



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0128915
 (43) 공개일자 2018년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) *C07K 14/00* (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 7/08 (2013.01)

A61K 39/385 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7027726

(22) 출원일자(국제) 2017년02월24일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년09월21일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/051054

(87) 국제공개번호 WO 2017/145097

국제공개일자 2017년08월31일

(30) 우선권주장

2016900701 2016년02월26일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인

오클랜드 유니서비시즈 리미티드

뉴질랜드 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨 10

(72) 발명자

브림블 마가렛 앤

뉴질랜드 1010 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨
10 오클랜드 유니서비시즈 리미티드 내

윌리엄스 제프리 마틴

뉴질랜드 1010 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨
10 오클랜드 유니서비시즈 리미티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 아미노산 및 웨პ티드 접합체 및 접합 방법

(57) 요 약

본 발명은 아미노산 및 웨პ티드 접합체, 아미노산 및 웨პ티드 접합체를 제조하는 방법, 상기 방법에 의해 생성된 접합체 및 상기 접합체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 대상에서 면역 반응을 유발하는 방법 및 대상에 백신을 접종하는 방법, 이를 위한 상기 접합체의 용도 및 이를 위한 약제 제조에서의 상기 접합체의 용도가 또한 고려된다.

(52) CPC특허분류

C07C 323/59 (2013.01)

C07K 1/04 (2013.01)

C07K 1/063 (2013.01)

C07K 1/10 (2013.01)

C07K 14/001 (2013.01)

C07K 19/00 (2013.01)

(72) 발명자

던바 퍼터 로데릭

뉴질랜드 1010 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨

10 오클랜드 유니서비시즈 리미티드 내

버던 다니엘

뉴질랜드 1010 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨

10 오클랜드 유니서비시즈 리미티드 내

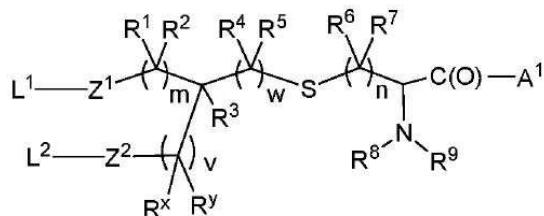
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고 v는 0 내지 5의 정수이고,

단:

m, v, 및 w의 합계는 적어도 3이고;

m 및 w의 합계는 0 내지 7이고;

n은 1 또는 2이고;

Z1 및 Z2는 각각 독립적으로 $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-NRC(O)O-$, $-OC(O)NR-$, 및 $-NRC(O)NR-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족이고;

R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족이고;

R9는 수소, C1-6지방족, 아미노 보호 기, L3-C(O)-, 또는 A2이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21지방족 또는 C4-20헤테로지방족으로부터 선택되고;

L3은 C1-21지방족 또는 C2-20헤테로지방족이고;

A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;

A2는 아미노산 또는 펩티드이고;

여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3의 어느 하나에 존재하는 임의의 지방족 또는 헤테로지방족은 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;

R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;

R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, L3-C(O), 또는 A2이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬, C5-21알케닐, 또는 C4-20헤테로알킬로부터 선택되고;

L3은 C1-21알킬, C2-21알케닐, C3-6사이클로알킬, 또는 C2-20헤테로알킬이고;

A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;

A2는 아미노산 또는 펩티드이고;

여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3 중 어느 하나에 존재하는 임의의 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬은 선택적으로 치환되는, 화합물.

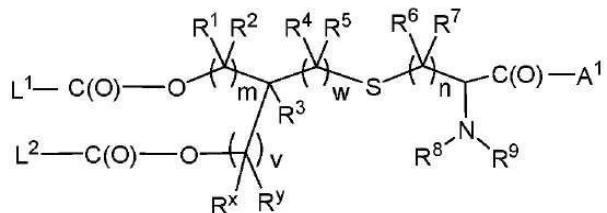
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Z1 및 Z2는 각각 독립적으로 -C(O)O-, -C(O)NR-, 및 -C(O)S-로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IA)의 화합물인, 화합물:

[화학식 IA]



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, v는 0 내지 3인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, v는 0인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 5인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 w는 각각 독립적으로 1 내지 4인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 w의 합계는 2 내지 7인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 w의 합계는 2 내지 5인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 w의 합계는 3인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1 내지 3인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 2인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, w 는 1 또는 2인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, w 는 1인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 선형 C15알킬인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L3은 메틸 또는 선형 C15알킬인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, L3은 메틸인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노 보호 기는 Boc 또는 Fmoc인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2는, m 의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R3은 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R4 및 R5는, w 의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, Rx 및 Ry는, v의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R6 및 R7은, n의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R8은 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소인, 화합물.

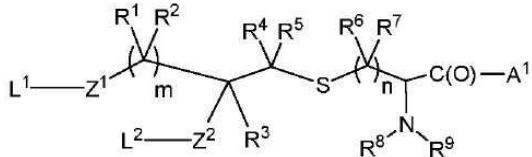
청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R9는 C1-6알킬, 수소, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2, 바람직 하게는 수소, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IF)의 화합물인, 화합물:

[화학식 IF]

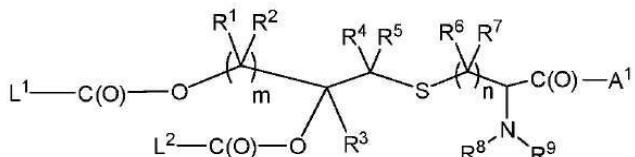


상기 식에서, m은 2 내지 6의 정수이고 나머지 변수는 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음.

청구항 30

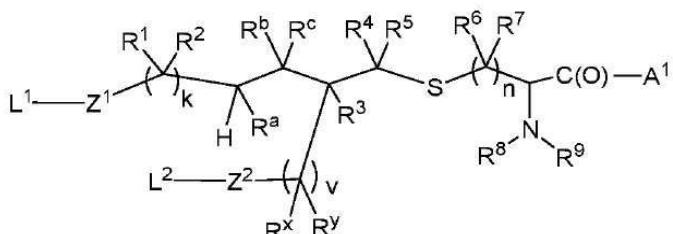
제29항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IF-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 IF-1]

**청구항 31**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IB)의 화합물인 화합물:

[화학식 IB]



상기 식에서,

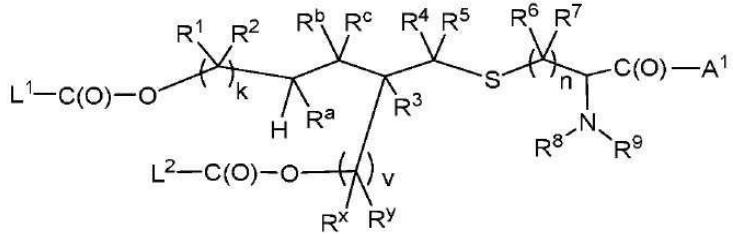
k는 0 내지 4의 정수이고;

Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족임.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화학식 (IB)의 화합물은 하기 화학식 (IC)의 화합물인, 화합물:

[화학식 IC]



청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, k는 0 내지 3인, 화합물.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, k는 0인, 화합물.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬, 바람직하게는 수소인, 화합물.

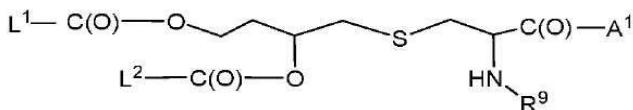
청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6알킬, 바람직하게는 수소로부터 선택된, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (ID)의 화합물인, 화합물:

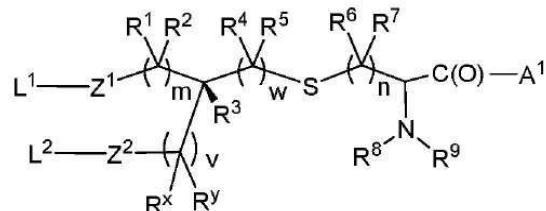
[화학식 ID]



청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IEE-3)을 갖는, 화합물:

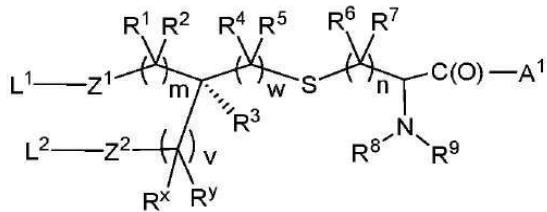
[화학식 IEE-3]



청구항 39

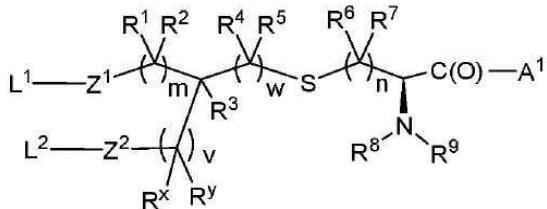
제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IEE-4)을 갖는, 화합물:

[화학식 IEE-4]

**청구항 40**

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IE)을 갖는, 화합물:

[화학식 IE]

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, A1은 OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고 R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, 또는 L3-C(0)인, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, A1은 OH, 또는 OP1이고, R9는 수소, 아미노 보호 기, 또는 L3-C(0)인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, A1 및/또는 A2는 아미노산 또는 펩티드인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제40항 및 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 에피토프를 포함하는, 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 에피토프는 펩티드 에피토프인, 화합물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 에피토프는 링커 기를 통해 커플링되거나 결합되어 있는, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제40항 및 제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 지질 부분이 접합되어 있는 상기 펩티드 접합체의 아미노산이 N-말단 아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제40항 및 제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, A1이 세린 또는 제1 N-말단 아미노산 잔기로서 세린을 포함하는 펩티드인, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제40항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, A1 및/또는 A2가 가용화기를 포함하는 펩티

드인, 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 가용화기는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기는 세린 잔기에 인접한, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제40항 및 제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID No 1 내지 121 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터 8개 이상의 연속하는 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어지는, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임의의 치환기는 할로, CN, NO₂, OH, NH₂, NHR10, NR10R20, C1-6할로알킬, C1-6할로알콕시, C(O)NH₂, C(O)NHR10, C(O)NR10R20, SO₂R10, OR10, SR10, S(O)R10, C(O)R10, 및 C1-6지방족으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R10 및 R20은 각각 독립적으로 C1-6지방족, 예를 들면 C1-6알킬인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 제조 방법으로서,

탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제1 지질-함유 접합 파트너,

탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제2 지질-함유 접합 파트너, 및

티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를,

상기 제1 지질-함유 접합 파트너 및 상기 제2 지질-함유 접합 파트너를 상기 아미노산-함유 접합 파트너에 접합하는 데 효과적인 조건 하에, 반응시켜 화학식(I)의 아미노산 또는 웨티드-접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하는 것을 포함하며,

상기 아미노산- 또는 웨티드 접합체에서, 상기 아미노산-함유 접합 파트너의 티올로부터 황 원자는 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터 탄소 원자에 접합되고, 상기 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터 탄소 원자는 상기 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터 탄소 원자에 접합되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 제1 및 제2 지질-함유 접합 파트너가 동일한 구조를 갖는, 방법.

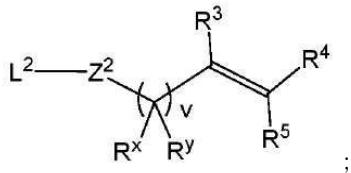
청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 방법이 상기 제1 지질 함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소원자에 티올의 황 원자를 접합시킨 다음, 티올이 접합되어 있는 탄소-탄소 이중 결합으로부터 탄소 원자를 상기 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자에 접합시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 57

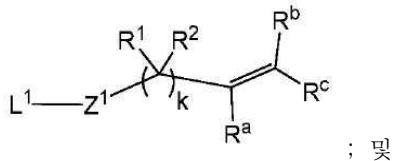
제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 지질-함유 접합 파트너가 하기 화학식 (IIA)의 화합물이고:

[화학식 IIA]



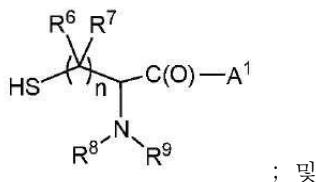
상기 제2 지질-함유 접합 파트너가 하기 화학식 (IIB)의 화합물이고:

[화학식 IIB]



상기 아미노산-함유 접합 파트너가 하기 화학식 (III)의 구조를 포함하는, 방법:

[화학식 III]

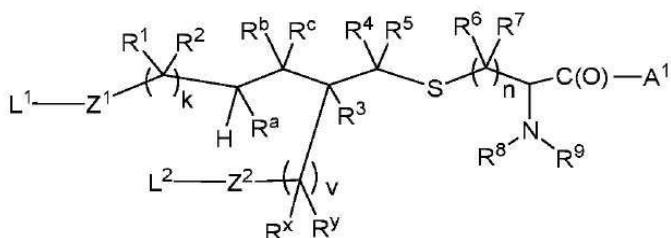


상기 식에서, Ra, Rb, Rc, L1, L2, Z1, Z2, R1, R2, Rx, Ry, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, A1, k, v, 및 n은 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산- 또는 웨티드 접합체가 하기 화학식 (IB)의 화합물인, 방법:

[화학식 IB]



상기 식에서, Ra, Rb, Rc, L1, L2, Z1, Z2, R1, R2, Rx, Ry, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, A1, k, v, 및 n은 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음.

청구항 59

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질 함유 접합 파트너가 상기 아미노산-함유 접합 파트너에 대해 화학량론적으로 과잉량인, 방법.

청구항 60

제54항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질-함유 접합 파트너를 상기 아미노산-함유 접합 파트너에 접합하는 데 효과적인 조건은 열개시제의 열분해, 또는 광화학 개시제의 광화학 분해에 의해 개시되는 하나 이상의 유리 라디칼의 생성을 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 열개시제가 AIBN이거나 상기 광개시제가 DMPA인, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 상기 유리 라디칼 개시제의 광화학 분해는, 바람직하게는 자연 발생 아미노산의 측쇄에 적합한 주파수, 바람직하게는 약 365 nm를 갖는 자외선에 의한 조사를 포함하는, 방법.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응이 용매를 포함하는 액체 매질 중에서 수행되고, 여기서 상기 용매는 NMP, DMF, DMSO, 또는 그의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 용매가 NMP를 포함하는, 방법.

청구항 65

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응이 부산물의 형성을 억제하고/하거나 화학식(I)의 화합물로의 전환 수율을 개선하는 하나 이상의 첨가제의 존재 하에 수행하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 하나 이상의 첨가제가 외래성 티올, 산, 유기실란 또는 이의 임의의 둘 이상의 조합인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 외래성 티올이 입체 장애 티올, 예를 들면 tert-부틸 메르캅탄인, 방법.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 산이 강 유기산, 예를 들면 TFA인, 방법.

청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 실란이 트리알킬실란, 예를 들면 TIPS인, 방법.

청구항 70

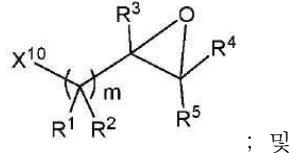
제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 접합체 또는 펩티드 접합체가 반응 후 반응 매질로부터 분리되며, 선택적으로 정제되는, 방법.

청구항 71

화학식 (XV)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법으로서,

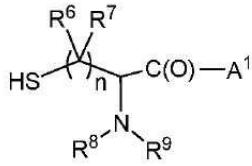
하기 화학식 (XVI)의 에폭시드:

[화학식 XVI]



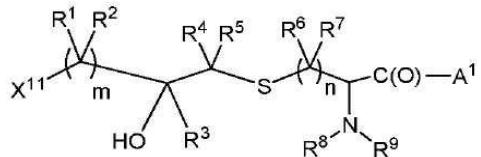
하기 화학식 (III)의 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너:

[화학식 III]



를 에폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건 하에 반응시켜 하기 화학식(XV)의 화합물을 생성하는 것을 포함하는, 방법:

[화학식 XV]



상기 식에서,

X10은 L1-Z1-, -OH, -SH, -NHR, HNRC(O)O-, P10-O-, P11-S-, P12-NR-, 또는 P12-NRC(O)O-이고;

X11은 X10 또는 X10의 P10-O-, P11-S-, P12-NR-, 또는 P12-NRC(O)O-인 경우 -OH, -SH, -NHR, 또는 HNRC(O)O-이고, 상기 조건은 P10, P11, 또는 P12를 제거하는 데 효과적이며;

P10, P11, 및 P12는 각각 독립적으로 보호 기이고;

m은 2 내지 6의 정수이고;

n, L1, Z1, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, 및 A1은 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물에 정의된 바와 같음.

청구항 72

제71항에 있어서, X10이 L1-C(O)O-, OH, 또는 P10-O-이고; X11이 L1-C(O)O-, P10-O-, 또는 OH인, 방법.

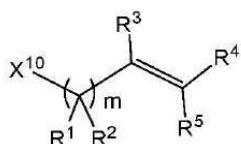
청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 방법이 에폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 산의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기 화학식 (XVII)의 알켄:

[화학식 XVII]

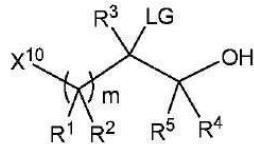


및 산화제를, 상기 알켄을 에폭시드화 하는 데 효과적인 조건 하에 반응시켜 에폭시드를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 75

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 LG가 이탈기인 하기 화학식 (XVII-A)의 화합물:

[화학식 XVII-A]

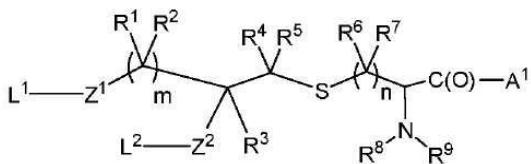


및 염기를 에폭시드화에 효과적인 조건 하에 반응시켜 에폭시드를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 76

제71항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하나 이상의 추가적인 합성 단계에 의해 화학식 (XV)의 화합물을 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (IF)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 전환시키는 것을 포함하는, 방법:

[화학식 IF]



청구항 77

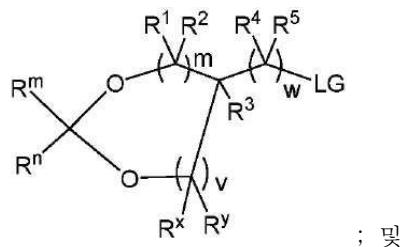
제76항에 있어서, X11이 P10-O- 또는 OH이고; 상기 하나 이상의 합성 단계가 P10 또는 X11의 하이드록시기의 수소 원자를 L1-C(O)-로 치환하기 위해 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하고/하거나; R3이 부착되어 있는 탄소에 결합된 하이드록시기의 수소 원자를 L2-C(O)-로 치환하기 위해 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 78

화학식 (XX)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법으로서,

하기 화학식 (XXI)의 화합물:

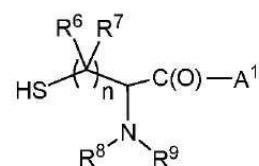
[화학식 XXI]



; 및

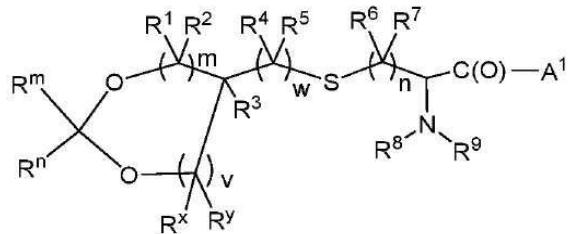
하기 화학식 (III)의 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너:

[화학식 III]



를, 상기 화학식 (XXI)의 화합물 및 아미노산-함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건 하에, 반응시켜 하기 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 것을, 포함하는 방법:

[화학식 XX]



상기 식에서,

 R_m 및 R_n 은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; LG 는 이탈기이고; m 및 w 는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고 v 는 0 내지 5의 정수이고,

단:

 m , v , 및 w 의 합계는 적어도 3이고; m 및 w 의 합계는 0 내지 7이고;n, R_x , R_y , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 A_1 은 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물에 정의된 바와 같음.**청구항 79**제78항에 있어서, R_m 및 R_n 은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 아릴로부터 선택되는, 방법.**청구항 80**제78항 또는 제79항에 있어서, R_m 은 수소, C1-6알킬, 또는 아릴이고; R_n 은 C1-6알킬 또는 아릴인, 방법.**청구항 81**제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 v 는 상기 화합물이 5-원 내지 7-원 사이클릭 아세탈을 포함하는 것인, 방법.**청구항 82**

제81항에 있어서, 상기 사이클릭 아세탈이 6-원 사이클릭 아세탈인, 방법.

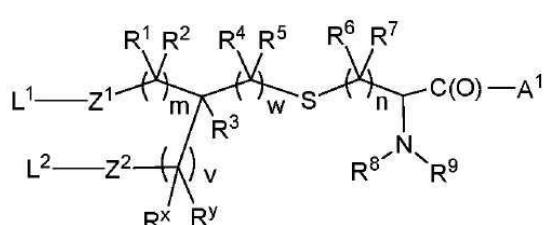
청구항 83

제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 화학식(XXI)의 화합물 및 화학식(III)의 아미노산-함유 접합 파트너를 염기의 존재 하에 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 84

제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하나 이상의 추가적인 합성 단계에 의해 화학식(XX)의 화합물을 제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 전환시키는 것을 포함하는, 방법:

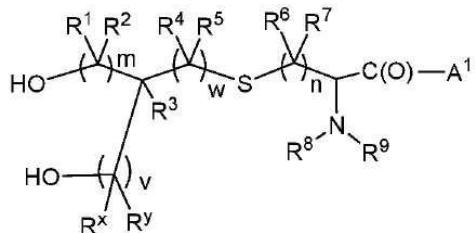
[화학식 I]



청구항 85

제84항에 있어서, 상기 하나 이상의 합성 단계가 화학식 (XX)의 화합물 중의 아세탈을 제거하여 하기 화학식 (XXIII-1)의 화합물을 생성하는 것을 포함하는 방법:

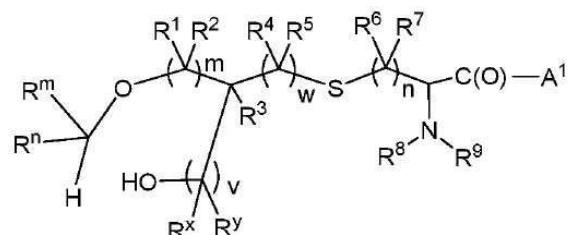
[화학식 XXIII-1]



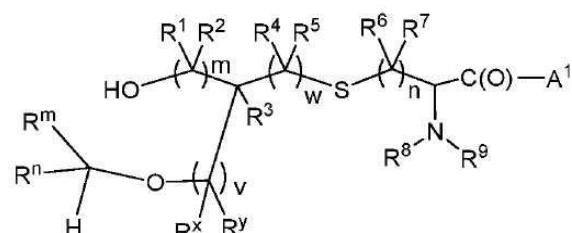
청구항 86

제84항에 있어서, R^m은 선택적으로 치환된 아릴, 예를 들면 폐닐 또는 메톡시 치환된 폐닐이고, 상기 방법은 화학식 (XX)의 화합물 중의 아세탈을 제거하여 하기 화학식 (XXIII-2) 또는 화학식 (XXIII-3)의 화합물을 생성하는 것을 포함하는, 방법:

[화학식 XXIII-2]



[화학식 XXIII-3]



청구항 87

제85항에 있어서, 상기 하나 이상의 합성 단계는 화학식 (XXIII-1)의 화합물에서 R¹ 및 R²가 부착되는 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키고/시키거나, R^x 및 R^y가 부착되는 탄소에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 하나 이상의 합성 단계는 화학식 (XXIII-2)의 화합물에서 R^x 및 R^y가 부착되는 탄소 원자에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키고, R^mRⁿCH-기를 제거하여 하이드록시기를 생성하고, 상기 하이드록시기를 L1-Z1로 전환시키거나; 또는

화학식(XXIII-2)의 화합물에서 R^x 및 R^y가 부착되는 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키고, R^mRⁿCH-기를 제거하여 하이드록시기를 생성하고, 상기 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 상기 하이드록시기를 L1-Z1- 또는 L2-Z2-로 전환시키는 것이 하이드록시기의 수소 원자를 L1-C(0)- 또는 L2-C(0)-로 치환하기 위해 아실화시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 90

제54항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산-함유 접합 파트너가 펩티드-함유 접합 파트너인, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 펩티드-함유 접합 파트너가 에피토프를 포함하는, 방법.

청구항 92

제54항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산-함유 접합 파트너가 펩티드로 이루어진, 방법.

청구항 93

제54항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산-함유 접합 파트너가 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 또는 3 개 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드-함유 접합 파트너인, 방법.

청구항 94

제54항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산-함유 접합 파트너가 아미노산으로 이루어진, 방법.

청구항 95

제54항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 함유 접합 파트너의 C-말단이 보호 기로 보호되고/되거나, 상기 아미노산 함유 접합 파트너의 N_a-아미노 기가 보호 기로 보호되는, 방법.

청구항 96

제54항 내지 제93항 및 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 티올을 포함하는 상기 아미노산 잔기는 N-말단 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 97

제54항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올이 시스테인 잔기의 티올인, 방법.

청구항 98

제54항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티올을 포함하는 아미노산 함유 접합 파트너 중의 R9가 L3-C(0)-인, 방법.

청구항 99

제54항 내지 제70항, 제76항, 제77항 및 제84항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 화학식 (I)의 아미노산 접합체의 아미노산 또는 화학식 (I)의 펩티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 펩티드의 아미노산에 커플링시켜 펩티드 접합체를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 100

펩티드 접합체를 제조하는 방법으로서, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 펩티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하고,

상기 아미노산 접합체의 아미노산 또는 상기 펩티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 펩티드의 아미노산에 커플링시켜 펩티드 접합체를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 101

제99항 또는 제100항에 있어서, 상기 방법이 상기 아미노산 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 펩티드의 아미

노산에 커플링시켜 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시켜 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 103

제99항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 에피토프를 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산에 커플링시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 104

제100항 또는 제101항에 있어서, 상기 웨티드가 에피토프를 포함하는, 방법.

청구항 105

제91항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프가 웨티드 에피토프인, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 에피토프가 링커 기를 통해 커플링되거나 결합되어 있는, 방법.

청구항 107

제99항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질 부분이 접합되는 웨티드 접합체의 아미노산이 N-말단 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 108

제54항 내지 제70항, 제76항, 제77항 및 제84항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 지질 부분이 접합된 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산 잔기의 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기를 아실화시키는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 아미노 기가 아세틸 등의 C2-20 지방산으로 아실화되는, 방법.

청구항 110

제54항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 웨티드 접합체 또는 아미노산-함유 접합 파트너가 하나 이상의 가용화기를 포함하는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 가용화기는 웨티드 사슬내에서 2개 이상의 연속하는 친수성 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 아미노산 서열인, 방법.

청구항 112

제54항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 웨티드 접합체 또는 아미노산-함유 접합 파트너는 지질 부분이 접합되는 아미노산 잔기에 인접한 세린 잔기를 포함하는, 방법.

청구항 113

제54항 내지 제112항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화학식 (I)의 아미노산 또는 웨티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 114

유효량의 제1항 내지 제53항 및 제113항 중 어느 한 항의 펩티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 115

제114항에 있어서, 유효량의 제1항 내지 제53항 및 제113항 중 어느 한 항의 2개 이상의 펩티드 접합체 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 116

유효량의 제1항 내지 제53항 및 제113항 중 어느 한 항의 하나 이상의 펩티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 유효량의 제114항 또는 제115항의 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 대상에 백신을 접종하거나 면역 반응을 유발하는, 방법.

청구항 117

대상에 백신을 접종하거나 면역 반응을 유발하는 약제의 제조에서 제1항 내지 제53항 및 제113항 중 어느 한 항의 하나 이상의 펩티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제114항 또는 제115항의 약학적 조성물의 용도.

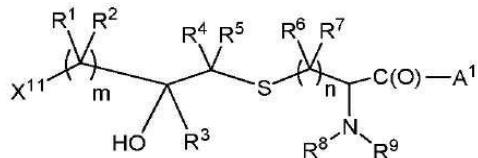
청구항 118

대상에 백신을 접종하거나 면역 반응을 유발하는 제1항 내지 제53항 및 제113항 중 어느 한 항의 하나 이상의 펩티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제114항 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 119

하기 화학식 (XV)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물:

[화학식 XV]



상기 식에서,

X11은 L1-Z1-, -OH, -SH, -NHR, HNRC(O)O-, P10-O-, P11-S-, P12-NR-, 또는 P12-NRC(O)O-이고;

P10, P11, 및 P12는 각각 독립적으로 보호 기이고;

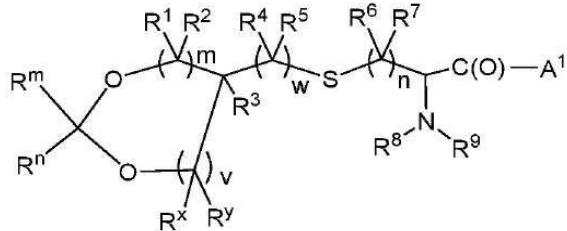
m은 2 내지 6의 정수이고,

n, L1, Z1, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, 및 A1은 제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 정의된 화학식(I)의 화합물에 정의된 바와 같음.

청구항 120

하기 화학식 (XX)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물:

[화학식 XX]



상기 식에서:

 R_m 및 R_n 은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; m 및 w 는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고, v 는 0 내지 5의 정수이고,

단:

 m , v , 및 w 의 합계는 적어도 3이고; m 및 w 의 합계는 0 내지 7이고;

n, Rx, Ry, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, 및 A1은 제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 정의된 화학식(I)의 화합물에 정의된 바와 같음.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 아미노산 및 펩티드 접합체, 아미노산 및 펩티드 접합체의 제조 방법, 상기 방법에 의해 제조되는 접합체, 상기 접합체를 포함하는 약학적 조성물, 대상에서의 면역 반응을 유발하는 방법 및 대상에 백신을 접종하는 방법, 그들을 위한 접합체의 사용 및 그들을 위한 약제의 제조에서 접합체의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 아미노산- 및 펩티드 접합체의 합성에서 유용한 화합물의 제조방법 및 이러한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

합성 펩티드 백신은 일반적으로 단백질 항원의 면역원성 부분의 합성 사본을 포함한다. 이러한 백신 개발에 접근은 많은 이점, 예를 들어 합성의 용이성, 잠재적으로 유독한 생물학적 부산물의 회피 및 간단한 특성을 갖는다.

[0003]

펩티드 백신의 개발에 있어서 중요한 문제는 유일한 백신 성분으로 펩티드에 의해 나타나는 면역원성의 부족이다. 선천성 면역계의 성분을 활성화하도록 기획된 애쥬번트(예를 들어, 프로인트 애쥬번트)를 백신에 포함시키는 것은 일반적으로 필요하다.

[0004]

펩티드 백신 기획의 다른 수단은 목적한 펩티드 에피토프가 적절한 애쥬번트에 공유 결합되어 있는 자기 애쥬번트 백신을 창조하는 것이다. 그와 같은 자기 애쥬번트 백신은 외부 애쥬번트와 항원의 간단한 동시 배합에 비해 항원 수집, 제시 및 수지상 세포 성숙을 증강할 수 있다.

[0005]

여러 가지 자기 애쥬번트 백신은 개발되어 왔지만, 백신의 제조는 복잡해질 수 있다.

[0006]

새로운 자기 애쥬번트 백신 및 자기 애쥬번트 백신의 신규 제조 방법에 대한 계속적인 필요성이 있다. 이를 필요성을 충족시키기 위한 방법을 찾은 것; 및/또는 적어도 유용한 선택 기술을 공중에게 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0007]

본 발명의 다른 목적은 단지 일례로 주어진 이하의 설명으로부터 명확해질 것이다.

[0008]

본 명세서에 포함되어 있는 문서, 행위, 재료, 장치, 물품 또는 유사한 것의 모든 논의는 본 발명에 대한 맥락을 제공하기 위한 목적에 불과하다. 이들 사항의 어떤 것 또는 모두는 종래 기술 기반의 일부를 형성하거나, 우선일 이전에 존재하고 있던 본 발명에 관련된 분야에서 공통의 일반적인 지식이었던 것은 용인되는 것으로서 해

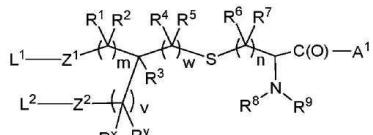
석되는 것은 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 일 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 하기 화학식 (I)의 화합물의 아미노산- 또는 웨티드 접합체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 구성된다:

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고 v는 0 내지 5의 정수이고,

[0014] 단:

[0015] m, v, 및 w의 합계는 적어도 3이고;

[0016] m 및 w의 합계는 0 내지 7이고;

[0017] n은 1 또는 2이고;

[0018] Z1 및 Z2는 각각 독립적으로 -O-, -NR-, -S-, -S(0)-, -SO₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -OC(O)O-, -NRC(O)O-, -OC(O)NR-, 및 -NRC(O)NR-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족이고

[0020] R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족이고;

[0021] R9는 수소, C1-6지방족, 아미노 보호 기, L3-C(O)-, 또는 A2이고;

[0022] L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21지방족 또는 C4-20헤테로지방족으로부터 선택되고;

[0023] L3은 C1-21지방족 또는 C2-20헤테로지방족이고;

[0024] A1은 아미노산, 웨티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;

[0025] A2는 아미노산 또는 웨티드이고;

[0026] 여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3의 어느 하나에 존재하는 임의의 지방족 또는 헤테로지방족은 선택적으로 치환된다.

[0027] 본 명세서에 기재된 실시 형태 또는 바람직한 형태의 임의의 것은, 달리 언급이 없는 한 또는 문맥상 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 임의의 양태, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 하나 이상의 실시형태 또는 바람직한 형태의 조합에 관한 것이다.

[0028] 다양한 실시 형태에 있어서,

[0029] R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, C2-6알키닐, 또는 C3-6사이클로알킬이고;

[0030] R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, C2-6알키닐, 또는 C3-6사이클로알킬이고;

[0031] R9는 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, C2-6알키닐, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, L3-C(O), 또는 A2이고;

[0032] L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬, C5-21알케닐, C5-21알키닐, 또는 C4-20헤테로알킬로부터 선택되고;

- [0033] L3은 C1-21알킬, C5-21알케닐, C5-21알키닐, C3-6사이클로알킬, 또는 C2-20헤테로알킬이고;
- [0034] A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;
- [0035] A2는 아미노산 또는 펩티드이고;
- [0036] 여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3 중 어느 하나에 존재하는 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬은 선택적으로 치환된다.
- [0037] 다양한 실시 형태에 있어서,
- [0038] R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0039] R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0040] R9는 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2이고;
- [0041] L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬, C5-21알케닐, 또는 C4-20헤테로알킬로부터 선택되고;
- [0042] L3은 C1-21알킬, C5-21알케닐, C3-6사이클로알킬, 또는 C2-20헤테로알킬이고;
- [0043] A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;
- [0044] A2는 아미노산 또는 펩티드이고;
- [0045] 여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3 중 어느 하나에 존재하는 임의의 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬은 선택적으로 치환된다.
- [0046] 다양한 실시형태에 있어서,
- [0047] R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0048] R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0049] R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2이고;
- [0050] L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬, C5-21알케닐, 또는 C4-20헤테로알킬로부터 선택되고;
- [0051] L3은 C1-21알킬, C2-21알케닐, C3-6사이클로알킬, 또는 C2-20헤테로알킬이고;
- [0052] A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드 보호 기이고;
- [0053] A2는 아미노산 또는 펩티드이고;
- [0054] 여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3 중 어느 하나에 존재하는 임의의 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬은 선택적으로 치환된다.
- [0055] 다양한 실시형태에 있어서,
- [0056] R1, R2, Rx, Ry, R4, R5, R6, 및 R7은, m, v, w, 및 n의 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0057] R, R3, 및 R8은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이고;
- [0058] R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2이고;
- [0059] L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬 또는 C4-20헤테로알킬로부터 선택되고;
- [0060] L3은 C1-21알킬, C3-6사이클로알킬, 또는 C2-20헤테로알킬이고;
- [0061] A1은 아미노산, 펩티드, OH, OP1, NH₂, 또는 NHP2이고, 여기서 P1은 카르복실 보호 기이고, P2는 카르복사미드

보호 기이고;

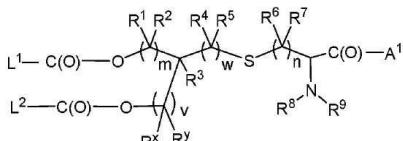
[0062] A2는 아미노산 또는 캡티드이고;

[0063] 여기서 R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, Rx, Ry, L1, L2, 및 L3 중 어느 하나에 존재하는 임의의 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬은 선택적으로 치환된다.

[0064] 다양한 실시형태에 있어서, Z1 및 Z2는 각각 독립적으로 $-C(O)O-$, $-C(O)NR-$, 및 $-C(O)S-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0065] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IA)의 화합물이다:

[화학식 IA]



[0067] .

[0068] 다양한 실시형태에 있어서, v는 0 내지 4, 0 내지 3, 또는 0 내지 2이거나, v는 0 또는 1, 예를 들면 0이다.

[0069] 특정의 실시형태에 있어서, v는 0 내지 3이다. 예시적인 실시형태에 있어서 v는 0이다.

[0070] 다양한 실시형태에 있어서, m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2이다.

[0071] 다양한 실시형태에 있어서, m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

[0072] 특정의 실시형태에 있어서, m 및 w는 각각 독립적으로 1 내지 4이다.

[0073] 다양한 실시형태에 있어서, m은 1 내지 6, 예를 들면 2 내지 6, 1 내지 5, 또는 2 내지 5이다. 다양한 실시형태에 있어서, m은 1 내지 5이다. 다양한 실시형태에 있어서, m은 1 내지 3이다. 예시적인 실시형태에 있어서, m은 2이다.

[0074] 다양한 실시형태에 있어서, w는 1 또는 2이다. 예시적인 실시형태에 있어서, w는 1이다.

[0075] 다양한 실시형태에 있어서, m 및 w의 합계는 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 또는 2 내지 3이다.

[0076] 다양한 실시형태에 있어서, m 및 w의 합계는 2 내지 7이다.

[0077] 특정의 실시형태에 있어서, m 및 w의 합계는 2 내지 5이다.

[0078] 예시적인 실시형태에 있어서, m 및 w의 합계는 3이다.

[0079] 다양한 실시형태에 있어서, v는 0 내지 3이고; m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 5이고; m 및 w의 합계는 2 내지 7이다.

[0080] 다양한 실시형태에 있어서, v는 1 또는 0이고; m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 5이고; m 및 w의 합계는 2 내지 7이다.

[0081] 다양한 실시형태에 있어서, v는 1 또는 0이고; m 및 w는 각각 독립적으로 1 내지 4이고; m 및 w의 합계는 2 내지 7이다.

[0082] 다양한 실시형태에 있어서, v는 1 또는 0이고; m 및 w는 각각 독립적으로 1 내지 4이고; m 및 w의 합계는 2 내지 5이다.

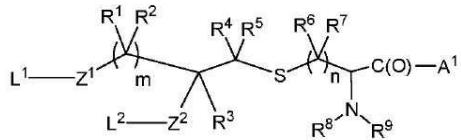
[0083] 특정의 실시형태에 있어서, v는 1 또는 0이고; m은 1 내지 6이고; w는 1 또는 2이다. 특정의 실시형태에 있어서, v는 1 또는 0이고; m은 1 내지 5이고; w는 1 또는 2이다.

[0084] 특정의 실시형태에 있어서, v는 0 또는 1이고; m은 1 내지 3이고; w는 1 또는 2이다.

[0085] 예시적인 실시형태에 있어서, v는 0이고; m은 2이고; w는 1이다.

- [0086] 예시적인 실시형태에 있어서, n은 1이다.
- [0087] 특정의 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21지방족, 예를 들면 C9-21지방족, C11-21지방족, 또는 C11-, C13-, C15-, C17-, 또는 C19-지방족이다.
- [0088] 특정의 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C5-21알킬이다.
- [0089] 다양한 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C9-21알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C11-21알킬이다.
- [0090] 다양한 예시적인 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C11, C13, C15, C17, 또는 C19알킬, 바람직하게는 n-알킬이다.
- [0091] 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C15알킬이다.
- [0092] 다양한 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 9개 내지 21개 탄소원자의 칙쇄를 포함한다.
- [0093] 예시적인 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 선형 C15알킬이다.
- [0094] 일부 실시형태에 있어서, L3은 C1-21알킬이다.
- [0095] 다양한 실시형태에 있어서, L3은 메틸 또는 선형 C15알킬이다.
- [0096] 예시적인 실시형태에 있어서, L3은 메틸이다(즉, R9는 아세틸이다).
- [0097] 일부 실시형태에 있어서, 아미노 보호기는 Boc, Fmoc, Cbz(카르복시벤질), 노실(o- 또는 p-나트로페닐설포닐), Bpoc(2-(4-비페닐)이소프로포록시카르보닐) 및 Dde (1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소헥실리텐)에틸)이다.
- [0098] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노 보호기는 Boc 또는 Fmoc이다.
- [0099] 일부 실시형태에 있어서, 아미노 보호기는 Fmoc이다.
- [0100] 일부 실시형태에 있어서, 카르복실 보호기는 tert-부틸, 벤질 또는 알릴이다.
- [0101] 다양한 실시형태에 있어서, 카르복사미드 보호기는 DmcP 또는 트리틸이다.
- [0102] 다양한 실시형태에 있어서, R1 및 R2는, m의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, R1 및 R2는, m의 각 경우에, 각각 수소이다.
- [0103] 다양한 실시형태에 있어서, R3은 C1-6알킬 또는 수소이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, R3은 수소이다.
- [0104] 다양한 실시형태에 있어서, R4 및 R5는, w의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소, 바람직하게는 수소이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, R4 및 R5는, w의 각 경우에, 각각 수소이다.
- [0105] 다양한 실시형태에 있어서, Rx 및 Ry는, v의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, Rx 및 Ry는, v의 각 경우에, 각각 수소이다.
- [0106] 다양한 실시형태에 있어서, R6 및 R7은, n의 각 경우에, 각각 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, R6 및 R7은 각각 수소이다.
- [0107] 다양한 실시형태에 있어서, R8은 독립적으로 C1-6알킬 또는 수소이다. 예시적인 실시형태에 있어서, R8은 수소이다.
- [0108] 다양한 실시형태에 있어서, R9는 C1-6알킬, 수소, 아미노 보호기, L3-C(0), 또는 A2이다. 예시적인 실시형태에 있어서, R9는 수소, 아미노 보호기, L3-C(0), 또는 A2이다.
- [0109] 다양한 실시형태에 있어서, R8은 수소이고, R9는 수소, 아미노 보호기, L3-C(0) 또는 A2이다.
- [0110] 다양한 실시형태에 있어서, R8 및 R9는 각각 수소이거나; R9는 L3-C(0) 또는 A2이다.
- [0111] 다양한 예시적인 실시형태에 있어서, R8은 수소이고, R9는 L3-C(0)이다. 다양한 특히 고려되는 실시형태에 있어서, R9는 L3-C(0)이고, 여기서 L3은 메틸이다.
- [0112] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IF)의 화합물이다:

[0113] [화학식 IF]



[0114]

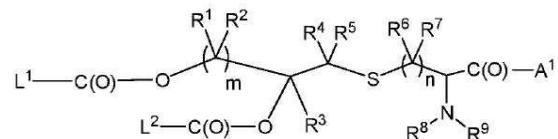
상기 식에서, m은 2 내지 6, 바람직하게는 2의 정수이고; 나머지 변수는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 있어서 정의된 바와 같다.

[0116]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (IF)의 화합물은 하기 화학식 (IF-1)의 화합물이다:

[0117]

[화학식 IF-1]

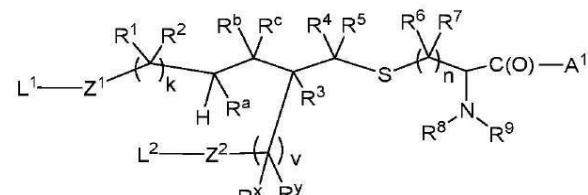


[0118]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IB)의 화합물이다:

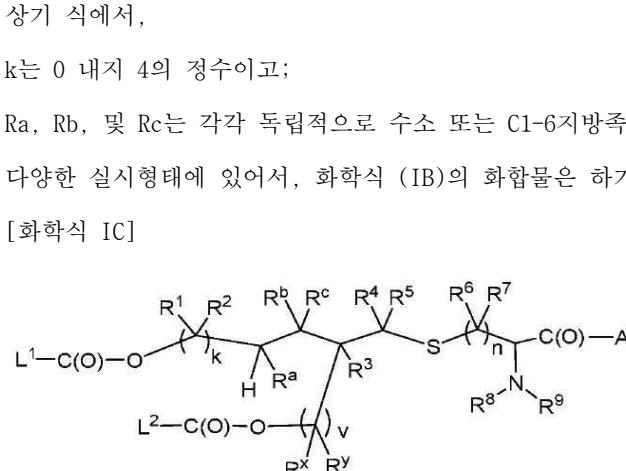
[0119]

[화학식 IB]



[0120]

[화학식 IC]



[0121]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)의 화합물은 하기 화학식 (IC)의 화합물이다:

[0122]

상기 식에서,

[0123]

k는 0 내지 4의 정수이고;

[0124]

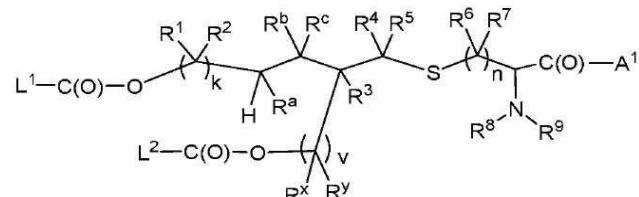
R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6지방족이다.

[0125]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)의 화합물은 하기 화학식 (IC)의 화합물이다:

[0126]

[화학식 IC]



[0127]

다양한 실시형태에 있어서, k는 0 내지 3, 0 내지 2, 0 내지 1, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2이거나, k는 0 또는 1이다.

[0128]

특정의 실시형태에 있어서, k는 0 내지 3이다.

[0129]

특정의 실시형태에 있어서, k는 0 또는 1이다.

[0130]

예시적인 실시형태에 있어서, k는 0이다.

[0131]

특정의 실시형태에 있어서, k는 v와 동일하다.

[0132]

다양한 실시형태에 있어서, R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, C2-6알키닐, 또는 C3-6사이클로알킬이다.

[0133]

다양한 실시형태에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, C2-6알케닐, 또는 C3-6사이클로알킬로

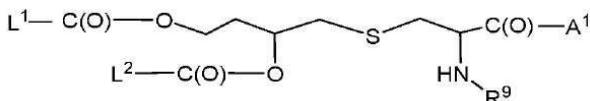
알킬이다.

[0135] 다양한 실시형태에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 또는 C3-6사이클로알킬이다.

[0136] 다양한 실시형태에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-6알킬, 바람직하게는 수소로부터 선택된다. 예시적인 실시형태에 있어서, Ra, Rb, 및 Rc는 각각 수소이다.

[0137] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (ID)의 화합물이다:

[화학식 ID]



[0139]

[0140] 특정의 실시형태에 있어서, 화합물은 L1 및 L2가 각각 선형 C15알킬인 화학식 (ID)의 화합물이다.

[0141] 다양한 실시형태에 있어서, L1 및 L2가 각각 독립적으로 C11-21알킬이고; m은 2이고; v는 0이고; w는 1이고; R1 및 R2는, 각각의 경우에, 각각 수소이고; R3은 수소이고; R4 및 R5는 각각 수소이다.

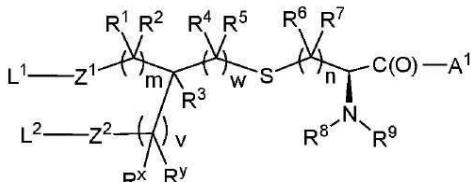
[0142] 다양한 실시형태에 있어서, n은 1이고; R6, R7, 및 R8은 각각 수소이고; R9는 수소, 아미노 보호 기, L3-C(0), 또는 A2이다.

[0143] 다양한 실시형태에 있어서, n은 1이고; R6, R7, 및 R8은 각각 수소이고; R9는 수소, 아미노 보호 기, 또는 L3-C(0)이고, 여기서 L3은 선형 C15알킬 또는 메틸이다.

[0144] 다양한 실시형태에 있어서, L1 및 L2는 각각 독립적으로 C11-21알킬이고; m은 2이고; v는 0이고; w는 1이고; R1 및 R2는, 각각의 경우에, 각각 수소이고; R3은 수소이고; R4 및 R5는 각각 수소이고; n은 1이고; R6, R7, 및 R8은 각각 수소이고; R9는 수소, 아미노 보호 기, 또는 L3-C(0)이고, 여기서 L3은 선형 C15알킬 또는 메틸이다.

[0145] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IE)를 갖는다:

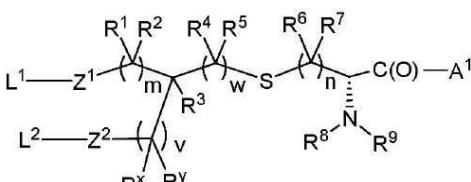
[화학식 IE]



[0147]

[0148] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IEE)을 갖는다:

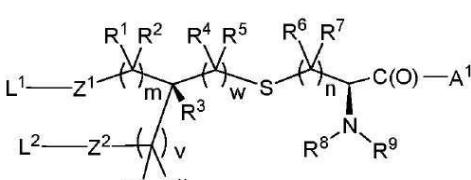
[화학식 IEE]



[0150]

[0151] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IE-1)을 갖는다:

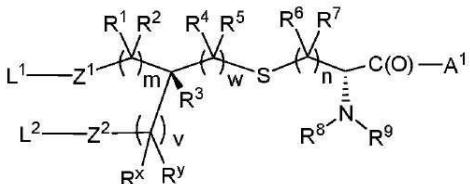
[화학식 IE-1]



[0153]

[0154] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IEE-1)을 갖는다:

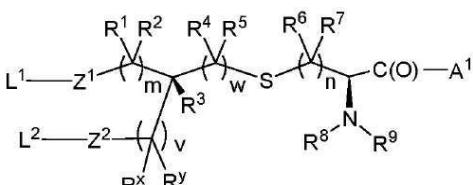
[화학식 IEE-1]



[0156]

[0157] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IE-2)을 갖는다:

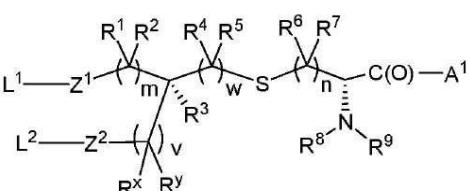
[화학식 IE-2]



[0159]

[0160] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IEE-2)을 갖는다:

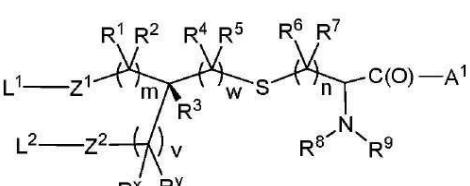
[화학식 IEE-2]



[0162]

[0163] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IEE-3)을 갖는다:

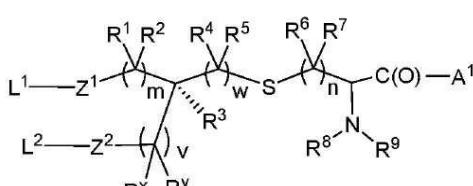
[화학식 IEE-3]



[0165]

[0166] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IEE-4)을 갖는다:

[화학식 IEE-4]



[0168]

[0169] 다양한 실시형태에 있어서, 지질 부분이 접합되어 있는 아미노산- 또는 펩티드 접합체의 아미노산은 시스테인 잔기이다.

[0170]

당업자들은 특정의 실시형태에 있어서 부분 L¹-Z¹- 및 L²-Z²-가 지방산 기, 예를 들면 지방산 에스테르일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다양한 실시형태에 있어서, 부분은 포화 또는 불포화 지방산 에스테르일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 지방산은 포화된다.

- [0171] 다양한 실시형태에 있어서, 지방산은 C4-22 지방산이다. 일부 실시형태에 있어서, 지방산은 C6-22 지방산이다.
- [0172] 특정의 실시형태에 있어서, 지방산은 C10-22 지방산이다. 특히 고려되는 특정의 실시형태에 있어서, 지방산은 C12-22 지방산이다. 다양한 예시적인 실시형태에 있어서, 지방산은 C12, C14, C16, C18 또는 C20 지방산이다.
- [0173] 일부 실시형태에 있어서, 지방산은 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라크산, 팔미톨레산, 올레산, 엘라이딘산, 리놀레산, α -리놀렌산 및 아라키돈산이다.
- [0174] 다양한 실시형태에 있어서, 지방산은 라우르산, 미리스트산, 팔미트산 또는 스테아르산이다.
- [0175] 특정의 예시적인 실시형태에 있어서, 지방산은 팔미트산이다(그리고, 부분 L1-Z1- 및 L2-Z2-는 각각 팔미토일기임).
- [0176] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 아미노산-접합체이다.
- [0177] 일부 실시형태에 있어서, A1은 OH, OP1, NH₂ 또는 NHP₂이고/이거나, R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이다.
- [0178] 일부 실시형태에 있어서, A1은 OP1 또는 OH이고/이거나, R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이다.
- [0179] 다양한 실시형태에 있어서, A1은 OH, OP1, NH₂ 또는 NHP₂이고, R9는 수소, C1-6알킬, C3-6사이클로알킬, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이다.
- [0180] 다양한 실시형태에 있어서, A1은 OH 또는 OP1이고, R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이다.
- [0181] 다양한 실시형태에 있어서, R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이다. 일부 실시형태에 있어서, R9는 수소 또는 L3-C(O)이다.
- [0182] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 웨티드 접합체이다.
- [0183] 다양한 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 아미노산 또는 웨티드이다.
- [0184] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 웨티드이다.
- [0185] 일부 실시형태에 있어서 A1 및/또는 A2는 에피토프를 포함하는 웨티드이다.
- [0186] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드이다.
- [0187] 또 다른 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 웨티드이고, 상기 웨티드는 웨티드 에피토프를 포함한다.
- [0188] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 에피토프에 의해 치환된 웨티드이다.
- [0189] 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 링커 기를 통해 웨티드에 결합된다.
- [0190] 특정의 실시형태에 있어서, A1은 웨티드이다.
- [0191] 특정의 예시적인 실시형태에 있어서, A1은 웨티드이고, R9는 A2가 아니다 (즉, R9는 아미노산 또는 웨티드가 아님).
- [0192] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 에피토프를 포함한다.
- [0193] 다양한 실시형태에 있어서, 에피토프는 웨티드 에피토프이다.
- [0194] 특정의 실시형태에 있어서, 에피토프는 링커 기를 통해 커플링되거나, 결합된다.
- [0195] 다양한 실시형태에 있어서, 지질 부분이 접합된 웨티드 접합체의 아미노산은 N-말단 아미노산 잔기이다.
- [0196] 다양한 실시형태에 있어서, A1은 세린 또는, 제1 N-말단 아미노산 잔기로서 세린을 포함하는 웨티드이다.
- [0197] 일부 실시형태에 있어서, A1은 제1 N-말단 아미노산 잔기로서 세린을 포함하는 웨티드이다.
- [0198] 다양한 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체는 하나 이상의 가용화 기를 포함한다.
- [0199] 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0200] 다양한 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 연속 친수성 아미노산 잔기의 서열을 포

함하는 아미노산 서열이다.

[0201] 다양한 실시형태에 있어서, 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기는 세린 잔기에 인접한다.

[0202] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 가용화 기를 포함하는 웨티드이다.

[0203] 다양한 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 가용화 기를 포함하는 웨티드이다.

[0204] 특정의 실시형태에 있어서, A1은 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 가용화 기를 포함하는 웨티드이다.

[0205] 일부 실시형태에 있어서, A1은 제1 N-말단 아미노산 잔기로서 세린을 포함하고, 웨티드 사슬 내에 세린에 인접한 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 가용화 기를 포함하는 웨티드이다.

[0206] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 링커 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 링커 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함한다.

[0207] 일부 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 지질 부분이 결합된 아미노산에 링커를 통해 결합된 웨티드 에피토프를 포함한다.

[0208] 일부 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 2개 이상의 에피토프를 포함한다.

[0209] 일부 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 웨티드 항원을 포함한다.

[0210] 일부 실시형태에 있어서, 링커는 약 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10 또는 2 내지 8개의 아미노산 길이인 아미노산 서열이다.

[0211] 일부 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 3개 이상, 4개 이상 또는 5개 이상의 연속하는 아미노산을 포함한다.

[0212] 다양한 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체는 리포웨티드이다.

[0213] 일부 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 자기 애쥬번트 웨티드이다.

[0214] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 각각 독립적으로 약 8 내지 220, 8 내지 200, 8 내지 175, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 90, 8 내지 80, 8 내지 70, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 8 내지 20 또는 8 내지 15개의 아미노산을 포함하는 웨티드이다. 예시적인 일 실시형태에 있어서, A1 및 A2는 각각 독립적으로 약 8개 내지 60개의 아미노산을 포함하는 웨티드이다.

[0215] 다른 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 각각 독립적으로 약 8 내지 220, 8 내지 200, 8 내지 175, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 90, 8 내지 80, 8 내지 70, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 8 내지 20 또는 8 내지 15개의 아미노산을 포함하는 웨티드이다.

[0216] 다른 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 각각 독립적으로 약 5 내지 150, 5 내지 125, 5 내지 100, 5 내지 75, 5 내지 60, 5 내지 50, 5 내지 40, 5 내지 30, 5 내지 25, 5 내지 20, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 75, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25 또는 8 내지 20개의 아미노산을 포함하는 웨티드이다.

[0217] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 각각 독립적으로 웨티드이며, 상기 웨티드는 8개 내지 60개의 아미노산을 포함한다.

[0218] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 A2는 각각 독립적으로 웨티드 에피토프를 포함하거나, 웨티드 에피토프로 치환된 웨티드이며, 상기 웨티드 에피토프는 8개 내지 60개의 아미노산을 포함한다.

[0219] 적절한 웨티드 에피토프는 제한없이, 2015년 12월 22일자로 출원된 WO 2016/103192에 기재된 것을 포함하며, 이의 전체는 본 명세서에서 참조로 포함된다.

[0220] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프를 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프는 MHC1 에피토프이다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO 76 내지 101 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO 1 내

지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웹 펩티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웹 펩티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웹 펩티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웹 펩티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 15개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 20개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웹 펩티드를 포함한다.

- [0221] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웹 펩티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 재조합 웹 펩티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 재조합 웹 펩티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 15개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 20개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진다.
- [0222] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웹 펩티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 실질적으로 이루어진다.
- [0223] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웹 펩티드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 실질적으로 이루어진다:
- [0224] (a) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:1]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0225] (b) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:2]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0226] (c) 서열 Xaa₁Xaa₂DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:3]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0227] (d) 서열 SKKKKDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:4]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0228] (e) 서열 DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:5]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0229] (f) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄SLYLGLQHDGNDGLPPPPYSRDDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:6]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0230] (g) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃SLYLGLQHDGNDGLPPPPYSRDDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:7]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0231] (h) 서열 Xaa₁Xaa₂SLYLGLQHDGNDGLPPPPYSRDDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:8]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0232] (i) 서열 SKKKKSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSRDDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:9]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0233] (j) 서열 SLYLGLQHDGNDGLPPPPYSRDDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:10]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0234] (k) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄SDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:11]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고,

Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0235] (1) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃SDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:12]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0236] (m) 서열 Xaa₁Xaa₂SDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:13]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0237] (n) 서열 SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:14]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0238] (o) 서열 SDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL [SEQ ID NO:15]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0239] (p) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:16]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0240] (q) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:17]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0241] (r) 서열 Xaa₁Xaa₂DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:18]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0242] (s) 서열 SKKKDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:19]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0243] (t) 서열 DRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA [SEQ ID NO:20]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0244] (u) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLL [SEQ ID NO:21]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0245] (v) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLL [SEQ ID NO:22]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0246] (w) 서열 Xaa₁Xaa₂LLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLL [SEQ ID NO:23]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0247] (x) 서열 SKKKKLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLL [SEQ ID NO:24]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0248] (y) 서열 LLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLL [SEQ ID NO:25]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0249] (z) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLLA [SEQ ID NO:26]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

- [0250] (aa) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:27]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0251] (bb) 서열 Xaa₁Xaa₂LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:28]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0252] (cc) 서열 SKKKKLMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:29]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0253] (dd) 서열 LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:30]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0254] (ee) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILL [SEQ ID NO:31]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0255] (ff) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILL [SEQ ID NO:32]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0256] (gg) 서열 Xaa₁Xaa₂LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILL [SEQ ID NO:33]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0257] (hh) 서열 SKKKKLMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILL [SEQ ID NO:34]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0258] (ii) 서열 LMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILL [SEQ ID NO:35]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0259] (jj) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:36]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0260] (kk) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:37]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0261] (ll) 서열 Xaa₁Xaa₂LLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:38]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0262] (mm) 서열 SKKKKLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:39]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0263] (nn) 서열 LLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLA [SEQ ID NO:40]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0264] (oo) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LNLTTMFLMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLASALIAGGSI [SEQ ID NO:41]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0265] (pp) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LNLTTMFLMLLWTLVVLLICSSCCSPLSKILLARLFLYALALLLASALIAGGSI [SEQ ID NO:42]로부터의

8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

- [0266] (qq) 서열 Xaa₁Xaa₂LNLTTMFLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASALIAGGSI [SEQ ID NO:43]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0267] (rr) 서열 SKKKKLNLTTFMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASALIAGGSI [SEQ ID NO:44]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0268] (ss) 서열 LNLTTFMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASALIAGGSI [SEQ ID NO:45]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0269] (tt) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄FLLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASA [SEQ ID NO:46]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0270] (uu) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃FLLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASA [SEQ ID NO:47]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0271] (vv) 서열 Xaa₁Xaa₂FLLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASA [SEQ ID NO:48]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0272] (ww) 서열 SKKKFLLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASA [SEQ ID NO:49]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0273] (xx) 서열 FLLMLLWTLVVLLICSSCSSCPLSKILLARLFLYALALLLASA [SEQ ID NO:50]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0274] (yy) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LQGIYVLVMLVLLILAYRRRWRRLTVCGGIMFLACVLVLIVDAVLQLSPLL [SEQ ID NO:51]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,
- [0275] (zz) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LQGIYVLVMLVLLILAYRRRWRRLTVCGGIMFLACVLVLIVDAVLQLSPLL [SEQ ID NO:52]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,
- [0276] (aaa) 서열 Xaa₁Xaa₂LQGIYVLVMLVLLILAYRRRWRRLTVCGGIMFLACVLVLIVDAVLQLSPLL [SEQ ID NO:53]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,
- [0277] (bbb) 서열 SKKKKLQGIYVLVMLVLLILAYRRRWRRLTVCGGIMFLACVLVLIVDAVLQLSPLL [SEQ ID NO:54]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0278] (ccc) 서열 LQGIYVLVMLVLLILAYRRRWRRLTVCGGIMFLACVLVLIVDAVLQLSPLL [SEQ ID NO:55]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0279] (ddd) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄SGNRTYGPVFM(C)(S)LGGLLTMVAGAVWLTVMSNTLLSAILTAGFLIFLIGFA [SEQ ID NO:56]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부

재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0280] (eee) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃SGNRTYGPVFM(C)(S)LGGLTMVAGAVWLTVMNTLLSAWILTGFILFLIGFA [SEQ ID NO:57]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0281] (fff) 서열 Xaa₁Xaa₂SGNRTYGPVFM(C)(S)LGGLTMVAGAVWLTVMNTLLSAWILTGFILFLIGFA [SEQ ID NO:58]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0282] (ggg) 서열 SKKKSGNRTYGPVFM(C)(S)LGGLTMVAGAVWLTVMNTLLSAWILTGFILFLIGFA [SEQ ID NO:59]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0283] (hhh) 서열 SGNRTYGPVFM(C)(S)LGGLTMVAGAVWLTVMNTLLSAWILTGFILFLIGFA [SEQ ID NO:60]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0284] (iii) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄SNEEPPPYEDPYWGNGDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPP [SEQ ID NO:61]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0285] (jjj) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃SNEEPPPYEDPYWGNGDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPP [SEQ ID NO:62]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0286] (kkk) 서열 Xaa₁Xaa₂SNEEPPPYEDPYWGNGDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPP [SEQ ID NO:63]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0287] (111) 서열 SKKKSNEEPPPYEDPYWGNGDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPP [SEQ ID NO:64]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0288] (mmm) 서열 SNEEPPPYEDPYWGNGDRHSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGLPP [SEQ ID NO:65]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0289] (nnn) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄GNDGLPPPPYSRDDSSQHIYEEAGRGSMPVCLPVIVAPYLFWLAAIAS [SEQ ID NO:66]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0290] (ooo) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃GNDGLPPPPYSRDDSSQHIYEEAGRGSMPVCLPVIVAPYLFWLAAIAS [SEQ ID NO:67]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0291] (ppp) 서열 Xaa₁Xaa₂GNDGLPPPPYSRDDSSQHIYEEAGRGSMPVCLPVIVAPYLFWLAAIAS [SEQ ID NO:68]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0292] (qqq) 서열 SKKKGNDGLPPPPYSRDDSSQHIYEEAGRGSMPVCLPVIVAPYLFWLAAIAS [SEQ ID NO:69]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0293] (rrr) 서열 GNDGLPPPPYSRDDSSQHIYEEAGRGSMPVCLPVIVAPYLFWLAAIAS [SEQ ID NO:70]로부터의 8개 이상의 연속하

는 아미노산 잔기,

[0294] (sss) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄AAIAASCFTASVSTVVTATGLALSLLLAAVASSYAAAQRKLLTPVTVLT [SEQ ID NO:71]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0295] (ttt) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃AAIAASCFTASVSTVVTATGLALSLLLAAVASSYAAAQRKLLTPVTVLT [SEQ ID NO:72]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0296] (uuu) 서열 Xaa₁Xaa₂AAIAASCFTASVSTVVTATGLALSLLLAAVASSYAAAQRKLLTPVTVLT [SEQ ID NO:73]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0297] (vvv) 서열 SKKKKAAIAASCFTASVSTVVTATGLALSLLLAAVASSYAAAQRKLLTPVTVLT [SEQ ID NO:74]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0298] (www) 서열 AAIAASCFTASVSTVVTATGLALSLLLAAVASSYAAAQRKLLTPVTVLT [SEQ ID NO:75]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0299] (xxx) SEQ ID NO: 1 내지 75 중 어느 하나의 서열,

[0300] (yyy) ESNEEPPPPY [SEQ ID NO: 76],

[0301] SNEEPPPPY [SEQ ID NO: 77],

[0302] HSDYQPLGT [SEQ ID NO: 78],

[0303] PLGTQDQSQL [SEQ ID NO: 79],

[0304] PLGTQDQSLY [SEQ ID NO: 80],

[0305] PLGTQDQSLY [SEQ ID NO: 80],

[0306] LGTQDQSLY [SEQ ID NO: 81],

[0307] GTQDQSLYL [SEQ ID NO: 82],

[0308] GTQDQSLYL [SEQ ID NO: 83],

[0309] GTQDQSLYLG [SEQ ID NO: 84],

[0310] QSLYLGLQH [SEQ ID NO: 85],

[0311] SLYLGLQHD [SEQ ID NO: 86],

[0312] SLYLGLQHD [SEQ ID NO: 86],

[0313] GLQHDGNDGL [SEQ ID NO: 87],

[0314] GNDGLPPPPY [SEQ ID NO: 88],

[0315] GLPPPPYSP [SEQ ID NO: 89],

[0316] GLPPPPYSPR [SEQ ID NO: 90],

[0317] GLPPPPYSPR [SEQ ID NO: 90],

[0318] PRDDSSQHIY [SEQ ID NO: 91],

[0319] RDDSSQHIY [SEQ ID NO: 92],

[0320] HIYEEARG [SEQ ID NO: 93],

- [0321] ILLARLFLY [SEQ ID NO: 94],
- [0322] SSCSSCPLSKI [SEQ ID NO: 95],
- [0323] LLWTLVVLL [SEQ ID NO: 96],
- [0324] FLYALALLL [SEQ ID NO: 97],
- [0325] CLGGLLTMV [SEQ ID NO: 98],
- [0326] LIVDAVLQL [SEQ ID NO: 99],
- [0327] LTAGFLIFL [SEQ ID NO: 100],
- [0328] TVCGGIMFL [SEQ ID NO: 101]
- [0329] 중 어느 하나의 서열로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0330] (zzz) SEQ ID NO: 76 내지 101 중 어느 하나의 서열,
- [0331] (aaaa) 또는 상기 (a) 내지 (zzz) 중 2개 이상의 임의의 조합.
- [0332] 예시적인 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 잠복성 막 단백질 2(LMP2), 예를 들어, 전장 EBV LMP2(아미노산 1 내지 497)로부터 유래된 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 24, 25, 29, 30, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 59, 60, 64, 65, 69, 70, 74 또는 75 중 어느 하나로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0333] 특히 고려되는 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 24, 25, 29, 30, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 59, 60, 64, 65, 69, 70, 74 또는 75 중 어느 하나로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0334] 특히 고려되는 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 24, 25, 29, 30, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 59, 60, 64, 65, 69, 70, 74 또는 75 중 어느 하나로부터의 15개 이상, 18개 이상, 20개 이상 또는 25개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0335] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 24, 25, 29, 30, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 59, 60, 64, 65, 69, 70, 74 또는 75 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0336] 특히 고려되는 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 1 내지 75 중 어느 하나로부터의 15개 이상, 18개 이상, 20개 이상 또는 25개 이상 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0337] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 1 내지 75 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0338] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 76 내지 101 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 예에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 76 내지 93 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0339] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 76 내지 101 중 임의의 2개 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 예에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 76 내지 93 중 임의의 2개 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0340] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 실질적으로 이루어진다:
- [0341] (a) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄GARGPESRLLEFYLAMPFATPMEAEELARRSLAQDAPPL [SEQ ID NO:102]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재

하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0342] (b) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃GARGPESRLLEFYLAMPFATPMELARRSLAQDAPPL [SEQ ID NO:103]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0343] (c) 서열 Xaa₁Xaa₂GARGPESRLLEFYLAMPFATPMELARRSLAQDAPPL [SEQ ID NO:104]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0344] (d) 서열 SKKKKGARGPESRLLEFYLAMPFATPMELARRSLAQDAPPL [SEQ ID NO:105]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0345] (e) SEQ ID NO: 102 내지 105 중 어느 하나의 서열,

[0346] (f) 서열 GARGPESRLLEFYLAMPFATPMELARRSLAQDAPPL [SEQ ID NO:106]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0347] (g) SEQ ID NO: 106의 서열,

[0348] (h) 서열 LAMPFATPM [SEQ ID NO:107]으로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0349] (i) SEQ ID NO: 107의 서열,

[0350] (j) 서열 FATPMEL [SEQ ID NO:108]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0351] (k) SEQ ID NO: 108의 서열,

[0352] (l) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEQ ID NO:109]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0353] (m) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEQ ID NO:110]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0354] (n) 서열 Xaa₁Xaa₂VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEQ ID NO:111]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0355] (o) 서열 SKKKVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEQ ID NO:112]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0356] (p) SEQ ID NO: 109 내지 112 중 어느 하나의 서열,

[0357] (q) 서열 VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEQ ID NO:113]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0358] (r) SEQ ID NO: 113의 서열,

[0359] (s) 서열 EFTVSGNIL [SEQ ID NO:114]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0360] (t) SEQ ID NO: 114의 서열,

[0361] (u) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄LQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR [SEQ ID NO:115]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임,

[0362] (v) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃LQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR [SEQ ID NO:116]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0363] (w) 서열 Xaa₁Xaa₂LQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR [SEQ ID NO:117]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0364] (x) 서열 SKKKKLQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR [SEQ ID NO:118]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0365] (y) SEQ ID NO: 115 내지 118 중 어느 하나의 서열,

[0366] (z) 서열 LQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR [SEQ ID NO:119]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0367] (aa) SEQ ID NO: 119의 서열,

[0368] (bb) 서열 SLLMWITQCFLPVF [SEQ ID NO:120]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0369] (cc) SEQ ID NO: 120의 서열,

[0370] (dd) 서열 SLLMWITQC [SEQ ID NO:121]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0371] (ee) SEQ ID NO: 121의 서열,

[0372] (ff) 또는 상기 (a) 내지 (ee) 중 2개 이상의 임의의 조합.

[0373] 예시적인 일 실시형태에 있어서, 웨티드 에피토프는 NY-ESO-1로부터 유래된다. 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.

[0374] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.

[0375] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 106, 113 및 119 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.

[0376] 일 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 105, 112 및 118 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.

[0377] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 하나 이상의 오브알부민 단백질 에피토프를 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 오브알부민 단백질은 MHCⅠ 에피토프이다. 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 오브알부민 단백질은 MHCⅡ 에피토프이다.

[0378] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 다음을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다:

[0379] (a) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLT EWT [SEQ ID NO:124]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₄는 부재하거나, 하나 이상의 친수성 아미노산임

[0380] (b) 서열 Xaa₁Xaa₂Xaa₃KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLT EWT [SEQ ID NO:125]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 친수성 아미노산이고, Xaa₃은 부재하거나, 1개 내지 10개의 친수성 아미노산임,

[0381] (c) 서열 Xaa₁Xaa₂KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLT EWT [SEQ ID NO:126]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기, 여기서, Xaa₁은 부재하거나, S이고, Xaa₂는 부재하거나, 1개 내지 4개의 친수성 아미노산임,

[0382] (d) 서열 SKKKKKISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLT EWT [SEQ ID NO:127]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

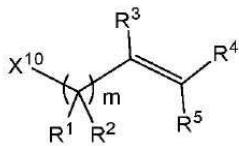
[0383] (e) SEQ ID NO: 124 내지 127 중 어느 하나의 서열,

[0384] (f) 서열 KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLT EWT [SEQ ID NO:128]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,

[0385] (g) SEQ ID NO: 128의 서열,

- [0386] (h) 서열 SIINFEKL [SEQ ID NO: 129]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0387] (i) SEQ ID NO: 129의 서열,
- [0388] (j) 서열 ISQAVHAAHAEINEAGR [SEQ ID NO: 130]로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기,
- [0389] (k) SEQ ID NO: 130의 서열,
- [0390] (l) 또는 상기 (a) 내지 (k) 중 임의의 2개 이상의 임의의 조합.
- [0391] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO 124 내지 130 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 오브알부민 단백질 에피토프를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 SEQ ID NO 124 내지 130 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웨티드를 포함한다.
- [0392] 다양한 실시형태에 있어서, 웨티드는 SEQ ID NO 124 내지 130 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 실질적으로 이루어진다.
- [0393] 일 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체는 2개 이상의 에피토프, 예컨대 2개 이상의 웨티드 에피토프를 포함한다.
- [0394] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체는 항원성 웨티드를 포함한다.
- [0395] 특히 고려되는 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 합성 웨티드이다.
- [0396] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 단리 화합물이다.
- [0397] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 순수하거나, 정제되거나, 실질적으로 순수한 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0398] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 화학식 (XV)의 화합물의 제조 방법으로 구성되고, 이 방법은
- [0399] 화학식 (XVI)의 예폭시드:
- [0400] [화학식 XVI]
- [0401]
-
- ; 및
- [0402] 화학식 (III)의 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를:
- [0403] [화학식 III]
- [0404]
-
- ,
- [0405] 예폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건 하에서, 반응시켜, 화학식 (XV)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하는 것을 포함하며:
- [0406] [화학식 XV]
- [0407]
-
- [0408] 상기 식에서,

- [0409] X10은 L1-Z1-, -OH, -SH, -NHR, HNRC(O)O-, P10-O-, P11-S-, P12-NR- 또는 P12-NRC(O)O-이고;
- [0410] X11은, X10의 P10-O-, P11-S-, P12-NR- 또는 P12-NRC(O)O-이고, 상기 조건이 P10, P11 또는 P12를 제거하는 데 효과적인 경우, X10 또는 -OH, -SH, -NHR 또는 HNRC(O)O-이고;
- [0411] P10, P11 및 P12는 각각 독립적으로 보호 기이고;
- [0412] m은 2 내지 6의 정수이고;
- [0413] n, L1, Z1, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 A1은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 있어서 정의된 바와 같다.
- [0414] 다양한 실시형태에 있어서, m은 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3이다. 예시적인 실시형태에 있어서, m은 2이다.
- [0415] 다양한 실시형태에 있어서, X10은 L1-Z1- 또는 -OH, -SH, -NHR, P10-O-, P11-S- 또는 P12-NR-이고; X11은 X10 또는 -OH, -SH 또는 -NHR이다.
- [0416] 다양한 실시형태에 있어서, X10은 L1-Z1-, -OH 또는 P10-O-이고; X11은 X10 또는 -OH이다.
- [0417] 다양한 실시형태에 있어서, X10은 L1-C(O)O-, OH 또는 P10-O-이고; X11은 L1-C(O)O-, P10-O- 또는 OH이다.
- [0418] 다양한 실시형태에 있어서, X10은 L1-C(O)O- 또는 P10-O-이고; X11은 L1-C(O)O-, P10-O- 또는 OH이다.
- [0419] 예시적인 실시형태에 있어서, X10은 P10-O-이고; X11은 P10-O- 또는 OH이다.
- [0420] 다양한 실시형태에 있어서, R9는 수소가 아니고/아니거나, A1은 OH가 아니다.
- [0421] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하 또는 3개 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 접합 파트너를 함유하는 웹티드이다.
- [0422] 다양한 실시형태에 있어서, 접합 파트너를 포함하는 아미노산의 C-말단은 카르복실 보호 기 또는 카복사미드 보호 기에 의해 보호되고/되거나 접합 파트너를 포함하는 아미노산의 N_a-아미노 기는 아미노 보호 기에 의해 보호된다.
- [0423] 예시적인 실시형태에 있어서, R9는 아미노 보호 기이다.
- [0424] 다양한 실시형태에 있어서, A1은 OP1 또는 NHP2이다. 특정의 실시형태에 있어서, A1은 OP1이다.
- [0425] 예시적인 실시형태에 있어서, R9는 아미노 보호 기이고, A1은 OP1이다.
- [0426] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 산, 예를 들어 강산의 존재 하에 에폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.
- [0427] 특정의 실시형태에 있어서, 산은 염산, 황산 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0428] 특정의 실시형태에 있어서, 산은 루이스 산, 예를 들어 BF₃를 포함한다.
- [0429] 다른 실시형태에 있어서, 본 방법은 중성 조건 하에서 에폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.
- [0430] 다양한 실시형태에 있어서, 중성 조건은 알콜, 예를 들어 에탄올과 같은 양성자성 용매를 포함한다.
- [0431] 다른 실시형태에 있어서, 본 방법은 염기, 예를 들어 약염기(mild base)의 존재 하에, 에폭시드 및 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.
- [0432] 일부 실시형태에 있어서, 염기는 유기 아민, 예를 들어 트리에틸아민이다.
- [0433] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 알켄을 에폭시드화하는 데 효과적인 조건 하에 화학식 (XVII)의 알켄 및 산화체를 반응시켜, 에폭시드를 생성하는 것을 포함한다:
- [0434] [화학식 XVII]



[0435]

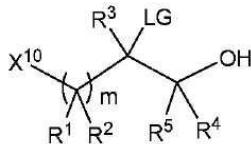
[0436] 다양한 실시형태에 있어서, 산화제는 유기 과산화물과 같은 과산화물, 예를 들어 *m*-클로로 과산화벤조산 또는 유기 N-옥사이드, 예를 들어 피리딘 N-옥사이드이다.

[0437]

다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 LG가 이탈기인 하기 화학식 (XVII-A)의 화합물:

[0438]

[화학식 XVII-A]



[0439]

[0440] 및 엔지를 에폭시드화에 효과적인 조건 하에 반응시켜 에폭시드를 생성하는 것을 포함한다.

[0441]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (XVII-A)의 화합물은 L-아스파르트산으로부터 제조된다.

[0442]

다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 화학식 (XVI)의 에폭시드의 단일 입체이성질체 또는 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성하는 것을 추가로 포함한다.

[0443]

다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (XVI)의 에폭시드의 단일 입체이성질체 또는 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성하는 것은 에폭시드의 라세미 혼합물을 분해하는 것을 포함한다.

[0444]

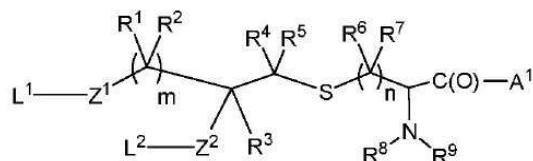
다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 화학식 (XVII-A)의 화합물의 단일 입체이성질체 또는 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성하는 것을 포함한다.

[0445]

다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 하나 이상의 추가적 합성 단계에 의해, 화학식 (XV)의 화합물을 본 발명의 화학식 (IF)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 전환시키는 것을 포함한다:

[0446]

[화학식 IF]

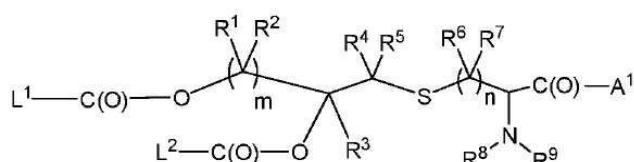


[0447]

[0448] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 하나 이상의 추가적 합성 단계에 의해 화학식 (XV)의 화합물을 본 발명의 화학식 (IF-1)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 전환시키는 것을 포함한다:

[0449]

[화학식 IF-1]



[0450]

[0451] 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는 R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키는 것을 포함한다.

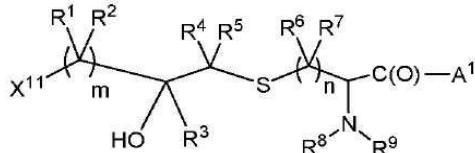
[0452]

다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는 R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기의 수소 원자를 L2-C(0)-로 치환하기 위해, 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것을 포함한다.

[0453] 다양한 실시형태에 있어서, X11은 P10-O- 또는 OH이고; 하나 이상의 합성 단계는 X11의 하이드록시기의 P10 또는 수소 원자를 L1-C(O)-로 치환하기 위해, 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것; 및/또는 R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기의 수소 원자를 L2-C(O)-로 치환하기 위해, 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것을 포함한다.

[0454] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 화학식 (XV)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물로 구성된다:

[0455] [화학식 XV]



[0456]

상기 식에서,

[0458] X11은 L1-Z1-, -OH, -SH, -NHR, HNRC(O)O-, P10-O-, P11-S-, P12-NR- 또는 P12-NRC(O)O-이고;

[0459] P10, P11 및 P12는 각각 독립적으로 보호 기이고;

[0460] m은 2 내지 6의 정수이고;

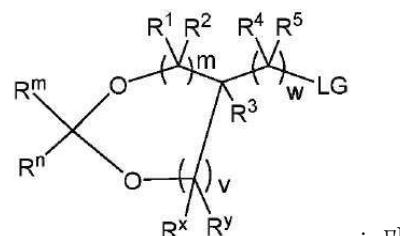
[0461] n, L1, Z1, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 A1은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0462] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 화학식 (IF)의 아미노산- 또는 웨티드-접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 합성에서 화학식 (XV) 또는 화학식 (XVI)의 화합물의 사용으로 구성된다.

[0463] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 화학식 (XX)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법으로 구성되고, 본 방법은

[0464] 하기 화학식 (XXI)의 화합물:

[0465] [화학식 XXI]

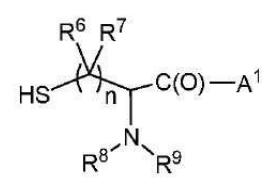


[0466]

; 및

[0467] 하기 화학식 (III)의 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를:

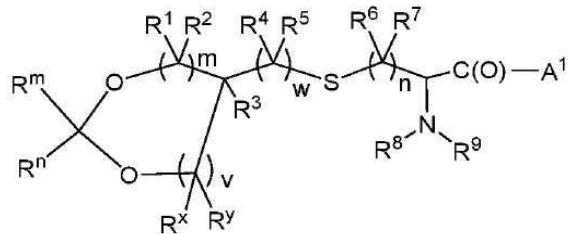
[0468] [화학식 III]



[0469]

[0470] 화학식 (XXI)의 화합물 및 아미노산-함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건 하에 반응시켜, 하기 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다:

[0471] [화학식 XX]



[0472]

상기 식에서,

[0474] R_m 및 R_n은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0475] LG는 이탈기이고;

[0476] m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고, v는 0 내지 5의 정수이고,

[0477] 단:

[0478] m, v 및 w의 합계는 적어도 3이고;

[0479] m 및 w의 합계는 0 내지 7이고;

[0480] n, Rx, Ry, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 A1은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0481] 다양한 실시형태에 있어서, R_m 및 R_n은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬 또는 아릴로부터 선택된다.[0482] 특정의 실시형태에 있어서, R_m은 수소, C1-6알킬 또는 아릴이고; R_n은 C1-6알킬 또는 아릴이다.

[0483] 다양한 실시형태에 있어서, 이탈기는 할로겐화염(예를 들어, 클로로, 브로모 또는 요오드) 또는 술폰산염(예를 들어, 토실레이트 또는 메실레이트)이다.

[0484] 다양한 실시형태에 있어서, m 및 v는 화합물이 5-원 내지 7-원 사이클릭 아세탈을 포함하는 것이다.

[0485] 특정의 실시형태에 있어서, 사이클릭 아세탈은 6-원 사이클릭 아세탈이다.

[0486] 다양한 실시형태에 있어서, 사이클릭 아세탈은 5-원 사이클릭 아세탈이고, w는 1 초과의 정수이다.

[0487] 다양한 실시형태에 있어서, m은 2이고, v는 1이다.

[0488] 다양한 실시형태에 있어서, R9는 수소가 아니고/아니거나, A1은 OH가 아니다.

[0489] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하 또는 3개 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 웹티드 함유 접합 파트너이다.

[0490] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너의 C-말단은 카르복실 보호 기 또는 카르복사미드 보호기에 의해 보호되고/되거나, 아미노산 함유 접합 파트너의 N_a-아미노 기는 아미노 보호 기에 의해 보호된다.

[0491] 예시적인 실시형태에 있어서, R9는 아미노 보호 기이다.

[0492] 다양한 실시형태에 있어서, A1은 OP1 또는 NHP2이다. 특정의 실시형태에 있어서, A1은 OP1이다.

[0493] 예시적인 실시형태에 있어서, R9는 아미노 보호 기이고, A1은 OP1이다.

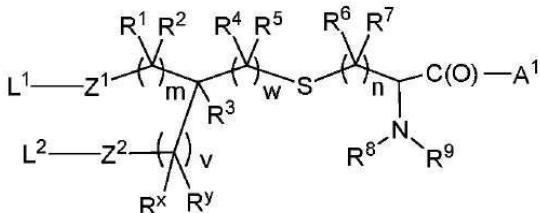
[0494] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 화학식 (XXI)의 화합물 및 화학식 (III)의 아미노산-함유 접합 파트너를 염기의 존재 하에 반응시키는 것을 포함한다.

[0495] 다양한 실시형태에 있어서, 염기는 유기 아민, 예를 들어 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 콜리딘을 포함한다.

[0496] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (XXI)의 사이클릭 아세탈은 단일 입체이성질체 또는 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물의 형태로 생성된다.

[0497] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 화학식 (XX)의 화합물을 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 추가적 합성 단계에 의해 전환시키는 것을 포함한다:

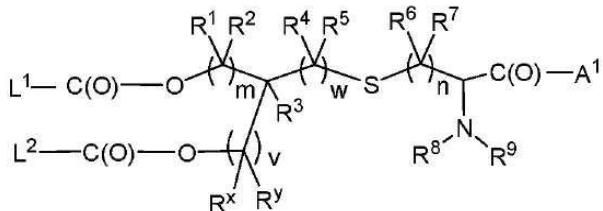
[0498] [화학식 I]



[0499]

[0500] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 화학식 (XX)의 화합물을 본 발명의 화학식 (IA)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을, 하나 이상의 합성 단계에 의해, 전환시키는 것을 포함한다:

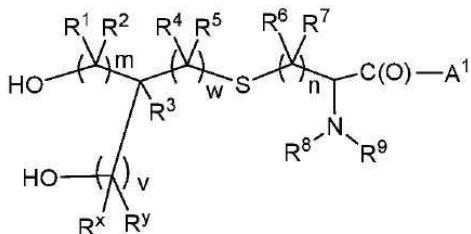
[0501] [화학식 IA]



[0502]

[0503] 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는 화학식 (XX)의 화합물 중의 아세탈을 제거하여, 화학식 (XXIII-1)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다:

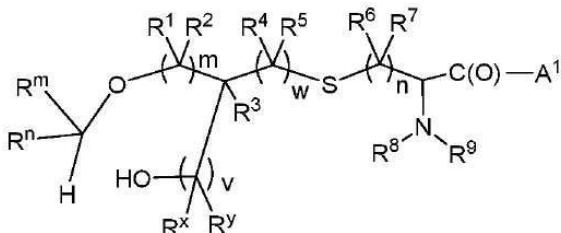
[0504] [화학식 XXIII-1]



[0505]

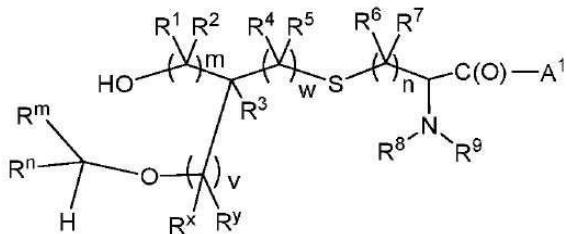
[0506] 다양한 실시형태에 있어서, Rm은 선택적으로 치환된 아릴, 예를 들어 페닐 또는 메톡시 치환된 페닐이고, 본 방법은 화학식 (XX)의 화합물 중의 아세탈을 제거하여, 하기 화학식 (XXIII-2) 또는 화학식 (XXIII-3)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다:

[0507] [화학식 XXIII-2]



[0508]

[0509] [화학식 XXIII-3]



[0510]

[0511] 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는 화학식 (XXIII-1)의 화합물에서, R1 및 R2가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키고/시키거나, Rx 및 Ry가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키는 것을 포함한다.

[0512]

[0512] 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는

[0513]

화학식 (XXIII-2)의 화합물에서, Rx 및 Ry가 부착된 탄소 원자에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키고, RmRnCH- 기를 제거하여, 하이드록시기를 생성하고, 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키는 것; 또는

[0514]

화학식 (XXIII-2)의 화합물에서, Rx 및 Ry가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키고, RmRnCH- 기를 제거하여, 하이드록시기를 생성하고, 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키는 것

[0515]

을 포함한다.

[0516]

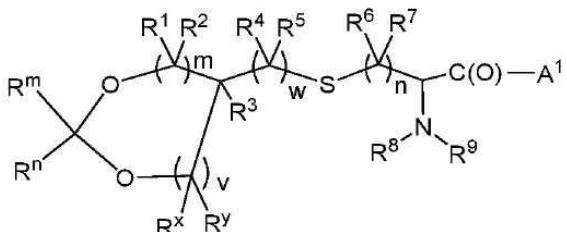
[0516] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 하이드록시기를 L1-Z1- 또는 L2-Z2-로 전환시키는 것은 하이드록시기의 수소 원자를 L1-C(O)- 또는 L2-C(O)-로 치환하기 위한 아실화를 포함한다.

[0517]

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 화학식 (XX)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물로 구성된다:

[0518]

[화학식 XX]



[0519]

[0520] 상기 식에서:

[0521]

Rm 및 Rn은 각각 독립적으로 수소, C1-6알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0522]

m 및 w는 각각 독립적으로 0 내지 7의 정수이고, v는 0 내지 5의 정수이고,

[0523]

단:

[0524]

m, v 및 w의 합계는 적어도 3이고;

[0525]

m 및 w의 합계는 0 내지 7이고;

[0526]

n, Rx, Ry, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 A1은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0527]

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 화학식 (IA)의 아미노산- 또는 웨티드-접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 합성에서 화학식 (XX) 또는 화학식 (XXI)의 화합물의 사용으로 구성된다.

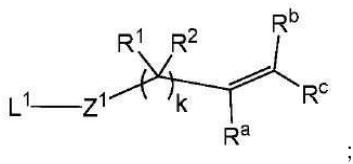
[0528]

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 제조 방법으로 구성되고, 본 방법은

[0529]

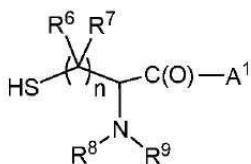
탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제1 지질-함유 접합 파트너,

- [0530] 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제2 지질-함유 접합 파트너, 및
- [0531] 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를,
- [0532] 제1 지질-함유 접합 파트너 및 제2 지질-함유 접합 파트너를 아미노산-함유 접합 파트너에 접합하는 데 효과적인 조건 하에서, 반응시켜, 화학식 (I)의 아미노산 또는 웨티드-접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하는 것을 포함하고,
- [0533] 여기서, 아미노산- 또는 웨티드 접합체에서, 아미노산-함유 접합 파트너의 티올로부터의 황 원자는 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합되고, 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자는 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합된다.
- [0534] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 웨티드-함유 접합 파트너이며, 지질-함유 접합 파트너는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 커플링된다.
- [0535] 일부 실시형태에 있어서, 지질-함유 접합 파트너는 아미노산-함유 접합 파트너의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산 또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 접합된다.
- [0536] 특정의 실시형태에 있어서, 지질-함유 접합 파트너는 아미노산-함유 접합 파트너의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산에 접합된다.
- [0537] 따라서, 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 화학식 (I)의 웨티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제조하는 방법으로 구성되고, 본 방법은
- [0538] 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제1 지질-함유 접합 파트너,
- [0539] 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제2 지질-함유 접합 파트너, 및
- [0540] 티올을 포함하는 웨티드-함유 접합 파트너를,
- [0541] 제1 지질-함유 접합 파트너 및 제2 지질-함유 접합 파트너를 웨티드-함유 접합 파트너에 접합하는 데 효과적인 조건 하에서, 반응시켜, 화학식 (I)의 웨티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하는 것을 포함하고,
- [0542] 여기서, 웨티드 접합체에서, 웨티드-함유 접합 파트너의 티올로부터의 황 원자는 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합되고, 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자는 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합된다.
- [0543] 다양한 실시형태에 있어서, 접합체는 리포웨티드이고, 본 방법은 리포웨티드를 제조하기 위한 것이다.
- [0544] 다양한 실시형태에 있어서, 제1 및 제2 지질-함유 접합 파트너는 동일한 구조를 갖는다(즉, 제1 및 제2 지질-함유 접합 파트너는 동일함).
- [0545] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 티올의 황 원자를 제1 지질 함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자에 접합시킨 후, 티올이 접합된 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자를 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자에 접합시키는 것을 포함한다.
- [0546] 다양한 실시형태에 있어서, 제1 지질-함유 접합 파트너는 화학식 (IIA)의 화합물이고:
- [0547] [화학식 IIA]
- [0548];
- [0549] 제2 지질-함유 접합 파트너는 화학식 (IIB)의 화합물이고:
- [0550] [화학식 IIB]



[0552] 아미노산-함유 접합 파트너는 화학식 (III)의 구조를 포함하고:

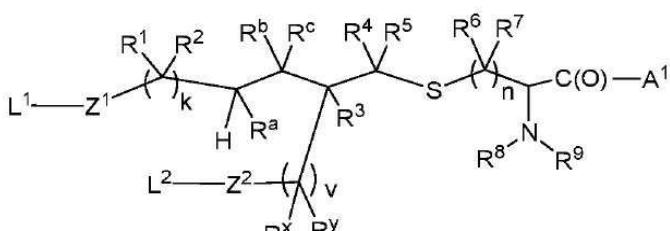
[화학식 III]



[0555] 상기 식에서, Ra, Rb, Rc, L1, L2, Z1, Z2, R1, R2, Rx, Ry, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, A1, k, v 및 n은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0556] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산- 또는 펩티드 접합체는 화학식 (IB)의 화합물이고:

[화학식 IB]



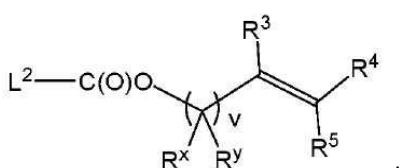
[0559] 상기 식에서, Ra, Rb, Rc, L1, L2, Z1, Z2, R1, R2, Rx, Ry, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, A1, k, v 및 n은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0560] 다양한 실시형태에 있어서, 지질 함유 접합 파트너는 아미노산-함유 접합 파트너보다 화학량론적으로 과잉량이다.

[0561] 다양한 실시형태에 있어서, 지질 함유 접합 파트너(조합됨) 대 아미노산-함유 접합 파트너의 몰비는 적어도 7:1이다.

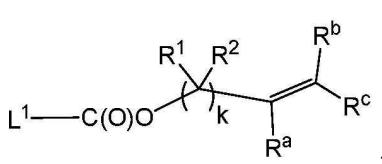
[0562] 다양한 실시형태에 있어서, 제1 지질-함유 접합 파트너는 화학식 (IIA-1)의 화합물이고:

[화학식 IIA-1]



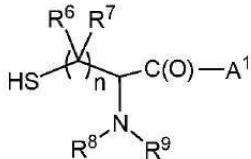
[0565] 제2 지질-함유 접합 파트너는 화학식 (IIB-1)의 화합물이고:

[화학식 IIB-1]



[0568] 아미노산-함유 접합 파트너는 화학식 (III)의 구조를 포함하고:

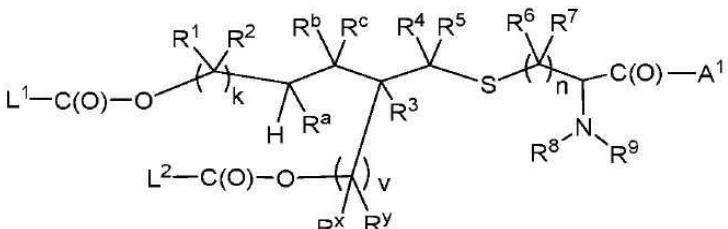
[0569] [화학식 III]



[0570] ;

[0571] 접합체는 화학식 (IC)의 화합물이고:

[0572] [화학식 IC]



[0573]

[0574] 상기 식에서, Ra, Rb, Rc, L1, L2, Z1, Z2, R1, R2, Rx, Ry, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, A1, k, v 및 n은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0575] 다양한 실시형태에 있어서, L1은 C11-21알킬이고; k는 0 내지 3, 바람직하게는 0이며; Ra, Rb 및 Rc는 각각 수소이다.

[0576] 다양한 실시형태에 있어서, L2는 C11-21알킬이고; v는 0 내지 3, 바람직하게는 0이며; R3, R4 및 R5는 각각 수소이다.

[0577] 다양한 실시형태에 있어서, n은 1이고; R6, R7 및 R8은 각각 수소이며; R9는 수소, 아미노 보호 기, L3-C(O) 또는 A2이다.

[0578] 다양한 실시형태에 있어서, n은 1이고; R6, R7 및 R8은 각각 수소이고; R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(O)이고, 여기서, L3은 선형 C15알킬 또는 메틸이다.

[0579] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (IIA) 및 화학식 (IIB)의 화합물은 각각 팔미트산 비닐이다.

[0580] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너는 시스테인, 보호된 시스테인(N_α-아민 및/또는 카르복실 보호된 시스테인을 포함함) 또는 시스테인 잔기(N_α-아민 또는 카르복실 보호된 시스테인 잔기를 포함함), 예를 들어, N-말단 시스테인 잔기(N_α-아민 보호된 시스테인 잔기를 포함함)를 포함하는 웨티드이다.[0581] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 팔미트산 비닐 및 N_α-아미노 보호된 시스테인, 예컨대 Fmoc-Cys-OH, Boc-Cys-OH, Fmoc-Cys-OP1 또는 Boc-Cys-OP1을 반응시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, N_α-아미노 보호된 시스테인의 카르복실기는 보호된다.

[0582] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너에 지질 함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건은 하나 이상의 유리 라디칼의 생성을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너에, 지질 함유 접합 파트너를 접합하는 데 효과적인 조건은 하나 이상의 유리 라디칼의 생성을 포함한다.

[0583] 일부 실시형태에 있어서, 하나 이상의 유리 라디칼의 생성은 열적으로 및/또는 광화학적으로 개시된다. 특정의 실시형태에 있어서, 하나 이상의 유리 라디칼의 생성은 유리 라디칼 개시제의 열 및/또는 광화학 분리에 의해 개시된다. 예시적인 실시형태에 있어서, 하나 이상의 유리 라디칼의 생성은 열개시제의 열분해 또는 광화학 개시제의 광화학 분해에 의해 개시된다.

[0584] 일부 실시형태에 있어서, 유리 라디칼 개시제의 열분해는 적절한 온도에서 반응 혼합물을 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 약 40°C 내지 약 200°C, 약 50°C 내지 약 180°C, 약 60°C 내지 약 150°C, 약 65°C 내지 약 120°C, 약 70°C 내지 약 115°C, 약 75°C 내지 약 110°C, 또는 약 80°C 내지 약 100°C의 온도에서 가열된다. 다른 실시형태에 있어서, 반응 혼합물을 적어도 약 40°C, 적어도 약 50°C, 적어도 약 60°C, 또는 적어도 약 65°C의 온도에서 가열된다. 특히 고려되는 하나의 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 약 90

℃의 온도에서 가열된다.

- [0585] 일부 실시형태에 있어서, 유리 라디칼 개시제의 광화학 분해는 바람직하게는 자연 발생 아미노산의 측쇄에 적합한 주파수를 갖는 자외선에 의한 조사를 포함한다. 특히 고려되는 실시형태에 있어서, 자외광은 약 365 nm의 주파수를 가진다. 예시적인 실시형태에 있어서, 유리 라디칼 개시제의 광화학 분해는 거의 주위 온도에서 실시된다.
- [0586] 특히 고려되는 하나의 실시형태에 있어서, 열개시제는 2,2'-아조비스이소부티로니트릴(AIBN)이다. 특히 고려되는 하나의 실시형태에 있어서, 광개시제는 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논(DMPA)이다.
- [0587] 특정의 실시형태에 있어서, 반응은 액체 매질 하에서 수행된다. 하나의 실시형태에 있어서, 액체 매질은 용매를 포함한다. 하나의 실시형태에 있어서, 용매는 N-메틸피롤리돈(NMP), 디메틸설폐사이드(DMSO), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디클로로메탄(DCM), 1,2-디클로로에탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 고려되는 하나의 실시형태에 있어서, 용매는 NMP, DMF, DMSO, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0588] 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 용매는 DMSO 또는 NMP를 포함한다. 예시적인 실시형태에 있어서, 용매는 NMP를 포함한다.
- [0589] 일부 실시형태에 있어서, 반응은 부산물의 형성을 억제하고/하거나 화학식 (I)의 원하는 제품 화합물의 수율 또는 원하는 제품 화합물로의 전환을 개선하는 하나 이상의 첨가제의 존재 하에 수행된다.
- [0590] 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 첨가제는 외래성 티올, 산, 유기실란, 또는 이의 임의의 둘 이상의 조합이다.
- [0591] 일부 예시적인 실시형태에 있어서, 외래성 또는 외인성 티올은 환원된 글루타티온(GSH), 2,2'-(에틸렌디옥시)디에탄티올(DODT), 1,4-디티오프레이탈(DTT), 단백질 및 입체 장애 티올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 고려되는 실시형태에 있어서, 외래성 또는 외인성 티올은 DTT이다. 일부 실시형태에 있어서, 외래성 또는 외인성 티올은 입체 장애 티올, 예를 들어 *tert*-부틸 메르캅탄이다.
- [0592] 다양한 실시형태에 있어서, 산 첨가제는 강한 무기 또는 유기 산이다. 다양한 실시형태에 있어서, 산은 강한 유기 산이다. 다양한 실시형태에 있어서, 산은 TFA이다.
- [0593] 다양한 실시형태에 있어서, 유기실란은 트리알킬실란, 예를 들어 TIPS이다.
- [0594] 일부 실시형태에 있어서, 하나 이상의 첨가제는 TFA, *tert*-부틸 메르캅탄, TIPS 및 이들의 임의의 2개 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0595] 특정의 실시형태에 있어서, 하나 이상의 첨가제는 산 및 외래성 티올, 예를 들어 TFA 및 *tert*-부틸 메르캅탄의 조합이다.
- [0596] 다른 실시형태에 있어서, 하나 이상의 첨가제는 산 및 유기실란, 예를 들어 TFA 및 TIPS의 조합이다.
- [0597] 다른 실시형태에 있어서, 하나 이상의 첨가제는 외래성 티올과 유기실란, 및 선택적으로 산과의 조합, 예를 들어 t-BuSH와 TIPS, 및 TFA의 조합이다.
- [0598] 일부 실시형태에 있어서, 반응은 약 5분 내지 약 48시간, 5분 내지 약 24시간, 약 5분 내지 약 12시간, 약 5분 내지 약 6시간, 약 5분 내지 약 3시간, 5분 내지 2시간 또는 약 5분 내지 약 1시간의 기간 동안 실시된다. 예시적인 실시형태에 있어서, 반응은 약 5분 내지 약 1시간의 기간 동안 실시된다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 접합 파트너 중 하나가 적어도 약 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 소모될 때까지 실시된다.
- [0599] 특정의 실시형태에 있어서, 반응은 실질적으로 산소를 함유하지 않는 조건 하에서 실시된다.
- [0600] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 웹티드-함유 접합 파트너이다.
- [0601] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 에피토프를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 웹티드-함유 접합 파트너는 에피토프, 예컨대 웹티드 에피토프를 포함한다.
- [0602] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 2개 이상의 에피토프를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 웹티드-함유 접합 파트너는 2개 이상의 에피토프를 포함한다.
- [0603] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 웹티드로 이루어진다.

- [0604] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드로 이루어진다. 일 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 웨티드로 이루어진다. 일 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드로 이루어진다.
- [0605] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 접합 파트너의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산에 결합된 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 웨티드 함유 접합 파트너의 웨티드에 결합된 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 링커 기를 통해 웨티드에 결합된다.
- [0606] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 링커 기를 통해 접합 파트너의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산에 결합된 웨티드 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 링커 기를 통해 웨티드에 결합된 웨티드 에피토프를 포함한다.
- [0607] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 항원성 웨티드를 포함한다.
- [0608] 일 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 합성 웨티드를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 합성 웨티드는 고체 상 웨티드 합성(SPPS)을 포함하는 방법에 의해 제조된 웨티드이다.
- [0609] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드의 아미노산에 커플링시켜, 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함한다.
- [0610] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드의 아미노산에 커플링시켜, 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함한다.
- [0611] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨티드는 에피토프를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 에피토프는 웨티드 에피토프이다.
- [0612] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시켜, 웨티드 접합체를 생성하는 것을 추가로 포함한다.
- [0613] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드를 커플링시키는 것은 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 웨티드를 개별적으로 커플링시키는 것을 포함한다.
- [0614] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 링커 기 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0615] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 링커 기를 통해, 지질 부분이 접합된 아미노산에 결합된 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 링커 기 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0616] 일부 실시형태에 있어서, 지질 부분이 접합된 웨티드 접합체의 아미노산은 N-말단 아미노산 잔기이다.
- [0617] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0618] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 에피토프를 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0619] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0620] 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 링커 기를 통해 커플링되거나, 결합된다.
- [0621] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 에피토프를 웨티드 접합체의 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0622] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 웨티드 접합체의 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.

- [0623] 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 링커 기를 통해 웨티드에 결합된다.
- [0624] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 아미노산, 예를 들어 시스테인(N_α-아미노 및/또는 C-말단 보호된 시스테인을 포함함)으로 이루어진다.
- [0625] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너의 C-말단은 보호 기에 의해 보호되고/되거나, 아미노산 함유 접합 파트너의 N_α-아미노 기는 보호 기에 의해 보호된다.
- [0626] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산의 C-말단의 카르복실기는 카르복실 보호 기 또는 카르복사미드 보호 기에 의해 보호되고/되거나, 아미노산의 N_α-아미노 기는 아미노 보호 기에 의해 보호된다.
- [0627] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산의 C-말단의 카르복실기는 카르복실 보호 기에 의해 보호되고/되거나, 아미노산의 N_α-아미노 기는 아미노 보호 기에 의해 보호된다.
- [0628] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드의 C-말단의 카르복실기는 카르복실 보호 기에 의해 보호되고/되거나, 웨티드의 N_α-아미노 기는 아미노 보호 기에 의해 보호된다.
- [0629] 일부 실시형태에 있어서, 티올을 포함하는 아미노산 잔기가 말단 아미노산 잔기이다. 일부 실시형태에 있어서, 티올을 포함하는 아미노산 잔기가 N-말단 잔기이다.
- [0630] 일부 실시형태에 있어서, A1 및/또는 R9는 아미노산 또는 웨티드 이외의 기이고, 본 방법은 A1 및/또는 R9를 아미노산 또는 웨티드로 치환하기 위해, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것을 포함한다.
- [0631] 일부 실시형태에 있어서, A1은 아미노산 또는 웨티드 이외의 기이고, 본 방법은 A1을 아미노산 또는 웨티드로 치환하기 위해, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것을 포함한다.
- [0632] 일부 실시형태에 있어서, A1은 OH, OP1, NH₂ 또는 NHP2이고/이거나, R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(0)이고, 본 방법은 A1 및/또는 R9를 아미노산 또는 웨티드로 치환하기 위해, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것을 포함한다.
- [0633] 일부 실시형태에 있어서, A1은 OH, OP1, NH₂ 또는 NHP2이고, R9는 수소, 아미노 보호 기 또는 L3-C(0)이고, 본 방법은 A1 및/또는 R9를 아미노산 또는 웨티드로 치환하기 위해, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0634] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드를 커플링시키는 것은 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 웨티드를 개별적으로 커플링시키는 것을 포함한다.
- [0635] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성한다. 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것은 링커 기 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 웨티드 접합체를 생성한다. 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 또는 웨티드를 커플링시키는 것은, 링커 기를 통해, 지질 부분이 접합된 아미노산에 결합된 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성한다.
- [0636] 일부 실시형태에 있어서, 지질 부분이 접합되는 티올을 포함하는 아미노산의 N_α-아미노 기는 아실화된다. 일부 실시형태에 있어서, 티올을 포함하는 아미노산 함유 접합 파트너 중의 R9는 L3-C(0)-이다.
- [0637] 특정의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 지질 부분이 접합된 아미노산 접합체의 아미노산의 N_α-아미노 기 또는 웨티드 접합체의 아미노산 잔기를 아실화시키는 것을 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 N_α-아미노 기를 아세틸 등의 C2-20 지방산으로 아실화시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0638] 일부 실시형태에 있어서, R9는 수소 또는 아미노 보호 기며, 상기 방법은 R9에서 수소 또는 아미노 보호 기를 L3-C(0)로 치환하기 위해 아미노산 접합체 또는 웨티드 접합체를 아실화시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0639] 일부 실시형태에 있어서, R9에서의 아미노 보호 기를 L3-C(0)로 치환하기 위해 아미노산 접합체 또는 웨티드 접합체를 아실화시키는 것은 R9에서 아미노 보호 기를 제거하여 R9에서 수소를 생성하는 것을 포함한다.
- [0640] 특정의 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산은 티올을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드의 아미노산 잔기는 티올을 포함한다.
- [0641] 특정의 실시형태에 있어서, 티올은 시스테인 잔기의 티올이다.

- [0642] 특정의 실시형태에 있어서, 시스테인 잔기는 말단 잔기이다. 특정의 실시형태에 있어서, 시스테인 잔기는 N-말단 잔기이다.
- [0643] 일부 실시형태에 있어서, 시스테인 잔기의 아미노 기는 아실화된다.
- [0644] 일 실시형태에 있어서, 아미노 기는 C2-20 지방산으로 아실화된다.
- [0645] 하나의 예시적인 실시형태에 있어서, C2-20 지방산은 아세틸 또는 팔미토일이다. 또 다른 예시적인 실시형태에 있어서, C2-20 지방산은 아세틸이다.
- [0646] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 8 내지 220, 8 내지 200, 8 내지 175, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 90, 8 내지 80, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 8 내지 20, 또는 8 내지 15개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너는 8 내지 220, 8 내지 200, 8 내지 175, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 90, 8 내지 80, 8 내지 70, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 8 내지 20, 또는 8 내지 15개의 아미노산을 포함한다.
- [0647] 하나의 예시적인 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 8개 내지 60개의 아미노산을 포함하는 웨티드를 포함한다. 하나의 예시적인 실시형태에 있어서, 웨티드는 8개 내지 60개의 아미노산을 포함한다.
- [0648] 다른 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 5 내지 220, 8 내지 220, 5 내지 175, 8 내지 175, 8 내지 150, 10 내지 150, 15 내지 125, 20 내지 100, 20 내지 80, 20 내지 60, 25 내지 100, 25 내지 80, 25 내지 60, 30 내지 80, 40 내지 60, 또는 50 내지 60개의 아미노산을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너는 5 내지 220, 8 내지 220, 5 내지 175, 8 내지 175, 8 내지 150, 10 내지 150, 15 내지 125, 20 내지 100, 20 내지 80, 20 내지 60, 25 내지 100, 25 내지 80, 25 내지 60, 30 내지 80, 40 내지 60, 또는 50 내지 60개의 아미노산을 포함한다.
- [0649] 다른 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 5 내지 150, 5 내지 125, 5 내지 100, 5 내지 75, 5 내지 60, 5 내지 50, 5 내지 40, 5 내지 30, 5 내지 25, 5 내지 20, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 75, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 또는 8 내지 20개의 아미노산을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너는 5 내지 150, 5 내지 125, 5 내지 100, 5 내지 75, 5 내지 60, 5 내지 50, 5 내지 40, 5 내지 30, 5 내지 25, 5 내지 20, 8 내지 150, 8 내지 125, 8 내지 100, 8 내지 75, 8 내지 60, 8 내지 50, 8 내지 40, 8 내지 30, 8 내지 25, 또는 8 내지 20개의 아미노산을 포함한다.
- [0650] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너는 짧은 웨티드이다. 일부 실시형태에 있어서, 짧은 웨티드는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 미만의 아미노산을 포함한다.
- [0651] 일 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너 및/또는 웨티드 접합체는 하나 이상의 가용화기를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너는 하나 이상의 가용화기를 포함한다.
- [0652] 특정의 실시형태에 있어서, 가용화기는 웨티드 사슬에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열이다. 특정의 실시형태에 있어서, 가용화기는 웨티드 사슬에 2개 이상의 연속하는 친수성 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 아미노산 서열이다. 일 실시형태에 있어서, 친수성 아미노산 잔기는 양이온성 아미노산 잔기이다. 일 실시형태에 있어서, 양이온성 아미노산 잔기는 아르기닌 또는 리신 잔기이다. 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 양이온성 아미노산 잔기는 리신 잔기이다. 일 실시형태에 있어서, 서열은 2 내지 20, 2 내지 15, 2 내지 10, 3 내지 7 또는 3 내지 5개의 아미노산을 포함한다. 하나의 실시형태에 있어서, 가용화기는 트리-, 테트라-, 웬타-, 헥사- 또는 헵타- 리신 서열이다. 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 가용화기는 테트라리신 서열이다.
- [0653] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 아미노산 함유 접합 파트너는 지질 부분이 접합되는 아미노산 잔기에 인접한 세린 잔기를 포함한다. 특히 고려되는 실시형태에 있어서, 웨티드 함유 접합 파트너의 웨티드는 지질 부분이 접합되는 아미노산 잔기에 인접한 세린 잔기를 포함한다. 예시적인 실시형태에 있어서, 지질 부분이 접합되는 아미노산 잔기는 N-말단이다. 특히 고려되는 실시형태에 있어서, 웨티드는 세린 잔기에 인접하는 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기의 연속 서열을 추가로 포함한다.
- [0654] 특정의 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 아미노산 함유 접합 파트너는 세린 잔기에 인접하는 2개 이

상의 친수성 아미노산 잔기의 연속 서열을 포함한다.

- [0655] 특정의 실시형태에 있어서, 웨პ티드 접합체 및/또는 아미노산 함유 접합 파트너는 자연 발생 아미노산만을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 웨პ티드 함유 접합 파트너는 자연 발생 아미노산만을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 웨პ티드 중의 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 또는 99% 이상의 아미노산 잔기는 자연 발생 아미노산이다.
- [0656] 다른 실시형태에 있어서, 웨პ티드 접합체 및/또는 아미노산 함유 접합 파트너의 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 또는 99% 이상의 아미노산 잔기는 자연 발생 아미노산이다.
- [0657] 예시적인 실시형태에 있어서, 웨პ티드 접합체 및/또는 아미노산 함유 접합 파트너는 웨პ티드 에피토프를 포함하는 웨პ티드를 포함한다. 예시적인 실시형태에 있어서, 웨პ티드 함유 접합 파트너의 웨პ티드는 하나 이상의 웨პ티드 에피토프를 포함한다.
- [0658] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프를 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프는 MHC1 에피토프이다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO 76 내지 101 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 EBV LMP2 에피토프를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웨პ티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 15개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 20개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웨პ티드를 포함한다.
- [0659] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 재조합 웨პ티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 재조합 웨პ티드는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 15개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO 1 내지 75 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 20개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진다.
- [0660] 예시적인 일 실시형태에 있어서, 웨პ티드 에피토프는 NY-ESO-1로부터 유래된다. 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [0661] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 하나 이상의 NY-ESO-1 에피토프를 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 NY-ESO-1 에피토프는 MHC1 에피토프이다. 다양한 실시형태에 있어서, 웨პ티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 12개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웨პ티드를 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 15개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 SEQ ID NO: 106, 107, 108, 113, 114, 119, 120 및 121 중 어느 하나의 아미노산 서열로부터의 20개 이상의 연속하는 아미노산을 포함하거나, 이들로 이루어진 웨პ티드를 포함한다.
- [0662] 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 웨პ티드-함유 접합 파트너의 아미노산의 반응성 작용기는 보호되지 않는다.
- [0663] 특정의 실시형태에 있어서, 웨პ티드 접합체의 하나 이상의 아미노산의 하나 이상의 반응성 작용기는 보호되지 않는다.
- [0664] 특정의 실시형태에 있어서, 아미노산 접합체의 아미노산의 하나 이상의 반응성 작용기는 보호되지 않는다.
- [0665] 특정의 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너의 하나 이상의 아미노산의 하나 이상의 반응성 작용기는 보호되지 않는다.
- [0666] 특정의 실시형태에 있어서, 아미노산-함유 접합 파트너는 웨პ티드를 포함하고, 웨პ티드의 아미노산의 측쇄의 반응

성 작용기는 보호되지 않으며, 반응하는 티올 이외의 임의의 티올은 예외이다.

[0667] 특히 고려되는 특정의 실시형태에 있어서, 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드의 아미노산의 반응성 작용기는 보호되지 않는다.

[0668] 특히 고려되는 특정의 실시형태에 있어서, 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드의 아미노산의 반응성 작용기는 보호되지 않으며, 반응하는 티올 이외의 임의의 티올은 예외이다.

[0669] 당업자는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 펩티드 접합체 및/또는 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드를 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 다른 부분으로 선택적으로 치환하거나, 변형하거나, 결합하여, 펩티드 접합체 및/또는 펩티드 함유 접합 파트너를 생성할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0670] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은

[0671] 펩티드의 아미노산 서열을 고체 상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 합성하는 것;

[0672] 펩티드 에피토프를 포함하는 펩티드 접합체, 링커 기 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩티드 접합체 또는 링커 기를 통해, 지질 부분이 접합된 아미노산에 결합된 펩티드 에피토프를 포함하는 펩티드 접합체를 생성하기 위해, SPPS에 의해 아미노산 접합체의 아미노산 또는 펩티드 접합체의 아미노산을 고체 상 결합 펩티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0673] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은

[0674] 지질-함유 접합 파트너 및 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시켜, 아미노산 또는 펩티드 접합체를 생성하는 것;

[0675] 펩티드의 아미노산 서열을 고체 상 펩티드 합성(SPPS)에 의해 합성하는 것;

[0676] 펩티드 에피토프를 포함하는 펩티드 접합체, 링커 기 또는 그의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩티드 접합체 또는 링커 기를 통해, 지질 부분이 접합된 아미노산에 결합된 펩티드 에피토프를 포함하는 펩티드 접합체를 생성하기 위해, SPPS에 의해, 아미노산 접합체의 아미노산 또는 펩티드 접합체의 아미노산을 고체 상 결합 펩티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0677] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 펩티드 접합체 중 어느 하나의, 지질 부분이 접합된 아미노산 또는 아미노산 접합체의 아미노산의 $N\alpha$ -아미노 기를 아실화시키는 것을 추가로 포함한다.

[0678] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 고체 상 지지체로부터 펩티드 접합체를 분리시키는 것을 포함한다.

[0679] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은

[0680] 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드의 아미노산 서열을 고체 상 펩티드 합성 (SPPS)에 의해 합성하고;

[0681] 본 명세서에 기재된 실시형태 중 임의의 것에 따라, 지질-함유 접합 파트너 및 펩티드-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.

[0682] 예시적인 실시형태에 있어서, 본 방법은

[0683] 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드의 아미노산 서열을 SPPS에 의해 합성하는 것,

[0684] 펩티드를 고체 상 지지체로부터 분리시키고;

[0685] 본 명세서에 기재된 실시형태 중 임의의 것에 따라, 지질-함유 접합 파트너 및 펩티드-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.

[0686] 일 실시형태에 있어서, 펩티드-함유 접합 파트너는 지질-함유 접합 파트너와의 반응 전에 정제되지 않는다.

[0687] 일부 실시형태에 있어서, 하나 이상의 보호 기는 펩티드를 고체 상 지지체로부터 분리시에 제거된다. 특정의 실시형태에 있어서, 펩티드 내에 존재하는 모든 보호 기가 제거된다.

[0688] 일 실시형태에 있어서, SPPS는 Fmoc-SPPS이다.

[0689] 일부 실시형태에 있어서, 반응하는 티올을 보유하는 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드의 아미노산 잔기는 N-말단 아미노산 잔기이고, 본 방법은 펩티드를 고체 상으로부터 분리하기 전에, N-말단 아미노 기를 아실화하는 것을 포함한다. 특히 고려되는 실시형태에 있어서, N-말단 잔기는 시스테인 잔기이다.

- [0690] 일 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 접합체를 반응 매질로부터 분리시키고, 선택적으로 웨티드 접합체를 정제하는 것을 추가로 포함한다.
- [0691] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 웨티드 접합체의 제조 방법으로 구성되고, 본 방법은
- [0692] 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하고,
- [0693] 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드의 아미노산에 커플링시켜, 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함한다.
- [0694] 다양한 실시형태에 있어서, 생성물 웨티드 접합체는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0695] 다양한 실시형태에 있어서, 아미노산 접합체의 아미노산은, 아미노산의 α -탄소에서의 에피머화를 감소시키는 조건 하에서 커플링된다. 다양한 실시형태에 있어서, 조건은 약 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 3, 2 또는 1 몰% 미만의 아미노산이 에피머화되는 것이다. 다양한 실시형태에 있어서, 에피머화를 감소시키는 조건은 커플링 시약으로서 PyBOP의 사용을 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 조건은 PyBOP 및 2,4,6-트리메틸페리딘의 사용을 포함한다.
- [0696] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 면역원성 웨티드-접합체의 합성에서, 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드-접합체 또는 그의 염 또는 용매화물의 사용으로 구성된다.
- [0697] 다양한 실시형태에 있어서, 면역원성 웨티드 접합체는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0698] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 방법에 의해 생성된 본 발명의 아미노산-접합체 또는 웨티드 접합체로 구성된다.
- [0699] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 방법에 의해 제조된 웨티드 접합체로 구성된다.
- [0700] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물로 구성된다.
- [0701] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 단리되거나, 순수하거나, 정제되거나, 실질적으로 정제된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0702] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 중량%의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0703] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 화학식 (I)의 화합물 이외의 아미노산- 또는 웨티드 함유 화합물을 무함유하거나, 실질적으로 무함유한다.
- [0704] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 유효량의 본 발명의 화학식 (I)의 웨티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로 구성된다.
- [0705] 다양한 실시형태에 있어서, 청구범위의 약학적 조성물은 유효량의 본 발명의 화학식 (I)의 2개 이상의 웨티드 접합체 화합물을 포함한다.
- [0706] 일 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 면역원성 조성물이다.
- [0707] 일 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 외인성 애쥬번트를 포함하지 않는다.
- [0708] 일부 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 백신이다.
- [0709] 일 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 유효량의 본 발명의 2개 이상의 웨티드 접합체를 포함한다, 예를 들어 약학적 조성물은 유효량의 본 발명의 3개 이상의 웨티드 접합체를 포함한다.
- [0710] 일 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웨티드와 함께 유효량의 본 발명의 하나 이상의 웨티드 접합체 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 유효량의 본 발명의 2개 이상의 웨티드 접합체 및 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웨티드 또는 유효량의 본 발명의 하나 이상의 웨티드 접합체 및 본 명세서에 기재된 2개 이상의 웨티드를 포함한다.

- [0711] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 대상에 백신을 접종하거나 면역 반응을 유발하는 방법으로서, 유효량의 본 발명의 화학식 (I)의 하나 이상의 웹티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 유효량의 본 발명의 약학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법으로 구성된다.
- [0712] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 대상에 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 약제의 제조에서, 본 발명의 화학식 (I)의 하나 이상의 웹티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명의 약학적 조성물의 사용으로 구성된다.
- [0713] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 대상에 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 본 발명의 화학식 (I)의 하나 이상의 웹티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명의 약학적 조성물로 구성된다.
- [0714] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 광범위하게는 대상에 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 본 발명의 화학식 (I)의 하나 이상의 웹티드 접합체 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명의 약학적 조성물의 사용으로 구성된다.
- [0715] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법, 용도, 하나 이상의 화합물 또는 약학적 조성물은 대상에서 면역 반응을 유발하기 위한 것이다.
- [0716] 다양한 실시형태에 있어서, 본 방법, 용도, 하나 이상의 화합물 또는 약학적 조성물은 대상에 백신을 접종하기 위한 것이다.
- [0717] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웹티드 및 본 발명의 하나 이상의 웹티드 접합체 또는 본 발명의 2개 이상의 웹티드 접합체, 예를 들어 하나 이상의 웹티드 접합체와 조합한 하나 이상의 웹티드를 대상에 투여하는 것을 포함한다.
- [0718] 일부 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웹티드 및 본 발명의 하나 이상의 웹티드 접합체 또는 본 발명의 2개 이상의 웹티드 접합체, 예를 들어 하나 이상의 웹티드 접합체와 조합한 하나 이상의 웹티드는 대상에 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위해 또는 대상에 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 약제의 제조에 사용된다.
- [0719] 일부 실시형태에서, 2개 이상의 웹티드 접합체가 사용되거나, 투여된다.
- [0720] 일부 실시형태에 있어서, 2개 이상의 웹티드 접합체 또는 하나 이상의 웹티드 및 하나 이상의 웹티드 접합체는 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 사용되거나, 투여된다.
- [0721] 비대칭 중심이 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있다. 비대칭 중심은 키랄 탄소 원자에서의 3차원 공간에서 치환기의 입체배좌에 따라, (R) 또는 (S)로 표시될 수 있다. 거울상이성질체적으로 풍부하고, 부분입체이성질체적으로 풍부한 입체화학적 이성질체의 혼합물을 포함하여, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 d-이성질체 및 l-이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 모든 입체화학적 이성질체 형태의 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0722] 개개의 거울상이성질체는 상업적으로 이용 가능한 고광학순도의 출발 재료로부터 또는 거울상이성질체 혼합물을 제조하고, 혼합물을 개개의 거울상이성질체로 분할함으로써, 합성적으로 제조될 수 있다. 분할 방법은 거울상이성질체 혼합물의 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환 및, 예를 들어 재결정화 또는 크로마토그래피 및 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의한 부분입체이성질체의 분리를 포함한다. 정의된 입체화학의 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나, 당업계에 널리 공지된 기술에 의해 제조하고, 필요한 경우, 분할할 수 있다.
- [0723] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, 반대 쪽(entgegen)(E) 및 같은 쪽(zusammen)(Z) 이성질체를 포함하는 입체배좌 또는 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 임의의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0724] 또한, 기재된 화합물의 임의의 호변 이성질체 또는 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 당업자라면 이해할 수 있는 바와 같이, 매우 다양한 작용기 및 다른 구조가 호변이성질체를 나타낼 수 있다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 케토/에놀, 이민/에나민 및 티오케톤/엔티올 호변이성질체를 포함한다.
- [0725] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 동위이성질체(isotopologue) 및 동위원소이성질체(isotopomer)로서 존재할 수 있으며, 여기서 화합물 중의 하나 이상의 원자가 상이한 동위원소로 치환된다. 적합한 동위원소는, 예를 들

어, ¹H, ²H (D), ³H (T), ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물을 내로 이러한 동위원소를 혼입시키기 위한 절차는 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에 기재된 화합물의 동위이성질체 및 동위원소이성질체는 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0726] 또한, 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여, 본 명세서에 기재된 화합물의 염이 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 염은 염기성 질소 함유 기의 산 부가 염, 염기 부가 염 및 4급 염을 포함한다.

[0727] 산 부가 염은 유리 염기 형태의 화합물을 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써, 제조될 수 있다. 무기 산의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 염산, 브롬산, 질산, 황산 및 인산을 포함한다. 유기 산의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로파온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 스테아르산, 살리실산, 메탄솔폰산, 벤젠솔폰산, 이세티온산, 술파닐산, 아디프산, 부티르산 및 피발산을 포함한다.

[0728] 염기 부가 염은 유리 산 형태의 화합물을 무기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 무기 염기 부가 염의 예는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속 염 및 다른 생리학적으로 허용 가능한 금속 염, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 아연 염을 포함한다. 유기 염기 부가 염의 예는 아민 염, 예를 들어 트리메틸아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 에틸렌디아민의 염을 포함한다.

[0729] 화합물 중의 염기성 질소 함유 기의 4급 염은, 예를 들어 화합물을 염화, 브롬화 및 요오드화 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸과 같은 할로겐화 알킬, 황산 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀과 같은 황산 디알킬 등과 반응시킴으로써, 제조될 수 있다.

[0730] 본 명세서에 기재된 화합물은 다양한 용매에 의해, 용매화물을 형성하거나, 그로 존재할 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물, 예를 들면, 1 수화물, 2 수화물 또는 3 수화물로 지칭될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 용매화물 형태 및 비용매화물 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0731] 본 명세서의 화학식에 사용된 일반 화학 용어는 그들의 통상적인 의미를 갖는다.

[0732] 용어 "지방족"은 포화 및 불포화, 비방향족, 직쇄, 분지쇄, 비사이클릭 및 사이클릭 탄화수소를 포함하는 것으로 의도된다. 당업자는 지방족 기가, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 기, 및 이들의 혼성체, 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 및 (사이클로알킬)알케닐 기를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 다양한 실시형태에 있어서, 지방족기는 1 내지 12, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 지방족기는 5 내지 21, 9 내지 21 또는 11 내지 21개의 탄소 원자를 포함한다. 예컨대 11, 13, 15, 17 또는 19개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 지방족기는 포화된 것이다.

[0733] 용어 "헤테로지방족"은 하나 이상의 사슬 및/또는 고리 탄소 원자가 헤테로원자, 바람직하게는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 독립적으로 치환된 지방족 기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 헤테로지방족은 포화된 것이다. 헤테로지방족 기의 예는 선형 또는 분지형, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐 기를 포함한다.

[0734] 용어 "알킬"은 포화된 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 알킬기는 5 내지 21, 9 내지 21 또는 11 내지 21개의 탄소 원자, 예컨대 11, 13, 15, 17 또는 19개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄 알킬 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸을 포함한다. 분지쇄 알킬 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸 및 2,2-디메틸프로필을 포함한다.

[0735] 용어 "알케닐"은 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 알케닐기는 2 내지 12, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 알케닐기는 5 내지 21, 9 내지 21 또는 11 내지 21개의 탄소 원자, 예컨대 11, 13, 15, 17 또는 19개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 알케닐기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는다. 알케닐 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 비닐, 알릴, -CH = CH(CH₃), -CH = C(CH₃)₂, -C(CH₃) = CH₂, 및 -C(CH₃) = CH(CH₃)를 포함한다.

[0736] 용어 "알키닐"은 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 알키닐기는 2 내지 12, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내

지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 알키닐 기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, $-C \equiv CH$, $-C \equiv CH_3$, $-CH_2C \equiv CH_3$ 및 $-C \equiv CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 를 포함한다.

[0737] 용어 "헵테로알킬"은 하나 이상의 사슬내 탄소 원자가 헵테로원자, 바람직하게는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헵테로원자로 치환된 알킬기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로알킬은 포화된 것이다. 헵테로알킬 기는, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 기 및 폴리에틸렌 글리콜 에테르기 등을 포함한다.

[0738] 용어 "사이클로알킬"은 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알킬 기는 고리(들) 내에 3 내지 12, 3 내지 10, 3 내지 8, 3 내지 6, 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알킬 기는 5개 또는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 모노사이클릭 사이클로알킬 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 4 내지 6, 3 내지 5 또는 4 내지 5개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 바이- 및 트리사이클릭 고리계는 가교, 나선형 및 융합 사이클로알킬 고리계를 포함한다. 바이- 및 트리사이클릭 고리 사이클로알킬 계는, 이로 제한되는 것은 아니나, 바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 아다만틸 및 데칼리닐을 포함한다.

[0739] 용어 "사이클로알케닐"은 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 비방향족 사이클로알킬기를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알케닐 기는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알케닐 기는 고리(들) 내에 4 내지 14, 5 내지 14, 5 내지 10, 5 내지 8 또는 5 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 사이클로알케닐 기는 5, 6, 7 또는 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 포함한다.

[0740] 용어 "아릴"은, 임의의 고리 헵테로원자를 함유하지 않는 사이클릭 방향족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 아릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 고리계를 포함한다. 아릴 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 폐닐, 아줄레닐, 햅탈레닐, 비페닐, 플루오레닐, 폐난트레닐, 안트라세닐, 인데닐, 인다닐, 펜탈레닐 및 나프틸을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 아릴 기는 고리(들) 내에 6 내지 14, 6 내지 12 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 아릴 기는 폐닐 또는 나프틸이다. 아릴 기는 방향족-지방족 융합 고리계를 포함한다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 인다닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다.

[0741] 용어 "헵테로사이클릴"은 3개 이상의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헵테로원자인 비방향족 고리계를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로원자는 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로사이클릴 기는 1, 2, 3 또는 4개의 헵테로원자를 함유한다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로사이클릴 기는 3 내지 16, 3 내지 14, 3 내지 12, 3 내지 10, 3 내지 8 또는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노-, 바이- 및 트리사이클릭 고리를 포함한다. 헵테로사이클릴 기는 부분적 불포화 및 포화 고리계, 예를 들어 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐을 포함한다. 헵테로사이클릴 기는 헵테로원자를 함유하는 융합 및 가교 고리계, 예를 들어 퀴누클리딜을 포함한다. 헵테로사이클릴 기는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리디닐 및 트리티아닐을 포함한다.

[0742] 용어 "헵테로아릴"은 5개 이상의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헵테로원자인 방향족 고리계를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로원자는 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시형태에 있어서, 헵테로아릴 기는 5 내지 16, 5 내지 14, 5 내지 12, 5 내지 10, 5 내지 8 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노-, 바이- 및 트리사이클릭 고리계를 포함한다. 헵테로아릴 기는, 이로 제한되는 것은 아니나, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리디닐), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸로피리디닐, 트리아졸로피리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐잔티닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 헵테로아릴 기는 모든 고리가 방향족인 융합 고리계, 예를 들어 인돌릴 및

고리들 중 단지 하나만이 방향족인 융합 고리계, 예를 들어 2,3-디하이드로인돌릴을 포함한다.

[0743] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 것으로 의도된다.

[0744] 용어 "헤테로원자"는 산소, 질소, 황 또는 인을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에 있어서, 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 균으로부터 선택된다.

[0745] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 지시된 기의 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 선택된 하나 이상의 적절한 치환기에 의해 치환된 것을 의미하는 것으로 의도되며, 단, 치환기/들이 부착된 각각의 원자의 정상 원자기는 초과되지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성한다. 다양한 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 내의 선택적 치환기는, 이로 제한되는 것은 아니나, 할로, CN, NO₂, OH, NH₂, NHR10, NR10R20, C1-6할로알킬, C1-6할로알콕시, C(O)NH₂, C(O)NHR10, C(O)NR10R20, SO₂R10, OR10, SR10, S(O)R10, C(O)R10 및 C1-6지방족을 포함하며; 여기서, R10 및 R20은 각각 독립적으로 C1-6지방족, 예를 들어 C1-6알킬이다.

[0746] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "카르복실 보호 기"는 용이하게 제거되어, 카르복실기의 OH 기를 생성시킬 수 있고, 합성 절차 동안 요망되지 않는 반응에 대해 카르복실기를 보호하는 기를 의미한다. 이러한 보호기는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) 및 'Amino Acid-Protecting Groups' by Fernando Albericio (with Albert Isidro-Llobet and Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504]에 기재되어 있다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 알킬 및 실릴 기, 예를 들어 메틸, 에틸, tert-부틸, 메톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 벤질, 디페닐메틸, 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴 등을 포함한다.

[0747] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아민 보호 기"는 용이하게 제거되어, 아민 기의 NH₂ 기를 생성할 수 있으며, 합성 절차 동안 요망되지 않는 반응에 대해 아민 기를 보호하는 기를 의미한다. 이러한 보호기는 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) 및 'Amino Acid-Protecting Groups' by Fernando Albericio (with Albert Isidro-Llobet and Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504]에 기재되어 있다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아실 및 아실옥시기, 예를 들어 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로페닐아세틸, o-니트로페녹시-아세틸, 트리플루오로아세틸, 아세토아세틸, 4-클로로부티릴, 이소부티릴, 파콜리노일, 아미노카프로일, 벤조일, 메톡시-카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에톡시-카르보닐, tert-부틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2,4-디클로로-벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 추가의 예로는 Cbz(카르복시벤질), 노실(o- 또는 p-니트로페닐술포닐), Bpoc (2-(4-비페닐)이소프로포시카르보닐) 및 Dde (1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소헥실리덴)에틸)을 포함한다.

[0748] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "카르복사미드 보호 기"는 용이하게 제거되어, 카르복사미드기의 NH₂ 기를 생성할 수 있으며, 합성 절차 동안 요망되지 않는 반응에 대해 카르복사미드기를 보호하는 기를 의미한다. 이러한 보호기는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) 및 'Amino Acid-Protecting Groups' by Fernando Albericio (with Albert Isidro-Llobet and Mercedes Alvarez) Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504]에 기재되어 있다. 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 9-잔테닐(Xan), 트리틸(Trt), 메틸트리틸(Mtt), 사이클로프로필디메틸카르비닐(Cpd) 및 디메틸사이클로프로필메틸(Dmcp)을 포함한다.

[0749] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "및/또는"은 "및" 또는 "또는" 또는 둘 모두를 의미한다.

[0750] 명사 뒤의 용어 "(들)"은 단수형 및 복수형 또는 둘 모두를 고려한다.

[0751] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "~를 포함하는"은 "적어도 부분적으로 ~로 이루어진"을 의미한다. 본 명세서에서, 용어 "~를 포함하는"을 포함하는 각각의 서술을 해석하는 경우, 이 용어 앞의 특징 또는 특징들 이외의 특징이 또한 존재할 수 있다. "~들을 포함한다" 및 "~를 포함한다"와 같은 관련 하는 용어는 동일한 방식으로 해석되어야 한다. "~를 함유하는" 또한 동일한 방식으로 해석되어야 한다.

[0752] 본 발명은 또한 광범위하게는, 개별적으로 또는 집합적으로, 본 출원의 명세서에 지칭되거나, 지정된 부품, 요소 및 특징으로, 상기 부품, 요소 또는 특징 중 2개 이상의 임의의 또는 모든 조합으로, 구성되는 것으로 언급될 수 있으며, 본 발명이 관련된 기술 분야에서 공지된 균등물을 갖는 특정 정수가 본 명세서에 명시된 경우,

이러한 공지된 균등률은, 개별적으로 제시된 것과 같이, 본 명세서에 포함되는 것으로 간주된다.

[0753] 본 명세서에 기술된 수의 범위(예를 들어, 1 내지 10)에 대한 참조는 또한 그 범위 내의 모든 유리수(예를 들어, 1, 1.1, 2, 3, 3.9, 4, 5, 6, 6.5, 7, 8, 9 및 10) 및 또한, 그 범위 내의 유리수의 임의의 범위(예를 들어, 2 내지 8, 1.5 내지 5.5 및 3.1 내지 4.7)에 대한 참조를 포함하며, 따라서, 본 명세서에 명시적으로 기술된 모든 범위의 모든 하위 범위는 본 명세서에 의해 명시적으로 기술되는 것으로 의도된다. 이것들은 구체적으로 의도된 것의 예일 뿐이며, 열거된 가장 낮은 값과 가장 높은 값 사이의 모든 수치 값의 가능한 조합은 본 출원에서 유사한 방식으로 명시적으로 언급된 것으로 간주되어야 한다.

과제의 해결 수단

[0754] 본 발명은 광범위하게는 상기 정의된 바와 같으나, 당업자는 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니며, 또한 본 발명은 다음의 설명이 예를 제공하는 실시형태를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0755] 본 발명은 첨부 도면을 참조하여 기재될 것이다:

도 1은 365 nm에서 AcCSKKKNLVP(tBu)VATV **1**, 팔미트산 비닐(70 당량) 및 DMPA의 용액을 조사한 후의 반응 혼합물의 HPLC 크로마토그램이다. 피크 a(11.05분): 잔류 출발 웨프티드 **1**; b(18.58분): 모노팔미토일화 웨프티드 **2**; c (26.66분): 비스-팔미토일화된 웨프티드 **3**; e, f: **2** 및 **3**의 술폴시드; *: DMPA 광개시제로부터의 부산물. 칼럼: 폐노메넥스 게미니 C18(Phenomenex Gemini C18)(3 μ, 110 Å, 4.6 x 150 mm); 용리제 A, 물/0.1% TFA; 용리제 B: MeCN/0.1% TFA; 구배: 30분에 걸쳐, 5% 내지95% B @ 1 mL/분.

도 2는 도 1로부터의 피크 b의 저해상도 질량 스펙트럼이다: m/z (ESI) 999.9 [$M+2H^+$].

도 3은 도 1로부터의 피크 c의 저해상도 질량 스펙트럼이다: m/z (ESI) 1141.3 [$M+2H^+$].

도 4a 내지 도 4c는 본 명세서의 실시예에 기재된 바와 같이, 웨프티드 접합체 및 HekBlueTM을 사용한 TLR 작용 분석의 결과를 도시하는 그래프이다. A: 작용제 520, 550, 530, 540, 510 또는 PBS에 의해 유도된 HEK-BlueTM-mTLR2 세포(좌측) 및 HEKBlueTM-hTLR2 세포(우측)에서의 SEAP 생성. B: 작용제 520(회색 막대) 및 530(흑색 막대)에 의해 유도된 HEK-BlueTM-mTLR2 세포(좌측) 및 HEK-BlueTM-hTLR2 세포(우측)에서의 SEAP 생성. C: 작용제 550(회색 막대) 및 530(흑색 막대)에 의해 유도된 HEK-BlueTM-mTLR2 세포(좌측) 및 HEK-BlueTM-hTLR2 세포(우측)에서의 SEAP 생성.

도 4d 및 도 4e는 D: 작용제 521(흑색 막대), 551(십자 방격 막대) 및 511(회색 막대); E: 작용제 552(십자 방격 막대), 512(흑색 막대) 및 500(회색 막대)에 대한 반응으로의 T 세포 클론 활성화를 도시하는 그래프이다.

도 5는 비스-팔미토일화된 웨프티드 **3**의 1H NMR 스펙트럼이다.

도 6a 및 도 6b는 실시예 8에 기재된 바와 같이, 표 4에 열거된 Pam1Cys-SKKKK-NH₂ 및 (R)- 및 (S)- Pam2Cys-SKKKK, Pam3Cys-SKKKK 및 homoPam2Cys-SKKKK 작제물을 다양한 농도로 사용한 HEK-BlueTM-mTLR2(도 6a) 및 HEK-BlueTM-hTLR2(도 6b) 세포에서의 TLR 작용 분석의 결과를 도시하는 그래프이다: 10^{-6} mol/L(흑색 막대), 10^{-7} mol/L(진회색 막대), 10^{-8} mol/L(중간 회색 막대), 10^{-9} mol/L(사선 십자 방격 막대), 10^{-10} mol/L(연회색 막대) 및 10^{-11} mol/L(사각 방격 막대).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0756] 본 발명은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 아미노산- 및 웨프티드 접합체 화합물을 제공한다. 본 발명자들은 유리하게는, 이러한 접합체가 놀라운 면역원성 활성을 갖는다는 것을 밝혀냈다.

[0757] 화학식 (I)의 아미노산- 및 웨프티드 접합체 화합물은 본 명세서에 기재된 방법 및 절차를 사용하여, 제조될 수 있다.

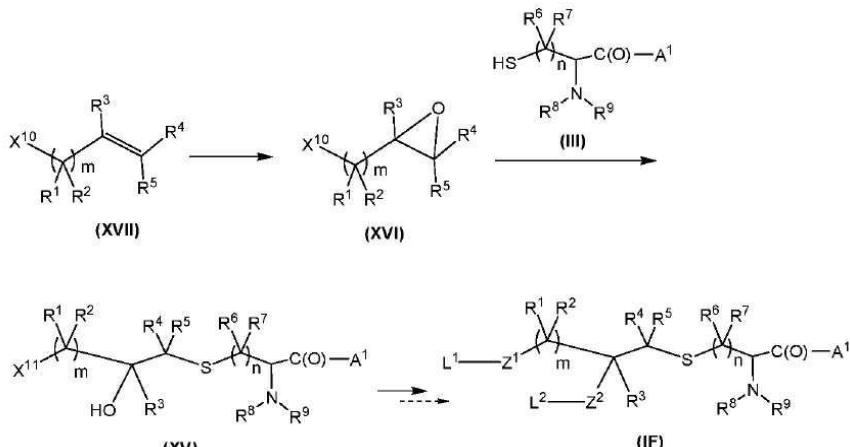
[0758] 본 방법에 유용한 출발 물질 및/또는 중간체는 공지된 합성 화학 기술(예를 들어, 부록을 포함하여, 문헌[Louis F Fieser and Mary F, *Reagents for Organic Synthesis* v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) or

Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag Berlin]에 기재된 일반적인 방법(또한, 베일스테인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해 이용 가능))을 사용하여 제조할 수 있거나, 일부 실시형태에 있어서, 상업적으로 이용 가능할 수 있다.

화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성 및 적절한 보호 기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 및 탈보호를 위한 보호 기 및 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)] 참조).

도식 A1에 도시되고, 후술되는 바와 같이, w 는 1이고, v 는 0이고, m 은 2 내지 6, 바람직하게는 2인 화학식 (I)의 화합물인 화학식 (IF)의 화합물은 에폭시드와 아미노산-함유 접합 파트너의 접합을 포함하는 방법을 통해 제조될 수 있다.

도식 A1: 에폭시드와의 접합을 통한 화학식 (IF)의 화합물의 제조.



본 발명은 화학식 (XV)의 화합물의 제조 방법으로서, 효과적인 조건 하에서, 화학식 (XVI)의 에폭시드 및 화학식 (III)의 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시켜, 티올의 에폭시드에의 접합에 의해, 화학식 (XV)의 핵합물을 생성하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

에폭시드와 반응하는 아미노산 함유 접합 파트너는 아미노산, 예를 들어 $\text{N}\alpha\text{-아민}$ 보호되고/되거나, C-말단 보호된 시스테인으로 이루어질 수 있다. 대안적으로, 아미노산 함유 접합 파트너는 펩티드, 예를 들어 짧은 펩티드를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너는 약 15개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어 5, 4 또는 3개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 함유 접합 파트너의 $\text{N}\alpha\text{-아미노}$ 기는 바람직하게는, 접합 반응 동안 반응을 억제하기 위해, 보호하거나, 달리는 치환한다(즉, 유리 아민 $-\text{NH}_2$ 기의 형태로 존재하지 않음). 아미노산 함유 접합 파트너의 C-말단을 또한 보호할 수 있다.

화학식 (XVI)의 화합물 내의 X10은, 이로부터 L1-Z1- 및 L2-Z2-가 후속하여 형성될 수 있는 보호된 하이드록시, 티올, 아민 또는 카르바메이트 기 (각각, P10-O-, P11-S-, P12-NR- 또는 P12-NRC(O)O-)일 수 있다. X10이 보호기인 경우, 보호기를 접합 반응에서 제거하여, X11이 상응하는 탈보호 기인 화학식 (XV)의 화합물을 생성할 수 있다. 예를 들어, X10이 P10-O- 기인 경우, 접합에 의해, 화학식 (XV)의 화합물 내의 X11로서 상응하는 하이드록시기를 생성할 수 있다.

화학식 (XVI)의 에폭시드는, R3이 부착된 탄소 원자에서 입체 중심을 포함한다. 따라서, 에폭시드의 단일 입체 이성질체 또는 에폭시드의 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물은, 화학식 (XV)의 화합물 및 화학식 (IF)의 화합물을 포함하여, 형성된 후속 산물에서 R3이 부착된 탄소 원자의 입체화학을 제어하는 반응에 사용될 수 있다. 에폭시드의 거울상이성질체적으로 순수하거나, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성하는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (XVI)의 에폭시드의 단일 입체이성질체 또는 입체 이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성하는 것은 에폭시드의 라세미 혼합물을 분해하는 것을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Jacobsen et al, *Science*, 1997, 277, 936-938]에 기재된 바와 같은 동역학 가수분해에 의한 라세미 에폭시드 혼합물의 분해.

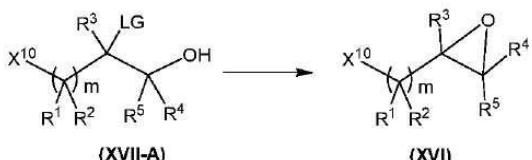
화학식 (XVI)의 에폭시드는 알켄을 에폭시드화하는 데 효과적인 조건 하에서 화학식 (XVII)의 알켄을 산화제와

반응시킴으로써, 생성할 수 있다. 알켄을 에폭시드화하기 위한 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 에폭시드화는 산화제로서 과산화물 또는 유기 N-옥사이드와 알켄을 반응시킴으로써 수행한다. 적절한 과산화물의 예는 유기 과산화물, 예를 들어 m-클로로 퍼옥시벤조산을 포함한다. N-옥사이드의 예는, 예를 들어, 피리딘 N-옥사이드 등을 포함한다. 다른 적절한 산화제는 당업자에게 명백할 것이다. 반응은 적절한 용매, 예를 들어 디클로로메탄을 포함하는 액체 반응 매질 중에서 수행할 수 있다. 화학식 (XVII)의 알켄은 상업적으로 이용 가능하거나, 표준 합성 화학 기술을 사용하여 상업적으로 이용 가능한 전구체로부터 제조할 수 있다.

[0768] 당업자는, 예를 들어 X10이(N-옥사이드를 형성할 수 있는) 아민 기 또는(예를 들어, 술폴사이드 또는 술폰을 형성할 수 있는) 티오에테르기를 포함하는 경우, 특정 X10 기가 에폭시드화 반응에서 산화되기 쉬울 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 기는 산화를 억제하기 위해 반응 동안 보호할 수 있거나, 에폭시드화 반응을 수행한 후, 합성 순서의 적절한 시점에서 원하는 기로 다시 환원시킬 수 있다.

[0769] 대안적으로, 화학식 (XVI)의 에폭시드는, 도식 A2에 도시된 바와 같이, LG가 할로겐과 같은 적절한 이탈기인 화학식 (XVII-A)의 화합물을 적절한 용매 중에서 염기로 처리하여, 이탈기를 치환함으로써 제조할 수 있다.

[0770] 도식 A2. 이탈기 치환을 통한 에폭시드화.



[0771]

[0772] 화학식 (XVII-A)의 화합물은 상업적으로 이용 가능하거나, 상업적으로 이용 가능한 전구체로부터 제조할 수 있다. 유리하게는, 일부 실시형태에 있어서, 화학식 (XVII-A)의 화합물은 거울상이성질체적으로 순수한 α-아미노산으로부터 제조할 수 있다. 에폭시드화 반응은 R3이 부착된 탄소에서 입체화학이 반전되도록, 입체특이적으로 진행된다.

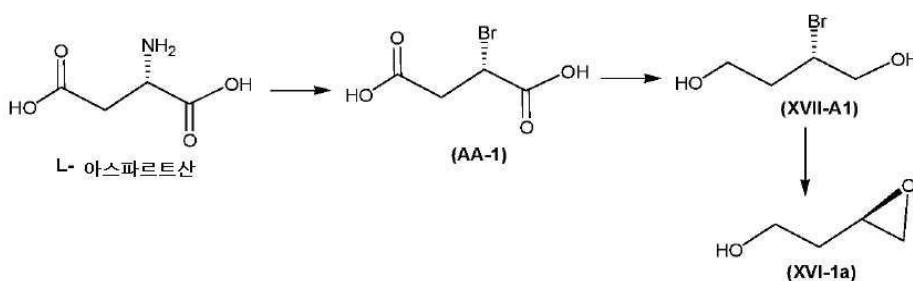
[0773] 예를 들어, 도식 A2-1에 도시된 바와 같이, m은 2이고, 각각의 R1 및 R2 및 R3, R4 및 R5는 수소이고, X10은 -OH이고, LG는 브로모인 화학식 (XVII-A)의 화합물에 상응하는 화학식 (XVII-A1)의 화합물은 L-아스파르트산으로부터 제조할 수 있다(문헌[Volkmann, R. A. et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 4352-4361] 참조).

[0774] L-아스파르트 산은, 예를 들어, 브롬화나트륨의 존재 하에, -10°C 내지 0°C의 온도에서 아질산 나트륨 및 황산과 같은 강산으로 처리하여, 아질산을 원상태로 생성시킴으로써, 브로모숙신산(AA-1)으로 전환할 수 있다. 반응은 입체화학이 전반적으로 유지되도록, 입체특이적으로 진행된다.

[0775] 브로모숙신산(AA-1)의 브로모디올(XVII-A1)로의 환원은 적절한 환원제를 사용하여, 예를 들어 -78°C에서 THF 중에서 보란 또는 보란-디메틸 술파이드 착물로 처리하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 함으로써, 수행할 수 있다. 화학식 (XVI-1a)의 화합물을 생성하기 위한 에폭시드화는 실온에서 디클로로메탄 중에서 브로모디올(XVII-A1)을 염기, 예를 들어 탄산세슘과 반응시킴으로써, 수행할 수 있다. 상기에서 언급된 바와 같이, 반응은 입체화학이 전반적으로 반전되도록 입체특이적으로 진행된다.

[0776] 에폭시드(XVI-1a)의 반대 거울상이성질체는 동일한 절차에 의해 D-아스파르트산으로부터 제조할 수 있다.

[0777] 도식 A2-1. L-아스파르트산으로부터의 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드의 제조.



[0778]

[0779] 다시 도식 A1과 관련하여, 화학식 (XV)의 화합물은 후속하여, 하나 이상의 합성 단계에 의해, 화학식 (IF)의 아미노산 또는 케პ티드 접합체로 전환할 수 있다. 하나 이상의 단계에서, R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기

를 L2-Z2- 기로 전환시킨다.

[0780] X11이 L1-Z1-이 아닌 경우, 그 후, 하나 이상의 단계는 또한 X11을 L1-Z1-로 전환시키는 것을 포함한다. L1-Z1- 및 L2-Z2- 기는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 도입할 수 있다.

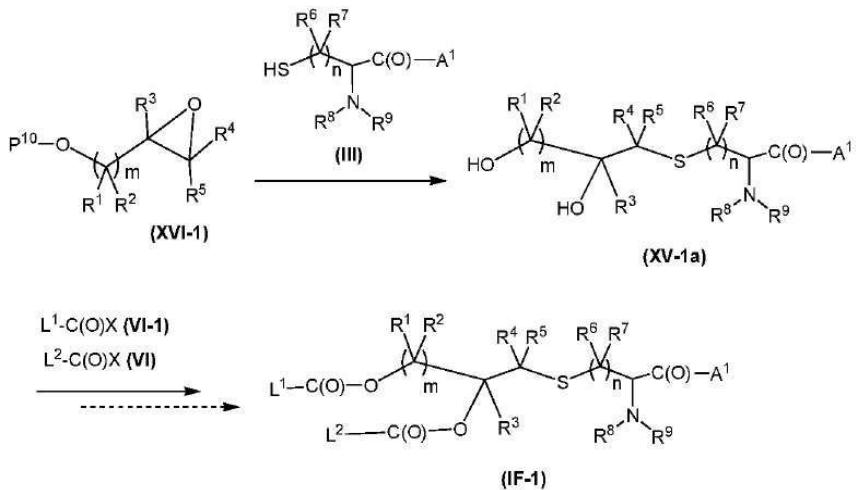
[0781] 특정의 실시형태에 있어서, 하나 이상의 단계는 R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기의 수소 원자를 L2-C(0)-로 치환하기 위해, 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것을 포함한다.

[0782] 예시적인 실시형태에 있어서, X10은 P10-O- 또는 OH이고; X11은 P10-O- 또는 OH이다.

[0783] 다양한 실시형태에 있어서, X11은 P10-O- 또는 OH이고; 하나 이상의 합성 단계는 P10 또는 X11의 하이드록시기의 수소 원자를 L1-C(0)-로 치환하고/하거나; R3이 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기의 수소 원자를 L2-C(0)-로 치환하기 위해, 화학식 (XV)의 화합물을 아실화하는 것을 포함한다.

[0784] 특정의 실시형태에 있어서, 하기의 도식 A3에 도시되고, 실시예에 기재된 바와 같이, 본 방법은 보호된 하이드록시기를 보유하는 화학식 (XVI-1)의 에폭시드를 화학식 (III)의 아미노산 함유 접합 파트너와 반응시켜, 화학식 (XV-1a)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다.

[0785] **도식 A3:** 에폭시드 접합을 통한 이중 에스테르 접합체의 제조.



[0786]

[0787] 접합 반응은 산, 예를 들어 염산, 황산 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 에폭시드 및 티올을 반응시킴으로써, 산성 조건 하에서 수행할 수 있다. 반응은 약 -10°C 내지 약 50°C, 예를 들어 0°C 내지 40°C의 온도에서, 디클로로메탄과 같은 적절한 용매를 포함하는 액체 반응 매질 중에서 수행할 수 있다.

[0788] 하이드록실 보호 기 P10은 접합에 효과적인 조건 하에서 제거 가능하며, 따라서, 접합 반응 동안 제거하여, 화학식 (XV-1a)의 요망되는 디올을 생성하는 것으로 선택한다. 적절한 보호기는 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어, 산 불안정 실릴 보호기를 포함할 수 있다.

[0789] 대안적으로, 접합 반응은 X10이 하이드록시기인 화학식 (XVI)의 에폭시드, 예컨대 화학식 (XVI-1a)의 에폭시드를 사용하여 수행할 수 있다.

[0790] 화학식 (XV-1a)의 디올은 에스테르화에 효과적인 조건 하에서, X가 OH 또는 적절한 이탈기(예를 들어, 염화물 또는 브롬화물과 같은 할로겐화물)인 화학식 (VI-1) 및 화학식 (VI)의 화합물과의 반응에 의해, 화학식 (IF-1)의 화합물로 전환할 수 있다.

[0791] 에스테르화에 효과적인 조건은 화학식 (IV) 및/또는 화학식 (VI-1)의 화합물의 성질에 따라 다르다. 예를 들어, X가 OH인 경우, 반응은 THF와 같은 적절한 용매를 포함하는 액체 매질 중에서 DMAP와 같은 염기 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)와 같은 활성화제의 존재 하에 수행할 수 있다.

[0792] 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (VI) 및 화학식 (VI-1)의 화합물은 동일하다. 예를 들어, 화학식 (VI) 및 화학식 (VI-1)의 화합물은 각각 팔미트산일 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 화학식 (XV-1a)의 디올의 화학식 (IF-1)의 화합물로의 전환은 단일 단계로 달성할 수 있다.

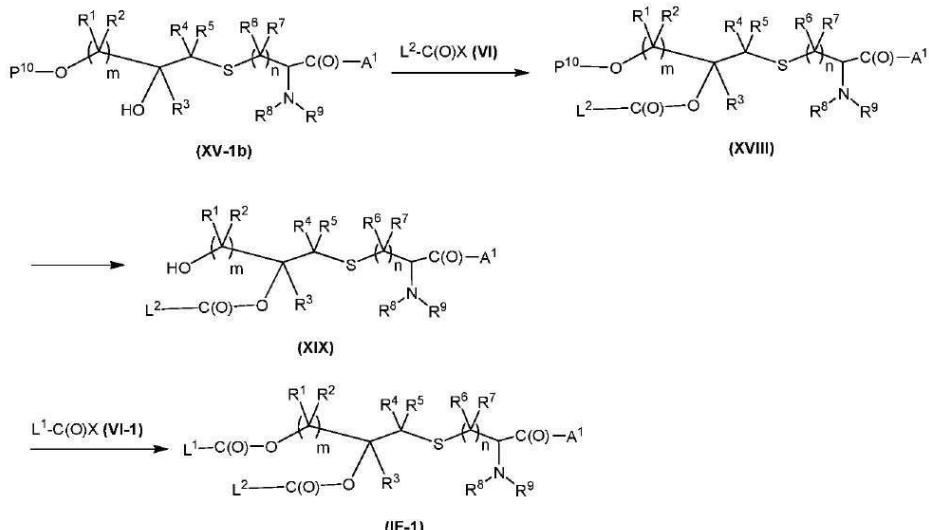
[0793] 특정의 실시형태에 있어서, 상이한 L1 및 L2 기는 디올을 화학식 (VI-1) 또는 화학식 (VI)의 화합물의 화학량론

적 양과 반응시켜, 2개의 알콜 중 더 반응성인 것을 에스테르화한 후, 생성된 에스테르를 화학식 (VI) 또는 화학식 (VI-1)의 화합물 중 다른 하나와 반응시켜, 디올의 2차 알콜을 에스테르화함으로써, 도입할 수 있다.

- [0794] 다른 실시형태에 있어서, 본 방법은 하기의 도식 A4에 도시된 바와 같이, 화학식 (XVI-1)의 에폭시드 및 화학식 (III)의 아미노산 함유 접합 파트너를 반응시켜, 화학식 (XV-1b)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다. 이러한 실시형태에 있어서, 하이드록실 보호 기 P10은 안정하고, 접합 반응 조건 하에서 제거되지 않는다.

- [0795] 화학식 (XV-1b)의 보호된 알콜은 L1 및 L2가 상이한 화학식 (IF-1)의 화합물에 대한 용이한 접근을 제공한다. 화학식 (XV-1a)의 디올 이외에, 이러한 화합물에 접근하는 화학식 (XV-1b)의 화합물을 사용하면, 특정의 실시 형태에 있어서, 예를 들어, 화학식 (XV-1a)의 디올의 알콜 사이의 선택성이 불량한 경우, 더욱 편리할 수 있다.

- [0796] 도식 A4: 화학식 (XV-1b)의 화합물을 통한 이중 에스테르 접합체의 제조.



- [0797]

- [0798] 화학식 (XV-1b)의 화합물의 β -술파닐하이드록시기는 에스테르화에 효과적인 조건 하에서, 화학식 (VI)의 화합물에 의해 아실화하여, 보호된 에스테르 (XVIII)를 생성한 후, 보호 기 P10을 제거하여, 화학식 (XIX)의 알콜을 생성할 수 있다. 보호 기의 제거를 위한 조건은 사용되는 보호기에 따라 다르다. 예를 들어, 희석 HF는 실릴 보호 기, 예컨대 TBDMS, TBDPS 등을 제거하는 데 사용될 수 있다. 그 후, 화학식 (XIX)의 알콜을 에스테르화에 효과적인 조건 하에서 화학식 (VI-1)의 화합물에 의해 아실화하여, 요망되는 화학식 (IF-1)의 화합물을 생성할 수 있다.

- [0799] 당업자는 하이드록시기, 예를 들어 화학식 (XV-1a), 화학식 (XV-1b) 및 화학식 (XIX)의 화합물 내의 하이드록시기를, 티올 및 아민과 같은 다양한 다른 작용기로 전환하여, 에스테르 이외에 L1-Z1- 및 L2-Z2- 기를 보유하는 화학식 (I)의 화합물에 대한 접근을 생성할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

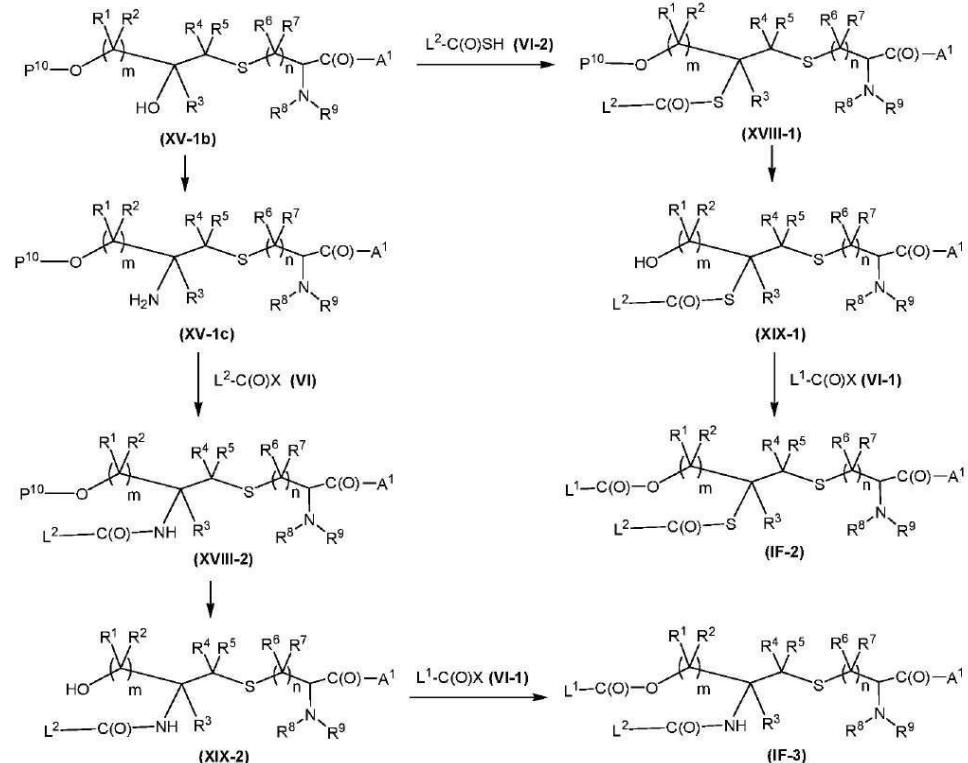
- [0800] 예를 들어, 화학식 (XV-1b)의 화합물을 하기 도식 A5에 도시된 바와 같이, 화학식 (IF-1)의 화합물의 티오에스테르 및 아미드 유사체를 제조하는 데 사용될 수 있다. 아미드 유사체 (IF-3)를 제조하기 위해, 화학식 (XV-1b)의 화합물 내의 하이드록시기를 우선 아지드로 전환한 후, 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. 반응은 아지드를 생성하기 위해, PPh_3 , I_2 , 이미다졸 및 NaN_3 을 사용한 후, 아지드를 아민으로 환원시키기 위해, PPh_3 을 사용하여, 변형된 미츠노부(Mitsunobu) 조건(예를 들어, 문헌[L. Rokhum et al, J. Chem. Sci, 2012, 124, 687-691]) 하에서, 수행할 수 있다. 대안적으로, 아지드는 우선 하이드록시기를 적절한 이탈기, 예를 들어 토실 또는 메실기로 전환한 후, NaN_3 으로 처리하여, 얻을 수 있다.

- [0801] 화학식 (VI)의 화합물에 의한 아민의 아실화는 화학식 (XVIII-2)의 아미드를 생성한다. 아실화 반응은 THF와 같은 적절한 용매 중에서 염기, 예를 들어 DMAP 및 활성화제, 예를 들어 DIC의 존재 하에, 화학식 (VI)의 카르복시산을 반응시킴으로써, 수행할 수 있다.

- [0802] 보호 기 P10의 탈보호 및 생성된 알콜 (XIX-2)의 에스테르화는 화학식 (IF-3)의 화합물을 생성한다.

[0803]

도식 A5. 화학식 (XV-1b)의 화합물을 통한 티오에스테르 및 아미드의 제조.



[0804]

티오에스테르 유사체(IF-2)는 우선 미츠노부 조건 하에서 화학식 (XV-1b)의 화합물을 반응시키고(예를 들어 PPh_3 , 디에틸아조디카르복시레이트(DEAD)), 화학식 (VI-2)의 원하는 티오산, 예를 들어 티오펠미트산으로 포획하여, 화학식 (XVIII-1)의 화합물을 생성함으로써, 제조할 수 있다(예를 들어, 문헌[O. Schulze et al., Carbohydrate Res., 2004, 339, 1787-1802] 참조). 보호 기 P10의 탈보호 및 생성된 알콜(XIX-1)의 에스테르화는 화학식 (IF-2)의 화합물을 생성한다.

[0805]

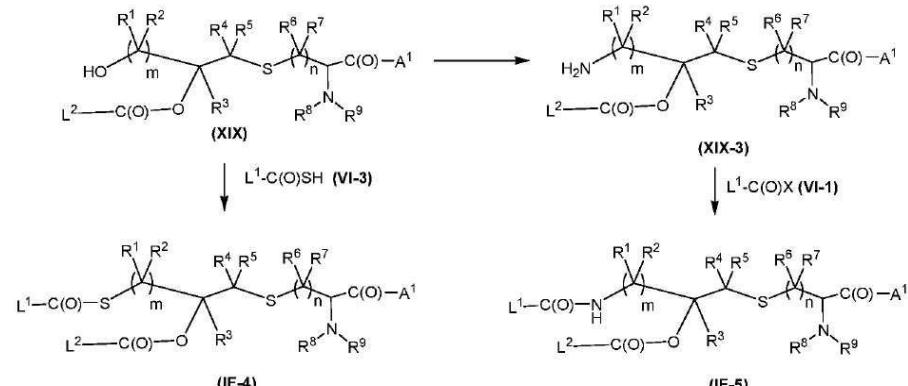
이 중 에스테르(IF-1)의 티오에스테르 및 아미드 유사체는 또한, 도식 A6에 도시된 바와 같이, 화학식 (XIX)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XV-1b)의 화합물의 화학식 (XVIII-1)의 화합물로의 전환을 위해 상기에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해, 화학식 (IF-4)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0806]

유사하게는, 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XV-1b)의 화합물의 화학식 (XVIII-2)의 화합물로의 전환을 위해 상기에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해, 화학식 (IF-5)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0807]

도식 A6. 화학식 (XIX)의 화합물을 통한 티오에스테르 및 아미드의 제조.



[0808]

이 중 에스테르(IF-1)의 추가적 유사체는 도식 A6에서 화학식 (XIX)의 화합물을 화학식 (XIX-1) 또는 화학식 (XIX-2)의 화합물로 치환한 후, 기재된 합성 서열에 따름으로써, 제조할 수 있다.

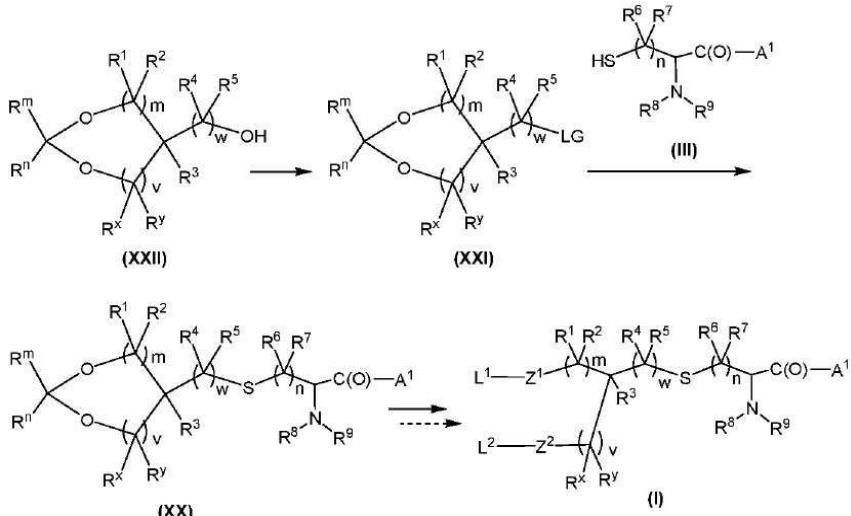
[0809]

화학식 (IF)의 다양한 다른 화합물은 당업자가 이해하는 바와 같은 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0812] 화학식 (VI), 화학식 (VI-1), 화학식 (VI-2) 및 화학식 (VI-3)의 화합물은 상업적으로 이용 가능하거나, 표준 합성 화학 기술을 사용하여, 상업적으로 이용 가능한 전구체로부터 제조할 수 있다.

[0813] 화학식 (I)의 화합물은 또한 도식 B1에 도시된 바와 같이, 아미노산 함유 접합 파트너 및 아세탈의 접합을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0814] 도식 B1. 아세탈(XXI)을 통한 화학식 (I)의 화합물의 제조.



[0815]

[0816] 본 발명은 화학식 (XX)의 화합물의 제조 방법으로서, 화학식 (III)의 아미노산 함유 접합 파트너 및 LG가 적절한 이탈기인 화학식 (XXI)의 아세탈을 효과적인 조건 하에 반응시켜, 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 반응에서, 화학식 (III)의 화합물의 티올은 화학식 (XXI)의 아세탈 내의 이탈기(LG)를 치환한다. 적절한 이탈기는, 이로 제한되는 것은 아니나, 할로(예를 들어, 클로로, 브로모 또는 요오도) 또는 술포네이트(예를 들어, 토실레이트 또는 메실레이트)를 포함한다. 다른 적절한 이탈기가 당업자에게 명백할 것이다.

[0817]

화학식 (XXI)의 화합물 내의 아세탈 고리의 크기는 다양할 수 있다. 아세탈 고리는 5개 내지 7개의 고리 원자를 포함할 수 있다(즉, 5-원 내지 7-원 사이클릭 아세탈일 수 있음). 특정의 실시형태에 있어서, 사이클릭 아세탈은 6-원이다. 사이클릭 아세탈이 5-원 사이클릭 아세탈인 경우, 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위해, (m, v 및 w의 합계가 적어도 3이 되도록 하기 위해)w는 적어도 2임이 이해될 것이다.

[0818]

아세탈과 반응하는 아미노산 함유 접합 파트너는 아미노산, 예를 들어 N_α-아민 보호되고/되거나, C-말단 보호된 시스테인으로 이루어질 수 있다. 대안적으로, 아미노산 함유 접합 파트너는 켙티드, 예를 들어 짧은 켙티드를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 아미노산 함유 접합 파트너는 약 15개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어 5, 4 또는 3개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 함유 접합 파트너의 N_α-아미노 기는 바람직하게는 접합 반응 동안 반응을 억제하기 위해, 보호되거나, 달리는 치환된다(즉, 유리 아민 -NH₂ 기의 형태로 존재하지 않음). 아미노산 함유 접합 파트너의 C-말단이 또한 보호될 수 있다.

[0819]

접합 반응은 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응은 약 50°C의 온도에서 적절한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 유기 아민의 존재 하에 수행할 수 있다. 적절한 유기 아민은, 이로 제한되는 것은 아니라, 트리에틸 아민, N-메틸모르폴린, 콜리딘 등을 포함한다.

[0820]

화학식 (XXI)의 화합물은 화학식 (XXII)의 화합물의 화합물의 입체이성질체적으로 순수하거나, 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 반응시킴으로써, 입체이성질체적으로 순수한 형태 또는 입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 생성할 수 있다. 유리하게는, (4R)- 또는 (4S)-(2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)-메탄올과 같은 입체이성질체적으로 순수한 화학식 (XXII)의 화합물을 용이하게 상업적으로 입수 가능하다.

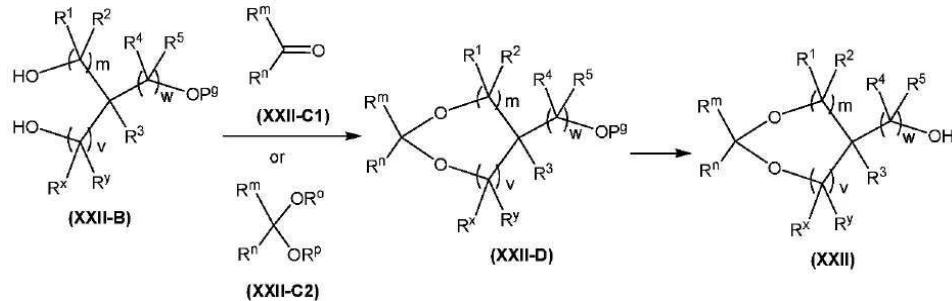
[0821]

화학식 (XXII)의 다른 화합물은 당업계에 공지된 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 도식 B1-1에 도시된 바와 같이, Pg가 적절한 하이드록실 보호 기인 화학식 (XXII-B)의 화합물을 화학식 (XXII-C1)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXII-D)의 아세탈을 생성할 수 있으며, 이는 그 후, 보호 기 Pg의 제거에 의해, 화학식 (XXII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 (XXII-B)의 화합물을 Ro 및 Rp가 각각 독립적으로 C1-4알킬인 화학

식 (XXII-C2)의 사이클릭 아세탈과 반응시킬 수 있다. 아세틸화 반응은 디클로로메탄과 같은 적절한 용매 중에서 캄포르술폰산과 같은 산을 사용하여, 수행할 수 있다.

[0822] 보호 기 Pg의 제거를 위한 조건은 사용되는 보호 기에 따라 다르다. 예를 들어, 실릴 에테르 보호 기, 예컨대 TBDMS는 THF와 같은 적절한 용매 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 플루오르 공급원에 의한 처리에 의해, 제거할 수 있다. 예를 들어, 문헌[C. R. Reddy et al., (Tetrahedron Letters, 2010, 51(44) 5840-5842); 및 Sauret-Cladie et al (Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8(3), 417-423)]을 참조한다.

[0823] 도식 B1-1. 화학식 (XXII)의 화합물의 제조.



[0824]

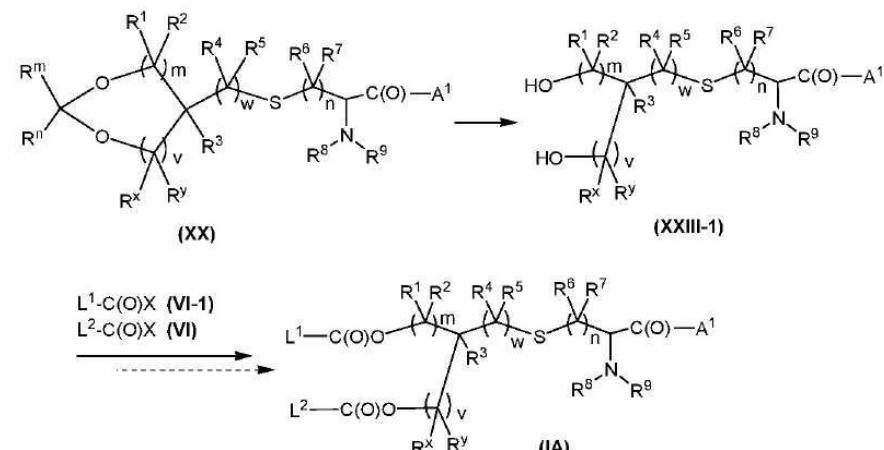
[0825] 다시 도식 B1을 참조하면, 화학식 (XXI)의 화합물은 이탈기의 적절한 전구체와의 반응에 의해, 화학식 (XXII)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 토실레이트 또는 메실레이트 이탈기는 염기 및 적절한 용매의 존재 하에 염화토실 또는 염화메실과의 반응에 의해 제조할 수 있으며, 요오도 이탈기는 PPh_3 및 I_2 와의 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0826] 화학식 (XX)의 화합물은 후속하여 하나 이상의 합성 단계에 의해, 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 화학식 (IA)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0827] 하나 이상의 합성 단계는 아세탈을 제거하여, 화학식 (XXIII-1)의 디올을 생성하는 것을 포함할 수 있다. 화학식 (XXIII-1)의 화합물에서 R^1 및 R^2 가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시킬 수 있고/있거나, R^x 및 R^y 가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2로 전환시킬 수 있다.

[0828] 예를 들어, 도식 B2에 도시된 바와 같이, 화학식 (XX)의 화합물 내의 아세탈을 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 p-톨루엔 술폰산과 같은 산에 의한 처리에 의해, 제거하여, 화학식 (XXIII-1)의 디올을 생성할 수 있다. 화학식 (XXIII-1)의 디올은 화학식 (XV-1a)의 화합물의 화학식 (IF-1)의 화합물로의 전환을 위해 기재된 방식과 유사한 방식으로 하나 이상의 아실화 단계를 통해, 화학식 (IA)의 이중 에스테르 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0829] 도식 B2. 화학식 (IA)의 이중 에스테르 접합체의 제조.



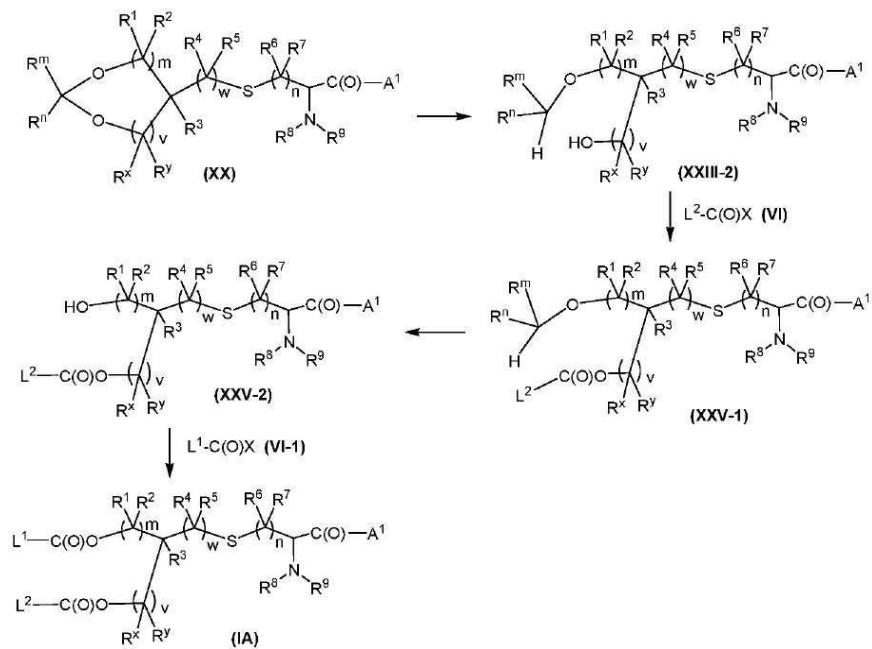
[0830]

[0831] 대안적으로, R^m 이 선택적으로 치환된 아릴, 예를 들어 페닐 또는 메톡시 치환된 페닐인 다양한 실시형태에 있어서, 하나 이상의 합성 단계는 아세탈을 제거하여, 화학식 (XXIII-2) 또는 화학식 (XXIII-3)의 화합물을 생성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 단계는 화학식 (XXIII-2)의 화합물에서 R^x 및 R^y 가 부착된 탄소 원자에 결합된 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키고, $\text{R}^m\text{R}^n\text{CH}-$ 기를 제거하여, 하이드록시기를 생성하고, 하이드록시기

를 L1-Z1로 전환시키거나; 화학식 (XXIII-2)의 화합물에서 Rx 및 Ry가 부착된 탄소에 결합된 하이드록시기를 L1-Z1-로 전환시키고, RmRnCH- 기를 제거하여, 하이드록시기를 생성하고, 하이드록시기를 L2-Z2-로 전환시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 유리하게는 상이한 L1-Z1 및 L2-Z2- 기의 도입을 허용한다.

[0832] 도식 B3에 예시된 바와 같이, 화학식 (XX)의 화합물의 아세탈은 예를 들어, 적절한 환원제, 예를 들어 수소화디이소부틸알루미늄(DIBAL)에 의한 처리에 의해, 제거할 수 있다. 그 후, 화학식 (XXIII-2)의 화합물의 생성 화합물은 화학식 (VI)의 화합물로 아실화하여, 요망되는 L2-C(O)O- 기를 도입할 수 있다. 화학식 (XXV-2)의 화합물을 생성하기 위한 RmRnCH- 기의 제거는(예를 들어, 벤질 또는 p-메톡시벤질 기에 대한) 수소화 분해 또는 RmRnCH- 기의 성질과 관련된 임의의 다른 적절한 방법에 의해, 수행할 수 있다. 그 후, 화학식 (XXV-2)의 화합물은 화학식 (IV-1)의 화합물로의 아실화에 의해, 화학식 (IA)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 아실화 단계는 화학식 (IF-1)의 화합물의 제조와 관련하여, 본 명세서에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0833] 도식 B3. 화학식 (XXIII-2)의 화합물을 통한 이중 에스테르 접합체.



[0834] [0835] 화학식 (IA)의 화합물이, 도식 B3에서 화학식 (XXIII-2), 화학식 (VI) 및 화학식 (VI-1)의 화합물을 각각 화학식 (XXIII-3), 화학식 (VI-1) 및 화학식 (VI)의 화합물로 치환한 후, 기재된 합성 서열에 따름으로써, 화학식 (XXIII-3)의 화합물로부터 제조될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0836] 아세탈 또는 RmRnCH- 기의 제거시 생성되는 하이드록시기, 예컨대 화학식 (XXIII-1), 화학식 (XXIII-2), 화학식 (XXIII-3) 및 화학식 (XXV-2)의 화합물 내의 하이드록시기를 티올 및 아민과 같은 다양한 다른 작용기로 전환시켜, 다른 Z1 및 Z2 기를 보유하는 화학식 (I)의 화합물에 대한 접근을 생성할 수 있다.

[0837] 화학식 (IA)의 이중 에스테르 화합물의 아미드 및 티오에스테르 유사체는 화학식 (IF-1)의 이중 에스테르 화합물의 아미드 및 티오에스테르 유사체와 관련하여, 상기에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0838] 본 발명은 또한 티올 엔 반응을 통한 화학식(I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 방법은 제1 및 제2 지질-함유 접합 파트너를 아미노산-함유 접합 파트너에 접합시키는 데 효과적인 조건 하에, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제1 지질-함유 접합 파트너, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 제2 지질-함유 접합 파트너 및 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다. 각각의 지질 함유 접합 파트너는 하나는 L1을 포함하고, 다른 하나는 L2를 포함하는 지질 부분을 포함하고, 따라서, 반응에서 지질 부분 중 하나는 L1을 포함하고, 다른 하나는 L2를 포함하는 화학식 (I)의 화합물을 생성한다.

[0839] 티올-엔 반응은 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합에 걸친 티올의 첨가(즉, 탄소-탄소 이중 결합의 하이드로티올화(hydrothiolation))를 포함한다. 반응은 유리 라디칼 메커니즘을 통해 진행된다. 반응에는 3개의 별개의 단계가 존재한다: 개시, 커플링 및 종결.

[0840] 통상적으로, 라디칼 생성은 알켄의 엔기에 걸쳐 전파하는 친전자성 티일 라디칼을 생성시키고, 탄소-중심 라디칼을 형성하고, 추가적인 티올 분자로부터의 연쇄 전달은 탄소상의 라디칼을 켄칭(quenching)시켜, 최종 산물을 제공한다.

[0841] 이론으로 구속되는 것을 바라지 않지만, 본 발명자들은, 본 발명의 방법에서, 티올은 제1 지질 함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자에 접합되어, 탄소-중심 라디칼을 형성하고, 그 후, 이러한 탄소-중심 라디칼은, 켄칭되는 대신에, 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자와 접합되어, 화학식 (I)의 화합물을 생성한다고 생각한다.

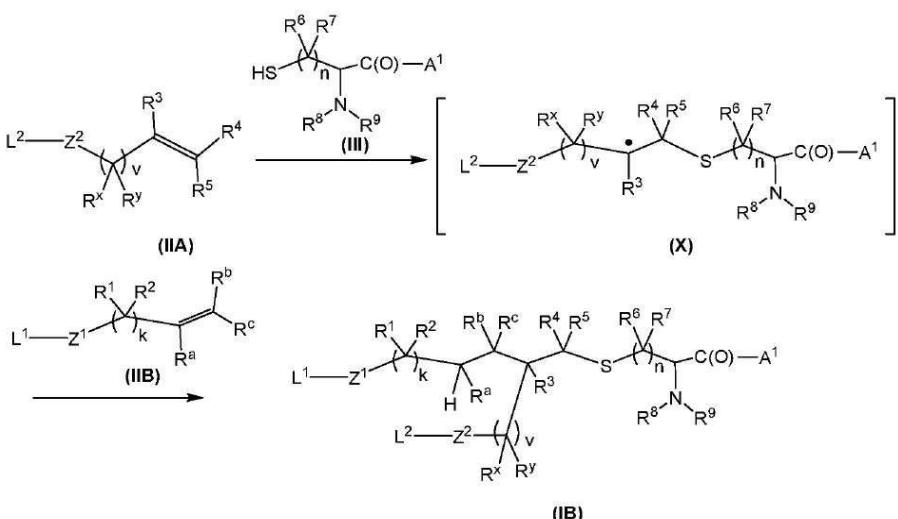
[0842] 따라서, 본 방법은, 티올로부터의 황 원자가 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합되고, 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자가 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합으로부터의 탄소 원자에 접합된 화학식 (I)의 아미노산- 및 웨티드 접합체를 제공한다.

[0843] 제1 및 제2 지질 함유 접합 파트너는 동일하거나, 상이할 수 있다. 당업자는, 상이한 지질 함유 접합 파트너를 동시에 반응시키면, (잠재적으로, 최대 4개의 상이한) 화학식 (I)의 화합물의 혼합물이 생성될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 특정의 예시적인 실시형태에 있어서, 제1 및 제2 지질 함유 접합 파트너는 동일하다.

[0844] 티올 엔 반응은, 제1 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자가 티올에 접합되고, 또한, 제2 지질-함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자가 제1 지질-함유 접합 파트너로부터의 탄소-탄소 이중 결합의 탄소 원자에 접합되는 것에 대한 위치선택성이 있다. 당업자는 반응에서 다양한 위치이성질체가 형성될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0845] 특정의 실시형태에 있어서, 본 방법은 효과적인 조건 하에서, 화학식 (IIA)의 제1 지질 함유 접합 파트너 및 화학식 (IIB)의 제2 지질 함유 접합 파트너를 티올 함유 아미노산 함유 접합 파트너 (III)와 반응시켜, 화학식 (IB)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다(도식 C1).

[0846] 도식 C1. 티올 엔 반응을 통한 화학식 (IB)의 화합물의 제조.



[0847]

[0848] 화학식 (IB)의 화합물의 형성에 효과적인 조건은 다양할 수 있다. 다양한 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)의 화합물의 형성에 효과적인 조건은 적어도 7:1, 예를 들어 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1 또는 70:1의 지질 함유 접합 파트너 (IIA) 및 (IIB)(조합됨) 대 아미노산-함유 접합 파트너의 화학량론적 비와 같이, 티올보다 화학량론적으로 과잉량의 지질 함유 접합 파트너에 의해 반응을 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0849] 아미노산-함유 접합 파트너의 화학식 (IB)의 산물 화합물로의 전환 정도는 다양할 수 있다. 바람직하게는, 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 또는 70%의 아미노산-함유 접합 파트너가 화학식 (IB)의 화합물로 전환된다. 전환은 HPLC에 의해 측정할 수 있다.

[0850] 상기에 지적한 바와 같이, 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니나, 본 발명자들은, 이러한 조건 하에서, 화학식 (IA)의 알켄과 화학식 (III)의 티올의 반응은 화학식 (X)의 탄소-중심 라디칼의 형성을 초래하고, 이는 화학식 (III)의 또 다른 분자의 티올로부터의 양성자의 추출에 의해 켄칭되는 대신에, 화학식 (IIB)의 2차 알켄에

의해 포획되어, 요망되는 아미노산- 또는 웨티드 접합체를 생성한다고 생각한다.

[0851] 이 반응은, 반응 과정에서 생성된 라디칼 중간체로 인해, R3이 결합된 탄소 원자와 Rb 및 Rc가 결합된 탄소 원자 사이의 결합 형성의 입체 화학을 제어하거나, 이에 영향을 줄 수 없으므로, 입체이성질체의 혼합물의 생성을 초래할 수 있다. 반응은 통상적으로, R3이 결합된 탄소 원자에 대한 에피머의 혼합물을 생성한다.

[0852] 특정의 실시형태에 있어서, 지질 함유-접합 파트너 내의 Z1 및 Z2는 각각 -C(0)O-이고, 티올 엔 방법에서 형성된 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (IC)의 화합물이다.

[0853] 예시적인 실시형태에 있어서, 본 발명의 티올 엔 방법은 화학식 (III)의 구조를 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너를, 비닐 에스테르인 화학식 (IIA) 및 화학식 (IIB)의 지질 함유-접합 파트너와 반응시켜, 화학식 (ID)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다. 반응은, 예를 들어 하기의 실시예에 기재된 바와 같이, 아미노산 함유 접합 파트너; 지질 함유-접합 파트너; 광화학 개시제, 예컨대 DMPA를 포함하는 반응 혼합물을 조사함으로써, 수행할 수 있다. 하나 이상의 첨가제가 포함될 수 있으며, 이는 부산물, 예컨대 입체 장애 티올(예를 들어 tert-부틸메르캅탄), 산(예를 들어 TFA) 또는 유기실란(예를 들어, 트리이소프로필실란) 또는 이들의 임의의 2개 이상의 조합의 형성을 감소시킨다. 반응은 적절한 기간의 시간, 예컨대 30분 동안 주위 온도에서 NMP와 같은 적절한 용매 중에서 수행할 수 있다.

[0854] 반응은 통상적으로, 반응 혼합물 중 하나 이상의 유리 라디칼의 생성에 의해 개시된다. 하나 이상의 유리 라디칼은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 방법 중에 생성될 수 있다. 유리 라디칼은 열적으로 및/또는 광화학적으로 생성될 수 있다. 유리 라디칼의 생성을 개시시키기 위해, 하나 이상의 유리 라디칼 개시제가 사용될 수 있다. 적절한 유리 라디칼 개시제는 열개시제 및 광개시제를 포함한다.

[0855] 유리 라디칼은 가열에 의해, 열개시제로부터 생성된다. 열개시제의 분해율 및 생성된 유리 라디칼 형성은 개시제 및 개시제가 가열되는 온도에 따라 달라진다. 일반적으로, 온도가 더 높을수록, 더 빠른 분해가 초래된다. 당업자는 과도한 실험 없이, 개시제를 가열하기 위한 적절한 온도를 선택할 수 있을 것이다.

[0856] 다양한 열개시제가 상업적으로 이용 가능하다. 열개시제의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, tert-아밀 페록시 벤조에이트, 1,1'-아조비스(사이클로헥산카르보니트릴), 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (AIBN), 벤조일 페록사이드, tert-부틸 하이드로페록사이드, tert-부틸 페아세테이트, tert-부틸 페록사이드, tert-부틸 페록시벤조에이트, tert-부틸페록시 이소프로필 카르보네이트, 라우로일 페록사이드, 파아세트산 및 과황산칼륨을 포함한다.

[0857] 유리 라디칼은 광 조사에 의해, 광개시제로부터 생성될 수 있다. 광개시제의 분해 및 유리 라디칼 형성을 유도하는 데 필요한 주파수의 광은 개시제에 따라 다르다. 많은 광개시제가 자외선에 의해 개시될 수 있다.

[0858] 지질-함유 접합 파트너 또는 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 웨티드-함유 접합 파트너가 감광성 기를 포함하는 경우, 특정 광장 또는 광장 범위의 광이 개시제를 선택적으로 조사하기 위해, 사용될 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 약 365 nm의 주파수가 사용된다. 이 주파수의 광은 일반적으로, 자연 발생 아미노산의 측쇄와 적합할 수 있다.

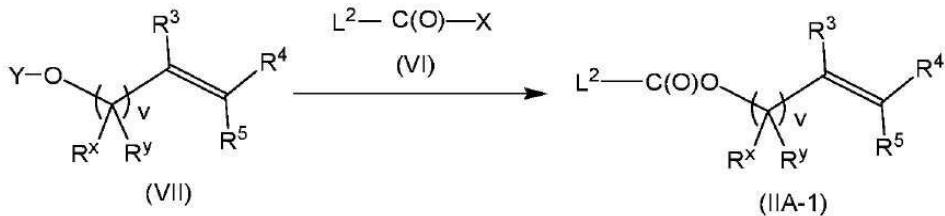
[0859] 광범위한 광개시제가 상업적으로 이용 가능하다. 광개시제의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아세토페논, 아노인, 안트라퀴논, 안트라퀴논-2-술폰산, 벤질, 벤조인, 벤조인 에틸 에테르, 벤조인 이소부틸 에테르, 벤조인 메틸 에테르, 벤조페논, 3,3',4,4'-벤조페논테트라카르복실릭 디안하이드라이드, 4-벤조일비페닐, 2-벤질-2-(디메틸아미노)-4'-모르폴리노부티로페논, 4'-비스(디에틸아미노)벤조페논, 4,4'-비스(디메틸아미노)벤조페논, 캄포르퀴논, 2-클로로티옥산텐-9-온, 디벤조수베레논, 2,2-디에톡시아세토페논, 4,4'-디하이드록시벤조페논, 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논 (DMPA), 4-(디메틸아미노)벤조페논, 4,4'-디메틸벤질, 2,5-디메틸벤조페논, 3,4-디메틸벤조페논, 4'-에톡시아세토페논, 2-에틸란트라퀴논, 3'-하이드록시아세토페논, 4'-하이드록시아세토페논, 3-하이드록시벤조페논, 4-하이드록시벤조페논, 1-하이드록시사이클로헥실 페닐 케톤, 2-하이드록시-2-메틸프로피오페논, 2-메틸벤조페논, 3-메틸벤조페논, 메티벤조일포르메이트, 2-메틸-4'-(메틸티오)-2-모르폴리노프로피오페논, 페난트렌퀴논, 4'-페녹시아세토페논 및 티옥산텐-9-온을 포함한다.

[0860] 당업자는, 예를 들어, 지질-함유 접합 파트너, 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 웨티드-함유 접합 파트너 및 반응 혼합물 중에 존재하는 임의의 다른 성분의 성질과 관련하여, 본 방법에서 사용하기 위한 적절한 유리 라디칼 개시제를 선택할 수 있을 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 개시제는 약 20:1 내지 약 0.05:1, 약 10:1 내지 약 0.05:1, 약 5:1 내지 약 0.05:1, 약 3:1 내지 약 0.5:1의, 티올을 포함하는 출발 물질에 대비한 화학량론적 비율로 반응 내에 존재한다.

[0861] 지질-함유 접합 파트너 및 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 펩티드-함유 접합 파트너는 공지된 합성 화학 기술(예를 들어, 부록을 포함하여, 문헌[Louis F Fieser and Mary F, *Reagents for Organic Synthesis* v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) 또는 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag Berlin]에 일반적으로 기재된 방법(또한, 베일스테인 온라인 데이터베이스를 통해 이용 가능))을 사용하여 제조할 수 있거나, 일부 실시형태에 있어서, 상업적으로 이용 가능할 수 있다.

[0862] 예를 들어, 화학식 (IIA-1)의 지질-함유 접합 파트너 화합물은, 에스테르화(또는, Y가 아실기인 경우, 에스테르 교환)에 효과적인 조건 하에서 X가 OH 또는 적절한 이탈기인 화학식 (VI)의 화합물을 Y가 H, 금속 또는 준금속 또는 아실(예를 들어, 알킬카르보닐)인 화학식 (VII)의 화합물과 반응시킴으로써, 제조할 수 있다(도식 C2).

[0863] 도식 C2. 화학식 (IIA-1)의 화합물의 제조.



[0864]

[0865] 에스테르화(또는 에스테르교환)를 위한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, X가 클로로이고, Y가 H인 경우, 반응은 적절한 용매 중에서 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 수행할 수 있다. 산염화물은 원 위치에서 더욱 반응성의 종(예를 들어, 요오드화나트륨을 사용하여, 상응하는 요오드화물)으로 전환될 수 있다. 반응이 수행되는 온도는 사용되는 산 종 및 용매의 반응성에 따라 다르다.

[0866] 예를 들어, 화학식 (IIA-1)의 비닐 에스테르는 산 또는 금속 촉매를 사용하여, 비닐 아세테이트(적절한 촉매 상에서 아세트산 및 아세틸렌 또는 아세트산 및 에틸렌의 반응에 의해, 공업적으로 생성된 것 자체)로의 에스테르교환에 의해 생성할 수 있다. 예를 들어, 문헌[EP0376075A2 and S. K. Karmee, *J. Oil Palm Res.*, 2012, 1518-1523]을 참조한다.

[0867] 화학식 (IIA-1)의 비닐 에스테르는 또한 촉매(일반적으로, 팔라듐 또는 루테늄 촉물)의 존재 하에 말단 아세틸렌에 카르복시산의 첨가에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌[V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno *Organometallics*, 2011, 30, 852-862; S. Wei, J. Pedroni, A. Meissner, A. Lumbroso, H.-J. Drexler, D. Heller, B. Breit, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 12067-12076]을 참조한다. 비말단 아세틸렌도 또한 반응시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌[N. Tsukada, A. Takahashi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 248-250 및 M. Rotem, Y. Shvo, *J. Organometallic Chem.* 1993, 448, 159-204]을 참조한다.

[0868] 화학식 (IIA-1)의 비닐 에스테르의 제조 방법의 추가의 예는 디비닐수은과 방향족 및 지방족 산의 반응(예를 들어, 문헌[D. J. Foster, E. Tobler, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 851] 참조); AgF의 존재 하에 아렌 카르복시산과 트리메톡시(비닐)실란의 Cu(II)-촉매 에스테르화(예를 들어, 문헌[F. Luo, C. Pan, P. Qian, J. Cheng, *Synthesis* 2010, 2005] 참조); 2 mol-%의 [AuCl(PPh₃)] 및 2 mol-%의 AgOAc으로 이루어진 촉매계에 의한 비닐 아세테이트로부터 1차 및 2차 알콜 및 또한 카르복시산으로의 비닐 전달 반응(예를 들어, 문헌[A. Nakamura, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3729] 참조); 및 Ir 촉물([Ir(cod)Cl]₂/P(OMe)₃)-촉매 비닐교환(예를 들어, 문헌[H. Nakagawa, Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 103] 참조)을 포함한다.

[0869] 화학식 (II-A)의 화합물을 제조하는 다른 적절한 방법은 당업자에 명백할 것이다.

[0870] 화학식 (IIB-1)의 지질 함유 접합 파트너 화합물은, 화학식 (IIA-1) 및 화학식 (IIB-1)의 화합물이 상이한 경우, 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0871] 다양한 화학식 (VI)의 화합물은 상업적으로 이용 가능하다. 다른 것들은 상업적으로 이용 가능한 전구체로부터 표준 합성 화학 기술을 사용하여, 제조할 수 있다. 예를 들어, X가 클로로인 화학식 (VI)의 화합물은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 상응하는 카르복시산을 염화티오닐로 처리하여, 제조할 수 있다.

[0872] 유사하게는, 화학식 (VII)의 화합물은 또한 상업적으로 이용 가능하거나, 또는 표준 합성 화학 기술을 사용하여, 상업적으로 이용 가능한 전구체로부터 제조할 수 있다.

- [0873] 지질-함유 접합 파트너 및 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 펩티드-함유 접합 파트너 및 반응 혼합물에 존재하는 임의의 다른 성분을 반응 용기 내로 도입하는 순서는 다양할 수 있다. 반응은 원-포트 절차(one-pot procedure)로 수행할 수 있다.
- [0874] 반응에서 지질-함유 접합 파트너 대 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 펩티드-함유 접합 파트너의 비율은 다양할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 조합된(즉, 합계) 제1 지질-함유 접합 파트너 및 제2 지질-함유 접합 파트너 대 아미노산-함유 접합 파트너의 몰비는 적어도 7:1, 예를 들어 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1 또는 70:1이다.
- [0875] 반응은 임의의 적절한 온도에서 수행할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 약 -25°C 내지 약 200°C, 약 -10°C 내지 약 150°C, 약 0°C 내지 약 125°C, 약 주위 온도 내지 약 100°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 약 200°C 미만, 약 175°C 미만, 약 150°C 미만, 약 125°C 미만 또는 약 100°C 미만의 온도에서 수행된다.
- [0876] 일부 실시형태에 있어서, 반응은 주위 온도보다 높은 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 40°C 내지 200°C, 50°C 내지 150°C, 60°C 내지 100°C, 65°C 내지 90°C 또는 70°C 내지 80°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 40°C 초과, 50°C 초과, 75°C 초과, 100°C 초과 또는 150°C 초과의 온도에서 수행된다.
- [0877] 반응이 수행되는 온도는 반응에서 유리 라디칼이 어떻게 생성되는지에 따라 달라질 수 있다. 사용되는 온도는 반응 속도를 제어하기 위해, 선택될 수 있다. 온도는 반응 속도를 제어하기 위해, 반응 과정 동안 조정될 수 있다.
- [0878] 유리 라디칼이(예를 들어, 열개시제를 사용하여) 열적으로 생성되는 경우, 반응은 일반적으로 주위 온도보다 높은 온도에서 수행될 것이다. 온도는 유리 라디칼이 생성되는 종의 반응성에 따라 달라질 것이다.
- [0879] 유리 라디칼이 광화학적으로 생성되는 경우, 반응은 유리하게는 주위 온도에서 수행할 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 반응 속도를 자연시키기 위해, 반응 혼합물을 냉각시키거나, 반대로, 반응 속도를 증가시키기 위해, 반응 혼합물을 가열하는 것이 요망될 수 있다.
- [0880] 당업자는 존재하는 다른 반응물 및 출발 물질의 반응성과 관련하여, 상기 방법을 수행하기 위한 적절한 온도를 선택할 수 있을 것이다.
- [0881] 반응이 수행되는 온도는 당업계에 공지된 적절한 방법에 의해, 반응 혼합물을 가열 또는 냉각시킴으로써, 제어될 수 있다. 예를 들어, 반응 용기 내의 열 교환기, 반응 용기를 둘러싸는 가열 재킷을 사용하거나, 가열된 액체(예를 들어, 오일 또는 모래 조)에 반응 용기를 침지시킴으로써, 반응 혼합물에 열을 가할 수 있다. 특정의 예시적인 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 마이크로파 조사에 의해 가열한다.
- [0882] 반응의 진행은 임의의 적절한 수단, 예를 들어, 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 반응은, 적어도 하나의 출발 물질의 소모에 의해 모니터링되는 바와 같이, 실질적 완료시까지, 진행되도록 할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 반응은 1분 내지 7일, 5분 내지 72시간, 10분 내지 48시간, 10분 내지 24시간의 기간 동안 진행되도록 한다. 다른 실시형태에 있어서, 반응은 72시간 미만, 48시간 미만, 24시간 미만, 12시간 미만, 6시간 미만, 4시간 미만, 2시간 미만 또는 1시간 미만의 기간 동안 진행되도록 한다.
- [0883] 일부 실시형태에 있어서, 반응은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 99%의 아미노산-함유 접합 파트너가 소모될 때까지, 수행된다. 출발 물질의 소모는 임의의 적절한 방법, 예를 들어, HPLC에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0884] 반응 혼합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해, 예를 들어 자석 또는 기계적 교반기를 사용하여, 혼합될 수 있다. 사용되는 방법은 반응이 수행되는 규모에 따라 달라질 수 있다.
- [0885] 반응은 일반적으로 액체 반응 매질에서 수행된다. 액체 반응 매질은 용매를 포함할 수 있다. 적절한 용매의 예는 N-메틸피롤리돈(NMP), 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸су 폭사이드, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 아세토나트릴 및 이들의 혼합물을 포함한다.

- [0886] 용매는 출발 물질 및 존재하는 다른 반응물, 예를 들어 유리 라디칼 개시제의 용해도를 기반으로 선택될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 지질-함유 접합 파트너는 소수성이다. 아미노산-함유 접합 파트너의 소수성 또는 친수성은, 예를 들어 웹티드-함유 접합 파트너의 웹티드의 아미노산 서열에 따라 달라질 수 있다. 웹티드-함유 접합 파트너 내의 가용화 기의 존재는 물과 같은 극성 용매에서의 용해도를 증가시킬 수 있다. 당업자는 과도한 실험없이, 적절한 용매를 선택할 수 있을 것이다.
- [0887] 반응은 실질적으로 무산소 조건 하에서 수행될 수 있다. 산소는 반응에서 형성된 유리 라디칼을 켄칭시킬 수 있다. 반응 혼합물은, 유리 라디칼이 생성되기 전에, 임의의 용존 산소를 제거하기 위해, 실질적으로 산소를 포함하지 않는 비활성 기체(예를 들어, 질소 또는 아르곤)로 탈기시킬 수 있다. 대안적으로, 반응 혼합물의 개별 성분은, 반응 용기에서 혼합되기 전에, 실질적으로 산소를 포함하지 않는 비활성 기체로 탈기될 수 있다. 반응은 실질적으로 산소를 포함하지 않는 비활성 기체의 대기 하에서 수행될 수 있다.
- [0888] 본 발명의 방법은 주위 압력에서 수행될 수 있다.
- [0889] 요망되지 않는 부산물의 형성을 억제하고/하거나, 요망되는 산물의 수율 또는 요망되는 산물로의 전환을 개선시키는 첨가제가 본 발명의 티올 엔 방법의 반응 혼합물에 포함될 수 있다. 하나 이상의 첨가제는 외래성 티올, 산, 유기실란, 또는 이들 중 임의의 2개 이상의 조합일 수 있다.
- [0890] 본 발명자들은, 일부 실시형태에 있어서, 반응 혼합물 중에 첨가제로서 외래성 또는 외인성 티올을 포함시키면, 요망되지 않는 부산물의 형성을 감소시킨다는 것을 밝혀냈다. 외래성 티올은, 일부 실시형태에 있어서, 요망되는 티올 엔 반응의 효율 또는 전환을 증가시킬 수 있다. 적절한 외래성 티올의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나 환원된 글루타티온, DODT, DTT, 단백질, 입체 장애 티올 등을 포함한다.
- [0891] 일부 실시형태에 있어서, 외래성 티올은 DTT이다.
- [0892] 다른 실시형태에 있어서, 외래성 티올은 입체 장애 티올이다. 적절한 입체 장애 외래성 티올의 비제한 예는 *tert*-부틸 메르캅탄 및 1-메틸프로필 메르캅탄을 포함한다.
- [0893] 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니라, 본 발명자들은, 특정의 실시형태에 있어서, *tert*-부틸메르캅탄과 같은 외래성 티올이 화학식 (X)의 라디칼의 화학식 (IIB)의 알켄으로의 전파시 형성되는 라디칼 중간체를 켄칭시켜, 요망되는 화학식 (IB)의 화합물을 생성할 수 있는 양성자를 제공할 수 있고, 생성된 티일 라디칼은 화학식 (III)의 아미노산 함유 접합 파트너로부터 또 다른 물의 티일 라디칼을 생성함으로써, 반응을 전파시킬 수 있다고 생각한다.
- [0894] 외래성 티올이, 특정의 실시형태에 있어서, 또한, 화학식 (X)의 양성자 라디칼을 생성함으로써, 반응을 조기에 켄칭시킬 수 있음이 명백할 것이다. 이러한 실시형태에 있어서, 외래성 티올 및 이것이 사용되는 양은 화학식 (IB)의 화합물의 수율 또는 화합물로의 전환(HPLC에 의해 측정되는 바와 같음)이 최적화되도록, 선택될 수 있다.
- [0895] 다양한 실시형태에 있어서, 외래성 티올은 약 200:1 내지 약 0.05:1, 100:1 내지 0.05:1, 80:1 내지 0.05:1, 60:1 내지 0.05:1, 40:1 내지 0.05:1, 20:1 내지 약 0.05:1, 10:1 내지 약 0.5:1, 5:1 내지 약 1:1 또는 3:1 내지 약 1:1의 아미노산 함유 접합 파트너에 대비한 화학량론적 비로 반응에 존재한다. 특정의 실시형태에 있어서, *t*-BuSH와 같은 입체 장애 티올은 약 100:1 내지 0.05:1, 예를 들어 약 80:1, 약 40:1 또는 약 3:1의 아미노산 함유 접합 파트너에 대비한 화학량론적 비로 반응에 존재한다.
- [0896] 일부 실시형태에 있어서, 산이 포함되는 경우, 또한, 요망되지 않는 부산물의 형성을 감소시킬 수 있다. 산은 강한 무기 산, 예를 들어 HCl 또는 유기 산, 예를 들어 TFA일 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 첨가제는 TFA이다. 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니라, 본 발명자들은, 반응 혼합물의 pH를 저하시키면, 달리는, 단일 전자 전달에 관여하고, 반응에서 라디칼 종을 형성할 수 있는 리신 등과 같은 잔기의 전자가 풍부한 측쇄의 양성자화를 초래할 수 있다고 생각한다. 다양한 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 약 0.01 내지 25, 0.01 내지 15, 0.01 내지 10 또는 1 내지 10% v/v 산 첨가제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 1% 내지 10% v/v TFA, 예를 들어 5% v/v TFA를 포함한다.
- [0897] 본 발명자들은, 일부 실시형태에 있어서, 반응 혼합물 내에 첨가제로서, *tert*-부틸 메르캅탄 및 TFA 둘 모두를 포함하는 경우에는, 요망되지 않는 부산물의 형성을 감소시키고, 요망되는 산물의 출발 물질의 전환을 증가시킬 수 있다는 것을 밝혀냈다. 따라서, 특정의 예시적인 실시형태에 있어서, 반응 혼합물은 강한 유기 산 및 입체 장애 티올의 조합과 같은 산 및 외인성 티올의 조합, 예를 들어 TFA 및 *tert*-부틸 메르캅탄의 조합을 포함한다.

- [0898] 유기실란이 또한 티올 엔 반응에 첨가제로서 포함될 수 있다. 유기실란은 라디칼 기반 환원제이며, 그 활성은 규소 원자상의 치환기를 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 다양한 실시형태에 있어서, 유기실란은 화학식 $(R^q)_3SiH$ 의 화합물이고, 여기서, 각각의 경우, Rq 는 독립적으로 수소 또는 유기 기, 예를 들어 알킬 또는 아릴이며, 단, 적어도 하나의 Rq 는 수소가 아니다. 유기실란의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나 트리에틸실란(TES), 트리페닐실란, 디페닐실란, 트라이소프로필실란(TIPS) 등을 포함한다. 다양한 실시형태에 있어서, 유기실란은 트리알킬실란, 예를 들어 TIPS 또는 TES이다.
- [0899] 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니라, 본 발명자들은, 외래성 티올에 의한 경우와 같이, 특정의 실시형태에 있어서, TIPS와 같은 유기실란은 수소 공여체로서 작용하여, 요망되는 화학식 (IB)의 화합물을 생성할 수 있으며, 반응의 전파를 촉진할 수 있다고 생각한다.
- [0900] 다양한 실시형태에 있어서, 유기실란은 약 200:1 내지 약 0.05:1, 100:1 내지 0.05:1, 80:1 내지 0.05:1, 60:1 내지 0.05:1, 40:1 내지 0.05:1, 20:1 내지 0.05:1, 10:1 내지 0.5:1, 5:1 내지 약 1:1 또는 3:1 내지 약 1:1의 아미노산 함유 접합 파트너에 대비한 화학량론적 비율로 반응에 존재한다. 특정의 실시형태에 있어서, TIPS 와 같은 트리알킬실란은 약 100:1 내지 0.05:1, 예를 들어 약 80:1 또는 약 40:1의 아미노산 함유 접합 파트너에 대비한 화학량론적 비율로 반응에 존재한다.
- [0901] 유기실란은 외래성 티올과 조합하여, 첨가제로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 유기실란은 외래성 티올 대신에 사용될 수 있다. TFA와 같은 산이 또한 존재할 수 있다. 본 발명자들은, 특정의 실시형태에 있어서, 반응에, TIPS를 TFA와 함께 사용하나, 임의의 외래성 티올은 포함되지 않은 경우, TIPS, t-BuSH 및 TFA의 조합을 사용하는 경우보다 요망되는 화학식 (IB)의 화합물의 더 높은 전환을 제공할 수 있다는 것을 밝혀냈다.
- [0902] 첨가제는 일반적으로 반응 또는 방법 중 임의의 선택적인 후속 단계에 불리한 영향을 미치지 않으면서, 요망되지 않는 부산물의 형성을 최소화하는 데 충분한 양으로 사용된다.
- [0903] 반응에서 생성된 산물 및 요망되는 산물로의 전환은, 예를 들어 HPLC에 의해 측정될 수 있다.
- [0904] 반응 혼합물 중 지질-함유 접합 파트너 및 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 웨პ티드-함유 접합 파트너의 농도는 또한, 각각 반응에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는, 예를 들어, 과도한 실험없이, 수율 및 순도를 최적화하기 위해, 반응 혼합물 중 지질-함유 접합 파트너 및 웨პ티드-함유 접합 파트너의 농도를 달리할 수 있을 것이다.
- [0905] 일부 실시형태에 있어서, 티올을 포함하는 출발 물질은 약 0.05 mM 내지 약 1 M, 약 0.5 mM 내지 약 1 M, 약 1 mM 내지 약 1 M의 농도로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 농도는 적어도 약 0.05 mM, 0.5 mM 또는 1 mM이다.
- [0906] 일부 실시형태에 있어서, 알켄을 포함하는 출발 물질의 농도는 적어도 약 0.05 mM, 0.5 mM 또는 1 mM이다.
- [0907] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 접합체 또는 웨პ티드 접합체는 반응 후, 반응 매질로부터 분리되고, 선택적으로 정제된다. 접합체는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법을 사용하여, 예를 들어 침전에 의해 반응 매질로부터 분리될 수 있다.
- [0908] 일부 실시형태에 있어서, 아미노산 또는 웨პ티드 접합체는 이를 반응 매질로부터 분리한 후, 정제된다. 예를 들어, 접합체는 하나 이상의 적절한 용매를 사용하여, HPLC에 의해 정제될 수 있다.
- [0909] 본 발명은 또한 웨პ티드 접합체의 제조 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0910] 본 발명의 화학식 (I)의 아미노산- 또는 웨პ티드 접합체 또는 그의 염 또는 용매화물을 생성하는 것, 및
- [0911] 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨პ티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨პ티드의 아미노산에 커플링시켜, 웨პ티드 접합체를 생성하는 것을 포함한다.
- [0912] 본 발명의 방법에서, 생성된 웨პ티드 접합체 및/또는 웨პ티드-함유 접합 파트너 및/또는 커플링된 웨პ티드는 합성 웨პ티드를 포함할 수 있다. 합성 웨პ티드는 고체 상 웨პ티드 합성(SPPS)을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0913] 고체 상 웨პ티드 합성(SPPS)의 기본 원리는 링커 분자를 통해, 고체 상 지지체, 통상적으로 수지 입자에 고정된 성장 폴리웨პ티드 사슬에의 아미노산의 단계적 첨가이며, 이는, 폴리웨პ티드 사슬이 완료된 경우, 절단 및 정제를 가능하게 한다. 간략하게는, 고체 상 수지 지지체 및 출발 아미노산은 링커 분자를 통해 서로 부착된다. 이러한

수지-링커-산 매트릭스는 상업적으로 이용 가능하다.

[0914] 수지에 커플링되는 아미노산은 그의 N α -말단에서 화학적 보호기에 의해 보호된다.

[0915] 아미노산은 또한 측쇄 보호 기를 가질 수 있다. 이러한 보호기는 수지에 부착된 펩티드 사슬의 보호되지 않은 N α -아미노 기와 커플링된 아미노산의 카르복시 기 사이에 새로운 펩티드 결합을 형성하는 과정 동안, 요망되지 않거나, 또는 해로운 반응이 일어나지 않도록 억제한다.

[0916] 커플링되는 아미노산은 펩티드 사슬의 N-말단 아미노산의 보호되지 않은 N α -아미노 기와 반응하고, 이는 펩티드 사슬의 사슬 길이를 하나의 아미노산만큼 증가시킨다. 커플링되는 아미노산의 카르복시 기는 펩티드 사슬의 N α -아미노 기에 의한 반응을 촉진하는 적절한 화학적 활성화제에 의해 활성화될 수 있다. 그 후, 펩티드 사슬의 N-말단 아미노산의 N α -보호 기기는 다음의 아미노산 잔기에 의한 커플링을 위해, 제조시 제거한다. 이 기술은 가능한 경우마다, 자동화를 매력적으로 하는 많은 반복적 단계로 이루어진다. 당업자는, 예를 들어 집중적인 펩티드 합성이 요망되는 경우, 펩티드가 개별 아미노산 대신에, 고체 상 결합 아미노산 또는 펩티드의 N α -아미노 기에 커플링될 수 있음을 이해할 것이다.

[0917] 요망되는 아미노산 서열이 달성되는 경우, 상기 펩티드는 링커 분자에서 고체 상 지지체로부터 절단된다.

[0918] SPPS는 연속 흐름 방법 또는 배치 흐름 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 연속 흐름은 분광 광도계를 통해 반응 진행 상황을 실시간으로 모니터링을 가능하게 하지만, 수지 상의 펩티드와 접촉하는 시약이 회석되고, 고체 상 수지의 물리적 크기 제한으로 인해, 규모가 더욱 제한된다는 2개의 명백한 결점이 있다. 배치 흐름은 필터 반응 용기에서 발생하며, 반응물이 접근 가능하고, 수동 또는 자동으로 첨가될 수 있기 때문에 유용하다.

[0919] 2가지 유형의 보호기가 N-알파-아미노 말단을 보호하기 위해 통상적으로 사용된다: "Boc"(tert-부틸옥시카르보닐) 및 "Fmoc"(9-플루오로네닐메틸옥시카르보닐). Boc 방법의 시약은 비교적 저렴하지만, 이는 부식성이 높고, 고가의 장치 및 더욱 철저한 예방 조치를 취할 필요가 있다. 더 고가이지만, 부식성이 적은 시약을 사용하는 Fmoc 방법이 통상적으로 선호된다.

[0920] SPPS의 경우, 매우 다양한 고체 지지체 상이 이용 가능하다. 합성에 사용되는 고체 상 지지체는 합성 목적에 적절한 합성 수지, 합성 중합체 필름 또는 실리콘 또는 실리케이트 표면(예를 들어, 제어된 다공질 유리)일 수 있다. 일반적으로, 수지는, 통상적으로 폴리스티렌 혼탁액 또는 폴리스티렌-폴리에틸렌글리콜 또는 중합체 지지체, 예를 들어 폴리아미드가 사용된다. Boc-화학에 적절한 링커에 의해 작용화된 수지의 예는 PAM 수지, 옥심 수지 SS, 폐놀 수지, 브롬화 왕 수지(brominated Wang resin) 및 브롬화 PPOA 수지를 포함한다. Fmoc 화학에 적절한 수지의 예는 아미노-메틸 폴리스티렌 수지, AMPB-BHA 수지, 시에버 아미드 수지(Sieber amide resin), 링크 산 수지(Rink acid resin), 텐타겔 S AC 수지(Tentagel S AC resin), 2-클로로트리틸 클로라이드 수지, 2-클로로트리틸 알콜 수지, 텐타겔 S Trt-OH 수지, Knorr-2-클로로트리틸 수지, 히드라진-2-클로로트리틸 수지, ANP 수지, Fmoc 광분해성 수지, HMBA-MBHA 수지, 텐타겔 S HMB 수지, 방향족 안정성 캐치 수지BA1 수지(Aromatic Safety Catch resinBA1 resin) 및 Fmoc-하이드록실아민 2 클로로트리틸 수지를 포함한다. 다른 수지는 PL Cl-Trt 수지, PL-옥심 수지(PL-Oxime resin) 및 PL-HMBA 수지를 포함한다. 일반적으로 수지는 교환 가능하다.

[0921] 각각의 수지의 경우, 적절한 커플링 조건은 출발 단량체 또는 하위 단위의 부착에 대한 문헌에 공지되어 있다.

[0922] 고체 상 지지체의 제조는 지지체를 적절한 용매(예를 들어, 디메틸포름아미드) 중에 용해시키는 것을 포함한다. 고체 상은 통상적으로 용매화 동안 용적이 증가하며, 이는 그 후 펩티드 합성을 수행할 수 있는 표면적을 증가시킨다.

[0923] 그 후, 펩티드 사슬을 고체 상 지지체에 연결하기 위한 링커 분자를 지지체에 부착시킨다. 링커 분자는 일반적으로, 최종 절단이 C-말단에 유리 산 또는 아미드를 제공하도록 설계된다. 링커는 일반적으로 수지-특이적이지 않다. 링커의 예는 펩티드 산, 예를 들어 4-하이드록시메틸페녹시아세틸-4'-메틸벤지하이드릴아민(HMP) 또는 펩티드 아미드, 예를 들어 벤즈하이드릴아민 유도체를 포함한다.

[0924] 펩티드 서열의 제1 아미노산은 링커를 고체 상 지지체에 부착한 후에, 링커에 부착할 수 있거나, 펩티드 서열의 제1 아미노산을 포함하는 링커를 사용하여, 고체 상 지지체에 부착할 수 있다. 아미노산을 포함하는 링커는 상업적으로 이용 가능하다.

[0925] 다음 단계는 제1 아미노산의 N α -아미노 기를 탈보호하는 것이다. Fmoc SPPS의 경우, N α -아미노 기의 탈보호는 약 염기 처리(예를 들어, 피페라진 또는 피페리딘)에 의해 수행할 수 있다. 측쇄 보호기는 적당한 산분해(예를

들어, 트리플루오로아세트산(TFA))에 의해 제거할 수 있다. Boc SPPS의 경우, N_α-아미노 기의 탈보호는, 예를 들어 TFA를 사용하여, 수행할 수 있다.

[0926]

탈보호 후, 아미노산 사슬 연장 또는 커플링은 웨티드 결합의 형성에 의해 진행된다. 이 과정은 커플링될 아미노산의 C- α -카르복시 기의 활성화를 필요로 한다. 이는, 예를 들어 현장 시약, 예비형성된 대칭 무수물, 활성 에스테르, 산 할로겐화물 또는 우레탄 보호된 N-카복시산무수물을 사용하여, 달성할 수 있다. 현장 방법은 동시 활성화 및 커플링을 가능하게 한다. 커플링 시약은 카르보디이미드 유도체, 예를 들어 N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드 또는 N,N-디소프로필카르보디이미드를 포함한다. 커플링 시약은 또한 벤조트리아졸의 우로늄 또는 포스포늄 염 유도체를 포함한다. 이러한 우로늄 및 포스포늄 염의 예는 HBTU(0-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N"-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), BOP(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyBOP(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyAOP, HCTU(0-(1H-6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), TCTU(0-1H-6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), HATU(0-(7-아자벤조트리아졸-1-y1)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), TATU(0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TOTU(0-[시아노(에톡시카르보닐)메틸렌아미노]-N,N,N',N"-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트) 및 HAPyU(0-(벤조트리아졸-1-일)옥시비스-(파롤리디노)-우로늄 헥사플루오로포스페이트를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 커플링 시약은 HBTU, HATU, BOP 또는 PyBOP이다.

[0927]

요망되는 아미노산 서열을 합성한 후, 웨티드를 수지로부터 절단한다. 이 과정에 사용되는 조건은 측쇄 보호 기 및 웨티드의 아미노산 조성의 감수성에 따라 달라진다. 일반적으로, 절단은 보호 기 및 링커로부터 유래하는 반응성 카르보늄 이온을 켄칭시키기 위해, 다수의 소기제를 함유하는 환경에서 수행한다. 통상적인 절단제는, 예를 들어 TFA 및 플루오르화수소(HF)를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드가 링커를 통해 고체 상 지지체에 결합되는 경우, 웨티드 사슬은 링커로부터 웨티드를 절단함으로써, 고체 상 지지체로부터 절단한다.

[0928]

수지로부터 웨티드를 절단하는 데 사용되는 조건은 하나 이상의 측쇄 보호 기를 부수적으로 제거할 수 있다.

[0929]

SPPS에서의 보호 기의 사용은 잘 확립되어 있다. 통상의 보호 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아세트아미도메틸(Acm), 아세틸(Ac), 아다만틸옥시(AdaO), 벤조일(Bz), 벤질(Bzl), 2-브로모벤질, 벤질옥시(Bz10), 벤질옥시카르보닐(Z), 벤질옥시메틸(Bom), 2-브로모벤질옥시카르보닐(2-Br-Z), tert-부톡시(tBuO), tert-부톡시카르보닐(Boc), tert-부톡시메틸(Bum), tert-부틸(tBu), tert-부틸티오(tButhio), 2-클로로벤질옥시카르보닐(2-C1-Z), 사이클로헥실옥시(cHxO), 2,6-디클로로벤질(2,6-DiCl-Bz1), 4,4'-디메톡시벤즈하이드릴(Mbh), 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소-사이클로헥실리덴)3-메틸-부틸(ivDde), 4-{N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소-사이클로헥실리덴)3-메틸부틸]-아미노} 벤질옥시(ODmab), 2,4-디니트로페닐(Dnp), 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 포르밀(For), 메시틸렌-2-술포닐(Mts), 4-메톡시벤질(MeOBz1), 4-메톡시-2,3,6-트리메틸-벤젠술포닐(Mtr), 4-메톡시트리틸(Mmt), 4-메틸벤질(MeBz1), 4-메틸트리틸(Mtt), 3-니트로-2-피리딘술페닐(Npys), 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-술포닐(Pbf), 2,2,5,7,8-펜타메틸-크로만-6-술포닐(Pmc), 토실(Tos), 트리플루오로아세틸(Tfa), 트리메틸아세트아미도메틸(Tacm), 트리틸(Trt) 및 잔틸(Xan)을 포함한다.

[0930]

웨티드의 아미노산의 하나 이상의 측쇄가, 예를 들어 추가적인 카르복시, 아미노, 하이드록시 또는 티올 기와 같은 작용기를 함유하는 경우, 추가적인 보호 기가 필요할 수 있다. 예를 들어, Fmoc 전략이 사용되는 경우, Mtr, Pmc, Pbf가 Arg의 보호에 사용될 수 있고; Trt, Tmob가 Asn 및 Gln의 보호에 사용될 수 있고; Boc가 Trp 및 Lys의 보호에 사용될 수 있고; tBu가 Asp, Glu, Ser, Thr 및 Tyr의 보호에 사용될 수 있으며; Acm, tBu, tButhio, Trt 및 Mmt가 Cys의 보호에 사용될 수 있다. 당업자는 다수의 다른 적절한 조합이 존재한다는 것을 이해할 것이다.

[0931]

상기에서 개괄적으로 서술된 SPPS 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Atherton and Sheppard, "Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach," New York: IRL Press, 1989; Stewart and Young: "Solid-Phase Peptide Synthesis 2nd Ed.," Rockford, Illinois: Pierce Chemical Co., 1984; Jones, "The Chemical Synthesis of Peptides," Oxford: Clarendon Press, 1994; Merrifield, *J. Am. Soc.* 85:2146-2149 (1963); Marglin, A. and Merrifield, R.B. *Annu. Rev. Biochem.* 39:841-66 (1970); and Merrifield R.B. *JAMA.* 210(7):1247-54 (1969); 및 "Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach" (W.C. Chan and P.D. White, eds. Oxford University Press, 2000)]을 참조한다. 웨티드 또는 폴리웨티드의 자동화 합성을 위한 장비는 퍼킨 엘머/어플라이드 바이오시스템즈(Perkin Elmer/Applied Biosystems)(미국 캘리포니아주 포스터시티 소재)와 같은 공급원으로부터 용이하게 상업적으로 이용 가능하며, 제조업자의 지침에 따라 조작할 수 있

다.

[0932] 수지로부터 절단 후, 예를 들어, 원심분리 또는 여과에 의해, 웨티드를 반응 매질로부터 분리할 수 있다. 그 후, 예를 들어, 하나 이상의 적절한 용매를 사용하여, HPLC에 의해, 웨티드를 후속하여 정제할 수 있다.

[0933] 유리하게는, 본 발명자들은, 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 수지로부터 웨티드를 절단한 후, 정제 없이 본 발명의 방법에 사용할 수 있다는 것을 밝혀냈다.

[0934] 본 발명자들은 또한 유리하게는, 일부 실시형태에 있어서, 웨티드가 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기 보호 기 또는 임의의 측쇄 보호 기를 함유하지 않는 웨티드-함유 접합 파트너를 사용하여, 본 발명의 티올엔 방법을 수행할 수 있음을 밝혀냈다. 반응은 일반적으로, 티올 및 비방향족 탄소-탄소 이중 결합의 반응에 대해 선택적이다.

[0935] 본 발명의 방법에서 요망되지 않은 경쟁 반응을 억제하기 위해, 웨티드-함유 접합 파트너(예를 들어, 웨티드의 시스테인 잔기)에 존재하는 티올기를 보호 기로 보호할 필요가 있을 수 있다. 티올기는, 웨티드에 존재하는 하나 이상의 다른 보호 기를 제거하거나, 수지로부터 웨티드를 절단하는 데 사용되는 조건 하에서 제거 가능하지 않은 보호 기에 의해 보호할 수 있다.

[0936] 통상적으로, 웨티드는 적절한 보호 기를 보유하는 아미노산을 사용하여, 합성할 것이다. 당업자는 과도한 실험 없이, 적절한 보호 기를 선택할 수 있을 것이다.

[0937] 아미노산-함유 접합 파트너 및/또는 지질-함유 접합 파트너는 반응하는 지질 함유 접합 파트너의 탄소-탄소 이중 결합의 첨가시, 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함할 수 있다. 당업자는, 이러한 실시형태에 있어서, 반응되는 탄소-탄소 이중 결합에 대한 티올의 선택성이 예를 들어, 하나 이상의 추가적 불포화 탄소-탄소 결합에 대한 탄소-탄소 이중 결합의 입체적 및/또는 전자적 환경에 따라 다를 수 있다는 것을 이해할 것이다. 특정의 실시형태에 있어서, 반응되는 탄소-탄소 이중 결합은 아미노산-함유 접합 파트너 및 지질-함유 접합 파트너 내의 임의의 다른 불포화 탄소-탄소 결합에 대비하여, 활성화된다. 특정의 실시형태에 있어서, 반응되는 탄소-탄소 이중 결합은 웨티드-함유 접합 파트너 및 지질-함유 접합 파트너 내의 임의의 다른 불포화 탄소-탄소 결합에 대비하여, 활성화된다.

[0938] 일부 실시형태에 있어서, 티올을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너의 아미노산의 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기는 아실화, 예를 들어 아세틸화된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 반응하는 티올 또는 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 아미노산-함유 접합 파트너의 아미노산의 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기를 아실화, 예를 들어 아세틸화하는 것을 포함할 수 있다.

[0939] 웨티드-함유 접합 파트너가 SPPS에 의해 합성된 경우, 아실화는 수지로부터의 절단 전 또는 후에 수행할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 반응되는 티올을 보유하는 웨티드-함유 접합 파트너의 아미노산 잔기는 N-말단 아미노산 잔기, 예를 들어 시스테인이며, 본 방법은 웨티드의 절단 전에 N-말단 아미노 기를 아실화하는 것을 포함한다.

[0940] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 지질 부분이 접합된 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산 잔기의 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기를 아실화, 예를 들어 아세틸화하는 것을 추가로 포함한다.

[0941] 아미노산의 $\text{Na}-\text{아미노}$ 기의 아실화는 적절한 용매, 예를 들어 DMF 중에 염기의 존재 하에, 아실화제와 아미노산 또는 웨티드를 반응시킴으로써, 수행할 수 있다. 아실화제의 비제한 예는, 산 할로겐화물, 예를 들어 염화아세틸과 같은 산 염화물 및 산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물을 포함한다. 이러한 제제는 상업적으로 이용 가능할 수 있거나, 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 적절한 염기의 비제한 예는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 4-메틸모르폴린 등을 포함한다.

[0942] 다른 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드의 합성은, $\text{Na}-\text{아미노}$ 기에서 아실화, 예를 들어 아세틸화되고, 반응하는 티올을 포함하는 아미노산을 포함하는 아미노산 또는 웨티드를 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0943] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시켜, 웨티드 접합체를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산을, SPPS에 의해 고체 상 수지 지지체에 결합된 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 아미노산 접합체의 아미노산을, SPPS에 의해 고체 상 수지 지지체에 결합된 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다. 본 방법은 SPPS에 의해 고체 상 수지 지지체에 결합된 웨티드를 합성하는 것을 포함할 수

있다.

[0944] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 아미노산 접합체의 아미노산 또는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 커플링되는 웨티드는 웨티드 에피토프를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 웨티드 에피토프는 커플링시 형성된다. 커플링은 본 명세서에 기재된 바와 같이, SPPS에 의해 수행할 수 있다.

[0945] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 아미노산 접합체의 아미노산을 SPPS에 의해 고체 상 수지 지지체에 결합된 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0946] 일부 실시형태에 있어서, 커플링되는 웨티드 접합체의 웨티드는 고체 상 수지 지지체에 결합되고, 본 방법은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 커플링되는 웨티드 접합체의 아미노산을 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0947] 대안적 실시형태에 있어서, 본 방법은 웨티드 에피토프를 포함하는 웨티드 접합체를 생성하기 위해, 웨티드 접합체의 아미노산을 SPPS에 의해 고체 상 수지 지지체에 결합된 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0948] 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 에피토프, 예를 들어 웨티드 에피토프를 아미노산 접합체 또는 웨티드 접합체에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다. 본 방법이 웨티드 에피토프를 커플링하는 경우, 커플링은 본 명세서에 기재된 바와 같이, SPPS에 의해 수행할 수 있다.

[0949] 특정의 실시형태에 있어서, 에피토프, 예를 들어 웨티드 에피토프는 링커 기를 통해 커플링되거나, 결합된다. 특정의 실시형태에 있어서, 링커 기는 아미노 서열, 예를 들어 2개 이상, 3개 이상 또는 4개 이상의 연속하는 아미노산의 서열이다. 특정의 실시형태에 있어서, 링커는 약 2 내지 20, 2 내지 18, 2 내지 16, 2 내지 14, 2 내지 12, 2 내지 10, 4 내지 20, 4 내지 18, 4 내지 16, 4 내지 14, 4 내지 12 또는 4 내지 10개의 아미노산을 포함한다.

[0950] 당업자는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 아미노산 또는 웨티드를 또 다른 아미노산 또는 웨티드에 커플링시키는 것은 하나의 커플링 파트너의 웨티드의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산의 Nα-말단과 다른 커플링 파트너의 웨티드의 상기 아미노산 또는 하나의 아미노산의 C-말단 사이에 웨티드 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0951] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드의 아미노산 서열을 SPPS에 의해 합성하는 것; 웨티드-함유 접합 파트너를 반응시키는 것을 포함한다.

[0952] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드의 아미노산 서열을 SPPS에 의해 합성하는 것; 및 지질-함유 접합 파트너를 웨티드-함유 접합 파트너와 반응시키는 것을 포함한다.

[0953] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드의 아미노산 서열을 SPPS에 의해 합성하는 것은 아미노산 또는 웨티드를 고체 상 수지 지지체에 결합된 아미노산 또는 웨티드에 커플링시켜, 웨티드의 아미노산 서열 또는 그의 일부분을 생성하는 것을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 전체 웨티드의 아미노산 서열은 SPPS에 의해 합성된다.

[0954] 웨티드-함유 접합 파트너는, 예를 들어, 티올 엔 방법에서, 고체 상 수지 지지체에 결합된 채로, 지질-함유 접합 파트너와 반응할 수 있다. 대안적으로, 웨티드는 고체 상 수지 지지체로부터 절단할 수 있으며, 예를 들어 지질-함유 접합 파트너와의 반응 전에 선택적으로 정제할 수 있다.

[0955] 웨티드 접합체 및/또는 아미노산-함유 접합 파트너, 예를 들어 웨티드-함유 접합 파트너는 하나 이상의 가용화 기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 가용화 기는, 예를 들어, 물과 같은 극성 용매 중의 웨티드-함유 접합 파트너의 용해도를 증가시킨다. 예시적인 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 접합체의 생물학적 활성에 불리한 영향을 미치지 않는다.

[0956] 가용화 기의 존재는 약학적 조성물로서, 웨티드 접합체의 배합 및/또는 투여에 유리할 수 있다.

[0957] 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체의 웨티드 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 가용화 기를 포함한다. 일부 실시형태에

있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 가용화 기를 포함한다.

[0958] 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내의 아미노산의 측쇄에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬의 C- 또는 N-말단에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내의 2개의 아미노산 잔기 사이에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내의 하나의 아미노산 잔기의 N_a-아미노 기 및 웨티드 사슬 내의 또 다른 아미노산 잔기의 카르복시 기에 결합된다.

[0959] 적절한 가용화 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 친수성 아미노산 서열 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0960] 일 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 친수성 아미노산 잔기를 포함하는 친수성 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화 기는 웨티드 사슬 내에 2개 이상의 연속 친수성 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 아미노산 서열이다. 이러한 가용화 기는 SPPS에 의해, 가용화 기의 각각의 아미노산을 웨티드 사슬에 첨가함으로써, 형성할 수 있다.

[0961] 또 다른 실시형태에 있어서, 가용화 기는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시형태에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 웨티드 사슬 내의 하나의 아미노산 잔기의 N_a-아미노 기 및 웨티드 사슬 내의 또 다른 아미노산 잔기의 카르복시 기에 결합된다.

[0962] 일부 실시형태에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1 내지 약 100, 약 1 내지 약 50, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 10 또는 약 2 내지 약 4개의 에틸렌 글리콜 단량체 단위를 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜을 웨티드에 커플링시키는 방법은 공지되어 있다.

[0963] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 항원, 예를 들어, 항원성 웨티드를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 항원이거나, 이를 포함하거나; 또는 항원은 선택적으로 링커를 통해, 웨티드에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 항원, 예를 들어, 항원성 웨티드를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 항원이거나, 이를 포함하거나; 또는 항원은 선택적으로 링커를 통해, 웨티드에 결합된다.

[0964] 일 실시형태에 있어서, 항원은 에피토프를 포함하는 웨티드를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 에피토프를 포함하는 웨티드는 에피토프를 포함하는 글리코웨티드이다. 일 실시형태에 있어서, 항원은 에피토프를 포함하는 글리코웨티드를 포함한다.

[0965] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 에피토프를 포함한다.

[0966] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 2개 이상의 에피토프를 포함하며, 예를 들어, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 2개 이상의 에피토프를 포함한다.

[0967] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 에피토프를 포함하는 글리코웨티드 이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 글리코웨티드이다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 결합된 에피토프를 포함하는 글리코웨티드를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 에피토프를 포함하는 글리코웨티드이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 글리코웨티드이다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드에 결합된 에피토프를 포함하는 글리코웨티드를 포함한다.

[0968] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 단백분해 절단 부위를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 단백분해 절단 부위를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너는 단백분해 절단 부위를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 단백분해 절단 부위를 포함한다.

[0969] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 하나 이상의 링커 기를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드-함유 접합 파트너의 웨티드는 하나 이상의 링커 기를 포함한다.

[0970] 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체 및/또는 웨티드-함유 접합 파트너는 링커 기를 포함한다. 일부 실시형

태에 있어서, 펩티드-함유 접합 파트너는 링커 기를 포함한다.

[0971] 일부 실시형태에 있어서, 펩티드 접합체 및/또는 펩티드-함유 접합 파트너는 링커 기를 통해, 펩티드 접합체 및/또는 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드에 결합된 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 펩티드-함유 접합 파트너는 링커 기를 통해, 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드에 결합된 에피토프를 포함한다.

[0972] 링커 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 아미노산 서열(예를 들어, 펩티드), 폴리에틸렌 글리콜, 알킬 아미노산 등을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 링커는 단백분해 절단 부위이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 링커는 가용화 기이거나, 이를 포함한다.

[0973] 일부 실시형태에 있어서, 링커는 펩티드 사슬 내의 2개의 아미노산 잔기 사이에 결합된다.

[0974] 일부 실시형태에 있어서, 링커 기는 펩티드 접합체 및/또는 펩티드-함유 접합 파트너 내의 하나의 아미노산 잔기의 N_α-아미노 기 및 펩티드-함유 접합 파트너 내의 또 다른 아미노산 잔기의 카르복시 기에 결합된다. 일부 실시형태에 있어서, 링커 기는 펩티드-함유 접합 파트너 내의 하나의 아미노산 잔기의 N_α-아미노 기 및 펩티드-함유 접합 파트너 내의 또 다른 아미노산 잔기의 카르복시 기에 결합된다.

[0975] 특정의 실시형태에 있어서, 링커 기는 이것이 결합된 아미노산으로부터 생체내에서 절단 가능하다. 특정의 실시형태에 있어서, 링커 기는 생체내에서 가수분해에 의해 절단 가능하다. 특정의 실시형태에 있어서, 링커 기는 생체내에서 효소적 가수분해에 의해 절단 가능하다. 링커 기는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 도입될 수 있다.

[0976] 본 방법은 에피토프를 아미노산 접합체의 아미노산 또는 펩티드 접합체의 펩티드에 커플링시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 에피토프는 상기에 기재된 바와 같이, 링커 기를 통해 결합될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 펩티드 에피토프이다. 일부 실시형태에 있어서, 본 방법은 에피토프를 포함하는 글리코펩티드를 커플링시키는 것을 포함한다.

[0977] 특정의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 펩티드 접합체가 항원 제시 세포에 의한 적절한 흡수, 가공 및 제시를 유지한다는 것이 이해될 것이다. 바람직하게는, 지질-함유 접합체는 항원 제시 세포에 의한, 접합체 내에 존재하는 임의의 항원성 펩티드의 제시를 방해하지 않는다. 본 명세서에 제공된 실시예는 본 발명의 접합체가 항원 제시 세포에 의해 비접합된 관련 펩티드와 동등하게 제시된다는 것을 확증한다.

[0978] 합성된 펩티드의 동일성의 확인은, 예를 들어, 아미노산 분석, 질량 분광, 에드만 분해(Edman degradation) 등에 의해 간편하게 달성될 수 있다.

[0979] 본 발명의 방법은 액체 반응 매질로부터 아미노산 접합체를 분리하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 방법은 액체 반응 매질로부터 펩티드 접합체를 분리하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 분리 방법, 예를 들어, 침전 및 여과가 사용될 수 있다. 접합체는, 예를 들어 하나 이상의 적절한 용매를 사용하여, HPLC에 의해 후속하여 정제될 수 있다.

[0980] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 제조된 아미노산 접합체 및 펩티드 접합체에 관한 것이다.

[0981] 본 발명은 또한 아미노산 접합체인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0982] 본 발명은 또한 펩티드 접합체인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0983] 펩티드 접합체는 순수하거나, 정제되거나, 실질적으로 순수할 수 있다.

[0984] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "정제된"은 절대적인 순도를 필요로 하지 않으며; 오히려 문제의 재료가 이전의 환경에서보다 더욱 순수한 경우의 상대적인 용어로 의도된다. 실제로, 재료는 통상적으로, 예를 들어 다양한 다른 성분을 제거하기 위해, 분별화를 행하고, 생성된 재료는 그의 요망되는 생물학적 활성 또는 활성들을 실질적으로 보유하였다. 용어 "실질적으로 정제된"은 제조 동안 관련될 수 있는 다른 성분이 적어도 약 60% 불함유, 바람직하게는 적어도 약 75% 불함유, 가장 바람직하게는 적어도 약 90% 불함유, 적어도 약 95% 불함유, 적어도 약 98% 불함유, 또는 그 이상 불함유하는 재료를 지칭한다.

[0985] 용어 "α-아미노산" 또는 "아미노산"은 α-탄소로 명명되는 탄소에 결합된 아미노 기 및 카르복시 기 둘 모두를 함유하는 분자를 지칭한다. 적절한 아미노산은 제한 없이, 유기 합성 또는 다른 대사 경로에 의해 제조된 비-자연 발생 아미노산뿐만 아니라, 자연 발생 아미노산의 D- 및 L-이성질체 둘 모두를 포함한다. 문맥상 특별히 달리 지정되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 아미노산은 아미노산 유사체를 포함하는 것으로

의도된다.

- [0986] 특정의 실시형태에 있어서, 웨티드-합유 접합 파트너는 자연 아미노산만을 포함한다. 용어 "자연 발생 아미노산"은 자연계에서 합성된 웨티드에서 통상적으로 발견되는 20개의 아미노산 중 임의의 하나를 지칭하며, 하나의 문자 약자 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y 및 V로 공지되어 있다.
- [0987] 용어 "아미노산 유사체" 또는 "비-자연 발생 아미노산"은 아미노산과 구조적으로 유사하고, 아미노산으로 치환될 수 있는 문자를 지칭한다. 아미노산 유사체는 제한 없이, 아미노 기와 카르복시 기 사이에 하나 이상의 추가적 메틸렌 기가 포함된 것(예를 들어, α -아미노 β -카르복시산) 또는 아미노 기 또는 카르복시 기가 유사한 반응성 기로 치환된 것(예를 들어, 1차 아민이 2차 또는 3차 아민으로 치환된 것 또는 카르복시 기가 에스테르 또는 카르복사미드로 치환된 것)을 제외하고, 본 명세서에 정의된 바와 같이, 아미노산과 구조적으로 동일한 화합물을 포함한다.
- [0988] 달리 지정되지 않는 한, 당해 분야의 기술 범위 내에 있는 문자 생물학, 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술이 본 명세서에 기재된 방법을 실시하는 데 사용될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook *et al.*, 1989); Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis *et al.*, eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991); The Immunoassay Handbook (David Wild, ed., Stockton Press NY, 1994); Antibodies: A Laboratory Manual (Harlow *et al.*, eds., 1987); 및 Methods of Immunological Analysis (R. Masseleyff, W.H. Albert, and N.A. Staines, eds., Weinheim: VCH Verlags gesellschaft mbH, 1993)]과 같은 문헌에 충분히 설명되어 있다.
- [0989] 용어 "웨티드" 등은 임의의 길이의 아미노산 잔기의 임의의 중합체를 지칭하기 위해, 본 명세서에 사용된다. 중합체는 선형 또는 비선형(예를 들어, 분지형)일 수 있고, 이는 변형된 아미노산 또는 아미노산 유사체를 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입에 의해, 예를 들어, 이황화물 결합 형성, 글 리코실화, 자질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 변형 또는 조작, 예를 들어 표지 또는 생체활성 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다.
- [0990] 본 발명자들은 본 발명의 웨티드 접합체가 면역 활성을 갖는다는 것을 밝혀냈다.
- [0991] 세포 매개 면역은 주로 T-림프구에 의해 매개된다. 병원성 항원은 주요 조직적합성 MHC 클래스 I 문자 또는 MHC 클래스 II 문자에 결합된 항원 제시 세포(예컨대, 대식세포, B-림프구 및 수지상 세포)의 표면 상에 발현된다. MHC Class II에 커플링된 병원성 항원의 제시는 보조(CD4+) T 세포 반응을 활성화시킨다. 항원-MHC II 복합체에 T 세포가 결합하면, CD4+ T 세포가 사이토카인을 방출하고, 증식한다.
- [0992] MHC 클래스 I 문자에 결합된 병원성 항원의 제시는 세포독성(CD8+) T 세포 반응을 활성화시킨다. 항원-MHC I 복합체에 T 세포가 결합하면, CD8+ 세포는 퍼포린 및 다른 매개인자를 분비하여, 표적 세포 사멸을 초래한다. 임의의 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니라, 본 출원인들은 특정의 실시형태에 있어서, CD8+ 세포에 의해 증강된 반응이 CD4+ 세포에 의해 인식되는 하나 이상의 애피토프의 존재 하에 달성된다고 생각한다.
- [0993] 대상에서 세포-매개 반응의 개시 또는 진행을 평가하고, 모니터링하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 간편한 예시적인 방법은 본 명세서에서 확인된 것과 같이, 세포 매개 반응과 관련된 하나 이상의 사이토카인의 존재 또는 수준을 평가하는 방법을 포함한다. 유사하게는, 세포-매개 반응의 개시 및 진행을 평가하거나, 모니터링하는 세포-기반 방법은 본 발명에서 사용하기에 적합하고, T-림프구와 같은 면역 세포의 하나 이상의 집단의 활성화 또는 확대의 확인에 표적화된 분석을 포함하여, 세포 증식 또는 활성화 분석을 포함할 수 있다.
- [0994] 특정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 세포-매개 면역 반응 및 체액성 반응 둘 모두를 유발한다.
- [0995] 체액성 면역 반응은 B 세포에 의해 생성되어, 분비된 항체에 의해 매개된다. 분비된 항체는 침입한 병원체의 표면에 제시된 항원에 결합하고, 이들을 파괴하기 위해, 이들을 약화시킨다.
- [0996] 다시, 체액성 반응의 개시 또는 진행을 평가하고, 모니터링하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 여기에는 항체 결합 분석, ELISA, 피부 단자 검사 등이 포함된다.
- [0997] 이론으로 구속시키고자 하는 것은 아니라, 본 발명자들은 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체가 Toll 유사

수용체(TLR)를 자극한다고 생각한다.

- [0998] Toll 유사 수용체(TLR)는 병원체 관련 분자 패턴을 인식하고, 세포에 위험 신호를 전달하는 고도로 보존된 패턴 인식 수용체(PRR)이다(문헌[Kawai, T., Akira, S., *Immunity* 2011, 34, 637-650]). TLR2는 수지상 세포, 대식 세포 및 림프구를 포함하여, 다양한 상이한 세포 유형에서 발현되는 세포 표면 수용체이다(문헌[Coffman, R. L., Sher, A., Seder, R. A., *Immunity* 2010, 33, 492-503]).
- [0999] TLR2는 지질다당류, 펩티도글리칸 및 리포테이코산을 포함한 광범위한 미생물 성분을 인식한다. 이는 TLR1 또는 TLR6과 이종이량체를 형성한다는 점에서 TLR 중 고유하며; 다른 PRR과 복합체를 형성하는 능력은 TLR2에 대한 광범위한 작용제를 설명할 수 있다(문헌[Feldmann, M., Steinman, L., *Nature* 2005, 435, 612-619]). 리간드 결합 및 이종이량체화시, 신호전달은 MyD88 경로를 통해 일어나며, NF κ B 활성화 및 이로 인한 염증 및 효과기 사이토카인의 생성을 일으킨다.
- [1000] 박테리아 세포벽 성분으로부터 유도된 디- 및 트리아실화된 리포펩티드는 TLR2 작용제로서 광범위하게 연구되어 오고 있다(문헌[Eriksson, E. M. Y., Jackson, D. C., *Curr. Prot. and Pept. Sci.* 2007, 8, 412-417]). 리포펩티드는 수지상 세포의 성숙을 촉진하여, 세포 표면에서의 동시-자극 분자의 상향 조절 및 증강된 항원-제시를 야기하는 것이 보고되어 있다. 리포펩티드는 또한 대식세포를 자극하여, 사이토카인을 방출하고, B 세포 및 CD8+ T 세포를 포함한 림프구의 활성화를 촉진하는 것도 보고되어 있다.
- [1001] 일부 실시형태에 있어서, 펩티드 접합체는 TLR2 작용제 활성을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 펩티드 접합체는 Pam3CSK4와 근사한 TLR2 작용제 활성을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 펩티드 접합체는 Pam3CSK4의 적어도 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 활성의 TLR2 작용제 활성을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 예를 들어, 조절된 면역 반응이 요망되는 실시형태에서, 펩티드 접합체는 Pam3CSK4 활성 미만의 TLR2 작용제 활성을 갖는다. 예를 들어, 펩티드 접합체는 Pam3CSK4 활성의 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만 또는 약 10% 미만의 TLR2 작용제 활성을 갖는다.
- [1002] 일부 실시형태에 있어서, 펩티드 접합체 및/또는 펩티드-함유 접합 파트너의 펩티드는 지질 부분이 펩티드에 접합된 아미노산에 인접한 세린 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 세린은 아미노산의 C-말단에 결합된다. 이 위치에서의 세린 아미노산 잔기의 존재는 TLR2 결합을 증강시킬 수 있다.
- [1003] 본 개시내용을 읽는 당업자에게 이해되는 바와 같이, 펩티드 접합체는, 예를 들어 2개 이상의 에피토프를 포함하는 에피토프를 포함할 수 있다. 에피토프는 링커 기를 통해 펩티드에 커플링되거나, 결합될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 에피토프는 펩티드 에피토프이다. 당업자는 광범위한 펩티드 에피토프가 본 발명에 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [1004] 항원
- [1005] 매우 많은 항원, 예를 들어 종양 항원 또는 다양한 병원성 생물로부터의 항원이 특성화되어 있고, 본 발명에 사용하는 데 적합하다는 것이 이해될 것이다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 항원이 고려된다.
- [1006] 따라서, 항원의 선택에 따라, 본 발명의 접합체는, 이로 제한되는 것은 아니나, 감염성 질환의 치료 및 예방, 암의 치료 및 예방 및, 예를 들어 골수 이식 또는 조혈모세포 이식을 받은 환자에서 면역억제 동안 또는 그 후의 바이러스 재활성화의 치료를 포함하여, 광범위한 면역요법에 적용되는 것으로 밝혀졌다.
- [1007] 또한, 하나 이상의 보존적 아미노산 치환과 같은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 항원이 고려된다.
- [1008] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 화학적으로 유사하거나, 유도체화된 측쇄를 갖는 또 다른 잔기로 치환된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 부류가, 예를 들어 당업계에 정의되어 있다. 이들 부류는, 예를 들어, 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티дин), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 이로 제한되는 것은 아니나, N-알킬화된 아미노산(예를 들어 N-메틸 아미노산), D-아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산을 포함하여, 비자연 발생 아미노산으로 치환된 펩티드이므로, 아미노산 유사체(예를 들어, 인산화되거나, 글리코실화된 아미노산)가 또한 본 발명에서 고려된다.

- [1009] 항원의 단편 및 변이체가 또한 특히 고려된다.
- [1010] 펩티드의 "단편"은 효소적 또는 결합 활성에 필요한 기능을 수행하고/하거나, 펩티드의 3차원 구조, 예를 들어 폴리펩티드의 3차원 구조를 제공하는 펩티드의 하위서열이다.
- [1011] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "변이체"는, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 치환 또는 부가된 특이적으로 확인된 서열과 상이한 펩티드 서열을 포함하는 펩티드 서열을 지칭한다. 변이체는 자연 발생 변이체 또는 비-자연 발생 변이체이다. 변이체는 동일하거나, 다른 종에서 유래한 것이며, 상동체, 패럴로그 (paralogue) 및 오솔로그(orthologue)를 포함할 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 펩티드를 포함하는 펩티드의 변이체는 야생형 펩티드의 변이체와 동일하거나 유사한 생물학적 활성을 보유한다. 펩티드와 관련한 용어 "변이체"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 모든 형태의 펩티드를 포함한다.
- [1012] 당업자는 본 발명의 접합체가 특정의 실시형태에 있어서, 예를 들어 암을 포함한 종양성 질병의 치료에서 T-세포 반응을 자극하는 데 특히 적합하다는 것을 이해할 것이다. 하나 이상의 종양 항원을 포함하는 본 발명의 접합체가 특히 고려된다. 본 발명의 펩티드 접합체의 제조에 사용하기 위해 고려되는 종양 항원은 일반적으로 하나 이상의 펩티드를 포함한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 약학적 조성물을 포함하는 본 발명의 특정 실시형태에 있어서, 하나 이상의 추가적 종양 항원이 존재할 수 있으며, 여기서, 하나 이상의 종양 항원은 펩티드를 포함하지 않는다. 종양 항원은 통상적으로 고유한 항원 또는 공유 항원으로 분류되며, 후자 군은 분화 항원, 암 특이적 항원 및 과발현 항원을 포함한다. 각 클래스의 항원의 예는 본 발명에서 사용하기에 적합하다. 치료, 예를 들어 면역요법 치료 또는 암을 포함한 종양성 질병에 대한 백신 접종에 사용하기 위한 대표적인 종양 항원이 하기에서 논의된다. 이를 면역 방법을 사용하여 제조된 하나 이상의 항원을 포함하는 화합물, 백신 및 조성물이 특히 고려된다.
- [1013] 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 펩티드-함유 종양 항원, 예컨대 폴리펩티드 종양 항원 또는 당단백질 종양 항원이다. 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 당류-함유 종양 항원, 예컨대 당지질 종양 항원 또는 강글리오시드 종양 항원이다. 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 폴리펩티드-함유 종양 항원, 예를 들어, RNA 벡터 작제물 또는 DNA 벡터 작제물, 예컨대 플라스미드 DNA를 발현하는 폴리뉴클레오티드-함유 종양 항원이다.
- [1014] 본 발명에 사용하는 데 적당한 종양 항원은 (a) 펩티드 에피토프(예를 들어, 8개 내지 20개의 아미노산 길이의 범위일 수 있으나, 이 범위 외의 길이 또한 일반적임), 리포폴리펩티드 및 당단백질을 포함하는 펩티드-함유 종양 항원, (b) 다당류, 뮤신, 강글리오시드, 당지질 및 당단백질을 포함하는 당류-함유 종양 항원 및 (c) 항원성 폴리펩티드를 별현하는 폴리뉴클레오티드와 같은 매우 다양한 분자를 포함한다. 다시, 당업자는 본 발명의 접합체 또는 조성물에 존재하는 종양 항원이 통상적으로 펩티드를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 그러나, 하나 이상의 접합체가, 그 자체는 펩티드를 포함하지 않지만, 예를 들어, 아미노산-함유 또는 펩티드-함유 접합 파트너에 결합된 종양 항원을 포함하는 본 발명의 실시형태가 고려된다. 유사하게, 그 자체는 펩티드를 포함하지 않는 하나 이상의 종양 항원이 존재하는 본 발명의 조성물이 고려된다.
- [1015] 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은, 예를 들어, (a) 암 세포와 관련된 전장의 분자, (b) 결실, 부가 및/또는 치환된 부분을 갖는 분자를 포함하는 상동체 및 그의 변형된 형태 및 (c) 그의 단편으로서, 상기 단편이 항원성 또는 면역원성을 보유하는 경우의 단편이다. 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 재조합 형태로 제공된다. 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은, 예를 들어, CD8+ 림프구에 의해 인식되는 클래스 I 제한 항원 또는 CD4+ 림프구에 의해 인식되는 클래스 II 제한 항원을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 CD8+ 림프구에 의해 인식되는 클래스 I 제한 항원 또는 CD4+ 림프구에 의해 인식되는 클래스 II 제한 항원을 포함하는 합성 펩티드를 포함한다.
- [1016] 공유 종양 항원은 일반적으로 발생적으로 억제된 유전자의 탈억제를 가능하게 하는 후성적 변화로 인해 종양에 의해 발현되는 돌연변이되지 않은 원시 서열로 간주된다. 따라서, 공유 항원은 정상 조직에서 발현되지 않으므로, 통상적으로 과발현 또는 분화 관련 항원보다 바람직하게 고려된다. 또한, 동일한 항원을 여러 암 환자에 표적화할 수 있다. 예를 들어, 암-고환 항원인 NY-ESO-1은 많은 종양이 있는 대다수의 환자 및 다른 종양이 있는 상당한 소수의 환자에 존재한다. 또 다른 예에서, 유방 분화 종양 항원인 NYBR-1 및 NYBR-1.1은 유방암을 앓고 있는 자 중 일부에서 발견된다. 따라서, 공유 종양 항원은 개발을 위한 매력적인 표적으로 부상된다.
- [1017] 본 발명의 접합체에 NY-ESO-1, CTSP-1, CTSP-2, CTSP-3, CTSP-4, SSX2 및 SCP1을 포함하는 암-고환 항원 및 유방 암 항원인 NYBR-1 및 NYBR-1.1과 같은 공유 종양 항원을 사용하는 것이 본 명세서에서 특히 고려된다.

- [1018] 예시적인 일 실시형태에 있어서, 웨이드-함유 접합 파트너 또는 웨이드 접합체의 웨이드는 NY-ESO-1로부터 유래된 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 웨이드는 NY-ESO-1 잔기 79 내지 116으로부터 유래된 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 웨이드는 NY-ESO-1 잔기 118 내지 143으로부터 유래된 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 웨이드는 NY-ESO-1 잔기 153 내지 180으로부터 유래된 하나 이상의 에피토프를 포함한다.
- [1019] 특히 고려되는 일 실시형태에 있어서, 웨이드-함유 접합 파트너 또는 웨이드 접합체의 웨이드는 SEQ ID NO: 1 내지 20 중 어느 하나로부터의 8개 이상의 연속하는 아미노산, 10개 이상의 연속하는 아미노산, 12개 이상의 연속하는 아미노산, 15개 이상의 연속하는 아미노산, 20개 이상의 연속하는 아미노산 또는 25개 이상의 연속하는 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 실질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.
- [1020] 다양한 실시형태에 있어서, 상기 웨이드는 SEQ ID NO: 1 내지 20 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 초과의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 웨이드는 SEO ID NO: 4 내지 7, 12, 13 및 18 내지 20으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1021] 유사하게는, 항원 전립선 산 인산가수분해효소(PAP)를 포함하는 전립선 백신 시푸류셀-T(Sipuleucel-T)(APC8015, ProvenceTM)는 95%의 전립선 암 세포에 존재한다. 적어도 부분적으로는, 전립선 암 환자의 상당 비율에서의 이러한 효능의 잠재력으로 인해, 시푸류셀-T는 무증상의 호르몬 불응성 전립선 암 치료에 사용하기 위한 것으로 2010년에 FDA에 의해 승인되었다. 본 발명의 접합체에서의 PAP 항원의 사용은 본 발명에서 특히 고려된다.
- [1022] 고유한 항원은, 개체에 고유하거나, 작은 비율의 암 환자에 의해 공유되고, 통상적으로 고유한 단백질 서열을 생성하는 돌연변이로 인해 발생하는 항원으로 고려된다. 고유한 종양 항원의 대표적인 예로는 돌연변이된 Ras 항원 및 돌연변이된 p53 항원이 포함된다. 당업자가 본 명세서를 읽어보면 이해할 것인 바와 같이, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 환자 특이적 요법의 제조시, 예를 들어 하나 이상의 고유한 종양 항원에 특이적인 T 세포 반응을 유도하기 위해, 하나 이상의 고유한 종양 항원을 포함하는 접합체의 용이한 제조를 가능하게 한다.
- [1023] 따라서, 대표적인 종양 항원은, 이로 제한되는 것은 아니나, (a) RAGE, BAGE, GAGE 및 MAGE 부류 폴리웨이드, 예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 및 MAGE-12(예를 들어, 흑색종, 폐 종양, 두경부 종양, NSCLC, 유방 종양, 위장관 종양 및 방광 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있음)와 같은 항원, (b) 돌연변이된 항원, 예를 들어, p53(다양한 고형 종양, 예를 들어, 결장암, 폐암, 두경부암과 관련됨), p21/Ras(예를 들어, 흑색종, 췌장 암 및 결장 암과 관련됨), CDK4(예를 들어, 흑색종과 관련됨), MUM1(예를 들어, 흑색종과 관련됨), 카스파제-8(예를 들어, 두경부 암과 관련됨), CIA 0205(예를 들어, 방광 암과 관련됨), HLA-A2-R1701, 베타 카테닌(예를 들어, 흑색종과 관련됨), TCR(예를 들어, T-세포 비호지킨 림프종과 관련됨), BCR-ab1(예를 들어, 만성 골수성 백혈병과 관련됨), 3탄당인산 이성화효소, MA 0205, CDC-27 및 LDLR-FUT, (c) 과발현 항원, 예를 들어, 갈레틴 4(Galectin 4)(예를 들어, 결장 암과 관련됨), 갈레틴 9(예를 들어, 호지킨 질병과 관련됨), 단백분해효소 3(예를 들어, 만성 골수성 백혈병과 관련됨), 윌름즈 종양 항원-1(WT 1, 예를 들어, 다양한 백혈병과 관련됨), 탄산 탈수효소(예를 들어, 신장 암과 관련됨), 알돌라제 A(예를 들어, 폐 암과 관련됨), PRAME(예를 들어, 흑색종과 관련됨), HER-2/neu(예를 들어, 유방암, 결장암, 폐암 및 난소암과 관련됨), 알파 태아단백질(예를 들어, 간세포암과 관련됨), KSA(예를 들어, 결장 암과 관련됨), 가스트린(예를 들어, 췌장암 및 위장암과 관련됨), 텔로머라제 촉매 단백질, MUC-1(예를 들어, 유방암 및 난소암과 관련됨), G-250(예를 들어, 신장 세포 암종과 관련됨), p53(예를 들어, 유방암, 결장암과 관련됨) 및 암배아 항원(예를 들어, 유방 암, 폐 암 및 결장암과 같은 위장관암과 관련됨), (d) 공유 항원, 예를 들어, 흑색종-멜라닌세포 분화 항원, 예컨대, MART-1/Melan A, gp100, MC1R, 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체, 티로시나제, 티로시나제 관련 단백질-1/TRP1 및 티로시나제 관련 단백질-2/TRP2(예를 들어, 흑색종과 관련됨), (e) 예를 들어, 전립선 암과 관련된 전립선 관련 항원, 예컨대 PAP, 전립선 혈청 항원(PSA), PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, (f) 면역글로불린 유전자형(예를 들어, 골수종 및 B 세포 림프종과 관련됨) 및 (g) (i) 당단백질 예컨대 시알릴 Tn 및 시알릴 Le.sup.x(예를 들어, 유방암 및 결장 암과 관련됨)뿐만 아니라, 다양한 뮤신; 당단백질은 담체 단백질에 커플링됨(예를 들어, MUC-1은 KLH에 커플링됨); (ii) 리포폴리웨이드(예를 들어, 지질 부분에 결합된 MUC-1); (iii) 담체 단백질(예를 들어, KLH)에 커플링된 다당류(예를 들어, Globo H 합성 육당류), (iv) 또한, 담체 단백질(예를 들어, KLH)에 커플링된 강글리오시드, 예컨대 GM2, GM12, GD2, GD3(예를 들어, 뇌암, 폐 암, 흑색종과 관련됨)을 포함하는 폴리웨이드- 및 당류-함유 항원과 같은 다른 종양 항원을 포함한다.

- [1024] 본 발명에 사용하기 쉬운 다른 대표적인 종양 항원은 TAG-72, (예를 들어, 미국 특허 제5,892,020호 참조); 인간 암종 항원(예를 들어, 미국 특허 제5,808,005호 참조); 골연골종 세포로부터의 TP1 및 TP3 항원(예를 들어, 미국 특허 제5,855,866호 참조); 선암종 세포로부터의 톰센-프리덴라이히(Thomsen-Friedenreich)(TF) 항원(예를 들어, 미국 특허 제5,110,911호 참조); 인간 전립선 선암종으로부터의 KC-4 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,743,543호 참조); 인간 결장 암 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,921,789호 참조); 낭선암종으로부터의 CA125 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,921,790호 참조); 인간 유방 암종으로부터의 DF3 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,963,484호 및 제5,053,489호 참조); 인간 유방 종양 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,939,240호 참조); 인간 흑색종의 p97 항원(예를 들어, 미국 특허 제4,918,164호 참조); 암종 또는 오로소뮤코이드-관련 항원(CORA)(예를 들어, 미국 특허 제4,914,021호 참조); 인간 유방 암종의 당단백질의 T 및 Tn 합텐, MSA 유방 암종 당단백질; MFGM 유방 암종 항원; DU-PAN-2 췌장 암종 항원; CA125 난소 암종 항원; YH206 폐 암종 항원, 알파태 아단백질(AFP) 간세포 암종 항원; 암배아 항원(CEA) 장암 항원; 상피 종양 항원(ETA) 유방 암 항원; 티로시나제; raf 종양유전자 산물; gp75; gp100; EBV-LMP 1 & 2; EBV-EBNA 1, 2 & 3C; HPV-E4, 6, 7; C017-1A; GA733; gp72; p53; 단백분해효소 3; 텔로머라제; 및 흑색종 강글리오시드를 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 이들 및 다른 종양 항원이 본 발명에서의 사용에 고려된다.
- [1025] 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 돌연변이되거나, 변경된 세포 성분으로부터 유래한다. 변경된 세포 성분의 대표적인 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, ras, p53, Rb, 월름즈 종양 유전자에 의해 인코딩되는 변경된 단백질, 유비퀴틴(ubiquitin), 뮤신, DCC, APC 및 MCC 유전자에 의해 인코딩되는 단백질뿐만 아니라, 수용체 또는 수용체-유사 구조, 예컨대 neu, 갑상선 호르몬 수용체, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 수용체, 인슐린 수용체, 상피 성장 인자(EGF) 수용체 및 콜로니 자극 인자(CSF) 수용체를 포함한다.
- [1026] 본 발명에 사용되는 폴리뉴클레오티드-함유 항원은 상기에 열거된 것들과 같은 폴리펩티드 종양 항원을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 폴리뉴클레오티드-함유 항원은, 이로 제한되는 것은 아니나, 생체내에서 폴리펩티드 종양 항원을 발현할 수 있는 DNA 또는 RNA 벡터 작제물, 예컨대 플라스미드 벡터(예를 들어, pCMV)를 포함한다.
- [1027] 본 발명은 또한, 면역억제되고 있거나, 면역억제된 적이 있었던 환자, 예를 들어, 골수 이식, 조혈모세포 이식을 받은 적이 있거나, 그렇지 않으면 면역억제를 받고 있는 환자에서 효과적인 항 바이러스성 면역을 유도하기 위해, T 세포를 자극할 수 있는 바이러스성 항원을 포함하는 접합체의 제조를 고려한다.
- [1028] 유사하게는, 인간 유두종 바이러스, A형 간염 바이러스 및 B형 간염 바이러스와 같이, 암을 유발하는 것으로 보고되었거나, 증가된 암 발생률과 관련된 바이러스로부터 유래하는 항원이 본 발명에서 사용하기 위해, 고려된다.
- [1029] 예를 들어, 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은, 이로 제한되는 것은 아니나, p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus) 항원, E6 및 E7을 포함하는 인간 유두종 바이러스(HPV) 항원, B형 및 C형 간염 바이러스 항원, 인간 T-세포 림프친화 바이러스 항원, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3(CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90(Mac-2 결합 단백질\사이클로필린(cyclophilin) C-관련 단백질), TAAL6, TAG72, TLP, TPS 등을 포함한다.
- [1030] 특정의 실시형태에 있어서, 종양 항원은 종양발생과 관련된 바이러스성 단백질, 예컨대 엡스타인 바 바이러스, E6 및 E7을 포함하는 인간 유두종 바이러스(HPV) 및 B형 및 C형 간염 및 인간 T-세포 림프친화 바이러스로부터의 항원을 포함한다.
- [1031] 이러한 바이러스성 단백질뿐만 아니라, 다양한 다른 바이러스성 단백질이 또한, 예를 들어 바이러스성 질병에 대한 치료시, T 세포 활성의 표적이 될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 실제로, 본 발명은, T 세포 활성이 면역에서 역할을 하는 것으로 인식되어 있는 임의의 감염(효과적으로 모든 바이러스 감염 및 또한 결핵과 같은 많은 박테리아 감염)에 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 감염성 질병은 단지 예로서 제공되며, 결코 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 다양한 다른 질병 및 질환의 치료에 유용할 수 있음이 이해될 것이다.
- [1032] 병원성 유기체에 대한 백신 접종에 사용되는 대표적인 항원이 하기에서 논의된다. 이들 면역화 방법을 사용하여

제조된 하나 이상의 항원을 포함하는 화합물, 백신 및 조성물이 구체적으로 고려된다.

[1033] 결핵 항원

[1034] 매우 많은 결핵균(*M. Tuberculosis*) 항원이 특성화되어 있으며, 본 발명에 사용하는 데 적합하다는 것이 이해될 것이다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 결핵균 항원이 고려된다.

[1035] 사용하는 데 적합한 예시적 결핵균 항원은 조기 분비성 항원 표적(ESAT) -6, Ag85A, Ag85B(MPT59), Ag85B, Ag85C, MPT32, MPT51, MPT59, MPT63, MPT64, MPT83, MPB5, MPB59, MPB64, MTC28, Mt b2, Mt b8.4, Mt b9.9, Mt b32A, Mt b39, Mt b41, TB10.4, TB10C, TB11B, TB12.5, TB13A, TB14, TB15, TB15A, TB16, TB16A, TB17, TB18, TB21, TB20.6, TB24, TB27B, TB32, TB32A, TB33, TB38, TB40.8, TB51, TB54, TB64, CFP6, CFP7, CFP7A, CFP7B, CFP8A, CFP8B, CFP9, CFP10, CFP11, CFP16, CFP17, CFP19, CFP19A, CFP19B, CFP20, CFP21, CFP22, CFP22A, CFP23, CFP23A, CFP23B, CFP25, CFP25A, CFP27, CFP28, CFP28B, CFP29, CFP30A, CFP30B, CFP50, CWP32, hspX(알파-결정질), APA, 투베르콜린(Tuberculin) 정제된 단백질 유도체(PPD), ST-CF, PPE68, LppX, PstS-1, PstS-2, PstS-3, HBHA, GroEL, GroEL2, GrpES, LHP, 19kDa 지질단백질, 71kDa, RD1-ORF2, RD1-ORF3, RD1-ORF4, RD1-ORF5, RD1-ORF8, RD1-ORF9A, RD1-ORF9B, Rv1984c, Rv0577, Rv1827, BfrB, Tpx, Rv1352, Rv1810, PpiA, Cut2, FbpB, FbpA, FbpC, DnaK, FecB, Ssb, Rp1L, FixA, FixB, AhpC2, Rv2626c, Rv1211, Mdh, Rv1626, Adk, ClpP, SucD(문헌[Belisle et al, 2005]; 미국특허 제7,037,510호; 미국특허 제2004/0057963호; 미국특허 제2008/0199493호; 미국특허 제2008/0267990호) 또는 상기에 언급된 항원 중 임의의 것의 적어도 하나의 항원성 부분 또는 T 세포 에피토프를 포함한다.

[1036] 간염 항원

[1037] 다양한 간염 항원이 특성화되어 있으며, 본 발명에 사용하는 데 적합하다. 예시적인 C형 간염 항원은 C - p22, E1 - gp35, E2 - gp70, NS1 - p7, NS2 - p23, NS3 - p70, NS4A - p8, NS4B - p27, NS5A - p56/58 및 NS5B - p68을 포함하며, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 각각은(단독 또는 조합 여부에 상관없이) 본 발명에 적용하는 데 적합하다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 간염 항원이 고려된다.

[1038] 인플루엔자 항원

[1039] 많은 인플루엔자 항원이 특성화되어 있으며, 본 발명에 사용하는 데 적합하다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 예시적인 인플루엔자 항원은 PB, PB2, PA, 혈구응집소(HA) 또는 뉴라미미다제(neuramimidase)(NA) 단백질의 어느 것, NP, M 및 NS를 포함하며, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 각각은(단독 또는 조합 여부에 상관없이) 본 발명에 적용하는 데 적합하다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 인플루엔자 항원이 고려된다.

[1040] 탄저병 항원

[1041] 다양한 탄저균(*B. anthracis*) 항원이 백신 개발을 위한 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, PA83은 백신 개발을 위한 이러한 항원 중 하나이다. 현재, 탄저균용에 대해 FDA 승인된 유일한 백신은 "안트락스 백신 어소브드(Anthrax Vaccine Adsorbed)"(AVA) 또는 BioThrax®라는 명칭으로 이용 가능하다. 이 백신은 알루미늄 애쥬번트에 흡착된 탄저균의 비-페막화 균주의 무세포 상청액으로부터 유도된 것이다. PA는 AVA의 주요 면역원이다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 탄저균 항원은 방어 항원(PA 또는 PA63), LF 및 EF(단백질), 폴리-감마-(D-글루타메이트) 캡슐, 포자 항원(내생포자 특이적 성분), BclA(외생포자 특이적 단백질), BxpB(포자-관련 단백질) 및 분비 단백질을 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 탄저균 항원이 고려된다.

[1042] 야토병 항원

[1043] 다양한 *F. tularensis*(*F. tularensis*) 항원이 백신 개발을 위한 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, AcpA 및 IgIC가 백신 개발을 위해 적합한 항원이다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 야토병 항원은 O-항원, CPS, 외막 단백질(예를 들어 FopA), 지질단백질(예를 들어 Tu14), 분비 단백질 및 지질다당류를 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 야토병 항원이 고려된다.

[1044] **브루셀라병 항원**

다양한 *B. 아보르투시스*(*B. abortus*) 항원이 백신 개발을 위한 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, Omp16은 백신 개발을 위한 이러한 항원 중 하나이다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 브루셀라병 항원은 O-항원, 지질다당류, 외막 단백질(예를 들어 Omp16), 분비 단백질, 리보솜 단백질(예를 들어 L7 및 L12), 박테리오페리틴(bacterioferritin), p39(주정 주변세포질 결합 단백질), groEL(열-충격 단백질), 루마진 합성효소(lumazine synthase), BCSP31 표면 단백질, PAL16.5 OM 지질단백질, 카탈라제, 26 kDa 주변세포질 단백질, 31 kDa Omp31, 28 kDa Omp, 25 kDa Omp 및 10 kDa Om 지질단백질을 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 블루셀라병 항원이 고려된다.

[1046] **뇌수막염 항원**

다양한 *N. 메닝지티디스*(*N. meningitidis*) 항원이 백신 개발을 위한 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, Cys6, PorA, PorB, FetA 및 ZnuD는 백신 개발에 적합한 항원이다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 뇌수막염 항원은 O-항원, H 인자 결합 단백질(fHbp), TbpB, NspA, NadA, 외막 단백질, B 군 CPS, 분비 단백질 및 지질다당류를 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 뇌수막염 항원이 고려된다.

[1048] **뎅기열 항원**

다양한 플라비바이러스(Flavivirus) 항원이 뎅기열을 치료하기 위한 백신 개발용의 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, 뎅기열 바이러스 외피 단백질 E1 내지 E4 및 막 단백질 M1 내지 M4는 백신 개발에 적합한 항원이다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 뎅기열 항원은 C, preM, 1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B 및 5를 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 뎅기열 항원이 고려된다.

[1050] **에볼라 항원**

다양한 에볼라 출혈열 바이러스 항원이 에볼라 감염을 치료하기 위한 백신 개발용의 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, 필로비리다에 자이레(*Filoviridae Zaire*) 에볼라 출혈열 바이러스 및 수단(Sudan) 에볼라 출혈열 바이러스 비리온 스파이크 당단백질 전구체 항원 ZEBOV-GP 및 SEBOV-GP 각각이 백신 개발에 적합하다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 에볼라 출혈열 항원은 NP, vp35, vp40, GP, vp30, vp24 및 L을 포함한다. 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 에볼라 출혈열 항원이 고려된다.

[1052] **웨스트 나일(West Nile) 항원**

다양한 웨스트 나일 바이러스 항원이 감염을 치료하기 위한 백신 개발용의 잠재적 후보로서 확인되었으며, 본 발명에 유용하다. 예를 들어, 웨스트 나일 바이러스(WNV)로부터의 플라비바이러스 외피 항원(E)을 WNV 비리온 (WNVE)의 표면 상에 발현되는 비독성 단백질이며, 백신 개발에 적합하다. 본 발명에 사용하는 데 적합한 다른 예시적인 WNV 항원은 Cp, Prm, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B 및 NS5를 포함한다.

[1054] 현재 특성화되어 있는지 또는 그렇지 않은지 여부와 상관없이, 그로부터 유도된 하나 이상의 항원성 부분 또는 에피토프와 함께, 면역 반응을 유발할 수 있는 모든 웨스트 나일 항원이 고려된다.

[1055] 상기 열거되거나, 참조된 항원은 예시적인 것이며, 본 발명을 제한하지 않는다.

[1056] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 펩티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[1057] 약학적 조성물은 유효량의 본 발명의 2개 이상의 펩티드 접합체를 조합하여 포함할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 하나 이상의 펩티드 접합체 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 펩티드를 포함할 수 있다.

[1058] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는, 본 발명의 펩티드 접합체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는

용매 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 대상에 투여할 수 있는 담체(애쥬번트 또는 비히클)를 지칭한다.

- [1059] 상기 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체는, 이로 제한되는 것은 아니나, 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자가 유화 약제 전달 시스템(SEDDS), 예컨대 d- α -토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 약학적 투여 형태로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈스(Tweens) 또는 다른 유사한 중합체성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 일부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 식물성 포화 지방산의 일부 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 이산화규소, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다. 사이클로텍스트린, 예컨대 α -, β - 및 γ -사이클로텍스트린 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린을 포함하는 하이드록시알킬사이클로텍스트린, 또는 다른 가용성 유도체가 또한 전달을 증강시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다. 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 에멀젼 및/또는 혼탁액과 같은 약학적으로 허용 가능한 투여 형태의 배합에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제 또는 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다.
- [1060] 상기 조성물은, 이로 제한되는 것은 아니나, 경구 또는 비경구(국소, 피하, 근육내 및 정맥내를 포함함) 투여를 포함하는 임의의 선택된 경로에 의해, 대상에 투여할 수 있도록 배합된다.
- [1061] 예를 들어, 상기 조성물은 의도된 투여 경로 및 표준 약학적 실시법과 관련하여 선택된 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체(부형제, 희석제, 보조제 및 이들의 조합을 포함함)와 함께 배합될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 분말, 액체, 정제 또는 캡슐로서 경구로, 또는 연고, 크림 또는 로션으로서 국소로 투여될 수 있다. 적절한 배합물은 유화제, 항산화제, 향미제 또는 착색제를 포함하여, 필요에 따라 추가의 제제를 함유할 수 있으며, 즉시-, 지연-, 변형-, 지속-, 간헐적- 또는 제어-방출에 적합할 수 있다.
- [1062] 상기 조성물은 생체이용률, 면역원성을 최적화하거나, 장기간을 포함하여, 면역원성 또는 치료학적 범위 내에서 혈장, 혈액 또는 조직 농도를 유지하도록 배합될 수 있다. 또한, 예를 들어, 제어된 전달 제조물을 사용하여, 작용 부위에서의 항원 농도를 최적화할 수 있다.
- [1063] 상기 조성물은 주기적 투여를 위해, 예를 들어 지속적인 노출을 제공하도록 배합될 수 있다. 유리한 면역 반응을 유발하는 전략, 예를 들어, 하나 이상의 "부스터(booster)" 백신 접종을 사용하는 전략은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 이러한 전략이 채택될 수 있다.
- [1064] 상기 조성물은 비경구 경로를 통해 투여될 수 있다. 비경구 투여 형태의 예로는 수용액, 활성제의 등장성 식염수 또는 5% 글루코스 또는 다른 잘 공지된 약학적으로 허용 가능한 부형제가 포함된다. 예를 들어, 사이클로텍스트린 또는 당업계에 익숙한 자들에게 잘 공지된 다른 가용화제는 치료제 전달용 약학적 부형제로서 사용될 수 있다.
- [1065] 경구 투여에 적합한 투여 형태의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 치료학적 유효량의 조성물을 제공할 수 있는 정제, 캡슐, 로젠지제(lozenge) 또는 유사한 형태, 또는 시럽, 수용액, 에멀젼 등과 같은 임의의 액체 형태를 포함한다. 캡슐은 젤라틴 또는 셀룰로오스와 같은 임의의 표준 약학적으로 허용 가능한 재료를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분의 혼합물을 고체 담체 및 윤활제로 압축함으로써, 통상적인 절차에 따라 배합될 수 있다. 고체 담체의 예는 전분 및 당 벤토나이트를 포함한다. 활성 성분은 또한 결합제, 예를 들어 락토스 또는 만니톨, 통상적인 충전제 및 정제화제를 함유하는 경질 외피 정제 또는 캡슐의 형태로 투여될 수 있다.
- [1066] 경피 투여에 적합한 투여 형태의 예는, 이로 제한되는 것은 아니나, 경피 패치, 경피 붕대 등을 포함한다.
- [1067] 조성물의 국소 투여에 적합한 투여 형태의 예는 피부에 직접 적용되거나, 패드, 패치 등과 같은 매개물을 통해 적용되는지 여부에 관계없이, 임의의 로션, 스틱, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 젤 등을 포함한다.
- [1068] 조성물의 좌제 투여에 적합한 투여 형태의 예는 체강 내로 삽입되는 임의의 고체 투여 형태, 특히 직장, 질 및 요도로 삽입되는 것을 포함한다.
- [1069] 조성물의 주입에 적합한 투여량 형태의 예는 정맥내 주입, 피하, 진피하 및 근육내 투여 또는 경구 투여에 의한 단일 투여 또는 다회 투여와 같은 볼루스(bolus)를 통한 전달을 포함한다.
- [1070] 조성물의 데포(depot) 투여에 적합한 투여 형태의 예는 웨პ티드 접합체의 펠렛(pellet) 또는 고체 형태를 포함하며, 여기서, 웨პ티드 접합체는 생체분해성 중합체, 마이크로에멀젼, 리포솜의 매트릭스에 포획되어 있거나, 마이

크로캡슐화되어 있다.

- [1071] 조성물용 주입 장치의 예로는 헛수의 투여 또는 정상 상태 투여를 제공하기 위한 주입 펌프를 포함하며, 이식 가능한 약제 펌프를 포함한다.
- [1072] 조성물용 이식 가능한 주입 장치의 예는, 웨티드 접합체가 생분해성 중합체 또는 합성 중합체, 예컨대 실리콘, 실리콘 고무, 실라스틱(silastic) 또는 유사 중합체를 통해, 그 내부에 캡슐화되거나, 분산된 임의의 고체 형태를 포함한다.
- [1073] 조성물의 경점막 전달에 적합한 투여 형태의 예는 활성 성분 이외에, 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는, 관장제, 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체, 분무 용액, 분말 및 유사한 제제용 보관 용액을 포함한다. 이러한 투여 형태는 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 및/또는 분말 중 용액 및/또는 혼탁액을 포함하는 조성물을 포함하는, 조성물의 흡입 또는 통기에 적합한 형태를 포함한다. 조성물의 경점막 투여는 임의의 점막을 사용할 수 있으나, 통상적으로 비강, 협측, 질 및 직장 조직을 사용한다. 조성물의 비강 투여에 적합한 배합물은, 중합체 입자의 수성 또는 유성 용액을 포함하는 액체 형태, 예를 들어 비강 분무, 점비액으로 또는 분무기에 의한 에어로졸 투여에 의해, 투여될 수 있다. 배합물은, 예를 들어 식염수, 벤질 알콜 또는 다른 적절한 보존제를 사용한 용액, 생체이용율을 증강시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 당업계에 공지된 다른 가용화제 또는 분산제 중 수용액으로서 제조될 수 있다.
- [1074] 조성물의 구강 또는 설하 투여에 적합한 투여 형태의 예는 로젠키제, 정제 등을 포함한다. 조성물의 안과 투여에 적합한 투여 형태의 예는 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및/또는 혼탁액을 포함하는 삽입물 및/또는 조성물을 포함한다.
- [1075] 백신을 포함하는 조성물의 배합물의 예는, 예를 들어 문헌[Sweetman, S. C. (Ed.). Martindale. The Complete Drug Reference, 33rd Edition, Pharmaceutical Press, Chicago, 2002, 2483 pp.; Aulton, M. E. (Ed.) Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000, 734 pp.; 및, Ansel, H. C., Allen, L. V. and Popovich, N. G. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed., Lippincott 1999, 676 pp]에서 찾아볼 수 있다. 약제 전달 시스템의 제조에 사용된 부형제는, 예를 들어 문헌[Kibbe, E. H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 2000, 665 pp]을 포함하여, 당업자에게 공지된 다양한 문헌에 기재되어 있다. USP는 또한 정제 또는 캡슐로서 배합된 것을 포함하는 방출 조절 경구 투여 형태의 예를 제공한다. 예를 들어, 또한, 지속 방출 및 지연 방출 정제 및 캡슐의 약물 방출능력을 결정하기 위한 특정 시험을 기재하고 있는 미국 약전 23/국가 의약품집 18, 미국 약전 협약, Inc., Rockville MD, 1995(이하 "USP")를 참조한다. 지속 방출 및 지연 방출 물품용 약물 방출을 위한 USP 시험은 경과된 시험 시간에 대한 투여 단위로부터의 약제 용해를 기반으로 한다. 다양한 시험 장치 및 절차에 대한 설명은 USP에서 찾을 수 있다. 지속 방출 투여 형태의 분석에 관한 추가 지침이 F.D.A.에 의해 제공되고 있다(문헌[Guidance for Industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1997] 참조).
- [1076] 조성물은 하나 이상의 외인성 애쥬번트를 포함할 수 있으나, 유리하게는, 일부 실시형태에 있어서, 이는 불필요하다. 일부 실시형태에 있어서, 웨티드 접합체는 에피토프를 포함하고, 자기 애쥬번트이다.
- [1077] 본 발명은 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하는 방법으로서, 유효량의 본 발명의 웨티드 접합체를 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 본 발명의 웨티드 접합체의 사용 및 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 약제의 제조시 본 발명의 웨티드 접합체의 사용에 관한 것이다.
- [1078] 본 발명은 또한, 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하는 방법으로서, 유효량의 본 발명의 약학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 본 발명의 약학적 조성물의 사용 및 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위한 약제의 제조시, 본 발명의 하나 이상의 웨티드 접합체의 사용에 관한 것이다.
- [1079] 대상에서 백신을 접종하거나, 면역 반응을 유발하기 위해, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웨티드 및/또는 본 발명의 하나 이상의 웨티드 접합체, 예를 들어, 하나 이상의 웨티드 접합체와 함께, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 웨티드의 투여 또는 사용이 본 명세서에서 고려된다.
- [1080] 2개 이상의 웨티드 접합체 또는 하나 이상의 웨티드 및 하나 이상의 웨티드 접합체가 투여되거나, 사용되는 경

우, 2개 이상의 웨티드 접합체 또는 하나 이상의 웨티드 및 하나 이상의 웨티드 접합체는 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여되거나, 사용될 수 있다.

[1081] "대상"은 포유동물, 예를 들어 인간인 척추동물을 지칭한다. 포유동물은, 이로 제한되는 것은 아니나, 인간, 농장 동물, 스포츠 동물, 애완 동물, 영장류, 마우스 및 래트를 포함한다.

[1082] "유효량"은 임상 결과를 포함하여 유리하거나, 요망되는 결과를 초래하기에 충분한 양이다. 유효량은 다양한 투여 경로에 의해, 하나 이상의 투여에서 투여될 수 있다.

[1083] 유효량은 다른 인자들 중에서 지정 질환, 질환의 중증도, 대상의 연령 및 상대적 건강상태, 투여되는 화합물의 효능, 투여 방식 및 요망되는 치료에 따라 달라질 것이다. 당업자는 이를 임의의 다른 관련 인자에 관한 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

[1084] 조성물의 효능은 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 평가할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 세포-매개 면역 반응을 유발하는 그 능력에 대해 시험관내 또는 생체내에서 시험할 수 있다. 생체내 연구를 위해, 조성물을 동물(예를 들어, 마우스) 내로 공급하거나 주입할 수 있고, 그 후, 면역 반응을 유발하는 그의 효과를 평가한다. 결과를 기반으로 하여, 적절한 투여량 범위 및 투여 경로를 결정할 수 있다.

[1085] 조성물은 단일 투여량 또는 다회 투여량 일정으로 투여할 수 있다. 다회 투여량은 1차 면역화 일정 및/또는 부스터 면역화 일정에 사용할 수 있다.

[1086] 특정의 실시형태에 있어서, 면역 반응의 유도는 면역 반응의 상승 또는 증강을 포함한다. 예시적인 실시형태에 있어서, 면역 반응의 유도는 체액 및 세포 매개 반응의 유도를 포함한다.

[1087] 특정의 실시형태에 있어서, 면역 반응의 유도는 면역을 제공한다.

[1088] 면역 반응은 질병 또는 질환의 치료를 위해 유도된다. 당업자는, 본 명세서에 기재된 웨티드 접합체가, 예를 들어 에피토프의 성질에 따라, 다양한 질병 및 질환의 치료에 유용하다는 것을 이해할 것이다.

[1089] 일부 실시형태에 있어서, 질병 또는 질환은 본 명세서에 기재된 다양한 항원과 관련된 것으로부터 선택된다.

[1090] 일부 실시형태에 있어서, 질병 또는 질환은 감염성 질병, 암 또는 바이러스 재활성화 후 볼수 이식 또는 임의의 다른 이유로 심한 면역억제의 유도이다.

[1091] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "치료" 및 "치료하는" 및 "치료하다"와 같은 관련 용어는 일반적으로, 일부 요망되는 치료 효과가 달성되는 인간 또는 비-인간 대상의 치료에 관한 것이다. 치료 효과는, 예를 들어 질병 또는 질환의 억제, 감소, 개선, 중지 또는 예방일 수 있다.

[1092] 조성물은 전신 및/또는 점막 면역을 유도하는 데 사용될 수 있다. 증강된 전신 및/또는 점막 면역은 증강된 TH1 및/또는 TH2 면역 반응에 반영될 수 있다. 증강된 면역 반응은 IgG1 및/또는 IgG2a 및/또는 IgA의 생성 증가를 포함할 수 있다.

실시예

1. 실시예 1

[1095] 본 실시예는 티올 엔 반응을 통한 본 발명의 웨티드 접합체 3의 제조를 기재한다.

1.1 일반적 세부사항 및 방법

[1097] 보호된 아미노산 및 커플링 시약은 GL-Biochem(상하이 소재)으로부터 구매하였다. 고체-지지체 합성에 사용되는 수지는 Rapp Polymere GmbH(튀빙겐 소재)로부터의 웨티드 서열의 제1 (C-말단) 잔기 및 링커에 의해 유도체화된 텐타겔 수지(tentagel resin)였으며, 다른 용매 및 시약은 Sigma(미국 미주리주 세인트루이스 소재) 및 Novabiochem으로부터 입수하였다.

[1098] 하기에 기재된 웨티드 합성을 표준 반복 Fmoc 고체 상 웨티드 합성 기술을 사용하여, 트리뷰트 웨티드 합성기 (Tribute peptide synthesiser)(Protein Technologies International, 미국 애리조나주 투손 소재)에서 수행하였다.

[1099] 0.1 mmol 규모에서 수행된 통상적인 탈보호 및 커플링 사이클은 DMF 중 20% 피페리딘의 2회 처리(4 mL x 5분)를 사용하여, 수지-결합된 아미노산으로부터 Fmoc 보호 기를 제거한 다음, DMF에 의한 수지의 세척을 수반한다. 별도의 용기에서, Fmoc 아미노산(0.5 mmol) 및 커플링제(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-

b] 피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 0.45 mmol를 DMF(1.5 mL)에 용해시키고, 염기(4-메틸모르폴린(NMM), 1 mmol)를 첨가하였다. 1분 동안 혼합한 후, 이 용액을 수지에 끓기고, 실온(RT)에서 1시간 동안 교반하고, 배수시키고, 세척하였다.

[1100] 5%(v/v) 에탄디티올(EDT)을 함유하는 5 mL 트리플루오로아세트산(TFA)에 수지를 혼탁시키고, 실온에서 3시간 동안 교반함으로써, 웨티드의 절단(0.1 mmol 규모)을 달성하였다. 그 후 트리이소프로필실란(TIPS)을 1%(v/v)로 첨가하고, 추가 5분 동안 계속 교반한 후, TFA를 냉각된 디에틸 에테르(40 mL)로 배수시켰다. 침전된 재료를 원심 분리에 의해 펠렛화하고, 에테르를 버리고, 펠렛을 에테르(25 mL)로 1회 세척하고, 공기 건조시키거나, 동결건조시켰다.

[1101] 역상(RP)-HPLC를 다이오네스 얼티메이트 3000 HPLC 시스템(Dionex Ultimate 3000 HPLC system)을 사용하여, 210 nm 또는 225 nm에서의 UV 검출에 의해, 수행하였다. 반분취 정제를 위해, 웨티드 샘플을 용리제 A(물/0.1% TFA) 및 용리제 B(MeCN/0.1% TFA)의 적절한 혼합물로 평형화된 역상 페노메넥스 게미니 C18 칼럼(5 μ, 110 Å; 10 x 250 mm) 내로 주입한 후, 용리제 B의 증가적 구배가 생성되어, 구성 성분을 용리시켰다. 페노메넥스 게미니 C18 칼럼(3 μ, 110 Å; 4.6 x 150 mm)을 사용하여 분석 HPLC를 유사하게 수행하였다.

[1102] 애질런트 테크놀로지 6120 쿠아드라풀 질량 분광계(Agilent Technologies 6120 Quadrupole mass spectrometer)를 사용하여, 저해상도 질량 스펙트럼을 얻었다.

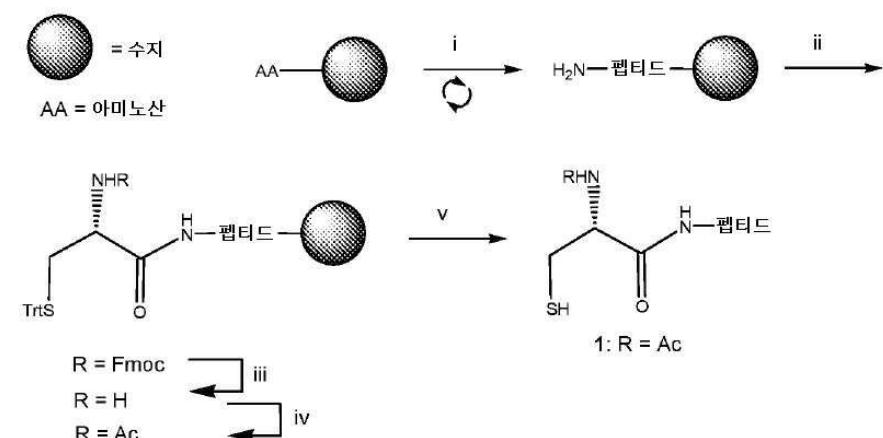
[1103] ^1H NMR에 대해 400 MHz 및 ^{13}C NMR에 대해 100 MHz에서 작동하는 Bruker BRX400 분광계를 사용하여 NMR 스펙트럼을 얻었다.

1.2 웨티드 합성

[1105] 웨티드 1(표 1에 주어진 서열)을 일반적인 세부사항에서 상기 기재된 바와 하기에 도시된 바와 같이 합성하였다(도식 1).

[1106] 상기 웨티드는 티올 엔 반응의 이 위치에서 요망되지 않는 부반응을 피하기 위해, 메티오닌 잔기가 Cys(*t*Bu) 잔기로 치환되고, 유리 티올 기 및 폴리리신 가용화 태그에 의해, N-말단에서 유도체화된 잘 인식되어 있는 CMV pp65 웨티드(NLVPMVATV [SEQ ID No: 122])의 조합이다.

도식 1



[1108]

[1109] (i) 반복 Fmoc-SPPS; (ii) Fmoc-Cys(Trt)-OH, HATU, NMM, DMF; (iii) 20% 피페리딘/DMF; (iv) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NMM}$, DMF; (v) TFA/EDT.

[1110] 반복 Fmoc-SPPS를 사용하여, 끝에서 두 번째 아미노산까지 웨티드 서열을 합성한 후, DMF 중의 Fmoc-Cys(Trt)-OH, HATU 및 4-메틸모르폴린에 의한 반응에 의해, 수지상 웨티드의 N-말단 잔기로서, Fmoc-시스테인을 도입시켰다. Fmoc 기를 DMF 중의 20% 피페리딘을 사용하여, 제거하였다.

[1111] 생성된 아민 기를 DMF(2 mL) 중 20% 아세트산무수물 및 4-메틸모르폴린(1 mmol)의 혼합물로 처리함으로써, 아세트아미드로 전환시켰다.

[1112] TFA/EDT에 의해, 수지로부터 웨티드를 절단하고, 에테르 중에 침전시킨 후, 고체를 1:1 물/MeCN 중에 용해시킨

고, 동결 건조시켰다. 그 후, 펩티드를 RP-HPLC에 의해 정제하여, 95% 초과의 재료를 제공하였다.

표 1

펩티드 1

서열	<i>m/z</i>	SEQ ID No.
1	Ac-CSKKKNLVPC(<i>t</i> Bu)VATV	999.9 [M+2H ⁺] 123

[1113]

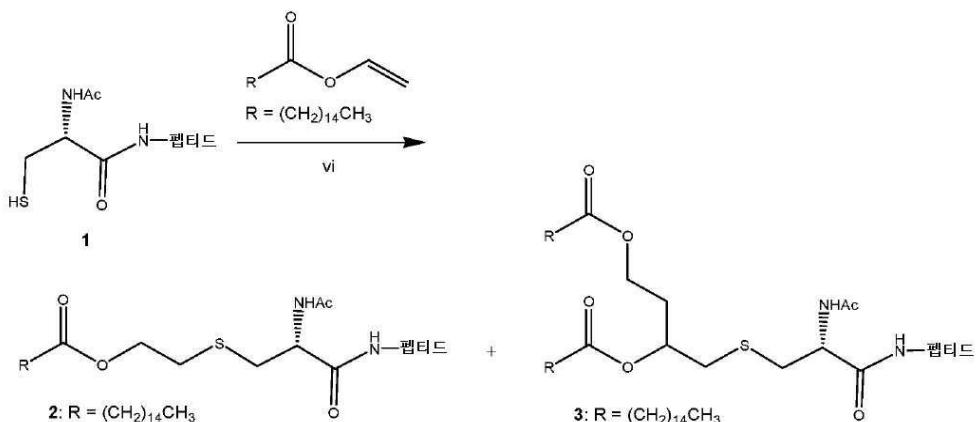
1.3 펩티드 접합체 합성

[1115]

펩티드 접합체 **3**을 하기에 기재되고, 도시된 바와 같이 티올 엔 반응을 통해 펩티드 **1**로부터 합성하였다(도식 2).

[1116]

도식 2



[1117]

(vi) 팔미트산비닐, DMPA, *t*BuSH, NMP, 365 nm, HPLC를 기반으로 한 83% 전환(49% **2**; 34% **3**).

[1119]

펩티드 기질 **1**(1.7 mg, 1 μmol) 및 팔미트산 비닐(20 mg, 70 μmol, 70 당량)을 자석 교반 막대가 장착된 작은 폴리프로필렌 바이알 내로 평량하고, 100 μL의 탈기된 NMP를 첨가한 후, (0.5 mL의 탈기된 NMP 중의 6.5 mg DMPA 및 17 μL *t*BuSH의 용액 10 μL를 첨가함으로써) 0.5 μmol DMPA 및 3 μmol *t*BuSH를 첨가하였다. 용기를 질소로 풀러싱하고, 혼합물을 격렬하게 교반하면서, 365 nm에서 30분 동안 조사하였다.

[1120]

HPLC에 의한 반응 혼합물의 샘플의 분석(도 1 참조)은 일부 잔여 출발 물질(피크 a) 및 모노-팔미토일화된 펩티드 **2** 및 비스-팔미토일화된 펩티드 **3**(각각 피크 b 및 피크 c) 둘 모두의 형성을 나타내었다.

[1121]

물과 아세토니트릴(각 200 μL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 동결 건조시키고, 성분을 반분취 RP-HPLC로 단리하였다.

[1122]

1.4 펩티드 접합체 3의 분석

[1123]

도 1로부터의 피크 b 및 피크 c의 저해상도 질량 스펙트럼이 도 2 및 도 3에 각각 도시되어 있다.

[1124]

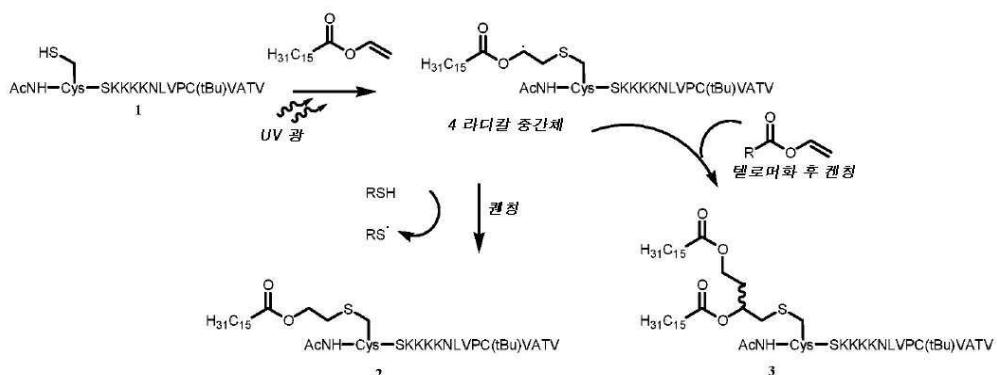
피크 c의 질량 스펙트럼에 의해, 제2 2-(팔미토일옥시)에틸 기의 펩티드 기질로의 도입이 확인된다(M+282).

[1125]

이론적으로 구속시키고자 하는 것은 아니나, 티올화된 펩티드를 함유하는 반응 혼합물의 조사 후, 생성되는 티일 라디칼은 팔미트산 비닐의 분자와 반응하여, 라디칼 중간체 **4**를 생성하고(도식 3), 그 후, (i) 켄칭되어, 모노-팔미토일화된 산물 **2**를 제공하거나, (ii) 팔미트산 비닐의 또 다른 분자와 반응하여, 더 많은 비극성 비스-팔미토일화된 산물 **3**을 생성하는 것으로 생각된다. 2개의 경로는, 텔로머화되어, **3**을 생성하는 데 유리한, 이 실험에서 사용된 팔미트산 비닐의 농도(70 당량)에서 경쟁적인 것으로 생각된다. 고차 전파가 관찰되지 않았다(즉, 2 분자 초과의 팔미트산 비닐의 첨가로 인한 산물이 관찰되지 않음).

[1126]

도식 3



[1127]

[1128]

산물 2 및 산물 3의 일부 산화가 분명하였으며(도 1 피크 e 및 피크 f 둘 모두 M+16), 짐작건대, 티오에테르가 새로 형성되었을 것이다. 이는 사용되는 소규모 시스템으로부터 산소를 제외하기가 어렵기 때문일 수 있다. 이를 산화물은 상응하는 티오에테르로 쉽게 환원될 수 있다.

[1129]

2. 실시예 2

[1130]

본 실시예는 다음을 연구한 것이다:

[1131]

1. 공지된 TLR2 작용제 Pam1Cys-SKKK, Pam2Cys-SKKKK 및 Pam3Cys-SKKKK와 비교하여, 2개의 변이-homoPam2Cys(NH₂)-SKKKK 및 homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK-에서의 본 발명의 젖과 동물 및 인간 TLR2 작용. 모든 경우, 작용제는 사내에서 제조하였으며, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 반분취 HPLC를 통해 단리하였으나, Pam3Cys-SKKK는 InvivoGen으로부터 구매하였다. 추가로, 짧은 펩티드 에피토프에 접합된 경우의 TLR2 작용의 보유를 Pam3Cys-SKKKK에 대비하여 평가하였다. 본 실시예에서, homoPam2Cys(NHAc)-SKKK-'NLV'를 본 발명 3에 기재된 바와 같이 생성하였으며(실시예 1에 기재된 바와 같이, 반분취 HPLC에 의해 단리함), 단, 접합체 펩티드 서열은 NLVPMVATVK(Ac)였다. 매칭된 Pam2Cys-SKKKK- NLVPMVATVK(Ac)를 또한 제조하였다.

[1132]

2. 접합된 짧은 합성 펩티드 및 긴 합성 펩티드의 동종 CD8+ T-세포 클론으로의 방출 및 제시. 본 실시예에서, homoPam2Cys(NHAc)-SKKK-'NLV'를 본 발명 3에 기재된 바와 같이 생성하였으며(실시예 1에 기재된 바와 같이, 반분취 HPLC에 의해 단리함), 단, 접합체 펩티드 서열은 NLVPMVATVK(Ac)였다. 방출 및 제시를 펩티드-매칭된 Pam1Cys-SKKKK 및 Pam2Cys-SKKKK 작제물에 의해 유도된 것과 비교하였다.

[1133]

3. 접합된 긴 합성 펩티드의 동종 CD8+ T-세포 클론으로의 프로세싱 및 제시. 본 실시예에서, homoPam2Cys(NHAc)-SKKK-'VPG'를 본 발명 3에 기재된 바와 같이 생성하였으며(실시예 1에 기재된 바와 같이, 반분취 HPLC에 의해 단리함), 단, 접합체 펩티드 서열은 VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(SEQ ID No: 113)이었다. 이렇게 더 긴 서열 내로부터의 HLA-A2-제한된 에피토프 EFTVSGNIL(SEQ ID No: 114)의 프로세싱 및 제시를 긴 펩티드 단독의 경우 관찰된 것 및 펩티드-매칭된 Pam1Cys-SKKKK 작제물에 의해 관찰된 것과 비교하였다.

[1134]

TLR2 작용 및 펩티드 프로세싱 및 CD8+ T 세포로의 제시의 연구에 사용된 모든 작제물은 하기 표 2와 같이 표시한다:

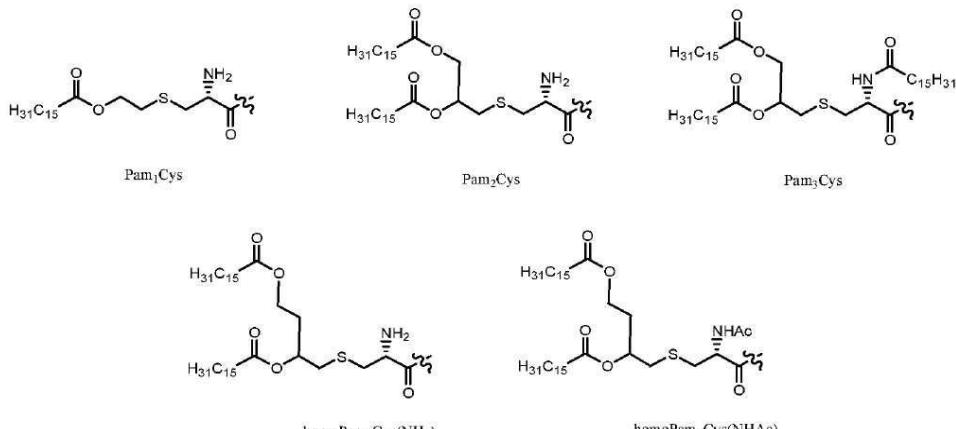
五 2

펩티드 접합체

번호	지질/링커 성분	펩티드	펩티드 SEQ ID No.
500	-	VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR	113
510	Pam1Cys-SKKKK	-	
511	Pam1Cys-SKKKK	NLVPVMVATVK(Ac)	122
512	Pam1Cys-SKKKK	VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR	113
520	Pam2Cys-SKKKK	NA	
521	Pam2Cys-SKKKK	NLVPVMVATVK(Ac)	122
530	Pam3Cys-SKKKK	-	
540	Homo-Pam2Cys(NH ₂)- SKKKK	-	
550	Homo-Pam2Cys(NHAc)- SKKKK	-	
551	Homo-Pam2Cys(NHAc)- SKKKK	NLVPVMVATVK(Ac)	122
552	Homo-Pam2Cys(NHAc)- SKKKK	VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR	113

[1135]

[1136] 도식 3A. 표 2에 지칭된 Pam1Cys, Pam2Cys, Pam3Cys, homoPam2Cys(NH₂) 및 homoPam2Cys(NHAc)의 구조.



[1137]

2.1 HekBlue 세포를 사용한 Toll-유사 수용체 2(TLR2) 작용

[1139] HEK-Blue™ 검출 배지, HEK-Blue™-hTLR2 및 HEK-Blue™-mTLR2는 Invivogen으로부터 구매하였다. 이들 HEK-Blue 세포는 둘 모두의 리포터 유전자 SEAP(분비된 배아 알칼리성 인산가수분해효소) 및 인간 또는 쥐과 동물 TLR2 각각의 공동-형질감염에 의해, 생성하였다. SEAP 리포터 유전자는 5개의 AP-1 및 5개의 NFkB 결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터에 의해 제어된다. 세포를 제조사의 지침에 따라 배양하였다.

[1140] 분석 당일, TLR 작용제 510, 520, 530, 540, 550 또는 PBS(음성 대조군)를 96-웰 플레이트에서 20 μ l 용적의 내독소 무함유 물 중에 지정된 농도로 첨가하였다. HEK-Blue™-hTLR2 또는 HEK-Blue™-hTLR2 세포를 HEK-Blue™ 검출 배지에 약 2.78×10^5 세포/ml로 재현탁시키고, 180 μ l의 세포 혼탁액을 각각의 웰에 첨가하였다 (약 5×10^4 개의 세포). 세포를 5% CO₂ 중에서 37°C에서 10시간 내지 12시간 동안 인큐베이션하였다. 635 nm에서 EnSpire 플레이트 리더(PerkinElmer)를 사용하여, SEAP 발현을 정량화하였다. 데이터는 백그라운드 감산 후, 3중 웰에 대한 평균 +/- SD ABS 또는 mABS(635 nm) 값으로 제시된다.

2.2.1 결과

[1141] HEK-BlueTM-mTLR2 및 HEK-BlueTM-hTLR2 둘 모두에서, homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK는 1 nM 이상에서 시험된 가장 강력한 작용제(Pam2Cys-SKKKK)와 균등한 SEAP 생성을 유도하였으며, 서브-nM 농도에서 근사한 생성을 유도하였다(도 4a). 두 시스템 모두에서, homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK는 Pam3Cys-SKKKK 또는 homoPam2Cys(NH₂)-SKKKK보다 명백하게 더욱 강력한 작용제였다. homoPam2Cys(NH₂)-SKKKK는 HEK-BlueTM-mTLR2에서 Pam3Cys-SKKKK와 균등한 SEAP 생성을 유도하였으며, HEK-BlueTM-hTLR2에서 근사한 생성을 유도하였다(도 4a). homoPam2Cys(NHAc/NH₂)-SKKKK 둘 모두는 Pam1Cys-SKKKK보다 명백하게 더욱 강력한 TLR2 작용제였다. 중요하게는, HEK-BlueTM-mTLR2에서 서브-μM 농도에서 활성이 아닌 Pam1Cys-SKKKK와 달리, homoPam2Cys(NHAc/NH₂)-SKKKK는 HEK-BlueTM-mTLR2 및 -hTLR2 둘 모두에서 서브-nM 농도까지 활성이며(도 4a), 이는 트랜스제닉 쥐과 동물 모델(transgenic murine animal model)에서 미래의 적용성을 증가시킨다. 이들 데이터는, homoPam2Cys(NHAc/NH₂)-SKKKK가 공지된 강력한 TLR1/2 및 TLR2/6 작용제 Pam3Cys 및 Pam2Cys와 근사한 생물학적 기능 및 활성을 나타낸다는 것을 시사한다.

[1142] HEK-BlueTM-mTLR2 및 -hTLR2 둘 모두에서, 웨티드 NLVPMVATVK(Ac)와 Pam2Cys-SKKKK의 접합은 접합되지 않은 Pam3Cys-SKKKK와 비교하는 경우, 상대적인 작용 손실을 유도하였다(도 4b). 이것이 작제물 응집으로 인한 것인지는 구체적으로 측정되지 않았다. 이와 달리, 웨티드 NLVPMVATVK(Ac)와 homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK의 접합은 임의의 작용 손실을 초래하지 않았으며, homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK- NLVPMVATVK(Ac)는 특히 nM 농도에서 Pam3Cys-SKKKK보다 더욱 강력한 작용제로 유지되었다(도 4c). 이들 데이터는, homoPam2Cys가 소수성 웨티드 적재물에 접합된 경우, Pam2Cys보다 더욱 강력한 용해성 및 생물활성을 보유하며, 이들 작제물의 상대적 생체내 생체이용률을 일부 보유할 수 있다는 것을 시사한다.

2.2 CD8+ T-세포 클론으로의 웨티드 프로세싱 및 제시

[1143] 앱스타인 바 바이러스-형질전환된 TLR2+ HLA-A2+ 램프아구성 B-세포주(LCL)를 모든 웨티드 프로세싱 및 제시 분석에서 항원 제시 세포로서 사용하였다. LCL을 요망되는 농도에서 지정된 바와 같이, RF10 + 웨티드/작제물 중에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. 미처리된 LCL을 RF10 만에 인큐베이션하였다. LCL/작제물 인큐베이션을 분석의 성질 및 처리당 필요한 LCL의 수에 따라, 96웰 플레이트(U자 바닥, BD Biosciences) 또는 48 wp(평평한 바닥, BD Biosciences)에서 수행하였다. 인큐베이션 후, LCL을 RPMI 1640으로 완전히 세척하여, 결합되지 않은 작제물/웨티드를 제거하였다.

[1144] 유동세포분석 검출을 가능하게 하기 위해, CD8+ T 세포 클론을 제조사의 프로토콜에 따라, 0.5 μM CellTraceTM Violet ("CTV") (Life TechnologiesTM)에 의해 사전 염색한 후, APC 웰 내로 시딩하였다. 로딩되고, 세척된 LCL 및 CTV-염색된 T 세포 클론을 96웰 플레이트 웰(U자 바닥)에 4:1(LCL: T 세포)의 비율로 2회 반복 실험으로 시팅하였다(사용되는 통상의 세포 수는 1.25 x 10⁴ 세포/ml T 세포 및 5 x 10⁴ 세포/ml APC였음). 시팅 후, 플레이트를 서서히 원심분리하여(≤300 x g, 3분), 즉각적인 상호작용을 가능하게 하고, 표준 세포 배양 인큐베이터에서 26시간 동안 인큐베이션하였다.

[1145] T 세포 활성화를 검출하기 위해, 샘플을 항-CD8:AlexaFluor700 및 항-CD137:PE 항체(둘 모두 Biolegend)에 의해 염색하였다. 샘플을 암소에서 30분 동안 열음 상에 인큐베이션한 후, 세척 완충액으로 2회 세척하여, 결합되지 않은 항체를 제거하였다. DAPI(1 μg/ml 최종 농도)를 각각의 샘플에 첨가한 직후, 생존/사멸 배제가 가능하도록 확인하였다.

[1146] FACSDiva 소프트웨어의 BD FACS Aria II를 사용하여, 데이터 취득을 수행하고, FlowJo 소프트웨어(Treestar)를 사용하여, 데이터 분석을 수행하였다. 데이터는 CD137 발현에 대해 양성인 생존 클론 세포의 평균 % + SD로서 제시된다(도 4d 내지 도 4e).

2.2.1 결과

[1147] LCL에 의한 내재화 및 웨티드 제시 후, homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK-NLV(551)는 NLV-보유-Pam2Cys-SKKKK(521)와 근사한 T 세포 클론 활성화를 유도하였으며, NLV-보유-Pam1Cys-SKKKK(511)보다 월등한 T 세포 클론 활성화를 유도하였다(도 4d). 도 4d의 점선 및 실선은 각각 백그라운드 T 세포 클론 활성화 및 10 nM 유리 NLV 웨티드가 로딩된 LCL과의 공동 인큐베이션에 의해 유도된 활성화를 나타낸다. 웨티드 NLVPMVATVK(Ac)가 전체 T 세포 에피토프를 나타내므로, 이 시스템에서는 웨티드 프로세싱이 필요하지 않으며, 작제물 내재화, 웨티드 방출 및 LCL의 MHC I 경로 내로의 수송에 의해, T 세포 활성화를 결정하였다.

[1151] LCL에 의한 내재화 및 에피토프 제시 후, homoPam2Cys(NHAc)-SKKKK-VPG(552)는 VPG-보유-Pam1Cys-SKKKK(512)보다 월등한 T 세포 클론 활성화를 유도하였으며, 두 자체물 모두 VPG 펩티드 단독(500)의 경우보다 월등하였다 (도 4e). 예를 들어, 펩티다제 활성을 통한, 긴 펩티드 VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR 내로부터의 최소 에피토프 EFTVSGNIL의 방출이 T 세포 활성화에 필요하므로, 이를 데이터는, 짐작컨대, 표면 TLR1/2 또는 TLR2/6 결합 후, 엔도/리소좀 경로로의 펩티드의 표적화를 통해, 긴 합성 펩티드와 homoPam2Cys 부분의 접합이 TLR2+ 항원-제시 세포에 의한 에피토프 프로세싱 및 제시를 개선시킨다는 것을 시사하며, 접합이 동종 T 세포에 의한 펩티드 에피토프의 생체내 인식을 개선할 수 있다는 것을 시사한다. 도 4e의 접선은 백그라운드 T-세포 클론 활성화를 나타낸다.

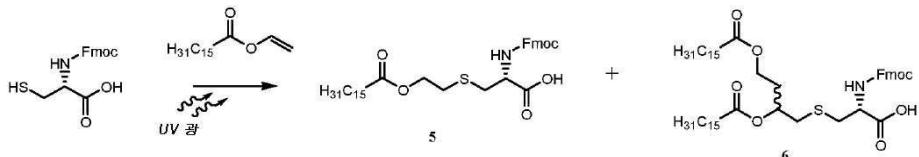
3. 실시예 3

[1153] 본 실시예는 티올 엔 반응을 통한 본 발명 6의 아미노산 접합체의 제조를 설명한다.

3.1 방법

[1155] CH_2Cl_2 (대략 850 μL) 중에 용해된 Fmoc-Cys-OH(3.4 mg, 10 μmol), 팔미트산 비닐(141 mg, 500 μmol) 및 DMPA(0.5 mg, 2 μmol)로 구성된 1 mL의 총 용적의 용액의 60분 동안의 365 nm에서의 조사는 주요 성분으로서 모노-팔미토일화된 Fmoc-Cys 5 및 부 성분으로서 비스-팔미토일화된 Fmoc-Cys 6(m/z ESI, 908.5 [$\text{M}+\text{H}$])으로 구성된 산물 혼합물을 제공하였다(도식 4). 용매의 증발 후, 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해, 처음에 4:1 헥산/아세트산 에틸로 용리시킨 후, 2:1 헥산/아세트산 에틸로 교환하고, 마지막으로 1:1 헥산/아세트산 에틸로 용리시킴으로써, 각각의 성분을 단리할 수 있었다. 이는 5(4.6 mg, 75%) 및 6(0.9 mg, 10%)을 제공하였다.

도식 4



1157

[1158] 이 합성 방법은, 출발 물질이 저렴하고, 반응을 대규모로 수행할 수 있으며, 산물이 비교적 쉽게 단리되므로, 유용하다.

[1159] 그러나, (HPLC에 의한) 6으로의 전환은 낫았으며, 반응의 메커니즘은 새로 형성된 키랄 중심이 새로 형성된 키랄 중심에서 에피머의 혼합물을 제공할 수 있다는 것을 나타낸다.

4. 실시예 4

[1161] 본 실시예는 본 발명 6의 아미노산 접합체의 합성을 설명한다.

4.1 방법

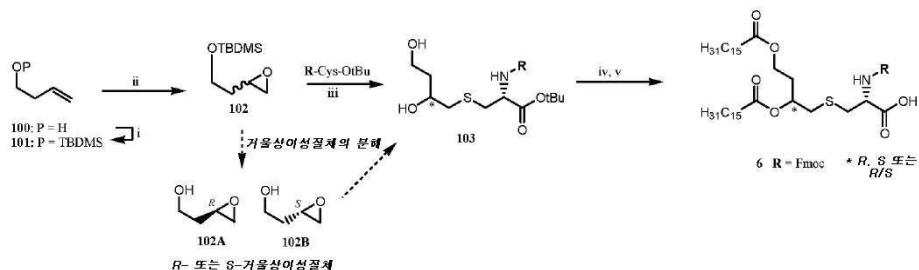
[1163] 그 후, 도식 5에서 개설한 바와 같이, 용이하게 입수 가능한 3-부텐올로부터 화학적 합성을 수행하였다.

[1164] 비스-팔미토일화된 산물 6은 요망되는 보호 기를 보유하는 보호된 시스테인과의 반응에 의해, 상이한 N-말단 보호 기로 생성할 수 있다.

[1165] 에폭시드는 분해되어(예를 들어, 동역학적 가수분해를 사용함: 문헌[M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, 1997, 277, 936-938]), 선택된 부분입체이성질체를 제공할 수 있다.

[1166]

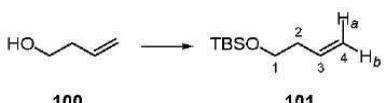
도식 5



[1167]

(i) TBDMSCl, 이미다졸, CH_2Cl_2 ; (ii) mcpba; (iii) CH_2Cl_2 , $\text{HCl}/\text{H}_2\text{SO}_4$; (iv) 펠미트산, DIC, DMAP, THF; (v) 트리풀루오로아세트산

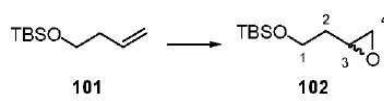
[1168]

단계 i

[1169]

[1170] 실온에서, CH_2Cl_2 (200 mL) 중 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(10.60 g, 70 mmol) 및 이미다졸(4.77 g, 70 mmol)의 교반 용액에 3-부텐-1-올 100(5.98 mL, 69 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Et_2O (150 mL)로 희석하고, 물(3×100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔을 통한 여과에 의해 정제하여, 101(11.99 g, 91%)을 무색의 액체로서 수득하였다.

[1171]

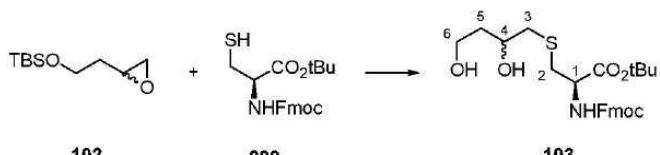
단계 ii

[1172]

[1173]

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 알켄 101(2.00 g, 10.74 mmol)의 용액을 실온에서 교반되도록 하였다. CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 mCPBA(2.78 g, 16.12 mmol)의 용액을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 30분에 걸쳐, 상기 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Et_2O (70 mL)로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL), 2M NaOH 수용액(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 3:1)에 의해, 정제하여, 무색 오일로서 102(1.85 g, 85%)를 수득하였다.

[1174]

단계 iii

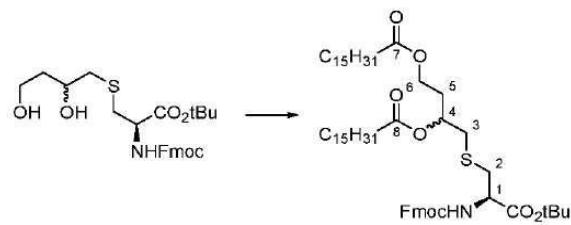
[1175]

[1176]

CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 티올 200(0.53 g, 1.34 mmol)의 용액 및 메탄올, 농염산 및 농황산의 새로 제조한 혼합물(100:7:1, 2 mL)을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 에폭시드 102를 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 40°C에서 19시간 동안 환류되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (3×30 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 MgSO_4 로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 1:3)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 103(0.50 g, 77%)을 수득하였다.

[1177]

단계 iv



[1178]

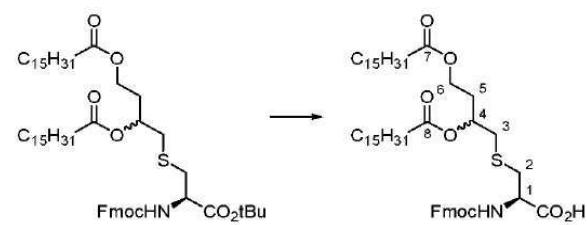
103

201

[1179] 실온에서 THF(9 mL) 중의 디올 **103**(0.327 g, 0.67 mmol) 및 팔미트산(0.516 g, 2.01 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필카르보디이미드(0.414 mL, 2.68 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘(0.01 g, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc(30 mL)으로 희석하고, Celite®의 베드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2)에 의해 정제하여, **201**(0.301 g, 47%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1180]

단계 V



[1181]

201

6

[1182] 트리플루오로아세트산(2 mL) 중의 디에스테르 201(0.35 g, 0.364 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 9:1 → 0:1)에 의해 정제하여, 6 (0.33 g, 정량)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1183]

Fmoc-Cys-OH는 하기의 문헌에 기재되어 있다: 문헌[H.-K. Cui, Y. Guo, Y. He, F.-L. Wang, H.-H. Chang, Y. J. Wang, F.-M. Wu, C.-L. Tian, L. Lu, *Angew. Chem. Int. Eng.*, 2013, 52(36), 9558–9562].

[1184]

4.2 아미노산 접합체 6의 분석

[1185]

상기의 섹션 4.1에 기재된 방법에 의해 합성된 아미노산 접합체 **6**은 실시예 3에 기재된 바와 같은 Fmoc-시스테인 및 팔미트산 비닐의 용액의 조사시에 얻어진 **6**과 동일한 분석특성을 가졌다(질량 스펙트럼은 동일하였음).

[1186]

비스-파미토일화된 Fmoc-Cys **6**의 ^1H NMR 스펙트럼이 도 5에 제시되어 있다. 특성화 데이터는 하기와 같다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (2H, d, Fmoc Ar-H), 7.60 (2H, d, Fmoc Ar-H), 7.39 (2H, t, Fmoc Ar-H), 7.31 (2H, t, Fmoc Ar-H), 5.75 (1H, broad d, NH), 5.06 (1H, m, H-2'), 4.66 (1H, m, H-1), 4.40 (2H, d, CH_2 (Fmoc)), 4.26 (1H, t, CH (Fmoc)), 4.11 (2H, m, H-4'), 3.13 (1H, 2x dd, H-2), 3.06 (1H, 2x dd, H-2), 2.76 (2H, m, H-1'), 2.28 (4H, m, H-1''), 2.03, (1H, m, H-3'), 1.94 (1H, m, H-3'), 1.59 (4H, m, H-2''), 1.24 (48H, m, 14 x CH_2 (팔미토일)), 0.88 (6H, t, 2 x CH_3 (팔미토일)). MS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ 908.6065; $\text{C}_{54}\text{H}_{86}\text{NO}_8\text{S}$ 는 [M+H]⁺ 908.6069를 필요로 한다.

[1187]

4.3 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드 102A 및 102B의 제조 및 사용

[1188]

부분입체이성질체적으로 순수한 아미노산 접합체 6은 거울상이성질체적으로 순수한 출발 물질로부터 입체특이적으로 생성된 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드 102A 또는 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드 102B를 사용하여, 제조할 수 있다. 생성된 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드를 상기 섹션 4.1의 단계 (iii)에 기재된 것과 유사한 절차로 티올 200 또는 하기에 기재된 바와 같이 이황화물 804와 반응시켜, 상응하는 부분입체이성질체적으로 순수한 디올 103A 또는 103B를 생성할 수 있으며, 그 후, 본 명세서에 기재된 바와 같은 상응하-

는 부분입체이성질체적으로 순수한 접합체 **6A** 또는 **6B**로 전환시킬 수 있다.

[1189] 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드 **102A** 및 거울상이성질체적으로 순수한 에폭시드 **102B**를, L-아스파르트산으로부터의 (*R*)-(2-하이드록시에틸)옥시란(**102A**)의 제조에 대해, 문헌[Volkmann, R. A. et al. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 4352-4361]에 기재된 절차에 따라, 각각 L-아스파르트산 및 D-아스파르트산으로부터 제조하였다.

(*S*)-2-브로모숙신산

[1191] 0°C에서 6N H₂SO₄(33 mL) 중의 브롬화나트륨(15.46 g, 150.24 mmol)의 용액에 L-아스파르트산(5.00 g, 37.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물에 아질산나트륨(3.11 g, 45.07 mmol)을 소량씩 90분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 추가의 2시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 H₂O(17 mL)로 희석하고, Et₂O(100 mL)로 추출하였다. 수층을 염수(20 mL)로 희석하고, 추가로 Et₂O(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 표제 화합물(2.98 g, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. 미정제물을 추가의 정제 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다. [α]_D^{19.7} -71.5 (c 0.46, EtOAc 중) (lit -73.5 (c 6.0, EtOAc 중); δ_H (400 MHz; DMSO) 12.8 (2H, br s, 2 x CO₂H), 4.54 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, H-1), 3.10 (1H, dd, *J* = 17.2, 8.6 Hz, H-2), 2.90 (1H, dd, *J* = 17.1, 6.4 Hz, H-2); δ_C (100 MHz; DMSO) 171.0 (C, CO₂H), 170.1 (C, CO₂H), 40.5 (CH, C-1), 39.5 (CH₂, C-2). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

(*R*)-2-브로모숙신산

[1193] (*R*)-2-브로모숙신산을 L-아스파르트산 대신에 D-아스파르트산을 사용하여, (*S*)-2-브로모숙신산의 제조를 위해 상기에 기재된 절차에 따라 제조하였다. [α]_D^{20.2} +66.5(c 0.2, EtOAc 중). 나머지 분광분석 데이터는 (*S*)-2-브로모숙신산에서 관찰된 것과 동일하였다.

(*S*)-2-브로모-1,4-부탄디올

[1195] -78°C에서 THF(35 mL) 중의 (*S*)-2-브로모숙신산(2.98 g, 15.20 mmol)의 용액에 BH₃ · DMS 착물(4.33 mL, 45.61 mmol)을 90분에 걸쳐 적가하였다. 반응을 -78°C에서 2시간 동안 교반되도록 한 후, 실온으로 가온시키고, 추가의 60시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응을 0°C로 냉각시키고, MeOH(15 mL)을 서서히 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔기를 MeOH(15 mL)로 희석하였다. 이 과정을 3회 반복하여, 표제 화합물(2.55 g, 정량)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제물을 추가의 정제 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다. [α]_D^{19.6} -36.8 (c 0.5, CHCl₃ 중); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 4.34 (1H, dq, *J* = 7.7, 5.3 Hz, H-2), 3.92-3.78 (4H, m, H-1, H-4), 2.40 (2H, br s, 2 x OH), 2.20-2.06 (2H, m, H-3); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 67.1 (CH₂, C-1), 60.1 (CH₂, C-4), 55.2 (CH, C-2), 37.8 (CH₂, C-3). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

(*R*)-2-브로모-1,4-부탄디올

[1197] (*R*)-2-브로모-1,4-부탄디올을 (*S*)-2-브로모숙신산 대신에 (*R*)-2-브로모숙신산을 사용하여, (*S*)-2-브로모-1,4-부탄디올의 제조를 위해, 상기에 기재된 절차에 따라 제조하였다. [α]_D^{21.3} +20.0(c 0.17, CHCl₃ 중). 나머지 분광분석 데이터는 (*S*)-2-브로모-1,4-부탄디올에서 관찰된 것과 동일하였다.

(*R*)-(2-하이드록시에틸)옥시란(**102A**)

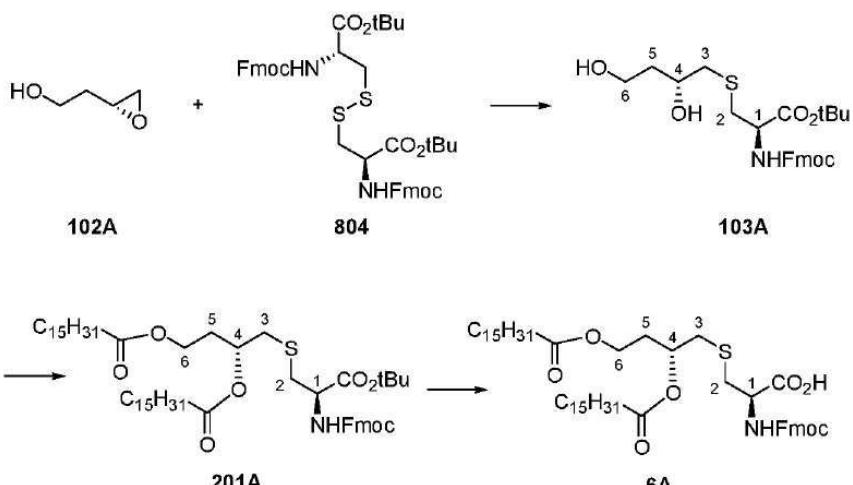
[1199] 실온에서 CH₂Cl₂(46 mL) 중의 (*S*)-2-브로모-1,4-부탄디올(2.31 g, 13.76 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(8.74 g, 24.77 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응을 Celite[®]의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 정량적 전환에 의해, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 조물질을 추가의 정제 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다. [α]_D^{22.9} +35.0 (c 0.61, CHCl₃ 중); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.83-3.79 (2H, m, H-1), 3.12-3.08 (1H, m, H-3), 2.81 (1H, dd, *J* = 4.8, 4.1 Hz, H-4), 2.60 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, H-4), 2.03-1.95 (1H, m, H-2), 1.78 (1H, t, *J* = 5.4 Hz, OH), 1.71 (1H, dq, *J* =

14.6, 5.9 Hz, H-2); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 60.0 (CH₂, C-1), 50.5 (CH, C-3), 46.5 (CH₂, C-4), 34.6 (CH₂, C-2). 분광분석 데이터는 문현에서 보고된 것과 일치하였다.

[1200] (S)-(2-하이드록시에틸)옥시란(102B)

[1201] (S)-(2-하이드록시에틸)옥시란(102B)을 (S)-2-브로모-1,4-부탄디올 대신에 (R)-2-브로모-1,4-부탄디올을 사용하여, (R)-(2-하이드록시에틸)옥시란(102A)의 제조를 위해, 상기에 기재된 절차에 따라 제조하였다. [α]_D^{22.9} -35.2(c 0.23, CHCl₃ 중). 나머지 분광분석 데이터는 (S)-2-브로모-1,4-부탄디올에서 관찰된 것과 동일하였다.

[1202] 부분입체이성질체적으로 순수한 6A의 제조



[1203]

[1204] 0°C에서 CH₂Cl₂(10 mL) 중의 이황화물 804(1.59 g, 2.06 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(0.94 g, 14.42 mmol) 및 새로 제조된 메탄올 혼합물, 농염산 및 농황산(100:7:1, 5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 한 후, 에폭시드 102A(0.73 g, 8.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 CH₂Cl₂(30 mL)으로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 수층을 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 1:3)에 의해 정제하여, 103A(1.72 g, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1205]

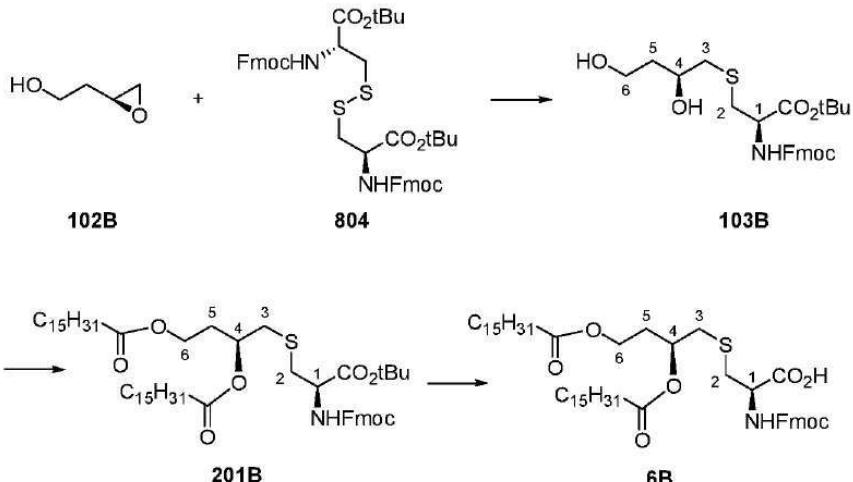
R_f 0.15(헥산-EtOAc 1:3); [α]_D^{20.2} -3.5 (c 0.32, CHCl₃ 중); ν_{max} (순)/cm⁻¹ 3347, 2976, 1703, 1518, 1449, 1413, 1369, 1335, 1249, 1151; δ_h (400 MHz; CDCl₃) 7.77 (2H, d, J = 7.5, FmocH), 7.61 (2H, d, J = 7.2 Hz, Fmoch), 7.40 (2H, t, J = 7.4 Hz, Fmoch), 7.32 (2H, t, J = 7.5 Hz, Fmoch), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz, NH), 4.53-4.50 (1H, m, H-1), 4.40 (2H, d, J = 6.8 Hz, FmocCH₂), 4.23 (1H, t, J = 7.0 Hz, FmocCH), 3.94-3.88 (1H, m, H-4), 3.85-3.81 (2H, m, H-6), 3.03 (1H, dd, J = 14.0, 4.2 Hz, H-2), 2.94 (1H, dd, J = 14.3, 6.1 Hz, H-2), 2.82 (1H, dd, J = 14.0, 2.9 Hz, H-3), 2.56 (1H, dd, J = 14.0, 9.0 Hz, H-3), 1.74-1.71 (1H, m, H-5), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃); δ_c (100 MHz; CDCl₃) 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 125.1 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 83.1 (C, C(CH₃)₃), 69.9 (CH, C-4), 67.2 (CH₂, FmocCH₂), 61.2 (CH₂, C-6), 54.7 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 41.2 (CH₂, C-3), 37.5 (CH₂, C-5), 35.7 (CH₂, C-2), 28.0 (3 x CH₃, C(CH₃)₃); HRMS (ESI+) [M + Na]⁺ 510.1921 C₂₆H₃₃NNaO₆S 계산치 510.1921.

[1206]

그 후, 부분입체이성질체적으로 순수한 디올 103A를 상기의 섹션 4.1의 단계 iv 및 v에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 부분입체이성질체적으로 순수한 접합체 6A로 전환시켰다.

[1207]

부분입체이성질체적으로 순수한 6B의 제조



[1208]

[1209]

0°C에서 CH₂Cl₂(14 mL) 중의 이황화물 804(2.01 g, 2.53 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(1.15 g, 17.51 mmol) 및 새로 제조된 메탄올 혼합물, 농염산 및 농황산(100:7:1, 7 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 한 후, 에폭시드 102B(0.89 g, 10.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 CH₂Cl₂(30 mL)으로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 수층을 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 3:1)에 의해 정제하여, 103B(2.17 g, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1210]

R_f 0.15(헥산-EtOAc 1:3); [α]_D²² +8.5 (c 0.3, CHCl₃ 중); ν_{max} (순)/cm⁻¹ 3347, 2976, 1703, 1518, 1449, 1413, 1369, 1335, 1249, 1151; δ _H (400 MHz; CDCl₃) 7.77 (2H, d, J = 7.5 Hz, FmocH), 7.61 (2H, d, J = 7.4 Hz, FmocH), 7.40 (2H, t, J = 7.4 Hz, FmocH), 7.32 (2H, t, J = 7.5 Hz, FmocH), 5.74 (1H, d, J = 7.0 Hz, NH), 4.51-4.47 (1H, m, H-1), 4.42-4.39 (2H, m, FmocCH₂), 4.24 (1H, t, J = 7.0 Hz, FmocCH), 3.93 (1H, br s, H-4), 3.85-3.81 (2H, m, H-6), 3.31 (1H, br s, OH-4), 3.00-2.78 (2H, m, H-2), 2.80 (1H, dd, J = 13.5, 3.2 Hz, H-3), 2.55 (1H, dd, J = 13.8, 8.4, Hz, H-3), 2.36 (1H, br s, OH-6) 1.73 (2H, q, J = 5.3, H-5), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃); δ _C (100 MHz; CDCl₃) 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 125.1 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 83.1 (C, C(CH₃)₃), 69.9 (CH, C-4), 67.2 (CH₂, FmocCH₂), 61.2 (CH₂, C-6), 54.7 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 41.2 (CH₂, C-3), 37.5 (CH₂, C-5), 35.7 (CH₂, C-2), 28.0 (3 x CH₃, C(CH₃)₃); HRMS (ESI+) [M + Na]⁺ 510.1921 C₂₆H₃₃NNaO₆S 계산치 510.1921.

[1211]

그 후, 부분입체이성질체적으로 순수한 디올 103B를 상기의 섹션 4.1의 단계 iv 및 v에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 부분입체이성질체적으로 순수한 접합체 6B로 전환시켰다.

[1212]

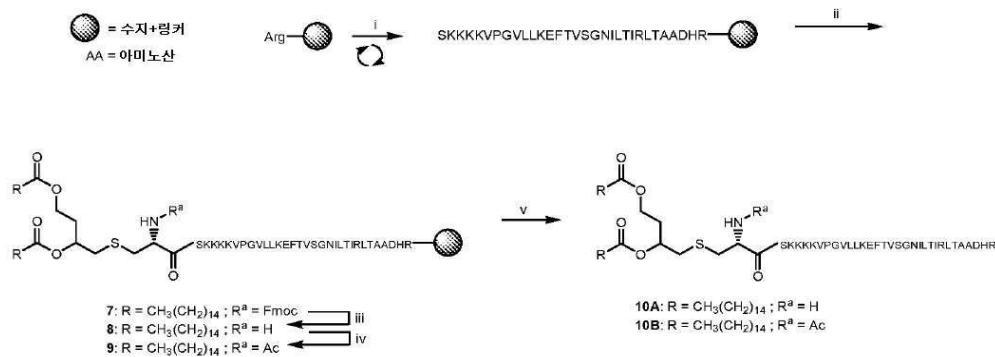
5. 실시예 5

[1213]

펩티드 서열 SKKKVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR [SEO ID No: 112]를 포함하는 본 발명의 펩티드 접합체 10A 및 10B를 하기에 기재되고, 도시된 바와 같이, 6을 사용하여, 제조하였다(도식 6).

[1214]

도식 6



[1215]

[1216]

- (i) 반복 Fmoc-SPPS; (ii) 비스-파미토일화된 Fmoc-Cys-OH **6**, PyBOP, 콜리딘, DMF; (iii) 20% 피페리딘/DMF; (iv) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NMM}$, DMF; (v) TFA/EDT.

[1217]

요망되는 펩티드 서열을, 전술한 바와 같이, 표준 반복 Fmoc SPPS 기술을 사용하여, 합성하였다.

[1218]

끝에서 두 번째 아미노산 잔기를 커플링시킨 후, 그 후, 수지-결합 펩티드 사슬을 DMF 중의 PyBOP(벤조트리아졸-1-일-옥시트리페롤리디노포스포늄 혼합물) 및 콜리딘을 사용하여, 아미노산 접합체 **6**에 의해 유도체화하였다. 아미노산 접합체의 커플링 조건은 아미노산의 α -탄소가 활성화시 에피머화되는 성향을 감소시키는 것이다. 아미노산 접합체(0.075 mmol) 및 PyBOP(0.1 mmol)를 조합하고, DMF(0.3 mL) 중에 용해시켰다. 순 2,4,6-트리메틸페리딘(0.1 mmol)을 첨가하였다. 30초 동안 혼합한 후, 용액을 0.025 mmol의 수지에 옮긴 후, 90분 동안 교반하고, 배수하고, 세척하였다(DMF).

[1219]

그 후, Fmoc 기를 DMF 중의 20% 피페리딘을 사용하여 제거하여, **8**을 생성하였다.

[1220]

그 후, 펩티드 **8**을 DMF(2 mL) 중의 20% 아세트산 무수물 및 4-메틸모르폴린(1 mmol)의 혼합물로의 처리에 의해 상응하는 아세트아미드 **9**로 전환시켰다.

[1221]

대안적으로, 펩티드 **8**을 수지로부터 절단하여, 상응하는 펩티드 접합체 **10A**를 생성하였다. 5%(v/v) 에탄디티올을 함유하는 1 mL의 트리플루오로아세트산 중의 수지(0.015 mmol)를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 상청액을 소결을 통해, 냉각된 디에틸 에테르(10 mL)로 배수하였다. 그 후, 수지를 추가의 1 mL의 TFA로 세척하고, 이를 또한 에테르에 첨가하였다. 침전된 재료를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 펠렛을 에테르(5 mL)로 1회 세척한 후, 1:1 MeCN/물(+0.1% tfa) 중에 용해시키고, 동결 건조시켰다.

[1222]

펩티드 **9**를 동일한 절차를 사용하여, 수지로부터 절단하였다.

[1223]

10A 및 **10B**의 정제를, 용리제 A는 물(+0.1% tfa)이고, 용리제 B는 MeCN(+0.1% tfa)으로 하여, 폐노메넥스 게미니 C18(5 μ , 110 Å) 10 x 250 mm 칼럼을 사용하여, 반분취 HPLC에 의해 수행하였다. 조 펩티드 샘플을 칼럼 상에 주입한 후, 30분에 걸쳐, 5% B 내지 95% B의 구배를 4 mL/분의 유동으로 생성시키고, 용리시 요망되는 산물 재료를 칼럼으로부터 수집하고, 동결 건조시켰다.

[1224]

10A: m/z (ESI) $1363.8 [M+3H]^+$. HPLC 분석: 칼럼: 폐노메넥스 프로테오 C12(Phenomenex Proteo C12)(4 μ , 90 Å, 4.6 x 250 mm); 용리제 A, 물/0.1% TFA; 용리제 B: MeCN/0.1% TFA; 구배: 5-95% B, 30분 경과, @ 1 mL/분. 보유 시간: 23.4분.

[1225]

10B: m/z (ESI) $1377.7 [M+3H]^+$. HPLC 분석: 칼럼: 폐노메넥스 프로테오 C12(4 μ , 90 Å, 4.6 x 250 mm); 용리제 A, 물/0.1% TFA; 용리제 B: MeCN/0.1% TFA; 구배: 5-95% B, 30분 경과, @ 1 mL/분. 보유 시간: 25.2분.

[1226]

6. 실시예 6

[1227]

펩티드 **1** 및 팔미트산 비닐의 티올 엔 반응을 표 2에 요약된 바와 같이, 다양한 조건 하에 하기의 일반적 절차에 따라 수행하였다.

[1228]

6.1 펩티드 **1**의 합성

[1229]

펩티드 **1**을 하기에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1230] 아미노메틸 폴리스티렌 수지(100 mg, 0.1 mmol, 로딩 1.0 mmol/g)를 디클로로메탄 및 DMF(2 mL, 1.9:0.1 v/v)의 혼합물 중에서, Fmoc-Val-HMPP(HMPP = 하이드록시메틸페녹시 아세트산)(105 mg, 0.2 mmol) 및 DIC(31 μL, 0.2 mmol)와 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 커플링이 완료되었는지를 카이저 시험(Kaiser test)을 사용하여 모니터링하고, 커플링이 미완료된 경우, 새로 제조된 시약에 의해 커플링 절차를 반복하였다. 각각의 커플링 단계 동안 실온에서 40분 동안 HATU/DIPEA를 사용하여, 트리뷰트 웨პ티드 합성기(Protein technologies Inc.)를 사용하여, 나머지 웨პ티드 서열의 고체 상 웨პ티드 합성을 수행하고, 각각의 Fmoc-탈보호 단계 동안 실온에서 5분 동안 DMF(v/v) 중의 20% 피페리딘 용액에 의해, 2회 반복하였다.

[1231] 웨პ티드 서열의 합성 후, N-말단 아세틸화를 실온에서 15분 동안 DMF(v/v) 및 DIPEA(0.25 mL) 중의 20% 아세트산 무수물 용액을 사용하여 완료시켰다.

[1232] 수지-결합 웨პ티드를 실온에서 2시간 동안 TFA/TIPS/H₂O/DODT(10 mL, 94:1:2.5:2.5 v/v/v/v)로의 처리에 의해, 절단하였다. 질소 유동에 의해, TFA를 증발시킨 후, 웨პ티드를 저온 디에틸 에테르 중에 침전시키고, 원심분리에 의해 단리시키고, 저온 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 0.1% TFA(1:1, v/v)를 함유하는 아세토니트릴:물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜, 조 웨პ티드를 제공하였다.

[1233] 반분취 게미니 C-18 칼럼(페노메넥스, 5 μ 10.0 x 250 mm)을 사용한 RP-HPLC에 의한 정제는 웨პ티드 1(74 mg, 43% 0.1 mmol 규모 기반), [(M+2H)²⁺, 계산치 858.5, 측정치 858.6 Da)]을 제공하였다.

6.2 티올 엔 반응의 일반적인 절차

[1235] 원료 용액 1: 탈기된 N-메틸-2-파롤리돈(0.5 mL) 중의 DMPA(6.5 mg, 25.3 μmol).

[1236] 원료 용액 2: 탈기된 N-메틸-2-파롤리돈(필수 농도) 중의 팔미트산 비닐

[1237] 웨პ티드 1(1.71 mg, 1.0 μmol)을 원료 용액 1(10 μL, 0.5 μmol) 중에 용해시킨 후, *tert*-부틸티올 및/또는 트리이소프로필실란 및 트리플루오로아세트산(5% v/v) 및 원료 용액 2를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 UV 램프를 사용하여, 365 nm의 파장으로 조사하고, 샘플을 그 후, 30분 간격으로 LC-MS 분석을 위해 제거하였다. Milli-Q 수로의 켄칭에 의해 분석 샘플을 제조하고, 게미니 C-18 칼럼(페노메넥스, 5 μ 4.6 x 150 mm)을 사용하여 분석하였다.

표 3

라디칼 개시제로서 DMPA^b를 사용한 NMP^a 중에서
펩티드 10 및 팔미트산 비닐 1의 접합

항목	팔미트산 비닐 ^c 1 (당량.)	tBuSH ^c (당량)	TIPS ^c (당량)	전환 ^d (%)	산물 ^e
1	7	0	0	58	2 (84%) 3 (16%)
2	7	3	0	69	2 (97%) 3 (3%)
3	70	3	0	84	2 (65%) 3 (35%)
4	70	80	0	93	2 (76%) 3 (24%)
5	70	80	40	94	2 (88%) 3 (12%)
6	70	40	40	88	2 (95%) 3 (5%)
7	70	80	80	94	2 (95%) ^g 3 (5%)
8	70	0	80	78	2 (67%) 3 (33%)
9	7	80	80	60	2 (98%) 3 (2%)
10	20	80	80	81	2 (>99%) 3 (<1%)
11	35	80	80	92	2 (97%) 3 (3%)
12	100	80	80	90	2 (95%) 3 (5%)
13 ^d	70	80	80	26	2 (>99%) 3 (<1%)
14 ^e	70	80	80	91	2 (96%) 3 (4%)

^a 최종 반응 용적 당 5% TFA에 의한 30분의 반응 시간; ^b 0.5 펩티드 1에 대한 상대 물당량;

^c 펩티드 1에 대한 상대 물당량; ^d 용매로서 디메틸су勖사이드; ^e 용매로서

N,N'-디메틸포름아이드; ^f 펩티드 1의 전환, 단일 부가물 2 및 이중 부가물 3은 210 nm에서의 RP-HPLC 프로파일 상의 상승하는 피크의 적분을 기반으로 한다.

2 및 3의 상대량은 백분율로 인용된다; ^g RP-HPLC 경제 후

단리 수율은 72%였다.

[1238]

7. 실시예 7

[1240]

본 실시예는 다양한 출발 물질로부터의 본 발명의 아미노산 접합체의 합성을 설명한다.

[1241]

7.1 알콜 800으로부터의 아미노산 접합체 806의 합성

[1242]

단계 i

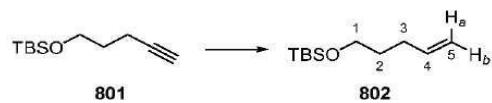


[1243]

[1244] 실온에서 CH₂Cl₂(150 mL) 중의 4-펜틴-1-올 800(5 mL, 53.72 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(3.66 g, 53.72 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(8.10 g, 53.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Et₂O(200 mL)로 회석하고, 물(3 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔을 통한 여과에 의해 정제하여, 표제 화합물 801(10.64 g, 정량)을 무색 액체로서 수득하였다. 알킨 801을 특성화 없이 후속 합성 단계

에서 사용하였다.

[1245] 단계 ii



[1246]

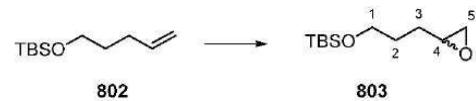
[1247] 실온에서 헥산(150 mL) 중의 알킨 **801**(14.08 g, 70.00 mmol)의 교반 용액에 퀴놀린(11.75 mL, 100.00 mmol) 및 린들라 촉매(Lindlar's catalyst) (1.408 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂-충전 기구(1 atm)에 연결시키고, 실온에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **802**(14.09 g, 99%)를 무색 액체로서 수득하였다.

[1248]

R_f 0.88 (석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 5.82 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, H-4), 5.02 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, H_a-5), 4.95 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H_b-5), 3.62 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-1), 2.10 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.61 (2H, p, *J* = 7.0 Hz, H-2), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 138.6 (CH, C-4), 114.5 (CH₂, C-5), 62.6 (CH₂, C-1), 32.0 (CH₂, C-2), 30.5 (CH₂, C-3), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1249]

단계 iii



[1250]

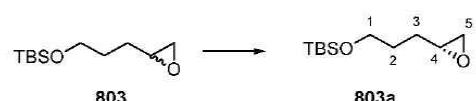
[1251] 실온에서 CH₂Cl₂(100 mL) 중의 알켄 **802**(8.646 g, 43.16 mmol)의 교반 용액에 *m*CPBA(8.191 g, 47.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, Et₂O(100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액(3 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **803**(8.09 g, 87%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[1252]

R_f 0.51(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.70-3.60 (2H, m, H-1), 2.96-2.92 (1H, m, H-4), 2.75 (1H, dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, H-5), 2.47 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, H-5), 1.73-1.53 (4H, m, H-2, H-3), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 62.7 (CH₂, C-1), 52.2 (CH, C-4), 47.1 (CH₂, C-5), 29.1 (CH₂, C-2), 29.0 (CH₂, C-3), 25.9 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.3 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1253]

단계 iv



[1254]

[1255] 0°C에서 THF(0.35 mL) 중의 라세미 에폭시드 **803**(8.272 g, 38.24 mmol), (*R,R*)-(+)−*N,N'*−비스(3,5-디-*tert*-부틸살리실리덴)-1,2-사이클로헥산디아미노코발트(II)(0.121 g, 0.19 mmol) 및 빙초산(0.04 mL, 0.76 mmol)의 교반 용액에 물(0.38 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **803a**(4.12 g, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다.

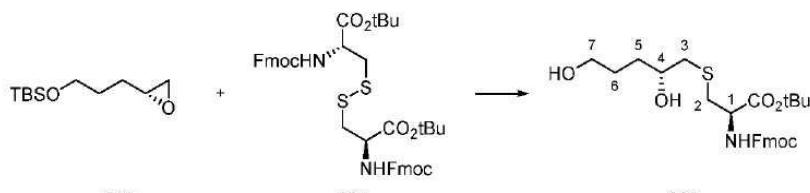
[1256]

R_f 0.51(석유 에테르-EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{21.4}$ +4.65 (c 1.15, CHCl₃ 중); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.70-3.60 (2H, m,

H-1), 2.96–2.92 (1H, m, H-4), 2.75 (1H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz, H-5), 2.47 (1H, dd, J = 5.0, 2.8 Hz, H-5), 1.73–1.53 (4H, m, H-2, H-3), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ _C (100 MHz; CDCl₃) 62.7 (CH₂, C-1), 52.2 (CH, C-4), 47.1 (CH₂, C-5), 29.1 (CH₂, C-2), 29.0 (CH₂, C-3), 25.9 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.3 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1257]

단계 v



[1258]

[1259]

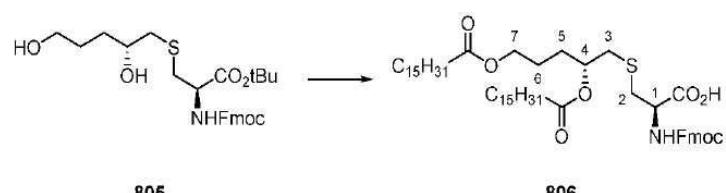
0°C에서 상업적으로 이용 가능한 CH₂Cl₂(5 mL) 중의 이황화물 804(0.751 g, 0.94 mmol)의 교반 용액에, 아연 분말(0.508 g, 7.78 mmol) 및 새로 제조된 메탄올 혼합물, 농염산 및 농황산(100:7:1, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 65°C에서 5분 동안 교반되도록 한 후, 에폭시드 803a(0.839 g, 3.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 19시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 수중을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 1:3)에 의해 정제하여, 표제 화합물 805(0.568 g, 60%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1260]

R_f 0.34(헥산-EtOAc 1:3); $[\alpha]_D^{21.0}$ -26.7 (c 0.03, CHCl₃ 중); ν_{\max} (순)/cm⁻¹ 3321, 2931, 1706, 1532, 1450, 1369, 1248, 1152, 1050; δ _H (400 MHz; CHCl₃) 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz, FmocH), 7.61 (2H, d, J = 7.2 Hz, FmocH), 7.40 (2H, t, J = 7.4 Hz, FmocH), 7.31 (2H, t, J = 7.4 Hz, FmocH), 5.90 (1H, d, J = 7.8 Hz, NH), 4.51 (1H, dd, J = 12.3, 5.2 Hz, H-1), 4.39 (2H, d, J = 7.1 Hz, FmocCH₂), 4.23 (1H, t, J = 7.1 Hz, FmocCH), 3.73–3.58 (3H, m, H-4, H-7), 3.03 (1H, dd, J = 13.9, 4.4 Hz, H-2), 2.95 (1H, dd, J = 13.9, 5.7 Hz, H-2), 2.80 (1H, dd, J = 13.6, 2.9 Hz, H-3), 2.53 (1H, dd, J = 13.6, 8.9 Hz, H-3), 1.72–1.61 (4H, m, H-5, H-6), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃); δ _C (100 MHz; CHCl₃) 169.8 (C, CO₂tBu), 156.1 (C, FmocCO), 143.9 (C, Fmoc), 141.1 (C, Fmoc), 127.9 (CH, Fmoc), 127.2 (CH, Fmoc), 125.3 (CH, Fmoc), 120.1 (CH, Fmoc), 83.2 (C, C(CH₃)₃), 70.1 (CH, C-4), 67.3 (CH₂, FmocCH₂), 62.8 (CH₂, C-7), 54.7 (CH, C-1), 47.2 (CH, FmocCH), 41.2 (CH₂, C-3), 35.5 (CH₂, C-2), 33.4 (CH₂, C-5), 29.2 (CH₂, C-6), 28.1 (3 x CH₃, C(CH₃)₃); HRMS (ESI+) [M + Na]⁺ 524.2077 C₂₇H₃₅NNaO₆S 계산치 524.2075.

[1261]

단계 vi



[1262]

[1263]

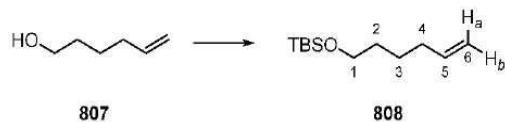
실온에서 THF(3 mL) 중의 디올 805(0.114 g, 0.243 mmol) 및 팔미트산(0.180 g, 0.702 mmol)의 교반 용액에 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(0.145 mL, 0.936 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘(0.011 g, 0.094 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 1M 시트르산(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 그 후, 잔기를 TFA(3 mL) 중에 재용해시키고, 실온에서 45분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 다시 진공 하

에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 9:1 → 0:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 806(0.220 g, 98%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1264] R_f 0.15(석유 에테르-EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{21.3} +10.0$ (*c* 0.08, CHCl_3 중); $\nu_{\text{max}}(\text{순})/\text{cm}^{-1}$ 2919, 2851, 1723, 1521, 1521, 1221, 1108, 1054; δ_{H} (400 MHz; CHCl_3) 7.76 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, FmocH), 7.62 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, Fmoch), 7.39 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, Fmoch), 7.30 (2H, td, *J* = 11.2, 0.9 Hz, Fmoch), 5.78 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, NH), 5.04-4.95 (1H, m, H-4), 4.60 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.2 Hz, H-1), 4.38 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, FmocCH₂), 4.24 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, FmocCH), 4.13-3.99 (2H, m, H-7), 3.16 (1H, dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, H-2), 3.04 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, H-2), 2.78-2.70 (2H, m, H-3), 2.34-2.25 (4H, m, 2 x PamCH₂_a알킬), 1.74-1.56 (8H, m, 2 x PamCH₂_B알킬, H-5, H-6), 1.32-1.22 (48H, m, 24 x PamCH₂알킬), 0.88 (6H, t, *J* = 6.9 Hz, 2 x PamCH₃알킬); δ_{C} (100 MHz; CHCl_3) 174.3 (C, CO_2 H), 174.0 (C, Pam CO_2), 173.5 (C, Pam CO_2), 156.0 (C, FmocCO), 143.7 (C, Fmoc), 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 121.2 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 72.1 (CH, C-4), 67.5 (CH₂, FmocCH₂), 63.8 (CH₂, C-7), 53.6 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 36.5 (CH₂, C-3), 34.6 (CH₂, PamCH₂_a알킬), 34.5 (CH₂, PamCH₂_a알킬), 34.3 (CH₂, C-2), 31.9 (2 x CH₂, PamCH₂알킬), 29.7-29.2 (21 x CH₂, PamCH₂알킬, C-5), 25.0 (2 x CH₂, PamCH₂_B알킬), 24.6 (CH₂, C-6), 22.7 (2 x CH₂, PamCH₂알킬), 14.1 (2 x CH₃, PamCH₃알킬); HRMS (ESI+) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 944.6045 $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{NNaO}_8\text{S}$ 계산치 944.6028.

7.1.2 알콜 807로부터의 아미노산 접합체 811의 합성

[1265] 단계 *i*



[1267]

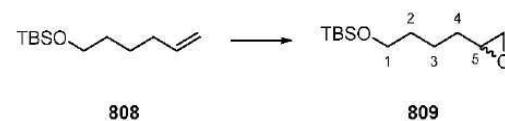
[1268] 실온에서 CH_2Cl_2 (150 mL) 중의 5-헥센-1-올 807(5.00 mL, 41.64 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(2.86 g, 43.06 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(6.34 g, 42.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc(400 mL)로 희석하고, 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르)에 의해 정제하여, 표제 화합물 808(8.846 g, 정량)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1269]

R_f 0.90(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.81 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.7 Hz, H-5), 5.00 (1H, dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, H_a-6), 4.94 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H_b-6), 3.61 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H-1), 2.06 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-4), 1.59-1.50 (2H, m, H-2), 1.47-1.39 (2H, m, H-3), 0.89 (9H, s, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Si(CH}_3)_2$); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 139.0 (CH, C-5), 114.3 (CH₂, C-6), 63.1 (CH₂, C-1), 33.5 (CH₂, C-4), 32.3 (CH₂, C-2), 26.0 (3 x CH₃, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 25.2 (CH₂, C-3), 18.4 (C, $\text{SiC(CH}_3)_3$), -5.3 (2 x CH₃, $\text{Si(CH}_3)_2$). 분광분석 데이터는 문현에서 보고된 것과 일치하였다.

[1270]

단계 *ii*



[1271]

[1272] 실온에서 CH_2Cl_2 (150 mL) 중의 알켄 808(7.58 g, 35.35 mmol)의 교반 용액에 $m\text{CPBA}$ (9.15 g, 53.05 mmol)를 소량 씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Et_2O (200 mL)로 희석하고, Celite[®]를 통해 여과하고, 2M NaOH 수용액(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건

조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **809**(6.91 g, 85%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1273] R_f 0.60(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.61 (2H, t, J = 6.0 Hz, H-1), 2.93-2.88 (2H, m, H-5), 2.74 (1H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz, H-6), 2.46 (1H, dd, J = 5.0, 3.0 Hz, H-6), 1.63-1.46 (6H, m, H-2, H-3, H-4), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 63.0 (CH₂, C-1), 52.3 (CH, C-5), 47.1 (CH₂, C-6), 32.6 (CH₂, C-4), 32.3 (CH₂, C-2), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 22.3 (CH₂, C-3), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1274] 단계 *iii*

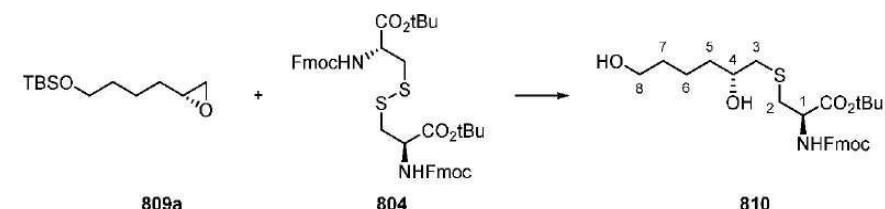


[1275]

[1276] 0°C에서 THF(0.3 mL) 중의 라세미 에폭시드 **809**(5.887 g, 25.56 mmol), (*R,R*)-(+)–*N,N'*–비스(3,5-디-*tert*-부틸 살리실리덴)-1,2-사이클로헥산디아민코발트(II)(0.083 g, 0.13 mmol) 및 빙초산(0.03 mL, 0.51 mmol)의 교반 용액에 물(0.253 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **809a**(2.913 g, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1277] R_f 0.60(석유 에테르-EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20.4}$ +5.0 (c 0.02, CHCl₃ 중); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.61 (2H, t, J = 6.0 Hz, H-1), 2.93-2.88 (2H, m, H-5), 2.74 (1H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz, H-6), 2.46 (1H, dd, J = 5.0, 3.0 Hz, H-6), 1.63-1.46 (6H, m, H-2, H-3, H-4), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 63.0 (CH₂, C-1), 52.3 (CH, C-5), 47.1 (CH₂, C-6), 32.6 (CH₂, C-4), 32.3 (CH₂, C-2), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 22.3 (CH₂, C-3), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1278] 단계 *iv*



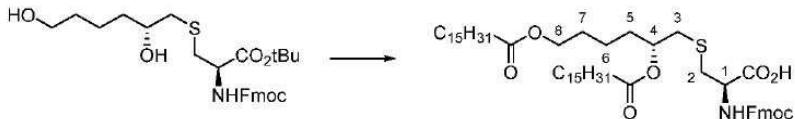
[1279]

[1280] 0°C에서 CH₂Cl₂(5 mL) 중의 이황화물 **804**(0.500 g, 0.649 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(0.300 g, 4.54 mmol) 및 새로 제조된 메탄을 혼합물, 농염산 및 농황산(100:7:1, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 65°C에서 5분 동안 교반되도록 한 후, 에폭시드 **809a**(0.600 g, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 19시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 회석하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 수증을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 4:1 → 1:3)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **810**(0.553 g, 83%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1281] R_f 0.39(헥산-EtOAc 1:3); $[\alpha]_D^{21.2}$ -25.0 (c 0.07, CHCl₃ 중); ν_{max} (순)/cm⁻¹ 3343, 2934, 2862, 1705, 1513, 1450, 1369, 1344, 1248, 1152; δ_H (400 MHz; CHCl₃) 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz, Fmoch), 7.61 (2H, d, J = 7.0 Hz, Fmoch), 7.40 (2H, t, J = 7.4 Hz, Fmoch), 7.30 (2H, td, J = 11.2, 1.1 Hz, Fmoch), 5.88 (1H, d, J = 7.8 Hz, NH), 4.52 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz, H-1), 4.39 (2H, d, J = 8.1 Hz, Fmoch₂), 4.23 (1H, t, J = 7.1 Hz, Fmoch), 3.70-3.59 (3H, m, H-4, H-8), 3.03 (1H, dd, J = 13.7, 4.7 Hz, H-2), 2.94 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz, H-2), 2.80 (1H, dd, J = 13.6, 3.4 Hz, H-3), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 8.7 Hz, H-3),

1.60–1.38 (15H, m, H-5, H-6, H-7, C(CH₃)₃); δ_c (100 MHz; CHCl₃) 169.7 (C, CO₂tBu), 156.0 (C, FmocCO), 143.8 (C, Fmoc), 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 125.2 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 83.1 (C, C(CH₃)₃), 69.8 (CH, C-4), 67.2 (CH₂, FmocCH₂), 62.5 (CH₂, C-8), 54.6 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 41.1 (CH₂, C-3), 35.8 (CH₂, C-5), 35.4 (CH₂, C-2), 32.4 (CH₂, C-7), 28.0 (3 x CH₃, C(CH₃)₃), 21.9 (CH₂, C-6); HRMS (ESI+) [M + Na]⁺ 538.2226 계산치 C₂₈H₃₇NNaO₆S 538.2234.

단계 V



[1283]

810

811

[1284]

실온에서 THF(3 mL) 중의 디올 **810**(0.190 g, 0.370 mmol) 및 팔미트산(0.284 g, 1.10 mmol)의 교반 용액에 *N,N'*-디이소프로필카르보디이미드(0.226 mL, 1.47 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘(0.018 g, 0.147 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, EtOAc(50 mL)로 희석하고, 1M 시트르산(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 그 후, 잔기를 TFA(3 mL) 중에 재용해시키고, 실온에서 45분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 다시 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 9:1 → 0:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 **811**(0.301 g, 정량)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1285]

R_f 0.20(석유-에테르-EtOAc 1:1); [α]_D^{21.2} +10.0 (c 0.07, CHCl₃ 중); ν_{max} (순)/cm⁻¹ 3331, 2917, 2850, 1728, 1692, 1532, 1467, 1451, 1244, 1221, 1198, 1175; δ_H (400 MHz; CHCl₃) 7.76 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, FmocH), 7.62 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, FmocH), 7.40 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, FmocH), 7.30 (2H, td, *J* = 11.2, 1.0 Hz, FmocH), 5.82 (1H, d, *J* = 7.9 NH), 5.03-4.92 (1H, m, H-4), 4.71-4.60 (1H, m, H-1), 4.40 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, FmocCH₂), 4.24 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, FmocCH), 4.11-4.00 (2H, m, H-8), 3.15 (1H, dd, *J* = 13.9, 4.4 Hz, H-2), 3.04 (1H, dd, *J* = 13.8, 5.8 Hz, H-2), 2.78-2.65 (2H, m, H-3), 2.31 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, PamCH_{2a} 알킬), 2.28 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, PamCH_{2a} 알킬), 1.74-1.55 (8H, m, 2 x PamCH_{2b} 알킬, H-5, H-7), 1.45-1.17 (50H, m, 24 x PamCH₂ 알킬, H-6), 0.88 (6H, t, *J* = 6.8 Hz, 2 x PamCH₃ 알킬); δ_C (100 MHz; CHCl₃) 174.3 (C, CO₂H), 174.0 (C, PamCO₂), 173.9 (C, PamCO₂), 156.1 (C, FmocCO), 143.7 (C, Fmoc), 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 125.2 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 72.4 (CH, C-4), 67.4 (CH₂, FmocCH₂), 64.0 (CH₂, C-8), 53.6 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 36.6 (CH₂, C-3), 34.6 (CH₂, PamCH_{2a} 알킬), 34.5 (CH₂, PamCH_{2a} 알킬), 34.4 (CH₂, C-2), 32.7 (CH₂, C-5), 32.0 (2 x CH₂, PamCH_{2b} 알킬), 29.7-29.3 (20 x CH₂, PamCH₂ 알킬), 28.3 (CH₂, C-7), 25.0 (2 x CH₂, PamCH_{2b} 알킬), 25.0 (2 x CH₂, PamCH_{2b} 알킬), 22.7 (2 x CH₂, PamCH₂ 알킬), 21.7 (CH₂, C-6), 14.4 (2 x CH₃, PamCH₃ 알킬); **HRMS** (ESI+) [M + Na]⁺ 958.6239 계산치 C₅₆H₈₉NNaO₈S 958.6238.

[1286]

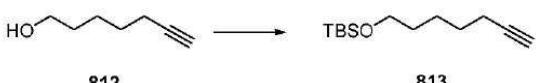
7.1.3 알케인 814로부터의 아미노산 접합체 820의 합성

[1287]

A) 알콜 812로부터의 알케 814의 합성

[1288]

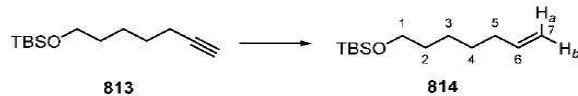
단계 i



[1289]

실온에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 중의 6-헵틴-1-올 812(3.33 mL, 26.75 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(1.76 g, 27.01 mmol) 및 *tert*-부티디메틸실리드 르로라이드(4.07 g, 27.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 후 환불을 실온에서 24시간

동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Et_2O (100 mL)로 희석하고, 물(3 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 실리카 겔을 통한 여과에 의해 정제하여, 알킨 813(5.68 g, 정량)을 무색 액체로서 수득하였다. 알킨 813을 특성화 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다.

[1291] 단계 *ii*

[1292]

[1293]

실온에서 헥산(140 mL) 중의 알킨 813 (5.34 g, 25.18 mmol)의 교반 용액에 퀴놀린(4.18 mL, 35.26 mmol) 및 린들라 촉매(0.53 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 -충전 기구(1 atm)에 연결시키고, 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 814(5.34 g, 정량)를 무색 액체로서 수득하였다.

[1294]

R_f 0.91(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.81 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, H-6), 4.99 (1H, dd, $J = 17.0$ Hz, H_a-7) 4.93 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, H_b-7), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-1), 2.05 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H-5), 1.56–1.31 (6H, m, H-2, H-3, H-4), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 139.1 (CH, C-6), 114.2 (CH_2 , C-7), 63.2 (CH_2 , C-1), 33.8 (CH_2 , C-5), 33.7 (CH_2 , C-4), 28.7 (CH_2 , C-3), 26.0 (3 x CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.3 (CH_2 , C-2), 18.4 (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 (2 x CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

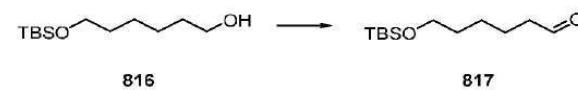
[1295] B) 알콜 815로부터의 알켄 814의 합성

[1296] 단계 *i*

[1297]

[1298]

실온에서 CH_2Cl_2 (150 mL) 중의 1,6-헥산디올(815)(16.00 g, 135.39 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(9.22 g, 135.39 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(20.41 g, 135.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, H_2O (100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 816(25.13 g, 80%)을 무색 액체로서 수득하였다. 알콜 816을 특성화 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다.

[1299] 단계 *ii*

[1300]

[1301]

0°C에서 CH_2Cl_2 (11 mL) 중의 알콜 816(4.90 g, 21.10 mmol)의 교반 용액에 디메틸су폴사이드(11.08 mL, 154.05 mmol), Et_3N (14.71 mL, 105.52 mmol) 및 삼산화황 피리딘 치약(9.89 g, 63.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 817(4.71 g, 97%)을 무색 오일로서 수득하였다. 알데하이드 817을 특성화 없이 후속 합성 단계에서 사용하였다.

[1302]

단계 iii



[1303]

817

814

[1304]

-78°C에서 THF(30 mL) 중의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(4.60 g, 12.89 mmol)의 교반 용액에 *n*-부틸리튬(7.16 mL, 1.8 M, 12.89 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, THF(6 mL) 중의 알데하이드 817(2.56 g, 11.21 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반되도록 한 후, 실온으로 가온시키고, 추가의 15시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(10 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 99:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 814(2.50 g, 98%)를 무색 액체로서 수득하였다.

[1305]

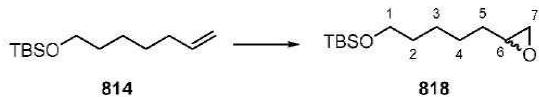
R_f 0.91(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 5.81 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-6), 4.99 (1H, dd, *J* = 17.0 Hz, H_a-7) 4.93 (1H, dd, *J* = 10.1 Hz, H_b-7), 3.60 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-1), 2.05 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, H-5), 1.56–1.31 (6H, m, H-2, H-3, H-4), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.05 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 139.1 (CH, C-6), 114.2 (CH₂, C-7), 63.2 (CH₂, C-1), 33.8 (CH₂, C-5), 33.7 (CH₂, C-4), 28.7 (CH₂, C-3), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 25.3 (CH₂, C-2), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1306]

C) 알켄 814로부터의 아미노산 접합체 820의 합성

[1307]

단계 i



[1308]

814

818

[1309]

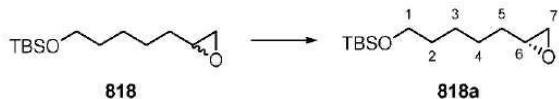
실온에서 CH₂Cl₂(40 mL) 중의 알켄 814(4.30 g, 18.40 mmol)의 교반 용액에 *m*CPBA(4.46 g, 25.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite[®]를 통해 여과하고, Et₂O(60 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액(3 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 818(4.30 g, 96%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[1310]

R_f 0.63(석유 에테르-EtOAc 9:1); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 3.60 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-1), 2.92–2.88 (1H, m, H-6), 2.74 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, H-7), 2.46 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, H-7), 1.56–1.36 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5), (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 63.1 (CH₂, C-1), 52.3 (CH, C-6), 47.1 (CH₂, C-7), 32.8 (CH₂, C-5), 32.5 (CH₂, C-2), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 25.8 (CH₂, C-4), 25.7 (CH₂, C-3), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

[1311]

단계 ii



[1312]

818

818a

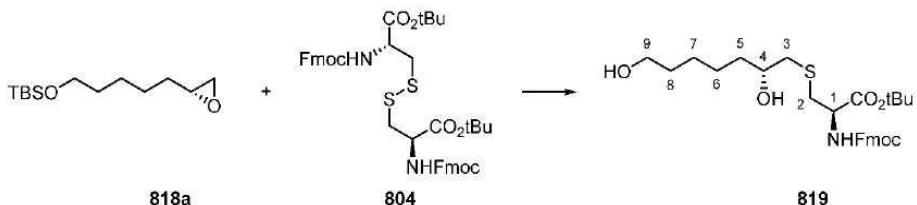
[1313]

0°C에서 THF(0.1 mL) 중의 라세미 에폭시드 818(2.23 g, 9.13 mmol), (*R,R*)-(+)–*N,N'*–비스(3,5-디-*tert*-부틸살리실리렌)-1,2-사이클로헥산디아미노코발트(II)(0.03 g, 0.05 mmol) 및 빙초산(0.01 mL, 0.18 mmol)의 교반 용액에 물(0.09 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르-EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여, 표제

화합물 818a(1.09 g, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다.

- [1314] R_f 0.63(석유 에테르-EtOAc 9:1); [α]_D^{21.3} +4.2 (c 0.90, CHCl₃ 중); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.60 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-1), 2.92–2.88 (1H, m, H-6), 2.74 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, H-7), 2.46 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, H-7), 1.56–1.36 (8H, m, H-2, H-3, H-4, H-5), (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂); δ_C (100 MHz; CDCl₃) 63.1 (CH₂, C-1), 52.3 (CH, C-6), 47.1 (CH₂, C-7), 32.8 (CH₂, C-5), 32.5 (CH₂, C-2), 26.0 (3 x CH₃, SiC(CH₃)₃), 25.8 (CH₂, C-4), 25.7 (CH₂, C-3), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), -5.3 (2 x CH₃, Si(CH₃)₂). 분광분석 데이터는 문헌에서 보고된 것과 일치하였다.

- [1315] 단계 iii

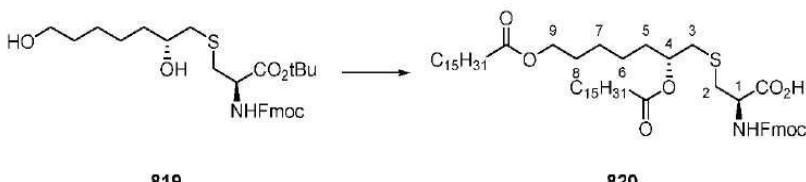


- [1316]

- [1317] 0°C 에서 CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 이황화물 804(0.30 g, 0.375 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(0.20 g, 3.01 mmol) 및 새로 제조된 메탄올 혼합물, 농염산 및 농황산(100:7:1, 1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 교반되도록 한 후, 에폭시드 818a(0.344 g, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C 에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, Celite[®]의 패드를 통해 여과하고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 수중을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 조산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산- EtOAc , 1:3)에 의해 정제하여, 표제 화합물 819(0.350 g, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다.

- [1318] R_f 0.4(헥산-EtOAc 1:3); $[\alpha]_D^{20.8} -20.0$ (c 0.03, EtOAc 중); ν_{max} (순) $/cm^{-1}$ 3365, 3933, 1703, 1514, 1450, 1369, 1343, 1248, 1151, 1046; δ_H (400 MHz; MeOD) 7.79 (2H, d, J = 7.5 Hz, Fmoch), 7.68 (2H, d, J = 7.4 Hz, Fmoch), 7.39 (2H, t, J = 7.4 Hz, Fmoch), 7.31 (2H, t, J = 4.7 Hz, Fmoch), 4.34 (2H, d, J = 7.1 Hz, FmocCH), 4.28 (1H, dd, J = 8.2, 5.1 Hz, H-1), 4.23 (1H, t, J = 7.0 Hz, FmocCH₂), 3.72-3.61 (1H, m, H-4), 3.57-3.79 (2H, m, H-9), 3.01 (1H, dd, J = 13.8, 5.0 Hz, H-2), 2.86 (1H, dd, J = 13.7, 8.3 Hz, H-2), 2.69 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz, H-3), 2.60 (1H, dd, J = 13.4, 7.0 Hz, H-3), 1.57-1.34 (17H, m, H-5, H-6, H-7, H-8, C(CH₃)₃); δ_C (100 MHz; MeOD) 171.8 (C, CO₂tBu), 158.1 (C, FmocCO), 145.3 (C, Fmoc), 142.6 (C, Fmoc), 128.8 (CH, Fmoc), 128.2 (CH, Fmoc), 126.4 (CH, Fmoc), 121.0 (CH, Fmoc), 83.3 (C, C(CH₃)₃), 71.9 (CH, C-4), 68.2 (CH₂, FmocCH₂), 62.9 (CH₂, C-9), 56.5 (CH, C-1), 50.2 (CH, FmocCH), 40.8 (CH₂, C-3), 37.3 (CH₂, C-5), 35.5 (CH₂, C-2), 33.6 (CH₂, C-8), 28.3 (3 x CH₃, C(CH₃)₃), 26.9 (CH₂, C-7), 26.6 (CH₂, C-6); HRMS (ESI+) $[M + Na]^+$ 552.2390 C₂₉H₃₉NNaO₈S 계산치 552.2393.

- [1319] 단계 iv



- [1320]

- [1321] 실온에서 THF(4.6 mL) 중의 디올 **819**(0.168 g, 0.317 mmol) 및 팔미트산(0.244 g, 0.951 mmol)의 교반 용액에 *N,N'*-디이소프로필카르보디이미드(0.191 mL, 1.269 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘(0.016 g, 0.127 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여

과하고, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 1M 시트르산(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 그 후, 잔기를 TFA(3 mL) 중에 재용해시키고, 실온에서 45분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 다시 진공 하에 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 9:1 → 0:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 820(0.301 g, 정량)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1322] R_f 0.21(석유 에테르-EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20.8} +7.5$ (c 0.24, CHCl_3 중); $\nu_{\text{max}}(\text{순})/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2919, 2851, 1722, 1521, 1471, 1450, 1221, 1055; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.76 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, FmocH), 7.61 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, FmocH), 7.40 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, FmocH), 7.30 (2H, td, $J = 11.2, 1.1$ Hz, FmocH), 5.82, (1H, d, $J = 7.7$ Hz, NH), 5.00-4.94 (1H, m, H-4), 4.64 (1H, dd, $J = 12.3, 5.6$ Hz, H-1), 4.40 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, FmocCH), 4.24 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, FmocCH₂), 4.10-4.00 (2H, m, H-9), 3.14 (1H, dd, $J = 13.8, 4.3$ Hz, H-2), 3.04 (1H, dd, $J = 13.8, 5.6$ Hz, H-2), 2.76-2.67 (2H, m H-3), 2.31 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, PamCH₂_α알킬), 2.28 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, PamCH₂_α알킬), 1.65-1.56 (8H, m, 2 x PamCH₂_β알킬, H-8, H-5), 1.39-1.18 (52H, m, 24 x PamCH₂알킬, H-6, H-7), 0.88 (6H, t, $J = 6.9$ Hz, 2 x PamCH₃알킬); δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 174.4 (C, CO₂H), 156.1 (C, FmocCO), 143.7 (C, Fmoc), 141.3 (C, Fmoc), 127.8 (CH, Fmoc), 127.1 (CH, Fmoc), 125.2 (CH, Fmoc), 120.0 (CH, Fmoc), 72.4 (CH, C-4), 67.5 (CH₂, FmocCH₂), 64.2 (CH₂, C-9), 53.6 (CH, C-1), 47.1 (CH, FmocCH), 36.5 (CH₂, C-3), 34.6 (CH₂, C-2), 34.3 (2 x CH₂, PamCH₂_α알킬), 33.0 (CH₂, C-5), 31.9 (2 x CH₂, PamCH₂알킬) 29.7-28.4 (21 x CH₂, PamCH₂알킬, C-8), 25.5 (CH₂, C-7), 25.0 (2 x CH₂, PamCH₂_β알킬), 24.8 (CH₂, C-6), 22.7 (2 x CH₂, PamCH₂알킬), 14.1 (2 x CH₃, PamCH₃알킬); HRMS (ESI+) [M + Na]⁺ 972.6358 C₅₇H₉₁NNaO₈S 계산치 972.6392.

8. 실시예 8

[1324] 본 실시예는 Pam2Cys-SKKKK, homoPam2Cys-SKKKK 및 Pam3Cys-SKKKK의 (R)- 및 (S)- 작제물의 TLR 작용을 설명한다.

8.1 방법

[1325] Pam2Cys-SKKKK, homoPam2Cys-SKKKK 및 Pam3Cys-SKKKK의 거울상이성질체적으로 순수한 애피미 (R)- 및 (S)- 버전을 본 명세서의 실시예(실시예 4 및 실시예 5)에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 사내에서 생성하였다. 추가로, h-Pam-2-Cys 및 Pam-2-Cys에 의한 TLR 작용시의 C-말단 변형의 영향을 평가하기 위해, 한 쌍의 SKKKK-NH₂ 및 SKKKK-NAc 작용제 세트를 제조하였다. 제조된 작용제가 표 4에 열거되어 있다.

[1327] 표 4의 작용제의 TLR2 작용을 실시예 2의 섹션 2.1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 6-log₁₀ 연속 희석(10^{-6} M 내지 10^{-11} M)에 걸쳐, HEK-BlueTM-mTLR2(도 6A) 세포 및 HEK-BlueTM-hTLR2(도 6B) 세포에서 연구하였다. (R/S)-Pam-1-Cys-NH₂를 10^{-6} 및 10^{-9} M에서만 시험하였다. 데이터는 백그라운드 감산 후, 3중 웰에 대한 평균 +/- SD 흡광도(635 nm) 값으로 제시되었으며, 점선은 배지만으로 처리된 웰에서의 흡광도를 나타내었다.

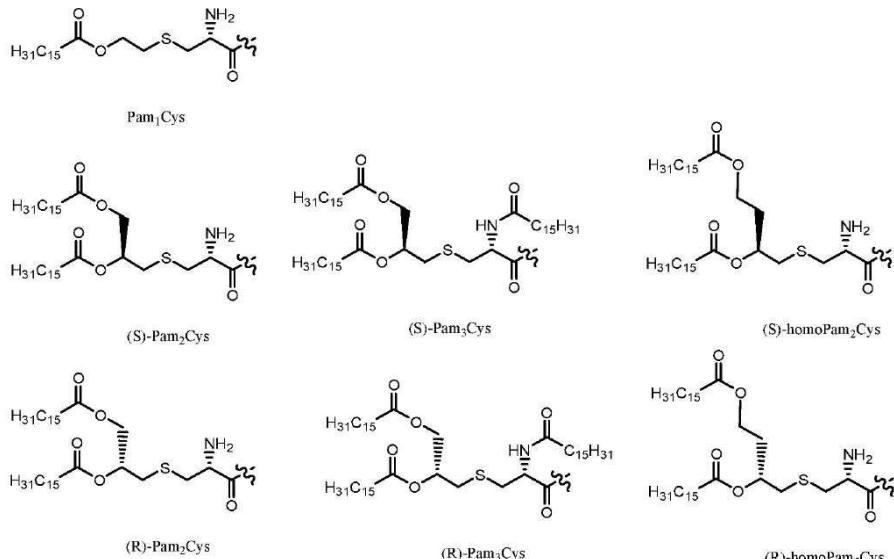
표 4

거울상이성질체적으로 순수한 TLR 작용제

작용제	도 6A 및 도 6B에서의 표지
Pam1Cys-SKKKK-NH ₂	Pam ₁ C
(R)-Pam2Cys-SKKKK-NH ₂	(R) Pam ₂ C-NH ₂
(S)-Pam2Cys-SKKKK-NH ₂	(S) Pam ₂ C-NH ₂
(R)-Pam2Cys-SKKKK-NHAc	(R) Pam ₂ C-NAc
(S)-Pam2Cys-SKKKK-NHAc	(S) Pam ₂ C-NAc
(R)-homo-Pam2Cys-SKKKK-NH ₂	(R) hPam ₂ C-NH ₂
(S)-homoPam2Cys-SKKKK-NH ₂	(S) hPam ₂ C-NH ₂
(R)-homoPam2Cys-SKKKK-NHAc	(R) hPam ₂ C-NAc
(S)-homoPam2Cys-SKKKK-NHAc	(S) hPam ₂ C-NAc
(R)-Pam3Cys-SKKKK-NH ₂	(R) Pam ₃ C
(S)-Pam3Cys-SKKKK-NH ₂	(S) Pam ₃ C

[1328]

도식 7. 표 4에 인용된 Pam1Cys-, (R)- 및 (S)-Pam2Cys-, (R)- 및 (S)-Pam3Cys- 및 (R)- 및 (S)-homoPam2Cys-의 구조



[1330]

8.2 결과

8.2.1 mTLR2 및 hTLR2에 대한 작제물의 생체이용률

[1333]

Pam1Cys-SKKKK-NH₂는 10⁻⁶ M에서는 hTLR2에 대한 작용을 나타내었으며 10⁻⁹ M에서는 나타내지 않고, mTLR2에 대해서는 어느 농도에서도 작용을 나타내지 않았다. 대조적으로, 시험된 모든 Pam2Cys, homoPam2Cys 및 Pam3Cys 작제물은 mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 작용을 나타내었다. 통상적으로, 에피머- 및 C-말단-매칭된 homoPam2Cys 및 Pam2Cys 작제물은 희석계열에 걸쳐, 근사한 작용 강도 및 패턴을 나타내었으며, mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 에피머-매칭된 Pam3Cys보다 현저히 더욱 강력한 작용제였다(Pam3Cys보다 10배 이상 더 낮은 농도에서 NF_κB 생성을 유도함).

8.2.2 (R)- 및 (S)-임체화학의 효과

시험된 모든 작제물 세트에서, 한 쌍의 (R)- 버전은 mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 (S)-버전보다 더욱 강력한 작용을 나타내었다. (R)-Pam3Cys는 mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 (S)-Pam3Cys보다 약 10배 이상 더 낮은 농

도에서 NF_κB 생성을 유지하였다. (R)-homoPam2Cys는 C-말단 수식과 무관하게, mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 (S)-homoPam2Cys보다 약 10배 이상 더 낮은 농도에서 NF_κB 생성을 유지하였다. (R)-Pam2Cys는 C-말단 수식과 무관하게, mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에 대해 (S)-Pam2Cys보다 약 100배 이상 더 낮은 농도에서 NF_κB 생성을 유지하였다. 흥미롭게도, (R)-homoPam2Cys 및 (R)-Pam2Cys는 mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에서 log₁₀ 희석계열에 걸쳐, 근사한 작용제였으나, (S)-homoPam2Cys는 약 10배 내지 100배 이상 더 낮은 농도에서 NF_κB 생성을 유도하여, mTLR2 및 hTLR2 둘 모두에서 (S)-Pam2Cys보다 더욱 강력한 작용제였다. (S)-Pam2Cys는 (S)-Pam3Cys와 유사한 작용 강도 및 패턴을 나타내었다.

[1336] 8.2.3 C-말단 -NH₂ 및 -NAc의 효과

C-말단 -NH₂ 및 C-말단 -NAc를 보유하는 에피머-매칭된 homoPam2Cys-SKKKK와 비교하는 경우, mTLR2 또는 hTLR2에 대해 차별적 작용이 관찰되지 않았다. C-말단 -NH₂ 및 C-말단 -NAc를 보유하는 에피머-매칭된 Pam2Cys-SKKKK와 비교하는 경우, hTLR2에 대해 차별적 작용이 관찰되지 않았다. C-말단 -NH₂ 및 C-말단 -NAc를 보유하는 (S)-Pam2Cys-SKKKK와 비교하는 경우, mTLR2에 대해 차별적 작용이 관찰되지 않았다. mTLR2에 대해 (R)-Pam2Cys-SKKKK-NH₂를 (R)-Pam2Cys-SKKKK-NAc에 비교하는 경우, 10⁻¹⁰ M 및 10⁻¹¹ M에서만 NK_κB 생성에서의 증가가 관찰되었다.

[1338] 9. 실시예 9

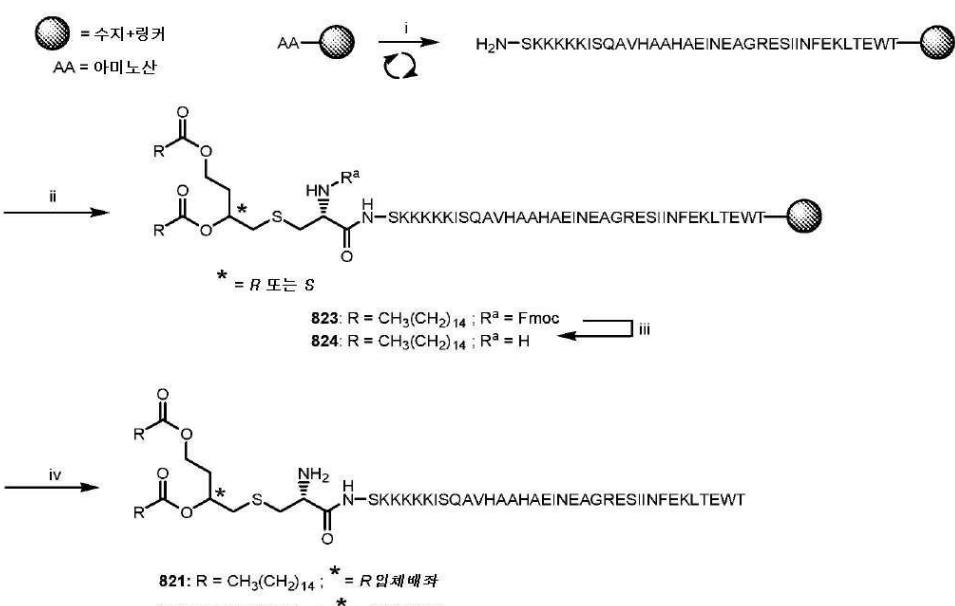
[1339] 웨티드 서열 SKKKKKISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLTEWT [SEQ ID No: 127]를 포함하는 본 발명의 웨티드 접합체 821 및 822를 하기에 기재되고, 도시된 바와 같이, 6을 사용하여, 제조하였다(도식 8).

[1340] 웨티드 서열 SKKKKKISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLTEWT(SEQ ID No: 127)는 오브알부민(OVA) 단백질(닭의 계란 흰자의 주요 구성성분)로부터 유래하며, 단일 E에 의해 연결된 2개의 면역원성 웨티드 에피토프(밀줄쳐짐)를 포함한다. OVA는, 예를 들어, 종양 세포가 이를 발현하도록 조작/형질감염될 수 있으므로, 마우스에서 모델 항원으로서 유용하다.

[1341] 에피토프의 세부사항은 하기와 같다:

[1342] SIINFEKL: H-K²^b 제한됨(젖과 동물 MHC 클래스 I), CD8⁺ T 세포에 의해 인식됨. OVA 아미노산 257-264.

[1343] ISQAVHAAHAEINEAGR: I-Ad 제한됨(젖과 동물 MHC 클래스 II), CD4⁺ T 세포에 의해 인식됨. OVA 아미노산 323-339.



[1344]

[1345] 도식 8. (i) 반복 Fmoc-SPPS; (ii) (R)- 또는 (S)-비스-파미토일화된 Fmoc-Cys-OH 6, PyBOP, 콜리딘, DMF;

(iii) 20% 피페리딘/DMF; (iv) TFA/EDT/물.

요망되는 웹터드 서열을, 전술한 바와 같이, 표준 반복 Fmoc SPPS 기술을 사용하여, 합성하였다.

끝에서 두 번째 아미노산 잔기를 커플링시킨 후, 수지-결합 웨티드 사슬을 그 후, DMF 중의 PyBOP(벤조트리아졸-1-일-옥시트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 및 콜리딘을 사용하여, 아미노산 접합체 6의 요망되는 부분임체이성질체에 의해 유도체화하였다. 아미노산 접합체의 커플링을 위한 조건은 아미노산의 α -탄소가 활성화시 에피머화되는 경향을 감소시키는 것이다. 아미노산 접합체(0.032 mmol) 및 PyBOP(0.033 mmol)를 조합하고, DMF(0.25 mL) 중에 용해시켰다. 순 2,4,6-트리메틸페리딘(0.05 mmol)을 첨가하였다. 30초 동안 혼합한 후, 용액을 0.016 mmol의 수지에 옮긴 후, 90분 동안 교반하고, 배수하고, 세척하여(DMF), 823을 제공하였다.

그 후, Fmoc 기를 DMF 중의 20% 피페리딘을 사용하여 제거하여, 824를 생성하였다.

표시된 위치에서 R 입체배좌를 갖는 웨티드 접합체 821(도식 8) 또는 표시된 위치에서 S 입체배좌를 갖는 웨티드 접합체 822를 생성하기 위해, 웨티드 824를 수지로부터 절단하였다. 2.5%(v/v) 에탄디티올 및 2.5% v/v 물을 함유하는 1.5 mL의 트리플루오로아세트산 중의 수지(0.016 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 상 청액을 소결을 통해, 냉각된 디에틸 에테르(10 mL)로 배수하였다. 그 후, 수지를 추가로 1 mL의 TFA로 세척하고, 이를 또한 에테르에 첨가하였다. 침전된 재료를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 펠렛을 에테르(5 mL)로 1회 세척한 후, 1:1 MeCN/물(+0.1% tfa) 중에 용해시키고, 동결 견조시켰다.

821 및 822의 정체를 용리제 A는 물(+0.1% tfa)이고, 용리제 B는 MeCN(+0.1% tfa)로 하여, 페노메넥스 게미니 C18(5 μ, 110 Å) 10 x 250 mm 칼럼을 사용하여, 반분취 HPLC에 의해 수행하였다. 조 웹티드 샘플을 칼럼 상에 주입한 후, 하기의 구배를 생성하였다: 4 mL/분의 유동에서, 3분에 걸쳐 5% B 내지 45% B 후, 16분에 걸쳐 45% B 내지 65% B. 용리시, 요망되는 산물 재료를 칼럼으로부터 수집하고, 동결 건조시켰다.

번호	구조
821	<p>Chemical structure 821: A peptide chain starting with H₃₁C₁₅ (myristyl group) linked to a thioether. The chain continues through a propanoate side chain (R), a methionine residue (S), and an L-lysine residue (NH₂). The sequence ends with the peptide backbone SKKKKKISQAV/HAAHAEINEAGRESIINFEKLTEWT.</p>
822	<p>Chemical structure 822: A peptide chain starting with H₃₁C₁₅ (myristyl group) linked to a dithioether. The chain continues through two methionine residues (S) and an L-lysine residue (NH₂). The sequence ends with the peptide backbone SKKKKKISQAV/HAAHAEINEAGRESIINFEKLTEWT.</p>

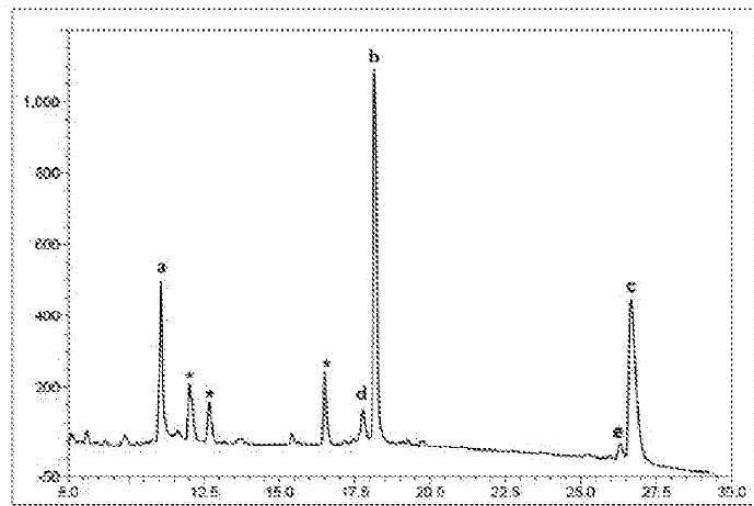
821: m/z (ESI) 1191.5 [$M+4H^+$]. HPLC 분석: 칼럼: 폐노메넥스 게미니 C18(3 μ , 110 Å, 4.6 x 150 mm); 용리제 A, 물/0.1% TFA; 용리제 B: MeCN/0.1% TFA; 구배: 5-95% B, 30분 경과, @ 1 mL/분. 보유 시간: 20.9분.

822: m/z (ESI) 1191.5 [$M+4H^+$]. HPLC 분석: 칼럼: 폐노메넥스 게미니 C18(3 μ , 110 Å, 4.6 x 150 mm); 용리제 A, 물/0.1% TFA; 용리제 B: MeCN/0.1% TFA; 구배: 5-95% B, 30분 경과, @ 1 mL/분. 보유 시간: 20.8분.

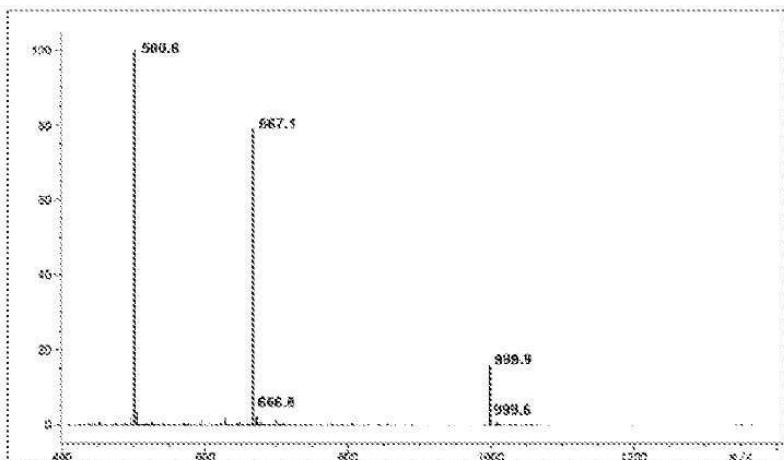
본 발명의 범위를 전술된 실시예에만 제한하려는 의도는 아니다. 당업자라면 이해할 것인 바와 같이, 본 발명의 범위를 벗어남이 없이, 많은 변형이 가능하다.

도면

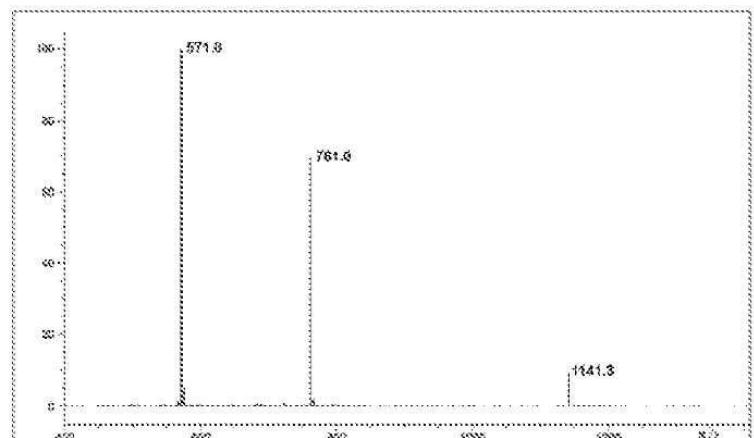
도면1



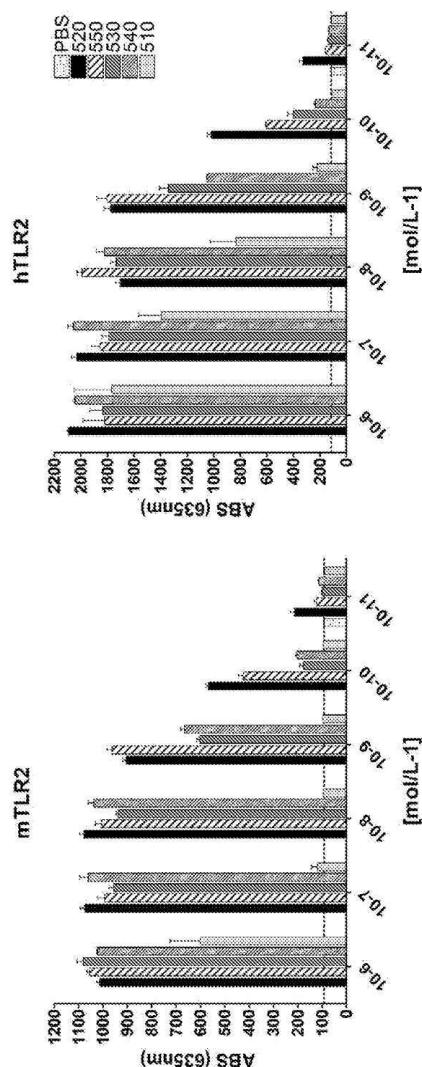
도면2



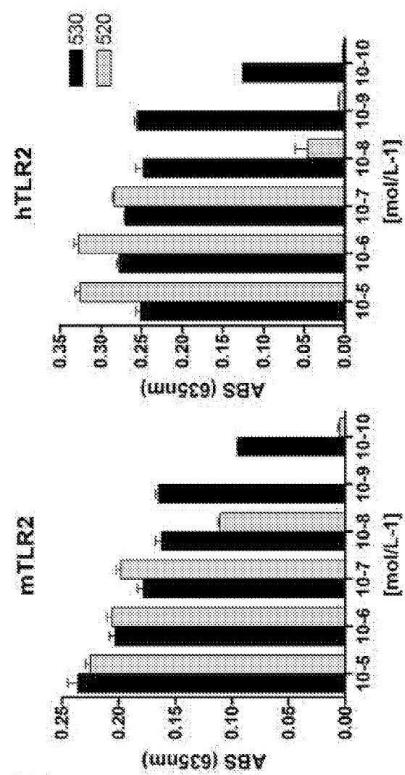
도면3



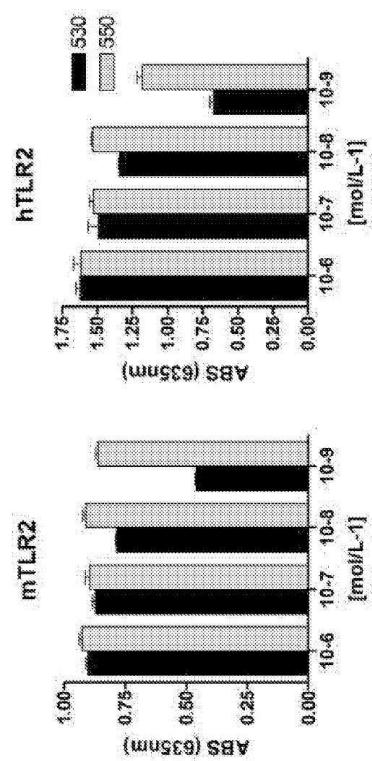
도면4a



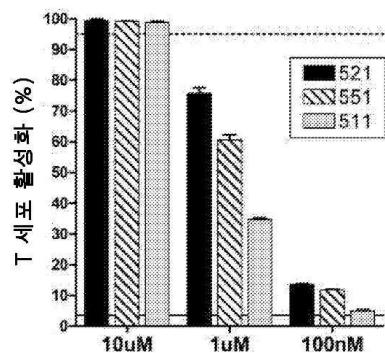
도면4b



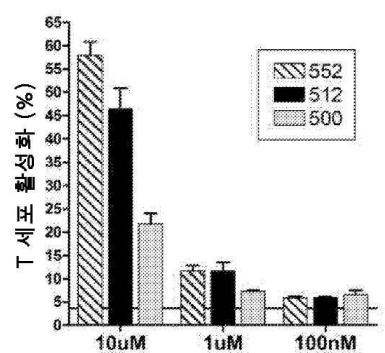
도면4c



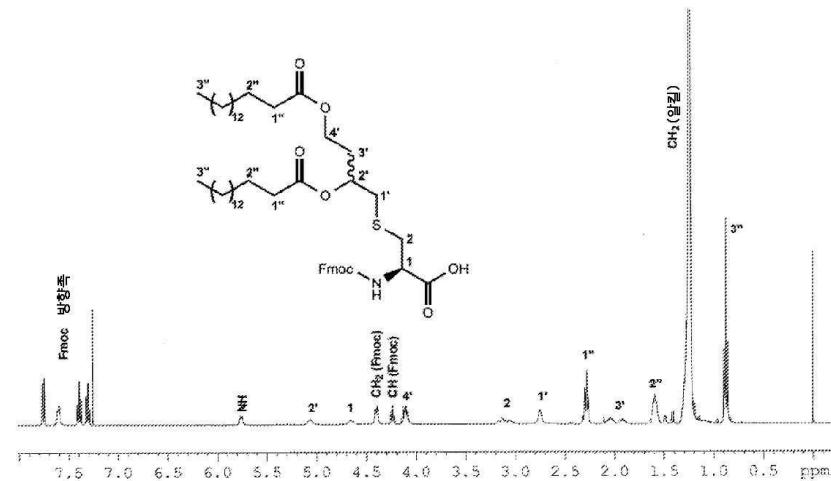
도면4d



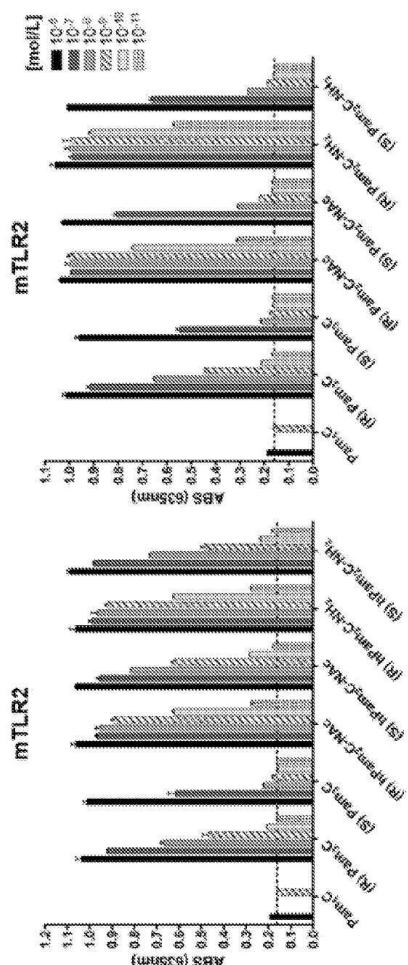
도면4e



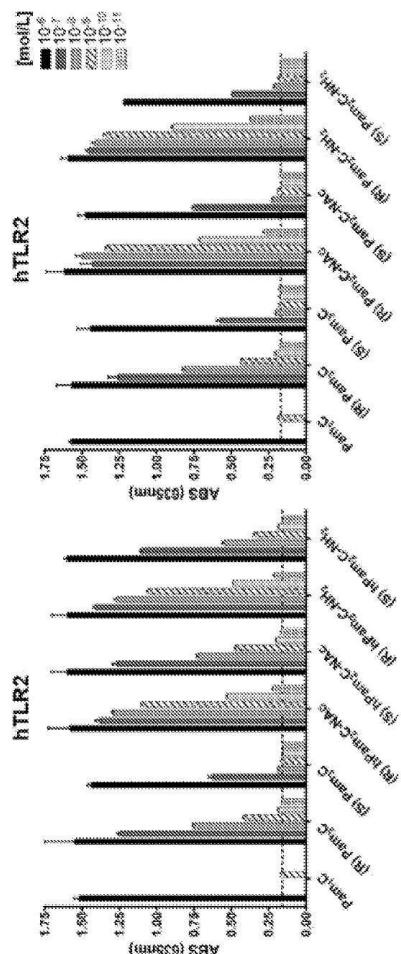
도면5



도면6a



도면6b



<110> Auckland UniServices Limited
 Brimble, Margaret A
 Dunbar , Peter R
 Williams, Geoffrey M
 <120> AMINO ACID AND PEPTIDE CONJUGATES AND CONJUGATION PROCESS
 <130> 849864
 <150> AU 2016900701
 <151> 2016-02-26
 <160> 130
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 32
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20	25	30
----	----	----

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is from 1 to 10 hydrophilic amino acids

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp

1 5 10 15

Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25 30

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400

> 3

Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln

1 5 10 15

Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25 30

<210> 4

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 4

Ser Lys Lys Lys Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr

1 5 10 15

Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly

20 25 30

Leu

<210> 5

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 5

Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu

1 5 10 15

Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25

<210> 6

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is absent or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 6

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp

1 5 10 15

Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His

20 25 30

Ile Tyr Glu Glu Ala

35

<210> 7

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids

<400> 7

Xaa Xaa Xaa Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile

20	25	30	
----	----	----	--

Tyr Glu Glu Ala

35

<210> 8

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400> 8

Xaa Xaa Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr

20	25	30
----	----	----

Glu Glu Ala

35

<210> 9

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 9

Ser Lys Lys Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln

20	25	30
----	----	----

His Ile Tyr Glu Glu Ala

35

<210> 10

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 10

Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu

20	25	30
----	----	----

Ala

<210> 11

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 11

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser

1

5

10

15

Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20

25

<210> 12

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids

<400> 12

Xaa Xaa Xaa Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu

1 5 10 15

Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25

<210> 13

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S or a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400> 13

Xaa Xaa Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr

1 5 10 15

Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25

<210> 14

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 14

Ser Lys Lys Lys Lys Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln

1 5 10 15

Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25 30

<210> 15

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Synthetic peptide sequence

<400> 15

Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly

1 5 10 15

Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25

<210> 16

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln

1 5 10 15

Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

20 25 30

Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr

35 40 45

Glu Glu Ala

50

<210> 17

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 17

Xaa Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp

1 5 10 15

Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro

20 25 30

Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu

35 40 45

Glu Ala

50

<210> 18

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 18

Xaa Xaa Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln

1 5 10 15

Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro

20 25 30

Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu

35 40 45

Ala

<210> 19

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 19

Ser Lys Lys Lys Lys Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly

20	25	30
----	----	----

Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Glu Glu Ala

50

<210> 20

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 20

Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro

20	25	30
----	----	----

Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala

35	40	45
----	----	----

<210> 21

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe
 20 25 30
 Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu
 35 40

<210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser
 1 5 10 15
 Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu
 20 25 30
 Tyr Ala Leu Ala Leu Leu
 35

<210> 23
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 23

Xaa Xaa Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys
 1 5 10 15
 Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr
 20 25 30
 Ala Leu Ala Leu Leu Leu

35

<210> 24

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 24

Ser Lys Lys Lys Lys Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys

1 5 10 15

Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu

20 25 30

Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu

35 40

<210> 25

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Synthetic peptide sequence

<400> 25

Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser

1 5 10 15

Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu

20 25 30

Ala Leu Leu Leu

35

<210> 26

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 26

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile

1 5 10 15

Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg

20 25 30

Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40

<210> 27

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 27

Xaa Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys

1 5 10 15

Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu

20 25 30

Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40

<210> 28

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 28

Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser
 1 5 10 15
 Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe
 20 25 30

Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40

<210> 29

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 29

Ser Lys Lys Lys Lys Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala

20 25 30

Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40 45

<210> 30

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 30

Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr

20 25 30

Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 31

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile

1	5	10	15
---	---	----	----

Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20	25	30
----	----	----

<210> 32

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 32

Xaa Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20	25
----	----

<210> 33

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 33

Xaa Xaa Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser

1 5 10 15

Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20 25

<210> 34

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 34

Ser Lys Lys Lys Lys Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20 25 30

<210> 35

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 35

Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Ile Cys Ser Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20 25

<210> 36

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 36

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu

1 5 10 15

Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu

20 25 30

Leu Leu Ala

35

<210> 37

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 37

Xaa Xaa Xaa Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser

1 5 10 15

Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu

20 25 30

Leu Ala

<210> 38

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 38

Xaa Xaa Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys

1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu

20	25	30
----	----	----

Ala

<210> 39

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 39

Ser Lys Lys Lys Lys Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu

20	25	30
----	----	----

Leu Leu Leu Ala

35

<210> 40

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 40

Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

20	25	30
----	----	----

<210> 41

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 41

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu

1 5 10 15

Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro

20 25 30

Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu

35 40 45

Leu Leu Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

50 55 60

<210> 42

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 42

Xaa Xaa Xaa Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp

1 5 10 15

Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu

20 25 30

Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu

35 40 45

Leu Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

50 55 60

<210> 43

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 43

Xaa Xaa Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr

1 5 10 15

Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser

20 25 30

Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu

35 40 45

Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

50 55

<210> 44

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 44

Ser Lys Lys Lys Lys Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu

1 5 10 15

Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys

20 25 30

Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala

35 40 45

Leu Leu Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

50 55 60

<210> 45

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 45

Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val

1 5 10 15

Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile

20 25 30

Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala

35 40 45

Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

50 55

<210> 46

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 46

Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu

1 5 10 15

Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu

20 25 30

Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Ala

35 40 45

<210> 47

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 47

Xaa Xaa Xaa Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu
 1 5 10 15
 Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala
 20 25 30
 Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Ala

35 40 45
<210> 48
<211> 46
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 48
Xaa Xaa Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile
 1 5 10 15
 Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg
 20 25 30

Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Ala
 35 40 45
<210> 49
<211> 49
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<400> 49
Ser Lys Lys Lys Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val
 1 5 10 15
 Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu
 20 25 30
 Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser

35 40 45

Ala

<210> 50
<211> 44
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<400> 50

Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser

1 5 10 15

Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe

20 25 30

Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Ala

35 40

<210> 51
<211> 55
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 51

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Ile Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly

20 25 30

Gly Ile Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val

35 40 45

Leu Gln Leu Ser Pro Leu Leu

50 55

<210> 52

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 52

Xaa Xaa Xaa Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Leu Ala Tyr Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly Gly

20 25 30

Ile Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val Leu

35 40 45

Gln Leu Ser Pro Leu Leu

50

<210> 53

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 53

Xaa Xaa Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu Ile

1 5 10 15

Leu Ala Tyr Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly Gly Ile

20 25 30

Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val Leu Gln

35 40 45

Leu Ser Pro Leu Leu

50

<210> 54

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 54

Ser Lys Lys Lys Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val

1 5 10 15

Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys

20 25 30

Gly Gly Ile Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala

35 40 45

Val Leu Gln Leu Ser Pro Leu Leu

50 55

<210> 55

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 55

Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu Ile Leu Ala

1 5 10 15

Tyr Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly Gly Ile Met Phe

20 25 30

Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val Leu Gln Leu Ser

35 40 45

Pro Leu Leu

50

<210> 56

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 56

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys

1 5 10 15

Ser Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr

20 25 30

Val Met Ser Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe

35 40 45

Leu Ile Phe Leu Ile Gly Phe Ala

50 55

<210> 57

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 57

Xaa Xaa Xaa Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Ser

1 5 10 15

Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val

20 25 30

Met Ser Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe Leu

35 40 45

Ile Phe Leu Ile Gly Phe Ala

50 55

<210> 58

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 58

Xaa Xaa Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Ser Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val Met

20	25	30
----	----	----

Ser Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Phe Leu Ile Gly Phe Ala

50

<210> 59

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 59

Ser Lys Lys Lys Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met

1	5	10	15
---	---	----	----

Cys Ser Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu

20	25	30
----	----	----

Thr Val Met Ser Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly

35	40	45
----	----	----

Phe Leu Ile Phe Leu Ile Gly Phe Ala

50 55

<210> 60

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 60

Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Ser Leu Gly Gly

1 5 10 15

Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val Met Ser Asn

20 25 30

Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile Phe Leu

35 40 45

Ile Gly Phe Ala

50

<210> 61

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 61

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Pro

1 5 10 15

Tyr Trp Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr

20 25 30

Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly

35 40 45

Leu Pro Pro

50

<210> 62

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 62

Xaa Xaa Xaa Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Pro Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

Trp Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln

20	25	30
----	----	----

Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

35	40	45
----	----	----

Pro Pro

50

<210> 63

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 63

Xaa Xaa Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Pro Tyr Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp

20	25	30
----	----	----

Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro

35	40	45
----	----	----

Pro

<210> 64

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 64

Ser Lys Lys Lys Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Glu Asp
 1 5 10 15
 Pro Tyr Trp Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly
 20 25 30
 Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp
 35 40 45

Gly Leu Pro Pro

50

<210> 65

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 65

Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Pro Tyr Trp Gly Asn
 1 5 10 15
 Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser
 20 25 30
 Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro
 35 40 45

<210> 66

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Tyr Ser Pro
 1 5 10 15
 Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser

20 25 30
 Met Asn Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp

35 40 45
 Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ser
 50 55
<210> 67
<211> 54
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 67

Xaa Xaa Xaa Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg
 1 5 10 15
 Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser Met

20 25 30
 Asn Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp Leu
 35 40 45
 Ala Ala Ile Ala Ala Ser
 50
<210> 68
<211> 53
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 68
Xaa Xaa Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp

1	5	10	15
Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser Met Asn			
20	25	30	
Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp Leu Ala			
35	40	45	
Ala Ile Ala Ala Ser			
50			
<210> 69			
<211> 56			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthetic peptide sequence			
<400> 69			
Ser Lys Lys Lys Lys Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Tyr Ser			

1	5	10	15
Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly			
20	25	30	
Ser Met Asn Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe			
35	40	45	
Trp Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ser			
50	55		
<210> 70			
<211> 51			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthetic peptide sequence			
<400> 70			
Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser			

1	5	10	15
Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser Met Asn Pro Val			
20	25	30	
Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp Leu Ala Ala Ile			
35	40	45	

Ala Ala Ser

50

<210> 71

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Thr Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Leu

20	25	30
----	----	----

Ala Ala Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu Thr

35	40	45
----	----	----

Pro Val Thr Val Leu Thr

50

<210> 72

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 72

Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Ala

20	25	30
----	----	----

Ala Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu Thr Pro

35 40 45

Val Thr Val Leu Thr

50

<210> 73

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 73

Xaa Xaa Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val Ser Thr

1 5 10 15

Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Ala Ala

20 25 30

Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu Thr Pro Val

35 40 45

Thr Val Leu Thr

50

<210> 74

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 74

Ser Lys Lys Lys Lys Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser

1 5 10 15

Val Ser Thr Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu

20 25 30

Leu Ala Ala Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu

35 40 45

Thr Pro Val Thr Val Leu Thr

50 55

<210> 75

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 75

Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val Ser Thr Val Val

1 5 10 15

Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Ala Ala Val Ala

20 25 30

Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu Thr Pro Val Thr Val

35 40 45

Leu Thr

50

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 76

Glu Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro Tyr

1 5 10

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 77

Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro Tyr

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 78

His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Thr

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 79

Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 80

Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr

1 5 10

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 81

Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 82

Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<

400> 83

Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu

1 5

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 84

Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr Leu Gly

1 5 10

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 85

Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 86

Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp

1 5

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 87

Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 88

Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr

1 5 10

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 89

Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro

1 5

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 90

Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg

1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 91

Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 92

Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 93

His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<

400> 94

Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr

1 5

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 95

Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Ser Lys Ile

1 5 10

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 96

Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 97

Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 98

Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 99

Leu Ile Val Asp Ala Val Leu Gln Leu

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 100

Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile Phe Leu

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 101

Thr Val Cys Gly Gly Ile Met Phe Leu

1 5

<210> 102

<211> 42

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 102

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg

20	25	30
----	----	----

Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu

35	40
----	----

<210> 103

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids

<400> 103

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg

20	25	30
----	----	----

Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu

35 40

<210> 104

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400> 104

Xaa Xaa Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu

1 5 10 15

Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser

20 25 30

Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu

35 40

<210> 105

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 105

Ser Lys Lys Lys Lys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu

1 5 10 15

Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala

20 25 30

Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu

35 40

<210> 106

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<

400> 106

Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala

20	25	30
----	----	----

Gln Asp Ala Pro Pro Leu

35

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 107

Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met

1	5
---	---

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 108

Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu

1	5
---	---

<210> 109

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223>

> Xaa3 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 109

Xaa Xaa Xaa Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser

1 5 10 15

Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg

20 25 30

<210> 110

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids

<400> 110

Xaa Xaa Xaa Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly

1 5 10 15

Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg

20 25

<210> 111

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400> 111

Xaa Xaa Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn

1 5 10 15

Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg

20 25

<210> 112

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 112

Ser Lys Lys Lys Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val

1 5 10 15

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg

20 25 30

<210> 113

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 113

Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu

1 5 10 15

Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg

20 25

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 114

Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu

1 5

<210> 115

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids

<400> 115

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln

1 5 10 15

Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg

20 25 30

<210> 116
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 is absent or is S
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids
<400> 116

Xaa Xaa Xaa Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5 10 15

Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg

20 25 30

<210> 117
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 is absent or is S
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids
<400> 117

Xaa Xaa Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe

1 5 10 15

Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg

20 25 30

<210> 118

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 118

Ser Lys Lys Lys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr

1 5 10 15

Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg

20 25 30

Arg

<210> 119

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 119

Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro

1 5 10 15

Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg

20 25

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 120

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe

1 5 10

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 121

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 122

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

1 5

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 123

Cys Ser Lys Lys Lys Asn Leu Val Pro Cys Val Ala Thr Val

1 5 10 15

<210> 124

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is absent or is S
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa3 is absent or is a hydrophilic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa4 is absent or is one or more hydrophilic amino acids
<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu
1 5 10 15
Ile Asn Glu Ala Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr
20 25 30
Glu Trp Thr
35

<210> 125
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 is absent or is S
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa2 is absent or is a hydrophilic amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa3 is absent or is from one to ten hydrophilic amino acids
<400> 125
Xaa Xaa Xaa Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile

1 5 10 15
Asn Glu Ala Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu
20 25 30

Trp Thr

<210> 126
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 is absent or is S
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa2 is absent or is from one to four hydrophilic amino acids

<400> 126
Xaa Xaa Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
1 5 10 15
Glu Ala Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp

20 25 30
Thr

<210> 127
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic peptide sequence
<400> 127

Ser Lys Lys Lys Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala
1 5 10 15
Glu Ile Asn Glu Ala Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
20 25 30

Thr Glu Trp Thr

35

<210> 128

<211>

31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 128

Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala

1

5

10

15

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr

20

25

30

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 129

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu

1

5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 130

Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly

1

5

10

15

Arg