

s) , AD (NTF)

AD
 (- AP) 4 [Glennner, G.G. Wong, C.W. (1984)Biochem. Biophys. Res. Commun.120 : 885 - 890 ; Masters, C. (1985)Proc. Natl. Acad. Sci. USA82. 4245 - 4249].
 - AP , AD
 [, Davies, L. (1988)Neurology38 : 1688 - 1693].
 - AP AD - AP

가
 . Yankner, B.A. (1989)Science245 : 417 - 420 ; Yankner, B.A. (1990)Proc. Natl. Acad. Sci. USA87 : 9020 - 9023 ; Roher, A.E. (1991)Biochem. Biophys. Res. Commun.174 : 572 - 579 ; Kowa II, N.W. (1991)Proc. Natl. Acad. Sci. USA88 : 7247 - 7251. , - (amyloidosis - Dutch - type) (HCHWA - D) -
 - AP . Levy,
 E. (1990)Science248 : 1124 - 1126. - AP 가

- AP (APP) 가
 . Kang, J. (1987)Nature325 : 733 ; Goldgaber, D. (1987)Science235 : 877 ; Robakis, N.K. (1987)Proc. Natl. Acad. Sci. USA84 : 4190 ; Tanzi, R.E. (1987)Science235 : 880. APP 가
 21 21
 - . Mann, D.M. (1989)Neuropathol. Appl. Neurobiol.15 : 317 ; Ru
 mble, B. (1989)N. Eng. J. Med.320 : 1446. APP ()
 2/3) . APP
 RNA 5 APP 563 (APP - 563), 695
 (APP - 695), 714 (APP - 714), 751 (APP - 751) 770
 (APP - 770)

APP , - APP - 770 672
 APP 가 - AP 39
 43 . AD - AP
 1 - 40 (" ") . Seubert, P. (1992) Nature 359 : 325 ; Shoji, M. (1992) Science 258 : 126. , - 1 - 42 1 - 43 (" ") . Masters, C. (1985)Proc. Natl. Acad. Sci. USA82 : 4245 ; Miller, D. (1993)Arch. Biochem. Biophys.301 : 41 ; Mori, H. (1992)J. Biol.Chem.267 : 17082. - APP

, Jarrett, J.T. Lansbury, P.T. (1993)Cell73 : 1055 - 1058 . ,
 가 " (Seed)" 가
 - AP . Jarrett, J.T. (1993) Biochemistry 32 : 4693.
 - AP 가 - 가
 (1992) J. Mol.Biol.228 : 460 - 473. - AP , - Hilbich, C.
 (,)
 . Hilbich, C. (1992),

(- AP)

- AP

/

- APs
가

D-
 - AP
 D-
 - AP
 L-
 17 - 21 (A 17-20 A 17-21)
 Leu - Val - Phe - Phe - Ala (SEQ ID NO : 4)
 가

D- , L-

3 - 5 D- 가
 , N- A
 / 가 가) (, , , 가 ()
 (,) , (,) , (,)

N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - ; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - ; N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Ile - D - Ile - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Nle - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Nle - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Nle) - NH₂; 1 - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; 1 - (D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu - ; H - D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu - ; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - ; H - (D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - OH; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - (H - D - Leu - D - Val - D - Phe) - NH; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH - COCH₃; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH₃.

가

가

가

1

2 2

가 - APs (- AP) /
 가 - AP - AP
 AP 가 D-
 L- D- , D- , D- - AP L- - AP L
 D- - AP L- 가
 / D-

10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 % 100 % .

- AP (" ") - A
 / (, - AP) . 가 , A
 - AP A
 AP 가 -
 ,
 가 , A - AP / " " - AP
 / 가 . A - AP - AP
 - AP
 , A (A
 2) A (, A
 " ") .

가 - AP - AP
 . " - AP " - AP
 - AP 가 1 μM , " " - AP , 1 μM
 - AP 5 μM , - AP 5
 - AP 가 2 , 3 5
 - AP 10 , 20 , 33 , 50 , 100 , 500 1000
 - AP .

가 " D- " " D-
 , APP L- D-
 . 가 - AP - AP D- - D-
 / / , - AP (, 가
) . L- 가 D-
 " " .
 가 Thr - Ala - Tyr , D - Thr - D - Ala - D - Tyr .

- AP " - " -
 , 가 Thr - Ala - Tyr - L- D-
 D - Tyr - D - Ala - D - Thr .

chemistry" PP. 283 - 294 (1981)
f " retro - inverso" peptides

Goodman " Perspectives in Peptide C
4,522,752 Sisto for further description o
가

가 D-
- 20 D- 3 - 10 D- 3 - 5
D-
가

) , C1 - C6 (, ,
N-
(,) C-
-AP
가
가
().

- 3 - 10 D- 3 - 5 D- 3 - 20 D-
가

, C1 - C6 (, ,)
N-
(,) (,)
-AP C-
가
가
().

1 - 20 D- , 1 - 10 D- , 1 - 5 D-
 가 2 - 4 D- .

) N- (,
 C-
 - AP
 가
 / 가 ()
).

- AP (subregion) " - AP / - AP (, " ")
 A 1-39 , A 1-40 , A 1-41 , A 1-42 A 1-43)
 " A " (ACD) , " A " ,
 08/548,998 08/616,081 ,
 , L- (, -)
) - APs - AP
 ACD 15 , 3 - 10 - AP
 , ACD 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 3 - AP
 AP , ACD 가 - AP - AP
 (, 1 - AP) , - A
 P ACD A
 - AP 17 - 20 17 - 21 (A 17-20 A 17-21)
 A 17-20 A 17-21 Leu - Val - Phe - Phe (SEQ ID NO : 3) Leu - Val - Phe - Phe -
 Val (SEQ ID NO : 4) .

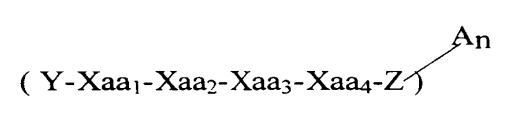
, A 17-20 A 17-21 D- -
 A
 A 17-20 A 17-21 L- D- D-
 A 17-20 A 17-21 L- A 17-20 A 17-21 L
 - A 17-20 A 17-21 L-
 , A 17-20 A 17-21 L-
 , 가
 , A 17-20 A 17-21

D- / /
 , D- D-)
 D- 가 " D-
 " (" D- " " D- " D-)
 D- ()
 , " D- " D- D- [D- Cha], D- 4-
 (-) {[p- F]f D- [p- F]Phe}, D- {[F₅]f D- [F₅]Phe},
 D- , D- , D- " D- " D-
 D- D- D-
 D- , D- " D- " D- D-

D- , D- D- , D- , D- , D-
 D- D- 2 D-
 3 D- , D- D- , D- , D-
 , D- 3 D- D- D- D-
 , D- D- 4 D- D-
 4 D- 가 ,
 ,

(I) - :

I



, Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃ Xaa₄ D- Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃ Xaa₄ 2 D-
 , D- [, D- , D- 4- (-)], D-
 D- ;

Y (Xaa)_a , Xaa D-
 a 1 15 ;

Z (Xaa)_b , Xaa D-
 b 1 15 ;

A ;

n 1 15 ;

, Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃, Xaa₄, Y, Z, A n

가

, 5

(Xaa)_b

Xaa₅

Xaa₄

Z

C-

Xaa

b

1 14

()

:

(Y-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Xaa₄-Xaa₅-Z) ^{An}

b

1

14

() Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃, Xaa₄ A 17-20

가

, Xaa₁ D-

D-

Xaa₂ D-

D-

Xaa₃ D-

[

, D-

, D-4-

(-

), D-

,

,

D-

], D-

, D-

D-

Xaa₄ D-

[

, D-

, D-4-

(-

), D-

), D-

,

,

,

D-

], D-

, D-

D-

.

() Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃, Xaa₄ Xaa₅ A 17-21

가

Xaa₂ D-

Xaa₃ D-

[

, D-

, D-4-

(

-

), D-

,

,

D-

], D-

, D-

D-

Xaa₄ D-

[

, D-

, D-4-

(-

), D-

), D-

,

,

,

,

D-

D-

], D-

, D-

D-

Xaa₅ D-

D-

.

(I) Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃ Xaa₄ A 17-20

가

D-

[

, D-

, D-4-

(-

), D-

], D-

, D-

, D-

, D-

, D-

D-

; Xaa₂ D-

[

, D-

, D-4-

(-

), D-

), D-

,

,

,

,

D-

D-

], D-

, D-

D-

; Xaa₃ D-

[

, D-

, D-4-

,

(-

), D-

,

,

, D-

D-

], D-

, D-

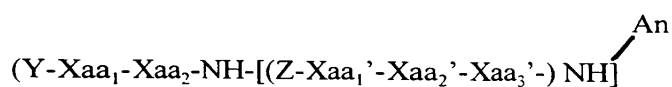
D-

; Xaa₄ D-

D-

() Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃, Xaa₄ Xaa₅ A₁₇₋₂₁
 가 Xaa₁ D- , D-
 D- [, D- , D-4- (-)],
 D- , D- , D- ; Xaa₂ D- [, D- , D-4-
 (-)], D- , D- , D- ; Xaa₃ D- [, D- , D-4-
 (-)], D- , D- , D- ; Xaa₄ D- [, D- , D-4-
 (-)], D- , D- , D- ; Xaa₅ D- .

() - :



Xaa₁ Xaa₂ D- Xaa₁ Xaa₂ 2 D- , D-
 [, D- , D-4- (-)], D- , D-
 , D- , D- ;

NH - NH ;

Y (Xaa)_a , Xaa D-
 a 1 15 ;

Xaa₁' , Xaa₂' , Xaa₃' D- L- Xaa₁' ,
 Xaa₂' , Xaa₃' 2 D- L- , D- L- [, D- , D-4-
 (-)], D- , D- , D- , D- L- , D-
 L- D- L- ;

Z (Xaa)_b , Xaa D-
 b 1 15 ;

A ;

n 1 15 ;

Xaa₁, Xaa₂, Xaa₁' , Xaa₂' , Xaa₃' , Y, Z, A n
 가 .

(I), () () (" A")
 (" " " ")

가
 " A"
 - AP 가
 1 30 1 10 1 5 , n 1 60 , A
 n=1 , A
 n=1

: (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu)(SEQ ID NO : 5) ; (D - Leu - D - Val - D - Cha - D - Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 6) ; (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 7) ; (D - Leu - D - Val - D - [p - F]Phe - D - Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 8) ; (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 9) ; (D - Leu - D - Val - D - [F₅]Phe - D - Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 10) ; (D - Leu - D - Phe - D - Cha - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 11) ; (D - Leu - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 12) ; D - Leu - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 13) ; (D - Leu - D - Phe - D - Lys - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 14) ; (D - Leu - D - Cha - D - Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 15) ; (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 16) ; (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 17) ; (D - Leu - D - Lys - D - Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 18) ; (D - Leu - D - Cha - D - Cha - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 19) ; (D - Leu - D - Val - D - Cha - D - Cha - D - Leu)(SEQ ID NO : 20) ; (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 21) ; (D - Leu - D - Val - D - [p - F]Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 22) ; (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu)(SEQ ID NO : 23) ; (D - Leu - D - Val - D - [F₅]Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu)(SEQ ID NO : 24) ; (D - Leu - D - Val - D - Phe)(SEQ ID NO : 25).

: N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Ile - D - Ile - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; 1 - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; 1 - (D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu - NH₂; H - D - Leu - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - OH; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - (H - D - Leu - D - Val - D - Phe -)NH; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH - COCH₃; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH₂.

PPI - 1319 : H - (D - Leu - D - Phe - [p - F]D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂ P
 PI : 1019 : N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂ . , D - Cha D -
 ; [p - F]f D - [p - F]Phe D - 4 - (-
) ; [F₅]f D - [F₅]Phe D - ; D - Ile D -

() ,

(MG)

" " D- (,)

(, 가 A - D-)

A - D- A - D-

D-

(,) .

D-

" " A , -

가 ()
가 A

가

" " 1 10

, n- , 2 - , 3 - , n- n- , n-

, -CF₃, -CN

, n-

D-

1-

가

" " 3 - 10 , 4 - 8 , 5 - 7
(,)

-CF₃, -CN

Tsang, K.Y. (1994) J. Am. Chem. Soc. 116 : 3988 - 4005 ; Diaz, H Kelly, J. W. (1991) Tetrahedron Letters 41 : 5725 - 5728 ; Diaz, H (1992) J. Am. Chem. Soc. 114 : 8316 - 8318

SEQ ID NO : 31)가 가 가 N - (Adp) (, DDIIL - Adp) (- AP - AP

NH - OR , R

변형기	변형제
메틸-	메틸아민, Fmoc-D-[Me]-Leu-OH, 메틸아민 및 브로모아세틸펩티드
에틸-	에틸아민, 아세트알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드, 에틸아민 및 브로모아세틸펩티드
프로필-	프로필아민, 프로피온알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드, 프로필아민 및 브로모아세틸펩티드
이소프로필-	이소프로필아민, 이소프로필아민 및 브로모아세틸펩티드
피페리딘-	피페리딘 및 브로모아세틸펩티드
아세틸-	아세트산 무수물, 아세트산
디메틸-	메틸아민, 포름알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드
디에틸-	아세트알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드
콜릴-	콜산
리토콜릴-	리토콜산
히오데옥시콜릴-	히오데옥시콜산

변형기	변형제
케노테옥시콜릴-	케노테옥시콜산
우르소테옥시콜릴-	우르소테옥시콜산
3-히드록시신남오일-	3-히드록시신남산
4-히드록시신남오일-	4-히드록시신남산
2-히드록시신남오일-	2-히드록시신남산
3-히드록시-4-메톡시신남오일-	3-히드록시-4-메톡시신남산
4-히드록시-3-메톡시신남오일-	4-히드록시-3-메톡시신남산
2-카르복시신남오일-	2-카르복시신남산
3-포르밀벤조일	3-카르복시벤조알데히드
4-포르밀벤조일	4-카르복시벤조알데히드
3,4-디히드록시히드로신남오일-	3,4-디히드록시히드로신남산
3,7-디히드록시-2-나프토일-	3,7-디히드록시-2-나프토산
4-포르밀신남오일-	4-포르밀신남산
2-포르밀페녹시아세틸-	2-포르밀페녹시아세트산
8-포르밀-1-나프토일	1,8-나프토알데히드산

변형기	변형제
4-(히드록시메틸)벤조일-	4-(히드록시메틸)벤조산
4-히드록시페닐아세틸-	4-히드록시페닐아세트산
3-히드록시벤조일-	3-히드록시벤조산
4-히드록시벤조일-	4-히드록시벤조산
5-히단토인아세틸-	5-히단토인아세트산
L-히드로오로틸-	L-히드로오로트산
4-메틸발레릴-	4-메틸발레르산
2,4-디히드록시벤조일-	2,4-디히드록시벤조산
3,4-디히드록시신남오일-	3,4-디히드록시신남산
3,5-디히드록시-2-나프토일-	3,5-디히드록시-2-나프토산
3-벤조일프로판오일-	3-벤조일프로판산
트랜스-신남오일-	트랜스-신남산
페닐아세틸-	페닐아세트산
디페닐아세틸-	디페닐아세트산
트리페닐아세틸-	트리페닐아세트산

변형기	변형제
2-히드록시페닐아세틸-	2-히드록시페닐아세트산
3-히드록시페닐아세틸-	3-히드록시페닐아세트산
4-히드록시페닐아세틸-	4-히드록시페닐아세트산
(±)-만델릴-	(±)-만델산
(±)-2,4-디히드록시-3,3-디메틸부탄오일	(±)-판토락톤
부탄오일-	부탄산 무수물
이소부탄오일-	이소부탄산 무수물
헥산오일-	헥산 무수물
프로피온일-	프로피온산 무수물
3-히드록시부티로일	β -부티로락톤
4-히드록시부티로일	γ -부티로락톤
3-히드록시프로피온오일	β -프로피오락톤
2,4-디히드록시부티로일	α -히드록시- β -부티로락톤
1-아다만탄카르보닐-	1-아다만탄산
글리콜일-	글리콜산

변형기	변형제
DL-3-(4-히드록시페닐)락틸-	DL-3-(4-히드록시페닐)락트산
3-(2-히드록시페닐)프로피온일-	3-(2-히드록시페닐)프로피온산
4-(2-히드록시페닐)프로피온일-	4-(2-히드록시페닐)프로피온산
D-3-페닐락틸-	D-3-페닐락트산
히드로신남오일-	히드로신남산
3-(4-히드록시페닐)프로피온일-	3-(4-히드록시페닐)프로피온산
L-3-페닐락틸-	L-3-페닐락트산
4-메틸발레릴	4-메틸발레르산
3-피리딜아세틸	3-피리딜락트산
4-피리딜아세틸	4-피리딜락트산
이소니코틴오일	
4-퀴놀린카르복실	4-퀴놀린카르복실산
1-이소퀴놀린카르복실	1-이소퀴놀린카르복실산
3-이소퀴놀린카르복실	3-이소퀴놀린카르복실산

- , - , - - , 1- -

.A 가

A - A A
 , , 가
 , D- A
 MG - ACD ,
 MG - ACD - CM(CM 가)
 가 C-
), (, (,
) D- - ,
 - 가

가 . 가

, , - , 가 ;
 / / ;
 , , ;
 ;
 ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{35}S ^3H 가
 ^{14}C
 , A . A

, , $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
 [, 5,443,815 ,
 5,225,180 5,405,597 (Dean) ; Stepniak - Biniakiewicz, D. (1992)J. Med. Che
 m.35 : 274 - 279 ; Fritzberg, A.R. (1988)Proc. Natl. Acad. Sci. USA85 : 4025 - 4029 ; Baidoo, K.E.
 (1990)Cancer Res. Suppl.50 : 799s - 803s ; Regan, L. Smith, C.K. (1995)Science270 : 980 -
 982].
 Aic $^{99\text{m}}\text{Tc}$

, A (Phe₁₉ Phe₂₀)
 ^{123}I (= 13.2)
 ^{124}I (= 4) (PET) , ^{125}I (= 60)
 ^{131}I (= 8)

, 가 가 . , 가
 가
 A 가 MG - ACD A

가 A " " ,
 " 2 "

[, Moss, J. (1995) inPeptide - Based Drug Design : Controlling Transport andMet
 abolism,Taylor, M.D. Amidon, G.L. (eds), Chapter 18]. " " CNS
 [, Bodor, N. (1992)Science257 : 1698 - 1700 ; Prokai, L.
 (1994)J. Am. Chem. Soc.116 : 2643 - 2644 ; Bodor, N. Prokai, L. (1995) inPeptide - Based Drug Desig
 n : Controlling Transport and Metabolism,Taylor, M.D. Amidon, G.L. (eds), Chapter 14].

. Bodansky, M.Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlin (1993) Grant, G.A (ed.).Synthetic Peptides : A User 'sGuide,W.H. Freeman and Company, New York (1992)

가 (, 396 ; / 9600). , A - (, A) (, -) , (, ,) [, Greene, T.W Wuts, P.G.M.Protective Groups in OrganicSynthesis,John Wiley and Sons, Inc., New York (1991)]. D-

1

- AP , - AP () - AP 2 - AP / AP

- AP , 405 nm (2) - AP (1993) Biochemistry 32 : 4693 - 469 Jarret , - AP 가 A_{405nm} 가 가 가 S A_{405nm} 가 가 , A_{405nm} 가 가 가 AP 가 (, - AP A_{405nm} 가) .

(seeded extension assay) 2 - AP " " - AP T 가 - , EM (EM) - AP , EM (, - AP 가) .

3

A

/

A

가

가 / A

6

가

가

SF)

[Schwartzman, (1994)Proc. Natl. Acad. Sci.USA91 : 8368 - 8372
0.01 nM - 10 μM

- AP

. CSF

- AP

3 nM

(C

- AP

가

;

(a)

(b)

" 가 "

()

가

가

(CSF)

. CSF

7 8

, 가 , (COGNEX^(R) ,)

.A

- AP

" " ' - AP - AP 가 - AP 가 - AP - AP / - AP

2 - AP (,) - AP 가 , AD , 가 AD - AP 가 - AP 가 - AP 가 (,) - AP) 가 (,)

- AP

가

^{99m}Tc

()

가

(,),

¹²³I

^{99m}Tc

P (SAP)

[Hawkins, P.N. Pepys, M.B. (1995) Eur. J. Nucl. Med.22: 595 - 599].

¹²³I (= 13.2)가

¹²⁴I (

= 4)

(PET)

¹²⁵I (= 60)

¹³¹I

(= 8)

SAP

(, , ,)

180 M

Bq

100 μg

가

가

- AP

- AP

- AP

A

A

(, -

),

- AP

(,)

/

- AP

(,

)

가 , 가 - AP , 가 CNS (, - CNS)
 BBB 가 BBB 가
 CNS :
 [, (Ommaya) (Rikker) ; , Raney, J.P. (1988)J. Neurosci. N
 urs. 20 : 23 - 29 ; Sundaresan, N. (1989)Oncology3: 15 - 22], [, Port - a -
 Cath, Y - ; Plummer, J.L. (1991) Pain 44 : 215 - 220 ; Yaksh, T.L. (1986)Pharmac
 ol. Biochem. Behav.25: 483 - 485], 가 [, (Spinalgesic) ; , Bra
 zenor, G.A. (1987)Neurosurgery21: 484 - 491], 가 [, (Infusaid)
 ; , Zierski, J. (1988)Acta Neurochem. Suppl.43: 94 - 99 ; Kanoff, R.B. (1994)J. Am. Osteopa
 th. Assoc.94: 487 - 493] (). 가
 가 Blomquist
 5,368,562 , Doan 4,731,058

- AP , - AP -
 / -
 (, AD 가 AD (here
 ditary cerebral hemorrhage with amyloidosis - Dutch - type ; HCHWA - D) -
 - AP - AP

(IBM)
 [Askana, V. (1996)Proc. Natl. Acad. Sci. USA93: 1314 - 1319 ; Askanas, V. (1995)Current O
 pinion in Rheumatology7: 486 - 496]. , IBM

- AP APP

가 / -

가

1 1: D-
D-OC) - , 4- , 1- (HOBt) N-9- (FMOC-D-Val- (DIC)
가 . : 3 [25 % /N- (NMP)],
15 , 1 NMP 5 , 60 , NMP 5 . N-
, Fmoc-D- N-
700 mg (2.5 %) 2 (2400 rpm x 10)
(60 mg 10 %
(HPLC) , 60 mg 25 % (ACN)/0.1 % TFA C18
(TFA)(82.5 %), (5 %), (5 %), (5 %),
가

, D- 0.25 mmol
PS3 (Rainin PS3 peptide synthesizer)
. 2- (1H- 4- 0.4 M N- /DMF 20 Fmoc (NMM)/ (DMF) 60 (HBTu)/Fmoc-D-
, 20 % /DMF 20 Fmoc . 95 % TFA/ 1
, C18 (Vydac C18 column ; 21 x 250 mm) 40 % /
HPLC 60 15 % - 50 %

N-
(, 13 - 20 μmol) N- Fmoc NM
M 20 % N- DMF :
N- :

A, : (5) NMP, DMSO
. HOBt DIC (5) 가 1
가 , HOBt 1- -7- (HOAt)

B, : (5) NMP, DMSO
1 가 가 (DIEA ; 6)
가 가

() , N-

(Millipore Sep - Pak cartridges)

HPLC
HPLC

(crude peptide)

C, N - - : - DMF
1,3- (DIC) (13) (12)
60 % DMSO/DMF 24 1 2

D, N - - : 0 - 10 %
(), (5 - 8) (10 - 16)
pH 2 HPLC HPLC pH 1 M HCl 2
1 2

E, C - : Fmoc 2 -
D- Boc . 8/1/1 (DCM)/ /
(pH = 11, DIEA) BOC 1- -7- (HOAt)
DIC 1 DCM 25 % TFA 1 HPLC . BOC

- - AP - AP (,)
-40) () 가 - AP (- AP 1

A.

- AP - AP (,)
(lag time)
() 가 - AP
405 nm 가 - AP - AP 가
15 - 20 μ M - AP 가
가 96 -

2- ; A₁₋₄₀ 2 mg /Mℓ HFIP(1,1,1,3,3,3 - 5
 10, 522 - 8) 30 . HFIP - 5
 6.9 mg/Mℓ (25x) (DMSO) 5
 0.2 (VWR cat. No. 28196 - 050) DMSO 100x
 . DMSO 4 25x A₁₋₄₀ DMSO 1
 , DMSO A₁₋₄₀ A 1 : 1
 , DMSO A₁₋₄₀ 가 DMSO
 (. 10 μℓ ; cat. No. 2500) 가 . 96 -
 가 , 30 , 100 μℓ 2x PTL
 (20 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, pH 7.4) 가 가 , 30 ,
 450 405 nm (t = 0)
 5 . 15 .
 - AP 가 (,
 405 nm 가 가). (, 405 nm
 가).
 - T(Th - T) (- Th - T
).

B.

; 4 PBS/0.1 % 20 (PBST) ; A ; ; 12 x 75 ; GF/F 25 mm
 ; ; ; .
 , 3 . 4 % DMSO/PBS 200 μ M A₁₋₄₀ 1 Mℓ
 37 8 8 " (aged)" A " "
 " A - 80 .
 200 μ M A PBST 가 4 μ M (16 ml PBST 320 μℓ) . 100 μ L
 - 2 μ M - 200 fM :
 5 mM DMSO 1 : 3 1.6667 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).
 1.6667 mM DMSO 1 : 3 0.5556 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).
 555.556 μ M DMSO 1 : 3 185.19 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).
 185.185 μ M DMSO 1 : 3 61.728 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).
 61.728 μ M DMSO 1 : 3 20.576 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).
 20.576 μ M DMSO 1 : 3 6.8587 (400 μℓ DMSO 200 μℓ).

6.859 μ M	DMSO	1 : 3	2.2862	(400 μ l DMSO 200 μ l).
2.286 μ M	DMSO	1 : 3	0.7621	(400 μ l DMSO 200 μ l).
762.079 nM	DMSO	1 : 3	254.03	(400 μ l DMSO 200 μ l).
254.026 nM	DMSO	1 : 3	84.675	(400 μ l DMSO 200 μ l).
84.675 nM	DMSO	1 : 3	28.225	(400 μ l DMSO 200 μ l).
28.225 nM	DMSO	1 : 3	9.4084	(400 μ l DMSO 200 μ l).
9.408 nM	DMSO	1 : 3	3.1361	(400 μ l DMSO 200 μ l).
3.136 nM	DMSO	1 : 3	1.0454	(400 μ l DMSO 200 μ l).
1.045 nM	DMSO	1 : 3	0.3485	(400 μ l DMSO 200 μ l).
348.459 pM	DMSO	1 : 3	116.15	(400 μ l DMSO 200 μ l).
116.153 pM	DMSO	1 : 3	38.718	(400 μ l DMSO 200 μ l).
185.185 μ M	PBST	1 : 25	7.4074	(1.2 mL PBST 50 μ L).
61.728 μ M	PBST	1 : 25	2.4691	(1.2 mL PBST 50 μ L).
20.576 μ M	PBST	1 : 25	0.823	(1.2 mL PBST 50 μ L).
6.859 μ M	PBST	1 : 25	0.2743	(1.2 mL PBST 50 μ L).
2.286 μ M	PBST	1 : 25	0.0914	(1.2 mL PBST 50 μ L).
762.079 nM	PBST	1 : 25	30.483	(1.2 mL PBST 50 μ L).
254.026 nM	PBST	1 : 25	10.161	(1.2 mL PBST 50 μ L).
84.675 nM	PBST	1 : 25	3.387	(1.2 mL PBST 50 μ L).
28.225 nM	PBST	1 : 25	1.129	(1.2 mL PBST 50 μ L).
9.408 nM	PBST	1 : 25	0.3763	(1.2 mL PBST 50 μ L).
3.136 nM	PBST	1 : 25	0.1254	(1.2 mL PBST 50 μ L).
1.045 nM	PBST	1 : 25	0.0418	(1.2 mL PBST 50 μ L).
348.459 pM	PBST	1 : 25	13.938	(1.2 mL PBST 50 μ L).
116.153 pM	PBST	1 : 25	4.6461	(1.2 mL PBST 50 μ L).

(200 μ L) A 가 .
 가 20,000 dpm/100 μ L 가 .
 100 μ l 37 가 .
 PBS/0.1 % - 20

가 PBST GF/F PBST . 2 (5 ml)
 가 5 mL 가 PBST 2
 . 1 (GraphPAD)
 가

C.

A " (seed)" 가 A A 가
 가 2
 A 10 A 1-40 " "
 T(Th - T) Th - T A
 [Levine, H. (1993) Protein Scienc
 e2: 404 - 410]. - AP Th - T
 385 nm(; ex) 445 nm(; em) 450 nm (ex) 482 nm
 가 (em) Th - T 가
 T 가
 A 1/25 (DMSO) A 1-40
 , 1/2 1/2 2x PBS (10x PBS : NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, Na₂HPO₄ · 7H
 O 4.3 mM, KH₂PO₄ 1.4 mM, pH 7.2) 200 μ M
 , 1 M A 8 37 18, 23, 26 30 2
 5, 25, 50 100 (FU) (100 - 150x) 30 50
 1 mM (10x) 2 μ l 1x PBS
 1x PBS 1 mM 100 μ M 10 μ M 1/10 DMSO 1/10
 , 50 μ l 200 μ M , 125 FU (100
 3 - 6 μ l) 10 μ l 10x 가 1x PBS 100
 . 2 가 가 : 100 μ M 10 μ M,

mM ml
 2 μ l
 , 10 mM
 1 : 1
 1 : 10
 .
 - T, pH 7.5)
 (4500
 가
 6
 , 2 μ l
 A
 37
 ,
 400 μ l
 , EX 450 nm
 EM 482 nm
 - T (50
 5
)
 .
 - T 가
 .
 3 3: -
 , - , 2
 1, 2 3 .

PPI#	핵생성 검정 Δ lag			원섬유 결합 Kd's		
	5 μ M	2.5 μ M	1.25 μ M	cmpd	ref cmpd	ref Kd
803	<1	<1	<1			
913	1	1	1			
968	>5	>5	2			
969	>5	>5	3	1.13 x 10 ⁻⁹	PPI-558	3.7 x 10 ⁻⁹
970	>5	>5	1			
992	3	1	1	2.43 x 10 ⁻⁹	PPI-558	3.70 x 10 ⁻⁹
993	1	1	1			
1005	3	3	1			
1006	1	1	1			
*1007	4	4	3	8.64 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	1.69 x 10 ⁻⁹
#1007	1.5	1.5	1.5	6.27 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.75 x 10 ⁻⁹
1008				1.75 x 10 ⁻⁹	PPI-558	1.00 x 10 ⁻⁹
#1013	2	>3	2	2.47 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	1.69 x 10 ⁻⁹
1017				3.89 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.42 x 10 ⁻⁹
1018				7.01 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.42 x 10 ⁻⁹
1020				6.01 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.42 x 10 ⁻⁹
1022				1.50 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	1.00 x 10 ⁻⁹
1025				4.30 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	1.00 x 10 ⁻⁹
1028				4.90 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	1.00 x 10 ⁻⁹
1038				6.52 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	3.76 x 10 ⁻⁹
1039				2.44 x 10 ⁻⁹	PPI-558	3.76 x 10 ⁻⁹
1040				4.08 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.4 x 10 ⁻⁹
1041				1.61 x 10 ⁻⁹	PPI-558	2.4 x 10 ⁻⁹
1042				2.34 x 10 ⁻¹⁰	PPI-558	2.4 x 10 ⁻⁹
1088				3.40 x 10 ⁻⁹	PPI-558	1.93 x 10 ⁻⁹

1089				5.7×10^{-10}	PPI-558	3.3×10^{-9}
1093				1.02×10^{-9}	PPI-558	1.93×10^{-9}
1094				3.7×10^{-9}	PPI-558	3.5×10^{-9}
1179				6.04×10^{-10}	PPI-558	1.93×10^{-9}
1180				3.3×10^{-10}	PPI-558	3.5×10^{-9}
1261				1.12×10^{-8}	PPI-558	3.34×10^{-9}

주 :

* 평균 핵생성 검정 데이터는 3, 1 및 0.3 μM 화합물에서 측정되었다.

평균 핵생성 검정 데이터는 2.5, 1.25 및 0.6 μM 화합물에서 측정되었다.

PPI#	핵생성 데이터			원섬유 결합 Kd's		
	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M	cmpd	ref cmpd	ref Kd
*1019	>2.5	>2.5	2.0	4.11×10^{-10}	PPI-558	1.69×10^{-9}
1019				5.34×10^{-10}	PPI-558	1.93×10^{-9}
1301				1.1×10^{-9}	PPI-1318	1.4×10^{-9}
1302				2.2×10^{-10}	PPI-1318	1.4×10^{-9}
1303				1.1×10^{-9}	PPI-1318	1.4×10^{-9}
1318	>5	2	1	7.7×10^{-11}	PPI-558	2.3×10^{-9}
1318				1.4×10^{-9}		
1318				6.2×10^{-11}		
1319	>5	>5	1			
1320	>5	3	1	1.4×10^{-9}	PPI-1318	6.2×10^{-11}
1321	<1	<1	<1			
1322				1.2×10^{-9}	PPI-1318	6.2×10^{-11}
1323						
1324						
1325				1.4×10^{-9}	PPI-1318	1.4×10^{-9}
1326				5.6×10^{-10}	PPI-1318	6.2×10^{-11}
1327				8.2×10^{-10}	PPI-1318	1.4×10^{-9}
1328				2.4×10^{-9}	PPI-1318	6.2×10^{-11}
1329						
*1125	>2.5	>2.5	2.0	1.27×10^{-9}	PPI-558	2.08×10^{-9}
1125				1.34×10^{-9}	PPI-558	5.05×10^{-9}
1133				3.18×10^{-7}	PPI-558	2.08×10^{-9}
1155				1.24×10^{-7}	PPI-558	2.08×10^{-9}

주 :

* 평균 핵생성 검정 데이터는 2.5, 1.25 및 0.6 μ M 화합물에서 측정되었다.

5 μ M A₁₋₄₀ 5 μ M, 2.5 μ M, 1.25 μ M, 3 μ M, 1 μ M 0.3 μ M
 가 (Lag) (5 μ M, 2.5 μ M, 1.25 μ M, 3 μ M, 1 μ M
 0.3 μ M)

PPI #	구조	원섬유 결합 Kd's compd
PPI-504	TFA • H-(lv-[3-I]y-fa)-NH ₂	
PPI-1181	TFA • H-(lvffl)-NH-Et	
PPI-1465	TFA • H-lvffl-NH-CH ₂ CH ₂ -NH ₂	3.6 x 10 ⁻⁹
PPI-1603	TFA • H-(GGClvffl)-NH ₂	
PPI-1604	TFA • H-(GGClvfyI)-NH ₂	
PPI-1605	TFA • H-(GGClvf-[3-I]y-l)-NH ₂	
PPI-1619	2TFA • H-LVF-NH-NH-FVL-H	3.5 x 10 ⁻⁸ (1125 의 유사체)

PPI-1621	2TFA • H-LVF-NH-NH-fvl-H	8.7 x 10 ⁻⁹ (1125 의 유사체)
PPI-1635	TFA • H-lff-(nvl)-l-NH ₂	1.4 x 10 ⁻⁹
PPI-1636	TFA • H-lf-[pF]f-(nvl)-l-NH ₂	1.5 x 10 ⁻⁹
PPI-1637	TFA • H-l-[pF]f-[pF]f-(nvl)-l-NH ₂	1.8 x 10 ⁻⁹
PPI-1782	TFA•Me-lvyfl-NH ₂	
PPI-1783	TFA•H-(lvyfl)-NH ₂	
PPI-1784	TFA• Me-(lv-[p-F]f-fl)-NH ₂	2.5 x 10 ⁻⁹
PPI-1785	TFA•H-(lv-[p-F]f-fl)-NH ₂	2.8 x 10 ⁻⁹
PPI-1786	TFA•H-(lvf-[p-F]f-l)-NH ₂	
PPI-1787	TFA•Me-lvff-[nvl])-NH ₂	5.8 x 10 ⁻⁹
PPI-1788	TFA• Me-(lvff-[nle])-NH ₂	(~4 x 10 ⁻⁹) 3- 포인트 검정
PPI-1799	TFA•Me-lvffl)-OH	
PPI-1800	TFA• Me-(lvffl)-NH-OH	(~4 x 10 ⁻⁹) 3- 포인트 검정
PPI-1805	TFA • H-(lv-[p-F]f-f-(nvl))-NH ₂	
PPI-1806	TFA • Me-(l-v-[p-F]f-f-(nvl))-NH ₂	
PPI 1807	TFA • H-((nvl)-v-[p-F]f-f-nvl)-NH ₂	
PPI-1818	TFA • H-(l-(nvl)-[p-F]f-f-(nvl))-NH ₂	
PPI 1819	TFA • H-((nvl)-(nvl)-[p-F]f-f-(nvl))-NH ₂	
PPI 1820	TFA • Me-(l-(nvl)-[p-F]f-f-(nvl))-NH ₂	
PPI 1827	TFA • H-(lvff-(nvl))-NH ₂	
PPI 1828	Ac-(lvffl)-NH ₂	
PPI 1829	Ac-(lvffl)-OH	
PPI 1830	TFA • H-(lv-[3-I]y-fl)-NH ₂	

(nvl) = D-노르발린

(nle) = D-노르로이신

[3-I]y = 3-요오드-D-티로신

[p-F]f = 파라-플루오로-D-페닐알라닌

PPI - 1801

H - LPFFD - OH

1, 2 3, 2 가 A

6 6:

(PC - 12 NT - 2) 3 - (4,4 - -2 -) -2,5 -
(MTT) [Shearman, M.S. (1994)Proc. Natl. Acad. Sci. USA91: 1470 -
1474 ; Hansen, M.B. (1989)J. Immun. Methods119: 203 - 210
]. PC - 12
가 (ATCC CRL 1721). MTT (가)

100 % DMSO A 1-40 A
1/2 2x PBS 200 μ M , 4 % DMSO 1/2 H₂O
" (fresh)" A " A
1.5 ml 가 8 37
" A -80 . PC12 NT2
mM 1 % (DMEM) . NT2
10 % , 2 mM 1 % OPTI - MEM (CAT. # 319
85) 3 - 4 96 - 90 μℓ 10 -
15,000 / 가 1 - 10 μ M 가 . (10 μ L) 48
37 가 3 - AP , 1 mg/Mℓ
100 μ L MTT 가 37 . MTT 가 2 ,
/0.4 N HCl 가 PBS 가 10
가 570 nm

(5 8) A 1-40 (A 1-40)
가 가 A 1-40
가 5 8 A 1-40
A 1-40 EC₅₀ PC12 NT2 1 - 2 μ M

A 1-40 2
1) 가 48 가 1-40 , - AP/
2) 가 가 A 1-40 MTT
가 가 , A 1-40 , A
1-40 - AP/
가 , 37 24

7 7:

(CSF) . CSF 75 %
CSF(가) , 23 % 2

% (v/v) (, 27,685 - 5)
 CSF 가 40 μM 15 μM 가 .
 37 . 24 , 25 % (v/v)
 가 . HPLC (0 24)
 : HPLC

A : 0.1 % (TFA) (v/v)

B : 0.085 % TFA/ , 1 % H₂O (v/v)

: 100 - 250 μL

(run) : 5 10 % B, 60 10 - 70 % B

1090 HPLC . C4, 5 μm,
 1 x 250 mm (# 214TP51) . 50 μL/ , 214, 230, 260 2
 80 nm

8 8:

A - / -
 (219 - 302 g) (1 4 mL/kg).

1 .

60 , 가
 . Triguero (1990) J. Neurochem. 54 : 1882 - 1888

가 LC/MS/MS 가

:

화합물	구조	mwt	Conc (mg/mL)	투여량 mg/kg IV
1324	TFA. H-(l-[F ₅]f-fvl)-NH ₂	841	1.20	4.9
1318	TFA. H-(lf-D-Cha-vl)-NH ₂	757	0.29	1.0
1319	TFA. H-(lf-[p-F]f-vl)-NH ₂	769	1.70	6.6
1327	TFA. H-(l-[p-F]f-[p-F]f-vl)-NH ₂	787	0.98	4.0
1301	TFA. H-(lvf-D-Cha-l)-NH ₂	757	0.70	2.9
1302	TFA. H-(lvf-[p-F]f-l)-NH ₂	769	0.19	0.7
1328	TFA. H-(l-[F ₅]f-[F ₅]f-vl)-NH ₂	931	0.29	1.2
1322	TFA. H-(l-D-Cha-fvl)-NH ₂	757	0.03	0.1
1303	TFA. H-(lvf-[F ₅]f-l)-NH ₂	841	0.27	1.0
1326	TFA. H-(l-D-Cha-D-Cha-vl)- NH ₂	763	0.05	0.2
1320	TFA. H-(lf-[F ₅]f-vl)-NH ₂	841	0.70	3.0

* 아래 첨자 기호는 D-형태를 나타낸다.

1

PPI#	구조	SEQ ID NO
803	TFA•N,N- 디메틸 -(Gaffvl)-NH ₂	
913	TFA•N,N- 디메틸 -(affvl)-NH ₂	
918	TFA•H-(l-[Me]v-ffa)-NH ₂	
968	TFA•N- 메틸 -(Gaffvl)-NH ₂	
969	TFA•N- 에틸 -(Gaffvl)-NH ₂	
970	TFA•N- 이소프로필 -(Gaffvl)-NH ₂	
992	TFA•H-(lvffa)- 이소프로필아미드	
993	TFA•H-(lvffa)- 디메틸아미드	
1005	TFA•N,N- 디에틸 -(Gaffvl)-NH ₂	
1006	TFA•N,N- 디에틸 -(affvl)-NH ₂	
1007	TFA•N,N- 디메틸 -(lvffl)-NH ₂	
1008	TFA•N,N- 디메틸 -(lffvl)-NH ₂	
1013	TFA•H-(Glvffl)-NH ₂	
1017	TFA•N- 에틸 -(Glvffl)-NH ₂	
1018	TFA•N- 에틸 -(Glffvl)-NH ₂	
1020	TFA•N- 메틸 -(lffvl)-NH ₂	
1022	TFA•N- 에틸 -(lvffl)-NH ₂	
1025	TFA•N- 프로필 -(lvffl)-NH ₂	
1028	TFA•N,N- 디에틸 -(Glvffl)-NH ₂	
1038	TFA•H-(ivffi)-NH ₂	
1039	TFA•H-(ivffa)-NH ₂	
1040	TFA•H-(iiffi)-NH ₂	
1041	TFA•H-(D-Nle-vffa)-NH ₂	
1042	TFA•H-(D-Nle-vff- D-Nle)-NH ₂	
1088	TFA•1- 피페리딘 -아세틸 -(lvffl)-NH ₂	
1089	TFA•1- 피페리딘 -아세틸 -(lffvl)-NH ₂	
1093	TFA•H-lvffl- 이소프로필아미드	

1094	TFA•H-lffvl-이소프로필아미드	
1179	TFA•H-(lvffl)-메틸아미드	
1180	TFA•H-(lffvl)-메틸아미드	
1261	TFA•H-(lvffl)-OH	
1019	TFA•N-메틸-(lvffl)-NH ₂	
1301	TFA•H-(lvf-D-Cha-l)-NH ₂	
1302	TFA•H-(lvf-[p-F]f-l)-NH ₂	
1303	TFA•H-(lvf-[F ₅]f-l)-NH ₂	
1306	N-메틸-(lvf-D-Cha-l)-NH ₂	
1307	N-메틸-(lvf-[p-F]f-l)-NH ₂	
1308	N-메틸-(lvf-[F ₅]f-l)-NH ₂	
1318	TFA•H-(lf-D-Cha-vl)-NH ₂	
1319	TFA•H-(lf-[p-F]f-vl)-NH ₂	
1320	TFA•H-(lf-[F ₅]f-vl)-NH ₂	
1321	2TFA•H-(lfkvl)-NH ₂	
1322	TFA•H-(l-D-Cha-fvl)-NH ₂	
1323	TFA•H-(l-[p-F]f-fvl)-NH ₂	
1324	TFA•H-(l-[F ₅]f-fvl)-NH ₂	
1325	2TFA•H-(lkfvl)-NH ₂	
1326	TFA•H-(l-D-Cha-D-Cha-vl)-NH ₂	
1327	TFA•H-(l-[p-F]f-[p-F]f-vl)-NH ₂	
1328	TFA•H-(l-[F ₅]f-[F ₅]f-vl)-NH ₂	
1329	3 TFA•H-(lkkvl)-NH ₂	
1125	2 TFA•H-lvf-NH-NH-fvl-H	
1133	TFA•H-lvf-NH-NH-Acetyl	
1155	TFA•H-lvf-NH-NH ₂	

가

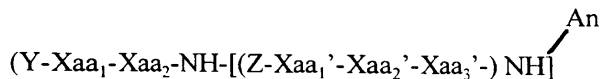
가

가

(57)

1.

:



, Xaa₁ Xaa₂ D- , Xaa₁ Xaa₂ 2 D- , D-
 , D- , D- , D- D-

;

NH - NH

;

Y a 1 15 ; (Xaa)_a , Xaa D-

Xaa₁' , Xaa₂' Xaa₃' D- L- , Xaa₁' ,
 Xaa₂' Xaa₃' 2 D- L- , D- L- , D- L- , D- L- ,
 D- L- , D- L- , D- L- , D- L- ,

;

Z b 1 15 ; (Xaa)_b , Xaa D-

A ;

n 1 15 ;

, Xaa₁, Xaa₂, Xaa₁' , Xaa₂' , Xaa₃' , Y, Z, A n - - - ,

가

2.

:

H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - (H - D - Leu - D - Val - D - Phe -)NH ; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH - COCH₃; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH₂.

3.

:

(Y-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Xaa₄-Z) ^{An}

, Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃ Xaa₄ D - , Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃ Xaa₄ 2 D -
 , D - , D - 4 - (-), D - D -
 ;
 Y a 1 15 ; (Xaa)_a , Xaa D -
 Z b 1 15 ; (Xaa)_b , Xaa D -
 A ;
 n 1 15 ;
 , Xaa₁, Xaa₂, Xaa₃, Xaa₄, Y, Z, A n - - , 가
 , - - , 가
 .
 4.
 :

N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - ; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - ; N,N - (Gly - D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Ala - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; N,N - (Gly - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Ile - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Ile - D - Ile - D - Phe - D - Phe - D - Ile) - NH₂; H - (D - Nle - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Ala) - NH₂; H - (D - Nle - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Nle) - NH₂; I - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; I - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu - ; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu - ; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - ; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - OH; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Phe - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Cha - D - Cha - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [p - F]Phe - D - [p - F]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - [F₅]Phe - D - [F₅]Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂; H - (D - Leu - D - Lys - D - Lys - D - Val - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Cha - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [p - F]Phe - D - Leu) - NH₂; N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - [F₅]Phe - D - Leu) - NH₂; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - (H - D - Leu - D - Val - D - Phe -)NH; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH - COCH₃; H - D - Leu - D - Val - D - Phe - NH - NH₂.

5.

:

H - (D - Leu - D - Phe - [p - F]D - Phe - D - Val - D - Leu) - NH₂.

6.

:

N - (D - Leu - D - Val - D - Phe - D - Phe - D - Leu) - NH₂.

7.

1, 2, 3, 4, 5 6

가

8.

1, 2, 3, 4, 5 6 - 가 -
, - .

9.

, - ;

가 1, 2, 3, 4, 5 6 ;

10.

9 , - .

11.

9 , - - .

12.

9 , .

13.

1, 2, 3, 4, 5 6 -
, - .

14.

13 , .

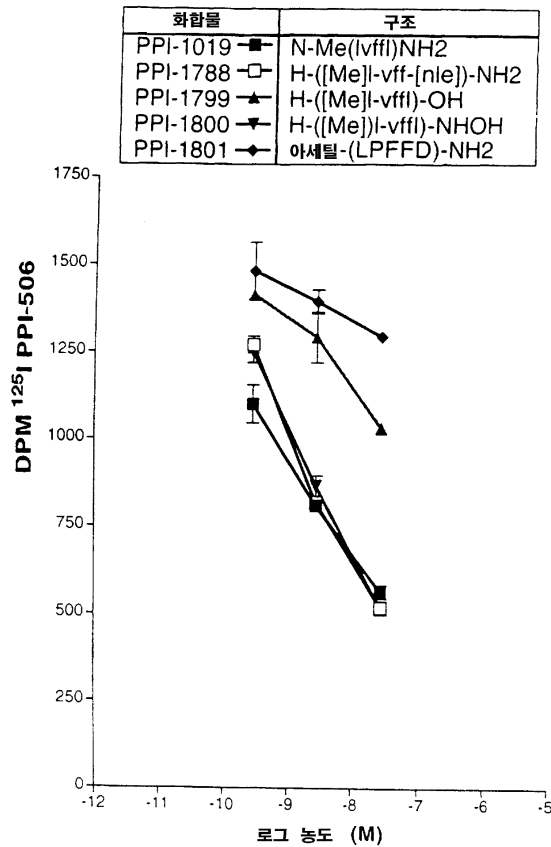
1

BRAIN-EYES 1 HOUR POST-IPV 3.5 sec. All tested at max solubility in PK standard, pH1 (except PPI-114-OMPC). Brain levels determined via LCMS/MS (0.2 mL, PPI-117-MS, except PPI-114 2 mL, 800pH).

PPI	ID	구조	mwt	Conc (mg/mL)	투여량 (mg/kg IV)	최대 용해도		단위 투여량 (2mg/kg IV)				
						대뇌 수치 (nM)	대뇌 수치 (nM) * CA	단독 (nM)	(+) CA (nM)	Fold incr (+) CA	PPI	
666	67	lvffl-ol N-Me-[(lvffl)-NH ₂]	74	0.8	3.3	3.3	24	2	14	7	158	
666	76	TFA, lvffl-ol TFA, N-Me-[(lvffl)-NH ₂]	76	1.0	4.6	3.8, 2.8, 17.3	7.9	3	3	22	6	151
1019	76	TFA, N-Me-[(lvffl)-NH ₂]	76	0.8	3.4	6.6, 7.1, 8.0	7.2	2	4	17	4	1616
676	76	TFA, lvffl-ol TFA, N-Me-[(lvffl)-NH ₂]	76	1.6	7.0	11.6, 8.7, 8.4	7.6	4	2	16	8	676
1230	77	TFA, H-[(F) ₂ (K)-NH ₂]	641	0.7	3.0	4.0, 3.7, 6.3	5.3	2	4	10	3	1230
1234	77	TFA, H-[(F) ₂ (K)-NH ₂]	641	1.2	4.9	1.8, 2.3, 8.2	4.1	2	2	9	6	1234
1310	77	TFA, H-[(cha) ₂ (K)-NH ₂]	767	0.3	1.0	3.1, 2.8, 1.8	2.5	2	5	5	1	1310
1319	77	TFA, H-[(p-F) ₂ (K)-NH ₂]	768	1.7	6.6	36.4, 67.2, 11.2	34.9	2	11	10	1	1319
1327	77	TFA, H-[(p-F) ₂ (K)-NH ₂]	767	1.0	4.0	4.8, 5.8, 8.4	5.3	2	3	10	4	1327
1361	77	TFA, H-[(vffl)(cha) ₂ (K)-NH ₂]	767	0.7	2.9	3.5, 3.7, 2.8	3.3	2	2	8	3	1361
1362	77	TFA, H-[(vffl)(p-F)(K)-NH ₂]	768	0.2	0.7	2.8, 0.3, 1.2	1.3	2	4	12	3	1362
1328	77	TFA, H-[(F) ₂ (F)(K)-NH ₂]	641	0.3	1.2	1.1, 0.7, 1.4	1.0	2	2	11	6	1328
1322	77	TFA, H-[(cha) ₂ (K)-NH ₂]	767	0.03	0.1	0.2, 0.1, 0.3	0.2	2	3	16	5	1322
1363	77	TFA, H-[(vffl)(F)(K)-NH ₂]	641	0.3	1.0	0.8, 0.8, 1.3	0.8	2	2	7	5	1363
1326	77	TFA, H-[(cha) ₂ (cha) ₂ (K)-NH ₂]	763	0.05	0.2	0.8, 1.0, 1.0	0.9	2	8	15	2	1326

* 100 > 도 영역으로부터 계산된 수치

2



<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: amyloid
deposit inhibitor peptide
<400> 4
Leu Val Phe Phe Ala
1 5