(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0066927
(43) 공개일자 2022년05월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/58 (2017.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/35 (2006.01) *A61K 39/385* (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/58 (2017.08)
A61K 39/0008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7012999
(22) 출원일자(국제) 2020년09월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/058693
(87) 국제공개번호 WO 2021/053589
국제공개일자 2021년03월25일
(30) 우선권주장
62/903,609 2019년09월20일 미국(US)
63/062,858 2020년08월07일 미국(US)

(71) 출원인
아노키옹 에스아
스위스 에퀴블렌 쎄아쉐-1024, 쉠므 드라 다 오쉐 1아, 앙 루쇼, 으뻬에페엘르 이노바시옹 파흐
(72) 발명자
콘또스 스테판
스위스, 에퀴블렌 쎄아쉐-1024, 쉠므 드라 다 오쉐 1아, 으뻬에페엘르 이노바시옹 파흐
비타라나 딜루크시
스위스, 에퀴블렌 쎄아쉐-1024, 쉠므 드라 다 오쉐 1아, 으뻬에페엘르 이노바시옹 파흐
이사로프 세르게이 아.
스위스, 에퀴블렌 쎄아쉐-1024, 쉠므 드라 다 오쉐 1아, 으뻬에페엘르 이노바시옹 파흐
(74) 대리인
김애라

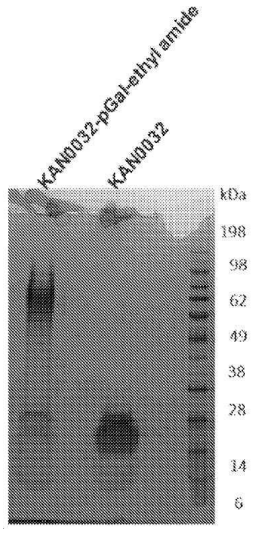
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 **항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물**

(57) 요 약

항원, 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티(liver-targeting moiety)를 포함하는, 대상체에서 항원 특이적 면역 관용(immune tolerance)을 유도하기 위한 화합물이 개시되고, 상기 중합체성 링커는 디티오에스테르 및 디티오벤조에이트 각각이 없는 말단 엔드 단위(terminal end unit)를 포함하고, 상기 말단 엔드 단위는 용액 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 39/001 (2013.01)
A61K 39/35 (2013.01)
A61K 39/385 (2013.01)
A61K 47/549 (2017.08)
A61P 37/00 (2018.01)
A61K 2039/6093 (2013.01)
A61K 2039/627 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 항원 특이적 면역 관용(immune tolerance)을 유도하기 위한 항원 특이적 관용원성(tolerogenic) 화합물로서, 상기 화합물은:

관용이 요망되는 항원;

제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제1 아크릴일 단위 및 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제2 아크릴일 단위를 포함하는 공중합체를 포함하는 중합체성 링커; 및

간 표적화 모이어티(liver-targeting moiety)를 포함하고,

상기 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있고;

상기 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 접합되고;

상기 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 상기 관용이 요망되는 항원에 결합되고;

상기 중합체성 링커는 디티오에스테르 및 디티오벤조에이트(DTB)가 각각 없는 말단 엔드 단위(terminal end unit)를 포함하고, 상기 말단 엔드 단위는 용액 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여하고;

상기 간 표적화 모이어티는 상기 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 상기 제1 아크릴일 단위에 연결되는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 연쇄 이동제(chain transfer agent, CTA)의 잔류물인 디티오에스테르 모이어티를 포함하는 화합물에 비해 개선된 안정성을 갖는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 이소부티로니트릴인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 디설파이드 결합 또는 상기 디설파닐 에틸 에스테르가 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 상기 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원을 방출하도록 구성되는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 트리티오카보네이트 및 크산테이트 중 하나 이상이 없는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 1mg/mL의 화합물 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 상태일 때 23℃ 내지 27℃의 온도에서 28일 동안 5.0% 미만으로 분해되는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 상기 중합체성 링커의 탄소에 결합된 탄소 원자를 포함하여 상기 중합체성 링커와 상기 말단 엔드 단위 사이에 탄소-탄소 결합을 제공하는 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 아조 화합물과 상기 중합체성 링커의 전구체 사이의 반응을 수행함으로

써 제공되고, 상기 전구체는 디티오에스테르, 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함하는 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 아조 화합물이 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 이소부티로니트릴인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 S 원자 또는 아릴 그룹 중 하나 이상이 없는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 아조 화합물과 상기 화합물의 전구체 사이의 반응을 통해 상기 화합물에 제공되는 것인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 아조 화합물이 아조비스알킬니트릴인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 아조 화합물이 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)인 화합물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 화합물의 전구체가 디티오에스테르를 포함하는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 아크릴일 단위가 제1 에틸아세트아미도 작용기를 포함하고 상기 제2 아크릴일 단위가 제2 에틸아세트아미도 작용기를 포함하는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 간 표적화 모이어티가 상기 제1 에틸아세트아미도 작용기를 통해 상기 중합체성 링커에 결합되고, 상기 간 표적화 모이어티가 직접 또는 지방족 그룹, 폴리에테르 또는 폴리아미노 그룹을 포함하는 연결 그룹(connection group)을 통해 상기 제1 아크릴일 단위에 연결되는 것인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 제2 에틸아세트아미도 작용기가 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 연결되고 스페이서로서 작용하는 것인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 21

항원에 대한 관용을 유도하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 22

대상체에게 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체가 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 항원에 대한 관용을 유도하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 화합물이 대상체가 항원에 노출되기 전에, 대상체가 항원에 노출된 후에 또는 두 경우 모두에 투여되는 것인 방법.

청구항 24

항원에 대한 관용을 유도하거나 원치 않는 면역 반응을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 25

대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물로서,

상기 화합물은 항원, 중합체성 부분을 포함하는 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티를 포함하고;

상기 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 상기 항원에 결합되고;

상기 디설파이드 결합 또는 상기 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 상기 중합체성 링커로부터 상기 항원을 방출하도록 구성되고;

상기 중합체성 링커는 디티오에스테르 및 디티오벤조에이트(DTB)가 각각 없는 말단 엔드 단위를 포함하고, 상기 말단 엔드 단위는 용액 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여하는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 중합체성 부분이 공중합체이고 제1 반복 단위 및 제2 반복 단위를 포함하는 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 간 표적화 모이어티가 상기 제1 단위에 직접 또는 상기 제1 단위의 연결 그룹을 통해 연결되는 것인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 제1 단위가 제1 C-아미도 또는 제1 C-카복시 작용기를 포함하고 상기 연결 그룹이 지방족 그룹, 폴리에테르 또는 폴리아미노 그룹인 화합물.

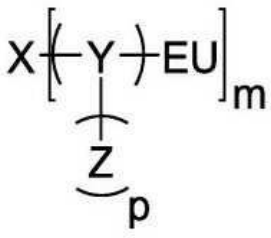
청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 반복 단위가 제1 아크릴일 단위이고 상기 제2 반복 단위가 제2 아크릴일 단위인 화합물.

청구항 30

화학식 1을 포함하는 항원 특이적 관용원성 화합물:

화학식 1

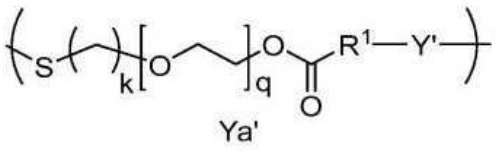


여기서:

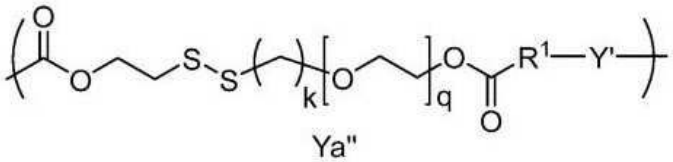
m은 약 1 내지 100의 정수이고;

X는 항원을 포함하고;

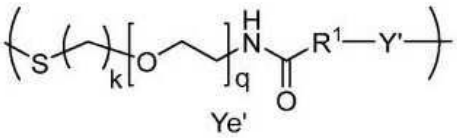
Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 링커 모이어티이고:



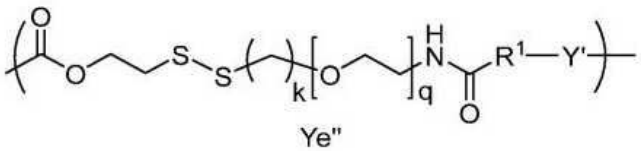
Ya'



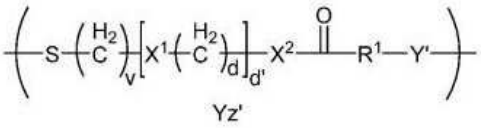
Ya"



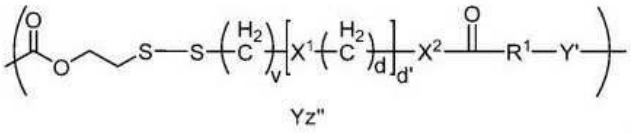
Ye'



Ye"



Yz'



Yz"

여기서:

q는 0 내지 100의 정수이고;

k는 0 내지 10의 정수이고;

R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

v는 0 내지 10의 정수이고;

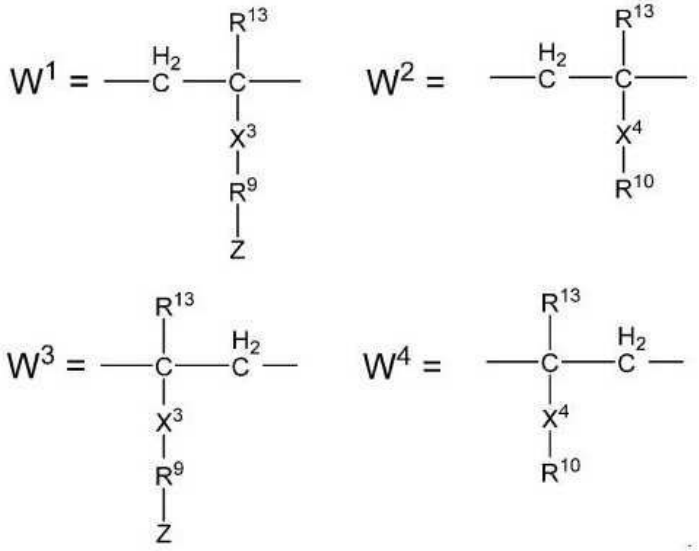
d는 0 내지 5의 정수이고;

d'는 0 내지 50의 정수이고;

R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도

시된 바와 같고:



Y에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이고;

Y에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이고;

p와 r의 합은 100 내지 200의 범위이고;

X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택되고;

X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이고;

R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고;

X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R^{10}은 존재하지 않거나, H 또는 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이고;

X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

t, t', h, h', t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 20 이상의 정수이고;

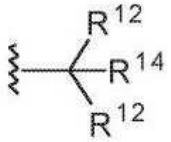
R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

EU는 말단 엔드 단위이고, EU는 상기 링커의 탄소에 결합된 탄소 원자를 포함하여 상기 링커와 상기 말단 엔드 단위 사이에 탄소-탄소 결합을 형성하고;

Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

청구항 31

제30항에 있어서, EU가 하기로 표시되는 화합물:



여기서 R^{14}는 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬; CN; 선택적으로 치환된 -C(=NH)NH_2; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 아르알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬; C-카복시(-OC(O)OR)(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다); 선택적으로 치환된 C-아미도(-C(O)NR_AR_B)(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다); 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르; 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온; 알킬 실란으로부터 선택되고;

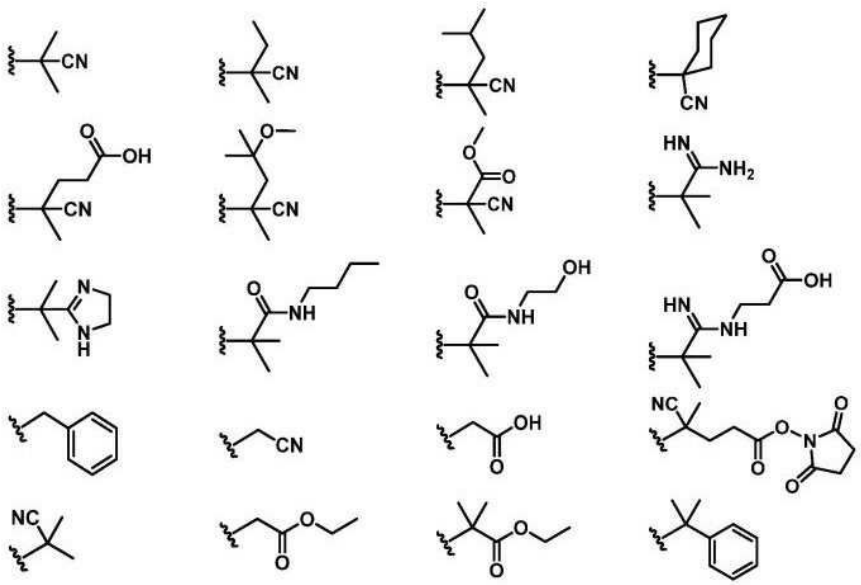
여기서 R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소; 할로겐, C-카복시, -아미노 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 제공한다.

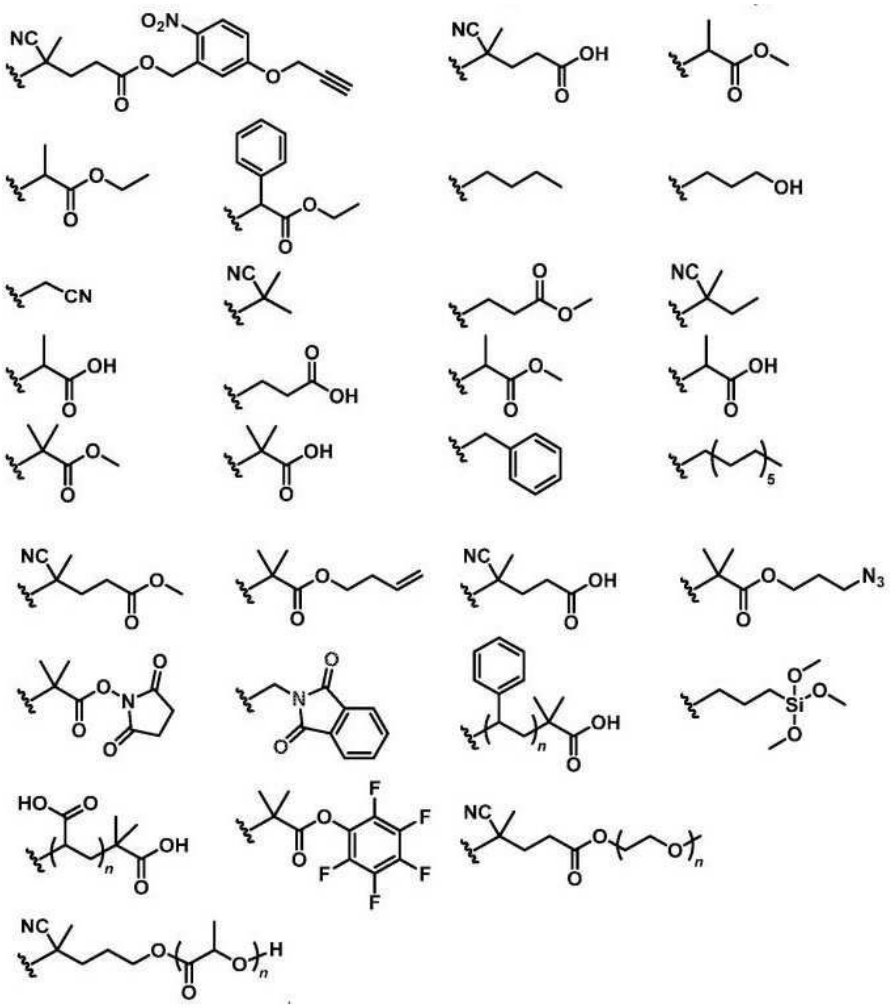
청구항 32

제30항에 있어서, R^{14} 상의 각각의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다)로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, EU가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:





청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, p 대 r의 비가 약 1:1인 화합물.

청구항 35

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, p 대 r의 비가 약 4:1인 화합물.

청구항 36

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 Ya'이고:

k는 2이고;

R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이고;

X^3은 -C(O)-NH-이고, h는 2이고, X^5는 -O-이고, t는 2이고, t'는 0이어서 X^3과 R^9가 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$인 화합물.

청구항 37

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 Ye'이고, 여기서:

q는 0이고;

k는 2이고;

R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이고;

X^3과 R^9는 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이고;

t는 1이고;

Z는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민 중 하나 이상인 화합물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, q가 0인 화합물.

청구항 39

제36항 또는 제37항에 있어서, q가 3인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 1mg/mL의 화합물 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 상태일 때 23℃ 내지 27℃의 온도에서 28일 동안 2.0% 미만으로 분해되는 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 표적화 모이어티가 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 및/또는 N-아세틸글루코사민인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, Z가 이의 C1, C2 또는 C6에서 Y에 결합된 것인 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, Z가 N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 전장 항원의 관용원성 부분인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 식품 항원을 포함하는 것인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 식품 항원이 콘아라킨(conarachin)(Ara h 1), 알레르겐(allergen) II(Ara h 2), 아라키스 아글루티닌(arachis agglutinin), 콘글루틴(conglutin)(Ara h 6), 31kda 주요 알레르겐/질병 저항성 단백질 동족체(Mal d 2), 지질 전달 단백질 전구체(Mal d 3), 주요 알레르겐 Mal d 1.03D(Mal d 1), α-락트알부민(ALA), 락토트랜스페린, 악티니딘(actinidin)(Act c 1, Act d 1), 파이토시스타틴(phytocystatin), 타우마틴(thaumatin) 유사 단백질(Act d 2), 키웰린(kiwellin)(Act d 5), 오보뮤코이드(ovomucoid), 오브알부민(ovalbumin), 오보트랜스페린(ovotransferrin), 및 리소자임(lysozyme), 리베틴(livetin), 아포비텔린(apovitillin), 보스베틴(vosvetin), 2S 알부민(Sin a 1), 1 lS 글로불린(Sin a 2), 지질 전달 단백질 (Sin a 3), 프로필린(profilin)(Sin a 4), 프로필린(Api g 4), 고분자량 당단백질(Api g 5), Pen a 1 알레르겐(Pen a 1), 알레르겐 Pen m 2(Pen m 2), 트로포미오신 고속 아이소폼(tropomyosin fast isoform), 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘(gliadin), 호르데인(hordein), 세칼린(secalin), 아베닌(avenin), 주요 딸기 알레르기 Fra a 1-E(Fra a 1), 프로필린(Mus xp 1), 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체(mimetic)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 식품 항원이 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린, 아베닌, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 식품 항원이 셀리악병(celiac disease)과 관련된 것인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 자가면역 질환과 관련된 것인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 제1형 당뇨병(Type I diabetes), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 백반증(vitiligo), 포도막염(uveitis), 심상성 천포창(pemphis vulgaris), 시신경척수염(neuromyelitis optica), 굿파스처병(Goodpasture's Disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 셀리악병 및 항호중구 세포질 항체 관련 혈관염(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 자가 항원을 포함하는 것인 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 자가 항원이 수초 염기성 단백질(myelin basic protein), 수초 희소돌기아교세포 당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein) 및 단백지질 단백질, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 자가 항원이 인슐린, 프로인슐린, 프리프로인슐린, 글루탐산 데카복실라제-65(GAD-65), GAD-67, 인슐린종(insulinoma) 관련 단백질 2(IA-2) 및 인슐린종 관련 단백질 213(IA-213), ICA69, ICA12(SOX-13), 카복시펩티다제(carboxypeptidase) H, Imogen 38, GLIMA 38, 크로모그라닌(chromogranin)-A, HSP-60, 카복시펩티다제 E, 페리페린(peripherin), 글루코스 수송체 2, 간암종-장 췌장/췌장 관련 단백질, S100β, 신경교섬유질 산성 단백질(glial fibrillary acidic protein), 재생 유전자 II, 췌장 십이지장 호메오박스(pancreatic duodenal homeobox) 1, 근긴장디스트로피 키나제(dystrophia myotonica kinase), 섬 특이적 글루코스-6-포스파타제 촉매 서브유닛 관련 단백질(islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein), SST G-단백질 결합 수용체 1-5, 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO), 프로테이나제-3/미엘로블라스틴(PR3), 및 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택되는 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 치료제를 포함하는 것인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 치료제가 압식시맙(Abciximab), 아달리무맙(Adalimumab), 아갈시다제 알파(Agalsidase alfa), 아갈시다제 베타(Agalsidase beta), 알데스루킨(Aldeslukin), 알글루코시다제 알파(Alglucosidase alfa), VIII 인자, IX 인자, 인플릭시맙(Infliximab), L-아스파라기나제(L-asparaginase), 라로니다제(Laronidase), 나탈리주맙(Natalizumab), 옥트레오티드(Octreotide), 페닐알라닌 암모니아 리아제(Phenylalanine ammonia-lyase, PAL), 라스부리카제(Rasburicase)(우리카제(uricase)), 유전자 치료 벡터 또는 AAV, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택되는 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 이식 항원을 포함하는 것인 화합물.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 이식 항원이 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 일배체형(haplotype) 단백질의 서브유닛 및 이들이 제시하는 항원과의 복합체, 및 소수 혈액형 항원 RhCE, Kell, Kidd, Duffy 및 Ss로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 또는 이의 관용원성 부분이 데스모글레인(desmoglein)-3, -1 및/또는 -4인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 또는 이의 관용원성 부분이 심상성 천포창과 관련된 것인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 61

항원에 대한 관용을 유도하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 62

대상체에게 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체가 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 항원에 대한 관용을 유도하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 화합물이 대상체가 항원에 노출되기 전에, 대상체가 항원에 노출된 후에 또는 두 경우 모두에 투여되는 것인 방법.

청구항 64

항원에 대한 관용을 유도하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 이식 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함하는 것인 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키도록 유도하는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원, 이들 중 임의의 것의 관용원성 부분 또는 이들 중 임의의 것의 모방체를 포함하는 것인 화합물 또는 조성물.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 치료제, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함하는 것인 화합물 또는 조성물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 내인성 버전 또는 관용원성 부분에 대해 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 자가 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함하는 것인 화합물 또는 조

성물.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체에 특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편 또는 리간드를 포함하고, 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체는 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환, 과민증 및/또는 알레르기의 원인이 되는 것인 화합물 또는 조성물.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 기능성 유사 천연 단백질의 생성에 결함이 있는 대상체에서 치료 단백질에 대한 관용을 유도하기 위한 약제학적으로 허용되는 조성물.

청구항 71

항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하기 위한 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물의 용도.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 원치 않는 면역 반응이 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 백반증, 포도막염, 심상성 천포창, 시신경척수염, 파킨슨병, 굿파스처병, 셀리악병 또는 중증 근무력증과 관련된 것인 용도.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하는 데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 74

다음을 포함하는 항원 특이적 관용원성 화합물의 제조 방법:

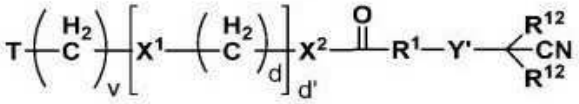
가역적 부가 단편화 연쇄 전달(reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT) 반응을 사용하여 중합체성 링커의 중합체성 부분을 제조하는 단계;

상기 중합체성 부분으로부터 잔류하는 연쇄 이동제를 말단 엔드 단위로 대체하는 단계; 및

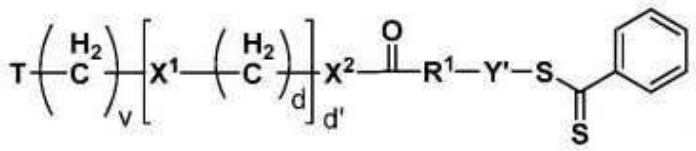
상기 중합체성 링커에 항원을 접합시키는 단계.

청구항 75

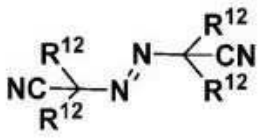
하기 구조를 갖는 화합물의 제조 방법으로서,



하기 구조의 디티오벤조에이트 함유 화합물을 제공하는 단계:



하기 구조의 말단 엔드 단위를 제공하는 단계:



상기 말단 엔드 단위 시약을 상기 디티오벤조에이트 함유 화합물과 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 단계를 포함하고;

여기서 T는, 존재하는 경우, PDS 또는 카복실산이고;

X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

v는 0 내지 10의 정수이고;

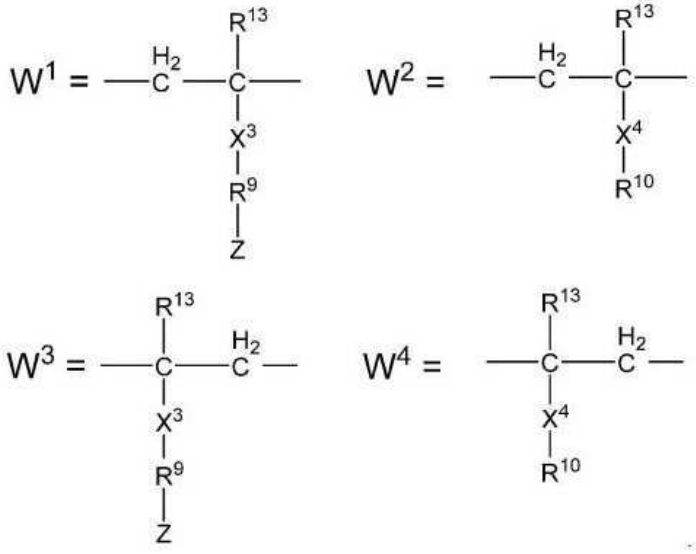
d는 0 내지 5의 정수이고;

d'는 0 내지 50의 정수이고;

R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같고:



Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이고;

Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이고;

X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택되고;

X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이고;

R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고;

X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R^{10}은 존재하지 않거나 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이고;

X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수이고;

t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수이고;

R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

청구항 76

다음을 포함하는 항원 특이적 관용원성 화합물의 제조 방법:

간 표적화 모이어티를 제1 아크릴일 단량체에 커플링하는 단계;

적어도 상기 제1 아크릴일 단량체와 제2 아크릴일 단량체의 가역적 부가 단편화 연쇄 이동 반응(RAFT)을 사용하여 중합체성 링커의 중합체성 부분을 제조하는 단계로서, 상기 중합체성 부분은 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제1 아크릴일 단위 및 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제2 아크릴일 단위를 포함하는 공중합체를 포함하는 단계;

상기 중합체성 부분으로부터 잔류하는 연쇄 이동제를 말단 엔드 단위로 대체하는 단계로서, 상기 말단 엔드 단위는 용액 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여하는 단계; 및

항원을 상기 중합체성 링커에 접합시키는 단계로서, 관용이 요망되는 상기 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있는 단계.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 말단 엔드 단위가 비스-아조 화합물을 사용한 반응에 의해 중합체성 부분에 첨가되는 것인 방법.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 제2 아크릴일 단량체가 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 커플링되는 것인 방법.

청구항 79

대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물로서,

상기 화합물은 항원, 중합체성 부분을 포함하는 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티를 포함하고;

상기 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 항원에 결합되고;

상기 디설파이드 결합 또는 상기 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 상기 중합체성 링커로부터 상기 항원을 방출하도록 구성되고;

상기 중합체성 링커는 용액 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여하는 말단 엔드 단위를 포함하고;

상기 말단 엔드 단위는 -H, 디티오에스테르, 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트가 아닌 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 서열번호 54, 55, 56, 57, 60 또는 61의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함하는 것인 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제44항 또는 제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 서열번호 21, 27, 28, 30, 32, 43, 44 또는 46의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함하는 것인 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제44항, 제49항 내지 제51항 또는 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원이 서열번호 1 내지 서열번호 19의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함하는 것인 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 8월 7일자로 출원된 미국 가특허출원 제63/062,858호 및 2019년 9월 20일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/903,609호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록에 대한 참조

[0004] EFS-Web을 통해 ASCII 텍스트 파일로 제출된 서열 목록은 35 U.S.C. § 1.52(e)에 따라 참조로 포함된다. 서열 목록에 대한 ASCII 텍스트 파일의 이름은 ANOK037WO_ST25.TXT이고, ASCII 텍스트 파일 생성 날짜는 2020년 9월 16일이며, ASCII 텍스트 파일의 크기는 104KB이다.

[0005] 분야

[0006] 본원에 개시된 여러 실시양태는 일반적으로 관심 특정 항원에 대한 면역 관용(immune tolerance)을 유도하는데 사용하기 위한 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 조성물을 포함하는 조성물, 이러한 조성물을 생성하는 방법, 및 항원 특이적 관용을 유도하기 위한 방법/이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 간은 다양한 관용원성(tolerogenic) 과정에 관여한다. 이것은, 예를 들어, 장에서 배출되는 혈액으로 흡수되는 무해한 비자기 항원(non-self-antigen) 또는 간 대사 활동으로 인해 새로 형성된 항원에 대한 면역 관용을 일으키는 역할을 한다. 이와 같은 무해한 항원은 건강한 개체에서 면역 반응을 유도하지 못한다. 각각 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대한 항원 특이적 면역 관용 및 교차 관용 유도는 간세포(hepatocyte) 및 간 내 혈관 내피 세포(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)를 포함한 간의 다양한 세포 유형에 기인한다. 간세포는 간 실질(liver parenchyma)을 구성하는 주요 세포 유형이며, MHC-I 및 MHC-II의 항원을 처리하고 제시하여 각각 CD8+ 및 CD4+ T 세포에 신호를 보낼 수 있다. LSEC는 MHC-I 및 MHC-II의 혈류에서 순환 림프구로 가용성 항원을 효율적으로 제거, 처리 및 제시하여 전형적으로 CD4+ 조절 T 세포 또는 무력성(anergic) CD8+ T 세포를 유도한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본원에 개시된 일부 실시양태는 관용원성 분자(예를 들어, 관용원성 구조물(construct), 관용원성 화합물 등) 및/또는 환자의 면역 관용을 유도하는 방법에서의 관용원성 분자의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 관용원성 분자는 놀랍게도 개선된 안정성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 관용원성 분자는 하나 이상의 항원(예를 들어, 신체에서 면역 반응을 유도하고/하거나 원치 않는 면역 반응을 유도하는 물질)을 포함한다. 여러 실시양태에서, 항원은 전장 단백질(예를 들어, 천연 항원), 이의 단편(예를 들어, 면역원성 부분), 이의 미모토프(mimotope) 등(집합적으로, 특정 유형, 예를 들어, 단편으로 달리 표시되지 않는 한 간결함을 위해 항원이라 함). 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 관용원성 분자는 면역 관용이 요망되는 항원에 대한 면역 관용을 유도

하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 관용원성 분자는 면역 관용이 요망되는 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용원성 분자는 하나 이상의 표적화 모이어티(targeting moiety)(예를 들어, 간 표적화 모이어티)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 표적화 모이어티 및 항원은 결합 그룹(linking group)을 통해 서로 결합한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 관용이 요망되는 항원에 (예를 들어, 결합 그룹을 통해) 공유 결합된다.

과제의 해결 수단

[0009] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 구조물은 관용이 요망되는 항원, 중합체성 부분을 포함하는 링커, 하나 이상의 간 표적화 부분 및 중합체성 부분에 부착된 말단 엔드 단위(terminal end unit)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 디티오에스테르 작용기(예를 들어, 디티오벤조에이트(DTB) 그룹)가 없다. 여러 실시양태에서, 항원은 구조물 내에서 링커의 하나의 엔드(예를 들어, 터미너스(terminus))에 (예를 들어, 공유적으로) 결합되고, 말단 엔드 단위는 링커의 다른 엔드(예를 들어, 터미너스)에 (예를 들어, 공유적으로) 결합된다. 여러 실시양태에서, 표적화제는 링커의 중합체성 부분(예를 들어, 링커의 중합체성 부분의 일부)을 따라 결합되고/되거나 장식된다. 여러 실시양태에서, 링커의 중합체성 부분은 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT) 반응을 통해 형성될 수 있다. 이러한 RAFT 반응은 연쇄 이동제(chain transfer agent, CTA)이고/이거나 이를 생성하는 RAFT 시약을 사용하여 수행된다. 여러 실시양태에서, 작용화된 디티오에스테르는 CTA 단편(예를 들어, DTB 등)이고, 반응(예를 들어, 중합)이 완료된 후, 이것은 구조물 내에 엔드 캡핑 그룹을 형성한다(CTA 잔여물로서). 놀랍게도, 전체 구조물 자체의 작은 특징이지만, 말단 엔드 단위(즉, 디티오에스테르가 아님)를 사용하여 구조물로부터 CTA 잔여물(예를 들어, 디티오에스테르 모이어티)을 대체하면 전체 구조물이 안정화되어, 예를 들어, 약제학적 조성물에 사용하기에 특히 유리한 특성의 구조물이 제공된다는 것이 이제 밝혀졌다.

[0010] 예를 들어, 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위 및 항원 북 엔딩 링커(antigen book-ending the linker)를 갖는 구조물은 엔드 캡핑 그룹을 갖는 분자(예를 들어, CTA의 디티오에스테르 잔여물)보다 (예를 들어, 구조물을 환자에게 전달하기 위한 완충 용액 또는 일부 다른 비히클에서) 저장하는 동안 안정성이 더 우수하다. 링커의 엔드 그룹(end group)이 항원 및 디티오에스테르가 없는 말단 엔드 단위(예를 들어, DTB가 없는 말단 엔드 단위)인 여러 실시양태에서, 구조물은 안정성이 향상된다. 여러 실시양태에서, 완충 용액에 저장될 때 5일, 14일 및/또는 28일 동안 말단 엔드 단위 및 항원 북 엔딩 링커를 갖는 구조물은 약 0.1%, 0.5%, 1.0%, 2.0%, 2.5%, 5% 이하 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위로 분해된다. 여러 실시양태에서, 구조물의 분해는 HPLC 또는 다른 통상적인 수단에 의한 주요 피크 면적의 손실로 측정될 수 있다. 여러 실시양태에서, 5일, 14일 및/또는 28일 동안 말단 엔드 단위 및 항원 북 엔딩 링커를 갖는 구조물은 (예를 들어, HPLC 등에 의한 주요 피크 면적 손실로 측정된) 안정한데 티오에스테르 엔드 캡핑 그룹(예를 들어, DTB)을 갖는 구조물에 비해 5%, 10%, 15% 또는 20%(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위) 개선된다.

[0011] 여러 실시양태에서, 링커의 중합체성 부분은 상이한 반복 단위로 구성된다. 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 링커의 중합체성 부분의 길이를 따라 있는 특정 반복 단위는 간 표적화 모이어티에 결합될 수 있다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 하나 이상의 갈락토실화 모이어티, 글루코실화 모이어티 또는 이들의 조합을 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 한 가지 유형의 복수의 간 표적화 모이어티 또는 한 가지를 초과하는 유형의 복수의 간 표적화 모이어티(예를 들어, 두 가지, 세 가지, 네 가지 또는 그 이상의 유형의 상이한 간 표적화제의 혼합물)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 구조물이 한 가지 유형의 간 표적화 모이어티(예를 들어, N-아세틸갈락토사민)를 포함하는 여러 실시양태에서, 상기 간 표적화 모이어티의 다중 단위는 링커의 중합체성 부분을 따라 반복 단위에 (예를 들어, 무작위로, 블록으로 또는 구배로서) 분포될 수 있다. 여러 실시양태에서, 구조물이 한 가지를 초과하는 유형의 간 표적화 모이어티(예를 들어, 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 및/또는 N-아세틸글루코사민 표적화제 중 둘 이상)를 포함하는 경우, 이들 상이한 간 표적화 모이어티는 또한 링커의 중합체성 부분을 따라 반복 단위에 (예를 들어, 무작위로, 블록으로 또는 구배로서) 분포될 수 있다.

[0012] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 링커의 중합체성 부분은 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 전술한 것의 혼합물)를 포함할 수 있다. 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 예를 들어, 중합체는 한 가지를 초과하는 유형의 반복 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 공중합체는 상이한 간 표적화 모이어티(예를 들어, 한 가지를 초과하는 유형의 간 표적화 모이어티)에 결합된 상이한 반복 단위 및/또는 간 표적화제에 결합된 반복 단위와 간 표적화제가 없는 다른 간격(spacing) 반복 단위의 혼합물을 포함한다. 예시하기 위해, 여러 실시양태에서, 중합체성 부분은 아크릴일 기

반(acrylyl-based) 중합체(예를 들어, 아크릴레이트 기반 단위 또는 이의 유도체, 아크릴아미드 기반 단위 또는 이의 유도체 등, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 조합)일 수 있고/있거나 이를 포함할 수 있다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 부분은 하나 이상의 아크릴일 단위(예를 들어, 아크릴레이트, 아크릴아미드, 메타크릴레이트, 메타크릴아미드, 전술한 것 중 임의의 것의 유도체, 또는 유사한 아크릴일 구조를 포함한 아크릴 유도체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 단위의 일부는 (예를 들어, 펜던트 사이드 그룹으로서 간 표적화제를 갖는) 간 표적화 모이어티에 (예를 들어, 공유적으로) 결합되고 다른 아크릴일 단위는 간 표적화제가 없을 수 있다(있고/있거나 간 표적화제에 결합되지 않을 수 있다). 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 단일 유형 또는 다중 유형일 수 있다. 일부 실시양태에서, 간 표적화 모이어티가 없는 아크릴일 그룹은 중합체 사슬을 따라 간격 단위(예를 들어, 스페이서)로서 작용하며, 이는 간 표적화 모이어티 사이의 거리를 변경할 수 있다.

[0013] 여러 실시양태에서, 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 전술한 것의 혼합물)는 하나 이상의 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 간 표적화제에 결합될 수 있는 반면, 제2 아크릴일 단위는 간 표적화 모이어티가 없다. 여러 실시양태에서, 중합 동안 제2 아크릴일 모이어티에 비해 제1 아크릴일 모이어티를 더 높은 비율로 사용함으로써, 링커(및 구조물)의 중합체성 부분 내에 펜던트 표적화제의 추가 밀도 및/또는 양이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 단위는 메타크릴일 단위이다. 여러 실시양태에서, 중합체성 부분은 제1 메타크릴 단위 및 제2 메타크릴 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 에틸아세트아미도 작용기는 (예를 들어, 간 표적화 반복 단위를 제공하기 위해) 간 표적화 모이어티에 연결(예를 들어, 직접적으로 또는 연결 그룹을 통해 공유 결합)된다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 (예를 들어, 간격 단위를 제공하기 위해) 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 접합(예를 들어, 연결되거나 공유 결합)된다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합(예를 들어, 공유 결합)된다. 여러 실시양태에서, 제1 메타크릴 단위는 제1 에틸아세트아미도 작용기(예를 들어, 연결 그룹과 같은 측쇄)를 포함하고 제2 메타크릴 단위는 제2 에틸아세트아미도 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 에틸아세트아미도 그룹은 링커의 중합체성 부분에 간 표적화 모이어티 및/또는 간격 그룹(예를 들어, 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올)을 연결한다. 여러 실시양태에서, 중합 동안 제3, 제4, 제5(또는 추가) 메타크릴 단위를 중합함으로써 하나 초과의 간격 그룹 및/또는 하나 초과의 간 표적화 모이어티가 링커의 중합체성 부분 내에 첨가될 수 있다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 하나 이상의 유형의 갈락토실화 모이어티, 하나 이상의 유형의 글루코실화 모이어티 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0014] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 언급된 바와 같이, 링커는 항원에 의해 한쪽 엔드에서 북 엔딩된다. 여러 실시양태에서, 링커는 분해성 결합(예를 들어, 생분해성 결합 및/또는 표적 세포에서 분해되는 결합)을 통해 관용이 요망되는 항원에 결합된다. 여러 실시양태에서, 분해성 결합은 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르이다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 조성물을 투여한 후 절단되고 링커로부터 관용이 요망되는 항원을 방출하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 항원은 이의 원래 형태(예를 들어, 구조물 내에서 작용화되기 전의 형태)로 방출된다. 일부 실시양태에서, 항원은 (예를 들어, 면역 관용을 유도할 수 있는) 이의 활성 형태로 방출된다. 일부 실시양태에서, 항원은 표적 부위에서 방출된다.

[0015] 여러 실시양태는 항원 특이적 관용원성 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하는데 사용된다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원, 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티를 포함한다(또는 본질적으로 이로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함하는 공중합체를 포함하고(또는 본질적으로 이로 이루어지고), 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하고 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 분해성 결합(예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르)을 통해 관용이 요망되는 항원에 결합(예를 들어, 접합)된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오에스테르 및 디티오벤조에이트(DTB)가 각각 없는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 용액 상태의 화합물에 개선된 안정성을 부여한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다.

[0016] 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 연쇄 이동제(CTA)의 잔류물인 디티오에스테르 모이어티를 포함하는 화합물에 비해 안정성이 개선된다.

[0017] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 이소부티로니트릴이다.

[0018] 여러 실시양태에서, 분해성 결합(예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르)은 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원을 방출하도록 구성된다.

[0019] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 트리티오카보네이트 및 크산테이트(xanthate) 중 하나 이상이 없다.

[0020] 여러 실시양태에서, 1mg/mL의 화합물 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 상태일 때 23℃ 내지 27℃의 온도에서 상기 화합물은 28일 동안 5.0% 미만으로 분해된다.

[0021] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 중합체성 링커의 탄소에 결합된 탄소 원자를 포함하여 중합체성 링커와 말단 엔드 단위 사이에 탄소-탄소 결합을 제공한다.

[0022] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 아조 화합물과 중합체성 링커의 전구체 사이의 반응을 수행함으로써 제공되고, 상기 전구체는 디티오에스테르, 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함한다. 여러 실시양태에서, 아조 화합물은 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)이다.

[0023] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 S 원자 또는 아릴 그룹 중 하나 이상이 없다.

[0024] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 아조 화합물과 상기 화합물의 전구체 사이의 반응을 통해 상기 화합물에 제공된다. 여러 실시양태에서, 아조 화합물은 아조비스알킬니트릴이다.

[0025] 여러 실시양태에서, 아조 화합물은 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)이다.

[0026] 여러 실시양태에서, 상기 화합물의 전구체는 디티오에스테르를 포함한다.

[0027] 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 에틸아세트아미도 작용기를 포함하고 제2 아크릴일 단위는 제2 에틸아세트아미도 작용기를 포함한다.

[0028] 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 에틸아세트아미도 작용기를 통해 중합체성 링커에 결합된다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 직접 또는 지방족 그룹, 폴리에테르 또는 폴리아미노 그룹을 포함하는 연결 그룹을 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 연결되고 여기서 스페이서로서 작용한다.

[0029] 여러 실시양태는 상기 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0030] 여러 실시양태는 항원에 대한 관용을 유도하는데 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0031] 여러 실시양태는 대상체가 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 항원에 대한 관용을 유도하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체가 항원에 노출되기 전에, 대상체가 항원에 노출된 후에 또는 두 경우 모두에 투여된다.

[0032] 여러 실시양태는 항원에 대한 관용을 유도하거나 원치 않는 면역 반응을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0033] 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 항원, 중합체성 부분을 포함하는 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티를 포함한다(또는 본질적으로 이로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 링커는 분해성 결합을 통해 (예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해) 항원에 결합된다. 여러 실시양태에서, 분해성 결합(예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르)은 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오에스테르 및 디티오벤조에이트(DTB)가 각각 없는 말단 엔드 단위를 포함한다(또는 본질적으로 이로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 용액 상태의 화합물에 개선된 안정성을 부여한다.

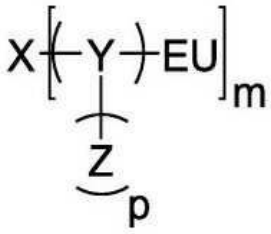
[0034] 여러 실시양태에서, 중합체성 부분은 공중합체이고 제1 반복 단위 및 제2 반복 단위를 포함한다(또는 본질적으로 이로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 단위에 직접 또는 제1 단위의 연결 그룹을 통해 연결된다. 여러 실시양태에서, 제1 단위는 제1 C-아미도 또는 제1 C-카복시 작용기 및 연결 그룹을 포함한

다(또는 본질적으로 이로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 연결 그룹은 지방족 그룹, 폴리에테르 또는 폴리아미노 그룹이다.

[0035] 여러 실시양태에서, 제1 반복 단위는 제1 아크릴일 단위이고 제2 반복 단위는 제2 아크릴일 단위이다.

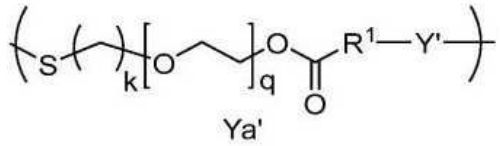
[0036] 여러 실시양태는 항원 특이적 관용원성 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 화학식 1을 포함한다(또는 본질적으로 이로 이루어진다):

[0037] [화학식 1]

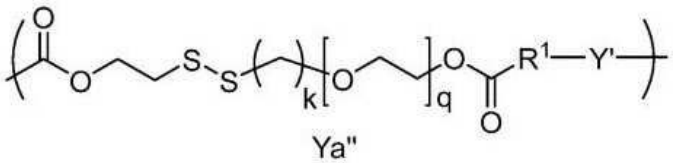


[0038] .

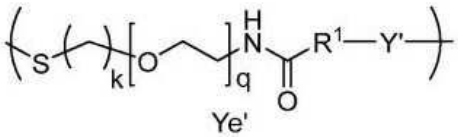
[0039] 여러 실시양태에서, m은 약 1 내지 100의 정수이다. 여러 실시양태에서, X는 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, Y는 링커 모이어티이다. 여러 실시양태에서, Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식의 링커 모이어티이다:



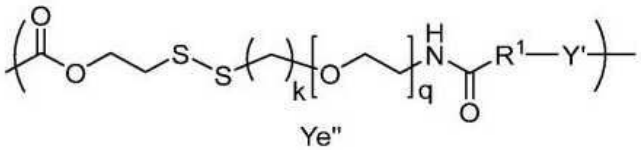
Ya'



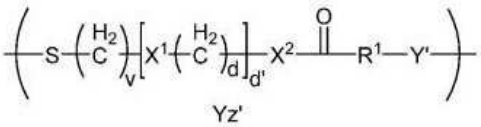
Ya"



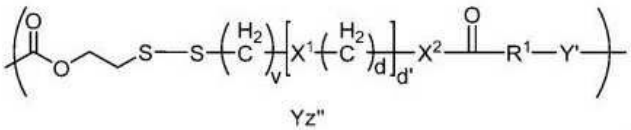
Ye'



Ye"



Yz'

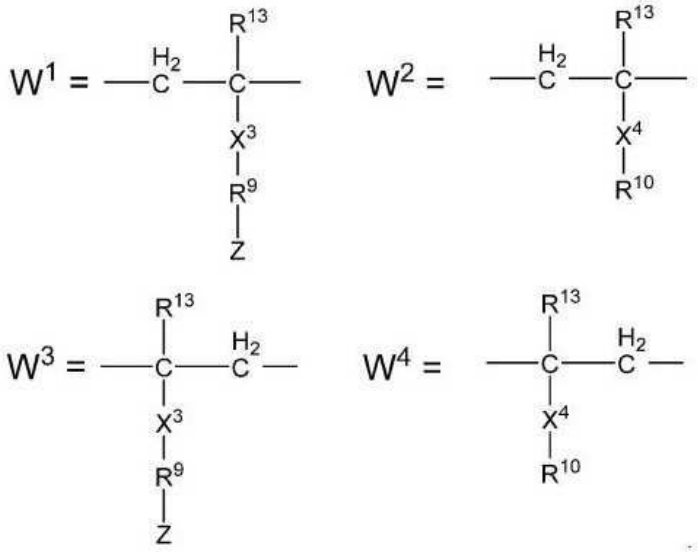


Yz"

[0040]

[0041] 여러 실시양태에서, q는 0 내지 100의 정수이다. 여러 실시양태에서, k는 0 내지 10의 정수이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, v는 0 내지 10의 정수이다. 여러 실시양태에서, d는 0 내지 5의 정수이다. 여러 실시양태에서, d'는

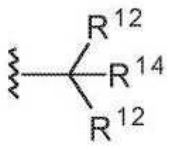
0 내지 50의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



[0042]

[0043] 여러 실시양태에서, Y에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시된다. 여러 실시양태에서, p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시된다. 여러 실시양태에서, r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 100 내지 200의 범위이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^9는 직접 결합(예를 들어, X^3과 Z 사이의 결합) 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않거나, H 또는 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h, h', t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 20 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, EU는 말단 엔드 단위이다. 여러 실시양태에서, EU는 링커의 탄소에 결합된 탄소 원자를 포함하여 상기 링커와 말단 엔드 단위 사이에 탄소-탄소 결합을 형성한다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

[0044] 몇몇 실시양태에서, EU는 하기로 표시된다:



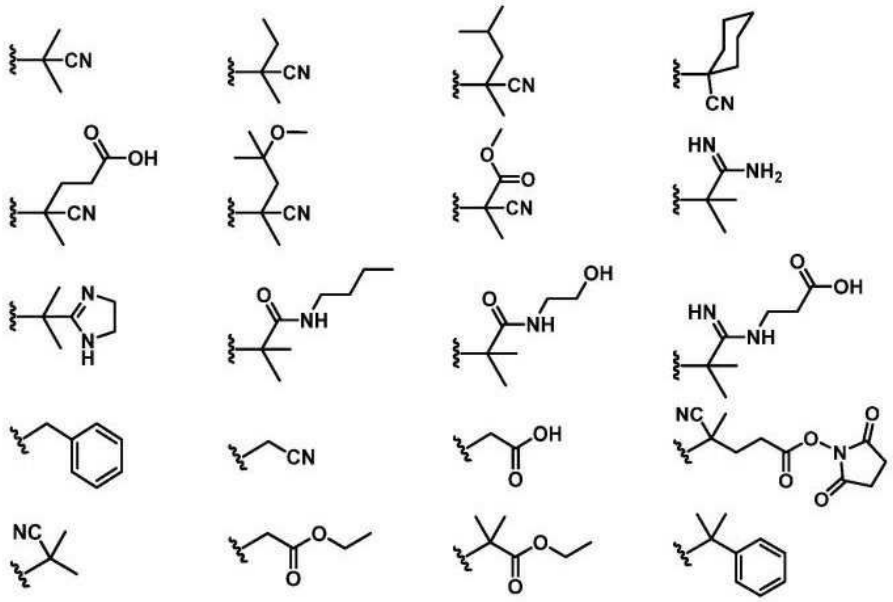
[0045] .

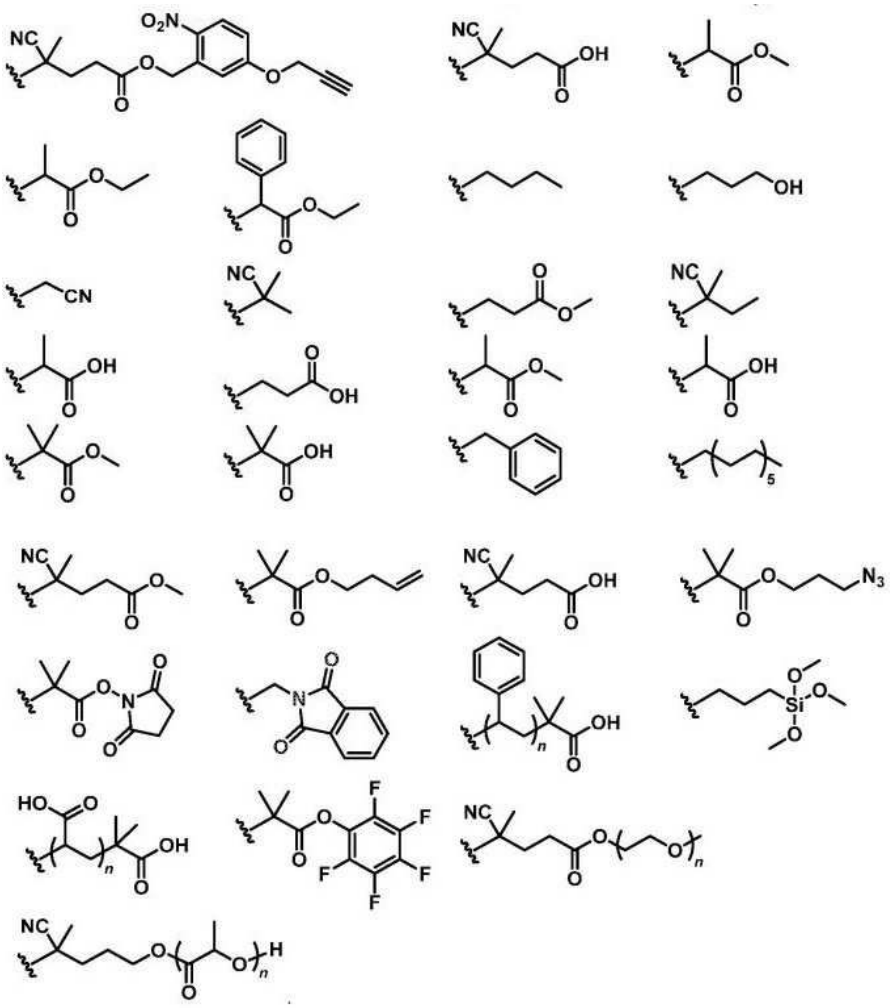
[0046] 여러 실시양태에서, R^{14}는 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬; CN; 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 아르알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬; C-카복시(-C(O)OR)(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다); 선택적으로 치환된 C-아미도($-C(O)NR_AR_B$)(여기서 R_A 및 R_B

는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다); 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르; 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온; 알킬 실란으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 제공한다.

[0047] 여러 실시양태에서, R^{14} 또는 R^{12} 상의 각각의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, R^{14} 또는 R^{12} 상의 각각의 선택적 치환은 할로겐, C-카복시, -아미노 또는 -OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 여러 실시양태에서, EU는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0049] 



[0050]

[0051] 여러 실시양태에서, p 대 r의 비는 약 1:1이다. 여러 실시양태에서, p 대 r의 비는 약 4:1이다.

[0052] 여러 실시양태에서, Y는 Ya'이다. 여러 실시양태에서, k는 2이다. 여러 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH이고, h는 2이고, X^5는 O이고, t는 2이고, t'는 0이어서 X^3과 R^9는 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, q는 3이다.

[0053] 여러 실시양태에서, Y는 Ye'이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, k는 2이다. 여러 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 여러 실시양태에서, t는 1이다. 여러 실시양태에서, Z는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민 중 하나 이상이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, q는 3이다.

[0054] 여러 실시양태에서, 1mg/mL의 화합물 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 상태일 때 23℃ 내지 27℃의 온도에서 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물은 28일 동안 2.0% 미만으로 분해된다.

[0055] 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 및/또는 N-아세틸글루코사민이다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티(예를 들어, Z)는 이의 C1, C2 또는 C6에서 링커(예를 들어, Y)에 결합된다. 여러 실시양태에서, Z는 N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민이다.

[0056] 여러 실시양태에서, 항원은 전장 항원의 관용원성 부분이다. 여러 실시양태에서, 항원은 전장 항원의 단편이다. 여러 실시양태에서, 항원은 천연 항원의 모방체(mimetic)(예를 들어, 미메토프(mimetope))이다.

[0057] 여러 실시양태에서, 항원은 식품 항원을 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 식품 항원은 콘아라킨(conarachin)(Ara h 1), 알레르겐(allergen) II(Ara h 2), 아라키스 아글루티닌(arachis agglutinin), 콘글루틴(conglutin)(Ara h 6), 31kda 주요 알레르겐/질병 저항성 단백질 동족체(Mal d 2), 지질 전달 단백질 전구체(Mal d 3), 주요 알레르겐 Mal d 1.03D(Mal d 1), α-락트알부민(ALA), 락토트랜스페린, 악티니딘(actinidin)(Act c 1, Act d 1), 파이토시스타틴(phytocystatin), 타우마틴(thaumatin) 유사 단백질(Act d 2), 키웰린(kiwellin)(Act d 5), 오보뮤코이드(ovomucoid), 오브알부민(ovalbumin), 오보트랜스페린(ovotransferrin), 및 리소자임(lysozyme), 리베틴(livetin), 아포비틸린(apovitillin), 보스베틴(vosvetin), 2S 알부민(Sin a 1), 1 lS 글로불린(Sin a 2), 지질 전달 단백질 (Sin a 3), 프로필린(profilin)(Sin a 4), 프로필린(Api g 4), 고분자량 당단백질(Api g 5), Pen a 1 알레르겐(Pen a 1), 알레르겐 Pen m 2(Pen m 2), 트로포미오신 고속 아이소폼(tropomyosin fast isoform), 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘(gliadin), 호르데인(hordein), 세칼린(secalin), 아베닌(avenin), 주요 딸기 알레르기 Fra a 1-E(Fra a 1), 프로필린(Mus xp 1), 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 식품 항원은 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린, 아베닌, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 식품 항원은 셀리악병(celiac disease)과 관련된다.

[0058] 여러 실시양태에서, 항원은 자가면역 질환과 관련된다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병(Type I diabetes), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 백반증(vitiligo), 포도막염(uveitis), 심상성 천포창(pemphis vulgaris), 시신경척수염(neuromyelitis optica), 굿파스처병(Goodpasture's Disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 중증 근무력증(myasthenia gravis) 및 셀리악병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0059] 여러 실시양태에서, 항원은 자가 항원을 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 자가 항원은 수초 염기성 단백질(myelin basic protein), 수초 희소돌기아교세포 당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein) 및 단백지질 단백질, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 자가 항원은 인슐린, 프로인슐린, 프리프로인슐린, 글루탐산 데카복실라제-65(GAD-65), GAD-67, 인슐린종(insulinoma) 관련 단백질 2(IA-2) 및 인슐린종 관련 단백질 213(IA-213), ICA69, ICA12(SOX-13), 카복시펩티다제(carboxypeptidase) H, Imogen 38, GLIMA 38, 크로모그라닌(chromogranin)-A, HSP-60, 카복시펩티다제 E, 페리페린(peripherin), 글루코스 수송체 2, 간암종-장 췌장/췌장 관련 단백질, S100β, 신경교섬유질 산성 단백질(glial fibrillary acidic protein), 재생 유전자 II, 췌장 십이지장 호메오박스(pancreatic duodenal homeobox) 1, 근긴장디스트로피 키나제(dystrophia myotonica kinase), 섬 특이적 글루코스-6-포스파타제 촉매 서브유닛 관련 단백질(islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein), SST G-단백질 결합 수용체 1-5, 및 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다.

[0060] 여러 실시양태에서, 항원은 치료제를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 치료제는 압식시맙(Abciximab), 아달리무맙(Adalimumab), 아갈시다제 알파(Agalsidase alfa), 아갈시다제 베타(Agalsidase beta), 알데스루킨(Aldeslukin), 알글루코시다제 알파(Alglucosidase alfa), VIII 인자, IX 인자, 인플릭시맙(Infliximab), L-아스파라기나제(L-asparaginase), 라로니다제(Laronidase), 나탈리주맙(Natalizumab), 옥트레오티드(Octreotide), 페닐알라닌 암모니아 리아제(Phenylalanine ammonia-lyase, PAL), 라스부리카제(Rasburicase)(우리카제(uricase)), 유전자 치료 벡터, 또는 AAV, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다.

[0061] 여러 실시양태에서 항원은 봉침(bee venom)(예를 들어, 멜리틴(melittin))이 아니다.

[0062] 여러 실시양태에서, 항원은 이식 항원을 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 이식 항원은 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 일배체형(haplotype) 단백질의 서브유닛 및 이들이 제시하는 항원과의 복합체, 및 소수 혈액형 항원 RhCE, Kell, Kidd, Duffy 및 Ss로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 여러 실시양태에서, 항원 또는 이의 관용원성 부분은 데스모글레인(desmoglein)-3, -1 및/또는 -4(또는 전술한 것 중 어느 하나의 일부)이다.

[0064] 여러 실시양태에서, 항원 또는 이의 관용원성 부분은 심상성 천포창과 관련된다.

[0065] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0066] 여러 실시양태는 항원에 대한 관용을 유도하는데 사용하기 위한 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0067] 여러 실시양태는 대상체가 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 항원에 대한 관용을 유도하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함한다(또는 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체가 항원에 노출되기 전에, 대상체가 항원에 노출된 후에 또는 두 경우 모두에 투여된다.

[0068] 여러 실시양태는 항원에 대한 관용을 유도하기 위한 약제의 제조를 위한 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0069] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 항원은 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 이식 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0070] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 항원은 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키도록 유도하는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원, 이들 중 임의의 것의 관용원성 부분 또는 이들 중 임의의 것의 모방체를 포함한다.

[0071] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 항원은 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 치료제, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0072] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 항원은 내인성 버전 또는 이의 관용원성 부분에 대해 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 자가 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0073] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 항원은 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체에 특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편 또는 리간드를 포함하고, 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체는 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환, 과민증 및/또는 알레르기의 원인이 된다.

[0074] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는, 기능적 유사 천연 단백질의 생성에 결함이 있는 대상체에서 치료 단백질에 대한 관용을 유도하기 위한 약제학적으로 허용되는 조성물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등 중 하나 이상을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로서 제공된다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 세포 또는 조직으로의 화합물의 혼입을 촉진하는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 제한 없이, 디메틸 설폭사이드(DMSO)는 대상체의 세포 또는 조직으로 많은 유기 화합물의 흡수를 촉진하는 통상적으로 사용되는 담체이다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 희석제를 포함한다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여될 화합물의 용해를 위한 액체를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방하는 완충 수용액, 예컨대, 제한 없이, 포스페이트 완충 식염수(PBS)를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 다른 완충제를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다).

[0075] 여러 실시양태에서, 상기 조성물(예를 들어, 약학적으로 허용되는 조성물)은 아세트산나트륨 완충제, PBS 또는 HEPES 완충제로부터 선택된 완충제를 포함한다(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). HEPES(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산)은 쯔비터이온성 설폰산 완충제이다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 274mM 소르비톨(pH 약 5 내지 5.5)을 함유하는 10mM 아세트산나트륨을 포함한다

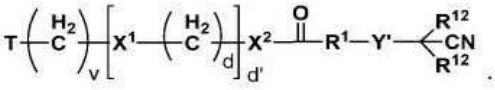
(및/또는 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 상기 조성물은 1mg/mL의 펩티드 농도(예를 들어, 항원 농도 또는 구조물 농도)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 HEPES 완충 식염수(pH 8.04)를 포함한다(또는 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 PBS(pH 7.2) 용액을 포함한다(또는 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 1mg/mL 농도의 구조물 또는 구조물의 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 10mM 환원된 글루타티온을 포함한다.

[0076] 여러 실시양태는 항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하는데 사용하기 위한 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 원치 않는 면역 반응은 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 백반증, 포도막염, 심상성 천포창, 시신경척수염, 파킨슨병, 굿파스처병, 셀리악병 또는 중증 근무력증과 관련된다.

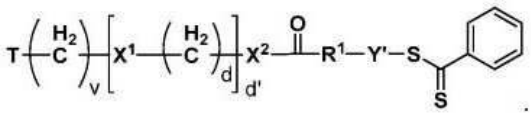
[0077] 여러 실시양태는 항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하는 데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물에 관한 것이다.

[0078] 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 어느 곳에서 개시된 바와 같은 항원 특이적 관용원성 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(RAFT) 반응을 사용하여 중합체성 링커의 중합체성 부분을 제조하는 단계를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 상기 중합체성 부분으로부터 잔류하는 연쇄 이동제를 말단 엔드 단위로 대체하는 단계를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 상기 중합체성 링커에 항원을 접합시키는 단계를 포함한다.

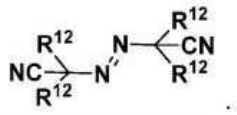
[0079] 여러 실시양태는 하기 구조의 화합물의 제조 방법 제조 방법에 관한 것이다:

[0080] 

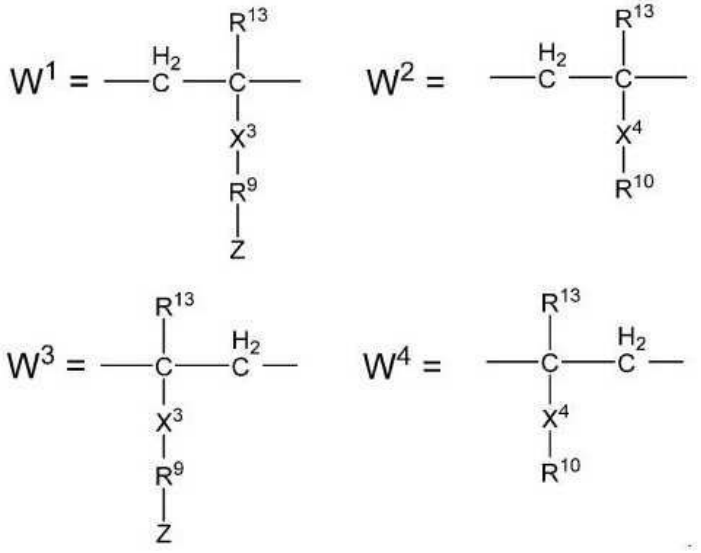
[0081] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 디티오벤조에이트 함유 화합물을 제공하는 단계를 포함한다:

[0082] 

[0083] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 단말 엔드 단위를 제공하는 단계를 포함한다:

[0084] 

[0085] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 말단 엔드 단위 시약을 디티오벤조에이트 함유 화합물과 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 여러 실시양태에서, T는, 존재하는 경우, PDS 또는 카복실산이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, v는 0 내지 10의 정수이다. 여러 실시양태에서, d는 0 내지 5의 정수이다. 여러 실시양태에서, d'는 0 내지 50의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



[0086]

[0087] 여러 실시양태에서, Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않거나 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 적어도 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환될 수 있다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

[0088] 여러 실시양태는 항원 특이적 관용원성 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 간 표적화 모이어티를 제1 아크릴일 단량체에 커플링하는 단계를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 적어도 제1 아크릴일 단량체와 제2 아크릴일 단량체의 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(RAFT) 반응을 사용하여 중합체성 링커의 중합체성 부분을 제조하는 단계를 포함하고, 상기 중합체성 부분은 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제1 아크릴일 단위 및 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함하는 제2 아크릴일 단위를 포함하는 공중합체를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 상기 중합체성 부분으로부터 잔류하는 연쇄 이동제를 말단 엔드 단위로 대체하는 단계를 포함하고, 상기 말단 엔드 단위는 용해 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 항원을 상기 중합체성 링커에 접합시키는 단계를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 상기 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 비스-아조 화합물을 사용한 반응에 의해 중합체성 부분에 첨가된다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단량체는 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 커플링된다.

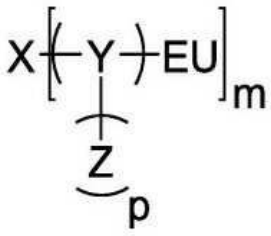
[0089] 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 항원, 중합체성 부분을 포함하는 중합체성 링커 및 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 분해성 결합(예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르와 같은

생분해성 결합)을 통해 항원에 결합된다. 여러 실시양태에서, 분해성 결합(예를 들어, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르)은 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 용해 상태의 상기 화합물에 개선된 안정성을 부여하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 -H, 디티오에스테르, 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트가 아니다.

[0090] 여러 실시양태에서, 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 항원은 서열번호 54, 55, 56, 57, 60 또는 61의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 항원은 서열번호 21, 27, 28, 30, 32, 43, 44 또는 46의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 항원은 서열번호 1 내지 서열번호 19의 모든 또는 하나의 면역원성 단편을 포함한다. 항원이 셀리악병과 관련되는 여러 실시양태에서, 항원은 서열번호 54, 55, 58, 60 또는 61 중 하나에 따른 서열을 갖는 항원을 포함하거나, 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 항원이 다발성 경화증과 관련되는 여러 실시양태에서, 항원은 서열번호 27, 28, 30, 32, 43, 44 또는 46 중 하나에 따른 서열을 갖는 항원을 포함하거나, 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 항원이 제1형 당뇨병과 관련되는 여러 실시양태에서, 항원은 서열번호 1 내지 서열번호 19 중 하나 이상에 따른 서열을 갖는 항원을 포함하거나, 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 항원이 제1형 당뇨병과 관련되는 여러 실시양태에서, 관용원성 조성물에 사용되는 항원은 인슐린의 면역원성 단편(또는 단편들)(예를 들어, 서열번호 1의 면역원성 단편 또는 단편들)을 포함한다.

[0091] 여러 실시양태에서, 구조물(예를 들어, 관용원성 분자)은 구조적으로 표시될 수 있다. 여러 실시양태에서, 구조물은 화학식 1로 표시된다:

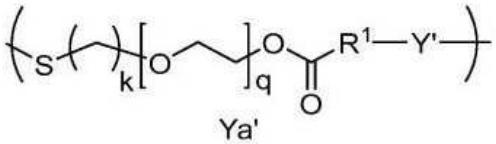
[0092] 화학식 1



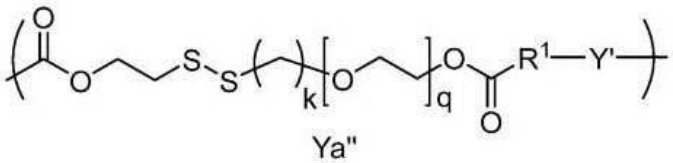
[0093] .

[0094] 여러 실시양태에서, X는 항원의 모방체, 이의 하나 이상의 단편 또는 이의 하나 이상의 관용원성 부분을 포함하는 항원을 포함한다(이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, Y는 링커를 나타낸다(링커를 포함하고/하거나 이로 이루어지고/지거나 본질적으로 이루어진다). 여러 실시양태에서, EU는 말단 엔드 단위(예를 들어, 엔드 단위)를 나타낸다. 말단 엔드 단위는 링커의 중합체성 부분에 대한 대체 그룹일 수 있다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 중합이 완료된 후에 제공되어 링커의 중합체성 부분(예를 들어, 아크릴일 중합체)의 터미너스를 제공한다. 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 말단 엔드 단위는 디티오에스테르(예를 들어, DTB)가 없다. 여러 실시양태에서, Z는 하나 이상의 간 표적화 모이어티를 나타낸다. 여러 실시양태에서, m은 약 1 내지 100의 정수이다.

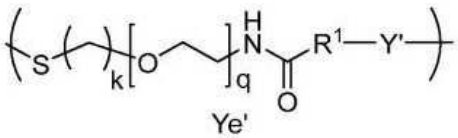
[0095] 여러 실시양태에서, Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 가지는 링커 모이어티이다:



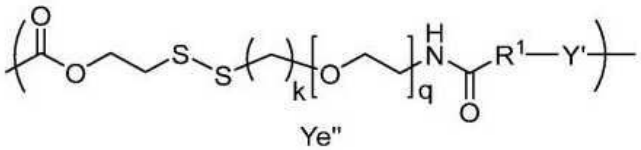
Ya'



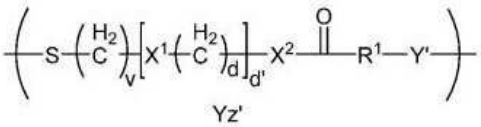
Ya"



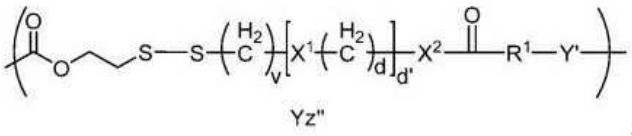
Ye'



Ye"



Yz'



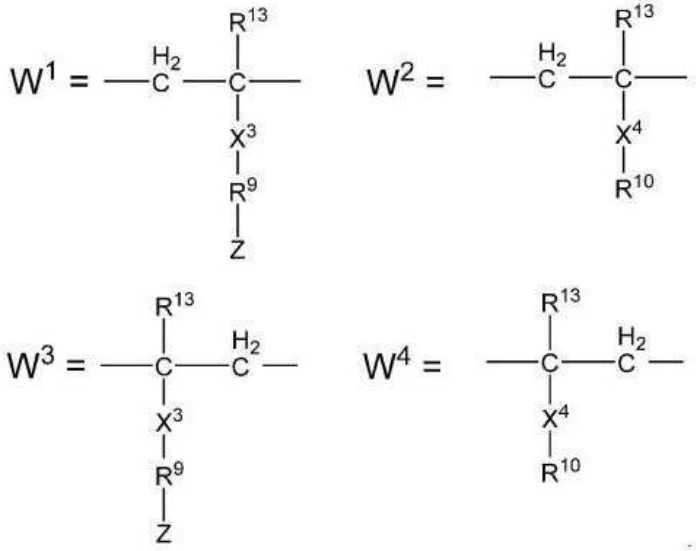
Yz"

[0096]

[0097] 여러 실시양태에서, q는 약 1 내지 약 100의 정수이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, q는 약 0 내지 약 100의 정수이다. 여러 실시양태에서, k는 약 1 내지 약 20의 정수이다. 여러 실시양태에서, k는 0이다. 여러 실시양태에서, k는 약 0 내지 약 20의 정수이다. 여러 실시양태에서, R_1은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 동일하지만, 다른 실시양태에서, X^1 및 X^2는 상이하다. 여러 실시양태에서, R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6은 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된다. 여러 실시양태에서, R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, 각각의 q, k, v, d 및 d'는 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 40, 44, 50, 75, 100, 150 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위의 정수이다. 일부 실시양태에서, R^1, X^1 및 X^2(예를 들어, 메틸 또는 메틸렌 그룹 또는 이들 구조의 다른 그룹 중 하나 이상)는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1, X^1 및 X^2는 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐으로 선택적으로 치환될 수 있다. 여러 실시양태에서, Y는 Ya'(또는 Ya'')이고, k는 2이고, q는 0이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Ya'(또는 Ya'')이고, k는 2이고, q는 3이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Ye'(또는

Ye'')이고, k는 2이고, q는 0이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Ye'(또는 Ye'')이고, k는 2이고, q는 3이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Yz'(또는 Yz'')이고, v는 2이고, X^1 및 X^2는 -O-이고, d는 2이고, d'는 3이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Yz'(또는 Yz'')이고, v는 2이고, X^1 및 X^2는 $-NR^6-$이고, R^6은 H이고, d는 2이고, d'는 3이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, Y는 Yz'(또는 Yz'')이고, v는 2이고, X^2는 $-NR^6-$이고, R^6은 H이고, d는 0이고, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다.

[0098] 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



[0099]

[0100] 여러 실시양태에서, 하나 초과의 W^1 유형 및/또는 하나 초과의 W^2 유형이 Y'의 단일 경우에 사용될 수 있다. 여러 실시양태에서, 하나 초과의 W^3 유형 및/또는 하나 초과의 W^4 유형이 Y'의 단일 경우에 사용될 수 있다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1 또는 W^3 단위의 중합체이다(예를 들어, W^2 또는 W^4 단위가 없다). 여러 실시양태에서, (예를 들어, W^3 및/또는 W^4 단위가 없는) Y'는 W^1 및/또는 W^2 단위의 중합체이고 항원은 링커의 α-엔드에 결합될 수 있다. 여러 실시양태에서, Y'는 (예를 들어, W^1 및/또는 W^2 단위가 없는) W^3 및/또는 W^4 단위의 중합체이고 항원은 링커의 ω-엔드에 결합될 수 있다.

[0101] 여러 실시양태에서, Y(또는 Y')에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y(또는 Y')에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 100보다 크다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 150보다 크다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 170보다 크다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 200보다 크다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 250보다 크다. 일부 실시양태에서, p는 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, r은 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, Y'는 W^1, W^2, W^3 또는 W^4의 단독중합체이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, r은 0이다. 일부 실시양태에서, p와 r의 합은 약 1, 50, 75, 80, 85, 100, 150, 165, 170, 200, 225, 250, 300, 400, 600, 800 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다.

[0102] W^1 또는 W^3을 참조하면, 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택된다. 여러 실시양태에서,

R^9는 직접 결합 또는 -[$((CH_2)_hX^5)_t$-$((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}$]-이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, -$CNR^{6'}$- 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우(예를 들어, X^5 또는 X^6에서)는, 존재하는 경우, H 또는 선택적으로 치환된 -C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. $R^{6'}$이 선택적으로 치환되는 여러 실시양태에서, $R^{6'}$은 할로겐, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시로 선택적으로 치환될 수 있다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH-이고 R^9는 -$(CH_2)_2$-(예를 들어, 여기서 X^5는 결합이고, h는 2이고, t는 1이다), -$((CH_2)_2$-O))$_t$-(여기서 X^5는 -O-이고, h는 2이다) 또는 -$((CH_2)_2$-O))$_2$-(여기서 X^5는 -O-이고, h는 2이고, t는 2이다)이다. 여러 실시양태에서, t는 1 내지 5의 정수(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 여러 실시양태에서, h는 1 내지 5의 정수(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 여러 실시양태에서, 각각의 t' 및 h'는 독립적으로 0 내지 5의 정수(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다.

[0103] W^2 또는 W^4를 참조하면, 여러 실시양태에서 X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않는다. 예를 들어, W^2 또는 W^4의 주어진 단위에서 X^4가 -C(O)-OH인 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않는다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 -H, 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, 치환된 경우, R^{10}은 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시 중 하나 이상으로 치환된다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 -[$((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}$-$((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}$]-H이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, -$NR^{6''}$- 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 -C_{1-6} 알킬이다. $R^{6''}$이 선택적으로 치환되는 여러 실시양태에서, 이것은 할로겐, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시로 선택적으로 치환될 수 있다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-이고 R^{10}은 -$(CH2)^2$-OH(예를 들어, 여기서 X^7은 -O-이고, h''는 2이고, t''는 1이고, t'''는 0이다), -$((CH_2)_2$-O))$_{t''}$-H (여기서 X^7은 -O-이고, h''는 2이고, t'''는 0이다)이다. 여러 실시양태에서, t''는 1 내지 5의 정수(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 여러 실시양태에서, h''는 1 내지 5의 정수(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 여러 실시양태에서, 각각의 t''' 및 h'''는 독립적으로 0 내지 5의 정수(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다.

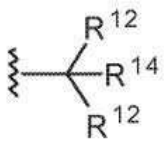
[0104] 일부 실시양태에서, R^9 및/또는 R^{10}(예를 들어, 메틸 또는 메틸렌 그룹 또는 이들 구조의 다른 그룹 중 하나 이상)은 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^9 및/또는 R^{10}은 C_{1-6} 알킬, 할로겐, -OH, 아미노 또는 C-카복시로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0105] 여러 실시양태에서, R_{13}의 각 경우(예를 들어, W^1, W^2, W^3 또는 W^4에서)는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 -C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{13}은 메틸이다. R^{13}이 선택적으로 치환되는 여러 실시양태에서, 이것은 할로겐, -OH, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0106] 여러 실시양태에서, EU는 탄소-탄소 결합을 통해 Y에 부착된다. 예를 들어, EU는 Y의 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 포함한다. 여러 실시양태에서, EU의 탄소(예를 들어, Y의 탄소에 결합된 것이거나 Y-결합된 탄소임)는 결합에 사용할 수 있는 다른 세 가지 위치가 있다. 여러 실시양태에서, Y-결합된 EU 탄소의 서로 다른 위치(예를 들어, 원자가 위치)는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, -CN, 선택적으로 치환된 -C(=NH)NH_2, 선택적으로 치환된 -C(=NH)NH(C_{1-3} 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, 선택적으로 치환된 C-카복시(여기서 R

은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 점유되거나, 상기 탄소 상의 2개의 위치가 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 (고리에 3 내지 10개의 구성원을 갖는) 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 제공한다. 여러 실시양태에서, Y-결합된 EU 탄소의 위치는 -CN에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, Y-결합된 EU 탄소의 위치는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 중합체성(또는 부분 중합체성) 단위에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, EU 그룹에 존재하는 경우, Y-결합된 EU 탄소 치환기의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, 반복 단위 수가 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다)이다), 석신이미딜 에스테르, 2-니트로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)벤질 4-시아노펜타노에이트, 아지드(N_3), C_{1-3} 알킬 아지드, C_{1-3} 알킬 실란(예를 들어, 트리메틸 실란, 트리에틸 실란, 트리프로필 실란), 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, 반복 단위 수가 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다) 및/또는 전술한 것의 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, Y-결합된 EU 탄소가 존재하는 경우 C-카복시(여기서 R은 H이다)로 치환된 C_{1-11} 알킬을 포함할 수 있다. 여러 실시양태에서, Y-결합된 EU 탄소 치환기는 선택적 치환기가 없을 수 있거나, 하나의 선택적 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있거나, 다중(2개, 3개 또는 그 이상)의 선택적 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0107] 여러 실시양태에서, EU는 (EU1)으로 표시된다:



(EU1)

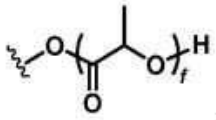
[0108]

[0109] 여기서 는 (구조물의 Y 부분의 탄소를 통해) Y에 연결되는 것을 나타내고 R^{12} 및/또는 R^{14}의 각 경우는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, -CN, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH(C_{1-3}$ 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, C-카복시(여기서 R은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같이 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같이 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 알킬 실란, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14}는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, -CN, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH(C_{1-3}$ 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, C-카복시(여기서 R은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같이 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같이 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 알킬 실란, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 선택되고; R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C-카복시(여기서 R은 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사

이클로알킬을 제공한다. 일부 실시양태에서, R^{14}는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 중합체성(또는 부분 중합체성) 말단 엔드 단위의 탄소이다.

[0110] 여러 실시양태에서, R^{14}는 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬; -CN; 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 아르알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬; C-카복시(-C(O)OR)(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다); 선택적으로 치환된 C-아미도(-C(O)NHR)(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다); 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르; 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온; 알킬 실란으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, R^{14}의 각각의 선택적인 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다)로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소; 할로겐, C-카복시, 아미노 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 할로겐, C-카복시, -아미노 또는 -OH 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 제공한다. 여러 실시양태에서, EU는 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위 또는 선택적으로 치환된 폴리아크릴산이다.

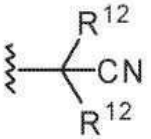
[0111] 일부 실시양태에서, EU 그룹(예를 들어, R^{12}, R^{12} 또는 R^{12} 중 어느 하나)에 존재하는 경우 선택적 치환기는 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 PEG이다), 석신이미딜 에스테르, 2-니트로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)벤질 4-시아노펜타노에이트, 아지드(N_3), C_{1-3} 알킬 아지드, C_{1-3} 알킬 실란, PEG 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14}는 하기로 선택적으로 치환될 수 있다:



[0112]

[0113] 변수의 "각 경우"에 대한 언급이 다양한 구조 중 "독립적으로"인 것으로 표시되는 경우(예를 들어, "R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다") 또는 유사한 언어가 사용되는 경우, 해당 변수는 동일한 영숫자 표시(예를 들어, 변수 "R^{12}"의 두 경우)로 기입되더라도 동일하거나 다를 수 있다. 예를 들어, R^{12}의 각 경우가 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬인 경우, R^{12}의 두 경우 모두 H일 수 있거나, 대안적으로 R^{12}의 한 경우는 -H일 수 있고 R^{12}의 다른 경우는 선택적으로 치환된 알킬일 수 있다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 두 경우는 -H이다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 한 경우는 -H이고 다른 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 선택적으로 치환된 알킬이고 선택적으로 치환된 알킬은 동일하다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 선택적으로 치환된 알킬이고 선택적으로 치환된 알킬은 상이하다. 일부 실시양태에서, R^{12}의 두 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 사이클로알킬(예를 들어, C_{3-10} 사이클로알킬)을 제공한다. 일부 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0114] 여러 실시양태에서, EU는 (EU2)로 표시된다:

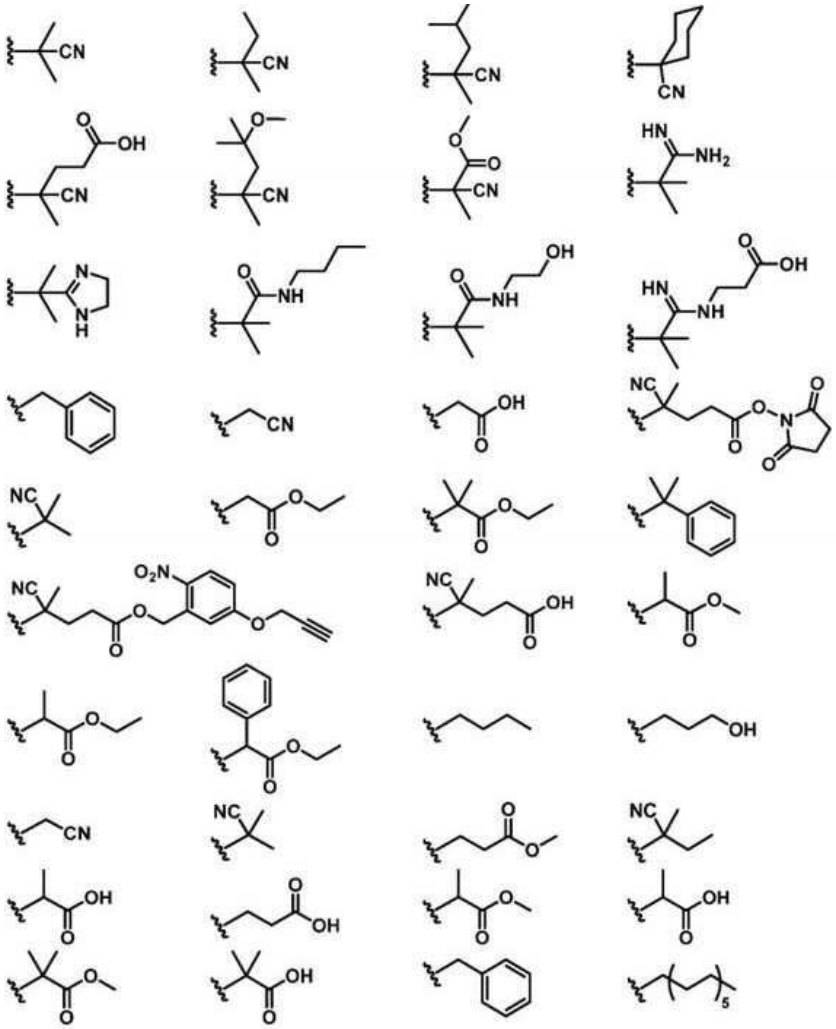


(EU2)

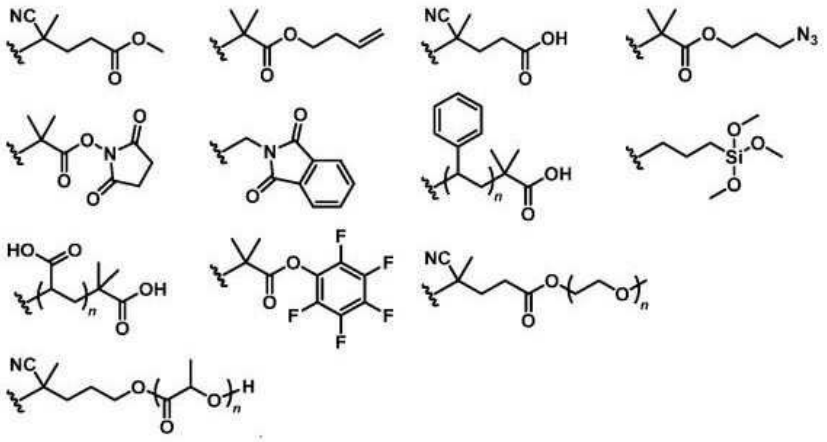
[0115]

[0116] 여기서 ≋ 는 (구조물의 Y 부분의 탄소를 통해) Y에 연결되는 것을 나타내고 R^{12}의 각 경우는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, 선택적으로 치환된 -C(=NH)NH_2, 선택적으로 치환된 -C(=NH)NH(C_{1-3} 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, 선택적으로 치환된 C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산로부타 독립적으로 선택되거나, 탄소 상의 2개의 위치가 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 (고리 구성원이 3 내지 10인) 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 제공한다. 여러 실시양태에서, R^{12}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C-카복시(여기서 R은 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬을 제공한다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬(예를 들어, 할로겐, C-카복시, -아미노, -OH 등 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬)이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 사이클로알킬을 제공한다.

[0117] 여러 실시양태에서, EU는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

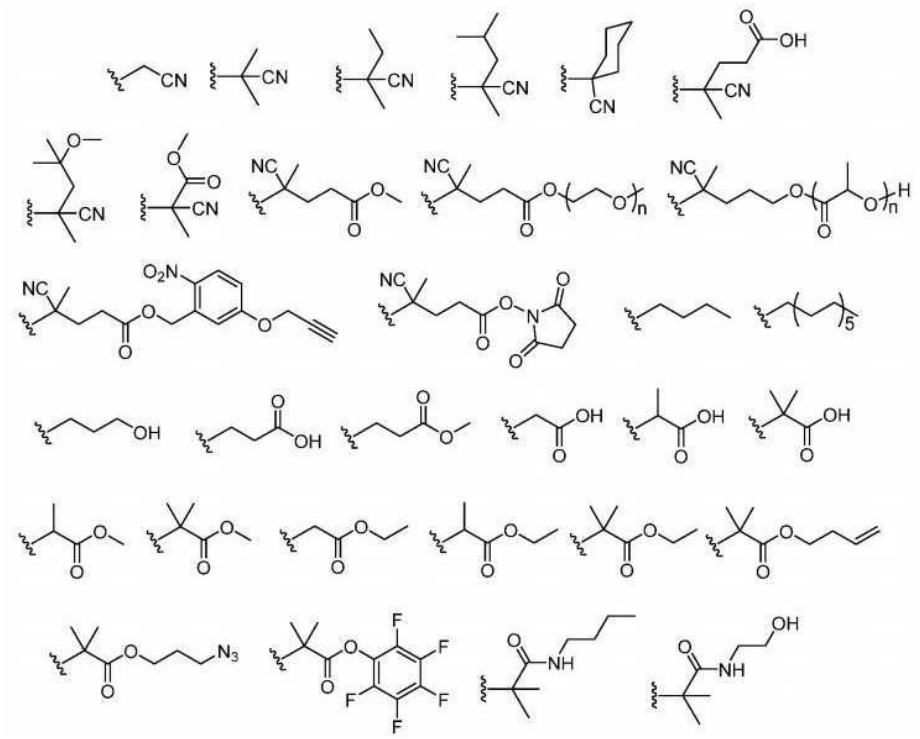


[0118]

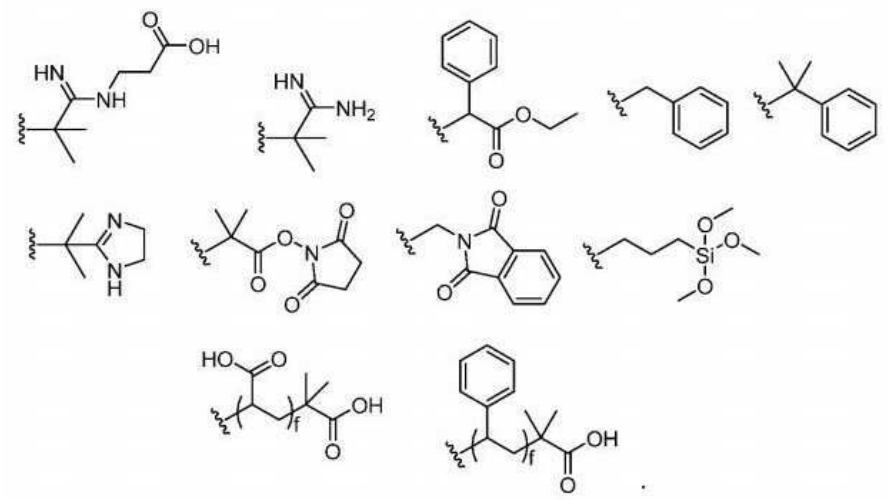


[0119]

[0120] 여러 실시양태에서, EU는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



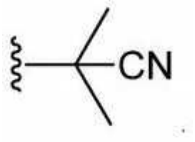
[0121]



[0122]

[0123] 여러 실시양태에서, f는, 존재하는 경우, 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

[0124] 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 $-CH_3$이고 EU는 하기 그룹이다:

[0125] 

[0126] 여러 실시양태에서, Z는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 및/또는 N-아세틸글루코사민 중 하나 이상을 포함한다. 여러 실시양태에서, Z는 이의 C1, C2 또는 C6에서 Y에 결합된다.

[0127] 여러 실시양태에서, p 대 r의 비는 약 1:1이다. 여러 실시양태에서, p 대 r의 비는 약 4:1이다.

[0128] 여러 실시양태에서, Y는 Ya'이고; k는 2이고; R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 여러 실시양태에서, t는 1이다. 여러 실시양태에서, Z는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민 중 하나 이상이다. 여러 실시양태에서, Z는 N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, q는 3이다.

[0129] 여러 실시양태에서, Y는 Ye'이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, k는 2이다. 여러 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$이다. 여러 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 합쳐져 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 여러 실시양태에서, t는 1이다. 여러 실시양태에서, Z는 갈락토스, 글루코스, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민 중 하나 이상이다. 여러 실시양태에서, Z는 N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민이다.

[0130] 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 항원, 중합체성 부분을 포함하는 링커 및 표적화 모이어티(예를 들어, 간 표적화 모이어티)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 항원에 결합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 중합체성 링커로부터 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 용액 상태의 화합물의 안정성을 개선한다.

[0131] 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 중합체성 링커(예를 들어, 중합체성 부분을 포함하는 링커)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 등)를 포함하고, 상기 공중합체는 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 결합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여한 후 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 용액 상태의 상기 화합물의 안정성을 개선한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 알킬 그룹, 폴리에테르, 폴리아미노 그룹, 전술한 것 중 임의의 것의 조합 등을 통해 간 표적화 모이어티에 공유적으로 연결된다.

[0132] 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 말단 엔드 단위는 아조 화합물(예를 들어, 작용화된 디아진 작용기를 갖는 화합물)과 디티오에스테르의 반응 생성물일 수 있다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 황(S) 원

자 또는 아릴 그룹 중 하나 이상이 없다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 디티오에스테르가 없다.

[0133] 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티를 포함한다.

[0134] 여러 실시양태에서, 관용원성 구조물은 N-하이드록시석신아미딜 링커, 말레이미드 링커, 비닐설폰 링커, 피리딜 디-티올-폴리(에틸렌 글리콜) 링커, 피리딜 디-티올 링커, n-니트로페닐 카보네이트 링커, NHS-에스테르 링커 및 니트로페녹시 폴리(에틸렌 글리콜)에스테르 링커를 사용하여 제조한다.

[0135] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도한다.

[0136] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 자가면역 질환과 관련된다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 백반증, 포도막염, 심상성 천포창, 시신경척수염, 굿파스처병, 파킨슨병, 중증 근무력증 및 셀리악병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0137] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 자가 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 자가 항원은 수초 염기성 단백질, 수초 희소돌기아교세포 당단백질 및 단백지질 단백질, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 자가 항원은 인슐린, 프로인슐린, 프리프로인슐린, 글루탐산 데카복실라제-65(GAD-65), GAD-67, 인슐린종 관련 단백질 2(IA-2), 및 인슐린종 관련 단백질 213(IA-213), ICA69, ICA12(SOX-13), 카복시펩티다제 H, Imogen 38, GLIMA 38, 크로모그라닌-A, HSP-60, 카복시펩티다제 E, 페리페린, 글루코스 수송체 2, 간암종-장 췌장/췌장 관련 단백질, S100β, 신경교섬유질 산성 단백질, 재생 유전자 II, 췌장 십이지장 호메오박스 1, 근긴장디스트로피 키나제, 섬 특이적 글루코스-6-포스파타제 촉매 서브유닛 관련 단백질, SST G-단백질 결합 수용체 1-5, 및 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다.

[0138] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 식품 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 식품 항원은 콘아라킨(Ara h 1), 알레르겐(allergen) II(Ara h 2), 아라키스 아글루티닌, 콘글루틴(Ara h 6), 31 kda 주요 알레르겐/질병 저항성 단백질 동족체(Mal d 2), 지질 전달 단백질 전구체(Mal d 3), 주요 알레르겐 Mal d 1.03D(Mal d 1), α-락트알부민(ALA), 락토트랜스페린, 악티니딘(Act c 1, Act d 1), 파이토시스타틴, 타우마틴-유사 단백질(Act d 2), 키웰린(Act d 5), 오보뮤코이드, 오브알부민, 오보트랜스페린, 및 리소자임, 리베틴, 아포비틸린, 보스베틴, 2S 알부민(Sin a 1), 1 lS 글로불린(Sin a 2), 지질 전달 단백질(Sin a 3), 프로필린(Sin a 4), 프로필린(Api g 4), 고분자량 당단백질(Api g 5), Pen a 1 알레르겐(Pen a 1), 알레르겐 Pen m 2(Pen m 2), 트로포미오신 고속 아이소폼, 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린, 아베닌, 주요 딸기 알레르기 Fra a 1-E(Fra a 1), 프로필린(Mus xp 1), 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 식품 항원은 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린, 아베닌, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 식품 항원은 셀리악병과 관련된다.

[0139] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 치료제를 포함한다. 여러 실시양태에서, 치료제는 압식시맙, 아달리무맙, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타, 알데스루킨, 알글루코시다제 알파, VIII 인자, IX 인자, 인플릭시맙, L-아스파라기나제, 라로니다제, 나탈리주맙, 옥트레오티드, 페닐알라닌 암모니아 리아제(PAL), 라스부리카제(우리카제), 유전자 치료 벡터, 또는 AAV, 상기 항원 중 임의의 것의 일부 및 상기 항원 중 임의의 것의 모방체로부터 선택된다.

[0140] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 이식 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 이식 항원은 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 일배체형 단백질의 서브유닛 및 이들이 제시하는 항원과의 복합체, 및 소수 혈액형 항원 RhCE, Kell, Kidd, Duffy 및 Ss로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0141] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 데스모글레인-3, -1 및/또는 -4이다.

[0142] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 심상성 천포창과 관련된다.

[0143] 본원에 개시된 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본원에 개시된 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물(예를 들어, 구조물)의 용도에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 용도는 X 및/또는 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는

이의 관용원성 부분에 대한 관용을 유도하기 위한 것이다.

[0144] 본원에 개시된 여러 실시양태는 대상체에게 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체가 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 항원에 대한 관용을 유도하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체가 항원에 노출되기 전에, 대상체가 항원에 노출된 후에 또는 두 경우 모두에 투여된다.

[0145] 본원에 개시된 여러 실시양태는 항원에 대한 관용을 유도하기 위한 약제의 제조를 위한 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분은 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 이식 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0146] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분(예를 들어, X)은 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키도록 유도하는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원, 이의 임의의 것의 관용원성 부분 또는 이의 임의의 것의 모방체를 포함한다.

[0147] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분(예를 들어, X)은 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 치료제, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0148] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분(예를 들어, X)은 내인성 버전 또는 이의 관용원성 부분에 대해 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 자가 항원, 이의 관용원성 부분 또는 이의 모방체를 포함한다.

[0149] 여러 실시양태에서, 항원, 이의 모방체, 이의 단편 또는 이의 관용원성 부분(예를 들어, X)은 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체에 특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편 또는 리간드를 포함하고, 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체는 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환, 과민증 및/또는 알레르기의 원인이 된다.

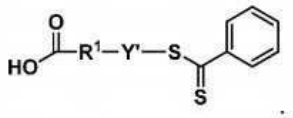
[0150] 본원에 개시된 여러 실시양태는 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는, 기능성 유사 천연 단백질의 생성에 결함이 있는 대상체에서 치료 단백질에 대한 관용을 유도하기 위한 약제학적으로 허용되는 조성물에 관한 것이다.

[0151] 본원에 개시된 여러 실시양태는 항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하기 위한 상기 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 원치 않는 면역 반응은 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 백반증, 포도막염, 심상성 천포창, 시신경척수염, 파킨슨병, 굿파스처병, 셀리악병 또는 중증 근무력증과 관련된다.

[0152] 본원에 개시된 여러 실시양태는 항원에 대한 원치 않는 면역 반응을 치료하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 관한 것이다.

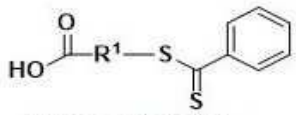
[0153] 본원에 개시된 여러 실시양태는 하기 구조의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0154] [화학식 2e]



[0155]

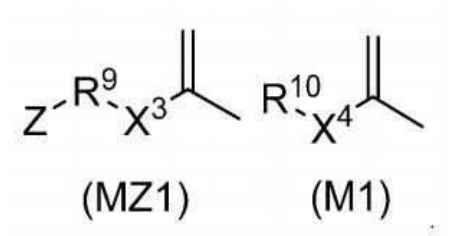
[0156] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 RAFT 시약을 제공하는 것을 포함한다:



RAFT 화학식 1g

[0157]

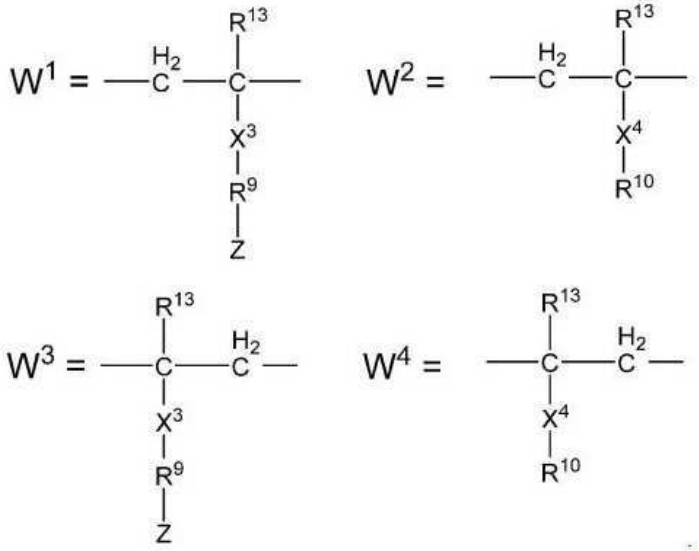
[0158] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 하나 이상의 아크릴일 단량체를 제공하는 단계를 포함한다:



(MZ1) (M1)

[0159]

[0160] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 RAFT 시약을 하나 이상의 아크릴일 단량체와 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^9는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다. 여러 실시양태에서, R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않거나 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이다. 여러 실시양태에서, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:

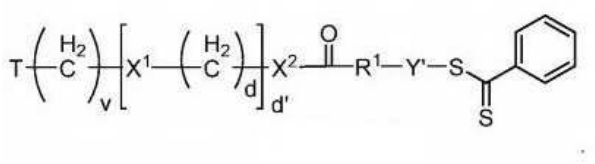


[0161]

[0162] 여러 실시양태에서, Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 170보다 크다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

[0163] 본원에 개시된 여러 실시양태는 하기 구조의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0164] [화학식 2b]



[0165]

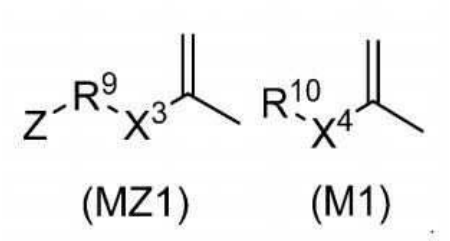
[0166] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 RAFT 시약을 제공하는 것을 포함한다:



RAFT 화학식 1d

[0167]

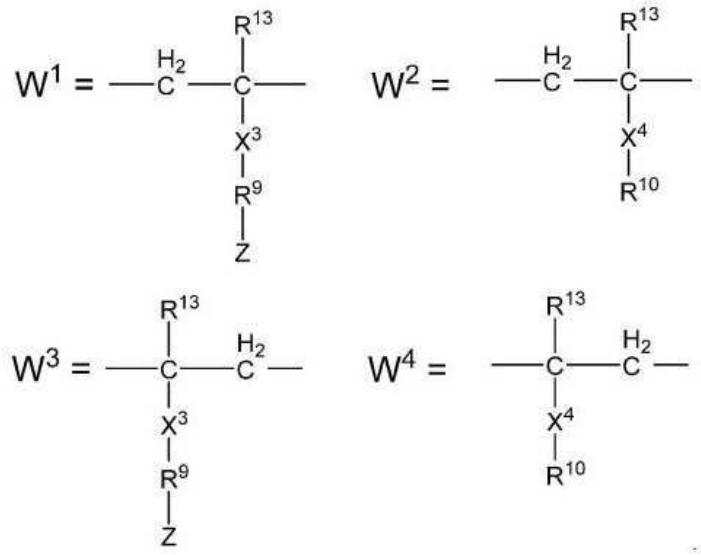
[0168] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 하나 이상의 아크릴일 단량체를 제공하는 것을 포함한다:



(MZ1) (M1)

[0169]

[0170] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 RAFT 시약을 하나 이상의 아크릴일 단량체와 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, T는 피리딜 디설파이드(PDS) 또는 카복실산이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, v, d 및 d'는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 또는 44 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



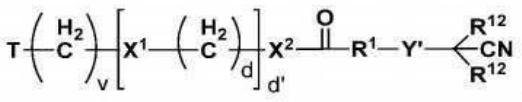
[0171]

[0172] 여러 실시양태에서, Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시되고 p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실

시양태에서, Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시되고 r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 170보다 크다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

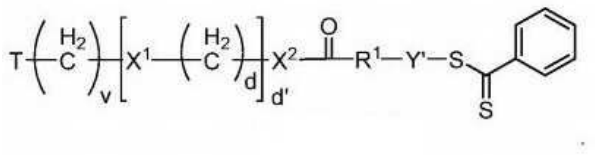
[0173] 본원에 개시된 여러 실시양태는 하기 구조의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0174] [화학식 4d]

[0175] 

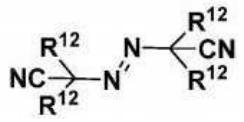
[0176] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 화합물을 함유하는 디티오벤조에이트를 제공하는 것을 포함한다:

[0177] [화학식 2b]

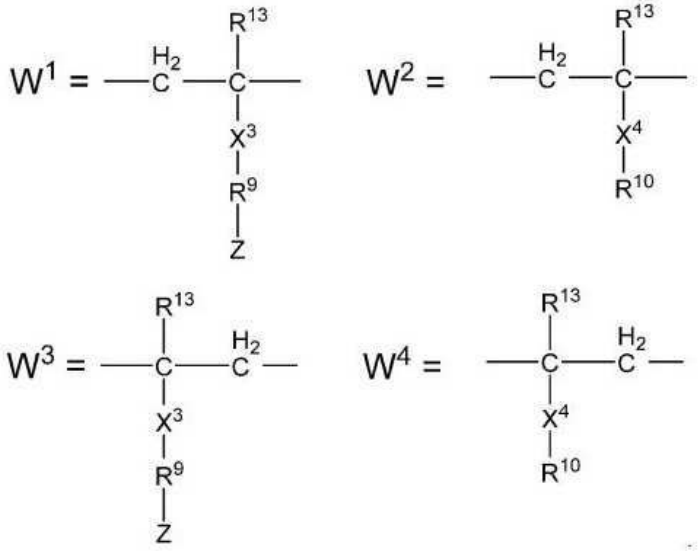
[0178] 

[0179] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 2b의 구조(또는 R^2 또는 DTB를 포함하는 또 다른 화합물)를 하기 구조에 노출시켜 말단 엔드 단위를 제공하는 단계를 포함한다:

[0180] [화학식 3b]

[0181] 

[0182] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 말단 엔드 단위 시약을 디티오벤조에이트 함유 화합물과 혼합하여 화학식 4d의 구조를 형성하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, T는 존재하는 경우 PDS 또는 카복실산이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, v, d 및 d'는 존재하는 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이다. 여러 실시양태에서, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:

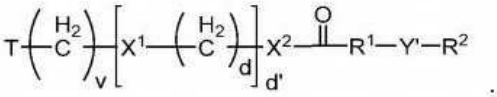


[0183]

[0184] 여러 실시양태에서, Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시된다. 여러 실시양태에서, p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시된다. 여러 실시양태에서, r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 170보다 크다. 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 존재하지 않거나 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-H$이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-CNR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h, h', t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수(또는 전술한 값 중 임의의 것을 포괄 및/또는 포함하는 범위)이다. 여러 실시양태에서, R^{13}은 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

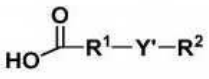
[0185] 본원에 개시된 여러 실시양태는 하기 구조의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0186] [화학식 2a]

[0187] 

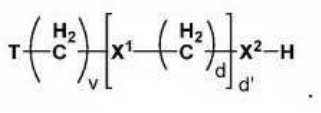
[0188] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다. 여러 실시양태에서, R^2는 엔드 캡핑 그룹(예를 들어, CTA 잔여물)이다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 카복실산 말단 화합물을 제공하는 것을 포함한다:

[0189] [화학식 2f]

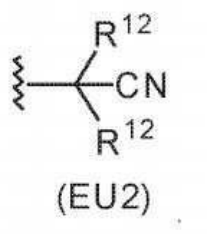
[0190] 

[0191] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조의 PDS 작용화제를 제공하는 것을 포함한다:

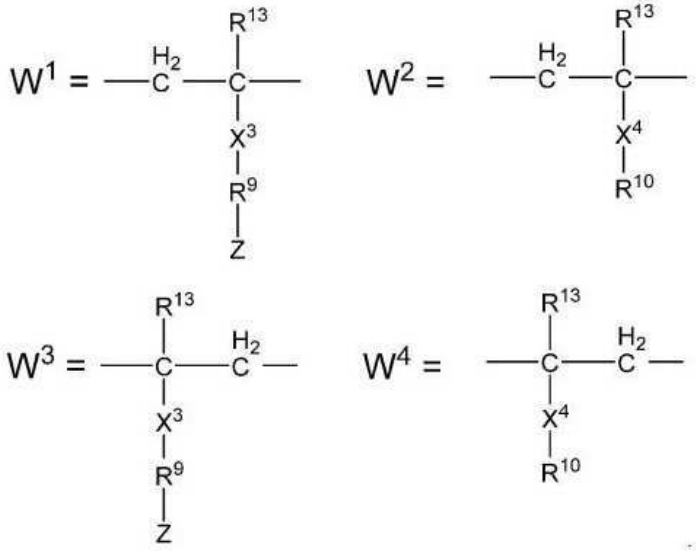
[0192] [화학식 5a]

[0193] 

[0194] 여러 실시양태에서, 상기 방법은 카복실산 말단 화합물을 PDS-관능화제와 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 방법은 커플링 조건에서 카복실산 말단 화합물을 PDS 작용화제와 혼합하여 상기 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, R^2는 EU에 의해 대체된다. 여러 실시양태에서, EU는 하기 구조로 표시된다:

[0195] 
(EU2)

[0196] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, T는 PDS이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 직접 결합, $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, v, d 및 d'는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 또는 44 이상의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^6은 H, 또는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 C-카복시로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ $C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2의 랜덤 공중합체, 구배, 블록 공중합체이고, W^1 및 W^2는 아래 도시된 바와 같다:

[0197] 

[0198] 여러 실시양태에서, Y'에서 W^1 또는 W^3의 반복 단위의 수는 p로 표시된다. 여러 실시양태에서, p는 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, Y'에서 W^2 또는 W^4의 반복 단위의 수는 r로 표시된다. 여러 실시양태에서, r은 적어도 약 1의 정수이다. 여러 실시양태에서, p와 r의 합은 약 170보다 크다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다.

[0199] 본원에 개시된 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여

러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 티오카보닐티오 화합물, 예컨대 디티오에스테르, 디티오카바메이트, 트리티오카보네이트 및 크산테이트(예를 들어, 가역적 사슬 전달 공정을 통해 중합을 매개함)를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)는 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합(예를 들어, 결합)된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 접합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오에스테르를 포함하는 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오벤조에이트 함유, 트리티오카보네이트 함유 또는 크산테이트 함유 말단 캡핑 그룹을 포함하는 중합체성 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오에스테르 함유, 디티오벤조에이트 함유, 트리티오카보네이트 함유 또는 크산테이트 함유 말단 캡핑 그룹을 포함하는 중합체성 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 적어도 20% 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다.

[0200] 본원에 개시된 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 항원은 수초 염기성 단백질의 관용원성 부분, 수초 희소돌기아교세포 당단백질의 관용원성 부분 및/또는 단백지질 단백질의 관용원성 부분 중 하나 이상을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오에스테르를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)는 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 결합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오벤조에이트 함유, 트리티오카보네이트 함유 또는 크산테이트 함유 엔드 캡핑 그룹을 포함하는 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 적어도 20% 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민을 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다.

[0201] 본원에 개시된 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 항원은 인간 프로인슐린의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오에스테르를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 공중합체를 포함한

다. 여러 실시양태에서, 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)는 제1 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 결합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오벤조에이트 함유, 트리티오카보네이트 함유 또는 크산테이트 함유 말단 캡핑 그룹을 포함하는 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 적어도 20% 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민을 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다.

[0202] 본원에 개시된 여러 실시양태는 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 관용이 요망되는 항원을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 항원은 디아미드화(deamidated) 알파-글리아딘의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오에스테르를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 디티오벤조에이트, 트리티오카보네이트 또는 크산테이트를 포함하지 않는 중합체성 링커를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 공중합체는 제1 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 공중합체는 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 C-아미도 또는 C-카복시 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 결합된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 중합체성 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 중합체성 링커는 디티오벤조에이트 함유, 트리티오카보네이트 함유 또는 크산테이트 함유 말단 캡핑 그룹을 포함하는 링커와 비교하여 용해 상태의 화합물의 안정성을 적어도 20% 개선하는 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 N-아세틸갈락토사민을 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 C-아미도 또는 C-카복시 작용기 및 폴리에테르를 통해 제1 아크릴일 단위에 연결된다.

도면의 간단한 설명

[0203] 도 1은 SDS-PAGE 젤을 제공한다. 상기 젤은 간 표적화 모이어티를 포함하는 중합체성 링커에 대한 항원의 성공적인 접합을 입증한다. 상기 접합은 링커 모이어티에서 발견되는 2-티오피리딘 그룹을 대체함으로써 일어난다(티올 접합 구조물 제공). 상기 중합체성 링커의 설파이드와 항원의 설파이드 사이에 디설파이드가 형성된다. 항원은 링커의 α-엔드에 결합된다.

도 2는 다른 SDS-PAGE 젤을 제공한다. 상기 젤은 간 표적화 모이어티를 포함하는 링커에 대한 또 다른 상이한 항원의 접합을 입증한다. 상기 접합은 링커 모이어티에서 발견되는 2-티오피리딘 그룹을 대체함으로써 일어난다. 상기 링커의 설파이드와 항원의 설파이드로부터 디설파이드가 형성된다. 항원은 링커의 α-엔드에 결합된다.

도 3은 또 다른 SDS-PAGE 젤을 제공한다. 상기 젤은 간 표적화 모이어티를 포함하는 링커에 대한 또 다른 상이한 항원의 접합을 입증한다. 상기 접합은 중합체성 링커에서 발견되는 N-하이드록시석신이미드 그룹을 대체함으로써 일어난다(아민 접합 구조물 제공). 디설파닐 에틸 에스테르 단위가 생성된다. 항원은 링커의 α-엔드에 결합된다.

도 4는 또 다른 SDS-PAGE 젤을 제공한다. 상기 젤은 간 표적화 모이어티를 포함하는 링커에 대한 또 다른 상이한 항원의 접합을 입증한다. 상기 접합은 중합체성 링커에서 발견되는 N-하이드록시석신이미드 그룹을 대체함으

로써 일어난다(아민 접합 구조물 제공). 디설파닐 에틸 에스테르 단위가 생성된다. 항원은 링커의 α-엔드에 결합된다.

도 5는 SDS-PAGE 젤을 제공한다. 상기 젤은 간 표적화 모이어티를 포함하는 링커에 대한 항원의 접합을 입증한다. 상기 접합은 링커 모이어티에서 발견되는 2-티오피리딘 그룹을 대체함으로써 일어난다. 링커의 설파이드와 항원의 설파이드 사이에 디설파이드가 형성된다. 항원은 링커의 ω-엔드에 결합된다.

도 6은 비장에서 항원 챌린지 후 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포의 결과를 보여준다(총 살아있는 CD3+ CD8+ T 세포의 백분율로서). 식염수로 처리된 마우스는 비장에서 높은 빈도의 OTI CD8+ T 세포를 보여주었으며, 이는 OVA01 항원에 특이적인 염증성 면역 반응의 유지를 나타낸다. DTB 함유 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01 또는 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01로 처리된 마우스는 테스트한 모든 용량에서 비장에서 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포의 상당한 감소를 나타냈다.

도 7은 말단 엔드 단위를 포함하는 화합물 대 디티오에스테르(예를 들어, 디티오벤조에이트) 말단 캡핑 그룹을 포함하는 화합물에 대한 안정성 테스트 데이터를 보여준다. 분석 테스트는 도 7에서 보듯이 0, 7, 14 및 28일의 시점에서 별도의 샘플 바이알에 대해 수행하였다. 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 접합체는 동일한 조건에서 디티오에스테르 함유 접합체보다 안정성이 더 높았다.

도 8은 마우스 실험적 자가면역 뇌척수염(encephalomyelitis, EAE) 모델을 사용한 면역 관용 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 pGal-MOG30-60이 관용원성 조성물의 비제한적 예로서 MOG에 대한 면역 관용을 효과적으로 유도하고 중추신경계의 자가면역 병리 및 관련된 다발성 경화증 증상(EAE 질환)을 예방한다는 것을 설명한다.

도 9는 마우스 모델과 P31(제1형 당뇨병의 자가 항원인 크로모그라닌-A의 미메토프)을 이용한 면역 관용 결과를 나타낸다. 예시된 바와 같이, pGal-p31은 단독 투여된 p31 및 식염수 투여와 비교하여 제1형 당뇨병 유도에 대한 연장된 보호를 유도하였다. 이 마우스 모델에서 제1형 당뇨병에 대한 보호는 질병을 유발하는 자가 항원에 대한 효과적인 면역 관용 유도를 나타낸다.

도 10은 인간 프로인슐린에서 유래된 보조제 관용원성 펩티드로 후속 항원 챌린지에 대한 관용 유도를 측정함으로써 형질전환 마우스를 사용한 면역 관용 결과를 보여준다. 두 면역검정의 결과는 pGal-프로인슐린 펩티드(본원에 개시된 바와 같은 구조물)의 투여에 의해 유도된 프로인슐린 펩티드 특이적 T 세포 염증 반응의 크기에서 현저하고 통계적으로 유의한 감소를 예시하고, 따라서 인슐린에 대한 면역 관용 유도를 효과적으로 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0204] 다양한 항원에 대한 면역 반응은 이환율과 사망률의 중요한 원인이 될 수 있다. 면역 반응은 개인에게서 일어날 수 있는 것으로 개인의 건강과 웰빙에 부정적인 영향을 미치고 개인이 받는 치료의 효능 감소, 심지어 개인에게 자연적으로 발생하거나 존재하는 내인성 분자에 대한 반응으로 이어진다. 광범위한 면역 억제가 특정 시나리오에서 특정 유형의 면역 반응을 해결하기 위해 활용되지만, 이는 감염 및 질병에 대한 일반화된 감수성으로 이어질 수 있다. 따라서 본원에 기술된 것과 같은 좀 더 맞춤화된 접근법은 항원 특이적 면역 반응이 표적화될 수 있다는 점에서 유리하다. 본원에 개시된 여러 실시양태는 특이적 항원에 대한 면역 관용의 전개에서 간 및 이의 다양한 유형의 세포의 역할을 활용한다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 특이적 항원, 이의 면역원성 단편 및/또는 이의 모방체(특이적 유형, 예를 들어, 단편으로서 달리 나타내지 않는 한 집합적으로 항원)는 간(또는 간내 또는 간과 관련된 특정 세포)을 표적화하도록 구성된 분자에 연결되거나 커플링되어 해당 항원(또는 항원의 일부 또는 복수의 항원)에 대한 면역 반응을 감소, 개선 또는 제거하기 위해 특이적 항원, 이의 면역원성 단편 및/또는 이의 모방체가 처리되고 면역계가 재보정되도록 할 수 있다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 간, 특히 간세포, LSEC, 쿠퍼 세포(Kupffer cell) 및/또는 성상 세포(stellate cell), 또는 스캐빈저 수용체(예를 들어, 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 등)가 있는 다른 세포로의 전달(및 이에 의한 흡수)를 위해 표적화된다.

[0205] 본원에 개시된 일부 실시양태는, 예를 들어, 세포외 항원의 교차 제시(cross-presentation)에 의해 항원 특이적 CD8+ T 세포의 면역학적 관용을 능동적으로 유도하기 위해 합성 구조물, 예컨대 본원에 개시된 조성물을 사용하여 간세포를 조작할 수 있음을 입증한다. "비전문 항원 제시 세포(non-professional antigen-presenting cell)"로 간주되는 간세포는 항원에 대한 염증성 T 세포 반응을 촉진할 수 있는 항상성 생리학적 조건하에 공동자극 분자를 발현하는 것으로 이전에 보고된 적이 없으며, 따라서 주요 관용원성 T 세포 반응에 대한 항원 제시를 위한 유망한 세포 후보이다. 간세포는 전체 간의 최대 80%를 차지하며 순환하는 T 림프구와 직접 접촉한다. 간세포는 면역학적 공동자극 분자를 발현하지 않는다. 이러한 이유로 간세포가 혈액 매개 항원을 교차 제시하여

말초 관용생성(tolerogenesis)에 기여하는지를 테스트했다. 본원에서 입증된 여러 실시양태에 따라, 간세포는 항원을 T 세포에 제시하고 교차 제시함으로써 말초 관용생성에 기여하도록 (예를 들어, 본원에 개시된 실시양태에 따른 구조물로 간세포를 표적화함으로써) 제자리에서(*in situ*) 조작될 수 있다.

[0206] 순환하는 림프구가 염증의 경우에만 유출되고 실질에 접근하는 다른 기관과 달리, 간 미세혈관은 어떠한 기저막도 없는 독특한 천공 내피를 가지고 있어, 간세포를 포함한 순환하는 CD8+ T 림프구와 간 MHC-I+ 실질 세포 사이에 직접적인 물리적 접촉이 가능하다. 간세포는 다른 간 세포(liver cell), 특히 LSEC에 비해 시험관 내 교차 제시 능력이 낮다. 그럼에도, 형질전환 및/또는 바이러스 벡터 형질도입에 의해 수득된 직접 항원 발현, 및 시험관 내 및 생체 내 간세포에서의 후속 MHC-I 의존성 항원 제시는 T 세포의 클론 결실로 이어지는 CD28 공동자극이 없어서 항원 특이적 CD8+ T 림프구의 차선 활성화에 의해 주로 면역 관용을 초래할 수 있다. CD4+CD25+FoxP3+ Treg 세포의 유도는 렌티바이러스 매개된 간세포 의존성 항원 제시 시에도 일어나며, 간세포-유래 관용성 기전에서 다른 항원-제시 세포(APCs)의 가능한 관여를 나타내고, 이는 간세포가 낮은 수준의 MHC-II를 발현하여 CD4+ T 세포와 상호작용하기 때문이다.

[0207] 간세포는 간의 다른 세포 구성요소보다 수가 많고 혈액 구성요소와 밀접하게 접촉하고 있다. 본원에 개시된 일부 실시양태에서, 간세포는 세포 외 항원 흡수 및 교차 제시의 기전을 통해 CD8+ T 세포 말초 관용을 확립하기 위해 사용된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 구조물 및 조성물은 단독으로 또는 항원 교차 제시와 함께 다른 기전을 통해 관용을 유도하기 위해 사용된다. 간세포에는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)를 포함한 (특히) 렉틴(lectin) 수용체가 있다. 아포토시스 과정은 ASGPR에 결합하는 말단 N-아세틸갈락토사민 잔기를 노출시키기 위해 당단백질을 데시알릴화(desialylate)하는 뉴라미니다제(neuraminidase)를 활성화한다. 아포토시스 파편의 말초 관용원성 특성을 감안할 때 간세포가 외인성 항원(예를 들어, N-아세틸갈락토사미닐화 항원) 수집에 관여할 수 있고 이러한 항원을 관용적으로 처리하고 제시할 수 있는지를 결정하기 위한 연구가 설계되었다 (본원에서 논의됨). 뮤린(murine) 모델에서 개시된 구조물의 항원 제시 및 면역 관용 능력 평가의 시험관 내 및 생체 내 결과가 본원에 기술되어 있다. 본원의 연구는 뮤린 모델을 포함하지만, 일부 실시양태는 인간을 포함한 다른 포유동물의 관용형성에 관한 것이다. 특정 기전에 얽매이지 않고, 결과는 여러 실시양태에서 (본원에 개시된 구조물의 투여 후 간 상주 면역 세포에 의해 유도된 다른 기전[조절 T 세포의 유도 포함] 및 관련 방법 중에서) 간세포 의존성 항원 교차 제시는 더욱 일반적으로 T 세포 결실 및/또는 무반응(anergy)을 통해 면역 관용을 유도하는 방법에 사용될 수 있음을 입증한다. 일부 실시양태에서, 간세포는 관용원성 예방 또는 치료 개입을 위한 표적 세포로서 유용하다.

[0208] 일반적으로, 본원에 제공된 조성물은 관심 항원(예를 들어, 더 큰 분자의 항원 단편, 또는 일부 실시양태에서 이의 복수의 항원/단편을 포함한 면역 관용이 요망되는 항원), 표적화 모이어티(예를 들어, 간, 또는 간 내의 세포 유형, 또는, 예를 들어, 림프절 및/또는 비장의 다른 표적 기관 또는 세포를 특이적으로 표적화하거나 이에 의해 인지되는 분자), 링커 및 말단 엔드 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 항원의 모방체가 항원 또는 항원 단편 대신에 사용될 수 있다. 아래에서 더 상세히 논의되는 바와 같이, 링커는 실시양태에 따라 달라질 수 있지만, 여러 실시양태에서 유리하게는 항원(또는 이의 항원 단편(들) 또는 이의 모방체)을 생체 내에서 천연 형태 또는 실질적으로 천연 형태(예를 들어, 링커에 접합되기 전의 형태)로 방출하도록 설계 및/또는 구성된다. 일부 실시양태에서, 분자의 항원성 부분은 분해성 결합을 통해 링커에 부착된다. 따라서 여러 실시양태에서, 관심 항원은 간(또는 다른 표적 부위)에서, 그 내부 또는 근처에서 유리되고 면역계가 천연 항원(또는 이의 항원성 단편 또는 이의 모방체)을 자체로 인지하고 해당 항원에 대한 면역 반응을 감소 또는 제거하도록 하는 방식으로 처리되고 면역계에 제공된다.

[0209] 여러 실시양태에서, 항원은 내인성(예를 들어, 자가 항원) 또는 외인성(예를 들어, 외래 항원)일 수 있으며, 이는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 이식 거부 반응)을 일으키는 외래 이식 항원, 환자가 원치 않는 면역(예를 들어, 알레르기 또는 과민증) 반응을 일으키는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원, 환자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 과민증 및/또는 치료 활성 감소)을 일으키는 치료제, 환자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 자가면역 질환)을 일으키는 자가 항원, 또는 이의 관용원성 부분(예를 들어, 단편 또는 에피토프(epitope)); 이들 조성물은 항원에 대한 관용을 유도하는데 유용하다. 대안적으로, 갈락토실화 또는 다른 간 표적화 모이어티는 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체에 특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편 또는 리간드에 접합될 수 있으며, 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체는 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환 및/또는 알레르기(상기 논의된 바와 같음)의 원인이 된다; 이러한 조성물은 순환 단백질, 펩티드 또는 항체를 제거하는 데 유용한다. 따라서 본 개시내용의 조성물은 실시양태에 따라 원치 않는 면역 반응, 예를 들어, 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환 및/또는 알레르기를 치

료하는데 사용될 수 있다. 또한, 치료학적 유효량의 본 개시내용의 조성물 또는 구조물을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 구조물 및/또는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 이식 거부, 치료제에 대한 반응, 자가면역 질환 또는 알레르기와 같은 원치 않는 면역 반응의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 링커(이에 공유 결합된 표적화제를 갖는 링커 포함) 및/또는 관용원성 분자를 제조하는 방법이 제공된다.

[0210] 본원에서 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이, 여러 실시양태에서, 간 표적화는 관용 유도의 2가지 가능한 기전, 즉 관용(tolerization) 및 클리어런스(clearance)를 촉진한다. 관용은 아포토시스 세포를 제거하고 면역계가 "자기"로 인식하도록 단백질을 처리하는 간의 역할과 면역 관용을 위해 말초 단백질을 샘플링하는 간의 역할을 이용한다. 클리어런스는 독소, 폴리펩티드 등을 빠르게 제거하고 분해함으로써 혈액 정화에서의 간의 역할을 이용한다.

[0211] 따라서 본 개시내용의 조성물 (및 관련 방법)은 실시양태 (및 예를 들어, 항원)에 따라 원치 않는 면역 반응, 예를 들어, 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환 및/또는 알레르기를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 본 개시내용의 조성물의 치료학적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 이식 거부, 치료제에 대한 반응, 자가면역 질환 또는 알레르기와 같은 원치 않는 면역 반응의 치료 방법을 제공한다.

[0212] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 이 주제가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미이다. 본 개시내용에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 설명하기 위해 사용된 것으로, 주제를 한정하려는 의도가 아니다.

[0213] 본원에 사용된 용어 "약"은 근사치를 나타내는 이의 평범하고 일반적인 의미이다. 예를 들어, 현 주제의 화합물 또는 제제의 양, 용량, 시간, 온도, 효능, 안정성 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때 지정된 양의 ±20%, ±10%, ±5%, ±1%, ±0.5% 또는 심지어 ±0.1%의 변동을 포함하는 것을 의미한다. 나열된 엔드포인트를 포함하여 개시된 범위 내의 모든 값도 포함된다.

[0214] 본원에 사용된 "항원"은 이의 평범하고 일반적인 의미이며 T 세포 수용체, 주요 조직적합성 복합체 클래스 I 및 II, B 세포 수용체 또는 항체와 같은, 선천성 또는 후천성 면역 반응의 수용체에 대한 표적 역할을 하는 모든 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항원은 신체 내에서 유래할 수 있다(예를 들어, "자기", "자가" 또는 "내인성"). 추가 실시양태에서, 항원은, 예를 들어, 흡입, 섭취, 주사 또는 이식, 경피 등에 의해 진입한 신체 외부로부터 유래할 수 있다("비자기", "외래" 또는 "외인성"). 실시양태에서, 외인성 항원은 체내에서 생화학적으로 변형될 수 있다. 외래 항원에는 식품 항원, 동물 항원, 식물 항원, 환경 항원, 치료제 및 동종이식편 이식에 존재하는 항원이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

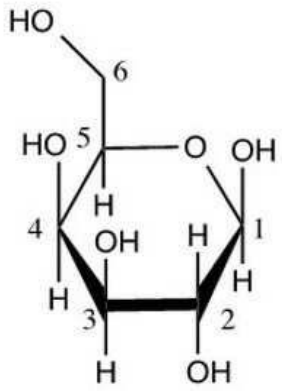
[0215] 본원에 사용된 용어 "보존적 변화(conservative changes)"는 이의 평범하고 일반적인 의미이며 일반적으로 활성을 변경하지 않고 아미노산 서열에 만들어질 수 있는 변화를 지칭한다. 이러한 변화를 "보존적 치환(conservative substitutions)" 또는 돌연변이라고 한다; 즉, 특정 크기 또는 특성의 아미노산 그룹에 속하는 아미노산이 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 아미노산 서열에 대한 치환은 그 아미노산이 속하는 부류의 다른 구성원으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 비극성(소수성) 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌 및 티로신을 포함한다. 극성 중성 아미노산은 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴 및 글루타민을 포함한다. 양으로 하전된(염기성) 아미노산은 아르기닌, 라이신 및 히스티딘을 포함한다. 음으로 하전된(산성) 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다. 이러한 치환은 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 등전점에 의해 결정되는 겉보기 분자량에 실질적으로 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 보존적 치환은 또한 서열의 광학 이성질체를 다른 광학 이성질체로 치환, 특히 서열의 하나 이상의 잔기에 대해 D-아미노산을 L-아미노산으로 치환하는 것을 포함한다. 더욱이, 서열의 모든 아미노산은 D-이성질체에서 L-이성질체로 치환될 수 있다. 예시적인 보존적 치환은 양전하를 유지하기 위해 Lys를 Arg로 및 그 반대로; 음전하를 유지하기 위해 Glu를 Asp로 및 그 반대로; 유리 -OH를 유지하기 위해 Ser을 Thr로; 유리 $-NH_2$를 유지하기 위해 Gln을 Asn으로 치환하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또 다른 유형의 보존적 치환은 화학적 유도체화의 필요성이 발생하는 경우 원하는 화학적 반응성의 아미노산이 도입되어 화학적 접합 반응에 대한 반응성 부위를 부여하는 경우를 구성한다. 이러한 아미노산은 Cys(설프하이드릴 그룹을 삽입하기 위해), Lys(1차 아민을 삽입하기 위해), Asp 및 Glu(카복실산 그룹을 삽입하기 위해), 또는 케톤, 아지드, 알킨, 알켄 및 테트라진 측쇄를 함유하는 특수화된 비정규(noncanonical) 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유리 $-NH_2$ 또는 -SH 보유 아미노산의 보존적 치환 또는 첨가는 화학식 1의 링커 및 갈락토실화 모이어

티와의 화학적 접합에 특히 유리할 수 있다. 더욱이, 폴리펩티드 서열 또는 상응하는 핵산 서열의 점 돌연변이, 결실 및 삽입은 일부 경우에 상기 폴리펩티드 또는 핵산 단편의 기능 손실 없이 만들어 질 수 있다. 치환은, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 잔기(이들 나열된 것 사이의 임의의 수의 치환 포함)를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 변이체는 총 200개 이하(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200개 이하 및 이들 나열된 것 사이의 임의의 수 포함)의 아미노산 서열의 변화(예를 들어, 교환, 삽입, 결실, N-말단 절단 및/또는 C-말단 절단)를 나타낼 수 있다. 여러 실시양태에서, 상기 변화의 수는 200보다 크다. 추가적으로, 여러 실시양태에서, 상기 변이체는 기준(예를 들어, 비변형 또는 천연 서열)과 기능적 동등성(functional equivalence) 정도를 나타내는 폴리펩티드 서열 또는 상응하는 핵산 서열을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 변이체는 비변형 또는 천연 기준 서열과 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 약 99%의 기능적 동등성(및 이들 나열된 것 사이의 임의의 정도의 기능적 동등성)을 나타낸다. 본원에 기술된 아미노산 잔기는 표준 폴리펩티드 명명법(J. Biol. Chem., (1969), 243, 3552-3559)에 따라 단일 문자 아미노산 표기 기호 또는 3문자 약어를 사용한다. 모든 아미노산 잔기 서열은 아미노-터미너스에서 카복시-터미너스의 통상적인 방향으로 왼쪽 및 오른쪽 배향의 화학식으로 본원에서 표시된다.

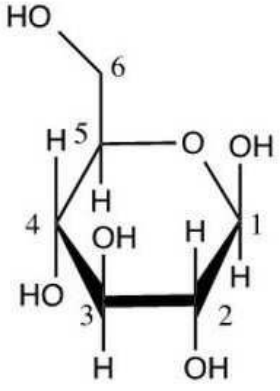
[0216] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 이의 평범하고 일반적인 의미이며, 대상체의 상태(예를 들어, 하나 이상의 증상)의 개선, 상태의 진행 지연 또는 감소, 장애 발병의 예방 또는 지연 및/또는 당업계에 잘 알려진 임상 파라미터, 질환 또는 질병 등의 변화를 포함한, 장애, 질환 또는 질병으로 고통받는 대상체에게, 예를 들어, 유익한 효과일 수 있는 조절 효과를 부여하는 인용된 화합물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 유효량은 대상체의 상태를 적어도 5%, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100% 개선하는 조성물, 화합물 또는 제제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이 양은 대상체 및 치료되는 질환 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 선택된 개시내용의 특정 조성물, 따를 투여 요법, 투여 시간, 투여 방식 등에 따라 달라지며, 이것들 모두는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0217] 항원 결정기라고도 알려져 있는, 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 이의 평범하고 일반적인 의미이며 항체, B 세포, 주요 조직적합성 복합 분자 또는 T 세포와 같은 면역계에 의해 인식되는 거대분자(예를 들어, 단백질)의 한 부분을 의미한다. 에피토프는, 예를 들어, 항체 또는 B 세포에 의해 인식될 수 있고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합할 수 있는 거대분자의 일부 또는 단편을 포함할 수 있다. 이러한 맥락에서, 용어 "결합"은 특히 특정 결합과 관련된다. 본 발명의 여러 실시양태의 맥락에서, 용어 "에피토프"는 면역계에 의해 인식되는 단백질 또는 폴리단백질의 분절을 지칭하는 것이 바람직하다. 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 구조물에 사용된 "항원"은 하나 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 하나 이상의 에피토프가 포함되는 일부 실시양태에서, 추가 에피토프는 동일하거나 상이한 항원으로부터 유래될 수 있다.

[0218] 본원에 사용된 용어 갈락토스는 D-이성질체 및 L-이성질체를 갖는 개방 사슬 형태 및 사이클릭 형태 모두로 존재하는 단당류(monosaccharide sugar)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 사이클릭 형태, 즉 알파 및/또는 베타 아노머(anomer)가 사용된다. 알파 형태에서 C1 알코올 그룹은 축(axial) 위치에 있는 반면 베타 형태에서 C1 알코올 그룹은 수평 방향(equatorial) 위치에 있다. 특히, "갈락토스"는 사이클릭 6원 피라노오스, 더욱 특히 D-이성체, 훨씬 더 특히 베타-D-형태(β-D-갈락토피라노오스)를 지칭하며, 이에 대한 정식 명칭은 (2R,3R, 4S,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라올이다. 글루코스는 갈락토스의 에피머(epimer)이다; 정식 명칭은 (2R,3R,4S,5S,6R)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라올이다. 갈락토스 및 글루코스의 구조 및 넘버링은 입체화학적 예시의 2가지 비제한적인 예를 제공하는 것으로 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "글루코스"는 D-이성질체 및 L-이성질체를 갖는 개방 사슬 형태 및 사이클릭 형태 둘 다로 존재하는 단당류를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 사이클릭 형태, 즉 알파 및/또는 베타 아노머가 사용된다. 알파 형태에서 C1 알코올 그룹은 축 위치에 있는 반면 베타 형태에서 C1 알코올 그룹은 수평 방향 위치에 있다. 갈락토스 및 글루코스의 구조 및 넘버링은 입체화학적 예시의 2가지 비제한적인 예를 제공하는 것으로 나타낸다.

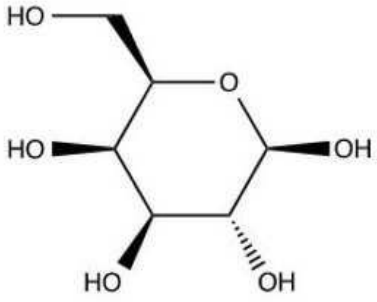


β-D-갈락토스

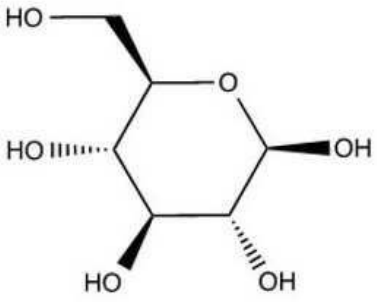


β-D-글루코스

[0219]



β-D-갈락토스



β-D-글루코스

[0220]

[0221] 본원에 사용된 용어 "갈락토실화 모이어티"는 특정 유형의 간 표적화 모이어티를 지칭한다. 갈락토실화 모이어티는 갈락토스, 갈락토사민 및/또는 N-아세틸갈락토사민 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "글루코실화 모이어티"는 또 다른 특정 유형의 간 표적화 모이어티를 지칭하며, 글루코스, 글루코사민 및/또는 N-아세틸글루코사민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티의 이용 가능한 하이드록실 그룹 중 어느 하나(예를 들어, 탄소 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 중 어느 하나에 결합된 OH)는 링커에 대한 작용화를 위한 부착점으로 사용될 수 있다.

[0222] 본원에 사용된 용어 "간 표적화 모이어티"는 제제(예를 들어, 면역 관용 유도 구조물, 폴리펩티드 등)를 간으로 향하게 하는 능력의 모이어티를 지칭한다. 간은 간세포, 부비동 상피 세포(sinusoidal epithelial cell), 쿠퍼 세포, 성상 세포 및/또는 수지상 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 세포 유형을 포함한다. 전형적으로, 간 표적화 모이어티는 폴리펩티드를 이들 세포 중 하나 이상으로 향하게 한다. 각각의 간 세포의 표면에는 간 표적 모이어티를 인식하고 특이적으로 결합하는 수용체가 존재한다. 간 표적화는 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티에 대한 항원 또는 리간드의 화학적 접합, 기본 갈락토실 또는 글루코실 모이어티를 노출시키기 위한 항원 또는 리간드의 데시알릴화, 또는 항원 또는 리간드에 대한 내인성 항체의 특이적 결합에 의해 달성될 수 있고, 항원 또는 리간드는 데시알릴화되어 기본 갈락토실 또는 글루코실 모이어티를 노출시키고, 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티에 접합된다. 자연적으로 발생하는 데시알릴화 단백질은 본 개시내용의 특정 실시양태의 범위 내에 포함되지 않는다.

[0223] 다양한 치환기에 대해 제공된 "수치" 및 "범위"는 인용된 범위 내의 모든 정수를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, n을 약 1 내지 100개, 특히 약 8 내지 90개, 더욱 특히 약 40 내지 80개의 에틸렌 글리콜 그룹을 포함하는 혼합물을 나타내는 정수로 정의할 때, 상기 혼합물은 전형적으로 n ± 약 10%(또는 1 내지 약 25의 더 작은 정수의 경우, ±3)로 특정된 정수를 포함하고, n은 약 1 내지 100(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 30, 34, 35, 37, 40, 41, 45, 50, 54, 55, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 82, 83, 85, 88, 90, 95, 99, 100, 105 또는 110, 또는 이 범위의 엔드포인트를 포함하여 나열된 것들 사이의 임의의 것)의 정수일 수 있고 개시된 혼합물은 1-4, 2-4, 2-6, 3-8, 7-13, 6-14, 18-23, 26-30, 42-50, 46-57, 60-78, 85-90, 90-110 및 107-113개의 에틸렌 글리콜 그룹과 같은 범위를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 결합된 용어 "약" 및 "±10%" 또는 "±3"은 사용되는 곳마다 등가 범위에 대한 특정 지원을 개시하고 제공하는 것으로 이해되어야 한다.

[0224] 본원에 사용된 "선택적" 또는 "선택적으로"라는 용어는 이후에 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수도 있고 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 기술은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다.

[0225] 특정 표적에 특이적으로 결합하는 펩티드는 그 표적에 대한 "리간드"로서 지칭된다.

[0226] 본원에 사용된 "폴리펩티드"는 번역 후 변형(예를 들어, 인산화 또는 글리코실화) 및/또는 추가 폴리펩티드와의 복합체화, 및/또는 핵산 및/또는 탄수화물, 또는 기타 분자와의 다중 소단위 복합체로의 합성에 상관없이 아미노산 잔기의 사슬을 지칭하는 용어이다. 따라서 프로테오글리칸은 또한 본원에서 폴리펩티드로서 지칭된다. (약 50개 초과의 아미노산을 갖는) 긴 폴리펩티드는 "단백질"로서 지칭된다. (약 50개 미만의 아미노산을 갖는) 짧은 폴리펩티드는 "펩티드"로서 지칭된다. 크기, 아미노산 조성 및 3차원 구조에 따라 특정 폴리펩티드는 "항원 결합 분자", "항체", "항체 단편" 또는 "리간드"로서 지칭될 수 있다. 폴리펩티드는 다수의 방법에 의해 생성될 수 있으며, 그 중 다수는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 (예를 들어, 단리된 세포로부터의) 추출, 폴리펩티드를 암호화하는 재조합 핵산의 발현 또는 화학적 합성에 의해 수득될 수 있다. 폴리펩티드는, 예를 들어, 재조합 기술, 및 암호화된 폴리펩티드의 발현을 위해 숙주 세포 내로 도입된 폴리펩티드를 암호화하는 발현 벡터에 의해(예를 들어, 형질전환 또는 형질감염에 의해) 생성될 수 있다.

[0227] 폴리펩티드와 관련하여 본원에 사용된 용어 "정제된"은 화학적으로 합성되어 다른 폴리펩티드에 의해 실질적으로 오염되지 않았거나 자연적으로 수반되는 대부분의 다른 세포 성분(예를 들어, 다른 세포 단백질, 폴리뉴클레오티드 또는 세포 성분)으로부터 분리 또는 단리된 폴리펩티드를 지칭한다. 정제된 폴리펩티드의 예는 단백질 및 자연적으로 결합하는 자연 발생 유기 분자가 없는 건조 중량 기준으로 적어도 70%인 폴리펩티드이다. 따라서 정제된 폴리펩티드의 제제는 건조 중량 기준으로 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 99%의 폴리펩티드일 수 있다. 폴리펩티드는 또한 정제 또는 마킹(예를 들어, 친화성 매트릭스에 캡처, 현미경으로 시각화)을 용이하게 하는 태그 서열(예를 들어, 폴리히스티딘 태그, myc 태그, FLAG® 태그 또는 기타 친화성 태그)을 함유하도록 조작될 수 있다. 따라서 폴리펩티드를 포함하는 정제된 조성물은 달리 지시되지 않는 한 정제된 폴리펩티드를 지칭한다. 용어 "단리된"은 본 개시내용의 폴리펩티드 또는 핵산이 그들의 자연 환경에 있지 않음을 나타낸다. 따라서 본 개시내용의 단리된 생성물은 배양 상청액에 함유될 수 있고, 부분적으로 농축되거나, 이종 공급원으로부터 생성되거나, 벡터에 클로닝되거나 비히클 등과 함께 제형화될 수 있다.

[0228] 용어 "공중합체"는 2종 이상의 단량체의 중합을 지칭한다. 공중합체는 랜덤 공중합체, 구배 공중합체, 블록 공중합체 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0229] 용어 "랜덤 공중합체"는 혼합된 2개 이상의 단량체의 동시 중합 생성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "랜덤 공중합체"는 중합체 사슬의 임의의 주어진 부위에서 주어진 단량체 단위를 발견할 확률이 그 위치에서 이웃하는 단위의 성질과 무관한(베르누이 분포(Bernoullian distribution)) 통계학적으로 랜덤한 공중합체이다. 일부 실시양태에서, "랜덤 공중합체"는 통계적으로 무작위가 아니다. 예를 들어, 상이한 단량체들이 반응성이 상이한 경우 중합체 사슬을 따른 단량체 분포는 통계적으로 무작위가 아닐 수 있으며 대신 약간의 구배 또는 블록 특성을 가질 수 있다. Y'로 확인된 가변 그룹이 랜덤 공중합체를 나타낼 때, 사슬은 2 내지 최대 약 400개(또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 그 이상)의 W^1 및 W^2 그룹의 임의의 배열, 예컨대 $-W^1-W^2-W^1-W^2-$; $-W^2-W^1-W^2-W^1-$; $-W^1-W^1-W^1-W^2-$; $-W^1-W^1-W^2-W^2-$; $-W^1-W^2-W^2-W^1-$; $-W^1-W^2-W^1-W^2-W^2-W^1-W^2-W^1-$; $-W^1-W^1-W^2-W^2-W^1-W^2-W^2-W^1-$; 및 $W^2-W^2-W^1-W^2-W^1-W^1-W^1-W^2-W^2-W^1-W^2-W^2-W^1$; 무한대를 포함할 수 있으며, 여기서 Z는 다양한 W^1 그룹에 부착되고 W^1 및 W^2 그룹 자체는 동일하거나 상이할 수 있다. Y'로 확인된 가변 그룹이 랜덤 공중합체를 나타낼 때, 사슬은 2 내지 최대 약 400개(또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 그 이상)의 W^3 및 W^4 그룹의 임의의 배열, 예컨대 $-W^1-W^4-W^3-W^4-$; $-W^4-W^3-W^4-W^3-$; $-W^3-W^3-W^3-W^4-$; $-W^3-W^3-W^4-W^4-$; $-W^3-W^4-W^4-W^3-$; $-W^3-W^4-W^3-W^4-W^4-W^3-W^4-W^3-$; $-W^3-W^3-W^4-W^4-W^3-W^4-W^4-W^3-$; 및 $W^4-W^4-W^3-W^4-W^3-W^3-W^3-W^4-W^4-W^3-W^4-W^4-W^3$; 무한대를 포함할 수 있으며, 여기서 Z는 다양한 W^3 그룹에 부착되고 W^3 및 W^4 그룹 자체는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0230] 용어 "서열 동일성"은 폴리펩티드(또는 핵산) 서열 비교와 관련하여 사용된다. 이 표현은 특히, 예를 들어, 각각의 기준 폴리펩티드 또는 각각의 기준 폴리뉴클레오티드에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%인 서열

동일성의 백분율을 지칭한다. 특히, 해당 폴리펩티드 및 기준 폴리펩티드는 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 아미노산의 연속 스트레치 또는 기준 폴리펩티드의 전체 길이에 걸쳐 표시된 서열 동일성을 나타낸다. 또한, 서열이 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열을 "포함하는" 것으로 개시되는 경우, 이러한 언급은 달리 지시되지 않는 한, 서열이 인용된 서열을 "포함한다", 인용된 서열로 "이루어진다" 또는 "본질적으로 이루어진다"도 포함해야 한다.

[0231] "특이적 결합"은 생물학 분야에서 일반적으로 사용되는 용어로 비표적 조직에 비해 상대적으로 높은 친화도로 표적에 결합하는 분자를 말하며, 일반적으로 복수의 비공유 상호작용, 예컨대 정전기 상호작용, 반 데르 발스 상호작용, 수소 결합 등을 포함한다. 특이적 결합 상호작용은 항체-항원 결합, 효소-기질 결합 및 특정 단백질-수용체 상호작용이 특징이다; 그러한 분자는 때때로 그들의 특이적 표적 외의 조직에 결합할 수 있지만, 그러한 비표적 결합이 중요하지 않을 정도까지 고친화성 결합 쌍은 여전히 특이적 결합의 정의 내에 포함될 수 있다.

[0232] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 상용성이 아닌 경우를 제외하고, 치료학적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0233] "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 이것이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 염은 화합물의 산 부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대 2,3-디하이드록시프로필 디하이드로겐 포스페이트)과 반응시켜 수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카복실산, 또는 설폰산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소펜탄디온산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시켜 수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄염과 같은 염, 나트륨, 칼륨 또는 리튬 염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속염, 탄산염의 염, 중탄산염의 염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C_1-C_7 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 수득할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 당업자는 염이 질소 기반 그룹(예를 들어, NH_2)의 양성자화에 의해 형성될 때, 상기 질소 기반 그룹이 양전하와 관련될 수 있고(예를 들어, $-NH_2$는 $-NH_3^+$가 될 수 있음) 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대 Cl^-)에 의해 균형을 이룰 수 있음을 이해한다. 당업자는 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 제공될 수 있음을 이해할 것이다.

[0234] "생리학적으로 허용되는" 또는 "약제학적으로 허용되는"이라는 용어는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기하지 않고 조성물의 전달이 의도된 동물에 상당한 손상 또는 상해를 야기하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 정의한다.

[0235] 본원에 사용된 "담체"는 화합물의 세포 또는 조직 내로의 혼입을 용이하게 하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 디메틸 설폭사이드(DMSO)는 대상체의 세포 또는 조직 내로의 많은 유기 화합물의 흡수를 촉진하는 일반적으로 사용되는 담체이다.

[0236] 본원에 사용된 "희석제"는 감지할 수 있는 약리학적 활성이 없지만 약제학적으로 바람직할 수 있는 약제학적 조성물의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는 제조 및/또는 투여를 위해 질량이 너무 작은 강력한 화합물의 부피를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 또한, 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여되는 화합물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당업계에서 일반적인 형태의 희석제는, 비제한적으로, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수와 같은 완충 수용액이다. 다른 완충제를 희석제로 사용할 수 있다.

[0237] 본원에 사용된 "부형제"는 비제한적으로 벌크, 조도, 안정성, 결합 능력, 윤활, 붕해 능력 등을 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 본질적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 항산화제 및 금속 킬레이트제와 같은 안정제가 부형제이다. 여러 실시양태에서, 약제학적 조성물은 항산화제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.

[0238] 본원에 사용된 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 환자를 포함하지만, 현재 개시된 주제의 원칙은 "대상체" 및

"환자"라는 용어에 포함되도록 의도된 포유동물을 포함한 모든 척추동물종에 대해 유효한 것으로 이해한다. 적합한 대상체는 일반적으로 포유동물 대상체이다. 본원에 설명된 주제는 연구뿐 아니라 수의학 및 의료 응용 분야에서 사용된다. 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 인간, 비인간 영장류, 소(cattle), 양, 염소, 돼지, 말, 고양이, 개, 토끼, 설치류(예를 들어, 래트 또는 마우스), 원숭이 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 인간 대상체는 신생아, 유아, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함한다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 이의 평범하고 일반적인 의미이며, 예를 들어, 장애, 질환 또는 질병으로 고통받는 대상체에게 대상체의 상태(예를 들어, 하나 이상의 증상) 개선, 상태 진행의 지연 또는 감소, 및/또는 임상 매개변수, 질환 또는 질병의 변화, 질병 치료 등을 포함한, 유익한 효과가 될 수 있는 조절 효과를 부여하는 임의의 유형의 행위를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환 또는 장애에 대한 예방 또는 보호, 즉 임상 증상이 발병하지 않도록 하는 것; 질환 또는 장애를 억제하는 것, 즉 임상 증상의 전개를 저지하거나 억제하는 것; 및/또는 질환 또는 장애의 완화, 즉 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체의 치료는, 예를 들어, 다음을 포함한 효과 중 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상을 달성한다: (i) 질환 상태 또는 이와 관련된 증상의 중증도 감소 또는 개선; (ii) 질환 또는 면역 반응과 관련된 증상의 지속 기간의 단축; (iii) 질환 또는 이와 관련된 증상의 진행에 대한 보호; (iv) 질환 또는 이와 관련된 증상의 퇴행; (v) 질환과 관련된 증상의 전개 또는 발병에 대한 보호 (vi) 질환과 관련된 증상의 재발에 대한 보호; (vii) 대상체의 입원 감소; (viii) 입원 기간의 단축; (ix) 질환에 걸린 대상체의 생존율 증가; (x) 질환과 관련된 증상의 수 감소; (xi) 다른 요법의 예방 또는 치료 효과(들)의 향상, 개선, 보충, 보완 또는 증대. 투여는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 간 내, 복강 내 및/또는 이환된 조직으로의 국소 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 경로에 의한 것일 수 있다.

[0240] 본원에 사용된 "작동가능하게 연결된(operably linked)"이라는 용어는 이의 일반적인 의미이다. 일부 실시양태에서, 예시로서, 2개의 그룹이 작동가능하게 연결된 경우, 이들 그룹은 연결된 그룹 하나 이상이 그의 고유 반응성 또는 활성의 실질적인 손실 없이 제공되도록 부착된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항원은 연결제(linking agent) 및 표적화제에 작동가능하게 연결된다.

[0241] 본원에 사용된 용어 "원치 않는 면역 반응"은 주어진 상황에서 바람직하지 않은, 대상체의 면역계에 의한 반응을 지칭한다. 면역계의 반응은 그러한 반응이 질환 또는 장애의 예방, 감소 또는 치유로 이어지지 않고 대신 유발, 강화 또는 악화되거나 장애 또는 질환의 유도 또는 악화와 관련된 경우 원치 않는 것이다. 전형적으로 면역계의 반응은 질환이 부적절한 표적을 겨냥한 경우 질환을 유발, 강화 또는 악화시킨다. 예를 들어, 원치 않는 면역 반응은 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환 및 알레르기 또는 과민증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

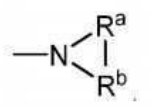
[0242] "변이체"라는 용어는 길이, 서열 또는 구조에서 하나 이상의 변화에 의해 유래된 단백질(또는 핵산 사슬)과 비교하여 다른 단백질(또는 핵산)로 이해되어야 한다. 단백질 변이체가 유래된 폴리펩티드는 모 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드로도 알려져 있다. 용어 "변이체"는 모 분자의 "단편" 또는 "유도체"를 포함한다. 전형적으로, "단편"은 모 분자보다 길이 또는 크기가 더 작은 반면, "유도체"는 모 분자와 비교하여 그들의 서열 또는 구조에서 하나 이상의 차이를 나타낸다. 번역 후 변형된 단백질(예를 들어, 글리코실화, 인산화, 유비퀴틴화, 팔미토일화 또는 단백질분해적으로 절단된 단백질)과 같은 변형된 분자 및 메틸화 DNA와 같은 변형된 핵산도 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, RNA-DNA 하이브리드와 같은 상이한 분자의 혼합물도 "변이체"라는 용어에 포함된다. 자연 발생 및 인공적으로 구성된 변이체는 본원에서 사용되는 용어 "변이체"에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 또한, 본 발명에서 사용 가능한 변이체는 변이체가 모 분자의 적어도 하나의 생물학적 활성을 나타내는(예를 들어, 기능적으로 활성인) 한 모 분자의 상동체, 이종상동체(ortholog) 또는 이원체(paralog)로부터 또는 인공적으로 구축된 변이체로부터 유래될 수 있다. 변이체는 그것이 유래된 모 폴리펩티드에 대한 특정 정도의 서열 동일성을 특징으로 할 수 있다. 더욱 정확하게는, 본 개시내용의 맥락에서 단백질 변이체는 그의 모 폴리펩티드에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 단백질 변이체의 서열 동일성은 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 아미노산의 연속 스트레치에 걸쳐 있다. 위에서 논의된 바와 같이, 여러 실시양태에서, 변이체는 비변형 또는 천연 기준 서열에 대해 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 약 99%의 기능적 동등성(및 나열된 것들 사이의 임의의 정도의 기능적 동등성)을 나타낸다.

[0243] 그룹이 "선택적으로 치환된" 것으로 기술될 때마다 그 그룹은 비치환되거나 표시된 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 유사하게, 그룹이 치환된 경우 "비치환 또는 치환"(또는 "치환 또는 비치환")인 것으로 기술되는 경우, 치환기(들)는 표시된 치환기 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 치환기가 표시되지 않은 경우, 표시된 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된" 그룹이 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤

테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로겐, 티오카보닐, O-카바밀, N-카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카복시, O-카복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 석신이미딜 에스테르, 이소인돌린-1,3-디온, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환된 아민 그룹, 이치환된 아민 그룹, 일치환된 아민(알킬), 이치환된 아민(알킬), 디아미노-그룹, 디에테르-, 폴리아미노- 및 폴리에테르-로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹(들)으로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0244] 본원에 사용된 "a" 및 "b"가 정수인 "C_{a-b}"는 그룹 내의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 표시된 그룹은 탄소 원자를 "a" 내지 "b"개까지 포괄하여 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어 "C_{1-4} 알킬" 그룹은 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬 그룹, 즉 CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- 및 $(CH_3)_3C$-를 지칭한다. "a" 및 "b"가 지정되지 않은 경우 이러한 정의에 기술된 가장 넓은 범위가 가정된다. 의심의 여지를 피하기 위해, "C_{a-b}"가 헤테로원자를 갖는 구조를 지칭하는 경우, 헤테로원자가 "a"와 "b" 사이에 제공될 수 있다. 예를 들어, C_{1-4} 헤테로알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 헤테로알킬 그룹, 즉 CH_3O-, CH_3CH_2O-, CH_3OCH_2-, $CH_3OCH_2CH_2$-, $CH_3OCH_2CH_2CH_2$- 등을 지칭한다. 마찬가지로 "C_{a-b}"는 "a" 내지 "b"개의 탄소 중 어느 것 사이에 이중 결합(들) 또는 삼중 결합(들)이 있을 수 있는 알케닐 또는 알키닐 그룹의 구조를 지칭한다.

[0245] 2개의 "R" 그룹이 "함께 합쳐져"로 기술되는 경우 R 그룹과 이들이 부착된 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, NR^aR^b 그룹의 R^a와 R^b가 "함께 합쳐지는" 것으로 표시되는 경우, 이는 이들이 서로 공유 결합되어 고리를 형성함을 의미한다:

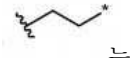


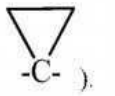
[0246]

[0247] 용어 "아미노" 및 "아민"은 NR_3, NH_3, NHR_2 및 NH_2R과 같은 질소 함유 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같을 수 있다. 따라서 본원에서 사용된 "아미노"는 1차 아민, 2차 아민 또는 3차 아민을 지칭할 수 있다.

[0248] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 완전히 포화된 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 모이어티는 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 분지형 알킬 그룹의 예는 이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 직쇄 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬 그룹은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다 "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다; 예를 들어, "1 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬 그룹이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 등 최대 30개의 탄소 원자로 구성될 수 있고, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 존재도 포함함을 의미한다). 알킬 그룹은 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬 그룹은 또한 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 단지 예로서, "C_1-C_5 알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 5개의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉 알킬 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸(분지형 및 직쇄형) 등으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0249] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 2가의 완전히 포화된 직쇄 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬렌 그룹의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 및 옥틸렌을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

알킬렌 그룹은 다음에 탄소 원자 수, 그 다음에 "*"로 표시될 수 있다. 예를 들어,  는 에틸렌을 나타낸다. 알킬렌 그룹은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타날 때마다 "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다; 예를 들어, "1 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬 그룹이 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 최대 30개의 탄소 원자로 구성될 수 있고, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 존재도 포함함을 의미한다). 알킬렌 그룹은 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬렌 그룹은 또한 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬렌 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예를 들어, 저급 알킬렌 그룹은 저급 알킬렌 그룹의 하나 이

상의 수소를 대체함으로써 및/또는 동일한 탄소 상의 두 수소를 C_{3-6} 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹(예를 들어, )으로 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0250] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭한다. 알케닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0251] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭한다. 알케닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0252] 본원에 사용된 "사이클로알킬"은 완전히 포화된(이중 또는 삼중 결합 없음) 모노- 또는 멀티-사이클릭(예컨대 바이사이클릭) 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리는 융합, 가교 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공통으로 갖는 2개의 고리를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "가교된(bridged) 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 함유하는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "스피로"는 하나의 원자를 공유하고 2개의 고리가 브릿지에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 지칭한다. 사이클로알킬 그룹은 고리(들)에 3 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다. 모노-사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 융합된 사이클로알킬 그룹의 예는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페닐레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이다; 가교된 사이클로알킬 그룹의 예는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이다; 스피로 사이클로알킬 기의 예는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다.

[0253] 본원에 사용된 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 모노- 또는 멀티-사이클릭(예컨대 바이사이클릭) 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다; 하나를 초과하는 경우 이중 결합은 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 형성할 수 없다(달리는 상기 그룹은 본원에 정의된 "아릴"이 됨). 사이클로알케닐 그룹은 고리(들)에 3 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 상기 고리는 융합, 가교 또는 스피로 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0254] 본원에 사용된 "아릴"은 전체적으로 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 탄소환식(모든 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예컨대 바이사이클릭) 방향족 고리 시스템(2개의 탄소환식 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템 포함)을 지칭한다. 아릴 그룹의 탄소 원자 수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴 그룹은 C_6-C_{14} 아릴 그룹, C_6-C_{10} 아릴 그룹 또는 C_6 아릴 그룹일 수 있다. 아릴 그룹의 예는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0255] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄소 이외의 원소를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예컨대 바이사이클릭) 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 고리 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 그룹의 고리(들)에 있는 원자의 수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 그룹은 고리(들)에 4 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들)에 5 내지 6개의 원자, 예컨대 9개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 8개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 7개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자; 8개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 7개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 6개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자; 5개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자; 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 2개의 고리, 예컨대 적어도 1개의 아릴 고리 및 적어도 1개의 헤테로아릴 고리 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 고리가 적어도 1개의 화학 결합을 공유하는 융합된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티

아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0256] 본원에 사용된 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-원에서 최대 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며 탄소 원자가 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 상기 고리 시스템을 구성한다. 헤테로사이클은 선택적으로 이러한 방식으로 위치하는 하나 이상의 불포화 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템이 모든 고리 전체에 걸쳐 발생하지 않는다. 헤테로원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카보닐 또는 티오카보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있으므로, 정의에 옥소-시스템 및 티오-시스템, 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카바메이트가 포함된다. 2개 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리는 융합, 가교 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공통으로 갖는 2개의 고리를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 연결을 함유하는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "스피로"는 하나의 원자를 공통으로 갖고 2개의 고리가 브릿지에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 지칭한다. 헤테로사이클릴 및 헤테로알리사이클릴 그룹은 고리(들)에 3 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3 내지 8개의 원자 또는 고리에 3 내지 6개의 원자, 예를 들어, 5개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로원자; 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자; 1개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 추가로, 헤테로알리사이클릭의 임의의 질소는 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릭 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 그룹의 예는 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설폰 및 이들의 벤조 융합된 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌디옥시페닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴 그룹의 예는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 포함한다.

[0257] 본원에 사용된 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은 치환기로서 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 아릴 그룹을 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌 및 아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0258] 본원에 사용된 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 헤테로아릴 그룹을 지칭한다. 헤테로아랄킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬 및 이들의 벤조-융합된 유사체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0259] "헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은 치환기로서 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릭 그룹을 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0260] 본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH 그룹을 지칭한다.

[0261] 본원에 사용된 "알콕시"는 화학식 -OR을 나타내며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로

알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)은 본원에서 정의된다. 알콕시의 비제한적 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0262] 본원에 사용된 "아실"은 치환기로서 카보닐 그룹을 통해 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예는 포밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0263] "시아노" 그룹은 "-CN" 그룹을 의미한다.

[0264] 본원에 사용된 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 원소 주기율표의 7족 방사성 안정성 원자 중 어느 하나를 의미한다.

[0265] "티오카보닐" 그룹은 "-C(S)R" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 O-카복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오카보닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0266] "O-카바밀" 그룹은 "-OC(O)N(R_AR_B)" 그룹을 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다. 여기(또는 대안적인 구조에 대해 본원의 다른 곳)에서 정의된 R_A 및 R_B는 본원의 다른 곳에 나타낸 바와 같이 "함께 합쳐질" 수 있다.

[0267] "N-카바밀" 그룹은 "ROC(O)N(R_A)-" 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0268] "C-아미도" 그룹은 "-C(O)N(R_AR_B)" 그룹을 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0269] "N-아미도" 그룹은 "RC(O)N(R_A)-" 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0270] "S-설폰아미도" 그룹은 "-SO_2N(R_AR_B)" 그룹을 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0271] "N-설폰아미도" 그룹은 "RSO_2N(R_A)-" 그룹을 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0272] "O-카복시" 그룹은 "RC(O)O-" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 수소, 본원에 정의된 바와 같은 알킬(예를 들어, C_{a-b} 알킬), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0273] 용어 "에스테르" 및 "C-카복시"는 "-C(O)OR" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 O-카복시에 대해 정의된 바와 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0274] "니트로" 그룹은 "-NO_2" 그룹을 지칭한다.

[0275] "설페닐" 그룹은 "-SR" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0276] "설피닐" 그룹은 "-S(O)-R" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 바와 동일할 수 있다. 설피닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0277] "설포닐" 그룹은 "SO_2R" 그룹을 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 바와 동일할 수 있다. 설포닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0278] 본원에 사용된 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐에 의해 대체된 알킬 그룹(예를 들어, 모노-할로알킬, 디-할로알킬, 트리-할로알킬 및 폴리할로알킬)을 지칭한다. 이러한 그룹은 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 할로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0279] 본원에 사용된 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된 알콕시 그룹(예를 들어, 모노-할로알콕시, 디-할로알콕시 및 트리-할로알콕시)을 지칭한다. 이러한 그룹은 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로이소부톡시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 할로알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0280] "일치환된 아민" 그룹은 "$-NHR_A$" 그룹을 지칭하며, 여기서 R_A는 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A는 치환 또는 비치환될 수 있다. "일치환된 아민"은 "$-NR_AR_B$"로 표시될 수 있고 R_A 또는 R_B 중 하나는 -H이다(아민에서 R_A 및 R_B가 모두 H인 것처럼). 일치환된 아민 그룹은, 예를 들어, 모노-알킬아민 그룹, 모노-C_1-C_6 알킬아민 그룹, 모노-아릴아민 그룹, 모노-C_6-C_{10} 아릴아민 그룹 등을 포함할 수 있다. 일치환된 아민 그룹의 예는 -NH(메틸), -NH(페닐) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0281] "이치환된 아민" 그룹은 "$-NR_AR_B$" 그룹을 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. R_A 및 R_B는 독립적으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 이치환된 아민 그룹은, 예를 들어, 디-알킬아민 그룹, 디-C_1-C_6 알킬아민 그룹, 디-아릴아민 그룹, 디-C_6-C_{10} 아릴아민 그룹 등을 포함할 수 있다. 이치환된 아민 그룹의 예는 -N(메틸)$_2$, -N(페닐)(메틸), -N(에틸)(메틸) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0282] 본원에 사용된 "일치환된 아민(알킬)" 그룹은 치환기로서 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 본원에 제공된 바와 같은 일치환된 아민을 지칭한다. 일치환된 아민(알킬)은 치환 또는 비치환될 수 있다. 일치환된 아민(알킬) 그룹은, 예를 들어, 모노-알킬아민(알킬) 그룹, 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 그룹, 모노-아릴아민(알킬) 그룹, 모노-C_6-C_{10} 아릴아민(C_1-C_6 알킬) 그룹 등을 포함할 수 있다. 일치환된 아민(알킬) 그룹의 예는 -CH_2NH(메틸), -CH_2NH(페닐), -CH_2CH_2NH(메틸), -CH_2CH_2NH(페닐) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0283] 본원에 사용된 "이치환된 아민(알킬)" 그룹은 치환기로서 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 본원에 제공된 바와 같은 이치환된 아민을 지칭한다. 이치환된 아민(알킬)은 치환 또는 비치환될 수 있다. 이치환된 아민(알킬) 그룹은, 예를 들어, 디알킬아민(알킬) 그룹, 디-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 그룹, 디-아릴아민(알킬) 그룹, 디-C_6-C_{10} 아릴아민(C_1-C_6 알킬) 그룹 등을 포함할 수 있다. 이치환된 아민(알킬) 그룹의 예에는 -CH_2N(메틸)$_2$, -CH_2N(페닐)(메틸), -NCH_2(에틸)(메틸), -CH_2CH_2N(메틸)$_2$, -CH_2CH_2N(페닐)(메틸), -NCH_2CH_2(에틸)(메틸) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0284] 치환기의 수가 명시되지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 동일하거나 상이한 할로겐 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다른 예로서, "C_1-C_3 알콕시페닐"은 1, 2 또는 3개의 원자를 함유하는 동일하거나 상이한 알콕시 그룹 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0285] 본원에 사용된 바와 같이, 라디칼은 라디칼을 함유하는 종이 다른 종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 짝을 이루지 않은 전자를 갖는 종을 나타낸다. 따라서 이러한 맥락에서 라디칼은 반드시 자유 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. "라디칼"이라는 용어는 "그룹"이라는 용어와 같은 의미

로 사용할 수 있다.

[0286] 본원에 사용된 용어 "디아미노-"는 "-$NR_A(R_B)N(R_C)$-" 그룹을 나타내며, 여기서 R_B 및 R_C는 독립적으로 수소, 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있고, R_A는 2개의 아미노 그룹을 연결하고 (R_B 및 R_C와는 독립적으로) 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 예를 들어, R_A는 -$(CH_2)_{x'}$-일 수 있고, 여기서 x'는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20 이하의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. R_A, R_B 및 R_C는 독립적으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

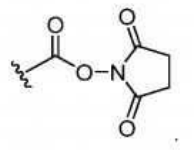
[0287] 본원에 사용된 용어 "에테르"는 "-R_B-O-R_A" 그룹을 나타내고, 여기서 R_A는 수소, 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있고, R_B는 직접 결합 또는 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. R_A 및 R_B는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같이 추가로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0288] 본원에 사용된 용어 "디에테르-"는 "-O-R_D-O-R_E" 그룹을 나타내고, 여기서 R_D 및 R_E는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, R_D는 2개의 O 그룹을 연결한다. R_E는 또한 -H일 수 있다. 여러 실시양태에서, R_D는 -$(CH_2)_{x''}$-일 수 있고, 여기서 x"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20 이하의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. R_D 및 R_E는 선택적으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0289] 본원에 사용된 용어 "폴리아미노"는 반복되는 -$N(R_B)$알킬- 그룹을 나타낸다. 예시를 위해, 용어 폴리아미노는 -$N(R_B)$알킬-$N(R_B)$알킬-$N(R_B)$알킬-$N(R_B)$알킬-을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리아미노의 알킬은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 이 예는 4개의 반복 단위만을 갖지만, 용어 "폴리아미노"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 반복 단위로 구성될 수 있으며, 여기서 R_B 및 알킬은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다. 여기에 언급된 바와 같이, 폴리아미노는 알킬 그룹이 개재된 아민 그룹을 포함한다(여기서 알킬은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다). 여러 실시양태에서, 폴리아미노의 알킬(예를 들어, N 원자로 분리됨)은 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 메틸렌 단위(예를 들어, -CH_2-)를 갖는다. 폴리아미노는 아민 그룹으로 또는 폴리아미노가 말단 그룹인 알킬로서, 또는 폴리아미노가 2개의 원자를 연결하는 -$N(R_C)$-로서 종결될 수 있다. 예를 들어, 메틸렌디아미노(-$NHCH_2$-NH-), 에틸렌디아미노(-$NH(CH_2)_2$NH-) 등은 폴리아미노 그룹으로 간주된다. 여러 실시양태에서, 폴리아미노는 선택적으로 치환된 -$N(R_C)$-로 말단화된다. 예를 들어, 폴리아미노는 -H, C_1-C_6 알킬 등으로 치환된 -$N(R_C)$-로 말단화될 수 있다.

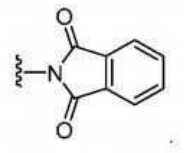
[0290] 본원에 사용된 용어 "폴리에테르"는 반복 -O알킬- 그룹(예를 들어, R_D가 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 알킬인 -O-R_D-O-)을 나타낸다. 예시를 위해, 용어 폴리에테르는 -O-알킬-O-알킬-O-알킬-O-알킬을 포함할 수 있다. 폴리에테르는 알킬 그룹을 개재하여 -O-(에테르)를 포함하는 최대 10개의 반복 단위를 가질 수 있다(여기서 알킬은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다). 폴리에테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 반복 단위를 가질 수 있다. 여러 실시양태에서, 에테르의 알킬(예를 들어, 2개의 -O- 원자를 분리함)은 1, 2, 3, 4개 이상의 메틸렌 단위(예를 들어, -CH_2-)를 갖는다. 폴리에테르는 하이드록시 그룹으로 또는 폴리에테르가 말단 그룹인 알킬로서, 또는 폴리에테르가 2개의 원자를 연결하는 -O-로 말단화될 수 있다. 폴리에테르는 -O-로 말단화될 수 있다. 여러 실시양태에서, 폴리에테르는 선택적으로 치환된 -O-로 말단화된다. 예를 들어, 폴리에테르는 -H, C_1-C_6 알킬 등으로 치환된 -O-로 말단화될 수 있다.

[0291] 본원에 사용된 용어 석신이미딜 에스테르는 하기 구조를 지칭한다:



[0292]

[0293] 본원에 사용된 용어 이소인돌린-1,3-디온은 하기 구조를 지칭한다:



[0294]

[0295] 정수의 범위가 주어졌을 때, 상기 범위는 그 범위에 속하는 모든 숫자와 그 범위의 끝을 정의하는 숫자를 포함한다. 예를 들어, "1 내지 20의 정수"가 사용될 때, 상기 범위에 개시된 정수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 등이며 최대 20을 포함한다. 용어 "1 내지 100의 정수"가 사용될 때, 개시된 정수는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 51, 52, 53 등이며 최대 100을 포함한다.

[0296] 간 표적화용 조성물

[0297] 본 개시내용의 여러 실시양태는 면역 관용을 위한 화합물, 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물) 또는 구조물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 조성물 또는 구조물은 중합체성 영역이고/이거나 중합체성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 관용은 본원에 제공된 개시내용에 기초하여 다양한 항원에 대해 유도될 수 있다. 예를 들어, 항원은 내인성(예를 들어, 자가 항원) 또는 외인성(예를 들어, 외래 항원)일 수 있으며, 여기에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지 않는다: 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 이식 거부)을 일으키는 외래 이식 항원, 환자가 원치 않는 면역(예를 들어, 알레르기 또는 과민증) 반응을 일으키는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원, 환자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 과민증 및/또는 치료 활성 감소)을 일으키는 치료제, 환자가 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 자가면역 질환)을 일으키는 자가 항원 또는 임의의 이러한 유형의 항원의 관용원성 부분(예를 들어, 단편 또는 에피토프).

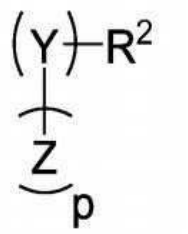
[0298] 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이, 대상체에서 항원 특이적 면역 관용을 유도하기 위한 화합물(예를 들어, 구조물)이 제공된다. 여러 실시양태에서, 상기 화합물은 항원, 링커, 표적화 모이어티(예를 들어, 간 표적화 모이어티) 및 말단 엔드 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 항원은 전장 및/또는 천연 항원, 항원의 관용원성 부분 및/또는 항원의 모방체이다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 단독으로 대상체에게 제시될 때 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있다. 여러 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 중합체성 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커(및/또는 이의 중합체성 부분)는 리빙(living) 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(RAFT) 중합을 통해 제조된다. 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, RAFT 중합은 RAFT 중합에 적합한 임의의 단량체(아크릴레이트(메타크릴레이트 포함), 아크릴아미드(메타크릴아미드 포함) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않음)를 중합하여 링커의 중합체성 부분을 제공하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 아크릴일 중합체성 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 아크릴일 부분은 α-엔드 및 ω-엔드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 중합체성 부분의 ω-엔드(링커의 ω-측)는 단편화 및 중합체 사슬 연장이 발생하는 (또는 완료된 중합에서 발생한) 링커의 활성 터미너스이다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 중합체성 부분의 α-엔드(링커의 α-측)는 RAFT 중합체 사슬의 원위 또는 반대 엔드(ω-측과 반대)이고, 여기서 성장하는 중합체 사슬의 비활성 터미너스가 상주한다. 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, RAFT 반응은 RAFT CTA 단편을 생성하는 RAFT 시약을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 중합 후, 아크릴일 중합체의 α-엔드("알파" 엔드)는 RAFT 시약의 상주 부분을 포함하고 ω-엔드("감마" 엔드단)는 CTA 잔여물을 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 중합체의 α-엔드를 갖는 RAFT 시약의 상주 부분은 (예를 들어, 중합 후) 추가 작용화 및/또는 변형을 위한 반응성 그룹을 포함한다. 다른 실시양태에서, 아크릴일 중합체의 α-엔드에서 RAFT 시약의 상주 부분은 추가 작용화를 위한 반응성 그룹을 포함하지 않는다(대신 말단 엔드 단위이다). 일부 실시양태에서, α-엔드 또는 ω-엔드 중 하나는 관용원성 구조물의 말단 엔드 단위에 결합될 수 있고/있거나 관용원성 구조물의 말단 엔드 단위일 수 있다. 일부 실시양태에서, α-엔드 또는 ω-엔드는 항원에 결합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항원은 α-엔드에서 링커에 결합된다(그리고 ω-엔드는 말단 엔

드 단위에 결합된다). 다른 실시양태에서, 항원은 ω-엔드에서 링커에 결합된다(그리고 α-엔드는 말단 엔드 단위에 결합될 수 있고/있거나 말단 엔드 단위를 포함할 수 있다). 여러 실시양태에서, 링커는 절단가능한 결합을 통해 항원에 결합된다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 결합은 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르 단위이다. 여러 실시양태에서, 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르는 각각 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 링커로부터 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 디설파이드는 티올-반응성 링커를 사용하여 형성되고, 링커의 황은 항원의 황에 결합하여 디설파이드 결합을 제공한다. 여러 실시양태에서, 디설파닐 에틸 에스테르는 아민-반응성 링커를 사용하여 형성된다. 여러 실시양태에서, 항원의 아민은 링커의 디설파닐 에틸 에스테르 전구체(예를 들어, N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 다른 이탈 그룹을 갖는 전구체)와 반응하여 디설파닐 에틸 에스테르를 제공한다.

[0299] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 링커는 공중합체를 포함한다. 여러 실시양태에서, 공중합체(예를 들어, 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체, 또는 이들의 혼합물)는 하나 이상의 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 복수의 아크릴일 단위(예를 들어, 2, 3, 4개 이상의 반복 단위 유형)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 적어도 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 제1 에틸아세트아미도 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 제2 에틸아세트아미도 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올에 접합된다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 지방족 그룹, 알코올 또는 지방족 알코올에 연결(예를 들어, 결합 또는 접합)된다. 여러 실시양태에서, 제2 에틸아세트아미도 작용기는 스페이서로서 작용한다. 여러 실시양태에서, 링커는 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때 절단되고 링커로부터 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분을 방출하도록 구성된 디설파이드 결합 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 관용이 요망되는 항원 또는 이의 관용원성 부분에 결합된다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 제1 에틸아세트아미도 작용기를 통해 링커에 결합된다. 여러 실시양태에서, 제1 에틸아세트아미도 작용기는 아미노, 폴리아미노, 에테르, 폴리에테르 또는 지방족 그룹을 통해 간 표적화 모이어티에 연결(예를 들어, 연결 그룹을 통해 공유 결합)된다. 여러 실시양태에서, 폴리아미노 또는 폴리에테르는 2 내지 10개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)의 반복 단위를 갖는다. 여러 실시양태에서, 폴리에테르는 프로필렌 글리콜 반복 단위(예를 들어, $-(CH_2-CH_2-CH_2-O)-$)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 폴리에테르는 에틸렌 글리콜 반복 단위(예를 들어, $-(CH_2-CH_2-O)-$)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 간 표적화 모이어티는 사슬 그룹(예를 들어, 연결 그룹)을 통해 제1 에틸아세트아미도 작용기에 연결될 수 있다.

[0300] 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 본원에 개시된 관용원성 화합물은 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(RAFT) 중합을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 관용원성 화합물의 중간체는 구조적으로 묘사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 관용원성 화합물의 중간체는 구조적으로 화학식 A로 도시될 수 있다:

[0301] [화학식 A]

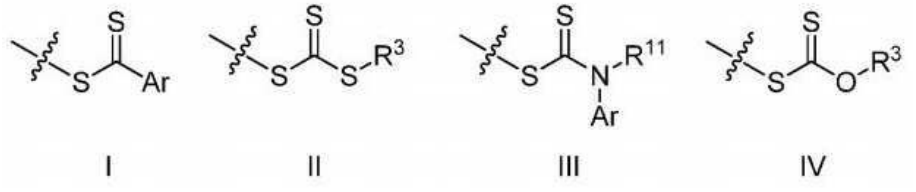
[0302] 

[0303] 여기서 Y는 링커 모이어티를 포함하고, Z는 표적화제(예를 들어, 간 표적화제)를 포함하고, R^2는 엔드 캡핑 그룹(예를 들어, CTA 잔여물)이고, p는 2 내지 250의 정수(또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)이고, 왼쪽 여는 괄호 " ("는 Y의 반응성 부위를, 오른쪽 닫는 괄호 ") "는 Y와 R^2 사이의 결합 위치를, 위쪽 여는 괄호 " $\frown$ "는 Y와 Z 단위 사이의 결합 위치(Y를 따라 "p"개의 Z 단위가 있음)를 나타낸다. 여러 실시양태에서, Y의 반응성 부위는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 티올-반응성 또는 아민-반응성이다.

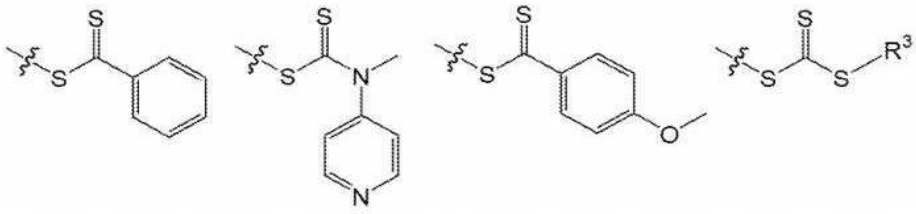
[0304] 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같이, RAFT 연쇄 이동제의 일부는 중합 후에 RAFT 잔류물로서 링커 중간체에 남아 있다. 여러 실시양태에서, RAFT 잔여물은 링커(및/또는 링커의 중합체성 부분)의 ω-엔드(또는 ω-

측)에 존재한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^2는 Y를 제조하는 데 사용된 RAFT 연쇄 이동제의 RAFT 잔류물이다. 예를 들어, R^2는 RAFT 리빙 중합의 연쇄 이동제(CTA)의 잔류물일 수 있다.

[0305] 일부 실시양태에서, R^2는 작용기 I-IV 중 임의의 것이다:

[0306] 

[0307] 여기서 Ar은 치환 또는 비치환된 방향족 그룹이고, R^3은 탄소 함유 선형 또는 헤테로사이클릭 모이어티이다. 일부 실시양태에서, R^3은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, Ar, R^3 또는 R^{11} 중 어느 하나는 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, Ar, R^3 또는 R^{11} 중 어느 하나는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{11}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 작용기 중 하나이다:

[0308] 

[0309] 여기서 R^3은 위에서 정의한 바와 같다.

[0310] 놀랍게도 중합 후 CTA 잔류물(예를 들어, R^2)을 (본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 다른 그룹으로) 대체하면 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 더욱 안정한 관용원성 구조물이 생성되는 것으로 밝혀졌다. 여러 실시양태에서, 개선된 관용원성 구조물을 제공하기 위해, CTA 잔여물(예를 들어, R^2)은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 말단 엔드 단위에 의해 대체된다. 다른 실시양태에서, CTA 잔류물은 반응성 부위(예를 들어, 반응성 엔드 단위)를 갖는 엔드 그룹에 의해 대체된다. 일부 실시양태에서, 반응성 엔드 단위는 항원을 링커에 커플링하도록 추가로 작용화될 수 있다. 일부 실시예에서, 반응성 엔드 단위는 말단 엔드 단위이다. 일부 실시양태에서, 반응성 부위를 갖는 엔드 그룹이 항원에 대해 작용화되는 경우, RAFT 시약의 상주 부분(본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)은 말단 엔드 단위를 제공한다(그리고 RAFT 잔여물은 항원에 커플링하는 엔드 그룹에 의해 대체된다).

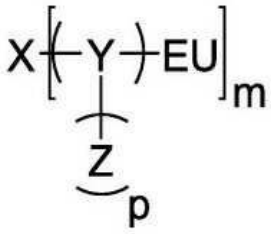
[0311] 여러 실시양태에서, CTA 잔여물(예를 들어, R^2)을 대체하기 위해 사용된 그룹은 아조 화합물(예를 들어, 비스-아조 화합물)과의 반응 생성물이다. 여러 실시양태에서, (본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 디티오에스테르를 포함할 수 있는) CTA 잔여물과 달리, CTA 잔여물을 대체하는 데 사용되는 말단 엔드 단위 또는 반응성 엔드 단위는 말단 엔드 단위(또는 엔드 그룹)를 링커의 아크릴일 부분의 ω-엔드에 연결하는 탄소 원자(예를 들어, 메틸(예를 들어, CH_3), 메틸렌($-CH_2$), 메틴(CH) 또는 4차 탄소(C))를 포함한다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위 또는 반응성 엔드 단위는 탄소-탄소 결합을 통해 링커의 ω-엔드에 결합된다. 예를 들어, 말단 엔드 단위 또는 반응성 엔드 단위의 탄소는 링커의 탄소에 결합된다.

[0312] 여러 실시양태에서, CTA 잔여물과 달리, 말단 엔드 단위 및/또는 반응성 엔드 단위에는 링커의 탄소에 결합하는 (예를 들어, 디티오에스테르의) 황이 없다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위 및/또는 반응성 엔드 단위는 -H가 아니다. 여러 실시양태에서, 엔드 캡핑 그룹은 시아노 그룹을 포함한다. 다른 실시양태에서, 엔드 캡핑 그룹은 시아노 그룹이 없다. 일부 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 엔드 캡핑 그룹 및/또는 엔드 그룹은 할로겐, C-카복시, -아미노 또는 -OH 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 하나 이상의 알킬 그룹을 포

함한다. 여러 실시양태에서, 엔드 캡핑 그룹 및/또는 엔드 그룹은 사이클로알킬 그룹을 포함한다. 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 반응성 엔드 단위는 항원으로 작용화될 수 있는 반응성 모이어티를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 말단 엔드 단위는 항원과 반응하지 않는 말단 모이어티를 포함한다.

[0313] 일부 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 관용원성 화합물(예를 들어, 관용원성 구조물)은 구조물의 표적화제에 링커를 통해 연결된 항원(예를 들어, 전장 항원, 항원의 항원 단편, 항원의 모방체 등)을 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용원성 화합물은 화학식 A의 중간체를 사용하여 제조된다. 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 특정 측면은 화학식 1의 구조의 화합물로 표시될 수 있는 구조물 및/또는 조성물에 관한 것이다:

[0314] [화학식 1]



[0315]

[0316] 여기서 X는 항원(예를 들어, 전장 항원, 이의 관용원성 부분 또는 부분들, 이의 모방체 등)을 포함하고, Y는 링커 모이어티를 포함하고, Z는 간 표적화제를 포함하고, EU는 말단 엔드 단위를 포함한다(각각의 변수는 본원의 다른 곳에 더 상세히 개시되어 있다). 일부 실시양태에서, p는 2 내지 250의 정수(또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)이고, m은 1 내지 100의 정수이고, 왼쪽 여는 괄호 " ("는 X와 Y 사이의 결합 위치를 나타내고, 오른쪽 닫는 괄호 ") "는 Y와 EU 사이의 결합 위치를 나타내고 위쪽의 여는 괄호 " ⌒ "는 Y와 Z 단위 사이의 결합 위치를 나타낸다(Y를 따라 "p"개의 Z 단위가 있음). 일부 실시양태에서, 다중 Z 단위(예를 들어, "p"개의 Z 단위)는 Y 링커의 중합체성 부분을 따라 결합될 수 있다. 예를 들어, Y 링커가 하나 이상의 반복 단위를 갖는 중합체성 부분을 갖는 경우, 이러한 반복 단위의 일부 또는 전부는 펜던트 Z 그룹을 포함할 수 있다.

[0317] 도시된 바와 같이, Z의 각 경우는 (예를 들어, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 링커의 아크릴일 중합체성 부분의 길이를 따라) Y 링커 모이어티로부터의 펜던트인 모이어티일 수 있다. 복수의 Z 그룹이 존재하는 경우, 펜던트 Z 그룹은 함께 Y의 길이를 따라 빗 또는 병브러시 구조를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 1은 $X-[Y(-Z)_p-EU]_m$으로서 기재될 수 있다. 도시된 바와 같이, 각 항원은 m 단위의 $-Y(Z)_p-EU$를 가질 수 있다. 여러 실시양태에서, m은 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 75, 100 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포함하는 범위이다.

[0318] *연결 그룹*

[0319] 하기에 (및 본원의 다른 곳에) 더 상세히 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서 링커 모이어티는 항원(관용이 요망되는 항원 또는 이의 면역원성 단편)을 간(또는 특정 간 세포 하위 유형)을 표적으로 하도록 구성된 모이어티에 연결하는 데 사용된다. 여러 실시양태에서, 링커는 또한 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 말단 엔드 단위(EU)에 결합된다. 여러 실시양태에서, 항원은 항원이 생체 내에서 링커로부터 유리되도록 하는 방식으로 링커(또는 링커들)와 연결된다. 여러 실시양태에서, 링커(또는 링커들)는 실질적으로 그의 천연 포맷(또는 링커에 접합될 때의 형태로, 항원은 단편, 재조합 항원 등일 수 있기 때문에 반드시 자연에서 발견되는 포맷은 아님)으로 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 링커(또는 링커들)는 실질적으로 이의 활성 포맷(예를 들어, 면역 반응을 유도하는 형태) 및/또는 활성 포맷으로 항원을 방출하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 구조물의 링커 및 항원성 부분은 분해성 결합 및/또는 표적 부위에서 절단되는 결합에 의해 결합된다(예를 들어, 디설파이드 결합의 환원, 디설파닐 에틸 에스테르의 절단 등에 의해).

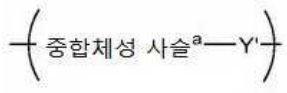
[0320] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 링커는 중합체성 부분을 포함한다(예를 들어, 링커는 중합체성 링커이다). 하기 및 본원의 다른 곳에서 나타낸 바와 같이, Y의 중합체성 부분은 이 중합체성 부분(예를 들어, 중합체성 사슬 부분)을 장식하는 펜던트 간 표적화 부분에 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체성 부분은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 Y'를 포함하거나, 본질적으로 Y'로 이루어지거나, Y'로 이루어진다. 일부 실시양태에서, Y는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 Y'를 포함하거나, 본질적으로 Y'로 이루어지

거나, Y'로 이루어진다. 여러 실시양태에서, 중합체성 부분은 아크릴일 기반 중합체성 부분(예를 들어, 아크릴레이트 기반 단위 또는 이의 유도체, 아크릴아미드 기반 단위 또는 이의 유도체, 이의 공중합체 등)을 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 부분은 펜던트 간 표적화제를 포함하는 하나 이상의 아크릴일 단위(예를 들어, 아크릴레이트, 아크릴아미드, 메타크릴레이트, 메타크릴아미드, 이들 중 어느 하나의 유도체, 또는 유사한 아크릴일 구조를 포함하는 아크릴일 유도체)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴레이트, 아크릴아미드, 메타크릴레이트, 메타크릴아미드, 이들 중 어느 하나의 유도체, 또는 유사한 아크릴일 구조를 포함하는 아크릴일 유도체는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0321] 여러 실시양태에서, 링커는 친수성 부분 및/또는 영역을 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 복수의 친수성 영역을 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 부분은 친수성이다. 여러 실시양태에서, 친수성 부분은 아크릴일 부분과 분리될 수 있다(그래도 아크릴일 부분은 친수성일 수 있음). 여러 실시양태에서, 친수성 부분은 $-(CH_2CH_2O)_s-$를 갖는 하나 이상의 영역의 길이를 포함한다. 여러 실시양태에서, s는 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 44, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 상술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, s는 1 내지 44, 1 내지 150 등의 정수일 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 부분은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 영역을 포함한다. 여러 실시양태에서, PEG는 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, PEG는 PEG의 중량 평균 분자량(M_W)(g/mol)을 PEG의 수 평균 분자량(M_N)(g/mol)으로 나눈 값(예를 들어, M_W/M_N)에 의해 결정되는 다분산성(polydispersity)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG 사슬은 수 평균 또는 중량 평균 분자량(g/mol)이 약 50, 200, 300, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, 친수성 부분은 아크릴일 부분과 분리된 중합체 사슬을 포함한다. 여러 실시양태에서, 친수성 부분은 아크릴일 부분 내에 산재된 중합체성 사슬을 포함한다. 여러 실시양태에서, 중합체성 사슬은 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬은 -OH, $-SO(OH)_2$, 선택적으로 치환된 폴리에테르, 선택적으로 치환된 폴리아미노 등과 같은 펜던트 친수성 그룹을 포함한다.

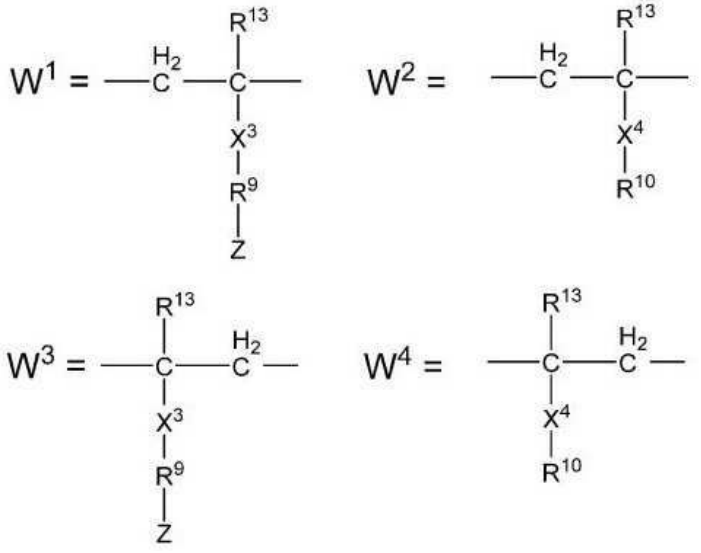
[0322] 일부 실시양태에서, 링커는 구조적으로 화학식 AI로 표시될 수 있다:

[0323] [화학식 AI]

[0324] 

[0325] 여기서 왼쪽 여는 괄호 " ("는 X와 Y 사이의 결합 위치를 의미하고, 오른쪽 닫는 괄호 ") "는 Y와 EU 사이의 결합 위치를 나타내고, Y'는 단독중합체를 포함할 수 있거나 2개 이상의 상이한 유형의 반복 단위의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체(본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)일 수 있는 중합체성 부분(본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)이고, 반복 단위의 적어도 하나의 유형은 펜던트 표적화 그룹을 포함한다(또는 복수의 상이한 유형의 펜던트 표적화 그룹이 제공됨). 일부 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, Z는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, Z는 간 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티(예를 들어, Z)는 갈락토스, 갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, 글루코스, 글루코사민, N-아세틸글루코사민, 갈락토스, 갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, 글루코스, 글루코사민, N-아세틸글루코사민 수용체 표적화 모이어티, 및/또는 갈락토스, 갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, 글루코스, 글루코사민, N-아세틸글루코사민(또는 이들의 임의의 조합) 중 어느 하나에 결합하는 수용체에 친화성을 나타내는 모이어티 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티(예를 들어, Z)는 갈락토스, 갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, 글루코스, 글루코사민, N-아세틸글루코사민(또는 이들의 임의의 조합) 중 어느 하나의 수용체에 친화성을 나타내는 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스, 갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, 글루코스, 글루코사민, N-아세틸글루코사민(또는 이들의 임의의 조합) 중 어느 하나의 수용체에 친화성을 나타내는 모이어티를 포함하는 표적화 모이어티는 갈락토실화 또는 글루코실화 모이어티일 필요는 없다.

[0326] 일부 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



[0327]

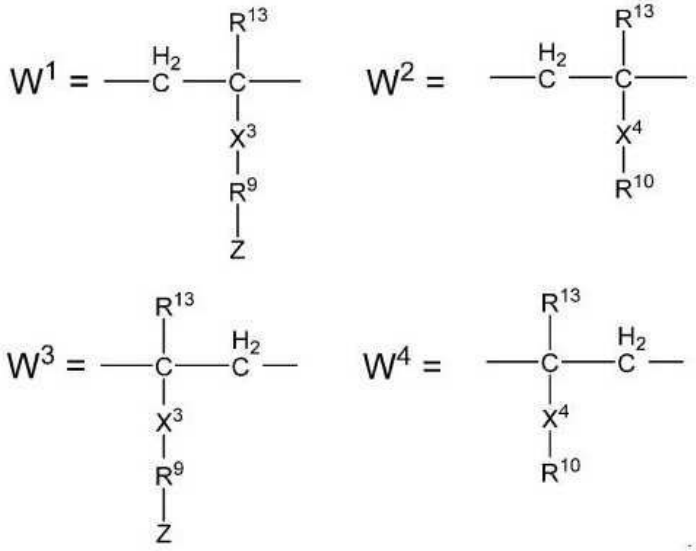
[0328] 여기서 Z는 표적화 모이어티(예를 들어, 갈락토스, 갈락토스 수용체 표적화 모이어티, 글루코스, 글루코스 수용체 표적화 모이어티, 갈락토사민, 갈락토사민 수용체 표적화 모이어티, 글루코사민, 글루코사민 수용체 표적화 모이어티, N-아세틸갈락토사민, N-아세틸갈락토사민 수용체 표적화 모이어티, N-아세틸글루코사민 및/또는 N-아세틸갈락토사민 수용체 표적화 모이어티 중 어느 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않음)이고; R^{13}의 각 경우(예를 들어, W^1, W^2, W^3 또는 W^4에서)는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고; X^3은(또는 X^3의 각 경우는 독립적으로) 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-이고; R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고; X^4는(또는 X^4의 각 경우는 독립적으로) 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-이고; R^{10}은 -H 또는 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-R^{6''}$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-NR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우(예를 들어, X^5 또는 X^6에서)는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-NR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포함하는 범위이다. 여러 실시양태에서, R^9는 연결 그룹(본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음)이다. 여러 실시양태에서, R^9 또는 R^{10}에 대한 구조는 t, t', h, h', t'', t''', h'' 및 h''' 중 어느 하나가 정의되는 경우 그에 따라 업데이트될 수 있다. 예를 들어, R^9는 $-[(CH_2)_2O]_2-$로 표현될 수 있으며, 여기서 h는 2이고, X^5는 -O-이고, t는 2이고, t'는 0이다. 대안적으로, R^9는 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$로 표현될 수 있으며, 여기서 h는 2이고, X^5는 -O-이고, t는 2이고, t'는 0이다. 유사하게, R^{10}은 $-[(CH_2)_2O]-H$로 표현될 수 있으며, 여기서 h''는 2이고, X^7은 -O-이고, t''는 1이고, t'''는 0이고, $R^{6''}$은 -H이다. 또는, R^{10}은 $-CH_2-CH_2-OH$로 표시될 수 있으며, 여기서 h''는 2이고, X^7은 -O-이고, t''는 1이고, t'''는 0이고, $R^{6''}$은 -H이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 여러 실시양태에서, 치환된 경우, R^{10}은 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 및/또는 C-카복시 중 하나 이상으로 치환된다. 여러 실시양태에서, W^1, W^2, W^3 및 W^4의 선택적 치환은 선택적으로 치환될 수 있다. 여러 실

시양태에서, 존재하는 경우 W^1, W^2, W^3 및 W^4의 선택적 치환(예를 들어, W^1, W^2, W^3 및 W^4 내의 임의의 변수)은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록실, 아미노, 할로겐 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0329] 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH-이고 R^9는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 일부 실시양태에서, t는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, t는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, t는 1 내지 5의 정수(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 일부 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 합쳐져 직접 결합, 선택적으로 치환된 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-$(에틸아세트아미도 그룹 또는 "EtAcN") 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$(폐길화 에틸아세트아미도 그룹 또는 "Et-$PEG_t$-AcN")이고, t는 1 내지 5의 정수이다.

[0330] 여러 실시양태에서, X^4는 직접 결합, -C(O)-NH-, -C(O)O- (또는 하나 초과의 유형의 W^2 또는 W^4가 존재하는 경우 이들의 조합)이다. 일부 실시양태에서, X^4와 R^{10}은 함께 합쳐져 W^2 또는 W^4의 주어진 단위에서 $-C(O)-NH_2$ 또는 -C(O)-OH이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-R^{6''}$이다. 일부 실시양태에서, X^8과 $R^{6''}$은 함께 중합 후에 (예를 들어, 간 표적화 모이어티로) 작용화될 수 있는 반응성 그룹(예를 들어, $-NH_2$, -C(O)OH, -OH, 말레산 무수물 등)을 제공한다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다.

[0331] 일부 실시양태에서, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W4의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이고, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같다:



[0332]

[0333] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, Z는 간 표적화 모이어티(예를 들어, 갈락토사민, 글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 N-아세틸글루코사민 또는 이의 수용체 표적화 모이어티, 및/또는 이의 수용체에 친화성을 나타내는 모이어티 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 갈락토스 및/또는 글루코스, 및/또는 갈락토스 및/또는 글루코스 수용체 표적화 모이어티)이고, X^3은 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-로부터 선택되고, R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우(예를 들어, X^5 또는 X^6에서)는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또

는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH-이고 R^9는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 여러 실시양태에서, t는 1 내지 5의 정수이다. 일부 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 직접 결합이고, 선택적으로 치환된 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-$(에틸아세트아미도 그룹 또는 "EtAcN") 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$(폐길화 에틸아세트아미도 그룹 또는 "Et-$PEG_t$-AcN")이고, t는 1 내지 5의 정수이다. 일부 실시양태에서, t는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, t는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다.

[0334] 여러 실시양태에서, X^4는 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 -H 또는 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-R^{6''}$이다. 일부 실시양태에서, X^4와 R^{10}은 함께 합쳐져 W^2의 주어진 단위로 -C(O)-OH를 제공한다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-NR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, X^8와 $R^{6''}$은 함께 합쳐져 중합(예를 들어, 간 표적화 모이어티로) 후 작용화될 수 있는 반응성 그룹(예를 들어, $-NH_2$, -C(O)OH, -OH, 말레산 무수물 등)을 제공한다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다.

[0335] 일부 실시양태에서, R^9 또는 R^{10}은 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 폴리에테르 또는 선택적으로 치환된 폴리아미노이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 C_f알킬, 선택적으로 치환된 C_f알킬OH_g 또는 선택적으로 치환된 $-(C_f$알킬$(OH)_g)-O)_e-H$이고, 여기서 f는 알킬 그룹의 탄소 수를 나타내고 0 내지 10의 정수이고, g는 알킬 그룹에 존재하는 하이드록실 그룹의 수를 나타내고 0 내지 10의 정수이고, e는 알킬/에테르 반복 단위의 수를 나타내고 0 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, e, f 및 g는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위에서 독립적으로 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 2-하이드록시에틸(예를 들어, $-CH_2CH_2OH$)이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 2-하이드록시에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 폴리에테르이다.

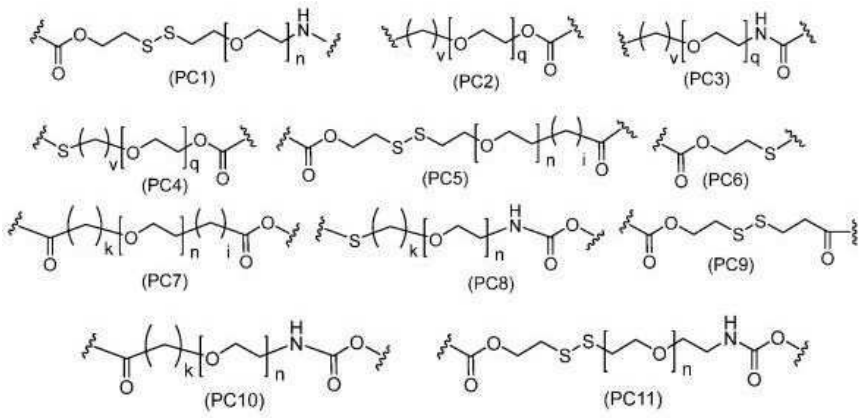
[0336] 일부 실시양태에서, Y'는 $-W^1_p-W^2_r-$로 표시되고, 여기서 $-W^1_p-W^2_r-$는 W^1의 p개의 반복 단위 및 W^2의 r개의 반복 단위를 갖는 W^1 및 W^2 단량체의 블록 공중합체, 구배 공중합체 또는 랜덤 공중합체를 나타낸다. 일부 실시양태에서, p는 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, p는 1 내지 150, 50 내지 100, 50 내지 150 등의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, r은 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, r은 0 내지 150, 50 내지 100, 50 내지 150 등의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, Y'는 W^1 또는 W^2의 단독중합체이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, r은 0이다. 일부 실시양태에서, p와 r의 합은 약 1, 50, 75, 80, 85, 100, 150, 165, 170, 200, 225, 250, 300, 400, 600, 800 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, p 및 r 단위의 수는 1 내지 150, 50 내지 250, 100 내지 300 등의 범위일 수 있다. 다른 예시로서, p 및 r 단위의 수는 100, 150, 200 이상 등의 범위일 수 있다.

[0337] 일부 실시양태에서, Y'는 $-W^3_p-W^4_r-$로 표시되고, 여기서 $-W^3_p-W^4_r-$는 W^3의 p개의 반복 단위 및 W^4의 r개의 반복 단위를 갖는 W^3 및 W^4 단량체의 블록 공중합체, 구배 공중합체 또는 랜덤 공중합체를 나타낸다. 일부 실시양태에서, p는 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, p는 1 내지 150, 50 내지 100, 50 내지 150 등의 범위일 수 있다.

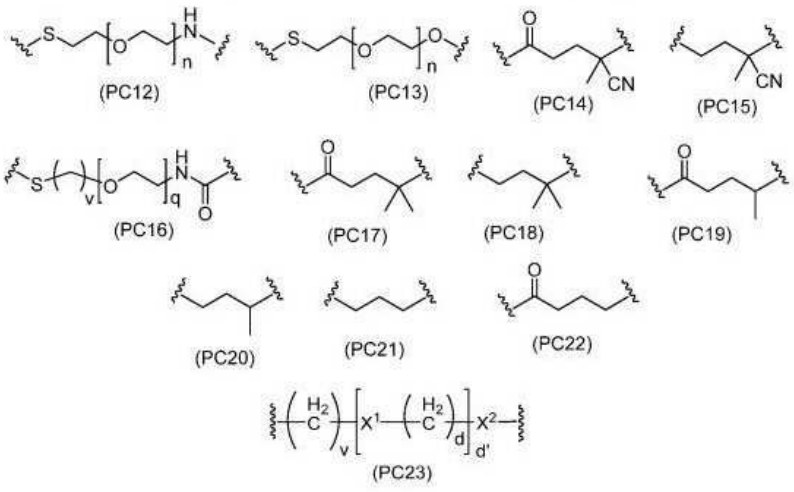
일부 실시양태에서, r은 약 0, 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, r은 0 내지 150, 50 내지 100, 50 내지 150 등의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, Y'는 W^3 또는 W^4의 단독중합체이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, r은 0이다. 일부 실시양태에서, p와 r의 합은 약 1, 50, 75, 80, 85, 100, 150, 165, 170, 200, 225, 250, 300, 400, 600, 800 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 예를 들어, p 및 r 단위의 수는 1 내지 150, 50 내지 250, 100 내지 300 등의 범위일 수 있다. 다른 예시로서, p 및 r 단위의 수는 100, 150, 200 이상 등의 범위일 수 있다.

[0338] 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬^{a}은 존재하거나 선택적으로 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬^{a}은 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 존재하는 경우, 중합체성 사슬^{a}은 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 존재하는 경우, 중합체성 사슬^{a}은 하나 이상의 선택적으로 치환된 --$(CH_2CH_2O)_s$-, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_u$- 또는 선택적으로 치환된 알킬렌을 포함할 수 있다. 여러 실시양태에서, u는 약 1, 5, 10, 20 이하의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬^{a}은 하기 구조 또는 이의 일부 중 하나 이상을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬^{a}은 하기 구조적 분절보다 많은 것을 포함한다:

[0339]



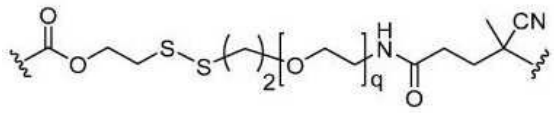
[0340]



[0341] 여기서 변수(예를 들어, i, k, n, q, v, d, d', X^1 및 X^2)는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, i, k, n, q, v, d 및 d'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 44, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, i는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, k는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, n은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상

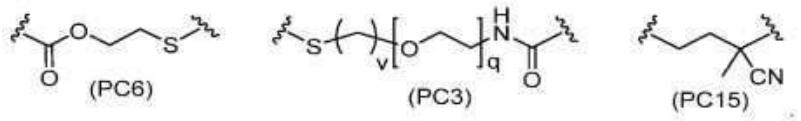
의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, v는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, d는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, d'는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 $-NR^6-$(예를 들어, -NH-) 및 -O-로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0342] 예시를 위해, 중합체 사슬^{a}이 하기 구조를 포함하는 경우, 상기에서 발견되는 구조적 분절 중 하나 이상을 포함하는 중합체 사슬^{a}의 실시양태:



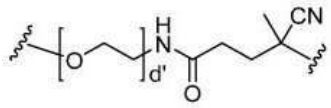
[0343]

[0344] 중합체 사슬^a 구조는 하기 중 어느 하나 또는 하기 모두를 포함하는 것으로 기술될 수 있다:



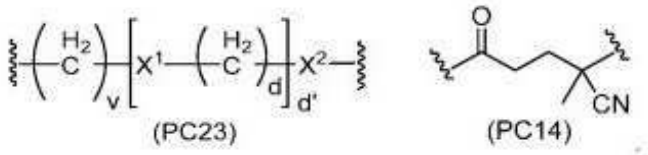
[0345]

[0346] 여기서 v는 2이다. 추가로 예시하기 위해, 중합체 사슬^{a}이 하기 구조를 포함하는 경우, 상기에서 발견되는 구조적 분절 중 하나 이상을 포함하는 중합체 사슬^{a}의 실시양태:



[0347]

[0348] 중합체 사슬^a 구조는 하기 중 어느 하나 또는 하기 모두를 포함하는 것으로 기술될 수 있다:



[0349]

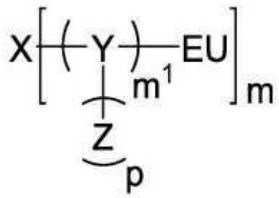
[0350] 여기서 v는 0이고, d는 2이고, X^1은 -O-이고, X^2는 NR이다. 일부 실시양태에서, 화학식 AI는 다음 조합 중 임의의 것을 포함한다: (PC6), (PC3) 및 (PC15); (PC3) 및 (PC15); (PC6), (PC4) 및 (PC15); (PC4) 및 (PC15); (PC13) 및 (PC14); (PC23) 및 (PC14); 또는 (PC1) 내지 (PC23) 중 어느 하나 이상의 기타 조합.

[0351] 여러 실시양태에서, n은 약 1 내지 약 100의 정수(또는 n은 0)이고, q는 약 1 내지 약 100의 정수(또는 q는 0)이고, k는 약 1 내지 약 20의 정수(또는 k는 0)이고, i는 약 0 내지 약 20의 정수이고, v는 약 1 내지 약 20의 정수(또는 v는 0)이다. 여러 실시양태에서, n은 약 0, 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, n은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, i는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, k는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, v는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, k는 2이다. 여러 실시양태에서, v는 2이다. 여러 실시양태에서, n은 4이다. 여러 실시양태에서, n은 43 또는 44이다. 여러 실시

양태에서, q는 3이다. 본원에 사용된 바와 같이, 한 실시양태에 대한 구조, 값 또는 값의 범위를 갖는 것으로 개시된 변수는 또한 그 변수가 다른 실시양태에서 사용될 때(그 변수가 다른 실시양태에 대해 정의되지 않은 경우에도) 이러한 값을 가질 수도 있다. 여러 실시양태에서, n 또는 q는 PEG 사슬에서 반복 단위의 수를 나타낸다. 일부 실시양태에서, PEG 사슬은 일부 다분산성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, n 및 q는 반복 단위의 수를 나타내지 않고 대신에 독립적으로 M_N(g/mol) 또는 M_W(g/mol)가 약 50, 200, 300, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위인 PEG 중합체 사슬의 존재를 나타낸다. 일부 실시양태에서, k, i 및 v는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬렌을 포함할 수 있다.

[0352] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 구성을 포함하며, 여기서 변수(예를 들어, X, Y, Z, EU, m, p 등)는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다:

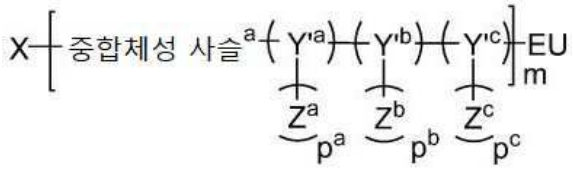
[0353] [화학식 1']



[0354] .

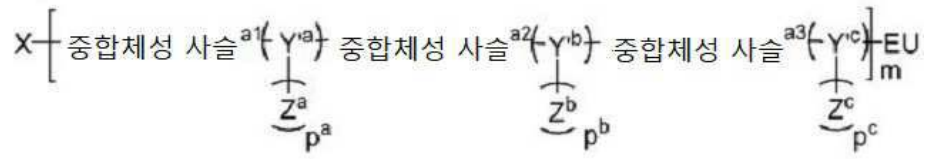
[0355] 화학식 1'에서, Y는, 예를 들어, m^1개의 박스 카(box car)를 가진 "박스 카" 모티프(motif)를 포함할 수 있다. 각 경우에 m^1이 3인 박스 카 모티프의 두 가지 실시양태가 하기에 나와 있다. 일부 실시예에서, 도시된 바와 같이, 박스 카 배열은 단일 중합체성 사슬^a(본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음) 및 상이한 Y' 부분(하기 화학식 P1에 도시된 바와 같음)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 박스 카 배열은 별도의 Y' 분절(화학식 P2 참조)과 함께 하나 초과의 중합체성 사슬^a 부분(상이하거나 동일함)을 포함할 수 있다. 하나 초과의 중합체성 사슬^{a}이 제공되는 경우(예를 들어, 중합체성 사슬^{a1}, 중합체성 사슬^{a2}, 중합체성 사슬^{a3}) 각각은 독립적으로 위의 중합체성 사슬^{a}로 정의될 수 있다(각 경우는 동일하거나 상이할 수 있음).

[0356] [화학식 P1]



[0357]

[0358] [화학식 P2]

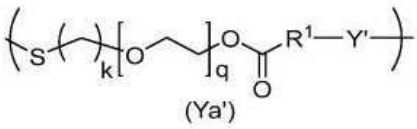


[0359]

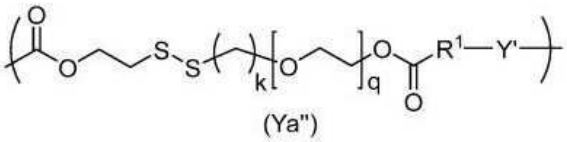
[0360] 일부 실시양태에서, 상기 나타낸 바와 같이, Y'^a, Y'^b 및 Y'^c는 동일하거나 상이할 수 있는 중합체성 또는 공중합체성 부분(예를 들어, 본원의 다른 곳에 Y'로 개시된 바와 같은 아크릴일 부분)을 독립적으로 포함하고, Z^a, Z^b 및 Z^c는 동일하거나 상이할 수 있는 표적화 부분을 독립적으로 포함하고, p^a, p^b 및 p^c는 각각 존재하는 Z^a, Z^b 및 Z^c 반복 단위의 수를 나타낸다. 각각의 상이한 Y' 부분(예를 들어, Y'^a, Y'^b 및 Y'^c)은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 다양한 W^1 구조, W^2 구조, W^3 구조, W^4 구조 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, m^1은 약 1, 2, 3, 4, 5, 10 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, Y' 부분(예를 들어, Y'^a, Y'^b 및/또는 Y'^c)에 간 표적화 모이어티가 없는 경우, p(예를 들어, p^a, p^b 및/

또는 p^c)는 그 부분에서 0일 수 있다. 일부 실시양태에서, Y' 부분(예를 들어, Y'^a, Y'^b 및/또는 Y'^c)에 스페이서가 없는 경우, r(예를 들어, r^a, r^b 및/또는 r^c, 도시되지 않음)은 그 부분에서 0일 수 있다.

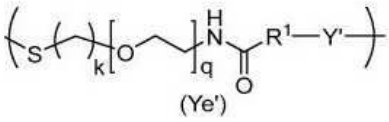
[0361] 여러 실시양태에서, -[$Y(Z)_p$]-는 하기 화학식(예를 들어, (Ya') 내지 (Yz'')) 중 어느 하나 이상으로 표시되는 그룹이다:



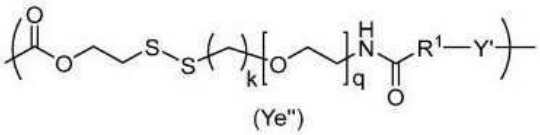
(Ya')



(Ya'')

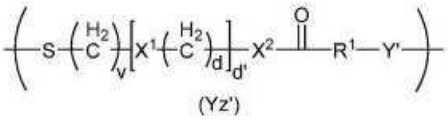


(Ye')

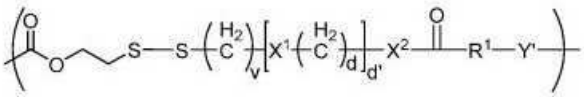


(Ye'')

[0362]



(Yz')

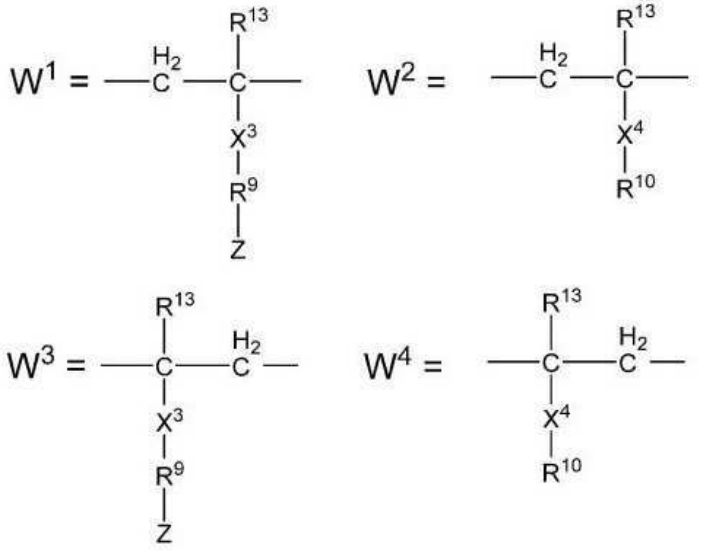


(Yz'')

[0363]

[0364] 여기서 변수(예를 들어, Y', R^1, v, d, d', X^1, X^2, k 및 q)는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, k는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, q는 0이다. 여러 실시양태에서, q는 3이다. 여러 실시양태에서 k는 2이다. 여러 실시양태에서 v는 2이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$이다. 여러 실시양태에서, X^1 및 X^2는 $-NR^6-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, v, d 및 d'는 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, R^6의 각 경우는 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y'는 W^1의 p개의 반복 단위 및 W^2의 r개의 반복 단위를 갖는 W^1과 W^2의 공중합체이다. 일부 실시양태에서, Y'는 W^3의 p개의 반복 단위 및 W^4의 r개의 반복 단위를 갖는 W^3과 W^4의 공중합체이다. 여러 실시양태에서, Y는 Ya'이다. 여러 실시양태에서, Y는 Ye'이다. 여러 실시양태에서, Y는 Yz'이다. 여러 실시양태에서, 화학식 AI는 화학식 (Ya') 내지 (Yz'') 중 어느 하나로 표시될 수 있다.

[0365] 일부 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, Y'는 W^1과 W^2 또는 W^3과 W^4를 포함하고(또는 이들로 이루어지거나 본질적으로 이루어지고), 여기서 W^1, W^2, W^3 및 W^4는 아래 도시된 바와 같고, 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같다:



[0366]

[0367] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, Z는 표적화 모이어티(예를 들어, 갈락토스, 갈락토스 수용체 표적화 모이어티, 글루코스, 글루코스 수용체 표적화 모이어티, 갈락토사민, 갈락토사민 수용체 표적화 모이어티, 글루코사민 및/또는 글루코사민 수용체 표적화 모이어티를 포함하는 이의 수용체에 친화성을 나타내는 모이어티, N-아세틸갈락토사민, N-아세틸갈락토사민 수용체 표적화 모이어티, N-아세틸글루코사민 및/또는 N-아세틸갈락토사민 수용체-표적화 모이어티 중 어느 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않음)이고; R^{13}의 각 경우(예를 들어, W^1, W^2, W^3 또는 W^4에서)는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이고; X^3은(또는 X^3의 각 경우는 독립적으로) 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-이고; R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고; X^4는(또는 X^4의 각 경우는 독립적으로) 직접 결합, -C(O)-NH- 또는 -C(O)O-이고; R^{10}은 -H 또는 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-R^{6'''}$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-NR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우(예를 들어, X^5 또는 X^6에서)는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-NR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, 존재하는 경우, W^1, W^2, W^3 및 W^4(예를 들어, W^1, W^2, W^3 및 W^4 내의 임의의 변수)의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록실, 아미노, 할로겐 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 여러 실시양태에서, 존재하는 경우, Y'의 임의의 변수의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록실, 아미노, 할로겐 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0368] 여러 실시양태에서, Z는 갈락토스 및/또는 글루코스 수용체 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우(예를 들어, W^1, W^2, W^3 및 W^4에서)는 독립적으로 H, 메틸 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, 존재하는 경우, R^{13}의 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록실, 아미노, 할로겐 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 여러 실시양태에서, R^{13}의 각 경우는 메틸이다. 여러 실시양태에서, R^9는 직접 결합 또는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이다. 여러 실시양태에서, X^5 및 X^6은 직접 결합, $-CNR^{6'}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$의 각 경우(예를 들어, X^5 또는 X^6에서)는 독

립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t, t', h 및 h'는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, X^3은 -C(O)-NH-이고 R^9는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$이다. 여러 실시양태에서, t는 1 내지 5의 정수이다. 여러 실시양태에서, X^4는 -C(O)-NH-, -C(O)O- 또는 -C(O)-OH이다. 일부 실시양태에서, X^4는 W^2 또는 W^4의 주어진 단위에서 -C(O)-OH이고 R^{10}은 존재하지 않는다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 $-[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}-((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]-R^{6''}$이다. 여러 실시양태에서, X^7 및 X^8은 직접 결합, $-NR^{6''}-$ 및 -O-로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, $R^{6''}$의 각 경우는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 여러 실시양태에서, t'', t''', h'' 및 h'''는 각각 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다.

[0369] 일부 실시양태에서, X^3과 R^9는 함께 직접 결합, $-C(O)-NH-(CH_2)_2$ 또는 $-C(O)-NH-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-$를 형성하고, 여기서 t는 1 내지 5의 정수이다. 여러 실시양태에서, p는 2 내지 250의 정수이다. 여러 실시양태에서, X^4는 직접 결합이고, R^{10}은 지방족 그룹, 알코올, 지방족 아민 함유 그룹 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 지방족 그룹, 아민, 폴리아미노, 알코올, 폴리에테르 또는 지방족 알코올이다. 여러 실시양태에서, r은 0 내지 250의 정수이다. 여러 실시양태에서, R^{10}은 C_f알킬 또는 C_f알킬OH_g이고, 여기서 f는 알킬 그룹의 탄소 수를 나타내고 0 내지 10의 정수이며, g는 알킬 그룹에 존재하는 하이드록실 그룹의 수를 나타내고 0 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, X^4는 -C(O)NH-이고 R^{10}은 2-하이드록시에틸이다.

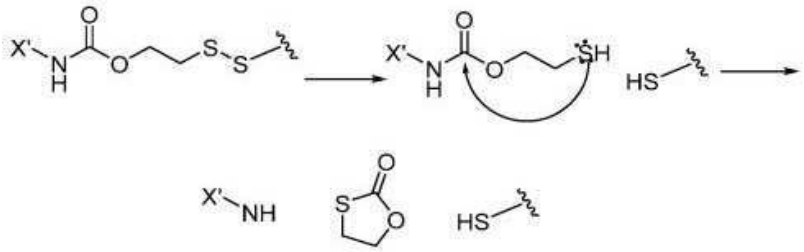
[0370] 일부 측면에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, $-W^1_p-W^2_r-$ 및/또는 $-W^3_p-W^4_r-$은 각각 W^1과 W^2 반복 단위 또는 W^3과 W^4 반복 단위의 블록 공중합체, 구배 공중합체 또는 랜덤 공중합체를 나타낸다. 여러 실시양태에서, Y'는 상이한 W^1 또는 W^3 구조로 표시되는 상이한 아크릴일 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, W^1과 관련하여, 일부 실시양태에서, Y'는 상이하지만 둘 다 W^1의 구조에 의해 구조적으로 표시될 수 있는 제1 아크릴일 단위 및 제2 아크릴일 단위를 포함한다. 예시로서, 여러 실시양태에서, 제1 아크릴일 단위는 W^1을 포함하고, 여기서 X^3은 -C(O)O-이고, R^9는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고, 여기서 h는 3이고, X^5는 -O-이고, t는 2이고, h'는 3이고, X^6은 -O-이고, t'는 1이고, Z는 제1 갈락토실화 모이어티이다. 여러 실시양태에서, 제2 아크릴일 단위는 W^1을 포함하고, 여기서 X^3은 -C(O)NH-이고, R^9는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고, 여기서 h는 2이고, X^5는 -O-이고, t는 4이고, h'는 1이고, X^6은 -O-이고, t'는 1이고 Z는 제1 갈락토실화 모이어티와 상이하거나 동일한 제2 갈락토실화 모이어티이다. 여러 실시양태에서, 제3 아크릴일 단위가 존재할 수 있고 W^1을 포함할 수 있으며, 여기서 X^3은 -C(O)NH-이고, R^9는 $-[((CH_2)_hX^5)_t-((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]-$이고, 여기서 h는 2이고, X^5는 -O-이고, t는 2이고, h'는 1이고, t'는 1이고 Z는 상기 제1 및/또는 제2 갈락토실화 모이어티와 상이하거나 동일한 제3 글루코실화 모이어티이다. 여러 실시양태에서 제4 아크릴일 단위는 W^2(예를 들어, 스페이서)로 표시될 수 있다. 여러 실시양태에서, 여러 유형의 아크릴일 스페이서(제5 아크릴일 단위, 제6 아크릴일 단위 등)가 사용될 수 있다. 여러 실시양태에서, 유사하게, Y'는 W^2 또는 W^4로 표시되는 상이한 아크릴일 단위를 포함할 수 있다(예를 들어, 각각 제1 W^2 또는 W^4 아크릴일 단위 및 제2 W^2 또는 W^4 아크릴일 단위).

[0371] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 나타낸 바와 같이, 표적화 부분은 링커의 일부를 장식하는 하나 이상의 펜던트 간 표적화 모이어티를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커의 일부는 사슬을 따라 구배 및/또는 블록으로 무작위로 부착된 펜던트 표적화제를 갖는 중합체성 사슬이다. 일부 실시양태에서, 중합체성 사슬은 아크릴일 부

분(예를 들어, 아크릴일 중합체 및/또는 아크릴일 공중합체)을 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 부분은 펜던트 간 표적화제를 포함하는 아크릴일 단위를 포함한다. 여러 실시양태에서, 아크릴일 부분은 펜던트 간 표적화제를 포함하지 않는 아크릴일 단위를 추가로 포함한다.

[0372] 일부 실시양태에서, 관용원성 구조물은 N-하이드록시석신아미딜(NHS) 링커, NHS 에스테르 링커, PEG 링커, 말레이미드 링커, 비닐설폰 링커, 피리딜 디-티올-폴리(에틸렌 글리콜) 링커, 피리딜 디-티올 링커, n-니트로페닐 카보네이트 링커 또는 니트로페녹시 폴리(에틸렌 글리콜)에스테르 링커 중 적어도 하나가 관여된 하나 이상의 반응으로부터 생성된다. 상기 링커는 이것에 결합된 하나 이상의 갈락토스 및/또는 글루코스 모이어티, 및/또는 갈락토스 및/또는 글루코스 수용체 표적화 모이어티를 가질 수 있다. 실시양태에서, Y는 하나 이상의 갈락토스 및/또는 글루코스 모이어티, 및/또는 갈락토스 및/또는 글루코스 수용체 표적화 모이어티가 결합된 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 포함한다.

[0373] 디-티올 함유 링커 및 디설파닐 에틸 카바메이트 함유 링커(항원의 유리 아민을 포함하여 명명됨, 달리는 항원(예를 들어, X)의 유리 아민을 포함하지 않고 "디설파닐 에틸 에스테르"로 명명됨)가 세포 내부(또는 표적 영역)에서 한 번 원래 형태의 항원을 절단하고 방출하는 능력이 있는 본 발명의 구조물에서 유리하다. 예를 들어, 아래 도시한 바와 같다(여기서 X'는 항원의 나머지 부분을 나타내고 디설파닐 에틸 에스테르는 항원의 일부임).



[0374]

[0375] *표적화*

[0376] 여러 실시양태에 따르면, 본원에 개시된 조성물의 (예를 들어, 간에 대한) 표적화는 간 세포(또는 간 세포의 하위 유형) 상의 수용체에 결합하는 하나 이상의 유형의 모이어티에 의해 달성된다. 여러 실시양태에서, 표적화제(예를 들어, 간 표적화 모이어티)는 링커에 작동가능하게 연결된다. 여러 실시양태에서, 갈락토스 수용체에 결합하는 표적화제가 사용된다. 여러 실시양태에서, 갈락토실화 모이어티(예를 들어, 갈락토스, 갈락토사민 및 N-아세틸갈락토사민)가 사용된다. 여러 실시양태에서, 이러한 모이어티는 당의 임의의 탄소 분자에서 링커에 접합될 수 있다. 여러 실시양태에서, 갈락토실화 모이어티의 접합은 C1, C2 또는 C6 위치에 있다. 여러 실시양태에서, 글루코스 수용체에 결합하는 표적화제가 사용된다. 여러 실시양태에서, 글루코실화 모이어티(예를 들어, 글루코스, 글루코사민 및 N-아세틸글루코사민)가 사용된다. 여러 실시양태에서, 글루코실화 모이어티는 글루코스 수용체 표적화 모이어티일 수 있다. 여러 실시양태에서, 이러한 모이어티는 당의 임의의 탄소 분자에서 링커에 접합될 수 있다. 여러 실시양태에서, 글루코실화 모이어티의 접합은 C1, C2 또는 C6 위치에 있다. 실시양태에 따라, 글루코스 수용체 표적화 모이어티와 갈락토스 수용체 표적화 모이어티의 조합도 사용될 수 있다. 다수의 표적화제가 사용되는 여러 실시양태에서, 글루코스 수용체 기반(예를 들어, 표적화) 모이어티 대 갈락토스 수용체 기반(예를 들어, 표적화) 모이어티의 특정 비율, 예를 들어, 약 500:1, 약 250:1, 약 100:1, 약 50:1, 약 25:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:25, 약 1:50, 약 1:100, 약 1:250, 약 1:500, 및 엔드포인트를 포함하여 나열된 것들 사이의 임의의 비율이 사용된다. 추가의 실시양태에서, 그러한 간 표적화를 위한 폴리펩티드는 표적화를 촉진하기 위해 데시알릴화될 수 있다. 실시양태에 따라, 갈락토스화 또는 글루코실화 모이어티(또는 갈락토스 수용체 표적화 모이어티 및/또는 글루코스 수용체 표적화 모이어티)는 항원에 화학적으로 접합되거나 재조합적으로 융합될 수 있는 반면, 데시알릴화는 항원 폴리펩티드 상의 갈락토스 유사 모이어티를 노출시킨다.

[0377] 여러 실시양태에서, W^1 대 W^2 또는 W^3 대 W^4의 다양한 비율이 사용된다. 일부 실시양태에서, Y' 반복 단위 중 대다수는 W^1을 포함한다. 일부 실시양태에서, W^1 대 W^2의 비는 약 약 50:1, 약 25:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:25, 약 1:50 이상, 및 엔드포인트를 포함하여 나열된 것들 사이의 임의의 비율이다. 일부 실시양태에서, Y' 반복 단위 중 대다수는 W^3 반복 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, W^3 대 W^4의 비는 약 약 50:1, 약 25:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약

1:4, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:25, 약 1:50 이상, 및 엔드포인트를 포함하여 나열된 것들 사이의 임의의 비율이다. 일부 실시양태에서, p 대 r의 비는 (W^1 및 W^2 또는 W^3 및 W^4에 대해) 약 약 50:1, 약 25:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:25, 약 1:50 이상, 및 엔드포인트를 포함하여 나열된 것들 사이의 임의의 비율이다. 일부 실시양태에서, W^1의 단독중합체는 W^2 부분 없이 제공된다. 일부 실시양태에서, W^3의 단독중합체는 W^4 부분 없이 제공된다.

[0378] *항원*

[0379] 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 유도할 수 있는 제제이다. 화학식 1의 화합물 또는 조성물, 또는 본 개시내용의 임의의 화합물, 조성물 또는 방법에서 X로서 사용되는 항원은 단백질 또는 펩티드일 수 있는데, 예를 들어, 항원은 완전한 또는 부분적인 치료제, 전장 이식 단백질 또는 이의 펩티드, 전장 자가 항원 또는 이의 펩티드, 전장 알레르겐 또는 이의 펩티드, 및/또는 핵산, 또는 전술한 항원의 모방체일 수 있다. 실시양태에 따라, 다수의 단편의 조합도 사용될 수 있다. 예를 들어, P로 확인된 더 긴 펩티드가 항원성 영역 A, B, C 및 D를 갖는 경우, P에 대한 관용 유도를 위해 본원에 개시된 조성물은 A, B, C 및 D의 임의의 조합, 및 A, B, C 및 D 중 임의의 것의 반복체를 포함할 수 있다. 범주 내 특정 항원의 목록 또는 임의의 특정 질환이나 반응과의 관련성은 해당 항원이 다른 범주의 일부로 간주되거나 다른 질환이나 반응과 관련된 것으로 간주되는 것을 배제하지 않는다.

[0380] 여러 실시양태에서, 항원은 단백질, 펩티드, 항체 및 항체 유사 분자(항체 단편 및 항체 및 항체 단편과의 융합 단백질 포함)인 하나 이상의 치료제, 및 유전자 요법 벡터를 포함한다. 여기에는 인간, 비인간(예를 들어, 마우스) 및 비천연(예를 들어, 조작) 단백질, 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 바이러스 및 바이러스 유사 입자, 및 피브로넥틴, DARPin, 노틴(knottin) 등과 같은 비항체 결합 스캐폴드가 포함된다. 여러 실시양태에서, 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 인간 동종이식 이식 항원이 사용된다. 여러 실시양태에서, 항원은 원치 않는 자가면역 반응을 유발하는 하나 이상의 자가 항원을 포함한다. 자가 항원은 자가면역 질환 환자에서 내인성 기원을 갖지만, 여러 실시양태에 따르면, 개시된 조성물에 사용된 폴리펩티드는 실시양태에 따라 (기원 공급원으로부터 정제 및 농축되는 것과는 대조적인) 외인성으로 합성된다.

[0381] 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 환자가 원치 않는 면역 반응을 경험하는 식품, 동물, 식물 및 환경 항원과 같은 하나 이상의 외래 항원을 포함한다. 치료 단백질 역시 외인성 기원으로 인해 외래 항원으로 간주될 수 있지만, 본 개시내용의 설명에서 명확성을 위해 이러한 치료제는 별도의 그룹으로 기술된다. 유사하게, 식물 또는 동물 항원은 식용일 수 있고 식품 항원으로 간주될 수 있으며, 환경 항원은 식물에서 유래할 수 있다. 그러나 이들은 외래 항원으로 간주된다. 당업자는 특히 상세한 설명 및 실시예에 비추어 본 개시내용의 조성물에 사용될 수 있는 항원을 이해할 수 있기 때문에 단순함을 위해 이러한 잠재적으로 중복되는 모든 그룹을 구별하고 정의하려는 시도는 하지 않을 것이다.

[0382] 여러 실시양태에서, X는 인슐린, 프로인슐린, 프리프로인슐린, 글루텐, 글리아딘, 수초 염기성 단백질, 수초 희소돌기아교세포 당단백질 및 단백지질 단백질, 데스모글레인-3, 데스모글레인-1, 알파-시눌레인, 아세틸콜린 수용체, VIII 인자, IX 인자, 아스파라기나제, 우리카제, 아데노 관련 바이러스(AAV) 및 전술한 것 중 임의의 것의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, 항원 X는 전장 단백질이 아니다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항원은 전장 글리아딘, 인슐린 또는 프로인슐린이 아니다. 여러 실시양태에서, 항원은 전장 수초 염기성 단백질이 아니거나, 전장 수초 희소돌기아교세포 당단백질이 아니거나, 전장 단백지질 단백질이 아니다. 여러 실시양태에서, 항원 X는 단백질의 단편이 아니다. 아래에서 더 상세히 논의되는 바와 같이, 관용이 요망될 수 있는 다양한 항원이 존재한다. 여기에는 대상체가 항원에 노출되었을 때 유해 면역 반응(adverse immune response)을 일으키는 외인성 항원이 포함될 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 여러 실시양태에서, 유해 면역 반응은, 예를 들어, 경구, 비강 또는 일부 다른 점막 경로를 통한 항원 섭취의 결과일 수 있다. 이러한 경로는, 예를 들어, 식품 항원의 경우일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원은, 예를 들어, 대상체가 발병되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 치료학적 조성물의 투여와 함께 대상체에게 의도적으로 투여될 수 있다. 또 다른 추가 실시양태에서, 항원, 예를 들어, 자가면역 항원은 대상체에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, X는 이식 수용자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 이식 항원 또는 이의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, X는 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 식품, 동물, 식물 또는 환경 항원 또는 이의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, X는 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 치료제 또는 이의 관용원성 부분을 포함한다. 여러 실시양태에서, X는 환자가 원치 않는 면역 반응을 일으키는 내인

성 버전 또는 이의 관용원성 부분에 대한 합성 자가 항원을 포함한다.

[0383] 상기에 대해 더욱 상세하게는, 여러 실시양태에서 X가 식품 항원인 화합물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에서, X는 콘아라킨(Ara h 1), 알레르겐 II(Ara h 2), 아라키스 아글루티닌, 콘글루틴(Ara h 6), α-락트알부민(ALA), 락토트랜스페린, Pen a 1 알레르겐(Pen a 1), 알레르겐 Pen m 2(Pen m 2), 트로포미오신 고속 아이소폼, 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-글리아딘, 감마-글리아딘, 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린 및 아베닌 중 하나 이상이다. 이들 항원 중 임의의 것의 단편 및/또는 이들 항원 중 임의의 것의 미모토프도 여러 실시양태에서 사용된다. 여러 실시양태에서, X는 글루텐, 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-글리아딘, 감마-글리아딘, 오메가-글리아딘, 호르데인 세칼린 및 아베닌 및 이들의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X는 글루텐, 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-글리아딘, 감마-글리아딘 및 오메가-글리아딘 및 이들의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X는 글루텐 또는 이의 단편이다. 여러 실시양태에서, X는 글리아딘 또는 이의 단편이다.

[0384] 여러 실시양태에서, X가 치료제인 화합물이 제공된다. 여러 실시양태에서, X는 VII 인자, IX 인자, 아스파라기나제, 및 우리카제, 아데노 관련 바이러스(AAV), 및 이들 중 어느 하나의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러 실시양태에서, X는 VII 인자 및 IX 인자 및 이들의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제이다. 여러 실시양태에서, X는 VIII 인자 또는 이의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제이다. 여러 실시양태에서, X가 치료제인 경우, 상기 화합물은 혈우병 치료제에 대한 면역 반응의 치료, 예방, 감소, 또는 달리는 개선에 사용될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 상기 항원의 임의의 항원성 부분의 미모토프가 여러 실시양태에서 사용될 수 있다.

[0385] 여러 실시양태에서, X는 아스파라기나제 또는 이의 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, X는 우리카제 또는 이의 단편을 포함한다. 이러한 여러 실시양태에서, 화합물은 항-신생물제에 대한 면역 반응의 치료, 예방, 감소, 또는 달리는 개선에 사용될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 상기 항원의 임의의 항원성 부분의 미모토프가 여러 실시양태에서 사용될 수 있다.

[0386] 여러 실시양태에서, X는 자가면역 질환과 관련된다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 관련된 자가면역 질환은 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 백반증, 포도막염, 심상성 천포창, 셀리악병, 중증 근무력증 및 시신경척수염 중 하나 이상이다.

[0387] 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병이고 X는 인슐린 또는 이의 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병이고 X는 프로인슐린 또는 이의 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 제1형 당뇨병이고 X는 프리프로인슐린 또는 이의 단편을 포함한다. 본원에 논의된 바와 같이, 상기 항원의 임의의 항원성 부분의 미모토프가 여러 실시양태에서 사용될 수 있다. 여러 실시양태에서, 이들 항원의 조합은 인슐린 경로를 따라 여러 지점에서 자가 항원에 대한 면역 반응을 감소시키는 데 도움이 될 수 있는 관용원성 화합물에 혼입될 수 있다.

[0388] 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증이고 X는 수초 염기성 단백질 또는 이의 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증이고 X는 수초 희소돌기아교세포 당단백질 또는 이의 단편을 포함한다. 여러 실시양태에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증이고 X는 단백지질 단백질 또는 이의 단편을 포함한다. 본원에 논의된 바와 같이, 상기 항원의 임의의 항원성 부분의 미모토프가 여러 실시양태에서 사용될 수 있다. 여러 실시양태에서, 이들 항원의 조합은 수초화(myelination) 또는 수초 복구(myelin repair)를 제어하는 효소적 경로를 따라 여러 지점에서 자가 항원에 대한 면역 반응을 감소시키는 데 도움이 될 수 있는 관용원성 화합물(예를 들어, 항원의 혼합물 또는 MOG, MBP 및/또는 PLP의 단편)에 혼입될 수 있다.

[0389] 본원에 논의된 바와 같이, 상기(또는 달리는 본원에 개시된) 자가 항원의 임의의 항원성 부분의 미모토프가 여러 실시양태에서 사용될 수 있다.

[0390] 여러 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 X가 식품 항원, 치료제, 자가 항원 또는 이의 단편인 화합물, 링커 Y 및 간 표적화 모이어티 Z로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 여러 실시양태에서, 갈락토실화 모이어티(예를 들어, 갈락토스, 갈락토사민 및 N-아세틸갈락토사민)가 표적화 모이어티 Z(예를 들어, 간 표적화 모이어티)로서 사용된다. 여러 실시양태에서, 글루코실화 모이어티(예를 들어, 글루코스, 글루코사민 및 N-아세틸글루코사민)가 표적화 모이어티 Z(예를 들어, 간 표적화 모이어티)로서 사용된다.

[0391] 관용원성 항원은 완전 단백질(complete protein), 완전 단백질의 일부, 펩티드 등일 수 있고 링커 및/또는 항원 결합 모이어티에 부착하기 위해 (상기 논의된 바와 같이) 유도체화될 수 있고, 변이체일 수 있고/있거나 보존적

치환을 함유할 수 있고, 특히 서열 동일성을 유지하고/하거나 데시알릴화될 수 있다.

[0392] 항원이 치료 단백질, 펩티드, 항체 또는 항체 유사 분자인 실시양태에서, 특정 항원은 아바타셉트(Abatacept), 압식시맙, 아달리무맙(Adalimumab), 아데노신 디아미나제(Adenosine deaminase), 아도-트라스투주맙 엠탄신(Ado-trastuzumab emtansine), 아갈시다제 알파(Agalsidase alfa), 아갈시다제 베타(Agalsidase beta), 알데스루킨(Aldeslukin), 알글루세라제(Alglucerase), 알글루코시다제 알파(Alglucosidase alfa), α-1-프로테이나제 억제제, 아나킨라(Anakinra), 아니스트레플라제(Anistreplase)(아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성인자 복합체(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)), 안티트롬빈(Antithrombin) III, 항흉선세포 글로불린(antithymocyte globulin), 아테플라제(Ateplase), 베바시주맙(Bevacizumab), 비발리루딘(Bivalirudin), 보툴리늄 독소 A형(Botulinum toxin type A), 보툴리늄 독소 B형, C1-에스테라제 억제제(C1-esterase inhibitor), 카나키누맙(Canakinumab), 카복시펩티다제 2(글루카피다제(Glucarpidase) 및 보락세이즈(Voraxaze)), 세톨리주맙 페골(Certolizumab pegol), 세툭시맙(Cetuximab), 콜라겐분해효소(Collagenase), 살모사과(Crotalidae) 면역 Fab, 다베포에틴 알파(Darbepoetin-α), 데노수맙(Denosumab), 디곡신(Digoxin) 면역 Fab, 도나제 알파(Dornase alfa), 에쿨리주맙(Eculizumab), 에타너셉트(Etanercept), VIIa 인자, VIII 인자, IX 인자, XI 인자, XIII 인자, 피브리노겐(Fibrinogen), 필그라스팀(Filgrastim), 갈설파제(Galsulfase), 골리무맙(Golimumab), 히스트렐린 아세테이트(Histrelin acetate), 히알루로니다제(Hyaluronidase), 이두설파제(Idursulphase), 이미글루세라제(Imiglucerase), 인플릭시맙(Infliximab), 인슐린[재조합 인간 인슐린("rHu 인슐린") 및 소 인슐린 포함], 인터페론(Interferon)-α2a, 인터페론-α2b, 인터페론-β1a, 인터페론-β1b, 인터페론-ɣ1b, 이필리무맙(Ipilimumab), L-아르기나제(arginase), L-아스파라기나제(asparaginase), L-메티오나제(methionase), 락타제(Lactase), 라로니다제(Laronidase), 레피루딘/히루딘(Lepirudin/hirudin), 메카세르민(Mecasermin), 메카세르민 린파베이트(Mecasermin rinfabate), 메톡시 나탈리주맙(Methoxy Natalizumab), 옥트레오티드(Octreotide), 오파투무맙(Ofatumumab), 오프렐베킨(Oprelvekin), 췌장 아밀라제(Pancreatic amylase), 췌장 리파제(Pancreatic lipase), 파파인(Papain), 페그-아스파라기나제(Peg-asparaginase), 페그-독소루비신(Peg-doxorubicin) HCl, 페그-에포에틴-베타(PEG-epoetin-β), 페그필그라스팀(Pegfilgrastim), 페그-인터페론-α2a, 페그-인터페론-α2b, 페글로티카제(Pegloticase), 페그비소만트(Pegvisomant), 페닐알라닌 암모니아 리아제(PAL), 단백질 C, 라스부리카제(우리카제), 사크로시다제(Sacrosidase), 연어 칼시토닌(Salmon calcitonin), 사그라모스팀(Sargramostim), 스트렙토키나제(Streptokinase), 테넥테플라제(Tenecteplase), 테리파라티드(Teriparatide), 토실리주맙(Tocilizumab)(아틀리주맙(atlizumab)), 트라스투주맙, 제1형 알파-인터페론, 우스테키누맙(Ustekinumab), vW 인자로부터 선택될 수 있다. 치료 단백질은 천연 공급원으로부터 수득(예를 들어, 농축 및 정제)되거나, 예를 들어, 재조합에 의해 합성될 수 있고, 전형적으로 IgG 단클론성 또는 단편 또는 융합체인 항체 치료제를 포함한다.

[0393] 특정 치료 단백질, 펩티드, 항체 또는 항체 유사 분자는 압식시맙, 아달리무맙, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타, 알데스루킨, 알글루코시다제 알파, VIII 인자, IX 인자, 인플릭시맙, 인슐린(rHu 인슐린 포함), L-아스파라기나제, 라로니다제, 나탈리주맙, 옥트레오티드, 페닐알라닌 암모니아 리아제(PAL) 또는 라스부리카제(우리카제) 및 일반적으로 이들의 다양한 형식의 IgG 단클론성 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0394] 일부 실시양태는 지혈제(예를 들어, VIII 인자 및 IX 인자), 인슐린(rHu 인슐린 포함), 및 치료 분자 우리카제, PAL 및 아스파라기나제(이는 기원이 인간이 아닐 수 있음)를 사용한다.

[0395] 여러 실시양태에서, 치료제는, 예를 들어, 유전자 요법 벡터의 사용을 통해 전달된다. 일부 이러한 실시양태에서, 면역 반응은 이러한 벡터 및/또는 이의 카고(cargo)(예를 들어, 치료제)의 일부에 대해 전개될 수 있다. 따라서 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 아데노바이러스 및 아데노 관련 바이러스(및 상응하는 변이체 -1, -2, -5, -6, - 8, -9 및/또는 기타 파보바이러스(parvoviruses)), 렌티바이러스 및 레트로바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 유전자 요법 벡터를 포함한다.

[0396] 혈액학 및 이식에서 원치 않는 면역 반응은 자가면역 재생불량성 빈혈(autoimmune aplastic anemia), 이식 거부(일반적으로) 및 이식편 대 숙주 질환(골수 이식 거부)이 포함된다. 관용원성 항원이 인간 동종이식 이식 항원인 실시양태에서, 특이적 서열은 다양한 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 일배체형(haplotype) 단백질의 서브유닛 및 존재하는 펩티드 항원과 관련된 복합체(예를 들어, 조직 교차 일치에서 확인된 기증자/수용자 차이), 및 RhCE, Kell, Kidd, Duffy 및 Ss를 포함한 소수 혈액형 항원에 대한 단일 아미노산 다형성으로부터 선택될 수 있다. 이러한 조성물은 주어진 공여자/수용자 쌍에 대해 개별적으로 제조될 수 있다.

[0397] 제1형 당뇨병(예를 들어, 제1형 진성 당뇨병)에서 항원은 인슐린, 프로인슐린, 프리프로인슐린, 글루탐산 데카

복실라제-65(GAD-65 또는 글루타메이트 데카복실라제 2), GAD-67, 글루코스-6 포스파타제 2(IGRP 또는 섬 특이적 글루코스 6 포스파타제 촉매 서브유닛 관련 단백질), 인슐린종 관련 단백질 2(IA-2) 및 인슐린종 관련 단백질 2β(IA-2β)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 ICA69, ICA12(SOX-13), 카복시펩티다제 H, Imogen 38, GLIMA 38, 크로모그라닌-A, HSP-60, 카복시펩티다제 E, 페리페린, 글루코스 수송체 2, 간암종-장-췌장/췌장 관련 단백질, S100β, 신경교 섬유성 산성 단백질, 재생 유전자 II, 췌장 십이지장 호메오박스 1, 근긴장디스트로피 키나제, 섬 특이적 글루코스-6-포스파타제 촉매 서브유닛 관련 단백질, 및 SST G-단백질 결합 수용체 1-5, 또는 이러한 항원 중 임의의 것의 면역원성 단편 또는 부분을 포함한다. 인슐린은 자가 항원 및 치료 단백질 항원이 특징일 수 있는 항원의 한 예라는 점에 유의해야 한다. 예를 들어, rHu 인슐린 및 소 인슐린은 치료 단백질 항원(이는 원치 않는 면역 공격의 대상임)인 반면, 내인성 인간 인슐린은 자가 항원(이는 원치 않는 면역 공격의 대상임)이다. 내인성 인간 인슐린이 약제학적 조성물에 이용될 수 없기 때문에, 재조합 형태가 본 개시내용의 조성물의 특정 실시양태에서 이용된다.

[0398] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 인간 인슐린은 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P01308):

MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTR
REAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN
(서열번호 1).

[0399]

[0400] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 GAD-65는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT Q05329):

MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCALLYGDAEKP
AESGGSQPPRAAARKAACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHATDLLPACDGERPTLAFL
QDVMNILLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEYNWELADQPQNLEEILMHCQTTL
KYAIKTGHPRYFNQLSTGLDMVGLAADWLTSTANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLKK
MREIIGWPGGSGDGIFSPGGAISNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRLIAFTSEH
SHFSLKKGAAALGIGTDSVILIKCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGT
TVYGAFDPLLAVADICKKYKIWMHVDAAWGGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVT
WNPHKMMGVPLQCSALLVREEGLMQNCNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKAL
QCGRHVDVFKLWLMWRAKGTTGFEAHVDKCLELAEYLYNIIKNREGYEMVFDGKP
QHTNVCFWYIPPSLRTLEDNEERMSRLSKVAPVIKARMMEYGTTMVSYQPLGDKVN
FFRMVISNPAATHQDIDFLIEEIERLGQDL (서열번호 2).

[0401]

[0402] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 IGRP는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT QN9QR9):

MDFLHRNGVLIIQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFIYFPLCFQFNQTVGTKM
IWVAVIGDWLNLIFKWILFGHRPYWWVQETQIYPNHSSPCLEQFPTTCETGPGSPSGH
AMGASCVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHRLTWSFLWSVFWLIQISVCISRVFI
ATHFPHQVILGVIGGMLVAEAFEHTPGIQTASLGTYLKTNLFLFLFAVGFYLLLRVLN
IDLLWSVPIAKKWCANPDWIHIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFLLSCRGGN
NYTLSFRLLCALTSLTILQLYHFLQIPTHEEHLFYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSVHML
MKQSGKKSQ (서열번호 3).

[0403]

[0404] 여러 실시양태에서, 본 개시내용의 관용원성 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 인간 프로인슐린은 하기 서열을 갖는다:

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPL
ALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (서열번호 4).

[0405]

[0406] 실시양태에 따라, 제1형 당뇨병을 치료하기 위한 본 개시내용의 관용원성 조성물에 유용한 펩티드/에피토프는 관용원성 조성물에서 개별적으로 또는 관용원성 조성물의 칵테일에서 함께 하기 서열의 일부 또는 전부를 포함한다:

[0407] 인간 프로인슐린 1-70:

[0408] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (서열번호 5)

[0409] 인간 프로인슐린 9-70:

[0410] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (서열번호 6)

[0411] 인간 프로인슐린 9-38:

[0412] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (서열번호 7)

[0413] 인간 프로인슐린 1-38:

[0414] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (서열번호 8)

[0415] 인간 프로인슐린 9-23:

[0416] SHLVEALYLVCGERG (서열번호 9)

[0417] 인간 프로인슐린 45-71(C13-A6):

[0418] GGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC (서열번호 10)

[0419] 인간 프로인슐린 C24-A1:

[0420] LALEGSLQKRG (서열번호 11)

[0421] 인간 프로인슐린 C19-A3:

[0422] GSLQPLALEGSLQKRGIV (서열번호 12)

[0423] 인간 프로인슐린 C13-32

[0424] GGGPGAGSLQPLALEGSLQK (서열번호 13)

[0425] 인간 프로인슐린 B9-C4:

[0426] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED (서열번호 14)

[0427] 인간 프로인슐린 C22-A5:

[0428] QPLALEGSLQKRGIVEQ (서열번호 15)

[0429] 인간 IA-2 718-782:

[0430] AYQAEPNTCATAQGEGNIKKNRHPDFLPYDHARIKLKVESSPSRSDYINASPIIEHDPRMPAYIA (서열번호 16)

[0431] 인간 IA-2 785-819:

[0432] GPLSHTIADFWQMVWESGCTVIVMLTPLVEDGVKQ (서열번호 17)

[0433] 인간 IA-2 828-883:

GASLYHVYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNVQTQETRTLTQFHFLSWPAEGTPAS

[0434] (서열번호 18)

[0435] 인간 IA-2 943-979:

[0436] EHVRDQRPGLVRSKDQFEFALTAVAEEVNAILKALPQCG (서열번호 19)

[0437] 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis) 및 그레이브스병(Graves' disease)을 포함한 갑상선 자가면역 질환에서 주요 항원은 갑상선글로불린(thyroglobulin, TG), 갑상선 과산화효소(thyroid peroxidase, TPO) 및 갑상선 자극 호르몬 수용체(thyrotropin receptor, TSHR)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 나트륨 요오드 심포터(sodium iodine symporter, NIS) 및 메갈린(megalin)을 포함한다. TSHR을 포함한 갑상선 자가항원 이외에 갑상선 관련 눈병증(ophthalmopathy) 및 피부병증에서 항원은 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체이다. 부갑상선기능저하증(hypoparathyroidism)에서 주요 항원은 칼슘 감수성 수용체이다.

[0438] 애디슨병(Addison's Disease)에서 주요 항원은 21-하이드록실라제, 17α-하이드록실라제 및 P450 측쇄 절단 효소(P450scc)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 ACTH 수용체, P450c21 및 P450c17을 포함한다.

[0439] 조기 난소 기능 부전에서 주요 항원은 FSH 수용체 및 α-에놀라제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0440] 자가면역 뇌하수체염 또는 뇌하수체 자가면역 질환에서 주요 항원은 뇌하수체 특이적 단백질 인자(pituitary gland-specific protein factor, PGSF) 1a 및 2를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 제2형 요오도티로닌 탈요오드화효소(type 2 iodothyronine deiodinase)이다.

[0441] 다발성 경화증에서 주요 항원은 수초 염기성 단백질("MBP"), 수초 희소돌기아교세포 당단백질("MOG") 및 수초 단백지질 단백질("PLP")을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0442] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 MBP는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P02686):

MGNHAGKRELNAEKASTNSETNRGESEKKRNLGELSRTTSEDNEVFGEADANQNN
GTSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDAHPADPGSRPHLIRLFSRDAPGREDNTFKDRPS
ESDELQTIQEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRD
TGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFK
NIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQ
GTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR (서열번호 20).

[0443]

[0444] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 MOG는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT Q16653):

MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGK
NATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRI
RNVRFSDEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYWVSPGVLVLLAVLPVLLLQITV
GLIFLCLQYRLRGKLRAEIENLHRTFDPHFLRVPCWKITLFVIVPVLGPLVALIICYNW
LHRRLAGQFLEELRNPF (서열번호 21).

[0445]

[0446] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 PLP는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P60201):

MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTEKLIETYFSKNYQD
YEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSA
TVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERVCHCLGKWLGHPDKFVGITYALTVVWLLVFACS
AVPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGSLCADARMYGVLPWNAFPGKVCGSNLLSIC
KTAEFQMTFHLFIAAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF (서열번호
22).

[0447]

[0448] 다발성 경화증을 치료하기 위한 본 개시내용의 조성물에 유용한 펩티드/에피토프는 본원에 개시된 바와 같은 관용원성 조성물에서 개별적으로 또는 관용원성 조성물의 조합(예를 들어, 칵테일)에서 함께 하기 서열의 일부 또는 전부를 포함한다:

[0449] MBP 13-32: KYLATASTMDHARHGFLPRH (서열번호 23);

[0450] MBP 83-99: ENPWHFFKNIVTPRTP (서열번호 24);

[0451] MBP 111-129: LSRFSWGAEGQRPGFGYGG (서열번호 25);

[0452] MBP 146-170: AQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR (서열번호 26);

[0453] MOG 1-20: GQFRVIGPRHPIRALVGDEV (서열번호 27);

[0454] MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRWHLYRNGK (서열번호 28); 및

[0455] PLP 139-154: HCLGKWLGHPDKFVGI (서열번호 29)

[0456] MOG 30-60: KNATGMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKDQDAE (서열번호 30)

[0457] MBP 83-99: ENPVVHFFKNIVTPRTP (서열번호 31)

[0458] MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRVVHLYRNGK (서열번호 32)

[0459] MBP 82-98: DENPVVHFFKNIVTPRT (서열번호 33)

[0460] MBP 82-99: DENPVVHFFKNIVTPRTP (서열번호 34)

[0461] MBP 82-106: DENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG (서열번호 35)

[0462] MBP 87-106: VHFFKNIVTPRTPPPSQGKG (서열번호 36)

[0463] MBP 131-155: ASDYKSAHKGLKGVDAQGTLSKIFK (서열번호 37)

[0464] PLP 41-58: GTEKLIETYFSKNYQDYE (서열번호 38)

[0465] PLP 89-106: GFYTTGAVRQIFGDYKTT (서열번호 39)

[0466] PLP 95-116: AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV (서열번호 40)

[0467] PLP 178-197: NTWTTCQSIAFPSKTSASIG (서열번호 41)

[0468] PLP 190-209: SKTSASIGSLCADARMYGVL (서열번호 42)

[0469] MOG 11-30: PIRALVGDEVELPCRISPGK (서열번호 43)

[0470] MOG 21-40: ELPCRISPGKNATGMEVGWY (서열번호 44)

[0471] MOG 64-86: EYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR (서열번호 45)

MOG 1-62:

GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKD

[0472] QDGDQA (서열번호 46)

MBP 76-136:

SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRAS

[0473] DYKSCG (서열번호 47)

[0474] 류마티스 관절염에서 주요 항원은 콜라겐 II, 면역글로불린 결합 단백질, 면역글로불린 G의 단편 결정화 영역, 이중 가닥 DNA, 및 피브린/피브리노겐, 비멘틴, 콜라겐 I 및 II, 및 알파-에놀라제를 포함한 류마티스 관절염 병리와 관련된 천연 및 순환 형태의 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0475] 자가면역 위염에서 주요 항원은 H+,K+-ATPase이다.

[0476] 악성 빈혈(pernicious angemis)에서 주요 항원은 내인자이다.

[0477] 셀리악병에서 주요 항원에는 조직 트랜스글루타미나제 및 글루텐 또는 글루텐 유사 단백질, 예컨대 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 글루테닌, 호르데인, 세칼린 및 아베닌의 디아미드화 형태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자는, 예를 들어, 셀리악병의 주요 항원이 알파 글리아딘이지만, 알파 글리아딘은 조직 글루타미나제에 의해 알파 글리아딘의 글루타민을 글루탐산으로 전환시키는 디아미드화를 통해 체내에서 더욱 면역원성을 갖게 된다는 것을 이해할 것이다. 따라서 알파 글리아딘은 원래 외래 식품 항원이지만, 일단 체내에서 변형되어 더욱 면역원성이 되면 실시양태에 따라 자가 항원으로 특성화될 수 있다.

[0478] 백반증에서 주요 항원은 티로시나아제 및 티로시나아제 관련 단백질 1 및 2이다.

[0479] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 MART1, T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(Melanoma antigen recognized by T cells 1), Melan-A는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT Q16655):

MPREDAHFIYGYPKKGHGHSYTTAEEAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCRRRNGYRAL

MDKSLHVGTQCALTRRCPQEGFDHRDSKVSLQEKNCEPVVPNAPPAYEKLSAEQSP

[0480] PPYSP (서열번호 48).

[0481] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 티로시나제는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P14679):

MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPCGQLSGRGSCQ

NILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMGFNCGNCKFGFWGPNC

TERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISSDYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDI

NIYDLFVWMHYYVSMDALLGGSEIWRDIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRWEQEIQKLT

GDENFTIPYWDWRDAEKCDICTDEYMGGQHPTNPNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEYN

SHQSLCNGTPEGPLRRNPGNHDKSRTPRLPSSADVEFCLSLTQYESGSMDKAANFSF

RNTLEGFASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAFVDSIF

EQWLRRHRPLQEVYPEANAPIGHNRESYMVPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDYSYLQD

SDPDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLLCRHKRKQLPEE

[0482] KQPLLMEKEDYHSLYQSHL (서열번호 49).

[0483] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 멜라닌세포 단백질 PMEL, gp100은 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P40967):

MDLVLKRCLLHLAVIGALLAVGATKVPRNQDWLGVSRQLRTKAWNRQLYPEWTE
AQRLDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFSIALNFPGSQKVLPDGQVIWVNNTIIN
GSQVWGGQPVYPQETDDACIFPDGGPCPSGSWSQKRSFVYVWKTWGQYWQVLGG
PVSGLSIGTGRAMLGTHTMEVTVYHRRGSRSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLR
ALDGGNKHFLRNQPLTFALQLHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRALVVTHT
YLEPGPVTAQVVLQAAIPLTSCGSSPVPGTTDGHRPTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTT
PGQAPTAEPSGTTSVQVPTTEVISTAPVQMPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMS
TPEATGMTPAEVSIVVLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIMSTESITG
SLGPLLDGTATLRLVKRQVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEILQAVPSGEGDAF
ELTVSCQGGLPKEACMEISSPGCQPPAQRLCQPVLPSPACQLVLHQILKGGSGTYCLN
VSLADTNSLAVVSTQLIMPGQEAGLGQVPLIVGILLVLMAVVLASLIYRRRLMKQDF
SVPQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIGENSPLLSGQQV (서열번호 50).

[0484]

[0485] 중증 근무력증에서 주요 항원은 아세틸콜린 수용체이다. 다른 중증 근무력증 항원은 MuSK(근육 특이적 키나제) 및 LRP4(지단백 수용체 관련 단백질 4)를 포함할 수 있다.

[0486] 심상성 천포창 및 변종에서 주요 항원은 데스모글레인 3, 1 및 4를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 펨팍신(pemphaxin), 데스모콜린(desmocollin), 플라코글로빈(plakoglobin), 퍼플라킨(perplakin), 데스모플라킨(desmoplakin) 및 아세틸콜린 수용체를 포함한다.

[0487] 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid)에서 주요 항원은 BP180 및 BP230을 포함한다; 다른 항원은 플렉틴(plectin) 및 라미닌(laminin) 5를 포함한다.

[0488] 듀링 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis Duhring)에서 주요 항원은 엔도미시움(endomysium) 및 조직 트랜스글루타미나제(tissue transglutaminase)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0489] 후천성 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa acquisita)에서 주요 항원은 콜라겐 VII이다.

[0490] 전신 경화증에서 주요 항원은 기질 메탈로프로테이나제 1 및 3, 콜라겐 특이적 분자 샤페론 열 충격 단백질(collagen-specific molecular chaperone heat-shock protein) 47, 피브릴린(fibrillin)-1 및 PDGF 수용체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 Scl-70, U1 RNP, Th/To, Ku, Jo1, NAG-2, 중심체 단백질, 토포이소머라제(topoisomerase) I, 핵소체(nucleolar) 단백질, RNA 폴리머라제 I, II 및 III, PM-Slc, 피브릴라린(fibrillarin) 및 B23을 포함한다.

[0491] 혼합 결합 조직 질환에서 주요 항원은 U1snRNP이다.

[0492] 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)에서, 주요 항원은 핵 항원 SS-A 및 SS-B를 포함하지만 이에 제한되지 않는다; 다른 항원은 포드린(fodrin), 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 및 토포이소머라제, 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 및 Fc-감마 수용체 IIIb를 포함한다.

[0493] 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)에서 주요 항원은 "스미스(Smith) 항원"을 포함한 핵 단백질, SS-A, 고이동성 그룹 박스 1(HMGB1), 뉴클레오솜(nucleosome), 히스톤(histone) 단백질 및 이중 가닥 DNA를 포함한다(이에 대항하여 질병 과정에서 자가항체가 만들어짐).

[0494] 굿파스처 증후군에서 주요 항원은 콜라겐 IV를 포함하는 사구체 기저막 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0495] 류마티스성 심장병에서 주요 항원은 심장 미오신(cardiac myosin)이다.

[0496] 자가면역 다내분비성 증후군(autoimmune polyendocrine syndrome) 제1형 항원은 방향족 L-아미노산 데카복실라제, 히스티딘 데카복실라제, 시스테인 설핀산 데카복실라제, 트립토판 하이드록실라제, 티로신 하이드록실라제, 페닐알라닌 하이드록실라제, 간 P450 시토크롬 P4501A2 및 2A6, SOX-9, SOX-10, 칼슘 감지 수용체(calcium-sensing receptor) 단백질 및 제1형 인터페론인 인터페론 알파, 베타 및 오메가를 포함한다.

[0497] 시신경척수염에서 주요 항원은 아쿠아포린-4(aquaporin-4, AQP4)이다.

[0498] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 아쿠아포린-4는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P55087):

MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTAEFLAMLIFVLLSLGS
TINWGGTEKPLPVDMVLISLCFGLSIATMVQCFGHISGGHINPAVTVAMVCTRKISIA
KSVFYIAAQCLGAIIGAGILYLVTPPSVVGGLGVTMVHGNLTAGHGLLVELIITFQLV
FTIFASCDSKRTDVTGSIALAIGFSVAIGHLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWEN
HWIYWVGPIIGAVLAGGLYEYVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTKGSYMEVEDNRS
[0499] QVETDDLILKPGVVHVIDVDRGEEKKGKDQSGEVLSSV (서열번호 51).

[0500] 포도막염에서 주요 항원은 레티날 S-항원(Retinal S-antigen) 또는 "S-아레스틴(arrestin)" 및 인터포토리셉터 레티노이드 결합 단백질(interphotoreceptor retinoid binding protein, IRBP) 또는 레티놀 결합 단백질(retinol-binding protein) 3을 포함한다.

[0501] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 S-아레스틴은 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P10523):

MAASGKTSKSEPNHVIFKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVSQVQPVDGVVLVDPDLVK
GKKVYVTLTCAFRYGQEDIDVIGLTFRRDLYFSRVQVYPPVGAASTPTKLQESLLKK
LGSNTYPFLLTFPDYLPCSVMLQPAPQDSGKSCGVDFEVKAFATDSTDAEEDKIPKK
SSVRLLIRKVQHAPLEMGPQPRAEAAWQFFMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEPIPVTV
TVTNNTEKTVKKIKAFVEQVANVVLYSSDYYVKPVAMEEAQEKVPPNSTLTKTLTL
LPLLANNRERRGIALDGKIKHEDTNLASSTIIKEGIDRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFL
GELTSSEVATEVPFRLMHPQPEDPAKESYQDANLVFEEFARHNLKDAGEAEEGKRD
[0502] KNDVDE (서열번호 52).

[0503] 본 개시내용의 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 IRBP는 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P10745):

MMREWVLLMSVLLCGLAGPTHLFQPSLVLDMAKVLLDNYCFPENLLGMQEAIQQA
IKSHEILSISDPQTLASVLTAGVQSSLNDPRLVISYEPSTPEPPPQVPALTSLSEEELLA
WLQRGLRHEVLEGNVGYLRVDSVPGQEVLSMMGEFLVAHVWGNLMGTSALVLDL
RHCTGGQVSGIPYIISYLHPGNTILHVDTIYNRPSNTTTEIWTLPQVLGERYGADKDV
VVLTSSQTRGVAEDIAHILKQMRRAIVVGERTGGGALDLRKLRIGESDFFFTVPVSRS
LGPLGGGSQTWEGSGVLPCVGTPAEQALEKALAILTLRSALPGVVHCLQEVLKDYY
TLVDRVPTLLQHLASMDFSTVVSEEDLVTKLNAGLQAASEDPRLLVRAIGPTETPSW
PAPDAAAEDSPGVAPELPEDEAIRQALVDSVFQVSVLPGNVGYLRFDSFADASVLGV
LAPYVLRQVWEPLQDTEHLIMDLRHNPGGPSSAVPLLLSYFQGPEAGPVHLFTTYDR
RTNITQEHFSHMELPGPRYSTQRGVYLLTSHRTATAAEEFAFLMQSLGWATLVGEIT
AGNLLHTRTVPLLDTPEGSLALTVPVLTFIDNHGEAWLGGGVVPDAIVLAEEALDKA
QEVLEFHQSLGALVEGTGHLLEAHYARPEVVGQTSALLRAKLAQGAYRTAVDLESL
ASQLTADLQEVSGDHRLLVFHSPGELVVEEAPPPPPAVPSPEELTYLIEALFKTEVLPG
QLGYLRFDAMAELETVKAVGPQLVRLVWQQLVDTAALVIDLRYNPGSYSTAIPLLC
SYFFEAEPRQHLYSVFDRATSKVTEVWTLPQVAGQRYGSHKDLYILMSHTSGSAAE
AFAHTMQDLQRATVIGEPTAGGALSVGIYQVGSSPLYASMPTQMAMSATTGKAWD
LAGVEPDITVPMSEALSIAQDIVALRAKVPTVLQTAGKLVADNYASAELGAKMATK
LSGLQSRYSRVTSEVALAEILGADLQMLSGDPHLKAAHIPENAKDRIPGIVPMQIPSP
EVFEELIKFSFHTNVLEDNIGYLRFDMFGDGELLTQVSRLLVEHIWKKIMHTDAMIID
MRFNIGGPTSSIPILCSYFFDEGPPVLLDKIYSRPDDSVSELWTHAQVVGERYGSKKS
MVILTSSVTAGTAEEFTYIMKRLGRALVIGEVTSGGCQPPQTYHVDDTNLYLTIPTAR
SVGASDGSSWEGVGVTPHVVVPAEEALARAKEMLQHNQLRVKRSPGLQDHL (서열
번호 53).

[0504]

[0505] 관용원성 항원이 식품 항원과 같이 원치 않는 면역 반응을 일으킬 수 있는 외래 항원인 실시양태에서, 특정 항원은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

[0506] 땅콩으로부터: 콘아라킨(Ara h 1), 알레르겐 II(Ara h 2), 아라키스 아글루티닌, 콘글루틴(Ara h 6);

[0507] 예를 들어, 콘아라킨은 UNIPROT Q6PSU6으로 식별된 서열을 갖는다

[0508] 사과로부터: 31kda 주요 알레르겐/질병 저항성 단백질 동족체(Mal d 2), 지질 전달 단백질 전구체(Mal d 3), 주요 알레르겐 Mal d 1.03D(Mal d 1);

[0509] 우유로부터: α-락트알부민(ALA), 락토트랜스페린; 키위로부터: 악티니딘(Act c 1, Act d 1), 파이토시스타틴, 타우마틴 유사 단백질(Act d 2), 키웰린(Act d 5);

[0510] 난백으로부터: 오보뮤코이드, 오브알부민, 오보트랜스페린 및 리소자임;

[0511] 난황으로부터: 리베틴, 아포비텔린 및 보스베틴;

[0512] 겨자로부터: 2S 알부민(Sin a 1), 11S 글로불린(Sin a 2), 지질 전달 단백질(Sin a 3), 프로필린(Sin a 4);

[0513] 셀러리로부터: 프로필린(Api g 4), 고분자량 당단백질(Api g 5);

[0514] 새우로부터: Pen a 1 알레르겐(Pen a 1), 알레르겐 Pen m 2(Pen m 2), 트로포미오신 고속 아이소폼;

[0515] 밀 및/또는 기타 곡물로부터: 고분자량 글루테닌, 저분자량 글루테닌, 알파-, 감마- 및 오메가-글리아딘, 호르데인, 세칼린 및/또는 아베닌;

[0516] 셀리악병을 치료하기 위한 본 개시내용의 조성물에 유용한 펩티드/에피토프는 화학식 1의 조성물에서 개별적으로 또는 화학식 1의 조성물의 칵테일에서 함께 하기 서열의 일부 또는 전부를 포함한다:

[0517] HLA-DQ-2.5 관련, 알파-글리아딘 "33-mer" 네이티브(native):

[0518] LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (서열번호 54)

[0519] HLA-DQ-2.5 관련, 알파-글리아딘 "33-mer" 디아미드화:

[0520] LQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (서열번호 55)

[0521] HLA-DQ-8 관련, 알파-글리아딘:

[0522] QQYPSGQGSFQPSQQNPQ (서열번호 56)

[0523] HLA-DQ-8 관련, 오메가 글리아딘(밀, U5UA46):

[0524] QPFPQPEQPFPW (서열번호 57)

[0525] 알파-글리아딘 "15-mer" 단편:

[0526] ELQPFPQPELPYPQP (서열번호 58)

[0527] 글리아딘 링커:

[0528] GCRGGGPQPQPFPSQQPY (서열번호 59)

[0529] 글리아딘 확장:

[0530] GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (서열번호 60)

[0531] 글리아딘 디아미드화 확장:

[0532] GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (서열번호 61)

[0533] 딸기로부터: 주요 딸기 알레르기 Fra a 1-E(Fra a 1); 및

[0534] 바나나로부터: 프로필린(Mus xp 1).

[0535] 항원이 동물, 식물 및 환경 항원과 같이 원치 않는 면역 반응을 일으키는 외래 항원인 실시양태에서, 특정 항원은, 예를 들어, 고양이, 마우스, 개, 말, 벌, 먼지, 나무 및 미역취(goldenrod)일 수 있고 하기에서 유도되는 하기 단백질 또는 펩티드를 포함한다:

[0536] 잡초(돼지풀 알레르겐(ragweed allergen) amb a 1, 2, 3, 5 및 6, Amb t 5; 명아주(pigweed) Che a 2 및 5, 기타 잡초 알레르겐 Par j 1, 2 및 3, 및 Par o 1 포함),

[0537] 잔디(grass)(주요 알레르겐 Cyn d 1, 7 및 12 포함; Dac g 1, 2 및 5; Hol I 1.01203; Lol p 1, 2, 3, 5 및 11; Mer a 1; Pha a 1 ; Poa p 1 및 5 포함);

[0538] 돼지풀 및 기타 잡초로부터의 꽃가루(소리쟁이(curly dock), 명아주(lambs quarters), 명아주(pigweed), 플랜틴(plantain), 애기수영(sheep sorrel) 및 세이지브러시(sagebrush) 포함), 잔디(버뮤다(Bermuda), 존슨(Johnson), 켄터키(Kentucky), 오차드(Orchard), 향기풀(Sweet vernal) 및 티모시 잔디(Timothy grass) 포함) 및 나무(개오동나무(catalpa), 느릅나무(elm), 히코리(hickory), 올리브(olive), 피칸(pecan), 시카모어(sycamore) 및 월넛(walnut) 포함));

[0539] 먼지(하기의 주요 알레르겐을 포함: 집먼지진드기 종(Dermatophagoides pteronyssinus)으로부터의, 예컨대 Der p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 20, 21 및 23; 큰다리먼지진드기 종(Dermatophagoides farina)으로부터의, 예컨대 Der f 1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 22, 및 24; 열대진드기 종(Blomia tropicalis)으로부터의, 예컨대 Blo t 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 19 및 21; 주름먼지진드기(Euroglyphus maynei)로부터의 알레르겐 Eur m 2; 긴털가루진드기(Tyrophagus putrescentiae)로부터의 알레르

겐 Tyr p 13; 및 바퀴벌레로부터의 알레르겐 Bla g 1, 2, 및 4; Per a 1, 3, 및 7);

[0540] 애완동물(고양이, 개, 설치류 및 농장동물 포함; 주요 고양이 알레르겐은 Fel d 1 내지 8, 고양이 IgA, BLa g 2 및 고양이 알부민 포함; 주요 개 알레르겐은 Can f 1 내지 6 및 개 알부민 포함));

[0541] 벌침(bee sting): 주요 알레르겐 Api m 1 내지 12 포함; 및

[0542] 곰팡이: 아스퍼질러스(*Aspergillus*) 및 페니실리움(*Penicillium*) 종뿐만 아니라 알터나리아 알터나타(*Alternaria alternata*), 다비디엘라 타시아나(*Davidiella tassiana*) 및 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*) 종으로부터 유래한 알레르겐 포함.

[0543] 파킨슨병에서 주요 항원은 알파 시누클레인(alpha synuclein)이다. 본 개시내용의 관용원성 조성물에 유용한 외인성 수득 형태를 포함하는 알파 시누클레인은 하기 서열을 갖는다(UNIPROT P37840):

[0544] MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVA
TVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAP
QEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA (서열번호 62).

[0545] 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 바이러스 항원, 예를 들어, 아데노 관련 바이러스 벡터(AAV)와 같은 치료 바이러스 벡터로부터 유래된 바이러스 항원이다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 2 캡시드(capsid) 단백질 1(서열번호 63)로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 2 캡시드 단백질 2(서열번호 64)로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 2 캡시드 단백질 3(서열번호 65)으로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 9 캡시드 단백질 1(서열번호 66)로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 9 캡시드 단백질 2(서열 67)로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 AAV 혈청형 9 캡시드 단백질 3(서열번호 68)으로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다.

[0546] 항호중구 세포질 항체 관련 혈관염(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, ANCA-V)에서 주요 항원은 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO) 및 프로테이나제-3/미엘로블라스틴(proteinase-3/myeloblastin, PR3)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 미엘로블라스틴(서열번호 69)으로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다. 여러 실시양태에서, 관용이 요망되는 항원은 미엘로페록시다제(Myeloperoxidase)(서열번호 70)로부터 유래된 면역원성 단편이거나 이를 포함한다.

[0547] 항원은 완전 단백질, 완전 단백질의 일부, 펩티드 등일 수 있고 링커 및/또는 갈락토실화 모이어티, 및/또는 글루코실화 모이어티에 부착하기 위해 (상기 논의된 바와 같이) 유도체화될 수 있고, 변이체일 수 있고/있거나 보존적 치환을 함유할 수 있고, 특히 서열 동일성을 유지하고/하거나 데시알릴화될 수 있다.

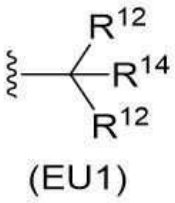
[0548] *터미널 엔드 단위*

[0549] 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, 항원은 링커의 한 엔드에 (예를 들어, 공유적으로) 결합되고, 말단 엔드 단위는 링커의 다른 엔드에 (예를 들어, 공유적으로) 결합된다. 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 말단 엔드 단위는 탄소-탄소 결합을 통해 링커에 부착된다. 예를 들어, 말단 엔드 단위는 링커의 탄소에 결합된 탄소를 포함한다. 여러 실시양태에서, (예를 들어, 링커의 탄소에 결합된) 말단 엔드 단위의 탄소는 다른 치환체로의 결합에 이용가능한 3개의 다른 원자가(예를 들어, 위치)를 갖는다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소 중 어느 하나 이상의 다른 원자가(예를 들어, 위치)는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, -CN, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH(C_{1-3}$ 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, 선택적으로 치환된 C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 점유되거나, 탄소 상의 2개의 위치가 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 (고리에 3 내지 10개의 구성원을 갖는) 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 제공한다.

여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 위치는 -CN에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위의 위치는 중합체(또는 부분 중합체) 단위에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소 상의 치환기의 선택적 치환(예를 들어, Y 결합된 EU 탄소 상의 치환기의 선택적 치환)은, 존재하는 경우, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 반복 단위 수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위를 갖는다)이다), 석신이미딜 에스테르, 2-니트로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)벤질 4-시아노펜타노에이트, 아지드(N_3), C_{1-3} 알킬 아지드, C_{1-3} 알킬 실란(예를 들어, 트리메틸 실란, 트리에틸 실란, 트리프로필 실란), 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 반복 단위 수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위를 갖는다) 및/또는 전술한 것의 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 존재하는 경우, 링커 결합된(예를 들어, Y 결합된) 말단 엔드 단위(예를 들어, EU) 탄소는 R이 H인 C-카복시로 치환된 C_{1-11} 알킬을 포함할 수 있다. 여러 실시양태에서, Y 결합된 EU 탄소 치환기는 선택적 치환기가 없을 수 있거나, 하나의 선택적 치환기로 선택적으로 치환될 수 있거나, 다중(2개, 3개 또는 그 이상) 선택적 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0550] 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 위치는 -CN에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 그룹 단위의 하나 이상의 위치는 비치환된 C_{1-6} 알킬에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 비치환된 C_{1-11} 알킬에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 -OH, $-OCH_3$, C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐, 석신이미딜 에스테르, 2-니트로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)벤질 4-시아노펜타노에이트 또는 PEG이다) 중 하나 이상으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐, 또는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 페닐이다)에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 C-아미도(R_A 및 R_B는 독립적으로 -H, 아지드로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬레닐이다)에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 (선택적으로 C_{1-6} 알킬로 치환된) $-C(=NH)NH_2$에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 석신이미딜 에스테르에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 이소인돌린-1,3-디온에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 하나 이상의 위치는 알킬 실란에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, 존재하는 경우, 선택적 치환은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, 존재하는 경우, 선택적 치환은 할로겐, -OH, $-N_3$, C-카복시(여기서 R은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다)로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, 링커 결합된 말단 엔드 단위 탄소의 2개의 위치는 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 그룹에 의해 점유된다.

[0551] 여러 실시양태에서, 링커와 말단 엔드 단위의 탄소-탄소 결합은 화학식 1을 사용하여 기술될 수 있다. 예를 들어, EU는 탄소-탄소 결합을 통해 Y에 부착된다. 여러 실시양태에서, Y 결합된 EU 탄소의 다른 위치 중 어느 하나 이상은 R^{12} 및 R^{14}로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 점유된다. 여러 실시양태에서, EU는 (EU1)으로 표시된다:

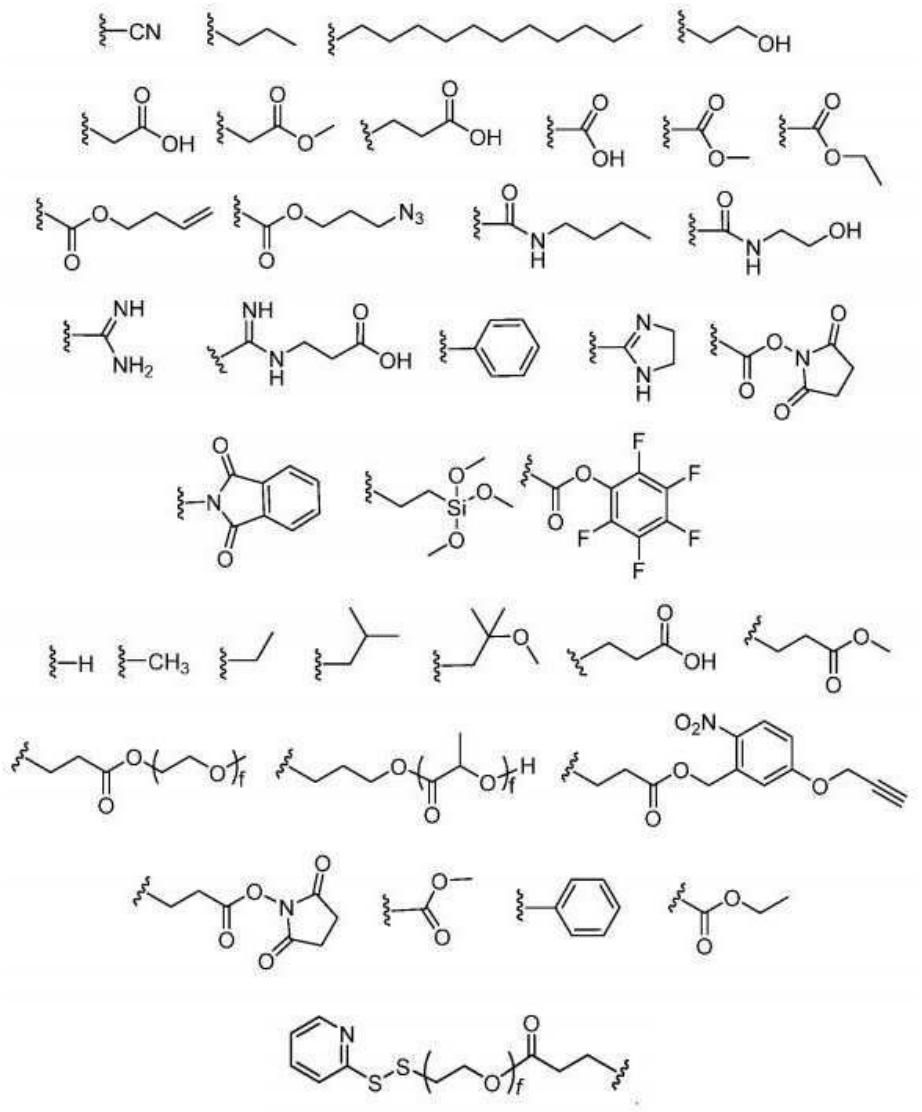


(EU1)

[0552]

[0553] 여기서 변수는 본 문서의 다른 곳에 개시된 것과 같다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, ≀ 는 (구조물의 Y 부분의 탄소를 통해) Y로의 연결을 나타내고; R^{14}는 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, -CN, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 알킬 실란, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 선택되고; R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C-카복시(여기서 R은 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬을 제공한다. 일부 실시양태에서, EU 그룹 치환기(예를 들어, R^{12}, R^{12} 또는 R^{14} 중 어느 하나)에 존재하는 경우 선택적 치환은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬레닐, 하이드록실, 아미노, 할로겐, C-카복시(여기서 R은 -H, C_{1-6} 알킬 또는 PEG이다), 석신이미딜 에스테르, 2-니트로-5-(프로프-2-인-1-일옥시)벤질 4-시아노펜타노에이트, $-N_3$, C_{1-3} 알킬 아지드, C_{1-3} 알킬 실란, PEG 및/또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 여러 실시양태에서, R^{12} 및/또는 R^{14}의 각 경우는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬, CN, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH_2$, 선택적으로 치환된 $-C(=NH)NH(C_{1-3}$ 알킬), 선택적으로 치환된 이미다졸린, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬, C-카복시(여기서 R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬레닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 선택적으로 치환된 C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), 선택적으로 치환된 석신이미딜 에스테르, 선택적으로 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 알킬 실란, 선택적으로 치환된 폴리스티릴 단위, 선택적으로 치환된 폴리아크릴산으로부터 독립적으로 선택된다.

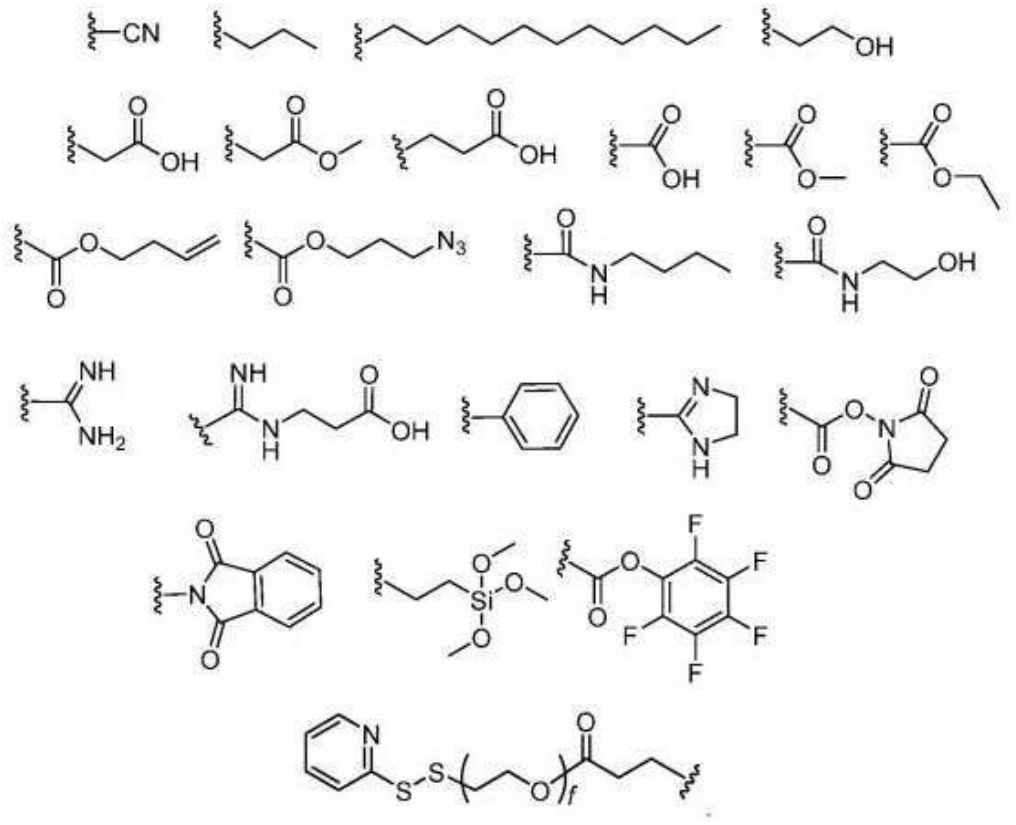
[0554] 여러 실시양태에서, (EU의) R^{12} 또는 R^{14}의 임의의 경우는 하기로부터 독립적으로 선택될 수 있다:



[0555]

[0556] 여러 실시양태에서, f는, 존재하는 경우, 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

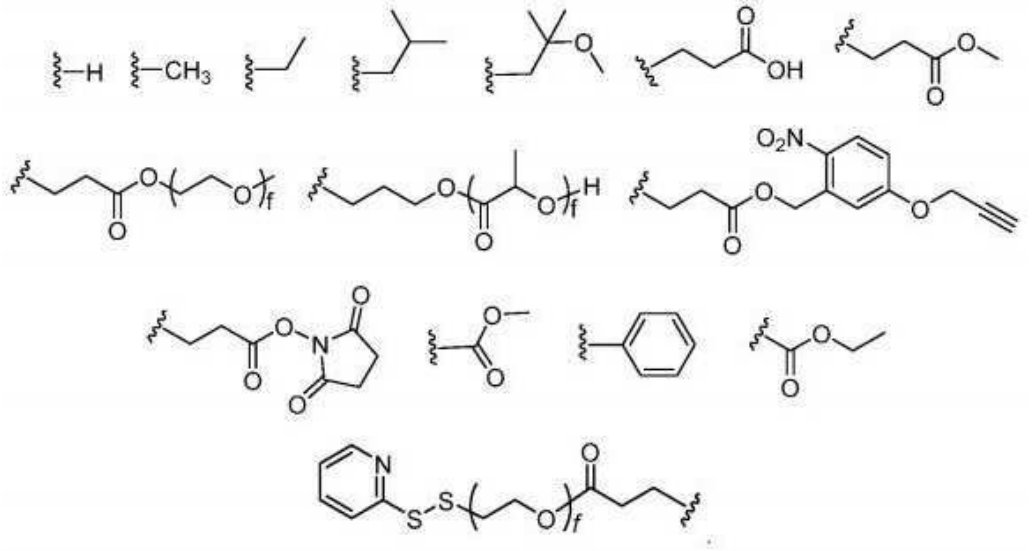
[0557] 여러 실시양태에서, R^{14}의 각 경우는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0558]

[0559] 여러 실시양태에서, f는, 존재하는 경우, 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

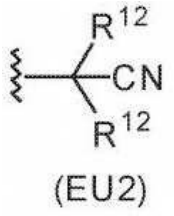
[0560] 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:



[0561]

[0562] 여러 실시양태에서, f는, 존재하는 경우, 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

[0563] 여러 실시양태에서, EU는 (EU2)로 표시된다:

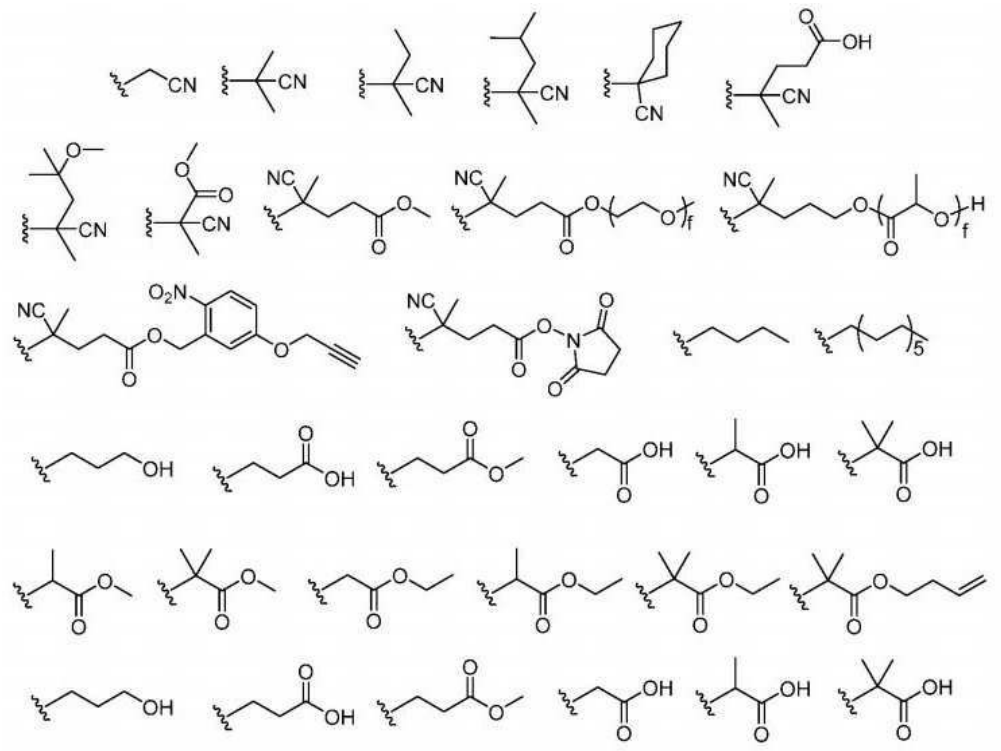


(EU2)

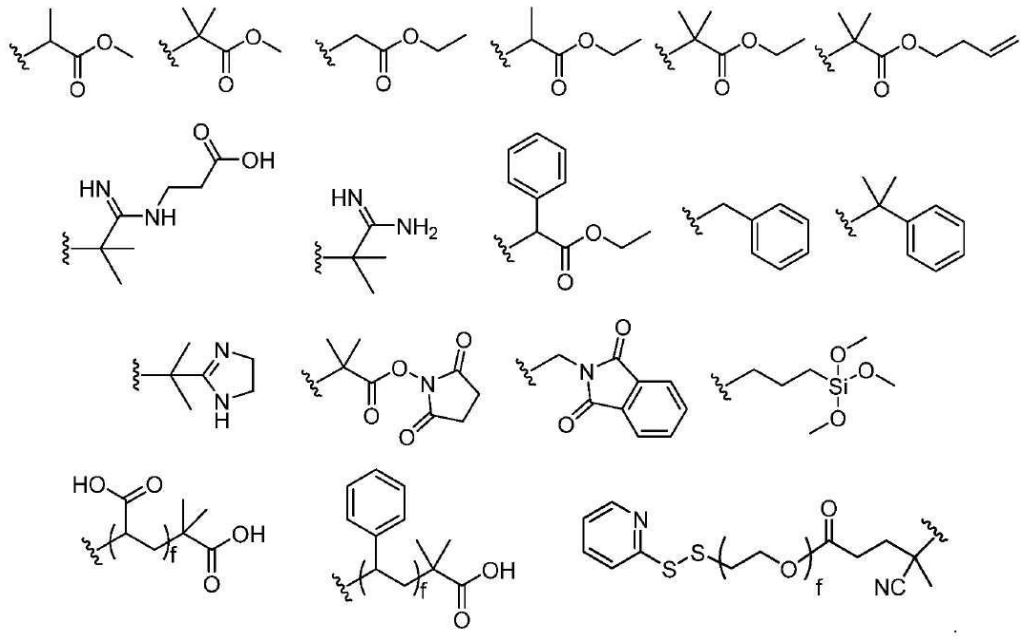
[0564]

[0565] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 것과 같다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, ≀는 (구조물의 Y 부분의 탄소를 통한) Y로의 연결을 나타내고 R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C-카복시 (여기서 R은 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다), C-아미도(여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다)이거나, R^{12}의 각 경우는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬을 제공한다. 여러 실시양태에서, R^{12}의 각 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬(예를 들어, 할로겐, C-카복시, -아미노, -OH 등 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬)이거나, R^{12}는 함께 합쳐져 선택적으로 치환된 사이클로알킬을 제공한다.

[0566] 여러 실시양태에서, EU는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



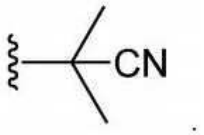
[0567]



[0568]

[0569] 여러 실시양태에서, f는, 존재하는 경우, 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

[0570] 일부 실시양태에서, R^{14}는 -CN이고 R^{12}의 각 경우는 $-CH_3$이고 EU는 하기 그룹이다:



[0571]

[0572] 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)에는 디티오에스테르(예를 들어, -SC(=S)-)가 없다. 일부 실시양태에서, 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)는 디티오벤조에이트가 아니고, 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)는 트리티오카보네이트가 아니며, 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)는 크산테이트가 아니다. 일부 실시예에서, R^2(예를 들어, RAFT 잔여물)는 -H로 대체된다. 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 -H가 아니다.

[0573] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시되어 있는 바와 같이, 말단 엔드 단위는 CTA 잔여물을 대체하기 위해 사용된다. 여러 실시양태에서, 구조물의 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 이상(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)은 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)를 포함한다. 여러 실시양태에서, CTA 잔여물의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 0.1% 이하(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)가 (예를 들어, 말단 엔드 단위에 의해) 대체된 후 구조물에서 잔류한다.

[0574] 여러 실시양태는 CTA 잔여물이 완전히 제거되었거나, 실질적으로 제거되었거나, 부분적으로 제거된 구조물을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 여러 실시양태는 CTA 잔류물이 말단 엔드 단위에 의해 대체된 구조물을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물은 CTA 잔여물의 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 이상(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)이 구조물로부터 제거된 화합물을 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물 내의 구조물의 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 이상(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)은 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)를 포함한다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물 내의 구조물의 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 이상(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)에는 CTA 잔여물이 없다. 여러 실시양태에서, CTA 잔여물이 (예를 들어, 말단 엔드 단위에 의해) 대체된 후 상기 조성물의 구조물에 대해 CTA 잔여물의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 0.1% 이하(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)가 남는다. 여러 실시양태에서, CTA 잔여물의 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 99.9% 이상(또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위)이 상기 조성물의 구조물로부터 제거된다.

[0575] *관용을 유도하는 방법*

[0576] 또한, (예를 들어, 현재 개시된 조성물 없이) 단독으로 투여되는 경우 유해 면역 반응을 야기할 항원에 대한 관용을 유도하는 방법이 본원에 제공된다. 여러 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 항원에 대한 면역 반응을 치료, 예방, 감소 또는 달리는 변경하는데 사용된다. 여러 실시양태에서, 면역 반응은 진행 방식으로 존재하거나 일어나는 반면, 여러 실시양태에서, 상기 조성물의 치료 및 사용은 예방적 방식이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, (예를 들어, 대상체에 대한) 투여는 항원에 대한 노출 전, 후, 또는 전 및 후에 수행된다. 여러 실시양태에서, 노출 전 투여는 예방 효과를 제공하며, 이는 여러 실시양태에서 면역 반응을 본질적으로 피하거나 상당히 감소시킨다. 상기 조성물의 투여는 정맥 내, 주입, 근육 내, 경구, 경피, 피 내 또는 다른 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 방법을 통해 이루어질 수 있다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물은, 예를 들어, 전신 또는 국소 경로(예를 들어, 정맥 내, 동맥 내, 국소, 근육 내, 피하 등)에 의해 치료학적 유효량으로 전달된다. 투여는 덜 빈번하게, 또는 매년, 매월, 매일, 매주, 하루에 여러 번 또는 필요에 따라(예를 들어, 예상되는 노출 전에) 실질적으로 동일한 시점에 수행될 수 있다.

[0577] 일부 실시양태에서, 항원에 대한 노출로 인한 원치 않는 효과의 치료 또는 예방을 위한 화학식 1에 따른 조성물의 사용이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 항원, 이의 관용원성 부분, 이의 단편 또는 이의 모방체를 포함하는 화학식 1에 따른 하나 이상의 화합물의 투여를 수반한다. 본원에 개시된 조성물은, 예를 들어, 경구, IV, IM 또는 다른 적합한 경로에 의한 이러한 사용과 함께 대상체에게 투여하기에 적합하다. 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 사용은 예기치 않게 관심 항원에 대한 유해 면역 반응의 감소, 제거 또는 개선을 초래한다.

[0578] 여러 실시양태에서, 투여되는 조성물의 양은 관심 항원에 특이적인 T 세포의 클론 결실 및/또는 무반응을 유도하기에 충분한 양이다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물은 주로 간세포 및/또는 LSEC를 표적으로 하도록 구성된다. 여러 실시양태에서, 상기 조성물은 조절 T 세포의 특정 집단 또는 하위 집단의 확장을 유도하도록 구성된다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ 조절 T 세포가 유도된다.

[0579] 일부 실시양태에서, 항원에 대한 원치 않는 면역 반응의 치료 방법은 본원에 개시된 바와 같이 이러한 치료가 필요한 포유동물(예를 들어, 환자 또는 대상체)에게 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 유효량 투여함으로써 달성된다. 일부 이러한 방법에서 상기 조성물은 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체가 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환, 과민증 및/또는 알레르기의 원인이 되는, 항원 모이어티 X에 특이적으로 결합하는 순환 단백질 또는 펩티드 또는 항체의 제거를 위해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 환자의 혈액 내 이식 거부, 치료제에 대한 면역 반응, 자가면역 질환, 과민증 및/또는 알레르기의 원인이 되는 항체의 농도를 투여 후 약 12 내지 약 48시간 사이에 측정할 때 적어도 50% w/w까지 감소시키는데 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 항원 모이어티(예를 들어, X)에 대한 환자의 관용을 위해 투여될 수 있다.

[0580] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 그 자체로 인간 환자에게 투여될 수 있거나, 병용 요법에서와 같이 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 다르다. 본원에 기술된 화합물의 제형화 및 투여 기술은 당업자에게 공지되어 있다.

[0581] 본원에 개시된 약제학적 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 정제화 공정에 의해 자체 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 또한, 활성 성분은 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 조합에 사용되는 많은 화합물은 약제학적으로 상용성인 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.

[0582] 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입, 및 근육 내, 피하, 정맥 내, 골수 내 주사, 척수강 내, 직접 뇌실 내, 복강 내, 비강 내 및 안구 내 주사를 포함한 비경구 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 여러 기술이 당해 분야에 존재한다. 여러 실시양태에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정맥 내 투여될 수 있다.

[0583] 상기 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 함유할 수 있는 디스펜서(dispenser) 장치에 제공될 수 있다. 디스펜서 장치에는 투여 지침이 포함될 수 있다. 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형태의 용기와 관련된 고지가 함께 제공될 수 있으며, 이 고지는 해당 고지가 인간 또는 수의학 투여용 의약품 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 예를 들어, 그러한 고지는 미국 식품의약국(FDA)이 처방약에 대해 승인한 라벨 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상용성 약제학적 담체에 제형화된 본원에 기술된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물이 또한 제조되고

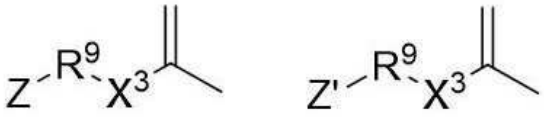
적절한 용기에 배치되고 지시된 병태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

[0584] 여러 실시양태에서, 상기 조성물(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 조성물)은 단위 용량으로 제공된다. 여러 실시양태에서, 치료 방법은 환자 또는 대상체에게 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에서, 단위 용량은 대상체 체중에 대해 1μg/kg 내지 10mg/kg의 관용원성 구조물(예를 들어, 표적화 모이어티, 링커 및 관용이 요망되는 항원을 포함하는 본원에 개시된 바와 같은 조성물)을 포함한다. 여러 실시양태에서, 매 투여시 체중에 대한 관용원성 구조물의 단일 용량은 약 10μg/kg, 약 50μg/kg, 약 75μg/kg, 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 4.0mg/kg, 약 5.0mg/kg, 10.0mg/kg 이하 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다. 일부 실시양태에서, 투여되는 관용원성 구조물의 양은 체중 kg당 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 또는 0.0005mg 이하인 단위 용량이다. 여러 실시양태에서, 대상체가 본원에 개시된 실시양태에 따른 조성물의 적어도 1회 용량을 받는 투여 요법이 제공된다. 여러 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 실시형태에 따른 조성물의 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 그 이상의 용량을 받는다. 여러 실시양태에서, 주어진 후속 용량은 이전 용량보다 적거나 동일한 농도로 제공된다. 예를 들어, 2차 투여 시, 1차 투여 농도가 0.5mg/kg이었다면, 2차 용량은 약 0.25mg/kg으로 제공될 수 있다. 추가 실시양태에서, 용량은 시간 경과에 따라 일정하게 유지한다. 근본적인 면역 반응(또는 잠재적인 면역 반응)의 심각도에 따라, 용량은 선택적으로 시간 경과에 따라 증량한다.

[0585] *제조 방법*

[0586] 일부 실시양태는 관용원성 화합물(예를 들어, 화학식 1 및/또는 1'의 화합물) 및/또는 이를 합성하는 데 사용되는 임의의 중간체 및/또는 전구체 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 단량체(예를 들어, 아크릴)가 중합되어 블록 공중합체, 구배 공중합체, 랜덤 공중합체 또는 이들의 혼합물(예를 들어, W^1 및 W^2)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 단일 단량체(예를 들어, W^1 또는 W^3)를 사용하여 단독중합체를 제조한다. 일부 실시양태에서, 링커 및 구조물의 표적화 부분(예를 들어, $[Y(-Z)_p]_m$-EU)이 합성되고 디설파이드 결합을 통해 또는 디설파닐 에틸 에스테르를 통해 항원(예를 들어, X)에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 링커 및 구조물의 표적화 부분(예를 들어, $[Y(-Z)_p]_m$-EU)이 합성되고 아미드 또는 에스테르 커플링(예를 들어, X)에 커플링된다(예를 들어, 아민 또는 링커로부터의 알코올 및 항원으로부터의 카복실산 사용 또는 항원으로부터의 아민 또는 알코올 및 링커로부터의 카복실산 사용)을 통해 항원에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 항원(예를 들어, X)은 알킨 함유 치환기로 작용화되고 링커의 일부 및 구조물의 표적화 부분(예를 들어, $[Y(-Z)_p]_m$-EU)에 Y의 펜던트 아지드 결합을 통해 커플링된다. 일부 실시양태에서, 항원(예를 들어, X)은 반응성 그룹으로 작용화되고 W^1 및/또는 W^2 중합체 또는 공중합체는 X의 반응성 그룹으로부터 성장된다. 일부 실시양태에서, W^1과 W^2의 다양한 중합도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 중합도(예를 들어, W^1 및/또는 W^2 단위의 수)는 약 10, 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, 중합도는 본원에 개시된 구조물의 관용원성 효과를 예기치 않게 증가시킨다.

[0587] 여러 실시양태에서, 아크릴일 함유 단량체가 제조된다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 함유 단량체는 (예를 들어, 아래에 나타낸 바와 같이) 간 표적화제로 작용화된 단량체이다.



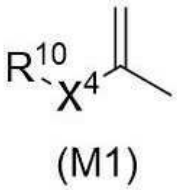
(MZ1) (MZ2)

[0588]

[0589] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 아크릴일 함유 단량체는 표적화제(예를 들어, 보호된 간 표적화 모이어티)의 전구체를 포함한다. 상기 전구체는 위에서 Z'로 표시된다. 일부 실시양태에서, Z'는 보호된 간 표적화 모이어티(예를 들어, 실시예에서 화합물 8에 나타낸 바와 같은 OAc 보호된 당)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X^3 및 R^9는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0590] 일부 실시양태에서, 아크릴일 단량체는 표적화제(예를 들어, 간 표적화제)로 작용화되지 않은 것이다. 간 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체의 실시양태를 아래에 나타냈으며, 여기서 X^4 및 R^{10}은 본원의 다른 곳

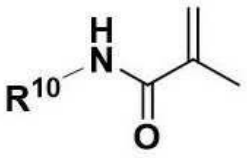
에 개시된 바와 같다:



(M1)

[0591] .

[0592] 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체는 하기와 같다(여기서 R^{10}은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다):



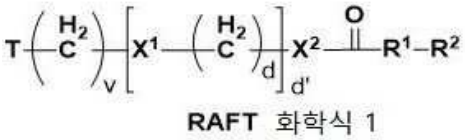
(M2)

[0593] .

[0594] 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화되지 않은 하나 이상의 아크릴일 단량체는 간 표적화제로 작용화된 하나 이상의 아크릴일 단량체(및/또는 간 표적화제 전구체로 작용화된 아크릴일)와 공중합된다. 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체(들)는 간 표적화제로 작용화된 아크릴일 단량체(들)에 대한 스페이서로서 작용한다. 일부 실시양태에서, 스페이서를 사용하는 것은 간 표적화 효능을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 여러 실시양태에서, 구조물의 간 표적화 효능은 스페이서 아크릴일 단위를 비-스페이서 아크릴일 단위로 변화시킴으로써 조절된다. 여러 실시양태에서, 구조물의 간 표적화 효능은 표적화(예를 들어, 간 표적화) 아크릴일 단위의 간격을 변화시킴으로써 조절된다. 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화된 하나 이상의 아크릴일 단량체는 갈락토실화 및/또는 글루코실화되는 아크릴일 단량체를 포함할 수 있다.

[0595] 일부 실시양태에서, 아크릴일 단량체는 가역적 부가 단편화 연쇄 전달(RAFT) 중합에서 가역적 부가 단편화 연쇄 전달 시약(예를 들어, RAFT 시약)을 사용하여 중합된다. 일부 실시양태에서, RAFT 시약은 피리딜 디설파이드(PDS)로 말단화된다. 일부 실시양태에서 RAFT 시약은 카복실산으로 말단화된다. 여러 실시양태에서, 중합은 개시제의 존재하에 수행된다.

[0596] 일부 실시양태에서, RAFT 시약은 상이한 엔드 그룹으로 말단화된다. 일부 실시양태에서, RAFT 시약은 RAFT 화학식 1로 표시되는 구조이다:



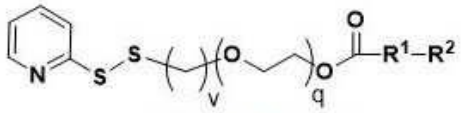
RAFT 화학식 1

[0597]

[0598] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, T는 말단 그룹(예를 들어, PDS, 말레이미드, 비닐 설폰, 요오도아세틸, NHS 에스테르, 또는 카복실산, 또는 생체접합에 대해 반응성인 임의의 그룹)이고, R^2는 작용성 그룹 I-IV 중 임의의 것이고, X^1 및 X^2는 $-NR^6-$, $-NR^6H$, -O- 및 -OH로부터 독립적으로 선택되고, R^1 및 v는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$이다. 예를 들어, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, v는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, d 및 d'는 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. X^2가 -OH인 경우, X^1 및 T는 존재하지 않고 v, d 및 d' 각각은 0이다. 여러 실시양태에서, 항원이 중합체성 부분의 ω 측에서 커플링되는 경우, T는 (본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은) EU로 정의될 수 있다. 항원이 중합체성 부분의 ω 측에서 커플링되는 여러 실시양태

에서, (본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은) EU는 RAFT 시약에 의해 제공될 수 있다.

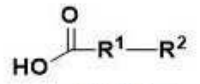
[0599] 일부 실시양태에서, RAFT 화학식 1 시약(예를 들어, RAFT 시약)은 하기 구조 중 하나로 표시될 수 있다:



RAFT 화학식 1a



RAFT 화학식 1b



RAFT 화학식 1c

[0600]

[0601] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 예를 들어, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, v는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$이다.

[0602] 일부 실시양태에서, RAFT 화학식 1 시약은 RAFT 화학식 1d로 표시되는 구조이다(여기서 R^2는 DTB이다):

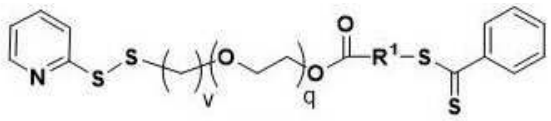


RAFT 화학식 1d

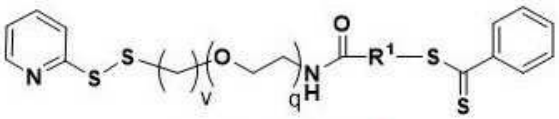
[0603]

[0604] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, 예를 들어, T는 말단 그룹이거나 존재하지 않고(예를 들어, PDS, 말레이미드, 비닐 설폰, 요오도아세틸, NHS 에스테르 또는 카복실산), X^1 및 X^2는 $-NR_6-$, $-NR_6H$, $-O-$ 및 $-OH$로부터 독립적으로 선택되고, R^1 및 v는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$이다. 예를 들어, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, v는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, v가 0이고, d'가 0이고, X^2가 OH인 경우, T는 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, d 및 d'는 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 일부 실시양태에서, R^6은 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. X^2가 $-OH$인 경우, X^1 및 T는 존재하지 않고 v, d, d' 각각은 0이다.

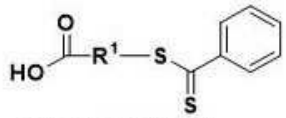
[0605] 일부 실시양태에서, RAFT 화학식 1 시약은 하기 구조 중 하나로 표시될 수 있다:



RAFT 화학식 1e



RAFT 화학식 1f

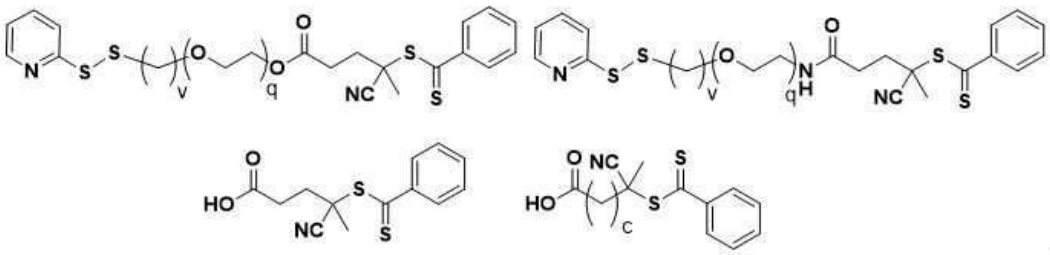


RAFT 화학식 1g

[0606]

[0607] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, q, v, 및 R^1은 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 예를 들어, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시양태에서, q는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다. 여러 실시양태에서, R_1은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_3)-$이다.

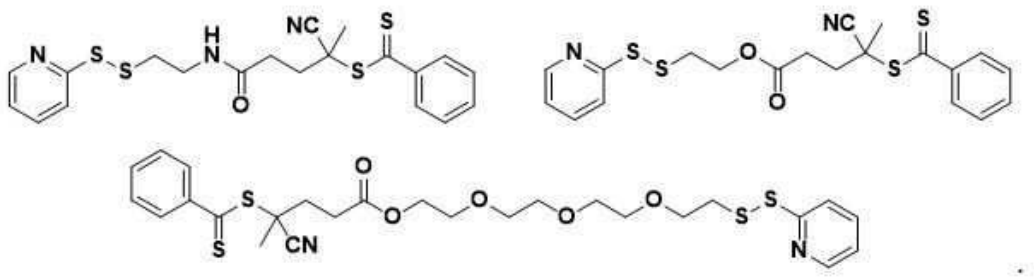
[0608] 일부 실시양태에서, RAFT 화학식 1 구조는 하기 중 하나로 표시될 수 있다(여기서 q 및 v는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다):



[0609]

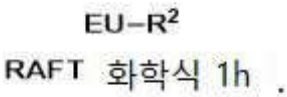
[0610] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, c는 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150 이상의 정수 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위이다.

[0611] 일부 실시양태에서, RAFT 화학식 1 구조는 하기 중 하나로 표시될 수 있다:



[0612]

[0613] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 항원은 구조물의 ω-측에 결합된다. 항원이 구조물의 ω-측에 결합되는 여러 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 RAFT 시약의 일부로서 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, RAFT 시약은 RAFT 화학식 1h로 표시되는 구조이다:

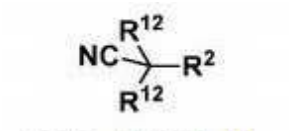


RAFT 화학식 1h

[0614]

[0615] 여기서 EU는 본 문서의 다른 곳에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, RAFT 시약(예를 들어, 화학식 1a의

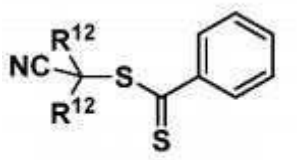
RAFT 시약)은 RAFT 화학식 1i로 표시되는 구조이다:



RAFT 화학식 1i

[0616]

[0617] 여기서 변수의 각 경우는 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, RAFT 시약(예를 들어, 화학식 1h의 RAFT 시약)은 RAFT 화학식 1j로 표시되는 구조이다(여기서 R^2는 DTB이다):



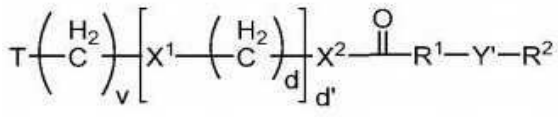
화학식 1j

[0618]

[0619] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 상이한 간 표적화제로 작용화된 하나 이상의 아크릴일 단량체를 RAFT 시약과 혼합하여 아크릴일 단량체를 중합체로 중합시킨다. 예를 들어, N-아세틸갈락토사민 작용화된 단량체는 N-아세틸글루코사민 작용화된 단량체 및 RAFT 시약과 혼합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화된 아크릴일 단량체(또는 하나 이상의 상이한 간 표적화제로 작용화된 상이한 유형의 단량체)는 간 표적화제로 작용화되지 않은 하나 이상의 아크릴일 단량체 및 RAFT 시약과 혼합하여 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 간 표적화 단위 및 스페이서 단위의 공중합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체(또는 간 표적화제로 작용화되지 않은 하나 이상의 상이한 유형의 단량체)는 RAFT 시약과 혼합하여 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체를 중합체로 중합시킨다. 일부 실시양태에서, 간 표적화제로 작용화되지 않은 아크릴일 단량체는 이를, 예를 들어, 반응성 간 표적화제와 반응시킴으로써 간 표적화제와의 중합 후에 작용화할 수 있다(예를 들어, 화합물 4 참조). 일부 실시양태에서, 간 표적화제가 중합 후에 첨가되는 경우, 반응성 간 표적화제는 중합체 사슬이 작용화된 후에 제거될 수 있는 하나 이상의 보호 그룹에 의해 보호될 수 있다.

[0620] 일부 실시양태에서, 아크릴일 단량체(들) 및 RAFT 시약(예를 들어, RAFT 화학식 1)은 (화학식 2a로서) 아래 나타낸 바와 같은 중합체를 형성한다:

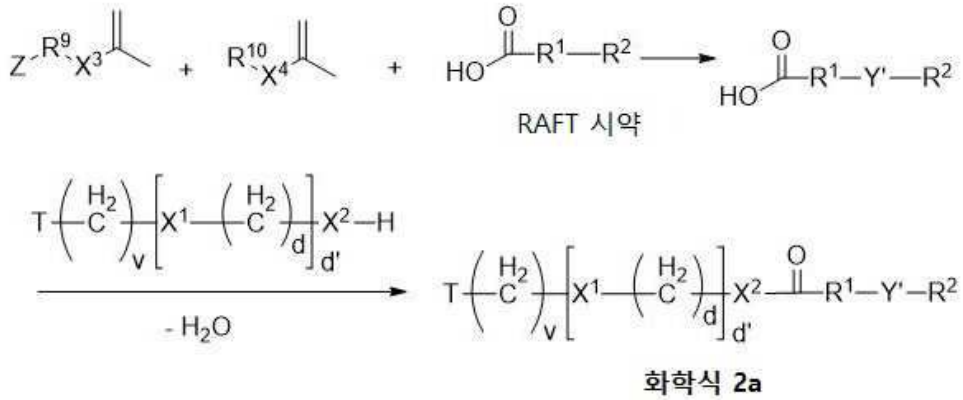
[0621] [화학식 2a]



[0622]

[0623] 여기서 T, v, d, d', X^1, X^2, R^1 및 Y'는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, Y'는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이 W^1과 W^2의 랜덤 공중합체, 구배 공중합체 또는 블록 공중합체이다. 하나 이상의 아크릴일 기반 단량체와 RAFT 시약의 반응을 나타내는 반응식의 실시양태가 하기에 제시되어 있다. 일부 실시양태에서, R^2 말단 중합체의 카복실산은, 예를 들어, 하기 반응식으로 나타낸 바와 같이 추가의 작용화된 중합체를 제공하기 위해 작용화된 시약으로 추가로 작용화될 수 있다:

[0624] 반응식:

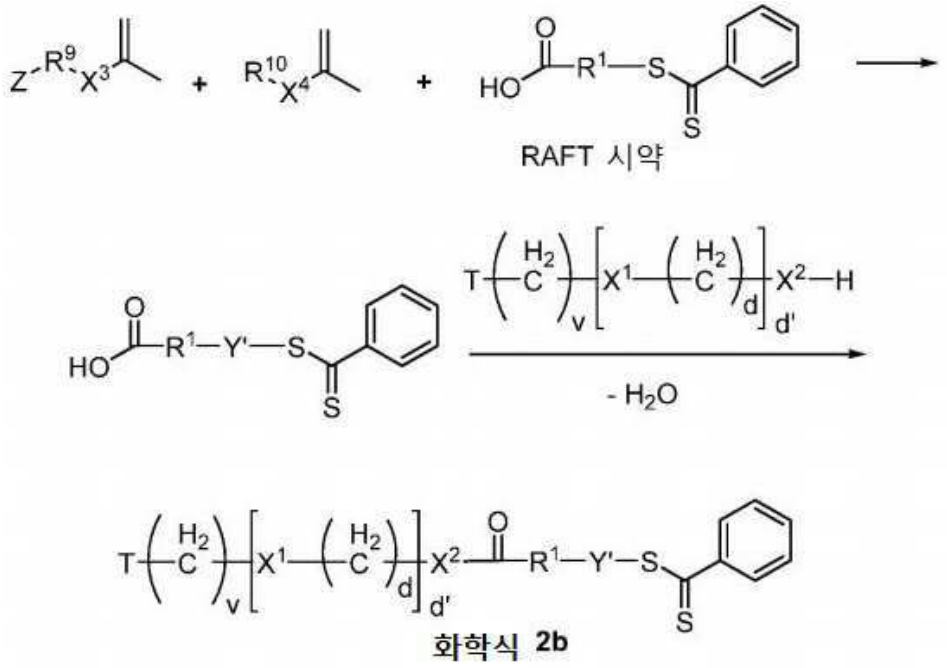


화학식 2a

[0625]

[0626] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, DTB 말단 중합체의 카복실산은, 예를 들어, 하기 반응식으로 나타낸 바와 같이 추가의 작용화된 중합체를 제공하기 위해 작용화된 시약으로 추가로 작용화될 수 있다:

[0627] 반응식:



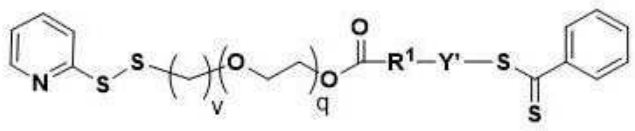
화학식 2b

[0628]

[0629] 여기서 T, v, d, d', X^1, X^2, R^1 및 Y'는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 본원의 다른 곳에 언급된 바와 같이, 일부 실시양태에서 RAFT 시약은 PDS 또는 대안적으로 카복실산(예를 들어, T로서)으로 말단화될 수 있다. 하나 이상의 아크릴일 기반 단량체와 카복실레이트 말단 RAFT 시약의 반응을 나타내는 반응식의 실시양태가 위에 제시되어 있다. 또한, 상기 반응식에서 언급된 바와 같이, 카복실레이트는 중합 후에 활성화 그룹(예를 들어, 이는 PDS, 말레이미드, 비닐 설폰, NHS 에스테르 또는 요오도아세틸로서 대신 제공될 수 있음)으로 말단화될 수 있다.

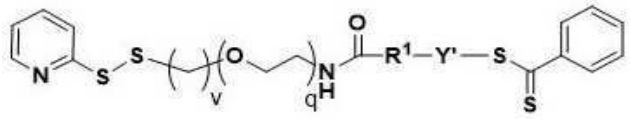
[0630] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 아크릴일 단량체와 RAFT 시약의 반응은 하기와 같은 중합체 구조를 제공한다(화학식 2c 내지 2f):

[0631] [화학식 2c]



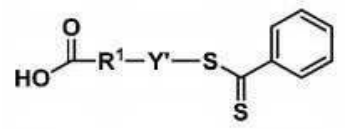
[0632]

[0633] [화학식 2d]



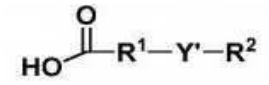
[0634]

[0635] [화학식 2e]



[0636]

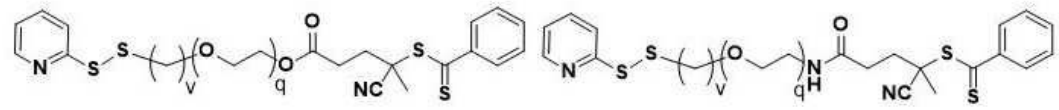
[0637] [화학식 2f]



[0638]

[0639] 여기서 v, q, R^1, R^2 및 Y'는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0640] 일부 실시양태에서, 하기 구조가 RAFT 시약으로서 사용될 수 있다:

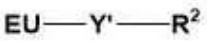


[0641]

[0642] 여기서 q 및 v는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0643] ω-엔드 항원 구조물이 제공되는 여러 실시양태에서, 아크릴일 단량체(들) 및 RAFT 시약(예를 들어, RAFT 화학식 1a)은 하기에 나타낸 바와 같은 중합체를 형성한다:

[0644] [화학식 2g]

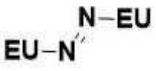


[0645]

[0646] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0647] 일부 실시양태에서, R^2(예를 들어, 디티오벤조에이트 그룹(DTB) 등)는 아래 나타낸 바와 같이 아조 함유 화합물을 사용하여 EU로 교환될 수 있다(화학식 3):

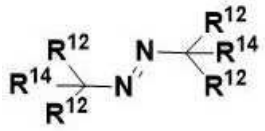
[0648] [화학식 3]



[0649]

[0650] 여기서 EU는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^2(예를 들어, 디티오벤조에이트 그룹(DTB) 등)는 아래 나타낸 바와 같이 아조 함유 화합물을 사용하여 말단 엔드 단위로 교환될 수 있다(화학식 3a):

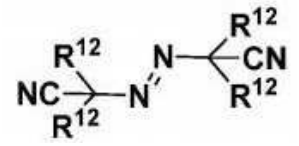
[0651] [화학식 3a]



[0652]

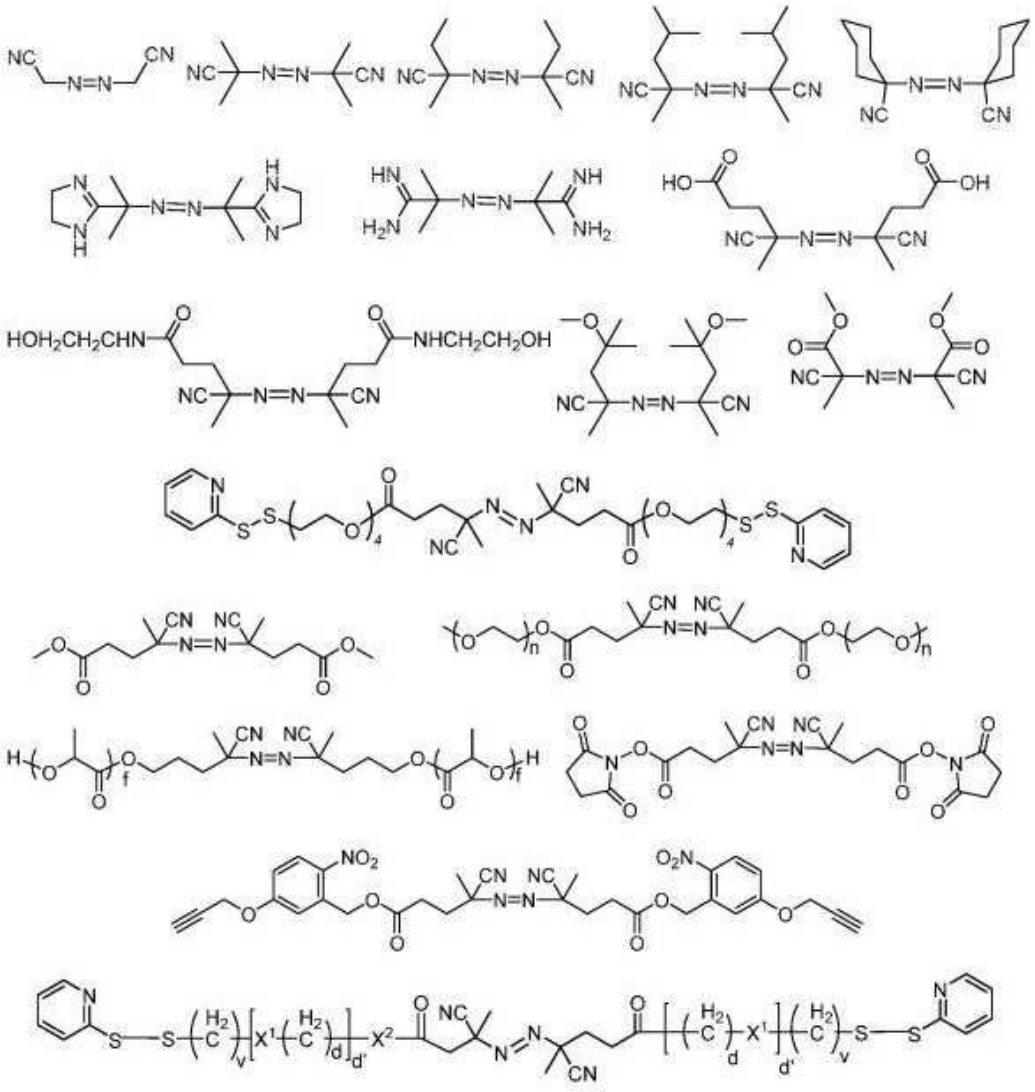
[0653] 여기서 R^{14} 및 R^{12}는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, 화학식 3은 화학식 3a로 표시된다. 여러 실시양태에서, R^2는 α-엔드 항원 구조물을 제공하기 위해 말단 엔드 단위로 대체된다. 다른 실시양태에서, ω-엔드 항원 구조물을 제조하는 경우, R^2는 작용성 단위(예를 들어, 반응성 엔드 단위)가 있는 그룹으로 대체될 수 있다. 작용성 단위는 항원을 첨가함으로써(예를 들어, 항원이 중합체의 ω-측에 제공됨) 관용원성 구조물을 제공하도록 추가로 작용화될 수 있다. 여러 실시양태에서, R^2 그룹(예를 들어, 디티오벤조에이트 그룹(DTB))은 친핵체, 알킬 보란, 알킬 실란, 열 및 다른 라디칼 공급원과 같은 다양한 말단 엔드 단위와의 반응을 통해 교환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 말단 엔드 단위는 아래 나타낸 바와 같은 아조니트릴의 반응 생성물이다:

[0654] [화학식 3b]



[0655] .

[0656] 여러 실시양태에서, 아조 함유 화합물(예를 들어, 화학식 3 또는 화학식 3a 또는 3b)은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조로 표시될 수 있다:

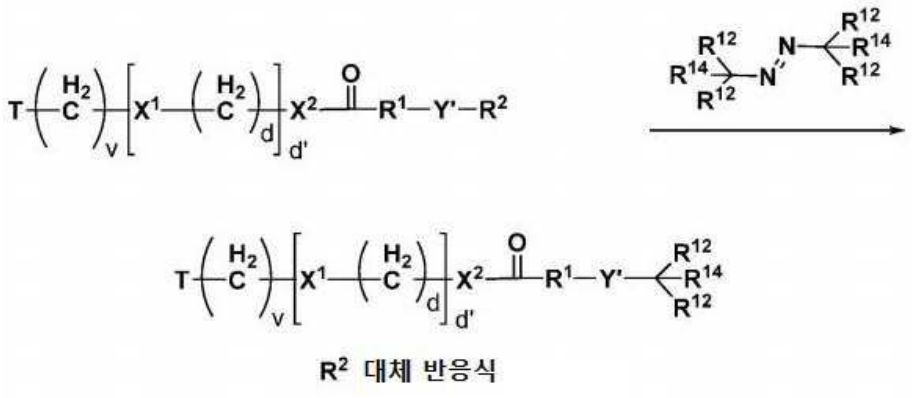


[0657]

[0658] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, f, v, d, d'는, 존재하는 경우, 독립적으로 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 40, 50, 100, 150, 200 이상의 정수 또는 전술한 값을 포괄 및/또는 포함하는 범위이다.

[0659] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 상기 구조(예를 들어, 화학식 3) 중 하나와의 반응을 통한 (티오에스테르 및/또는 아릴 그룹(예를 들어, DTB 그룹) 등을 갖는) R^2 그룹의 교환은 개선된 안정성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 중합체에 대한 예상치 못한 개선된 특성을 초래한다. α-엔드 항원 구조물을 제공하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 반응식은 아래에 제시되어 있다:

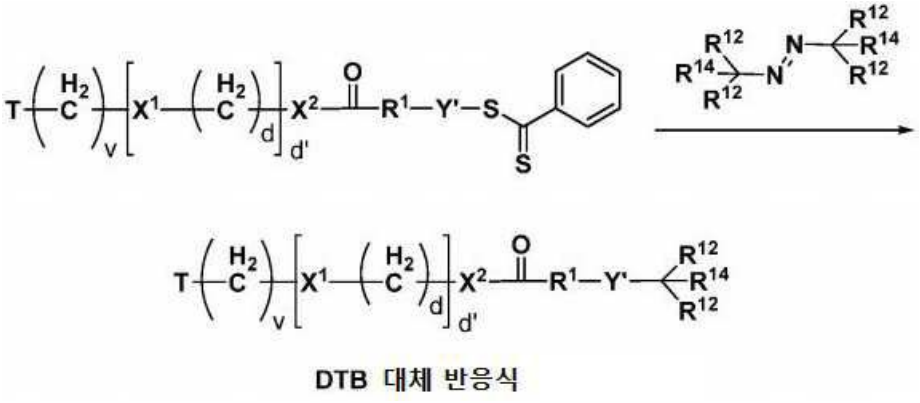
[0660] 반응식:



R^2 대체 반응식

[0661]

[0662] 반응식:

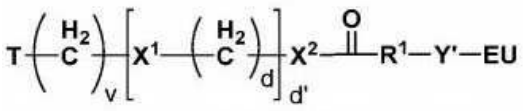


DTB 대체 반응식

[0663] .

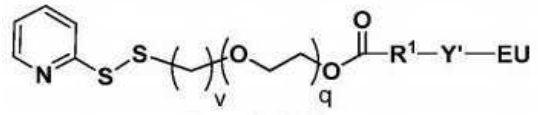
[0664] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 이러한 합성을 수행하여, 예를 들어, 하기 구조를 제공할 수 있다:

[0665] [화학식 4]



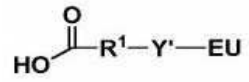
[0666]

[0667] [화학식 4a]



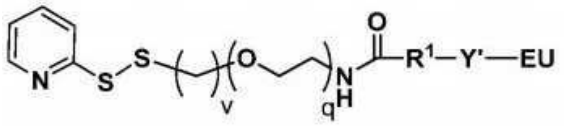
[0668]

[0669] [화학식 4b]



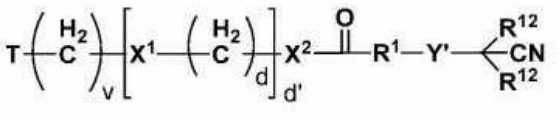
[0670]

[0671] [화학식 4c]



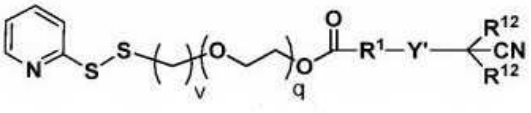
[0672]

[0673] [화학식 4d]



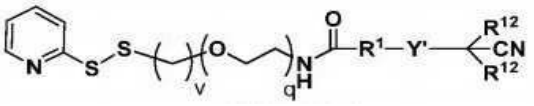
[0674]

[0675] [화학식 4e]



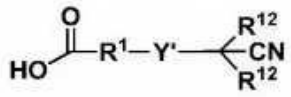
[0676]

[0677] [화학식 4f]



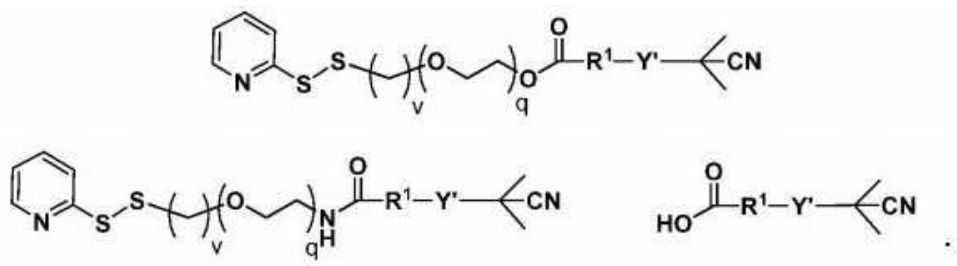
[0678]

[0679] [화학식 4g]



[0680]

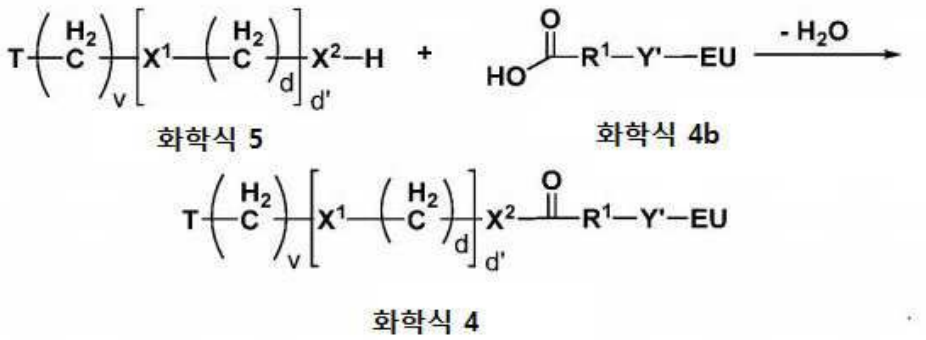
[0681] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 아조비스알킬니트릴은 이소부티로니트릴(IBN)이고 각각의 R^{12}는 메틸이다. 일부 실시양태에서 DTB 말단 중합체는 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 또는 다른 IBN 공여 그룹과 반응하여 여기에 나타낸 바와 같이 IBN 말단 중합체를 제공한다:



[0682]

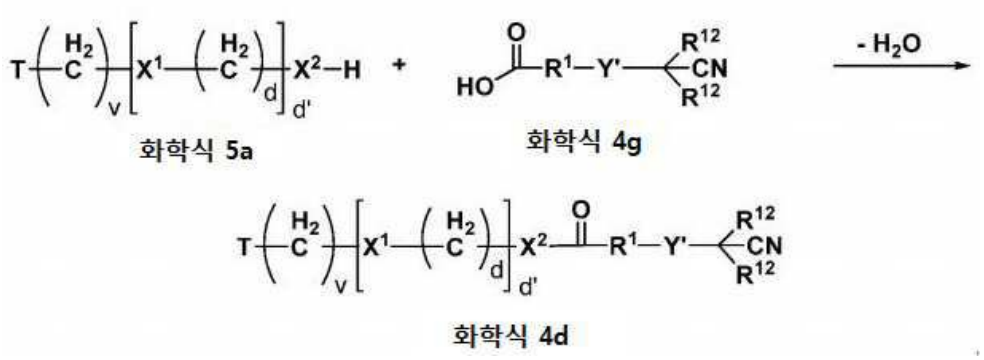
[0683] 일부 실시양태에서, 카복실산 말단 중합체(하기 반응식에 나타냄)는, 예를 들어, 추가의 작용화된 중합체를 제공하기 위해 PDS 시약으로 추가로 작용화될 수 있다:

[0684] 반응식:



[0685]

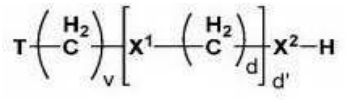
[0686] 반응식:



[0687]

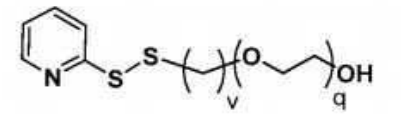
[0688] 여러 실시양태에서, 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. T가 카복실산 그룹을 제공하는 여러 실시양태에서, 하기 PDS 관능화 시약이 사용될 수 있다:

[0689] [화학식 5a]



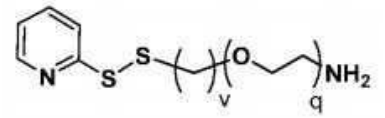
[0690]

[0691] [화학식 5b]



[0692]

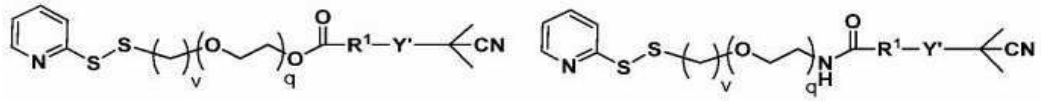
[0693] [화학식 5c]



[0694]

[0695] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0696] 일부 실시양태에서, 하기 구조가 이 반응을 통해 제공될 수 있다:

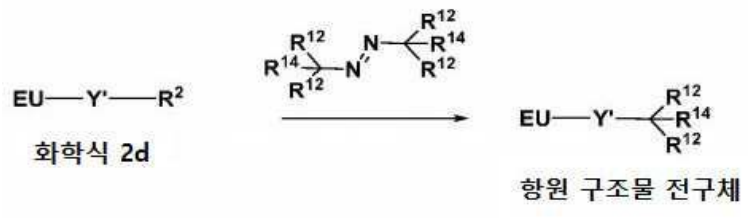


[0697]

[0698] 여기서 q 및 v는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0699] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, R^2는 작용기를 갖는 그룹으로 치환될 수 있다. 이 작용기는 ω-엔드 항원 구조물을 제공하기 위해 항원과 추가로 반응할 수 있다. ω-엔드 항원 구조물을 제공하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 반응식을 아래에 나타냈으며, 여기서 R^{12} 또는 R^{14}는 반응성 그룹을 포함한다(항원 구조물 전구체가 제공됨):

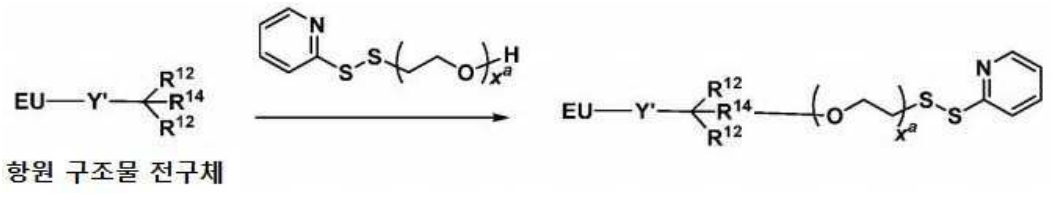
[0700] 반응식:



[0701]

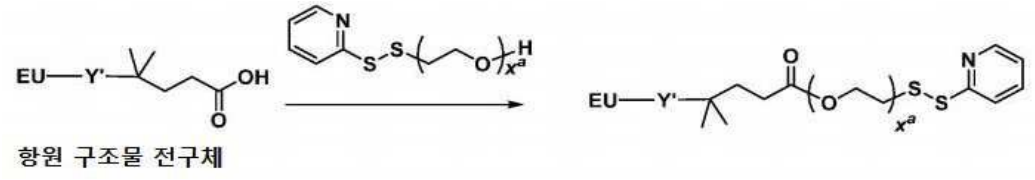
[0702] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다. 여러 실시양태에서, 항원 구조물 전구체는 PDS 함유 엔티티 또는 디설파닐 에틸 에스테르의 전구체로 작용화될 수 있다. 이어서 PDS 함유 엔티티 및/또는 디설파닐 에틸 에스테르의 전구체는 반응하여 (하기 반응식에 설명된 바와 같이) ω-엔드 항원 구조물을 제공할 수 있다:

[0703] 반응식:



[0704]

[0705] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같고 x^a는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 또는 44이다. 여러 실시양태에서, 항원 구조물 전구체는 하기 구조로 표시되고 PDS 함유 엔티티는 하기와 같이 형성된다:

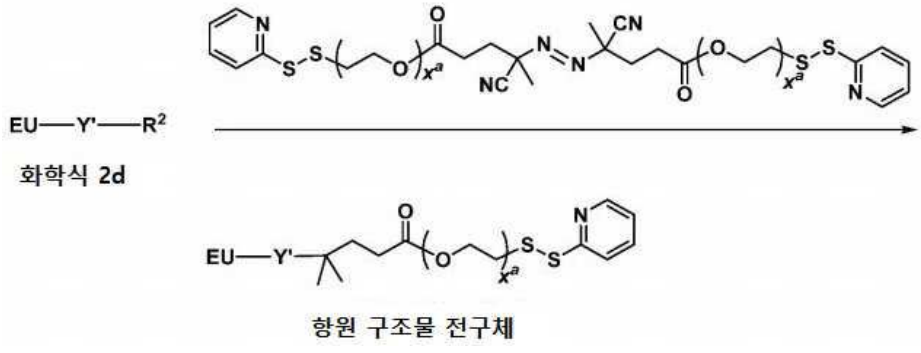


[0706]

[0707] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같다.

[0708] 여러 실시양태에서, 항원 구조물 전구체는 하기 합성 반응식으로 나타낸 바와 같이 PDS 함유 엔티티를 포함한다:

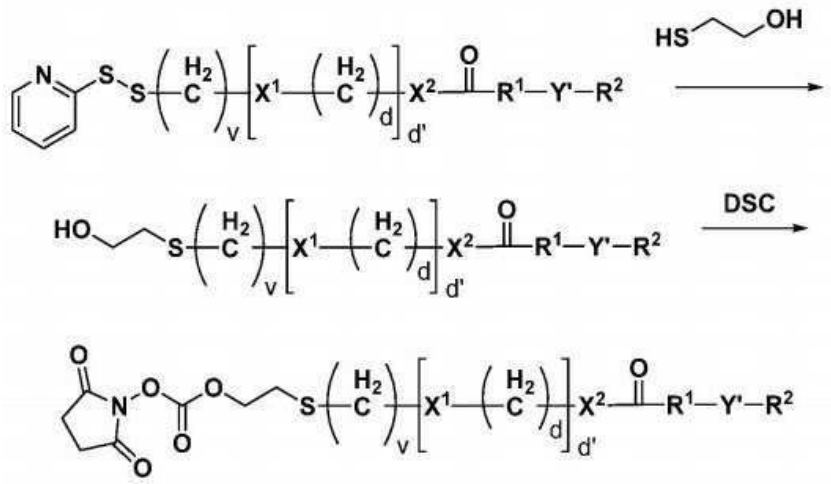
[0709] 반응식:



[0710]

[0711] 여러 실시양태에서, (티오피리딘을 포함하는) PDS 그룹을 갖는 실시형태에서, 티오피리딘은 구조물(예를 들어, 화학식 1)을 제공하기 위해 티올 작용기를 갖는 항원에 의해 대체될 수 있다. 여러 실시양태에서, PDS 그룹을 갖는 실시양태에서, 티오피리딘은 아미드 작용성 전구체(예를 들어, 항원의 아민을 통해 항원과 결합할 수 있는 링커)를 제공하기 위해 머캅토 C_2-C_6 알칸올(예를 들어, 2-머캅토에탄올)에 의해 대체될 수 있다. 하기는 (2-머캅토에탄올 사용) 및 (예를 들어, T가 PDS인 화학식 2) 나타낸다:

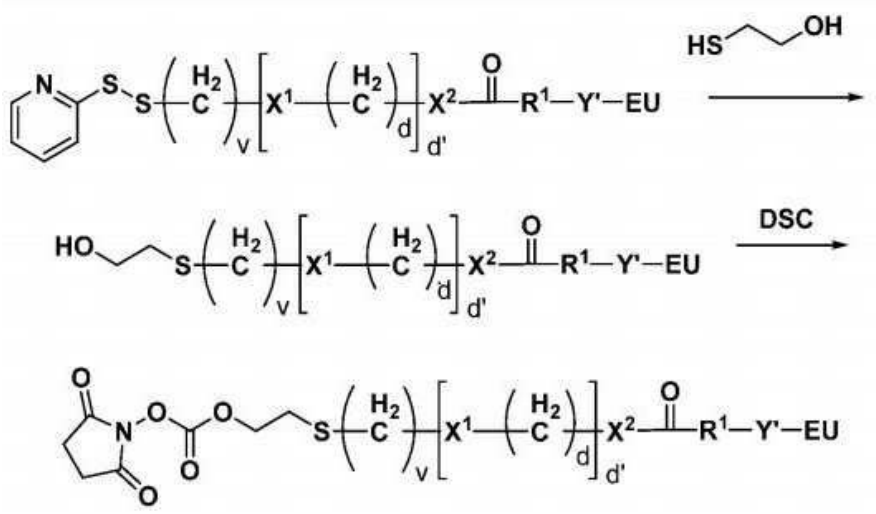
[0712] 반응식:



[0713]

[0714] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같다. 여러 실시양태에서, NHS 에스테르는 N,N'-디석신이미딜 카보네이트(DSC)를 사용하여 첨가된다. 여러 실시양태에서, NHS 에스테르는 화학식 1의 구조를 제공하기 위해 항원과 혼합함으로써 대체된다. 여러 실시양태에서, 하기 단계 중 하나 이상이 (2-메르캅토에탄올을 사용하여) 수행될 수 있다(예를 들어, 여기서 T는 PDS임):

[0715] 반응식:



[0716]

[0717] 여기서 변수는 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같다. 여러 실시양태에서, NHS 에스테르는 화학식 1의 구조를 제공하기 위해 항원과 혼합함으로써 대체된다.

[0718] 여러 실시양태에서, 증가된(또는 변경된) 중합도는 예기치 않게 본원에 개시된 구조물의 관용 효과를 증가시킨다. 여러 실시양태에서, 증가된 중합도는 T 세포 무반응의 유도 및 표적 세포로의 결합을 증가시킨다. 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 구조물의 하나 이상의 특성은 관용원성 효과, T 세포 무반응의 유도, 표적 세포로의 결합 및/또는 기타 특성을 예기치 않게 증가시킨다.

[0719] 여러 실시양태에서, 항원은 (예를 들어, 링커, 말단 엔드 단위 및 표적화제를 포함하는) 전장 링커에 접합된다. 여러 실시양태에서, 링커는 티올 반응성 링커이다. 여러 실시양태에서, 티올 반응성 링커는 항원의 티올과 반응하여 (예를 들어, 항원과 링커 사이의) 디설파이드 결합을 제공하는 반응성 디설파이드를 포함한다. 여러 실시양태에서, 링커는 아민 반응성 링커이다. 여러 실시양태에서, 아민 반응성 링커는 항원의 아민과 반응하여 링커로의 접합을 제공하는 작용기를 포함한다. 여러 실시양태에서, 아민 반응성 링커는 항원과 링커(예를 들어, 아미드 결합, 카바메이트, 카바미드 등) 사이의 결합을 제공하기 위해 항원의 아민에 의해 대체되는 N-하이드록시석신이미드를 포함한다. 여러 실시양태에서, 아민 반응성 링커와 아민 함유 항원 사이의 연결은 디설파닐 에틸 에스테르 결합을 제공한다.

[0720] *개선된 안정성*

[0721] 여러 실시양태에서, 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 링커로의 탄소 결합을 갖는 말단 엔드 단위를 포함하는(및/또는 디티오에스테르가 없는) 구조물은 놀랍게도 디티오에스테르 함유 구조물(또는 트리티오카보네이트 및 크산테이트를 함유하는 구조물) 대비 개선된 안정성을 갖는다. 여러 실시양태에서, 디티오에스테르 그룹이 없는 말단 엔드 단위를 사용함으로써 및/또는 디티오에스테르 말단 링커와 아조 화합물(예를 들어, 비스-아조 화합물)의 반응 생성물 및/또는 이를 사용하여 생성되는 구조물을 사용함으로써 안정성이 향상된다. 여러 실시양태에서, 생성된 반응 생성물의 안정성은 (디티오에스테르 함유 구조물에 비해) 약 2%, 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20% 또는 약 25% 향상된다.

[0722] 예를 들어, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 10일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 해당하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 1% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 10일의 저장 기간 후, 디티오에스테르 그룹을 포함하는 온전한 구조물에 해당하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 2%를 손실한다. (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 20일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 해당하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 1% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 20일의 저장 기간 후, 디티오에스테르를 포함하는 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 6%를 손실한다. (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 28일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 해당하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 2% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 28일의 저장 기간 후, 디티오에스테르를 포함하는 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 10%를 손실한다. 여러 실시양태에서, 완충 용액은 1mg/mL의 화합물 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨을 포함한다(pH 약 5 내지 5.5). 일부 실시양태에서, 온도는 23-27℃이다.

[0723] 여러 실시양태에서, 이러한 안정성의 증가는 항원 특이적 면역 관용의 유도와 관련하여 본원에 개시된 조성물의 기능적 개선(예를 들어, 증가된 효능)을 초래한다. 예를 들어, 여러 실시양태에서, 더 적은 구조물이 분해되어 단위 용량당 더 많은 항원이 환자에게 전달된다. 여러 실시양태에서, 개선된 안정성은 생체 내 조성물의 개선된 수명을 초래한다. 여러 실시양태에서, 개선된 안정성은 항원에 대해 더 신속하거나 더 효율적이거나 더 강력한 관용, 또는 달리는 항원에 대한 관용의 개선된 유도를 가능하게 한다.

[0724] 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 구조물(예를 들어, 디티오에스테르가 없는 구조물)은 다양한 조건(예를 들어, 저장 동안, 가속화된 분해 조건 등) 하에 개선된 안정성을 나타낸다. 여러 실시양태에서, 60℃의 온도에서 PBS(pH 7.2) 용액 중 환원 조건(10mM 환원된 글루타티온)에서 본원에 개시된 바와 같은 구조물의 1mg/mL 농도는 약 48시간, 1주, 1개월, 2개월, 6개월, 9개월, 12개월 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위의 기간 후 10% 미만의 분해(예를 들어, HPLC 등의 생성물 피크에서의 면적 손실)를 나타낸다. 여러 실시양태에서, 실온에서 PBS(pH 7.2) 용액 중 본원에 개시된 바와 같은 구조물의 1mg/mL 농도는 약 48시간, 1주, 1개월, 2개월, 6개월, 9개월, 12개월 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위의 기간 후 10% 미만의 분해를 나타낸다. 여러 실시양태에서, HEPES 완충 식염수(pH 8.04) 용액 중 본원에 개시된 바와 같은 구조물의 1mg/mL 농도는 약 48시간, 1주, 1개월, 2개월, 6개월, 9개월, 12개월 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포함하는 범위의 기간 후 10% 미만의 분해를 나타낸다. 여러 실시양태에서, 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 중 본원에 개시된 바와 같은 구조물의 1mg/mL 농도는 약 48시간, 1주, 1개월, 2개월, 6개월, 9개월, 12개월 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포함하는 범위의 기간 후 10% 미만의 분해를 나타낸다.

[0725] 여러 실시양태에서, (디티오에스테르를 포함하는 화합물에 비해) 디티오에스테르 비함유 실시양태의 안정성은 주어진 기간 동안 약 1.0%, 2.5%, 5%, 10%, 15%, 20% 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포함하는 범위만큼 개선된다. 여러 실시양태에서, 디티오에스테르 비함유 실시양태는 감소한 속도로 분해되고, 예를 들어, 그 안정성은 5일, 10일, 14일, 20일, 15일, 28일 또는 그 이상 동안 약 0.1%, 0.5%, 1.0%, 2.0%, 2.5%, 5% 이하만큼 감소한다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 실시예 11에 제공된 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성 테스트는 약 7일, 14일, 28일 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위 동안 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 아세트산나트륨 완충액을 포함하는 용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 소르비톨을 포함하는 용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 pH 약 5의 수용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시예에서, 안정성에 대한 테스트는 약 23-27℃의 온도에서 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 테스트는 1mg/mL의 펩티드 농도에서 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액(pH 약 5)을 사용하여 수행한다. 일부 실시양태에서, 테스트는 23-27℃에서 14일 또는 28일 동안 수행한다. 여러 실시양태에서, 14일 또는 28일 동안

(디티오에스테르를 포함하는 화합물에 비해) 디티오에스테르 비함유 실시양태의 안정성은 약 1.0%, 2.5%, 5%, 10%, 15%, 20% 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위만큼 개선된다. 여러 실시양태에서, 펩티드 농도는 항원 농도(예를 들어, 구조물이 감소한 경우) 또는 구조물 농도를 지칭할 수 있다.

[0726] 아래에 더 상세히 기재된 다양한 연구는 본원에 개시된 조성물 및 방법이 본원의 여러 실시양태에 따라 항원 특이적 면역 관용의 유도에 유용하다는 추가 증거를 제공한다.

[0727] 실시예

[0728] 추가 실시양태는 청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하도록 의도되지 않은 하기 실시예에서 더욱 상세하게 개시된다. 방법 및 재료는 본원에 개시된 화합물이 제조될 수 있는 방법의 비제한적 실시양태를 나타낸다.

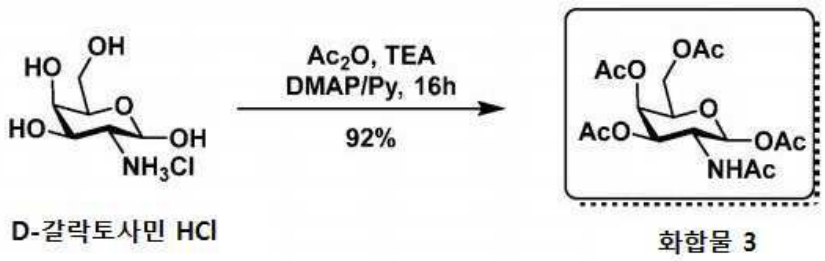
[0729] *재료 및 계측.*

[0730] 여기에는 예시적인 판매회사와 계측을 개시한다. 달리 표시되지 않는 한 시약은 Sigma-Aldrich에서 구입했다. 메틸렌 클로라이드(시약 등급) 2-프로판올(ACS 등급) 및 N,N-디메틸포름아미드(시약 등급)는 Fisher Scientific에서 입수했다. 아세톤(시약 등급)은 BDH에서 입수했다. 메탄올(시약 등급)은 EMD Millipore에서 입수했다. 메틸렌 클로라이드(무수)는 Acros Organics에서 입수했다. 피리딘은 VWR에서 입수했다. N,N-디메틸포름아미드(HPLC 등급) 및 에틸 아세테이트(HPLC 등급)는 Honeywell에서 입수했다. N,N-디메틸포름아미드(무수)는 Millipore에서 입수했다. D-갈락토사민 HCl은 Carbosynth에서 입수했다. 메타크릴로일 클로라이드는 BTC에서 입수했다. 아세트산 무수물, 4-디메틸아미노피리딘, 디글리콜아민, 디티오디피리딘, NaOMe(MeOH 중 30% wt/wt), 칼륨 티오아세테이트, 트리에틸아민, 테트라에틸렌 글리콜 및 브롬화리튬(무수)은 Alpha Aesar에서 입수했다. 1,2-DCE, 분자체, Amberlite IR120(H+) 수지, D-글루코사민 HCl, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, 에탄올아민, 4-에틸벤젠-1-설포닐 클로라이드, 탄산칼륨, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(AIBN, 재결정, 99% 순도), 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산)(ACVA, 98.0% 순도), N,N'-디석신이미딜 카보네이트, 2-머캅토에탄올, 4-니트로페닐 클로로포메이트, BCN-NHS 및 인간 인슐린 단백질은 Sigma Aldrich에서 입수했다. 4-시아노-4-(티오벤조일티오)펜탄산은 Strem Chemical에서 입수했다. 11-아지도-3,6,9-트리옥사운데칸올, NHS-DTP(SPDP) 및 S-DBCO-아민은 BroadPharm에서 입수했다. DIBO-OH는 AstaTech, Inc.에서 입수했다. HS-PEG2K-NH_2HCl은 Jenchem에서 입수했다. 2-(피리딘-2-일디설파닐)에탄올은 Synnovator, Inc.에서 입수했다. 오브알부민 단백질(EndoGrade)은 Worthington Biochemical Corporation에서 입수했다. 달리 명시되지 않는 한 모든 시약은 추가 정제 없이 직접 사용되었다. 달리 명시되지 않는 한 모든 반응은 질소 분위기 하에서 수행되었다.

[0731] 계측. ^{1}H- 및 ^{13}C-NMR 스펙트럼은 399.85MHz로 활성화된 Varian 400 분광기 또는 499.9MHz로 활성화된 Varian 500 분광기를 사용하여 얻었다. 모든 NMR 스펙트럼은 25℃에서 분석하였으며 잔류 용매 피크에 대해 평가하였다. 겔 투과 크로마토그래피(GPC)는 50℃로 유지되는 Shimadzu RID20A 시차 굴절계 검출기가 장착된 Shimadzu Prominence i-Series Plus 기기에서 수행하였다. GPC 고정상은 50℃로 유지되는 스티렌-디비닐벤젠 수지로 패킹된 단일 Shodex KD-804 크기 배제 컬럼이었다. GPC 이동상은 1.0mL/분의 유속의 25mM 브롬화리튬(Alpha Aesar)을 함유하는 HPLC 등급 N,N-디메틸포름아미드(Honeywell)였다. 액체 크로마토그래피-질량분석법(LC-MS)은 Phenomenex Luna C-8 3μ 30 × 2.0mm 컬럼이 장착된 Waters 단일 사중극자(quadrupole) TOF 분광기에서 수행하였다. LC-MS 이동상은 0.7mL/분의 유속의 0.1% 포름산을 함유하는 물-아세토니트릴 구배였다. 양이온 교환 크로마토그래피(CEX) 및 크기 배제 크로마토그래피(SEC)는 AKTA 순수 25L 크로마토그래피 시스템에서 수행하였다. CEX의 경우 고정상은 단일 GE Healthcare 1.0mL HiTrap Sp 고성능 컬럼이었다. CEX 이동상은 1.0mL/분의 유속의 1.0M NaCl을 포함하는 pH 4.2의 20mM 아세트산나트륨의 0-100% 구배를 이용한 pH 4.2의 20mM 아세트산나트륨이었다. SEC의 경우 고정상은 단일 GE Healthcare HiLoad 16/600 Superdex 200pg(16mm × 600mm) 컬럼이었다. SEC 이동상은 1.0mL/분의 유속의 1.0M PBS 완충액(pH 7.4)이었다. SDS 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(PAGE)은 Bolt 12% 비스-트리스 단백질 겔(Invitrogen, 1.0mm × 12웰)(23분, 180V, 20X Bolt MES SDS PAGE 실행 완충액, pH 7.0)에서 수행하였다. 젤은 Coomassie SimplyBlue SafeStain(Life Technologies)으로 염색하였다. MALDI-TOF-MS(matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry) 스펙트럼은 선형 포지티브 모드로 Applied Biosystems Voyager-DE Pro 기기에서 얻었다. 모든 MALDI 샘플은 2,5-디하이드록시벤조산(DHB) 매트릭스를 통해 분석하였다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC)는 이동상으로서의 PBS와 GE HiLoad 16/600 Superdex 200 전처리 등급 컬럼을 사용하여 GE Healthcare life sciences AKTA pure 25L 시스템에서 수행하였다.

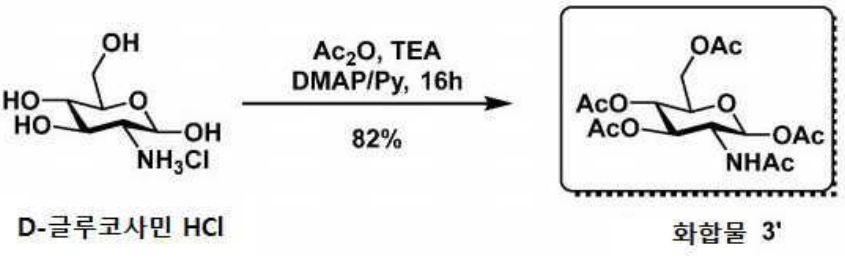
[0732] 실시예 1: 단량체의 화학적 합성

[0733] 하기는 본원에 개시된 바와 같은 특정 실시양태를 제조하기 위한 다양한 단량체의 합성을 위한 예시적인 절차를 제공한다.



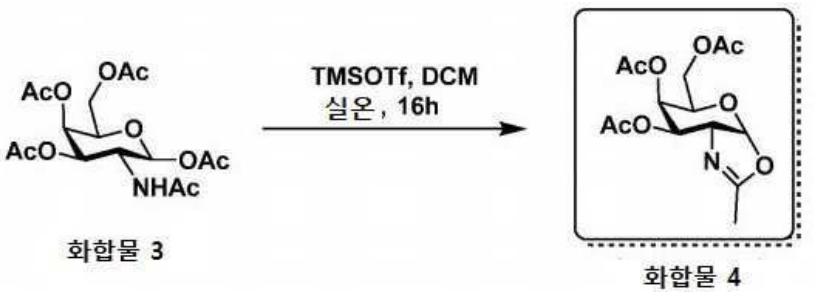
[0734]

[0735] **갈락토사민 펜타아세테이트(3).** D-갈락토사민 HCl(6.73g, 31.2mmol)을 피리딘(30mL) 및 아세트산 무수물(22mL, 0.23mol)에 현탁시켰다. 플라스크를 빙욕에서 0℃로 냉각시키고 DMAP 및 트리에틸아민을 혼합물에 넣었다. 플라스크의 내용물을 N_2 분위기 하에 실온으로 승온되도록 하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고, 이 시점에서 추가 고체가 뚜렷하게 나타났다. 고체 생성물 **3**을 프릿 유리 필터에서 여과하여 수집하고 고진공에 두었다(11.23g, 92%). 이 물질은 NMR에 의하면 충분히 순수했으며 하기 절차 단계에서 직접 사용되었다.



[0736]

[0737] **글루코사민 펜타아세테이트(3').** D-글루코사민 HCl(20g, 92.7mmol)을 피리딘(125mL)에 현탁시켰다. 아세트산 무수물(123mL, 1.3mol)을 첨가한 다음 촉매량의 DMAP 및 트리에틸아민(13mL, 93mmol, 1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아주 적은 백색 고체를 침전시키면서 담황색으로 변하였다. N_2 분위기 하에 실온에서 계속 교반하였다. TLC 분석은 반응 완료를 나타내었고 혼합물을 유리 필터를 통해 여과하여 일부 백색 고체(아마도 염)를 제거하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제(crude) 물질을 끓는 무수 EtOH(350mL)에 용해시키고, 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 냉동고에 두었다. 백색 고체를 부흐너(Buchner) 깔때기에 수집하고 차가운 EtOH로 세척하였다. 모액을 농축시키고, 재결정화하고 고진공에서 건조시켰다(29.2mg, 82%).

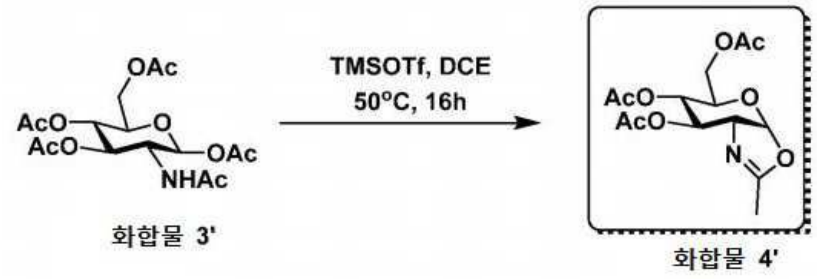


[0738]

[0739] **트리아세틸 D-갈락토스 옥사졸린(4).** 갈락토사민 펜타아세테이트 **3**(21.86g, 56mmol)을 교반 막대가 장착된 플라스크에서 N_2 분위기 하에 무수 디클로로메탄(40mL)에 용해시켰다. 12.2mL(1.2당량, 67mmol)의 TMSOTf를 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. TLC 분석(70% EtOAc:Hex)에 의해 반응 완료를 확인하였다. 반응 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$/얼음 혼합물에 붓고 30분 동안 교반하여 켄칭(quench)하였다. 이어서 반응 혼합물을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 **4**를 미정제 오일(18.4g)로서 얻었다. 화합물 **4**를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하

였다.

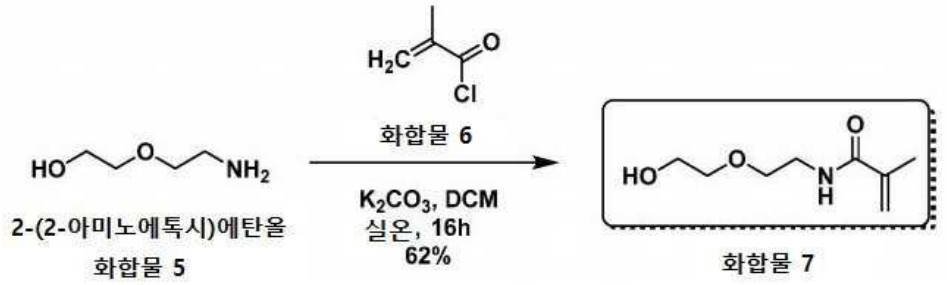
[0740] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 **4**(예를 들어, 2-메틸-(3,4,6-트리-O-아세틸-1,2-디데옥시-α-D-갈락토피라노)[1,2-d]-1,3-옥사졸린)를 얻었다. D-갈락토사민 펜타-아세테이트 15(2.0g, 5.15mmol)를 디클로로에탄(DCE)(20mL)에 용해시켰다. 이어서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)(1mL, 5.53mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 9시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 열에서 제거하고 7시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민(2mL)을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척한 다음 황산나트륨으로 건조시켰다. 이어서 유기상을 여과하고, 회전 증발을 통해 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 상에 로딩하였다. 생성물을 EtOAc(100)를 이용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 16을 황색 점성 고체로서 수득하였다(수율: 64%). ^{1}H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 5.97 (d, J=6.9 Hz, 1H, H-4); 5.45 (t, J=3.0 Hz, 1H, H-5); 4.92 (dd, J=7.6 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-4); 4.26 (td, J=6.7 Hz, 2.8 Hz, 1H); 4.25-4.13 (m, 1H, H-3); 3.99 (s, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.07 (s, 6H); 2.05 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, DMSO-d6): δ (ppm), 170.0; 169.55; 168.11; 165.21; 100.9; 70.66; 68.2; 65.02, 63.00, 61.8, 20.5, 20.44, 20.42, 13.91. MS m/z: [M + H]+ 330.12.



[0741]

[0742] **트리아세틸 D-글루코스 옥사졸린(4').** 글루코사민 펜타아세테이트 **3'**(19.64g, 50.44mmol)을 N_2 분위기 하에 무수 디클로로에탄(500mL)에 용해시켰다. 17.0g의 활성화된 AW-300 분자체를 첨가하고, 용액을 교반하면서 50℃로 가열하였다. TMSOTf(1.1당량, 55.5mmol, 10mL)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 가열 및 교반을 16시간 동안 계속하였다. TLC 분석은 반응이 완료된 것으로 나타났고 혼합물을 빙냉 포화 $NaHCO_3$에 부어 켄칭하였다. 반응 혼합물을 유리 프릿을 통해 여과하고 여액 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 미정제 **4'**를 황색 오일(16.09g)로서 얻었다. ^{1}H-NMR은 생성물 **4'**와 출발 물질 **3'**의 비율이 5:1임을 나타냈다. 이 물질은 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용되었다.

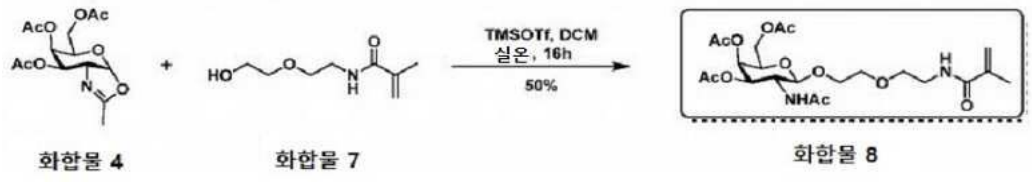
[0743] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 **4'**(예를 들어, 2-메틸-(3,4,6-트리-O-아세틸-1,2-디데옥시-α-D-글루코피라노)[1,2-d]-1,3-옥사졸린)를 얻었다. D-글루코사민 펜타-아세테이트(10g, 25.6mmol)를 디클로로에탄(DCE)(150mL)에 용해시켰다. 이어서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)(5.5mL, 30mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 열로부터 제거하고 16시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민(4mL)을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 회전 증발을 통해 용매를 제거하였다. 미정제 물질을 실리카겔 상에 로딩하고 플래시 크로마토그래피, EtOAC(100)를 통해 정제하여 14를 핑크색 오일로서 수득하였다(수율: 61%). ^{1}H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 5.86 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-4); 5.22 (t, J=2.1 Hz, 1H, H-5); 4.87 (d, J=9.3 Hz, 1H, H-4); 4.12-4.05 (m, 3H, H-2, H-6, H-6'); 3.54-3.57 (m, 1H, H-3); 2.06 (s, 3H); 2.03 (s, 6H); 2.01 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 170.41; 169.55; 169.18; 166.34; 99.27; 70.04; 68.17; 67.43, 64.98, 63.12, 20.55, 20.34, 20.42, 13.91. MS m/z: [M + H]+ 330.12.



[0744]

[0745] ***N*-(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)메타크릴아미드(7).** 2-(2-아미노에톡시)에탄올 **5**(5.0g, 47.6mmol)를 200mL의 무수 디클로로메탄에 용해시키고 30g의 K_2CO_3(217mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후 메타크릴로일 클로라이드 **6**(5.6mL, 57.1mmol)를 적가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 탄산칼륨을 제거하고 여액을 30℃ 아래에서 농축시켜 미정제 오일을 얻었다. 용리제로서 0-5% MeOH:DCM을 사용하여 실리카겔 패드 상에서 정제를 수행하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 30℃ 아래의 진공하에 증발시켜 담황색 오일 **7**(5.08g, 62%)을 얻었다. 화합물 **7**은 사용 전에 질소 하에 -20℃에서 저장하였다.

[0746] 대안적으로, 또한 하기 절차를 수행하여 화합물 **7**을 얻었다. DCM 중 5인 2-(2-아미노에톡시 에탄올)(24mL, 240mmol) 및 탄산칼륨(15g)의 빙냉 용액 200mL에 DCM(50mL) 중 메타크릴로일 클로라이드 **6**(24mL, 250mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온이 되도록 하고 추가로 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 회전 증발을 통해 제거하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에 로딩하고 플래시 크로마토그래피, 에틸 아세테이트(EtOAc):헥산(90:10)을 통해 정제하여 **7**을 무색 오일로서 수득하였다(수율: 72%). ^{1}H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 6.53 (s, 1H); 5.66 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.48 (m, 2H); 1.91 (m, 3H). ^{13}C-NMR: (75MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 169.34; 141.72; 120.37; 72.43; 69.82; 61.63; 39.81; 18.86. MS m/z: [M + H]+ 174.11.



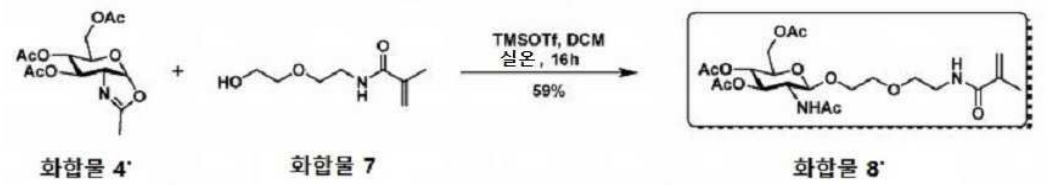
[0747]

[0748] **(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)메타크롤일 2-아세트아미도-3,4,6-O-아세틸 D-갈락토사이드(8).** 공여체 **4**(15.1g, 46.1mmol)와 수용체 **7**(12.5g, 72.2mmol, 1.5당량)을 합하고, 고진공하에 30분 동안 둔 다음 N_2 대기하에 무수 DCM(180mL)에 가용화하였다. 화염 건조된 AW-300 분자체(15.0g)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 플라스크를 0℃로 냉각시키고 TMSOTf(6.3mL, 34.6mmol, 0.75당량)를 반응 혼합물에 10분 동안 천천히 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고 실온으로 가온되도록 하였다. TLC 분석(60% 아세톤:헥산)은 아주 적은 공여체가 남아있음을 나타냈고 반응물은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 생성된 여액을 포화 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 미정제 물질을 0-100% 아세톤:헥산 구배를 사용하여 120g 실리카 플래시 카트리지 상에서 정제하였다. 덜 순수한 분획을 합하고, 농축시키고 재정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 진공 하에 증발시켜 **8**을 회백색 발포체로서 수득하였다(11.44g, 50%).

[0749] 대안적으로, 또한 하기 절차를 사용하여 **8**(예를 들어, 2-(2-하이드록시에톡시)에틸 메타크릴아미드-2-아세트아미도-3,4,6-트리-O-아세틸-2-데옥시-α-D-갈락토피라노사이드)을 제조하였다. 플라스크에 화합물 4(2.0g, 6.0mmol), 2-(2-아미노에톡시에탄올)메타크릴아미드 7(1.1g, 6.6mmol), 4Å 분자체(2.5g) 및 DCE(20mL)를 채웠다. 용액을 30분 동안 교반하였다. TMSOTf(464 μL, 2.6mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반한 다음, TMSOTf(464 μL, 2.6mmol)를 다시 첨가하고 반응물을 추가로 8시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 트리에틸아민을 반응물에 첨가하고 반응물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발을 통해 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 상에 로딩하고 컬럼 크로마토그래피, 헥산:EtOAc(80:20)을 통해 정제하여 8을 점성 고체로서 수득하였다(수율: 43%). ^{1}H-NMR: (500MHz, CD3OD): δ (ppm), 5.72 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.67 (m,

1H), 4.65 (m, 1H), 4.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.0, 10.5 Hz, 1H), 4.17-3.69 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s X 2, 6H). MS m/z: [M + H]+ 503.22.

[0750]

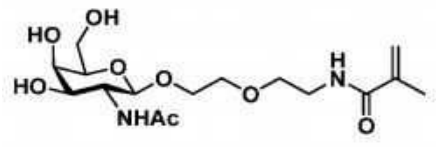


화합물 4' 화합물 7 화합물 8'

[0751] **(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)메타크롤일 2-아세트아미도-3,4,6-O-아세틸 D-글루코사이드(8').** 화합물 **4'**(13.33g, 40.5mmol)와 수용체 **7**(8.2g, 47.3mmol, 1.2당량)을 합하고 고진공 하에 1시간 동안 건조시켰다. 출발 물질을 질소 오버레이 하에 무수 DCM(125mL)에 가용화하고 플라스크의 내용물을 화염 건조된 AW-300 분자체(15g)와 함께 30분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 빙욕 상에서 0℃로 냉각시키고 TMSOTf(5.5mL, 0.75당량)를 15분 동안 적가하였다. 4시간 후 실온으로 평형을 유지한 후, TLC로 다량의 출발 물질을 관찰하였다. 1.0mL의 추가 TMSOTf(0.14당량)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후 TLC 분석(50% 아세톤:헥산)으로 반응을 완료하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 오일을 0-100% 아세톤:헥산 구배를 사용하여 120g HP 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. TLC를 이용해 덜 순수한 분획을 합하고, 농축시킨 다음 재정제하였다. TLC를 이용해 순수한 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고 진공 하에 증발시켜 생성물 **8'**을 오일로서 수득하였다(12.2g, 59%).

[0752] 대안적으로, 또한 하기 절차를 사용하여 **8'**(예를 들어, 2-(2-하이드록시에톡시)에틸 메타크릴아미드-2-아세트아미도-3,4,6-트리-O-아세틸-2-데옥시-α-D-글루코피라노사이드)을 제조하였다. 플라스크에 화합물 4'(2.0g, 6.0mmol), 7(1.1g, 6.6mmol), 4Å 분자체(2.5g) 및 DCE(20mL)를 채웠다. 용액을 30분 동안 교반하였다. TMSOTf(464μL, 2.6mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반한 다음, TMSOTf(464μL, 2.6mmol)를 다시 첨가하고 반응물을 추가로 8시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 트리에틸아민을 반응물에 첨가하고 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발을 통해 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 상에 로딩하고 컬럼 크로마토그래피, 헥산:EtOAc(80:20)을 통해 정제하여 8'를 점성 고체로서 수득하였다(수율: 51%). ^{1}H-NMR: (500MHz, CD3OD): δ (ppm), 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.0, 10.5 Hz, 1H), 4.17-3.69 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s X 2, 6H). MS m/z: [M + H]+ 503.31.

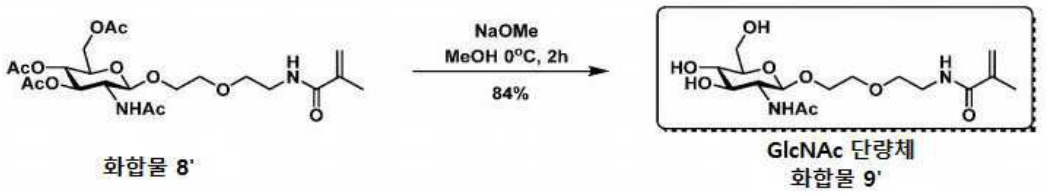
[0753]



[0754] **GalNAc 단량체(9).** N_2 하에 0℃에서 무수 MeOH(160mL) 중 화합물 8(14.13g, 28.2mmol)의 용액에 NaOMe(MeOH 중 4.5M, 6.8mL)의 용액을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고 TLC(10% MeOH/DCM)로 모니터링하였다. 2시간 후, 반응이 완료되었고 Amberlite IR-120(H+) 수지로 중화하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수지를 MeOH로 세척하고, 합한 여액을 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 미정제 오일을 플래시 크로마토그래피(0-25% MeOH:DCM)로 정제하여 GalNAc 단량체 **9**(9.3g, 90%)를 담황색 시럽으로 얻었다. GalNAc 단량체 9는 -20℃에서 질소 오버레이 하에 40% wt/wt 농도로 DMF에 저장하였다. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 5.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 10H), 3.45 (J = 10.1 Hz, J = 6.5 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 73.6; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 23.5; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.19.

[0755] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 **9**(예를 들어, 2-(2-에톡시)에틸 메타크릴아미드 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-갈락토피라노사이드)를 얻었다. 화합물 **8**(2.0g, 3.98mmol)을 10mL의 MeOH에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 나트륨 메톡사이드(4mmol)를 반응물에 첨가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 용액을

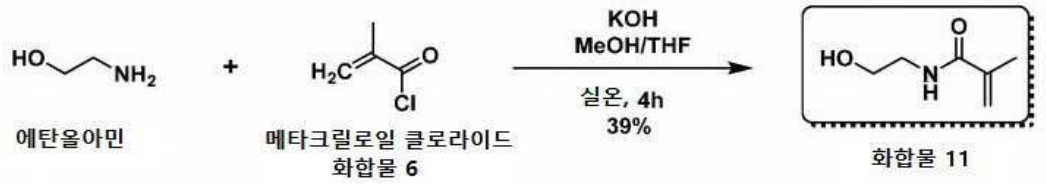
Amberlite IR120으로 중화한 다음 여과하였다. 용매를 회전 증발을 통해 제거하고 실리카겔 상에 로딩하였다. DCM:MeOH(83:17)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 생성물을 정제하여 **9**를 투명한 고체로서 수득하였다(수율: 78%). ^{1}H-NMR: (400MHz, D_2O): δ (ppm), 5.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 10H), 3.45 (J = 10.1 Hz, J = 6.5 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, D_2O): δ (ppm), 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 73.6; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 23.5; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.19.



[0756]

[0757] **GlcNAc 단량체(9').** N_2 하에 0℃에서 무수 MeOH(160mL) 중 화합물 **8'**(12.2g, 24.3mmol)의 용액에 NaOMe(MeOH 중 4.5M, 6.5mL)의 용액을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고 TLC(20% MeOH/DCM)로 모니터링하였다. 2시간 후, 반응이 완료되었고 Amberlite IR-120(H+) 수지로 중화하였다. 수지를 여과하여 제거하고, MeOH로 세척하고, 합한 여액을 증발시키고 플래시 크로마토그래피(0-25% MeOH:DCM)로 정제하여 GlcNAc 단량체 **9'**를 담황색 시럽(7.5g, 84%)으로서 수득하였다. GlcNAc 단량체 **9'**는 -20℃에서 질소 오버레이 하에 58% wt/wt 농도로 DMF에 저장하였다. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 3.83-3.66 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 18.86; 11.0. MS *m/z*: [M + H]+ 377.18.

[0758] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 **9'**(예를 들어, 2-(2-에톡시)에틸 메타크릴아미드 2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노사이드)를 얻었다. 화합물 **8'**(2.0g, 3.98mmol)를 10mL의 MeOH에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 나트륨 메톡사이드(4mmol)를 반응물에 첨가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 용액을 Amberlite IR120으로 중화시킨 후 여과하였다. 용매를 회전 증발을 통해 제거하고 실리카겔 상에 로딩하였다. DCM:MeOH(83:17)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 생성물을 정제하여 **9'**를 투명 고체로서 얻었다. ^{1}H-NMR: (400MHz, D_2O): δ (ppm), 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.83-3.66 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, D_2O): δ (ppm), 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.18.



[0759]

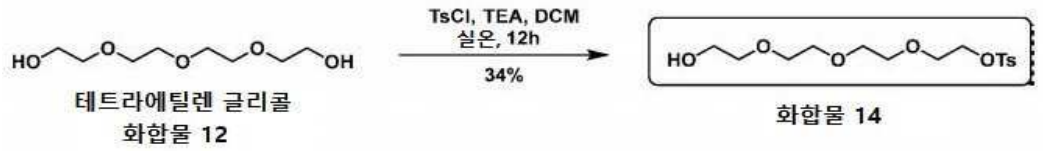
[0760] ***N*-(2-하이드록시에틸)메타크릴아미드(HEMA)(11).** 70mL의 메탄올 중 에탄올아민(5.0g, 82mmol)의 빙냉 용액에 THF(75mL) 중 메타크릴로일 클로라이드(9.4g, 90mmol, 1.1당량)를 N_2 오버레이 하에 천천히 첨가하였다. 수산화칼륨(1.0M, 수성)을 첨가하여 반응 내내 pH를 8-9로 유지하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온으로 가온하였다. 1.0M 염산을 사용하여 pH를 5.0으로 조정하고 생성물을 빛의 부재 하에 최소 부피로 농축시켰다. 미정제 물질을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 실온에서 농축시켰다. 아세톤:헥산(0-60%)의 구배를 사용하여 120g 실리카겔 컬럼 상에서 정제를 수행하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 빛의 부재 하에 농축시켜 담황색 오일 **11**(4.0g, 39%)을 얻었다. 화합물 **11**을 DMF에서 72% wt/wt로 희석하고 -20℃에서 질소 하에 저장하였다. ^{1}H-NMR

(499.9MHz, $CDCl_3$, 25℃, ppm): δ = 6.87 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.4 (dt, *J* = 5.3, 5.1 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, $CDCl_3$-d_6, 25℃, ppm): δ = 166.5, 139.2, 120.1, 61.2, 42.3, 18.4. MS m/z: [M + H]+ 130.08.

[0761] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 화합물 **11**(N-(2-하이드록시에틸)메타크릴아미드)을 제조하였다. DCM 중 에탄올아민(12mL) 및 탄산칼륨(15g)의 빙냉 용액 200mL에 DCM(50mL) 중 메타크릴로일 클로라이드(**6**)(9mL)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온이 되도록 하고 추가로 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 회전 증발을 통해 제거하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에 로딩하고 플래시 크로마토그래피, 에틸 아세테이트(EtOAc):헥산(90:10)을 통해 정제하여 11을 무색 오일로서 수득하였다(수율: 75%). ^{1}H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$-d_6): 6.87 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.4 (dt, J = 5.3, 5.1 Hz, H2), 1.96 (s, H3). ^{13}C-NMR: (125MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 166.5, 139.2, 120.1, 61.2, 42.3, 18.4. MS m/z: [M + H]+ 130.08.

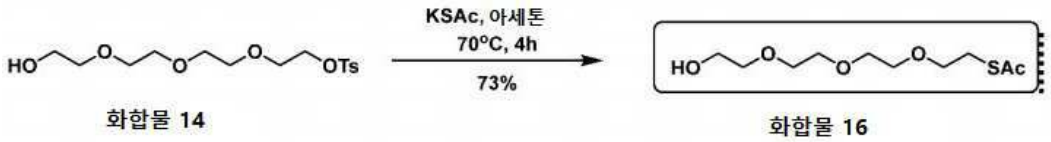
[0762] 실시예 2: RAFT 시약 합성

[0763] 하기는 특정 RAFT 시약의 합성을 위한 예시적인 절차를 제공한다.



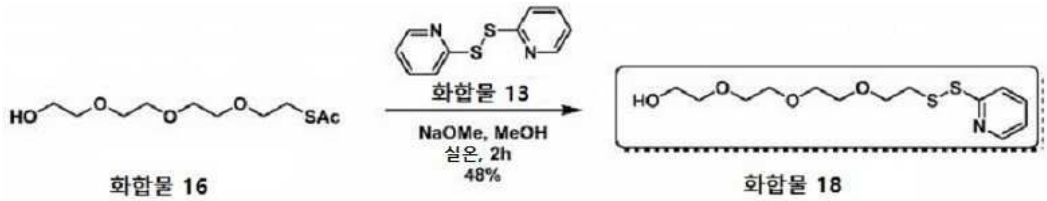
[0764]

[0765] **테트라(에틸렌 글리콜) 모노 *p*-톨루엔설포네이트(14).** CH_2Cl_2(400mL) 중 테트라에틸렌 글리콜 **12**(26.6g, 137mmol)의 용액에 29.0mL의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(24.8g, 130mmol, 0.95당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카겔 컬럼, 용리액 0-60% 아세톤:헥산 시스템으로 정제하였다. 순수한 생성물 **14**를 담황색 오일(16.3g, 34%)로서 수집하였다.



[0766]

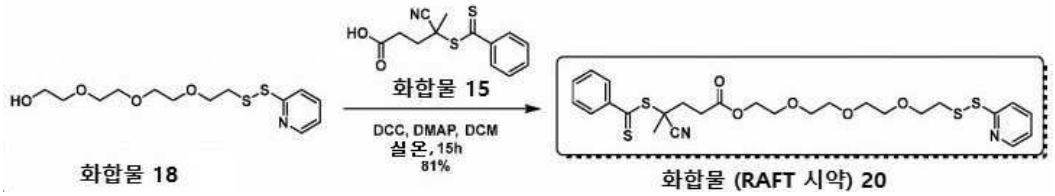
[0767] **테트라(에틸렌 글리콜) 모노티오아세테이트(16).** 680mL의 아세톤 중 칼륨 티오아세테이트(10.7g, 93.6mmol, 2당량)의 현탁액에 100mL의 아세톤 중 모노 *p*-톨루엔설포네이트 **14**(16.3g, 46.8mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 질소 및 콘덴서 기류 하에 68℃에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 최소 부피로 농축시키고, EtOAc(300mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 아세톤:헥산 구배(0-35%)를 사용하여 120g 실리카겔 카트리지 상에서 정제하여 원하는 생성물 **16**을 갈색 시럽(8.65g, 73%)으로서 얻었다.



[0768]

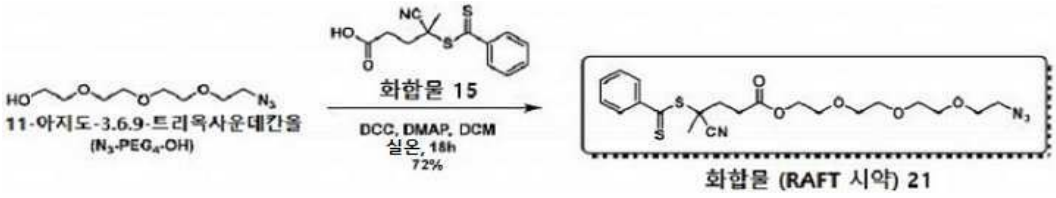
[0769] **2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(18).** 질소 오버레이 하에, 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 0.5M 100mL)를 모노티오아세테이트 **16**(5.2g, 20.6mmol)과 2,2-디티오디피리딘(5.44g, 24.7mmol, 1.2당량)의 교반된 메탄올성 용액에 천천히 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고, 120g HP 실리카 플래

시 컬럼에 로딩하고 아세톤:헥산(0-50%)의 구배로 용리하여 원하는 생성물 **18**을 짙은 황색 오일(3.15g, 48%)로서 얻었다.



[0770]

[0771] **티올 반응성 μRAFT 시약(20).** 디설파이드 화합물 **18**(355mg, 1.11mmol) 및 4-시아노-4-(티오벤조일티오)펜탄산 **19**(345mg, 1.24mmol, 1.1당량)를 무수 DCM(7.0mL)에 용해시켜 핑크색 용액을 얻었다. 5.0mol%의 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)을 용액에 첨가하고, 플라스크를 0℃로 냉각시키고 30분 동안 교반하였다. 5.0mL의 DCM 중 *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드(DCC, 230mg, 1.1mmol, 1당량)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 교반하고 5시간 동안 실온으로 평형화되도록 하였다. 반응은 TLC에 의해 완료되었지만 후처리 전에 16시간 동안 교반되도록 하였다. 핑크색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축시켰다. 0-40% 아세톤:헥산 구배를 사용하여 25g HP 실리카겔 플래시 컬럼 상에서 정제를 수행하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 농축시켜 RAFT 시약 **20**(0.53g, 81%)을 핑크색 오일로서 얻었다. RAFT 시약 **20**은 중합에 직접 사용하기 위해 DMF에서 100mg/mL로 희석하였다. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 1.60 (br. S, 2H), 1.93 (s, 3H, 메틸), 2.99 (t, 2H, 메틸렌), 3.66 (m, 12H, PEG 메틸렌), 4.27 (t, 2H, 메틸렌), 7.08 (t, 1H, 방향족), 7.39 (t, 2H, 방향족), 7.57 (t, 1H, 방향족), 7.65 (t, 1H, 방향족), 7.77 (d, 1H, 방향족), 7.90 (d, 2H, 방향족), 8.45 (d, 1H, 방향족).

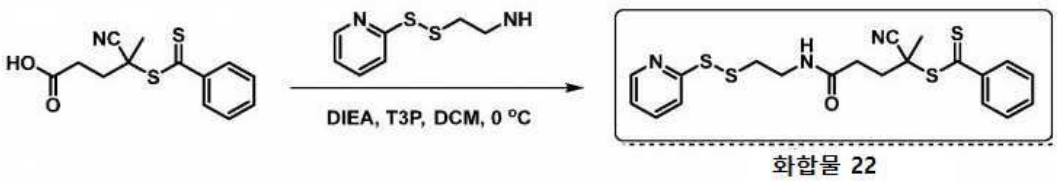


[0772]

[0773] **알킨 반응성 μRAFT 시약(21).** 4-시아노-4-(페닐카보노티오일티오)펜탄산(505.1mg, 1.81mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(16.4mg, 0.13mmol)에 무수 디클로로메탄(7.0mL)을 교반하면서 건조 N_2 가스 분위기 하에 첨가하여 적색 용액을 얻었다. 플라스크에 무수 디클로로메탄(7.0mL) 중 11-아지도-3,6,9-트리옥사운데칸올(358.4mg, 1.64mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 건조 N_2 가스 분위기 하에 물/얼음 욕에서 20분 동안 냉각시켰다. 기밀(gastight) 주사기를 사용하여 무수 디클로로메탄(7.0mL) 중 디사이클로헥실 카보디이미드(374mg, 1.81mmol)의 용액을 반응 혼합물에 15분 동안 천천히 첨가하였다. 침전물이 천천히 형성되어 반응 혼합물이 진한 핑크색으로 변하는 것이 관찰되었다. 혼합물을 물/얼음 욕에서 3시간 동안 유지한 다음, 18시간 동안 주위 온도가 되도록 하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트에서 모든 적색이 제거되었을 때 패드를 디클로로메탄(3 × 15.0mL)으로 헹구었다. 용액을 진공 하에 20℃에서 1.0mL로 농축시키고 아세톤:헥산의 구배(0-40%)를 사용하여 실리카겔 컬럼(12.0g) 상에서 크로마토그래피하였다. TLC(헥산:아세톤 2:1 v/v)는 R_f = 0.30인 주요 생성물을 나타냈다. 생성물 R_f = 0.30을 함유하는 분획을 모아서 적색 오일로 농축시켰다. 이어서 샘플을 진공 하에 30시간 동안 건조시켜 짙은 적색 오일(563.0mg, 72%)을 수득하였다. 이어서 최종 생성물은 2℃에서 내광성 용기에 저장하였다. ^{1}H-NMR (499.9MHz, $CDCl_3$, 25℃, ppm): δ = 1.93 (s, 3H, C<u>H</u>3-C-(CN)-S); 3.37 (t, 2H, CH2-C<u>H</u>2-C(O)-O); 3.6-3.75 (m, 16H, -C(O)-O-[CH2-CH2-O]3-CH2-CH2-N3); 4.26 (t, 2H, -C<u>H</u>2-(CH3)-CN); 7.39 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.90 (m, 2H).

[0774] 대안적으로, 하기 절차를 사용하여 **21**(N_3TEG-RAFT)을 얻었다. 아지도-테트라에틸렌 글리콜 11(219mg, 1.0mmol), DMAP(12mg, 0.1mmol) 및 RAFT 시약 15(279.0mg, 1.0mmol)를 10mL의 DCM에 첨가하고 얼음 위에서 30분 동안 교반하였다. DCM 중 DCC(206mg, 1.0mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 회전 증발을 통해 용매를 제거하였다. 생성물을 실리카겔 상에 로딩하고 EtOAC를 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 분리하여 21을 핑크색 액체로서 수득하였다. (수율: 23%). ^{1}H-NMR: (400MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 7.76(m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.11 (m, 2H),

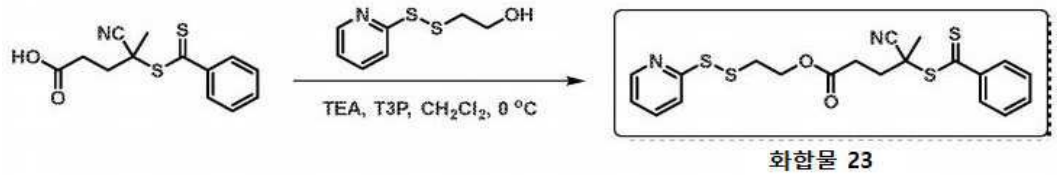
3.57 (m, 2H), 3.51 (m, 12H), 3.23(m, 2H), 2.75-2.45 (m, 4H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 221.2; 171.34; 144.72; 135.37; 129.0; 126.5; 119.6; 68.43; 65.5; 44.82; 31.3; 29.64; 24.5; 12.4. MS m/z: [M + H]+ 481.17.



화합물 22

[0775]

[0776] **피리딜 디설파이드 펜탄아미드 RAFT 시약(22):** 아르곤 하에 4-시아노-4-디티오벤조일 펜탄산(0.6920g, 2.47mmol)에 주사기를 사용하여 무수 CH_2Cl_2(10mL)를 첨가하고 적색 고체가 용해될 때까지 10분 동안 교반하였다. 용액을 빙욕에서 5분 동안 냉각시킨 다음, DIEA(1.2mL, 6.9mmol)를 첨가하였다. 용액을 아르곤 하에 추가로 10분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 주사기를 사용하여 T3P(1.6mL, 2.5mol)를 ~5분 동안 천천히 첨가하였다. 용액을 빙욕에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 격막을 제거하고 2-(2-피리딜티오)시스테아민 하이드로클로라이드(0.5041g, 2.27mmol)를 첨가하였다. 격막을 교체하고 혼합물을 아르곤 하에 교반하였다. 얼음이 녹으면서 혼합물이 주위 온도가 되도록 하였다. 4시간 후, 용액을 진공에서 30%로 농축시키고 이소프로필 아세테이트(60mL)로 희석하였다. 이어서 용액을 물(50mL), 1M 염산(50mL), 포화 탄산수소나트륨(50mL) 및 물(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 모아 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고 용액을 진공에서 적색 오일로 농축시켰다. TLC 모니터링과 함께 실리카겔(12g) 및 헥산/에틸 아세테이트 구배 0-45% v/v를 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 통해 오일을 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모아서 적색 오일로 농축시킨 다음 진공에서 건조시켜 투명한 짙은 적색 오일을 수득하였다.



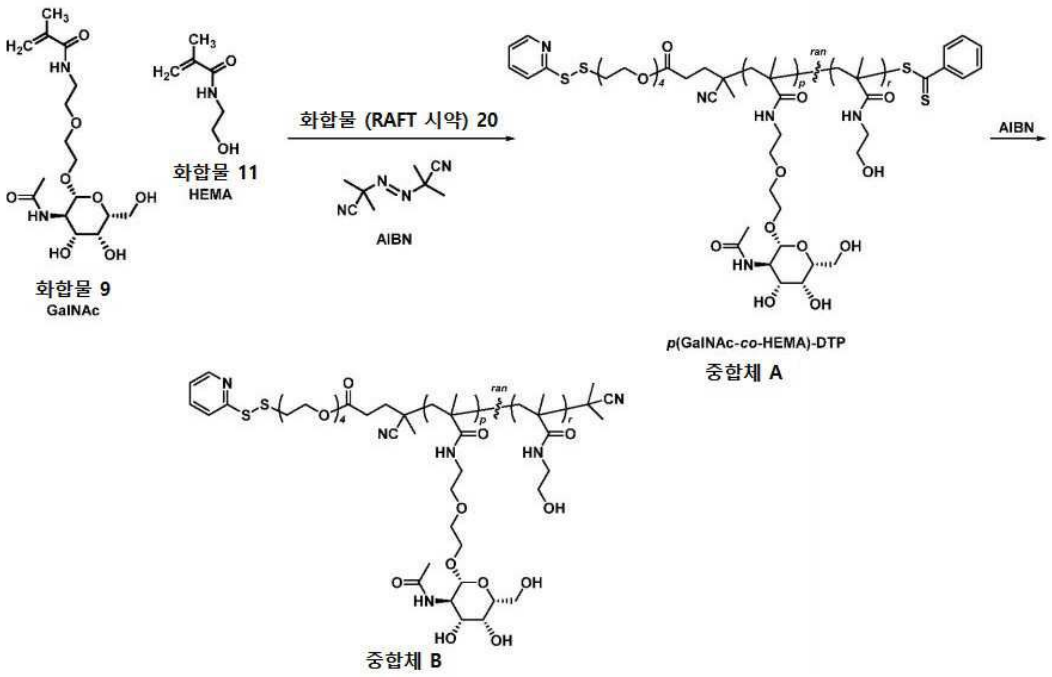
화합물 23

[0777]

[0778] **피리딜 디설파이드 펜타노에이트 RAFT 시약(23):** 아르곤 하에 4-시아노-4-디티오벤조일펜탄산(0.5070g, 1.81mmol)에 주사기를 사용하여 무수 CH_2Cl_2(5mL)를 첨가하고 적색 고체가 용해될 때까지 10분 동안 교반하였다. 용액을 빙욕에서 5분 동안 냉각시킨 다음, TEA(0.6mL, 4.31mmol)를 첨가하였다. 용액을 아르곤 하에 추가 5분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 T3P(1.05mL, 1.81mmol)를 주사기를 사용하여 5분 동안 천천히 첨가하였다. 용액을 빙욕에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물에 2-(2-피리딜)디설파닐 에탄올(0.308g, 1.64mmol, 0.6mL의 무수 CH_2Cl_2 중) 용액을 반응 혼합물에 5분 동안 천천히 첨가하였다. 이어서 추가 1.0mL의 무수 CH_2Cl_2를 첨가하고 혼합물을 방치하였다. 16시간 동안 교반한 후 용액을 감압 농축시키고 이소프로필 아세테이트(30mL)에 용해시켰다. 용액을 포화 탄산수소나트륨(25mL)으로 추출하고, 10% w/v 염화나트륨(25mL 및 20mL)으로 2회 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 탄산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용액을 진공에서 적색 오일로 농축시켰다.

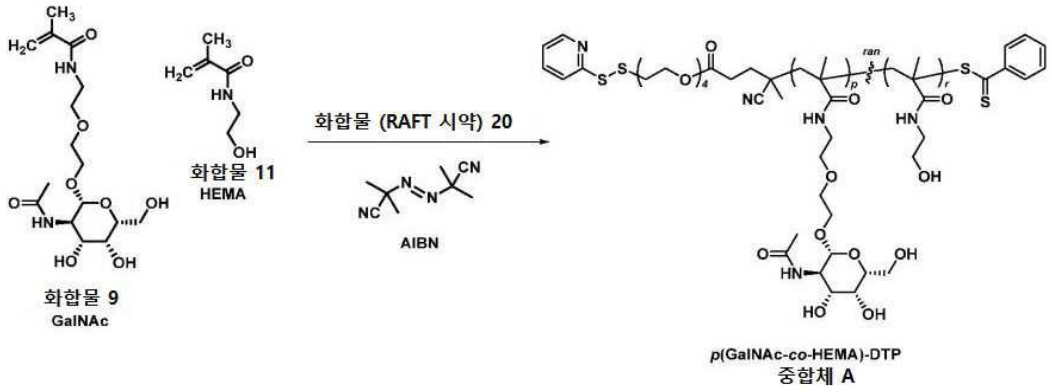
[0779] 실시예 3: 폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS 중합체 합성

[0780] 하기는 특정 티올 말단 Y(Z)-EU 단위(예를 들어, 디설파이드 말단 중합체)의 합성을 위한 예시적인 절차를 제공한다.



[0781]

[0782] *중합체 A의 합성*

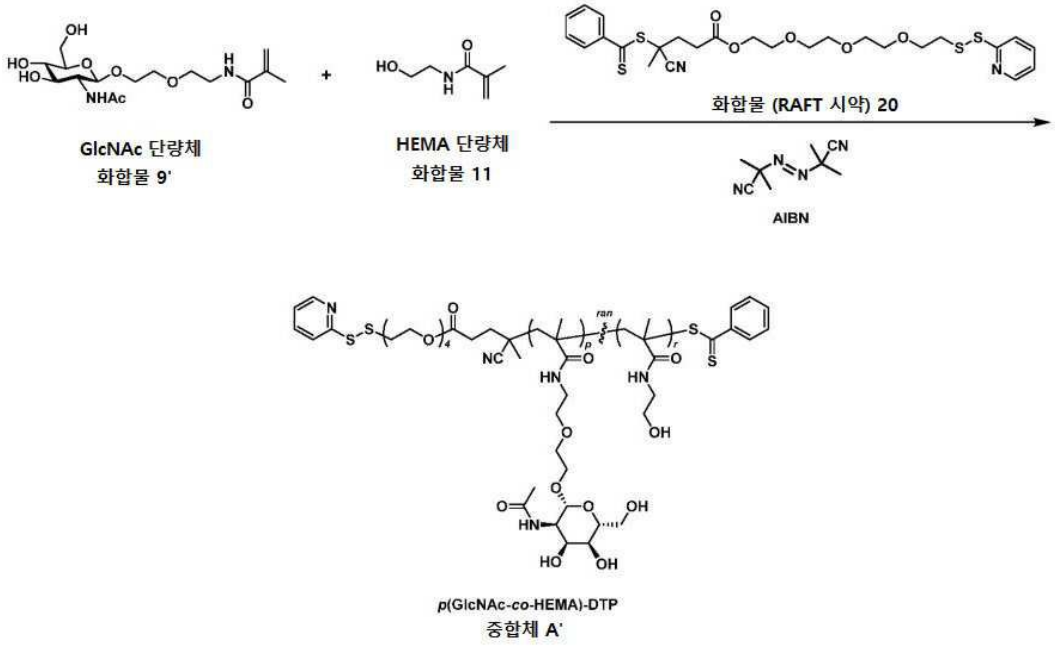


[0783]

[0784] **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS(중합체 A).** 목표 분자량이 21.0kDa이고 목표 중합도가 100개의 단량체이고 목표 GalNAc:HEMA 단량체 비가 30:70인 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**의 전형적인 합성 예는 다음과 같다: PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 10mL 단구(single-neck) 슐렌크(Schlenk) 플라스크를 초고순도 아르곤(5등급)으로 퍼지하고, 빙욕에 넣고, 자기 교반 막대, 화합물 **9**(300mg, 0.80mmol, 고체), 화합물 **11**(240mg, 1.86mmol, 240 μL 순수 오일로서 첨가됨), 화합물 **20**(15.4mg, 30 μmol, 54.53mg/mL의 스톡 용액 283 μL로서 첨가됨), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(1.09mg, 6.6 μmol, 4.04mg/mL의 스톡 용액 270 μL로서 첨가됨) 및 N,N-디메틸포름아미드(827 μL)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 용액을 초고순도(5등급) 아르곤이 있는 얼음 위에서 2시간 동안 살포(sparge)하였다. 살포 후, 용액은 액체 질소 상에서 5회의 동결-펌프-해동 주기를 거쳤으며, 각 주기는 3분 동결 단계, 15분 펌프 단계 및 2분 해동 단계로 구성되었다. 이어서 용액을 초고순도(5등급) 아르곤으로 덮고, 18시간 동안 68℃로 예열된 오일 욕에서 800rpm으로 교반되도록 하였다. RAFT 중합은 플라스크를 빙욕에 담그고, 용액을 공기에 노출시키고, 용액을 500rpm으로 15분 동안 얼음 위에서 교반하여 켄칭하였다. 이어서 미정제 중합체 용액을 실온에서 45mL의 무수 에틸 아세테이트에 적가하고 생성된 침전물을 4300-G에서 10분 동안 원심분리를 통해 펠렛화하였다. 이어서 상청액을 따라내고, 새로운 무수 에틸 아세테이트로 교체하고, 펠렛을 와류를 통해 재현탁시키고, 원심분리를 통해 다시 펠렛화하고, 상청액을 다시 따라내어 생성된 펠렛을 얻었으며 이를 고진공 하에 실온에서 2시간 동안 건조시켜 핑크색 분말을 얻었다. 건조된 미정제 중합체를 8.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(3.5kDa MWCO)에 채우고 24시간 동안 Milli-Q 물 500부피에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 4일 동안 건조시켜 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**를 박편형(flaky) 연핑크색 고체(222.7mg, 40.1%)로서 수득하였다. GPC: M_n = 22.2kDa, M_w = 24.7kDa, M_p =

21.9kDa, $Đ$ = 1.11. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

[0785] *중합체 A'의 합성*



[0786]

[0787] **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**를 제조하는 데 사용된 것과 유사한 절차(위에 나타냄)를 사용하여 **폴리(GlcNAc-*co*-HEMA)-PDS**를 제조하였다. 상기 과정으로 제조된 티올-반응성 중합체의 특정 실시양태는 **표 1**에 기술되어 있다. 구조 및 분자량은 각각 NMR 및 GPC로 확인하였다.

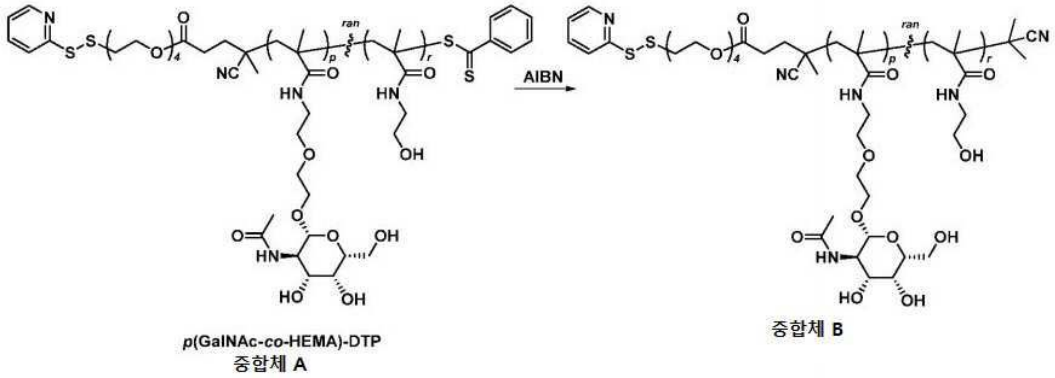
표 1

상이한 단량체 비를 사용하여 실시예 3에 개시된 절차를 사용하여 생성된 티올 반응성 중합체

중합체	당:HEMA 비	M_n	PDI
폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS	4:1	14.9	1.10
폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS	3:7	21.9	1.11
폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS	1:4	13.2	1.10
폴리(GlcNAc-*co*-HEMA)-PDS	4:1	21.5	1.09
폴리(GlcNAc-*co*-HEMA)-PDS	1:1	19.3	1.11
폴리(GlcNAc-*co*-HEMA)-PDS	1:4	14.5	1.12

[0788]

[0789] *중합체 B의 합성*

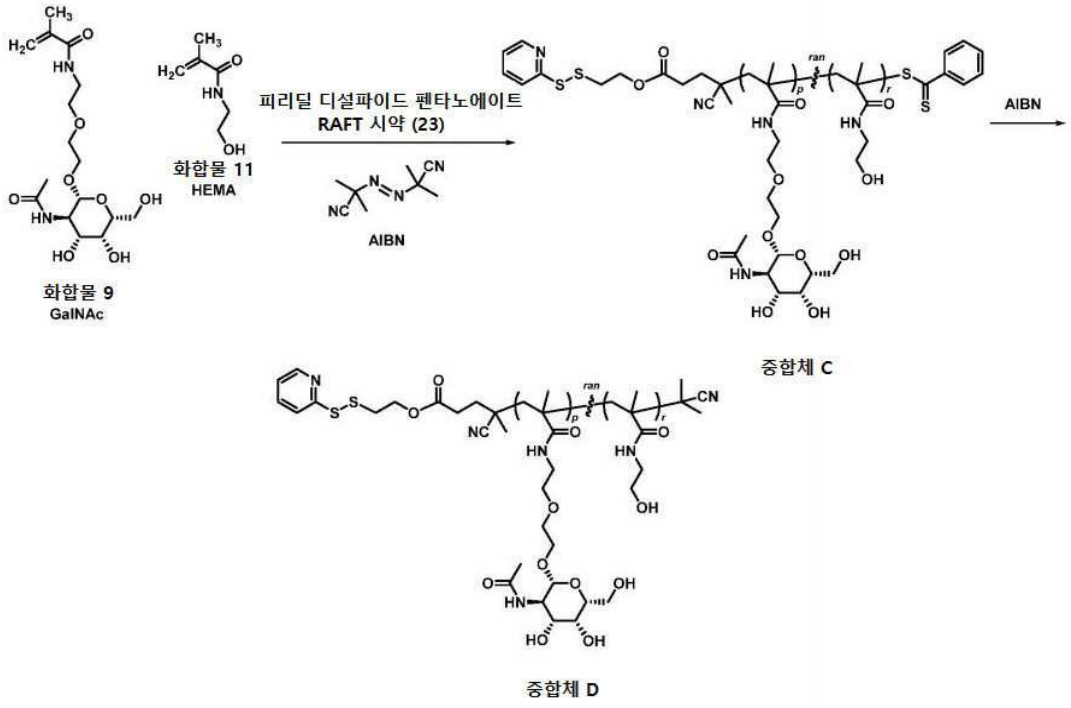


[0790]

[0791] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS(중합체 B).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 500mL 단구 슐렌크 플라스크를 고순도 아르곤(6등급)으로 퍼지하고 자기 교반 막대, 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 중간체(19.4kDa, 40.0g, 2.0619mmol, 1.0당량, 고체), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(AIBN)(17.0g, 103.09mmol, 50당량, 고체) 및 N,N -디메틸포름아미드(333mL, 무수)를 채웠다. 첨가 순서는 AIBN, pGal, DMF였다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 현탁액을 60분 동안 아르곤으로 살포하면서 700rpm으로 빙욕에서 교반되도록 하였다. 살포 후, 용액은 다음 절차에 따라 탈기하였다: 플라스크의 내용물을 700rpm으로 교반하고 3분 동안 고진공에 노출시켰다. 이어서 진공을 끄고 내용물을 아르곤으로 다시 채웠다. 이 과정을 10회 반복하였다. 최종 펌프 사이클 후, 탈기된 용액을 아르곤으로 덮고, 2시간 동안 75℃로 예열된 오일 욕에서 700rpm으로 교반하였다. 반응을 하기 절차에 따라 켄칭하였다: 플라스크를 오일 욕에서 제거하고, 즉시 빙욕에 담그고, 얼음 위에서 700rpm으로 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서 격막 및 슐렌크 밸브를 플라스크에서 제거하고, 미정제 반응 용액을 추가 15분 동안 700rpm으로 얼음 위에서 교반되도록 하였다. 이어서 미정제 반응 용액을 실온에서 2000mL의 EtOAc에 침전시켰다. 생성된 침전물을 일회용 폴리에틸렌 프릿 깔대기(40마이크론, 2000mL 용량)를 통해 여과하고, EtOAc로 4회 세척하고, 단리하고 진공에서 건조시켰다. 건조된 침전물을 750mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, 2개의 Slide-a-Lyzer 투석 카세트(250mL 용량, 10.0kDa MWCO)에 채우고 48시간 동안 16부피의 Milli-Q 물에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4, 12, 24 및 36시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 최종 생성물을 박편형 회백색 고체(35.8g, 89.5%)로서 수득하였다. GPC: M_n = 16.5kDa, M_w = 19.2kDa, M_p = 19.5kDa, Đ = 1.17. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.2 - 8.6 (m, 4H, 엔드 그룹 방향족). 중합체 B의 DTB 함량은 역상 HPLC를 사용하여 측정하였다(UV 검출기를 사용하여 500nm에서). 5가지 다른 로트의 중합체 B에 대해 DTB 제거 후 디티오에스테르 함량은 5.1%, 4.5%, 4.8%, 3.8% 및 6.4%였다. 제거 전 중합체 A의 DTB 함량은 70%에서 80% 사이였다.

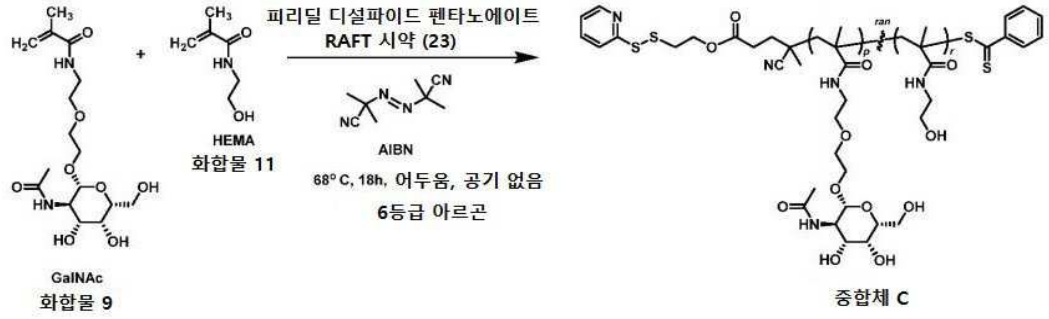
[0792] 실시예 4: 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르 중합체 합성

[0793] 하기 실시예는 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 **폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르(중합체 C)** 및 **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르(중합체 D)**의 합성의 실시양태를 기술한다.



[0794]

[0795] *중합체 C의 합성*

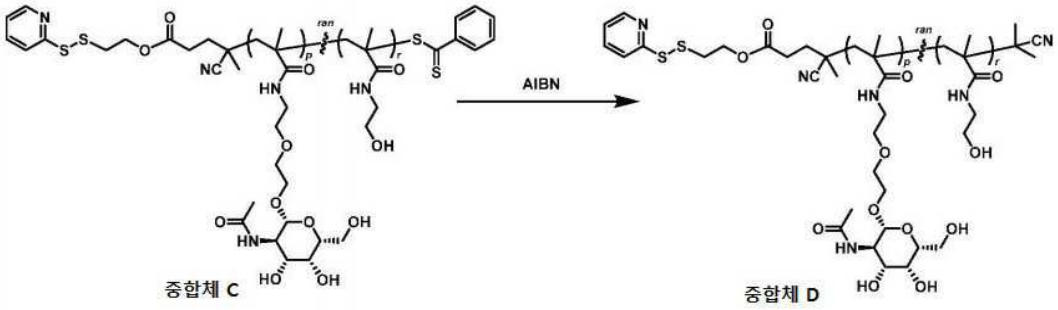


[0796]

[0797] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르(중합체 C).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 10mL 단구 슐렌크 플라스크를 아르곤(6등급)으로 퍼지하고, 빙욕에 넣고 자기 교반 막대, 화합물 9(400mg, 1.06mmol, 고체), 화합물 11(106mg, 0.82mmol, 106 μL 순수 오일로 첨가됨), 피리딜 디설파이드 펜타노에이트 RAFT 시약 **23**(13.6mg, 30.4 μmol, 32.49mg/mL의 스톡 용액 418 μL로서 첨가됨), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(1.50mg, 9.1 μmol, 4.0mg/mL의 스톡 용액 374 μL로서 첨가됨) 및 N,N-디메틸포름아미드(662 μL)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 용액을 아르곤이 있는 얼음 위에서 2시간 동안 살포하였다. 살포 후, 용액은 액체 질소 상에서 5회의 동결-펌프-해동 주기를 거쳤으며, 각 주기는 3분 동결 단계, 15분 펌프 단계 및 2분 해동 단계로 구성되었다. 이어서 용액을 아르곤으로 덮고, 18시간 동안 68℃로 예열된 오일 욕에서 800rpm으로 교반되도록 하였다. RAFT 중합은 플라스크를 빙욕에 담그고, 용액을 공기에 노출시키고, 용액을 500rpm으로 15분 동안 얼음 위에서 교반하여 켄칭하였다. 이어서 미정제 중합체 용액을 실온에서 45mL의 무수 에틸 아세테이트에 적가하고 생성된 침전물을 4300-G에서 10분 동안 원심분리를 통해 펠렛화하였다. 이어서 상청액을 따라내고, 새로운 무수 에틸 아세테이트로 교체하고, 펠렛을 와류를 통해 재현탁시키고, 원심분리를 통해 다시 펠렛화하고, 상청액을 다시 따라내어 생성된 펠렛을 얻었으며 이를 고진공 하에 실온에서 2시간 동안 건조시켜 핑크색 분말을 얻었다. 건조된 미정제 중합체를 8.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(3.5kDa MWCO)에 채우고, 24시간 동안 Milli-Q 물 500부피에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 4일 동안 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르를 박편상 연핑크색 고체(전형적으로 272.9mg)로서 수득하였다. GPC: M_n = 21.8kDa, M_w = 24.2kDa, M_p = 22.3kDa, Đ = 1.11. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1

(m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

[0798] *중합체 D의 합성*

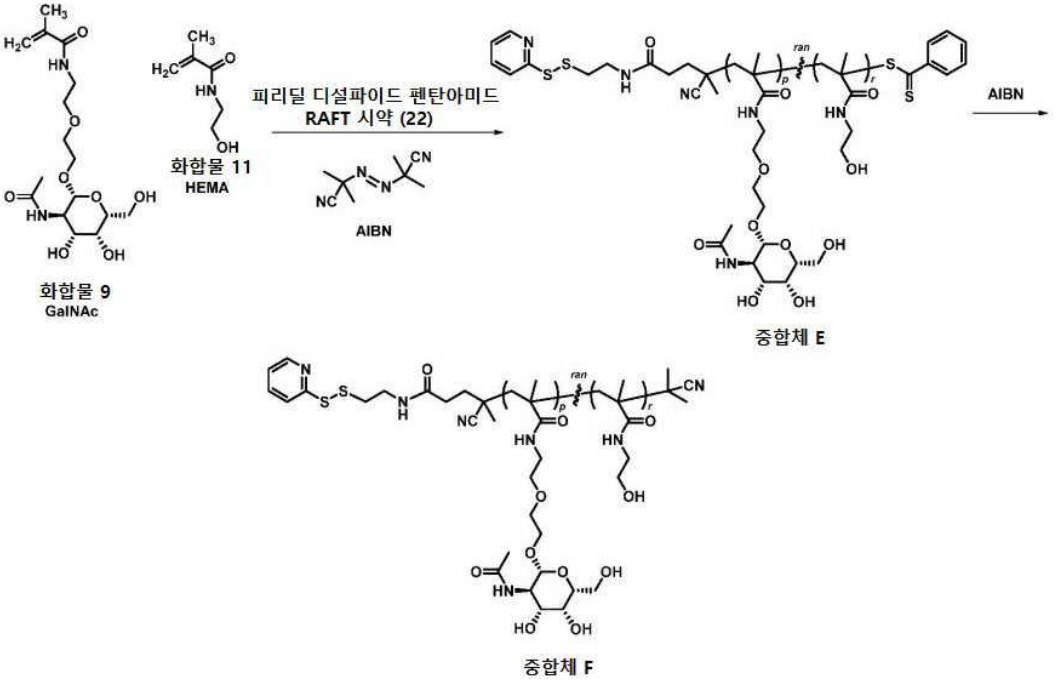


[0799]

[0800] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르(중합체 D).** 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 에스테르는 실시예 3의 조건과 유사한 조건을 사용하여 합성할 수 있다고 여겨진다. 이것은 예언적 실시예다.

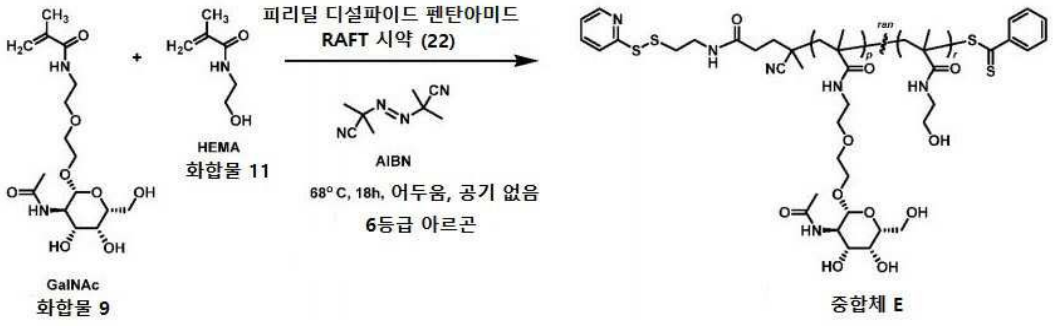
[0801] 실시예 5: 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 중합체 합성

[0802] 다음은 하기 반응식으로 나타낸 바와 같이 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드(중합체 E) 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드(중합체 F) 합성의 실시양태를 기술한다.



[0803]

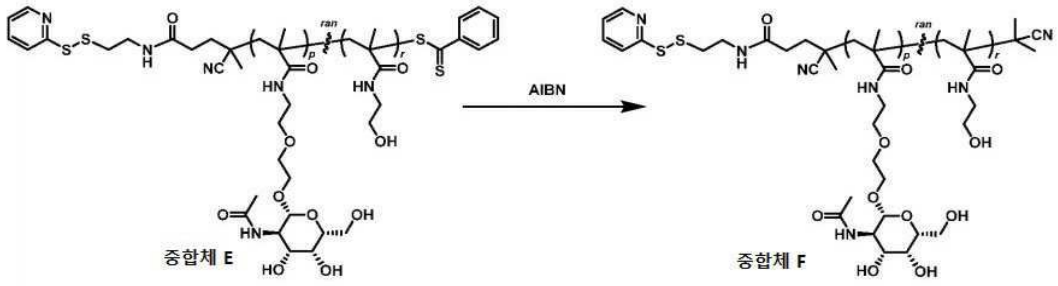
[0804] *중합체 E의 합성*



[0805]

[0806] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드(중합체 E).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 10mL 단구 슐렌크 플라스크를 아르곤(6등급)으로 퍼지하고, 빙욕에 넣고 자기 교반 막대, 화합물 9(400mg, 1.06mmol, 고체), 화합물 11(106mg, 0.82mmol, 106μL 순수 오일로 첨가됨), 피리딜 디설파이드 펜탄아미드 RAFT 시약(**22**)(13.6mg, 30.4μmol, 35.31mg/mL의 스톡 용액 384μL로서 첨가됨), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(1.50mg, 9.1μmol, 4.0mg/mL의 스톡 용액 374μL로서 첨가됨) 및 N,N-디메틸포름아미드(696μL)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 용액을 아르곤이 있는 얼음 위에서 2시간 동안 살포하였다. 살포 후, 용액은 액체 질소 상에서 5회의 동결-펌프-해동 주기를 거쳤으며, 각 주기는 3분 동결 단계, 15분 펌프 단계 및 2분 해동 단계로 구성되었다. 이어서 용액을 아르곤으로 덮고, 18시간 동안 68℃로 예열된 오일 욕에서 800rpm으로 교반되도록 하였다. RAFT 중합은 플라스크를 빙욕에 담그고, 용액을 공기에 노출시키고, 용액을 500rpm으로 15분 동안 얼음 위에서 교반하여 켄칭하였다. 이어서 미정제 중합체 용액을 실온에서 45mL의 무수 에틸 아세테이트에 적가하고 생성된 침전물을 4300-G에서 10분 동안 원심분리를 통해 펠렛화하였다. 이어서 상청액을 따라내고, 새로운 무수 에틸 아세테이트로 교체하고, 펠렛을 와류를 통해 재현탁시키고, 원심분리를 통해 다시 펠렛화하고, 상청액을 다시 따라내어 생성된 펠렛을 얻었고 이를 고진공 하에 실온에서 2시간 동안 건조시켜 핑크색 분말을 얻었다. 건조된 미정제 중합체를 8.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(3.5kDa MWCO)에 채우고 24시간 동안 Milli-Q 물 500부피에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 4일 동안 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 또는 에틸 에스테르를 박편상 연핑크색 고체(전형적으로 267.3mg)로서 수득하였다. GPC: M_n = 21.3kDa, M_w = 24.0kDa, M_p = 22.1kDa, Đ = 1.12. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

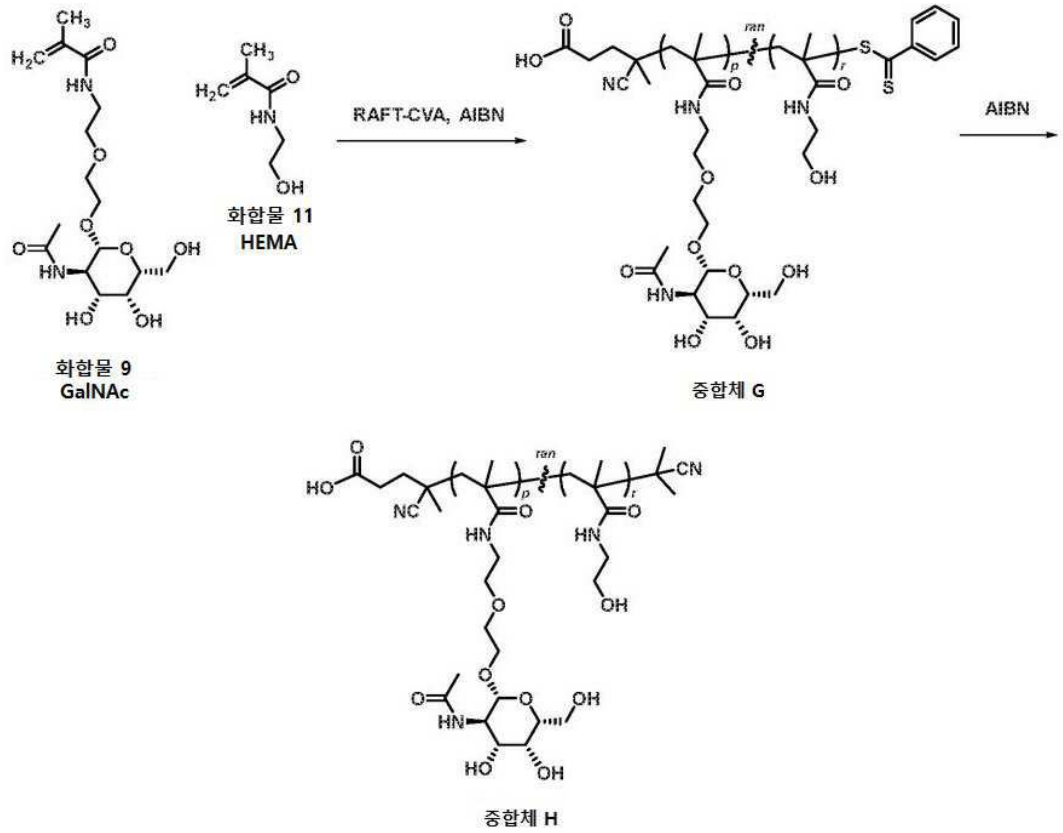
[0807] *중합체 F의 합성*

[0808] 

[0809] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드(중합체 F).** 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드는 실시예 3의 조건과 유사한 조건을 사용하여 합성할 수 있다고 여겨진다. 이것은 예언적 실시예다.

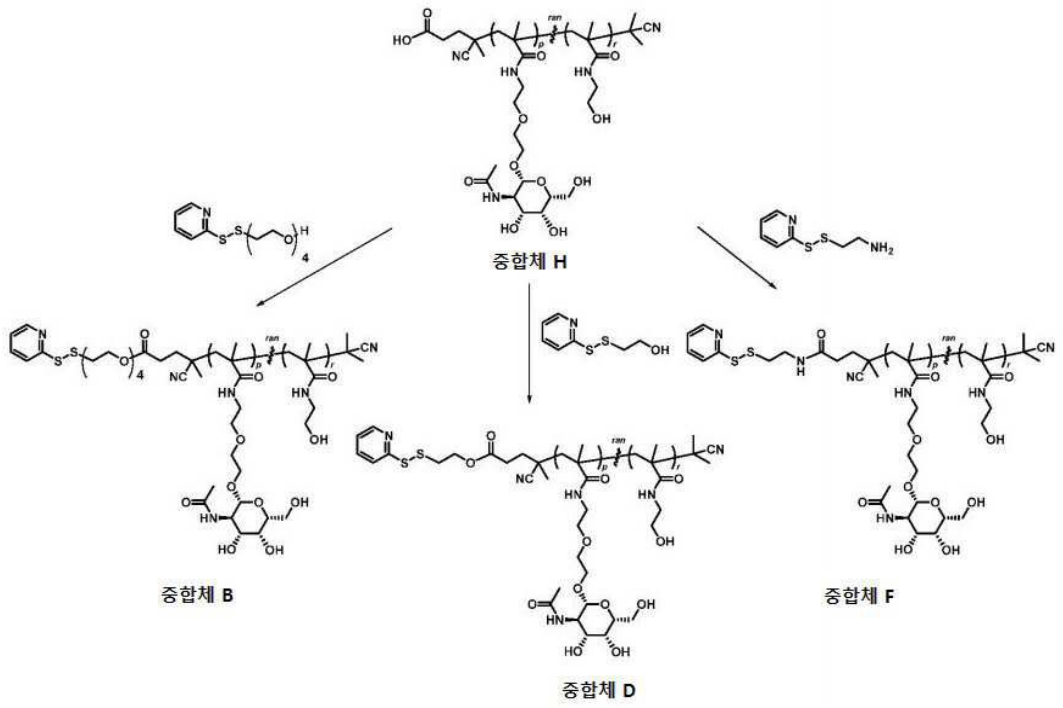
[0810] 실시예 6: 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS의 대안적 합성, 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 중합체 합성

[0811] 다음은 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 카복실산 말단 중합체, 카복실산 말단 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 중합체, 및 이로부터의 중합체 B, D 및 F를 제공하기 위한 합성 방법을 설명한다. 카복실산 말단 중합체 및 카복실산 말단 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 중합체는 각각 중합체 G 및 중합체 H이다.



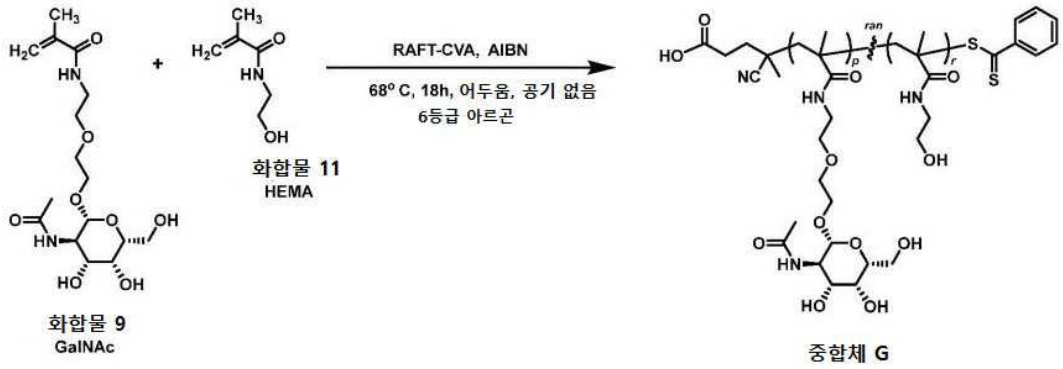
[0812]

[0813] 상기 언급된 바와 같이, 하기는 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 중합체, 예를 들어 중합체 B, 중합체 D 및 중합체 F를 제조하기 위한 합성 반응식의 실시양태를 나타낸다. 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서 이러한 중합체는 중합체 H를 출발 물질로 사용하여 제조할 수 있다.



[0814]

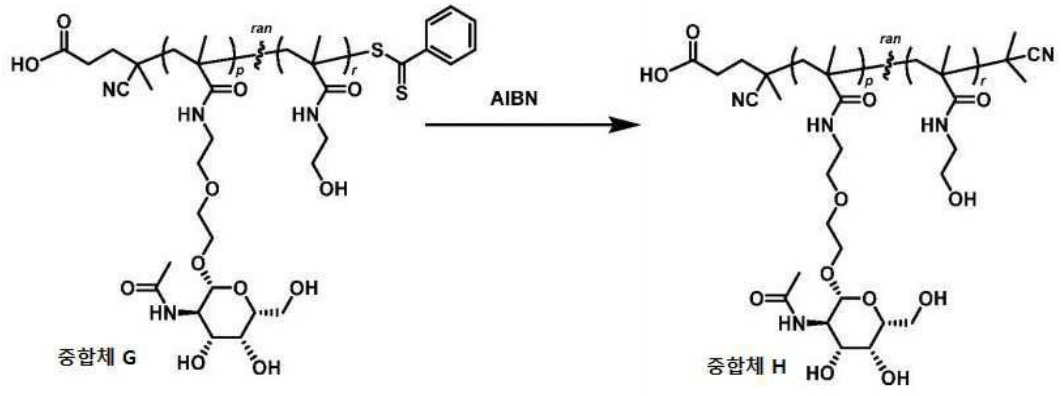
[0815] *중합체 G의 합성*



[0816]

[0817] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(중합체 G).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 10mL 단구 슐렌크 플라스크를 아르곤(6등급)으로 퍼지하고, 빙욕에 넣고 자기 교반 막대, 화합물 9(1000mg, 2.66mmol, 고체), 화합물 11(291mg, 2.26mmol, 292 μL 순수 오일로서 첨가됨), 4-시아노-4-(페닐카보노티오일티오)펜탄산 RAFT 시약(RAFT-CVA)(18.56mg, 66.4 μmol, 48.10mg/mL의 스톡 용액 386 μL로서 첨가됨), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(5.45mg, 33.2 μmol, 4.0mg/mL의 스톡 용액 1.4mL로서 첨가됨) 및 N,N-디메틸포름아미드(1.9mL)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 용액을 아르곤이 있는 얼음 위에서 2시간 동안 살포하였다. 살포 후, 용액은 액체 질소 상에서 5회의 동결-펌프-해동 주기를 거쳤으며, 각 주기는 3분 동결 단계, 15분 펌프 단계 및 2분 해동 단계로 구성되었다. 이어서 용액을 아르곤으로 덮고, 18시간 동안 68℃로 예열된 오일 욕에서 800rpm으로 교반되도록 하였다. RAFT 중합은 플라스크를 빙욕에 담그고, 용액을 공기에 노출시키고, 용액을 500rpm으로 15분 동안 얼음 위에서 교반하여 켄칭하였다. 이어서 미정제 중합체 용액을 실온에서 45mL의 무수 에틸 아세테이트에 적가하고 생성된 침전물을 4300-G에서 10분 동안 원심분리를 통해 펠렛화하였다. 이어서 상청액을 따라내고, 새로운 무수 에틸 아세테이트로 교체하고, 펠렛을 와류를 통해 재현탁시키고, 원심분리를 통해 다시 펠렛화하고, 상청액을 다시 따라내어 생성된 펠렛을 얻었고 이를 고진공 하에 실온에서 2시간 동안 건조시켜 핑크색 분말을 얻었다. 건조된 미정제 중합체를 8.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(3.5kDa MWCO)에 채우고 24시간 동안 Milli-Q 물 500부피에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 4일 동안 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA를 박편형 연핑크색 고체(전형적으로 702.6mg)로서 수득하였다. GPC: M_n = 19.4kDa, M_w = 21.4kDa, M_p = 23.7kDa, Đ = 1.10. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

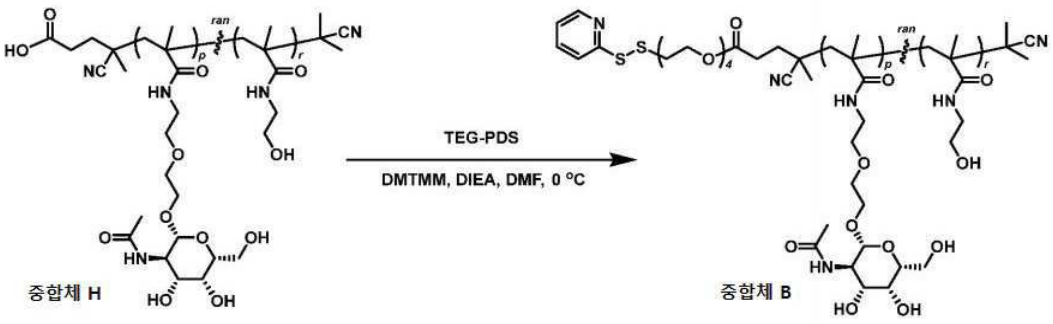
[0818] *중합체 H의 합성*



[0819]

[0820] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(중합체 H)**를 실시예 3의 조건과 유사한 조건을 사용하여 합성하였다.

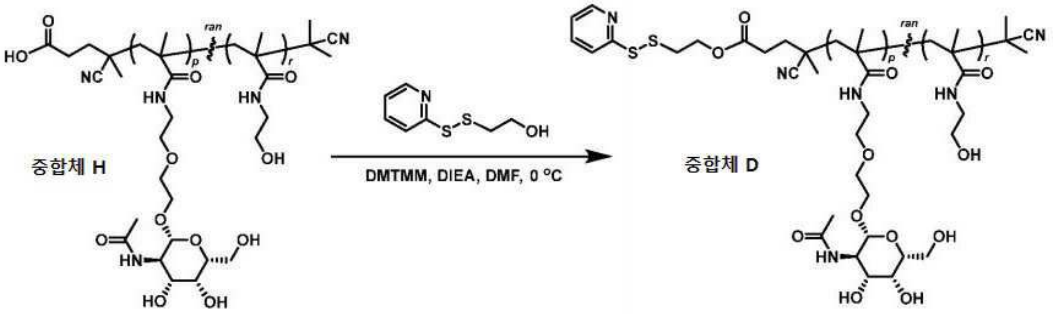
[0821] *중합체 B의 합성*



[0822]

[0823] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS(중합체 B).** 0℃에서 DMF(1.0mL) 중 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(26mg, 1.3μmol)의 용액에 2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(TEG-PDS, 100mg, 0.3mmol), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM, 5mg, 54.3μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 100μL, 0.6mmol)을 첨가한다. 15시간 동안 교반하면서 반응물을 실온으로 가온한다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시킨다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리한다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(10kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 8시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액은 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS를 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다.

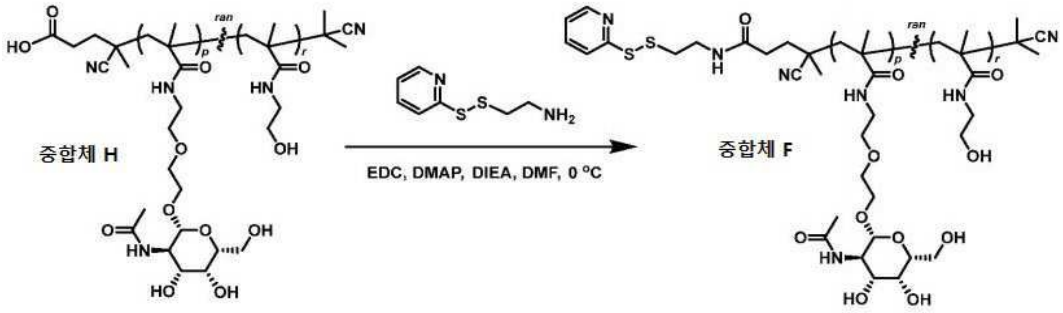
[0824] *중합체 D의 합성*



[0825]

[0826] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS(중합체 D).** 0℃에서 DMF(1.0mL) 중 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(26mg, 1.3μmol)의 용액에 2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(TEG-PDS, 100mg, 0.3mmol), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM, 15mg, 54.3μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 100μL, 0.6mmol)을 첨가한다. 반응물을 15시간 동안 교반하면서 실온으로 가온한다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시킨다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리한다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(10kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 8시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS를 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다.

[0827] *중합체 F의 합성*

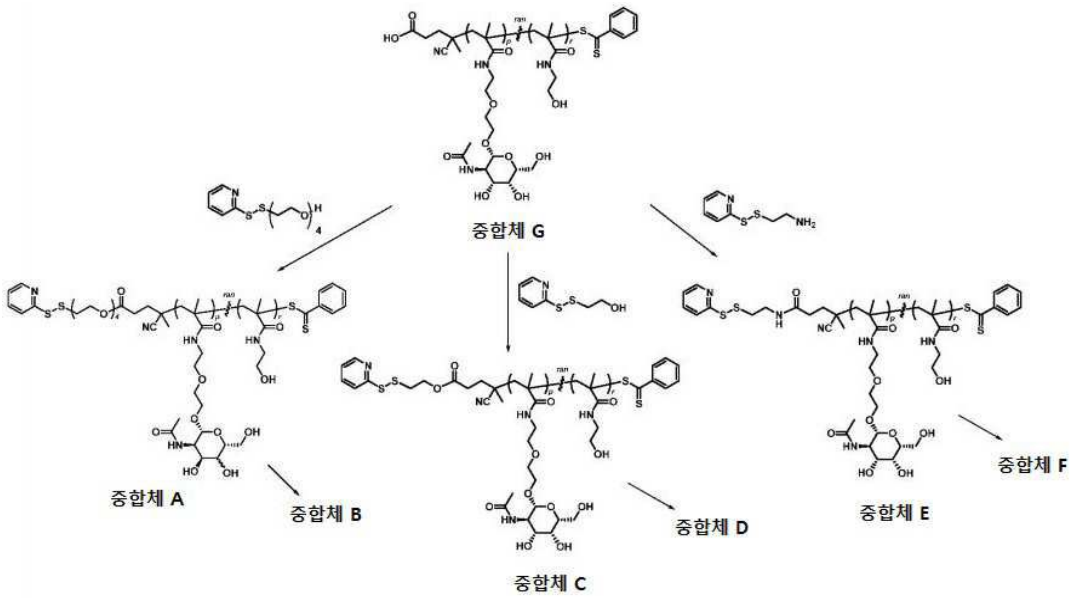


[0828]

[0829] **디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에틸 아미드(중합체 F).** DMF(4.0mL) 중 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(300mg, 15.9μmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 이 용액에 2-(2-피리디닐디티오)에틸아민 하이드로클로라이드(에틸아민-PDS, 10.6mg, 47.6μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 13.8μL, 7.9μmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 EDC(7.6mg, 39.6μmol) 및 DMAP(0.5mg, 4.1μmol)을 첨가한다. 반응물을 15시간 동안 교반하면서 실온으로 가온한다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시킨다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리한다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(7kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에틸 아미드를 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다.

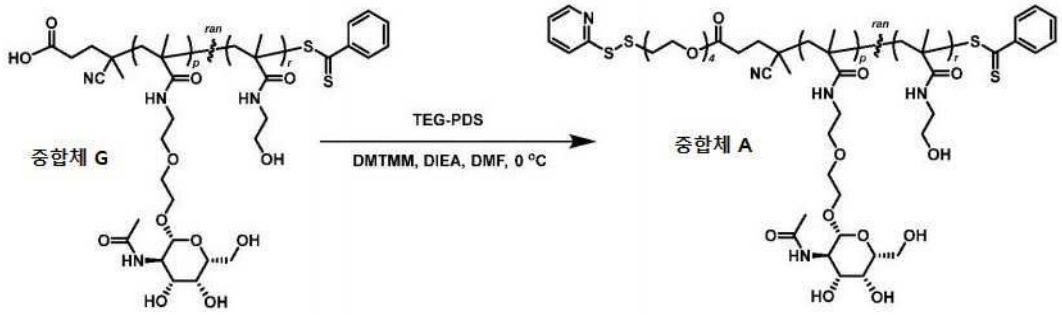
[0830] 실시예 7: 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS의 합성을 위한 추가 방법, 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS 에틸 아미드 중합체 합성

[0831] 다음은 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 DTB 함유 중합체(예를 들어, 중합체 A, 중합체 C 및 중합체 E) 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 중합체(예를 들어, 중합체 B, 중합체 D 및 중합체 F)를 제조하기 위해 카복실산 말단 중합체를 사용하는 합성 방법의 실시양태를 설명한다.



[0832]

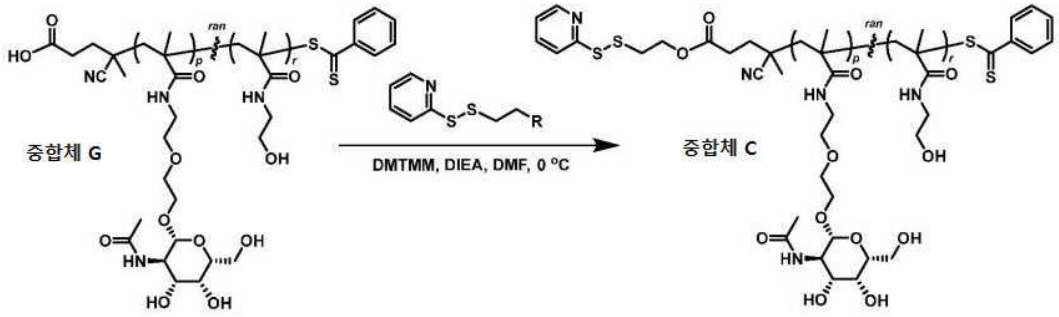
[0833] *중합체 A의 합성*



[0834]

[0835] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS(중합체 A).** 0℃에서 DMF(1.0mL) 중 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(26mg, 1.3μmol)의 용액에 2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(TEG-PDS, 100mg, 0.3mmol), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM, 15mg, 54.3μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 100μL, 0.6mmol)을 첨가하였다. 반응물을 15시간 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시켰다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리하였다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(10kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 8시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS를 핑크색 고체(10mg, 33%)로서 수득하였다.

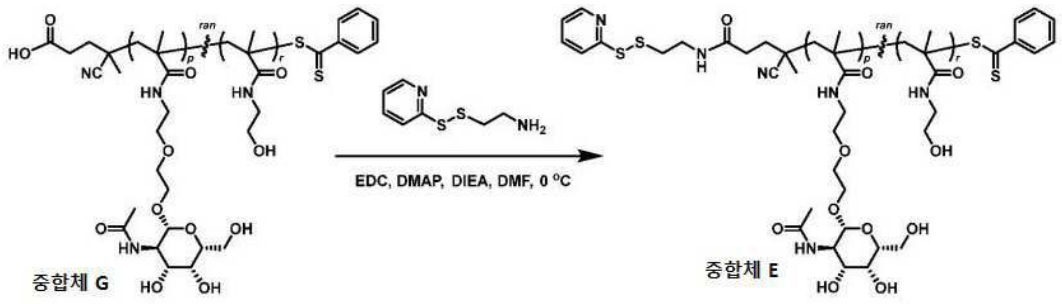
[0836] *중합체 C의 합성*



[0837]

[0838] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS(중합체 C).** 0℃에서 DMF(1.0mL) 중 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(26mg, 1.3μmol)의 용액에 2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(TEG-PDS, 100mg, 0.3mmol), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM, 15mg, 54.3μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 100μL, 0.6mmol)를 첨가한다. 반응물을 15시간 동안 교반하면서 실온으로 가온한다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시킨다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리한다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(10kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 8시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS를 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다. 원한다면, 중합체 D는 상기 기술된 바와 같이 중합체 C로부터 합성할 수 있다.

[0839] *중합체 E의 합성*

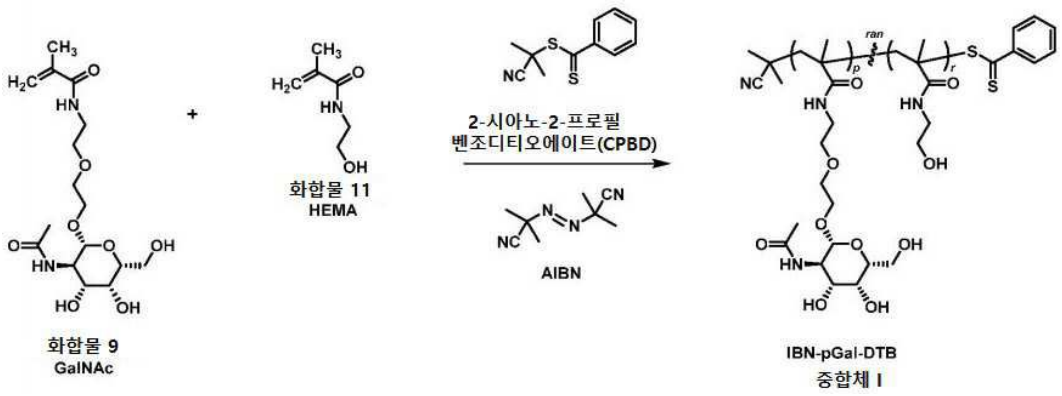


[0840]

[0841] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-에틸 아미드(중합체 E).** DMF(4.0 mL) 중 폴리(GalNAc-co-HEMA)-CVA(300mg, 15.9 μmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 용액에 2-(2-피리디닐디티오)에틸아민 하이드로클로라이드(에틸아민-PDS, 10.6mg, 47.6 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA, 13.8 μL, 7.9 μmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 EDC(7.6mg, 39.6 μmol) 및 DMAP(0.5mg, 4.1 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 15시간 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시켰다. 침전물과 용매 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리하였다. 고체를 2.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(7kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 20시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에틸 아미드를 핑크색 고체(178mg, 58%)로서 수득하였다. 원한다면, 중합체 F는 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 중합체 E로부터 합성할 수 있다.

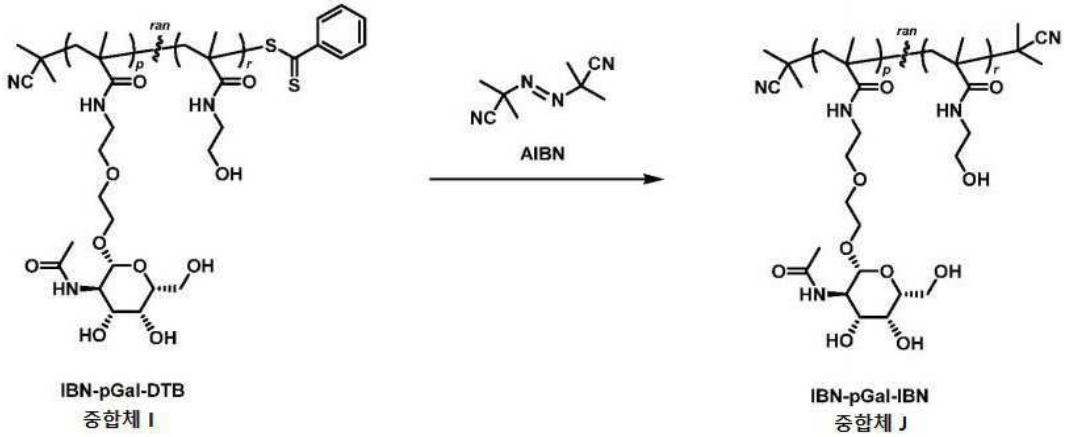
[0842] 실시예 8: DTB 비함유 중합체의 합성을 위한 추가 방법

[0843] *중합체 I의 합성*

[0844] 

[0845] **IBN-pGal-DTB(중합체 I).** 목표 분자량이 20.0kDa이고 목표 중합도가 약 80개의 단량체이고 목표 GalNAc:HEMA 단량체 비율이 50:50인 **IBN-pGal-DTB**의 합성 예는 다음과 같다: PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 100mL 단구 슐렌크 플라스크를 초고순도 아르곤(6등급)으로 퍼지하고, 빙욕에 넣고 자석 교반 막대, 화합물 **9**(15.0g, 39.9mmol, 고체), 화합물 **11**(5.1g, 39.9mmol, 5.0mL의 순수 오일로서 첨가됨), 2-시아노-2-프로필 벤조디티오에이트(176.4mg, 0.8mmol, 25.0mg/mL의 스톡 용액 7.0mL로서 첨가됨), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(26.2mg, 0.2mmol, 5.04mg/mL의 스톡 용액 5.2mL로서 첨가됨) 및 N,N-디메틸포름아미드(28mL)를 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고 격막을 파라필름으로 보강한 후, 용액을 초고순도(6등급) 아르곤이 있는 얼음 위에서 1시간 동안 살포하였다. 살포 후 용액은 다음 절차에 따라 탈기된다: 플라스크의 내용물을 ~500rpm으로 교반하고 2분 동안 고진공에 노출시켰다. 이어서 진공을 끄고 내용물을 아르곤으로 다시 채웠다. 이 과정을 10회 반복하였다. 최종 펌프 사이클 후, 탈기된 용액을 아르곤으로 덮고, 6시간 동안 75℃로 예열된 오일 욕에서 ~700rpm으로 교반되도록 두었다. RAFT 중합은 플라스크를 빙욕에 담그고 용액을 공기에 노출시키고 용액을 500rpm으로 15분 동안 얼음 위에서 교반하여 켄칭하였다. 이어서 미정제 반응 용액을 실온에서 1000mL의 2-프로판올에 침전시켰다. 생성된 침전물을 일회용 폴리에틸렌 프릿 깔때기(40마이크론, 2000mL 용량)를 통해 여과하고, 2-프로판올로 4회 세척하고, 단리하고, 진공에서 건조시켜 **IBN-pGal-DTB**를 박편형 연핑크색 고체(11.1g, 55.05%)로서 수득하였다. GPC: M_p = 16.6kDa, $Đ$ = 1.15. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

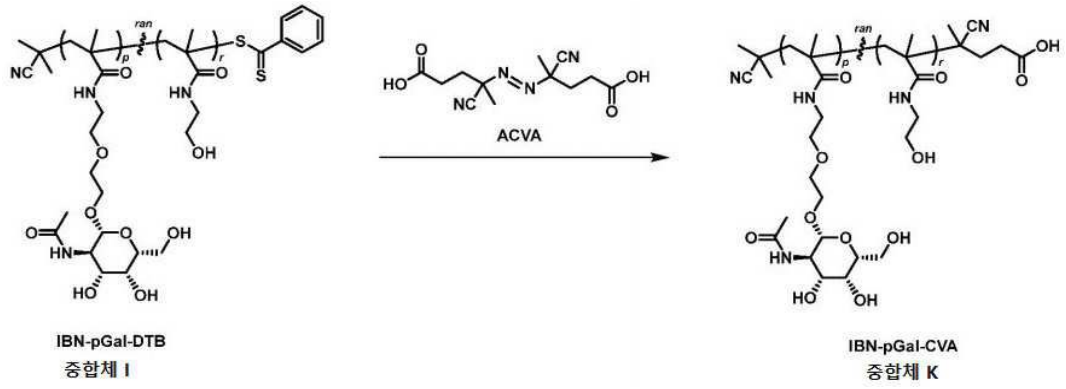
[0846] *중합체 J의 합성*



[0847]

[0848] **IBN-pGal-IBN(중합체 J).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 100mL 단구 슐렌크 플라스크를 고순도 아르곤(6등급)으로 퍼지하고 자기 교반 막대, IBN-pGal-PDS 중간체(16.6kDa, 10.0g, 0.60mmol, 1.0당량, 고체), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(AIBN)(2.9g, 18.07mmol, 30당량, 고체) 및 N,N-디메틸포름아미드(57mL, 무수)를 채운다. 참가 순서는 AIBN, pGal, DMF이다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 강화하고, 현탁액을 60분 동안 아르곤으로 살포하면서 700rpm의 빙욕에서 교반되도록 한다. 살포 후 용액은 다음 절차에 따라 탈기된다: 플라스크의 내용물을 ~500rpm으로 교반하고 2분 동안 고진공에 노출시킨다. 이어서 진공을 끄고 내용물을 아르곤으로 다시 채운다. 이 과정을 10회 반복한다. 최종 펌프 사이클 후, 탈기된 용액을 아르곤으로 덮고, 2시간 동안 75℃로 예열된 오일 욕에서 ~700rpm으로 교반되도록 한다. 반응은 다음 절차에 따라 켄칭된다: 플라스크를 오일 욕에서 제거하고 즉시 얼음 욕에 담그고 얼음 위에서 700rpm으로 10분 동안 교반되도록 한다. 이어서 격막 및 슐렌크 밸브를 플라스크에서 제거하고, 미정제 반응 용액을 얼음 위에서 추가로 15분 동안 700rpm으로 교반되도록 한다. 이어서 미정제 반응 용액을 실온에서 1000mL의 2-프로판올에 침전시킨다. 생성된 침전물을 일회용 폴리에틸렌 프릿 깔대기(40마이크론, 2000mL 용량)를 통해 여과하고, 2-프로판올로 4회 세척하고, 분리하고 진공에서 건조시킨다. 건조된 침전물을 200mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(250mL 용량, 10.0kDa MWCO)에 채우고 48시간 동안 16부피의 Milli-Q 물에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4, 12, 24 및 36시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 **IBN-pGal-IBN** 최종 생성물을 박편형 회백색 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다.

[0849] *중합체 K의 합성*

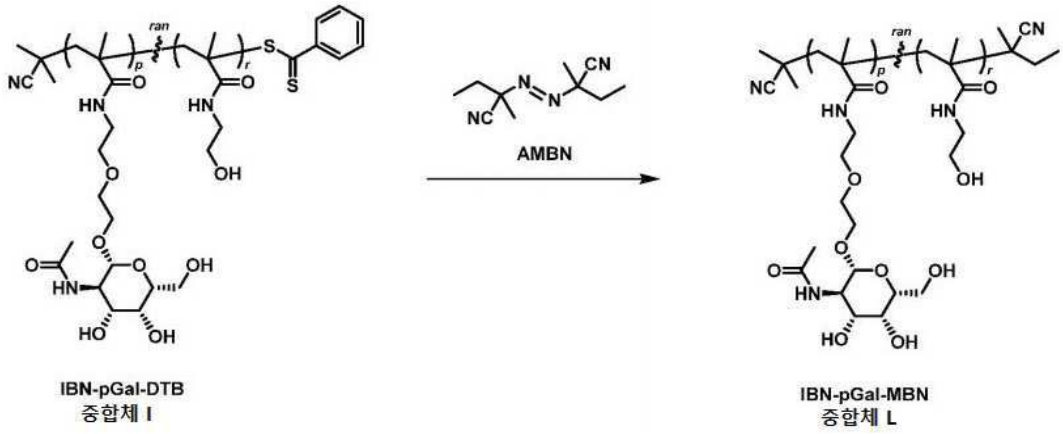


[0850]

[0851] **IBN-pGal-CVA(중합체 K).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 100mL 단구 슐렌크 플라스크를 고순도 아르곤(6등급)으로 퍼지하고 자기 교반 막대, IBN-pGal-PDS 중간체(16.6kDa, 10.0g, 0.60mmol, 1.0당량, 고체), 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산)(ACVA)(5.1g, 18.07mmol, 30당량, 고체) 및 N,N-디메틸포름아미드(57mL, 무수)를 채웠다. 첨가 순서는 AIBN, pGal, DMF였다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 보강하고, 현탁액을 60분 동안 아르곤으로 살포하면서 700rpm으로 빙욕에서 교반되도록 하였다. 살포 후 용액은 다음 절차에 따라 탈기된다: 플라스크의 내용물을 ~500rpm으로 교반하고 2분 동안 고진공에 노출시켰다. 이어서 진공을 끄고 내용물을 아르곤으로 다시 채웠다. 이 과정을 10회 반복하였다. 최종 펌프 사이클 후, 탈기된 용액을 아르곤으로 덮고, 2시간 동안 75℃로 예열된 오일 욕에서 ~700rpm으로 교반되도록 한다. 반응을 하기 절차에

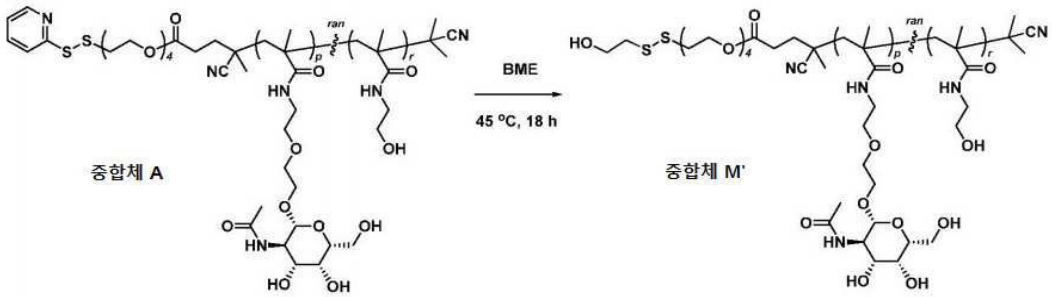
따라 켄칭하였다: 플라스크를 오일 욕에서 제거하고, 즉시 빙욕에 담그고, 얼음 위에서 700rpm으로 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서 격막 및 슐렌크 밸브를 플라스크에서 제거하고, 미정제 반응 용액을 추가 15분 동안 700rpm으로 얼음 위에서 교반되도록 하였다. 이어서 미정제 반응 용액을 실온에서 1000mL의 2-프로판올에 침전시켰다. 생성된 침전물을 일회용 폴리에틸렌 프릿 깔대기(40마이크론, 2000mL 용량)를 통해 여과하고, 2-프로판올로 4회 세척하고, 단리하고 진공에서 건조시켰다. 건조된 침전물을 200mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(250mL 용량, 10.0kDa MWCO)에 채우고 48시간 동안 16부피의 Milli-Q 물에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4, 12, 24 및 36시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 IBN-pGal-IBN 최종 생성물을 박편형 회백색 고체(8.5g, 56.5%)로서 수득하였다. GPC: M_p = 16.6kDa, $Đ$ = 1.15. ^{1}H-NMR (499.9MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 백본 메틸), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 백본 메틸렌), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, 에톡시 메틸렌), 3.5 - 4.1 (m, 당 고리 양성자), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, 방향족), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 엔드 그룹 방향족).

[0852] *중합체 L의 합성*

[0853] 

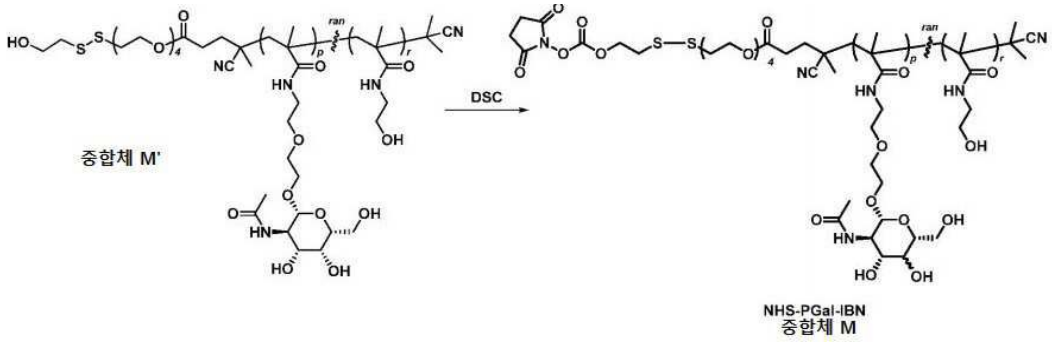
[0854] **IBN-pGal-MBN(중합체 L).** PTFE 밸브가 장착되고 저조도 영역에 위치한 100mL 단구 슐렌크 플라스크를 고순도 아르곤(6등급)으로 퍼지하고 자기 교반 막대, IBN-pGal-PDS 중간체(16.6kDa, 10.0g, 0.60mmol, 1.0당량, 고체), 2,2'-아조비스(2-메틸부티로니트릴)(AMBN)(3.5g, 18.07mmol, 30당량, 고체) 및 N,N-디메틸포름아미드(57mL, 무수)를 채운다. 첨가 순서는 AIBN, pGal, DMF이다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하고, 격막을 파라필름으로 강화하고, 현탁액을 60분 동안 아르곤으로 살포하면서 700rpm으로 빙욕에서 교반되도록 하였다. 살포 후 용액은 다음 절차에 따라 탈기된다: 플라스크의 내용물을 ~500rpm으로 교반하고 2분 동안 고진공에 노출시킨다. 이어서 진공을 끄고 내용물을 아르곤으로 다시 채운다. 이 과정을 10회 반복한다. 최종 펌프 사이클 후, 탈기된 용액을 아르곤으로 덮고, 2시간 동안 75℃로 예열된 오일 욕에서 ~700rpm으로 교반되도록 한다. 반응은 다음 절차에 따라 켄칭된다: 플라스크를 오일 욕에서 제거하고, 즉시 빙욕에 담그고 얼음 위에서 700rpm으로 10분 동안 교반한다. 이어서 격막 및 슐렌크 밸브를 플라스크에서 제거하고, 미정제 반응 용액을 얼음 위에서 추가로 15분 동안 700rpm으로 교반하도록 한다. 이어서 미정제 반응 용액을 실온에서 1000mL의 2-프로판올에 침전시킨다. 생성된 침전물을 일회용 폴리에틸렌 프릿 깔대기(40마이크론, 2000mL 용량)를 통해 여과하고, 2-프로판올로 4회 세척하고, 단리하고 진공에서 건조시킨다. 건조된 침전물을 200mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고 Slide-a-Lyzer 투석 카세트(250mL 용량, 10.0kDa MWCO)에 채우고 48시간 동안 16부피의 Milli-Q 물에 대해 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4, 12, 24 및 36시간에 수행한다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 **IBN-pGal-MBN** 최종 생성물을 박편형 회백색 고체로서 수득한다. 이것은 예언적 실시예다.

[0855] *중합체 M의 합성*



[0856]

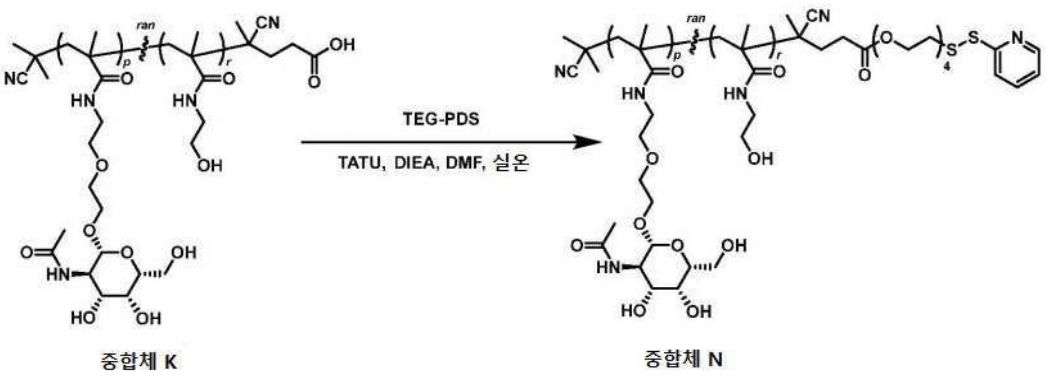
[0857] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-에탄올(중합체 M').** 2-머캅토에탄올(BME, 10mL) 중 PDS-pGal-IBN(24.7kDa, 2g, 80.97mmol)의 용액을 45℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시켰다. 침전물 및 용매 혼합물을 2500-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리하고, EtOAc(45mL)를 고체에 첨가하였다. 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 원심분리하고 이 과정을 두 번 더 반복하였다. 고체를 압력 하에서 밤새 건조시키고 5.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(7kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 15시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에탄올을 백색 고체(24.7kDa, 1.5g, 75%)로서 수득하였다.



[0858]

[0859] **폴리(GalNAc-co-HEMA)-NHS(중합체 M).** DMF(15mL) 중의 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에탄올(24.7kDa, 1.5g, 0.60mmol)의 용액에 피리딘(19mL, 0.24mmol)을 첨가하고, 혼합물을 빙욕에서 0℃로 냉각시키고 N,N'-디석신이미딜 카보네이트(DSC)(31mg, 0.121mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시켰다. 침전물 및 용매 혼합물을 2500-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리하고, EtOAc(45mL)를 고체에 첨가하였다. 혼합물을 2000-G에서 30분 동안 원심분리하고 이 과정을 두 번 더 반복하였다. 고체를 감압 하에 18시간 동안 건조시켜 폴리(GalNAc-co-HEMA)-NHS를 백색 고체(1.4g, 93%)로서 수득하였다.

[0860] *중합체 N의 합성*



[0861]

[0862] **IBN-pGal-PDS(중합체 N).** DMF(2.0mL) 중 IBN-pGal-COOH(15.8kDa, 200mg, 12.99 μmol)의 용액에 2-(2-(2-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(TEG-PDS, 20mg, 0.063mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-

일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TATU, 10mg, 31.04μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(10μL, 0.06mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 미정제 생성물을 EtOAc(45mL)에 적가하여 침전시켰다. 침전물 및 용매 혼합물을 2500-G에서 30분 동안 상청액을 조심스럽게 제거하면서 원심분리하고, EtOAc(45mL)를 고체에 첨가하였다. 슬러리를 2000-G에서 30분 동안 원심분리하고 이 과정을 두 번 더 반복하였다. 고체를 5.0mL의 Milli-Q 물에 재용해시키고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(7kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물 4L에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간 및 t = 15시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 IBN-pGal-PDS를 백색 고체(15.8kDa, 168mg, 84%)로서 수득하였다.

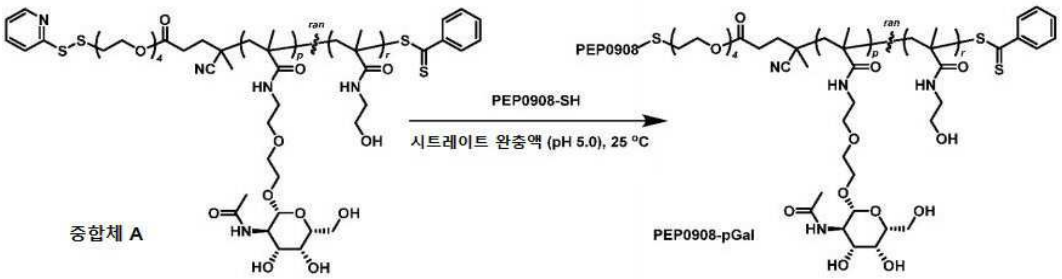
[0863] 실시예 9: 중합체의 작용화

[0864] *KAN0032-pGal-에틸 아미드 합성*

[0865] 

[0866] **KAN0032-pGal-에틸 아미드:** KAN0032(2.2mg, 0.8μmol)를 물(220μL)에 용해시키고 40mM 시트르산 완충액(220μL)에 첨가하였다. 용액을 폴리(GalNAc-co-HEMA)-에틸 아미드(17.2mg, 0.9μmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 60rpm으로 오비탈 진탕기에 두었다. 접합체를 Milli-Q 물 1.0mL로 희석하고, Slide-a-Lyzer 투석 카세트(7kDa MWCO)에 채우고 4L의 Milli-Q 물에 대해 24시간 동안 투석하는 동안 용매 교환을 t = 4시간, t = 8시간에 수행하였다. 이어서 투석된 수용액을 동결건조를 통해 건조시켜 KAN0032-pGal-에틸 아미드를 연핑크색 고체(10mg, 67%)로 수득하였다. 도 1은 KAN-0032-pGal 접합체에 해당하는 뚜렷한 밴드를 나타내는 생성물에 대해 수행된, 쿠마시 심플리블루(Coomassie SimplyBlue)로 염색된 SDS-PAGE 젤을 보여주며, 이 밴드는 펩티드만 함유하는 레인에는 존재하지 않는 밴드이다. pGal 중합체는 쿠마시 심플리블루로 염색되지 않으므로 시각화할 수 없다. KAN0032는 대표적인 전장 항원의 관용원성 부분이다. 이것은 경구 경로를 통해 체내로 들어갈 수 있는 식품에서 발견되는 외래 항원으로 원치 않는 면역반응의 표적이 되는 식품 항원을 대표한다. KAN0032는 길이가 27개의 아미노산이며 KAN0032 펩티드 사슬을 따라 라이신 잔기에 의해 제공되는 유리 아민 그룹과 말단 유리 아민(아미드 형성 또는 카바메이트 형성을 통한 아민 접합용)을 포함한다. KAN0032는 또한 KAN0032 펩티드 사슬을 따라 시스테인 잔기에 의해 제공되는 유리 설피릴 그룹(티올 기반 접합 및 디설파이드 형성용)을 포함한다. 이 경우 디설파이드가 형성되어 관용원성 구조를 제공한다.

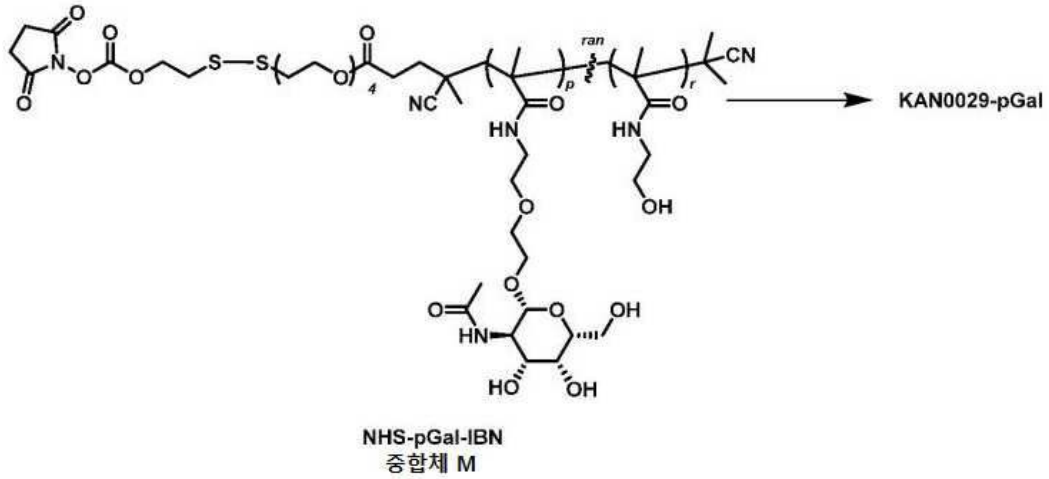
[0867] *PEP0908-pGal 합성*

[0868] 

[0869] **PEP0908-pGal:** PEP0908(1.0mg, 0.2μmol)을 0.1M 시트르산 완충액(100μL)에 용해시켰다. 용액을 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS(개질 후)(6mg, 0.3μmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 60rpm으로 오비탈 진탕기에 두었다. 도 2에서 보는 바와 같이, 접합체 형성은 PEP0908-pGal 접합체에 해당하는 뚜렷한 밴드를 나타내는 (쿠마시 심플리블루로 염색된) SDS-PAGE 젤에 의해 확인되었다. pGal 중합체는 쿠마시 심플리블루로 염색되지 않으므로 시각화할 수 없다. PEP0908은 대표적인 전장 항원의 관용원성 부분이다. 이것은 자가면역 질환(이 경우 MS)에서 원치 않는 면역 반응의 대표적인 자가 항원이다. PEP0908은 길이가 45개의 아미노산이며 PEP0908 펩티드 사슬을 따라 라이신 잔기에 의해 제공되는 유리 아민 그룹과 말단 유리 아민(아미드 형성 또는 카바메이트 형성을 통한 아민 접합용)을 포함한다. PEP0908은 또한 PEP0908 펩티드 사슬을 따라 시스테인 잔기

에 의해 제공되는 유리 설프하이드릴 그룹(티올 기반 접합 및 디설파이드 형성용)을 포함한다. 이 경우 디설파이드가 형성되어 관용원성 구조를 제공한다.

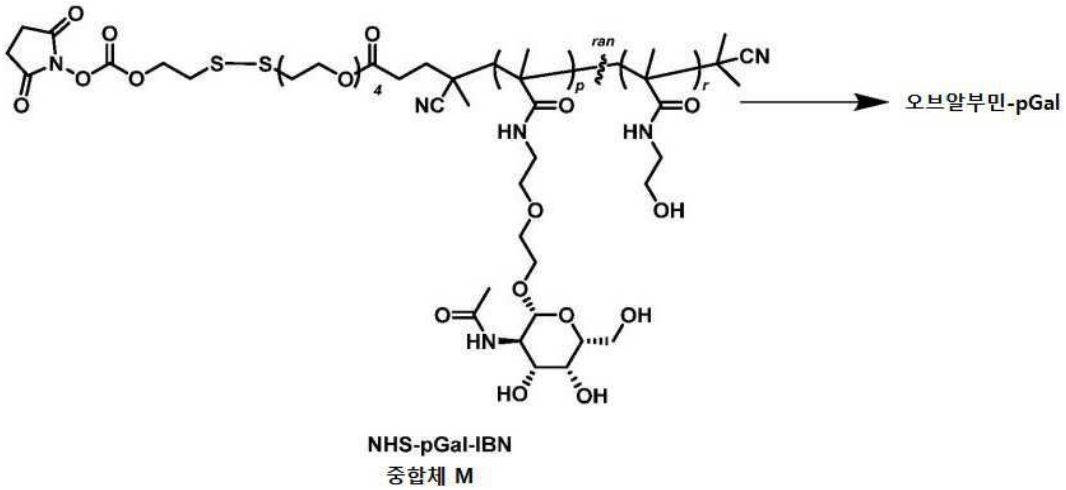
[0870] *KAN0029 아민 접합*



[0871]

[0872] KAN0029-pGal: KAN0029(0.3mg, 0.106μmol)를 PBS 완충액(60μL)에 용해시켰다. 용액을 폴리(GalNAc-co-HEMA)-NHS(NHS-pGal-IBN, 24.7kDa, 4mg, 0.22μmol)를 함유하는 바이알에 첨가하고 N,N-디이소프로필에틸아민(1μL)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 60rpm으로 오비탈 진탕기에 두었다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 접합체는 KAN0029-pGal 접합체에 상응하는 뚜렷한 밴드를 나타내는 (쿠마시 심플리블루로 염색된) SDS-PAGE 겔에 의해 확인되었다. pGal 중합체는 쿠마시 심플리블루로 염색되지 않으므로 시각화할 수 없다. KAN0029는 대표적인 전장 항원의 관용원성 부분이다. 이것은 바이러스 벡터에 대해 원치 않는 면역 반응이 나타나는 유전자 치료에 사용되는 대표적인 바이러스 벡터인 바이러스 항원이다. KAN0029는 길이가 26개의 아미노산이며 KAN0029 펩티드 사슬을 따라 라이신 잔기에 의해 제공되는 유리 아민 그룹과 말단 유리 아민(아미드 형성 또는 카바메이트 형성을 통한 아민 접합용)을 포함한다. 이 경우, 위에서 나타낸 바와 같이, 카바메이트가 형성되어 관용원성 구조물을 제공한다.

[0873] *오브알부민 아민 접합*

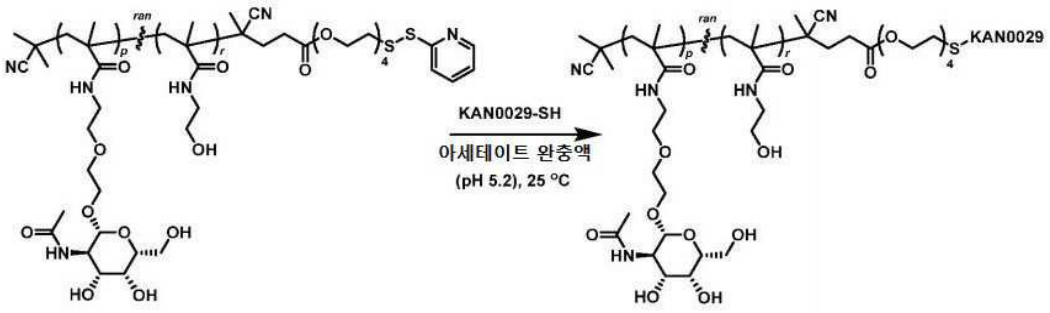


[0874]

[0875] 오브알부민-pGal: 오브알부민(0.5mg, 0.011μmol)을 HEPES 완충액 pH 7(200μL)에 용해시켰다. 용액을 폴리(GalNAc-co-HEMA)-NHS(NHS-pGal-IBN, 22.6kDa, 121mg, 5.35μmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 60rpm으로 오비탈 진탕기에 두었다. 도 4에 나타낸 바와 같이, 접합체는 오브알부민-pGal 접합체에 상응하는 뚜렷한 밴드를 나타내는 (쿠마시 심플리블루로 염색된) SDS-PAGE 겔에 의해 확인되었다. pGal 중합체는 쿠마시 심플리블루로 염색되지 않으므로 시각화할 수 없다. OVA(오브알부민)는 대표적인 전장 항원이다. 이것은 식품에서 발견되는 외래 항원으로 원치 않는 면역반응의 표적이 되는 대표적인 식품 항원이다. OVA는 길이가 385개의 잔기이고 OVA 폴리펩티드 사슬을 따라 라이신 잔기에 의해 제공되는 유리 아민 그룹과 말단 유리 아

민(아미드 형성 또는 카바메이트 형성을 통한 아민 접합용)을 포함한다.

[0876] *KAN0029-pGal-오메가 합성*



[0877]

[0878] **KAN0029-pGal:** KAN0029(1.0mg, 0.35μmol)를 0.1M 아세트산 완충액(100μL)에 용해시켰다. 용액을 IBN-pGal-PDS(15.8kDa, 11mg, 0.69μmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 60rpm으로 오비탈 진탕기에 두었다. 접합체의 형성은 도 5에 나타낸 바와 (쿠마시 심플리블루로 염색된) SDS-PAGE 젤에 의해 확인되었고, 이는 KAN0029-pGal 접합체에 해당하는 뚜렷한 밴드를 보여주었으며, 이 밴드는 펩티드 단독으로 포함된 레인에는 존재하지 않는 밴드이다. pGal 중합체는 쿠마시 심플리블루로 염색되지 않으므로 시각화할 수 없다. KAN0029는 대표적인 전장 항원의 관용원성 부분이다. 이것은 바이러스 벡터에 대해 원치 않는 면역반응이 나타나는 유전자 치료에 사용되는 대표적인 바이러스 벡터인 바이러스 항원이다. KAN0029는 길이가 26개의 아미노산이고 KAN0029 펩티드 사슬을 따라 시스테인 잔기에 의해 제공되는 유리 설프하이드릴 그룹(티올 기반 접합 및 디설파이드 형성용)을 포함한다. 이 경우 디설파이드가 형성되어 관용원성 구조물을 제공한다.

[0879] 실시예 10: 시험관 내

[0880] DTB 그룹 함유 또는 비함유 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**를 Biacore T200 기기에서 수행되는 표면 플라스몬 공명을 사용하여 수용체 결합에 대해 테스트하였다. 탄수화물-수용체 상호작용의 다가성(multivalency)으로 인해, 상기 상호작용의 평형 해리 상수(K_D)를 보고하기 위해 정상 상태 친화도를 사용하였다. 2700 RU의 바이오틴화 재조합 인간 수용체를 스테파비딘 코팅된 덱스트란 표면에 고정시켰다. 수용체 코팅된 표면 외에도 스트렙타비딘 코팅된 덱스트란만 포함하는 블랭크 기준 표면을, 상기 표면에 대한 비특이적 결합을 모니터링하고 벌크 굴절률 변화를 수정하기 위해 포함시켰다. 5mM $CaCl_2$ 및 계면활성제 P20(HBS-P)이 보충된 pH 7.3의 HEPES 완충 식염수를 분석 완충액으로 사용하였다. DTB 함유 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS** 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**를 1:3배 희석 계획에 따라 9.8nM-800nM에 이르는 5점 농도 범위로 단일 사이클 동역학을 사용하여 수용체 코팅된 표면 및 기준 표면 위에 순차적으로 주입하였다. 각각의 일련의 주입 후 표면은 $CaCl_2$ 없이 pH 6.3에서 HBS-P로 재생되었다. 각 표면과의 상호작용을 위한 회합시간은 60초였고, 상호작용에 사용된 유속은 30μL/분이었다. Biacore T200 평가 소프트웨어에서 제공하는 정상 상태 피팅 알고리즘을 사용하여 평형 해리 상수를 다음과 같이 계산하였다: DTB 함유 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**의 경우 K_D = 105nM, 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**의 경우 K_D = 182nM. 이러한 K_D 값이 이러한 측정의 예상 오차 한계인 서로의 2배 이내임을 감안할 때, DTB 함유 **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS** 및 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) **폴리(GalNAc-*co*-HEMA)-PDS**와 이들의 수용체는 동등한 것으로 간주된다.

[0881] 실시예 11: 생체 내

[0882] DTB 중간체를 함유하거나 함유하지 않는 본원에 개시된 관용원성 조성물이 주어진 항원에 대한 관용을 확립할 수 있음을 입증하기 위해 하기 실험을 수행하였다. OVA01은 OTI 항원 특이적 CD8+ T 세포가 인식하는 에피토프를 함유하는 오브알부민 항원의 면역원성 단편이다. OVA01은 관용이 요망되는 항원의 면역원성 단편의 비제한적인 예로서 이 실시예에 사용된다. OVA01은 생체접합 기술을 사용하여 pGal에 화학적으로 접합되었다. pGal-항원 접합체가 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포의 면역 관용을 유도하는지 결정하기 위해, 마우스에 먼저 OTI CD8+ T 세포를 주입한 다음, 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01 접합체를 투여하였다. 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01 처리 후 2주 후, 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01 요법의 관용원성 효능을 결정하기 위해 보조제와 함께 제형화된 오브알부민 항원으로 마우스를 챌린지하였다. 항원 특이적 OTI CD8+ T 세포의 빈도를 평가하기 위해 챌린지 4일 후에 마

우스를 안락사시켰고, 이는 면역 관용 증명의 한 지표이다.

[0883] 프로토콜: 0일째에 유전성 CD45.1 C57BL/6 마우스에 자기 음성 분리에 의해 정제된 770,000개의 OTI CD8+ T 세포를 정맥 내 주입하였다. 1일째에, 마우스(그룹당 n=5)는 식염수, DTB를 함유하는 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01(50, 250 또는 1,250pmol 항원/g 체중) 또는 DTB가 제거된 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01(50, 250 또는 1,250pmol 항원/g 체중)로 처리하였다. 15일째에 동물에게 총 10㎍의 오브알부민과 50ng의 지질다당류를 사지 전체에 균등하게 분배하여 투여하였다. 19일째에, 마우스를 안락사시키고 비장에서 OTI T 세포의 빈도를 유세포 분석으로 평가하였다.

[0884] 결과: 도 6에 도시된 결과는 비장에서 항원 챌린지 후 나머지 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포를 (총 살아있는 CD3+ CD8+ T 세포의 백분율로서) 예시한다. 식염수로 처리된 마우스는 비장에서 높은 빈도의 OTI CD8+ T 세포를 보여주었으며, 이는 OVA01 항원에 특이적인 염증성 면역 반응의 유지를 나타낸다. DTB 함유 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01 또는 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA)-OVA01로 처리된 마우스는 테스트된 모든 용량에서 비장에서 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포의 현저한 감소를 나타냈다. DTB 중간체를 함유하거나 함유하지 않는 관용원성 폴리(GalNAc-co-HEMA) 조성물은 유사하게 효과적이었다. 쌍을 이루지 않은 t 검정에 의한 통계적 유의성을 식염수 대조군과 비교하여 표시한다: * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$, *** = $p<0.001$.

[0885] 실시예 12: 안정성 연구

[0886] DTB 엔드 그룹이 있는 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS에 접합된 항원 및 DTB 엔드 그룹이 없는 폴리(GalNAc-co-HEMA)-PDS에 접합된 항원의 샘플을 1mg/mL의 펩티드 농도에서 274mM 소르비톨을 함유하는 10mM 아세트산나트륨에서 제형화하였다(pH 약 5 내지 5.5). 무균 기술을 사용하여 중합체 접합체 용액의 분취량을 유형 1 유리 바이알에 채운 다음 4023/50G 고무 마개와 알루미늄 캡으로 밀봉하였다. 각 샘플이 들어 있는 개별 바이알을 보정된 23-27℃ 인큐베이터에 넣었다.

[0887] 도 7은 놀랍게도 대안적인 엔드 그룹을 갖는 2개의 상이한 중합체 접합체(예를 들어, 말단 엔드 단위를 갖는 것과 다른 디티오에스테르를 갖는 것)에 대한 일정 기간의 안정성(역상 HPLC를 사용하여 측정됨)이 상이함을 보여준다. 분석 테스트는 도 7에 나타낸 바와 같이 0, 7, 14 및 28일의 시점에서 별도의 샘플 바이알에 대해 수행하였다. 또한, 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 접합체는 동일한 조건에서 디티오에스테르 함유 접합체보다 현저히 높은 안정성을 나타냈다.

[0888] 위에서 언급한 바와 같이, 샘플은 역상 HPLC로 테스트하였다. 주요 피크 면적 %는 220nm에서 측정하여 보고하고 그래프로 표시하였다. (이소부티로니트릴(IBN) 엔드 그룹이 있는) 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 폴리(GalNAc-co-HEMA) 접합체는 DTB 엔드 그룹이 있는 접합체에 비해 안정성이 향상되었다.

[0889] 이 테스트는 디티오에스테르 비함유(예를 들어, DTB 비함유) 구조물(및/또는 링커로의 탄소 결합을 포함하고/하거나 아릴 작용기가 없고/없거나 디티오에스테르와 같은 황 함유 원자가 없는 말단 엔드 단위)이 디티오에스테르 함유 구조물 대비 놀라울 정도로 안정성이 개선된 것을 입증한다. 여러 실시양태에서, 안정성은 아조-화합물(예를 들어, 비스-아조 화합물)의 반응 생성물이고/이거나 상기 반응을 사용하여 생성되고/되거나 황 함유 단위(예를 들어, 디티오에스테르)를 갖는 엔드 캡핑 그룹이 없고/없거나 아릴 모이어티가 없는, 디티오에스테르 그룹이 없는 말단 엔드 단위를 사용함으로써 개선된다. 여러 실시양태에서, 생성된 반응 생성물의 안정성은 (디티오에스테르 함유 구조물에 비해) 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20% 또는 약 25% 향상된다. 여러 실시양태에서, 이러한 안정성의 증가는 항원 특이적 면역 관용의 유도와 관련하여 본원에 개시된 조성물의 기능적 개선을 초래한다. 여러 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 관용원성 조성물 내로 혼입되는 반응 생성물의 증가된 안정성은 생체 내 조성물의 더 긴 기능적 수명을 초래하여 항원에 대해 더욱 신속하거나 더욱 효율적이거나 더욱 강력한, 달리는 개선된 관용 유도를 허용한다.

[0890] 여러 실시양태에서, DTB 비함유 실시양태의 안정성은 (DTB를 포함하는 화합물 대비) 적어도 약 1.0%, 2.5%, 5%, 10%, 15%, 20% 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위만큼 개선된다. 여러 실시양태에서, DTB 비함유 화합물은 감소한 속도로 분해되고, 예를 들어, 이들의 안정성은 5, 10, 14, 20, 15, 28일 또는 그 이상 동안 약 0.1%, 0.5%, 1.0%, 2.0%, 2.5%, 5% 이하만큼 감소한다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 실시예 11에 제공된 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성 테스트는 약 7일, 14일, 28일 이상 또는 전술한 값을 포함 및/또는 포괄하는 범위 동안 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테스트는 아세트산나트륨 완충액을 포함하는 용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성에 대한 테

스트는 소르비톨을 포함하는 용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성 테스트는 pH 약 5의 수용액을 사용하여 수행할 수 있다. 여러 실시양태에서, 안정성 테스트는 약 23-27℃의 온도에서 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 테스트는 1mg/mL의 펩티드 농도에서 274mM 소르비톨을 함유하는 10mM 아세트산나트륨의 용액을 사용하여 수행한다(pH 약 5). 일부 실시양태에서, 상기 테스트는 23-27℃에서 14일 또는 28일의 기간 동안 수행한다.

[0891] 실시예 13: 디티오에스테르 비함유 실시양태의 추가 안정성 연구

[0892] 2개의 pGal 중합체 최종 생성물(DTB 비함유)은 3가지 저장 조건 온도에서 장기 안정성 평가 프로그램에 배치되었다: -20℃ ± 5℃, 5℃ ± 3℃ 및 25℃ ± 2℃. 25℃ 저장 조건에서 60% ± 5%의 상대 습도(RH)가 유지되었다. 모든 경우에 pGal 중합체는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 플라스틱 병에 저장하고, 폴리프로필렌(PP) 캡으로 밀봉하고, 아르곤 가스로 덮고 빛으로부터 보호하였다. 이 용기 마개 시스템은 pGal 중합체와 호환되는 것으로 입증되었다. 제조 직후(t = 0)의 초기 중합체 특성화 후, pGal 중합체 샘플을 -20℃ ± 5℃ 및 5℃ ± 3℃ 저장 온도에 대해 3, 6 및 9개월의 시간 간격으로, 25℃ ± 2℃ 저장 온도에 대해 3개월 및 9개월의 시간 간격으로 각각의 저장 온도 조건에서 회수하였다. 각각의 안정성 시점에서 pGal 중합체의 외관, 화학적 식별, 분자량, 분자량 분포, 수분 함량, 반응성(티오피리딘 함량) 및 순도에 대해 평가하였다.

[0893] 각각의 안정성 시점에서 pGal 중합체의 외관을 육안 검사로 평가하고 알려진 기준 물질과 비교하였다. 외관도 비슷한 규모의 이전 제조 경험을 바탕으로 예상한 대로 확인하였다. pGal 중합체의 화학적 식별은 ^{1}H-NMR 분광법을 사용하여 확인하였다. pGal 중합체의 ^{1}H-NMR 스펙트럼은 pGal 중합체 구조 내의 다양한 관련 위치에서 양성자의 상대적 통합 및 화학적 이동이 확인된 알려진 기준 물질과 비교하였다. pGal 중합체의 피크 분자량(M_p) 및 분자량 분포(M_W/M_N)는 다중 각도 광산란 검출기(SEC-MALS)가 장착된 크기 배제 크로마토그래피를 통해 결정하여 알려진 굴절률 증분 보정(efractive index increment calibration)에 기초하여 pGal 중합체의 절대 분자량 프로필을 얻었다. 수분 함량은 USP <921>에 따라 Karl Fischer 적정을 사용하여 측정하였다. pGal 중합체의 반응성은 중합체 사슬의 알파 터미너스에서 2-티오피리딘(TP) 그룹의 존재를 평가함으로써 결정되었다. 이 방법은 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드(TCEP) 환원제를 이용한 수성 처리를 통해 알려진 농도의 pGal 중합체로부터 TP 그룹의 환원 및 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)를 통한 미정제 반응 혼합물의 분석을 포함하였다. 유리된 2-머캅토피리딘(또는 이의 호변이성질체 피리딘-2-티온)을 RP-HPLC를 통해 측정하고 2-머캅토피리딘 표준 곡선에 대해 정량화하였다. 이어서 TP와 pGal 중합체 사이의 예상되는 1:1 몰 비에 기초하여 TP로 작용화된 활성 알파 엔드 그룹을 함유하는 pGal 중합체의 몰량을 확립하기 위해 질량 균형을 수행하였다. 순도는 RP-HPLC로 측정하였으며, 여기서 온전한 pGal 중합체는 주어진 파장에서 상대적 체류 시간을 기반으로 알려진 분해 생성물과 잘 분리되었다. 동일한 분석을 사용하여 DTB 엔드 그룹이 있는 pGal 중합체는 다양한 파장에 걸쳐 pGal 중합체 피크의 존재를 관찰함으로써 DTB 엔드 그룹이 없는 pGal 중합체로부터 쉽게 분리될 수 있으며, 이로써 pGal 중합체 엔드 그룹 변이체와 동시에 두 분해 불순물의 존재를 확인할 수 있다. 순도 평가는 샘플에 존재하는 DTB 함유 중합체의 백분율뿐만 아니라 (분해 생성물의 외관에 관련된) 총 중합체 순도를 보고한다.

[0894] 아래 표 2-7은 이러한 테스트의 결과를 제공한다.

표 2

-20°C ± 5°C에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	6개월	9개월
외관	육안 겸사	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	변화 없음	+0.4%	변화 없음
몰 질량 분산도 (M_W/M_N)	SEC-MALS	--	-0.8%	+0.8%	+0.8%
티오피리딘 함량	RP-HPLC	--	+1.4%	No Change	-1.4%
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	–	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

약어: -- = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피.

[0895]

표 3

5°C ± 3°C에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	6개월	9개월
외관	육안 검사	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
몰 질량 분산도(M_W/M_N)	SEC-MALS	--	-0.8%	+0.8%	+0.8%
티오피리딘 함량	RP-HPLC	--	변화 없음	-1.4%	-1.4%
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	--	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

약어: – = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피.

[0896]

표 4

25°C ± 2°C/60% ± 5% RH에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	9개월
외관	육안 검사	--	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	+0.4%	변화 없음
몰 질량 분산도(M_W/M_N)	SEC-MALS	--	-0.8%	+0.8%
티오피리딘 함량	RP-HPLC	--	변화 없음	변화 없음
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	--	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

약어: – = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피; RH = 상대 습도.

[0897]

표 5

-20°C ± 5°C에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	6개월	9개월
외관	육안 검사	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
몰 질량 분산도(M_W/M_N)	SEC-MALS	--	변화 없음	+1.6%	+0.8%
티오피리딘 함량	RP-HPLC	--	변화 없음	+1.6%	변화 없음
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	--	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

약어: – = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피.

[0898]

표 6

5°C ± 3°C에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	6개월	9개월
외관	육안 검사	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	변화 없음	변화 없음	변화 없음
몰 질량 분산도(M_W/M_N)	SEC-MALS	--	변화 없음	+1.7%	+1.7%
티오피리딘 함량	RP-HPLC	--	변화 없음	-1.6%	+1.6%
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	--	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

약어: – = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피.

[0899]

표 7

25°C ± 2°C/60% ± 5% RH에서 저장된 pGal 중합체에 대한 안정성 데이터

테스트	기술	초기	3개월	9개월
외관	육안 검사	--	변화 없음	변화 없음
식별	^{1}H-NMR	--	기준에 일치	기준에 일치
피크 MW (M_p)	SEC-MALS	--	변화 없음	변화 없음
몰 질량 분산도(M_W/M_N)	SEC-MALS	--	변화 없음	+1.7%
수분 함량	KFT	3 % w/w	5 % w/w	5 % w/w
티오피리딘 함량	RP-HPLC	63 % mol/mol	63 % mol/mol	63 % mol/mol
순도 (LC-UV)	RP-HPLC	---	100% 총 pGal 중합체	100% 총 pGal 중합체

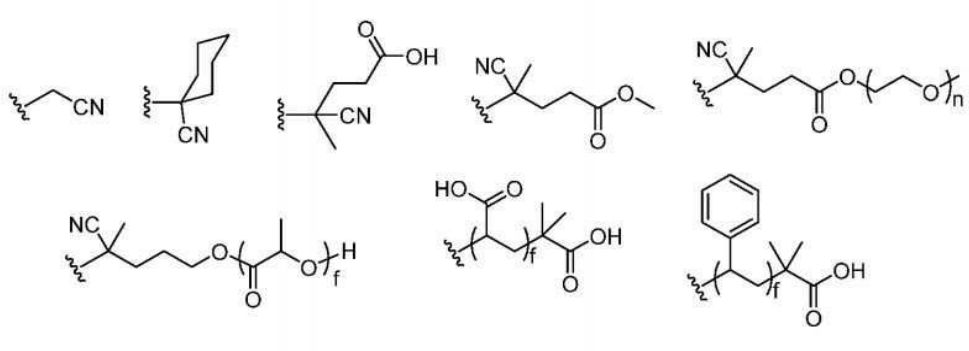
약어: – = 테스트되지 않음; M_N = 수 평균 분자량; M_p = 피크 분자량; MW = 분자량; M_W = 중량 평균 분자량; NMR = 핵자기공명; SEC-MALS = 다중 각도 광산란 검출 기능이 있는 크기 배제 크로마토그래피; RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피; RH = 상대 습도.

[0900]

[0901] 실시예 14: 안정성 연구

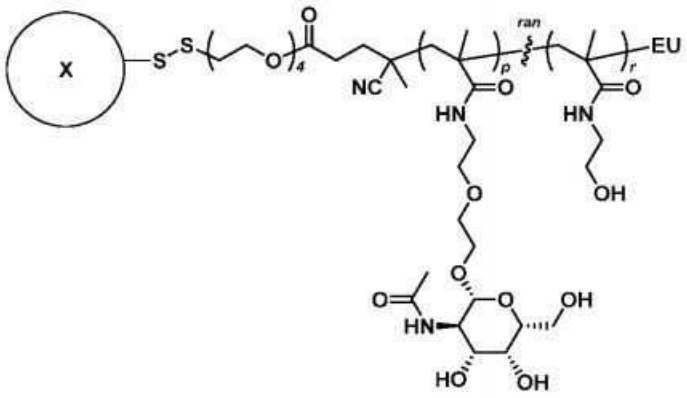
[0902] 이것은 예언적 실시예다. (상기 실시예로부터의) 중합체 B, D, F, M 및 N은 샘플 항원(전장 항원의 단편)으로 작용화되어 화학식 1의 접합체 화합물을 제공한다. 중합체 B, D 및 F는 디설파이드 기반의 α-엔드 연결된 항원

접합체를 제공한다. 중합체 M은 아민 기반(디설파닐 에틸 에스테르)의 α-엔드 연결된 항원 접합체를 제공한다. 중합체 N은 디설파이드 기반의 ω-엔드 연결된 항원 접합체를 제공한다. 추가로, (샘플 항원 "X"를 포함하는) α-엔드 연결된 항원 접합체는 하기 말단 엔드를 갖고/가질 수 있고:



[0903]

[0904] 하기 중합체 구조가 제조된다:



[0905]

[0906] 디티오에스테르 말단 캡핑 그룹(예를 들어, R^2)을 포함하는 대조군 중합체를 또한 제조하고 샘플 항원으로 작용화한다. 각각의 중합체 접합체(실험군 및 대조군)는 3가지 상이한 완충 용액 조건에서 제형화한다: 1) PBS 용액(pH 7.2) 중 1mg/mL 농도의 접합체; 2) HEPES 완충 식염수(pH 8.04) 용액 중 1mg/mL 농도의 접합체; 및 3) 10mM 아세트산나트륨과 274mM 소르비톨의 용액 중 1mg/mL 농도의 접합체. 무균 기술을 사용하여 중합체 접합체 용액의 분취량을 유형 1 유리 바이알에 채우고 4023/50G 고무 마개와 알루미늄 캡으로 밀봉한다. 각 샘플이 들어 있는 개별 바이알을 보정된 23-27℃ 인큐베이터에 넣는다.

[0907] 놀랍게도, 디티오에스테르 엔드 캡핑 그룹을 갖는 대조군 접합체 대비 화학식 1의 중합체 접합체에 대한 일정 기간의 (역상 HPLC를 사용하여 측정된) 안정성은 상이하다. 분석 테스트는 0, 7, 14 및 28일의 시점에서 별도의 샘플 바이알에서 수행한다. CTA 잔여물 비함유/디티오에스테르 비함유(예를 들어, R^2 비함유) 접합체는 동일한 조건에서 다이티오에스테르를 함유하는 접합체보다 안정성이 현저하게 더 높다. 주요 피크 면적 %는 220nm에서 측정하고 보고하고 그래프로 표시한다. (말단 엔드 단위를 갖는) 디티오에스테르 비함유 접합체는 디티오에스테르 엔드 그룹을 갖는 접합체에 비해 안정성이 향상된다. 예를 들어, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 10일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 1% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 10일의 저장 기간 후, 디티오에스테르를 포함하는 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 4%를 손실한다. (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 20일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 1% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 20일의 저장 기간 후, 디티오에스테르를 포함하는 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 6%를 손실한다. (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 28일의 저장 기간 후, 본원에 개시된 바와 같은 온전한 구조물에 해당하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 2% 이하를 손실한다. 대안적으로, (예를 들어, 실온의 완충 용액 중) 약 28일의 저장 기간 후, 디티오에스테르를 포함하는 온전한 구조물에 상응하는 피크는 HPLC로 측정할 때 220nm에서 면적의 약 10%를 손실한다.

[0908] 이 테스트는 디티오에스테르 비함유 구조물(및/또는 링커로의 탄소 결합을 포함하고/하거나 아릴 작용기가 없고/없거나 디티오에스테르와 같은 황 함유 원자가 없는 말단 엔드 단위)이 디티오에스테르 함유 구조물에 비해 놀랍게도 안정성이 개선됨을 입증한다.

[0909] 실시예 15: 생체 내 연구(MS와 관련된 자가 항원의 단편)

[0910] 수초 희소돌기아교세포 당단백질(MOG) 30-60은 MOG의 면역원성 단편의 비제한적인 예로서 본원에서 사용되는 다발성 경화증과 관련된 자가 항원의 단편이다. 효과적인 면역 관용 유도는 뇌척수염(EAE) 모델에서 질병 결과를 개선한다는 점에서 자가 항원의 단편에 접합된 pGal(예를 들어, 중합체 B)에 의한 효과적인 면역 관용 유도를 입증하기 위해 마우스 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델을 사용하였다. 다발성 경화증 병리(EAE 질환)를 유도하기 위해, 이전에 백신을 접종한 별도의 공여자 마우스로부터 수득한 MOG35-55-반응성 T 세포로 수용자 마우스를 0일에 입양 이식하였다. 0일, 3일 및 6일에, 마우스에 MOG30-60 펩티드, pGal에 화학적으로 접합된 MOG-30-60 펩티드(LT-MOG-30-60) 또는 식염수를 정맥 내 주사를 통해 투여하였다; 추가 대조군은 VLA-4(인테그린 알파 4 베타 1)에 결합하는 단클론 항체를 투여하였다. 다발성 경화증 병리는 그룹 식별에 대해 블라인드로 약리학 전문가가 매일 평가하고 점수를 매겼다. 도 8에 도시된 바와 같이, pGal-MOG30-60을 투여한 마우스는 다발성 경화증 병리(EAE 질환)로부터 보호되었다; 대조적으로, MOG30-60 항원 단독, 식염수 또는 VLA-4(인테그린 알파 4 베타 1)에 결합하는 단클론 항체를 투여한 마우스는 질병으로부터 실질적으로 보호되지 않았다. 이들 데이터는 MS 관련 항원, 예를 들어, 여기에서는 pGal-MOG30-60을 포함하는 조성물이 MOG에 대한 면역 관용을 효과적으로 유도하고 중추신경계의 자가면역 병리 및 관련된 다발성 경화증 증상(EAE 질환)을 예방한다는 것을 설명한다. 본원에 개시된 추가 실시양태에 따르면, MOG의 다른 면역원성 단편은 MOG에 대한 관용을 유도하여 MS의 치료에 효과적이라는 것이 이해될 것이다.

[0911] 실시예 16: 생체 내 연구(제1형 당뇨병에 대한 자가 항원의 미메토프)

[0912] P31은 제1형 당뇨병의 자가 항원인 크로모그라닌-A의 미메토프이다. P31은 관용이 요망되는 항원의 미모토프의 비제한적인 예로서 이 실시예에서 사용된다. 자가 항원의 미메토프에 접합된 pGal(예를 들어, 중합체 B)의 관용원성 효능을 설명하기 위해 NOD.BDC2.5 마우스 모델을 사용하였다. 간단히 말해서, NOD BDC2.5 형질전환 마우스의 p31 특이적 T 세포를 NOD.SCID 마우스로 입양 이식하여 섬 항원 크로모그라닌-A에 대한 염증성 자가면역 반응을 유도함으로써 제1형 당뇨병을 유도하였다. 0일, 3일 및 6일에 마우스에 p31 펩티드 단독, pGal에 화학적으로 접합된 p31 펩티드(LT-p31) 또는 식염수를 정맥 내 투여하고 혈당 측정을 통해 제1형 당뇨병의 발병을 모니터링하였다. 도 9에 도시된 바와 같이, pGal-p31은 단독 투여된 p31 및 식염수 투여와 비교하여 제1형 당뇨병 유도에 대해 연장된 보호를 유도하였다. 이 마우스 모델에서 제1형 당뇨병에 대한 보호는 질병을 유발하는 자가 항원에 대한 효과적인 면역 관용 유도를 나타낸다. 본원에 개시된 추가 실시양태에 따르면, 항원의 미모토프 및/또는 면역원성 단편을 포함하는 제1형 당뇨병 관련 항원의 다른 면역원성 단편이 TID 관련 항원에 대한 관용을 유도하여 제1형 당뇨병의 치료에 효과적이라는 것이 이해될 것이다.

[0913] 실시예 17: 생체 내 연구(인간 프로인슐린의 관용원성 부분)

[0914] 이 실시예는 인간 프로인슐린(LT-Ins 펩티드 또는 "KAN0014")의 관용원성 부분을 관용이 요망되는 항원으로서 사용한다. pGal-LT-Ins 펩티드의 관용원성 효능은 애주번트가 첨가된 KAN0014 펩티드를 사용한 후속 항원 챌린지에 대해 관용 유도를 측정함으로써 HLA-DR4 형질전환 마우스에서 특성화되었다. 면역관용원(pGal-LT-Ins 펩티드) 투여는 항원 챌린지와 관련하여 -20일에서 -14일 사이에 하였다. 모든 마우스는 0일째에 애주번트가 첨가된 LT-Ins 펩티드로 피 내(i.d.) 경로로 챌린지하였다. 마우스는 첫 번째 항원 챌린지 시간과 관련하여 0일 및 +1일에 복강 내(i.p.) 경로로 백일해 독소로 처리하였다. 항원 챌린지 후 7일째에, 비장 및 배수(draining)(액와, 서혜부 및 장골) 림프절(LN)의 세포를 분리하고 LT-Ins 펩티드에 특이적인 T 세포 반응에 대해 분석하였다. 도 10에서 왼쪽 패널은 식염수 또는 pGal-LT-Ins 펩티드로 처리된 동물에서 LT-Ins 펩티드 특이적 T 세포의 감소한 증식을 나타내고 오른쪽 패널은 LT-Ins 펩티드가 있는 T 세포의 시험관 내 자극 후 염증성 사이토카인 인터페론-감마의 발현을 나타낸다. 두 면역검정의 결과는 pGal-LT-Ins 펩티드 투여에 의해 유도된 LT-Ins 펩티드 특이적 T 세포 염증 반응이 현저하고 통계적으로 유의하게 감소됨을 설명하며, 따라서 LT-Ins 펩티드에 대한 면역 관용 유도를 효과적으로 입증한다. 본원에 개시된 추가 실시양태에 따르면, 항원의 미모토프 및/또는 면역원성 단편을 포함하는 제1형 당뇨병 관련 항원의 다른 면역원성 단편이 TID 관련 항원에 대한 관용을 유도하여 제1형 당뇨병의 치료에 효과적이라는 것이 이해될 것이다.

[0915] 실시예 18: 추가 생체 내 연구

[0916] 이것은 예언적 실시예다. 실험은 디티오벤조에이트도 아니고 트리티오카보네이트도 아니고 크산테이트도 아닌 말단 엔드 단위(예를 들어, EU)를 갖는 구조물을 사용하여 실시예 11에 개략된 바와 같이 수행된다. 총 12개의 구조물을 제조하고 테스트한다. 제1 구조물은 셀리악병과 관련된 전장 항원을 포함한다. 제2 구조물은 전장 셀리악병 항원의 단편을 포함한다. 제3 구조물은 전장 셀리악병 항원의 관용원성 부분을 포함한다. 제4 구조물은 전장 셀리악병 항원의 모방체를 포함한다. 제5 구조물은 다발성 경화증과 관련된 전장 항원을 포함한다. 제6 구조물은 전장 다발성 경화증 항원의 단편을 포함한다. 제7 구조물은 전장 다발성 경화증 항원의 관용원성 부분을 포함한다. 제8 구조물은 전장 다발성 경화증 항원의 모방체를 포함한다. 제9 구조물은 제1형 당뇨병과 관련된 전장 항원을 포함한다. 제10 구조물은 전장 제1형 당뇨병 항원의 단편을 포함한다. 제11 구조물은 전장 제1형 당뇨병 항원의 관용원성 부분을 포함한다. 제12 구조물은 전장 제1형 당뇨병 항원의 모방체를 포함한다. 식염수로 처리된 마우스는 혈액 및 림프 기관(즉, 비장)에서 높은 빈도의 OTI CD8+ T 세포를 보여 항원에 특이적인 염증 면역 반응의 유지를 나타낸다. 본원에 개시된 바와 같은 구조물로 처리된 마우스는 테스트된 모든 용량에서 혈액 및 림프 기관(즉, 비장)에서 OVA01 특이적 OTI CD8+ T 세포의 상당한 감소를 나타냈다. 통계적 테스트는 식염수 대조군과 비교하여 유도된 관용이 통계적으로 유의함을 나타낸다($p<0.05$). 연구는 인간에게 반복하며 유도된 관용은 다시 대조군 식염수 그룹 대비 통계적으로 유의하다($p<0.05$).

[0917] 따라서 본원에 설명된 본 발명의 실시양태는 단지 본 발명의 원리의 적용을 예시하는 것임을 이해해야 한다. 예시된 실시양태의 세부사항에 대한 본원에서의 언급은 본 발명에 필수적인 것으로 간주되는 특징을 자체적으로 인용하는 청구항의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 도면은 본 발명의 실시양태를 예시하기 위한 것일 뿐, 이를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0918] 위에 개시된 실시양태의 특정 특징 및 측면의 다양한 조합 또는 하위 조합이 만들어질 수 있고 여전히 하나 이상의 본 발명에 속하는 것으로 고려된다. 또한, 실시양태와 관련된 임의의 특정 특징, 측면, 방법, 특성, 특징, 품질, 속성, 요소 등에 대한 본원의 개시내용은 본원에 제시된 다른 모든 실시양태에서 사용될 수 있다. 따라서 개시된 실시양태의 다양한 특징 및 측면은 개시된 발명의 다양한 모드를 형성하기 위해 서로 결합되거나 치환될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서 본원에 개시된 본 발명의 범위는 위에서 기술된 특정 개시된 실시양태에 의해 제한되어서는 안 되는 것으로 의도된다. 더욱이, 본 발명은 다양한 수정 및 대안적 형태가 가능하지만, 그 특정 예가 도면에 도시되어 있고 본원에 상세히 설명되어 있다. 그러나 본 발명은 개시된 특정 형태 또는 방법으로 제한되어서는 안 되고, 반대로 본 발명은 기술된 다양한 실시양태 및 첨부된 청구범위의 사상 및 범위 내에 속하는 모든 수정, 균등물 및 대안을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 본원에 개시된 임의의 방법은 인용된 순서대로 수행할 필요는 없다. 본원에 개시된 방법은 의사가 취한 특정 조치가 포함된다; 그러나 명시적이든 묵시적이든 그러한 조치에 대한 제3자의 지시를 포함할 수도 있다. 예를 들어, "관용 유도 간 표적화 조성물을 투여하는 것"과 같은 행위는 "관용 유도 간 표적화 조성물의 투여를 지시하는 것"을 포함한다. 또한, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 그룹의 관점에서 설명되는 경우, 당업자는 본 개시내용이 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 하위 그룹의 구성원의 관점에서도 설명된다는 것을 인식할 것이다. 일 실시양태의 맥락에서 개시된 임의의 변수는 다른 실시양태에 적용될 수 있다. 예를 들어, 정수 "v"가 일 실시양태의 맥락에서 정의될 때, v의 그 정의는 ("v"가 제2 실시양태에 대해 정의되지 않더라도) 제2 실시양태에도 적용될 수 있다.

[0919] 본원에 개시된 범위는 또한 임의의 및 모든 중첩, 하위 범위 및 이들의 조합을 포함한다. "최대(up to)", "적어도", "초과", "미만", "사이" 등과 같은 언어에는 인용된 숫자가 포함된다. "약" 또는 "대략"과 같은 용어가 앞에 오는 숫자에는 인용된 숫자가 포함된다. 예를 들어 "약 90%"에는 "90%"가 포함된다. 일부 실시양태에서, 서열이 적어도 95% 동일하다는 것은 서열이 기준 서열과 96%, 97%, 98%, 99% 및 100% 동일하다는 것을 포함한다. 또한, 서열이 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열을 "포함하는" 것으로 개시되는 경우, 그러한 언급은 달리 지시되지 않는 한, 서열이 인용된 서열을 "포함한다", 인용된 서열로 "이루어진다" 또는 "본질적으로 이루어진다"도 포함한다. 본원에 사용된 임의의 제목 또는 부제목은 조직 목적을 위한 것이며 본원에 개시된 실시양태의 범위를 제한하는 데 사용되어서는 안 된다.

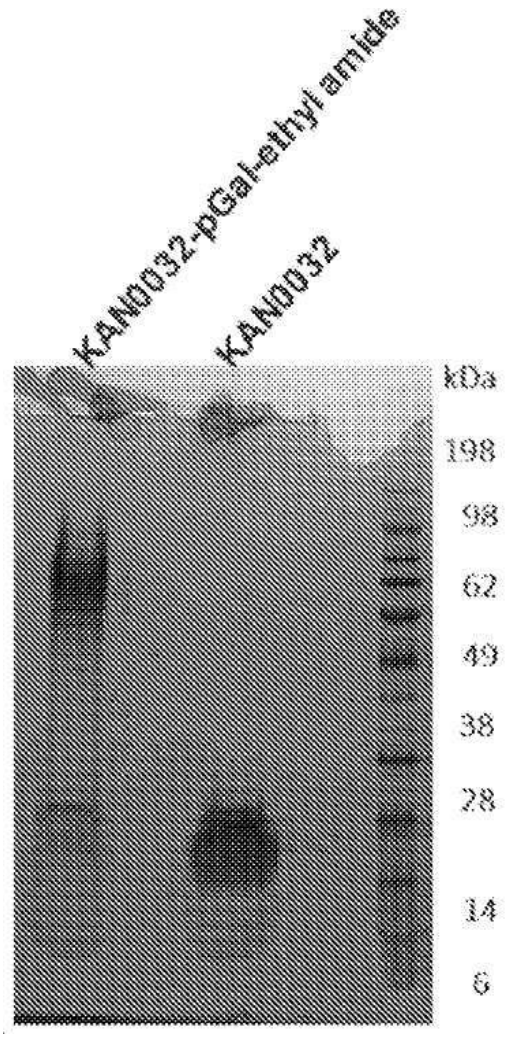
[0920] 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본 출원에서 사용된 용어 및 구, 및 특히 첨부된 청구범위에서 사용된 이의 변형은 제한하는 것이 아니라 개방형(open ended)인 것으로 해석해야 한다. 전술한 것의 예로서, "포함하는"이라는 용어는 "비제한적으로 포함하는", "포함하지만 이에 제한되지 않는" 등을 의미하는 것으로 해석해야 한다. 본원에 사용된 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)", "함유하는(containing)" 또는 "~에 의해 특징화되는(characterized by)"과 동의어이며 포괄적이거나 개방형이며 추가의 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. "갖는(having)"이라는 용어는 "적어도 갖는"으로 해석해야 한다; "포함하다(includes)"라는 용어는 "포함하지만 이에 제한되지 않는다"로 해석해야 한다; "예"라는 용어는 논의 중인 항목

의 예시적 경우를 제공하는 데 사용되고, 이의 배제 또는 제한 목록이 아니다; "바람직하게는", "바람직한", "요망되는" 또는 "원하는"과 같은 용어의 사용과 유사한 의미의 단어의 사용은 특정 특징이 본 발명의 구조나 기능에 중대하거나 필수적이거나 심지어 중요하다는 의미로 이해되어서는 안 되고, 대신에 단지 본 발명의 특정 실시양태에서 이용될 수 있거나 이용되지 않을 수 있는 대안적 또는 추가적 특징을 강조하기 위한 것이다. 또한, "포함하는"이라는 용어는 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"이라는 문구와 동의어로 해석해야 한다. 공정의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 공정이 적어도 인용된 단계를 포함하지만 추가 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 인용된 특징 또는 구성요소를 포함하지만, 추가의 특징 또는 구성요소도 포함할 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'으로 연결된 항목 그룹은 해당 항목 각각 및 모든 항목을 그룹화해야 하는 것이 필요한 것으로 해석해서는 안 되고, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 '및/또는'으로 읽어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'으로 연결된 항목 그룹은 해당 그룹 간에 상호 배타성을 요구하는 것으로 읽지 않아야 하며, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 '및/또는'으로 읽어야 한다.

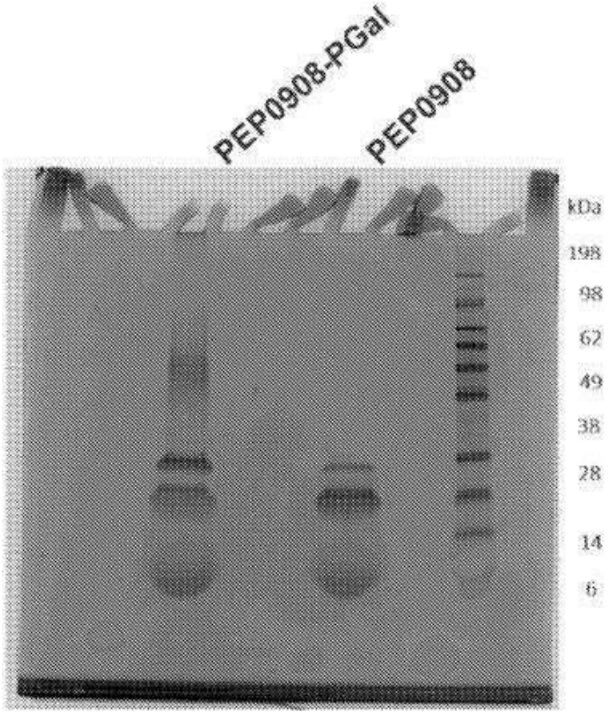
[0921] 또한, "본질적으로 이루어지는"이라는 문구는 구체적으로 인용된 요소 및 청구된 기술의 기본 및 신규 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 요소를 포함하는 것으로 이해될 것이다. "~로 이루어진"이라는 문구는 지정되지 않은 모든 요소를 배제한다.

도면

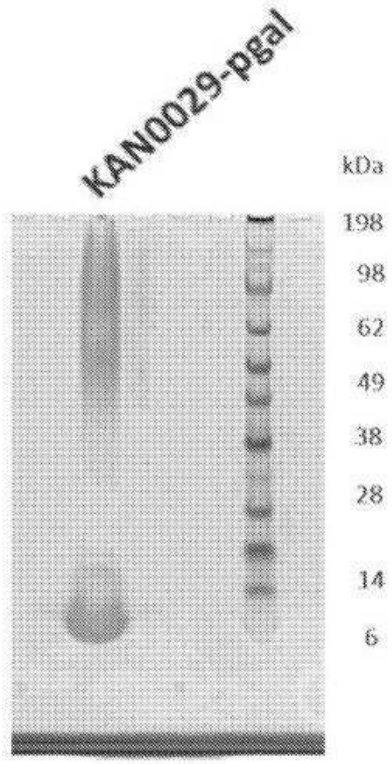
도면1



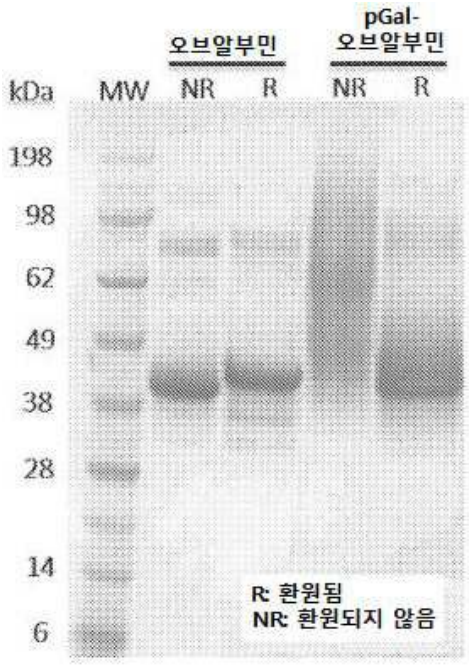
도면2


PEP0908-PGal
PEP0908
kDa
198
98
62
49
38
28
14
6

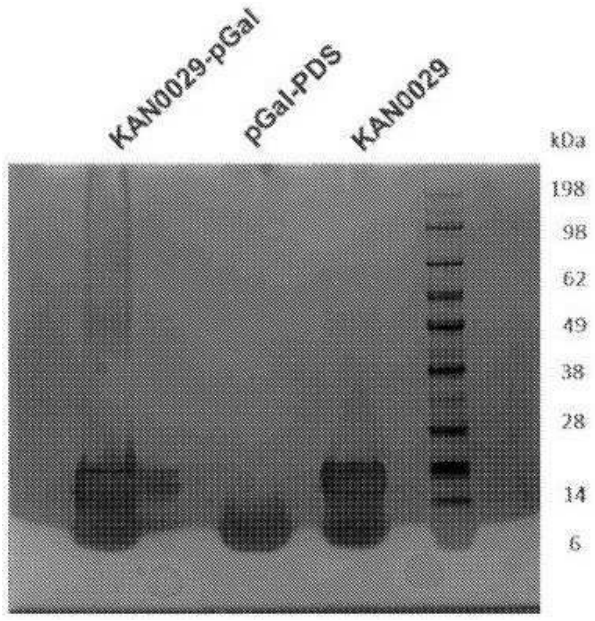
도면3


KAN0029-pgal
kDa
198
98
62
49
38
28
14
6

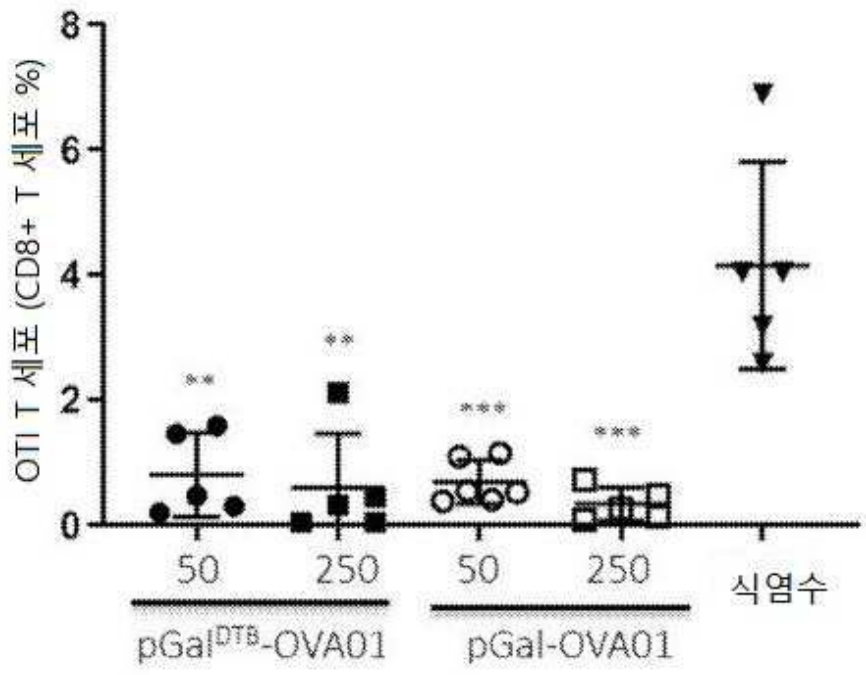
도면4


오브알부민
pGal-
오브알부민
kDa
MW
NR
R
NR
R
198
98
62
49
38
28
14
6
R: 환원됨
NR: 환원되지 않음

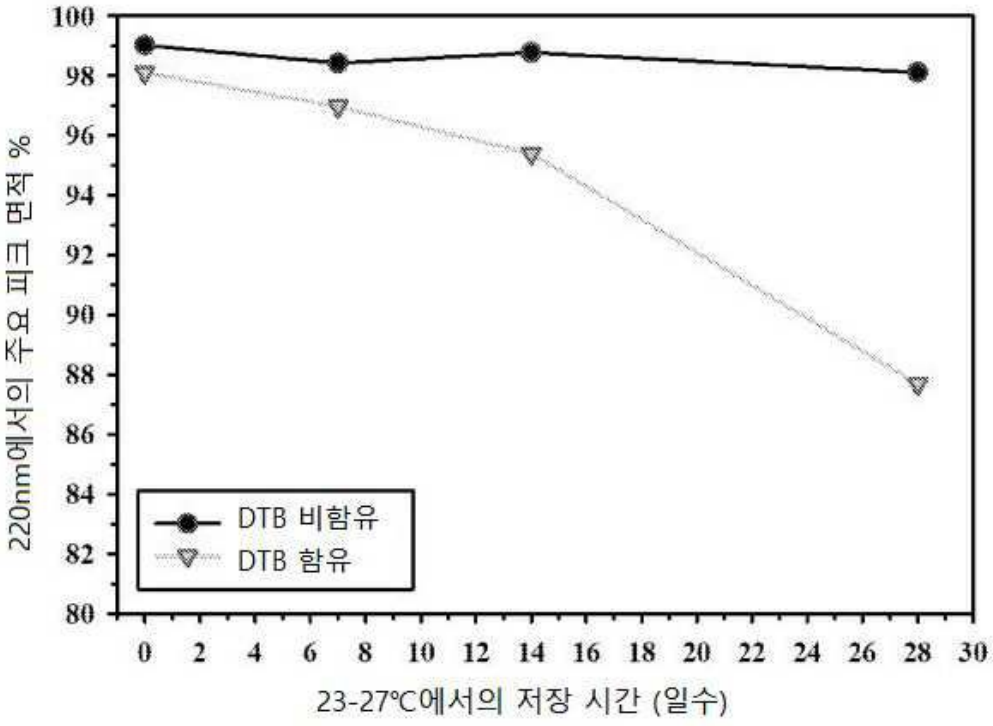
도면5


KAN0029-pGal
pGal-PDS
KAN0029
kDa
198
98
62
49
38
28
14
6

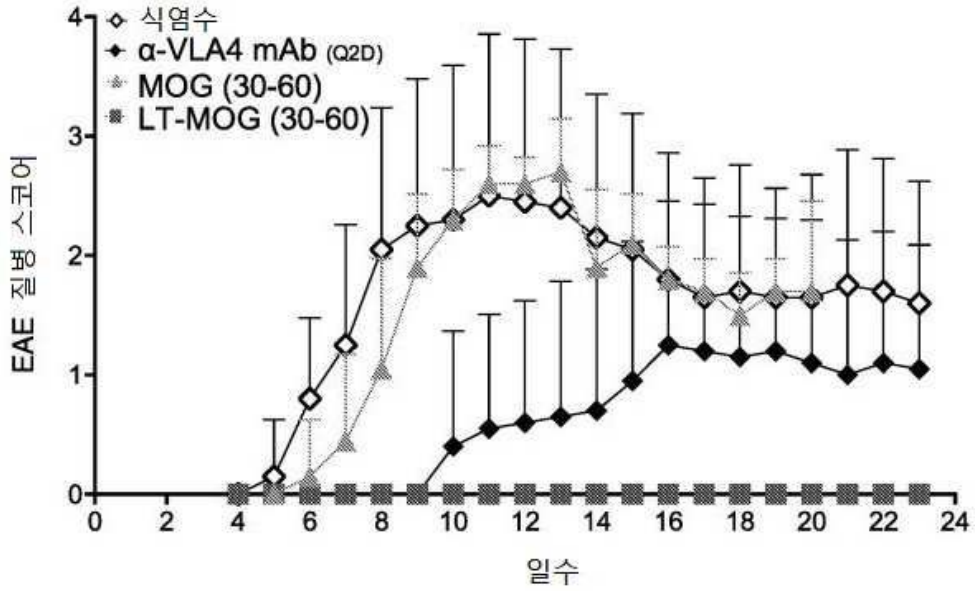
도면6


OTI T 세포 (CD8+ T 세포 %)
8
6
4
2
0
**
**
***
***
50
250
50
250
식염수
pGal^DTB-OVA01
pGal-OVA01

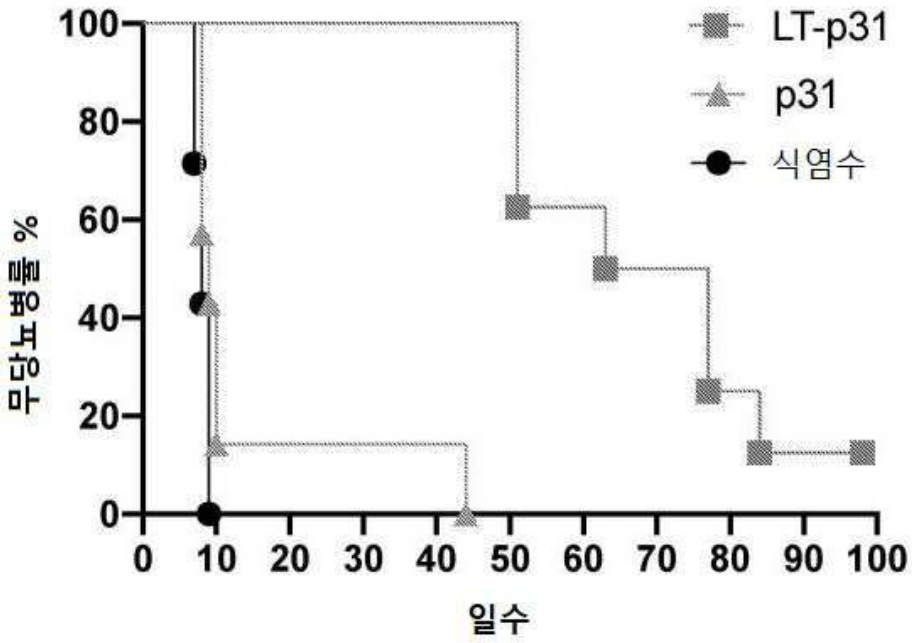
도면7


220nm에서의 주요 피크 면적 %
100
98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
DTB 비함유
DTB 함유
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
23-27℃에서의 저장 시간 (일수)

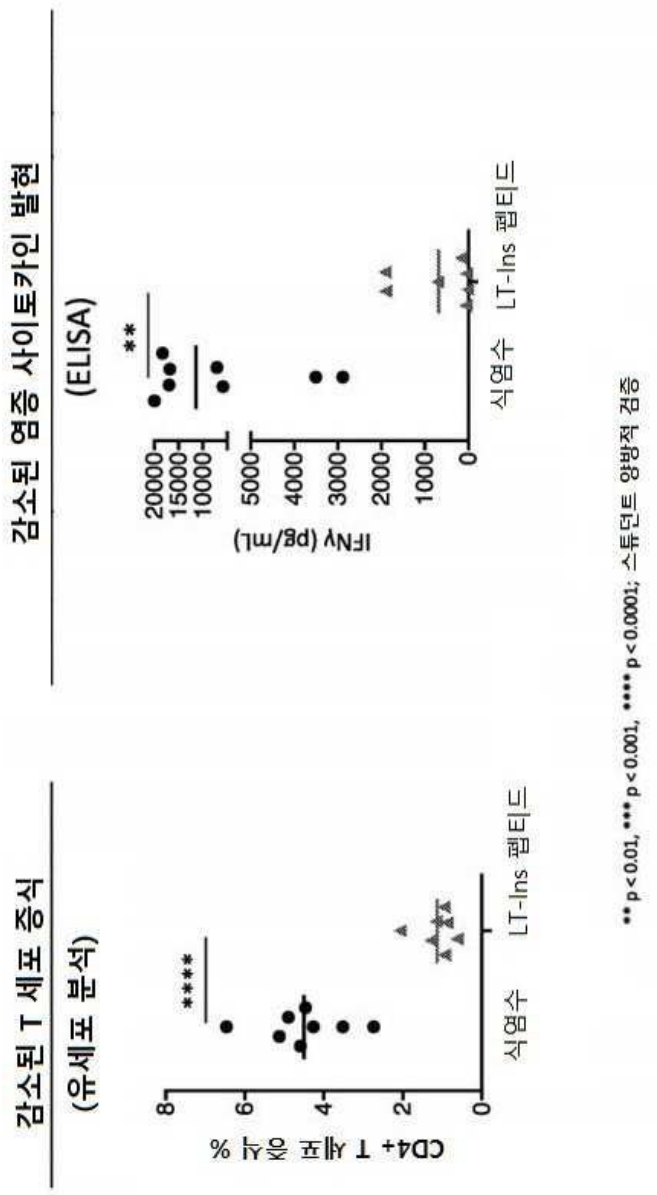
도면8


식염수
α-VLA4 mAb (Q2D)
MOG (30-60)
LT-MOG (30-60)
EAE 질병 스코어
일수

도면9


LT-p31
p31
식염수
무당뇨병률 %
일수

도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Anokion SA

<120> COMPOSITIONS WITH IMPROVED STABILITY AND THEIR USE IN METHODS FOR INDUCING IMMUNE TOLERANCE

<130> ANOK.037WO

<150> 62/903609

<151> 2019-09-20

<150> 63/062858

<151> 2020-08-07

<160> 70

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Insulin

<400> 1

Met Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly
20 25 30

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
35 40 45

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly
50 55 60

Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu
65 70 75 80

Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys
85 90 95

Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
100 105 110

<210> 2

<211> 585

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> GAD-65

<400> 2

Met Ala Ser Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly
1 5 10 15

Ser Gly Asp Ser Glu Asn Pro Gly Thr Ala Arg Ala Trp Cys Gln Val

20 25 30

Ala Gln Lys Phe Thr Gly Gly Ile Gly Asn Lys Leu Cys Ala Leu Leu

35 40 45

Tyr Gly Asp Ala Glu Lys Pro Ala Glu Ser Gly Gly Ser Gln Pro Pro

50 55 60

Arg Ala Ala Ala Arg Lys Ala Ala Cys Ala Cys Asp Gln Lys Pro Cys

65 70 75 80

Ser Cys Ser Lys Val Asp Val Asn Tyr Ala Phe Leu His Ala Thr Asp

85 90 95

Leu Leu Pro Ala Cys Asp Gly Glu Arg Pro Thr Leu Ala Phe Leu Gln

100 105 110

Asp Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val Lys Ser Phe Asp Arg

115 120 125

Ser Thr Lys Val Ile Asp Phe His Tyr Pro Asn Glu Leu Leu Gln Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Met His Cys Gln Thr Thr Leu Lys Tyr Ala Ile Lys Thr Gly His Pro

165 170 175

Arg Tyr Phe Asn Gln Leu Ser Thr Gly Leu Asp Met Val Gly Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Trp Leu Thr Ser Thr Ala Asn Thr Asn Met Phe Thr Tyr Glu

195 200 205

Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Leu Glu Tyr Val Thr Leu Lys Lys Met

210 215 220

Arg Glu Ile Ile Gly Trp Pro Gly Gly Ser Gly Asp Gly Ile Phe Ser

225 230 235 240

Pro Gly Gly Ala Ile Ser Asn Met Tyr Ala Met Met Ile Ala Arg Phe

245 250 255

Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly Met Ala Ala Leu Pro Arg

260 265 270

Leu Ile Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys Lys Gly

275 280 285

Ala Ala Ala Leu Gly Ile Gly Thr Asp Ser Val Ile Leu Ile Lys Cys

290 295 300

Asp Glu Arg Gly Lys Met Ile Pro Ser Asp Leu Glu Arg Arg Ile Leu

305 310 315 320

Glu Ala Lys Gln Lys Gly Phe Val Pro Phe Leu Val Ser Ala Thr Ala

325 330 335

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

340 345 350

Ile Cys Lys Lys Tyr Lys Ile Trp Met His Val Asp Ala Ala Trp Gly

355 360 365

Gly Gly Leu Leu Met Ser Arg Lys His Lys Trp Lys Leu Ser Gly Val

370 375 380

Glu Arg Ala Asn Ser Val Thr Trp Asn Pro His Lys Met Met Gly Val

385 390 395 400

Pro Leu Gln Cys Ser Ala Leu Leu Val Arg Glu Glu Gly Leu Met Gln

405 410 415

Asn Cys Asn Gln Met His Ala Ser Tyr Leu Phe Gln Gln Asp Lys His

420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Tyr Asp Thr Gly Asp Lys Ala Leu Gln Cys Gly Arg

435 440 445

His Val Asp Val Phe Lys Leu Trp Leu Met Trp Arg Ala Lys Gly Thr

450 455 460

Thr Gly Phe Glu Ala His Val Asp Lys Cys Leu Glu Leu Ala Glu Tyr

465 470 475 480

Leu Tyr Asn Ile Ile Lys Asn Arg Glu Gly Tyr Glu Met Val Phe Asp

485 490 495

Gly Lys Pro Gln His Thr Asn Val Cys Phe Trp Tyr Ile Pro Pro Ser

500 505 510

Leu Arg Thr Leu Glu Asp Asn Glu Glu Arg Met Ser Arg Leu Ser Lys
515 520 525
Val Ala Pro Val Ile Lys Ala Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met

530 535 540
Val Ser Tyr Gln Pro Leu Gly Asp Lys Val Asn Phe Phe Arg Met Val
545 550 555 560
Ile Ser Asn Pro Ala Ala Thr His Gln Asp Ile Asp Phe Leu Ile Glu
565 570 575
Glu Ile Glu Arg Leu Gly Gln Asp Leu
580 585

<210> 3
<211> 355
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> IGRP
<400>
3
Met Asp Phe Leu His Arg Asn Gly Val Leu Ile Ile Gln His Leu Gln
1 5 10 15
Lys Asp Tyr Arg Ala Tyr Tyr Thr Phe Leu Asn Phe Met Ser Asn Val
20 25 30
Gly Asp Pro Arg Asn Ile Phe Phe Ile Tyr Phe Pro Leu Cys Phe Gln
35 40 45
Phe Asn Gln Thr Val Gly Thr Lys Met Ile Trp Val Ala Val Ile Gly
50 55 60

Asp Trp Leu Asn Leu Ile Phe Lys Trp Ile Leu Phe Gly His Arg Pro
65 70 75 80
Tyr Trp Trp Val Gln Glu Thr Gln Ile Tyr Pro Asn His Ser Ser Pro
85 90 95
Cys Leu Glu Gln Phe Pro Thr Thr Cys Glu Thr Gly Pro Gly Ser Pro
100 105 110
Ser Gly His Ala Met Gly Ala Ser Cys Val Trp Tyr Val Met Val Thr

115 120 125

Ala Ala Leu Ser His Thr Val Cys Gly Met Asp Lys Phe Ser Ile Thr
130 135 140
Leu His Arg Leu Thr Trp Ser Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile
145 150 155 160
Gln Ile Ser Val Cys Ile Ser Arg Val Phe Ile Ala Thr His Phe Pro
165 170 175
His Gln Val Ile Leu Gly Val Ile Gly Gly Met Leu Val Ala Glu Ala
180 185 190

Phe Glu His Thr Pro Gly Ile Gln Thr Ala Ser Leu Gly Thr Tyr Leu
195 200 205
Lys Thr Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu Leu
210 215 220
Leu Arg Val Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val Pro Ile Ala Lys
225 230 235 240
Lys Trp Cys Ala Asn Pro Asp Trp Ile His Ile Asp Thr Thr Pro Phe
245 250 255

Ala Gly Leu Val Arg Asn Leu Gly Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala
260 265 270
Ile Asn Ser Glu Met Phe Leu Leu Ser Cys Arg Gly Gly Asn Asn Tyr
275 280 285
Thr Leu Ser Phe Arg Leu Leu Cys Ala Leu Thr Ser Leu Thr Ile Leu
290 295 300
Gln Leu Tyr His Phe Leu Gln Ile Pro Thr His Glu Glu His Leu Phe
305 310 315 320

Tyr Val Leu Ser Phe Cys Lys Ser Ala Ser Ile Pro Leu Thr Val Val
325 330 335
Ala Phe Ile Pro Tyr Ser Val His Met Leu Met Lys Gln Ser Gly Lys
340 345 350
Lys Ser Gln
355

<210> 4

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> proinsulin

<400> 4

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30

Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro
35 40 45

Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys
50 55 60

Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln
65 70 75 80

Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
85

<210> 5

<211> 70

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human proinsulin 1-70

<400> 5

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30

Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro
35 40 45

Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys

50 55 60

Arg Gly Ile Val Glu Gln

65 70

<210> 6

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human proinsulin 9-70

<400> 6

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe

1 5 10 15

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly

20 25 30

Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu

35 40 45

Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln

50 55 60

<210> 7

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human proinsulin 9-38

<400> 7

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe

1 5 10 15

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln

20 25 30

<210> 8

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human proinsulin 1-38

<400> 8

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30

Glu Ala Glu Asp Leu Gln
35

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human proinsulin 9-23

<400> 9

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 10

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human Proinsulin 45-71 (C13-A6)

<400> 10

Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly
1 5 10 15

Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys
20 25

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human Proinsulin C24-A1

<400> 11

Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly

1 5 10

<210> 12

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human Proinsulin C19-A3

<400> 12

Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly

1 5 10 15

Ile Val

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human Proinsulin C13-32

<400> 13

Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Gln Lys

20

<210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human Proinsulin B9-C4

<400> 14

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10 15
Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp
20 25

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Human Proinsulin C22-A5
<400> 15
Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu
1 5 10 15
Gln

<210
> 16
<211> 65
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Human IA-2 718-782
<400> 16
Ala Tyr Gln Ala Glu Pro Asn Thr Cys Ala Thr Ala Gln Gly Glu Gly
1 5 10 15
Asn Ile Lys Lys Asn Arg His Pro Asp Phe Leu Pro Tyr Asp His Ala
20 25 30
Arg Ile Lys Leu Lys Val Glu Ser Ser Pro Ser Arg Ser Asp Tyr Ile
35 40 45

Asn Ala Ser Pro Ile Ile Glu His Asp Pro Arg Met Pro Ala Tyr Ile
50 55 60
Ala

65

<210> 17

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human IA-2 785-819

<400> 17

Gly Pro Leu Ser His Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val Trp Glu
1 5 10 15

Ser Gly Cys Thr Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val Glu Asp Gly
20 25 30

Val Lys Gln
35

<210> 18

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human IA-2 828-883

<400> 18

Gly Ala Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu Val Ser Glu His
1 5 10 15

Ile Trp Cys Glu Asp Phe Leu Val Arg Ser Phe Tyr Leu Lys Asn Val
20 25 30

Gln Thr Gln Glu Thr Arg Thr Leu Thr Gln Phe His Phe Leu Ser Trp
35 40 45

Pro Ala Glu Gly Thr Pro Ala Ser
50 55

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human IA-2 943-979

<400> 19

Glu His Val Arg Asp Gln Arg Pro Gly Leu Val Arg Ser Lys Asp Gln
1 5 10 15

Phe Glu Phe Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val Asn Ala Ile Leu
20 25 30

Lys Ala Leu Pro Gln Cys Gly
35

<210> 20

<211> 304

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Myelin Basic Protein, MBP

<400> 20

Met Gly Asn His Ala Gly Lys Arg Glu Leu Asn Ala Glu Lys Ala Ser
1 5 10 15

Thr Asn Ser Glu Thr Asn Arg Gly Glu Ser Glu Lys Lys Arg Asn Leu
20 25 30

Gly Glu Leu Ser Arg Thr Thr Ser Glu Asp Asn Glu Val Phe Gly Glu
35 40 45

Ala Asp Ala Asn Gln Asn Asn Gly Thr Ser Ser Gln Asp Thr Ala Val
50 55 60

Thr Asp Ser Lys Arg Thr Ala Asp Pro Lys Asn Ala Trp Gln Asp Ala
65 70 75 80

His Pro Ala Asp Pro Gly Ser Arg Pro His Leu Ile Arg Leu Phe Ser
85 90 95

Arg Asp Ala Pro Gly Arg Glu Asp Asn Thr Phe Lys Asp Arg Pro Ser
100 105 110

Glu Ser Asp Glu Leu Gln Thr Ile Gln Glu Asp Ser Ala Ala Thr Ser
115 120 125

Glu Ser Leu Asp Val Met Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His
130 135 140
Gly Ser Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His
145 150 155 160
Gly Phe Leu Pro Arg His Arg Asp Thr Gly Ile Leu Asp Ser Ile Gly
165 170 175

Arg Phe Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys
180 185 190
Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln
195 200 205
Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe
210 215 220
Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly
225 230 235 240

Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg
245 250 255
Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His
260 265 270
Lys Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe
275 280 285
Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro Met Ala Arg Arg
290 295 300

<210> 21
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)
<400> 21
Met Ala Ser Leu Ser Arg Pro Ser Leu Pro Ser Cys Leu Cys Ser Phe
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Ser Tyr Ala Gly Gln Phe

20 25 30

Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val Gly Asp Glu

35 40 45

Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala Thr Gly Met

50 55 60

Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Thr Glu Leu Leu Lys Asp Ala Ile Gly Glu Gly Lys Val Thr Leu

100 105 110

Arg Ile Arg Asn Val Arg Phe Ser Asp Glu Gly Gly Phe Thr Cys Phe

115 120 125

Phe Arg Asp His Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Ala Met Glu Leu Lys Val

130 135 140

Glu Asp Pro Phe Tyr Trp Val Ser Pro Gly Val Leu Val Leu Leu Ala

145 150 155 160

Val Leu Pro Val Leu Leu Leu Gln Ile Thr Val Gly Leu Ile Phe Leu

165 170 175

Cys Leu Gln Tyr Arg Leu Arg Gly Lys Leu Arg Ala Glu Ile Glu Asn

180 185 190

Leu His Arg Thr Phe Asp Pro His Phe Leu Arg Val Pro Cys Trp Lys

195 200 205

Ile Thr Leu Phe Val Ile Val Pro Val Leu Gly Pro Leu Val Ala Leu

210 215 220

Ile Ile Cys Tyr Asn Trp Leu His Arg Arg Leu Ala Gly Gln Phe Leu

225 230 235 240

Glu Glu Leu Arg Asn Pro Phe

245

<210> 22

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Proteolipid Protein

<400> 22

Met Gly Leu Leu Glu Cys Cys Ala Arg Cys Leu Val Gly Ala Pro Phe
1 5 10 15

Ala Ser Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe Phe Gly Val Ala Leu Phe
20 25 30

Cys Gly Cys Gly His Glu Ala Leu Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu
35 40 45

Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val
50 55 60

Ile His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Tyr Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe
65 70 75 80

Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Glu Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala
85 90 95

Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys Gly
100 105 110

Leu Ser Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly
115 120 125

Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys His Cys Leu Gly Lys
130 135 140

Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr
145 150 155 160

Val Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile
165 170 175

Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys
180 185 190

Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly
195 200 205

Val Leu Pro Trp Asn Ala Phe Pro Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu

210 215 220

Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe Gln Met Thr Phe His Leu Phe

225 230 235 240

Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Thr Leu Val Ser Leu Leu Thr

245 250 255

Phe Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly

260 265 270

Arg Gly Thr Lys Phe

275

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 13-32

<400> 23

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe

1 5 10 15

Leu Pro Arg His

20

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 83-99

<400> 24

Glu Asn Pro Trp His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro

1 5 10 15

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 111-129

<400> 25

Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly

1 5 10 15

Tyr Gly Gly

<210> 26

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 146-170

<400> 26

Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ser Gly Ser Pro Met Ala Arg Arg

20 25

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223

> MOG 1-20

<400> 27

Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val

1 5 10 15

Gly Asp Glu Val

20

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 35-55

<400> 28

Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Trp His Leu Tyr

1 5 10 15

Arg Asn Gly Lys

20

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 39-154

<400> 29

His Cys Leu Gly Lys Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile

1 5 10 15

<210> 30

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 30-60

<400> 30

Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser

1 5 10 15

Arg Val Val His Leu Tyr Arg Asn Gly Lys Asp Gln Asp Ala Glu

20 25 30

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 83-99

<400> 31

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr

1 5 10 15

Pro

<210> 32

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 35-55

<400> 32

Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu

1 5 10 15

Tyr Arg Asn Gly Lys

20

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 82-98

<400> 33

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

Thr

<210> 34

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 82-99

<400> 34

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

Thr Pro

<210> 35

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 82-106

<400> 35

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly

20 25

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 87-106

<400> 36

Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser

1 5 10 15

Gln Gly Lys Gly

20

<210> 37

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 131-155

<400> 37

Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Leu Lys Gly Val Asp Ala

1 5 10 15

Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys

20 25

<210> 38

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 41-58

<400> 38

Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp

1 5 10 15

Tyr Glu

<210> 39

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 89-106

<400> 39

Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys

1 5 10 15

Thr Thr

<210> 40

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 95-116

<400> 40

Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys

1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala Thr Val

20

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 178-197

<400> 41

Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys Thr Ser

1 5 10 15

Ala Ser Ile Gly

20

<210> 42

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> PLP 190-209

<400> 42

Ser Lys Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met

1 5 10 15

Tyr Gly Val Leu

20

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 11-30

<400> 43

Pro Ile Arg Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile

1 5 10 15

Ser Pro Gly Lys
20

<210> 44

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 21-40

<400> 44

Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu
1 5 10 15

Val Gly Trp Tyr
20

<210> 45

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 64-86

<400> 45

Glu Tyr Arg Gly Arg Thr Glu Leu Leu Lys Asp Ala Ile Gly Glu Gly
1 5 10 15

Lys Val Thr Leu Arg Ile Arg
20

<210> 46

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MOG 1-62

<400> 46

Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val

1 5 10 15

Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala

20 25 30

Thr Gly Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val

35 40 45

His Leu Tyr Arg Asn Gly Lys Asp Gln Asp Gly Asp Gln Ala

50 55 60

<210> 47

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MBP 76-136

<400> 47

Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys

1 5 10 15

Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly Arg

20 25 30

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro

35 40 45

Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Cys Gly

50 55 60

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> MART1, Melanoma antigen recognized by T cells 1

<400> 48

Met Pro Arg Glu Asp Ala His Phe Ile Tyr Gly Tyr Pro Lys Lys Gly

1 5 10 15

His Gly His Ser Tyr Thr Thr Ala Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile

20 25 30

Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr Cys

35 40 45

Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val

50 55 60

Gly Thr Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg Cys Pro Gln Glu Gly Phe Asp

65 70 75 80

His Arg Asp Ser Lys Val Ser Leu Gln Glu Lys Asn Cys Glu Pro Val

85 90 95

Val Pro Asn Ala Pro Pro Ala Tyr Glu Lys Leu Ser Ala Glu Gln Ser

100 105 110

Pro Pro Pro Tyr Ser Pro

115

<210> 49

<211> 529

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Tyrosinase

<400> 49

Met Leu Leu Ala Val Leu Tyr Cys Leu Leu Trp Ser Phe Gln Thr Ser

1 5 10 15

Ala Gly His Phe Pro Arg Ala Cys Val Ser Ser Lys Asn Leu Met Glu

20 25 30

Lys Glu Cys Cys Pro Pro Trp Ser Gly Asp Arg Ser Pro Cys Gly Gln

35 40 45

Leu Ser Gly Arg Gly Ser Cys Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro

50 55 60

Leu Gly Pro Gln Phe Pro Phe Thr Gly Val Asp Asp Arg Glu Ser Trp

65 70 75 80

Pro Ser Val Phe Tyr Asn Arg Thr Cys Gln Cys Ser Gly Asn Phe Met

85 90 95

Gly Phe Asn Cys Gly Asn Cys Lys Phe Gly Phe Trp Gly Pro Asn Cys
100 105 110
Thr Glu Arg Arg Leu Leu Val Arg Arg Asn Ile Phe Asp Leu Ser Ala
115 120 125
Pro Glu Lys Asp Lys Phe Phe Ala Tyr Leu Thr Leu Ala Lys His Thr
130 135 140
Ile Ser Ser Asp Tyr Val Ile Pro Ile Gly Thr Tyr Gly Gln Met Lys

145 150 155 160
Asn Gly Ser Thr Pro Met Phe Asn Asp Ile Asn Ile Tyr Asp Leu Phe
165 170 175
Val Trp Met His Tyr Tyr Val Ser Met Asp Ala Leu Leu Gly Gly Ser
180 185 190
Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe Ala His Glu Ala Pro Ala Phe Leu
195 200 205
Pro Trp His Arg Leu Phe Leu Leu Arg Trp Glu Gln Glu Ile Gln Lys

210 215 220
Leu Thr Gly Asp Glu Asn Phe Thr Ile Pro Tyr Trp Asp Trp Arg Asp
225 230 235 240
Ala Glu Lys Cys Asp Ile Cys Thr Asp Glu Tyr Met Gly Gly Gln His
245 250 255
Pro Thr Asn Pro Asn Leu Leu Ser Pro Ala Ser Phe Phe Ser Ser Trp
260 265 270
Gln Ile Val Cys Ser Arg Leu Glu Glu Tyr Asn Ser His Gln Ser Leu

275 280 285
Cys Asn Gly Thr Pro Glu Gly Pro Leu Arg Arg Asn Pro Gly Asn His
290 295 300
Asp Lys Ser Arg Thr Pro Arg Leu Pro Ser Ser Ala Asp Val Glu Phe
305 310 315 320
Cys Leu Ser Leu Thr Gln Tyr Glu Ser Gly Ser Met Asp Lys Ala Ala
325 330 335
Asn Phe Ser Phe Arg Asn Thr Leu Glu Gly Phe Ala Ser Pro Leu Thr

340 345 350

Gly Ile Ala Asp Ala Ser Gln Ser Ser Met His Asn Ala Leu His Ile

355 360 365

Tyr Met Asn Gly Thr Met Ser Gln Val Gln Gly Ser Ala Asn Asp Pro

370 375 380

Ile Phe Leu Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe Glu Gln Trp

385 390 395 400

Leu Arg Arg His Arg Pro Leu Gln Glu Val Tyr Pro Glu Ala Asn Ala

405 410 415

Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu

420 425 430

Tyr Arg Asn Gly Asp Phe Phe Ile Ser Ser Lys Asp Leu Gly Tyr Asp

435 440 445

Tyr Ser Tyr Leu Gln Asp Ser Asp Pro Asp Ser Phe Gln Asp Tyr Ile

450 455 460

Lys Ser Tyr Leu Glu Gln Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu Leu Gly

465 470 475 480

Ala Ala Met Val Gly Ala Val Leu Thr Ala Leu Leu Ala Gly Leu Val

485 490 495

Ser Leu Leu Cys Arg His Lys Arg Lys Gln Leu Pro Glu Glu Lys Gln

500 505 510

Pro Leu Leu Met Glu Lys Glu Asp Tyr His Ser Leu Tyr Gln Ser His

515 520 525

Leu

<210> 50

<211> 661

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Melanocyte protein PMEL, gp100

<400> 50

Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15
Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30
Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45
Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly

50 55 60
Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80
Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
85 90 95
Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110
Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp

115 120 125
Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser
130 135 140
Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145 150 155 160
Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
165 170 175
Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg

180 185 190
Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205
Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220
Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240
Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu

245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg

260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala

275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser

290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro

305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr

325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln

340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr

355 360 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val

370 375 380

Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met

385 390 395 400

Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala

405 410 415

Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro

420 425 430

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu

435 440 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu

450 455 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr

465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala

485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu

500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile

515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val

530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly

545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser

565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly

580 585 590

Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala

595 600 605

Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp

610 615 620

Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu

625 630 635 640

Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu

645 650 655

Ser Gly Gln Gln Val

660

<210> 51

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Aquaporin-4

<400> 51

Met Ser Asp Arg Pro Thr Ala Arg Arg Trp Gly Lys Cys Gly Pro Leu

1 5 10 15

Cys Thr Arg Glu Asn Ile Met Val Ala Phe Lys Gly Val Trp Thr Gln

20 25 30

Ala Phe Trp Lys Ala Val Thr Ala Glu Phe Leu Ala Met Leu Ile Phe

35 40 45

Val Leu Leu Ser Leu Gly Ser Thr Ile Asn Trp Gly Gly Thr Glu Lys

50 55 60

Pro Leu Pro Val Asp Met Val Leu Ile Ser Leu Cys Phe Gly Leu Ser

65 70 75 80

Ile Ala Thr Met Val Gln Cys Phe Gly His Ile Ser Gly Gly His Ile

85 90 95

Asn Pro Ala Val Thr Val Ala Met Val Cys Thr Arg Lys Ile Ser Ile

100 105 110

Ala Lys Ser Val Phe Tyr Ile Ala Ala Gln Cys Leu Gly Ala Ile Ile

115 120 125

Gly Ala Gly Ile Leu Tyr Leu Val Thr Pro Pro Ser Val Val Gly Gly

130 135 140

Leu Gly Val Thr Met Val His Gly Asn Leu Thr Ala Gly His Gly Leu

145 150 155 160

Leu Val Glu Leu Ile Ile Thr Phe Gln Leu Val Phe Thr Ile Phe Ala

165 170 175

Ser Cys Asp Ser Lys Arg Thr Asp Val Thr Gly Ser Ile Ala Leu Ala

180 185 190

Ile Gly Phe Ser Val Ala Ile Gly His Leu Phe Ala Ile Asn Tyr Thr

195 200 205

Gly Ala Ser Met Asn Pro Ala Arg Ser Phe Gly Pro Ala Val Ile Met

210 215 220

Gly Asn Trp Glu Asn His Trp Ile Tyr Trp Val Gly Pro Ile Ile Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Phe Lys Arg Arg Phe Lys Glu Ala Phe Ser Lys Ala Ala Gln Gln

260 265 270

Thr Lys Gly Ser Tyr Met Glu Val Glu Asp Asn Arg Ser Gln Val Glu

275 280 285

Thr Asp Asp Leu Ile Leu Lys Pro Gly Val Val His Val Ile Asp Val

290 295 300

Asp Arg Gly Glu Glu Lys Lys Gly Lys Asp Gln Ser Gly Glu Val Leu

305 310 315 320

Ser Ser Val

<210> 52

<211> 405

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> S-arrestin

<400> 52

Met Ala Ala Ser Gly Lys Thr Ser Lys Ser Glu Pro Asn His Val Ile

1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn

20 25 30

Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val

35 40 45

Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val Lys Gly Lys Lys Val Tyr Val Thr

50 55 60

Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly

65 70 75 80

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro

85 90 95

Pro Val Gly Ala Ala Ser Thr Pro Thr Lys Leu Gln Glu Ser Leu Leu

100 105 110

Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp

115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly

130 135 140

Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe Ala Thr Asp Ser
145 150 155 160
Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu
165 170 175
Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro
180 185 190
Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His

195 200 205

Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile
210 215 220
Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys
225 230 235 240
Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser
245 250 255
Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val

260 265 270

Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu
275 280 285
Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys
290 295 300
His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile
305 310 315 320
Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys

325 330 335

Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala
340 345 350
Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala
355 360 365
Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg

370 375 380

His Asn Leu Lys Asp Ala Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys

385 390 395 400

Asn Asp Val Asp Glu

405

<210> 53

<211> 1247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> IRBP

<400> 53

Met Met Arg Glu Trp Val Leu Leu Met Ser Val Leu Leu Cys Gly Leu

1 5 10 15

Ala Gly Pro Thr His Leu Phe Gln Pro Ser Leu Val Leu Asp Met Ala

20 25 30

Lys Val Leu Leu Asp Asn Tyr Cys Phe Pro Glu Asn Leu Leu Gly Met

35 40 45

Gln Glu Ala Ile Gln Gln Ala Ile Lys Ser His Glu Ile Leu Ser Ile

50 55 60

Ser Asp Pro Gln Thr Leu Ala Ser Val Leu Thr Ala Gly Val Gln Ser

65 70 75 80

Ser Leu Asn Asp Pro Arg Leu Val Ile Ser Tyr Glu Pro Ser Thr Pro

85 90 95

Glu Pro Pro Pro Gln Val Pro Ala Leu Thr Ser Leu Ser Glu Glu Glu

100 105 110

Leu Leu Ala Trp Leu Gln Arg Gly Leu Arg His Glu Val Leu Glu Gly

115 120 125

Asn Val Gly Tyr Leu Arg Val Asp Ser Val Pro Gly Gln Glu Val Leu

130 135 140

Ser Met Met Gly Glu Phe Leu Val Ala His Val Trp Gly Asn Leu Met

145 150 155 160

Gly Thr Ser Ala Leu Val Leu Asp Leu Arg His Cys Thr Gly Gly Gln

165 170 175

Val Ser Gly Ile Pro Tyr Ile Ile Ser Tyr Leu His Pro Gly Asn Thr

180 185 190

Ile Leu His Val Asp Thr Ile Tyr Asn Arg Pro Ser Asn Thr Thr Thr

195 200 205

Glu Ile Trp Thr Leu Pro Gln Val Leu Gly Glu Arg Tyr Gly Ala Asp

210 215 220

Lys Asp Val Val Val Leu Thr Ser Ser Gln Thr Arg Gly Val Ala Glu

225 230 235 240

Asp Ile Ala His Ile Leu Lys Gln Met Arg Arg Ala Ile Val Val Gly

245 250 255

Glu Arg Thr Gly Gly Gly Ala Leu Asp Leu Arg Lys Leu Arg Ile Gly

260 265 270

Glu Ser Asp Phe Phe Phe Thr Val Pro Val Ser Arg Ser Leu Gly Pro

275 280 285

Leu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Trp Glu Gly Ser Gly Val Leu Pro Cys

290 295 300

Val Gly Thr Pro Ala Glu Gln Ala Leu Glu Lys Ala Leu Ala Ile Leu

305 310 315 320

Thr Leu Arg Ser Ala Leu Pro Gly Val Val His Cys Leu Gln Glu Val

325 330 335

Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Leu Val Asp Arg Val Pro Thr Leu Leu Gln

340 345 350

His Leu Ala Ser Met Asp Phe Ser Thr Val Val Ser Glu Glu Asp Leu

355 360 365

Val Thr Lys Leu Asn Ala Gly Leu Gln Ala Ala Ser Glu Asp Pro Arg

370 375 380

Leu Leu Val Arg Ala Ile Gly Pro Thr Glu Thr Pro Ser Trp Pro Ala

385 390 395 400

Pro Asp Ala Ala Ala Glu Asp Ser Pro Gly Val Ala Pro Glu Leu Pro

405 410 415

Glu Asp Glu Ala Ile Arg Gln Ala Leu Val Asp Ser Val Phe Gln Val

420 425 430

Ser Val Leu Pro Gly Asn Val Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Ser Phe Ala

435 440 445

Asp Ala Ser Val Leu Gly Val Leu Ala Pro Tyr Val Leu Arg Gln Val

450 455 460

Trp Glu Pro Leu Gln Asp Thr Glu His Leu Ile Met Asp Leu Arg His

465 470 475 480

Asn Pro Gly Gly Pro Ser Ser Ala Val Pro Leu Leu Leu Ser Tyr Phe

485 490 495

Gln Gly Pro Glu Ala Gly Pro Val His Leu Phe Thr Thr Tyr Asp Arg

500 505 510

Arg Thr Asn Ile Thr Gln Glu His Phe Ser His Met Glu Leu Pro Gly

515 520 525

Pro Arg Tyr Ser Thr Gln Arg Gly Val Tyr Leu Leu Thr Ser His Arg

530 535 540

Thr Ala Thr Ala Ala Glu Glu Phe Ala Phe Leu Met Gln Ser Leu Gly

545 550 555 560

Trp Ala Thr Leu Val Gly Glu Ile Thr Ala Gly Asn Leu Leu His Thr

565 570 575

Arg Thr Val Pro Leu Leu Asp Thr Pro Glu Gly Ser Leu Ala Leu Thr

580 585 590

Val Pro Val Leu Thr Phe Ile Asp Asn His Gly Glu Ala Trp Leu Gly

595 600 605

Gly Gly Val Val Pro Asp Ala Ile Val Leu Ala Glu Glu Ala Leu Asp

610 615 620

Lys Ala Gln Glu Val Leu Glu Phe His Gln Ser Leu Gly Ala Leu Val

625 630 635 640

Glu Gly Thr Gly His Leu Leu Glu Ala His Tyr Ala Arg Pro Glu Val

645 650 655

Val Gly Gln Thr Ser Ala Leu Leu Arg Ala Lys Leu Ala Gln Gly Ala
660 665 670
Tyr Arg Thr Ala Val Asp Leu Glu Ser Leu Ala Ser Gln Leu Thr Ala

675 680 685
Asp Leu Gln Glu Val Ser Gly Asp His Arg Leu Leu Val Phe His Ser
690 695 700
Pro Gly Glu Leu Val Val Glu Glu Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Val
705 710 715 720
Pro Ser Pro Glu Glu Leu Thr Tyr Leu Ile Glu Ala Leu Phe Lys Thr
725 730 735
Glu Val Leu Pro Gly Gln Leu Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Ala Met Ala

740 745 750
Glu Leu Glu Thr Val Lys Ala Val Gly Pro Gln Leu Val Arg Leu Val
755 760 765
Trp Gln Gln Leu Val Asp Thr Ala Ala Leu Val Ile Asp Leu Arg Tyr
770 775 780
Asn Pro Gly Ser Tyr Ser Thr Ala Ile Pro Leu Leu Cys Ser Tyr Phe
785 790 795 800
Phe Glu Ala Glu Pro Arg Gln His Leu Tyr Ser Val Phe Asp Arg Ala

805 810 815
Thr Ser Lys Val Thr Glu Val Trp Thr Leu Pro Gln Val Ala Gly Gln
820 825 830
Arg Tyr Gly Ser His Lys Asp Leu Tyr Ile Leu Met Ser His Thr Ser
835 840 845
Gly Ser Ala Ala Glu Ala Phe Ala His Thr Met Gln Asp Leu Gln Arg
850 855 860
Ala Thr Val Ile Gly Glu Pro Thr Ala Gly Gly Ala Leu Ser Val Gly

865 870 875 880
Ile Tyr Gln Val Gly Ser Ser Pro Leu Tyr Ala Ser Met Pro Thr Gln
885 890 895
Met Ala Met Ser Ala Thr Thr Gly Lys Ala Trp Asp Leu Ala Gly Val

900 905 910

Glu Pro Asp Ile Thr Val Pro Met Ser Glu Ala Leu Ser Ile Ala Gln

915 920 925

Asp Ile Val Ala Leu Arg Ala Lys Val Pro Thr Val Leu Gln Thr Ala

930 935 940

Gly Lys Leu Val Ala Asp Asn Tyr Ala Ser Ala Glu Leu Gly Ala Lys

945 950 955 960

Met Ala Thr Lys Leu Ser Gly Leu Gln Ser Arg Tyr Ser Arg Val Thr

965 970 975

Ser Glu Val Ala Leu Ala Glu Ile Leu Gly Ala Asp Leu Gln Met Leu

980 985 990

Ser Gly Asp Pro His Leu Lys Ala Ala His Ile Pro Glu Asn Ala Lys

995 1000 1005

Asp Arg Ile Pro Gly Ile Val Pro Met Gln Ile Pro Ser Pro Glu

1010 1015 1020

Val Phe Glu Glu Leu Ile Lys Phe Ser Phe His Thr Asn Val Leu

1025 1030 1035

Glu Asp Asn Ile Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Met Phe Gly Asp Gly

1040 1045 1050

Glu Leu Leu Thr Gln Val Ser Arg Leu Leu Val Glu His Ile Trp

1055 1060 1065

Lys Lys Ile Met His Thr Asp Ala Met Ile Ile Asp Met Arg Phe

1070 1075 1080

Asn Ile Gly Gly Pro Thr Ser Ser Ile Pro Ile Leu Cys Ser Tyr

1085 1090 1095

Phe Phe Asp Glu Gly Pro Pro Val Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Ser

1100 1105 1110

Arg Pro Asp Asp Ser Val Ser Glu Leu Trp Thr His Ala Gln Val

1115 1120 1125

Val Gly Glu Arg Tyr Gly Ser Lys Lys Ser Met Val Ile Leu Thr

1130 1135 1140

Ser Ser Val Thr Ala Gly Thr Ala Glu Glu Phe Thr Tyr Ile Met

1145 1150 1155

Lys Arg Leu Gly Arg Ala Leu Val Ile Gly Glu Val Thr Ser Gly

1160 1165 1170

Gly Cys Gln Pro Pro Gln Thr Tyr His Val Asp Asp Thr Asn Leu

1175 1180 1185

Tyr Leu Thr Ile Pro Thr Ala Arg Ser Val Gly Ala Ser Asp Gly

1190 1195 1200

Ser Ser Trp Glu Gly Val Gly Val Thr Pro His Val Val Val Pro

1205 1210 1215

Ala Glu Glu Ala Leu Ala Arg Ala Lys Glu Met Leu Gln His Asn

1220 1225 1230

Gln Leu Arg Val Lys Arg Ser Pro Gly Leu Gln Asp His Leu

1235 1240 1245

<210> 54

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> DQ-2 relevant, Alpha-gliadin "33-mer" native

<400> 54

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro

1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro

20 25 30

Phe

<210> 55

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> DQ-2 relevant, Alpha-gliadin "33-mer" deamidated

<400> 55

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15

Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro
20 25 30

Phe

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> DQ-8 relevant, Alpha-gliadin

<400> 56

Gln Gln Tyr Pro Ser Gly Gln Gly Ser Phe Gln Pro Ser Gln Gln Asn
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> DQ-8 relevant, Omega-gliadin

<400> 57

Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Gln Pro Phe Pro Trp
1 5 10

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Alpha-gliadin "15-mer" fragment

<400> 58

Glu Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 59

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Gliadin linker

<400> 59

Gly Cys Arg Gly Gly Gly Pro Gln Pro Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 60

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Gliadin extended

<400> 60

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

1 5 10 15

Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln

20 25 30

Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro Phe

35 40 45

<210> 61

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Gliadin deamidated extended

<400> 61

Gly Cys Gly Pro Gln Pro Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln Pro Tyr Leu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Glu
20 25 30

Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro Phe
35 40 45

<210> 62

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> alpha synuclein

<400> 62

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys
20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val
35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr
50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala

130 135 140

<210> 63

<211> 735

<212> PRT

<213> adeno-associated virus 2

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AAV2 VP1

<400> 63

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser

1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro

20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro

50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala

85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly

100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro

115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg

130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly

145 150 155 160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr

165 170 175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro

180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly

195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser

210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile

225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu

245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr

260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His

275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp

290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val

305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu

325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr

340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp

355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser

370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser

385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu

405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg

420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445
Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460
Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn

485 490 495
Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525
Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540
Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr

545 550 555 560
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590
Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr

610 615 620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655
Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys

675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr

690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr

705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

725 730 735

<210> 64

<211> 598

<212> PRT

<213> adeno-associated virus 2

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AAV2 VP2

<400> 64

Met Ala Pro Gly Lys Lys Arg Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys

20 25 30

Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro

35 40 45

Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn

50 55 60

Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr

85 90 95

Trp Met Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu

100 105 110

Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly

115 120 125

Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr

130 135 140

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
145 150 155 160
Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe
165 170 175
Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr

180 185 190
Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp
195 200 205
Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys
210 215 220
Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
225 230 235 240
Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr

245 250 255
Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe
260 265 270
Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala
275 280 285
His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr
290 295 300
Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln

305 310 315 320
Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln
325 330 335
Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser
340 345 350
Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala
355 360 365
Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro

370 375 380
Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser

385 390 395 400

Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp

405 410 415

Ile Glu Lys Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn

420 425 430

Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg

435 440 445

Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu

450 455 460

Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile

465 470 475 480

Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu

485 490 495

Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys

500 505 510

Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys

515 520 525

Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu

530 535 540

Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu

545 550 555 560

Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr

565 570 575

Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg

580 585 590

Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

595

<210> 65

<211> 533

<212> PRT

<213> adeno-associated virus 2

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AAV2 VP3

<400> 65

Met Ala Thr Gly Ser Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala
1 5 10 15

Asp Gly Val Gly Asn Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp
20 25 30

Met Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro
35 40 45

Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Asp Asn His Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe
65 70 75 80

Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg
85 90 95

Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys
100 105 110

Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr
115 120 125

Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser
130 135 140

Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu
145 150 155 160

Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
165 170 175

Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys
180 185 190

Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr
195 200 205

Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His
210 215 220

Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu

225 230 235 240

Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser

245 250 255

Arg Leu Gln Phe Ser Gln Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser

260 265 270

Arg Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys

275 280 285

Thr Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr

290 295 300

Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala

305 310 315 320

Met Ala Ser His Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly

325 330 335

Val Leu Ile Phe Gly Lys Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile

340 345 350

Glu Lys Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro

355 360 365

Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly

370 375 380

Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro

385 390 395 400

Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp

405 410 415

Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met

420 425 430

Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn

435 440 445

Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe

450 455 460

Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile

465 470 475 480

Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile
485 490 495
Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val
500 505 510
Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr
515 520 525

Leu Thr Arg Asn Leu
530

<210> 66
<211> 736
<212> PRT
<213> Adeno-associated Virus Serotype 9
<220><221> MISC_FEATURE
<223> AAV9 VP1
<400> 66

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly

100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg

130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly

145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr

165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro

180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly

195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser

210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile

225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu

245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn

260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg

275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn

290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile

305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn

325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu

340 345 350

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

355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp

370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415
Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu

420 425 430
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445
Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460
Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480
Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn

485 490 495
Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510
Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525
Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile

545 550 555 560
Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser
565 570 575
Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln
580 585 590
Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His

610 615 620
Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met

625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala

645 650 655

Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr

660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln

675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn

690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val

705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

725 730 735

<210> 67

<211> 599

<212> PRT

<213> Adeno-associated Virus Serotype 9

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AAV9 VP2

<400> 67

Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro

1 5 10 15

Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys Ser Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys

20 25 30

Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro

35 40 45

Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro Glu Ala Pro Ser Gly Leu Gly Pro Asn

50 55 60

Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr

85 90 95

```
Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu
            100                 105                 110
Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser


        115                 120                 125
Gly Gly Ser Thr Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp
    130                 135                 140
Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp
145                 150                 155                 160
Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu
                165                 170                 175
Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Glu


            180                 185                 190
Gly Thr Lys Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe
        195                 200                 205
Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln
    210                 215                 220
Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr
225                 230                 235                 240
Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ala Leu Gly Arg Ser Ser


                245                 250                 255
Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn
            260                 265                 270
Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser
        275                 280                 285
Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp
    290                 295                 300
Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Val Arg Thr Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly


305                 310                 315                 320
Thr Gln Thr Leu Ala Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn
                325                 330                 335
Gln Ala Arg Asn Trp Val Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val
```

340 345 350

Ser Thr Thr Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly

355 360 365

Ala Ala Lys Phe Lys Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Met Asn Pro Gly

370 375 380

Val Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser

385 390 395 400

Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Asn Asp Gly Val

405 410 415

Asp Tyr Ser Gln Val Leu Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr

420 425 430

Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ala Val Ala Ile Asn Asn Gln

435 440 445

Ala Ala Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His Asn Gln Gly Val

450 455 460

Ile Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro

465 470 475 480

Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro

485 490 495

Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile

500 505 510

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

515 520 525

Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val

530 535 540

Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro

545 550 555 560

Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe

565 570 575

Ala Val Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr

580 585 590

Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

595

<210> 68

<211> 534

<212> PRT

<213> Adeno-associated Virus Serotype 9

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AAV9 VP3

<400> 68

Met Ala Ser Gly Gly Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala

1 5 10 15

Asp Gly Val Gly Asn Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp

20 25 30

Leu Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro

35 40 45

Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly

50 55 60

Gly Ser Thr Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly

65 70 75 80

Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp

85 90 95

Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn

100 105 110

Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Glu Gly

115 120 125

Thr Lys Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr

130 135 140

Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly

145 150 155 160

Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly

165 170 175

Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ala Leu Gly Arg Ser Ser Phe

180 185 190

Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn

195 200 205

Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr

210 215 220

Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln

225 230 235 240

Tyr Leu Tyr Tyr Leu Val Arg Thr Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr

245 250 255

Gln Thr Leu Ala Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn Gln

260 265 270

Ala Arg Asn Trp Val Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser

275 280 285

Thr Thr Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala

290 295 300

Ala Lys Phe Lys Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Met Asn Pro Gly Val

305 310 315 320

Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser

325 330 335

Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Asn Asp Gly Val Asp

340 345 350

Tyr Ser Gln Val Leu Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn

355 360 365

Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ala Val Ala Ile Asn Asn Gln Ala

370 375 380

Ala Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His Asn Gln Gly Val Ile

385 390 395 400

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile

405 410 415

Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu

420 425 430

Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys
435 440 445

Asn Thr Pro Val Pro Ala Asp Pro Pro Leu Thr Phe Asn Gln Ala Lys
450 455 460

Leu Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu
465 470 475 480

Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu
485 490 495

Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala
500 505 510

Val Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg
515 520 525

Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
530

<210> 69
<211> 256
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Myeloblastin
<400> 69

Met Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala Leu Ala Ser Val Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser Gly Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ile Val Gly Gly His
20 25 30

Glu Ala Gln Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala Ser Leu Gln Met Arg
35 40 45

Gly Asn Pro Gly Ser His Phe Cys Gly Gly Thr Leu Ile His Pro Ser
50 55 60

Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Arg Asp Ile Pro Gln Arg Leu
65 70 75 80

Val Asn Val Val Leu Gly Ala His Asn Val Arg Thr Gln Glu Pro Thr

85 90 95

Gln Gln His Phe Ser Val Ala Gln Val Phe Leu Asn Asn Tyr Asp Ala

100 105 110

Glu Asn Lys Leu Asn Asp Val Leu Leu Ile Gln Leu Ser Ser Pro Ala

115 120 125

Asn Leu Ser Ala Ser Val Ala Thr Val Gln Leu Pro Gln Gln Asp Gln

130 135 140

Pro Val Pro His Gly Thr Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly Arg Val

145 150 155 160

Gly Ala His Asp Pro Pro Ala Gln Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr

165 170 175

Val Val Thr Phe Phe Cys Arg Pro His Asn Ile Cys Thr Phe Val Pro

180 185 190

Arg Arg Lys Ala Gly Ile Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ile

195 200 205

Cys Asp Gly Ile Ile Gln Gly Ile Asp Ser Phe Val Ile Trp Gly Cys

210 215 220

Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu Tyr Val

225 230 235 240

Asp Trp Ile Arg Ser Thr Leu Arg Arg Val Glu Ala Lys Gly Arg Pro

245 250 255

<210> 70

<211> 745

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Myeloperoxidase

<400> 70

Met Gly Val Pro Phe Phe Ser Ser Leu Arg Cys Met Val Asp Leu Gly

1 5 10 15

Pro Cys Trp Ala Gly Gly Leu Thr Ala Glu Met Lys Leu Leu Leu Ala

20 25 30

Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ile Leu Ala Thr Pro Gln Pro Ser Glu Gly
35 40 45
Ala Ala Pro Ala Val Leu Gly Glu Val Asp Thr Ser Leu Val Leu Ser
50 55 60
Ser Met Glu Glu Ala Lys Gln Leu Val Asp Lys Ala Tyr Lys Glu Arg
65 70 75 80
Arg Glu Ser Ile Lys Gln Arg Leu Arg Ser Gly Ser Ala Ser Pro Met
85 90 95

Glu Leu Leu Ser Tyr Phe Lys Gln Pro Val Ala Ala Thr Arg Thr Ala
100 105 110
Val Arg Ala Ala Asp Tyr Leu His Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu Arg
115 120 125
Lys Leu Arg Ser Leu Trp Arg Arg Pro Phe Asn Val Thr Asp Val Leu
130 135 140
Thr Pro Ala Gln Leu Asn Val Leu Ser Lys Ser Ser Gly Cys Ala Tyr
145 150 155 160

Gln Asp Val Gly Val Thr Cys Pro Glu Gln Asp Lys Tyr Arg Thr Ile
165 170 175
Thr Gly Met Cys Asn Asn Arg Arg Ser Pro Thr Leu Gly Ala Ser Asn
180 185 190
Arg Ala Phe Val Arg Trp Leu Pro Ala Glu Tyr Glu Asp Gly Phe Ser
195 200 205
Leu Pro Tyr Gly Trp Thr Pro Gly Val Lys Arg Asn Gly Phe Pro Val
210 215 220

Ala Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Glu Ile Val Arg Phe Pro Thr Asp
225 230 235 240
Gln Leu Thr Pro Asp Gln Glu Arg Ser Leu Met Phe Met Gln Trp Gly
245 250 255
Gln Leu Leu Asp His Asp Leu Asp Phe Thr Pro Glu Pro Ala Ala Arg
260 265 270

Ala Ser Phe Val Thr Gly Val Asn Cys Glu Thr Ser Cys Val Gln Gln
275 280 285

Pro Pro Cys Phe Pro Leu Lys Ile Pro Pro Asn Asp Pro Arg Ile Lys
290 295 300
Asn Gln Ala Asp Cys Ile Pro Phe Phe Arg Ser Cys Pro Ala Cys Pro
305 310 315 320
Gly Ser Asn Ile Thr Ile Arg Asn Gln Ile Asn Ala Leu Thr Ser Phe
325 330 335
Val Asp Ala Ser Met Val Tyr Gly Ser Glu Glu Pro Leu Ala Arg Asn
340 345 350

Leu Arg Asn Met Ser Asn Gln Leu Gly Leu Leu Ala Val Asn Gln Arg
355 360 365
Phe Gln Asp Asn Gly Arg Ala Leu Leu Pro Phe Asp Asn Leu His Asp
370 375 380
Asp Pro Cys Leu Leu Thr Asn Arg Ser Ala Arg Ile Pro Cys Phe Leu
385 390 395 400
Ala Gly Asp Thr Arg Ser Ser Glu Met Pro Glu Leu Thr Ser Met His
405 410 415

Thr Leu Leu Leu Arg Glu His Asn Arg Leu Ala Thr Glu Leu Lys Ser
420 425 430
Leu Asn Pro Arg Trp Asp Gly Glu Arg Leu Tyr Gln Glu Ala Arg Lys
435 440 445
Ile Val Gly Ala Met Val Gln Ile Ile Thr Tyr Arg Asp Tyr Leu Pro
450 455 460
Leu Val Leu Gly Pro Thr Ala Met Arg Lys Tyr Leu Pro Thr Tyr Arg
465 470 475 480

Ser Tyr Asn Asp Ser Val Asp Pro Arg Ile Ala Asn Val Phe Thr Asn
485 490 495
Ala Phe Arg Tyr Gly His Thr Leu Ile Gln Pro Phe Met Phe Arg Leu
500 505 510
Asp Asn Arg Tyr Gln Pro Met Glu Pro Asn Pro Arg Val Pro Leu Ser

515 520 525

Arg Val Phe Phe Ala Ser Trp Arg Val Val Leu Glu Gly Gly Ile Asp

530 535 540

Pro Ile Leu Arg Gly Leu Met Ala Thr Pro Ala Lys Leu Asn Arg Gln

545 550 555 560

Asn Gln Ile Ala Val Asp Glu Ile Arg Glu Arg Leu Phe Glu Gln Val

565 570 575

Met Arg Ile Gly Leu Asp Leu Pro Ala Leu Asn Met Gln Arg Ser Arg

580 585 590

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

595 600 605

Pro Gln Pro Glu Thr Val Gly Gln Leu Gly Thr Val Leu Arg Asn Leu

610 615 620

Lys Leu Ala Arg Lys Leu Met Glu Gln Tyr Gly Thr Pro Asn Asn Ile

625 630 635 640

Asp Ile Trp Met Gly Gly Val Ser Glu Pro Leu Lys Arg Lys Gly Arg

645 650 655

Val Gly Pro Leu Leu Ala Cys Ile Ile Gly Thr Gln Phe Arg Lys Leu

660 665 670

Arg Asp Gly Asp Arg Phe Trp Trp Glu Asn Glu Gly Val Phe Ser Met

675 680 685

Gln Gln Arg Gln Ala Leu Ala Gln Ile Ser Leu Pro Arg Ile Ile Cys

690 695 700

Asp Asn Thr Gly Ile Thr Thr Val Ser Lys Asn Asn Ile Phe Met Ser

705 710 715 720

Asn Ser Tyr Pro Arg Asp Phe Val Asn Cys Ser Thr Leu Pro Ala Leu

725 730 735

Asn Leu Ala Ser Trp Arg Glu Ala Ser

740 745