



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0051386

(51)^{2020.01} A61K 47/64; A61P 35/00; C07K 14/00; (13) B
A61K 47/68

(21) 1-2022-00734

(22) 09/07/2020

(86) PCT/US2020/041348 09/07/2020

(87) WO 2021/007402 14/01/2021

(30) 62/872,638 10/07/2019 US; 63/041,324 19/06/2020 US

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/08/2022 413A

(73) Cybrexa 3, Inc. (US)

5 Science Park, 395 Winchester Avenue, New Haven, Connecticut 06511, United States of America

(72) MARSHALL, Daniel Richard (US); CSENGERY, Johanna Marie (US); MAGUIRE, Robert John (US); VOLKMANN, Robert A. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PEPTIT CỦA CHẤT HƯỚNG ĐÍCH VI ỚNG DÙNG LÀM CHẤT TRỊ LIỆU VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-00734

(57) Sáng chế đề cập đến thể liên hợp peptit của các chất hướng đích vi ống như các dẫn xuất maytansinoid mà hữu ích cho việc điều trị các bệnh như ung thư. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm dược chứa thể liên hợp peptit này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các thể liên hợp peptit của các chất hướng đích vi ống như các dẫn xuất maytansinoit mà hữu ích để điều trị các bệnh như ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư là nhóm các bệnh được đặc trưng bởi sự kiểm soát sai lệch đối với sự phát triển của tế bào. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư hàng năm được ước tính là hơn 1,6 triệu người chỉ tính riêng ở Hoa Kỳ. Mặc dù phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và hooc-môn được sử dụng để điều trị ung thư, nhưng nó vẫn là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở Hoa Kỳ. Ước tính có khoảng 600.000 người Mỹ sẽ chết vì ung thư mỗi năm.

Điều trị ung thư ở người bằng cách sử dụng toàn thân các dược chất thường có tác dụng làm chậm hoặc chấm dứt sự sao chép không được kiểm soát là một đặc tính của tế bào ung thư. Một nhóm các chất như vậy là các chất hướng đích vi ống. Sự phân chia tế bào đòi hỏi sự hình thành của bộ máy thoi phân bào nguyên vẹn, bao gồm các vi ống trải qua những thay đổi chiều dài ngẫu nhiên. Sự thay đổi chiều dài ngẫu nhiên của các vi ống được đề cập đến là sự không ổn định động. Việc phá vỡ sự không ổn định động của các vi ống có thể dẫn đến sự ức chế quá trình phân chia tế bào tiếp theo. Thuốc hướng đích các vi ống để ngăn chặn sự không ổn định động hiện đang được sử dụng trong phòng khám như chất chống ung thư hiệu quả cho nhiều loại ung thư. Xem Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307 (2): 113-118.

Các maytansinoit, (ví dụ: mertansin, DM1 hoặc DM4) là nhóm chất hướng đích vi ống đã nổi lên như một liệu pháp hóa học lâm sàng tiềm năng. Xem Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307 (2): 113-118; và Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49: 4392-4408. Mặc dù DM1 đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị một số loại ung thư, bao gồm u lympho và ung thư vú, các tác dụng phụ độc hại như bệnh thần kinh ngoại vi đã cản trở sự phát triển lâm sàng của các chất hướng đích tubulin như các maytansinoit. Sự phân phối ưu tiên các hợp chất maytansinoit, như DM1, đến các mô bị bệnh có thể tránh được các tác dụng phụ nghiêm trọng này. Do đó, cần có sự phân phối chọn lọc hơn các hợp chất maytansinoit đến mô bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ngoại trừ các đối tượng khác, hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó các nhóm cấu thành biến đổi được định nghĩa ở đây.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm được bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tá được hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng (ví dụ, ung thư) bằng cách cho người hoặc động vật có vú khác cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này được đặc trưng bởi các mô bị bệnh có tính axit hoặc thiếu oxy.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong việc sản xuất thuốc để sử dụng trong trị liệu. Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng trong trị liệu.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian hữu ích trong các phương pháp này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện đồ thị về tác động của DM4 tự do và hợp chất 5 đối với quá trình polyme hóa β -tubulin in vitro (là đơn vị huỳnh quang tương đối) ở các nồng độ khác nhau.

FIG. 2 mô tả kết quả phân tích động học của hợp chất 5 liên kết với β -tubulin in vitro được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt Biacore.

FIG. 3A thể hiện đồ thị về thể tích khối u trung bình ở chuột trị liệu mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5.

FIG. 3B thể hiện phần trăm thay đổi về trọng lượng cơ thể của chuột trị liệu mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5 so với ngày 0.

FIG. 4 mô tả đồ thị Kaplan-Meier về chuột trị liệu mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5.

FIG. 5A mô tả ảnh chụp bụng và phổi lấy từ chuột trĩ lông được cấy tế bào huỳnh quang 4T1-RFP bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi và được chụp 11 ngày sau khi cấy và sau 3 liều chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 6.

FIG. 5B mô tả biểu đồ về tín hiệu huỳnh quang từ phổi được lấy ở chuột được cấy 4T1-RFP sau 3 liều chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit;

R^2 là gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ; và

L là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^1 và R^2 .

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit có từ 5 đến 50 axit amin;

R^2 là gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ; và

L là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^1 và R^2 .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có Công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L - qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

R^2 là gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ; và

L là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^1 và R^2 .

Theo một số phương án, R^2 là gốc hướng đích vì ông được dẫn xuất từ maytansin.

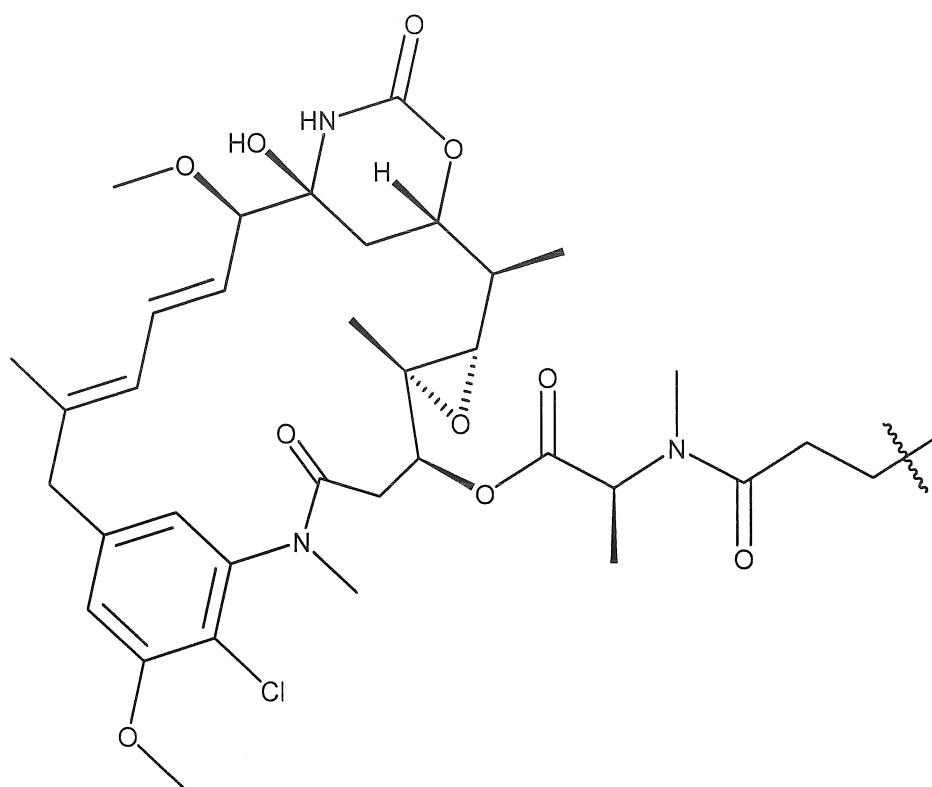
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

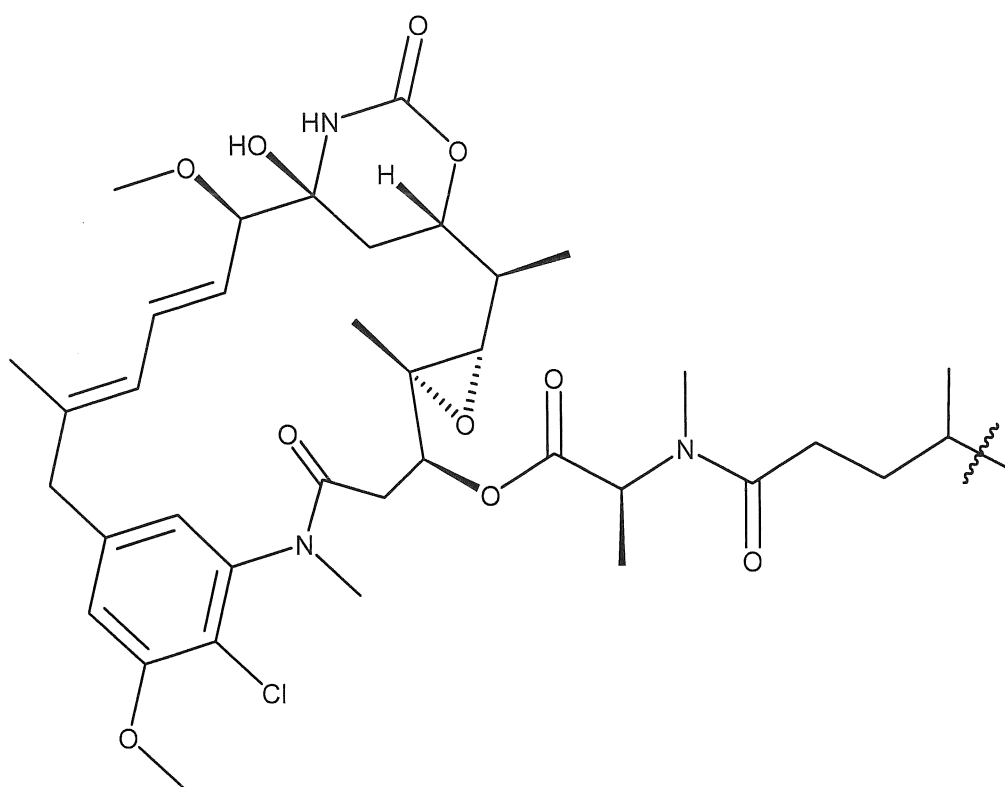
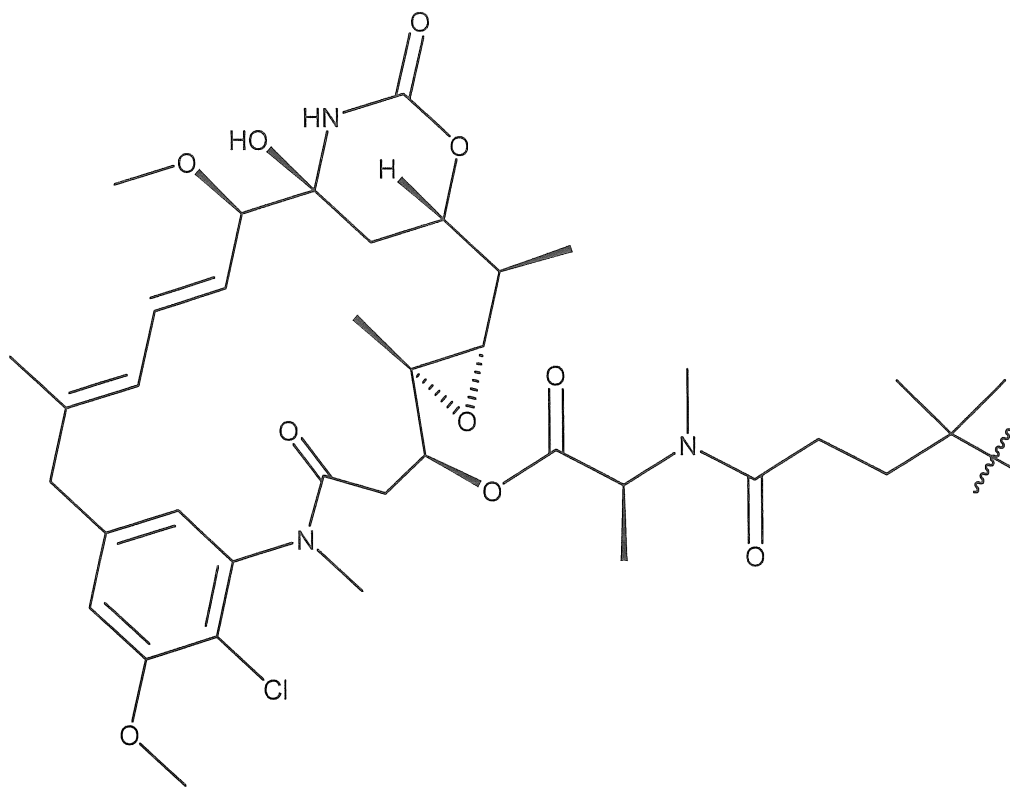


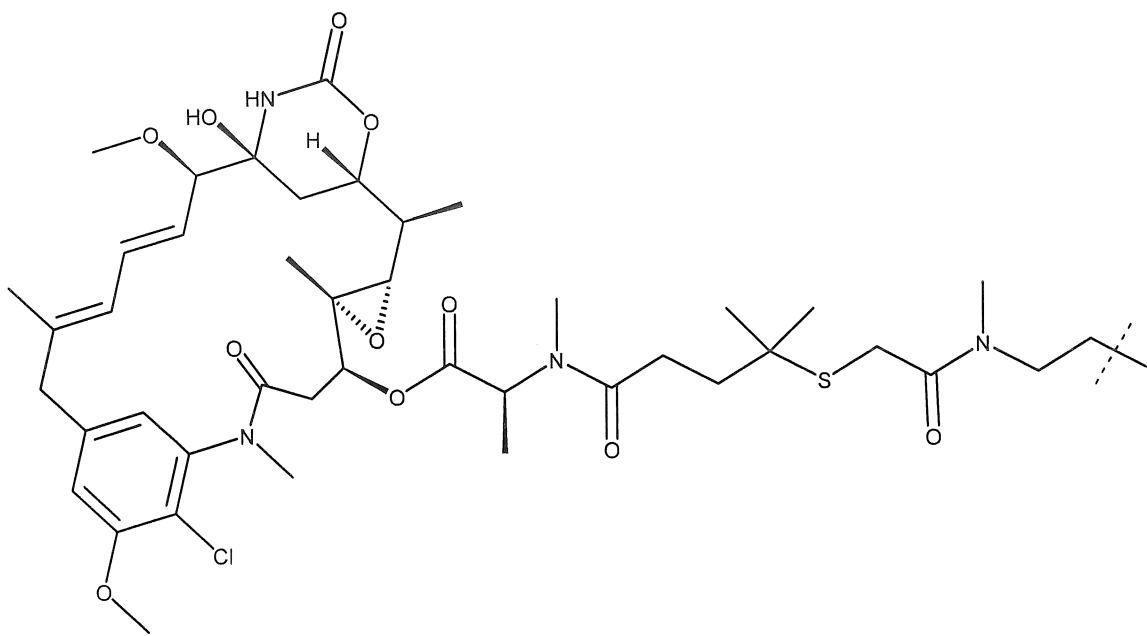
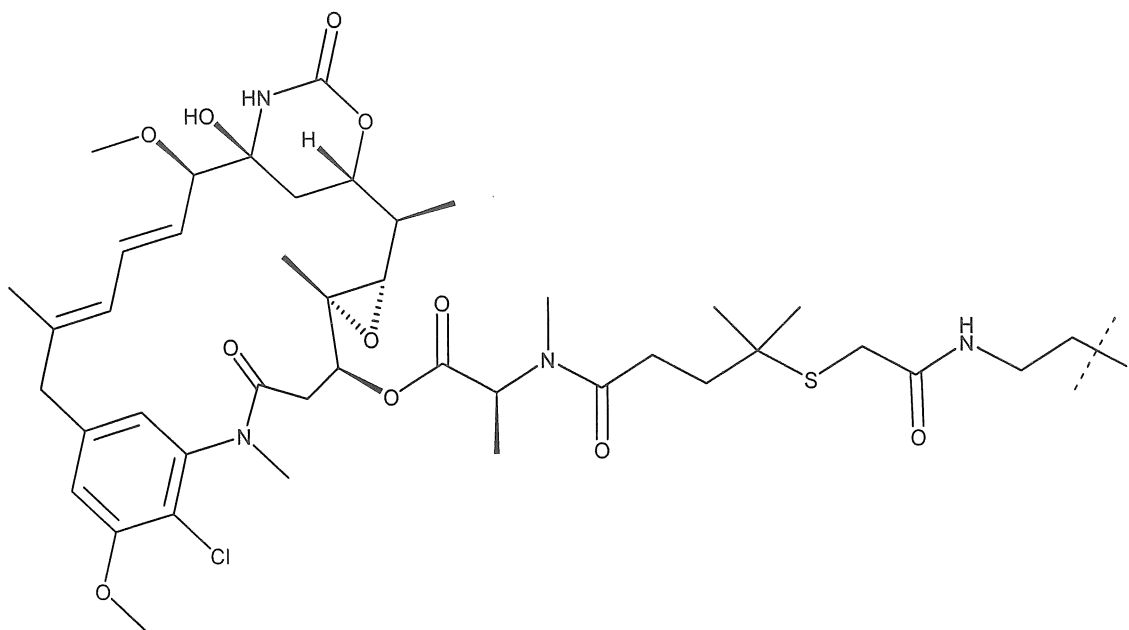
hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L^- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:







L là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^1 và R^2 .

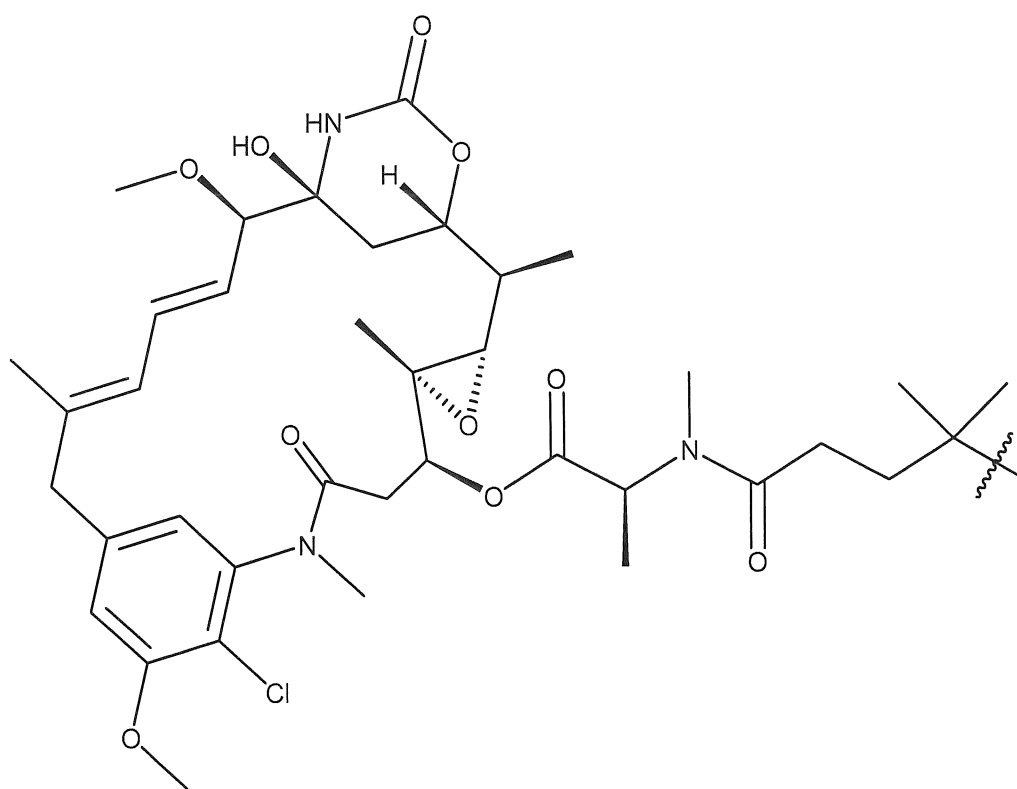
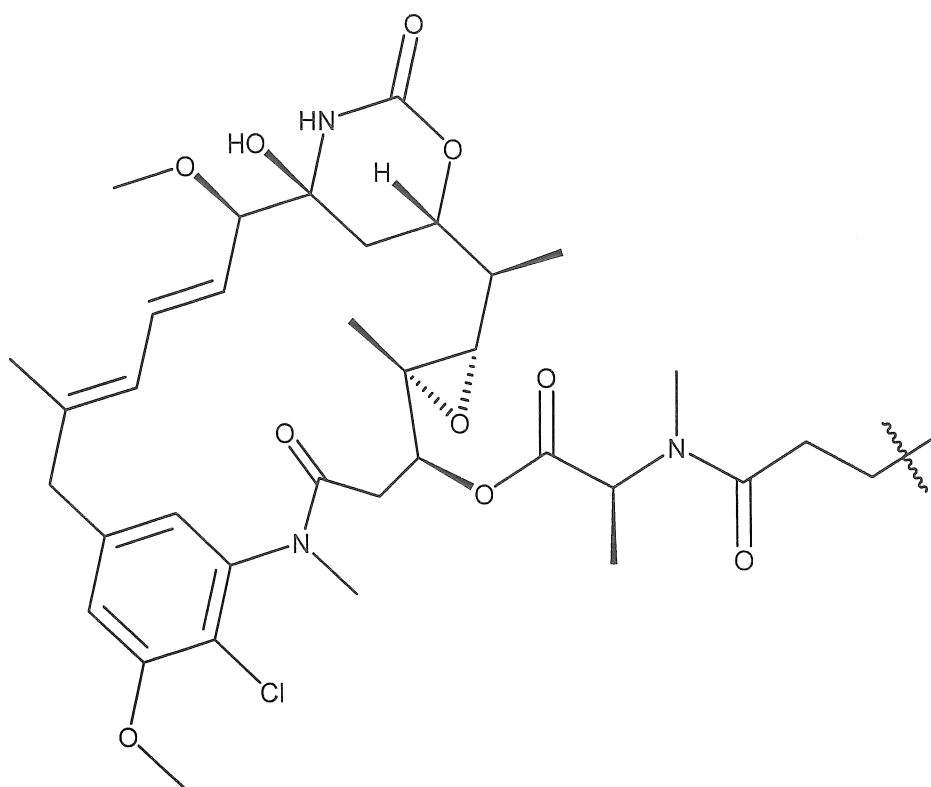
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

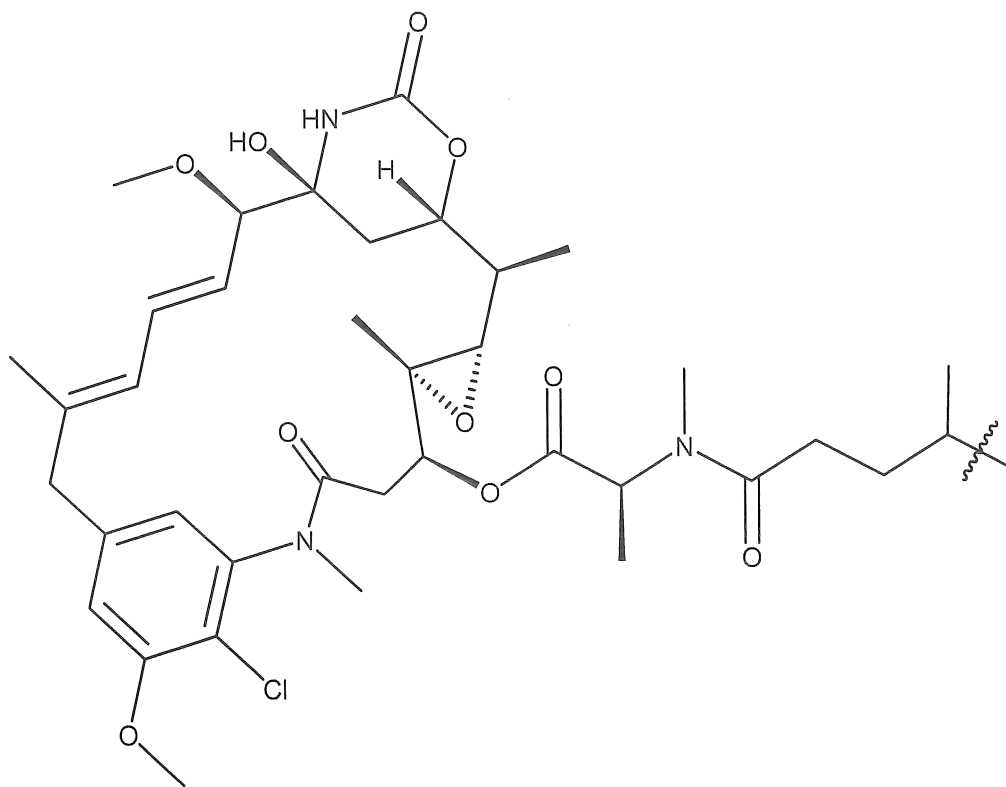


hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L^- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

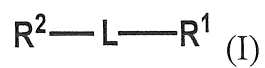




; và

L là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R¹ và R².

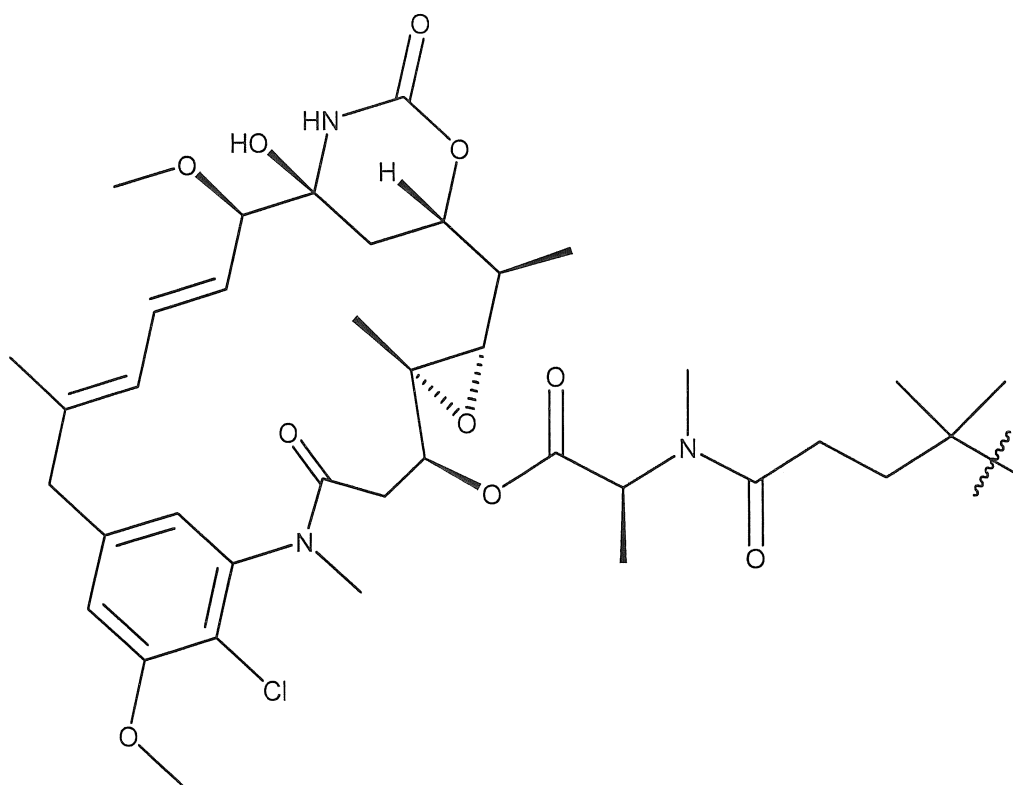
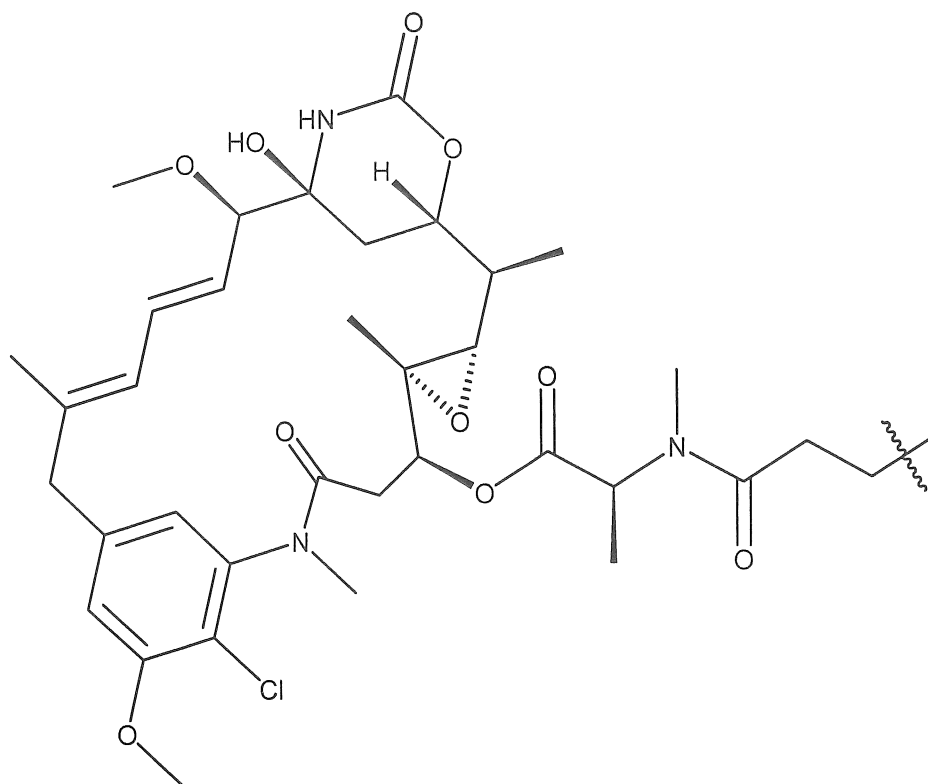
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

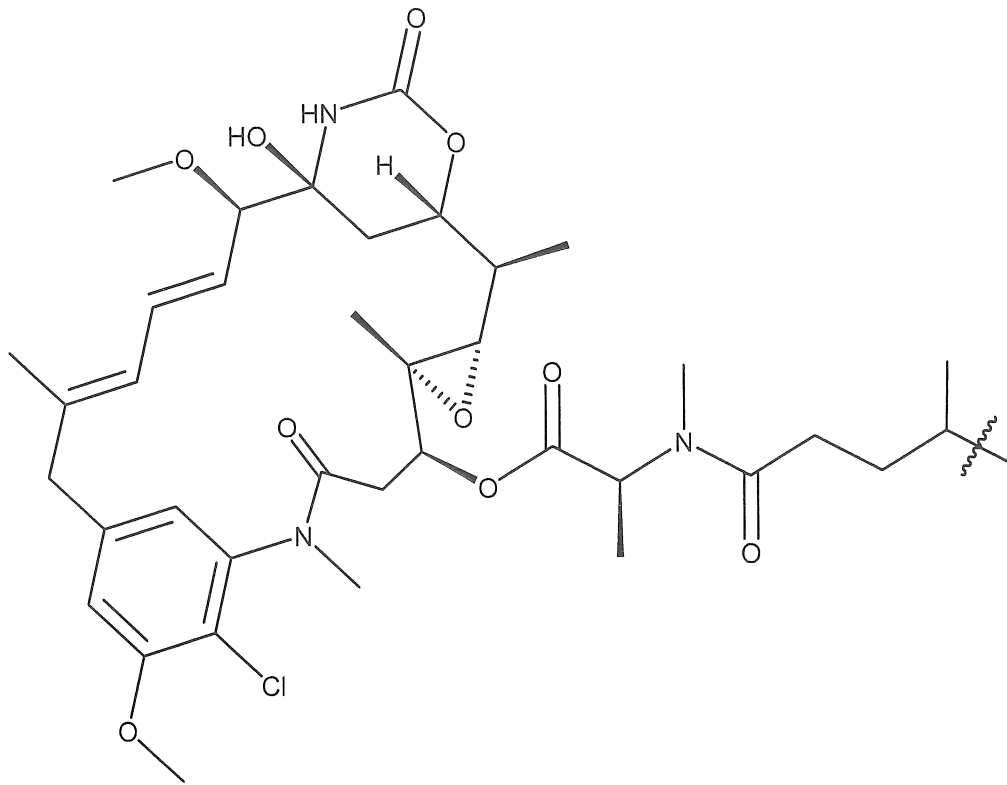


hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

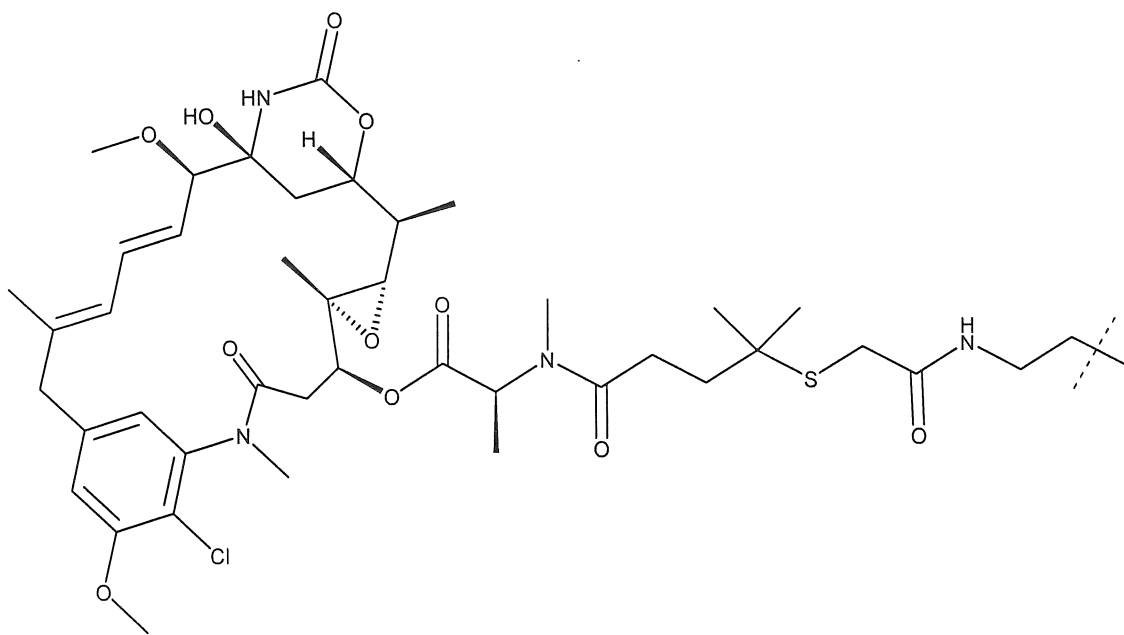
R¹ là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R²L- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

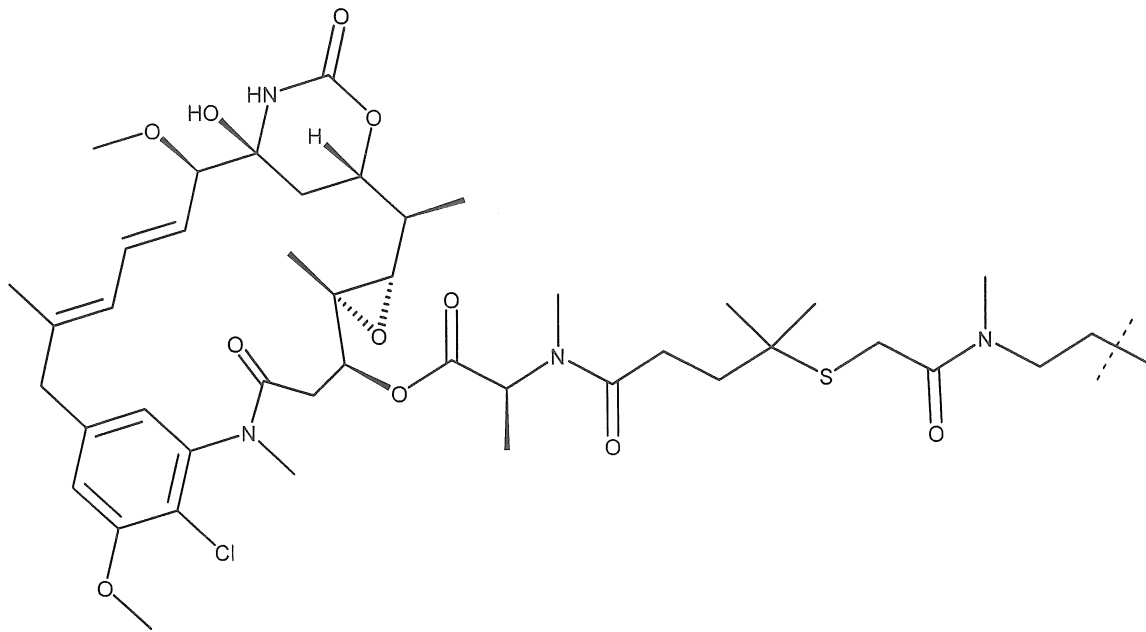




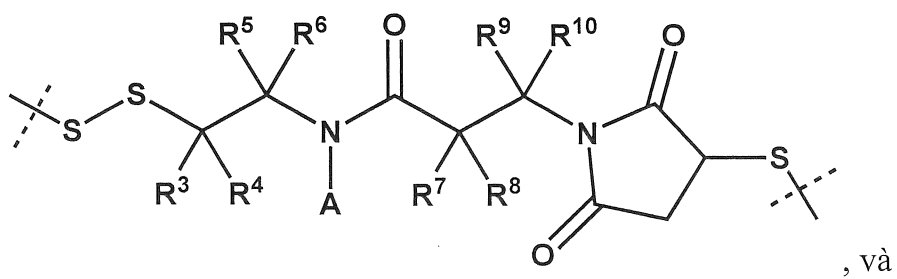
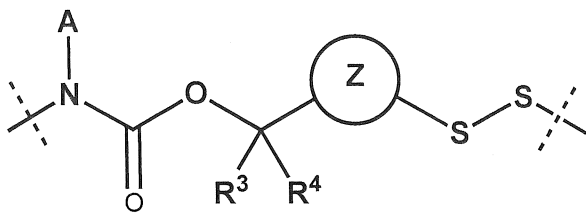
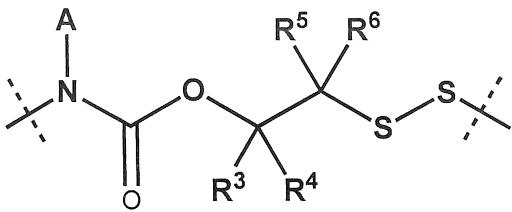
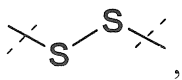
,

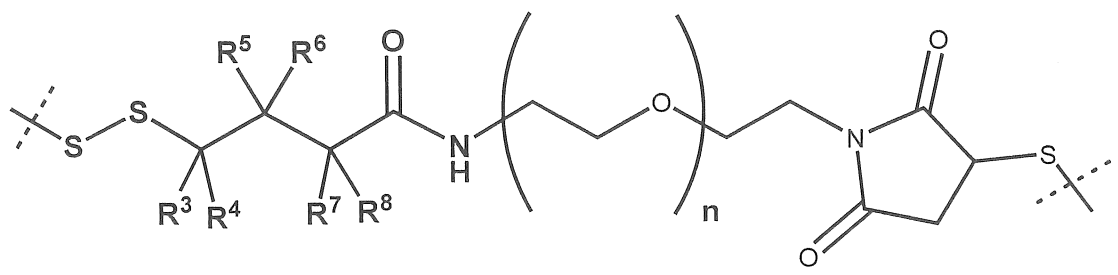


, và



L là nhóm được chọn từ:





R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, và R¹⁰ mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, CN, NO₂, 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}, và NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO₂, 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}, và NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1};

hoặc R³ và R⁴ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C₃₋₁₄ xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, halo, CN, NO₂, 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}, và NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1};

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R⁴ và R⁶ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C₃₋₁₄ xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, halo, CN, NO₂, 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}, và NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1};

hoặc R⁵ và R⁶ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C₃₋₁₄ xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý

được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^7 và R^9 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^8 và R^{10} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

Z là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5-10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5-10 cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5-10 cạnh này mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2 , và CO_2CH_3 ; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng OH, CN, NO_2 , hoặc CO_2CH_3 ; và

n là 0, 1, hoặc 2.

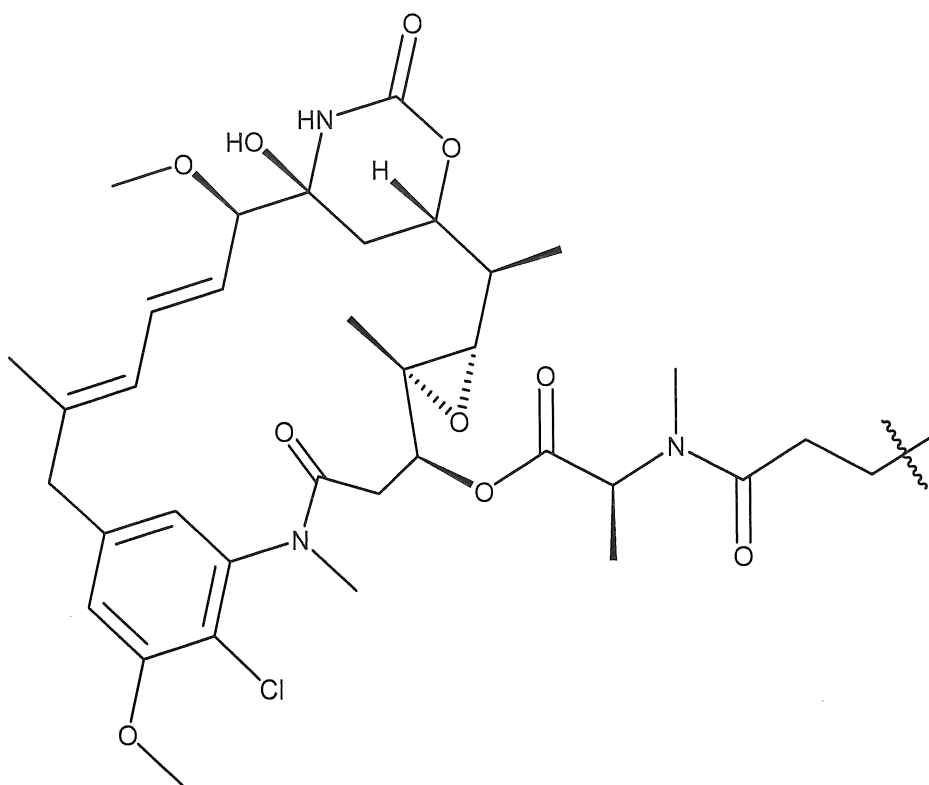
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

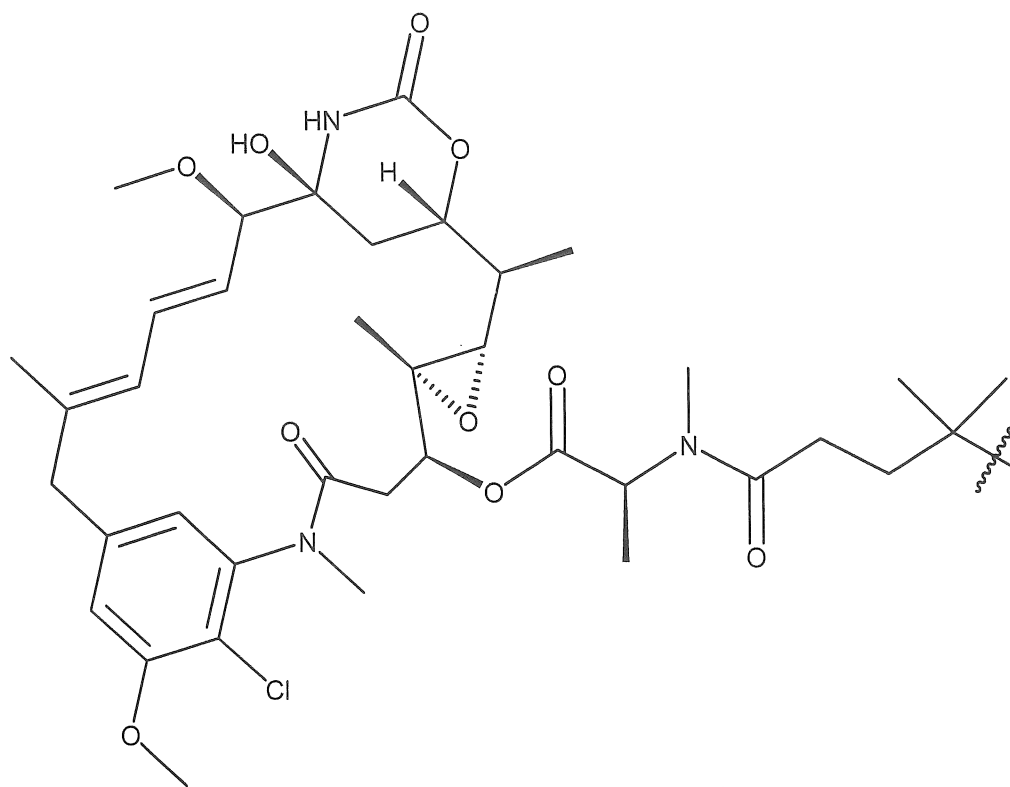


hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

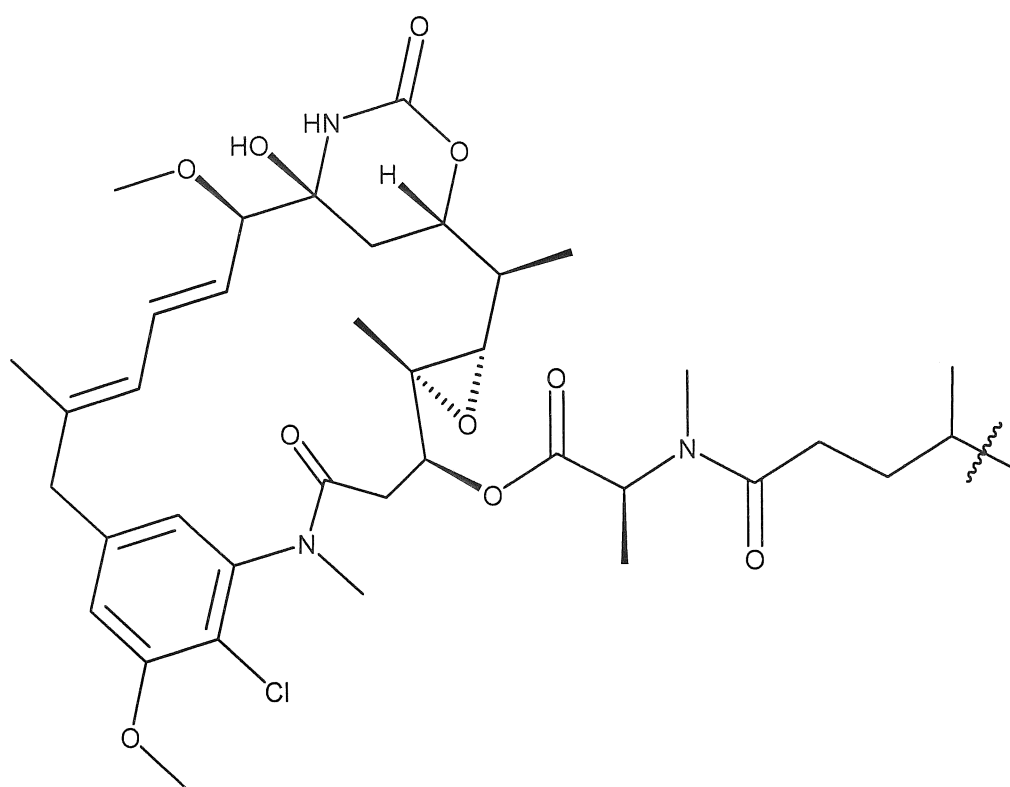
R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L - qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:



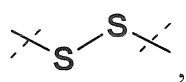


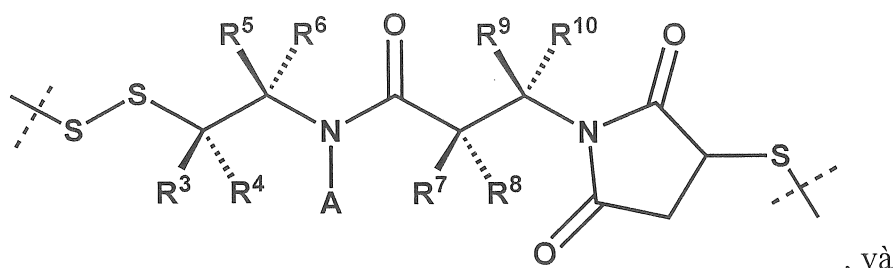
, và



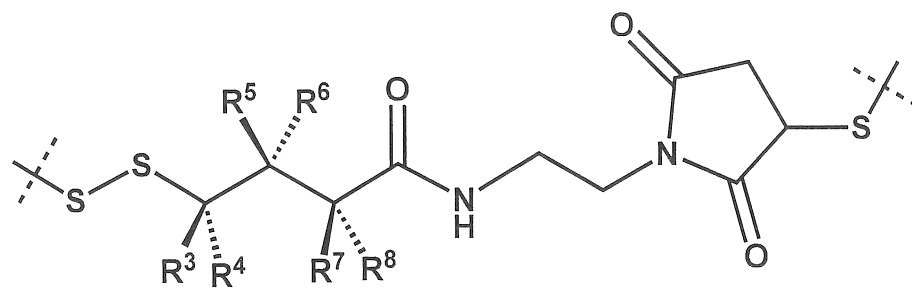
;

L là nhóm được chọn từ:





, và



; trong đó

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^4 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN,

NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^7 và R^9 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^8 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl; và

R^{al} , R^{bl} , R^{cl} , và R^{dl} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2 , và CO_2CH_3 ; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng OH, CN, NO_2 , hoặc CO_2CH .

Theo một số phương án, phía bên trái của L gắn với R^2 và phía bên phải của L gắn với R^1 .

Theo một số phương án, nguyên tử lưu huỳnh của gốc disulfua của L là một phần của gốc xystein của R^1 .

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “peptit” đề cập đến gốc hướng đích có chứa trình tự 10-50 axit amin, được tạo thành từ các gốc axit amin có trong tự nhiên và tùy ý một hoặc nhiều axit amin không có trong tự nhiên. Theo một số phương án, peptit của R^1 là peptit bao gồm 20 đến 40, 20 đến 30 axit amin, hoặc từ 30 đến 40 gốc. Các peptit thích

hợp để sử dụng trong các hợp chất theo sáng chế là những peptit có thể gắn xen qua màng tế bào thông qua sự thay đổi cấu dạng hoặc thay đổi cấu trúc thứ cấp để đáp ứng với các thay đổi độ pH của môi trường. Bằng cách này, peptit có thể hướng đích mô có tính axit và chuyển vị có chọn lọc các phân tử phân cực, không thấm qua tế bào qua màng tế bào để đáp ứng với độ pH ngoại bào thấp. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^2L^-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,0. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^2L^-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,5. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^2L^-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 5,5. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^2L^-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,0.

Theo một số phương án, peptit của R^1 bao gồm gốc xystein mà có thể hình thành vị trí gắn với gốc dược chất gây độc tế bào (ví dụ, R^2L^-) để được phân phối qua màng tế bào. Theo một số phương án, R^1 được gắn với L thông qua gốc xystein của R^1 . Theo một số phương án, nguyên tử lưu huỳnh của gốc xystein có thể tạo thành một phần của liên kết disulfua của nhóm cầu nối chứa liên kết disulfua L.

Các peptit thích hợp, có thể thay đổi cấu dạng dựa trên độ pH và việc gắn xen qua màng tế bào, được mô tả, ví dụ, trong các patent của Hoa Kỳ số 8,076,451 và 9,289,508 (mỗi patent này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Các peptit thích hợp khác được mô tả, ví dụ, trong Weerakkody, và các đồng tác giả, PNAS 110 (15), 5834-5839 (ngày 9 tháng 4 năm 2013), cũng được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, R^1 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2), và

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3);

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4);

AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTC (SEQ ID No. 5; Pv5); và
AAEQNPYIYWWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6; Pv6);
trong đó R¹ được gắn vào L qua gốc xystein của R¹.

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),
AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2), và
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3); và
AAEQNPYIYWWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6; Pv6);
trong đó R¹ được gắn vào L qua gốc xystein của R¹.

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
Ac-AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 4;
Pv4).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm trình tự
AAEQNPYIYWWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 6; Pv6).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự
AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5).

Theo một số phương án, R¹ là peptit gồm có trình tự AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 6; Pv6).

Theo một số phương án, R¹ là peptit bao gồm ít nhất một trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 7 đến SEQ ID NO: 311 như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một số phương án, R¹ là peptit có chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 7 đến SEQ ID NO: 311 như được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Các trình tự R¹ bổ sung

SEQ ID NO.	Trình tự
7	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
8	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
9	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
10	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
11	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
12	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTG
13	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
14	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
15	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGKCG
16	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECT
17	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLALLNLALLVDADEGTG
18	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLALLKLALLVDADEGTG
19	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVNANQGT
20	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLALALLVDADEGT
21	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT
22	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT

23	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLLELALLVDADEGT
24	AAEQNPYIYWAYAEWLFTTPLLDDLALLVDADEGT
25	AAEQNPYIYWAYADWLFTDPLLDDLALLVDADEGT
26	GEQNPYIYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
27	GGEQNPYIYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
28	GGEQNPYIYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
29	GGEQNPYIYWAYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
30	GGEQNPYIYWAYAWDLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
31	AAEQNPYIYWAYADWLFTTGLLDDLALLVDADEGT
32	DDDEDNPYIYWAYADWLFTTPLLHLGALLVDADECT
33	DDDEDNPYIYWAYAHWLFTTPLLHLGALLVDADEGCT
34	DDDEDNPYIYWAYAHWLFTTPLLHLGALLVNADECT
35	DDDEDNPYIYWAYAHWLFTTPLLHLGALLVNANECT
36	AEQNPYIYWAYADFLFTTPLLDDLALLVDADET
37	AEQNPYIFARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGT
38	AEQNPYIFARYADFLFTTPLLDDLALLWDADET
39	AKEDQNPYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDG
40	ACEDQNPYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDG
41	AEDQNPYWAYADWLFTTPLLDDLALLVDCG
42	AEDQNPYWAYADWLFTTPLLLELALLVECG
43	AKEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
44	ACEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
45	ACDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLDLLW
46	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWD
47	AEQNPYIYWAYADWLFTTPL
48	AEQNPYIYWAYADWLFTTPCL

49	ACEQNPIYWARYADWLFTTPL
50	AEQNPIYFARYADWLFTTPL
51	KEDQNPWARYADLLFPTTLAW
52	ACEDQNPWARYADLLFPTTLAW
53	ACEDQNPWARYADWLFTTLLLLD
54	ACEEQNPWARYAELLFPTTLAW
55	ACEEQNPWARYAEWLFTTLLLLE
56	ACEEQNPWARYLEWLFTTETLLLEL
57	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
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	AKEDQNNDP_Y WARYADWLFTTPLLALLDLALLV G_____
77	TEDADVLLALDLLLLPTTFLW DAYRAWYPNQECA
78	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGT
79	AEQNPIY WARYADWLFTTPL
80	AEQNPIY WARYADWLFTTPCL
81	ACEQNPIY WARYADWLFTTPL
82	ACEQNPIY FARYADWLFTTPL
83	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
84	ACEEQNP WRAYLELLFPTETLLELLW
85	ACDDQNP WARYLDWLFTDTLLLDL
86	CDNNNP WRAYLDLLFPTDTLLLDW
87	ACEEQNP WARYLEWLFTETLLEL
88	ACEDQNP WARYADWLFTTLLLD
89	ACEEQNP WARYAEWLFTTLLLE
90	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
91	ACEDQNP WARYAELLFPTTLW
92	KEDQNP WARYADLLFPTTLW
93	DDDEDNP IYWARYAHWLFTTPLLHALLVDADECT
94	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHALLVDADECT
95	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHALLVNADECT
96	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHALLVNANECT
97	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLHALLVDADECT
98	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGIG
99	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADET
100	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT

101	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
102	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
103	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
104	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
105	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
106	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
107	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
108	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
109	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
110	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLLNLALLVDADEGTG
111	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLHGALLVNANECT
112	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLHGALLVNADECT
113	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLLHGALLVDADECT
114	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLHGALLVDADECT
115	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLDGALLVDADECT
116	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLALLVNANQGT
117	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
118	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
119	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
120	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
121	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
122	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
123	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVNANQGT
124	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLHGALLVNADECT
125	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLLHGALLVNANECT
126	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLLKLALLVDADEGTG

127	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
128	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
129	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
130	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
131	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLALLVDADEGT
132	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
133	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTCG
134	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
135	AEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
136	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
137	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLDADEGTCG
138	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
139	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLALALLVDADEGTCG
140	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCGEGTK(rhodamin)C(phalloidin)G
141	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLDADEGTKCG
142	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
143	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
144	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
145	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
146	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
147	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
148	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
149	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHGAALLVNADECT
150	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHGAALLVNANECT
151	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG

152	AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
153	AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTKCG
154	AAEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTKCG
155	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLBGALLVDADECT
156	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLDGALLVDADECT
157	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLBGALLVNADECT
158	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLBGALLVNANECT
159	DDDEDNPYIYWARYADWLFTTPLLALLIBGALLVDADECT
160	DDDEDNPYIYWARYADWLFTTPLLALLHGALLVDADECT
161	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLDGALLVDADECT
162	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVDADECT
163	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVNADECT
164	DDDEDNPYIYWARYHHLFTTPLLALLHGALLVNANECT
165	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVNANECT
166	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVNADECT
167	DDDEDNPYIYWARYADWLFTTPLLALLHGALLVDADECT
168	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVDADECT
169	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLDGALLVDADECT
170	GGEQNPYIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVNANQGT
171	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVNADECT
172	DDDEDNPYIYWARYADWLFTTPLLALLHGALLVDADECT
173	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVDADECT
174	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLDGALLVDADECT
175	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLHGALLVNANECT
176	DDDEDNPYIYWARYAHLFTTPLLALLDGALLVDADECT

177	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
178	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
179	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
180	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
181	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
182	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
183	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
184	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
185	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
186	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
187	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTCG
188	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
189	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
190	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
191	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
192	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
193	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
194	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
195	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
196	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
197	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
198	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
199	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
200	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
201	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTCG
202	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGKCG

203	EGTK(rhidamin)C(phalloidin)G
204	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
205	ACEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTG
206	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
207	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
208	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
209	AAEQNPYIYWAYADWLFTDPLLALLDLALLVDADEGT
210	AAEQNPYIYWAYAAWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
211	GGEQNPYIYWAYQYDAWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
212	GGEQNPYIYWAYQDYAWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
213	GGEQNPYIYWAYDAWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
214	AAEQNPYIYWAYAEWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCG
215	AAEQNPYIYWAYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
216	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLALALLVDADEGTCG
217	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
218	AAEQNPYIYWAYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
219	AAEQNPYIYWAYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
220	ACEQNPYIYWAYAKWLFTTPLLALLKLALLVDADEGTG
221	ACEQNPYIYWAYANWLFTTPLLALLNLALLVDADEGTG
222	AAEQNPYIYWAYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT
223	AEQNPYIYFAYADLLFPTTLAW
224	AEQNPYIYWAYADLLFPTTLAF
225	AEQNPYIYWAYADLLFPTTLAW
226	ACEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADET
227	GGEQNPYIYWAYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGT

228	AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCTG
229	AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTKCTG
230	AEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECT
231	CCTCTTACCTCAGTTACA
232	D-Arg8 D-Arg8-CCTCTTACCTCAGTTACA
233	D-Lys4 D-Lys4-CCTCTTACCTCAGTTACA
234	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
235	S-S-CCTCTGACCTCATTTACA
236	D-Arg8-Deca D-Arg8-Deca-CCTCTTACCTCAGTTACA
237	D-Arg8-Deca-bắt cặp nhằm D-Arg8-Deca-CCTCTGACCTCATTTACA
238	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
239	AAEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTCTG
240	AEDQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDCG
241	AEDQNPYIYARYADWLFTTPLLALLELALLVECTG
242	AEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGCT
243	ACEQNPYIYARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADET
244	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGT-COOH
245	AEDQN-P- YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV D---G--COOH
246	AEDQNDP-YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV----G--COOH
247	AEQNPI YWARYADFLFTTPLLALLDLALLV DADET-COOH
248	AEQNPI YFARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADET-COOH
249	AEQNPI YFARYADFLFTTPLLALLDLALLW DADET-COOH
250	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGCT-COOH
251	AEDQN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DC--G-T-COOH
252	AEDQNDPI YWARYADWLFTTPLLALLELALLV EC--G-T-COOH

253	Chelat-ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
254	AEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
255	AKEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG-COOH
256	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G-COOH
257	AEQNPI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGC-Biotin-T-COO H
258	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC-Biotin-G-COOH
259	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC-Biotin-G-COOH
260	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
261	ACEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG
262	ACEDQNPY WRAYADLFTPLTLLDLLALW DG
263	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
264	WAYLELLFPTETLLELLW
265	WARYLDWLFPTDTLLLDL
266	WRAYLDLLFPTDTLLLDW
267	WARYLEWLFPTETLLEL
268	WAQYLELLFPTETLLEW
269	WAYLELLFPTETLLEW
270	WARYADWLFPTTLLLLD
271	WARYAEWLFPTTLLLE
272	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
273	ACEEQNP WARYAELLFPTTLAW
274	Ac-TEDAD VLLALDLLLLPTTFLWDAYRAW YPNQECA-Am
275	CDDDDDDNPY WARYANWLFTTPLLLLNALLV EAEET
276	CDDDDDDNPY WARYAPWLFTTPLLLLPALLV EAEET
277	Ac-AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT

278	Ac-AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
279	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLNLALLVDADEGT
280	Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
281	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLHALLVDADET
282	CDDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVDADET
283	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVDADEGT
284	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNADEGT
285	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNANEGT
286	AKEDQNDPYWARYADWLFTTPLLLDLALLVG
287	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVCG
288	AKDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWC
289	ACEEQNPWRAYLELLFPTETLLLELLW
290	ACDDQNPWARYLDWLFTDTLLLDL
291	CDNNNPWRAYLDLLFPTDTLLLDW
292	CEEQQPWAQYLELLFPTETLLLEW
293	EEQQPWRAYLELLFPTETLLLEW
294	CDDDDDDNPNYWARYANWLFTTPLLLNGALLVEAEET
295	CDDDDDDNPNYWARYAPWLFTTPLLLPGALLVEAEE
296	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
297	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
298	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
299	KEDQNPWARYADLLFPTTLW
300	ACEEQNPQAEYAEWLFTTLLLE
301	AAEEQNPWARYLEWLFTETLLLEL
302	AKEEQNPWARYLEWLFTETLLLEL
303	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG

304	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTXG
305	DAAEQNPIYWARYADWLFTTLPLLLDLLALLVDADEGTKGG
306	GGEQNPIYWARYADWLFTTLPLLLDLLALLVDADEGTGG
307	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTGG
308	DGGEQNDPIYWARYADWLFTTLPLLLDLLALLVDADEGCTX GG
309	AAEQNPIYWARYADWLFTTLPLLLDLLALLVDADEGTCG
310	AEDQNPYWARVDWLFTTLPLLLDLLALLVDCG
311	GLAGLAGLLGLEGLLGLPLGLLEGLWLGLELEGN

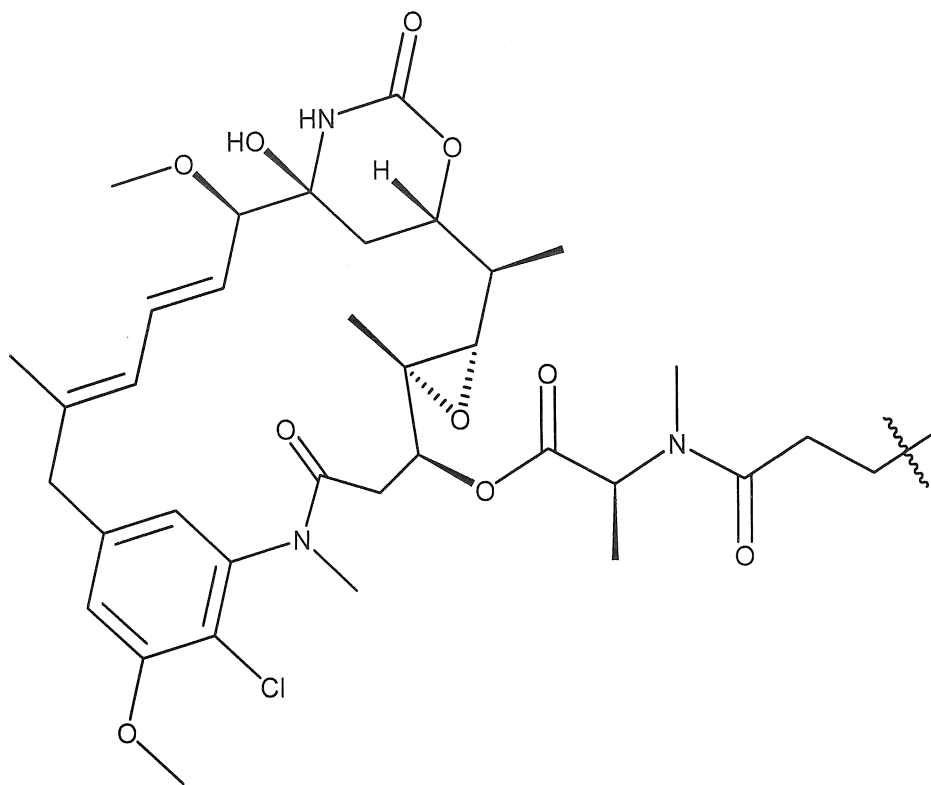
Peptit bất kỳ trong số các peptit được nêu là hữu ích trong sáng chế đều có thể được cải biến để bao gồm gốc xystein bằng cách thay thế gốc không phải xystein bằng xystein, hoặc gắn gốc xystein vào đầu cuối N hoặc đầu cuối C.

Theo một số phương án, peptit của R^1 là peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng. Peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng có thể bao gồm, ví dụ, peptit vòng lớn và peptit dập ghim. Peptit dập ghim là peptit bị ràng buộc bởi liên kết cộng hóa trị giữa hai chuỗi bên axit amin, tạo thành một vòng lớn peptit. Ví dụ, các peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng được mô tả trong Guerlavais và các đồng tác giả, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2014, 49, 331-345; Chang và các đồng tác giả, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesauro và các đồng tác giả, *Molecules* 2019, 24, 351-377; Dougherty và các đồng tác giả, *Journal of Medicinal Chemistry* (2019), 62(22), 10098-10107; và Dougherty và các đồng tác giả, *Chemical Reviews* (2019), 119(17), 10241-10287, mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

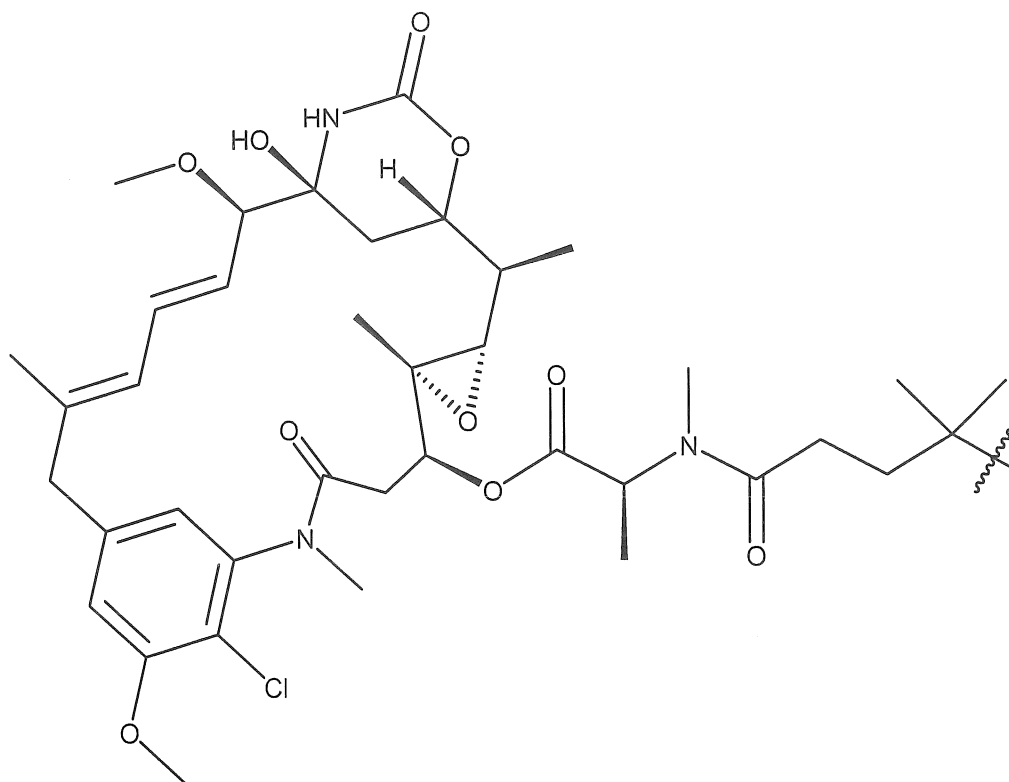
Theo một số phương án, R^1 là peptit có 10 đến 50 axit amin. Theo một số phương án, R^1 là peptit có 20 đến 40 axit amin. Theo một số phương án, R^1 là peptit có 20 đến 40 axit amin. Theo một số phương án, R^1 là peptit có 10 đến 20 axit amin. Theo một số phương án, R^1 là peptit có 20 đến 30 axit amin. Theo một số phương án, R^1 là peptit có 30 đến 40 axit amin.

Các gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ thích hợp (ví dụ, R^2) có thể là các hợp chất gây độc tế bào như các maytansinoid mà có thể có tác dụng phụ không mong muốn khi được phân phối toàn thân bởi vì tác dụng có hại có thể có của chúng đối với mô bình thường. Các chất hướng đích vi ống phân tử nhỏ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các maytansinoid, acitaxel, docetaxel, epothilon, discodermolite, vinca alkaloid, colchicin, combretastatin, và các dẫn xuất và các chất tương tự đã nêu ở trên. Các chất hướng đích vi ống được mô tả trong tài liệu của Tangutur, A. D., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2017 17(22): 2523-2537. Các chất hướng đích vi ống cũng bao gồm các maytansinoid, như maytansin (DM1) và các dẫn xuất và các chất tương tự của chúng, mà được mô tả trong tài liệu của Lopus, M, *Cancer Lett.*, 2011, 307(2): 113-118; và Widdison, W., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4392-4408.

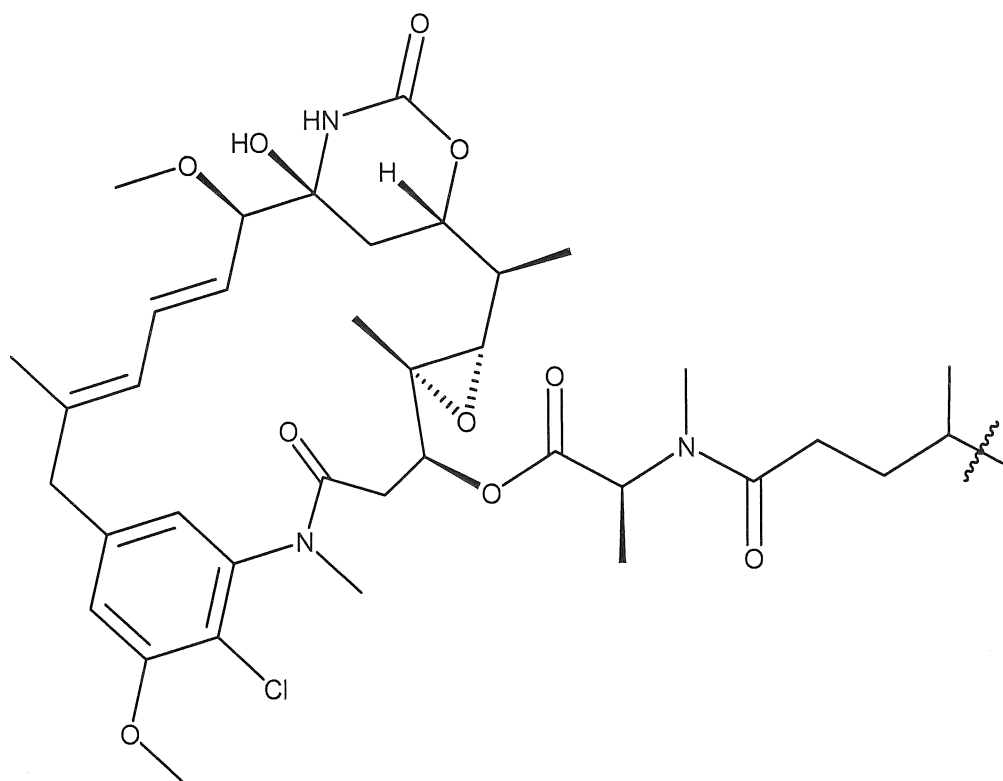
Theo một số phương án, R^2 là nhóm dưới đây:



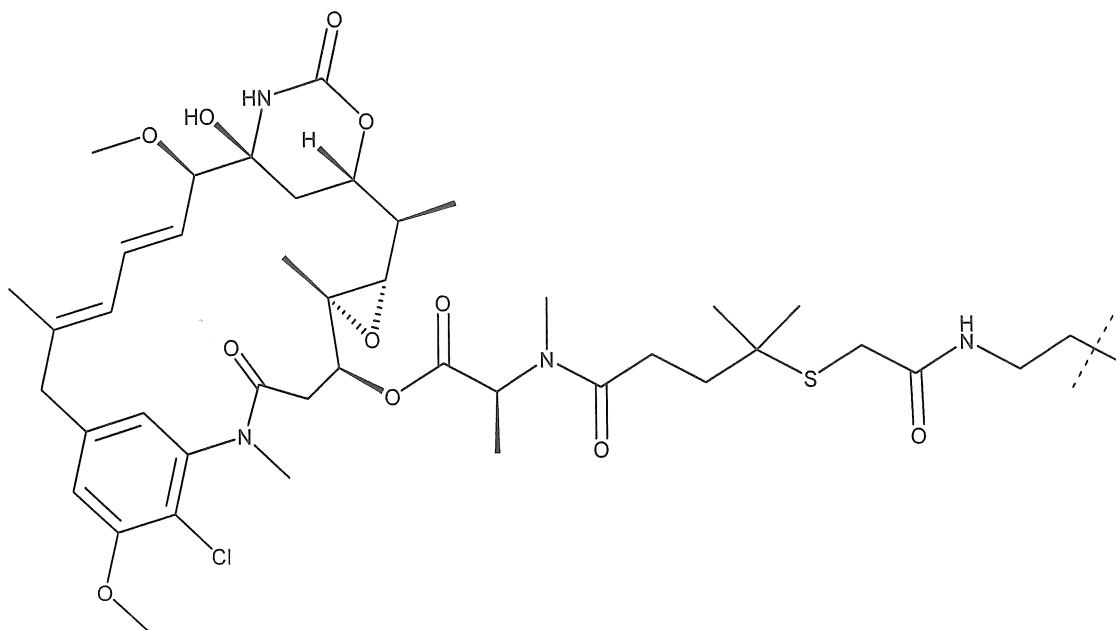
Theo một số phương án, R^2 là nhóm dưới đây:



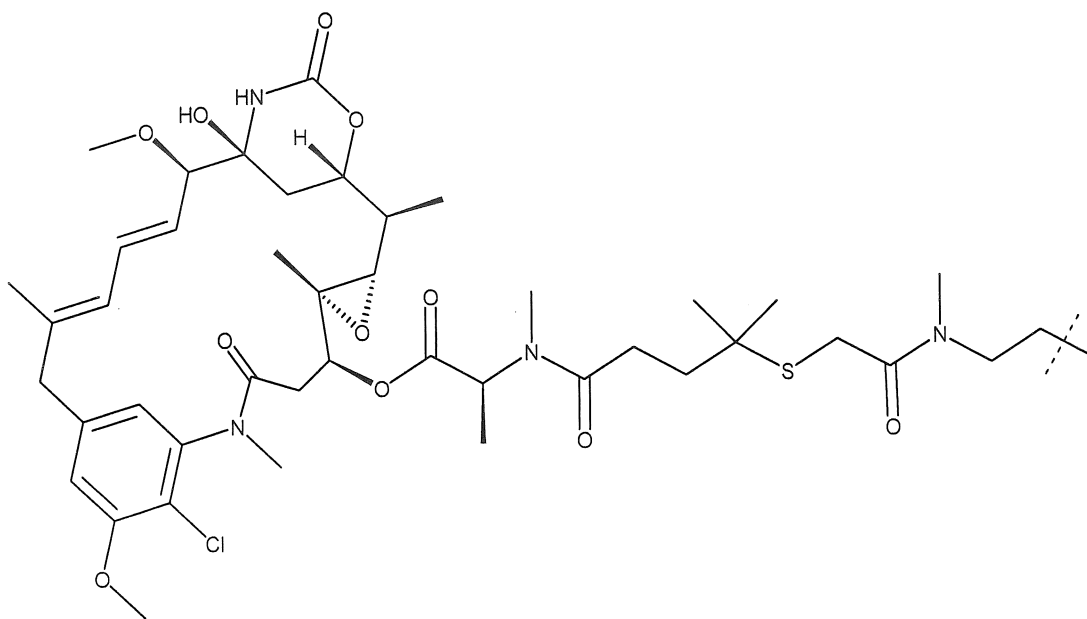
Theo một số phương án, R² là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, R² là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, R^2 là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, R^2 là maytansinoit. Theo một số phương án, R^2 là DM1 hoặc DM4. Theo một số phương án, R^2 là DM1. Theo một số phương án, R^2 là DM4.

Theo một số phương án, L là gốc liên kết mà liên kết cộng hóa trị R^1 và R^2 , và có chức năng giải phóng gốc chứa R^2 trong vùng lân cận của mô có tính axit hoặc thiếu oxy, như bên trong tế bào của mô bệnh.

Theo một số phương án, L là mạch liên kết gồm 1 đến 40, 1 đến 30, 1 đến 25, 1 đến 20, 1 đến 15, 1 đến 10, hoặc 1 đến 5 nguyên tử mạch (gồm cả cacbon và các nguyên tử khác loại), mà tùy ý được thế bằng 1-10 nhóm thế R^q , và trong đó một hoặc nhiều nguyên

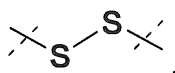
từ cacbon của mạch của L có thể được oxy hóa để tạo thành carbonyl (C=O), và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử N và S của mạch, mỗi nguyên tử tùy ý có thể được oxy hóa để tạo thành oxit amin, sulfoxit hoặc nhóm sulfonyl; trong đó

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, $-\text{COOH}$, NH_2 , halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) và $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl)₂, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^q mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halo, OH, CN, $-\text{COOH}$, NH_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và

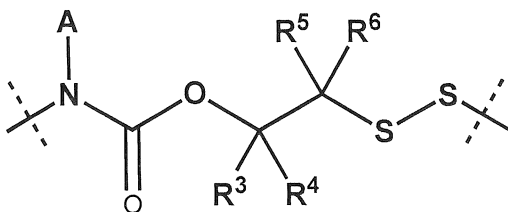
hai nhóm R^q cùng với các nguyên tử trong mạch mà chúng được gắn vào có thể tạo thành phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, hoặc vòng C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^q độc lập được chọn từ OH, CN, $-\text{COOH}$, NH_2 , halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) và $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl)₂.

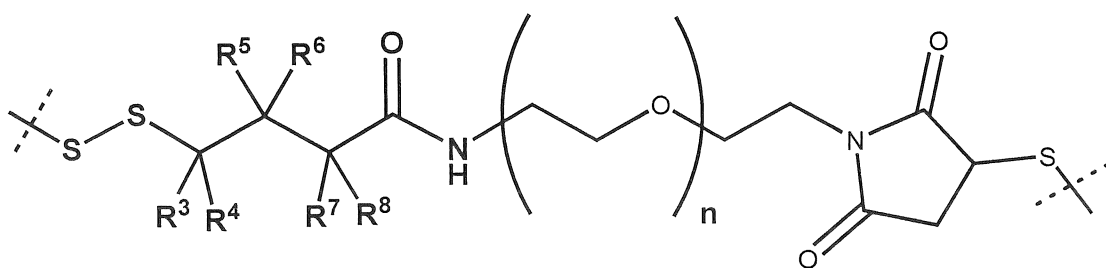
Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:

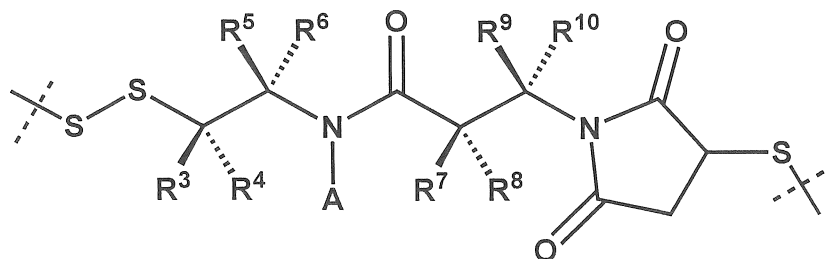


Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:

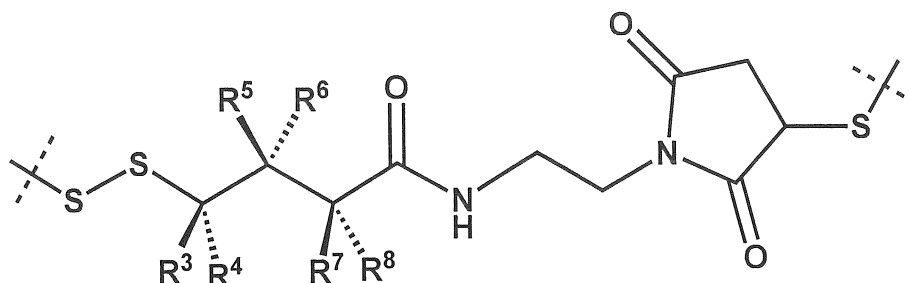


Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2.

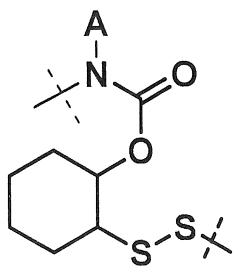
Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:



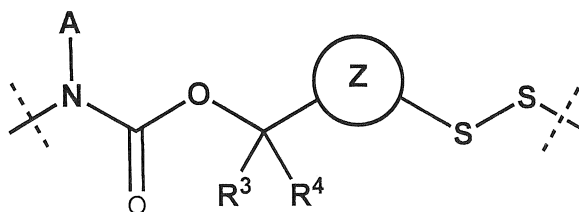
Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, L là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , và R^{10} mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^3 và R^4 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.
 Theo một số phương án, R^5 và R^6 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.
 Theo một số phương án, R^7 và R^8 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.
 Theo một số phương án, R^9 và R^{10} mỗi nhóm là H.

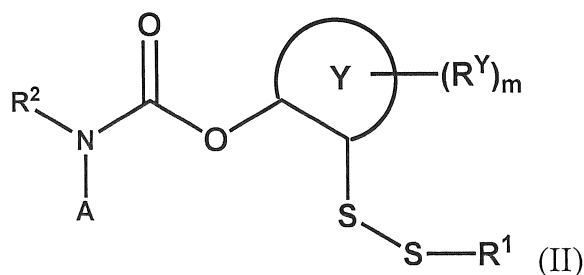
Theo một số phương án, A là H. Theo một số phương án, A là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, A là CH_3 .

Theo một số phương án, Z là C_{6-10} aryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, Z là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, Z là phenyl.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có Công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit;

R^2 là gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl;

Vòng Y là vòng C_{5-7} xycloalkyl đơn vòng hoặc vòng heteroxycloalkyl đơn vòng có từ 5-7 cạnh;

mỗi nhóm R^Y độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc hai nhóm R^Y liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng C_{5-7} xycloalkyl đơn vòng ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl đơn vòng ngưng tụ có từ 5-7 cạnh, vòng C_{6-10} aryl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl ngưng tụ có 6-10 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, và NO_2 ; và

m là 0, 1, 2, hoặc 3.

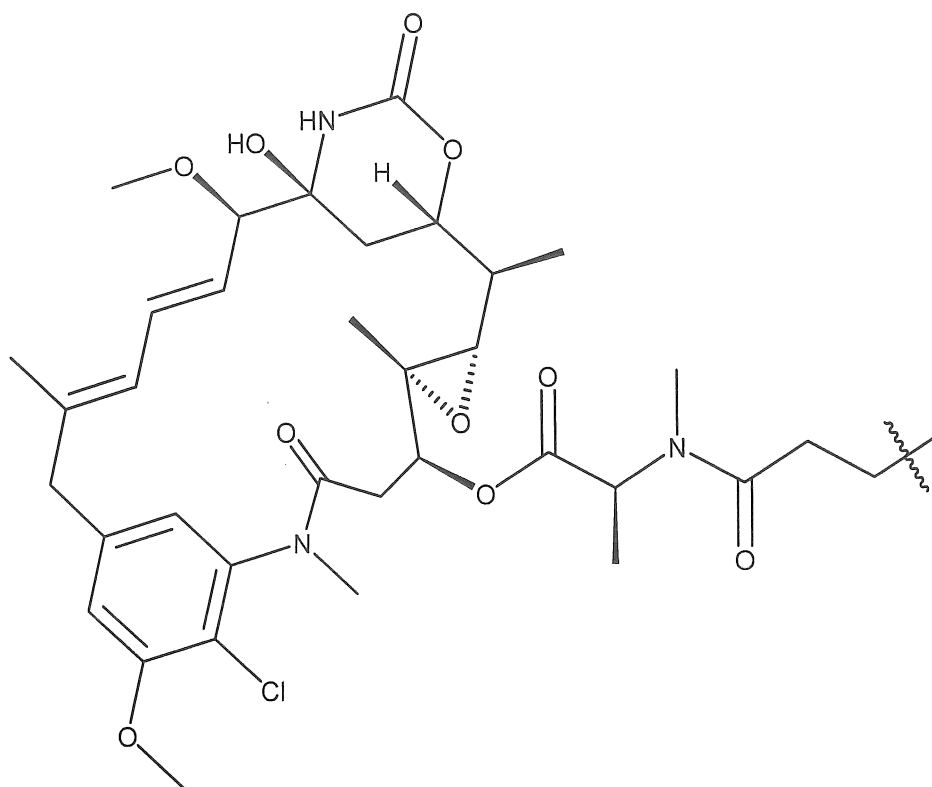
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^1 là peptit bao gồm trình tự gồm SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, hoặc SEQ ID NO:5.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^1 là Pv1, Pv2, Pv3, Pv4, hoặc Pv5.

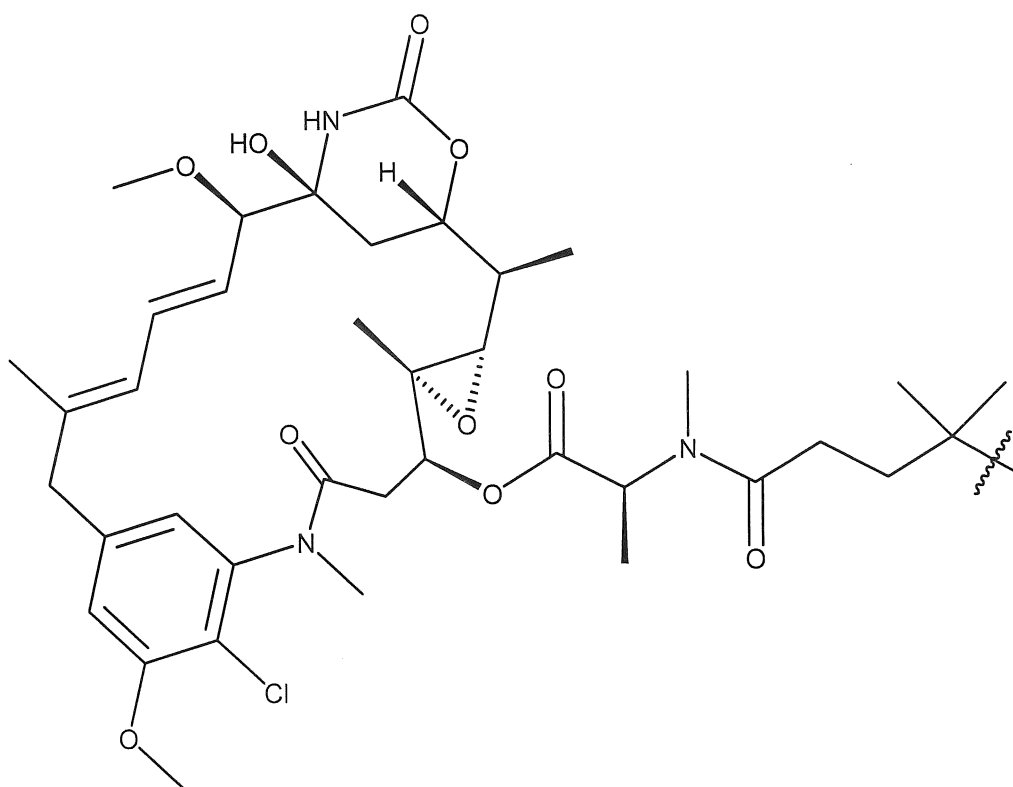
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^1 được gắn vào nhân này thông qua gốc xystein của R^1 trong đó một trong số các nguyên tử lưu huỳnh của gốc disulfua trong Công thức II có nguồn gốc từ gốc xystein.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^2 là maytansinoit. Theo một số phương án có Công thức (II), R^2 là DM1 hoặc DM4. Theo một số phương án có Công thức (II), R^2 là DM1. Theo một số phương án có Công thức (II), R^2 là DM4.

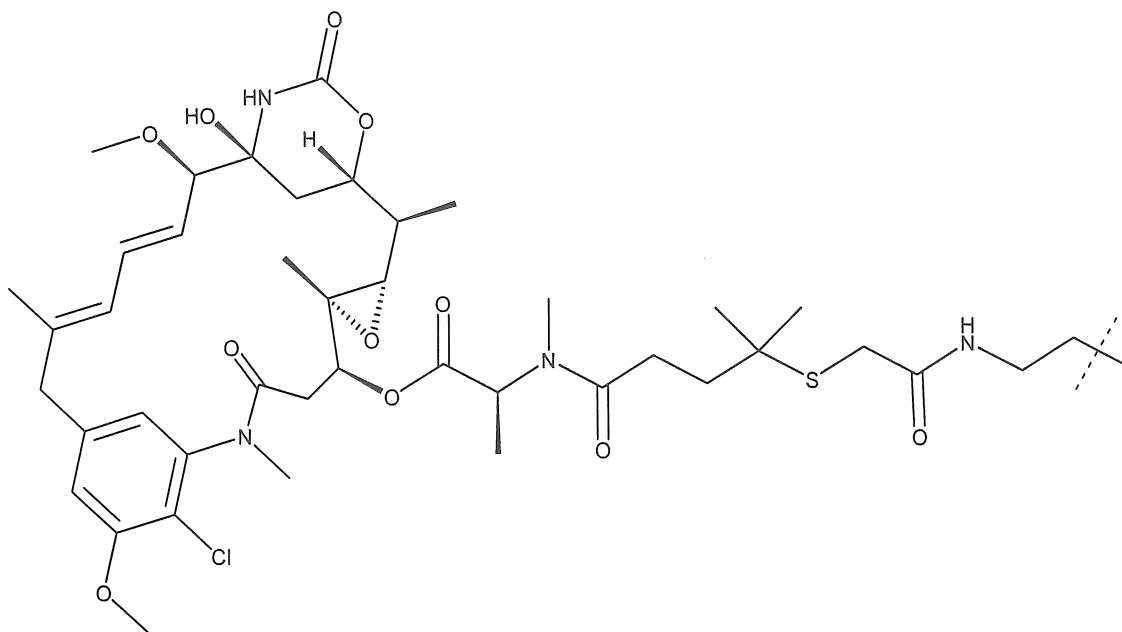
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^2 là nhóm dưới đây:



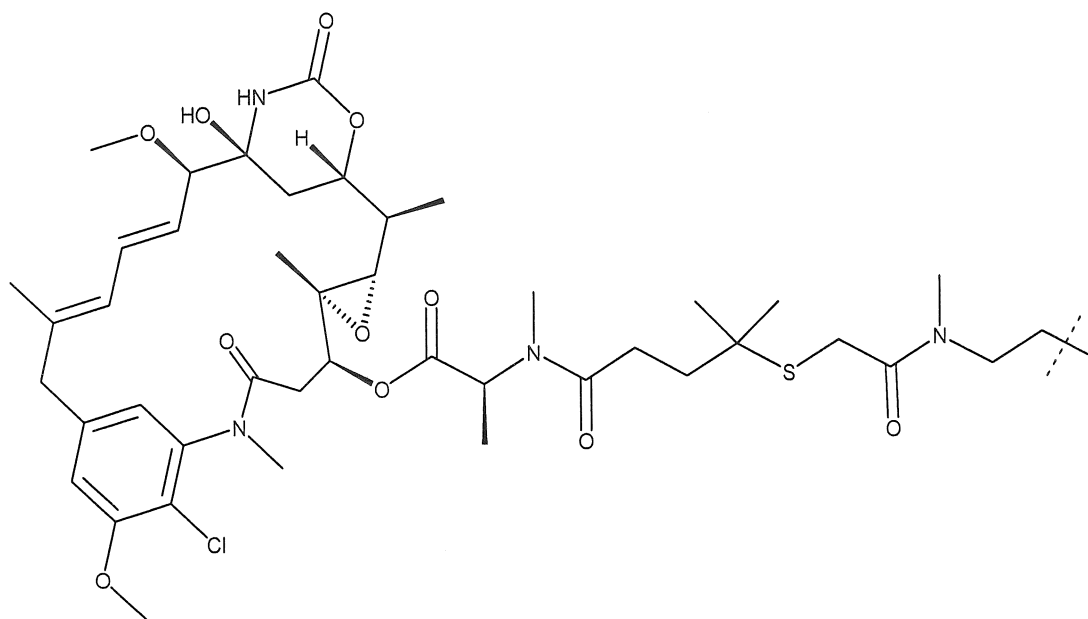
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R² là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R² là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^2 là nhóm dưới đây:



Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), A là H. Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), A là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), A là CH_3 .

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng C_{5-7} xycloalkyl đơn vòng.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng xyclopentyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng xyclohexyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng xycloheptyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng heteroxycloalkyl đơn vòng có 5-7 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), Vòng Y là vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), hai R^Y liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng C_{5-7} xycloalkyl đơn vòng ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl đơn vòng ngưng tụ có từ 5- 7 cạnh, vòng C_{6-10} aryl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl ngưng tụ có 6-10 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

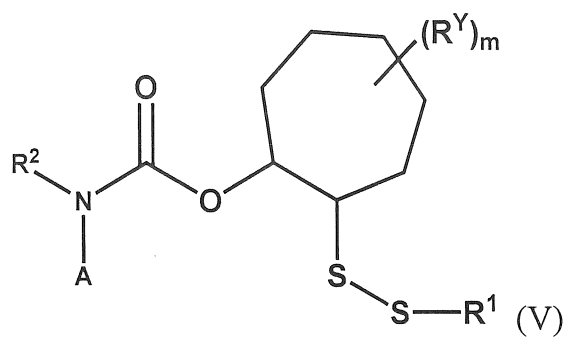
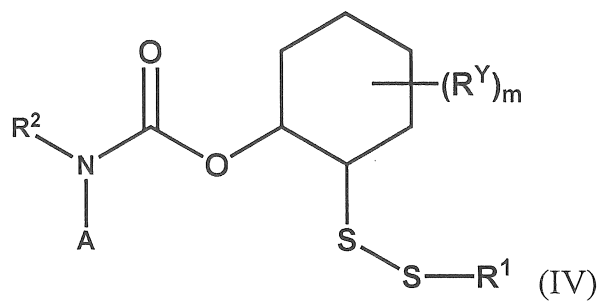
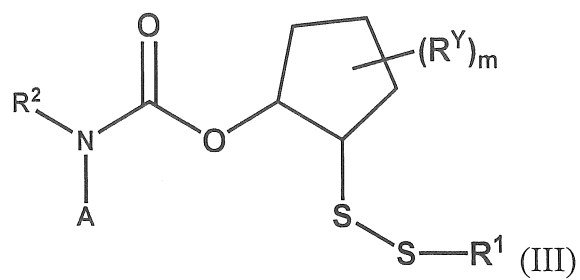
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), m là 0.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), m là 1.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), m là 2.

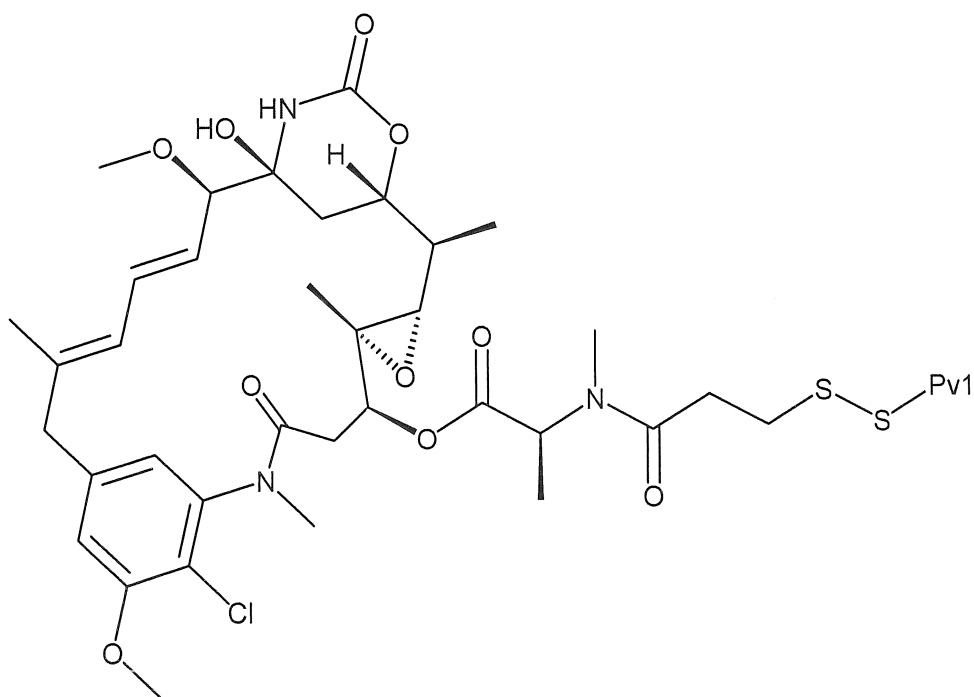
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), m là 3.

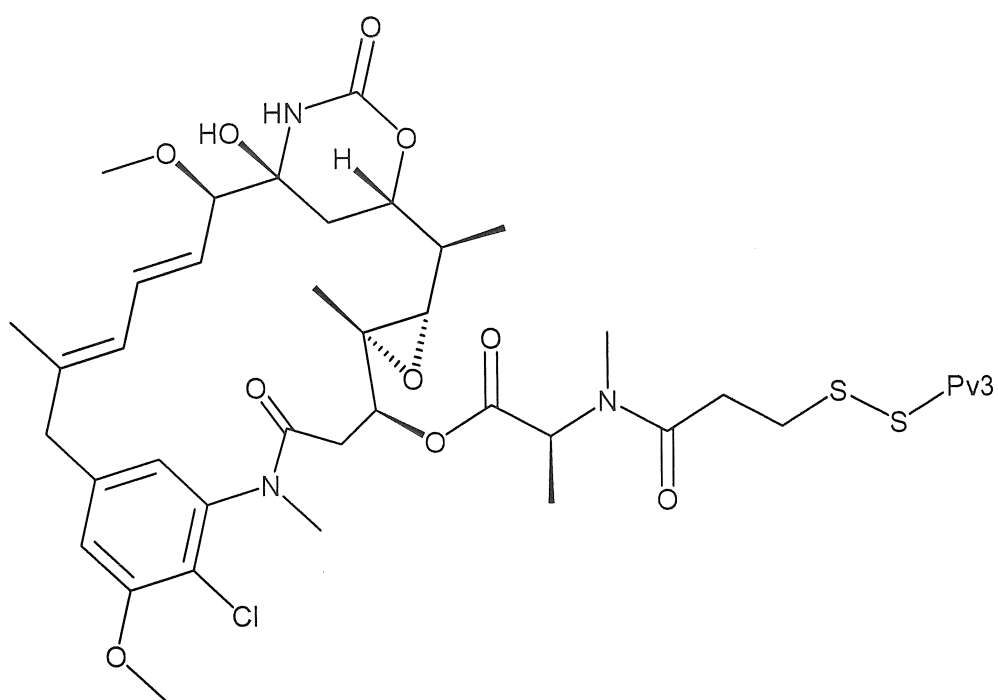
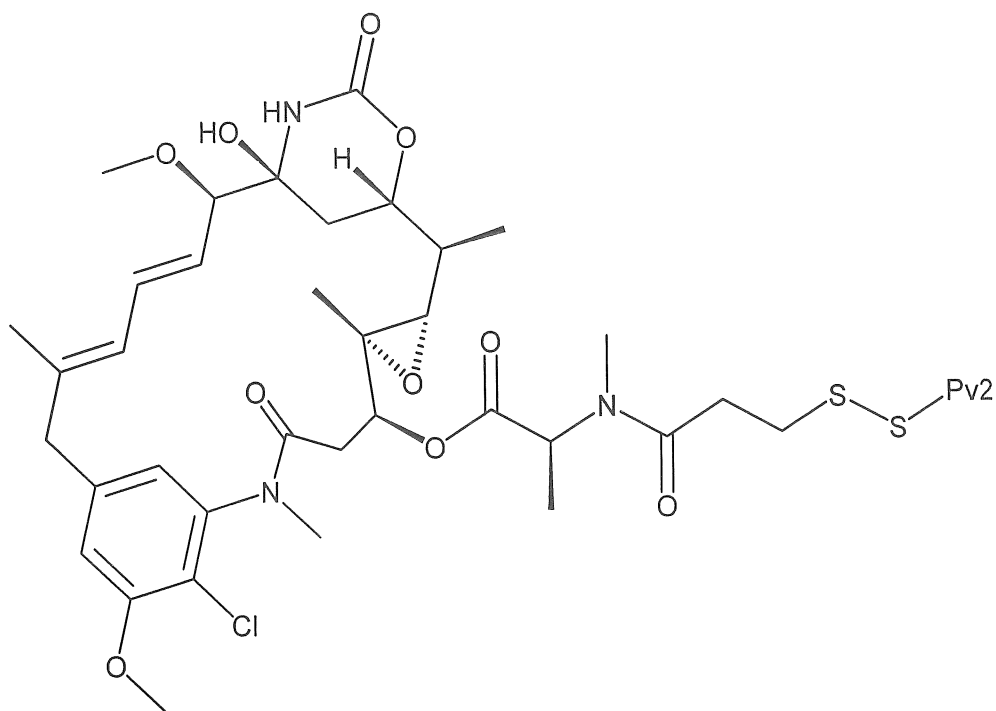
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là hợp chất có Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V):

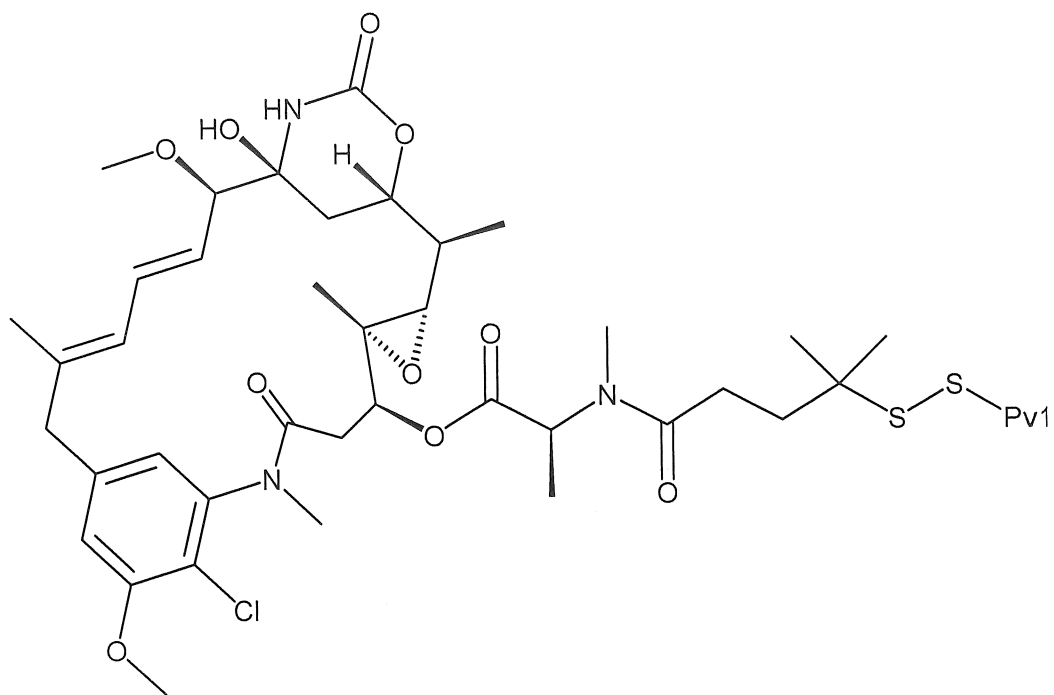
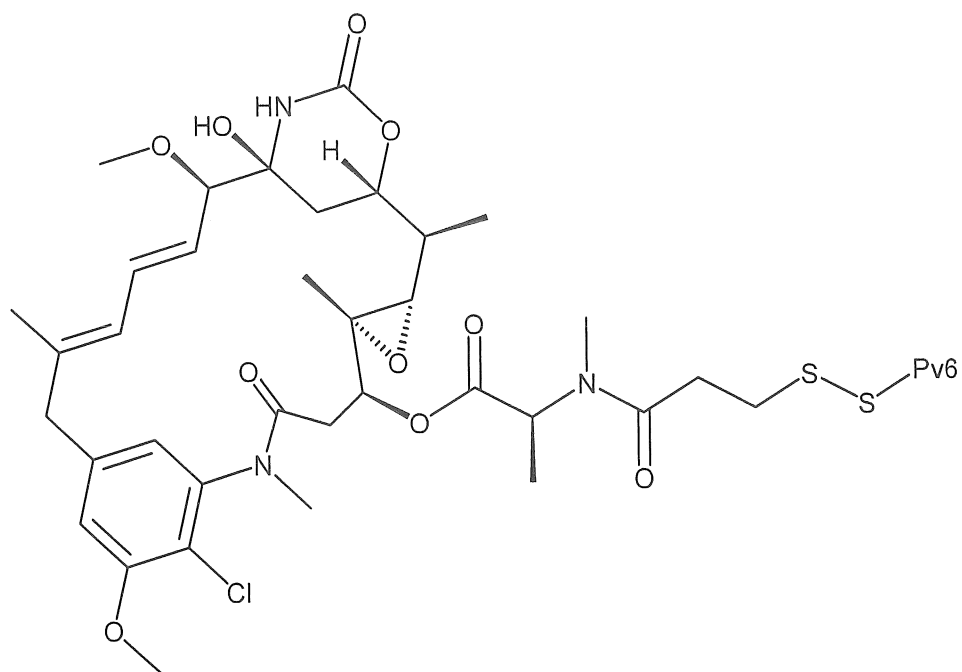


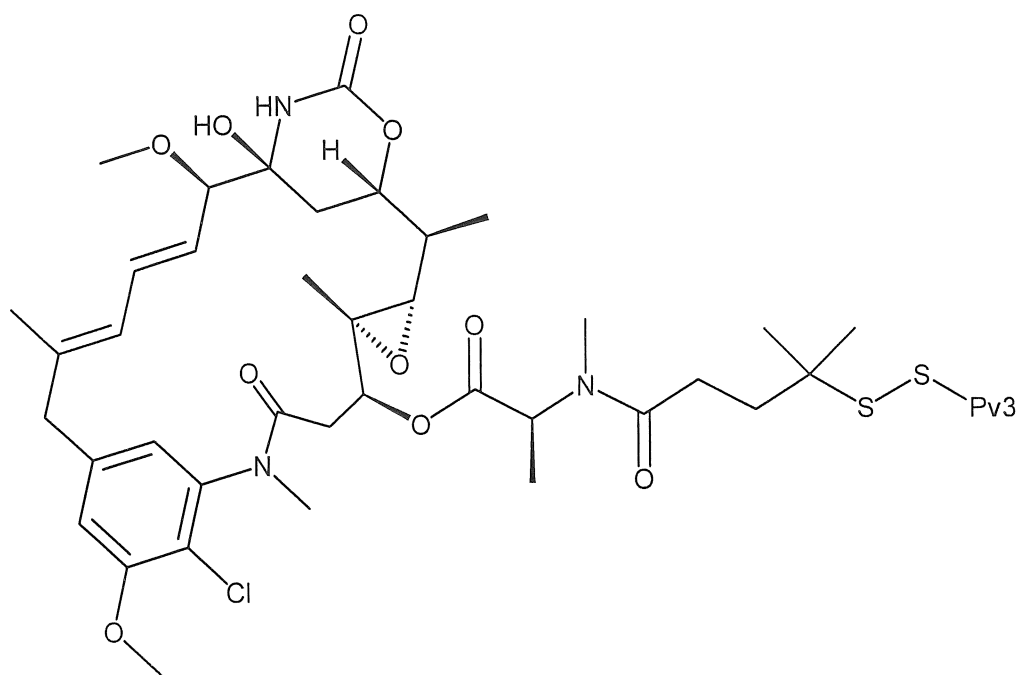
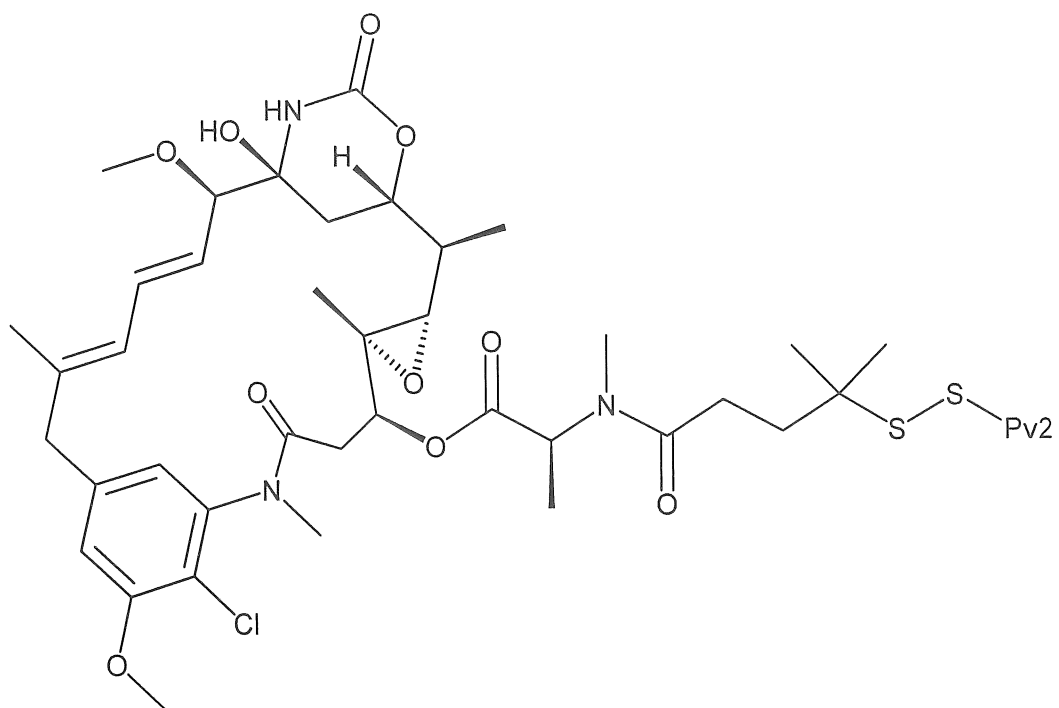
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^Y , A , và m được định nghĩa như trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây cho Công thức (II).

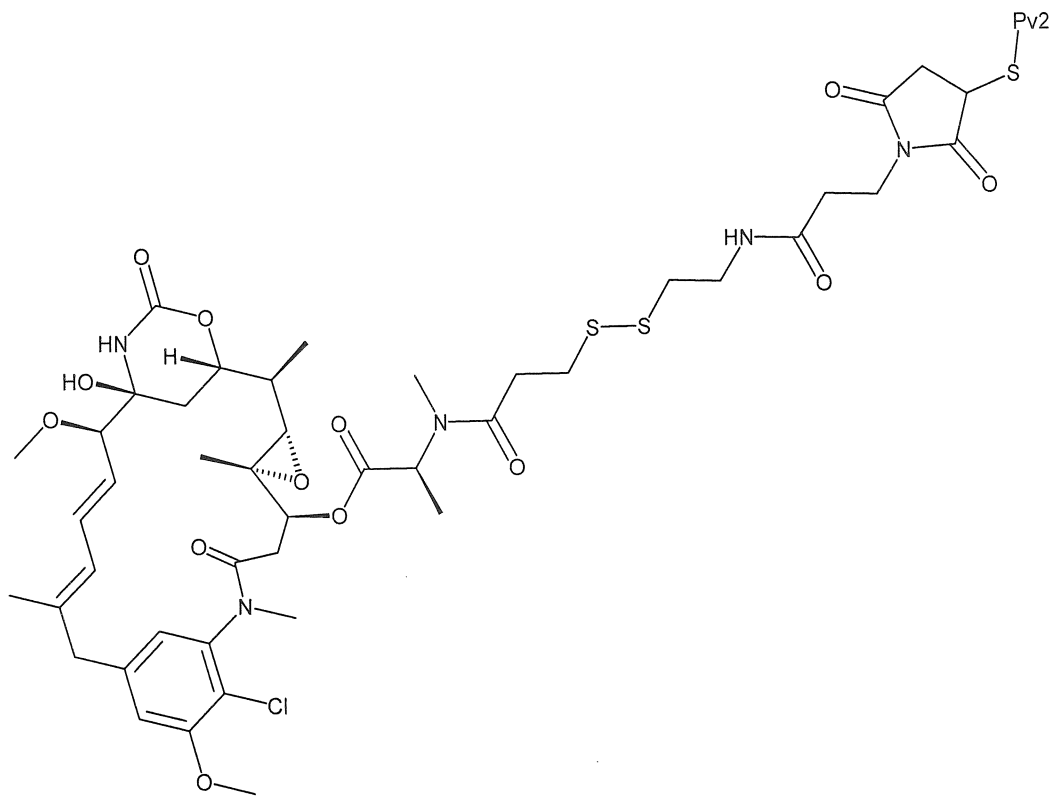
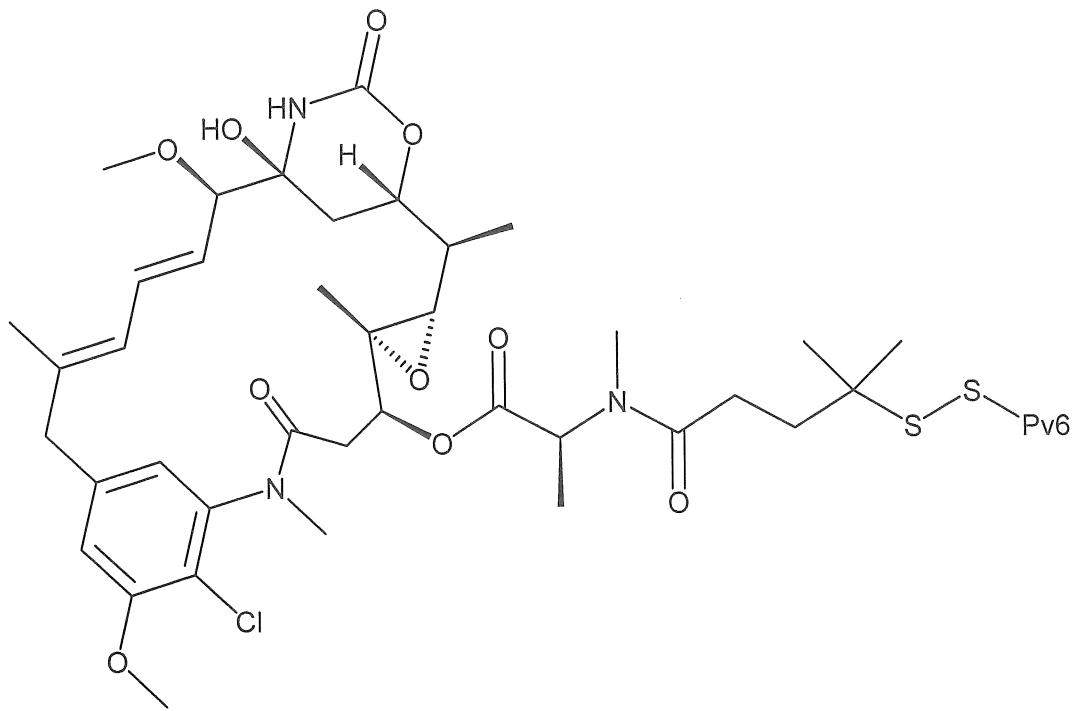
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chọn từ:





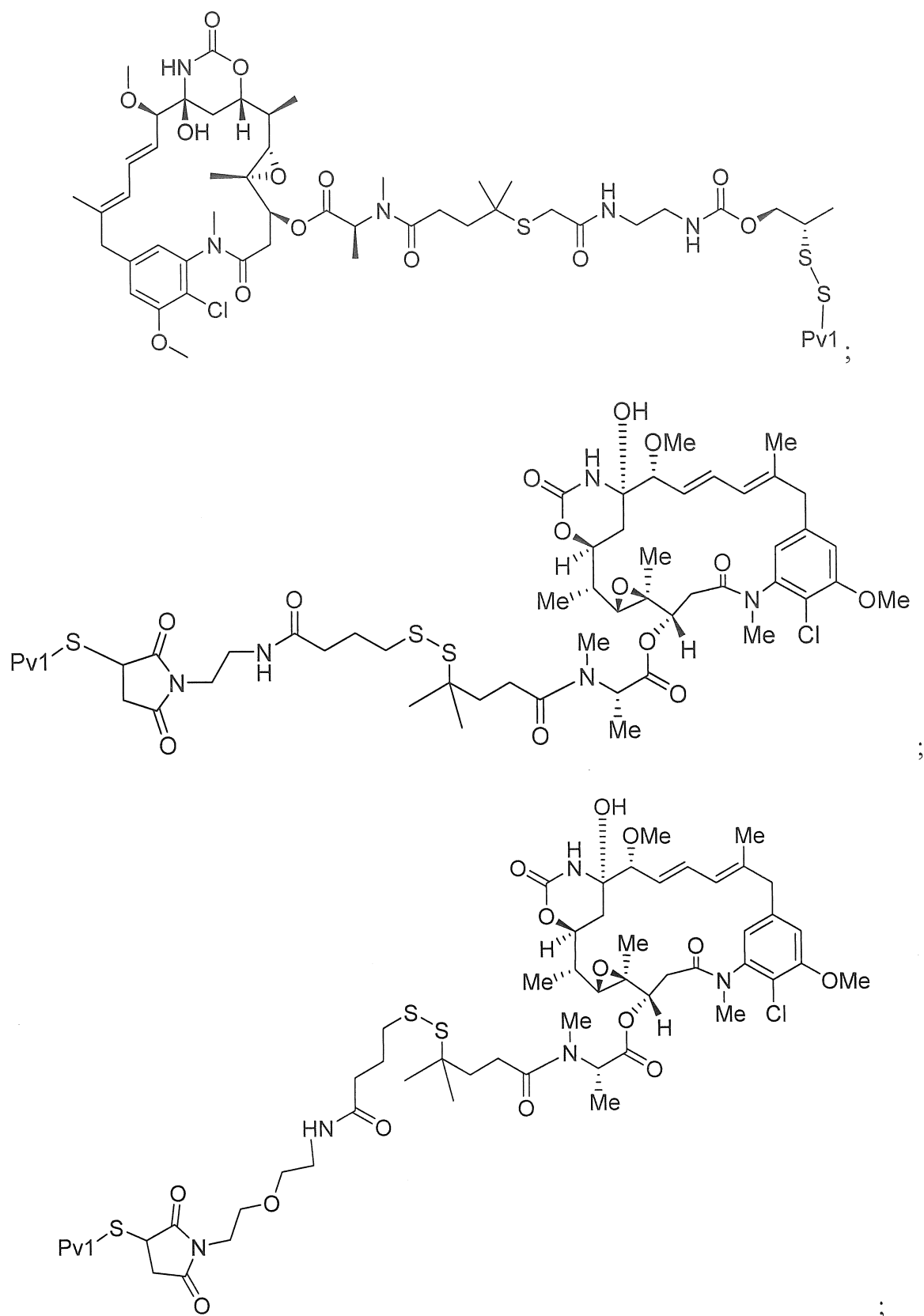


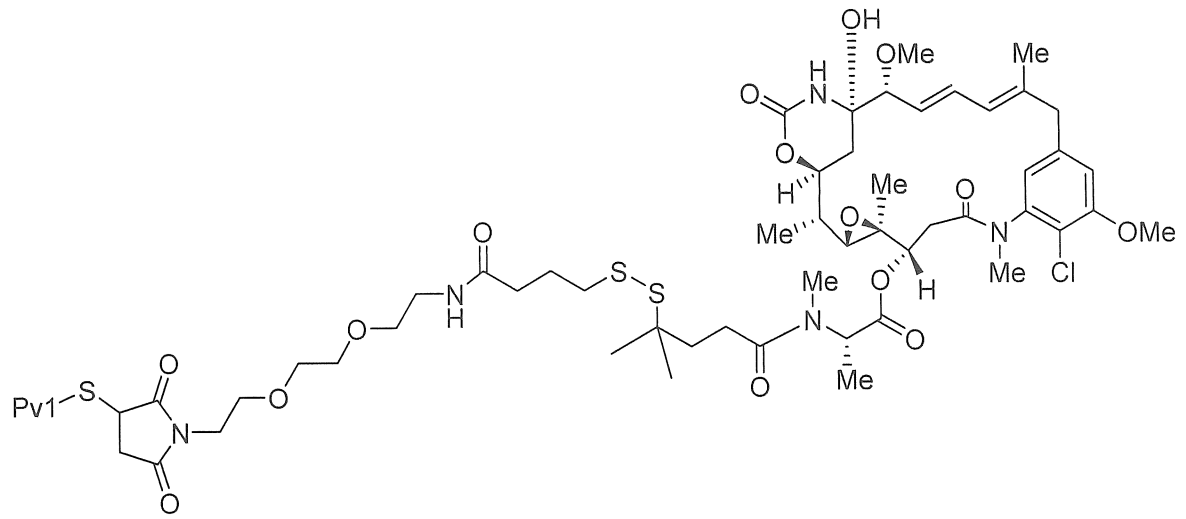




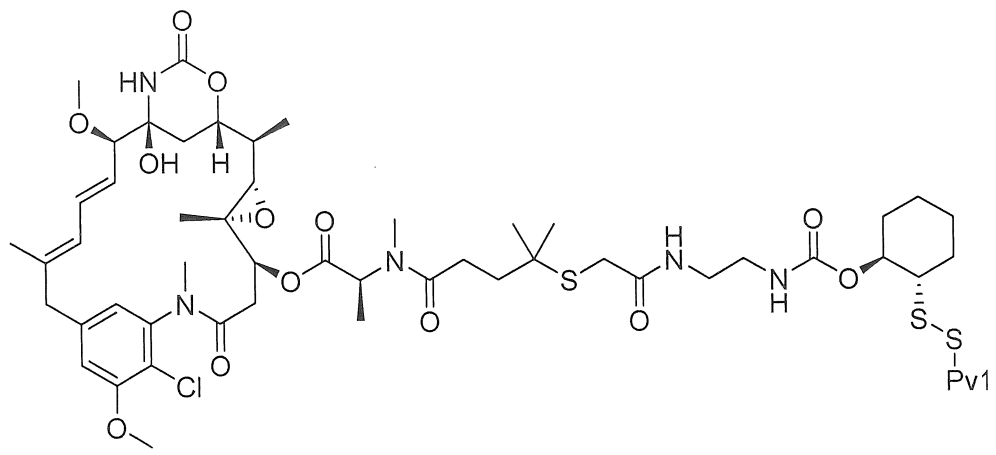
hoặc muối được dựng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp được nêu ở trên.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chọn từ:

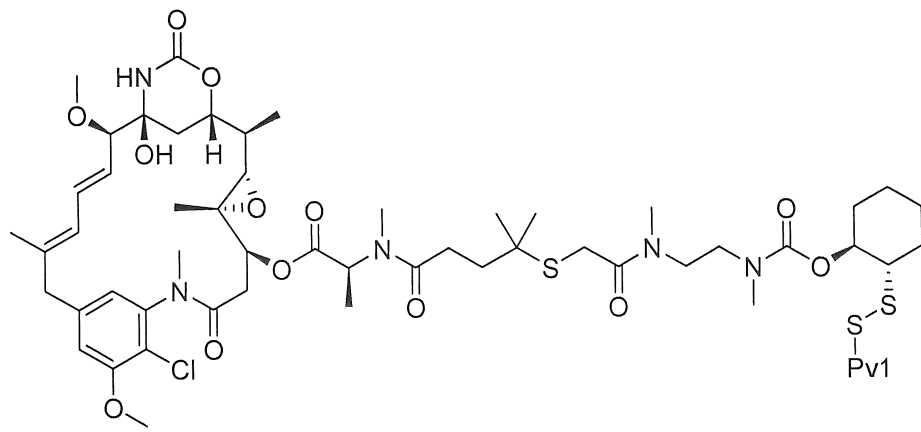




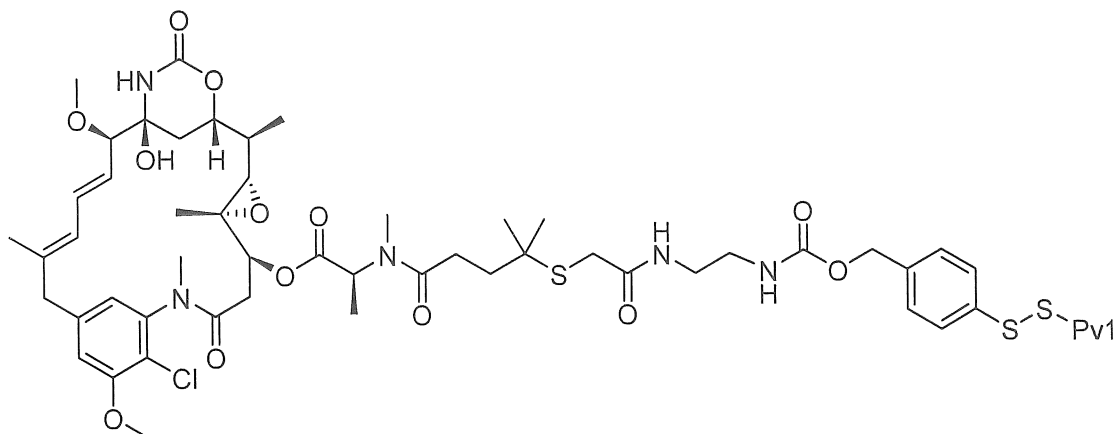
;



;

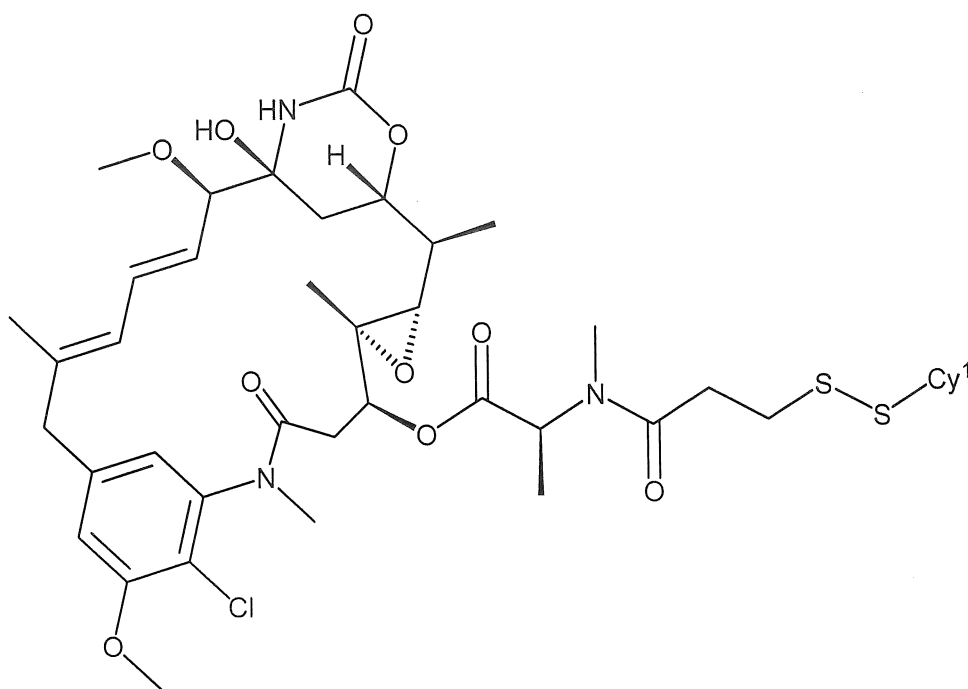


; và



hoặc muối được dựng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp được nêu ở trên.

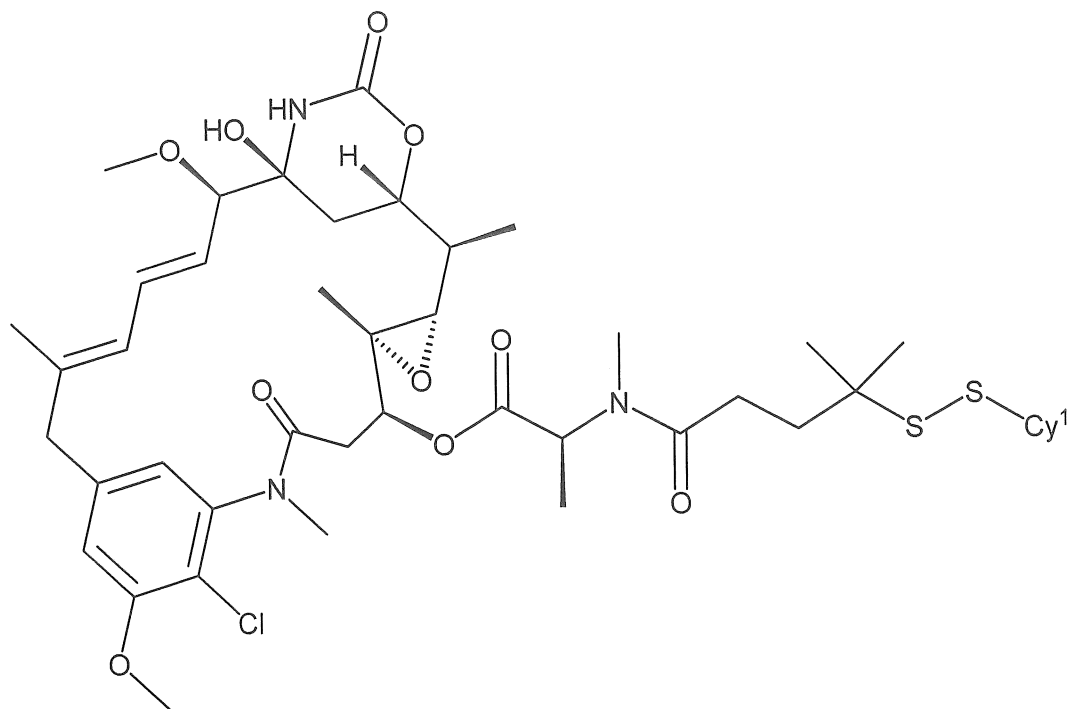
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I-A):



(I-A),

hoặc muối của nó, trong đó Cy^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5-10 cạnh. Theo một số phương án, Cy^1 là pyridyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I-B):



hoặc muối của nó, trong đó Cy^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5-10 cạnh. Theo một số phương án, Cy^1 là pyridyl.

Các phân tử theo sáng chế có thể được gắn thẻ, ví dụ, với đoạn dò như chất phát huỳnh quang, đồng vị phóng xạ và các chất tương tự. Theo một số phương án, đoạn dò là đoạn dò huỳnh quang, như LICOR. Đoạn dò huỳnh quang có thể bao gồm gốc bất kỳ có thể phát lại ánh sáng khi có kích thích ánh sáng (ví dụ, chất phát huỳnh quang).

Các axit amin được thể hiện bằng các chữ viết tắt IUPAC, như sau: Alanin (Ala; A), Arginin (Arg; R), Asparagin (Asn; N), axit Aspartic (Asp; D), Xystein (Cys; C), Glutamin (Gln; Q), axit Glutamic (Glu; E), Glyxin (Gly; G), Histidin (His; H), Isoleuxin (Ile; I), Leuxin (Leu; L), Lysin (Lys; K), Methionin (Met; M), Phenylalanin (Phe; F), Prolin (Pro; P), Serin (Ser; S), Threonin (Thr; T), Tryptophan (Trp; W), Tyrosin (Tyr; Y), Valin (Val; V).

Thuật ngữ “Pv1” nghĩa là ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG, là peptit có SEQ ID No. 1.

Thuật ngữ “Pv2” nghĩa là AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG, là peptit có SEQ ID No. 2.

Thuật ngữ “Pv3” nghĩa là ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG, là peptit có SEQ ID No. 3.

Thuật ngữ “Pv4” nghĩa là Ac-AAEQNPYYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGKCG, là peptit có SEQ ID NO. 4.

Thuật ngữ “Pv5” nghĩa là AAEQNPYYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTC, là peptit có SEQ ID NO. 5.

Thuật ngữ “Pv6” nghĩa là AAEQNPYYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTCG, là peptit có SEQ ID NO. 6. Trong các hợp chất theo sáng chế, các peptit R¹ được gắn vào nhóm cầu nối disulfua bởi gốc xystein.

Thuật ngữ “lớp vỏ có tính axit và/hoặc thiếu oxy” đề cập đến môi trường của tế bào trong mô bệnh được đề cập có độ pH thấp hơn 7,0 và tốt hơn là thấp hơn 6,5. Lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy tốt hơn là có độ pH khoảng 5,5 và tốt nhất là có độ pH khoảng 5,0. Các hợp chất có Công thức (I) gắn xen qua màng tế bào có lớp vỏ axit và/hoặc thiếu oxy theo kiểu phụ thuộc pH để gắn xen R²L vào tế bào, trong đó liên kết disulfua của nhóm cầu nối bị cắt để phân phối R²L tự do (hoặc R²L*, trong đó L* là sản phẩm của quá trình thoái biến). Vì các hợp chất có Công thức (I) là phụ thuộc vào độ pH, chúng ưu tiên gắn xen qua màng tế bào chỉ khi có mặt lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy bao quanh tế bào chứ không phải qua màng tế bào của các tế bào “bình thường”, mà không có một lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy.

Các thuật ngữ “nhạy cảm với độ pH” hoặc “phụ thuộc vào độ pH” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ peptit R¹ hoặc phương thức gắn xen peptit R¹ hoặc các hợp chất theo sáng chế qua màng tế bào, có nghĩa là peptit có ái lực cao hơn với lớp kép lipid của màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy so với lớp kép lipid màng ở pH trung tính. Do đó, các hợp chất theo sáng chế được ưu tiên gắn xen qua màng tế bào để gắn xen R²L vào bên trong tế bào (và do đó phân phối R²H như được mô tả ở trên) khi lớp kép lipid của màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy (tế bào “bị bệnh”) nhưng không gắn xen qua màng tế bào khi lớp vỏ (môi trường của lớp kép lipid của màng tế bào) không có tính axit hoặc thiếu oxy (tế bào “bình thường”). Việc đạt được sự gắn xen ưu tiên này được tin rằng là do peptit R¹ tạo thành cấu hình xoắn, tạo điều kiện cho việc gắn xen màng.

Thuật ngữ “gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ” đề cập đến nhóm hóa học liên kết với các vi ống. Gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ này có thể là nhóm có nguồn gốc từ

hợp chất mà ức chế hoạt tính của các vi ống. Ví dụ, gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ có thể ngăn chặn tính ổn định động của các vi ống. Theo một số phương án, gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ có trọng lượng phân tử (Da) khoảng 100-1500, khoảng 100-800, khoảng 500-1.000, khoảng 600-1.000, khoảng 100-500, khoảng 700-900, hoặc khoảng 250-500.

Cần phải hiểu thêm rằng các đặc điểm nhất định của sáng chế, mà để cho rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, có thể cũng được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (trong khi các phương án này được dự định sẽ được kết hợp như thể được viết ở dạng nhiều đặc điểm phụ thuộc). Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để rút gọn, được mô tả theo ngữ cảnh một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất theo cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp nhỏ phù hợp bất kỳ. Như vậy các đặc điểm được dự định sẽ được mô tả dưới dạng các phương án của các hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp theo cách kết hợp thích hợp bất kỳ.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các đặc điểm nhất định của các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và các khoảng. Sáng chế đặc biệt được dự tính bao gồm mỗi và mọi dạng kết hợp nhỏ riêng lẻ của các thành phần thuộc các nhóm và khoảng như vậy. Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₆ alkyl" được đặc biệt dự định để mô tả một cách riêng lẻ (không giới hạn) methyl, ethyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl và C₆ alkyl.

Thuật ngữ "có n cạnh," trong đó n là số nguyên, thường mô tả số nguyên tử tạo vòng trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo vòng bằng n. Ví dụ, piperidinyl là một ví dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen là một ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các biến xác định các nhóm liên kết hóa trị hai có thể được mô tả. Mỗi nhóm thế liên kết được đặc biệt dự định là bao gồm hai dạng phía trước và phía sau của nhóm thế liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R")_n- bao gồm cả hai nhóm -NR(CR'R")_n- và -(CR'R")_nNR- và được dự định để bộc lộ mỗi dạng một cách riêng lẻ. Trong trường hợp cấu trúc này đòi hỏi có nhóm liên kết, các biến Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc đòi hỏi có nhóm liên kết và định nghĩa về nhóm Markush cho biến đó liệt kê là "alkyl" hoặc "aryl" thì cần hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" là nhóm liên kết alkylen hoặc nhóm liên kết arylene, một cách tương ứng.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử chính thức thay thế hydro dưới dạng "nhóm thế" được gắn vào một nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có quy định khác, dùng để chỉ mức độ thế bất kỳ, ví dụ, thế một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, khi sự thế này là được phép. Nhóm thế được chọn một cách độc lập, và sự thế có thể là ở vị trí dễ bị tác động hóa học bất kỳ. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho tạo ra một phân tử bền về mặt hóa học. Cụm từ "tùy ý được thế" có nghĩa là được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thay thế bằng nhóm thế. Nhóm thế hóa trị hai duy nhất, ví dụ, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro.

Thuật ngữ " C_{n-m} " chỉ khoảng bao gồm các giá trị đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ ra số cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} , C_{1-6} và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ " C_{n-m} alkyl," chỉ nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl tương ứng chính xác với alkan với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Theo một số phương án, nhóm alkyl này chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương ứng chính xác với alken với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkenyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " C_{n-m} alkenyl" chỉ nhóm alkenyl có n đến m cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl này chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một

hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương ứng chính xác với alkyn với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " C_{n-m} alkynyl" chỉ nhóm alkynyl có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Nhóm alkylen tương ứng chính xác với alkan với hai liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkylen với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " C_{n-m} alkylen" chỉ nhóm alkylen có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, 2-metyl-propan-1,3-diyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "amino" chỉ nhóm có công thức $-NH_2$.

Thuật ngữ "cacbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm $-C(=O)-$, cũng có thể được viết là $C(O)$.

Thuật ngữ "xyano" hoặc "nitril" chỉ nhóm có công thức $-C\equiv N$, cũng có thể được viết là $-CN$.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ flo, clo, bromo và iodo. Theo một số phương án, "halo" chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, các nhóm halo là F.

Thuật ngữ "haloalkyl," được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ " C_{n-m} haloalkyl" chỉ nhóm C_{n-m} alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon và từ ít nhất một lên đến $\{2(n \text{ đến } m)+1\}$ nguyên tử halogen, có thể là giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là các nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkyl ví dụ bao gồm CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl, trong đó nhóm haloalkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ " C_{n-m} haloalkoxy" chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl của nhóm này có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "oxo" chỉ nguyên tử oxy làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm cacbonyl khi được gắn với cacbon, hoặc được gắn với nguyên tử khác loại tạo thành nhóm sulfoxit hoặc sulfon, hoặc nhóm *N*-oxit. Theo một số phương án, các nhóm dị vòng tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế oxo ($=O$).

Thuật ngữ "được oxy hóa" khi đề cập đến nguyên tử N tạo vòng để chỉ *N*-oxit tạo vòng.

Thuật ngữ "được oxit hóa" khi đề cập đến việc nguyên tử S tạo vòng để chỉ sulfonyl tạo vòng hoặc sulfinyl tạo vòng.

Thuật ngữ "thơm" chỉ vòng cacbon hoặc dị vòng có một hoặc nhiều vòng chưa bão hòa nhiều lần có đặc tính thơm (*tức là*, có $(4n + 2)$ electron π (pi) bất định xứ trong đó n là số nguyên).

Thuật ngữ "aryl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm đơn vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, có 2 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ " C_{n-m} aryl" chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, *ví dụ*, phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl này là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ dị vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh, oxy và nitơ. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là *N*-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-14 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-10 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-6 nguyên tử trên vòng và 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này là vòng heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh. Theo các phương án khác, heteroaryl này là vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có tám cạnh, chín cạnh hoặc mười cạnh.

Vòng heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

Vòng heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ "xycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm (đơn vòng, hai vòng, hoặc đa vòng), bao gồm các nhóm alkyl được đóng vòng và alkenyl. Thuật ngữ " C_{n-m} xycloalkyl" chỉ xycloalkyl mà có n đến m thành phần vòng là nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) và các vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cacbon tạo vòng (C_{3-7}). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này có 3 đến 6 thành phần vòng, 3 đến 5 thành phần vòng, hoặc 3 đến 4 thành phần vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm đơn vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm đơn vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm C_{3-6} xycloalkyl đơn vòng. Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl cũng bao gồm các xycloalkyliden. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cũng bao gồm trong định nghĩa của xycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và

các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hoặc vòng không thơm, mà tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy và phospho, và có 4-10 thành phần vòng, 4-7 thành phần vòng, hoặc 4-6 thành phần vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng có 4, 5, 6 và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc hai vòng (ví dụ, có hai vòng ngưng tụ hoặc có cầu nối) hoặc các hệ vòng xoắn. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm đơn vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido hoặc nhóm liên kết được oxy hóa khác (ví dụ, C(O), S(O), C(S) hoặc S(O)₂, N-oxit v.v.) hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bốn bậc. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết đôi. Cũng bao gồm trong định nghĩa của heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, v.v. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 2-pyrolidinyl, morpholinyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperazinyl.

Ở các đoạn nhất định, các định nghĩa hoặc các phương án chỉ các vòng cụ thể (ví dụ, vòng azetidin, vòng pyridin, v.v.). Trừ khi có quy định khác, các vòng này có thể được gắn với thành phần vòng bất kỳ với điều kiện rằng hóa trị của nguyên tử không vượt quá. Ví dụ, vòng azetidin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của vòng này, trong khi vòng azetidin-3-yl được gắn ở vị trí 3.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể các hợp chất bất đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự định thuộc sáng chế trừ khi

có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể bất đối xứng có thể được tách dưới các dạng raxemic hoặc quang hoạt. Các phương pháp để điều chế các dạng quang hoạt từ các vật liệu ban đầu không hoạt động quang học là được biết trong lĩnh vực này, như bằng kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, các liên kết đôi C=N và các liên kết tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy được dự định thuộc sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân đã được tách.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp được biết trong lĩnh vực này. Một phương pháp bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải bất đối mà là axit hữu cơ tạo muối, quang hoạt. Các chất phân giải thích hợp cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ, các axit quang hoạt, như các dạng D và L của axit tartaric, axit diaxetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc nhiều axit camphorsulfonic quang hoạt khác nhau như axit α -camphorsulfonic. Các chất phân giải khác thích hợp cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α -methylbenzylamin (ví dụ, các dạng *S* và *R*, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, *N*-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan và các chất tương tự.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi chất phân giải quang hoạt (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*). Theo các phương án khác, hợp chất này có cấu hình (*S*). Trong các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối xứng, mỗi trong số các tâm bất đối xứng trong hợp chất này độc lập có thể là dạng (*R*) hoặc dạng (*S*), trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng tautome. Các dạng tautome là do sự hoán đổi của liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với sự di chuyển đồng thời của proton. Các dạng tautome bao gồm các tautome dị biến proton mà là các trạng thái

proton hóa đồng phân có tổng điện tích và công thức thực nghiệm giống nhau. Ví dụ các tautome dị biến proton bao gồm các cặp keton – enol, các cặp amit – axit imidic, các cặp lactam – lactim, các cặp enammin – imin, và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm đóng hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1*H*- và 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- và 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- và 2*H*-isoindol và 1*H*- và 2*H*-pyrazol. Các dạng tautome có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị chặn không gian ở trong một dạng bằng cách thể thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các dạng đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối. Các dạng đồng vị bao gồm các đồng vị mà các nguyên tử của chúng có số nguyên tử giống nhau nhưng khác nhau về số khối. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện phong phú trong tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, tác giả Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, tác giả Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, tác giả James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, các thí nghiệm chuyển hóa và/hoặc các thử nghiệm.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, có thể mang lại một số lợi ích điều trị nhất định do ổn định chuyển hóa hơn, ví dụ, tăng thời gian bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều lượng, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp (A. Kerekes và đồng tác giả *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu và đồng tác giả *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312).

Thuật ngữ, "hợp chất," như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân dị hình, các tautome và các đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Thuật ngữ này cũng có nghĩa là chỉ các hợp chất theo sáng chế, bất kể

chúng được điều chế như thế nào, ví dụ, bằng cách tổng hợp, qua các quy trình sinh học (ví dụ, trao đổi chất hoặc chuyển hóa bằng enzym), hoặc hoặc kết hợp các phương pháp này.

Tất cả các hợp chất, và các muối được dụng của chúng, có thể được phát hiện cùng với các chất khác như nước và dung môi (*ví dụ*, các hydrat và solvat) hoặc có thể được tách. Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất được mô tả ở đây và các muối của nó có thể xuất hiện ở nhiều dạng khác nhau và có thể, *ví dụ*, có dạng solvat, bao gồm hydrat. Các hợp chất này có thể ở dạng trạng thái rắn bất kỳ, như đa hình hoặc solvat, ngoại trừ có chỉ dẫn rõ ràng khác, chỉ dẫn trong bản mô tả này về các hợp chất và muối của chúng cũng được hiểu là bao hàm dạng trạng thái rắn bất kỳ của hợp chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, *ví dụ*, các thành phần được làm giàu trong các hợp chất theo sáng chế. Tách đáng kể có thể bao gồm các thành phần chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% theo khối lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng.

Cụm từ "được dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, vật liệu, các chế phẩm này và/hoặc các dạng bào chế, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với các mô của người hoặc động vật mà không gây phản ứng độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung chỉ nhiệt độ, *ví dụ*, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được tiến hành, *ví dụ*, nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ "các muối được dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ sẵn có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới

hạn ở, các muối axit khoáng hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như amin; các muối hữu cơ hoặc kiềm của các gốc axit như axit carboxylic; và các dạng tương tự. Các muối được dùng theo sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo thành, *ví dụ*, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả nước và dung môi hữu cơ; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, rượu (*ví dụ*, metanol, etanol, iso-propanol hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge và đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 và trong tài liệu: Stahl và đồng tác giả, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng N-oxit.

Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có, như các con đường trong các Sơ đồ dưới đây.

Các phản ứng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà các phản ứng được tiến hành, *ví dụ*, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã cho có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc một hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn

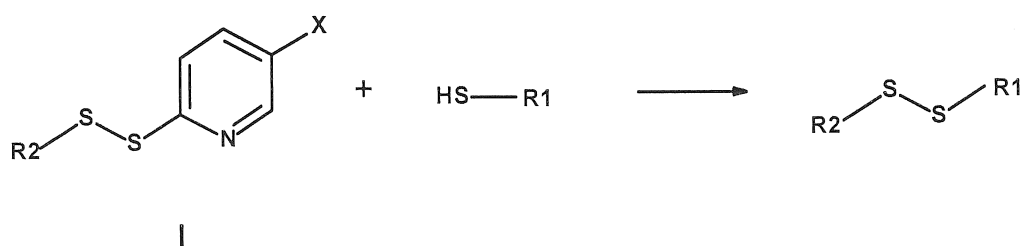
các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả ví dụ trong các tài liệu: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith và đồng tác giả, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, xuất bản lần thứ 6. (Wiley, 2007); Petursson và đồng tác giả, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; và Wuts và đồng tác giả, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, (Wiley, 2006).

Các phản ứng có thể được kiểm tra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được kiểm tra bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV-khả kiến), phổ khối hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Các Sơ đồ dưới đây đưa ra hướng dẫn chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các quy trình điều chế được thể hiện trong các Sơ đồ này có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa bằng cách sử dụng kiến thức chung về hóa học hữu cơ để điều chế nhiều hợp chất khác nhau theo sáng chế.

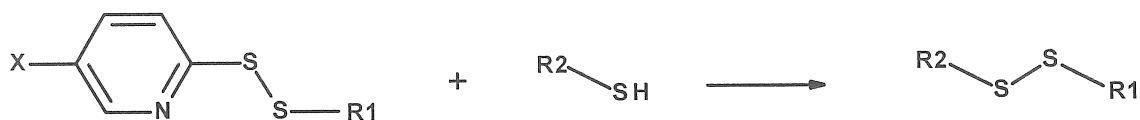
Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ bằng cách sử dụng quy trình như được minh họa trong các sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ 1: Tổng hợp các thể liên hợp trực tiếp



Gốc hướng đích vi ống phân tử nhỏ mà chứa thiol vốn có ($\text{R}^2\text{-SH}$), như DM1 hoặc DM4, có thể được hoạt hóa bằng cách tạo ra pyridyl disulfua (trong đó X ví dụ là, H, halo, v.v.), có thể được thay thế bằng peptit R^1 chứa thiol trong phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra thể liên hợp mong muốn trong đó -S-S- là gốc liên kết L.

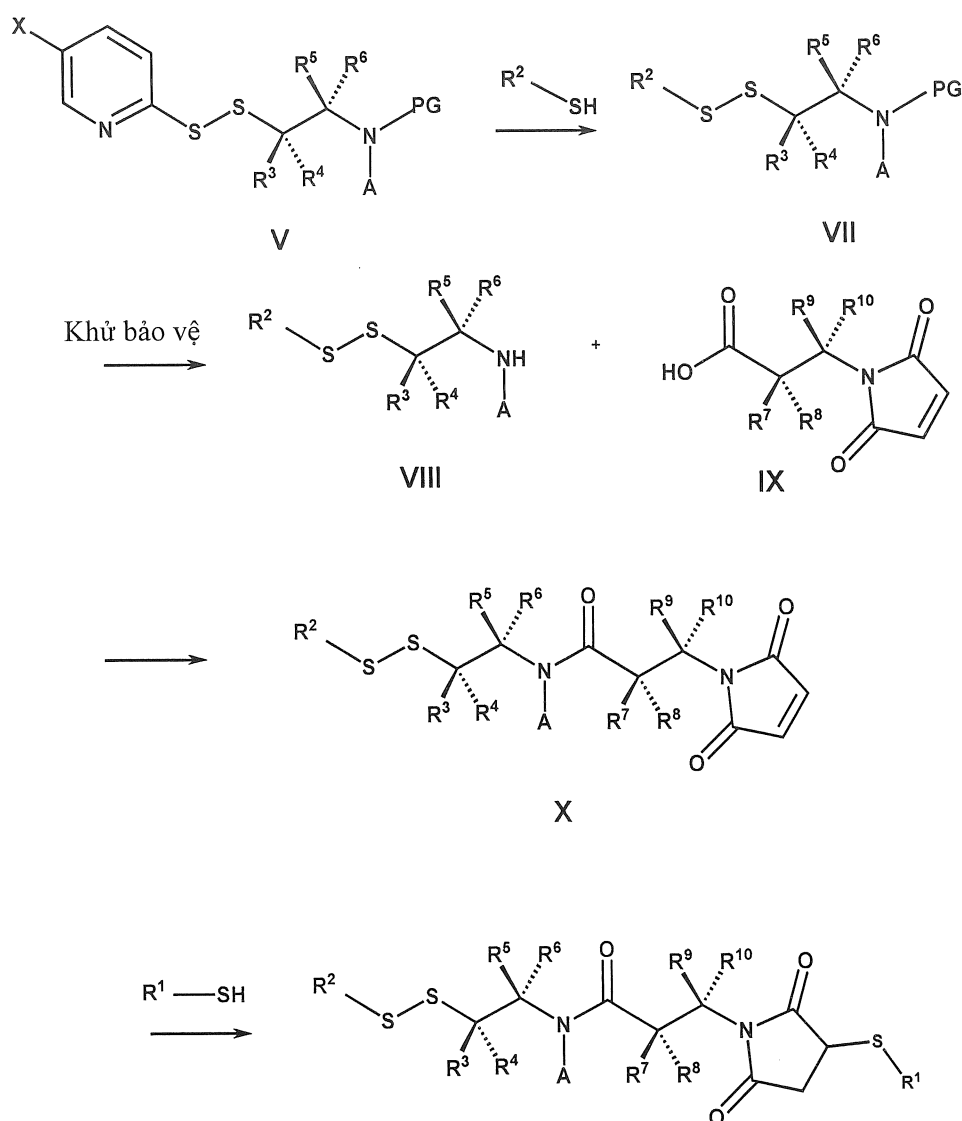
Sơ đồ 2: Tổng hợp các thể liên hợp trực tiếp



II

Cách khác, peptit R^1 , mà chứa thiol vốn có, có thể được hoạt hóa bằng cách tạo ra pyridyl disulfua (II) mà có thể được thay thế bằng R^2 chứa thiol trong phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra thể liên hợp mong muốn trong đó L là $-\text{S}-\text{S}-$.

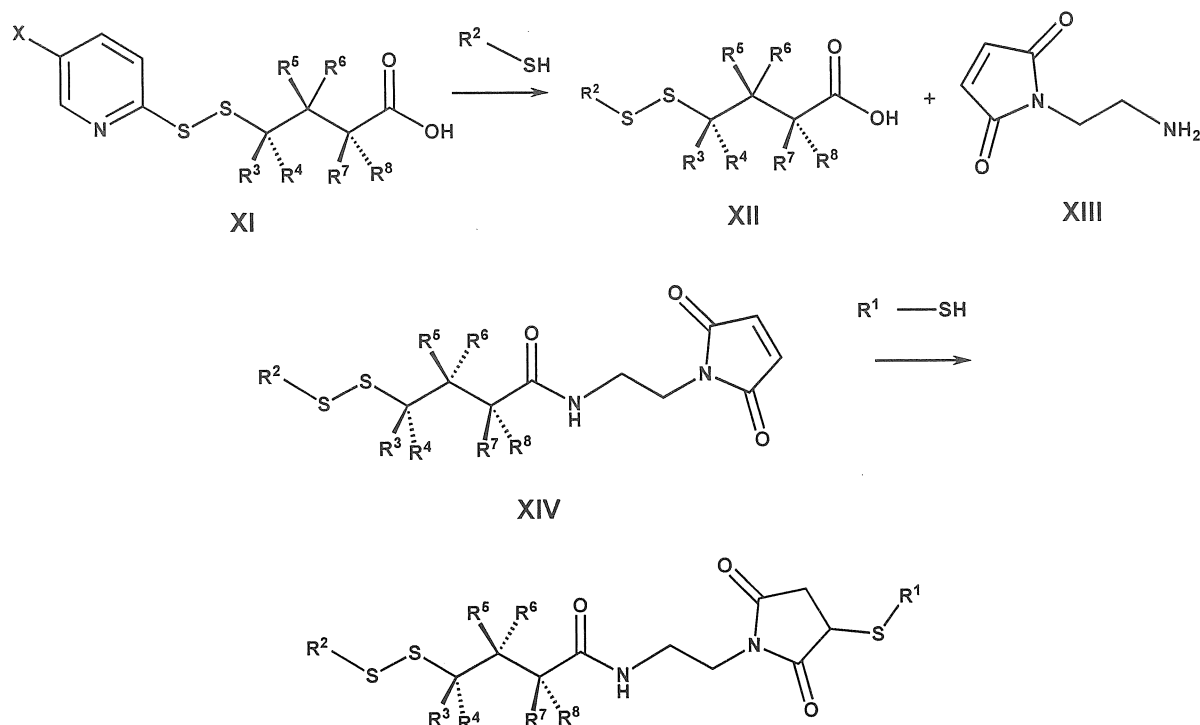
Sơ đồ 3: Tổng hợp các thể liên hợp thioethyl amin amit



Ethyl amin được bảo vệ, chứa nhóm thiol mà được hoạt hóa ở dạng pyridyl disulfua **V** có thể được cho phản ứng với R^2 chứa thiol trong phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra **VII**. Disulfua **VII** có thể được khử bảo vệ để tạo ra **VIII** và được cho phản ứng tiếp với propionic maleimide **IX** trong phản ứng ghép cặp axit để tạo ra amit **X**. Amit **X** có thể được

cho phản ứng với peptit chứa thiol trong phản ứng cộng Michael để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

Sơ đồ 4: Tổng hợp các thể liên hợp thiobutyric amit



Axit butyric chứa thiol mà được hoạt hóa ở dạng pyridyl disulfua XI có thể được cho phản ứng với R^2 chứa thiol trong phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra XII. Disulfua axit XII có thể được cho phản ứng với etylaminomaleimit XIII trong phản ứng ghép cặp axit để tạo ra amit XIV. Amit XIV có thể được cho phản ứng với peptit chứa thiol trong phản ứng cộng Michael để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

Các peptit R^1 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp pha rắn đầu tiên được mô tả bởi Merrifield trong tài liệu J.A.C.S., quyển 85, các trang từ 2149-2154 (1963), mặc dù các phương pháp đã biết khác trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Kỹ thuật Merrifield đã được hiểu rõ và là phương pháp phổ biến để điều chế các peptit. Các kỹ thuật hữu ích để tổng hợp peptit pha rắn được mô tả trong một số tài liệu như "Principles of Peptide Synthesis - Nguyên tắc tổng hợp peptit" của Bodanszky, Springer Verlag 1984. Phương pháp tổng hợp này bao gồm việc bổ sung từng bước các axit amin được bảo vệ vào mạch peptit đang phát triển được liên kết bởi các liên kết cộng hóa trị với hạt nhựa rắn. Theo quy trình này, các thuốc thử và sản phẩm phụ được loại bỏ bằng cách lọc, do đó không cần thiết phải tinh chế chất trung gian. Khái niệm chung của phương pháp này phụ thuộc vào việc gắn axit amin đầu tiên của mạch vào polyme rắn bằng

liên kết cộng hóa trị, tiếp theo là việc bổ sung axit amin được bảo vệ tiếp theo, lần lượt, từng bước một cho đến khi có trình tự mong muốn được lắp ráp. Cuối cùng, peptit được bảo vệ được loại bỏ khỏi giá đỡ nhựa rắn và các nhóm bảo vệ được cắt bỏ.

Các axit amin có thể được gắn vào polyme thích hợp bất kỳ. Polyme này phải không hòa tan trong dung môi được sử dụng, phải có dạng vật lý ổn định cho phép lọc dễ dàng, và phải chứa nhóm chức mà axit amin được bảo vệ đầu tiên có thể được liên kết chắc chắn bằng liên kết cộng hóa trị. Nhiều loại polyme khác nhau phù hợp cho mục đích này, như xenluloza, rượu polyvinyl, polymethylmethacrylat, và polystyren.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất có Công thức (I) trong điều trị các bệnh, như ung thư hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng các hợp chất có Công thức (I) để điều trị các bệnh liên quan đến mô có tính axit hoặc thiếu oxy bị bệnh, như ung thư. Tình trạng thiếu oxy và nhiễm toan là các dấu hiệu sinh lý của nhiều quá trình bệnh, bao gồm ung thư. Trong bệnh ung thư, thiếu oxy là một cơ chế gây ra sự phát triển của môi trường axit trong các khối u rắn. Do đó, các ion hydro phải được loại bỏ khỏi tế bào (ví dụ, bằng bơm proton) để duy trì độ pH bình thường trong tế bào. Kết quả của việc xuất ra các ion hydro này là tế bào ung thư có gradien độ pH tăng lên qua lớp lipid kép của màng tế bào và độ pH thấp hơn ở vùng ngoại bào so với tế bào bình thường. Một cách tiếp cận để cải thiện hiệu quả và chỉ số trị liệu của các chất gây độc tế bào là tận dụng đặc tính sinh lý này để giúp phân phối có chọn lọc hợp chất đến các tế bào thiếu oxy trong mô khỏe mạnh.

Trong các phương pháp điều trị này, lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó có thể được sử dụng như một tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các hình thức trị liệu khác, như bức xạ ion hóa hoặc các chất gây độc tế bào trong trường hợp ung thư. Trong liệu pháp kết hợp, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trước, cùng lúc hoặc sau phương thức trị liệu khác, như được người có trình độ trung bình lĩnh vực này hiểu rõ. Một trong hai phương pháp điều trị (tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các hình thức trị liệu khác) có thể được sử dụng như một đợt điều trị bao gồm nhiều liều hoặc phương pháp điều trị trong một khoảng thời gian.

Ví dụ về các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư

xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu và cổ, u hắc sắc tố da hoặc trong mắt ác tính, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, u lymphô không phải dạng Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, các bệnh bạch cầu cấp hoặc mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, khối u rắn ở trẻ em, u lymphô bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bề thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lymphô hệ thần kinh trung ương (CNS) tiên phát, tạo mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacôm thể Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư do môi trường gây ra bao gồm các bệnh do thạch miên gây ra, và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm ung thư bàng quang, ung thư xương, u thần kinh đệm, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba âm tính), ung thư cổ tử cung, ung thư ruột kết, ung thư đại trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô, ung thư thực quản, sacôm Ewing, ung thư tuyến tụy, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u dạ dày ruột, ung thư đầu và cổ (ung thư hệ hô hấp tiêu hóa trên), ung thư đường ruột, sacôm Kaposi, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến), u hắc sắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô thận tế bào sáng, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp và ung thư tử cung.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn), ung thư thận (ví dụ ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kháng liệu pháp hooc-môn), ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư ruột kết và ung thư phổi (ví dụ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ). Ngoài ra, sáng chế bao gồm các bệnh ung thư ác tính kháng trị hoặc tái phát mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào xốp, sacôm, ung thư bàng quang, v.v.), ung thư máu (ví dụ, u lymphô, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc đa u tủy) và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu, liệu pháp điều trị ung thư hướng đích, liệu pháp miễn dịch hoặc xạ trị. Các chất này có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế dưới dạng liều duy nhất, hoặc các chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng liều riêng biệt. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu, liệu pháp điều trị ung thư hướng đích, liệu pháp miễn dịch hoặc xạ trị là ít độc hại hơn cho bệnh nhân, như bằng cách cho thấy độc tính với tủy xương giảm, khi được sử dụng cùng với hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, so với khi được sử dụng kết hợp với chất hướng đích vi ống tương ứng (ví dụ, R²-H).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất alkyl hóa (bao gồm, không giới hạn ở, mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosourê và triazen) như mù tạc uracil, chlormethin, xyclophosphamit (CytosanTM), ifosfamid, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylen-thiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, và temozolomit.

Các chất thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm: dacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với các thuốc hóa trị liệu khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; “Phác đồ điều trị Dartmouth,” bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; dạng kết hợp của cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Các hợp chất theo sáng

chế cũng có thể được kết hợp với các thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm các xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexat, 5-flouracil, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemcitabin.

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, các sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloid, kháng sinh chống khối u, enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, interferon (cụ thể là IFN- α), etoposid, và teniposit.

Các chất gây độc tế bào khác có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamid, ifosamid, và droloxafin.

Cũng thích hợp làm các chất gây độc tế bào như, ví dụ, epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; một chất ức chế topoisomeraza; procarbazine; mitoxantron; phức hợp phối trí platin như cis-platin và carboplatin; chất điều chỉnh phản ứng sinh học; chất ức chế sinh trưởng; tác nhân điều trị kháng sắc tố; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

(Các) chất chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), kháng thể đối với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc kháng thể đối với xytokin (IL-10, TGF- α , v.v.).

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất phong bế sự di cư tế bào miễn dịch như các chất đối kháng các thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất mà làm tăng hệ miễn dịch như các chất dẫn thuốc hoặc chuyển tế bào T nuôi.

Vắc-xin chống ung thư có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, tế bào đuôi gai, peptit tổng hợp, vắc xin ADN và virus tái tổ hợp.

Các chất thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các kết hợp hóa liệu pháp như các chùm vạch đôi nền platin được sử dụng trong ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng với gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng với docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với pemetrexed) hoặc gemcitabin cộng với các hạt liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các hợp chất theo sáng chế này có thể có hữu hiệu khi kết hợp với các chất kháng nội tiết tố để điều trị ung thư vú và các khối u khác. Ví dụ thích hợp là các chất kháng estrogen bao gồm nhưng không giới hạn ở tamoxifen và toremifen, chất ức chế aromataza bao gồm nhưng không giới hạn ở letrozol, anastrozol, và exemestan, các adrenocorticosteroid (ví dụ prednison), progestin (ví dụ megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ fulvestrant). Các chất kháng hooc-môn thích hợp được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh ung thư khác cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm các chất kháng androgen bao gồm nhưng không giới hạn ở flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hooc-môn giải phóng hooc-môn kích thích hoàng thể (LHRH) bao gồm leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ degarelix), các chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ enzalutamit) và các chất ức chế sự sản xuất androgen (ví dụ abirateron).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc được sử dụng theo trình tự với các tác nhân khác chống lại kinaza thụ thể màng đặc biệt là cho những bệnh nhân đã phát triển đề kháng nguyên phát hoặc mắc phải đối với liệu pháp nhắm đích. Những tác nhân trị liệu này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể chống lại EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và chống lại các protein kinaza dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế chống lại EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế chống lại EGFR/Her2 bao gồm nhưng không giới hạn ở dacomitinib, afatinib, lapatinib và neratinib. Các kháng thể chống lại EGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm onartumzumab, tivantinib, và INC-280. Các tác nhân chống lại Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các chất chống lại Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế sự tạo mạch có thể có hiệu quả ở một số khối u kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm các kháng thể chống lại VEGF hoặc VEGFR hoặc các chất ức chế kinaza của VEGFR. Kháng thể hoặc các protein trị liệu khác chống lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm nhưng không giới hạn ở sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Việc hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu nội bào là thường xuyên trong bệnh ung thư và các tác nhân nhắm đích các thành phần của các con đường này đã được kết hợp với các tác nhân nhắm đích thụ thể để tăng cường hiệu quả và giảm sự đề kháng. Ví dụ về các tác nhân mà có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế con đường Raf-MAPK, các chất ức chế con đường JAK-STAT, và các chất ức chế protein chaperon và sự tiến triển chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại PI3 kinaza bao gồm nhưng không giới hạn ở topilralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế mTOR như rapamycin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimycin), các kinaza phụ thuộc cyclin (ví dụ, palbociclib), các HDAC (ví dụ, panobinostat), PARP (ví dụ, olaparib), và các proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Một ví dụ nữa về chất ức chế PARP có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế là talazoparib.

Các phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, phương pháp sử dụng chúng được mô tả trong các tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, phương pháp sử dụng nhiều tác nhân hóa trị liệu được mô tả trong tài liệu "Physicians' Desk Reference" (PDR, ví dụ, xuất bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Cụm từ "lượng hữu hiệu trong điều trị" của hợp chất (chất trị liệu, thành phần hoạt tính, thuốc, v.v.) dùng để chỉ một lượng hợp chất được sử dụng cho đối tượng cần điều trị hoặc liệu pháp này mà làm giảm bớt triệu chứng, cải thiện tình trạng bệnh, hoặc làm chậm

sự khởi phát của các tình trạng bệnh, theo các tiêu chuẩn có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với rối loạn hoặc tình trạng cần được điều trị. Ví dụ, lượng hữu hiệu trong điều trị có thể là lượng đã được chứng minh là có tác dụng điều trị mong muốn trong thử nghiệm *in vitro*, thử nghiệm trên động vật *in vivo*, hoặc thử nghiệm lâm sàng. Lượng hữu hiệu trong điều trị có thể thay đổi dựa trên dạng bào chế cụ thể, phương pháp sử dụng, phác đồ điều trị, bệnh hoặc tình trạng cụ thể cần được điều trị, tỷ lệ lợi ích/nguy cơ, v.v., trong số nhiều yếu tố khác.

Lượng hữu hiệu trong điều trị nói trên có thể có được từ thử nghiệm lâm sàng, mô hình động vật hoặc thử nghiệm nuôi cấy tế bào *in vitro*. Đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng lượng hữu hiệu thích hợp cho việc sử dụng ở người có thể được tính toán từ lượng hữu hiệu được xác định từ mô hình động vật hoặc thử nghiệm nuôi cấy tế bào *in vitro*. Ví dụ, theo báo cáo của Reagan-Shaw và các tác giả, FASEB J. 2008: 22 (3) 659-61, “ $\mu\text{g/ml}$ ” (lượng hữu hiệu dựa trên các thử nghiệm nuôi cấy tế bào *in vitro*) = “ mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày” (lượng hữu hiệu cho chuột). Hơn nữa, lượng hữu hiệu cho người có thể được tính toán từ lượng hữu hiệu cho chuột dựa trên thực tế rằng tốc độ trao đổi chất của chuột nhanh hơn so với người 6 lần.

Ví dụ về việc điều trị bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với chất gây độc tế bào, lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng cho bệnh nhân bị ung thư như một phần của phác đồ điều trị cũng bao gồm lượng hữu hiệu trong điều trị của bức xạ ion hóa hoặc chất gây độc tế bào. Trong ngữ cảnh của phác đồ điều trị này, thuật ngữ lượng “hữu hiệu trong điều trị” nên được hiểu là có hiệu quả trong liệu pháp kết hợp. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực điều trị ung thư sẽ hiểu cách điều chỉnh liều lượng để đạt được kết quả điều trị tối ưu.

Tương tự, liều lượng thích hợp của các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh hoặc tình trạng không phải ung thư (như bệnh tim mạch) có thể dễ dàng được xác định bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực y tế.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm làm giảm tần suất, trì hoãn sự khởi phát hoặc giảm sự tiến triển của các triệu chứng của bệnh liên quan đến mô bị bệnh có tính axit hoặc thiếu oxy, như ung thư, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, hoặc bệnh hóa thần kinh kéo dài, ở đối tượng so với đối tượng không nhận được hợp chất hoặc chế phẩm. Điều này có thể bao gồm việc đảo ngược,

giảm hoặc ngăn chặn các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng, hoặc bệnh lý cơ bản của tình trạng bệnh theo cách cải thiện hoặc ổn định tình trạng của đối tượng (ví dụ, thoái triển sự phát triển của khối u, ung thư hoặc giảm hoặc cải thiện tình trạng chấn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ cơ tim trong bệnh nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc bệnh tim mạch tương tự). Thuật ngữ "ức chế" hoặc "giảm" được sử dụng cho ung thư khi đề cập đến các phương pháp để ức chế hoặc để giảm sự phát triển của khối u (ví dụ, giảm kích thước của khối u) trong một quần thể so với một quần thể đối chứng không được điều trị.

Tất cả các ấn phẩm công bố (bao gồm patent) được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn nhằm mục đích mô tả và bộc lộ, ví dụ, các cấu trúc và hệ phương pháp được mô tả trong các ấn phẩm công bố, có thể được sử dụng liên quan đến sáng chế được mô tả ở đây. Các ấn phẩm công bố được thảo luận trong toàn bộ bản mô tả này được đưa ra chỉ là các tài liệu bộc lộ trước ngày nộp đơn sáng chế.

Sáng chế bộc lộ một số loại khoảng. Khi một khoảng thuộc loại bất kỳ được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, mục đích là để bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ riêng rẽ mỗi số có thể có sao cho khoảng đó có thể bao gồm một cách hợp lý, bao gồm các điểm cuối của khoảng cũng như khoảng con bất kỳ và các tổ hợp chứa các khoảng con bao gồm trong đó. Khi khoảng các lượng hữu hiệu trong điều trị của thành phần hoạt tính được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, ví dụ, mục đích là bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ riêng rẽ từng số có thể có mà phạm vi đó có thể bao gồm, phù hợp với sáng chế được bộc lộ ở đây. Ví dụ, theo sáng chế, lượng hợp chất hữu hiệu trong điều trị có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg (trọng lượng cơ thể của đối tượng).

Công thức, các dạng bào chế và cách sử dụng

Để điều chế chế phẩm được theo sáng chế, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dùng của nó được kết hợp dưới dạng thành phần hoạt tính trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang dược phẩm theo kỹ thuật bào chế dược phẩm thông thường, chất mang có thể sử dụng có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng, ví dụ, theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Khi bào chế các chế phẩm ở dạng liều lượng dùng theo đường miệng, có thể sử dụng môi trường dược phẩm thông thường bất kỳ, ví dụ như nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu, và các chất tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng dùng theo đường miệng ví dụ như hỗn dịch, cồn ngọt, và dung dịch; hoặc các chất mang như tinh bột, đường,

chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất làm phân rã, và các chất tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng rắn dùng theo đường miệng, ví dụ như, bột, viên nang và viên nén. Do việc dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng dùng theo đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp đó, các chất mang được phẩm rắn đương nhiên được sử dụng. Nếu muốn, viên nén có thể được bao đường hoặc bao tan trong ruột bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Đối với đường dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ bao gồm nước vô trùng, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ độ hòa tan hoặc cho mục đích bảo quản, có thể được đưa vào. Các hỗn dịch tiêm cũng có thể được bào chế, trong trường hợp đó có thể sử dụng các chất mang lỏng thích hợp, các chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực dược phẩm và y tế sẽ có thể dễ dàng xác định liều lượng phù hợp của các chế phẩm được theo sáng chế đối với bệnh hoặc tình trạng cụ thể cần được điều trị.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tất cả các từ viết tắt, các ký hiệu và quy ước phù hợp với các từ viết tắt, các ký hiệu và quy ước được sử dụng trong các tài liệu khoa học hiện nay. Xem, ví dụ, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, tái bản lần thứ 2, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997. Các định nghĩa sau đây mô tả các thuật ngữ và các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này:

- Nước muối: dung dịch NaCl trong nước bão hòa
- DCM: diclometan
- TFA: axit trifloaxetic
- DIPEA: diisopropyletylamin
- DMA: dimetylaxetamit
- DME: dimetoxyetan
- DMF: dimetylformamit
- DMSO: metylsulfoxit
- DTT: dithiothreitol
- MSD: bộ dò phổ khối

- Et₂O: etyl ete
- EtOAc: etyl axetat
- EtOH: rượu etylic
- HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni

hexaflophosphat

- HOBt: 1-hydroxybenzotriazol
- RP: pha đảo
- HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao
- IPA: isopropanol
- LAH: lithi nhôm hydrua
- N-BuLi: n-butyl lithi
- LC-MS: sắc ký lỏng-phổ khối
- LDA: lithi diisoproyletylamit
- Me: metyl
- MeOH: metanol
- MTBE: metyl t-butyl ete
- NMP: N-metylpyrolidin
- Ph: phenyl
- PNPC: para-nitrophenylcloformat
- RT hoặc rt: nhiệt độ trong phòng
- SFC: sắc ký lỏng siêu tới hạn
- TBAI: tetrabutylamoni iodua
- TBME: tert-butylmetyl ete
- tBu: tertiary butyl
- THF: tetrahydrofuran
- TEA: trietylamin

- TMEDA: tetramethylethylenediamin
- GSH: Glutathion
- GS: Glutathion liên kết ở lưu huỳnh
- LiOH: lithi hydroxit
- DPPA: diphenyl phosphoryl azit
- $\text{Sn}(\text{Bu})_2(\text{Laurat})_2$: dibutyltin dilaurat
- PBS: nước muối đệm phosphat
- ACN: axetonitril
- AcOH: axit axetic
- EEDQ: *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin
- DMAP: 4-dimethylaminopyridin
- EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

Các phương pháp HPLC được sử dụng được nêu dưới đây:

Các phương pháp HPLC

A: Sunfire C18 150x4,6mm; H_2O /Axetonitril với chất điều chỉnh TFA (0,05%); Vận tốc dòng chảy: 1ml/phút; Bước sóng = 217 nm.

B: Ace Equivalence 250x4,6mm; H_2O /Axetonitril với chất điều chỉnh TFA (0,05%); Vận tốc dòng chảy: 1ml/phút; Bước sóng = 217 nm.

C: Sunfire C18 150x30mm; H_2O /Axetonitril với chất điều chỉnh TFA (0,05%); Vận tốc dòng chảy: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nm.

D: Sunfire C18 150x4,6mm; H_2O /Axetonitril với chất điều chỉnh AcOH (0,5%); Vận tốc dòng chảy: 1ml/phút; Bước sóng = 217 nm

E: Sunfire C18 150x30mm; H_2O /Axetonitril với chất điều chỉnh AcOH (0,5%); Vận tốc dòng chảy: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nm.

F: Các hệ Agilent 1100/1200/1260 hoặc 1290 (được kết hợp hoặc không được kết hợp với MS).

Các tham số của HPLC			
Pha động A	AcOH 0,1% trong nước		
Pha động B	AcOH 0,1% trong ACN		
Cột	Merck Chromolith RP-18e		
Nhiệt độ cột	nhiệt độ trong phòng		
Nhiệt độ bơm mẫu tự động	nhiệt độ trong phòng		
Thể tích phun	5 μ L		
Vận tốc dòng chảy	1 mL/phút		
Bước sóng	Bộ dò mảng diot Agilent ở λ = 254, 220 hoặc 280 nm		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	% A	% B
	Bắt đầu	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
Thời gian chạy mẫu	6,00		

G: Các hệ Agilent 1100/1200/1260 hoặc 1290 (được kết hợp hoặc không được kết hợp với MS).

Các tham số của HPLC	
Pha động A	TFA 0,1% trong nước
Pha động B	TFA 0,1% trong ACN
Cột	Cột Agilent Eclipse XDB C8 (3,5 μ m, 4,6 x 150 mm)
Nhiệt độ cột	40 °C
Nhiệt độ bơm mẫu tự động	nhiệt độ trong phòng
Thể tích phun	5 μ L

Vận tốc dòng chảy	1,5 mL/phút		
Bước sóng	Bộ dò mảng diot Agilent ở $\lambda = 254, 220$ hoặc 280 nm		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	% A	% B
	Ban đầu	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
Thời gian chạy mẫu	10,00		

Phương pháp phổ khối

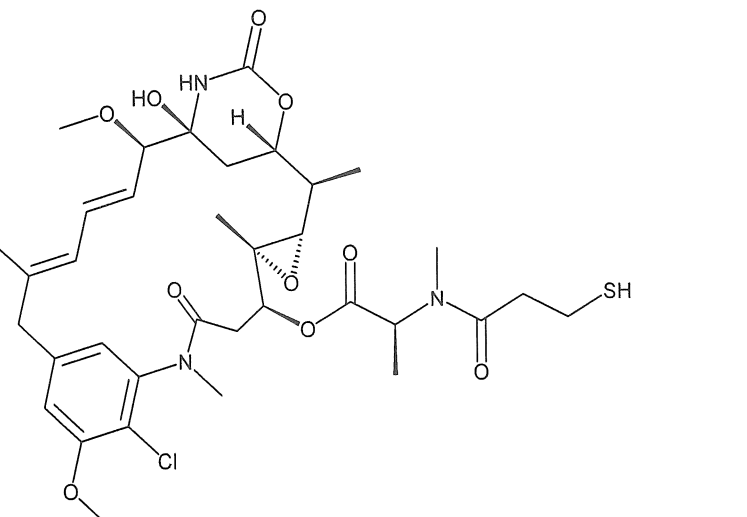
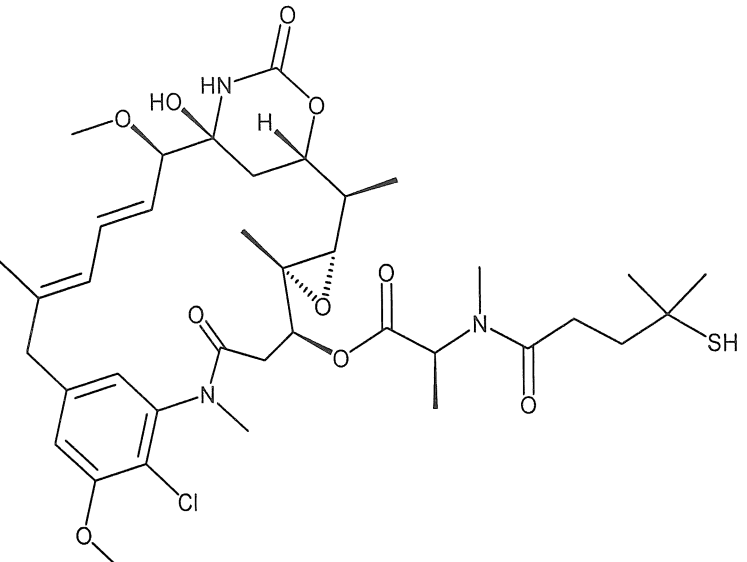
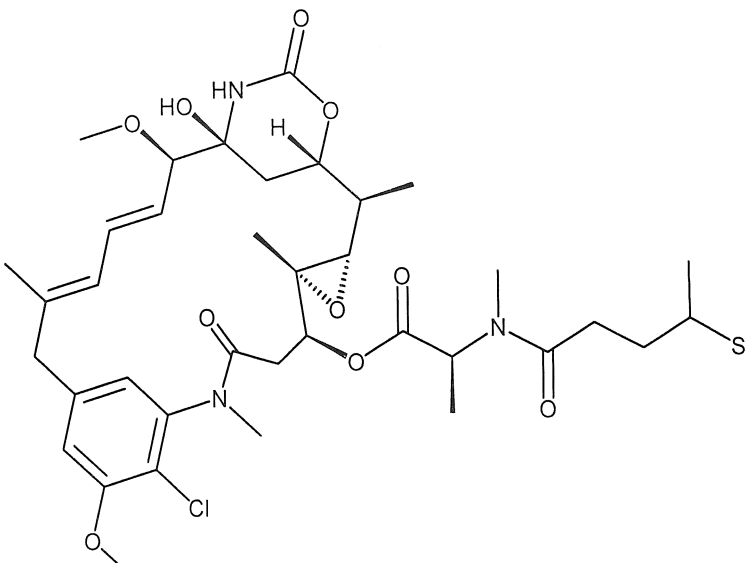
Phổ khối Maldi-TOF (Giải hấp/ion hoá laze được hỗ trợ bởi chất nền-Thời gian bay) được đo trên Thiết bị Applied Biosystems Voyager 6268. Mẫu được chuẩn bị dưới dạng chất nền axit α -xyano hydroxy xinamic trên đĩa AB Science (Part# V700666).

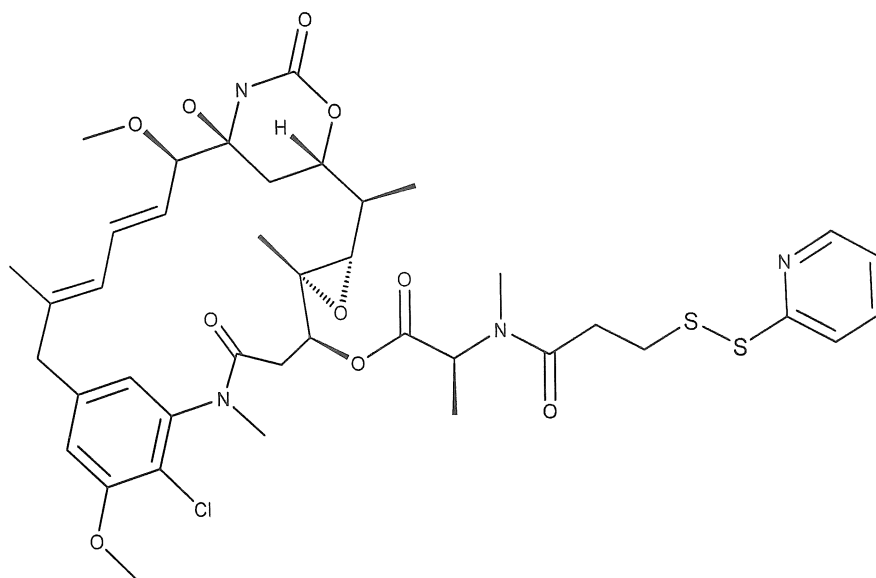
Phổ khối ESI (Ion hóa phun điện tử) được đo trên LC-MSloại Agilent 1100 với 1946 MSD hoặc MS Waters Xevo Qtof độ phân giải cao, cả hai đều tạo ra nhóm khối lượng/điện tích ($m/z=3$).

Nguồn của các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được trình bày bên dưới trong các bảng sau đây.

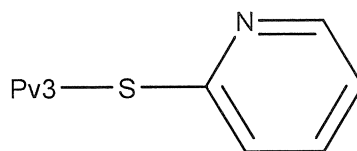
Bảng 2. Nguyên liệu ban đầu cho R²

Mã R ²	Cấu trúc R ² H	Tổng hợp bởi, Tài liệu tham khảo hoặc Mua được từ
-------------------	---------------------------	---

R^2SH - 1	 Chemical structure of R²SH-1. It features a complex polycyclic core with a lactone ring, a hydroxyl group, and a methoxy group. A side chain includes a trans-alkene, a 3-chloro-4-methoxyphenyl ring, and a thiol-terminated amide chain.	MedKoo 123212
R^2SH - 2	 Chemical structure of R²SH-2. It features a complex polycyclic core with a lactone ring, a hydroxyl group, and a methoxy group. A side chain includes a trans-alkene, a 3-chloro-4-methoxyphenyl ring, and a thiol-terminated amide chain with a tert-butyl group.	MedKoo 206839
R^2SH - 3	 Chemical structure of R²SH-3. It features a complex polycyclic core with a lactone ring, a hydroxyl group, and a methoxy group. A side chain includes a trans-alkene, a 3-chloro-4-methoxyphenyl ring, and a thiol-terminated amide chain with an isopropyl group.	US 20040235840 A1

Tổng hợp Chất trung gian I (R²S-S-Pyr)

Thêm 2-(2-pyridyldisulfanyl)pyridin (20,0 mg, 0,09 mmol) vào [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxo-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.1¹⁰,14.03,5]hexacos-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[methyl(3-sulfanylpropanoyl)amino]propanoat (46,7 mg, 0,06 mmol) trong 1 mL CH₃CN. Cô và tinh chế hỗn hợp này (SiO₂, MeOH 0-10%/CH₂Cl₂) để tạo ra [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxo-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.1¹⁰,14.03,5]hexacos-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[methyl-[3-(2-pyridyldisulfanyl)propanoyl]amino]propanoat (53,6 mg, hiệu suất: 100 %). MS m/z 847,1 [M+H]⁺.

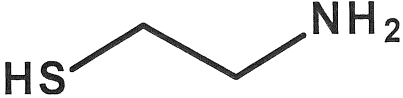
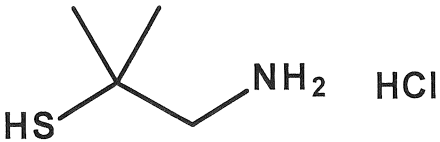
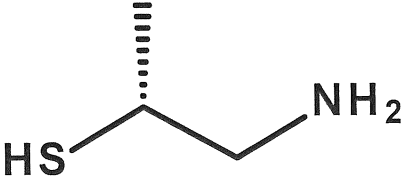
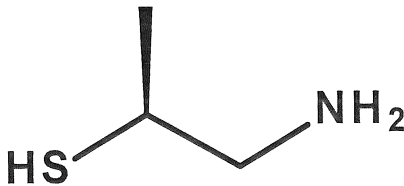
Tổng hợp Pv3-S-Pyr (Chất trung gian II-3)

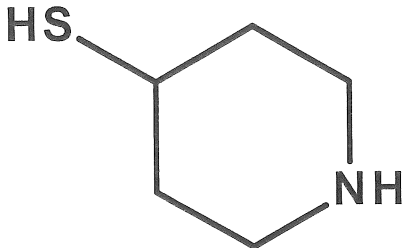
Hòa tan Pv3 (250 mg, 0,06 mmol; ở dạng chất rắn chảy tự do) và 2-(2-pyridyldisulfanyl)pyridin (0,110 g, 0,5 mol) trong MeOH (10 mL) và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra sản phẩm mong muốn đã tạo thành. Cô hỗn hợp phản ứng và hòa phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (CH₃CN 40-65%/H₂O (AcOH 0,5%), 13 phút) để tạo ra 212 mg sản phẩm mong muốn (187 mg, hiệu suất: 74,9 %). MS m/z=3 1273,4.

Các chất trung gian II-1, II-2 và II-6 được điều chế theo cách tương tự với II-3, bằng cách sử dụng Pv1, Pv2, và Pv6, như được chỉ ra dưới đây:

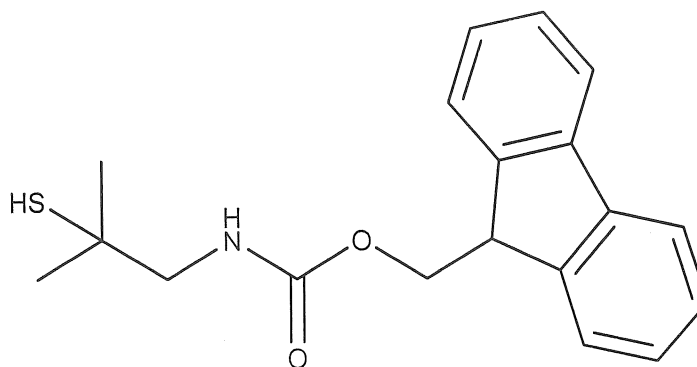
Chất trung gian	Cấu trúc	MS A: Maldi-TOF B: m/z=3
II-1	Pv1-SPyr	B: 1130,1
II-2	Pv2-SPyr	B: 1373,9
II-3	Pv3-SPyr	B: 1273,4
II-6	Pv6-SPyr	B: 1450,3

Bảng 3. Nguyên liệu ban đầu cho các nhóm L

Chất trung gian	Cấu trúc	Được mua, tài liệu tham khảo hoặc được tổng hợp bởi
III-1		Enamine EN3000-33931
III-2		Astatech 39541
III-3		Enamine EN3000-6731388
III-4		Enamine EN3000-6731596

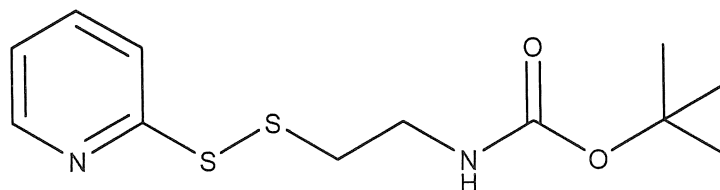
III-5		Astatech 39018
-------	---	-------------------

Tổng hợp Chất trung gian VI-2



Hòa tan 1-amino-2-metyl-propan-2-thiol hydroclorua (100 mg, 0,706 mmol) trong CH_2Cl_2 (7 mL) và thêm 9H-fluoren-9-ylmetyl carbonocloridat (274 mg, 1,06 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (182 mg, 1,41 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (EtOAc 0-50%/các hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl *N*-(2-metyl-2-sulfanylmethyl)carbamate (213 mg, hiệu suất: 92,2 %). MS m/z 350,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

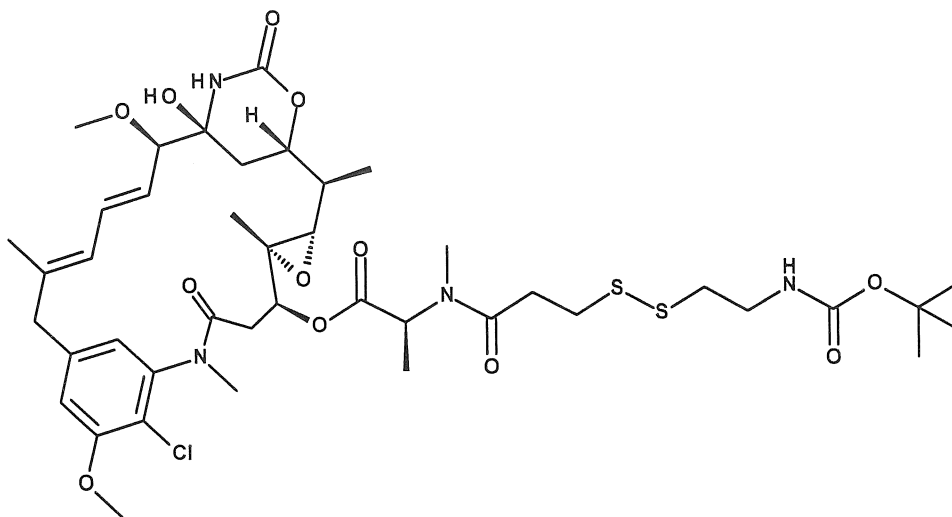
Tổng hợp Chất trung gian V-1



Hòa tan 2-(2-Pyridyldisulfanylmethyl)pyridin (746 mg, 3,38 mmol) trong MeOH (15 mL) và thêm tert-butyl *N*-(2-sulfanylmethyl)carbamate (200 mg, 1,13 mmol) vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (EtOAc 0-50%/các hexan) để tạo ra tert-butyl *N*-[2-(2-pyridyldisulfanylmethyl)ethyl]carbamate (200 mg, hiệu suất: 61,9 %). MS m/z 287,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O=C1C(=O)N(C1)CCSC2=CC=CC=C2

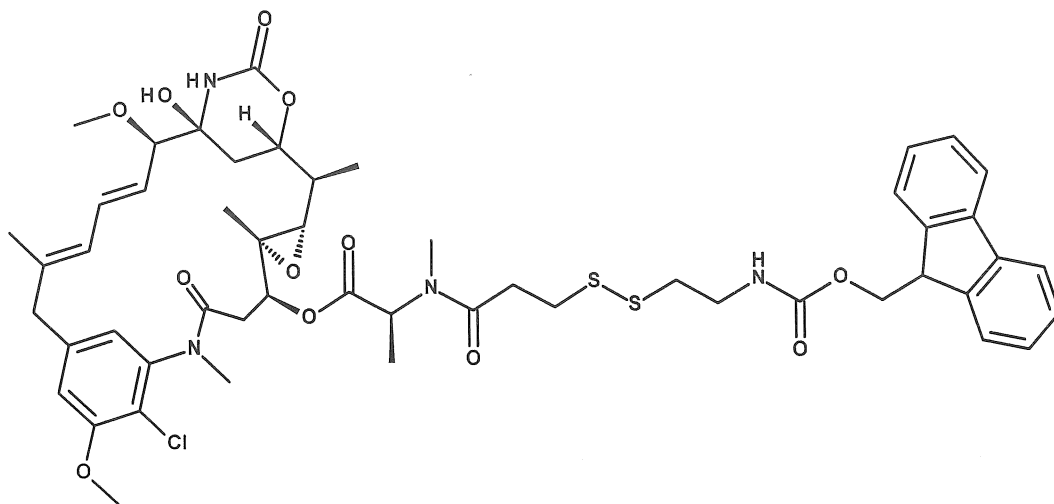
Tổng hợp Chất trung gian VII-1



83

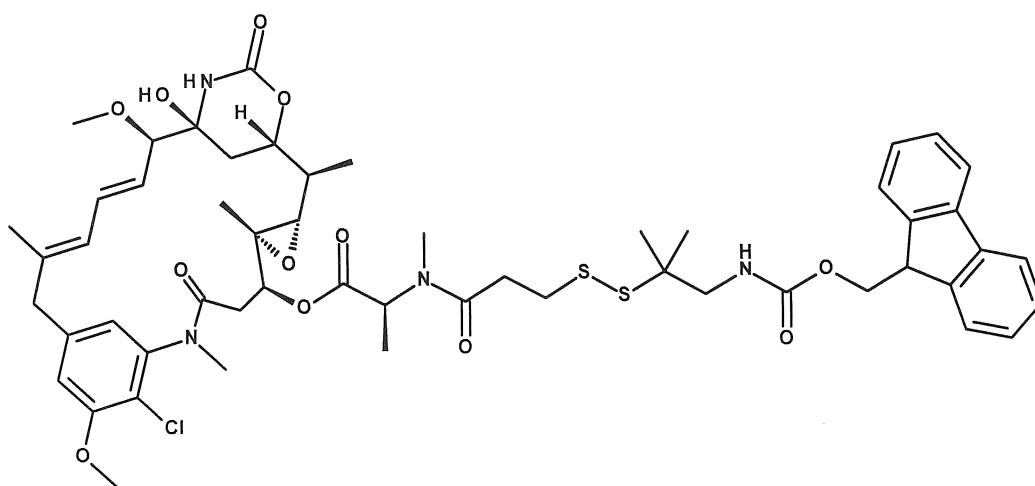
tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)ethyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (30,9 mg, hiệu suất: 100 %). MS m/z 913,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp Chất trung gian VII-2



Chất trung gian VII-2 được điều chế theo cách tương tự với VII-1, bằng cách sử dụng Chất trung gian V-2 thay cho Chất trung gian V-1.

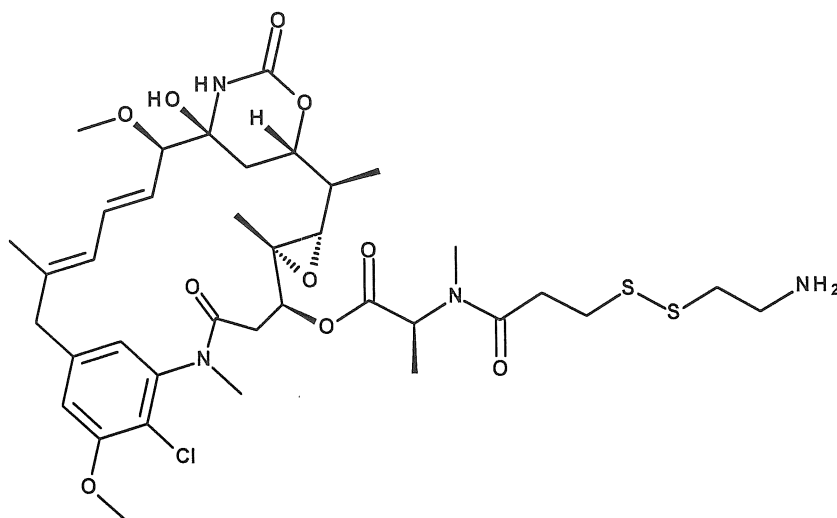
Tổng hợp Chất trung gian VII-3



Thêm 9H-fluoren-9-ylmetyl N-(2-metyl-2-sulfanyl-propyl)carbamate (14,5 mg, 0,044 mmol) và 4-metylmorpholin (0,120 mL, 1,09 mmol) vào lọ nhỏ chứa [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-(9H-fluoren-9-

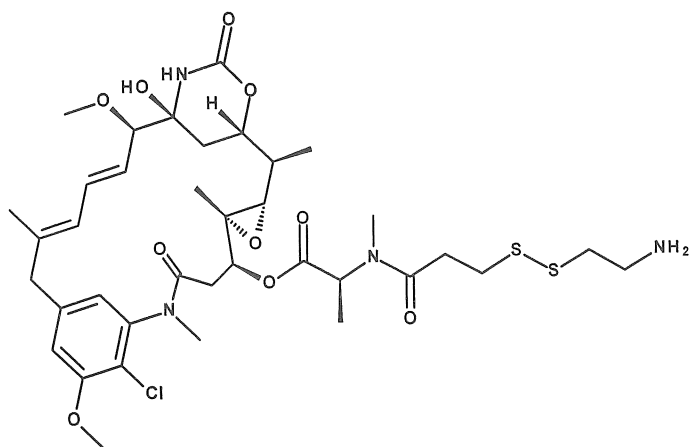
ylmetoxycarbonylamino)etyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (25,0 mg, 0,03 mmol) trong 1 mL CH₃CN. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Phân tích LC-MS chỉ ra vật liệu mong muốn đã tạo thành. Cô hỗn hợp này, hòa tan trong 50 mL EtOAc và rửa bằng 1x25 mL NH₄Cl bão hòa và 1x25 mL nước muối bão hòa. Làm khô pha hữu cơ với MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô (SiO₂, EtOAc 0-100%/các hexan) thu được [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-1,1-dimetyl-etyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (0,0313 g, hiệu suất: 100 %). MS m/z 1085,0 [M+Na]⁺.

Tổng hợp Chất trung gian VIII-1 (khử bảo vệ BOC)



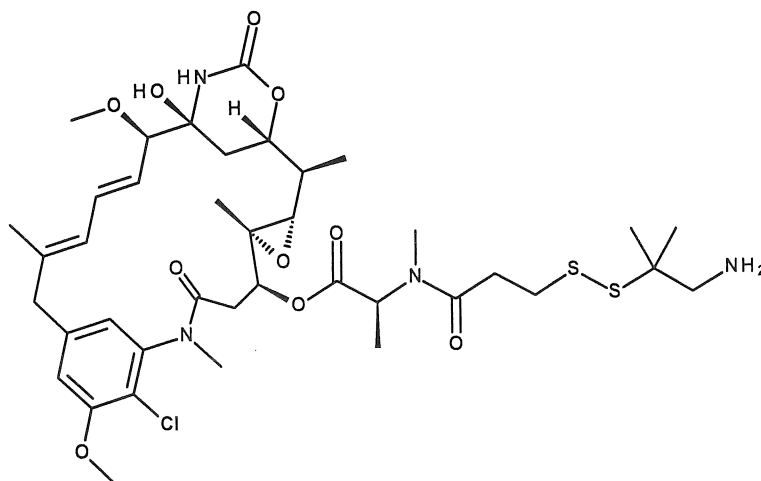
Hòa tan [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)etyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (31,9 mg, 0,05 mmol) trong 0,3/0,1/0,1 mL CH₃CN/H₂O/TFA. Khuấy hỗn hợp này trong 36 giờ. LC-MS chỉ ra việc khử bảo vệ hoàn thành. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế (CH₃CN 20-95%/H₂O với TFA 0,05%) để tạo ra [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-(2-aminoetyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat; axit 2,2,2-trifloaxetic (22,9 mg, hiệu suất: 70,7 %). MS m/z 813,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp theo cách khác Chất trung gian VIII-1 (Khử bảo vệ Fmoc)



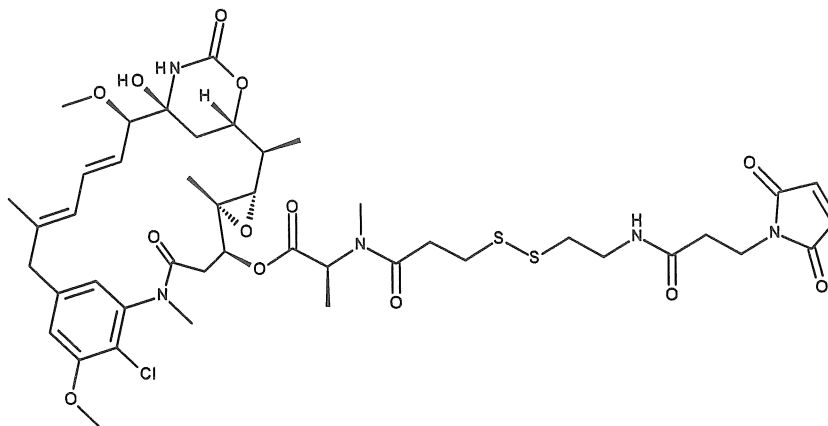
Thêm 0,5 mL DMF và 4-metylmorpholin (0,120 mL, 1,09 mmol) vào lọ nhỏ chứa [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)etyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (Chất trung gian VII-2; 29,6 mg, 0,03 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này trong 16 giờ ở 40 °C. LC-MS khẳng định việc khử bảo vệ hoàn toàn. Tinh chế hỗn hợp này bằng (CH₃CN 20-95%/H₂O với TFA 0,05%) để tạo ra [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-(2-aminoetyl]disulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat trifloaxetat (22,9 mg, hiệu suất: 86,4 %). MS m/z 813,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp Chất trung gian VIII-2



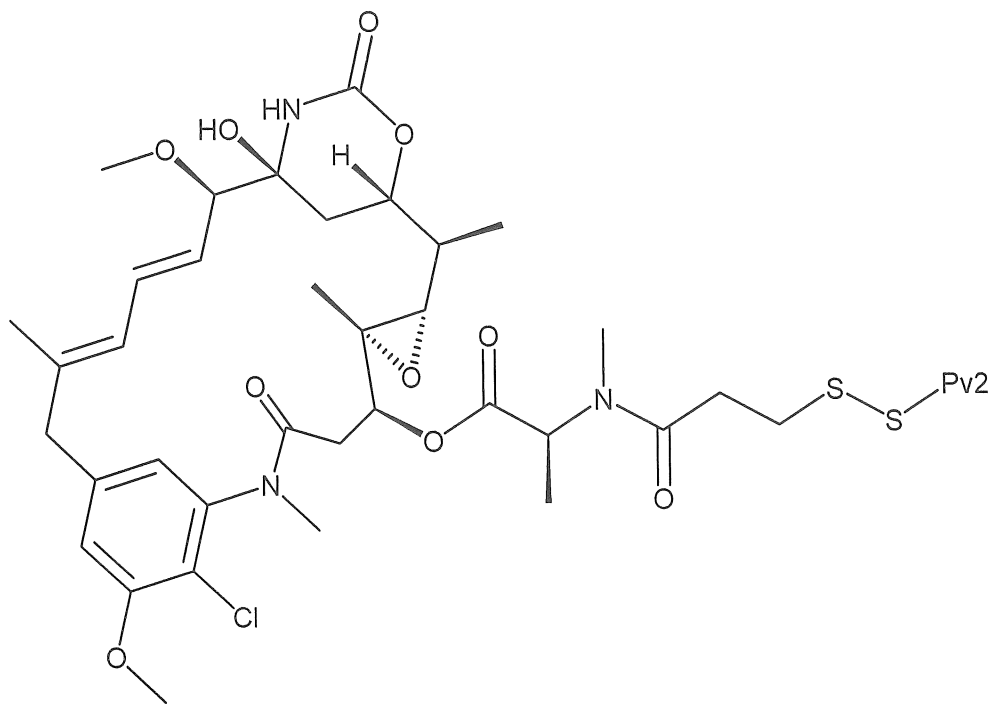
Chất trung gian VIII-2 được điều chế theo cách tương tự với Chất trung gian VIII-1. MS m/z 841,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp Chất trung gian X-1

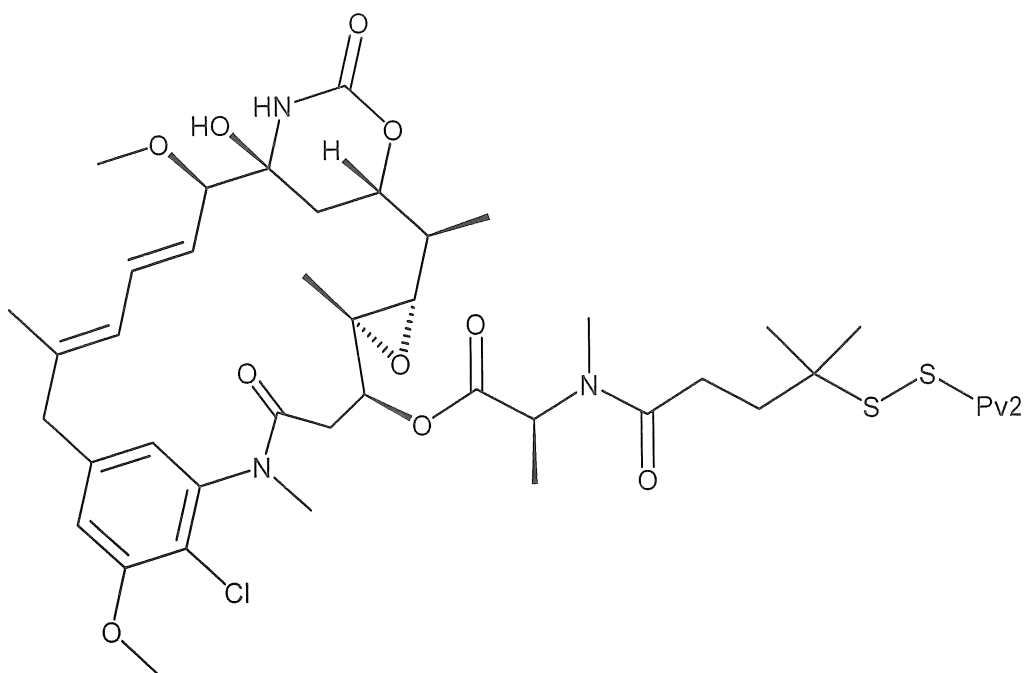


Thêm axit 3-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)propanoic (12,5 mg, 0,074 mmol), TBTU (23,8 g, 0,074 mmol) và DIPEA (0,0169 mL, 0,1 mmol) vào [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-(2-aminoethylsulfanyl)propanoyl-metyl-amino]propanoat trifloaxetat (Chất trung gian VIII-1; 45,8 mg, 0,05 mmol) trong 1 mL DMF. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Pha loãng hỗn hợp này với 50 mL EtOAc. Rửa hỗn hợp này bằng 1x25mL NH_4Cl bão hòa, 4x25mL H_2O và 1x25 mL H_2O . Làm khô pha hữu cơ với MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô (SiO_2 , MeOH 0-10%/CH₂Cl₂) để tạo ra [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)propanoylamino]ethylsulfanyl]propanoyl-metyl-amino]propanoat (17,3 mg, hiệu suất: 36,5 %) MS m/z 986,1 $[M+\text{Na}]^+$.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2

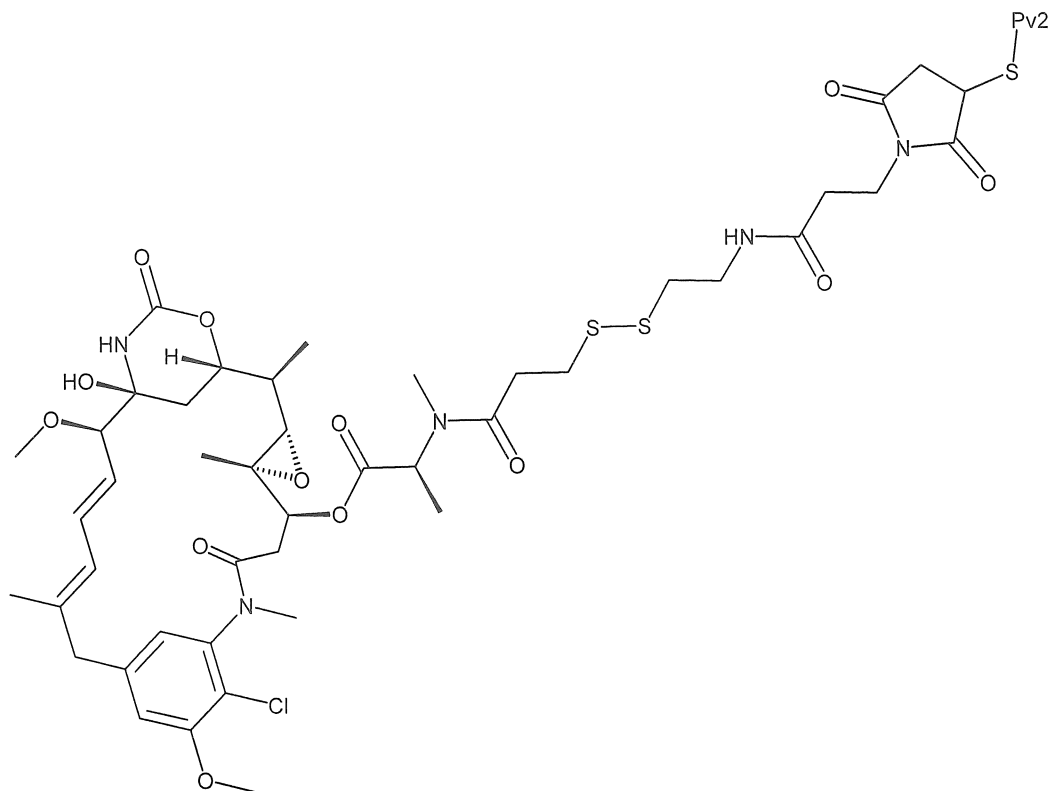


Thêm 1 mL DMF đã được khử khí và 0,5 mL H₂O đã được khử khí vào lọ nhỏ chứa Pv2 (25,0 mg, 0,006 mmol; ở dạng chất rắn chảy tự do) và [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[metyl-[3-(2-pyridyldisulfanyl)propanoyl]amino]propanoat (7,70 mg, 0,009 mmol). Thêm CH₃CO₂H (0,0103 mL, 0,180 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 72 giờ. LC-MS chỉ ra sự tạo thành sản phẩm mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế (Sunfire C18 150x30 mm; H₂O 20-77%/Axetonitril với chất điều chỉnh AcOH 0,5%; chạy 15 phút; Vận tốc dòng chảy: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nM) để tạo ra thể liên hợp mong muốn (17,0 mg, hiệu suất: 59,1 %).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 6

Thêm 1 mL DMF đã được khử khí và 0,5 mL H₂O đã được khử khí vào lọ nhỏ chứa Pv2-SPyr (Chất trung gian II-2; 27,0 mg, 6,55e-6 mol) và [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacos-10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[metyl-(4-metyl-4-sulfanyl-pentanoyl)amino]propanoat (7,67 mg, 0,01 mmol). Thêm CH₃CO₂H (0,015 mL, 0,262 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 72 giờ. LC-MS chỉ ra sự tạo thành sản phẩm mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế (Sunfire C18 150x30 mm; H₂O 20-80%/Axetonitril với chất điều chỉnh AcOH 0,5%; chạy 16 phút; Vận tốc dòng chảy: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nM) để tạo ra thể liên hợp mong muốn (11,4 g, hiệu suất: 36,6 %).

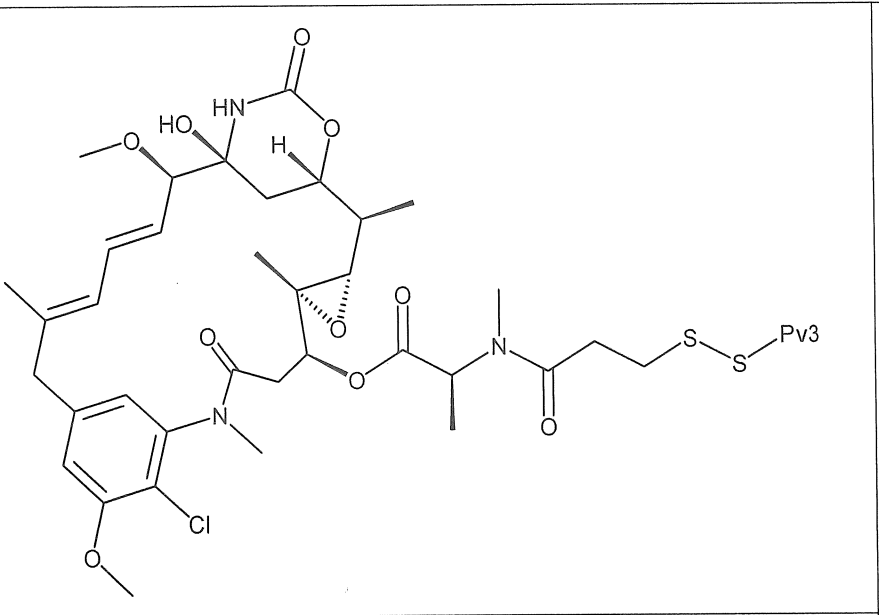
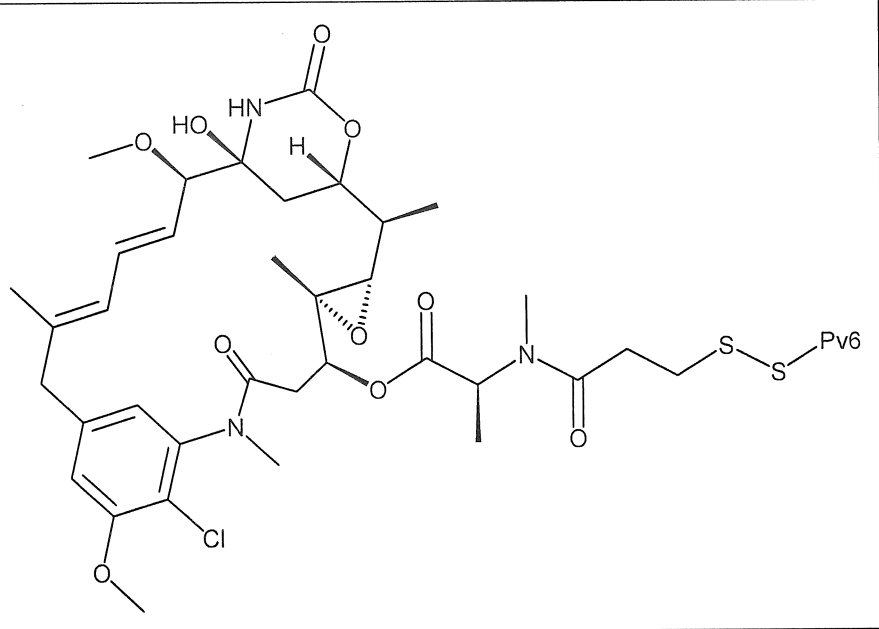
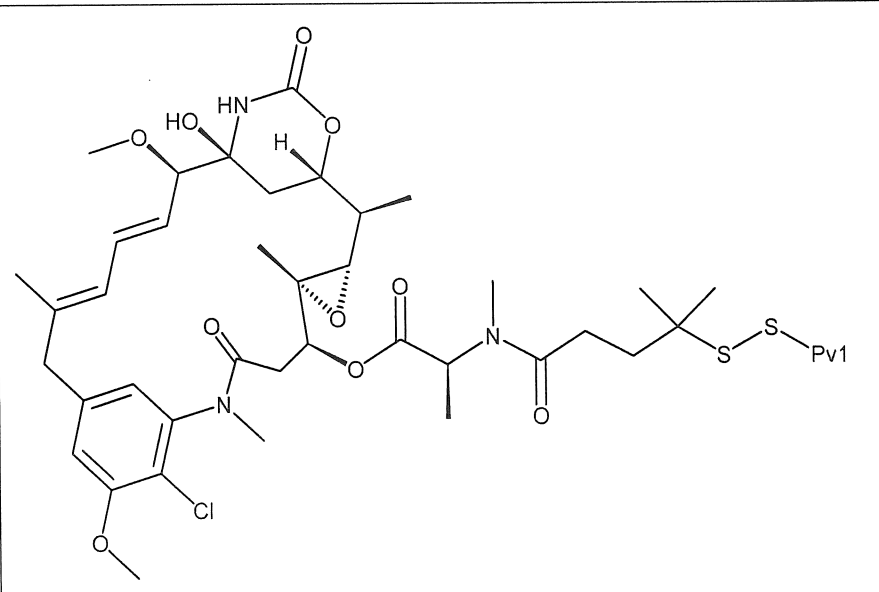
Ví dụ 9. Tổng hợp hợp chất 9



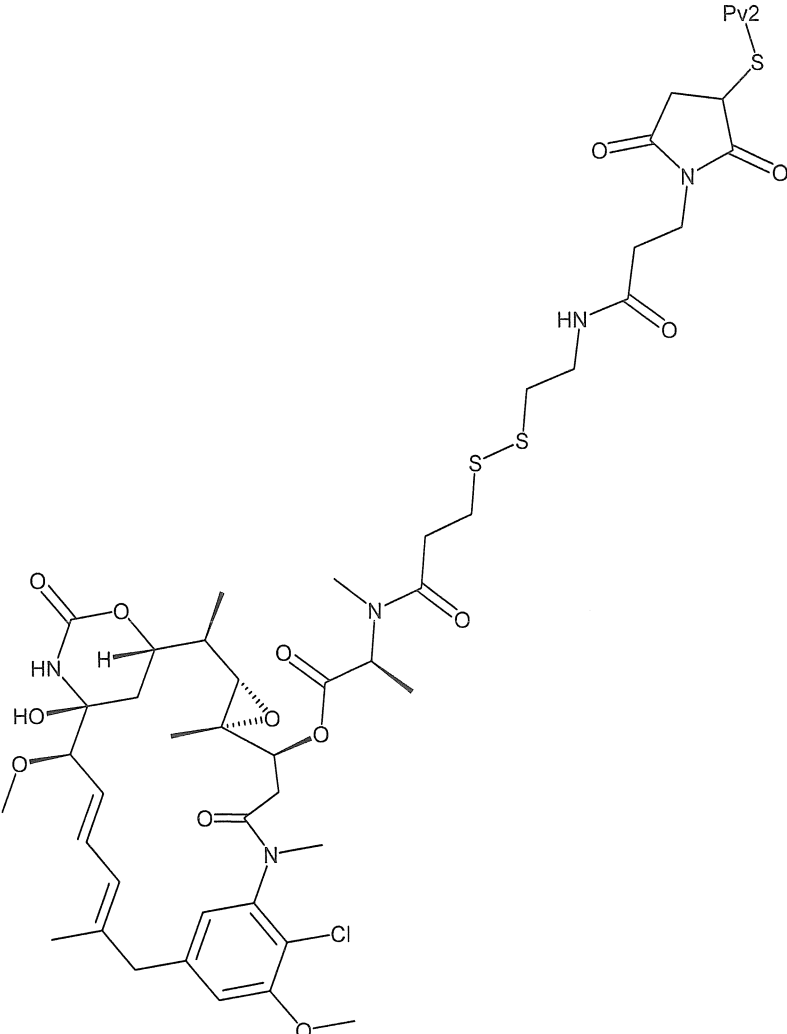
Thêm 1 mL CH₃CN vào lọ nhỏ chứa Pv2 (25,0 mg, 0,006 mol; ở dạng chất rắn chảy tự do) và [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacos-10(26),11,13,16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[3-[2-[3-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)propanoylamino]etyldisulfanyl]propanoyl-methyl-amino]propanoat (Chất trung gian X-1; 0,00877 g, 0,01 mmol). Hỗn hợp là không đồng nhất. Thêm 0,5 mL CH₃CN, 0,5 mL H₂O và 0,5 mL MeOH vào hỗn hợp này. Không đạt được độ đồng nhất. Khuấy mạnh hỗn hợp trong 72 giờ. LC-MS chỉ ra sự tạo thành sản phẩm mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế (Sunfire C18 150x30 mm; H₂O 45-61%/Axetonitril với chất điều chỉnh TFA 0,05%; chạy 13 phút; Vận tốc dòng chảy: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nM) để tạo ra thể liên hợp mong muốn (21,1 mg, hiệu suất: 70,0 %).

Các hợp chất 1, 3, và 4 được tổng hợp tương tự với hợp chất 2, bằng cách sử dụng lần lượt Pv1, Pv3, và Pv4. Các hợp chất 5, 7, và 8 được tổng hợp tương tự với hợp chất 6, bằng cách sử dụng lần lượt các Chất trung gian II-1, II-3, và II-6.

Hợp chất	Cấu trúc	MS A: Maldi -TOF (M+) B: ESI (m/z=3)	Các điều kiện %ACN/ H ₂ O Thời gian chạy mẫu Nhiệt độ trong phòng
1		B: 1339, 3	D 20-95% 11 phút 7,28 phút
2		B: 1582, 7	A 20-95% 11 phút 7,0 phút

3		B: 1483, 8	D 20-95% 11 phút 7,82 phút
4		B: 1659, 4	A 20-95% 11 phút 6,92 phút
5		B: 1352, 8	A 20-95% 11 phút 6,81 phút

93

9		B: 1659, 4	A 20-95% 11 phút 7,16 phút
---	---	------------------	--

Ví dụ 5: Tổng hợp chi tiết hợp chất 5

Thêm N-metylmorpholin (0,0600 mL, 0,000546 mol) vào Pv1 (50,0 mg, 1,48e-5 mol) và [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy-12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa-10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[metyl-(4-metyl-4-sulfanyl-pentanoyl)amino]propanoat (0,0150 g, 1,92e-5 mol) trong 3 mL CH₃CN/H₂O tỷ lệ 2:1. Khuấy hỗn hợp này trong 36 giờ. Phân tích LC-MS chỉ ra sự tạo thành vật liệu mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế Gilson (Sunfire C18 30x150mm; CH₃CN 20-80%/H₂O với TFA 0,05%; chạy 16 phút; 13,5 phút) để tạo ra thể liên hợp mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế Gilson (Sunfire C18 30x150mm; CH₃CN 20-72%/H₂O với TFA 0,05%; chạy 15 phút; 12,5 phút; thời gian lưu: 6,847 phút) để tạo ra hợp chất 5 (0,0322 g, 7,94e-6 mol, hiệu suất: 53,8 %). ESI (m/z=3): 1352,8.

Ví dụ 5a: Tổng hợp hợp chất 5 theo cách khác

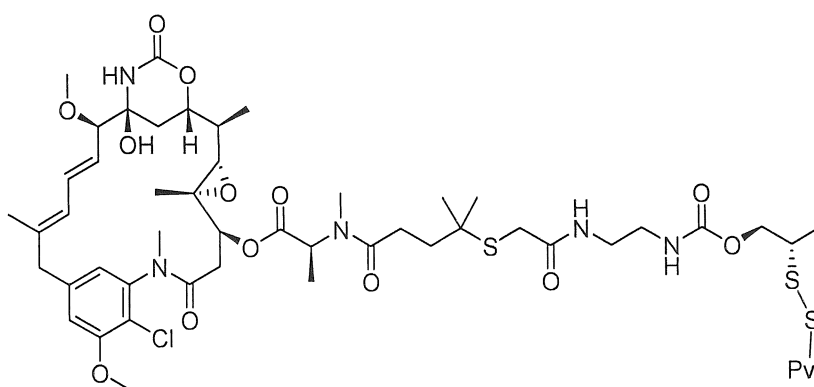
Bước 1. Điều chế Pv1-S-Pyridyl

Hòa tan peptit Pv1 và 2,2'-dipyridyl disulfua trong MeOH và khuấy phản ứng này qua đêm. LC-MS chỉ ra sản phẩm mong muốn đã được tạo ra. Cô hỗn hợp phản ứng và hòa phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (ACN 40-75%/H₂O (AcOH 0,5%), 15 phút) để tạo ra 212 mg sản phẩm mong muốn.

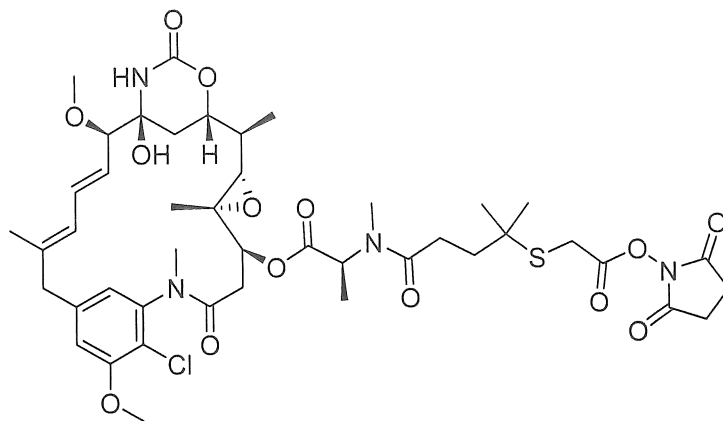
Bước 2. Điều chế hợp chất 5

Thêm 1 mL DMF đã được khử khí và 0,5 mL H₂O đã được khử khí vào lọ nhỏ chứa Pv1-SPyr (25,0 mg, 736e-6 mol) và [(1S,2R,3S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-clo-21-hydroxy12,20-dimetoxy-2,5,9,16-tetrametyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetraxyclo[19.3.1.110,14.03,5]hexacosa10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl] (2S)-2-[metyl-(4-metyl-4-sulfanyl-pentanoyl)amino]propanoat (0,00864 g, 1,11e-5 mol). Thêm CH₃CO₂H (0,017 mL, 0,000295 mol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 72 giờ. LC-MS chỉ ra sự tạo thành của sản phẩm mong muốn. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế Gilson (Sunfire C18 30x150mm; CH₃CN 20-80%/H₂O với AcOH 0,5%; chạy 16 phút; 12,9 phút) để tạo ra hợp chất 5 (0,00750 g, 1,85e-6 mol, hiệu suất: 25,1 %).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 10

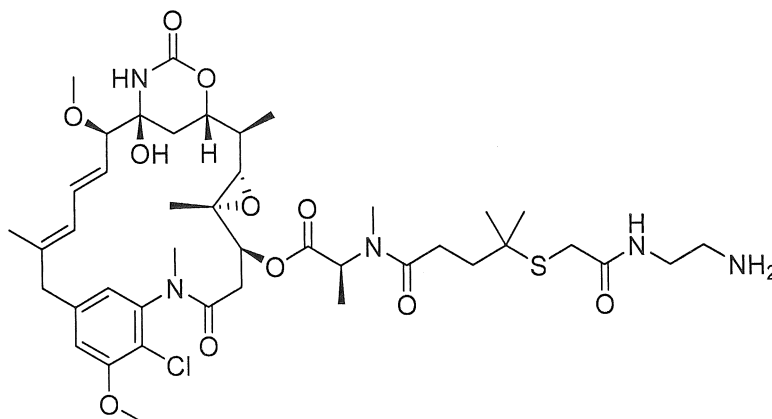


Bước 1. (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat



Hòa tan 180 mg DM4 (0,23 mmol) và 57 mg N-hydroxysuccinimide của axit bromoacetic (0,24 mmol) trong DMF (4,6 mL) và làm nguội trong bể nước đá. Thêm 36,2 μ L DBU (0,24 mmol) vào cùng một lúc và để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Ở thời điểm đó LC/MS chỉ ra mức chuyển hóa gần 95% và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 0,1 mL AcOH. Nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng thô trên 50 g cột C18Aq và tinh chế thông qua gradien B chuẩn 10-100% (A: nước với AcOH 0,05%; B: nước với AcOH 0,05%). Làm đông khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được 160 mg sản phẩm (hiệu suất 77%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 96%. Thời gian lưu: 2,83 phút (Phương pháp F). LCMS: 935,4 MH^+ .

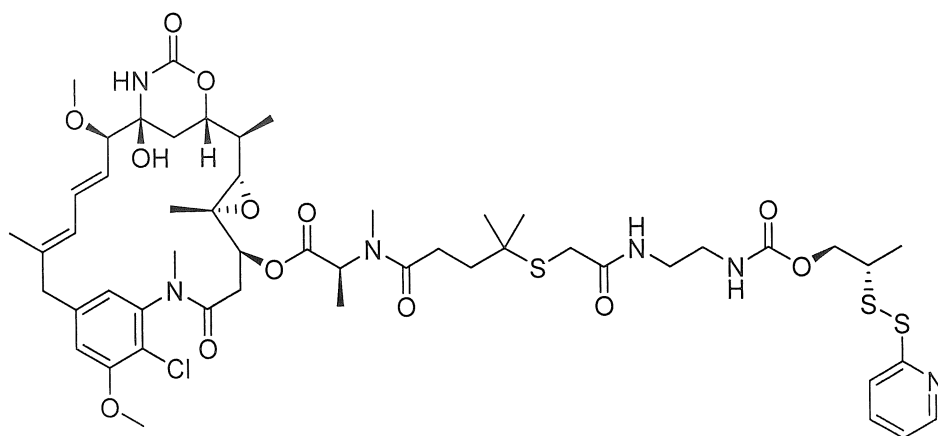
Bước 2. 1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxycloctetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2-aminoethyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat



Hòa tan 25 mg 1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxycloctetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)-2-

oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (0,027 mmol) và 36 mg N1-((4-metoxypheyl)diphenylmetyl)etan-1,2-diamin (0,11 mmol, 4 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành theo phân tích LC/MS. Cô hỗn hợp này đến khô và hòa tan trong AcOH 80% trong nước (2 mL). LC/MS cho thấy sự khử bảo vệ hoàn toàn chất trung gian và làm đông khô trực tiếp hỗn hợp này. Hòa tan phần cặn trong DMSO (1 mL) và nạp vào 15,5 g cột C18Aq và tinh chế thông qua gradien B 5-100% (A: nước với AcOH 0,05%; B: nước với AcOH 0,05%). Làm đông khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được 18 mg sản phẩm. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 95%. Thời gian lưu: 2,17 phút (Phương pháp F). LCMS: 880,4 MH⁺.

Bước 3. (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxi-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (2S,18S)-2,3,7,7-tetrametyl-4,10,15-trioxo-18-(pyridin-2-yl)disulfaneyl)-16-oxa-8-thia-3,11,14-triazanonadecanoat

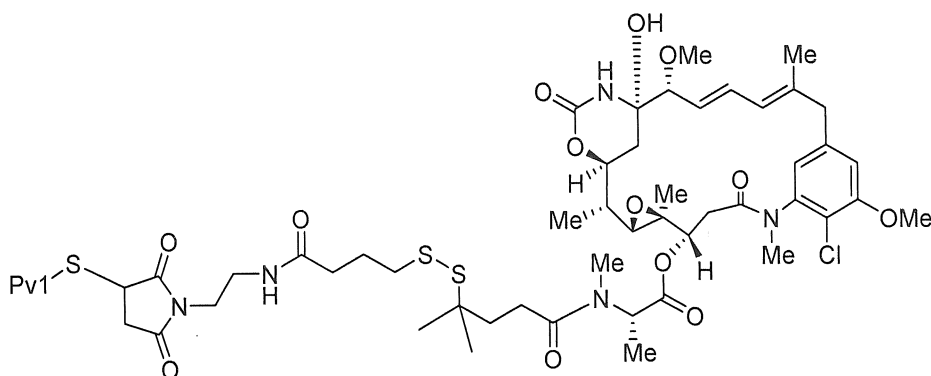


Thêm dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxi-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2-aminoethyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (14 mg, 0,016 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào (S)-4-nitrophenyl (2-(pyridin-2-yl)disulfaneyl)propyl cacbonat rắn (6,6 mg, 0,018 mmol). Thêm HOAt và DIEA xúc tác (10 mL, 0,057 mmol) vào dung dịch thu được và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Trung hòa dung dịch này bằng axit axetic (10 mL) và nạp vào cột pha đảo (RediSEP C18 (15,5 g)) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 18 mg (hiệu suất 85%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 2,85 phút (Phương pháp F). LCMS: 1129,4 MNa⁺.

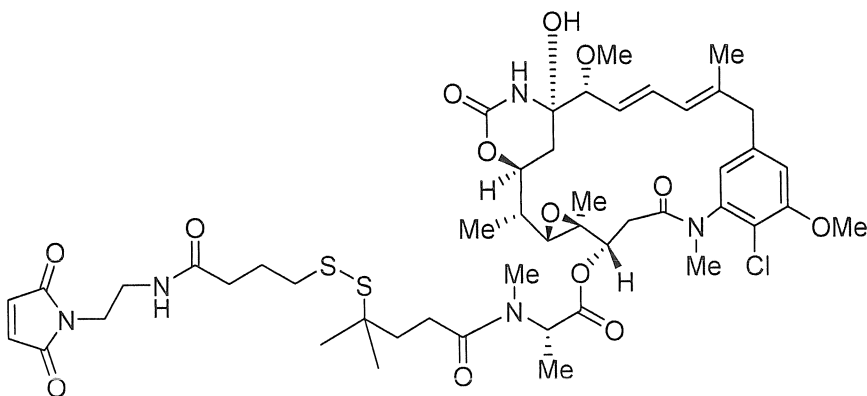
Bước 4. Tổng hợp hợp chất 10

Xử lý dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimethoxy-3³,2,7,10-tetramethyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclo-tetradecaphan-10,12-dien-4-yl (2S,18S)-2,3,7,7-tetramethyl-4,10,15-trioxo-18-(pyridin-2-yl-disulfaneyl)-16-oxa-8-thia-3,11,14-triazanonadecanoat (17,7 mg, 0,00857 mmol) trong DMF (1 mL) với natri bicacbonat (1,8 mg, 0,0214 mmol) và nước (50 mL). Xử lý dung dịch thu được với peptit, Pv1 (31,5 mg, 0,0899 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó nạp vào cột pha đảo, RediSep C18 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 70%) trong nước với amoni axetat (10 mM). Gộp các phân đoạn, làm đông lạnh và đông khô thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng, 18,7 mg (50%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 6,49 phút (Phương pháp G) LCMS: 2138,0 (M+2H)/2⁺, 1425,3 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 11



Bước 1. (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimethoxy-3³,2,7,10-tetramethyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclo-tetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((4-((2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)ethyl)amino)-4-oxobutyl)disulfaneyl)-4-methylpentanoyl)-N-methyl-L-alaninat

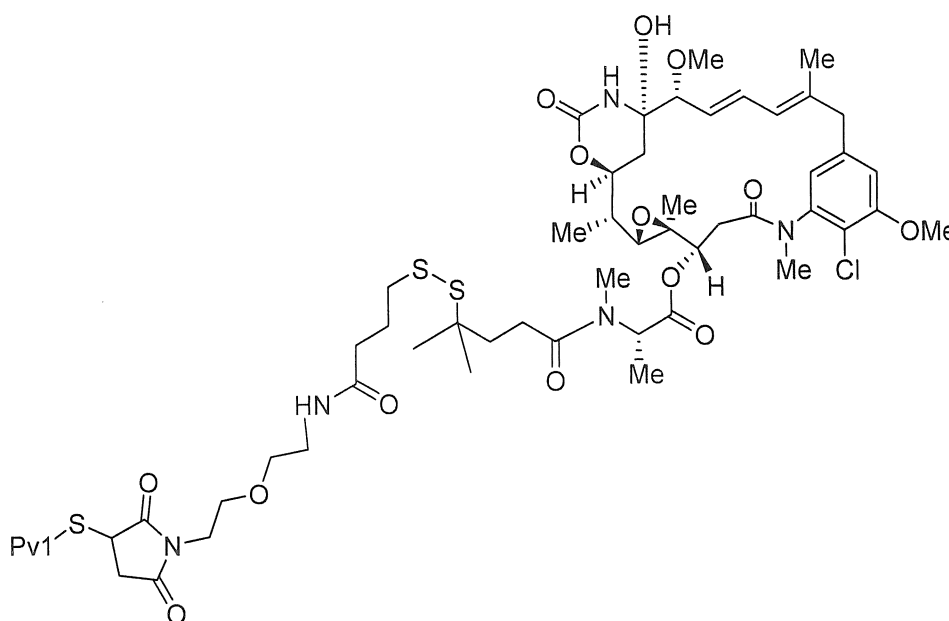


Khuấy DM4 (10 mg, 0,013 mmol) và succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoat (6 mg, 0,02 mmol) trong DMF (0,26 mL). Thêm triethylamin (0,015 mL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Thêm 1-(2-aminoethyl)-1H-pyrol-2,5-dion hydroclorua (5 mg, 0,026 mmol) vào và sau 3 giờ nạp trực tiếp hỗn hợp này vào cột RediSEP C18Aq (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 6 mg (hiệu suất 40%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 92%. Thời gian lưu: 2,83 phút (Phương pháp F). LCMS: 1020,4 MH⁺.

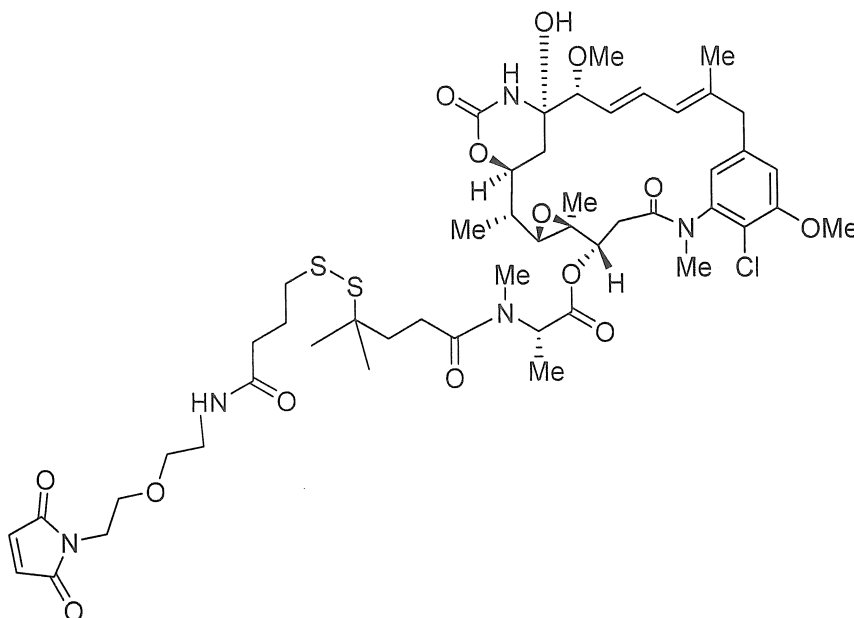
Bước 2. Tổng hợp Hợp chất 11

Hòa tan dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-(((2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)etyl)amino)-4-oxobutyl)disulfaneyl)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (6 mg, 0,006 mmol) và peptit Pv1 (22,3 mg, 0,006 mmol) trong DMF (0,12 mL) và xử lý với triethylamin (0,001 mL). Sau 30 phút nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RediSEP C8 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (35% đến 75%) trong nước với TFA (0,05%) thu được 16 mg (hiệu suất 64%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 98%. Thời gian lưu: 6,19 phút (Phương pháp G). LCMS: 2150,2 (M+2H)/2⁺, 1433,3 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 12. Tổng hợp hợp chất 12



Bước 1. ((1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-16,16,20,21-tetrametyl-10,19-dioxo-3,6-dioxa-14,15-dithia-9,20-diazadocosan-22-oat



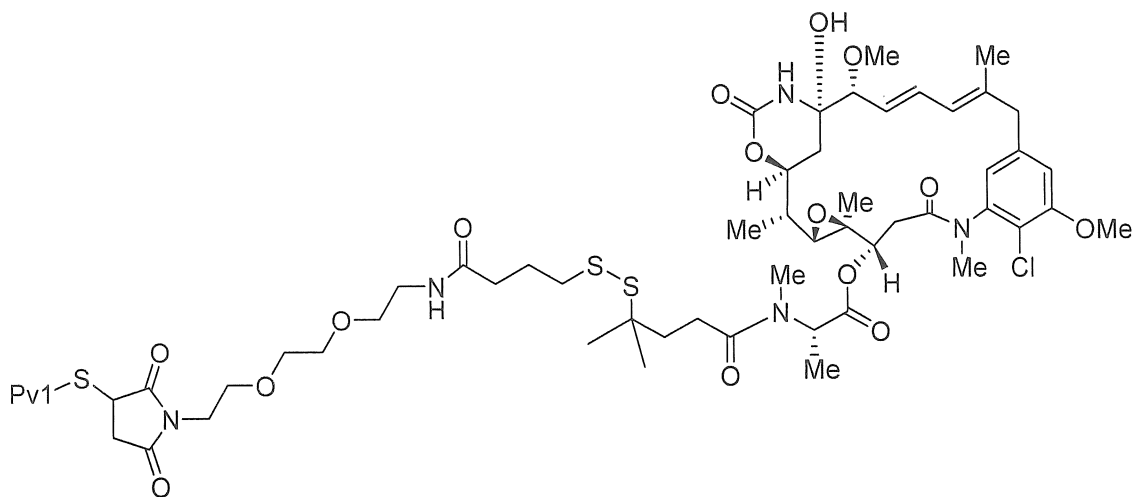
Khuấy DM4 (20 mg, 0,026 mmol) và succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoat (12 mg, 0,04 mmol) trong DMF (0,75 mL). Thêm triethylamin (0,045 mL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Thêm 1-(21-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-1H-pyrol-2,5-dion hydroclorua (9 mg, 0,036 mmol) vào và sau 3 giờ nạp trực tiếp hỗn hợp này vào cột RediSEP C18Aq (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 17 mg (hiệu suất 61%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 2,84 phút (Phương pháp F). LCMS: 1108,4 MH⁺.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 12.

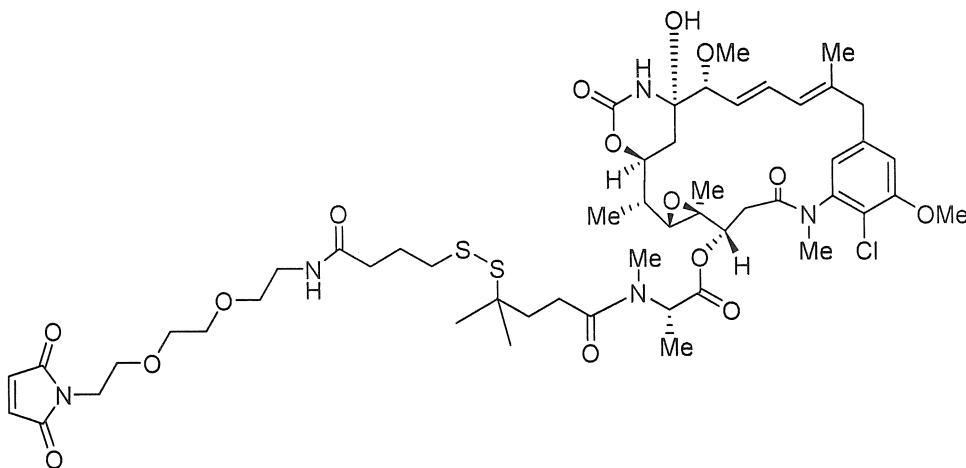
Hòa tan dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-16,16,20,21-tetrametyl-10,19-dioxo-3,6-dioxa-14,15-dithia-9,20-diazadocosan-22-oat (15 mg, 0,014 mmol) và peptit Pv1 (52 mg, 0,015 mmol) trong DMF (0,28 mL) và xử lý với triethylamin (0,006 mL). Sau 30 phút nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RediSEP C8 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (35% đến 60%) trong nước với TFA (0,05%) thu được 25 mg (hiệu suất 34%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC

ở 254 nm: 98%. Thời gian lưu: 6,26 phút (Phương pháp G). LCMS: 2194,0 (M+2H)/2⁺, 1463,0 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 13. Tổng hợp hợp chất 13



Bước 1. 1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-13,13,17,18-tetrametyl-7,16-dioxo-3-oxa-11,12-dithia-6,17-diazanonadecan-19-oat

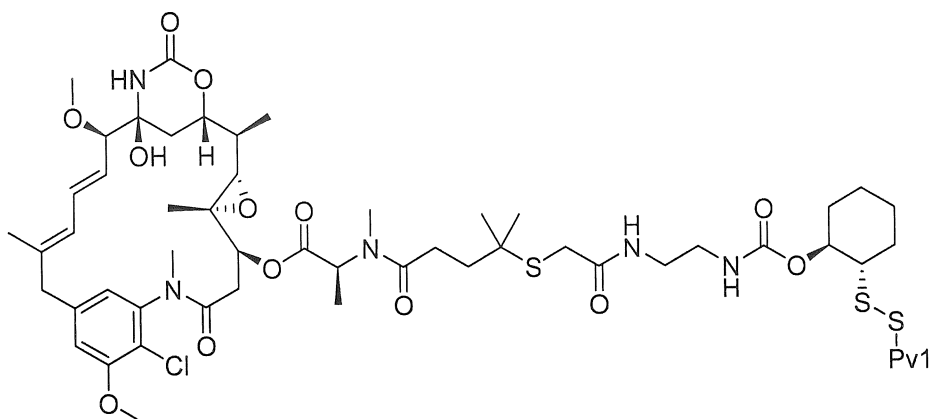


Khuấy DM4 (20 mg, 0,026 mmol) và succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoat (12 mg, 0,04 mmol) trong DMF (0,75 mL). Thêm triethylamin (0,045 mL) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Thêm 1-(2-(2-aminoetoxy)etyl)-1H-pyrol-2,5-dion hydroclorua (5 mg, 0,024 mmol) vào và sau 3 giờ nạp trực tiếp hỗn hợp này vào cột RediSEP C18Aq (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 13 mg (hiệu suất 41%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 94%. Thời gian lưu: 2,85 phút (Phương pháp F). LCMS: 1064,4 MH⁺.

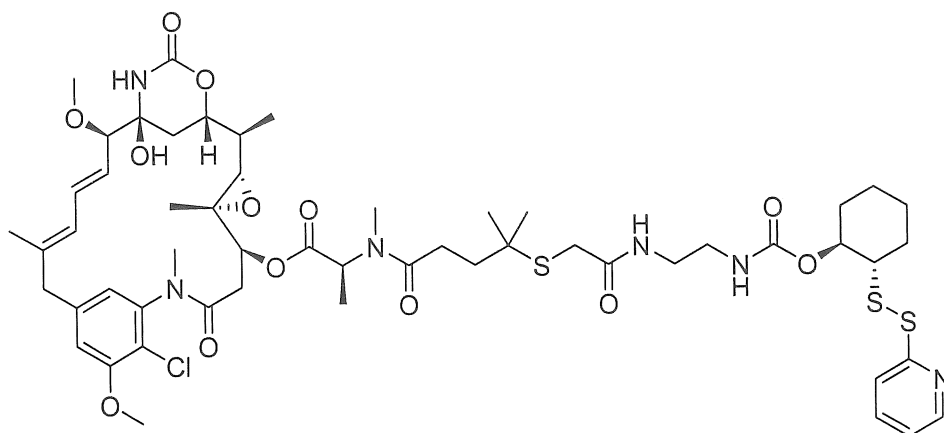
Bước 2. Tổng hợp hợp chất 13

Hòa tan dung dịch chứa (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-clo-14-hydroxy-85,14-dimetoxy-33,2,7,10-tetrametyl-12,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-16,16,20,21-tetrametyl-10,19-dioxo-3,6-dioxa-14,15-dithia-9,20-diazadocosan-22-oat (18 mg, 0,017 mmol) và peptit Pv1 (63 mg, 0,019 mmol) trong DMF (0,34 mL) và xử lý với triethylamin (0,007 mL). Sau 30 phút nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RediSEP C8 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (35% đến 60%) trong nước với TFA (0,05%) thu được 25 mg (hiệu suất 34%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 6,24 phút (Phương pháp G). LCMS: 2172,0 (M+2H)/2⁺, 1448,7 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 14. Tổng hợp hợp chất 14



Bước 1. (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-9,9,13,14-tetrametyl-1,6,12-trioxo-1-(((1S,2S)-2-(pyridin-2-yl)disulfaneyl)xyclohexyl)oxy)-8-thia-2,5,13-triazapentadecan-15-oat

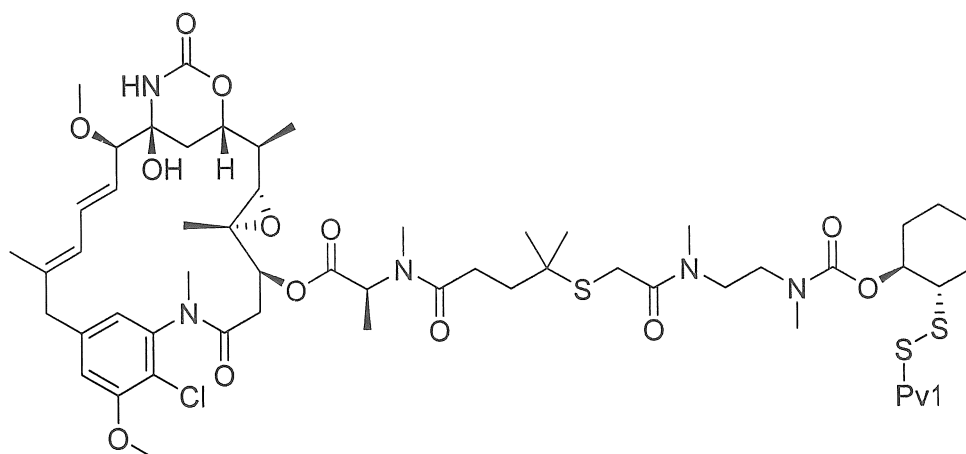


Thêm dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimethoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2-aminoethyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (14 mg, 0,016 mmol; Ví dụ 10, Bước 2) trong DMF (0,2 mL) vào 4-nitrophenyl ((1S,2S)-2-(pyridin-2-ylidisulfaneyl)xyclohexyl) cacbonat rắn (7,2 mg, 0,018 mmol). Thêm HOAt và DIEA xúc tác (10 mL, 0,057 mmol) vào dung dịch thu được này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Trung hòa dung dịch này bằng axit axetic (10 mL) và nạp vào cột pha đảo, RediSEP C18 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 15 mg (hiệu suất 80%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 98%. Thời gian lưu: 3,05 phút (Phương pháp F). LCMS: 1147,4 MH⁺.

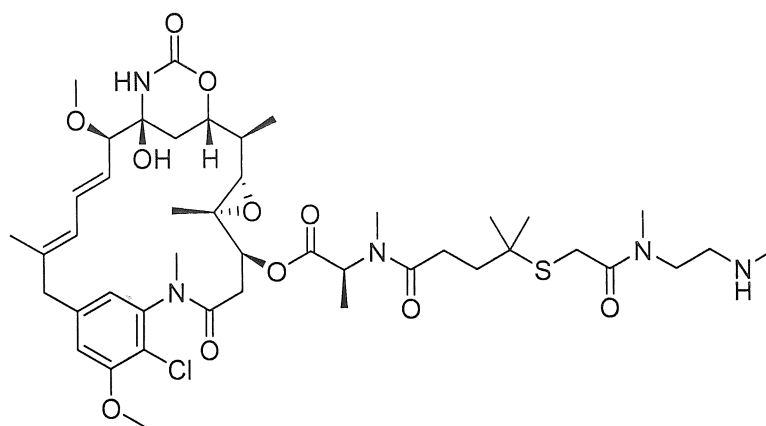
Bước 2. Tổng hợp hợp chất 14

Hòa tan dung dịch chứa (1⁴S,1⁶S,3²S,3³S,2R,4S,10E,12E,14R)-8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimethoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-9,9,13,14-tetrametyl-1,6,12-trioxo-1-(((1S,2S)-2-(pyridin-2-ylidisulfaneyl)xyclohexyl)oxy)-8-thia-2,5,13-triazapentadecan-15-oat (17 mg, 0,015 mmol) và peptit Pv1 (47 mg, 0,013 mmol) trong DMF (0,34 mL) và xử lý với triethylamin (0,007 mL). Sau 30 phút nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RediSEP C8 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (35% đến 60%) trong nước với TFA (0,05%) thu được 28 mg (hiệu suất 37%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 7,36 phút (Phương pháp G). LCMS: 2158,0 (M+2H)/2⁺, 1439,0 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 15. Tổng hợp hợp chất 15

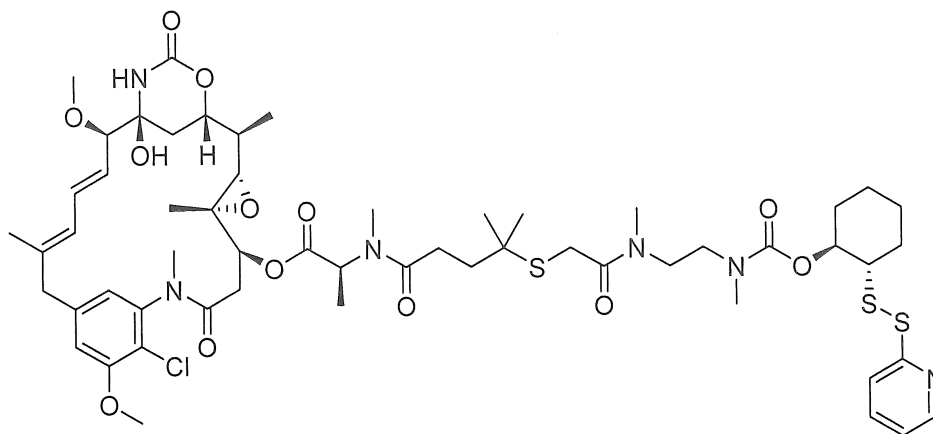


Bước 1. $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵, 14-dimetoxy-3³, 2, 7, 10-tetrametyl-1², 6-dioxo-7-aza-1(6, 4)-oxazinana-3(2, 3)-oxirana-8(1, 3)-benzenaxyclotetradecaphan-10, 12-dien-4-yl (S) -5, 9, 9, 13, 14-pentametyl-6, 12-dioxo-8-thia-2, 5, 13-triazapentadecan-15-oat



Hòa tan 25 mg $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵, 14-dimetoxy-3³, 2, 7, 10-tetrametyl-1², 6-dioxo-7-aza-1(6, 4)-oxazinana-3(2, 3)-oxirana-8(1, 3)-benzenaxyclotetradecaphan-10, 12-dien-4-yl N-(4-((2-((2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (0,027 mmol) và 40 mg N1-((3-metoxyphenyl)diphenylmetyl)-N1, N2-dimetyletan-1, 2-diamin (0,11 mmol, 4 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành theo phân tích LC/MS. Thêm 0,05 mL TFA vào và nạp hỗn hợp này vào 15,5 g cột C18Aq và tinh chế thông qua gradien B 5-100% (A: nước với TFA 0,05%; B: ACN với TFA 0,05%). Làm đông khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được 22 mg sản phẩm (hiệu suất 75%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 98%. Thời gian lưu: 2,25 phút (Phương pháp F). LCMS: 908,4 MH⁺.

Bước 2. $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-2,5,9,9,13,14-hexametyl-1,6,12-trioxo-1-(((1S,2S)-2-(pyridin-2-ylidisulfaneyl)xyclohexyl)oxy)-8-thia-2,5,13-triazapentadecan-15-oat



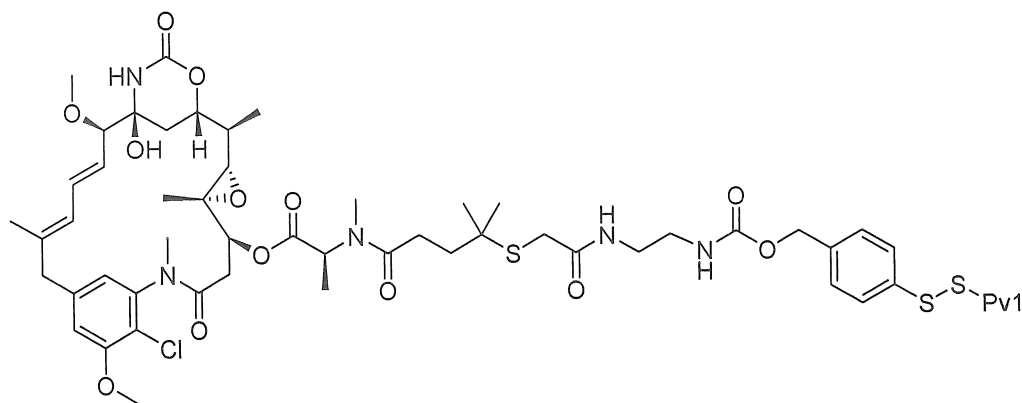
Thêm dung dịch chứa $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-5,9,9,13,14-pentametyl-6,12-dioxo-8-thia-2,5,13-triazapentadecan-15-oat (15 mg, 0,016 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào 4-nitrophenyl ((1S,2S)-2-(pyridin-2-ylidisulfaneyl)xyclohexyl) cacbonat rắn (6,6 mg, 0,018 mmol). Thêm HOAt và DIEA xúc tác (10 mL, 0,057 mmol) vào dung dịch thu được này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Trung hòa dung dịch này bằng axit axetic (10 mL) và nạp vào cột pha đảo, RediSEP C18 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%) thu được 16 mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 97%. Thời gian lưu: 3,36 phút (Phương pháp F). LCMS: 1175,5 MH⁺.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 15

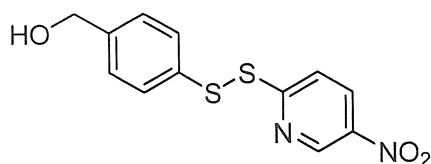
Hòa tan dung dịch chứa $(1^4S, 1^6S, 3^2S, 3^3S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)$ -8⁶-clo-1⁴-hydroxy-8⁵,14-dimetoxy-3³,2,7,10-tetrametyl-1²,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-2,5,9,9,13,14-hexametyl-1,6,12-trioxo-1-(((1S,2S)-2-(pyridin-2-ylidisulfaneyl)xyclohexyl)oxy)-8-thia-2,5,13-triazapentadecan-15-oat (16 mg, 0,014 mmol) và peptit Pv1 (52 mg, 0,015 mmol) trong DMF (0,28 mL) và xử lý với triethylamin (0,008 mL). Sau 30 phút nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào cột RediSEP C8 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (35% đến 60%)

trong nước với TFA (0,05%) thu được 32 mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu tại đề mục. Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 6,86 phút (Phương pháp G). LCMS: 2172,0 (M+2H)/2⁺, 1448,4 (M+3H)/3⁺.

Ví dụ 16. Tổng hợp hợp chất 16

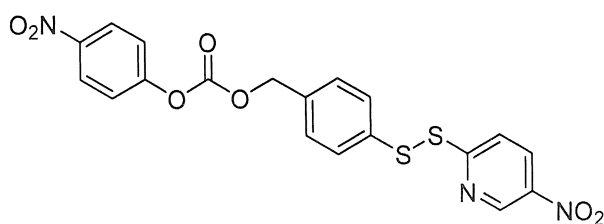


Bước 1. (4-((5-nitropyridin-2-yl)disulfaneyl)phenyl)metanol



Xử lý dung dịch chứa (4-mercaptophenyl)metanol (0,74 g, 4,83 mmol) trong THF (10 mL) với 5-nitro-2-((4-nitrophenyl)disulfaneyl)pyridin (1,0 g, 3,23 mmol). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm bay hơi dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DCM và nạp vào cột silica gel RediSep và rửa giải bằng gradien etyl axetat (10% đến 60%) trong các hexan thu được sản phẩm (0,499 g, hiệu suất 52%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 90%. Thời gian lưu: 2,72 phút (Phương pháp F). Dữ liệu MS, 295,1 (M+H)⁺. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,58 (d của d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 5,24 (t, 1H) và 4,47 (d, 2H).

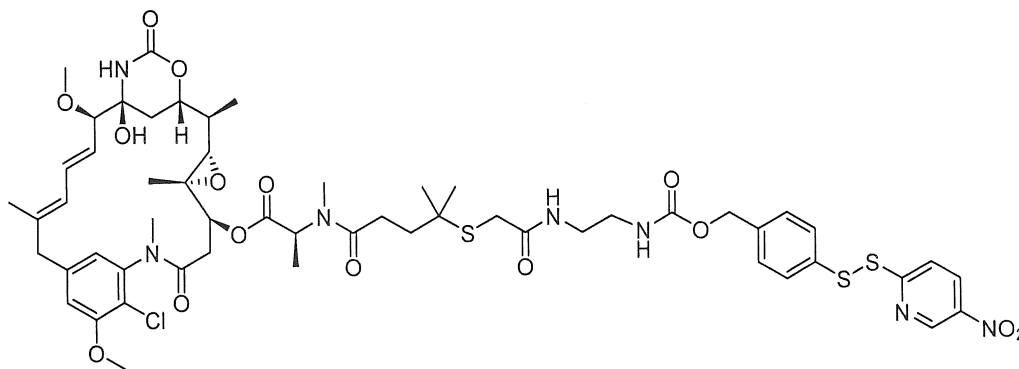
Bước 2. 4-nitrophenyl (4-((5-nitropyridin-2-yl)disulfaneyl)benzyl) cacbonat



Làm lạnh dung dịch chứa 4-nitrophenyl clorofomat (255 mg, 1,26 mmol) trong THF (5 mL) trên bề nước đá và xử lý với dung dịch (4-((5-nitropyridin-2-

yl)disulfaneyl)phenyl)metanol (220 mg, 0,748 mmol), trietyl amin (0,7 mL, 5,03 mmol), và thêm 4-dimethyaminopyridin (45 mg, 0,368 mmol) trong THF (5 mL) vào trong thời gian khoảng 15 phút. Bỏ bể nước đá, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ và bảo quản trong tủ đông qua đêm. Làm bay hơi dung môi trong chân không, và hòa tan phần cặn trong DCM, nạp vào cột silica gel RediSep (12 g) và rửa giải bằng gradien ethyl axetat (2% đến 100%) trong các hexan. Tinh chế tiếp sản phẩm bằng sắc ký pha đảo trên cartridge RediSep C18 (50 g) rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%), thu được sản phẩm, 55 mg (16%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: >99%. Thời gian lưu: 3,77 phút (Phương pháp F). Dữ liệu MS, 460,7 (M+H)⁺. ¹HNMR(CDCl₃) δ 9,29 (d, 1H), 8,39 (d của d, 1H), 8,28 (d của d, 2H), 7,83 (d của d, 1H), 7,55 (d của d, 2H), 7,44 (d của d), 7,36 (d của d, 2H) và 5,26 (d, 2H).

Bước 3. (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-clo-14-hydroxy-85,14-dimetoxy-33,2,7,10-tetrametyl-12,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-11,11,15,16-tetrametyl-1-(4-((5-nitropyridin-2-yl)disulfaneyl)phenyl)-3,8,14-trioxo-2-oxa-10-thia-4,7,15-triazaheptadecan-17-oat



Thêm dung dịch chứa (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-clo-14-hydroxy-85,14-dimetoxy-33,2,7,10-tetrametyl-12,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxyclotetradecaphan-10,12-dien-4-yl N-(4-((2-((2-aminoethyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-methylpentanoyl)-N-metyl-L-alaninat (15 mg, 0,017 mmol; Ví dụ 10, Bước 2) trong DMF (1 mL) vào 4-nitrophenyl (4-((5-nitropyridin-2-yl)disulfaneyl)benzyl) cacbonat rắn (26 mg, 0,0566 mmol). Thêm HOAt và DIEA xúc tác (10 mL, 0,057 mmol) vào dung dịch thu được này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Trung hòa dung dịch này bằng axit axetic (7 mL, 0,122 mmol) và nạp vào cột pha đảo, RediSEP C18 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 95%) trong nước với axit axetic (0,05%).

Tinh chế tiếp trên cột silica gel, RediSep (4 g), sử dụng gradien metanol (0,2% đến 6%) trong DCM làm dung môi rửa giải, thu được sản phẩm nêu tại đề mục (10,3 mg, hiệu suất 50%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: >99%. Thời gian lưu: 3,16 phút (Phương pháp F). Dữ liệu MS, 1182,3 (M+H-H₂O)⁺, 1201,3 (M+H)⁺, 1222,3 (M+Na)⁺.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 16

Xử lý dung dịch chứa (14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-clo-14-hydroxy-85,14-dimethoxy-33,2,7,10-tetramethyl-12,6-dioxo-7-aza-1(6,4)-oxazinana-3(2,3)-oxirana-8(1,3)-benzenaxycloctetradecaphan-10,12-dien-4-yl (S)-11,11,15,16-tetramethyl-1-(4-((5-nitropyridin-2-yl)disulfaneyl)phenyl)-3,8,14-trioxo-2-oxa-10-thia-4,7,15-triazaheptadecan-17-ol (10,3 mg, 0,00857 mmol) trong DMF (1 mL) với natri bicacbonat (1,8 mg, 0,0214 mmol) và nước (50 mL). Xử lý dung dịch thu được với peptit, Pv1 (31,5 mg, 0,0899 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó nạp vào cột pha đảo, RediSep C18 (15,5 g) và rửa giải bằng gradien axetonitril (30% đến 70%) trong nước với amoni axetat (10 mM). Gộp các phân đoạn, làm đông lạnh và đông khô thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng, 18,7 mg (50%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 99%. Thời gian lưu: 6,63 phút (Phương pháp G). Dữ liệu MS, 2162,4 (M+2H)/2⁺, 1441,8 (M+3H)/3⁺, 1082,6 (M+4H)/4⁺, 1435,7 (M+3H-H₂O)/3⁺.

Ví dụ A. Thử nghiệm độ trễ tăng trưởng

Các tế bào được dàn phẳng trên các đĩa đáy trong suốt có thành màu đen 96 giếng (Griener), tế bào DLD-1 WT với mật độ 2500 tế bào mỗi giếng, tế bào FaDu và HeLa với mật độ 5000 tế bào mỗi giếng và HCT116 với mật độ 3000 tế bào mỗi giếng, trong môi trường tăng trưởng có chứa FBS 10%. Các tế bào được để bám dính ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút trước khi đưa trở lại tủ ủ 37°C, CO₂ 5%. Sau 24 giờ, môi trường được loại bỏ và thay thế bằng môi trường tăng trưởng mới chứa các nồng độ thuốc khác nhau. Mỗi nồng độ thuốc được thêm chính xác ba lần. Các đối chứng không được điều trị bằng thuốc chỉ chứa môi trường tăng trưởng. Tế bào được đưa trở lại tủ ủ. Chín mươi sáu giờ sau khi bổ sung thuốc, các tế bào được cố định bằng paraformaldehyt 4% trong 20 phút và nhuộm bằng Hoechst ở nồng độ 1 µg/mL. Các đĩa này được chụp ảnh trên máy chụp ảnh tự động Cytation 5 (BioTek) và các tế bào được đếm bằng CellProfiler (<http://cellprofiler.org>). Độ trễ tăng trưởng tế bào theo phần trăm được tính toán và dữ liệu được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism

Bảng 5: Dữ liệu thử nghiệm độ trễ tăng trưởng

Ví dụ	DLD-1 (IC ₅₀ , nM)	HCT116 (IC ₅₀ , nM)	FaDu (IC ₅₀ , nM)	HeLa (IC ₅₀ , nM)
R ² SH-1 (xem Bảng 2)	9,8	4,3	2,8	2,6
R ² SH-2 (xem Bảng 2)	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* = không được tính

Ví dụ B: Tác động lên quá trình polyme hóa tubulin in vitro

Thử nghiệm polyme hóa tubulin dựa trên huỳnh quang (Cytoskeleton Cat # BK011P) đã được thực hiện để định lượng mức độ tác động của DM4 và Hợp chất 5 không liên hợp lên quá trình polyme hóa tubulin in vitro. DM4 và Hợp chất 5 được điều chế dưới dạng dung dịch gốc 10 mM trong DMSO sau đó được pha loãng ở 10 lần đến nồng độ 200, 50 và 5 μ M trong nước cất siêu tinh khiết để có nồng độ DMSO cuối cùng là 0,2%. Thuốc thử Kit được rã đông nhanh chóng sau đó được giữ lạnh trên đá lạnh để ngăn chặn quá trình polyme hóa sớm. Hỗn hợp phản ứng tubulin được điều chế trên đá lạnh bằng cách trộn tubulin não heo đã tinh chế, GTP và đệm glyxerol tất cả trong bộ đệm kit 1 lần để có nồng độ cuối cùng là tubulin 2 mg/mL, GTP 1 mM và glyxerol 15%. 5 μ L DM4, Hợp chất 5 hoặc đối chứng DMSO được thêm vào đĩa phản ứng nửa giếng màu đen, đã được làm ấm trước ở 37 °C trong thời gian không quá 1 phút, để làm ấm, nhưng không để bay hơi. 50 μ L hỗn hợp phản ứng tubulin nhanh chóng được thêm vào mỗi giếng và ngay lập tức được đặt vào thiết bị đọc hình ảnh Cytation 5 đã được làm ấm trước (BioTek). Việc đọc động học được thực hiện ở bước sóng kích thích 360 độ/bước sóng phát xạ 450 độ trong 2

giờ ở 37 °C, với việc đọc cứ 2,5 phút một lần để theo dõi sự tăng cường huỳnh quang do sự kết hợp của chất chỉ thị huỳnh quang vào các vi ống khi xảy ra quá trình polyme hóa.

FIG. 1 thể hiện đồ thị về tác động của DM4 tự do và Hợp chất 5 đối với quá trình polyme hóa β -tubulin in vitro (là đơn vị huỳnh quang tương đối) ở các nồng độ 0,5 μ M, 5 μ M và 20 μ M

Ví dụ C: Phân tích động học liên kết của thể liên hợp

Các thí nghiệm liên kết được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Biacore S200. Chip cảm biến A Series S với streptavidin được cố định trước được điều hòa bằng NaCl 1 M trong NaOH 50 mM. Tubulin người được đánh dấu biotin có nguồn gốc từ tế bào HeLa được cố định vào chip cảm biến ở nồng độ 125 μ g/mL trong đệm HBS-P+ với tốc độ dòng chảy 10 μ L/phút. 3000 RU (đơn vị phản ứng) cuối cùng của protein được cố định trực tiếp vào chip. Sau khi cố định tubulin, chip cảm biến được rửa bằng isopropanol 50%, NaOH 50 mM và NaCl 1 M và sau đó được để cân bằng trong dung dịch đệm xét nghiệm trong 4 giờ. Mẫu trắng bắt giữ streptavidin-biotin (FC chuẩn) được sử dụng để theo dõi sự liên kết không đặc hiệu.

Để thu thập dữ liệu liên kết động học, hợp chất 5 được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm được tiêm vào các tế bào dòng chảy ở nồng độ từ 100 μ M đến 0,048 μ M và 50 μ M đến 0,024 μ M, ở tốc độ dòng chảy 60 μ L/phút và nhiệt độ 25 °C. Phức hợp được phép phân ly trong 60 giây. Sự liên kết của hợp chất với tubulin được theo dõi trong thời gian thực để có được tỷ lệ liên kết (K_a) và phân ly (K_{off}). Hằng số ái lực (K_D) được tính toán bằng động học ở trạng thái ổn định.

Fig. 2 mô tả phân tích động học của hợp chất 5 liên kết với β -tubulin in vitro được xác định bằng cộng hưởng plasmon bề mặt Biacore. Hợp chất 5 có thể liên kết với β -tubulin với K_D tương tự như DM4 tự do (3,55 μ M) và tốc độ liên kết/phân ly chậm hơn so với DM4 tự do.

Ví dụ D: Hiệu quả của hợp chất 5 trong mô hình ung thư trực tràng ở chuột

Chuột cái thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi *Foxn¹* được lấy từ phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con mỗi lồng trên đệm Alpha Dri trong hệ thống lồng nhốt dùng một lần. Tế bào HCT116 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô trực tràng được pha loãng tỷ lệ 1:1 trong Matrigel không chứa Phenol đỏ và được cấy dưới da

vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2,5 \times 10^6$ tế bào trong 100 μL . Khi các miếng ghép khác loài đạt đến thể tích trung bình 100-200 mm^3 , các con chuột được phân ngẫu nhiên thành các nhóm và được điều trị như chi tiết trong bảng dưới đây. Chuột được tiêm vào phúc mạc (IP) các liều chất dẫn thuốc hoặc 0,21, 0,29, 0,35, 0,42 $\mu\text{mol/kg}$ hợp chất 5 (tương đương 1,1, 1,4, 1,7, hoặc 2 mg/kg hợp chất 5) hoặc 0,42 $\mu\text{mol/kg}$ DM4 không liên hợp (tương đương với 0,33 mg/kg DM4 không liên hợp). Liều lượng được điều chế bằng cách pha loãng các dung dịch gốc DMSO 0,1 $\text{mg}/\mu\text{L}$ trong mannitol 5% trong dung dịch đệm xitrat và được sử dụng mỗi ngày một lần trong 4 ngày (QDX4) với khoảng cách hai ngày giữa liều thứ hai và thứ ba, với thể tích 12 mL/kg (300 μL trên 25 g trọng lượng cơ thể chuột). Các khối u ghép khác loài được đo bằng thước cặp và thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = $\pi/6 \times (\text{chiều dài}) \times (\text{chiều rộng})^2$. Trọng lượng cơ thể của các con vật được đo đồng thời để đánh giá thể tích khối u. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc giảm > 20% trọng lượng cơ thể. Phân tích Kaplan-Meier được sử dụng để đánh giá tỷ lệ sống sót dựa trên sự chết hoặc việc loại bỏ khỏi nghiên cứu.

FIG. 3A thể hiện đồ thị về thể tích khối u trung bình ở chuột trụi lông mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5.

FIG. 3B thể hiện phần trăm thay đổi về trọng lượng cơ thể của chuột trụi lông mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5 so với ngày 0.

FIG. 4 mô tả đồ thị Kaplan-Meier về chuột trụi lông mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116 được cho dùng liều DM4 hoặc hợp chất 5. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc do mất hơn 20% trọng lượng cơ thể. DM4 tự do gây ra cái chết tự phát của một nửa số con vật thuộc nhóm DM4 trong giai đoạn sau khi dùng liều. Như được hiển thị trong Fig. 4, hợp chất 5 phân phối một cách an toàn lượng DM4 in vivo, mà cách khác sẽ dẫn đến ngộ độc toàn thân và tử vong khi được dùng dưới dạng DM4 tự do.

Ví dụ E: Tác động của hợp chất 6 lên sự di căn ở phổi trong mô hình chuột bị ung thư phổi

Tế bào ung thư 4T1-iRFP của chuột có nguồn gốc từ ung thư biểu mô tuyến vú ở chuột và được chuyển nhiễm với protein huỳnh quang hồng ngoại gần (iRFP) được nuôi

cấy ở dạng đơn lớp ở 37 °C trong môi trường được làm ẩm với CO₂ 5%. Tế bào được cấy chuyển từ một đến ba ngày trước khi cấy và môi trường được thay thế cứ sau mỗi 2-3 ngày nếu cần để duy trì sự sống của tế bào. Tế bào không được phép vượt quá mức hợp dòng 80%. Vào ngày cấy, tế bào được trypsin hóa, rửa bằng môi trường hoàn toàn và tạo viên bằng cách ly tâm ở tốc độ 1200 vòng/phút trong 5 phút. Dịch nổi được gạn lọc, và các tế bào được rửa ba lần bằng PBS vô trùng và được tạo viên bằng cách ly tâm. Trong quá trình ly tâm cuối cùng, khả năng sống sót được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật loại trừ màu xanh trypan. Tế bào được tạo hỗn dịch lại trong PBS vô trùng với nồng độ cuối cùng là 5×10^5 tế bào/100 μ L. Các tế bào được rút vào ống tiêm tuberculin 1cc vô trùng với kim tiêm cỡ 27. Các bọt khí được loại bỏ, và hỗn hợp tế bào dư thừa được đẩy trở lại ống hình nón, để lại thể tích tiêm 100 μ L trong mỗi ống tiêm. 100 μ L tế bào được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch giữa ở đuôi của chuột cái *Foxn^{nu}* thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi (phòng thí nghiệm Taconic Cat # NCRNU-F).

Ba ngày sau khi tiêm tế bào, chuột được tiêm vào phúc mạc chất dẫn thuốc hoặc 2,5 mg/kg hợp chất 6 một lần mỗi ngày trong 2 ngày, sau đó là 2 ngày không điều trị, tiếp theo là một liều hợp chất 6 duy nhất, tổng cộng là ba liều hợp chất 6. Mười một ngày sau khi tiêm, chuột được gây chết, và phổi được cắt để chụp ảnh bằng máy chụp ảnh động vật nhỏ LI-COR PEARL Trilogy để quan sát và định lượng mức độ di căn ở phổi và đánh giá tác động của hợp chất lên sự phát triển của khối u.

FIG. 5A mô tả ảnh chụp bụng và phổi lấy từ chuột trụi lông được cấy tế bào huỳnh quang 4T1-RFP bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi và được chụp 11 ngày sau khi cấy và sau 3 liều chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 6.

FIG. 5B mô tả biểu đồ về tín hiệu huỳnh quang từ phổi được lấy ở chuột được cấy 4T1-RFP sau 3 liều chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 6.

Các sửa đổi khác nhau của sáng chế, ngoài những sửa đổi được mô tả trong bản mô tả này, sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả trên đây. Những sửa đổi như vậy cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm nhưng không giới hạn ở tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các ấn phẩm công bố được trích dẫn trong đơn sáng chế này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

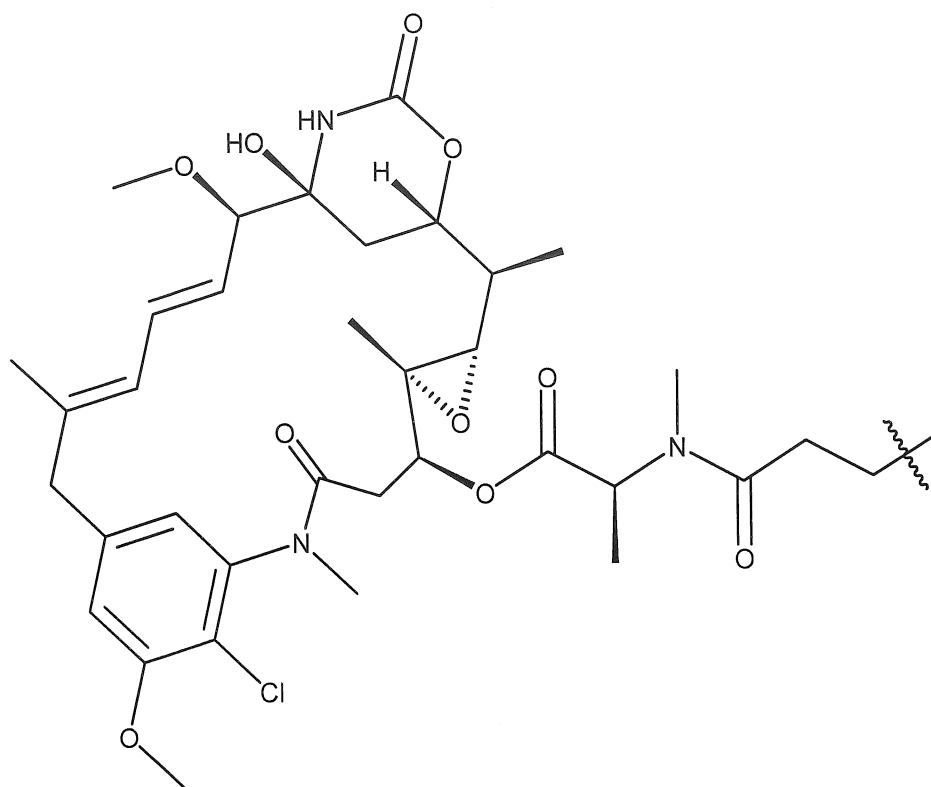
1. Hợp chất có Công thức (I):

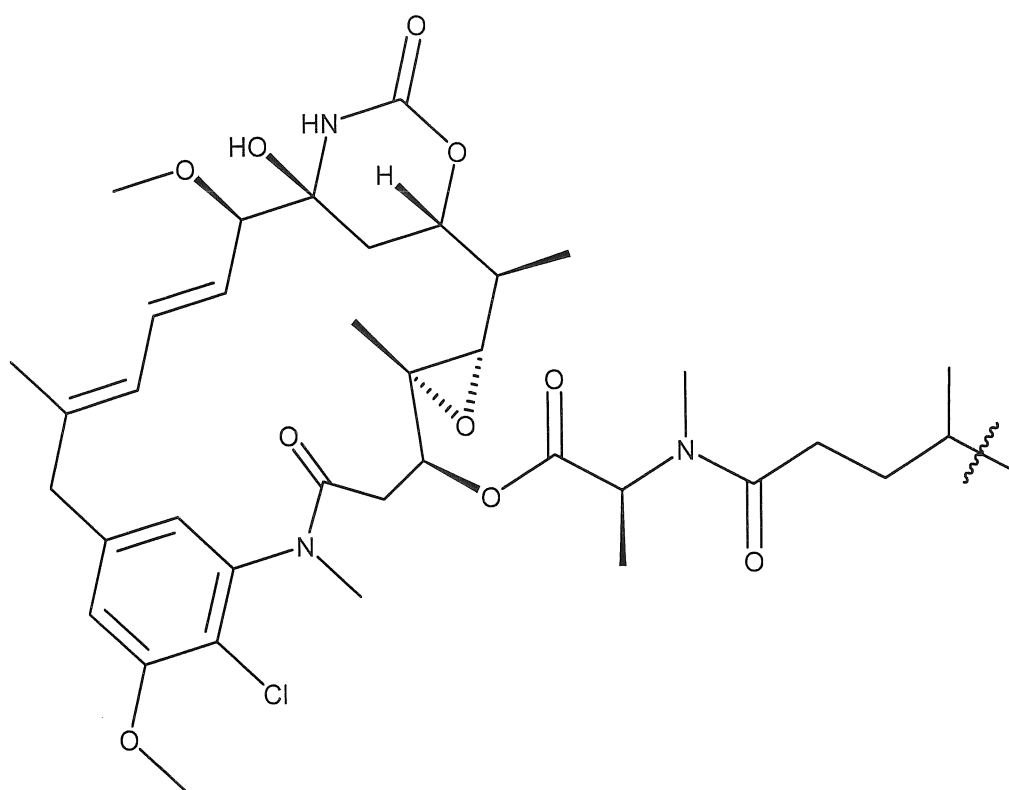
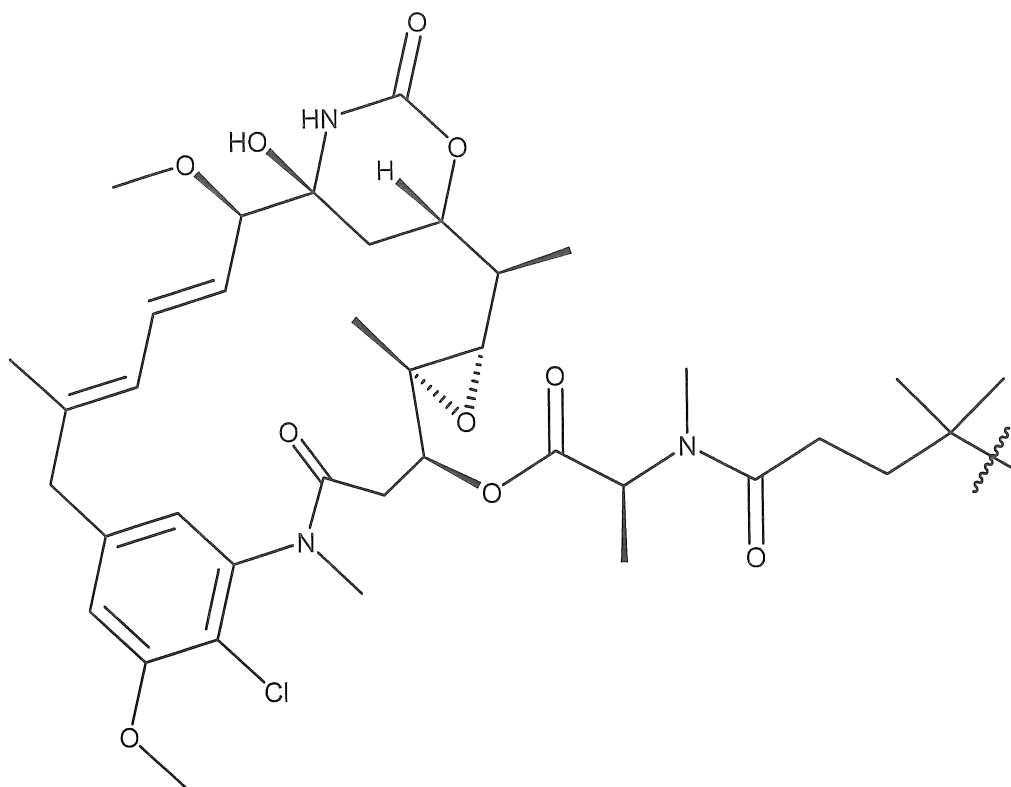


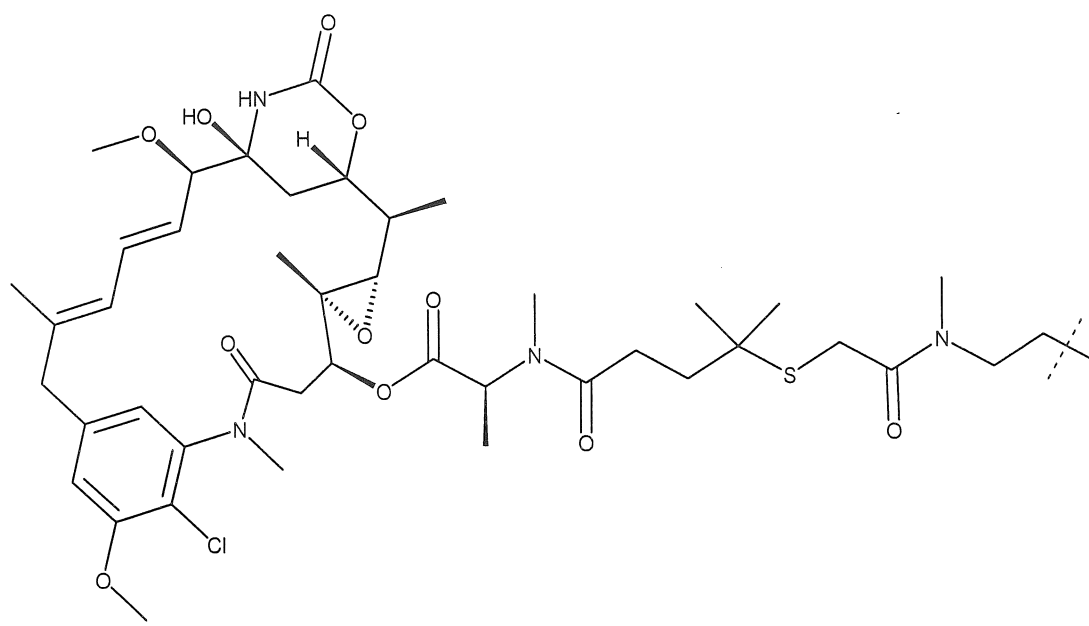
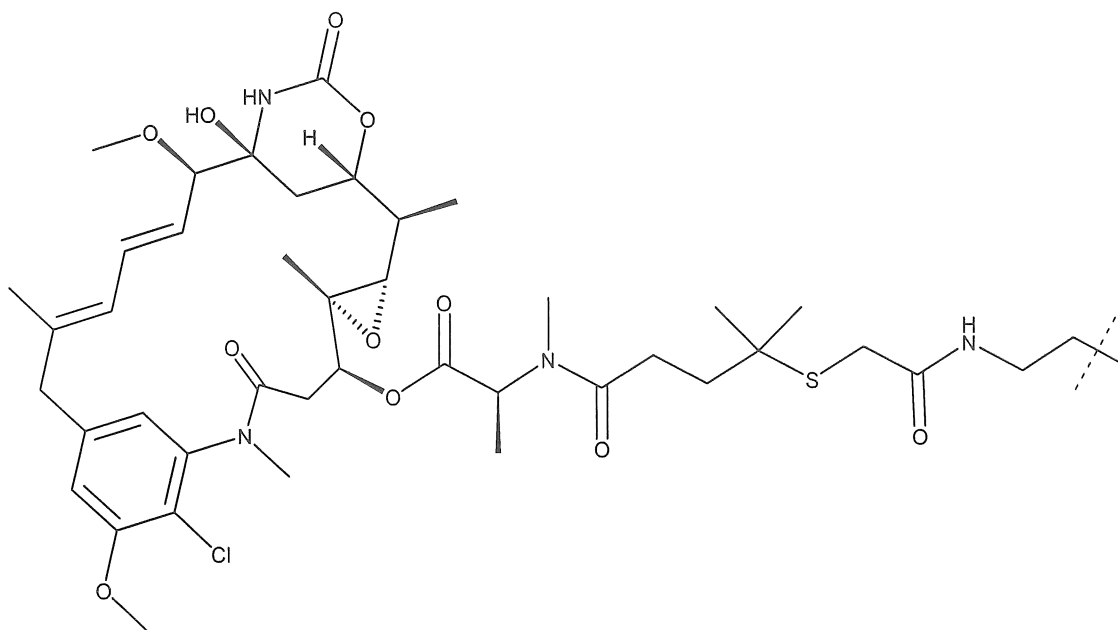
hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L - qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy;

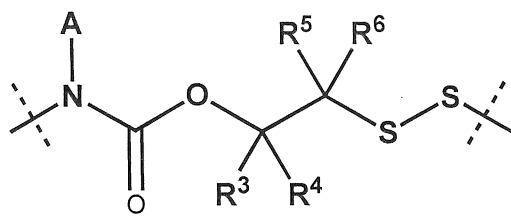
R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:







L là nhóm sau đây:



trong đó

R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4-10 cạnh, halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$,

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5-10 cạnh nói trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^4 và R^6 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4-14 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, và $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl; và

R^{al} , R^{bl} , R^{cl} , và R^{dl} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2 , và CO_2CH_3 ; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng OH, CN, NO_2 , hoặc CO_2CH .

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^2L^- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,0.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2), và

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3); và

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTCG (SEQ ID No. 6; Pv6);

trong đó R^1 được gắn vào L qua gốc xystein của R^1 .

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1).

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2).

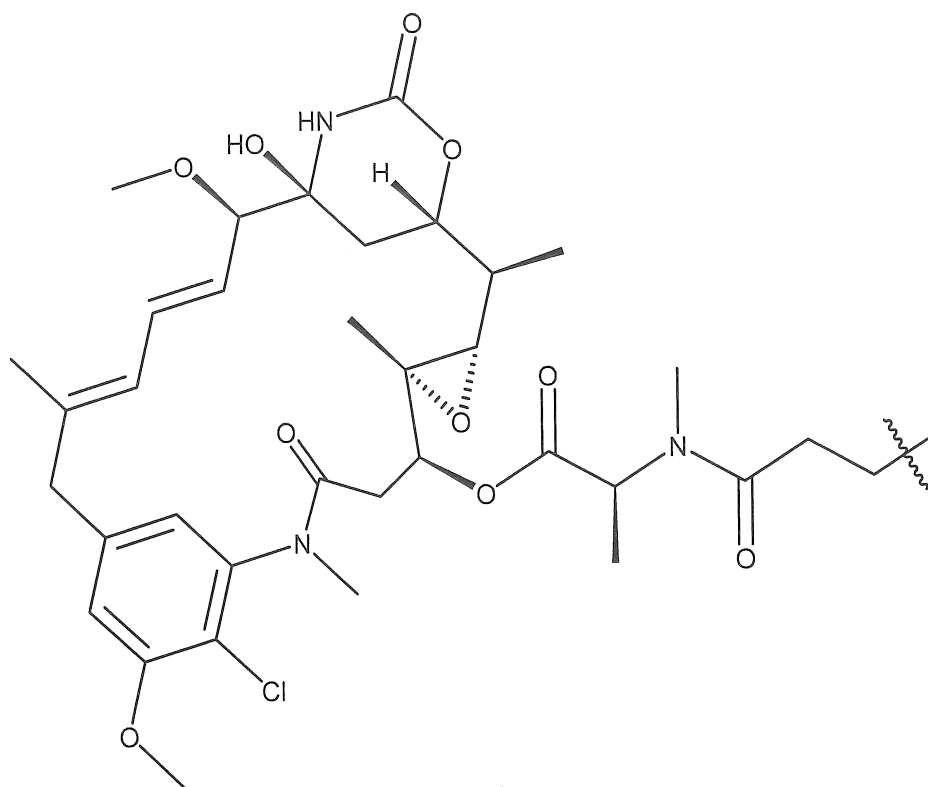
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

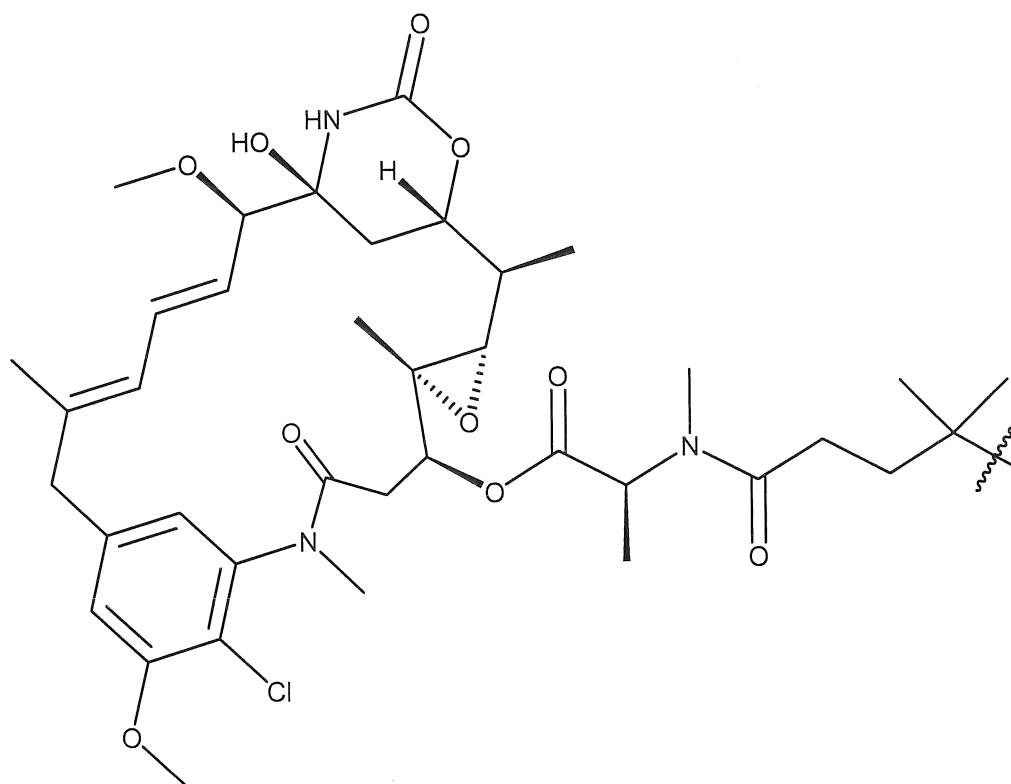
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTCG (SEQ ID NO. 6; Pv6).

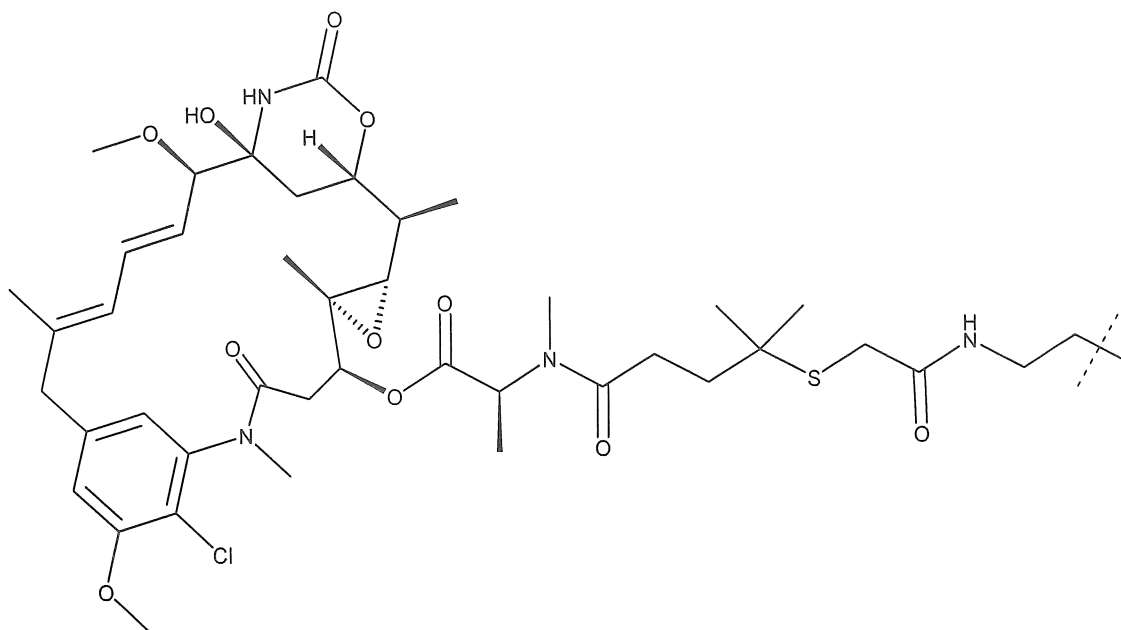
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là:



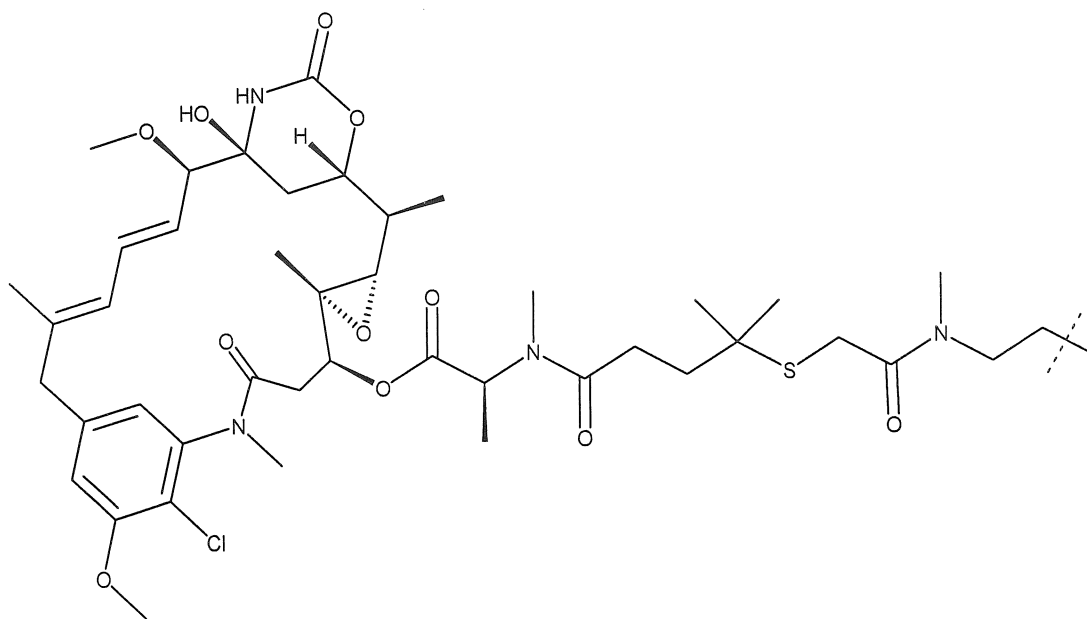
9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là:



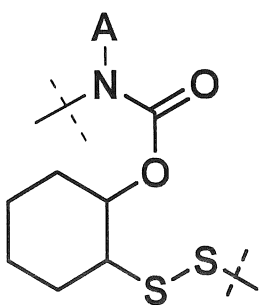
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là:



11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là:

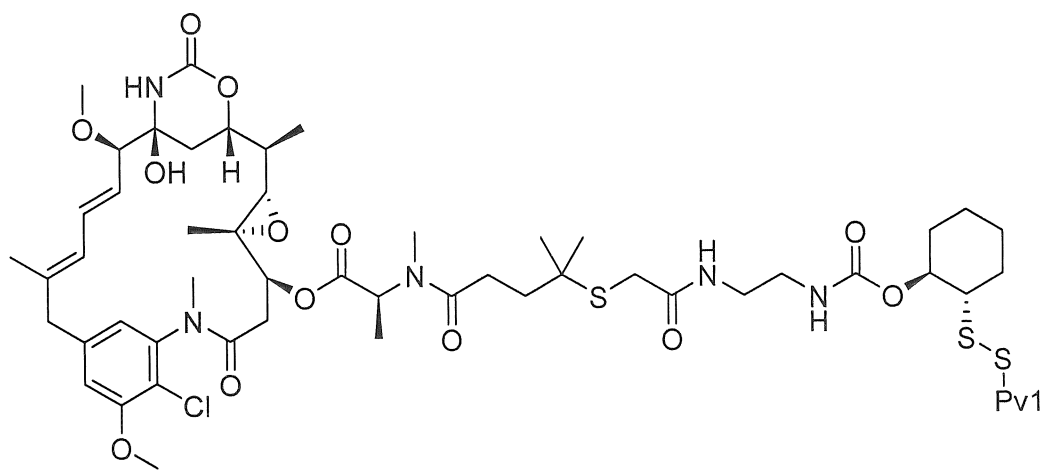
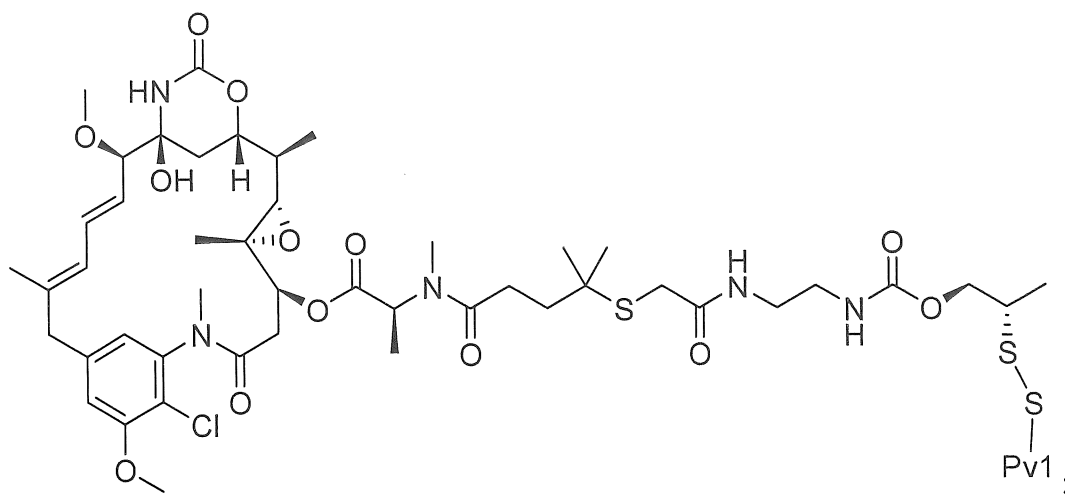


12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là:

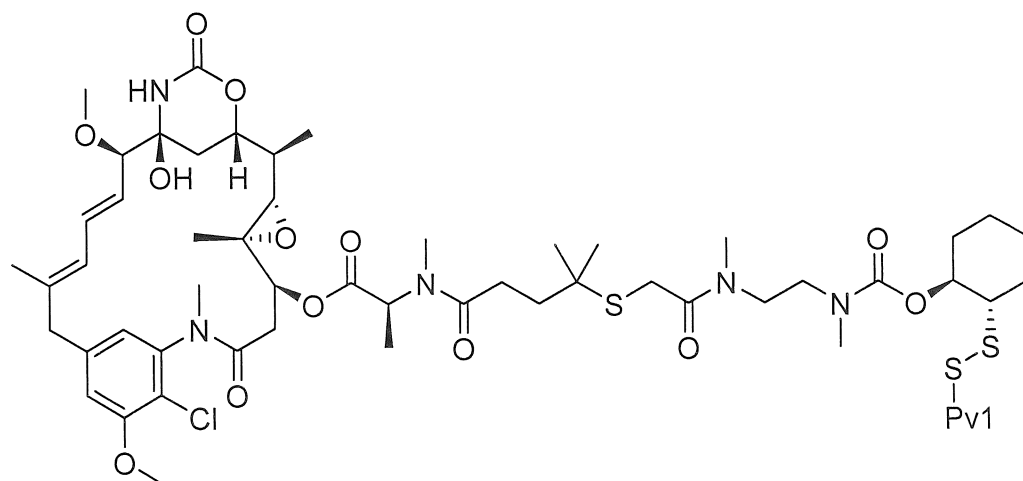


13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 , R^4 , R^5 , và R^6 mỗi nhóm là H.
15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là H.
16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là CH_3 .
17. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:



; và



,

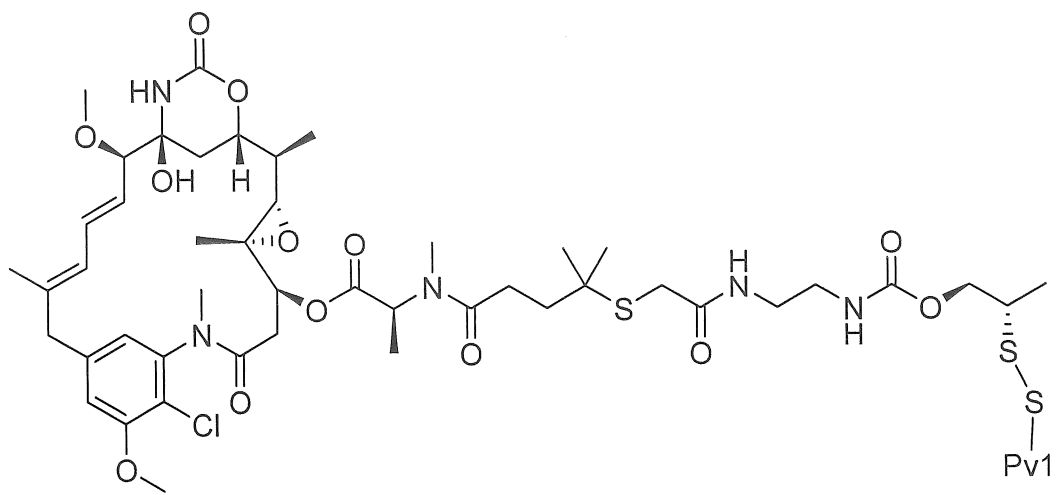
hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu ở trên,

trong đó Pv1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1).

18. Chế phẩm được bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó.

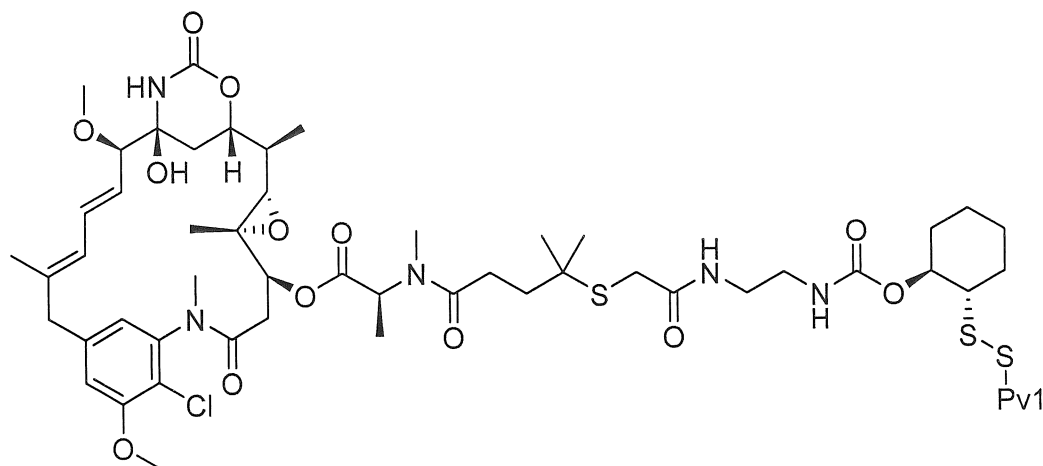
19. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó Pv1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1).

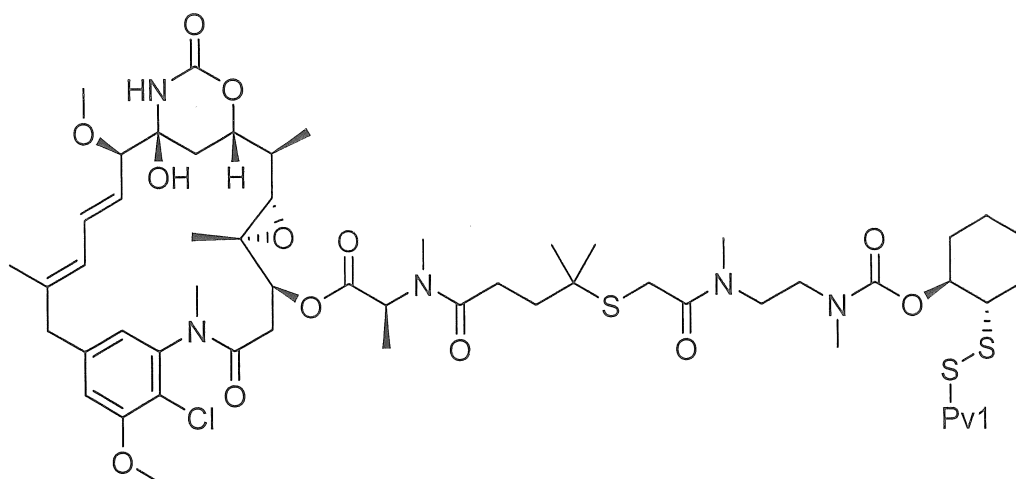
20. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó Pv1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1).

21. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó Pv1 là peptit bao gồm ít nhất trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1).

1/7

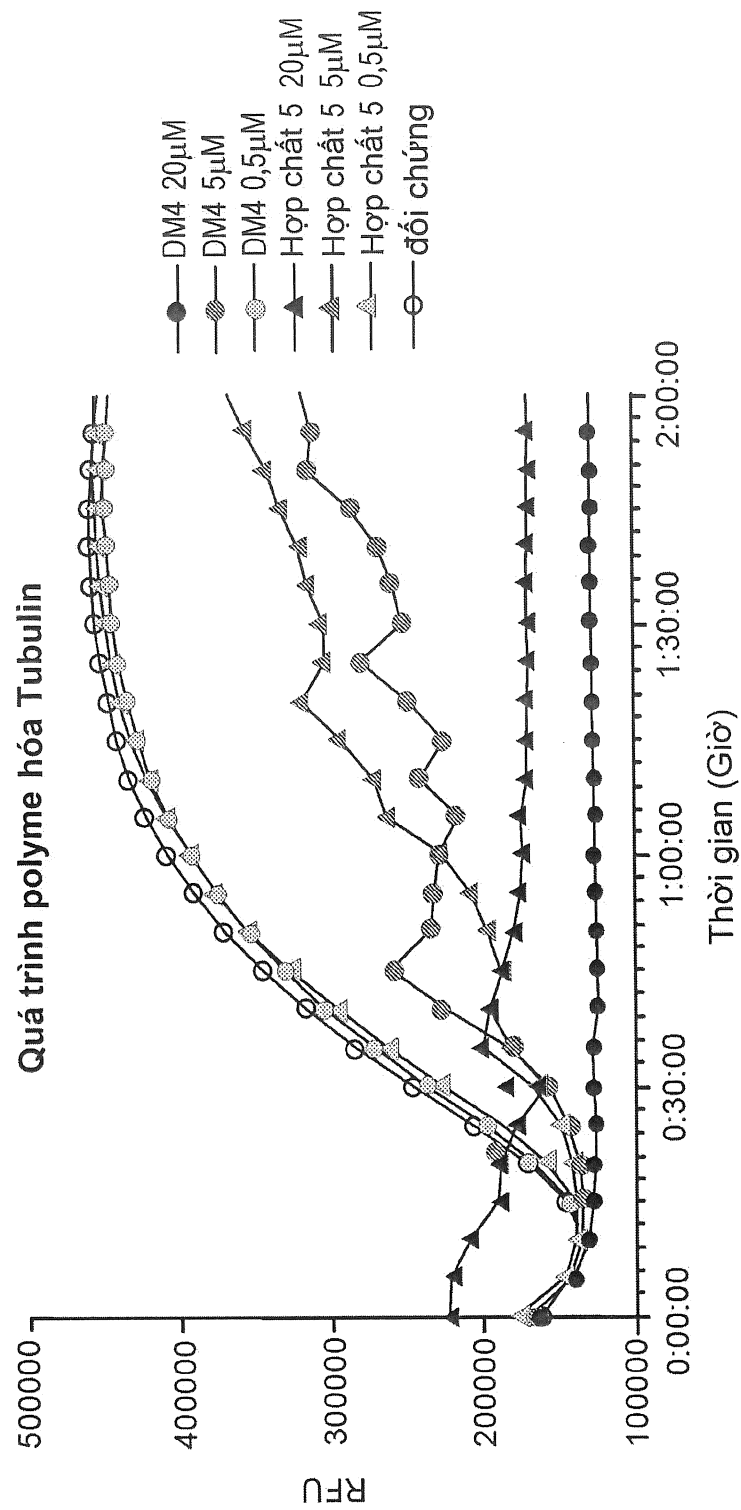


FIG. 1

Thế liên hợp DM4			
	N=1	N=2	
KD (μM)	1,88	1,82	
ka (1/M*giây)	9,10E+03	9,00E+03	
koff (1/giây)	1,70E-02	1,60E-02	
t(1/2) (giây)	40	43	

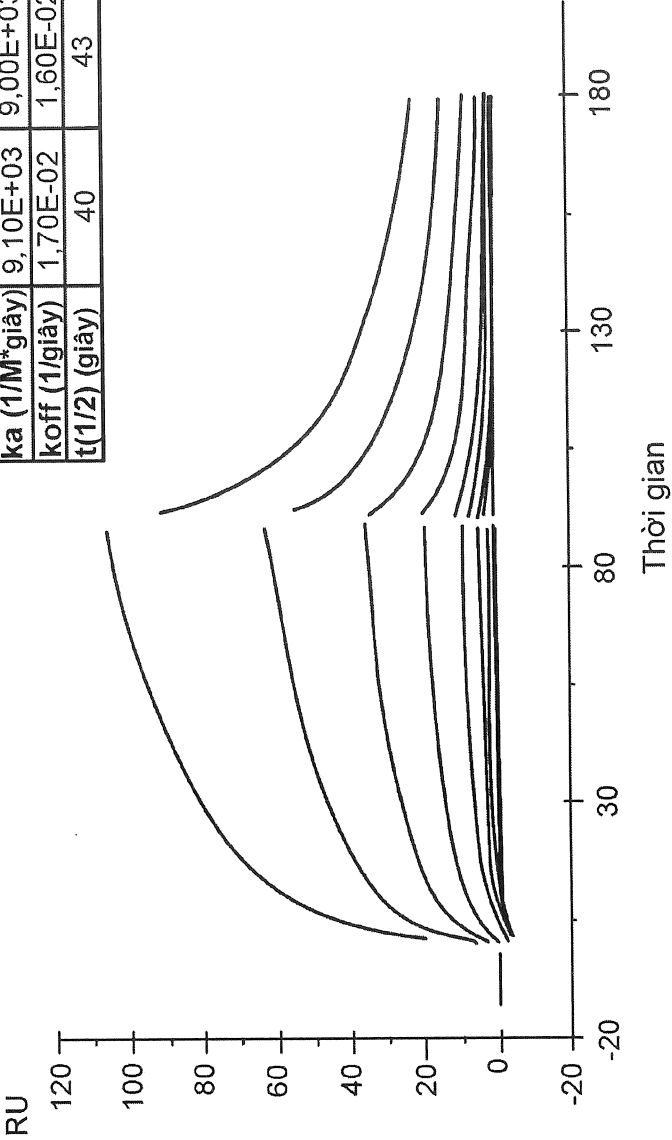


FIG. 2

3/7

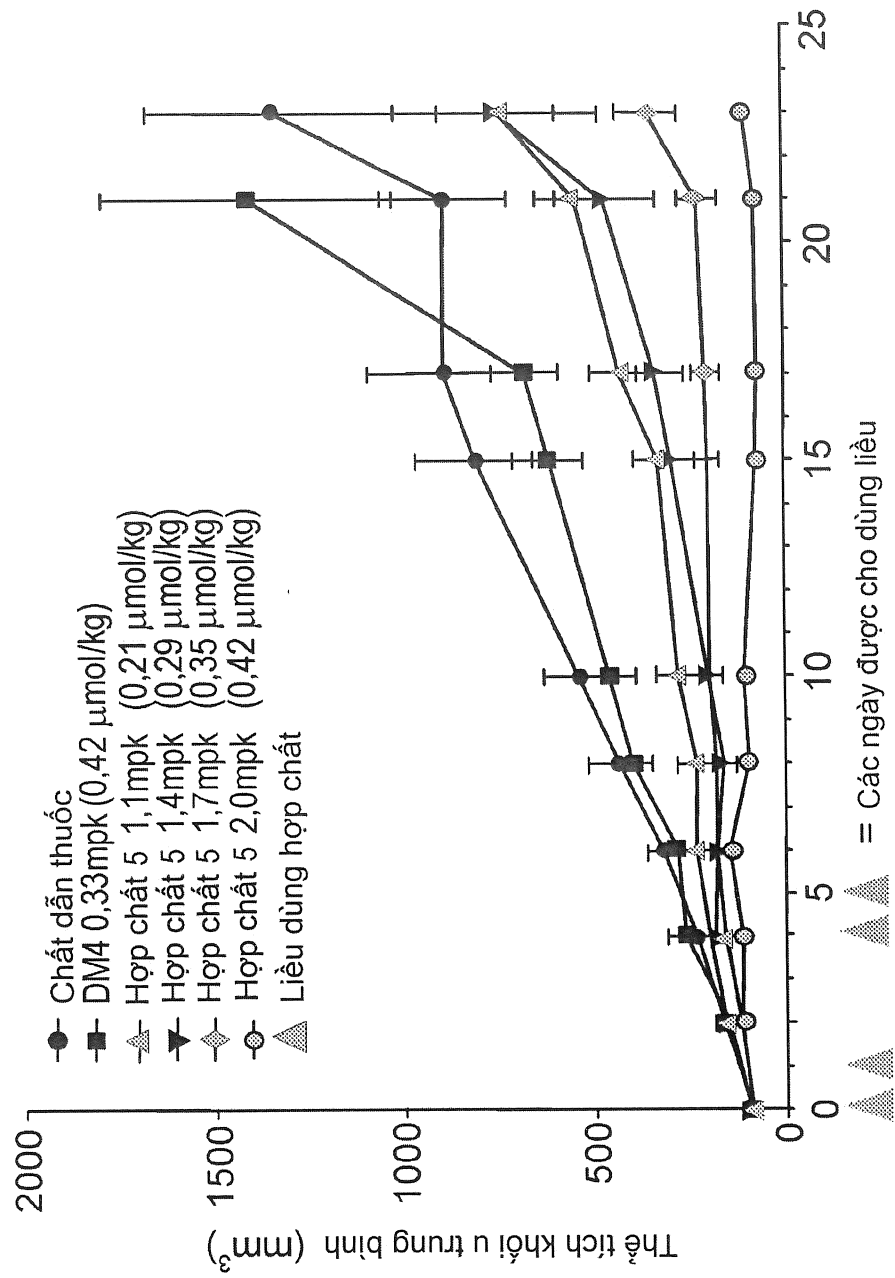


FIG. 3A

4/7

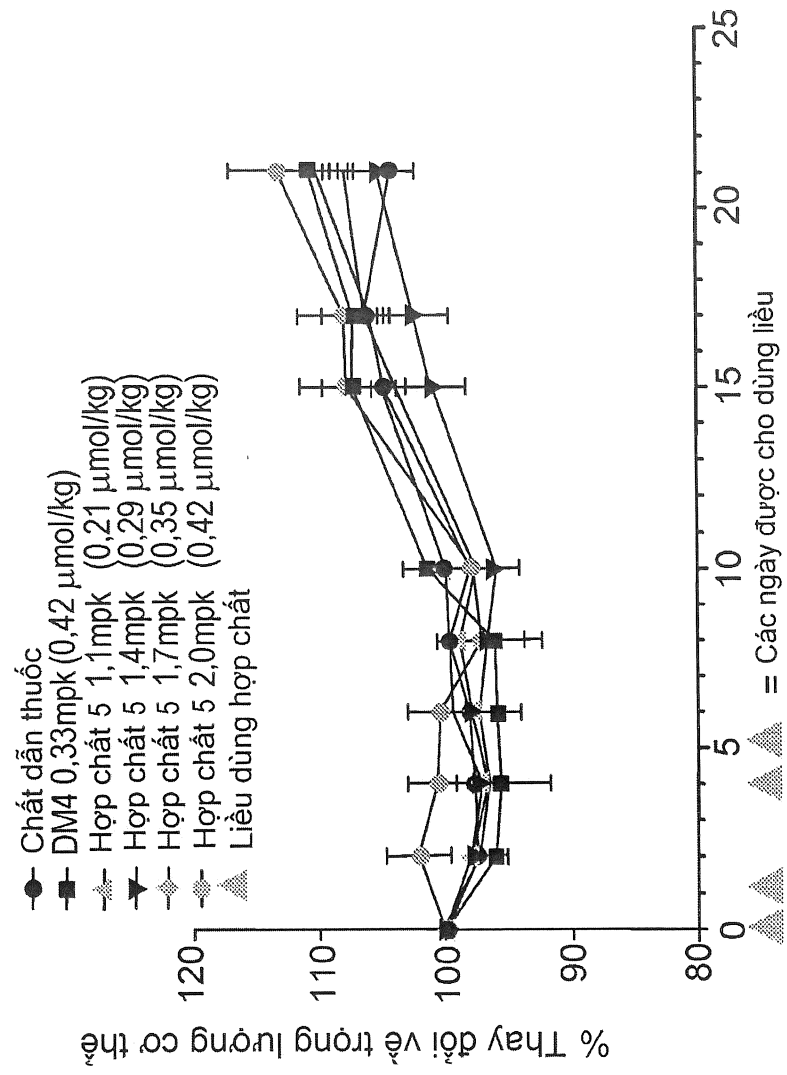


FIG. 3B

5/7

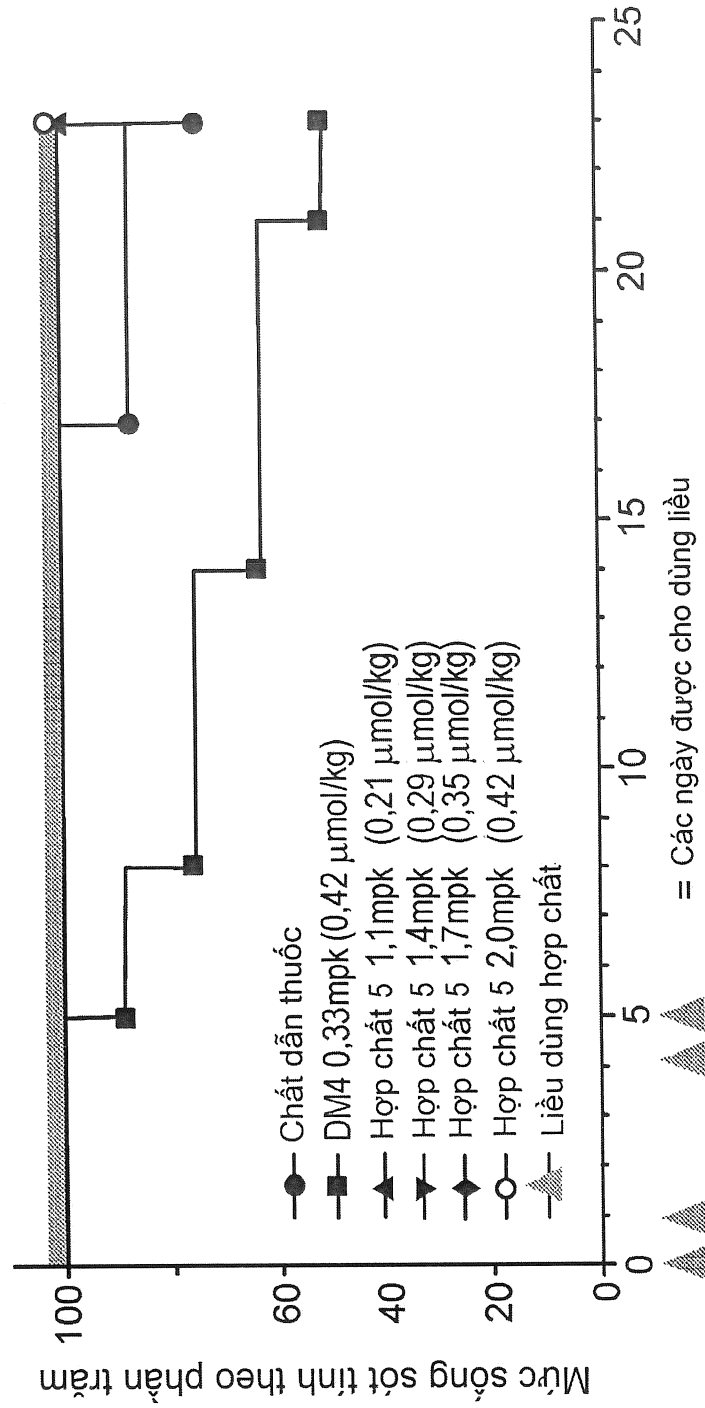
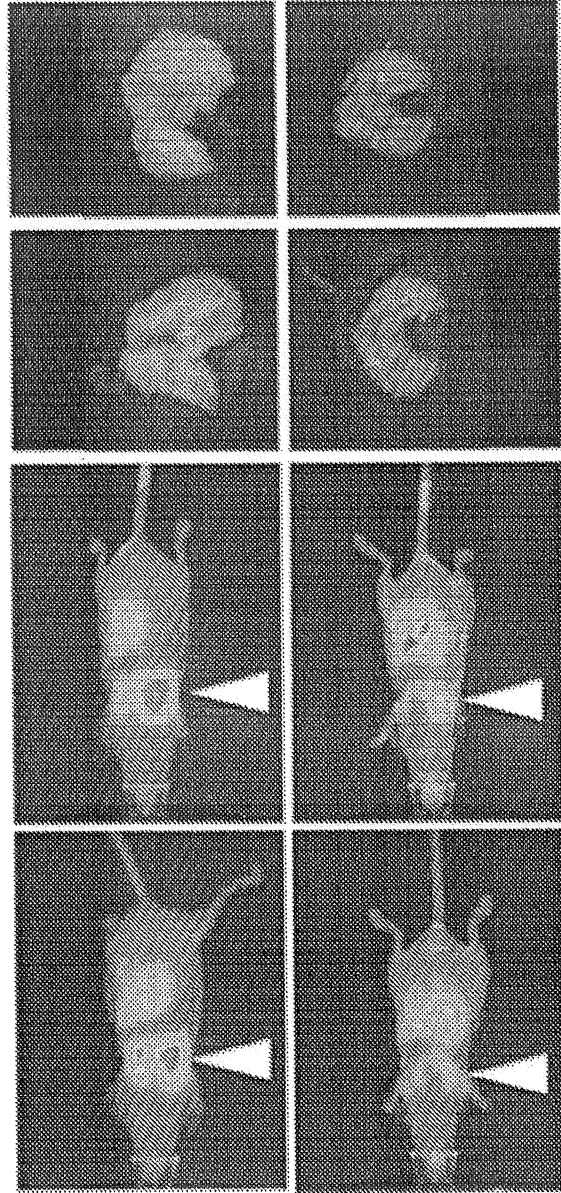


FIG. 4

6/7



Chất dẫn
thuốc

Hợp chất 6

FIG. 5A

7/7

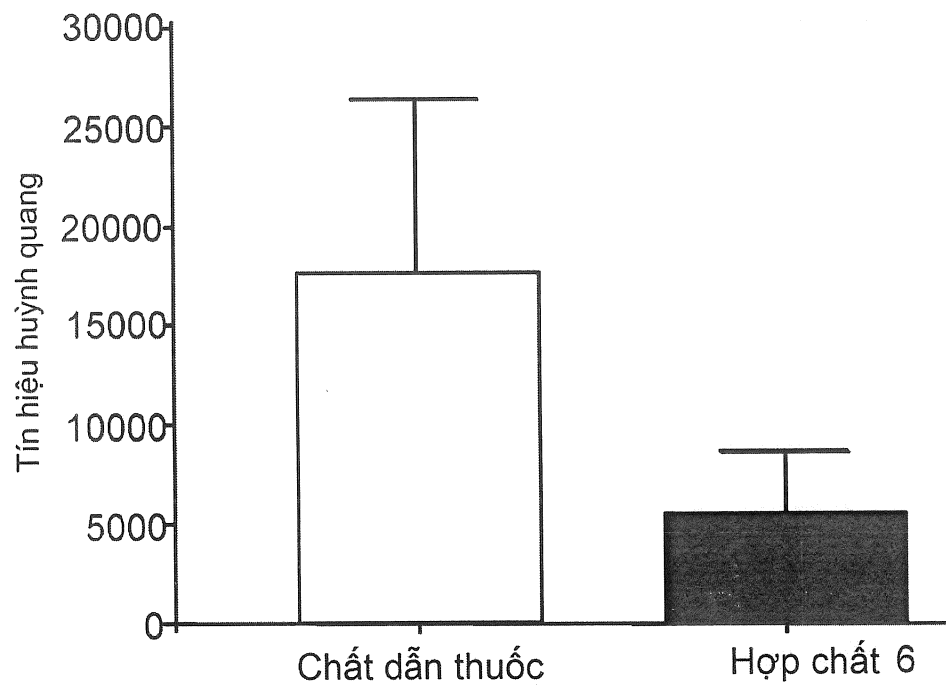


FIG. 5B

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Cybrexa 3, Inc.

<120> HỢP CHẤT PEPTIT CỦA CHẤT HƯỚNG ĐÍCH VI ỚNG DÙNG LÀM CHẤT TRỊ LIỆU VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 43236-0008WO1

<150> 62/872,638

<151> 10-07-2019

<150> 63/041,324

<151> 19-06-2020

<160> 311

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<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	Leu	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Val	Asp	Ala	Asp
			20				25						30		

Glu Cys Gly
35

<210> 3
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(1)
<223> axetyl hóa

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<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> Trình tự không xác định

<220>

<223> Mô tả trình tự không xác định: polypeptit màng nhạy cảm với độ pH

<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> Trình tự không xác định

<220>

<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
kiểu hoang

<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> Trình tự không xác định

<220>
 <223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
 kiểu hoang

<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> Trình tự không xác định

<220>
 <223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
 kiểu hoang

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 20
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 35

<211> 37

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 36

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 43

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 46

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> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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	Glu
			20			

<210> 56

<211> 25

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 59

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

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 71
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 72
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	Leu	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Val	Asp	Gly
			20					25					30	

<210> 73

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự không xác định

<220>

<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 100
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
 20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
 35

<210> 172
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
 20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
 35

<210> 173
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 173

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

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 176
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	Leu	Asp	Gly	Ala	Leu	Leu	Val	Asp
			20					25					30		

Ala	Asp	Glu	Cys	Thr
			35	

<210> 177
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	Leu	His	Gly	Ala	Leu	Leu	Val	Asp
			20					25					30		

Ala	Asp	Glu	Cys	Thr
			35	

<210> 178
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 179

<211> 37

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 200

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

<210> 203
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Lys(rodamin)

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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	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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30

Asp Glu Gly Thr
 35

<210> 223
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>
 <221> đặc điểm hỗn tạp
 <222> (1)..(18)
 <223> axit nucleic của peptit

<400> 231
 cctcttacct cagttaca
 18

<210> 232
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>
 <221> đặc điểm hỗn tạp
 <222> (1)..(18)
 <223> axit nucleic của peptit

<400> 232
 cctcttacct cagttaca
 18

<210> 233
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 233

cctccttacct cagttaca

18

<210> 234

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 234

cctccttacct cagttaca

18

<210> 235

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 235

cctctgacct cattttaca

18

<210> 236

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 236

cctcttacct cagttaca

18

<210> 237

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 237

cctctgacct catttaca

18

<210> 238

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)

<223> axit nucleic của peptit

<400> 238

cctcttacct cagttaca

18

<210> 239
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Trình tự không xác định

<220>
 <223> Mô tả trình tự không xác định: polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
 <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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp
 <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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp
 <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 Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
 20 25 30

<210> 242

<211> 36

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 274

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> 275
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
 20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 280
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 295

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
35

<210> 296
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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 Leu Glu
 20

<210> 301
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<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> Trình tự không xác định

<220>
 <223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
 kiểu hoang

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ala hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala, Asp hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala hoặc Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Trp hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Thr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Pro, Gly hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)

<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys hoặc Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Leu, Asp hoặc Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Asp hoặc Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Asp hoặc Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Glu hoặc Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Gly hoặc Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Gly hoặc 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Có thể có mặt hoặc không

<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 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> Trình tự không xác định

<220>
 <223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH
 kiểu hoang

<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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gly, Asp hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly, Asp hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala hoặc Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Trp hoặc Asp

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Thr hoặc Asp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Pro, Gly hoặc Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Leu hoặc Asp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys hoặc Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Leu, Asp hoặc Gly

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Asp hoặc Asn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Asp hoặc Asn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Glu hoặc Gln

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> Gly hoặc 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> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> Lys, Cys hoặc vắng mặt

<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 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Polypeptit tổng hợp, được biến đổi ở CYS, gốc 37 của
 peptit, với nhóm cầu nối S-S được gắn với nitơ của 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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> biến đổi gốc Cys 30 với nhóm cầu nối S-S được gắn với
 2-amino phalloidin, gốc Lys 29 được biến đổi bằng nhóm
 cầu nối alkyl được gắn với rhodamin và gốc Alanin 1 được biến
 đổi với nhóm COCH₃.

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<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