



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0105659
(43) 공개일자 2013년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 245/04 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7009510
(22) 출원일자(국제) 2011년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/049967
(87) 국제공개번호 WO 2012/036907
국제공개일자 2012년03월22일
(30) 우선권주장
61/382,988 2010년09월15일 미국(US)

(71) 출원인
더 스크립스 리서치 인스티튜트
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 노스 토리 파
인 로드 10550
(72) 발명자
로웬스버그 플로이드 이
미국 92037-3152 캘리포니아주 라 졸라 카미노 델
솔 8109
스미스 피터 에이
미국 92104-4217 캘리포니아주 샌디에고 미르틀
애비뉴 3127
로버츠 터커 씨
미국 92122-3138 캘리포니아주 샌디에고 스트레스
만 스트리트 5701
(74) 대리인
유미특허법인

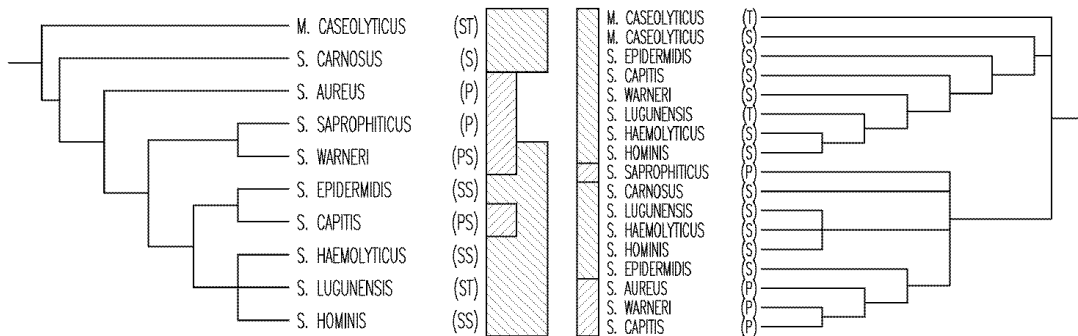
전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 광범위 스펙트럼 항생제 아릴로마이신 유사체

(57) 요약

광범위한 스펙트럼의 생물학적 활성을 가질 수 있는 아릴로마이신 유사체가 제공된다. 다양한 병원성 세균 중 내
에서 천연 생성물 아릴로마이신의 항생제 생물학적 활성에 대한 내성은 세균 시그널 펩티다아제 (SPase)의 소정
의 포지션에서 단일 아미노산 돌연변이에 의존하며, 프롤린 잔기의 존재는 아릴로마이신 내성을 부여하는 것으로
밝혀졌다. 본원에 제공되는 아릴로마이신 유사체는 그 내성을 극복하고, 아릴로마이신 A2와 같은 천연 생성물 아
릴로마이신보다 더 광범위한 스펙트럼의 항생제 생물학적 활성을 제공할 수 있다. 세균 균주가 좁은 스펙트럼의
아릴로마이신 항생제에 민감성인지, 또는 치료를 위하여 광범위한 스펙트럼의 유사체가 요구되는지를 결정하는
방법에 제공된다. 약학적 조성물 및 세균 감염 치료 방법, 및 아릴로마이신 유사체의 합성 방법이 제공된다.

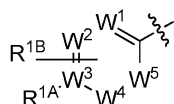
대표도



테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있고, 각각의 치환체는 독립적으로 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₁-C₆)알킬히드록시카보닐, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, (C₁-C₆)알킬술폰아미노, 및 (C₆-C₁₀)-아릴술폰아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 물결선은 R¹을 포함하는 식 (I)의 원자에 R¹이 부착되는 지점을 나타내고;

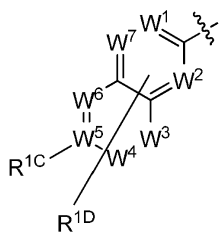
R⁵는 직접적으로 또는 0 또는 NR에 의하여 그것이 부착되는 카보닐 탄소에 결합되어, 각각 아마이드, 카바메이트 또는 우레아 결합을 제공하는, 약 1-22 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬이고; 임의로, 상기 사슬 내에서 또는 사슬 말단에서 다음 기들 중 임의의 것을 포함하고:

(A)



상기 식에서, W¹, W², W³, W⁴ 및 W⁵는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W¹, W², W³, W⁴ 및 W⁵ 중 두 개 이하가 N이고; R^{1A} 또는 R^{1B}가 비-수소일 때, 상기 R^{1A} 또는 R^{1B}가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, W 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 R^{1B}가 결합될 수 있고; R^{1A}는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, 시아노, (C₁-C₆)-티오에테르, 플루오로알콕시, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1B}는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1A} 또는 R^{1B}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

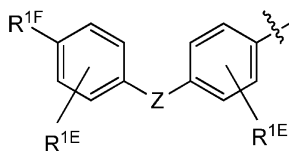
(B)



상기 식에서, W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶, 및 W⁷는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶, 및 W⁷ 중 세 개 이하가 N이고; R^{1C} 또는 R^{1D}가 비-수소일 때, R^{1C} 또는 R^{1D}가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, 둘 중 하나의 고리는 하나 이상의 R^{1D}를 포함할 수 있고; R^{1C}는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

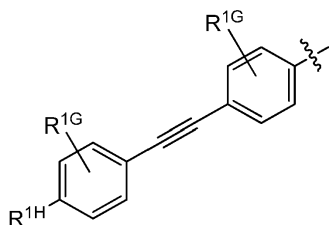
테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1D}는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1C} 또는 R^{1D}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

(C)



상기 식에서, Z는 O, S, NH 또는 CH₂이고; R^{1E}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1F}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1E} 또는 R^{1F}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고; 또는

(D)



상기 식에서, R^{1G}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1H}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모-

노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1G} 또는 R^{1H}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬옥시, 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 임의의 탄소 원자는 J로 치환 또는 비치환될 수 있고, n² 및 n³은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 또는 두 개의 R² 기들이 함께, 및/또는 두 개의 R³ 기들이 함께, 융합 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리 또는 고리들을 포함할 수 있고, 이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 J로 치환되고;

R⁴ 및 R⁶은 각각 독립적으로 발생하는 곳에서 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 J로 치환될 수 있고;

R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J로 치환될 수 있고;

J는 할로젠, R', OR', CN, CF₃, OCF₃, O, S, C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, (CH₂)_{0-p}N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SR', (CH₂)_{0-p}S(O)R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SO₃R', (CH₂)_{0-p}C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)CH₂C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(S)R', (CH₂)_{0-p}C(O)OR', (CH₂)_{0-p}OC(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}NH-C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')CON(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R', (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(COR')COR', (CH₂)_{0-p}N(OR')R', (CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}C(O)N(OR')R', 또는 (CH₂)_{0-p}C(=NOR')R'이고; p는 약 4이고,

각각의 R'는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C₁-C₁₂)-알킬, (C₂-C₁₂)-알케닐, (C₂-C₁₂)-알키닐, (C₃-C₁₀)-시클로알킬, (C₃-C₁₀)-시클로알케닐, [(C₃-C₁₀)시클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)-시클로알케닐]-(C₁-C₁₂)-알킬 또는 (C₂-C₁₂)-알케닐 또는 (C₂-C₁₂)-알키닐, (C₆-C₁₀)-아릴, (C₆-C₁₀)-아릴-[(C₁-C₁₂)-알킬 또는 (C₂-C₁₂)-알케닐 또는 (C₂-C₁₂)-알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴, 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴-[(C₁-C₁₂)-알킬 또는 (C₂-C₁₂)-알케닐 또는 (C₂-C₁₂)-알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, 또는 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴-[(C₁-C₁₂)-알킬 또는 (C₂-C₁₂)-알케닐 또는 (C₂-C₁₂)-알키닐]이고, R'는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고; 또는

두 개의 R'가 질소 원자 또는 두 개의 인접하는 질소 원자들에 결합될 때, 상기 두 개의 R' 기들은 그들이 결합되는 질소 원자 또는 원자들과 함께 3- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 8- 내지 20-원, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성할 수 있고, 임의의 고리 또는 고리 시스템은 N, NR', O, S, S(O) 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 이종 원자를 더욱 함유할 수 있고, 각각의 고리는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고;

임의의 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템 내에서, 각각의 고리는 선형 융합되거나, 브리짓드되거나 또는 스피로시클릭이고, 각각의 고리는 방향족 또는 비-방향족이고, 각각의 고리는 (C₆-C₁₀)아릴, 모노- 또는 바이시

클릭 5-10 원 헥테로아릴, (C_3 - C_{10})시클로알킬 또는 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헥테로시클릴에 융합될 수 있고;

G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 글리코실 잔기이거나, 또는 생리적 조건하에 분할가능하여 G^1 또는 G^2 가 각각 수소인 식 (I)의 화합물을 제공하는 기이고;

$(X^1)_{X1}$ 및 $(X^2)_{X2}$ 는 각각, 각각의 고리의 0, 1, 또는 2 개의 고리 원자들이 질소일 수 있음을 나타내고, 단, 비수소 치환체가 결합될 때, X^1 또는 X^2 는 각각 C이고:

단, G^1 이 6-디옥시헥소피라노실 잔기일 때, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, B는 CO_2H 이고, 또는 G^1 및 G^2 가 H일 때, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO_2H 이고, R^5 는 비치환 ($C_{10}-C_{16}$)-알킬이 아님.

청구항 2

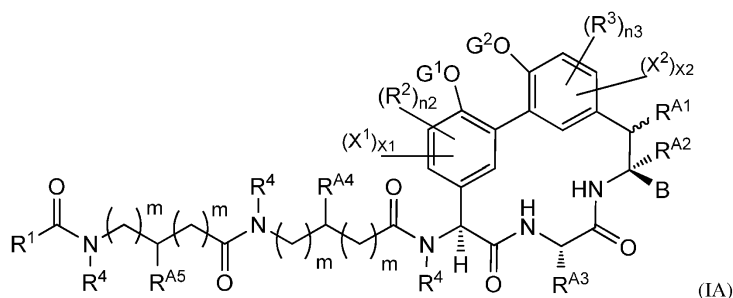
제1항에 있어서,

G¹은 H 또는 6-디옥시헥소피라노실 잔기이고, G²는 H이고, R¹은 식 (IIA)의 기이고, R²는 수소 또는 히드록시이고, R³은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4}는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5}는 메틸이고, 및 B는 CO₂H이고, R⁵는 비치환 (C₁-C₂₂)알킬이 아닌 것을 특징으로 하는 식 I의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 식 (IA)의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:

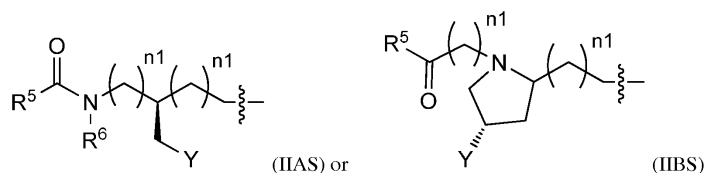


상기 식에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^B, R^{B1}, R^{B2}$, 및 R^C , 및 $m, n, n^2, n^3, p, B, G^1, G^2, (X^1)_{X1}, (X^2)_{X2}$, 및 Y 는 제1항에 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (IA)에서 R^1 에 결합되는 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타냄.

청구항 4

제1항에 있어서,

R¹은 식 (IIAS) 또는 (IIBS)의 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



상기 식에서, n¹, n², p, R⁵, R⁶, 및 Y는 제1항에 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (I)에서 R¹에 결합되는 원자에 R¹이 부착되는 지점을 나타냄.

청구항 5

제1항에 있어서,

R⁵는 (C₁-C₂₂) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R⁵는 제1항의 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는, (C₁-C₂₂) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서,

R⁵는 (C₁-C₂₂) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

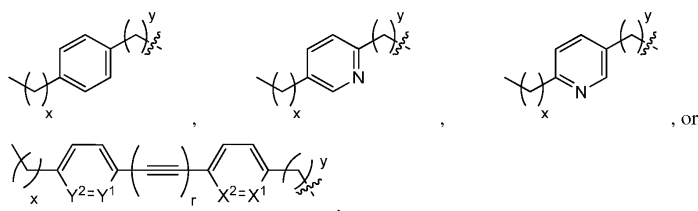
제3항 또는 제4항에 있어서,

R⁵는 제1항의 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는, (C₁-C₂₂) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R⁵는 다음 기들 중 임의의 기인 것을 특징으로 하는 화합물:



상기 식에서, x는 0-14이고, y는 0-14이고, 단 x + y ≤ 22이고, X¹, X², Y¹ 및 Y²는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 X¹ 및 X² 중 하나 및 Y¹ 및 Y² 중 하나만이 N이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R⁵에 결

합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타냄.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^5 는 메틸, 에틸, (C_3-C_{22}) -n-알킬, (C_3-C_{22}) -이소알킬, (C_4-C_{22}) -안테이소알킬, 나프틸, (C_2-C_{10}) 나프틸, 나프틸 메틸, (C_2-C_{10}) 나프틸메틸, 비페닐, (C_2-C_{10}) 알킬비페닐, 비페닐메틸, (C_2-C_{10}) 알킬비페닐메틸, (C_4-C_{12}) 페닐, (C_4-C_{12}) 벤질, (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에티닐, 또는 (Z)- 또는 (E)- (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에테닐 중 임의의 것이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R^5 에 결합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

하나 이상의 X^1 또는 X^2 를 포함하는 고리는 각각 페닐, 피리딘, 피라지닐, 피리미딜, 또는 피리다지닐이고, 임의로 R^2 및 R^3 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C_1-C_4) 알콕시, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, n^2 또는 n^3 은 각각 또는 모두 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

G가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A4} 중 임의의 것이 수소이거나, R^{A3} 및 R^{A5} 중 임의의 것이 메틸이거나, 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

R^{A3} 이 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

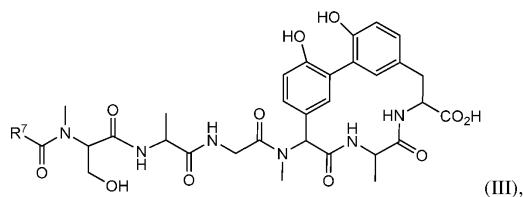
제1항에 있어서,

R^4 및 R^6 모두 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 화합물은 식 (III)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:

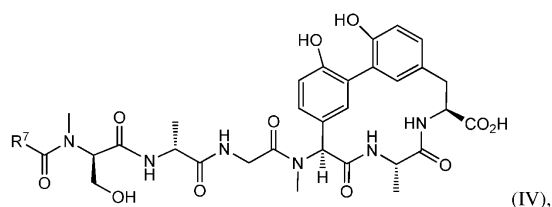


상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 제1항의 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6-(C_2-C_{10})-2-나프틸, 2-나프틸메틸, 6-(C_2-C_{10})-2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐메틸, p-(C_4-C_{12})페닐, p-(C_4-C_{12})벤질, 또는 4'-(C_2-C_{10})-1,2-디페닐에티닐임.

청구항 19

제3항에 있어서,

상기 화합물은 식 (IV)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 제1항의 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6-(C_2-C_{10})-2-나프틸, 2-나프틸메틸, 6-(C_2-C_{10})-2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐메틸, p-(C_4-C_{12})페닐, p-(C_4-C_{12})벤질, 또는 4'-(C_2-C_{10})-1,2-디페닐에티닐임.

청구항 20

제1항의 화합물의 수화물, 용매화물, 프로드러그 또는 대사산물을 포함하는 화합물.

청구항 21

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

환자 내에 세균 감염 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 23

유효량의 제1항의 화합물을 동물에게 상기 동물에 유리한 효과를 제공하기에 충분한 기간 동안 및 주기로 투여하는 단계를 포함하는, 동물 내 세균 감염 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 세균 감염의 원인이 되는 세균 종은 아틸로마이신 A2 치료 내성인 유전자형을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 톨라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 캐피티스*, *스타필로코커스 카프래*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코커스 코니*, *스타필로코커스 에피더미디스*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *스트렙토코커스 디스갈락티에*, *스트렙토코커스 미티스*, *스트렙토코커스 오칼리스*, *스트렙토코커스 파이오게네스*, *스트렙토코커스 뉴모니아*, 및/또는 *에르시나 페스티스*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제23항에 있어서,

상기 세균 감염은 그램 음성 세균을 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

아틸로마이신 A 및/또는 아틸로마이신 B 및/또는 제1항의 화합물을 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 동물 내 세균 감염의 치료 방법으로서,

상기 감염은 시그널 펩티다아제 촉매적 세린에 대하여 10 아미노산 N-말단 내 프롤린 잔기 없이 시그널 펩티다아제를 발현하는 미생물 종을 수반하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 세균 종은 SPase 촉매적 세린에 대하여 프롤린 잔기 5 내지 7 아미노산 N-말단 없이 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서,

상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 톨라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코커스 코니*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *스트렙토코커스 디스갈락티에*, *스트렙토코커스 미티스*, *스트렙토코커스 오칼리스*, *스트렙토코커스 파이오게네스*, 및/또는 *스트렙토코커스 뉴모니아*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제27항에 있어서,

상기 세균 감염은 그램 음성 세균을 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제27항에 있어서,

투여는 국소 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제1항의 화합물들 중 하나 또는 임의의 조합을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염 치료 방법으로서,

상기 세균 감염은 SPase 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 가지는 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 세균에 의한 감염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 세균은 SPase 촉매적 세린에 대하여 프롤린 5 내지 7 아미노산 N-말단을 가지지 않는 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제32항에 있어서,

상기 세균 감염은 *스타필로코쿠스 캐피티스*, *스타필로코쿠스 카프래* 및/또는 *에르시니아 페스티스*를 수반하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

동물에 아릴로마이신 A 또는 아릴로마이신 B를 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염의 치료 방법으로서,

상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 톨라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *스타필로코커스 캐피티스*, *스타필로코커스 카프래*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코쿠스 호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코쿠스 리그두넨시스*, *스트렙토코쿠스 아갈락티에*, *스트렙토코쿠스 디스갈락티에*, *스트렙토코쿠스 미티스*, *스트렙토코쿠스 오랄리스*, *스트렙토코쿠스 파이오게네스*, *스트렙토코쿠스 뉴모니아*, 및/또는 *에르시니아 페스티스*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

투여는 국소 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제23항 또는 제35항에 있어서,

제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 제2 치료제는 비-아릴로마이신 항생제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 비-아릴로마이신 항생제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, 페니실린 항생제, 세팔로스포린 항생제, 마크로라이드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오르암페니콜, 콜리스

턴, 뮤피로신, 바시트라신, 다프토마이신 또는 리네졸리드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

세균 시그널 펩티다아제가 시험 표본 내에 존재하는지 여부를 감지하는 단계를 포함하는, 시험 표본이 아틸로마 이신 항생제 민감성 세균을 함유하는지 여부를 감지하는 방법으로서,

상기 세균 시그널 펩티다아제는 상기 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 내 프롤린을 가지지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

시험 표본이 *에르시니아 페스티스*를 함유하는지 여부를 감지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기 세균 시그널 펩티다아제 핵산 또는 상기 세균 시그널 펩티다아제 폴리펩티드가 감지되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제40항에 있어서,

상기 시험 표본을 안티-시그널 펩티다아제 항체와 접촉시키고, 상기 항체가 시험 표본 내에서 세균 시그널 펩티다아제와 복합체를 형성하는지 여부를 감지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 항체는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제40항에 있어서,

상기 시험 표본을 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하는 안티-시그널 펩티다아제 항체와 접촉시키고, 항체가 시험 표본 내에서 세균 시그널 펩티다아제와 복합체를 형성하는지 여부를 감지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

제40항에 있어서,

상기 시험 표본으로부터 분리된 핵산을 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 세균 시그널 펩티다아제를 암호화하는 DNA에 선택적으로 혼성화하는 프로브 또는 프라이머와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 프로브 또는 프라이머는 엄격한 혼성화 조건 하에 상기 DNA에 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제46항에 있어서,

상기 프로브 또는 프라이머는 상기 촉매적 세린을 포함하는 세균 시그널 펩티다아제의 약 4 내지 약 15 아미노산을 포함하는 영역을 암호화하는 시그널 펩티다아제 DNA에 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제40항에 있어서,

감지는 핵산 증폭, 핵산 시퀀싱, 또는 단일 뉴클레오타이드 다형성 감지를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제40항에 있어서,

상기 시그널 펩티다아제는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 프롤린 7 아미노산 N-말단을 가지는 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제40항에 있어서,

상기 시그널 펩티다아제는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 프롤린 5 아미노산 N-말단을 가지는 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제40항에 있어서,

상기 세균은 유박테리아(*Eubacteria*)이고, 및/또는 상기 항체는 유박테리아의 선택된 종들로부터의 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하고, 및/또는 상기 프로브 또는 프라이머는 유박테리아의 선택된 종으로부터의 시그널 펩티다아제를 암호화하는 DNA에 선택적으로 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지는 시그널 펩티다아제를 암호화 및/또는 발현하도록 유전자 조작된 세균으로서,

상기 세균은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 툴라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 에피더미디스*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코쿠스 호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코쿠스 러그두넨시스*, *스트렙토코쿠스 아갈락티에*, *스트렙토코쿠스 디스갈락티에*, *스트렙토코쿠스 미티스*, *스트렙토코쿠스 오랄리스*, *스트렙토코쿠스 파이오게네스*, 및 *스트렙토코쿠스 뉴모니아* 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 세균.

청구항 54

시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지지 않는 시그널 펩티다아제를 암호화 및/또는 발현하도록 유전자 조작된 세균으로서,

상기 세균은 *에스케리치아 콜라이*, *클렙시엘라 뉴모니아*, *살모넬라 엔테리시아*, *비브리오 콜레라*, *슈도모나스 아에루기노사*, *아시네토박터 바우마니*, *나이세리아 메닝기티디스*, *헤모필러스 인플루엔자*, *시트로박터 코세리*, *쉬겔라 플렉스네리*, *보르데텔라 퍼투시스*, *마이코박테리움 튜버쿨로시스*, *스타필로코커스 아루레우스*, *바실러스 안트라시스*, *스트렙토코커스 뮤탄스*, *클로스트리디움 디피실*, *엔테로코커스 패칼리스* 및/또는 *리스테리아 모노사이토게네스*인 것을 특징으로 하는 세균.

청구항 55

시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 포지션 5 또는 포지션 7 아미노산 N-말단에서 프롤린 치환을 가지도록 변형되는, *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 툴라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 에피더미디스*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*,

스타필로코쿠스 호미니스, 스타필로코쿠스 호미니스 아종 호미니스, 스타필로코쿠스 호미니스 아종 노보바이오 썬티쿠스, 스타필로코쿠스 러그두넨시스, 스트렙토코쿠스 아갈락티애, 스트렙토코쿠스 디스갈락티애, 스트렙토코쿠스 미티스, 스트렙토코쿠스 오칼리스, 스트렙토코쿠스 파이오게네스, 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니애 시그널 펩티다아제 아미노산 서열을 가지는 돌연변이 시그널 펩티다아제.

청구항 56

프롤린을 선택된 아미노산으로 대체하여 변형되는, 에스케리치아 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아, 살모넬라 엔테리시아, 비브리오 콜레라, 슈도모나스 아에루기노사, 아시네토박터 바우마니, 네이세리아 메닝기티디스, 헤모필러스 인플루엔자, 시트로박터 코세리, 쉬겔라 플렉스네리, 보르데텔라 페르투스, 마이코박테리움 튜버쿨로시스, 스타필로코쿠스 아루레우스, 바실러스 안트라시스, 스트렙토코쿠스 뮤탄스, 클로스트리디움 디피실, 엔테로코커스 패칼리스 또는 리스테리아 모노사이토게네스 시그널 펩티다아제 아미노산 서열을 가지는 돌연변이 시그널 펩티다아제로서,

상기 프롤린은 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산 N-말단에 있었던 것을 특징으로 하는 돌연변이 시그널 펩티다아제.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 선택된 아미노산은 세린인 것을 특징으로 하는 돌연변이 시그널 펩티다아제.

청구항 58

아릴로마이신-내성 세균을 시험 제제와 접촉시키고, 상기 시험 제제가 아릴로마이신-내성 세균의 성장을 억제하는지 여부를 관찰하는 단계를 포함하는, 아릴로마이신-내성 세균 종을 수반하는 세균 감염 치료에 효과적인 항생제를 확인하는 방법으로서,

상기 아릴로마이신-내성 세균은 시그널 펩티다아제 촉매적 세린에 대하여 프롤린 잔기 5 내지 7 아미노산 N-말단을 가지는 시그널 펩티다아제 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

세균 배양액을 시험 화합물과 접촉시키고, 상기 시험 화합물이 세균 성장을 억제하는지 여부를 확인하는 단계를 포함하는, 세균에 대한 항생제 활성을 가지는 화합물을 확인하는 방법으로서,

상기 배양액 내 세균은 그 위치에서 아미노산 치환 또는 대체에 의하여 촉매적 세린에 대하여 포지션 -5 내지 -7에서 변형된 천연 세균 SPase 아미노산 서열을 가지는 변형된 SPase를 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

상기 촉매적 세린에 대하여 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 아미노산은 프롤린으로 대체되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61

제59항에 있어서,

상기 촉매적 세린에 대하여 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 아미노산은 선택된 아미노산에 의하여 대체되는 프롤린인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서,

상기 선택된 아미노산은 세린인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63

제58항 내지 제62항에 있어서,

상기 세균 성장을 억제하는 시험 화합물은 항생제 활성을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 정부 지원에 대한 진술

[0002] 본 발명은 해군 연구소에 의하여 부여된 보조 번호 N00014-08-0478 하에 정부 지원으로 행하여졌다.

[0003] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0004] 본원은 2010. 9. 15자로 출원된, 발명의 명칭 "광범위 스펙트럼 항생제 아릴로마이신 유사체의, 미국 특허 출원 제 61/382,988호의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 문헌은 본원에 그 전체로서 참조로 포함된다.

배경기술

[0005] 아릴로마이신 A 및 B 시리즈를 포함하는 천연 생성물의 아릴로마이신류는 Hans-Peter Frielder 그룹에 의하여 처음 발견되었으며, Journal of Antibiotics (J. Schimana, et al., J. Antibiotics (2002), 55(6), 565-570 및 571-577)에 2002년 간행물에 기재되었다. 상기 아릴로마이신은 상기 간행물에 특성 규명된 바와 같이, N-메틸-4-히드록시페닐글리신5 (MeHpg5)와 티로신7 사이에 고유의 비아릴 브릿지를 가지는 헥사펩티드 및 다양한 길이의 N-말단 아실 테일로 이루어지는 고유의 구조적 클래스의 천연 생성물을 포함한다. Frielder 그룹에 의하여 결정된 바와 같은 아릴로마이신 A 및 B 류의 천연 생성물들의 구조를 보이는 도 1을 참조한다.

[0006] 아릴로마이신을 기재하는 최초의 보고서는 이들 화합물들의 토양 세균 아스로 박터 글로비포미스 (*Arthrobacter globiformis*) DSM20124, 아스로박터 옥시간스(*Arthrobacter oxygens*) DSM 6612, 아스로박터 파센스(*Arthrobacter pascens*) DSM 20545, 로도코커스 에리스로폴리스(*Rhodococcus erythropolis*) DSM 1069 (현재 로도코커스 오파쿠스(*Rhodococcus opacus*)로 규명됨), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스(*Streptomyces viridochromogenes*) Tu 57, 및 브레비바실러스 브레비스(*Brevibacillus brevis* DSM 30), 및 곰팡이 뮤코 히에말리스(*Mucor hiemalis*) Tu 179/180에 대한 항생제 활성을 기재하는 데이터를 제공하였다. 이러한 데이터는 아릴로마이신이 로도코커스 오파쿠스 및 브레비바실러스 브레비스를 제외하고 조사된 세균에 대한 제한된 활성 내지 무활성을 가짐을 시사하는 것으로 보이며, 저자들은 이와 같은 결론을 내린다. 나아가, 데이터가 제공되지 않으나, 저자는 어떠한 아릴로마이신도 그램 음성 세균 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*) K12, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) ATCC 35501, 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*) DSM 50090 및 진핵 생물 사카로마이세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*) ATCC 9080, 보트리티스 시네레아(*Botrytis cinerea*) Tu 157 및 녹조류 클로렐라 푸스카(*Chlorella fusca*) 및 개구리밥 램나 마이너(*Lemna minor*)에 대한 활성을 결여하지 않는 것으로 진술한다.

[0007] 2004년에, Kulanthaivel, et al.은 N-말단 아실 테일의 길이뿐 아니라 히드록시페닐글리신 잔기의 글리코실화 및 방향족 히드록실화를 통하여 아릴로마이신 A 및 B 시리즈와 다른, 아릴로마이신 아류 리포글리코펩티드를 독립적으로 발견하였다. 상기 리포글리코펩티드가 시험관 내에서 필수 세균 효소 타입 I 시그널 펩티다아제를 억제한다는 결론을 뒷받침하기 위하여 역학적 증거가 제공되었다. 그러나, 상기 리포글리코펩티드의 가장 활성인 멤버가 인간 병원균 스트렙토코커스 뉴모니아 R6에 대하여 중간 정도의 전세포 활성을 나타냈을 뿐이며, 인간 병원균 스태필로코커스 아우레우스 ATCC13709, 헤모필루스 인플루엔자 ATCC49247, 및 에스케리치아 콜라이 K12에 대하여 극히 적은 활성을 나타내거나 활성을 나타내지 않았다. 나아가, 아릴로마이신의 리포글리코펩티드 아류에 대한 E. coli K12의 고유 내성은 유전적 데이터에 근거하여 약물 유출의 외막 침투에 기인하였으며, 이는 아릴로마이신이 그램 음성 세균에 대한 항미생물제로서 부적합함을 시사한다. 예를 들어, 2005. 10. 4에 발행된 미국 특허 제 6,951,840 호; 및 P. Kulanthaivel, et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(35), 36250-36258를 참조한다.

[0008] Frielder 및 Kulanthaivel에 의하여 기재된 천연 생성물이 도 1에 도시된다; 상기 화합물은 Frielder 그룹에 의하여 "아릴로마이신"으로 명명되며, Kulanthaivel를 포함하는 Lilly 회사원에 의하여 "리포글리코펩티드"로 명

명되었다.

[0009] 아틸로마이신 A2의 총 합성은 본 발명자에 의하여 보고되었다, T. Roberts, et al. (2007), *J. Am. Chem. Soc.* 129, 15830-15838를 참조한다.

발명의 내용

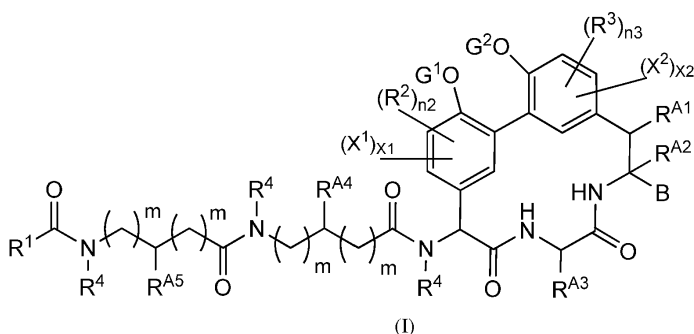
해결하려는 과제

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은 세균 감염과 같은 미생물 감염 치료를 위한, 천연 생성물 아틸로마이신 유사체의 용도에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 세균 감염 치료를 위한 아틸로마이신과 구조적으로 관련되는 화합물 류 및 아류를 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 세균 감염은 천연 생성물 아틸로마이신 처리에 내성이나, 본 발명의 아틸로마이신 유사체 처리에 민감하다.

과제의 해결 수단

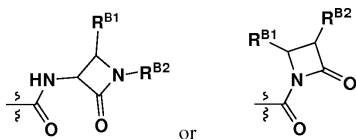
[0012] 다양한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 그 염을 제공한다:



[0013]

[0014] 상기 식에서,

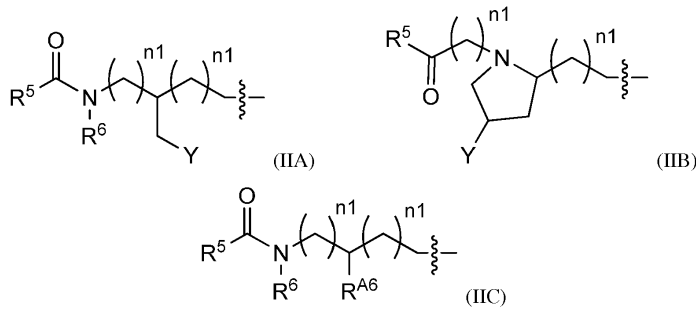
[0015] B는 CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{B}(\text{OR}^{\text{B}})_2$ 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{B}})_2$ 이고, R^{B} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이거나, 또는 B는 식



[0016]

[0017] 의 기이고, R^{B1} 및 R^{B2} 는 각각 독립적으로 H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 시클로알킬, OR^{C} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{C}}_2$, O , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{C}}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}}$, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 티오알콕시, NR^{C}_2 , 5-7 원 헤테로시클릴 또는 5-7 원 헤테로아릴, 또는 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴이고; R^{C} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이고, 물결선은 B를 포함하는 식 (I)의 탄소에 B가 부착되는 지점을 나타내고;

[0018] R^1 은 식 (IIA) 또는 (IIB) 또는 (IIC)의 기를 포함하고

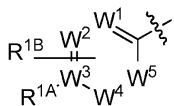


[0019]

[0020] 각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고, $n1$ 은 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 0, 1, 또는 2이고; Y 는 $(CH_2)_{0-2}H$, $(CH_2)_{0-2}OH$, 또는 $(CH_2)_{0-2}OC(=O)(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^{A6} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고, 여기서 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있고, 각각의 치환체는 독립적으로 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) 알콕시카보닐, (C_1-C_6) 알킬히드록시카보닐, (C_1-C_6) 알킬아미노카보닐, (C_1-C_6) 알킬술폰아미노, 및 (C_6-C_{10}) -아릴술폰아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 물결선은 R^1 을 포함하는 식 (I)의 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타내고;

[0021] R^5 는 직접적으로 또는 0 또는 NR에 의하여 그것이 부착되는 카보닐 탄소에 결합되어, 각각 아마이드, 카바메이트 또는 우레아 결합을 제공하는, 약 1-22 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬이고; 임의로, 상기 사슬 내에서 또는 사슬 말단에서 다음 기들 중 임의의 것을 포함하고:

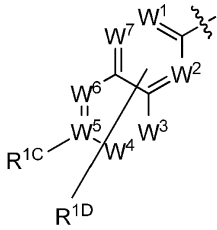
[0022] (A)



[0023]

[0024] 상기 식에서, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 및 W^5 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W^1 , W^2 , W^3 , W^4 및 W^5 중 두 개 이하가 N이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 가 비-수소일 때, 상기 R^{1A} 또는 R^{1B} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, W 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 R가 결합될 수 있고; R^1 은 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, 시아노, (C_1-C_6) -티오에테르, 플루오로알콕시, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1B} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

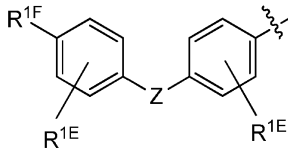
[0025] (B)



[0026]

[0027] 상기 식에서, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , 및 W^7 은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , 및 W^7 중 세 개 이하가 N이고; R^{1C} 또는 R^{1D} 가 비-수소일 때, R^{1C} 또는 R^{1D} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, 둘 중 하나의 고리는 하나 이상의 R^{1D} 를 포함할 수 있고; R^{1C} 는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1D} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1C} 또는 R^{1D} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

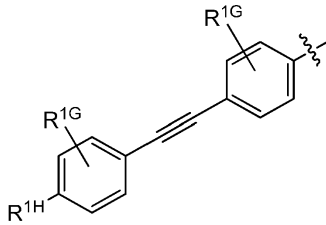
[0028] (C)



[0029]

[0030] 상기 식에서, Z는 O, S, NH 또는 CH_2 이고; R^{1E} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1F} 는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1E} 또는 R^{1F} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고; 또는

[0031] (D)



[0032]

[0033] 상기 식에서, R^{1G} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1H} 는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1G} 또는 R^{1H} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

[0034] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알콕시, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, 임의의 탄소 원자는 J로 치환 또는 비치환될 수 있고, n^2 및 n^3 은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 또는 두 개의 R^2 기들이 함께, 및/또는 두 개의 R^3 기들이 함께, 융합 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리 또는 고리들을 포함할 수 있고, 이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 J로 치환되고;

[0035] R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 발생하는 곳에서 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 J로 치환될 수 있고;

[0036] R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J로 치환될 수 있고;

[0037] J는 할로젠, R' , OR' , CN, CF_3 , OCF_3 , O, S, C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)CH_2C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')CON(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(COR')COR'$, $(CH_2)_{0-p}N(OR')R'$, $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(OR')R'$, 또는 $(CH_2)_{0-p}C(=NOR')R'$ 이고; p는 약 4이고,

[0038] 각각의 R' 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C_1-C_{12}) -알킬, (C_2-C_{12}) -알케닐, (C_2-C_{12}) -알키닐, (C_3-C_{10}) -

시클로알킬, (C_3-C_{10}) -시클로알케닐, $[(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) -시클로알케닐] $-(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐, (C_6-C_{10}) -아릴, (C_6-C_{10}) -아릴 $-(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐, 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴, 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴 $-(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐, 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, 또는 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴 $-(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐]이고, R' 는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고; 또는

[0039] 두 개의 R' 가 질소 원자 또는 두 개의 인접하는 질소 원자들에 결합될 때, 상기 두 개의 R' 기들은 그들이 결합되는 질소 원자 또는 원자들과 함께 3- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 8- 내지 20-원, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성할 수 있고, 임의의 고리 또는 고리 시스템은 N, NR' , O, S, $S(O)$ 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 부가적인 이중 원자를 더욱 함유할 수 있고, 각각의 고리는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고;

[0040] 임의의 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템 내에서, 각각의 고리는 선형 융합되거나, 브리짓드되거나 또는 스피로시클릭이고, 각각의 고리는 방향족 또는 비-방향족이고, 각각의 고리는 (C_6-C_{10}) 아릴, 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬 또는 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴에 융합될 수 있고;

[0041] G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 글리코실 잔기이거나, 또는 생리적 조건하에 분할가능하여 G^1 또는 G^2 가 각각 수소인 식 (I)의 화합물을 제공하는 기이고;

[0042] $(X^1)_{X1}$ 및 $(X^2)_{X2}$ 는 각각, 각각의 고리의 0, 1, 또는 2 개의 고리 원자들이 질소일 수 있음을 나타내고, 단 비-수소 치환체가 결합될 때, X^1 또는 X^2 는 각각 C이고;

[0043] 단, G^1 이 6-디옥시헥소피라노실 잔기일 때, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, B는 CO_2H 이고, 또는 G^1 및 G^2 가 H일 때, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO_2H 이고, 그렇다면 R^5 는 비치환 $(C_{10}-C_{16})$ -알킬이 아님.

[0044] 다양한 구현예에서, 본 발명은 특정 아미노산 서열 시그너처를 포함하는 타입 I 시그널 펩티다아제를 암호화하는 미생물 (예를 들어, 세균)에 의하여 야기되는 미생물 또는 세균 감염을 치료하기 위한, 아릴로마이신의 용도에 관한 것이다. 또한, 다양한 구현예에서, 본 발명은 특정 아미노산 서열 시그너처를 포함하는 타입 I 시그널 펩티다아제를 암호화하는 세균에 의하여 주로 야기되는 것으로 알려진 징후를 치료하기 위한 아릴로마이신의 용도에 관한 것이다.

[0045] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 아릴로마이신 유사체와 같은 타입 I 시그널 펩티다아제의 활성을 스크리닝하거나 이를 규명하기 위한, 타입 I 세균 시그널 펩티다아제 효소 내 돌연변이를 가지는 유전적으로 변형된 생물의 용도에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 아릴로마이신 유사체와 같은 타입 I 시그널 펩티다아제 억제제의 활성을 스크리닝하거나 이를 규명하기 위하여, 특정 잔기가 돌연변이된 세균 시그널 펩티다아제 단백질의 유전적으로 변형된 재조합 형태를 사용하는 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

[0046] 본 발명은 세균 감염과 같은 미생물 감염 치료를 위한, 천연 생성물 아릴로마이신 유사체의 용도에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 세균 감염 치료를 위한 아릴로마이신과 구조적으로 관련되는 화합물류 및 아류를 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 세균 감염은 천연 생성물 아릴로마이신 처리에 내성이나, 본 발명의 아릴로마이신 유사체 처리에 민감하다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 J. Schimana, et al., *J. Antibiotics* (2002), 55(6), 565-570)에 규명된 바와 같은 아릴로마이신 A 및

B 천연 생성물의 구조를 도시한다. R^1 은 티로신 잔기 상의 치환체를 나타내고, R^2 는 N-메틸세린 질소 원자에 결합되는 표시되는 번호의 탄소 원자의 아실기를 의미한다.

도 2는 SPase 잔기 84에서 표시된 아미노산을 가지는 이 콜라이 균주에 대하여 관찰된 아틸로마이신 C16의 최소 억제 농도 (MICs)와 배가 시간을 그래프로 연관시킨다. 수평 막대는 세 개의 독립적 실험으로부터 배가 시간의 표준 편차를 나타낸다. MIC 값은 실험 간에 2 배 미만으로 변화한다. His (MIC4 $\mu\text{g/ml}$) 및 Phe 또는 His (MIC 2 $\mu\text{g/ml}$) 변이체는 온도 민감성 표현형을 가지며 따라서 도시되지 않는다. Pro29에 대하여, MIC는 256 $\mu\text{g/ml}$ 의 검출 한계를 초과하였다.

도 3은 아틸로마이신 내성의 메커니즘에 대한 일부 물리적 및 생화학적 증거를 보인다. 도 3a는 아틸로마이신 A2 (PDB ID 1T7D)와 복합체 내 결정성 이 콜라이 SPase의 구조를 도시한다 (Paetzel et al., J. Biol. Chem. 279, 30781-30790 (2004)를 참조). 상기 결정 구조 내에 관찰된 수소 결합은 녹색으로 도시되고, Pro84에 의하여 예방되는 잠재적 수소 결합은 적색으로 도시된다. 도 3b-3c는 이 콜라이 (도 3b) 및 S. 아우레우스 (도 3c) SPase의 Pro- 및 Ser- 변이체에 대한 아틸로마이신의 평형 결합 친화성을 도시한다. 데이터 점 및 막대는 단일 실험에서 평균값 및 표준편차를 나타낸다. 도시되는 KD 값은 3회의 독립적 실험의 평균이다. 도 3d는 가용성 N-말단 절단된 이 콜라이 SPase에 대한 아틸로마이신 C16의 친화성을 도시한다. 가용성 N-말단 절단된 이 콜라이 SPase의 WT (열린 다이아몬드) 및 P84S (열린 네모) 변이체에 대한 아틸로마이신 C16의 정상 상태 결합 친화성이 아틸로마이신 C 농도에 대한 함수로서 도시된다.

도 4는 스타필로코카세아에 SPase 내 Pro29의 진화의 계통발생적 재구성을 도시한다. 좌측면은 16S RNA 서열에 근거한 스타필로코카세아세의 계통발생을 도시한다. 각각의 종에 대하여, 컬러 막대는 SPase의 수 및 잔기 29에서 Pro의 존재 또는 부재를 나타내고; 잔기 29에서 아미노산(들)은 종 명 다음에 단일 문자 코드로 삽입구로 표시된다. 우측면은 표시된 종들로부터의 SPase 서열의 계통발생적 관계를 도시한다. 각각의 유전자에 대하여, 잔기 29에서 아미노산은 상기 유전자가 발견되는 종 명 다음에 단일 문자 코드로 삽입구로 표시된다. 적색 및 청색 브랜치는 시퀀싱된 스타필로코카세아세의 공통 조상 내에 존재하는 두 개의 구분되는 SPase 혈통의 진화를 나타낸다. 50% 미만의 대안적 가능성 비율 시험 증거를 가지는 브랜치는 실패한다.

도 5는 그들의 계통 내에 암호화되는 SPase의 활성 부위 세린에 대한 표지선 -5 및/또는 -7 (N-말단)에서 프롤린 잔기를 결여하는 생물의 목록이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본원 명세서 및 청구범위에 사용되는 단수 형태는 달리 명확히 기재하지 않는 한 복수 대상을 포함한다.

용어 "약"은 수치 값 또는 범위를 언급할 때, 그 값 또는 범위의 일정 정도의 가변성, 예를 들어 기재된 값 또는 기재된 범위의 한계의 10% 이내 또는 5% 이내의 가변성을 허용한다.

모든 백분율 조성은 달리 기재하지 않는 한 중량%이다.

모든 폴리머의 평균 분자량은 달리 기재하지 않는 한 중량 평균 분자량이다.

본원에 사용되는 "개인" (처리 대상으로서)은 포유류 및 비-포유류 모두를 의미한다. 포유류는 예를 들어 인간; 비-인간 영장류, 예를 들어, 유인원 및 원숭이; 및 비-영장류, 예를 들어, 개, 고양이, 소, 말, 양 및 염소를 포함한다.

용어 "질병(disease)" 또는 "장애(disorder)" 또는 "이상(malcondition)"은 상호 교환가능하게 사용되며, 효소에 작용함으로써 치료적으로 유리한 효과가 달성될 수 있도록 세균 SPase가 그 질병 또는 이상에 수반되는 생화학적 메커니즘에서 중요한 역할을 하는 질병 또는 증상을 언급하기 위하여 사용된다. SPase에 "작용"은 SPase에 결합 및/또는 SPase의 생체활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다.

"유효량"은 장애를 겪는 개인에 대한 치료법을 기재하는데 사용될 때, 개인의 조직 내에서 SPase를 억제하거나 그렇지 않으면 SPase에 작용하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 양으로서, 상기 장애에 수반되는 SPase가 활성화되고, 그러한 억제 또는 작용이 유리한 치료 효과를 생산하기에 충분한 정도로 일어나는 양을 의미한다.

"실질적으로"는 완전히 또는 거의 완전히 의미한다; 예를 들어, 특정 성분이 "실질적으로 없는" 조성물은 그 성분을 가지지 않거나, 그 조성물의 적절한 기능적 특성이 소량 존재에 의하여 영향받지 않을 정도의 소량으로

함유하고, 또는 화합물이 "실질적으로 순수하다"는 것은 무시할 만한 소량의 불순물이 존재함을 의미한다.

[0057] "치료하는" 또는 "치료"는 본원의 정의 내에서 장애 또는 질병과 관련된 증상 완화, 또는 그러한 증상의 추가적 진전 또는 악화 억제, 또는 그러한 질병 또는 장애의 예방, 또는 그러한 질병 또는 장애의 치유를 의미한다. 유사하게, 본원에서 "유효량" 또는 "치료적 유효량"의 본 발명의 화합물은 그 장애 또는 상태와 관련된 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 완화시키거나, 그러한 증상의 추가적 진전 또는 악화를 중단 또는 지연시키거나, 또는 그러한 장애 또는 상태를 예방하거나 예방을 제공하는 양을 의미한다. 특히, "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위하여, 필요한 투여량에서 및 기간 동안, 효과적인 양을 의미한다. 치료적 유효량은 또한 본 발명의 화합물의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적으로 유리한 효과가 더 큰 양이다.

[0058] "화학적으로 실현가능한"은 일반적으로 이해되는 유기 구조의 규칙이 위반되지 않는 결합 배열 또는 화합물을 의미한다; 예를 들어, 특정 상황에서 자연에 존재하지 않을 5가 탄소 원자를 함유하는 청구항의 정의 내에서 구조는 그 청구항 범위 내가 아닌 것으로 이해될 것이다. 본원에 개시되는 구조들은 모든 구현예들에서 "화학적으로 실현가능한" 구조들만을 포함하도록 의도되며, 화학적으로 실현가능하지 않은 인용된 구조가 있다면, 예를 들어, 가변적인 원자 또는 기를 가지는 것으로 보이는 구조에서, 이는 본원에 개시되거나 청구되지 않은 것으로 의도된다.

[0059] 치환체가 특정 원자 또는 원자들, "또는 결합"인 것으로 명시되는 경우, 그 치환체가 "결합"일 때, 명시된 치환체에 바로 옆에 인접하는 기들이 화학적으로 실현가능한 결합 구조로 서로 직접 연결되는 구조가 언급된다.

[0060] 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 특별히 지시되지 않는 한, 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미체 형태의 구조가 의도된다. 본 발명에 사용되는 화합물은 묘사로부터 분명하듯이 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서, 임의의 강화 각에서, 강화 또는 분할된 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물, 및 개별적 광학 이성질체는 그들이 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 분리 또는 합성될 수 있으며, 이는 모두 본 발명의 범위 내이다.

[0061] 자연적으로 발생하는 원자의 동위원소 분포와 다른 분자 내 하나 이상의 원자의 동위원소 형태의 포함은 그 분자의 '동위원소 표지된 형태'로 언급된다. 원자의 특정 동위원소 형태가 지시되지 않는 한, 원자의 모든 동위원소 형태가 임의의 분자 조성 내에 옵션으로 포함된다. 예를 들어, 분자 내 수소 원자 또는 그 세트는 임의의 수소의 동위원소 형태, 즉 임의의 조합의 프로튬(^1H), 듀테륨(^2H), 또는 트리튬(^3H)일 수 있다. 유사하게, 분자 내 임의의 탄소 원자 또는 그 세트는 분자 내 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C 와 같은 임의의 탄소의 동위원소 형태일 수 있으며, 또는 분자 내 임의의 질소 원자 또는 그 세트는 ^{13}N , ^{14}N , 또는 ^{15}N 와 같은 임의의 질소의 동위원소 형태일 수 있다. 분자는 그 분자를 구성하는 성분 원자 내에 동위원소 형태들의 임의의 조합을 포함할 수 있고, 그 분자를 형성하는 모든 원자의 동위원소 형태는 독립적으로 선택된다. 화합물의 다중 분자 표본에서, 모든 개별 분자가 동일한 동위원소 조성을 가질 필요는 없다. 예를 들어, 화합물 표본은 거시적 표본을 구성하는 분자 세트의 일부만이 방사성 원자를 함유하는 트리튬 또는 ^{14}C 방사성 동위원소 식별된 표본과 같은 다양한 동위원소 조성을 함유하는 분자들을 포함할 수 있다. 또한, 인공적으로 동위원소 강화되지 않은 많은 원소 자체들은 ^{14}N 및 ^{15}N , ^{32}S 및 ^{34}S 등과 같은 자연적으로 발생하는 동위원소 형태의 혼합물인 것으로 이해된다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 동위원소 표지된 화합물들은 동위원소 표지된 전구체 분자를 치환하는 것을 제외하고 일반적 화학 합성 방법에 의하여 제조될 수 있다. 상기 방사성 동위원소 표지되거나 안정한 동위원소는 핵 반응기 내에서 전구체 핵종의 중성자 흡수, 사이클로트론 반응, 또는 질량분석법에 의해서와 같은 동위원소 분리에 의한 생성과 같이, 당업계에 공지된 임의의 방법에 의하여 수득될 수 있다. 동위원소 형태는 특정 합성 경로 내에 사용을 위하여 요구되는 전구체 내에 포함된다. 예를 들어, ^{14}C 및 ^3H 는 핵 반응기 내에서 생성되는 중성자를 이용하여 제조될 수 있다. 핵 변환 후, ^{14}C 및 ^3H 는 전구체 분자 내로 혼입되고 이어서 필요한 추가적 작업이 뒤따른다.

[0062] 용어 "아미노 보호기" 또는 "N-보호된"은 합성 절차 중 바람직하지 않은 반응에 대하여 아미노기를 보호하도록 의도되고 추후에 제거되어 아민을 드러낼 수 있는 기들을 의미한다. 통상 사용되는 보호기들은 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)에 개시되어 있다. 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실기

[0063] ; 벤젠술폰닐, p-톨루엔술폰닐 등과 같은 술폰닐기; 벤질옥시카보닐 (Cbz), p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈히드릴옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐 (Boc), 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐 (Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카보닐 (Teoc), 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐 (Fmoc), 시클로헥실옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 시클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등과 같은 알콕시-또는 아릴옥시-카보닐기 (보호 아민과 함께 우레탄을 형성하는); 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 아랄킬기; 트리메틸실릴 등과 같은 실릴기를 포함한다. 아민 보호기는 또한 아미노 질소를 헤테로 사이클 내로 혼입한, 프탈로일 및 디티오숙신이미딜과 같은 시클릭 아미노 보호기를 포함한다. 전형적으로, 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐술폰닐, Alloc, Teoc, 벤질, Fmoc, Boc 및 Cbz를 포함한다. 합성 작업을 위한 적절한 아미노 보호기를 선택하고 사용하는 것은 당업자의 지식 범위 내이다.

[0064] 용어 "히드록실 보호기" 또는 "O-보호된"은 합성 절차 중 바람직하지 않은 반응에 대하여 OH를 보호하도록 의도 되고 추후에 제거되어 아민을 드러낼 수 있는 기들을 의미한다. 통상 사용되는 히드록실 보호기는 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)에 개시되어 있다. 히드록실 보호기는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부틸, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실기; 벤젠술폰닐, p-톨루엔술폰닐 등과 같은 술폰닐기; 벤질옥시카보닐 (Cbz), p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈히드릴옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐 (Boc), 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐 (Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카보닐 (Teoc), 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐 (Fmoc), 시클로헥실옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 시클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등과 같은 아실옥시기 (보호 아민과 함께 우레탄을 형성하는); 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 아랄킬기; 및 트리메틸실릴 등과 같은 실릴기를 포함한다. 합성 작업을 위한 적절한 히드록실 보호기를 선택하고 사용하는 것은 당업자의 지식 범위 내이다.

[0065] 일반적으로, "치환된"은 그 안에 포함되는 수소 원자에의 하나 이상의 결합이 이에 제한되지 않으나 할로젠 (즉, F, Cl, Br, 및 I); 히드록실기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아랄킬옥시기, 옥소(카보닐)기, 카복실산, 카복실레이트 및 카복실레이트 에스테르를 포함하는 카복실기와 같은 기 내 산소 원자; 티올기, 알킬 및 아릴 술폰아이드기, 술폰사이드기, 술폰기, 술폰닐기 및 술폰아미드기와 같은 기 내 황 원자; 아민, 히드록실아민, 니트릴, 니트로기, N-옥사이드, 히드라지드, 아지드 및 엔아민과 같은 기 내 질소 원자; 및 다양한 다른 기들 내 기타 이종원자와 같은, 비-수소 원자에의 하나 이상의 결합으로 대체되는 본원에 정의되는 유기기를 의미한다. 치환된 탄소 (또는 다른) 원자에 결합될 수 있는 치환체의 비제한적 예는 F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, 아지도, CF₃, OCF₃, R', O (옥소), S (티오노), C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', 또는 C(=NOR')R' 를 포함하며, 여기서 R'는 수소 또는 탄소계 모이어티일 수 있고, 상기 탄소계 모이어티는 그 자체가 더욱 치환될 수 있다.

[0066] 치환체가 예를 들어 F 또는 Cl과 같이 1가일 때, 이는 단일 결합에 의하여 치환하는 원자에 결합된다. 치환체가 2가인 O와 같이 2가 이상인 경우, 이는 2 이상의 결합에 의하여 치환하는 원자에 의하여 결합될 수 있다, 즉, 2가 치환체는 이중 결합에 의하여 결합된다; 예를 들어, O로 치환되는 C는 카보닐기 C=O를 형성하고, 이는 "CO", "C(O)", 또는 "C(=O)"로 표시될 수 있으며, 상기 C 및 O는 이중 결합된다. 탄소 원자가 이중 결합된 산소 (=)기로 치환될 때, 상기 산소 치환체는 "옥소"기로 명명된다. NR과 같은 2가 치환체가 탄소 원자에 이중 결합될 때,

결과 형성되는 $C(=NR)$ 기는 "이미노" 기로 명명된다. S와 같은 2가 치환체가 탄소 원자에 이중 결합될 때, 결과 형성되는 $C(=S)$ 기는 "티오카보닐"기로 명명된다.

[0067] 대안적으로, O, S, C(O), S(O), 또는 $S(O)_2$ 와 같은 2가 치환체가 두 개의 단일 결합에 의하여 두 개의 상이한 탄소 원자에 연결될 수 있다. 예를 들어, 2가 치환체 O는 인접 또는 비-인접 탄소 원자 사이에 "옥시"기로 명명되는 브릿징 에테르기를 형성할 수 있다; 예를 들어, 시클로헥실기의 1,4-탄소를 브릿징하여 [2.2.1]-옥사비시클로 시스템을 형성한다. 또한, 임의의 치환체는 $(CH_2)_n$ 또는 $(CR'_2)_n$ 와 같은 (여기서 n은 1,2,3 또는 그 이상이고, 각각의 R'는 독립적으로 선택됨) 링커에 의하여 탄소 또는 기타 원자에 결합될 수 있다.

[0068] C(O) 및 $S(O)_2$ 기들은 탄소 원자보다는 질소와 같은 하나 또는 두 개의 이종원자에 결합될 수 있다. 예를 들어, C(O) 기가 하나의 탄소 및 하나의 질소 원자에 결합될 때, 결과 형성되는 기는 "아미드" 또는 "카복사미드"로 불리운다. C(O)기가 두 개의 질소 원자에 결합될 때, 그 작용기는 우레아로 명명된다. $S(O)_2$ 기가 하나의 탄소 및 하나의 질소 원자에 결합될 때, 결과 형성되는 단위는 "술폰아미드"로 명명된다. $S(O)_2$ 기가 두 개의 질소 원자에 결합될 때, 결과 형성되는 단위는 "술폰메이트"로 명명된다.

[0069] 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐기 및 기타 치환된 기들은 또한, 수소 원자에의 하나 이상의 결합이 탄소 원자, 또는 이에 제한되지 않으나 카보닐 (옥소), 카복실, 에스테르, 아미도, 이미드, 우레탄 및 우레아기 내 산소; 및 이민, 히드록시이민, 옥심, 히드라존, 아미딘, 구아니딘 및 니트릴 내 질소와 같은 이종원자에의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 하나 이상의 결합에 의하여 대체되는 기들을 포함한다.

[0070] 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴기와 같은 치환된 고리 기 또한 수소 원자에의 결합이 탄소 원자에의 결합으로 대체되는 고리 및 융합 고리 시스템을 포함한다. 따라서, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴기는 또한 본원에 정의되는 바와 같은 알킬, 알케닐, 및 알킬닐기로 치환될 수 있다.

[0071] "고리 시스템"은 하나, 두 개, 세 개 또는 그 이상의 고리를 포함하며, 비-고리기 또는 다른 고리 시스템, 또는 이들 모두로 치환될 수 있고, 완전 포화, 부분 불포화, 완전 불포화 또는 방향족일 수 있는 모이어티를 의미하며, 상기 고리 시스템이 단일 고리 이상을 포함할 때, 상기 고리들은 융합, 브릿징 또는 스피로시클릴될 수 있다. "스피로시클릴"은 당업계에 잘 알려진 바와 같이 두 개의 고리들이 단일 테트라히드릴 탄소 원자에서 융합되는 구조 류를 의미한다.

[0072] 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있는 본원에 기재되는 기들 중 임의의 것에 대하여, 그러한 기는 물론 입체구조상 실행불가능하고 및/또는 합성적으로 비-실행가능한 치환 또는 치환 패턴을 포함하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 개시되는 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학 이성질체를 포함한다.

[0073] 본원에 기재되는 화합물 내에서 선택된 치환체는 반복적인 정도로 존재한다. 이러한 문맥에서, "반복적인 치환체"는 치환체가 그 자체 또는 그 자체가 최초 치환체를 인용하는 다른 치환체의 다른 예를 인용할 수 있는 것을 의미한다. 그러한 치환체의 반복적 성질로 인하여, 이론적으로, 다수가 임의의 주어진 청구항 내에 존재할 수 있다. 의료 화학 및 유기 화학 분야의 당업자는 그러한 치환체의 전체 구가 의도되는 화합물의 원하는 특성에 의하여 정당하게 제한됨을 이해할 것이다. 그러한 특성은 예를 들어 제한없이, 분자량, 용해도 또는 로그 P와 같은 물리적 특성, 의도되는 표적에 대한 활성과 같은 적용 특성, 및 합성 용이성과 같은 실행 특성을 포함한다.

[0074] 반복적 치환체는 개시되는 요지의 의도되는 측면이다. 의료 및 유기 화학 분야의 당업자는 그러한 치환체의 다양성을 이해할 것이다. 반복적 치환체가 개시되는 요지의 청구항에 존재하는 정도로, 전체 수가 상기 기재한 바와 같이 결정될 것이다.

[0075] 알킬기는 1 내지 약 20 개 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 12 개 탄소, 또는 일부 구현예에서 1 내지 8 개 탄소 원자를 가지는 직쇄 및 분지쇄 알킬기 및 시클로알킬기를 포함한다. 직쇄 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸기와 같은 1 내지 8 개 탄소 원자를 가지는 것들을 포함한다. 분지쇄 알킬기의 예는 이에 제한되지 않으나, 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필기를 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 n-알킬, 이소알킬 및 안테이소알킬 (anteisoalkyl)기 및 기타 분지쇄 형태의 알킬을 포함한다. 대표적인 치환된 알킬기는 상기 열거한 기들 중 임의의 것, 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠기로 1회 이상 치환될 수 있다. 본원에서 기가 모이어티를 "사슬 내에 또는 사슬 말단에 임의로 포함하는" 알킬 사슬이라는 기재는 상기 모이어티가 상기 알킬 사슬의 두 개의 서브유닛 사이에 배치되거나, 또는 그 사슬의 비치환 말단에 배치되

거나, 또는 그 사슬과 그 사슬의 예를 들어, 카보닐, NR 또는 O기에 부착 지점 사이에 배치될 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 알킬벤조일기는 상기 기재에 맞게 알킬 및 카보닐 사이에 페닐기가 배치된 알킬 사슬이고; N-알킬페닐카복스아미도는 알킬과 아미노카보닐기 사이에 페닐기가 배치된 알킬 사슬이다.

[0076] 시클로알킬기는 이에 제한되지 않으나, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸 및 시클로옥틸기와 같은 시클릭 알킬기이다. 일부 구현예에서, 상기 시클로알킬기는 3 내지 약 8-12 개의 고리원을 가질 수 있는 반면, 다른 구현예에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 4,5,6 또는 7 범위이다. 시클로알킬기는 이에 제한되지 않으나, 노보닐, 아다만틸, 보닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐기와 같은 폴리시클릭 시클로알킬기, 및 이에 제한되지 않으나 데칼리닐 등과 같은 융합 고리를 더욱 포함한다. 시클로알킬기는 또한 상기 정의한 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 고리를 포함한다. 대표적인 치환된 시클로알킬기는 이에 제한되지 않으나, 예를 들어 아미노, 히드록시, 시아노, 카복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로젠기로 치환될 수 있는, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환 시클로헥실기 또는 일-, 이- 또는 삼-치환 노보닐 또는 시클로헥틸기와 같은, 일치환 또는 이치환 이상일 수 있다. 용어 "시클로알케닐"은 단독으로 또는 조합하여 시클릭 알케닐기를 나타낸다.

[0077] 용어 "카보시클릭", "카보시클릴" 및 "카보사이클"은 시클로알킬기 또는 아릴기와 같은, 고리의 원자가 탄소인 고리 구조를 나타낸다. 일부 구현예에서, 카보사이클은 3 내지 8 고리원을 가지는 반면, 다른 구현예에서, 고리 탄소 원자의 수는 4,5,6 또는 7이다. 특히 반대로 지시되지 않으면, 카보시클릭 고리는 N-1 치환체만큼 치환될 수 있으며, 여기서 N은 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미노, 아릴, 히드록시, 시아노, 카복시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 티오, 알콕기 및 할로젠기 또는 상기 열거한 기타 기들을 가지는 카보시클릭 고리의 크기이다. 카보시클릴 고리는 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다. 카보시클릴은 모노시클릴 또는 폴리시클릴일 수 있으며, 폴리시클릴 고리 각각은 독립적으로 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다.

[0078] 시클로알킬알킬로도 표시되는 (시클로알킬)알킬기는 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬기에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기이다.

[0079] 알케닐기는 적어도 하나의 이중 결합이 두 개의 탄소 원자 사이에 존재한다는 것을 제외하고, 상기 정의한 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 및 시클릭 알킬기를 포함한다. 따라서, 알케닐기는 2 내지 약 20 개 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 12 개 탄소, 일부 구현예에서, 2 내지 8 개 탄소 원자를 가진다. 예는 이에 제한되지 않으나, 비닐, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 포함한다.

[0080] 시클로알케닐기는 2 개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 가지는 시클로알킬기를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 시클로알케닐기는 이에 제한되지 않으나, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥사디에닐기를 포함한다. 시클로알케닐기는 3 내지 약 8-12 고리원을 가질 수 있는 반면, 다른 구현예에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5,6, 또는 7 범위이다. 시클로알킬기는 이에 제한되지 않으나 노보닐, 아다만틸, 보닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐기와 같은 폴리시클릭 시클로알킬기, 및 이에 제한되지 않으나 데칼리닐 등과 같은 융합 고리를 포함하며, 단 이들은 고리 내에 적어도 하나의 이중 결합을 포함한다. 시클로알케닐기는 또한 상기 정의한 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환되는 고리를 포함한다.

[0081] (시클로알케닐)알킬기는 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 시클로알케닐에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기이다.

[0082] 알킬닐기는 두 개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 삼중 결합이 존재한다는 것을 제외하고, 직쇄 및 분지쇄 알킬기를 포함한다. 따라서, 알킬닐기는 2 내지 약 20개 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 12 탄소 원자, 일부 구현예에서, 2 내지 8 탄소 원자를 가진다. 예는 이에 제한되지 않으나, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv(\text{CH}_3)$, 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 를 포함한다.

[0083] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어들과 조합하여, 달리 기재되지 않으면, 기재된 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 이중 원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하며, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 이중 원자는 임의로 4 급화될 수 있다. 이중 원자(들)은 헤테로알킬기의 나머지와 그것이 부착되는 부분 사이를 포함하는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 배치될 수 있고, 또한 헤테로알킬기 내 최원위 탄소 원자에 부착될 수 있다. 예는 $-\text{O}-\text{CH}_2-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S(=O)-CH}_3$, 및 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 를 포함한다. 예를 들어, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$, 또는 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_3$ 와 같이 2 개 이하의 이종 원자가 연속적일 수 있다.

[0084] "시클로헥테로알킬" 고리는 적어도 하나의 이종 원자를 가지는 시클로알킬 고리이다. 시클로헥테로알킬 고리는 또한 이하 기재되는 "헥테로시클릴"로도 명명될 수 있다.

[0085] "헥테로알케닐"은 그 자체로 또는 다른 용어들과 조합하여, 달리 기재되지 않는 한, 기재된 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 이종 원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 단일불포화 또는 이-불포화 탄화수소기를 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 이종 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 두 개 이하의 이종 원자가 연속적으로 배치될 수 있다. 예는 -CH=CH-O-CH_3 , $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-SH}$, 및 $\text{-CH=CH-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 를 포함한다.

[0086] 아릴기는 고리 내에 이종 원자를 함유하지 않는 시클릭 방향족 탄화수소이다. 따라서, 아릴기는 이에 제한되지 않으나, 페닐, 아줄레닐, 헵탈레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐, 및 나프틸기를 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴기는 그 기의 고리 부분 내에 약 6 내지 약 14 개 탄소 원자를 포함한다. 아릴기는 상기 정의한 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있다. 대표적인 치환 아릴기는 이에 제한되지 않으나, 탄소 또는 상기 열거한 바와 같은 비-탄소기로 치환될 수 있는, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환 페닐 또는 2-8 치환 나프틸기와 같은, 일치환 또는 이치환 이상일 수 있다.

[0087] 아랄킬기는 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 아릴기에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기이다. 대표적인 아랄킬기는 벤질 및 페닐에틸기 및 4-에틸-인다닐과 같은 융합 (시클로알킬아릴)알킬기를 포함한다. 아랄페닐기는 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 아릴기에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알케닐기이다.

[0088] 헥테로시클릴기 또는 "헥테로시클릴"은 그 중 하나 이상이 이에 제한되지 않으나 N, O 및 S와 같은 이종 원자인, 3 개 이상의 고리원을 가지는 방향족 및 비-방향족 고리 화합물을 포함한다. 따라서, 헥테로시클릴은 시클로헥테로알킬 또는 헥테로아릴일 수 있으며, 폴리시클릭인 경우 그 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 헥테로시클릴기는 3 내지 약 20 개의 고리원을 포함하는 반면, 다른 기는 3 내지 약 15 개의 고리원을 가진다. C_2 -헥테로시클릴로 표시되는 헥테로시클릴기는 두 개의 탄소 원자 및 세 개의 이종 원자를 가지는 5-고리, 두 개의 탄소 원자 및 네 개의 이종 원자를 가지는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C_4 -헥테로시클릴은 하나의 이종 원자를 가지는 5-고리, 두 개의 이종 원자를 가지는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자 수 플러스 이종 원자 수는 고리 원자들의 전체 수와 동일하다. 헥테로시클릴 고리는 또한 하나 이상의 이종 결합을 포함할 수 있다. 헥테로아릴 고리는 헥테로시클릴기의 구현예이다. 문구 "헥테로시클릴기"는 융합 방향족 및 비-방향족기를 포함하는 것들을 포함하는 융합 고리 종을 포함한다. 예를 들어, 디옥솔라닐 고리 및 벤즈디옥솔라닐 고리 시스템 (메틸렌디옥시페닐 고리 시스템) 모두 본원의 의미 내의 헥테로시클릴기이다. 상기 문구는 또한 이에 제한되지 않으나 퀴누클리딜과 같은 이종 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함한다. 헥테로시클릴기는 상기 논의된 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있다. 헥테로시클릴기는 이에 제한되지 않으나, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모로폴리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜일, 벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐기를 포함한다. 대표적 치환 헥테로시클릴기는 이에 제한되지 않은, 상기 열거한 것들과 같은 기들로 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환, 또는 이치환되는, 피페리디닐 또는 퀴놀리닐기와 같은, 일치환 또는 이치환 이상일 수 있다.

[0089] 헥테로아릴기는 그 중 하나 이상의 이에 제한되지 않으나 N, O 및 S와 같은 이종 원자인, 5 개 이상의 고리원을 가지는 방향족 고리 화합물이다; 예를 들어, 헥테로아릴기는 5 내지 약 8-12 고리원을 가질 수 있다. 헥테로아릴기는 방향족 전자 구조를 가지는 다양한 헥테로시클릴기이다. C_2 -헥테로아릴로 표시되는 헥테로아릴기는 두 개의 탄소 원자 및 세 개의 이종 원자를 가지는 5-고리, 두 개의 탄소 원자 및 네 개의 이종 원자를 가지는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C_4 -헥테로아릴은 하나의 이종 원자를 가지는 5-고리, 두 개의 이종 원자를 가지는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자 수 플러스 이종 원자 수는 고리 원자들의 전체 수와 동일하다. 헥테로아릴

고리는 이에 제한되지 않으나, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜일, 벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐기와 같은 기들을 포함한다. 헤테로아릴기는 상기 논의한 기들로 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 치환 헤테로아릴기는 상기 열거한 바와 같은 기들로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0090] 아릴 및 헤테로아릴기의 부가적인 예는 이에 제한되지 않으나, 페닐, 비페닐, 인데닐, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), N-히드록시테트라졸릴, N-히드록시트리아졸릴, N-히드록시이미다졸릴, 안트라세닐 (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오펜일 (2-티에닐, 3-티에닐), 푸릴 (2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸리닐, 플루오레닐, 크산테닐, 이소인다닐, 벤즈히드릴, 아크리디닐, 티아졸릴, 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디 (2-피리미디, 4-피리미디, 5-피리미디, 6-피리미디), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴 (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오펜일 (2-벤조[b]티오펜일, 3-벤조[b]티오펜일, 4-벤조[b]티오펜일, 5-벤조[b]티오펜일, 6-벤조[b]티오펜일, 7-벤조[b]티오펜일), 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일, (2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜일), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴 (1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤족사졸릴 (1-벤족사졸릴, 2-벤족사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카바졸릴 (1-카바졸릴, 2-카바졸릴, 3-카바졸릴, 4-카바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀 (5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀 (10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일) 등을 포함한다.

[0091] 헤테로시클릴알킬기는 상기 정의한 바와 같은 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 헤테로시클릴기에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기이다. 대표적인 헤테로시클릴 알킬기는 이에 제한되지 않으나, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함한다.

[0092] 헤테로아릴알킬기는 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴기에 결합으로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기이다.

[0093] 용어 "알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬기를 포함하는, 알킬기에 연결되는 산소 원자를 의미한다. 선형 알콕시기의 예는 이에 제한되지 않으나, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함한다. 분지쇄 알콕시의 예는 이에 제한되지 않으나, 이소프로톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 이소펜틸옥시, 이소헥실옥시 등을 포함한다. 시클릭 알콕시의 예는 이에 제한되지 않으나, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등을 포함한다. 알콕시기는 산소 원자에 결합되는 1 내지 약 12-20 개 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있고, 또한 이중 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 알릴옥시기는 본원의 정의 내의 알콕시기이다. 메톡시에톡시기 또한, 구조의 두 개의 인접한 원자가 이로 치환되는 메틸렌디옥시기와 같이, 본원의 의미 내의 알콕시기이다.

[0094] "할로" 또는 "할로젠" 또는 "할라이드"는 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 기재하지 않는 한, 불

소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게 불소, 염소 또는 브롬을 의미한다.

- [0095] "할로알킬"기는 모든 할로 원자가 동일 또는 다를 수 있는 모노-할로 알킬기, 폴리-할로 알킬기, 및 모든 수소 원자가 플루오로와 같은 할로젠 원자로 대체되는 퍼-할로 알킬기를 포함한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필, 퍼플루오로부틸 등을 포함한다.
- [0096] "할로알콕시"기는 모든 할로 원자가 동일 또는 다를 수 있는 모노-할로 알콕시기, 폴리-할로 알콕시기, 및 모든 수소 원자가 플루오로와 같은 할로젠 원자로 대체되는 퍼-할로 알콕시기를 포함한다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 1,1-디클로로에톡시, 1,2-디클로로에톡시, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로폭시, 퍼플루오로부톡시 등을 포함한다.
- [0097] 용어 " (C_x-C_y) 퍼플루오로알킬"은 ($x < y$), 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체되는 최소의 x 탄소 원자 및 최대의 y 탄소 원자를 가지는 알킬기를 의미한다. $-(C_1-C_6)$ 퍼플루오로알킬이 바람직하며, $-(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬이 더 바람직하고, $-CF_3$ 이 가장 바람직하다.
- [0098] 용어 " (C_x-C_y) 퍼플루오로알킬렌"은 ($x < y$), 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체되는 최소의 x 탄소 원자 및 최대의 y 탄소 원자를 가지는 알킬렌기를 의미한다. $-(C_1-C_6)$ 퍼플루오로알킬렌이 바람직하며, $-(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬렌이 더 바람직하고, $-CF_2-$ 가 가장 바람직하다.
- [0099] 용어 "아릴옥시" 및 "아릴알콕시"는 각각 산소 원자에 결합되는 아릴기 및 알킬 모이어티에서 산소 원자에 결합되는 아릴킬기를 의미한다. 예는 이에 제한되지 않으나, 페녹시, 나프틸옥시, 및 벤질옥시를 포함한다.
- [0100] 본원에 사용되는 용어 "아실"기는 상기 기가 카보닐 탄소 원자를 통하여 결합되는 카보닐 모이어티를 함유하는 기를 의미한다. 카보닐 탄소 원자는 또한, 알킬, 아릴, 아랄킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬기 등의 일부일 수 있는 다른 탄소 원자에 결합된다. 카보닐 탄소 원자가 수소에 결합되는 특별한 경우, 상기 기는 "포르밀"기이며, 본원에 정의되는 용어로서 아실기이다. 아실기는 카보닐기에 결합되는 0 내지 약 12-20 개의 부가적인 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아실기는 본원의 정의 내의 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 아크릴옥시기는 아실기의 예이다. 아실기는 또한 본원의 정의 내의 이중 원자를 포함할 수 있다. 니코티노일기 (피리딘-3-카보닐)기는 본원의 정의 내의 아실기의 예이다. 기타 예는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일, 및 아크릴로일기 등을 포함한다. 카보닐 탄소 원자에 결합되는 탄소 원자를 함유하는 기가 할로젠을 함유할 때, 상기 기는 "할로아실"기로 명명된다. 그 예는 트리플루오로아세틸기이다.
- [0101] "아민"은 예를 들어, 식 $N(기)_3$ (여기서 각각의 기는 독립적으로 H 또는, 알킬, 아릴 등과 같은 비-H일 수 있음)을 가지는 1차, 2차 및 3차 아민을 포함한다. 아민은 이에 제한되지 않으나, $R-NH_2$, 예를 들어 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; 디알킬아민, 디아릴아민, 아랄킬아민, 헤테로시클릴아민 등과 같은 R_2NH (여기서 R은 독립적으로 선택됨); 및 트리알킬아민, 디알킬아릴아민, 알킬디아릴아민, 트리아릴아민 등과 같은 R_3N (여기서 R은 독립적으로 선택됨)을 포함한다. 용어 "아민"은 또한 본원에 사용되는 바와 같은 암모늄 이온을 포함한다.
- [0102] "아미노"기는 $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$, (여기서 각각의 R은 독립적으로 선택됨) 형태의 치환체, 및 양자화될 수 없는 NR_3^+ 를 제외하고 각각의 양자화된 형태이다. 본원의 정의 내의 "아미노기"는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아미노기일 수 있다. "알킬아미노"기는 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 및 트리알킬아미노기를 포함한다.
- [0103] "암모늄" 이온은 비치환 암모늄 이온 NH_4^+ 을 포함하나, 달리 기재되지 않는 한, 이는 또한 아민의 양자화 또는 4급화된 형태를 포함한다. 따라서, 트리메틸암모늄 히드로클로라이드 및 테트라메틸암모늄 클로라이드 모두 본원의 정의 내의 암모늄 이온, 및 아민이다.
- [0104] "아미드" (또는 "아미도")는 C- 및 N-아미드기, 즉, $-C(O)NR_2$, 및 $-NRC(O)R$ 기를 각각 포함한다. 따라서, 아미드기는 이에 제한되지 않으나, 1차 카복사아미드기 ($-C(O)NH_2$) 및 포름아미드기 ($-NHC(O)H$)를 포함한다. "카복사아미도"기는 식 $C(O)NR_2$ 의 기이다 (여기서 R은 H, 알킬, 아릴 등일 수 있음).

- [0105] "아지도"는 N_3 기를 의미한다. "아지드"는 유기 아지드일 수 있거나 또는 아지드 (N_3^-) 음이온의 염일 수 있다. "니트로"는 유기 모이어티에 결합되는 NO_2 기를 의미한다. 용어 니트레이트는 유기 모이어티 또는 니트레이트 (NO_3^-) 음이온의 염에 결합되는 ONO_2 기를 의미한다.
- [0106] "우레탄" ("카바모일" 또는 "카바밀")은 N- 및 O-우레탄기, 즉 $-NRC(O)OR$ 및 $-OC(O)NR_2$ 기를 각각 포함한다.
- [0107] "술폰아미드" (또는 "술폰아미도")는 S- 및 N-술폰아미드기, 즉 $-SO_2NR_2$ 및 $-NRSO_2R$ 기를 각각 포함한다. 술폰아미드기는 따라서 이에 제한되지 않으나, 술폰아미도기 ($-SO_2NH_2$)를 포함한다. 식 $-S(O)(NR)-$ 으로 표시되는 유기화합물 구조는 산소 및 질소 원자 모두 황 원자에 결합되고, 이는 또한 두 개의 탄소 원자에 결합되는 술폰사민을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0108] "아미딘" 또는 "아미디노"는 식 $-C(NR)NR_2$ 의 기를 포함한다. 전형적으로, 아미디노기는 $-C(NH)NH_2$ 이다.
- [0109] "구아니딘" 또는 "구아니디노"는 식 $-NRC(NR)NR_2$ 의 기를 포함한다. 전형적으로 구아니디노기는 $-NHC(NH)NH_2$ 이다.
- [0110] "염"은 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 반대이온과 함께 이온 형태의 카복시산, 술폰산, 또는 아민과 같은 유기화합물을 포함한다. 예를 들어, 산은 그 음이온 형태에서 금속 양이온, 예를 들어 소듐, 포타슘 등과 같은 양이온과 함께; NH_4^+ 또는 테트라메틸암모늄과 같은 테트라알킬 암모늄 염을 포함하는 다양한 아민의 양이온, 또는 트리메틸술포늄과 같은 기타 양이온과 같은 암모늄 염과 함께 염을 형성할 수 있다. "약학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한" 염은 클로라이드 염 또는 소듐 염과 같이 인간 섭취가 승인되었고 일반적으로 비독성인 이온으로부터 형성되는 염이다. "즈비터이온"은, 하나는 음이온을 형성하고 다른 하나는 양이온을 형성하는 서로 밸런스를 맞추는 작용을 하는 적어도 두 개의 이온화가능한 기를 가지는 분자 내에서 형성될 수 있는 것과 같은 내부 염이다. 예를 들어, 글리신과 같은 아미노산은 즈비터이온 형태로 존재할 수 있다. "즈비터이온"은 본원의 의미 내의 염이다. 본 발명의 화합물은 염 형태를 취할 수 있다. "염"은 본 발명의 화합물인 자유산 또는 자유 염기의 부가 염을 포함한다. 염은 "약학적으로 허용가능한 염"이다. "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적 적용에서 유용성을 제공하는 범위 내의 독성 프로필을 가지는 염을 의미한다. 약학적으로 허용되지 않는 염은 그럼에도 불구하고 높은 결정성과 같은 특성을 가질 수 있으며, 이는 본 발명의 실행에서 예를 들어 본 발명의 화합물의 합성, 정제 또는 제조 과정에서 유용성을 가진다.
- [0111] 적합한 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 포함한다. 적합한 유기 산은 지방족, 시클로지방족, 방향족, 방향지방족, 헤테로시클릭, 카복실릭 및 술폰릭 류의 유기산으로부터 선택될 수 있고, 그 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (파도산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술폰닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 포함한다. 약학적으로 허용되지 않는 산 부가 염의 예는 예를 들어, 퍼콜레이트 및 테트라플루오로보레이트를 포함한다.
- [0112] 본 발명의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 및 철 염과 같은, 알칼리 금속, 알칼리 토 금속 및 전이 금속 염을 포함하는 금속 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 또한 예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인과 같은 염기성 아민으로부터 제조되는 유기 염을 포함한다. 약학적으로 허용되지 않는 염은 일반적으로 의약으로서 유용하지 않으며, 그러한 염은 예를 들어 재결정화에 의한 정제에 있어서 식 (I)의 화합물의 합성에서 중간체로서 유용할 수 있다. 이러한 염들 모두 예를 들어 적절한 산 또는 염기를 식 (I)의 화합물과 반응시킴에 의하여 식 (I)에 따른 상응하는 화합물로부터 전형적인 수단에 의하여 제조될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"은 비독성 무기 또는 유기산 및/또는 염기 부가 염을 의미하며, 예를 들어, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), *Int J. Pharm.*, **33**, 201-217를 참조하며, 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다.

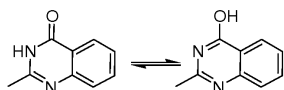
- [0113] "수화물"은 물 분자와 함께 조성물 내에 존재하는 화합물이다. 상기 조성물은 물을 일수화물 또는 이수화물과 같이 화학양론적 양으로 포함할 수 있거나, 또는 물을 무작위 양으로 포함할 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "수화물"은 고체 형태를 의미한다, 즉, 수용액 내 화합물은 수화될 수 있으나 본원에 사용되는 용어로서 수화물이 아니다.
- [0114] "용매화물"은 물 이외의 용매가 상기 물을 대체하는 점을 제외하고 유사한 조성물이다. 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올은 "알콜레이트"를 형성할 수 있으며, 이는 다시 화학양론적 또는 비-화학양론적일 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "용매화물"은 고체 형태를 의미한다, 즉 용매 내 용액 내 화합물은 그것이 용매화될 수 있으나 본원에 사용되는 용어로서 용매화물이 아니다.
- [0115] "프로드러그"는 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 그 물질이 환자 신체 내에서 효소와 같은 생화학적 물질의 작용에 의하여 생체 내에서 활성 약학적 성분으로 전환되는, 환자에 투여될 수 있는 물질이다. 프로드러그의 예는 카복시산기의 에스테르를 포함하며, 이는 인간 및 기타 포유류의 혈류 내에서 발견되는 내생 에스테라아제에 의하여 가수분해될 수 있다. 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 전형적인 절차는 예를 들어, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기재되어 있다.
- [0116] 또한, 본 발명의 특징들 및 측면들이 마쿠쉬 그룹으로 기재되는 경우, 당업자는 본 발명이 또한 그 마쿠쉬 그룹의 개별적 멤버 또는 멤버들의 서브그룹 측면에서도 기재되는 것으로 인식할 것이다. 예를 들어, X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것으로 기재된 경우, X가 브롬인 청구항 및 X가 브롬 및 염소인 청구항이 완전히 기재된다. 또한, 본 발명의 특징들 및 측면들이 마쿠쉬 그룹 측면에서 기재된 경우, 당업자는 본 발명이 또한 마쿠쉬 그룹의 개별 멤버 또는 멤버의 서브그룹의 임의의 조합 측면에서도 기재되는 것으로 인식할 것이다. 따라서, 예를 들어, X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것으로 기재되고, Y가 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것으로 기재되는 경우, X가 브롬이고 Y가 메틸인 청구항들이 완전히 기재된다.
- [0117] 반드시 정수인 변수의 값, 예를 들어, 알킬기 내 탄소 원자 수 H는 고리 상에 치환체 수가 범위로서, 예를 들어 0-4로, 기재되는 경우, 그 값은 0,1,2,3 또는 4를 포함하는 0과 4 사이의 임의의 정수일 수 있는 것을 의미한다.
- [0118] 다양한 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 것과 같은 화합물 또는 화합물들의 세트는 상기 열거한 구현예들 중 임의의 조합 및/또는 서브조합 중 임의의 것일 수 있다.
- [0119] 다양한 구현예에서, 실시예에 기재되는 화합물 또는 예시적 화합물이 제공된다. 다른 상기 개시되는 구현예들 또는 종들 중 하나 이상이 그러한 카테고리 eh는 구현예로부터 배제될 수 있는 단서들이 개시된 카테고리 또는 구현예들 중 임의의 것에 적용될 수 있다.
- [0120] 본 발명은 나아가 식 (I)에 따른 분리된 화합물을 포함한다. 표현 "분리된 화합물"은 식 (I)의 화합물 또는 식 (I)에 따른 화합물들의 혼합물의 제제를 의미하며, 분리된 화합물은 그 화합물 또는 화합물들의 합성에 사용되는 시약 및/또는 형성되는 부산물로부터 분리된 것이다. "분리된"은 제제가 기술적으로 순수 (균질)함을 의미하는 것이 아니라, 치료적으로 사용될 수 있는 형태로 컴파운드하기에 충분히 순수함을 의미한다. 바람직하게, "분리된 화합물"은 식 (I)의 화합물 또는 식 (I)에 따른 화합물들의 혼합물의 제제를 의미하며, 이는 명명된 화합물 또는 식 (I)에 따른 화합물들의 혼합물을 총 중량의 적어도 10 중량%의 양으로 함유한다. 바람직하게, 상기 제제는 명명된 화합물 또는 화합물들의 혼합물을 총 중량의 적어도 50 중량%; 더 바람직하게 제제의 총 중량의 적어도 80 중량%; 가장 바람직하게 총 중량의 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 양으로 함유한다.
- [0121] 본 발명의 화합물 및 중간체들은 반응 혼합물로부터 분리되고, 여과, 액체-액체 추출, 고상 추출, 증류, 재결정화 또는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 포함하는 크로마토그래피와 같은 표준 기술에 의하여 정제될 수 있다.
- [0122] 본 발명의 화합물 내 이성질현상 및 호변이성질현상
- [0123] 호변 이성질 현상
- [0124] 본 발명에서, 식 (I)의 화합물 또는 그 염은, 두 화합물이 두 원자 간의 수소 원자를 교환함으로써 공유 결합을 형성하는 것 중 하나로 상호전환을 촉진시킬 수 있는 호변 이성질 현상을 나타낼 수 있는 것으로 이해된다. 호변 이성질 화합물은 서로 이동 평형으로 존재하므로, 이들은 동일 화합물의 다른 이성질체 형태로 간주된다. 본원 명세서에서 상기 식들은 단지 하나의 가능한 호변 이성질 형태만을 나타낼 수 있는 것으로 이해될 것이다.

그러나, 본 발명은 임의의 호변 이성질 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이며, 식에 사용되는 하나의 호변 이성질 형태로 제한되지 않는다. 본원 명세서에서의 식은 단지 하나의 가능한 호변 이성질 형태만을 나타내며, 본원 명세서에서는 본원에서 도시하기에 편리한 형태들이 아닌 화합물들의 모든 가능한 호변 이성질 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 호변 이성질 현상은 물결선에 의하여 표시되는 결합된 피라졸릴기에 의하여 나타내어질 수 있다. 두 치환체 모두 4-피라졸릴기로 명명되나, 다른 질소 원자가 각각의 구조 내에 수소 원자를 가질 수 있음이 분명하다.



[0125]

[0126] 그러한 호변 이성질 현상은 또한 3-메틸, 5-메틸 또는 3,5-디메틸피라졸 등과 같은 치환된 피라졸로 일어날 수 있다. 다른 호변 이성질 현상의 예는 고리 질소 원자에 인접한 고리 산소 원자를 가지는 헤테로시클릭 화합물에서 보여지는 것과 같은, 아마도-이미도(시클릭인 경우 락탐-락탐)이다. 예를 들어, 평형:



[0127] 이 호변 이성질 현상의 예이다. 따라서, 본원에 하나의 호변 이성질체로서 도시되는 구조는 다른 호변 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0128] 광학 이성질 현상

[0129] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 때, 그 화합물은 순수 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로서 또는 라세미 혼합물로서 존재하거나 분리될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 따라서 본 발명의 화합물의 임의의 가능한 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0130] 키랄 중심의 존재로 초래되는 이성질체는 "거울상 이성질체"로 불리우는 한 쌍의 비중첩가능한 이성질체를 포함한다. 순수 화합물의 단일 거울상 이성질체는 광학 활성이다, 즉 평면 편광의 평면을 회전시킬 수 있다. 단일 거울상 이성질체는 *Cahn-Ingold-Prelog* 시스템에 따라 지정된다. 치환체의 우선 순위는 원자 중량에 근거하여 랭킹이 매겨지며, 체계적 절차에 의하여 결정되는 바와 같은 더 높은 원자 중량이 더 높은 우선 순위로 랭킹이 매겨진다. 네 개의 기의 우선순위 랭킹이 결정되면, 그 분자는 최저 랭킹 기가 보는 사람으로부터 멀리 떨어져 향하도록 배향된다. 그 다음, 나머지 기들의 하향 랭킹 순이 시계방향으로 진행된다면, 그 분자는 (*R*)로 표시되고, 나머지 기들의 하향 랭킹 순이 반시계방향으로 진행된다면, 그 분자는 (*S*)로 표시된다. 실시예에서, 도식 14에서, *Cahn-Ingold-Prelog* 랭킹은 A>B>C>D이다. 최저 랭킹 원자 D는 보는 사람으로부터 멀리 떨어져 배향된다.



[0131]

[0132] 본 발명은 라세미체 및 분할된, 부분입체이성질체적으로 및 거울상이성질체적으로 순수한 형태 및 그 염 뿐 아니라 부분입체 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 부분입체 이성질체 쌍은 정상 및 역상 크로마토그래피 및 결정화를 포함하는 공지의 분리 기술에 의하여 분할될 수 있다.

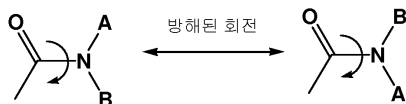
[0133] "분리된 광학 이성질체"는 동일 식의 상응하는 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 순수한 화합물을 의미한다. 바람직하게, 상기 분리된 이성질체는 적어도 약 80 중량%, 더 바람직하게 적어도 90 중량%, 더 바람직하게 적어도 98 중량%, 가장 바람직하게 적어도 약 99 중량% 순수하다.

[0134] 분리된 광학 이성질체는 잘 알려진 키랄 분리 기술에 의하여 라세미 혼합물로부터 정제될 수 있다. 그러한 한가지 방법에 따르면, 본 발명의 화합물의 라세미 혼합물, 또는 이의 키랄 중간체가 DAICEL® CHIRALPAK® 패밀리 컬럼 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan) 시리즈 멤버와 같은 적합한 키랄 컬럼을 이용하여

HPLC에 의하여 99 wt% 순수 광학 이성질체로 분리된다. 상기 컬럼은 제조업체 지시에 따라 조작된다.

[0135] 회전 이성질 현상

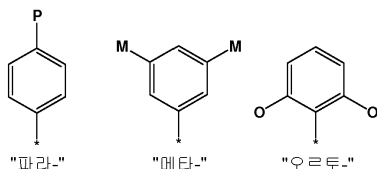
[0136] 아마이드 결합 연결 (이하 예시하는 바와 같은) 주위의 제한된 회전의 화학적 특성으로 인하여 (즉, C-N 결합에 일부 이중 결합 특성을 부여하는 공명), 별도의 회전 이성질체 종들을 관찰할 수 있으며, 일부 조건 하에서는 그러한 종들을 분리할 수도 있는 것으로 이해된다 (이하 참조). 아마이드 질소 상에 입체 벌크 또는 치환체를 포함하는 특정 구조적 요소는 화합물이 단일 안정 회전 이성질체로서 분리되고 무한정 존재할 수 있을 정도로 회전 이성질체의 안정성을 증진시키는 것으로 더욱 이해된다. 본 발명은 따라서, 암 또는 기타 증식성 질환 상태의 치료에 있어서 생물학적으로 활성인 임의의 가능한 안정한 식 (I)의 회전 이성질체를 포함한다.



[0137]

[0138] 위치 이성질 현상

[0139] 본 발명의 바람직한 화합물은 방향족 고리 상에 치환체들의 특정 공간적 배열을 가지며, 이는 화합물 류에 의하여 입증되는 구조 활성 관계와 관련된다. 종종 그러한 치환 배열은 넘버링 시스템에 의하여 표시되나; 넘버링 시스템은 종종 다른 고리 시스템들 간에 일치하지 않는다. 6-원 방향족 시스템에서, 공간적 배열은 다음과 같이 1,4-치환에 대하여 통상적 명명법인 "파라"로, 1,3-치환에 대하여 "메타"로, 및 1,2-치환에 대하여 "오르토"로 명시된다.

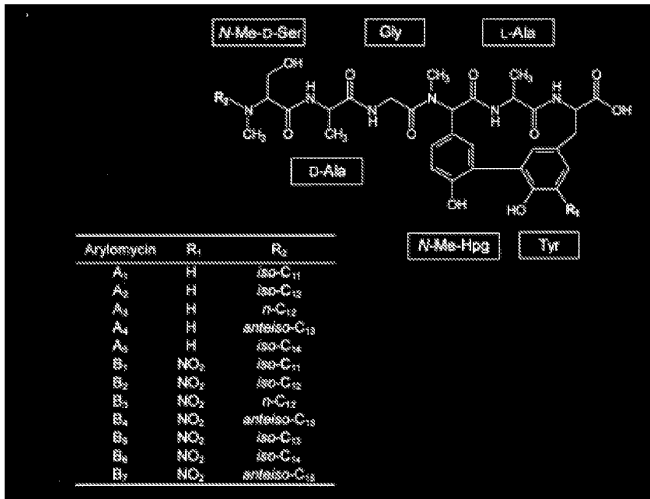


[0140]

[0141] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물들 중 또는 본 발명의 방법에 사용되는 것들과 같은 화합물 또는 화합물들의 세트는 상기 열거한 구현예들의 임의의 조합 및/또는 서브 조합 중 하나일 수 있다.

[0142] 상세한 설명

[0143] 본 발명은 다양한 구현예에서 아릴로마이신 A 및 B의 유사체에 관한 것이다. 아릴로마이신 A 및 B는 각각 다음 구조의 천연 생성물을 의미한다:



[0144]

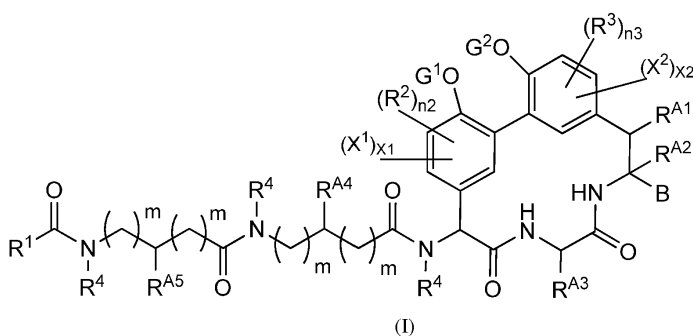
[0145] 아릴로마이신 A 화합물은 상기 구조에서 정의되는 바와 같이 R₁ 위치에 수소 원자를 가지고, 아릴로마이신 B는 그 위치에 질소기를 가진다. 상기 구조에서 기 R₂로 표시되는 지질 테일은 N-Me-D-Ser 잔기와 아미드 결합을 형성하는 11 내지 15 개 총 탄소 원자를 가지는 n-알킬, 이소알킬, 및 안테이소알킬 아실기이다. 본원에 사용되는 용어 "아릴로마이신", "아릴로마이신 A", "아릴로마이신 B", "아릴로마이신 A_x", "아릴로마이신 천연 생성물" 등은 달리 명시되지 않는 한 이들 천연 생성물들을 의미한다. 용어 "아릴로마이신 유사체", "아릴로마이신 유도체", "본 발명의 화합물" 등은 본원에 정의되는 아릴로마이신 A 또는 아릴로마이신 B의 구조적 클래스 내에 적합하지 않은 본원에 개시되는 화합물들을 의미한다. 본 발명의 화합물들은 상기 명시한 바와 같이 천연 생성물들과 구분된다.

[0146] 다양한 구현예에서, 본 발명의 아릴로마이신 유사체, 즉, 본원에 개시되고 청구되는 신규한 구조는 더 광범위한 스펙트럼의 항생제 활성, 즉 아릴로마이신 A 및 B로 명명되는 천연 생성물보다 더 넓은 다양한 세균 종에 대하여 항생제 활성을 나타낸다.

[0147] 본 발명은 다양한 구현예에서 또한, 통상적 지식에 근거하여 아릴로마이신 A 및 B 처리에 민감할 것으로 예상되지 않는 세균 종 또는 균주에 대해서와 같이, 본 발명의 유사체를 이용하여 및 아릴로마이신 A 및 B를 이용하여 세균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 문맥에서, 본 발명은 본원에 개시되고 청구되는 본 발명의 방법을 실행함에 있어 본 발명의 아릴로마이신 유사체 및 아릴로마이신 A 및 B 천연 생성물의 용도를 포함한다.

[0148] 본 발명의 화합물

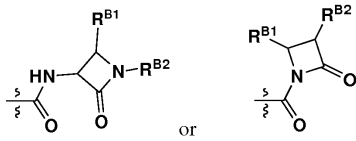
[0149] 다양한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 그 염을 제공한다:



[0150]

[0151] 상기 식에서,

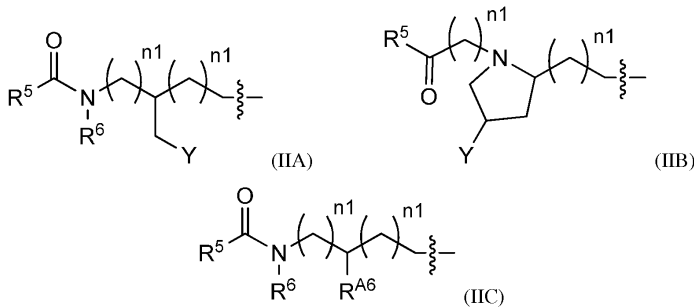
[0152] B는 CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{B}(\text{OR}^{\text{B}})_2$ 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{B}})_2$ 이고, R^{B} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이거나, 또는 B는 식



[0153]

[0154] 의 기이고, R^{B1} 및 R^{B2} 는 각각 독립적으로 H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 시클로알킬, OR^{C} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{C}}$, $\text{O C}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{C}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}}$, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 티오알콕시, NR_2^{C} , 5-7 원 헤테로시클릴 또는 5-7 원 헤테로아릴, 또는 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴이고; R^{C} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이고, 물결선은 B를 포함하는 식 (I)의 탄소에 B가 부착되는 지점을 나타내고;

[0155] R^1 은 식 (IIA) 또는 (IIB) 또는 (IIC)의 기를 포함하고

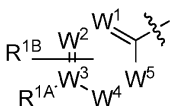


[0156]

[0157] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고, n_1 은 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 0, 1, 또는 2이고; Y는 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{H}$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, 또는 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이고; R^{A6} 은 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴이고, 여기서 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있고, 각각의 치환체는 독립적으로 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 시클로알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -모노- 또는 디-알킬아미노, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬히드록시카보닐, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬아미노카보닐, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬술폰닐아미노, 및 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -아릴술폰닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 물결선은 R^1 을 포함하는 식 (I)의 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타내고;

[0158] R^5 는 직접적으로 또는 0 또는 NR에 의하여 그것이 부착되는 카보닐 탄소에 결합되어, 각각 아마이드, 카바메이트 또는 우레아 결합을 제공하는, 약 1-22 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬이고; 임의로, 상기 사슬 내에서 또는 사슬 말단에서 다음 기들 중 임의의 것을 포함하고:

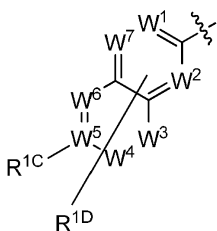
[0159] (A)



[0160]

[0161] 상기 식에서, W^1, W^2, W^3, W^4 및 W^5 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W^1, W^2, W^3, W^4 및 W^5 중 두 개 이하가 N이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 가 비-수소일 때, 상기 R^{1A} 또는 R^{1B} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, W 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 R^{1B} 가 결합될 수 있고; R^{1A} 는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, 시아노, (C_1-C_6) -티오에테르, 플루오로알콕시, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1B} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

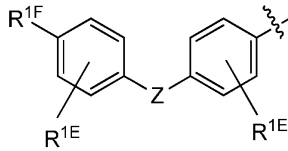
[0162] (B)



[0163]

[0164] 상기 식에서, $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ 및 W^7 은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단, $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ 및 W^7 중 세 개 이하가 N이고; R^{1C} 또는 R^{1D} 가 비-수소일 때, R^{1C} 또는 R^{1D} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, 둘 중 하나의 고리는 하나 이상의 R^{1D} 를 포함할 수 있고; R^{1C} 는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1D} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1C} 또는 R^{1D} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴를 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

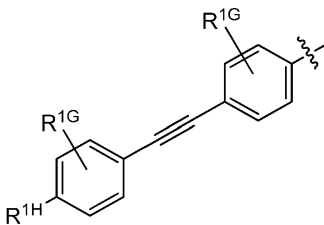
[0165] (C)



[0166]

[0167] 상기 식에서, Z는 O, S, NH 또는 CH₂이고; R^{1E}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1F}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1E} 또는 R^{1F}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고; 또는

[0168] (D)



[0169]

[0170] 상기 식에서, R^{1G}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1H}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1G} 또는 R^{1H}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

[0171] R² 및 R³은 각각 독립적으로 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬옥시, 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 임의의 탄소 원자는 J로 치환 또는 비치환될 수 있고, n² 및 n³은 독립적으로 0,

1, 2, 또는 3이고; 또는 두 개의 R^2 기들이 함께, 및/또는 두 개의 R^3 기들이 함께, 융합 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리 또는 고리들을 포함할 수 있고, 이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 J로 치환되고;

[0172] R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 발생하는 곳에서 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 J로 치환될 수 있고;

[0173] R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J로 치환될 수 있고;

[0174] J는 할로젠, R' , OR' , CN, CF_3 , OCF_3 , O, S, C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)CH_2C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')CON(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(COR')COR'$, $(CH_2)_{0-p}N(OR')R'$, $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(OR')R'$, 또는 $(CH_2)_{0-p}C(=NOR')R'$ 이고; p는 약 4이고,

[0175] 각각의 R' 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C_1-C_{12}) -알킬, (C_2-C_{12}) -알케닐, (C_2-C_{12}) -알키닐, (C_3-C_{10}) -시클로알킬, (C_3-C_{10}) -시클로알케닐, $[(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) -시클로알케닐]- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], (C_6-C_{10}) -아릴, (C_6-C_{10}) -아릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴, 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, 또는 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐]이고, R' 는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고; 또는

[0176] 두 개의 R' 가 질소 원자 또는 두 개의 인접하는 질소 원자들에 결합될 때, 상기 두 개의 R' 기들은 그들이 결합되는 질소 원자 또는 원자들과 함께 3- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 8- 내지 20-원, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성할 수 있고, 임의의 고리 또는 고리 시스템은 N, NR' , O, S, S(O) 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 부가적인 이종 원자를 더욱 함유할 수 있고, 각각의 고리는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고;

[0177] 임의의 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템 내에서, 각각의 고리는 선형 융합되거나, 브리짓드되거나 또는 스피로시클릭이고, 각각의 고리는 방향족 또는 비-방향족이고, 각각의 고리는 (C_6-C_{10}) 아릴, 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬 또는 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴에 융합될 수 있고;

[0178] G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 글리코실 잔기이거나, 또는 생리적 조건하에 분할가능하여 G^1 또는 G^2 가 각각 수소인 식 (I)의 화합물을 제공하는 기이고;

[0179] $(X^1)_{x1}$ 및 $(X^2)_{x2}$ 는 각각, 각각의 고리의 0, 1, 또는 2 개의 고리 원자들이 질소일 수 있음을 나타내고, 단 비-수소 치환체가 결합될 때, X^1 또는 X^2 는 각각 C이고;

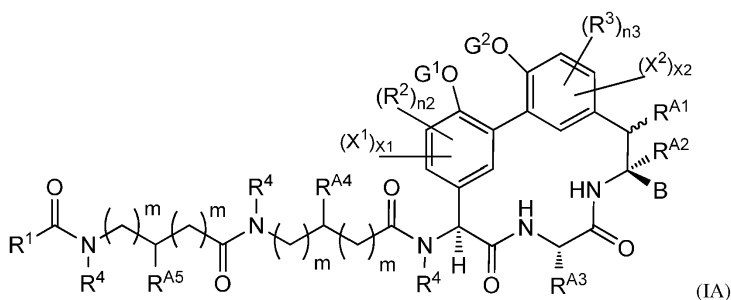
[0180] 단, G^1 이 6-디옥시헥소피라노실 잔기일 때, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, B는 CO_2H 이고, 또는 G^1 및 G^2 가 H일 때, R^1 은 식

(IIA)이고, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO_2H 이고, 그렇다면 R^5 는 비치환 ($C_{10}-C_{16}$)-알킬이 아니다.

[0181] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비페닐 (또는 비-아릴 또는 아릴-헤테로아릴 또는 비-헤테로아릴) 모이 어티의 페닐-페닐 결합 주위의 방해된 회전으로 인하여 아트로프 이성질체 형태를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Sa 아트로프 이성질체를 포함할 수 있다. 출원인은 매크로사이틀을 테일에 연결하는 아마이드 결합이 메틸화되지 않을 때 두 아트로프 이성질체 모두 존재할 수 있고 자유롭게 상호전환할 수 있음을 발견하였다.

[0182] 다양한 구현예에서, 본 발명은 G^1 은 H 또는 6-디옥시헥소피라노실 잔기이고, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)의 기이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO_2H 이고, 그렇다면 R^5 는 비치환 (C_1-C_{22})알킬이 아닌 식 I의 화합물을 제공한다.

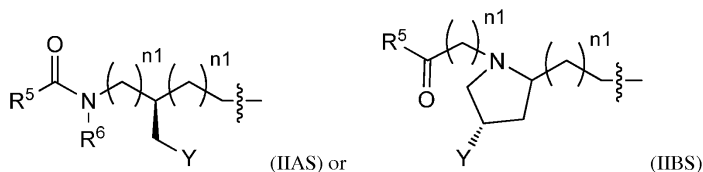
[0183] 다양한 구현예에서, 본 발명은 상기 화합물은 식 (IA)의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0184]

[0185] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^B , R^{B1} , R^{B2} , 및 R^C , 및 m, n, n^1 , n^2 , n^3 , p, B, G^1 , G^2 , $(X^1)_{X1}$, $(X^2)_{X2}$, 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (IA)에서 R^1 에 결합되는 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타낸다.

[0186] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^1 이 식 (IIAS) 또는 (IIBS)의 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0187]

[0188] 상기 식에서, n^1 , n^2 , p, R^5 , R^6 , 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (I)에서 R^1 에 결합되는 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타낸다.

[0189] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

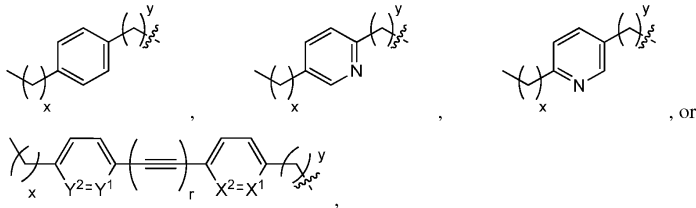
[0190] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0191] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을

제공한다.

[0192] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0193] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 다음 기들 중 임의의 기인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다:



[0194]

[0195] 상기 식에서, x 는 0-14이고, y 는 0-14이고, 단 $x + y = 22$ 이고, X^1 , X^2 , Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 X^1 및 X^2 중 하나 및 Y^1 및 Y^2 중 하나만이 N이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R^5 에 결합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타낸다.

[0196] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^5 가 메틸, 에틸, (C_3-C_{22})- n -알킬, (C_3-C_{22})-이소알킬, (C_4-C_{22})-안테이소알킬, 나프틸, (C_2-C_{10}) 나프틸, 나프틸메틸, (C_2-C_{10})나프틸메틸, 비페닐, (C_2-C_{10})알킬비페닐, 비페닐메틸, (C_2-C_{10})알킬비페닐메틸, (C_4-C_{12})페닐, (C_4-C_{12})벤질, (C_2-C_{10})-1,2-디페닐에틸, 또는 (Z)- 또는 (E)-(C_2-C_{10})-1,2-디페닐에틸 중 임의의 것이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R^5 에 결합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타내는 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0197] 다양한 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 X^1 또는 X^2 를 포함하는 고리가 각각 임의로 페닐, 피리딘, 피라지닐, 피리미딜, 또는 피리다지닐이고, R^2 및 R^3 모두 수소인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0198] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0199] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C_1-C_4)알콕시, 또는 (C_1-C_4)알킬이고, n^2 또는 n^3 은 각각 또는 모두 1인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

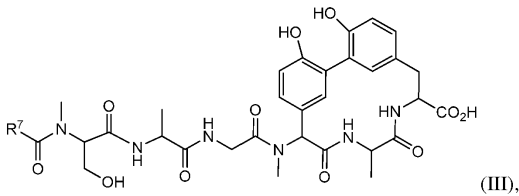
[0200] 다양한 구현예에서, 본 발명은 G가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0201] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A4} 중 임의의 것이 수소가거나, R^{A3} 및 R^{A5} 중 임의의 것이 메틸이거나, 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0202] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^{A3} 이 수소, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸인 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0203] 다양한 구현예에서, 본 발명은 R^4 및 R^6 모두 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

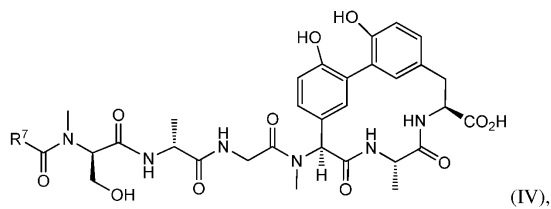
[0204] 다양한 구현예에서, 본 발명은 상기 화합물이 식 (III)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0205]

[0206] 상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6- (C_2-C_{10}) -2-나프틸, 2-나프틸메틸, 6- (C_2-C_{10}) -2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐메틸, p- (C_4-C_{12}) 페닐, p- (C_4-C_{12}) 벤질, 또는 4'- (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에틸이다.

[0207] 다양한 구현예에서, 본 발명은 상기 화합물이 식 (IV)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0208]

[0209] 상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6- (C_2-C_{10}) -2- 나프틸, 2-나프틸메틸, 6- (C_2-C_{10}) -2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐메틸, p- (C_4-C_{12}) 페닐, p- (C_4-C_{12}) 벤질, 또는 4'- (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에틸이다.

[0210] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 수화물, 용매화물, 프로드러그 또는 대사산물을 포함하는 화합물을 제공한다.

[0211] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0212] 본 발명의 화합물을 이용하는 세균 감염의 치료 방법

[0213] 복수 항생제에 내성인 세균의 진화는 인간 건강에 심각한 위협을 제기한다.^{1,2} 완전 합성 항생제의 발견 및 개발에 많은 노력이 집중되어 왔으나³, 임상에서 사용되는 항생제 대부분은 천연 생성물로부터 유도되었으며, 이는 오랜 시간 동안 세균에 침입하고, 유출물을 피하고, 필수적이고 매우 보존된 생화학적 과정을 억제하도록 발달되었다⁴. 불행히도, 광범위 스펙트럼 천연 생성물 항생제는 분리하기 점점 더 어렵게 되었으며, 더 풍부한 좁은 스펙트럼 제제는 알려지지 않은 요인에 의해서 또는 저조한 침입 또는 충분히 필수적이거나 보존되지 않은 단백질 표적화와 같은 그 화합물 고유의 요인에 의하여 제한되며, 이는 최적화에 의한 극복에 대한 도전으로 간주된다³. 이와 대조적으로, 많은 "차세대" 항생제 개발에 의하여 입증되는 바와 같이, 그 스펙트럼이 임상적 사용 중에 획득된 특정 내성 메커니즘에 의하여 위협된 후 항생제를 재-최적화하기 위한 많은 전례가 있다⁵⁻⁸.

[0214] 아틸로마이신은 세포질막의 외층에 앵커링되고 N-말단 시그널 펩타이드를 세포질 밖으로 수송하는 단백질로부터 제거하는 필수 세린-라이신 다이애드 프로테아제인 세균 타입 I 시그널 펩티다아제 (SPase)를 억제하는 리포펩티드 항생제 류이다.⁹⁻¹¹ 세 개의 관련된 아틸로마이신 시리즈가 확인되었으며, 이는 아틸로마이신 A 및 B 및 리

포글리코펩티드로 유사한 코어 매크로사이클을 가지나 상이한 치환체 및 지방산 테일을 가진다 (도 1).^{12,13} 그들이 신규한 작용 메커니즘에 근거하여, 이들 화합물들에 대한 본래 더 많은 관심이 있었으나, 그들의 SPase를 실험실 내에서 억제하는 능력 및 그들의 토양 세균 로도코커스 오파쿠스 및 브레비바실러스 브레비스 및 인간 병원균 스트렙토코커스 뉴모니에에 대한 생체내 활성에도 불구하고, 이들은 다양한 기타 중요한 인간 병원균에 대한 활성을 가지지 않는 것으로 밝혀졌다.^{13,14} 이와 같이 명백히 좁은 스펙트럼은 놀랍게도, SPase가 세포질막의 외층에 위치하며 모든 유박테리아 내에 존재하고 필수적인 것으로 보인다는 것을 간주하고 있다.^{10,15-17} 그들의 좁은 스펙트럼의 기원을 분석하기 위하여, 아틸로마이신 A₂, 및 아틸로마이신 C₁₆을 포함하는 몇몇 유도체를 합성하고 평가하였다 (도 1).¹⁸ 흥미롭게도, 상기 아틸로마이신이 그 치료를 위하여 사용되는 항생제로서 스타필로코커스 에피더미디스에 대하여 활성임을 발견하였으며, 중요한 것은, 효소의 P5 포켓 내에 위치하는, 포지션 29에서 SPase 내로 Pro를 도입함으로써 스타필로코커스 에피더미디스가 내성을 발달함을 결정하였다는 것이다. 주목할만한 것은, 아틸로마이신에 내성을 보인 모든 세균이 상응하는 포지션에서 Pro를 가진다는 것이며, 이러한 잔기를 결여하는 광범위한 세균을 동정하고, 그람 양성 병원균 스트렙토코커스 파이로게네스 및 스타필로코커스 헤몰리티쿠스 및 그람 음성 병원균 헬리코박터 피롤리 및 클라미디아 트라코마티스를 포함하는, 이들 대부분이 상기 아틸로마이신에 민감함을 보였다. 또한, 상기 아틸로마이신은 스타필로코커스 아우레우스 균주 8325의 성장을 지연시키는 반면, 128 µg/ml와 같이 높은 농도에서도 이를 실제로 방지하지는 않으나,¹⁸ 유행성 MRSA 분리군 USA300의 성장을 16 µg/ml의 MIC로 예방한다. 이는 메티실린 내성과 관련된 고유 특징으로부터 초래된 것일 수 있으나, 이는 상기 아틸로마이신 스캐폴드가 더 광범위한 스펙트럼의 스타필로코커스 아우레우스 활성에 대한 잠재성을 가짐을 시사한다. 중요한 것은, 아틸로마이신이 결합하는 친화성을 감소시킴으로써 Pro 잔기가 내성을 부여하며, 이를 제거하는 것은 내성 스타필로코커스 아우레우스, 에스케리치아 콜라이 및 슈도모나스 아에루기노사를 고도로 민감성으로 하기에 충분함을 보였다. 이러한 데이터는 상기 아틸로마이신이 내성-부여 Pro와 무관하게 SPase에 결합하도록 최적화될 수 있다면, 이는 주목할만하게 광범위한 활성 스펙트럼을 가질 것임을 시사한다.

[0215] 야생형 이 콜라이에 대한 활성을 가지지 않음에도 불구하고, 이 콜라이 SPase의 가용성 단편에 결합되는 아틸로마이신 A₂의 두 개의 결정 구조가 보고되었다 (도 3a).^{19,20} 상기 아틸로마이신은 아마도 막 결합 전구 단백질 기질의 결합을 모방하는 연장된 β-시트 구조로 결합하는 것으로 보인다.¹⁹ 아틸로마이신의 C-말단 매크로사이클은 깊은 소수성 클레프트 내에서 결합하고 단백질과 복수의 수소 결합 및 소수성 상호작용을 형성하는 반면, 상기 C-말단 카복시기는 촉매적 잔기와 결정적인 염 브릿지를 형성한다. 상기 펩티드 테일은 SPase 표면에서 얇은 클레프트로 아래로 연장하며, 단백질의 백본 잔기와 두 개의 수소 결합을 형성한다. 상기 결정적인 내성-부여 잔기 Pro⁸⁴는 펩티드 테일의 N-말단과 상호작용하고, 아틸로마이신의 카보닐 산소에 수소 결합의 형성을 불가능하게 하고 막 내로 들어감에 따라 지질 모이어티의 궤도를 변경시킬 수 있는 것으로 보인다 (도 3a). 상기 결정 구조는 SPase의 가용성 절단된 단편의 사용 및 막 이중층의 부재로 인하여 생물학적으로 관련있는 지질 테일 구조에 대한 정보를 거의 누설하지 않을 것이나, 이는 세포질막의 외층 내 패키징을 최대화하기 위하여 연장된 구조를 채택할 가능성이 크다.

[0216] 막-결합 표적들을 가지는 다양한 기타 항생제를 이용하여,²¹⁻²⁴ 아틸로마이신의 리포펩티드 테일은 그들의 활성에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 보여졌다.^{13,14,21-24} 여기서, 변경된 리포펩티드 테일을 가지는 유도체에 초점을 맞추어, 합성 아틸로마이신의 최초 구조-활성 연관성을 보고한다. 아틸로마이신 유도체의 활성을 S. 에피더미디스, S. 아우레우스, E. 콜라이 및 P. 아에루기노사를 이용하여 평가하였다. 각각의 병원균을 이용하여, 상기 유도체를 결정적인 내성-부여 Pro를 가지는 및 가지지 않는 SPase에 대하여 평가하여, 이러한 내성-부여 잔기와 변경된 상호작용으로부터 초래되는 활성 변화를 확인하고, 내성 극복을 위하여 추구될 변형의 유형을 확인하고 이에 따라 광범위 스펙트럼 항균 활성을 가지는 아틸로마이신 스캐폴드를 주입하였다.

[0217] 천연 기질의 SPase 및 N-말단부가 세균 세포막 내에 매립되며,^{26,27} 이는 억제제의 리포펩티드 테일의 일부가 또한 그 막 내에 수용될 것임을 시사한다. 이러한 상호 작용을 조사하고 또한 아틸로마이신의 리피드-펩티드 연결부에서 양전하가 포스포리피드 이중층의 음전하 헤드기와 상호작용할 수 있는지를 결정하기 위하여, 리피드 테일 아미드를 전하를 띤 3차 아민으로 대체하는 작용을 하는, 도식되는 식의 유도체를 합성하였다 (표 2B의 화합물 25) (여기서, R¹은 H 및 R² (FIG. 1)는 C16-n-알킬 사슬이고, 알카노일 사슬이 아님). 이러한 유도체는 S.

에피테미스 및 감작 *S. 아우레우스*에 대하여 현저히 감소된 활성을 가지며 (각각 32 및 64 $\mu\text{g/ml}$ 의 MIC), 검사된 야생형 또는 돌연변이 그램 음성 균주에 대하여 활성을 가지지 않는다. 상기 감소된 활성은 소수성 환경이 전하를 수용할 수 없음으로부터 초래되는 것으로 보이며, 이는 테일의 이러한 부분이 막 내에 또는 막과 SPase 사이의 계면 내에 매립됨을 시사한다.

[0218] 따라서, 명세서 및 본원에 인용되는 문헌에 기재되는 바와 같이 SPase의 내성 형태의 프롤린 잔기를 수용하도록 적응되는 아틸로마이신 A₂의 일련의 소수성 테일 유사체를 고안하였다. 이하 생물활성 표 1-4에 나타내는 바와 같이, 특정 화합물들을 합성하고 시험하였다.

[0219] 활성을 위하여 요구되는 최소 테일 길이를 찾고 상이한 세균의 세포질막 내에 수용가능한 테일 길이에 제한이 있는지 여부를 결정하기 위하여, 유도체 2 - 5를 합성하고 규명하였다 (표 1). 이들 유도체들 중 어떠한 것도 아틸로마이신 C₁₆에 대한 내성 세균 중 어느 것에 대해서도 활성을 얻지 못했으나, *S. 에피테미디스*와 유전적으로 감작된 균주 사이에 상당한 차이점이 분명하였다. 민감성 균주를 이용하면, 상기 C₈ 유도체 2는 활성이 없으나, 상기 C₁₀ 유도체 3은 *S. 에피테미디스*, *S. 아우레우스*, 및 *E. 콜라이*에 대한 활성을 가지는 반면, 4 및 5만이 *P. 아에루기노사*에 대한 활성을 나타내며, 이는 최소 C₁₂ 테일이 요구됨을 드러낸다. 각각의 경우, C₁₆ 지방산 테일(즉, 아틸로마이신 C₁₆)과 안정 상태를 유지할 때까지 테일 길이가 증가함에 따라 활성이 증가하였으며, *P. 아에루기노사*를 제외하고 C₁₈ 유도체 5 활성이 약간 감소하였다.

[0220] 증가된 소수성의 효과를 추가로 조사하기 위하여, 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 유도체를 합성하고 규명하였다 (표 1). 먼저, 일련의 나프틸 및 비페닐 유도체 6-8을 조사하였다. 나프틸 유도체 6은 시험된 세균 중 어느 것에 대해서도 활성을 보이지 않는 반면, 비페닐 유도체 7은 야생형 *S. 에피테미디스*에 대한 일부 활성을 보유한다. 지방산 카보닐과 비페닐 모이어티 사이에 메틸렌 스페이서를 결여하는 화합물 8 또한 *S. 에피테미디스*에 대한 활성을 보유함을 발견하였으며, 이는 비페닐 모이어티의 유연성이 필수적인 것이 아님을 시사한다. 이러한 비페닐 구조를 추가로 조사하기 위하여, *p*-알킬 치환 비페닐 유도체 9-12를 합성하였다. 알킬 치환체 길이가 증가함에 따라 야생형 *S. 에피테미디스*에 대한 활성 증가가 관찰되었으며, 이는 또한 내성 *S. 에피테미디스*에 대하여 활성인 C₆ 및 C₈ 유도체 11 및 12와 안정 상태를 유지하였다. 흥미롭게도, 이러한 시리즈의 몇몇 화합물들 또한 감작된 및 야생형 *S. 아우레우스*에 대하여 활성이며, *S. 에피테미디스*로 관찰된 것들과 유사한 상대활성을 가지나 다소 더 낮은 절대 활성을 가진다. 비페닐 유도체들 중 어느 것도 야생형 또는 감작된 *P. 아에루기노사* 균주에 대한 활성을 가지지 않으나, 감작된 이 *콜라이*에 대한 활성을 유지하며, 이는 다시 *S. 에피테미디스* 및 *S. 아우레우스*로 관찰된 것들과 유사한 경향을 나타낸다. 전체적으로, 데이터는 직쇄 유도체와 비교하여, 비페닐 유도체가 *S. 에피테미디스* 및 *E. 콜라이*에 대한 유사한 활성, *P. 아에루기노사*에 대한 더 낮은 활성, *S. 아우레우스*에 대한 더 큰 활성을 나타냄을 보인다.

[0221] 다음, 일련의 페닐 치환 테일 유사체(mimetics) 13-15를 조사하였다 (표 1). *S. 에피테미디스* 및 유전적으로 감작된 균주를 이용하여, 다시 알킬 사슬 길이 증가에 따른 활성 증가를 관찰하였다. 또한, 테실페닐 유도체 15는 야생형 *S. 아우레우스*에 대한 활성을 가진다. 이 유도체 내 탄소 원자의 수가 야생형 *S. 아우레우스*에 대한 활성을 가지지 않는 아틸로마이신 C₁₆의 것과 유사하므로, 이 데이터는 이 활성의 적어도 일부가 막 또는 SPase와 분극성 방향족 모이어티의 상호작용에 의하여 중재됨을 시사한다.

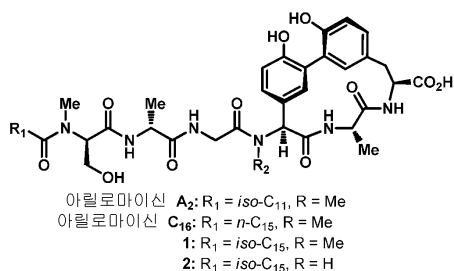
[0222] 리포펩티드 메틸화의 효과를 조사하고, 내성부여 Pro의 유해한 효과를 극복할 변경의 더 집중된 조사를 시작하기 위하여, SPase에 결합될 때 이러한 결정적인 잔기에 가까운 아틸로마이신 잔기인, d-MeSer2 및 d-Ala3 에서 변형된 N-메틸화를 가지는 유도체 (표 2)를 합성하고 규명하였다 (도 3a). 16 SO d-MeSer2 N-메틸기의 부재는 야생형 및 내성 *S. 에피테미디스* 균주 모두에 대한 활성의 약간의 감소를 초래하며, 다른 균주 각각에 대한 활성의 더욱 확연한 손실을 초래하며, *P. 아에루기노사*에 대하여 가장 확연하다. *E. 콜라이* SPase-아틸로마이신 A2 복합체의 구조가 리포펩티드 테일의 이 영역이 무질서하거나 단백질로부터 떨어져 배향됨을 시사하므로 (상기 논의한 바와 같이, 구조적 연구에 사용되는 N-말단 절단된 형태의 SPase가 이러한 결론을 다소 추측에 근거한 것으로 하나), 이러한 감소된 활성은 막 유동성으로 인한 지질막과, 또는 SPase와의 특정 유해한 상호작용으로부터 초래될 것 같지 않다.¹⁹ 따라서, 관찰된 활성 감소는 감소된 소수성, 외막 침입 또는 프로테아제 내성의 결과일 것이다. 활성 손실은 d-Ala3의 메틸화가 시험된 모든 생물에 대한 활성을 제거하는 화합물 17에서 더욱 확연하며, 이는 안정화한 H-결합을 탈안정화 입체 클래쉬로 대체함으로써 초래되는 것으로 보인다.

[0223] 리포펩티드 테일 강성의 효과를 조사하고, SPase의 Pro29/84에 의하여 부여되는 내성을 직접 보상할 변형을 추가로 조사하기 위하여, 히드록시프롤린 유도체 18을 고안하였다 (표 2). 이 화합물 내에, 포지션 29/84에서 SPase 잔기의 측쇄 및 백본과 상호작용하는 d-MeSer2 측쇄이 메틸렌 단위에 의하여 확인되고 인접하는 N-메틸아미드 결합의 메틸기와 융합된다. 이러한 변형은 그램 음성 미생물에 대하여 활성의 완전한 손실을 초래하나, 그램 양성 미생물에 대해서는 활성의 중간 정도 손실 또는 단지 약간의 손실을 초래함을 발견하였다. 놀랍게도, 18이 내성 *S. 에피더미디스*에 대한 완전한 활성을 보유하므로, 야생형 및 내성 변이체에 대한 활성 차이가 크게 감소하며, 이는 적어도 이 미생물에 대해서, 18이 Ser- 및 Pro-변이 SPase를 유사하게 인지함을 시사한다. 감소된 강성의 효과를 조사하기 위하여, 세린과 지방산 테일 사이의 펩티드 결합을 결여하는 (따라서 테일에 더 큰 회전 자유를 부여하는) 유도체 19를 합성하였다 (표 2). 이 분자는 모든 시험된 미생물에 대하여 아릴로마이신 C₁₆과 비교하여 현저히 적은 활성을 가지며, *E. 콜라이*, *S. 아우레우스* 또는 *P. 아에루기노사*에 대한 관찰가능한 활성을 가지지 않고, *S. 에피더미디스*에 대한 단지 중간 정도의 활성을 가진다.

[0224] SPase 결합에 기여할 다른 펩티드 기능성을 도입하거나 삭제하지 않고 유연성을 증가시키기 위하여, d-MeSer2를 d-Ala3에 연결하는 아미드 결합에 대한 N-말단 또는 C-말단 바로 옆에 삽입되는 하나 또는 두 개의 메틸렌 단위를 가지는 유도체를 합성하고 평가하였다 (20-23, 표 2). 이들 화합물들은 야생형 그램 음성 세균에 대한 활성을 얻지 못했다. 감작된 그램 음성 균주에 대하여, 20에서만 활성이 관찰되었으며, 이는 모 화합물과 비교하여 *E. 콜라이*에 대한 활성이 16배 적으나 *P. 아에루기노사*에 대한 활성이 단지 2배 적었다. 메틸렌 부가의 효과는 그램 양성 세균에 있어서 현저히 달랐다. 아릴로마이신 C₁₆과 비교하여, 유도체 20-23은 민감성 *S. 에피더미디스*에 대하여 8 내지 16배 활성을 손실하였으나, 내성 균주에 대한 활성을 보유하였다. 이는 일단 단백질의 수소-결합 공여체가 제거되면 (Pro에 대한 돌연변이에 의하여), H-결합 수용체 섭동은 추가로 활성을 감소시키지 않음을 입증한다. 이러한 결과는 *S. 아우레우스*에 대하여 더 복잡하다. 예상되는 바와 같이, 아릴로마이신 C₁₆과 비교하여, 메틸렌 단위의 부가는 *S. 아우레우스*의 감작된 균주에 대한 활성을 21-23은 2 내지 8배, 20은 적어도 64배 감소시켰다. 그러나, 야생형 *S. 아우레우스*의 경우, 20 또는 21로 활성이 관찰되지 않았으나, 놀랍게도, 22 및 특히 23는 활성을 얻었다.

표 1

선택된 화합물의 MICs (μM)



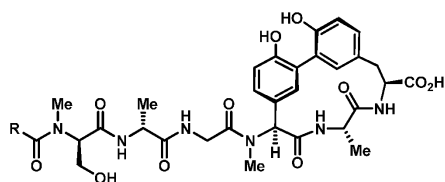
균주	아릴로마이신 A ₂	화합물 1	화합물 2
E. 콜라이 MG1655	>128	>128	>128
S. 아우레우스 8325	>128	>128	>128
S. 에피더미디스 ATCC 35984	1	0.5	1
B. 안트라시스 Sterne	n.d.	32	n.d.
E. 패시움 AEFA001 ^a	n.d.	>64	n.d.
E. 패칼리스 ATCC 29212	n.d.	>64	n.d.
E. 패칼리스 ATCC 51288	n.d.	>64	n.d.

^aAchaogen, Inc. 균주 컬렉션의 일부

[0225]

[0226] [표 2A]

아릴로마이신-내성 부여 Pro 잔기를 가지지 않는 (민감성) 및 가지는 (내성) SPase를 가지는 *S.에피테르미디스*, *S.아우레우스*, *E.콜라이* 및 *P.아에루기노사* 균주에 대한 변경된 지방산 테일을 가지는 아릴로마이신 유도체의 활성 (MICs ($\mu\text{g/ml}$))



R	민감성 ^b				내성 ^c			
	Se	Sa	Ec	Pa	Se	Sa	Ec	Pa
3	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
4	16	64	32	>64	>64	>64	>64	>64
5	0.5	16	8	64	>64	>64	>64	>64
6 ^a	0.5	2	0.5	8	8	>64	>64	>64
7	1	4	2	8	16	>64	>64	>64
8	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
9	32	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
10	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
11	8	64	16	>64	>64	>64	>64	>64
12	1	16	4	>64	>64	>64	>64	>64
13	0.5	8	1	>64	32	64	>64	>64
14	1	8	1	>64	16	16	>64	>64
15	8	64	32	>64	>64	>64	>64	>64
16	1	8	8	64	>64	>64	>64	>64
17	0.5	4	2	16	16	32	>64	>64

[0227]

[0228] Se = *S. 에피테르미디스*, Sa = *S. 아우레우스*, Ec = *E. 콜라이*, Pa = *P. 아에루기노사*

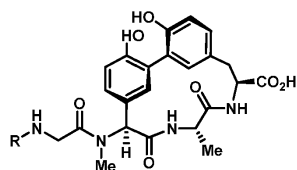
[0229] ^a 아릴로마이신 C₁₆ (4 번째) 참조로 포함됨.

[0230] ^b 민감성 균주는 야생형 *S. 에피테르미디스* RP62A, *lepB*(P29S) *S. 아우레우스* 8325, *lepB*(P84L) *E. 콜라이* MG1655, 및 *lepB*(P84L) *P. 아에루기노사* PA01를 포함한다.

[0231] ^c 내성 균주는 *spsB*(S29P) *S. 에피테르미디스* RP62A, 및 야생형 *S. 아우레우스* 8325, *E. 콜라이* MG1655, 및 *P. 아에루기노사* PA01를 포함한다.

[0232] [표 2B]

아릴로마이신-내성 부여 Pro 잔기를 가지지 않는 (민감성) 및 가지는 (내성) SPase를 가지는 *S.에피테르미디스*, *S.아우레우스*, *E.콜라이* 및 *P.아에루기노사* 균주에 대한 변경된 리포펩티드 테일을 가지는 아릴로마이신 유도체의 활성 (MICs ($\mu\text{g/ml}$))



R	민감성 ^b				내성 ^c			
	<i>Se</i>	<i>Sa</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Se</i>	<i>Sa</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>
^a	0.5	2	0.5	8	8	>64	>64	>64
17	1	16	4	>64	32	>64	>64	>64
18	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
19	4	4	>64	>64	8	>64	>64	>64
20	8	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
21	8	>64	8	16	16	>64	>64	>64
22	8	8	>64	>64	8	>64	>64	>64
23	4	16	>64	>64	8	64	>64	>64
24	8	4	>64	>64	16	16	>64	>64

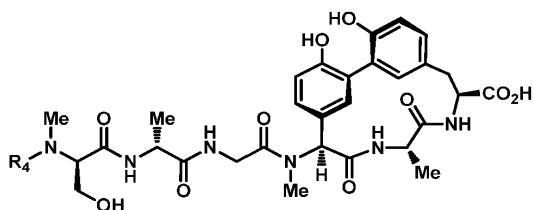
[0233]

[0234] *Se* = *S. 에피테르미디스*, *Sa* = *S. 아우레우스*, *Ec* = *E. 콜라이*, *Pa* = *P. 아에루기노사*

[0235] ^a 아릴로마이신 C₁₆ (네번째) 참조로 포함됨.

[0236] ^b 민감성 균주는 야생형 *S. 에피테르미디스* RP62A, *lepB*(P29S) *S. 아우레우스* 8325, *lepB*(P84L) *E. 콜라이* MG1655, 및 *lepB*(P84L) *P. 아에루기노사* PA01를 포함한다. 상세하게는 본문 참조.

[0237] ^c 내성 균주는 *spsB*(S29P) *S. 에피테르미디스* RP62A, 및 야생형 *S. 아우레우스* 8325, *E. 콜라이* MG1655, 및 *P. 아에루기노사* PA01를 포함한다.

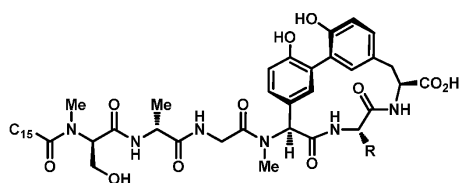


25: R₁ = H, R₂ = H
R₃ = H, R₄ = alkyl-C₁₆

[0238]

표 3

아릴로마이신 P3 포지션 유도체



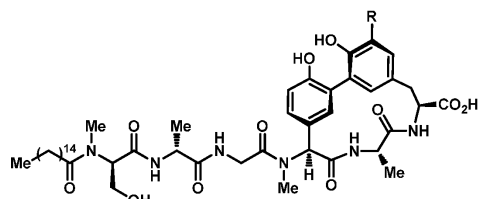
	R	S. 에피테르미디스 ^b	S. 아우레우스 ^c	E. 콜라이 ^d	P. 아에루기노사 ^e
26		8	>64	16	>64
27		0.25	4	2	4
28		0.5	8	1	4
29		1	8	2	8
30		4	16	>128	>128
31		4	16	>128	>128
32		>64	>64	>64	>64
33		>64	>64	>64	>64
34		8	>64	16	>64
35		4	32	4	16
36		2	32	4	>64

[0239]

[0240] ^a 아릴로마이신 C₁₆ (네번째) 참조로 포함됨. ^b 야생형 *S. 에피테르미디스* RP62A. ^c *lepB*(P29S) *S. 아우레우스* 8325, ^d *lepB*(P84L) *E. 콜라이* MG1655, 및 *lepB*(P84L) ^e *P. 아에루기노사* PA01

표 4

아릴로마이신 유도체의 MICs ($\mu\text{g/mL}$)



균주	아릴로마이신 C ₁₆ (R = H)	아릴로마이신 B-C ₁₆ (R = NO ₂)	36 (R = NH ₂)
S.에피테르미디스	0.25	0.13	8
S.아우레우스 P29S	8	8	64
E.콜라이 P84L	2	2	16
E.콜라이	>64	>64	>64
P.아에루기노사 P84L	4	4	32
B.브레비스	>64	>64	>64
R.에퀴	16	32	nd
R.오파쿠스	1	4	nd
S.아갈락티애	>128	8	nd
S.파이오게네스	8	4	nd
S.뉴모니아	8	16	nd
C.에피시엔스	16	16	nd
C.글루타미콜	2	2	nd
L.락티스	16	32	nd

[0241]

[0242]

상기 페닐- 및 비페닐-지방산 시리즈는 *S. 에피테르미디스*, *S. 아우레우스* 및 *E. 콜라이*에 대하여 유사한 활성을 보였으며, 더 긴 *p*-알킬 유도체가 민감성 및 내성 *S. 아우레우스* 균주 모두에 대한 활성을 가졌다. 흥미롭게도, *P. 아에루기노사*는 비페닐-변형 유도체에 의하여 억제되지 않은 것처럼 고유 거동을 나타낸다. 이는 어떠한 경우에 있어서 덜 소수성인, C₈- 및 C₁₀-치환 페닐 유사체에 의하여 억제되는 것을 고려할 때 특히 주목할만하다. 일부 차이점들이 변경된 외막 침입 또는 생체내 안정성으로부터 초래될 수 있으나, 상기 데이터는 마찬가지로 아릴로마이신의 *P. 아에루기노사*의 원형질막 내로의 차선의 삽입을 반영한다. 이러한 것이 포스포티딜콜린과 같은 *P. 아에루기노사*의 원형질막을 포함하는 포스포리피드의 고유 측면으로부터 초래된 것일 수 있거나,⁴⁶⁻⁵⁰ 또는 상이한 구성 지방산으로부터⁵¹⁻⁵⁴ 초래된 것일 수 있음을 추측하는 것이 흥미롭다. 예를 들어, *P. 아에루기노사*는 팔미트산 및 팔미톨레산 (C16 지방산)과 비교하여 더 높은 백분율의 *cis*-마크센산 (C18 지방산)을 이용하는 것으로 보이며, 이는 약간 더 두꺼운 원형질막을 초래하고 *P. 아에루기노사* 억제를 위하여 필요한 것으로 관찰되었던 일반적으로 더 긴 지방산 테일 길이를 설명할 수 있을 것이다. 전체적으로, 상이한 테일 유도체를 이용하여 수집된 데이터는 페닐-변형 유도체가 천연 포화 지방산 사슬보다 아릴로마이신 최적화를 위한 더 나은 스캐폴드일 것임을 시사한다. 이는 모 화합물 아릴로마이신 C₁₆의 모든 활성을 보유하나 *S. 아우레우스*에 대한 활성을 또한 얻는 화합물 15에 의하여 가장 분명히 강조된다.

[0243]

N-메틸화는 아릴로마이신과 같은 비-리보솜 합성 펩티드에 공통적이며, 일반적으로 소수성, 수소-결합 잠재성,

구조, 및/또는 프로테아제 내성을 최적화하는 것으로 생각된다.⁵⁵⁻⁵⁸ 상기 아틸로마이신 리포펩티드 테일의 펩티드 부분은 d-MeSer2 및 MeHpg5에서 메틸화되거나 d-Ala3 또는 Gly4에서 메틸화되지 않은 백본이다. 앞서, MeHpg5에서 메틸기가 SPase의 인식을 위하여 비아틸 고리 시스템을 미리 조직화함을 보였다.¹⁸ 이 콜라이 SPase-아틸로마이신 A2 복합체 내에서 결정적인 내성-부여 Pro에 모두 가까운, d-MeSer2 및 d-Ala3의 백본 메틸화 상태를 변경하였을 때,¹⁹ 그램 양성 및 그램 음성 세균 모두에 대하여 상당한 활성 손실이 있었다. 이러한 감소된 활성의 특정 기원은 조사된 두 부위에서 상이할 수 있으나, 데이터는 천연 리포펩티드 테일 메틸화 패턴이 이미 활성을 위하여 최적화됨을 시사한다.

[0244] 내성-부여 Pro에 의하여 도입되는 부정적 상호작용을 보다 직접적으로 보상하기 위한 노력으로, d-MeSer2 및 d-Ala3 주변에 증가 또는 감소된 유연성을 가지는 몇몇 유도체를 합성하였다. 이들 유도체들 중 어떠한 것도 야생형 그램 음성 세균에 대한 활성을 얻지 못하였으나, 20은 감작된 *P. 아에루기노사*에 대한 활성을 보유하고 있으며, 다른 유도체들은 감작된 *E. 콜라이*에 대한 활성을 손실하였다. 결과는 그램 양성 병원균에 있어서 현저히 달랐다. 아틸로마이신 C₁₆과 비교하여, 유도체 20-23은 각각 민감성 *S. 에피더미디스*에 대하여 8 내지 16배 활성을 손실하였으며, 유전적으로 감작된 *S. 아우레우스*에 대하여 2- 내지 >32배 활성을 손실하였다. 이러한 경향은 SPase와 억제제 사이에 형성되는 β-시트의 레지스터를 안정화 H-결합이 손실되도록 이동시키는 변경과 일치한다. 그러나, 더 중요한 것은, 22 및 특히 23이 야생형 *S. 아우레우스*에 대한 활성을 얻는다는 것이다. 상기 언급한 바와 같이, *E. 콜라이* SPase-아틸로마이신 A2 복합체의 구조는 Pro84 (및 다른 세균 내 상동 Pro 간섭에 의해서)가 소수성 그루브로부터 리포펩티드 테일을 물리적으로 폐색함으로써 및 그렇지 않으면 안정화할 수소-결합을 리피드 테일의 카보닐기로 분열시킴으로써 아틸로마이신 결합을 분열시킴을 시사한다. 이들 유도체가 *S. 아우레우스*에 대한 활성을 얻는 정확한 메커니즘은 결정되어야 할 것으로 남아 있지만, 데이터는 그럼에도 불구하고 아틸로마이신의 스펙트럼이 유도체화에 의하여 최적화될 수 있다는 가능성을 뒷받침한다.

[0245] 따라서, 본원 명세서 및 본원에 인용되는 문헌에 기재되는 바와 같이 내성 형태의 SPase의 프롤린 잔기의 존재로 인한 결합 에너지 손실을 보상하도록 적용되는, Ala가 존재하는 아틸로마이신 C16의 매크로사이클의 포지션에서 변화된 측쇄의 잔기를 가지는 일련의 유도체를 고안하였다. 이하 생물 활성 표 3에 기재한 바와 같이, 몇몇 화합물들을 합성하고 시험하였다. 상기 유도체들을, 야생형 *S. 에피더미디스* (균주 RP62A), 및 내성-부여 SPase Pro잔기의 Ser (*S. 아우레우스*) 또는 Leu (*E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사*)로의 돌연변이를 통하여 아틸로마이신에 민감성으로 되는 *S. 아우레우스* 8325, *E. 콜라이* MG1655, 및 *P. 아에루기노사* PA01의 돌연변이 균주에 대한 최소 억제 농도 (MIC)를 규명함으로써 평가하였다.

[0246] 처음에, Gly의 혼입에 의한 P3에서 측쇄 제거의 효과를 조사하였다 (26, 표 3). 이 화합물은 *S. 에피더미디스* (32-배), *S. 아우레우스* (>16 배), *E. 콜라이* (32-배) 및 *P. 아에루기노사* (>16-배)에 대한 상당한 활성을 손실하였으며, 이는 S3 포켓의 소수성 환경 내 패키징을 위하여 및/또는 아틸로마이신의 백본 배향을 보조함으로써 결합시 손실되는 매크로사이클의 내부 엔트로피를 감소시키기 위하여, α-브랜칭이 이 포지션에서 요구됨을 시사한다.

[0247] 활성 유지를 위한 P3 포지션에서 α-치환체에 대한 요구 조건을 확립하고, 아틸로마이신 유도체 27-30을 이용하여 증가된 측쇄 길이의 효과를 체계적으로 조사하였다. 흥미롭게도, 데이터는 이 포지션에서 메틸기를 가지는 아틸로마이신 C16 및 에틸 또는 n-프로필 측쇄를 가지는 유사체들이 모두 시험되는 각각의 세균에 대하여 구분할 수 없는 활성을 가짐을 보인다 (표 5-1). 이와 대조적으로, 상기 유도체들 및 n-부틸 및 n-펜틸 측쇄를 가지는 29 각각은 상이한 조사되는 세균에 대하여 다소 상이한 현저한 효과를 가졌다. 아틸로마이신 C₁₆과 비교하여, 화합물 29 및 30 모두 *S. 에피더미디스*에 대하여 8- 내지 32-배 활성을, *S. 아우레우스*에 대하여 32-배 활성을, 및 *P. 아에루기노사* 및 *E. 콜라이*에 대하여 32- 및 64-배를 각각 손실하였다. 이 데이터는 상이한 SPase가 이 포지션에서 더 짧은 측쇄에 대하여 구별되지 않으나, 점점 더 긴 P3 측쇄를 견딜 수 있는 변화하는 능력을 가짐을 시사한다.

[0248] 더 긴 P3 측쇄를 수용할 수 없음은 27-30으로 드러난 구조 활성-연관성에 대한 단순한 설명이나, 억제제-결합이 콜라이 펩티다아제의 결정 구조는 P3 포켓 근처의 몇몇 결정학적으로 관찰가능한 물 분자의 존재를 드러낸다. 따라서, n-부틸 및 n-펜틸 유도체가 이들 물 분자 근처에 소수성 메틸기를 강요함으로써 또는 안정화 상호작용으로 보상없이 단백질 탈용매화를 강요함으로써 활성을 손실하는 것이 가능할 수 있다. 이러한 가능성에 접근하기 위하여, n-프로판올 및 n-부탄올 측쇄를 각각 가지는 유도체 31 및 32를 통하여 증가된 소수성 및/또는 수소-결합의 효과를 조사하였다. 시험된 모든 세균에 대한 이들 화합물들의 모든 활성이 손실되었으며, 이

는 더 긴 알킬 또는 히드록시알킬이 S3 포켓으로 크기 제한으로 인하여 수용되지 않음을 시사한다.

- [0249] P3 측쇄의 소수성 변화가 활성화에 어떻게 영향을 미치는지 더욱 조사하기 위하여, 트리플루오로에틸 유도체 33를 조사하였다. 이러한 불소화 유도체는 '초소수성'²⁴인 것으로 생각되며 종종 약물 최적화에 사용된다.²⁵ 화합물 33은 *E. 콜라이*에 대하여 8배 덜 활성, *P. 아에루기노사* 및 *S. 아우레우스*에 대하여 16배 덜 활성이고, *S. 에피테르미디스*에 대하여 32배 덜 활성임을 발견하였다.
- [0250] 선형 측쇄 내 변경된 길이 및 소수성의 영향을 조사한 후, β - 및 γ -분지 측쇄 각각을 가지는 Val 및 Leu 유도체 34 및 35로 관심을 돌렸다. 이들 화합물들은 또한 모 화합물보다 덜 활성이며, 활성 손실은 미생물 의존적이었다. 34 및 35 모두 그램 양성 세균에 대하여 8- 내지 16-배 활성을 손실하였으나, *E. 콜라이*에 대한 활성을 유지하였다. 흥미롭게도, *P. 아에루기노사*는 34가 4배 활성을 손실하나 35는 >16배 활성을 손실하면서 분지 유도체 사이에 더 강하게 구별되었다. 이러한 데이터는 *E. 콜라이* SPase의 S3 포켓이 일반적으로 브랜칭에 대하여 비교적 내성이고, 그램 양성 SPase는 덜 그러하며, *P. 아에루기노사* SPase의 S3 포켓은 β -브랜칭에 비교적 내성이거나 γ -브랜칭에 내성이 아님을 시사한다.
- [0251] 요약하면, 매크로사이클 백본에 치환을 가지는 첫번째 시리즈의 아틸로마이신 유도체를 합성하였다. 아틸로마이신의 P3 포지션에서의 측쇄가 결합에 크게 기여함을 발견하였다. 또한, SPase의 S3 포켓이 아틸로마이신의 P3 포지션으로부터 3 개 이하의 선형 포화 탄소를 수용할 수 있으나, 이 포켓을 채우는 치환체 크기 증가는 전체 활성을 증가시키지 않음을 발견하였다. P3 포지션에서 길이로 또는 좌우로 3 개 선형 포화 탄소보다 큰 측쇄를 가지는 아틸로마이신 유도체는 대부분의 균주에 대한 활성을 손실하며, 더 큰 치환체가 존재할 때 더 큰 활성 손실이 보여진다. 이들 유도체들은 아틸로마이신을 더 강력하게 하지 않으나, 이들은 억제제에 대한 S3 포켓의 한계를 정의하고, 아틸로마이신 및 아마도 전구단백질의 인지 서열이 용액 내에서 자유롭지 않으나 SPase 결합 전에 친지성 막 내에 결합되는 결합 모델을 시사한다.
- [0252] 방향족 고리 상의 치환체가 합성된 아틸로마이신 및 아틸로마이신 B 유도체 아틸로마이신 B C₁₆ 및 그 아미노 유도체 36의 결합에 미치는 영향을 조사하였다. 이들은 본원 명세서 및 본원에 인용되는 문헌에 기재된 바와 같이 SPase의 내성 형태의 프롤린 잔기 존재로 인한 결합 에너지 손실을 보상하도록 적응되고 고안되었다. 이하 생물 활성 표 4에 기재하는 바와 같이, 몇몇 화합물들을 합성하고 시험하였다.
- [0253] 아틸로마이신 B-C₁₆ 및 그 유도체 36의 활성을 야생형 *S. 에피테르미디스* (균주 RP62A 및 *E. 콜라이* (MG1655)의 성장 억제를 위하여 요구되는 최소 억제 농도 (MIC)를 결정함으로써 규명하였다. 상기 화합물들을 또한, 내성-부여 Pro의 내성을 부여하지 않는 잔기로의 돌연변이에 의하여(*S. 아우레우스* 단백질 내 P29S, 및 *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사* 단백질 내 P94L) 아틸로마이신에 민감성으로 된, *S. 아우레우스* (8325), *E. 콜라이* (MG1655) 및 *P. 아에루기노사* (PA01)의 균주에 대하여도 시험하였다.
- [0254] 아틸로마이신 A₂ 및 그 유도체 아틸로마이신 C₁₆과 마찬가지로, 아틸로마이신 B-C₁₆은 *S. 에피테르미디스*에 대한 잠재적 활성을 가지며, 야생형 *E. 콜라이*에 대한 활성을 가지지 않는다. 또한, 아틸로마이신 A 화합물과 유사하게, 아틸로마이신 B-C₁₆은 *S. 아우레우스*, *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사*의 돌연변이 균주에 대하여 활성을 가진다. 따라서, B 시리즈 화합물의 활성은 A 시리즈 화합물과 동일한 메커니즘을 통하여 천연 분리물에 대하여 제한된다. 사실, 모든 시험되는 균주에 대한 아틸로마이신 B-C₁₆ 활성의 수준은 아틸로마이신 C₁₆의 것과 구별불가능하다 (표 4). 놀랍게도, 우리의 데이터는 아틸로마이신이 *B. 브레비스*에 대한 활성을 가지며 니트로 치환이 아틸로마이신 스캐폴드의 활성을 증가시킨다는 이전에 보고된 결론에 반박한다.¹⁸ 우리의 실험에서, MHBII 배지 및 영양 배지 모두를 사용하여 (이전에 보고된 연구에서 사용된 것과 같이) 두 화합물 모두 *B. 브레비스*에 대한 활성을 나타내지 않았다.
- [0255] 두 천연 생성물과 비교하여, 아미노 유도체 36이 시험된 모든 세균에 대하여 현저히 덜 활성이며, 그 활성 손실은 그램 음성 병원균(8 배)에 대해서 보다 그램 양성 세균(32 배)에 대하여 약간 더 크다는 것을 발견하였다. 아미노기는 양자화되어 생리적 pH로 하전될 것으로 예상되고, SPase 결합 부위가 이러한 전하를 수용하지 못함은 마찬가지로 감소된 활성을 설명한다.
- [0256] A- 및 B-시리즈 아틸로마이신 활성의 더 넓은 평가를 위하여, *로도코커스 에퀴*(*Rhodococcus equi*), *로도코커스 오파쿠스*(*Rhodococcus opacus*), *스트렙토코커스 아갈락티에*(*Streptococcus agalactiae*), *스트렙토코커스 뉴모니아*(*Streptococcus pneumonia*), *스트렙토코커스 파이오게네스*(*Streptococcus pyogenes*), *코리네박테리움 에피*

시엔스(*Corynebacterium efficiens*), 코리네박테리움 글루타미쿰(*Corynebacterium glutamicum*) 및 락토코커스 락티스(*Lactococcus lactis*)를 포함하는, 아틸로마이신 C_{16}^{20} 에 민감한 광범위한 세균으로부터의 대표적인 것을 조사하였다 (표 4). 시험된 거의 모든 세균에 대하여, 아틸로마이신 C_{16} 및 아틸로마이신 B- C_{16} 에 대한 억제 농도는 동일하거나 실험 오차 범위 내였다. 그러나, 스트렙토코커스 아갈락티애는 화합물들 간에 MIC에 있어서 현저한 차이를 나타냈으며, 아틸로마이신 B- C_{16} 가 비-니트로실화된 유사체 아틸로마이신 C_{16} 보다 16 배를 초과하는 더 큰 활성을 가졌다. 이러한 결과는 *S. 아갈락티애*의 두 SPase 중 어느 것도 내성 부여 Pro가 존재하지 않으며, 밀접히 관련되는 미생물 스트렙토코커스 뉴모니애 및 스트렙토코커스 파이오게네스에 대하여 두 화합물들 간에 동일한 활성이 관찰되었음을 고려할 때 특히 흥미롭다. 이러한 종들이 아틸로마이신 B 시리즈에서 니트로기의 설치에 의하여 극복되었던 아틸로마이신 A 시리즈에 대한 내성을 중재하기 위한 대안적 방법을 발견할 것임을 추측하는 것은 흥미롭다.

[0257] 결론적으로, 아민화된 아틸로마이신이 니트로실화된 변이체와 비교하여 상당한 활성을 손실함을 보였다. 또한, 아틸로마이신 B- C_{16} 은 A 시리즈의 동족 아틸로마이신 C_{16} 과 비교하여, *S. 에피데미디스*, 및 *S. 아우레우스*, *E. 콜라미* 및 *P. 아에루기노사*의 돌연변이 균주 및 복수의 기타 세균 균주에 대한 활성에 있어서 차이가 없음을 보였다. 중요한 것은, *S. 아갈락티애*가 아틸로마이신 B- C_{16} 에 고유하게 민감함을 발견하였다는 것이다. 또한, 밀접하게 관련된 세균 균주들은 A 및 B 시리즈 아틸로마이신 간에 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 아틸로마이신의 니트로실화가 일부 세균에 대한 생물학적 활성을 위하여 중요하며, 아틸로마이신의 레퍼토리 내 그 포함은 아마도 그 생산 미생물에 대한 선택의 결과라는 생각을 뒷받침한다.

[0258] 다른 작업자들에 의한 보고는 아틸로마이신 (예를 들어, 도 1에 도시되는 것들)이 아마도 스태필로코커스 에피데미디스 및 로도코커스 오파쿠스를 제외한 대부분의 병원성 세균에 대한 전세포 활성을 거의 가지지 않음을 나타낸다. 예를 들어, Kulanthaivel et al., J. Biol. Chem. 279: 36250-58 (2004); Schimana et al., J. Antibiotics 55:565-70 (2002)를 참조하다. 예를 들어, 현재 유용한 보고는 아틸로마이신 A 및 B가 그램 음성 세균 에스케리치아 콜라이 K12, 프로테우스 미라빌리스 ATCC 35501, 슈도모나스 플루오레센스 DSM 50090, 및 진핵 생물 사카로마이세스 세레비시애 ATCC 900, 보트리티스 시네레아 Tu 157, 및 녹조류 클로렐라 푸스카, 및 부초 램나 마이너에 대한 활성을 결여함을 나타낸다.

[0259] 그러나, 본 발명에 따르면, 아틸로마이신은 실제로 다양한 세균 종에 대한 활성을 가진다. 예를 들어, 다음 표 5에 예시되는 바와 같이, 다음 세균 종들은 아틸로마이신에 민감하다: 로도코커스 에퀴(*Rhodococcus equi*), 코리네박테리움 디프테리애(*Rhodococcus equi*), 락토코커스 락티스 아종 크레모리스(*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*), 코리네박테리움 글루타미쿰(*Corynebacterium glutamicum*), 프란시엘라 툴라렌시스(*Corynebacterium glutamicum*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 헬리코박터 피롤리(*Helicobacter pylori*), 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미도필라 뉴모니애(*Chlamydomonas pneumoniae*), 스태필로코커스 카르노수스(*Staphylococcus carnosus*), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 스태필로코커스 러그두넨시스(*Staphylococcus lugdunensis*), 스트렙토코커스 아갈락티애(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 디스갈락티애(*Streptococcus dysgalactiae*), 스트렙토코커스 미티스(*Streptococcus mitis*), 스트렙토코커스 오랄리스(*Streptococcus oralis*), 및 스트렙토코커스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*).

표 5

서열에 의하여 민감성인 것으로 예측 및 민감성으로 확인된 세균

서열에 의하여 민감성으로 예측되고 민감성으로 확인됨		
종	촉매적 Ser ^a 로부터 아미노산 - 7	MIC (μg/ml)
스타필로코커스 에피더미디스	S,S	0.25
스타필로코커스 헤몰리티쿠스	S,S	2
스타필로코커스 호미니스	S,S	0.25
스타필로코커스 리그두넨시스	S,T	0.25
스타필로코커스 시울란스	S,?	0.25
스타필로코커스 코니	S,?	8
스트렙토코커스 뉴모니애	N	16
스트렙토코커스 파이오게네스	A	16
코리네박테리움 글루타미쿰	M	2
로도코커스 오파쿠스	V	2
락토코커스 락티스	L	16, >128 ^b
로도코커스 에퀴	V,I	16
헬리코박터 피롤리	A	4
클라미디아 트라코마티스	L	6
프란시셀라 톨라렌시스	N	4 -16, >64 ^b
^a 복수 아미노산은 미생물이 복수 SPase를 발현하는 곳을 나타낸다.		
^b 상이한 분리물을 통한 MIC 범위		

[0260]

[0261]

따라서, 본 발명의 다른 측면은 상기 아릴로마이신 화합물들 (예를 들어, 식 I의 화합물들) 중 하나 또는 임의의 조합을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 세균 감염은 로도코커스 에퀴, 코리네박테리움 디프테리아, 락토코커스 락티스 아종 크레모리스, 코리네박테리움 글루타미쿰, 프란시셀라 톨라렌시스, 캄필로박터 제주니, 헬리코박터 피롤리, 프로피오니박테리움 아크네스, 클라미디아 트라코마티스, 클라미도필라 뉴모니애, 스타필로코커스 카르노수스, 스타필로코커스 헤몰리티쿠스, 스타필로코커스 호미니스, 스타필로코커스 리그두넨시스, 스트렙토코커스 아갈락티애, 스트렙토코커스 디스갈락티애, 스트렙토코커스 미티스, 스트렙토코커스 오칼리스, 및 스트렙토코커스 파이오게네스에 의한 감염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법이다. 식 I의 것들을 포함하는 상기 아릴로마이신 화합물들은 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0262]

이하 추가로 기재되는 바와 같이, 아릴로마이신 항생제는 특히 세균의 SPase 효소가 SPase 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 이내에 프롤린을 가지지 않을 때, 및 특히 세균의 SPase 효소가 SPase 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지지 않을 때, 세균 타입 I 시그널 펩티다아제 (SPase) 효소를 억제한다. 따라서, 본 발명의 다른 측면은 아릴로마이신 A, 아릴로마이신 B 또는 식 I의 아릴로마이신 화합물들 중 하나 또는 임의의 조합을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염의 치료 방법으로서, 상기 세균 감염은 SPase 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 이내에 프롤린을 가지지 않는 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 세균에 의한 감염을 포함하거나, 또는 예르시니아 페스티스에 의한 감염인 것을 특징으로 하는 방법이다. 일부 구현예에서, 상기 세균은 SPase 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지지 않는 SPase 효소를 암호화 또는 발현한다. 상기 아릴로마이신 A, 아릴로마이신 B 및/또는 식 I의 화합물들은 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 상기 촉매적 세린으로부터 잔기 -5 및 -7에서 프롤린 이외의 아미노산을 암호화하는 SPase 유전자는 가지는 미생물의 예는 이에 제한되지 않으나, 스타필로코커스 에피더미디스, 스타필로코커스 헤몰리티쿠스, 스타필로코커스 리그두넨시스, 스타필로코커스 호미니스 아종 호미니스, 스타필로코커스 호미니스 아종 노보바이오셉티쿠스, 스타필로코커스 코니, 스트렙토코커스 뉴모니애, 스트렙토코커스 파이오게네스, 스트렙토코커스 아갈락티애, 락토코커스 락티스 아종 락티스, 로도코커스 오파쿠스, 로도코커스 에퀴, 로키네박테리움 글루타미쿰, 헬리코박터 피롤리, 클라미디아 트라코마티스 및 프란시셀라 톨라렌시스를 포함한다.

[0263]

이하 표 6은 SPase 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산에서 프롤린을 가지지 않는 세균 종의 대표적 목록을 제공한다.

표 6

SPase 촉매적 세린에 대하여 5 내지 7 아미노산에서 프롤린을 가지지 않는 SPase 효소를 발현하는 세균

종	촉매적 Ser에 대한 및 이를 포함하는 8-잔기 N-말단
로도코커스 에퀴	VYLIPSES
로도코커스 오파쿠스	VYLIPSES
코리네박테리움 디프테리아	VYMIPSQS
락토코커스 락티스 아종 크레모리스	LWVVDGHS
코리네박테리움 글루타미쿰	MYMIPSGS
프란시셀라 톨라렌시스	NFLIPTAS
캠필로박터 제주니	AFVIPSGS
헬리코박터 피롤리	AFIIPSRs
프로피오니박테리움 아크네스	MFVIPSKS
클라미디아 트라코마티스	LYEVPTGS
클라미도필라 뉴모니아	LYEVPTGS
스타필로코커스 카르노수스	SYTVRGDS
스타필로코커스 헤몰리티쿠스	SYTIKGDS
	SYTVSGGS
스타필로코커스 에피더미디스	SYSIKGDS
	SYTVKGAS
스타필로코커스 호미니스	SYTIKGDS
	SYTVSGGS
스타필로코커스 러그두넨시스	SYTIKGDS
	TYSVSGDS
스트렙토코커스 뉴모니아	NVRVEGHS
스트렙토코커스 아갈락티애	VLRIYGHS
	FVKVDGHS
스트렙토코커스 디스갈락티애	AVKVDGHS
스트렙토코커스 미티스	NVRVEGHS
스트렙토코커스 오할리스	NVRVEGHS
스트렙토코커스 파이오게네스	AVKVDGHS

[0264]

[0265] SPase 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 이내에 프롤린을 가지지 않는 거의 모든 세균이 아릴로마이신 (아릴로마이신 A, 아릴로마이신 B 및 식 I의 화합물을 포함)에 민감하나, 몇 가지 예외가 있다. 예를 들어, 스타필로코커스 아우레우스, 스타필로코커스 캐피티스, 스타필로코커스 카프래 및 예르시니아 페스티스의 일부 균주는 촉매적 세린에 대하여 10 아미노산 N-말단 이내에 프롤린 잔기를 가지지 않더라도 아릴로마이신에 여전히 민감하다 (표 7 참조).

표 7

SPase 촉매적 세린에 대하여 프롤린 N-말단을 가지나 아릴로마이신에 민감한 세균 종

종	촉매적 Ser ^a 로부터 아미노산 - 7	MIC (μg/ml)
예르시니아 페스티스	P	4
스타필로코커스 캐피티스	P,S	8
스타필로코커스 카프래	P,S	8

^a복수 아미노산은 미생물이 복수 SPase를 발현하는 곳을 나타낸다.

[0266]

[0267] 따라서, 본 발명의 다른 측면은 아릴로마이신 A 및/또는 아릴로마이신 B 및/또는 식 I의 화합물을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염 치료 방법으로서, 상기 감염은 아릴로마이신에 민감하나 촉매적 세린에 대하여 10 아미노산 N-말단 내에 (예를 들어, 상기 촉매적 세린으로부터 포지션 -5 및/또는 -7에) 프롤린 잔기를 가지는 세균 종을 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법이다. 이러한 미생물은 스타필로코커스 아우레우스, 스타필로코커스 캐피티스, 스타필로코커스 카프래 및 예르시니아 페스티스의 특정 균주를 포함한다.

[0268] 예를 들어, *예르시니아 페스티스*는 포지션 29에 프롤린을 가지는 단일 SPase를 가지나, 본원에 입증되는 바와 같이, *예르시니아 페스티스*는 아틸로마이신 화합물에 민감하다. *예르시니아 페스티스*는 인간 및 다른 동물들을 감염시킬 수 있는 상당한 병원균이며 - 이는 전염병의 원인이 된다. 따라서, *예르시니아 페스티스* 감염을 치료하는 신규한 방법이 매우 요구된다. 따라서, 본 발명의 다른 측면은 아틸로마이신 A 및/또는 아틸로마이신 B 및/또는 식 I의 화합물을 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 동물 내 *예르시니아 페스티스* 감염을 치료하는 방법이다. 상기 아틸로마이신 A 및/또는 아틸로마이신 B 및/또는 식 I의 화합물은 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0269] 그러나, 본 발명에 따르면, 상기 촉매적 세린에 대하여 프롤린 5-7 아미노산 N-말단을 가지는 세균 종들은 아틸로마이신에 내성이다. 이러한 종들은 표 8에 나타내는 것들을 포함한다.

표 8

SPase 촉매적 세린에 대하여 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 가지는 세균 종

종	촉매적 Ser에 대한 및 이를 포함하는 8 잔기 N-말단	서열번호:
에스케리치아 콜라이	PFQIPSGS	87
클렙시엘라 뉴모니아	PFQIPSGS	87
살모넬라 엔테리시아	PFQIPSGS	87
비브리오 콜레라	PFQIPSGS	87
슈도모나스 아에루기노사	PFQIPSGS	87
아시네토박터 바우마니	PFNIPSDS	88
네이세리아 메닌기티디스	PFQIPSSS	89
헤모필루스 인플루엔자	PFQIPSGS	89
시트로박터 코세리	PFQIPSGS	89
쉬겔라 플렉스네리	PFQIPSGS	89
보르데텔라 퍼투시스	PFHIPSGS	90
마이코박테리움 투버쿨로시스	PYLIPSES	91
스타필로코커스 아우레우스	PYTIKGES	92
바실러스 안트라시스	PSLVQGES	93
	LCKVEGKS	94
스트렙토코커스 뮤탄스	PVQVDGHS	95
클로스트리디움 디피실	PSIVSGES	96
	PTIVKGES	97
	PTLVNGES	98
엔테로코커스 패칼리스	PAAVNGSS	99
	SYPIAGQS	100
	PVVVRGHS	101
	PVRVDGHS	102
리스테리아 모노사이토게네스	PVKVEGTS	103
	PVTVNGKS	104
	PILVDGIS	105

[0270]

[0271] 아틸로마이신을 이용하여 치료될 수 있는 특정 감염은 인간에서 감지되는 통상적인 것들 및/또는 기타 항생제에 의하여 종종 부적절하게 치료되는 감염을 포함한다. 아틸로마이신 치료에 민감한 감염의 예는 *스타필로코커스 에피더미디스*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *노보바비오셉티쿠스*, *스타필로코커스 코니*, *스트렙토코커스 뉴모니아*, *스트렙토코커스 파이오게네스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *로도코커스 오파쿠스*, *로도코커스 에퀴*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *헬리코박터 피롤리*, *클라미디아 트라코마티스*, 및 *프란시엘라 톨라렌시스*, *로도코커스 에퀴*, *코리네박테리움 디프테라에*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *프란시엘라 톨라렌시스*, *캠필로박터 제주니*, *헬리코박터 피롤리*, *프로피오니박테리움 아쿠네스*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 호미니스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *스트렙토코커스 디스갈락티에*, *스트렙토코커스 미티스*, *스트렙토코커스 오랄리스*, 및 *스트렙토코커스 파이오게네스*를 수반하는 것들을 포함한다.

[0272] 일 구현예에서, 상기 감염은 유용한 절차에 의하여 쉽게 확인되는 감염인, *헬리코박터 피롤리* (그 SPase가

Ala29를 가짐)를 수반한다. 따라서, 이러한 감염이 확인될 때, 상기 감염은 감염된 동물에 아릴로마이신 A, 아릴로마이신 B 및/또는 식 I의 아릴로마이신 화합물들 중 하나 또는 이의 조합을 투여함으로써 치료될 수 있다. 상기 아릴로마이신 A 및/또는 아릴로마이신 B 및/또는 식 I의 화합물은 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0273] 다른 구현예들에서, 상기 세균 감염은 *스타필로코커스 에피더미디스* 및/또는 *로도코커스 오파쿠스*를 수반하지 않는다.

[0274] 상기 동물은 세균 감염을 겪는 것으로 의심되는 임의의 동물일 수 있다. 예를 들어, 상기 동물은 인간, 가축, 동물원 동물 또는 의사, 간호사 또는 수의사의 치료하에 있는 동물일 수 있다. 치료될 수 있는 동물의 예는 인간, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 닭, 거위, 칠면조, 래트, 마우스, 햄스터, 페럿, 앵무새, 도마뱀 등을 포함한다.

[0275] 따라서, 본 발명의 화합물은 이상증의 치료, 예방, 제거, 완화 또는 경감을 필요로 하는 동물 (포유류), 특히 인간에 투여될 수 있다.

[0276] 본 발명의 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간 치료에서, 하루 약 0.05 내지 약 5000 mg, 바람직하게 약 1 내지 약 2000 mg, 더 바람직하게 약 2 내지 약 2000 mg의 투여량을 사용할 수 있다. 전형적인 투여량은 하루 약 10 mg 내지 약 1000 mg일 수 있다. 환자에 대한 치료법을 선택함에 있어, 더 높은 투여량으로 시작하고, 상태가 조절하에 있을 때 투여량을 줄이는 것이 종종 필요할 수 있다. 정확한 투여량은 화합물의 활성, 투여 방식, 원하는 치료법, 투여 형태, 치료 대상 및 치료 대상의 체중, 및 담당 의사 또는 수의사의 선호 및 경험에 의존할 것이다.

[0277] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단위 투여량 당 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 약 0.05 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 포함하는 단위 제형으로 분배된다.

[0278] 대개, 경구, 비, 폐 또는 경피 투여에 적합한 제형은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 혼합되는 약 125 μ g 내지 약 1250 mg, 바람직하게 약 250 μ g 내지 약 500 mg, 더 바람직하게 약 2.5 mg 내지 약 250 mg의 화합물을 포함한다.

[0279] 제형은 매일 또는 하루에 2회 또는 3회와 같이 하루 2회 이상 투여될 수 있다. 대안적인 제형은 처방 의사에 의하여 권할만한 것으로 밝혀지면, 이틀마다, 또는 일주일마다와 같이 덜 빈번하게 투여될 수 있다.

[0280] 본원에 개시되고 청구되는 화합물을 상기 기재한 또는 과학적 논문에 밝혀진 절차를 이용하여, 세균 SPase의 민감성 및 내성 변이체의 억제 유효성에 대하여, 다양한 생체내 분석에서 평가하는 것을 당업계의 지식 범위 내이다. 따라서, 당업자는 과도한 실험없이 청구되는 화합물들 중 임의의 것을 제조 및 평가할 수 있다.

[0281] 세균 SPase의 효과적인 억제제로 밝혀진 화합물은 마찬가지로 투여량 및 치료 요법의 선택을 가이드 하기 위하여 조사자의 기술 및 경험을 이용하여 동물 모델 및 인간 임상 연구에서 시험될 수 있다.

[0282] 인용 문헌

[0283] (1) Miller, L. G.; Kaplan, S. L. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009, 23, 35-52.

[0284] (2) Pearson, A. *J Hosp Infect* 2009, 73, 296-304.

[0285] (3) Payne, D. J.; Gwynn, M. N.; Holmes, D. J.; Pompliano, D. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007, 6, 29-40.

[0286] (4) Clardy, J.; Fischbach, M. A.; Walsh, C. T. *Nat Biotechnol* 2006, 24, 1541-50.

[0287] (5) Gringauz, A. *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1996.

[0288] (6) Schneider, P.; Hawser, S.; Islam, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 4217-21.

[0289] (7) von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Habich, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006, 45, 5072-129.

[0290] (8) Sharma, P. C.; Jain, A.; Jain, S. *Acta Pol Pharm* 2009, 66, 587-604.

- [0291] (9) Carlos, J. L.; Paetzel, M.; Brubaker, G.; Karla, A.; Ashwell, C. M.; Lively, M. O.; Cao, G.; Bullinger, P.; Dalbey, R. E. *J. Biol. Chem.* 2000, *275*, 38813-38822.
- [0292] (10) Paetzel, M.; Dalbey, R. E.; Strynadka, N. C. *Pharmacol. Ther.* 2000, *87*, 27-49.
- [0293] (11) Paetzel, M.; Karla, A.; Strynadka, N. C. J.; Dalbey, R. E. *Chem. Rev.* 2002, *102*, 4549-4580.
- [0294] (12) Holtzel, A.; Schmid, D. G.; Nicholson, G. J.; Stevanovic, S.; Schimana, J.; Gebhardt, K.; Fiedler, H. P.; Jung, G. *The Journal of antibiotics* 2002, *55*, 571-577.
- [0295] (13) Kulanthaivel, P., *et al.* *J. Biol. Chem.* 2004, *279*, 36250-8.
- [0296] (14) Schimana, J.; Gebhardt, K.; Holtzel, A.; Schmid, D. G.; Sussmuth, R.; Muller, J.; Pukall, R.; Fiedler, H. P. *The Journal of antibiotics* 2002, *55*, 565-570.
- [0297] (15) Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J Nat Prod* 1997, *60*, 52-60.
- [0298] (16) Dalbey, R. E.; Lively, M. O.; Bron, S.; van Dijl, J. M. *Protein Sci* 1997, *6*, 1129-38.
- [0299] (17) Date, T. *J. Bacteriol.* 1983, *154*, 76-83.
- [0300] (18) Roberts, T. C.; Smith, P. A.; Cirz, R. T.; Romesberg, F. E. *J Am Chem Soc* 2007, *129*, 15830-8.
- [0301] (19) Paetzel, M.; Goodall, J. J.; Kania, M.; Dalbey, R. E.; Page, M. G. *J. Biol. Chem.* 2004, *279*, 30781-90.
- [0302] (20) Luo, C.; Roussel, P.; Dreier, J.; Page, M. G.; Paetzel, M. *Biochemistry* 2009, *48*, 8976-84.
- [0303] (21) Beauregard, D. A.; Williams, D. H.; Gwynn, M. N.; Knowles, D. J. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, *39*, 781-5.
- [0304] (22) Breukink, E.; de Kruijff, B. *Nat Rev Drug Discov* 2006, *5*, 321-32.
- [0305] (23) Kim, S. J.; Schaefer, J. *Biochemistry* 2008, *47*, 10155-61.
- [0306] (24) Nagarajan, R. *J Antibiot (Tokyo)* 1993, *46*, 1181-95.
- [0307] (25) Dufour, J.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *Synlett* 2008, 2355-2359.
- [0308] (26) Heller, H.; Schaefer, M.; Schulten, K. *The Journal of Physical Chemistry* 1993, *97*, 8343-8360.
- [0309] (27) Wang, Y.; Bruckner, R.; Stein, R. L. *Biochemistry* 2004, *43*, 265-70.
- [0310] (28) Baltz, R. H. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 2006, *33*, 507-13.
- [0311] (29) Martinez, J. L. *Proc. Biol. Sci.* 2009, *276*, 2521-30.
- [0312] (30) D'Costa, V. M.; Griffiths, E.; Wright, G. D. *Curr Opin Microbiol* 2007, *10*, 481-9.
- [0313] (31) Allen, H. K.; Donato, J.; Wang, H. H.; Cloud-Hansen, K. A.; Davies, J.; Handelsman, J. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, *8*, 251-9.
- [0314] (32) Laskaris, P.; Tolba, S.; Calvo-Bado, L.; Wellington, L. *Environ. Microbiol.* 2010, *12*, 783-96.
- [0315] (33) Czaran, T. L.; Hoekstra, R. F.; Pagie, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002, *99*, 786-90.
- [0316] (34) Lynch, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, *104 Suppl 1*, 8597-604.
- [0317] (35) Allen, N. E.; LeTourneau, D. L.; Hobbs, J. N., Jr. *J Antibiot (Tokyo)* 1997, *50*, 677-84.
- [0318] (36) Chen, L.; Yuan, Y.; Helm, J. S.; Hu, Y.; Rew, Y.; Shin, D.; Boger, D. L.; Walker, S. *J Am Chem Soc* 2004, *126*, 7462-3.
- [0319] (37) Cooper, M. A.; Williams, D. H. *Chem Biol* 1999, *6*, 891-9.
- [0320] (38) Dong, S. D.; Oberthur, M.; Losey, H. C.; Anderson, J. W.; Eggert, U. S.; Peczu, M. W.; Walsh, C. T.; Kahne, D. *J Am Chem Soc* 2002, *124*, 9064-5.

- [0321] (39) Kerns, R.; Dong, S. D.; Fukuzawa, S.; Carbeck, J.; Kohler, J.; Silver, L.; Kahne, D. *Journal of the American Chemical Society* 2000, *122*, 12608-12609.
- [0322] (40) Mackay, J. P.; Gerhard, U.; Beauregard, D. A.; Maplestone, R. A.; Williams, D. H. *Journal of the American Chemical Society* 1994, *116*, 4573-4580.
- [0323] (41) Maffioli, S. I.; Ciabatti, R.; Romano, G.; Marzorati, E.; Preobrazhenskaya, M.; Pavlov, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, *15*, 3801-5.
- [0324] (42) Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L. *J Antibiot (Tokyo)* 1988, *41*, 1430-8.
- [0325] (43) Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L.; Felty-Duckworth, A. M. *J Antibiot (Tokyo)* 1989, *42*, 63-72.
- [0326] (44) Rodriguez, M. J.; Snyder, N. J.; Zweifel, M. J.; Wilkie, S. C.; Stack, D. R.; Cooper, R. D.; Nicas, T. I.; Mullen, D. L.; Butler, T. F.; Thompson, R. C. *J Antibiot (Tokyo)* 1998, *51*, 560-9.
- [0327] (45) Sharman, G. J.; Try, A. C.; Dancer, R. J.; Cho, Y. R.; Staroske, T.; Bardsley, B.; Maguire, A. J.; Cooper, M. A.; O'Brie, D. P.; Williams, D. H. *Journal of the American Chemical Society* 1997, *119*, 12041-12047.
- [0328] (46) Albelo, S. T.; Domenech, C. E. *FEMS Microbiol. Lett.* 1997, *156*, 271-4.
- [0329] (47) Wilderman, P. J.; Vasil, A. I.; Martin, W. E.; Murphy, R. C.; Vasil, M. L. *J. Bacteriol.* 2002, *184*, 4792-9.
- [0330] (48) Sohlenkamp, C.; Lopez-Lara, I. M.; Geiger, O. *Prog. Lipid Res.* 2003, *42*, 115-62.
- [0331] (49) Cronan, J. E.; Vagelos, P. R. *Biochim. Biophys. Acta* 1972, *265*, 25-60.
- [0332] (50) Brundish, D. E.; Shaw, N.; Baddiley, J. *Biochem. J.* 1967, *104*, 205-11.
- [0333] (51) Mechin, L.; Dubois-Brissonnet, F.; Heyd, B.; Leveau, J. Y. *J. Appl. Microbiol.* 1999, *86*, 859-66.
- [0334] (52) Oliver, J. D.; Colwell, R. R. *Int J Syst Bacteriol* 1973, *23*, 442-458.
- [0335] (53) Nielsen, L. E.; Kadavy, D. R.; Rajagopal, S.; Drijber, R.; Nickerson, K. W. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, *71*, 5171-6.
- [0336] (54) De Siervo, A. J. *J. Bacteriol.* 1969, *100*, 1342-9.
- [0337] (55) Chatterjee, J.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Acc Chem Res* 2008, *41*, 1331-42.
- [0338] (56) Conradi, R. A.; Hilgers, A. R.; Ho, N. F.; Burton, P. S. *Pharm Res* 1992, *9*, 435-9.
- [0339] (57) De Zotti, M.; Biondi, B.; Formaggio, F.; Toniolo, C.; Stella, L.; Park, Y.; Hahn, K. S. *J Pept Sci* 2009, *15*, 615-9.
- [0340] (58) Walsh, C. T.; Chen, H.; Keating, T. A.; Hubbard, B. K.; Losey, H. C.; Luo, L.; Marshall, C. G.; Miller, D. A.; Patel, H. M. *Curr Opin Chem Biol* 2001, *5*, 525-34.

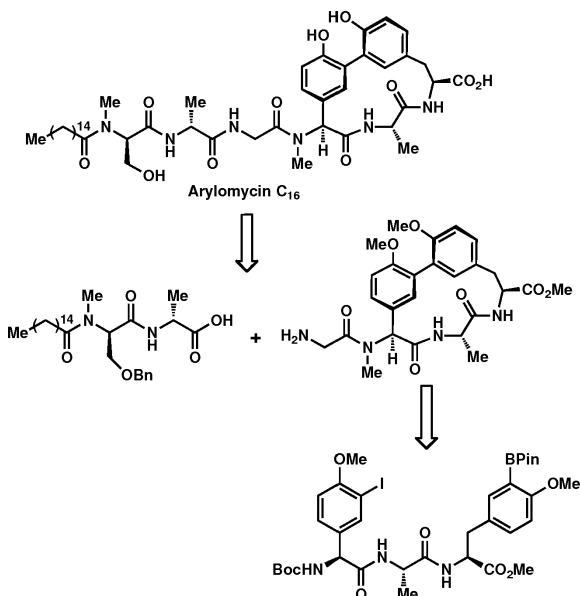
[0341] 제조 방법

[0342] 본 발명의 화합물은 발효 절차로부터 분리된 아릴로마이신 화합물로 출발하는 반-합성에 의하여, 또는 전 화학 합성에 의하여 제조될 수 있다. 합성 유기 화학 분야의 당업자의 지식과 조합하여 본원에 개시되고 청구되는 본 발명의 화합물들의 전체 범위를 제조하는데 사용될 수 있는 절차들이 본원에 제공된다.

[0343] 전 화학 합성

[0344] 전합성을 위하여, 도식 1에 도시되는 바와 같이 역합성 분석을 수행하였다.

[0345] 도식 1. 아릴로마이신 C₁₆의 역합성



[0346]

[0347] 아릴로마이신 유도체는 용액상 펩티드 커플링에 의하여 트리펩티드를 합성한 다음 Suzuki-Miyaura 매크로고리화 (상기 역합성 분석에 도시되는 최종 단계)를 통하여 고리화함으로써 합성될 수 있다.

[0348] 대안적으로, 천연 생성물 아릴로마이신은 어떠한 경우 원하는 치환체 패턴에 따라 추후 합성 작업을 위한 코어를 제공할 수 있다.

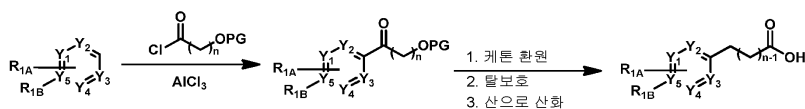
[0349] 예를 들어 상기 도시하고 이하 실시예에 예증되는 바와 같은 전합성 접근법에 의하여, 시클릭 코어로 출발하여, 본원에 기재된 접근법 및 방법들 및 당업자의 지식 범위 내의 방법들을 이용하여 엑소시클릭 펩티드/펩티도미메틱 도메인, 및 친유성 테일 도메인을 만들어낼 수 있다. 예를 들어, T. Roberts, et al. (2007), *J. Am. Chem. Soc.* 129, 15830-15838; Dufour, J.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *Synlett* **2008**, 2355-2359을 참조한다.

[0350] 다양한 리포펩티드 테일을 용액상 펩티드 커플링 후 매크로시클릭 코어에 커플링을 통하여 어셈블리할 수 있다. 상기 분자는 세 개의 주요 도메인: 시클릭 코어, 엑소시클릭 펩티드 또는 펩티도미메틱 모이어티, 및 친유성 테일 모이어티를 포함하는 것으로 간주될 수 있다. 아릴로마이신 A2와 같은 천연 생성물 아릴로마이신 내에서, 친유성 테일은 n-알카노일, 이소알카노일 또는 안테이소알카노일 아실기이고; 본 발명의 화합물에서, 도 3a에 도시되는, SPase의 내성 형태 단편에 결합되는 아릴로마이신의 X-선 결정 구조 내에 보이는 것과 같은, 촉매적 SPase 세린 잔기에 대하여 -5 및 -7 위치선에서 프롤린 잔기를 포함하는 SPase를 가지는 본 발명의 아릴로마이신 유사체의 더 유리한 결합 상호작용을 제공하도록 적응되는 친유성 테일 내로 기들이 도입된다. 상기 논의한 바와 같이, 이러한 위치선들 중 하나에서 프롤린 잔기의 존재는 아릴로마이신 A2와 같은 천연 생성물 아릴로마이신에 의한 억제에 SPase의 내성을 제공하는 것으로 본 발명자에 의하여 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 친유성 테일을 프롤린 잔기(들)를 가지는 SPase 형태에 더 효과적으로 결합하도록 고안함으로써 이러한 내성을 극복할 수 있다.

[0351] 상기 R⁵기는 이하 기재되는 바와 같이 형성될 수 있는, 아실, 카바메이트 또는 우레아 결합을 통하여 엑소시클릭 펩티드 모이어티에 결합될 수 있다.

[0352] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 아마이드 결합이고 방향족 고리가 상기 아마이드의 카보닐기에 직접 결합되어 있는 화합물들은, 친전자성 또는 친핵성 방향족 치환 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 치환되고 (및 표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된) 상용가능한 벤조산 또는 헤테로시클릭 산의 펩티드 체인의 N-말단에의 커플링에 의하여 합성될 수 있다. 상용가능한 산이 유용하지 않은 헤테로사이클은 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피라디진의 합성 방법들^{S2} 중 임의의 하나를 통하여 합성될 것이다.

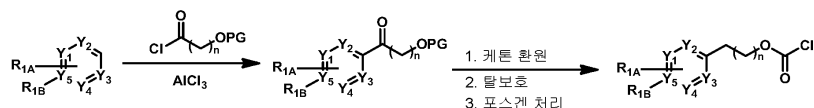
[0353] 상기 엑소시클릭 펩티드에의 R⁵ 결합이 아미드 결합이고 방향족 고리가 상기 아미드의 카보닐기에 직접 결합되지 않은 화합물들은 다음 도식을 통하여 합성될 수 있다:



[0354]

[0355] 적절하게 관능화 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)은 산 염화물 및 보호된 히드록실기를 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화될 것이다. 그 다음, 케톤이 환원되고, 보호된 히드록실기는 탈보호되고, 히드록실기는 산으로 산화되고, 결과 생성되는 산은 펩티드의 N-말단에 커플링된다.

[0356] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 카바메이트이고 아릴 고리가 상기 카바메이트에 직접 부착되지 않은 화합물들에 대해서는, 관능화된 페놀 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)을 포스겐으로 처리하여 아릴 카바모일 클로라이드를 형성하고, 이를 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다. 관능화된 또는 비관능화된 아릴 고리들은 산 염화물 및 보호된 히드록실기를 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화될 것이다. 결과 생성되는 화합물의 케톤이 환원되고, 보호기가 제거될 것이다. 그 다음, 상기 화합물을 포스겐 처리하여 카바모일 클로라이드를 형성하고^{S3}, 이 화합물을 이용하여 다음 도식에 나타내는 바와 같이 펩티드의 N-말단을 아실화할 것이다:

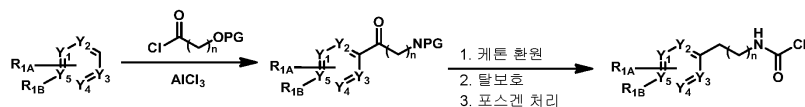


[0357]

[0358] Friedel-Crafts 아실화가 가능하지 않은 헤테로사이클은 할로젠화되고 ((표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호되고), 일 말단에서 보호된 알콜로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬이 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착될 것이다.

[0359] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 우레아이고 아릴 고리가 질소 원자에 직접 부착되는 화합물에 대하여, 관능화된 아릴 아민을 포스겐으로 처리하여 아릴 우레아일 클로라이드를 형성하고, 이를 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 것이다.

[0360] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 우레아이고 아릴 고리가 카바메이트에 직접 부착되지 않은 화합물들은 다음 도식을 통하여 합성될 것이다:



[0361]

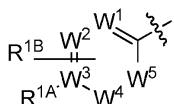
[0362] 적절하게 관능화 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)은 산 염화물 및 보호된 아민을 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화될 것이다. 결과 생성되는 화합물의 케톤이 환원되고, 보호기가 제거될 것이다. 그 다음, 상기 화합물을 포스겐 처리하여 우레아일 클로라이드^{S4}를 형성하고, 이 화합물을 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 것이다. Friedel-Crafts 아실화가 가능하지 않은 헤테로사이클은 할로젠화되고 (및 표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호되고), 일 말단에서 보호된 아민으로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬이 팔라듐 중재 커플링을 통하여

부착될 것이다.

[0363] 다양한 R^5 기를 가지는 본 발명의 다양한 구현예의 화합물들을 필요한 보호기 또는 블록킹기의 이용에 관한 통상적 지식과 함께 상기 접근법들을 이용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)를 참조한다.

[0364] 본 발명의 다양한 구현예에서, R^5 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬일 수 있고, 상기 사슬은 다음 기들 (A) - (E) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 각각의 R^5 기에 대하여 적절한 합성법이 제공된다.

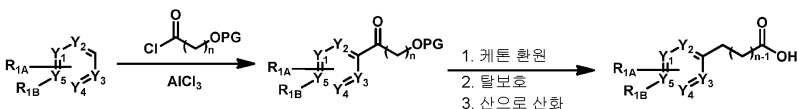
[0365] (A)



[0366]

[0367] 상기 식에서, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 및 W^5 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W^1 , W^2 , W^3 , W^4 및 W^5 중 두 개 이하가 N이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 가 비-수소일 때, 상기 R^{1A} 또는 R^{1B} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, W 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 R^{1B} 가 결합될 수 있고; R^{1A} 는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, 시아노, (C_1-C_6) -티오에테르, 플루오로알콕시, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1B} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1A} 또는 R^{1B} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타낸다.

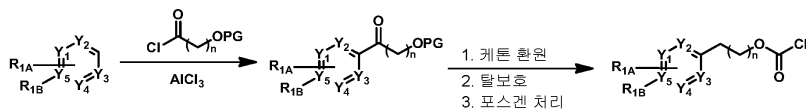
[0368] 펩티드에의 R^5 결합이 아실기이고 방향족 고리가 상기 아실기에 직접 결합되는 화합물들은 친전자성 방향족 치환, 친핵성 방향족 치환 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 치환된 (및 표준 보호기^{S1}를 사용하여 적절하게 보호된) 상용가능한 벤조산 또는 헤테로시클릭 산의 펩티드 사슬의 N-말단에 커플링에 의하여 합성될 수 있다. 상용가능한 산이 유용하지 않은 헤테로사이클은 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피라디진 합성 방법들^{S2} 중 임의의 것을 통하여 합성될 수 있다.



[0369]

[0370] 상기 펩티드에의 R^5 결합이 아실기이고 방향족 고리가 상기 아실기에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식을 통하여 합성될 수 있다. 적절하게 관능화된 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)은 산 염화물 및 보호된 히드록실기를 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화될 것이다. 그 다음, 케톤이 환원되고, 보호된 히드록실기가 탈보호되고, 히드록실기가 산으로 산화되고, 결과 생성되는 산이 펩티드의 N-말단에 커플링될 수 있다.

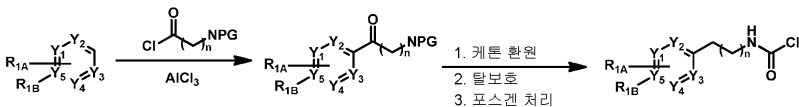
[0371] 상기 펩티드의 R^5 결합이 카바메이트이고 아릴 고리가 상기 카바메이트에 직접 부착되는 화합물에 대하여, 관능화된 페놀 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)을 포스겐 처리하여 아릴 카바모일 클로라이드를 형성하고, 이를 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다.



[0372]

[0373] 상기 펩티드의 R^5 결합이 카바메이트이고 아릴 고리가 상기 카바메이트에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식에 나타난 경로를 통하여 합성될 수 있다. 적절하게 관능화된 벤젠 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된)이 산 염화물 및 보호된 히드록실기를 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화될 수 있다. 결과 생성되는 화합물의 케톤이 환원되고, 보호기가 제거될 수 있다. 그 다음, 상기 화합물을 포스겐 처리하여 카바모일 클로라이드를 형성하고^{S3}, 이 화합물을 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다. Friedel-Crafts 아실화가 가능하지 않은 헤테로사이클은 할로겐화될 수 있고 (및 표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호), 일 말단에 보호된 알콜로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬을 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착할 수 있다.

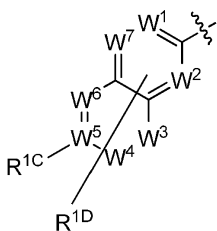
[0374] 상기 펩티드의 R^5 결합이 우레아이고 아릴 고리가 카바메이트에 직접 부착되는 화합물에 대하여, 관능화된 아릴 아민을 포스겐 처리하여 아릴 우레아일 클로라이드를 형성하고, 이를 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다.



[0375]

[0376] 상기 펩티드의 R^5 결합이 우레아이고 아릴 고리가 카바메이트에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식에 나타난 경로를 통하여 합성될 수 있다. 적절하게 관능화된 아릴 고리를 산 염화물 및 보호된 아민을 가지는 알킬 사슬과 Friedel-Crafts 아실화할 수 있다. 결과 형성되는 화합물의 케톤이 환원되고, 보호기가 제거될 수 있다. 그 다음, 상기 화합물을 포스겐 처리하여 우레아일 클로라이드를 형성하고^{S4} 이 화합물을 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다. Friedel-Crafts 아실화가 불가능한 헤테로사이클은 할로겐화될 수 있고 (및 표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호), 일 말단에 보호된 알콜로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬을 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착할 수 있다.

[0377] (B)

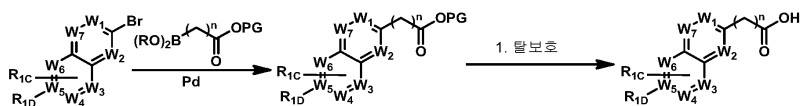


[0378]

[0379] 상기 식에서, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , 및 W^7 은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단, W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , 및 W^7 중 세 개 이하가 N이고; R^{1C} 또는 R^{1D} 가 비-수소일 때, R^{1C} 또는 R^{1D} 가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, 둘

중 하나의 고리는 하나 이상의 R^{ID} 를 포함할 수 있고; R^{IC} 는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{ID} 는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{IC} 또는 R^{ID} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타낸다.

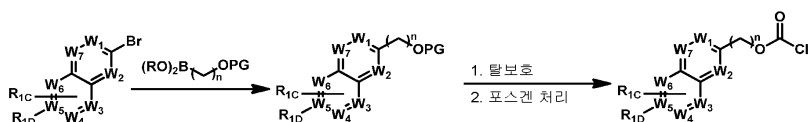
[0380] 펩티드에의 R^5 결합이 아실기이고 방향족 고리가 상기 아실기에 직접 결합되는 화합물들은, 친전자성 방향족 치환, 친핵성 방향족 치환, 헤테로아릴리튬 형성 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 치환된 (및 표준 보호기^{S1}를 사용하여 적절하게 보호된) 상용가능한 헤테로시클릭 산의 펩티드 사슬의 N-말단에 커플링에 의하여 합성될 수 있다. 상용가능한 산이 유용하지 않은 헤테로사이클은 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 1,8-나프티리딘 합성 방법들^{S2} 중 임의의 것을 통하여 합성될 수 있다.



[0381]

[0382] 상기 펩티드에의 R^5 결합이 아실기이고 방향족 고리가 상기 아실기에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식을 통하여 합성될 수 있다. 할로젠화 및 적절하게 관능화된 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된), 및 일 말단에서 보호된 카복실레이트로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬을 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착할 수 있다.

[0383] 상기 펩티드에의 R^5 결합이 카바메이트이고 아릴 고리가 상기 카바메이트에 직접 부착되는 화합물들은, 친전자성 방향족 치환, 친핵성 방향족 치환, 헤테로아릴리튬 형성 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 치환된 (및 표준 보호기^{S1}를 사용하여 적절하게 보호된) 상용가능한 헤테로시클릭 알코올의 펩티드 사슬의 N-말단에 펩티드 커플링에 의하여 합성될 수 있다. 상용가능한 알코올이 유용하지 않은 헤테로사이클은 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 1,8-나프티리딘 합성 방법들^{S2} 중 임의의 것을 통하여 합성될 수 있다.

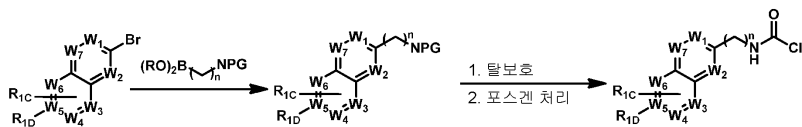


[0384]

[0385] 상기 펩티드에의 R^5 결합이 카바메이트이고 아릴 고리가 상기 카바메이트에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식을 통하여 합성될 수 있다. 할로젠화 및 적절하게 관능화된 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된), 및 일 말단에서 보호된 알코올로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬을 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착할 수 있다. 그 다음, 상기 알코올을 탈보호하고, 상기 화합물을 포스젠 처리하고, 결과 형성되는 카바모일 클로라이드를 이용하여 펩티드의

N-말단을 아실화할 수 있다.

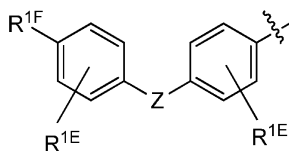
[0386] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 우레아이고 아릴 고리가 상기 우레아에 직접 부착되는 화합물들은, 친전자성 방향족 치환, 친핵성 방향족 치환, 헤테로아릴리튬 형성 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 치환되고 (및 표준 보호기^{S1}를 사용하여 적절하게 보호되고) 그 다음 포스겐 처리된^{S4} 상용가능한 헤테로시클릭 아민의 펩티드 사슬의 N-말단에 펩티드 커플링에 의하여 합성될 수 있다. 상용가능한 아민이 유용하지 않은 헤테로사이클은 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 1,8-나프티리딘 합성 방법들^{S2} 중 임의의 것을 통하여 합성될 수 있다.



[0387]

[0388] 상기 펩티드에의 R⁵ 결합이 우레아이고 아릴 고리가 상기 우레아에 직접 부착되지 않은 화합물들은 상기 도식을 통하여 합성될 수 있다. 할로젠화 및 적절하게 관능화된 또는 비관능화된 아릴 고리들 (표준 보호기들^{S1}을 이용하여 적절하게 보호된), 및 일 말단에서 보호된 아민으로 종결되고 다른 말단에서 할로젠 또는 봉산/에스테르로 종결되는 적절한 길이의 탄화수소 사슬을 팔라듐 중재 커플링을 통하여 부착할 수 있다. 그 다음, 상기 아민을 탈보호하고, 상기 화합물을 포스겐 처리하고, 결과 형성되는 카바모일 클로라이드를 이용하여 펩티드의 N-말단을 아실화할 수 있다.

[0389] (C)

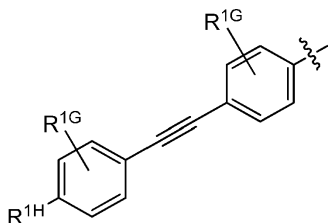


[0390]

[0391] 상기 식에서, Z는 O, S, NH 또는 CH₂이고; R^{1E}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1F}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1E} 또는 R^{1F}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타낸다.

[0392] 펩티드 부착을 위한 상기 절차들 이외에, 이러한 관능성의 화합물들은 Z = O 또는 N일 때 Buchwald-Hartwig 커플링을 이용하여 합성된다. 여기서, 파라-할로젠 치환된 보호된 벤조산, 호모로게이티드 벤조산 또는 전구체가 친전자성 또는 친핵성 방향족 치환 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 관능화된 (및 표준 보호기를 이용하여 적절하게 보호된^{S1}) 페놀과 커플링된다. Z = S인 경우, 이들 화합물들은 적절하배 관능화된 티오펜올과 조합된 파라-할로젠 치환된 보호된 벤조산, 호모로게이티드 벤조산 또는 전구체의 전이 금속 촉매화 커플링을 이용하여 형성될 수 있다.

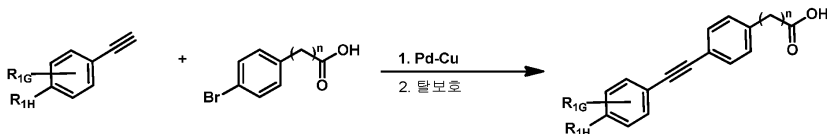
[0393] (D)



[0394]

[0395] 상기 식에서, R^{1G} 는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시 카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1H} 는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴이고; R^{1G} 또는 R^{1H} 는 하나 내지 세 개의 (C_1-C_{12}) -알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C_1-C_6) -티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -모노- 또는 디-알킬아미노, (C_1-C_6) -알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C_6-C_{10}) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타낸다.

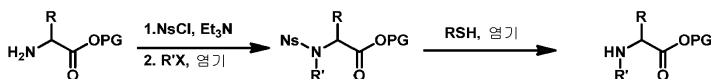
[0396] 펩티드 부착을 위한 상기 절차 이외에, 이러한 관능성의 화합물들은 다음 도식에 나타내는 바와 같이, 아릴 아세틸렌과, 친전자성 또는 친핵성 방향족 치환 또는 팔라듐 촉매화 공정에 의하여 적절하게 관능화된 (및 표준 보호기를 이용하여 적절하게 보호된 S1) 파라-할로젠 치환된 보호된 벤조산, 호모로게이티드 벤조산 또는 전구체 상에서 Sonagashira 반응 조건^{S6}을 이용하여 합성될 수 있다.



[0397]

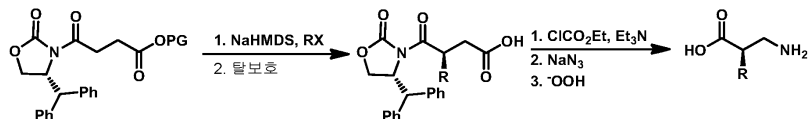
[0398] 상기 펩티드성 테일은 표준 용액 또는 용액상 펩티드 커플링을 이용하여 본원에 기재되는 절차와 유사하게 어셈블리될 수 있다. R^{A3} , R^{A4} , 및 R^{A5} 포지션에서 치환체를 함유하는 구성 아미노산, 및 식 (IIA), (IIB) 및 (IIC), 의 기 모두 상업적으로 구입할 수 있거나 또는 문헌^{S7-S9}에 기재되는 아미노산 합성 절차를 통하여 합성될 수 있다.

[0399] R^4 또는 R^6 이 수소가 아닌 펩티드 테일은 펩티드-펩티드 컨쥬게이트에 해나 문헌 프로토콜^{S10}을 이용하여 어셈블리될 수 있다. 상기 모노머는 아민 알킬화 프로토콜^{S11}을 이용하여 합성될 수 있다, 예를 들어, 보호된 카복실레이트를 가지는 아미노산이 노실기를가지는 아민에서 보호되고, 노실화된 아민이 염기 및 친전자체로 선택적으로 알킬화되고, 노실기가 티올레이트 음이온에 의하여 탈보호된다.



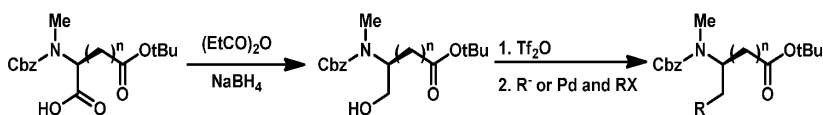
[0400]

[0401] 여기서, m, n1 또는 n2는 0 또는 1이고, m, n1 및 n2가 1인 아미노산 빌딩 블록은 상용가능하거나 또는 문헌^{S12}에서 기재된 방법을 통하여, 예를 들어, 하나의 산이 카복실 보호기로 보호되고 다른 산이 비대칭 모노알킬화를 허용하는 키랄 보조제에 부착되는 숙시네이트로부터, 합성될 수 있다. 그 다음, 상기 보호된 카복실은 탈보호되고 Curtius 재배열을 통하여 아민으로 변환된 후, 피옥사이드로 키랄 보조제가 제거될 수 있다.



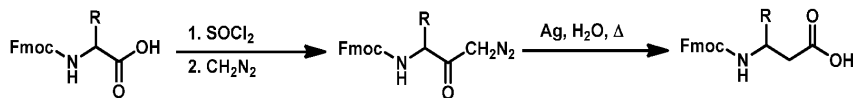
[0402]

[0403] 여기서, m, n1, 및 n2는 0, 1 또는 2이고, m, n1, 및 n2이 1 또는 2인 아미노산 빌딩 블록이 유사하게 합성될 수 있고, 별도로 보호된 아스파르트산 또는 글루탐산이 이에 제한되지 않으나 펩티드 커플링, 환원을 포함하는 임의의 전략에 의하여 알파 탄소에 부착된 자유 카복실레이트에서 관능화되고, 이에 의하여 산이 Weinreb 아마이드 또는 환원을 통하여 관능화된 케톤으로 전환되고, 이에 따라 산이 알콜로 전환되고, 이는 연이어 토실레이트로 전환되고 친핵체에 의하여 변위되거나 또는 팔라듐 중재 공정을 통하여 다른 아릴 또는 알킬기에 커플링된다:



[0404]

[0405] 이들 아미노산은 문헌^{S12-S13}에 기재된 프로토콜을 통하여, 예를 들어 다음 도식에 나타내는 바와 같은 Arndt Eistert 호몰로게이션을 통하여 합성될 수 있다.

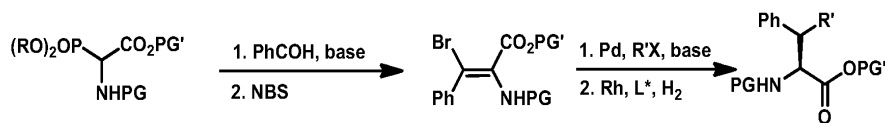


[0406]

[0407] R² 및 R³이 각각 독립적으로 수소가 아닌 화합물 합성을 위한 아미노산 빌딩 블록은 상업적으로 구입하거나, 또는 문헌^{S7-S9, S14}에 기재된 아미노산 합성절차를 통하여 합성되고 표준 보호기^{S1}를 이용하여 적절하게 보호될 수 있다.

[0408] OG¹ 및 OG² 히드록실, O-알킬, 또는 O-글리코실 화합물들은 아릴로마이신 천연 생성물^{S15} 합성을 위하여 개발된 프로토콜에 의하여 합성될 수 있다.

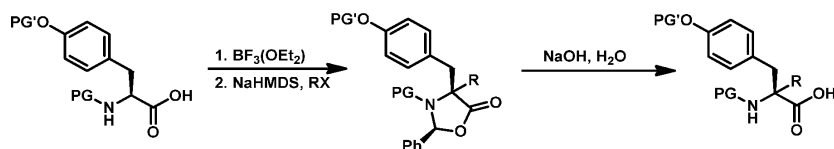
[0409] R^{A1}가 수소가 아닌 화합물들은 아릴로마이신 매크로사이클 합성을 위하여 기재된 방법에 의하여 합성될 수 있다. 그 합성을 위한 빌딩 블록으로서 요구되는 티로신 유도체는 Michaux et. al.^{S16} 및 그 안에 기재된 참조 문헌에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. Horner Wadsworth Emmons 반응을 이용할 수 있고, 원하는 치환체의 알켄 Suzuki 커플링의 할로겐화 및 원하는 티로신 유도체로의 비대칭 촉매적 수소화가 뒤따를 수 있다.



[0410]

[0411] R^{A2}가 수소가 아닌 화합물들은 천연 생성물 합성을 위한 프로토콜 및 이치환 아미노산의 펩티드 커플링을 위한 프로토콜^{S17}을 이용하여 합성될 수 있다. 아미노산 빌딩 블록은 문헌 프로토콜^{S18}에 의하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 적절하게 보호된 티로신의 아미노 및 카복시기기는 벤즈알데히드와 응축되어 옥사졸리디논을 형성할 수 있

고, 이는 강염기 및 친전자체로 비대칭 알킬화되고 가수분해되어 치환된 티로신 유도체를 형성할 수 있다^{S19}.



[0412]

[0413]

카보닐기가 B에서 스캐폴드에 직접 부착되는 화합물은 완전 탈보호된 아릴로마이신으로부터 합성될 수 있다. 카복실레이트가 보호된 또는 비보호된 친전자성 모이어티에 의하여 대체되는 아미노산에의 펩타이드 커플링은 알데히드^{S20}, 봉산/에스테르^{S21} 및 포스포네이트^{S22}를 형성할 수 있다. 아제티딘은 고리의 3-포지션에서 아민을 통하여 아릴로마이신에 부착되는 아제티딘은 아제티딘의 아민의 아릴로마이신의 카복실레이트에의 펩타이드 커플링을 통하여 합성될 수 있다^{S23}. 시클릭 질소를 통하여 아릴로마이신에 부착되는 아제티딘은 시클릭 NH의 아릴로마이신 카복실레이트에의 펩타이드 커플링에 의하여 합성될 수 있다^{S24}. 아제티딘 빌딩 블록은 문헌 프로토콜^{S25-S26}을 통하여 합성될 수 있다.

[0414]

(S1) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*; 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, N.J., 2007.

[0415]

(S2) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic chemistry*; 4th ed.; Blackwell Science: Oxford ; Malden, MA, 2000.

[0416]

(S3) Shin, D.-S.; Lee, Y.-S. *Synlett* **2009**, 2009, 3307.

[0417]

(S4) Musser, J. H.; Chakraborty, U.; Bailey, K.; Sciortino, S.; Whyzmuzis, C.; Amin, D.; Sutherland, C. A. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, 30, 62.

[0418]

(S5) Hartwig, J. F. *Angew Chem Int Edit* **1998**, 37, 2047.

[0419]

(S6) Sonogashira, K. *J Organomet Chem* **2002**, 653, 46.

[0420]

(S7) Najera, C.; Sansano, J. M. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 4584.

[0421]

(S8) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 3013.

[0422]

(S9) Easton, C. J. *Chemical Reviews* **1997**, 97, 53.

[0423]

(S10) Olsen, C. A. *ChemBioChem* **2010**, 11, 152.

[0424]

(S11) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chemical Communications* **2004**, 353.

[0425]

(S12) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991.

[0426]

(S13) Lelais, G.; Seebach, D. *Peptide Science* **2004**, 76, 206.

[0427]

(S14) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chemical Reviews* **1992**, 92, 889.

[0428]

(S15) Roberts, T. C.; Smith, P. A.; Cirz, R. T.; Romesberg, F. E. *J Am Chem Soc* **2007**, 129, 15830.

[0429]

(S16) Michaux, J.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 2093.

[0430]

(S17) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chemical Reviews* **1997**, 97, 2243.

[0431]

(S18) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 2005, 5127.

[0432]

(S19) Aberle, N.; Ovenden, S. P. B.; Lessene, G.; Watson, K. G.; Smith, B. J. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 2199.

[0433]

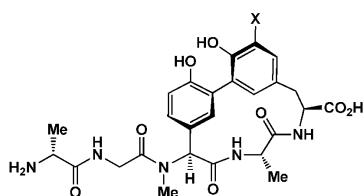
(S20) Zhang, X.; Rodrigues, J.; Evans, L.; Hinkle, B.; Ballantyne, L.; Pena, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 6420.

- [0434] (S21) Zhu, Y.; Yao, S.; Xu, B.; Ge, Z.; Cui, J.; Cheng, T.; Li, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 6851.
- [0435] (S22) Sienczyk, M.; Lesner, A.; Wysocka, M.; Legowska, A.; Pietrusewicz, E.; Rolka, K.; Oleksyszyn, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 8863.
- [0436] (S23) Setti, E. L.; Davis, D.; Janc, J. W.; Jeffery, D. A.; Cheung, H.; Yu, W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 1529.
- [0437] (S24) Vidya, R.; Eggen, M.; Nair, S. K.; Georg, G. I.; Himes, R. H. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 9687.
- [0438] (S25) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 3988.
- [0439] (S26) Magriotis, P. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 4377.

[0440] 반합성

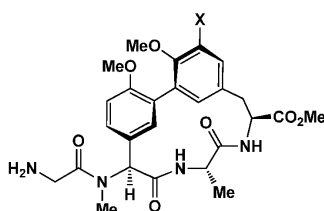
[0441] 본 발명의 화합물은 또한 반합성, 즉 발효 배지와 같은 천연원으로부터 분리된 아틸로마이신 화합물에 적용되는 합성 전환을 통하여, 또는 실험실내 생합성 시스템에 의하여 제조될 수 있다.

[0442] 아틸로마이신 A2와 같은 천연 생성물 아틸로마이신은 그 미생물원으로부터 분리 및 정제될 수 있는 것으로 당업계에 알려져 있다.^{N1-N2} 상기 천연 생성물을 트리플루오로아세트산 및 CH₂Cl₂의 50:50 혼합물로 처리하여 n-말단 지질 및 N-Me 세린 잔기를 잘라내어 이하 도시되는 바와 같은 자유 아민을 남길 수 있다. 아틸로마이신 출발 물질이 A 시리즈인 경우, X는 수소이고, 아틸로마이신 출발 물질이 B 시리즈인 경우, X는 니트로이다.



[0443]

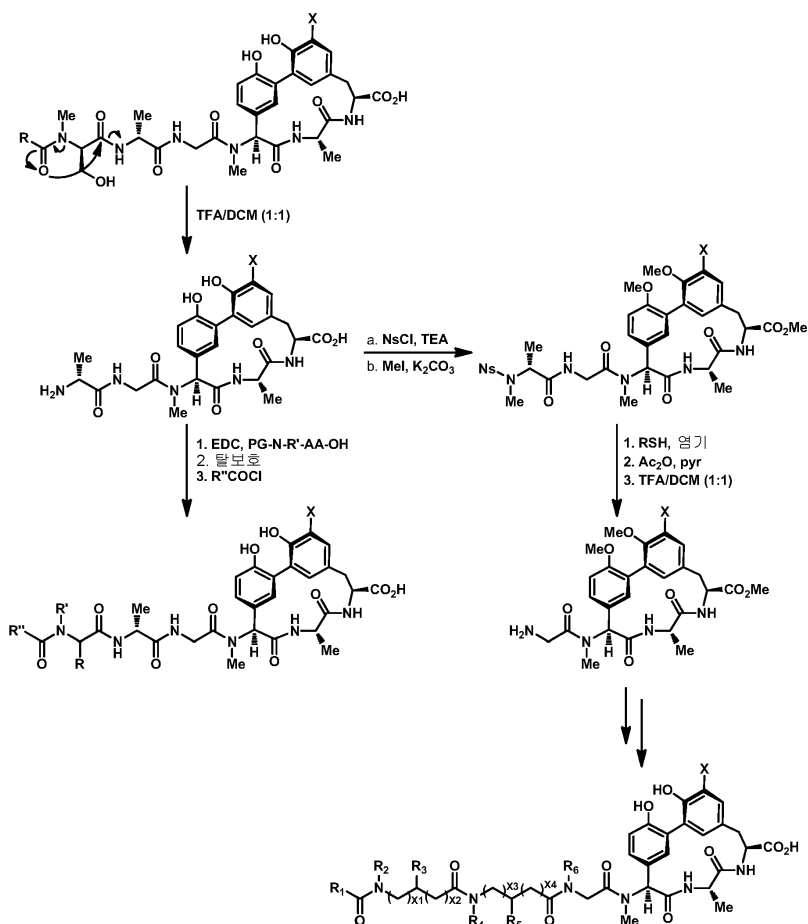
[0444] 그 다음, 결과 생성되는 자유 아민을 새로운 N-알킬아미노산 및 지질 테일에 커플링하거나 또는 노실기로 보호하고, 선택적으로 메틸화, 탈노실화, 아세틸화하고 트리플루오로아세트산 및 CH₂Cl₂의 50:50 혼합물로 다시 처리하여 N-말단 알라닌을 잘라낼 수 있다.



[0445]

[0446] 그 다음, 알라닌이 잘려진 화합물의 자유 아민을 원한다면 알킬화한 다음, 적절하게 관능화되고 보호된 리포디 펩티드 테일에 커플링하고 포괄적으로 탈보호할 수 있다^{N4} (이하 도식 2).

[0447] 도식 2: 반합성 전구체 제조 및 조작



[0448]

[0449] 아릴로마이신 B 시리즈의 분리된 천연 생성물은 티로신 상에 니트로기를 가져^{N1-N2}, 이 화합물의 지질 테일 및 N-말단 세린의 TFA 중재 절개의 결과인 자유 아민, 또는 이 화합물의 지질 테일 및 N-말단 세린 및 알라닌 잔기들의 절개의 결과인 자유 아민은 티로신 고리, 및 상기 티로신 고리의 니트리 탈활성화로 인한, 히드록시페닐글리신 고리의 기타 변형을 제조하는데 이용될 수 있는 니트로 작용기를 가진다. 적절한 보호기로의 보호 또는 탈보호 후,^{N5} 아릴로마이신 B 유도체의 니트로 화합물은 히드록시페닐글리신 잔기의 히드록실에 오르토로 선택적으로 요오드화될 수 있다. 그 다음, 이 화합물은 관능화되어, 예를 들어, 팔라듐 중재 커플링^{N6}을 사용하여 히드록시페닐글리신 고리 상에 선택적으로 많은 화학 기들을 형성할 수 있다. 추가적인 티로신 고리의 관능화를 위하여, 적절한 보호 또는 탈보호 후, 니트로기를 아민으로 환원시키고 디아조 염으로 전환시킬 수 있다.^{N7} 이 화합물을 연이어 Sandmeyer 반응을 통하여 관능화하여 다양한 상이한 작용기를 형성할 수 있다. 결과 형성되는 화합물을 펩티드 커플링을 통하여 리포펩티드에 부착시킨 다음 포괄적으로 탈보호할 수 있다^{N4} (이하 도식 3).

[0450] 인용 문헌

[0451] (N1) Schimana, J.; Gebhardt, K.; Holtzel, A.; Schmid, D. G.; Sussmuth, R.; Muller, J.; Pukall, R.; Fiedler, H. P. J Antibiot **2002**, 55, 565.

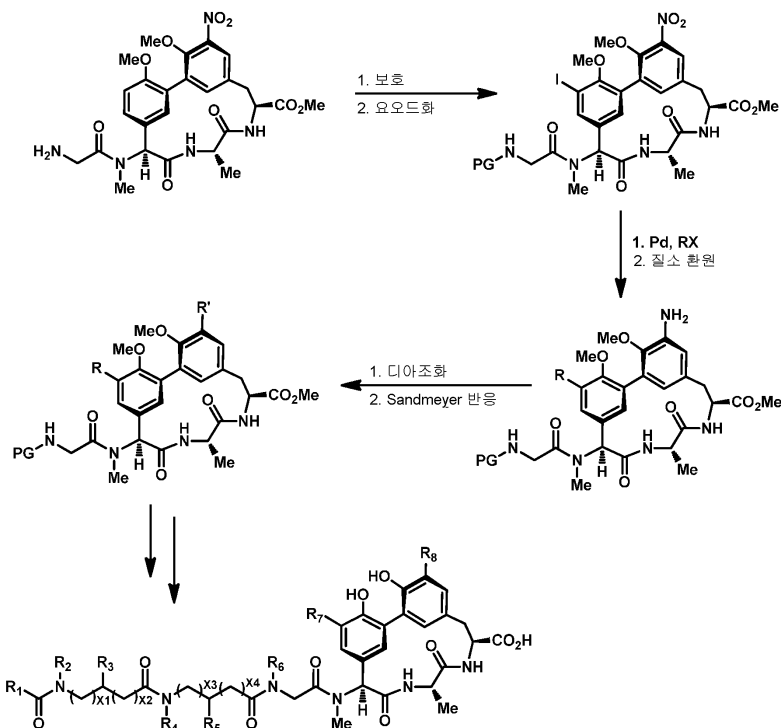
[0452] (N2) Holtzel, A.; Schmid, D. G.; Nicholson, G. J.; Stevanovic, S.; Schimana, J.; Gebhardt, K.; Fiedler, H. P.; Jung, G. J Antibiot **2002**, 55, 571.

[0453] (N3) Kan, T.; Fukuyama, T. Chemical Communications **2004**, 353.

[0454] (N4) Roberts, T. C.; Smith, P. A.; Cirz, R. T.; Romesberg, F. E. J Am Chem Soc **2007**, 129, 15830.

- [0455] (N5) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*; 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, N.J., 2007.
- [0456] (N6) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem Rev* **1995**, 95, 2457.
- [0457] (N7) Evans, D. A.; Katz, J. L.; Peterson, G. S.; Hintermann, T. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 12411.
- [0458] (N8) Galli, C. *Chem Rev* **1988**, 88, 765.

[0459] 도식 3: 아릴 고리 유도체의 반합성 제조



[0460]

[0461] **시그널 펩티다아제 (SPase)**

[0462] 본원에 기재되고 예시되는 바와 같이, 아릴로마이신 항생제는, 세균 원형질막의 외층에 앵커링되고 원형질 외부로 수송되는 단백질로부터 N-말단 시그널 펩티드를 제거하는 필수 세린-라이신 다이애드 프로테아제인 세균 타입 I 시그널 펩티다아제 (SPase) 효소를 억제할 수 있다. 세균 SPase 프로테아제는 모든 유박테리아 내에 존재하고 필수적인 것으로 보인다. 그러나, 모든 유박테리아가 아릴로마이신 항생제에 민감하지는 않다.

[0463] 본 발명에 따르면, 세균 SPase의 서열은 아릴로마이신 항생제 민감성 또는 내성과 관련이 있다. 특히, 촉매적 세린 근처에 하나 이상의 프로린 잔기의 존재는 아릴로마이신 내성 표현형을 야기한다. 용어 "내성"은 Pro 없는 동종 유전자 군주와 비교하여 내성-부여 Pro를 가지는 군주의 감소된 민감성을 의미하며, 상이한 세균의 절대 민감성을 의미하지 않는다 (예를 들어, 내성 *S. 에피더미디스*는 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC로 억제되고, 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 같이 높은 농도에서 억제되지 않는 다른 병원균의 내성 돌연변이보다 아릴로마이신 C¹⁶에 민감하다).

[0464] 세균 SPase 핵산 및 폴리펩티드 서열은 예를 들어 국립 생물공학 센터에 의하여 유지되는 데이터베이스 내에서 (ncbi.nlm.nih.gov) 공개적으로 유용하며, 이를 이용하여 아릴로마이신-민감성 또는 아릴로마이신-내성 세균을 감지하는데에 유용한 프로브, 프라이머 및 항원을 제조할 수 있다.

[0465] 예를 들어, *스타필로코커스 에피더미디스* RP62A 시그널 펩티다아제 IB는 다음 서열을 가진다 (서열 번호:1, NCBI accession no.YP_188144.1, gi:57866486 참조).

1 MKKEILEWIV AIAVAIALIA IITKFVVGKSY SIKGDSMDPT
41 LKDGERSVVVN IIGYKLGGVE KGNVIVFHAN KKDDYVKRVI
81 GTPGDSVEYK NDTLYVNGKK QSEPYLNYNE KRKQTEYITG
121 SFKTKNLPNA NPQSNVIPKG KYLVVLGDNRE VSKDSRSFGL
161 IDKDQIVGKV SLRYWPFSEF KSNFNPNTK N

[0466]

[0467] 밑줄은 SPase 서열 내 포지션 36에서의 촉매적 세린 영역을 나타낸다. 서열 번호:1 *스타필로코커스 에피더미디* 스 RP62A 시그널 펩티다아제 IB에 대한 핵산 서열은 다음 서열을 가진다 (서열 번호:2, NCBI accession no. NC_002976.3, GI:57865352 참조).

1 TTGAAAAAAG AAATTTTAGA GTGGATTGTT GCCATAGCCG
41 TTGCCATTGC ACTTATTGCC ATAATCACTA AATTGTTCGG
81 AAAATCATAT TCTATTAAAG GTGATTCAAT GGATCCTACA
121 TTAAAAGATG GGGAGCGTGT AGTGGTAAAT ATTATTGGCT
161 ATAAATTAGG TGGCGTTGAA AAAGGAAATG TCATTGTATT
201 TCATGCTAAT AAAAAAGATG ATTATGTTAA AAGAGTTATT
241 GGAACCTCCAG GAGATAGTGT TGAATATAAA AATGATACAC
281 TCTATGTTAA TGGTAAAAAG CAATCAGAAC CATACTTGAA
321 CTATAATGAA AAACGTAAGC AAACGAGTA TATCACAGGT
361 AGTTTCAAAA CAAAAAATTT ACCAAATGCT AATCCTCAAT
401 CTAATGTTAT TCCTAAAGGT AAATATTTAG TTTTGGGGGA
441 TAACCGTGAG GTAAGTAAAG ATAGTCGTTT ATTCGGTTTA
481 ATTGACAAAG ACCAAATTGT TGGAAAGGTA TCGCTCAGAT
521 ATTGGCCTTT CAGTGAATTT AAATCTAACT TTAATCCAAA
561 TAACACTAAA AATTAA

[0468]

[0469] 본 발명에 따르면, SPase 폴리펩티드의 촉매적 세린 (예를 들어, 서열 번호:1 내 포지션 36에) 근처에, 예를 들어, SPase 폴리펩티드의 촉매적 세린의 N-말단 사이드 상에 약 10 아미노산 포지션 이내에 하나 이상의 프롤린 잔기가 존재할 때, 돌연변이 SPase 유전자를 가지는 세균은 아릴로마이신 항생제에 내성이다. 따라서, 본원에 예시되는 바와 같이, 서열 번호:1 SPase 아미노산 서열의 약 아미노산 포지션 28 내지 약 아미노산 포지션 35 사이에 프롤린을 가지는 세균은 아릴로마이신 항생제에 내성을 나타내는 경향이 있다. 일부 구현예에서, 아릴로마이신 내성을 일으키는 프롤린 잔기는 촉매적 세린에 대하여 약 포지션 -7에 존재한다. 다른 구현예에서, 아릴로마이신 내성을 일으키는 프롤린 잔기는 촉매적 세린에 대하여 약 포지션 -5에 존재한다. 예를 들어, 서열 번호:1 SPase 서열에서, 포지션 29에서 프롤린 또는 포지션 31에서 프롤린이 아릴로마이신 내성을 일으킨다.

[0470] 따라서, 본 발명의 일 측면은 아릴로마이신에 민감성인 세균 세포가 시험 표본 내에 존재하는지 여부를 감지하는 방법을 포함한다. 이러한 민감성은 촉매적 세린 근처에, 예를 들어 촉매적 세린의 N-말단 사이드 상에 약 10 아미노산 포지션 및 세균 SPase 폴리펩티드의 C-말단 사이드 상에 약 두 포지션 이내에 (예를 들어, 서열 번호:1의 약 포지션 26-38 이내에), 프롤린을 가지지않는 SPase 폴리펩티드가 존재하는지 여부를 감지함으로써 감지될 수 있다. SPase 폴리펩티드 서열 내에 이러한 프롤린의 부재는 그 표본 내에 세균 세포가 아릴로마이신 처리에 민감성을 나타낸다.

[0471] 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한 세균이 시험 표본 내에 존재하는지 여부를 감지하는 것을 포함한다. SPase 폴리펩티드 내 프롤린의 존재 또는 부재를 동시에 또는 연이어 감지하여 시험 표본 내에 세균 세포가 아릴로마이신 화합물에 각각 내성 또는 민감성인지 여부를 확인할 수 있다.

[0472] 아릴로마이신 화합물에 내성인 세균의 존재는 SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린이 존재하는지 여부를 결정함으로써 감지될 수 있다. 예를 들어, 프롤린 함유 SPase 폴리펩티드에 특이한 항체를 사용할 수 있다. 이러한 특이적 항체는 이러한 프롤린 잔기를 가지지 않는 상응하는 SPase 폴리펩티드에 보다 감지가능하게 더 큰 친화력으로 하나 이상의 프롤린을 가지는 SPase 폴리펩티드에 결합한다.

[0473] 반대로, 아틸로마이신 화합물에 민감성의 존재는 SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린 잔기가 존재하지 않음을 결정함으로써 감지될 수 있다. SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린을 가지지 않는 SPase 폴리펩티드에 특이적인 항체는, 예를 들어 시험 표본 내 세균 세포가 아틸로마이신 처리에 민감한지 여부를 감지하는데 이용될 수 있다.

[0474] 대안적으로, 이러한 항생제 내성 또는 민감성은 이러한 프롤린 잔기를 가지는 SPase 단백질을 암호화하는 핵산을 검출함으로써 감지될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 시험 표본 내 핵산을 유용한 절차를 이용하여 분리하고, 이러한 프롤린 잔기를 가지거나 가지지 않는 SPase 단백질을 암호화하는 핵산을 검출할 수 있다. 이들 분리된 핵산을 유용한 혼성화 및/또는 핵산 증폭 절차를 이용하여 시험하여 프롤린-암호화 또는 비-프롤린-암호화 SPase 핵산이 시험 표본 내 존재하는지 여부를 확인할 수 있다.

[0475] SPase 핵산 또는 폴리펩티드 내 프롤린의 존재 또는 부재를 감지하는데 유용한 프로브, 프라이머 및 항원성 펩티드는 당업자에 의하여 용이하게 고안될 수 있다. 예를 들어, 이하 기재는 서열 번호:1 및 2 서열들을 이용하여 이러한 프로브, 프라이머 및/또는 항원성 펩티드를 고안하는 방법을 예시한다.

[0476] 서열 번호:1 및 2 서열이 이하 예시되는 바와 같이 배열될 때, 아틸로마이신내성 SPase 내 프롤린 잔기(들)이 될 수 있는 서열 및 코돈 뿐만 아니라, 촉매적 세린 근처의 핵산 및 아미노산 서열이 분명해진다 (예를 들어, 밑줄 친 서열들).

DNA: ATGAAAAAAGAAATTTTAGAGTGGATTGTTGCCATAGCCGTTGCCATTGCA
1: M K K E I L E W I V A I A V A I A

DNA: CTTATTGCCATAATCACTAAATTTGTCGGAAAATCATATTCTATTAAAGGT
18: L I A I I T K F V G K S Y S I K G

DNA: GATTCAATGGATCCTACATTAAGATGGGGAGCGTGTAGTGGTAAATATT
35: D S M D P T L K D G E R V V V N I

DNA: ATTGGCTATAAATTAGGTGGCGTTGAAAAAGGAAATGTCATTGTATTTTCAT
+1: I G Y K L G G V E K G N V I V F H

DNA: GCTAATAAAAAAGATGATTATGTTAAAGAGTTATTGGAACCTCCAGGAGAT
+1: A N K K D D Y V K R V I G T P G D

DNA: AGTGTGTAATATAAAAAATGATACACTCTATGTTAATGGTAAAAAGCAATCA
+1: S V E Y K N D T L Y V N G K K Q S

DNA: GAACCATACTTGAACCTATAATGAAAAACGTAAGCAAACCTGAGTATATCACA
+1: E P Y L N Y N E K R K Q T E Y I T

DNA: GGTAGTTTCAAAACAAAAAATTTACCAAATGCTAATCCTCAATCTAATGTT
+1: G S F K T K N L P N A N P Q S N V

[0477]

DNA: ATTCCTAAAGGTAAATATTTAGTTTTGGGGGATAACCGTGAGGTAAGTAAA
+1: I P K G K Y L V L G D N R E V S K

DNA: GATAGTCGTTTCATTTCGGTTTAATTGACAAAGACCAAATTGTTGGAAAGGTA
+1: D S R S F G L I D K D Q I V G K V

DNA: TCGCTCAGATATTGGCCTTTTCAGTGAATTTAAATCTAACTTTAATCCAAAT
+1: S L R Y W P F S E F K S N F N P N

DNA: AACACTAAAAATTA
+1: N T K N *

[0478]

[0479] 본원에 기재되는 바와 같이, 촉매적 세린으로부터 포지션 -7 또는 포지션 -5이 세린이 아닌 프롤린에 의하여 점유될 때, 이러한 SPase 효소를 함유하는 세균은 아틸로마이신 내성이다. 이러한 프롤린이 SPase 효소 내에 존재하지 않을 때, 세균은 아틸로마이신 민감성이다. 서열 번호:1 SPase 아미노산 서열 내에, -7 포지션이 포지션 29이고, -5 포지션이 포지션 31이고 -- 세린은 야생형 아틸로마이신-민감성 서열 번호:1 서열 이내 두 포지션 모두에서 전형적으로 존재한다.

[0480] 아틸로마이신 저항성 또는 민감성과 관련되는 서열 번호:1 및 2로부터의 더 짧은 SPase 펩티드 및 뉴클레오티드 서열들의 예는 이하를 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열 내 돌연변이의 위치는 작은 화살표로 표시된다.

DNA: <u>GTCGGAAAATCATATTCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
민감성	
28: <u>V G K S Y S I K G D S</u>	서열 번호:3 및 4
↓	
DNA: <u>GTCGGAAAACCATATTCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K P Y S I K G D S</u>	서열 번호:5 및 6
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAACCGTATTCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K P Y S I K G D S</u>	서열 번호:7 및 6
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAACCCTATTCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K P Y S I K G D S</u>	서열 번호:8 및 6
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAACCTTATTCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K P Y S I K G D S</u>	서열 번호:9 및 6
↓	
DNA: <u>GTCGGAAAATCATATCCTATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K S Y P I K G D S</u>	서열 번호:10 및
11	
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAATCATATCCCATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K S Y P I K G D S</u>	서열 번호:12 및
11	
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAATCATATCCATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K S Y P I K G D S</u>	서열 번호:13 및
11	
↓ ↓	
DNA: <u>GTCGGAAAATCATATCCGATTAAAGGTGATTCA</u>	아릴로마이신
내성	
28: <u>V G K S Y P I K G D S</u>	서열 번호:14 및
11	

[0481]

[0482] 제1 세트의 핵산 및 펩티드 서열은 야생형으로부터의 짧은 서열, 아릴로마이신 민감성 서열 번호:1 및 2 SPase 서열들이다. 프롤린이 네 개의 상이한 코돈에 의하여 (CCT, CCC, CCA, CCG) 암호화되므로, 각각의 프롤린-함유 SPase 폴리펩티드 (예를 들어, 서열 번호:6을 포함하는 SPase 폴리펩티드)에 대하여 네 개의 상이한 SPase 뉴클레오티드 서열들 (예를 들어, 서열 번호: 5, 7, 8 및 9)이 존재할 수 있음을 주목한다.

[0483] SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드를 암호화하는 핵산에 상보적인 프라이머 및 프로브가 용이하게 고안될 수 있다. 이러한 프라이머 및 프로브는 충분한 서열 동일성 및/또는 충분한 상보적 서열 동일성을 가져 SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드를 암호화하는 세균 핵산과 선택적으로 혼성화함으로써, 세균이 아릴로마이신 민감성 또는 아릴로마이신 내성인지 여부를 감지할 수 있음을 주목한다. 예를 들어, 시험 표본 내 *S. 에피테르미디스* 세균이 아릴로마이신 민감성 또는 아릴로마이신 내성인지 여부를 감지하기 위하여, 프라이머 또는 프로브를 서열 번호:3,5,7-10,12,13 또는 14 중 임의의 것을 포함하는 핵산의 영역에 선택적으로 혼성화하도록 고안한다. SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드를 암호화하는 세균 핵산을 감지함으로써 세균이 아릴로마이신 민감성인지 아릴로마이신 내성인지 여부를 감지할 수 있을 것이다. 예를 들어, 실시예들은 SPase 핵산을 검출 및/또는 분리하는데 사용될 수 있는 특정 프라이머 서열을 제공한다.

[0484] 당업자는 또한 세균 SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 폴리펩티드 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드에 선택적으로 결합하는 항체를 용이하게 생성하고, 이들 항체를 이용하여 세균이 아릴로마이신 민감성인지 아릴로마이신 내성인지 여부를 감지할 수 있을 것이다. 예를 들어, 서열 번호: 4, 6 또는 11 중 임의의 것을 함유하는

폴리펩티드를 이용하여 이러한 항체를 생성할 수 있다. 이들 항체를 스크리닝하여 세균 SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 폴리펩티드 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드에 선택적으로 결합하는 항체 체제를 확인할 수 있다. SPase-민감성 (비-프롤린 함유) 폴리펩티드 또는 SPase-내성 (프롤린-암호화) 폴리펩티드를 감지함으로써 그러한 폴리펩티드를 가지는 세균이 아틸로마이신 민감성인지 아틸로마이신 내성인지 여부를 감지하기 위한, 항체의 생산 및 이용에 대한 추가적 정보가 이하 제공된다.

[0485] 프라이머 및/또는 프로브는 기타 세균 SPase 폴리펩티드 및 핵산 서열들, 예를 들어 본원에 기재된 것들 또는 서열 데이터베이스에서 유용한 것들 중 임의의 것으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, *스타필로코커스 에피더미디스* RP62A 시그널 펩티다아제 I은 다음 서열을 가지며, 여기서 촉매적 세린은 굵은 글씨 및 밑줄로 확인된다 (서열 번호:15, NCBI accession no.YP_187624.1, gi:57865986 참조).

```

1 MKKEIIIEWIV AIIVAIVIVT LVQKFLFASY TVKGASSMHPT
41 FENREKVIIVS RIAKTLDHID TGDVVIFHAN AKQDYIKRLI
81 GKPGDSVEYK KDQLYLNGKK VDEPYLSENK KHKVGEYLTE
121 NFKSRDLKGT NGNMKIPSGK YLVLGDNRQN SIDSRMDEVG
161 LLDKNQVVVGK VVLRYPWFNR WGGSFNPGTF PN

```

[0486]

[0487] 서열 번호:15 *스타필로코커스 에피더미디스* RP62A 시그널 펩티다아제 I에 대한 핵산 서열은 다음 서열을 가진다 (서열 번호:16; NCBI accession no. NC_002976.3 GI:57865352 참조).

```

1 ATGAAGAAAG AAATAATAGA ATGGATTGTA GCCATAATCG
41 TTGCAATTGT TATCGTCACA CTTGTGCAA AGTTTTTATT
81 TGCTTCTTAT ACAGTCAAAG GAGCATCTAT GCATCCAACA
121 TTTGAAAATC GAGAAAAAGT GATAGTAAGT CGTATAGCAA
161 AAACGCTTGA TCATATTGAT ACAGGAGATG TAGTGATTTT
201 TCATGCTAAC GCGAAGCAAG ATTATATTAA GCGACTTATT

```

[0488]

```

241 GGTAAACCAG GTGATTCAAGT AGAATATAAA AAAGATCAAC
281 TATATTTAAA CGGTAAAAAA GTAGATGAGC CTTATTTAAG
321 TGAAAATAAA AAACATAAAG TTGGAGAATA TCTAACGGAA
361 AACTTTAAGT CTAGAGATCT TAAGGGTACG AATGGCAATA
401 TGAAAATTCC TAGTGGTAAA TACTTGGTTT TAGGTGATAA
441 TCGTCAAAC AGTATTGACA GTCGCATGGA TGAAGTAGGT
481 CTTTGTAGATA AAAATCAAGT TGTTGGAAAA GTAGTTTTGA
521 GATACTGGCC ATTTAATCGG TGGGGCGGTA GTTTTAATCC
561 TGGAACATTT CCTAACTAA

```

[0489]

[0490] 부가적인 세균 SPase 서열들이 예를 들어 NCBI 서열 데이터베이스 내에서 유용하다.

[0491] 유전자 변형된 세균 시그널 펩티다아제

[0492] 본 발명의 다른 측면은 변형된 세균 SPase 및/또는 변형된 세균 SPase를 포함하는 세균 숙주이다. 이러한 변형된 SPase는 변형된 및/또는 자연 발생 SPase의 활성을 억제할 수 있는 아틸로마이신 화합물을 확인하기 위하여 유용하다. 예를 들어, 프롤린이 촉매적 세린에 대하여 약 10 아미노산 N-말단 이내에 존재할 때, 상기 SPase는 아틸로마이신에 효과적으로 결합하지 않고, 아틸로마이신은 SPase의 활성을 효과적으로 억제하지 않는다. 프롤린의 존재는 아틸로마이신 결합을 아틸로마이신 화합물 구조 내 구조적 변화의 영향이 쉽게 감지되지 않을 정도로 감소시킨다.

[0493] 본 발명에 따르면, 구조-활성 연구 중에 개선된 아틸로마이신 구조를 감지하는 한가지 방법은 촉매적 세린에 대하여 포지션 5 내지 7 N-말단에서 프롤린의 다른 아미노산(예를 들어, 세린 또는 기타 아미노산)으로의 대체에 의하여 변형된 SPase에 시험 아틸로마이신 화합물의 결합을 관찰하는 것이다. 대안적으로, 개선된 아틸로마이신 구조는 촉매적 세린에 대하여 포지션 5 내지 7 N-말단에 자연 발생 아미노산의 프롤린으로의 대체에 의하여 변형된 (따라서 아틸로마이신-민감성 SPase를 아틸로마이신-내성 SPase로 전환) SPase에 시험 아틸로마이신 화합물의 결합을 관찰함으로써 확인할 수 있다. 이러한 유형의 변형된 SPase 효소들은 따라서, 비-프롤린 함유 "아틸로마이신 내성" SPase 서열에 대한 시험 화합물의 평가를 허용하여, 잠재적 (마이너) 내성의 2차 부위를 확인

하고 이러한 2차 내성 구조에 접근하도록 아틸로마이신 구조를 변형할 수 있도록 한다. 유사하게, 그렇지 않으면 "아틸로마이신-민감성"일 SPase 구조 내에 프롤린이 있음에도 그러한 SPase에 효과적으로 결합하고 억제하는 시험 화합물을 확인할 수 있도록, 촉매적 세린의 약 10 아미노산 이내 프롤린의 부재로 인하여 자연적으로 아틸로마이신에 내성인 SPase를 촉매적 세린에 대하여 -5 내지 -7 포지션 N-말단에 프롤린을 배치하도록 치환함에 의하여 변형시킨다.

[0494] 따라서, 본 발명의 다른 측면은 변형된 SPase를 시험 화합물과 접촉시키고, 상기 시험 화합물이 상기 변형된 SPase에 결합 및/또는 그 활성을 억제하는지 여부를 관찰하는 단계를 포함하는 세균 SPase에 결합하고/하거나 그 활성을 억제할 수 있는 화합물을 확인하는 방법으로서, 상기 변형된 SPase는 촉매적 세린에 대하여 포지션 -5 내지 -7에서 그 위치에서 프롤린의 치환 또는 대체에 의하여 변형된 천연 세균 SPase 아미노산 서열을 가지는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 프롤린은 다른 아미노산 (예를 들어, 세린)으로 대체된다. 다른 구현예에서, 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에 자연적으로 존재하는 아미노산은 프롤린으로 대체된다. 변형된 SPase에 결합하고/하거나 그 활성을 억제할 수 있는 시험 화합물이 관심 화합물이다.

[0495] 다른 구현예에서, 세균 배양액을 시험 화합물과 접촉시키고, 상기 시험 화합물이 상기 세균의 성장을 억제하는지 여부를 확인함으로써 세균에 대한 항생제 활성을 가지는 시험화합물을 확인하며, 여기서 상기 세균은 촉매적 세린에 대하여 포지션 -5 내지 -7에서 프롤린의 치환 또는 대체에 의하여 변형된 천연 세균 SPase 아미노산 서열을 가지는 변형된 SPase를 발현한다. 일부 구현예에서, 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 프롤린은 다른 아미노산 (예를 들어, 세린)으로 대체된다. 다른 구현예에서, 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에 자연적으로 존재하는 아미노산은 프롤린으로 대체된다. 이와 같이 변형된 SPase를 발현하는 세균의 성장을 억제하는 시험 화합물은 항생제 활성을 가진다.

[0496] 상기 세균은 상기 세균이 변형된 SPase를 발현하도록 당업자에게 유용한 재조합 기술에 의하여 변형될 수 있다. 이러한 기술은 내생 SPase 유전자가 발현되지 않도록 함으로써 변형된 SPase 효소만의 발현을 허용하는 내생 SPase 유전자의 제거, 대체 또는 돌연변이를 포함한다. 세균 내 내생 유전자의 제거, 대체 및/또는 돌연변이를 위한 이러한 "녹아웃" 절차는 당업계에 유용하며, 선택된 변형된 SPase 효소를 발현하는 세균 집단을 생성하기 위하여 쉽게 이용될 수 있다.

[0497] 이러한 변형된 SPase 효소 및 변형된 세균 집단을 생성하기 위한 절차의 예가, 예를 들어 실시예 및 당업계에 제공된다. "녹아웃 카세트"를 사용할 수 있다. 이러한 녹아웃 카세트는 선별가능한 마커를 제공할 수 있는 외부 DNA 조각을 가지는 천연 염색체 DNA의 단편을 의미한다. 일 구현예에서, "녹-아웃 돌연변이 카세트"는 게놈 DNA 단편을 외부 DNA 조각으로 간접하고, 상기 서열의 야생형 염색체 복사본을 녹아웃 카세트에 대체함으로써 형성된다. 이러한 구현예에서, 상기 녹아웃 프로토콜은 표적 부위 DNA를 포함하는 "테일"이 녹아웃 카세트의 5' 및 3' 말단에 유지되도록, 변형된 SPase DNA 세그먼트를 표적 DNA 내로 클로닝하는 단계를 포함한다. 상기 테일은 적어도 50 염기쌍일 수 있고, 바람직하게 효율적인 재조합 및/또는 유전자 변환을 위하여 200 초과 내지 500 염기쌍일 수 있다. 편리성을 위하여, 표적 DNA 내로 클로닝된 외부 DNA 또는 선별가능한 마커, 예를 들어 항생제 내성 유전자를 제공한다. 표적 DNA가 마커 항생제 내성 유전자로 방해되는 경우, 적합한 수준의 적절한 항생제를 함유하는 아가 플레이트 상에서 형질전환체의 선택을 수행한다. 형질전환에 이어, 녹아웃 카세트를 테이크업한 세포의 분획은 상기 카세트의 게놈 DNA 테일을 가로질러 상동 재조합 또는 유전자 변환을 진행하여, 상기 녹아웃 카세트에 의하여 야생형 게놈 서열이 대체되었을 것이다. 녹아웃 재조합은 예를 들어 서던 블롯 혼성화 또는 PCR에 의하여 용이하게 확인된다.

[0498] SPase 핵산의 검출 및/또는 증폭

[0499] 아틸로마이신 항생제 민감성 또는 내성 세균 종의 존재는 세균을 함유할 것으로 의심되는 시험 표본 내에 SPase 핵산을 검출함으로써 감지될 수 있다. 본원에 기재되고 예시되는 바와 같이, 아틸로마이신 항생제 내성 또는 민감성은 촉매적 세린 잔기 근처에 프롤린 잔기를 가지는 SPase 단백질을 암호화하는 핵산을 검출함으로써 감지될 수 있다.

[0500] 시험 표본 내 핵산은 유용한 절차를 이용하여 분리될 수 있다. 예를 들어, 세제(detergent), 열, 프로테아제 및/또는 페놀 추출 및 알콜 침전을 이용하여 세균 세포를 용해함으로써 세균 핵산을 분리할 수 있다.

[0501] 유용한 혼성화, 단일 핵산 다형성 및/또는 핵산 증폭 절차를 이용하여 프롤린-암호화 또는 비-프롤린-암호화

SPase 핵산이 시험 표본 내에 존재하는지 여부를 확인함으로써, 이러한 프롤린 잔기를 가지거나 가지지 않는 SPase 단백질을 암호화하는 핵산의 존재를 감지할 수 있다. 일반적으로, 선택적 혼성화 조건을 이용하여 프롤린-암호화 및/또는 비-프롤린-암호화 SPase 핵산 검출 및 그 절차를 촉진시킨다.

[0502] 용어 "선택적으로 혼성화하는"은, 엄격한 혼성화 조건 하에, 비-표적 핵산 서열에 및 비-표적 핵산의 실질적 제 외에 보다 감지가능하게 더 큰 정도로 (예를 들어, 적어도 2-배), 핵산 서열의 특정 핵산 표적 서열 (예를 들어, 서열 번호:2 또는 임의의 SPase 핵산)에의 혼성화를 포함한다. 선택적 혼성화 서열은 전형적으로 서로 약 적어도 40% 서열 동일성, 또는 60-90% 서열 동일성, 또는 90-95% 서열 동일성, 또는 90-99% 서열 동일성, 또는 95-97% 서열 동일성, 또는 98-99% 서열 동일성, 또는 100% 서열 동일성 (또는 상보성)을 가진다. 일부 구현예에서, 선택적 혼성화 서열은 서열 번호:2와 약 적어도 약 70% 서열 동일성을 가진다. 반드시 정수이어야 하는 변수의 값, 예를 들어 핵산 또는 단백질 내 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 수가 범위로서 기재되는 경우, 예를 들어 90-99% 서열 동일성, 또는 100% 서열 동일성으로 기재되는 경우, 이는 그 값이 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99를 포함하여 90 내지 99 사이의 임의의 정수일 수 있음을 의미한다.

[0503] 본 발명의 프로브 및 프라이머는 세균 SPase DNA 또는 RNA (예를 들어, 서열 번호:2)의 스트랜드와 동일한 뉴클레오타이드 약 10-100, 또는 세균 SPase DNA 또는 RNA (예를 들어, 서열 번호:2)의 스트랜드와 동일한 뉴클레오타이드 약 12-50, 또는 약 13-40, 또는 약 14-30을 가지는 것들을 포함한다. 상기 프로브 및 프라이머는 또한 서열 번호:2,5,7,8,9 또는 본원에 개시되거나 공개된 데이터 내에서 유용한 기타 SPase의 스트랜드와 동일한 뉴클레오타이드 약 10-30를 가지는 것들을 포함한다. 상기 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산은 단백질의 핵산을 통하여 분포될 수 있고, 연속적일 필요는 없다. 이러한 방법학에 근거하여, 당업자는 프롤린을 암호화할 수 있는 시그널 펩티다아제 세그먼트의 적합한 영역 5' 및 3' 내에 용이하게 프라이머를 고안할 수 있다.

[0504] 용어 "엄격한 조건" 또는 "엄격한 혼성화 조건"은 프로브가 그 표적 서열에 기타 서열들보다 감지가능하게 더 큰 정도로 (예를 들어, 백그라운드에 비하여 적어도 2배) 혼성화하는 조건을 포함한다. 엄격한 조건은 다소 서열 의존적이며 상황에 따라 변화할 수 있다. 혼성화 및/또는 세척 조건의 엄격성을 조절함으로써, 프로브에 100% 이하 상보성일 수 있는 표적 서열을 확인할 수 있다 (상동 프로빙). 대안적으로, 엄격성 조건은 더 낮은 정도의 유사성이 감지되도록 서열 내 일부 미스매칭을 허용하도록 조정될 수 있다 (비상동 프로빙).

[0505] 프로브 또는 프라이머의 길이는 다양할 수 있다. 예를 들어, 프로브는 대략 20-500 뉴클레오타이드 길이일 수 있으나, 표적 서열의 전체 길이와 동등하게 약 15, 또는 약 16, 또는 약 17, 또는 약 18 뉴클레오타이드로 크게 변화할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 프로브는 약 10-50 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 15-40 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 18-50 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 18-100 뉴클레오타이드 길이이다.

[0506] 일부 구현예에서, 프라이머는 프로브보다 짧다. 예를 들어, 프라이머는 약 12 내지 50 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 13 내지 40 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 14 내지 35 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.

[0507] 일부 구현예에서, 엄격한 혼성화 조건 및 절차가 사용된다. 전형적으로, 엄격한 조건은 pH 7.0 내지 8.3에서 염 농도가 약 1.5 M Na 이온 미만, 전형적으로 약 0.01 내지 1.0 M Na 이온 농도 (또는 다른 염)이고, 짧은 프로브 또는 프라이머 (예를 들어, 10 내지 50 뉴클레오타이드)에 대하여 온도가 적어도 약 30℃이고 긴 프로브(예를 들어, 50 보다 큰 뉴클레오타이드)에 대하여 적어도 약 60℃인 것들이다. 엄격한 조건은 또한 포름아미드와 같은 탈안정화제의 첨가에 의하여 달성될 수 있거나, 또는 Denhardt의 예시적 낮은 엄격성 조건은 37℃에서 30 내지 35% 포름아미드, 1M NaCl, 1% SDS (소듐 도데실 설페이트)의 완충 용액으로 혼성화, 및 50 내지 55℃에서 1 x SSC 내지 2 x SSC (여기서 20 x SSC는 3.0 M NaCl, 0.3 M 트리소듐 시트레이트) 내에 세척을 포함한다. 예시적 높은 엄격성 조건은 37℃에서 50% 포름아미드, 1M NaCl, 1% SDS 내에 혼성화, 및 60 내지 65℃에서 0.1 x SSC 내 세척을 포함한다. 특이성은 전형적으로 혼성화후 세척의 함수이고, 결정적 요인은 최종 세척액의 이온 강도 및 온도이다. DNA-DNA 하이브리드에 대하여, T_m 은 Meinkoth 및 Wahl 식으로부터 추정할 수 있다 (Anal. Biochem. 138:267-84 (1984)):

[0508] $T_m = 81.5^{\circ}\text{C} + 16.6 (\log M) + 0.41 (\% \text{GC}) - 0.61 (\% \text{포름아미드}) - 500/L$

[0509] 여기서 M은 1가 양이온의 몰농도이고; %GC는 DNA 내 구아노신 및 시토신 뉴클레오타이드의 백분율이고, % 포름아미드는 혼성화 용액 내 포름아미드의 백분율이고, L은 염기 쌍 내 하이브리드의 길이이다. 상기 T_m 은 (소정의 이온 강도 및 pH 하에) 상보적 표적 서열의 50%가 완전히 매칭된 프로브에 혼성화하는 온도이다. 상기 T_m 은 각각의 미스매칭 1%에 대하여 약 1℃ 감소한다. 따라서, T_m , 혼성화 및/또는 세척 조건을 조정하여 원하는 길이의

서열을 혼성화할 수 있다. 예를 들어, 90% 이상의 서열 동일성을 가지는 서열이 추구되는 경우, T_m 은 10℃ 감소될 수 있다. 일반적으로, 엄격한 조건은 소정의 이온 강도 및 pH에서 특정 서열 및 그 상보체에 대하여 융점 (T_m) 보다 약 5℃ 낮게 선택된다. 그러나, 매우 엄격한 조건은 융점 (T_m) 보다 1, 2, 3 또는 4℃ 낮은 온도에서 혼성화 및/또는 세척을 이용할 수 있다. 중간 정도의 엄격한 조건은 융점 (T_m) 보다 6, 7, 8, 9 또는 10℃ 낮은 온도에서 혼성화 및/또는 세척을 이용할 수 있다. 낮은 엄격성 조건은 융점 (T_m) 보다 11, 12, 13, 14, 15 또는 20℃ 낮은 온도에서 혼성화 및/또는 세척을 이용할 수 있다. 상기 식, 혼성화 및 세척 조성물, 및 원하는 T_m 을 이용하여, 당업자는 서열 번호:1과 관련된 서열을 가지는 핵산을 확인하고 분리할 수 있다. 당업자는 또한 혼성화 및/또는 세척 용액을 어떻게 변화시킬지를 이해할 것이다. 원하는 정도의 미스매칭이 45℃ (수용액) 또는 32℃ (포름아미드 용액) 미만의 T_m 을 초래하는 경우, 더 높은 온도가 이용될 수 있도록 SSC 농도를 증가시키는 것일 바람직하다. 핵산 혼성화에 대한 광범위한 가이드를 Tijssen, *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - Hybridization with Nucleic Acid Probes*, part 1, chapter 2, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays," Elsevier, N.Y. (1993); and *Current Protocols in Molecular Biology*, chapter 2, Ausubel, et al., eds, Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York (1995)에서 찾을 수 있다. 달리 기재하지 않는 한, 본원에서 높은 엄격성은 65℃에서 4 x SSC, 5 x Denhardt's (5 g Ficoll, 5 g 폴리비닐피롤리돈, 500 ml 물 내 5 g 소 혈청 알부민), 0.1 mg/ml 비등시킨 연어 정자 DNA, 및 25 mM Na 포스페이트 내에서 혼성화, 및 65℃에서 0.1 x SSC, 0.1% SDS 내에서 세척으로 정의된다.

[0510] 따라서, 혼성화 절차를 이용하여 세균 시그널 펩티다아제 핵산 내 암호화된 프롤린의 존재 또는 부재를 감지할 수 있다. 또한, 이러한 암호화된 프롤린의 존재 또는 부재는 핵산 증폭, 단일 염기 다형성 (SNP), 시퀀싱 및 당업자에게 유용가능한 다른 절차들에 의하여 감지될 수 있다.

[0511] 중합효소 연쇄 반응 (PCR) (미국 특허 제 4,683,195호; 및 제 4,683,202호; PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, ed. H. A. Erlich, Freeman Press, NY, N.Y., 1992), 연결효소 연쇄 반응 (LCR) (Wu 및 Wallace, *Genomics* 4:560, 1989; Landegren et al., *Science* 241:1077, 1988), 가닥 치환 증폭 (SDA) (미국 특허 제 5,270,184호; 및 제 5,422,252호), 전사-중재 증폭 (TMA) (미국 특허 제 5,399,491호), 연결된 선형 증폭 (LLA) (미국 특허 제 6,027,923호), 및 핵산 서열 기재 증폭 (NASBA)와 같은 등온 증폭법, 및 자가 유지 서열 복제 (Guatelli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874, 1990)를 포함하는 당업계에서 유용한 증폭 방법을 이용할 수 있다.

[0512] 다양한 단일 염기 다형성 (SNP) 게노타이핑법이 Chen et al., "Single nucleotide polymorphism genotyping: biochemistry, protocol, cost and throughput", *Pharmacogenomics J.* 2003; 3(2):77-96; Kwok et al., "Detection of single nucleotide polymorphisms", *Curr Issues Mol. Biol.* 2003 April; 5(2):43-60; Shi, "Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes", *Am J. Pharmacogenomics*. 2002; 2(3):197-205; 및 Kwok, "Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms", *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2:235-58; 또한, 미국 특허 출원 공보 제 20100216154호를 포함하여 유용하며, 상기 공보들의 내용은 본원에 참조로 그 전체로 포함된다. 고효율 SNP 게노타이핑에 대한 예시적 기술은 Marnellos, "High-throughput SNP analysis for genetic association studies", *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2003 May; 6(3):317-21에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로 그 전체로서 포함된다. 통상적인 SNP 게노타이핑법은 이에 제한되지 않으나, TaqMan 분석, 분자 비콘 분석, 핵산 어레이, 대립형질-특이 프라이머 신장, 대립형질-특이 PCR, 어레이된 프라이머 신장, 상동 프라이머 신장 분석, 질량 분석법에 의한 검출을 이용하는 프라이머 신장, 파이로시퀀싱, 유전자 어레이 상에 배열되는 다중 프라이머 신장, 롤링 서클 증폭을 이용한 결찰, 상동 결찰, OLA (미국 특허 제 4,988,167 호, 본원에 참조로 그 전체로서 포함됨), 유전자 어레이 상에 배열되는 다중 결찰 반응, 제한 단편 길이 다형성, 단일 염기 연장-태그 분석, 및 침입자 (Invader) 분석을 포함한다. 이러한 방법들은 예를 들어 발광 또는 화학발광 검출, 형광 검출, 시분해 형광 검출, 형광 공명 에너지 전달, 형광 분극, 질량분광법, 및 전기 검출과 같은 검출 메커니즘과 조합되어 사용될 수 있다.

[0513] 다형성 검출을 위한 다양한 방법은 이에 제한되지 않으나, 절단제로부터 보호를 이용하여 RNA/RNA 또는 RNA/DNA 이중 가닥 내 미스매칭된 염기를 검출하는 방법 (Myers et al., *Science* 230:1242 (1985); Cotton et al., *PNAS* 85:4397 (1988); 및 Saleeba et al., *Meth. Enzymol.* 217:286-295 (1992)), 변이체 및 야생형 핵산 분자의 전기영동 이동도 비교 (Orita et al., *PNAS* 86:2766 (1989); Cotton et al., *Mutat. Res.* 285:125-144

(1993); and Hayashi et al, Genet. Anal. Tech. Appl. 9:73-79 (1992)), 및 변성 구배 겔 전기영동(DGGE)을 이용하는 변성제 구배를 함유하는 폴리아크릴아미드 겔 내에 다형성 또는 야생형 단편의 이동 분석 (Myers et al., Nature 313:495 (1985))를 포함하고; 상기 문헌들의 내용들은 본원에 참조로 그 전체로서 포함된다. 특정 위치에서 서열 변화를 RNase 및 S1 보호 또는 화학적 절단 방법과 같은 뉴클레아제 보호 분석에 의하여 평가할 수 있다.

[0514] 예를 들어, 일부 구현예에서, SNP 게노타이핑은 5' 뉴클레아제 분석으로도 알려진 TaqMan 분석을 이용하여 수행된다 (미국 특허 제 5,210,015호 및 제 5,538,848호, 본원에 참조로 그 전체로서 포함됨). 상기 TaqMan 분석은 PCR 동안 특정 증폭 생성물의 축적을 감지한다. 상기 TaqMan 분석은 형광 리포터 염료 및 소광 염료로 표시된 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용한다. 상기 리포터 염료는 적절한 파장에서 조사에 의하여 여기되고, 동일한 프로브 내에서 형광 공명 에너지 전달 (FRET)라 불리는 과정으로 통하여 상기 소광 염료로 에너지를 전달한다. 상기 프로브에 부착될 때, 상기 여기된 리포터 염료는 시그널을 발광하지 않는다. 무손상 프로브 내에 상기 소광 염료의 상기 리포터 염료에의 근접은 상기 리포터에 대한 감소된 형광을 유지시킨다. 상기 리포터 염료 및 소광 염료는 각각 5' 최말단 및 3' 최말단에 있거나, 또는 그 반대일 수 있다. 대안적으로, 상기 리포터 염료는 5' 또는 3' 최말단에 있는 반면, 상기 소광 염료는 내부 뉴클레오티드에 부착될 수 있고, 또는 그 반대일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 리포터 및 소광제 모두 상기 리포터의 형광이 감소되도록 서로로부터 일정 거리에 내부 뉴클레오티드에 부착될 수 있다.

[0515] 본 발명의 다른 측면에서, 다양한 세균 종의 시그널 펩티다아제 서열이 결정되고 비교되어, 약물 내성을 극복하도록 용이하게 변형될 수 있는 약물을 확인하는데 유용한 약물 내성의 세균 계통발생 프로필을 생성한다.

[0516] 이러한 약물 내성 계통발생 프로필을 생성하기 위하여, 서열 유사성 및 차이점의 정도를 결정한다. 다음 용어가 두 개 이상의 핵산 또는 핵산 또는 폴리펩티드 사이의 서열 관계를 기재하는데 이용된다: (a) "참조 서열", (b) "비교 창", (c) "서열 동일성", (d) "서열 동일성 백분율" 및 (e) "실질적 동일성". 본원에 사용되는 "참조 서열"은 서열 비교를 위한 기초로 사용되는 소정의 서열이다. 상기 참조 서열은 핵산 서열 (예를 들어, 서열 번호:2) 또는 아미노산 서열 (예를 들어, 서열 번호:1)일 수 있다. 참조 서열은 특정 서열의 서브세트 또는 전체일 수 있다. 예를 들어, 상기 참조 서열은 전체 SPase DNA, RNA 또는 폴리펩티드 서열, 또는 전장 SPase DNA, RNA 또는 폴리펩티드 서열의 세그먼트, 또는 촉매적 세린 영역 및/또는 촉매적 세린에 대하여 N-말단 영역 (촉매적 세린에 대하여 약 아미노산 포지션 -10 내지 약 아미노산 +2)만을 포함/암호화하는 펩티드, DNA 또는 RNA 일 수 있다.

[0517] 본원에 사용되는 "비교 창"은 핵산/아미노산 서열이 참조 서열에 비교될 수 있고, 비교 창 내 핵산/아미노산 서열 부분이 두 서열들의 최적 정렬을 위하여 참조 서열 (부가 또는 결실을 포함하지 않는)과 비교하여 부가 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있는, 핵산 또는 아미노산 서열의 연속 및 특정 세그먼트를 의미한다. 상기 비교 창은 핵산 및 폴리펩티드 서열에 대하여 변화할 수 있다. 일반적으로, 핵산에 대하여, 비교 창은 적어도 20 연속 뉴클레오티드 길이이고, 임의로 22, 25, 30, 35, 40, 50, 100 또는 그 이상의 뉴클레오티드일 수 있다. 아미노산 서열에 대하여, 비교 창은 적어도 약 10 내지 15 아미노산이고, 임의로 20, 22, 25, 30, 35, 40, 50, 100 또는 그 이상의 아미노산일 수 있다. 당업자는 핵산 또는 아미노산 서열 내 갭의 포함으로 인한 참조 서열에 대한 높은 유사성을 피하기 위하여, 갭 페널티가 전형적으로 도입되고 매치 수로부터 감해지는 것을 이해할 것이다.

[0518] 비교를 위한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열의 정렬 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. Smith 및 Waterman, (1981) Adv. Appl. Math 2:482의 지역 상동성 알고리즘 (BESTFIT)은 Needleman 및 Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443-53의 상동성 정렬 알고리즘 (GAP)에 의하여; Pearson 및 Lipman, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444의 유사성 검색 방법 (Tfasta and Fasta)에 의하여; 이에 제한되지 않으나, Intelligenetics, Mountain View, Calif.에 의한 PC/Gene 프로그램 내 CLUSTAL, Wisconsin Genetics Software Package, Version 8 (Genetics Computer Group (GCGTM programs (Accelrys, Inc., San Diego, Calif.)로부터 구입가능) 내 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA 및 TFASTA를 포함하는 컴퓨터화된 알고리즘 실행에 의하여 비교를 위한 최적의 서열 정렬을 수행할 수 있다. 상기 CLUSTAL 프로그램은 Higgins and Sharp, (1988) Gene 73:237-44; Higgins and Sharp, (1989) CABIOS 5:151-3; Corpet, et al., (1988) Nucleic Acids Res. 16:10881-90; Huang, et al., (1992) Computer Applications in the Biosciences 8:155-65 및 Pearson, et al., (1994) Meth. Mol. Biol. 24:307-31에 잘 기재되어 있다. 복수 서열의 최적의 정렬을 위하여 사용하기 위한 바람직한 프로그램은 PileUp 이다 (Feng and Doolittle, (1987) J. Mol. Evol., 25:351-60, Higgins and Sharp, (1989) CABIOS 5:151-53에

기재된 방법과 유사하며, 본원에 포함됨). 데이터베이스 유사성 검색을 위하여 사용될 수 있는 프로그램의 BLAST 패밀리는, 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼리 서열에 대하여 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼리 서열에 대하여 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼리 서열에 대한 BLASTP; 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼리 서열에 대하여 TBLASTN; 및 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼리 서열에 대하여 TBLASTX를 포함한다. Current Protocols in Molecular Biology, Chapter 19, Ausubel, et al., eds., Greene Publishing 및 Wiley-Interscience, New York (1995)를 참조한다.

[0519] GAP은 매치 수를 최대화하고 갭 수를 최소화하는 두 개의 완전 서열의 정렬을 찾기 위하여 Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443-53의 알고리즘을 이용한다. GAP은 모든 가능한 정렬 및 갭 포지션을 고려하고, 최대수의 매칭된 염기 및 최소 갭을 가지는 정렬을 창출한다. 이는 매칭된 염기 단위 내에 갭 창출 페널티 및 갭 연장 페널티 제공을 허용한다. GAP은 삽입하는 각각의 갭에 대하여 매치의 갭 창출 페널티 수의 이익을 얻을 것이다. 0 보다 큰 갭 연장 페널티가 선택되면, GAP은 또한 각각의 삽입되는 갭에 대하여 갭의 길이 곱하기 갭 연장 페널티의 이익을 얻을 것이다. Wisconsin Genetics Software Package의 Version 10에서 디폴트 갭 창출 페널티 값 및 갭 연장 페널티 값은 각각 8 및 2이다. 상기 갭 창출 및 갭 연장 페널티는 0 내지 100으로 이루어지는 정수 군으로부터 선택되는 정수로 표현될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 갭 창출 및 갭 연장 페널티는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 또는 그 이상일 수 있다.

[0520] GAP은 최상의 정렬 패밀리의 한 멤버를 제시한다. 그 패밀리의 많은 멤버가 있을 수 있으나, 다른 멤버가 더 나은 품질을 가지지 않는다. GAP은 정렬을 위한 네 가지 성능 지수를 나타낸다 품질(Quality), 비율(Quality), 동일성(Quality) 및 유사성(Similarity). 품질은 서열 정렬을 위하여 최대화된 성능이다. 비율은 품질을 더 짧은 세그먼트 내 염기 수로 나눈 것이다. 상동성 백분율은 실제로 매칭되는 부호의 백분율이다. 유사성 백분율은 유사한 부호의 백분율이다. 갭을 가로지르는 부호들은 무시된다. 한 쌍의 부호에 대한 스코어링 매트릭스 값이 유사성 역치 0.50 이상일 때 유사성이 스코어링된다. Wisconsin Genetics Software Package의 Version 10에서 사용되는 스코어링 매트릭스는 BLOSUM62 (Henikoff and Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 참조)이다.

[0521] 달리 기재하지 않는 한, 본원에 제공되는 서열 동일성/유사성 값은 디폴트 파라미터를 이용하는 프로그램들의 BLAST 2.0 묶음을 이용하여 얻어진 값을 의미한다 (Altschul, et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402). 당업자가 이해하는 바와 같이, BLAST 검색은 단백질이 무작위 서열로 모델링될 수 있는 것을 추정한다. 그러나, 많은 실제 단백질은 비-무작위 서열들의 영역을 포함하며, 이는 단일중합체 트랙, 단기 반복, 또는 하나 이상의 아미노산 풍부 영역일 수 있다. 단백질의 다른 영역들이 전체적으로 유사하지 않더라도, 이러한 낮은 복잡성 영역이 미관련 단백질들 사이에 정렬될 수 있다. 다수의 낮은 복잡성 필터 프로그램들을 이용하여 이러한 낮은 복잡성 정렬을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, SEG (Wooten 및 Federhen, (1993) Comput. Chem. 17:149-63) and XNU (C.sub.1-ayerie 및 States, (1993) Comput. Chem. 17:191-201) 낮은 복잡성 필터를 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0522] *안티-SPase 항체*

[0523] 본 발명의 다른 측면은 SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린을 함유하거나 함유하지 않는 SPase를 구별할 수 있는 항체이다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기 항체는 SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린을 함유하는 세균 SPase 에피토프에 특이적으로 결합한다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린을 함유하지 않는 세균 SPase 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0524] SPase 폴리펩티드에 선택적으로 결합하는 항체는 전형적인 방법을 이용하여 분리될 수 있다. 이러한 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 안티-SPase 항체는 모노클로날 항체이다.

[0525] 예를 들어, 본 발명의 항체는 선택된 아미노산 서열을 함유하는 SPase 펩티드 또는 폴리펩티드 (예를 들어, SPase 폴리펩티드 내 촉매적 세린의 약 10-12 아미노산 이내에 프롤린을 함유하거나 함유하지 않는 SPase)로 면역화된 동물의 혈액 또는 비장으로부터 얻어질 수 있다. 상기 SPase 폴리펩티드는 전형적인 방법, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 방법을 이용하여 얻어질 수 있다. SPase 폴리펩티드로부터의 펩티드는 SPase 폴리펩티드의 단백질 가수분해 절단에 의하여 또는 SPase 펩티드의 재조합 발현에 의하여 얻어질 수 있다. 상기 동물은

예를 들어 토끼, 양, 래트, 말 또는 마우스일 수 있다. 면역화 후 적절한 시간에, 항체 분자는 동물로부터, 예를 들어 동물의 혈액, 비장 또는 기타 유체로부터 분리되고, 제한없이 황산암모늄을 이용하는 침전, 겔 투과 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피 또는 단백질 A를 이용하는 친화성 크로마토그래피를 포함하는 표준 기술을 이용하여 정제될 수 있다. SPase 특이 항원에 결합하는 항체는 ELISA를 이용하여 확인될 수 있다. SPase 단백질 상에 프롤린-함유 에피토프에 결합하나, 비-프롤린-함유 에피토프에 결합하지 않는 (또는 그 반대) 항체는 당업계에 유용한 스크리닝 방법에 의하여 확인될 수 있다.

[0526] 프롤린-함유 및 비-프롤린-함유 SPase 폴리펩티드에 특이적인 항체들 또한 다양한 방법을 이용하여 얻을 수 있다. 비-제한적 예는 다음을 포함한다: (1) 단일 인간 B 세포 RT-PCR 및 발현 벡터 클로닝을 이용하여 SPase 폴리펩티드 또는 펩티드로 면역화된 동물의 항체-생산 세포로부터 항체의 생산; (2) 불멸화된 항체 분비 B 세포로부터 분리; 및 (3) 골수종 세포를 가지는 항체-생산 세포의 융합에 의하여 생성되는 항체-생산 하이브리도마로부터 분리. 이러한 기술들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Kohler & Milstein, *Nature* 256:495-97 (1975); Kozbor et al. *Immunol Today* 4: 72 (1983); Tiller et al., *J Immunol Methods* 329:112-124 (2008) 및 Traggiai et al., *Nat Med* 10:871-875(2004)를 참조한다.

[0527] 프롤린-함유 및 비-프롤린-함유 SPase 폴리펩티드에 특이적인 항체 또한, 예를 들어, SPase 폴리펩티드의 항원성 에피토프를 이용하는 항체 파지 디스플레이 라이브러리와 같은 재조합 조합 면역글로불린 라이브러리의 스크리닝과 같은 당업계에 공지된 기타 방법들을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, Barbas, C.F. et al., *Phage Display - A Laboratory Manual* (2001) Cold Spring Harbor, NewYork: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 및 Kontermann & Dubel, *Antibody Engineering* (2001) Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag를 참조한다.

[0528] 본 발명의 SPase 폴리펩티드에 특이적인 항체를 암호화하는 핵산은 동물의 B 세포 또는 형질세포의 RNA를 이용하여 발현 라이브러리를 생성한 다음 항체-암호화 서열을 스크리닝함으로써 SPase 폴리펩티드 또는 그 펩티드 단편으로 면역화된 동물로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, *Antibodies, A Laboratory Manual*, by Harlow and Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988, 및 *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* by Sambrook, et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1989를 참조하며, 상기 문헌의 개시는 본원에 참조로 포함된다.

[0529] 예를 들어, 다음 펩티드들 중 임의의 것을 감지할 수 있는 항체를 이용할 수 있으며, 여기서 아릴로마이신 내성을 일으키는 프롤린(들)은 박스 내에 P로서 표시되고 (즉, \boxed{P}), 촉매적 세린은 C-말단에 표시된다.

표 9

펩티드 에피토프

세균 균주	돌연변이 또는 아생형	SPase 펩티드 서열	서열번호:
S. 에피더미디스 RP62A	WT	VGKSYSIKGDS	17
S. 에피더미디스 PAS9001	S29P	VGK \boxed{P} YSIKGDS	18
S. 에피더미디스 PAS9002	S31P	VGKSY \boxed{P} IKGDS	19
S. 아우레우스 NTCT 8325	WT	VAKPYTVKGDS	20
S. 아우레우스 PAS8001	P29S	VAK \boxed{S} YTVKGDS	21
E. 콜라이 MG1655	WT	IYEPFQIPSGS	22
E. 콜라이 PAS0232	P84S	IYES \boxed{F} QIPSGS	23
P. 아에루기노사 PA01	WT	LFEPFQIPSGS	24
P. 아에루기노사 PAS2006	P84S	LFES \boxed{F} QIPSGS	25

[0530]

- [0531] 조성물 및 조합
- [0532] 본 발명의 다른 측면은, 단독으로 또는 다른 의약과 조합하여, 본 발명의 화합물의 조성물을 제공한다. 본원에 기재되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 프로드러그, 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물은 전형적인 기법에 의하여, 예를 들어, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Ed., 1995, 또는 그의 추후 버전에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 상기 조성물은 전형적인 형태로, 예를 들어, 캡슐, 정제, 에어로졸, 용액, 현탁액 또는 국소 적용으로 나타날 수 있다.
- [0533] 전형적인 조성물은 본 발명의 화합물 및 담체 또는 희석제일 수 있는 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 예를 들어, 상기 활성 화합물은 대개 담체와 혼합되거나, 담체에 의하여 희석되거나, 또는 앰플, 캡슐, 사세, 페이퍼 또는 기타 용기 형태일 수 있는 담체 내에 포함될 수 있다. 상기 활성 성분이 담체와 혼합되거나, 담체가 희석제로 작용할 때, 이는 베히클, 부형제 또는 활성 화합물에 대한 매질로 작용하는 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 상기 활성 화합물은 과립상 고체 담체 상에 흡수될 수 있다, 예를 들어, 사세 내에 포함될 수 있다. 일부 적합한 담체의 예는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리히드록시에시화된 피마자유, 피넛 오일, 올리브유, 젤라틴, 락토오스, 테라 알바, 수크로오스, 텍스트린, 마그네슘 카보네이트, 슈가, 시클로텍스트린, 아밀로오스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 아가, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 또는 셀룰로오스의 저급 알킬 에테르, 구산, 지방산, 지방산 아민, 지방산 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈이다. 유사하게, 상기 담체 또는 희석제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같이 당업계에 공지된 서방 물질을 단독으로 또는 왁스와 혼합하여 포함할 수 있다.
- [0534] 상기 제제는 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 임의의 보조제와 혼합될 수 있다. 이러한 첨가제는 습윤제, 유화제 및 현탁제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충액 및/또는 착색물질, 방부제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 원할 경우 살균될 수 있다.
- [0535] 또한, 상기 조성물은 마취제, 기타 항생제, 항히스타민제, 소염제 등과 같은 기타 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 제2 타입의 항생제, 예를 들어, 비-아릴로마이신 항생제를 포함한다.
- [0536] 투여 경로는 경구, 비, 폐, 구강, 피하, 경피, 피내, 국소 또는 비경구, 예를 들어, 직장, 디포트, 피하, 정맥 내, 요도내, 근육내, 비내, 점안액 또는 연고와 같은, 본 발명의 화합물을 적절한 또는 원하는 작용 부위에 효과적으로 전달하는 임의의 경로이며, 경구 투여가 바람직하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재되는 화합물들중 임의의 것을 함유하는 조성물은 국소 투여된다. 예를 들어, 아릴로마이신 A 및/또는 아릴로마이신 B를 (식 I의 화합물 일부와 함께 또는 단독으로) 함유하는 조성물은 유리하게 국소 투여될 수 있다.
- [0537] 고체 담체가 경구 투여를 위하여 사용되는 경우, 제제는 타정되고 경 젤라틴 캡슐 내에 분말 또는 펠릿 형태로 포함되거나, 또는 이는 트로케 또는 로젠지 형태일 수 있다. 액상 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연 젤라틴 캡슐 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액 또는 용액과 같은 살균 주사가능 용액 형태일 수 있다.
- [0538] 주사가능한 제형은 일반적으로 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수 있는 수성 현탁액 또는 유성 현탁액을 포함한다. 주사가능 제형은 용액상 또는 현탁액 형태일 수 있으며, 이는 용매 또는 희석제로 제조된다. 허용가능한 용매 또는 베히클은 살균수, 링거 용액, 또는 등장 수성 식염수를 포함한다. 대안적으로, 살균 오일을 용매 또는 현탁액으로 사용할 수 있다. 바람직하게, 상기 오일은 또는 지방산은 천연 또는 합성유, 지방산, 모노, 디- 또는 트리 글리세라이드를 포함하는 비-휘발성이다.
- [0539] 주사를 위하여, 상기 제제는 또한 상기한 적절한 용액으로 재구성에 적합한 분말일 수 있다. 그 예는 이에 제한되지 않으나, 동결건조, 회전 건조 또는 분무 건조된 분말, 결정성 분말, 과립, 침전 또는 미립자를 포함한다. 주사를 위하여, 상기 제제는 임의로 안정화제, pH 조정제, 계면활성제, 생체이용률 조정제 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 화합물은 볼루스 주사 또는 연속 주입과 같은 주사에 의한 비경구 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 주사를 위한 단위 제형은 앰플 또는 복수 투여 용기일 수 있다.
- [0540] 본 발명의 제제는 당업계에 잘 알려진 절차를 이용하여 환자에 투여 후 활성 성분의 신속 방출, 서방출, 또는 지연된 방출을 제공하도록 고안될 수 있다. 따라서, 상기 제제는 또한 조절 방출 또는 서방출을 위하여 제제화될 수 있다.
- [0541] 본 발명에 의하여 고려되는 조성물은 예를 들어, 미셀, 리포솜, 또는 일부 기타 캡슐화된 형태를 포함할 수 있

거나, 또는 연장된 저장 및/또는 전달 효과를 제공하기 위하여 연장된 방출 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 상기 제제는 펠릿 또는 실린더로 압축되고 디포트 주사로서 근육내 또는 피하 내 삽입될 수 있다. 이러한 삽입은 실리콘 및 생분해성 폴리머, 예를 들어 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 공지의 불활성 물질을 이용할 수 있다. 기타 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다.

[0542] 비(nasal) 투여를 위하여, 상기 제제는 에어로졸 적용을 위하여 액체 담체, 바람직하게 수성 담체 내에 용해 또는 현탁된 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 상기 담체는 가용화제, 예를 들어, 프로필렌글리콜, 계면활성제, 레시틴 (포스파티딜콜린) 또는 시클로덱스트린과 같은 흡수 증진제, 또는 파라벤과 같은 방부제와 같은 첨가제를 함유할 수 있다.

[0543] 비경구 투여를 위하여, 주사가능 용액 또는 현탁액, 바람직하게 폴리히드록시화된 피마자유 내 용해된 활성 성분을 가지는 수용액이 특히 적합하다.

[0544] 탈크 및/또는 탄수화물 담체 또는 결합제 등을 가지는 정제, 당의정 또는 캡슐이 경구 적용에 특히 적합하다. 정제, 당의정 또는 캡슐을 위한 바람직한 담체는 락토오스, 옥수수 전분, 및/또는 감자 전분을 포함한다. 감미된 베히클을 사용할 수 있는 경우 시럽 또는 엘릭시르를 사용할 수 있다.

[0545] 전형적인 타정 기법에 의하여 제조될 수 있는 전형적인 정제는 다음을 함유할 수 있다:

[0546] 코어:

[0547] 활성 화합물 (자유 화합물 또는 그 염으로서) 250mg

[0548] 콜로이드성 실리콘디옥사이드 (Aerosil)® 1.5mg

[0549] 셀룰로오스, microcryst. (Avicel)® 70mg

[0550] 변형된 셀룰로오스 겔 (Ac-Di-Sol)® 7.5mg

[0551] 마그네슘 스테아레이트 Ad

[0552] 코팅:

[0553] HPMC 대략. 9mg

[0554] * Mywacett 9-40 T 대략. 0.9mg

[0555] * 필름 코팅을 위하여 가소제로 사용되는 아실화된 모노글리세라이드

[0556] 경구 투여를 위한 전형적 캡슐은 본 발명의 화합물(250mg), 락토오스(75mg) 및 마그네슘 스테아레이트(15mg)를 함유한다. 상기 혼합물은 60 메쉬 체를 통과하고 No.1 젤라틴 캡슐 내로 패키징된다. 전형적인 주사가능 제제는 본 발명의 화합물 250mg을 바이알 내에 무균 배체하고, 무균 동결 건조하고 밀봉함으로써 생산된다. 사용을 위하여, 상기 바이알의 내용물을 2 mL의 살균 생리 식염수와 혼합하여 주사가능 제제를 생산한다.

[0557] 다음의 비제한적 실시예는 본 발명의 측면들을 예시한다.

[0558] 실시예

[0559] 실시예 1: 일반적 화학적 방법

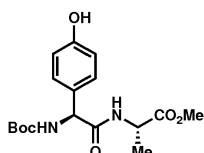
[0560] Bruker AMX 400, Bruker DRX 500, 또는 Bruker DRX 600 분광기 상에서 ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 기록하였다. ^1H NMR은 클로로포름 (δ 7.26), 메탄올 (δ 3.31), 또는 디메틸설폭사이드 (DMSO) (δ 2.50)에 대한 화학 이동을, ^{13}C NMR은 클로로포름 (δ 77.16), 메탄올 (δ 49.00), 또는 DMSO (δ 39.52)에 대한 화학 이동을 기록하였다. Nicolet 6700 ATR FT-IR을 이용하여 IR 측정을 취하였다. 질량 분석을 위하여 Scripps Center에서 고해상도 질량 스펙트럼을 측정하였다. 모든 지정된 구조는 얻어진 스펙트럼 데이터와 일치한다.

[0561] 광학 회전을 Perkin Elmer 모델 341 편광계 상에서 측정하였다. 수율은 달리 기재하지 않는 한 크로마토그래피 및 분광광도법으로 순수한 화합물을 의미한다. 반응을 자기 교반하고, 0.25 mm Whatman 에비코팅된 실리카 겔 (형광 표시자를 가지는) 플레이트를 가지는 박층 크로마토그래피에 의하여 모니터한다. 플래쉬 크로마토그래피를 실리카 겔 (입자 크기 40-63 μm , EMD 화학)로 수행하였다. 아세톤을 무수 탄산칼륨 상에서 건조시켰고, 모든 기타 건조 용매들은 Acros로부터 구입하였다. H-d-Ser(Bzl)-OH 및 H-Ala-OBzl HCl은 Bachem으로부터 구입하였다.

[0562] 4-니트로벤젠술폰닐클로라이드, 및 디클로로메탄과의 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드 착물 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)을 Alfa Aesar 및 Strem Chemicals로부터 각각 구입하였다. Boc-Gly-OH를 Novabiochem로부터 구입하였다. 무수 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt)을 Chem-Impex로부터 구입하였다. 디아조메탄을 Arndt, F. *Org. Synth.* 1934, 2:165에 따라 제조하였다. 모든 기타 화합물질을 Fisher/Acros 또는 Aldrich로부터 구입하였다. 약어: THF, 테트라히드로퓨란; EtOH, 에탄올; MeOH, 메탄올; AcOH, 아세트산; DCM, 디클로로메탄; DMF, N,N-디메틸포름아미드; EDC, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산염; EtOAc, 에틸 아세테이트; Ar, 아르곤; DBU, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센; TFA, 트리플루오로아세트산.

[0563] 모든 정제 역상 크로마토그래피를 Dynamax UV-D II 검출기에 연결되는 Dynamax SD-200 펌프를 이용하여 수행하였다 (220 nm에서 모니터링). 사용된 컬럼은 Phenomenex Jupiter C₁₈ (10 μm , 2.12 x 25 cm, 300 Å 기공크기)였다. 모든 용매는 0.1% TFA; 용매 A, H₂O; 용매 B, 10% H₂O를 가지는 아세토니트릴을 함유하였다. 모든 표본들을 0% B에서 컬럼 상으로 적재하고, 선형 구배를 시작하기 전에 컬럼을 ~10 분 동안 평형화시켰다. 보유 값을 사용하는 선형 구배 및 표본이 용리되는 때의 %B에 따라 보고한다.

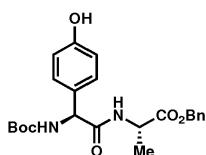
[0564] 절차 및 동정



[0565]

[0566] 6

[0567] 아세톤 및 물의 1:1 혼합물 내 4-히드록시페닐글리신(12 g, 71.8 mmol) 용액에, 디-*tert*-부틸디카보네이트(16.5 mL, 71.8 mmol, 1 eq) 및 소듐 바이카보네이트(6.03 g, 0.11 mol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 교반한 다음, 시트르산 (pH 3)을 첨가하여 pH 4로 퀀칭하였다. 그 다음, 수성 층을 EtOAc로 2x 추출하고, 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 백색 폼으로 농축시켰다. 조 물질(18.43 g, 69 mmol (추정))을 무수 DMF 내 용해시키고 트리에틸아민(12.6 mL, 75.9 mmol, 1.3 eq), HOBt(9.32 g, 69 mmol, 1 eq) 및 Ala-OMe HCl(9.63 g, 69 mmol, 1 eq)으로 순서대로 처리함으로써 추가 정제 없이 사용하였다. 그 다음, 상기 용액을 0°C로 냉각시키고, EDC (19.55 g, 0.1 mol, 1.5 eq)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 3x 추출하고, 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(DCM 내 6% MeOH, 0.6% AcOH)에 의하여 정제하여 맑은 잔사를 제공하였다(17.82 g, 71% yield). $R_f = 0.39$ (7% MeOH in DCM). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.42-1.40 (m, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 173.2, 170.5, 156.6, 155.4, 129.0, 128.7 (2 C), 116.1 (2 C), 80.5, 58.2, 52.7, 48.5, 28.4 (3 C), 18.4. IR (film) $\nu_{\text{max}} = 1655, 1512, 1450, 1365, 1215, 1157, 1049 \text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for $[(M+Na)^+]$ C₁₇H₂₄N₂O₆: 375.1526, found: 375.1532.



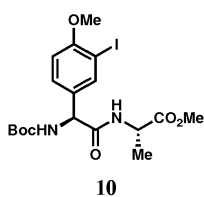
[0568]

[0569]

7

[0570]

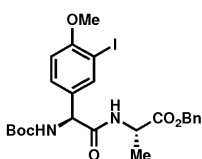
화합물 7을 화합물 6과 동일한 방식으로 합성하였다. $R_f = 0.3$ (4.5% MeOH in DCM). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.38–7.31 (m, 3H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.44–6.38 (m, 2H), 5.69 (br s, 1H), 5.15–4.99 (m, 3H), 4.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.44–1.39 (m, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 172.5, 170.4, 162.8, 156.4, 135.2, 128.8 (2 C), 128.7, 128.6 (2 C), 128.3 (2 C), 116.1 (2 C), 99.7, 67.5, 48.7, 36.7, 31.7, 28.5 (3 C), 18.5. IR (film) $n_{\text{max}} = 1655, 1510, 1209, 1153, 1045, 696$ cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 429.2020, found 429.2025.



[0571]

[0572]

건조 아세톤 (390 mL) 내 용해된 **6** (20.6 g, 58 mmol) 및 탄산칼륨 (40.4 g, 0.29 mol, 5 eq)의 혼합물을 Ar 하에 요오도메탄 (25.4 mL, 0.41 mol, 7 eq)으로 처리하고 환류로 가열하였다. 17 시간 후, 상기 용액을 냉각시키고, 여과하고 조 생성물 ($R_f = 0.35$ (DCM 내 2% MeOH))로 농축시켰다. MeOH (607 mL) 내 조 화합물 (16.68 g, 45.6 mmol (추정))의 용액에, AgSO_4 (14.9 g, 47.8 mmol, 1.05 eq) 및 I_2 (12.1 g, 47.8 mmol, 1.05 eq)를 연속적으로 첨가하였다. TLC 분석(출발 물질이 황산 세럼(IV)으로 염색; 생성물은 그리하지 않음)이 잔류 출발 물질을 나타내지 않을 때까지 (~30분) 상기 반응 혼합물을 왕성하게 교반한 다음, 고체 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (과량)을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 여액을 농축하고, 조 잔사를 클래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 2% MeOH)를 통하여 정제하였다. 생성물은 백색 고체였다 (21.19 g, 76% 수율). $R_f = 0.50$ (3% MeOH in DCM). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.56–4.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.41–1.40 (m, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 172.9 (2 C), 169.5, 158.3, 138.3, 132.2, 128.9, 111.1, 86.6, 80.4, 57.4, 56.5, 52.7, 48.6, 28.4 (3 C), 18.4. IR (film) $n_{\text{max}} = 1655, 1489, 1363, 1248, 1155, 1047, 1016, 548$ cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_6$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 493.0830, found 493.0829.



[0573]

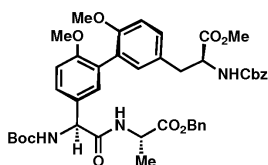
[0574]

11

[0575]

화합물 11을 화합물 10과 동일한 방식으로 합성하였다. $R_f = 0.59$ (2% MeOH in DCM). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.38–7.23 (m, 6H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.68 (s,

1H), 5.16-5.02 (m, 3H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 12H). ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 173.5, 172.4, 159.5, 157.3, 139.6, 137.1, 133.1, 129.9, 129.5 (2 C), 129.1, 129.0 (2 C), 114.9, 111.9, 86.3, 80.9, 67.8, 58.1, 56.8, 28.7 (3 C), 17.3. IR (film) n_{\max} = 1655, 1489, 1246, 1153, 1045, 735, 696 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{O}_6$ [(M+H)⁺] 569.1143, found 569.1149.



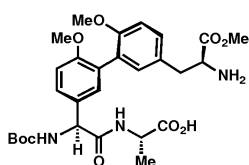
[0576]

[0577]

17

[0578]

혼합물에 Ar 하에 화합물 **11** (200 mg, 350 μmol), 화합물 **15** (198 mg, 420 μmol , 1.2 eq) 및 K_2CO_3 (243 mg, 1.35 mmol, 5 eq)에 DMSO (3.5 mL) 내 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (57.5 mg, 70 μmol , 0.2 eq)의 Ar 스팩징된 현탁액을 캐를라를 통하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 36 시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고 묽은 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 2x 추출하고, 조합된 유기 분획들을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 30% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 **17** (99.9 mg, 36% 수율)을 수득하였다. R_f = 0.14 (헥산 내 35% EtOAc). ¹H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) 복수 이성질체. ¹³C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) n_{\max} = 1707, 1666, 1500, 1452, 1242, 1209, 1151, 1049, 1022, 742, 696 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}$ [(M+H)⁺] 783.3440, found 783.3444.



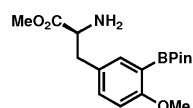
[0579]

[0580]

3

[0581]

95% EtOH (16 mL) 내 화합물 **17** (51.3 mg, 66 μmol)의 용액을 10% Pd/C (17 mg)으로 처리하고 출발 물질의 존재가 TLC에 의하여 더 이상 감지되지 않을 때까지 (~3 시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (MeOD, 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) n_{\max} = 1497, 1246, 1155, 1132, 1045, 1024 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_9$ [(M+H)⁺] 560.2602, found 560.2597.



[0582]

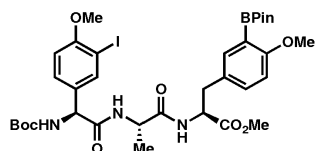
[0583]

16

[0584]

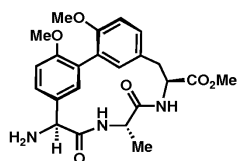
화합물 **15**는 실리카 겔의 불안정성으로 인하여 완전히 정제될 수 없었다. 95% EtOH (70 mL) 내 반-순수 화합물 **15** (646 mg, 1.38 mmol)의 용액을 **15** (646 mg, 1.38 mmol)로 처리하고, 출발 물질의 존재가 TLC에 의하여 더 이상 감지되지 않을 때까지 (헥산 내 35% EtOAc) (~4 hrs) 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 농축시켰다. 황색 오일 생성물을 추가 정제없이 사용하였다(431 mg, 93% 수

을). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.03 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 1.39-1.32 (m, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 175.6, 163.4, 137.6, 133.4, 128.5, 110.8, 83.6 (2 C), 83.2, 56.1, 56.0, 52.1, 40.2, 25.0 (3 C). IR (film) ν_{max} = 1605, 1493, 1417, 1335, 1248, 1142, 1070, 1022, 852, 796, 673, 538 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BNO}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 336.1977, found 336.1973.



4

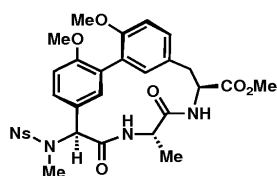
THF (100 mL) 내 화합물 **10** (1 g, 2.0 mmol)의 용액에 17 mL의 0.2 M $\text{LiOH}_{(\text{aq})}$ (3.4 mmol, 1.7 eq)를 첨가하였다. TLC가 모든 출발 물질이 소비되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 5% NH_4Cl 첨가에 의하여 킨칭하고, 대부분의 THF를 질소 스트림 하에 블로우 오프시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 2x 추출하였다. 그 다음, 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축시켰다. 화합물 **19** (1.9 g, 4.36 mmol)를 아세토니트릴과 DMF (25.7 mL)의 2.2:1 혼합물 내 용해시켰다. 그 다음, 상기 화합물을 NaHCO_3 (촉매적), HOBT (1.5 g, 10.9 mmol, 2.5 eq), 화합물 **16** (1.61 g, 4.8 mmol, 1.1 eq), 및 EDC (1.8 g, 9.59 mmol, 2.2 eq)로 차례대로 처리하고, Ar 하에 밤새 교반하였다. 휘발물질을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 내에 채취하고 5% $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$, 시트르산 $_{(\text{aq})}$, 물, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 단층 컬럼 크로마토그래피(DCM 내 2.5% MeOH)에 의하여 반-순수 생성물을 황색 폼으로 수득하였다(1.22 g, 79% 수율). 상기 생성물을 실리카 겔 또는 C_{18} HPLC 컬럼에 연장된 노출에 따른 불안정성으로 인하여 추가로 정제될 수 없었다. 조 스펙트럼을 사용하여 상기 화합물을 동정하였다. R_f = 0.32 (DCM 내 3% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.85 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 3H), 6.23 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.52-1.36 (m, 24H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 171.5, 171.0, 169.9, 163.5, 158.2, 155.1, 138.1, 137.7, 133.4, 132.3, 128.5, 127.0, 111.3, 110.8, 86.7, 83.9 (2 C), 80.3, 57.4, 56.5, 56.0, 53.5, 52.4, 49.0, 36.8, 28.4 (3 C), 25.2 (4 C), 18.2 (붕소에 부착된 탄소에 대하여 신호가 관찰되지 않음). IR (film) ν_{max} = 1645, 1489, 1344, 1248, 1144, 1072, 1047, 1018, 854, 656, 550 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $[(\text{M}+\text{H})^+]$ $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{BIN}_3\text{O}_{10}$: 796.2472, found: 796.2465.



20

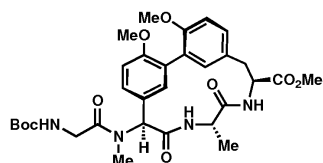
아세토니트릴 (1.9 mL, 20 mM final) 내 화합물 **4** (100 mg, 126 μmol) 및 K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol, 10 eq)의 용액을 밀봉된 바이알 내에서 교반하고 Ar로 집중적으로 퍼지하였다. 그 다음, 상기 혼합물을 Ar로 스파징된

아세트오니트릴 (1.3 mL, 5 mM) 내 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10.3 mg, 12.6 μmol , 10 mol%)의 현탁액으로 주사기를 통하여 처리하였다. 그 다음, 상기 바이얼을 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 21 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시켰다. EtOAc 및 묽은 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 를 첨가하였다. 수상을 EtOAc로 2x 추출하고, 조합된 유기상들을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축시켰다. 그 다음, 조 잔사를 단축 실리카 컬럼 (DCM 내 4% MeOH)DMF 통하여 여과하여 팔라듐 종을 제거하여 반순수 잔사를 수득하였다. 그 다음, 조 화합물 **18** (R_f = 0.36 (DCM 내 4% MeOH))의 용액을 Ar 하에 무수 CH_2Cl_2 (2 mL) 내에 채취하고, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 적가 처리하였다. TLC가 출발 물질의 완전한 사라짐을 나타낼 때까지 (~50 분) 상기 반응 혼합물을 교반하였다. 그 다음, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 증발시키고, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (소량의 트리에틸아민과 DCM 내 9.5% MeOH)를 통하여 정제하고, 정제된 물질을 염기성 알루미늄나를 통하여 여과하여 화합물 **20**을 수득하였다 (26mg, 48% 수율). R_f = 0.44 (TEA/10 mL 1 방울과 DCM 내 10% MeOH). ^1H NMR (MeOD, 600 MHz) 복수 이성질체. ^{13}C NMR (MeOD, 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) n_{max} = 1624, 1508, 1269, 1246, 1176, 1022, 795, 582 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ [(M+H) $^+$] 442.1973, found 442.1966.



22

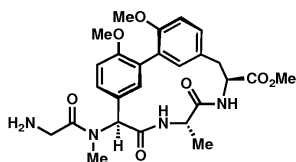
아세트오니트릴 (3 mL) 내 화합물 **20** (94 mg, 223 μmol)의 용액을 노실 클로라이드 (76 mg, 335 μmol , 1.5 eq) 및 트리에틸아민 (91 μL , 669 μmol , 3 eq)으로 처리하였다. 2 시간 동안 교반 후, TLC에 의하여 결정되는 바와 같이 모든 출발 물질이 소비되었으며, 백색 침전이 형성되었다. 그 다음, 용매를 증발시키고, Ar로 퍼지하고, 조 화합물 **21** (R_f = 0.36 (DCM 내 7% MeOH))을 건조 아세톤 (4 mL) 내 채취하였다. 용해된 물질을 K_2CO_3 (314 mg, 2.3 mmol 10 eq)로 처리하고, 반응관을 밀봉하고, 요오도메탄 (129 μL , 2.3 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반한 다음, 냉각하고, 여과하고, 농축시켰다. 그 다음, 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 2.5% MeOH)에 가하여 화합물 **22**을 수득하였다 (54 mg, 37% 수율). R_f = 0.32 (DCM 내 2.5% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.24 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 9H), 3.44 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.30 (d, J = 5.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 172.0, 171.8, 169.0, 157.4, 156.1, 150.1, 145.1, 134.5, 134.5, 129.7, 128.9, 128.7 (2 C), 128.6, 128.3, 127.0, 125.1, 124.2 (2 C), 112.3, 111.8, 62.6, 56.1 (2 C), 53.1, 53.0, 49.8, 34.5, 32.0, 19.9. IR (film) n_{max} = 1645, 1527, 1504, 1348, 1269, 1173, 1146, 735, 606 cm^{-1} . ESI HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ [(M+Na) $^+$]: 663.1731, found: 663.1724.



23

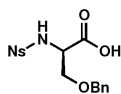
Ar 하에 아세트오니트릴 (1 mL) 내 화합물 **22** (20 mg, 31.3 μmol)의 용액에, 2-머캅토아세트산 (6.5 μL , 94 μmol , 3 eq) 및 DBU (23 μL , 157 μmol , 5 eq)를 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질의 사라짐에

대하여 TLC에 의하여 모니터링하고, 출발 물질이 완전히 소모되었을 때 (~30분) 휘발 물질을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 잔사를 EtOAc 내 채취하고, 1 N HCl을 첨가하였다. 유기층을 1N HCl로 2x 추출하고, 조합된 수성 층들을 포화 NaHCO₃로 염기화하였다. 그 다음, 수성층을 EtOAc로 2x 추출하고, 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축시켰다. 생성물 ($R_f = 0.29$ (TEA/10 mL과 DCM 내 8% MeOH))을 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다. CH₂Cl₂:DMF (3:1, 1 mL) 내 조 물질의 용액을 HoBT(11.1 mg, 82.5 μ mol, 3.3 eq), Boc-Gly-OH(4.8 mg, 27.5 μ mol, 1.1 eq), 및 EDC (14.4 mg, 75 μ mol, 3 eq)로 순서대로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 휘발 물질을 증발시키고, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 수성층을 추출하고 (EtOAc로 2x), 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 4% MeOH)를 통하여 정제하여 백색 폼을 수득하였다 (14.1 mg, 74% 수율). $R_f = 0.32$ (DCM 내 5% MeOH). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.44-6.26 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.13 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 9H), 4.13 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (d, J = 6.53 Hz, 3H) ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 172.3, 172.0, 170.2, 170.0, 157.2, 156.1, 156.0, 135.3, 134.3, 129.9, 129.0, 129.0, 128.4, 127.2, 125.9, 112.1, 111.8, 79.7, 60.3, 56.1, 53.0, 52.7, 49.9, 46.0, 42.9, 34.5, 31.7, 28.5 (3 C), 19.7. IR (film) $n_{max} = 1639, 1508, 1269, 1246, 1163, 1024 \text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₃₁H₄₀N₄O₉ [(M+H)⁺]: 613.2868, found: 613.2860.



1

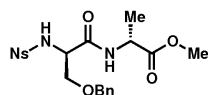
CH₂Cl₂ (0.66 mL) 내 화합물 **23** (29.2 mg, 47.7 μ mol)의 용액을 밀봉된 바이알 내에서 0°C에서 교반하면서 TFA (0.33 mL)로 처리하였다. 30 분 후, 반응이 TLC 분석에 의하여 완료된 것으로 밝혀졌으며, 바이알을 실온으로 가온하고, 소량의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 휘발 물질을 건조 N₂ 기체 스트림 하에 증발시키고 진공 내 건조 하였다. 그 다음, 잔사를 에틸 아세테이트 내 채취하고, K₂CO₃ 고체를 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM w/소량의 TEA 내 10% MeOH)에 의하여 정제하였다. 생성물을 백색 반사로 수 득하였다 (69 mg, 96% 수율). $R_f = 0.33$ (TEA/10 mL 1 방울을 함유하는 DCM 내 14% MeOH). ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) 복수 이성질체, S34 참조. ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 172.3, 172.0, 170.5, 157.1, 156.1, 135.3, 134.4, 129.8, 128.9, 128.9, 128.4, 127.3, 126.3, 112.1, 111.8, 60.4, 56.1, 56.1, 53.0, 52.7, 49.8, 43.6, 34.5, 31.6, 19.6. IR (film) $n_{max} = 1639, 1506, 1269, 1202, 1175, 1128, 1022, 800, 719 \text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₂₆H₃₂N₄O₇ [(M+H)⁺]: 513.2344, found: 513.2340.



25

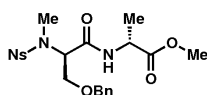
1 N NaOH (14.7 mL) 내 D-Ser-(OBzl)-OH (1.47 g, 15.4 mmol)의 용액을 THF (1.4 mL) 내 4-니트로벤젠술포닐

클로라이드 (1.85 g, 7.9 mmol, 1.05 eq)로 적가 처리하였다. 상기 용액을 밤새 교반한 다음, 시트르산 (pH-3.5)으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다 (3x). 유기층들을 조합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM w/소량의 AcOH 내 6% MeOH)에 의하여 화합물 **25**를 미백색 분말로 수득하였다 (62% 수율). $R_f = 0.42$ (DCM w/1 방울/10 mL AcOH 내 7% MeOH). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 8.24 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 5.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 14.4 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.4 Hz, J = 4.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 173.3, 150.2, 146.0, 136.7, 128.7 (2 C), 128.4, 128.4 (2 C), 128.0 (2 C), 124.4 (2 C), 73.8, 70.1, 56.0. IR (film) $\nu_{max} = 1740, 1529, 1350, 1173, 1086, 856, 737, 656, 609, 554\text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₁₆H₁₆N₂O₇S [(M+Na)⁺]: 403.0570, found: 403.0566.



64

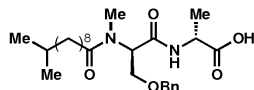
Ar 하에 0°C에서 디클로로메탄 및 DMF (30 mL)의 3:1 혼합물 내 D-Ala-OMe HCl (147 mg, 1.05 mmol)의 용액을 NaHCO₃ (88 mg, 1.05 mmol, 1 eq), 무수 HoBT (468 mg, 3.5 mmol, 3.3 eq.), 화합물 **25** (400 mg, 1.05 mmol, 1 eq.), 및 EDC (604 mg, 3.15 mmol, 3 eq.)로 순서대로 처리하였다. 상기 용액을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 그 다음, 모든 휘발 물질을 증발시키고, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 추출하고 (2x), 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1% MeOH)에 의하여 생성물을 88% 수율로 수득하였다. $R_f = 0.20$ (1 방울 AcOH/10mL를 함유하는 DCM 내 1% MeOH). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 172.7, 168.1, 150.3, 145.1, 136.8, 128.8 (2 C), 128.7 (2 C), 128.5, 128.2 (2 C), 124.5 (2 C), 73.9, 70.1, 55.4, 52.7, 48.6, 18.2. IR (film) $\nu_{max} = 1645, 1525, 1450, 1348, 1310, 1165, 1119, 1092, 852, 733, 617, 546, 525\text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₂₀H₂₃N₃O₈S [(M+Na)⁺]: 488.1098, found: 488.1095.



27

Ar 하에 건조 CH₂Cl₂ (15 mL) 내 화합물 **26** (417 mg, 0.90 mmol)의 용액을 디아조메탄 (에테르 내 0.66 M, 16.3 mL, 12 eq, 11 mmol)으로 처리하였다. 상기 용액을 TLC에 의하여 모니터링하고, 출발 물질이 모두 소모되었을 때, 휘발 물질을 건조 질소 스트림 하에 증발시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1% MeOH)에 의하여 생성물을 수득하였다 (86mg, 90% 수율). $R_f = 0.57$ (DCM 내 2% MeOH). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.05 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 3H), 4.50 (p, J = 7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 40.0 Hz, 11.0 Hz, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 172.8, 167.6, 149.9, 144.4, 136.7, 128.9 (2 C), 128.6 (2 C), 128.5, 128.3 (2 C), 123.9 (2 C), 73.9, 67.1, 59.7, 52.8, 48.4, 30.7, 18.2. IR (film) $\nu_{max} = 1740, 1670, 1525, 1346, 1153, 1107, 1086, 854, 741, 604\text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₂₁H₂₅N₃O₈S [(M+H)⁺]:

480.1435: found 480.1445.



[0609]

[0610]

2

[0611]

Ar 하에 무수 아세트니트릴 내 화합물 **27** (86.2 mg, 180 μ mol)의 용액을 2-머캅토아세트산 (38 μ L, 540 μ mol, 3 eq) ALC DBU (135 μ L, 900 μ mol, 5 eq)로 순서대로 처리하였다. TLC가 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타낼 때까지 상기 화합물을 교반하였다. 이 때, HCl (0.5 N) 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 추출한 다음, 포화 NaHCO_3 로 염기화하였다. 그 다음, 상기 수성 층을 다시 EtOAc로 추출하고 (2x), 추출로부터 조합된 유기층들을 모으고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축시켜 화합물 **28**을 수득하였다. 그 다음, 9% NaHCO_3 용액을 조 물질에 첨가하고 교반하였다. 별도의 반응으로, 무수 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 내 이소라우르산 (34 mg, 170 mmol)을 SOCl_2 (148 μ L, 2.0 mmol, 12 eq)로 처리하고 ~45 분 동안 환류하였다. 그 다음, 휘발 물질을 N_2 스트림 하에 블로우 오프하고, 진공 내에서 펌핑하였다. 결과 생성되는 백색 필름을 2 mL 무수 CH_2Cl_2 내에 채취하고, 이 용액을 9% NaHCO_3 내 새롭게 탈보호된 화합물 **28**에 첨가하였다. 상기 혼합물을 ~5 시간 동안 강하게 교반하였다. 유기층을 제거하고, 수층을 추가적인 CH_2Cl_2 로 2x 추출하였다. 그 다음, 조합된 유기층들을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 이러한 조 물질을 THF (2mL) 내에 용해시키고, 0.2 N LiOH (0.98 mL, 1.15 eq)로 처리하고, 3 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 5% $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 2x 추출하고, 조합된 유기층들을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(DCM w/소량의 AcOH 내 8% MeOH)를 이용하여 정제하여 화합물 **2**를 수득하였다 (15.2 mg, 19% 수율). $R_f = 0.35$ (1 방울의 AcOH/10 mL를 함유하는 DCM 내 8% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) 복수 이성질체, S42 참조. IR (film) $n_{\text{max}} = 2924, 2850, 1726, 1624, 1529, 1454, 1402, 1205, 1105, 733, 696 \text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 463.3166, found 463.3158.

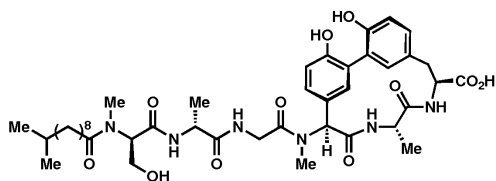
[0612]

[0613]

29

[0614]

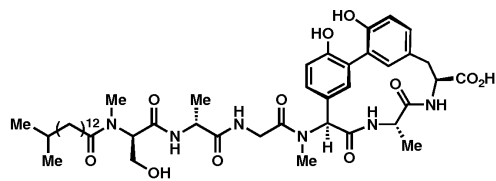
AcCN 및 DMF (1.5 mL)의 2.2:1 혼합물 내 화합물 **1** (16.5 mg, 0.03 mmol)의 용액에, HOBT (13.5 mg, 0.1 mmol, 3.1 eq), 화합물 **2** (14.9 mg, 0.03 mmol, 1 eq) 및 EDC (18.5 mg, 0.097 mmol, 3 eq)를 Ar 하에 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 2x 추출하였다. 그 다음, 조합도니 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_3 상에서 건조하고, 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 4.5% MeOH)에 의하여 생성물을 수득하였다 (19.5 mg, 63% 수율). $R_f = 0.25$ (DCM 내 3% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) 복수 이성질체. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) $n_{\text{max}} = 1630, 1506, 1265, 1103, 1026, 798, 696 \text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{11}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 957.5332, found 957.5334.



Arylomycin A₂

[0615]

[0616] Ar 하에 에탄티올 (0.4 mL) 내 화합물 **29** (8 mg, 8.4 μ mol)의 용액에, CH₂Br₂ (0.21 mL, 25 eq)의 1.0 M 용액 내 AlBr₃를 주사기를 통하여 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 50℃로 4 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 2x 추출하였다. 그 다음, 수성층을 아세트니트릴로 2x 추출하고, 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 그 다음, 잔사를 100% B (1 mL) 내에 채취하고, 상기 용액 및 수성 층을 HPLC 컬럼에 의하여 정제하여 (선형 구배, 분당 0.5% B, 58.3% B에서 생성물 용리) 동결 건조 후 백색 분말을 수득하였다 (7.2 mg, 46% 수율). ¹H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 복수 이성질체, S45 참조. ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) n_{\max} = 1630, 1506, 1408, 1230, 810 cm⁻¹. ESI HRMS calcd for C₄₂H₆₀N₆O₁₁ [(M+H)⁺] 825.4393, found 825.4397. $[\alpha]_D^{20}$ (c 3.4, MeOH): +85.1°.

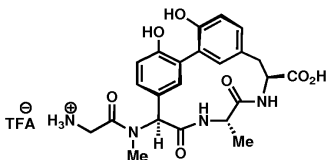


[0617]

[0618]

37

[0619] 화합물 **37**을 아릴로마이신 A₂와 동일한 방식으로 합성하였다. ¹H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 복수 이성질체. ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 복수 이성질체. IR (film) n_{\max} = 3275, 2922, 2852, 1632, 1506, 1410, 1230, 810 cm⁻¹. ESI HRMS calcd for C₄₆H₆₈N₆O₁₁ [(M+H)⁺] 881.5019, found 881.5025. $[\alpha]_D^{20}$ (c 1.8, MeOH): +64.9°.



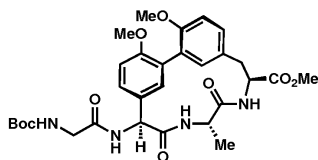
[0620]

[0621]

30

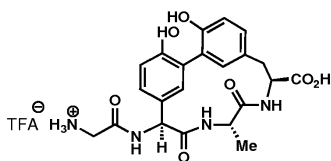
[0622] 밀봉된 튜브 내에서 Ar 하에 에탄티올 (2 mL), 내 화합물 **1** (49 mg, 0.08 mmol)의 용액에, CH₂Br₂ (1.0 M, 2 mL, 25 eq) 내 AlBr₃를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고 5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 소량의 물을 첨가하고, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 추가적인 물을 첨가한 후, EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 추출하고, 0.22 μ m 주사기를 통하여 여과하고, HPLC (선형 구배, 분당 0.5% B, 17.9% B에서 생성물 용리)에 의하여 정제하였다. 동결건조하여 TFA 염으로서 생성물을 수득하였다 (30 mg, 63% 수율). ¹H NMR (DMSO, 500 MHz) 복수 이성질체. ¹³C NMR (DMSO, 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) n_{\max} = 1639, 1509, 1416, 1184, 1134, 798, 721, 511 cm⁻¹. ESI HRMS calcd for C₂₃H₂₆N₄O₇ [(M+H)⁺]

471.1874, found 471.1880.



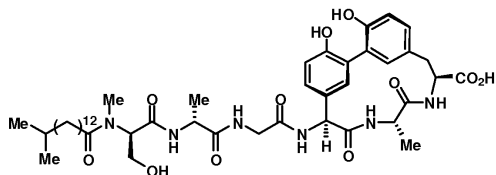
32

Ar 하에 AcCN:DMF (2:1, 1.5 mL) 내 화합물 **17** (30 mg, 0.073 mmol)의 용액에, HOBT (30 mg, 0.22 mmol, 3 eq), Boc-Gly-OH (14 mg, 0.08 mmol, 1.1 eq), 및 EDC (42 mg, 0.22 mmol, 3 eq)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수층을 2x 추출하고, 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 5.5% MeOH)에 의하여 생성물을 백색 플라키 고체로서 수득하였다 (30 mg, 68% 수율). $R_f = 0.37$ (DCM 내 7% MeOH). ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) 복수 이성질체. ^{13}C NMR (DMSO, 600 MHz) 복수 이성질체. IR (film) $\nu_{\text{max}} = 1633, 1506, 1267, 1246, 1163, 1026, 580\text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₃₀H₃₈N₄O₉ [(M+H)⁺] 599.2711, found 599.2701.



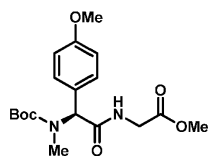
31

밀봉된 튜브 내에서 Ar 하에 에탄티올 (0.6 mL) 내 화합물 **32** (15 mg, 0.025 mmol)의 용액에, CH₂Br₂ (1.0 M, 0.6 mL, 25 eq) 내 AlBr₃를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 소량의 물을 첨가하고, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. 추가적인 물을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 수성 층을 0.22 μm 주사기를 통하여 여과하고, HPLC (선형 구배 = 분당 0.67% B, 17.9% B에서 생성물 용리)에 의하여 정제하였다. 동결건조하여 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다 (5.8 mg, 52% 수율). ^1H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 7.24 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.15–7.10 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 2.00\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 8.41\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 8.26\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.97–4.92 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.96, 2.27\text{ Hz}$, 1H), 3.84–3.76 (m, 2H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 15.82, 11.05\text{ Hz}$, 1H), 1.37 (d, $J = 6.83\text{ Hz}$, 3H) (^{13}C NMR (DMSO, 600 MHz) δ (ppm) 182.8, 181.1, 179.0, 175.9, 163.2, 162.4, 141.3, 140.9, 139.1, 138.7, 138.3, 136.0, 135.9, 135.8, 125.6, 63.9, 62.6, 58.2, 57.8, 50.1, 43.9, 28.8. IR (film) $\nu_{\text{max}} = 3271\text{ (br)}, 1633, 1543, 1500, 1236, 1188, 1136, 798, 683, 563\text{ cm}^{-1}$. ESI HRMS calcd for C₂₂H₂₄N₄O₇ [(M+H)⁺] 457.1718, found 457.1721.



39

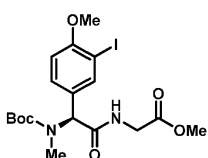
[0631] 화합물 **29**를 아릴로마인신 A₂와 동일한 방식으로 합성하였다. ¹H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 복수 이성질체. ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 복수 이성질체. ESI HRMS calcd for C₄₅H₆₆N₆O₁₁ [(M+H)⁺] 867.4862, found 867.4853.



[0632]

[0633] 4.11

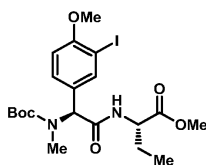
[0634] DMF (3 mL) 내 H-Gly-OMe HCl (40 mg, 0.32mmol, 1 eq)의 용액에, Boc-N-Me-히드록시페닐글리신 (122 mg, 1.35 eq), HOBT (43 mg, 1 eq), EDC (67 mg, 1.1 eq) 및 TEA (49 킬, 1.1 eq)을 차례대로 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 교반한 다음 묽은 NaHCO_{3(aq)} 및 EtOAc로 희석하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 분획들을 5% 시트르산 (pH = 3), 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축한 다음, 조 생성물을 추가 정제없이 직접 취하였다. 조 잔사 (113 mg)를 아세톤 (3.5 mL) 내 취하고, MeI (139 μL, 7 eq) 및 K₂CO₃ (221 mg, 5 eq)로 처리하고, 밀봉된 바이알 내에서 밤새 환류에서 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 휘발 물질을 블로우 오프하고, 물 및 EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 3% MeOH)에 의하여 생성물을 수득하였다 (64.3 mg, 두 단계에 걸쳐 55% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.49 (br s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.09-4.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.2, 159.6, 130.6, 127.2, 114.1, 80.6, 55.3, 52.4, 41.3, 31.5, 32.1, 28.4. MS (ESI) m/z 389.2 (M + Na⁺).



[0635]

[0636] 4.12

[0637] MeOH (2 mL) 내 화합물 **4.11** (63 mg, 0.17 mmol, 1 eq)의 용액에, AgSO₄ (56 mg, 1.05 eq) 및 I₂ (46 mg, 1.05 eq)를 차례대로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 과량의 고체 소듐 티오설파이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 글래스 울을 통하여 여과하고, 회전 증발에 의하여 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 2% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (74 mg, 88% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.06-4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 170.1, 170.0, 158.1, 140.2, 130.6, 129.3, 110.7, 86.1, 80.9, 56.5, 52.5, 41.3, 31.7, 28.4. MS (ESI) m/z XX (M + H⁺).



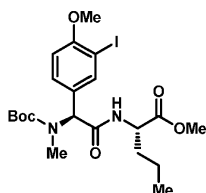
[0638]

[0639]

4.13

[0640]

DMF (3.5 mL) 내 Boc-N-Me-3-요오도-히드록시페닐글리신 (150 mg, 0.37 mmol, 1 eq)의 용액에, L-2-아미노부티르산 HCl (48 mg, 1.1 eq), HOBT (50 mg, 1 eq), EDC (78 mg, 1.1 eq) 및 NaHCO₃ (34 mg, 1.1 eq)를 차례대로 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 교반한 다음, NaHCO_{3(aq)} 및 EtOAc로 희석하였다. 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기층들을 5% 시트르산 (pH = 3), 물 및 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조한 다음 농축하였다. 조 혼합물의 TLC 분석은 한가지 주요 생성물을 나타냈으며, 따라서 조 생성물 (105 mg, 0.20 mmol (추정)), 1 eq)를 아세톤 (2.5 mL) 내 취하고 MeI (63 μ L, 5 eq) 및 K₂CO₃ (138 mg, 5 eq)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 환류에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 질소 스트림 하에 아세톤을 블로우 오프하였다. 잔사에, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (58 mg, 2 단계에 걸쳐 29% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.73-7.71 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.71-2.70 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.47-1.46 (m, 9H), 0.93-0.87 (m, 3H) ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 172.5, 169.5, 158.1, 140.2, 130.5, 129.3, 110.8, 86.1, 80.9, 56.5, 53.6, 52.5, 31.6, 28.5, 25.5, 9.8. MS (ESI) m/z 543.1 (M + Na⁺).



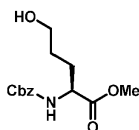
[0641]

[0642]

4.14

[0643]

화합물 4.14를 화합물 4.13과 동일하게 합성하여 생성물을 수득하였다 (47 mg, 2 단계에 걸쳐 15% 수율). ¹H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.29 (m, 11H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 174.0, 172.7, 159.7, 157.6, 141.2, 131.9, 130.7, 111.9, 86.3, 81.8, 62.5, 56.9, 53.7, 52.8, 34.2, 32.1, 28.7, 20.2, 13.9. MS (ESI) m/z 557.1 (M + Na⁺).



[0644]

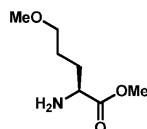
[0645]

4.15

[0646]

0 °C에서 THF (3 mL) 내 Z-Glu-OMe (268 mg, 0.91 mmol, 1 eq)의 용액에, 에틸 아세테이트 (174 μ L, 2 eq), 및 TEA (253 μ L, 2 eq)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 45 분 동안 교반한 다음, 글래스 울을 통하여 여과하고

(THF로 세척), 여액을 0℃에서 H₂O (1.5 mL) 내 NaBH₄ (151 mg, 4.4 eq)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 45 분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 다음, 포화 NaHCO₃, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기층들을 5% 시트르산 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 4% MeOH)에 의하여 생성물을 수득하였다 (106 mg, 41% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.36-7.28 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 174.6, 158.6, 138.1, 129.4, 129.0, 128.8, 67.6, 62.1, 55.3, 52.6, 29.8, 29.1. MS (ESI) m/z 304.1 (M + Na⁺).



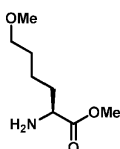
[0647]

[0648]

4.16

[0649]

DCM (2.0 mL) 내 화합물 **4.15** (104 mg, 0.37 mmol, 1 eq)의 용액에, 50% HBF_{4(aq)} (23 μL, 1 eq) 및 디에틸에테르 (370 μL, 2 eq) 내 2M TMSCH₂N₂를 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질의 사라짐에 대하여 TLC에 의하여 모니터링하였다. TMSCH₂N₂ (190 μL, 1 eq)을 3 시간에 걸쳐 4회 (~45분) 50% HBF_{4(aq)} (12 μL, 0.5 eq)와 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가적으로 30 분 동안 교반한 다음, 휘발 물질을 증발시키고, 물을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3x 세척하였다. 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 35% EtOAc)를 통하여 정제하였다. 이 물질(55mg, R_f = 0.35 헥산 내 35% EtOAc 내)을 MeOH 내에 용해시키고, 10% Pd/C (20 mg, 1/3 by weight)를 첨가하고, 상기 혼합물을 H₂ (1 atm) 분위기 하에 놓았다. TLC가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 농축하였다. 결과 형성되는 Cbz 탈보호된 물질 (30 mg, 50% 수율)을 다음 합성 단계에 직접 사용하였다.



[0650]

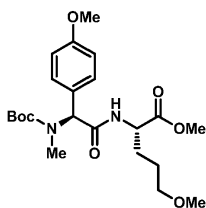
[0651]

4.17

[0652]

톨루엔:MeOH (5 mL)의 9:1 혼합물 내 Boc-L-6-히드록시노르루신 (500 mg, 2 mmol, 1 eq)의 용액에, TMSCH₂N₂ (1.15 mL, 1.15 eq)를 첨가하고, 상기 용액을 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 휘발 물질을 증발시키고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 4% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (472 mg). 그 다음, 이 물질(418 mg, 1.6 mmol)을 DCM (7 mL) 내에 용해하고, 0℃에서 50% HBF_{4(aq)} (200 μL, 1 eq) 및 헥산 내 TMSCH₂N₂ (1.6 mL, 2 eq) 로 처리하였다. 0.5 시간 후, 상기 용액을 헥산 내 TMSCH₂N₂ (0.5 eq, 0.4 mL)로 처리하고, 추가적인 15 분 후, 상기 용액을 50% HBF_{4(aq)} (50 μL, 1 eq) 및 헥산 내 TMSCH₂N₂ (0.5 eq, 0.4 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 추가적으로 40 분 동안 교반한 다음, 묶은 NaHCO₃를 첨가하고, 수성 층을 DCM으로 3x 추출하였다. 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1.5% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (255 mg, 2 단계에 걸쳐 52%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 5.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.64-1.34 (m, 14H). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 173.4, 155.4, 79.8, 72.4, 58.6, 53.4, 52.2, 32.5, 29.2, 28.4, 22.1. MS (ESI) m/z 176.2 (M + H⁺). 상기 화합물(136mg, 0.49 mmol)을 DCM (3 mL) 내에 용해하고, TFA (0.75 mL)로 처리하였다. 1.5 시간 동안 반응 후, 휘발 물질을

질소 스트림 하에 증발시키고, 조 물질을 EtOAc 내에 취하고, 묽은 NaHCO_3 로 처리하였다. 수상을 EtOAc로 9x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축시켜 화합물 4.17 (75 mg, 87%)을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 정제없이 사용하였다.



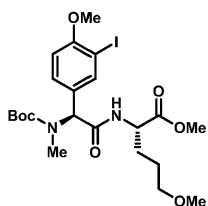
[0653]

[0654]

4.18

[0655]

Boc-N-Me-히드록시페닐글리신 (71 mg, 0.19 mmol, 1 eq)을 DMF (1.0 mL) 내에 용해하고, 화합물 4.16 (30 mg, 1 eq), HOBt (26 mg, 1 eq), EDC (37 mg, 1 eq) 및 TEA (촉매적)로 차례대로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 Ar 하에 밤새 교반한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 묽은 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하고, 조 물질을 추가 정제없이 사용하였다. 이 물질 (75 mg, 0.18 mmol (추정), 1 eq)을 아세톤 (2 mL) 내에 용해하고, MeI (77 μL , 7 eq) 및 K_2CO_3 (124 mg, 5 eq)로 처리하고, 밀봉된 바이알 내에서 밤새 환류로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 아세톤을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 황산 나트륨 상에서 건조하였다. 농축 후, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (68 mg, 두 단계에 걸쳐 81%)를 통하여 정제하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H) 3.22 (s, 3H), 2.67 (s, 3H) 1.94-1.79 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 11H) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 172.7, 170.2, 159.6, 130.8, 127.4, 114.1, 80.5, 71.9, 58.6, 55.4, 52.4, 52.2, 31.4, 29.0, 28.5, 28.5, 25.6. MS (ESI) m/z 461.5 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



[0656]

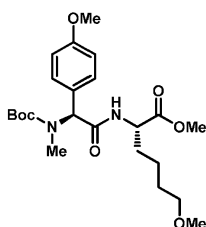
[0657]

4.19

[0658]

MeOH (3.5 mL) 내 화합물 4.18 (67 mg, 0.15 mmol, 1 eq)의 용액에, AgSO_4 (50 mg, 1.05 eq) 및 I_2 (41 mg, 1.05 eq)를 차례대로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한 다음, 출발 물질에 대한 생성물의 비율을 질량분석기로 체크하였다. 출발물질이 AgSO_4 (5.0 mg, 0.1 eq) 및 I_2 (4.0 mg, 0.1 eq)이 남았다. 이 과정은 6 시간 동안 2-3 시간마다 반복한 다음, 10% 소듐 티오설파이트를 첨가하고, 휘발 물질 일부를 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 회전 증발에 의하여 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 2% MeOH)에 의하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (44 mg, 52% 수율). N-Me 아미도 주위의 느린 회전으로 인하여 일부 NMR 공명이 넓어지거나 두배로 된 것으로 나타났다 (하나의 이성질체가 다른 이성질체에 대하여 과량). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 11H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 172.5, 169.6, 158.1, 140.3, 140.2, 130.7, 129.5, 129.4, 121.6, 110.7, 86.0, 80.8, 71.9, 58.6,

56.5, 52.5, 52.3, 31.5, 28.9, 28.5, 27.8, 25.5. MS (ESI) m/z 587.2 ($M + Na^+$).



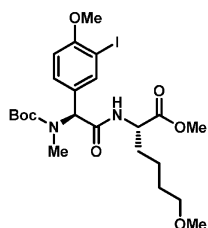
[0659]

[0660]

4.20

[0661]

Boc-N-Me-히드록시페닐글리신 (39 mg, 0.14 mmol, 1 eq)을 DMF (1.5 mL) 내에 용해하고, 화합물 **4.17** (25 mg, 1 eq), HOBt (19 mg, 1 eq), EDC (30 mg, 1 eq) 및 TEA (촉매적)로 차례대로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 Ar 하에 밤새 교반한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 묶은 $NaHCO_3(aq)$ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. 이 물질 (61 mg, 0.14 mmol (추정), 1 eq)을 아세톤 (1.5 mL) 내에 용해하고, MeI (88 μ L, 10 eq) 및 K_2CO_3 (58 mg, 3 eq)로 처리하고, 밀봉된 바이얼 내에서 밤새 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 아세톤을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 농축 후, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 2.5% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (46 mg, 두 단계에 걸쳐 72%). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H) 3.29 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) 1.89-1.84 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.61-1.34 (m, 13H) ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 172.7, 170.1, 159.6, 130.7, 127.2, 114.1, 80.5, 72.4, 58.6, 55.4, 52.4, 52.4, 32.0, 31.4, 29.1, 28.5, 22.3. MS (ESI) m/z 475.2 ($M + Na^+$).



[0662]

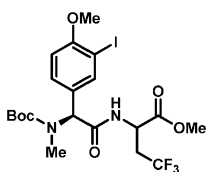
[0663]

4.21

[0664]

MeOH (1.5 mL) 내 화합물 **4.20** (44 mg, 0.097 mmol, 1 eq)의 용액에, $AgSO_4$ (32 mg, 1.05 eq) 및 I_2 (26 mg, 1.05 eq)를 차례대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한 다음, 출발 물질에 대한 생성물의 비율을 질량분석기에 의하여 체크하였다. 출발 물질이 $AgSO_4$ (3.0 mg, 0.1 eq) 및 I_2 (3.0 mg, 0.1 eq)가 남았다. 이 과정을 6 시간 동안 2-3 시간마다 반복한 다음 10% 소듐 티오설파이트를 첨가하고, 휘발 물질의 일부를 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 회전 증발에 의하여 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 2.5% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (46 mg, 81% 수율). N-Me 아마이드 주위의 느린 회전으로 인하여 일부 NMR 공명이 넓어지거나 두배로 된 것으로 나타났다 (하나의 이성질체가 다른 이성질체에 비하여 과량). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58-

1.34 (m, 13H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 172.6, 169.5, 158.1, 140.3, 130.6, 129.3, 110.8, 86.1, 80.8, 72.4, 58.6, 56.5, 52.5, 52.5, 32.0, 31.6, 29.1, 28.5, 22.3. MS (ESI) m/z 601.2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



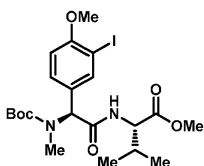
[0665]

4.22

[0666]

[0667]

Boc-N-Me-3-요오도-히드록시페닐글리신 (116mg, 0.28 mmol, 1 eq)을 DCM:DMF (2.8mL)의 3:1 혼합물 내에 용해하고, 라세미 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-부티르산 염산염 (59 mg, 1 eq), HOBT (38 mg, 1 eq), DIC (49 μL , 1.1 eq) 및 TEA (40 μL , 1 eq)로 차례대로 처리하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 밤새 교반한 다음, DCM을 블로우 오프하고, 묽은 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 층들을 5% 시트르산 ($\text{pH} = 3$), 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 4% MeOH)를 통하여 정제하여 오일을 수득하였다. 이 물질 (81 mg, 0.145 mmol (추정), 1 eq)을 아세톤 (2 mL) 내에 용해하고, MeI (45 μL , 5 eq) 및 K_2CO_3 (100 mg, 5 eq)로 처리하고, 밀봉된 바이알 내에서 밤새 환류로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 아세톤을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 농축 후, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1.8% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 폼으로서 수득하였다 (47 mg, 두 단계에 걸쳐 15%). ^1H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.82-4.68 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.79 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 5H), 1.49 (s, 1H) ^{13}C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 172.4, 172.2, 171.4, 171.3, 159.8, 141.2, 132.0, 131.9, 130.4, 128.3, 128.3, 126.5, 126.4, 112.0, 112.0, 86.3, 86.3, 82.0, 62.8, 56.9, 53.5, 53.4, 35.6, 35.4, 35.4, 35.2, 31.9, 28.6. MS (ESI) m/z 597.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



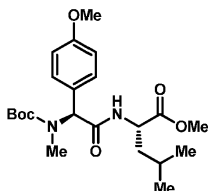
[0668]

4.23

[0669]

[0670]

화합물 4.23을 화합물 4.13과 동일한 방식으로 합성하였다 (53% 수율).



[0671]

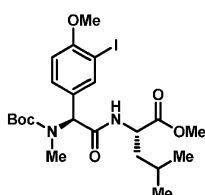
4.24

[0672]

[0673]

DMF (2.0 mL) 내 용해된 Boc-N-Me-히드록시페닐글리신 (124 mg, 0.44 mmol, 1 eq)에 H-Leu-OMe (80 mg, 1 eq), HOBT (59 mg, 1 eq), EDC (93 mg, 1.1 eq) 및 TEA (67 μL , 1.1 eq)를 차례대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 묽은 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 및 EtOAc로 희석하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 분획들을

5% 시트르산 (pH = 3), 물 및 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 조 물질을 추가 정제없이 사용하였다. 상기 조 물질 (170 mg, 0.42 mmol (추정), 1 eq)을 아세톤 (2 mL) 내에 취하여 MeI (260 μ L, 10 eq) 및 K₂CO₃ (172 mg, 3 eq)로 처리하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 환류에서 밤새 교반한 다음, 아세톤을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. 잔사에, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1.5% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (130 mg, 2 단계에 걸쳐 70% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.68-4.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.66-1.63 (s, 2H), 1.54-1.46 (m, 10H), 0.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 173.3, 170.1, 159.6, 130.7, 127.2, 114.2, 80.5, 55.4, 52.4, 51.0, 41.5, 31.4, 28.5, 25.0, 22.9, 22.0. MS (ESI) *m/z* 445.2 (M + Na⁺).



[0674]

[0675]

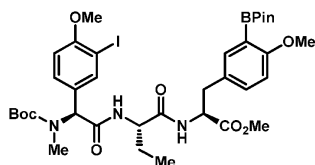
4.25

[0676]

MeOH (2 mL) 내 화합물 **4.24** (129 mg, 0.31 mmol, 1 eq)의 용액에, AgSO₄ (101 mg, 1.05 eq) 및 I₂ (81 mg, 1.05 eq)를 차례대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한 다음, 10% 소듐 티오설파이트를 첨가하고, 휘발 물질 일부를 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. EtOAc를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 회전 증발에 의하여 농축하였다. 상기 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1% MeOH)에 의하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (135 mg, 80% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 10H), 0.92 (t, *J* = 6 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 173.1, 169.5, 158.1, 140.2, 130.5, 129.2, 110.7, 86.0, 80.8, 56.5, 52.4, 41.3, 31.6, 28.4, 24.9, 22.9, 21.9. MS (ESI) *m/z* XX (M + H⁺).

[0677]

일반적 절차 A



[0678]

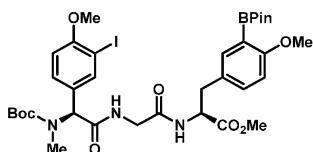
[0679]

4.26

[0680]

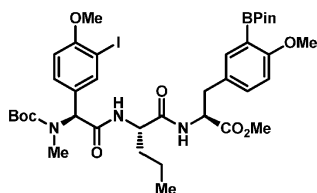
THF (1.3 mL) 내 화합물 **4.13** (57 mg, 0.11 mmol, 1 eq)의 용액에, 0.2 M LiOH 용액 (1.1 mL, 2 eq)을 첨가하였다. TLC 분석에 의하여 모든 출발 물질이 소모될 때까지 상기 용액을 교반한 다음, 시트르산 (pH = 3)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀치하고, 질소 스트림 하에 THF를 블로우 오프하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하였다. 결과 형성되는 조 물질 (55 mg)을 추가 정제없이 사용하였다. AcCN:DMF (2.6 mL)의 1:1 혼합물 내 상기 조 물질 (52 mg, 0.1 mmol, 1 eq) 및 화합물 XX의 용액에, HOBT (24 mg, 2.5 eq) 및 EDC (42 mg, 2.2 eq)를 차례대로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물

을 밤새 교반한 다음, 묽은 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 5% 시트르산 (pH - 3), 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 실리카 겔의 존재 하에 그 불안정성으로 인하여 조 물질을 단축된 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 2.5% MeOH)를 통하여 정제하였다. 상기 정제에 의하여 반-순수 잔사를 수득하였다 (65 mg, 77% 수율). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 171.8, 171.5, 171.0, 170.9, 170.8, 169.7, 163.7, 163.5, 163.4, 158.2, 158.1, 158.0, 140.4, 140.2, 137.8, 137.6, 133.4, 133.3, 130.7, 130.3, 130.2, 130.0, 129.2, 127.8, 127.0, 114.2, 114.1, 110.9, 110.8, 110.8, 110.6, 110.0, 86.2, 86.1, 83.7, 83.7, 81.1, 80.9, 62.2, 56.5, 56.5, 56.4, 55.9 (2C), 55.7, 55.3, 54.5 (2C), 54.4, 53.8, 53.6 (2C), 53.2, 52.5 (2C), 52.4, 37.0, 36.8, 36.6, 32.1, 28.5, 25.5, 25.0, 24.9 (2C), 10.1, 9.9 (2C), 9.8. MS (ESI) m/z 846.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



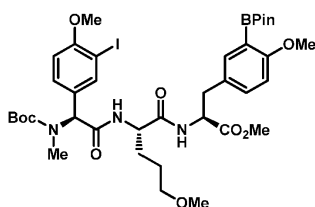
4.27

화합물 **4.27**을 화합물 **4.12**로부터 출발하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (66% 수율). R_f -0.28 (DCM 내 4% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.70-7.68 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 4H), 5.61 (br s, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.84-3.67 (m, 9H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.70-2.69 (m, 3H), 1.45-1.44 (m, 9H), 1.31-1.30 (m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 171.8, 171.8, 171.6, 170.1, 168.4, 163.6, 163.4, 163.3, 158.1, 158.1, 140.3, 140.3, 140.2, 137.7, 137.6, 133.2, 134.8, 130.5, 129.2, 127.0, 110.8, 110.7, 110.6, 86.1, 83.6, 80.9, 62.4, 56.5, 56.4, 56.4, 55.9, 55.8, 55.6, 53.7, 53.5, 52.5, 52.4, 52.4, 43.0, 43.0, 36.7, 36.6, 32.2, 28.4, 27.7, 25.0, 24.9, 24.9, 24.8. MS (ESI) m/z 818.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).



4.28

화합물 **4.28**을 화합물 **4.14**를 사용하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (81% 수율). ^1H NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.97-6.81 (m, 2H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.87-3.67 (m, 9H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.62-1.27 (m, 24H), 0.95-0.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 174.0, 173.3, 172.2, 164.8, 164.8, 141.3, 141.2, 138.7, 138.6, 134.8, 134.8, 132.0, 131.6, 131.3, 130.6, 129.3, 114.9, 112.1, 112.0, 111.7, 111.6, 86.5, 86.3, 84.8, 81.9, 57.0, 56.9, 55.9, 55.8, 55.7, 55.6, 54.3, 52.7, 52.6, 37.6, 37.4, 35.2, 32.4, 28.7, 28.7, 25.2, 25.1, 20.0, 19.9, 14.1. MS (ESI) m/z 860.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



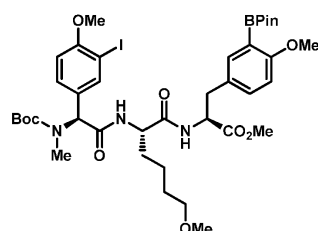
[0687]

[0688]

4.29

[0689]

화합물 4.29를 화합물 4.19를 사용하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (72% 수율). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.70–7.69 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 1H), 7.24–7.07 (m, 2H), 7.00–6.98 (m, 1H), 6.78–6.67 (m, 3H), 5.66–5.62 (m, 1H), 4.76–4.71 (m, 1H), 4.57–4.51 (m, 1H), 3.86–3.68 (m, 9H), 3.44–3.39 (m, 2H), 3.28–3.18 (m, 3H), 3.06–2.95 (m, 2H), 2.75–2.68 (m, 3H), 1.85–1.71 (m, 2H), 1.62–1.41 (m, 11H), 1.37–1.23 (m, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 171.9, 171.0, 169.3, 163.4, 158.0, 140.2, 137.6, 133.2, 130.3, 129.4, 127.2, 110.8, 110.7, 86.1, 83.6, 80.8, 72.8, 62.2, 58.7, 56.5, 55.9, 53.8, 52.7, 52.3, 36.9, 32.0, 30.5, 28.5, 25.3, 25.0, 24.9. MS (ESI) m/z 890.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



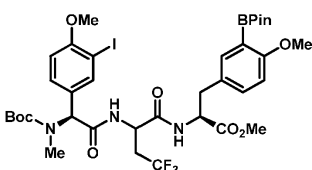
[0690]

[0691]

4.30

[0692]

화합물 4.30을 화합물 4.21을 사용하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (65% 수율). R_f -0.26 (DMC 내 4% MeOH). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 7.74–7.70 (s, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.11–7.10 (m, 1H), 6.78–6.69 (m, 2H), 6.63–6.53 (m, 1H), 6.42–6.40 (m, 1H), 5.66–5.61 (m, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.49–4.40 (m, 1H), 3.87–3.69 (m, 9H), 3.34–3.26 (m, 5H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 3H), 2.05–2.03 (m, 1H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.61–1.24 (m, 25H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) 171.8, 171.0, 169.7, 163.4, 158.1, 140.2, 137.6, 133.3, 130.3, 129.2, 127.0, 110.9, 110.6, 86.2, 83.7, 83.6, 80.9, 72.5, 62.2, 58.6, 56.5, 55.9, 53.7, 53.2, 52.3, 36.9, 32.1, 32.0, 29.0, 28.5, 25.0, 24.9, 24.8, 22.2. MS (ESI) m/z 904.3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



[0693]

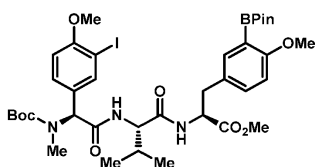
[0694]

4.31

[0695]

화합물 4.31을 화합물 4.22를 사용하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (68% 수율). ^1H NMR (MeOD , 600 MHz) δ (ppm) 7.69–7.64 (m, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.31–7.06 (m, 2H), 6.95–6.80 (m, 2H), 5.66–5.56 (m,

1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 9H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.66-2.43 (m, 5H), 1.49-1.47 (m, 9H), 1.33 (s, 11H). ¹³C NMR (MeOD, 600 MHz) δ (ppm) 173.1 (2C), 173.0, 172.3, 172.1, 171.9, 171.5, 171.3, 171.1, 171.0, 164.9, 164.8, 164.8, 164.7, 159.9, 159.8, 159.7, 141.5, 141.4, 141.3, 141.2, 138.8, 138.7, 138.6, 134.8, 134.8, 132.0, 131.7, 131.7, 130.4, 130.0, 129.3, 129.2, 129.1, 128.3, 126.4, 118.5, 115.0, 112.1 (3C), 111.9, 111.8, 111.7, 111.7, 86.5, 86.4, 86.3, 84.8, 82.0, 63.7, 63.7, 63.2, 57.0, 56.9, 56.0, 55.9, 55.9, 55.9, 52.9, 52.8, 52.8, 52.7, 37.6, 37.5, 28.7, 28.7, 28.6, 25.2, 25.1, 25.1. MS (ESI) m/z 900.3 (M + Na⁺).



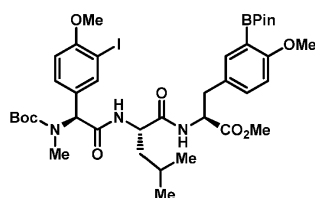
[0696]

[0697]

4.32

[0698]

화합물 4.32를 화합물 4.23을 사용하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (68% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 171.8, 171.8, 170.6, 170.5, 170.5, 169.9, 169.6, 163.5, 163.4, 158.8, 158.1, 158.0, 156.1, 140.4, 140.0, 137.7, 137.6, 137.5, 133.4, 133.3, 130.7, 130.3, 130.2, 130.1, 129.2, 129.1, 127.1, 118.0, 114.1, 114.1, 110.8, 110.8, 110.8, 110.6, 86.1, 86.0 (2C), 83.6, 83.6, 83.5, 80.9, 62.5, 58.4, 58.3, 58.3, 56.5 (2C), 55.9, 55.9, 53.7, 53.6, 53.5, 52.4, 52.4, 52.4, 52.3, 36.9, 36.9, 36.8, 30.8, 28.4, 24.9(3C), 24.8, 19.3(3C), 19.2, 17.8. MS (ESI) m/z 860.3 (M + Na⁺).



[0699]

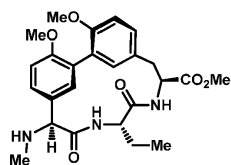
[0700]

4.33

[0701]

화합물 4.33을 화합물 4.25로부터 출발하여 일반적 절차 A를 통하여 합성하였다 (69% 수율). R_f -0.41 (4% MeOH in DCM). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.68 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.77-6.59 (m, 3H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64-5.56 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 9H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.46-1.45 (m, 10H), 1.32-1.27 (m, 11H), 0.90-0.85 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 171.8, 171.4, 169.7, 163.3, 158.0, 140.1, 137.6, 133.3, 130.1, 129.1, 128.6, 127.0, 110.8, 110.5, 86.2, 83.6, 81.0, 80.8, 56.4, 55.8, 53.6, 52.3, 51.7, 40.8, 36.8, 28.4, 25.0, 24.9, 24.8, 24.8, 23.1, 21.8. MS (ESI) m/z 874.3 (M + Na⁺).

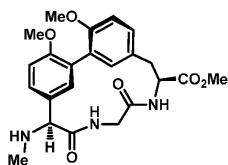
[0702] 일반적 절차 B



[0703]

[0704] 4.34

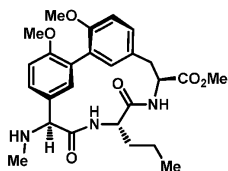
[0705] DMF (1.75 mL) 내 화합물 **4.26** (50 mg, 61 μmol , 1 eq) 및 NaHCO_3 (49 mg, 10 eq) 의 용액을 진공 및 Ar로 사이클링을 통하여 수차례 퍼지하고, 크림핑된 셉타로 밀봉하였다. 상기 용액에, 주사기를 통하여 ~15 분 동안 Ar로 스파징된 DMF (1.2 mL) 내 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9.9 mg, 0.2 eq)의 용액을 첨가하였다. 결과 형성되는 혼합물에 진공 및 Ar의 수 차례 추가적인 사이클을 가한 다음, 80 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가하였다. 수상을 EtOAc 3x로 추출한 다음 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 상기 조 물질을 단추 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 4% MeOH)에 가하여 Pd 종의 대부분을 제거한 다음 추가 정제 없이 사용하였다. 결과 형성되는 반-순수 물질 (16mg)을 DCM (1.5 mL) 내 취하고 TFA (0.3 mL)로 처리하였다. 반응을 TLC를 통하여 모니터링하였으며, 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. DCM을 첨가하고 질소 하에 2회 더 블로우 오프하고, 조 잔사를 EtOAc 내에 용해하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 피펫 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 7.5% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (7.5 mg, 26% 수율). MS (ESI) m/z 470.2 ($M + H^+$).



[0706]

[0707] 4.35

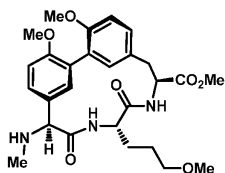
[0708] 화합물 **4.35**를 화합물 **4.27**로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (22% 수율). MS (ESI) m/z 442.2 ($M + H^+$).



[0709]

[0710] 4.36

[0711] 화합물 **4.36**을 화합물 **4.28**로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (29% 수율). MS (ESI) m/z 484.2 ($M + H^+$).

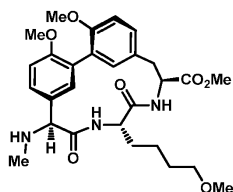


[0712]

4.37

[0713]

[0714] 화합물 4.37을 화합물 4.29로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (44% 수율).

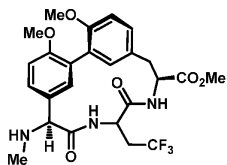


[0715]

4.38

[0716]

[0717] 화합물 4.38을 화합물 4.30으로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (32% 수율). MS (ESI) m/z 528.3 ($M + H^+$).

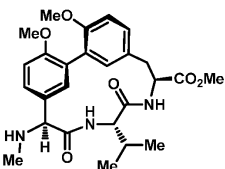


[0718]

4.39

[0719]

[0720] 화합물 4.39를 화합물 4.31로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (26% 수율). MS (ESI) m/z 524.2 ($M + H^+$).

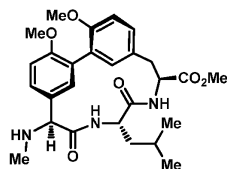


[0721]

4.40

[0722]

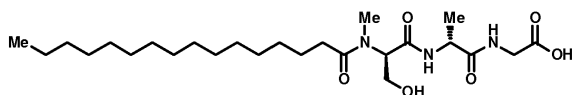
[0723] 화합물 4.40을 화합물 4.32로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (32% 수율). MS (ESI) m/z 484.2 ($M + H^+$).



[0724]

[0725] 4.41

[0726] 화합물 4.41을 화합물 4.33으로부터 출발하여 일반적 절차 B를 통하여 합성하였다 (39% 수율). MS (ESI) m/z 498.2 ($M + H^+$).

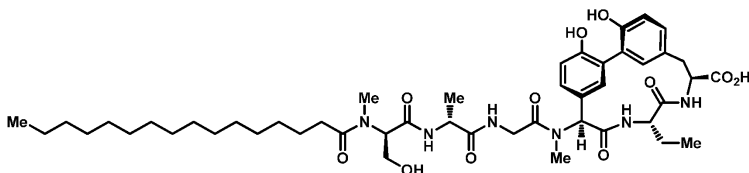


[0727]

[0728] 4.42

[0729] 화합물 4.42를 표준 Fmoc/피페리딘 고상 펩티드 합성을 통하여 합성하였다. Fmoc-Gly-OH를 클로로트리틸 클로라이드 수진 상으로 DIEA로 적재한 다음, 구성 아미노산, Fmoc-d-Ala-OH 및 Fmoc-N-Me-d-Ser-OH를 DMF 내 HCTU/HOBT/DIEA를 이용하여 상기 수지에 커플링하고, 이어서 DMF 및 충분한 DCM 내 HCTU/HOBT/DIEA로 팔미트산 커플링하여 산을 완전히 용해하였다. Novabiochem 카탈로그에 상세히 기재된 프로토콜을 이용하여 DCM 내 1% TFA를 이용하여 상기 수지로부터 절단을 행하였다. 상기 생성물을 HPLC (선형 구배, 분당 0.66% B 97% B에서 생성물 용리됨)를 통하여 정제하였다.

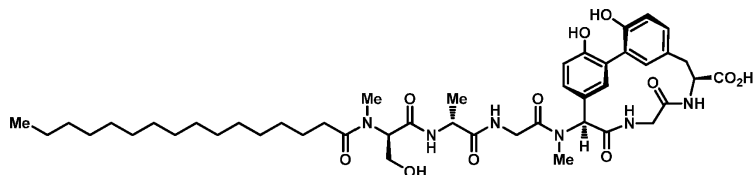
[0730] 일반적 절차 C



[0731]

[0732] 4.2

[0733] 0°C에서 THF (0.5 mL) 내 화합물 4.34 (7.0 mg, 14.9 μ mol) 및 화합물 4.42 (12.8 mg, 1.5 eq)의 용액에, DEPBT (7.0 mg, 1.6 eq) 및 $NaHCO_3$ (1.3 mg, 1 eq)를 첨가하였다. 그 다음, 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. THF를 질소 스트림 하에 블로우 오프하고 반응 혼합물을 진공 하에 건조하였다. 조 반응 혼합물을 EtOAc 내에 취하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 2x 세척한 다음, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조하고 농축하였다. 조 생성물을 피펫 컬럼 크로마토그래피 (DMC 내 3% MeOH 다음 DCM 내 4.5% MeOH)를 통하여 정제하여 중간 생성물을 수득하였다. 상기 중간 생성물 (6.6 mg, 6.4 μ mol, 1 eq)을 에탄티올 (300 μ L) 내에 용해하고, CH_2Br_2 내 1.0 M $AlBr_3$ (128 μ L, 20 eq)로 처리하고, 5 시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, MeOH를 첨가하여 퀀치하고, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. 조 생성물을 MeOH 내에 취하고 2회 더 건조하여 사라지지 않은 에탄티올을 제거한 다음, 이를 MeOH 내에 용해하고 원심분리하고 HPLC (선형 구배, 분당 0.67% B, 82% B에서 생성물 용리됨)를 통하여 정제하여 최종 생성물을 수득하였다 (1.8 mg, 13% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{47}H_{70}N_6O_{11}$ [$(M+H)^+$] 895.5175, found 895.5165.

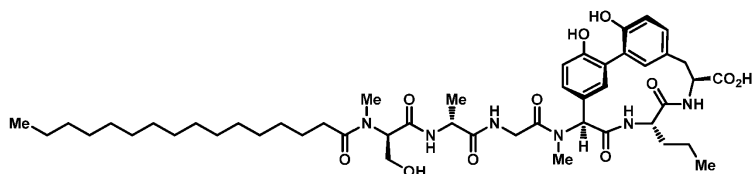


[0734]

[0735] 4.1

[0736] 화합물 4.1을 화합물 4.35로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (31% 수율). ESI HRMS calcd

for $C_{45}H_{66}N_6O_{11}$ $[(M+H)^+]$ 867.4862, found 867.4860.

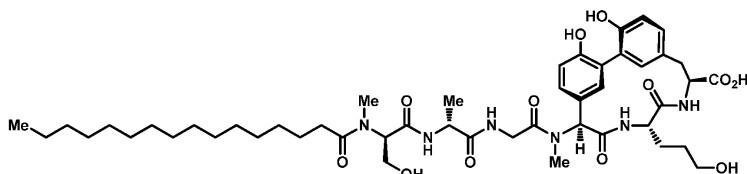


[0737]

[0738]

4.3

[0739] 화합물 4.3을 화합물 4.36으로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (27% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{48}H_{72}N_6O_{11}$ $[(M+H)^+]$ 909.5332, found 909.5336.

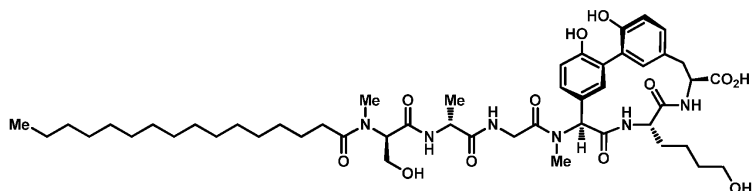


[0740]

[0741]

4.6

[0742] 화합물 4.6을 화합물 4.37로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (31% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{48}H_{72}N_6O_{12}$ $[(M+H)^+]$ 925.5281, found 925.5275.

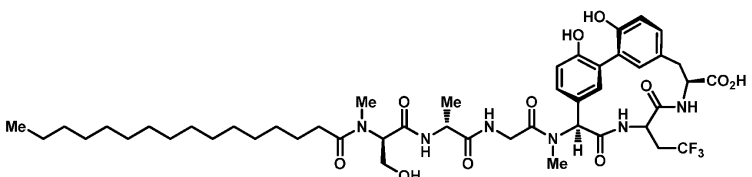


[0743]

[0744]

4.7

[0745] 화합물 4.7을 화합물 4.38로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (35% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{49}H_{74}N_6O_{12}$ $[(M+H)^+]$ 939.5437, found 939.5459.

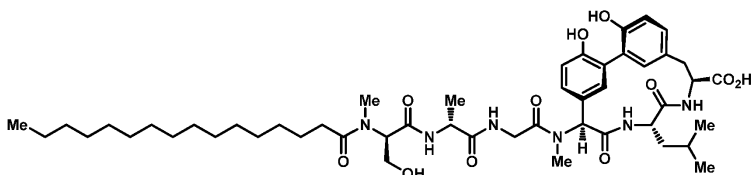


[0746]

[0747]

4.8

[0748] 화합물 4.8을 화합물 4.39로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (24% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{47}H_{67}N_6O_{11}$ $[(M+H)^+]$ 949.4892, found 949.4886.



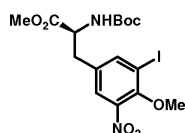
[0749]

[0750]

4.10

[0751]

화합물 4.10을 화합물 4.40으로부터 출발하여 일반적 절차 C를 통하여 합성하였다 (36% 수율). ESI HRMS calcd for $C_{49}H_{74}N_6O_{11}$ $[(M+Na)^+]$ 945.5307, found 945.5306.



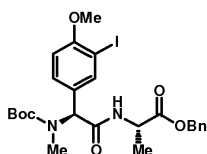
[0752]

[0753]

5.4

[0754]

3-니트로-티로신 (1 g, 4.4 mmol, 1 eq)의 용액을 아세톤:H₂O (1:1, 10 mL) 내에 용해하고, NaHCO₃ (554 mg, 1.5 eq) 및 Boc₂O (946 μ L, 1 eq)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 시트르산 (pH - 3)으로 산성화하고, EtOAc로 3x 추출한 다음, 조합된 유기 분획들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질 (1.37 g, 4.2 mmol, 1 eq)을 DCM:MeOH의 5:2 혼합물 (56 mL) 내에 취하고, BTMA-ICl₂ (1.6 g, 1.1 eq) 및 NaHCO₃ (2.47 g, 7 eq)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 그 다음, 고체 NaHCO₃를 여과하고, 여액을 농축하고, 5% 시트르산 (pH - 3)으로 산성화하였다. 수성 층을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질 (1.89 g, 4.19 mmol, 1 eq)을 아세톤 내에 용해하고, K₂CO₃ (2.9 g, 5 eq) 및 MeI (1.3 mL, 5 eq)로 처리하고, 2일에 걸쳐 환류로 가열하였다. 그 다음, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 소량의 물로 쿨링하고, 휘발물질을 증발시켰다. 그 다음, 5% 시트르산 (pH - 3) 및 EtOAc를 첨가하여 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 0-0.5% MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 5.4를 수득하였다 (1.67 g, 3 단계에 걸쳐 82% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 5.0 Hz, J = 14.0 Hz, 1H) 2.98 (dd, J = 6.5 Hz, J = 14.0 Hz, 1H) 1.41 (s, 9H) ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 171.5, 155.0, 152.1, 144.9, 143.8, 135.1, 126.4, 94.3, 80.5, 62.8, 54.2, 52.8, 37.0, 28.4. MS (ESI) m/z 503.0 (M + Na)⁺. 그 다음, 화합물 5.4 (127 mg, 0.27mmol, 1 eq)을 DCM (2.5 mL) 내에 용해하고 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때, 휘발물질을 블로우 오프하고, 잔사를 진공 하에 건조하였다. 그 다음, 잔사를 EtOAc 및 포화 NaHCO₃ 내에 취하고, 수성 층을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 결과 형성되는 화합물 5.6 (101 mg)을 추가 정제없이 사용하였다.

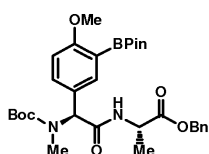


[0755]

[0756]

5.8

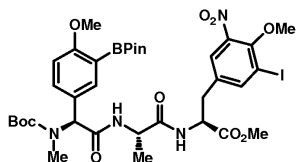
[0757] DMF (7.4 mL) 내 화합물 **5.7** (300 mg, 0.74 mmol, 1 eq)의 용액에, H-Ala-OBn HCl (160 mg, 1 eq), EDC (170 mg, 1.2 eq), HOBT (100 mg, 1 eq) 및 NaHCO₃ (71 mg, 1.15 eq)를 차례대로 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 묶은 NaHCO₃을 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 5% 시트르산 (pH = 3), 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질 (353 mg, 0.62 mmol, 1 eq)을 아세톤 (6.2 mL) 내에 취하고, 이 용액에 K₂CO₃ (428 mg, 5 eq) 및 MeI (386 μ L, 10 eq)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밀봉된 바이알 내에서 환류에서 밤새 교반한 다음, 용매를 증발시키고, 물을 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 0.75% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (189 mg, 2 단계에 걸쳐 44% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.80 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.22-5.15 (m, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 1.48 (s, 9H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 172.6, 169.3, 158.2, 140.4, 135.4, 130.6, 129.3, 128.8, 128.6, 128.4, 114.2, 110.7, 86.2, 80.9, 67.4, 56.6, 55.4, 53.6, 48.5, 31.7, 28.5, 18.3. MS (ESI) *m/z* 605.1 (M + Na⁺).



[0758]

[0759] **5.9**

[0760] Ar 하에 DMSO (7 mL) 내 화합물 **5.8** (185 mg, 0.36 mmol, 1 eq)의 용액에, 비스피나콜라토디보론 (95 mg, 1.05 eq), 아세트산칼륨 (353 mg, 10 eq) 및 PdCl₂(dppf) (15 mg, 0.05 eq)를 차례대로 첨가하였다. 상기 혼합물을 80°C에서 2.5 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 상기 조 물질을 단축 (실리카에의 화합물 노출 시간 최소화를 위하여) 컬럼 크로마토그래피 (헥산 내 35% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 **5.9**를 봉산과 에스테르의 혼합물로서 수득하였다 (118 mg, 64% 수율). NMR 스펙트럼은 3:1 비로 두 세트의 중첩되는 신호들을 나타냈다. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) 7.61-7.59 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.31-6.18 (m, 1H), 5.74 (br, s), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 3H) 1.47-1.40 (m, 12H), 1.34-1.33 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* 605.3 (M + Na⁺).

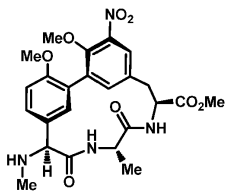


[0761]

[0762] **5.11**

[0763] 화합물 **5.9** (118 mg, 0.19 mmol, 1 eq)를 95% EtOH (2 mL) 내에 취하고, 10% Pd/C (38 mg, 1/3 by weight)를 첨가하고, 상기 혼합물을 H₂ 분위기 하에 놓았다. TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지 반응이 진행되도록 하였다. 그 다음, 상기 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 농축하여 화합물 **5.11**를 수득하였다. AcCN:DMF (2.2:1, 2mL) 내 상기 조 물질 (94 mg, 0.19 mmol, 1 eq) 및 화합물 **5.6** (101 mg, 0.27 mmol, 1.4 eq)의 용액에, HOBT (64 mg, 2.5 eq) 및 EDC (80 mg, 2.2eq)를 차례대로 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 다음, 묶은 NaHCO_{3(aq)}를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 수상을 EtOAc로 3x 추출하였다. 조합된 유기 층들을 5% 시트르산, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 상기 조 물질을 단축 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 3% MeOH)를 통하여 정제하여 반-순수 생성물을 수득하였다 (130 mg, 80%). MS

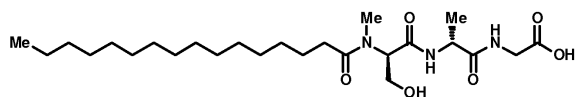
(ESI) m/z 877.2 ($M + Na^+$).



[0764]

[0765] 5.12

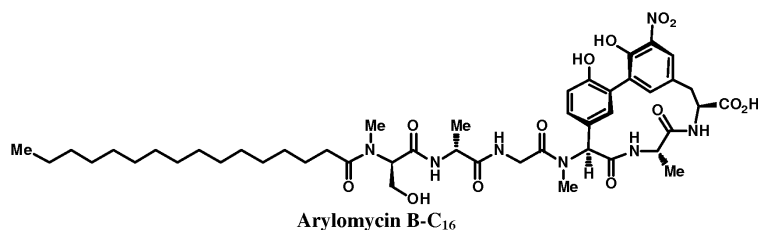
[0766] DMF (4.2 mL) 내 화합물 **5.11** (118 mg, 0.14 mol, 1 eq) 및 $NaHCO_3$ (118 mg, 10 eq)의 용액을 진공 및 Ar로 사 이클링을 통하여 수 차례 퍼지하고, 크립핑된 셉타로 밀봉하였다. 상기 용액에, 주사기를 통하여 ~15 분 동안 Ar로 스파징된 DMF (2.8 mL) 내 $PdCl_2(dppf)$ (23.0 mg, 0.2 eq)의 용액을 첨가하였다. 결과 형성되는 혼합물에 진공 및 Ar의 수 차례 사이클을 더 가한 다음, 80℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가 하였다. 수상을 EtOAc로 3x 추출한 다음, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 상 기 조 물질을 단축 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 4% MeOH)에 가하여 Pd 종 대부분을 제거한 다음 추가 정제 없 이 사용하였다. 결과 형성되는 반-순수 물질 (83 mg)을 DCM (4.0 mL) 내 취하고 TFA (0.8 mL)로 처리하였다. 반응을 TCL를 통하여 모니터링하고, 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블 로우 오프하였다. DCM을 첨가하고 질소 하에 3회 더 블로우 오프하고, 조 잔사를 EtOAc 내 용해하였다. 유기 층 을 포화 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 피펫 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 9% MeOH)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (29.7 mg, 42% 수율). MS (ESI) m/z 501.1 ($M + H^+$).



[0767]

[0768] 5.12

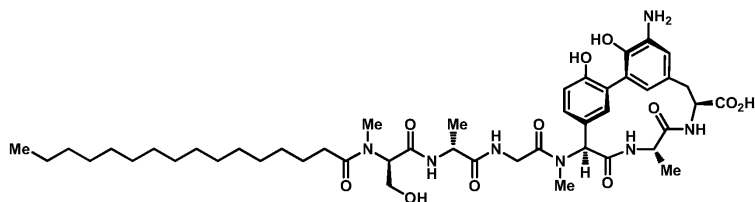
[0769] 화합물 **5.12**를 표준 Fmoc/피페리딘 고상 펩티드 합성을 통하여 합성하였다. Fmoc-Gly-OH를 클로로트리틸 클로라 이드 수지 상에 DIEA로 적재한 다음, 구성 아미노산, Fmoc-d-Ala-OH 및 Fmoc-N-Me-d-Ser-OH를 DMF 내 HCTU/HOBT/DIEA를 이용하여 상기 수지에 커플링하고, 이어서 DMF 및 충분한 DCM 내 HCTU/HOBT/DIEA로 팔미트산 커플링하여 상기 산을 완전히 용해시켰다. Novabiochem 카탈로그에 상세히 기재된 프로토콜을 이용하여 DCM 내 1% TFA를 사용하여 상기 수지로부터 절단을 행하였다. 생성물을 HPLC (선형 구배, 분당 0.66% B, 97% B에서 생 성물 용리)를 통하여 정제하였다.



[0770]

[0771] 0℃에서 THF (0.5 mL) 내 화합물 **5.12** (29.2 mg, 58.4 μ mol) 및 화합물 **5.12** (50 mg, 1.5 eq)의 용액에, DEPBT (28.0 mg, 1.6 eq) 및 $NaHCO_3$ (5.0 mg, 1 eq)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤 새 교반하였다. THF를 질소 스트림 하에 블로우 오프하고, 반응 혼합물을 진공 하에 건조하였다. 상기 조 반응 혼합물을 EtOAc 내에 취하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 2x 세척한 다음 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농 축하였다. 상기 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 3% MeOH 다음 DCM 내 4.5% MeOH in DCM)를 통하여 정

제하여 보호된 아릴로마이신을 수득하였다. 상기 보호된 아릴로마이신 (10.0 mg, 9.4 μmol , 1 eq)을 CHCl_3 (2 mL) 내에 용해하고 CH_2Br_2 (189 μL , 20 eq) 내 에탄티올 (180 μL , 250 eq) 및 1.0 M AlBr_3 로 처리하고, 공기에 개방된 바이알 내에서 6 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 MeOH 첨가에 의하여 퀀치하고, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. 상기 조 물질을 MeOH 내에 취하고, 2회 건조하여 사라지지 않은 에탄티올을 제거한 다음, MeOH 내에 용해하고 원심분리하고 HPLC (선형 구배, 분당 1.0% B, 82% B에서 생성물 용리)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (5.8 mg, 67% 수율). ESI HRMS calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{11}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 926.4869, found 926.4873.

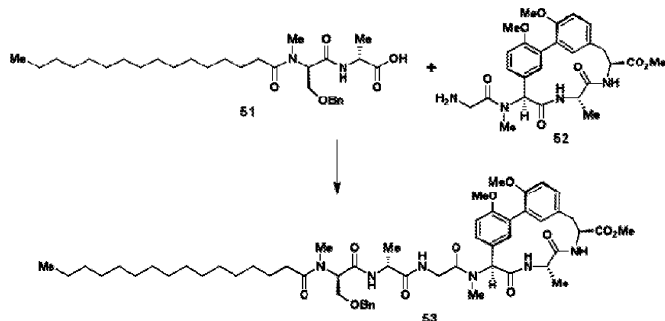


5.1

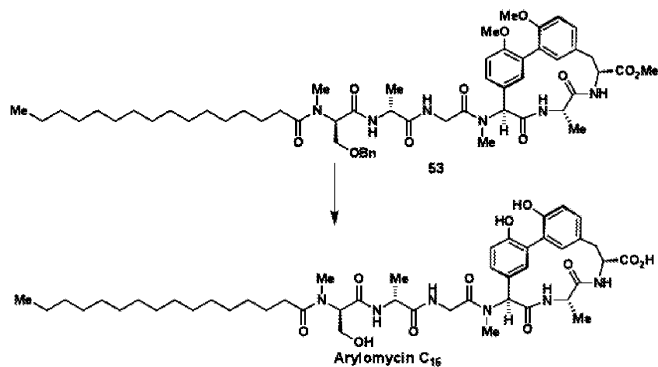
상기 보호된 아릴로마이신 (6.3 mg, 6.0 μmol , 1 eq)을 에탄티올 (300 μL) 및 CH_2Br_2 (120 μL , 20 eq) 내 1.0 M AlBr_3 내에 용해하고, Ar 하에 5 시간 동안 바이알 내에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 MeOH 첨가에 의하여 퀀치하고, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. 조 물질을 MeOH 내에 취하고, 2회 더 건조하여 사라지지 않은 에탄티올을 제거한 다음, MeOH 내에 용해하고 원심분리하고 HPLC (선형 구배, 분당 1.0% B, 75% B에서 생성물 용리)를 통하여 정제하여 생성물을 수득하였다 (1.0 mg, 19% 수율). ESI HRMS calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{11}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 896.5128, found 896.5123.

일반적 절차 D: 매크로사이클 및 테일 커플링, 실시예 - 아릴로마이신 C16

화합물 **52** (80 mg, 0.16 mmol)를 AcCN (7.2 mL) 및 DMF (3.2 mL) 내에 취하고, HOBT (64 mg, 3 eq), 화합물 **51** (81.3 mg, 1 eq) 및 EDC (90.3 mg, 3 eq)로 차례대로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 물, 포화 NaHCO_3 , 및 EtOAc를 첨가한 후, 수상을 EtOAc로 3x 추출하고, 조합된 유기상을 5% 시트르산 (pH - 3) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 5.5% MeOH)에 의하여 정제하여 생성물 **53**을 수득하였다 (72.4 mg, 45% 수율).



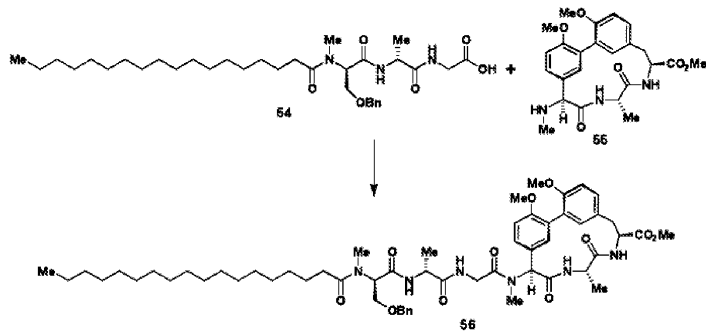
[0779] 일반적 절차 E: 포괄적 탈보호, 실시예 - 아틸로마이신 C16



[0780]

[0781] 화합물 **53** (72.4 mg, 72 μ mol, 1 eq)을 Ar 하에 에탄티올 (2 mL) 내에 용해시키고, CH_2Br_2 내 1.0 M AlBr_3 (1.79mL, 25 eq)으로 처리하였다. 상기 반응 바이알을 밀봉하고 50 $^\circ\text{C}$ 로 가열하고 4 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, MeOH를 첨가하고 (0.5 mL), 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하였다. MeOH를 다시 첨가하고 질소 스트림 하에 블로우 오프하고 조 생성물을 진공 하에 건조하였다. 상기 조 생성물을 MeOH 내에 용해하고, HPLC (선형 구배, 0.67% B/분, 80% B에서 생성물 용리)에 의하여 정제하여 아틸로마이신 C16을 수득하였다 (32.6mg, 51% 수율). ESI HRMS calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{11}$ [(M+H)+]: 881.5019, found:881.5021

[0782] 일반적 절차 F: 매크로사이드 및 테일 커플링 실시예 - 화합물 56:

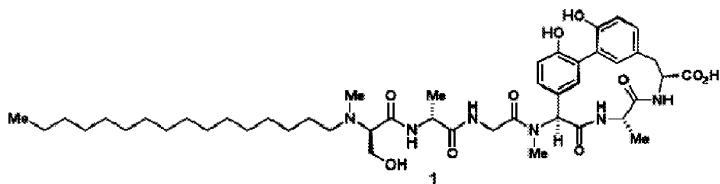


[0783]

[0784] 이 절차는 앞서 보고된 조건에 근거한 것이다. 9 화합물 **53** (23.5 mg, 52 μ mol, 1 eq) 및 화합물 **54** (70mg, 2.2 eq)을 Ar 하에 THF (2 mL) 내에 용해하고, TEA (7 μ L, 1 eq) 및 DEPBT (39 mg, 2.5 eq)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 휘발 물질을 질소 스트림 하에 블로우 오프하고, 잔사를 진공 하에 건조하고, EtOAc 및 포화 NaHCO_3 를 첨가하였다. 수상을 추출한 다음, 유기 층을 0.1N HCl로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다.

[0785] 화합물 1을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

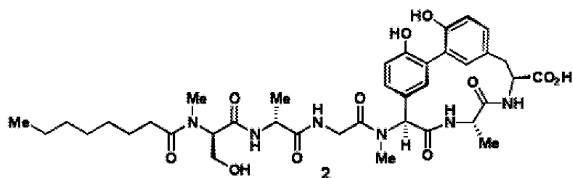
[0786] ESI HRMS calcd for C₄₆H₇₀N₆O₁₀ [(M + H)⁺]: 867.5226, found: 867.5207.



[0787]

[0788] 화합물 2를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

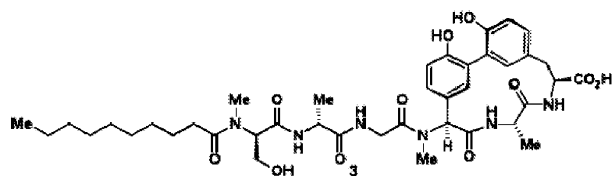
[0789] ESI HRMS calcd for C₃₈H₅₃N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 769.3767, found: 769.3770.



[0790]

[0791] 화합물 3을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

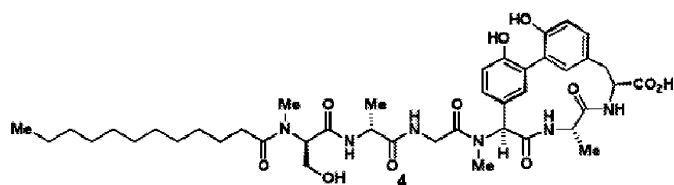
[0792] ESI HRMS calcd for C₄₀H₅₇N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 797.408, found: 797.4070



[0793]

[0794] 화합물 4를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

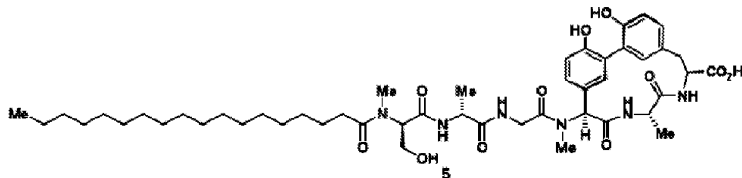
[0795] ESI HRMS calcd for C₄₂H₆₁N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 825.4393, found: 825.4386



[0796]

[0797] 화합물 5를 상기 도시한 바와 같이 합성한 다음, 일반적 절차 F에 가하여 생성물을 수득하였다 (20.6 mg, 58% 수율).

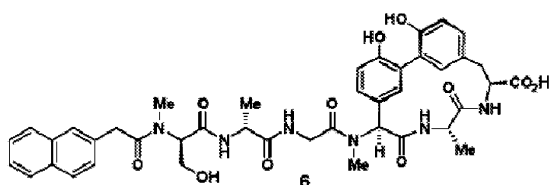
[0798] ESI HRMS calcd for C₄₈H₇₂N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 909.5332, found: 909.5328.



[0799]

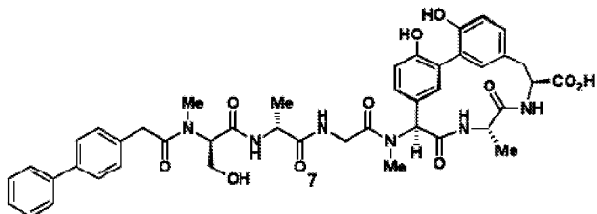
[0800] 화합물 6을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다. ESI HRMS calcd

[0801] for C₄₃H₅₄N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 811.3297, found: 811.3300



[0802]

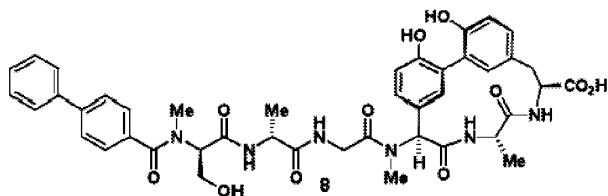
[0803] 화합물 7을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다. ESI HRMS calcd for C₄₄H₄₈N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 837.3454, found: 837.3443



[0804]

[0805] 화합물 8을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

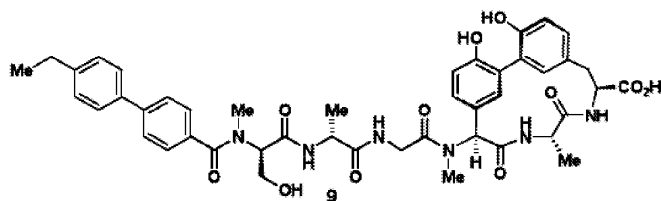
[0806] ESI HRMS calcd for C₄₃H₄₆N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 823.3297, found: 823.3296



[0807]

[0808] 화합물 9를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

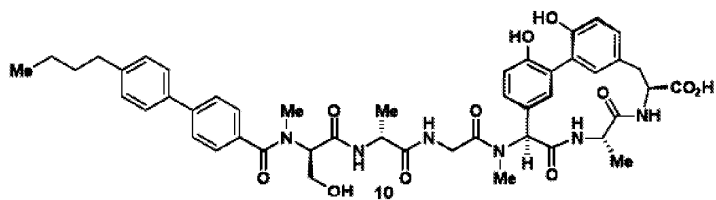
[0809] ESI HRMS calcd for C₄₅H₅₀N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 851.361, found: 851.359



[0810]

[0811] 화합물 10을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

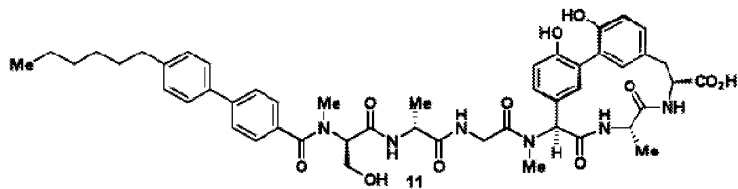
[0812] ESI HRMS calcd for C₄₇H₅₄N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 879.3923, found: 879.3924



[0813]

[0814] 화합물 11을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

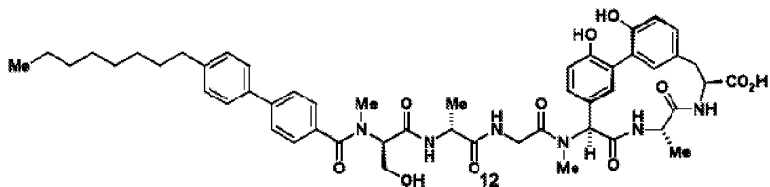
[0815] ESI HRMS calcd for C₄₉H₅₈N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 907.4236, found: 907.4246



[0816]

[0817] 화합물 12를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

[0818] ESI HRMS calcd for C₅₁H₆₂N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 935.4549, found: 935.4548



[0819]

[0820] 화합물 13을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다. ESI HRMS calcd for C₄₃H₅₄N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 831.3923, found: 831.3917

Chemical structure of compound 14, a complex molecule featuring a long alkyl chain, a benzamide group, and a complex polycyclic amide system with multiple chiral centers and functional groups including hydroxyl and carboxylic acid groups.

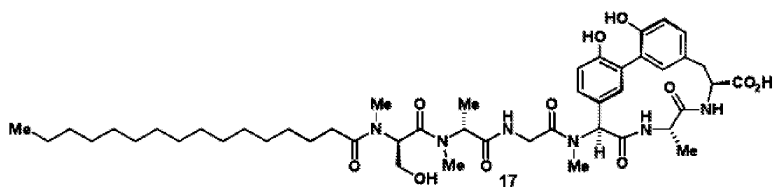
Chemical structure of compound 15, a complex molecule featuring a long alkyl chain, a benzamide group, and a complex polycyclic amide system with multiple chiral centers and functional groups including hydroxyl and carboxylic acid.

CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)NC(CO)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)NC(C)=O.Nc1ccc(O)c(c1)[C@H]2C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc3cc(O)ccc3)C(=O)O

16

- 113 -

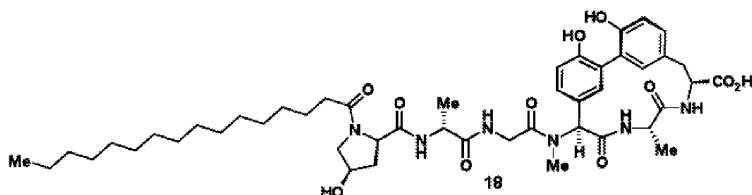
[0832] ESI HRMS calcd for C₄₇H₇₀N₆O₁₀ [(M + H)⁺]: 895.5175, found: 895.5190



[0833]

[0834] 화합물 18을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

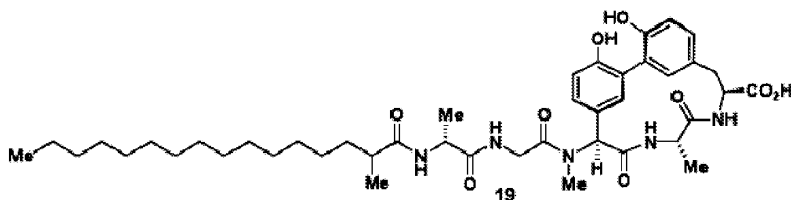
[0835] ESI HRMS calcd for C₄₇H₆₈N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 893.5019, found: 893.5014



[0836]

[0837] 화합물 19의 부분입체이성질체 A를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

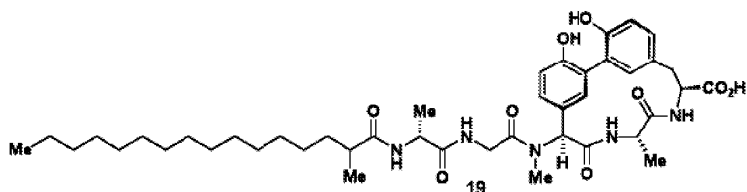
[0838] ESI HRMS calcd for C₄₃H₆₃N₅O₉ [(M + H)⁺]: 794.4698, found: 794.4705



[0839]

[0840] 화합물 19의 부분입체이성질체 B를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

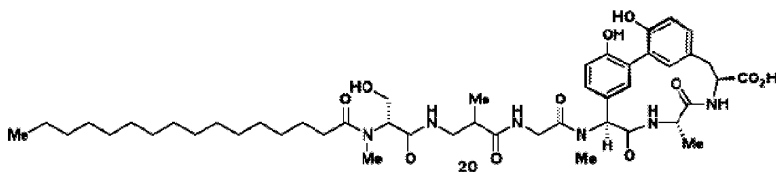
[0841] ESI HRMS calcd for C₄₃H₆₃N₅O₉ [(M + H)⁺]: 794.4698, found: 794.4689



[0842]

[0843] 화합물 20을 일반적 절차 E 및 F를 이용하여 라세미 합성하였다.

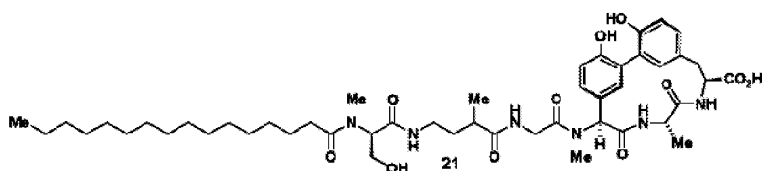
[0844] ESI HRMS calcd for C₄₇H₇₀N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 895.5175, found: 895.5180



[0845]

[0846] 화합물 21을 일반적 절차 E 및 F를 이용하여 라세미 합성하였다.

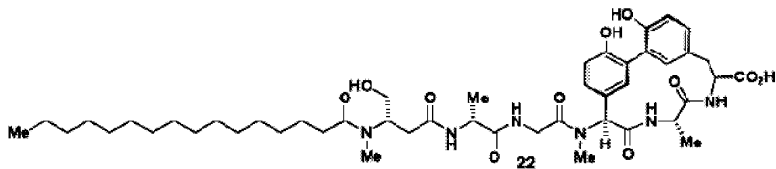
[0847] ESI HRMS calcd for C₄₈H₇₂N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 909.5332, found: 909.5334



[0848]

[0849] 화합물 22를 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

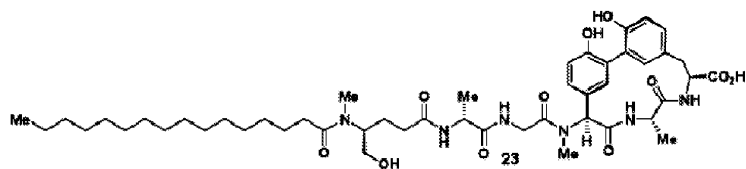
[0850] ESI HRMS calcd for C₄₇H₇₀N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 895.5175, found: 895.5178



[0851]

[0852] 화합물 23을 일반적 절차 D 및 E를 이용하여 합성하였다.

[0853] ESI HRMS calcd for C₄₈H₇₂N₆O₁₁ [(M + H)⁺]: 909.5332, found: 909.5305.



[0854]

[0855] 실시예 2: 세균 재료 및 방법

[0856] 이 실시예는 아릴로마이신에 대한 세균의 반응을 시험하고 조작하기 위한 절차를 예시한다.

[0857] 균주 및 배양 조건

[0858] 표준 방법을 사용하여 모든 실험을 위한 세균을 배양하고 돌연변이 균주를 작제하였다. *에스케리치아 콜라이* MG1655, *슈도모나스 아에루기노사* PA01, 및 *클렙시엘라 뉴모니에* ATCC 43816을 Luria-Bertani (LB) 배지 내에서 37°C에서 성장시켰다. *에르시나 페스티스* Kim+6을 LB 배지 내에서 28°C에서 성장시켰다. *스타필로코커스* *에*

에피테르미스 RP62A, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, London Health Servies Center, London, Ontario, Canada로부터 얻은 임상적 분리균, *스타필로코커스 아우레우스* NCTC8325, 및 *코리네박테리움 에피시엔스* DSM 44549를 트립톤 대두 배지 (TSB) 내에서 37℃에서 성장시켰다. *스트렙토코커스 뉴모니아* R800을 37℃에서 진탕없이 Todd Hewit 배지 내에서 성장시켰다. *스트렙토코커스 아갈락티애* COH-1 및 *스트렙토코커스 파이오제네스* M1-5448을 37℃에서 Brain-Heart Infusion (BHI) 배지 내에서 성장시켰다. *락토바실러스 가세리* ATCC 19992, *락토바실러스 액시도필러스* ATCC 4356, 및 *락토바실러스 플란타룸* ATCC 8014를 37℃에서 밀봉된 캔들 자 내에서 Man-Rogosa-Sharp 아가 상에서 성장시켜 CO₂ 풍부 분위기를 제공하였다. *락토코커스 락티스* 아종 *락티스* ATCC 11454 및 *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스* ATCC 19257을 37℃ 및 28℃에서 각각 Trypticase Soy Yeast 배지 내에서 성장시켰다. *로도코커스 에퀴* ATCC 6939를 양이온-조정된 Mueller Hinton Broth II (MHBII) 내에서 37℃에서 성장시켰다. *로도코커스 오파쿠스* DSCM 1069, *코리네박테리움 글루타미쿰* DSM 44475, *브레비바실러스 브레비스* ATCC 8246, 및 *바실러스 서브틸리스* 168을 Mueller Hinton Broth II 내에서 28℃에서 성장시켰다. *프란시셀라 툴라렌시스* (타입 A 및 B를 포함하는 19 균주)를 BSL 레벨 3 시설 내에서 37℃에서 초콜렛향 9% 양 혈액 (CHAB) 상에서 성장시켰다. *클로스트리디아 디피실* WAL14572, *클로스트리디아 볼테애* WAL16351, *클로스트리디아 퍼프린전스* WAL 14572, *박테로이데스 프라길리스* ATCC 25285 및 *프레보텔라 코프리스* WAL16310을 37℃에서 무산소 조건 하에 강화된 클로스트리디얼 배지 상에서 성장시켰다. *헬리코박터 파이로리* SS1을 37℃에서 10% CO₂ 내에서 5% 소 태아 혈청으로 보충된 BHI 배지 내에서 성장시켰다. *클라미디아 트라코마티스*를 이전에 기재한 바와 같이 (Lad et al., 2007) Dulbecco 변형 Eagle 배지 (높은 글루코오스; Invitrogen, Carlsbad, CA) 내에서 성장한 HeLa229 세포 내에서 번식시키고 적정하였다. 모든 액체 배양액을 275 rpm 진탕으로 성장시켰으며, 모든 배지는 DifcoTM 으로부터 얻었다.

[0859] 아릴로마이신 내성 *S. 에피테르미스*의 선별 및 시그널 펩티다아제 유전자의 시퀀싱

[0860] *S. 에피테르미스* (~1 x 10⁹ cfu)를 2 µg/ml 아릴로마이신 C16을 함유하는 트립톤 대두 배지 (TSA) 상에 놓았다. 24 시간에 가시적인 내성 콜로니들을 2 µg/ml 아릴로마이신 C16을 함유하는 TSA 상으로 리스트리킹하여 내성 표현형을 확인하였다.

[0861] 게놈 DNA의 분리 및 SPase 유전자의 스퀀싱을 유용한 절차를 이용하여 수행하였다. 특히, 게놈 DNA를 *S. 에피테르미스*를 리소스타핀 (Sigma)으로 용해한 후, 프로테이나아제 K (Roche) 처리하고, 95℃에서 열처리하여 얻었다. 시그널 펩티다아제 유전자를 프라이머 쌍 Se_SpsIB_F/Se_SpsIB_R and Se_SpsI_F/Se_SpsI_R (이하 프라이머의 표 10 참조). Sequencing was performed using primers Se_SpsIB_R and Se_SpsI_F을 이용하여 증폭시켰다.

표 10

세균 SPase 핵산의 검출 및 합성을 위한 프라이머

프라이머 명칭	프라이머 서열 5' → 3'	서열번호:
Ec_lepB_usNF	TCCCGTTCGCTGGCTGCCTGTG	26
Ec_lepB_CR_Kan	CGGCGGCTTTGTGAATAAATCGTTAAT GGATGCCGCAATGCG	27
Ec_lepB_CF_Kan	GAGACACAACGTGGCTTTCCCATTAAT AGCCATCTTCGTTACG	28
Ec_lepB_dsCR	TTGGTTTCTAGACCAGCGTATTGCCACG GACC	29
EC_lepB_Nconf	TTGGTTTCTAGACTTTATCGACACCCCG G	30
Kan_ICF2	GGTTGTAACACTGGCAGAGC	31
Ec_lepB_QC_P84A_F	CGTTCGTTTATTTATGAAGCGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	32
Ec_lepB_QC_P84A_R	ACCTGACGGGATCTGGAACGCTTCATA AATAAACGAACG	33
Ec_lepB_QC_P84C_F	CGTTCGTTTATTTATGAATGCTTCCAGA TCCCGTCAGGT	34
Ec_lepB_QC_P84C_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGCATTTCATA AATAAACGAACG	35
Ec_lepB_QC_P84D_F	CGTTCGTTTATTTATGAAGATTTCAGAG TCCCGTCAGGT	36
Ec_lepB_QC_P84D_R	ACCTGACGGGATCTGGAATCTTCATA AATAAACGAACG	37
Ec_lepB_QC_P84E_F	CGTTCGTTTATTTATGAAGAGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	38
Ec_lepB_QC_P84E_R	ACCTGACGGGATCTGGAACCTTCATA AATAAACGAACG	39
Ec_lepB_QC_P84F_F	CGTTCGTTTATTTATGAATTCTTCAGAG TCCCGTCAGGT	40
Ec_lepB_QC_P84F_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGAATTCATA AATAAACGAACG	41
Ec_lepB_QC_P84G_F	CGTTCGTTTATTTATGAAGGCTTCCAGA TCCCGTCAGGT	42
Ec_lepB_QC_P84G_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGCCTTCATA AATAAACGAACG	43
Ec_lepB_QC_P84H_F	CGTTCGTTTATTTATGAACATTTCAGAG TCCCGTCAGGT	44
Ec_lepB_QC_P84H_R	ACCTGACGGGATCTGGAATGTTCATA AATAAACGAACG	45
Ec_lepB_QC_P84I_F	CGTTCGTTTATTTATGAAATCTTCAGAG TCCCGTCAGGT	46
Ec_lepB_QC_P84I_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGATTTCATA AATAAACGAACG	47
Ec_lepB_QC_P84K_F	CGTTCGTTTATTTATGAAAAATTCCAGAG TCCCGTCAGGT	48
Ec_lepB_QC_P84K_R	ACCTGACGGGATCTGGAATTTTCATAA ATAAACGAACG	49

[0862]

Ec_lepB_QC_P84L_F	CGTTCGTTTATTATGAACTGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	50
Ec_lepB_QC_P84L_R	ACCTGACGGGATCTGGAACAGTTCATA AATAAACGAACG	51
Ec_lepB_QC_P84M_F	CGTTCGTTTATTATGAAATGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	52
Ec_lepB_QC_P84M_R	ACCTGACGGGATCTGGAACATTTTCATA AATAAACGAACG	53
Ec_lepB_QC_P84N_F	CGTTCGTTTATTATGAAAACTTCCAGA TCCCGTCAGGT	54
Ec_lepB_QC_P84N_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGTTTTTCATA AATAAACGAACG	55
Ec_lepB_QC_P84Q_F	CGTTCGTTTATTATGAACAGTTCAGGA TCCCGTCAGGT	56
Ec_lepB_QC_P84Q_R	ACCTGACGGGATCTGGAACGTTTCATA AATAAACGAACG	57
Ec_lepB_QC_P84R_F	CGTTCGTTTATTATGAACGGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	58
Ec_lepB_QC_P84R_R	ACCTGACGGGATCTGGAACCGTTTCATA AATAAACGAACG	59
Ec_lepB_QC_P84S_F	GTGCGTTTCGTTTATTATGAATCGTTCC AGATCCCGTCAGGTTCG	60
Ec_lepB_QC_P84S_R	CGAACCTGACGGGATCTGGAACGATTC ATAAATAAACGAACGCAC	61
Ec_lepB_QC_P84T_F	CGTTCGTTTATTATGAAACCTTCCAGA TCCCGTCAGGT	62
Ec_lepB_QC_P84T_R	ACCTGACGGGATCTGGAAGGTTTCATA AATAAACGAACG	63
Ec_lepB_QC_P84V_F	CGTTCGTTTATTATGAAGTGTTCAGGA TCCCGTCAGGT	64
Ec_lepB_QC_P84V_R	ACCTGACGGGATCTGGAACACTTCATA AATAAACGAACG	65
Ec_lepB_QC_P84W_F	CGTTCGTTTATTATGAATGGTTCCAGA TCCCGTCAGGT	66
Ec_lepB_QC_P84W_R	ACCTGACGGGATCTGGAACCATTCATA AATAAACGAACG	67
Ec_lepB_QC_P84Y_F	CGTTCGTTTATTATGAATATTTCCAGA TCCCGTCAGGT	68
Ec_lepB_QC_P84Y_R	ACCTGACGGGATCTGGAATATTCATA AATAAACGAACG	69
Pa_lepB_usNF3_BamHI	TTGGTTGGATCCTGGTGCTCGACTTCTT CGATCG	70
Pa_lepB_dsCR_SpeI	TTGGTTACTAGTGTCGGACCTCATGTCA GTGTAG	71
Pa_lepB_QC_P84S_F	CGTTCCTTCCTGGTCGAGAGCTTCCAGA TTCCCTCGGGG	72
Pa_lepB_QC_P84S_R	CCCCGAGGGAATCTGGAAGCTCTCGAC CAGGAAGGAACG	73
Pa_lepB_seqF	GTGGCGATCCAGGCAGCCATC	74

[0863]

Sa_spsB_usNF_EcoRI	TTGGTTGAATTCGATCTGTAAACGATTG GTGAACAC	75
Sa_spsB_dsCR_EcoRI	TTGGTTGAATTCGTTTCGCTATAACTACC AACTTCTTGG	76
Sa_spsB_QC_P29S_F	GTAGGTAAATTTATTGTTACGTCATATA CAATTAAAGGTGAATC	77
Sa_spsB_QC_P29S_R	GATTCACCTTTAATTGTATATGACGTAA CAATAAATTTACCTAC	78
Se_spsI_F	CAAGGAAAGCGTGTCGTTGTTGTACC	79
Se_spsI_R	CCAATCATCTTCTGTCGAGTAGGTCTAA CG	80
Se_spsIB_F	TGATGGTGATACGATTCCACCGGGAGC	81
Se_spsIB_R	GCATGGCTGTTGACTTTTCTGTACCTGC	82
Ec_lepB_A2_75_NF_NcoI	TTGGTTCCATGGTGCCTTCGTTATTATA TGAAC	83
Ec_lepB_CR_BamHI	TTGGTTGGATCCTGGCATTTAATGGATG CCGCCAATGC	84
Sa_spsIB_NF_KpnI	TTGGTTGGTACCTTGAAAAAAGAAATA TTGGAATGG	85
Sa_spsIB_CR_XhoI	TTGGTTCTCGAGTTAATTTTTAGTATTTT CAGGATTGAAAT	86

[0864]

[0865] 돌연변이 균주의 작제

[0866] 카나마이신 마크된 *lepB* 유전자를 가지는 *E. 콜라이*를 Cirz et al. (PLoS Biol. 3, e176 (2005))에 기재된 대립 유전자 교환 방법 및 다음 프라이머: Ec_lepB_usNF, Ec_lepB_CRKan, Ec_lepB_CF-Kan, Ec_lepB_dsCR, Ec_lepB_Nconf, 및 Kan_ICF2를 이용하여 작제하였다. 상기 카나마이신 마크된 SPase 유전자를 P1 파지 형질도입에 의하여 야생형 MG1655 내로 이동시켰다. 프라이머 쌍 Ec_lepB_usNF/Ec_lepB_QC_P83x_R 및 Ec_lepB_QC_P83x_F/ Ec_lepB_dsCR을 이용하여 야생형의 작제를 위하여 사용된 카세트로부터 한쌍의 중첩 DNA 단편을 증폭시킴으로써 SPase의 코돈 84에서 점 돌연변이를 도입하였다. 두 단편의 중첩 PCR에 의하여 원하는 돌연변이를 포함하는 완전한 SPase/카나마이신 내성 카세트를 수득하였다. *P. 아에루기노사* 돌연변이를 Kaniga et al. (Gene 109, 137-141 (1991))에 기재된 방법 및 프라이머 Pa_lepB_usNF3-BamHI 및 Pa_lepB_dsCR-SpeI를 이용하여 대립유전자 교환 플라스미드 pKNG101를 이용하여 작제하였다. 프라이머 쌍 Pa_lepB_usNF3-BamHI/Pa_lepB_QC_P84S_R 및 Pa_lepB_dsCRSpeI/Pa_lepB_QC_P84S_F으로 *E. 콜라이*에 대하여 기재된 바와 같이 중첩 PCR을 이용하여 점 돌연변이를 도입하였다. *S. 아우레우스* 돌연변이를 Arnaud et al. (Appl. Environ. Microbiol. 70, 6887-6891 (2004))에 기재된 바와 같이 프라이머 Sa_spsB_usNF_EcoRI 및 Sa_spsB_dsCR_EcoRI를 이용하여 대립유전자 교환 벡터 pMAD를 이용하여 작제하였다. 프라이머 쌍 Sa_spsB_usNF_EcoRI/Sa_spsB_QC_P29S_R 및 a_spsB_dsCR_EcoRI/Sa_spsB_QC_P29S_F으로 *E. 콜라이*에 대하여 기재된 바와 같이 중첩 PCR을 이용하여 점 돌연변이를 도입하였다.

[0867] 성장 곡선

[0868] 각각 SPase 잔기 84에서 20 아미노산 중 하나를 가지는 *E. 콜라이* 20 균주 각각에 대하여, 밤새 포화된 배양액을 새로운 LB 배지로 100배 희석시키고 0.4 - 0.6의 OD600 nm으로 성장시켰다. 상기 배양액을 미리 가온된 LB 내로 OD600nm 0.001 (106 cfu/mL)의 최종 밀도로 희석시켰다. 시간 동안 30분 간격으로 배양액의 연속 희석액을 플레이팅하고 결과 형성되는 콜로니를 계수함으로써 성장을 측정하였다. 생존 세포 대 시간의 지수 곡선으로부터 배가 시간이 결정되었다. 평균 및 표준 편차를 세 개의 독립적인 성장 곡선으로부터 결정하였다.

[0869] *S. 아우레우스* 및 *S. 에피더미디스* 경쟁적 성장 실험

[0870] 동일 부피의 포화 *S. 에피더미디스* SpsIB(WT) 및 *S. 에피더미디스* SpsIB(S29P) 배양액을 TSB 내로 2000배 희석시키고 결과 형성되는 배양액을 밤새 포화되도록 성장시킴으로써 (~10 배가) 삼중으로 경쟁적 성장 실험을 행하였다. 상기 포화된 배양액을 1000배 희석시키고 총 40 내지 50 배가 동안 추가적인 3 내지 4 시간 포화되도록 밤새 성장시켰다. 각각의 포화된 배양액의 연속 희석액을 TSA 상으로 및 2 µg/mL 아릴로마이신 C16을 함유하는 TSA 상으로 플레이팅하여 총 세포 및 아릴로마이신 C16 내성 세포 각각의 수를 정량하였다. 유사한 실험을 야생형 *S. 에피더미디스* 및 *S. 에피더미디스* SpsIB(S29P) 돌연변이 간에 및 야생형 *S. 아우레우스* 및 *S. 아우레우스* SpsB(P29S) 돌연변이 간에 수행하였다.

[0871] 최소 억제 농도 (MIC) 실험

[0872] *C. 트라코마티스* 및 *H. 피롤리*를 제외하고, 아릴로마이신 C16의 최소 억제 SDH도 (MICs)를 아릴로마이신 C16의 2 배 희석액을 함유하는 배지 100 µL 내에서 변형된 임상감사실 품질 협회 (CLSI) 마이크로배지 희석법에 의하여 측정하였다. 고체 배지 상에 성장하는 세균을 MIC 실험에 사용된 동일 배지 내로 재현탁함으로써 접종원을 형성하고, 1x10⁷ 콜로니 형성 단위/mL의 최종 농도로 희석하였다. 이 현탁액 5ul을 100ul의 배지 및 아릴로마이신 C16을 함유하는 웰에 첨가하였다. *E. 콜라이*, *P. 아에루기노사*, *K. 뉴모니에* 및 *Y. 페스티스*의 MICs를 LB 내에서 측정하였다. *S. 아우레우스*, *S. 에피더미디스*, *S. 헤몰리티쿠스*, *R. 에취*, *R. 오파쿠스*, *C. 글루타미쿰*, *C. 에피시엔스*, *B. 브레비스*, *B. 서브틸리스*, *F. 툴라렌시스*의 MICs를 양이온-조정된 Muller Hinton 배지 내에서 측정하였다. *S. 파이오게네스*, *S. 아갈락티에* 및 *S. 뉴모니에*의 MICs를 Todd Hewitt 배지 내에서 측정하였다. *L. 락티스* 균주 모두의 MICs를 TSYE 배지 내에서 측정하였다. *L. 가세리*, *L. 엑시도필러스*, 및 *L. 플란타럼*에 대한 아릴로마이신 C16의 MICs를 pH 6.7로 조정된 10% Man-Rogosa-Sharpe 배지로 보충된 양이온-조정된 Muller Hinton 배지 내에서 측정하고 (Klare et al., 2005), 96-웰 플레이트를 리트 캔들을 함유하는 밀봉된 병 내에서 인큐베이

현하여 CO₂ 풍부 분위기를 제공하였다. 클로스트리디아 및 박테로이데테스 균주에 대한 아틸로마이신의 MICs를 CLSI 승인 Wadsworth 아가 희석 기술을 이용하여 측정하였다. 달리 기재하지 않는 한, MIC 실험을 각각의 균주의 최적 성장 온도에서 수행하고, 성장 24 시간 후 MIC를 측정하였다.

[0873] MIC는 인큐베이션 24 시간 후 백그라운드 위로 OD_{590nm} 증가를 나타내지 않는 최저 아틸로마이신 C16 농도로서 정의된다. MIC 브레이크포인트가 OD 측정에 의하여 불확실한 경우, 연속 희석액을 플레이트링함으로써 생존 세포를 결정하고, MIC를 24 시간까지 5배 미만의 아웃그로스가 일어난 최저 농도로서 정의하였다. 배양액을 ~108 cfu에서 아틸로마이신 C16의 2-배 희석액을 함유하는 새로운 배지 내로 200-배 희석함으로써 *H. 피롤리*에 대한 아틸로마이신 C16의 MIC를 측정하였다. 24 시간 후, 연속 희석액을 5% 용해된 말 혈액을 함유하는 Columbia 아가 상에 플레이트링하고, 생존 세포를 성장 5일 후 결정하였다. MIC는 생존 세포의 1000-배 감소를 달성하기 위하여 요구되는 아틸로마이신 C16의 양으로 정의되었다. *C. 트라코마티스*에 대한 아틸로마이신 C16의 MIC를 결정하기 위하여, HeLa 229 세포를 30% 콘플루언스로 성장시키고, 2.0 µg/ml 피브로넥틴으로 처리된 12-웰 플레이트로 옮기고, 밤새 부착되도록 하였다. 부식 세포를 1 감염 단위의 *C. 트라코마티스* L2 세포 (Lad et al., J. Bacteriol. 189: 6619-25 (2007) 참조) 및 다양한 농도의 아틸로마이신 C16으로 처리하였다. 24 시간 후, 세포를 3% 파라포름알데히드로 고정하고, L. M. de la Maza에 의하여 제공된 클라미디얼 주요 외막 단백질 (MOMP)에 대한 모노클로날 항체를 이용하여 형광 현미경법에 의하여 가시화하였다. MIC는 24 시간에 백그라운드에 대하여 형광 증가를 나타내지 않는 최저 아틸로마이신 C16 농도로 정의되었다.

[0874] 각각의 유도체의 최소 억제 농도 (MIC)를 표준 배지 희석법을 이용하여 측정하였다. 시험 균주는 야생형 *S. 에피더미디스* (균주 RP62A), 및 내성 부여 Pro의 내성을 부여하지 않는 잔기로의 돌연변이에 의하여 아틸로마이신에 민감성으로 된 *S. 아우레우스* (균주 8325), *E. 콜라이* (균주 MG1655), 및 *P. 아에루기노사* (균주 PAGI)의 돌연변이 균주들을 포함하였다 (*S. 아우레우스* 단백질 내 P29S, *E. 콜라이* 내 P84L, 및 *P. 아에루기노사* 단백질). MIC를 또한 내성 부여 Pro가 도입된 (S29P) *S. 에피더미디스*의 동질 유전자 돌연변이 균주, 및 *S. 아우레우스*, *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사*의 동질유전자 야생형 균주를 이용하여 측정하였다.

[0875] 단백질 발현을 위한 클로닝

[0876] 프라이머 Ec_1epB_△75_NcoI 및 Ec_1epB_CR_BamHI를 이용하여 상응하는 *E. 콜라이* 균주로부터 WT 및 (P83S) *E. 콜라이* SPase의 △2-75 변이체를 암호화하는 게놈 DNA를 증폭시키고, 결과 형성되는 ORFs를 NcoI 및 BamHI 제한 부위에서 pET15b (Novagen) 내로 클로닝하여, 플라스미드 pET15blepBTrunc 및 pET15b-lepBTrunc(P83S)를 형성함으로써, *E. 콜라이* SPase의 △2-75 변이체의 발현을 위한 플라스미드를 작제하였다. 전장 His6 x 태깅된 *E. 콜라이* SPase 단백질의 발현을 위한 플라스미드 pET23-lepB는 Dr. Mark Paetzel (Simon Fraser University)에 의하여 제공되었다. *E. 콜라이* SPase의 P83S 변이체를 발현시키기 위하여, 플라스미드 pET23-lepB(P83S)을 형성하는 상기 기재한 프라이머로 QuikChange 부위 지정 돌연변이 (Stratagene)를 이용하여 LepB(P83S) 돌연변이를 pET23-lepB내로 도입하였다. 프라이머 Sa-SPase-KpnI-F 및 Sa-SPase-XhoI-R를 이용하여 *S. 아우레우스* NCTC 8325 및 상응하는 SpsB(P29S) 염색체 돌연변이로부터 psB를 암호화하는 게놈 DNA를 증폭시키고, 결과 형성되는 DNA를 KpnI and XhoI 제한 부위에서 플라스미드 pCDF1 (Novagen) 내로 클로닝하여 *spsB* 오픈 리딩 프레임에 N-말단 His6 x -Tag를 첨가함으로써, His6 x 태깅된 *S. 아우레우스* SPase의 발현을 위한 플라스미드를 작제하였다.

[0877] 단백질 발현

[0878] *E. 콜라이* △2-75 SPase 단백질을 pET15b-lepBTrunc 또는 pET15b-lepBTrunc(P83S)를 가지는 BL21(DE3) 내에서 발현시키고 이로부터 정제하고, Paetzel et al. (Proteins 23, 122-125 (1995))에 기재된 것과 유사한 방식으로 저장하였다. 전장 His-태깅된 *E. 콜라이* SPase 단백질을 플라스미드 pET23-lepB 또는 pET23-lepB(P83S)를 함유하는 BL21(DE3) 내에서 발현시키고, Q-컬럼 단계를 생략하고 Ni-NTA Superflow 수지 (Qiagen)로부터 세척 및 용리하면서 세제로서 1% Elugent (Calbiochem)을 Triton X-100 대신 사용한 것을 제외하고, Klenotic et al. (J. Biol. Chem. 275, 6490-6498 (2000))에 기재된 바와 같이 정제하였다. 전장 His-태깅된 *S. 아우레우스* SPase 단백질을 다음을 제외하고 Peng et al. (J. Bacteriol. 183, 621-627 (2001))에 의하여 기재된 스트랩토코커스 뉴모니에 SPase의 정제와 유사한 방식으로, 플라스미드 pCDF1-SaSpsB 또는 pCDF1-SaSpsB(P29S)을 함유하는 BL21(DE3) 내에 발현시키고 이로부터 정제하였다. Ni-NTA Superflow 수지 내에 정제 전에 SPase 단백질을 300 mM NaCl, 20 mM Tris pH 8.06, 5 mM 이미다졸, 10% 글리세롤, 1% Triton X-100,을 이용하여 가용화하고,

300 mM 이미다졸로 보충된 세척 완충액 내 단백질 용리 전에 수지 결합 단백질을 Triton X-100 대신 1% Eluent를 함유하는 유사 완충액 내에서 세척하였다. SDS-PAGE에 이은 Coomassie 염색은 대략 21 kD의 단일 밴드를 드러냈다. 모든 단백질 농도는 BCA 분석에 의하여 측정되었다.

[0879] 실험실내 KD 측정

[0880] 발현 벡터의 작제 및 본 연구에 사용된 다양한 SPase 변이체의 연이은 생산이 앞서 기재되었다. *E. 콜라이* Δ 2-75 결함에 따른 앞서 기재된 아틸로마이신 형광 (λ_{ex} = 320 nm, λ_{em} = 410 nm) 증가를 측정함으로써 (Paetzel et al., J. Biol. Chem. 279, 30781-30790 (2004) 참조) 아틸로마이신 C16의 정상 상태 결합을 결정하였다. 전장 및 절단 *E. 콜라이* 단백질에 대한 결합 완충액은 다음과 같았다: 100 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 1 mM EDTA, 1% *n*-옥틸- β -글루코피라노사이드(Anatrace). 이 완충액은 *S. 아우레우스* SPase 단백질로 실험을 위하여 10% 글리세롤로 보충되었다.

[0881]

[0882] SPase 서열 분석

[0883] *E. 콜라이*, *S. 아우레우스*, *B. 프라길리스* 및 *C. 에피시엔스*로부터의 SPase의 아미노산 서열을 합하고, NCBI 미생물 게놈 데이터베이스 내에서 유용한 박테리오테스, 악티노박테리아, 페르미큐테스, 프로테오박테리아 및 클라미디아/베루코마이크로비아의 완전히 시퀀싱된 게놈 모두에 대한 BLAST 내 쿼리 서열로서 사용하였다. 0.1 미만의 E-값을 가지는 BLAST 히트의 아미노산 서열을 MUSCLE (Edgar, Nucleic Acids Res. 32, 1792-1797 (2004))을 사용하여 정렬하였으며, 촉매적 Ser 또는 Lys 잔기를 결여한 모든 서열들을 제거하였다. 저조하게 정렬된 영역들을 Gap Rate Cutoff 0.3 및 Entropy Cutoff of 0.7을 이용하여, <http://mobyle.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py>에서 찾을 수 있는 "Block Mapping and Gathering using Entropy" 프로그램을 이용하여 제거하였다. SPR 브랜치 개선된 PhyML를 이용하여 계통발생적 분석을 수행하였다 (Guindon and Gascuel, Syst. Biol. 52, 696-704 (2003)). 그램 양성 및 그램 음성 미생물로부터의 SPase를 정렬 및 계통발생 분석 중 분리되도록 유지시켜 분석의 품질을 개선시켰다.

[0884] 또한, 그램 음성 프로테오박테리아로부터 몇몇 SPase는 조사되는 다른 그램 음성 또는 그램 양성 SPase 중 어떤 것보다도 명백한 관련성을 나타내지 않았으므로 SPase 계통발생 분석 전에 이를 제거하였다. Interactive Tree of Life (Letunic and Bork, Bioinformatics 23, 127-128 (2007))를 이용하여 계통발생 트리를 나타냈다.

[0885] 잔기 29의 보존

[0886] MUSCLE을 이용하여 조사된 모든 그램 음성 및 그램 양성 게놈으로부터의 SPase의 단일 정렬을 행하고, 저조하게 정렬된 영역들을 Gap 텃오프 0.3 및 엔트로피 텃오프 0.7로 "Block Mapping and Gathering using Entropy"를 이용하여 제거하였다. 결과적인 정렬은 일차적으로 이전에 기재된 Boxes A-E 내였으며 (Dalbey et al., Protein Sci. 6: 1129-38 (1997)), 이는 모든 세균 SPases에 걸쳐 고도로 보존된 것이다. 그 다음, 정렬된 트리밍된 서열들을 그들이 발견되는 미생물 문 (Phylum)에 의하여 그룹핑하였다. 각각의 정렬 (다섯 문 각각에 대하여 하나)을 "Score Sequence Conservation" 프로그램에 서브미트하고 (Capra and Singh, Bioinformatics 23, 1875-1882 (2007); <http://compbio.cs.princeton.edu/conservation/score.html>), 서열 보존을 가중 서열 및 창 크기 1로 Jensen-Shannon 발산 방법을 이용하여 스코어링하였다. 전체 정렬, Boxes B-E를 포함하는 잔기들의 각각의 세트, 및 잔기 29에 집중된 영역 5 아미노산을 통하여 퍼(per) 잔기 보존 스코어 평균을 냈다.

[0887] 16sRNA 서열 분석

[0888] 분석되는 정렬된 16sRNA 서열을 Ribosomal Database Project (Cole et al., Nucleic Acids Res. 37, D141-145 (2009))로부터 획득하였다. Gap 레이트 텃오프 0.7 및 엔트로피 텃오프 0.7로 "Block Mapping and Gathering using Entropy" 프로그램을 이용하여 저조하게 정렬된 영역을 제거하였다. 계통발생 분석을 HKY85 치환 모델 및 SPR 트리 개선으로 PhyML 3.0을 이용하여 수행하고, 결과적인 트리를 Interactive Tree of Life를 이용하여 나타냈다.

[0889] 실시예 3: 아킬로마이신의 항생제 활성이 SPase 돌연변이에 의하여 마스킹된다

[0890] 이 실시예는 많은 세균 균주가 아킬로마이신에 내성을 부여하는 자연적으로 개발된 SPase 돌연변이를 가짐을 입증하는 실험적 결과를 기재한다.

[0891] SPase 내 점 돌연변이는 아킬로마이신 내성을 부여한다.

[0892] *S. 에피테르미디스*는 아킬로마이신에 대한 민감성에 있어서 비전형적이다 (Roberts et al., J. Am. Chem. Soc. 129: 15830-15838 (2007)). *S. 에피테르미디스*가 다른 세균 균주의 특정 내성 메커니즘을 결여하는지 여부를 조사하기 위하여, 선별 실험을 수행하여 2 µg/ml 아킬로마이신 C16 (8 x MIC) 존재 하에 성장할 수 있는 돌연변이를 분리하였다. 돌연변이를 109 생존가능 세포 당 4의 주기로 수득하고 두 개의 표현형 클래스로 나누었다: 대다수 (~75%)가 야생형 균주에 비하여 32-배 상승된 MIC를 가졌으며, 나머지는 256-배 상승된 MIC를 가졌다. 이러한 낮은 내성 주기와 일치하여, 아킬로마이신 내성은 SpsIB 내 돌연변이 둘 중 하나 (두 개의 SPase 중 하나는 *S. 에피테르미디스* 내에서 발견됨)와 관련되었다. 상기 32-배 내성 증가는 포지션 29에서 Ser에서 Pro 돌연변이와 관련된 반면 (10/11 클론 시퀀싱됨); >256-배 내성 증가는 포지션 31에서 Ser에서 Pro 돌연변이와 관련되었다 (9/11 클론 시퀀싱됨). 상기 클래스의 내성 돌연변이 중 어느 것도 사용된 표준 실험실 조건 하에 성장 결함을 나타내지 않았다 (데이터 도시되지 않음).

[0893] 이러한 데이터는 아킬로마이신의 전세포 항생제 활성이 그들의 SPase 억제로부터 초래되며, SPase 내 돌연변이가 *S. 에피테르미디스*가 내성을 진화하는 우세한 메커니즘임을 나타낸다.

[0894] 자연적으로 내성인 세균이 *S. 에피테르미디스* 내 내성을 부여하는 동일한 돌연변이를 가지는지 여부를 조사하기 위하여, Spase의 아미노산 서열을 밀접하게 관련된 미생물 *S. 아우레우스* 내에서, 및 더 멀리 관련된 그람 음성 미생물 *E. 콜라이*와 *P. 아에루기노사*에서 조사하였다 (표 11).

표 11

아킬로마이신 A2 C16에 대한 내성은 세균 Spase 내 포지션 -5 및/또는 -7에서 프롤린과 관련된다*

세균 균주	SPase 유형	SPase 정렬	MIC (µg/mL)	서열번호:
<i>S. 에피테르미디스</i> RP62A	WT	VGKSYSIKGDS	0.25	17
<i>S. 에피테르미디스</i> PAS9001	S29P	VGK P YSIKGDS	8	18
<i>S. 에피테르미디스</i> PAS9002	S31P	VGKSY P IKGDS	>128	19
<i>S. 아우레우스</i> NTCT 8325	WT	VAKPYTVKGDS	>128	20
<i>S. 아우레우스</i> PAS8001	P29S	VAK S YTVKGDS	2	21
<i>E. 콜라이</i> MG1655	WT	IYEPFQIPSGS	>128	22
<i>E. 콜라이</i> PAS0232	P84S	IYE S FPQIPSGS	2	23
<i>P. 아에루기노사</i> PA01	WT	LFEPFQIPSGS	>128	24
<i>P. 아에루기노사</i> PAS2006	P84S	LFE S FPQIPSGS	8	25

[0895]

[0896] *돌연변이를 박스 안에 나타내고 (예를 들어, **P** or **S**), 축매적 세린을 펩티드 서열의 C-말단에 나타낸다.

- [0897] 표 11에 나타내는 바와 같이, *S. 에피테르미디스* SPase 잔기 29에 상응하는 포지션에서, *S. 아우레우스*의 단일 SPase 내, *E. 콜라이*의 단일 SPase, 및 *P. 아에루기노사*의 두 SPase 중 하나에서 Pro가 발견된다 (*S. 아우레우스* 내 Pro29, *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사* 내 Pro84). 그러나, *S. 에피테르미디스* 내 SPase 잔기 31에 상응하는 포지션에서, 이들 *S. 아우레우스*, *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사* SPase 서열들 중 어떠한 것에도 Pro가 발견되지 않는다. 또한, SPase 포지션 31에 Pro를 가지는 *E. 콜라이* 균주는 작제될 수 없었으며, 이는 SPase 포지션 31 돌연변이를 일부 미생물이 견딜 수 없음을 시사한다.
- [0898] *E. 콜라이*, *P. 아에루기노사*, 및 *S. 아우레우스* 내 관찰된 고유의 아틸로마이신 내성이 확인된 Pro 잔기로부터 초래되는지 여부를 결정하기 위하여, Pro가 Ser로 (야생형 *S. 에피테르미디스* SpsIB 내 상응하는 잔기) 대체되는 이들 세균의 돌연변이 균주를 작제하였다. 각각의 미생물 내에서, Pro의 Ser로의 돌연변이는 높은 정도의 아틸로마이신 C16에 대한 민감성을 부여하였다 (표 11). 상기 돌연변이 균주들 내에 어떠한 성장 결함도 분명하지 않았으며 (도 2), 이는 증가된 민감성이 감소된 적합성 또는 감소된 SPase 활성으로부터 초래된 것이 아님을 시사한다.
- [0899] *E. 콜라이* 및 *P. 아에루기노사* 세린 돌연변이의 아틸로마이신 C16에 대한 민감성은 Pro 잔기의 존재가 아틸로마이신 내성과 관련이 있으며 아틸로마이신이 그람 음성 세균의 가공할 외막을 침투함을 나타낸다. 효율적인 외막 침투와 연관되게, 실험은 이들 세균을 폴리믹신 B 노나펩티드로 투과성화하는 것이 MIC 값에 대한 무시할만한 영향을 미침을 입증하였다 (≤ 4 -배 감소).
- [0900] 확인된 Pro가 아틸로마이신 내성을 부여하는 능력에 있어 고유한지 여부를 결정하기 위하여, 다른 19 아미노산들 각각이 동일 포지션에서 (잔기 84) *E. 콜라이* SPase 내로 도입된 *E. 콜라이*의 돌연변이 균주를 작제하였다. 아틸로마이신-비함유 배지 내에서 관찰되는 성장 속도에 근거하여, 이 포지션에서 대부분의 아미노산은 잘 견뎌졌으며 (도 2), 이는 Arg, Lys, Glu, 및 Cys이 포지션 84에 존재할 때 약간의 성장 결함이 관찰되었으며, His 및 Phe가 포지션 84에 존재할 때 온도 민감성 표현형이 관찰되었으나, 잔기 84에서 아미노산의 성질은 일반적으로 사용되는 조건 하에 적합성에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 이와 대조적으로, 아틸로마이신 C16이 배지에 첨가될 때, 관찰되는 MIC 값은 잔기 84에서 아미노산의 동일성에 매우 의존적이나, Pro는 높은 수준의 아틸로마이신 내성을 부여하는 유일한 아미노산이었다 (MIC $> 256 \mu\text{g/ml}$) (도 2). 다른 아미노산 모두 아틸로마이신 민감성을 초래하였고 (MIC 값 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$), 소수성 아미노산은 다소 더 큰 민감성을 부여하였다.
- [0901] **내성 부여 돌연변이는 SPase에 대한 아틸로마이신의 친화성을 감소시킨다**
- [0902] 이전에 보고된 *E. 콜라이* SPase 복합체의 결정 구조에 근거하여 (Paetzel et al., J. Biol. Chem. 279, 30781-30790 (2004)), 아틸로마이신 A2는 천연 펩티드 기질에 대하여 제안된 것을 모방하는 방식으로 결합하고, 내성 부여 Pro 잔기 (Pro84)가 *E. 콜라이* SPase 기질 결합 포켓 내에 그러나 촉매적 잔기에 원위에 배치된다 (도 3a). 내성 부여 돌연변이가 아틸로마이신 C16 결합을 실험실 내에서 직접적으로 방해하는지 여부를 시험하기 위하여, 평형 결합 상수를 지질 이중층 환경을 모방하는 미셀 내 재구성된 재조합 SPase 효소를 이용하여 결정하였다. 아틸로마이신 C16의 친화성을 N-말단 막 나선을 결여하나 여전히 미셀과 결합하는 절단된 야생형 *E. 콜라이* SPase에 대하여, 및 이러한 절단된 *E. 콜라이* SPase 효소의 P84S 변이체에 대하여 측정하였다 (Kuo et al., Arch. Biochem. Biophys. 303, 274-280 (1993)). 도 3d는 가용성 N-말단 절단된 *E. 콜라이* SPase의 P84S 변이체 및 야생형에 대한 아틸로마이신 C16의 결합 친화성을 도시한다. 아틸로마이신 C16은 절단된 야생형 단백질에 $KD 979 \pm 69 \text{ nM}$ 으로 결합하였으며, 이는 아틸로마이신 A2에 대하여 보고된 값과 유사하다 (Paetzel et al., Biol. Chem. 279, 30781-30790 (2004)). 이와 대조적으로, 현저히 더 낮은 $KD 39 \pm 15 \text{ nM}$ 이 *E. 콜라이* SPase의 세린-함유 P84S 변이체에 대하여 관찰되었다.
- [0903] 억제제의 지질 테일과 상호작용하거나 단백질 및 억제제의 막-유사 미셀 환경 내에 동시 국부화를 보조할 수 있는, N-말단 나선의 결실과 관련되는 아티팩트를 조절하기 위하여, 세제-가용화된 전장 *E. 콜라이* SPase의 야생형 및 P84S 변이체에 대한 아틸로마이신 C16의 친화성을 결정하였다 (도 3b). 아틸로마이신 C16은 전장 단백질에 상응하는 가용성 단편보다 더 높은 친화성으로 결합한 반면, 전장 Ser-변이체에 대한 아틸로마이신의 친화성 ($KD = 5.7 \pm 1.0 \text{ nM}$)은 상응하는 Pro-변이체에 대한 것 ($KD = 60 \pm 16 \text{ nM}$) 보다 10배 더 높았다.
- [0904] 마지막으로, 대표적 그람 음성 SPase를 동정하기 위하여, *S. 아우레우스* SPase의 전장 야생형 및 P29S 돌연변이에 대한 아틸로마이신 C16의 친화성을 측정하였다 (도 3c). *E. 콜라이* SPase와 마찬가지로, 아틸로마이신 C16은 *S. 아우레우스* SPase의 Ser-변이체에 Pro 변이체 보다 10배 더 밀착하게 결합하였으며, KD 값은 각각 130 ± 53 및

1283±278 nM이었다. 따라서, *E. 콜라이* 및 *S. 아우레우스* 내 내성에 책임이 있는 Pro 잔기는 아틸로마이신 결합을 간섭함으로써 작용하는 것으로 보인다.

[0905] 내성 부여 잔기의 자연 분포

[0906] 이러한 내성 결정 요인의 자연 분포를 더 잘 이해하기 위하여, 그들의 16S rRNA 서열에 의하여 반영되는 바와 같은 다섯 개의 문(phyla)로부터의 완전히 시퀀싱된 세균의 계통발생적 관계를 결정하였다. 이러한 계통발생론을 각각의 미생물 내 SPase 수와 비교하고, *S. 에피더미디스* 내 잔기 29에 상응하는 포지션에서 Pro의 존재 또는 부재와 비교하였다 (달리 명시되지 않으면, *S. 에피더미디스* 넘버링이 이하 사용됨). 일반적으로, 클라미디아/베루코마이크로비아, 프로테오박테리아, 및 박테리오테테스 문으로부터의 그램 음성 세균은 단일 SPase를 가지며, 각각의 문에서, Pro29가 미생물 서브세트의 SPase 내에 존재한다 (도 5).

[0907] 따라서, 거의 모든 시퀀싱된 α -, β -, γ -프로테오박테리아는 Pro29를 가지는 SPase를 가지는 반면 (시퀀싱된 미생물의 각각 115/123, 64/65 및 178/183), 대부분의 시퀀싱된 δ - 및 ϵ -프로테오박테리아는 Ala29를 가지는 SPase를 가진다 (각각 32/35 및 27/29). 유사하게, 박테리오테테스 문 내에, 각각의 시퀀싱된 플라보박테리아는 Pro가 항상 포지션 29에 존재하는 하나의 SPase를 가지는 반면, 각각의 박테로이디아는 전형적으로 Asn28를 가지는 SPase 및 Ser29를 가지는 제2 SPase를 가진다. 마지막으로, 몇몇 시퀀싱된 클라미디아/베루코마이크로비아 중에, 클라미디아 각각은 Leu29를 가지는 적어도 하나의 SPase를 가지는 반면 (7/7), 베루코마이크로비아 각각은 Pro29를 가지는 적어도 하나의 SPase를 가진다 (8/8). 상기 SPase 유전자 자체의 계통발생론은 16S rRNA의 것을 주로 반영하며, 이는 SPase 유전자의 비교적 적은 수평 전달이 일어났음을 나타내며, Pro29가 이들 계통의 SPase 내로 독립적으로 삽입되었음을 확인하는 것이다. 흥미롭게도, 수평 유전자 전달은 Leu29에 가지는 *P. 아에루기노사*의 제2 SPase를 포함하는 복수 SPase를 암호화하는 프로테오박테리아의 산재된 사례에 책임이 있다. 이러한 부가적인 SPase는 이 분석에 조사된 시퀀싱된 SPase 중 어떠한 것보다 밀접하게 관련되어 있지 않으며, 이들은 다른 프로테오박테리아 SPase와 기능적으로 동등하지 않을 수 있다.

[0908] 그램 음성 세균과 대조적으로, 그램 양성 피르미쿠테스 및 액티노박테리아는 통상적으로 복수의 SPase를 암호화하고, 16S rRNA와 SPase 계통 발생의 비교는 SPase 유전자 중복이 이들 계통에서 여러 차례 일어났음을 나타낸다 (도 5). Pro29의 분포 또한 더 불규칙적이며, 이는 이 포지션에서 Pro의 빈번한 도입 및 제거를 초래하는 감소된 보존으로부터 초래된 것으로 보인다.

[0909] 또한, 잔기 27-31에 의하여 정의된 영역은 그램 음성 단백질 내 동일 영역과 비교하여 또는 코어 및 단백질 활성 부위를 포함하는 영역과 비교하여 그램 양성 SPase 내에서 저조하게 보존된 것으로 보인다 (표 12). 표 13은 포함 잔기의 평균 Jensen-Shannon 발산 점수에 의하여 반영되는 바와 같은 다섯 개의 세균 문으로부터의 SPase 유전자의 상대적 보존 영역을 나타낸다 (Capra and Singh, Bioinformatics 23, 1875-1882 (2007)). 박스 B-E는 기질 결합 부위 및 활성 부위를 형성하는 보존된 영역으로서 앞서 정의되었다 (Dalbey et al., Protein Sci. 6: 1129-38 (1997)). 잔기 29의 랭크는 SPase 서열 정렬에 사용되는 다른 137 잔기 각각에 대하여 이 포지션에서 보존의 정도를 나타내며, 여기서 1은 가장 보존된 잔기를 나타낸다.

표 12

다섯 개의 세균 문으로부터 SPase 유전자의 영역 보존

세균 문	전체 정렬 서열	박스 B	박스 C	박스 D	박스 E	잔기 27-31	랭크 잔기 29
액티노박테리아	0.473	0.572	0.464	0.632	0.602	0.416	76/137
피르미쿠테스	0.431	0.491	0.370	0.626	0.587	0.248	134/137
박테리오테테스	0.516	0.615	0.529	0.645	0.594	0.431	98/137
클라미디아/베루코마이크로비아	0.553	0.681	0.599	0.636	0.616	0.567	47/137
프로테오박테리아	0.534	0.629	0.585	0.654	0.664	0.568	30/137

[0911] 표 12에 나타내는 바와 같이, 잔기 27-31에 의하여 정의되는 영역은 그램 음성 단백질 내 동일 영역과 비교하여 그램 양성 SPase 내에서 저조하게 보존된 것으로 보인다. 그러나, Pro29는 *바실러스*, *리스테리아*, 및 *스타필로*

코커스 속을 포함하는 그램 양성 세균 바실리의 서브세트의 SPase 중에 공통이다. 흥미롭게도, Pro29를 가지는 SPase가 *바실러스* 및 *리스테리아*의 중 분화 중에 존재하고 유지된 것으로 보이나, 공통 스탕필로코커스 조상은 각각 Ser29를 가지는 두 개의 SPase를 가지는 것으로 보이며, 이는 *S. 에피더미디스*의 경우에도 그러하다. *S. 아우레우스*는 결실된 하나의 SPase 및 다른 것 내로 도입된 Pro29를 가지는 것으로 보인다 (도 4).

[0912] 아릴로마이신은 광범위 스펙트럼의 항생제 활성을 가진다

[0913] 아릴로마이신의 스펙트럼을 더욱 조사하고 더 넓은 범위의 세균 내에서 Pro29의 아릴로마이신 내성예의 기여를 시험하기 위하여, 상기 계통발생적 분석으로부터 대표적인 미생물의 아릴로마이신 민감성을 결정하였다 (표 13). 모든 다섯 개의 문으로부터의 세균을 샘플링하고, 가능하면 중요한 인간 병원균을 포함시켰다.

표 13

상이한 야생형 세균 중 SPase 유전자형과 아릴로마이신 C16 민감성 사이의 관련성

종	잔기 29	MIC (μg/ml)
스타필로코커스 에피더미디스	S,S	0.25
스타필로코커스 헤몰리티쿠스	S,S	2
로도코커스 오파쿠스	V	2
코리네박테리움 글루타미쿰	M	2
헬리코박터 피롤리	A	4
에르시니아 페스티스	P	4
클리미디아 트라코마티스	L	6
프란시셀라 툴라렌시스	N	4-16, >64*
스트렙토코커스 뉴모니애	N	16
스트렙토코커스 파이오게네스	A	16
락토코커스 락티스	L	16, >128*
로도코커스 에리트로폴리스	V,I	16
코리네박테리움 에피시엔스	P	>64
스타필로코커스 아우레우스	P	16-32, >128*
브레비바실러스 브레비스	P,P,P,P,V	>64
엔테로코커스 패칼리스	P,P,P,S	>64
바실러스 서브틸리스	P,P,P,D	>128
스트렙토코커스 아갈락티애	F,V	>128
에스케리치아 콜라이	P	>128
슈도모나스 아에루기노사	P,L	>128
클렙시엘라 뉴모니애	P	>128
락토바실러스 가세리	N,N	>128
락토바실러스 액시도필러스	N	>128
락토바실러스 플란타럼	M,M,V	>128
클로스트리디움 디피실	P,P,P	>16
클로스트리디움 볼테애	N,N,Q	>16
클로스트리디움 퍼프린겐스	K,K,K,I	>16
박테로이데스 프라길리스	S,N	>16
프레보텔라 코프리스	N	>16

[0914]

[0915] *복수의 값들은 본문에 논의되는 바와 같은, 상이한 균주 종들 내에 이질성을 나타낸다.

[0916] 표 13에 나타내는 바와 같이, 아릴로마이신 C16은 4 μg/ml의 MIC로 ε-프로테오박테리아 *H. 피롤리* (그 SPase는 Ala29를 가짐)에 대하여 활성이다. 유사하게, 세포내 그램 음성 병원균 *C. 트라코마티스* (Leu29)는 6 μg/ml의 MIC로 인간 HeLa 229 세포로부터 근절된다. 주목할 만한 것은, 조사된 최고 농도인 20 μg/ml의 아릴로마이신 이하에서 인간 세포에 대한 부작용이 관찰되지 않았다는 것이다. *프란시셀라 툴라렌시스* (Asn29)는 잠재적 생물학적 작용제이며, Pro29를 가지지 않는 γ-프로테오박테리아의 유일한 속의 일원이다. *프란시셀라 툴라렌시스* (Asn28)의 19 임상 분리균을 조사하였으며, 8이 4 내지 16 μg/ml의 MIC로 억제되었고, 하나가 32 μg/ml의 MIC로 억제되었으며, 나머지는 64 μg/ml를 초과하는 MIC로 억제된 것으로 측정되었다. *클렙시엘라 뉴모니애*는 Pro29를

가지며 아릴로마이신에 내성인 단일 SPase를 암호화한다. 놀랍게도, Pro29를 가지는 단일 SPase를 가짐에도, 플라그의 원인 제제인 *에르시니아 페스티스*는 아릴로마이신 C16에 민감하다.

[0917] 그램 양성 피르미쿠테스 스트렙토코커스 뉴모니애, 스트렙토코커스 파이오게네스, 및 스타필로코커스 헤몰리티쿠스는 모두 Pro29를 가지는 SPase를 결여한 인간 병원균이다. 이들 중 각각은 아릴로마이신 C16에 민감하다. 그러나, *B. 서브틸리스* 및 *E. 페칼리스*, Pro29를 가지는 복수 SPase를 가지는 피르미쿠테스는 내성이다. 이와 대조적으로, 그램 양성 액티노박테리아 로도코커스 에퀴 및 로도코커스 오파쿠스 (Schimana et al., J. Antibiot. (Tokyo) 55, 565-570 (2002)))는 Pro29를 결여하며 각각 아릴로마이신 C16에 민감하다. 액티노박테리아 *코리네박테리움 글루타미쿰*은 Met29를 가지는 단일 SPase를 가지며 아릴로마이신 C16 MIC가 2 µg/ml이며, 관련 액티노박테리아 *코리네박테리움 에피시엔스*는 Pro29를 가지는 단일 SPase를 가지며 MIC가 16 µg/ml이다.

[0918] 그러나, Leu29를 가지는 하나의 SPase를 가지는 *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리*는 아릴로마이신 C16에 민감한 반면, 이와 매우 연관된 *락토코커스 락티스* 아종 *락티* 또한 Leu29를 가지는 단일 SPase를 가지며 내성이다. 또한, 다양한 다른 락토바실라레스, 및 모든 조사된 클로스트리디아 및 박테로이데테스는 많은 것들이 Pro29를 가지는 SPase를 결여함에도 아릴로마이신에 내성이다 (락토바실라레스의 경우 MIC > 64 µg/ml 및 클로스트리디아 및 박테로이데테스의 경우 > 16 µg/ml). 마지막으로, 더 넓은 *S. 아우레우스* 균주의 조사는, 두 균주가 Pro29를 가지는 SPase를 가지기 때문에 아릴로마이신 내성으로 예상됨에도 실제로 아릴로마이신 민감성임을 드러냈다: COL 테트라시클린 및 페니실린 내성 균주 (MIC = 12µg/ml), 및 Rosenbach 328, MRSA 균주 (Pantosti and Venditti, Eur. Respir. J. 34, 1190-1196 (2009)) (MIC = 25 µg/ml).

[0919] 표 14는 스트렙토코커스 뉴모니애, 스트렙토코커스 파이오게네스, 및 스트렙토코커스 아갈락티애에 대한 아릴로마이신 A-C₁₆ 및 아릴로마이신 B-C₁₆의 활성을 나타낸다.

표 14

균주	MIC (µg/ml) 아릴로마이신 A-C ₁₆	MIC (µg/ml) 아릴로마이신 B-C ₁₆
S. 뉴모니애	8	16
S. 파이오게네스	8	4
S. 아갈락티애	>128	8

[0920]

[0921] 아릴로마이신-민감성 세균의 대표적 SPase 서열

[0922] 1_로도코커스 에퀴 ATCC 33707_GI# 296036237_촉매적 Ser 잔기 69 (서열 번호: 106)

[0923] VADAPQDPDPTPDETEQEQTGGRSRRRRGKDKKPRSFWRIPILIVVALLSFLQTFIARVYLIPSESMEPTLHGCPCGTGDIRIVVEKISYRFGDPKPGDVG
VVFRGPESWSEGYSSSTRSDNVVVRGLQEVGSLVGVVPPDENDLVKRVIAITGGQTECCDDQGRVLVDGKPLDEPYITMDFPPIPGVQTCDTAVKSGRCFGPV
TVPDGHLLWVMGDNRSNSADSRVHVSDEMQGTIPVDNVIKATFIVLPPGRWGSISSPDIRQQ*

[0924] 1_로도코커스 에퀴 ATCC 33707_GI# 296036237_촉매적 Ser 뉴클레오티드 205-207 (서열 번호: 107)

[0925] GTGGCAGATGCACCGCAGGACCCGGACGTGACGCCGACGAGACCGAGCAGGAGCAGACCGGGGACGGTCCCGCAGGCGCAGGGGAAGGACAAGAAACCT
CGATCGTTCTGGCGTGAGATCCCGATCCTCATCGTCGTCGCCCTTGCTGTTGAGTTTCTCTGCTGCAGACGTTTCATCGCCCGGTCTACCTCATTCCTCCGAG
TCGATGGAGCCGACGCTGCACGGTTGCCCGGGTGACCCGGTGACCGCATCGTCGTCGAGAAGATCAGTTACCGATTCCGCGACCCGAAGCCCGGCGACGTC
GTGGTCTTCCGCGGCCGAGTCGTGGTCCGAGGATATTCGTCGACACGCTCGGACAACGTGGTGGTCCGCGGTCTGCAGGAGGTCGGCTCGTCGTCGGT
GTCGTGCCCGCGACGAGAACGATCTCGTCAAACGCGTCATCGCAGCGGGTGGGACAGCCGTCGAGTCTGCGACGACCCAGGGCCGTGTCCTGGTCGACGGA
AAGCCGCTCGACGAGCCGTACATCACGATGGACTTCCCTTTCATCCCGGGCTGCAGACGTGTGACACCGCCGTGAAGTCCGACGCTGCTTCGGACCCGTC
ACGGTTCCCGATGGGCACCTGTGGGTGATGGGCGACAACCGCAGCAATTCGCGGATTCGCGGTACCACGTCTCCGACGAGATGCAGGGACGATTCCGGTG
GACAATGTGATCGGTAAGGCGACCTTCATCGTCCTGCCCGGGCCGGTGGGGATCGATCTCGTCTCCGACATCCGGCAGCAGTGA

- [0926] 2_로도코쿠스 오파쿠스 B4_GI# 226366004_촉매적 Ser 잔기 72 (서열 번호: 108)
- [0927] VTDSKERALSSESETTGDSAATSAVNGGAAETEKPRSFRLPILILVALVLSFLLQTFVARVYLIPSESMEPTLHGCAGCTGDRIIVEKIGYRFGDPQP
GDVIVFRGPDSWSQDFVSTRSSNVVIRGAQEVGSLVGLVPPDENDLVKRV IATGGQTVCECDDQGRILVDGQPIDEPYVVMDFPFVPGSQACDTALKSARCF
GPVTVPEGHLWVMGDNRSNSADSRVHVGDMDQGTIPLDNVIGKAVFIALPPSRMGTISSPDIQGK*
- [0928] 2_로도코쿠스 오파쿠스 B4_GI# 226366004_촉매적 Ser 뉴클레오티드 214-216 (서열 번호: 109)
- [0929] GTGACAGATTCTTCGAAGGAGCGGGCATTGTCGTCGGAATCCGAGACCACCGCGCATTCCGCCGCCACCTCCGCAGTGAACGGCGGTGCGGCGGAGACCGAG
AAGAAACCCCGCTCCTTCCTCCGCGAGTTGCCGATCCTGATCCTGGTCGCGCTCGTCCTGAGTTTCCTGCTGCAGACGTTCTGCGCCGCGTGTATCTCATT
CCGTCGGAGTCGATGGAACCGACGCTGCACGGGTGCGCGGGCTGCACCGCGACCGCATCGTGGTCGAGAAGATCGGCTACCGTTTCGGGGACCGCAACCC
GGTGACGTCATCGTGTTCGCGGGCCCGACTCGTGGTCACAGATTTCGTCCTCCACCGTTCTCCAACGTGGTGATCCGCGGTGCGCAGGAAGTCGGTTCC
CTCGTCGGACTCGTCCCGCCGACGAGAACGACCTCGTCAAGCGTGTGATCGCCACCGCGGTGACACCGTCAATGCTGCGACGACAGGGCCGATCCTG
GTGGACGGACAACCGATCGACGAGCCCTACGTCGTCATGGACTTCCCCTTCGTCGCCGCTCCAGGCCTGCGACACGGCGCTGAAGTCGGCGCGCTGCTTC
GGTCCCGTCACCGTCCCGAGGGGACCTGTGGGTGATGGGCGACAACCGCAGCAACTCCGCGGACTCCCGTACCACGTGCGCGACGACATGCAAGGCACC
ATCCCGCTCGACAACGTGATCGGCAAGCGGTCTTCATCGCGTTGCCGCCGTCGCGAATGGGCACGATCAGTTCACCCGATATCCAGGGCAAGTGA
- [0930] 3_코리네박테리움 디프테리애 NCTC 13129_GI# 38234095_촉매적 Ser 잔기 90 (서열 번호: 110)
- [0931] MKRSVFSFCMMQASLGVFHSMAETAARVLKVSSANNETVSPTEGVETHDKKQLPWFVEIPV VVVVTLVITLLQTFVGRVYMIPSQSMEPTLHGCAGCT
GDRIYVDKLAYRFGPEAGDVVVFAGTESWNTGFTTSRSENPLVRGIQNAFAVGLVAPDENDLVKRI VATGGQTVQCLEGDEGVKVDGKVIDSSYTLMPPA
YPVDQTTGSEACGGFYFGPIKVPENYFMMGDNRTNSADSRVHIGDQYQGTIPKENLKGKVQFKIFPFNRIGAVEDYDIQK*
- [0932] 3_코리네박테리움 디프테리애 NCTC 13129_GI# 38234095_촉매적 Ser 뉴클레오티드 268-270 (서열 번호: 111)
- [0933] ATGAAGCGCTCAGTTTTCTCTTTTTGTATGATGCAGCAAGCGTCGCTGGGCGTTTTTCATTGATGGCTGAAACAGCTGCTAGAGTTCTCAAAGTGAGTTCA
GCTAATAACGAGACTGTGTCCCCACGGAAGCGTCGAAACGCACGACAAGGAAAAGAAGCAACTGCCATGGTTTGTGAAATCCCTGTCGTCGTAGTGGTG
ACCTTCTTGTGATCACCTTGCTTCAAACGTTTCGTTGGACGGGTCTATATGATCCCAAGTCAGTCAATGGAGCCGACACTTCATGGATGTGACGGGTGTACC
GGAGACCGAATTTATGTAGATAAGCTGGCTTATCGTTTTGTGTAACGAGAAGCCGCGACGTTGTAGTTTTTGAGGTACAGAATCATGGAACACCGGATTT
ACCACTTCACGGTCAGAAAATCCTCTGGTTCTGGAATACAAAATGCGGGTGCTTTCGTCGGATTAGTAGCACCAGACGAAAACGACCTTGTAAAACGCATC
GTAGCAACAGGGGGTCAAACGGTGCAGTGCCTTGAAGGCGATGAAGGTGTCAAAGTAGACGGTAAAGTCATCGACTCGTCATATACTCTGATGCCACCACGG
TATCCGGTCGACCAGACCACAGGATCAGAGGCGTGCGCGGGCTTTACTTCGGACCTATCAAGGTACCTGAAGGAAATTACTTCATGATGGGCGATAACCGG
ACAAACTCCGCGGATTCTCGTTACCACATTGGTGATCAGTATCAAGGCACCATCCCTAAAGAAAACCTCAAGGGGAAAGTTCAAGTCAAGATTTTCCCATTT
AACCGTATTGGTGCAGTCGAGGATTACGATATCCAACAGTGA
- [0934] 4_락토코쿠스 락티스 아종 크레모리스 MG1363_GI# 125625303_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 112)
- [0935] MMKFLKEWGLFIFI IAAVLLSRVFIWSLVVDGHSMDPTLADKERLVI VRTTKINRFDI VVAKENAADGSTKDI VKRVVGMPGDTIKFDHDLTINNKVYPE
NYLKDYQKQLADGQLEKTYGNYPLTKALTDQNRSLFVSLAQSTKAFTTDSTGNPTFTVKVPDQGYFLMGDNRVVSQDSRAVGSFKRSAI IGEAKLRVWPLNK
ISFF*
- [0936] 4_락토코쿠스 락티스 아종 크레모리스 MG1363_GI# 125625303_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 113)
- [0937] ATGATGAAATTTTTAAAAAATGGGGATTATTTATCTTTATAAATGCCGCTGTCCCTCTCGCGCTCTTTATTTGGTCACTAGTTGTGCTTGATGGCCAT
TCAATGGACCCTACTTTAGCCGATAAAGAAAGACTTGTAATTGTTAGAACGACAAAAATTAATCGTTTGTATTTAGTAGTTGCTAAAGAAAACGCGGTGAT
GGTTCAACCAAAGATATTGTCAAACGTGTGTTGGGATGCCTGGGGACACTATAAAATTCGACCATGACCAACTTACTATCAATAATAAGGTTTATCCAGAA
AACTATCTCAAAGACTATCAAAAACAATTGGCTGATGGTCAATTGGAAAAAACTACGGGAACTATCCTTTGACAAAAGCATTAACTGATCAAAATCGTAGT
TTATTTGTAAGCTTAGCTCAGAGCACCAAAGCTTTTACAACGGATAGTACTGGTAATCCAACCTTTACAGTCAAAGTCCCTGACGGAATACTTCTTGATG
GGAGATAATCGTGTGTGTCTCAAGATAGCCGAGCAGTTGGAAGTTTCAAACGTTTCAGCGATTATTGGTGAAGCCAAATTACGAGTTTGCCACTCAATAAA

ATTCTCTTCTTTTAA

- [0938] 5_코리네박테리움 글루타미쿰 ATCC 13032_GI# 19553237_촉매적 Ser 잔기 67 (서열 번호: 114)
- [0939] VTDFSSASNADDSTQDGRPGRRAGSKKESKPTWYIEIPVVVLTALIFVLQTFVGRMYMIPSGSMEPTLHGCEGCTGDRILVEKVSYYFTDPEPGDVVV
FKGTDSWNVGFTRSDNSVIRGLQNLGSYVGLVAPDENDLVKRI IATGGQTVSCQAGDPGIMVDGKEVDDSYTLQPAQFPIDETSGSTECGGNYFGPITVP
GGNYFMMGDNRTNSMDSRYHLGDQYQGTIPEENIKGKVQAI ILPFSRIGGVDDPAIKG*
- [0940] 5_코리네박테리움 글루타미쿰 ATCC 13032_GI# 19553237_촉매적 Ser 뉴클레오티드 199-201 (서열 번호: 115)
- [0941] GTGACTGATTTTTCTAGTGCTTCAATGCTGACGATTCCACGCAGGACGGTCGTCTGGTCGACGTGCTGGAAAGTCTAAGAAGGAATCGAAGCCAACCTCCG
TGGTACATCGAAATCCAGTGGTTGTGGTTTTGACCCTCGCGCTGATTTTCGTGCTCCAGACGTTTGTGCGACGCATGTACATGATTCCGAGTGGTTTCGATG
GAACCTACTTTGACGGATGTGAGGGCTGCACGGGTGACCGCATCTGGTGGAGAAGGTTTCTTACTACTTCACGGATCCAGAGCCGGGCGATGTTGTGGTG
TTCAAGGGTACTGATTCTGGAACGTTGGATTCTACTACGCAGCGTCCGATAATTCGGTGATCCGCGGCTGCAGAACCTGGGTCTTACGTGGGTCTTGTC
GCACCTGATGAAAATGACCTGGTCAAGCGCATTATCGCCACCGGCGGTGAGACTGTTTCGTGCCAAGCCGGTGATCTGGAATCATGGTTGACGGCAAGGAA
GTCGATGACAGCTACACGCTGCAACCTGCGCAATTCCCCATCGATGAGACCTCCGGTTCCACCGAATGCGGCGGCAACTATTTCCGCCCATCACCGTGCCT
GGCGGCAACTACTTCATGATGGGTGACAACCGCACCAACTCCATGGATTCCCGCTACCACCTGGGCGATCAGTACCAAGGAACCATCCCTGAGGAAAACATC
AAGGGCAAAGTTCAAGCAATTATCTGCCATTTAGCCGAATCGGTGGCGTCGACGACCCTGCCATCAAAGGCTAG
- [0942] 6_프란시셀라 툴라렌시스 아종 홀락티카_GI# 89255957_촉매적 Ser 잔기 99 (서열 번호: 116)
- [0943] MEILNYILNLSFTFWLLFLTIASGLIYIIDFVFFQKSRLAAYTDELKGLSKKQKQFYKDRGLKAPFIADQARSLSVFFVFLRLTFLIGNFLIPTASMTPT
TLPVGDFIFVNKTAYGIRAPFTNETLIKVGEPKRGDIVVFHFPVNPVDFVKRVI GLPGDVISYKDKMLTINGKKLEYTNCNRDAMNYYNQSLAAGSGDTCV
TENLDGVKHEVDWIESIKGTDFFENLKVPAQYFVMGDNRDNSDSRYWGFVPDKDLVGKAKVWMSWDKIDKKVRWDEIGKVF*
- [0944] 6_프란시셀라 툴라렌시스 아종 홀락티카_GI# 89255957_촉매적 Ser 뉴클레오티드 295-297 (서열 번호: 117)
- [0945] ATGGAATCTTAAACTATATTTTAAACTTGAGCTTTACTTTTTGGCTTTTATTCTTAACCATGTCAGTGGTTAATTTATATTATTGATTTTGTGTTCTTC
CAAAAATCAAGATTAGCAGCATATACAGATGAATTAAGGTCTTTCTAAGAAGCAAAACGTCAGTTCTATAAAGATAGAGGATTAAGACCTTTTATT
GCTGATCAGGCGAGATCTTTATTTAGTGATTTTTTGTAGTTTTTCTACTTAGAACCTTCTTGATTGGTAATTTTTTAATTTCAACTGCATCAATGACACCA
AACTTCCAGTTGGTGATTTTATTTTGTCAATAAACTGCTTATGGTATCAGAGCACCATTACCAATGAGACTTTAATAAAAGTTGGTGAACCCAAAAGA
GGTGATATTGTAGTATTTTCAATTTCCAGTTAATCCTAATGTTGATTTTGTAAAACGAGTGATCGGTTTGCCTGGCGATGTAATTTTCGTATAAAGACAAAATG
TTGACAATAAATGGTAAAAAACTTGAATATACTAATTGTAATCGTGATGCAATGAACTATTATAATCAGTCTTTAGCTGCTGGTAGTGGCGATACAGTATGT
ACGGAACCTTGATGGAGTTAAACATGAGGTTGATTGGATAGAGTCTATAAAGGAACTGATTTTGAACCTTAAAGTCCAGCAGGTCATACTTTGTGTC
ATGGGAGATAATCGTGATAATAGTGAAGATAGTCGTTATGGGGTTTTGTACCTGACAAAGATCTAGTTGGTAAAGCAAAGTTGTTTGGATGAGCTGGGAT
AAGATAGATAAAAAGTTGCTGGGATGAAATTGGAAGGTCTTTAA
- [0946] 7_캠필로박터 제주니 RM1221_GI# 57237697_촉매적 Ser 잔기 38 (서열 번호: 118)
- [0947] MEILKKLYKFSQSWTGTVVIVLLVIFFFIQAQFVIPSGSMKNTLLVGDFLVKKFSYGIPTPHIPWLEIPVLPDFNKDGHILKAQGSQRGDIVVFRNPRNEKE
HFVKRCVGTGGDRIVYANKTLYVRMHEGDEFMKEHYPNDLVTLGGQIYVKEPYKQKGIHYDPKKDIESDILRFLSIGDFAMSPTYIKELGNHIGFSGGNAYV
FDVPENEYFMMGDNRDYSYDSRFWGSVPYRLIVGKPFVYFVSWDKDKNVRWERIGRFVDTLENDQYIHDHDEDEKLS*
- [0948] 7_캠필로박터 제주니 RM1221_GI# 57237697_촉매적 Ser 뉴클레오티드 112-114 (서열 번호: 119)
- [0949] ATGGAATTTTAAAGAAATTATATAAATTTTACAGTCTTGGACTGGAAGTGTAGTTATTGTTCTTTTGGTGATTTTTTCTTTTATACAAGCTTTTGTATT
CCTTCTGGTTCTATGAAAAACCTTATTGGTAGGGGATTTTTATTGTTAAAAAATTTAGCTATGGTATCCCAACTCCTCATATTCCTGGTTGGAATTT
CCTGTTTTGCCAGATTTCATAAAGATGGGCATTTGATAAAGCACAAGGGTCACAAAGAGGAGATATAGTTGTTTTAGAAATCTAGAAATGAAAAAGAA
CACTTTGTAAAGCGTTGTGTAGGCACAGGAGGAGATAGGATAGTTTATGCAAATAAAACACTTTATGTAAGAATGCATGAGGGTGATGAATTTATGAAAGAA

CATTATCCGAATGATCTTGTACTCTTGGAGGGCAAATTTATGTAAAAGAACCTTATAAACAAAAAGGTATTCATTATGATCCAAAAAAGATATAGAAAAGC
GATATTTTACGCTTCTTAGCATAGGTGATTTTGTCTATGTCTCCAACTTATATTAAGAACTTGGAAATCATATAGGTTTTAGCGGCGGAAATGCTTATGTT
TTTGATGTGCCTGAAAATGAGTATTTTCATGATGGGTGATAATCGCGATTATCTTATGATAGTCGTTTTTGGGGTTCTGTTCTTATAGGTTGATAGTAGGT
AAACCTTGGTTGTATATTTCTCTTGGGATAAAGATAAAAAATGTTTCGCTGGGAAAGGATAGGGCGTTTTGTTGATACCTTGGAAAAATGATGAACAATATATC
CATGATCATGATGATGAGGATAAATTAAGCTAA

[0950] 8_헬리코박터 피롤리 HPAG1_GI# 108562981_촉매적 Ser 잔기 38 (서열 번호: 120)

[0951] MKFLRSVYAFCSWVGTVIVLLVIFVFAQAFIIPSRSMVGTLYEGDMLFVKKFSYGIPIPKIPWIELPIMPDKNNHGLIEGDRPKRGEVVVFIPPHEKKS
YYVKRNFIAIGDEVLFNTEGFYLHPFESGNDKDYIAKHYPNAMTKEFMGKIFVLNPYKSKHPGIHYQKDNETHLMEQLATQGAENISMQLIQMEGEKVFY
KKINSDEFFMIGDNRDNSSDSRFWGSVAYKNIVGSPWFVYFSLSKNSLEMDAENNPCKRYLVRWERMFKSVEGLEKI IKKEKATH*

[0952] 8_헬리코박터 피롤리 HPAG1_GI# 108562981_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 112-114 (서열 번호: 121)

[0953] ATGAAATTTTACGCTCTGTTTATGCATTTTGTCTCCAGTTGGGTAGGGACGATTGTTATTGTGCTGTTGGTTATCTTTTTTGTGCGCAAGCTTTCATCATT
CCCTCTCGCTCTATGGTAGGCACGCTCTATGAGGGCGACATGCTCTTTGTCAAAAAATTTTCTTACGGCATACCCATTCTAAAAATCCCATGGATTGAGCTT
CCTATTATGCCTGATTTTAAAAATAACGGGCATTGATAGAGGGGATCGCCCTAAGCGCGCGAAGTGGTCGATTATCCCCCCCCATGAAAAAAATCT
TACTATGTCAAAAGGAATTTTGCCATTGGGGCGATGAGGTGCTATTCTAATAGGGGTTTTATTGACCCCTTTGAGAGCGGCAACGATAAAGATTAT
ATTGCTAAACATTACCCTAACGCCATGACTAAAGAATTTATGGGTAAAAATTTTGTGTTTTAAACCCCTTATAAAGTAAGCATCCGGGTATCCATTACCAAAAA
GACATGAAACCTTCCACTTAATGGAGCAGTTAGCCACTCAAGGTGCGGAAGCTAATATCAGCATGCAACTCATCAATGGAGGGCGAAAAGGTGTTTAC
AAGAAATCAATAGCGATGAATTTTTCATGATCGGCGATAACAGAGACAATTCTAGCGACTCGCGCTTTTGGGGAGTGTGGCTTATAAAACATCGTGGGT
TCGCCATGTTTGTGTTTATTTTCAGTTTGAGTTTAAAAATAGCCTGGAATGGATGCAGAAAAACAACCCCAAAAAACGCTATTTGGTGCGTTGGGAACGCATG
TTTTAAAGCGTTGAAGGCTTAGAAAAATCATTAAAAAGAAAAAGCAACGCATTA

[0954] 9_프로피오니박테리움 아크네스 J139_GI# 282854577_촉매적 Ser 잔기 69 (서열 번호: 122)

[0955] VADDYRARRAANGDTRDSDDATARGEQASGWQFRFSGAIEVVLIVVGALIIISAVLRGFVAQMFVIPSKSMQNTLQVGDRVIAVKAADFHRGDVVVFKDTEHW
LPAVQDRRSVPGQILEFVGLLPNKSSNYLIKRVIGMPGDTVACCNVNQVTVNGKALDERSYLYSENGEMVKPSAMEFRVTVPRGRMFLVGDHRNASGDSRY
HLQDLDPGEYTGAPAFVPLDDVVGPAKAILMPLNRIEGLGTPNTRFRGIPDRSSAPAKARICVNGTCCPK*

[0956] 9_프로피오니박테리움 아크네스 J139_GI# 282854577_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 205-207 (서열 번호: 123)

[0957] GTGGCGATGACTACCGGGCGAGGCGGGCTGCAACGGCGACACCAGGGACTCTGACGATGCAACAGCACGTGGGGAACAGGCGTCTGGGTGGCAGCGCTTT
CGGTGGGGGCCATCGAAGTTGTTCTCATCGTCGTTGGTGCCCTCATCATCTCAGCTGTGCTGCGTGGTTTCGTCGCTCAGATGTTTGTATCCCGTCGAAG
TCCATGCAAAACACCTTGACGTTGGGTGACCGCGTGATCGCGGTGAAAGCCGCCGATTTTCATCGGGCGACGTGCTGCTGTTCAAAGACACCGAACATTGG
TTACCTGCTGTTCAGGATCGCCGCTCTGTTCCAGGACAGATCCTCGAATTCGTCGGGTTGTTGCCTAACAAGAGCTCGAACTACCTCATTAAGCGAGTGATC
GGCATGCCTGGGACACCGTTGCCTGCTGAACGTCAACGGCCAGGTGACCGTCAACGGTAAGGCGCTTGACGAGCGGTATACCTGTACTCCGAAAATGGT
GAAATGGTTAAACCTCGGCGATGGAATTCGGGTCAGTGTTCCTCGGGGCGGATGTTGCTGTTGGGGGACCATCGCAATGCCTCGGGTGACTCGCGCTAT
CACCTCCAAGACCTTGATCCGGGTGAGTATACGGGCGCTCCTGCGTTTGTGCCGCTCGATGACGTCGTTGGGCGGCAAAGGCCATTCTTATGCCTCTCAAT
CGCATTGAGGACTGGGACTCTAACACTTTCCGGGAATCCCGGATAGGTCGTCGTCAGCTCCAGCAAGGCGCGCATCTGCGTCGGTAACACGTGCTGC
CCTAAGTGA

[0958] 10_클라미디아 트라코마티스 434/Bu_GI# 166154241_촉매적 Ser 잔기 113 (서열 번호: 124)

[0959] MTSSYMSRLYSLNKSRRILHSSFRLLKSTKMLSHPETQKELQEVLLKQLEEAILDQNRDASLFAKQAQAIQKRFPKSKLRATFDLIYALTFAAIILAFILIRQF
WFELYEVPTGSMRPTILEQDRILVSKTTFLRLPFSNRSIGYTPAETRGEVVFVVDLPINADTKYFGIIPGKKRYIKRCMGKPGDVTYFYGGKIYGI
CDGEPFIPQNTENLYHPYISFDGTPEILTHSEEQTDVIFNQFHTPCGKISLPQQASYGQFFYKNAWHNDTPYALKDPHNEPVSADLFGIKNFAMVRILTK
KQAALTHVLPSPLSDTYLEIAHTPNVSYPHPLRPFETQLIPTIEPMKTLPLRKEHIIHLIRNNLTTSRFTVVDGYAYKYQAPMNTSGMVRMFMALPMPNIP
DGCYEFSGDVFKNMGGFRTKLKQPHPLTQLSNSQVIDLFNCGISFHTIYIPKNPQYAPFPNRYAFFNQGNLFVMDSPVFIDSDPALQKFIVSEEEKELQS

SEDKPYIAFIDRGPPESTEEFVSFITNFGKLIPEGHVLVLGDNCPMSADSRDFGVFPVENLLGSPVGIFWPIINRLGLSSNITPLSLPGYLVNGLALGAFL
YCIGLWYYRKNHRLFP*

[0960] 10_클라미디아 트라코마티스 434/Bu_GI# 166154241_촉매적 Ser 뉴클레오티드 337-339 (서열 번호: 125)

[0961] TGAACACAGCTTATTCTACTATCGAACCTATGAAAACCTTGCTTCCTTTAAGGAAGGAACATATTCATTGATTGTAATAACCTCACACATCCCGTTT
TACAGTTGTAGATGGATATGCTTACAAGTACCAACCTGCTCCCATGAATACCTCAGGCATGGTCAGGATGTTTGCCCTACCTATGCCAAATATTCTGACGG
ATGTTATGAATTTCTAAAGGAGACGTGTTTAAATCAATATGGGTGGCTTTCGAACAAAACCTCAAACAGCCGCATCCTTTAACGCAATTAAGCAATTCTCA
GGTCATTGACTTATTTAATTGCGGCATTAGTTTCCACACGATCTATATTCCTAAAAACCTCAATATGCTCCGTTCCCTAATCGTATGCATTTTCAATCA
AGGGAACCTGTTGCTTATGGATTCTCCAGTTTTATTGATAGCGATCCTGCCTTACAGAAATTCATTGTGTCTGAAGAGGAAAAAGAACTTCAATCATCTGA
AGACAAACCTTACATCGCATTATTGACAGAGGTCTCTCCAGAATCTACAGAGGAATTTGTTTCCTTTATTACTAATTTCCGGTCTTAAAAATCCGGAAGG
CCACGTGCTTGTCTTAGGAGATAATTGTCTATGAGCGCTGATAGCCGTGATTTTGGTTTGTTCCTGTTGAAAATCTTTTGGGATCTCTGTTGGGATCTT
CTGGCCTATTAATCGTCTAGGATTGTTATCTTCAATATAACGCCCTTGAGTTTACCTGGCTACCTCGTAAATGGATTGGCTCTAGGAGCTTTTCTTTACTG
CATAGGATTATGGTACTATCGAAAAACCATAGGCTATTCCCTTAA

[0962] 11_클라미도필라 뉴모니에 CWL029_GI# 15618034_촉매적 Ser 잔기 108 (서열 번호: 126)

[0963] MKQHYSLNKRHLRSTYKLLKSKLAHSPADKKQLQELLEQLEEAIFEHDQETASDLAQALAFSNRYPNFSGRKTYELIKALLFAGVVAFLVRQFWFELY
EVPTGSMRPTILEQDRILVSKTTFGLHCPFAKKPLAFNPESVTRGGLVVFVTVGDLPIPDADTKYFGLIPGKKRYIKRCMGRPGDFLYFYGGKIYGLDDAGKR
IEFPSVHGLENLVHVPYISFDGTTSSHTEGQKTIIDFKQFNQSYGRLIFPQTSMYGQFFDHKEWHQDEPNKLKDPHLSPVSYADLFMGNGYAMVRILTEHQA
RTSHLLPNPGSPTKVYLEICHTANLSYKPLLRHYEHLSPAIQPMKTLPLRKEHLHLIRNNLTTSRFIVAQGCAYKYHQFKINTSGIAKAYAILLPKVPD
GCYEYSKGEAYQIGFGEIRYKLSSSHPLTQLNDKQVIELFNCGINFSSINYPVNPLQAPLPNRYAFFNQGNLYIMDSPVFINKNDPTLQKFVTSETEKQEGSS
ETQPYIAFVDKGLPPEDFKEFVEFIHNFQIQVPKGVHLVLGDNYPMSADSRDFGVFPMENLLGSPLCTFWPIGRMGRLTGVSAPTTLSGYLVSGIALATGLS
LIGYVYYQKRRRLFPKKEKNHKK*

[0964] 11_클라미도필라 뉴모니에 CWL029_GI# 15618034_촉매적 Ser 뉴클레오티드 322-324 (서열 번호: 127)

[0965] GCATCAGCTCTCGCCTGCGATTCAACCTATGAAGACTTTACTTCCTTTGCGTAAGGAACATTTGCACTTAATTCGGAACAATCTTACTACCTCTCGTTTTAT
TGTTGCTCAAGGATGTGCGTATAAATACCATCAATTCAGATTAACACTTCAGGAATTGCCAAAGCCTATGCAATTCTCTGCCCAAGGTCCCTGATGGTTG
TTATGAATATTCTAAAGCGAAGCGTATCAAATTGGCTTTGGAGAGATTGTTATAAGCTAAAATCTTCTACCCCTTACTCAGCTCAATGATAAGCAAGT
GATTGAACTTTTTAAGTGGGATCAACTTTAGTTCTATTTATAATCCTGTGAATCCGCTGCAAGCACCTTTACCTAACCGTTATGCATTCTTTAACCAAGG
GAATCTTTATATCATGGATTCTCCTGTATTTATAAAGATGATCCAACCTCTGCAAAAATTTGTGACTTCTGAAACGGAAGCAAGAGGGGTCTTCAGAGAC
ACAACCCTATATAGCTTTTGTGACAAGGACTCCCTCCAGAAGATTTTAAAGAATTCGTGGAGTTTATACATAATTTGGTATTCAAGTTCCTAAAGGTCA
TGTTCTCGTCTTGGGAGATAACTACCCTATGAGTGCGGATAGTCGAGAATTTGGCTTTGTTCTATGGAAAATCTCTTAGGATCTCCTCTATGTACATTCTG
GCCTATTGGACGCATGGGACGGTTAACTGGAGTTTCTGCTCCAACAACACTCTCAGGTTATCTTGTTAGTGGGATAGCATTAGCGACGGGTCTCTCTCAT
TGGATATGTCTACTATCAAAAACGACGCAGACTCTTCTTAAGAAAGAGGAGAAAAACCACAAGAAATAA

[0966] 12_스타필로코쿠스 카르노수스 아종 카르노수스 TM300_GI# 224476066_촉매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 128)

[0967] VKKEIKEWIIAIAIALVLVLITNFIKSYTVRGDSMYPTLKDGEKVIIVNMIGFKTGLEKGNVIVFHATKNSDYVKRVIIGMPGDSIEYKHDQLYVNGKKVK
EPYLDYNEKHKSDEITGSFKVKNLPNANGSNTIPKNKLLVLGDNREVSKDSRSFGLIDEDQVVGKVSRLRYWPFTSFKNVFNPDTKY*

[0968] 12_스타필로코쿠스 카르노수스 아종 카르노수스 TM300_GI# 224476066_촉매적 Ser 뉴클레오티드 106-108 (서열
번호: 129)

[0969] GTGAAGAAAGAAATTAAGAGTGGATAATAGCCATAGCAATAGCTTTGGTATTAGTTCTAGTCATAACAAATTCATTGCGAAATCATATACGGTTCGTGGT
GATTCAATGTATCCAACGCTAAAAGACGGAGAAAAAGTTATCGTTAATATGATTGGATTTAAACTGGCGGTTAGAAAAAGGTAATGTGATTGTATCCAC
GCTACTAAAAACAGCGACTACGTTAAACGTGTTATCGGTATGCTGGTGACAGTATTGAATATAAATCATGATCAATTGTATGTTAATGGTAAAAAGTGAA
GAACCTTATTTAGATTATAATGAAAAACATAAAGCTATGATGAAATTACAGGTAGCTTTAAAGTGAAAAATTTACCTAATGCAATGGTTCAACACAATT

CTAAAAACAACTTCTTGTATTAGGAGATAACCGTGAAGTCAGTAAAGACAGCCGTTTCATTCGGTTTAATTGATGAAGATCAAGTTGTTGGTAAAGTAAGC
TTGCGTTATTGGCCGTTTACATCTTTCAAAGTAACTTTAATCCGGATACAAAATATTAA

[0970] 13_스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 JCSC1435_GI# 70726986_촉매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 130)

[0971] LKKEIVEWIVAIAVGLLLVWVMVNFVAKSYTIKGDSDPTLKDGEHVMVNIILGYKVDIKKGNVIVFHANQQDDYVKRVIIVPGDNVIYKNDKLYVNGKKIN
EPLYLDYNEKRKQGEYITGSFETKDLLNANPKSNIIPKGGKYLVLGDNREVSKDSRAFGLIDRDQIVGKVSFRFPWFSEFKFNPNPDNEK*

[0972] 13_스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 JCSC1435_GI# 70726986_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 106-108 (서열 번호: 131)

[0973] TTGAAGAAAGAAATAGTTGAATGGATTGTTGCCATAGCGGTAGGTTTATTACTTGATGGGTAATGGTTAACTTCGTAGCTAAATCATATACTATAAAAGGC
GATTCAATGGATCCAACACTAAAAGATGGCGAACACGTCATGGTTAACATTCTAGGATATAAAGTTGGAGACATAAAAAAGGTAATGTAATCGTATTTCAT
GCGAATCAACAAGACGATTATGTTAAACGTGTCTATTGGTGTACCTGGCGATAACGTTATTATATAAAAAATGATAAACTATATGTTAATGGTAAAAAGATAAAT
GAACCTTATCTTGATTACAATGAAAAACGTAAACAAGGTGAATATATTACGGGTTTCATTTGAAACTAAAGATTACTAAATGCAATCCTAAATCAAATATC
ATACCAAAAGGTAAATACTTAGTTTTAGGTGATAACAGAGAAGTCAGTAAGGATAGTAGGCGCTTTGGTTTAATTGATAGAGATCAAATGTTGGTAAAGTA
TCATTTAGATTTTGGCCATTCAGTGAATTTAAGTTAATTTTAAATCCAGATAATGAAAAATAA

[0974] 14_스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 JCSC1435_GI# 70727661_촉매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 132)

[0975] LKKEIIEWIVAIGGALLIVGIVLKFIGTSYTVSGSSMYPTFQDRNKVIVSKI SKTLNHIDNGDVVVFHEDAQRDFIKRVIIGTPDGKVEYEGDQLYVNDKKVS
EPLYLDYNKKHKQGYLTGTFKTSQVNGANGKNKIPKDKYLVLDNRQNSVDSRLAEVGLVDKQDLVGKVVLRYPFNKWEAGFNPGTF*

[0976] 14_스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 JCSC1435_GI# 70727661_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 106-108 (서열 번호: 133)

[0977] TTGAAAAAGAGATAATTGAATGGATTGTAGCCATTGGTGGCGCACTCTTAATTGTAGGTATTGTATTAAAGTTTATTGGAACATCATACAGTATCAGGT
TCATCGATGTATCCAACCTTCCAAGATAGAAATAAAGTGATAGTTAGTAAGATTTGCGAAAACATTGAACCACATTGATAATGGTGATGTCGTTGTCTTCCAT
GAAGATGCACAACGTGATTTTATTAAGCGTGTGATTGGTACGCCAGGTGATAAAGTTGAGTATGAAGGTGATCAATTATATGTTAATGACAAAAAGGTATCA
GAGCCTTATTTAGATTATAATAAGAAGCATAACAAGGTAAGTATTTAACAGGTACATTTAAACAAGCCAAGTGAACGGAGCAAAATGGTAAAAATAAAATT
CCTAAAGATAAGTATTTAGTTTATAGGTGATAACAGACAAAATAGTGTAGATAGCCGTTTGGCTGAAGTTGGTTTAGTAGATAAAGACCAACTTGTAGGTAA
GTTGTTTTAAGATATTGGCCATTTAATAAATGGAAGCAGGTTTTAACCCAGGCACATTTTAG

[0978] 15_스타필로코쿠스 에피테미디스 ATCC 12228_GI# 27467580_촉매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 134)

[0979] LKKEIIEWIVAIAVAIALIAIITKFGVGSYSIKGDSDPTLKDGERVVVNIIGYKLGVEKGNVIVFHANKDDYVKRVIIGTPGDSVEYKNDTLYVNGKKQS
EPLYLNYNEKRKQTEYITGSFKTKNLPNANPQSNVIPKGGKYLVLGDNREVSKDSRSFGLIDKDQIVGKVSRLRYWPFSEFKSNFNPNTKN*

[0980] 15_스타필로코쿠스 에피테미디스 ATCC 12228_GI# 27467580_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 106-108 (서열 번호: 135)

[0981] TTGAAAAAGAAATTTTAGAGTGGATTGTTGCCATAGCCGTTGCCATTGCACTTATTGCCATAATCACTAAATTTGTCGAAAAATCATATTCTATTAAAGGT
GATTCAATGGATCCTACATTAAGATGGGGAGCGTGTAGTGGTAAATATTATTGGCTATAAATTAGGTGGCGTTGAAAAAGGAAATGTCATTGTATTTCAT
GCTAATAAAAAAGATGATTATGTTAAAGAGTTATTGGAACCTCAGGAGATAGTGTGAATATAAAAAATGATACACTCTATGTTAATGGTAAAAAGCAATCA
GAACCATACTTGAATATAATGAAAAACGTAAAGCAAACTGAGTATATCACAGGTAGTTTCAAAACAAAAAATTACCAATGCTAATCCTCAATCTAATGTT
ATTCTAAAGGTAAATATTTAGTTTGGGGGATAACCGTGAGGTAAGTAAAGATAGTCGTTTCATTCGGTTTAATTGACAAAGACCAAAATGTTGGAAAGGTA
TCGCTCAGATATTGGCCTTTCAGTGAATTTAAATCTAACTTTAATCCAAATAACACTAAAAATTAA

[0982] 16_스타필로코쿠스 에피테미디스 ATCC 12228_GI# 27469315_촉매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 136)

[0983] MKKEIIEWIVAIIIVAVIVTLVQKFLFASYTVKGASMHPTFENREKVIIVSRIAKTLHDHIDTGDVVIIFHANAKQDYIKRLIGKPGDSVEYKDKQLYLNKKVD
EPLYSENKKHKVGEYLTFENFKSKDLKGTNGNMKIPSGKYLVLGDNRQNSIDSRMDEVGLLDKNQVVGKVVLRYPFNRWGGSFNPNGTFPN*

- [0984] 16_스타필로코쿠스 에피더미디스 ATCC 12228_GI# 27469315_축매적 Ser 뉴클레오티드 106-108 (서열 번호: 137)
- [0985] ATGAAGAAAGAAATAATAGAATGGATTGTAGCCATAATCGTTGCAATTGTTATCGTCACACTTGTGCAAAAGTTTTATTGCTTCTTATACAGTCAAAGGAGCGTCTATGCATCCAACATTTGAAAATAGAGAAAAAGTGATAGTAAGTCGTATAGCAAAACACTTGATCATATTGATACAGGAGATGTAGTGATTTTTTCATGCTAACGCGAAGCAAGATTATATTAAGCGACTTATTGGTAAACCAGGTGATTGAGTAGAATATAAAAAAGATCAACTATATTTAAACGGTAAAAAGTAGATGAGCCTTATTTAAGTGAAAATAAAAAACATAAAGTTGGAGAATATCTAACGGAACCTTTAAGTCTAAAGATCTTAAGGTACGAATGGCAATATGAAAATTCCTAGTGGTAAATACTTGGTTTTAGGTGATAATCGTCAAAACAGTATTGACAGTCGCATGGATGAAGTAGGTCTTTAGATAAAAAATCAAGTTGTTGGAAAAGTAGTTTTGAGATACTGGCCATTTAATCGGTGGGGCGGTAGTTTTAATCCTGGAACATTTCTAACTAA
- [0986] 17_스타필로코쿠스 호미니스 SK119_GI# 228474322_축매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 138)
- [0987] LKKEITEWIVIAIIVGLLLVWLIVVTFVAKSYTIKGDSDPTLKDQHVNMVNLGYKGVNKKGNVIVFHANQSDDYVKRVIIVPGDSVYTKKDQLYINGKKVNEPYLDYNEKHKQGEYITGSFETKDLLNAHPNSNVIPKNKYLVLGDNREVSKDSRAFGLIDKQQIVGKVSFRFWPLNNFKFNPNPK*
- [0988] 17_스타필로코쿠스 호미니스 SK119_GI# 228474322_축매적 Ser 뉴클레오티드 106-108 (서열 번호: 139)
- [0989] TTGAAAAAGAAATAACAGAATGGATTGTTGCGATAGCTGTAGGTTTATTGCTCGTATGGCTTGTAGTCACCTTTGTTGCCAAATCCTATACAATAAAAGGTGACTCAATGGATCCAACATTAAGATGGGCAACATGTGATGGTTAACATTTTAGGTTATAAGGTAGGAAACATAAAAAAGGAAATGTTATTGTCTTCCATGCTAATCAATCTGATGACTATGTTAAAGAGTAATAGCGGTACCAGGAGATAGTGTGACATATAAAAAAGATCAGCTATATATTAATGGGAAAAAGGTAATGAGCCTTACTTAGACTATAATGAAAAACATAAACAAGGAGAGTACATTACTGGATCTTTTGAACTAAGGATCTTCTTAATGCTCATCCTAACTCTAACGTTATTCTAAAAATAAATACTTAGTATTAGGAGATAACCGTGAAGTTAGTAAAGATAGTAGAGCGTTTGGATTAATAGATAAACAACAATCGTCGGTAAAGTATCATTTAGATTTTGGCCATTAATAATTTTAAATTTAATTTTAAATCCAGATAAGTAG
- [0990] 18_스타필로코쿠스 리그두넨시스 HKU09-01_GI# 289551204_축매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 140)
- [0991] VKKELTEWLIAIAVGIILVILININFAKSYTIKGDSDMPTLKDGDHVLVNIIGYKVGTVKKGNVIVFHANQKDDYVKRVIIVGTPGDKVYYRDDQLIINGKKVKEPYLEYNMKRKQGEYITGSLDIKDLAGAKHNSNVIPQHKYLVLGDNREVSKDSRAFGLIDKEQIVGKVSRLFWPLTDFKFNPNPDMS*
- [0992] 18_스타필로코쿠스 리그두넨시스 HKU09-01_GI# 289551204_축매적 Ser 뉴클레오티드 106-108 (서열 번호: 141)
- [0993] GTGAAAAAGGAATGACAGAATGGTTAATAGCTATAGCGGTAGGTATTATTTTAGTCATACTAATCATTATTTTGTAGCGAAATCATATACCATTAAAGGAGACTCAATGAATCCAACATTAAGATGGCGATCATGTTCTGGTCAATATTATCGGCTATAAAGTAGGCACTGTGAAAAAGGGGAATGTCATTGTCTTCCATGCTAACCAAAAGGATGATTATGTTAAACGCGTTATAGGCACACCAGGTGACAAAGTATACTATCGAGATGATCACTTATTATAACGGAAAAAGTAAAGAACCTTATCTCGAATACAATATGAAACGTAAGCAAGGAGAGTATATTACTGGATCTTTAGATATAAAGATTGGCCGGTGCAAAACATAATTCTAATGTCATACCTCAACATAAATACCTCGTGTAGGAGACAATCGTGAGGTAAGTAAAGATAGCCGTGCTTTTGGCCTTATCGATGAAAAGCAAAATGTCGGTAAAGTGTCTTTAAGATTTTGGCCATTAACATGATTTTAAATTTAATTTTAAACCTGATATGAGCTAA
- [0994] 19_스타필로코쿠스 리그두넨시스 HKU09-01_GI# 289551814_축매적 Ser 잔기 36 (서열 번호: 142)
- [0995] VKKEILEWIVSIAVALIIVGIVVKFIVGTVSVSGDSMYPTFKDREKVVVSKI SKTLDHIDNGDIVVFKEDKDRDFIKRLIGKPGDKVEYKGDQLYVNNKKIDEPYLKYNKEHKNKYL TGSFKSSDLQANGETKIPKDKYLVLDNRQNSLDSRFPQVGLIDKEQIVGKVLRFWPFGWEWTKFNPFTFDK*
- [0996] 19_스타필로코쿠스 리그두넨시스 HKU09-01_GI# 289551814_축매적 Ser 뉴클레오티드 106-108 (서열 번호: 143)
- [0997] GTGAAAAAGAGATCTTAGAGTGGATTGTGTCTATAGCAGTTGCACTTATCATTTGTAGGTATAGTTGTTAAATTTATTGGAGTTACATATTCAGTTTCGGGAGATTCAATGTATCCAACATTTAAAGATAGAGAAAAAGTAGTAGTGAGTAAATTTCCAAAACGTTAGACCATATTGATAATGGTGATATCGTTGTCTTTAAAGAGATAAAGATAGAGACTTTATTAACGTTTAATTGGTAAACCTGGAGACAAAGTTAGTATAAAGGTGACCAACTATATGTTAATAATAAAAAAATTGATGAGCCTTATTTAAATATAACAAAGAGCATAAAAAATGGTAAGTATCTGACAGGTTCTTTCAAATCGAGTGATTGCAAAATGCTAATGGTGAGACGAAGATT

CCTAAAGACAAATATTTAGTGTAGGTGATAATCGTCAAAACAGTTTAGATAGTCGTTTTCCACAGGTAGGGCTTATTGATAAAGAACAAATTGTAGGTAAAGTTGTGTACGTTTCTGGCCATTTGGTGAGTGGACAACAAATTTAATCCTGGAACATTTGATAAGTAA

- [0998] 20_스트렙토코쿠스 아갈락티에 COH1_GI# 77408620_촉매적 Ser 잔기 58 (서열 번호: 144)
- [0999] MKRQISSDKLSQELDRVYQKRFWSVIKNTIYILMAVASIAILIAVLWLPVLRIVGHSMNKTLASGDVVFTVKGSNFKTGDVVAFYNNKVLVKRVIAESGDWVNIDSQGDVYVNHKLKEPYVIHKALGNSNIKYPYQVPDKKIFVLGDNRKTSIDSRSTSVGDVSEEQIVGKISFRIWPLGKISSIN*
- [1000] 20_스트렙토코쿠스 아갈락티에 COH1_GI# 77408620_촉매적 Ser 뉴클레오티드 172-174 (서열 번호: 145)
- [1001] ATGAAAAGACAGATTAGTTCAGATAAATTATCTCAAGAACTGGATCGCGTAACTTATCAGAAACGCTTTTGGAGTGTCAATAAAAATACCATATACATCTTGATGGCGGTGCTCAATAGCCATTTAATTGCGGTTTTATGGTGCCTGTATTAAGAATCTACGGACATTCAATGAATAAGACTTTAAGTGCAGGTGATGTAGTCTTTACAGTAAAGGTTCAAATTTTAAACTGGAGACGTTGTGCGGTTTTACTACAATAATAAGGTCCTAGTCAAGCGGTTATTGCAGAGTCAGGAGACTGGGTTAATATTGATTCTCAAGGGGATGTTACGTGAATCAACATAAGTTGAAAGAACCATATGTTATTCATAAAGCACTCGGTAATAGTAATATAAAATACCATATCAAGTACCTGATAAAAAATTTTGTATTAGGAGACAACCGAAAACTTCAATTGATTCTCGAAGTACTTCTGTAGGAGATGTTTCAGAAGAACAATTGTAGGTAAAAATTTCTTTCAGAATATGGCCTCTAGGTAAGATTAGTAGTATCAATTAA
- [1002] 21_스트렙토코쿠스 아갈락티에 COH1_GI# 77409453_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 146)
- [1003] MKEFIKEWGVF ILILSLFLLSRIFLWQFVKVDGHSM DPTLADKEQLVVLKQTKINRFDIVVANE EEGQKKKIVKRVIGMPGDV IKYKNDTLTINNKKTEEPYLKEYTKLFFKKDLQEKYSYNPLFQDLAQSSAFTTDSNGSSEFTTVVPKGHYLVGDDRI VSKDSRAVGSFKKSTIVGEVKFRFWPIRRFGTIN*
- [1004] 21_스트렙토코쿠스 아갈락티에 COH1_GI# 77409453_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 147)
- [1005] ATGAAAGAATTTATTAAGAATGGGGTGTCTTTATCCTCATCTCTCACTTTTTTACTATCGCGTATCTTTTATGGCAATTCGTTAAAGTTGACGGACACATCCATGGATCCAACTTTAGCTGACAAGGAACAGCTAGTAGTTCTCAAACAAACAAAAATCAATCGATTGATATTGTAGTGCTAACGAAGAAGGCGGC CAAAAAGAAAAATGTTAAACGTGTCATTGGTATGCCAGGTGATGTCATCAAATATAAAAAATGACACCTTAACTATTAACAATAAAAAACAGAAGAACCTTACCTCAAGGAATATACTAAATTTATTTAAAAAGGATAAATTACAGGAAAAATATTCGTATAACCCACTTTTCAAGACCTAGCACAAAGCTCTACCGCTTTCACCACTGACAGCAATGGCAGCAGCAATTTACTACTGTCGTGCTAAAGGCCACTACTATCTTGTGGTGATGACCGAATTGTCTCTAAAGATAGTCGTGCCGTCGGTTCCTTCAAAAAATCAACGATTGTGGGAGAGGTTAAATCCGCTTCTGGCCAATTCGTCGTTTTGGAACATCAACTAA
- [1006] 22_스트렙토코쿠스 디스갈락티에 아종 이퀴시밀리스 GGS_124_GI# 251783284_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 148)
- [1007] MKHFIKEWGPFTLFLILFGLSRLFLWQAVKVDGHSM DPTLAHGERLIVLNQARIDRFDIVVAREEENGQKKEIVKRVVGM PGDTIAYNDDTLYINGKKTDEPYLVNVLKEFFKKDLQKTYAYNSLFQQLAETSDAFTTNAEQTRFEISVPEGEYLLGDDRI VSRDSREVGSFKEKELIGE VKARFWPLNKMTLKF*
- [1008] 22_스트렙토코쿠스 디스갈락티에 아종 이퀴시밀리스 GGS_124_GI# 251783284_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 149)
- [1009] ATGAAACATTTTATTAAGAATGGGGCCCATTTACCTCTTTCTCATCTCTTCGTTTATCTCGTCTTTTCTGTGGCAAGCTGTTAAAGTTGATGGCCACATCCATGGACCCTACGTTAGCCATGGGGAACGTCTATTGTTTTAAACCAAGCTAGAATTGACCGTTTCGATATTGTCGTTGCCGTGAGGAAGAAAATGGGCAGAAAAAGAAATTGTCAAACGAGTTGTGCGCATGCCAGGTGATACCATTTGCTACAACGATGATACGCTTTACATTAATGGTAAAAAACAGATGAGCCTTACCTAGTTAACTACCTTAAAGAGTTCAAAAAGGACAAGCTTCAAAAAGACTTACGCTTACAATAGTCTATTTAGCAATTAGCTGAAACATCGGATGCCTTACCCTAATGTGAAGGTCAAACAGTTTTGAAATCAGTGTACCAGAAGGTGAATACCTCCTTCTTGAGATGACCGAATTGTCTCACGCGACAGCCGTGAAGTTGGTAGTTTTAAAAAGAAAACTTATCGGTGAAGTCAAGGCTCGCTTCTGGCCACTCAATAAAATGACTCTTTTAAAGTAA
- [1010] 23_스트렙토코쿠스 미티스 B6_GI# 289168569_촉매적 Ser 잔기 38 (서열 번호: 150)

- [1011] MNSFKNFLKEWGLFLL IL SLLALSRIFFWSNVRVEGHSM DPTLADGEILFVVKHLPIDRFDIVVAHEEDGNKDIVKRVIGMPGDTIRYENDKLYINDKETDE
PYLADYIKRFKDDKLQSTYSGKGFEGNKGTFFRSIAEKAQAF TVDVNYNTNFSFTVPEGEYLLLGDDRLVSSDSRHVGTGFAKADITGEAKFRFWPI TRIGTF
*
- [1012] 23_스트렙토코쿠스 미티스 B6_GI# 289168569_축매적 Ser 뉴클레오티드 112-114 (서열 번호: 151)
- [1013] ATGAATTCATTTAAAAATTTCTAAAAGAGTGGGGATTGTTCTCTGATTCTGTCATTACTAGCTTTGAGCCGTATCTTTTTTTGGAGTAATGTCCGCGTA
GAAGGCATTCCATGGATCCGACCCTAGCGGATGGCGAAATCTCTTCGTTGTCAAACACCTTCTATTGACCGTTTTGATATCGTGGTGGCCCATGAGGAA
GATGGCAATAAGGACATCGTCAAGCGCGTGATTGGAATGCCTGGCGATACATATCCGTTACGAAAACGATAAATTTACATCAATGATAAAGAGACGGACGAA
CCTTACCTAGCTGACTATATCAAACGTTTCAAGGATGACAACTCCAAGACCTACTCAGGCAAGGGCTTTGAAGGAAATAAAGGAACCTTCTTTAGAAAGT
ATTGCGGAAAAAGCTCAAGCCTTCACAGTTGATGTCAACTATAACACCAACTTTAGCTTTACTGTTCCAGAAGGAGAATACCTTCTCCTCGGAGACGACCGC
TTGGTTTCTAGCGACAGCCGTACGTAGGTACCTTCAAAGCAAAAGATATCACAGGGGAAGCTAAATTCGCTTCTGGCCAATCACCCGTATCGGAACATTT
TAA
- [1014] 24_스트렙토코쿠스 오랄리스 ATCC 35037_GI# 293364826_축매적 Ser 잔기 38 (서열 번호: 152)
- [1015] MNSFKTFLKEWGVFFLI IALVGLSRIFLWSNVRVEGHSM DPTLADGEVLFVVKHLPIDRFDIVVAHEEDGNKDIVKRVIGMPGDTIRYENDKLFINGEETNE
PYLAEYLNLFKTEKLQNTYTGKGFEGNKGVYFRELAQKAQAF TVDVNSNTRFSFTVPQGEYLLLGDDRLVSSDSRHVGTGKASDIKGEAKFRFWPLNRIGTF
*
- [1016] 24_스트렙토코쿠스 오랄리스 ATCC 35037_GI# 293364826_축매적 Ser 뉴클레오티드 112-114 (서열 번호: 153)
- [1017] ATGAATTCGTTTAAAACATTTCTAAAAGAATGGGGAGTTTCTCTCTGATTATCGCACTGGTGGTCTTAGCCGCATCTTCTTTGGAGCAATGTCCGTGTG
GAAGGACACTCTATGGACCCTACCCTAGCTGACGGAGAAGTTCTCTTCGTTGTTAAACACCTCCCAATTGACCGCTTCGACATCGTGGTGGCGCATGAGGAA
GACGGAAATAAAGACATTGTCAAAAGGGTTATCGGTATGCCTGGTGATACCATCCGCTACGAAAATGACAACTCTTTATCAACGGTGAAGAAACGAATGAA
CCCTACCTAGCTGAGTACCTCAACTTGTTCAAAACAGAAAAGTTGCAAAACACCTATACTGGAAGGATTGAAGGCAATAAGGGAGTTACTTTAGAGAA
CTTGCTCAAAAAGCACAAGCCTTTACGGTCGATGTCAATTCCAACACCAGATTACGCTTTACTGTCCCTCAAGGCGAATACCTTCTCCTTGGTGACGATCGT
CTAGTCTCTAGCGACAGCCGCATGTGCGTACCTTCAAGGCCAGCGATATCAAAGGCGAAGCAAAATTCGCTTCTGGCCACTTAACCGTATCGGAACATTT
TAA
- [1018] 25_스트렙토코쿠스 뉴모니아 R6_GI# 15902408_축매적 Ser 잔기 38 (서열 번호: 154)
- [1019] MNLFKNFLKEWGLFLL IL SLLALSRIFFWSNVRVEGHSM DPTLADGEILFVVKHLPIDRFDIVVAHEEDGNKDIVKRVIGMPGDTIRYENDKLYINDKETDE
PYLADYIKRFKDDKLQSTYSGKGFEGNKGTFFRSIAQKAQAF TVDVNYNTNFSFTVPEGEYLLLGDDRLVSSDSRHVGTGFAKADITGEAKFRFWPI TRIGTF
*
- [1020] 25_스트렙토코쿠스 뉴모니아 R6_GI# 15902408_축매적 Ser 뉴클레오티드 112-114 (서열 번호: 155)
- [1021] ATGAATTTATTTAAAAATTTCTAAAAGAGTGGGGATTATTCCTCTGATTCTGTCATTACTAGCTTTGAGCCGTATCTTTTTTTGGAGCAATGTTCCGCGTA
GAAGGACATTCCATGGATCCGACCCTAGCGGATGGTGAATCCTCTTTGTTGTTAAGCACCTCCCTATTGACCGTTTTGATATCGTGGTGGCCCATGAGGAA
GATGGCAATAAGGACATCGTCAAGCGCGTGATTGGAATGCCTGGCGACACCATTCGTTACGAAAATGATAAATCTACATCAATGACAAAGAAACGGACGAG
CCTTATCTAGCAGACTATATCAAACGCTTCAAGGATGACAACTCCAAGCACTTACTCAGGCAAGGGCTTTGAAGGAAATAAAGGAACCTTCTTTAGAAAGT
ATCGCTCAAAAAGCCCAAGCCTTCACAGTTGATGTCAACTACAACACCAACTTTAGCTTTACTGTTCCAGAAGGAGAATACCTTCTCCTCGGAGATGACCGC
TTGGTTTCGAGCGACAGCCGCCACGTAGGTACCTTCAAAGCAAAAGATATCACAGGGGAAGCTAAATTCGCTTCTGGCCAATCACCCGTATCGGAACATTT
TAA
- [1022] 26_스트렙토코쿠스 파이오게네스 M1 GAS_GI# 15675668_축매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 156)
- [1023] MKQFIKEWGPFTLFL ILFGLSRLFLWQAVKVDGHSM DPTLAHGERLIVFNQARIDRFDIVVAQEEENGQKKEIVKRVIGLPGDTISYNDTLYINGKKTVEP

YLAEYLKQFKNDKLQKTYAYNTLFQQLAETSDAFTTNSEGTQTRFEMSVPKGEYLLLGDDRIVSRDSREVGSFKKENLIGEVKARFWPLNKMTVFN*

- [1024] 26_스트렙토코쿠스 파이오게네스 M1 GAS_GI# 15675668_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 157)
- [1025] ATGAAACAGTTTATTAAGAATGGGGCCATTCACTCTCTTTTAATTCTCTTTGGTCTATCTCGTCTTTTTTGTGGCAGGCTGTTAAAGTAGACGGCCAT
TCTATGGACCAACTCTAGCTCATGGCGAACGCCTTATCGTTTTTAATCAAGCTAGAATTGATCGCTTGATATTGTAGTTGCTCAGGAAGAAGAAAACGGA
CAAAAGAAAGAAATCGTAAAAAGAGTTATTGGATTGCCAGGCATACCATTTCTTATAATGATGACACACTTTATATTAATGGTAAAAAACAGTTGAGCCG
TATTTGGCTGAGTATCTAAAACAATTTAAAAACGATAAACTCCAAAAAATTACGCCTATAATACCTATTCCAACAGTTAGCAGAAACATCTGATGCTTTT
ACAACTAATTCTGAGGGACAAACACGCTTGAGATGAGTGTTCCAAAAGGAGAATACCTTCTTCTTGGTGATGATCGTATTGTTTCCAGGGATAGTCGCGAA
GTTGGTAGTTTCAAAAAAGAAACCTTATCGGTGAAGTGAAAGCTCGTTTTTGGCCACTCAATAAAATGACCGTTTTTAATTAG
- [1026] 아릴로마이신-내성 세균의 SPase 서열
- [1027] 1_에스케리치아 콜라이 균주 K-12 아균주 MG1655_GI# 16130493_촉매적 Ser 잔기 91 (서열 번호: 158)
- [1028] MANMFALILVIALTLVTGILWCVDKFFAPKRRERQAAAQAAAGDSLKDALKKVPKPGWLETGASVFPVLAIVLIVRSFIYEPFQIPSGSMMPDLLIGDFI
LVEKFAYGIKDPIYQKTLIETGHPKRGDIIVFKYPEDPKLDYIKRAVGLPGDKVITYDPVSKELTIQPGCSSGQACENALPVTYSNVEPSDFVQTFSTRNGGE
ATSGFFEVPKNETKENGIRLSERKETLGDVTHRILTPVIAQDQVGMYYQQPGQLATWIVPPGQYFMMGDNRDNSADSRWGFVPEANLVGRATAIWM SFDK
QEGEWPTGLRLSRIGGIH*
- [1029] 1_에스케리치아 콜라이 균주 K-12 아균주 MG1655_GI# 16130493_촉매적 Ser 뉴클레오티드 271-273 (서열 번호: 159)
- [1030] ATGGCGAATATGTTTGCCTGATTCTGGTGATTGCCACACTGGTGACGGGCATTTATGGTGCGTGGATAAAATCTTTTCGCACCTAAACGGCGGGAACGT
CAGGCAGCGCGCAGGCGGCTGCCGGGACTCACTGGATAAAGCAACGTTGAAAAAGGTGCGCGAAGCCTGGCTGGCTGGAACCGGTGCTTCTGTTTTT
CCGGTACTGGCTATCGTATTGATTGTGCGTTCGTTTATTATGAACCGTTCAGATCCCGTCAGGTTCGATGATGCCGACTCTGTTAATTGGTGATTTTATT
CTGGTAGAGAAGTTTGCTTATGGCATTAAAGATCCTATCTACCAGAAAACGCTGATCGAAACCGGTATCCGAAACGCGCGGATATCGTGGTCTTTAAATAT
CCGGAAGATCCAAAGCTTGATTACATCAAGCGCGCGGTGGGTTTACCGGGCGATAAAGTCACTTACGATCCGGTCTCAAAGAGCTGACGATTCAACCGGGA
TGCAGTTCGCGCCAGGCGTGTGAAAACGCGCTGCCGGTCACCTACTCAAACGTGGAACCGAGCGATTTCGTTTCAGACCTTCTCACGCCGTAATGGTGGGGAA
GCGACCAGCGGATTCTTTGAAGTGCCGAAAAACGAAACCAAGAAAAATGGAATTCGTTCTTCCGAGCGTAAAGAGACACTGGGTGATGTGACGACCGCATT
CTGACAGTGCCGATTGCGCAGGATCAGGTGGGGATGTATTACCAGCAGCCAGGGCAACAACCTGGCAACCTGGATTGTTCTCCGGGACAATACTTCATGATG
GGCGACAACCGCGACAACAGCGCGGACAGCGCTTACTGGGGCTTTGTGCCGAAGCGAATCTGGTCGGTCGGGCAACGGCTATCTGGATGAGCTTCGATAAG
CAAGAAGCGAATGGCCGACTGGTCTGCGCTTAAGTCGATTGGCGGCATCCATTAA
- [1031] 2_살모넬라 엔테리카 아종 엔테리카 세로바 티피 균주 CT18_GI# 16761494_촉매적 Ser 잔기 91 (서열 번호: 160)
- [1032] MANMFALILVIALTLVTGILWCVDKVFAPKRRARQAAQTASGDALDNATLNKVPKPGWLETGASVFPVLAIVLIVRSFLYEPFQIPSGSMMPDLLIGDFI
LVEKFAYGIKDPIYQKTLIETGHPKRGDIIVFKYPEDPKLDYIKRAVGLPGDKITYDPVAKEVTIQPGCSSGQACENALPVTYSNVEPSDFVQTFARRNGGE
ATSGFFEVPNETKENGIRLTERKETLGDVTHRILMVPIAQDQLGMYQQPGQLATWVPPGQYFMMGDNRDNSADSRWGFVPEANLVGKAVAIWM SFDK
QEGEWPTGVRLSRIGGIH*
- [1033] 2_살모넬라 엔테리카 아종 엔테리카 세로바 티피 균주 CT18_GI# 16761494_촉매적 Ser 뉴클레오티드 271-273 (서열 번호: 161)
- [1034] ATGGCGAATATGTTTGCCTGATTCTGGTGATAGCCACACTGGTGACGGGCATTTATGGTGCGTTGATAAGTTTGTTCGCGCCAAAACGTGGGCGCGC
CAGGCTGCCGCGCAAACGGCGTCGGGAGATGCGCTGGATAACGCTACGCTCAATAAAGTGGCGCTTAAGCCGGGCTGGCTGGAGACCGGGGCGTCGGTTTTT
CCGGTTCTGGCGATCGTTCTGATCGTTTCATTCTTTATGAACCTTTTCAGATCCCGTCAGGCTCAATGATGCCGACACTGCTTATCGCGGATTTTATT
CTGGTGGAAAAATTTGCTACGGCATTAAAGATCCGATCTACCAGAAAACCTGATTGAAACCGGTATCCAAAGCGCGGGGATATTGTGGTATTTAAATAT
CCGGAAGATCCTAAGTTAGATTACATCAACGCGCGCTCGGTTTGCCGGGCGATAAAATCACTTATGATCCGGTTGCGAAAGAGGTGACGATTACGCTGGC

TGTAGCTCCGGTCAGGCGTGCGAAAATGCCGTGCCGGTTACCTACTCTAACGTTGAGCCGAGCGATTTGTACAGACCTTTGCCCGCCGTAACGGCGGAGAA
GCGACCAGCGTTTCTTTGAGTTCCGCTAAACGAGACAAAAGAAACGGCATTGCGCTGACCGAACGTAAGAGACGTTAGGCGATGTGACCCACCGCATC
CTGATGGTGCCGATAGCCCAGGATCAGTTGGGCATGTATTACCAACAGCCAGGACAACCGCTGGCGACCTGGGTTGTACCGCCGGGGCAATATTTTCATGATG
GGCGACAACCGCGATAACAGCGCGGATAGTCGTTACTGGGGATTGTTCGGAAGCGAATCTGGTCGGTAAAGCGGTCGCTATCTGGATGAGCTTTGACAAG
CAGGAAGGGGAGTGGCCGACAGGCGTACGCCTGAGTCGTATCGGCGGTATTCACTAA

- [1035] 3_클렙시엘라 뉴모니에 아종 뉴모니에 MGH 78578_GI# 152971424_촉매적 Ser 잔기 91 (서열 번호: 162)
- [1036] MANMFALILVIALTLVTGVLWCLDKFIFAPKRRERQAAAQATGEQLDKKTLKKVGPKPWLETGASVFPVLAIVLVRSFIYEPFQIPSGSMPTLLIGDFI
LVEKFAYGIKDPYIYQKTLIETGHPKRGDIVVFYKPEDPRLDYIKRAVGLPGDKVYDPAVKQVTIQPGCSSGQACGNALPVTYSNVEPSDFVQTFSRNSNGE
ASSGFWQLPKGETKADGIRLTERQETLGDVTHRILMVPVIAQDQVGMYYHQSLPLATWIVPPGQYFMMGDNDRNSADSRVWGFVPEANLVGKATAIWMSEK
QEGEWPTGVRLSRIGGIH*
- [1037] 3_클렙시엘라 뉴모니에 아종 뉴모니에 MGH 78578_GI# 152971424_촉매적 Ser 뉴클레오티드 271-273 (서열 번호:
163)
- [1038] ATGGCGAACATGTTTGCCCTGATCCTGGTGATTGCAACCCTGGTGACGGGCGTTTATGGTGCTGGACAAGTTCATTTTGCACCGAAACGTCGTGAACGT
CAGGCCGTGCTCAGGCAGCGACCGGCGAGCAACTGGACAAGAAGACGCTGAAGAAAGTCGCCCCGAAACCGGGCTGGCTGGAAACCGGCGCATCGGTTTTC
CCGGTGCTGGCGATCGTTCGGTGTTACGTTTATTTATGAGCCTTTCCAGATCCCTTCAGGTTTCGATGATGCCAACGCTGCTCATCGGCGATTTTATT
CTGGTGAGAAAATTTGCCCTACGGCATTAAAGATCCTATCTACCAGAAAACGCTGATCGAGACCGGCCATCCGAAGCGCGGCGACATCGTGGTATTTAAATAT
CCGGAAGACCGCGTCTGGAATACATTAAGCGCGCGGTGGGGTTACCGGGTGATAAGGTCACCTACGATCCGGTTGCCAAACAGGTCATTCAGCCGGGC
TGCAGTTCGCGACAGGCTGCGGCAACGCGCTGCGGTGACCTATTCCAACGTGGAGCCGAGCGATTTTGTTCAGACCTTCTCCCGCAGCAACGGCGCGAA
GCGAGCAGCGTTTCTGGCAGTTGCCGAAGGGCGAAACCAAAGCCGACGGCATTCTGTTTACCGAGCGTCAGGAGACATTGGGCGACGTGACGCACCGAATT
CTGATGGTGCCGATTGCCAGGATCAGGTTGGGATGTACTACCATCAGTCCGGTCTGCCGCTGGCCACCTGGATTGTGCCCGCCGTCAGTACTTCATGATG
GGCGACAACCGGATAACAGCGCCGACAGCCGGTACTGGGGCTTTGTGCCGAAGCCAACCTGGTCGGAAAAGCAACCGCTATCTGGATGAGTTTGTAAAAG
CAGGAAGGTGAATGGCCGACCGCGTGCGGTTATCGCGCATTGGTGAATTCATTAA
- [1039] 4_마이코박테리움 튜버쿨로시스 H37Rv_GI# 15610040_촉매적 Ser 잔기 96 (서열 번호: 164)
- [1040] VTETDTPSERQPGPAEPELSSRPDIAGQVFDAAFPDAAPDADSEGDSSKAAKTDEPRPAKRSTLREFAVLAVIAVLYVYMLTFVARPYLIPSESMEPTLH
GCSTCVGDRIMVDKLSYRFGSPQPGDVIVFRGPPSWNVGYKSIKSHNVAVRWVQNALSFIGFVPPDENLKVRIAVGGQTVQCRSDTGLTVNGRPLKEPYL
DPATMMADPSIYPLGSEFGPVTVPGRVWVMGDNRTHSADSRACPLLCDDPLPGTVPVANVIGKARLIVWPPSRWGVVRSVNPQQGR*
- [1041] 4_마이코박테리움 튜버쿨로시스 H37Rv_GI# 15610040_촉매적 Ser 뉴클레오티드 286-288 (서열 번호: 165)
- [1042] GTGACCGAAACACGACTCCCCATCGGAGCGCCAGCCGGTCCGGCAGAGCCGAGCTCTCTCCCGGGACCGGACATTGCCGGCCAGGTCTTCGACGCA
GCCCCGTTTCGACGCAGCCCCGGATGCGGACTCCGAAGCGACTCCAAGGCGGCCAAAACGGACGAGCCGCGGCCGGAAGCGATCAACGCTGCGGGAGTTC
GCGGTGCTGGCGGTGATTGCTGTGGTGCTCTACTACGTCATGCTGACGTTTGTGCGCGGCCCTTATCTGATTCCGTCGGAATCGATGGAACCCACGTTGCAC
GGGTGTTTCGACGTGCGTGGCGACCGCATCATGTTGACAACTCAGCTACCGCTTCGGCTCACCGAACCTGGCGACGTCATCGTCTTCAGGGGACCGCCG
TCGTGGAACGTTGGTTACAAGTCGATCCGTTTCGACAACGTCGCCGTGCGTGGGTGCGAAGCGGTTGTCGTTTCATCGGTTTCGTGCTCCCGACGAGAAC
GACCTGGTCAAGCGTGTATCGCGTGGCGGACAGACGGTTCAATGCCGTTCCGACACCGGCTGACGGTCAACGGCAGGCCACTGAAGGAGCCATACCTG
GATCCGGCCACCATGATGGCCGACCGTCGATATACCCGTGCTGGGCGAGGTTCCGGCCGGTACCGTCCCGCCGGGCGTGTCTGGGTGATGGGCGAC
AACCGACCCATTCCGGCGATTCCCGCGCTACTGCCGTTGCTATGTACTGACGATCCGCTACCGGGGACCGTGGCGGTGCCAACGTCATCGGTAAGGCC
AGGTTGATCGTGTGGCCCGCTCGCGTTGGGGTGTGTGCGTTCCGTTGAATCCCCAGCAAGGTCGGTAG
- [1043] 5_에르시나 페스티스 KIM 10_GI# 22123922_촉매적 Ser 잔기 98 (서열 번호: 166)
- [1044] MANMFALILAIATLLTGIIWCFERFKWGPARQAKIAAVNAQTAEIKAQTGCAVDNKTLAQAAKQPGWIETCASIFPVLLVFIIVRSFIYEPFQIPSGSMPT
LLIGDFILVEKFAYGIKDPITQTTLIPTGKPNRGDIVFKYPLDPRLDYIKRVVGLPGDRVINYPIISKEVTVQPSNTGTSCDSALAITYSTSEPSEFVQTF

RYSGNGESSAGFFPIPLNQAVPDGGVRLRERTESLGPVAHHILTVPGRQDPLGSYYQQPDQPLGVVWVPEGHYFMMGDNDRNSADSRFWGFVPERNLVGKAT
AIWMSFEKQEGEWPTGVRLSRIGGIH*

- [1045] 5_예르시나 페스티스 KIM 10_GI# 22123922_촉매적 Ser 뉴클레오티드 292-294 (서열 번호: 167)
- [1046] ATGGCTAACATGTTTGTCTTGATTCTGGCAATAGCAACGCTGTTGACGGGATTATCTGGTGCTTCGAGCGGTTTAAATGGGGGCCAGCCGTCAGGCAAAA
ATTGCGGCAGTTAATGCACAACTGCGGAAATCAAGGCCAAACCGGGTGTGCCGTAGATAATAAACCTTAGCCCAAGCTGCAAAGCAACCGGGTTGGATC
GAGACATGTGCTCTATCTTCCCGGTGCTGGCCTTGGTCTTTATCGTGCGTTCGTTTATTACGAGCCTTTCAGATCCCTTCTGGTTCGATGATGCCAACG
CTGCTTATCGGTGATTTTATTTTGGTTGAGAAATTTGCTTATGGGATTAAAGATCCCATTAAGTACAGCCACATTAATTCCAACAGGTAAGCCAAACCGCGGT
GACATTGCGGTGTTTAAATATCCGTTGGATCCACGTTTGATTATATCAAGCGTGTGGTGGGGGATCGGGGATCGGTAATTTATAACCCGATAAGTAA
GAAGTCACGGTACAACCGTCATGTAATACCGGTACTTCTTGTGATAGTGCGTTGGCCATCACTTACAGCACGCTGAGCCAAGTGAGTTTGTGCAGACATTC
CGTTATAGCGTAATGGCGAAAGCTCCGAGGGTTCTTCCAATCCCGCTAAATCAGGCAGTACCTGATGGCGGTGTCCGGTTACGTGAGCGTACTGAAAGC
CTCGGCCCGGTAGCGCATCATTCTGACCGTCCAGGGCGGAGGATCCGTTAGGCTCTTATTATCAGCAACCCGATCAACCGTTAGGGGTTTGGGTGGTA
CCGAAGGCCATTACTTTATGATGGGTGATAACCGGGATAACAGTGCAGATAGCCGCTTCTGGGGTTTGTACCAGAACGTAATCTGGTAGGTAAGGCTACG
GCTATTTGGATGAGTTTGTAAAGCAAGAAGGTGAATGGCAACGGGTGTGCGTTTAAGCCGAATTGGTGGAATTCATAA
- [1047] 6_스타필로코쿠스 아우레우스 아종 아우레우스 COL_GI# 57651657_촉매적 Ser 잔기 39 (서열 번호: 168)
- [1048] VSKLKKEILEWIIISIAVAFVILFIVGKFIIVPYTIKGESMDPTLKDGERVAVNIVGYKTGGLEKGNVVFHANKNDYVVRVIGVPDKEVEYKNDLYVNGK
KQDEPYLNYNLKHKQGDYITGTFQVKDLPNANPKSNVTPKGYLVLDNREVSKDSRAFGLIDEDQIVGKVSFRFWPFSEFKHNFNPENTKN*
- [1049] 6_스타필로코쿠스 아우레우스 아종 아우레우스 COL_GI# 57651657_촉매적 Ser 뉴클레오티드 115-117 (서열 번호: 169)
- [1050] GTGTCAAATGAAAAAGAAATATTGGAATGGATTATTTCAATTGCAGTCGCTTTTGTCAATTTATTTATAGTAGGTAAATTTATTGTTACGCCATATACA
ATTAAGGTGAATCAATGGATCCAACCTTTGAAAGATGGCGAGCGAGTAGCTGTAACATTGTTGGATATAAACAGGTGGTTTGGAAAAAGGTAATGTAGTT
GTCTTCCATGCAAAACAAATGATGACTATGTTAAACGTGTCATCGGTGTTCTGGTGATAAAGTAGAATAACAAATGATACATTATATGTCAATGGTAAA
AAACAAGATGAACCATATTTAAACTACAATTTAAACATAAAACAGGTGATTACATTACTGGGACTTTCCAAGTTAAAGATTTACCGAATGCGAATCCATAA
TCAATGTCAATCCAAAAGGTAAATATTTAGTGCTTGGAGATAATCGTGAAGTAAGTAAAGATAGCCGTGCGTTTGGCCTCATTGATGAAGACCAATTTGTT
GGTAAAGTTTCATTTAGGTTCTGGCCATTTAGTGAATTTAAACATAATTTCAATCCTGAAAATACTAAAAATTAA
- [1051] 7_비브리오 콜레라 O1 biovar El Tor 균주 N16961_GI# 15642458_촉매적 Ser 잔기 90 (서열 번호: 170)
- [1052] MANTFSLILVIVTLVTGIVWTLKLVWAKKRQKQAHLQAQTPDMPASALDKVVAQPPWIIENSVSIFPVIAFVLVLRSEIYEPFQIPSGSMMPDLLVGDFIL
VEKYAYGLKDPVWRTQLVETGKPERGDIVVFKYPVNPEIDYIKRVVGMPTGVRYSGKELCIHQGESECAVKLSNVQSESEFYQNEIPLIQLNEQLGKVE
HNILVNPLSIDNVANYRPRSGVNEWVVPQGHYFVMGDNDRNSADSRFWGFVPEQNLVGKAVAIWISFEFERAEDSVLPRWIPTGVFRNVRVGGIHH*
- [1053] 7_비브리오 콜레라 O1 biovar El Tor 균주 N16961_GI# 15642458_촉매적 Ser 뉴클레오티드 268-270 (서열 번호: 171)
- [1054] ATGGCGAACACATTTCTACTGATTTTGGTGATCGTAACTCTGGTCACCGGTATCGTCTGGACACTGGAAAAGCTGGTGTGGGCGAAAAACGCCAACAGAAA
CAAGCTCATTTACAGGCGCAAACGCCGATATGCCAGCTCAGCGCTGGATAAAGTCGTGGCTCAGCCGTGGTGGATTGAAAACAGTGTCTCGATTTTCCCT
GTTATTGCTTTTGTGCTGGTACTGCGCTCGTTTATTTATGAACCGTTCCAAATTCATCCGGTTCGATGATGCCGACTCTGCTGGTGGGGATTATTTCTG
GTTGAGAAATACGCTTACGGCTTGAAGATCCTGTATGGCGCACTCAGTTAGTGGAAACGGGTAAACCTGAGCGTGGTGATATTGTTGTTTCAATAACCA
GTGAACCTGAGATCGACTACATCAACGTGTGGTGGGGATGCCCGAGATACCGTACGTTACAGCGCAGGTAAAGAGCTGTGTATTACAGACCAAGGCGAG
AGCGAATGCCAAGCAGTTAACTCTCTAACGTGCAAGAGAGCGAGTTTACAAAATGAGATCCCCCTGATCCAGCTGAACGAACAGCTAGGTAAGGTTGAG
CACAATATTTGGTTAACCCATTGAGCATGATAACGTGGCGAATTATCGCCACGAGTGGCGTGAATGAATGGGTTGTACCACAAGGCGACTATTTTGTG
ATGGGTGATAACCGTGACAACAGTGTGACAGCCGTTTCTGGGGCTTGTGCCAGAGCAGAATCTGGTCGGAAAAGCTGTGGCTATCTGGATCAGTTTTCGAG
TTTGAACGCGCTGAAGACAGCGTACTTCCACGCTGGATTCTACCGAGTACGATTCAATCGTGTGGTGGGATCCATAA

- [1055] 8_헤모필러스 인플루엔자 86-028NP_GI# 68248566_촉매적 Ser 잔기 115 (서열 번호: 172)
- [1056] MSNLFFVILLAVGFGVWVLDYFQLPNTFSLILLILTALSGVLWCYHRFVVLPKRHRQVARAEQSRGKTLSEEEKAKIEPISEASEFLSSLFPVLAVVFLVR
SFLFEPFQIPSGSMESTLRVGDFLVNKKYAYGVKDPFQNTIIEGEKPQRGDVIVFKAPQALIRTGLGATRAAFENLALSSKDNMSGVDYIKRIVGKGGD
RIIFDVEQKTLKIVYGKDGKPCVEVCETKAFEYTNPTNPAFPNELELTEKGDVTHNVLIGEYRRYSDEFFPQEGMQTAEWLVPEGQYFVMGDHRDHSDDS
RFWGFVPEKNIVGKATYIWMSEKEANEWPTGFRFRDRFFTAIK*
- [1057] 8_헤모필러스 인플루엔자 86-028NP_GI# 68248566_촉매적 Ser 뉴클레오티드 343-345 (서열 번호: 173)
- [1058] TCGCTTCTTTACAGCAATAAAATAA
- [1059] 9_슈도모나스 아에루기노사 PA01_GI# 15595965_촉매적 Ser 잔기 90 (서열 번호: 174)
- [1060] MTLNFPLLLVI AVAVCGALALVDLVLFAPRRRAAISSYEGQVNEPDPAVLEKLNKEPLLVEYGKSFFPVLFI VLVLSFLVEPFQIPSGSMKPTLEVGDIL
VNKFAYGIRLPVLDTKVIPIGDPQRGDVMVFRYPSEPNINYIKRVVGLPGDTVRYTKEKRLYVNGELVAEKLVGEEPGTLGSVTLYQEKLQAHLIRKEMS
RYRIEPDRQWTIPAGHYFMMGDNDRNSNDSRYWNDPKIPKDLLGMVPDRNIVGKAFAVWMSWDPKMSNLPNFSRVGVIIH*
- [1061] 9_슈도모나스 아에루기노사 PA01_GI# 15595965_촉매적 Ser 뉴클레오티드 268-270 (서열 번호: 175)
- [1062] ATGACACTCAATTTCCCGTTGTTGCTGGTCATCGCCGTGGCTGTATGCGGCGCCCTGGCCCTGGTCGACCTGGTGCTGTTGCGCGCCGTCGGCGGGCCGCG
ATCTCTTCTACGAAGGGCAGGTGAACGAGCCGATCCGGCAGTGCTGGAGAAGCTCAACAAGGAACCGCTGCTGGTGAGTACGGCAAGTCGTTCTTCCCG
GTGCTGTTTCATCGTGCTGGTGCTGCGTTCCTTCTGCTGCGAGCCGTTCAGATTCCCTCGGGGTCGATGAAACCTACCCCTCGAGGTCGGCGATTTCATCCTG
GTCAACAAGTTCGCCTACGGTATCCGCCTGCCGTGTGCGACCAAGGTGATCCCGATCGGTGATCCGCAGCGCGCGATGTCATGGTGTTCCGCTATCCC
AGCGAACCGAACATCACTACATCAAGCGCTGGTGGCGCTGCCGCGACACCGTGCGTACACCAAGGAAAAGCGCCTGTACGTCAACGGCGAGCTGGTG
GCGGAGAACTGGTGGCGAGGAACCGGGCACCTGGGCAGCGTGACCCTGTACCAGGAGAAGCTGGGCCAGGCCGAGCACCTGATCCGCAAGGAAATGAGC
CGCTATCGCATCGAGCCCGACCGCCAGTGGACCATTTCCCGCCGCCACTACTTCATGATGGGCGACAACCGCGACAACCTCAACGACAGCCGCTACTGGAAC
GATCCGAAGATCCCCAAGGATCTGCTGGGCATGGTTCGGACCGCAATATCGTCGGCAAGGCCTTCGCCGTGTGGATGAGCTGGCCGATCCGAAGATGAGC
AACCTGCCGAACCTTCTCCCGGTGCGCGTGATTCAGTGA
- [1063] 10_아시네토박터 바우마니 ATCC 19606_GI# 260556580_촉매적 Ser 잔기 72 (서열 번호: 176)
- [1064] VDFDFNLILVPVTLILFAVWLLDKLVFKQRANKGRENEFVITWAYDFWPVLAVVLVLSFLYEPFNIPSDSMVPTLETGDFILVNKFDYGVRLPIVNKKVI
DVGEFKRGDVI VFRYPPTQPTISYIKRVI GLPGDHI VYDHQLI INQKIKPVPTQFSREKDALDTPTSIYHKETIGDHTFTMRELEGVNVARQAPFINYVDN
GKYANQDGLYWEVTVPKGHYFAMGDNDRQSADSRFWGFVPEENLTGRAFYVWMHKEPGFHLPSFNRNGKID*
- [1065] 10_아시네토박터 바우마니 ATCC 19606_GI# 260556580_촉매적 Ser 뉴클레오티드 214-216 (서열 번호: 177)
- [1066] GTGGATTTTGATTTTAATTTAATTTCTGTTCCTGTTACGCTGATTTTATTTCAGTGTGGTTGCTAGATAAGCTTGTTTTTAAACAGCGTGCAAATAAAGGG
CGAGAGAACGAAAATTTTGTTATTACATGGCCCTATGACTTTTGCCCGGTTTTCAGTGTGTGCTTGTACTTCGCTCATTTCTTTATGAACATTTAATATT
CCATCAGACTCTATGGTTCGACCTTAGAGACTGGCGATTTTATTTAGTTAATAAATTTGACTATGGTGTCCGTTTACCTATCGTCAATAAAAAAGTGATT
GATGTCGGTGAACCGAAACGTGGTGATGTCATTGATTCGGTATCCACCACAACCTACTATTAGTTATATTAACGTGTAATTGGCTTACCTGGTGACCAT
ATTGTTTATGATCATGGACAATTGATTATTAATGGTCAAAAAATTCCTAAAGTACCAACACAGTTTAGTCGCGAAAAAGATGCTTTAGATACACCAACTTCT
ATTTATCATAAAGAAACAATTGGTGATCATACTTTTACGATGCGTGAGCTTGAAGCGTAAATGTTGCGCGTCAGGCGCCATTTATCAACTATGTTGATAAT
GGTAAATATGCAAAACGACGGTTTATATTGGGAAGTAACAGTTCCGAAAGGACATTACTTTGCAATGGGGGATAACCGTGATCAAGTGCTGACAGTCGT
TTCTGGGGCTTCGTACCTGAAGAAAATTTAACAGGCCGAGCTTCTATGTCTGGATGCATAAAGAACCTGGTTTCCACCTGCCAAGCTTTAACCGAAATGGG
AAAATAGATTAA

- [1067] 11_바실러스 안트라시스 균주 Ames_GI# 30263049_촉매적 Ser 잔기 40 (서열 번호: 178)
- [1068] MKENTKKELFSWAKTIGFTLVLIAIIRGVLFPSLVQGESSMPTLENNERNLVNKIGYSISGLERFDIIVFHGKEGYDLVKRVIIGLPGDVEYKNDVLYVNG
KAMEEPYLKEFKEKAAGRVLTPDFTLEQITGKTKVPEGQVFVLGDNREVSKDGRMFGFISEDEIVGKGQAVFWPLKQVRAL*
- [1069] 11_바실러스 안트라시스 균주 Ames_GI# 30263049_촉매적 Ser 뉴클레오티드 118-120 (서열 번호: 179)
- [1070] ATGAAGGAAAATACGAAGAAAGAATTATTCTCATGGGCGAAAACGATAGGATTTACCCTTGTATTAATCGCAATTATTCGCGGTGTTTTATTACACCGTCA
TTAGTACAAGGCGAATCGATGATGCCGACTTTAGAAAATAACGAACGAGTTCTCGTCAATAAGATTGGTTATAGTATAAGTGGATTAGAACGCTTTGATATT
ATCGTTTTCCATGGAAAAAGGATATGATTAGTAAAAACGAGTAATTGGTTTACCAGGCGATACAGTTGAGTATAAAAAATGATGTTTTATATGTAACGGC
AAAGCGATGGAAGAACCATATTTAAAGAGTTTAAAGAAAAAGCAGCAGGTCGTGTATTAACCCAGACTTTACGTTAGAACAAATTACAGGAAAAACGAAA
GTGCCAGAAGGCCAAGTGTGTTGATTAGGTGATAATCGTGAAGTTTCTAAAGACGGTCGTATGTTGGATTATTTTCAGAAGATGAAATTGTCGGAAAAAGGA
CAAGCTGTTTTCTGGCCGTTGAAACAAGTAAGAGCGCTATAA
- [1071] 12_네이세리아 메닌기티디스 MC58_GI# 15676663_촉매적 Ser 잔기 123 (서열 번호: 180)
- [1072] MNTMLMSGAAAALLAGIILYFKSDKKRQENGESGLEYAYILTAVGVFALSLFMSFTAVFLIFVVLCTAWGVYKYLKTHPEISESSHFGDYFGSFFPT
VLVLFLIRSFIAEPFQIPSSMRPGLIKGDFILVGKFSYGLRVPVLNNIFIPTGKIERGDVVVFNYPLQPEMTYIKRIVGIPGDVVEYRDKILTVNGKPTSD
IPDGTIRYPDDTDPSEIHNTDMFRSGLDGKSFNLIKKEGQPAVSLPVLGKYTSDIMSENGYSIEQSGLEHCQYADDGSGFVCKVPEGRYFAMGDNRDNSADS
RYWGFVDDKLVLGKAMFILMNFDFGRSGTAIR*
- [1073] 12_네이세리아 메닌기티디스 MC58_GI# 15676663_촉매적 Ser 뉴클레오티드 367-369 (서열 번호: 181)
- [1074] ATGAACACAATGCTAATGTGGGCGCGGCTGCCGCGCTGCTTGCCGGCATCATCCTTTATTTCAAAGCGACAAGAAGCGGCAGGAAAACGGGAATGGAGT
TCCGGCCTTGAATACGCCTATATCCTGACAGCGGTGCGCGTGTGTCGCGCTTTGTCCCTGTTTATGAGCTTTACCGCGTTTCTCGATTTTCGTTGTATTG
TGCGGTACGGCTTGGGGGGTATATAAATACCGCTGAAGACTCATCCGAAATCTCGAAAGCAGCCACTTCGGCGATTATTTCCGCAGTTTCTTCCCTACC
GTTTTGGTATTGTTCTCATCCGGTCGTTTATCGCCGAACCGTTCCAAATCCCGTCCAGCTCGATGCGCCCGGGCCTGATCAAGGGCGATTTCATTTTGGTC
GGCAAATTTCTACGGCCTGCGCGTACCCGTTTAAACAATATATTTATTCCTACAGGCAAAATCGAACGGGGCGATGTCGTTGTTTTTAATTATCCTCTG
CAGCCGGAGATGACCTACATCAAGCGTATTGTGGCATTCGGGGCGATGTGGTCAATATCGGGATAAGATTTTGACGGTAAATGGCAAACCCACTTCCGAC
ATTCCTGACGGCACATACCGTTATCCGACGACACCGACCCCTTCGAAATCCACAACACGGATATGTTCCGACGGTCTAGACGGCAAATCCTTCAATATT
CTGAAAAAGAAGGACAGCCTGCCGTTTCCCTGCCGTTATTGGGCAAATATACCTCCGATATTATGTCTGAAAACGGATATTCCATAGAGCAAAGCGGTTTG
GAACACTGCCAATATGCCGACGACGCGAGCGGTTTCGTGTGCAAAGTTCCCGAAGGACGCTATTTTCGCTATGGGCGACAACCGCGACAACAGTGCCGATTTCG
CGCTACTGGGATTGTGGATGACAAGCTGTTGTGCGCAAGGCAATGTTTCATTTTGATGAACCTTCGGCGATTTCGGCAGGTCCGTTACGGCAATCCGTTAG
- [1075] 13_바실러스 안트라시스 균주 Ames_GI# 30263037_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 182)
- [1076] MKQEIKRGWGKYILFVFLVYHSFTLCKVEGKSMQPTLYEEDYVFVNKAHVHSDLEHGEIVIKEEDESKEYVKRVIGLPGDVINITNGSVYVNDKKQE
EPYTNKDLFNNTQVFYFQKTKIPPKNLVMGDNRELSRDSRNLGYI EEDNIIGKVEFVYYPFSKMKIIIE*
- [1077] 13_바실러스 안트라시스 균주 Ames_GI# 30263037_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 183)
- [1078] ATGAAACAGGAGATTAAGAGGTTGGGGGAAATATATACTCTTCGTGTTGTTTGGTAGTAGCTTATCATTCTTTTACTTTATGTAAAGTGAAGGGAAA
TCAATGCAACCGACTTTATATGAAGAAGACTACGTATTTGTAAATAAAGCAGCAGTACATTTTCCGATTTAGAGCATGGAGAAATTGTCATTATAAAGGAA
GAGGATGAATCGAAATATTATGTAAAACGAGTAATAGGACTTCTCGGTGACGTAATTAACATAACGAATGGATCTGTATATGTAAATGATAAAAAACAAGAA
GAACCGTATACAAATAAAGATTTATCAATAATACGCAAGTGTTTTATACTTTCAAAAGACAAAAATCCACCAAATAAATTATTTGTAATGGGAGATAAT
CGTGAACCTTAGTAGAGATAGTCGAAACGGTTTAGGATATATTGAAGAAGATAATATAATAGGCAAAGTGAATTTGTATATTATCCTTTTCAAAAATGAAG
ATCATAGAATAA
- [1079] 14_스트렙토코쿠스 뮤탄스 UA159_GI# 24380230_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 184)

- [1080] MKRFLKEWGLFLVI IFALLLPRLF IWFVPQVDGHSMDPTLANGEHL I VVRTTS IKHFDI VVAEAGNKN I VKRVI GMPGDT I TYENDMLSINGKKVNETYLKQ YKDKFAKDKLQKTYAYNQYFQELASQSTAF TTDEQGNASFT I KVPKGRYLLLGDDR I VSKDSRHVGTFAKNK I VGEVKFRFWPLNAIRF I SNK*
- [1081] 14_스트렙토코쿠스 뮤탄스 UA159_GI# 24380230_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 185)
- [1082] ATGAAAAGATTTTAAAAAGAAATGGGGCCTTTTCTTGGTCATCATTTTCGCATTGCTACTCCCGCTCTCTTTATCTGGTTTCTGTCCAAGTAGATGGACAT TCAATGGATCCTACCTTAGCCAATGGGGAGCATCTCATTGTCGTGAGGACAACTTCTATCAAACATTTGACATTGTTGTTGCTGCTGAAGGCAATAAAAAAT ATTGTCAAACGTGTGATTGGCATGCCCGGTGATACCATACCTATGAAAATGATATGCTTTCTATTAATGGGAAAAAGTCAATGAAACTTATCTCAAGCAA TACAAGGATAAATTTGCCAAGGACAACTCCAAAAGACTTATGCCTACAATCAGTATTTCCAAGAATTAGCCTCACAATCAACAGCTTTTCAACAGACGAA CAAGGAAACGCCAGCTTACGATTAAGTACAAAAGGACGTACCTGCTTTTAGGTGATGATCGATTGCTCTAAAGACAGCCGCCATGTTGGAACTTT GCTAAGAATAAAATTGTTGGTGAAGTAAATCCGCTTTTGGCCTTTAAACGCTATTCGTTTCATTTCAAATAAATAA
- [1083] 15_쉬겔라 플렉스네리 2a 군주 301_GI# 24113910_촉매적 Ser 잔기 91 (서열 번호: 186)
- [1084] MANMFAL ILV IATLV TGILWCVDKFFAPKRERQAAAQAAAGDSLDKATLKKVAPKPGWLETGASVFPVLA I V L I VRSF I YEPFQIPSGSMPTLL I GDF I LVEKFAYGIKDP I YQKTL I ETGHPKRGDI V VFKYPEDPKLDY I KRAVGLPGDKVYDVPVSKELTIQPGCSSGQACENALPVTYSNVEPSDFVQTFSTRNGGE ATSGFFEVPKNETKENG IRLSERKETLGDVTHRIL TVP I AQDQVGMYYQQPGQLATW I VPPGQYFMMGDNDRNSADSRWGFVPEANLVGRATAI WMSFDK QEGEWPTGVRLSRIGGIH*
- [1085] 15_쉬겔라 플렉스네리 2a 군주 301_GI# 24113910_촉매적 Ser 뉴클레오티드 271-273 (서열 번호: 187)
- [1086] ATGGCGAATATGTTTGCCCTGATTCTGGTGATTGCCACACTGGTGACGGGCATTTTATGGTGCGTGGATAAATTTCTTTTCGCACCTAAACGGCGGGAACGT CAGGCAGCGGCGCAGGCGGCTGCCGGTGACTCACTGGATAAAGCAACGTTGAAAAAGGTTGCACCGAAGCCTGGCTGGCTGGAACCGGAGCTTCTGTTTTT CCGGTGCTGGCTATCGTATTGATTGTACGTTTCGTTATTTATGAACCGTTCAGATCCCGTCAGGTCGATGATGCCGACTCTGTTAATCGGTGATTTTATT CTGGTAGAGAAGTTTGCTTATGGCATTAAAGATCCTATCTACCAGAAAACGCTGATCGAAAACCGGTCATCCGAAACGCGGCGATATCGTGGTCTTTAAATAT CCGGAAGATCCAAAGCTTGATTACATCAAGCGCGCGGTGGGTTTACCGGGCGATAAAGTCACTTACGATCCGGTCTCAAAGAGCTGACGATTCAACCGGGA TGCAGTTCGCGCCAGGCGTGTGAAAACGCGCTGCCGGTCACTACTCAAACGTGGAACCGAGCGATTTTCGTTACAGCTTCTCACGCCGTAATGGTGGGGAA GCGACCAGCGGATTCTTTGAAGTGCCGAAAAACGAAACCAAGAAAATGGAATTCGTCTTTCCGAGCGTAAAGAGACACTGGGTGATGTGACGACCGGAATT CTGACAGTGCCGATTGCGCAGGACAGGTGGGATGTATTACCAGCAGCCAGGGCAACAACCTGGCAACCTGGATTGTTCCGCCGGGACAATACTTCATGATG GCGGACAACCGGACAACAGCGCGGACAGCCGTTACTGGGGCTTTGTGCTGAAGCGAATCTGGTCGGTCGGGCCACGGCTATCTGGATGAGCTTCGATAAG CAAGAAGCGAATGGCCGACTGGTGTGCGCTTAAGTCGCATTGGCGGCATCCATTA
- [1087] 16_시트로박터 코세리 ATCC BAA-895_GI# 157144497_촉매적 Ser 잔기 91 (서열 번호: 188)
- [1088] MANMFAL ILV IATLV TGILWCVDKF I FAPKRERQAAAQAAAGDSLDKATLKKVAPKPGWLETGASVFPVLA I V L VRSF I YEPFQIPSGSMPTLL I GDF I LVEKFAYGIKDP I YQKTL I ETGHPKRGDI V VFKYPEDPRLDY I KRAVGLPGDKVYDVPVKEVTVQPGCRSGQACENALPVTYSDVQPSDFVQTFARRNGGE ASSGFFEVLNETKDNGLRLAERKETLGDVTHRIL TVP I AQDQAGMYRQPGQLATW I VPPGQYFMMGDNDRNSADSRWGFVPEANLVGKATAI WMSFDK QEGEWPTGVRLSRIGGIH*
- [1089] 16_시트로박터 코세리 ATCC BAA-895_GI# 157144497_촉매적 Ser 뉴클레오티드 271-273 (서열 번호: 189)
- [1090] ATGGCGAATATGTTTGCCCTGATTCTGGTGATTGCCACACTGGTGACGGGCATTTTATGGTGCGTTGATAAATTTATCTTCGCGCCAAAACGTCGGGAACGT CAGGCAGCGGCACAGGCCGCTGCCGGTGATTCACTGGATAAAGCCACGTTGAAAAAGTGGCGCTAAGCCGGGCTGGCTGGAACAGGGGCTTCGGTTTTT CCGGTACTGGCGATTGTGCTGGTGGTGCGCTCATTTATCTATGAACCTTTCCAGATCCCGTCGGGTTTCGATGATGCCGACGCTGTTAATCGGTGACTTTATT CTGGTGGAGAAATTCGCCTATGGAATTAAGATCCGATTTACCAGAAAACGTTGATTGAAACGGGTCATCCGAAACGCGGTGATATCGTGGTCTTTAAATAC CCGGAAGATCCGCGCTGGACTACATTAACGCGCTGTGCGCTGCCGGTGACAAAGTGACGTACGATCCGGTAGCCAAAGAGGTTACTGTACAGCCAGGA TGCCGTTCCGGTCAGGCGTGTGAAAACGCGCTGCCGGTGACTTACTCTGACGTTTCAGCCAGCGATTTTCGTGCAGACCTTTGCCCGCCGTAATGGGGGAGAA GCCAGCAGTGGGTCTTCGAAGTGCCGTTAAACGAAACGAAAGATAACGGCATTCGTCTGGCGGAGCGTAAAGAGACGCTGGGAGACGTAACCCACCGTATT CTGACCGTACCGATCGCGCAGGATCAGGCGGGGATGTATTACCGTCAGCGGGGACGAACTGGCGACCTGGATCGTACCGCCAGGACAATACTTCATGATG

GGTGATAACCGCGATAACAGCGCGGACAGCCGTTACTGGGGATTGTACCGGAAGCGAATCTGGTTGGTAAAGCGACCGCGATCTGGATGAGTTTCGACAAA
CAGGAAGGTGAATGGCCGACCGGCGTACGCTTAAGCCGTATTGGTGGGATCCATTAA

[1091] 17_보르테렐라 퍼투스시 토하마 I_GI# 33593416_촉매적 Ser 잔기 101 (서열 번호: 190)

[1092] MSWNFALILFVLLVITGVIWGLDLALFRKRERRRAQAAAAQVDAAGITDAEQAGRRERREIDAARRAPWWIEYAVSFPPVILFVFLRSFVVEPFHIPSGSM
LPTLQSGDLILVNKFSYGIPLI IDRKI IETGSLERGDVVFRYPVDTDVDYIKRIVGLPGDQVAYLDKKLYINGKLVPHERDGDYFEPDRVSYIAQYKEKL
GEVEHKILLDEQKIQDFGPIWKFPSIQNCQYARNGVRCVTPPGHYFAMGDNDRNSADSRVWGFVPDGNIVGKAFFVWMNFDLSRIGRFH*

[1093] 17_보르테렐라 퍼투스시 토하마 I_GI# 33593416_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 301-303 (서열 번호: 191)

[1094] ATGAGTTGGAACTTTGCCTGATACTTTTGTACTGCTGGTGATTACCGGCGTTATCTGGGGATTGGATCTGGCGCTGTTTCGCAAGCGACGGAACGGCGG
GCCAGGCGGCGCGCGCAAGTGGACGCGCGCGGCATCACGGATGCCGAGCAGGCGCGCGAGCGGCGGAGGCCATCGACGCGCGCGCGCGCGGCC
TGGTGGATCGAGTATCGGGTCAGCTTCTTCCCGGTGATCCTGTTCTGTTCTGCTGCTGCGCTCGTTCGTTGCGAGCCGTTTACATTCCGTCGGGGTCCATG
CTGCCCACGCTGCAATCGGGCGACCTGATCCTGGTGAACAAGTTCAGCTACGGCATCCGCTGCCATCATCGATCGCAAGATCATCGAGACGGGCTCGCTG
GAGCGTGGCGACGTGGTGGTGTTCGCTACCCGGTCGATACGGATGTCGACTACATCAAGCGCATCGTGGGTCTGCCGGGCGACAGGTGGCTACCTGGAC
AAGAAGCTGTACATCAACGAAAAATTGGTGCCGCATGAACGCGACGGGGATTATTTCGAGCCCGATCGCGTGTCTATATTGCGCAATACAAGAAAACTG
GGCGAAGTGGAGCATAAGATCCTGCTTGATGAGCAGAAAAATACAGGATTTTCGGCCCCATCTGGAAATTTCCAGATCCAGAACTGCCAGTACGCCGCAAC
GGCGTGGCGTGTACCGTCCCCCGGCCATTATTTCGCCATGGGAGACAACCGTGACAATAGTGGGACAGCCGCTACTGGGGATTCTGTCAGACGGTAAT
ATCGTGGGAAGGCATTTTTTGTCTGGATGAACCTCAGCGATTGAGCCGATTGGCCGCTTCCATTGA

[1095] 18_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698930_촉매적 Ser 잔기 37 (서열 번호: 192)

[1096] MSVKKEIFDWIKSIAMAIVLAFVILQFI IPSIVSGESMYPTLDDKDYILNRI SYKVGKPEKGDIVVFKNLVDGETGKKKDLIKRVIATEGDRIKISNSKV
YVNGKLLNEPYIHNNYTSGDIDTVVPKGKLFAMGDNRENSNDRFPDVGMDVEVLGKVMVRLPLDNI GKVD*

[1097] 18_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698930_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 109-111 (서열 번호: 193)

[1098] ATGAGTGTTAAAAAGAAATATTTGATTGGATTAAGTCAATAGCTATGGCTATTGTAATTGCAATTTTATAATACCTTCTATTGTAAGT
GGAGAATCAATGTATCTACTTTAGATGATAAGATTATCTGATTTTAAATAGGATATCATACAAGGTTGGTAAACCTGAAAAAGCGATATTGTAGTTTT
AAAACCAATTTAGTTGATGGAGAAACAGGAAAGAAAAAGACTTAATAAAAAAGAGTTATAGCTACTGAAGGTGACAGAATAAAAAATATCAAATCTAAAGTG
TATGTAAATGGAAATTAATAATGAACCATATATACACAATAACTATCTCTGAGATATAGATACTGTTGTTCCAAAAGGTAAACTATTTGCAATGGGA
GATAATAGAGAAAATAGTAATGATAGTAGATTCCCTGATGTAGGTATGGTTGATGAAGATGAAGTTCTTGTAAGGTTATGGTGAGACTATTACCTCTTGAT
AATATTGGGAAAGTAGACTAA

[1099] 19_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698133_촉매적 Ser 잔기 39 (서열 번호: 194)

[1100] VGEAVKKEVVEWIKVIVIALVLAFAITRFIVPTIVKGESMYPTLVERDYLIVNRIAYKVGEPKYKDIIVFKTDLTEENGKKKDLVKRVIGVPGDHVKIQDSK
VYVNDKLLDETSYIHNNRTDGDIDIVVPEGKLFAMGDNREKSLDSRYDEVGLVDEHTILGKVLVRLYPFSKIGTID*

[1101] 19_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698133_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 115-117 (서열 번호: 195)

[1102] GTGGGTGAAGCAGTTAAAAAGAAGTTGTAGAATGGATAAAGTGATTGTCATAGCTCTTGTTTTGGCATTGCAATAAAGTCTTTTATAGTGCCAACAATA
GTCAAAGGAGAATCAATGTATCTACATTAGTTGAACGTGATTATTTGATAGTTAACAGAATTGCGTACAAGGTAGGAGAGCCAAAATACAAAGATATAATA
GTATTCAAAACCGACTTAACAGAGGAAAAAGGAAAAAGAAAGATTTAGTAAAAAGAGTTATCGGGGTTCTGGTGACCATGTAAAAATACAAGACTCCAAG
GTATATGTAAATGATAAGTTGTTAGATGAGACTTCTATATACATAATAATCGTACTGATGGAGATATTGATATCGTAGTTCAGAAAGGAAATTTATTGCA
ATGGGAGATAATAGAGAAAAAGTTAGATAGTAGATACGATGAGGTGGATTGGTCGACGAGCATACCATTTTAGGAAAGGTTCTAGTCAGATTGTATCCA
TTTTCTAAGATAGGAATATTGACTAA

- [1103] 20_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698134_촉매적 Ser 잔기 39 (서열 번호: 196)
- [1104] MNETIKKEIVEWIKIIITALFFAFIITRFIKPTLVNGESMYPTLKSHDYLVANRMTYKLEPKCGDIMIFKTDLLQENGRKKELVKRVIGVPGDHLKIKDSK
VYINGKLLNEVSYIHDNYTEGDIDMVIKPKGVFAMGDNREVSLSRSYKEVGLVDEENIKGKVLIRVFPFTDIGIFE*
- [1105] 20_클로스트리디움 디피실 630_GI# 126698134_촉매적 Ser 뉴클레오티드 115-117 (서열 번호: 197)
- [1106] ATGAATGAACTATTAAGAAGAGATTGTAGAGTGGATAAAAAATAATTACTGCACTTTTTTGCATTTATTATAACTCGTTTATAAAACCAACATTA
GTAAATGGAGAATCAATGTACCAACACTTAAATCACATGATTATTTGGTAGCAACAGGATGACATATAAGTTATCAGAACCAAAATGTGGAGATATAATG
ATATTTAAGACTGATTTATTACAAGAGAATGGAAGGAAAAAGAGCTGTAAAAAGGGTTATAGGTGTTCTGGTGACCATCTAAAAATTAAGGATTCTAAG
GTTTATATAAATGGTAAGTTATTAATGAAGTTTCATATATACATGATAATTATACTGAAGGCGATATTGATATGGTGATTCTTAAGGAAAAGTATTGCG
ATGGGAGACAATAGAGAAGTTAGTTTAGACAGTAGATATAAGAAGTGGGATTAGTAGATGAAGAAAATATTAAGGAAAAGTTATTTAAGAGTATTTCCT
TTTACAGATATAGGTATTTTGAGTAG
- [1107] 21_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29377531_촉매적 Ser 잔기 35 (서열 번호: 198)
- [1108] MSSLLKRLVQLVLLVAVLLIRHYVFSPAAVNGSSMEPTLHNNDRLVWTSIKKPQRFDIIAFPSPRNGQRVAKRLIGLPGETVEYRDDTLYINGVSLSEDYL
ASAKRNVSKENYTDQFTLETLLEATQSLTPEGMFVLGDNRPSSDSRYFQVQASVEGVLTFRYYPLDKIGFP*
- [1109] 21_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29377531_촉매적 Ser 뉴클레오티드 103-105 (서열 번호: 199)
- [1110] ATGTCCTCATTATTAACGATTGGTTCAGTTGGTTTTGTAGTCGTCGTCTTGTGCTGATTCGACACTATGTTTTCTCCCTGCTGCGGTGAACGGCTCT
TCAATGGAACCAACACTTCATAACAACGACCGTTTATGGGTGACCTCGATTAAAAAACACAGCGCTTTGATATTATCGCTTTCCTAGTCTCGCAACGGC
CAACGAGTAGCCAAACGTTAATTGGTTTACCTGGCGAAACAGTCGAGTATCGCGATGATACCTTTATTAATGGTGTATCACTCAGTGAAGATTACTTA
GCAAGTGCTAAACGAAATGTCTCTAAAAATGAAATTATACCAAGATTTTACGCTAGAGACCTTAGAAGCCACCAATCCCTGACCGTTCCAGAAGGCATG
TATTTTGTCTTGGGGGATAATCGCCCGCGCTCAGACGACAGTCGTTATTTTGCTTTGTTAAACAAGCGAGTGGAAGGTGTTTTGACTTTTCGTTATTAT
CCATTAGATAAAATTGGCTTTCCATAA
- [1111] 22_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29375442_촉매적 Ser 잔기 101 (서열 번호: 200)
- [1112] MRTIRHIKRAFLKQKLPATYQLKKQKANTAMEYLLEQTDNHQSIRGPKRKMTAEIKKKRQAYQKKQRVQVVKFFMPAILFAIFVFFFVLKTSSYP
IAGQSM
KPTLNAGERVLVQRTKQVARYDVIKAPLASKGTYVKRIIGVPGDRIWNEGKLYLSEPIASDNEALPENASRFDLSEEAQRLRFQKIPAGHYFVLGD
NRTHSSDSRTFGFVEIQAIIEGIVVFKMAPFKEIGKVK*
- [1113] 22_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29375442_촉매적 Ser 뉴클레오티드 301-303 (서열 번호: 201)
- [1114] ATGCGAACAATTCGCCACATTAAGCGCGCTTCTTGAAGCAAAAGTGCCTGCGACATATCAGCTAAAAAGCAAAAGGCTAACACAGCAATGGAATATTTG
CTTGAGCAACAGATAACCATCAATCAATAAGAGACCGAAAAAGAAATGACCGCTGAAGAGATTAAAAAGCGGCAAGCCTACAAAAGAAACAACGC
GTCCAAGTCGTTAAATTTTTATGCCAGCTATTCTTTTCGCCATTTTGTGTTCTTTTTGTGTTAAAGACATCTAGCTACCAATTGCTGGGCAATCCATG
AAGCCGACACTTAACGCGAGGGAACGAGTCTTAGTACAACGACGAAGCAAGTAGCAAGGTACGATGTGATTGCATTTAAAGCACCGCTAGCTAGCAAGGT
ACGTACGTCAAGCGAATCATCGGGTTCTCGGTGATCGAATTTGGGTAAACGAGGAAAACTTTATCTTCAGAAGAACCTATAGCAAGCGATAATGAGGCA
CTGCCTGAGAATGCCAGTCGTTTGTACTTATCAGAAGAAGCGGCAGCCAACTTCGCCTGTTTCAGAAGATTCCAGCTGGTCATTACTTTGTCTTAGGGGAC
AATCGTACGATTCAAGTGATAGTCGTACGTTTCGGCTTTGTGCGAGATACAAGCGATTGAAGGAATCGTGGTATTTAAATGGCGCGCTTAAGGAAATAGGG
AAAGTAAATAA
- [1115] 23_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29375687_촉매적 Ser 잔기 39 (서열 번호: 202)
- [1116] MSLKSKELIKTVVFFACLALGLFLLRQFVFTPVVVRGHSMDPTLADGERVITLKNTEINRFDIITFPAPDEPDKNYIKRVIGLPGDTIAYKDDTLYINGKEV
DEPYLDEFKALTDGQPLTGDFSLKEKVPADSYFVLGDNRRNSKDGRVIGFIHKKDILGEVKFVMWPFSSRFGPIPEVSKQ*

- [1117] 23_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29375687_축매적 Ser 뉴클레오티드 115-117 (서열 번호: 203)
- [1118] ATGAGTTTGAAATCAAAAGAATTAATTAACAGTCGTCTTTTGGCTGTTTAGCTTTGGGTCTGTTTTACTGAGACAATTTGTATTACGCCTGTCGTA
GTGAGAGGTCATTCAATGGATCCAACGTTAGCAGATGGTGAACGGGAATTACGTTAAAAACACAGAAATTAATCGTTTCGATATTATTACTTTCCAGCG
CCAGATGAACCAGATAAAATATATTAACGTTGATTGGTTTACCTGGAGATACAATTGCGTACAAGGATGATACGTTTACATCAATGGAAAAAGATT
GACGAACCTATTAGATGAATTTAAAAAGCCTTAACAGATGGTCAACCTTTGACAGGCGATTTTCATTAAAAGAAAAAGTACCAGCAGATAGCTACTTT
GTTTTAGGTGATAATCGACGGAATTCAAAAGACGGTCGTGCATTGGTTTTATTACATAAAAAAGATATTTGGGTGAAGTGAAATTTGTGATGTGGCCATTC
TCACGGTTTGGTCCAATACCAGAAGTGTCAAAACAATAA
- [1119] 24_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29376232_축매적 Ser 잔기 42 (서열 번호: 204)
- [1120] LKKKRDRYVGYL MYFLKILVPAIVAVFILRGFFLIPVRVDGHSMQKTLNQDMMIVMEKFSAIKRFDDVVVFKTDGSLIKRVI GLPGEAVRYENDQLYVNNQP
IAEPYLTNRKKDHETMPYTTNFDSKELLMQEKLPKDSYFVLGDNRRMSKDSRSGAIIHADQILGKAQFVYYPLTHMKIIPK*
- [1121] 24_엔테로코커스 패칼리스 V583_GI# 29376232_축매적 Ser 뉴클레오티드 124-126 (서열 번호: 205)
- [1122] TTGAAGAAGAAACGTGATTATGTTGGGTATTTAATGTACTTTCTGAAAATTTTAGTACCAGCAATCGTAGCCGTTTTATTTTAAGAGGATTTTCCTGATT
CCTGTTCCGGTGGATGGCCATTCTATGAAAAAACCTTGAATCAAGGAGATATGATTGTGATGGAAAAATTCCTCCGCAATTAACGGTTTGATGTGGTGGTC
TTTAAACAGATACAGGATCGATTCTGATTAAACGTGTGATTGGTTTACCAGGAGAAGCTGTGCGTTACGAAAACGATCAATTATATGTCAATAATCAGCCA
ATCGCTGAACCGTATTTAACTAAAAACAGAAAAAAGATCATGAAACGATGCCTTACACTACGAATTTTGATTCAAAAGAATTGTTAATGCAAGAAAAATTA
CCTAAAGATAGCTATTTGTGCTTGGTGATAATCGCCGTATGTCCAAAGACAGCCGTTCTTTTGGTGCAATACATGCAGATCAATCTTAGGGAAAGCACAA
TTTGTATTATACCACTCACTCATATGAAGATCATTCCTAAATAA
- [1123] 25_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907497_축매적 Ser 잔기 49 (서열 번호: 206)
- [1124] MTDQYDKPKKKSGAHQLLSWVLVIVAALAIALVIRNFVVPVKVEGTSMPVPTYQDGRIFIEKISKPDREFDIIVFDEPPMIGSGEHFIKRVIGLPGDKIAF
KNGELYLNGKRKVENYLPETGLTLWNPDPQKPYIADYLTEDMTGESTVPKGKLFVLGDNRRGSSDSRVFGFIDDSMVNGTVIQFGK*
- [1125] 25_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907497_축매적 Ser 뉴클레오티드 145-147 (서열 번호: 207)
- [1126] ATGACAGATCAATATGACAAAAAGCCCAAGAAAAAAGCGGGGCGCACCAATTATTAAGCTGGGTGCTAGTTATCGTTGCAGCGCTTGCAATTGCACTTGTTG
ATTCGTAACCTTTGTAGTTGCACCAAGTAAAGTAGAAGGAACATCTATGGTTCCAACATATCAAGATGGCGATAGAATTTTCATTGAAAAATTTCCAAGCCT
GATCGTTTCGACATTATCGTGTGTTGATGAACCTCAATGATTGGTTTACAGAGAGCATTTCATCAAGCGAGTGATTGGTTTGCCGGGAGATAAAATAGCATT
AAAAACGGTGAATTATATTTAAATGAAAACGAAAGTAGAAAAATTACTTGCCAGAAGGAACATTAACCTTTGGAATCCAGATCCAACGCAAAAACCATAC
ATAGCGGATTATACGCTGGAGGATATGACAGGCGAAAGTACTGTTCCGAAAGGAAAACTATTTGTACTTGAGATAATCGCGGCGGGAGTTCAGATAGTCGC
GTTTTTCGGATTTATTGATGATTCCATGGTAAACGGTACAGTGATACAATTTGAAAAATAA
- [1127] 26_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907496_축매적 Ser 잔기 42 (서열 번호: 208)
- [1128] MKSENKFFSGAFGWIKIILIALILAFGIRYFLISPVTVNGKSMPTLHDGEHLFINKVSDPKRFDIIVFPAPDEENAEYIKRVIGLPGDKVEYKEDQLYING
KKYDEPYLDSEKEALKNGYLTTDAEGDPNFTMADIPNSDGSGLTVPKGELFVLGDNRRQVSKDSRYIGFISQDQTVLGKVISFGKSLER*
- [1129] 26_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907496_축매적 Ser 뉴클레오티드 124-126 (서열 번호: 209)
- [1130] ATGAAAAGTGAAAACAAATTTTTCTGGGGCATTGGATGGATAAAAAATAATTCTCATCGCGCTTATACTTGCTTTTGGTATTCGCTATTTTTTAATTTCT
CCAGTTACTGTTAATGGGAAATCAATGGACCAACACTTCATGATGGGGAACATTATTATTATTAACAAGGTATCAGATCCGAAGCGTTTTGACATTATTGTA

TTTCCTGCGCCTGATGAGGAAAATGCAGAGTACATTAACGCGTCATTGGCCTTCCAGGAGATAAAGTGGAGTACAAAGAAGATCAACTTTATATTAATGGA
AAAAATATGATGAACCTTATTTAGATTGAGAAAAAGAAGCTCTAAAAACGGTTATTTAACCAGTATGCAGAAGGCGATCCTAATTTTACGATGGCAGAC
ATTCCAAACTCTGACGGCTCTCTCACTGTCCCTAAAGGAGAAGCTTTTGTGTTTAGGAGATAATCGTCAAGTAAGTAAAGATAGTCGCTACATTGGCTTTATA
TCACAGGATACCGTGCTTGGAAAAGTAATTTTCATTTGGAATCCTTAGAACGTTAA

[1131] 27_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907498_촉매적 Ser 잔기 40 (서열 번호: 210)

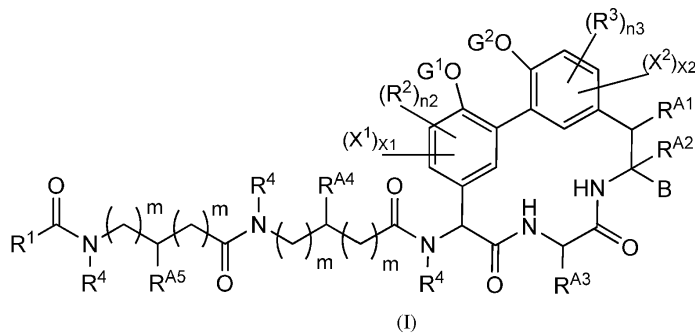
[1132] LKEKNLKRLLWSWIWAALVAVLI AVI IIRFYLFVPI LVDGISMMPTLHSDDRV I INRFGNVDRFDV IVFRES DGKEY I KRVI GLPGDTVEYKEDQLYINGKKYN
EPYLDTYKEKLKDGYL TDDYSSKDQLDGGK I PKDTYFVLGDNRRASKDSRI IGP I PFSKVLGTTPI CYWPIEDAKLID*

[1133] 27_리스테리아 모노사이토게네스 균주 4b F2365_GI# 46907498_촉매적 Ser 뉴클레오타이드 118-120 (서열 번호: 211)

[1134] TTGAAGGAGAAGAATTTAAAACGGTTATGGTCATGGATTGGGCGGCTGTTCTAGCAGTGTTAATAGCTGTTATAATCCGTTTTTATTTATTTGTCCTATT
CTCGTCGATGGGATATCAATGATGCCTACACTTCATAGCGATGACCGTGTAATTATAAATCGCTTCGAAATGTAGATCGTTTCGATGTGATTGTTTCCGA
GAATCAGATGGAAAAGAATACATCAAGCGAGTGATCGGTTTGCCGGTGATACAGTAGAATACAAAGAAGACCAACTTTACATCAATGGTAAAAAGTATAAT
GAACCATATTTGGATACTTACAAAGAAAAGTTAAAAGATGGCTATTTAACAGATGATTACAGTTCGAAAGATCAACTAGATGGTGGCAAAATCCAAAAGAT
ACTTATTTTGTGTTTAGGTGACAATCGAAGAGCAAGCAAGACAGTCGGATAATTGGGCCAATTCATTAGCAAGGTGTTAGGAACAACACCGATTTGTTAC
TGGCCGATTGAAGATGCCAACTTATAGATTAG

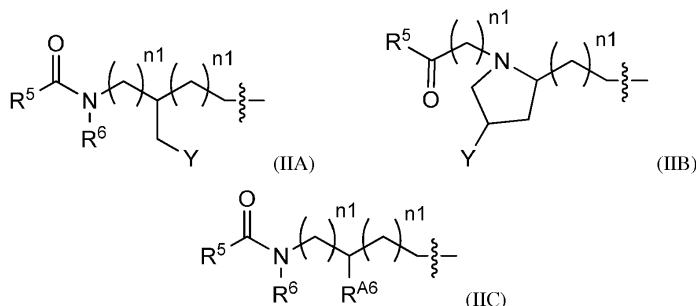
[1135] 발명의 구현예들

[1136] 1. 식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



5-7 원 헤테로시클릴 또는 5-7 원 헤테로아릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^C는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆) 알킬이고, 물결선은 B를 포함하는 식 (I)의 탄소에 B가 부착되는 지점을 나타내고;

[1142] R¹은 식 (IIA) 또는 (IIB) 또는 (IIC)의 기를 포함하고

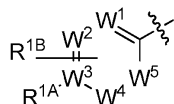


[1143]

[1144] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고, n₁은 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 0, 1, 또는 2이고; Y는 (CH₂)₀₋₂H, (CH₂)₀₋₂OH, 또는 (CH₂)₀₋₂OC(=O)(C₁-C₆)알킬이고; R^{A6}은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고, 여기서 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있고, 각각의 치환체는 독립적으로 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₁-C₆)알킬히드록시카보닐, (C₁-C₆)알킬아미노카보닐, (C₁-C₆)알킬술폰닐아미노, 및 (C₆-C₁₀)-아릴술폰닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 물결선은 R¹을 포함하는 식 (I)의 원자에 R¹이 부착되는 지점을 나타내고;

[1145] R⁵는 직접적으로 0 또는 NR에 의하여 그것이 부착되는 카보닐 탄소에 결합되어, 각각 아마이드, 카바메이트 또는 우레아 결합을 제공하는, 약 1-22 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬이고; 임의로, 상기 사슬 내에서 또는 사슬 말단에서 다음 기들 중 임의의 것을 포함하고:

[1146] (A)

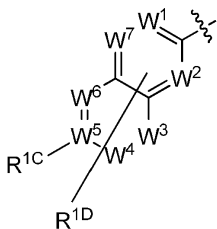


[1147]

[1148] 상기 식에서, W¹, W², W³, W⁴ 및 W⁵는 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단 W¹, W², W³, W⁴ 및 W⁵ 중 두 개 이하가 N이고; R^{1A} 또는 R^{1B}가 비-수소일 때, 상기 R^{1A} 또는 R^{1B}가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, W 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 R^{1B}가 결합될 수 있고; R^{1A}는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, 시아노, (C₁-C₆)-티오에테르, 플루오로알콕시, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1B}는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1A} 또는 R^{1B}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노,

(C₁- C₆)-알킬, (C₁- C₆)-알콕시, (C₁- C₆)-알킬아미노, (C₁- C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴기들을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

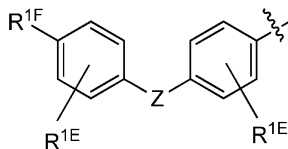
[1149] (B)



[1150]

[1151] 상기 식에서, W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶, 및 W⁷은 각각 독립적으로 C 또는 N이고, 단, W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶, 및 W⁷ 중 세 개 이하가 N이고; R^{1C} 또는 R^{1D}가 비-수소일 때, R^{1C} 또는 R^{1D}가 각각 결합되는 임의의 W 원자는 C이고, 둘 중 하나의 고리는 하나 이상의 R^{1D}를 포함할 수 있고; R^{1C}는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1D}는 수소, 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1C} 또는 R^{1D}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시 기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴를 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

[1152] (C)

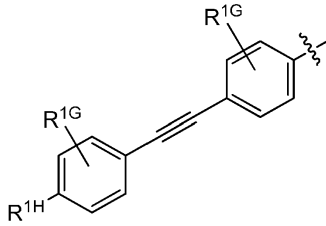


[1153]

[1154] 상기 식에서, Z는 O, S, NH 또는 CH₂이고; R^{1E}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1F}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1E} 또는 R^{1F}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-

C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고; 또는

(D)



상기 식에서, R^{1G}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1H}는 수소 또는 알킬, 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고; R^{1G} 또는 R^{1H}는 하나 내지 세 개의 (C₁-C₁₂)-알킬 또는 -알콕시기들로 더욱 치환될 수 있고, 이는 할로젠, 아미노, 히드록실, 아미노카보닐, 히드록시카보닐, 니트로, 플루오로알킬, (C₁-C₆)-티오알킬, 플루오로알콕시, 시아노, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₆)-모노- 또는 디-알킬아미노, (C₁-C₆)-알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴을 더욱 포함할 수 있고; 물결선은 부착 지점을 나타내고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알킬옥시, 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 임의의 탄소 원자는 J로 치환 또는 비치환될 수 있고, n² 및 n³은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 또는 두 개의 R² 기들이 함께, 및/또는 두 개의 R³ 기들이 함께, 융합 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 고리 또는 고리들을 포함할 수 있고, 이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 J로 치환되고;

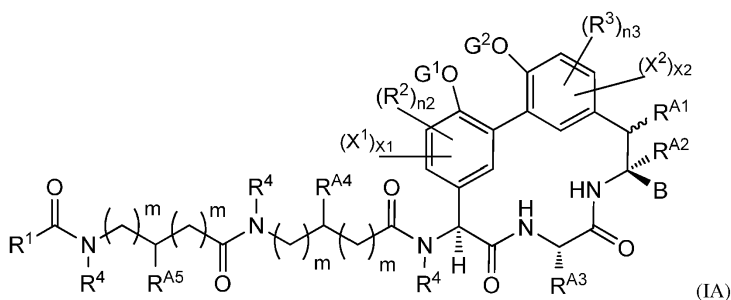
R⁴ 및 R⁶은 각각 독립적으로 발생하는 곳에서 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3 개의 J로 치환될 수 있고;

R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 5- 내지 7- 원 헤테로아릴, 5- 내지 7- 원 헤테로시클릴, 또는 (C₆-C₁₀) 아릴이고, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J로 치환될 수 있고;

J는 할로젠, R', OR', CN, CF₃, OCF₃, O, S, C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, (CH₂)_{0-p}N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SR', (CH₂)_{0-p}S(O)R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SO₃R', (CH₂)_{0-p}C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)CH₂C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(S)R', (CH₂)_{0-p}C(O)OR', (CH₂)_{0-p}OC(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}NH-C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')CON(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R', (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(COR')COR', (CH₂)_{0-p}N(OR')R', (CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂,

$(CH_2)_{0-p}C(O)N(OR')R'$, 또는 $(CH_2)_{0-p}C(=NOR')R'$ 이고; p는 약 4이고,

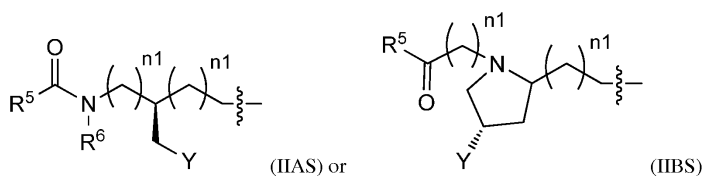
- [1162] 각각의 R'는 각각 발생하는 곳에서 독립적으로 수소, (C_1-C_{12}) -알킬, (C_2-C_{12}) -알케닐, (C_2-C_{12}) -알키닐, (C_3-C_{10}) -시클로알킬, (C_3-C_{10}) -시클로알케닐, $[(C_3-C_{10})$ 시클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) -시클로알케닐]- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], (C_6-C_{10}) -아릴, (C_6-C_{10}) -아릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴, 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐], 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, 또는 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴- $[(C_1-C_{12})$ -알킬 또는 (C_2-C_{12}) -알케닐 또는 (C_2-C_{12}) -알키닐]이고, R'는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고; 또는
- [1163] 두 개의 R'가 질소 원자 또는 두 개의 인접하는 질소 원자들에 결합될 때, 상기 두 개의 R' 기들은 그들이 결합되는 질소 원자 또는 원자들과 함께 3- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 또는 8- 내지 20-원, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성할 수 있고, 임의의 고리 또는 고리 시스템은 N, NR', O, S, S(O) 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 이종 원자를 더욱 함유할 수 있고, 각각의 고리는 J로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환체로 치환되고;
- [1164] 임의의 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템 내에서, 각각의 고리는 선형 융합되거나, 브리짓드되거나 또는 스피로시클릭이고, 각각의 고리는 방향족 또는 비-방향족이고, 각각의 고리는 (C_6-C_{10}) 아릴, 모노- 또는 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬 또는 모노- 또는 바이시클릭 3-10 원 헤테로시클릴에 융합될 수 있고;
- [1165] G^1 및 G^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 글리코실 잔기이거나, 또는 생리적 조건하에 분할가능하여 G^1 또는 G^2 가 각각 수소인 식 (I)의 화합물을 제공하는 기이고;
- [1166] $(X^1)_{x1}$ 및 $(X^2)_{x2}$ 는 각각, 각각의 고리의 0, 1, 또는 2 개의 고리 원자들이 질소일 수 있음을 나타내고, 단 비-수소 치환체가 결합될 때, X^1 또는 X^2 는 각각 C이고;
- [1167] 단, G^1 이 6-디옥시헥소피라노실 잔기일 때, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, B는 CO₂H이고, 또는 G^1 및 G^2 가 H일 때, R^1 은 식 (IIA)이고, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO₂H이고, 그렇다면 R^5 는 비치환 $(C_{10}-C_{16})$ -알킬이 아님.
- [1168] 2. 제1 구현예에 있어서, G^1 은 H 또는 6-디옥시헥소피라노실 잔기이고, G^2 는 H이고, R^1 은 식 (IIA)의 기이고, R^2 는 수소 또는 히드록시이고, R^3 은 수소 또는 니트로이고, R^{A1} 및 R^{A2} 및 R^{A4} 는 H이고, R^{A3} 및 R^{A5} 는 메틸이고, 및 B는 CO₂H이고, 그렇다면 R^5 는 비치환 (C_1-C_{22}) 알킬이 아닌 것을 특징으로 하는 식 I의 화합물.
- [1169] 3. 제1 또는 제2 구현예에 있어서, 상기 화합물은 식 (IA)의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



[1170]

[1171] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^B , R^{B1} , R^{B2} , 및 R^C , 및 m , n , n^2 , n^3 , p , B , G^1 , G^2 , $(X^1)_{X1}$, $(X^2)_{X2}$, 및 Y 는 제1 구현예에 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (IA)에서 R^1 에 결합되는 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타냄.

[1172] 4. 제1 내지 제3 구현예에 있어서, R^1 은 식 (IIAS) 또는 (IIBS)의 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



[1173]

[1174] 상기 식에서, n^1 , n^2 , p , R^5 , R^6 , 및 Y 는 제1 구현예에 정의된 바와 같고, 물결선은 식 (I)에서 R^1 에 결합되는 원자에 R^1 이 부착되는 지점을 나타냄.

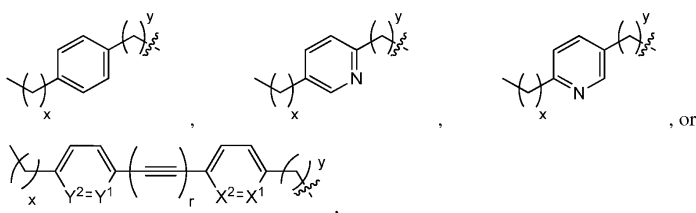
[1175] 5. 제1 또는 제2 구현예에 있어서, R^5 는 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

[1176] 6. 제1 또는 제2 구현예에 있어서, R^5 는 제1 구현예의 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는, (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

[1177] 7. 제3 또는 제4 구현예에 있어서, R^5 는 (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

[1178] 8. 제3 또는 제4 구현예에 있어서, R^5 는 제1 구현예의 기들 (A), (B), (C) 또는 (D) 중 하나 이상을 포함하는, (C_1-C_{22}) 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

[1179] 9. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^5 는 다음 기들 중 임의의 기인 것을 특징으로 하는 화합물:

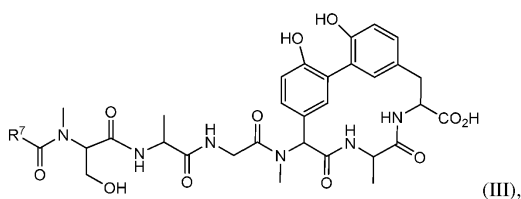


[1180]

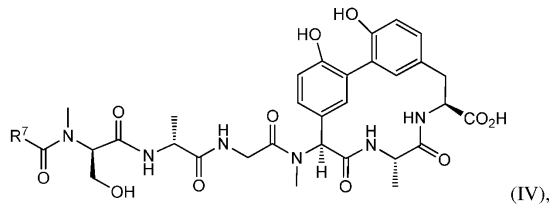
[1181] 상기 식에서, x 는 0-14이고, y 는 0-14이고, 단 $x + y \leq 22$ 이고, X^1 , X^2 , Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 C 또는 N 이고, 단 X^1 및 X^2 중 하나 및 Y^1 및 Y^2 중 하나만이 N이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R^5 에 결

합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타냄.

- [1182] 10. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^5 는 메틸, 에틸, (C_3-C_{22}) -n-알킬, (C_3-C_{22}) -이소알킬, (C_4-C_{22}) -안테이소알킬, 나프틸, (C_2-C_{10}) 나프틸, 나프틸메틸, (C_2-C_{10}) 나프틸메틸, 비페닐, (C_2-C_{10}) 알킬비페닐, 비페닐메틸, (C_2-C_{10}) 알킬비페닐메틸, (C_4-C_{12}) 페닐, (C_4-C_{12}) 벤질, (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에티닐, 또는 (Z)- 또는 (E)- (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에테닐 중 임의의 것이고, 물결선은 식 (IIA), (IIB), 또는 (IIC)에서 R^5 에 결합되는 원자에 R^5 가 부착되는 지점을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1183] 11. 제1 구현예에 있어서, 하나 이상의 X^1 또는 X^2 를 포함하는 고리는 각각 페닐, 피리딘, 피라지닐, 피리미딜, 또는 피리다지닐이고, 임의로 R^2 및 R^3 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1184] 12. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1185] 13. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 니트로, 할로, 시아노, 히드록시, 글리코실옥시, 아미노, (C_1-C_4) 알콕시, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, n^2 또는 n^3 은 각각 또는 모두 1인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1186] 14. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, G가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1187] 15. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A4} 중 임의의 것이 수소이거나, R^{A3} 및 R^{A5} 중 임의의 것이 메틸이거나, 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1188] 16. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^{A3} 이 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1189] 17. 제1 내지 제4 구현예들 중 하나에 있어서, R^4 및 R^6 모두 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.
- [1190] 18. 제1 구현예에 있어서, 상기 화합물은 식 (III)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



- [1191]
- [1192] 상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 제1항의 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6- (C_2-C_{10}) -2-나프틸, 2-나프틸메틸, 6- (C_2-C_{10}) -2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐, 4'- (C_2-C_{10}) 알킬-4-비페닐메틸, p- (C_4-C_{12}) 페닐, p- (C_4-C_{12}) 벤질, 또는 4'- (C_2-C_{10}) -1,2-디페닐에티닐임.
- [1193] 19. 제3 구현예에 있어서, 상기 화합물은 식 (IV)의 다음 화합물들 중 임의의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염:



- [1194]
- [1195] 상기 식에서, R^7 은 (C_8-C_{18}) -n-알킬, (C_8-C_{18}) -이소알킬, (C_8-C_{18}) -안테이소알킬이고, 이들 중 임의의 것은 제1항의 기 (A), (B), (C), (D), 또는 (E)를 포함하거나; 또는 2-나프틸, 6-(C_2-C_{10})-2- 나프틸, 2-나프틸메틸, 6-(C_2-C_{10})-2-나프틸메틸, 4-비페닐, 4-비페닐메틸, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐, 4'-(C_2-C_{10})알킬-4-비페닐메틸, p-(C_4-C_{12})페닐, p-(C_4-C_{12})벤질, 또는 4'-(C_2-C_{10})-1,2-디페닐에틸닐임.
- [1196] 20. 제1 내지 제19 구현예들 중 하나의 화합물의 수화물, 용매화물, 프로드러그 또는 대사산물을 포함하는 화합물.
- [1197] 21. 제1 내지 제20 구현예들 중 하나의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [1198] 22. 환자 내에 세균 감염 치료용 약제의 제조를 위한, 제1 내지 제20 구현예들 중 하나의 화합물의 용도.
- [1199] 23. 유효량의 제1 내지 제20 구현예들 중 하나의 화합물을 동물에게 상기 동물에 유리한 효과를 제공하기에 충분한 기간 동안 및 주기로 투여하는 단계를 포함하는, 동물 내 세균 감염 치료 방법.
- [1200] 24. 제23 구현예에 있어서, 상기 세균 감염의 원인이 되는 세균 종은 아릴로마이신 A2 치료 내성인 유전자형을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1201] 25. 제23 구현예에 있어서, 상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니에*, *프란시셀라 톨라랜시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에취*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 캐피티스*, *스타필로코커스 카프레*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코커스 코니*, *스타필로코커스 에피더미디스*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *스트렙토코커스 디스갈락티에*, *스트렙토코커스 미티스*, *스트렙토코커스 오칼리스*, *스트렙토코커스 파이오게네스*, *스트렙토코커스 뉴모니에*, 및/또는 *에르시나 페스티스*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1202] 26. 제23 내지 25 구현예 중 하나에 있어서, 상기 세균 감염은 그람 음성 세균을 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1203] 27. 아릴로마이신 A 및/또는 아릴로마이신 B 및/또는 제1 내지 제20 구현예들 중 하나의 화합물을 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 동물 내 세균 감염의 치료 방법으로서, 상기 감염은 시그널 펩티다아제 촉매적 세린에 대한 10 아미노산 N-말단 내 프롤린 잔기 없이 시그널 펩티다아제를 발현하는 미생물 종을 수반하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1204] 28. 제27 구현예에 있어서, 상기 세균 종은 SPase 촉매적 세린에 대한 프롤린 잔기 5 내지 7 아미노산 N-말단없이 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1205] 29. 제27 또는 제28 구현예에 있어서, 상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니에*, *프란시셀라 톨라랜시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에취*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코커스 코니*, *스타필로코커스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코커스 호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코커스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코커스 러그두넨시스*, *스트렙토코커스 아갈락티에*, *스트렙토코커스 디스갈락티에*, *스트렙토코커스 미티스*, *스트렙토코커스 오칼리스*, *스트렙토코커스 파이오게네스*, 및/또는 *스트렙토코커스 뉴모니에*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

- [1206] 30. 제27 내지 제29 구현예들 중 하나에 있어서, 상기 세균 감염은 그램 음성 세균을 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1207] 31. 제27 내지 제30 구현예들 중 하나에 있어서, 투여는 국소 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1208] 32. 제1 내지 제20 구현예들 중 어느 하나의 화합물들 중 하나 또는 임의의 조합을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염 치료 방법으로서, 상기 세균 감염은 SPase 촉매적 세린에 대한 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 가지는 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 세균에 의한 감염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1209] 33. 제32 구현예에 있어서, 상기 세균은 SPase 촉매적 세린에 대한 프롤린 5 내지 7 아미노산 N-말단을 가지지 않는 SPase 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1210] 34. 제32 또는 제33 구현예에 있어서, 상기 세균 감염은 *스타필로코쿠스 캐피티스*, *스타필로코쿠스 카프래* 및/또는 *에르시니아 페스티스*를 수반하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1211] 35. 동물에 아틸로마이신 A 또는 아틸로마이신 B를 투여하는 단계를 포함하는 동물 내 세균 감염의 치료 방법으로서, 상기 세균 감염은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니애*, *프란시셀라 툴라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *스타필로코커스 캐피티스*, *스타필로코커스 카프래*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코쿠스 호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코쿠스 러그두넨시스*, *스트렙토코쿠스 아갈락티애*, *스트렙토코쿠스 디스갈락티애*, *스트렙토코쿠스 미티스*, *스트렙토코쿠스 오칼리스*, *스트렙토코쿠스 파이오게네스*, *스트렙토코쿠스 뉴모니애*, 및/또는 *에르시니아 페스티스*를 수반하는 감염인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1212] 36. 제35 구현예에 있어서, 투여는 국소 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1213] 37. 제23 내지 제36 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1214] 38. 제37 구현예에 있어서, 상기 제2 치료제는 비-아틸로마이신 항생제인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1215] 39. 제38 구현예에 있어서, 상기 비-아틸로마이신 항생제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, 페니실린 항생제, 세팔로스포린 항생제, 마크로라이드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오르아미페니콜, 콜리스틴, 뮤피로신, 바시트라신, 다프토마이신 또는 리네졸리드인 것을 특징으로 하는 방법.
- [1216] 40. 세균 시그널 펩티다아제가 시험 표본 내에 존재하는지 여부를 감지하는 단계를 포함하는, 시험 표본이 아틸로마이신 항생제 민감성 세균을 함유하는지 여부를 감지하는 방법으로서,
- [1217] 상기 세균 시그널 펩티다아제는 상기 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 가지지 않는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1218] 41. 제40 구현예에 있어서, 시험 표본이 *에르시니아 페스티스*를 함유하는지 여부를 감지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1219] 42. 제40 구현예에 있어서, 상기 세균 시그널 펩티다아제 핵산 또는 상기 세균 시그널 펩티다아제 폴리펩티드가 감지되는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1220] 43. 제40 내지 제42 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 시험 표본을 안티-시그널 펩티다아제 항체와 접촉시키고, 상기 항체가 시험 표본 내에서 세균 시그널 펩티다아제와 복합체를 형성하는지 여부를 감지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1221] 44. 제43 구현예에 있어서, 상기 항체는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1222] 45. 제40 내지 제44 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 시험 표본을 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하는 안티-시그널 펩티다아제 항체와 접촉시키고, 항체가 시험 표본 내에서 세균 시그널 펩티다아제와 복합체를 형성하는지 여부를 감지하는 단계를 포함하는 방법.

- [1223] 46. 제40 내지 제42 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 시험 표본으로부터 분리된 핵산을 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 약 10 아미노산 N-말단 내에 프롤린을 함유하지 않는 세균 시그널 펩티다아제를 암호화하는 DNA에 선택적으로 혼성화하는 프로브 또는 프라이머와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1224] 47. 제46 구현예에 있어서, 상기 프로브 또는 프라이머는 엄격한 혼성화 조건 하에 상기 DNA에 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1225] 48. 제46 또는 제47 구현예에 있어서, 상기 프로브 또는 프라이머는 상기 촉매적 세린을 포함하는 세균 시그널 펩티다아제의 약 4 내지 약 15 아미노산을 포함하는 영역을 암호화하는 시그널 펩티다아제 DNA에 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1226] 49. 제40 내지 제42, 제46 내지 제48 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 감지는 핵산 증폭, 핵산 시퀀싱, 또는 단일 뉴클레오타이드 다형성 감지를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1227] 50. 제40 내지 제49 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 시그널 펩티다아제는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 프롤린 7 아미노산 N-말단을 가지는 않는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1228] 51. 제40 내지 제50 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 시그널 펩티다아제는 세균 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 프롤린 5 아미노산 N-말단을 가지는 않는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1229] 52. 제40 내지 제51 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 세균은 유박테리아(*Eubacteria*)이고, 및/또는 상기 항체는 유박테리아의 선택된 종들로부터의 시그널 펩티다아제에 선택적으로 결합하고, 및/또는 상기 프로브 또는 프라이머는 유박테리아의 선택된 종으로부터의 시그널 펩티다아제를 암호화하는 DNA에 선택적으로 혼성화하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [1230] 53. 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지는 시그널 펩티다아제를 암호화 및/또는 발현하도록 유전자 조작된 세균으로서,
- [1231] 상기 세균은 *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 툴라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 에피더미디스*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코쿠스 호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코쿠스 러그두넨시스*, *스트렙토코쿠스 아갈락티에*, *스트렙토코쿠스 디스갈락티에*, *스트렙토코쿠스 미티스*, *스트렙토코쿠스 오랄리스*, *스트렙토코쿠스 파이오게네스*, 및 *스트렙토코쿠스 뉴모니아*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 세균.
- [1232] 54. 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 5 내지 7 아미노산 N-말단에서 프롤린을 가지지 않는 시그널 펩티다아제를 암호화 및/또는 발현하도록 유전자 조작된 세균으로서,
- [1233] 상기 세균은 *에스케리치아 콜라이*, *클렙시엘라 뉴모니아*, *살모넬라 엔테리시아*, *비브리오 콜레라*, *슈도모나스 아에루기노사*, *아시네토박터 바우마니*, *나이세리아 메닝기티디스*, *헤모필루스 인플루엔자*, *시트로박터 코세리*, *쉬겔라 플렉스네리*, *보르데텔라 페르투스*, *마이코박테리움 튜버쿨로시스*, *스타필로코커스 아루레우스*, *바실러스 안트라시스*, *스트렙토코커스 뮤탄스*, *클로스트리디움 디피실*, *엔테로코커스 패칼리스* 및/또는 *리스테리아 모노사이토게네스*인 것을 특징으로 하는 세균.
- [1234] 55. 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 포지션 5 또는 포지션 7 아미노산 N-말단에서 프롤린 치환을 가지도록 변형되는, *코리네박테리움 디프테리아*, *코리네박테리움 글루타미쿰*, *캠필로박터 제주니*, *클라미디아 트라코마티스*, *클라미도필라 뉴모니아*, *프란시셀라 툴라렌시스*, *헬리코박터 피롤리*, *락토코커스 락티스* 아종 *크레모리스*, *락토코커스 락티스* 아종 *락티스*, *프로피오니박테리움 아크네스*, *로도코커스 에퀴*, *로도코커스 오파쿠스*, *스타필로코커스 카르노수스*, *스타필로코쿠스 코니*, *스타필로코쿠스 에피더미디스*, *스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스*, *스타필로코쿠스 호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *호미니스*, *스타필로코쿠스 호미니스* 아종 *노보바이오셉티쿠스*, *스타필로코쿠스 러그두넨시스*, *스트렙토코쿠스 아갈락티에*, *스트렙토코쿠스 디스갈락티에*, *스트렙토코쿠스 미티스*, *스트렙토코쿠스 오랄리스*, *스트렙토코쿠스 파이오게네스*, 또는 *스트렙토코쿠스 뉴모니아* 시그널 펩티다아제 아미노산 서열을 가지는 돌연변이 시그널 펩티다아제.
- [1235] 56. 프롤린의 선택된 아미노산으로 대체에 의하여 변형되는, *에스케리치아 콜라이*, *클렙시엘라 뉴모니아*, *살모넬라 엔테리시아*, *비브리오 콜레라*, *슈도모나스 아에루기노사*, *아시네토박터 바우마니*, *나이세리아 메닝기티디*

스, 헤모필러스 인플루엔자, 시트로박터 코세리, 쉬겔라 플렉스네리, 보르데텔라 페르투스, 마이코박테리움 튜버쿨로시스, 스타필로코커스 아루레우스, 바실러스 안트라시스, 스트렙토코커스 뮤탄스, 클로스트리디움 디피실, 엔테로코커스 패칼리스 또는 리스테리아 모노사이토게네스 시그널 펩티다아제 아미노산 서열을 가지는 돌연변이 시그널 펩티다아제로서,

[1236] 상기 프롤린은 시그널 펩티다아제의 촉매적 세린에 대한 5 내지 7 아미노산 N-말단에 있었던 것을 특징으로 하는 돌연변이 시그널 펩티다아제.

[1237] 57. 제56 구현예에 있어서, 상기 선택된 아미노산은 세린인 것을 특징으로 하는 돌연변이 시그널 펩티다아제.

[1238] 58. 아릴로마이신-내성 세균을 시험 제제와 접촉시키고, 상기 시험 제제가 아릴로마이신-내성 세균의 성장을 억제하는지 여부를 관찰하는 단계를 포함하는, 아릴로마이신-내성 세균 종을 수반하는 세균 감염 치료에 효과적인 항생제를 확인하는 방법으로서,

[1239] 상기 아릴로마이신-내성 세균은 시그널 펩티다아제 촉매적 세린에 대한 프롤린 잔기 5 내지 7 아미노산 N-말단을 가지는 시그널 펩티다아제 효소를 암호화 또는 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

[1240] 59. 세균 배양액을 시험 화합물과 접촉시키고, 상기 시험 화합물이 세균 성장을 억제하는지 여부를 확인하는 단계를 포함하는 항생제 활성을 가지는 화합물을 확인하는 방법으로서,

[1241] 상기 배양액 내 세균은 그 위치에서 아미노산 치환 또는 대체에 의하여 촉매적 세린에 대한 포지션 -5 내지 -7에서 변형된 천연 세균 SPase 아미노산 서열을 가지는 변형된 SPase를 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

[1242] 60. 제59 구현예에 있어서, 상기 촉매적 세린에 대한 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 아미노산은 프롤린으로 대체되는 것을 특징으로 하는 방법.

[1243] 61. 제59 구현예에 있어서, 상기 촉매적 세린에 대한 포지션 -5 및/또는 포지션 -7에서 아미노산은 선택된 아미노산에 의하여 대체되는 프롤린인 것을 특징으로 하는 방법.

[1244] 62. 제61 구현예에 있어서, 상기 선택된 아미노산은 세린인 것을 특징으로 하는 방법.

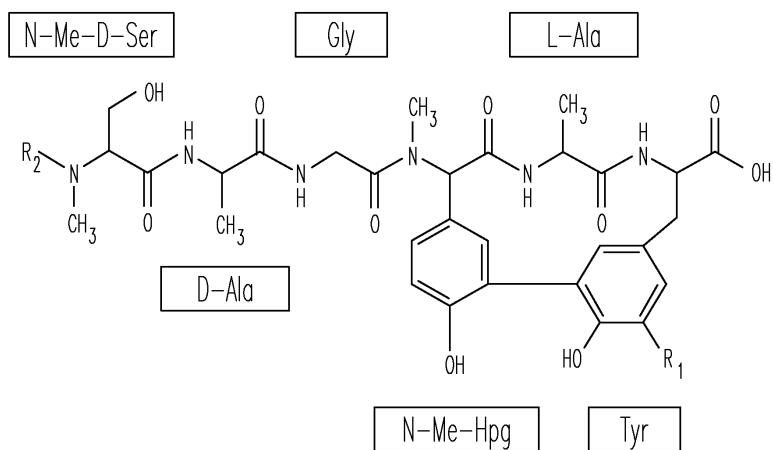
[1245] 63. 제58 내지 제62 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 세균 성장을 억제하는 시험 화합물은 항생제 활성을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

[1246] 본원에 인용되는 모든 특허 및 공개 문헌들은 각각 개별적인 문헌이 특별히 및 개별적으로 본원에 그 전체로서 참조로 포함되는 것으로 명시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[1247] 사용된 용어 및 표현들은 제한이 아닌 기술적 용어로서 사용되며, 그러한 용어 및 표현을 사용함에 있어 도시되고 기재되는 특징들의 균등물 또는 그 일부를 배제하려는 의도는 없으며, 다양한 변형이 청구되는 본 발명의 범위 내에서 가능한 것으로 인정된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현예 및 임의의 특징들에 의하여 특허 개시되었으나, 본원에 개시된 개념의 변형 및 변화가 당업자에게 의하여 행하여질 수 있으며, 그러한 변형 및 변화는 첨부되는 청구범위에 의하여 정의되는 본 발명의 범위 내인 것으로 간주되는 것으로 이해되어야 한다.

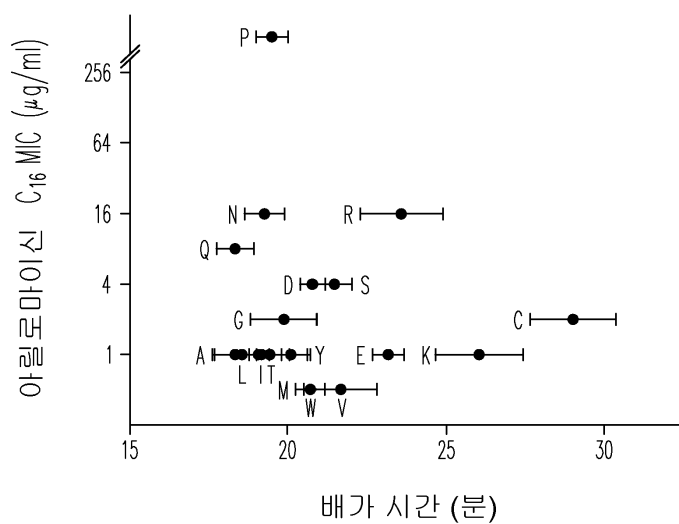
도면

도면1

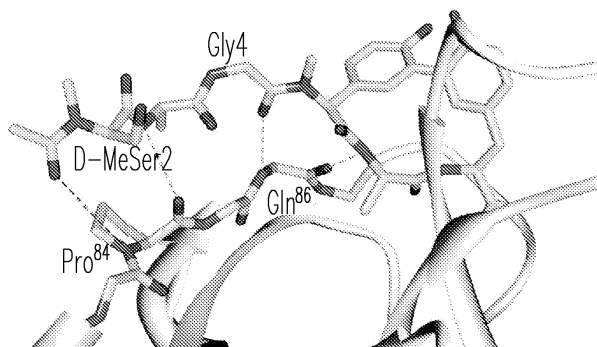


아릴로마이신	R ₁	R ₁
A ₁	H	iso-C ₁₁
A ₂	H	iso-C ₁₂
A ₃	H	n-C ₁₂
A ₄	H	anteiso-C ₁₃
A ₅	H	iso-C ₁₄
B ₁	NO ₂	iso-C ₁₁
B ₂	NO ₂	iso-C ₁₂
B ₃	NO ₂	n-C ₁₂
B ₄	NO ₂	anteiso-C ₁₃
B ₅	NO ₂	iso-C ₁₃
B ₆	NO ₂	iso-C ₁₄
B ₇	NO ₂	anteiso-C ₁₅

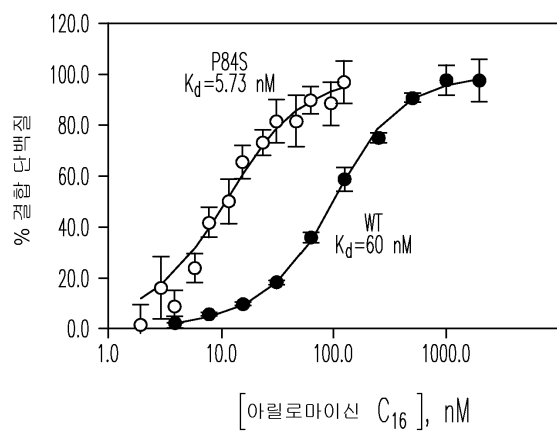
도면2



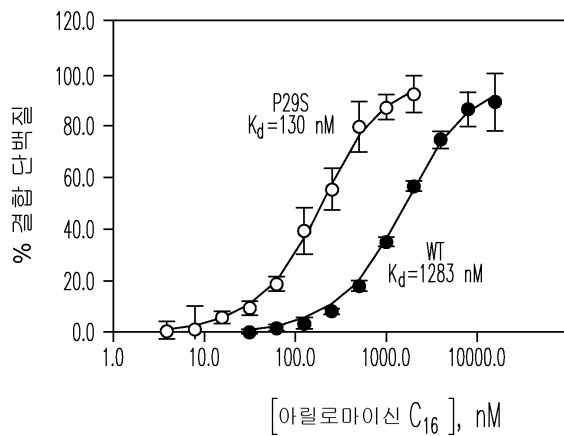
도면3a



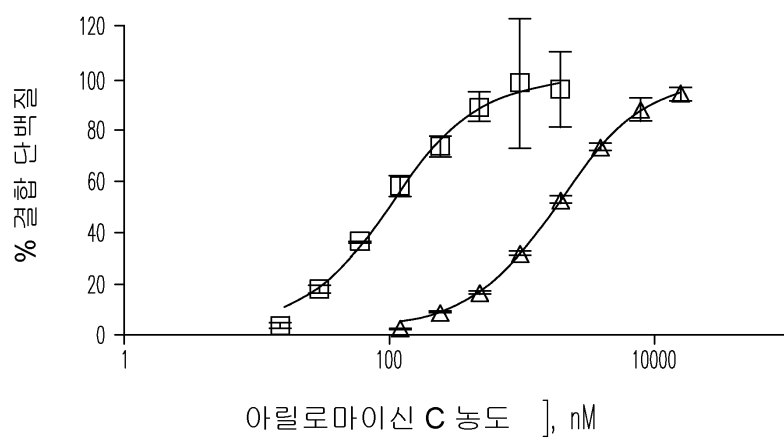
도면3b



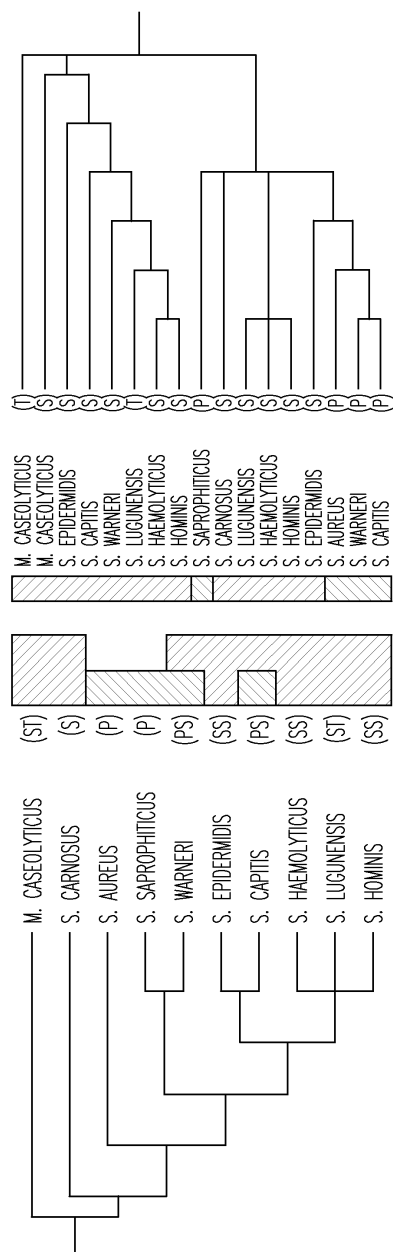
도면3c



도면3d



도면4



도면5a

미생물	측매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
ABIOTROPHIA_DEFECTIVA	NKE
ACIDOTHERMUS_CELLULOLYTICUS	A
ACTINOMYCES_COLEOCANIS	A
ACTINOMYCES_ODONTOLYTICUS	V
ACTINOMYCES_SP_848_STR_F0332	A
ACTINOMYCES_UROGENITALIS	W
ACTINOSYNNEMA_MIRUMDSM	VV
ANAEROCELLUM_THERMOPHILUM	L
ANAEROCOCCUS_HYDROGENALIS	A
ANAEROCOCCUS_LACTOLYTICUS	AL
ANAEROCOCCUS_PREVOTII	A
ANAEROCOCCUS_TETRADIUS	A
ANAEROCOCCUS_VAGINALIS	A
ANAEROMYXOBACTER_DEHALOGENANS	AA
ANAEROMYXOBACTER_SP_FW109-5	AA
ANAEROMYXOBACTER_SP_K	AA
ANAEROSTIPES_CACCAE	GRN
ANAEROTRUNCUS_COLIHOMINIS	LT
ARCOBACTER_BUTZLERI	A
ARTHROBACTER_AURESCENS	V
ARTHROBACTER_SP_FB24	VA
ATOPOBIUM_PARVULUM	V
ATOPOBIUM_RIMAE	V
ATOPOBIUM_VAGINAE	V
BACILLUS_HALODURANS	S
BEUTENBERGIA_CAVERNAE	A
BIFIDOBACTERIUM_ADOLESCENTIS	F
BIFIDOBACTERIUM_ANGULATUM	C
BIFIDOBACTERIUM_ANIMALIS	M
BIFIDOBACTERIUM_BIFIDUM	F
BIFIDOBACTERIUM_BREVE	F
BIFIDOBACTERIUM_CATENULATUM	F
BIFIDOBACTERIUM_DENTIUM	F
BIFIDOBACTERIUM_GALLICUM	M
BIFIDOBACTERIUM_LONGUM	VF
BIFIDOBACTERIUM_PSEUDOCATENULATUM	F
BLAUTIA_HANSENI	SN
BLAUTIA_HYDROGENOTROPHICA	VNS
BREVIBACTERIUM_LINENS	RS
BUTYRATE-PRODUCING_BACTERIUM_L2-50	TR
BUTYRATE-PRODUCING_BACTERIUM_M62-1	N
BUTYRATE-PRODUCING_BACTERIUM_SS2-1	RSN

도면5b

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
BUTYRIVIBRIO_CROSSOTUS	NNK
CALDANAEROBACTER_SUBTERRANEUS	L
CALDICELLULOSIRUPTOR_SACCHAROLYTICUS	L
CAMINIBACTER_MEDIATLANTICUS	A
CAMPYLOBACTER_COLI	A
CAMPYLOBACTER_CONCISUS	A
CAMPYLOBACTER_CURVUS	A
CAMPYLOBACTER_FETUS	A
CAMPYLOBACTER_GRACILIS	A
CAMPYLOBACTER_HOMINIS	A
CAMPYLOBACTER_JEJUNI	AIM
CAMPYLOBACTER_LARI	A
CAMPYLOBACTER_RECTUS	A
CAMPYLOBACTER_SHOWAE	A
CAMPYLOBACTER_UPSALIENSIS	A
CAMPYLOBACTERALES_BACTERIUM_GD1	A
CANDIDATUS_PROTOCHLAMYDIA	L
CARBOXYDIBRACHIUM_PACIFICUM	L
CARBOXYDOTHERMUS_HYDROGENOFORMANS	L
CATENULISPORA_ACIDIPHILA	VAAM
CELLULOMONAS_FLAVIGENA	A
CHLAMYDIA_MURIDARUM	L
CHLAMYDIA_TRACHOMATIS	L
CHLAMYDOPHILA_ABORTUS	L
CHLAMYDOPHILA_CAVIAE	L
CHLAMYDOPHILA_FELIS	L
CHLAMYDOPHILA_PNEUMONIAE	L
CLAVIBACTER_MICHIGANENSIS	S
CLOSTRIDIALESBACTERIUM1_7_47FAA	NQN
CLOSTRIDIALESGENOMO_SP_BVAB3	V
CLOSTRIDIUM_ACETOBUTYLICUM	RT
CLOSTRIDIUM_ASPARAGIFORME	NQN
CLOSTRIDIUM_BEIJERINCKII	GANN
CLOSTRIDIUM_BOLTEAE	NQN
CLOSTRIDIUM_BOTULINUM	STN
CLOSTRIDIUM_BUTYRICUM	NGNN
CLOSTRIDIUM_CELLULOVORANS	NNN
CLOSTRIDIUM_HATHEWAYI	QNN
CLOSTRIDIUM_HYLEMONAE	IRR
CLOSTRIDIUM_KLUYVERI	RIT
CLOSTRIDIUM_LEPTUM	V
CLOSTRIDIUM_METHYLPENTOSUM	VN

도면5c

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
CLOSTRIDIUM_NEXILE	RR
CLOSTRIDIUM_NOVYI	QQ
CLOSTRIDIUM_PERFRINGENS	KIKK
CLOSTRIDIUM_SCINDENS	FIRR
CLOSTRIDIUM_SPOROGENES	TK
CLOSTRIDIUM_TETANI	T
CLOSTRIDIUMSP_7_2_43FAA	KS
COPROCOCCUS_COMES	QR
COPROCOCCUS_EUTACTUS	NKR
CORYNEBACTERIUM_ACCOLENS	MQ
CORYNEBACTERIUM_AMYCOLATUM	V
CORYNEBACTERIUM_AURIMUCOSUM	LQL
CORYNEBACTERIUM_DIPHtheriae	V
CORYNEBACTERIUM_GENITALIUM	V
CORYNEBACTERIUM_GLUCURONOLYTICUM	I
CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM	M
CORYNEBACTERIUM_JEIKEIUM	M
CORYNEBACTERIUM_KROPPENSTEDTII	VV
CORYNEBACTERIUM_LIPOPHILOFLAVUM	M
CORYNEBACTERIUM_MATRUCHOTII	L
CORYNEBACTERIUM_PSEUDOGENITALIUM	MQ
CORYNEBACTERIUM_STRIATUM	MQ
CORYNEBACTERIUM_TUBERCULOSTEARICUM	QM
CORYNEBACTERIUM_UREALYTICUM	L
DELTA_PROTEOBACTERIUM_MLMS-1	A
DESULFOBACTERIUM_AUTOTROPHICUM	A
DESULFOHALOBIUM_RETBAENSE	A
DESULFOMICROBIUM_BACULATUM	A
DESULFONATRONOSPIRA_THIODISMUTANS	A
DESULFOTALEA_PSYCHROPHILA	A
DESULFOVIBRIO_AESPOEENSIS	NA
DESULFOVIBRIO_DESULFURICANS	A
DESULFOVIBRIO_MAGNETICUS	EA
DESULFOVIBRIO_PIGER	A
DESULFOVIBRIO_SALEXIGENS	A
DESULFOVIBRIO_VULGARIS	A
DESULFURIMBRIUM_ALKALIPHILUS	A
DETHIOBACTER_ALKALIPHILUS	V
DOREA_FORMICIGENERANS	RRN
DOREA_LONGICATENA	RRN
EGGERTHELLA_LENTA	AA

도면5d

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
EPULOPISCUM_SP_NT_B	HH
ETHANOLIGENENS_HARBINENSE	TT
EUBACTERIUM_ELIGENS	NR
EUBACTERIUM_HALLII	RRT
EUBACTERIUM_RECTALE	NIG
EUBACTERIUM_SAPHENUM	T
EUBACTERIUM_SIRAEUM	V
EUBACTERIUM_VENTRIOSUM	N
FAECALIBACTERIUM_PRAUSNITZII	I
FINEGOLDIA_MAGNA	TI
FRANCISELLA_NOVICIDA	N
FRANCISELLA_PHILOMIRAGIA	N
FRANCISELLA_TULARENSIS	N
FRANKIA_ALNI	A
FRANKIA_SP_CCI3	A
FRANKIA_SP_EAN1PEC	AA
FRANKIA_SP_EUI1	A
FRANKIA_SP_EUN1F	A
GARDNERELLA_VAGINALIS	V
GEOBACTER_BEMIDJIENSIS	A
GEOBACTER_LOVLEYI	AAL
GEOBACTER_METALLIREDUCTENS	A
GEOBACTER_SP_FRC-32	A
GEOBACTER_SP_M18	A
GEOBACTER_SP_M21	A
GEOBACTER_SULFURREDUCTENS	A
GEOBACTER_URANIIREDUCTENS	AA
GORDONIA_BRONCHIALIS	Q
HALANGIUM_OCHRACEUM	A
HALOTHERMOTHRIX_ORENII	S
HELICOBACTER_ACINONYCHIS	A
HELICOBACTER_CANADENSIS	A
HELICOBACTER_CINAEDI	A
HELICOBACTER_HEPATICUS	A
HELICOBACTER_MUSTELAE	A
HELICOBACTER_PULLORUM	A
HELICOBACTER_PYLORI	A
HELICOBACTER_SP_ATCC_43879	G
HELICOBACTER_WINGHAMENSIS	A
HIRSCHIA_BALTICA	L
HYPHOMONAS_NEPTUNIUM	Q

도면5e

미생물	축매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
JONESIA_DENITRIFICANS	A
KINEOCOCCUS_RADITOLERANS	SAAT
KOCURIA_RHIZOPHILA	GV
KRIBBELLA_FLAVIDA	AM
KYTOCOCCUS_SEDENTARIUS	AT
LACTOBACILLUS_ACIDOPHILUS	N
LACTOBACILLUS_ANTRI	I
LACTOBACILLUS_BREVIS	RV
LACTOBACILLUS_CASEI	K
LACTOBACILLUS_COLEOHOMINIS	N
LACTOBACILLUS_CRISPATUS	NN
LACTOBACILLUS_DELBRUECKII	N
LACTOBACILLUS_FERMENTUM	L
LACTOBACILLUS_GASSERI	NN
LACTOBACILLUS_HELVETICUS	NN
LACTOBACILLUS_INERS	N
LACTOBACILLUS_JENSENI	N
LACTOBACILLUS_JOHNSONII	NN
LACTOBACILLUS_PLANTARUM	MVM
LACTOBACILLUS_REUTERI	I
LACTOBACILLUS_RHAMNOSUS	K
LACTOBACILLUS_SALIVARIUS	V
LACTOBACILLUS_ULTUNENSIS	NN
LACTOBACILLUS_VAGINALIS	I
LACTOCOCCUS_LACTIS	L
LAWSONIA_INTRACELLULARIS	A
LEIFSONIA_XYLII	S
LEUCONOSTOC_CITREUM	L
LEUCONOSTOC_MESENTEROIDES	LR
MACROCOCCUS_CASEOLYTICUS	TS
MARICAILIS_MARIS	A
MARINEACTINO_BACTERIUM	S
MARVINBRYANTIA_FORMATEXIGENS	TR
MICROCOCCUS_LUTEUS	MV
MICROMONOSPORA_AURANTIACA	TA
MICROMONOSPORA_CARBONACEA	TA
MITSUOKELLA_MULTACIDA	L
NAKAMURELLA_MULTIPARTITA	V
NATRANAEROBIUS_THERMOPHILUS	VI
NAUTILIA_PROFUNDICOLA	A
NITRATIRUPTOR_SP_SB155-2	A

도면5f

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
NOCARDIOIDES_SP_JS614	A
NOCARDIOPSIS_DASSONVILLEI	A
OCEANICAULIS_ALEXANDRII	A
ORIBACTERIUM_SINUS	NL
ORIBACTERIUM_SP_F0262	QN
ORIENTIA_TSUTSUGAMUSHI	L
PARVIMONAS_MICRA	S
PEDIOCOCCUS_ACIDILACTICI	I
PEDIOCOCCUS_PENTOSACEUS	F
PELOBACTER_CARBINOLICUS	A
PELOBACTER_PROPIONICUS	AL
PEPTONIPHILUS_LACRIMALIS	L
PROPIONIBACTERIUM_ACNES	M
RHODOCOCCUS_ERYTHROPOLIS	IV
RHODOCOCCUS_JOSTII	V
RHODOCOCCUS_OPACUS	V
RICKETTSIA_BELLII	S
ROSEBURIA_INTESTINALIS	RRN
ROSEBURIA_INULINIVORANS	NR
ROTHIA_MUCILAGINOSA	G
RUBROBACTER_XYLANOPHILUS	A
RUMINOCOCCUS_GNAVUS	RR
RUMINOCOCCUS_LACTARIS	RN
RUMINOCOCCUS_OBEUM	TN
RUMINOCOCCUS_TORQUES	NRR
SACCHAROMONOSPORA_VIRIDIS	V
SACCHAROPOLYSPORA_ERYTHRAEA	V
SALINISPORA_ARENICOLA	TA
SALINISPORA_TROPICA	TA
SANGUIBACTER_KEDDIEII	A
SELENOMONAS_FLUEGGEI	LN
SELENOMONAS_SPUTIGENA	L
SHUTTLEWORTHIA_SATELLES	RT
SLACKIA_EXIGUA	AA
SLACKIA_HELIOTRINIREDUCENS	AL
SORANGIUM_CELLULOSUM	AQ
STACKEBRANDTIA_NASSAUENSIS	SSS
STAPHYLOCOCCUS_CARNOSUS	S
STAPHYLOCOCCUS_EPIDERMIDIS	SS
STAPHYLOCOCCUS_HAEMOLYTICUS	SS
STAPHYLOCOCCUS_HOMINIS	SS

도면5g

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
STAPHYLOCOCCUS_LUGDUNENSIS	TS
STREPTOCOCCUS_AGALACTIAE	FV
STREPTOCOCCUS_DYSGALACTIAE	A
STREPTOCOCCUS_MITIS	N
STREPTOCOCCUS_PNEUMONIAE	N
STREPTOCOCCUS_PYOGENES	A
STREPTOCOCCUS_SP_M143	N
STREPTOMYCES_SP_AA4	WV
STREPTOSPORANGIUM_ROSEUM	ATA
SUBDOLIGRANULUM_VARIABLE	I
SULFURIMONAS_DENITRIFICANS	A
SULFUROSPIRILLUM_DELEYIANUM	AA
SULFUROVUM_SP_NBC37-1	SI
SYMBIOBACTERIUM_THERMOPHILUM	WV
SYNTROPHOBACTER_FUMAROXIDANS	AA
SYNTROPHOMONAS_WOLFEI	G
SYNTROPHUS_ACIDITROPHICUS	A
THERMOANAEROBACTER_ETHANOLICUS	L
THERMOANAEROBACTER_MATHRANII	L
THERMOANAEROBACTER_PSEUDETHANOLICUS	L
THERMONOSPORA_CURVATA	A
TROPHYRYMA_WHIPPLEI	V
TSUKAMURELLA_PAUROMETABOLA	Q
WEISSELLA_PARAMESENEROIDES	M
WOLINELLA_SUCCINOGENES	A
XYLANIMONAS_CELLULOSILYTICA	LA
ALIS_PUTREDINIS	M
BACTEROIDES_CACCAE	SNW
BACTEROIDES_CAPILLOSUS	FV
BACTEROIDES_CELLULOSILYTICUS	STTSNS
BACTEROIDES_COPROCOLA	NS
BACTEROIDES_COPROPHILUS	SNS
BACTEROIDES_DOREI	SN
BACTEROIDES_EGGERTHII	N
BACTEROIDES_FINEGOLDII	N
BACTEROIDES_FRAGILIS	NS
BACTEROIDES_INTESTINALIS	TSTNT
BACTEROIDES_OVATUS	N
BACTEROIDES_PECTINOPHILUS	N
BACTEROIDES_PLEBEIUS	N
BACTEROIDES_SP_1_1_6	SN

도면5h

미생물	촉매적 Ser로부터 잔기 -7에서 아미노산
BACTEROIDES_SP_2_1_16	N
BACTEROIDES_SP_3_1_33FAA	N
BACTEROIDES_SP_4_3_47FAA	SS
BACTEROIDES_SP_9_1_42FAA	NSS
BACTEROIDES_SP_D1	N
BACTEROIDES_SP_D2	N
BACTEROIDES_SP_D20	SN
BACTEROIDES_STERCORIS	N
BACTEROIDES_THETAIOAOMICRON	SN
BACTEROIDES_UNIFORMIS	NS
BACTEROIDES_VULGATUS	SN
CAND_AZOBACTEROIDES	H
CHIT_PINENSIS	IA
DYAD_FERMENTANS	AA
MICR_MARINA	AAA
PARA_DISTASONIS	NT
PARA_JOHNSONII	NSS
PARA_SP_D13	TN
PEDO_HEPARINUS	A
PEDO_SP_BAL39	A
PORPHYROMONAS_ENDODONTALIS	N
PORPHYROMONAS_GINGIVALIS	N
PORPHYROMONAS_UENONIS	N
PREVOTELLA_BERGENSIS	N
PREVOTELLA_BIVIA	N
PREVOTELLA_BUCCAE	N
PREVOTELLA_BUCCALIS	N
PREVOTELLA_COPRI	N
PREVOTELLA_MELANINOGENICA	N
PREVOTELLAORIS	N
PREVOTELLA_RUMINICOLA	N
PREVOTELLA_SP_F0039	NF
PREVOTELLA_SP_F0108	N
PREVOTELLA_SP_F0295	N
PREVOTELLA_TANNERAE	N
PREVOTELLA_TIMONENSIS	N
PREVOTELLA_VERORALIS	N
RHOD_MARINUS	AL
SALINIBACTER RUBER	L
SPHINGOBACTERIUM_SPIRITIVORUM	LA
SPIROSOMA_LINGUALE	AA

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> The Scripps Research Institute

Romesberg, Floyd E.

Smith, Peter A.

Roberts, Tucker C.

<120> BROAD SPECTRUM ANTIBIOTIC ARYLOMYCIN

ANALOGS

<130> 1361.159W01

<150> US 61/382,988

<151> 2010-09-15

<160> 211

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 191

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 1

Met Lys Lys Glu Ile Leu Glu Trp Ile Val Ala Ile Ala Val Ala Ile

1 5 10 15

Ala Leu Ile Ala Ile Ile Thr Lys Phe Val Gly Lys Ser Tyr Ser Ile

20 25 30

Lys Gly Asp Ser Met Asp Pro Thr Leu Lys Asp Gly Glu Arg Val Val

35 40 45

Val Asn Ile Ile Gly Tyr Lys Leu Gly Gly Val Glu Lys Gly Asn Val

50 55 60

Ile Val Phe His Ala Asn Lys Lys Asp Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Thr Pro Gly Asp Ser Val Glu Tyr Lys Asn Asp Thr Leu Tyr Val

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Gln Ser Glu Pro Tyr Leu Asn Tyr Asn Glu Lys Arg

100 105 110

Lys Gln Thr Glu Tyr Ile Thr Gly Ser Phe Lys Thr Lys Asn Leu Pro

115 120 125

Asn Ala Asn Pro Gln Ser Asn Val Ile Pro Lys Gly Lys Tyr Leu Val

130	135	140	
Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val	Ser Lys Asp Ser Arg Ser Phe Gly Leu		
145	150	155	160
Ile Asp Lys Asp Gln Ile Val	Gly Lys Val Ser Leu Arg Tyr Trp Pro		
	165	170	175
Phe Ser Glu Phe Lys Ser Asn Phe Asn Pro Asn Asn Thr Lys Asn			
	180	185	190

<210> 2

<211> 576

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 2

ttgaaaaaag aaattttaga gtggattgtt gccatagccg ttgccattgc acttattgcc	60
ataatcacta aatttgtcgg aaaatcatat tctattaaag gtgattcaat ggatcctaca	120
ttaaaagatg gggagcgtgt agtggtaaatt attattggct ataaattagg tggcgttgaa	180
aaaggaaatg tcattgtatt tcatgctaatt aaaaaagatg attatgttaa aagagttatt	240
ggaactccag gagatagtgt tgaatataaa aatgatacac tctatgttaa tggtaaaaag	300
caatcagaac catacttgaa ctataatgaa aaacgtaagc aaactgagta tatcacaggt	360
agtttcaaaa caaaaaattt accaaatgct aatcctcaat ctaatgttat tcctaaaggt	420
aaatatttag ttttggggga taaccgtgag gtaagtaaag atagtcgttc attcgggtta	480
attgacaaaag accaaattgt tggaaaggta tcgctcagat attggccttt cagtgaattt	540
aaatctaact ttaatccaaa taactactaaa aattaa	576

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 3

gtcggaaaat catattctat taaagtgat tca

33

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 4

Val Gly Lys Ser Tyr Ser Ile Lys Gly Asp Ser

1

5

10

<210> 5

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 5

gtcggaaaac catattctat taaagtgat tca

33

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 6

Val Gly Lys Pro Tyr Ser Ile Lys Gly Asp Ser

1

5

10

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 7

gtcggaaaac cgtattctat taaagtgat tca

33

<210> 8

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 8

gtcggaaaac cctattctat taaagtgat tca

33

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 9

gtcggaaaac cttattctat taaagtgat tca

33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 10

gtcggaaaat catatcctat taaagtgat tca

33

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 11

Val Gly Lys Ser Tyr Pro Ile Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 12

gtcggaaaat catatcccat taaagtgat tca 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 13

gtcggaaaat catatccaat taaagtgat tca 33

<210> 14

<211> 33

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 14

gtcggaaaat catatccgat taaagtgat tca 33

<210> 15

<211> 192

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 15

Met Lys Lys Glu Ile Ile Glu Trp Ile Val Ala Ile Ile Val Ala Ile

1 5 10 15

Val Ile Val Thr Leu Val Gln Lys Phe Leu Phe Ala Ser Tyr Thr Val
20 25 30

Lys Gly Ala Ser Met His Pro Thr Phe Glu Asn Arg Glu Lys Val Ile
35 40 45

Val Ser Arg Ile Ala Lys Thr Leu Asp His Ile Asp Thr Gly Asp Val
50 55 60

Val Ile Phe His Ala Asn Ala Lys Gln Asp Tyr Ile Lys Arg Leu Ile
65 70 75 80

Gly Lys Pro Gly Asp Ser Val Glu Tyr Lys Lys Asp Gln Leu Tyr Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Lys Val Asp Glu Pro Tyr Leu Ser Glu Asn Lys Lys His
100 105 110

Lys Val Gly Glu Tyr Leu Thr Glu Asn Phe Lys Ser Arg Asp Leu Lys
115 120 125

Gly Thr Asn Gly Asn Met Lys Ile Pro Ser Gly Lys Tyr Leu Val Leu
130 135 140

Gly Asp Asn Arg Gln Asn Ser Ile Asp Ser Arg Met Asp Glu Val Gly
145 150 155 160

Leu Leu Asp Lys Asn Gln Val Val Gly Lys Val Val Leu Arg Tyr Trp
165 170 175

Pro Phe Asn Arg Trp Gly Gly Ser Phe Asn Pro Gly Thr Phe Pro Asn
180 185 190

<210> 16

<211> 579

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 16

atgaagaaag aaataataga atggattgta gccataatcg ttgcaattgt tatcgtcaca 60
cttgtgcaaa agtttttatt tgcttcttat acagtcaaag gagcatctat gcatccaaca 120
tttgaaaatc gagaaaaagt gatagtaagt cgtatagcaa aaacgcttga tcatattgat 180

acaggagatg tagtgatttt tcatgctaac gcgaagcaag attatattaa gcgacttatt 240

ggtaaaccag gtgattcagt agaataaaa aaagatcaac tataatttaa cggtaaaaaa 300

gtagatgagc cttatttaag tgaaaataaa aaacataaag ttggagaata tctaacggaa 360

aactttaagt ctagagatct taagggtacg aatggcaata tgaaaattcc tagtggtaaa 420

tacttggttt taggtgataa tcgtcaaaac agtattgaca gtcgcatgga tgaagtaggt 480

cttttagata aaaatcaagt tgttggaaaa gtagttttga gatactggcc atttaatcgg 540

tggggcggta gttttaatcc tggaacattt cctaactaa 579

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 17

Val Gly Lys Ser Tyr Ser Ile Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 18

Val Gly Lys Pro Tyr Ser Ile Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 19

Val Gly Lys Ser Tyr Pro Ile Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> S. aureus

<400> 20

Val Ala Lys Pro Tyr Thr Val Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> S. aureus

<400> 21

Val Ala Lys Ser Tyr Thr Val Lys Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> E. coli

<400> 22

Ile Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> E. coli

<400> 23

Ile Tyr Glu Ser Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> P. aeruginosa

<400> 24

Leu Phe Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> P. aeruginosa

<400> 25

Leu Phe Glu Ser Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 26

tcccgttcgc tggctgcctg tg

22

<210> 27

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 27

cggcggcttt gttgaataaa tcgttaatgg atgccgcaa tgcg 44

<210> 28

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 28

gagacacaac gtggctttcc cattaatagc catcttcgtt cacg 44

<210> 29

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 29

ttggtttcta gaccagcgta ttgccacgga cc 32

<210> 30

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 30

ttggtttcta gactttatcg acaccccg

29

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 31

ggttgtaaca ctggcagagc

20

<210> 32

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 32

cgttcgttta tttatgaagc gttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 33

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 33

acctgacggg atctggaacg cttcataaat aaacgaacg

39

<210> 34

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 34

cgttcgttta tttatgaatg cttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 35

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 35

acctgacggg atctggaagc attcataaat aaacgaacg

39

<210> 36

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 36

cgttcgttta tttatgaaga tttccagatc ccgtcaggt 39

<210> 37

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 37

acctgacggg atctggaaat cttcataaat aaacgaacg 39

<210> 38

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 38

cgttcgttta tttatgaaga gttccagatc ccgtcaggt 39

<210> 39

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 39

acctgacggg atctggaact cttcataaat aaacgaacg 39

<210> 40

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 40

cgttcgttta tttatgaatt cttccagatc ccgtcaggt 39

<210> 41

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 41

acctgacggg atctggaaga attcataaat aaacgaacg 39

<210> 42

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 42

cgttcgttta tttatgaagg cttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 43

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 43

acctgacggg atctggaagc cttcataaat aaacgaacg

39

<210> 44

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 44

cgttcgttta tttatgaaca tttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 45

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 45

acctgacggg atctggaaat gttcataaat aaacgaacg 39

<210> 46

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 46

cgttcgttta tttatgaaat ctccagatc ccgtcaggt 39

<210> 47

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 47

acctgacggg atctggaaga tttcataaat aaacgaacg 39

<210> 48

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 48

cgttcgttta tttatgaaaa attccagatc ccgtcaggt 39

<210> 49

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 49

acctgacggg atctggaatt tttcataaat aaacgaacg 39

<210> 50

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 50

cgttcgttta tttatgaact gtccagatc ccgtcaggt 39

<210> 51

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 51

acctgacggg atctggaaca gttcataaat aaacgaacg

39

<210> 52

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 52

cgttcgttta tttatgaaat gttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 53

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 53

acctgacggg atctggaaca tttcataaat aaacgaacg

39

<210> 54

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 54

cgttcgttta tttatgaaaa cttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 55

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 55

acctgacggg atctggaagt tttcataaat aaacgaacg

39

<210> 56

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 56

cgttcgttta tttatgaaca gttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 57

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 57

acctgacggg atctggaact gttcataaat aaacgaacg

39

<210> 58

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 58

cgttcgttta tttatgaacg gttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 59

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 59

acctgacggg atctggaacc gttcataaat aaacgaacg

39

<210> 60

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 60

gtgcgttcgt ttatttatga atcggtccag atcccgtcag gttcg

45

<210> 61

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 61

cgaacctgac gggatctgga acgattcata aataaacgaa cgcac

45

<210> 62

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 62

cgttcgttta ttatgaaac ctccagatc ccgtcaggt

39

<210> 63

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 63

acctgacggg atctggaagg ttccataaat aaacgaacg 39

<210> 64

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 64

cgttcgttta ttatgaagt gttccagatc ccgtcaggt 39

<210> 65

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 65

acctgacggg atctggaaca ttccataaat aaacgaacg 39

<210> 66

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 66

cgttcgttta ttatgaatg gttccagatc ccgtcaggt 39

<210> 67

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 67

acctgacggg atctggaacc attcataaat aaacgaacg

39

<210> 68

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 68

cgttcgttta tttatgaata tttccagatc ccgtcaggt

39

<210> 69

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 69

acctgacggg atctggaaat attcataaat aaacgaacg

39

<210> 70

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 70

ttggttggat cctggtgctc gacttcttcg atcg

34

<210> 71

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 71

ttggttacta gtgtcggacc tcatgtcagt gtag

34

<210> 72

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 72

cgttccttcc tggtcgagag ctccagatt ccctcgggg

39

<210> 73

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 73

ccccgaggga atctggaagc tctcgaccag gaaggaacg

39

<210> 74

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 74

gtggcgatcc aggcagccat c

21

<210> 75

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 75

ttggttgaat tcgatctgta aacgattggt gaacac

36

<210> 76

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 76

ttggttgaat tcgttcgcta taactaccaa cttcttgg 38

<210> 77

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 77

gtaggtaaat ttattgttac gtcatatata attaaagggtg aatc 44

<210> 78

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 78

gattcacctt taattgtata tgacgtaaca ataaatttac ctac 44

<210> 79

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 79

caaggaaagc gtgtcgttgt tgtacc

26

<210> 80

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 80

ccaatcattc ttgctgcagt aggtctaacg

30

<210> 81

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 81

tgatggtgat acgattccac cgggagc

27

<210> 82

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 82

gcatggctgt tgactttcct gtacctgc

28

<210> 83

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 83

ttggttccat ggtgcgttcg tttatztatg aac

33

<210> 84

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 84

ttggttgat cctggcattt aatggatgcc gccaatgc

38

<210> 85

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 85

ttggttggta ccttgaaaaa agaaatattg gaatgg

36

<210> 86

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A synthetic primer

<400> 86

ttggttctcg agttaatttt tagtatatttc aggattgaaa t

41

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> E. coli

<400> 87

Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser

1

5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Acinetobacter baumannii

<400> 88

Pro Phe Asn Ile Pro Ser Asp Ser

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 89

Pro Phe Gln Ile Pro Ser Ser Ser

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> *Bordetella pertussis*

<400> 90

Pro Phe His Ile Pro Ser Gly Ser

1 5

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> *Mycobacterium tuberculosis*

<400> 91

Pro Tyr Leu Ile Pro Ser Glu Ser

1 5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> *S. aureus*

<400> 92

Pro Tyr Thr Ile Lys Gly Glu Ser

1 5

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> Bacillus anthracis

<400> 93

Pro Ser Leu Val Gln Gly Glu Ser

1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Bacillus anthracis

<400> 94

Leu Cys Lys Val Glu Gly Lys Ser

1 5

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Streptococcus mutans

<400> 95

Pro Val Gln Val Asp Gly His Ser

1 5

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 96

Pro Ser Ile Val Ser Gly Glu Ser

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 97

Pro Thr Ile Val Lys Gly Glu Ser

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 98

Pro Thr Leu Val Asn Gly Glu Ser

1 5

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> Enterococcus faecalis

<400> 99

Pro Ala Ala Val Asn Gly Ser Ser

1 5

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> *Enterococcus faecalis*

<400> 100

Ser Tyr Pro Ile Ala Gly Gln Ser

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> *Enterococcus faecalis*

<400> 101

Pro Ala Ala Val Asn Gly Ser Ser

1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> *Enterococcus faecalis*

<400> 102

Pro Val Arg Val Asp Gly His Ser

1 5

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 103

Pro Val Lys Val Glu Gly Thr Ser

1 5

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 104

Pro Val Thr Val Asn Gly Lys Ser

1 5

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 105

Pro Ile Leu Val Asp Gly Ile Ser

1 5

<210> 106

<

211> 266

<212> PRT

<213> *Rhodococcus equi*

<400> 106

Val Ala Asp Ala Pro Gln Asp Pro Asp Val Thr Pro Asp Glu Thr Glu

1 5 10 15

Gln Glu Gln Thr Gly Gly Arg Ser Arg Arg Arg Arg Gly Lys Asp Lys

20 25 30

Lys Pro Arg Ser Phe Trp Arg Glu Ile Pro Ile Leu Ile Val Val Ala

35 40 45

Leu Leu Leu Ser Phe Leu Leu Gln Thr Phe Ile Ala Arg Val Tyr Leu

50 55 60
 Ile Pro Ser Glu Ser Met Glu Pro Thr Leu His Gly Cys Pro Gly Cys
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Arg Ile Val Val Glu Lys Ile Ser Tyr Arg Phe Gly Asp
 85 90 95
 Pro Lys Pro Gly Asp Val Val Val Phe Arg Gly Pro Glu Ser Trp Ser
 100 105 110
 Glu Gly Tyr Ser Ser Thr Arg Ser Asp Asn Val Val Val Arg Gly Leu

 115 120 125
 Gln Glu Val Gly Ser Leu Val Gly Val Val Pro Pro Asp Glu Asn Asp
 130 135 140
 Leu Val Lys Arg Val Ile Ala Thr Gly Gly Gln Thr Val Glu Cys Cys
 145 150 155 160
 Asp Asp Gln Gly Arg Val Leu Val Asp Gly Lys Pro Leu Asp Glu Pro
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Met Asp Phe Pro Phe Ile Pro Gly Val Gln Thr Cys Asp
 180 185 190

 Thr Ala Val Lys Ser Gly Arg Cys Phe Gly Pro Val Thr Val Pro Asp
 195 200 205
 Gly His Leu Trp Val Met Gly Asp Asn Arg Ser Asn Ser Ala Asp Ser
 210 215 220
 Arg Tyr His Val Ser Asp Glu Met Gln Gly Thr Ile Pro Val Asp Asn
 225 230 235 240
 Val Ile Gly Lys Ala Thr Phe Ile Val Leu Pro Pro Gly Arg Trp Gly
 245 250 255
 Ser Ile Ser Ser Pro Asp Ile Arg Gln Gln

 260 265

<210> 107

<211> 801

<212> DNA

<213> Rhodococcus equi

<400> 107

gtggcagatg caccgcagga cccggacgtg acgccggacg agaccgagca ggagcagacc	60
gggggacggt cccgcaggcg cagggggaag gacaagaaac ctcgatcggt ctggcgtgag	120
atcccgatcc tcatcgctgt cgccttgctg ttgagtttcc tgcctgcagac gttcatcgcc	180
cgggtctacc tcattccgtc cgagtcgatg gagccgacgc tgcacggttg ccccggttgc	240
accggtgacc gcatcgctgt cgagaagatc agttaccgat tcggcgaccc gaagcccggc	300

gacgtcgtgg tcttcgcgg cccggagtcg tggtcgagg gatattcgtc gacacgtcgc	360
gacaacgtgg tggtcgcgg tctgcaggag gtcggctcgc tcgtcggtgt cgtgccgccg	420
gacgagaacg atctcgtcaa acgcgtcadc gcgacgggtg ggacagaccgt cgagtgtctgc	480
gacgaccagg gccgtgtcct ggtcgacgga aagccgctcg acgagccgta catcacgatg	540
gacttcctt tcatccccgg cgtgcagacg tgtgacaccg ccgtgaagtc cggacgtctgc	600
ttcggacccg tcacggttcc cgatgggcac ctgtgggtga tgggcgacaa ccgcagcaat	660
tccgcggatt cgcggtacca cgtctccgac gagatgcagg gcacgattcc ggtggacaat	720

gtgatcggtg aggcgacctt catcgtcctg ccccggggcc ggtggggatc gatctcgtct 780
cccgacatcc ggcagcagtg a 801

<210> 108

<211> 269

<212> PRT

<213> Rhodococcus opacus

<400> 108

Val Thr Asp Ser Ser Lys Glu Arg Ala Leu Ser Ser Glu Ser Glu Thr

1 5 10 15

Thr Gly Asp Ser Ala Ala Thr Ser Ala Val Asn Gly Gly Ala Ala Glu

20 25 30

Thr Glu Lys Lys Pro Arg Ser Phe Leu Arg Glu Leu Pro Ile Leu Ile

35 40 45

Leu Val Ala Leu Val Leu Ser Phe Leu Leu Gln Thr Phe Val Ala Arg

50 55 60

Val Tyr Leu Ile Pro Ser Glu Ser Met Glu Pro Thr Leu His Gly Cys

65 70 75 80
 Ala Gly Cys Thr Gly Asp Arg Ile Val Val Glu Lys Ile Gly Tyr Arg
 85 90 95
 Phe Gly Asp Pro Gln Pro Gly Asp Val Ile Val Phe Arg Gly Pro Asp
 100 105 110

Ser Trp Ser Gln Asp Phe Val Ser Thr Arg Ser Ser Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Arg Gly Ala Gln Glu Val Gly Ser Leu Val Gly Leu Val Pro Pro Asp
 130 135 140
 Glu Asn Asp Leu Val Lys Arg Val Ile Ala Thr Gly Gly Gln Thr Val
 145 150 155 160
 Glu Cys Cys Asp Asp Gln Gly Arg Ile Leu Val Asp Gly Gln Pro Ile
 165 170 175
 Asp Glu Pro Tyr Val Val Met Asp Phe Pro Phe Val Pro Gly Ser Gln

 180 185 190
 Ala Cys Asp Thr Ala Leu Lys Ser Ala Arg Cys Phe Gly Pro Val Thr
 195 200 205
 Val Pro Glu Gly His Leu Trp Val Met Gly Asp Asn Arg Ser Asn Ser
 210 215 220
 Ala Asp Ser Arg Tyr His Val Gly Asp Asp Met Gln Gly Thr Ile Pro
 225 230 235 240
 Leu Asp Asn Val Ile Gly Lys Ala Val Phe Ile Ala Leu Pro Pro Ser
 245 250 255

Arg Met Gly Thr Ile Ser Ser Pro Asp Ile Gln Gly Lys
 260 265

<210> 109

<211> 810

<212> DNA

<213> Rhodococcus opacus

<400> 109

gtgacagatt cttcgaagga gcgggcattg tcgtcggaat ccgagaccac cggcgattcg 60
gccgccacct ccgcagtga cggcggtgcg gcggagaccg agaagaaacc ccgtccttc 120
ctccgcgagt tgccgacatc gatcctggtc gcgctcgcc tgagtttctt gctgcagacg 180
ttcgtcgccc gcggttatct cattccgtcg gagtcgatgg aaccgacgt gcacgggtgc 240
gcgggctgca ccggcgaccg catcgtggtc gagaagatcg gctaccgttt cggggacccg 300

caaccgggtg acgtcatcgt gtcccgggg cccgactcgt ggacacagga ttctgtctcc 360
accgttctc ccaacgtggt gatccggtt gcgcaggaag tcggttccct cgtcggactc 420
gtccccccgg acgagaacga cctcgtcaag cgtgtgatcg ccaccggcgg tcagaccgtc 480
gaatgctgcg acgaccaggg ccgcatcctg gtggacggac aaccgatcga cgagccctac 540
gtcgtcatgg acttccccctt cgtccccggc tcccaggcct gcgacacggc gctgaagtcg 600
gcgcgtgct tcggtcccg caccgtcccc gaggggcacc tgtgggtgat gggcgacaac 660
cgcagcaact ccgcggtc cgcgtaccac gtcggcgacg acatgcaagg caccatcccg 720

ctcgacaacg tgatcgga cggcggtctt atcggttgc cgccgtcgcg aatgggcacg 780
atcagttcac ccgatatcca gggcaagtga 810

<210> 110

<211> 285

<212> PRT

<213> Corynebacterium diphtheriae

<400> 110

Met Lys Arg Ser Val Phe Ser Phe Cys Met Met Gln Gln Ala Ser Leu

1 5 10 15

Gly Val Phe His Ser Met Ala Glu Thr Ala Ala Arg Val Leu Lys Val

20 25 30

Ser Ser Ala Asn Asn Glu Thr Val Ser Pro Thr Glu Gly Val Glu Thr

35 40 45

His Asp Lys Glu Lys Lys Gln Leu Pro Trp Phe Val Glu Ile Pro Val

50 55 60

Val Val Val Val Thr Leu Leu Val Ile Thr Leu Leu Gln Thr Phe Val

65 70 75 80

Gly Arg Val Tyr Met Ile Pro Ser Gln Ser Met Glu Pro Thr Leu His

85 90 95
 Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Asp Arg Ile Tyr Val Asp Lys Leu Ala

100 105 110
 Tyr Arg Phe Gly Glu Pro Glu Ala Gly Asp Val Val Val Phe Ala Gly

115 120 125
 Thr Glu Ser Trp Asn Thr Gly Phe Thr Thr Ser Arg Ser Glu Asn Pro

130 135 140
 Leu Val Arg Gly Ile Gln Asn Ala Gly Ala Phe Val Gly Leu Val Ala

145 150 155 160
 Pro Asp Glu Asn Asp Leu Val Lys Arg Ile Val Ala Thr Gly Gly Gln

165 170 175

Thr Val Gln Cys Leu Glu Gly Asp Glu Gly Val Lys Val Asp Gly Lys

180 185 190
 Val Ile Asp Ser Ser Tyr Thr Leu Met Pro Pro Ala Tyr Pro Val Asp

195 200 205
 Gln Thr Thr Gly Ser Glu Ala Cys Gly Gly Phe Tyr Phe Gly Pro Ile

210 215 220
 Lys Val Pro Glu Gly Asn Tyr Phe Met Met Gly Asp Asn Arg Thr Asn

225 230 235 240
 Ser Ala Asp Ser Arg Tyr His Ile Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile

245 250 255
 Pro Lys Glu Asn Leu Lys Gly Lys Val Gln Phe Lys Ile Phe Pro Phe

260 265 270
 Asn Arg Ile Gly Ala Val Glu Asp Tyr Asp Ile Gln Gln

275 280 285

<210> 111

<211> 858

<212> DNA

<213> *Corynebacterium diphtheriae*

<400> 111

atgaagcgct cagttttctc tttttgtatg atgcagcaag cgtcgctggg cgtttttcat 60
tcgatggctg aaacagctgc tagagtctc aaagtgagtt cagctaataa cgagactgtg 120

tccccacgg aaggcgtcga aacgcacgac aaggaaaaga agcaactgcc atggtttgtg 180
gaaatccctg tcgtcgtagt ggtgaccctt cttgtgatca ctttcttca aacgttcgtt 240
ggacgggtct atatgatccc aagtcagtca atggagccga cacttcattg atgtgcaggg 300
tgtaccggag accgaattta ttagataag ctggcttatt gtttttgtga accagaagcc 360
ggcgacgttg tagtttttgc aggtacagaa tcatggaaca ccggatttac cacttcacgg 420
tcagaaaatc ctctgggttc tggaatacaa aatgcgggtg ctttcgtcgg attagtagca 480
ccagacgaaa acgaccttgc aaaacgcata gtagcaacag ggggtcaaac ggtgcagtgc 540

cttgaaggcg atgaagggtg caaagtagac ggtaaagtca tcgactcgtc atatactctg 600
atgccaccag cgtatccggt cgaccagacc acaggatcag aggcgtgcgg cggcttttac 660
ttcggaccta tcaaggtacc tgaaggaaat tacttcattg tgggcgataa ccggacaaac 720
tccgcggatt ctctttacca cattgggtgat cagtatcaag gcaccatccc taaagaaaac 780
ctcaagggga aagttcagtt caagattttc ccatttaacc gtatttgtgc agtcgaggat 840
tacgatatacc aacagtga 858

<210> 112

<211> 208

<212> PRT

<213> *Lactococcus lactis*

<400> 112

Met Met Lys Phe Leu Lys Glu Trp Gly Leu Phe Ile Phe Ile Ile Ala
1 5 10 15
Ala Val Leu Leu Ser Arg Val Phe Ile Trp Ser Leu Val Val Val Asp
20 25 30
Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asp Lys Glu Arg Leu Val Ile
35 40 45
Val Arg Thr Thr Lys Ile Asn Arg Phe Asp Ile Val Val Ala Lys Glu
50 55 60

Asn Ala Ala Asp Gly Ser Thr Lys Asp Ile Val Lys Arg Val Val Gly

65						70						75						80	
Met	Pro	Gly	Asp	Thr	Ile	Lys	Phe	Asp	His	Asp	Gln	Leu	Thr	Ile	Asn				
					85					90					95				
Asn	Lys	Val	Tyr	Pro	Glu	Asn	Tyr	Leu	Lys	Asp	Tyr	Gln	Lys	Gln	Leu				
					100					105					110				
Ala	Asp	Gly	Gln	Leu	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Pro	Leu	Thr	Lys				
					115					120					125				

Ala	Leu	Thr	Asp	Gln	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Val	Ser	Leu	Ala	Gln	Ser
130				135				140							
Thr	Lys	Ala	Phe	Thr	Thr	Asp	Ser	Thr	Gly	Asn	Pro	Thr	Phe	Thr	Val
145				150				155				160			
Lys	Val	Pro	Asp	Gly	Gln	Tyr	Phe	Leu	Met	Gly	Asp	Asn	Arg	Val	Val
				165				170				175			
Ser	Gln	Asp	Ser	Arg	Ala	Val	Gly	Ser	Phe	Lys	Arg	Ser	Ala	Ile	Ile
180				185				190							

Gly Glu Ala Lys Leu Arg Val Trp Pro Leu Asn Lys Ile Ser Phe Phe

195 200 205

<210> 113

<211> 627

<212> DNA

<213> *Lactococcus lactis*

<400> 113

atgatgaaat ttttaaaaga atggggatta tttatcttta taattgccgc tgccttctc 60
tcgcgcgtct ttatttggtc actagtgtgc gttgatggcc attcaatgga cctacttta 120
gccgataaag aaagacttgt aattgtttaga acgacaaaaa ttaatcgttt tgatattgta 180
gttgctaanaa aaaacggcgc tgatggttca accaaagata ttgtcaaacg tgcgttggg 240

atgcctgggg acactataaa attcgacat gaccaactta ctatcaataa taaggtttat 300
ccagaaaact atctcaaaga ctatcaaaaa caattggctg atgggtcaatt ggaaaaaact 360
tacgggaact atcctttgac aaaagcatta actgatcaaa atcgtagttt atttgtaagc 420
ttagctcaga gcaccaaagc tttaacaacg gatagtactg gtaatccaac ctttacagtc 480

aaagtccttg acggacaata ctctttgatg ggagataatc gtgttgtgtc tcaagatagc 540
cgagcagttg gaagtttcaa acgttcagcg attattggtg aagccaaatt acgagtttgg 600
ccactcaata aaatttcttt cttttaa 627

<210> 114

<211> 262

<212> PRT

<213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 114

Val Thr Asp Phe Ser Ser Ala Ser Asn Ala Asp Asp Ser Thr Gln Asp

1 5 10 15

Gly Arg Pro Gly Arg Arg Ala Gly Lys Ser Lys Lys Glu Ser Lys Pro

20 25 30

Thr Pro Trp Tyr Ile Glu Ile Pro Val Val Val Val Leu Thr Leu Ala

35 40 45

Leu Ile Phe Val Leu Gln Thr Phe Val Gly Arg Met Tyr Met Ile Pro

50 55 60

Ser Gly Ser Met Glu Pro Thr Leu His Gly Cys Glu Gly Cys Thr Gly

65 70 75 80

Asp Arg Ile Leu Val Glu Lys Val Ser Tyr Tyr Phe Thr Asp Pro Glu

85 90 95

Pro Gly Asp Val Val Val Phe Lys Gly Thr Asp Ser Trp Asn Val Gly

100 105 110

Phe Thr Thr Gln Arg Ser Asp Asn Ser Val Ile Arg Gly Leu Gln Asn

115 120 125

Leu Gly Ser Tyr Val Gly Leu Val Ala Pro Asp Glu Asn Asp Leu Val

130 135 140

Lys Arg Ile Ile Ala Thr Gly Gly Gln Thr Val Ser Cys Gln Ala Gly

145 150 155 160

Asp Pro Gly Ile Met Val Asp Gly Lys Glu Val Asp Asp Ser Tyr Thr

165 170 175

Leu Gln Pro Ala Gln Phe Pro Ile Asp Glu Thr Ser Gly Ser Thr Glu
180 185 190

Cys Gly Gly Asn Tyr Phe Gly Pro Ile Thr Val Pro Gly Gly Asn Tyr
195 200 205

Phe Met Met Gly Asp Asn Arg Thr Asn Ser Met Asp Ser Arg Tyr His
210 215 220

Leu Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Pro Glu Glu Asn Ile Lys Gly
225 230 235 240

Lys Val Gln Ala Ile Ile Leu Pro Phe Ser Arg Ile Gly Gly Val Asp
245 250 255

Asp Pro Ala Ile Lys Gly

260

<210> 115

<211> 789

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 115

gtgactgatt tttctagtgc ttcaaagtct gacgattcca cgcaggacgg tcgtcctggt	60
cgacgtgctg gaaagtctaa gaaggaatcg aagccaactc cgtggtacat cgaattcca	120
gtggttgtgg ttttgacct cgcgctgatt ttctgtctcc agacgtttgt cggacgcatg	180
tacatgattc cgagtgggtc gatggaacct actttgcacg gatgtgaggg ctgcacgggt	240
gaccgcatcc tggaggagaa ggtttcttac tacttcacgg atccagagcc gggcgatgtt	300
gtggtgttca aggttactga ttcttgaac gttggattca ctacgcagcg ttccgataat	360
tcggtgatcc gcggcctgca gaacctgggt tcttacgtgg gtcttgtcgc acctgatgaa	420
aatgacctgg tcaagcgc attcgccacc ggcggtcaga ctgtttcgtg ccaagccggt	480
gacacctgaa tcatggttga cggcaaggaa gtcgatgaca gctacacgct gcaacctgcg	540
caattcccca tcgatgagac ctccggttcc accgaatgcg gcggcaacta tttcgccccc	600
atcaccgtgc ctggcggcaa ctacttcatt atgggtgaca accgcaccaa ctccatggat	660
tcccgtacc acctgggcga tcagtaccaa ggaacctacc ctgaggaaaa catcaagggc	720

aaagttcaag caattatcct gccatttagc cgaatcgggtg gcgtcgacga ccctgccatc 780
aaaggctag 789

<210> 116

<211> 287

<212> PRT

<213> Francisella tularensis

<400> 116

Met Glu Ile Leu Asn Tyr Ile Leu Asn Leu Ser Phe Thr Phe Trp Leu

1 5 10 15

Leu Phe Leu Thr Ile Ala Ser Gly Leu Ile Tyr Ile Ile Asp Phe Val

20 25 30

Phe Phe Gln Lys Ser Arg Leu Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Leu Lys Gly

35 40 45

Leu Ser Lys Lys Gln Lys Arg Gln Phe Tyr Lys Asp Arg Gly Leu Lys

50 55 60

Ala Pro Phe Ile Ala Asp Gln Ala Arg Ser Leu Phe Ser Val Phe Phe

65 70 75 80

Val Val Phe Leu Leu Arg Thr Phe Leu Ile Gly Asn Phe Leu Ile Pro

85 90 95

Thr Ala Ser Met Thr Pro Thr Leu Pro Val Gly Asp Phe Ile Phe Val

100 105 110

Asn Lys Thr Ala Tyr Gly Ile Arg Ala Pro Phe Thr Asn Glu Thr Leu

115 120 125

Ile Lys Val Gly Glu Pro Lys Arg Gly Asp Ile Val Val Phe His Phe

130 135 140

Pro Val Asn Pro Asn Val Asp Phe Val Lys Arg Val Ile Gly Leu Pro

145 150 155 160

Gly Asp Val Ile Ser Tyr Lys Asp Lys Met Leu Thr Ile Asn Gly Lys

165 170 175

Lys Leu Glu Tyr Thr Asn Cys Asn Arg Asp Ala Met Asn Tyr Tyr Asn

180 185 190
Gln Ser Leu Ala Ala Gly Ser Gly Asp Thr Val Cys Thr Glu Asn Leu
195 200 205
Asp Gly Val Lys His Glu Val Asp Trp Ile Glu Ser Ile Lys Gly Thr
210 215 220
Asp Phe Glu Asn Leu Lys Val Pro Ala Gly Gln Tyr Phe Val Met Gly
225 230 235 240
Asp Asn Arg Asp Asn Ser Glu Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val Pro

245 250 255
Asp Lys Asp Leu Val Gly Lys Ala Lys Val Val Trp Met Ser Trp Asp
260 265 270
Lys Ile Asp Lys Lys Val Arg Trp Asp Glu Ile Gly Lys Val Phe
275 280 285

<210> 117

<211> 864

<212> DNA

<213> Francisella tularensis

<400> 117

atggaaatct taaactatat tttaaacttg agctttactt ttiggttttt attcttaacc	60
attgccagtg gtttaattta tattattgat ttigtgttct tccaaaaatc aagattagca	120
gcatatacag atgaattaaa aggtctttct aagaagcaaa aacgtcagtt ctataaagat	180
agaggattaa aagcaccttt tattgtctgat caggcgagat ctttatttag tgtatttttt	240
gtagtttttc tacttagaac cttcttgatt ggtaattttt taattccaac tgcacaaatg	300
acaccaaacac ttccagttgg tgattttatt ttgtcaata aaactgctta tggatcaga	360
gcaccattta ccaatgagac tttaataaaa gtiggtgaac ccaaagagg tgatattgta	420
gtatttcatt ttccagttta tcctaagtgt gattttgtaa aacgagtgat cggtttgcct	480
ggcgtgtaa tttcgtataa agacaaaatg ttgacaataa atggtaaaaa acttgaatat	540
actaattgta atcgtgatgc aatgaactat tataatcagt ctttagctgc tggtagtggc	600
gatacagtat gtacggaaaa ccttgatgga gttaaacatg aggttgattg gatagagtct	660
ataaaggga ctgattttga aaaccttaaa gtcccagcag gtcaatactt tgcacatggga	720

gataatcgtg ataatagtga agatagtcgt tattgggggtt ttgtacctga caaagatcta 780
gttggttaaag caaaagttgt ttggatgagc tgggataaga tagataaaaa ggttcgctgg 840
gatgaaattg gtaaggtctt ttaa 864

<210> 118

<211> 282

<212> PRT

<213> Campylobacter jejuni

<400> 118

Met Glu Ile Leu Lys Lys Leu Tyr Lys Phe Ser Gln Ser Trp Thr Gly

1 5 10 15

Thr Val Val Ile Val Leu Leu Val Ile Phe Phe Phe Ile Gln Ala Phe

20 25 30

Val Ile Pro Ser Gly Ser Met Lys Asn Thr Leu Leu Val Gly Asp Phe

35 40 45

Leu Phe Val Lys Lys Phe Ser Tyr Gly Ile Pro Thr Pro His Ile Pro

50 55 60

Trp Leu Glu Ile Pro Val Leu Pro Asp Phe Asn Lys Asp Gly His Leu

65 70 75 80

Ile Lys Ala Gln Gly Ser Gln Arg Gly Asp Ile Val Val Phe Arg Asn

85 90 95

Pro Arg Asn Glu Lys Glu His Phe Val Lys Arg Cys Val Gly Thr Gly

100 105 110

Gly Asp Arg Ile Val Tyr Ala Asn Lys Thr Leu Tyr Val Arg Met His

115 120 125

Glu Gly Asp Glu Phe Met Lys Glu His Tyr Pro Asn Asp Leu Val Thr

130 135 140

Leu Gly Gly Gln Ile Tyr Val Lys Glu Pro Tyr Lys Gln Lys Gly Ile

145 150 155 160

His Tyr Asp Pro Lys Lys Asp Ile Glu Ser Asp Ile Leu Arg Phe Leu

165 170 175

Ser Ile Gly Asp Phe Ala Met Ser Pro Thr Tyr Ile Lys Glu Leu Gly
180 185 190

Asn His Ile Gly Phe Ser Gly Gly Asn Ala Tyr Val Phe Asp Val Pro
195 200 205

Glu Asn Glu Tyr Phe Met Met Gly Asp Asn Arg Asp Tyr Ser Tyr Asp
210 215 220

Ser Arg Phe Trp Gly Ser Val Pro Tyr Arg Leu Ile Val Gly Lys Pro
225 230 235 240

Trp Phe Val Tyr Phe Ser Trp Asp Lys Asp Lys Asn Val Arg Trp Glu
245 250 255

Arg Ile Gly Arg Phe Val Asp Thr Leu Glu Asn Asp Glu Gln Tyr Ile

260 265 270

His Asp His Asp Asp Glu Asp Lys Leu Ser
275 280

<210> 119

<211> 849

<212> DNA

<213> Campylobacter jejuni

<400> 119

atggaaat	taaagaa	atataaat	tcacagt	ctt ggact	ggaac t	gtagtt	tatt	60
gttctttt	tgattttt	ctttata	caa gcttt	tgta ttcct	tctgg	ttctat	gaaa	120
aacacctt	at tggta	gggga ttttt	atgtt	gttaaaaa	aat ttagc	tatgg	tatcc	180
caact cctcat	atc cttgt	tgtga aattc	ctgtt ttgcc	agatt tcaata	aaaga	tgggc	atttg	240
ataaaag	cac aagg	gtcaca aagag	gagat atagt	tgttt ttaga	aatcc	tagaa	tga	300
aaagaac	act ttgta	aagcg ttgt	gtaggc acagg	aggag atagg	atagt	ttagc	aaat	360
aaaacac	ttt atgta	aagaat gcat	gagggt gatga	attta tgaa	agaaca	ttatc	cgaat	420
gatcttg	tta ctctt	ggagg gcaa	atttat gtaaa	agaac cttata	aaaca	aaaag	gtatt	480
cattatg	atc caaaaa	aaga tatag	aaagc gatatt	tttac gcttt	cttag	catagg	tgat	540
tttgct	atgt ctcca	actta tatta	aaaga cttgg	aaatc atat	aggttt	tagcgg	cggga	600

aatgcttatg tttttgatgt gcctgaaaat gagtatttca tgatgggtga taatcgcgat 660

tattcttatg atagtcgttt ttgggttctt gticcttata ggttgatagt aggtaaacct 720

tggtttgatg atttctcttg ggataaagat aaaaatgttc gctgggaaag gatagggcgt 780

tttgttgata ccttggaataa tgatgaacaa tatatccatg atcatgatga tgaggataaa 840

ttaagctaa 849

<210> 120

<211> 290

<212> PRT

<213> Helicobacter pylori

<400> 120

Met Lys Phe Leu Arg Ser Val Tyr Ala Phe Cys Ser Ser Trp Val Gly

1 5 10 15

Thr Ile Val Ile Val Leu Leu Val Ile Phe Phe Val Ala Gln Ala Phe

20 25 30

Ile Ile Pro Ser Arg Ser Met Val Gly Thr Leu Tyr Glu Gly Asp Met

35 40 45

Leu Phe Val Lys Lys Phe Ser Tyr Gly Ile Pro Ile Pro Lys Ile Pro

50 55 60

Trp Ile Glu Leu Pro Ile Met Pro Asp Phe Lys Asn Asn Gly His Leu

65 70 75 80

Ile Glu Gly Asp Arg Pro Lys Arg Gly Glu Val Val Val Phe Ile Pro

85 90 95

Pro His Glu Lys Lys Ser Tyr Tyr Val Lys Arg Asn Phe Ala Ile Gly

100 105 110

Gly Asp Glu Val Leu Phe Thr Asn Glu Gly Phe Tyr Leu His Pro Phe

115 120 125

Glu Ser Gly Asn Asp Lys Asp Tyr Ile Ala Lys His Tyr Pro Asn Ala

130 135 140

Met Thr Lys Glu Phe Met Gly Lys Ile Phe Val Leu Asn Pro Tyr Lys

145 150 155 160

Ser Lys His Pro Gly Ile His Tyr Gln Lys Asp Asn Glu Thr Phe His

165 170 175

Leu Met Glu Gln Leu Ala Thr Gln Gly Ala Glu Ala Asn Ile Ser Met

180 185 190

Gln Leu Ile Gln Met Glu Gly Glu Lys Val Phe Tyr Lys Lys Ile Asn

195 200 205

Ser Asp Glu Phe Phe Met Ile Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ser Asp

210 215 220

Ser Arg Phe Trp Gly Ser Val Ala Tyr Lys Asn Ile Val Gly Ser Pro

225 230 235 240

Trp Phe Val Tyr Phe Ser Leu Ser Leu Lys Asn Ser Leu Glu Met Asp

245 250 255

Ala Glu Asn Asn Pro Lys Lys Arg Tyr Leu Val Arg Trp Glu Arg Met

260 265 270

Phe Lys Ser Val Glu Gly Leu Glu Lys Ile Ile Lys Lys Glu Lys Ala

275 280 285

Thr His

290

<210> 121

<211> 873

<212>

> DNA

<213> Helicobacter pylori

<400> 121

atgaaat ttt tacgtcttgt ttatgcattt tgctccagtt gggtaggac gattgttatt 60

gtgctgttgg ttatcttttt tgttgcgcaa gctttcatca ttccctctcg ctctatggta 120

ggcacgctct atgagggcga catgctcttt gtcaaaaaat ttcttacgg cataccatt 180

cctaaaatcc catggattga gcttcttatt atgcctgatt ttaaaaataa cgggcatttg 240

atagaggggg atcgccctaa gcgcggcgaa gtggtcgtat ttatccccc ccatgaaaa 300

aaatcttact atgtcaaaag gaattttgcc attgggggcg atgagggtgct attcactaat 360

gaggggtttt atttgcaccc ttttgagagc ggcaacgata aagattatat tgctaaacat 420

taccctaacg ccatgactaa agaatttatg ggtaaaattt ttgttttaaa cccttataaa 480

agtaagcadc cgggtatcca ttacaaaaaa gacaatgaaa ccttccactt aatggagcag 540

ttagccactc aaggtgcgga agctaataac agcatgcaac tcattcaaat ggagggcgaa 600

aaggtgtttt acaagaaaat caatagcgat gaatttttca tgatcggcga taacagagac 660

aattctagcg actcgcgctt ttgggggagt gtggcttata aaaacatcgt gggttcgcca 720

tggtttgctt atttcagttt gaggtttaaaa aatagcctgg aatggatgc agaaaacaac 780

cccaaaaaac gctatttggg gcgttgggaa cgcatgttta aaagcgttga aggcttagaa 840

aaaatcatta aaaaagaaaa agcaacgcac taa 873

<210> 122

<211> 274

<212> PRT

<213> Propionibacterium acnes

<400> 122

Val Ala Asp Asp Tyr Arg Ala Arg Arg Ala Ala Asn Gly Asp Thr Arg

1 5 10 15

Asp Ser Asp Asp Ala Thr Ala Arg Gly Glu Gln Ala Ser Gly Trp Gln

20 25 30

Arg Phe Arg Ser Gly Ala Ile Glu Val Val Leu Ile Val Val Gly Ala

35 40 45

Leu Ile Ile Ser Ala Val Leu Arg Gly Phe Val Ala Gln Met Phe Val

50 55 60

Ile Pro Ser Lys Ser Met Gln Asn Thr Leu Gln Val Gly Asp Arg Val

65 70 75 80

Ile Ala Val Lys Ala Ala Asp Phe His Arg Gly Asp Val Val Val Phe

85 90 95

Lys Asp Thr Glu His Trp Leu Pro Ala Val Gln Asp Arg Arg Ser Val

100 105 110

Pro Gly Gln Ile Leu Glu Phe Val Gly Leu Leu Pro Asn Lys Ser Ser
115 120 125
Asn Tyr Leu Ile Lys Arg Val Ile Gly Met Pro Gly Asp Thr Val Ala
130 135 140
Cys Cys Asn Val Asn Gly Gln Val Thr Val Asn Gly Lys Ala Leu Asp
145 150 155 160
Glu Arg Ser Tyr Leu Tyr Ser Glu Asn Gly Glu Met Val Lys Pro Ser
165 170 175

Ala Met Glu Phe Arg Val Thr Val Pro Arg Gly Arg Met Phe Val Leu
180 185 190
Gly Asp His Arg Asn Ala Ser Gly Asp Ser Arg Tyr His Leu Gln Asp
195 200 205
Leu Asp Pro Gly Glu Tyr Thr Gly Ala Pro Ala Phe Val Pro Leu Asp
210 215 220
Asp Val Val Gly Pro Ala Lys Ala Ile Leu Met Pro Leu Asn Arg Ile
225 230 235 240
Glu Gly Leu Gly Thr Pro Asn Thr Phe Arg Gly Ile Pro Asp Arg Ser

245 250 255
Ser Ser Ala Pro Ala Lys Ala Arg Ile Cys Val Gly Asn Thr Cys Cys
260 265 270
Pro Lys

<210> 123

<211> 825

<212> DNA

<213> Propionibacterium acnes

<400> 123

gtggcggatg actaccgggc gaggcgggct gcaaacggcg acaccaggga ctctgacgat	60
gcaacagcac gtggggaaca ggcgtctggg tggcagcgtc ttcggtcggg ggccatcgaa	120
gttgtttctca tcgtcgttgg tgccctcacc atctcagctg tgctgcgtgg tttcgtcgtc	180

cagatgtttg tcatcccgtc gaagtcctatg caaaacacct tgcaggtggg tgaccgcgtg 240
atcgcggtga aagccgccga ttttcatcgg ggcgacgtcg tcgtgttcaa agacaccgaa 300
cattgggttac ctgctgttca ggatcgccgc tctgttccag gacagatcct cgaattcgtc 360
gggttgttgc ctaacaagag ctgaactac ctcattaagc gagtgatcgg catgcctggg 420
gacaccgttg cctgctgcaa cgtcaacggc caggtgaccg tcaacggtaa ggcgcttgac 480
gagcggtcac acctgtactc cgaaaatggt gaaatggta aaccctcggc gatggaattc 540
cgggtcactg ttctcggggg gcggatgttc gtcttggggg accatcgcaa tgcctcgggt 600

gactcgct atcacctcca agacctgat ccgggtgagt atacgggcgc tcctgcgttt 660
gtgccgtcg atgacgtcgt tggccggca aaggccattc ttatgcctct caatgcatt 720
gagggactgg ggactcctaa cactttccgg ggaatccgg atagtcgtc gtcagctcca 780
gccaaggcgc gcatctgcgt cggtaacacg tgctgcccta agtga 825

<210> 124

<211> 628

<212> PRT

<213> Chlamydia trachomatis

<400> 124

Met Thr Ser Ser Tyr Met Ser Arg Leu Tyr Ser Leu Asn Lys Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ile Leu His Ser Ser Phe Arg Leu Leu Lys Ser Thr Lys Met Leu
20 25 30

Ser His Pro Glu Thr Gln Lys Glu Leu Gln Glu Val Leu Lys Gln Leu
35 40 45

Glu Glu Ala Ile Leu Asp Gln Asn Arg Glu Asp Ala Ser Leu Phe Ala
50 55 60

Lys Gln Ala Gln Ala Ile Gln Lys Arg Phe Pro Lys Ser Lys Leu Arg
65 70 75 80

Ala Thr Phe Asp Leu Ile Tyr Ala Leu Thr Phe Ala Ala Ile Leu Ala

85 90 95

Phe Leu Ile Arg Gln Phe Trp Phe Glu Leu Tyr Glu Val Pro Thr Gly
100 105 110

Ser Met Arg Pro Thr Ile Leu Glu Gln Asp Arg Ile Leu Val Ser Lys
115 120 125

Thr Thr Phe Gly Leu Arg Leu Pro Phe Ser Asn Arg Ser Ile Gly Tyr
130 135 140

Thr Pro Glu Ala Ile Thr Arg Gly Glu Leu Val Val Phe Thr Val Gly
145 150 155 160

Asp Leu Pro Ile Pro Asn Ala Asp Thr Lys Tyr Phe Gly Ile Ile Pro
165 170 175

Gly Lys Lys Arg Tyr Ile Lys Arg Cys Met Gly Lys Pro Gly Asp Thr
180 185 190

Val Tyr Phe Tyr Gly Gly Lys Ile Tyr Gly Ile Asp Cys Asp Gly Glu
195 200 205

Pro Ile Phe Pro Gln Asn Thr Glu Asn Leu Tyr His Val Pro Tyr Ile
210 215 220

Ser Phe Asp Gly Thr Pro Glu Ile Leu Thr His Ser Glu Glu Gln Thr
225 230 235 240

Asp Val Ile Phe Asn Gln Phe His Thr Pro Cys Gly Lys Ile Ser Leu
245 250 255

Pro Gln Gln Ala Ser Tyr Gly Gln Phe Phe Tyr Lys Asn Ala Trp His
260 265 270

Asn Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Lys Asp Pro His Asn Glu Pro Val Ser
275 280 285

Tyr Ala Asp Leu Phe Gly Ile Lys Asn Phe Ala Met Val Arg Ile Leu
290 295 300

Thr Lys Lys Gln Ala Ala Leu Thr His Val Leu Pro Ser Pro Leu Ser
305 310 315 320

Asp Thr Tyr Leu Glu Ile Ala His Thr Pro Asn Val Ser Tyr Pro His
325 330 335

Pro His Leu Arg Pro Phe Glu Thr Gln Leu Ile Pro Thr Ile Glu Pro
340 345 350

Met Lys Thr Leu Leu Pro Leu Arg Lys Glu His Ile His Leu Ile Arg

355 360 365
 Asn Asn Leu Thr Thr Ser Arg Phe Thr Val Val Asp Gly Tyr Ala Tyr
 370 375 380
 Lys Tyr Gln Pro Ala Pro Met Asn Thr Ser Gly Met Val Arg Met Phe
 385 390 395 400
 Ala Leu Pro Met Pro Asn Ile Pro Asp Gly Cys Tyr Glu Phe Ser Lys
 405 410 415
 Gly Asp Val Phe Lys Ile Asn Met Gly Gly Phe Arg Thr Lys Leu Lys
 420 425 430

 Gln Pro His Pro Leu Thr Gln Leu Ser Asn Ser Gln Val Ile Asp Leu
 435 440 445
 Phe Asn Cys Gly Ile Ser Phe His Thr Ile Tyr Ile Pro Lys Asn Pro
 450 455 460
 Gln Tyr Ala Pro Phe Pro Asn Arg Tyr Ala Phe Phe Asn Gln Gly Asn
 465 470 475 480
 Leu Phe Val Met Asp Ser Pro Val Phe Ile Asp Ser Asp Pro Ala Leu
 485 490 495
 Gln Lys Phe Ile Val Ser Glu Glu Glu Lys Glu Leu Gln Ser Ser Glu

 500 505 510
 Asp Lys Pro Tyr Ile Ala Phe Ile Asp Arg Gly Pro Pro Pro Glu Ser
 515 520 525
 Thr Glu Glu Phe Val Ser Phe Ile Thr Asn Phe Gly Leu Lys Ile Pro
 530 535 540
 Glu Gly His Val Leu Val Leu Gly Asp Asn Cys Pro Met Ser Ala Asp
 545 550 555 560
 Ser Arg Asp Phe Gly Phe Val Pro Val Glu Asn Leu Leu Gly Ser Pro
 565 570 575

 Val Gly Ile Phe Trp Pro Ile Asn Arg Leu Gly Leu Leu Ser Ser Asn
 580 585 590
 Ile Thr Pro Leu Ser Leu Pro Gly Tyr Leu Val Asn Gly Leu Ala Leu
 595 600 605
 Gly Ala Phe Leu Tyr Cys Ile Gly Leu Trp Tyr Tyr Arg Lys Asn His

610

615

620

Arg Leu Phe Pro

625

<210> 125

<211> 1887

<212> DNA

<213> Chlamydia trachomatis

<400> 125

atgacgagca gttacatgag tcgcttata tccctgaata agagtcgtcg cattcttcat	60
tcttcttta gattgctgaa aagcacaaaa atgctctctc atccggaaac tcaaaaagaa	120
ctacaagaag tcttgaaaca gcttgaagag gctatatttg atcagaatag ggaagatgct	180
tccctttttg ctaagcaagc tcaagccata caaaaaagat tccctaaatc caaactccga	240
gctacttttg atcttatcta tgctttgacg tttgctgcca ttcttgcttt tttaatccgc	300
cagttctggg ttgagctata tgaagttcct acaggatcta tgcggcctac tattcttgaa	360
caagatcgta ttcttgtttc caaaacaaca ttggactcc ggctaccttt tagtaacaga	420
agtattggct atacacctga ggctatcact cgaggagaac tggtagtctt cactgttgga	480
gatcttccta tccctaagc cgacactaag tattttgaa tcatccctgg gaaaaaacgc	540
tatatataac ggtgcatggg taaacctgga gataccgtat atttttatgg agggaaaatt	600
tatgggatcg attgcgacgg agagcccatc ttccccaaa atacagagaa tctctaccac	660
gtcccctata tttcttttga cggaactcca gaaattctta cccattcaga agagcaaaca	720
gatgtgatct ttaaccaatt tcacacacct tgttgaaaga tttctctccc tcaacaggct	780
tcttatggac aatttttcta taagaatgct tggcataatg atactcccta tgctttaaaa	840
gacctcata atgagcctgt tagctatgcc gatctattcg gaataaaaaa ttttgcaatg	900
gttcgcatcc ttaccaaaaa acaagctgct ctactcatg tccttccctc tctcttttcg	960
gacacctacc tagaaattgc ccacactcct aatgtttcct atcctcacc tcacttacgt	1020
ccatttgaaa cacagcttat tctactatc gaacctatga aaaccttgct tcttttaagg	1080
aaggaacata ttcatttgat tcgtaataac ctcaacaat cccgttttac agttgtagat	1140
ggatatgctt acaagtacca acctgtctcc atgaatacct caggcatggg caggatgttt	1200
gccctaccta tgccaaatat tcttgacgga tgttatgaat tttctaaagg agacgtgttt	1260

aaaatcaata tgggtggcctt tcgaacaaaa ctcaaacagc cgcataccttt aacgcaatta 1320

agcaattctc aggcatttga cttatttaat tgcggcatta gtttccacac gatctatatt 1380

cctaaaaacc ctcaatatgc tccgttcctt aatcgctatg catttttcaa tcaagggaac 1440

ctgttcgtta tggattctcc agtttttatt gatagcgatc ctgccttaca gaaattcatt 1500

gtgtctgaag aggaaaaaga acttcaatca tctgaagaca aaccttacct cgcattttatt 1560

gacagaggtc ctctccaga atctacagag gaatttggtt cttttattac taatttcggt 1620

cttaaaattc cggaaggcca cgtgcttgtc ttaggagata attgtcctat gagcgctgat 1680

agccgtgatt ttggttttgt tcccgttgaa aatcttttgg gatctcctgt tgggatcttc 1740

tggcctatta atcgtctagg attgttatct tccaatataa cgcccttgag ttacctggc 1800

tacctcgtaa atggattggc tctaggagct ttcttttact gcataggatt atggtactat 1860

cgaaaaaacc ataggctatt cccttaa 1887

<210> 126

<211> 636

<212> PRT

<213> Chlamydophila pneumoniae

<400> 126

Met Lys Gln His Tyr Ser Leu Asn Lys Ser Arg His Ile Leu Arg Ser

1 5 10 15

Thr Tyr Lys Leu Leu Lys Ser Lys Lys Leu Ala His Ser Pro Ala Asp

20 25 30

Lys Lys Gln Leu Gln Glu Leu Leu Glu Gln Leu Glu Glu Ala Ile Phe

35 40 45

Glu His Asp Gln Glu Thr Ala Ser Asp Leu Ala Gln Gln Ala Leu Ala

50 55 60

Phe Ser Asn Arg Tyr Pro Asn Ser Phe Gly Arg Lys Thr Tyr Glu Leu

65 70 75 80

Ile Lys Ala Leu Leu Phe Ala Gly Val Val Ala Phe Leu Val Arg Gln

85 90 95

Phe Trp Phe Glu Leu Tyr Glu Val Pro Thr Gly Ser Met Arg Pro Thr

100	105	110	
Ile Leu Glu Gln Asp Arg Ile Leu Val Ser Lys Thr Thr Phe Gly Leu			
115	120	125	
His Cys Pro Phe Ala Lys Lys Pro Leu Ala Phe Asn Pro Glu Ser Val			
130	135	140	
Thr Arg Gly Gly Leu Val Val Phe Thr Val Gly Asp Leu Pro Ile Pro			
145	150	155	160
Asp Ala Asp Thr Lys Tyr Phe Gly Leu Ile Pro Gly Lys Lys Arg Tyr			
165	170	175	
Ile Lys Arg Cys Met Gly Arg Pro Gly Asp Phe Leu Tyr Phe Tyr Gly			
180	185	190	
Gly Lys Ile Tyr Gly Leu Asp Asp Ala Gly Lys Arg Ile Glu Phe Pro			
195	200	205	
Ser Val His Gly Leu Glu Asn Leu Tyr His Val Pro Tyr Ile Ser Phe			
210	215	220	
Asp Gly Thr Thr Ser Ser His Thr Glu Gly Gln Lys Thr Ile Ile Asp			
225	230	235	240
Phe Lys Gln Phe Asn Gln Ser Tyr Gly Arg Leu Ile Phe Pro Gln Thr			
245	250	255	
Ser Met Tyr Gly Gln Phe Phe Asp His Lys Glu Trp His Gln Asp Glu			
260	265	270	
Pro Asn Lys Leu Lys Asp Pro His Leu Ser Pro Val Ser Tyr Ala Asp			
275	280	285	
Leu Phe Gly Met Gly Asn Tyr Ala Met Val Arg Ile Leu Thr Glu His			
290	295	300	
Gln Ala Arg Thr Ser His Leu Leu Pro Asn Pro Gly Ser Pro Thr Lys			
305	310	315	320
Val Tyr Leu Glu Ile Cys His Thr Ala Asn Leu Ser Tyr Pro Lys Pro			
325	330	335	
Leu Leu Arg His Tyr Glu His Gln Leu Ser Pro Ala Ile Gln Pro Met			
340	345	350	
Lys Thr Leu Leu Pro Leu Arg Lys Glu His Leu His Leu Ile Arg Asn			

355 360 365
 Asn Leu Thr Thr Ser Arg Phe Ile Val Ala Gln Gly Cys Ala Tyr Lys

 370 375 380
 Tyr His Gln Phe Lys Ile Asn Thr Ser Gly Ile Ala Lys Ala Tyr Ala
 385 390 395 400
 Ile Leu Leu Pro Lys Val Pro Asp Gly Cys Tyr Glu Tyr Ser Lys Gly
 405 410 415
 Glu Ala Tyr Gln Ile Gly Phe Gly Glu Ile Arg Tyr Lys Leu Lys Ser
 420 425 430
 Ser His Pro Leu Thr Gln Leu Asn Asp Lys Gln Val Ile Glu Leu Phe

 435 440 445
 Asn Cys Gly Ile Asn Phe Ser Ser Ile Tyr Asn Pro Val Asn Pro Leu
 450 455 460
 Gln Ala Pro Leu Pro Asn Arg Tyr Ala Phe Phe Asn Gln Gly Asn Leu
 465 470 475 480
 Tyr Ile Met Asp Ser Pro Val Phe Ile Lys Asn Asp Pro Thr Leu Gln
 485 490 495
 Lys Phe Val Thr Ser Glu Thr Glu Lys Gln Glu Gly Ser Ser Glu Thr
 500 505 510

 Gln Pro Tyr Ile Ala Phe Val Asp Lys Gly Leu Pro Pro Glu Asp Phe
 515 520 525
 Lys Glu Phe Val Glu Phe Ile His Asn Phe Gly Ile Gln Val Pro Lys
 530 535 540
 Gly His Val Leu Val Leu Gly Asp Asn Tyr Pro Met Ser Ala Asp Ser
 545 550 555 560
 Arg Glu Phe Gly Phe Val Pro Met Glu Asn Leu Leu Gly Ser Pro Leu
 565 570 575
 Cys Thr Phe Trp Pro Ile Gly Arg Met Gly Arg Leu Thr Gly Val Ser

 580 585 590
 Ala Pro Thr Thr Leu Ser Gly Tyr Leu Val Ser Gly Ile Ala Leu Ala
 595 600 605

Thr Gly Leu Ser Leu Ile Gly Tyr Val Tyr Tyr Gln Lys Arg Arg Arg

610

615

620

Leu Phe Pro Lys Lys Glu Glu Lys Asn His Lys Lys

625

630

635

<210> 127

<211> 1911

<212> DNA

<213> Chlamydomonada pneumoniae

<400> 127

atgaaacaac actattctct aaataaaagt cgtcatatcc tccgcagtac ttataagctt 60

ttaaaaagta aaaaactcgc ccattcccct gcagataaaa agcaactgca agaactacta 120

gaacaactag aagaggctat ctttgaacat gatcaagaaa ctgcaagcga cttagctcag 180

caagcattag cattttccaa ccgttatect aattccttcg gacgcaaac ctatgagctt 240

atcaaggccc ttctttttgc tgggtgttga gccttcttag ttcggaatt ttggtttgaa 300

ctttatgaag tgcctacagg atccatgagg cctacaatt tagaacagga tcggattctt 360

gtatccaaaa caacatttgg tctccattgc ctttttcta agaaaccact tgccttcaat 420

cctgaatccg taactcgcgg ggggtcttgtt gttttactg taggcgacct ccctatccca 480

gatgctgata caaagtactt cggattgatt ccaggaaaa agcgttacat taaacgttgc 540

atgggaagac ctggggactt cttatatctc tatggaggaa aaatttatgg tcttgatgat 600

gcaggtaaac gcatagagtt tccttctgtc catggtttag aaaacttata tcacgtcccc 660

tatatactct ttgatggcac taccagcagc catacagaag ggcagaaaaac aattatagat 720

tttaagcagt tcaatcaaag ttatggtcgg ctgattttcc ctcaaacctc catgtatgga 780

caattctttg accataaaga atggcatcaa gacgagccta ataaattaaa agatcctcat 840

ctttcgccag tcagctatgc cgatcttttt ggtatgggta actatgctat ggtgcgcatac 900

ttaacagaac atcaggcagc aacatcccat ctacttccga atccaggaag tccaactaaa 960

gtctacttag aaatttgcca tacagcgaac ctttctacc caaagcctct gttgcgtcac 1020

tatgagcatc agctctcgcc tgcgattcaa cctatgaaga ctttacttcc ttgctgtaag 1080

gaacatttgc acttaattcg gaacaatctt actacctctc gttttattgt tgcctcaagga 1140

tgtgcgtata aataccatca attcaagatt aacacttcag gaattgcaa agcctatgca 1200

attctcctgc ccaaggtccc tgatggttgt tatgaatatt cttaaaggcga agcgtatcaa 1260

attggctttg gagagattcg ttataagcta aaatcttctc acccccttac tcagctcaat 1320

gataagcaag tgattgaact ttttaactgc gggatcaact ttagttctat ttataatcct 1380

gtgaatccgc tgcaagcacc ttacctaac cgttatgcat tctttaacca agggaatctt 1440

tatatcatgg attctcctgt atttataaag aatgatccaa ctctgcaaaa atttgtgact 1500

tctgaaacgg aaaagcaaga ggggtcttca gagacacaac cctatatagc ttttgttgac 1560

aagggactcc ctccagaaga ttttaagaa ttcgtggagt ttatacataa ttttggtatt 1620

caagttccta aaggtcatgt tctcgtcttg ggagataact accctatgag tgcggatagt 1680

cgagaatttg gctttgttcc tatggaaaat ctcttaggat ctctctatg tacattctgg 1740

cctattggac gcatgggacg gttaactgga gtttctgctc caacaacact ctcaggttat 1800

cttggttagtg ggatagcatt agcgacgggt ctctctctca ttggatatgt ctactatcaa 1860

aaacgacgca gactctttcc taagaaagag gagaaaaacc acaagaaata a 1911

<210> 128

<211> 189

<212> PRT

<213> Staphylococcus carnosus

<400> 128

Val Lys Lys Glu Ile Lys Glu Trp Ile Ile Ala Ile Ala Ile Ala Leu

1 5 10 15

Val Leu Val Leu Val Ile Thr Asn Phe Ile Ala Lys Ser Tyr Thr Val

20 25 30

Arg Gly Asp Ser Met Tyr Pro Thr Leu Lys Asp Gly Glu Lys Val Ile

35 40 45

Val Asn Met Ile Gly Phe Lys Thr Gly Gly Leu Glu Lys Gly Asn Val

50 55 60

Ile Val Phe His Ala Thr Lys Asn Ser Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Met Pro Gly Asp Ser Ile Glu Tyr Lys His Asp Gln Leu Tyr Val

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Val Lys Glu Pro Tyr Leu Asp Tyr Asn Glu Lys His

100 105 110
 Lys Ser Tyr Asp Glu Ile Thr Gly Ser Phe Lys Val Lys Asn Leu Pro
 115 120 125
 Asn Ala Asn Gly Ser Asn Thr Ile Pro Lys Asn Lys Leu Leu Val Leu
 130 135 140
 Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ser Phe Gly Leu Ile
 145 150 155 160
 Asp Glu Asp Gln Val Val Gly Lys Val Ser Leu Arg Tyr Trp Pro Phe

165 170 175
 Thr Ser Phe Lys Val Asn Phe Asn Pro Asp Thr Lys Tyr
 180 185

<210> 129

<211> 570

<212> DNA

<213> Staphylococcus carnosus

<400> 129

gtgaagaaag aaattaaaga gtggataata gccatagcaa tagctttggt attagttcta	60
gtcataacaa atttcattgc gaaatcatat acggttcgtg gtgattcaat gtatccaacg	120
ctaaaagacg gagaaaaagt tatcgtaaat atgattggat ttaaaactgg cggtttagaa	180
aaaggtaatg tgattgtatt ccacgtact aaaaacagcg actacgttaa acgtgttatc	240
ggtatgcctg gtgacagtat tgaatataaa catgatcaat tgtatgttaa tggtaaaaaa	300
gtgaaagaac cttattttaga ttataatgaa aaacataaaa gctatgatga aattacaggt	360
agctttaaag tgaaaaattt acctaagca aatggttcaa acacaattcc taaaaacaaa	420
cttcttgtat taggagataa ccgtgaagtc agtaaagaca gccgttcatt cgttttaatt	480
gatgaagatc aagttgttgg taaagtaagc ttgcgttatt ggccgtttac atctttcaaa	540
gtaaacttta atccggatac aaaatattaa	570

<210> 130

<211> 190

<212> PRT

<213> Staphylococcus haemolyticus

<400> 130

Leu Lys Lys Glu Ile Val Glu Trp Ile Val Ala Ile Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Leu Leu Val Trp Val Met Val Asn Phe Val Ala Lys Ser Tyr Thr Ile

20 25 30

Lys Gly Asp Ser Met Asp Pro Thr Leu Lys Asp Gly Glu His Val Met

35 40 45

Val Asn Ile Leu Gly Tyr Lys Val Gly Asp Ile Lys Lys Gly Asn Val

50 55 60

Ile Val Phe His Ala Asn Gln Gln Asp Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Val Pro Gly Asp Asn Val Ile Tyr Lys Asn Asp Lys Leu Tyr Val

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Ile Asn Glu Pro Tyr Leu Asp Tyr Asn Glu Lys Arg

100 105 110

Lys Gln Gly Glu Tyr Ile Thr Gly Ser Phe Glu Thr Lys Asp Leu Leu

115 120 125

Asn Ala Asn Pro Lys Ser Asn Ile Ile Pro Lys Gly Lys Tyr Leu Val

130 135 140

Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ala Phe Gly Leu

145 150 155 160

Ile Asp Arg Asp Gln Ile Val Gly Lys Val Ser Phe Arg Phe Trp Pro

165 170 175

Phe Ser Glu Phe Lys Phe Asn Phe Asn Pro Asp Asn Glu Lys

180 185 190

<210> 131

<211> 573

<212> DNA

<213> Staphylococcus haemolyticus

<400> 131

ttgaagaaag aaatagtga atggattgtt gccatagcgg taggtttatt acttgtatgg	60
gtaatgggta acttcgtagc taaatcatat actataaaag gcgattcaat ggatccaaca	120
ctaaaagatg gcgaacacgt catgggtaac attctaggat ataaagttgg agacataaaa	180
aaaggtaatg taatcgtatt tcatgcgaat caacaagacg attatgttaa acgtgtcatt	240
ggtgtacctg gcgataacgt tatttataaa aatgataaac tatatgttaa tggtaaaaag	300
ataaatgaac cttatcttga ttacaatgaa aaacgtaaac aagggaata tattacgggt	360
tcatttgaaa ctaaagattt actaaatgca aatcctaaat caaatatcat accaaaaggt	420
aaatacttag ttttaggtga taacagagaa gtcagtaagg atagtagggc gtttgggtta	480
attgatagag atcaaattgt tggtaaagta tcatttagat ttggccatt cagtgaattt	540
aagtttaatt ttaatccaga taatgaaaaa taa	573

<210> 132

<211> 190

<212> PRT

<213> Staphylococcus haemolyticus

<400> 132

Leu	Lys	Lys	Glu	Ile	Ile	Glu	Trp	Ile	Val	Ala	Ile	Gly	Gly	Ala	Leu
1				5					10					15	

Leu	Ile	Val	Gly	Ile	Val	Leu	Lys	Phe	Ile	Gly	Thr	Ser	Tyr	Thr	Val
			20					25						30	

Ser	Gly	Ser	Ser	Met	Tyr	Pro	Thr	Phe	Gln	Asp	Arg	Asn	Lys	Val	Ile
			35					40					45		

Val	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys	Thr	Leu	Asn	His	Ile	Asp	Asn	Gly	Asp	Val
			50				55				60				

Val	Val	Phe	His	Glu	Asp	Ala	Gln	Arg	Asp	Phe	Ile	Lys	Arg	Val	Ile
65				70						75				80	

Gly	Thr	Pro	Gly	Asp	Lys	Val	Glu	Tyr	Glu	Gly	Asp	Gln	Leu	Tyr	Val
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

				85						90					95
Asn	Asp	Lys	Lys	Val	Ser	Glu	Pro	Tyr	Leu	Asp	Tyr	Asn	Lys	Lys	His

100 105 110
 Lys Gln Gly Lys Tyr Leu Thr Gly Thr Phe Lys Thr Ser Gln Val Asn
 115 120 125
 Gly Ala Asn Gly Lys Asn Lys Ile Pro Lys Asp Lys Tyr Leu Val Leu
 130 135 140
 Gly Asp Asn Arg Gln Asn Ser Val Asp Ser Arg Leu Ala Glu Val Gly
 145 150 155 160

Leu Val Asp Lys Asp Gln Leu Val Gly Lys Val Val Leu Arg Tyr Trp
 165 170 175
 Pro Phe Asn Lys Trp Glu Ala Gly Phe Asn Pro Gly Thr Phe
 180 185 190

<210> 133

<211> 573

<212> DNA

<213> Staphylococcus haemolyticus

<400> 133

ttgaaaaaag agataattga atggattgta gccattggtg gcgcactctt aattgtaggt	60
attgtattaa agtttattgg aacatcatac acagtatcag gttcatcgat gtatccaact	120
ttccaagata gaaataaagt gatagttagt aagatttcga aaacattgaa ccacattgat	180
aatggtgatg tcgttgtctt ccatgaagat gcacaacgtg attttattaa gcgtgtgatt	240
ggtacgccag gtgataaagt tgagtatgaa ggtgatcaat tatatgttaa tgacaaaaag	300
gtatcagagc cttattttaga ttataataag aagcataaac aaggtaagta tttaacaggt	360
acatttaaaa caagccaagt gaacggagca aatggtaaaa ataaaattcc taaagataag	420
tatttagttt taggtgataa cagacaaaat agttagata gccgtttggc tgaagttggt	480
ttagtagata aagaccaact ttaggtataa gttgttttaa gatattggcc atttaataaa	540
tgggaagcag gttttaaccc aggcacattt tag	573

<210> 134

<211> 191

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 134

Leu Lys Lys Glu Ile Leu Glu Trp Ile Val Ala Ile Ala Val Ala Ile

1 5 10 15

Ala Leu Ile Ala Ile Ile Thr Lys Phe Val Gly Lys Ser Tyr Ser Ile

20 25 30

Lys Gly Asp Ser Met Asp Pro Thr Leu Lys Asp Gly Glu Arg Val Val

35 40 45

Val Asn Ile Ile Gly Tyr Lys Leu Gly Gly Val Glu Lys Gly Asn Val

50 55 60

Ile Val Phe His Ala Asn Lys Lys Asp Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Thr Pro Gly Asp Ser Val Glu Tyr Lys Asn Asp Thr Leu Tyr Val

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Gln Ser Glu Pro Tyr Leu Asn Tyr Asn Glu Lys Arg

100 105 110

Lys Gln Thr Glu Tyr Ile Thr Gly Ser Phe Lys Thr Lys Asn Leu Pro

115 120 125

Asn Ala Asn Pro Gln Ser Asn Val Ile Pro Lys Gly Lys Tyr Leu Val

130 135 140

Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ser Phe Gly Leu

145 150 155 160

Ile Asp Lys Asp Gln Ile Val Gly Lys Val Ser Leu Arg Tyr Trp Pro

165 170 175

Phe Ser Glu Phe Lys Ser Asn Phe Asn Pro Asn Asn Thr Lys Asn

180 185 190

<210> 135

<211> 576

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 135

ttgaaaaaag aaattttaga gtggattggt gccatagccg ttgccattgc acttattgcc	60
ataatcacta aatttgtcgg aaaatcatat tctattaaag gtgattcaat ggatcctaca	120
ttaaaagatg gggagcgtgt agtggtaaatt attattggct ataaattagg tggcgttgaa	180
aaaggaaatg tcattgtatt tcatgctaataaaaaagatg attatgttaa aagagttatt	240
ggaactccag gagatagtgt tgaatataaa aatgatacac tctatgttaa tggtaaaaag	300
caatcagaac catacttgaa ctataatgaa aaacgtaagc aaactgagta tatcacaggt	360
agtttcaaaa caaaaaattt accaaatgct aatcctcaat ctaatgttat tcctaaaggt	420
aaatatttag ttttggggga taaccgtgag gtaagtaaag atagtcgttc attcggttta	480
attgacaaag accaaattgt tggaaaggta tcgctcagat attggccttt cagtgaattt	540
aaatctaact ttaatccaaa taacactaaa aattaa	576

<210> 136

<211> 192

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 136

Met	Lys	Lys	Glu	Ile	Ile	Glu	Trp	Ile	Val	Ala	Ile	Ile	Val	Ala	Ile
1				5					10					15	

Val	Ile	Val	Thr	Leu	Val	Gln	Lys	Phe	Leu	Phe	Ala	Ser	Tyr	Thr	Val
				20				25						30	

Lys	Gly	Ala	Ser	Met	His	Pro	Thr	Phe	Glu	Asn	Arg	Glu	Lys	Val	Ile
				35				40						45	

Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Lys	Thr	Leu	Asp	His	Ile	Asp	Thr	Gly	Asp	Val
				50				55						60	

Val	Ile	Phe	His	Ala	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Tyr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile
				65				70						75	80

Gly	Lys	Pro	Gly	Asp	Ser	Val	Glu	Tyr	Lys	Lys	Asp	Gln	Leu	Tyr	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

				85				90						95	
Asn	Gly	Lys	Lys	Val	Asp	Glu	Pro	Tyr	Leu	Ser	Glu	Asn	Lys	Lys	His

100 105 110
 Lys Val Gly Glu Tyr Leu Thr Glu Asn Phe Lys Ser Lys Asp Leu Lys
 115 120 125
 Gly Thr Asn Gly Asn Met Lys Ile Pro Ser Gly Lys Tyr Leu Val Leu
 130 135 140
 Gly Asp Asn Arg Gln Asn Ser Ile Asp Ser Arg Met Asp Glu Val Gly
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Lys Asn Gln Val Val Gly Lys Val Val Leu Arg Tyr Trp
 165 170 175
 Pro Phe Asn Arg Trp Gly Gly Ser Phe Asn Pro Gly Thr Phe Pro Asn
 180 185 190

<210> 137

<211> 579

<212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 137

atgaagaaag aaataataga atggattgta gccataatcg ttgcaattgt tatcgtcaca 60
 cttgtgcaaa agtttttatt tgcttcttat acagtcaaag gagcgtctat gcatccaaca 120

tttgaaaata gagaanaaagt gatagtaagt cgtatagcaa aaacacttga tcatattgat 180
 acaggagatg tagtgatttt tcatgctaac gcgaagcaag attatattaa gcgacttatt 240
 ggtaaaccag gtgattcagt agaataataa aaagatcaac tatattttaaa cggtaaaaaa 300
 giagatgagc cttatttaag tgaaaataaa aaacataaag ttggagaata tctaacggaa 360
 aactttaagt ctaaagatct taagggtacg aatggcaata tgaaaattcc tagtggtaaa 420
 tacttggttt tagtgataa tcgtcaaaac agtattgaca gtcgcatgga tgaagtaggt 480
 cttttagata aaaatcaagt tgtttgaaaa gtagttttga gatactggcc atttaatcgg 540

tggggcggta gttttaatcc tggaacattt cctaactaa 579

<210> 138

<211> 188

<212> PRT

<213> Staphylococcus hominis

<400> 138

Leu Lys Lys Glu Ile Thr Glu Trp Ile Val Ala Ile Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Leu Leu Val Trp Leu Val Val Thr Phe Val Ala Lys Ser Tyr Thr Ile

20 25 30

Lys Gly Asp Ser Met Asp Pro Thr Leu Lys Asp Gly Gln His Val Met

35 40 45

Val Asn Ile Leu Gly Tyr Lys Val Gly Asn Ile Lys Lys Gly Asn Val

50 55 60

Ile Val Phe His Ala Asn Gln Ser Asp Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Val Pro Gly Asp Ser Val Thr Tyr Lys Lys Asp Gln Leu Tyr Ile

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Val Asn Glu Pro Tyr Leu Asp Tyr Asn Glu Lys His

100 105 110

Lys Gln Gly Glu Tyr Ile Thr Gly Ser Phe Glu Thr Lys Asp Leu Leu

115 120 125

Asn Ala His Pro Asn Ser Asn Val Ile Pro Lys Asn Lys Tyr Leu Val

130 135 140

Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ala Phe Gly Leu

145 150 155 160

Ile Asp Lys Gln Gln Ile Val Gly Lys Val Ser Phe Arg Phe Trp Pro

165 170 175

Leu Asn Asn Phe Lys Phe Asn Phe Asn Pro Asp Lys

180 185

<210> 139

<211> 567

<212> DNA

<213> Staphylococcus hominis

<400> 139

ttgaaaaaag aaataacaga atggattgtt gcgatagctg taggtttatt gctcgtatgg 60
cttgtagtca cttttgttgc caaatcctat acaataaaag gtgactcaat ggatccaaca 120
ttaaaagatg ggcaacatgt gatggttaac attttaggtt ataaggtagg aaacataaaa 180
aaaggaaatg ttattgtctt ccatgctaata caatctgatg actatgttaa aagagtaata 240
ggcgtaccag gagatagtgt gacatatataaa aaagatcagc tatatattaa tgggaaaaag 300

gtaaatgagc cttacttaga ctataatgaa aaacataaac aaggagagta cattactgga 360
tcttttgaaa ctaaggatct tcttaatgct catcctaact ctaacgttat tcctaaaaat 420
aaatacttag tattaggaga taaccgtgaa gttagtaaag atagtagagc gtttggatta 480
atagataaac aacaaatcgt cggtaaagta tcatttagat ttggccatt aaataatttt 540
aaatttaatt ttaatccaga taagtag 567

<210> 140

<211> 189

<212> PRT

<213> Staphylococcus lugdunensis

<400> 140

Val Lys Lys Glu Leu Thr Glu Trp Leu Ile Ala Ile Ala Val Gly Ile

1	5	10	15
Ile Leu Val Ile Leu Ile Ile Asn Phe Val Ala Lys Ser Tyr Thr Ile			
20	25	30	
Lys Gly Asp Ser Met Asn Pro Thr Leu Lys Asp Gly Asp His Val Leu			
35	40	45	
Val Asn Ile Ile Gly Tyr Lys Val Gly Thr Val Lys Lys Gly Asn Val			
50	55	60	
Ile Val Phe His Ala Asn Gln Lys Asp Asp Tyr Val Lys Arg Val Ile			
65	70	75	80

Gly Thr Pro Gly Asp Lys Val Tyr Tyr Arg Asp Asp Gln Leu Ile Ile		
85	90	95
Asn Gly Lys Lys Val Lys Glu Pro Tyr Leu Glu Tyr Asn Met Lys Arg		

100 105 110
 Lys Gln Gly Glu Tyr Ile Thr Gly Ser Leu Asp Ile Lys Asp Leu Ala
 115 120 125
 Gly Ala Lys His Asn Ser Asn Val Ile Pro Gln His Lys Tyr Leu Val
 130 135 140
 Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ala Phe Gly Leu
 145 150 155 160
 Ile Asp Glu Lys Gln Ile Val Gly Lys Val Ser Leu Arg Phe Trp Pro
 165 170 175
 Leu Thr Asp Phe Lys Phe Asn Phe Asn Pro Asp Met Ser
 180 185

<210> 141

<211> 570

<212> DNA

<213> Staphylococcus lugdunensis

<400> 141

gtgaaaaagg aattgacaga atgggtaata gctatagcgg taggtattat tttagtcata 60
 ctaatcatta atttgttagc gaaatcatat accattaaag gagactcaat gaatccaaca 120
 ttaaaagatg gcgatcatgt tctggccaat attatcggct ataaagtagg cactgtgaaa 180
 aaggggaatg tcattgtcct ccatgctaac caaaaggatg attatgttaa acgcgttata 240
 ggcacaccag gtgacaaaagt atactatcga gatgatcaac ttattataaa cggaaaaaaa 300
 gtaaaagaac cttatctcga atacaatatg aaacgtaagc aaggagagta tattactgga 360
 tctttagata taaaagattt ggccggtgca aaacataatt ctaatgtcat acctcaacat 420
 aaatacctcg tgtaggaga caatcgtgag gtaagtaaag atagccgtgc ttttggcctt 480
 atcgaatgaaa agcaaattgt cggtaaagtg tctttaagat tttggccatt aactgatttt 540
 aaatttaatt ttaaccctga tatgagctaa 570

<210> 142

<211> 192

<212> PRT

<213> Staphylococcus lugdunensis

<400> 142

Val Lys Lys Glu Ile Leu Glu Trp Ile Val Ser Ile Ala Val Ala Leu

1 5 10 15

Ile Ile Val Gly Ile Val Val Lys Phe Ile Gly Val Thr Tyr Ser Val

20 25 30

Ser Gly Asp Ser Met Tyr Pro Thr Phe Lys Asp Arg Glu Lys Val Val

35 40 45

Val Ser Lys Ile Ser Lys Thr Leu Asp His Ile Asp Asn Gly Asp Ile

50 55 60

Val Val Phe Lys Glu Asp Lys Asp Arg Asp Phe Ile Lys Arg Leu Ile

65 70 75 80

Gly Lys Pro Gly Asp Lys Val Glu Tyr Lys Gly Asp Gln Leu Tyr Val

85 90 95

Asn Asn Lys Lys Ile Asp Glu Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn Lys Glu His

100 105 110

Lys Asn Gly Lys Tyr Leu Thr Gly Ser Phe Lys Ser Ser Asp Leu Gln

115 120 125

Asn Ala Asn Gly Glu Thr Lys Ile Pro Lys Asp Lys Tyr Leu Val Leu

130 135 140

Gly Asp Asn Arg Gln Asn Ser Leu Asp Ser Arg Phe Pro Gln Val Gly

145 150 155 160

Leu Ile Asp Lys Glu Gln Ile Val Gly Lys Val Val Leu Arg Phe Trp

165 170 175

Pro Phe Gly Glu Trp Thr Thr Lys Phe Asn Pro Gly Thr Phe Asp Lys

180 185 190

<210> 143

<211> 579

<212> DNA

<213> Staphylococcus lugdunensis

<400> 143

gtgaaaaaag agatcttaga gtggattgtg tctatagcag ttgcacttat cattgtaggt 60
atagttgtta aatttattgg agttacatat tcagtttcgg gagattcaat gtatccaaca 120
tttaaagata gagaaaaagt agtagtgagt aaaatttcca aaacgttaga ccatattgat 180
aatggtgata tcgttgtctt taaagaagat aaagatagag actttattaa acgtttaatt 240
ggtaaacctg gagacaaagt tgagtataaa ggtgaccaac tatatgttaa taataaaaaa 300

attgatgagc cttattttaa atatacaaaa gagcataaaa atggtaagta tctgacaggt 360
tctttcaaat cgagtgattt gcaaaatgct aatggtgaga cgaagattcc taaagacaaa 420
tatttagtgt taggtgataa tcgtcaaaac agtttagata gtcgttttcc acaggtaggg 480
cttattgata aagaacaaat tgtaggtaaa gttgtgttac gtttctggcc atttgggtgag 540
tggacaacaa aatttaatcc tggaacattt gataagtaa 579

<210> 144

<211> 189

<212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 144

Met Lys Arg Gln Ile Ser Ser Asp Lys Leu Ser Gln Glu Leu Asp Arg

1	5	10	15
Val Thr Tyr Gln Lys Arg Phe Trp Ser Val Ile Lys Asn Thr Ile Tyr			
20	25	30	
Ile Leu Met Ala Val Ala Ser Ile Ala Ile Leu Ile Ala Val Leu Trp			
35	40	45	
Leu Pro Val Leu Arg Ile Tyr Gly His Ser Met Asn Lys Thr Leu Ser			
50	55	60	
Ala Gly Asp Val Val Phe Thr Val Lys Gly Ser Asn Phe Lys Thr Gly			
65	70	75	80

Asp Val Val Ala Phe Tyr Tyr Asn Asn Lys Val Leu Val Lys Arg Val		
85	90	95
Ile Ala Glu Ser Gly Asp Trp Val Asn Ile Asp Ser Gln Gly Asp Val		

100 105 110
Tyr Val Asn Gln His Lys Leu Lys Glu Pro Tyr Val Ile His Lys Ala
115 120 125
Leu Gly Asn Ser Asn Ile Lys Tyr Pro Tyr Gln Val Pro Asp Lys Lys
130 135 140
Ile Phe Val Leu Gly Asp Asn Arg Lys Thr Ser Ile Asp Ser Arg Ser
145 150 155 160
Thr Ser Val Gly Asp Val Ser Glu Glu Gln Ile Val Gly Lys Ile Ser
165 170 175
Phe Arg Ile Trp Pro Leu Gly Lys Ile Ser Ser Ile Asn
180 185

<210> 145

<211> 570

<212> DNA

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 145

atgaaaagac agattagttc agataaatta tctcaagaac tggatcgcggt aacttatcag	60
aaacgcctttt ggagtgtcat taaaaatacc atatacatct tgatggcggt tgcctcaata	120
gccattttta ttgcggtttt atggttgcct gtattaagaa tctacggaca ttcaatgaat	180
aagactttta gtgcaggiga tgtagtcttt acagtaaaag gttcaaattt taaaactgga	240
gacgttgtcg cgttttacta caataataag gtcctagtca agcgggttat tgcagagtca	300
ggagactggg ttaatatiga ttctcaaggg gatgtttacg tgaatcaaca taagttgaaa	360
gaaccatatg ttattcataa agcactcggt aatagtaata taaaataccc atatcaagta	420
cctgataaaa aaatttttgt attaggagac aaccgaaaaa ctccaattga ttctcgaagt	480
acttctgtag gagatgtttc agaagaacaa attgtaggta aaatttcttt cagaatatgg	540
cctctaggta agattagtag tatcaattaa	570

<210> 146

<211> 197

<212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 146

Met Lys Glu Phe Ile Lys Glu Trp Gly Val Phe Ile Leu Ile Leu Ser

1 5 10 15

Leu Phe Leu Leu Ser Arg Ile Phe Leu Trp Gln Phe Val Lys Val Asp

20 25 30

Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asp Lys Glu Gln Leu Val Val

35 40 45

Leu Lys Gln Thr Lys Ile Asn Arg Phe Asp Ile Val Val Ala Asn Glu

50 55 60

Glu Glu Gly Gly Gln Lys Lys Lys Ile Val Lys Arg Val Ile Gly Met

65 70 75 80

Pro Gly Asp Val Ile Lys Tyr Lys Asn Asp Thr Leu Thr Ile Asn Asn

85 90 95

Lys Lys Thr Glu Glu Pro Tyr Leu Lys Glu Tyr Thr Lys Leu Phe Lys

100 105 110

Lys Asp Lys Leu Gln Glu Lys Tyr Ser Tyr Asn Pro Leu Phe Gln Asp

115 120 125

Leu Ala Gln Ser Ser Thr Ala Phe Thr Thr Asp Ser Asn Gly Ser Ser

130 135 140

Glu Phe Thr Thr Val Val Pro Lys Gly His Tyr Tyr Leu Val Gly Asp

145 150 155 160

Asp Arg Ile Val Ser Lys Asp Ser Arg Ala Val Gly Ser Phe Lys Lys

165 170 175

Ser Thr Ile Val Gly Glu Val Lys Phe Arg Phe Trp Pro Ile Arg Arg

180 185 190

Phe Gly Thr Ile Asn

195

<210> 147

<211> 594

<212> DNA

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 147

```

atgaaagaat ttattaaaga atggggtgtc ttatctctca tcctctcact ttttttacta    60
tcgcgtatct ttttatggca attcggtaaa gttgacggac actccatgga tccaacttta    120
gctgacaagg aacagctagt agttctcaaa caaacaaaaa tcaatcgatt cgatattgta    180
gtggctaacg aagaagaagg cggccaaaag aaaaaaattg ttaaacgtgt cattggtatg    240

ccaggtgatg tcataaata taaaaatgac accttaacta ttaacaataa aaaaacagaa    300
gaaccttacc tcaaggaata tactaaatta tttaaaaagg ataaattaca ggaaaaatat    360
tcgtataacc cacttttcca agacctagca caaagctcta ccgctttcac cactgacagc    420
aatggcagca gcgaatttac tactgtcgtg cctaaaggcc actactatct tgttgggtgat    480
gaccgaattg tctctaaaga tagtcgtgcc gtcggttcct tcaaaaaatc aacgattgtg    540
ggagaggtta aattccgctt ctggccaatt cgtcgttttg gaactatcaa ctaa          594

```

<210> 148

<211> 197

<212> PRT

<213> Streptococcus dysgalactiae

<400> 148

```

Met Lys His Phe Ile Lys Glu Trp Gly Pro Phe Thr Leu Phe Leu Ile
  1             5             10             15
Leu Phe Gly Leu Ser Arg Leu Phe Leu Trp Gln Ala Val Lys Val Asp
          20             25             30
Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala His Gly Glu Arg Leu Ile Val
          35             40             45
Leu Asn Gln Ala Arg Ile Asp Arg Phe Asp Ile Val Val Ala Arg Glu
          50             55             60

Glu Glu Asn Gly Gln Lys Lys Glu Ile Val Lys Arg Val Val Gly Met
65             70             75             80
Pro Gly Asp Thr Ile Ala Tyr Asn Asp Asp Thr Leu Tyr Ile Asn Gly

```

85 90 95
 Lys Lys Thr Asp Glu Pro Tyr Leu Val Asn Tyr Leu Lys Glu Phe Lys
 100 105 110
 Lys Asp Lys Leu Gln Lys Thr Tyr Ala Tyr Asn Ser Leu Phe Gln Gln
 115 120 125

Leu Ala Glu Thr Ser Asp Ala Phe Thr Thr Asn Ala Glu Gly Gln Thr
 130 135 140
 Arg Phe Glu Ile Ser Val Pro Glu Gly Glu Tyr Leu Leu Leu Gly Asp
 145 150 155 160
 Asp Arg Ile Val Ser Arg Asp Ser Arg Glu Val Gly Ser Phe Lys Lys
 165 170 175
 Glu Lys Leu Ile Gly Glu Val Lys Ala Arg Phe Trp Pro Leu Asn Lys
 180 185 190

Met Thr Leu Phe Lys
 195

<210> 149

<211> 594

<212> DNA

<213> Streptococcus dysgalactiae

<400> 149

atgaaacatt ttattaaaga atggggccca ttaccctct ttctcctct cttcggttta 60
 tctcgtcttt tcttgtggca agctgttaaa gttgatggcc actccatgga ccttacgtta 120
 gcccatgggg aacgtctcat tgttttaaac caagctagaa ttgaccgttt cgatattgtc 180
 gttgcccggtg aggaagaaaa tgggcagaaa aaagaaattg tcaaacgagt tgcggcatg 240
 ccaggigata ccattgccta caacgatgat acgctttaca ttaatggtaa aaaacagat 300

gagccttacc tagttaacta ccttaaagag ttcaaaaagg acaagcttca aaagacttac 360
 gcttacaata gtctattica gcaattagct gaaacatcgg atgccttcac cactaatgct 420
 gaaggtcaaa cacgttttga aatcagtgtg ccagaagggtg aatacctcct tcttggagat 480
 gaccgaattg tctcacgcga cagccgtgaa gttggtagtt ttaaaaaaga aaaacttatac 540
 ggtgaagtca aggctcgctt ctggccactc aataaaatga ctctttttta gtaa 594

<210> 150

<211> 204

<212> PRT

<213> Streptococcus mitis

<400> 150

Met Asn Ser Phe Lys Asn Phe Leu Lys Glu Trp Gly Leu Phe Leu Leu

1	5	10	15
Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Arg Ile Phe Phe Trp Ser Asn Val			
20	25	30	
Arg Val Glu Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asp Gly Glu Ile			
35	40	45	
Leu Phe Val Val Lys His Leu Pro Ile Asp Arg Phe Asp Ile Val Val			
50	55	60	
Ala His Glu Glu Asp Gly Asn Lys Asp Ile Val Lys Arg Val Ile Gly			
65	70	75	80

Met Pro Gly Asp Thr Ile Arg Tyr Glu Asn Asp Lys Leu Tyr Ile Asn			
85	90	95	
Asp Lys Glu Thr Asp Glu Pro Tyr Leu Ala Asp Tyr Ile Lys Arg Phe			
100	105	110	
Lys Asp Asp Lys Leu Gln Ser Thr Tyr Ser Gly Lys Gly Phe Glu Gly			
115	120	125	
Asn Lys Gly Thr Phe Phe Arg Ser Ile Ala Glu Lys Ala Gln Ala Phe			
130	135	140	
Thr Val Asp Val Asn Tyr Asn Thr Asn Phe Ser Phe Thr Val Pro Glu			

145	150	155	160
Gly Glu Tyr Leu Leu Leu Gly Asp Asp Arg Leu Val Ser Ser Asp Ser			
165	170	175	
Arg His Val Gly Thr Phe Lys Ala Lys Asp Ile Thr Gly Glu Ala Lys			
180	185	190	
Phe Arg Phe Trp Pro Ile Thr Arg Ile Gly Thr Phe			

195

200

<210> 151

<211> 615

<212> DNA

<213> Streptococcus mitis

<400> 151

atgaattcat ttaaaaattt cctaaaagag tggggattgt tcctcctgat tctgtcatta	60
ctagctttga gccgtatctt tttttggagt aatgtccgcg tagaaggcca ttccatggat	120
ccgaccctag cggatggcga aattctcttc gttgtcaaac accttcctat tgaccgtttt	180
gatatcgtgg tggcccatga ggaagatggc aataaggaca tcgtcaagcg cgtgattgga	240
atgcctggcg atactatccg ttacgaaaac gataaacttt acatcaatga taaagagacg	300
gacgaacctt acctagctga ctatatcaaa cgtttcaagg atgacaaact ccaaagcacc	360
tactcaggca agggctttga aggaaataaa ggaaccttct ttagaagtat tgcggaaaaa	420
gtcaagcct tcacagtga tgtcaactat aacaccaact ttagctttac tgttccagaa	480
ggagaatacc ttctcctcgg agacgaccgc ttggtttcta gcgacagccg tcacgtaggt	540
accttcaaag caaaagatat cacaggggaa gctaaattcc gcttctggcc aatcacccgt	600
atcggaacat tttaa	615

<210> 152

<211> 204

<212> PRT

<213> Streptococcus oralis

<400> 152

Met	Asn	Ser	Phe	Lys	Thr	Phe	Leu	Lys	Glu	Trp	Gly	Val	Phe	Phe	Leu
1				5				10						15	
Ile	Ile	Ala	Leu	Val	Gly	Leu	Ser	Arg	Ile	Phe	Leu	Trp	Ser	Asn	Val
		20						25						30	
Arg	Val	Glu	Gly	His	Ser	Met	Asp	Pro	Thr	Leu	Ala	Asp	Gly	Glu	Val
		35						40						45	

Leu Phe Val Val Lys His Leu Pro Ile Asp Arg Phe Asp Ile Val Val

50 55 60

Ala His Glu Glu Asp Gly Asn Lys Asp Ile Val Lys Arg Val Ile Gly

65 70 75 80

Met Pro Gly Asp Thr Ile Arg Tyr Glu Asn Asp Lys Leu Phe Ile Asn

85 90 95

Gly Glu Glu Thr Asn Glu Pro Tyr Leu Ala Glu Tyr Leu Asn Leu Phe

100 105 110

Lys Thr Glu Lys Leu Gln Asn Thr Tyr Thr Gly Lys Gly Phe Glu Gly

115 120 125

Asn Lys Gly Val Tyr Phe Arg Glu Leu Ala Gln Lys Ala Gln Ala Phe

130 135 140

Thr Val Asp Val Asn Ser Asn Thr Arg Phe Ser Phe Thr Val Pro Gln

145 150 155 160

Gly Glu Tyr Leu Leu Leu Gly Asp Asp Arg Leu Val Ser Ser Asp Ser

165 170 175

Arg His Val Gly Thr Phe Lys Ala Ser Asp Ile Lys Gly Glu Ala Lys

180 185 190

Phe Arg Phe Trp Pro Leu Asn Arg Ile Gly Thr Phe

195 200

<210> 153

<211> 615

<212> DNA

<213> Streptococcus oralis

<400> 153

atgaattcgt ttaaaacatt tctaaaagaa tggggagttt tcttcctgat tatcgactg 60

gtcgggtctta gccgcattct tctttggagc aatgtccgtg tggaaggaca ctctatggac 120

cctaccctag ctgacggaga agttctcttc gttgttaaac acctcccaat tgaccgcttc 180

gacatcgtag ttgcgcata ggaagacgga aataaagaca ttgtcaaaag ggttatcggt 240

atgcctggtg ataccatccg ctacgaaat gacaaactct ttatcaacgg tgaagaaacg 300

aatgaaccct acctagctga gtacctcaac ttgttcaaaa cagaaaagtt gcaaacacc 360
tatactggaa aaggatttga aggcaataag ggagtttact ttagagaact tgctcaaaaa 420
gcacaagcct ttacggtcga tgtcaattcc aacaccagat tcagctttac tgtccctcaa 480
ggcgaatacc ttctccttgg tgacgatcgt ctagtctcta gcgacagccg ccatgtcgg 540

accttcaagg ccagcgatat caaaggcgaa gcaaaattcc gtttctggcc acttaaccgt 600
atcggaactt tttaa 615

<210> 154

<211> 204

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 154

Met Asn Leu Phe Lys Asn Phe Leu Lys Glu Trp Gly Leu Phe Leu Leu

1 5 10 15

Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Arg Ile Phe Phe Trp Ser Asn Val

20 25 30

Arg Val Glu Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asp Gly Glu Ile

35 40 45

Leu Phe Val Val Lys His Leu Pro Ile Asp Arg Phe Asp Ile Val Val

50 55 60

Ala His Glu Glu Asp Gly Asn Lys Asp Ile Val Lys Arg Val Ile Gly

65 70 75 80

Met Pro Gly Asp Thr Ile Arg Tyr Glu Asn Asp Lys Leu Tyr Ile Asn

85 90 95

Asp Lys Glu Thr Asp Glu Pro Tyr Leu Ala Asp Tyr Ile Lys Arg Phe

100 105 110

Lys Asp Asp Lys Leu Gln Ser Thr Tyr Ser Gly Lys Gly Phe Glu Gly

115 120 125

Asn Lys Gly Thr Phe Phe Arg Ser Ile Ala Gln Lys Ala Gln Ala Phe

130 135 140

Thr Val Asp Val Asn Tyr Asn Thr Asn Phe Ser Phe Thr Val Pro Glu

145 150 155 160
Gly Glu Tyr Leu Leu Leu Gly Asp Asp Arg Leu Val Ser Ser Asp Ser

 165 170 175

Arg His Val Gly Thr Phe Lys Ala Lys Asp Ile Thr Gly Glu Ala Lys

 180 185 190

Phe Arg Phe Trp Pro Ile Thr Arg Ile Gly Thr Phe

 195 200

<210> 155

<211> 615

<212> DNA

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 155

atgaatttat ttaaaaaattt cttaaaagag tggggattat tctctctgat tctgtcatta 60
ctagctttga gccgtatctt tttttggagc aatgttcgcg tagaaggaca ttccatggat 120
ccgaccctag cggatggatga aatcctcttt gttgttaagc acctccctat tgaccgtttt 180

gataatcgtgg tggcccatga ggaagatggc aataaggaca tctgaagcg cgtgattgga	240
atgcctggcg acaccattcg ttacgaaaat gataaactct acatcaatga caaagaaacg	300
gacgagcctt atctagcaga ctatatcaaa cgcttcaagg atgacaaaact ccaaagcact	360
tactcaggca agggccttga aggaaataaa ggaactttct ttagaagtat cgctcaaaaa	420
gccaagcct tcacagtga tgtcaactac aacaccaact ttagctttac tgttcagaa	480
ggagaatacc ttctcctcgg agatgaccgc ttggtttcga gcgacagccg ccacgtaggt	540
accttcaaag caaaagatat cacaggggaa gctaaattcc gcttctggcc aatcacccgt	600

atcggaacat tttaa 615

<210> 156

<211> 197

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 156

Met Lys Gln Phe Ile Lys Glu Trp Gly Pro Phe Thr Leu Phe Leu Ile
1 5 10 15
Leu Phe Gly Leu Ser Arg Leu Phe Leu Trp Gln Ala Val Lys Val Asp
20 25 30
Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala His Gly Glu Arg Leu Ile Val
35 40 45
Phe Asn Gln Ala Arg Ile Asp Arg Phe Asp Ile Val Val Ala Gln Glu
50 55 60
Glu Glu Asn Gly Gln Lys Lys Glu Ile Val Lys Arg Val Ile Gly Leu
65 70 75 80
Pro Gly Asp Thr Ile Ser Tyr Asn Asp Asp Thr Leu Tyr Ile Asn Gly
85 90 95
Lys Lys Thr Val Glu Pro Tyr Leu Ala Glu Tyr Leu Lys Gln Phe Lys
100 105 110
Asn Asp Lys Leu Gln Lys Thr Tyr Ala Tyr Asn Thr Leu Phe Gln Gln
115 120 125
Leu Ala Glu Thr Ser Asp Ala Phe Thr Thr Asn Ser Glu Gly Gln Thr
130 135 140
Arg Phe Glu Met Ser Val Pro Lys Gly Glu Tyr Leu Leu Leu Gly Asp
145 150 155 160
Asp Arg Ile Val Ser Arg Asp Ser Arg Glu Val Gly Ser Phe Lys Lys
165 170 175
Glu Asn Leu Ile Gly Glu Val Lys Ala Arg Phe Trp Pro Leu Asn Lys
180 185 190
Met Thr Val Phe Asn
195

<210> 157

<211> 594

<212> DNA

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 157

atgaaacagt ttattaaaga atggggccca ttcactctct ttttaattct ctttgggtcta 60
tctcgtcttt ttttgtggca ggctgttaaa gtagacggcc attctatgga cccaactcta 120
gtctcatggcg aacgccttat cgtttttaat caagctagaa ttgatcgctt tgatattgta 180
gttgctcagg aagaagaaaa cggacaaaag aaagaaatcg taaaaagagt tattggattg 240
ccaggcgata ccatttctta taatgatgac acactttata ttaatggtaa aaaaacagtt 300

gagccgtatt tggtgagta tctaaaacaa tttaaaaacg ataaactcca aaaaacttac 360
gcctataata ccctattcca acagttagca gaaacatctg atgcttttac aactaattct 420
gagggacaaa cacgctttga gatgagtgtt ccaaaaggag aataccttct tcttgggtgat 480
gatcgtattg tttccaggga tagtcgcgaa gttggtagtt tcaaaaaaga aaaccttatac 540
ggtgaagtga aagctcgitt ttggccactc aataaaatga ccgtttttaa ttag 594

<210> 158

<211> 324

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 158

Met Ala Asn Met Phe Ala Leu Ile Leu Val Ile Ala Thr Leu Val Thr

1	5	10	15
Gly	Ile	Leu	Trp
Cys	Val	Asp	Lys
Phe	Phe	Phe	Ala
Pro	Lys	Arg	Arg
20	25	30	
Glu	Arg	Gln	Ala
Ala	Ala	Gln	Ala
Ala	Gly	Asp	Ser
Leu	Asp	Lys	
35	40	45	
Ala	Thr	Leu	Lys
Lys	Val	Ala	Pro
Lys	Pro	Gly	Trp
Leu	Glu	Thr	Gly
50	55	60	
Ala	Ser	Val	Phe
Pro	Val	Leu	Ala
Ile	Val	Leu	Ile
Val	Arg	Ser	Phe
65	70	75	80

Ile	Tyr	Glu	Pro	Phe	Gln	Ile	Pro	Ser	Gly	Ser	Met	Met	Pro	Thr	Leu
85	90	95													
Leu	Ile	Gly	Asp	Phe	Ile	Leu	Val	Glu	Lys	Phe	Ala	Tyr	Gly	Ile	Lys
100	105	110													

Asp Pro Ile Tyr Gln Lys Thr Leu Ile Glu Thr Gly His Pro Lys Arg
 115 120 125
 Gly Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Glu Asp Pro Lys Leu Asp Tyr
 130 135 140
 Ile Lys Arg Ala Val Gly Leu Pro Gly Asp Lys Val Thr Tyr Asp Pro

 145 150 155 160
 Val Ser Lys Glu Leu Thr Ile Gln Pro Gly Cys Ser Ser Gly Gln Ala
 165 170 175
 Cys Glu Asn Ala Leu Pro Val Thr Tyr Ser Asn Val Glu Pro Ser Asp
 180 185 190
 Phe Val Gln Thr Phe Ser Arg Arg Asn Gly Gly Glu Ala Thr Ser Gly
 195 200 205
 Phe Phe Glu Val Pro Lys Asn Glu Thr Lys Glu Asn Gly Ile Arg Leu

 210 215 220
 Ser Glu Arg Lys Glu Thr Leu Gly Asp Val Thr His Arg Ile Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Pro Ile Ala Gln Asp Gln Val Gly Met Tyr Tyr Gln Gln Pro Gly
 245 250 255
 Gln Gln Leu Ala Thr Trp Ile Val Pro Pro Gly Gln Tyr Phe Met Met
 260 265 270
 Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val

 275 280 285
 Pro Glu Ala Asn Leu Val Gly Arg Ala Thr Ala Ile Trp Met Ser Phe
 290 295 300
 Asp Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro Thr Gly Leu Arg Leu Ser Arg Ile
 305 310 315 320
 Gly Gly Ile His

<210> 159

<211> 975

<212> DNA

<213> *Escherichia coli*

<400> 159

atggcgaata tgtttgcctt gattctggtg attgccacac tggtagcggg cattttatgg	60
tgcgtggata aattcttttt cgcacctaaa cggcgggaac gtcaggcagc ggcgcaggcg	120
gtcgccgggg actcactgga taaagcaacg ttgaaaaagg ttgcgccgaa gcctggctgg	180
ctggaaaccg gtgtctctgt ttttcggta ctggctatcg tattgattgt gcgttcgttt	240
atttatgaac cgttcagat cccgtcaggt tcgatgatgc cgactctgtt aattggtgat	300
tttattctgg tagagaagtt tgcttatggc attaaagatc ctatctacca gaaaacgtg	360
atcgaaaccg gtcacccgaa acgcggcgat atcgtggtct ttaaataatcc ggaagatcca	420
aagcttgatt acatcaagcg cgcgtgggt ttaccggcg ataaagtcac ttacgatccg	480
gtctcaaaag agctgacgat tcaaccggga tgcagttccg gccaggcgtg tgaaaacgcg	540
ctgccggtca cctactcaaa cgtggaaccg agcgatttcg ttcagacctt ctcacgccgt	600
aatggtgggg aagcgaccag cggattcttt gaagtgccga aaaacgaaac caaagaaaat	660
ggaattcgtc tttccgagcg taaagagaca ctgggtgatg tgacgcaccg cattctgaca	720
gtgccgattg cgcaggatca ggtggggatg tattaccagc agccagggca acaactggca	780
acctggattg ttctctcggg acaatacttc atgatggcg acaaccgcga caacagcgcg	840
gacagccgtt actggggctt tgtgccgaa gcgaatctgg tcggtcgggc aacggctatc	900
tggatgagct tcgataagca agaaggcgaa tggccgactg gtctgcgctt aagtcgcatt	960
ggcggcatcc attaa	975

<210> 160

<211> 324

<212> PRT

<213> *Salmonella enterica*

<400> 160

Met	Ala	Asn	Met	Phe	Ala	Leu	Ile	Leu	Val	Ile	Ala	Thr	Leu	Val	Thr
1			5				10					15			
Gly	Ile	Leu	Trp	Cys	Val	Asp	Lys	Phe	Val	Phe	Ala	Pro	Lys	Arg	Arg
			20				25					30			
Ala	Arg	Gln	Ala	Ala	Ala	Gln	Thr	Ala	Ser	Gly	Asp	Ala	Leu	Asp	Asn

35

40

45

Ala Thr Leu Asn Lys Val Ala Pro Lys Pro Gly Trp Leu Glu Thr Gly

50

55

60

Ala Ser Val Phe Pro Val Leu Ala Ile Val Leu Ile Val Arg Ser Phe

65

70

75

80

Leu Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser Met Met Pro Thr Leu

85

90

95

Leu Ile Gly Asp Phe Ile Leu Val Glu Lys Phe Ala Tyr Gly Ile Lys

100

105

110

Asp Pro Ile Tyr Gln Lys Thr Leu Ile Glu Thr Gly His Pro Lys Arg

115

120

125

Gly Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Glu Asp Pro Lys Leu Asp Tyr

130

135

140

Ile Lys Arg Ala Val Gly Leu Pro Gly Asp Lys Ile Thr Tyr Asp Pro

145

150

155

160

Val Ala Lys Glu Val Thr Ile Gln Pro Gly Cys Ser Ser Gly Gln Ala

165

170

175

Cys Glu Asn Ala Leu Pro Val Thr Tyr Ser Asn Val Glu Pro Ser Asp

180

185

190

Phe Val Gln Thr Phe Ala Arg Arg Asn Gly Gly Glu Ala Thr Ser Gly

195

200

205

Phe Phe Glu Val Pro Leu Asn Glu Thr Lys Glu Asn Gly Ile Arg Leu

210

215

220

Thr Glu Arg Lys Glu Thr Leu Gly Asp Val Thr His Arg Ile Leu Met

225

230

235

240

Val Pro Ile Ala Gln Asp Gln Leu Gly Met Tyr Tyr Gln Gln Pro Gly

245

250

255

Gln Pro Leu Ala Thr Trp Val Val Pro Pro Gly Gln Tyr Phe Met Met

260

265

270

Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val

275

280

285

Pro Glu Ala Asn Leu Val Gly Lys Ala Val Ala Ile Trp Met Ser Phe
 290 295 300
 Asp Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro Thr Gly Val Arg Leu Ser Arg Ile
 305 310 315 320
 Gly Gly Ile His

<210> 161

<211> 975

<212> DNA

<213> Salmonella enterica

<400> 161

atggcgaaca tgtttgcctt gattctggtg atagccacac tggtagcggg cattttatgg	60
tgcgttgata agtttgtttt cgcgccaaaa cgtcggggcg gccaggctgc cgcgcaaacg	120
gcgtcgggag atgcgctgga taacgctacg ctcaataaag tggcgcctaa gccgggctgg	180
ctggagaccg gggcgctcgtt ttcccggtt ctggcgatcg ttctgatcgt tcgttcattt	240
ctttatgaac cctttcagat cccgtcaggc tcaatgatgc cgacactgct tatcggcgat	300
tttattctgg tggaaaaatt tgcctacggc attaaagatc cgatctacca gaaaacctg	360
attgaaaccg gtcacccaaa gcgcggggat attgtggtat ttaaataatcc ggaagatcct	420
aagttagatt acatcaaacg cgccgtcggg ttgccgggag ataaatcac ttatgatccg	480
gttgcgaaag aggtgacgat tcagcctggc ttagctccg gtcaggcgtg cgaaaatgcg	540
ctgccggtta cctactctaa cgttgagccg agcgattttg tacagacctt tgcccgcgt	600
aacggcggag aagcgaccag cggtttcttt gaggttcgcg taaacgagac aaaagaaaac	660
ggcattcgcc tgaccgaacg taaagagacg ttaggcgatg tgaccaccg catcctgatg	720
gtgccgatag cccaggatca gtgggcatg tattaccaac agccaggaca accgctggcg	780
acctgggttg taccgccggg gcaatatattc atgatgggag acaaccgga taacagcgcg	840
gatagtcgtt actggggatt tgttcggaa gcgaatctgg tcggtaaagc ggtcgctatc	900
tggatgagct ttgacaagca ggaaggggag tggccgacag gcgtacgcct gagtcgtatc	960
ggcggtatcc actaa	975

<210> 162

<211> 324

<212> PRT

<213> *Klebsiella pneumoniae*

<400> 162

Met Ala Asn Met Phe Ala Leu Ile Leu Val Ile Ala Thr Leu Val Thr
1 5 10 15

Gly Val Leu Trp Cys Leu Asp Lys Phe Ile Phe Ala Pro Lys Arg Arg
20 25 30

Glu Arg Gln Ala Ala Ala Gln Ala Ala Thr Gly Glu Gln Leu Asp Lys
35 40 45

Lys Thr Leu Lys Lys Val Gly Pro Lys Pro Gly Trp Leu Glu Thr Gly
50 55 60

Ala Ser Val Phe Pro Val Leu Ala Ile Val Leu Val Val Arg Ser Phe
65 70 75 80

Ile Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser Met Met Pro Thr Leu

85 90 95

Leu Ile Gly Asp Phe Ile Leu Val Glu Lys Phe Ala Tyr Gly Ile Lys
100 105 110

Asp Pro Ile Tyr Gln Lys Thr Leu Ile Glu Thr Gly His Pro Lys Arg
115 120 125

Gly Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Glu Asp Pro Arg Leu Asp Tyr
130 135 140

Ile Lys Arg Ala Val Gly Leu Pro Gly Asp Lys Val Thr Tyr Asp Pro
145 150 155 160

Val Ala Lys Gln Val Thr Ile Gln Pro Gly Cys Ser Ser Gly Gln Ala
165 170 175

Cys Gly Asn Ala Leu Pro Val Thr Tyr Ser Asn Val Glu Pro Ser Asp
180 185 190

Phe Val Gln Thr Phe Ser Arg Ser Asn Gly Gly Glu Ala Ser Ser Gly
195 200 205

Phe Trp Gln Leu Pro Lys Gly Glu Thr Lys Ala Asp Gly Ile Arg Leu

210 215 220
 Thr Glu Arg Gln Glu Thr Leu Gly Asp Val Thr His Arg Ile Leu Met

225 230 235 240
 Val Pro Ile Ala Gln Asp Gln Val Gly Met Tyr Tyr His Gln Ser Gly

245 250 255
 Leu Pro Leu Ala Thr Trp Ile Val Pro Pro Gly Gln Tyr Phe Met Met

260 265 270
 Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val

275 280 285
 Pro Glu Ala Asn Leu Val Gly Lys Ala Thr Ala Ile Trp Met Ser Phe

290 295 300
 Glu Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro Thr Gly Val Arg Leu Ser Arg Ile

305 310 315 320
 Gly Gly Ile His

<210> 163

<211> 975

<212> DNA

<213> Klebsiella pneumoniae

<400> 163

atggcgaaca tgtttgcct gatcctggtg attgcaacce tggtagcggg cgttttatgg	60
tgccctggaca agttcathtt tgcaccgaaa cgtcgtgaac gtcaggccgc tgctcaggca	120
gcgaccggcg agcaactgga caagaagacg ctgaagaaag tcggcccgaa accgggctgg	180
ctggaaaccg gcgcatcggt ttcccggtg ctggcgatcg ttctggtggt acgttcattt	240
atttatgagc ctttcagat cccttcaggt tcgatgatgc caacgtgct catcggcgat	300
tttattctgg tggagaaatt tgcctacggc attaaagatc ctatctacca gaaaacgtg	360
atcgagaccg gccatccgaa gcgcggcgac atcgtggtat ttaaataatcc ggaagaccg	420
cgtctggact acattaagcg cgcggtgggg ttaccgggtg ataaggtcac ctacgatccg	480
gttgccaaac aggtcactat tcagccgggc tgcagttccg gacaggcctg cggcaacgcg	540

ctgccggtga cctattccaa cgtggagccg agcgattttg ttcagacctt ctcccgcagc 600

aacggcggcg aagcgagcag cggtttctgg cagttgccga agggcgaaac caaagccgac 660

ggcattcgtc ttaccgagcg tcaggagaca ttgggcgacg tgacgcaccg aattctgatg 720

gtgccgattg cccaggatca ggttgggatg tactaccatc agtccggtct gccgctggcc 780

acctggattg tgccgcccgg tcagtacttc atgatggcg acaaccggga taacagcgcc 840

gacagccggt actggggctt tgtgccgga gccaacctgg tcggaaaagc aaccgctatc 900

tggatgagtt ttgaaaagca ggaagtgaa tggccgaccg gcgtgcggtt atcgcgcatt 960

ggtggaattc attaa 975

<210> 164

<211> 294

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 164

Val Thr Glu Thr Thr Asp Ser Pro Ser Glu Arg Gln Pro Gly Pro Ala

1 5 10 15

Glu Pro Glu Leu Ser Ser Arg Asp Pro Asp Ile Ala Gly Gln Val Phe

20 25 30

Asp Ala Ala Pro Phe Asp Ala Ala Pro Asp Ala Asp Ser Glu Gly Asp

35 40 45

Ser Lys Ala Ala Lys Thr Asp Glu Pro Arg Pro Ala Lys Arg Ser Thr

50 55 60

Leu Arg Glu Phe Ala Val Leu Ala Val Ile Ala Val Val Leu Tyr Tyr

65 70 75 80

Val Met Leu Thr Phe Val Ala Arg Pro Tyr Leu Ile Pro Ser Glu Ser

85 90 95

Met Glu Pro Thr Leu His Gly Cys Ser Thr Cys Val Gly Asp Arg Ile

100 105 110

Met Val Asp Lys Leu Ser Tyr Arg Phe Gly Ser Pro Gln Pro Gly Asp

115 120 125

Val Ile Val Phe Arg Gly Pro Pro Ser Trp Asn Val Gly Tyr Lys Ser
 130 135 140
 Ile Arg Ser His Asn Val Ala Val Arg Trp Val Gln Asn Ala Leu Ser
 145 150 155 160
 Phe Ile Gly Phe Val Pro Pro Asp Glu Asn Asp Leu Val Lys Arg Val
 165 170 175
 Ile Ala Val Gly Gly Gln Thr Val Gln Cys Arg Ser Asp Thr Gly Leu
 180 185 190

Thr Val Asn Gly Arg Pro Leu Lys Glu Pro Tyr Leu Asp Pro Ala Thr
 195 200 205
 Met Met Ala Asp Pro Ser Ile Tyr Pro Cys Leu Gly Ser Glu Phe Gly
 210 215 220
 Pro Val Thr Val Pro Pro Gly Arg Val Trp Val Met Gly Asp Asn Arg
 225 230 235 240
 Thr His Ser Ala Asp Ser Arg Ala His Cys Pro Leu Leu Cys Thr Asp
 245 250 255
 Asp Pro Leu Pro Gly Thr Val Pro Val Ala Asn Val Ile Gly Lys Ala

260 265 270
 Arg Leu Ile Val Trp Pro Pro Ser Arg Trp Gly Val Val Arg Ser Val
 275 280 285
 Asn Pro Gln Gln Gly Arg
 290

<210> 165

<211> 885

<212> DNA

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 165

gtgaccgaaa ccacggactc cccatcggag cgccagccgg gtccggcaga gccggagctc	60
tcctcccggg acccggacat tgccggccag gtcttcgacg cagccccgtt cgacgcagcc	120
ccggatgcgg actccgaagg cgactccaag gcggcctaaa cggacgagcc gcggcccgcg	180

aagcgatcaa cgctgcggga gttcgcggtg ctggcgggtga ttgctgtggt gctctactac 240
gtcatgctga cgtttgtcgc gcgcccttat ctgattccgt cggaatcgat ggaaccacg 300
ttgcacgggt gttcgacgtg cgtcggcgac cgcacatggt tggacaaact cagctaccgc 360
ttcggtctac cgcaacctgg cgacgtcatc gtcttcaggg gaccgccgtc gtggaacgtt 420
ggttacaagt cgatccgttc gcacaacgtc gccgtgcgct ggggtgcagaa cgcgttgtcg 480
ttcatcggtt tcgtgcctcc cgacgagaac gacctggta agcgtgtcat cgcggtcggc 540
ggacagacgg ttcaatgccg gtccgacacc ggctgacgg tcaacggcag gccactgaag 600

gagccatacc tggatccggc caccatgatg gccgaccgt cgatataccc gtgcctgggc 660
agcgagtctg ggccgggtcac cgtcccgccc gggcgtgtct ggggtgatggg cgacaaccgc 720
accattcgg cggattcccg cgctcactgc ccgttgctat gtactgacga tccgtaccg 780
gggaccgtgc cggtggtcaa cgtcatcggt aaggccaggt tgatcgtgtg gccgccgtcg 840
cgttgggggtg ttgtgcgttc ggtgaatccc cagcaaggtc ggtag 885

<210> 166

<211> 332

<212> PRT

<213> *Yersinia pestis*

<400> 166

Met Ala Asn Met Phe Ala Leu Ile Leu Ala Ile Ala Thr Leu Leu Thr

1	5	10	15
Gly	Ile	Ile	Trp
Cys	Phe	Glu	Arg
Phe	Lys	Trp	Gly
Pro	Ala	Arg	Gln
20	25	30	
Ala	Lys	Ile	Ala
Ala	Val	Asn	Ala
Gln	Thr	Ala	Glu
Ile	Lys	Ala	Gln
35	40	45	
Thr	Gly	Cys	Ala
Val	Asp	Asn	Lys
Thr	Leu	Ala	Gln
Ala	Ala	Lys	Gln
50	55	60	
Pro	Gly	Trp	Ile
Glu	Thr	Cys	Ala
Ser	Ile	Phe	Pro
Val	Leu	Ala	Leu
65	70	75	80

Val	Phe	Ile	Val	Arg	Ser	Phe	Ile	Tyr	Glu	Pro	Phe	Gln	Ile	Pro	Ser
85	90	95													
Gly	Ser	Met	Met	Pro	Thr	Leu	Leu	Ile	Gly	Asp	Phe	Ile	Leu	Val	Glu

100 105 110
 Lys Phe Ala Tyr Gly Ile Lys Asp Pro Ile Thr Gln Thr Thr Leu Ile
 115 120 125
 Pro Thr Gly Lys Pro Asn Arg Gly Asp Ile Ala Val Phe Lys Tyr Pro
 130 135 140
 Leu Asp Pro Arg Leu Asp Tyr Ile Lys Arg Val Val Gly Leu Pro Gly

 145 150 155 160
 Asp Arg Val Ile Tyr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Val Thr Val Gln Pro
 165 170 175
 Ser Cys Asn Thr Gly Thr Ser Cys Asp Ser Ala Leu Ala Ile Thr Tyr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Glu Pro Ser Glu Phe Val Gln Thr Phe Arg Tyr Ser Gly
 195 200 205
 Asn Gly Glu Ser Ser Ala Gly Phe Phe Pro Ile Pro Leu Asn Gln Ala

 210 215 220
 Val Pro Asp Gly Gly Val Arg Leu Arg Glu Arg Thr Glu Ser Leu Gly
 225 230 235 240
 Pro Val Ala His His Ile Leu Thr Val Pro Gly Arg Gln Asp Pro Leu
 245 250 255
 Gly Ser Tyr Tyr Gln Gln Pro Asp Gln Pro Leu Gly Val Trp Val Val
 260 265 270
 Pro Glu Gly His Tyr Phe Met Met Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala

 275 280 285
 Asp Ser Arg Phe Trp Gly Phe Val Pro Glu Arg Asn Leu Val Gly Lys
 290 295 300
 Ala Thr Ala Ile Trp Met Ser Phe Glu Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro
 305 310 315 320
 Thr Gly Val Arg Leu Ser Arg Ile Gly Gly Ile His
 325 330

<210> 167

<211> 999

<212> DNA

<213> *Yersinia pestis*

<400> 167

atggctaaca tgtttgcttt gattctggca atagcaacgc tgttgacggg gattatctgg	60
tgcttcgagc ggttttaaatg ggggccagcc cgtcaggcaa aaattgcggc agttaatgca	120
caaactgcgg aaatcaaggc ccaaaccggg tgtgccgtag ataataaaac ctagcccaa	180
gctgcaaagc aaccgggttg gatcgagaca tgtgcctcta tcttcccggt gctggccttg	240
gtctttatcg tgcgttcgtt tatttacgag cctttccaga tcccttctgg ttcgatgatg	300
ccaacgctgc ttatcgggtga ttttattttg gttgagaaat ttgcttatgg gattaaagat	360
cccattactc agaccacatt aattccaaca ggtaagccaa accgcggtga cattgcggtg	420
tttaaataac cgttggatcc acgtttggat tatatcaagc gtgtggtggg gctgccgggg	480
gatcgggtaa ttataaccc gataagtaaa gaagtcacgg tacaaccgtc atgtaatacc	540
ggtacttctt gtgatatgac gttggccatc acttacagca cgtctgagcc aagtgagttt	600
gtgcagacat tccgttatag cggtaatggc gaaagctccg cagggttctt cccaatcccg	660
ctaaatcagg cagtacctga tggcgggtgc cggttacgtg agcgtactga aagcctcggc	720
ccggtagcgc atcacattct gaccgtccca gggcggcagg atccgttagg ctcttattat	780
cagcaaccgc atcaaccgtt aggggttttg gtggtaccgg aaggccatta ctttatgatg	840
ggtgataacc gggataacag tgcagatagc cgcttctggg gttttgtacc agaacgtaat	900
ctggttagta aggtacggc tatttggatg agttttgaaa agcaagaagg tgaatggcca	960
acgggtgtgc gtttaagccg aattggtgga attcactaa	999

<210> 168

<211> 194

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 168

Val	Ser	Lys	Leu	Lys	Lys	Glu	Ile	Leu	Glu	Trp	Ile	Ile	Ser	Ile	Ala
1				5						10				15	
Val	Ala	Phe	Val	Ile	Leu	Phe	Ile	Val	Gly	Lys	Phe	Ile	Val	Thr	Pro
				20						25				30	

Tyr Thr Ile Lys Gly Glu Ser Met Asp Pro Thr Leu Lys Asp Gly Glu

35

40

45

Arg Val Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Lys Thr Gly Gly Leu Glu Lys

50

55

60

Gly Asn Val Val Val Phe His Ala Asn Lys Asn Asp Asp Tyr Val Lys

65

70

75

80

Arg Val Ile Gly Val Pro Gly Asp Lys Val Glu Tyr Lys Asn Asp Thr

85

90

95

Leu Tyr Val Asn Gly Lys Lys Gln Asp Glu Pro Tyr Leu Asn Tyr Asn

100

105

110

Leu Lys His Lys Gln Gly Asp Tyr Ile Thr Gly Thr Phe Gln Val Lys

115

120

125

Asp Leu Pro Asn Ala Asn Pro Lys Ser Asn Val Ile Pro Lys Gly Lys

130

135

140

Tyr Leu Val Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Ser Arg Ala

145

150

155

160

Phe Gly Leu Ile Asp Glu Asp Gln Ile Val Gly Lys Val Ser Phe Arg

165

170

175

Phe Trp Pro Phe Ser Glu Phe Lys His Asn Phe Asn Pro Glu Asn Thr

180

185

190

Lys Asn

<210> 169

<211> 585

<212> DNA

<213> Staphylococcus aureus

<400> 169

ggtgcaaat tgaaaaaaga aatattggaa tggattatit caattgcagt cgcttttgtc 60

attttattta tagtaggtaa atttattgtt acgcatata caattaaagg tgaatcaatg 120

gatccaactt tgaagaatgg cgagcgagta gctgtaaaca ttgttggata taaaacaggt 180

ggtttggaaa aaggtaatgt agttgtcttc catgcaaaca aaaatgatga ctatgttaaa 240

cgtgtcatcg gtgttcctgg tgataaagta gaatacaaaa atgatacatt atatgtcaat 300

ggtaaaaaac aagatgaacc atatttaaac tacaatttaa aacataaaca aggtgattac 360

attactggga ctttccaagt taaagattta ccgaatgcga atcctaaatc aaatgtcatt 420

ccaaaaggta aatatttagt gcttggagat aatcgtgaag taagtaaaga tagccgtgcg 480

tttggcctca ttgatgaaga ccaaattggt ggtaaagttt catttaggtt ctggccattt 540

agtgaattta aacataattt caatcctgaa aatactaaaa attaa 585

<210> 170

<211> 298

<212> PRT

<213> Vibrio cholerae

<400> 170

Met Ala Asn Thr Phe Ser Leu Ile Leu Val Ile Val Thr Leu Val Thr

1	5	10	15
Gly Ile Val Trp Thr Leu Glu Lys Leu Val Trp Ala Lys Lys Arg Gln			
20	25	30	
Gln Lys Gln Ala His Leu Gln Ala Gln Thr Pro Asp Met Pro Ala Ser			
35	40	45	
Ala Leu Asp Lys Val Val Ala Gln Pro Trp Trp Ile Glu Asn Ser Val			
50	55	60	
Ser Ile Phe Pro Val Ile Ala Phe Val Leu Val Leu Arg Ser Phe Ile			
65	70	75	80

Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser Met Met Pro Thr Leu Leu		
85	90	95
Val Gly Asp Phe Ile Leu Val Glu Lys Tyr Ala Tyr Gly Leu Lys Asp		
100	105	110
Pro Val Trp Arg Thr Gln Leu Val Glu Thr Gly Lys Pro Glu Arg Gly		
115	120	125
Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Val Asn Pro Glu Ile Asp Tyr Ile		
130	135	140

Lys Arg Val Val Gly Met Pro Gly Asp Thr Val Arg Tyr Ser Ala Gly

145 150 155 160

Lys Glu Leu Cys Ile Gln His Gln Gly Glu Ser Glu Cys Gln Ala Val

165 170 175

Lys Leu Ser Asn Val Gln Glu Ser Glu Phe Tyr Gln Asn Glu Ile Pro

180 185 190

Leu Ile Gln Leu Asn Glu Gln Leu Gly Lys Val Glu His Asn Ile Leu

195 200 205

Val Asn Pro Leu Ser Ile Asp Asn Val Ala Asn Tyr Arg Pro Arg Ser

210 215 220

Gly Val Asn Glu Trp Val Val Pro Gln Gly His Tyr Phe Val Met Gly

225 230 235 240

Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Phe Trp Gly Phe Val Pro

245 250 255

Glu Gln Asn Leu Val Gly Lys Ala Val Ala Ile Trp Ile Ser Phe Glu

260 265 270

Phe Glu Arg Ala Glu Asp Ser Val Leu Pro Arg Trp Ile Pro Thr Gly

275 280 285

Val Arg Phe Asn Arg Val Gly Gly Ile His

290 295

<210> 171

<211> 897

<212> DNA

<213> Vibrio cholerae

<400> 171

atggcgaaca cattctcact gattttggtg atcgtaactc tggtcaccgg tatcgtcttg 60

acactggaaa agctgggtgtg ggcgaaaaaa cgccaacaga aacaagctca ttacaggcg 120

caaacgccc atatgccagc ctcagcgctg gataaagtcg tggctcagcc gtggtggatt 180

gaaaacagtg tctcgatttt cctgtttatt gcttttgtgc tgggtactgcg ctcgttcatt 240

tatgaaccgt tccaaattcc atccggttcg atgatgccga ctctgctggt cggggatttt 300
 attctggttg agaaatacgc ttacggcttg aaagatcctg tatggcgcac tcagtttagtg 360
 gaaacgggta aacctgagcg tggatgatatt gtggtgttca aataccacgt gaaccctgag 420
 atcgactaca tcaaactgtg ggtggggatg cccggagata ccgtacgtta cagcgcaggt 480
 aaagagctgt gtattcagca ccaaggcgag agcgaatgcc aagcagttaa actctctaac 540
 gtgcaagaga gcgagtttta ccaaaatgag atccccctga tccagctgaa cgaacagcta 600
 ggtaagggtg agcacaatat ttgggttaac ccattgagca ttgataacgt ggcgaattat 660

cgcccacgca gtggcgtgaa tgaatgggtt gtaccacaag ggcactatit tgtgatgggt 720
 gataaccgtg acaacagtgc tgacagccgt ttctggggct ttgtgccaga gcagaatctg 780
 gtcggaaaag ctgtggctat ctggatcagt ttcgagtttg aacgcgctga agacagcgta 840
 cttccacgtg ggattcctac cggagtacga ttcaatcgtg ttggtgggat ccactaa 897

<210> 172

<211> 349

<212> PRT

<213> Haemophilus influenzae

<400> 172

Met Ser Asn Leu Phe Phe Val Ile Leu Leu Ala Val Gly Phe Gly Val

1 5 10 15

Trp Lys Val Leu Asp Tyr Phe Gln Leu Pro Asn Thr Phe Ser Ile Leu

20 25 30

Leu Leu Ile Leu Thr Ala Leu Ser Gly Val Leu Trp Cys Tyr His Arg

35 40 45

Phe Val Val Leu Pro Lys Arg His Arg Gln Val Ala Arg Ala Glu Gln

50 55 60

Arg Ser Gly Lys Thr Leu Ser Glu Glu Glu Lys Ala Lys Ile Glu Pro

65 70 75 80

Ile Ser Glu Ala Ser Glu Phe Leu Ser Ser Leu Phe Pro Val Leu Ala

85 90 95

Val Val Phe Leu Val Arg Ser Phe Leu Phe Glu Pro Phe Gln Ile Pro

100 105 110

Ser Gly Ser Met Glu Ser Thr Leu Arg Val Gly Asp Phe Leu Val Val
115 120 125

Asn Lys Tyr Ala Tyr Gly Val Lys Asp Pro Ile Phe Gln Asn Thr Ile
130 135 140

Ile Glu Gly Glu Lys Pro Gln Arg Gly Asp Val Ile Val Phe Lys Ala
145 150 155 160

Pro Gln Gln Ala Leu Ile Arg Thr Gly Leu Gly Ala Thr Arg Ala Ala
165 170 175

Phe Ala Glu Asn Leu Ala Leu Ser Ser Lys Asp Asn Met Ser Gly Val
180 185 190

Asp Tyr Ile Lys Arg Ile Val Gly Lys Gly Gly Asp Arg Ile Ile Phe
195 200 205

Asp Val Glu Gln Lys Thr Leu Lys Ile Val Tyr Gly Lys Asp Gly Lys
210 215 220

Pro Cys Glu Val Asp Cys Glu Thr Lys Ala Phe Glu Tyr Thr Gln Asn
225 230 235 240

Pro Thr Asn Pro Ala Phe Pro Asn Glu Leu Glu Leu Thr Glu Lys Gly
245 250 255

Asp Val Thr His Asn Val Leu Ile Gly Glu Tyr Arg Arg Tyr Ser Asp
260 265 270

Leu Glu Phe Phe Pro Gln Glu Gly Met Gln Thr Ala Glu Trp Leu Val
275 280 285

Pro Glu Gly Gln Tyr Phe Val Met Gly Asp His Arg Asp His Ser Asp
290 295 300

Asp Ser Arg Phe Trp Gly Phe Val Pro Glu Lys Asn Ile Val Gly Lys
305 310 315 320

Ala Thr Tyr Ile Trp Met Ser Leu Glu Lys Glu Ala Asn Glu Trp Pro
325 330 335

Thr Gly Phe Arg Phe Asp Arg Phe Phe Thr Ala Ile Lys
340 345

<210> 173

<211> 1050

<212> DNA

<213> Haemophilus influenzae

<400> 173

atgtcaaatt tttttttgt gattttattg gctgtcggt ttgggtgtg gaaagtttta	60
gattattttc agttgcaaaa tacttttagt atttgttac taattttgac cgcactttct	120
ggcgtattat ggtgttatca tcgttttgtg gtgctgcaa aacgtcatcg tcaagtggca	180
cgtgcagaac aacgttctgg taaaacctta agtgaggaag aaaaagccaa aattgaaccg	240
atttctgagg cttcagaatt tttgtcttca ctttttctg tgcttgcagt ggtatttttg	300
gttcgttctt tttgtttga accgtttcaa attccctctg gctcaatgga gtccacttta	360
cgcgttggcg attttttagt tgtgaataaa tatgcttatg gtgtgaaaga tccgattttc	420
caaaacacca ttattgaggg cgaaaaacca caacgtggcg atgtgattgt gtttaaagca	480
ccacaacaag cgtaattcg tactgtctt ggggctactc gagcggcttt tgcagaaaaat	540
ttagcgtaa gttcaaaaaga taatatgtct ggtgtggatt atattaagcg tattgttga	600
aagggcggag atcgcatcat ttttgatgtg gaacaaaaaa cattaaaaat tgtatatggc	660
aaagatggta aaccttgtga agttgattgc gaaaccaagg cgtttgaata tacacaaaat	720
ccaacaaatc ctgcttttcc gaatgaatta gaattgactg aaaaaggcga tgtaacacat	780
aacgtgttaa ttggtgagta tcgtcgttat tcagacctg aatttttccc acaagaggga	840
atgcaaaactg cagaatggct tgtgccagag gggcagtatt ttgtgatggg ggatcatcgc	900
gatcacagcg atgacagtcg tttttggggc ttgtgcctg aaaaaaatat tgtggggaaa	960
gccacttata tttggatgag cttagaaaaa gaagcgaatg aatggccaac aggtttccgt	1020
tttgatcgct tctttacagc aataaaataa	1050

<210> 174

<211> 284

<212> PRT

<213> Pseudomonas aeruginosa

<400> 174

Met Thr Leu Asn Phe Pro Leu Leu Leu Val Ile Ala Val Ala Val Cys

1	5					10					15					
Gly	Ala	Leu	Ala	Leu	Val	Asp	Leu	Val	Leu	Phe	Ala	Pro	Arg	Arg	Arg	
20					25					30						
Ala	Ala	Ile	Ser	Ser	Tyr	Glu	Gly	Gln	Val	Asn	Glu	Pro	Asp	Pro	Ala	
35					40					45						
Val	Leu	Glu	Lys	Leu	Asn	Lys	Glu	Pro	Leu	Leu	Val	Glu	Tyr	Gly	Lys	
50					55					60						
Ser	Phe	Phe	Pro	Val	Leu	Phe	Ile	Val	Leu	Val	Leu	Arg	Ser	Phe	Leu	
65					70					75					80	
Val	Glu	Pro	Phe	Gln	Ile	Pro	Ser	Gly	Ser	Met	Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	
85					90					95						
Val	Gly	Asp	Phe	Ile	Leu	Val	Asn	Lys	Phe	Ala	Tyr	Gly	Ile	Arg	Leu	
100					105					110						
Pro	Val	Leu	Asp	Thr	Lys	Val	Ile	Pro	Ile	Gly	Asp	Pro	Gln	Arg	Gly	
115					120					125						
Asp	Val	Met	Val	Phe	Arg	Tyr	Pro	Ser	Glu	Pro	Asn	Ile	Asn	Tyr	Ile	
130					135					140						
Lys	Arg	Val	Val	Gly	Leu	Pro	Gly	Asp	Thr	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Glu	
145					150					155					160	
Lys	Arg	Leu	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Leu	Val	Ala	Glu	Lys	Leu	Val	Gly	
165					170					175						
Glu	Glu	Pro	Gly	Thr	Leu	Gly	Ser	Val	Thr	Leu	Tyr	Gln	Glu	Lys	Leu	
180					185					190						
Gly	Gln	Ala	Glu	His	Leu	Ile	Arg	Lys	Glu	Met	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ile	
195					200					205						
Glu	Pro	Asp	Arg	Gln	Trp	Thr	Ile	Pro	Ala	Gly	His	Tyr	Phe	Met	Met	
210					215					220						
Gly	Asp	Asn	Arg	Asp	Asn	Ser	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Trp	Asn	Asp	Pro	
225					230					235					240	
Lys	Ile	Pro	Lys	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Val	Pro	Asp	Arg	Asn	Ile	Val	
245					250					255						

Gly Lys Ala Phe Ala Val Trp Met Ser Trp Pro Asp Pro Lys Met Ser
 260 265 270
 Asn Leu Pro Asn Phe Ser Arg Val Gly Val Ile His
 275 280

<210> 175

<211> 855

<212> DNA

<213> Pseudomonas aeruginosa

<400> 175

atgacactca atttcccgtt gttgctggtc atcgccgtgg ctgtatgcgg cgccctggcc	60
ctggctcgacc tgggtgctgtt cgcgccgcgt cggcgggccc cgatctcttc ctacgaaggg	120
caggtgaacg agccccgatcc ggcagtgtctg gagaagctca acaaggaacc gctgctgggtg	180
gagtacggca agtcgttctt cccggtgctg ttcatcgtgc tgggtctgcg ttccttcctg	240
gtcgagccgt tccagattcc ctccgggtcg atgaaacctc ccctcgaggt cggcgatttc	300
atcctggtca acaagtctgc ctacgtatc cgcctgccgg tgctggacac caagtgatc	360
ccgatcgggtg atccgcagcg cggcgatgtc atggtgttcc gctatcccag cgaaccgaac	420
atcaactaca tcaagcgcgt ggtcggcctg cccggcgaca ccgtgcgcta caccaaggaa	480
aagcgctgt acgtcaacgg cgagctgggtg gcggagaaac tggtcggcga ggaaccgggc	540
accctgggca gcgtgaccct gtaccaggag aagctgggcc aggccgagca cctgatccgc	600
aaggaaatga gccgctatcg catcgagccc gaccgccagt ggaccattcc cgcgcggccac	660
tacttcatga tgggcgacaa ccgcgacaac tccaacgaca gccgctactg gaacgatccg	720
aagatcccca aggatctgct gggcatggtt ccggaccgca atatcgtcgg caaggccttc	780
gccgtgtgga tgagctggcc cgatccgaag atgagcaacc tgccgaactt ctcccgggtc	840
ggcgtgattc actga	855

<210> 176

<211> 275

<212> PRT

<213> Acinetobacter baumannii

<400> 176

Val	Asp	Phe	Asp	Phe	Asn	Leu	Ile	Leu	Val	Pro	Val	Thr	Leu	Ile	Leu
1				5					10					15	
Phe	Ala	Val	Trp	Leu	Leu	Asp	Lys	Leu	Val	Phe	Lys	Gln	Arg	Ala	Asn
				20				25					30		
Lys	Gly	Arg	Glu	Asn	Glu	Asn	Phe	Val	Ile	Thr	Trp	Ala	Tyr	Asp	Phe
			35				40					45			
Trp	Pro	Val	Leu	Ala	Val	Val	Leu	Val	Leu	Arg	Ser	Phe	Leu	Tyr	Glu
		50				55				60					
Pro	Phe	Asn	Ile	Pro	Ser	Asp	Ser	Met	Val	Pro	Thr	Leu	Glu	Thr	Gly
65				70					75				80		
Asp	Phe	Ile	Leu	Val	Asn	Lys	Phe	Asp	Tyr	Gly	Val	Arg	Leu	Pro	Ile
				85				90				95			
Val	Asn	Lys	Lys	Val	Ile	Asp	Val	Gly	Glu	Pro	Lys	Arg	Gly	Asp	Val
			100					105				110			
Ile	Val	Phe	Arg	Tyr	Pro	Pro	Gln	Pro	Thr	Ile	Ser	Tyr	Ile	Lys	Arg
		115					120					125			
Val	Ile	Gly	Leu	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Val	Tyr	Asp	His	Gly	Gln	Leu
		130				135					140				
Ile	Ile	Asn	Gly	Gln	Lys	Ile	Pro	Lys	Val	Pro	Thr	Gln	Phe	Ser	Arg
145				150					155				160		
Glu	Lys	Asp	Ala	Leu	Asp	Thr	Pro	Thr	Ser	Ile	Tyr	His	Lys	Glu	Thr
				165				170				175			
Ile	Gly	Asp	His	Thr	Phe	Thr	Met	Arg	Glu	Leu	Glu	Gly	Val	Asn	Val
				180				185				190			
Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Phe	Ile	Asn	Tyr	Val	Asp	Asn	Gly	Lys	Tyr	Ala
		195					200					205			
Asn	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	Trp	Glu	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Gly	His	Tyr
		210				215					220				
Phe	Ala	Met	Gly	Asp	Asn	Arg	Asp	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Arg	Phe	Trp
225				230					235				240		
Gly	Phe	Val	Pro	Glu	Glu	Asn	Leu	Thr	Gly	Arg	Ala	Phe	Tyr	Val	Trp

245

250

255

Met His Lys Glu Pro Gly Phe His Leu Pro Ser Phe Asn Arg Asn Gly

260

265

270

Lys Ile Asp

275

<210> 177

<211> 828

<212> DNA

<213> *Acinetobacter baumannii*

<400> 177

giggattttg attttaattt aattcttggt cctgttacgc tgattttatt tgcagtgtgg	60
ttgctagata agcttggttt taaacagcgt gcaaataaag ggcgagagaa cgaaaatttt	120
gttattacat gggcctatga cttttggcgg gttttagctg ttgtgcttgt acttcgctca	180
tttctttatg aaccatttaa tattccatca gactctatgg ttccgacctt agagactggc	240

gattttattt tagttaataa atttgactat ggtgtccgtt tacctatcgt caataaaaaa	300
gtgattgatg tcggtgaacc gaaacgtggt gatgtcattg tattccgtta tccaccacaa	360
cctactatta gttatattaa acgtgtaatt ggcttacctg gtgaccatat tgtttatgat	420
catggacaat tgattattaa tgggtcaaaaa attcctaaag taccaacaca gtttagtcgc	480
gaaaaagatg ctttagatac accaacttct atttatcata aagaaacaat tggatgatcat	540
acttttacga tgcgtgagct tgaaggcgta aatgttgccg gtcaggcgcc atttatcaac	600
tatgttgata atggtaaata tgcaaaccaa gacggtttat attgggaagt aacagtccg	660

aaaggacatt actttgcaat gggggataac cgtgatcaaa gtgctgacag tcgtttctgg	720
ggcttcgtac ctgaagaaaa tttaacaggc cgagctttct atgtctggat gcataaagaa	780
cctggtttcc acctgccaag cttaaccga aatgggaaaa tagattaa	828

<210> 178

<211> 183

<212> PRT

<213> *Bacillus anthracis*

<400> 178

```

Met Lys Glu Asn Thr Lys Lys Glu Leu Phe Ser Trp Ala Lys Thr Ile
  1           5           10           15
Gly Phe Thr Leu Val Leu Ile Ala Ile Ile Arg Gly Val Leu Phe Thr

           20           25           30
Pro Ser Leu Val Gln Gly Glu Ser Met Met Pro Thr Leu Glu Asn Asn
           35           40           45
Glu Arg Val Leu Val Asn Lys Ile Gly Tyr Ser Ile Ser Gly Leu Glu
           50           55           60
Arg Phe Asp Ile Ile Val Phe His Gly Lys Glu Gly Tyr Asp Leu Val
           65           70           75           80
Lys Arg Val Ile Gly Leu Pro Gly Asp Thr Val Glu Tyr Lys Asn Asp
           85           90           95

Val Leu Tyr Val Asn Gly Lys Ala Met Glu Glu Pro Tyr Leu Lys Glu
           100           105           110
Phe Lys Glu Lys Ala Ala Gly Arg Val Leu Thr Pro Asp Phe Thr Leu
           115           120           125
Glu Gln Ile Thr Gly Lys Thr Lys Val Pro Glu Gly Gln Val Phe Val
           130           135           140
Leu Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser Lys Asp Gly Arg Met Phe Gly Phe
           145           150           155           160
Ile Ser Glu Asp Glu Ile Val Gly Lys Gly Gln Ala Val Phe Trp Pro

           165           170           175
Leu Lys Gln Val Arg Ala Leu
           180

```

<210> 179

<211> 552

<212> DNA

<213> Bacillus anthracis

<400> 179

atgaaggaaa atacgaagaa agaattattc tcatgggcga aaacgatagg atttaccctt 60
gtattaatcg caattattcg cgggtgttta ttacaccgt cattagtaca aggcgaaatcg 120
atgatgccga ctttagaaaa taacgaacga gttctcgtca ataagattgg ttatagtata 180
agtggattag aacgctttga tattatcggt ttccatggaa aagaaggata tgatttagta 240

aaacgagtaa ttggtttacc aggcgataca gttgagtata aaaatgatgt tttatatgta 300
aacggcaaag cgatggaaga accatattta aaagagtta aagaaaaagc agcaggtcgt 360
gtattaactc cagactttac gttagaacaa attacaggaa aaacgaaagt gccagaaggc 420
caagtgtttg tattaggiga taatcgtgaa gtttctaaag acggtcgtat gtttggattt 480
atttcagaag atgaaattgt cggaaaagga caagctgttt tctggccgtt gaaacaagta 540
agagcgctat aa 552

<210> 180

<211> 339

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 180

Met Asn Thr Met Leu Met Ser Gly Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala Gly
1 5 10 15
Ile Ile Leu Tyr Phe Lys Ser Asp Lys Lys Arg Gln Glu Asn Gly Glu
20 25 30
Trp Ser Ser Gly Leu Glu Tyr Ala Tyr Ile Leu Thr Ala Val Gly Val
35 40 45
Phe Ala Ala Leu Ser Leu Phe Met Ser Phe Thr Ala Val Phe Leu Ile
50 55 60

Phe Val Val Leu Cys Gly Thr Ala Trp Gly Val Tyr Lys Tyr Arg Leu
65 70 75 80
Lys Thr His Pro Glu Ile Ser Glu Ser Ser His Phe Gly Asp Tyr Phe
85 90 95
Gly Ser Phe Phe Pro Thr Val Leu Val Leu Phe Leu Ile Arg Ser Phe
100 105 110
Ile Ala Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Ser Ser Met Arg Pro Gly Leu

115 120 125
 Ile Lys Gly Asp Phe Ile Leu Val Gly Lys Phe Ser Tyr Gly Leu Arg
 130 135 140
 Val Pro Val Leu Asn Asn Ile Phe Ile Pro Thr Gly Lys Ile Glu Arg
 145 150 155 160
 Gly Asp Val Val Val Phe Asn Tyr Pro Leu Gln Pro Glu Met Thr Tyr
 165 170 175
 Ile Lys Arg Ile Val Gly Ile Pro Gly Asp Val Val Glu Tyr Arg Asp
 180 185 190

 Lys Ile Leu Thr Val Asn Gly Lys Pro Thr Ser Asp Ile Pro Asp Gly
 195 200 205
 Thr Tyr Arg Tyr Pro Asp Asp Thr Asp Pro Ser Glu Ile His Asn Thr
 210 215 220
 Asp Met Phe Arg Ser Gly Leu Asp Gly Lys Ser Phe Asn Ile Leu Lys
 225 230 235 240
 Lys Glu Gly Gln Pro Ala Val Ser Leu Pro Val Leu Gly Lys Tyr Thr
 245 250 255
 Ser Asp Ile Met Ser Glu Asn Gly Tyr Ser Ile Glu Gln Ser Gly Leu

 260 265 270
 Glu His Cys Gln Tyr Ala Asp Asp Gly Ser Gly Phe Val Cys Lys Val
 275 280 285
 Pro Glu Gly Arg Tyr Phe Ala Met Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala
 290 295 300
 Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val Asp Asp Lys Leu Val Val Gly Lys
 305 310 315 320
 Ala Met Phe Ile Leu Met Asn Phe Gly Asp Phe Gly Arg Ser Gly Thr
 325 330 335

 Ala Ile Arg

<210> 181

<211> 1020

<212> DNA

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 181

atgaacacaa tgctaattgc gggcgcggt gccgcgtgc ttgccggcat catcctttat	60
ttcaaaaagcg acaagaagcg gcaggaaaac ggggaatgga gtcccgccct tgaatacgcc	120
tatatcctga cagcggctcg cgtgtttgcc gctttgtccc tgtttatgag ctttaccgcc	180
gttttcctga ttttcgttgt attgtgcggt acggcttggg gggatatata ataccgcctg	240
aagactcatc ccgaaatctc ggaaagcagc cacttcggcg attatttcgg cagttttctc	300
cctaccgttt tggatttgtt cctcatccgg tcgtttatcg ccgaaccgtt ccaaatcccg	360
tccagctcga tgcgcccggt cctgatcaag ggcgatttca ttttggtcgg caaattttcc	420
tacggcctgc gcgtaccgtt tttaacaat atatatttc ctacaggcaa aatcgaacgg	480
ggcgtatgct tttgttttaa ttatcctctg cagccggaga tgacctacat caagcgtatt	540
gtcggcattc cgggcgatgt ggtcgaatat cgggataaga ttttgacggt aatggcaaa	600
cccacttccg acattcctga cggcacatac cgttatcccg acgacaccga cccttcgaa	660
atccacaaca cggatatgtt ccgcagcggc ctagacggca aatccttcaa tattctgaaa	720
aaagaaggac agcctgccgt ttccctgccc gtattgggca aatatactc cgatattatg	780
tctgaaaacg gatattccat agagcaaagc ggtttggaac actgccaata tgccgacgac	840
ggcagcgggt tcgtgtgcaa agttcccgaa ggacgtatt tcgctatggg cgacaaccgc	900
gacaacagtg ccgattcgcg ctactgggga tttgtggatg acaagctggt tgcggcaag	960
gcaatgttca ttttgatgaa cttcggcgat ttccgcaggt ccggtacggc aatccgttag	1020

<210> 182

<211> 173

<212> PRT

<213> *Bacillus anthracis*

<400> 182

Met Lys Gln Glu Ile Lys Arg Gly Trp Gly Lys Tyr Ile Leu Phe Val

1 5 10 15

Phe Val Leu Val Val Ala Tyr His Ser Phe Thr Leu Cys Lys Val Glu

20 25 30
 Gly Lys Ser Met Gln Pro Thr Leu Tyr Glu Glu Asp Tyr Val Phe Val
 35 40 45
 Asn Lys Ala Ala Val His Phe Ser Asp Leu Glu His Gly Glu Ile Val
 50 55 60
 Ile Ile Lys Glu Glu Asp Glu Ser Lys Tyr Tyr Val Lys Arg Val Ile
 65 70 75 80
 Gly Leu Pro Gly Asp Val Ile Asn Ile Thr Asn Gly Ser Val Tyr Val
 85 90 95
 Asn Asp Lys Lys Gln Glu Glu Pro Tyr Thr Asn Lys Asp Leu Phe Asn
 100 105 110
 Asn Thr Gln Val Phe Tyr Asn Phe Gln Lys Thr Lys Ile Pro Pro Asn
 115 120 125
 Lys Leu Phe Val Met Gly Asp Asn Arg Glu Leu Ser Arg Asp Ser Arg
 130 135 140
 Asn Gly Leu Gly Tyr Ile Glu Glu Asp Asn Ile Ile Gly Lys Val Glu
 145 150 155 160
 Phe Val Tyr Tyr Pro Phe Ser Lys Met Lys Ile Ile Glu
 165 170

<210> 183

<211> 522

<212> DNA

<213> Bacillus anthracis

<400> 183

atgaaacagg agattaaaag aggttggggg aaatatatac tcttcgtgtt tgttttggtg	60
gtagcttatac attcttttac tttatgtaaa gtggaaggga aatcaatgca accgacttta	120
tatgaagaag actacgtatt tgtaaataaa gcagcagtac atttttccga tttagagcat	180
ggagaaattg tcattataaa ggaagaggat gaatcgaaat attatgtaaa acgagtaata	240
ggacttcctg gtgacgtaat taacataacg aatggatctg tatatgtaaa tgataaaaaa	300
caagaagaac cgtatacaaa taaagattta ttcaataata cgcaagtgtt ttataacttt	360

caaaagacaa aaatcccacc aaataaatta tttgtaatgg gagataatcg tgaacttagt 420
agagatagtc gaaacggittt aggatatatt gaagaagata atataatagg caaagtggaa 480
tttgatatatt atcctttttc aaaaatgaag atcatagaat aa 522

<210> 184

<211> 195

<212> PRT

<213> Streptococcus mutans

<400> 184

Met Lys Arg Phe Leu Lys Glu Trp Gly Leu Phe Leu Val Ile Ile Phe
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Pro Arg Leu Phe Ile Trp Phe Pro Val Gln Val Asp
20 25 30

Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asn Gly Glu His Leu Ile Val
35 40 45

Val Arg Thr Thr Ser Ile Lys His Phe Asp Ile Val Val Ala Ala Glu
50 55 60

Gly Asn Lys Asn Ile Val Lys Arg Val Ile Gly Met Pro Gly Asp Thr
65 70 75 80

Ile Thr Tyr Glu Asn Asp Met Leu Ser Ile Asn Gly Lys Lys Val Asn
85 90 95

Glu Thr Tyr Leu Lys Gln Tyr Lys Asp Lys Phe Ala Lys Asp Lys Leu
100 105 110

Gln Lys Thr Tyr Ala Tyr Asn Gln Tyr Phe Gln Glu Leu Ala Ser Gln
115 120 125

Ser Thr Ala Phe Thr Thr Asp Glu Gln Gly Asn Ala Ser Phe Thr Ile
130 135 140

Lys Val Pro Lys Gly Arg Tyr Leu Leu Leu Gly Asp Asp Arg Ile Val
145 150 155 160

Ser Lys Asp Ser Arg His Val Gly Thr Phe Ala Lys Asn Lys Ile Val
165 170 175

Gly Glu Val Lys Phe Arg Phe Trp Pro Leu Asn Ala Ile Arg Phe Ile

180

185

190

Ser Asn Lys

195

<210> 185

<211> 588

<212> DNA

<213> Streptococcus mutans

<400> 185

atgaaaagat ttttaaaga atggggcctt ttcttggtca tcattttcgc attgctactc 60

ccgcgtctct ttatctggtt tcctgtccaa gtagatggac attcaatgga tcctacctta 120

gccaatgggg agcatctcat tgctgtcagg acaacttcta tcaaacattt tgacattgtt 180

gttgctgctg aaggcaataa aatatgtgc aaacgtgtga ttggcatgcc cgtgatacc 240

attacatatg aaaatgatat gctttctatt aatgggaaaa aagtcaatga aacttatctc 300

aagcaataga aggataaatt tgccaaggac aaactccaaa agacttatgc ctacaatcag 360

tatttccaag aattagctc acaatcaaca gctttcaca cagacgaaca aggaaacgcc 420

agctttacga ttaaagtacc aaaaggacgt tacctgcttt taggtgatga tcgcattgtc 480

tctaaagaca gccgccatgt tggaactttt gctaagaata aaattgttgg tgaagttaaa 540

ttccgctttt ggcttttaaa cgctattcgt ttcatattcaa ataaataa 588

<210> 186

<211> 324

<212> PRT

<213> Shigella flexneri

<400> 186

Met Ala Asn Met Phe Ala Leu Ile Leu Val Ile Ala Thr Leu Val Thr

1

5

10

15

Gly Ile Leu Trp Cys Val Asp Lys Phe Phe Phe Ala Pro Lys Arg Arg

20

25

30

Glu Arg Gln Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala Gly Asp Ser Leu Asp Lys

35

40

45

Ala Thr Leu Lys Lys Val Ala Pro Lys Pro Gly Trp Leu Glu Thr Gly

50

55

60

Ala Ser Val Phe Pro Val Leu Ala Ile Val Leu Ile Val Arg Ser Phe

65

70

75

80

Ile Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser Met Met Pro Thr Leu

85

90

95

Leu Ile Gly Asp Phe Ile Leu Val Glu Lys Phe Ala Tyr Gly Ile Lys

100

105

110

Asp Pro Ile Tyr Gln Lys Thr Leu Ile Glu Thr Gly His Pro Lys Arg

115

120

125

Gly Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Glu Asp Pro Lys Leu Asp Tyr

130

135

140

Ile Lys Arg Ala Val Gly Leu Pro Gly Asp Lys Val Thr Tyr Asp Pro

145

150

155

160

Val Ser Lys Glu Leu Thr Ile Gln Pro Gly Cys Ser Ser Gly Gln Ala

165

170

175

Cys Glu Asn Ala Leu Pro Val Thr Tyr Ser Asn Val Glu Pro Ser Asp

180

185

190

Phe Val Gln Thr Phe Ser Arg Arg Asn Gly Gly Glu Ala Thr Ser Gly

195

200

205

Phe Phe Glu Val Pro Lys Asn Glu Thr Lys Glu Asn Gly Ile Arg Leu

210

215

220

Ser Glu Arg Lys Glu Thr Leu Gly Asp Val Thr His Arg Ile Leu Thr

225

230

235

240

Val Pro Ile Ala Gln Asp Gln Val Gly Met Tyr Tyr Gln Gln Pro Gly

245

250

255

Gln Gln Leu Ala Thr Trp Ile Val Pro Pro Gly Gln Tyr Phe Met Met

260

265

270

Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val

275

280

285

Pro Glu Ala Asn Leu Val Gly Arg Ala Thr Ala Ile Trp Met Ser Phe
 290 295 300
 Asp Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro Thr Gly Val Arg Leu Ser Arg Ile
 305 310 315 320
 Gly Gly Ile His

<210> 187

<211> 975

<212> DNA

<213> Shigella flexneri

<400> 187

atggcgaata tgtttgccct gattctggtg attgccacac tggtagcggg cattttatgg	60
tgcgtggata aattcttttt cgcacctaaa cgccgggaac gtcaggcagc ggccgaggcg	120
gctgccggtg actcactgga taaagcaacg ttgaaaaagg ttgcaccgaa gcctggctgg	180
ctggaaaccg gagcttctgt ttttcgggtg ctggctatcg tattgattgt acgttcgttt	240
atttatgaac cgttcagat cccgtcaggt tcgatgatgc cgactctgtt aatcggatgat	300
tttattctgg tagagaagtt tgcttatggc attaaagatc ctatctacca gaaaacgctg	360
atcgaaaccg gtcacccgaa acgccggcgt atcgtggtct ttaaataatcc ggaagatcca	420
aagcttgatt acatcaagcg cgcggtgggt ttaccgggcg ataaagtcac ttacgatccg	480
gtctcaaaag agctgacgat tcaaccggga tgcagttccg gccaggcgtg tgaaaacgcg	540
ctgccggtca cctactcaaa cgtggaaccg agcgatttcg ttcagacctt ctacgcccgt	600
aatggtgggg aagcgaccag cggattcttt gaagtgccga aaaacgaaac caaagaaaat	660
ggaattcgtc tttccgagcg taaagagaca ctgggtgatg tgacgcaccg aattctgaca	720
gtgccgattg cgcaggacca ggtggggatg tattaccagc agccagggca acaactggca	780
acctggattg ttccgccggg acaatacttc atgatgggcg acaaccgca caacagcgcg	840
gacagccgtt actggggctt tgtgcctgaa gcgaatctgg tcggtcgggc caggctatc	900
tggatgagct tcgataagca agaaggcgaa tggccgactg gtgtgcgctt aagtcgcatt	960
ggcggcatcc attaa	975

<210> 188

<211> 324

<212> PRT

<213> Citrobacter koseri

<400> 188

Met Ala Asn Met Phe Ala Leu Ile Leu Val Ile Ala Thr Leu Val Thr
1 5 10 15

Gly Ile Leu Trp Cys Val Asp Lys Phe Ile Phe Ala Pro Lys Arg Arg
20 25 30

Glu Arg Gln Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala Gly Asp Ser Leu Asp Lys
35 40 45

Ala Thr Leu Lys Lys Val Ala Pro Lys Pro Gly Trp Leu Glu Thr Gly
50 55 60

Ala Ser Val Phe Pro Val Leu Ala Ile Val Leu Val Val Arg Ser Phe
65 70 75 80

Ile Tyr Glu Pro Phe Gln Ile Pro Ser Gly Ser Met Met Pro Thr Leu

85 90 95

Leu Ile Gly Asp Phe Ile Leu Val Glu Lys Phe Ala Tyr Gly Ile Lys
100 105 110

Asp Pro Ile Tyr Gln Lys Thr Leu Ile Glu Thr Gly His Pro Lys Arg
115 120 125

Gly Asp Ile Val Val Phe Lys Tyr Pro Glu Asp Pro Arg Leu Asp Tyr
130 135 140

Ile Lys Arg Ala Val Gly Leu Pro Gly Asp Lys Val Thr Tyr Asp Pro
145 150 155 160

Val Ala Lys Glu Val Thr Val Gln Pro Gly Cys Arg Ser Gly Gln Ala
165 170 175

Cys Glu Asn Ala Leu Pro Val Thr Tyr Ser Asp Val Gln Pro Ser Asp
180 185 190

Phe Val Gln Thr Phe Ala Arg Arg Asn Gly Gly Glu Ala Ser Ser Gly
195 200 205

Phe Phe Glu Val Pro Leu Asn Glu Thr Lys Asp Asn Gly Ile Arg Leu

210 215 220
Ala Glu Arg Lys Glu Thr Leu Gly Asp Val Thr His Arg Ile Leu Thr

225 230 235 240
Val Pro Ile Ala Gln Asp Gln Ala Gly Met Tyr Tyr Arg Gln Pro Gly

245 250 255
Gln Gln Leu Ala Thr Trp Ile Val Pro Pro Gly Gln Tyr Phe Met Met

260 265 270
Gly Asp Asn Arg Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val

275 280 285
Pro Glu Ala Asn Leu Val Gly Lys Ala Thr Ala Ile Trp Met Ser Phe

290 295 300
Asp Lys Gln Glu Gly Glu Trp Pro Thr Gly Val Arg Leu Ser Arg Ile

305 310 315 320
Gly Gly Ile His

<210> 189

<211> 975

<212> DNA

<213> Citrobacter koseri

<400> 189

atggcgaata tgtttgcctt gattctggtg attgccacac tggtagcggg cattttatgg	60
tgcgttgata aatttatctt cgcgcacaaa cgtcgggaac gtcaggcagc ggcacaggcc	120
gctgcgggtg attcactgga taaagccacg ttgaaaaaag tggcgcctaa gccgggctgg	180
ctggaaacag gggcttcggt ttttccggtt ctggcgattg tgctggtggt gcgctcattt	240
atctatgaac ctttcagat cccgtcgggt tcgatgatgc cgacgtgtt aatcggtgac	300
tttattcttg tggagaaatt cgcctatgga attaaagatc cgattacca gaaaacgttg	360
attgaaacgg gtcacccgaa acgcggtgat atcgtggtct ttaaataacc ggaagatccg	420
cgcttgact acattaaacg cgctgtcggc ctgccgggtg acaaagtac gtacgatccg	480
gtagccaaag aggttactgt acagccagga tgccgttcg gtcaggcgtg tgaacacgcg	540

ctgccggtga cttactctga cgttcagccc agcgatttcg tgcagacctt tgcccgcct 600

aatgggggag aagccagcag tgggttcttc gaagtgccgt taaacgaaac gaaagataac 660

ggcattcgtc tggcggagcg taaagagacg ctgggagacg taaccaccg tattctgacc 720

gtaccgatcg cgcaggatca ggccgggatg tattaccgtc agccggggca gcaactggcg 780

acctggatcg taccgccagg acaatacttc atgatgggtg ataaccgca taacagcgcg 840

gacagccgtt actggggatt tgtaccgaa gcgaatctgg ttggtaaagc gaccgcgac 900

tggatgagtt tcgacaaaca ggaagtgaa tggccgaccg gcgtacgctt aagccgtatt 960

ggtgggatcc attaa 975

<210> 190

<211> 294

<212> PRT

<213> Bordetella pertussis

<400> 190

Met Ser Trp Asn Phe Ala Leu Ile Leu Phe Val Leu Leu Val Ile Thr

1 5 10 15

Gly Val Ile Trp Gly Leu Asp Leu Ala Leu Phe Arg Lys Arg Arg Glu

20 25 30

Arg Arg Ala Gln Ala Ala Ala Ala Gln Val Asp Ala Ala Gly Ile Thr

35 40 45

Asp Ala Glu Gln Ala Gly Arg Glu Arg Arg Glu Ala Ile Asp Ala Ala

50 55 60

Arg Arg Ala Pro Trp Trp Ile Glu Tyr Ala Val Ser Phe Phe Pro Val

65 70 75 80

Ile Leu Phe Val Phe Val Leu Arg Ser Phe Val Val Glu Pro Phe His

85 90 95

Ile Pro Ser Gly Ser Met Leu Pro Thr Leu Gln Ser Gly Asp Leu Ile

100 105 110

Leu Val Asn Lys Phe Ser Tyr Gly Ile Arg Leu Pro Ile Ile Asp Arg

115 120 125

Lys Ile Ile Glu Thr Gly Ser Leu Glu Arg Gly Asp Val Val Val Phe
 130 135 140
 Arg Tyr Pro Val Asp Thr Asp Val Asp Tyr Ile Lys Arg Ile Val Gly
 145 150 155 160
 Leu Pro Gly Asp Gln Val Ala Tyr Leu Asp Lys Lys Leu Tyr Ile Asn
 165 170 175
 Gly Lys Leu Val Pro His Glu Arg Asp Gly Asp Tyr Phe Glu Pro Asp
 180 185 190

 Arg Val Ser Tyr Ile Ala Gln Tyr Lys Glu Lys Leu Gly Glu Val Glu
 195 200 205
 His Lys Ile Leu Leu Asp Glu Gln Lys Ile Gln Asp Phe Gly Pro Ile
 210 215 220
 Trp Lys Phe Pro Ser Ile Gln Asn Cys Gln Tyr Ala Arg Asn Gly Val
 225 230 235 240
 Arg Cys Thr Val Pro Pro Gly His Tyr Phe Ala Met Gly Asp Asn Arg
 245 250 255
 Asp Asn Ser Ala Asp Ser Arg Tyr Trp Gly Phe Val Pro Asp Gly Asn

 260 265 270
 Ile Val Gly Lys Ala Phe Phe Val Trp Met Asn Phe Ser Asp Leu Ser
 275 280 285
 Arg Ile Gly Arg Phe His
 290

<210> 191

<211> 885

<212> DNA

<213> Bordetella pertussis

<400> 191

atgagttgga actttgccct gatacttttt gtactgctgg tgattaccgg cgttatctgg	60
ggattggatc tggcgctgtt tgcgaagcga cgcgaacggc gggcccaggc ggcggccgcg	120
caagtggacg ccgccggcat cacggatgcc gagcaggccg gccgcgagcg gcgcgaggcc	180

atcgacgcgg cgcgccgcgc gccctgggtg atcgagtatg cggtcagctt cttcccgggtg 240
atcctgttcg tgttcgtgct gcgctcgttc gtggtcgagc cgtttcacat tccgtcgggg 300
tccatgctgc ccacgtgca atcgggcgac ctgacctgg tgaacaagt cagctacggc 360
atccgcctgc ccatcatcga tcgcaagatc atcgagacgg gctcgtgga gcgtggcgac 420
gtgggtggtg tccgctaccc ggctgatacg gatgtcgact acatcaagcg catcgtgggt 480
ctgccgggcg accaggtggc ctacctggac aagaagctgt acatcaacgg aaaattggtg 540
ccgcatgaac gcgacgggga ttatttcgag cccgatcgcg tgtcctatat tgcgcaatac 600

aaggaaaaac tgggcgaagt ggagcataag atcctgcttg atgagcagaa aatacaggat 660
ttcgcccca tctggaaatt tcccagtatc cagaactgcc agtacgccc caacggcgtg 720
cgctgtaccg tcccccccg ccattatttc gccatgggag acaaccgtga caatagtgcg 780
gacagccgct actggggatt cgtgccagac ggtaatatcg tggggaaggc atttttgtc 840
tggatgaact tcagcgattt gagccgatt gcccgcttcc attga 885

<210> 192

<211> 176

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 192

Met Ser Val Lys Lys Glu Ile Phe Asp Trp Ile Lys Ser Ile Ala Met

1	5	10	15
Ala	Ile	Val	Leu
Ala	Phe	Val	Ile
Leu	Gln	Phe	Ile
Ile	Pro	Ser	Ile
20	25	30	
Val	Ser	Gly	Glu
Ser	Met	Tyr	Pro
Thr	Leu	Asp	Asp
Lys	Asp	Tyr	Leu
35	40	45	
Ile	Leu	Asn	Arg
Ile	Ser	Tyr	Lys
Val	Gly	Lys	Pro
Glu	Lys	Gly	Asp
50	55	60	
Ile	Val	Val	Phe
Lys	Thr	Asn	Leu
Val	Asp	Gly	Glu
Thr	Gly	Lys	Lys
65	70	75	80

Lys	Asp	Leu	Ile	Lys	Arg	Val	Ile	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Arg	Ile	Lys
85	90	95													
Ile	Ser	Asn	Ser	Lys	Val	Tyr	Val	Asn	Gly	Lys	Leu	Leu	Asn	Glu	Pro

100 105 110
Tyr Ile His Asn Asn Tyr Thr Ser Gly Asp Ile Asp Thr Val Val Pro
115 120 125
Lys Gly Lys Leu Phe Ala Met Gly Asp Asn Arg Glu Asn Ser Asn Asp
130 135 140
Ser Arg Phe Pro Asp Val Gly Met Val Asp Glu Asp Glu Val Leu Gly

145 150 155 160
Lys Val Met Val Arg Leu Leu Pro Leu Asp Asn Ile Gly Lys Val Asp
165 170 175

<210> 193

<211> 530

<212> DNA

<213> Clostridium difficile

<400> 193

atgagtgtta aaaaagaaat atttgattgg attaagtcaa tagctatggc tattgtactt 60
gcatttgtaa ttctacaatt tataatacct tctattgtaa gtggagaatc aatgtatcct 120
actttagatg ataaagatta tctgatttta aataggatat catacaaggt tggtaaacct 180

gaaaaaggcg atattgtagt ttttaaaacc aatttagttg atggagaaac aggaaagaaa 240
aaagacttaa taaaagagat tatagctact gaaggtgaca gaataaaaat atcaaattct 300
aaagtgtatg taaatggaaa attattaaat gaaccatata tacacaataa ctatacttct 360
ggagatatag atactgttgt tccaaaaggt aaactatttg caatgggaga taatagagaa 420
aatagtaatg atagtagatt ccctgatgta ggtatggttg atgaagatga agttcttggt 480
aaggttatgg tgagactatt acctcttgat aatattggga aagtagacta 530

<210> 194

<211> 178

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 194

Val Gly Glu Ala Val Lys Lys Glu Val Val Glu Trp Ile Lys Val Ile
 1 5 10 15
 Val Ile Ala Leu Val Leu Ala Phe Ala Ile Thr Arg Phe Ile Val Pro
 20 25 30
 Thr Ile Val Lys Gly Glu Ser Met Tyr Pro Thr Leu Val Glu Arg Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Ile Val Asn Arg Ile Ala Tyr Lys Val Gly Glu Pro Lys Tyr
 50 55 60

Lys Asp Ile Ile Val Phe Lys Thr Asp Leu Thr Glu Glu Asn Gly Lys
 65 70 75 80
 Lys Lys Asp Leu Val Lys Arg Val Ile Gly Val Pro Gly Asp His Val
 85 90 95
 Lys Ile Gln Asp Ser Lys Val Tyr Val Asn Asp Lys Leu Leu Asp Glu
 100 105 110
 Thr Ser Tyr Ile His Asn Asn Arg Thr Asp Gly Asp Ile Asp Ile Val
 115 120 125

Val Pro Glu Gly Lys Leu Phe Ala Met Gly Asp Asn Arg Glu Lys Ser
 130 135 140
 Leu Asp Ser Arg Tyr Asp Glu Val Gly Leu Val Asp Glu His Thr Ile
 145 150 155 160
 Leu Gly Lys Val Leu Val Arg Leu Tyr Pro Phe Ser Lys Ile Gly Thr
 165 170 175
 Ile Asp

<210> 195

<211> 537

<212> DNA

<213> Clostridium difficile

<400> 195

gtgggtgaag cagttaaaaa agaagttgta gaatggataa aagtgattgt catagctctt 60

gttttggcat ttgcaataac tcgttttata gtgccaacaa tagtcaaagg agaatacatg 120
tattctacat tagttgaacg tgattatttg atagttaaca gaattgcgta caaggttagga 180
gagccaaaat acaagatat aatagtattc aaaaccgact taacagagga aaatggaaag 240
aaaaaagatt tagtaaaaag agttatcggtg gttcctggtg accatgtaaa aatacaagac 300
tccaaggtat atgtaaatga taagttgtta gatgagactt cctatataca taataatcgt 360
actgatggag atattgatat cgtagttcca gaaggaaaat tatttgcaat gggagataat 420
agagaaaaaa gtttagatag tagatacgat gaggttggat tggtcgacga gcataccatt 480

ttaggaaagg ttctagtcag attgtatcca ttttctaaga taggaactat tgactaa 537

<210> 196

<211> 178

<212> PRT

<213> Clostridium difficile

<400> 196

Met Asn Glu Thr Ile Lys Glu Glu Ile Val Glu Trp Ile Lys Ile Ile

1 5 10 15

Ile Thr Ala Leu Phe Phe Ala Phe Ile Ile Thr Arg Phe Ile Lys Pro

20 25 30

Thr Leu Val Asn Gly Glu Ser Met Tyr Pro Thr Leu Lys Ser His Asp

35 40 45

Tyr Leu Val Ala Asn Arg Met Thr Tyr Lys Leu Ser Glu Pro Lys Cys

50 55 60

Gly Asp Ile Met Ile Phe Lys Thr Asp Leu Leu Gln Glu Asn Gly Arg

65 70 75 80

Lys Lys Glu Leu Val Lys Arg Val Ile Gly Val Pro Gly Asp His Leu

85 90 95

Lys Ile Lys Asp Ser Lys Val Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Leu Asn Glu

100 105 110

Val Ser Tyr Ile His Asp Asn Tyr Thr Glu Gly Asp Ile Asp Met Val

115 120 125

Ile Pro Lys Gly Lys Val Phe Ala Met Gly Asp Asn Arg Glu Val Ser

130 135 140
 Leu Asp Ser Arg Tyr Lys Glu Val Gly Leu Val Asp Glu Glu Asn Ile
 145 150 155 160
 Lys Gly Lys Val Ile Leu Arg Val Phe Pro Phe Thr Asp Ile Gly Ile
 165 170 175
 Phe Glu

<210> 197

<211> 537

<212> DNA

<213> Clostridium difficile

<400> 197

atgaatgaaa ctattaaaga agagattgta gaggatgataa aaataattat tactgcactt 60
 ttttttgcac ttattataac tcgttttata aaaccaacat tagtaaatgg agaatacaatg 120
 taccacaacac ttaaatcaca tgattatttg gtagcaaaca ggatgacata taagttatca 180
 gaacaaaaat gtggagatat aatgatattt aagactgatt tattacaaga gaatggaagg 240
 aaaaaagagc ttgtaaaaag gggttataggt gttcctgggtg accatctaaa aattaaggat 300
 tctaagggtt atataaatgg taagttatta aatgaagttt catatataca tgataattat 360

actgaaggcg atattgatat ggtgattcct aagggaagaa tatttgcgat gggagacaat 420
 agagaagtta gtttagacag tagatataaa gaagtgggat tagtagatga agaaaatatt 480
 aaaggaaaag ttattttaag agtatttcct ttacagata taggtatttt tgagtag 537

<210> 198

<211> 178

<212> PRT

<213> Enterococcus faecalis

<400> 198

Met Ser Ser Leu Leu Lys Arg Leu Val Gln Leu Val Leu Leu Val Val
 1 5 10 15

Ala Val Leu Leu Ile Arg His Tyr Val Phe Ser Pro Ala Ala Val Asn

20 25 30
Gly Ser Ser Met Glu Pro Thr Leu His Asn Asn Asp Arg Leu Trp Val
35 40 45
Thr Ser Ile Lys Lys Pro Gln Arg Phe Asp Ile Ile Ala Phe Pro Ser
50 55 60
Pro Arg Asn Gly Gln Arg Val Ala Lys Arg Leu Ile Gly Leu Pro Gly
65 70 75 80
Glu Thr Val Glu Tyr Arg Asp Asp Thr Leu Tyr Ile Asn Gly Val Ser
85 90 95

Leu Ser Glu Asp Tyr Leu Ala Ser Ala Lys Arg Asn Val Ser Lys Asn
100 105 110
Glu Asn Tyr Thr Gln Asp Phe Thr Leu Glu Thr Leu Glu Ala Thr Gln
115 120 125
Ser Leu Thr Val Pro Glu Gly Met Tyr Phe Val Leu Gly Asp Asn Arg
130 135 140
Pro Arg Ser Asp Asp Ser Arg Tyr Phe Gly Phe Val Lys Gln Ala Ser
145 150 155 160
Val Glu Gly Val Leu Thr Phe Arg Tyr Tyr Pro Leu Asp Lys Ile Gly
165 170 175
Phe Pro

<210> 199

<211> 537

<212> DNA

<213> Enterococcus faecalis

<400> 199

atgtcctcat tattaaaacg attggttcag ttggttttgt tagtcgtcgc tgtcttgctg	60
attcgacact atgttttctc ccctgctgcg gtgaacggct ctccaatgga accaacactt	120
cataacaacg accgtttatg ggtgacctcg attaaaaaac cacagcgctt tgatattatc	180

gctttcccta gtctcgcga cggccaacga gtagccaaac gtttaattgg tttacctggc 240
gaaacagtcg agtatcgca tgataccctt tatattaatg gtgtatcact cagtgaagat 300

tacttagcaa gtgctaaacg aaatgtctct aaaaatgaaa attataacca agattttacg 360
ctagagacct tagaagccac ccaatccctg accgttccag aaggcatgta tttgtcttg 420
ggggataatc gcccgcgctc agacgacagt cgttatcttg gctttgttaa acaagcgagt 480
gtggaagggtg ttttgacttt tcgttattat ccattagata aaattggctt tccataa 537

<210> 200

<211> 241

<212> PRT

<213> Enterococcus faecalis

<400> 200

Met Arg Thr Ile Arg His Ile Lys Arg Ala Phe Leu Lys Gln Lys Leu
1 5 10 15

Pro Ala Thr Tyr Gln Leu Lys Lys Gln Lys Ala Asn Thr Ala Met Glu
20 25 30

Tyr Leu Leu Glu Gln Thr Asp Asn His Gln Ser Ile Arg Gly Pro Lys
35 40 45

Arg Lys Met Thr Ala Glu Glu Ile Lys Lys Lys Arg Gln Ala Tyr Gln
50 55 60

Lys Lys Gln Arg Val Gln Val Val Lys Phe Phe Met Pro Ala Ile Leu
65 70 75 80

Phe Ala Ile Phe Val Phe Phe Phe Val Leu Lys Thr Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Ile Ala Gly Gln Ser Met Lys Pro Thr Leu Asn Ala Gly Glu Arg Val
100 105 110

Leu Val Gln Arg Thr Lys Gln Val Ala Arg Tyr Asp Val Ile Ala Phe
115 120 125

Lys Ala Pro Leu Ala Ser Lys Gly Thr Tyr Val Lys Arg Ile Ile Gly
130 135 140

Val Pro Gly Asp Arg Ile Trp Val Asn Glu Gly Lys Leu Tyr Leu Ser

145 150 155 160

Glu Glu Pro Ile Ala Ser Asp Asn Glu Ala Leu Pro Glu Asn Ala Ser

 165 170 175

Arg Phe Asp Leu Ser Glu Glu Ala Ala Ala Gln Leu Arg Leu Phe Gln

 180 185 190

Lys Ile Pro Ala Gly His Tyr Phe Val Leu Gly Asp Asn Arg Thr His

 195 200 205

Ser Ser Asp Ser Arg Thr Phe Gly Phe Val Glu Ile Gln Ala Ile Glu

 210 215 220

Gly Ile Val Val Phe Lys Met Ala Pro Phe Lys Glu Ile Gly Lys Val

225 230 235 240

Lys

<210> 201

<211> 726

<212> DNA

<213> Enterococcus faecalis

<400> 201

atgcgaacaa ttcgccacat taagcgcgcc ttcttgaagc aaaagttgcc tgcgacatat	60
cagctaaaaa agcaaaaggc taacacagca atggaatatt tgcttgagca aacagataac	120
catcaatcaa taagaggacc gaaaagaaaa atgaccgctg aagagattaa aaaaaagcgg	180
caagcctacc aaaagaaaca acgcgtccaa gtcgttaaat tttttatgcc agctattctt	240
ttcgccattt ttgtgttctt ttttgtgtta aagacatcta gctaccaat tgctgggcaa	300
tccatgaagc cgacacttaa cgcaggggaa cgagtcttag tacaacggac gaagcaagta	360
gcaaggtacg atgtgattgc atttaaagca ccgctagcta gcaaaggtag gtacgtcaag	420
cgaatcatcg gggttcctgg tgatcgaatt tgggtaaagc agggaaaact ttatctttca	480
gaagaaccta tagcaagcga taatgaggca ctgcctgaga atgccagtcg ttttgactta	540
tcagaagaag cggcagccca acttcgcctg tttcagaaga ttccagctgg tcattacttt	600
gtcttagggg acaatcgtac gcattcaagt gatagtcgta cgttcggctt tgtcgagata	660

caagcgattg aaggaatcgt ggtattttaa atggcgccgt ttaaggaaat agggaaagta 720

aaataa 726

<210> 202

<211> 182

<212> PRT

<213> Enterococcus faecalis

<400> 202

Met Ser Leu Lys Ser Lys Glu Leu Ile Lys Thr Val Val Phe Phe Ala

1 5 10 15

Cys Leu Ala Leu Gly Leu Phe Leu Leu Arg Gln Phe Val Phe Thr Pro

20 25 30

Val Val Val Arg Gly His Ser Met Asp Pro Thr Leu Ala Asp Gly Glu

35 40 45

Arg Val Ile Thr Leu Lys Asn Thr Glu Ile Asn Arg Phe Asp Ile Ile

50 55 60

Thr Phe Pro Ala Pro Asp Glu Pro Asp Lys Asn Tyr Ile Lys Arg Val

65 70 75 80

Ile Gly Leu Pro Gly Asp Thr Ile Ala Tyr Lys Asp Asp Thr Leu Tyr

85 90 95

Ile Asn Gly Lys Glu Val Asp Glu Pro Tyr Leu Asp Glu Phe Lys Lys

100 105 110

Ala Leu Thr Asp Gly Gln Pro Leu Thr Gly Asp Phe Ser Leu Lys Glu

115 120 125

Lys Val Pro Ala Asp Ser Tyr Phe Val Leu Gly Asp Asn Arg Arg Asn

130 135 140

Ser Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Phe Ile His Lys Lys Asp Ile Leu

145 150 155 160

Gly Glu Val Lys Phe Val Met Trp Pro Phe Ser Arg Phe Gly Pro Ile

165 170 175

Pro Glu Val Ser Lys Gln

180

<210> 203

<211> 549

<212> DNA

<213> Enterococcus faecalis

<400> 203

atgagtttga aatcaaaaga attaatataa acagtcgtct tttttgcctg tttagctttg	60
ggtctgtttt tactgagaca atttgtattt acgcctgtcg tagtgagagg tcattcaatg	120
gatccaacgt tagcagatgg tgaacgggta attacgttaa aaaacacaga aattaatcgt	180
ttcgaatatta ttactttccc agcgccagat gaaccagata aaaattatat taaacgtgtg	240
attggtttac ctggagatac aattgcgtac aaggatgata cgttgtacat caatggaaaa	300
gaagttgacg aacctatatt agatgaattt aaaaaagcct taacagatgg tcaacctttg	360
acaggcgatt tttcattaaa agaaaaagta ccagcagata gctactttgt tttaggtgat	420
aatcgacgga attcaaaaga cggtcgtgtc attggtttta ttcataaaaa agatattttg	480
ggtgaagtga aatttgtgat gtggccattc tcacggtttg gtccaatacc agaagtgta	540
aaacaataa	549

<210> 204

<211> 184

<212> PRT

<213> Enterococcus faecalis

<400> 204

Leu Lys Lys Lys Arg Asp Tyr Val Gly Tyr Leu Met Tyr Phe Leu Lys

1 5 10 15

Ile Leu Val Pro Ala Ile Val Ala Val Phe Ile Leu Arg Gly Phe Phe

20 25 30

Leu Ile Pro Val Arg Val Asp Gly His Ser Met Gln Lys Thr Leu Asn

35 40 45

Gln Gly Asp Met Ile Val Met Glu Lys Phe Ser Ala Ile Lys Arg Phe
 50 55 60
 Asp Val Val Val Phe Lys Thr Asp Thr Gly Ser Ile Leu Ile Lys Arg
 65 70 75 80
 Val Ile Gly Leu Pro Gly Glu Ala Val Arg Tyr Glu Asn Asp Gln Leu

85 90 95
 Tyr Val Asn Asn Gln Pro Ile Ala Glu Pro Tyr Leu Thr Lys Asn Arg
 100 105 110
 Lys Lys Asp His Glu Thr Met Pro Tyr Thr Thr Asn Phe Asp Ser Lys
 115 120 125
 Glu Leu Leu Met Gln Glu Lys Leu Pro Lys Asp Ser Tyr Phe Val Leu
 130 135 140
 Gly Asp Asn Arg Arg Met Ser Lys Asp Ser Arg Ser Phe Gly Ala Ile
 145 150 155 160

His Ala Asp Gln Ile Leu Gly Lys Ala Gln Phe Val Tyr Tyr Pro Leu
 165 170 175
 Thr His Met Lys Ile Ile Pro Lys
 180

<210> 205

<211> 555

<212> DNA

<213> Enterococcus faecalis

<400> 205

ttgaagaaga aacgtgatta tgttgggtat ttaatgtact ttctgaaaat ttagtagacca 60
 gcaatcgtag ccgtttttat tttaagagga tttttcctga ttcctgttcg ggtggatggc 120
 cattctatgc aaaaaacctt gaatcaagga gatatgattg tgatggaaaa attctccgcc 180

attaaacggt ttgatgtggt ggtctttaaa acagatacag gatcgattct gattaaacgt 240
 gtgattgggt taccaggaga agctgtgcgt tacgaaaacg atcaattata tgtcaataat 300
 cagccaatcg ctgaaccgta tttaactaaa aacagaaaaa aagatcatga aacgatgcct 360
 tacactacga attttgattc aaaagaattg ttaatgcaag aaaaattacc taaagatagc 420

tatTTTgtgc ttggtgataa tcgccgtatg tccaaagaca gccgttcttt tggTgcaata 480
catgcagatc aaatccttagg gaaagcaciaa ttgttttatt acccactcac tcatatgaag 540
atcattccta aataa 555

<210> 206

<211> 189

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 206

Met Thr Asp Gln Tyr Asp Lys Lys Pro Lys Lys Lys Ser Gly Ala His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Ser Trp Val Leu Val Ile Val Ala Ala Leu Ala Ile Ala
20 25 30
Leu Val Ile Arg Asn Phe Val Val Ala Pro Val Lys Val Glu Gly Thr
35 40 45
Ser Met Val Pro Thr Tyr Gln Asp Gly Asp Arg Ile Phe Ile Glu Lys
50 55 60
Ile Ser Lys Pro Asp Arg Phe Asp Ile Ile Val Phe Asp Glu Pro Pro
65 70 75 80
Met Ile Gly Ser Gly Glu His Phe Ile Lys Arg Val Ile Gly Leu Pro
85 90 95
Gly Asp Lys Ile Ala Phe Lys Asn Gly Glu Leu Tyr Leu Asn Gly Lys
100 105 110
Arg Lys Val Glu Asn Tyr Leu Pro Glu Gly Thr Leu Thr Leu Trp Asn
115 120 125
Pro Asp Pro Thr Gln Lys Pro Tyr Ile Ala Asp Tyr Thr Leu Glu Asp
130 135 140
Met Thr Gly Glu Ser Thr Val Pro Lys Gly Lys Leu Phe Val Leu Gly
145 150 155 160
Asp Asn Arg Gly Gly Ser Ser Asp Ser Arg Val Phe Gly Phe Ile Asp
165 170 175

Asp Ser Met Val Asn Gly Thr Val Ile Gln Phe Gly Lys

180

185

<210> 207

<211> 570

<212> DNA

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 207

atgacagatc aatatgacaa aaagcccaag aaaaaaagcg gggcgcacca attattaagc	60
tgggtgctag ttatcgttgc agcgcttgca attgcacttg tgattcgtaa cttttagtatt	120
gcaccagtaa aagtagaagg aacatctatg gttccaacat atcaagatgg cgatagaatt	180
ttcattgaaa aaatttccaa gcctgatcgt ttcgacatta tcgtgtttga tgaacctcca	240
atgattgggt caggagagca tttcatcaag cgagtgattg gtttgccggg agataaaata	300
gcatttaaaa acggtgaatt atatttaaat ggaaaacgaa aagtagaaaa ttacttgcca	360
gaaggaacat taaccctttg gaatccagat ccaacgcaaa aaccatacat agcggattat	420
acgctggagg atatgacagg cgaaagtact gttccgaaag ggaaactatt tgtacttgga	480
gataatcgcg gcgggagttc agatagtcgc gttttcggtat ttattgatga ttccatggta	540
aacggtacag tgatacaatt tggaaaataa	570

<210> 208

<211> 188

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 208

Met Lys Ser Glu Asn Lys Phe Phe Ser Gly Ala Phe Gly Trp Ile Lys

1

5

10

15

Ile Ile Leu Ile Ala Leu Ile Leu Ala Phe Gly Ile Arg Tyr Phe Leu

20

25

30

Ile Ser Pro Val Thr Val Asn Gly Lys Ser Met Asp Pro Thr Leu His

35

40

45

Asp Gly Glu His Leu Phe Ile Asn Lys Val Ser Asp Pro Lys Arg Phe
 50 55 60
 Asp Ile Ile Val Phe Pro Ala Pro Asp Glu Glu Asn Ala Glu Tyr Ile
 65 70 75 80
 Lys Arg Val Ile Gly Leu Pro Gly Asp Lys Val Glu Tyr Lys Glu Asp

85 90 95
 Gln Leu Tyr Ile Asn Gly Lys Lys Tyr Asp Glu Pro Tyr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Glu Lys Glu Ala Leu Lys Asn Gly Tyr Leu Thr Thr Asp Ala Glu Gly
 115 120 125
 Asp Pro Asn Phe Thr Met Ala Asp Ile Pro Asn Ser Asp Gly Ser Leu
 130 135 140
 Thr Val Pro Lys Gly Glu Leu Phe Val Leu Gly Asp Asn Arg Gln Val
 145 150 155 160

Ser Lys Asp Ser Arg Tyr Ile Gly Phe Ile Ser Gln Asp Thr Val Leu
 165 170 175
 Gly Lys Val Ile Ser Phe Gly Lys Ser Leu Glu Arg
 180 185

<210> 209

<211> 567

<212> DNA

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 209

atgaaaagtg aaaacaaatt tttttctggg gcatttggat ggataaaaat aatttctatc	60
gcgcttatac ttgcttttgg tattcgctat tttttaattt ctccagttac tgttaatggg	120
aatcaatgg acccaacact tcatgatggg gaacatttat ttattaacaa ggtatcagat	180
ccgaagcgtt ttgacattat tgtatttcct gcgcctgatg aggaaaatgc agagtacatt	240
aaacgcgtca ttggccttcc aggagataaa gtggagtaca aagaagatca actttatatt	300
aatggaaaaa aatatgatga accttattta gattcagaaa aagaagctct aaaaaacggt	360
tatttaacca ctgatgcaga aggcgatcct aattttacga tggcagacat tccaaactct	420

gacggctctc tcactgtccc taaaggagaa cttttgttt taggagataa tcgtcaagta 480
agtaaagata gtcgctacat tggctttata tcacaggata ccgtgcttgg aaaagtaatt 540
tcatttgga aatccttaga acgttaa 567

<210> 210

<211> 180

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 210

Leu Lys Glu Lys Asn Leu Lys Arg Leu Trp Ser Trp Ile Trp Ala Ala

1 5 10 15

Val Leu Ala Val Leu Ile Ala Val Ile Ile Arg Phe Tyr Leu Phe Val

20 25 30

Pro Ile Leu Val Asp Gly Ile Ser Met Met Pro Thr Leu His Ser Asp

35 40 45

Asp Arg Val Ile Ile Asn Arg Phe Gly Asn Val Asp Arg Phe Asp Val

50 55 60

Ile Val Phe Arg Glu Ser Asp Gly Lys Glu Tyr Ile Lys Arg Val Ile

65 70 75 80

Gly Leu Pro Gly Asp Thr Val Glu Tyr Lys Glu Asp Gln Leu Tyr Ile

85 90 95

Asn Gly Lys Lys Tyr Asn Glu Pro Tyr Leu Asp Thr Tyr Lys Glu Lys

100 105 110

Leu Lys Asp Gly Tyr Leu Thr Asp Asp Tyr Ser Ser Lys Asp Gln Leu

115 120 125

Asp Gly Gly Lys Ile Pro Lys Asp Thr Tyr Phe Val Leu Gly Asp Asn

130 135 140

Arg Arg Ala Ser Lys Asp Ser Arg Ile Ile Gly Pro Ile Pro Phe Ser

145 150 155 160

Lys Val Leu Gly Thr Thr Pro Ile Cys Tyr Trp Pro Ile Glu Asp Ala

165 170 175

Lys Leu Ile Asp

180

<210> 211

<211> 543

<212> DNA

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 211

ttgaaggaga agaatttaaa acggttatgg tcatggattt gggcggctgt tctagcagtg	60
ttaatagctg ttataatccg tttttattta ttgtcccta ttctcgtcga tgggatatca	120
atgatgccta cacttcatag cgatgaccgt gtaattataa atcgcttcgg aaatgtagat	180
cgtttcgatg tgattgtttt ccgagaatca gatggaaaag aatacatcaa gcgagtgatc	240
ggtttgccgg gtgatacagt agaatacaaa gaagaccaac tttacatcaa tggtaaaaag	300
tataatgaac cataattgga tacttacaaa gaaaagttaa aagatggcta tttaacagat	360
gattacagtt cgaaagatca actagatggt ggcaaaattc caaaagatac ttattttgtt	420
ttaggtgaca atcgaagagc aagcaaagac agtcggataa ttgggccaat tccatttagc	480
aaggtgtag gaacaacacc gatttggttac tggccgattg aagatgcaa acttatagat	540
tag	543