캐폴드의 추가의 적합한 예는 문헌[참조: Heinis et al (2014) Angewandte Chemie, International Edition 53 (6) 1602-1606]에 기재된 비-방향족 스캐폴드를 포함한다.

[0005] 파지 디스플레이-기반 조합 접근법은 관심 표적에 대한 이환식 펩티드의 거대 라이브러리를 생성 및 스크리닝하기 위해 개발되어 왔다[참조: Heinis et al. (2009), Nat Chem Biol 5 (7), 502-7 and WO 2009/098450]. 간략하게, 3개의 시스테인 잔기 및 6개의 랜덤 아미노산의 2개 영역 (Cys-$(Xaa)_6$-Cys-$(Xaa)_6$-시스테인)을 포함하는 선형 펩티드의 조합 라이브러리를 파지 상에 표시하고, 시스테인 측쇄를 소분자 스캐폴드에 공유 결합시켜 환화시켰다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 적어도 2개의 루프 서열에 의해 분리된 적어도 3개의 시스테인 잔기를 포함하는 폴리펩티드, 및 적어도 2개의 폴리펩티드 루프가 분자 스캐폴드 상에 형성되도록 폴리펩티드의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하는 분자 스캐폴드를 포함하는, MT1-MMP에 특이적인 펩티드 리간드로서, 상기 분자 스캐폴드가 1,1',1"-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온(TATA)임을 특징으로 하는, 펩티드 리간드가 제공된다.

[0007] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 하나 이상의 효과기 및/또는 관능기에 접합된 본원에 정의된 펩티드 리간드를 포함하는 약물 접합체가 제공된다.

[0008] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 본원에 정의된 바와 같은 펩티드 리간드 또는 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0009] 본 발명의 추가 양태에 따르면, MT1-MMP에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 예방, 억제 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 펩티드 리간드 또는 약물 접합체가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1: HT1080 이종이식편을 갖는 암컷 BALB/c 누드 마우스에 BT17BDC58을 투여한 후의 체중 변화 및 종양 용적 추적. 데이터 포인트는 그룹 평균 체중을 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 한 가지 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2, 3, 5, 6, 7 또는 9개의 아미노산을 포함한다. 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 3개 또는 7개의 아미노산을 포함한다.

[0012] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 7개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 2개의 아

미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면,

[0013] CEESFYPECDHC (서열번호 1);

[0014] 특히:

[0015] A-(서열번호 1)-A (본원에서 17-108-02로 지칭됨)를 포함한다.

[0016] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 6개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면,

[0017] CPDLCLDLFPNC (서열번호 2); 및

[0018] CPELCVDLYPHC (서열번호 3);

[0019] 특히:

[0020] A-(서열번호 2)-A (본원에서 17-111-01로 지칭됨).

[0021] A-(서열번호 3)-A (본원에서 17-111-02로 지칭됨)를 포함한다.

[0022] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 3개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면,

[0023] CHPEWVSCEFHC (서열번호 4);

[0024] 특히:

[0025] A-(서열번호 4)-A (본원에서 17-116-01로 지칭됨)를 포함한다.

[0026] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 7개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면,

[0027] CSHECALLFPKTC (서열번호 5);

[0028] CFDECQLLFPKTC (서열번호 6);

[0029] CLDECKLLFPKTC (서열번호 7);

[0030] CREECMLLFPKTC (서열번호 8);

[0031] CETECALLFPRSC (서열번호 9);

[0032] CADECRLLFPKTC (서열번호 10);

[0033] CDVECRLLFPRSC (서열번호 11);

[0034] CIDECRLLFPRSC (서열번호 12);

[0035] CVRECALLFPKTC (서열번호 13);

[0036] CV[HArg]ECALLFPKTC (서열번호 14);

[0037] CVRECALLFPRTC (서열번호 15);

[0038] CVRECALLFP[HArg]TC (서열번호 16);

[0039] CV[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 17);

[0040] CV[HArg]ECALLFPATC (서열번호 18);

[0041] CVAECALLFP[HArg]TC (서열번호 19);

[0042] CVTECQLLFPKTC (서열번호 20);

[0043] CRHECELLFPKTC (서열번호 21);

[0044] CQRECALLFPKTC (서열번호 22);

[0045] CVRECTLLFPKTC (서열번호 23);

[0046] CTI ECALLFPKTC (서열번호 24);

[0047] CARECALLFPKTC (서열번호 25);

[0048] CINECRLLFPKTC (서열번호 26);

[0049] CYTECSLLFPKTC (서열번호 27);

[0050] CHEECRLLFPKTC (서열번호 28);

[0051] CLEECKLLFPKTC (서열번호 29);

[0052] CIDECALLFPRTC (서열번호 30);

[0053] CYEECRLLFPRTC (서열번호 31);

[0054] CVRECRLLFPKTC (서열번호 32);

[0055] CHI ECALLFPKTC (서열번호 33);

[0056] CKRECMLLFPKTC (서열번호 34);

[0057] CYRECALLFPKTC (서열번호 35);

[0058] CLTECALLFPKTC (서열번호 36);

[0059] CEVECRLLFPKTC (서열번호 37);

[0060] CEAECRLLFPKTC (서열번호 38);

[0061] CVQECALLFPKTC (서열번호 39);

[0062] CIRECSLLFPKTC (서열번호 40);

[0063] CVTECALLFPKTC (서열번호 41);

[0064] CVAECKLLFPKTC (서열번호 42);

[0065] CVGECALLFPKTC (서열번호 43);

[0066] CVVECALLFPKTC (서열번호 44);

[0067] CVFECALLFPKTC (서열번호 45);

[0068] CA[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 46);

[0069] CV[HArg]ECALLFA[HArg]TC (서열번호 47);

[0070] CV[HArg]ECALLFP[HArg]AC (서열번호 48);

[0071] CV[HArg]ECALL[1Nal]P[HArg]TC (서열번호 49);

[0072] CV[HArg]ECALL[Cha]P[HArg]TC (서열번호 50);

[0073] CV[HArg]ECALLF[Pip][HArg]TC (서열번호 51);

[0074] CV[HArg]ECALLFP[HArg]SC (서열번호 52);

[0075] CV[HArg]ECALLFP[HArg][HSer]C (서열번호 53);

[0076] CV[HArg]ECALLF[HyP][HArg]TC (서열번호 54);

[0077] CV[HArg]EC[Aib]LLFP[HArg]TC (서열번호 55);

[0078] CV[HArg]ECAL[Nle]FP[HArg]TC (서열번호 56);

[0079] CV[HArg]ECA[tBuAla]LFP[HArg]TC (서열번호 57);

[0080] CV[HArg]ECA[Nle]LFP[HArg]TC (서열번호 58);

[0081] CV[Aad2]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 59);

[0082] CP[HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 60);

[0083] CV[HArg]ECALL[4FIPhe]P[HArg]TC (서열번호 61);

[0084] CV[HArg]ECAL[tBuGly]FP[HArg]TC (서열번호 62);

[0085] CV[HArg]ECAL[Cha]FP[HArg]TC (서열번호 63);

[0086] CV[HArg]ECALL[2Nal]P[HArg]TC (서열번호 64);

[0087] CV[HArg]ECALLFP[HArg][HyV]C (서열번호 65);

[0088] C [tBuGly][HArg]ECALLFP[HArg]TC (서열번호 66);

[0089] CVEECALLFP[HArg]TC (서열번호 67);

[0090] CV[HArg]ECA[Cpa]LFP[HArg]TC (서열번호 68);

[0091] CV[HArg]ECA[Cba]LFP[HArg]TC (서열번호 69);

[0092] CV[HArg]ECA[C5A]LFP[HArg]TC (서열번호 70);

[0093] CV[HArg]ECA[Cha]LFP[HArg]TC (서열번호 71);

[0094] CV[HArg]ECA[tBuGly]LFP[HArg]TC (서열번호 72);

[0095] CV[HArg]ECALLF [Cis-HyP][HArg]TC (서열번호 73);

[0096] CV[HArg]ECAL[Cpa]FP[HArg]TC (서열번호 74);

[0097] CV[HArg]ECAL[C5A]FP[HArg]TC (서열번호 75);

[0098] CV[HArg]ECA[tBuAla]LF[HyP][HArg]TC (서열번호 76);

[0099] CV[HArg]ECA[tBuAla][tBuGly]F[HyP][HArg]TC (서열번호 77); 및

[0100] C [tBuGly][HArg]ECA[tBuAla]LFP[HArg]TC (서열번호 78)

[0101] (여기서, Aad는 알파-L-아미노아디프산을 나타내고, Aib는 아미노이소부티르산을 나타내고, C5a는 베타-사이클로펜틸-L-알라닌을 나타내고, Cba는 β-사이클로부틸알라닌을 나타내고, Cha는 3-사이클로헥실-L-알라닌을 나타내고, Cpa는 베타-사이클로프로필-L-알라닌을 나타내고, 4FIPhe는 4-플루오로-L-페닐알라닌을 나타내고, HArg는 호모아르기닌을 나타내고, HyP는 하이드록시프롤린을 나타내고, HyV는 3-하이드록시-L-발린을 나타내고, HSer는 호모세린을 나타내고, 1Nal은 1-나프틸알라닌을 나타내고, 2Nal은 2-나프틸알라닌을 나타내고, Nle는 노르류신을 나타내고, Pip는 피페콜산을 나타내고, tBuAla는 t-부틸-알라닌을 나타내고, tBuGly는 t-부틸-글리신을 나타낸다);

[0102] 특히:

[0103] A-(서열번호 5)-A (본원에서 17-120-00으로 지칭됨);

[0104] A-(서열번호 6)-A (본원에서 17-120-01로 지칭됨);

[0105] A-(서열번호 7)-A (본원에서 17-120-02로 지칭됨);

[0106] A-(서열번호 8)-A (본원에서 17-120-03으로 지칭됨);

[0107] A-(서열번호 9)-A (본원에서 17-120-04로 지칭됨);

[0108] A-(서열번호 10)-A (본원에서 17-120-05로 지칭됨);

[0109] A-(서열번호 11)-A (본원에서 17-120-07로 지칭됨);

[0110] A-(서열번호 12)-A (본원에서 17-120-08로 지칭됨);

[0111] APPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T01로 지칭됨);

[0112] QISP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T02로 지칭됨);

[0113] ALPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T03 및 BCY1124로 지칭됨);

[0114] Ac-ALPP-(서열번호 13) (본원에서 Ac-(17-120-09-T03) 및 BCY1125로 지칭됨);

[0115] Sar3-ALPP-(서열번호 13) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)로 지칭됨);

[0116] GPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T04로 지칭됨);

[0117] SPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T05로 지칭됨);

[0118] NPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T06으로 지칭됨);

[0119] EPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T07로 지칭됨);

[0120] HPPP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T08로 지칭됨);

[0121] APNP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T09로 지칭됨);

[0122] APDP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T10으로 지칭됨);

[0123] APLP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T11로 지칭됨);

[0124] APAP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T12로 지칭됨);

[0125] APHP-(서열번호 13)-A (본원에서 17-120-09-T13으로 지칭됨);

[0126] Sar3-ALPP-(서열번호 14) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg2로 지칭됨);

[0127] Sar3-ALPP-(서열번호 15) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03) Arg9로 지칭됨);

[0128] Sar3-ALPP-(서열번호 16) (본원에서 Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg9로 지칭됨);

[0129] (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로 지칭됨);

[0130] Ac-(B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 Ac-(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로 지칭됨);

[0131] ALPP-(서열번호 17) (본원에서 BCY3959로 지칭됨);

[0132] [Ac]LPP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9933으로 지칭됨);

[0133] [Ac]APP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9934로 지칭됨);

[0134] [Ac]LAP-(서열번호 17) (본원에서 BCY9935로 지칭됨);

[0135] [Ac]LPA-(서열번호 17) (본원에서 BCY9936으로 지칭됨);

[0136] [Ac]-(서열번호 17) (본원에서 BCY9968로 지칭됨);

[0137] [Ac]LYP-(서열번호 17) (본원에서 BCY11147로 지칭됨);

[0138] [Ac]LPY-(서열번호 17) (본원에서 BCY11148로 지칭됨);

[0139] [Ac][dA]PP-(서열번호 17) (본원에서 BCY11165로 지칭됨);

[0140] [Ac]L[dA]P-(서열번호 17) (본원에서 BCY11166으로 지칭됨);

[0141] [Ac]LP[dA]-(서열번호 17) (본원에서 BCY11167로 지칭됨);

[0142] ALPP-(서열번호 17)-A (본원에서 BCY10288로 지칭됨).

[0143] (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 18) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2 Ala9로 지칭됨);

[0144] (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 19) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)Ala2HArg9)로 지칭됨);

[0145] [Ac]LPP-(서열번호 19) (본원에서 BCY9938로 지칭됨);

[0146] APMP-(서열번호 20)-A (본원에서 17-120-10-T01로 지칭됨);

[0147] APSP-(서열번호 21)-A (본원에서 17-120-11-T01로 지칭됨);

[0148] AALP-(서열번호 22)-A (본원에서 17-120-12-T01로 지칭됨);

[0149] ALDP-(서열번호 23)-A (본원에서 17-120-13-T01로 지칭됨);

[0150] ADRP-(서열번호 24)-A (본원에서 17-120-14-T01로 지칭됨);

[0151] ATQP-(서열번호 25)-A (본원에서 17-120-15-T01로 지칭됨);

[0152] SPPP-(서열번호 25)-A (본원에서 17-120-15-T02로 지칭됨);

[0153] ARHP-(서열번호 26)-A (본원에서 17-120-16-T01로 지칭됨);

[0154] ALPP-(서열번호 27)-A (본원에서 17-120-17-T01로 지칭됨);

[0155] A-(서열번호 28)-A (본원에서 17-120-18로 지칭됨);

[0156] A-(서열번호 29)-A (본원에서 17-120-19로 지칭됨);

[0157] A-(서열번호 30)-A (본원에서 17-120-20으로 지칭됨);

[0158] A-(서열번호 31)-A (본원에서 17-120-21로 지칭됨);

[0159] APPP-(서열번호 31)-A (본원에서 17-120-21-T01로 지칭됨);

[0160] APSP-(서열번호 32)-A (본원에서 17-120-22-T01로 지칭됨);

[0161] PLPP-(서열번호 32)-A (본원에서 17-120-22-T02로 지칭됨);

[0162] APAP-(서열번호 33)-A (본원에서 17-120-23-T01로 지칭됨);

[0163] AVEP-(서열번호 34)-A (본원에서 17-120-24-T01로 지칭됨);

[0164] AEPA-(서열번호 35)-A (본원에서 17-120-25-T01로 지칭됨);

[0165] ASPP-(서열번호 36)-A (본원에서 17-120-26-T01로 지칭됨);

[0166] AAPP-(서열번호 37)-A (본원에서 17-120-27-T01로 지칭됨);

[0167] APPP-(서열번호 38)-A (본원에서 17-120-28-T01로 지칭됨);

[0168] AVPP-(서열번호 39)-A (본원에서 17-120-29-T01로 지칭됨);

[0169] SPPP-(서열번호 40)-A (본원에서 17-120-30-T01로 지칭됨);

[0170] HLPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T01로 지칭됨);

[0171] RLPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T02로 지칭됨);

[0172] APPP-(서열번호 41)-A (본원에서 17-120-31-T03으로 지칭됨);

[0173] MPPP-(서열번호 42)-A (본원에서 17-120-32-T01로 지칭됨);

[0174] SPPP-(서열번호 43)-A (본원에서 17-120-33-T01로 지칭됨);

[0175] APPP-(서열번호 44)-A (본원에서 17-120-34-T01로 지칭됨);

[0176] APPP-(서열번호 45)-A (본원에서 17-120-35-T01로 지칭됨);

[0177] [Ac]LPP-(서열번호 46) (본원에서 BCY9937로 지칭됨);

[0178] [Ac]LPP-(서열번호 47) (본원에서 BCY9943으로 지칭됨);

[0179] [Ac]LPP-(서열번호 48) (본원에서 BCY9945로 지칭됨);

[0180] [Ac]LPP-(서열번호 49) (본원에서 BCY9946으로 지칭됨);

[0181] [Ac]LPP-(서열번호 50) (본원에서 BCY9949로 지칭됨);

[0182] [Ac]LPP-(서열번호 51) (본원에서 BCY9951로 지칭됨);

[0183] [Ac]LPP-(서열번호 52) (본원에서 BCY9952로 지칭됨);

[0184] [Ac]LPP-(서열번호 53) (본원에서 BCY9953으로 지칭됨);

[0185] [Ac]LPP-(서열번호 54) (본원에서 BCY9954로 지칭됨);

[0186] [Ac]LPP-(서열번호 55) (본원에서 BCY9955로 지칭됨);

[0187] [Ac]LPP-(서열번호 56) (본원에서 BCY9957로 지칭됨);

[0188] [Ac]LPP-(서열번호 57) (본원에서 BCY9959로 지칭됨);

[0189] [Ac]LYP-(서열번호 57) (본원에서 BCY12401로 지칭됨);

[0190] [Ac]EYP-(서열번호 57) (본원에서 BCY12405로 지칭됨);

[0191] [Ac]LPP-(서열번호 58) (본원에서 BCY9960으로 지칭됨);

[0192] [Ac]LPP-(서열번호 59) (본원에서 BCY9961로 지칭됨);

[0193] [Ac]LPP-(서열번호 60) (본원에서 BCY9963으로 지칭됨);

[0194] [Ac]LPP-(서열번호 61) (본원에서 BCY9964로 지칭됨);

[0195] [Ac]LPP-(서열번호 62) (본원에서 BCY9965로 지칭됨);

[0196] [Ac]LPP-(서열번호 63) (본원에서 BCY9966으로 지칭됨);

[0197] [Ac]LPP-(서열번호 64) (본원에서 BCY10223으로 지칭됨);

[0198] [Ac]LPP-(서열번호 65) (본원에서 BCY10224로 지칭됨);

[0199] [Ac]LPP-(서열번호 66) (본원에서 BCY11149로 지칭됨);

[0200] [Ac]LPP-(서열번호 67) (본원에서 BCY11150으로 지칭됨);

[0201] [Ac]LPP-(서열번호 68) (본원에서 BCY11151로 지칭됨);

[0202] [Ac]LPP-(서열번호 69) (본원에서 BCY11152로 지칭됨);

[0203] [Ac]LPP-(서열번호 70) (본원에서 BCY11153으로 지칭됨);

[0204] [Ac]LPP-(서열번호 71) (본원에서 BCY11154로 지칭됨);

[0205] [Ac]LPP-(서열번호 72) (본원에서 BCY11155로 지칭됨);

[0206] [Ac]LPP-(서열번호 73) (본원에서 BCY11163으로 지칭됨);

[0207] [Ac]LPP-(서열번호 74) (본원에서 BCY11158로 지칭됨);

[0208] [Ac]LPP-(서열번호 75) (본원에서 BCY11160으로 지칭됨);

[0209] [Ac]LYP-(서열번호 76) (본원에서 BCY12402로 지칭됨);

[0210] [Ac]LYP-(서열번호 77) (본원에서 BCY12403으로 지칭됨); 및

[0211] [Ac]LYP-(서열번호 78) (본원에서 BCY12404로 지칭됨)를 포함한다.

[0212] 추가 실시형태에서, 펩티드 리간드는 (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17) (본원에서 (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9)로 지칭됨)인 아미노산 서열을 포함한다.

[0213] 이 펩티드 리간드(BT17BDC58)를 함유하는 이환식 펩티드 약물 접합체가 용량 의존적 항-종양 활성을 생성했다는 데이터가 도 1 및 표 4 및 5에 제시되어 있다.

[0214] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 7개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 3개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면:

[0215] CSSWDKLMCHPYC (서열번호 79);

[0216] 특히:

[0217] A-(서열번호 79)-A (본원에서 17-121-00으로 지칭됨)를 포함한다.

[0218] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 3개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 9개의 아

미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면:

[0219] CPEECFYLPPHPMSC (서열번호 80);

[0220] CPQECFYLPGHSLYC (서열번호 81);

[0221] CPGECFYPPGHPLAC (서열번호 82);

[0222] CPGECFYPTNHPLYC (서열번호 83);

[0223] CPQECFYPIGHPLAC (서열번호 84);

[0224] CPEECFYPPGHKLHC (서열번호 85);

[0225] CPQECFYPPGHRLRC (서열번호 86);

[0226] CPQECFYPPGHPYHC (서열번호 87);

[0227] CPQECFYPSTHPLYC (서열번호 88);

[0228] CPGECFYPSNHRLYC (서열번호 89);

[0229] CPDECFYPPEHPLAC (서열번호 90);

[0230] CPGECFYPPGHHLSC (서열번호 91);

[0231] CPGECFYPPGHHLGC (서열번호 92);

[0232] CPEECFYPPNHPLYC (서열번호 93);

[0233] CPGECFYPPDHPLYC (서열번호 94);

[0234] CPGECFYPPGHPLYC (서열번호 95);

[0235] CPGECFYPPNHPFYC (서열번호 96);

[0236] CPGECFYPPNHPLYC (서열번호 97);

[0237] CPEECFYPPGHPLAC (서열번호 98);

[0238] CWMECFYPPGHPLAC (서열번호 99);

[0239] CFEECFYPPGHPLAC (서열번호 100);

[0240] CPGECFYPPGHPLRC (서열번호 101);

[0241] CPGECFYPPGHPREC (서열번호 102);

[0242] CPGECFYPPGHRFHC (서열번호 103); 및

[0243] CPGECFYPPGHRLYC (서열번호 104);

[0244] 특히:

[0245] A-(서열번호 80)-A (본원에서 17-127-01로 지칭됨);

[0246] A-(서열번호 81)-A (본원에서 17-129-00으로 지칭됨);

[0247] SQT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T01로 지칭됨);

[0248] SMT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T02로 지칭됨);

[0249] SLV-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T03으로 지칭됨);

[0250] ISSYG-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T04로 지칭됨);

[0251] ENITT-(서열번호 82)-A (본원에서 17-129-01-T05로 지칭됨);

[0252] A-(서열번호 83)-A (본원에서 17-129-02로 지칭됨);

[0253] A-(서열번호 84)-A (본원에서 17-129-03으로 지칭됨);

[0254] A-(서열번호 85)-A (본원에서 17-129-04로 지칭됨);

[0255] A-(서열번호 86)-A (본원에서 17-129-05로 지칭됨);

[0256] A-(서열번호 87)-A (본원에서 17-129-06으로 지칭됨);

[0257] A-(서열번호 88)-A (본원에서 17-129-07로 지칭됨);

[0258] A-(서열번호 89)-A (본원에서 17-129-08로 지칭됨);

[0259] A-(서열번호 90)-A (본원에서 17-129-09로 지칭됨);

[0260] A-(서열번호 91)-A (본원에서 17-129-10으로 지칭됨);

[0261] A-(서열번호 92)-A (본원에서 17-129-11로 지칭됨);

[0262] L-(서열번호 93)-HA (본원에서 17-129-12-T01로 지칭됨);

[0263] T-(서열번호 94)-NA (본원에서 17-129-13-T01로 지칭됨);

[0264] Q-(서열번호 95)-NA (본원에서 17-129-14-T01로 지칭됨);

[0265] A-(서열번호 95)-NVI (본원에서 17-129-14-T02로 지칭됨);

[0266] N-(서열번호 96)-NA (본원에서 17-129-15-T01로 지칭됨);

[0267] D-(서열번호 97)-RA (본원에서 17-129-16-T01로 지칭됨);

[0268] SRM-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T01로 지칭됨);

[0269] SRS-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T02로 지칭됨);

[0270] RYMTR-(서열번호 98)-A (본원에서 17-129-17-T03으로 지칭됨);

[0271] REE-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T01로 지칭됨);

[0272] DNM-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T02로 지칭됨);

[0273] QES-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T03로 지칭됨);

[0274] ADY-(서열번호 99)-A (본원에서 17-129-18-T04로 지칭됨);

[0275] MAN-(서열번호 100)-A (본원에서 17-129-19-T01로 지칭됨);

[0276] SQN-(서열번호 100)-A (본원에서 17-129-19-T02로 지칭됨);

[0277] A-(서열번호 101)-TVL (본원에서 17-129-20-T01로 지칭됨);

[0278] A-(서열번호 102)-SWL (본원에서 17-129-21-T01로 지칭됨);

[0279] A-(서열번호 103)-LTE (본원에서 17-129-22-T01로 지칭됨);

[0280] A-(서열번호 104)-YSE (본원에서 17-129-23-T01로 지칭됨); 및

[0281] Ac-(서열번호 104)-YSE (본원에서 Ac(17-129-23-T01)로 지칭됨)를 포함한다.

[0282] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 6개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면,

[0283] CEEEFYPCGHPLYVC (서열번호 105);

[0284] CEEQFYPCTHALYTC (서열번호 106);

[0285] CVEEFYPCDHPLYSC (서열번호 107);

[0286] CEEEFYPCGHPMHPC (서열번호 108);

[0287] CDEQFYPCHHRLYSC (서열번호 109);

[0288] CEEEFYPCGHPFHPC (서열번호 110);

[0289] CLEQFYPCEHPLFSC (서열번호 111);

[0290] CVEQFYPCGHRHYIC (서열번호 112);

[0291] CEEQFYPCSHPLYTC (서열번호 113);

[0292] CEEQFYPCNHPLNVC (서열번호 114);

[0293] CEEEFYPCSHPLNPC (서열번호 115);

[0294] CEEQFYPCGHKLSPC (서열번호 116);

[0295] CPEQFYPCDHRLYIC (서열번호 117);

[0296] CQEQFYPCNHPLSPC (서열번호 118);

[0297] CDEQFYPCNHRLNTC (서열번호 119);

[0298] CEEAFYPCHHPLYRC (서열번호 120);

[0299] CDEDFYPCGHYLNQC (서열번호 121);

[0300] CEEQFYPCTHPLYVC (서열번호 122);

[0301] CPEQFYPCTHRLYQC (서열번호 123);

[0302] CEEQFYPCSHPLYRC (서열번호 124);

[0303] CAEQFYPCDHPLYRC (서열번호 125);

[0304] CAEEFYPCDHPLYRC (서열번호 126);

[0305] CEEAFYPCNHPLYTC (서열번호 127);

[0306] CAEAFYPCDHPLYVC (서열번호 128);

[0307] CEEAFYPCSHPLFIC (서열번호 129);

[0308] CEEAFYPCSHPLHPC (서열번호 130);

[0309] CEEAFYPCSHPLFVC (서열번호 131);

[0310] CEEQFYPCSHPLYSC (서열번호 132);

[0311] CEEAFYPCEHPLYMC (서열번호 133); 및

[0312] CEEQFYPCNHPLYMC (서열번호 134);

[0313] 특히:

[0314] A-(서열번호 105)-A (본원에서 17-126-01로 지칭됨);

[0315] A-(서열번호 106)-A (본원에서 17-126-02로 지칭됨);

[0316] A-(서열번호 107)-A (본원에서 17-126-03으로 지칭됨);

[0317] A-(서열번호 108)-A (본원에서 17-126-06으로 지칭됨);

[0318] A-(서열번호 109)-A (본원에서 17-126-07로 지칭됨);

[0319] A-(서열번호 110)-A (본원에서 17-126-08로 지칭됨);

[0320] A-(서열번호 111)-A (본원에서 17-126-09로 지칭됨);

[0321] A-(서열번호 112)-A (본원에서 17-126-10으로 지칭됨);

[0322] A-(서열번호 113)-A (본원에서 17-126-18로 지칭됨);

[0323] A-(서열번호 114)-A (본원에서 17-126-19로 지칭됨);

[0324] A-(서열번호 115)-A (본원에서 17-126-20으로 지칭됨);

[0325] A-(서열번호 116)-A (본원에서 17-126-21로 지칭됨);

[0326] A-(서열번호 117)-A (본원에서 17-126-22로 지칭됨);

[0327] A-(서열번호 118)-A (본원에서 17-126-23으로 지칭됨);

[0328] A-(서열번호 119)-A (본원에서 17-126-24로 지칭됨);

[0329] A-(서열번호 120)-A (본원에서 17-126-25로 지칭됨);

[0330] Ac-A-(서열번호 120)-A (본원에서 Ac-(17-126-25)로 지칭됨);

[0331] A-(서열번호 121)-A (본원에서 17-126-26으로 지칭됨);

[0332] A-(서열번호 122)-A (본원에서 17-126-27로 지칭됨);

[0333] A-(서열번호 123)-A (본원에서 17-126-28로 지칭됨);

[0334] HSP-(서열번호 124)-A (본원에서 17-126-30-T01로 지칭됨);

[0335] GPH-(서열번호 125)-A (본원에서 17-126-31-T01로 지칭됨);

[0336] IHS-(서열번호 126)-A (본원에서 17-126-32-T01로 지칭됨);

[0337] WSP-(서열번호 127)-A (본원에서 17-126-33-T01로 지칭됨);

[0338] SHS-(서열번호 127)-A (본원에서 17-126-33-T02로 지칭됨);

[0339] DLH-(서열번호 128)-A (본원에서 17-126-35-T01로 지칭됨);

[0340] ANE-(서열번호 129)-A (본원에서 17-126-36-T01로 지칭됨);

[0341] AVW-(서열번호 130)-A (본원에서 17-126-37-T01로 지칭됨);

[0342] KVQ-(서열번호 131)-A (본원에서 17-126-38-T01로 지칭됨);

[0343] A-(서열번호 132)-PDVA (본원에서 17-126-39-T01로 지칭됨);

[0344] A-(서열번호 133)-HQAA (본원에서 17-126-40-T01로 지칭됨); 및

[0345] A-(서열번호 134)-RENA (본원에서 17-126-41-T01로 지칭됨)을 포함한다.

[0346] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 6개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 5개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면:

[0347] CLEQFYPCGDPRLC (서열번호 135); 및

[0348] CEEQFYPCGHHLLC (서열번호 136);

[0349] 특히:

[0350] A-(서열번호 135)-A (본원에서 17-126-11로 지칭됨); 및

[0351] A-(서열번호 136)-A (본원에서 17-126-12로 지칭됨)를 포함한다.

[0352] 추가 실시형태에서, 상기 루프 서열은 2개의 루프 서열인, 5개의 아미노산으로 이루어진 제1 루프 및 5개의 아미노산으로 이루어진 제2 루프에 의해 분리된 3개의 시스테인 잔기, 예를 들면:

[0353] CLEPDECFYPMEC (서열번호 137);

[0354] CKEPQECFYPLKC (서열번호 138); 및

[0355] CDSPEECFYPLEC (서열번호 139);

[0356] 특히:

[0357] A-(서열번호 137)-A (본원에서 17-122-02로 지칭됨);

[0358] A-(서열번호 138)-A (본원에서 17-122-03으로 지칭됨); 및

[0359] A-(서열번호 139)-A (본원에서 17-122-04로 지칭됨)을 포함한다.

[0360] 한 가지 실시형태에서, 펩티드 리간드는 표 2 또는 표 3에 열거된 임의의 펩티드 리간드로부터 선택된다.

[0361] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 펩티드 화학, 세포 배양 및 파지 디스플레이, 핵산 화학 및 생화학 분야 등과 같은 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 표준 기술은 분자 생물학, 유전학적 및 생화학적 방법에 사용되고[참조: Sam brook et ai, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology (1999) 4th ed., John Wiley & Sons, Inc.], 이는 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0362] ***명명법***

[0363] 번호매김(numbering)

[0364] 본 발명의 펩티드 리간드 내의 아미노산 잔기 위치를 언급하는 경우, 시스테인 잔기(C_i, C_{ii} 및 C_{iii})는 불변하기 때문에 번호매김에서 생략되고, 따라서 본 발명의 펩티드 리간드 내의 아미노산 잔기의 번호매김은 다음과 같이 지칭된다:

[0365] C_i-E_1-E_2-S_3-F_4-Y_5-P_6-E_7-C_{ii}-D_8-H_9-C_{iii} (서열번호 1).

[0366] 이 설명의 목적을 위해, 모든 이환식 펩티드는 1,1',1"-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로판-1-온(TATA)으로 환화되고 삼치환된(tri-substituted) 구조를 생성하는 것으로 가정된다. TATA를 사용한 환화는 C_i, C_{ii} 및 C_{iii}에서 발생한다. TATA는 분자 스캐폴드를 함유하는 αβ 불포화 카보닐의 예이다[참조: Angewandte Chemie, International Edition (2014), 53 (6), 1602-1606].

[0367] 분자 형식

[0368] 이환 코어 서열에 대한 N- 또는 C-말단 연장은, 하이픈으로 분리된 서열의 좌측 또는 우측에 추가된다. 예를 들면, N-말단 βAla-Sar10-Ala 테일은 다음과 같이 표시된다:

[0369] βAla-Sar10-A-(서열번호 X).

[0370] 역 펩티드 서열

[0371] 문헌[참조: Nair et al (2003) J Immunol 170 (3), 1362-1373]의 개시에 비추어, 본원에 개시된 펩티드 서열은 레트로-인버소(retro-inverso) 형태에서도 유용성을 발견할 것으로 예상된다. 예를 들면, 서열이 역전되고(즉, N-말단이 C-말단으로 되고, 그 반대의 경우도 동일), 이들의 입체화학도 마찬가지로 역전된다(즉, D-아미노산이 L-아미노산으로 되고, 그 반대의 경우도 동일).

[0372] ***펩티드 리간드***

[0373] 본원에서 언급되는 펩티드 리간드는, 분자 스캐폴드에 공유 결합된 펩티드를 지칭한다. 일반적으로, 이러한 펩티드는, 펩티드가 스캐폴드에 결합되는 경우에 루프를 형성하기 때문에, 스캐폴드에 공유 결합을 형성할 수 있는 2개 이상의 반응성 그룹(즉, 시스테인 잔기), 및 루프 서열로서 지칭되는 상기 반응성 그룹 사이에 포함되는 서열을 포함한다. 이 경우에, 펩티드는 적어도 3개의 시스테인 잔기(본원에서 C_i, C_{ii} 및 C_{iii}으로 지칭됨)를 포함하고, 스캐폴드에 적어도 2개의 루프를 형성한다.

[0374] ***펩티드 리간드의 이점***

[0375] 본 발명의 특정 이환식 펩티드는 주사, 흡입, 비강, 안구, 경구 또는 국소 투여에 적합한 약물 유사 분자로 간주될 수 있는 다수의 유리한 특성을 갖는다. 이러한 유리한 특성은 다음을 포함한다:

[0376] - 종 교차-반응성. 특정 리간드는 상이한 세균 종으로부터의 PBP 사이에서 교차 반응성을 나타내고, 따라서 복수 종의 세균으로 인한 감염증을 치료할 수 있다. 다른 리간드는 특정 세균 종의 PBP에 대해 과도하게 특이적일 수 있고, 이는 환자의 유익한 세균총에 대한 부수적 손상 없이 감염증을 치료하는데 유리할 수 있다;

[0377] - 프로테아제 안정성. 이환식 펩티드 리간드는 이상적으로는 혈장 프로테아제, 상피("막-고정된") 프로테아제, 위 및 장 프로테아제, 폐 표면 프로테아제, 세포내 프로테아제 등에 대한 안정성을 입증해야 한다. 이환식 리

드 후보가 동물 모델에서 개발되고 인간에게도 확신을 갖고서 투여될 수 있도록, 프로테아제 안정성은 상이한 종들 사이에서 유지되어야 한다;

[0378] - 바람직한 용해도 프로파일. 이것은, 하전된 및 친수성 대 소수성 잔기의 비율, 및 분자내/분자간 H-결합의 함수이며, 이는 제형화 및 흡수의 목적에 중요하다;

[0379] - 순환에서 최적의 혈장 반감기. 임상 징후 및 치료 섭생에 따라, 급성 질환 관리 환경에서 단기간의 노출을 위한 이환식 펩티드를 개발하거나, 순환 중의 유지력이 강화된 이환식 펩티드를 개발할 필요가 있고, 따라서 보다 만성적 질환 상태의 관리에 최적이다. 바람직한 혈장 반감기를 유도하는 기타 요인은 약제의 지속적 노출로 인해 부수하는 독성에 대하여 최대 치료 효율을 위한 지속적 노출의 필요성이다; 및

[0380] - 선택성. 본 발명의 특정 펩티드 리간드는 MT1-MMP에 대한 선택성을 나타내지만, MMP-1, MMP-2, MMP-15 및 MMP-16 등의 MMP 이소형과 교차-반응하지 않는다.

[0381] ***약제학적으로 허용되는 염***

[0382] 염 형태는 본 발명의 범위 내에 있고, 펩티드 리간드에 대한 언급은 상기 리간드의 염 형태를 포함하는 것은 인식될 것이다.

[0383] 본 발명의 염은 염기성 또는 산성 모이어티(moiety)를 포함하는 모화합물(parent compound)로부터 문헌[참조: Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법 등의 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산(free acid) 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘 다의 혼합물에서 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

[0384] 산 부가 염(일염 또는 이염)은 무기 및 유기 모두의 매우 다양한 산으로 형성될 수 있다. 산 부가 염의 예로는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예: L-아스코르브), L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클라믹, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루코산, 글루쿠론산(예: D-글루쿠론산), 글루탐산(예: L-글루타민산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 할로겐화 수소산(예: 브롬화수소, 염산, 수산화), 이세티온산, 락트산(예: (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산), 피로글루타민산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산 및 발레르산, 게다가 아실화된 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산으로 형성된 일염 또는 이염을 포함한다.

[0385] 한 가지 특정 염 그룹은 아세트산, 염산, 요오드화수소, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 석신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 황산, 메탄설폰산(메실레이트), 에탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 발레르산, 프로파노산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어진다. 한 가지 특정 염은 염산 염이다. 또 다른 특정 염은 아세테이트 염이다.

[0386] 화합물이 음이온성이거나 음이온성일 수 있는 관능기(예를 들면, -COOH는 $-COO^-$일 수 있음)를 갖는 경우, 유기 또는 무기 염기와 함께 염이 형성되어 적합한 양이온을 생성할 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 Li^+, Na^+ 및 K^+ 등의 알칼리 금속 이온, Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 등의 알칼리 토금속 양이온 및 Al^{3+} 또는 Zn^+ 등의 기타 양이온을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온(예: NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+)을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 프로필아민, 디사이클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민, 게다가 라이신 및 아르기닌 등의 아미노산으로부터 유래된 것들이다. 일반적인 4급 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$이다.

[0387] 본 발명의 펩티드가 아민 관능기를 함유하는 경우, 이들은, 예를 들면, 당업자에게 공지된 방법에 따라 알킬화제와의 반응에 의해 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 4급 암모늄 화합물은 본 발명의 펩티드의 범위 내에 있다.

[0388] ***변형된 유도체***

[0389] 본원에 정의된 펩티드 리간드의 변형된 유도체는 본 발명의 범위 내에 있는 것이 이해될 것이다. 이러한 적합한 변형된 유도체의 예는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 변형을 포함한다: N-말단 및/또는 C-말단 변형; 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 비-천연 아미노산 잔기로 대체(예: 하나 이상의 극성 아미노산 잔기를 하나 이상의 이소스테릭 또는 등전자 아미노산으로 대체, 하나 이상의 비극성 아미노산 잔기를 다른 비-천연 이소스테릭 또는 등전자 아미노산으로 대체); 스페이서 그룹(spacer group)의 부가; 하나 이상의 산화 감수성 아미노산 잔기를 하나 이상의 내산화성 아미노산 잔기로 대체; 하나 이상의 아미노산 잔기를 알라닌으로 대체, 하나 이상의 L-아미노산 잔기를 하나 이상의 D-아미노산 잔기로 대체; 이환식 펩티드 리간드 내에서 하나 이상의 아미드 결합의 N-알킬화; 하나 이상의 펩티드 결합을 대리 결합으로 대체; 펩티드 골격의 길이의 변형; 하나 이상의 아미노산 잔기의 α-탄소 상의 수소를 또 다른 화학 그룹으로 대체, 시스테인, 라이신, 글루타메이트/아스파르테이트 및 티로신 등의 아미노산을 적절한 아민, 티올, 카복실산 및 페놀 반응성 시약으로 변형시켜, 상기 아미노산을 관능화하는 것; 및 관능화에 적합한 직교 반응성(orthogonal reactivity)을 도입(introduction)하는 아미노산, 예를 들면, 각각 알킨 또는 아지드-함유 모이어티에 의한 관능화를 가능하게 하는 아지드 또는 알킬-그룹 함유 아미노산의 도입 또는 대체.

[0390] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 N-말단 및/또는 C-말단 변형을 포함한다. 추가 실시형태에서, 변형된 유도체는 적합한 아미노-반응성 화학을 사용하는 N-말단 변형 및/또는 적합한 카복시-반응성 화학을 사용하는 C-말단 변형을 포함한다. 추가 실시형태에서, 상기 N-말단 또는 C-말단 변형은 세포독성제, 방사능 킬레이터 또는 발색단을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 효과기 그룹의 첨가를 포함한다.

[0391] 추가 실시형태에서, 변형된 유도체는 N-말단 변형을 포함한다. 추가 실시형태에서, N-말단 변형은 N-말단 아세틸 그룹을 포함한다. 이 실시형태에서, N-말단 시스테인 그룹(본원에서 C_i로 지칭되는 그룹)은 펩티드 합성 동안 아세트산 무수물 또는 다른 적절한 시약으로 캡핑되어 N-말단 아세틸화되는 분자를 유도한다. 이 실시형태는 아미노펩티다제에 대한 잠재적 인식 지점을 제거하는 이점을 제공하고, 이환식 펩티드의 분해의 가능성을 회피한다.

[0392] 대안적 실시형태에서, N-말단 변형은 효과기 그룹의 접합 및 이의 표적에 대한 이환식 펩티드의 효능 유지를 용이하게 하는 분자 스페이서 그룹의 부가를 포함한다.

[0393] 추가 실시형태에서, 변형된 유도체는 C-말단 변형을 포함한다. 추가 실시형태에서, C-말단 변형은 아미드 그룹을 포함한다. 이 실시형태에서, C-말단 시스테인 그룹(본원에서 C_{iii}으로 지칭되는 그룹)은 펩티드 합성 동안 아미드로서 합성되어 C-말단 아미드화된 분자를 유도한다. 이 실시형태는 카복시펩티다제에 대한 잠재적 인식 지점을 제거하는 이점을 제공하고, 이환식 펩티드의 단백질 분해의 가능성을 감소시킨다.

[0394] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 비-천연 아미노산 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 이 실시형태에서, 분해성 프로테아제에 의해 인식되지 않거나 표적 효능에 어떠한 악영향도 미치지 않는 이소스테릭/등전자 측쇄를 갖는 비-천연 아미노산이 선택될 수 있다.

[0395] 대안적으로, 제한된 아미노산 측쇄를 갖는 비-천연 아미노산이 사용될 수 있고, 그 결과, 인접 펩티드 결합의 단백질 가수분해는 구조적으로 및 입체적으로 방해된다. 특히, 이들은 프롤린 유사체, 벌키한 측쇄, C_{iii}-이치환된 유도체(예를 들면, 아미노이소부티르산, Aib) 및 사이클로 아미노산에 관한 것이고, 단순한 유도체는 아미노-사이클로프로필카복실산이다.

[0396] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 스페이서 그룹의 부가를 포함한다. 추가 실시형태에서, 변형된 유도체는 N-말단 시스테인(C_i) 및/또는 C-말단 시스테인(C_{iii})에 스페이서 그룹의 부가를 포함한다.

[0397] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 하나 이상의 산화 감수성 아미노산 잔기를 하나 이상의 내산화성 아미노산 잔기로 대체하는 것을 포함한다.

[0398] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 하나 이상의 하전된 아미노산 잔기를 하나 이상의 소수성 아미노산 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 대안적 실시형태에서, 변형된 유도체는 하나 이상의 소수성 아미노산 잔기를 하나 이상의 하전된 아미노산 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 하전된 아미노산 잔기와 소수성 아미노산 잔기의 정확한 균형은 이환식 펩티드 리간드의 중요한 특성이다. 예를 들면, 소수성 아미노산 잔기는 혈장 단백질 결합의 정도, 및 따라서 혈장에서 유리 이용가능한 분획의 농도에 영향을 미치는 반면, 하전된 아미노산 잔기(특

히 아르기닌)는 펩티드와 세포 표면의 인지질 막과의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다. 이들 2개를 조합하면, 펩티드 약물의 반감기, 분포 용적 및 노출량에 영향을 미칠 수 있고, 임상 종점에 따라 조정할 수 있다. 추가로, 정확한 조합 및 하전된 아미노산 잔기 대 소수성 아미노산 잔기의 수는 주사 부위의 자극을 감소시킬 수 있다(펩티드 약물이 피하로 투여된 경우).

[0399] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 하나 이상의 L-아미노산 잔기를 하나 이상의 D-아미노산 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 이 실시형태는 입체 장애 및 β-턴 형태를 안정화하는 D-아미노산의 경향에 의해 단백질분해 안정성을 증가시키는 것으로 여겨진다[참조: Tugyi et al (2005) PNAS, 102 (2), 413-418].

[0400] 한 가지 실시형태에서, 변형된 유도체는 임의의 아미노산 잔기의 제거 및 알라닌으로의 치환을 포함한다. 이 실시형태는 잠재적 단백질분해 공격 부위(들)를 제거하는 이점을 제공한다.

[0401] 상기 언급된 각각의 변형은 펩티드의 효능 또는 안정성을 의도적으로 개선하는 역할을 한다는 점에 유의해야 한다. 변형을 기반으로 한 추가 효능 개선은 하기 메카니즘을 통해 달성할 수 있다:

[0402] - 소수성 효과를 이용하고, 보다 낮은 오프 비율을 유도하는 소수성 모이어티를 혼입(incorporating)하여 보다 높은 친화성을 달성하는 것;

[0403] - 장거리 이온 상호작용을 이용하는 하전된 그룹을 혼입하여, 보다 빠른 온 레이트(on rate)와 보다 높은 친화성을 유도하는 것[참조: 예를 들면, Schreiber et al, Rapid, electrostatically assisted association of protein (1996), Nature Struct. Biol. 3, 427-31); 및

[0404] - 예를 들면, 표적 결합시에 엔트로피 손실이 최소화되도록 아미노산의 측쇄를 정확하게 구속(constraining)하고, 표적 결합시에 엔트로피 손실이 최소화되도록 골격의 비틀림 각도를 구속하고, 동일한 이유로 분자에서 추가 환화를 도입함으로써 펩티드에 추가 구속을 혼입하는 것.

[0405] (검토를 위해, 문헌[Gentilucci et al, Curr. Pharmaceutical Design, (2010), 16, 3185-203, and Nestor et al, Curr. Medicinal Chem (2009), 16, 4399-418]을 참조한다).

[0406] ***동위원소 변이***

[0407] 본 발명은, 본 발명의 모든 약제학적으로 허용되는 (방사성) 동위원소 표지된 펩티드 리간드(여기서, 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와는 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다), 및 본 발명의 펩티드 리간드(여기서, 관련 (방사성) 동위원소를 보유할 수 있는 금속 킬레이트 그룹이 부착되어 있다("효과기"라고 함), 및 본 발명의 펩티드 리간드(여기서, 특정 관능기는 관련 (방사성) 동위원소 또는 동위원소 표지된 관능기로 공유 대체된다)를 포함한다.

[0408] 본 발명의 펩티드 리간드에 포함시키기 위한 적합한 동위원소의 예는, ^{2}H (D) 및 ^{3}H (T) 등의 수소, ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C 등의 탄소, ^{36}Cl 등의 염소, ^{18}F 등의 불소, ^{123}I, ^{125}I 및 ^{131}I 등의 요오드, ^{13}N 및 ^{15}N 등의 질소, ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O 등의 산소, ^{32}P 등의 인, ^{35}S 등의 황, ^{64}Cu 등의 구리, ^{67}Ga 또는 ^{68}Ga 등의 갈륨, ^{90}Y 등의 이트륨 및 ^{177}Lu 등의 루테튬 및 ^{213}Bi 등의 비스무트의 동위원소이다.

[0409] 본 발명의 특정 동위원소 표지된 펩티드 리간드, 예를 들면, 방사성 동위원소를 포함하는 것은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 본 발명의 펩티드 리간드는 표지된 화합물과 다른 분자, 펩티드, 단백질, 효소 또는 수용체 사이의 복합체의 형성을 검출하거나 동정하는데 사용될 수 있다는 점에서 귀중한 진단 특성을 추가로 가질 수 있다. 검출 또는 동정 방법은 방사성 동위원소, 효소, 형광 물질, 발광 물질(예: 루미놀, 루미놀 유도체, 루시페린, 에쿼린 및 루시퍼라제) 등의 표지 물질로 표지된 화합물을 사용할 수 있다. 방사성 동위원소 삼중 수소, 즉 ^{3}H (T) 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는, 이들의 혼입의 용이성 및 용이한 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0410] 중수소, 즉 ^{2}H (D) 등의 보다 무거운 동위원소에 의한 치환은, 보다 큰 대사 안정성, 예를 들면, 생체내 반감기의 증가 또는 투여 요구량의 감소로부터 발생하는 특정한 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0411] ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N 등의 양전자 방출 동위원소로의 치환은 표적 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영

(PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0412] 본 발명의 펩티드 리간드의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래 기술에 의해 제조될 수 있거나, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0413] ***효과기 및 관능기***

[0414] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 하나 이상의 효과기 및/또는 관능기에 접합된 본원에 정의된 펩티드 리간드를 포함하는 약물 접합체가 제공된다.

[0415] 효과기 및/또는 관능기는, 예를 들면, 폴리펩티드의 N 및/또는 C 말단, 폴리펩티드 내의 아미노산, 또는 분자 스캐폴드에 부착될 수 있다.

[0416] 적절한 효과기 그룹은 항체 및 이의 일부 또는 단편을 포함한다. 예를 들면, 효과기 그룹은, 하나 이상의 불변 영역 도메인에 추가하여, 항체 경쇄 불변 영역(CL), 항체 CH1 중쇄 도메인, 항체 CH2 중쇄 도메인, 항체 CH3 중쇄 도메인, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 효과기 그룹은 또한, 항체의 힌지 영역(이러한 영역은 통상 IgG 분자의 CH1 및 CH2 도메인 사이에서 발견됨)을 포함할 수 있다.

[0417] 본 발명의 이러한 양태의 추가 실시형태에서, 본 발명에 따른 효과기 그룹은 IgG 분자의 Fc 영역이다. 유리하게는, 본 발명에 따른 펩티드 리간드-효과기 그룹은 1일 이상, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상 또는 7일 이상의 tβ 반감기를 갖는 펩티드 리간드 Fc 융합체를 포함하거나 이들로 이루어진다. 가장 유리하게는, 본 발명에 따른 펩티드 리간드는 1일 이상의 tβ 반감기를 갖는 펩티드 리간드 Fc 융합체를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0418] 관능기는 일반적으로 결합 그룹, 약물, 다른 실체의 부착을 위한 반응성 그룹, 거대고리 펩티드의 세포로의 흡수를 보조하는 관능기 등을 포함한다.

[0419] 세포 내로 침투하는 펩티드의 능력은 펩티드가 세포내 표적에 대해 효과가 있도록 할 것이다. 세포에 침투할 수 있는 능력을 갖는 펩티드가 접근할 수 있는 표적에는 전사 인자, 티로신 키나제 등의 세포내 신호전달 분자, 및 아폽토시스 경로에 관여하는 분자가 포함된다. 세포의 침투를 가능하게 하는 관능기에는 펩티드 또는 분자 스캐폴드에 부가된 펩티드 또는 화학 그룹이 포함된다. 예를 들면, 문헌[참조: Chen and Harrison, Biochemical Society Transactions (2007) Volume 35, part 4, p821; Gupta et al. Advanced Drug Discovery Reviews (2004) Volume 57 9637]에 기재된 바와 같이, VP22, HIV-Tat, 드로소필라(Drosophila)의 호메오박스 단백질(Antennapedia)에서 유래된 것 등의 펩티드. 원형질막을 통한 전위에서 효율적인 것으로 밝혀진 짧은 펩티드의 예로는 드로소필라 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질로부터의 16개 아미노산 침투 펩티드[참조: Derossi et al (1994) J Biol. Chem. Volume 269 p10444], 18개 아미노산 "모델 양친매성 펩티드"[참조: Oehlke et al (1998) Biochim Biophys Acts Volume 1414 p127] 및 HIV TAT 단백질의 아르기닌 풍부 영역이 포함된다. 비-펩티드 접근법에는, 생체 분자에 용이하게 부착될 수 있는 소분자 모방체 또는 SMOC의 사용이 포함된다[참조: Okuyama et al (2007) Nature Methods Volume 4 p153]. 구아니디늄 그룹을 분자에 부가하는 다른 화학적 전략도 세포 침투를 증강시킨다[참조: Elson-Scwab et al (2007) J Biol Chem Volume 282 p13585]. 스테로이드 등의 저분자량 분자를 분자 스캐폴드에 부가하여 세포로의 흡수를 증강시킬 수 있다.

[0420] 펩티드 리간드에 부착될 수 있는 관능기의 한 가지 부류는 항체 및 이의 결합 단편, 예를 들면, Fab, Fv 또는 단일 도메인 단편을 포함한다. 특히, 생체내에서 펩티드 리간드의 반감기를 증가시킬 수 있는 단백질에 결합하는 항체를 사용할 수 있다.

[0421] 한 가지 실시형태에서, 본 발명에 따른 펩티드 리간드-효과기 그룹은 12시간 이상, 24시간 이상, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상, 8일 이상, 9일 이상, 10일 이상, 11일 이상, 12일 이상, 13일 이상, 14일 이상, 15일 이상 또는 20일 이상으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 tβ 반감기를 갖는다. 유리하게는, 본 발명에 따른 펩티드 리간드-효과기 그룹 또는 조성물은 12 내지 60시간 범위의 tβ 반감기를 가질 것이다. 추가 실시형태에서, 이는 1일 이상의 tβ 반감기를 가질 것이다. 여전히 추가 실시형태에서, 이는 12 내지 26시간 범위일 것이다.

[0422] 본 발명의 한 가지 특정 실시형태에서, 관능기는, 의료 관련의 금속 방사성 동위 원소를 착화하는데 적합한 금속 킬레이터로부터 선택된다.

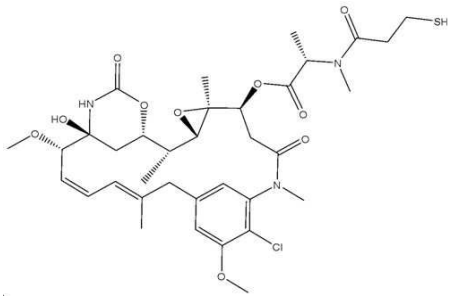
[0423] 가능한 효과기 그룹은 또한 효소, 예를 들면, 효소/프로드러그 요법에 사용하기 위한 카복시펩티다제 G2를 포함

하며, 여기서 펩티드 리간드는 ADEPT에서 항체를 대체한다.

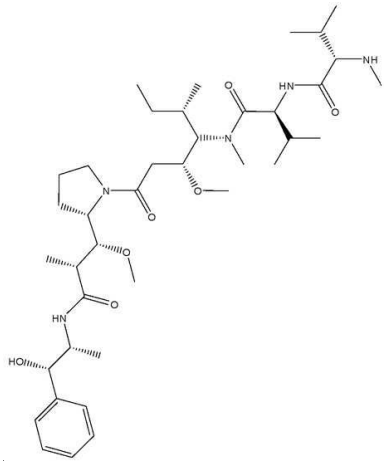
[0424] 본 발명의 한 가지 특정 실시형태에서, 관능기는 암 치료를 위한 세포독성제 등의 약물로부터 선택된다. 적합한 예는, 시스플라틴 및 카보플라틴, 게다가 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드 등의 알킬화제; 퓨린 유사체 아자티오프린 및 머캅토퓨린 또는 피리미딘 유사체를 포함하는 항-대사산물; 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및 빈데신 등의 빈카알칼로이드를 포함하는 식물 알칼로이드 및 테르페노이드; 포도필로톡신 및 이의 유도체 에토포사이드 및 테니포사이드; 본래 탁솔로 공지된 파클리탁셀을 포함한 탁산; 캄프토테신을 포함한 토포이소머라제 억제제; 이리노테칸 및 토포테칸, 및 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 및 테니포시드를 포함하는 II형 억제제를 포함한다. 추가의 약제에는 면역억제제 닥티노마이신(신장 이식에 사용됨), 독소루비신, 에피루비신, 블레오마이신, 칼리케아마이신 등을 포함하는 항종양 항생물질이 포함될 수 있다.

[0425] 본 발명의 또 다른 특정 실시형태에서, 세포독성제는 메이탄시노이드(예: DM1) 또는 모노메틸 아우리스타틴(예: MMAE)으로부터 선택된다.

[0426] DM1은 메이탄신의 티올-함유 유도체이고 하기 구조를 갖는 세포독성제이다:

[0427] 

[0428] 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)는 합성 항종양제이고 하기 구조를 갖는다:

[0429] 

[0430] 본 발명의 또 다른 추가의 특정 실시형태에서, 세포독성제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)로부터 선택된다. 데이터는, MMAE를 함유하는 독소에 접합된 펩티드 리간드의 효과를 나타내는 도 1 및 표 4 및 5에 제시되어 있다.

[0431] 한 가지 실시형태에서, 세포독성제는 디설파이드 결합 또는 프로테아제 감수성 결합 등의 절단가능한 결합에 의해 이환식 펩티드에 연결된다. 추가 실시형태에서, 디설파이드 결합에 인접한 그룹은, 디설파이드 결합의 방해를 조절하도록 변형되고, 이에 의해 세포독성제의 절단 및 수반되는 방출 속도를 조절한다.

[0432] 공개된 연구는 디설파이드 결합의 양쪽에 입체 장애를 도입함으로써 환원에 대한 디설파이드 결합의 감수성을 변경할 수 있는 가능성을 확립했다[참조: Kellogg et al (2011) Bioconjugate Chemistry, 22, 717]. 입체 장애의 정도가 클수록, 세포내 글루타티온 및 또한 세포외 (전신) 환원제에 의한 환원 속도가 감소되고, 결과적으로 세포 내외 둘 모두에서 독소가 방출되기 쉬워진다. 따라서, 순환에서 디설파이드의 안정성(독소의 바람직하지 않은 부작용을 최소화함) 대 세포내 환경(치료 효과를 극대화함)에서의 효율적 방출에서 최적의 선택은 디설파이드 결합의 양쪽에서 장애 정도를 신중하게 선택함으로써 달성될 수 있다.

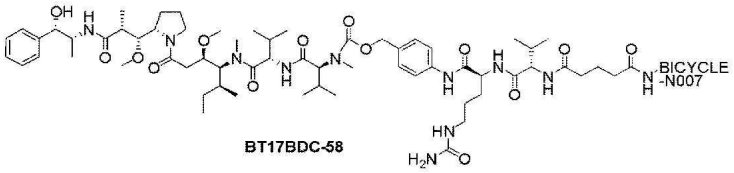
[0433] 디설파이드 결합의 양쪽에 대한 장애는 분자 구조의 표적 실체(여기서는 이환식 펩티드) 또는 독소 측에 하나 이상의 메틸 그룹을 도입함으로써 조절된다.

[0434] 한 가지 실시형태에서, 세포독성제 및 링커(linker)는 WO 제2016/067035호에 기재된 것들의 임의의 조합으로부터 선택된다(세포독성제 및 이의 링커는 참조에 의해 본원에 도입됨).

[0435] 한 가지 실시형태에서, 상기 세포독성제와 상기 이환식 펩티드 사이의 링커는 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 적합한 링커로서 적합한 아미노산 잔기의 예는 Ala, Cit, Lys, Trp 및 Val을 포함한다.

[0436] 한 가지 실시형태에서, 세포독성제는 MMAE로부터 선택되고, 상기 약물 접합체는 -PABC-Cit-Val-글루타릴- 또는 -PABC-사이클로부틸-Ala-Cit-βAla-로부터 선택되는 링커를 추가로 포함하며, 여기서 PABC는 p-아미노벤질카바메이트를 나타낸다. 사이클로부틸 함유 링커에 대한 상세한 내용은 문헌[참조: Wei et al (2018) J. Med. Chem. 61, 989-1000]에서 발견할 수 있다. 추가 실시형태에서, 세포독성제는 MMAE로부터 선택되고, 링커는 -PABC-Cit-Val-글루타릴-이다.

[0437] 한 가지 실시형태에서, 세포독성제는 MMAE이고, 이환식 펩티드는 (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17)로부터 선택되고, 링커는 -PABC-Cit-Val-글루타릴-로부터 선택된다. 이 BDC는 본원에서 BT17BDC58로서 공지되어 있고, 도식적으로 다음과 같이 표시된다:



BT17BDC-58

[0438]

[0439] (여기서, BICYCLE-N007은 (B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17)를 나타내고, (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로도 공지되어 있음).

[0440] 데이터는 도 1 및 표 4 및 5에 제시되어 있고, 용량 의존적 항종양 활성을 나타낸다.

[0441] ***합성***

[0442] 본 발명의 펩티드는 표준 기술에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이어서 시험관내에서 분자 스캐폴드와 반응할 수 있다. 이를 수행하는 경우, 표준 화학을 사용할 수 있다. 이를 통해, 추가 하류(downstream) 실험 또는 검증을 위해 가용성 물질의 신속한 대규모 제조가 가능해진다. 이러한 방법은 문헌[참조: Timmerman et al (supra)]에 개시된 것과 같은 종래의 화학을 사용하여 달성할 수 있다.

[0443] 따라서, 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같이 선택된 폴리펩티드의 제조에 관한 것이고, 여기서 제조는 하기에 설명되는 임의의 추가 단계를 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 이러한 단계는 화학적 합성에 의해 제조된 최종 생성물 폴리펩티드에 대해 실행된다.

[0444] 펩티드는 또한, 예를 들면, 다른 루프를 혼입하도록 연장될 수 있고, 따라서 다중 특이성을 도입할 수 있다.

[0445] 펩티드를 연장하기 위해, 표준 고체상 또는 액상 화학을 사용하여, 직교 보호된 라이신(및 유사체)을 사용하여, 이의 N-말단 또는 C-말단에서 또는 루프 내에서 화학적으로 단순히 연장할 수 있다. 표준(생체) 접합된 기술을 사용하여 활성화 또는 활성화 가능한 N- 또는 C-말단을 도입할 수 있다. 대안적으로, 첨가는, 예를 들면, 문헌[참조: Dawson et al. 1994. Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation. Science 266: 776-779]에 기재된 바와 같이 단편 축합 또는 천연 화학적 결찰에 의해 또는, 예를 들면, 문헌[참조: Chang et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1994 Dec 20; 91 (26): 12544-8 or in Hikari et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volume 18, Issue 22, 15 November 2008, Pages 6000-6003]에 기재된 바와 같이 서브틸리가제를 사용하여 효소에 의해 이루어질 수 있다.

[0446] 또는, 펩티드는 디설파이드 결합을 통한 추가 접합에 의해 연장되거나 변형될 수 있다. 이것은, 세포의 환원 환경 내에서 제1 및 제2 펩티드를 서로 분리되도록 하는 추가 이점을 갖는다. 이 경우, 분자 스캐폴드(예: TATA)는, 3개의 시스테인 그룹과 반응하기 위해, 최초의 펩티드의 화학적 합성 중에 추가될 수 있고; 추가 시스테인 또는 티올을 최초의 펩티드의 N 또는 C-말단에 부가하여, 이 시스테인 또는 티올이 제2 펩티드의 유리 시스테인 또는 티올과만 반응하고 디설파이드 결합된 이환식 펩티드-펩티드 접합체를 형성하도록 한다.

[0447] 유사한 기술은, 2개의 이환식 및 이중특이적 거대고리의 합성/커플링에 동일하게 적용되어 잠재적으로 사중특이적 분자를 생성한다.

[0448] 더욱이, 다른 관능기 또는 효과기 그룹의 첨가는, N- 또는 C-말단에서 또는 측쇄를 통해, 적절한 화학을 사용하여, 동일한 방식으로 달성할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 커플링은 어느 하나의 실체의 활동도 차단하지 않는 방식으로 실행된다.

[0449] ***약제학적 조성물***

[0450] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 본원에 정의된 펩티드 리간드를, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0451] 일반적으로, 본 펩티드 리간드는, 약리학적으로 적절한 부형제 또는 담체와 함께 정제된 형태로 이용될 것이다. 전형적으로, 이러한 부형제 또는 담체는 생리식염수 및/또는 완충 매질을 포함하는 수성 또는 알콜성/수성 용액, 에멀젼 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클에는 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨 및 락테이트화 링거가 포함된다. 폴리펩티드 복합체를 현탁 상태로 유지할 필요가 있는 경우, 적합한 생리학적으로 허용되는 보조제는 카복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴 및 알기네이트 등의 증점제로부터 선택될 수 있다.

[0452] 정맥 비히클은, 링거 덱스트로스에 기초한 것 등의 유체 및 영양 보충제 및 전해질 보충제를 포함한다. 방부제 및 항균제, 항산화제, 킬레이트제 및 불활성 가스 등의 기타 첨가제도 또한 존재할 수 있다[참조: Mack (1982) Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition].

[0453] 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 다른 약제 또는 약제들과 조합하여 사용될 수 있다. 병용하여 사용하기 위한 다른 약제는, 예를 들면, 또 다른 항생제, 또는 그람-음성 세균에 대한 투과성을 개선하기 위한 약제, 내성 결정인자의 억제제 또는 병원성 메카니즘의 억제제 등의 항생물질 '애주번트'일 수 있다.

[0454] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항생물질은 하기를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다:

[0455] 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴 또는 모노박탐 등의 베타 락탐. 적합한 페니실린은 옥사실린, 메티실린, 암피실린, 클록사실린, 카르베니실린, 피페라실린, 트리카르실린, 플루클로사실린 및 나프실린을 포함하고; 적합한 세팔로스포린은 세파졸린, 세팔렉신, 세팔로틴, 세프타지딤, 세페핌, 세프토비프롤, 세프타롤린, 세프톨로잔 및 세피데로콜을 포함하고; 적합한 카바페넴은 메로페넴, 도리페넴, 이미페넴, 에르타페넴, 비아페넴 및 테비페넴을 포함하고; 적합한 모노박탐은 아즈트레오남을 포함한다;

[0456] 클린다마이신 및 링코마이신 등의 링코사미드;

[0457] 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신 및 솔리트로마이신 등의 마크롤라이드;

[0458] 티게사이클린, 오마다사이클린, 에라바사이클린, 독시사이클린 및 미노사이클린 등의 테트라사이클린;

[0459] 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신 및 델라플록사신 등의 퀴놀론;

[0460] 리팜피신, 리파부틴, 리팔라질, 리파펜틴 및 리팍시민 등의 리파마이신;

[0461] 젠타마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 아미카신 및 플라조마이신 등의 아미노글리코사이드;

[0462] 반코마이신, 테이초플라닌, 텔라반신, 달바반신 및 오리타반신 등의 글리코펩티드,

[0463] 레파물린 등의 플레우로무틸린스

[0464] 리네졸리드 또는 테디졸리드 등의 옥사졸리디논

[0465] 폴리믹신 B 또는 콜리스틴 등의 폴리믹신;

[0466] 트리메토프림, 이클라프림, 설파메톡사졸;

[0467] 메트로니다졸;

[0468] 피닥소마이신;

[0469] 무피로신;

[0470] 푸시드산;

[0471] 답토마이신;

[0472] 무레파비딘;

[0473] 포스포마이신; 및

[0474] 니트로푸란토인.

[0475] 적합한 항생물질 '애주번트'는 하기를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다:

[0476] 외막 투과제 또는 유출 펌프 억제제 등의 세균으로의 흡수를 개선하는 것으로 공지된 약제; 외막 투과제는 폴리믹신 B 노나펩티드 또는 다른 폴리믹신 유사체, 또는 나트륨 에데테이트를 포함할 수 있다;

[0477] 베타-락타마제 억제제 등의 내성 메카니즘의 억제제; 적합한 베타-락타마제 억제제는 클라불란산, 타조박탐, 설박탐, 아비박탐, 렐레박탐 및 나쿠박탐을 포함한다; 및

[0478] 항체를 포함하는 독소 및 분비 시스템 등의 독성 메카니즘의 억제제.

[0479] 본 발명의 화합물은 또한, 핵산 기반 요법, 항체, 박테리오파지 또는 파지 라이신 등의 생물학적 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0480] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여 경로는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있는 임의의 경로일 수 있다. 치료를 위해, 본 발명의 펩티드 리간드는 표준 기술에 따라 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 투여 경로는 하기를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다: 경구(예를 들면, 섭취에 의한); 협측; 설하; 경피(예를 들면, 패치, 플라스터 등을 포함); 경점막(예를 들면, 패치, 플라스터 등을 포함); 비강내(예를 들면, 비강 스프레이에 의해); 안구(예: 안약으로); 폐(예를 들면, 입 또는 코를 통한 에어로졸을 통한 흡입 또는 흡입 요법에 의해); 직장(예를 들면, 좌약 또는 관장에 의해); 질(예를 들면, 페서리에 의해); 비경구, 예를 들면, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척추내, 캡슐내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내; 예를 들면, 피하 또는 근육내로 저장소 또는 저장소의 이식에 의해. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 비경구로 투여될 것이다. 투여량 및 투여 빈도는 환자의 연령, 성별 및 상태, 다른 약물의 동시 투여, 임상의가 고려해야 할 반증상(counterindication) 및 기타 파라미터에 의존한다.

[0481] 본 발명의 펩티드 리간드는 저장을 위해 동결 건조될 수 있고, 사용 전에 적합한 담체에서 재구성될 수 있다. 이 기술은 효과적인 것으로 밝혀져 있고, 당해 기술분야에 공지된 동결건조 및 재구성 기술을 사용할 수 있다. 동결건조 및 재구성에 의해, 다양한 정도의 활성 손실이 발생할 수 있고, 보상을 위해 해당 수준을 상향으로 조정되어야 할 수 있음은 당업자가 인식할 것이다.

[0482] 본 펩티드 리간드 또는 이의 약품 용액(cocktail)을 함유하는 조성물은 치료학적 처치를 위해 투여될 수 있다. 특정 치료 적용에서, 선택된 세포 모집단의 적어도 부분적인 저해, 억제, 조절, 사멸 또는 일부 기타 측정가능한 파라미터를 달성하기 위한 적절한 양은 "치료학적 유효 용량"으로 정의된다. 이 용량을 달성하는데 필요한 양은 질환의 중증도 및 환자 자신의 면역계의 일반적 상태에 따라 상이하지만, 일반적으로 체중 1kg당 선택된 펩티드 리간드 10㎍ 내지 250mg 범위이고, 100㎍ 내지 25mg/kg/용량의 범위가 보다 일반적으로 사용된다.

[0483] 본 발명에 따른 펩티드 리간드를 함유하는 조성물은 미생물 감염증을 치료하거나 감염 위험이 있는 대상체, 예를 들면, 수술, 화학요법, 인공 호흡 또는 기타 상태 또는 계획된 개입을 받은 대상체에 예방을 제공하기 위해 치료 환경에서 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 펩티드 리간드는 이종 세포 집합체로부터 표적 세포 모집단을 사멸, 고갈 또는 달리는 효과적으로 제거하기 위해 체외 또는 시험관내에서 선택적으로 사용될 수 있다. 포유동물로부터의 혈액은 선택된 펩티드 리간드와 체외에서 조합될 수 있고, 이에 의해 원하지 않는 세포가 사멸하거나 혈액으로부터 제거되어, 표준 기술에 따라 포유동물로 반환된다.

[0484] ***치료학적 용도***

[0485] 본 발명의 이환식 펩티드는 막 유형 1 메탈로프로테아제(MT1-MMP, MMP14로도 공지됨)의 고친화성 결합제로서 특정의 유용성을 갖는다. MT1-MMP는, 직접적으로는 이의 구성요소의 몇몇을 분해하고 간접적으로는 프로-MMP2를 활성화함으로써 세포외 매트릭스 리모델링에서 중요한 역할을 하는 막관통 메탈로프로테아제이다. MT1-MMP는 종양 혈관신생에 중요하고[참조: Sounni et al (2002) FASEB J. 16 (6), 555-564], 다양한 고형 종양에서 과발현되고, 따라서 본 발명의 MT1-MMP 결합 이환식 펩티드를 포함하는 약물 접합체는 암, 특히 비소세포 폐암 등의 고형 종양의 표적 치료에 특히 유용하다. 한 가지 실시형태에서, 본 발명의 이환식 펩티드는 인간 MT1-MMP에 특이적이다. 추가 실시형태에서, 본 발명의 이환식 펩티드는 마우스 MT1-MMP에 특이적이다. 또 다른 추가 실

시형태에서, 본 발명의 이환식 펩티드는 인간 및 마우스 MT1-MMP에 특이적이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 이환식 펩티드는 인간, 마우스 및 개 MT1-MMP에 특이적이다.

[0486] 본 발명의 폴리펩티드 리간드는 생체내 치료 및 예방 적용, 시험관내 및 생체내 진단 적용, 시험관내 분석 및 시약 적용 등에 사용될 수 있다. 선택된 수준의 특이성을 갖는 리간드는 교차 반응성이 바람직한 비인간 동물에서의 시험을 포함하는 용도, 또는 동족체 또는 패럴로그(paralogue)와의 교차 반응성을 신중하게 조절할 필요가 있는 진단 용도에서 유용하다. 백신 적용 등의 일부 적용에서는, 소정 범위의 항원에 대한 면역 반응을 유발하는 기능을 이용하여, 백신을 특정 질환 및 병원체에 맞게 조정할 수 있다.

[0487] 적어도 90 내지 95% 균일성을 갖는 실질적으로 순수한 펩티드 리간드는 포유 동물에게 투여하기에 바람직하고, 98 내지 99% 이상의 균일성이 의약 용도, 특히 포유동물이 인간인 경우에 가장 바람직하다. 필요에 따라 부분적으로 또는 균일성으로 정제되면, 선택된 폴리펩티드를 진단적 또는 치료적(체외 포함) 또는 검정 절차, 면역형광 염색 등의 개발 및 실행에 사용할 수 있다[참조: Lefkovite and Pernis, (1979 and 1981) Immunological Methods, Volumes I and II, Academic Press, NY].

[0488] 본 발명의 펩티드 리간드의 접합체는 통상 암, 특히 비소세포 폐암 등의 고형 종양의 예방, 억제 또는 치료에 사용된다.

[0489] 따라서, 본 발명의 추가 양태에 따라, 암, 특히 비-소세포 폐암 등의 고형 종양의 예방, 억제 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 펩티드 리간드의 약물 접합체가 제공된다.

[0490] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 암, 특히 비소세포 폐암 등의 고형 종양을 예방, 억제 또는 치료하는 방법이 제공되고, 이는 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 정의된 펩티드 리간드의 약물 접합체를 투여하는 것을 포함한다.

[0491] 치료(또는 억제)될 수 있는 암(및 이들의 양성 대응물)의 예에는 상피 기원의 종양(선암(adenocarcinomas), 편평 암종(squamous carcinomas), 이행 세포 암종(transitional cell carcinomas) 및 기타 암종을 포함하는 다양한 유형의 선암 및 암종), 예를 들면, 방광 및 요로, 유방, 위장관(식도, 위(위장), 소장, 결장, 직장 및 항문 포함), 간(간세포 암종), 담낭 및 담도계, 외분비 췌장, 신장, 폐(예: 선암(adenocarcinomas), 소세포 폐암(small cell lung carcinomas), 비소세포 폐암(non-small cell lung carcinomas), 기관지폐포 암(bronchioalveolar carcinomas) 및 중피종(mesotheliomas)), 두경부(head and neck)(예: 혀(tongue), 구강(buccal cavity), 후두(larynx), 인두(pharynx), 비인두(nasopharynx), 편도선(tonsil), 타액선(salivary glands), 비강(nasal cavity) 및 부비동(paranasal sinuses)의 암종), 난소(ovary), 나팔관(fallopian tubes), 복막(peritoneum), 질(vagina), 외음부(vulva), 음경(penis), 자궁경부(cervix), 근막(myometrium), 자궁내막(endometrium), 갑상선(thyroid)(예: 갑상선 여포 암(thyroid follicular carcinoma)), 부신(adrenal), 전립선(prostate), 피부(skin) 및 부속기(adnexae)(예: 흑색종(melanoma), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 각질세포종(keratoacanthoma), 이형성 모반(dysplastic naevus)의 암종; 혈액학적 악성종양(haematological malignancies)(즉, 백혈병(leukemias), 림프종(lymphomas)) 및 혈액학적 악성종양(haematological malignancies) 및 림프계 계통의 관련 상태(related conditions of lymphoid lineage)를 포함하는 전암성 혈액학적 장애(premalignant haematological disorders) 및 경계성 악성 질환(disorders of borderline malignancy)(예: 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia)[ALL], 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia)[CLL], 확산 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)[DLBCL] 등의 B-세포 림프종(B-cell lymphomas), 여포성 림프종(follicular lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma), T-세포 림프종(T-cell lymphomas) 및 백혈병(leukaemias), 자연 살해(natural killer)[NK] 세포 림프종(cell lymphomas), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphomas), 모발 세포 백혈병(hairy cell leukaemia), 의의 불명의 모노클로날 감마병증(monoclonal gammopathy of uncertain significance), 형질세포종(plasmacytoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 및 이식후 림프증식성 장애(post-transplant lymphoproliferative disorders)), 혈액학적 악성종양(haematological malignancies) 및 골수 계통의 관련 질환(related conditions of myeloid lineage)(예: 급성 골수성백혈병(acute myelogenousleukemia)[AML], 만성 골수성백혈병(chronic myelogenousleukemia)[CML], 만성 골수단핵구혈증(chronic myelomonocyticleukemia)[CMML], 과호산구성 증후군(hypereosinophilic syndrome), 다혈구 증가증(polycythaemia vera), 본태성 혈소판혈증(essential thrombocythaemia) 및 원발성 골수섬유증(primary myelofibrosis) 등의 골수증식성 장애(myeloproliferative disorders), 골수증식성 증후군(myeloproliferative syndrome), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome) 및 전골수구혈증(promyelocyticleukemia); 중간엽

기원의 종양(tumours of mesenchymal origin), 예를 들면, 연조직 육종(sarcomas of soft tissue), 골 또는 연골 육종(bone or cartilage), 예컨대, 골육종(osteosarcomas), 섬유육종(fibrosarcomas), 연골육종(chondrosarcomas), 횡문근육종(rhabdomyosarcomas), 평활근육종(leiomyosarcomas), 지방육종(liposarcomas), 혈관육종(angiosarcomas), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 활액 육종(synovial sarcomas), 상피 육종(epithelioid sarcomas), 위장 간질 종양(gastrointestinal stromal tumours), 양성 및 악성 조직세포종(benign and malignant histiocytomas), 및 피부 섬유 육종(dermatofibrosarcomaprotuberans); 중추 또는 말초 신경계의 종양(tumours of the central or peripheral nervous system)(예를 들면, 성상세포종(astrocytomas), 교종(gliomas) 및 교모세포종(glioblastomas), 수막종(meningiomas), 뇌반종(ependymomas), 송과선 종양(pineal tumours) 및 신경초종(schwannomas)); 내분비 종양(endocrine tumours)(예를 들면, 뇌하수체 종양(pituitary tumours), 부신 종양(adrenal tumours), 섬세포 종양(islet cell tumours), 부갑상선 종양(parathyroid tumours), 유암종 종양(carcinoid tumours) 및 갑상선 수질 암종(medullary carcinoma of the thyroid)); 안구 및 부속기 종양(ocular and adnexal tumours)(예: 망막모세포종(retinoblastoma)); 생식 세포 및 영양모세포 종양(germ cell and trophoblastic tumours)(예를 들면, 기형종(teratomas), 생식세포종(seminomas), 이형생식세포종(dysgerminomas), 포상기태(hydatidiform moles) 및 융모막암종(choriocarcinomas)); 및 소아 및 배아 종양(paediatric and embryonal tumours)(예: 수모세포종(medulloblastoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 빌름 종양(Wilms tumour) 및 원시 신경외배엽 종양(primitive neuroectodermal tumours)); 또는 환자가 악성종양에 걸리기 쉬운 선천성 또는 기타 증후군(예: 색소피부건조증(Xeroderma Pigmentosum))을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다.

[0492] 본원에서 용어 "예방"에 대한 언급은 질환의 유발 전에 보호 조성물의 투여를 포함한다. "억제"는, 유도 사건의 이후, 그러나 질환의 임상적 출현 이전에 조성물의 투여를 의미한다. "치료"는 질환 증상이 나타난 후에 보호 조성물의 투여를 포함한다.

[0493] 질환으로부터의 보호 또는 치료에서 약물 접합체의 유효성을 스크리닝하기 위해 사용할 수 있는 동물 모델 시스템이 이용가능하다. 동물 모델 시스템의 사용은 인간 및 동물 표적과 교차 반응할 수 있는 폴리펩티드 리간드의 개발을 가능하게 하고, 동물 모델의 사용을 가능하게 하는 본 발명에 의해 촉진된다.

[0494] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 이하에 추가로 기재된다.

[0495] ***실시예***

[0496] **재료 및 방법**

[0497] *펩티드 합성*

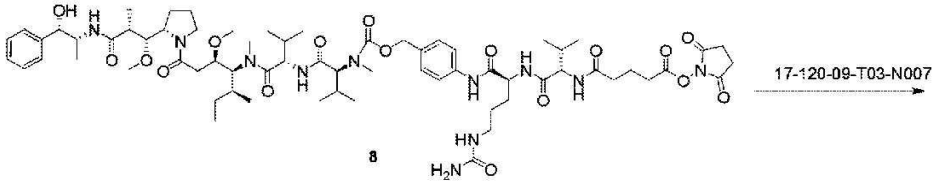
[0498] 펩티드 합성은 펩티드 인스트루먼트(Peptide Instruments)사에서 제조한 심포니(Symphony) 펩티드 합성기 및 멀티신테크(MultiSynTech)에서 제조한 Syro II 합성기를 사용하여 Fmoc 화학을 기반으로 했다. 적절한 측쇄 보호 그룹과 함께 표준 Fmoc-아미노산을 사용했다(Sigma, Merck): 적용가능한 표준 커플링 조건이 각 경우에 사용되었고, 이어서 표준 방법론을 사용하여 탈보호를 수행했다.

[0499] 대안적으로, 펩티드를 HPLC를 사용하여 정제하고, 분리한 후, 1,3,5-트리아크릴로일헥사하이드로-1,3,5-트리아진(TATA, Sigma)으로 변형시켰다. 이를 위해, 선형 펩티드를 50:50 MeCN:H_2O로 최대 약 35ml까지 희석하고, 아세토니트릴 중의 100mM TATA 약 500μL을 첨가하고, H_2O 중 1M NH_4HCO_3 5ml로 반응을 개시했다. 반응은 실온에서 약 30-60분 동안 진행시키고, 반응이 완료되면, 동결건조시켰다(MALDI에 의해 판단). 완료되면, H_2O 중의 1M L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물(Sigma) 1ml를 RT에서 약 60분 동안 반응물에 첨가하여 과량의 TATA를 퀜칭시켰다. 동결건조 후, 변형된 펩티드는 Luna C8을 Gemini C18 컬럼(Phenomenex)으로 대체하고 산을 0.1% 트리플루오로아세트산으로 변경하면서 상기와 같이 정제했다. 정확한 TATA-변형된 물질을 함유하는 순수한 분획을 풀링하고, 동결건조시키고, -20℃에서 저장했다.

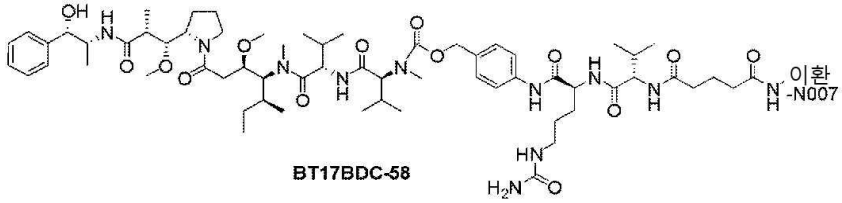
[0500] 달리 언급하지 않는 한, 모든 아미노산은 L-배열로 사용되었다.

[0501] 일부 경우에, 펩티드는, 하기 방법을 사용하여, 독소의 유리 티올 그룹과 결합하기 전에, 활성화된 디설파이드로 전환한다; 건조 DMSO(1.25mol 당량) 중의 4-메틸(석신이미딜 4-(2-피리딜티오)펜타노에이트)(100mM) 용액을 건조 DMSO(1mol 당량) 중의 펩티드(20mM) 용액에 첨가했다. 반응물을 충분히 혼합하고, DIPEA(20mol 당량)를 첨가했다. 반응이 완료될 때까지, LC/MS에 의해 모니터링했다.

[0502] 이환식 약물 접합체 BT17BDC58의 제조



[0503]



[0504]

[0505] DMA(5mL) 중의 BICYCLE-NH_2((B-Ala)-Sar10-ALPP-(서열번호 17), (B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2HArg9로도 공지됨)(66mg, 22.4μmol, 1.00eq)를 함유하는 50mL 환저 플라스크를 질소 벌룬(balloon)을 사용하여 퍼징(purging)했다. 이어서, DIEA(2.91mg, 112.4μmol, 19.6uL, 5eq)를 25℃에서 교반하면서 첨가했다. 이어서, 화합물 8(WO 제2018/127699호에서 화합물 8에 대해 기재된 방법에 따라 제조될 수 있음)(30.00mg, 22.48μmol, 1.00eq)를 첨가하고, 반응물을 양성 질소 분위기하에 25℃에서 16시간 동안 교반했다. LC-MS는 화합물 8이 완전히 소모되었고 원하는 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타냈다. 수득된 반응 혼합물을 예비-HPLC(TFA 조건)로 정제했다. 화합물 BT17BDC58(20.2mg, 4.85μmol, 21.56% 수율)을 백색 고체로서 수득했다.

[0506] **생물학적 데이터**

[0507] ***MT1-MMP 형광 편광 경쟁 결합 분석***

[0508] MT1-MMP 헤모펙신 도메인(PEX)에 대한 높은 친화성으로 인해, 17-69-07 및 17-69-12의 플루오레세인화 유도체(17-69-07-N040, 17-69-07-N041 및 17-69-12-N004로 표시됨)는 경쟁 실험에 사용할 수 있다(검출에 FP 사용). 여기서, 사전에 형성된 PEX와 형광 PEX 결합 트레이서와의 복합체를 유리 비-플루오레세인화 이환식 펩티드로 적정한다. 17-69 기반 펩티드는 모두 동일한 부위에서 결합할 것으로 예상되기 때문에, 적정제는 PEX에서 형광 트레이서를 대체한다. 복합체의 해리는 정량적으로 측정할 수 있고, 표적 단백질에 대한 경쟁자(적정제)의 Kd가 결정된다. 경쟁 방법의 이점은 비-플루오레세인화 이환식 펩티드의 친화성을 정확하고 신속하게 결정할 수 있다는 것이다.

[0509] 트레이서의 농도는 통상 Kd 이하(여기서는 1nM)이고, 결합 단백질(여기서는 MT1-MMP의 헤모펙신)은 15배 과량이어서, 트레이서의 > 90%가 결합한다. 후속적으로, 비-형광 경쟁자 이환식 펩티드(통상 이환 코어 서열만)가 적정되어, 표적 단백질에서 형광 트레이서를 대체한다. 트레이서의 대체를 측정하고, 형광 편광의 저하와 연관시킨다. 형광 편광의 저하는 비-형광 적정제에 결합된 표적 단백질의 분률에 비례하고, 따라서 표적 단백질에 대한 적정제의 친화성의 척도이다.

[0510] 특정 실험에서, 콜라겐 결합 트레이서(즉, 17-88-N006 및 17-88-226-N002)를 헤모펙신 결합 트레이서와 유사한 방식으로 사용했다.

[0511] 미가공 데이터는 형광 트레이서, 적정제 및 결합 단백질 사이의 평형을 나타내는 3차 방정식의 분석 솔루션에 적합하다. 적합은 표적 단백질에 대한 형광 트레이서의 친화성 값이 필요하고, 이는 직접 결합 FP 실험에 의해 개별적으로 결정할 수 있다(이전 섹션 참조). 곡선 피팅은 Sigmaplot 12.0을 사용하여 실행하였고, Zhi-Xin Wang(FEBS Letters 360 (1995) 111-114)에 의해 기재된 방정식의 조정된 버전을 사용했다.

표 1

[0512] 형광 편광 경쟁 검정에 사용되는 트레이서의 특성화 데이터

명칭	서열	스캐폴드	K_d (nM) (직접 결합)	결합 부위
17-69-07-N040	ACYNEFGCEDFYDICA[Sar]$_6$[KF1] ((서열번호 140)-[Sar]$_6$ [KF1])	TBMB	0.52	헤모펙신
17-69-12-N004	[F1]G[Sar]$_5$ACMNQFGCEDFYDICA([F1]G[Sar]$_5$-(서열번호 141))	TBMB	1.0	헤모펙신
17-69-07-N041	[F1]G[Sar]$_5$ACYNEFACEDFYDICA([F1]G[Sar]$_5$-(서열번호 142))	TBMB	3.4	헤모펙신
17-88-N006	ACPYSWETCLFGDYRCA[Sar]$_6$[KF1]((서열번호 143)-[Sar]$_6$[KF1])	TBMB	14	콜라겐
17-88-226-N002	ACPYDWATCLFGDYRCA[Sar]$_6$[KF1] ((서열번호 144)-[Sar]$_6$[KF1])	TBMB	50	콜라겐

[0513] 본 발명의 특정 펩티드 리간드를 상기 언급된 결합 검정으로 시험하고, 그 결과를 표 2에 제시한다:

표 2

[0514] 본 발명의 선택된 펩티드 리간드에 대한 경쟁 결합 데이터

이환 명칭	트레이서	Kd (nM ± 95% CI)
17-108-02	17-88-N006	4488.4 ± 545.85
17-111-01	17-69-07-N041	1800 n=1
17-111-02	17-69-07-N041	2300 n=1
17-116-01	17-69-07-N040	352 n=1
17-120-00	17-88-N006	923 ± 287.43
17-120-01	17-88-N006	310.33 ± 30.89
17-120-02	17-88-N006	190.2 ± 37.57
17-120-03	17-88-N006	603.56 ± 35
17-120-04	17-88-N006	224.5 n=1
17-120-05	17-69-07-N040	> 279.5 ± 69.3
17-120-07	17-88-N006	273 ± 119.56
17-120-08	17-88-N006	258 ± 101.92
17-120-09-T01	17-88-N006	53.83 ± 13.33
17-120-09-T02	17-88-N006	55.2 n=1
17-120-09-T03 (BCY1124)	17-88-N006	35.6 n=1
17-120-09-T03 (BCY1124)	17-88-226-N002	32 ± 20.24
Ac-(17-120-09-T03) (BCY1125)	17-88-226-N002	18.65 ± 6.96
Sar3-A-(17-120-09-T03)	17-88-226-N002	16.33 ± 5.73
Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg2	17-88-226-N002	26.63 ± 9.31
Sar3-A-(17-120-09-T03)Arg9	17-88-226-N002	8.28 ± 3.53
Sar3-A-(17-120-09-T03)HArg9	17-88-226-N002	30.9 ± 10
(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2 HArg9	17-88-226-N002	39.5± 16.43
(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2 Ala9	17-88-226-N002	189.55 ± 32.24
(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03) Ala2 HArg9	17-88-226-N002	89.55 ± 10.09
Ac-(B-Ala)-Sar10-A-(17-120-09-T03)HArg2 HArg9	17-88-226-N002	43.9 ± 15.48
17-120-09-T04	17-88-N006	34.15 ± 10.2
17-120-09-T05	17-88-N006	32.3 ± 6.81
17-120-09-T06	17-88-N006	49.8 n=1
17-120-09-T07	17-88-N006	48.1 n=1
17-120-09-T08	17-88-N006	37.5 n=1
17-120-09-T09	17-88-N006	77.2 n=1
17-120-09-T10	17-88-N006	38.5 n=1
17-120-09-T11	17-88-N006	44.2 n=1
17-120-09-T12	17-88-N006	62.2 n=1
17-120-09-T13	17-88-N006	69.3 n=1

17-120-10-T01	17-88-N006	132.3 ± 103.29
17-120-11-T01	17-88-N006	612 ± 760.47
17-120-12-T01	17-88-N006	183 n=1
17-120-13-T01	17-88-N006	189 ± 123.48
17-120-14-T01	17-88-N006	148 n=1
17-120-15-T01	17-88-N006	178 n=1
17-120-15-T02	17-88-N006	76.67 ± 72.87
17-120-16-T01	17-88-N006	74.4 ± 17.64
17-120-17-T01	17-88-N006	157 n=1
17-120-18	17-88-N006	252 ± 92.12
17-120-19	17-88-N006	303 ± 258.72
17-120-20	17-88-N006	248.5 ± 14.7
17-120-21	17-88-N006	>82.75 ± 4.61
17-120-21-T01	17-88-N006	113 n=1
17-120-22-T01	17-88-N006	62.35 ± 30.48
17-120-22-T02	17-88-N006	46.1 ± 26.5
17-120-23-T01	17-88-N006	127 ± 7.84
17-120-24-T01	17-88-N006	126 ± 35.28
17-120-25-T01	17-88-N006	194.5 ± 161.7
17-120-26-T01	17-88-N006	598 n=1
17-120-27-T01	17-88-N006	394 n=1
17-120-28-T01	17-88-N006	191.5 ± 4.9
17-120-29-T01	17-88-N006	162 ± 68.6
17-120-30-T01	17-88-N006	78.7 n=1
17-120-31-T01	17-88-N006	50.2 n=1
17-120-31-T02	17-88-N006	68.3 n=1
17-120-31-T03	17-88-N006	41.47 ± 5.32
17-120-32-T01	17-88-N006	63.8 ± 26.49
17-120-33-T01	17-88-N006	77.6 n=1
17-120-34-T01	17-88-N006	59.87 ± 8.58
17-120-35-T01	17-88-N006	23.33 ± 9.48
17-121-00	17-69-07-N040	678 n=1
17-122-02	17-69-07-N040	> 929 n=3
17-122-03	17-69-07-N040	>378 n=3
17-122-04	17-69-07-N040	>2100
17-126-01	17-69-07-N041	>316 ± 9.8
17-126-02	17-69-07-N041	>282 ± 172.48
17-126-03	17-69-07-N041	>430 ± 11.76
17-126-06	17-69-07-N040	675 ± 192.08
17-126-07	17-69-07-N040	197.5 ± 85.26
17-126-08	17-69-07-N040	711 n=1
17-126-09	17-69-07-N040	165 n=1
17-126-10	17-69-07-N040	737 n=1
17-126-11	17-69-07-N040	971 n=1
17-126-12	17-69-07-N040	2900 n=1
17-126-18	17-69-07-N040	147 n=1
17-126-19	17-69-07-N040	199 n=1
17-126-20	17-69-07-N040	246 n=1
17-126-21	17-69-07-N040	131 n=1
17-126-22	17-69-07-N040	295 n=1
17-126-23	17-69-07-N040	409 n=1
17-126-24	17-69-07-N040	200 n=1
17-126-25	17-69-07-N040	>138.76
Ac-(17-126-25)	17-69-12-N004	60.5 n=1
17-126-26	17-69-07-N040	1200 n=1
17-126-27	17-69-07-N040	143 n=1
17-126-28	17-69-07-N040	250 n=1
17-126-30-T01	17-69-07-N040	239 n=1

17-126-31-T01	17-69-07-N040	295 n=1
17-126-32-T01	17-69-07-N040	390 n=1
17-126-33-T01	17-69-07-N040	244 n=1
17-126-33-T02	17-69-07-N040	296 n=1
17-126-35-T01	17-69-07-N040	263 n=1
17-126-36-T01	17-69-07-N040	149 n=1
17-126-37-T01	17-69-07-N040	155 n=1
17-126-38-T01	17-69-07-N040	162 n=1
17-126-39-T01	17-69-07-N040	187 n=1
17-126-40-T01	17-69-07-N040	310 n=1
17-126-41-T01	17-69-07-N040	202 n=1
17-127-01	17-69-07-N040	2200 n=1
17-129-00	17-69-07-N040	446.0
17-129-01-T01	17-69-07-N040	499 n=1
17-129-01-T02	17-69-07-N040	525 n=1
17-129-01-T03	17-69-07-N040	598 n=1
17-129-01-T04	17-69-07-N040	705 n=1
17-129-01-T05	17-69-07-N040	324 n=1
17-129-02	17-69-07-N040	877 ± 650.71
17-129-03	17-69-07-N040	536.5 ± 126.42
17-129-04	17-69-07-N040	595 ± 372.39
17-129-05	17-69-07-N040	136.17 ± 22.27
17-129-06	17-69-07-N040	566 n=1
17-129-07	17-69-07-N040	582 n=1
17-129-08	17-69-07-N040	516 n=1
17-129-09	17-69-07-N040	1092 n=1
17-129-10	17-69-07-N040	781 n=1
17-129-11	17-69-07-N040	912 n=1
17-129-12-T01	17-69-07-N040	187 ± 86.24
17-129-13-T01	17-69-07-N040	248 n=1
17-129-14-T01	17-69-07-N040	245.5 ± 46.06
17-129-14-T02	17-69-07-N040	318 ± 27.44
17-129-15-T01	17-69-07-N040	278 n=1
17-129-16-T01	17-69-07-N040	263 n=1
17-129-17-T01	17-69-07-N040	418 n=1
17-129-17-T02	17-69-07-N040	369 n=1
17-129-17-T03	17-69-07-N040	312 n=1
17-129-18-T01	17-69-07-N040	138.33 ± 43.96
17-129-18-T02	17-69-07-N040	334 n=1
17-129-18-T03	17-69-07-N040	202 ± 92.96
17-129-18-T04	17-69-07-N040	171.5 ± 53.9
17-129-19-T01	17-69-07-N040	754 n=1
17-129-19-T02	17-69-07-N040	458 n=1
17-129-20-T01	17-69-07-N040	213 n=1
17-129-21-T01	17-69-07-N040	110.8 ± 33.71
17-129-22-T01	17-69-07-N040	53.7
17-129-23-T01	17-69-07-N040	54.8
Ac-(17-129-23-T01)	17-69-12-N004	8.9 n=1

[0515] **SPR 결합 데이터**

[0516] 비아코어(Biacore) 실험을 실시하여, 인간 MT1 MMP14 단백질, 헤모펙신 도메인(Merck Millipore로부터 입수)에 결합하는 단량체 펩티드의 K_D(nM) 값을 결정했다.

[0517] 제조자가 제안한 프로토콜에 따라, EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-비오틴 시약(Thermo Fisher)을 사용하여, PBS에서 단백질을 무작위로 비오틴화시켰다. 스핀 컬럼을 사용하여 결합되지 않은 비오틴을 PBS로 제거하기 위해, 단백질을 광범위하게 탈염시켰다.

[0518] 펩티드 결합 분석을 위해, CM5 칩(GE Healthcare)을 사용하여 비아코어(Biacore) 3000 기기를 사용했다. 스트렙트아비딘은, 실행 버퍼로서 HBS-N(10mM HEPES, 0.15M NaCl, pH 7.4)을 사용하여, 25℃에서 표준 아민-커플링 화학을 사용하여 칩에 고정시켰다. 간단히 말해서, 카복시메틸 덱스트란 표면은 0.4M 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(EDC)/0.1M N-하이드록시석신이미드(NHS)를 1:1 비율로 7분간 10μL/min의 유속에서 주입하여 활성화시켰다. 스트렙트아비딘 포획을 위해, 단백질을 10mM 아세트산나트륨(pH 4.5)에서 0.2mg/ml로 희석하고, 120μL의 스트렙트아비딘을 활성화된 칩 표면에 주입하여 포획한다. 잔류 활성화 그룹은, 1M 에탄올아민(pH 8.5)을 7분 주입하여 차단하고, 및 비오티닐화된 MT1 MMP14를 1,200 내지 1,800 RU 수준까지 포획했다. 완충액을 PBS/0.05% Tween 20으로 변경하고, 일련의 펩티드 희석액을 이 완충액 중에서 최종 DMSO 농도 0.5%로 제조했다. 추가로 6회의 2배 희석으로 최고 펩티드 농도는 100nM이었다. SPR 분석은, 25℃, 유속 50μL/분, 60초의 회합 및 해리로, 개별 펩티드에 따라 400초 내지 1200초에서 실행되었다. 데이터는, DMSO 제외 용적 효과에 대해 보정되었다. 표준 처리 절차를 사용하여 블랭크 주입 및 참조 표면에 대해 모든 데이터를 이중 참조하고, 스크러버(Scrubber) 소프트웨어, 버전 2.0c(BioLogic Software)를 사용하여 데이터 처리 및 속도론적 피팅을 수행했다. 데이터는, 필요에 따라 물질 이동 효과를 고려한 간단한 1:1 결합 모델을 사용하여 피팅했다.

[0519] 본 발명의 특정 펩티드 리간드를 상기 언급된 SPR 및 경쟁 결합 검정에서 시험하고, 그 결과를 표 3에 제시한다:

표 3

[0520] 본 발명의 선택된 펩티드 리간드에 대한 SPR 및 경쟁 결합 데이터

		플레이트 1	플레이트 2
이환 명칭	KD (SPR)/nM	Ki (FP-comp)/nM	Ki (FP-comp)/nM
BCY1124	14.8	78	107
BCY1125	15.1	~	~
BCY3959	27.7	~	~
BCY9933	30.7	~	~
BCY9934	36.9	~	~
BCY9935	39.2	~	~
BCY9936	38	~	~
BCY9937	77.8	~	~
BCY9938	80.9	~	~
BCY9943	299	~	~
BCY9945	1360	~	~
BCY9946	372	~	~
BCY9949	190	~	~
BCY9951	364	~	~
BCY9952	870	~	~
BCY9953	296	~	~
BCY9954	28.3	~	~
BCY9955	73.5	~	~
BCY9957	304.2	~	~
BCY9959	5.87	~	~
BCY9960	72.7	~	~
BCY9961	13000	~	~
BCY9963	7100	~	~
BCY9964	35	~	~
BCY9965	77.6	~	~
BCY9966	240	~	~
BCY9968	163	~	~
BCY10223	400	~	~
BCY10224	97.8	~	~
BCY9965	~	76	~
BCY11147	~	53	~
BCY11148	~	45	~
BCY11149	~	80	~

BCY11150	~	396	~
BCY11151	~	35	~
BCY11152	~	68	~
BCY11153	~	43	~
BCY11154	~	129	~
BCY11155	~	459	~
BCY11163	~	54	~
BCY11158	~	124	~
BCY11160	~	~	289
BCY11165	~	~	72
BCY11166	~	~	92
BCY11167	~	~	135
BCY10288	52.5	~	~
BCY12401	10.834		
BCY12402	8.9004		
BCY12403	56.125		
BCY12404	27.44		
BCY12405	14.7		

[0521] **BALB/c 누드 마우스에서 HT1080 이종이식편의 치료에서 BT17BDC58의 생체내 유효성 시험**

[0522] 1. 연구 목적

[0523] 이 연구의 목적은 BALB/c 누드 마우스에서 HT1080 이종이식편 모델의 치료에서 BT17BDC58의 생체내 항종양 효능을 평가하는 것이었다.

[0524] 2. 실험 설계

[0525]

Gr	처리	투여량 (mg/kg)	n	투여 용적 (ml/g)	투여 경로	스케줄
1	비히클	-	3	10	i.v.	biw*2주
2	BT17BDC58	1	3	10	i.v.	biw*2주
3	BT17BDC58	3	3	10	i.v.	biw*2주
4	BT17BDC58	10	3	10	i.v.	biw*2주

[0526] 참고: n: 동물 수; 투여 용적: 체중 10μL/g에 따라 투여 용적을 조정한다.

[0527] 3. 재료

[0528] *3.1 동물 및 사육 조건*

[0529] 3.1.1. 동물

[0530] 종: 무스 무스쿨루스(Mus Musculus)

[0531] 스트레인: Balb/c 누드

[0532] 연령: 6 내지 8주

[0533] 성별: 암컷

[0534] 체중: 18 내지 22g

[0535] 동물 수: 21마리 마우스 + 예비 마우스

[0536] 동물 공급업자: Shanghai LC Laboratory Animal Co., LTD.

[0537] 3.1.2. 사육 조건

[0538] 마우스는, 일정한 온도 및 습도의 개별 환기 케이지에 넣고, 각 케이지에 3마리 동물을 넣었다.

[0539] · 온도: 20-26℃.

[0540] · 습도 40-70%.

[0541] 케이지: 폴리카보네이트로 제작되었다. 크기는 300㎜×180㎜×150㎜이다. 침구 재료는 옥수수 속대(corn cob)로, 일주일에 2회 교환한다.

[0542] 식이: 동물은 전체 연구 기간 동안 방사선조사 멸균된 건조 과립 식품에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0543] 물: 동물은 멸균 식용수에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0544] 케이지 식별: 각 케이지의 식별 라벨에는, 동물 수, 성별, 계통, 수용 날짜, 처리, 연구 번호, 그룹 번호 및 치료 개시일 등의 정보가 포함되어 있다.

[0545] 동물 식별: 동물은 귀 코딩(ear coding)에 의해 표시했다.

[0546] *3.2 시험 및 양성 대조군 물품*

[0547] 제품 식별: BT17BDC58

[0548] 제조업자: Bicycle Therapeutics

[0549] 로트 번호: 1

[0550] 생리적 설명: 동결건조 분말

[0551] 분자량: 7.6mg

[0552] 순도: 98.36%

[0553] 팩키지 및 저장 조건: -80℃에서 저장

[0554] 4. 실험 방법 및 절차

[0555] *4.1 세포 배양*

[0556] HT1080 종양 세포는, 10% 열 불활성화된 소 태아 혈청이 보충된 배지에서 37℃, 공기 중 5% CO_2에서, 단층 배양으로서 시험관내에서 유지되었다. 종양 세포는, 트립신-EDTA 처리에 의해 주 2회 정기적으로 계대배양되었다. 지수관수적 성장기에서 성장하는 세포를 수확하고, 종양 접종을 위해 계수했다.

[0557] *4.2 종양 접종*

[0558] 각 마우스는, 우측 옆구리에 피하로, 종양 발달을 위해 0.2ml의 PBS 중의 HT1080 종양 세포(5×10^6)를 접종했다. 평균 종양 용적이 174mm^3에 도달했을 때, 21마리 동물을 무작위화했다. 각 그룹의 시험품 투여 및 동물 번호는 실험 설계 표에 제시되었다.

[0559] *4.3 시험품 제형 제조*

[0560]

처리	용량 (mg/ml)	제형
비히클	--	25 mM 히스티딘 pH 7.0, 10% 수크로즈 (DMSO 부재)
BT17BDC58	1	7.6mg BT17BDC58을 7.475ml 제형 완충액에 용해시킨다
BT17BDC58	0.3	240μl 1mg/ml BT17BDC58을 560μl 제형 완충액으로 희석한다
BT17BDC58	0.1	80μl 1mg/ml BT17BDC58을 720μl 제형 완충액으로 희석한다

[0561] *4.4 관찰*

[0562] 연구에서 동물의 취급, 관리 및 처리와 관련된 모든 절차는 실험 동물의 평가 및 인증 협회(AAALAC)의 가이드라인에 따라 WuXi AppTec의 시설내 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)에 의해 승인된 가이드라인에 따라 수행되었다. 일상적 모니터링시에, 동물은 종양의 성장과, 운동성, 음식 및 물의 소비(관찰만), 체중 증가/감소, 눈/모발 매팅(matting) 등의 정상적 행동에 대한 치료의 효과 및 프로토콜에 명시된 비정상적 효과에 대해 매일 확인했다. 사망 및 관찰된 임상 징후는 각 서브세트 내의 동물 수를 기준으로 기록되었다.

[0563] *4.5 종양 측정 및 종점*

[0564] 주요 종점은, 종양 성장을 지연시킬 수 있는지 또는 마우스를 치료할 수 있는지를 확인하는 것이었다. 종양 용적은, 캘리퍼를 사용하여 2차원에서 매주 3회 측정했고, 용적은 하기 공식을 사용하여 mm^3로 표시되었다: $V = 0.5\ a \times b^2$ (여기서, a 및 b는 각각 종양의 장경 및 단경이다). 이어서, 종양 크기는 T/C 값의 계산에 사용했다. T/C 값(백분율)은 항종양 효과를 나타내고; T와 C는 각각 특정 일의 치료 그룹과 대조군 그룹의 평균 용적이다. TGI는 하기 공식을 사용하여 각 그룹에 대해 계산되었다: TGI(%) = [1-(Ti-T0)/(Vi-V0)]×100; Ti는 특정 일의 치료 그룹의 평균 종양 부피이고, T0는 치료 개시일의 치료 그룹의 평균 종양 용적이고, Vi는 Ti와 동일한 일의 비히클 대조군 그룹의 평균 종양 용적이고, V0는 치료 개시 일의 비히클 그룹의 평균 종양 용적이다.

[0565] *4.6 샘플 수집*

[0566] 연구의 말기에서, 혈장은 투여후 5분, 15분, 30분, 60분 및 120분에 수집되었다.

[0567] *4.7 통계 분석*

[0568] 평균 및 평균의 표준 오차(SEM)를 포함하는 요약 통계는 각 시점에서 각 그룹의 종양 용적에 대해 제공된다.

[0569] 그룹 사이의 종양 용적 차이에 대한 통계 분석은, 최종 투여후의 최상의 치료 시점에서 수득된 데이터에 대해 수행했다.

[0570] 그룹 사이에서 종양 용적을 비교하기 위해 일원배치 분산 분석(one-way ANOVA)을 실시하고, 유의한 F-통계(오류 분산에 대한 치료 분산의 비율)이 수득되는 경우, 그룹 사이의 비교는 게임즈-호웰(Games-Howell) 시험으로 실시했다. 모든 데이터는 Prism을 사용하여 분석했다. $P < 0.05$는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0571] 5. 결과

[0572] *5.1 체중 변화 및 종양 성장 곡선*

[0573] 체중 및 종양 성장은 도 1에 제시되어 있다.

[0574] *5.2 종양 용적 트레이스*

[0575] HT1080 이종이식편을 갖는 암컷 Balb/c 누드 마우스에서 경시적 평균 종양 용적을 표 4에 제시한다.

표 4

[0576] 시간에 따른 종양 용적 트레이스

Gr.	처리	처리 개시 후의 일수						
		0	2	4	7	9	11	14
1	비히클, biw	174±18	318±30	473±31	688±87	859±148	975±167	1075±164
2	BT17BDC58, 1 mpk, biw	174±22	265±46	351±69	488±75	577±62	676±79	785±58
3	BT17BDC58, 3 mpk, biw	174±25	151±16	73±19	42±11	50±4	67±9	128±16
4	BT17BDC58, 10 mpk, biw	173±25	153±29	58±20	27±1	18±4	10±1	2±2

[0577] *5.3 종양 성장 억제 분석*

[0578] HT1080 이종이식편 모델에서 BT17BDC58의 종양 성장 억제율은 치료 개시후 14일차에 종양 용적 측정에 기초하여 계산되었다.

표 5

[0579] 종양 성장 억제 분석

Gr	처리	종양 용적 (mm^3)[a]	T/C[b] (%)	TGI (%)	*P* 값
1	비히클, biw	1075±164	--	--	--
2	BT17BDC58, 1 mpk, biw	785±58	73	32	p >0.05
3	BT17BDC58, 3 mpk, biw	128±16	12	105	p <0.001
4	BT17BDC58, 10 mpk, biw	2±2	0.2	119	p <0.001

[0580] a. 평균 ± SEM.

[0581] b. 종양 성장 억제는, 치료 그룹에 대한 그룹 평균 종양 용적을 대조군 그룹에 대한 그룹 평균 종양 용적(T/C)으로 나누어 계산한다.

[0582] 6. 결과 요약 및 논의

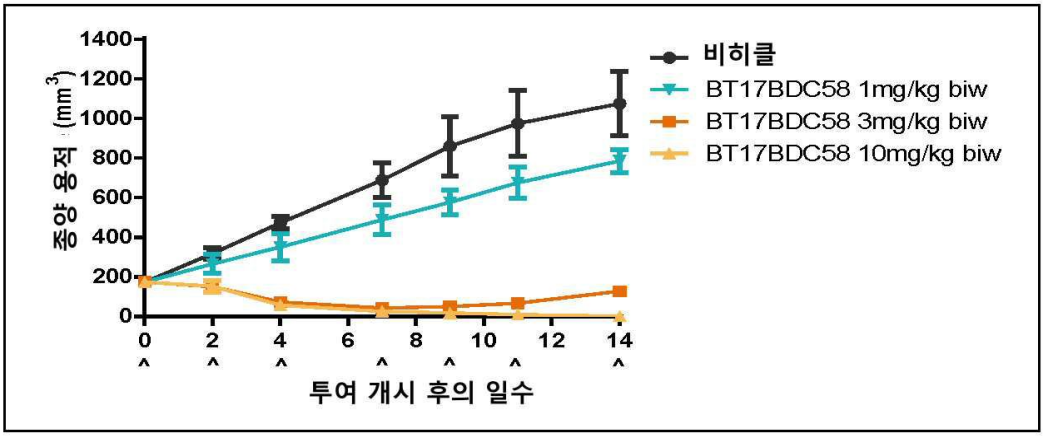
[0583] 이 연구에서, HT1080 이종이식편 모델에서 BT17BDC58의 치료 유효성을 평가했다. 다양한 시점에서 모든 치료 그룹의 측정된 체중 및 종양 용적을 도 1 및 표 4 및 5에 제시한다.

[0584] 비히클 처리된 마우스의 평균 종양 크기는 14일차에 1075mm^3에 도달했다.

[0585] BT17BDC58 1mg/kg(TV = 785mm^3, TGI = 32.2%, p>0.05), 3mg/kg(TV = 128mm^3, TGI = 105.1%, p<0.001) 및 10mg/kg(TV = 2mm^3, TGI = 84.3%, p<0.001)은 용량 의존적 항종양 활성을 생성했다. 이들 중에서, 10mg/kg의 BT17BDC58은 2/3의 종양의 완전한 관해를 유발하고, 14일차에 1/3의 종양을 7mm^3으로 퇴행시켰다.

도면

도면1



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BicycleTx Limited

<120> BICYCLIC PEPTIDE LIGANDS SPECIFIC FOR MT1-MMP

<130> IPA210734-GB

<140> PCT/GB2019/053540

<141> 2019-12-13

<150> GB 1820286.1

<151> 2018-12-13

<150> GB 1906534.1

<151> 2019-05-09

<160> 144

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 1

Cys Glu Glu Ser Phe Tyr Pro Glu Cys Asp His Cys

1 5 10

<210> 2

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 2

Cys Pro Asp Leu Cys Leu Asp Leu Phe Pro Asn Cys

1 5 10

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 3

Cys Pro Glu Leu Cys Val Asp Leu Tyr Pro His Cys

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 4

Cys His Pro Glu Trp Val Ser Cys Glu Phe His Cys

1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 5

Cys Ser His Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 6

Cys Phe Asp Glu Cys Gln Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 7

Cys Leu Asp Glu Cys Lys Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 8

Cys Arg Glu Glu Cys Met Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 9

Cys Glu Thr Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Arg Ser Cys

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 10

Cys Ala Asp Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 11

Cys Asp Val Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Arg Ser Cys

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<

400> 12

Cys Ile Asp Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Arg Ser Cys

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 13

Cys Val Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<400> 14

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 15

Cys Val Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Arg Thr Cys

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 16

Cys Val Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 17

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<400> 18

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Ala Thr Cys

1 5 10

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 19

Cys Val Ala Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 20

Cys Val Thr Glu Cys Gln Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 21

Cys Arg His Glu Cys Glu Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 22

Cys Gln Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 23

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

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 24

Cys Thr Ile Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 25

Cys Ala Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 26

Cys Ile Asn Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 27

Cys Tyr Thr Glu Cys Ser Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 28

Cys His Glu Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 29

Cys Leu Glu Glu Cys Lys Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 30

Cys Ile Asp Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Arg Thr Cys

1 5 10

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 31

Cys Tyr Glu Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Arg Thr Cys

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 32

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

1 5 10

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 33

Cys His Ile Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 34

Cys Lys Arg Glu Cys Met Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 35

Cys Tyr Arg Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 36

Cys Leu Thr Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 37

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

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 38

Cys Glu Ala Glu Cys Arg Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 39

Cys Val Gln Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 40

Cys Ile Arg Glu Cys Ser Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 41

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 41

Cys Val Thr Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 42

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 42

Cys Val Ala Glu Cys Lys Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 43

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 43

Cys Val Gly Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 44

Cys Val Val Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 45

Cys Val Phe Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Lys Thr Cys

1 5 10

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 46

Cys Ala Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 47

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Ala Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 48

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Ala Cys

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 1Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 49

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Xaa Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 50

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents Cha

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 50

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Xaa Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents Pip

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 51

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Xaa Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 52

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 52

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Ser Cys

1 5 10

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents HSer

<400

> 53

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents HyP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 54

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Xaa Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 55

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa represents Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 55

Cys Val Xaa Glu Cys Xaa Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 56

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 56

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Xaa Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents tBuAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 57

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 58

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents Nle

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 58

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents Aad2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 59

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 60

Cys Pro Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 61

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 4FlPhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 61

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Xaa Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 62

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents tBuGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 62

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Xaa Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 63

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents Cha

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400

> 63

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Xaa Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 64

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa represents 2Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 64

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Xaa Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 65

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa represents HyV

<400> 65

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 66

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents tBuGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 66

Cys Xaa Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 67

Cys Val Glu Glu Cys Ala Leu Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents Cpa

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 68

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents Cba

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 69

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 70

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents C5A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 70

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents Cha

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 71

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 72

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents tBuGly

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 72

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents cis-HyP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 73

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Leu Phe Xaa Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents Cpa

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 74

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Xaa Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 75

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents C5A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 75

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Leu Xaa Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents tBuAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents HyP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 76

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Xaa Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<

220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents tBuAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa represents tBuGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa represents HyP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 77

Cys Val Xaa Glu Cys Ala Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 78

<211

> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa represents tBuGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa represents HArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa represents tBuAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa represents HArg

<400> 78

Cys Xaa Xaa Glu Cys Ala Xaa Leu Phe Pro Xaa Thr Cys

1 5 10

<210> 79

<211

> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 79

Cys Ser Ser Trp Asp Lys Leu Met Cys His Pro Tyr Cys

1 5 10

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 80

Cys Pro Glu Glu Cys Phe Tyr Leu Pro Pro His Pro Met Ser Cys

1 5 10 15

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<

400> 81

Cys Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Leu Pro Gly His Ser Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 82

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 83

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Thr Asn His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 84

Cys Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Pro Ile Gly His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 85

Cys Pro Glu Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Lys Leu His Cys

1 5 10 15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 86

Cys Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Arg Leu Arg Cys

1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 87

Cys Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Tyr His Cys

1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 88

Cys Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Pro Ser Thr His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 89

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Ser Asn His Arg Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 90

Cys Pro Asp Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Glu His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 91

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His His Leu Ser Cys

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 92

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His His Leu Gly Cys

1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 93

Cys Pro Glu Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Asn His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 94

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Asp His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 95

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 96

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Asn His Pro Phe Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 97

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Asn His Pro Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 98

Cys Pro Glu Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 99

Cys Trp Met Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 100

Cys Phe Glu Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Ala Cys

1 5 10 15

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 101

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Leu Arg Cys

1 5 10 15

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 102

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Pro Arg Glu Cys

1 5 10 15

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 103

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Arg Phe His Cys

1 5 10 15

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 104

Cys Pro Gly Glu Cys Phe Tyr Pro Pro Gly His Arg Leu Tyr Cys

1 5 10 15

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 105

Cys Glu Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Gly His Pro Leu Tyr Val Cys

1 5 10 15

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 106

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Thr His Ala Leu Tyr Thr Cys

1 5 10 15

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 107

Cys Val Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Asp His Pro Leu Tyr Ser Cys

1 5 10 15

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 108

Cys Glu Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Gly His Pro Met His Pro Cys

1 5 10 15

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 109

Cys Asp Glu Gln Phe Tyr Pro Cys His His Arg Leu Tyr Ser Cys

1 5 10 15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 110

Cys Glu Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Gly His Pro Phe His Pro Cys

1 5 10 15

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 111

Cys Leu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Glu His Pro Leu Phe Ser Cys

1 5 10 15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 112

Cys Val Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Gly His Arg His Tyr Ile Cys

1 5 10 15

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 113

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Tyr Thr Cys

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 114

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asn His Pro Leu Asn Val Cys

1 5 10 15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 115

Cys Glu Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Asn Pro Cys

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 116

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Gly His Lys Leu Ser Pro Cys

1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 117

Cys Pro Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asp His Arg Leu Tyr Ile Cys

1 5 10 15

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 118

Cys Gln Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asn His Pro Leu Ser Pro Cys

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 119

Cys Asp Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asn His Arg Leu Asn Thr Cys

1 5 10 15

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 120

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys His His Pro Leu Tyr Arg Cys

1 5 10 15

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 121

Cys Asp Glu Asp Phe Tyr Pro Cys Gly His Tyr Leu Asn Gln Cys

1 5 10 15

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 122

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Thr His Pro Leu Tyr Val Cys

1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 123

Cys Pro Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Thr His Arg Leu Tyr Gln Cys

1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 124

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Tyr Arg Cys

1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 125

Cys Ala Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asp His Pro Leu Tyr Arg Cys

1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 126

Cys Ala Glu Glu Phe Tyr Pro Cys Asp His Pro Leu Tyr Arg Cys

1 5 10 15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 127

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Asn His Pro Leu Tyr Thr Cys

1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 128

Cys Ala Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Asp His Pro Leu Tyr Val Cys

1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 129

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Phe Ile Cys

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 130

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu His Pro Cys

1 5 10 15

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 131

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Phe Val Cys

1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 132

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Ser His Pro Leu Tyr Ser Cys

1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 133

Cys Glu Glu Ala Phe Tyr Pro Cys Glu His Pro Leu Tyr Met Cys

1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 134

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Asn His Pro Leu Tyr Met Cys

1 5 10 15

<210> 135

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 135

Cys Leu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Gly Asp Pro Arg Leu Cys

1 5 10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 136

Cys Glu Glu Gln Phe Tyr Pro Cys Gly His His Leu Leu Cys

1 5 10

<210> 137

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> synthetic

<400> 137

Cys Leu Glu Pro Asp Glu Cys Phe Tyr Pro Met Glu Cys

1 5 10

<210> 138

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 138

Cys Lys Glu Pro Gln Glu Cys Phe Tyr Pro Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 139

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 139

Cys Asp Ser Pro Glu Glu Cys Phe Tyr Pro Leu Glu Cys

1 5 10

<210> 140

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 140

Ala Cys Tyr Asn Glu Phe Gly Cys Glu Asp Phe Tyr Asp Ile Cys Ala

1 5 10 15

<210> 141

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 141

Ala Cys Met Asn Gln Phe Gly Cys Glu Asp Phe Tyr Asp Ile Cys Ala

1 5 10 15

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 142

Ala Cys Tyr Asn Glu Phe Ala Cys Glu Asp Phe Tyr Asp Ile Cys Ala

1 5 10 15

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 143

Ala Cys Pro Tyr Ser Trp Glu Thr Cys Leu Phe Gly Asp Tyr Arg Cys

1 5 10 15

Ala

<210> 144

<211> 17

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 144

Ala Cys Pro Tyr Asp Trp Ala Thr Cys Leu Phe Gly Asp Tyr Arg Cys

1 5 10 15

Ala