

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
A61K 31/52 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0110301  
(43) 공개일자 2006년10월24일

(21) 출원번호 10-2006-7010098  
(22) 출원일자 2006년05월24일  
    번역문 제출일자 2006년05월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/042930 (87) 국제공개번호 WO 2005/063252  
    국제출원일자 2004년12월21일 국제공개일자 2005년07월14일

(30) 우선권주장 60/531,801 2003년12월22일 미국(US)

(71) 출원인 알콘, 인코퍼레이티드  
스위스연방 휘넨베르그 시에이취 6331 보쉬 69

(72) 발명자 웨퍼드 알란 알.  
미국 텍사스 76132 포트 워서 하이 브룩 드라이브 6404  
야콥슨 나스렌  
미국 텍사스 76132 포트 워서 트리니티 랜딩 드라이브 엔 6813  
클락 아보트 에프.  
미국 텍사스 76017 알링톤 라셀 코트 5603

(74) 대리인 최규팔  
이은선

심사청구 : 없음

(54) 녹내장 치료를 위한 짧은-형태 C-MAF 전사 인자길항제인 CDK 2 길항제

요약

c-Maf 전사 인자의 짧은 형태 버전은 스테로이드-처리된 및 전환성장인자 베타 2-처리된 잔기등 그물 세포를 상향 조절 하며, 정상 잔기등 그물 세포에 비해 녹내장이, 정상 시신경 머리 조직에 비해 녹내장이 상승한 수치를 보인다. 이런 조건 하에서의 짧은 형태 c-Maf 전사 인자의 발현은 원발개방각(primary open-angle) 및 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)의 발병기전 인자가 원인(causal) 또는 효과기 역할을 하는 것으로 나타난다. 잔기등 그물 세포 또는 다른 안구 조직 내의 짧은 형태 c-Maf 전사 인자의 발현 및/또는 활성의 길항작용은 녹내장 발병기전의 저해 또는 경감을 제공한다. 길항제로 사이클린-의존 키나아제(cdk2 cyclin-dependent kinase) 2 저해제를 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 녹내장, 특히 원발개방각 녹내장(primary open angle glaucoma) 및 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)의 치료 및 예방제 분야에 관한 것이다.

## 배경기술

잔기둥 그물(trabecular meshwork)(TM)은 각막 및 홍채 사이의 각에 위치하는 내피세포, 결합 조직 및 세포외기질을 포함한 복합 조직이며 이는 안구 내의 압력(IOP)을 유지하는데 요구되는 정상 저항을 제공한다. 적절한 안구 내의 압력은 눈의 모양을 유지하고, 무혈관 각막 및 수정체에 방수의 흐름을 허용하는 압력 구배를 제공하는데 필요하다. 녹내장에 통상적으로 존재하는 과잉의 IOP는 시신경에 유해한 영향을 주며, 망막 신경절 세포 및 액손의 손실을 일으키고, 치료하지 않는 경우 진행성 시력 상실 및 실명을 야기한다. 녹내장은 전세계적으로 실명을 일으키는 원인 중 하나이다.

원발 녹내장은 안구 내의 해부학적 또는 생리학적 기준을 갖는 체액의 흐름 내에서의 방해로부터 야기된다. 이차 녹내장은 눈에 외상 또는 상해의 결과 또는 선제 질병(preexisting disease)의 결과로 발생한다. 만성 또는 단순 녹내장으로 또한 알려진 원발개방각 녹내장(POAG)은 원발 녹내장의 90% 정도 나타난다. POAG는 눈에서부터 체액 유출에 대한 비정상적으로 높은 저항에 의해 야기되는 잔기둥 그물의 퇴화가 특징이다. 이러한 저항의 결과는 증가한 저항을 가로질러 눈에 의해 정상적으로 생성된 체액을 이동시키는데 요구되는 IOP의 증가이다.

프레드니손, 텍사메타존 및 하이드로코르티손과 같은 어떤 약은 증가한 IOP에 의해 녹내장을 유도하는 것으로 알려져 있다. 또한, 투여 방식도 IOP에 영향을 주는 것으로 나타난다. 예를 들면, 텍사메타존의 안구 투여는 전신 투여(systemic administration)보다 IOP의 더 많은 증가를 일으킨다. 스테로이드의 투여에 의해 야기된 녹내장은 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)으로 지칭된다.

현재 항-녹내장 치료는 방수 제제의 억제제, 유베오스클랄 유출(uveoscleral flow)을 증진시키는 약제, 레이저 섬유주성형, 또는 배출을 증진시키는 여과 수술인 섬유주절제의 사용에 의해 IOP를 낮춘다. 약제학적 항-녹내장 접근은 다양한 바람직하지 않은 부작용을 나타낸다. 예를 들어, 필로카르핀과 같은 축동제(miotics)는 시력 혼탁 및 다른 부정적인 시각적 부작용의 원인이 될 수 있다. 전신 투여된 탄산 탈수효소 억제제는 또한 구토, 소화불량, 피로, 및 대사산증의 원인이 될 수 있다. 또한, 어떤 베타-차단제는 점점 폐 조직 내의 베타-2 수용체에 영향을 줄 수 있는 심각한 폐에서의 부작용과 관련된다. 교감신경작용약은 빠른맥, 부정맥, 고혈압을 일으킨다. 이와 같은 부정적인 부작용은 환자의 순응도(compliance)를 감소시키거나 치료의 종료를 야기할 수 있다.

더욱 중요하게, 현재 항-녹내장 치료법은 잔기둥 그물, 시각 신경, 망막 신경절 세포 및 액손의 손실에 대한 병리학적 손상이 직접적으로 해결하지 못하고, 이런 손상은 계속적으로 감소되지 않는다. 녹내장의 중요도 및 이전 치료 방법의 부적합성의 관점에서, 녹내장 진행의 근본적인 원인을 해결할 수 있는 개선된 녹내장 치료 방법이 바람직하다.

## 발명의 상세한 설명

### [본 발명의 요약]

본 발명은 원발개방각 녹내장(primary open angle glaucoma) 또는 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)으로 발전할 위험에 있는 또는 그의 증상을 가지는 대상에서 원발개방각 녹내장(primary open-angle glaucoma) 또는 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)의 길항제 및 허용가능한 담체를 함유하는 조성물의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명에 따라, c-Maf 전사인자의 짧은 형태 버전(short form version)은 스테로이드로 치료된 및 전환 성장 인자-β2(TGFβ2)로 치료된 잔기둥 그물(TM)에서 상향 조절되는 것으로 확인되었고, 정상 시신경 머리 조직(head tissue)에 녹내장에서 증가된 수준으로 존재하는 것으로 확인되었으며, 정상적인 TM 세포 내의 증가된 수치로 존재하는 것으로 확인되었다. 이러한 조건 하에서의 짧은 형태 c-Maf 전사인자(short form c-Maf transcription factor)의 발현은 원발개방각 녹내장 및 스테로이드 녹내장 발병기전(pathogenesis) 내의 인자에 대한 인과(causal) 또는 효과기(effector)의 역할로 나타난다. 본 발명의 방법은 녹내장 발병기전(pathogenesis)을 억제 또는 완화시키기 위해, 신경 머리 조직(head tissue)과 같은 다른 안구 조직 또는 잔기둥 그물 내에서의 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 전사, 발현 및/또는 활성에 대한 길항작용을 포함한다.

본 발명의 길항제는 짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)의 전사 또는 발현을 방해한다. 구체예에서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)의 길항제는 cdk2 사이클린-의존 키나아제(cdk2 cyclin-dependent kinase)에 대한 억제 활성을 가지는 퓨린 유사체를 포함한다. 길항제는 예를 들어, 푸르발

라놀 A(purvalanol A), 푸르발라놀 B(purvalanol B), 아미노-푸르발라놀(amino-purvalanol), 올로마우신(olomoucine), N9-이소프로필올로마우신(N9-isopropylolomoucine), 로스코비틴(roscovitine), 메톡시-로스코비틴(methoxy-roscovitine), 그의 조합물 또는 그의 염을 포함할 수 있다.

다른 구체예에 따라, cdk2 사이클린-의존 키나아제(cdk2 cyclin-dependent kinase)에 대한 억제 활성을 가지는 길항제는 비-퓨린계이고, 예를 들어, 인디루빈(indirubin), 옥신돌(oxindole), 인디노피라졸(indenopyrazole), 피리도피리미딘(pyridopyrimidine), 아닐리노퀴나졸린(anilinoquinazoline), 아미노티아졸(aminothiazole), 플라보피리돌(flavopiridol), 스타유로스포린(staurosporine), 파울론(paullone), 히메니알디신(hymenialdisine), 그의 조합물 및 그의 염이다.

녹내장 경과에 의해 발생한 손상으로부터 환자를 보호하고 구조하는 치료제로서 짧은 형태 c-Maf 전사인자(short form c-Maf transcription factor)의 활성 또는 발현에 대한 길항제의 사용은 병의 증상과 더불어 병의 진행을 해결한다(즉, 병원성 진행(pathogenic process)이 치료에 따른 결과로서 변경된다). 짧은 형태 c-Maf (short-form c-Maf)의 활성 또는 발현의 길항제는 POAG 및 스테로이드 녹내장의 치료에 유용하다. 녹내장 발병기전(pathogenesis) 내의 플레이어(player)로서 짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)의 확인 및 여기에 기재된 활성 또는 발현 저해제의 용도는 이전에 기재된 적이 없다.

본 발명은 녹내장의 치료를 위한, 짧은 형태 c-Maf 전사인자(short form c-Maf transcription factor)의 발현 및/또는 활성을 길항하는 약제(agent)의 용도에 관한 것이다. 인간 게놈 마이크로어레이(microarrays)는 정상 및 녹내장 RNA로 혼성화되어 있고 짧은 형태 c-Maf 전사인자(short form c-Maf transcription factor) 유전자는 정상적인 세포와 비교했을 때 녹내장 세포 내에서 상향조절된다.

Maf-관련 유전자는 수정체 및 안구 앞부분 발달(anterior segment development) 내에서 중요한 플레이어(player)로 확인되었다(Yoshida, et al.(1997), Invest Ophthalmol Vis Sci 38(12): 2679-83; Ogino et al.(1998), Science 280(5360): 115-8; Kawachi, et al.(1999), J Biol Chem 274(27): 19254-60; Kim, et al.(1999), Proc Natl Acad Sci USA 96(7): 3781-5; Ring, et al. (2000), Development 127(2): 307-17; Ishibashi et al. (2001), Mech Dev 101(1-2): 155-66; Jamieson, et al(2002), Hum Mol Genet 11(1): 33-42; Reza, et al. (2002), Mech Dev 116(1-2): 61-73). c-Maf는 결정 유전자 발현(crystallin gene expression)을 활성화하며 녹내장 유전자 산물(product) Pax 6에 의해 활성화되고 (Sakai, et al. (2001), Nucleic Acids Res 29(5): 1228-37; Yoshida, et al.(2001) Curr Eye Res 23(2): 116-9), 자신의 유전자 산물에 의해 포지티브하게 자동조절된다. 이중접합체 널뮤턴트(null mutant)가 상대적으로 정상적인 안구 발달을 겪는 반면 c-Maf가 결여된 마우스는 결손된 렌즈 형성을 갖는 작은안구(microphthalmic) 마우스가 되었다(Kim, et al. (1999), Proc Natl Acad Sci USA 96(7):3781-5).

c-Maf는 염기성 지역 루신 지퍼(basic region leucine zipper)(bZIP) 전사 인자이다. Maf 패밀리 멤버(Maf family member)는 이들의 bZIP 모티프의 기본 도메인과 ≤40%의 상동성(homology)을 갖는다. c-Maf는 짧은거나, 단일-엑손(373개의 아미노산으로 구성) 및 길거나, 2개의 엑손(403개의 아미노산으로 구성)의 형태로 존재하나, 이들의 기능적 특성은 알려지지 않았다. c-Maf의 짧은 형태는 C-말단(C-terminus)에서 메티오닌으로 끝난다. 긴 형태의 부가적 카르복시 말단 아미노산 서열은 ITEPTRKLEPSVGYATFWKPQHRVLTSTVFTK, 서열번호 4이다. 여기에 기재된 것처럼, 용어 "짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)" Gen Bank 수탁 번호 AF055376 하에 기탁된 단백질 서열의 373개 아미노산의 단백질 산물 또는 짧은-형태 c-Maf 전사인자를 코딩하는 유전자를 의미한다.

Glimcher et al에 의한 미국 특허 제 6,274,338호의 전체 공개는 여기에서 항c-Maf 항체, 안티센스 분자(antisense molecule) 및 인간 c-Maf에 대한 단백질 서열 정보 및 핵산 서열이 기재된 참고 자료에 의해 포함된다. 미국 특허 제 6,274,338호의 cMaf의 서열은 수탁번호 #AAE79064로 GenPept에 있다. 이 서열은 GenBank 번호 AF055376(짧은 형태 서열) 및 AF055377(긴 형태 서열) 내에 포함된 단백질 서열과 비교했을 때, 아미노산 241 내지 243의 3개의 아미노산 결손을 포함한 여러 개의 아미노산 미스매치의 예외를 갖는 긴-형태 c-Maf(long-form c-Maf)와 매치된다.

**짧은 형태 c-Maf 전사인자의 길항제:** 짧은 형태 c-Maf 전사인자의 길항제는 예를 들어, 짧은 형태 유전자의 전사를 감소시키며, 짧은 형태 발현을 억제시키며, 또는 짧은 형태 활성을 억제하는 약제를 포함한다. 특히, 짧은 형태 c-Maf 전사인자의 전사를 하향조절하는 cdk2 사이클린-의존 키나아제의 억제제 특히, 퓨린 유사체가 발견되었다. 표 1은 cdk2에 대해 억제 활성을 갖는 짧은 형태 c-Maf 전사 인자의 길항제 목록을 제공한다.

표 1. 짧은 형태 c-Maf 전사 인자의 길항제

길항제	cdk2 억제 활성에 대한 참조
-----	-------------------

퓨린 유사체	
상품명 푸르발라놀 A(purvalanol A)(#P4484, 시그마-알드리치 C, St. Louis, MO) 하의 시그마-알드리치로에서 시판하는 분자 화학식 $C_{19}H_{25}ClN_6O$ 를 갖는 2-(1R-이소프로필-2-하이드록시에틸아미노)-6-(3-클로로아닐리노)-9-이소프로필퓨린과 같은 푸르발라놀(purvalanol) 푸르발라놀 B, 아미노푸르발라놀, 화합물 52(여기에서 푸르발라놀의 이소프로필은 H로 대체된다).	Gray, N.S. et al., Science, 281, 533-538(1998); Chang, Y.T. et al., Chem. Biol., 6, 361-375(1999).
상품명 올로마우신(olomoucine)(#00886) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 분자 화학식 $C_{15}H_{18}N_6O$ 를 갖는 2-(하이드록시에틸아미노)-6-벤질아미노-9-메틸퓨린, 상품명 N9-이소프로필올로마우신 ( $N^9$ -isopropylolomoucine)(#10763) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 분자 화학식 $C_{17}H_{22}N_6O$ 를 갖는 2-(2'-하이드록시에틸아미노)-6-벤질아미노-9-이소프로필퓨린; CVT-313	Vesely, J., et al., (1994) Eur.J. Biochem, 224, 771-86, 11; Brooks, E.E., et al., (1997) J. Biol. Chem, 272, 29207-11
상품명 로스코비틴(roscovitine)(#R7772), 메톡시 로스코비틴(methoxy roscovitine) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 분자 화학식 $C_{19}H_{26}N_6O$ 를 갖는 6-(벤질아미노)-2(R)-[[1-(하이드록시메틸)프로필]아미노]-9- 이소프로필퓨린-2-9(R)-[[9-(1-메틸에틸)-6-[(페닐메틸)아미노]9H-퓨린-2-일]아미노]-1-부탄올	Wang, D. et al., J. Virol., 75, 7266-7279(2001); McClue, S.J. et al., Int. J. Cancer, 102, 463-468(2002); Meijer, L., et al.,(1997)Eur.J. Biochem, 243, 527-36
상품명 CGP 74514(#C3353) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 분자 화학식 $C_{19}H_{24}ClN_7$ 을 갖는 퓨린 유사체 N2-(시스-2-아미노사이클로헥실)-N6-(3-클로로페닐)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민	Imbach, P. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 91-96(1999); Dreyer, M.K. et al., J. Med. Chem., 44, 524-530(2001).
CGP79807, CGP74514의 퓨린 유사체(앞에 제시)(여기에서 디은 CN으로 대체되고, OH는 제거되며, 및 사이클로헥산 환의 오르토 위치는 $NH_2$ 이다)	Imbach, P. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 91-96(1999); Dreyer, M.K. et al., J. Med. Chem., 44, 524-530(2001).
06-사이클로헥실메틸 구아닌 NU2058과 같은 퓨린 유사체	Arris, C.E. et al., J. Med. Chem., 43, 2797-2804(2000); Davies et al, Nature Structural Biology, 9:10, 745-749, 2002
NU6102와 같은 퓨린 유사체	Arris, C.E. et al., J. Med. Chem., 43, 2797-2804(2000); Davies, T.G. et al., Nat. Struct. Biol., 9, 745-749(2002).
이소펜테닐-아데닌	Vesely, J., et al., (1994) Eur.J. Biochem, 224, 771-86
<b>비퓨린계 약제</b>	
상품명 (#10404), 인디루빈 5-설포네이트, 5-클로로 인디루빈 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 $C_{16}H_{11}N_3O_2$ 의 분자 화학식을 갖는 인디루빈-3'-모녹심과 같은 인디루빈	Davies, T.G. et al., Structure, 9, 389-397(2001); Marko, D. et al., Br.J. Cancer. 84, 283-289(2001); Hoessel, R. et al., (1999) Nat. Cell Biol., 1, 60-7; WO 03/027275로 공개된 Hellberg et al.의 PCT/US02/30059
이 표의 칼럼 2에 참조된 피스취(Fischer)의 옥신들 1(oxindoles 1)(#IN118, JMAR Chemical)	Porcs-Makkay, M., et al., Tetrahedron 2000, 56, 5893; Org. Process Res. Dev. 2000, 4, 10
인디노퓨라졸(indenopyrazoles)	ugiel, D.A et al., J. Med. Chem, 44, 1334-1336(2001); Nugiel, D.A. et al., J. Med. Chem, 45, 5224-5232 (2002); Yue, E.W. et al., J. Med. Chem., 45, 5233-5248(2002).
피스취(Fischer)의 화합물 3, 피리도(2,3-d)피리미딘-7-온스	Barvian, M. et al., J. Med. Chem, 43, 4606-4616(2000); Toogood, P.L., Med. Res. Rev., 21, 487-498(2001).
아닐리노퀴나졸린(anilinoquinazolines)과 같은 퀴나졸린	Sielecki, T.M. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett, 11, 1157-1160(2001); Mettey et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 222-236.
상품명 GW8510(#G7791) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 $C_{21}H_{15}N_5O_3S_2$ 의 분자 화학식을 갖는 융합된 티아졸, 4-[[7-옥소-6,7-디하이드로-8H-[1,3]티아졸로[5,4-e]인돌]-8-일리덴]메틸아미노]-N-(2-피리딜)벤젠설포나미드와 같은 티아졸	Davies, S.T. et al., Science, 291, 134-137(2001); WO 03/027275로 공개된 Hellberg et al.의 PCT/US02/30059
플라보피리돌(flavopiridols)(L86 8275; NCS 649890, 미국 국립 암 센터(National Cancer Institute), 베데스다, MD) 및 디클로로 유도체와 같은 플라보피리돌(flavopiridols)	Calson, B.A., et al., (1996) Cancer Res., 56, 2973-8

스타우로스포린(staurosporines)(#S1016, A.G.Scientific, 샌디에고, CA) 또는 UCN-01(7-하이드록시스타우로스포린) 미국 국립 암 센터(National Cancer Institute), 베데세다, MD과 같은 알칼로이드.	Rialet, V., et al.,(1991) 항암 Res., 11, 1581-90; Wang, Q., et al.,(1995) 세포 성장 분화., 6, 927-36, Akiyama, T., et al.,(1997) 암 Res., 57, 1495-501, Kawakami, K., et al., (1996) Biochem. Biophys.Res. Commun., 219, 778-83
상품명 쾨텔파울론(#K3888) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O의 분자 화학식을 갖는 9-브로모-7,12-디하이드로-인돌[3,2-d][1]벤자제핀-6-(5H)-온, 상품명 아스텔파울론(#A4847) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 의 분자 화학식을 갖는 9-니트로-7,12-디하이드로인돌[3,2-d][1]벤자제핀-6-(5)-온과 같은 파울론(paulones)	Zaharevitz, D.W., et al., 암 Res, 59, 2566-2569(1999); Schultz, C. et al., J. Med. Chem., 42, 2909-2919(1999); Zaharevitz, D.W., et al.,(1999)암 Res., 59, 2566-9; WO 03/027275로 공개된 Hellberg et al.의 PCT/US02/30059
알칼로이드, CGP 41251	Begemann. M., et al.,(1998) 항암 Res., 18, 2275-82; Fabbro et al., Pharmacol Ther. 1999 May-Jun; 82(2-3): 293-301
바이오케미칼.net, A division A.G. Scientific, Inc.(샌디에고, CA)(H-1150)에서 시판하는 C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 의 분자 화학식을 갖는 10z-히메니알디신과 같은 히메니알디신(hymenialdisines)	Meijer, L., et al.,(1999) 화학&생물, 7,51-63; WO 03/027275로 공개된 Hellberg et al.의 PCT/US02/30059
CGP60474, 페닐아미노피리미딘	21:W095/09853, Zimmermann et al., 1994년 9월 21일
티아졸로피리미딘 2	Attaby et al., Z. Naturforsch. 54b, 788-798(1999)
디아릴우레아	Honma, T. et al., J.Med. Chem, 44, 4628-4640(2001), Honma, T. et al., J.Med. Chem, 44, 4615-4627(2001).
상품명 부티로아세톤-1(B7930) 하의 시그마-알드리치에서 시판하는 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> 의 분자 화학식을 갖는(2R)-2,5-디하이드로-4-하이드록시-2-[(4-하이드록시-3-(3-메틸-2-부테닐)페닐)메틸]3-(4-하이드록시페닐)-5-옥소-2-푸란카르복실산 메틸]에스테르	Kitagawa, M. et al., Oncogene, 8, 2425-2432(1993).
Aloisine A, Cat. No. 128125 (Calbiochem, 샌디에고, CA)	Mettey et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 222-236

또한 cdk2 억제제는 Gray et al., Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patent(2000) 10(2); 215-230에 대한 미국 특허 No. 6,573,044, 특히, 2003년 3월 피스취, P.M. Celltransmissions 19:1의 페이지 3 내지 9에서 작은 분자 저해제에 대한 섹션 3에 기재되어 있다. 본 명세서의 관점에서 당업자는 약제가 치환체에 따라 부분입체이성질체, 또는 거울상이성질체 중 하나 또는 라세미 화합물이 될 수 있다는 것을 알게 될 것이다.

이들의 화학적 다양성에도 불구하고, 표 1의 많은 화합물은 사이클린/cdk2 복합체의 결합 자리를 위해 ATP와 경쟁한다. 예를 들어, 구조 분석 결과는 cdk2의 아데닌-결합 포켓(pocket)에 결합되는 푸린 저해제의 많은 푸린 부분을 나타내어, 이들의 진짜 리간드(true ligand)의 결합을 방해한다. 평면 헤테로사이클릭 환 시스템은 많은 cdk2 저해제에 대해 공통적인 구조적 특징인 것 같다.

짧은 형태 c-Maf 전사 인자의 길항제를 위한 에세이는 전사 및 발현이 발생 하는 것을 허용하는 배경 내에서 c-Maf 전사 인자 유전자 및 후보 길항제(candidate antagonist)를 배합시키는 것을 포함한다. 후보 길항제(candidate antagonist)의 부재시 보다 적은 c-Maf 전사 인자의 존재하는 양 또는 활성은 후보 길항제(candidate antagonist)가 c-Maf의 길항제라는 사실을 보여준다.

**투여 방법:** 길항제는 [안구에 예를 들어: 국소 안구 점적제 또는 연고; 맹장 내 또는, 공막 또는 안구 내에 인접하게 이식된 서방성 장치(slow release device); 안구 주위, 결막, 서브-테논(sub-Tenons), 전방 내, 유리체 내 또는 소관 내의 주사) 또는 전신으로(예를 들어, 구강; 정맥내, 피하 또는 근육 내 주사; 비경구적, 피부 전달(delivery)] 직접 전달가능하며, 이 분야의 숙련된 자에 의해 잘 공지된 기술을 사용한다. 또한 본 발명의 길항제가 안구 내 투입 또는 이식 장치로 제제화될 수 있다는 것을 알게 되었다. 전방 내 주사는 약제(agent)가 잔기둥 그물에 도달하도록 전방의 각막을 통해 투여될 수 있다. 소관 내의 주사는 정맥 집합 채널 유출 술렘관(venous collector draining Schlemm's canal) 또는 술렘관을 통해 투여될 수 있다.

**대상:** 여기에 기재된 원발성 개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장 치료를 받는 대상은 원발성 개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장으로 발전할 위험에 있거나 원발성 개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장의 증상을 갖는 인간 또는 다른 동물이 될 수 있다.

제제 및 복용량: 본 발명의 길항제는 적절한 안구 담체 내의 용액, 현탁액, 또는 에멀전(분산)으로 투여될 수 있다. 하기는 본 발명에 의해 구체화된 가능한 제제의 예이다.

양(중량%)	
c-Maf 전사인자 저해제	0.01 내지 5; 0.01 내지 2.0; 0.5 내지 2.0
하이드록시프로필메틸셀룰로오스	0.5
소듐 클로라이드	.8
벤잘코늄 클로라이드	0.01%
EDTA	0.01
NaOH/HCl	qs pH 7.4
정제수	qs 100mL

	양(중량%)
c-Maf 전사인자 저해제	0.00005 내지 0.5; 0.0003 내지 0.3; 0.0005 내지 0.03:0.001
인산 완충 식염수	1.0
벤잘코늄 클로라이드	0.01
폴리솔베이트80	0.5
정제수	qs 100%
c-Maf 전사인자 저해제	0.01
모노베이직 소듐 포스페이트	0.05
양(중량%)	
디베이직 소듐 포스페이트 (우수)	0.15
소듐 클로라이드	0.75
디소듐 EDTA	0.05
크레모포 EL	0.1
벤잘코늄 클로라이드	0.01
NaOH 및/또는 HCl	pH 7.3 내지 7.4
정제수	qs 100%
양(중량%)	
c-Maf 전사인자 저해제	0.0005
인산 완충 식염수	1.0
하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린	4.0
정제수	qs 100%

다른 구체 예에서, 안구 조성물은 안구 내 농도가 길항제의 약 0.1 내지 100 나노몰(nM) 또는, 다른 구체 예에서 1 내지 10nM의 길항제를 제공하도록 제제화된다. 국소 조성물은 숙련된 임상가의 일반적인 재량에 따라 눈의 표면에 하루에 한번 내지 4번 투여된다. 제제의 pH는 4 내지 9 또는 4.5 내지 7.4가 될 수 있다. 전신성 제제는 약 10 내지 1000mg의 길항제를 포함할 수 있다.

"유효량"은 짧은 형태 c-Maf 발현 또는 활성을 방해할 수 있는 c-Maf의 길항제의 양을 의미한다. 이와 같은 방해는 안구 내의 압력을 낮춰주고 개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장의 증상을 보이는 대상 내의 녹내장 증상을 완화시킨다. 제제의 유효량은 예를 들어, 대상의 나이, 인종 및 성, 또는 녹내장의 심각성과 같은 요소에 따라 달라질 수 있다. 한 구체 예에서, 길항제는 눈에 국소적으로 투여되고 치료상 복용량이 잔기둥 그물, 망막 또는 시신경 머리에 도달되어 녹내장 질병 진행을 개선한다.

정밀 요법(precise regimen)은 임상가의 재량에 의존하지만, 형성된 용액 또는 용액은 바람직하게는 눈에 각각 하루에 한번 내지 네번 각각의 용액을 한 방울씩, 또는 임상가의 지시에 따라 투여된다.

허용가능한 담체: 안구에 허용가능한 담체는 안구에 대한 자극이 없도록 최대한, 적게 하며, 필요한 경우 적절하게 보존을 제공하며, 및 균일 용량(homogenous dosage) 내의 본 발명의 하나 이상의 c-Maf 전사 저해제를 전달하는 담체를 의미한다. 안구 전달을 위해, c-Maf 전사 저해제는 안과학적으로 허용가능한 보존제, 공-용매(co-solvent), 계면활성제, 점성 증강자, 투과 증강자, 완충제, 소듐 클로라이드, 또는 수성 형태의 물과 결합될 수 있어, 무균 안구 현탁액 또는 용액을 형성한다. 안구 용액 제제는 생리학적으로 허용가능한 등장성 수성 완충액에 저해제를 용해시켜 제조될 수 있다. 또한, 안구 용액

은 저해제 용해를 도와주는 안구학적으로 허용가능한 계면 활성제를 포함할 수 있다. 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등 점성 형성제(building agent)는 화합물의 보유(retention)를 증진시키기 위해 본 발명에의 조성물에 첨가될 수 있다.

무균 연고 제제를 제조하기 위해, c-Maf 길항제는 광유, 액상 라놀린(liquid lanolin), 또는 흰색 페트롤라툼과 같은 적합한 매개체에서 보존제와 결합된다. 무균 안구 겔 제제는 다른 안구 제제에 대한 당 업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들어, CARBOPOL<sup>®</sup>-940(BF Goodrich, Charlotte, NC)의 조합하여 제조한 친수성 베이스 내에서 c-Maf 길항제에 현탁시켜 제조할 수 있다. 예를 들어, VISCOAT<sup>®</sup>(Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX)는 안구내 주사로 용도될 수 있다. 본 발명의 다른 조성물은 안구내에 c-Maf 길항제가 적게 투과될 때, 크레모포 및 TWEEN<sup>®</sup> 80(폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트, 시그마 알드리치, St. Louis, MO)과 같은 투과 증강제를 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[도의 간략한 설명]

도 1. SGTM2697 혼주세포(pooled cell)에서 짧은-형태 c-Maf (short-form c-Maf) 발현의 QPCR 분석은 대조군과 비교했을 때 16배로 상향조절된 TGF $\beta$ 2-유도 유전자 발현을 나타낸다.

도 2. TM70A 세포에서 짧은-형태 c-Maf(short-form c-Maf) 발현의 QPCR 분석은 대조군과 비교했을 때 1일 제에 2.1배 및 14일 제에 3.2배로 상향조절된 덱사메타손(dexamethasone)-유도 유전자 발현을 나타낸다.

도 3. 기저로서 TGF $\beta$ 2-유도 세포의 푸르발라놀 A(purvalanol A)의 존재 및 부재의 경우에 SGTM 2697 (P6) 세포 내의 짧은-형태 c-Maf(short-form c-Maf) 발현의 QPCR 분석.

### 실시예

실시예 1 : 인간 잔기둥 그물 조직 및 세포의 RNA 분리

인간 잔기둥 그물(TM) 세포는 안구 기증자(Central Florida Lions Eye and Tissue Bank, Tampa, FL)로부터 유래하였고 이전에 기재된(Steely, et al(1992), Invest Ophthalmol Vis Sci 33(7):2242-50; Wilson, et al.(1993), Curr Eye Res 12(9): 783-93; Clark, et al.(1994), Invest Ophthalmol Vis Sci 35(1):281-94; Dickerson, et al.(1998), Exp Eye Res 66(6): 731-8; Wang et al.(2001), Mol Vis 7:89-94)대로 배양하였다. TM 세포는 정상 또는 녹내장 세포주(cell line)에 대해 각각 4개의 풀(pool)로부터 유래하였다. 전 RNA(Total RNA)를 제조자의 지시(인비트로젠(Invitrogen), Carlsbad, CA)에 따라 TRIZOL<sup>®</sup> 시약을 사용하여 각각의 풀(pool)의 TM 세포를 분리하였다.

실시예 2 : 애피메트릭스(Affymetrix) 유전자칩(Genechip) 분석

역전사, 두번째 가닥(second-strand) cDNA 합성 및 증폭된 RNA의 비오틴-표지(biotin-labeling)를 표준 애피메트릭스 프로토콜에 따라 수행하였다. 인간 게놈 U133A 및 U133B GENECHIPS<sup>®</sup> (Affymetrix, Santa Clara, CA)를 혼성화하고, 세척하고, GENEARRAY<sup>®</sup> 스캐너로 스캔하였다(Agilent Technologies, Palo Alto, CA). 기초 자료(Raw data)를 수집하고, 애피메트릭스 마이크로어레이 슈트 소프트웨어(Affymetrix Microarray Suite software)를 사용하여 분석하였다.

마이크로어레이 데이터의 필터링은 GENESPRING<sup>®</sup> 소프트웨어를 사용하여 수행했다(Silicon Genetics, Redwood City, CA). 각각의 실험에서, 칩에 대한 모든 신호 강도 측정의 50번째 퍼센타일로 각각의 측정을 나누어 칩 각각에 대해 데이터를 표준화하였다. 각 유전자 발현 비율은 각 실험의 대조군 샘플의 유전자에 대한 중앙값(median)으로 치료된 또는 질병에 걸린 샘플의 유전자에 대한 표준화된 신호를 나누어 계산하였다. 유전자는 각 실험의 독특한 기저(base)/비례 값과 동일하게 기저선을 설정(setting)하고 및 Cross-Gene Error Model을 사용하여, 통계 배경에서의 발현 수준에 따라 선별하였다. 모든 실험적 조건내의 애피메트릭스 U133A GENECHIPS<sup>®</sup>에서 현재/가장자리(present/marginal)로 플레그된 유전자만을 분석용으로 고려하였다. c-Maf 짧은 형태 유전자는 프로브(probe) 세트 209348\_s\_at로 U133A GENECHIPS<sup>®</sup>상에서 단지 한번 나타난다. 짧은 형태 c-Maf는 대조군 조건과 비교하여 질병에 걸리거나 치료된 것에서 적어도 2배가 높게 발현되었다.

실시예 3 : 정량 PCR

첫번째 가닥(first-strand) cDNA는 제조자의 지시에 따라 랜덤 육합체(random hexamer) 및 TAQMAN<sup>®</sup> 역전사 시약을 사용하여 전 RNA(total RNA)의 1 $\mu$ g으로부터 제조하였다(Applied Biosystems, Foster City, CA). 100 $\mu$ l 반응물을 0.5ng/ $\mu$ l의 유효 cDNA 농도를 수득하기 위해 이어서 20배 희석하였다.

짧은 형태 c-Maf 유전자 발현 측정은 Shepard, et al.(2001) Invest Ophthalmol Vis Sci 42(13): 3173-81에 기재된 본질적으로 ABI PRISM<sup>®</sup> 7700 서열 탐지 시스템 (Sequence Detection System)(Applied Biosystems)을 사용한 정량 실시간(real-time) RT-PCR(QPCR)에 의해 수행하였다. 짧은 형태-특정 c-Maf 증폭(Genbank 접근 #AF055376)용에 관한 프라이머는 PRIMER EXPRESS<sup>®</sup> 소프트웨어(Biosystems 적용)를 사용하여 설계하였다. 전방 및 역 프라이머 서열은 TTGGGACTGAATTGCACTAAGATATAA, 서열번호 1(뉴클레오티드 3773-3799), 및 GCGTTCTAAACAGTTTTTGCAATTTT, 서열번호 2, (뉴클레오티드 3823-3847)이었고, 프로브 서열이 결합하는 작은 홈(minor groove)은 CTGCAAGCATATAATACA, 서열번호 3, (뉴클레오티드 3801-3818)이었다. 6FAM은 프로브가 결합하는 작은 홈의 5' 말단에 결합되었고, TAQMAN<sup>®</sup> 프로브에 결합된 형광단(fluorophore)의 타입을 의미한다. 형광단의 다른 선택은 JOE<sup>™</sup> 형광단(Applied Biosystems) 또는 VIC<sup>™</sup> 형광단(Applied Biosystems)이다. "작은 홈 결합 비-형광 제거물질(Quencher)"은 프로브의 3'말단에 결합되었고, 6FAM으로부터 형광을 중단시키기 위해 사용된다. 75-bp c-Maf 앰플리콘의 증폭은 1X 예비 개발된(pre-developed) 18S rRNA 프라이머/프로브 세트(20X 18S MASTER MIX<sup>®</sup>; Biosystems 적용)를 사용하여 18S rRNA 수준으로 표준화하였다. c-Maf QPCR은 최종 부피 50 $\mu$ l 내의 1X TAQMAN<sup>®</sup> Universal Mix(Applied Biosystems), 900nM 프라이머 및 100nM 프로브 농도, 및 2.5ng cDNA로 구성되어 있다. 열적 순환 조건(Thermal cycling conditions)은 50 $^{\circ}$ C, 2분, 95 $^{\circ}$ C, 10분 이어서 95 $^{\circ}$ C에서 15초, 60 $^{\circ}$ C, 1분 동안 40 사이클로 구성하였다. 상대 cDNA 농도의 정량은 PE Biosystems User\_Bulletin #2, ABI PRISM<sup>®</sup> 7700 서열 탐지 시스템, 2001 (Sequence Detection System)(Applied Biosystems)에 기재된 상대 표준 곡선 방법을 사용하여 하였다. 데이터 분석은 SDS 소프트웨어 버전 1.9.1(Biosystems 적용) 및 MS Excel 97(Microsoft)로 수행하였다. 인간 참조 전 RNA (Stratagene, La Jolla, CA)를 표준 곡선을 만드는데 사용하였다. QPCR 데이터는 c-Maf/18S 표준화된 비율의 평균  $\pm$ SEM으로 나타내었다.

실시예 4 : 잔기둥 그물내의 TGF $\beta$ 2- 유도된 c-Maf 유전자 발현

본 실시예는 c-Maf의 짧은 형태가 전환성장인자 베타 2-유도된 녹내장 세포에서 특징적으로 상향조절되는 것을 정량 PCR 분석을 사용하여 보여준다.

짧은 형태 c-Maf 유전자 발현은 SGT2697로 지칭된 녹내장 잔기둥 그물 세포의 풀( $\pm$ pool)을 실시예 2에 기재된 애플 매트릭스 U133A GENECHIPS<sup>®</sup> 분석을 사용하여 분석하였다. 녹내장 세포를 유전자 발현의 유도를 위해 5ng/ml 전환성장인자 베타 2(TGF $\beta$ 2)로 16 시간 동안 처리하였다. 짧은 형태 c-Maf 유전자 발현은 상향조절되는 것으로 확인되었다. c-Maf 상향조절의 검증을 애플 매트릭스 GENECHIPS<sup>®</sup> 분석에 사용한 풀(pooled)된  $\pm$ TGF $\beta$ 2-처리된 SGT2697 세포 RNA로부터 유래된 cDNA를 사용하여 실시예 3에 기재된 것처럼 QPCR로 수행하였다. 짧은 형태 c-Maf는 도 1에서와 같이 대조군과 비교된 TGF $\beta$ 2에 의해 16-배가 상향조절되었다. 도 1의 데이터를 리보솜 18S mRNA 수준(평균 $\pm$ SEM, n=3)에 대한 c-Maf의 표준화된 비율로 나타내었다.

실시예 5: 잔기둥 그물 세포내의 텍사메타손-유도된 c-Maf 유전자 발현

본 실시예는 c-Maf의 짧은 형태가 텍사메타손-유도된 녹내장 세포에서 특징적으로 상향조절되는 것을 정량 PCR 분석을 사용하여 보여준다.

짧은 형태 c-Maf 유전자 발현은 TM70A로 지칭된 잔기둥 그물 세포를 실시예 2에 기재된 애플 매트릭스 U133A GENECHIPS<sup>®</sup> 분석을 사용하여 분석하였다. 이 세포를 10<sup>-7</sup>M 텍사메타손(Dex)으로 1일 또는 14일 동안 처리하였다. 짧은 형태의 c-Maf 유전자 발현은 상향조절되는 것으로 확인되었다. c-Maf 상향조절의 검증을 애플 매트릭스

GENECHIPS<sup>®</sup> 분석을 용도한 ±Dex-처리된 TM70A로부터 유도된 cDNA를 사용한 실시예 3에 기재된 것처럼 QPCR로 수행하였다. 짧은 형태 c-Maf를 도 2에 나타나는 대조군과 비교하여 Dex 처리에 의해 14일째에 3.2배 및 1일째에 2.1배로 상향조절되었다. 데이터는 리보솜 18S mRNA 수준(평균±SEM, n=3)에 c-Maf의 표준화된 비율로 나타내었다.

실시예 6: 잔기동 그물 세포 내의 기저의 작은 분자 저해 및 TGFβ2- 유도된 짧은 형태 c-Maf 유전자 발현

본 실시예에는 cdk2 저해제가 짧은 형태 c-Maf 유전자 발현에 대한 길항제라는 것을 보여준다.

짧은 형태 c-Maf 유전자 발현에 대한 작은 분자 저해의 효과는 SGTM2697로 지칭된 녹내장 잔기동 그물(통로(passage) 6) 세포에서 실시예 2에 기재된 QPCR 분석에 의해 분석되었다. 이 세포를 16 시간 동안 5ng/ml TGFβ2 및 cdk2/사이클린 A 저해제 푸르발라놀 A(purvalanol A)로 처리하거나 처리하지 않았다(Hardcastle, et al.(2002) Annu Rev Pharmacol Toxicol 42:325-348). 기저 c-Maf 수준은 도 3에 나타난 것처럼 푸르발라놀 A(purvalanol A) 처리에 의해 2.6배로 하향조절되었다. TGFβ2 처리된 c-Maf(17배 상향조절)를 도 3에 나타난 것처럼 푸르발라놀 A(purvalanol A) 공-처리(co-treatment)하여 완전히 없앴다. 도 3의 데이터는 리보솜 18S mRNA 수준(평균±SEM, n=3)에 c-Maf의 표준화된 비율로 나타내었다. 도 3의 y-축은 0.00 내지 0.3의 낮은 스케일(scale) 및 0.08 내지 0.48의 높은 스케일을 갖는다.

앞서 기재된 짧은 형태 c-Maf 유전자 발현에 대한 푸르발라놀 A의 저해에 의해 뒷받침되듯이, 본 발명은 또한 c-Maf의 짧은 형태의 발현에 대한 길항제로 사용되는 여기에 기재된 사이클린-의존 키나아제 2 저해제를 제공한다. 이러한 길항제는 녹내장 질병 과정에 의해 야기된 상해를 치료 또는 보호하는 치료제 또는 예방제(prophylactic agent)로서 유용하다.

실시예 7: 녹내장 시신경 머리 조직 내의 짧은 형태 c-Maf 전사 인자

c-Maf 전사 인자의 짧은 형태 버전은 에피매트릭스 GENECHIPS<sup>®</sup> 마이크로어레이 분석에서 정상적인 시신경 머리 조직에 비해 녹내장에서 높은 수준으로 존재하였다. 시신경 머리 조직은 4개의 정상 또는 5개의 녹내장 기증자 눈의 풀(pool)로부터 유래하였다. 전 RNA를 제조자의 지시(인비트로겐에 따라 TRIZOL<sup>®</sup> 시약을 사용한 시신경 머리 조직으로부터 분리하였다. 이런 조건에서의 짧은 형태 c-Maf의 발현은 또한 녹내장 발병기전 인자의 일부에 대한 원인 또는 효과기 역할을 나타낸다. 안구 조직 내의 짧은 형태 c-Maf 전사 인자 발현 및/또는 활성에 대한 길항작용은 녹내장 발병기전의 저해 또는 경감 및, 망막 및 시신경의 신경보호를 제공한다.

여기에 기재된 참조 문헌은(실시예 또는 여기서 기재된 내용의 세부사항을 보충하는 정도까지) 명확하게 참조로 포함된다.

본 개시의 측면에서, 여기에 기재된 구체예의 분명한 변화를 알아낸 당 업계의 숙련자는 본 발명의 정신(spirit) 및 범위로 부터 벗어나지 않고 제조할 수 있다. 여기에 개시된 모든 구체예는 본 개시의 측면에서 과도한 실험 없이 실시되고 제조될 수 있다. 본 발명의 총 범위는 기재 및 그의 구체예와 동일하게 시작한다. 이 명세서는 자격이 부여된 본 발명에 대한 보호의 총 범위를 지나치게 좁게 구성하지 않는다.

다르게 나타내지 않는 한, 여기에 사용된 용어는 "하나", "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

짧은-형태 c-Maf 전사인자(short-form c-Maf transcription factor)의 길항제 및 허용가능한 담체를 포함하는 조성물의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상의 원발개방각 녹내장(primary open-angle glaucoma) 또는 스테로이드 녹내장(steroid-induced glaucoma)을 치료하는 방법.

### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 치료가 원발개방각 녹내장에 대한 것인 방법.

**청구항 3.**

제 1항에 있어서, 치료가 스테로이드 녹내장에 대한 것인 방법.

**청구항 4.**

제 1항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장으로 발전할 위험에 있는 방법.

**청구항 5.**

제 1항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장의 증상을 가지는 방법.

**청구항 6.**

제 1항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 c-Maf 유전자의 전사를 방해하는 방법.

**청구항 7.**

제 1항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제(cdk2 cyclin-dependent kinase)에 대한 억제 활성을 가지는 퓨린 유사체를 포함하는 방법.

**청구항 8.**

제 7항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A(purvalanol A), 푸르발라놀 B(purvalanol B), 아미노-푸르발라놀(amino-purvalanol), 올로마우신(olomoucine), N9-이소프로필올로마우신(N9-isopropylolomoucine), 로스코비틴(roscovitine), 메톡시-로스코비틴(methoxy-roscovitine), 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 방법.

**청구항 9.**

제 7항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 방법.

**청구항 10.**

제 7항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A를 포함하는 방법.

**청구항 11.**

제 1항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제에 대한 억제 활성을 가지며 인디루빈(indirubins), 옥신돌(oxindoles), 인디노피라졸(indenopyrazoles), 피리도피리미딘(pyridopyrimidines), 아닐리노퀴나졸린(anilinoquinazolines), 아미노티아졸(aminothiazoles), 플라보피리돌(flavopiridols), 스타우로스포르린(staurosporines), 파울론(paullones), 히메니알디신(hymenialdisines), 그의 조합물 및 그의 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 12.**

제 1항에 있어서, 투여가 안구내 주입(intraocular injection), 서방성 전달 기구(slow release delivery device)의 이식, 또는 국소, 경구 또는 비강 내 투여에 의한 것인 방법.

**청구항 13.**

제 1항에 있어서, 투여가 국소 투여에 의한 것인 방법.

**청구항 14.**

대상의 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제 및 허용가능한 담체를 포함한 조성물의 유효량의 용도.

**청구항 15.**

제 14항에 있어서, 약제가 원발개방각 녹내장의 치료를 위한 용도.

**청구항 16.**

제 14항에 있어서, 약제가 스테로이드 녹내장의 치료를 위한 용도.

**청구항 17.**

제 14항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장으로 발전할 위험에 있는 용도.

**청구항 18.**

제 14항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장의 증상을 갖는 용도.

**청구항 19.**

제 14항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 c-Maf 유전자의 전사를 방해하는 용도.

**청구항 20.**

제 14항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제에 대한 억제 활성을 가지는 푸린 유사체를 포함하는 용도.

**청구항 21.**

제 20항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 아미노-푸르발라놀, 올로마우신, N9-이소프로필올로마우신, 로스코비틴, 메톡시-로스코비틴, 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 용도.

**청구항 22.**

제 20항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 용도.

**청구항 23.**

제 20항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A를 포함하는 용도.

**청구항 24.**

제 14항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제에 대한 억제 활성을 가지며 인디루빈, 옥신돌, 인디노푸라졸, 피리도피리미딘, 아닐리노퀴나졸린, 아미노티아졸, 플라보피리돌, 스타유로스포린, 파울론, 히메니알디신, 그의 조합물 및 그의 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 용도.

**청구항 25.**

제 14항에 있어서, 약제가 안구내 주입용, 서방성 전달 기구의 이식용, 또는 국소, 경구 또는 비강 내 투여용으로 제조된 용도.

**청구항 26.**

제 14항에 있어서, 약제가 국소 투여용으로 제조된 용도.

**청구항 27.**

짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제 및 허용가능한 담체를 포함한 조성물의 유효량을 포함하는, 대상의 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장을 치료하기 위한 조성물.

**청구항 28.**

제 27항에 있어서, 치료가 원발개방각 녹내장에 대한 것인 조성물.

**청구항 29.**

제 27항에 있어서, 치료가 스테로이드 녹내장에 대한 것인 조성물.

**청구항 30.**

제 27항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장으로 발전할 위험에 있는 조성물.

**청구항 31.**

제 27항에 있어서, 대상이 원발개방각 녹내장 또는 스테로이드 녹내장의 증상을 갖는 조성물.

**청구항 32.**

제 27항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 c-Maf 유전자의 전사를 방해하는 조성물.

**청구항 33.**

제 27항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제에 대한 억제 활성을 가지는 푸린 유사체를 포함하는 조성물.

**청구항 34.**

제 33항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 아미노-푸르발라놀, 올로마우신, N9-이소프로필올로마우신, 로스코비틴, 메톡시-로스코비틴, 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물.

**청구항 35.**

제 33항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A, 푸르발라놀 B, 그의 조합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물.

**청구항 36.**

제 33항에 있어서, 길항제가 푸르발라놀 A를 포함하는 조성물.

**청구항 37.**

제 27항에 있어서, 짧은-형태 c-Maf 전사인자의 길항제가 cdk2 사이클린-의존 키나아제에 대한 억제 활성을 가지며 인디루빈, 옥신들, 인디노푸라졸, 피리도피리미딘, 아닐리노퀴나졸린, 아미노티아졸, 플라보피리돌, 스타유로스포린, 파울론, 히메니알디신, 그의 조합물 및 그의 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 38.**

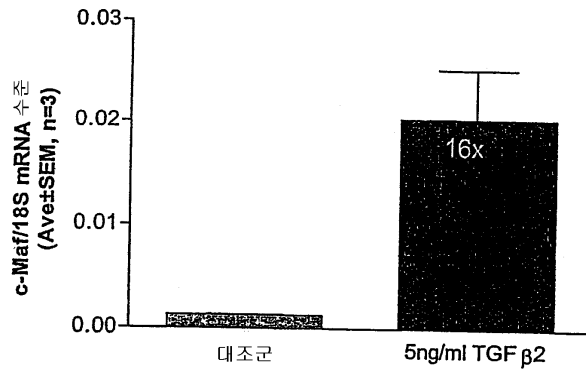
제 27항에 있어서, 안구내 주입용, 서방성 전달 기구의 이식용, 또는 국소, 경구 또는 비강 내 투여용으로 제조된 조성물.

**청구항 39.**

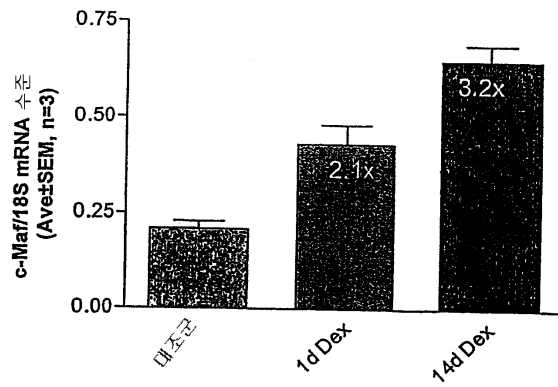
제 27항에 있어서, 국소 투여용으로 제조된 조성물.

**도면**

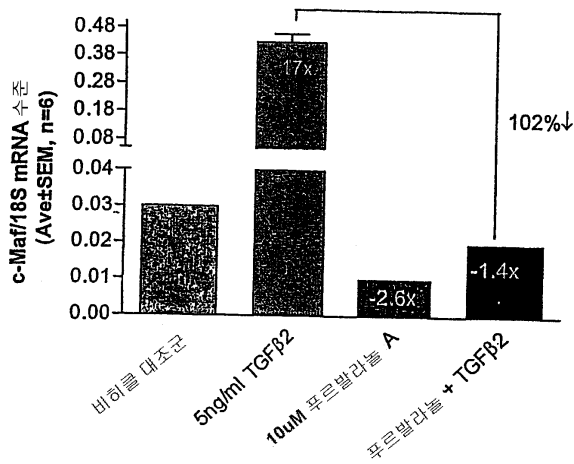
도면1



도면2



도면3



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Shepard, Allan R.  
 Jacobson, Nasreen  
 Clark, Abbot F.

<120> SHORT FORM c-Maf TRANSCRIPTION FACTOR ANTAGONISTS FOR TREATMENT OF GLAUCOMA

<130> 34576.9

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> a primer for PCR

<400> 1

ttgggactga attgcactaa gatataa 27

<210> 2

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> a primer for PCR

<400> 2

gcgttctaaa cagttttgca atttt 25

<210> 3

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> a primer for PCR

<400> 3

ctgcaagcat ataataca 18

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sequence fragment

<400> 4

Ile Thr Glu Pro Thr Arg Lys Leu Glu Pro Ser Val Gly Tyr Ala Thr  
1                   5                   10                   15

Phe Trp Lys Pro Gln His Arg Val Leu Thr Ser Val Phe Thr Lys  
          20                   25                   30