

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0051332

(43) 공개일자 2022년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/64 (2017.01) *A61K 31/537* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 498/18* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)*A61K 31/537* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7004520

(22) 출원일자(국제) 2020년07월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년02월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/041348

(87) 국제공개번호 WO 2021/007402

국제공개일자 2021년01월14일

(30) 우선권주장

62/872,638 2019년07월10일 미국(US)

63/041,324 2020년06월19일 미국(US)

(71) 출원인

싸이브렉사 3, 인크.

미국 06511 코네티컷주 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5

(72) 발명자

마샬, 다니엘 리차드

미국 06511 코네티컷주 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5

첸저리, 조한나 마리에

미국 06511 코네티컷주 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 치료제로서의 미세소관 표적화제의 펩티드 접합체

(57) 요약

본 발명은 암과 같은 질환의 치료에 유용한 메이탄시노이드 유도체와 같은 미세소관 표적화제의 펩티드 접합체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 498/18 (2013.01)

(72) 발명자

매과이어, 로버트 존

미국 06511 코네티컷주 뉴 하벤 윈체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5

볼크만, 로버트 에이.

미국 06355 코네티컷주 미스틱 도그우드 라인 135

명세서

청구범위

청구항 1

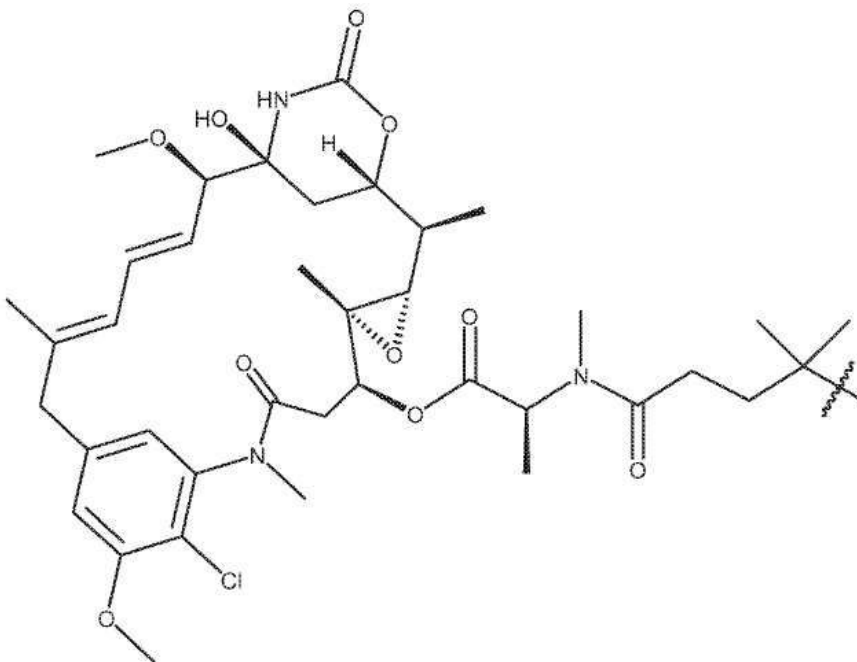
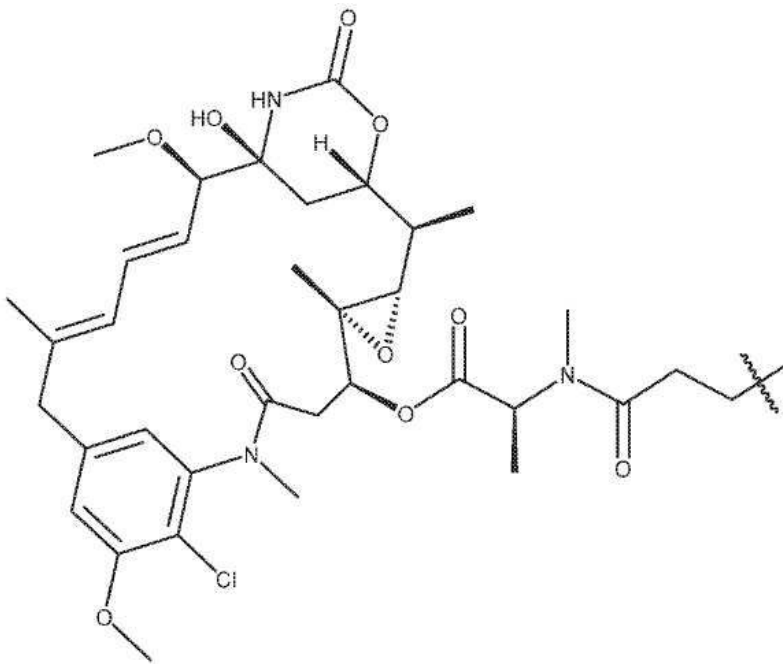
화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

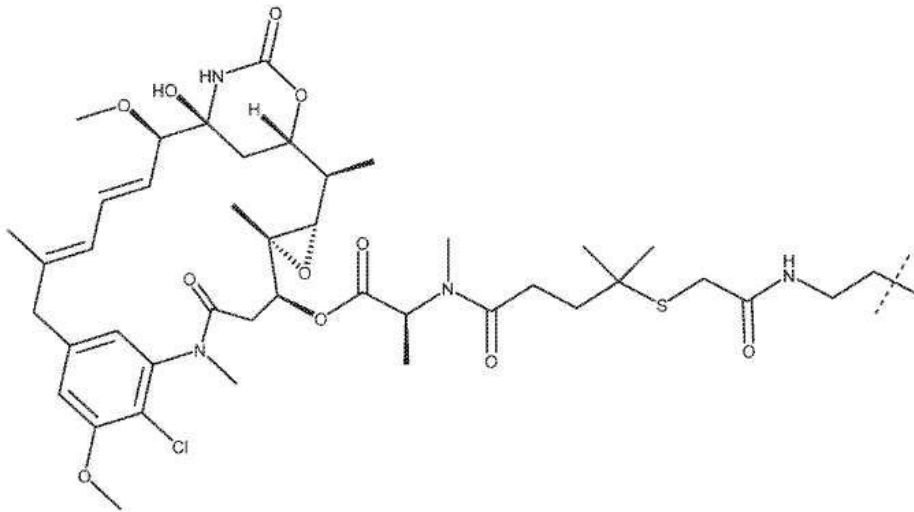
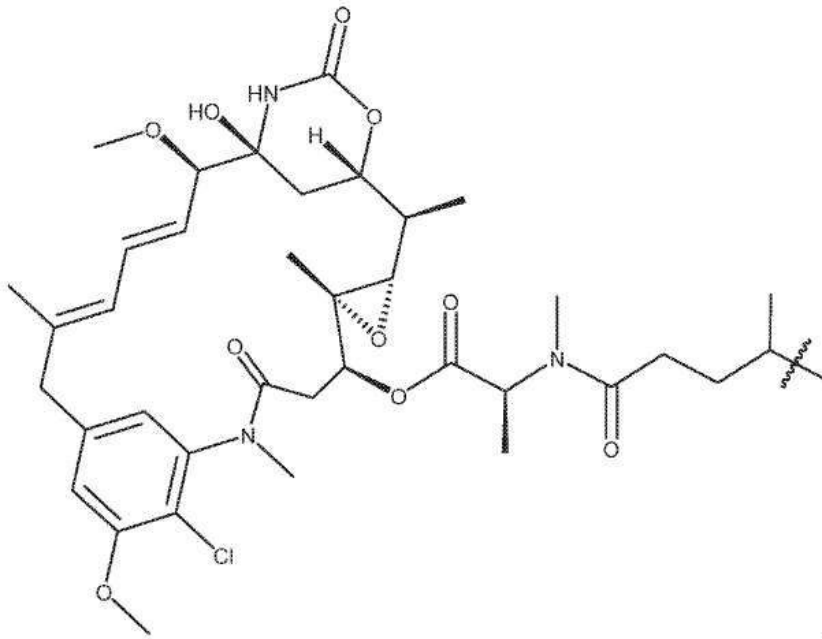


상기 식에서:

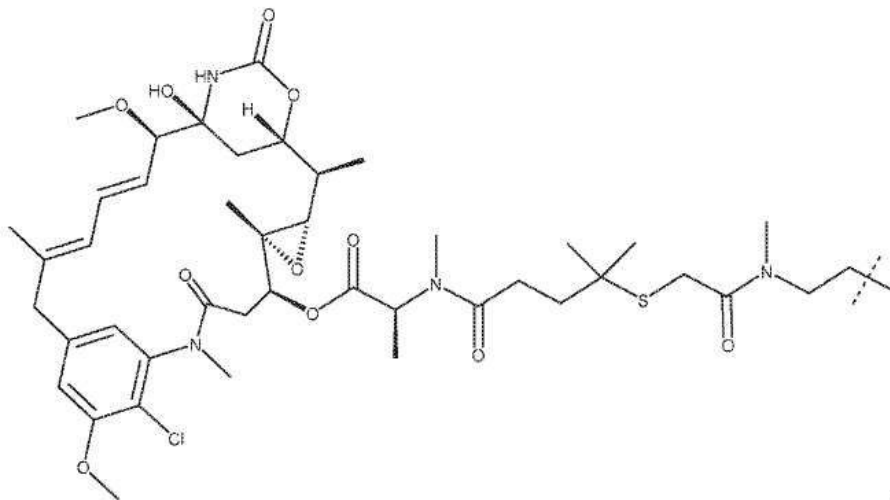
R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2L -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

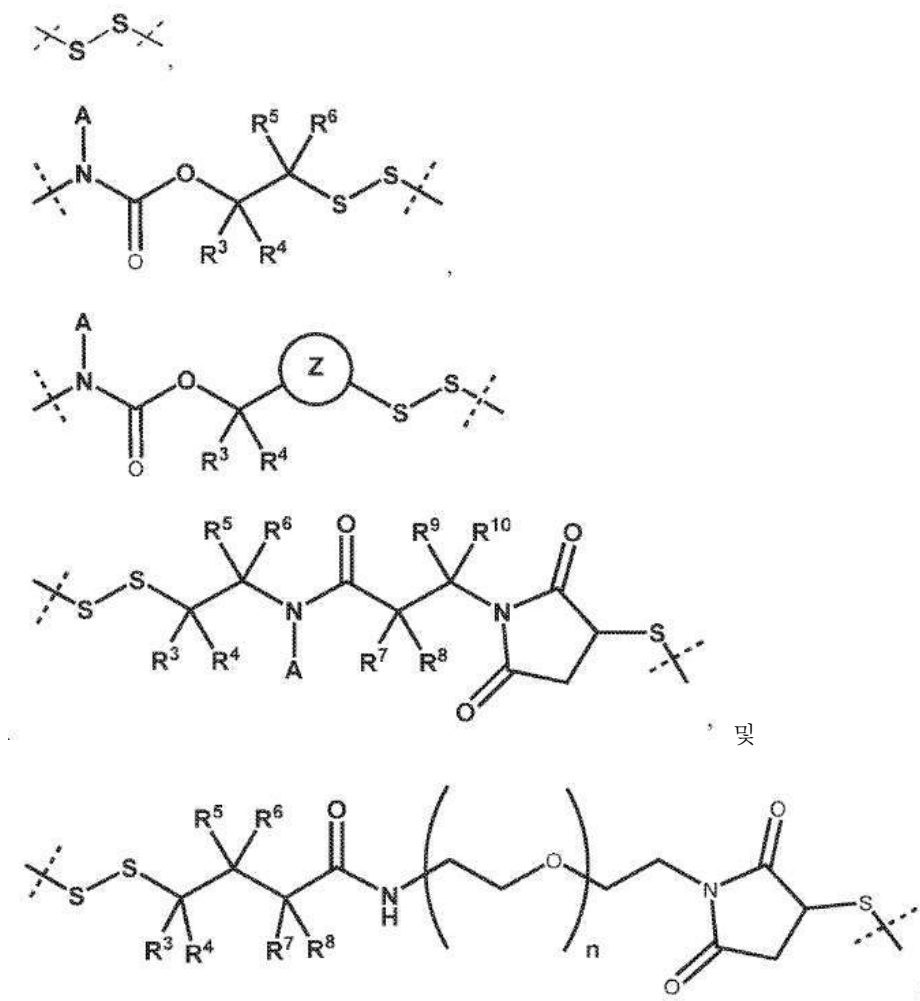




및



L은 다음으로부터 선택된 기이고:



상기 식에서,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^3 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^4 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^7 및 R^9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^8 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

Z는 C_{6-10} 아릴 또는 5-10 원 헤테로아릴이고; 상기 5-10 원 헤테로아릴은 적어도 하나의 고리 형성 탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 고리 형성 헤테로원자를 가지며, 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

A는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, NO_2 , 및 CO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{2-6} 알케닐 각각은 OH, CN, NO_2 , 또는 CO_2CH_3 로 선택적으로 치환되고; 그리고

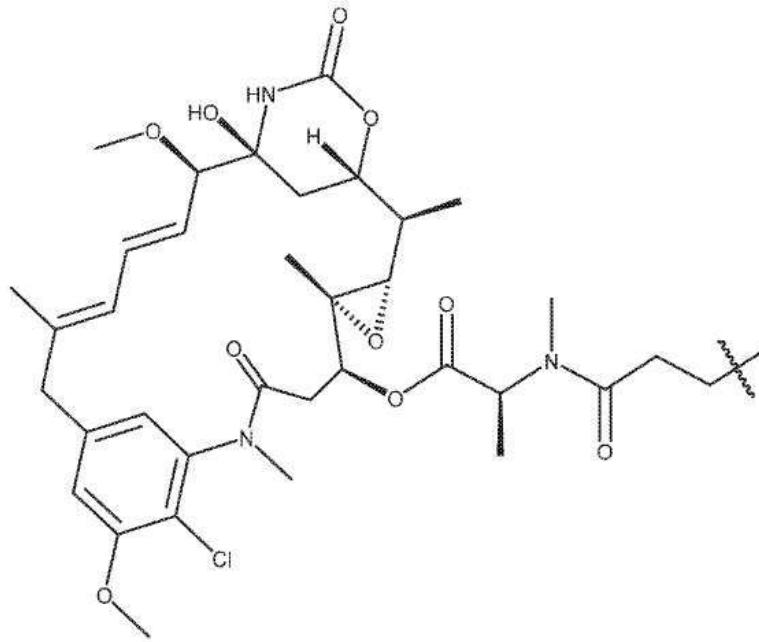
n은 0, 1, 또는 2이다.

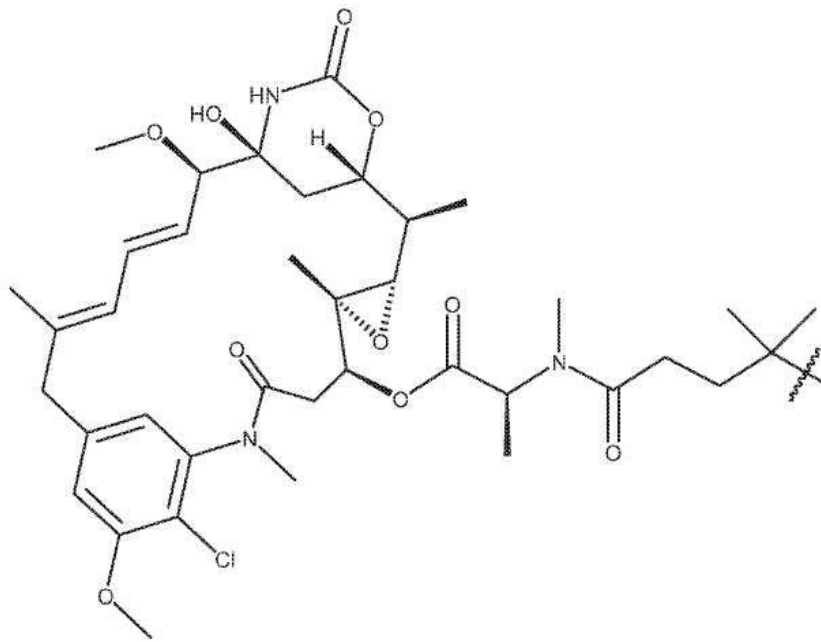
청구항 2

청구항 1에 있어서,

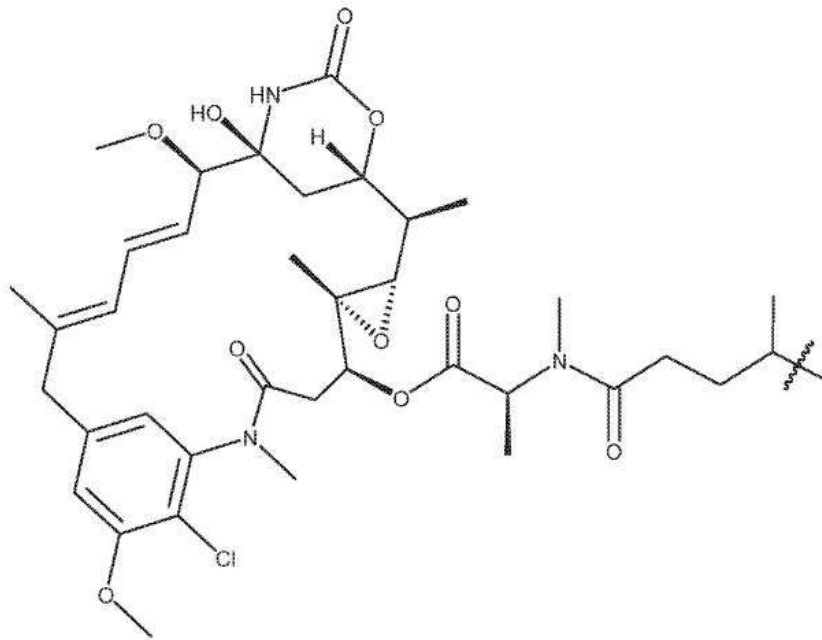
R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2 -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

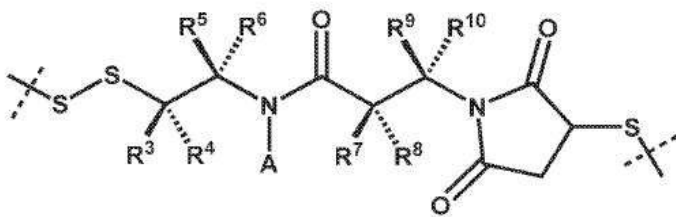
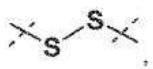




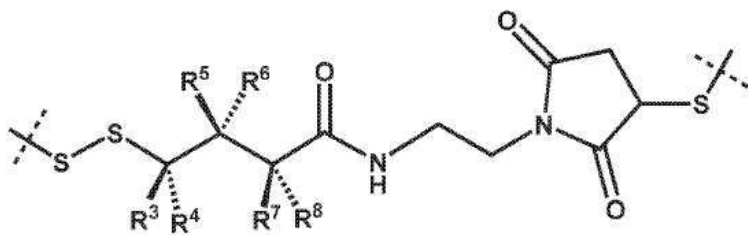
’ 및



L은 다음으로부터 선택된 기이고:



’ 및



상기 식에서,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^3 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^4 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^7 및 R^8 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^7 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^8 및 R^{10} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1,d1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1,d1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

또는 R^9 및 R^{10} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$,

$OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

A는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, NO_2 , 및 CO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{2-6} 알케닐 각각은 OH, CN, NO_2 , 또는 CO_2CH 로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 약 6.0 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2 -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 다음의 서열:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (서열번호: 2; Pv2), 및

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3); 및

AAEQNPPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGCG (서열번호: 6; Pv6) 중 적어도 하나를 포함하는 펩티드이고;

R^1 은 R^1 의 시스테인 잔기를 통해 L에 부착되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 적어도 다음의 서열을 포함하는 펩티드인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1).

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 적어도 다음의 서열을 포함하는 펩티드인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (서열번호: 2; Pv2).

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 적어도 다음의 서열을 포함하는 펩티드인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3).

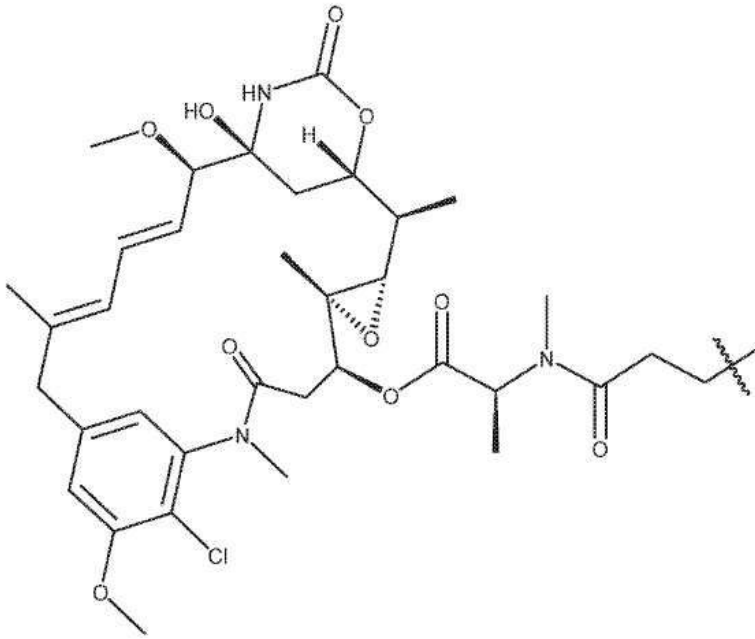
청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서, R^1 은 적어도 다음의 서열을 포함하는 펩티드인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

AAEQNPPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGCG (서열번호: 6; Pv6).

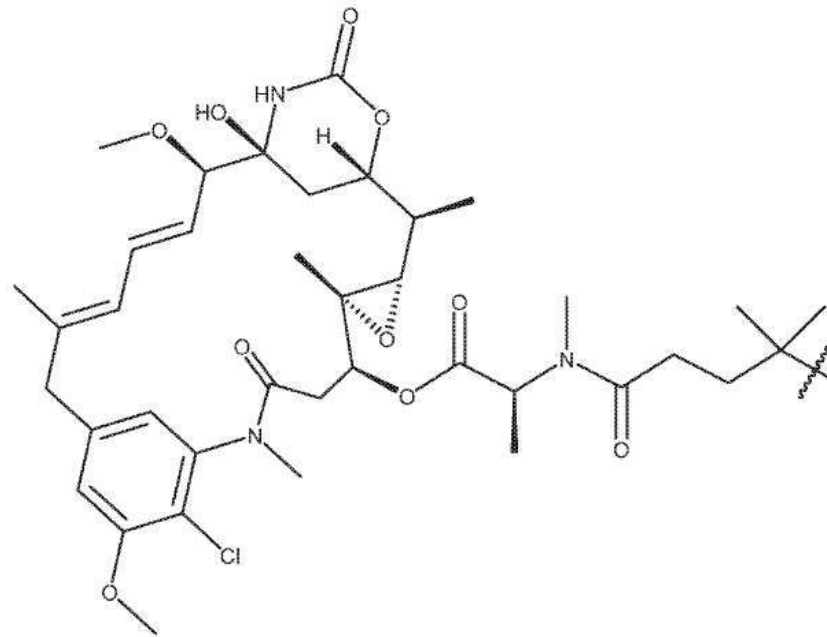
청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



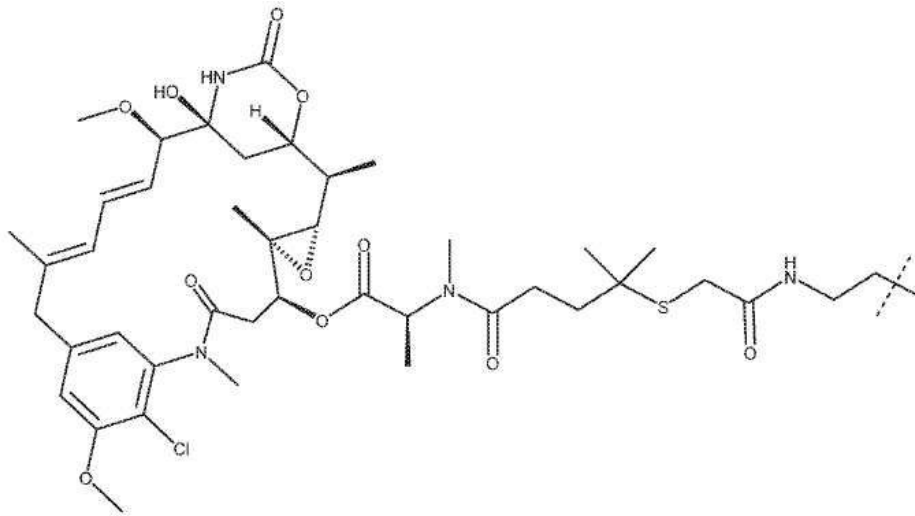
청구항 10

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



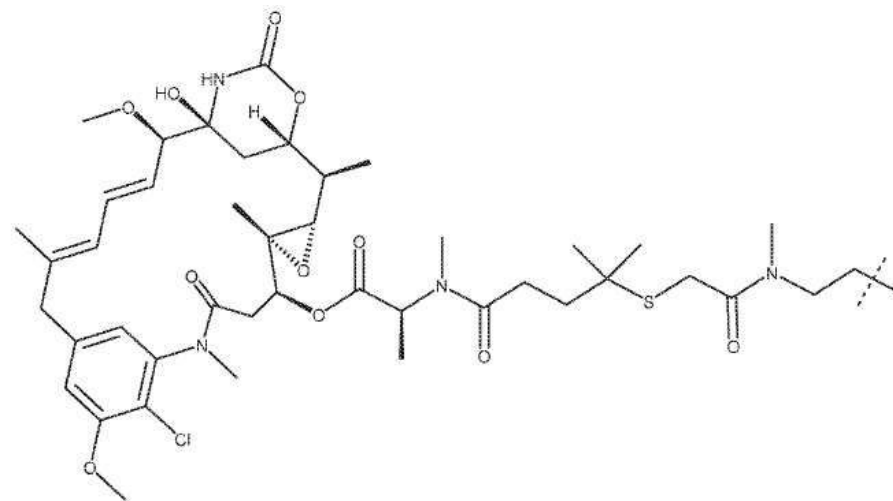
청구항 11

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



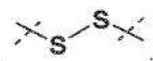
청구항 12

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



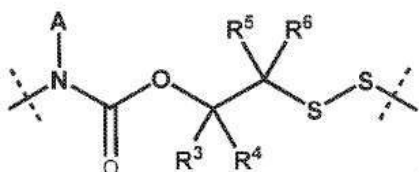
청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



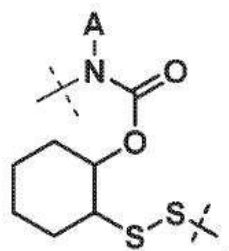
청구항 14

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



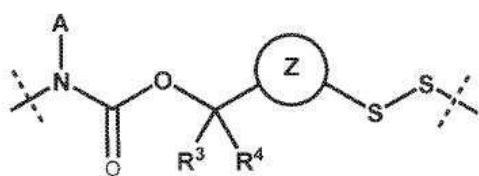
청구항 15

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



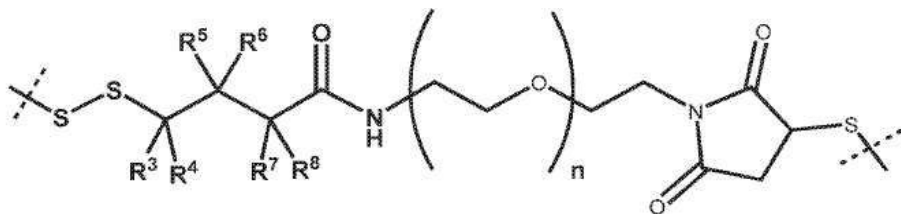
청구항 16

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



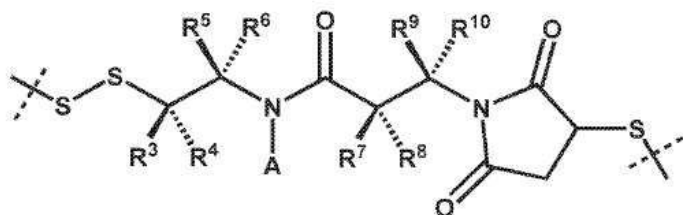
청구항 17

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 18

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, L은 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰ 각각은 H 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰ 각각은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, A는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, A는 CH_3 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, Z는 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

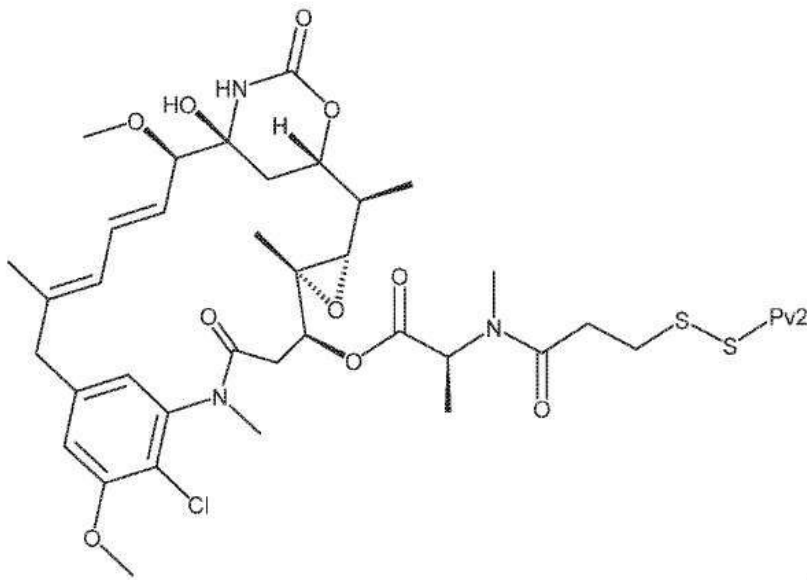
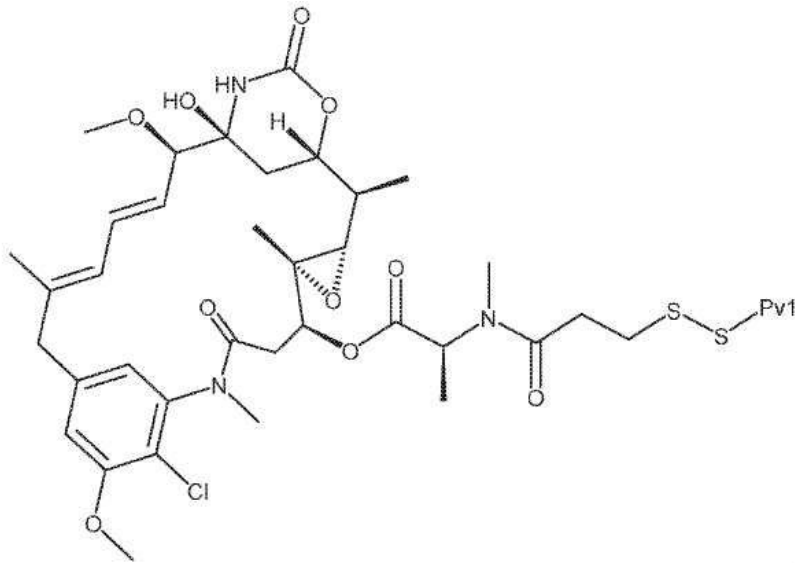
청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

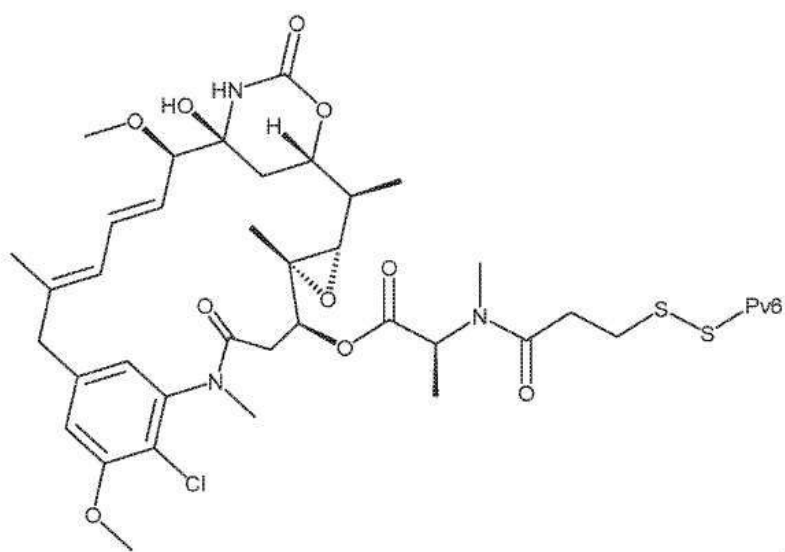
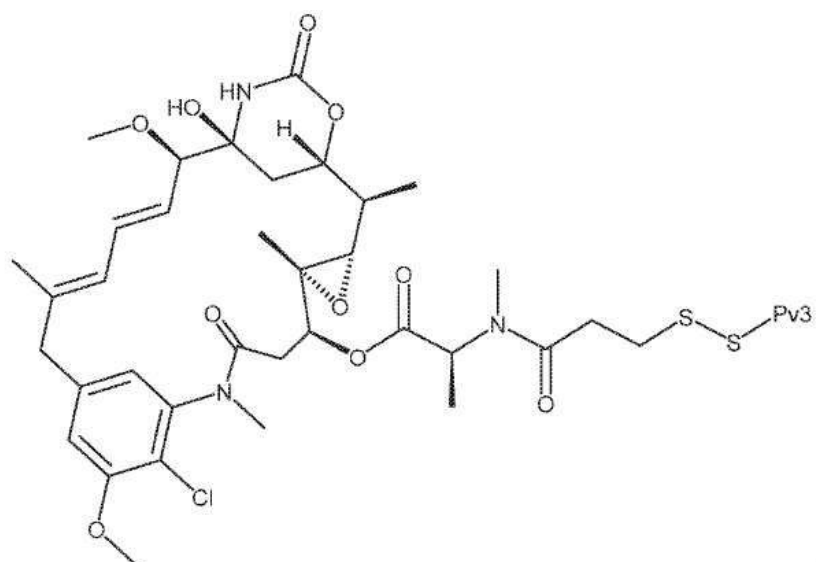
청구항 26

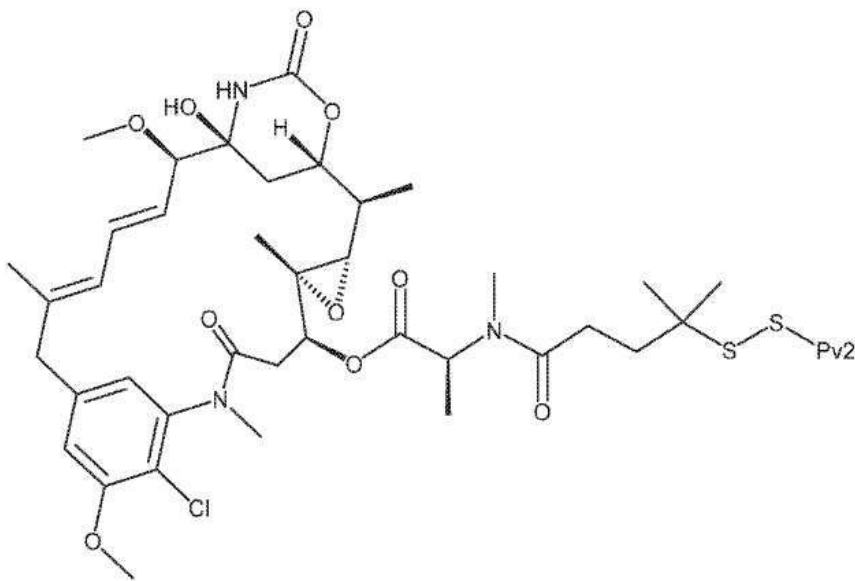
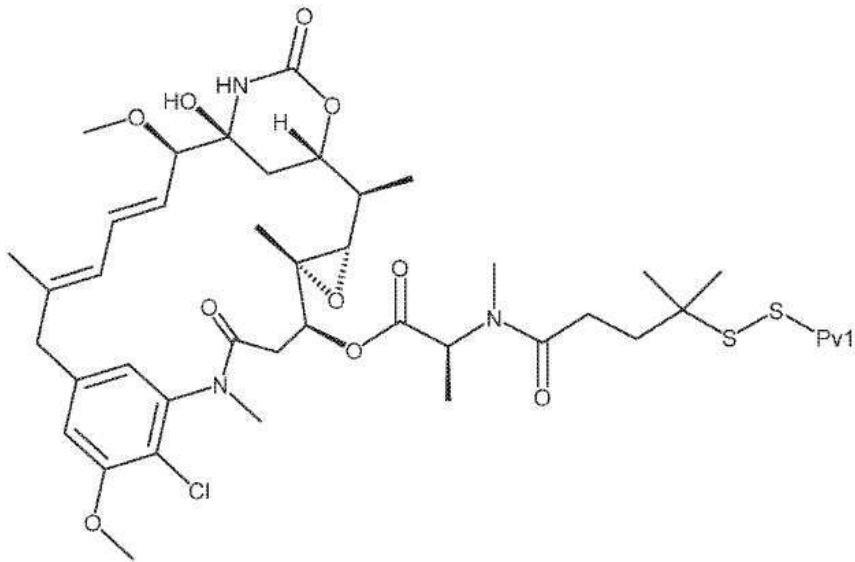
청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, n은 2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

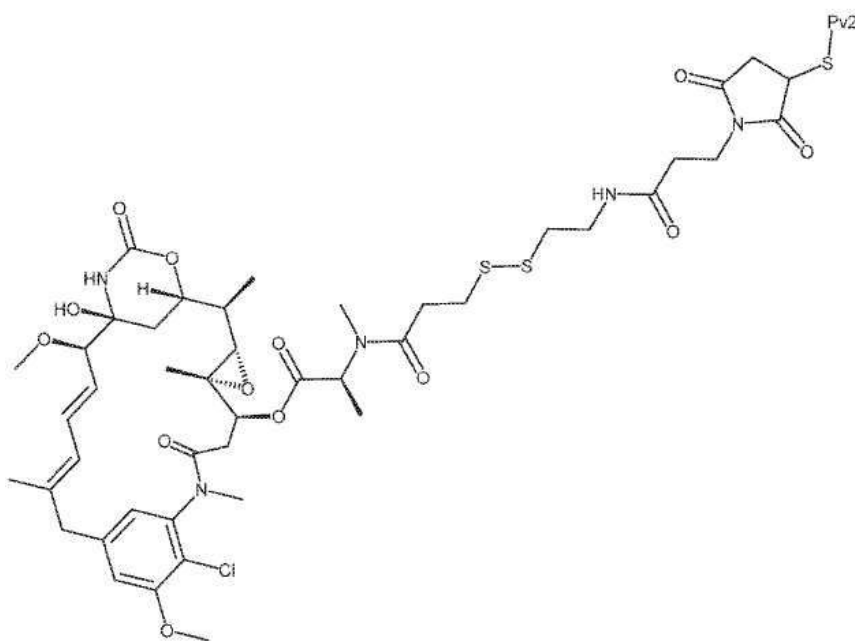
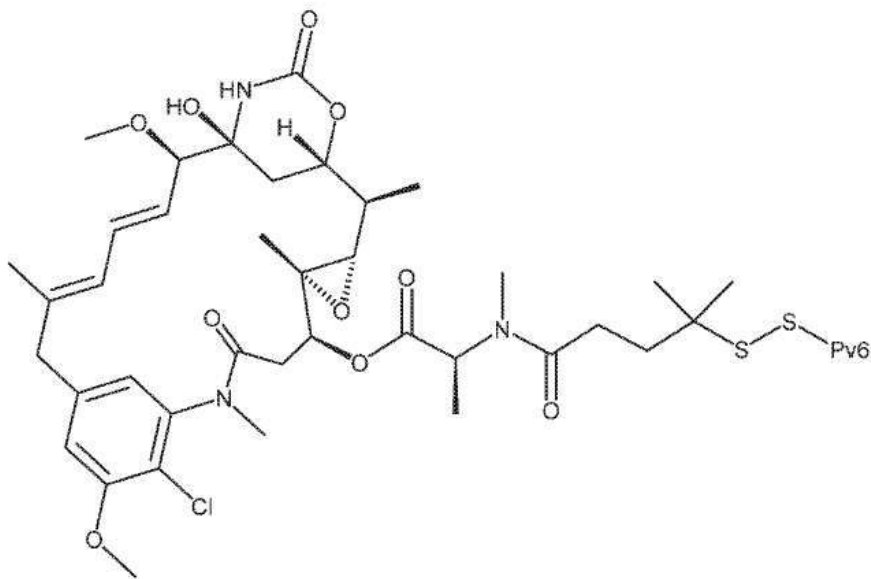
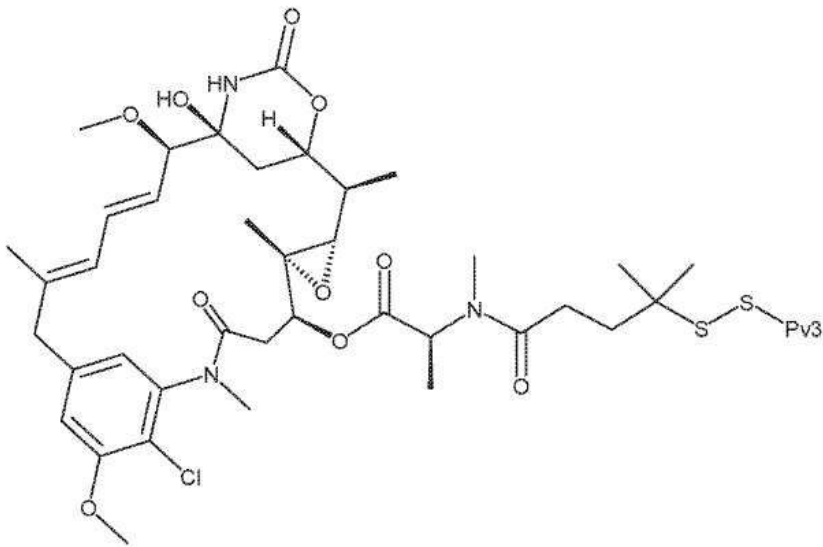
청구항 27

청구항 1에 있어서, 다음으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:





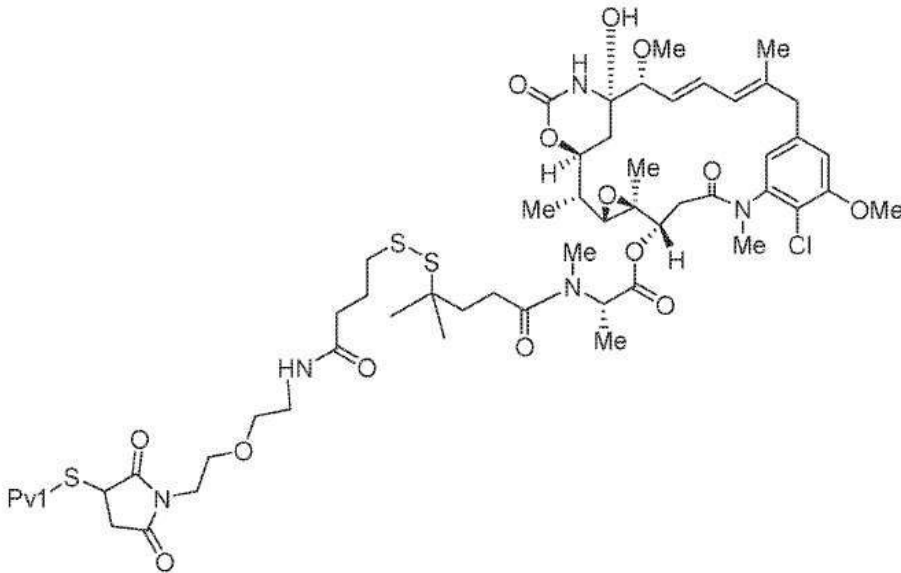
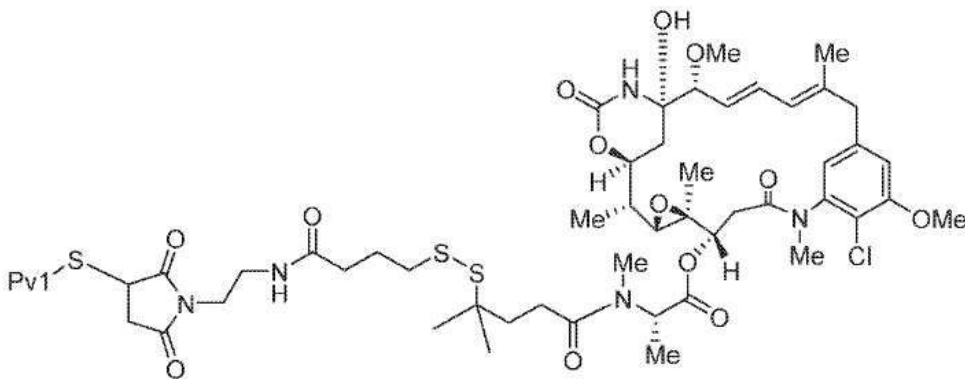
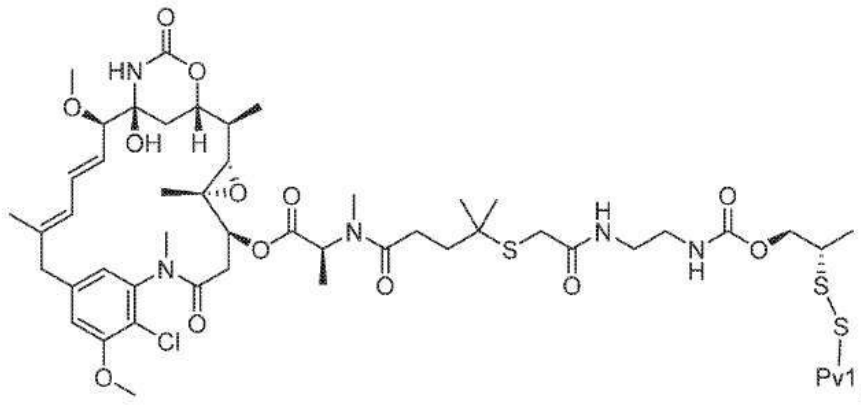


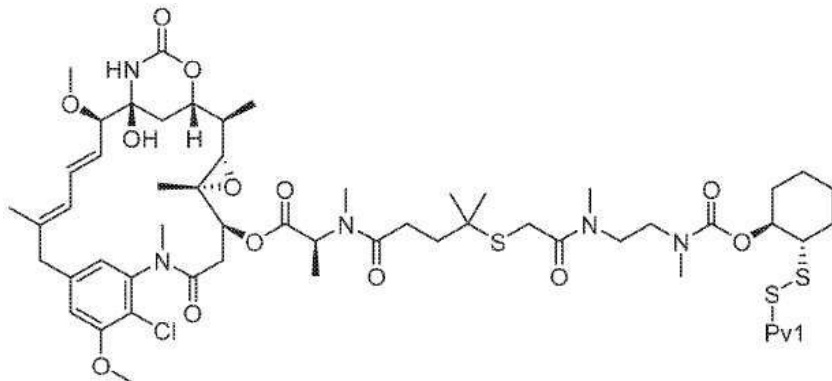
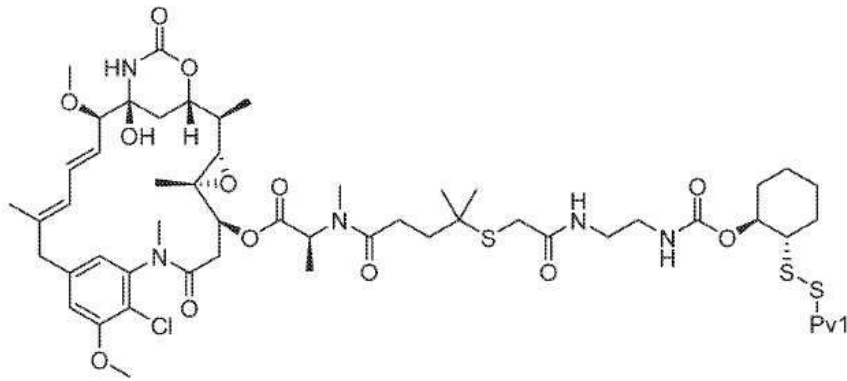
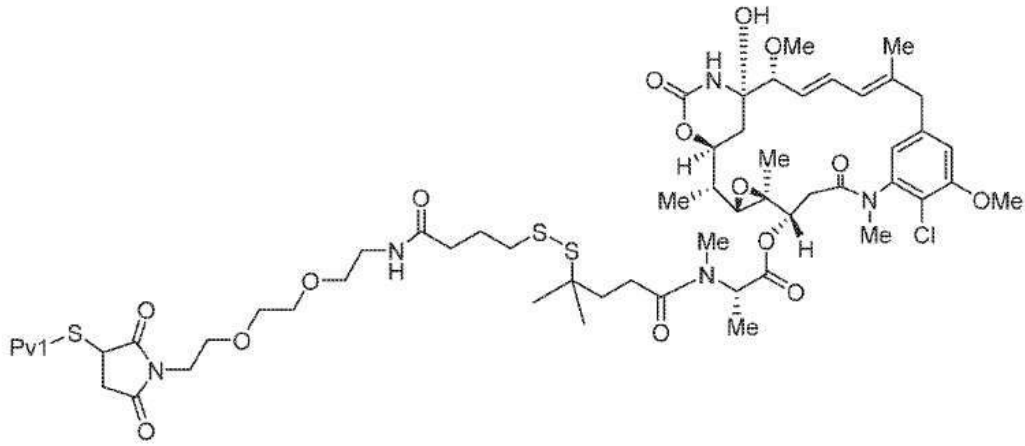


또는 임의의 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염.

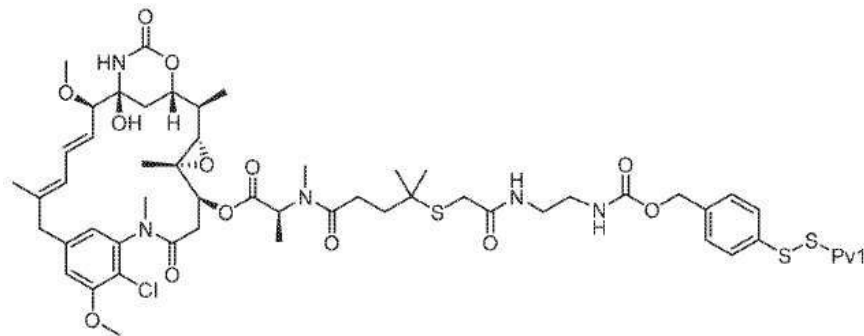
청구항 28

청구항 1에 있어서, 다음으로부터 선택되는, 화합물:





및



또는 임의의 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성

물.

청구항 30

치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 암은 방광암, 골암, 신경교종, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 상피암, 식도암, 유인 욕종, 췌장암, 담낭암, 위암, 위장 종양, 두경부암, 장암, 카포시 욕종, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 직장암, 신장 투명 세포 암종, 피부암, 위장암, 고환암, 갑상선암, 및 자궁암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 32

청구항 30에 있어서, 상기 암은 폐암, 결장직장암, 및 위암으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암과 같은 질환의 치료에 유용한 메이탄시노이드 유도체와 같은 미세소관 표적화제의 펩티드 접합체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 세포 성장의 비정상적인 조절을 특징으로 하는 질환의 그룹이다. 암의 연간 발병률은 미국에서만 160만 명이 넘는 것으로 추정된다. 수술, 방사선, 화학 요법 및 호르몬이 암을 치료하는 데 사용되지만 미국에서는 여전히 두 번째 주요 사망 원인이다. 매년 약 600,000명의 미국인이 암으로 사망할 것으로 추정된다.

[0003] 약제의 전신 투여에 의한 인간의 암 치료는 종종 암 세포의 특징인 제어되지 않는 복제를 늦추거나 종료함으로써 기능한다. 그러한 제제의 한 부류는 미세소관 표적화제이다. 세포 분열은 무작위 길이 변화를 겪는 미세소관으로 구성된 온전한 유사분열 스피들(spindle) 장치의 형성을 필요로 한다. 미세소관의 무작위 길이 변화를 동적 불안정성이라고 한다. 미세소관의 동적 불안정성의 붕괴는 추가 세포 분열의 억제로 이어질 수 있다. 동적 불안정성을 억제하기 위해 미세소관을 표적으로 하는 약물은 현재 다양한 암에 대한 효과적인 항암제로 임상에서 사용된다. 문헌[Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113-118] 참조.

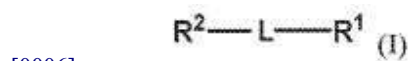
[0004] 메이탄시노이드(예를 들어, 메르탄신, DM1 또는 DM4)는 잠재적인 임상 화학요법으로 부각된 미세소관 표적화제의 부류이다. [Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113-118; 및 Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49:4392-4408] 참조. DM1이 림프종 및 유방암을 비롯한 여러 유형의 암 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌지만, 말초 신경병증과 같은 독성 부작용은 메이탄시노이드와 같은 튜불린 표적 제제의 임상 개발을 방해하였다. DM1과 같은 메이탄시노이드 화합물을 병든 조직에 우선적으로 전달하면 이러한 심각한 부작용을 피할 수 있다. 따라서, 병든 조직에 대한 메이탄시노이드 화합물의 보다 선택적인 전달이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0005] 본 개시내용은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0007] 여기서 구성성분 변수는 본 명세서에 정의된다.

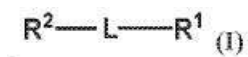
- [0008] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.
- [0009] 본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물을 치료를 필요로 하는 인간 또는 다른 포유동물에게 투여함으로써 질환 또는 병태 (예를 들어, 암)를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 산성 또는 저산소성 질환 조직을 특징으로 한다.
- [0010] 본 개시내용은 또한 요법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 화합물의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 요법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물을 제공한다.
- [0011] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 화합물 및 이들 방법에 유용한 중간체의 합성 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 도 1은 다양한 농도에서 시험관내 β -튜불린 중합(상대 형광 단위의 관점에서)에 대한 유리 DM4 및 화합물 5의 효과의 플롯을 보여준다.
- 도 2는 Biacore 표면 플라즈몬 공명에 의한 측정 시, 시험관내 β -튜불린에 대한 화합물 5 결합의 동역학 분석을 보여준다.
- 도 3a는 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 오키토 종양을 보유하는 누드 마우스에서 평균 종양 부피의 플롯을 보여준다.
- 도 3b는 0일차에 비해 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 오키토 종양을 보유하는 누드 마우스의 체중 변화 퍼센트를 보여준다.
- 도 4는 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 오키토 종양을 보유하는 누드 마우스의 카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 플롯을 보여준다.
- 도 5a는 꼬리 정맥 주사를 통해 4T1-RFP 형광 세포로 접종되고 접종 11일 후 및 비히클 또는 화합물 6의 3회 용량 후 이미지화된 누드 마우스의 복부도 및 추출된 폐를 보여준다.
- 도 5b는 비히클 또는 화합물 6의 3회 용량 후 4T1-RFP 접종된 마우스의 추출된 폐로부터의 형광 신호의 그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



[0014]

상기 식에서:

[0015]

R^1 은 펩티드이고;

[0016]

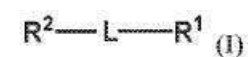
R^2 는 소분자 미세소관 표적화 모이어티이고; 그리고

[0017]

L은 모이어티 R^1 및 R^2 에 공유결합되는 링커이다.

[0018]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



[0020]

상기 식에서:

[0021]

R^1 은 5 내지 50개의 아미노산을 갖는 펩티드이고;

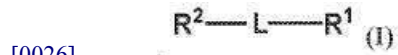
[0022]

R^2 는 소분자 미세소관 표적화 모이어티이고; 그리고

[0023]

[0024] L은 모이어티 R^1 및 R^2 에 공유결합되는 링커이다.

[0025] 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



[0027] 상기 식에서:

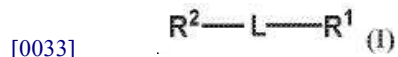
[0028] R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2L -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

[0029] R^2 는 소분자 미세소관 표적화 모이어티이고; 그리고

[0030] L은 모이어티 R^1 및 R^2 에 공유결합되는 링커이다.

[0031] 일부 구현예에서, R^2 는 메이탄신 유래 미세소관 표적화 모이어티이다.

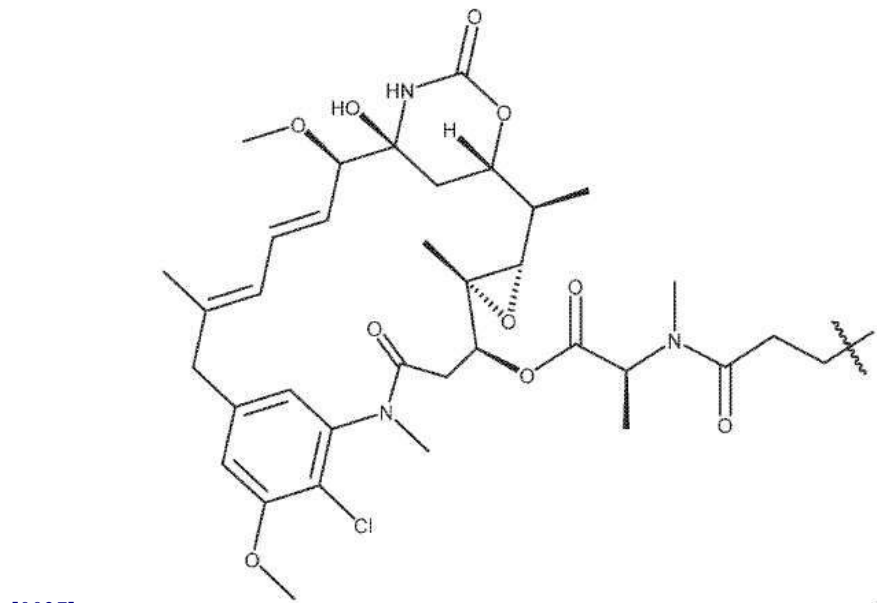
[0032] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:

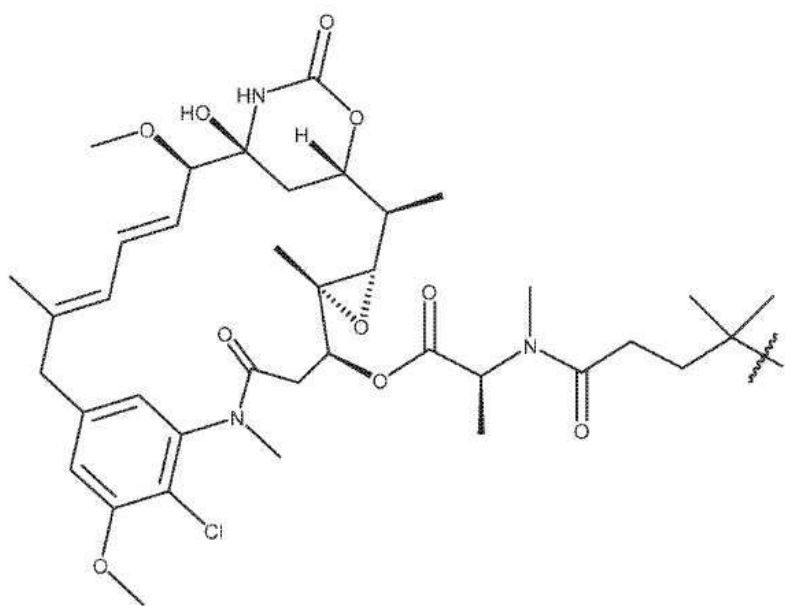


[0034] 상기 식에서:

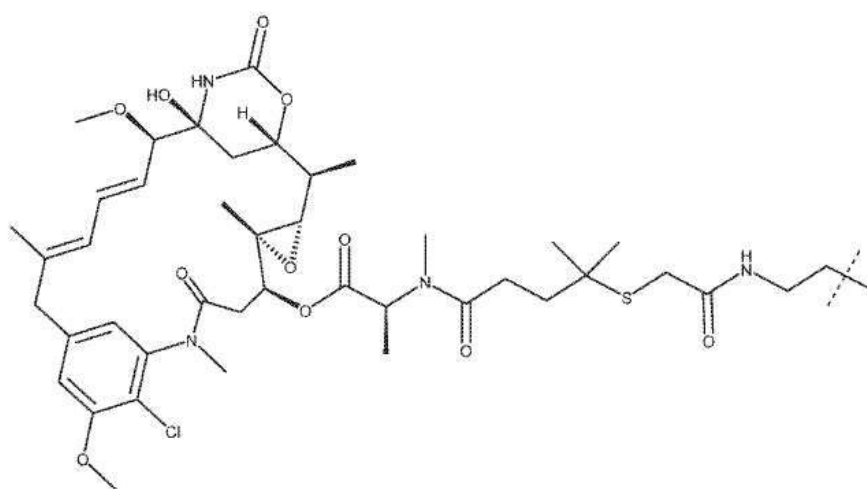
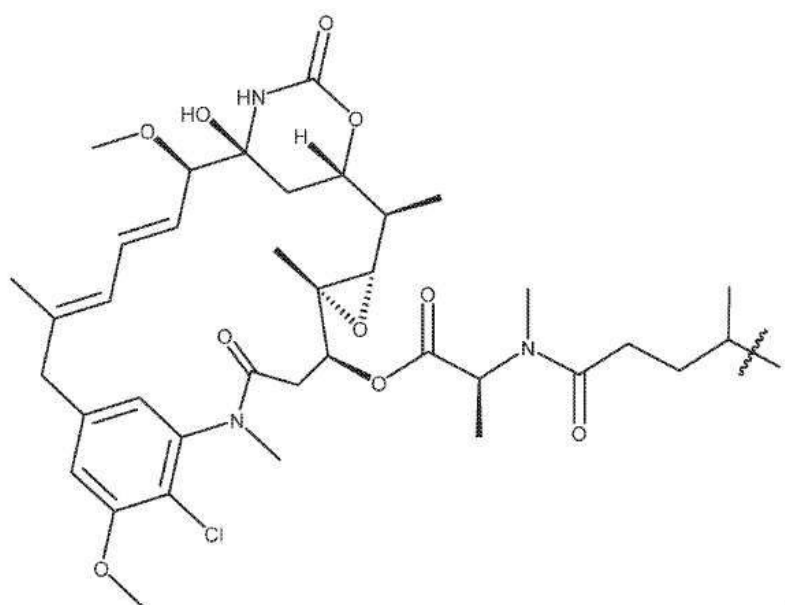
[0035] R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2L -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

[0036] R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



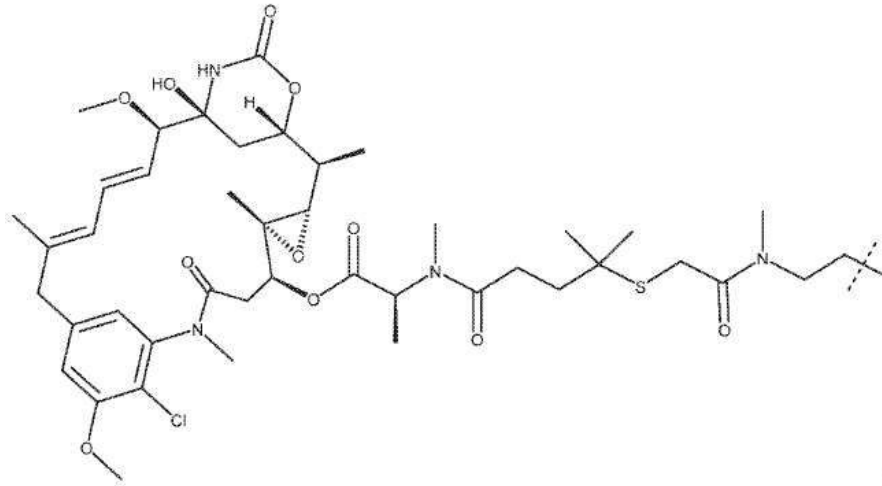


[0038]



[0039]

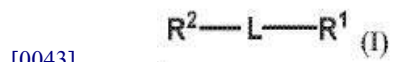
및



[0040] 및

[0041] L은 모이어티 R^1 및 R^2 에 공유결합되는 링커이다.

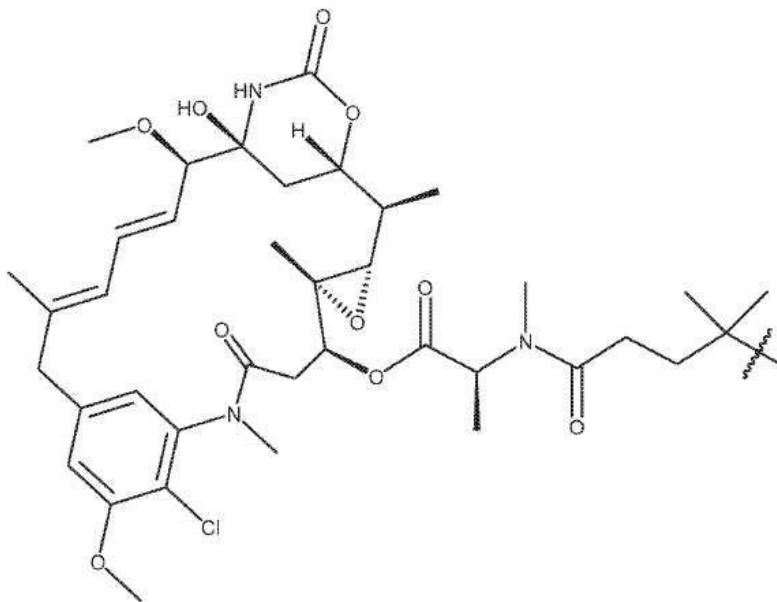
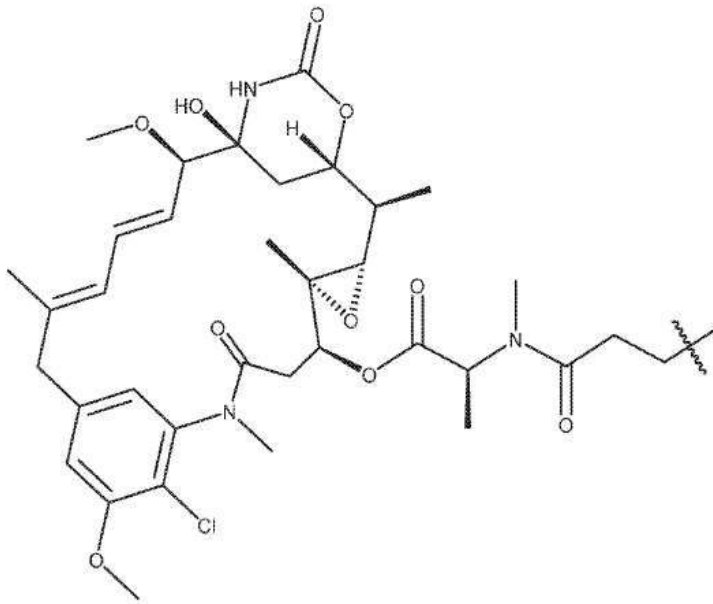
[0042] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



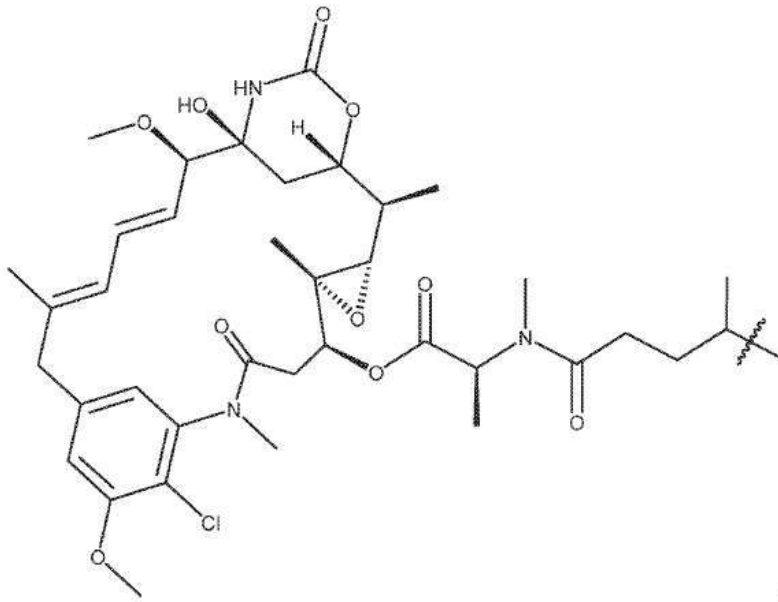
[0044] 상기 식에서:

[0045] R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2L -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

[0046] R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



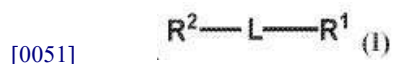
[0047] 및



[0048] ; 및

[0049] L은 모이어티 R^1 및 R^2 에 공유결합되는 링커이다.

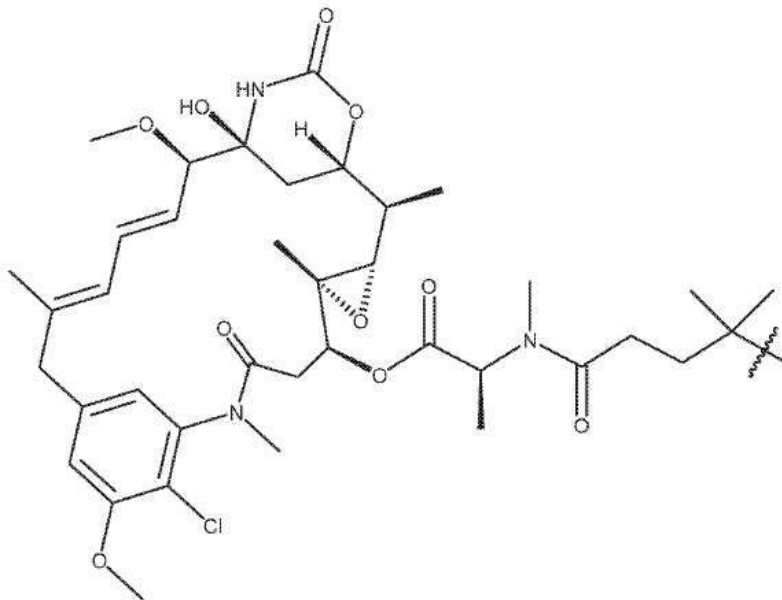
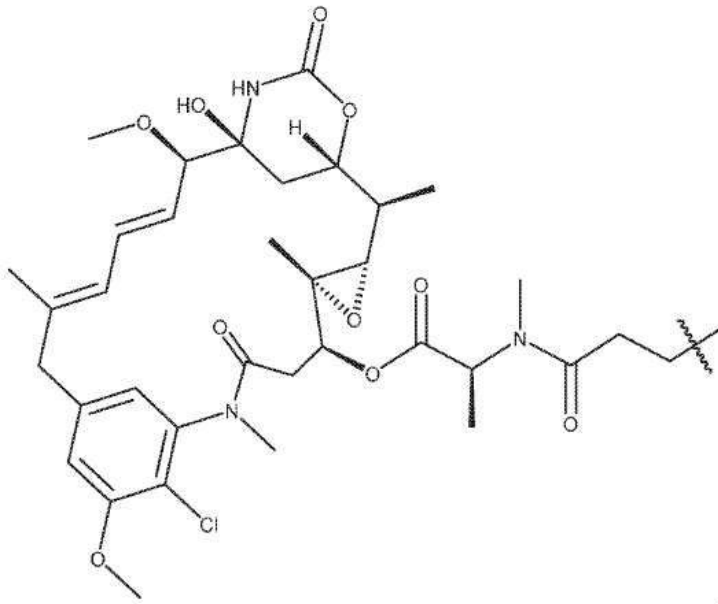
[0050] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



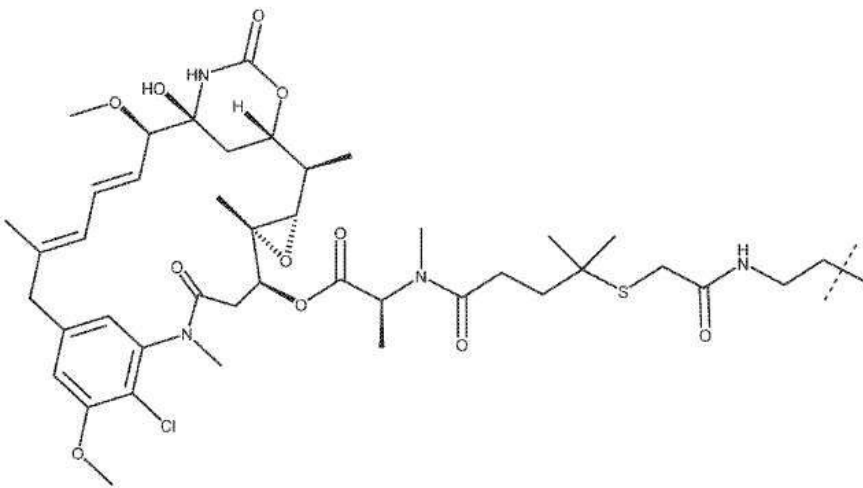
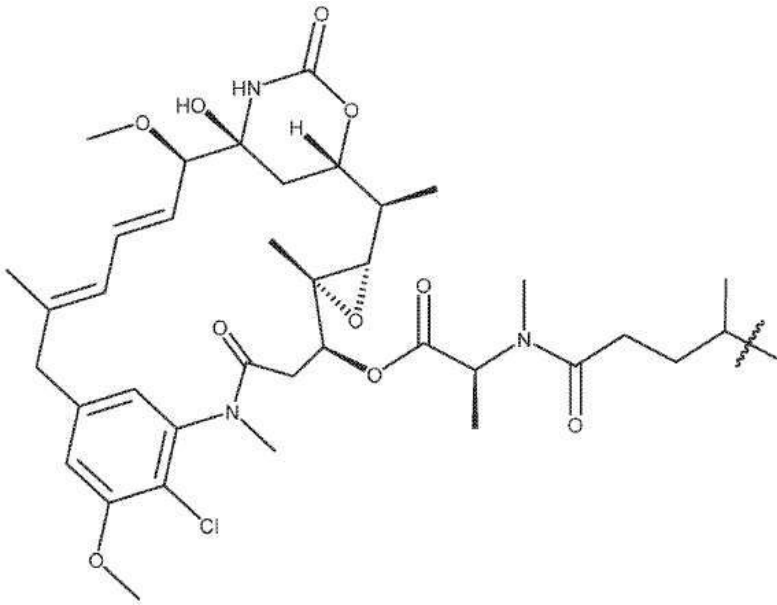
[0052] 상기 식에서:

[0053] R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2 L-을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

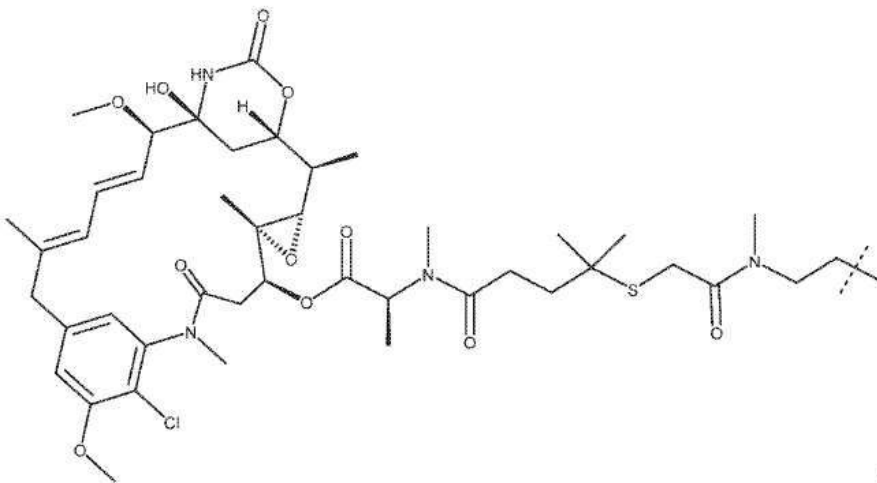
[0054] R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0055]

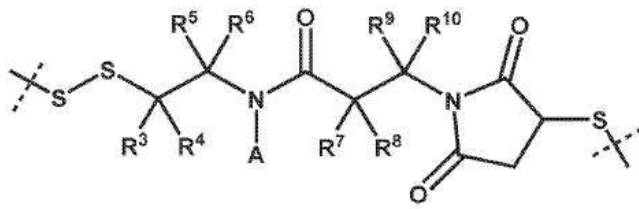
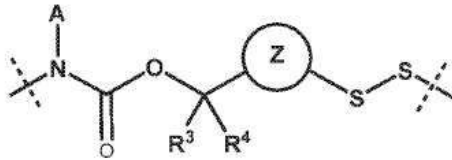
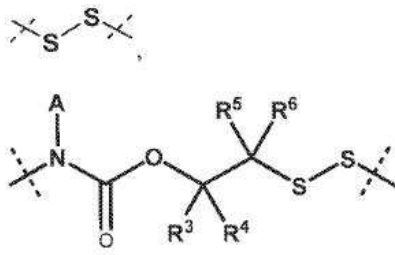


[0056] 및

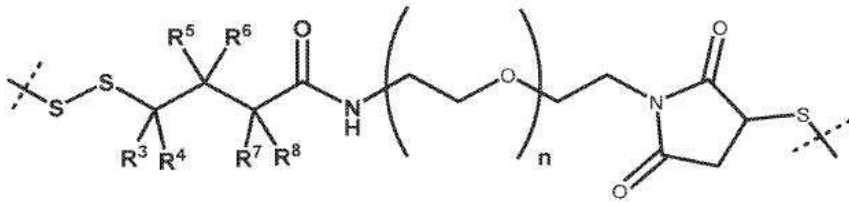


[0057]

[0058] L은 다음으로부터 선택된 기이고:



[0059] 및



[0060]

[0061] 상기 식에서,

[0062] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0063] 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0064] 또는 R^3 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0065] 또는 R^4 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를

형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0066] 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0067] 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0068] 또는 R^7 및 R^9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0069] 또는 R^8 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0070] 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-14} 사이클로알킬 기 또는 4-14 원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

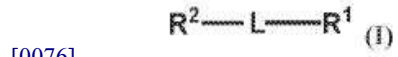
[0071] Z는 C_{6-10} 아릴 또는 5-10 원 헤테로아릴이고; 상기 5-10 원 헤테로아릴은 적어도 하나의 고리 형성 탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 고리 형성 헤테로원자를 가지며, 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0072] A는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0073] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, NO_2 , 및 CO_2CH_3 로부터 독립적으로 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{2-6} 알케닐 각각은 OH, CN, NO_2 , 또는 CO_2CH_3 로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0074] n은 0, 1, 또는 2이다.

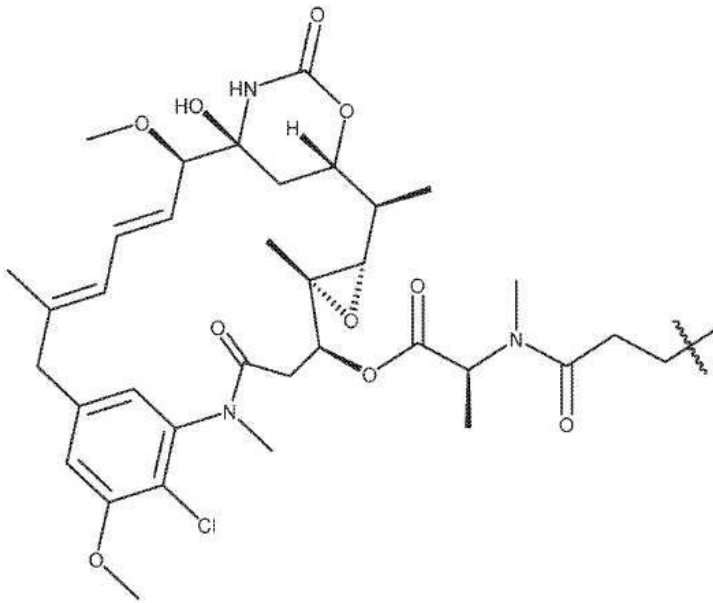
[0075] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



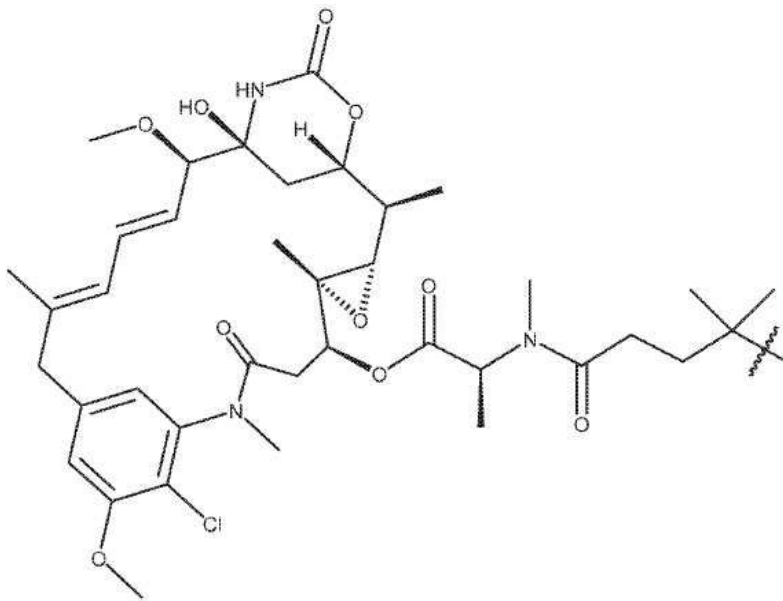
[0077] 상기 식에서:

[0078] R^1 은 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 R^2L -을 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이고;

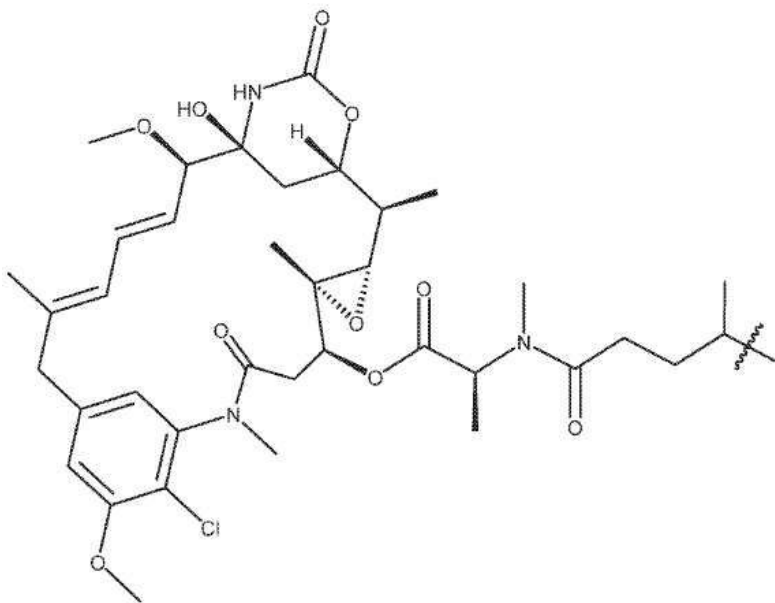
[0079] R^2 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0080]

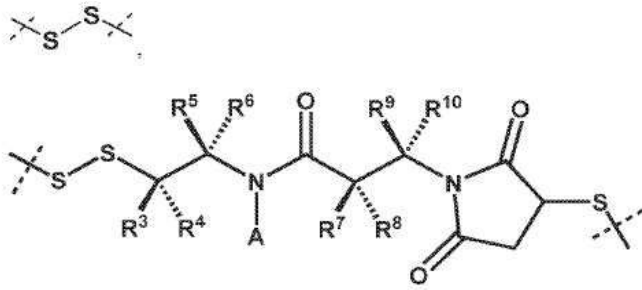


[0081] 및

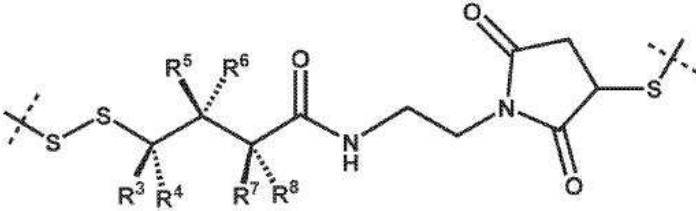


[0082]

[0083] L은 다음으로부터 선택된 기이고:



[0084] 및



[0085]

[0086] 상기 식에서,

[0087]

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0088]

또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0089]

또는 R^3 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0090]

또는 R^4 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0091]

또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0092]

또는 R^7 및 R^8 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0093]

또는 R^7 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$,

$OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0094] 또는 R^8 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0095] 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1,d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1,d1}$, $NR^{c1,d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 기를 형성하고;

[0096] A는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

[0097] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, NO_2 , 및 CO_2CH_3 으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{2-6} 알케닐 각각은 OH, CN, NO_2 , 또는 CO_2CH_3 로 선택적으로 치환된다.

[0098] 일부 구현예에서, L의 좌측은 R^2 에 부착되고 L의 우측은 R^1 에 부착된다.

[0099] 일부 구현예에서, L의 이황화물 모이어티의 황 원자는 R^1 의 시스테인 잔기의 일부이다.

[0100] 본 명세서에 사용된 "펩티드"는 자연 발생 아미노산 잔기 및 선택적으로 하나 이상의 비자연 발생 아미노산으로 구성된 10 내지 50개 아미노산 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, R^1 의 펩티드는 20 내지 40개, 20 내지 30개 아미노산, 또는 30 내지 40개 잔기의 펩티드이다. 본 발명의 화합물에 사용하기에 적합한 펩티드는 환경적 pH 변화에 반응하여 형태적 변화 또는 이차 구조의 변화를 통해 세포막을 가로질러 삽입될 수 있는 것이다. 이러한 방식으로, 펩티드는 산성 조건을 표적으로 하고 낮은 세포의 pH에 반응하여 세포막을 가로질러 극성, 세포 불투과성 분자를 선택적으로 전위할 수 있다. 일부 구현예에서, 펩티드는 약 6.0 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 접합된 모이어티 (예를 들어, R^2L^-)를 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이다. 일부 구현예에서, 펩티드는 약 6.5 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 접합된 모이어티 (예를 들어, R^2L^-)를 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이다. 일부 구현예에서, 펩티드는 약 5.5 미만의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 접합된 모이어티 (예를 들어, R^2L^-)를 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이다. 일부 구현예에서, 펩티드는 약 5.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 접합된 모이어티 (예를 들어, R^2L^-)를 선택적으로 전달할 수 있는 펩티드이다.

[0101] 특정 구현예에서, R^1 의 펩티드는 세포막을 가로질러 전달될 페이로드 부분(예를 들어, R^2L^-)에 대한 부착 부위를 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, R^1 은 R^1 의 시스테인 잔기를 통해 L에 부착된다. 일부 구현예에서, 시스테인 잔기의 황 원자는 이황화물 결합 함유 링커 L의 이황화물 결합의 일부를 형성할 수 있다.

[0102] pH에 기초하여 형태적으로 변화하고 세포막을 가로질러 삽입될 수 있는 적합한 펩티드는 예를 들어 미국 특허 제8,076,451호 및 제9,289,508호(이들 각각은 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 다른 적합한 펩티드는 예를 들어, 문헌[Weerakkody, 등, PNAS 110(15), 5834-5839(2013년 4월 9일)]에 기재되어 있으며, 이는 또한 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0103] 일부 구현예에서, R^1 은 다음의 서열:

[0104] ADDQNPRWAYLDLLFPTDITLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1),

[0105] AEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLLVDADECG (서열번호: 2; Pv2), 및

- [0106] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3);
- [0107] Ac-AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG (서열번호: 4; Pv4);
- [0108] AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC (서열번호: 5; Pv5); 및
- [0109] AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG (서열번호: 6; Pv6) 중 적어도 하나를 포함하는 펩티드이고;
- [0110] R^1 은 R^1 의 시스테인 잔기를 통해 L에 부착된다.
- [0111] 일부 구현예에서, R^1 은 다음의 서열:
- [0112] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1),
- [0113] AEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADECG (서열번호: 2; Pv2), 및
- [0114] ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3); 및
- [0115] AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG (서열번호: 6; Pv6) 중 적어도 하나를 포함하는 펩티드이고;
- [0116] R^1 은 R^1 의 시스테인 잔기를 통해 L에 부착된다.
- [0117] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1)을 포함하는 펩티드이다.
- [0118] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 AEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADECG (서열번호: 2; Pv2)을 포함하는 펩티드이다.
- [0119] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3)을 포함하는 펩티드이다.
- [0120] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 Ac-AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG (서열번호: 4; Pv4)을 포함하는 펩티드이다.
- [0121] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC (서열번호: 5; Pv5)을 포함하는 펩티드이다.
- [0122] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG (서열번호: 6; Pv6)을 포함하는 펩티드이다.
- [0123] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (서열번호: 1; Pv1)로 구성된 펩티드이다.
- [0124] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 AEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADECG (서열번호: 2; Pv2)로 구성된 펩티드이다.
- [0125] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (서열번호 3; Pv3)로 구성된 펩티드이다.
- [0126] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 Ac-AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG (서열번호: 4; Pv4)로 구성된 펩티드이다.
- [0127] 일부 구현예에서, R^1 은 서열 AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC (서열번호: 5; Pv5)로 구성된 펩티드이다.
- [0128] 일부 구현예에서, R^1 은 펩티드 서열 AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG (서열번호: 6; Pv6)로 구성된 펩티드이다.
- [0129] 일부 구현예에서, R^1 은 표 1 에서 나타난 바와 같이 서열번호: 7 내지 서열번호: 311로부터 선택된 적어도 하나의 서열을 포함하는 펩티드이다.
- [0130] 일부 구현예에서, R^1 은 표 1 에서 나타난 바와 같이 서열번호: 7 내지 서열번호: 311로부터 선택된 서열을 포함하는 펩티드이다.

표 1. 추가 R¹ 서열

서열 번호	서열
7	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
8	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
9	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
10	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
11	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
12	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
13	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
14	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
15	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
16	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
17	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLNLALLVDADEGTG
18	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLKLALLVDADEGTG
19	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
20	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLALALLVDADEGT
21	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
22	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLDLALLVDADEGT
23	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGT
24	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
25	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLALLVDADEGT
26	GEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
27	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
28	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
29	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
30	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG

[0131]

31	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
32	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
33	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADEGCT
34	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
35	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
36	AEQNPIYWARYADFLFTTPLLLLDLALLVDADET
37	AEQNPIYFARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
38	AEQNPIYFARYADFLFTTPLLLLDLALLWDADET
39	AKEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
40	ACEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
41	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDCG
42	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
43	AKEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
44	ACEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
45	ACDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
46	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWD
47	AEQNPIYWARYADWLFTTPL
48	AEQNPIYWARYADWLFTTPCL
49	ACEQNPIYWARYADWLFTTPL
50	AEQNPIYFARYADWLFTTPL
51	KEDQNPWARYADLLFPTTLAW
52	ACEDQNPWARYADLLFPTTLAW
53	ACEDQNPWARYADWLFTTLLLLD
54	ACEEQNPWARYAELLFPTTLAW
55	ACEEQNPWARYAEWLFTTLLLE
56	ACEEQNPWARYLEWLFTTETLLLEL
57	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT

[0132]

58	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV
59	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
60	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT
61	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
62	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
63	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
64	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADECT
65	AAEQNPIY WARYADWLFTTALLLLDLALLV DADEGT
66	ACAEQNPIY WARYADWLFTTGLLLLDLALLV DADEGT
67	AEQNPIY WARYADFLFTTALLLLDLALLV DADE_T
68	AEQNPIY FARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
69	AEQNPIY FARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADE_T
70	AKEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
71	ACEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
72	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
73	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLELALLV ECG_____
74	AKEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
75	ACEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
76	AKEDQNDP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G_____
77	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWDAYRAWYPNQECA
78	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
79	AEQNPIY WARYADWLFTTPL
80	AEQNPIY WARYADWLFTTPCL
81	ACEQNPIY WARYADWLFTTPL
82	ACEQNPIY FARYADWLFTTPL
83	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
84	ACEEQNP WRAYLELLFPTETLLLELLW

[0133]

85	ACDDQNP WARYLDWLFPTDTLLLDL
86	CDNNNP WRAYLDLLFPTDTLLLDW
87	ACEEQNP WARYLEWLFPTETLLLEL
88	ACEDQNP WARYADWLFPTTLLLD
89	ACEEQNP WARYAEWLFPTTLLLE
90	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
91	ACEDQNP WARYAELLFPTTLW
92	KEDQNP WARYADLLFPTTLW
93	DDDEDNP IYWARYAHWLFTTPLLLHGHGALLVDADECT
94	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
95	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHGHGALLVNADECT
96	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHGHGALLVNANECT
97	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLHGHGALLVDADECT
98	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGIG
99	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
100	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
101	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTCG
102	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
103	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
104	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
105	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
106	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
107	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
108	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
109	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
110	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLNLALLVDADEGTG
111	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHGHGALLVNANECT

[0134]

112	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLHLGALLVNADECT
113	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLHLGALLVDADECT
114	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLHLGALLVDADECT
115	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLHLDGALLVDADECT
116	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLHLDLALLVNANQGT
117	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
118	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
119	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGKCG
120	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
121	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
122	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
123	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLHLDALLVNANQGT
124	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLHLGALLVNADECT
125	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLHLGALLVNANECT
126	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLHLKLALLVDADEGTG
127	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
128	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
129	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
130	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
131	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLHLDLALLVDADEGT
132	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
133	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
134	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLHLDLALLVDADEGT
135	AEQNPIYWARYAAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
136	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG
137	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLHLDLALLDADEGTCG
138	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLHLDLALLVDADEGTCG

[0135]

139	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG
140	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG EGTK(로다 민)C(팔로이딘)G
141	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLDADEGTKCG
142	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
143	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(팔로이딘)G
144	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
145	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
146	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
147	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
148	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
149	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHHGALLVNADECT
150	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHHGALLVNANECT
151	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
152	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(팔로이딘)G
153	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTKCG
154	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
155	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHBGALLVDADECT
156	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
157	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHBGALLVNADECT
158	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHBGALLVNANECT
159	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLIBGALLVDADECT
160	DDDEDNPIYWARYADWTFTTPLLLHHGALLVDADECT
161	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
162	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHHGALLVDADECT
163	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHHGALLVNADECT

[0136]

164	DDDEDNPIYWARYHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
165	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
166	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
167	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
168	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
169	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
170	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
171	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
172	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
173	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
174	DDDEDNPIYWARYAHMLFTTPLLLLDGALLVDADECT
175	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
176	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
177	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
178	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
179	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
180	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
181	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
182	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
183	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
184	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
185	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
186	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
187	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTCG
188	GGEQNPIYWARYADWLFTPLLLDLLALLVDADEGTCG
189	GGEQNPIYWARYADWLFTPLLLDLLALLVDADEGTCG
190	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTCG

[0137]

191	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
192	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
193	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
194	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
195	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
196	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
197	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
198	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
199	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
200	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
201	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
202	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGKCG
203	EGTK(로다민)C(팔로이딘)G
204	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKCG
205	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
206	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(팔로이딘)G
207	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKCG
208	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGKCG
209	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
210	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
211	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
212	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
213	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
214	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
215	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
216	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG

[0138]

217	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
218	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
219	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
220	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLKLALLVDADEGTG
221	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLNLALLVDADEGTG
222	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT
223	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
224	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
225	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
226	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
227	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
228	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
229	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
230	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
231	CCTCTACCTCAGTTACA
232	D-Arg8 D-Arg8-CCTCTACCTCAGTTACA
233	D-Lys4 D-Lys4-CCTCTACCTCAGTTACA
234	S-S-CCTCTACCTCAGTTACA
235	S-S-CCTCTGACCTCATTACA
236	D-Arg8-데카 D-Arg8-데카-CCTCTACCTCAGTTACA
237	D-Arg8-데카-미스매치 D-Arg8-데카-CCTCTGACCTCATTACA
238	S-S-CCTCTACCTCAGTTACA
239	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
240	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
241	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
242	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT

[0139]

243	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
244	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
245	AEDQN-P- YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV D---G--COOH
246	AEDQNDP-YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV----G--COOH
247	AEQNPI YWARYADFLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
248	AEQNPI YFARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
249	AEQNPI YFARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADET-COOH
250	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT-COOH
251	AEDQN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC--G-T-COOH
252	AEDQNDPI YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC--G-T-COOH
253	킬레이트-ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
254	AEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
255	AKEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG-COOH
256	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G-COOH
257	AEQNPI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGC-바이오틴-T-COO H
258	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC-바이오틴-G-COOH
259	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC-바이오틴-G-COOH
260	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
261	ACEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG
262	ACEDQNPY WRAYADLFTPLTLLDLLALW DG
263	ACDDQNP WRAYDLLFPTDTLLLDLLW
264	WRAYLELLFPTETLLELLW
265	WARYLDWLFPTDTLLLDL
266	WRAYLDLLFPTDTLLLDW
267	WARYLEWLFPTETLLEL
268	WAQYLELLFPTETLLEW

[0140]

269	WRAYLELLFPTETLLLEW
270	WARYADWLFTTLLLLD
271	WARYAEWLFTTLLLLE
272	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
273	ACEEQNP WARYAELLFPTTLAW
274	Ac-TEDAD VLLALDLLLLPTTFLWDAYRAW YPNQECA-Am
275	CDDDDDDNPY WARYANWLFTTPLLNGALLV EAEET
276	CDDDDDDNPY WARYAPWLFTTPLLPGALLV EAEET
277	Ac-AEQNPY WARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGCT
278	Ac-AEQNPY WARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTG
279	ACEQNPY WARYANWLFTTPLLNLALLVDADEGT
280	Ac-AAEQNPY WARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTKCG
281	DDDEDNPY WARYADWLFTTPLLHLGALLVDADET
282	CDDDEDNPY WARYAHWLFTTPLLHLGALLVDADET
283	DDDEDNPY WARYAHWLFTTPLLHLGALLVDADEGT
284	DDDEDNPY WARYAHWLFTTPLLHLGALLVNADEGT
285	DDDEDNPY WARYAHWLFTTPLLHLGALLVNANEGT
286	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLDDLALLVG
287	AEDQNPY WARYADWLFTTPLLLELALLVCG
288	AKDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWC
289	ACEEQNPWRAYLELLFPTETLLLELLW
290	ACDDQNPWARYLDWLFTDTLLLDL
291	CDNNNPWRAYLDLLFPTDTLLLDW
292	CEEQPWAQYLELLFPTETLLLEW
293	EEQPWRAYLELLFPTETLLLEW
294	CDDDDDDNPY WARYANWLFTTPLLNGALLVEAEET
295	CDDDDDDNPY WARYAPWLFTTPLLPGALLVEAEE

[0141]

296	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
297	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
298	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
299	KEDQNPWARYADLLFPTTLW
300	ACEEQNPQAEYAEWLFPTTLLE
301	AAEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
302	AKEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
303	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
304	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLXLLXXXALLVXAXXXTXG
305	DAAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKGG
306	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
307	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLXLLXXXALLVXAXXXTGG
308	DGGEQNDPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCTXGG
309	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
310	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
311	GLAGLAGLLGLEGLLGLPLGLLEGLWLGLELEGN

[0142]

[0143]

본 발명에 유용한 인용된 임의의 펩티드는 비-시스테인 잔기를 시스테인으로 대체하거나 시스테인 잔기를 N-말단 또는 C-말단에 부가함으로써 시스테인 잔기를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0144]

일부 구현예에서, R^1 의 펩티드는 형태적으로 제한된 펩티드이다. 형태적으로 제한된 펩티드는 예를 들어 거대환형 펩티드 및 스테이플드 펩티드를 포함할 수 있다. 스테이플드 펩티드는 펩티드 거대환을 형성하는 2개의 아미노산 측쇄 사이의 공유 결합에 의해 구속된 펩티드이다. 형태적으로 제한된 펩티드는 예를 들어 문헌[Guerlavais 등, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014, 49, 331-345; Chang 등, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesaro 등, Molecules 2019, 24, 351-377; Dougherty 등, Journal of Medicinal Chemistry (2019), 62(22), 10098-10107; 및 Dougherty 등, Chemical Reviews (2019), 119(17), 10241-10287]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

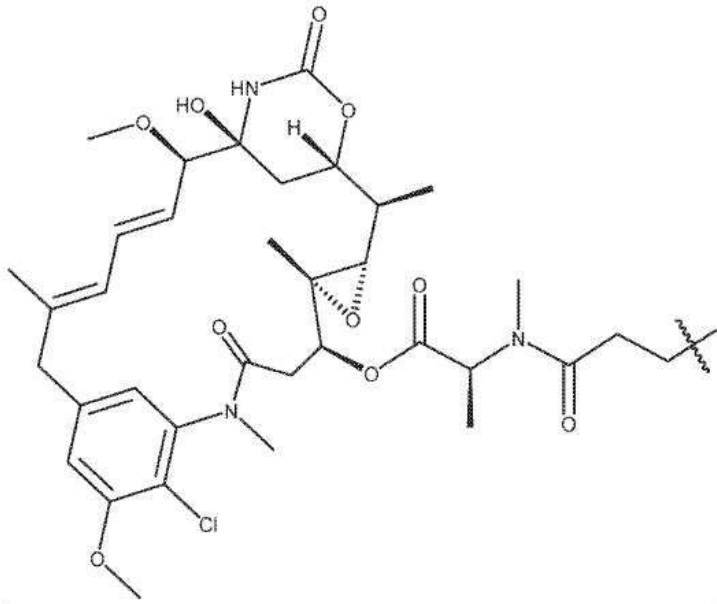
[0145]

일부 실시양태에서, R^1 은 10 내지 50개의 아미노산을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, R^1 은 20 내지 40개의 아미노산을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, R^1 은 20 내지 40개의 아미노산을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, R^1 은 10 내지 20개의 아미노산을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, R^1 은 20 내지 30개의 아미노산을 갖는 펩티드이다. 일부 구현예에서, R^1 은 30 내지 40개의 아미노산을 갖는 펩티드이다.

[0146]

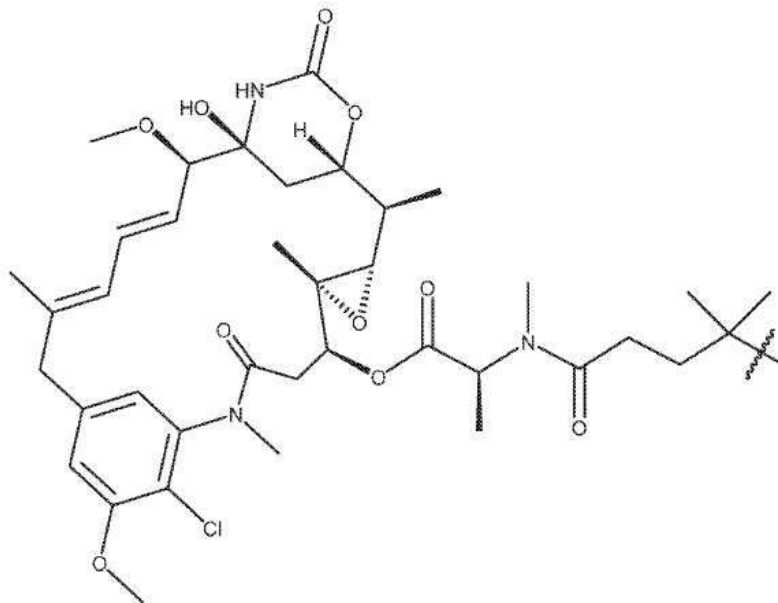
적합한 소분자 미세소관 표적화 모이어티(예를 들어, R^2)는 정상 조직에 대한 가능한 해로운 영향으로 인해 전신 전달될 때 바람직하지 않은 부작용을 가질 수 있는 메이탄시노이드와 같은 세포독성 화합물일 수 있다. 소분자 미세소관 표적화제는 메이탄시노이드, 아클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 디스코테르몰라이드, 빈카 알카로이드, 콜히친, 콤프레타스타틴, 및 상기 언급된 것의 유도체 및 유사체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 미세소관 표적화제는 문헌[Tangutur, A.D., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2017 17(22): 2523-2537]에 기재되어 있다. 미세소관 표적화제는 또한 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 (DM1) 및 유도체 및 그의 유사체를 포함하며, 이는 문헌[Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113-118; and Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49:4392-4408]에 기재되어 있다.

[0147] 일부 구현예에서, R^2 는 다음 기이다:



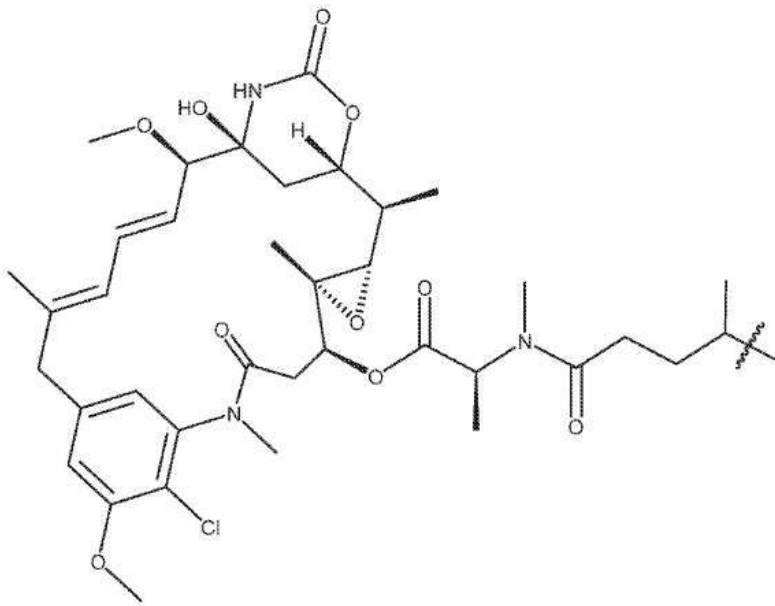
[0148]

[0149] 일부 구현예에서, R^2 는 다음 기이다:



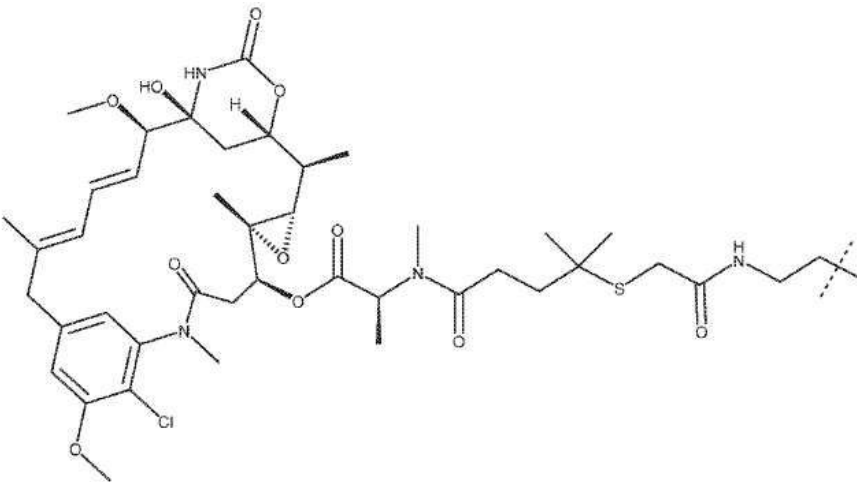
[0150]

[0151] 일부 구현예에서, R^2 는 다음 기이다:



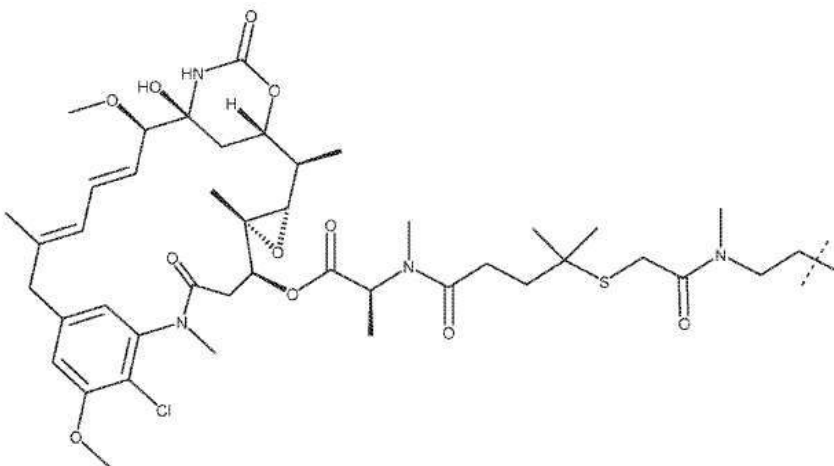
[0152]

[0153] 일부 구현예에서, R^2 는 다음 기이다:



[0154]

[0155] 일부 구현예에서, R^2 는 다음 기이다:



[0156]

[0157] 일부 구현예에서, R²는 메탄시노이드이다. 일부 구현예에서, R²는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구현예에서, R²는

DM1이다. 일부 구현예에서, R^2 는 DM4이다.

[0158] 일부 구현예에서, L은 R^1 및 R^2 를 공유적으로 연결하는 연결 모이어티이고, 병든 조직의 세포 내부와 같은 산성 또는 저산소성 조직 부근에서 R^2 를 함유하는 모이어티를 방출하는 기능을 한다.

[0159] 일부 구현예에서, L은 1 내지 10개의 R^q 치환기로 선택적으로 치환되는 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 25, 1 내지 20, 1 내지 15, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개 사슬 원자(탄소 및 헤테로원자 둘 다 포함)의 연결 사슬이고, 여기서 L의 하나 이상의 사슬 탄소 원자는 산화되어 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있고, 여기서 하나 이상의 N 및 S 사슬 원자는 각각 선택적으로 산화되어 아민 옥사이드, 설폭사이드 또는 설포닐 기를 형성할 수 있고; 여기서

[0160] 각각의 R^q 은 OH, CN, $-COOH$, NH_2 , 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 4-6 원 헤테로사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $NH(C_{1-6}$ 알킬) 및 $N(C_{1-6}$ 알킬)₂로부터 독립적으로 선택되고, R^q 의 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 4-6 원 헤테로사이클로알킬, 및 5-6 원 헤테로아릴은 각각 할로, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, 페닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 4-6 원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고; 그리고

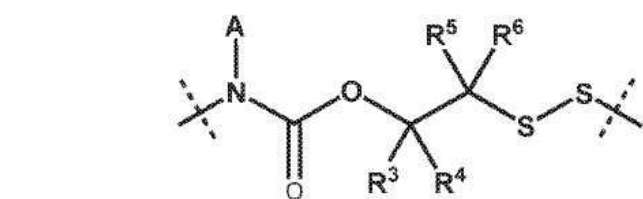
[0161] 2개의 R^q 기는 이들이 부착된 사슬 원자와 함께 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 4-6 원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

[0162] 일부 구현예에서, R^q 은 OH, CN, $-COOH$, NH_2 , 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, $NH(C_{1-6}$ 알킬) 및 $N(C_{1-6}$ 알킬)₂로부터 독립적으로 선택된다.

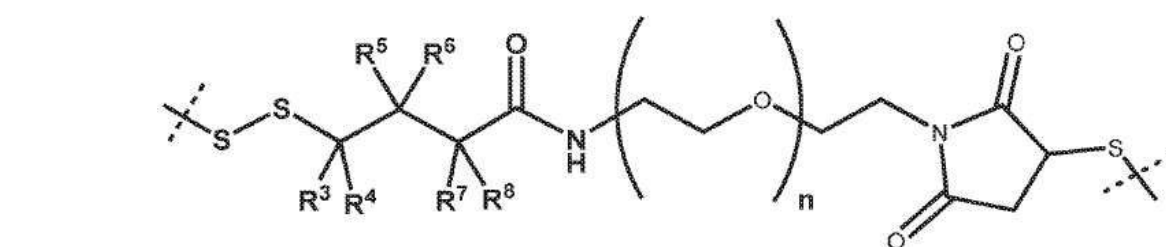
[0163] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



[0165] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:

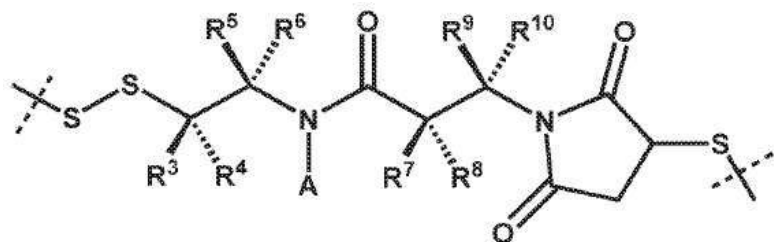


[0167] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



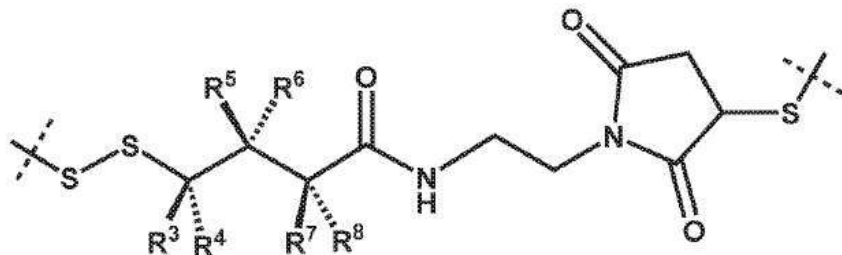
[0169] 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다.

[0170] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



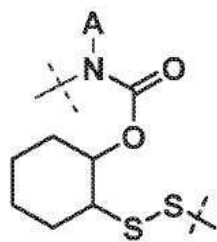
[0171]

[0172] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



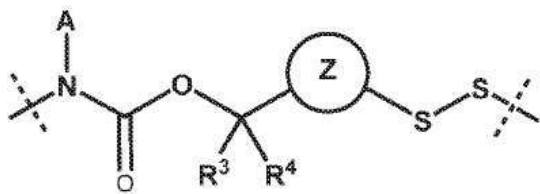
[0173]

[0174] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



[0175]

[0176] 일부 구현예에서, L은 다음의 기이다:



[0177]

[0178] 일부 구현예에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 각각은 H이다.

[0179] 일부 구현예에서, R^3 및 R^4 각각은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^4 각각은 H이다.

[0180] 일부 구현예에서, R^5 및 R^6 각각은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 및 R^6 각각은 H이다.

[0181] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 각각은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 각각은 H이다.

[0182] 일부 구현예에서, R^9 및 R^{10} 각각은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^9 및 R^{10} 각각은 H이다.

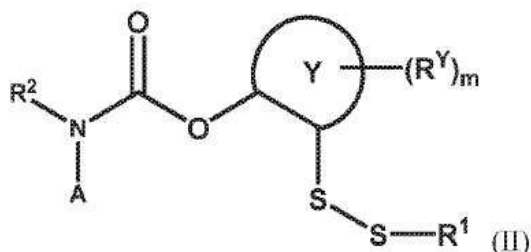
[0183] 일부 구현예에서, A는 H이다. 일부 구현예에서, A는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, A는 CH₃이다.

[0184] 일부 구현예에서, Z는 C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 알킬, 할로, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1,d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1,d1}, NR^{c1,d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, 및 NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0185] 일부 구현예에서, Z는 페닐, C₁₋₄ 알킬, 할로, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1,d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1,d1}, NR^{c1,d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, 및 NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0186] 일부 구현예에서, Z는 페닐이다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0188]

[0189] 상기 식에서:

[0190] R¹은 펩티드이고;

[0191] R²는 소분자 미세소관 표적화 모이어티이고;

[0192] A는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0193] 고리 Y는 모노사이클릭 C₅₋₇ 사이클로알킬 고리 또는 모노사이클릭 5-7 원 헤테로사이클로알킬 고리이고;

[0194] 각각의 R^Y는 C₁₋₄ 알킬, 할로, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1,d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1,d1}, NR^{c1,d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, 및 NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}로부터 독립적으로 선택되고;

[0195] 또는 2개의 인접한 R^Y는 이들이 부착된 원자에 함께 융합된 모노사이클릭 C₅₋₇ 사이클로알킬 고리, 융합된 모노사이클릭 5-7 원 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 C₆₋₁₀ 아릴 고리, 또는 융합된 6-10 원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이들 각각은 C₁₋₄ 알킬, 할로, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1,d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1,d1}, NR^{c1,d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, 및 NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0196] R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, 및 R^{d1} 각각은 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, OH, CN, 및 NO₂로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0197] m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0198] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 서열번호:1, 서열번호:2, 서열번호:3, 서열번호:4, 또는 서열번호:5의 서열을 포함하는 펩티드이다.

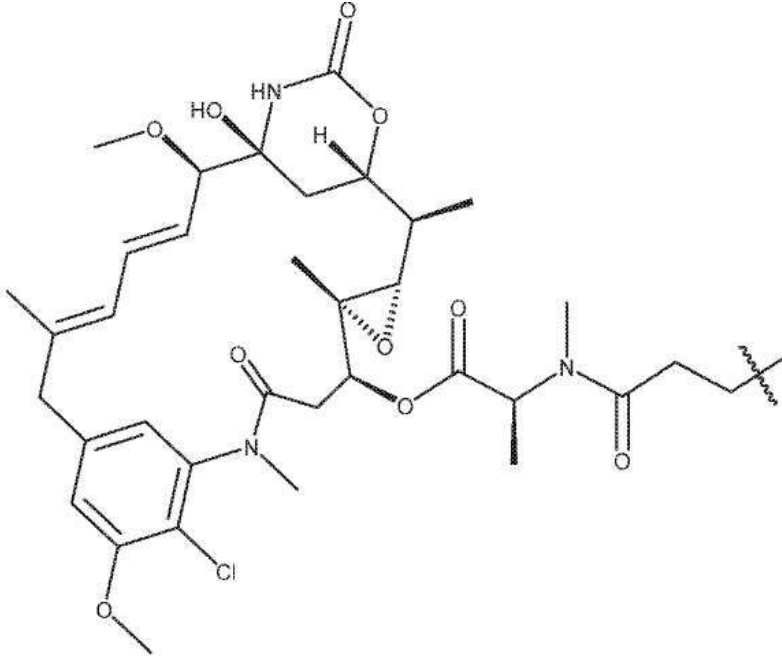
[0199] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 Pv1, Pv2, Pv3, Pv4, 또는 Pv5이다.

[0200] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 R¹의 시스테인 잔기를 통해 코어에 부착되고, 화학식 II 내의 이

황화물 모이어티의 황 원자 중 하나는 시스테인 잔기로부터 유래된다.

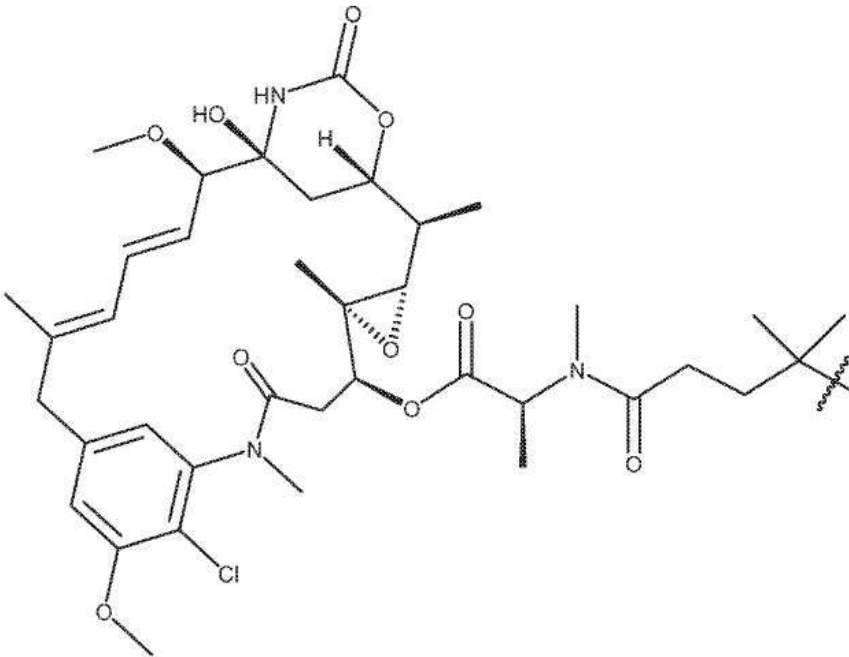
[0201] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 메이탄시노이드이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예, R^2 는 DM1 또는 DM4이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예, R^2 는 DM1이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예, R^2 는 DM4이다.

[0202] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 다음의 기이다:



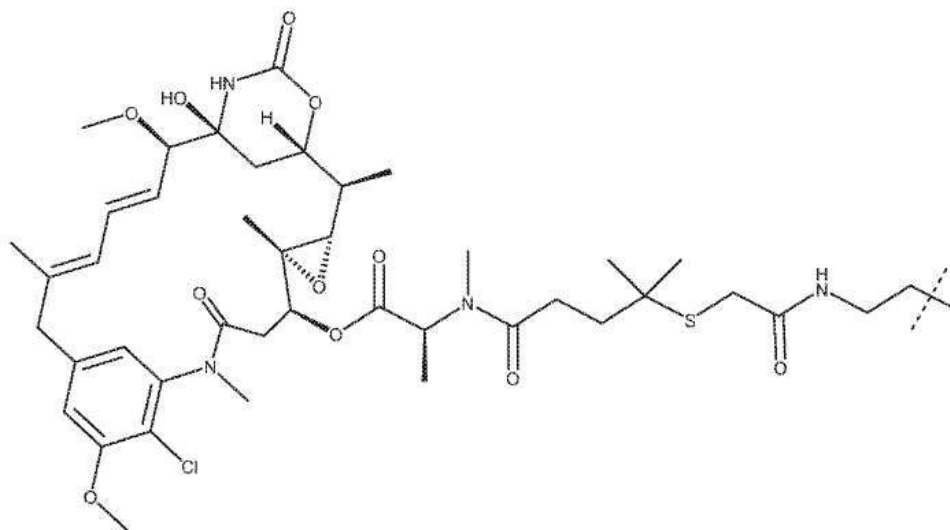
[0203]

[0204] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 다음의 기이다:



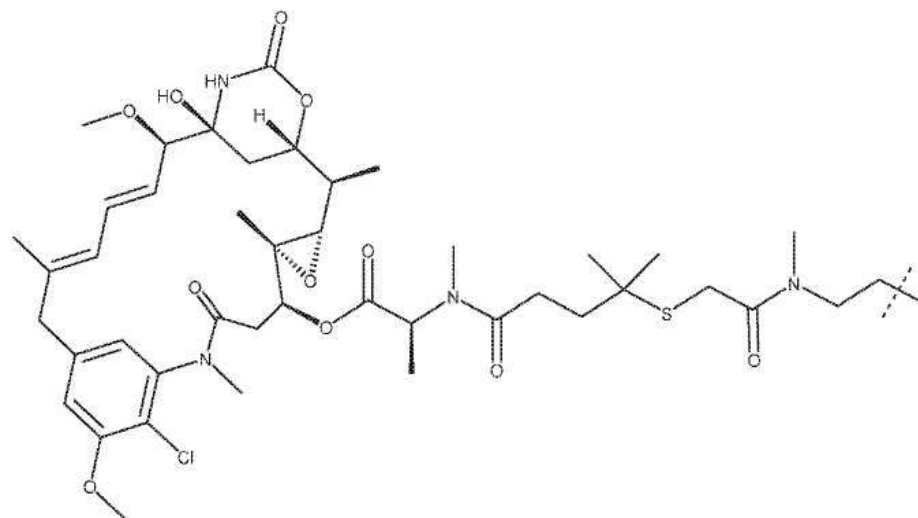
[0205]

[0206] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 다음의 기이다:



[0207]

[0208] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 다음의 기이다:



[0209]

[0210] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 H이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 CH₃이다.

[0211] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 모노사이클릭 C₅₋₇ 사이클로알킬 고리이다.

[0212] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 사이클로펜틸 고리이다.

[0213] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 사이클로헥실 고리이다.

[0214] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 사이클로헵틸 고리이다.

[0215] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 모노사이클릭 5-7 원 헤테로사이클로알킬 고리이다.

[0216] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 5-원 헤테로사이클로알킬 고리이다.

[0217] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 6-원 헤테로사이클로알킬 고리이다.

[0218] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 Y는 7-원 헤테로사이클로알킬 고리이다.

[0219] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, 2개의 인접한 R^Y 는 이들이 부착된 원자에 함께 융합된 모노사이클릭 C₅₋₇ 사이클로알킬 고리, 융합된 모노사이클릭 5-7 원 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 C₆₋₁₀ 아릴 고리, 또는 융

합된 6-10 원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, 및 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

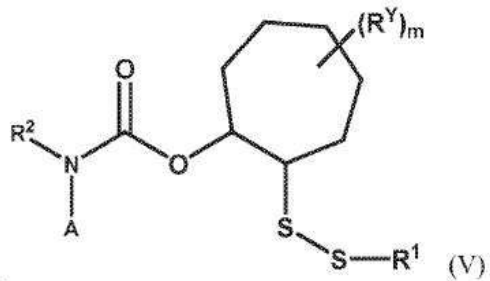
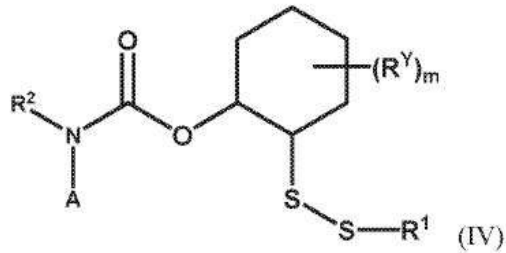
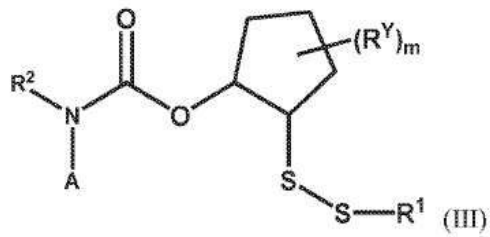
[0220] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다.

[0221] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다.

[0222] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 2이다.

[0223] 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 3이다.

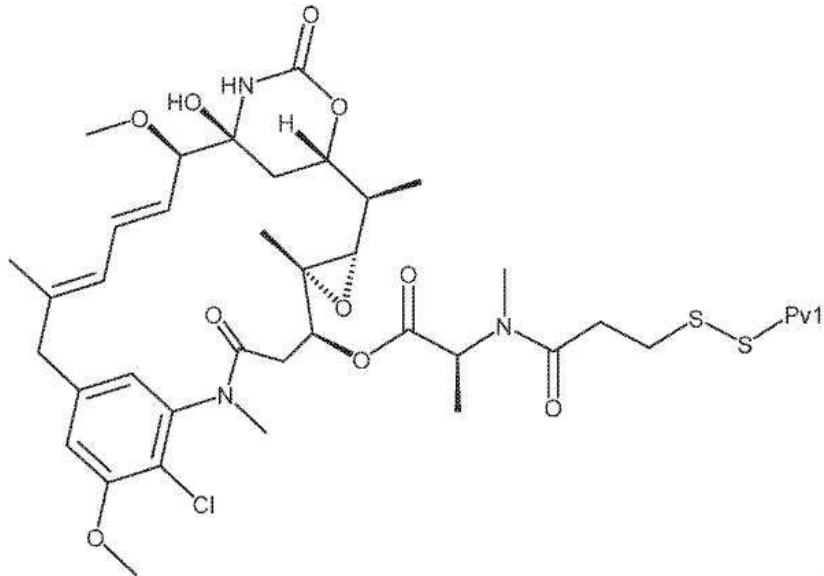
[0224] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (III), 화학식 (IV), 또는 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



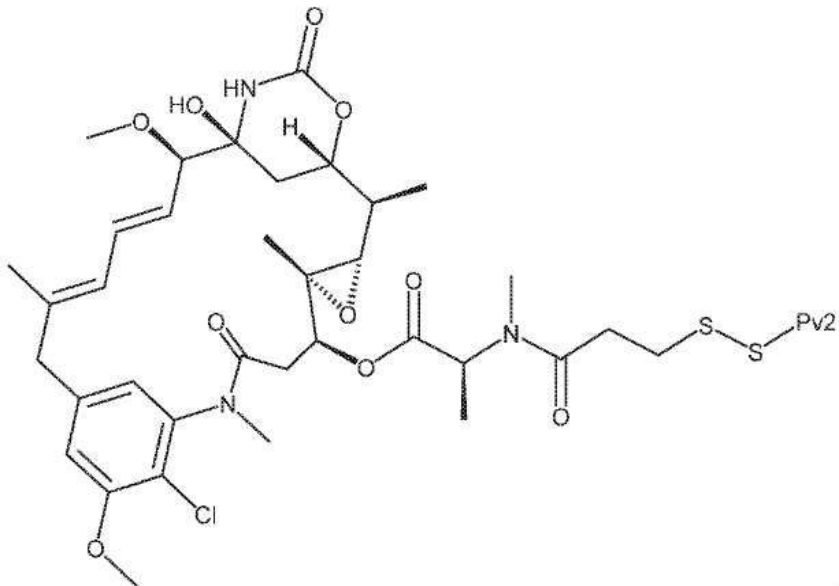
[0225]

[0226] R^1 , R^2 , R^Y , A, 및 m은 화학식 (II)에 대해 상기의 구현예 중 임의의 것에서와 같이 정의된다.

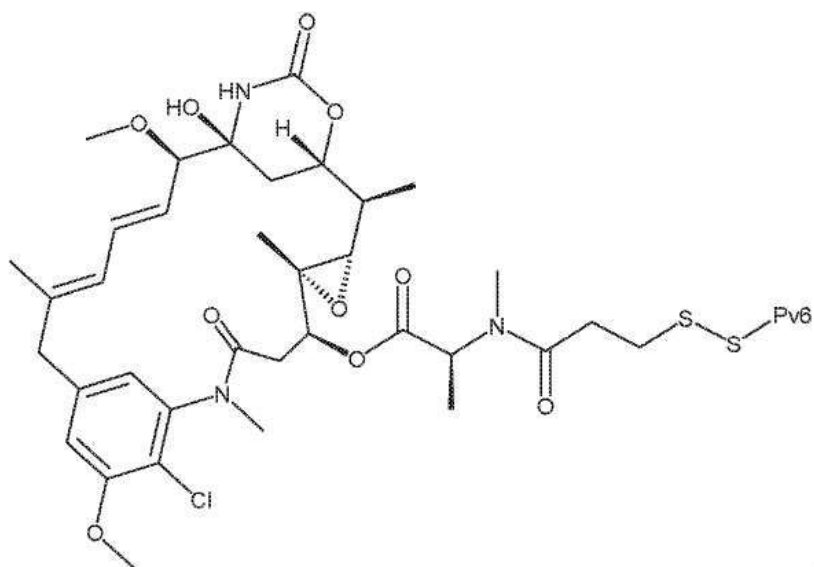
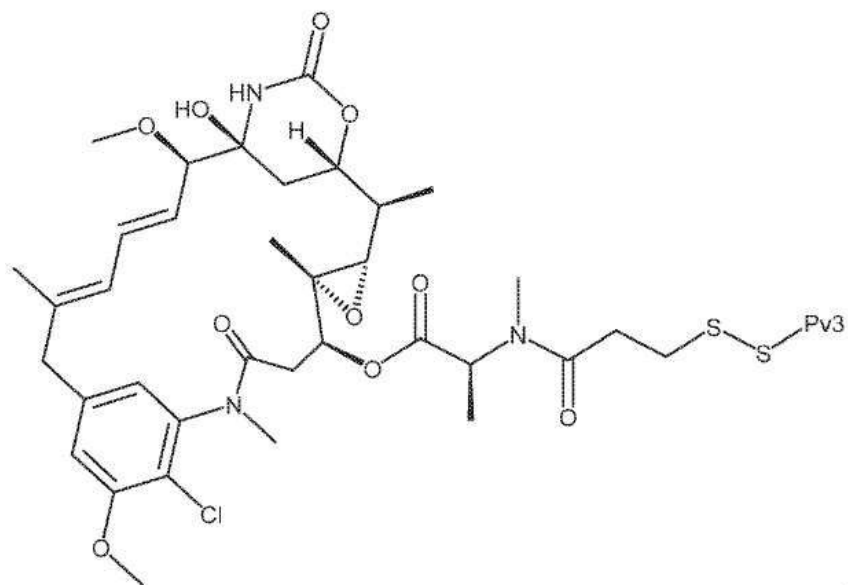
[0227] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:



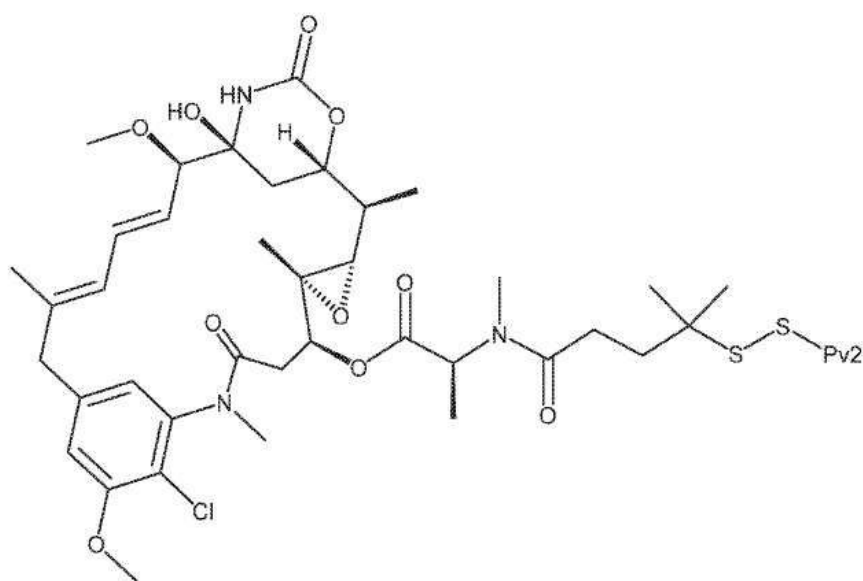
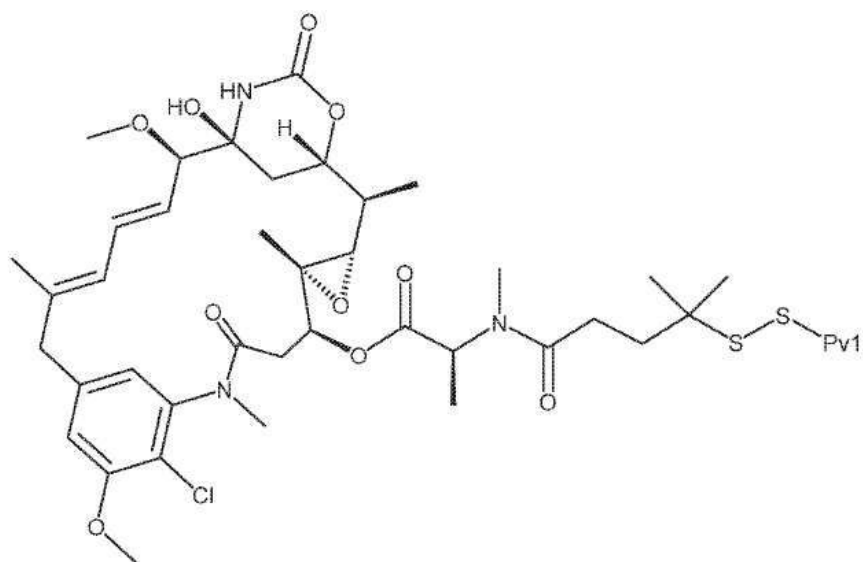
[0228] ,



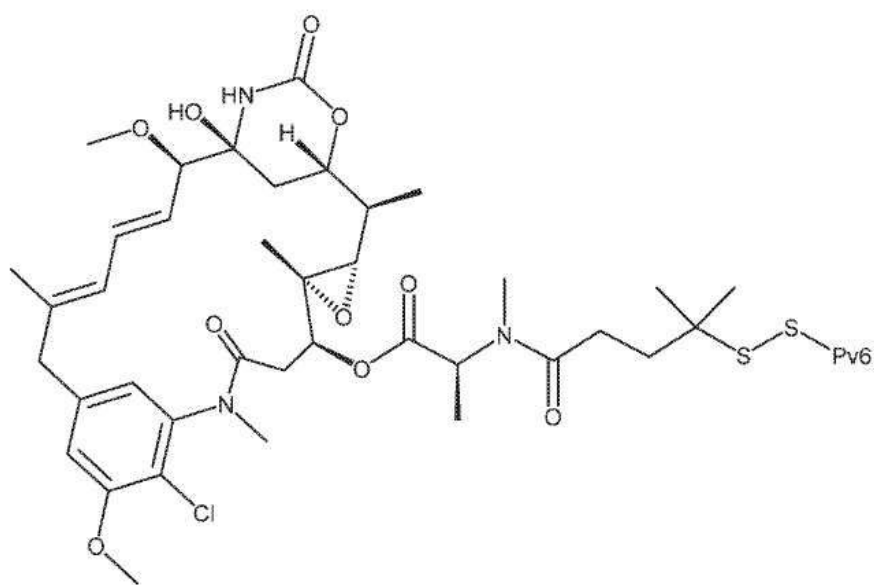
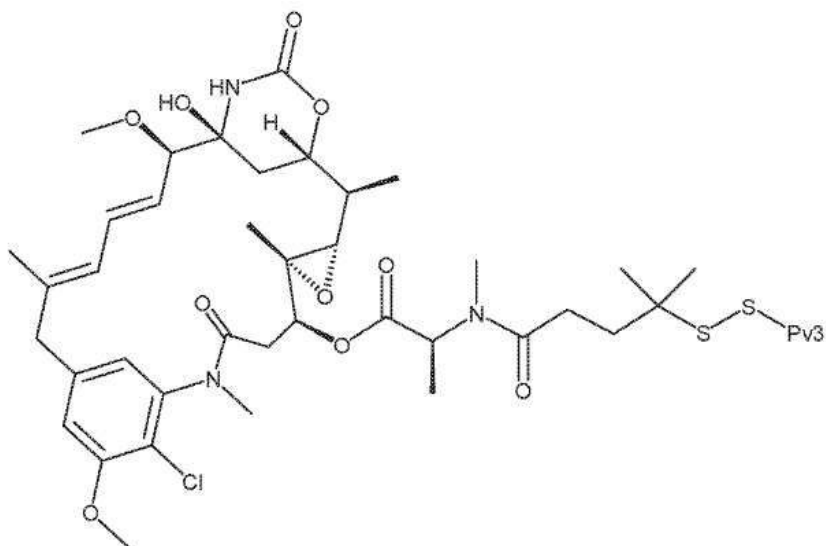
[0229] ,



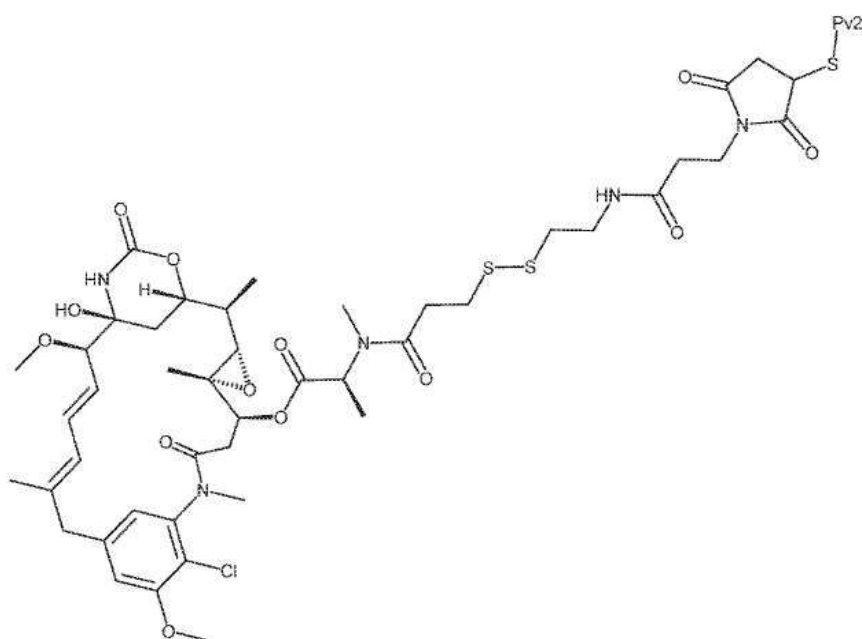
[0230]



[0231]



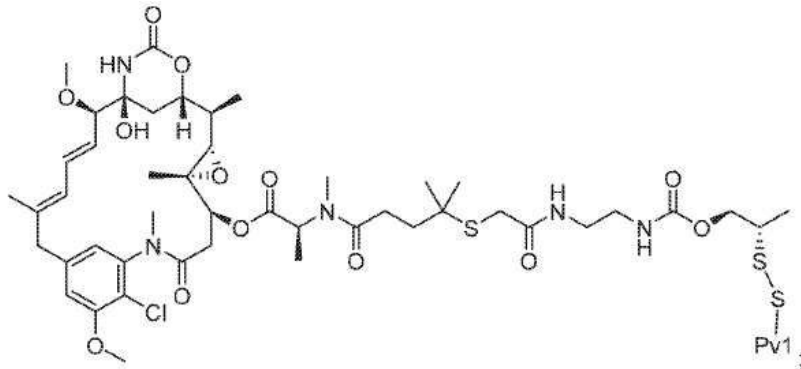
[0232]



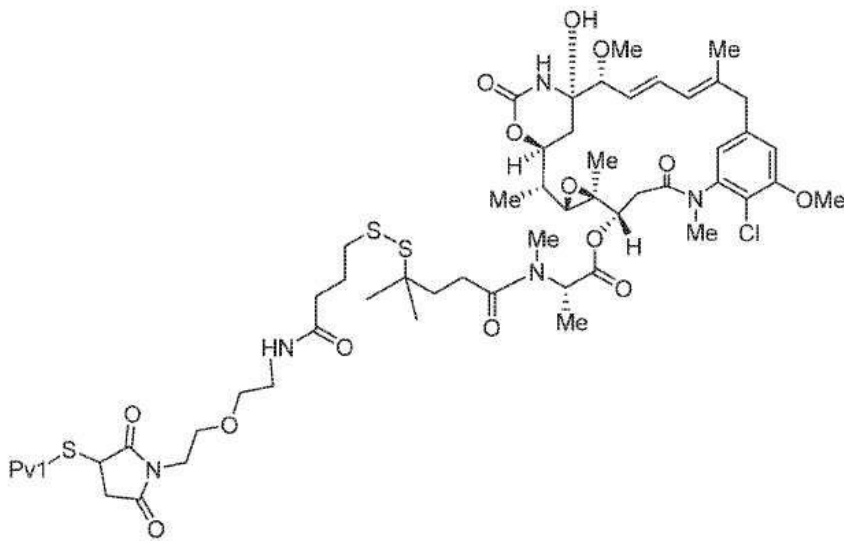
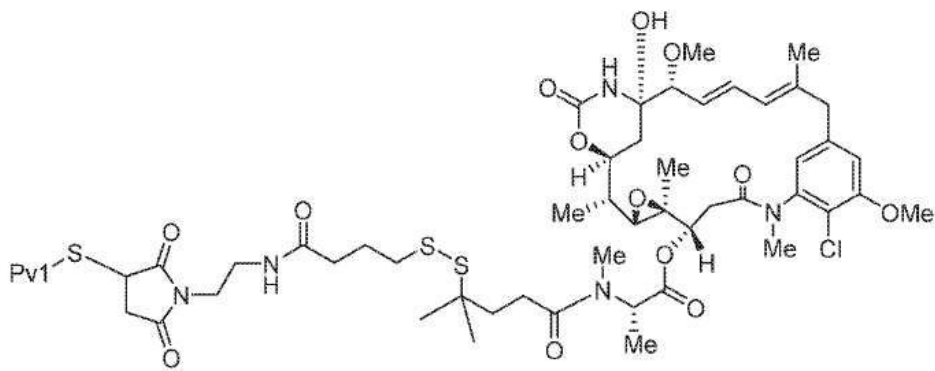
[0233]

[0234] 또는 임의의 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염.

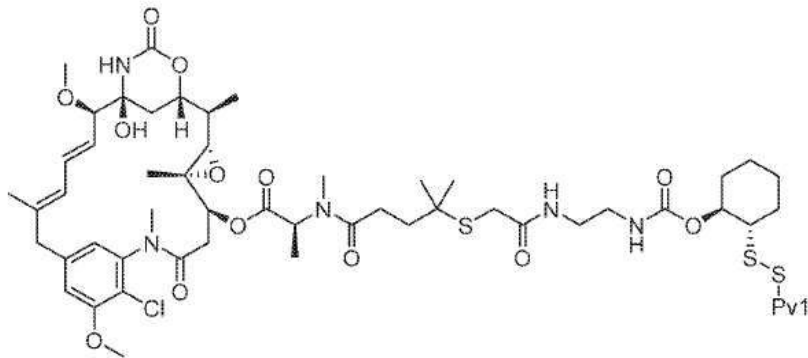
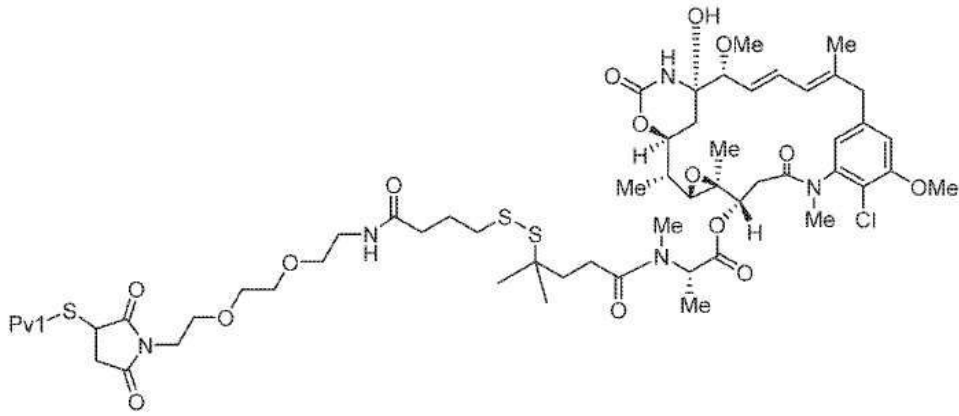
[0235] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:



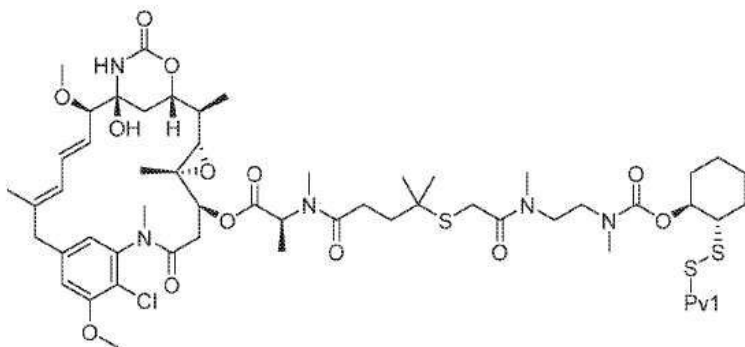
[0236]



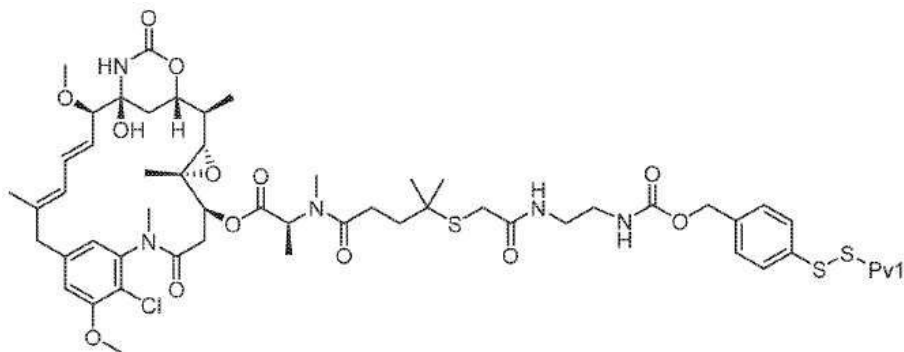
[0237]



[0238]



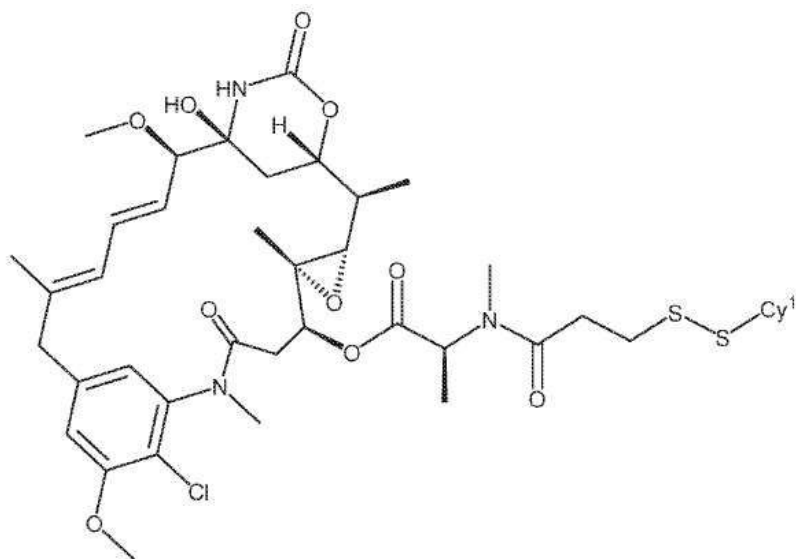
[0239] 및



[0240]

[0241] 또는 임의의 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염.

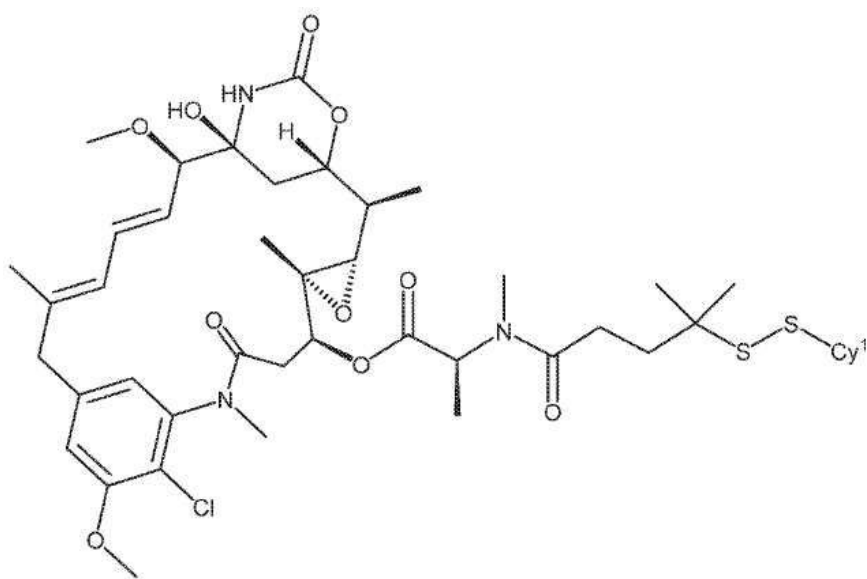
[0242] 일부 구현예에서, 하기 화학식 (I-A)를 갖는 화합물 또는 그의 염이 본 명세서에 제공된다:



[0243] (I-A),

[0244] 상기 식에서, Cy^1 은 C_{6-10} 아릴 또는 5-10 원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, Cy^1 은 피리딜이다.

[0245] 일부 구현예에서, 화학식 (I-B)를 갖는 화합물 또는 그의 염이 본 명세서에 제공된다:



[0246] (I-B),

[0247] 상기 식에서, Cy^1 은 C_{6-10} 아릴 또는 5-10 원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, Cy^1 은 피리딜이다.

[0248] 본 발명의 분자는 예를 들어 형광단, 방사성 동위원소 등과 같은 프로브로 태깅화될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로브는 LICOR와 같은 형광 프로브이다. 형광 프로브는 광 여기(예를 들어, 형광단) 시 빛을 재방출할 수 있는 임의의 부분을 포함할 수 있다.

[0249] 아미노산은 다음과 같이 IUPAC 약어로 제시된다: 알라닌 (Ala; A), 아르기닌 (Arg; R), 아스파라긴 (Asn; N), 아스파르트산 (Asp; D), 시스테인 (Cys; C), 글루타민 (Gln; Q), 글루탐산 (Glu; E), 글리신 (Gly; G), 히스티딘 (His; H), 이소류신 (Ile; I), 류신 (Leu; L), 라이신 (Lys; K), 메티오닌 (Met; M), 페닐알라닌 (Phe; F), 프롤린 (Pro; P), 세린 (Ser; S), 트레오닌 (Thr; T), 트립토판 (Trp; W), 티로신 (Tyr; Y), 발린 (Val; V).

[0250] 용어 "Pv1"은 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLWCG를 의미하고, 이는 서열번호: 1의 펩티드이다.

[0251] 용어 "Pv2"는 AEQNPIYWARYADWLFTPLLLDLALLVDADECG를 의미하고, 이는 서열번호: 2의 펩티드이다.

- [0252] 용어 "Pv3"은 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG를 의미하고, 이는 서열번호 3의 펩티드이다.
- [0253] 용어 "Pv4"는 Ac-AAEQNPYIWAYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTCG를 의미하고, 이는 서열번호: 4의 펩티드이다.
- [0254] 용어 "Pv5"는 AAEQNPYIWAYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTC를 의미하고, 이는 서열번호: 5의 펩티드이다. 용어 "Pv6"은 AAEQNPYIWAYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTCG를 의미하고, 이는 서열번호: 6의 펩티드이다. 본 발명의 화합물에서, 펩티드 R¹은 시스테인 모이어티에 의해 이황화물 링커에 부착된다.
- [0255] 용어 "산성 및/또는 저산소성 맨틀"은 7.0 미만, 바람직하게는 6.5 미만의 pH를 갖는 문제의 병든 조직에서 세포의 환경을 지칭한다. 산성 또는 저산소성 맨틀은 보다 바람직하게는 약 5.5의 pH를 가지며 가장 바람직하게는 약 5.0의 pH를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물은 pH 의존적 방식으로 산성 및/또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막을 가로질러 삽입하여 R²L를 세포 내로 삽입하고, 이에 따라 이황화물 링커가 절단되어 유리 R²L (또는 R²L*, 여기서 L*은 분해의 산물임)를 전달한다. 화학식 (I)의 화합물은 pH 의존적이기 때문에, 세포를 둘러싸고 있는 산성 또는 저산소성 맨틀의 존재 하에서만 세포막을 가로질러 우선적으로 삽입되고, 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 "정상" 세포의 세포막을 가로질러 삽입되지는 않는다.
- [0256] 펩티드 R¹ 또는 세포막을 통한 본 발명의 화합물의 삽입 방식 또는 펩티드 R¹을 지칭하기 위해 본 명세서에 사용된 용어 "pH-민감성" 또는 "pH-의존성"은, 펩티드가 중성 pH에서 막 지질 이중층보다 산성 또는 저산소성 맨틀을 갖는 세포막 지질 이중층에 대한 더 높은 친화도를 갖는다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 세포막 지질 이중층이 산성 또는 저산소성 맨틀("병든" 세포)을 가질 때 세포막을 통해 우선적으로 삽입하여 R²L를 세포 내부로 삽입하고(따라서 상기 기재된 바와 같이 R²H를 전달함), 그러나 맨틀(세포막 지질 이중층의 환경)이 산성 또는 저산소성 상태가 아닌 경우("정상" 세포), 세포막을 통해 삽입되지 않는다. 이러한 우선적 삽입은 펩타이드 R¹이 나선 배열을 형성하여 막 삽입을 용이하게 함으로써 달성되는 것으로 여겨진다.
- [0257] 용어 "소분자 미세소관 표적화 모이어티"는 미세소관에 결합하는 화학 기를 지칭한다. 소분자 미세소관 표적화 모이어티는 미세소관의 활성을 억제하는 화합물로부터 유래된 기일 수 있다. 예를 들어, 소분자 미세소관 표적화 모이어티는 미세소관의 동적 안정성을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 소분자 미세소관 표적화 모이어티는 약 100-1500, 약 100-800, 약 500-1,000, 약 600-1,000, 약 100-500, 약 700-900, 또는 약 250-500의 분자량(Da)을 갖는다.
- [0258] 명료함을 위해, 별도의 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특징은 단일 구현예에서 조합하여 제공될 수도 있음이 추가로 인정된다(구현예는 다중 의존적 형태로 작성된 것처럼 조합되도록 의도됨). 역으로, 간결함을 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 구현예로서 기재된 특징이 임의의 적합한 조합으로 조합될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0259] 본 명세서의 다양한 위치에서, 화합물의 특정 특징은 그룹 또는 범위로 개시되어 있다. 이러한 개시는 그러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 모든 개별 하위 조합을 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 개별적으로 개시하도록 의도된다(제한 없이).
- [0260] 용어 "n-원"(여기서 n은 정수임)은 일반적으로 고리 형성 원자의 수가 n인 모이어티에서 고리 형성 원자의 수를 나타낸다. 예를 들어, 피페리딘은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸린은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이며, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 그리고 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 기의 예이다.
- [0261] 본 명세서의 다양한 위치에서, 2가 연결기를 정의하는 변수가 기술될 수 있다. 각각의 연결 치환기는 연결 치환기의 전방 및 후방 형태 둘 다를 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들어, -NR(CR'R'')_n-은 -NR(CR'R'')_n- 및 -(CR'R'')_nNR-을 모두 포함하며 각 형태를 개별적으로 개시하기 위한 것이다. 구조에 연결 기가 필요한 경우, 해당 그룹에 대해 열거된 마쿠쉬(Markush) 변수는 연결 기로 이해된다. 예를 들어, 구조가 연결 기를 필요로 하고 해당 변수에 대한 마쿠쉬 그룹 정의가 "알킬" 또는 "아릴"을 열거하면 "알킬" 또는 "아릴"이 각각 연결 알킬렌 기 또는 아릴렌 기를 나타내는 것으로 이해된다.

- [0262] 용어 "치환된"은 원자 또는 원자 기가 다른 기에 부착된 "치환기"로서 수소를 공식적으로 대체함을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치환된"은 임의의 수준의 치환, 예를 들어 일치환, 이치환, 삼치환, 사치환 또는 오치환을 의미하며, 이러한 치환이 허용된다. 치환기는 독립적으로 선택되고, 치환은 화학적으로 접근가능한 임의의 위치에 있을 수 있다. 주어진 원자에서의 치환은 원자에게 의해 제한된다는 것을 이해해야 한다. 주어진 원자에서의 치환은 화학적으로 안정한 분자를 생성한다는 것을 이해해야 한다. 문구 "임의로 치환된"은 비치환 또는 치환을 의미한다. 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환기로 대체됨을 의미한다. 단일 2가 치환기, 예를 들어 옥소는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다.
- [0263] 용어 " C_{n-m} "은 종점을 포함하는 범위를 나타내며, 여기서 n 및 m 은 정수이고 탄소수를 나타낸다. 예는 C_{1-4} , C_{1-6} 등을 포함한다.
- [0264] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형일 수 있는 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬"은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 공식적으로 하나의 C-H 결합이 화합물의 나머지 부분에 대한 알킬 기의 부착점으로 대체된 알칸에 해당한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 화학 기 예컨대 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, tert-부틸, 이소부틸, sec-부틸; 고급 동족체 예컨대 2-메틸-1-부틸, n -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 1,2,2-트리메틸 프로필 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0265] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 해당하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 의미한다. 알케닐 기는 공식적으로 하나의 C-H 결합이 화합물의 나머지 부분에 대한 알케닐 기의 부착점으로 대체된 알켄에 해당한다. 용어 " C_{n-m} 알케닐"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알케닐 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 기의 예는 에틸, n -프로페닐, 이소프로페닐, n -부테닐, sec-부테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0266] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 해당하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 의미한다. 알킬닐 기는 공식적으로 하나의 C-H 결합이 화합물의 나머지 부분에 대한 알킬 기의 부착점으로 대체된 알킨에 해당한다. 용어 " C_{n-m} 알킬닐"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬닐 기를 지칭한다. 알킬닐 기의 예는 에틸, 프로판-1-일, 프로판-2-일 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 알킬닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0267] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 연결기를 지칭한다. 알킬렌 기는 공식적으로 2개의 C-H 결합이 화합물의 나머지 부분에 대한 알킬렌 기의 부착점으로 대체된 알칸에 해당한다. 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 예는 에탄-1,2-디일, 에탄-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-1,1-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프로판-1,3-디일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0268] 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0269] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "카보닐"은 $-C(=O)-$ 기를 지칭하며, 이는 $C(O)$ 로도 표기될 수 있다.
- [0270] 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 화학식 $-C\equiv N$ 의 기를 지칭하며, 이는 $-CN$ 으로도 표기할 수 있다.
- [0271] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다. 일부 구현예에서, "할로"는 F, Cl, 또는 Br로부터 선택된 할로젠 원자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로 기는 F이다.
- [0272] 본 명세서에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 n 내지 m 개의 탄소 원자 및 적어도 이상 내지 최대 $\{2(n \text{ 내지 } m)+1\}$ 개의 할로젠 원자를 갖는 C_{n-m} 알킬 기를 지칭하며, 이는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다. 일부 구현예에서, 할로알킬 기는 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬 기의 예는

CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알킬 기는 플루오로알킬 기이다.

[0273] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용된 용어 "할로알콕시"는 화학식 -O-할로알킬의 기를 지칭하며, 여기서 할로알킬 기는 상기 정의된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 할로알콕시"는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 할로알킬 기를 갖는 할로알콕시 기를 지칭한다. 할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알콕시 기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0274] 용어 "옥소"는 탄소에 부착될 때 카보닐 기를 형성하거나, 헤테로원자에 부착되어 설폰사이드 또는 설폰 기, 또는 N-산화물 기를 형성하는 2가 치환기로서의 산소 원자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는 1 또는 2개의 옥소(=O) 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0275] 고리 형성 N 원자와 관련하여 용어 "산화된"은 고리 형성 N-산화물을 지칭한다.

[0276] 고리 형성 S 원자와 관련하여 용어 "산화된"은 고리 형성 설폰닐 또는 고리 형성 설피닐을 지칭한다.

[0277] "방향족"이라는 용어는 방향족성(즉, $(4n + 2)$ 개의 비편재화된 π (pi) 전자를 가짐, 여기서 n 은 정수임)을 갖는 하나 이상의 다중불포화 고리를 갖는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 지칭한다.

[0278] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "아릴"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 2개의 융합 고리를 가짐)일 수 있는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴 기를 지칭한다. 아릴 기는 예를 들어 페닐, 나프틸 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서 아릴 기는 6개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서 아릴 기는 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 페닐이다.

[0279] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 황, 산소 및 질소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 모이어티에서 임의의 고리 형성 N은 N-산화물일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 탄소 원자를 포함하는 5 내지 14개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 탄소 원자를 포함하는 5 내지 10개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 6개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 8-원, 9-원 또는 10-원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0280] 5-원 헤테로아릴 고리는 5개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기이고, 여기서 1개 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.

[0281] 6-원 헤테로아릴 고리는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기이고, 여기서 1개 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.

[0282] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 고리화된 알킬 및 알케닐 기를 포함하는 비방향족 탄화수소 고리계(모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭)를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬"은 n 내지 m 개의 고리 구성원 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 모노- 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 기 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 기는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리 형성 탄소(C_{3-7})를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 구성원, 3 내지 5개의 고리 구성원, 또는 3 내지 4개의 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 모노사이클릭이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 C_{3-6} 모노사이클릭 사이클로알킬 기이다. 사이클로알킬 기의 고리 형성 탄소 원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 설피도 기를 형성할 수 있다. 사이클로알킬 기는 또한 사이클로알킬리덴을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 또한 사이클로알킬의 정의에는 사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다.

다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬 기는 융합된 방향족 고리의 고리 형성 원자를 포함하는 임의의 고리 형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0283] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 질소, 황, 산소 및 인으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 구성원을 가지며 4-10 고리 구성원, 4-7 고리 구성원, 또는 4-6 고리 구성원을 갖는 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 알케닐렌 기를 함유하는 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"에는 모노사이클릭 4-, 5-, 6- 및 7-원 헤테로사이클로알킬 기가 포함된다. 헤테로사이클로알킬 기는 모노- 또는 바이사이클릭(예를 들어, 2개의 융합되거나 브릿징된 고리를 가짐) 또는 스피로사이클릭 고리계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 기이다. 고리 형성 탄소 원자 및 헤테로사이클로알킬 기의 헤테로원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 설피도 기 또는 기타 산화된 연결(예를 들어, C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)₂, N-산화물 등) 또는 질소 원자는 사원화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리 형성 탄소 원자 또는 고리 형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 2개의 이중 결합을 함유한다. 헤테로사이클로알킬의 정의에는 또한 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이머티, 예를 들어 피페리딘, 모폴린, 아제핀 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬 기는 융합된 방향족 고리의 고리 형성 원자를 포함하는 임의의 고리 형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 2-피롤리디닐, 모폴리닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 피페라지닐이다.

[0284] 특정 위치에서, 정의 또는 구현예는 특정 고리(예를 들어, 아제티딘 고리, 피리딘 고리 등)를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 이러한 고리는 원자의 원자가가 초과되지 않는 한 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 아제티딘-3-일 고리는 3-위치에 부착된다.

[0285] 본 명세서에 기재된 화합물은 비대칭(예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체와 같은 모든 입체 이성질체가 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 불활성인 출발 물질로부터 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 것에 대한 방법은, 예를 들어 라세미 혼합물의 분할 또는 입체선택적 합성에 의해 당해 기술에 알려져 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, C=N 이중 결합 등이 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.

[0286] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당업계에 공지된 임의의 수많은 방법에 의해 수행될 수 있다. 한 방법은 광학적으로 활성인 염 형성 유기 산인 키랄 분할 산을 사용하는 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분할제는 예를 들어 광학 활성 산, 예컨대 D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르선폰산 예컨대 α-캄포르선폰산이다. 분별 결정화 방법에 적합한 다른 분할제는 입체이성질체적으로 순수한 형태의 α-메틸벤질아민 (예를 들어, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등을 포함한다.

[0287] 라세미 혼합물의 분할은 광학 활성 분할제(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)로 채워진 컬럼에서 용리에 의해 수행될 수도 있다. 적합한 용리 용매 조성은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0288] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (R)-배열을 갖는다. 다른 구현예에서, 화합물은 (S)-배열을 갖는다. 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물에서, 화합물 내의 각각의 키랄 중심은 달리 지시되지 않는 한 독립적으로 (R) 또는 (S)일 수 있다.

[0289] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합을 인접한 이중 결합으로 교환함으로써 생성된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 환상 형태를 포함하고, 여기서 양성자는 헤테로

사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있고, 그 예는 1H 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌 및 1H- 및 2H-피라졸이다. 호변이성질체 형태는 평형 상태에 있거나 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있다.

[0290] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소와 중수소를 포함한다. 본 발명의 화합물의 하나 이상의 구성성분 원자는 천연 또는 비-천연 존재비의 원자의 동위원소로 대체되거나 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물에서 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체되거나 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 중수소 원자를 포함한다. 동위원소를 유기 화합물에 포함시키는 합성 방법은 관련 기술 분야에 알려져 있다 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). 동위원소로 표지된 화합물은 NMR 분광법, 대사 실험 및/또는 검정과 같은 다양한 연구에 사용할 수 있다.

[0291] 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로 대체하면 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 복용량 요건 감소로 인한 특정 치료 이점을 얻을 수 있으므로 일부 상황에서는 선호될 수 있다. (A. Kerekes 등 *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu 등 *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

[0292] 본 명세서에 사용된 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 이 용어는 또한 예를 들어, 생물학적 과정(예를 들어, 대사 또는 효소 전환), 또는 이들의 조합을 통해 합성적으로 제조되는 방법에 관계없이 본 발명의 화합물을 지칭하는 것을 의미한다.

[0293] 모든 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 물 및 용매(예를 들어, 수화물 및 용매화물)와 같은 다른 물질과 함께 발견되거나 분리될 수 있다. 고체 상태일 때, 본 명세서에 기재된 화합물 및 그의 염은 다양한 형태로 발생할 수 있고, 예를 들어 수화물을 비롯한 용매화물의 형태를 취할 수 있다. 화합물은 다형체 또는 용매화물과 같은 임의의 고체 상태 형태일 수 있으므로, 달리 명확하게 지시되지 않는 한, 화합물 및 그의 염에 대한 명세서의 언급은 화합물의 임의의 고체 상태 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0294] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"이란, 화합물이 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리됨을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어 본 발명의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99중량%의 본 발명의 화합물, 또는 그의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0295] 문구 "약제학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물들, 물질, 조성물 및/또는 복용 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0296] 본 명세서에 사용된 "주위 온도" 및 "실온"이라는 표현은 당업계에서 이해되며 일반적으로 온도, 예를 들어 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 방의 온도, 예를 들어 약 20°C 내지 약 30°C의 온도를 의미한다.

[0297] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 존재하는 산 또는 염기 부분을 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 산 염 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며; 일반적으로 비-수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (MeCN)이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge 등, *J.*

Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 및 Stahl 등, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)]에서 발견될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 N-산화물 형태를 포함한다.

[0298] 합성

[0299] 화합물의 염을 포함하는 본 발명의 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조할 수 있고 하기 반응식과 같은 다수의 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성할 수 있다.

[0300] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 냉동 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

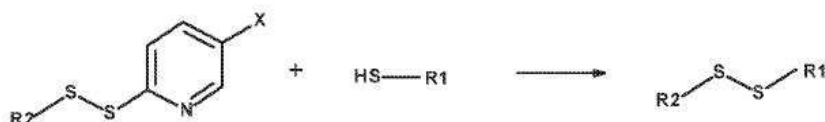
[0301] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 기의 화학은 예를 들어 문헌[Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith 등, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petrusson 등, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 및 Wuts 등, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)]에 기재되어 있다.

[0302] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대 핵자기 공명 분광법 (예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법 (예를 들어, UV-가시광), 질량 분광계 또는 크로마토그래피 방법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피 (TLC)으로 모니터링될 수 있다.

[0303] 하기 반응식은 본 발명의 화합물의 제조와 관련된 일반적인 지침을 제공한다. 당업자는 반응식에 보여진 체제가 본 발명의 다양한 화합물을 제조하기 위해 유기 화학의 일반적인 지식을 사용하여 변형되거나 최적화될 수 있음을 이해할 것이다.

[0304] 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어 하기 반응식에 예시된 바와 같은 공정을 사용하여 제조할 수 있다.

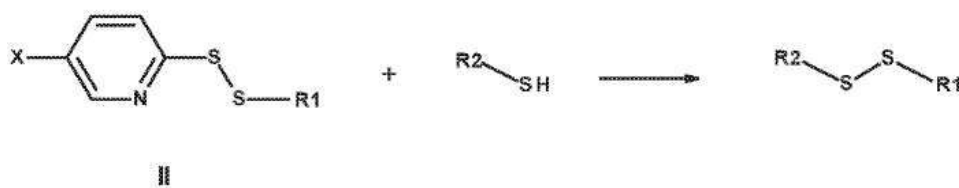
[0305] 반응식 1: 직접 접합체의 합성



[0306]

[0307] DM1 또는 DM4와 같은 고유 티올($\text{R}^2\text{-SH}$)을 함유하는 소분자 미세소관 표적화 모이어티는 피리딜 이황화물(여기서 X는 예를 들어 H, 할로 등임)의 형성에 의해 활성화될 수 있으며, 이는 이황화물 교환 반응에서 티올 함유 R^1 펩타이드로 치환되어 -S-S-는 연결 모이어티 L인 원하는 접합체를 얻을 수 있다.

[0308] 반응식 2: 직접 접합체의 합성



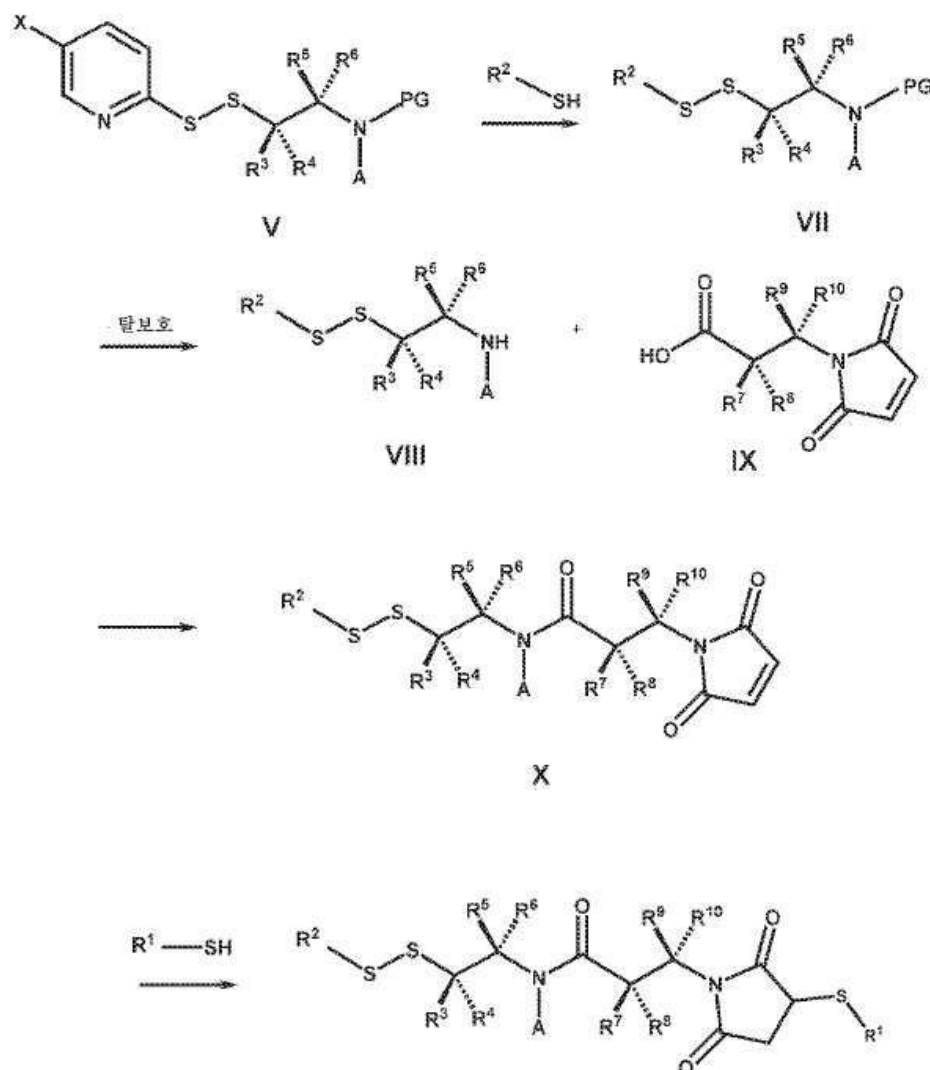
[0309]

[0310] 대안적으로, 고유한 티올을 갖는 R^1 펩타이드는 L이 -S-S-인 원하는 직접 접합체를 제공하기 위해 이황화물 교환

반응에서 티올 함유 R^2 로 치환될 수 있는 피리딜 이황화물(II)의 형성에 의해 활성화될 수 있다.

[0311]

반응식 3: 티오에틸 아민 아마이드 접합체의 합성

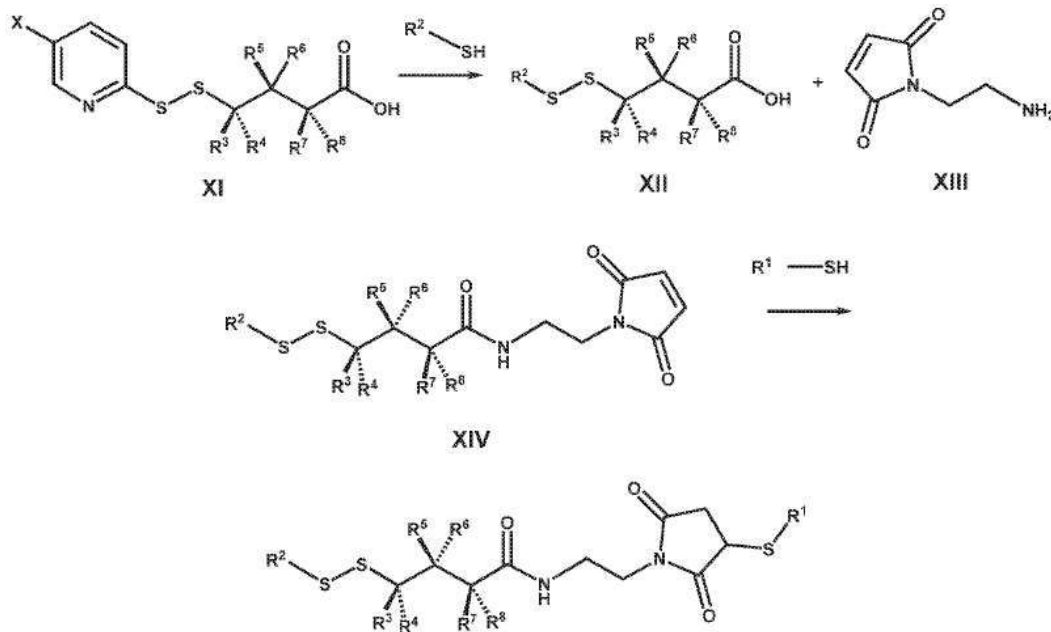


[0312]

[0313]

피리딜 이황화물 V로 활성화된 티올 기를 함유하는 보호된 에틸 아민은 이황화물 교환 반응에서 티올 함유 R^2 와 반응하여 VII를 얻을 수 있다. 이황화물 VII는 탈보호되어 VIII을 얻을 수 있고, 산 커플링 반응에서 프로피온산 말레이미드 IX와 추가로 반응하여 아마이드 X를 제공할 수 있다. 아마이드 X는 마이클 첨가에서 펩티드를 함유하는 티올과 반응하여 원하는 접합체를 얻을 수 있다.

[0314] 반응식 4: 티오부티르산 아미드 접합체의 합성



[0315]

[0316] 피리딜 이황화물 XI로 활성화된 티올 함유 부티르산은 이황화물 교환 반응에서 R²를 함유하는 티올과 반응하여 XII를 얻을 수 있다. 이황화물 산 XII는 산 커플링 반응에서 에틸아미노말레이미드 XIII와 반응하여 아미드 XIV를 제공할 수 있다. 아미드 XIV는 마이클 첨가에서 티올 함유 펩티드와 반응하여 원하는 접합체를 얻을 수 있다.

[0317] 펩티드 R¹은 문헌[J.A.C.S., Vol. 85, pgs. 2149-2154 (1963)]에서 메리필드(Merrifield)에 의해 먼저 기재된 고체상 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있지만, 다른 기술 분야에 알려진 방법이 사용될 수도 있다. 메리필드 기술은 잘 알려져 있으며 펩타이드 제조를 위한 일반적인 방법이다. 고체상 펩티드 합성을 위한 유용한 기술은 문헌["Principles of Peptide Synthesis" by Bodanszky, Springer Verlag 1984] 텍스트와 같은 여러 책에 기재되어 있다. 이 합성 방법은 고체 지지 입자에 공유 결합으로 결합된 성장하는 펩티드 사슬에 보호된 아미노산을 단계적으로 첨가하는 것을 수반한다. 이 절차에 의해, 시약 및 부산물이 여과에 의해 제거되므로 중간체를 정제할 필요가 없다. 이 방법의 일반적인 개념은 공유 결합에 의해 사슬의 첫 번째 아미노산이 고체 중합체에 부착된 후, 원하는 서열이 조립될 때까지 단계적으로 한 번에 하나씩 후속 보호된 아미노산을 추가하는 것에 달려 있다. 마지막으로, 보호된 펩티드는 고체 지지 지지체에서 제거되고 보호기는 절단된다.

[0318] 아미노산은 임의의 적합한 중합체에 부착될 수 있다. 중합체는 사용된 용매에 불용성이어야 하고, 쉽게 여과할 수 있는 안정적인 물리적 형태를 가져야 하며, 첫 번째 보호된 아미노산이 공유 결합에 의해 단단히 연결될 수 있는 작용기를 함유해야 한다. 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리메틸메타크릴레이트 및 폴리스티렌과 같은 다양한 폴리머가 이러한 목적에 적합하다.

[0319] 사용 방법

[0320] 암 또는 신경퇴행성 질환과 같은 질환의 치료에서 화학식 (I)의 화합물의 용도가 본 명세서에 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태는 암과 같은 산성 또는 저산소성 질환 조직과 관련된 질환의 치료에서 화학식 (I)의 화합물의 용도이다. 저산소증과 산증은 암을 포함한 많은 질환 과정의 생리학적 지표이다. 암에서, 저산소증은 고형 종양 내 산성 환경의 발달을 담당하는 메커니즘 중 하나이다. 결과적으로, 수소 이온은 세포 내에서 정상적인 pH를 유지하기 위해 (예를 들어, 양성자 펌프에 의해) 세포에서 제거되어야 한다. 이러한 수소 이온의 배출의 결과로, 암 세포는 정상 세포와 비교할 때 세포막 지질 이중층을 가로질러 증가된 pH 구배 및 세포의 환경에서 더 낮은 pH를 갖는다. 세포독성제의 효능 및 치료 지수를 개선하기 위한 한 가지 접근법은 이 생리학적 특성을 활용하여 건강한 조직을 통해 저산소 세포에 화합물을 선택적으로 전달하는 것이다.

[0321] 이들 치료 방법에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료 유효량은 단일 제제로서 또는 다른 형태의 요법, 예컨대 암의 경우 이온화 방사선 또는 세포독성제와 조합하여 투여될 수 있다. 조합 요법에서, 화학식 (I)의 화합물은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 다른 치료 방식 이전, 이와 동시에 또

는 이후에 투여될 수 있다. 두 가지 치료 방법(단일 제제 또는 다른 형태의 요법과의 조합)은 일정 기간 동안 다중 용량 또는 치료를 포함하는 치료 과정으로 투여될 수 있다.

[0322] 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 암의 예는 결장직장암, 위암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부암 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위장암, 고환암, 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁내막암, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아기의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요도암, 신우의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 중앙 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 카포시 육종, 표피암, 편평 세포 암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암을 비롯한 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물로 치료가능한 암은 방광암, 골암, 신경교종, 유방암 (예를 들어, 삼중-음성 유방암), 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 상피암, 식도암, 유인 육종, 췌장암, 담낭암, 위암, 위장 종양, 두경부암 (상부 기도소화 암), 장암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암 (예를 들어, 간세포암종), 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암, 선암종), 흑색종, 전립선암, 직장암, 신장 투명 세포 암종, 피부암, 위장암, 고환암, 갑상선암, 및 자궁암을 포함한다.

[0324] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물로 치료가능한 암은 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신장암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 삼중-음성 유방암, 결장암 및 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암 및 소세포 폐암)을 포함한다. 추가로, 본 개시내용은 그의 성장이 개시내용의 화합물을 사용하여 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.

[0325] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 암은 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교모세포종, 육종, 방광암, 등), 혈액암 (예를 들어, 림프종, 백혈병 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수형성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수형성 백혈병 (CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종 (재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종) 및 상기 암의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0326] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학요법제, 표적화 암 요법, 면역요법 또는 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 제제는 단일 투여 형태로 본 화합물과 조합될 수 있거나, 제제는 별개의 투여 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법제, 표적화 암 요법, 면역요법 또는 방사선 요법은 예를 들어 상응하는 미소소체 표적화제 (예를 들어, R^2 -H)와 조합하여 투여되는 경우와 비교하여 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 투여될 때 감소된 골수 독성을 나타냄으로써 환자에게 덜 독성이다.

[0327] 적합한 화학요법제 또는 기타 항암제는 예를 들어, 알킬화제 (질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 비제한적으로 포함함) 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드 (CytoxanTM), 이포스파미드, 멜팔란, 클로르암부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포리아민, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 및 데모졸로마이드를 포함한다.

[0328] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 다른 제제는 다음을 포함한다: 선택적으로 카무스틴(BCNU) 및 시스플라틴과 같은 다른 화학요법 약물과 함께 다카바진(DTIC); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 구성된 "다트머스 레지멘"; 시스플라틴, 빈블라스틴 및 DTIC의 조합; 또는 데모졸로미드. 본 발명에 따른 화합물은 또한 인터페론 알파, 인터루킨 2 및 종양 괴사 인자(TNF)와 같은 사이토카인을 포함하는 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0329] 적합한 화학요법제 또는 기타 항암제는 예를 들어, 항대사물질 (엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 탈아미노효소 억제제를 비제한적으로 포함함) 예컨대 메토타렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젤시타빈을 포함한다.

[0330] 적합한 화학요법제 또는 기타 항암제는 예를 들어, 특정 천연 생성물 및 그것의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피도도필로톡신) 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오

마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (TAXOLTM), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN-a), 에토포시드, 및 테니포시드를 포함한다.

- [0331] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 다른 세포독성제는 예를 들어, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 텔록사핀, 사이클로포스파미드, 이포사마이드, 및 드롤록사핀을 포함한다.
- [0332] 예를 들어, 에피도필로톡신과 같은 세포독성제; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카바진; 미톡산트론; 백금 배위 착체 예컨대 시스-플라틴 및 카보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조혈 성장 인자가 적합하다.
- [0333] 다른 항암제(들)은 항체 치료제 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴), 공동자극 분자 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 사이토카인 (IL-10, TGF- α , 등)에 대한 항체를 포함한다.
- [0334] 다른 항암제는 또한 CCR2 및 CCR4를 포함하는 케모카인 수용체에 대한 길항제와 같은 면역 세포 이동을 차단하는 것을 포함한다.
- [0335] 다른 항암제에는 보조제(adjuvant) 또는 입양 T 세포 전이와 같은 면역계를 증강시키는 것도 포함된다.
- [0336] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 항암 백신은 예를 들어, 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.
- [0337] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 다른 제제는 화학요법 조합 예컨대 폐암 및 다른 고형 종양에 사용된 백금계 이중체 (시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 젬시타빈; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 도세탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 파클리탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 페메트렉세드) 또는 젬시타빈 플러스 파클리탁셀 결합된 입자 (Abraxane[®])을 포함한다.
- [0338] 본 발명의 화합물은 유방암 및 기타 종양의 치료를 위해 항호르몬제와 조합하여 효과적일 수 있다. 적합한 예는 타목시펜 및 토레미펜을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-에스트로겐 제제, 레트로졸, 아나스트로졸, 및 엑세메스탄을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방향화효소 억제제, 아드레노코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손), 프로게스테린 (예를 들어, 메가스트롤 아세테이트), 및 에스트로겐 수용체 길항제(예를 들어, 풀베스트란트)이다. 전립선암 및 기타 암의 치료에 사용되는 적합한 항호르몬제는 또한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. 이들은 플루타미드, 바이칼루타미드, 및 닐루타미드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-안드로겐, 류프롤라이드, 고세렐린, 트립토텐린, 및 히스트렐린을 포함하는 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 유사체, LHRH 길항제(예를 들어, 데가렐릭스), 안드로겐 수용체 차단제(예를 들어, 엔잘루타미드) 및 안드로겐 생산을 억제하는 제제(예를 들어, 아비라테론)를 포함한다.
- [0339] 본 발명의 화합물은 특히 표적 요법에 대해 일차 또는 후천적 내성이 발생한 환자에 대해 막 수용체 키나제에 대한 다른 제제와 조합되거나 순차적으로 투여될 수 있다. 이러한 치료제는 EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGF1R, 또는 Flt-3에 대한 그리고 암 연관 융합 단백질 키나제 예컨대 Bcr-Abl 및 EML4-Alk에 대한 억제제 또는 항체를 포함한다. EGFR에 대한 억제제에는 게피티닙 및 에를로티닙이 포함되고, EGFR/Her2에 대한 억제제에는 다코미티닙, 아파티닙, 라파티닙 및 네라티닙이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. EGFR에 대한 항체는 세툽시맙, 파니투무맙 및 네시투무맙을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. c-Met의 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 이들은 오나르툽주맙, 티반트닙, 및 INC-280를 포함한다. Abl (또는 Bcr-Abl)에 대한 제제는 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 및 포나티닙을 포함하고, Alk (또는 EML4-ALK)에 대한 것은 크리조티닙을 포함한다.
- [0340] 혈관신생 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 일부 종양에서 효과적일 수 있다. 이들은 VEGF 또는 VEGFR에 대한 항체 또는 VEGFR의 키나제 억제제를 포함한다. VEGF에 대한 항체 또는 기타 치료 단백질에는 베바시주맙 및 아플리베르셉트가 포함된다. VEGFR 키나제의 억제제 및 기타 항혈관신생 억제제에는 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 세디라닙, 파조파닙, 레고라페닙, 브리바닙, 및 반데타닙이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0341] 세포내 신호전달 경로의 활성화는 암에서 빈번하며, 이러한 경로의 구성요소를 표적으로 하는 제제는 효능을 향상시키고 내성을 감소시키기 위해 수용체 표적화제와 조합되었다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 제제의 예는 PI3K-AKT-mTOR 경로의 억제제, Raf-MAPK 경로의 억제제, JAK-STAT 경로의 억제제, 및 단백질 샤페론 및 세포 주기 진행의 억제제를 포함한다.

- [0342] PI3 키나제에 대한 제제는 토필라라리십, 이데랄리십, 부팔리십을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스 및 에베롤리무스와 같은 mTOR의 억제제는 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. 다른 적합한 예는 베무라페닙 및 다브라페닙 (Raf 억제제) 및 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973 (MEK 억제제)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 하나 이상의 JAK의 억제제(예를 들어, 톡솔리티닙, 바리시티닙, 토파시티닙), Hsp90의 억제제(예를 들어, 타네스피마이신), 사이클린 의존적 키나제(예를 들어, 팔보시클립), HDAC의 억제제(예를 들어, 파노비노스타트), PARP의 억제제(예를 들어, 올라파립), 및 프로테아솜의 억제제(예를 들어, 보르테조미, 카르필조미)는 또한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 PARP 억제제의 추가 예는 탈라조파립이다.
- [0343] 이들 대부분의 화학요법제의 안전하고 효과적인 투여 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 그들의 투여는 표준 문헌에 설명되어 있다. 예를 들어, 많은 화학요법제의 투여는 문헌["Physicians' Desk Reference" (PDR, 예를 들어, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)]에 기술되어 있으며, 그 개시 내용은 전문이 제시된 것처럼 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0344] 화합물(치료제, 활성 성분, 약물 등)의 "치료 유효량"이라는 문구는 치료될 장애 또는 병태에 대해 임상적으로 허용 가능한 표준에 따라 증상을 완화하고 병태를 개선하거나 질환 상태의 발병을 늦추는 요법 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 화합물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 시험관내 검정, 생체내 동물 검정 또는 임상 시험에서 원하는 치료 효과를 갖는 것으로 입증된 양일 수 있다. 치료적 유효량은 많은 다른 인자 중에서 특정 복용 형태, 투여 방법, 치료 프로토콜, 치료될 특정 질환 또는 병태, 이익/위험 비율 등에 기초하여 변할 수 있다.
- [0345] 상기 치료적 유효량은 임상 시험, 동물 모델, 또는 시험관내 세포 배양물 검정으로부터 획득될 수 있다. 인간이 사용하기에 적합한 유효량은 동물 모델 또는 시험관내 세포 배양물 검정으로부터 결정된 유효량으로부터 계산될 수 있다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Reagan-Shaw 등, FASEB J. 2008: 22(3) 659-61]에 의해 보고된 바와 같이, " $\mu\text{g/ml}$ "(시험관내 세포 배양물 검정에 기초한 유효량) = " mg/kg 체중/일"(마우스에 대한 유효량). 또한, 마우스의 신진율이 인간보다 6배 빠르다는 사실에 기초하여 마우스의 유효량으로부터 인간에 대한 유효량을 계산할 수 있다.
- [0346] 화학식 (I)의 화합물을 세포독성제와 조합하여 사용하는 치료의 예로서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물은 또한 치료 유효량의 이온화 방사선 또는 세포독성제를 수반하는 치료 레지멘의 일부로서 암을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 이 치료 요법의 맥락에서, 용어 "치료적으로 유효한" 양은 조합 요법에서 효과적인 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 암 치료 분야의 당업자는 최적의 치료 결과를 달성하기 위해 복용량을 조정하는 방법을 이해할 것이다.
- [0347] 유사하게, 비암성 질환 또는 병태(예를 들어, 심혈관 질환)의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 적절한 복용량은 의학 분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0348] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하는"은 화합물 또는 조성물을 투여받지 않은 대상체에 비해 대상체에서 산성 또는 저산소성 병든 조직, 예컨대 암, 뇌졸중, 심근경색증, 또는 장기간 신경퇴행성 질환을 수반하는 질환의 빈도를 감소시키거나, 발병을 지연시키거나, 증상의 진행을 감소시키는 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 이것은 대상체의 병태를 개선하거나 안정화하는 방식으로 병태의 증상, 임상 징후 또는 근본적인 병리를 역전, 감소 또는 정지시키는 것을 포함할 수 있다(예를 들어, 암에 대한 종양 성장의 퇴행, 또는 심근경색, 뇌졸중 등 심혈관 질환에서 심근 허혈 재관류 손상의 감소 또는 개선). "억제하는" 또는 "감소시키는"이라는 용어는 미처리 대조군 집단과 비교하여 집단에서 종양 성장을 억제하거나 감소시키는(예를 들어, 종양의 크기를 감소시키는) 방법과 관련하여 암에 사용된다.
- [0349] 본 명세서에서 언급된 모든 공보 (특히 포함)은, 예를 들어 본원에 기재된 개시내용과 관련하여 사용될 수 있는, 공보에 기재된 작제물 및 방법을 기재 및 개시하기 위한 목적으로 본원에 참조로 포함된다. 본문 전체에 걸쳐 논의된 공보는 본 출원의 출원일 이전의 공개를 위해서만 제공된다.
- [0350] 본 명세서에 몇 가지 유형의 범위가 개시되어 있다. 임의의 유형의 범위가 개시되거나 청구될 때, 그 의도는 범위의 종점뿐만 아니라 그 안에 포함된 임의의 하위 범위 및 하위 범위의 조합을 포함하여, 그러한 범위가 합리적으로 포함할 수 있는 각각의 가능한 수를 개별적으로 개시하거나 청구하는 것이다. 예를 들어, 활성 성분의 치료적 유효량의 범위가 개시되거나 청구되는 경우, 본 명세서의 개시내용과 일치하여 그러한 범위가 포함할 수 있는 모든 가능한 수를 개별적으로 개시하거나 청구하는 것이 의도이다. 예를 들어, 화합물의 치료적 유효량은

약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(대상체의 체중)의 범위일 수 있다는 개시에 의해.

[0351] 제형, 복용 형태 및 투여

[0352] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 활성 성분으로서 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀한 혼합물로 조합되며, 담체는 예를 들어, 경구 또는 비경구 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 복용 형태로 조성물을 제조할 때, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 이용될 수 있고, 그 예는 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르, 및 용액과 같은 경구 액상 제제의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올, 팜미제, 보존제, 착색제, 등; 또는, 예를 들어, 분말, 캡슐, 및 정제와 같은 경구 고형 제제의 경우에 담체 예컨대 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등일 수 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐제는 가장 유리한 경구 복용량 단위 형태를 나타내며, 이 경우 고체 약제학적 담체가 분명히 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 비경구의 경우, 담체는 일반적으로 멸균수를 포함하지만, 예를 들어 용해도를 돕거나 보존 목적으로 다른 성분이 포함될 수 있다. 주사 가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다. 약제학적 및 의학 분야의 당업자는 치료될 특정 질환 또는 병태에 대해 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 복용량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0353] 실시예

[0354] 본원에서 사용된 바와 같이, 모든 약어, 기호 및 규약은 현대의 과학 문헌에 사용된 것과 일치한다. 예를 들어 문헌[Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997] 참조. 다음 정의는 본 명세서에 사용된 용어 및 약어를 설명한다.

- [0355] ● 염수: 물 중 포화된 NaCl 용액
- [0356] ● DCM: 디클로로메탄
- [0357] ● TFA: 트리플루오로아세트산
- [0358] ● DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0359] ● DMA: 디메틸아세트아미드
- [0360] ● DME: 디메톡시에탄
- [0361] ● DMF: 디메틸포름아미드
- [0362] ● DMSO: 메틸설폭사이드
- [0363] ● DTT: 디티오프레이톨
- [0364] ● MSD: 질량 spec 검출기
- [0365] ● Et₂O: 에틸 에테르
- [0366] ● EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0367] ● EtOH: 에틸 알코올
- [0368] ● HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0369] ● HOBt: 1-하이드록시벤조트리아졸
- [0370] ● RP: 역상
- [0371] ● HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0372] ● IPA: 이소프로판올
- [0373] ● LAH: 리튬 수소화알루미늄
- [0374] ● N-BuLi: n-부틸 리튬
- [0375] ● LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분광계

- [0376] ● LDA: 리튬 디이소프로필에틸아미드
- [0377] ● Me: 메틸
- [0378] ● MeOH: 메탄올
- [0379] ● MTBE: 메틸 t-부틸 에테르
- [0380] ● NMP: N-메틸파이롤리딘
- [0381] ● Ph: 페닐
- [0382] ● PNPC: 파라-니트로페닐클로로포르메이트
- [0383] ● RT 또는 rt: 실온
- [0384] ● SFC: 초임계 유체 크로마토그래피
- [0385] ● TBAI: 테트라부틸암모늄 아이오다이드
- [0386] ● TBME: tert-부틸메틸 에테르
- [0387] ● tBu: 삼차 부틸
- [0388] ● THF: 테트라하이드로푸란
- [0389] ● TEA: 트리에틸아민
- [0390] ● TMEDA: 테트라메틸에틸렌디아민
- [0391] ● GSH: 글루타티온
- [0392] ● GS: 황에 접합된 글루타티온
- [0393] ● LiOH: 수산화리튬
- [0394] ● DPPA: 디페닐 포스포릴 아지드
- [0395] ● $\text{Sn}(\text{Bu})_2$ (라우레이트)₂: 디부틸주석 디라우레이트
- [0396] ● PBS: 포스페이트 완충 식염수
- [0397] ● ACN: 아세토니트릴
- [0398] ● AcOH: 아세트산
- [0399] ● EEDQ: N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린
- [0400] ● DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
- [0401] ● EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0402] 이용된 HPLC 방법은 아래에 제시된다.
- [0403] HPLC 방법
- [0404] A: Sunfire C18 150x4.6mm; H₂O/아세토니트릴 w/TFA 개질제(0.05%); 유량: 1ml/분; 파장 = 217 nM.
- [0405] B: Ace Equivalence 250x4.6mm; H₂O/아세토니트릴 w/TFA 개질제(0.05%); 유량: 1ml/분; 파장 = 217 nM.
- [0406] C: Sunfire C18 150x30mm; H₂O/아세토니트릴 w/TFA 개질제(0.05%); 유량: 30ml/분; 파장 = 217 nM.
- [0407] D: Sunfire C18 150x4.6mm; H₂O/아세토니트릴 w/ AcOH 개질제 (0.5%); 유량: 1ml/min; 파장 = 217 nM
- [0408] E: Sunfire C18 150x30mm; H₂O/아세토니트릴 w/ AcOH 개질제 (0.5%); 유량: 30ml/min; 파장 = 217 nM.

[0409] F: Agilent 1100/1200/1260 또는 1290 시스템 (MS와 커플링되거나 커플링되지 않음).

HPLC 파라미터			
이동상 A	물 중 0.1% AcOH		
이동상 B	ACN 중 0.1% AcOH		
컬럼	Merck Chromolith RP-18e		
컬럼 온도	rt		
자동시료주입기 온도	rt		
주입 부피	5 μ L		
유량	1 mL/분		
파장	λ = 254, 220 또는 280nm에서 Agilent 다이오드 어레이 검출기		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	초기	95.00	5.00
	4.00	5.00	95.00
	4.99	5.00	95.00
	5.00	95.00	5.00
	6.00	95.00	5.00
실행 시간	6.00		

[0410]

[0411] G: Agilent 1100/1200/1260 또는 1290 시스템(MS와 커플링되거나 커플링되지 않음).

HPLC 파라미터			
이동상 A	물 중 0.1% TFA		
이동상 B	ACN 중 0.1% TFA		
컬럼	Agilent Eclipse XDB C8 컬럼(3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)		
컬럼 온도	40°C		
자동시료주입기 온도	rt		
주입 부피	5 μ L		
유량	1.5 mL/분		
파장	λ = 254, 220 또는 280 nm에서 Agilent 다이오드 어레이 검출기		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	초기	80.00	20.00
	0.20	80.00	20.00
	7.50	20.00	80.00
	8.00	0.00	100.00
	9.00	0.00	100.00
	10.00	80.00	20.00
실행 시간	10.00		

[0412]

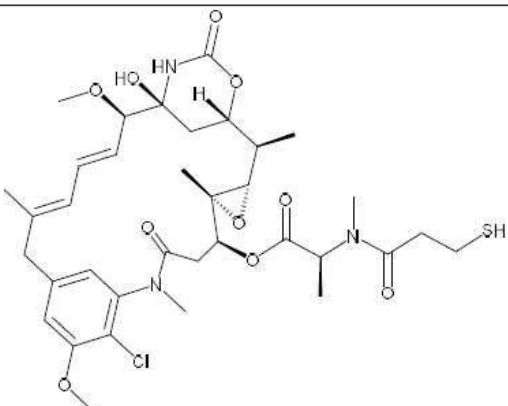
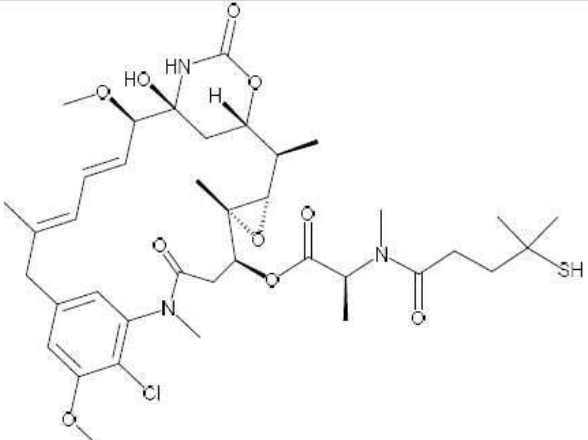
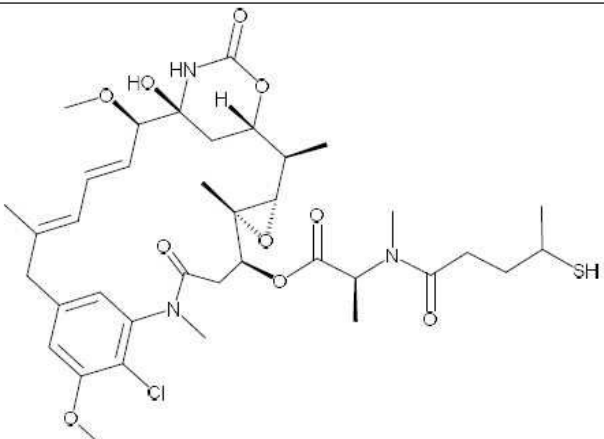
[0413] 질량 분광계 방법

[0414] Maldi-TOF(매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화-비과시간) 질량 분광분석은 Applied Biosystems Voyager System 6268에서 측정되었다. 샘플은 AB Science 플레이트(Part# V700666)에서 α -시아노 하이드록시 신남산의 매트릭스로 준비되었다.

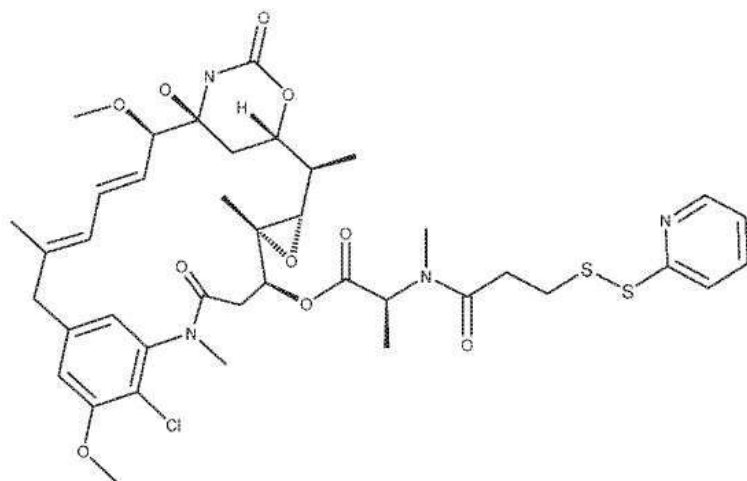
[0415] ESI(전기분무 이온화) 질량 분광분석은 1946 MSD가 있는 Agilent 1100 시리즈 LC-MS 또는 Waters Xevo Qtof 고 해상도 MS에서 측정되었으며 둘 다 질량/전하 중($m/z=3$)을 제공한다.

[0416] 실시예에 사용된 출발 물질의 출처는 하기 표에 제시되어 있다.

표 2. R²에 대한 출발 물질

R ² 코드	R ² H 구조	합성, 참조 또는 구매
R ² SH-1		MedKoo 123212
R ² SH-2		MedKoo 206839
R ² SH-3		US 20040235840 A1

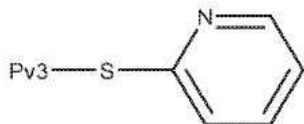
[0419] 중간체 I ($R^2S-S-Pyr$)의 합성



[0420]

[0421] 1 mL의 CH_3CN 중 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸(3-설파닐프로파노일)아미노]프로파노에이트 (46.7 mg, 0.06 mmol)에 첨가된 2-(2-피리딜디설파닐)피리딘 (20.0 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고 (SiO_2 , 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸-[3-(2-피리딜디설파닐)프로파노일]아미노]프로파노에이트 (53.6 mg, 수율: 100 %)을 얻었다. MS m/z 847.1 $[M+H]^+$.

[0422] Pv3-S-Pyr (중간체 II-3)의 합성



[0423]

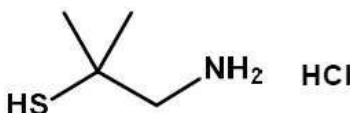
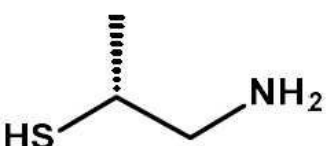
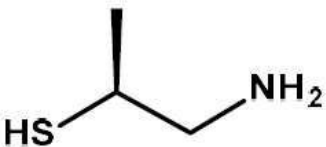
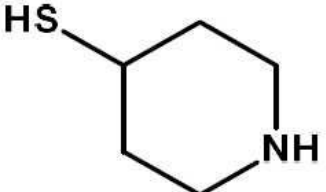
[0424] Pv3 (250 mg, 0.06 mmol; 자유 유동 고체로서) 및 2-(2-피리딜디설파닐)피리딘 (0.110 g, 0.5 mol)을 MeOH (10 mL)에 용해시키고 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 DMSO에 용해시키고 역상 칼럼 크로마토그래피 (40-65% CH_3CN/H_2O (0.5% AcOH), 13분)로 정제하여 212 mg의 원하는 생성물 (187 mg, 수율: 74.9 %)을 얻었다. MS $m/z=3$ 1273.4.

[0425] 중간체 II-1, II-2 및 II-6을 아래에서 나타낸 바와 같이 Pv1, Pv2, 및 Pv6을 사용하여 II-3과 유사하게 제조하였다:

중간체	구조	MS A: Maldi-TOF B: $m/z=3$
II-1	Pv1-SPyr	B: 1130.1
II-2	Pv2-SPyr	B: 1373.9
II-3	Pv3-SPyr	B: 1273.4
II-6	Pv6-SPyr	B: 1450.3

[0426]

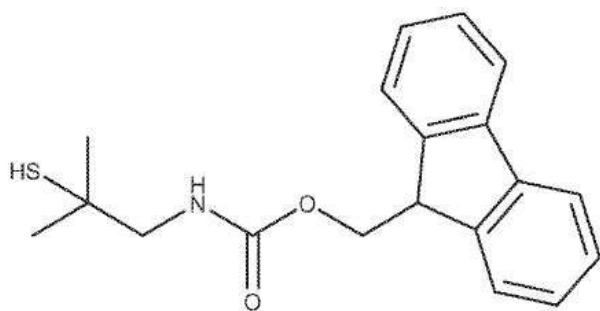
표 3. I 기에 대한 출발 물질

중간체	구조	구매, 참조 또는 합성
III-1		엔아민 EN3000-33931
III-2		아스타텍 39541
III-3		엔아민 EN3000-6731388
III-4		엔아민 EN3000-6731596
III-5		아스타텍 39018

[0427]

[0428]

중간체 VI-2의 합성

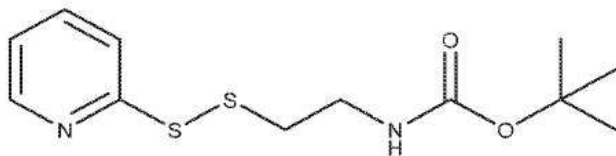


[0429]

[0430]

1-아미노-2-메틸-프로판-2-티올 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.706 mmol)을 CH_2Cl_2 (7 mL)에 용해시키고 이에 9H-플루오렌-9-일메틸 카보노클로리데이트 (274 mg, 1.06 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (182 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 9H-플루오렌-9-일메틸 *N*-(2-메틸-2-설펜-프로필)카바메이트 (213 mg, 수율: 92.2 %)을 얻었다. MS m/z 350.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

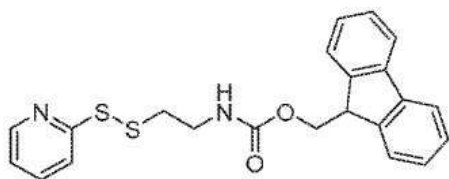
[0431] 중간체 V-1의 합성



[0432]

[0433] 2-(2-피리딜디설파닐)피리딘 (746 mg, 3.38 mmol)을 MeOH (15 mL)에 용해시키고 이에 첨가된 tert-부틸 N-(2-설파닐에틸)카바메이트 (200 mg, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 tert-부틸 N-[2-(2-피리딜디설파닐)에틸]카바메이트 (200 mg, 수율: 61.9 %)을 얻었다. MS m/z 287.1 [M+H]⁺.

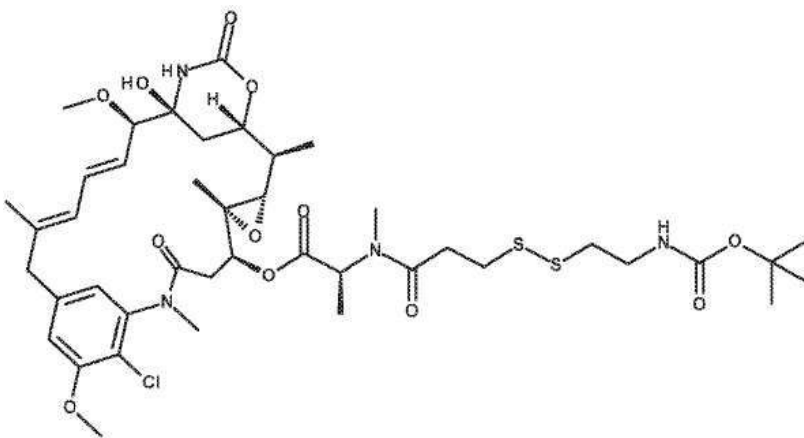
[0434] 중간체 V-2의 합성



[0435]

[0436] 2-(2-피리딜디설파닐)에탄아민 하이드로클로라이드 (200 mg, 0.898 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해시키고 이에 첨가된 9H-플루오렌-9-일메틸 카보노클로리테이트 (348 mg, 1.35 mmol) 및 N,N-디이소프로필에탄아민 (232 mg, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, 물로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[2-(2-피리딜디설파닐)에틸]카바메이트 (288 mg, 수율: 78.5 %)을 얻었다. MS m/z 409.1 [M+H]⁺.

[0437] 중간체 VII-1의 합성

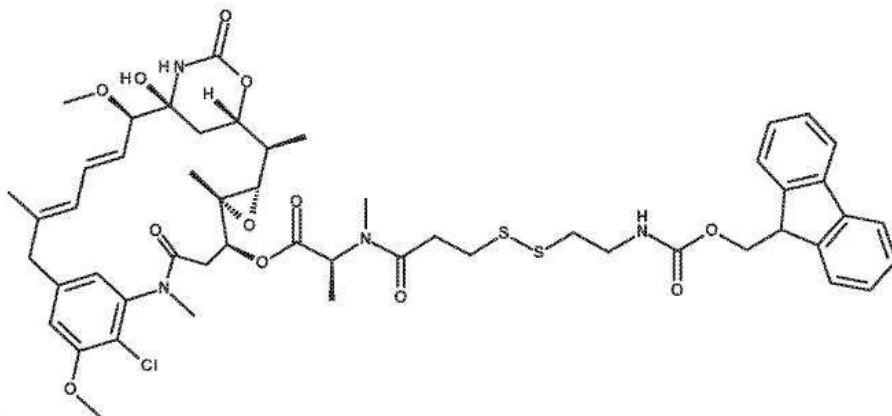


[0438]

[0439] 1 mL의 CH₃CN 중 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸(3-설파닐프로파노일)아미노]프로파노에이트 (25.0 mg, 0.03 mmol)을 수용하는 바이알에 tert-부틸 N-[2-(2-피리딜디설파닐)에틸]카바메이트 (중간체 V-1, 14.5 mg, 0.051 mmol) 및 4-메틸모폴린 (0.138 mL, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석은 원하는 물질을 나타낸다. 혼합물을 농축하고, 50 mL의 EtOAc에 용해시키고 1x25 mL의 포화 NH₄Cl 및 1x25 mL의 포화 염수로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 잔류물을 (SiO₂, 0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (30.9 mg, 수율:

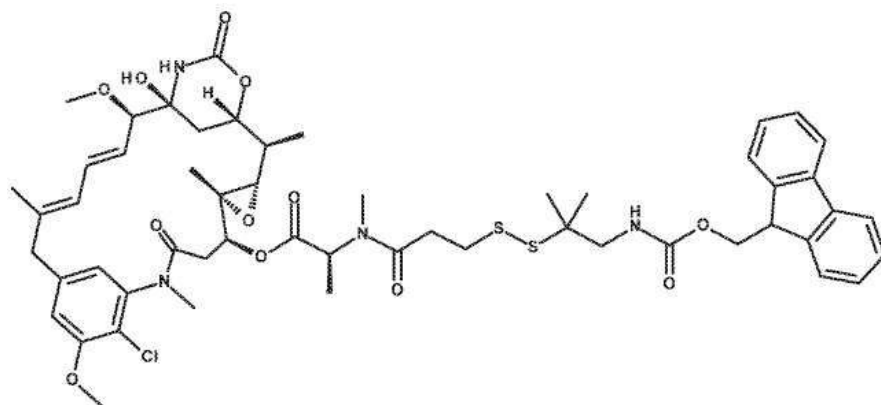
100 %)을 얻었다. MS m/z 913.2 $[M+H]^+$.

중간체 VII-2의 합성



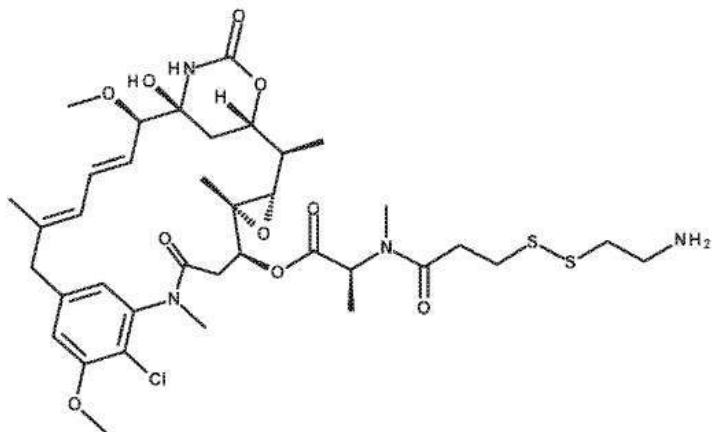
중간체 VII-2를, 중간체 V-2 대신에 중간체 V-1을 사용하여 VII-1과 유사하게 제조한다.

중간체 VII-3의 합성



1 mL의 CH₃CN 중 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)에틸디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (25.0 mg, 0.03 mmol)를 수용하고 있는 바이알에 9H-플루오렌-9-일메틸 N-(2-메틸-2-설파닐-프로필)카바메이트 (14.5 mg, 0.044 mmol) 및 4-메틸모폴린 (0.120 mL, 1.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석은 원하는 물질이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축하고, 50 mL의 EtOAc에 용해시키고 1x25 mL의 포화 NH₄Cl 및 1x25 mL의 포화 염수로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 잔류물을 (SiO₂, 0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-1,1-디메틸-에틸]디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (0.0313 g, 수율: 100 %)을 얻었다. MS m/z 1085.0 [M+Na]⁺.

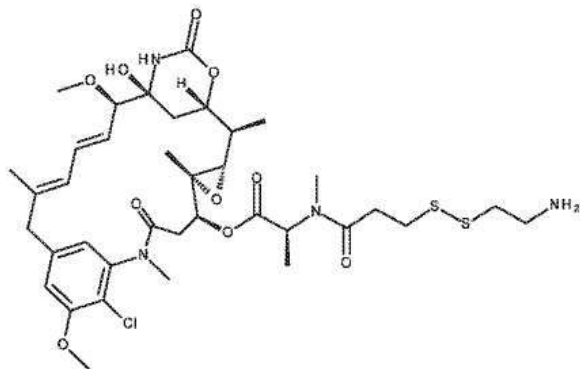
[0446] 중간체 VIII-1의 합성 (BOC 탈보호)



[0447]

[0448] [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (31.9 mg, 0.05 mmol)을 0.3/0.1/0.1 mL의 CH₃CN/H₂O/TFA에 용해시켰다. 혼합물을 36시간 동안 교반하였다. LC-MS는 완전한 탈보호를 나타내었다. 혼합물을 prep HPLC (20-95% CH₃CN/H₂O w/ 0.05%TFA)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-(2-아미노에틸디설파닐)프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트;2,2,2-트리플루오로아세트산 (22.9 mg, 수율: 70.7 %)을 얻었다. MS m/z 813.2 [M+H]⁺.

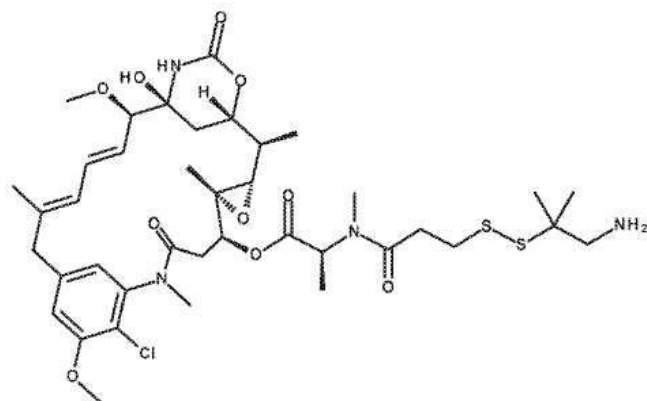
[0449] 중간체 VIII-1의 대안적인 합성 (Fmoc 탈보호)



[0450]

[0451] [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)에틸디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (중간체 VII-2; 29.6 mg, 0.03 mmol)을 수용하는 바이알에 0.5 mL의 DMF 및 4-메틸모폴린 (0.120 mL, 1.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 40℃에서 가열하였다. LC-MS는 완전한 탈보호를 확인하였다. 혼합물을 (20-95% CH₃CN/H₂O w/ 0.05%TFA)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-(2-아미노에틸디설파닐)프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 트리플루오로아세트에이트 (22.9 mg, 수율: 86.4 %)을 얻었다. MS m/z 813.2 [M+H]⁺.

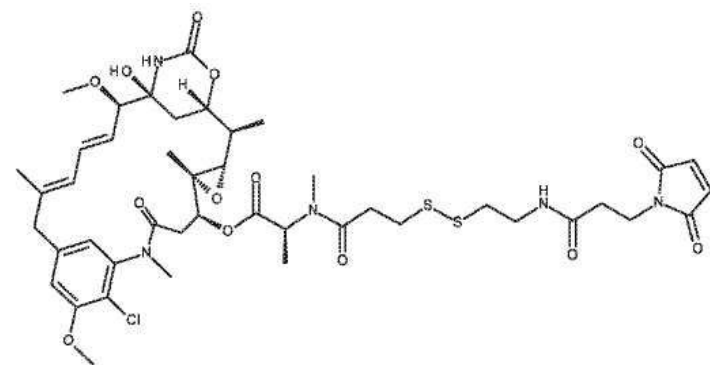
[0452] 중간체 VIII-2의 합성



[0453]

[0454] 중간체 VIII-2를 중간체 VIII-1과 유사하게 제조하였다. MS m/z 841.2 $[M+H]^+$.

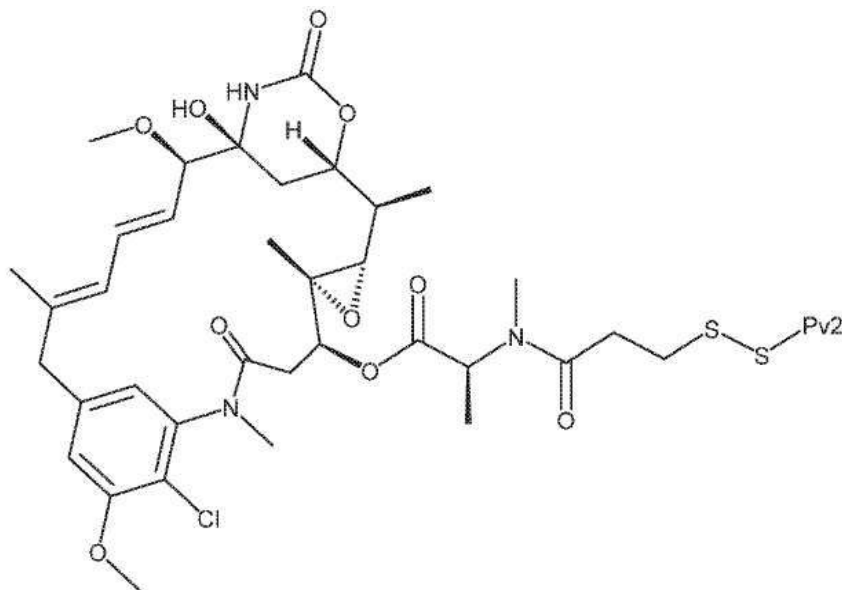
[0455] 중간체 X-1의 합성



[0456]

[0457] 1 mL의 DMF 중 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-(2-아미노에틸디설파닐)프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 VIII-1; 45.8 mg, 0.05 mmol)에 3-(2,5-디옥소파이롤-1-일)프로판산 (12.5 mg, 0.074 mmol), TBTU (23.8 g, 0.074 mmol) 및 DIPEA (0.0169 mL, 0.1 mmol)을 얻었다. LC-MS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 50 mL의 EtOAc로 회석하였다. 이를 1x25mL sat NH_4Cl , 4x25mL H_2O 및 1x25 mL의 H_2O 으로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 (SiO_2 , 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-디옥소파이롤-1-일)프로파노일아미노]에틸디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (17.3 mg, 수율: 36.5 %)를 얻었다. MS m/z 986.1 $[M+Na]^+$.

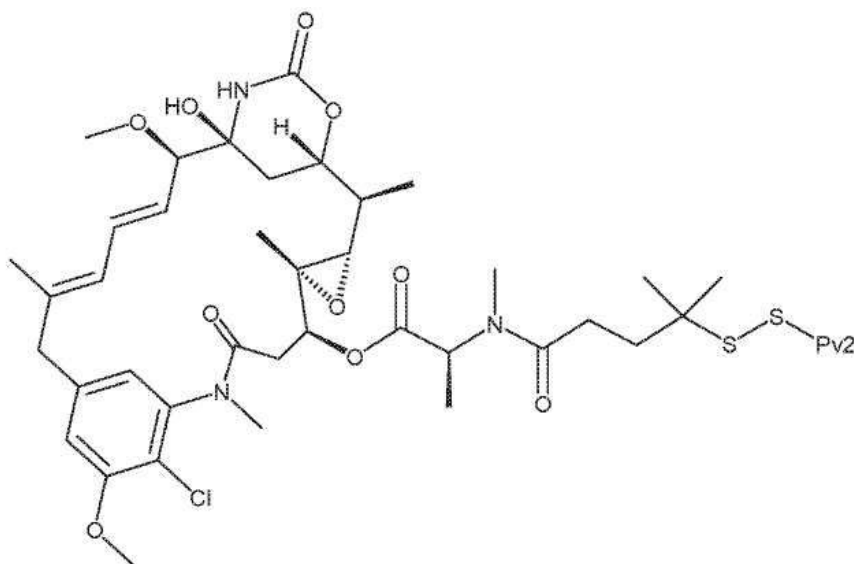
[0458] 실시예 2: 화합물 2의 합성



[0459]

[0460] Pv2 (25.0 mg, 0.006 mmol; 자유 유동 고체로서) 및 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸-[3-(2-피리딜디설파닐)프로파노일]아미노]프로파노에이트 (7.70 mg, 0.009 mmol)을 수용하는 바이알에 1 mL의 탈가스된 DMF 및 0.5 mL 탈가스된 H₂O를 첨가하였다. 이것에 CH₃CO₂H (0.0103 mL, 0.180 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 prep HPLC (Sunfire C18 150x30 mm; 20-77% H₂O/아세트니트릴 w/ 0.5% AcOH 개질제; 15분 실행; 유량: 30ml/min; 파장 = 217 nm)로 정제하여 원하는 콘주게이트 (17.0 mg, 수율: 59.1 %)를 얻었다.

[0461] 실시예 6: 화합물 6의 합성

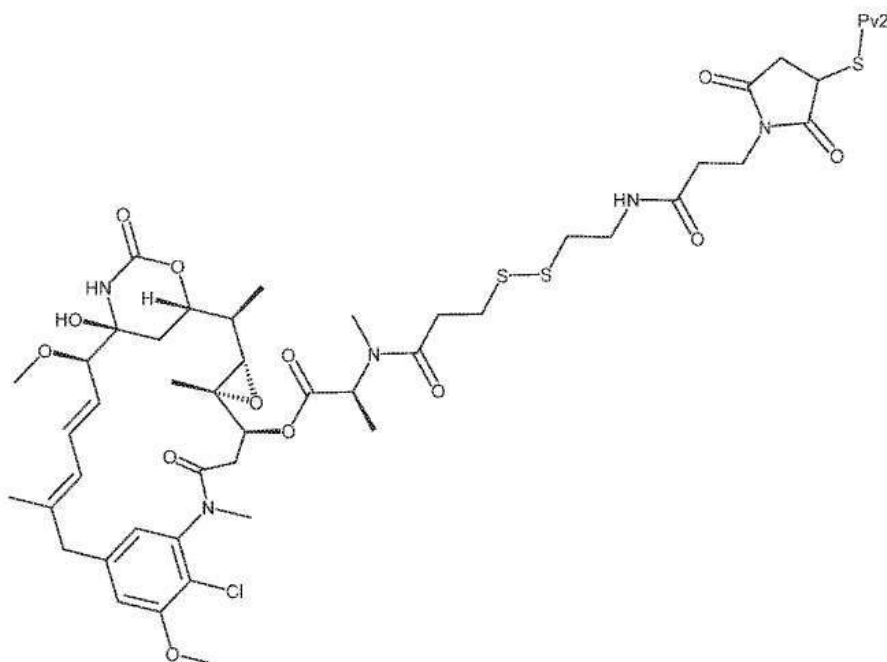


[0462]

[0463] Pv2-SPyr (중간체 II-2; 27.0 mg, 6.55e-6 mol) 및 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10,12,14(26),16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸-(4-메틸-4-설파닐-펜타노일)아미노]프로파노에이트 (7.67 mg, 0.01 mmol)을 수용하는 바이알에. 이것에 1 mL의 탈가스된 DMF 및 0.5 mL 탈가스된 H₂O를 첨가하였다. 이것에 CH₃CO₂H (0.015 mL, 0.262 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. LC-MS는

원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 prep HPLC (Sunfire C18 150x30 mm; 20-80% H₂O/아세토니트릴 w/ 0.5% AcOH 개질제; 16분 실행; 유량: 30ml/min; 파장 = 217 nm)로 정제하여 원하는 콘주게이트 (11.4 g, 수율: 36.6 %)를 얻었다.

[0464] 실시예 9. 화합물 9의 합성

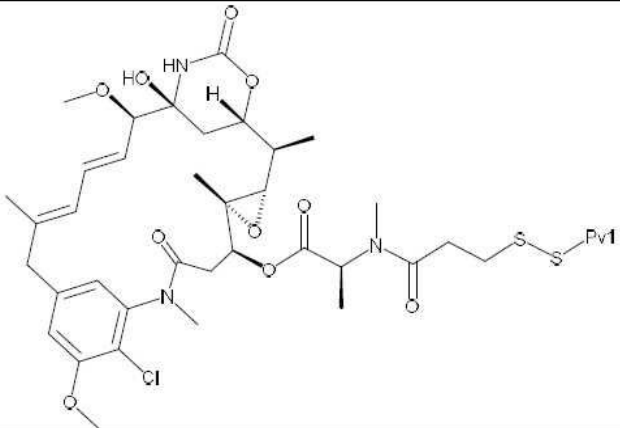
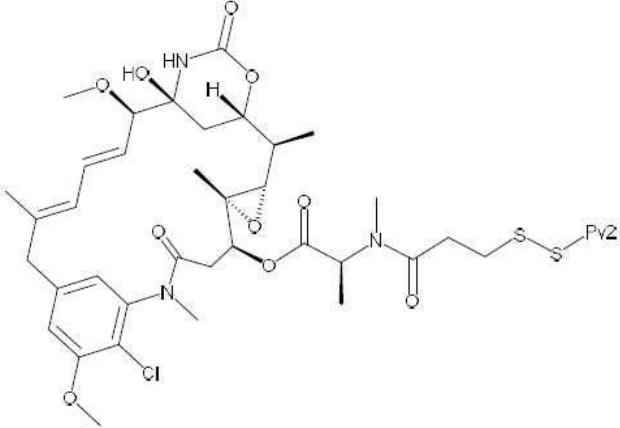


[0465]

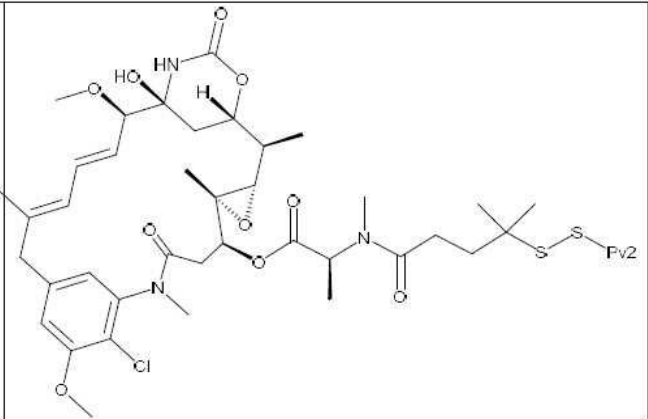
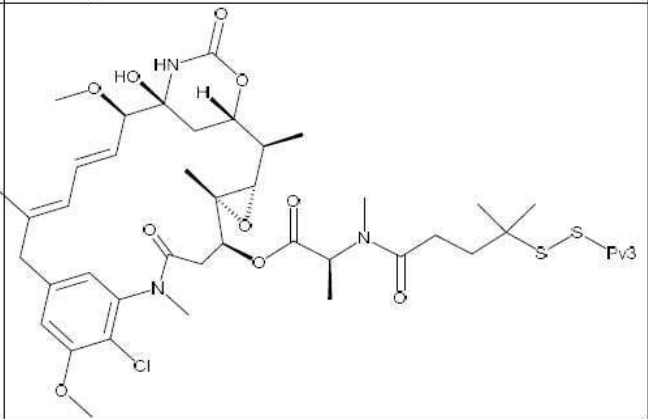
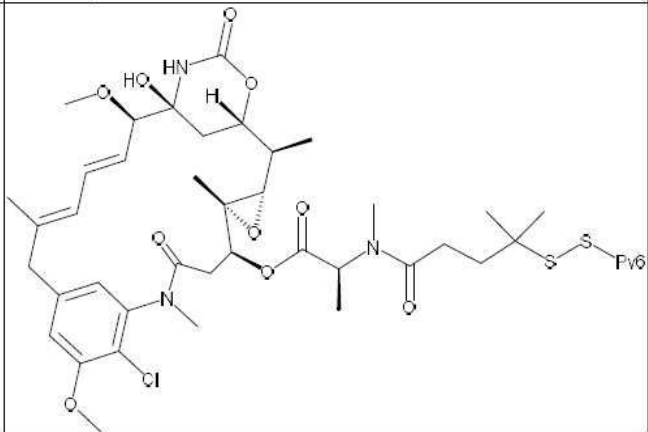
[0466] Pv2 (25.0 mg, 0.006 mol; 자유 유동 고체로서) 및 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10(26),11,13,16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-디옥소파이롤-1-일)프로파노일아미노]에틸 디설파닐]프로파노일-메틸-아미노]프로파노에이트 (중간체 X-1; 0.00877 g, 0.01 mmol)을 수용하는 바이알에 1 mL의 CH₃CN을 첨가하였다. 혼합물은 불균질하였다. 이것에 0.5 mL의 CH₃CN, 0.5 mL의 H₂O 및 0.5 mL의 MeOH를 첨가하였다. 균질이 달성되었다. 혼합물을 엄격하게 72시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 prep HPLC (Sunfire C18 150x30 mm; 45-61% H₂O/아세토니트릴 w/ 0.05% TFA 개질제; 13분 실행; 유량: 30ml/min; 파장 = 217 nm)로 정제하여 원하는 콘주게이트 (21.1 mg, 수율: 70.0 %)를 얻었다.

[0467] 화합물 1, 3, 및 4를, Pv1, Pv3, 및 Pv4, 각각을 사용하여 화합물 2의 화합물과 유사하게 합성하였다. 화합물 5, 7, 및 8을, 중간체 II-1, II-3, 및 II-6, 각각을 사용하여 화합물 6 과 유사하게 합성하였다.

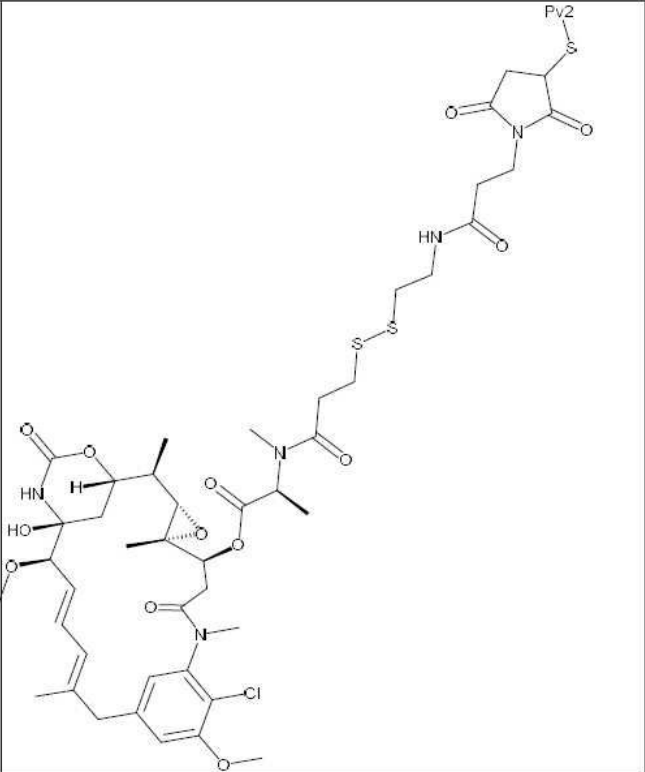
표 4. 예시적인 화합물

화합물	구조	MS A: Maldi-TOF (M ⁺) B: ESI (m/z=3)	조건 %ACN/H ₂ O 실행 시간 RT
1		B: 1339.3	D 20-95% 11분 7.28분
2		B: 1582.7	A 20-95% 11분 7.0분

[0468]

6		B: 1597.0	A 20-95% 11분 7.44분
7		B: 1487.1	A 20-95% 11분 6.60분
8		B: 1673.4	A 20-95% 11분 7.14분

[0470]

9		B: 1659.4	A 20-95% 11분 7.16분
---	---	-----------	---

[0471]

[0472]

실시예 5: 화합물 5의 상세한 합성

[0473]

3 mL의 2:1 CH₃CN/H₂O 중 Pv1 (50.0 mg, 1.48e-5 mol) 및 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10,12,14(26),16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸-(4-메틸-4-설파닐-펜타노일)아미노]프로파노에이트 (0.0150 g, 1.92e-5 mol)에 N-메틸모폴린 (0.0600 mL, 0.000546 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 36시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석은 원하는 물질의 형성을 나타내었다. 혼합물을 Gilson prep HPLC (Sunfire C18 30x150mm; 20-80% CH₃CN/H₂O w/ 0.05% TFA; 16분 실행; 13.5분)로 정제하여 원하는 콘주게이트를 얻었다. 혼합물을 Gilson prep HPLC (Sunfire C18 30x150mm; 20-72% CH₃CN/H₂O w/ 0.05% TFA; 15분 실행; 12.5분; 체류 시간: 6.847분)로 정제하여 화합물 5 (0.0322 g, 7.94e-6 mol, 수율: 53.8 %)를 얻었다. ESI (m/z=3): 1352.8.

[0474]

실시예 5a: 화합물 5의 대안적인 합성

[0475]

단계 1. Pv1-S-피리딜의 제조

[0476]

펩티드 Pv1 및 2,2'-디피리딜 이황화물을 MeOH에 용해시키고 반응을 밤새 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 DMSO에 용해시키고 역상 칼럼 크로마토그래피 (40-75% ACN/H₂O (0.5% AcOH), 15분)로 정제하여 212 mg의 원하는 생성물을 얻었다.

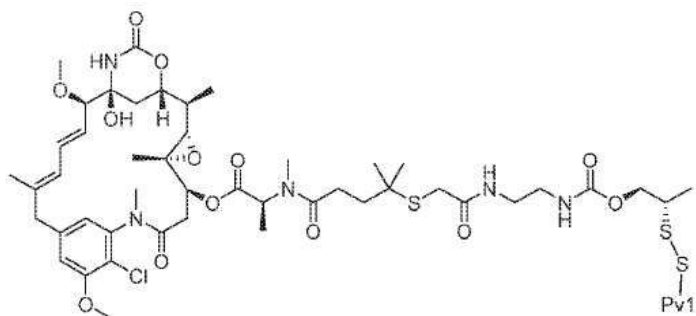
[0477]

단계 2. 화합물 5의 제조

[0478]

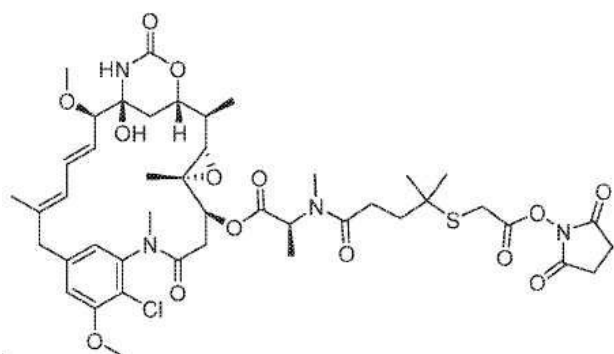
Pv1-SPyr (25.0 mg, 736e-6 mol) 및 [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-클로로-21-하이드록시-12,20-디메톡시-2,5,9,16-테트라메틸-8,23-디옥소-4,24-디옥사-9,22-디아자테트라사이클로[19.3.1.110,14.03,5]헥사코사-10,12,14(26),16,18-펜타엔-6-일] (2S)-2-[메틸-(4-메틸-4-설파닐-펜타노일)아미노]프로파노에이트 (0.00864 g, 1.11e-5 mol)을 수용하는 바이알에. 이러한 혼합물에 1 mL의 탈가스된 DMF 및 0.5 mL 탈가스된 H₂O를 첨가하였다. CH₃CO₂H (0.017 mL, 0.000295 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 Gilson prep HPLC (Sunfire C18 30x150mm; 20-80 CH₃CN/H₂O w/ 0.5% AcOH; 16분 실행; 12.9분)로 정제하여 화합물 5 (0.00750 g, 1.85e-6 mol, 수율: 25.1 %)를 얻었다.

[0479] 실시예 10: 화합물 10의 합성



[0480]

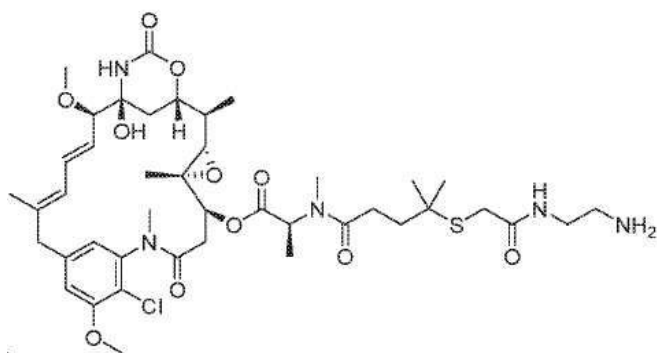
[0481] 단계 1. $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6, 4)-옥사지나나-3(2, 3)-옥시라나-8(1, 3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2, 5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트



[0482]

[0483] 180 mg의 DM4 (0.23 mmol) 및 57 mg의 브로모아세트산 N-하이드록시석신이미드 에스테르 (0.24 mmol)을 DMF (4.6 mL)에 용해시키고 빙수욕에서 냉각시켰다. 36.2 μ l의 DBU (0.24 mmol)을 한번에 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하였다. 그 순간에 LC/MS는 거의 95% 전환율을 나타내었고 반응을 0.1 mL AcOH의 첨가로 캔칭하였다. 조 반응 혼합물을 50 g C18Aq 칼럼 상에 직접 로딩하고 표준 10-100% B 구배 (A: 물 w. 0.05% AcOH; B: 물 w. 0.05% AcOH)를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 160 mg의 생성물 (77% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 96%. 체류 시간: 2.83분 (방법 F). LCMS: 935.4 MH⁺.

[0484] 단계 2. $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6, 4)-옥사지나나-3(2, 3)-옥시라나-8(1, 3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2-아미노에틸)아미노)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트

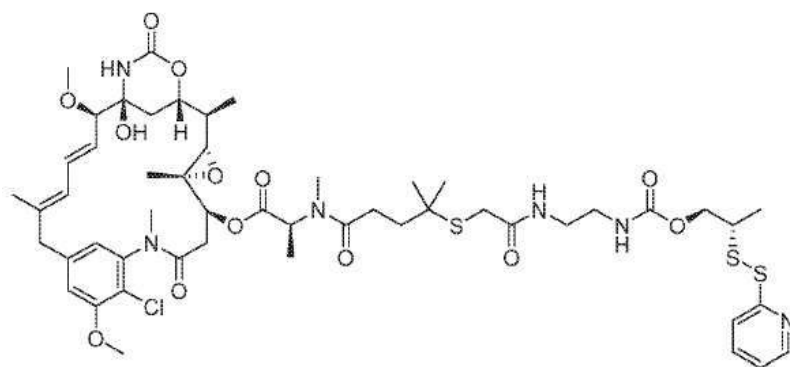


[0485]

[0486] 25 mg의 $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6, 4)-옥사지나나-3(2, 3)-옥시라나-8(1, 3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2, 5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (0.027

mmol) 및 36 mg의 N1-((4-메톡시페닐)디페닐메틸)에탄-1,2-디아민 (0.11 mmol, 4 eq)을 디옥산 (1 mL)에 용해시켰다. 3시간 후, 반응은 LC/MS 상에서 완료된 것으로 보인다. 혼합물을 농축 건조시키고 물 (2 mL) 중 80% AcOH에 용해시켰다. LC/MS는 중간체의 완전한 탈보호를 나타내었고 혼합물을 직접 냉동건조시켰다. 잔류물을 DMSO (1 mL)에 용해시키고 15.5 g C18Aq 칼럼 상에 로딩하고 표준 5-100% B 구배 (A: 물 w. 0.05% AcOH; B: 물 w. 0.05% AcOH)를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 18 mg의 생성물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 95%. 체류 시간: 2.17분 (방법 F). LCMS: 880.4 MH⁺.

[0487] 단계 3. (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵,14-디메톡시-3³,2,7,10-테트라메틸-1²,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 (2S,18S)-2,3,7,7-테트라메틸-4,10,15-트리옥소-18-(피리딘-2-일디설파에닐)-16-옥사-8-티아-3,11,14-트리아자노나데카노에이트



[0488]

[0489] DMF (0.2 mL) 중 (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵,14-디메톡시-3³,2,7,10-테트라메틸-1²,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2-아미노에틸)아미노)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (14 mg, 0.016 mmol)의 용액을 고체 (S)-4-니트로페닐 (2-(피리딘-2-일디설파에닐)프로필) 카보네이트 (6.6 mg, 0.018 mmol)에 첨가하였다. 촉매적 HOAt 및 DIEA (10 mL, 0.057 mmol)을 생성된 용액에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 아세트산 (10 mL)로 중화하고 역상 칼럼 (RediSEP C18 (15.5 g))에 적용하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하여 18 mg (85% 수율)의 표제 생성물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 2.85분 (방법 F). LCMS: 1129.4 MNa⁺.

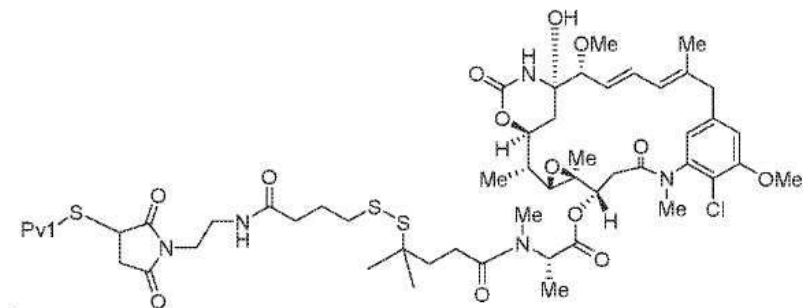
[0490] 단계 4. 화합물 10의 합성

[0491] DMF (1 mL) 중 (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵,14-디메톡시-3³,2,7,10-테트라메틸-1²,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 (2S,18S)-2,3,7,7-테트라메틸-4,10,15-트리옥소-18-(피리딘-2-일디설파에닐)-16-옥사-8-티아-3,11,14-트리아자노나데카노에이트 (17.7 mg, 0.00857 mmol)의 용액을 중탄산나트륨 (1.8 mg, 0.0214 mmol) 및 물 (50 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 펩티드, Pv1 (31.5 mg, 0.0899 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 역상 칼럼, RediSep C18 (15.5 g)에 적용하고 암모늄 아세테이트 (10 mM)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 70%)의 구배로 용리하였다. 분획을 조합하고, 냉동시키고 동결건조시켜 생성물을 백색 고체, 18.7 mg (50%)로서 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 6.49분 (방법 G) LCMS: 2138.0 (M+2H)/2⁺, 1425.3 (M+3H)/3⁺.

[0492] 실시예 11: 화합물 11의 합성

[0493]

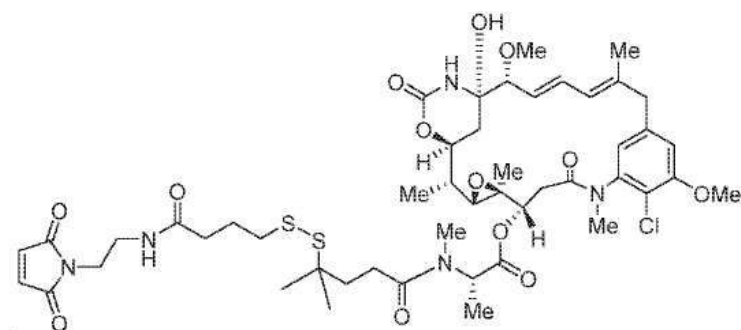
[0494]



단계 1. $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8^6$ -클로로- 1^4 -하이드록시- $8^5, 14$ -디메톡시- $3^3, 2, 7, 10$ -테트라메틸- $1^2, 6$ -디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 N-(4-((4-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-4-옥소부틸)디설파에닐)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트

[0495]

[0496]



DM4 (10 mg, 0.013 mmol) 및 석신이미딜 4-(2-피리딜티오)부타노에이트 (6 mg, 0.02 mmol)을 DMF (0.26 mL)에서 혼합시켰다. 트리에틸아민 (0.015 mL)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 1-(2-아미노에틸)-1H-피롤-2,5-디온 하이드로클로라이드 (5 mg, 0.026 mmol)을 첨가하고 3시간 후 혼합물을 RediSEP C18Aq (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 아세트산 (0.05%)를 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하고 6 mg (40% 수율)의 표제 생성물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 92%. 체류 시간: 2.83분 (방법 F). LCMS: 1020.4 MH⁺.

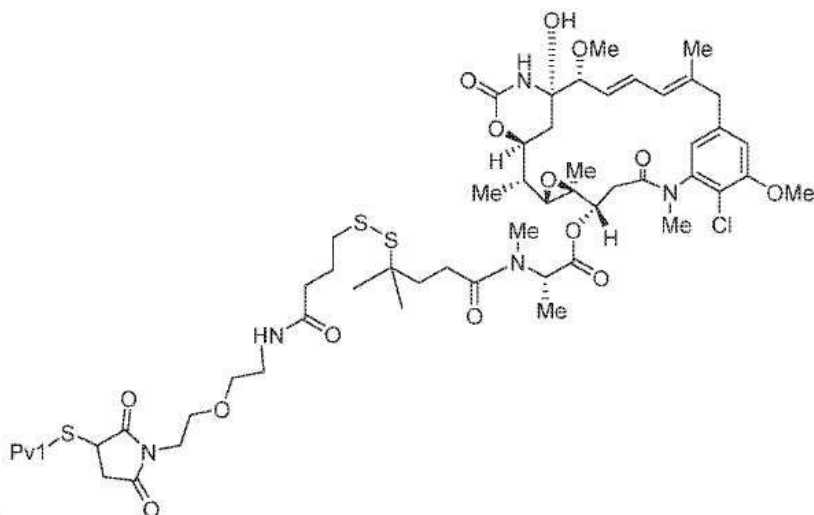
[0497]

단계 2. 화합물 11의 합성

[0498]

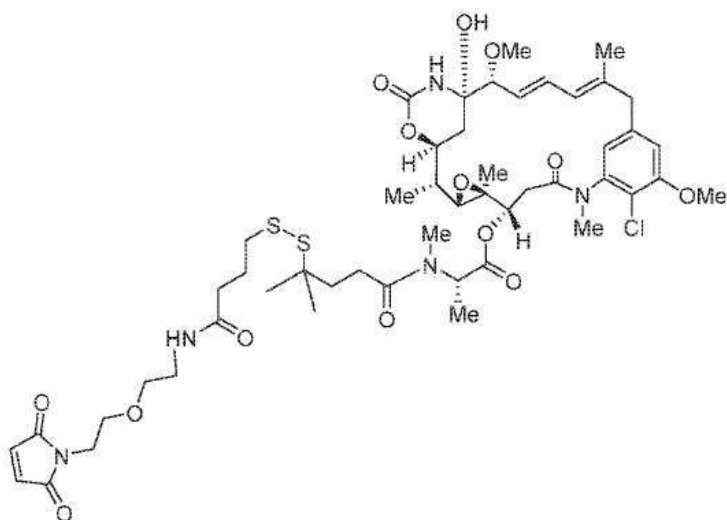
$(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8^6$ -클로로- 1^4 -하이드록시- $8^5, 14$ -디메톡시- $3^3, 2, 7, 10$ -테트라메틸- $1^2, 6$ -디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 N-(4-((4-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-4-옥소부틸)디설파에닐)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (6 mg, 0.006 mmol) 및 Pvl 펩티드 (22.3 mg, 0.006 mmol)의 용액을 DMF (0.12 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.001 mL)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 RediSEP C8 (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 TFA (0.05%)를 갖는 물 중 아세토니트릴 (35% 내지 75%)의 구배로 용리하여 16 mg (64% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 98%. 체류 시간: 6.19분 (방법 G). LCMS: 2150.2 (M+2H)/2⁺, 1433.3 (M+3H)/3⁺.

[0499] 실시예 12. 화합물 12의 합성



[0500]

[0501] 단계 1. ((1⁴S, 1⁶S, 3²S, 3³S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)-16, 16, 20, 21-테트라메틸-10, 19-디옥소-3,6-디옥사-14, 15-디티아-9, 20-디아자도코산-22-오에이트



[0502]

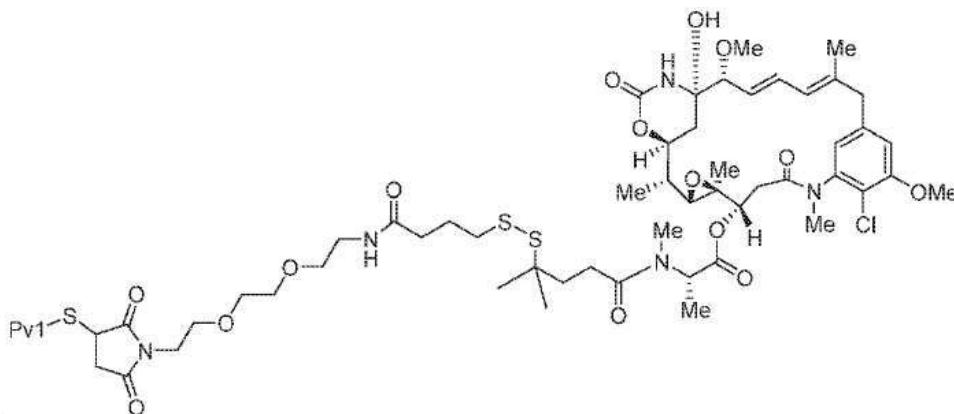
[0503] DM4 (20 mg, 0.026 mmol) 및 석신이미딜 4-(2-피리딜티오)부타노에이트 (12 mg, 0.04 mmol)을 DMF (0.75 mL)에서 혼합하였다. 트리에틸아민 (0.045 mL)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 1-(21-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)-1H-피롤-2,5-디온 하이드로클로라이드 (9 mg, 0.036 mmol)을 첨가하고 3시간 후 혼합물을 RediSEP C18Aq (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하여 17 mg (61% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 2.84분 (방법 F). LCMS: 1108.4 MH⁺.

[0504] 단계 2. 화합물 12의 합성.

[0505] (1⁴S, 1⁶S, 3²S, 3³S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)-16, 16, 20, 21-테트라메틸-10, 19-디옥소-3,6-디옥사-14, 15-디티아-9, 20-디아자도코산-22-오에이트 (15 mg, 0.014 mmol) 및 Pv1 펩티드 (52 mg, 0.015 mmol)의 용액을 DMF (0.28 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.006 mL)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 RediSEP C8 (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 TFA (0.05%)를 갖는 물 중 아세토니트릴 (35% 내지 60%)의 구배로 용리하여 25 mg (34% 수

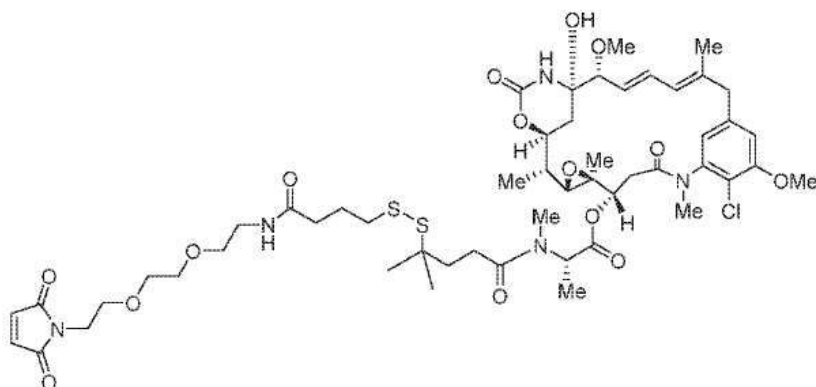
을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 98%. 체류 시간: 6.26분 (방법 G). LCMS: 2194.0 (M+2H)/2⁺, 1463.0 (M+3H)/3⁺.

[0506] 실시예 13. 화합물 13의 합성



[0507]

[0508] 단계 1. 1⁴S, 1⁶S, 3²S, 3³S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8-클로로-1-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10, 12-디엔-4-일 (S)-1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-13, 13, 17, 18-테트라메틸-7, 16-디옥소-3-옥사-11, 12-디티아-6, 17-디아자노나테칸-19-오에이트



[0509]

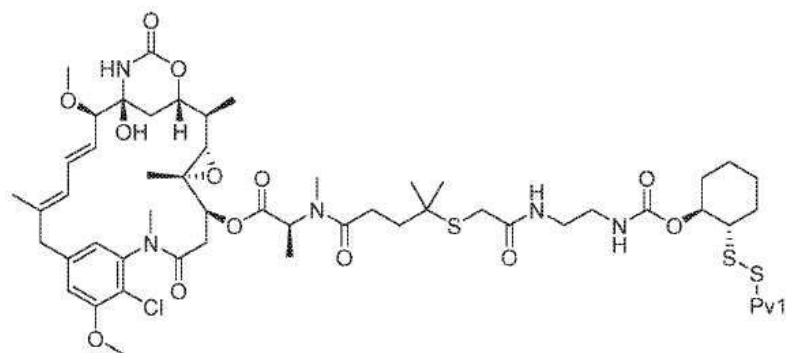
[0510] DM4 (20 mg, 0.026 mmol) 및 석신이미딜 4-(2-피리딜티오)부타노에이트 (12 mg, 0.04 mmol)을 DMF (0.75 mL)에서 혼합하였다. 트리에틸아민 (0.045 mL)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 1-(2-(2-아미노에톡시)에틸)-1H-피롤-2,5-디온 하이드로클로라이드 (5 mg, 0.024 mmol)을 첨가하고 3시간 후 혼합물을 RediSEP C18Aq (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하여 13 mg (41% 수율)의 표제 생성물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 94%. 체류 시간: 2.85분 (방법 F). LCMS: 1064.4 MH⁺.

[0511] 단계 2. 화합물 13의 합성

[0512] (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-86-클로로-14-하이드록시-85, 14-디메톡시-33, 2, 7, 10-테트라메틸-12, 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10, 12-디엔-4-일 (S)-1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-16, 16, 20, 21-테트라메틸-10, 19-디옥소-3, 6-디옥사-14, 15-디티아-9, 20-디아자도코산-22-오에이트 (18 mg, 0.017 mmol) 및 Pv1 펩티드 (63 mg, 0.019 mmol)의 용액을 DMF (0.34 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.007 mL)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 RediSEP C8 (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 TFA (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (35% 내지 60%)의 구배로 용리하여 25 mg (34% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 6.24분 (방법 G). LCMS: 2172.0 (M+2H)/2⁺, 1448.7 (M+3H)/3⁺.

[0513] 실시예 14. 화합물 14의 합성

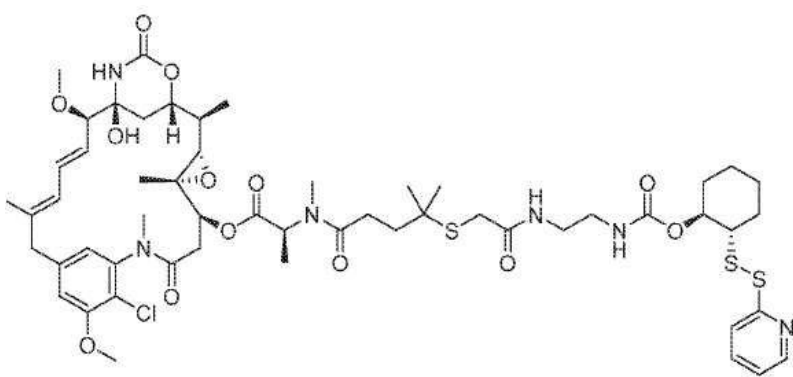
[0514]



[0515]

단계 1. ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-9, 9, 13, 14-테트라메틸-1, 6, 12-트리옥소-1-(((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실)옥시)-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트

[0516]



[0517]

DMF (0.2 mL) 중 ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 N-(4-(((2-((2-아미노에틸)아미노)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (14 mg, 0.016 mmol; 실시예 10, 단계 2)의 용액을 고체 4-니트로페닐 ((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실) 카보네이트 (7.2 mg, 0.018 mmol)에 첨가하였다. 촉매적 HOAt 및 DIEA (10 mL, 0.057 mmol)을 생성된 용액에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 아세트산 (10 mL)으로 중화하고 역상 칼럼, RediSEP C18 (15.5 g)에 적용하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세트오닐리트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하여 15 mg (80% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 98%. 체류 시간: 3.05분 (방법 F). LCMS: 1147.4 MH⁺.

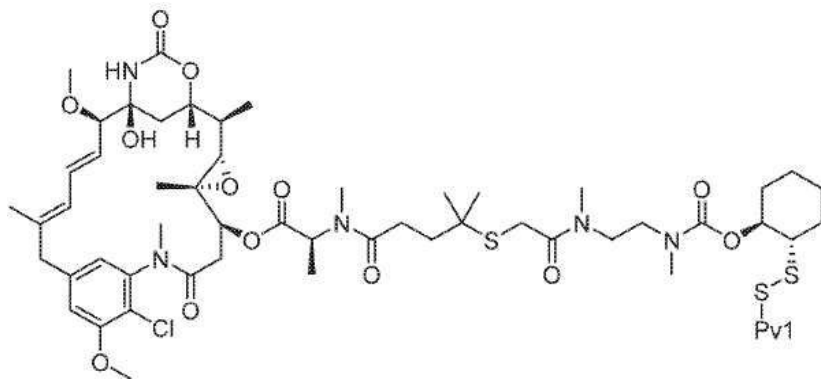
[0518]

단계 2. 화합물 14의 합성

[0519]

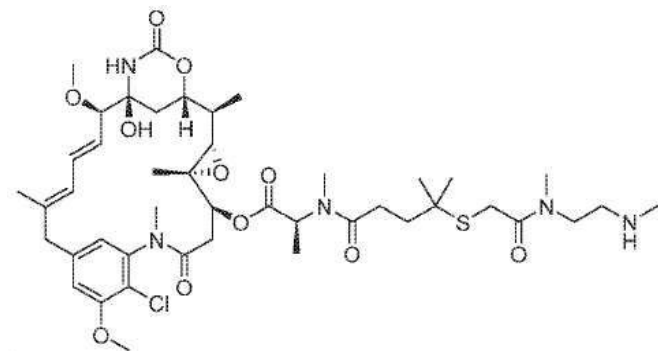
($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-9, 9, 13, 14-테트라메틸-1, 6, 12-트리옥소-1-(((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실)옥시)-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트 (17 mg, 0.015 mmol) 및 Pv1 펩티드 (47 mg, 0.013 mmol)의 용액을 DMF (0.34 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.007 mL)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 RediSEP C8 (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 TFA (0.05%)을 갖는 물 중 아세트오닐리트릴 (35% 내지 60%)의 구배로 용리하여 28 mg (37% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 7.36분 (방법 G). LCMS: 2158.0 (M+2H)/2⁺, 1439.0 (M+3H)/3⁺.

[0520] 실시예 15. 화합물 15의 합성



[0521]

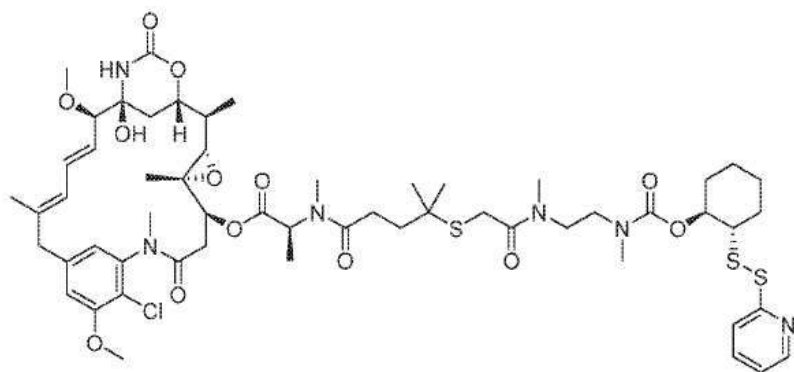
[0522] 단계 1. ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-5, 9, 9, 13, 14-펜타메틸-6, 12-디옥소-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[0523]

[0524] 25 mg의 ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (0.027 mmol) 및 40 mg의 N1-((3-메톡시페닐)디페닐메틸)-N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.11 mmol, 4 eq)을 디옥산 (1 mL)에 용해시켰다. 3시간 후, 반응은 LC/MS 상에서 완료된 것으로 보인다. 0.05 mL의 TFA를 첨가하고 혼합물을 15.5 g C18Aq 칼럼 상에 로딩하고 표준 5-100% B 구배 (A: 물 w. 0.05% TFA; B: ACN w. 0.05% TFA)를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 22 mg의 생성물 (75% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 98%. 체류 시간: 2.25분 (방법 F). LCMS: 908.4 MH⁺.

[0525] 단계 2. ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10, 12-디엔-4-일 (S)-2, 5, 9, 9, 13, 14-헥사메틸-1, 6, 12-트리옥소-1-(((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실)옥시)-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[0526]

[0527]

DMF (0.2 mL) 중 ($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6, 4)-옥사지나나-3(2, 3)-옥시라나-8(1, 3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10, 12-디엔-4-일 (S)-5, 9, 9, 13, 14-펜타메틸-6, 12-디옥소-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트 (15 mg, 0.016 mmol)의 용액을 고체 4-니트로페닐 ((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실) 카보네이트 (6.6 mg, 0.018 mmol)에 첨가하였다. 촉매적 HOAt 및 DIEA (10 mL, 0.057 mmol)을 생성된 용액에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 아세트산 (10 mL)으로 중화하고 역상 칼럼, RediSEP C18 (15.5 g)에 적용하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하여 16 mg (82% 수율)의 표제 생성물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 97%. 체류 시간: 3.36분 (방법 F). LCMS: 1175.5 MH⁺.

[0528]

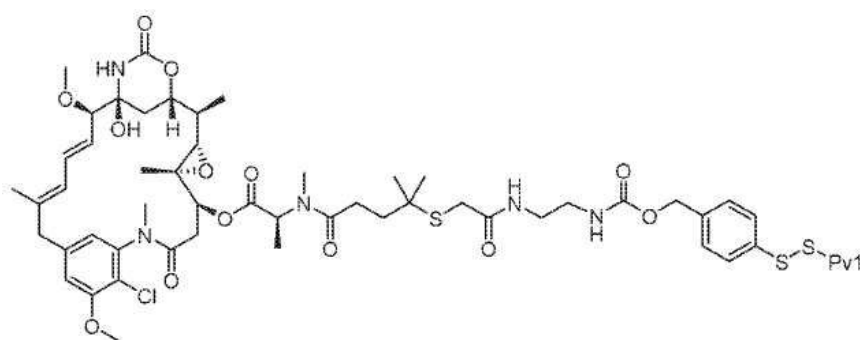
단계 3. 화합물 15의 합성

[0529]

($1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R$)-8⁶-클로로-1⁴-하이드록시-8⁵, 14-디메톡시-3³, 2, 7, 10-테트라메틸-1², 6-디옥소-7-아자-1(6, 4)-옥사지나나-3(2, 3)-옥시라나-8(1, 3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10, 12-디엔-4-일 (S)-2, 5, 9, 9, 13, 14-헥사메틸-1, 6, 12-트리옥소-1-(((1S, 2S)-2-(피리딘-2-일디설파에닐)사이클로헥실)옥시)-8-티아-2, 5, 13-트리아자펜타데칸-15-오에이트 (16 mg, 0.014 mmol) 및 Pv1 펩티드 (52 mg, 0.015 mmol)의 용액을 DMF (0.28 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.008 mL)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 RediSEP C8 (15.5 g) 칼럼 상에 직접 로딩하고 TFA (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (35% 내지 60%)의 구배로 용리하여 32 mg (44% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 6.86분 (방법 G). LCMS: 2172.0 (M+2H)/2⁺, 1448.4 (M+3H)/3⁺.

[0530]

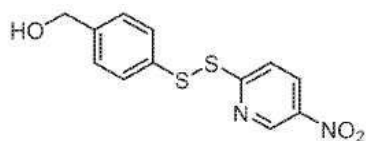
실시예 16. 화합물 16의 합성



[0531]

[0532]

단계 1. (4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)페닐)메탄올



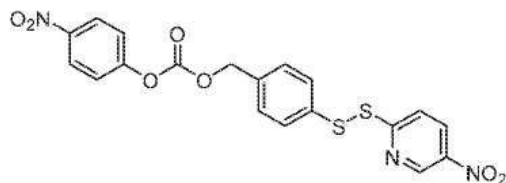
[0533]

[0534]

THF (10 mL) 중 (4-머캅토펜일)메탄올 (0.74 g, 4.83 mmol)의 용액을 5-니트로-2-((4-니트로페닐)디설파에닐)피리딘 (1.0 g, 3.23 mmol)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 증

발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 RediSep 실리카겔 칼럼에 적용하고 헥산 중 에틸 아세테이트 (10% 내지 60%)의 구배로 용리하여 생성물 (0.499 g, 52% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 90%. 체류 시간: 2.72 분 (방법 F). MS 데이터, 295.1 (M+H)⁺. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.58 (d의 d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.24 (t, 1H) 및 4.47 (d, 2H).

[0535] 단계 2. 4-니트로페닐 (4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)벤질) 카보네이트



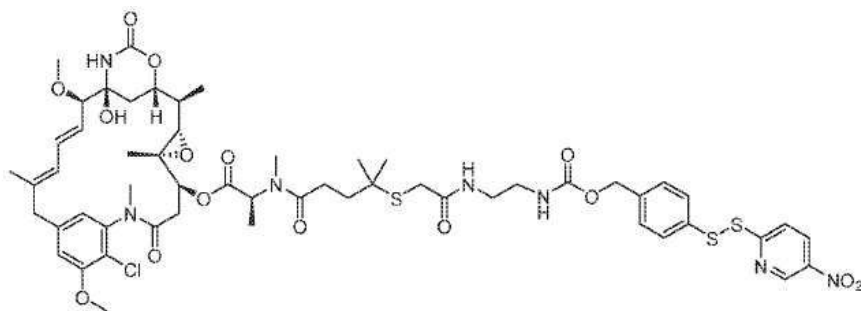
[0536]

[0537]

THF (5 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (255 mg, 1.26 mmol)의 용액에 빙옥 상에서 냉각시키고 약 15분에 걸쳐 THF (5 mL) 중 (4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)페닐)메탄올 (220 mg, 0.748 mmol), 트리에틸 아민 (0.7 mL, 5.03 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (45 mg, 0.368 mmol)의 용액으로 처리하였다. 빙옥을 제거하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 냉동고에서 밤새 보관하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, RediSep 실리카겔 칼럼 (12 g)에 적용하고 헥산 중 에틸 아세테이트 (2% 내지 100%)의 구배로 용리하였다. 생성물을 아세트산 (0.05%)를 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리된 RediSep C18 카트리지 (50 g) 상에서 역상 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물, 55 mg (16%)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: >99%. 체류 시간: 3.77분 (방법 F). MS 데이터, 460.7 (M+H)⁺. ¹HNMR(CDCl₃) δ 9.29 (d, 1H), 8.39 (d의 d, 1H), 8.28 (d의 d, 2H), 7.83 (d의 d, 1H), 7.55 (d의 d, 2H), 7.44 (d의 d), 7.36 (d의 d, 2H) 및 5.26 (d, 2H).

[0538]

단계 3. (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-클로로-14-하이드록시-85,14-디메톡시-33,2,7,10-테트라메틸-12,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10,12-디엔-4-일 (S)-11,11,15,16-테트라메틸-1-(4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)페닐)-3,8,14-트리옥소-2-옥사-10-티아-4,7,15-트리아자헵타데칸-17-오에이트



[0539]

[0540]

DMF (1 mL) 중 (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-클로로-14-하이드록시-85,14-디메톡시-33,2,7,10-테트라메틸-12,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카관-10,12-디엔-4-일 N-(4-((2-((2-아미노에틸)아미노)-2-옥소에틸)티오)-4-메틸펜타노일)-N-메틸-L-알라니네이트 (15 mg, 0.017 mmol; 실시예 10, 단계 2)의 용액을 고체 4-니트로페닐 (4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)벤질) 카보네이트 (26 mg, 0.0566 mmol)에 첨가하였다. 촉매적 HOAt 및 DIEA (10 mL, 0.057 mmol)을 생성된 용액에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 아세트산 (7 mL, 0.122 mmol)으로 중화하고 역상 칼럼, RediSep C18 (15.5 g)에 적용하고 아세트산 (0.05%)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 95%)의 구배로 용리하였다. 용리액으로서 DCM 중 메탄올 (0.2% 내지 6%)의 구배를 사용하여 실리카겔 칼럼, RediSep (4 g) 상에서 추가 정제하여, 표제 생성물 (10.3 mg, 50% 수율)을 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: >99%. 체류 시간: 3.16분 (방법 F). MS 데이터, 1182.3 (M+H-H₂O)⁺, 1201.3 (M+H)⁺, 1222.3 (M+Na)⁺.

[0541]

단계 4. 화합물 16의 합성

[0542]

DMF (1 mL) 중 (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-클로로-14-하이드록시-85,14-디메톡시-33,2,7,10-테트

라메틸-12,6-디옥소-7-아자-1(6,4)-옥사지나나-3(2,3)-옥시라나-8(1,3)-벤젠아사이클로테트라데카판-10,12-디엔-4-일 (S)-11,11,15,16-테트라메틸-1-(4-((5-니트로피리딘-2-일)디설파에닐)페닐)-3,8,14-트리옥소-2-옥사-10-티아-4,7,15-트리아자헵타데칸-17-오에이트 (10.3 mg, 0.00857 mmol)의 용액을 중탄산나트륨 (1.8 mg, 0.0214 mmol) 및 물 (50 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 펩티드, Pv1 (31.5 mg, 0.0899 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 역상 칼럼, RediSep C18 (15.5 g)에 적용하고 암모늄 아세테이트 (10 mM)을 갖는 물 중 아세토니트릴 (30% 내지 70%)의 구배로 용리하였다. 분획을 조합하고, 냉동시키고 동결건조시켜 생성물을 백색 고체 18.7 mg (50%)로서 얻었다. 254 nm에서 HPLC 순도: 99%. 체류 시간: 6.63분 (방법 G). MS 데이터, 2162.4 (M+2H)/2⁺, 1441.8 (M+3H)/3⁺, 1082.6 (M+4H)/4⁺, 1435.7 (M+3H-H₂O)/3⁺.

[0543] 실시예 A. 성장 지연 검정

[0544] 세포를 96 웰 흑색 벽-투명 바닥 플레이트 (Griener), 웰당 2500개 세포의 DLD-1 WT, FaDu, 및 웰당 5000개 세포의 HeLa, 및 웰당 3000개 세포의 HCT116에서 10% FBS를 함유하는 성장 배지 중에 분주하였다. 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터로 돌아가기 전에 세포를 실온에서 60분 동안 부착되도록 하였다. 24시간 후, 배지를 제거하고 다양한 약물 농도를 함유하는 새로운 성장 배지로 교체하였다. 각 약물 농도를 3중으로 첨가하였다. 약물 처리되지 않은 대조군에는 성장 배지만 함유되었다. 세포를 인큐베이터로 되돌려 놓았다. 약물 첨가 96시간 후, 세포를 4% 파라포름알데히드로 20분 동안 고정하고 1 µg/mL에서 Hoechst로 염색하였다. 플레이트를 Cytation 5 자동 이미지저(BioTek)에서 이미지화하고 CellProfiler(<http://cellprofiler.org>)를 사용하여 세포를 계수하였다. GraphPad Prism을 사용하여 퍼센트 세포 성장 지연을 계산하고 데이터를 플롯팅하였다.

표 5: 성장 지연 검정 데이터

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

NC* = 계산되지 않음

[0545] 실시예 B: 시험관내 튜불린 중합에 대한 효과

[0546] 시험관내 튜불린 중합에 대한 비접합 DM4 및 화합물 5의 영향을 정량화하기 위해 형광 기반 튜불린 중합 검정 (Cytoskeleton Cat# BK011P)을 수행하였다. DM4 및 화합물 5를 DMSO에서 10 mM 스톱으로서 제조한 다음, 0.2%의 최종 DMSO 농도를 위해 초순수 증류수에서 10X 내지 200, 50 및 5 µM으로 희석하였다. 키트 시약을 신속하게 해동한 다음, 조기 중합을 방지하기 위해 얼음 위에서 차갑게 보관하였다. 2 mg/mL 튜불린, 1 mM GTP 및 15% 글리세롤의 최종 농도를 위해 정제된 돼지 뇌 튜불린, GTP 및 글리세롤 완충액을 모두 1X 키트 완충액에 혼합하여 튜불린 반응 혼합물을 얼음 상에서 제조하였다. 5 µl의 DM4, 화합물 5 또는 DMSO 대조군을 37°C에서 1분 이하 동안 예열된 흑색 하프-웰 반응 플레이트에 첨가하여 가온하되 증발시키지 않도록 하였다. 50 µl의 튜불린 반응 혼합물을 각 웰에 신속하게 첨가하고 즉시 미리 가온된 Cytation 5 영상 판독기(BioTek)에 넣었다. 37°C에서 2시간 동안 360 여기/450 방출에서 동역학 판독을 수행했으며, 중합이 발생함에 따라 형광 리포터를 미세소관에 통합함으로써 형광이 향상되는 것을 추적하기 위해 2.5분마다 판독을 수행하였다.

[0548] 도 1은 0.5 µM, 5 µM, 및 20 µM에서 시험관내 β-튜불린 중합(상대 형광 단위의 관점에서)에 대한 유리 DM4 및 화합물 5의 효과의 플롯을 보여준다.

[0549] 실시예 C: 접합체 결합의 동역학 분석

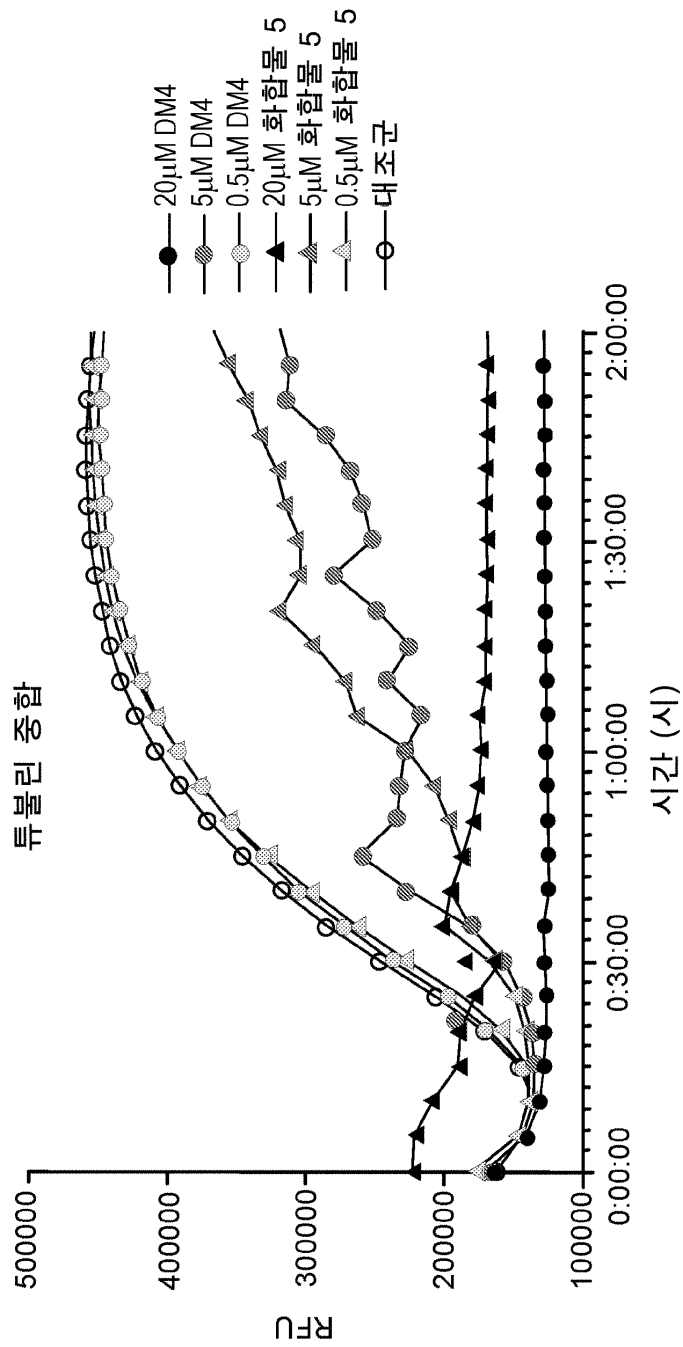
- [0550] Biacore S200 기기를 사용하여 결합 실험을 수행하였다. 미리 고정된 스트렙타비딘이 있는 시리즈 S 센서 칩을 50 mM의 NaOH 중 1 M의 NaCl로 컨디셔닝하였다. HeLa 세포에서 유래한 바이오틴 표지 인간 튜블린을 10 μ l/min의 유량으로 HBS-P+ 완충액에 125 μ g/mL 농도로 센서 칩에 고정화시켰다. 단백질의 최종 3000 RU(반응 단위)가 칩에 직접 고정되었다. 튜블린 고정화 후, 센서 칩을 50% 이소프로판올, 50 mM의 NaOH 및 1 M의 NaCl로 세척하고 후속적으로 4시간 동안 검정 완충액에서 평형화되도록 하였다. 스트렙타비딘-바이오틴 캡처 블랭크(참조 F C)를 사용하여 비특이적 결합을 모니터링하였다.
- [0551] 동역학적 결합 데이터를 수집하기 위해, 검정 완충액에 희석된 화합물 5를 100 μ M 내지 0.048 μ M 및 50 μ M 내지 0.024 μ M 범위의 농도에서 60 μ L/분의 유량 및 25°C의 온도에서 유동 세포에 주입하였다. 복합체를 60초 동안 해리되도록 하였다. 튜블린에 대한 화합물의 결합을 실시간으로 모니터링하여 온(Ka) 및 오프(Koff) 속도를 얻었다. 친화도 상수(KD)는 정상 상태 동역학에 의해 계산되었다.
- [0552] 도 2는 Biacore 표면 플라즈몬 공명에 의한 측정 시, 시험관내 β -튜블린에 대한 화합물 5 결합의 동역학 분석을 보여준다. 화합물 5는 유리 DM4(3.55 μ M)와 유사한 KD로 β -튜블린에 결합할 수 있고 유리 DM4에 비해 온/오프 속도가 더 느리다.
- [0553] **실시예 D: 결장직장암 모델에서 화합물 5의 효능**
- [0554] 6주령 암컷 무흉선 누드 *Foxntm* 마우스는 Taconic Labs(Cat# NCRNU-F)에서 얻었고 일회용 케이지 시스템의 Alpha-Dri 깔개에 케이지당 5마리를 수용하였다. 결장직장 암종에서 유래한 인간 HCT116 세포를 페놀 레드 없는 매트릭젤에 1:1로 희석하고 100 μ L에서 2.5×10^6 개의 세포 밀도로 각 마우스의 왼쪽 옆구리에 피하 이식하였다. 이종이식편이 100-200 mm³의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 그룹으로 무작위화하고 아래 표에 설명된 대로 처리하였다. 마우스에게 비히클 또는 0.21, 0.29, 0.35, 0.42 μ mol/kg 화합물 5(1.1, 1.4, 1.7, 또는 2 mg/kg의 화합물 5에 해당) 또는 0.42 μ mol/kg 비접합 DM4(0.33 mg/kg 비접합 DM4에 해당)의 복강내 (IP) 용량을 투여하였다. 용량은 시트르산염 완충액 중 5% 만니톨에 0.1 mg/ μ L DMSO 스톱을 희석하여 제조하고 두 번째와 세 번째 용량 사이에 2일 간격으로 QDX4를 12 mL/kg (25g 마우스당 300 μ L)의 부피로 투여하였다. 이종이식 종양을 캘리퍼스로 측정하고 타원체 부피에 대한 방정식을 사용하여 부피를 계산하였다: 부피 = $\pi/6 \times (\text{길이}) \times (\text{폭})^2$. 동물의 체중은 종양 부피 평가와 동시에 측정되었다. 동물은 사망, 2000 mm³를 초과하는 종양 크기 또는 >20% 체중 감소로 인해 연구에서 제외되었다. 카플란-마이어 분석은 사망 또는 연구 제외를 기반으로 한 생존율을 평가하는 데 사용되었다.
- [0555] 도 3a는 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 옆구리 종양을 보유하는 누드 마우스에서 평균 종양 부피의 플롯을 보여준다.
- [0556] 도 3b는 0일차에 비해 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 옆구리 종양을 보유하는 누드 마우스의 체중 변화 퍼센트를 보여준다.
- [0557] 도 4는 DM4 또는 화합물 5가 투여된 HCT116 결장직장 옆구리 종양을 보유하는 누드 마우스의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯을 보여준다. 동물은 사망, 2000 mm³를 초과하는 종양 크기 또는 20% 초과 체중 감소로 인해 연구에서 제외되었다. 유리 DM4는 투여 후 기간 동안 동물의 DM4 그룹 절반의 자발적인 사망을 유도하였다. 도 4에 나타난 바와 같이, 화합물 5는 유리 DM4로서 투여될 때 전신 독성 및 사망을 초래하는 생체 내 DM4의 양을 안전하게 전달한다.
- [0558] **실시예 E: 마우스 폐암 모델에서 폐 전이에 대한 화합물 6의 효과**
- [0559] 마우스 유선 암종에서 유래하고 근적외선 형광 단백질(iRFP)로 형질감염된 마우스 4T1-iRFP 암세포를 5% CO₂의 가습 분위기에서 37°C에서 단층으로 배양하였다. 세포는 이식 1일에서 3일 사이에 계대되었고 세포 생존력을 유지하기 위해 필요에 따라 배지를 2-3일마다 교체하였다. 세포는 80% 밀집도를 초과할 수 없다. 이식 당일, 세포를 트립신 처리하고, 완전 배지로 세척하고, 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 펠렛화하였다. 상청액을 경사 분리하고, 세포를 멸균 PBS로 3회 세척하고 원심분리에 의해 펠렛화하였다. 최종 원심분리 동안, 트립판 블루 배제를 사용하여 생존력을 결정하였다. 세포를 5×10^5 개 세포/100 μ L의 최종 농도로 멸균 PBS에 재현탁시켰다. 세포를 27 게이지 바늘로 멸균 1cc 투베르쿨린 주사기로 빼냈다. 기포를 제거하고 잉여 세포 혼합물을 다시 원추형 튜브로 배출하여 각 주사기에 100 μ L의 주입 부피를 남겼다. 100 μ L의 세포를 6주령의 암컷 무흉선 누드

Foxn^{nu} 마우스(Taconic Labs Cat# NCRNU-F)의 내측 꼬리 정맥에 직접 주입하였다.

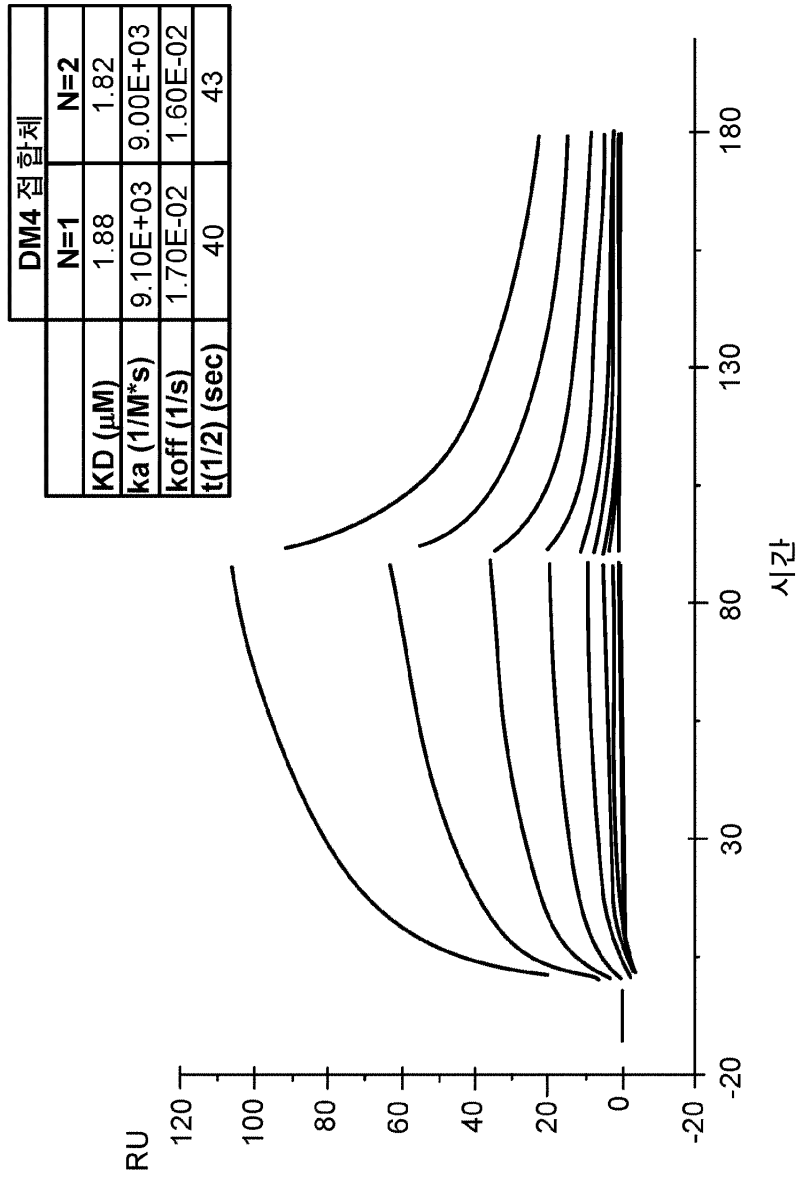
- [0560] 세포 주사 3일 후, 마우스에 비히클 또는 2.5 mg/kg의 화합물 6을 2일 동안 1일 1회 복강내 투여한 후, 2일 동안 처리하지 않은 후, 화합물 6을 단일 투여하여 총 3회의 총 용량의 화합물 6을 투여하였다. 주사 11일 후, 마우스를 안락사시키고, 폐 전이를 시각화 및 정량화하고 종양 성장에 대한 화합물 효과를 평가하기 위해 LI-COR PEARL Trilogy 작은 동물 이미저를 사용하여 영상화를 위해 폐를 제거하였다.
- [0561] 도 5a는 꼬리 정맥 주사를 통해 4T1-RFP 형광 세포로 접종되고 접종 11일 후 및 비히클 또는 화합물 6의 3회 용량 후 이미지화된 누드 마우스의 복부도 및 추출된 폐를 보여준다.
- [0562] 도 5b는 비히클 또는 화합물 6의 3회 용량 후 4T1-RFP 접종된 마우스의 추출된 폐로부터의 형광 신호의 그래프를 보여준다.
- [0563] 본 명세서에 기재된 것 외에 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 수정은 또한 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도된다. 제한 없이 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하는 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

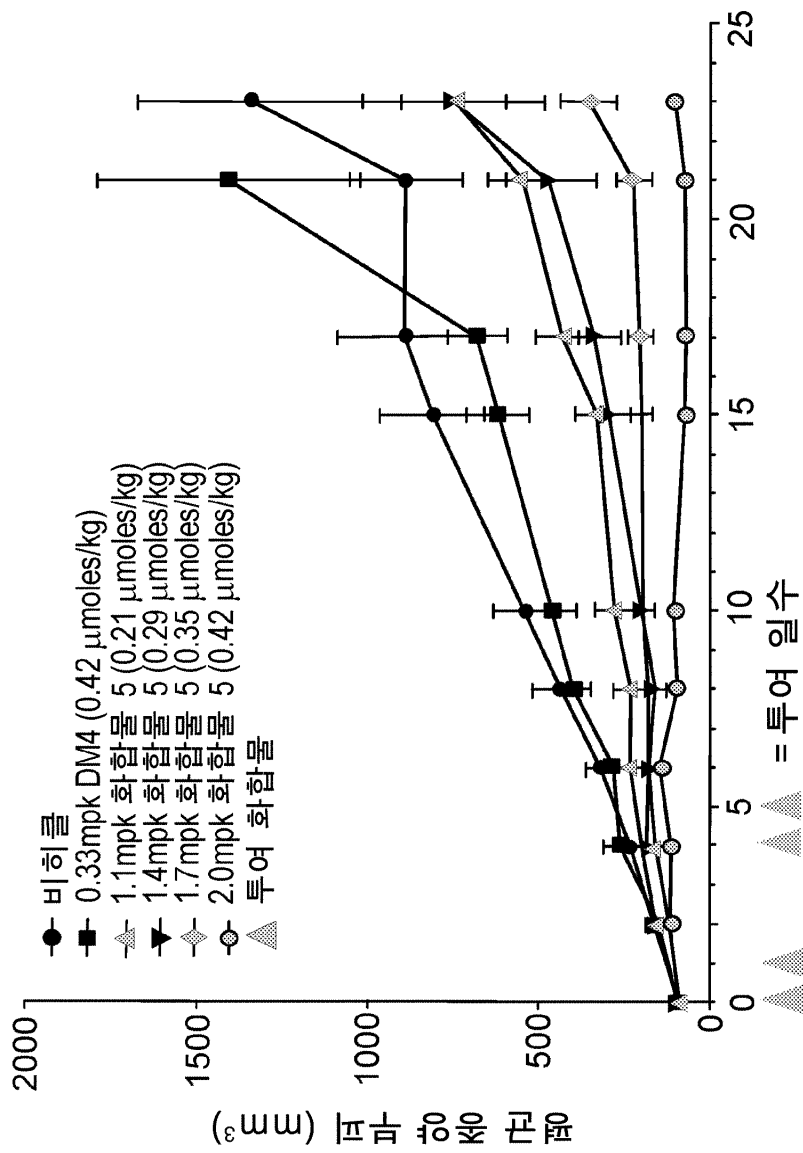
도면1



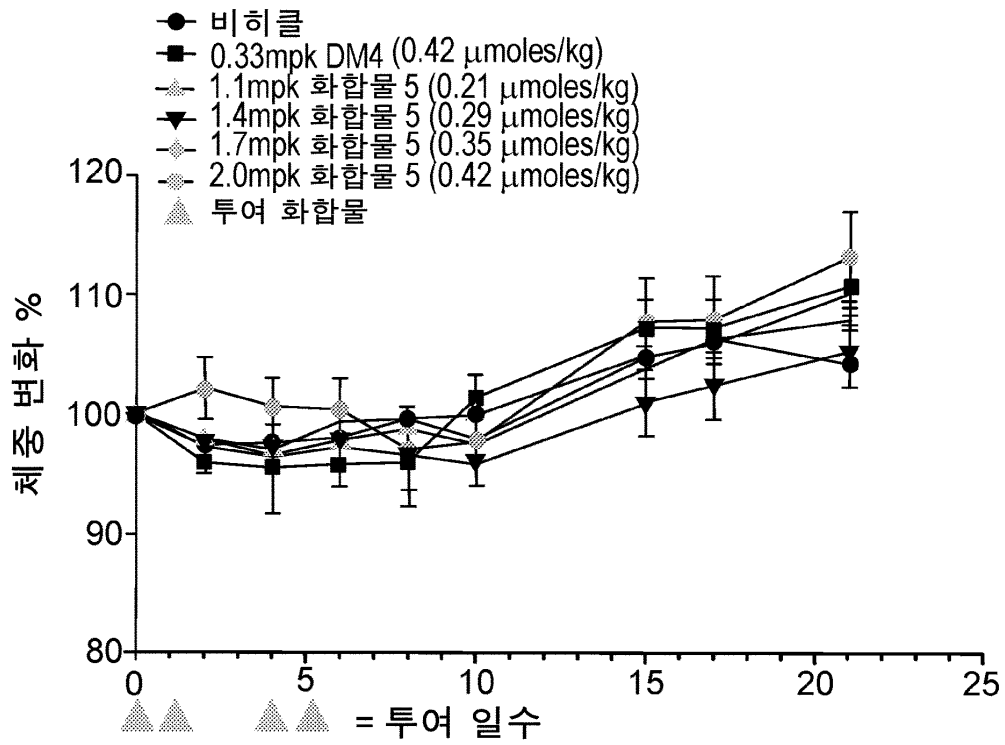
도면2



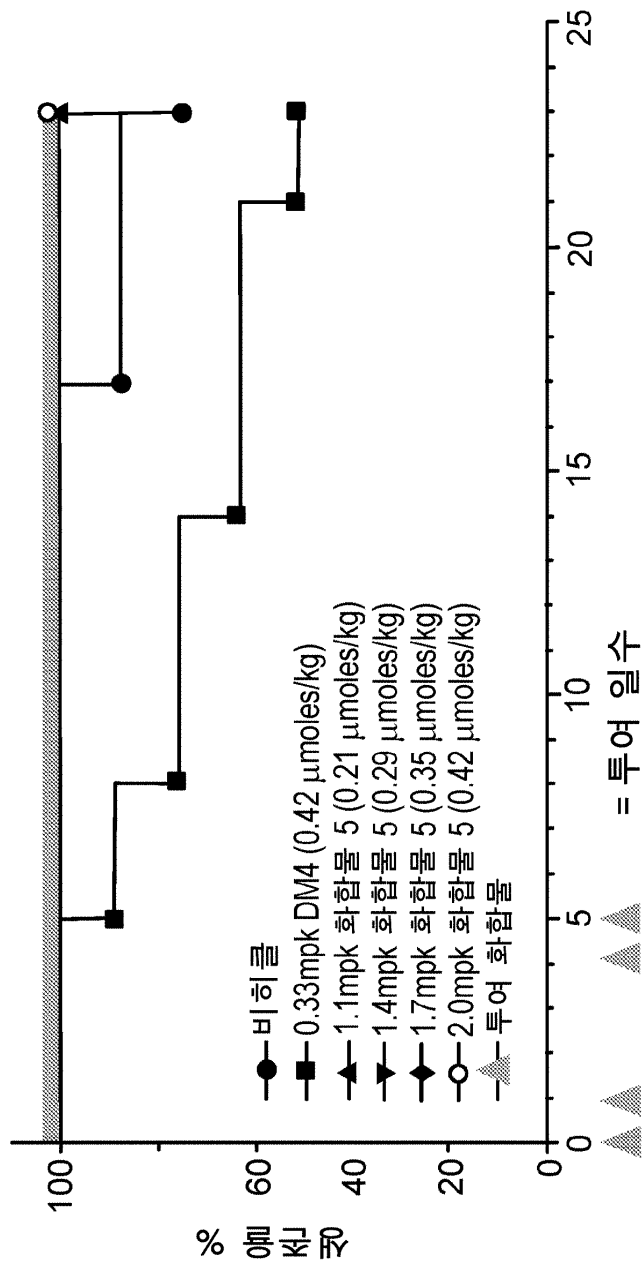
도면3a



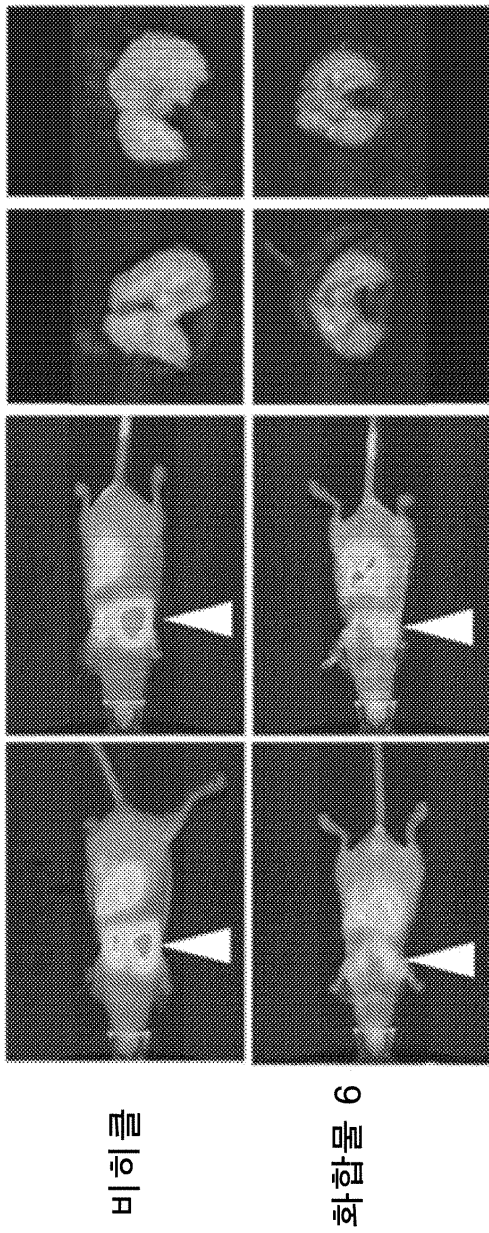
도면3b



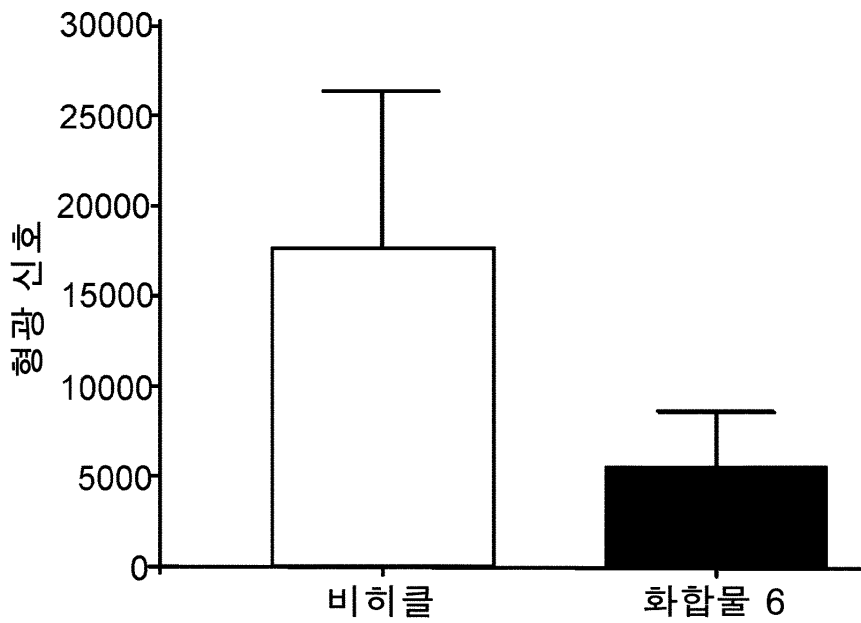
도면4



도면5a



도면5b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Cybrexa 3, Inc.

<120> PEPTIDE CONJUGATES OF MICROTUBULE-TARGETING AGENTS AS THERAPEUTICS

<130> 43236-0008W01

<150> 62/872,638

<151> 2019-07-10

<150> 63/041,324

<151> 2020-06-19

<160> 311

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly

20 25

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Cys Gly

35

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly

20 25 30

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> acetylated

<400> 4

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

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys

35

<210> 6

<211> 39

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 7

<211> 35

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 8

<211> 36

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 9

<211> 35

<212>

> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 10

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 12

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 13

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 14

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 16

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Cys Thr

35

<210> 17

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 18

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 19

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gln Gly Thr

35

<210> 20

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 21

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 23

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 24

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr

35

<210> 26

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1 5 10 15
Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30
Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 27

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 28

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 30

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 31

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

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

1 5 10 15
Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30
Asp Glu Gly Thr

35

<210> 32

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 33

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Gly Cys Thr

35

<210> 34

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

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

1	5	10	15
Leu Phe Thr Thr	Pro Leu Leu Leu	His Gly Ala Leu	Leu Val Asn
	20	25	30
Ala Asp Glu Cys Thr			
35			

<210> 35

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

1	5	10	15
Leu Phe Thr Thr	Pro Leu Leu Leu	His Gly Ala Leu	Leu Val Asn
	20	25	30
Ala Asn Glu Cys Thr			
35			

<210> 36

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

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

1	5	10	15
Thr Thr Pro Leu	Leu Leu Leu	Asp Leu Ala Leu	Leu Val Asp Ala Asp
	20	25	30
Glu Thr			

<210> 37

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 38

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp

20 25 30

Glu Thr

<210> 39

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 40

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly

20 25 30

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 43

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly

20 25 30

<210> 44

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly

20 25 30

<210> 45

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp

20 25

<210> 46

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ala

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu

20

<210> 48

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu

20

<210> 49

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu

20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu

20

<210> 51

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

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

1 5 10 15

Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 53

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp

20

<210> 54

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 55

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu

20

<210> 56

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 57

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 58

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Thr

35

<210> 59

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 60

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Cys Thr

35

<210> 61

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 62

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 63

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 64

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Cys Thr

35

<210> 65

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 66

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr

35

<210> 67

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr

<210> 68

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 69

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp

20 25 30

Glu Thr

<210> 70

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 72

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 73

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly

20 25 30

<210> 75

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly

20 25 30

<210> 76

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 77

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ala

<210> 78

<211> 36

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane
polypeptide

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu

20

<210> 80

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu

20

<210> 81

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu

20

<210> 82

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

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

1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu

20

<210> 83

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp

20

25

<210> 84

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp

20

25

<210> 85

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu

20 25

<210> 86

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp

20

<210> 87

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 88

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp

20

<210> 89

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu

20

<210> 90

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 91

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Trp

20

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

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

1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp

20

<210> 93

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 94

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 95

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 96

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 97

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 98

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 99

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Thr

35

<210> 100

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 101

<211> 38

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 102

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 103

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 104

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 105

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 106

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 107

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

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

1 5 10 15

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 109

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

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

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 110

<211> 37

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 110

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

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

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 111

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 112

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 113

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 114

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 115

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 116

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gln Gly Thr

35

<210> 117

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 118

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 119

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 120

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 121

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 122

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 123

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gln Gly Thr

35

<210> 124

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 125

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 126

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 127

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

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

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 128
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 128
Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 129
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 129
Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 131

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr

35

<210> 132

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 133

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 134

<211> 36

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 135

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 136

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 137

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 138

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 139

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 140

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 141

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 142

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 143

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 144

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 145

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Thr

35

<210> 146

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 147

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 148

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gln Gly Thr

35

<210> 149

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 150

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 151

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 152

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 153

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 154

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 155

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 156

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 157

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 158

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210>

159

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 160

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 161

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 162

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 163

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 164

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 165

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

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

1 5 10 15
Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 166

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

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

1 5 10 15
Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210>

167

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

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

1 5 10 15
Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 168

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 169

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 170

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gln Gly Thr

35

<210> 171

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 172

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 173

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

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

1 5 10 15

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

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 174

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

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

1 5 10 15

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

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210>

175

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

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

1 5 10 15

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

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 176

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 177

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 178

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 179

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr

35

<210> 180

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr

35

<210> 181

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 182

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210>

183

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 184

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 185

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 186

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 187

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 188

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 189

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 190

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 191

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 192

<211> 38

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 192

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

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 193
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 193
Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 194
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 194

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly
 35
<210> 195
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 196

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 197

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 198

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 199

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 200

<211> 38

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 201

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 202

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 203

Glu Gly Thr Lys Cys Gly

1 5

<210> 204

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 205

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

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

1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35
<210> 206
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(phalloidin)
<400> 206

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15
Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35
<210> 207
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamine)
<220><221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)
<400> 207

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

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

20 25 30
Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 208

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 209

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr

35

<210> 210

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 211

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 212

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

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

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 213

<211> 38

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 213

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

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 214

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

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

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 215

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

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

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

20 25 30
Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 216

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

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

1 5 10 15

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

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 217

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 218

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 219

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rhodamine)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Cys(phalloidin)

<400> 219

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 220

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 221

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210>

222

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 223

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 224

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe

20

<210> 225

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 226

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Thr

35

<210> 227

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 228

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 229

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly

35

<210> 230

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Cys Thr

35

<210> 231

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Peptide nucleic acid

<400> 231

cctcttacct cagttaca

18

<210> 232

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Peptide nucleic acid

<400> 232

cctcttacct cagttaca

18

<210> 233

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Peptide nucleic acid

<400> 233

cctcttacct cagttaca

18

<210> 234

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Peptide nucleic acid

<400> 234

cctcttacct cagttaca

18

<210> 235
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Peptide nucleic acid
 <400> 235
 cctctgacct cattaca 18

<210> 236
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Peptide nucleic acid
 <400> 236
 cctcttacct cagttaca 18

<210> 237
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Peptide nucleic acid

<400> 237
 cctctgacct cattaca 18
 <210> 238
 <211> 18
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Peptide nucleic acid

<400> 238

cctcttacct cagttaca

18

<210> 239

<211> 38

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 240

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly

20 25 30

<210> 241

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 242

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Cys Thr

35

<210> 243

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Thr

35

<210> 244

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 245

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 246

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 247

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr

<210> 248

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr

<210> 249

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

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

1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp

20 25 30

Glu Thr

<210> 250

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Cys Thr

35

<210> 251

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr

<210> 252

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

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

1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu

20 25 30

Cys Gly Thr

35

<210> 253

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 254

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Thr

35

<210> 255

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 256

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 257

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Cys

35

<210> 258

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

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

1 5 10 15
 Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys
 20 25 30

<210> 259

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 259

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

1 5 10 15
 Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys
 20 25 30

<210> 260

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

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

1 5 10 15
 Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 261

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 262

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly

20 25 30

<210> 263

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp

20 25

<210> 264

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

> 264

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp

20 25

<210> 265

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu

20 25

<210> 266

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp

20

<210> 267

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 268

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp

20

<210> 269

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp

20

<210> 270

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp

20

<210> 271

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu

20

<210> 272

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 273

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 274

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ala

<210> 275

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr

35

<210> 276

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro

1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val

20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr

35

<210> 277

<211> 36

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gly Cys Thr

35

<210> 278

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly

35

<210> 279

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 280

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Thr

35

<210> 281

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asp Glu Thr

35

<210> 282

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ala Asp Glu Thr
35

<210> 283

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15
Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30
Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210>
284

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15
Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30
Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 285

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Asn Glu Gly Thr

35

<210> 286

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 287

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 288

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys

20 25

<210> 289

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp

20 25

<210> 290

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

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

1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu

20 25

<210> 291

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp

20

<210> 292

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp

20

<210> 293

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro

1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp

20

<210> 294

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr

35

<210> 295

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Cys Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro

1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val

20 25 30

Glu Ala Glu Glu

35

<210> 296

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 297

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe

20

<210> 298

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

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

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp

20

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

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

1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp

20

<210> 300

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Gln Ala Glu Tyr Ala Glu Trp Leu Phe

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Glu

20

<210> 301

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 302

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

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

1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

20 25

<210> 303

<211> 38

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane polypeptide

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly

35

<210> 304

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ala, Asp or Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Asp

<220>

><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Arg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Tyr or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Ala, Asp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Trp or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Thr or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Pro, Gly or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Leu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Leu, Asp or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Glu or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Gly or Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Gly or Cys

<400> 304

Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu

1 5 10 15
Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala

 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Gly

35

<210> 305

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223>

> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> May or may not be present

<400> 305

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr Lys Gly Gly

35 40

<210> 306

<211> 38

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Wild-type pH-sensitive membrane
polypeptide

<400> 306

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly

35

<210> 307

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gly, Asp or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Gly, Asp or Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Arg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Tyr or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Ala, Asp or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Trp or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Thr or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
 <223> Pro, Gly or Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Leu or Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys or Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Leu, Asp or Gly
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Asp or Asn

 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Asp or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Glu or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> Gly or Cys
 <400> 307

 Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
 1 5 10 15
 Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Thr Gly Gly
 35

 <210> 308
 <211> 44
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Lys, Cys or absent

<400> 308

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

1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu

20 25 30

Leu Val Asp Ala Asp Glu Gly Cys Thr Xaa Gly Gly

35 40

<210> 309

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide, which is modified at the CYS, residue 37 of the peptide, with a S-S-linker attached to the nitrogen of

amino-phalloidin

<400> 309

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly

35

<210> 310

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> modification of Cys residue 30 with a S-S linker attached to
2-amino phalloidin, Lys residue 29 modified with an alkyl linker
attached to rhodamine, and Alanine residue 1 modified with a
COCH₃ group.

<400> 310

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly

20 25 30

<210> 311

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 311

Gly Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Leu Gly Leu Glu Gly Leu Leu Gly

1 5 10 15

Leu Pro Leu Gly Leu Leu Glu Gly Leu Trp Leu Gly Leu Glu Leu Glu

20 25 30

Gly Asn