



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월26일
 (11) 등록번호 10-2004558
 (24) 등록일자 2019년07월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/42 (2017.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01) *C07K 14/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7002685
- (22) 출원일자(국제) 2012년07월27일
 심사청구일자 2017년07월20일
- (85) 번역문제출일자 2014년01월29일
- (65) 공개번호 10-2014-0063587
- (43) 공개일자 2014년05월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/048732
- (87) 국제공개번호 WO 2013/019681
 국제공개일자 2013년02월07일
- (30) 우선권주장
 61/513,287 2011년07월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 WO2011008996 A2
 US20060041105 A1
 KR1020080015866 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 아벨라스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
 미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 엔. 토리 파인
 즈 로드 11099
- (72) 발명자
 리우 준지에
 미국 캘리포니아주 92122 샌 디에고 주디셀 드라
 이브 9135 아파트먼트 3325
 콘찰레즈 제서스
- (74) 대리인
 김진희

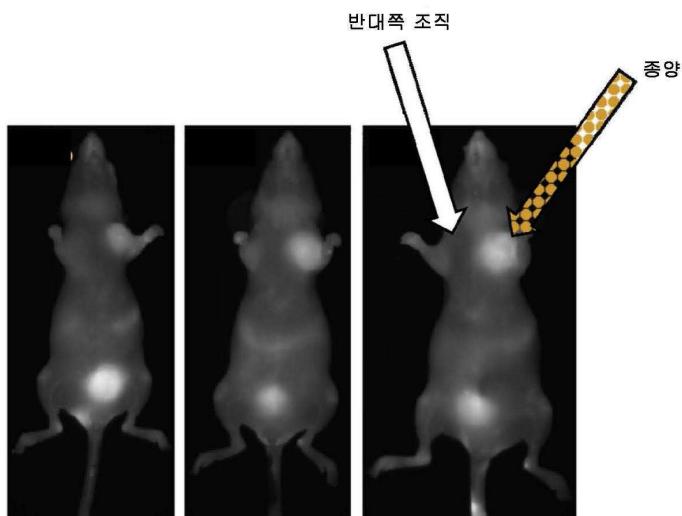
전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 선택적 전달 문자 및 사용 방법

(57) 요약

본원은 (a) 세포 내로의 흡수 또는 조직 보유를 억제하거나 방해하기에 효과적인 산성 서열(부분 A), (b) 분자 운반 또는 보유 서열(부분 B), (c) 부분 A와 부분 B 사이의 연결체, 및 (d) 하나 이상의 적재를 모이어티를 포함하는 선택적 전달 문자를 개시한다.

대 표 도 - 도1

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 단백질분해효소(protease)에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체(linker)이고;

A는 5개의 연속 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

B는 8개의 연속 아르기닌을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0-1개의 천연 발생 아미노산 또는 비천연 발생 아미노산이고;

M은 500 Da 내지 10 kDa의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

$[c_M-M]$ 은 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 5

제1항에 있어서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 6

제1항에 있어서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 7

제6항에 있어서, c_B 는 D-시스테인인 선택적 전달 분자.

청구항 8

제6항에 있어서, c_A 는 D-글루타메이트인 선택적 전달 분자.

청구항 9

제6항에 있어서, c_A 는 라이신인 선택적 전달 분자.

청구항 10

제6항에 있어서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌인 선택적 전달 분자.

청구항 11

제1항에 있어서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 12

제11항에 있어서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함하는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 13

제1항에 있어서, X는 펩티드 연결을 포함하는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 14

제13항에 있어서, X는 PLGLAG, PLG-C(me)-AG, RPLALWRS, ESPAYYTA, DPRSFL, PPRSFL, RLQLKL 및 RLQLK(Ac)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 15

제14항에 있어서, X는 아미노산 서열 PLGLAG, PLG-C(me)-AG, RPLALWRS, DPRSFL, PPRSFL, RLQLKL 또는 RLQLK(Ac)를 포함하는 것인 선택적 전달 분자.

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항에 있어서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7, Cy5 및 IRDye750, Cy5 및 IRDye800, 또는 Cy5 및 ICG인 선택적 전달 분자.

청구항 18

제1항에 있어서, M은 500 Da, 2 kDa, 5 kDa, 또는 10 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 중합체인 선택적 전달 분자.

청구항 19

제1항에 있어서, M은 2 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 중합체인 선택적 전달 분자.

청구항 20

제1항에 있어서, 화학식 I의 분자는

- i) SDM-23;
- ii) SDM-24;
- iii) SDM-25;
- iv) SDM-26; 또는

v) SDM-27

인 선택적 전달 문자.

청구항 21

제1항에 있어서, 화학식 I의 문자는 SDM-25인 선택적 전달 문자.

청구항 22

제1항, 제4항 내지 제15항 및 제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 조직을 가시화하기 위한 조영제의 제조를 위한 선택적 전달 문자.

청구항 23

제1항, 제4항 내지 제15항 및 제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 관심 조직에 한 쌍의 조영제를 전달하기 위한 조영제의 제조를 위한 선택적 전달 문자.

청구항 24

제22항에 있어서, 관심 조직은 암성 조직인 선택적 전달 문자.

청구항 25

제24항에 있어서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장직장암 조직, 편평세포암종 조직, 피부암 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직, 갑상선암 조직, 난소암 조직, 암성 텁프절 조직, 자궁경부암 조직, 폐암 조직, 췌장암 조직, 두경부암 조직, 또는 식도암 조직인 선택적 전달 문자.

청구항 26

제24항에 있어서, 암성 조직은 유방암 조직인 선택적 전달 문자.

청구항 27

제24항에 있어서, 암성 조직은 결장암 조직인 선택적 전달 문자.

청구항 28

제22항에 있어서, 정맥내 투여되는 선택적 전달 문자.

청구항 29

제1항, 제4항 내지 제15항 및 제17항 내지 제21항 중 어느 한 항의 선택적 전달 문자를 포함하는 절제된 조직 샘플.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차참조

[0002] 본원은 2011년 7월 29일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/513,287호(발명의 명칭: "선택적 전달 문자 및 사용 방법")(이의 개시내용은 전체적으로 본원에 참고로 도입됨)에 대한 우선권을 주장한다.

서열목록

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되어지고 그 전문이 본원에 참고적으로 도입된 서열목록을 포함한다. 상기 ASCII 복사본은 2014년 1월 22일에 작성되었으며 39088-708.601_SL.txt로 명명되며 크기가 10,646 바이트이다.

배경 기술

- 특허문현: US 2005/0107583 A

발명의 내용

- [0003] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:
- [0004] [화학식 I]
- [0005] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0006] 상기 식에서,
- [0007] X는 절단가능한 연결체(linker)이고;
- [0008] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0009] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0010] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0011] M은 거대분자이고;
- [0012] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0013] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0014] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 더 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속(consecutive) 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-아미노산, L-아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소(protease)에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소(metalloproteinase)에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열

RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, M은 단백질, 천연 중합체, 합성 중합체 및 덴드리머(dendrimer)로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 텍스트란, PEG 중합체, 알부민 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG이다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa 및 PEG 40 kDa으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터(Foersters)/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티(moieties)이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:

[화학식 I]

[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]

[0018] 상기 식에서,

[0019] X는 전달가능한 연결제이고;

[0020] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0021] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0022] c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0023] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0024] D_A 및 D_B는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0025] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0026] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 더 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D 아미노산, L 아미노산, α-아미노산, β-아미노산 및 γ-아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D-시스테인, D-글루타메이트 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 매트릭스 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2,

MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 펩티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 II의 분자를 개시한다:

[0028] [화학식 II]

[0029] A₁-X₁-B₁

[0030] 상기 식에서,

[0031] X₁은 절단가능한 연결제이고;

[0032] A₁은 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하고 제1 반응성 아미노산 모이어티 c_A를 갖는 서열을 가진 펩티드이고;

[0033] B₁은 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하고 제2 반응성 아미노산 모이어티 c_B를 갖는 서열을 가진 펩티드이고;

[0034] A₁-X₁-B₁은 A₁ 또는 X₁ 상의 제3 반응성 아미노산 모이어티 c_M을 갖고;

[0035] c_A는 D_A를 포함하는 제1 적재물(cargo) 모이어티와 반응할 수 있고, c_B는 D_B를 포함하는 제2 적재물 모이어티와 반응할 수 있고, c_M은 M을 포함하는 거대분자 담체와 반응하여 화학식 I의 분자를 형성할 수 있다.

몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 오르토고날 반응성을 나타내는 작용기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D 아미노산, L 아미노산, α-아미노산, β-아미노산, 및 γ-아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실 아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 화학식 I의 분자를 포함하는 조작 샘플을 개시한다:

[0038] [화학식 I]

- [0039] $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$
- [0040] 상기 식에서,
- [0041] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0042] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0043] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0044] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0045] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0046] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;
- [0047] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0048] 몇몇 실시양태에서, 조직 샘플은 병리학 슬라이드 또는 박편(section)이다. 몇몇 실시양태에서, 조직 샘플은 암성(cancerous) 조직 샘플이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장암 조직, 편평세포암종 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직 또는 갑상선암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 결장암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라준 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라준 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시

양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 한 쌍의 조영제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0050] [화학식 I]

[0051] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0052] 상기 식에서,

[0053] X는 절단가능한 연결제이고;

[0054] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0055] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0056] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0057] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0058] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0059] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0060] 몇몇 실시양태에서, 관심 있는 조직은 암성 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장직장암 조직, 편평세포암종 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직 및 갑상선암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 결장암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 펩티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 펩티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 펩티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8)이다.

번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

- [0061] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서,
- [0062] (a) 상기 개체에서 관심 있는 조직에 편재화(localize)되는 하기 화학식 I의 분자를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및
- [0063] (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계
- [0064] 를 포함하는 방법을 개시한다:
- [0065] [화학식 I]
- [0066] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0067] 상기 식에서,
- [0068] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0069] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0070] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0071] c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0072] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0073] D_A 및 D_B는 각각 독립적으로 조영제이고;
- [0074] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0075] 몇몇 실시양태에서, 조직은 암성 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장직장암 조직, 편평세포암종 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직 또는 갑상선암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 세포 또는 조직은 유방암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 세포 또는 조직은 결장암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 개체로부터 관심 있는 조직을 수술로 제거하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 관심 있는 조직을 둘러싸는 수술 절제면(surgical margin)이 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 관심 있는 제거된 세포 또는 조직으로부터 조직 샘플을 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 암성 조직을 병기분류(staging)하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서,

c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 D_A와 D_B 사이의 포스터/형광 공명 에너지 전달을 가시화하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 및 SDM-35로부터 선택된다.

- [0076] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:
- [화학식 I]
- [0078] [D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]
- [0079] 상기 식에서,
- [0080] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;
- [0081] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0082] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0083] c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0084] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0085] D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0086] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0087] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에

서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:

[화학식 I]

[0090] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0091] 상기 식에서,

[0092] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0093] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0094] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0095] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0096] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0097] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0098] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0099] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

- [0100] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:
- [0101] [화학식 I]
- [0102] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0103] 상기 식에서,
- [0104] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 펩티드 연결체이고;
- [0105] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0106] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0107] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0108] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0109] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0110] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0111] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열 번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 본원은 펩티드 P-3에 따른 펩티드를 개시한다.

도면의 간단한 설명

[0122]

도 1은 SDM-6을 주사한 3마리의 상이한 마우스들의 전체 마우스 형광 영상을 보임으로써 선택적 전달 분자(SDM)의 효과를 예시한다. 영상은 주사한 지 2시간 후 촬영되었다. 명암대비(contrast)를 계산하는 데에 사용된 종양 및 반대쪽 조직은 우측 마우스 상에 표시되어 있다. 3마리의 마우스들에 대한 평균 명암대비는 1.1이다.

도 2는 선택적 전달 분자의 비율계량 형광 변화를 예시한다. 이 도면에서, SDM-9는 1 nM MMP-2 효소에 의해 절단되었다. 공여자(좌측 패널) 형광의 증가 및 수용자(우측 패널) 형광의 감소는 펩티드 절단 후 감소된 FRET를 표시한다.

도 3은 단백질분해효소 절단 후 선택적 전달 분자의 형광 증강을 예시한다. SDM-10은 완충 식염수 중의 1 nM MMP-9 효소에 의해 절단되었다. 소광제 염료가 더 이상 Cy5에 분자내적으로 부착되지 않고 Cy5를 더 이상 효율적으로 소광할 수 없기 때문에 Cy5 형광은 펩티드 절단 후 >100배 증가한다.

도 4는 종양 균질화물에 의한 절단 시 선택적 전달 분자 SDM-10의 형광 증강을 예시한다. 선택적 전달 분자 10(SDM-10)은 HT-1080 종양 균질화물에 의해 절단되었다. 1 nM MMP-9 또는 10 μl 종양 조직 균질화물(TH2 및 TH3)이 37°C에서 24시간 동안 100 μl 완충제 중의 1 μM 화합물을 13과 혼합되었다. GM6001은 MMP들의 일반적인 광범위한 억제제이다. 대조군 레인은 겔의 상부에서 런닝하는 온전한 절단되지 않은 형태로 높은 형광을 나타내는 SDM-6을 함유한다. 절단되지 않은 SDM-10은 효율적인 소광(좌측에서 두 번째 칸)으로 인해 형광을 나타내지 않는다. MMP-9에 의한 절단 후, 형광단을 함유하는 단편은 탈소광되고(높은 형광을 나타내게 됨) 겔의 하부 근처에서 런닝한다. 겔에서 입증된 바와 같이, 종양 균질화물도 SDM-10을 절단하여 높은 형광성 생성물을 발생시킨다. 이 반응은 MMP 억제제에 의해 차단되는데, 이것은 절단이 종양 관련 MMP들에 기인한다는 것을 암시한다.

도 5는 2.9 nmol의 각각의 화합물을 IV 꼬리 정맥을 통해 투여한 지 6시간 후 3개의 형광 화합물들의 생체분포를 예시한다. SDM-6은 SDM-1 및 SDM-2에 비해 종양 내로의 5배 더 높은 조직 분포를 갖는다. 선택적 전달 분자 1 및 2는 이들에게 순(net) 중성 코어를 제공하는 동등한 수의 글루타메이트 및 아르기닌을 갖는 반면, SDM-6은 보다 많은 양성으로 하전된 아르기닌으로 인해 순 3+ 전하를 갖는다.

도 6은 FRET의 방출 비 조영을 적용하여 마우스 림프절에서 암의 존재를 확인하는 것을 예시한다. 방정식 2를 이용하여 방출 비 영상을 발생시켰는데, 이때 Exp1은 0.7초이고, Exp2는 4.1초이고, k는 20이다. 우측 패널은 전이성 림프절(하부 좌측 어두운 화살표로 표시된 매우 큰 림프절)과 비전이성 림프절(다른 화살표) 사이의 높은 명암대비를 보이는 상기 방출 비 영상을 보여준다. 보다 높은 비는 비전이성 림프절에 대한 보다 어두운 보다 낮은 비 화소에 비해 보다 밝은 화소(전이성)로서 표시된다.

도 7은 생체외 마우스 조직 활성 어세이로부터의 결과를 예시한다. SDM-23은 활성화된 종양 및 정상 대퇴부 근육 조직 균질화물과 함께 항온처리되었다. 상기 조직으로부터의 효소 활성은 SDM-23 절단을 초래하였고 큰 FRET 방출 비 증가(표지된 일차 종양)를 발생시켰다. 상기 방출 비 증가는 SDM 절단의 결과이었다. 정상 근육 조직은 SDM-23의 절단 활성을 보이지 않았다.

도 8은 생체외 인간 조직 어세이로부터의 FRET 방출 비 데이터를 예시한다. SDM-25는 정상 인간 유방 및 암성 인간 유방 조직(WD2808, WD2821, WD2815, WD2817, WD2824) 균질화물과 함께 항온처리되었다. 효소 활성 및 SDM-25 절단은 정상 인간 유방 조직에 비해 암성 인간 유방 조직에서 유의하게 더 높다는 것이 발견되었다(오차를 갖는 데이터 막대).

도 9는 생체외 인간 조직 어세이로부터의 FRET 방출 비 데이터를 예시한다. SDM-25 및 SDM-32는 정상 건강한 인간 유방(WD2823) 및 암성 인간 유방 조직(WD2808, WD2815)과 함께 항온처리되었다. 효소 활성 및 SDM 절단은 정상 인간 유방 조직에 비해 암성 인간 유방 조직에서 더 높다는 것이 발견되었다.

도 10은 SDM-24로 처리된 마우스 전이성 림프절 모델로부터의 양성 및 음성 림프절의 FRET 방출 비 데이터의 산점도를 예시한다. 림프절은 병리학자에 의한 H&E 염색의 분석에 기초하여 양성 또는 음성으로 배정받았다.

도 11은 전이성 림프절 모델에서 SDM-24를 사용하여 방출 비 데이터로부터 양성 또는 음성 전이성 예측을 배정하는 데에 사용된 역치 값을 변화시킴으로써 발생된 ROC 곡선을 예시한다. 이 데이터는 암성 림프절 및 비암성 림프절을 진단하는 데에 있어서 높은 민감성 및 특이성을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0123]

선택적 전달 분자(SDM)는 특정 세포 및/또는 조직으로의 치료제 및/또는 조영제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 (a) 분자 수송 또는 보유 서열(부분 B), (b) 부분 A, B 또는 X에

결합된 하나 이상의 적재물 모이어티(부분 D), (c) X 연결제, (d) 거대분자 담체, 및 (e) 세포 내로의 흡수 또는 조직 보유를 억제하거나 방해하는 데에 효과적인 산성 서열(부분 A)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 부분 A가 부분 B로부터 분리되게 하는 X 연결제의 결단은 부분 B 및 부착된 적재물이 세포 및 조직 내로 흡수되거나 보유되게 하기에 효과적이다. 그러나, 선택적 전달 분자는 짧은 혈장 반감기를 가지면서 약동학적으로 신속히 제거될 수 있고 넓게 분포할 수 있고 비특이적 흡수를 갖는 다수의 비표적 조직으로부터 서서히 세척될 수 있다. 따라서, 증가된 생체내 순환, 비표적 조직에 비해 상대적으로 표적 조직에서의 축적, 조절된 삼출 선택성 및 조절된 생체분포를 갖는 선택적 전달 분자가 필요하다. 조영제의 경우, 배경 조직에 비해 상대적으로 표적 조직에서의 증가된 명암대비가 필요하다.

[0124] 일부 정의

[0125] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 특정되어 있지 않은 한, 하기 용어들은 그들에게 부여된 의미를 갖는다.

[0126] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적화 분자"는 관심 있는 표적과 회합하는(예를 들면, 결합하는) 임의의 물질(예를 들면, 웨პ티드, 단백질, 핵산 중합체, 앱타머 또는 소분자)을 지칭한다. 관심 있는 표적은 조직, 세포, 세포 구조물(예를 들면, 세포소기관), 단백질, 웨პ티드, 다당류 또는 핵산 중합체일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 표적화 분자는 대상체의 하나 이상의 암세포와 회합하는(예를 들면, 결합하는) 임의의 물질이다.

[0127] 용어 "폴리웨პ티드", "웨პ티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기로 구성된 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어들은 천연 발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 비천연 발생 아미노산(예를 들면, 아미노산 유사체)인 아미노산 중합체에도 적용된다. 상기 용어들은 아미노산 잔기들이 공유 웨პ티드 결합에 의해 연결되어 있는, 전장 단백질(즉, 항원)을 포함하는 임의의 길이의 아미노산 쇄를 포괄한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "웨პ티드"는 전형적으로 2개 내지 약 50개 잔기의 길이를 갖는 아미노산 잔기 중합체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 웨პ티드는 약 2개, 3개, 4개, 5개, 7개, 9개, 10개 또는 11개 잔기 내지 약 50개, 45개, 40개, 45개, 30개, 25개, 20개 또는 15개 잔기의 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 웨პ티드는 약 8개, 9개, 10개, 11개 또는 12개 잔기 내지 약 15개, 20개 또는 25개 잔기의 길이를 갖는다. 아미노산 서열이 본원에서 제공되는 경우, 상기 서열의 L-, D- 또는 베타-아미노산 버전뿐만 아니라 레트로(retro), 역위(inversion) 및 레트로-역위 동형체(isoform)도 고려된다. 또한, 웨პ티드는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 천연 발생 아미노산의 인공 화학적 유사체인 아미노산 중합체뿐만 아니라 천연 발생 아미노산 중합체도 포함한다. 추가로, 상기 용어는 웨პ티드 연결 또는 다른 변경된 연결(예를 들면, 웨პ티드 결합이 α -에스테르, β -에스테르, 티오아미드, 포스폰아미드, 카바메이트, 하이드록실레이트 등에 의해 치환된 경우(예를 들면, 문헌(Spatola, (1983) Chem. Biochem. Amino Acids and Proteins 7: 267-357) 참조), 및 아미드가 포화된 아민으로 치환되는 경우(예를 들면, 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제4,496,542호(Skiles et al.), 및 문헌(Kaltenbronn et al., (1990) Pp. 969-970 in Proc. 11th American Peptide Symposium, ESCOM Science Publishers, The Netherlands) 등 참조))에 의해 연결된 아미노산에 적용된다.

[0128] 용어 "아미노산"은 천연 발생 아미노산 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체(mimetics)도 지칭한다. 천연 발생 아미노산은 유전 코드에 의해 코딩된 아미노산, 및 나중에 변경된 아미노산, 예를 들면, 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 천연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 갖는 화합물, 즉 수소, 카복실기, 아미노 기 및 R 기, 예를 들면, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설록사이드에 결합된 α 탄소를 지칭한다. 이러한 유사체는 변경된 R 기(예를 들면, 노르류신) 또는 변경된 웨პ티드 골격을 갖지만, 천연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화합물을 지칭한다. 아미노산은 D 아미노산 또는 L 아미노산이다.

[0129] 아미노산들은 그들의 통상적으로 공지된 3 문자 부호 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명위원회에 의해 권장된 1 문자 부호에 의해 본원에서 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오티드들은 그들의 통상적으로 허용되는 단일 문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0130] 당업자는 코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산을 변경시키거나, 추가하거나 결실시키는, 웨პ티드, 폴리웨პ티드 또는 단백질 서열에 대한 개별 치환, 결실 또는 추가가 "보존적으로 변경된 변이체"이고, 이때 변경이 아미노산을 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환시킨다는 것을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산들을 제공하는 보존적 치환 표는 당업자에게 잘 공지되어 있다. 이러한 보존적으로 변경된 변이체는 본 발명의 다형성 변이체, 종간 상동체 및 대립형질 이외의 변이체이고 이들을 배제하지 않는다.

- [0131] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표지"는 본원에 개시된 표적화 문자의 가시화 및/또는 검출을 용이하게 하는 문자를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 표지는 형광 모이어티이다.
- [0132] 본원에 개시된 표적화 문자와 표적(예를 들면, 정제된 단백질, 암세포 또는 암성 조직, 종양, 또는 전이성 병변, 전이물, 또는 림프절 또는 전이성 림프절) 사이의 상호작용을 지칭할 때 어구 "특이적으로 결합한다"는 표적화 문자와 표적 사이의 고친화성 결합의 형성을 지칭한다. 또한, 상기 용어는 표적화 문자가 비표적에 대한 저친화성을 갖는다는 것을 의미한다.
- [0133] "선택적 결합", "선택성" 등은 물질이 또 다른 문자에 비해 한 문자와 상호작용하는 것을 선호하는 것을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 개시된 표적화 문자와 표적 사이의 상호작용은 특이적이고 선택적이다. 몇몇 실시양태에서, 물질이 다른 바람직하지 않은 표적에 결합하지 않으면서 2개의 상이하지만 유사한 표적에 "특이적으로 결합"하고 "선택적으로 결합"하도록 디자인된다는 것을 인지한다.
- [0134] 용어 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 이들은 임의의 포유동물(즉, 분류학상의 분류 동물계: 척색동물: 척추동물: 포유동물 내의 임의의 목, 과 및 속의 종)을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 상기 용어들 중 어느 것도 건강 관리 종사자(예를 들면, 의사, 등록된 간호사, 간호사 실습생, 의사의 보조자, 간호병 또는 호스피스 종사자)의 (예를 들면, 일정한 또는 간헐적인) 감독을 특징으로 하는 상황을 요구하거나 이러한 상황으로 한정되지 않는다.
- [0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여한다", "투여하는", "투여" 등은 물질 또는 조성물이 원하는 생물학적 작용 부위에 전달될 수 있게 하기 위해 이용될 수 있는 방법들을 지칭한다. 이들 방법들은 비경구 주사(예를 들면, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내, 경막내, 유리체내, 관주 또는 국소)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 임의적으로 본원에 기재된 물질 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기법은 예를 들면, 문헌(Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa)에 논의되어 있는 바와 같은 물질 및 방법을 포함한다.
- [0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 본원에 기재된 물질의 생물학적 활성 또는 성질을 제거하지 않고 상대적으로 무독성을 나타내는(즉, 물질의 독성이 물질의 이점을 유의하게 능가하지 않음) 물질을 지칭한다. 몇몇 경우, 약학적으로 허용가능한 물질은 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 이것이 함유된 조성물의 성분들 중 임의의 성분과 유해한 방식으로 유의하게 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.
- [0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수술"은 물리적 중재로 조직에서 효과를 연구하거나, 조작하거나, 변화시키거나 야기하는 데에 이용될 수 있는 임의의 방법을 지칭한다. 이들 방법들은 개방 수술, 내시경 수술, 복강경 수술, 최소 침습 수술, 로봇 수술, 및 암성 조직에 영향을 미칠 수 있는 임의의 절차, 예컨대, 종양 절제, 암 조직 절제, 암 병기분류, 암 진단, 림프절 병기분류, 감시 림프절 검출 또는 암 치료를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유도(guided) 수술"은 의사가 조영제를 사용하여 수술을 유도하는 임의의 수술 절차를 지칭한다.
- [0139] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 인간 체내에서의 비조절된 생장 또는 증식 세포를 수반하는 임의의 질환을 지칭한다. 추가로, 암은 원래의 부위로부터 이동하여 면 부위까지 퍼지는(즉, 전이하는) 세포의 능력을 특징으로 할 수 있다. 암은 육종, 암종, 림프종, 백혈병, 모세포종 또는 생식세포 종양일 수 있다. 암은 폐, 유방, 난소, 결장, 식도, 직장, 끌, 전립선, 뇌, 췌장, 방광, 신장, 간, 혈액 세포, 림프절 및 위를 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 조직에서 발생할 수 있다.
- [0140] 선택적 전달 문자
- [0141] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 문자를 개시한다:
- [0142] [화학식 I]
- [0143] $[D_A - c_A] - A - [c_M - M] - X - B - [c_B - D_B]$
- [0144] 상기 식에서,

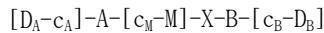
- [0145] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0146] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0147] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0148] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0149] M은 거대분자이고;
- [0150] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0151] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0152] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, M은 단백질, 천연 중합체, 합성 중합체 및 텐드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 텍스트란, PEG 중합체, 알부민 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG이다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa 및 PEG 40 kDa으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

- [0153] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:
- [0154] [화학식 I]
- [0155] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0156] 상기 식에서,
- [0157] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0158] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0159] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0160] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0161] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0162] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;
- [0163] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0164] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다.

다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:

[화학식 I]



[0168] 상기 식에서,

[0169] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0170] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0171] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0172] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0173] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

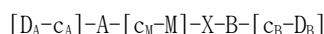
[0174] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티 이고;

[0175] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0176] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:

[화학식 I]



[0180] 상기 식에서,

[0181] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0182] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0183] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0184] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0185] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

- [0186] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티 이고;
- [0187] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0188] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 개시한다:
- [0190] [화학식 I]
- [0191] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0192] 상기 식에서,
- [0193] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체이고;
- [0194] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;
- [0195] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;
- [0196] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0197] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0198] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티 이고;
- [0199] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0200] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG

(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다.

- [0201] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 본원은 웨티드 P-3에 따른 웨티드를 개시한다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.

부분 A

- [0221] 몇몇 실시양태에서, A는 2개 내지 20개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 2개 내지 약 20개의 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 5개 내지 약 20개의 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 8개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 7개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 6개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 7개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 8개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다.
- [0222] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 2개 내지 약 20개의 연속 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 5개 내지 약 20개의 연속 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 9개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 8개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 7개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 6개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 7개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 8개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 9개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇

실시양태에서, A는 9개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다.

[0223] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 약 2개 내지 약 20개의 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 약 5개 내지 약 20개의 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 8개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 7개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 6개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 7개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 8개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다.

[0224] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 약 2개 내지 약 20개의 연속 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 약 5개 내지 약 20개의 연속 산성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 9개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 8개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개 내지 7개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 5개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 6개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 7개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 8개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 9개의 연속 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는다.

[0225] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 2개 내지 약 20개의 글루타메이트를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 5개 내지 약 20개의 글루타메이트를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 9개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 8개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 7개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 6개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 7개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 8개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 9개의 글루타메이트를 포함하는 서열을 갖는다.

[0226] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 2개 내지 약 20개의 연속 글루타메이트(서열번호 15)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 A는 약 5개 내지 약 20개의 연속 글루타메이트(서열번호 16)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 41)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 8개의 연속 글루타메이트(서열번호 17)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 내지 7개의 연속 글루타메이트(서열번호 18)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 6개의 연속 글루타메이트(서열번호 19)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 7개의 연속 글루타메이트(서열번호 20)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 8개의 연속 글루타메이트(서열번호 21)를 포함하는 서열을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는다.

[0227] 몇몇 실시양태에서, 부분 A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)(즉, EEEEE(서열번호 5) 또는 eeeee)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 부분 A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)(즉, EEEEEEEE(서열번호 13) 또는 eeeeeeee)를 포함한다.

[0228] 산성 부분 A는 산성 아미노산이 아닌 아미노산을 포함할 수 있다. 산성 부분 A는 다른 모이어티, 예컨대, 음성으로 하전된 모이어티를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 선택적 전달 분자의 실시양태에서, 산성 부분 A는 아미노산을 포함하지 않는, 바람직하게는 생리학적 pH에서 약 2 내지 약 20의 음성 전하를 갖는 음성으로 하전된 부

분일 수 있다.

[0229] 몇몇 실시양태에서, 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 거의 동일하다. 몇몇 실시양태에서, 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다. 몇몇 실시양태에서, 개선된 조직 흡수가 선택적 전달 문자에서 관찰되고, 이때 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다. 몇몇 실시양태에서, 개선된 가용성이 선택적 전달 문자에서 관찰되고, 이때 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다. 몇몇 실시양태에서, 보다 빠른 조직 흡수가 선택적 전달 문자에서 관찰되고, 이때 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다. 몇몇 실시양태에서, 보다 많은 조직 흡수가 선택적 전달 문자에서 관찰되고, 이때 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다.

[0230] 부분 A는 L-아미노산 또는 D-아미노산이다. 본 발명의 실시양태에서, 배경 웨პ티드분해효소에 의한 면역원성 및 비특이적 절단을 최소화하기 위해 D-아미노산이 바람직하다. 올리고-D-아르기닌 서열의 세포 흡수는 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수만큼 우수하거나 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수보다 더 우수하다는 것이 공지되어 있다.

[0231] 부분 A가 비표준 아미노산, 예컨대, 하이드록시라이신, 데스모신, 이소데스모신 또는 다른 비표준 아미노산을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 부분 A는 번역 후 변경된 아미노산, 예컨대, 메틸화된 아미노산(예를 들면, 메틸 히스티딘, 라이신의 메틸화된 형태 등), 아세틸화된 아미노산, 아미드화된 아미노산, 포르밀화된 아미노산, 하이드록실화된 아미노산, 인산화된 아미노산 또는 다른 변경된 아미노산을 포함하는 변경된 아미노산을 포함할 수 있다. 부분 A는 비웨პ티드 결합에 의해 연결된 부분, 및 비아미노산 부분에 의해 연결되거나 비아미노산 부분에 연결된 아미노산을 포함하는 웨პ티드 모방체 모이어티도 포함할 수 있다.

[0232] 본원에 개시된 선택적 전달 문자는 A가 아미노 말단에 존재하거나 A가 카복시 말단에 존재하는 경우, 즉 웨პ티드 결합의 어느 한 배향이 허용 가능한 경우 효과적이다.

부분 B

[0234] 몇몇 실시양태에서, B는 5개 내지 15개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨პ티드이다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 5개 내지 약 20개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 5개 내지 약 12개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 7개 내지 약 9개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 7개 내지 약 8개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 9개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 8개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 7개의 염기성 아미노산을 포함한다.

[0235] 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 5개 내지 약 20개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 5개 내지 약 12개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 약 7개 내지 약 9개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 9개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 8개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 7개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다.

[0236] 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 5개 내지 약 20개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 5개 내지 약 12개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 7개 내지 약 9개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 7개 내지 약 8개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 9개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 8개의 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 7개의 염기성 아미노산을 포함한다.

[0237] 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 5개 내지 약 20개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 5개 내지 약 12개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨პ티드 부분 B는 아르기-

닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 7개 내지 약 9개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 약 7개 내지 약 8개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 9개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신으로부터 선택된 8개의 연속 염기성 아미노산을 포함한다.

[0238] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 5개 내지 약 20개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 5개 내지 약 12개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 7개 내지 약 9개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 7개 내지 약 8개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 9개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 8개의 아르기닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 7개의 아르기닌을 포함한다.

[0239] 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 5개 내지 약 20개의 연속 아르기닌(서열번호 22)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 5개 내지 약 12개의 연속 아르기닌(서열번호 23)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 7개 내지 약 9개의 연속 아르기닌(서열번호 24)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 약 7개 내지 약 8개의 연속 아르기닌(서열번호 25)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 웨티드 부분 B는 7개의 연속 아르기닌(서열번호 26)을 포함한다.

[0240] 염기성 부분 B는 염기성 아미노산이 아닌 아미노산을 포함할 수 있다. 염기성 부분 B는 다른 모이어티, 예컨대, 양성으로 하전된 모이어티를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 염기성 부분 B는 아미노산을 포함하지 않는, 바람직하게는 생리학적 pH에서 약 5 내지 약 20의 양성 전하를 갖는 양성으로 하전된 부분일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 거의 동일하다. 몇몇 실시양태에서, 부분 A에서의 음성 전하의 양은 부분 B에서의 양성 전하의 양과 동일하지 않다.

[0241] 부분 B는 L-아미노산 또는 D-아미노산이다. 본 발명의 실시양태에서, 배경 웨티드분해효소 또는 단백질분해효소에 의한 면역원성 및 비특이적 절단을 최소화하기 위해 D-아미노산이 바람직하다. 올리고-D-아르기닌 서열의 세포 흡수는 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수만큼 우수하거나 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수보다 우수하다는 것이 공지되어 있다.

[0242] 부분 B가 비표준 아미노산, 예컨대, 하이드록시라이신, 데스모신, 이소데스모신 또는 다른 비표준 아미노산을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 부분 B는 번역 후 변경된 아미노산, 예컨대, 메틸화된 아미노산(예를 들면, 메틸 히스티딘, 라이신의 메틸화된 형태 등), 아세틸화된 아미노산, 아미드화된 아미노산, 포르밀화된 아미노산, 하이드록실화된 아미노산, 인산화된 아미노산 또는 다른 변경된 아미노산을 포함하는 변경된 아미노산을 포함할 수 있다. 부분 B는 비웨티드 결합에 의해 연결된 부분, 및 비아미노산 부분에 의해 연결되거나 비아미노산 부분에 연결된 아미노산을 포함하는 웨티드 모방체 모이어티도 포함할 수 있다.

[0243] X가 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드인 실시양태에서, X의 절단에 의해 생성된 새로운 아미노 말단이 B에 이미 존재하는 양성 전하에 추가되는 추가 양성 전하를 제공하도록 X의 C-말단을 B의 N-말단에 연결하는 것이 바람직할 수 있다.

접합 기(c)

[0245] 몇몇 실시양태에서, 적재물(예를 들면, D_A 및 D_B) 및 거대분자 담체(M)는 A-X-B에 간접적으로 부착된다.

[0246] 몇몇 실시양태에서, 적재물(예를 들면, D_A 및 D_B) 및 거대분자 담체(M)는 접합 기(c_A , c_B 및 c_M)에 의해 A-X-B에 간접적으로 부착된다. 몇몇 실시양태에서, 적재물(예를 들면, D_A 및 D_B) 및 거대분자 담체(M)는 반응성 접합 기(c_A , c_B 및 c_M)에 의해 A-X-B에 간접적으로 부착된다. 몇몇 실시양태에서, 적재물(예를 들면, D_A 및 D_B) 및 거대분자 담체(M)는 오르토고날 반응성 접합 기(c_A , c_B 및 c_M)에 의해 A-X-B에 간접적으로 부착된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 1개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 2개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 3개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립

적으로 4개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 5개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 6개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 7개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 8개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 9개의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 10개의 아미노산을 포함한다.

[0247] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 유도체화된 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 다수의 적재물(D)이 유도체화된 아미노산 접합 기에 부착된다.

[0248] 몇몇 실시양태에서, 접합 기는 수용체 리간드를 포함한다.

[0249] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 천연 발생 아미노산 또는 비천연 발생 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 또는 γ -아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, 자유 아민 기를 함유하는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌을 포함한다.

[0250] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, 자유 아민 기를 함유하는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다.

적재물(D)

조영제

[0253] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 염료이다. 몇몇 실시양태에서, 조영제는 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 형광 모이어티는 형광 단백질, 형광 펩티드, 형광 염료, 형광 물질 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0254] 모든 형광 모이어티들이 용어 "형광 모이어티" 내에 포함된다. 본원에서 제공된 형광 모이어티의 구체적인 예는 예시적이고 본원에 개시된 표적화 분자와 함께 사용되는 형광 모이어티를 한정하기 위한 것이 아니다.

[0255] 형광 염료의 예에는 잔텐(예를 들면, 로다민, 로돌 및 플루오레세인, 및 이들의 유도체); 비만(bimanes); 쿠마린 및 이들의 유도체(예를 들면, 움멜리페론 및 아미노메틸 쿠마린); 방향족 아민(예를 들면, 댄실; 스쿠아레이트 염료); 벤조푸란; 형광 시아닌; 인도카보시아닌; 카바졸; 디시아노메틸렌 피란; 폴리메틴; 옥사벤즈안쓰란; 잔텐; 피릴륨; 카보스틸; 폐릴렌; 아크리돈; 퀴나크리돈; 루브렌; 안쓰라센; 코로넨; 펜안쓰레센; 피렌; 부타디

엔; 스틸벤; 포피린; 프탈로시아닌; 란타나이드 금속 칼레이트 착물; 희토 금속 칼레이트 착물; 및 이러한 염료의 유도체가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0256] 플루오레세인 염료의 예에는 5-카복시플루오레세인, 플루오레세인-5-이소티오시아네이트, 플루오레세인-6-이소티오시아네이트 및 6-카복시플루오레세인이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0257] 로다민 염료의 예에는 테트라메틸로다민-6-이소티오시아네이트, 5-카복시테트라메틸로다민, 5-카복시 로돌 유도체, 테트라메틸 및 테트라에틸 로다민, 디페닐디메틸 및 디페닐디에틸 로다민, 디나프틸 로다민, 및 로다민 101 설포닐 클로라이드(텍사스 레드(TEXAS RED)[®]의 상표명 하에 시판됨)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0258] 시아닌 염료의 예에는 Cy3, Cy3B, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, IRDYE680, 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 750, IRDye800CW, 및 ICG가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0259] 형광 펩티드의 예에는 GFP(녹색 형광 단백질) 또는 GFP의 유도체(예를 들면, EBFP, EBFP2, 아주라이트(Azurite), mKalama1, ECFP, 세룰리안(Cerulean), CyPet, YFP, 시트린(Citrine), 비너스(Venus), YPet)가 포함된다.

[0260] 형광 표지는 임의의 적합한 방법에 의해 검출된다. 예를 들면, 형광 표지는 형광색소를 적절한 파장의 광으로 여기시키고 발생된 형광을 예를 들면, 현미경관찰로, 시각적 검사로, 사진 필름을 통해, 또는 전자 검출기, 예컨대, 전하 커플링된 장치(CCD), 광전자증배판 등을 이용하여 검출함으로써 검출될 수 있다.

[0261] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 양전자 방출 단층촬영(PET)용 양전자 방출 동위원소(예를 들면, ¹⁸F), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)용 감마-선 동위원소(예를 들면, ^{99m}Tc), 또는 자기 공명 조영(MRI)용 상자성 분자 또는 나노입자(예를 들면, Gd³⁺ 칼레이트 또는 코팅된 자철석 나노입자)로 표지된다.

[0262] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 가돌리늄 칼레이트, 산화철 입자, 초상자성 산화철 입자, 초소 상자성 입자, 망간 칼레이트 또는 갈륨 함유 물질로 표지된다.

[0263] 가돌리늄 칼레이트의 예에는 디에틸렌 트리아민 페타아세트산(DTPA), 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA), 및 1,4,7-트리아자사이클로노난-N,N',N'''-트리아세트산(NOTA)이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0264] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 근적외선(근-IR) 조영용 근적외선 형광단, 생체발광 조영을 위한 루시퍼라제(초파리, 세균 또는 강장동물) 또는 다른 발광 분자, 또는 초음파를 위한 과불화탄소-충전된 소포이다.

[0265] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 핵 프로브이다. 몇몇 실시양태에서, 조영제는 SPECT 또는 PET 방사성핵종 프로브이다. 몇몇 실시양태에서, 방사성핵종 프로브는 테크네튬 칼레이트, 구리 칼레이트, 방사성 불소, 방사성 요오드 및 인듐 칼레이트로부터 선택된다.

[0266] Tc 칼레이트의 예에는 HYNIC, DTPA 및 DOTA가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0267] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 방사성 모이어티, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대, ²¹¹At, ¹³¹I, ¹²⁵I, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ²¹²Bi, ³²P, Lu의 ⁶⁴Cu 방사성 동위원소 등을 함유한다.

[0268] 몇몇 실시양태에서, 조영제를 포함하는 화학식 I에 따른 선택적 전달 분자는 유도 수술에서 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 선택적 전달 분자는 암성 또는 다른 바람직하지 않은 조직(즉, 괴사 조직)에 우선적으로 편재화된다. 몇몇 실시양태에서, 조영제를 포함하는 화학식 I에 따른 선택적 전달 분자는 결장직장암을 제거하기 위한 유도 수술에서 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 선택적 전달 분자를 사용하는 유도 수술은 의사가 가능한 적은 건강한(즉, 비암성) 조직을 절개할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 선택적 전달 분자를 사용하는 유도 수술은 의사가 상기 선택적 전달 분자의 존재 없이 절개할 수 있을 암성 조직보다 더 많은 암성 조직을 가시화하고 절개할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 수술은 형광-유도 수술이다.

[0269] 치료제

[0270] 일부 실시양태에서, 본원은 치료제를 조직 또는 다수의 세포에 전달하기 위한 본원에 개시된 선택적 전달 분자의 용도를 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 소염제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 항암제이다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 결장직장암을 치료하는 데에 사용된다.

[0271] 몇몇 실시양태에서, D 모이어티는 독립적으로 치료제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 화학치료제, 스테로이드, 면역치료제, 표적화된 치료, 소염제 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0272] 몇몇 실시양태에서, 치료제는 B 세포 수용체 경로 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 항체, B 세포 수용체 신호전달 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사면역치료제, DNA 손상제, 프로테오좀 억제제, 히스톤 데아실라제 억제제, 단백질 키나제(kinase) 억제제, 해지호그(hedgehog) 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제(telomerase) 억제제, Jak1/2 억제제, 단백질분해효소 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된다: 클로람부실, 이포스프아미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 독세탁셀, 오파투무맙, 리툭시맙, 텍사메타손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보테조밉, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 벤다무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 사이클로포스프아미드, 이포스프아미드, 멜팔란, 프레드니무스틴, 트로포스프아미드, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카보쿠온, 티오텐파, 트리아지쿠온, 카무스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 에토글루시드, 다카바진, 미토브로니톨, 피포브로만, 테모졸로마이드, 메토트렉세이트, 퍼메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 랄티트렉세드, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 머캡토푸린, 벨라라빈, 티오구아닌, 아자시티딘, 카페시타빈, 카모푸르, 사이타라빈, 데시타빈, 플루오로우라실, 캠시타빈, 테가푸르, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 에토포사이드, 테니포사이드, 데메콜신, 독세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루멕스, 트라벡테딘, 닥티노마이신, 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 발루비신, 조루빈신, 블레오마이신, 익사베필론, 미토마이신, 플리카마이신, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 프로카바진, 아미노레볼린산, 에파프록시랄, 메틸 아미노레볼리네이트, 포피머 나트륨, 테모포핀, 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 널로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 알리트레타민, 알트레타민, 암자크린, 아나그렐라이드, 삼산화비소, 아스파라기나제, 벡사로텐, 보테조밉, 셀레콕십, 데닐류킨 디프티톡스, 에스트라무스틴, 하이드록시카바마이드, 이리노테칸, 로니다민, 마소프로콜, 밀테포세인, 미토구아존, 미토탄, 오블리머센, 페가스파르가제, 펜토스타틴, 로미헵신, 시티마겐 세라데노벡, 티아조푸린, 토포테칸, 트레티노인, 보리노스타트, 디에틸스틸베놀, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤, 폴리에스트라디올 포스페이트, 게스토노론, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 부세렐린, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토렐린, 폴베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 널루타마이드, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸, 액세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 보로졸, 아바렐릭스, 데가렐릭스, 히스타민 디하이드로클로라이드, 미파무르타이드, 피도티모드, 플레릭사포르, 로퀴니멕스, 타이모펜틴, 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 마이코페놀산, 시롤리무스, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드, 이오벤구안, 안세스팀, 필그라스팀, 레노그라스팀, 몰그라모스팀, 페그필그라스팀, 사그라모스팀, 인터페론 알파 천연, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 베타 천연, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 알데스류킨, 오프렐베킨, BCG 백신, 글라티라며 아세테이트, 히스타민 디하이드로클로라이드, 이뮤노시아닌, 렌티난, 흑색종 백신, 미파무르타이드, 페가데마제, 피도티모드, 플레릭사포르, 폴리 I:C, 폴리 ICLC, 로퀴니멕스, 타소너민, 타이모펜틴, 아바타셉트, 아베티무스, 알레파셉트, 항립프구 면역글로불린(말), 항흉선세포 면역글로불린(토끼), 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 뮤로맙-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맙, 시롤리무스, 아달리무맙, 아펠리모맙, 셔틀리주맙 폐골, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 아나킨라, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메폴리주맙, 릴로나셉트, 토실리주맙, 우스테키누맙, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드, 아달리무맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 셔틀리주맙 폐골, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 쟁투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 뮤로모냅-CD3, 나탈리주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트拉斯투주맙, 카투막소맙, 에드레콜로맙, 오파투무맙, 뮤로맙-CD3, 아펠리모맙, 골리무맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 아바고보맙, 아데카투무맙, 알렘투주맙, 항-CD30 단일클론 항체 Xmab2513, 항-MET 단일클론 항체 MetMab, 아폴리주맙, 아포맙, 아시투모맙, 이중특이적 항체 2B1, 블리나투모맙, 브렌툭시맙 베도틴, 카프로맙 펜데타이드, 식수투무맙, 클라우더시맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 데노수맙, 에쿨리주맙, 에프라투주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 피기투무맙, 프레솔리무맙, 갈릭시맙, 가니투맙, 쟁투주맙 오조가미신, 글램바투무맙, 이브리투모맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 텍사투무맙, 린투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 단일클론 항체 CC49, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투

무맙, 오레고보맙, 퍼투주맙, 라마쿠리맙, 라니비주맙, 시플리주맙, 소넵시주맙, 타네주맙, 토시투모맙, 트拉斯
 투주맙, 트레멜리무맙, 투코투주맙 셀모류킨, 벨투주맙, 비실리주맙, 볼로식시맙, 잘루투무맙, syk 억제제(예를
 들면, R788), 엔자스타우린, 다사티닙, 에클로티닙, 에버롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 널로티닙,
 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시룰리무스, 혈관신생 억제제(예를 들면, GT-111, JI-101, R1530), 키나제 억
 제제(예를 들면, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙,
 AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 바페티닙, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF
 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036,
 디나시클립, 도비티닙 락테이트, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙 이나트륨, GSK2256098,
 GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙, LY2603618, MGCD265, MK-0457,
 MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, Btk 억제제,
 PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358,
 PLC3397, 프로게니포이에틴, R547, R763, 라무시루맙, 래고라페닙, R05185426, SAR103168, S333333CH 727965,
 SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766,
 XL418, XL765), 미토겐-활성화된 단백질 키나제 신호전달의 억제제(예를 들면, U0126, PD98059, PD184352,
 PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌 또는 LY294002), 아드리아마이신, 닥
 티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 악시비신, 아클라루비신, 아코다졸 하이드로클로라이드,
 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론 아세테이트, 아미노글루테티마이드,
 암사크린, 아나스트로졸, 안쓰라마이신, 아스파라기나제, 아스퍼린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티
 마스타트, 벤조데파, 비칼루타마이드, 비산트伦 하이드로클로라이드, 비스나파이드 디메실레이트, 비겔레신, 블
 레오마이신 설레이트, 브레퀴나르 나트륨, 브로피리민, 부설판, 카티노마이신, 칼루스테론, 카라세마이드, 카베
 티며, 카보플라틴, 카무스틴, 카루비신 하이드로클로라이드, 카겔레신, 세데핀꼴, 클로람부실, 시롤레마이신,
 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스프아미드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신 하이드로클로
 라이드, 데시타빈, 덱소르마플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 독소루비신, 독소루비신
 하이드로클로라이드, 드롤록시펜, 드롤록시펜 시트레이트, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 두아조마이신, 에다
 트렉세이트, 에풀오르니틴 하이드로클로라이드, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피
 루비신 하이드로클로라이드, 에르불로졸, 에소루비신 하이드로클로라이드, 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포
 스페이트 나트륨, 에타니다졸, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 에토프린, 파드로졸 하이드로클로라이
 드, 파자라빈, 펜레티나이드, 폴록수리딘, 폴루다라빈 포스페이트, 폴루오로우라실, 폴루로시타빈, 포스퀴돈,
 포스트리에신 나트륨, 겹시타빈, 겹시타빈 하이드로클로라이드, 하이드록시우레아, 이다루비신 하이드로클로라
 이드, 이포스프아미드, 이이모포신, 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a,
 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-1a, 인터페론 감마-1b, 이프로플라틴,
 이리노테칸 하이드로클로라이드, 란레오타이드 아세테이트, 레트로졸, 류프롤라이드 아세테이트, 리아로졸 하이
 드로클로라이드, 로메트렉솔 나트륨, 로무스틴, 로속산트론 하이드로클로라이드, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로
 레타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가렐, 머캡토푸린,
 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 메토프린, 메투레데파, 미틴도마이드, 미토카신, 미토크로민, 미토길
 린, 미토말신, 미토마이신, 미토스퍼, 미토탄, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 마이코페놀산, 노코다조이에,
 노갈라마이신, 오르마플라틴, 옥시수란, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 웨타무스틴, 페플로마이신 설레이트,
 페포스프아미드, 페포브로만, 페포설판, 페록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포피며 나
 트륨, 포피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진 하이드로클로라이드, 푸로마이신, 푸로마이신 하이드로클로라
 이드, 피라조푸린, 리보프린, 로글래티마이드, 사핀꼴, 사핀꼴 하이드로클로라이드, 세무스틴, 심트라젠, 스파
 포세이트 나트륨, 스파소마이신, 스피로게르마늄 하이드로클로라이드, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니
 그린, 스트렙토조신, 설포페누르, 탈리소마이신, 테코갈란 나트륨, 테가푸르, 텔록산트론 하이드로클로라이드,
 테모포핀, 테니포사이드, 테록시론, 테스톨락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오텐파, 티아조푸린, 티라파자민,
 토레미펜 시트레이트, 트레스틀론 아세테이트, 트리시리빈 포스페이트, 트리메트렉세이트, 트리메트렉세이트 글
 루쿠로네이트, 트립토렐린, 투불로졸 하이드로클로라이드, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베테포
 편, 빈블라스틴 설레이트, 빈크리스틴 설레이트, 빈데신, 빈데신 설레이트, 비네피딘 설레이트, 빈글리시네이트
 설레이트, 빈류로신 설레이트, 비노렐빈 타르트레이트, 빈로시딘 설레이트, 빈줄리딘 설레이트, 보로졸, 제니풀
 라틴, 지노스타틴, 및 조루비신 하이드로클로라이드. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된
 다: 20-epi-1,25 디하이드록시비타민 D3, 5-에티닐우라실, 아비라루비신, 아클라루비신, 아실풀벤, 아테사이페놀,
 아도젤레신, 알데스류킨, ALL-TK 길항제, 알트레타민, 암바무스틴, 아미독스, 아미포스틴, 아미노레볼린산, 암
 루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그라플라이드, 혈관신생 억제제, 길항제 D, 길항제 G,

안타렐릭스, 항-배측화 형태형성 단백질-1, 항안드로겐, 전립선암종, 항에스트로겐, 항네오플라스톤, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 아피디콜린 글리시네이트, 아폽토시스 유전자 조절제, 아폽토시스 조절제, 애푸린산, 아라-CDP-DL-PTBA, 아르기닌 데아미나제, 아설라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세트론, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베툴린산, bFGF 억제제, 비칼루타마이드, 비산트伦, 비사지리디닐스페민, 비스나파이드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브래플레이트, 브로피리민, 부도티탄, 부티오닌 설포시민, 칼시포트리올, 칼포스틴 C, 캄프토테신 유도체, 카나리폭스 IL-2, 카페시타빈, 카복스아미드-아미노-트리아졸, 카복시아미도트리아졸, CaRest M3, CARN 700, 연골 유래의 억제제, 카젤레신, 카세인 키나제 억제제(ICOS), 카스타노스페민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로른스, 클로로퀴녹살린 설폰아미드, 시카프로스트, 시스-포피린, 클라드리빈, 클로미펜 유사체, 클로트리마졸, 콜리스마이신 A, 콜리스마이신 B, 콤브레타스타틴 A4, 콤브레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베스시딘 816, 크리스나톨, 크립토파이신 8, 크립토파이신 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜탄쓰라퀴논, 사이클로플라탐, 사이페마이신, 사이타라빈 옥포스페이트, 세포용해 인자, 사이토스타틴, 닉클리시맙, 데시타빈, 데하이드로디펩닌 B, 데슬로렐린, 텍사메타손, 텍시포스프아미드, 텍스라족산, 텍스베라파밀, 디아지쿠온, 디펩닌 B, 디독스, 디에틸노르스페민, 디하이드로-5-아자시티딘, 9-디옥사마이신, 디페닐 스피로무스틴, 도코사놀, 돌라세트론, 독시풀루리딘, 드롤록시펜, 드로나비놀, 듀오카마이신 SA, 엡셀렌, 에코무스틴, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플오르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에피루비신, 에프리스테라이드, 에스트라무스틴 유사체, 에스트로겐 작용제, 에스트로겐 길항제, 에타니다졸, 에토포사이드 포스페이트, 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스팀, 피나스테라이드, 플라보피리돌, 플레겔라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드, 포페니벡스, 포르메스탄, 포스트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨 니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 젤라티나제 억제제, 쟁시타빈, 글루타티온 억제제, 헵실팜, 헤레글린, 헥사메틸렌 비스아세트아미드, 하이퍼리신, 이반드론산, 이다루비신, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극 펩티드, 인슐린, 예컨대, 성장인자-1 수용체 억제제, 인터페론 작용제, 인터페론, 인터류킨, 이오벤구안, 이도독소루비신, 이포메아놀, 4-, 이로플락트, 이르소글라딘, 이소벤가졸, 이소호모할리콘드린 B, 이타세트론, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란레오타이드, 레이나마이신, 레노그라스팀, 렌티난 설페이트, 렘톨스타틴, 레트로졸, 백혈병 억제 인자, 백혈구 알파 인터페론, 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론, 류프로렐린, 레바미솔, 리아로졸, 선형 폴리아민 유사체, 친유성 이당류 펩티드, 친유성 백금 화합물, 리소클리나마이드 7, 로바플라틴, 롬브리신, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 로바스타틴, 록소리빈, 루르토테칸, 루테튬 텍사피린, 라이소필린, 용해 펩티드, 마이탄신, 만노스타틴 A, 마리마스타트, 마소프로콜, 마스핀, 매트릴라이신 억제제, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가렐, 머바론, 메테렐린, 메티오니나제, 메토클로프라마이드, MIF 억제제, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스팀, 불일치된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신 유사체, 미토나파이드, 미토톡신 섬유모세포 성장인자-사포린, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스팀, 단일클론 항체, 인간 융모막 생식선자극호르몬, 모노포스포릴 지질 A+마이오박테리움 세포벽 sk, 모피다몰, 다중 약물 내성 유전자 억제제, 다중 종양 억제제 1-기초 치료, 머스타드 항암제, 마이카퍼록사이드 B, 마이코박테리아 세포벽 추출물, 마이리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스팀, 날록손+펜타조신, 나파빈, 나프터핀, 나르토그라스팀, 네디플라틴, 네모루비신, 네리드론산, 중성 엔도펩티다제, 닐루타마이드, 니사마이신, 일산화질소 조절제, 니트록사이드 항산화제, 니트룰린, 06-벤질구아닌, 옥트레오타이드, 오기세논, 올리고뉴클레오티드, 오나프리스톤, 온단세트론, 오라신, 경구 사이토카인 유도제, 오르마플라틴, 오사테론, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파낙시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파겔립틴, 페가스파르가제, 펠데신, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 페플루브론, 페포스포아미드, 페릴릴 알코올, 페나지노마이신, 페닐아세테이트, 포스파타제(phosphatase) 억제제, 피시바닐, 필로카핀 하이드로클로라이드, 피라루비신, 피리트렉심, 플라세틴 A, 플라세틴 B, 플라스미노겐 활성화제 억제제, 백금 치약, 백금 화합물, 백금-트리아민 치약, 포피머 나트륨, 포피로마이신, 프레드니손, 프로필 비스-아크리돈, 프로스타글란дин J2, 프로테아좀 억제제, 단백질 A-기초 면역 조절제, 단백질 키나제 C 억제제, 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로알갈, 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 푸린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제, 푸르푸린, 피라졸로아크리딘, 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체, raf 길항제, 랄티트렉세드, 라모세트론, ras 과르네실 단백질 트랜스페라제(transferase) 억제제, ras 억제제, ras-GAP 억제제, 탈메틸화된 레텔립틴, 레늄 Re 186 에티드로네이트, 리족신, 리보자임, RII 레티나마이드, 로글레티마이드, 로히투카인, 로무르타이드, 로퀴니벡스, 루비기논 B1, 루복실, 사핀꼴, 사인토핀, SarCNU, 사코파이톨 A, 사그라모스팀, Sdi 1 모방체, 세무스틴, 노화 유래의 억제제 1, 센스 올리고뉴클레오티드, 신호 전달 억제제, 신호 전달 조절제, 단일 쇄 항원-결합 단백질, 시조피란, 소부족산, 나트륨 보로캡테이트, 나트륨

페닐아세테이트, 솔베롤, 소마토메딘 결합 단백질, 소너민, 스파포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스플레노펜틴, 스폰기스타틴 1, 스쿠알라민, 줄기세포 억제제, 줄기세포 분열 억제제, 스티피아미드, 스트로멜라이신 억제제, 셀피노신, 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제, 수라디스타, 수라민, 스와인소닌, 합성 글리코스아미노글리칸, 탈리무스틴, 타목시펜 메티오다이드, 타우로무스틴, 타자로텐, 테코갈란 나트륨, 테가푸르, 텔루라피릴륨, 텔로머라제 억제제, 테모포핀, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테트라클로로데카옥사이드, 테트라조민, 탈리블라스틴, 티오코랄린, 쓰롬보포이에틴, 쓰롬보포이에틴 모방체, 타이말파신, 타이모포이에틴 수용체 작용제, 타이모트리난, 갑상선 자극 호르몬, 주식 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, 티타노센 비클로라이드, 톱센틴, 토레미펜, 전능 줄기세포 인자, 번역 억제제, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 트로피세트론, 투로스테라이드, 티로신 키나제 억제제, 티르포스틴, UBC 억제제, 유베니멕스, 비뇨생식동 유래의 성장 억제 인자, 유로키나제 수용체 길항제, 바프레오타이드, 바리울린 B, 벡터 시스템, 적혈구유전자 치료, 벨라레솔, 베라민, 베린, 베테포핀, 비노렐빈, 빙살틴, 비탁신, 보로졸, 자노테론, 제니플라틴, 질라스코브, 지노스타틴 스티말라마, 메클로로에타민, 사이클로포스포아미드, 클로람부실, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 데카바진, 메토트렉세이트, 사이타라빈, 머캡토푸린, 티오구아닌, 웬토스타틴, 메클로로에타민, 사이클로포스포아미드, 클로람부실, 멜팔란, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 헥사메틸멜라민, 티오텐파, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 데카바진, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈, 머캡토푸린, 티오구아닌, 웬토스타틴, 에르불로졸(R-55104로서도 공지됨), 돌라스타틴 10(DLS-10 및 NSC-376128로서도 공지됨), 미보불린 이세티오네이트(CI-980으로서도 공지됨), 빙크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰라이드(NVP-XX-A-296으로서도 공지됨), ABT-751(애보트(Abbott), E-7010으로서도 공지됨), 알토라이르틴(예컨대, 알토라이르틴 A 및 알토라이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드(LU-103793 및 NSC-D-669356으로서도 공지됨), 에포틸론(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로서도 공지됨), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데속시에포틸론 B로도 지침됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-산화물, 에포틸론 A N-산화물, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로서도 공지됨), 21-하이드록시에포틸론 D(데속시에포틸론 F 및 dEpoF로서도 공지됨), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴 PE(NSC-654663으로서도 공지됨), 소블리도틴(TZT-1027로서도 공지됨), LS-4559-P(파마사(Pharmacia), LS-4577로서도 공지됨), LS-4578(파마사, LS-477-P로서도 공지됨), LS-4477(파마사), LS-4559(파마사), RPR-112378(아벤티스(Aventis)), 빙크리스틴 설페이트, DZ-3358(다이이치(Daiichi)), FR-182877(푸지사와(Fujisawa), WS-9885B로서도 공지됨), GS-164(타케다(Takeda)), GS-198(타케다), KAR-2(헝가리과학학술원(Hungarian Academy of Sciences)), BSF-223651(巴斯夫(BASF)), ILX-651 및 LU-223651로서도 공지됨), SAH-49960(릴리/노바티스(Lilly/Novartis)), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아마드/쿄와 하쿠(Armad/Kyowa Hakko)), AM-132(아마드(Armad)), AM-138(아마드/쿄와 하쿠), IDN-5005(인데나(Indena)), 크립토파이신 52(LY-355703으로서도 공지됨), AC-7739(아지노모토(Ajinomoto), AVE-8063A 및 CS-39.HCI로서도 공지됨), AC-7700(아지노모토, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-1-Ser.HCI 및 RPR-258062A로서도 공지됨), 비틸레부아미드, 투불라이신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘(NSC-106969로서도 공지됨), T-138067(툴라릭(Tularik), T-67, TL-138067 및 TI-138067로서도 공지됨), COBRA-1(파커 휴즈 연구소(Parker Hughes Institute), DDE-261 및 WHI-261로서도 공지됨), H10(칸사스 주립 대학), H16(칸사스 주립 대학), 온코시딘 A1(BTO-956 및 DIME로서도 공지됨), DDE-313(파커 휴즈 연구소), 피지아놀라이드 B, 라울리말라이드, SPA-2(파커 휴즈 연구소), SPA-1(파커 휴즈 연구소, SPIKET-P로서도 공지됨), 3-IAABU(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), MF-569로서도 공지됨), 나르코신(NSC-5366으로서도 공지됨), 나스카핀, D-24851(아스타 메디카(Asta Medica)), A-105972(애보트(Abbott)), 헤미아스터린, 3-BAABU(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학, MF-191로서도 공지됨), TMPN(아리조나 주립 대학), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026(툴라릭), 몬사트롤, 이나노신(NSC-698666으로서도 공지됨), 3-1AABE(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학), A-204197(애보트), T-607(툴라릭, T-900607로서도 공지됨), RPR-115781(아벤티스), 엘레우테로빈(예컨대, 데스메틸엘레우테로빈, 데사에틸엘레우테로빈, 이소엘레우테로빈 A, 및 Z-엘레우테로빈), 카리배오사이드, 카리배올린, 할리콘드린 B, D-64131(아스타 메디카), D-68144(아스타 메디카), 디아존아미드 A, A-293620(애보트), NPI-2350(네레우스(Nereus)), 타칼로놀라이드 A, TUB-245(아벤티스), A-259754(애보트), 디오조스타틴, (-)-페닐아히스틴(NSCL-96F037로서도 공지됨), D-68838(아스타 메디카), D-68836(아스타 메디카), 미요세베린 B, D-43411(젠타리스(Zentaris), D-81862로서도 공지됨), A-289099(애보트), A-318315(애보트), HTI-286(SPA-110으로서도 공지됨), 트리플루오로아세테이트 염)(와이어쓰(Wyeth)), D-82317(젠타리스(Zentaris)), D-82318(젠타리스), SC-12983(NCI), 래스베라스타틴 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007(국립 보건원), 및 SSR-250411(사노피(Sanofi)).

[0273]

몇몇 실시양태에서, 치료제는 소염제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 항-TNF 물질, IL-1 수용체 길항제, IL-2 수용체 길항제, 세포독성제, 면역조절제, 항생제, T 세포 보조자극 차단제, B 세포 고갈제, 면역억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 식물 알칼로이드, 터페노이드, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제, 항종양 항생제, 항체, 호르몬 치료, 항-당뇨병제, 류코트리엔 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된다: 알레파셉트, 에팔리주맙, 메토트렉세이트, 아시트레틴, 이소트레티노인, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸, 살파살라진, 6-티오구아닌, 도보넥스, 타클로넥스, 베타메타손, 타자로텐, 하이드록시클로로퀸, 에타너셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 아바타셉트, 리툭시맙, 트라투주맙, 항-CD45 단일클론 항체 AHN-12(NCI), 요오드-131 항-B1 항체(코리사 코포레이션(Corixa Corp.)), 항-CD66 단일클론 항체 BW 250/183(NCI, 사우쓰햄프顿 종합 병원), 항-CD45 단일클론 항체(NCI, 베일러 의과대학), 항체 항-anb3 인테그린(NCI), BIW-8962(바이오와 인코포레이티드(BioWa Inc.)), 항체 BC8(NCI), 항체 muJ591(NCI), 인듐 In 111 단일클론 항체 MN-14(NCI), 이트륨 Y 90 단일클론 항체 MN-14(NCI), F105 단일클론 항체(NIAID), 단일클론 항체 RAV12(라벤 바이오테크놀로지스(Raven Biotechnologies)), CAT-192(인간 항-TGF-베타1 단일클론 항체, 젠자임(Genzyme)), 항체 3F8(NCI), 177Lu-J591(코넬 대학의 웨일 의과대학), TB-403(바이오인벤트 인터내셔널 아베(BioInvent International AB)), 아나킨라, 아자티오프린, 사이클로포스프아미드, 사이클로스포린 A, 레플루노마이드, d-페니실아민, 아미트립틸린, 또는 노르트립틸린, 클로람부실, 질소 머스타드, 프라스테론, LJP 394(아베티무스 나트륨), LJP 1082(라 즐라 파마슈티칼(La Jolla Pharmaceutical)), 에콜리주맙, 벨리부맙, rhuCD40L(NIAID), 에프라투주맙, 시롤리무스, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 탈리도마이드, 항흉선세포 글로불린-말(아트감(Atgam), 파마샤 업존(Pharmacia Upjohn)), 항흉선세포 글로불린-토끼(타이모글로불린(Thymoglobulin), 젠자임), 뮤로모닙-CD3(FDA 희귀약품 개발부), 바실릭시맙, 다클리주맙, 릴루졸, 클라드리빈, 나탈리주맙, 인터페론 베타-1b, 인터페론 베타-1a, 디자니딘, 바클로펜, 메살라진, 아사콜, 펜타사, 메살라민, 발살라자이드, 올살라진, 6-머캡토푸린, AIN457(항-IL-17 단일클론 항체, 노바티스), 테오필린, D2E7(크놀 파마슈티칼스(Knoll Pharmaceuticals)로부터의 인간 항-TNF mAb), 메폴리주맙(항-IL-5 항체, SB 240563), 카나키누맙(항-IL-1 베타 항체, NIAMS), 항-IL-2 수용체 항체(다클리주맙, NHLBI), CNTO 328(항-IL-6 단일클론 항체, 센토코르(Centocor)), ACZ885(전체 인간 항-인터류킨-1베타 단일클론 항체, 노바티스), CNTO 1275(전체 인간 항-IL-12 단일클론 항체, 센토코르), (3S)-N-하이드록시-4-((4-[(4-하이드록시-2-부티닐)옥시]페닐)설포닐)-2,2-디메틸-3-디오모르폴린 카복스아미드(아프라타스타트), 골리무맙(CNTO 148), 오너셉트, BG9924(바이오젠 아이텍(Biogen Idec)), 서톨리주맙 폐골(CDP870, 유씨비 파마(UCB Pharma)), AZD9056(아스트라제네카(AstraZeneca)), AZD5069(아스트라제네카), AZD9668(아스트라제네카), AZD7928(아스트라제네카), AZD2914(아스트라제네카), AZD6067(아스트라제네카), AZD3342(아스트라제네카), AZD8309(아스트라제네카), [(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-[(파라진-2-일카보닐)아미노]프로판오일)아미노]부틸]보론산(보테조닙), AMG-714(항-IL-15 인간 단일클론 항체, 암젠(Amgen)), ABT-874(항-IL-12 단일클론 항체, 애보트 랩스(Abbott Labs)), MRA(토실리주맙, 항-IL-6 수용체 단일클론 항체, 추가이 파마슈티칼(Chugai Pharmaceutical)), CAT-354(인간 항-인터류킨-13 단일클론 항체, 캠브리지 안티바디 테크놀로지(Cambridge Antibody Technology), 메디뮨(MedImmune)), 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 디플루니살, 카프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케톨로락, 케토로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 설린다, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 셀레콕십, 로페콕십, 발데콕십, 파레콕십, 에토리콕십, 루미라콕십, CS-502(산쿄(Sankyo)), JTE-522(제팬 토박코 인코포레이티드(Japan Tobacco Inc.)), L-745,337(알미랄(Almirall)), NS398(시그마(Sigma)), 베타메타손(셀레스톤), 프레드니손(엘타손), 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 테플라자코르트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르تون, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르타이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니덴, 플루티카손, 포르모코르탈, 포르모테롤, 할시노나이드, 할로메타손, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니손, 리액솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 울로베타솔, 피오글리타존, 로시글리타존, 글리메피라이드, 글리부라이드, 클로르프로파미드, 글리피자이드, 툴부타미드, 톨라자미드, 글루코파지, 메트포민, (글리부라이드 + 메트포민), 로시글리타존 + 메트포민, (로시글리타존 + 글리메피라이드), 엑세나타이드, 인슐린, 시타글립틴, (글리피자이드 및 메트포민), 레파글리나이드, 아카보

스, 나테글리나이드, 오를리스타트, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스프아미드, 클로람부실, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 머캡토푸린, 플루다라빈, 펜토스티틴, 클라드리빈, 5-플루오로우라실(5FU), 플록수리딘(FUDR), 사이토신 아라비노사이드, 트리메토프림, 피리메타민, 페메트렉세드, 파클리탁셀, 독세탁셀, 에토포사이드, 테니포사이드, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 닉티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에파루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 피나스테라이드, 고세렐린, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 4-안드로스텐-3,6,17-트리온("6-Oxo", 1,4,6-안드로스타트리엔-3,17-디온(ATD), 포르메스탄, 테스톨락톤, 파드로졸, A-81834(3-(3-(1,1-디메틸에틸티오-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-클로로메틸페닐)인돌-2-일)-2,2-디메틸프로페온알데하이드 옥심-0-2-아세트산, AME103(아미라(Amira)), AME803(아미라), 아트렐레우톤, BAY-x-1005((R)-(+)알파-사이클로펜틸-4-(2-퀴놀리닐메톡시)-벤젠아세트산), CJ-13610(4-(3-(4-(2-메틸-이미다졸-1-일)-페닐설파닐)-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카복실산 아미드), DG-031(데코드(DeCode)), DG-051(데코드), MK886(1-[4-(4-클로로페닐)메틸]-3-[1,1-디메틸에틸]티오)-a, a-디메틸-5-(1-메틸에틸)-1H-인돌-2-프로판산, 나트륨 염), MK591(3-(1-4-[4-(4-클로로페닐)메틸]-3-[t-부틸티오)-5-(2-퀴놀릴)메톡시)-1H-인돌-2)-, 디메틸프로판산), RP64966([4-[5-(3-페닐-프로필)티오펜-2-일]부톡시]아세트산), SA6541((R)-S-[4-(디메틸아미노)페닐]메틸]-N-(3-마캡토-2-메틸-1-옥소프로필-L-시스테인), SC-56938(에틸-1-[2-[4-(페닐메틸)페녹시]에틸]-4-피페리딘-카복실레이트), VIA-2291(비아 파마슈티칼스(Via Pharmaceuticals)), WY-47,288(2-[(1-나프탈레닐옥시)메틸]퀴놀린), 질레우톤, ZD-2138(6-((3-플루오로-5-(테트라하이드로-4-메톡시-2H-피란-4-일)페녹시)메틸)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논), 독시사이클린, 및 이들의 조합물.

[0274] 거대분자 담체

용어 "담체"는 혈장 반감기, 가용성 또는 생체분포를 조절하는 불활성 분자를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 본원에 개시된 선택적 전달 분자의 혈장 반감기를 조절한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 본원에 개시된 선택적 전달 분자의 가용성을 조절한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 본원에 개시된 선택적 전달 분자의 생체분포를 조절한다.

[0276] 몇몇 실시양태에서, 담체는 비표적 세포 또는 조직에 의한 선택적 전달 분자의 흡수를 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 연골 내로의 선택적 전달 분자의 흡수를 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 표적 조직에 비해 상대적으로 관절 내로의 선택적 전달 분자의 흡수를 감소시킨다.

[0277] 몇몇 실시양태에서, 담체는 표적 세포 또는 조직에 의한 선택적 전달 분자의 흡수를 증가시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 표적 조직에 비해 상대적으로 간내로의 선택적 전달 분자의 흡수를 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 신장 내로의 선택적 전달 분자의 흡수를 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 암 조직 내로의 흡수를 증강시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 럼프 채널 및/또는 럼프절 내로의 흡수를 증강시킨다.

[0278] 몇몇 실시양태에서, 담체는 사구체 여과를 감소시킴으로써 혈장 반감기를 증가시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 대사 또는 단백질분해효소 분해를 증가시키거나 감소시킴으로써 혈장 반감기를 조절한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 중앙 혈관구조의 증강된 투과성 및 보유(EPR)로 인해 중앙 흡수를 증가시킨다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 선택적 전달 분자의 수용성을 증가시킨다.

[0279] 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 A, B 또는 X에 독립적으로 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들면, c_M을 통해) 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 N-말단 폴리글루타메이트에서 A에 독립적으로 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 공유연결에 의해 A(또는 N-말단 폴리글루타메이트)에 독립적으로 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 C-말단 폴리아르기닌에서 B에 독립적으로 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 공유연결에 의해 B(또는 C-말단 폴리아르기닌)에 독립적으로 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 M은 X와 A, X와 B, B와 C/N-말단, 및 A와 C/N-말단 사이에서 연결제에 독립적으로 직접적으로 또는 간접적으로 결합된다. 몇몇 실시양태에서, 공유연결은 에테르 결합, 티오에테르 결합, 아민 결합, 아미드 결합, 옥심 결합, 탄소-탄소 결합, 탄소-질소 결합, 탄소-산소 결합 또는 탄소-황 결합을 포함한다.

[0280] 몇몇 실시양태에서, M은 단백질, 합성 또는 천연 중합체 및 덴드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 엑스트란, PEG 중합체(예를 들면, PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa 및 PEG 40 kDa), 알부민 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG 중합체이다.

[0281] 몇몇 실시양태에서, M의 크기는 50 kDa 내지 70 kDa이다.

[0282] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 일부민에 접합된다. 일부 경우, 일부민은 정상 생리학적 조건 하에서

사구체 여과액으로부터 제거된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 일부민과 공유 접합체를 형성할 수 있는 반응성 기, 예컨대, 말레이미드를 포함한다. 일부민을 포함하는 선택적 전달 분자는 종양에서 절단된 선택적 전달 분자가 절단 의존적 방식으로 축적되는 것을 증강시킨다. 몇몇 실시양태에서, 일부민 접합체는 우수한 약동학적 성질을 갖는다.

[0283] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 PEG 중합체에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 PEG 5 kDa 중합체에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 PEG 12 kDa 중합체에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 PEG 20 kDa 중합체에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 30 kD PEG 접합체는 자유 웨티드에 비해 더 긴 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 간 및 신장에서 제거되는 20 kD 내지 40 kD PEG 중합체에 접합된다.

[0284] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 텍스트란에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 70 kDa 텍스트란에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 분자량의 혼합물인 텍스트란 접합체는 재현가능하게 합성하고 정제하기 어렵다.

[0285] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 스트렙타비딘에 접합된다.

[0286] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 5세대 PAMAM 덴드리머에 접합된다.

[0287] 몇몇 실시양태에서, 담체는 캡핑된다. 몇몇 실시양태에서, 담체의 캡핑은 약동학을 개선하고, 친수성을 증가시킴으로써 담체의 세포독성을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 캡은 아세틸, 석시닐, 3-하이드록시프로피오닐, 2-설포벤조일, 글리시딜, PEG-2, PEG-4, PEG-8 및 PEG-12로부터 선택된다.

부분 X(연결체)

[0289] 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산으로 구성된 연결체를 사용하여 웨티드 서열 A(즉, 웨티드 B의 전달 작용을 억제하도록 디자인된 서열)와 웨티드 서열 B를 연결한다. 일반적으로, 웨티드 연결체는 분자들을 연결하거나 이들 사이에 약간의 최소 거리 또는 다른 공간적 관계를 보존하는 것 이외의 특정 생물학적 활성을 갖지 않을 것이다. 그러나, 연결체의 구성성분 아미노산은 분자의 일부 성질, 예컨대, 폴딩, 순 전하 또는 소수성에 영향을 미치도록 선택될 수 있다.

[0290] 살아있는 세포에서, 본원에 개시된 온전한 선택적 전달 분자는 부분 A의 존재 때문에 상기 세포로 들어갈 수 없다. 따라서, 세포 내로의 흡수를 방해하는 부분 A가 흡수되지 않을 것이고 세포내 효소에 접근하지 않을 것이기 때문에 건강한 세포에서 이러한 세포내 효소에 의해 효율적으로 절단되지 않을 것이므로 X를 절단하는 염격히 세포내 과정은 건강한 세포에서 X를 전달하기에 비효과적일 것이다. 그러나, 세포가 손상되거나 병든 경우(예를 들면, 암세포, 저산소 세포, 허혈 세포, 아폽토시스 세포, 괴사 세포), 이러한 세포내 효소는 상기 세포로부터 누출되고, A의 절단이 발생하여, 부분 B 및/또는 적재물이 상기 세포 내로 도입되고 인접 세포로의 부분 B 및/또는 적재물 D의 표적화된 전달이 달성될 것이다. 몇몇 실시양태에서, X는 세포외 공간에서 절단된다.

[0291] 몇몇 실시양태에서, 모세관이 종양 및 다른 외상 부위 주변에서 종종 파열된다는 사실은 간질 구획에 도달하는 고분자량(예를 들면, 약 30 kDa 이상의 분자량) 분자의 능력을 증강시킨다. 몇몇 실시양태에서, 관련 단백질분해효소를 발현하지 않지만 발현 세포에 바로 인접하는 X 연결체 세포는 X 연결체의 연결이 전형적으로 세포외에 존재하기 때문에 선택적 전달 분자로부터 적재물을 가져간다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 방관자 표적화는 세포 표현형의 이질성 및 가능한 높은 백분율의 의심 세포를 제거하고자 하는 바램 때문에 종양의 치료에 유리하다.

[0292] 몇몇 실시양태에서, X는 절단가능한 연결체이다.

[0293] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 유연성 연결체이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 강성 연결체이다.

[0294] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 선형 구조를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 비선형 구조를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 분지된 구조를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 환형 구조를 포함한다.

[0295] 몇몇 실시양태에서, X는 약 5개 내지 약 30개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 6개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 8개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 10개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 12개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 14개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 16개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 18개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 20개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 25개 원자의 길이를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, X는 약 30개 원자의 길이를 갖는다.

- [0296] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 공유연결로 웨티드 부분 A(즉, 세포 흡수를 방해하는 웨티드 서열)를 웨티드 부분 B(즉, 전달 서열)에 결합시킨다. 몇몇 실시양태에서, 공유연결은 에테르 결합, 티오에테르 결합, 아민 결합, 아미드 결합, 옥сим 결합, 하이드라존 결합, 탄소-탄소 결합, 탄소-질소 결합, 탄소-산소 결합, 또는 탄소-황 결합을 포함한다.
- [0297] 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 웨티드 연결은 L-아미노산 및/또는 D-아미노산을 포함한다. 본 발명의 실시양태에서, 배경 웨티드분해효소 또는 단백질분해효소에 의한 면역원성 및 비특이적 절단을 최소화하기 위해 D-아미노산이 바람직하다. 올리고-D-아르기닌 서열의 세포 흡수는 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수만큼 우수하거나 올리고-L-아르기닌의 세포 흡수보다 더 우수하다는 것이 공지되어 있다.
- [0298] 몇몇 실시양태에서, X 연결체는 특정 조건의 존재 하에서의 또는 특정 환경에서의 절단을 위해 디자인된다. 바람직한 실시양태에서, X 연결체는 생리학적 조건 하에서 절단될 수 있다. 이러한 X 연결체의 절단은 예를 들면, 증강될 수 있거나, 적재물 전달이 요구되는 세포와 관련된 특정 병리학적 신호 또는 특정 환경에 의해 영향을 받을 수 있다. 특정 조건, 예컨대, 특이적 효소에 의한 절단을 위한 X 연결체의 디자인은 이러한 조건이 수득되는 특정 위치로의 세포 흡수의 표적화를 가능하게 한다. 따라서, 선택적 전달 문자가 원하는 세포, 조직 또는 영역으로의 세포 흡수의 특이적 표적화를 제공하는 한 중요한 방식은 연결체 부분 X가 이러한 표적화된 세포, 조직 또는 영역 근처의 조건에 의해 절단되도록 디자인하는 것이다.
- [0299] 몇몇 실시양태에서, X는 pH 민감성 연결체이다. 몇몇 실시양태에서, X는 염기성 pH 조건 하에서 절단된다. 몇몇 실시양태에서, X는 산성 pH 조건 하에서 절단된다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소, 기질 금속단백질분해효소, 또는 이들의 조합물에 의해 절단된다. 몇몇 실시양태에서, X는 환원제에 의해 절단된다.
- [0300] 몇몇 실시양태에서, X는 MMP에 의해 절단된다. 기질 금속단백질분해효소들(MMP들)의 가수분해 활성은 전이성 종양 세포의 침습 이동과 관련되어 있다. 일부 경우, MMP들은 염증 부위 근처에서 발견된다. 일부 경우, MMP들은 뇌출중(즉, 혈류의 감소 후 뇌 손상을 특징으로 하는 장애) 부위 근처에서 발견된다. 따라서, 본 발명의 특징을 갖는 문자의 흡수는 세포의 환경에서 활성 MMP들을 갖는 특정 세포, 조직 또는 영역으로의 적재물(하나 이상의 D 모이어티)의 세포 흡수를 유도할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X 연결체는 메탈로단백질분해효소 MMP-2, MMP-9 또는 MMP-7(암 및 염증에 관여하는 MMP들)에 의해 절단되는 아미노산 서열 PLG-C(Me)-AG(서열번호 1) 및 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다.
- [0301] 몇몇 실시양태에서, X는 암세포 근처에서 발견될 수 있는 바와 같이 단백질용해 효소 또는 환원 환경에 의해 절단된다. 이러한 환경 또는 이러한 효소는 전형적으로 정상 세포 근처에서 발견되지 않는다.
- [0302] 몇몇 실시양태에서, X는 트롬빈을 포함하나 이것으로 한정되지 않는 세린 단백질분해효소에 의해 절단된다.
- [0303] 몇몇 실시양태에서, X는 저산소증을 앓고 있는 조직에서 또는 이러한 조직 근처에서 절단된다. 몇몇 실시양태에서, 저산소 조직에서의 또는 이러한 조직 근처에서의 절단은 암세포 및 암성 조직, 경색 영역 및 다른 저산소 영역의 표적화를 가능하게 한다. 몇몇 실시양태에서, X는 이황화 결합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이황화 결합을 포함하는 연결체는 저산소 영역에서 우세하게 절단되므로 적재물 전달을 이러한 영역 내의 세포로 표적화한다. 저산소증은 암세포가 방사선 및 화학치료에 대한 더 높은 내성을 갖게 하고 혈관신생을 개시하게 하는 것으로 생각된다. 예를 들면, 과열 또는 괴사 세포의 존재 하에서 저산소 환경에서, 자유 티올 및 다른 환원제는 세포외에서 사용가능하게 되지만, 세포외 환경 산화를 정상으로 유지하는 O₂는 당연히 고갈된다. 몇몇 실시양태에서, 환원산화 균형에서의 이 변동은 X 연결체 내의 이황화 결합의 환원 및 절단을 촉진한다. 티올-이황화 평형을 이용하는 이황화 연결 이외에, 하이드로퀴논으로 환원될 때 분리되는 퀴논을 포함하는 연결이 저산소 환경에서 절단되도록 디자인된 X 연결체에서 사용된다.
- [0304] 몇몇 실시양태에서, X는 괴사 환경에서 절단된다. 괴사는 종종 X 연결체의 절단을 유발하는 데에 사용될 수 있는 효소 또는 다른 세포 내용물의 방출을 초래한다. 몇몇 실시양태에서, 괴사 효소(예를 들면, 칼파인)에 의한 X의 절단은 적재물이 병든 세포, 및 아직 완전히 파열되지 않은 인접 세포에 의해 흡수되게 한다.
- [0305] 몇몇 실시양태에서, X는 산-불안정성 연결체이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아세탈 또는 비닐 에테르 연결을 포함한다. 산증은 산화적 인산화로부터 협기성 해당작용 및 젖산 생성으로의 바르부르크(Warburg) 변동 때문에 손상된 또는 저산소 조직 부위에서 관찰된다. 몇몇 실시양태에서, 산증은 B 내의 아르기닌의 일부를, pH 7 미만에서만 양이온성을 나타내게 되는 히스티딘으로 치환함으로써 적재물 흡수의 유발자로서 사용된다.
- [0306] 본원에 개시된 연결체는 비표준 아미노산, 예컨대, 하이드록시라이신, 데스모신, 이소데스모신 또는 다른 비표

준 아미노산을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 개시된 연결체는 번역 후 변경된 아미노산, 예를 들면, 메틸화된 아미노산(예를 들면, 메틸 히스티딘, 라이신의 메틸화된 형태 등), 아세틸화된 아미노산, 아미드화된 아미노산, 포르밀화된 아미노산, 하이드록실화된 아미노산, 인산화된 아미노산, 또는 다른 변경된 아미노산을 포함하는 변경된 아미노산을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 연결체는 비펩티드 결합에 의해 연결된 부분, 및 비아미노산 부분에 의해 연결되거나 비아미노산 부분에 연결된 아미노산을 포함하는 웹티드 모방체 모이어티도 포함할 수 있다.

[0307] 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 PLGxAG(서열번호 27)를 포함하고, 이때 x는 임의의 (천연 발생 또는 비천연 발생) 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 ESPAYYTA(서열번호 8)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다.

[0308] 몇몇 실시양태에서, 연결체 X는 하기 웹티드들로부터 선택된 웹티드를 포함한다: PR(S/T)(L/I)(S/T)(이때, 가로안의 문자는 표시된 아미노산들 중 어느 하나가 서열에서 그 위치에 존재할 수 있다는 것을 표시함); GGAANLVRGG(서열번호 28); SGRIGFLRTA(서열번호 29); SGRSA(서열번호 30); GFLG(서열번호 31); ALAL(서열번호 32); FK; PIC(Et)F-F(서열번호 33)(이때, C(Et)는 S-에틸시스테인(티올에 부착된 에틸 기를 갖는 시스테인)을 표시하고, "-"는 이 서열 및 후속 서열에서 전형적인 절단 부위를 표시함); GGPRGLPG(서열번호 34); HSSKLQ(서열번호 35); LVLA-SSSFGY(서열번호 36); GVSQNY-PIVG(서열번호 37); GVVQA-SCRLA(서열번호 38); f(Pip)R-S(이때, "f"는 D-페닐알라닌을 표시하고, "Pip"는 피페리딘-2-카복실산(피페콜린산, 6원 고리를 갖는 프롤린 유사체)을 표시함); DEVD(서열번호 39); GWEHDG(서열번호 40); RPLALWRS(서열번호 7); 및 이들의 조합물.

[0309] 몇몇 실시양태에서, X는 저산소 조건 하에서 절단된다. 몇몇 실시양태에서, X는 이황화 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 퀴닌을 포함한다.

[0310] 몇몇 실시양태에서, X는 피사 조건 하에서 절단된다. 몇몇 실시양태에서, X는 칼파인에 의해 절단될 수 있는 문자를 포함한다.

[0311] 몇몇 실시양태에서, X는 6-아미노헥산오일, 5-(아미노)-3-옥사펜탄오일, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 이황화 연결을 포함한다.

[0312] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 헤테로알킬이다.

[0313] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 알킬렌이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 알케닐렌이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 알키닐렌이다. 몇몇 실시양태에서, 연결체는 헤테로알킬렌이다.

[0314] "알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 포화된 알킬 또는 불포화된 알킬일 수 있다. 구조에 따라, 알킬기는 일라디칼 또는 이라디칼(즉, 알킬렌 기)일 수 있다.

[0315] "알킬"모이어티는 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다(수치 범위, 예컨대, "1개 내지 10개"는 본원에 기재되어 있을 때마다 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭한다; 예를 들면, "1개 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 내지 최대 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있다는 것을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 표기되지 않은 용어 "알킬"의 존재도 커버한다). 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬"일 수도 있다. 본원에 기재된 화합물의 알킬기는 "C1-C4 알킬" 또는 유사한 명칭으로 표기될 수 있다. 단지 예로서, "C1-C4 알킬"은 알킬쇄 내에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것, 즉 알킬쇄가 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 표시한다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등을 포함하나 결코 이들로 한정되지 않는다.

[0316] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 고리 구조(예를 들면, 아릴)를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고리"는 임의의 공유적으로 폐쇄된 구조를 지칭한다. 고리는 예를 들면, 탄소환(예를 들면, 아릴 및 사이클로알킬), 헤테로환(예를 들면, 헤테로아릴 및 비방향족 헤테로환), 방향족(예를 들면, 아릴 및 헤테로아릴), 및

비방향족(예를 들면, 사이클로알킬 및 비방향족 헤테로환)을 포함한다. 고리는 임의적으로 치환될 수 있다. 고리는 단환 또는 다환일 수 있다.

[0317] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개 초파의 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴 기는 임의적으로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예에는 페닐, 나프탈레닐, 펜안쓰레닐, 안쓰라세닐, 플루오레닐 및 인데닐이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 구조에 따라, 아릴 기는 일라디칼 또는 이라디칼(즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

[0318] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자(즉, 골격 원자) 각각이 탄소 원자인 단환 또는 다환 비방향족 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬은 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬 기는 3개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0319] 몇몇 실시양태에서, 고리는 사이클로알칸이다. 몇몇 실시양태에서, 고리는 사이클로알켄이다.

[0320] 몇몇 실시양태에서, 고리는 방향족 고리이다. 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 개의 전자를 함유하는 비편재화된 π -전자 시스템을 갖는 평면 고리를 지칭하고, 이때 n 은 정수이다. 방향족 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개 초파의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 탄소환 아릴(예를 들면, 페닐) 및 헤테로환 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들면, 피리딘) 둘다를 포함한다. 상기 용어는 단환 또는 융합된 고리 다환(즉, 인접 쌍의 탄소 원자를 공유하는 고리) 기를 포함한다.

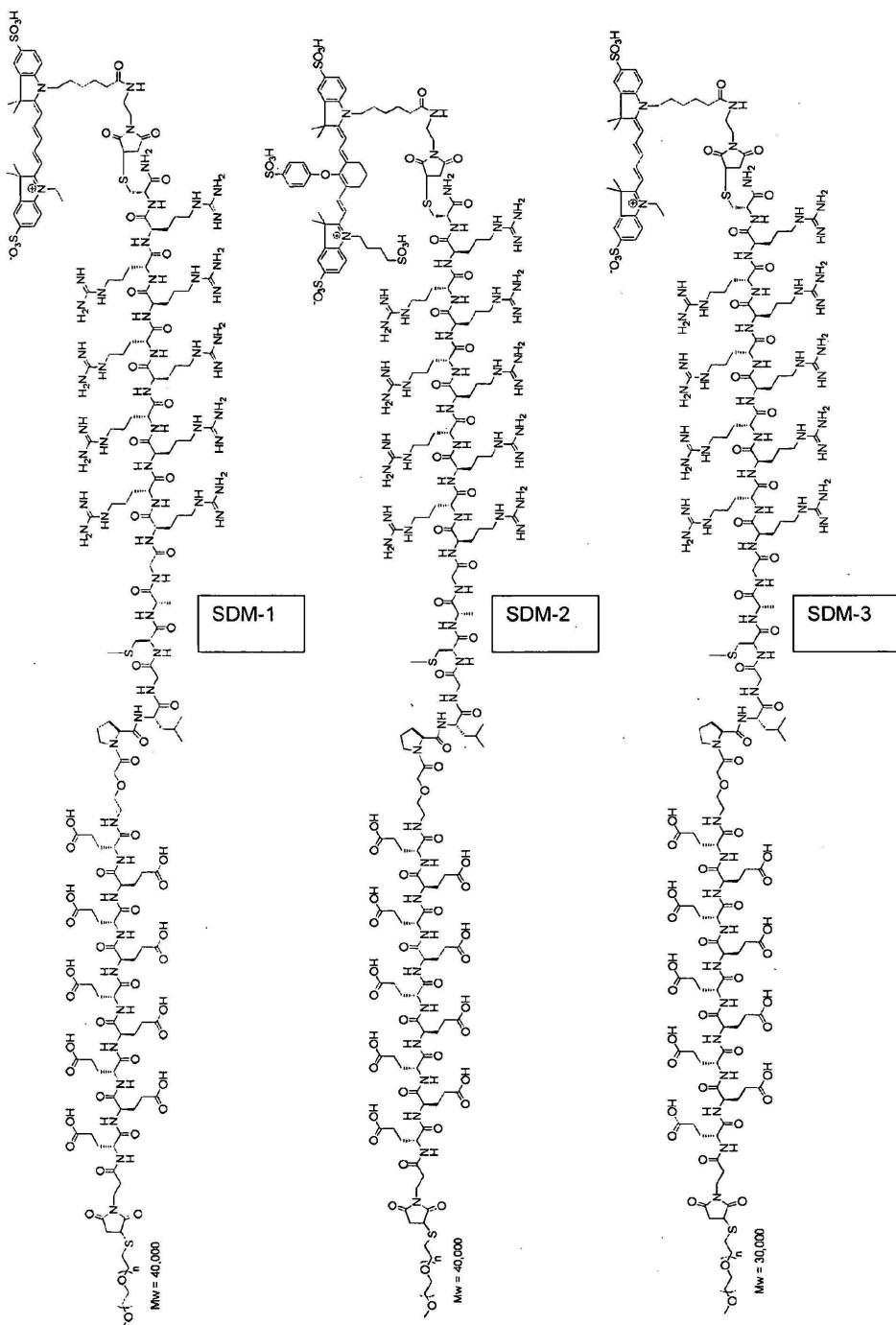
[0321] 몇몇 실시양태에서, 고리는 헤테로환이다. 용어 "헤테로환"은 0, S 및 N으로부터 각각 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤�테로방향족 및 헤�테로지환족 기를 지칭하고, 이때 각각의 헤�테로환 기는 그의 고리 시스템 내에 4개 내지 10개의 원자를 갖되, 상기 기의 고리는 2개의 인접 0 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비방향족 헤�테로환 기는 그들의 고리 시스템 내에 3개의 원자만을 갖는 기를 포함하지만, 방향족 헤�테로환 기는 그들의 고리 시스템 내에 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤�테로환 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 3원 헤�테로환 기의 예는 아지리디닐이다. 4원 헤�테로환 기의 예는 (아제티딘으로부터 유도된) 아제티디닐이다. 5원 헤�테로환 기의 예는 티아졸릴이다. 6원 헤�테로환 기의 예는 피리딜이고, 10원 헤�테로환 기의 예는 퀴놀리닐이다. 비방향족 헤�테로환 기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제페닐, 티아제페닐, 1,2,3,6-테트라하이드로페리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤�테로환 기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리아지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 기들은 가능한 경우 C-부착될 수 있거나 N-부착될 수 있다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착) 또는 피롤-3-일(C-부착)일 수 있다. 추가로, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘다 N-부착) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착)일 수 있다. 헤�테로환 기는 벤조-융합된 고리 시스템 및 1개 또는 2개의 옥소($=O$) 모이어티로 치환된 고리 시스템, 예컨대, 피롤리딘-2-온을 포함한다. 구조에 따라, 헤�테로환 기는 일라디칼 또는 이라디칼(즉, 헤테로사이클로알킬 기)일 수 있다.

[0322] 몇몇 실시양태에서, 고리는 융합된다. 용어 "융합된"은 2개 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 구조를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 고리는 이량체이다. 몇몇 실시양태에서, 고리는 삼량체이다. 몇몇 실시양태에서, 고리는 치환된다.

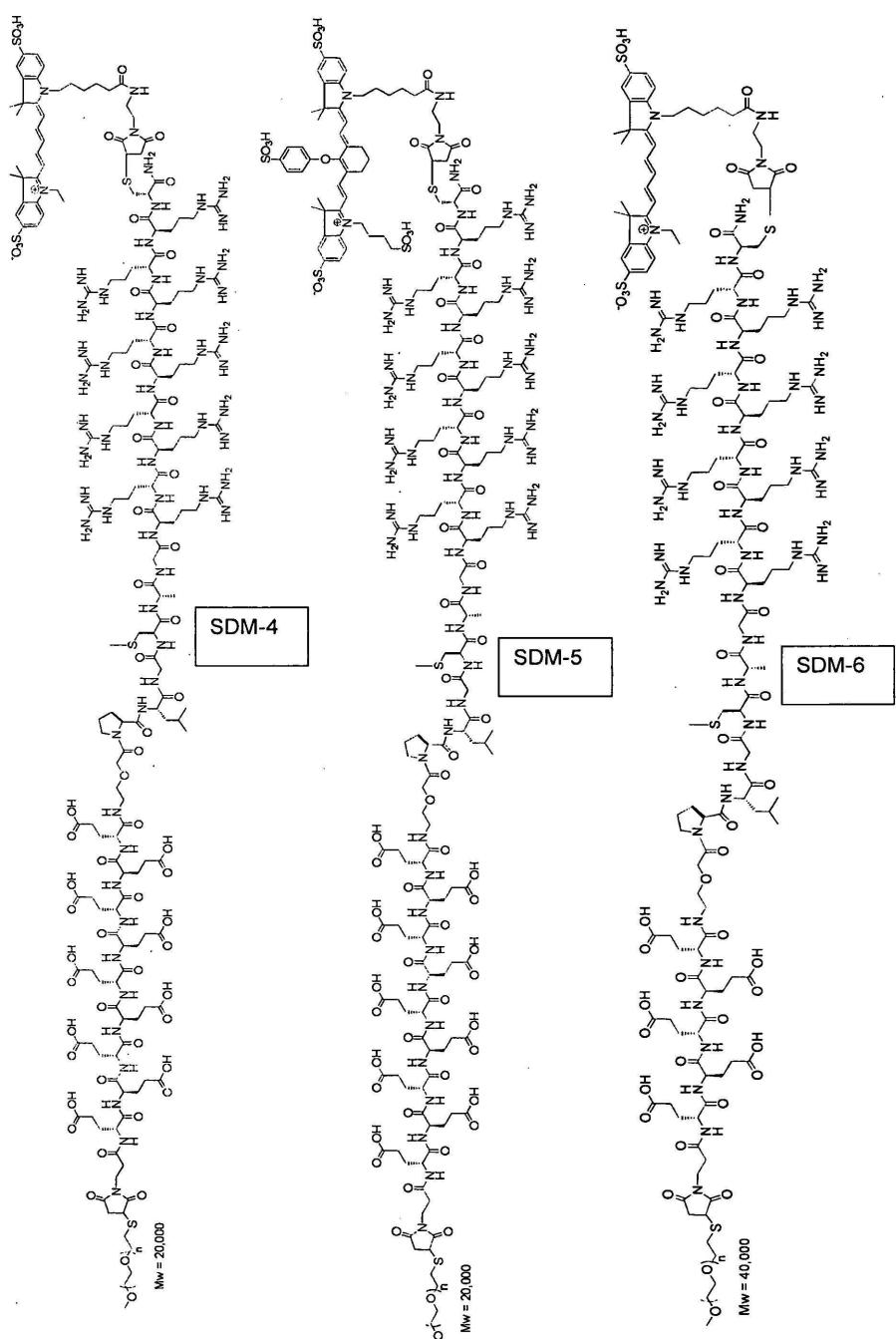
[0323] 용어 "탄소환형" 또는 "탄소환"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 고리를 지칭한다. 탄소환은 아릴 및 사이클로알킬을 포함한다. 따라서, 상기 용어는 고리 골격이 탄소와 상이한 하나 이상의 원자(즉, 헤테로원자)를 함유하는 헤테로환("헤테로환형")으로부터 탄소환을 구별시켜준다. 헤테로환은 헤테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬을 포함한다. 탄소환 및 헤�테로환은 임의적으로 치환될 수 있다.

- [0324] 몇몇 실시양태에서, 연결체는 치환된다. 용어 "임의적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₂-C₆헤테로지환족, 하이드록시, C₁-C₆알콕시, 아릴옥시, C₁-C₆알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆알킬설포사이드, 아릴설포사이드, C₁-C₆알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로, C₂-C₈아실, C₂-C₈아실옥시, 니트로, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆플루오로알킬 및 아미노(C₁-C₆알킬아미노를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예로서, 임의적 치환기는 LsRs이고, 이때 각각의 Ls는 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -(C₁-C₆알킬)- 및 -(C₂-C₆알케닐)-로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 Rs는 H, (C₁-C₄알킬), (C₃-C₈사이클로알킬), 헤�테로아릴, 아릴 및 C₁-C₆헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 임의적으로 치환된 비방향족 기는 하나 이상의 옥소(=O)로 치환될 수 있다. 상기 치환기들의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있다.
- [0325] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 선택적 전달 분자는 단일 링커를 포함한다. 비손상 트레이서(tracer) 양을 사용한 조영을 이용하여 후속 치료 용량이 표적 조직에서 정확히 농축될 가능성이 있는지를 시험할 수 있기 때문에 조영 적재물 및 치료 적재물 둘다의 흡수를 매개하는 단일 기작의 이용은 특히 귀중하다.
- [0326] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 선택적 전달 분자는 다수의 연결체를 포함한다. 본원에 개시된 선택적 전달 분자가 다수의 X 연결을 포함하는 경우, 분자의 나머지 부분으로부터의 부분 A의 분리는 모든 X 연결의 절단을 필요로 한다. 다수의 X 연결체의 절단은 동시적일 수 있거나 순차적일 수 있다. 다수의 X 연결은 상이한 특이성을 갖는 X 연결을 포함할 수 있으므로, 분자의 나머지 부분으로부터의 부분 A의 분리는 하나 초과의 조건 또는 환경("세포와 신호")이 분자와 우연히 만날 것을 필요로 한다. 따라서, 다수의 X 연결체의 절단은 이러한 세포와 신호들의 조합물의 검출자로서 작용한다. 예를 들면, 선택적 전달 분자는 염기성 부분 B를 산성 부분 A와 연결하는 2개의 연결체 부분 Xa 및 Xb를 포함할 수 있다. 부분 B 및 적재물 모이어티 C(존재하는 경우)가 세포로 들어갈 수 있도록 산성 부분 A가 염기성 부분 B로부터 분리되기 전에 X 연결체 Xa 및 Xb 둘다가 절단되어야 하다. 연결체 영역이 존재할 수 있는 또 다른 연결체와 무관하게 염기성 부분 또는 적재물 모이어티 C에 연결될 수 있고, 원하는 경우 2개 초과의 연결체 영역 X가 포함될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0327] 2개 이상의 X 연결체의 조합물을 사용하여 원하는 세포, 조직 또는 영역으로의 분자의 표적화 및 전달을 더 조절할 수 있다. 세포와 신호들의 조합물을 사용하여 원하는 경우 X 연결체의 절단의 특이성을 넓히거나 좁힌다. 다수의 X 연결체들이 병렬로 연결되는 경우, 부분 A가 분자의 나머지로부터 분리될 수 있기 전에 각각의 X 연결체가 절단되어야 하기 때문에 절단의 특이성은 좁아진다. 다수의 X 연결체들이 직렬로 연결되는 경우, 어느 하나의 X 연결체 상의 절단이 분자의 나머지로부터의 부분 A의 분리를 가능하게 하기 때문에 절단의 특이성이 넓어진다. 예를 들면, 단백질분해효소 또는 저산소증을 검출하기 위해(즉, 단백질분해효소 또는 저산소증의 존재하에서 X를 절단하기 위해), X 연결체는 단백질분해효소-민감성 부위 및 환원-민감성 부위를 일렬로 배치하여 어느 하나의 절단이 산성 부분 A의 분리를 가능하게 하기에 충분하도록 디자인된다. 대안적으로, 단백질분해효소 및 저산소증 둘다의 존재를 검출하기 위해(즉, 단백질분해효소 및 저산소증 중 하나만의 존재하에서 X를 절단하기 위해서가 아니라 단백질분해효소 및 저산소증 둘다의 존재하에서 X를 절단하기 위해), X 연결체는 서로 이황화-결합된 한 쌍 이상의 시스테인들 사이에 단백질분해효소 민감성 부위를 배치하도록 디자인된다. 이 경우, 단백질분해효소 절단 및 이황화 환원 둘다가 부분 A의 분리를 가능하게 하기 위해 요구된다.
- [0328] 예시적 선택적 전달 분자
- [0329] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0334] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.
- [0335] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 분자를 개시한다.

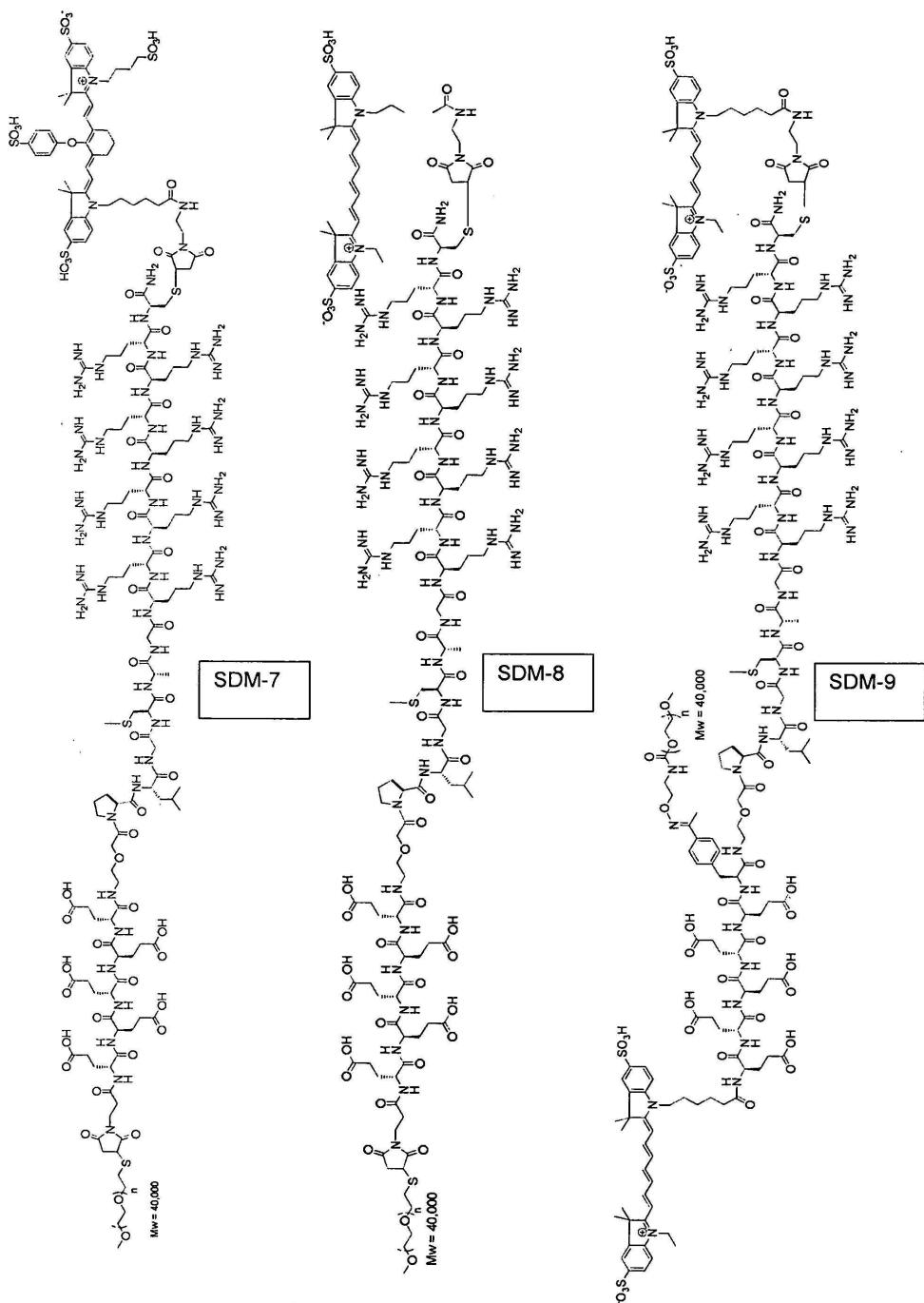
- [0336] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 본원은 웨비드 P-3에 따른 웨비드를 개시한다.
- [0339] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0340] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0342] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0343] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0345] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0347] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0348] 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 문자는 SDM-1, SDM-2, SDM-3, SDM-4, SDM-5, SDM-6, SDM-7, SDM-8, SDM-9, SDM-10, SDM-11, SDM-12, SDM-13, SDM-14, SDM-15, SDM-16, SDM-17, SDM-18, SDM-19, SDM-20, SDM-21, SDM-22, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-28, SDM-29, SDM-30, SDM-31, SDM-32, SDM-33, SDM-34, SDM-35, SDM-36, SDM-37, SDM-38, SDM-39 및 SDM-40으로부터 선택된 구조를 갖는다.



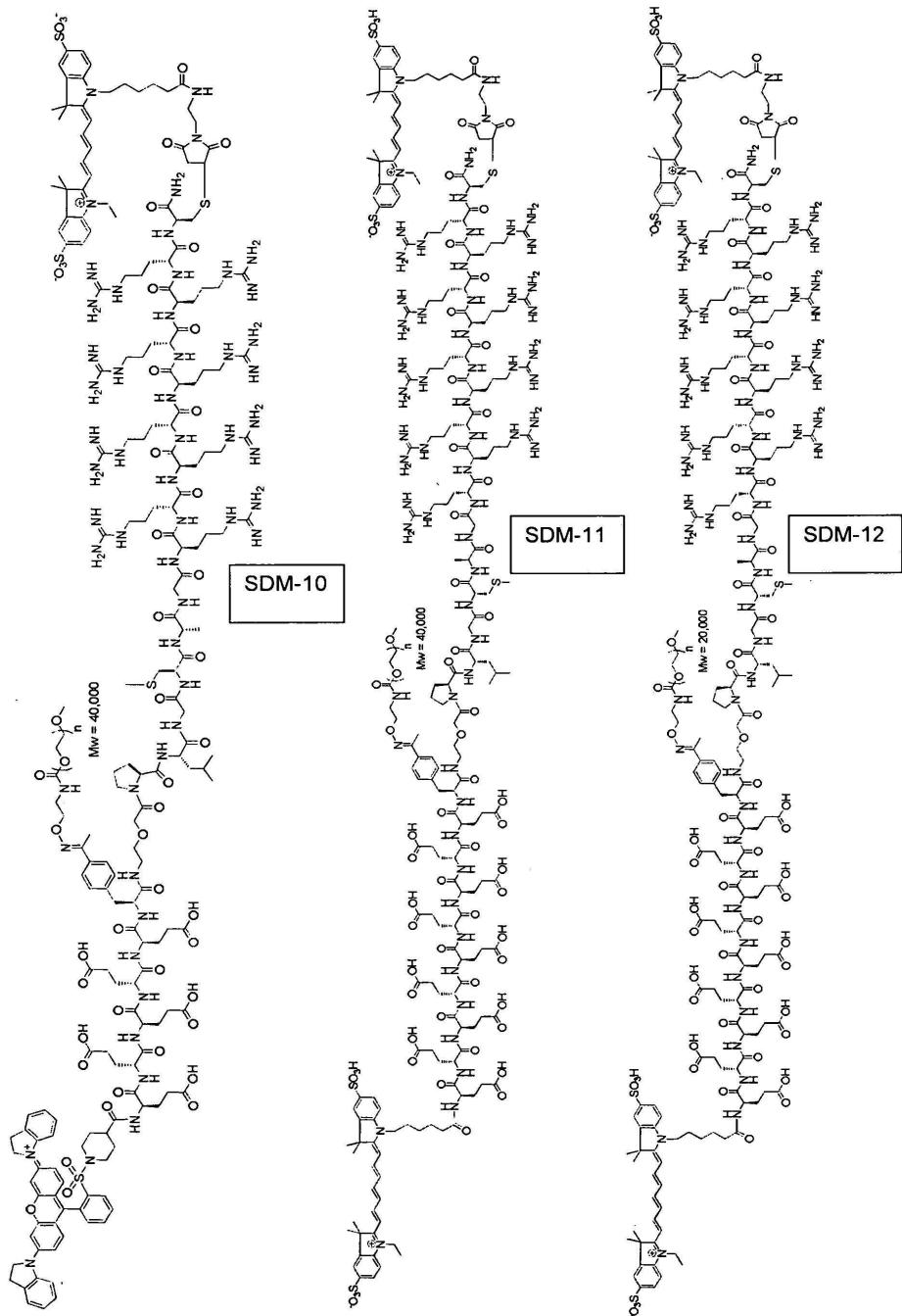
[0349]



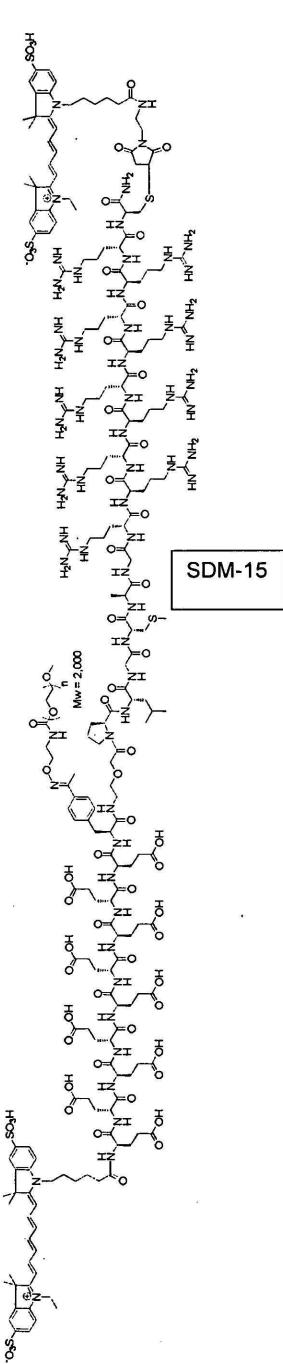
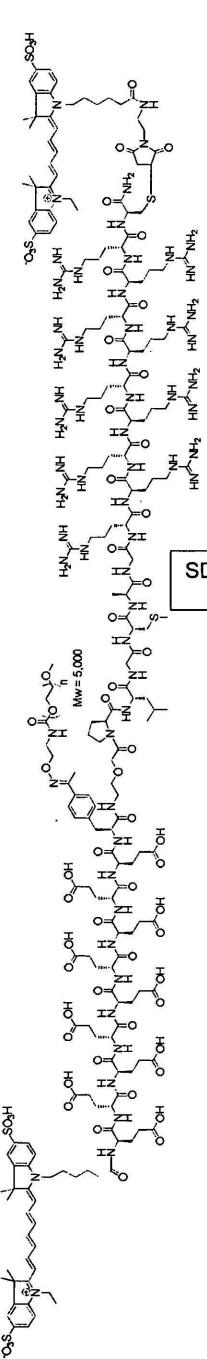
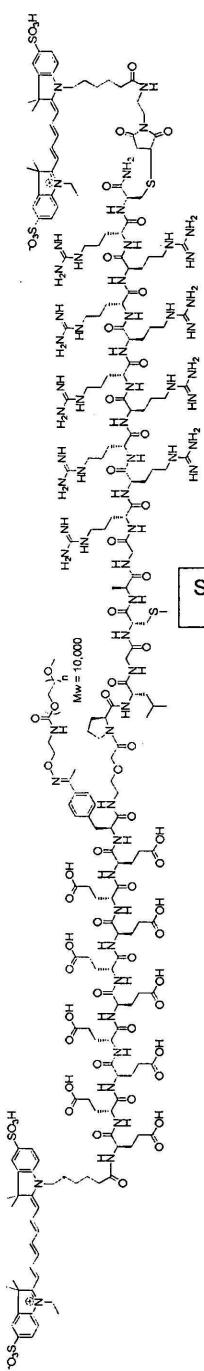
[0350]



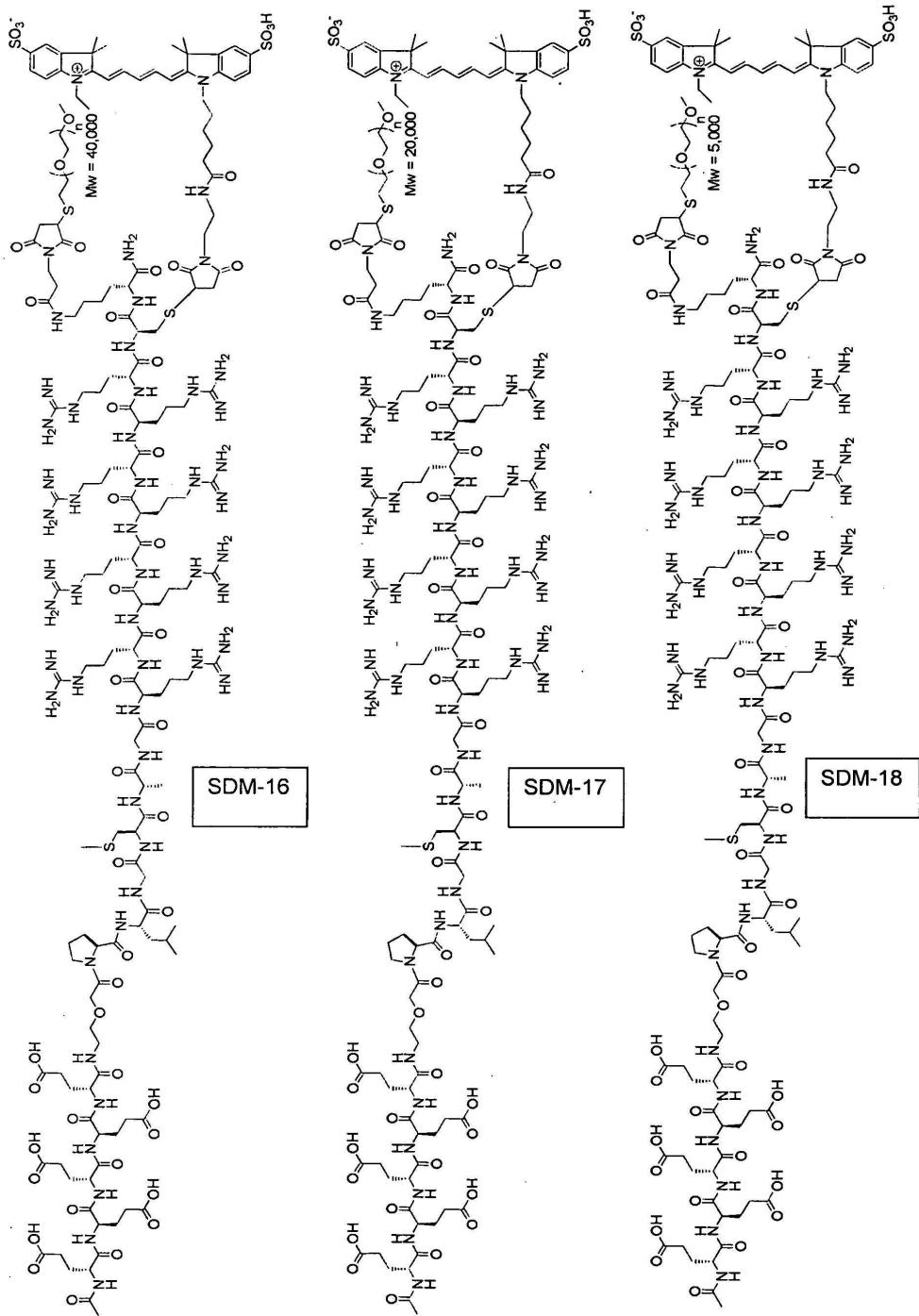
[0351]



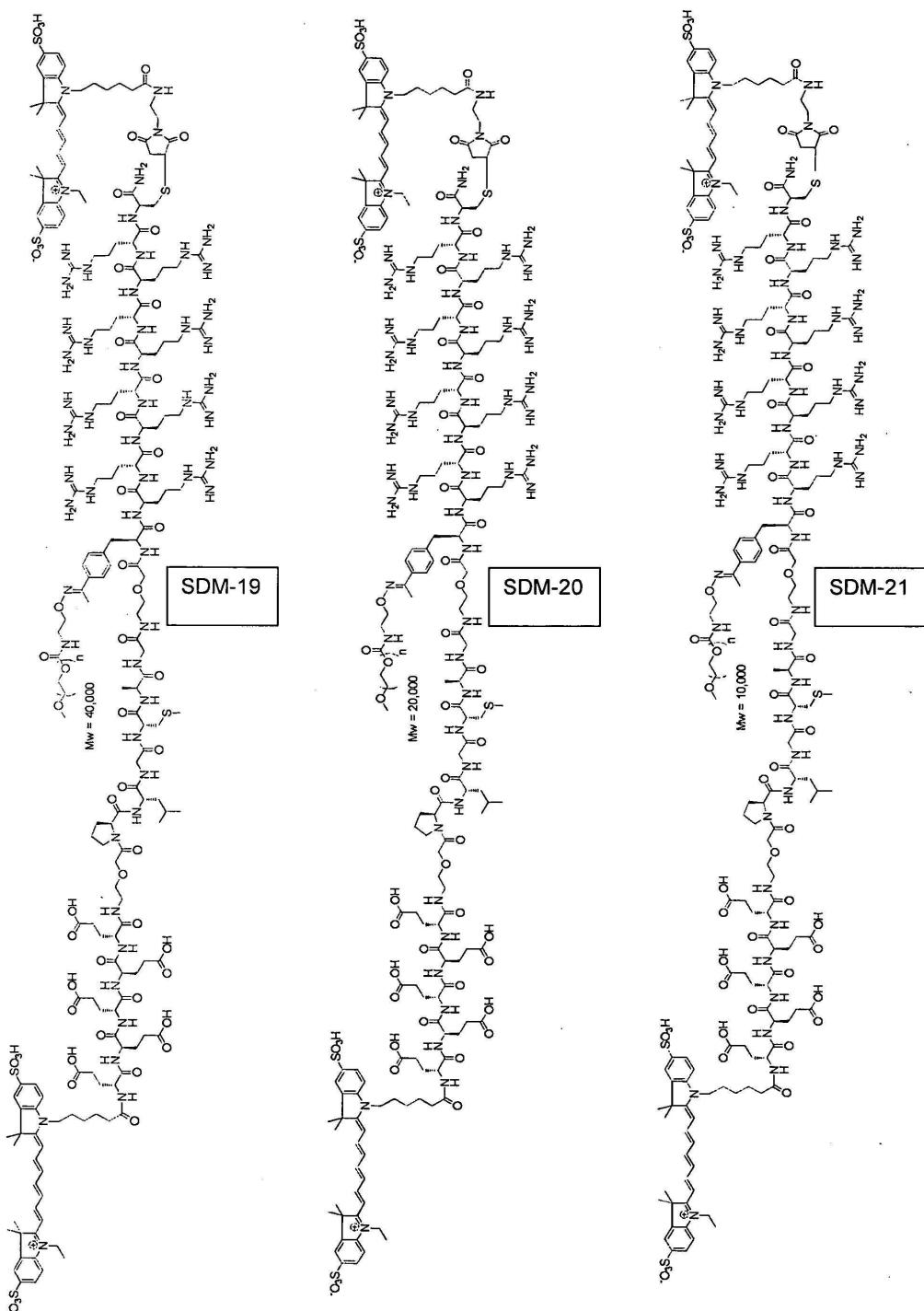
[0352]



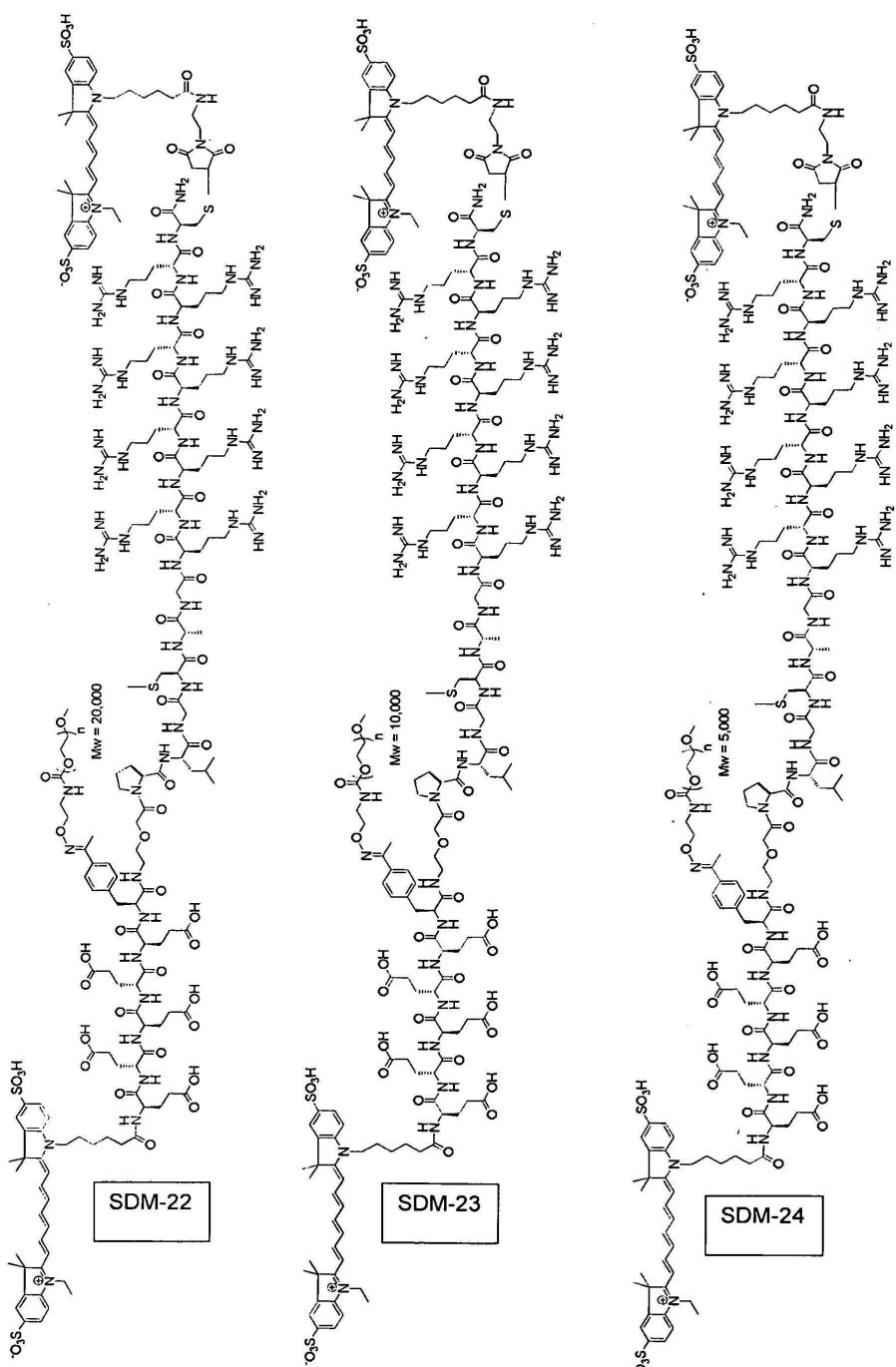
[0353]



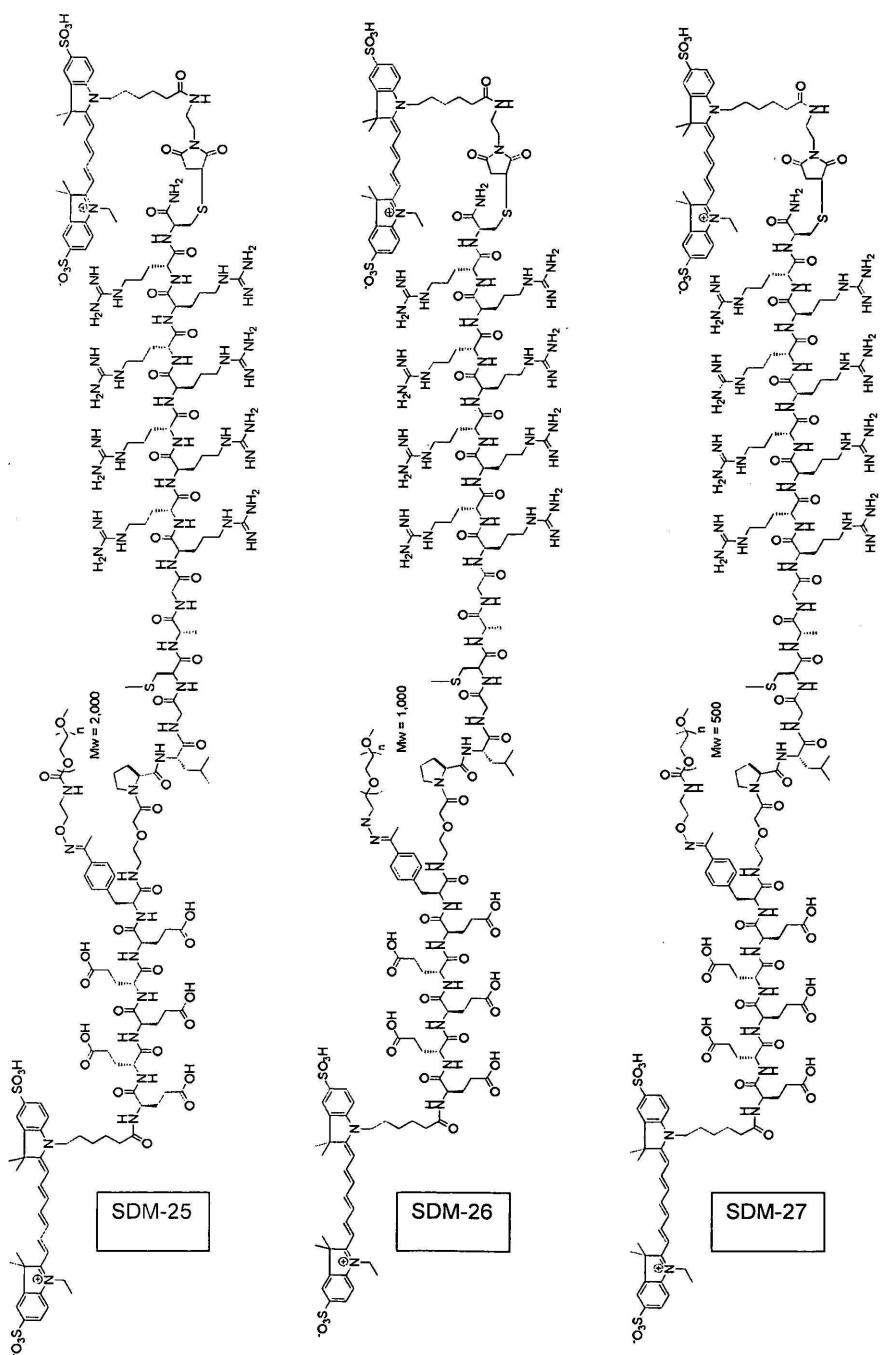
[0354]



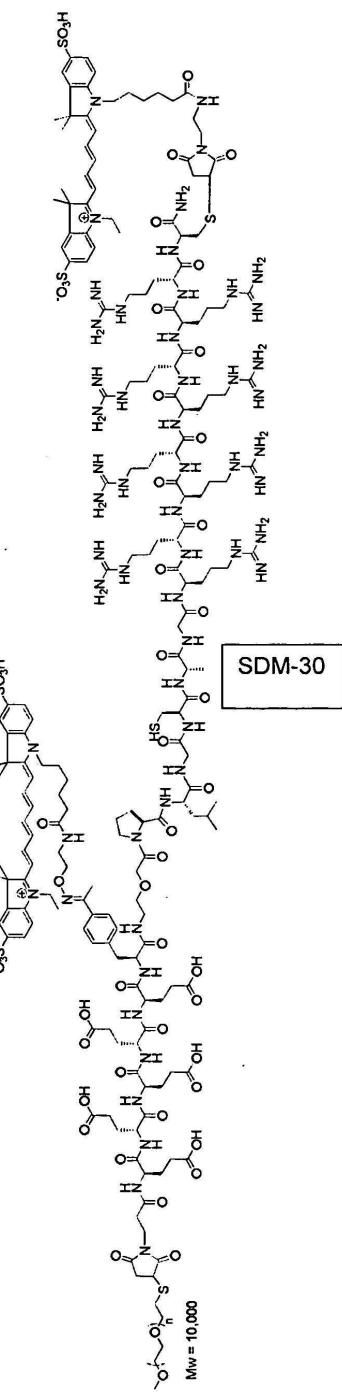
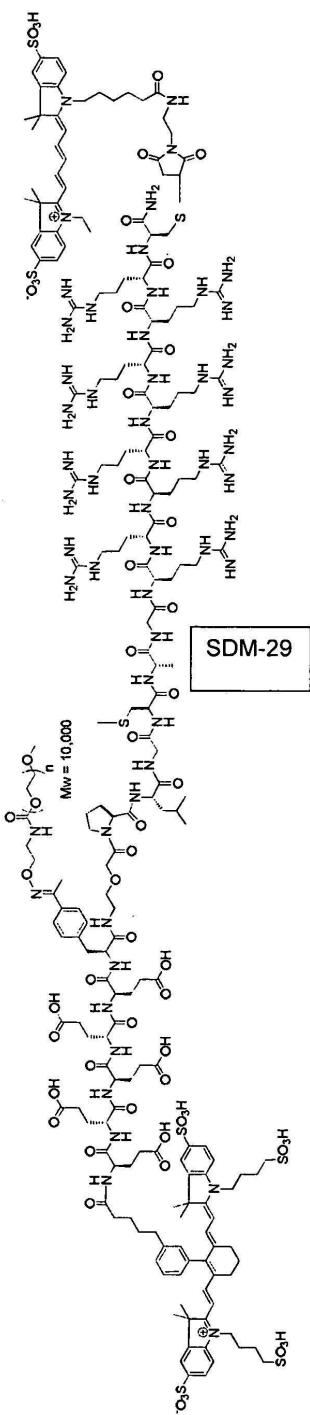
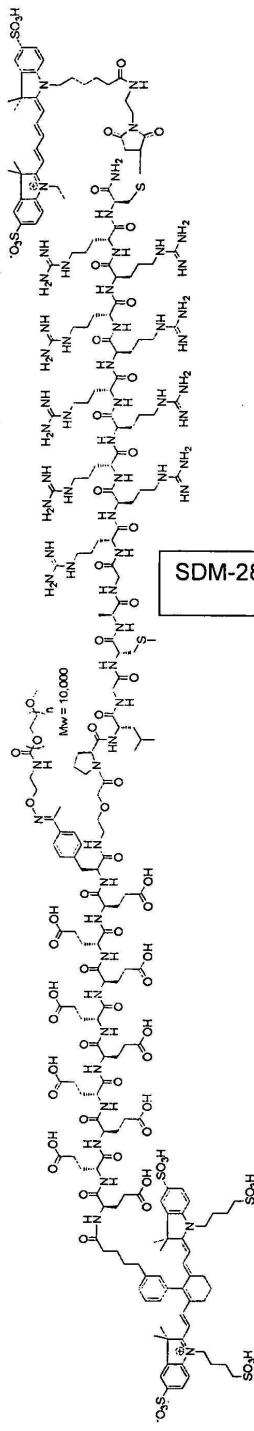
[0355]



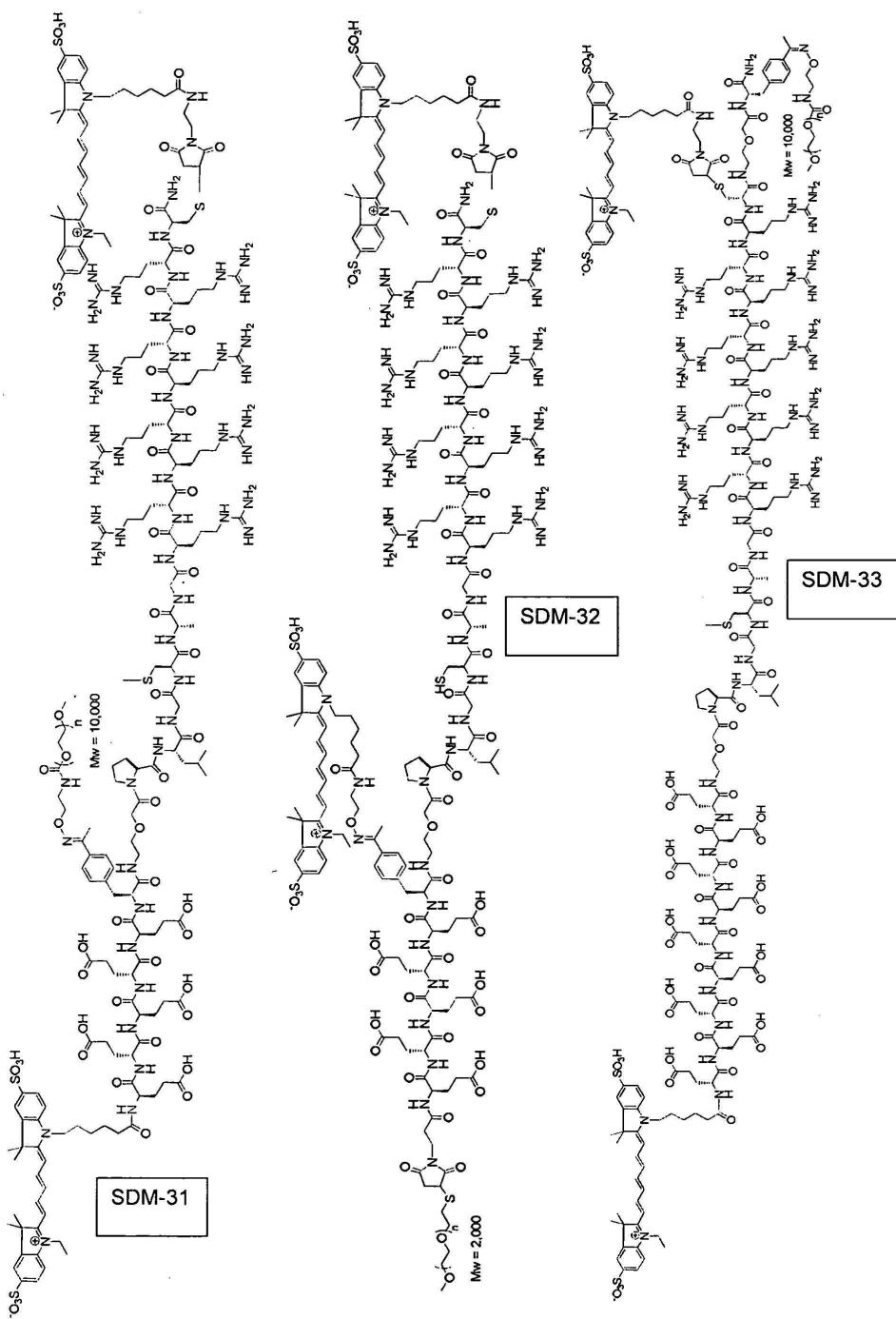
[0356]

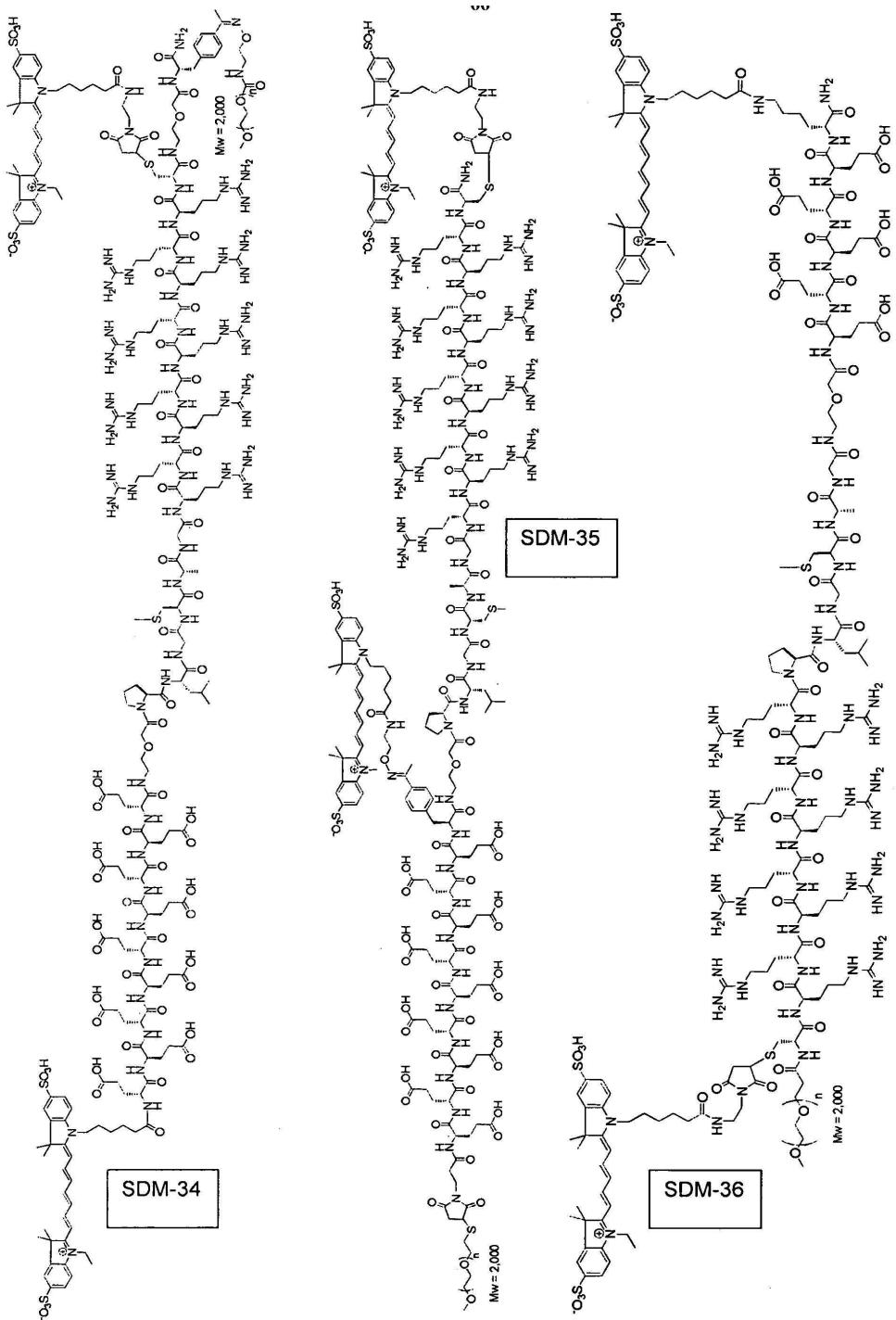


[0357]

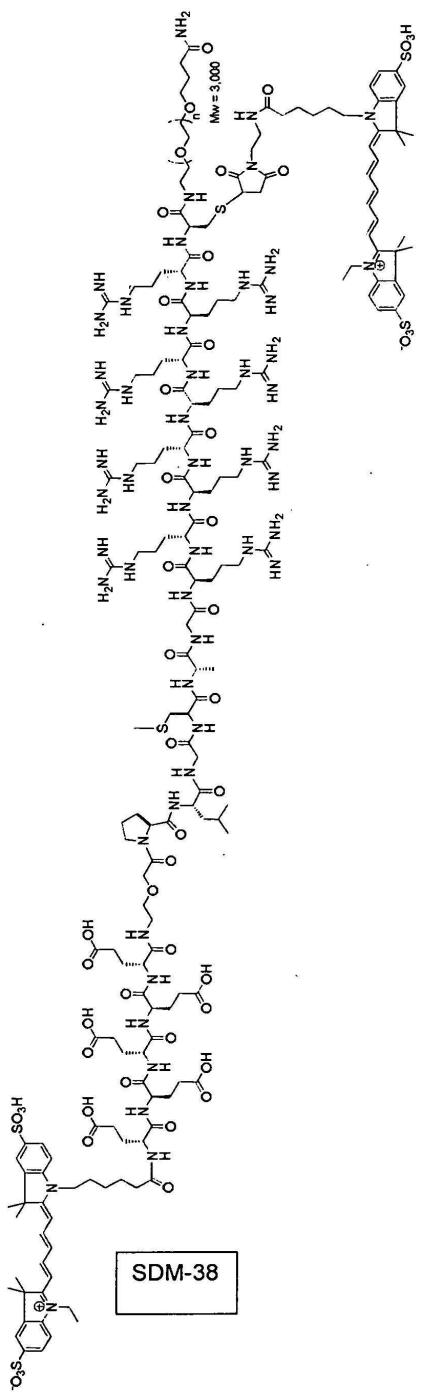
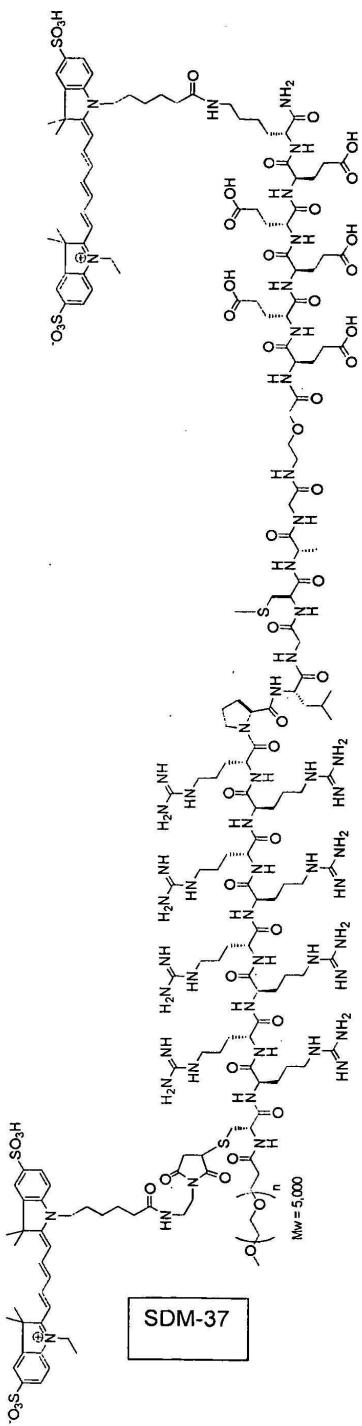


[0358]

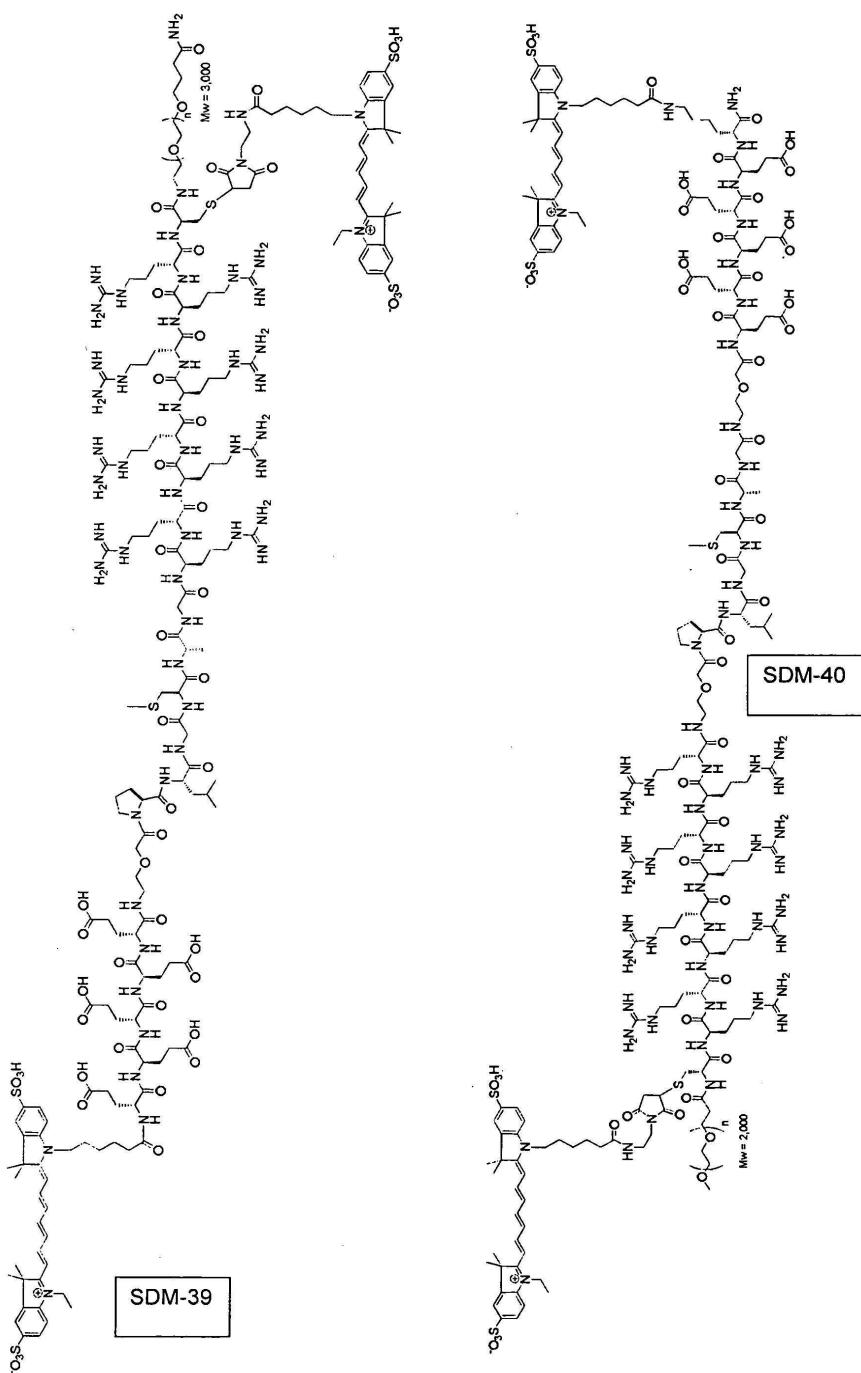




[0360]



[0361]



[0362]

추가 변경

[0363]

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 표적화 분자는 임의적으로 표지의 다원자가 및 친화력을 증가시키는 고분자량 분자에 접합된다. 몇몇 실시양태에서, 고분자량 분자는 수용성 중합체이다. 적합한 수용성 중합체의 예에는 펩티드, 당류, 폴리(비닐), 폴리(에테르), 폴리(아민), 폴리(카복실산) 등이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 수용성 중합체는 텍스트란, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리옥시알킬렌, 폴리시알산, 전분 또는 하이드록시에틸 전분이다. 임의의 적합한 방법을 이용하여 펩티드를 수용성 중합체에 접합시킨다(문헌 (Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008) 참조).

[0365]

약학 조성물

[0366]

일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다:

[0367]

[화학식 I]

- [0368] $[D_A - c_A] - A - [c_M - M] - X - B - [c_B - D_B]$
- [0369] 상기 식에서,
- [0370] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0371] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0372] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0373] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0374] M은 거대분자이고;
- [0375] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0376] $[c_M - M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A - c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B - D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0377] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, M은 단백질, 천연 중합체, 합성 중합체 및 텐드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 텍스트란, PEG 중합체, 알부민 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG이다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa 및 PEG 40 kDa으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는

형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0378] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다:

[0379] [화학식 I]

[0380] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0381] 상기 식에서,

[0382] X는 절단가능한 연결제이고;

[0383] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0384] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0385] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0386] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0387] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;

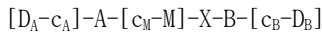
[0388] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0389] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서

열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.

[0390] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다:

[화학식 I]



[0393] 상기 식에서,

[0394] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0395] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0396] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0397] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0398] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

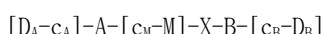
[0399] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0400] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0401] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다.

[0402] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다:

[화학식 I]



[0405] 상기 식에서,

[0406] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

- [0407] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0408] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0409] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0410] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0411] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0412] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0413] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG (서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.
- [0414] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 선택적 전달 분자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다:
- [0415] [화학식 I]
- [0416] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0417] 상기 식에서,
- [0418] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;
- [0419] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0420] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0421] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0422] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0423] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0424] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0425] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

- [0426] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0427] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0428] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0429] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0430] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0431] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0433] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.
- [0435] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-14에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0436] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-15에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0437] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-23에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0438] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-24에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0439] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-25에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-26에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0441] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-27에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0442] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-32에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 본원은 SDM-35에 따른 선택적 전달 문자를 개시한다.
- [0444] 본원의 약학 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로의 활성 물질의 프로세싱을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용함으로써 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 의해 좌우된다. 약학 조성물의 요약은 예를 들면, 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)); 문헌(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); 문헌(Lberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980); 및 문헌(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999))에서 발견된다.
- [0445] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 다른 의약 또는 약제, 담체, 보조제, 예컨대, 방부제, 안정화제, 습윤화제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 또한, 약학 조성물은 다른 치료적으로 귀중한 물질도 함유한다.

- [0446] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 비경구(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내, 경막내, 유리체내, 관주 또는 국소) 투여를 포함하나 이들로 한정되지 않는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다.
- [0447] 근육내, 피하, 종양주위 또는 정맥내 주사에 적합한 제제는 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 유화액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성되는 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 크레모포르 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브유) 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레아이트가 포함된다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅제, 예컨대, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 피하 주사에 적합한 제제는 임의적 첨가제, 예컨대, 방부제, 습윤화제, 유화제 및 분산제도 함유한다.
- [0448] 정맥내 주사의 경우, 활성 물질은 임의적으로 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 상용가능한 완충제, 예컨대, 행크 용액, 링커 용액 또는 생리학적 식염수 완충제에서 제제화된다.
- [0449] 비경구 주사는 임의적으로 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 관주를 수반한다. 주사용 제제는 임의적으로 첨가된 방부제를 갖는 유닛 투약 제형, 예를 들면, 앰플 또는 다회 용량 용기로 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 혼탁액, 용액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 존재하고, 제제화제, 예컨대, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 물질의 수용액을 포함한다. 추가로, 혼탁액은 임의적으로 적절한 유성 주사 혼탁액으로서 제조된다.
- [0450] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 정확한 용량의 단회 투여에 적합한 유닛 투약 제형으로 존재한다. 유닛 투약 제형에서, 제제는 적절한 양의 본원에 개시된 활성 물질을 함유하는 유닛 용량으로 분할된다. 몇몇 실시양태에서, 유닛 용량은 분산된 양의 제제를 함유하는 포장물의 형태로 존재한다. 비한정적 예는 포장된 정제 또는 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말이다. 몇몇 실시양태에서, 수성 혼탁 조성물은 단회 용량 재밀폐불가능한 용기 내에 포장된다. 대안적으로, 다회 용량 재밀폐가능한 용기가 사용되고, 이 경우 전형적으로 방부제를 조성물에 포함시킨다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제제는 첨가된 방부제를 갖는 유닛 투약 제형(앰플 또는 다회 용량 용기를 포함하나 이들로 한정되지 않음)으로 제공된다.
- [0451] 사용 방법**
- [0452] 화학식 I의 선택적 전달 분자는 특정 세포 및/또는 조직으로의 치료제 및/또는 조영제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 상기 분자는 세포막을 횡단하여 수송되도록 디자인된 염기성 웹티드 서열(B), 세포 내로의 웹티드 B의 흡수를 억제하는 산성 웹티드 서열(A), 특정 조건 하에서 절단가능한 연결제 X, 웹티드 A 및 B, 또는 X에 결합된 적재물 모이어티(적어도 D_A 및 D_B), 및 거대분자 담체를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결제 X의 절단은 웹티드 B가 웹티드 A로부터 자유롭게 하고 웹티드 B(및 이에 부착된 임의의 적재물)이 세포막을 횡단하여 수송되게 한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 선택적 전달 분자는 세포 조직으로의 하나 이상의 적재물(예를 들면, 치료제 또는 조영제)의 표적화된 전달을 가능하게 한다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 적재물을 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:
- [0454] [화학식 I]
- [0455] $[D_A - c_A] - A - [c_M - M] - X - B - [c_B - D_B]$
- [0456] 상기 식에서,
- [0457] X는 절단가능한 연결제이고;
- [0458] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;
- [0459] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;
- [0460] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0461] M은 거대분자이고;

- [0462] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0463] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0464] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, M은 단백질, 천연 중합체, 합성 중합체 및 텐드리미로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 텍스트란, PEG 중합체, 알부민 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG이다. 몇몇 실시양태에서, M은 PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa 및 PEG 40 kDa으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 또는 SDM-35이다.
- [0465] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 적재물을 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:
- [0466] [화학식 I]
- [0467] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0468] 상기 식에서,

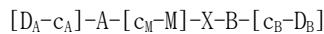
- [0469] X는 절단가능한 연결체이고;
- [0470] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0471] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0472] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0473] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0474] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0475] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0476] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다.
- [0477] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 적재물을 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:
- [0478] [화학식 I]
- [0479] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0480] 상기 식에서,
- [0481] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;

- [0482] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0483] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0484] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0485] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0486] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 독립적으로 선택되고;
- [0487] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0488] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다.
- [0489] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 적재물을 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:
- [0490] [화학식 I]
- [0491] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0492] 상기 식에서,
- [0493] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 펩티드 연결체이고;
- [0494] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0495] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;
- [0496] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0497] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0498] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 독립적으로 선택되고;
- [0499] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0500] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민

또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다.

[0501] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 적재물을 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[화학식 I]



[0504] 상기 식에서,

[0505] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체이고;

[0506] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0507] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0508] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0509] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0510] D_A 및 D_B 는 조영제 및 치료제로부터 독립적으로 선택되고;

[0511] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0512] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다.

[0513] 관심 있는 조직

[0514] 몇몇 실시양태에서, 관심 있는 조직은 암성 조직(또는 암)이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장암 조직, 편평세포암종 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직 또는 갑상선암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 결장암 조직이다.

[0515] 몇몇 실시양태에서, 암은 AIDS 관련 암(예를 들면, AIDS 관련 림프종), 항문암, 기저세포암종, 담관암(예를 들면, 간외 담관암), 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유 조직구종), 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암(예를 들면, 자궁암), 뇌실막종, 식도암, 안암(예를 들면, 안구내 흑색종 및 망막모세포종), 위(복부)암, 생식세포 종양(예를 들면, 두개외, 생식샘외, 난소), 두경부암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 폐암(예를 들면, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평암종), 난소암, 췌장암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 신장암, 피부암, 소장암, 편평세포암, 정소암, 인후암, 갑상선암, 요도암, 및 이식 후 림프증식성 장애(PTLD)이다.

[0516] 몇몇 실시양태에서, 암은 림프암(예를 들면, 림프종)이다.

- [0517] 몇몇 실시양태에서, 암은 B 세포 암이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 전구체 B 세포 암(예를 들면, 전구체 B 림프모세포성 백혈병/림프종) 및 말초 B 세포 암(예를 들면, B 세포 만성 림프구성 백혈병/전구림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(소림프구성(SL) NHL), 림프형질세포성 림프종/면역세포종, 맨텔(mantel) 세포 림프종, 소포 중심 림프종, 소포성 림프종(예를 들면, 세포학적 등급: I(소세포), II(혼합된 소세포 및 대세포), III(대세포) 및/또는 하위형: 미만성 및 주로 소세포 유형), 저등급/소포성 비호지킨 림프종(NHL), 중간 등급/소포성 NHL, 변연부 B 세포 림프종(예를 들면, 림프절외(예를 들면, MALT-유형 +/- 단핵구모양 B 세포) 및/또는 림프절(예를 들면, +/- 단핵구모양 B 세포)), 비장 변연부 림프종(예를 들면, +/- 용모 림프구), 모발 세포 백혈병, 형질세포종/형질세포 골수종(예를 들면, 골수종 및 다발성 골수종), 미만성 거대 B 세포 림프종(예를 들면, 일차 종격(흉선) B 세포 림프종), 중간 등급 미만성 NHL, 베킷 림프종, 고등급 B 세포 림프종, 베킷 유사 고등급 면역모세포성 NHL, 고등급 림프모세포성 NHL, 고등급 비절단된 소세포 NHL, 벌키(bulky) 질환 NHL, AIDS 관련 림프종 및 밸텐스트롬 거대글로불린혈증)이다.
- [0518] 몇몇 실시양태에서, 암은 T 세포 및/또는 잠정적 NK 세포 암이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 전구체 T 세포 암(전구체 T 림프모세포성 림프종/백혈병) 및 말초 T 세포 및 NK 세포 암(예를 들면, T 세포 만성 림프구성 백혈병/전구림프구성 백혈병, 및 거대 과립 림프구 백혈병(LGL)(예를 들면, T 세포 유형 및/또는 NK 세포 유형), 피부 T 세포 림프종(예를 들면, 균상식육종/세자리(Sezary) 증후군), 비특정된 일차 T 세포 림프종(예를 들면, 세포학적 등급(예를 들면, 중간 크기 세포, 혼합된 중간 세포 및 대세포), 대세포, 림프상피모양 세포, 하위형 간비장 γ δ T 세포 림프종, 및 피하 지방층염 T 세포 림프종), 혈관신생면역모세포성 T 세포 림프종(AILD), 혈관신생중심성(angiocentric) 림프종, 간질 T 세포 림프종(예를 들면, +/- 장병증 관련), 성인 T 세포 림프종/백혈병(ATL), 역형성 대세포 림프종(ALCL)(예를 들면, CD30+, T- 및 널(null)-세포 유형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨 등)이다.
- [0519] 몇몇 실시양태에서, 암은 호지킨 질환이다.
- [0520] 몇몇 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 만성 골수세포성 I(과립세포성) 백혈병, 만성 골수성 및 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프모세포성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 급성 골수세포성 백혈병(예를 들면, 골수모세포성, 전구골수세포성, 골수단핵세포성, 단핵세포성 및 적백혈병)이다.
- [0521] 몇몇 실시양태에서, 암은 액형 종양 또는 형질세포종이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 골수외 형질세포종, 고립 골수종 및 다발성 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 형질세포종은 다발성 골수종이다.
- [0522] 몇몇 실시양태에서, 암은 폐암이다.
- [0523] 몇몇 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 선암종이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 육종, 신경내분비 종양, 소세포암, 관암 또는 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 단계 A 전립선암(상기 암은 직장 검사 동안 감지될 수 없음)이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 단계 B 전립선암(즉, 종양이 전립선 내의 보다 많은 조직에 영향을 미치고, 직장 검사 동안 감지될 수 있거나 높은 PSA 수준 때문에 수행되는 생검에서 발견됨)이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 단계 C 전립선암(즉, 암이 전립선 외부의 근처 조직까지 퍼짐)이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 단계 D 전립선암이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 비의존적 전립선암(AIPC)이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 의존적 전립선암이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 치료에 대해 불응한다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 치료에 대해 실질적으로 불응한다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 화학치료에 대해 불응한다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 전이성 전립선암이다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 전립선암과 관련된 유전자, 유전적 돌연변이 또는 다형성(예를 들면, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 및 PTEN)을 갖거나, 전립선암과 관련된 유전자의 하나 이상의 추가 카페를 갖는 인간이다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 HER2 양성을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 전립선암은 HER2 음성을 나타낸다.
- [0524] 몇몇 실시양태에서, 암은 전이되어 있고 순환하는 종양 세포를 특징으로 한다.
- [0525] 조영 용도
- [0526] 화학식 I의 선택적 전달 분자는 특정 세포 및/또는 조직(예를 들면, 암성 조직)으로의 조영제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 상기 분자는 세포막을 획단하여 수송되거나 조직에 의해 보유되도록 디자인된 염기성 웹티드 서열(B), 세포 내로의 웹티드 B의 흡수 및 보유를 억제하는 산성 웹티드 서열(A), 특정 조건 하에서 절단될 수 있는 연결제 X, 웹티드 A 및 B, 또는 X에 결합된 조영 모이어티, 및 거대분자 담체를 포함한다. 몇몇 실시양태

에서, 연결제 X의 절단은 웹티드 B가 웹티드 A로부터 자유롭게 하고 웹티드 B(및 이에 부착된 임의의 조영 모이어티)가 세포막을 횡단하여 수송되거나 B가 조직에 의해 보유되게 한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 선택적 전달 분자는 세포 또는 조직으로의 하나 이상의 조영제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 특정 조직을 가시화/조영할 수 있게 한다.

[0527] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 조영체를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0528] [화학식 I]

[0529] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0530] 상기 식에서,

[0531] X는 절단가능한 연결제이고;

[0532] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0533] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0534] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0535] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0536] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0537] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0538] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웹티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웹티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웹티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서

열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다.

[0539] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 조영제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0540] [화학식 I]

[0541] [D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]

[0542] 상기 식에서,

[0543] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;

[0544] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0545] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0546] c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0547] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0548] D_A 및 D_B는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0549] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0550] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다.

[0551] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 조영제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0552] [화학식 I]

- [0553] $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$
- [0554] 상기 식에서,
- [0555] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;
- [0556] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0557] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0558] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0559] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0560] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;
- [0561] $[C_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-C_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[C_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0562] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다.
- [0563] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 조영제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:
- [0564] [화학식 I]
- [0565] $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$
- [0566] 상기 식에서,
- [0567] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;
- [0568] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0569] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0570] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0571] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0572] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0573] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0574] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다.

[0575] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0576] [화학식 I]

[0577] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0578] 상기 식에서,

[0579] X는 절단가능한 연결제이고;

[0580] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0581] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0582] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0583] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0584] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0585] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0586] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웨티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웨티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산

이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웨티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다.

[0587] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0588] [화학식 I]

[0589] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0590] 상기 식에서,

[0591] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;

[0592] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0593] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0594] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0595] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0596] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0597] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0598] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에

서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다.

[0599] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0600] [화학식 I]

[0601] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0602] 상기 식에서,

[0603] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체이고;

[0604] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0605] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0606] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0607] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0608] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0609] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0610] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실

시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

[0611] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0612] [화학식 I]

[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]

[0614] 상기 식에서,

[0615] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 펩티드 연결체이고;

[0616] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0617] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0618] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0619] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0620] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0621] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0622] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

[0623] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-14와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0624] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-15와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0625] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-23과 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0626] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-24와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광

공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0627] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-25와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0628] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-26과 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0629] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-27과 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0630] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-32와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0631] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 SDM-35와 접촉시키는 단계를 포함하는, 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다.

[0632] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서,

(a) 상기 개체에서 관심 있는 조직에 편재화되는 하기 화학식 I의 분자를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및

(b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계

[0635] 를 포함하는 방법을 개시한다:

[화학식 I]

$[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$

[0638] 상기 식에서,

[0639] X는 절단가능한 연결제이고;

[0640] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0641] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0642] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0643] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0644] D_A 및 D_B 는 각각 독립적으로 조영제이고;

[0645] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0646] 몇몇 실시양태에서, 조직은 암성 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직은 유방암 조직, 결장직장암 조직, 편평세포암종 조직, 전립선암 조직, 흑색종 조직 또는 갑상선암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 세포 또는 조직은 유방암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 암성 세포 또는 조직은 결장암 조직이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 개체로부터 관심 있는 조직을 수술로 제거하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 관심 있는 조직을 둘러싸는 수술 절제면이 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 관심 있는 제거된 세포 또는 조직으로부터 조직 샘플을 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 암성 조직을 병기분류하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇

실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웹티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 웹티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 웹티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 웹티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL (서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 D_A 와 D_B 사이의 포스터/형광 공명 에너지 전달을 가시화하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 형광 모이어티 및 형광 소광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 분자는 SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 및 SDM-35로부터 선택된다.

[0647] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서,

[0648] (a) 상기 개체에서 관심 있는 조직에 편재화되는 하기 화학식 I의 분자를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및

[0649] (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계

[0650] 를 포함하는 방법을 개시한다:

[0651] [화학식 I]

[0652] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0653] 상기 식에서,

[0654] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체이고;

[0655] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

- [0656] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0657] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0658] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0659] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0660] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0661] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티울 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다.
- [0662] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서,
- [0663] (a) 상기 개체에서 관심 있는 조직에 편재화되는 하기 화학식 I의 분자를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및
- [0664] (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계
- [0665] 를 포함하는 방법을 개시한다:
- [0666] [화학식 I]
- [0667] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$
- [0668] 상기 식에서,
- [0669] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결체이고;
- [0670] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0671] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;
- [0672] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0673] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0674] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;
- [0675] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0676] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

[0677] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서,

[0678] (a) 상기 개체에서 관심 있는 조직에 편재화되는 하기 화학식 I의 분자를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및

[0679] (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계

[0680] 를 포함하는 방법을 개시한다:

[0681] [화학식 I]

[0682] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0683] 상기 식에서,

[0684] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웹티드 연결체이고;

[0685] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0686] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웹티드이고;

[0687] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0688] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0689] D_A 및 D_B 는 다른 하나와 포스터/형광 공명 에너지 전달을 겪을 수 있는 한 쌍의 수용자 및 공여자 형광 모이어티이고;

[0690] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0691] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이

다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 Cy7이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye750이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 IRDye800이다. 몇몇 실시양태에서, D_A 및 D_B 는 Cy5 및 ICG이다.

- [0692] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-14를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0693] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-15를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0694] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-23을 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0695] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-24를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0696] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-25를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0697] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-26을 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0698] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-27을 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0699] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-32를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0700] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직의 가시화를 필요로 하는 개체에서 관심 있는 조직을 가시화하는 방법으로서, (a) SDM-35를 상기 개체에게 투여하는 단계, 및 (b) 조영제들 중 하나 이상을 가시화하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다.
- [0701] 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 특정 조직(예를 들면, 암성 조직)을 가시화/조영할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 관심 있는 조직(예를 들면, 암성 조직)을 제거(또는 수술적으로 절제)할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 수술 절제면을 감소시키면서 관심 있는 조직(예를 들면, 암성 조직)을 제거(또는 수술적으로 절제)할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 종양/암성 조직을 제거(또는 수술적으로 절제)할 수 있게 하고 종양/암성 조직의 일부가 제거되지 않을 확률을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 종양/암성 조직을 최대한 감축시킬 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 암성 유방 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 불필요한 수술 및 재수술의 확률을 감소시킨다.
- [0702] 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 관심 있는 조직(예를 들면, 암성 조직)을 보다 더 정확하게 샘플링(예를 들면, 생검(예를 들면, 절제 생검, 절개 생검, 흡입 생검 또는 바늘 생검))할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가

건강한 조직을 함유하는 절제된 조직 내에서 특정 조직(예를 들면, 암성 조직)을 가시화/조영할 수 있게 한다. 표적 조직(예를 들면, 암성 조직)의 확인의 가능은 병리학자를 병리학적 평가를 위해 절개할 위치로 안내할 수 있고 병리학자가 건강하지 않은 조직(예를 들면, 암성 조직)을 놓치고 거짓 음성을 나타낼 수 있는 건강한 조직을 샘플링할 확률을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 사용 후 제거된 조직(예를 들면, 암성 조직)은 병리학 박편 또는 슬라이드를 제조하는 데에 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 사용 후 제거된 암성 조직은 조직을 악성 또는 양성 조직으로 진단하는 데에 사용되는 병리학 박편 또는 슬라이드를 제조하는 데에 사용된다.

[0703] 몇몇 실시양태에서, 암성 유방 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 암을 정확히 병기분류하여 의학적 치료를 결정할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 암성 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 종양(암성 조직)의 크기 또는 암성 조직의 퍼짐(예를 들면, 전이성 병변)을 관찰할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 조영제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 효과적인 치료 요법을 디자인할 수 있게 한다.

[0704] 몇몇 실시양태에서, 조영제를 포함하는 화학식 I에 따른 선택적 전달 분자는 유도 수술에서 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자는 상향조절된 단백질분해효소 활성을 갖는 암성 또는 다른 병리학적 조직(예를 들면, 염증 반응을 겪는 조직)에 우선적으로 편재화된다. 몇몇 실시양태에서, 조영제를 포함하는 화학식 I에 따른 선택적 전달 분자는 결장직장암을 제거하기 위한 유도 수술에서 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자를 사용하는 유도 수술은 의사가 건강한(즉, 비암성) 조직을 가능한 적게 절제하게 한다. 몇몇 실시양태에서, 선택적 전달 분자를 사용하는 유도 수술은 의사가 선택적 전달 분자의 존재 없이 절제할 수 있을 암성 조직 보다 더 많은 암성 조직을 가시화하고 절제하게 한다. 몇몇 실시양태에서, 수술은 형광-유도 수술이다.

조영제

[0705] [0706] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 염료이다. 몇몇 실시양태에서, 조영제는 형광 모이어티이다. 몇몇 실시양태에서, 형광 모이어티는 형광 단백질, 형광 펩티드, 형광 염료, 형광 물질 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0707] 모든 형광 모이어티들이 용어 "형광 모이어티" 내에 포함된다. 본원에서 제공된 형광 모이어티의 구체적인 예는 예시적이고 본원에 개시된 표적화 분자와 함께 사용되는 형광 모이어티를 한정하기 위한 것이 아니다.

[0708] [0709] 형광 염료의 예에는 잔텐(예를 들면, 로다민, 로돌 및 플루오레세인, 및 이들의 유도체); 비만; 쿠마린 및 이들의 유도체(예를 들면, 웜벨리페론 및 아미노메틸 쿠마린); 방향족 아민(예를 들면, 댄실; 스쿠아레이트 염료); 벤조푸란; 형광 시아닌; 인도카보시아닌; 카바졸; 디시아노메틸렌 피란; 폴리메틴; 옥사벤즈안쓰란; 잔텐; 피릴륨; 카보스틸; 폐릴렌; 아크리돈; 퀴나크리돈; 루브렌; 안쓰라센; 코로넨; 펜안쓰레센; 피렌; 부타디엔; 스틸벤; 포피린; 프탈로시아닌; 란타나이드 금속 키레이트 착물; 희토 금속 키레이트 착물; 및 이러한 염료의 유도체가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0710] [0711] 플루오레세인 염료의 예에는 5-카복시플루오레세인, 플루오레세인-5-이소티오시아네이트, 플루오레세인-6-이소티오시아네이트 및 6-카복시플루오레세인이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[0712] [0713] 로다민 염료의 예에는 테트라메틸로다민-6-이소티오시아네이트, 5-카복시테트라메틸로다민, 5-카복시 로돌 유도체, 테트라메틸 및 테트라에틸 로다민, 디페닐디메틸 및 디페닐디에틸 로다민, 디나프틸 로다민, 및 로다민 101 설플로닐 클로라이드(텍사스 레드[®]의 상표명 하에 시판됨)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0714] [0715] 시아닌 염료의 예에는 Cy3, Cy3B, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, IRDYE680, 알렉사 플루오르 750, IRDye800CW 및 ICG가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0716] [0717] 형광 펩티드의 예에는 GFP(녹색 형광 단백질) 또는 GFP의 유도체(예를 들면, EBFP, EBFP2, 아주라이트, mKalama1, ECFP, 세룰리안, CyPet, YFP, 시트린, 비너스, YPet)가 포함된다.

[0718] [0719] 형광 표지는 임의의 적합한 방법에 의해 검출된다. 예를 들면, 형광 표지는 형광색소를 적절한 파장의 광으로 여기시키고 발생된 형광을 예를 들면, 현미경관찰로, 시각적 검사로, 사진 필름을 통해, 또는 전자 검출기, 예컨대, 전하 커플링된 장치(CCD), 광전자증배판 등을 이용하여 검출함으로써 검출될 수 있다.

[0720] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 양전자 방출 단층촬영(PET)용 양전자 방출 동위원소(예를 들면, ¹⁸F), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)용 감마-선 동위원소(예를 들면, ^{99m}Tc), 또는 자기 공명 조영(MRI)용 상자성 분자

또는 나노입자(예를 들면, Gd³⁺ 킬레이트 또는 코팅된 자철석 나노입자)로 표지된다.

[0715] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 가돌리늄 킬레이트, 산화철 입자, 초상자성 산화철 입자, 초소 상자성 입자, 망간 킬레이트 또는 갈륨 함유 물질로 표지된다.

[0716] 가돌리늄 킬레이트의 예에는 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산(DTPA), 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA), 및 1,4,7-트리아자사이클로노난-N,N',N'''-트리아세트산(NOTA)이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0717] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 근적외선(근-IR) 조영용 근적외선 형광단, 생체발광 조영을 위한 루시퍼라제(초파리, 세균 또는 강장동물) 또는 다른 발광 분자, 또는 초음파를 위한 과불화탄소-충전된 소포이다.

[0718] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 핵 프로브이다. 몇몇 실시양태에서, 조영제는 SPECT 또는 PET 방사성핵종 프로브이다. 몇몇 실시양태에서, 방사성핵종 프로브는 테크네튬 킬레이트, 구리 킬레이트, 방사성 불소, 방사성 요오드 및 인듐 킬레이트로부터 선택된다.

[0719] Tc 킬레이트의 예에는 HYNIC, DTPA 및 DOTA가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

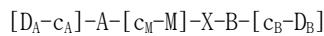
[0720] 몇몇 실시양태에서, 조영제는 방사성 모이어티, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대, ²¹¹At, ¹³¹I, ¹²⁵I, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sr, ²¹²Bi, ³²P, Lu의 ⁶⁴Cu 방사성 동위원소 등을 함유한다.

치료 용도

[0722] 화학식 I의 선택적 전달 분자는 특정 세포 및/또는 조직(예를 들면, 암성 조직)으로의 치료제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 상기 분자는 세포막을 횡단하여 수송되도록 디자인된 염기성 웨პ티드 서열(B), 세포 내로의 웨პ티드 B의 흡수를 억제하는 산성 웨პ티드 서열(A), 특정 조건 하에서 절단될 수 있는 연결제 X, 웨პ티드 A 및 B, 또는 X에 결합된 치료제, 및 거대분자 담체를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 연결제 X의 절단은 웨პ티드 B가 웨პ티드 A로부터 자유롭게 하고 웨პ티드 B(및 이에 부착된 임의의 치료제)가 세포막을 횡단하여 수송되게 한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 선택적 전달 분자는 세포 또는 조직으로의 하나 이상의 치료제의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 특정 조직을 치료할 수 있게 한다.

[0723] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 치료제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[화학식 I]



[0726] 상기 식에서,

[0727] X는 절단가능한 연결제이고;

[0728] A는 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨პ티드이고;

[0729] B는 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하는 서열을 갖는 웨პ티드이고;

[0730] C_A, C_B 및 C_M은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0731] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0732] D_A 및 D_B 중 하나 이상은 독립적으로 치료제이고;

[0733] [C_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-C_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [C_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0734] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, B에서의 염기성 아미노산의 수는 A에서의 산성 아미노산의 수보다 크다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 웨პ티드이다. 몇몇 실시양태에서, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 웨პ티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번

호 3)를 포함하는 펩티드이고, B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 펩티드이고, B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 펩티드이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D 아미노산, L 아미노산, α-아미노산, β-아미노산 및 γ-아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, X는 MMP2, MMP7, MMP9 또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 펩티드 연결을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 PLGLAG(서열번호 2), PLG-C(me)-AG(서열번호 1), RPLALWRS(서열번호 7), ESPAYYTA(서열번호 8), DPRSFL(서열번호 9), PPRSFL(서열번호 10), RLQLKL(서열번호 11) 및 RLQLK(Ac)(서열번호 12)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 DPRSFL(서열번호 9)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PPRSFL(서열번호 10)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLKL(서열번호 11)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RLQLK(Ac)(서열번호 12)를 포함한다.

[0735] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 치료제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0736] [화학식 I]

[0737] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0738] 상기 식에서,

[0739] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 펩티드 연결체이고;

[0740] A는 5개 또는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 3)를 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0741] B는 8개 또는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 4)을 포함하는 서열을 갖는 펩티드이고;

[0742] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0743] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0744] D_A 및 D_B 중 하나 이상은 독립적으로 치료제이고;

[0745] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0746] 몇몇 실시양태에서, A 및 B는 동등한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-

페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다.

[0747] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 치료제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0748] [화학식 I]

[0749] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0750] 상기 식에서,

[0751] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0752] A는 5개의 연속 글루타메이트(서열번호 5)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0753] B는 8개의 연속 아르기닌(서열번호 6)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0754] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;

[0755] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;

[0756] D_A 및 D_B 중 하나 이상은 독립적으로 치료제이고;

[0757] $[c_M-M]$ 은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, $[D_A-c_A]$ 는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, $[c_B-D_B]$ 는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.

[0758] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다.

[0759] 일부 실시양태에서, 본원은 관심 있는 조직을 하기 화학식 I의 문자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 치료제를 관심 있는 조직에 전달하는 방법을 개시한다:

[0760] [화학식 I]

[0761] $[D_A-c_A]-A-[c_M-M]-X-B-[c_B-D_B]$

[0762] 상기 식에서,

[0763] X는 기질 금속단백질분해효소에 의해 절단될 수 있는 웨티드 연결제이고;

[0764] A는 9개의 연속 글루타메이트(서열번호 13)를 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

[0765] B는 9개의 연속 아르기닌(서열번호 14)을 포함하는 서열을 갖는 웨티드이고;

- [0766] c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산을 포함하고;
- [0767] M은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체이고;
- [0768] D_A 및 D_B 중 하나 이상은 독립적으로 치료제이고;
- [0769] [c_M-M]은 A 또는 X 상의 임의의 위치에 결합되고, [D_A-c_A]는 A 상의 임의의 아미노산에 결합되고, [c_B-D_B]는 B 상의 임의의 아미노산에 결합된다.
- [0770] 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A , c_B 및 c_M 은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B 는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A 는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M 은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLGLAG(서열번호 2)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 PLG-C(me)-AG(서열번호 1)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, X는 아미노산 서열 RPLALWRS(서열번호 7)를 포함한다.
- [0771] 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 의학 전문가가 특정 조직(예를 들면, 암성 조직)을 치료할 수 있게 한다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 치료제의 용량을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 치료제와 건강한 조직의 접촉을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 고농도의 치료제의 사용 또는 접촉으로부터 발생하는 원치 않는 부작용을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 세포 또는 조직으로의 치료제의 표적화된 전달은 치료제와 건강한 조직 사이의 접촉으로부터 발생하는 원치 않는 부작용을 감소시킨다.
- [0772] 치료제
- [0773] 몇몇 실시양태에서, 치료제는 화학치료제, 스테로이드, 면역치료제, 표적화된 치료, 소염제 및 이들의 조합물로부터 선택된다.
- [0774] 몇몇 실시양태에서, 치료제는 B 세포 수용체 경로 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 항체, B 세포 수용체 신호전달 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사면역치료제, DNA 손상제, 프로테오좀 억제제, 히스톤 데아실라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 해지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 단백질분해효소 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된다: 클로람부실, 이포스프아미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시룰리무스, 에버롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 독세탁셀, 오파투무맙, 리툭시맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토타시토모맙, 보테조맙, 웨ント스타틴, 엔도스타틴, 벤다무스틴, 클로람부실, 클로로메틴, 사이클로포스프아미드, 이포스프아미드, 멜팔란, 프레드니무스틴, 트로포스프아미드, 부설판, 만노설판, 트레오설판, 카보쿠온, 티오텐파, 트리아지쿠온, 카무스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 에토글루시드, 다카바진, 미토브로니톨, 피포브로만, 테모졸로마이드, 메토트렉세이트, 피메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 랄티트렉세드, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 머캡토푸린, 넬라라빈, 티오크아닌, 아자시티딘, 카페시타빈, 카모푸르, 사이타라빈, 테시타빈, 플루오로우라실, 켐시타빈, 테가푸르, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 에토포사이드, 테니포사이드, 데메콜신, 독세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메스, 트라벡테딘, 닥티노마이신, 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 발루비신, 조루빈신, 블레오마이신, 익사베필론, 미토마이신, 플리카마이신, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 프로카바진, 아미노레볼린산, 에파프록시랄, 메틸 아미노레볼리네이트, 포피머 나트륨, 테모포핀, 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 계페티닙,

이마티닙, 라파티닙, 낐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 알리트레티노인, 알트레타민, 암자크린, 아나그렐라이드, 삼산화비소, 아스파라기나제, 벡사로텐, 보테조맙, 셀레록십, 데닐류킨 디프티톡스, 에스트라무스틴, 하이드록시카바마이드, 이리노테칸, 로니다민, 마소프로콜, 밀테포세인, 미토구아존, 미토탄, 오블리미센, 페가스파르가제, 펜토스타틴, 로미펩신, 시티마겐 세라테노벡, 티아조푸린, 토포테칸, 트레티노인, 보리노스타트, 디에틸스틸베놀, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤, 폴리에스트라디올 포스페이트, 게스토노론, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 부세렐린, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토렐린, 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 낐루타마이드, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 보로졸, 아바렐릭스, 데가렐릭스, 히스타민 디하이드로클로라이드, 미파무르타이드, 피도티모드, 플레릭사포르, 로퀴니멕스, 타이모펜틴, 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 마이코페놀산, 시롤리무스, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드, 이오벤구안, 안세스팀, 필그라스팀, 레노그라스팀, 몰그라모스팀, 페그필그라스팀, 사그라모스팀, 인터페론 알파천연, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 베타 천연, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 알데스류킨, 오프렐베킨, BCG 백신, 글라티라며 아세테이트, 히스타민 디하이드로클로라이드, 이뮤노시아닌, 렌티난, 흑색종백신, 미파무르타이드, 페가데마제, 피도티모드, 플레릭사포르, 폴리 I:C, 폴리 ICLC, 로퀴니멕스, 타소너민, 타이모펜틴, 아바타셉트, 아베티무스, 알레파셉트, 항립프구 면역글로불린(말), 항흉선세포 면역글로불린(토끼), 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 뮤로맙-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맙, 시롤리무스, 아달리무맙, 아펠리모맙, 서톨리주맙 폐골, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 아나킨라, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메폴리주맙, 털로나셉트, 토실리주맙, 우스테키누맙, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드, 아달리무맙, 알렌투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 서톨리주맙 폐골, 에쿨리주맙, 캡투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 뮤로모납-CD3, 나탈리주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 카투막소맙, 에드레콜로맙, 오파투무맙, 뮤로맙-CD3, 아펠리모맙, 골리무맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 아바고보맙, 아데카투무맙, 알렌투주맙, 항-CD30 단일클론 항체 Xmab2513, 항-MET 단일클론 항체 MetMab, 아폴리주맙, 아포맙, 아시투모맙, 이중특이적 항체 2B1, 블리나투모맙, 브렌특시맙 베도틴, 카프로맙 펜데타이드, 식수투무맙, 클라우더시맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 데노수맙, 에콜리주맙, 에프라투주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 피기투무맙, 프레솔리무맙, 갈릭시맙, 가니투맙, 캡투주맙 오조가미신, 글램바투무맙, 이브리투모맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 단일클론 항체 CC49, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투무맙, 오레고보맙, 페투주맙, 라마쿠리맙, 라니비주맙, 시풀리주맙, 소냅시주맙, 타네주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 투코투주맙 셀모류킨, 벤투주맙, 비실리주맙, 볼로식시맙, 잘루투무맙, syk 억제제(예를 들면, R788), 엔스타우린, 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 계피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 낐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 혈관신생 억제제(예를 들면, GT-111, JI-101, R1530), 키나제 억제제(예를 들면, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 바페티닙, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, 디나시클립, 도비티닙 락테이트, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙 이나트륨, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, Btk 억제제, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, 프로게니포이에틴, R547, R763, 라무시루맙, 레고라페닙, RO5185426, SAR103168, S333333CH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766, XL418, XL765), 미토겐-활성화된 단백질 키나제 신호전달의 억제제(예를 들면, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌, 또는 LY294002), 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 악시비신, 아클라루비신, 아코다졸 하이드로클로라이드, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알트레타민, 암보마이신, 아메坦트론 아세테이트, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나스트로졸, 안쓰라마이신, 아스파라기나제, 아스퍼린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스타트, 벤조데파, 비칼루타마이드, 비산트렌 하이드로클로라이드, 비스나파이드 디메실레이트, 비겔레신, 블레오마이신 설레이트, 브레퀴나르 나트륨, 브로파리민, 부설판, 카티노마이신, 칼루스테론, 카라세마이드, 카베티며, 카보플라틴, 카무스틴, 카루비신 하이드로클로라이드, 카젤레신, 세데핀콜, 클로람부실, 시롤레마이신, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 사이클로포스프아미드, 사이타라빈, 다카바진, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 데시타빈, 텍소르마플라틴, 데자구아닌,

데자구아닌 메설레이트, 디아지쿠온, 독소루비신, 독소루비신 하이드로클로라이드, 드롤록시펜, 드롤록시펜 시트레이트, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 두아조마이신, 에다트렉세이트, 에플오르니틴 하이드로클로라이드, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에르불로졸, 에소루비신 하이드로클로라이드, 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 에타니다졸, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 에토프린, 파드로졸 하이드로클로라이드, 과자라빈, 펜레티나이드, 플록수리딘, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포斯基돈, 포스트리에신 나트륨, 켐시타빈, 켐시타빈 하이드로클로라이드, 하이드록시우레아, 이다루비신 하이드로클로라이드, 이포스프아미드, 이이모포신, 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-1a, 인터페론 감마-1b, 이프로플라틴, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 란데오타이드 아세테이트, 레트로졸, 류프롤라이드 아세테이트, 리아로졸 하이드로클로라이드, 로메트렉솔 나트륨, 로무스틴, 로속산트론 하이드로클로라이드, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로테타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가릴, 머캡토푸린, 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 메토프린, 메투레테파, 미틴도마이드, 미토카신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스퍼, 미토탄, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 마이코페놀산, 노코다조이에, 노갈라마이신, 오르마플라틴, 옥시수란, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 펜타무스틴, 페플로마이신 설레이트, 퍼포스프아미드, 퍼포브로만, 퍼포설판, 퍼록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포피며 나트륨, 포피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카바진 하이드로클로라이드, 푸로마이신, 푸로마이신 하이드로클로라이드, 퍼라조푸린, 리보프린, 로글레티마이드, 사핀글, 사핀글 하이드로클로라이드, 세무스틴, 심트라젠, 스파포세이트 나트륨, 스파소마이신, 스피로게르마늄 하이드로클로라이드, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설포페누르, 탈리소마이신, 테코갈란 나트륨, 테가푸르, 텔록산트론 하이드로클로라이드, 테모포핀, 테니포사이드, 테록시론, 테스톨락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오텐파, 티아조푸린, 티라파자민, 토레미펜 시트레이트, 트레스톨론 아세테이트, 트리시리빈 포스페이트, 트리메트렉세이트, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, 트립토렐린, 투불로졸 하이드로클로라이드, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오타이드, 베헤포핀, 빈블라스틴 설레이트, 빈크리스틴 설레이트, 빈데신, 빈데신 설레이트, 비네피딘 설레이트, 빙글리시네이트 설레이트, 빈류로신 설레이트, 비노렐빈 타르트레이트, 빙로시딘 설레이트, 빙졸리딘 설레이트, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴, 조루비신 하이드로클로라이드. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된다: 20-epi-1, 25 디하이드록시비타민 D3, 5-에티닐우라실, 아비라테론, 아클라루비신, 아실풀벤, 아데사이페놀, 아도젤레신, 알데스류킨, ALL-TK 길항제, 알트레타민, 암바무스틴, 암비독스, 암미포스틴, 암노레볼린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그리풀라이드, 혈관신생 억제제, 길항제 D, 길항제 G, 안타렐릭스, 항-배측화 형태형성 단백질-1, 항안드로겐, 전립선암종, 항에스트로겐, 항네오플라스톤, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 아피디콜린 글리시네이트, 아폽토시스 유전자 조절제, 아폽토시스 조절제, 애푸린산, 아라-CDP-DL-PTBA, 아르기닌 데아미나제, 아설라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세트론, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베타루린산, bFGF 억제제, 비칼루타마이드, 비산트伦, 비사지리디닐스퍼민, 비스나파이드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브래플레이트, 브로피리민, 부도티坦, 부티오닌 설폭시민, 칼시포트리올, 칼포스틴 C, 캄프토테신 유도체, 카나리폭스 IL-2, 카페시타빈, 카복스아미드-아미노-트리아졸, 카복시아미도트리아졸, CaRest M3, CARN 700, 연골 유래의 억제제, 카겔레신, 카세인 키나제 억제제(ICOS), 카스타노스퍼민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로로스, 클로로퀴녹살린 설폰아미드, 시카프로스트, 시스-포피린, 클라드리빈, 클로미펜 유사체, 클로트리마졸, 콜리스마이신 A, 콜리스마이신 B, 콤브레타스타틴 A4, 콤브레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베스시딘 816, 크리스나톨, 크립토파이신 8, 크립토파이신 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜탄쓰라퀴논, 사이클로풀라탐, 사이페마이신, 사이타라빈 옥포스페이트, 세포용해인자, 사이토스타틴, 닥클릭시맙, 데시타빈, 데하이드로디펩닌 B, 데슬로렐린, 텍사메타손, 텍시포스프아미드, 텍스라족산, 텍스베라파밀, 디아지쿠온, 디펩닌 B, 디독스, 디에틸노르스퍼민, 디하이드로-5-아자시티딘, 9-디옥사마이신, 디페닐 스피로무스틴, 도코사놀, 돌라세트론, 독시플루리딘, 드롤록시펜, 드로나비놀, 드로카마이신 SA, 엡셀렌, 에코무스틴, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플오르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에피루비신, 에프리스테라이드, 에스트라무스틴 유사체, 에스트로겐 작용제, 에스트로겐 길항제, 에타니다졸, 에토포사이드 포스페이트, 엑세메스탄, 파드로졸, 과자라빈, 펜레티나이드, 필그래스팀, 피나스테라이드, 플라보피리돌, 플레겔라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드, 포페니멕스, 포르메스탄, 포스트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨 니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 젤라티나제 억제제, 켐시타빈, 글루타티온 억제제, 헬실팜, 헤데굴린, 헥사메틸렌 비스아세트아미드, 하이퍼리신, 이반드론산, 이다루비신, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극 웨პ티드,

인슐린, 예컨대, 성장인자-1 수용체 억제제, 인터페론 작용제, 인터류킨, 이오벤구안, 이도독소루비신, 이포메아놀, 4-, 이로플락트, 이르소글라딘, 이소벤가졸, 이소호모할리콘드린 B, 이타세트론, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란레오타이드, 레이나마이신, 레노그라스팀, 렌티난 설페이트, 렙톨스타틴, 레트로졸, 백혈병 억제 인자, 백혈구 알파 인터페론, 류프를라이드+에스트로겐+프로게스테론, 류프로렐린, 레바미솔, 리아로졸, 선형 폴리아민 유사체, 친유성 이당류 펩티드, 친유성 백금 화합물, 리소클리나마이드 7, 로바플라틴, 롬브리신, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 로바스타틴, 록소리빈, 루르토테칸, 루테튬 텍사피린, 라이소필린, 용해 펩티드, 마이탄신, 만노스타틴 A, 마리마스탈트, 마소프로콜, 마스핀, 매트릴라이신 억제제, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가릴, 머바론, 메테렐린, 메티오니나제, 메토클로프라마이드, MIF 억제제, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스팀, 불일치된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신 유사체, 미토나파이드, 미토톡신 섬유모세포 성장인자-사포린, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스팀, 단일클론 항체, 인간 융모막 생식선자극호르몬, 모노포스포릴 지질 A+마이오박테리움 세포벽 sk, 모피다몰, 다중 약물 내성 유전자 억제제, 다중 종양 억제제 1-기초 치료, 머스타드 항암제, 마이카퍼록사이드 B, 마이코박테리아 세포벽 추출물, 마이리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스틴, 날록손+펜타조신, 나파빈, 나프터핀, 나르토그라스팀, 네다플라틴, 네모루비신, 네리드론산, 중성 엔도펩티다제, 날루타마이드, 니사마이신, 일산화질소 조절제, 니트록사이드 항산화제, 니트룰린, 06-벤질구아닌, 옥트레오타이드, 오키세논, 올리고뉴클레오티드, 오나프리스톤, 온단세트론, 오라신, 경구 사이토카인 유도제, 오르마플라틴, 오사데론, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파낙시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파젤립틴, 페가스파르가제, 펠데신, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 퍼플루브론, 퍼포스프아미드, 페릴릴 알코올, 페나지노마이신, 페닐아세테이트, 포스파타제 억제제, 피시바닐, 필로카핀 하이드로클로라이드, 피라루비신, 피리트렉실, 플라세틴 A, 플라세틴 B, 플라스미노겐 활성화제 억제제, 백금 착물, 백금 화합물, 백금-트리아민 착물, 포피머 나트륨, 포피로마이신, 프레드니손, 프로필 비스-아크리돈, 프로스타글란дин J2, 프로테아좀 억제제, 단백질 A-기초 면역 조절제, 단백질 키나제 C 억제제, 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로알칼, 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 푸린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제, 푸르푸린, 피라졸로아크리딘, 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체, raf 길항제, 랄티트렉세드, 라모세트론, ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, ras 억제제, ras-GAP 억제제, 탈메틸화된 레텔립틴, 레늄 Re 186 에티드로네이트, 리족신, 리보자임, RII 레티나마이드, 로글레티마이드, 로히투카인, 로무르타이드, 로퀴니멕스, 루비기논 B1, 루복실, 사핀꼴, 사인토핀, SarCNU, 사코파이톨 A, 사그라모스팀, Sdi 1 모방체, 세무스틴, 노화 유래의 억제제 1, 센스 올리고뉴클레오티드, 신호 전달 억제제, 신호 전달 조절제, 단일 쇄 항원-결합 단백질, 시조피란, 소부족산, 나트륨 보로캡테이트, 나트륨 페닐아세테이트, 술베롤, 소마토메딘 결합 단백질, 소너민, 스파포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스플레노펜틴, 스폰기스타틴 1, 스쿠알라민, 줄기세포 억제제, 줄기세포 분열 억제제, 스티피아미드, 스트로넬라이신 억제제, 설피노신, 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제, 수라디스타, 수라민, 스와인소닌, 합성 글리코스아미노글리칸, 탈리무스틴, 타목시펜 메티오다이드, 타우로무스틴, 타자로텐, 태코갈란 나트륨, 테가푸르, 텔루라피릴륨, 텔로머라제 억제제, 테모포핀, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테트라클로로데카옥사이드, 테트라조민, 탈리블라스틴, 티오코랄린, 쓰름보포이에틴, 쓰름보포이에틴 모방체, 타이말파신, 타이모포이에틴 수용체 작용제, 타이모트리난, 갑상선 자극 호르몬, 주석 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, 티타노센 비클로라이드, 톱센틴, 토레미펜, 전능 줄기세포 인자, 번역 억제제, 트레티노인, 트리아세틸우리딘, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 트로피세트론, 투로스테라이드, 티로신 키나제 억제제, 티르포스틴, UBC 억제제, 유베니멕스, 비뇨생식동유래의 성장 억제 인자, 유로키나제 수용체 길항제, 바프레오타이드, 바리올린 B, 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료, 벨라레솔, 베라민, 베딘, 베테포핀, 비노렐빈, 빈살틴, 비탁신, 보로졸, 자노테론, 제니플라틴, 질라스코브, 지노스타틴 스티말라며, 메클로로에타민, 사이클로포스프아미드, 클로람부실, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 데카바진, 메토트렉세이트, 사이타라빈, 머캡토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 메클로로에타민, 사이클로포스프아미드, 클로람부실, 멜팔란, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 헥사메틸멜라민, 티오태파, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 데카바진, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈, 머캡토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 에르볼로졸(R-55104으로서도 공지됨), 돌라스타틴 10(DLS-10 및 NSC-376128으로서도 공지됨), 미보불린 이세티오네이트(CI-980으로서도 공지됨), 빙크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰라이드(NVP-XX-A-296으로서도 공지됨), ABT-751(애보트, E-7010으로서도 공지됨), 알토라이르틴(예컨대, 알토라이르틴 A 및 알토라이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8, 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드(LU-103793 및 NSC-D-669356으로서도 공지됨), 에포틸론(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로서도 공지됨), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데속시에포틸론 B로도 지칭됨), 에포틸론

E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-산화물, 에포틸론 A N-산화물, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로서도 공지됨), 21-하이드록시에포틸론 D(데속시에포틸론 F 및 dEpoF로서도 공지됨), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴 PE(NSC-654663으로서도 공지됨), 소블리도틴(TZT-1027로서도 공지됨), LS-4559-P(파마샤, LS-4577로서도 공지됨), LS-4578(파마샤), LS-477-P로서도 공지됨), LS-4477(파마샤), LS-4559(파마샤), RPR-112378(아벤티스), 빙크리스틴 설레이트, DZ-3358(다이이치), FR-182877(푸지사와, WS-9885로서도 공지됨), GS-164(타케다), GS-198(타케다), KAR-2(헝가리 과학학술원), BSF-223651(巴斯夫, ILX-651 및 LU-223651로서도 공지됨), SAH-49960(릴리/노바티스), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아마드/쿄와 하쿠), AM-132(아마드), AM-138(아마드/쿄와 하쿠), IDN-5005(인테나), 크립토파이신 52(LY-355703으로서도 공지됨), AC-7739(아지노모토, AVE-8063A 및 CS-39.HCI로서도 공지됨), AC-7700(아지노모토, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-1-Ser.HCI 및 RPR-258062A로서도 공지됨), 비텔레부아미드, 투불라이신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘(NSC-106969로서도 공지됨), T-138067(툴라릭, T-67, TL-138067 및 TI-138067로서도 공지됨), COBRA-1(파커 휴즈 연구소, DDE-261 및 WHI-261로서도 공지됨), H10(칸사스 주립 대학), H16(칸사스 주립 대학), 온코시딘 A1(BTO-956 및 DIME로서도 공지됨), DDE-313(파커 휴즈 연구소), 피지아놀라이드 B, 라울리말라이드, SPA-2(파커 휴즈 연구소), SPA-1(파커 휴즈 연구소, SPIKET-P로서도 공지됨), 3-IAABU(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학, MF-569로서도 공지됨), 나르코신(NSC-5366으로서도 공지됨), 나스카핀, D-24851(아스타 메디카), A-105972(애보트), 헤미아스터린, 3-BAABU(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학, MF-191로서도 공지됨), TMPN(아리조나 주립 대학), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026(툴라릭), 몬사트롤, 이나노신(NSC-698666으로서도 공지됨), 3-IAABE(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학), A-204197(애보트), T-607(툴라릭, T-900607로서도 공지됨), RPR-115781(아벤티스), 엘레우테로빈(예컨대, 데스메틸엘레우테로빈, 데사에틸엘레우테로빈, 이소엘레우테로빈 A, 및 Z-엘레우테로빈), 카리배오사이드, 카리배올린, 할리콘드린 B, D-64131(아스타 메디카), D-68144(아스타 메디카), 디아존아미드 A, A-293620(애보트), NPI-2350(네레우스), 타칼로놀라이드 A, TUB-245(아벤티스), A-259754(애보트), 디오조스타틴, (-)-페닐아히스틴(NSCL-96F037로서도 공지됨), D-68838(아스타 메디카), D-68836(아스타 메디카), 미요세베린 B, D-43411(젠타리스, D-81862로서도 공지됨), A-289099(애보트), A-318315(애보트), HTI-286(SPA-110으로서도 공지됨, 트리플루오로아세테이트 염)(와이어쓰), D-82317(젠타리스), D-82318(젠타리스), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007(국립 보건원), 및 SSR-250411(사노피).

[0775]

몇몇 실시양태에서, 치료제는 소염제이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 항-TNF 물질, IL-1 수용체 길항제, IL-2 수용체 길항제, 세포독성제, 면역조절제, 항생제, T 세포 보조자극 차단제, B 세포 고갈제, 면역억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 식물 알칼로이드, 터페노이드, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 항체, 호르몬 치료, 항-당뇨병제, 류코트리엔 억제제, 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시양태에서, 치료제는 하기 치료제들로부터 선택된다: 알레파셉트, 에팔리주맙, 메토트렉세이트, 아시트레틴, 이소트레티노인, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸, 설파살라진, 6-티오구아닌, 도보넥스, 타클로넥스, 베타메타손, 타자로텐, 하이드록시클로로퀸, 에타너셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 아바타셉트, 리툭시맙, 트라투주맙, 항-CD45 단일클론 항체 AHN-12(NCI), 요오드-131 항-B1 항체(코리사 코포레이션), 항-CD66 단일클론 항체 BW 250/183(NCI), 사우쓰햄프顿 종합병원), 항-CD45 단일클론 항체(NCI, 베일러 의과대학), 항체 항-anb3 인테그린(NCI), BIW-8962(바이오와 인코포레이티드), 항체 BC8(NCI), 항체 muJ591(NCI), 인듐 In 111 단일클론 항체 MN-14(NCI), 이트륨 Y 90 단일클론 항체 MN-14(NCI), F105 단일클론 항체(NIAID), 단일클론 항체 RAV12(라벤 바이오테크놀로지스), CAT-192(인간 항-TGF-베타1 단일클론 항체, 젠자임), 항체 3F8(NCI), 177Lu-J591(코넬 대학의 웨일 의과대학), TB-403(바이오인벤트 인터내셔널 아베), 아나킨라, 아자티오프린, 사이클로포스포아미드, 사이클로스포린 A, 레플루노마이드, d-페니실아민, 아미트립틸린, 또는 노르트립틸린, 클로람부실, 질소 머스타드, 프라스테론, LJP 394(아베티무스 나트륨), LJP 1082(라 졸라 파마슈티칼), 에콜리주맙, 벨리부맙, rhuCD40L(NIAID), 애프라투주맙, 시롤리무스, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 탈리도마이드, 항흉선세포 글로불린-말(아트감, 파마샤 업존), 항흉선세포 글로불린-토끼(타이모글로불린, 젠자임), 뮤로모닙-CD3(FDA 희귀약품 개발부), 바실릭시맙, 디클리주맙, 릴루졸, 클라드리빈, 나탈리주맙, 인터페론 베타-1b, 인터페론 베타-1a, 티자니딘, 바클로펜, 메살라진, 아사콜, 펜타사, 메살라민, 발살라자이드, 올살라진, 6-머캡토푸린, AIN457(항-IL-17 단일클론 항체, 노바티스), 테오플린, D2E7(크놀 파마슈티칼스로부터의 인간 항-TNF mAb), 메폴리주맙(항-IL-5 항체, SB 240563), 카나키누맙(항-IL-1 베타 항체, NIAMS), 항-IL-2 수용체 항체(디클리주맙, NHLBI), CNTO 328(항-IL-6 단일클론 항체, 센토코르), ACZ885(전체 인간 항-인터류킨-1베타 단일클론 항체, 노바티스), CNTO 1275(전체 인간 항-IL-12 단일클론 항체, 센토코르), (3S)-N-하이드록시-4-((4-[(4-하이드록시-2-부티닐)옥시]페닐)설포닐)-2,2-디메틸-3-티오모르폴린 카복스아미드(아프라타스타트), 골리무맙(CNTO 148), 오너셉트, BG9924(바이오겐 아이텍),

서톨리주맙 폐골(CDP870, 유씨비 파마), AZD9056(아스트라제네카), AZD5069(아스트라제네카), AZD9668(아스트라제네카), AZD7928(아스트라제네카), AZD2914(아스트라제네카), AZD6067(아스트라제네카), AZD3342(아스트라제네카), AZD8309(아스트라제네카)), [(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-[(파라진-2-일카보닐)아미노]프로판오일)아미노]부틸]보론산(보테조립), AMG-714(항-IL-15 인간 단일클론 항체, 암젠), ABT-874(항-IL-12 단일클론 항체, 애보트 랩스), MRA(토실리주맙, 항-IL-6 수용체 단일클론 항체, 추가이 파마슈티칼), CAT-354(인간 항-인터류킨-13 단일클론 항체, 캠브리지 안티바디 테크놀로지, 메디뮨), 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 디플루니살, 카프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케톨로락, 케토로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 셀린닥, 툴메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 셀레콕сим, 로페콕심, 발데콕심, 파레콕심, 에토리콕심, 루미라콕심, CS-502(산쿄), JTE-522(제팬 토박코 인코포레이티드), L-745,337(알미랄), NS398(시그마), 베타메타손(셀레스톤), 프레드니손(엘타손), 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르تون, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르타이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니텐, 플루티카손, 포르모코르탈, 포르모테롤, 할시노나이드, 할로메타손, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니손, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 울로베타솔, 피오글리타존, 로시글리타존, 글리메피라이드, 글리부라이드, 클로르프로파미드, 글리파자이드, 툴부타미드, 툴라자미드, 글루코파지, 메트포민, (글리부라이드 + 메트포민), 로시글리타존 + 메트포민, (로시글리타존+글리메파라이드), 엑세나타이드, 인슐린, 시타글립틴, (글리파자이드 및 메트포민), 레파글리나이드, 아카보스, 나테글리나이드, 오를리스타트, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스포아미드, 클로람부실, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 머캡토푸린, 플루다라빈, 웬토스타틴, 클라드리빈, 5-플루오로우라실(5FU), 플록수리딘(FUDR), 사이토신 아라비노사이드, 트리메토프림, 피리메타민, 페메트렉세드, 파클리탁셀, 독세탁셀, 에토포사이드, 테니포사이드, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 닉티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피류비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 피나스테라이드, 고세렐린, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 4-안드로스텐-3,6,17-트리온("6-OXO", 1,4,6-안드로스타트리엔-3,17-디온(ATD), 포르메스탄, 테스톨락톤, 파드로졸, A-81834(3-(3-(1,1-디메틸에틸티오-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-클로로메틸페닐)인돌-2-일)-2,2-디메틸프로파온알데하이드 옥심-0-2-아세트산, AME103(아미라), AME803(아미라), 아트렐레우톤, BAY-x-1005((R)-(+)-알파-사이클로펜틸-4-(2-퀴놀리닐메톡시)-벤젠아세트산), CJ-13610(4-(3-(4-(2-메틸-이미다졸-1-일)-페닐설파닐)-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카복실산 아미드), DG-031(데코드), DG-051(데코드), MK886(1-[(4-클로로페닐)메틸]-3-[(1,1-디메틸에틸)티오]-a, a-디메틸-5-(1-메틸에틸)-1H-인돌-2-프로판, 나트륨 염), MK591(3-(1-4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-[(t-부틸티오)-5-((2-퀴놀릴)메톡시)-1H-인돌-2]-, 디메틸프로판), RP64966([4-[5-(3-페닐-프로필)티오펜-2-일]부통시]아세트산), SA6541((R)-S-[4-(디메틸아미노)페닐]메틸]-N-(3-머캡토-2-메틸-1-옥소프로필-L-시스테인), SC-56938(에틸-1-[2-[4-(페닐메틸)페녹시]에틸]-4-피페리딘-카복실레이트), VIA-2291(비아 파마슈티칼스), WY-47,288(2-[(1-나프탈레닐옥시)메틸]퀴놀린), 질레우톤, ZD-2138(6-((3-플루오로-5-(테트라하이드로-4-메톡시-2H-피란-4-일)페녹시)메틸)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논), 독시사이클린, 몇 이들의 조합물.

출발 물질

[0776] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 II의 분자를 개시한다:

[화학식 II]

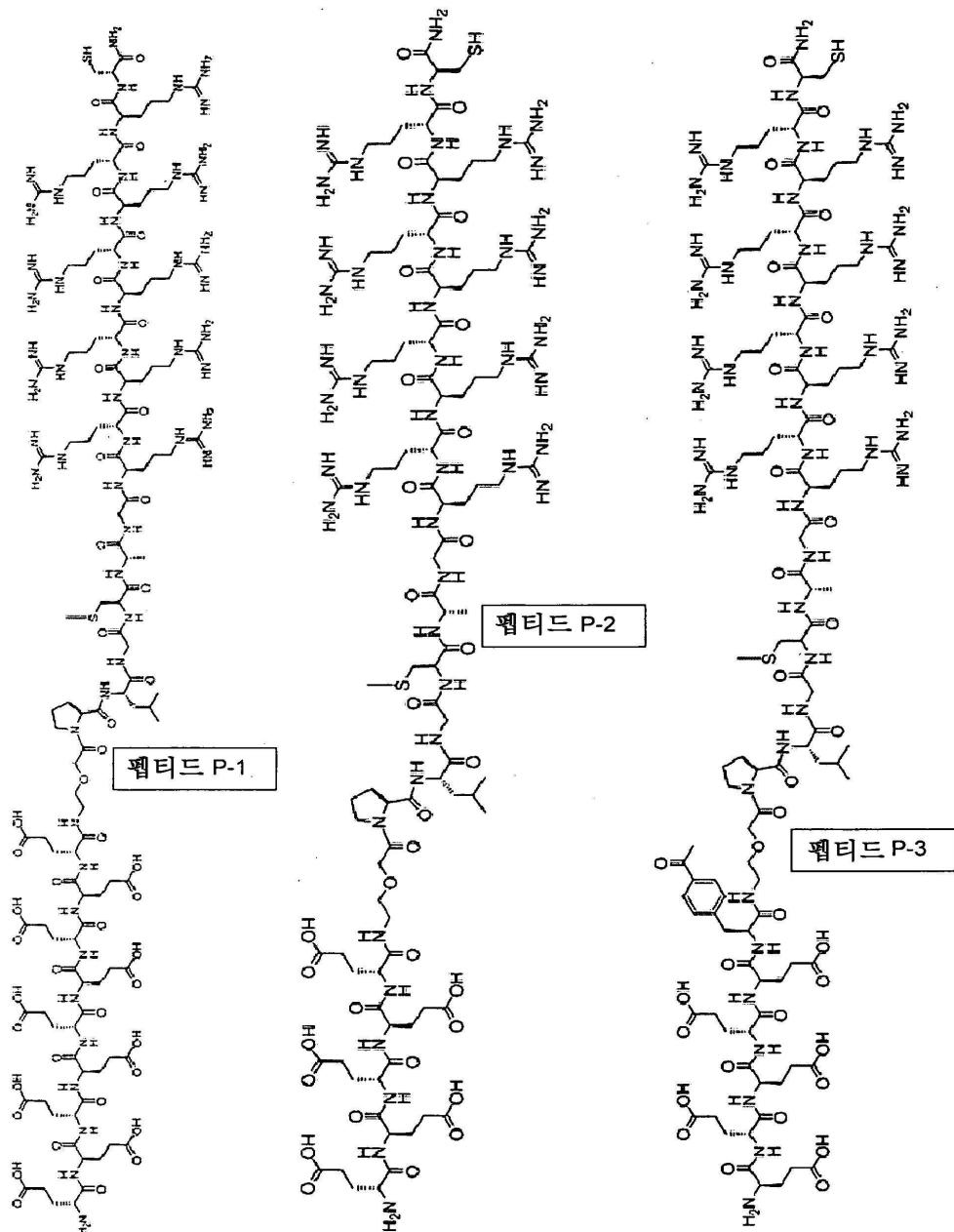
A₁-X₁-B₁

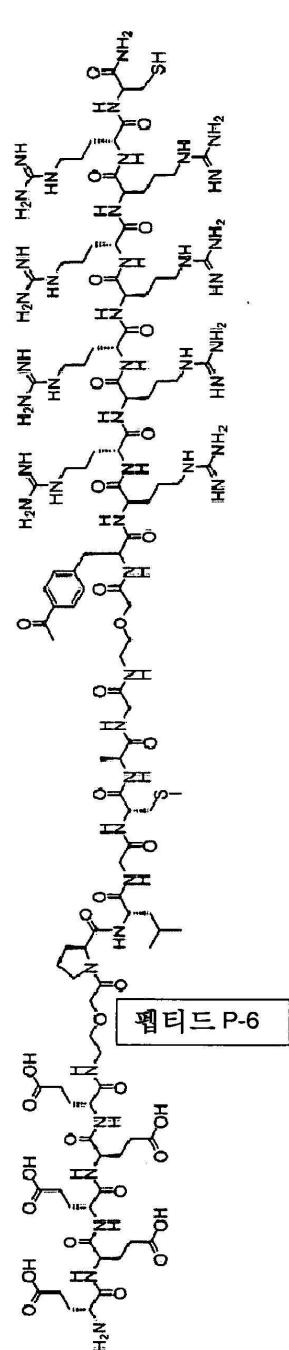
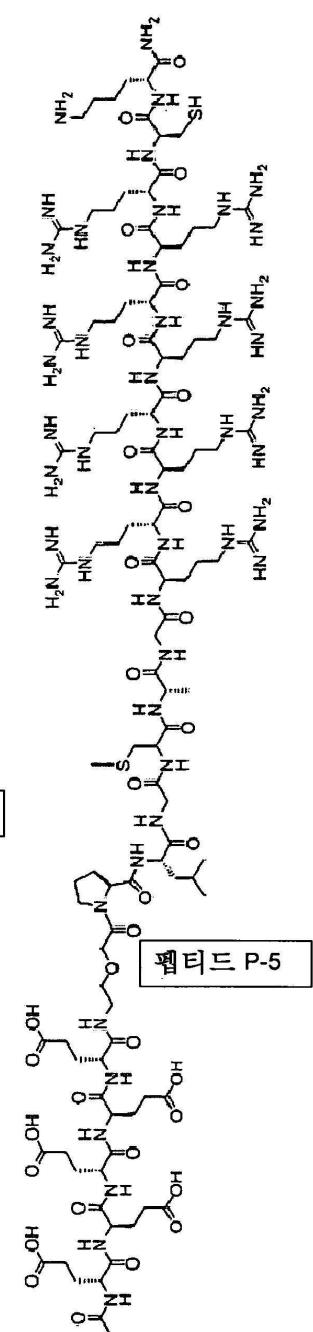
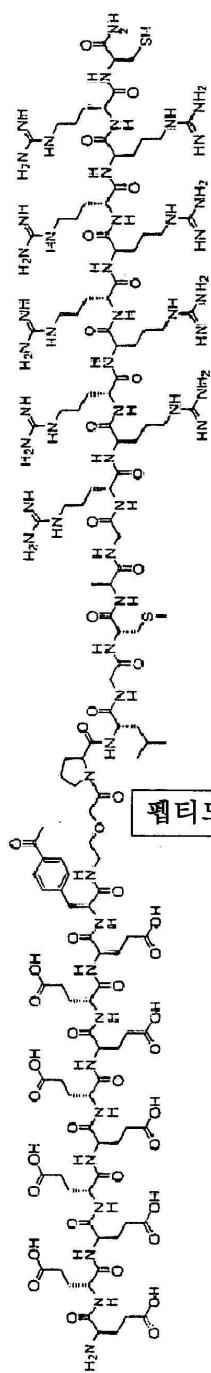
[0780] 상기 식에서,

[0781] X₁은 절단가능한 연결제이고;

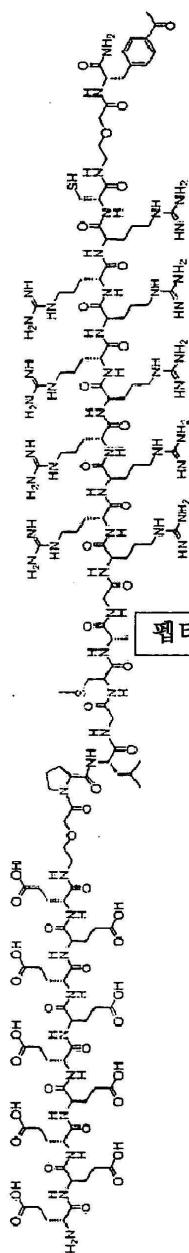
- [0782] A₁은 5개 내지 9개의 산성 아미노산을 포함하고 제1 반응성 아미노산 모이어티 c_A를 갖는 서열을 가진 웹티드이고;
- [0783] B₁은 7개 내지 9개의 염기성 아미노산을 포함하고 제2 반응성 아미노산 모이어티 c_B를 갖는 서열을 가진 웹티드이고;
- [0784] A₁-X₁-B₁은 A₁ 또는 X₁ 상의 제3 반응성 아미노산 모이어티 c_M을 갖고;
- [0785] c_A는 D_A를 포함하는 제1 적재물 모이어티와 반응할 수 있고, c_B는 D_B를 포함하는 제2 적재물 모이어티와 반응할 수 있고, c_M은 M을 포함하는 거대분자 담체와 반응하여 화학식 I의 분자를 형성할 수 있다.
- [0786] 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 오르토고날 반응성을 나타내는 작용기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 천연 발생 아미노산 및 비천연 발생 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D 아미노산, L 아미노산, α-아미노산, β-아미노산 및 γ-아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산, N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산, 및 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_A, c_B 및 c_M은 D-시스테인, D-글루타메이트, 라이신 및 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 자유 티올 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_B는 D-시스테인이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 N-말단 아민 기를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 D-글루타메이트이다. 몇몇 실시양태에서, c_A는 라이신이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 하이드록실아민 또는 하이드라진 기와의 반응 시 옥심 또는 하이드라존 결합을 형성할 수 있는 측쇄를 갖는 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, c_M은 파라-4-아세틸 L-페닐알라닌이다.
- [0787] 본원에서 사용된 바와 같이, "오르토고날 반응성을 나타내는"은 다수의 기들이 교차반응하지 않는 일련의 반응을 통해 분자에 부착되어 다른 기들의 존재 하에서 각각의 기의 특이적 부착을 가능하게 한다는 것을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 3개의 기(D_A, D_B 및 D_M)는 각각의 기가 A₁-X₁-B₁ 상의 한 부위에만 부착되도록 교차반응하지 않는 일련의 3개 독립적인 반응을 이용함으로써 c_A, c_B 및 c_M을 통해 A₁-X₁-B₁에 부착될 수 있다.
- [0788] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 아미노산 서열을 갖는 분자를 개시한다:
- [0789] (D-Glu)₅-F(4-Ac)-o-Pro-Leu-Gly-Cys(Me)-Ala-Gly-(D-Arg)₈-(D-Cys)
- [0790] 상기 식에서, o는 5-(아미노-3-옥사펜탄오일)을 나타내고; F_(4-Ac)는 파라-아세틸-(L)-페닐알라닌을 나타내고; C_(Me)는 S-메틸-(L)-시스테인을 나타낸다.
- [0791] 몇몇 실시양태에서, 상기 분자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 F_(4-Ac) 서브유닛에서 상기 분자에 공유연결된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 분자는 오르토고날적으로 반응될 수 있는 기를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 오르토고날적으로 반응될 수 있는 기는 아민, 티올 및 아세틸 페닐알라닌으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 분자는 아민, 티올 및 아세틸 페닐알라닌을 포함한다.
- [0792] 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 500 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 2,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 5,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 10,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 20,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, PEG 중합체는 40,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I에 따른 분자의 합성에 있어서 상기 분자의 용도를 개시한다.
- [0793] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 아미노산 서열을 갖는 분자를 개시한다:
- [0794] (D-Glu)₅-o-Pro-Leu-Gly-Cys(Me)-Ala-Gly-(D-Arg)₈-(D-Cys)-[PEG_(3K)]
- [0795] 상기 서열에서, 모든 글루타메이트 및 아르기닌은 D-아미노산이고; o는 5-(아미노-3-옥사펜탄오일)을 나타내고;

$C_{(me)}$ 는 S-메틸-(L)-시스테인을 나타내고; PEG_(3K)는 평균 3천 달톤의 분자량을 갖는 α -아미노- ω -아미드 폴리(에틸렌 글리콜)을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 분자는 형광 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 I에 따른 분자의 합성에 있어서 상기 분자의 용도를 개시한다.

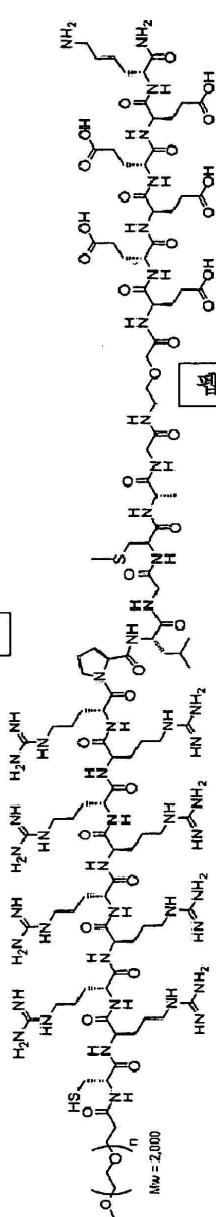




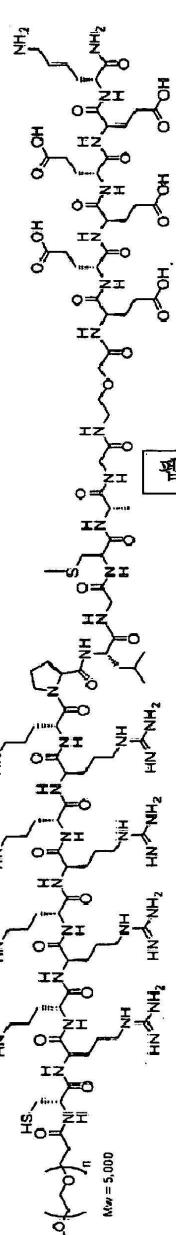
[0797]



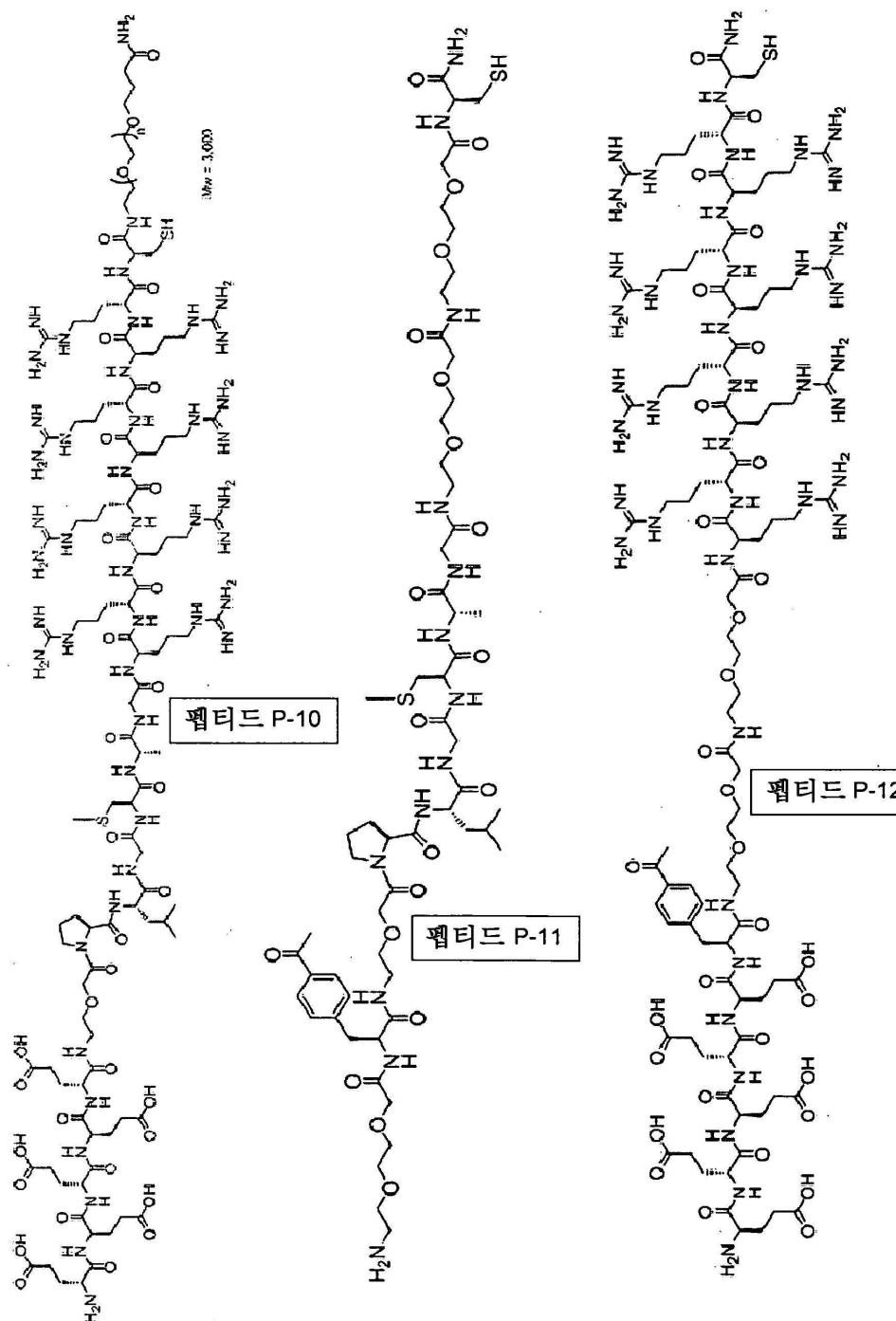
펩티드 P-7



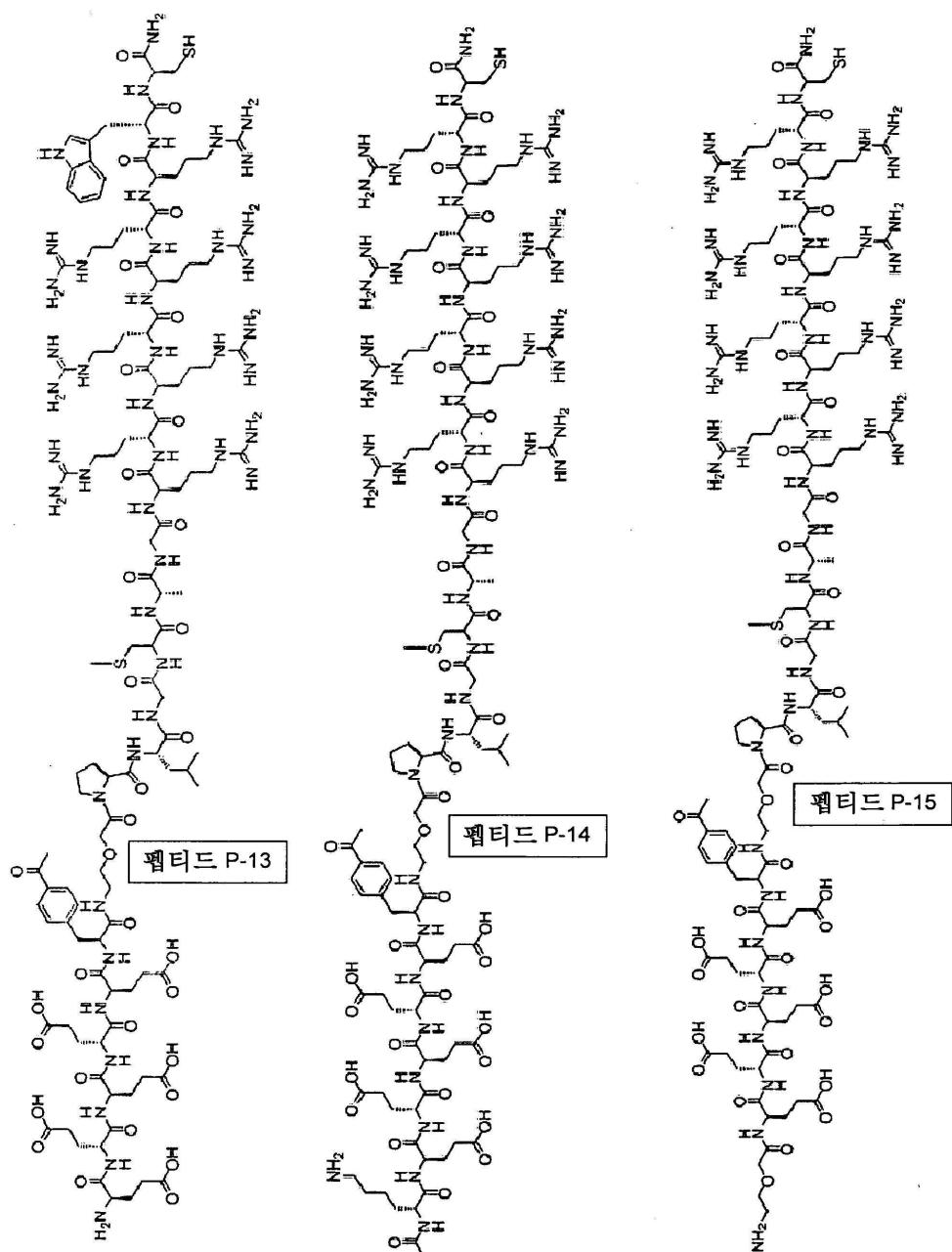
8



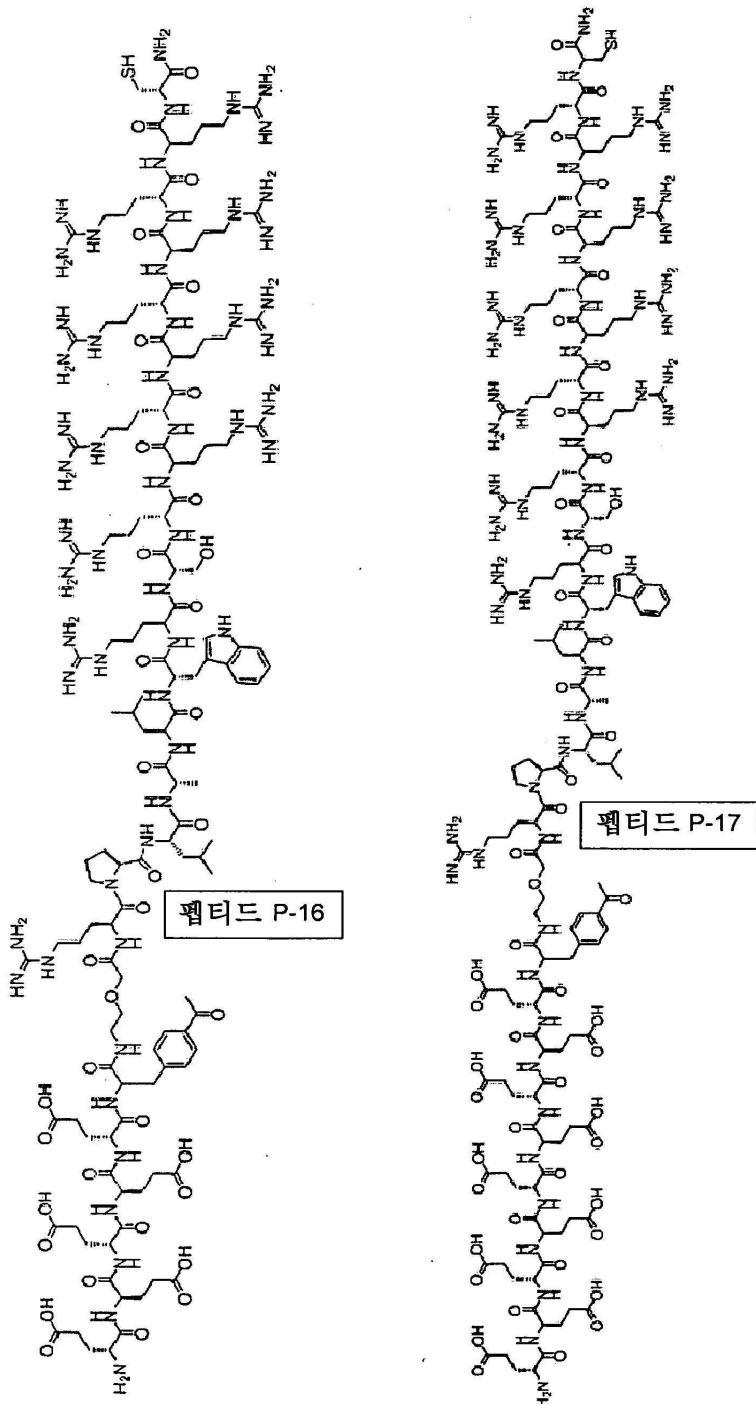
펩티드 P-9



[0799]



[0800]



[0801]

실시예

[0802]

재료 및 방법

[0803]

HPLC 등급의 아세토니트릴을 피서 사이언티픽(Fisher Scientific)(미국 펜실베니아주 필립스버그 소재)으로부터 구입하였다. 정제수를 밀리(Milli)-Q 물 정화 시스템(밀리포어(Millipore), 미국 매사추세츠주 베드포드 소재)을 통해 수집하였다. 3-말레이이미도프로피온산-Pfp 에스테르를 몰레큘라 바이오사이언시스(Molecular Biosciences)(미국 콜로라도주 보울더 소재)로부터 구입하였다. PBS-EDTA 완충제를 테크노바(Teknova)(미국 캘리포니아주 홀리스터 소재)로부터 구입하였다. 트리플루오로아세트산(TFA), 디메틸포름아미드(DMF) 및 N-메틸모르폴린(NMM)은 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미국 위스콘신주 밀워키 소재)에 의해 공급되었다. α -머캡토에틸- ω -메톡시 폴리옥시에틸렌(Mw 2,000, 5,000, 20,000 및 40,000)[$\text{mPEG}(2\text{K})\text{-SH}$, $\text{mPEG}(5\text{K})\text{-SH}$, $\text{mPEG}(20\text{K})\text{-SH}$, $\text{mPEG}(40\text{K})\text{-SH}$] 및 α -아미노실- ω -메톡시 폴리옥시에틸렌(Mw 2,000, 5,000, 20,000 및 40,000)[$\text{mPEG}(2\text{K})\text{-ONH}_2$, $\text{mPEG}(5\text{K})\text{-ONH}_2$, $\text{mPEG}(20\text{K})\text{-ONH}_2$, $\text{mPEG}(40\text{K})\text{-ONH}_2$]을 엔오에프 어메리카 코포레이션(NOF America Corporation)

(미국 캘리포니아주 어빈 소재)으로부터 구입하였다. IRDye 800CW 말레이미드(Mal-IRDye) 및 IRDye 750 석신이 미딜 에스테르는 리-코르 바이오사이언시스(Li-Cor Biosciences)(미국 네바다주 린콜른 소재)에 의해 제공되었다. 동결건조된 펩티드 P1 내지 P17을 표준 수지 기초 펩티드 커플링 방법을 이용하여 제조하였다.

[0805] 4°C에서 작동하는 *CTC PAL* 자동샘플러, 진공 탈기기, 이원 펌프, 어날리스트(Analyst) 1.5 분석 소프트웨어와 연결된 UV-VIS 검출기 및 페노메넥스(Phenomenex) 컬럼(키네텍스(Kinetex) 2.6 μ C18 100A, 100 x 2.1 mm)을 갖춘 AB SCIEX API 3200과 함께 사용되는 아질런트(Agilent) 1200 SL 시르즈, 또는 핀니간(Finnigan) LCQ 데카(Deca) XP 질량 분광계와 함께 워터스 2487 이중 λ 흡광도 검출기를 갖춘 워터스 2695 분리 모듈 상에서 LC-MS 분석을 수행하였다. 상기 장치는 엑스칼리버(Xcalibur) 분석 소프트웨어 및 피크 사이언티픽(Peeke Scientific) 컬럼(티탄 200 5 μ m, C18-MC, 50 x 2.1 mm)과 연결되어 있다.

[0806] 아질런트 시스템(아질런트 1200 시리즈) 및 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) 컬럼(하이퍼실 골드(Hypersil Gold) C18, 5 μ , 250 x 10 mm) 상에서, 또는 워터스 델타 프렙(Waters Delta Prep) 분취 HPLC 시스템 및 바리안(Varian) 컬럼(F75L, C18, 15 μ , 1200 g) 상에서, 또는 워터스 2487 이중 λ 흡광도 검출기, 분획 수집기 III, 매스린스(Masslynx) 소프트웨어 및 써모 사이언티픽 컬럼(하이퍼실 골드 C18, 5 μ , 250 x 10 mm) 또는 페노메넥스 컬럼(루나(luna), C18(2), 5 μ , 100A AX 150 x 30 mm)을 갖춘 워터스 프렙LC 시스템 상에서 분취 HPLC를 수행하였다. 이동상은 물(0.05% TFA)(용매 A)/아세토니트릴(0.05% TFA)(용매 B) 구배로 구성되었다.

[0807] 에펜도르프 원심분리기 5810R 또는 벡크만 마이크로퓨즈(Beckman Microfuge)[®] 18을 이용하여 4°C에서 원심분리를 수행하였다.

[0808] 본원에 개시된 선택적 전달 문자의 합성을 위한 예시적 물질은 펩티드 P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16 및 P-17 중 임의의 펩티드를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0809]

상기 출발 물질은 이하에 요약되어 있다:

	펩티드 서열
펩티드 P-1	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrtc
펩티드 P-2	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
펩티드 P-3	eeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc
펩티드 P-4	eeeeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc
펩티드 P-5	(Ac)eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrck
펩티드 P-6	eeeeeoPLGC _(Me) AGoF _(4-Ac) rrrrrrrrc
펩티드 P-7	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrcoF _(4-Ac)
펩티드 P-8	[mPEG _(2K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
펩티드 P-9	[mPEG _(5K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
펩티드 P-10	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrc[PEG _(3K)]

약어:

표준 1 문자 아미노산 약어가 모든 서열들에서 사용되었다. 소문자는 D-아미노산을 표시하였다.

모든 펩티드들은 C-말단에서 아미드화되었다.

o: 5-(아미노-3-옥사펜탄오일); F_(4-Ac): 파라-아세틸-(L)-페닐알라닌; C_(Me): S-메틸-(L)-시스테인.

PEG(3K): 평균 3 천 달톤의 분자량을 갖는 α -아미노- ω -아미드 폴리(에틸렌 글리콜);

mPEG(2k): 평균 2 천 달톤의 분자량을 갖는 α -카복시- ω -메톡시 폴리(에틸렌 글리콜);

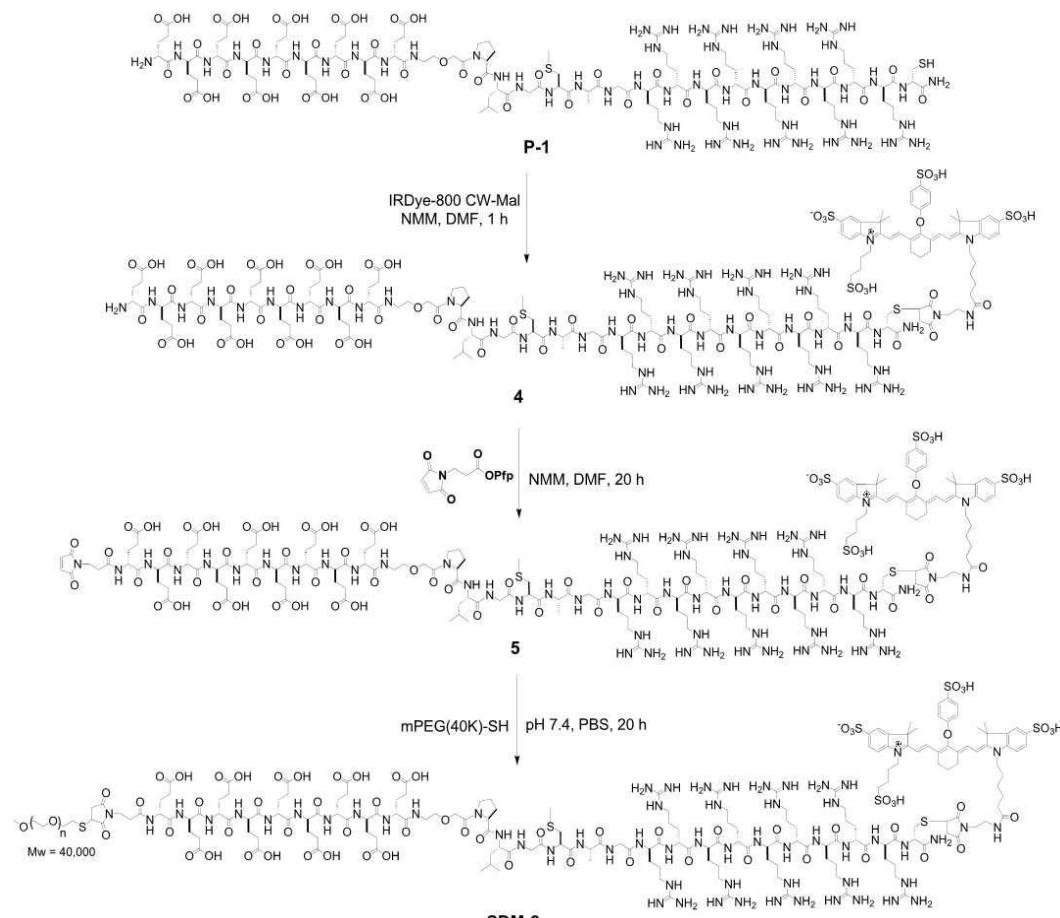
mPEG(5k): 평균 5 천 달톤의 분자량을 갖는 α -카복시- ω -메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)

Ac: 아세틸.

[0810]

[0811]

실시예 1: 펩티드 P-1로부터의 SDM-2의 합성



[0812]

중간체 5의 합성

[0814]

교반하면서 IRDye 800CW 말레이미드(2 mg, 1.7 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(0.8 $\text{m}\ell$) 중의 펩티드 P-1(8 mg, 2.1 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 통상적으로 1시간 이내에 완결하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0815]

3-말레이미도프로파온산-Pfp 에스테르(2 mg, 6.0 μmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 5(2 단계에 걸쳐 2.1 mg, 22%)를 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{290}\text{N}_{59}\text{O}_{64}\text{S}_6$) $\text{m/z} = 1526$; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{290}\text{N}_{59}\text{O}_{64}\text{S}_6$) $\text{m/z} = 1526$.

[0816]

선택적 전달 분자 SDM-2의 합성

[0817]

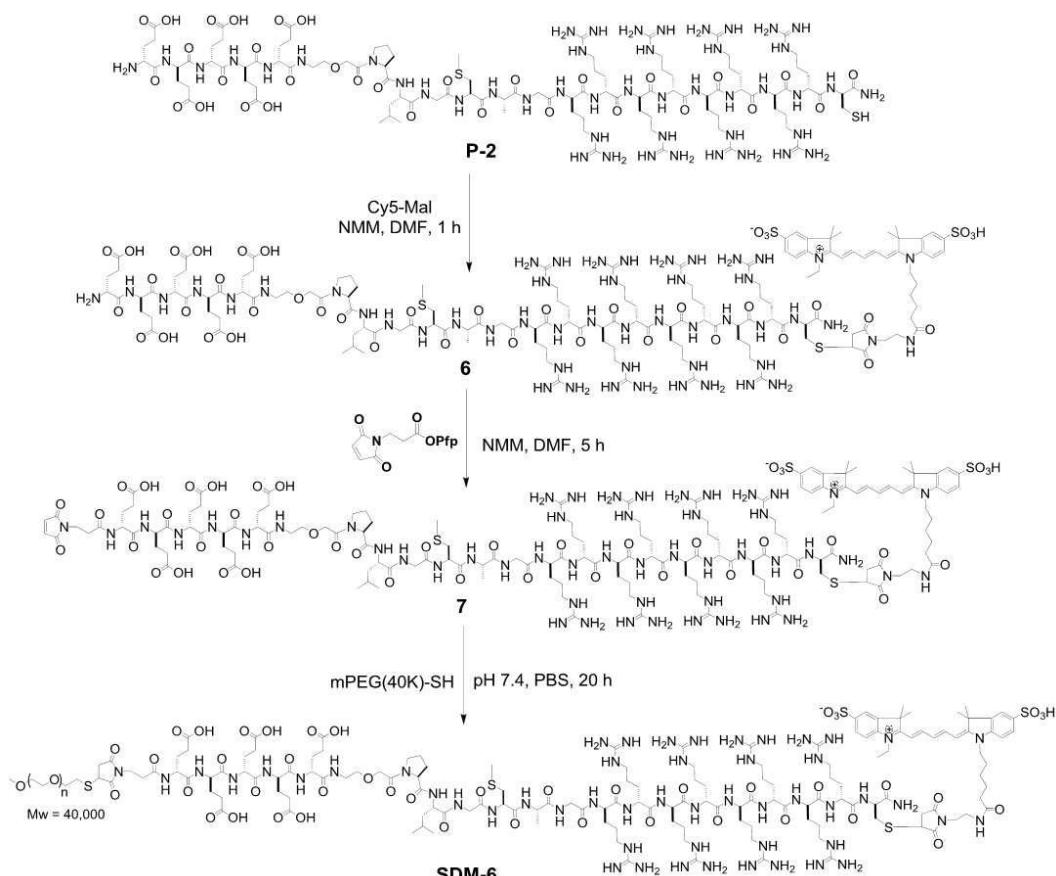
PBS-EDTA 완충제(0.5 $\text{m}\ell$, 137 mM NaCl, 7 mM Na_2HPO_4 , 3 mM KCl, 1.4 mM K_3PO_4 , 4 mM EDTA, pH 7.4) 중의 중간체 5(1.5 mg, 0.27 μmol) 및 mPEG(40K)-SH(10 mg, 0.25 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-2(7.0 mg, 61%)를 수득하였다.

[0818]

선택적 전달 분자 SDM-1, SDM-3, SDM-4 및 SDM-5를 펩티드 P-1로부터 SDM-2와 유사하게 제조하였다.

[0819]

실시예 2: 펩티드 P-2로부터의 SDM-6의 합성



[0820]

중간체 7의 합성

[0821]

교반하면서 Cy5 말레이미드(87 mg, 0.09 mmol) 및 N-메틸모르폴린(350 $\mu\ell$, 3.2 mmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(25 $\mu\ell$) 중의 펩티드 P-2(378.5 mg, 0.1 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 1시간 이내에 완결하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0822]

3-말레이미도프로피온산-Pfp 에스테르(50 mg, 0.15 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 7(2 단계에 걸쳐 108 mg, 27%)을 수득하였다. 계산치: $[M+2H]^{2+}$ ($C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4$) m/z = 1780; 실측치 ESI: $[M+2H]^{2+}$ ($C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4$) m/z = 1780.

[0823]

선택적 전달 분자 SDM-6의 합성

[0824]

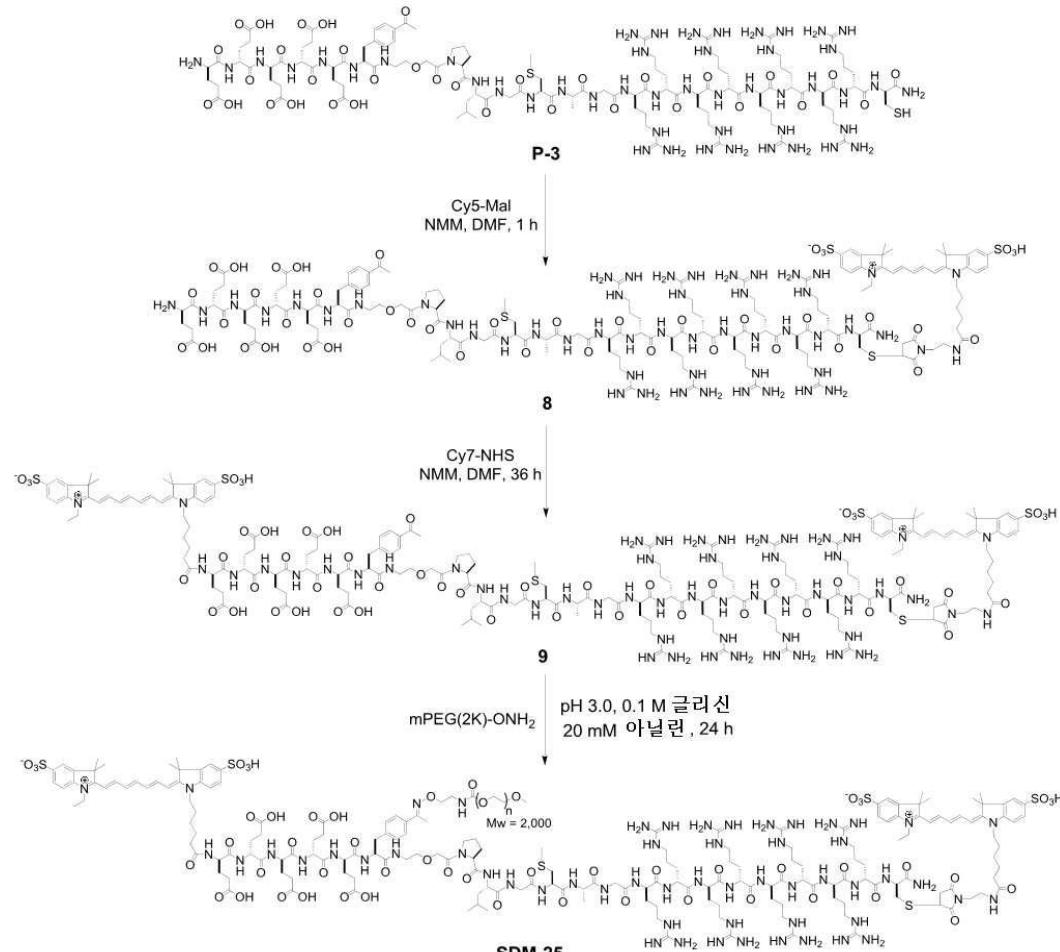
PBS-EDTA 완충제(40 $\mu\ell$, 137 mM NaCl, 7 mM Na₂HPO₄, 3 mM KCl, 1.4 mM K₃PO₄, 4 mM EDTA, pH 7.4) 중의 중간체 7(95 mg, 21.2 μmol) 및 mPEG(40K)-SH(0.9 g, 22.5 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-6(0.85 g, 90%)을 수득하였다.

[0825]

선택적 전달 분자 SDM-7 및 SDM-8을 펩티드 P-2로부터 SDM-6과 유사하게 제조하였다.

[0827]

실시예 3: 웨티드 P-3으로부터의 SDM-25의 합성



[0828]

중간체 8의 합성

[0829]

교반하면서 Cy5 말레이미드(60 mg, 65.6 μmol) 및 N-메틸모르폴린(80 μl , 0.73 mmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(5 mL) 중의 웨티드 P-3(200 mg, 49.6 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 1시간 이내에 완결하였다. 에테르(40 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 원심분리 후 침전물을 수집하고 에테르(40 mL x 2)로 세척하고 HPLC로 정제하여 중간체 8(141 mg, 61%)을 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{152}\text{H}_{242}\text{N}_{51}\text{O}_{43}\text{S}_4$) m/z = 1200; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{152}\text{H}_{242}\text{N}_{51}\text{O}_{43}\text{S}_4$) m/z = 1200.

[0830]

중간체 9의 합성

[0831]

Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(40 mg, 41.1 μmol) 및 N-메틸모르폴린(0.2 mL, 1.8 mmol)을 실온에서 DMF(10 mL) 중의 중간체 8(101 mg, 21.8 μmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 에테르(35 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 원심분리 후 침전물을 수집하고 에테르(40 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 RP-HPLC로 정제하여 중간체 9(28.1 mg, 25%) 및 중간체 8(63 mg)을 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) m/z = 1421; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) m/z = 1421.

[0832]

선택적 전달 분자 SDM-25의 합성

[0833]

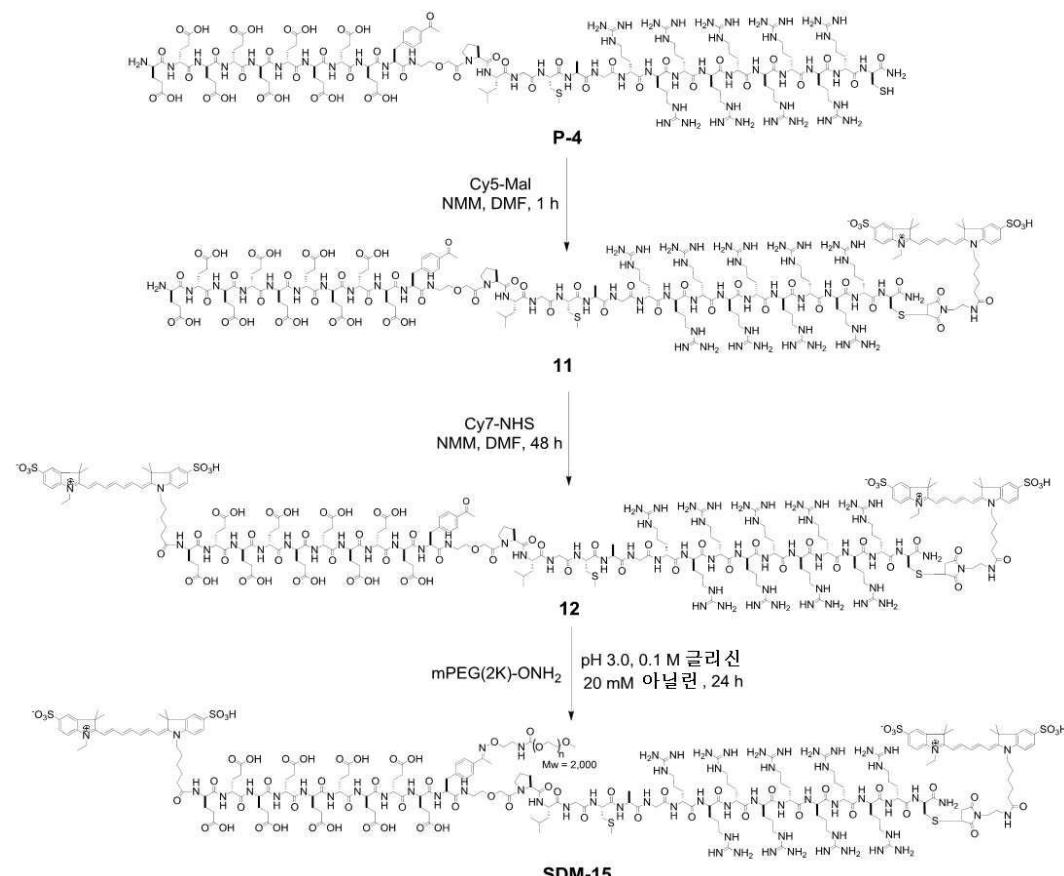
글리신 완충제(4 mL, 0.1 M, 20 mM 아닐린, pH 3.0) 및 아세토니트릴(0.8 mL) 중의 중간체 9(28.1 mg, 5.4 μmol) 및 mPEG(2K)-ONH₂(17 mg, 7.6 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 아세토페논(10 μl , 86 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-25(25 mg, 63%)를 수득하였다.

[0834]

선택적 전달 분자 SDM-9, SDM-10, SDM-22, SDM-23, SDM-24, SDM-26, SDM-27, SDM-29 및 SDM-31을 웨티드 P-3으

로부터 SDM-25와 유사하게 제조하였다.

[0836] 실시예 4: 펩티드 P-4로부터의 SDM-15의 합성



[0837]

[0838] 중간체 11의 합성

[0839]

교반하면서 Cy5 말레이이미드(7.5 mg, 8.2 μmol) 및 N-메틸모르폴린(15 $\mu\ell$, 0.14 mmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(2 $\text{m}\ell$) 중의 펩티드 P-4(30 mg, 6.2 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 1시간 이내에 완결하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여 중간체 11(19.7 mg, 59%)을 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{178}\text{H}_{282}\text{N}_{59}\text{O}_{56}\text{S}_4$) $m/z = 1424$; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{178}\text{H}_{282}\text{N}_{59}\text{O}_{56}\text{S}_4$) $m/z = 1424$.

[0840]

[0841] 중간체 12의 합성

[0842]

Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(4 mg, 4.3 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 실온에서 DMF(1.5 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 11(15 mg, 2.8 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 48시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 12(5.0 mg, 30%)를 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{213}\text{H}_{322}\text{N}_{61}\text{O}_{63}\text{S}_6$) $m/z = 1645$; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{213}\text{H}_{322}\text{N}_{61}\text{O}_{63}\text{S}_6$) $m/z = 1645$.

[0843]

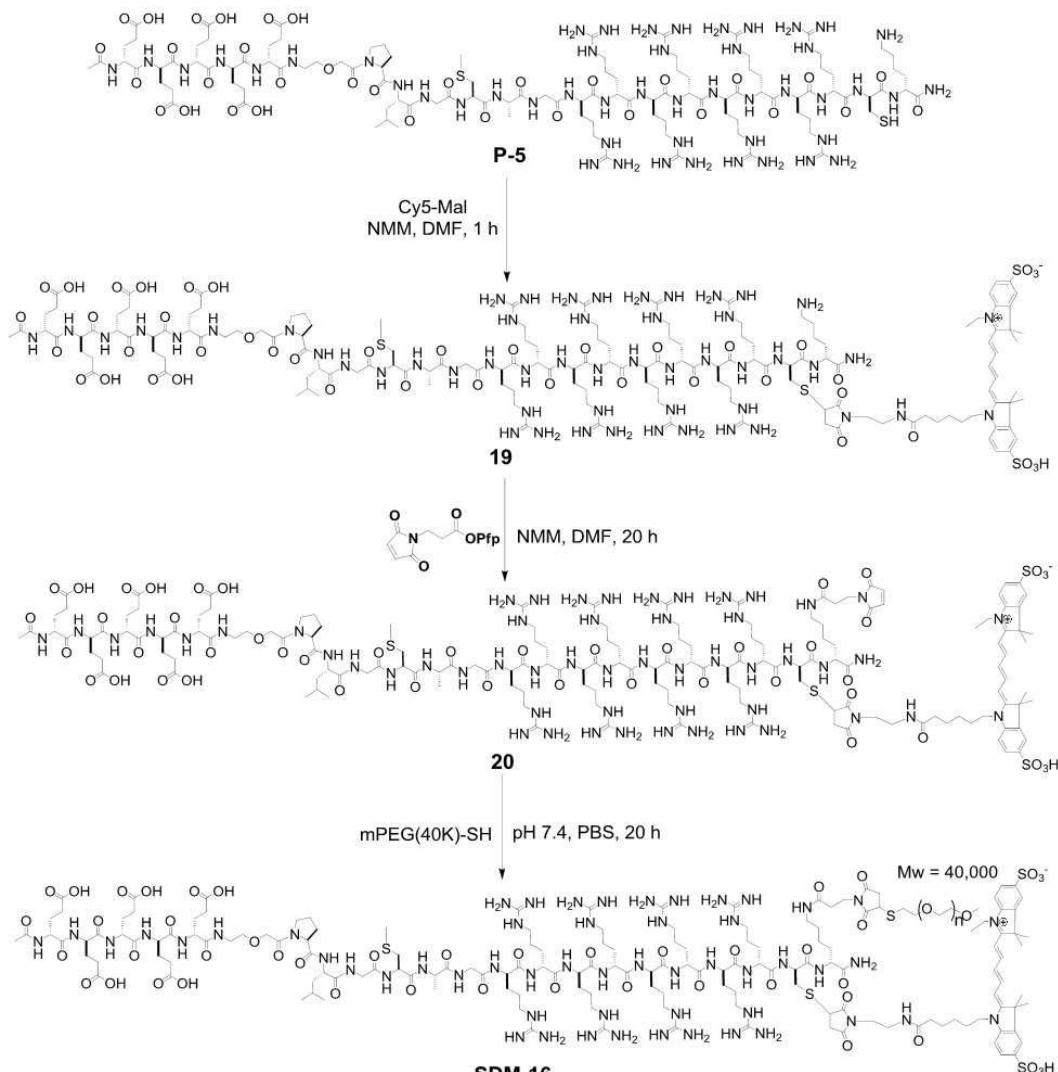
글리신 완충제(1 $\text{m}\ell$, 0.1 M, 20 mM 아닐린, pH 3.0) 및 아세토니트릴(0.2 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 12(1.1 mg, 0.18 μmol) 및 mPEG(2K)-ONH₂(1 mg, 0.5 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 1일 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-15(0.6 mg, 42%)를 수득하였다.

[0844]

선택적 전달 분자 SDM-11, SDM-12, SDM-13, SDM-14 및 SDM-28을 중간체 11로부터 SDM-15와 유사하게 제조하였다.

[0845]

실시예 5: 웨티드 P-5로부터의 SDM-16의 합성



[0846]

[0847] 중간체 20의 합성

[0848]

교반하면서 Cy5 말레이이미드(6 mg, 6.6 μmol) 및 N-메틸모르폴린(12 μl , 109 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(1 ml) 중의 웨티드 P-5(20 mg, 5.2 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 통상적으로 1시간 이내에 완결하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0849]

3-말레이이미도프로피온산-Pfp 에스테르(2.5 mg, 7.5 μmol)를 실온에서 DMF(1 ml) 중의 상기 혼합물의 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 20(2 단계에 걸쳐 7.3 mg, 30%)을 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{156}\text{H}_{250}\text{N}_{53}\text{O}_{46}\text{S}_4$) m/z = 1244; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{156}\text{H}_{250}\text{N}_{53}\text{O}_{46}\text{S}_4$) m/z = 1244.

[0850]

선택적 전달 분자 SDM-16의 합성

[0851]

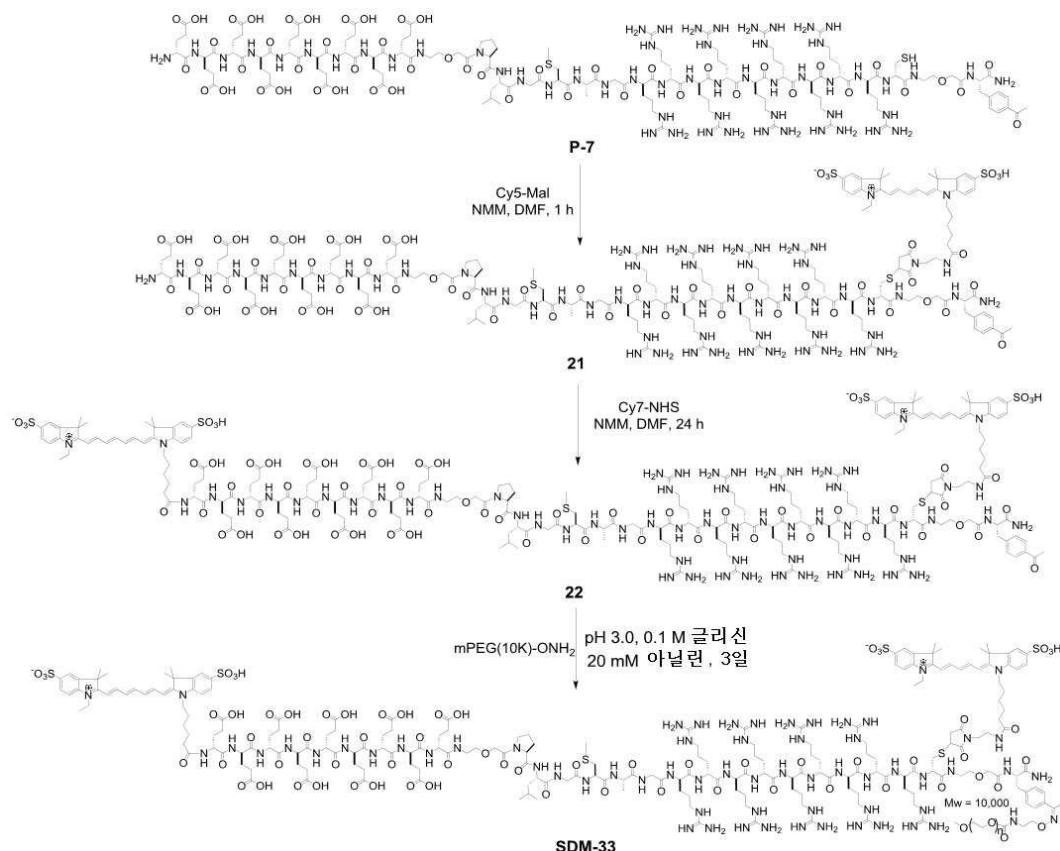
PBS-EDTA 완충제(2 ml , 137 mM NaCl, 7 mM Na₂HPO₄, 3 mM KCl, 1.4 mM K₃PO₄, 4 mM EDTA, pH 7.4) 중의 중간체 20(1.4 mg, 0.3 μmol) 및 mPEG(40K)-SH(14 mg, 0.35 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-16(6.5 mg, 49%)을 수득하였다.

[0852]

선택적 전달 분자 SDM-17 및 SDM-18을 웨티드 P-5로부터 SDM-16과 유사하게 제조하였다.

[0853]

실시예 6: 펩티드 P-7로부터의 SDM-33의 합성



[0854]

중간체 21의 합성

[0855]

교반하면서 Cy5 말레이미드(6 mg, 6.6 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 펩티드 P-7(20 mg, 4.1 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 1시간 이내에 완결하였다. 혼합물을 RP-HPLC로 정제하여 중간체 21(9 mg, 40%)을 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{182}\text{H}_{289}\text{N}_{60}\text{O}_{58}\text{S}_4$) $m/z = 1458$; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{182}\text{H}_{289}\text{N}_{60}\text{O}_{58}\text{S}_4$) $m/z = 1458$.

[0856]

중간체 22의 합성

[0857]

Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(3 mg, 3.1 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 21(9 mg, 1.6 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 22(4.9 mg, 50%)를 수득하였다. 계산치: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{217}\text{H}_{329}\text{N}_{62}\text{O}_{65}\text{S}_6$) $m/z = 1679$; 실측치 ESI: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{217}\text{H}_{329}\text{N}_{62}\text{O}_{65}\text{S}_6$) $m/z = 1679$.

[0858]

선택적 전달 분자 SDM-33의 합성

[0859]

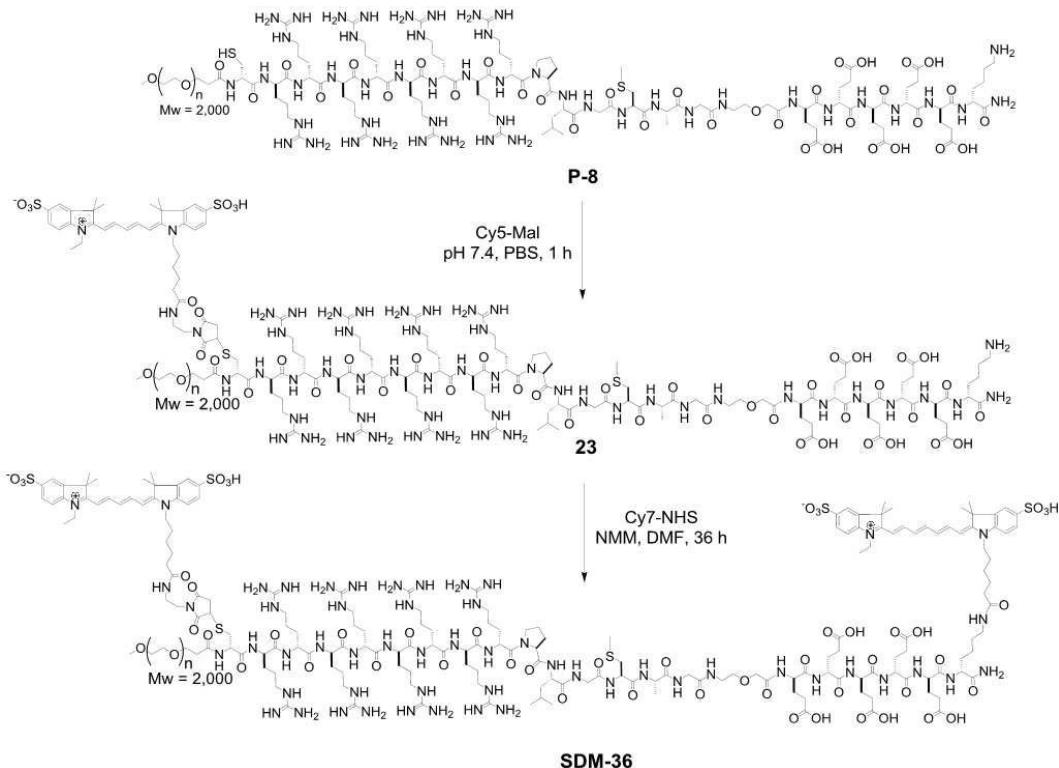
글리신 완충제(1 $\text{m}\ell$, 0.1 M, 20 mM 아닐린, pH 3.0) 및 아세토니트릴(0.2 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 22(0.9 mg, 0.15 μmol) 및 mPEG(2K)-ONH₂(3 mg, 0.3 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 아세토페논(10 $\mu\ell$, 86 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-33(0.8 mg, 38%)을 수득하였다.

[0860]

선택적 전달 분자 SDM-34를 중간체 22로부터 SDM-33과 유사하게 제조하였다.

[0862]

실시예 7: 펩티드 P-8로부터의 SDM-36의 합성



[0863]

중간체 23의 합성

[0864]

교반하면서 Cy5 말레이미드(4 mg, 4.4 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 펩티드 P-8(10 mg, 1.7 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 23(5.4 mg, 48%)을 수득하였다.

[0865]

선택적 전달 분자 SDM-36의 합성

[0866]

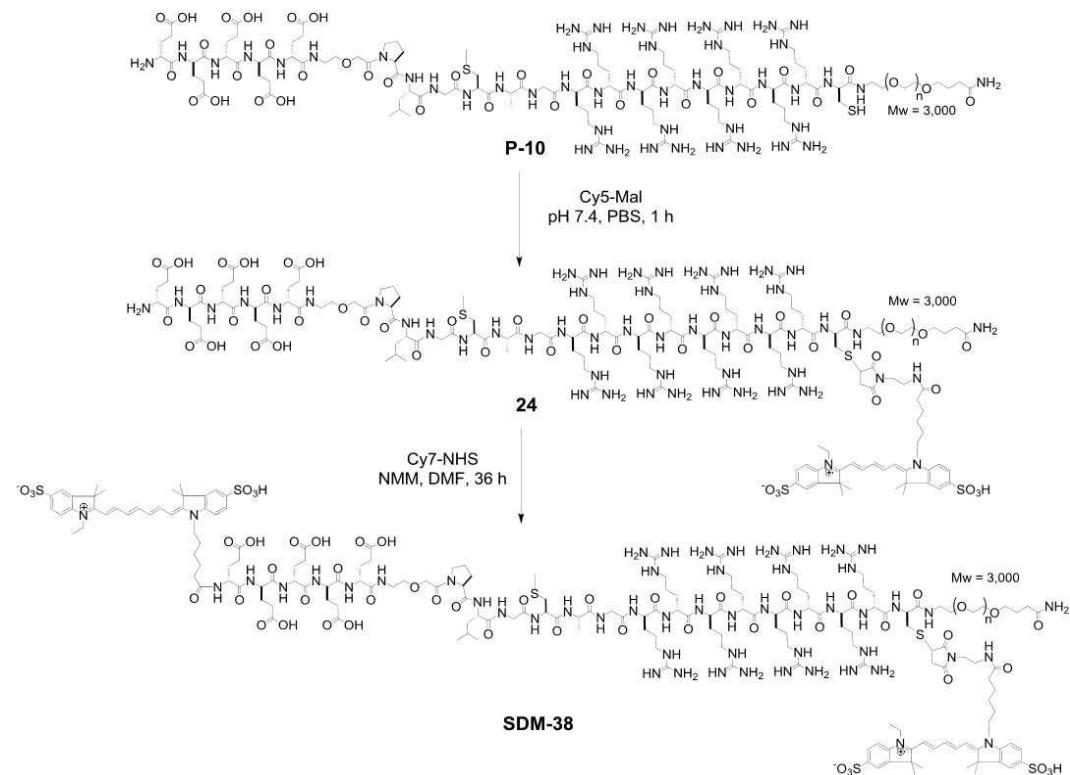
Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(3 mg, 3.1 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 23(5.4 mg, 0.82 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 36시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 SDM-36(0.7 mg, 13%)을 수득하였다.

[0867]

선택적 전달 분자 SDM-37을 펩티드 P-8로부터 SDM-36과 유사하게 제조하였다.

[0869]

실시예 8: 펩티드 P-10으로부터의 SDM-38의 합성



[0870]

[0871]

중간체 24의 합성

[0872]

교반하면서 Cy5 말레이미드(4 mg, 4.4 μmol)를 어둠 속에 실온에서 PBS 완충제(pH 7.4, 1 mL) 중의 펩티드 P-10(10 mg, 1.4 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 24(7.9 mg, 79%)를 수득하였다.

[0873]

선택적 전달 분자 SDM-38의 합성

[0874]

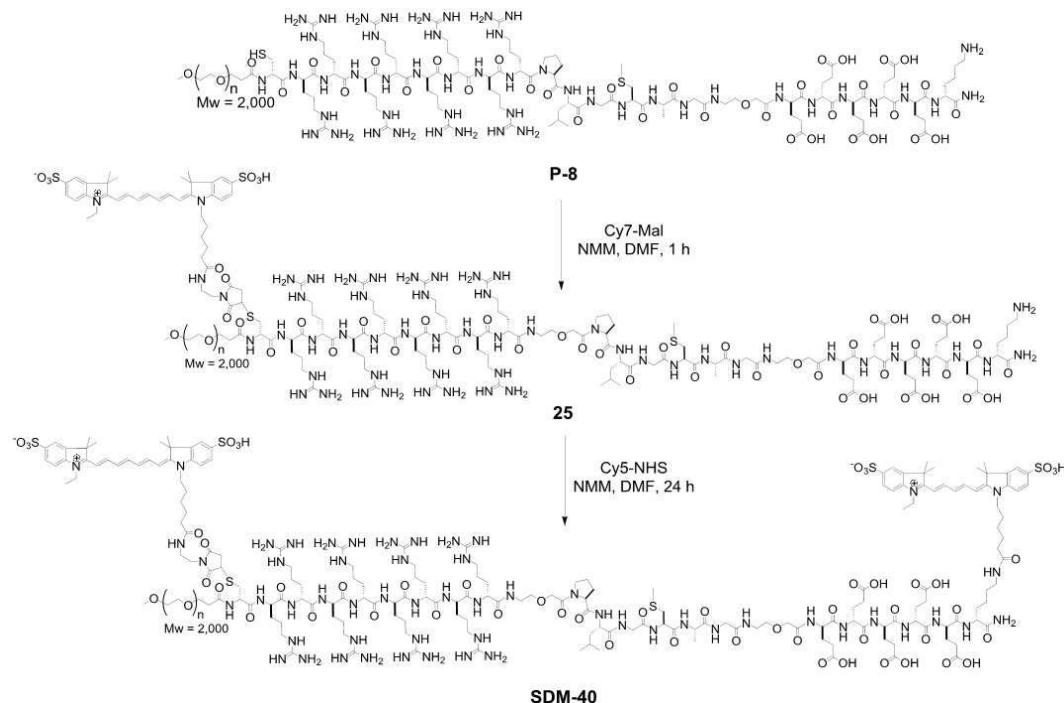
Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(2 mg, 2.0 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 μl , 91 μmol)을 실온에서 DMF(1 mL) 중의 중간체 24(7.9 mg, 1.1 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 36시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-38(1.7 mg, 19%)을 수득하였다.

[0875]

선택적 전달 분자 SDM-39를 펩티드 P-10으로부터 SDM-38과 유사하게 제조하였다.

[0876]

실시예 9: 펩티드 P-8로부터의 SDM-40의 합성



[0877]

[0878] 중간체 25의 합성

[0879]

교반하면서 Cy7 말레이미드(4 mg, 4.2 μmol) 및 N-메틸모르폴린(10 $\mu\ell$, 91 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 펩티드 P-8(10 mg, 1.7 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 23(3.1 mg, 28%)을 수득하였다.

[0880]

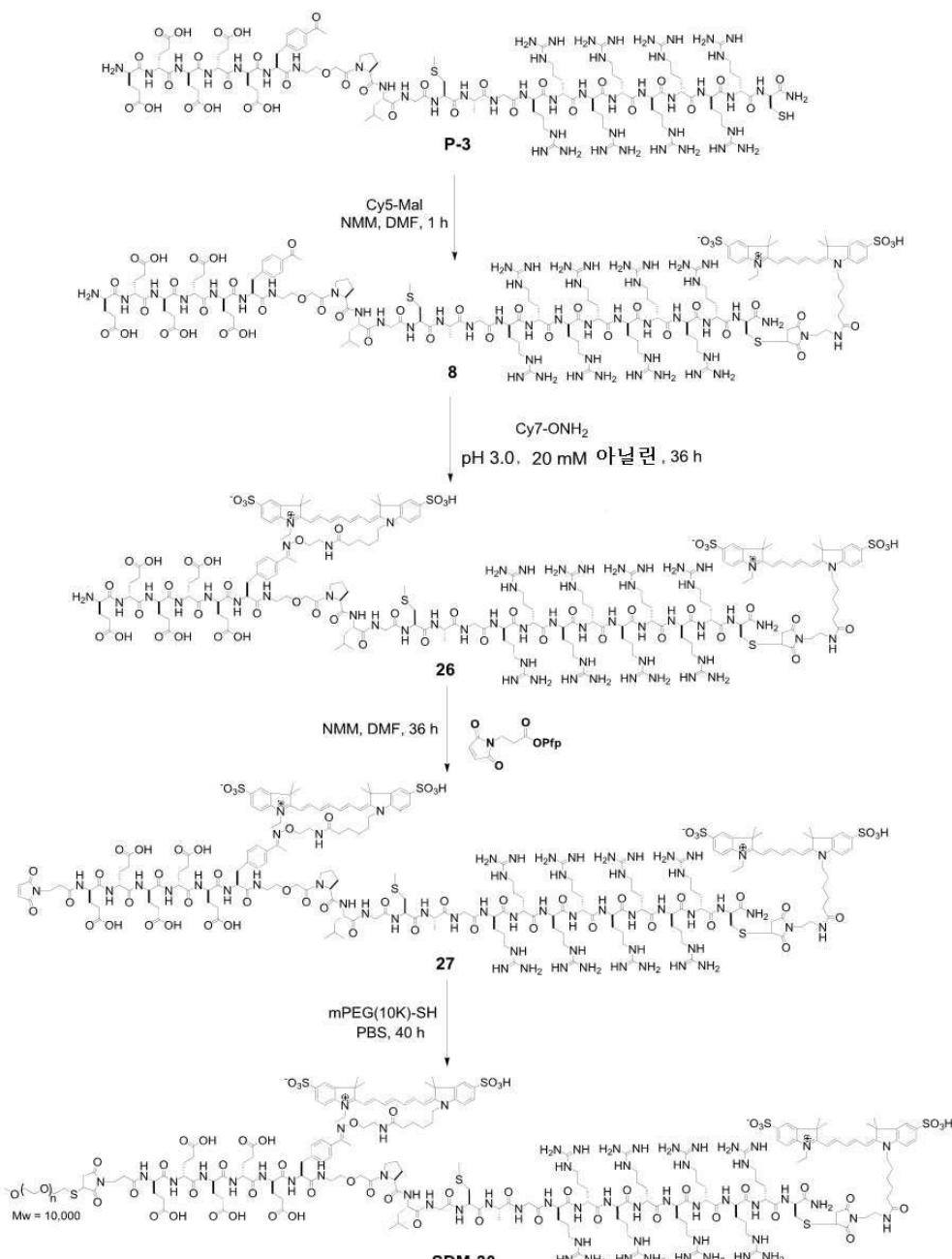
선택적 전달 분자 SDM-40의 합성

[0881]

Cy5 카복실산, 석신이미딜 에스테르(2 mg, 2.1 μmol) 및 N-메틸모르폴린(5 $\mu\ell$, 46 μmol)을 실온에서 DMF(1 $\text{m}\ell$) 중의 중간체 23(3.1 mg, 0.47 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 SDM-40(1.4 mg, 41%)을 수득하였다.

[0882]

실시예 10: 펩티드 P-3으로부터의 SDM-30의 합성



[0883]

[0884]

중간체 26의 합성

[0885]

글리신 완충제(4 mL, 0.1 M, 20 mM 아닐린, pH 3.0) 및 아세토나트릴(0.1 mL) 중의 중간체 8(3 mg, 0.64 μmol) 및 Cy7-ONH₂(3 mg, 2.9 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 36시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 26(1.1 mg, 31%)을 수득하였다. 계산치: [M+3H]³⁺(C₁₈₉H₂₈₈N₅₅O₅₀S₆) m/z = 1441; 실측치 ESI: [M+3H]³⁺(C₁₈₉H₂₈₈N₅₅O₅₀S₆) m/z = 1441. Cy7-ONH₂를 표준 아미드 커플링 조건 하에서 Cy7-COOH 및 2-[N-프탈이미도-(아미노옥시)]에탄아민으로부터 제조한 후, 하이드라진으로 프탈이미드 보호기를 제거하였다. 미츠노부 반응 후 TFA를 사용한 Boc 기의 절단을 통해 2-[N-프탈이미도-(아미노옥시)]에탄아민을 상업적으로 입수 가능한 N-Boc-에탄올아민 및 N-하이드록시프탈이미드로부터 제조하였다.

[0886]

중간체 27의 합성

[0887]

3-말레이이미도프로페온산-Pfp 에스테르(0.5 mg, 1.5 μmol) 및 N-메틸모르폴린(5 μL, 45 μmol)을 실온에서 DMF(1 mL) 중의 중간체 26(1.1 mg, 0.2 μmol) 용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서

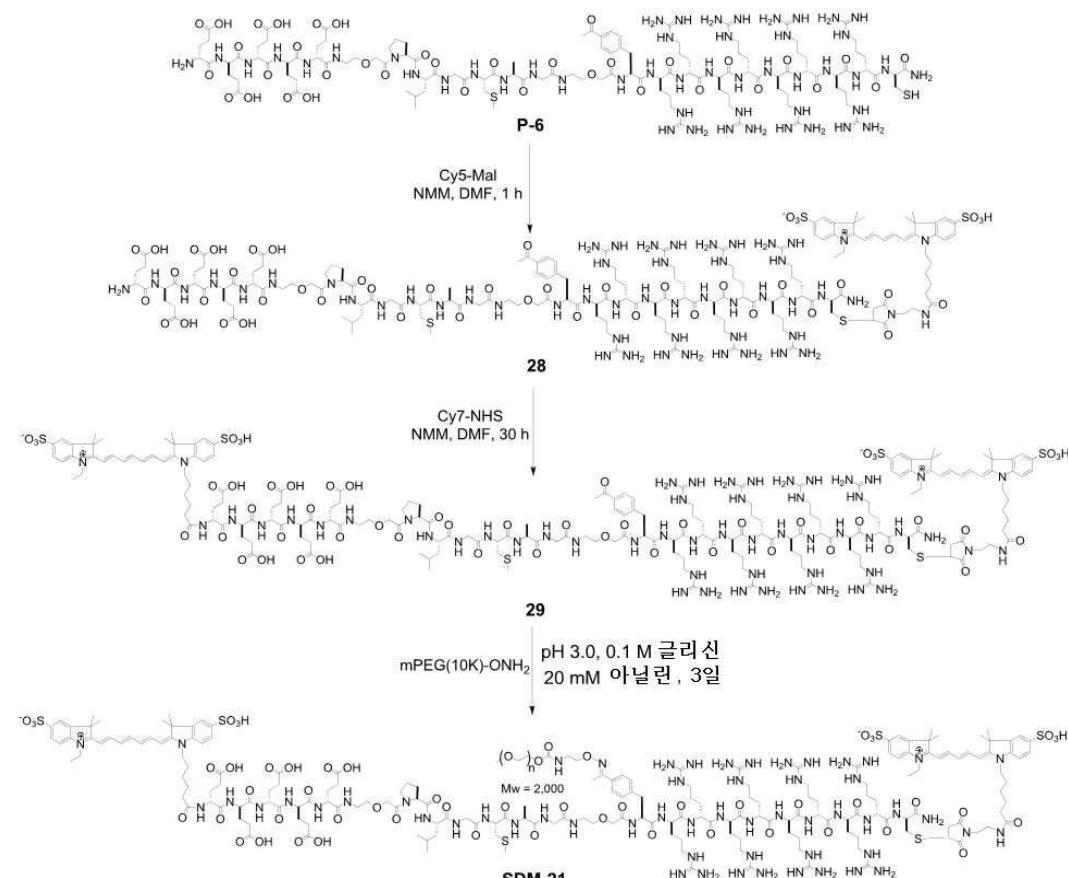
36시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 27(0.8 mg, 75%)을 수득하였다. 계산치: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$) m/z = 1491; 실측치 ESI: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$) m/z = 1491.

[0888] 선택적 전달 분자 SDM-30의 합성

PBS-EDTA 완충제(0.5 mL, 137 mM NaCl, 7 mM Na₂HPO₄, 3 mM KCl, 1.4 mM K₃PO₄, 4 mM EDTA, pH 7.4) 중의 중간체 27(0.7 mg, 0.15 μmol) 및 mPEG(10K)-SH(3 mg, 0.3 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 40시간 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-30(1.2 mg, 23%)을 수득하였다.

선택적 전달 분자 SDM-32 및 SDM-35를 펩티드 P-3 및 P-4로부터 SDM-30과 유사하게 제조하였다.

[0891] 실시예 11: 펩티드 P-6으로부터의 SDM-21의 합성



[0892]

[0893] 중간체 28의 합성

교반하면서 Cy5 말레이미드(9 mg, 9.4 μmol) 및 N-메틸모르폴린(15 μL, 137 μmol)을 어둠 속에 실온에서 DMF(2 mL) 중의 펩티드 P-6(30 mg, 7.6 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 LC-MS로 추적하고 1시간 이내에 완결하였다. RP-HPLC로 정제하여 중간체 28(24.9 mg, 68%)을 수득하였다. 계산치: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4$) m/z = 1233; 실측치 ESI: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4$) m/z = 1233.

[0895] 중간체 29의 합성

Cy7 카복실산, 석신이미딜 에스테르(5 mg, 5.5 μmol) 및 N-메틸모르폴린(20 μL, 0.18 mmol)을 실온에서 DMF(1.5 mL) 중의 중간체 28(17.7 mg, 3.7 μmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 어둠 속에 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 RP-HPLC로 정제하여 중간체 29(7.1 mg, 35%)를 수득하였다. 계산치: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6$) m/z = 1455; 실측치 ESI: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6$) m/z = 1455.

[0897] 선택적 전달 분자 SDM-21의 합성

글리신 완충제(1 mL, 0.1 M, 20 mM 아닐린, pH 3.0) 및 아세토니트릴(0.1 mL) 중의 중간체 29(1.8 mg, 0.33 μ

mol) 및 mPEG(10K)-ONH₂(4 mg, 0.4 μmol)의 혼합물을 어둠 속에 실온에서 3일 동안 교반하였다. RP-HPLC로 정제하여 선택적 전달 분자 SDM-21(1.0 mg, 20%)을 수득하였다.

[0899] 선택적 전달 분자 SDM-19 및 SDM-20을 중간체 29로부터 SDM-21과 유사하게 제조하였다.

실시예 12: 효소 의존적 형광 증강 및 색채 변화

[0900] 선택적 전달 분자 9를 실온에서 1 μM로 TCNB 완충제(10 mM 염화칼슘, 150 mM 염화나트륨 및 0.05% BRIJ 35와 함께 50 mM 트리스, pH 7.5)에 용해시켰다. 형광 스펙트럼을 F-2500 형광 분광계 상에서 기록하였다. 625 nm 광을 사용하여 Cy5 형광 공여자를 여기시키고 방출을 660 내지 800 nm에서 스캐닝하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이, Cy5 공여자 방출은 약 670 nm에서 피크를 보였고, Cy7 FRET 수용자 방출 피크는 약 780 nm이었다. 기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)를 1 nM의 최종 농도로 첨가하여 웹티드 절단을 개시하였다. 절단 반응은 2시간 이내에 완결되었고, 형광 스펙트럼은 FRET 파괴, 및 Cy5 공여자 방출의 큰 8배 증가 및 Cy7 방출의 2배 감소를 표시하였다. Cy7의 실제 고유 형광 감소는 더 크지만, Cy5 장파장 쇼울더에 의해 표시된다. 이 결과는 SDM-9가 온전한 웹티드 상태로 Cy5로부터 Cy7로의 효율적인 에너지 전달을 갖는다는 것을 입증한다.

실시예 13: 효소 의존적 형광 증강 및 색채 변화

[0901] 선택적 전달 분자 10을 실온에서 1 μM로 TCNB 완충제(pH 7.5)에 용해시켰다. 형광 스펙트럼을 F-2500 형광 분광계 상에서 기록하였다. Cy5 형광 공여자를 625 nm에서 여기시키고 방출을 669 nm에서 측정하였다. MMP-9를 1 nM의 최종 농도로 첨가하여 웹티드 절단을 개시하였다. 절단 반응은 2시간 이내에 완결되었고, 형광은 단백질분해효소 절단 시 >100배 증강되었다(도 3). 보다 큰 형광 반응은 염료 소광제가 절단되지 않은 SDM-10에서 Cy5 형광단을 효율적으로 소광시킨다는 것을 입증한다.

실시예 14: 종양 균질화물로부터의 형광발생 반응

[0902] 마우스 이식을 위해 회수하기 전, HT1080 세포(카달로그 # CCL-121; 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection), 미국 버지니아주 소재)를 37°C에서 공기 중의 5% CO₂의 습한 대기 중에서 기하급수적 생장 조건 하에서 80% 내지 100% 전면생장률(confluence)에 도달할 때까지 생장시켰다. 각각의 누드 마우스의 손을 구속하고 25-G 바늘을 이용하여 2 x 10⁶개 HT-1080 세포를 유선 지방 패드 내로 주사하였다. HT-1080 종양의 크기가 100 내지 200 mm³에 도달하였을 때(전형적으로 종양 세포 이식 후 1주 내지 2주) 상기 HT-1080 종양을 회수하였다.

[0903] 초음파 파괴를 이용하여 HT-1080 종양을 균질화하였다. 1 nM MMP-9 또는 10 μl 종양 조직 균질화물(TH2 및 TH 3)을 37°C에서 100 μl 완충제 중의 1 μM SDM-10과 24시간 동안 혼합하였다. 선택적 전달 분자 6을 온전한 SDM-10과 유사한 크기의 형광 대조군으로서 사용하였다. 샘플을 폴리아크릴아미드 겔 상에 적재하고 전기영동을 이용하여 분리하였다. 데이터는 도 4에 나타나 있고 SDM-10이 절단 전에 본질적으로 형광을 나타내지 않는다는 것을 입증한다. HT-1080 종양 균질화물과 함께 항온처리된 후, SDM-10은 절단되고 높은 형광을 나타내게 된다. GM6001은 MMP들의 일반적인 광범위한 억제제이다. GM6001이 절단을 억제한다는 사실은 상기 균질화물 절단이 종양 관련 MMP들로 인한 것임을 입증한다.

실시예 15: 종양 명암대비를 위한 생체내 조영 어세이

[0904] HT-1080 이종이식 모델을 실시예 14에 기재된 바와 같이 발생시켜, 주변 조직에 비해 생체내 종양 형광 명암대비를 제공하는 분자의 능력을 평가하는 데에 사용하였다. 일단 종양의 크기가 100 내지 200 mm³에 도달하면(전형적으로 종양 세포 이식 후 1주 내지 2주), 형광 접합체를 HT-1080 종양 보유 마우스에서 시험하였다. 회전하는 꼬리 주입기(카달로그 # RTI; 브레인트리 사이언티픽(Braintree Scientific), 미국 매사추세츠주 소재)를 이용하여 의식이 있는 HT-1800 종양 보유 마우스를 구속하고, 100 μl 식염수 용액 중의 0.1 내지 5 나노몰/마우스의 시험 화합물을 정맥(꼬리 정맥)내로 투약하였다. 조영을 준비하는 데에 있어서, 복강내로 제공된 케타민/자일라진(카달로그 # K-113; 시그마 알드리치, 미국 미조리주 소재)의 혼합물(1 μl/g 체중)로 마우스를 약하게 마취시켜 움직임을 최소화하였다.

[0905] 전체 동물 형광 가시화 조영 시스템 또는 올림푸스(Olympus) 입체 형광 현미경을 이용하여 연속 전신 조영(종양이 포함됨)을 수행하였다. 마우스를 바로 눕혀 놓고 조영을 상부부터 수행하여 동물의 복측 면을 조영하였다. 사용된 형광 염료를 기초로 여기 및 방출 과장을 선택하였다. 하기 방정식을 이용하여 명암대비를 계산하였다:

- [0910] 명암대비 = (종양의 형광 강도 - 반대쪽 흥부 조직의 형광 강도)/반대쪽 흥부 조직의 강도).
- [0911] 전체 동물에서 0.4 초과의 명암대비는 전체 동물 영상에서 눈에 의해 용이하게 검출되고 우수한 명암대비이다. 0.7 초과의 명암대비는 높은 명암대비이다.
- [0912] 주사한 지 1시간 내지 24시간 후 마우스를 수회 조영하였다.
- [0913] 3마리의 상이한 마우스에서 선택적 전달 분자 6을 투약한 지 2시간 후 대표적인 조영 데이터는 도 1에 나타나 있다. 이 특정 영상에서, 평균 명암대비는 1.1이다. 다른 화합물들도 유사한 방식으로 시험하였고, 명암대비 결과는 표 1에 제공되어 있다.

표 1

HT-1080 이종이식 모델로부터의 웨티드 접합체 생체내 명암대비 데이터의 요약

선택적 전달 분자	최대 명암대비 (≥ 0.4 =우수함; ≥ 0.9 = 높음)	최대 명암대비까지의 시간(시) (매우 빠름 < 4; 4 < 빠름 < 12; > 12 느림)
1	우수함	빠름
2	높음	빠름
3	높음	느림
4		
5		
6	높음	매우 빠름
7	높음	느림
8	우수함	매우 빠름
9	높음	빠름

[0914]

실시예 16: 개선된 조직 축적을 갖는 생체내 분포 및 화합물

[0915] 다양한 장기에서 총 염료 축적을 측정하기 위해, HT-1080 이종이식 마우스를 희생시키고, 화합물을 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 투여한 지 6시간 후 혈액, 간, 신장 및 종양으로부터 조직 샘플을 채취하였다. 각각의 데이터 점에 대해 3마리 또는 4마리의 마우스를 사용하였다. 혈액 샘플을 4°C에서 밤새 저장한 후, 15,000 rpm에서 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 장기를 ProK 완충제(0.25 mg/ml Prok, 0.1 mg/ml DNase, 150 mM NaCl, 10 mM 트리스 pH 8.0, 0.2% SDS)에서 10 µl/mg(조직)의 농도로 혼합하고 가위를 이용하여 작은 조각으로 절단하였다. 그 다음, 조직/분해 용액을 67% 사용률에서 1분 동안 초음파처리하고 37°C에서 밤새 분해하였다. 분해 후, 샘플을 15,000 rpm에서 원심분리하고, 조직 균질화물을 흡입하고 4°C에서 저장하였다.

[0916] 화합물을 주사하지 않은 대조군 동물의 혈청 및 조직 균질화물(다양한 희석물) 내로 공지된 농도의 투여된 화합물을 소량첨가함(spiking)으로써 발생된 형광 표준 곡선으로부터 형광 화합물의 조직 농도를 측정하였다. 각각의 화합물에 대한 선형 범위를 각각의 조직에 대해 측정하였다. 형광 측정을 형광 플레이트 판독기 또는 형광 분광계 상에서 수행하였다. 선택적 전달 분자 1, 2 및 6의 조직 생체분포 결과는 도 5에 나타나 있다. 놀라운 결과는 선택적 전달 분자 6이 선택적 전달 분자 1 및 2에 비해 종양 내로의 5배 더 높은 조직 분포를 갖는다는 것이었다. 이 예상외의 결과는 흔히 양성 및 음성으로 하전된 웨티드 골격으로 구성된 비대칭 코어에 기인한다. 선택적 전달 분자 1 및 2는 순 중성 코어를 제공하는 동등한 수를 갖지만, 선택적 전달 분자 6은 보다 많은 양성으로 하전된 아르기닌으로 인해 순 3+ 전하를 갖는다. 이것은 상이한 수의 산성 아미노산 및 염기성 아미노산을 갖는 화합물이 대칭 분자에 비해 개선된 및 유용한 생체내 및 생체분포 성질을 갖는다는 것을 입증한다.

실시예 17: FRET SDM들을 사용한 립프절로의 암 전이의 생체내 검출

[0917] 종양 보유 마우스에서 형광 SDM들의 정맥내 및 종양주위 투여 후 전이성 자궁경부 립프절의 형광 표지

- [0920] 하기 모델 및 어세이를 이용하여, 동계(syngeneic) 귀 종양을 보유하는 면역능력 BALB/c 마우스(찰스 리버(Charles River), 미국 매사추세츠주 01887 월밍تون 소재)에서 림프절로의 암 전이를 검출하는 형광 SDM들의 능력을 측정하였다.
- [0921] **마우스 모델.** 마우스는 개별적으로 환기되는 IVC 일회용 우리(이노바이브 인코포레이티드(Innovive, Inc), 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소재)에서 4마리로 구성된 군으로 사육되었고 표준 실험 음식물(카달로그 # 2018, 할란 레이보레이토리스 인코포레이티드(Harlan Laboratories, Inc.), 미국 인디애나주 46250 인디애나폴리스 소재) 및 식수에 자유롭게 접근하였다. 동물들을 종양 세포 이식 전에 조절된 환경 조건(12시간/12시간 명/암 주기) 하에서 5일 이상 동안 유지시켰다. 모든 실험 절차들을 승인된 IACUC 프로토콜 # EB11-002-009A 하에서 수행하였다. 어메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC, 미국 버지니아주 20108 마나사스 소재) 및 캘리포니아 샌 디에고 대학(UCSD, 미국 캘리포니아주 92093 라 졸라 소재)으로부터 입수된 뮤린 4T1 종양(ATCC® 번호: CRL-2539™) 및 유선 암종(폴리오마 미들 T 8119 서브클론 "PyMT 8119") 세포를, 표준 세포 배양 기법을 이용하여 각각 개별적으로 생장시켰다. 종양 세포(4×10^5 종양 세포/50 μl /마우스)를 DPBS/매트리겔™(1:1 부피)에 혼탁시키고, 일차 종양 유도를 위해 귀 연골 위의 마우스 귀 컷바퀴에 피하 주사하였다. 전이성 유방암의 대용 뮤린 모델로서 사용된 귀 종양 보유 마우스에서 전이성 자궁경부 림프절의 생체내 조영은 종양 세포를 이식한 지 17일 내지 20일 후에 일어났다.
- [0922] **시험 SDM 화합물 투여.** SDM들의 정맥내 투여(꼬리 정맥 주사)를 위해, 마우스를 회전 꼬리 주사기(카달로그 # RTI, 브레인트리 사이언티픽 인코포레이티드, 미국 매사추세츠주 02185 브레인트리 소재)로 구속하고, 28G^{1/2} 인슐린 주사기(카달로그 # 14-826-79, 벡톤 디킨슨 앤드 캄파니(Becton Dickinson and Company), 미국 뉴저지주 07417 프랭클린 레이크스 소재)를 이용하여 시험 제품(5 내지 120 μM ; 100 μl /마우스)을 마우스에 주사하였다. SDM들의 종양주위 주사를 수행하기 위해, 복강내로 투여된 케타민/자일라진(케타젝트(Ketaject)® & 자일라-젝트(Xyla-ject)®, 포에닉스 파마슈티칼스(Phoenix Pharmaceuticals), 미국 미조리주 64506 세인트 조셉 소재) 혼합물을 사용하여 각각의 관련된 마우스들을 진정시키고, 30G 프리시젼글라이드(PrecisionGlide)™ 바늘(카달로그 # 305106, 벡톤 디킨슨 앤드 캄파니, 미국 뉴저지주 07417 프랭클린 레이크스 소재)을 이용하여 시험 제품(5 내지 120 μM ; 30 내지 60 $\mu\text{l}/\text{귀}$)을 일차 종양 및 반대쪽 귀 컷바퀴 주변에 피하 주사하였다. 투약 후, 각각의 마우스를 배정된 우리에 돌려보내고 조영 전에 조절된 환경 조건 하에서 유지시켰다. 화합물을 투여한 지 1시간 내지 24시간 후 자궁경부 림프절의 형광 조영을 하기와 같이 수행하였다.
- [0923] **형광 조영.** 자궁경부 림프절을 조영하기 위해, 각각의 마우스를 복강내로 투여된 케타민/자일라진의 혼합물로 깊이 마취시켰다. 무딘 절개를 위해, 및 단일 강도 및 2개의 형광단 형광 비 검출 둘다에 적합한 형광 필터를 갖춘 자동화된 형광 입체현미경(SZX10, 올림푸스 옵티칼 캄파니 리미티드(Olympus Optical CO, LTD), 일본 소재)을 이용한 자궁경부 림프절의 영상화를 위해 깊이 마취된 마우스를 흑색 코르크 조각(4 x 4 인치, 쿠아르텟(Quartet)®, ACCO 브랜드, 미국 일리노이주 60069 린콜른셔 소재) 상으로 옮겼다. 예를 들면, Cy5 및 Cy7을 위한 필터를 Cy5 및 Cy7 FRET 쌍과 함께 FRET-기초 SDM들을 위해 사용하였다. 생체내 형광 조영(비 조영 방법에 대해 하기 참조) 후, 자궁경부 림프절을 수술로 제거하고, 10% 완충 포르말린에서 고정시키고, 형광/암 상관관계를 평가하고 SDM들의 진단 성능을 측정하기 위한 조직학적 분석(해마톡실린 & 에오신 염색)을 위해 프로세싱하였다.
- [0924] **방출 비 조영 방법.** 올림푸스 SZX10 연구 입체현미경(올림푸스 어메리카(Olympus America), 미국 웨슬리아주 센터 밸리 소재)을 이용하여 형광 영상을 획득하였다. Cy5 및 Cy7 FRET-기초 SDM들의 경우, 620 nm에서 집중된 여기 필터(크로마(Chroma) ET620/60x, 크로마 테크놀로지 코포레이션(Chroma Technology Corp.), 미국 베몬트 주 벨로우스 폴스 소재) 및 700 nm 및 810 nm에서 집중된 방출 필터(크로마 필터 ET700/75m 및 ET810/90m)를 이용하여 상이한 방출 광장에서 2개의 영상을 생성하였다. 윈도우-기초 컴퓨터와 연결된 오카(Orca)-R2 카메라(하마마쓰(Hamamatsu), 미국 뉴저지주 브리지워터 소재)를 이용하여 영상을 획득하였다. 2종의 방법을 이용하여 림프절에 대한 방출 비를 측정하였다. 한 방법의 경우, 관심 있는 림프절의 일부 또는 전부를 포함하도록 유도된 관심 있는 영역(ROI)에 걸쳐 강도의 평균을 산출하였다. 그 후, 관심 있는 각각의 영역에 대한 강도 데이터로부터 방출 비를 계산하였다.
- [0925] [방정식 1]
- [0926] Roi 방출 비 = (roi Int1/Exp1)/(Int2/Exp2)

- [0927] 상기 식에서,
- [0928] roiInt1 은 ET700/75m 필터를 사용한 경우 방출 파장 1에서 ROI에 대한 평균 강도이고,
- [0929] Exp1 은 Int1을 위해 사용된 노출 시간이고,
- [0930] roiInt2 는 ET810/90m 필터를 사용한 경우 방출 파장 2에서 ROI에 대한 평균 강도이고,
- [0931] Exp2 는 Int2를 위해 사용된 노출 시간이다.
- [0932] 방출 비를 측정하기 위해 이용된 두 번째 방법은 방출 비 영상으로부터 수득된 관심 있는 림프절의 일부 또는 전부를 포함하도록 유도된 관심 있는 영역(ROI)으로부터 방출 비의 평균을 산출하는 것을 기초로 하였다. 화소 값이 8-비트 영상의 경우 0 내지 255 사이에 속하도록 스케일링 계수를 포함하는 방정식 1의 변경된 형태를 이용하여 방출 비 영상을 생성하였다.
- [0933] [방정식 2]
- [0934] $Px \text{ 방출 비} = k * (\text{pxInt1}/\text{Exp1})/(\text{pxInt2}/\text{Exp2})$
- [0935] 상기 식에서,
- [0936] k 는 스케일링 계수이고,
- [0937] pxInt1 은 ET700/75m 필터를 사용한 경우 방출 파장 1에서 화소 강도이고,
- [0938] Exp1 은 Int1을 위해 사용된 노출 시간이고,
- [0939] pxInt2 는 ET810/90m 필터를 사용한 경우 방출 파장 2에서 화소 강도이고,
- [0940] Exp2 는 Int2를 위해 사용된 노출 시간이다.
- [0941] 어느 한 방법을 이용하였을 때 림프절에 대한 방출 비는 정량적으로 유사한 결과를 제공하였다.
- [0942] 림프절은 H&E 염색을 기초로 병리학자에 의해 전이성 또는 비전이성 림프절로서 확인되었다. 그 다음, 방정식 3에 나타낸 바와 같이 전이성 림프절의 평균 방출 비를 비전이성 림프절의 평균 방출로 나누고 1을 차감함으로써 각각의 SDM(선택적 전달 문자)에 대한 방출 비 명암대비를 정량하였다.
- [0943] [방정식 3]
- [0944] $ERC = \text{MetAV}/\text{ConAV} - 1$
- [0945] 상기 식에서,
- [0946] ERC 는 방출 비 명암대비이고,
- [0947] MetAV 는 평균 전이성 림프절 방출 비이고,
- [0948] ConAV 는 평균 비전이성 반대쪽 림프절 방출 비이다.
- [0949] 방출 비 영상의 한 예는 도 6에 나타나 있다. 우측 패널은 전이성 림프절(하부 좌측 어두운 화살표로 표시된 매우 큰 림프절)과 비전이성 림프절(다른 화살표) 사이에 높은 명암대비를 보이는 방출 비 영상을 보여준다. 보다 높은 비는 비전이성 림프절에 대한 보다 어두운 보다 낮은 비 화소에 비해 보다 밝은 화소(전이성)로서 나타난다.
- [0950] 암성 림프절을 검출하는 데에 유용한 20% 내지 50%의 명암대비가 우수한 명암대비인 것으로 간주되었고, 50% 내지 100%의 증가가 높은 명암대비인 것으로 간주된 반면, 100% 초과의 증가는 매우 높은 명암대비인 것으로 간주되었다.

표 2

뮤린 4T1 종양 모델로부터의 SDM 생체내 비 명암대비 데이터의 요약

선택적 전달 분자	IV 최대 명암대비 (낮음 < 20%, 우수함 20% 내지 50%, 높음 > 50% 내지 100%, 매우 높음 > 100%)	종양 주위 최대 명암대비 (낮음 < 20%, 우수함 20% 내지 50%, 높음 > 50% 내지 100%, 매우 높음 > 100%)
SDM-9	nd	낮음
SDM-11	nd	낮음
SDM-12	nd	우수함
SDM-13	우수함	우수함
SDM-14	우수함	매우 높음
SDM-19		우수함
SDM-20		낮음
SDM-21	nd	우수함
SDM-22		낮음
SDM-23	높음	매우 높음
SDM-24	매우 높음	매우 높음
SDM-25	매우 높음	매우 높음
SDM-27	매우 높음	nd
SDM-28	우수함	높음
SDM-29	nd	높음
SDM-30	nd	매우 높음
SDM-31	낮음	nd
SDM-32	매우 높음	매우 높음
SDM-33	낮음	높음
SDM-35	매우 높음	우수함
SDM-36	높음	우수함
SDM-37	낮음	nd
SDM-38	우수함	nd
SDM-39	우수함	높음
SDM-40	nd	높음

[0951]

[0952] 실시예 18: 생체외 마우스 PyMT 8119 종양 활성 어세이: 비암성 조직에 비해 마우스 암 조직에서 SDM 절단 및 FRET 방출 비 반응

[0953]

PyMT 8119 종양 보유 마우스로부터 종양 및 근육 조직 샘플을 채취하고 -80°C에서 동결시켰다. 상기 조직들을 해동시키고, 초음파 파괴(VCX500, 소닉스 & 매트리얼스 인코포레이티드(Sonics & Materials Inc.), 미국 코넥티컷주 뉴타운 소재)를 이용하여 냉각된 TCNB 완충제(pH 7.5, 50 mM 트리스-HCl, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl 및 0.05% Brij35)에서 균질화하였다. 균질화물을 4°C에서 15,000 g에서 20분 동안 원심분리한 후, 상청액을 수집하였다. APMA(*p*-아미노페닐수은 아세테이트, 90 μl, TCNB 완충제 중의 2 mM)를 상청액(90 μl)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 사용 전에 37°C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 45 μl의 활성화된 조직 상청액(최종 부피: 50 μl)의 절단을 위해 500 nM의 SDM-23을 사용하였다. 소프트맥스 프로(SoftMax Pro) v4.5 소프트웨어와 함께 스펙트라맥스(SpectraMax) M2 분광계를 이용하여 어세이를 수행하였다. (λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm), (λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) 및 (λ_{ex} , 720 nm; λ_{em} , 773 nm)의 형광 신호(이때, λ_{ex} 및 λ_{em} 은 각각 여기 표장 및 방출 파장을 표시함)를 실온에서 시간의 함수로서 측정하였다. 샘플을 3회 반복하여 측정하였고, FRET SDM 절단은 Cy5/Cy7 형광 방출 비를 증가시켰는데, 이때 Cy5 신호(λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm) 및 Cy7(λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) 실험 조건이 사용되었다.

[0954]

도 7에 나타낸 바와 같이, 조직으로부터의 효소 활성은 SDM-23 절단을 초래하였고 큰 FRET 방출 비 증가(표지된 일차 종양)를 발생시켰다. 상기 방출 비 증가는 SDM 절단의 결과이다. 이들 데이터는 SDM-23이 마우스 유방암 조직에서 매우 높은 활성을 나타내고, 절단이 이 어세이에서 활성을 보이지 않는 정상 근육에 비해 암성 조직에서 유의하게 더 많다는 것을 보여준다.

[0955]

[0955] 실시예 19: 인간 생체외 조직 어세이: 비암성 조직에 비해 인간 암 조직에서 SDM 절단 및 FRET 방출 비 반응

[0956] 초음파 파괴(VCX500, 소닉스 & 매트리얼스 인코포레이티드, 미국 코넥티컷주 뉴타운 소재)를 이용하여 인간 유방암 조직 샘플 및 정상 인간 유방 조직(암 인간 조직 네트워크(Cancer Human Tissue Network)에 의해 제공됨)을 100 mg/200 μl 의 농도로 냉각된 TCNB 완충제(pH 7.5, 50 mM 트리스-HCl, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl 및 0.05% Brij35)에 균질화하였다. 균질화물을 4°C에서 15,000 g에서 20분 동안 원심분리한 후, 상청액을 수집하였다. 달리 언급되지 않은 한, 어세이에서 45 μl 의 조직 상청액(최종 부피: 50 μl)의 절단을 위해 500 nM의 SDM을 사용하였다. 소프트맥스 프로 v4.5 소프트웨어와 함께 스펙트라맥스 M2 분광계를 이용하여 어세이를 수행하였다. (λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm), (λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) 및 (λ_{ex} , 720 nm; λ_{em} , 773 nm)의 형광 신호(이때, λ_{ex} 및 λ_{em} 은 각각 여기 파장 및 방출 파장을 표시함)를 실온에서 시간의 함수로서 측정하였다. 샘플을 3회 반복하여 측정하였고, FRET SDM 절단은 Cy5/Cy7 형광 방출 비를 증가시켰는데, 이때 Cy5 신호(λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm) 및 Cy7(λ_{ex} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) 실험 조건이 사용되었다. SDM-25를 사용한 한 예가 도 8에 나타나 있다. 다른 SDM들을 동일한 절차를 이용하여 평가하였다. SDM-25 및 SDM-32에 대해 도 9에 나타낸 바와 같이, 절단 의존적 형광 반응은 절단 속도(시간 당 멘타 비)로서 정량될 수도 있다. 상기 속도를 시간 0분부터 300분까지 데이터의 기울기로부터 계산하였다.

실시예 20: 전이성 림프절 모델에서 SDM에 대한 높은 진단 민감성 및 특이성

[0958] 진단제의 핵심 성능 측정치는 민감성 및 특이성이다. 민감성은 시험 양성을 정확히 진단하는 능력과 관련된다. 반면, 특이성은 시험 음성을 정확히 진단하는 능력과 관련된다.

[0959] FRET SDM의 높은 진단 성능의 한 예로서, 본 발명자들은 4T1 마우스 전이성 림프절에서 SDM-24로부터 발생된 데이터를 사용한다. SDM-24를 IV 꼬리 정맥 주사를 통해 투여하였다. 3시간 내지 6시간 후, 림프절이 높은 비(진단된 암 양성) 또는 낮은 비(진단된 암 음성)를 갖는지를 확인하기 위해 전술된 바와 같이 형광 비 조영을 이용하여 마우스 림프절을 조영하였다. 수신기(receiver) 작동 특성(ROC) 또는 ROC 곡선(http://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic)을 이용하여 민감성 및 특이성을 측정하였다. ROC 곡선 분석을 위해, 방출 비에 대한 역치 값을 기초로 데이터를 양성 및 음성의 이원 분류로 나눈다. ROC 곡선은 양성의 진정 양성 분율(진정 양성률) 대 음성의 거짓 양성 분율(거짓 양성률)을 작도한다.

[0960] 형광 방출 비 데이터 및 역치 값을 기초로 한 예측을, H&E 염색의 이용을 통해 병리학자에 의해 수행된 양성 또는 음성 배정과 비교함으로써 진정 양성, 거짓 양성, 진정 음성 및 거짓 음성을 확인하였다. (H&E 조직병리학에 의해 측정되었을 때) 암 양성 및 음성에 대한 방출 비 값은 도 10에 나타나 있다. (1, 1) 또는 모든 양성부터 (0, 0) 또는 모든 음성까지 전체 ROC 곡선을 수득하기 위해 역치 값을 낮은 값부터 높은 값까지 점차적으로 조절하였다. ROC 곡선은 도 11에 나타나 있다. 48개의 림프절로부터의 데이터를 사용하여 이 곡선을 발생시켰다. 민감성 및 특이성이 ROC 곡선에서 각각의 점에 대해 측정될 수 있다는 것을 주목한다. 민감성은 진정 양성률인 반면, 특이성은 1 - 거짓 양성률이다. ROC 곡선을 발생시키는 데에 이용된 방정식은 아래에 나타나 있다:

[0961] $\text{TPR} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$

[0962] $\text{FPR} = \text{FP}/(\text{FP}+\text{TN})$

[0963] 상기 식에서,

[0964] TPR은 진정 양성률이고,

[0965] FPR은 거짓 양성률이고,

[0966] TP는 진정 양성의 #이고,

[0967] TN은 진정 음성의 #이고

[0968] FP는 거짓 양성의 #이고,

[0969] FN은 거짓 음성의 #이다.

[0970] 본 실시예에서, 민감성 및 특이성 둘다가 5.65 내지 7.15의 모든 역치 값들에 대해 100%이다. 이것은 모든 림프절들이 골드 표준 조직병리학적 방법에 의해 FRET 방출 비 방법에 의해 정확히 확인되었다는 것을 의미한다. 일반적으로, 90% 초과의 민감성 및 특이성 값은 매우 높은 값으로서 간주된다.

실시예 21: 유방암 환자에서 암을 가시화하기 위한 SDM의 용도

[0972] SDM-25를 유방암 환자에게 정맥내로 전달한다. SDM-25 상의 형광 모이어티는 연결제의 절단 후 암성 세포 및/또

는 조직에 의해 흡수된다. 광원을 표적 조직 상에 비춘다. 형광 모이어티는 카메라 또는 검출기에 의해 검출되는 광을 방출한다. 카메라 또는 검출기에 의해 수득된 데이터를 프로세싱하여, 의사가 암성 세포 또는 조직을 가시화할 수 있게 하는 영상을 발생시킨다. 의사는 생검을 위해 상기 조직을 절제한다.

[0973] 실시예 22: 전립선암 환자에서 암을 가시화하기 위한 SDM의 용도

SDM-26을 전립선암 환자에게 정맥내로 전달한다. SDM-26 상의 형광 모이어티는 연결체의 절단 후 암성 세포 및/ 또는 조직에 의해 흡수된다. 광원을 표적 조직 상에 비춘다. 형광 모이어티는 카메라 또는 검출기에 의해 검출되는 광을 방출한다. 카메라 또는 검출기에 의해 수득된 데이터를 프로세싱하여, 의사가 암성 세포 또는 조직을 가시화할 수 있게 하는 영상을 발생시킨다. 의사는 생검을 위해 상기 조직을 절제한다.

[0975] 실시예 23: 두경부(편평)암을 갖는 환자에서 암을 가시화하기 위한 SDM의 용도

SDM-27을 두경부암 환자에게 정맥내로 전달한다. SDM-27 상의 형광 모이어티는 연결체의 절단 후 암성 세포 및/ 또는 조직에 의해 흡수된다. 광원을 표적 조직 상에 비춘다. 형광 모이어티는 카메라 또는 검출기에 의해 검출되는 광을 방출한다. 카메라 또는 검출기에 의해 수득된 데이터를 프로세싱하여, 의사가 암성 세포 또는 조직을 가시화할 수 있게 하는 영상을 발생시킨다. 의사는 생검을 위해 상기 조직을 절제한다.

[0977] 실시예 24: 흑색종을 갖는 환자에서 암을 가시화하기 위한 SDM의 용도

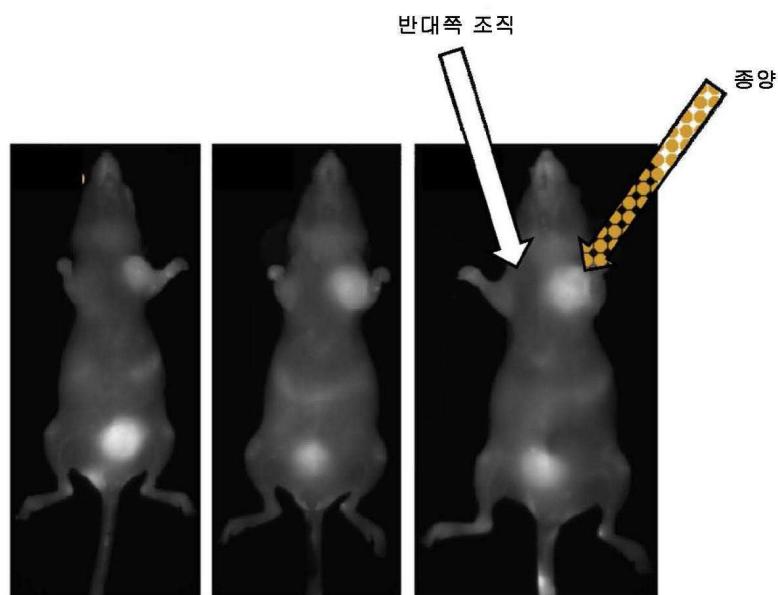
SDM-24를 흑색종을 갖는 환자에게 정맥내로 전달한다. SDM-24 상의 형광 모이어티는 연결체의 절단 후 암성 세포 및/ 또는 조직에 의해 흡수된다. 광원을 표적 조직 상에 비춘다. 형광 모이어티는 카메라 또는 검출기에 의해 검출되는 광을 방출한다. 카메라 또는 검출기에 의해 수득된 데이터를 프로세싱하여, 의사가 암성 세포 또는 조직을 가시화할 수 있게 하는 영상을 발생시킨다. 의사는 생검을 위해 상기 조직을 절제한다.

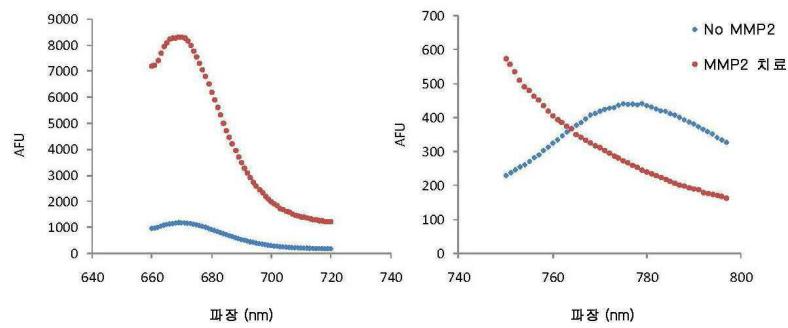
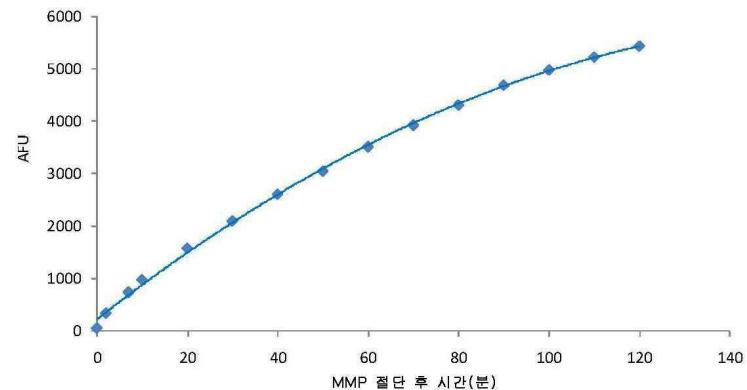
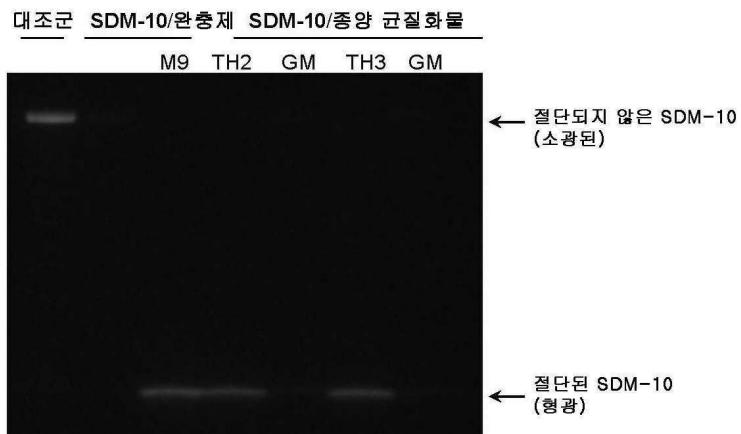
[0979] 실시예 25: 갑상선암을 갖는 환자에서 암을 가시화하기 위한 SDM의 용도

SDM-32를 갑상선암 환자에게 정맥내로 전달한다. SDM-32 상의 형광 모이어티는 연결체의 절단 후 암성 세포 및/ 또는 조직에 의해 흡수된다. 광원을 표적 조직 상에 비춘다. 형광 모이어티는 카메라 또는 검출기에 의해 검출되는 광을 방출한다. 카메라 또는 검출기에 의해 수득된 데이터를 프로세싱하여, 의사가 암성 세포 또는 조직을 가시화할 수 있게 하는 영상을 발생시킨다. 의사는 생검을 위해 상기 조직을 절제한다.

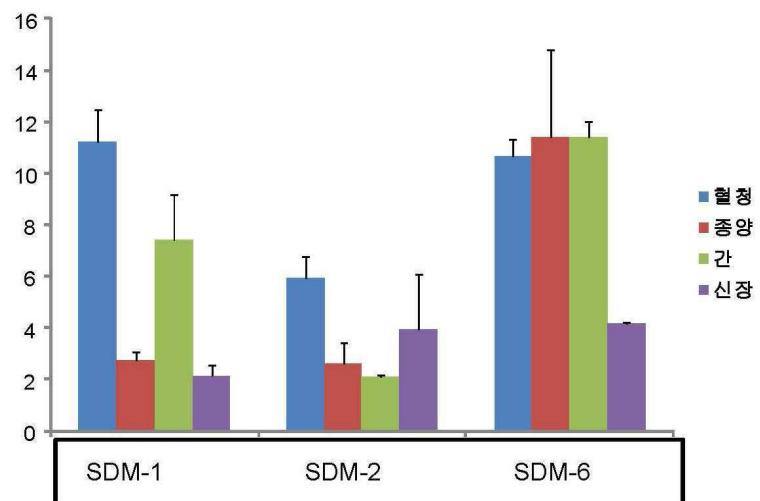
도면

도면1

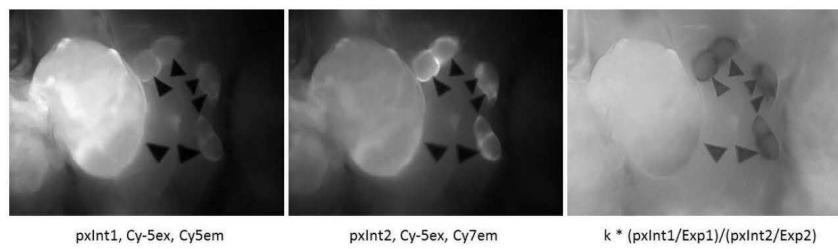


도면2**도면3****도면4**

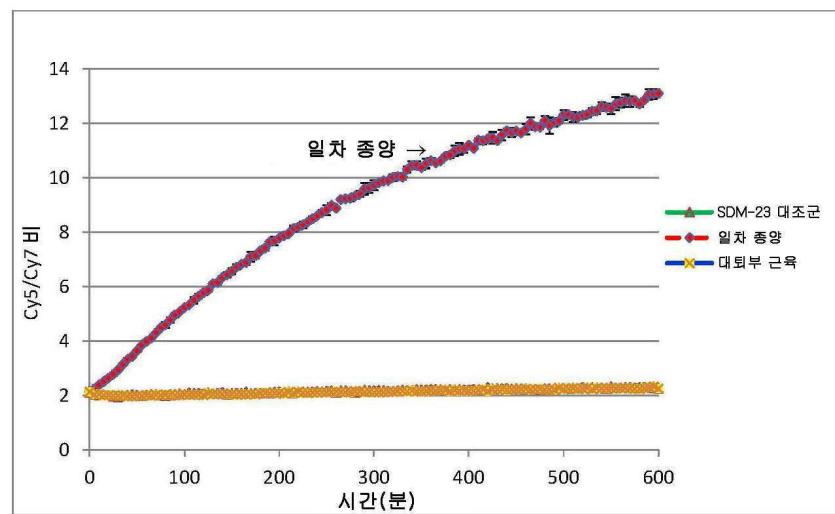
도면5



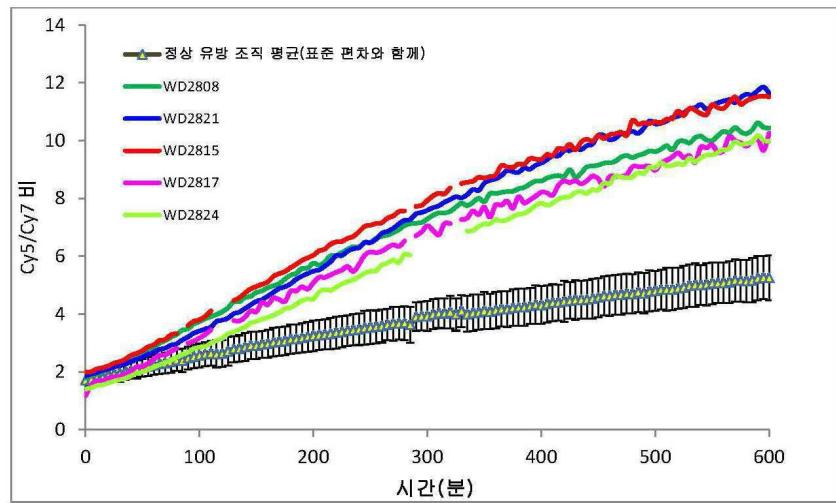
도면6



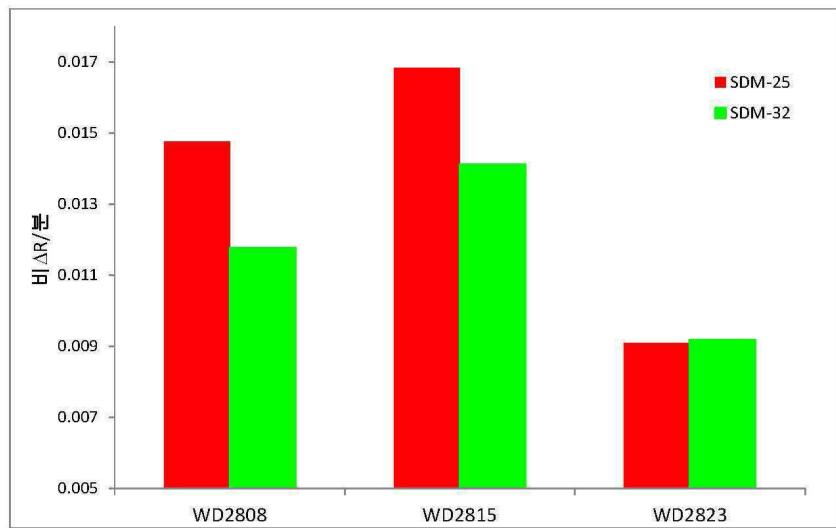
도면7



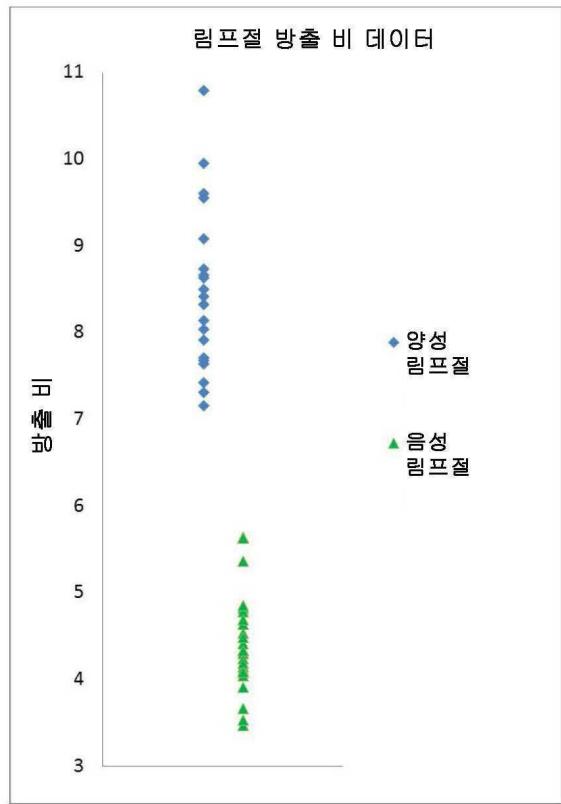
도면8



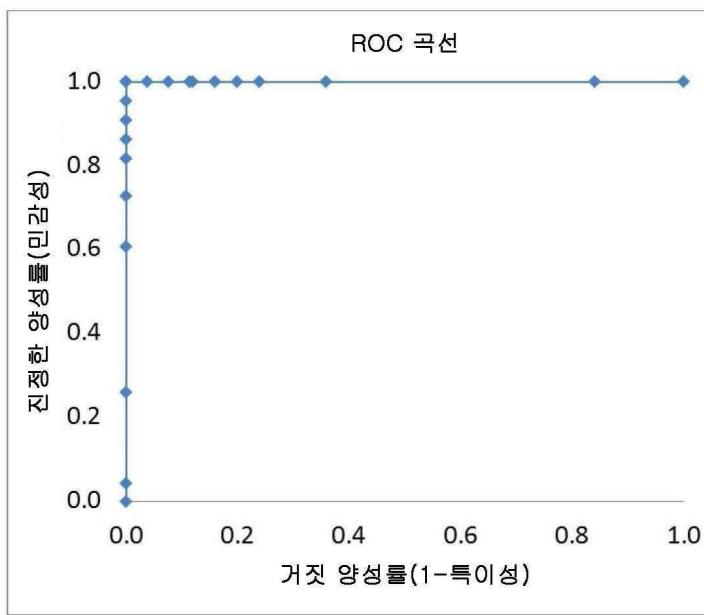
도면9



도면10



도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AVELAS BIOSCIENCES, INC.

<120> SELECTIVE DELIVERY MOLECULES AND METHODS OF USE

<130> 39088-708.601

<140> PCT/US12/48732

<141> 2012-07-27

<150> 61/513,287

<151> 2011-07-29

<160> 41

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys-Me

<400> 1

Pro Leu Gly Cys Ala Gly

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 2

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> This sequence may encompass 5 or 9 residues

<400> 3

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> This sequence may encompass 8 or 9 residues

<400> 4

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 7

Arg Pro Leu Ala Leu Trp Arg Ser

1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 9

Asp Pro Arg Ser Phe Leu

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Pro Pro Arg Ser Phe Leu

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Arg Leu Gln Leu Lys Leu

1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys-Ac

<400> 12

Arg Leu Gln Leu Lys

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 13

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223>

> This sequence may encompass 2-20 residues

<400> 15

Glu Glu

1 5 10 15

Glu Glu Glu Glu

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 5-20 residues

<400> 16

Glu Glu

1 5 10 15

Glu Glu Glu Glu

20

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(8)

<223> This sequence may encompass 5-8 residues

<400> 17

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

<223> This sequence may encompass 5-7 residues

<400> 18

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 5-20 residues

<400> 22

Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg

20

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(12)

<223> This sequence may encompass 5-12 residues

<400> 23

Arg Arg

1 5 10

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> This sequence may encompass 7-9 residues

<400> 24

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(8)

<223> This sequence may encompass 7-8 residues

<400> 25

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 26

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid

<400> 27

Pro Leu Gly Xaa Ala Gly

1 5

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 28

Gly Gly Ala Ala Asn Leu Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 29

Ser Gly Arg Ile Gly Phe Leu Arg Thr Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 30

Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 31

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 32

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> S-ethyl-Cys

<400> 33

Pro Ile Cys Phe Phe

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Gly Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

His Ser Ser Lys Leu Gln

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 37

Gly Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gly

1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 38

Gly Val Val Gln Ala Ser Cys Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 39

Asp Glu Val Asp

1

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 40

Gly Trp Glu His Asp Gly

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> This sequence may encompass 5-9 residues

<400> 41

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5