



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년09월24일  
 (11) 등록번호 10-1185609  
 (24) 등록일자 2012년09월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 14/775* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2007-7003757
- (22) 출원일자(국제) 2005년07월15일  
 심사청구일자 2010년07월13일
- (85) 번역문제출일자 2007년02월16일
- (65) 공개번호 10-2007-0095862
- (43) 공개일자 2007년10월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/025182
- (87) 국제공개번호 WO 2006/020040  
 국제공개일자 2006년02월23일
- (30) 우선권주장  
 60/588,722 2004년07월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 US20030045460 A1
- 전체 청구항 수 : 총 20 항

- (73) 특허권자  
**트러스티즈 오브 터프츠 칼리지**  
 미국 02155 매사추세츠 메드포드 발루 홀
- (72) 발명자  
**바죠브친, 윌리엄, 더블유.**  
 미국 02176 매사추세츠 멜로즈 워윅 스트리트 71  
**세팔리, 유게니오, 에이.**  
 미국 33301 플로리다 포트 라우데레일 엔이 12 애  
 브뉴 320
- (74) 대리인  
**남상선**

(54) 발명의 명칭 **아포리포단백질 A 1 미메틱 및 이의 용도**

심사관 : 손영희

**(57) 요약**

본 발명은 자질 파라미터 및/또는 혈장 콜레스테롤 수준에 유리한 영향을 미치는데 있어서 유용한 아포리포단백질 A-I로부터 유래된 웹티도미메틱을 제공한다. 또한, 본 발명은 상승된 혈장 콜레스테롤 수준을 치료하기 위한 약제 조성물 및 방법을 제공한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

D-아미노산 SEQ ID NO:3으로 표현되거나 D-아미노산 SEQ ID NO:3의 보존적 아미노산 치환만을 지닌 화합물인 펩티도미메틱(peptidomimetic).

### 청구항 2

제 1항에 있어서, D-아미노산 SEQ ID NO:2로 표현되는 펩티도미메틱.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 펩티도미메틱이 피검체에서 지질 파라미터를 개선시키는 것인 펩티도미메틱.

### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 펩티도미메틱이 레트로-인버소(retro-inverso) 펩티드인 펩티도미메틱.

### 청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 펩티도미메틱이 서열 Ac-F-A-E-K-F-K-E-A-V-K-D-Y-F-A-K-F-W-D-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:2)로 표현되는 것인 펩티도미메틱.

### 청구항 7

D-아미노산 SEQ ID NO:2로 표현되거나 D-아미노산 SEQ ID NO:2의 보존적 아미노산 치환만을 지닌 화합물인 펩티도미메틱.

### 청구항 8

제 7항에 있어서, D-아미노산 SEQ ID NO:2로 표현되는 펩티도미메틱.

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

치료적 유효량의 제 1항 또는 제 7항의 펩티도미메틱을 포함하는, 포유동물에서 상승된 혈장 콜레스테롤 수준을 치료하기 위한 약제 조성물.

### 청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 조성물이 화합물의 지속 방출을 위한 것인 조성물.

### 청구항 14

제 12항에 있어서, 제 2 활성체를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 15**

제 14항에 있어서, 제 2 활성체가 지질 장애를 치료하는 것인 조성물.

**청구항 16**

제 14항에 있어서, 제 2 활성체가 항고혈압제인 조성물.

**청구항 17**

제 14항에 있어서, 제 2 활성체가 심혈관제인 조성물.

**청구항 18**

제 14항에 있어서, 제 2 활성체가 항염증제인 조성물.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

약제학적 유효량의 제 1항 또는 제 7항의 펩티도미메틱을 포함하는, 상승된 혈장 콜레스테롤 수준을 발생시킬 위험이 있는 피검체를 예방적으로 치료하기 위한 약제 조성물.

**청구항 21**

치료적 유효량의 제 1항 또는 제 7항의 펩티도미메틱을 포함하는, 죽상경화증의 증상을 치료하기 위한 약제 조성물.

**청구항 22**

유효량의 제 1항 또는 제 7항의 펩티도미메틱을 포함하는, 죽상경화증을 발생시킬 위험이 있는 피검체를 예방적으로 치료하기 위한 약제 조성물.

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

약제학적으로 허용되는 담체 중의 제 1항 또는 제 7항의 웨티도미메틱을 포함하는 키트로서, 상승된 혈장 콜레스테롤 수준을 치료하도록 상기 웨티도미메틱을 투여하기 위한 사용설명서를 추가로 포함하는 키트.

**청구항 31**

약제학적으로 허용되는 담체 중의 제 1항 또는 제 7항의 웨티도미메틱을 포함하는 키트로서, 죽상경화증을 치료하도록 상기 웨티도미메틱을 투여하기 위한 사용설명서를 추가로 포함하는 키트.

**청구항 32**

약제학적으로 허용되는 담체 중의 제 1항 또는 제 7항의 웨티도미메틱을 포함하는 키트로서, 지질 파라미터를 개선시키도록 상기 웨티도미메틱을 투여하기 위한 사용설명서를 추가로 포함하는 키트.

**명세서****[0001] 관련 출원**

본 출원은 2004년 7월 16일에 출원된 미국 가출원 제 60/588,722호를 우선권으로 주장한다. 상기 가출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

**배경기술**

**[0003]** 지질 장애와 관련되거나 이로부터 발생하는 심혈관, 말초혈관 및 뇌혈관 질병과 같은 혈관 질병은 선진국에서 사망 및 불구의 주된 원인이며, 특히 노인에게 고통을 준다. 이러한 질병은 미국을 비롯한 부유한 국가에서 사망의 주원인이며, 미국에서 심혈관 질병은 매년 거의 백만명의 사망의 원인이고 이는 전체 사망의 절반 이상이며; 매년 심혈관 질병으로 고통받는 거의 5백만명의 사람이 입원한다.

**[0004]** 동맥경화증은 동맥벽에서 비후 및 탄력성의 손실을 특징으로 하는 임의의 질병 군을 의미한다. 이를 질병 중에서, 혈관 질병의 가장 일반적인 형태인 죽상경화증, 및 관상동맥 질병이 가장 현저한 영향을 지닌다. 정상적으로는, 혈관의 내부 표면은 비교적 매끄러워서, 혈액을 용이하게 통과시킬 수 있다. 혈관 질병의 일반적인 형태인 죽상경화증의 경우, 콜레스테롤, 지방 물질, 칼슘 및 지질 충전된 대식구를 함유하는 황색을 띠는 플라크의 침착물(죽종)이 커다란 크기 및 중간 크기의 동맥의 혈관내막(intima) 및 내부 중막(inner media)내에 형성된다. 플라크는 혈관의 차단을 일으켜서, 응고를 촉진시키고 중요한 신체 장기에 대한 혈액 공급을 불충분하게 하며, 이는 심장 마비, 뇌졸중 또는 신부전을 포함하는 장기 부전을 일으키고, 고혈압을 야기시킨다. 죽상경화증은 대부분의 관상동맥 질병의 원인이 된다.

**[0005]** 죽상경화성 병변 (지방 선조(fatty streak))의 발생의 가장 초기 단계는 혈관의 내피하 영역내로의 단핵구의 유입을 포함한다. 동시에, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 ("LDL")이 내피하 영역에 보유되고 산화되어, 이제 대식구로 분화된 이를 단핵구가 산화적으로 개질된(modified) LDL을 흡수하게 하고 국한된 상태로 존재하게 한다. 이러한 대식구 또는 포말 세포(foam cell)는 크기가 증가하고, 이들의 후속 치사 및 혈관 평활근 세포 ("VSMC")로부터의 섬유상 성분의 분비는 플라크의 형성에 기여한다. 죽상경화증은 과증식성 질병으로 간주될 수 있으며, 여기서 동맥벽에서 정상 VSMC의 일부는 비정상적으로 증식성이 되고, 동시에 내부 혈관 내층(lining)에 침입하고 이러한 내층내로 퍼져서, 혈류를 차단하고 이러한 혈관이 비정상적으로 쉽게 국소적 혈액 응고에 의해 완전히 차단되도록 한다. 이러한 완전한 차단은 그러한 동맥과 관련된 조직의 치사를 일으킬 수 있다.

**[0006]** LDL 수준의 상승은 일반적으로 원치않는 것이고, 건강에 유해한 것으로 간주되지만, HDL 수준의 상승은 죽상경화증에 대해 보호적인 것으로 간주된다. HDL 콜레스테롤은 종종 "좋은" 콜레스테롤로서 언급되는데, 이는 혈청 HDL 농도와 관상 심장 질병 간의 부정적 관련성이 적어도 저밀도 지질단백질 (LDL)과 관상 심장 질병 간의 긍정적 관련성 만큼 강하기 때문이다. 아포리포단백질 A-I ("Apo A-I") 및 A2는 HDL의 주요 아포단백질 구성성분이고, 이화작용 및 배설을 위해 콜레스테롤을 동맥으로부터 간으로 수송하는 이들의 능력으로 인해 항죽증형성성(anti-atherogenic)인 것으로 간주되어 왔다 (참조: Furchart, J. and Ailhaud, G. (1992) *Clin. Chem.* 38:793-797).

**[0007]** 죽상경화증의 치료는 콜레스테롤 합성을 억제하도록 설계된 약물, 예를 들어 HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴), 니코틴산, 담즙염 제거제(sequestrant) 또는 피브린산 유도체를 사용하여 LDL 콜레스테롤을 처리하고 감소

시키는 것을 포함한다. 그러나, 이들 약제 제제는 현저한 부작용이 없는 것이 아니다. 스타틴은 다양한 정도의 근독성을 나타내는 것으로 알려져 있고 (Rosenson, (2004) *Am. J. Med.* 116(6):408-16), 니코틴산은 일반적으로 혈관확장 효과를 유도한다. 피브레이트는 간 효소 상승, 위장 부작용 및 횡문근융해(rhabdomyolysis)를 포함하는 다수의 유해 효과와 관련되어 있다 (Muscardi *et al.* (2002) *Cardiology* 97(3):115-21).

[0008] Apo A-I의 8개의 탠덤 반복 22량체 서열로부터 유래되는 Apo A-I의 수 가지 A 부류 양쪽성 나선 웨티드 유사체 (Apo A-I 미메틱 웨티드)가 죽상경화 발생 억제에 효과적인 것으로 밝혀졌다. Apo A-I의 C-말단 부분 (잔기 193 내지 243)은 단백질-지질 상호작용에 활발히 관여하는 것으로 여겨진다. Apo A-I 미메틱 웨티드는 저밀도 지질단백질 (LDL)을 산화로부터 보호하고 LDL로부터 시딩(seeding) 분자를 제거하는 고밀도 지질단백질 (HDL)의 능력을 향상시킨다. 그러나, Apo A-I 미메틱 웨티드가 HDL-매개된 메커니즘과 무관하게 LDL을 산화에 대해 보호하는 지의 여부는 명확히 이해되어 있지 않다. 이러한 웨티드는 일반적으로 생체내에서 신속히 분해된다.

[0009] 18개 L-아미노산 함유 미메틱 웨티드인 L-4F 및 이의 D-아미노산 유사체인 D-4F는 LDL 산화 및 LDL-유도된 단핵 구 화학주성 활성을 차단하는 것으로 이미 밝혀졌다. 또한, D-4F는 경구 투여시 안정하여, LDL 수용체-결여 (receptor-null) 마우스에서 죽상경화성 병변의 거의 80%를 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Navab *et al.*, (2002) *Circulation* 105:290-292). L-4F 및 D-4F는 주요 아미노산 서열 Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:1)을 지닌다. 18량체는 A 부류 양쪽성 나선 구조를 형성하는 잠재성을 지닌다 (Segrest *et al.* (1974) *FEBS Lett.* 38:247-253). L-4F는 HDL-매개된 작용과 무관한 메커니즘을 통해 LDL 및 인지질 산화를 억제한다.

[0010] 그럼에도 불구하고, 죽상경화증과 같은 지질 기재 병인을 지닌 혈관 장애의 진행을 치료하거나, 예방하거나, 변경시키기 위한 개선된 약제 및 일반적으로 이상지질혈증, 상승된 콜레스테롤 또는 감소된 HDL에 대한 개선된 약제가 필요한 실정이다.

#### 발명의 간단한 개요

[0012] 본 발명은, 예를 들어 지질 파라미터를 변경시키는 것을 통해, 혈장 콜레스테롤 수준 및 혈관 질병에 유리하게 영향을 미치는데 있어서 유용한 아포리포단백질 A-I ("Apo A-I")로부터 유래된 웨티드의 웨티도미메틱을 제공한다. 특정 구체예에서, 웨티도미메틱은 D-아미노산 서열 F-A-E-K-F-K-E-A-V-K-D-Y-F-A-K-F-W-D (SEQ ID NO:3)를 포함하는 웨티드와 실질적으로 유사한 3차원 입체형태를 지닌다. 본 발명의 화합물은 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, PAD, CHD 및 뇌혈관 질병과 같은 지질 병인의 혈관 질병의 위험이 있거나 이러한 질병의 증상을 나타내는 환자에게 유리하게 예방적으로 투여될 수 있다.

[0013] 본 발명의 화합물은 웨티도미메틱, 특히 레트로-인버소(retro-inverso) 배열의 아미노산 중합체이다.

[0014] 본 발명은, 예를 들어 다른 화합물의 항죽상경화성 잠재력을 측정하고, 동물 및 동물 모델에서 지질단백질-수용체 상호작용을 조사하고, 지질 대사 실험을 위한 동물 모델을 확인하는 것을 포함하여 지질 대사의 메커니즘을 해명하는데 있어서, 연구 도구로서 본 명세서에 기재된 웨티도미메틱을 사용하는 것을 포함한다.

[0015] 또한, 본 발명은 의학에서 본 명세서에 기재된 웨티도미메틱을 사용하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 기재된 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 웨티도미메틱을 사용하는 것을 포함한다.

#### 발명의 상세한 설명

##### I. 개관

[0024] 혈관병 및 비정상적 지질 파라미터, 예를 들어 상승된 콜레스테롤 수준, 특히 혈액 및 일반적으로 심혈관계에서의 상승된 LDL 콜레스테롤 수준 및 감소된 HDL 사이에 강력한 상관관계가 존재한다. 순환 혈액내에서 뿐만 아니라 국소적 병소에서 콜레스테롤의 양을 조절하기 위해 지질 파라미터를 유리하게 변경시키는 것은 죽상경화증 및 후속 이환의 발생을 감소시키는데 있어서 효과적인 것으로 간주된다.

[0025] 본 발명은 혈장 콜레스테롤 수준에 유리하게 영향을 미치기 위해 지질 파라미터를 변경시키는데 유용한 아포리포단백질 A-I의 웨티도미메틱을 제공한다. 또한, 전반적으로 본 발명은 심혈관계에서 비정상적으로 상승된 콜레스테롤 수준을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

##### II. 정의

[0027]

용어 "아미노산 잔기"는 당 분야에 공지되어 있다. 일반적으로, 아미노산 및 보호기를 표시하기 위해 본 명세서에 사용된 약어는 생화학 명명법에 관한 IUPAC-IUB 위원회의 권고사항을 기초로 한다 (참조: *Biochemistry* (1972 11:1726-1732)). 특정 구체예에서, 본 발명의 적용에서 사용되는 아미노산은 단백질에서 발견되는 천연 아미노산 또는 아미노기 및 카르복실기를 함유하는 이러한 아미노산의 천연 동화작용 또는 이화작용 산물이다. 특히, 적합한 아미노산 측쇄는 글리신, 알라닌, 발린, 시스테인, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 아스파라긴, 리신, 아르기닌, 프롤린, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 측쇄를 포함한다.

[0028]

용어 "아미노산 잔기"는 본 명세서에 언급된 임의의 특정 아미노산의 유사체, 유도체 및 동류물(congener) 뿐만 아니라 C-말단 또는 N-말단 보호된 아미노산 유도체 (예를 들어, N-말단 또는 C-말단 보호기에 의해 개질됨)를 추가로 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 측쇄가 길어지거나 짧아지며 카르복실, 아미노 또는 고리화를 위한 다른 반응성 전구 작용기를 여전히 제공하는 아미노산 유사체 뿐만 아니라 적절한 작용기를 지닌 다양한 측쇄를 지닌 아미노산 유사체를 사용하는 것을 고려한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 아미노산 유사체, 예를 들어 시아노알라닌, 카나바닌, 드엔콜산(djenkolic acid), 노르류신, 3-포스포세린, 호모세린, 디히드록시-페닐알라닌, 5-히드록시트립토판, 1-메틸히스티딘, 3-메틸히스티딘, 디아미노페닐산, 오르니틴 또는 디아미노부티르산을 포함할 수 있다. 본 발명에서 적합한 측쇄를 지닌 다른 천연 아미노산 대사물질 또는 전구체가 당업자에 의해 인식될 것이고, 본 발명의 범위에 포함된다.

[0029]

본 명세서에 사용된 용어 "(작용)제" 및 "화합물"은 둘 모두 단백질 및 비-단백질 부분을 포함한다. (작용)제는 작은 유기 분자, 폴리펩티드, 단백질, 웨프티드 복합체, 웨프티도미메틱, 비-웨프티딜 작용제, 또는 폴리누클레오티드일 수 있다.

[0030]

본 명세서에 사용된 "개선"은 증상의 정도를 완화, 경감 또는 감소시키거나, 질병 징후의 에피소드의 발생 횟수를 감소시킴을 의미한다.

[0031]

"아포단백질"은 지질단백질의 외피에 있는 특수 단백질이다. 다양한 아포단백질이 지질단백질에서 다양한 양으로 발견되지만, 이들 모두는 지질단백질 대사에서 중요한 역할을 한다. 지질단백질 입자상의 일부 아포단백질은 특정 세포 표면 수용체와 상호작용을 하며, 다른 아포단백질은 지질 대사에 관여하는 효소를 활성화시키거나 비활성화시킨다. 10개의 주요 아포단백질이 단리되어 특성화되었고, 이들 아포단백질은 간 및 장에 의해 합성되고 분비된다. 특정 지질단백질은 특정 입자 부류를 포함한다. 예를 들어, 아포리포단백질 ("Apo") B-100은 VLDL, IDL 및 LDL과 관련되는 반면, Apo A는 HDL과 관련된다. Apo B-100은 혈액으로부터 콜레스테롤을 제거하는 것을 보조하고, Apo A는 HDL이 조직으로부터 콜레스테롤을 제거하는 것을 보조한다.

[0032]

Apo A-I는 주요 HDL 아포단백질이며, HDL의 정상적인 생산을 위해 필요하다. 대부분의 혈장 HDL의 전구체는 pre- $\beta$ 1 HDL로 명명되는 Apo A-I와 인지질을 함유하는 원반형 입자이다. 원반형 pre- $\beta$ 1 HDL은 HDL의 Apo A-I가 결합하는 B 부류 I형 스캐빈저 수용체와 상호작용하여 유리 콜레스테롤을 HDL 입자에 또는 HDL 입자로부터 이동시킴으로써 동맥벽 대식구와 같은 조직의 세포막으로부터 유리 (에스테르화되지 않은) 콜레스테롤을 획득할 수 있다. 유리 콜레스테롤이 pre- $\beta$ 1 HDL에 의해 획득된 후, 이는 에스테르화되고, 비극성화되고, HDL의 코어 내로 이동한다.

[0033]

"죽상경화증"은 동맥 (내피 또는 내피 세포) 내벽에 대한 손상으로 개시되는 것으로 믿어진다. 내벽이 손상된 경우, 복합적인 생물학적 작용이 플라크의 축적을 일으킬 수 있다. 손상에 반응하여, 대식구가 그 부위에 축적되고, 내충 아래로 이동한다. 그 후, 대식구는 혈액으로부터 지방 물질을 흡수하기 시작하고, 포말 세포가 된다. 포말 세포 및 다른 물질, 예를 들어 증식성 평활근 세포의 축적은 플라크의 형성에 기여하고, 결국 동맥벽에서 돌출부를 형성한다. 시간에 지남에 따라, 돌출부가 계속 지방 물질을 흡수하기 때문에, 플라크 축적이 혈관 내강을 좁게 하고, 혈류를 폐색시킨다. 또한, 플라크 축적은 혈관벽을 굳어지게 하여 탄력성을 잃게 할 수 있고, 이는 혈류에 대한 저항을 증가시켜서 혈압을 상승시킬 수 있다. 결과적으로, 혈관 질병은 사람들이 중년 이상이 될 때까지 종종 명백하지 않은 증상을 나타내는 진행성 질병인 것으로 간주된다.

[0034]

축적중인 플라크는 혈관을 차단시켜서, 응고를 촉진시키고 중요한 신체 장기에 대한 혈액 공급을 불충분하게 하여 산소 및 영양분의 공급을 감소시키며, 이는 심장 마비, 뇌졸중 또는 신부전을 포함하는 장기 부전을 일으키고 고혈압을 야기한다. 죽상경화증이 관상 동맥에서 일어나는 경우 (관상 동맥 질환 (CAD) 또는 관상 심장 질환 (CHD)), 이러한 질환은 심장에 대한 산소 고갈을 일으켜서, 심장 허혈, 협심증, 심근 경색, 부정맥 및 결국 최근 수 년간 이환 및 사망의 주원인인 심장 마비와 같은 질환에 이르게 할 수 있다. 죽상경화증이 말초 동맥에서 일어나는 경우 (말초 동맥 질환 (PAD)), 이러한 질환은 다리 근육에 대한 산소 고갈을 일으켜서 운동성 저

하를 초래하고, 결국 운동성 상실을 초래할 수 있다.

[0035] 용어 "ED<sub>50</sub>"은 최대 반응 또는 효과의 50%를 산출하는 약물의 용량을 의미한다.

[0036] 본 발명의 치료 방법과 관련된 예를 들어 웹티도미메틱의 "유효량"은 요망되는 투여 방법의 일부로서 적용되는 경우 치료하고자 하는 장애 또는 요망되는 효과에 대한 임상적으로 허용되는 표준에 따른 죽상경화성 병변 형성의 비율 또는 횟수의 변화를 억제하거나 일으키는, 예를 들어 방지하거나 산출하는, 제제 중의 웹티도미메틱의 양을 의미한다.

[0037] 용어 "보건 제공자"는 개인, 지역사회 등에 보건 서비스를 제공하는 개인 또는 단체를 의미한다. "보건 제공자"의 예로는 의사, 병원, 연속적 보호 노인 공동체, 전문 간호 시설, 아급성 보호 시설, 진료소, 멀티스페셜티(multi-specialty) 진료소, 독립적 응급 센터, 가정 보건 기관 및 HMO가 있다.

[0038] 본 명세서에 사용된 "억제"는 양이 대조 샘플에서 발생하는 양과 비교하여 감소됨을 의미한다. 바람직한 구체 예에서, 억제는 양이 50% 넘게, 더욱 바람직하게는 75% 넘게 또는 심지어 100% 감소됨을 의미한다.

[0039] 본 명세서에 사용된 "사용설명 자료"란 약제 조성물의 사용을 위한 서면 또는 가정 사용설명사항을 포함하는 서류 또는 기록 매체를 의미한다. 사용설명 자료는 병에 붙은 라벨, 상자에 삽입된 종이, 상자 또는 카톤(carton)상의 인쇄물, 이들 위치 중 어느 하나에 제공된 주소의 웹사이트에 의해 제공되는 사용설명서 등을 포함한다.

[0040] 용어 "LD<sub>50</sub>"은 시험 피검체의 50%를 치사시키는 약물의 용량을 의미한다.

[0041] "지질"은 수불용성 지방 물질이며, 지방, 오일, 왁스 및 관련 화합물을 포함한다. 이들은 혈액에서 생성될 수 있거나 (내인성), 식이로 섭취될 수 있다 (외인성). 지질은 정상적인 신체 기능을 위해 필수적이고, 외인성 공급원 또는 내인성 공급원으로부터 제공되든지 간에, 지질은 수송된 후, 세포에 의한 사용을 위해 방출되어야 한다. 세포에 의한 사용을 위한 지질의 생성, 수송 및 방출은 지질 대사로 일컬어진다. 다수의 부류의 지질이 존재하지만, 2가지 주요 부류는 콜레스테롤과 트리글리세리드이다. 콜레스테롤은 식이로 섭취될 수 있고, 신체의 대부분의 장기 및 조직, 주로 간의 세포에 의해 생성될 수 있다. 콜레스테롤은 이의 유리 형태로 발견될 수 있거나, 보다 종종 콜레스테롤 에스테르로 일컬어지는 것으로서 지방산과 조합될 수 있다.

[0042] 수불용성으로 인해, 콜레스테롤과 같은 지질은 이들이 지질단백질로서 일컬어지는 특수한 문자로 패키징되기까지 혈액에서 수송될 수 없다. 따라서, 콜레스테롤은 지질단백질과 결합된 입자로서 혈류에서 순환된다.

[0043] "지질단백질"은 수불용성 지질이 부분적으로 수용성인 겹질에 함유되도록 구조화된 구형 화합물이다. 지질단백질의 유형에 따라, 함유물은 다양한 양의 유리 및 에스테르화된 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 아포단백질 또는 아포리포단백질을 포함한다. 5개의 주요 유형의 지질단백질이 존재하고, 이들은 기능 및 이들의 지질 및 아포단백질 함량면에서 상이하며 밀도 증가에 따라 다음과 같이 분류된다: (i) 킬로마이크론(chylomicron) 및 킬로마이크론 잔여물, (ii) 초저밀도 지질단백질 ("VLDL"), (iii) 중간밀도 지질단백질 ("IDL"), (iv) 저밀도 지질단백질 ("LDL"), 및 (v) 고밀도 지질단백질 ("HDL"). 콜레스테롤은 지질단백질과 결합된 입자로서 혈류에서 순환된다.

[0044] LDL은 플라크 증대에서 대식구의 스캐빈저 수용체에 의한 LDL 흡수를 위해 필요한 단계인 산화에 의해 개질되는 경우 죽종형성성이 되며, 이는 포말 세포의 형성을 초래한다. 미메틱 웹티드에서 Apo A-I의 A 부류 양쪽성 도메인은 이의 지질 결합 특성을 담당한다. 본 발명의 Apo A-I 미메틱 웹티드는 일반적으로 LDL 상에서 인지질 시딩 분자를 제거함으로써 LDL 지질 파라미터를 변경시키며, 이는 LDL 분자가 내피 세포에 의한 산화에 대해 내성이 되게 한다. 또한, 본 발명의 Apo A-I 미메틱 웹티드는 산화된 콜레스테롤을 HDL로부터 분리시킴으로써 항염증성(pro-inflammatory) HDL을 항염증성(anti-inflammatory) HDL로 전환시킴에 의해 종종 지질 파라미터인 HDL을 변경시키는 것으로 믿어진다.

[0045] 지질 대사를 위한 외인성 경로는 식이 섭취된 트리글리세리드 및 콜레스테롤을 킬로마이크론에 의해 소화관으로부터 혈류로 수송시키는 작용을 설명하며, 킬로마이크론이 트리글리세리드를 지방 및 근육 세포로 전달시킨 후, 킬로마이크론 잔여물은 재순환을 위해 잔류 콜레스테롤을 간에 복귀시킨다. 상세하게는, 식이 지방은 위로부터 소장으로 유입되고, 분해되고, 소장의 내충내로 흡수되며, 여기서 이들은 킬로마이크론으로 패키징되고 혈류로 유입된다. 킬로마이크론이 혈류에 유입된 경우, 이들의 트리글리세리드의 대부분이 지방 및 근육 세포의 모세관벽에서 발견되는 효소인 지질단백질 리파아제에 의해 방출된다. 지방 세포 및 다른 말초 세포는 대부분의 트리글리세리드를 사용하거나 저장한다. 그 후, 킬로마이크론 잔여물은 잔류 트리글리세리드 및 대부분의 식이

콜레스테롤을 패키징하고, 간으로 복귀하며, 여기서 이들은 아포단백질에 의해 매개되는 특정 수용체 메커니즘을 통해 간세포에 의해 흡수되고, 칼로마이크론 잔여물은 이들의 구성 부분으로 이화된다. 간은 생성된 콜레스테롤을 사용하여 담즙산 및 VLDL을 형성한다.

[0046] 지질 대사를 위한 내인성 경로는 내부적으로 합성된 콜레스테롤을 생성하고, 수송하고 방출하는 작용을 설명한다. 모든 세포가 콜레스테롤을 생성시킬 수 있지만, 70%는 간에서 합성되며, 따라서 간 합성된 콜레스테롤에 대해 초점을 맞추어 논의가 이루어질 것이다. 간에서 합성된 트리글리세리드는 콜레스테롤 (간에서 합성되거나 칼로마이크론 잔여물 및 HDL 입자에 의해 전달됨) 및 지질단백질과 조합되어 VLDL을 형성하고, 혈류에 유입되고, 지방 및 근육 세포와 같은 말초 세포에 수송된다. 지질단백질 리파아제는 VLDL로부터 연료 및 저장을 위해 사용되는 대부분의 트리글리세리드를 분리한다. 세포에 의한 사용을 위해 트리글리세리드를 방출시킨 후, VLDL은 IDL로 변형되고, 이는 간에 의해 혈액으로부터 제거되거나 LDL로 전환된다. LDL은 콜레스테롤이 풍부하여 콜레스테롤을 세포에 전달하거나 혈액으로부터 제거된다. 과량의 콜레스테롤이 존재하는 경우, 이는 혈관벽에서 세포에 의해 흡수되어, 죽상경화증을 일으킬 수 있다. 간 및 소장에서 생성된 HDL은 세포로부터 과량의 콜레스테롤을 수용하고, 신체로부터의 제거를 위해 이를 간으로 복귀시킨다. 또한, HDL은 콜레스테롤을 VLDL, IDL 또는 LDL로 전달함으로써 간접적으로 콜레스테롤을 간으로 복귀시킨다.

[0047] "지질 파라미터"의 개선은 혈관에 부착하는 지질단백질의 성향의 감소, 죽상경화성 플라크의 양의 감소 (혈장 LDL 및/또는 HDL 농도가 현저하게 변화하지 않는 경우라 해도), HDL 또는 LDL 입자의 산화 잠재력의 감소, 죽상경화증의 퇴행 (카로티드 혈관조영술 또는 초음파에 의해 측정됨) 및 심장 사고의 감소 중 하나 이상을 포함한다.

[0048] "펩티도미메틱"은 아미노산 사슬의 임의의 개질된 형태, 예를 들어 인산화, 캡핑, 지방산 개질을 포함하며, 비천연 주체 및/또는 측쇄 구조를 포함한다. 하기 설명되는 바와 같이, 웨피도미메틱은 아미노산 사슬과 비-펩티드 소분자 사이의 구조적 연속체를 포함한다. 웨피도미메틱은 일반적으로 인식 가능한 웨პ티드-유사 중합체 단위 구조를 보유한다. 따라서, 웨피도미메틱은 천연 웨პ티드가 결합하는 임의의 표적 분자에 결합하는 기능을 보유할 수 있다.

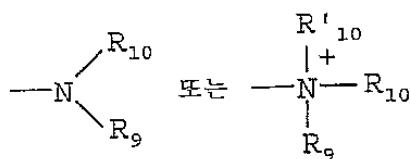
[0049] 용어 "예방"은 당 분야에 인식되어 있고, 고콜레스테롤혈증과 같은 질병의 재발 또는 개시와 같이 질환과 관련하여 사용되는 경우, 당 분야에 널리 이해되어 있으며, 조성물을 투여받지 않은 피검체에 비해 피검체에서 의학 질환의 증상의 빈도를 감소시키거나 증상의 개시를 지연시키는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0050] 본 발명의 방법에 의해 치료하려는 "피검체" 또는 "환자"는 인간 또는 비-인간 동물을 의미할 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 장애의 진행을 늦추거나, 정지시키거나 역전시키는 것을 의미한다. 바람직한 구체예에서, "치료"는 진행을 장애가 없는 시점으로 역전시키는 것을 의미한다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 "원치않는 콜레스테롤"은 저밀도 지질단백질 ("LDL") 콜레스테롤 및/또는 건강을 위해 바람직하지 않은 HDL/LDL의 비를 지닌 LDL과 고밀도 지질단백질 ("HDL")의 혼합물을 의미한다. LDL과 HDL의 의미는 당 분야에 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 상승된 LDL 콜레스테롤 수준은 바람직하지 않고 (180 mg/dl 초과), 특정량의 HDL 콜레스테롤 (35 mg/dl 초과)이 심혈관 건강에 유리하다. 특히, 고농도의 LDL (180 mg/dl 초과) 및 저농도의 HDL (35 mg/dl 미만)이 죽상경화증의 발생에 대한 중요한 기여인자인 것으로 밝혀졌다. 다른 질병, 예를 들어 말초 혈관 질병, 뇌졸중 및 고콜레스테롤혈증이 또한 유해한 HDL/LDL 비에 의해 부정적인 영향을 받는다. "고콜레스테롤혈증"은 일반적으로 200 mg/dl을 초과하며 특히 LDL 수준이 160 mg/dl을 초과하는 상승된 전체 콜레스테롤 수준을 지니는 것으로 규정된다. 이는 보통염색체 우세성 유전 질병일 수 있다 (가족 고콜레스테롤혈증). 고콜레스테롤혈증은 혈관확장을 손상시켜서, 고혈압 및 순환 부전을 일으킨다. 따라서, 각각의 지질단백질 유형의 수준을 조절하는 것이 심혈관 건강을 유지시키는데 있어서 효과적이고 필수적이다.

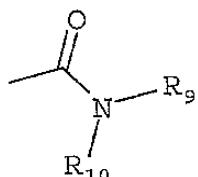
[0053] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당 분야에 인식되어 있고, 비치환되고 치환된 아민 둘 모두를 의미하며, 예를 들어 하기 화학식으로 표현될 수 있는 부분을 의미한다:



[0054]

[0055] 상기 식에서,  $R_9$ ,  $R_{10}$  및  $R'_{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐,  $-(CH_2)_m-R_8$ 을 나타내거나,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 지닌 헤테로사이클을 형성하고;  $R_8$ 은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 또는 폴리사이클을 의미하고;  $m$ 은 0 또는 1 내지 8의 정수이다. 바람직한 구체예에서,  $R_9$  또는  $R_{10}$  중의 단지 하나가 카르보닐일 수 있는데, 예를 들어  $R_9$ ,  $R_{10}$  및 질소가 함께 이미드를 형성하지 않는다. 더욱 바람직한 구체예에서, 용어 '아민'은 아미드를 포함하지 않는데, 예를 들어  $R_9$  및  $R_{10}$  중의 하나가 카르보닐을 나타낸다. 더욱 바람직한 구체예에서,  $R_9$  및  $R_{10}$  (및 임의로  $R'_{10}$ )은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는  $-(CH_2)_m-R_8$ 을 나타낸다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬아민"은 치환되거나 비치환된 알킬이 결합된 상기 정의된 아민기를 의미하며, 즉,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 하나 이상이 알킬기이다.

[0056] 용어 "아미도"는 아미노-치환된 카르보닐로서 당 분야에 인식되어 있고, 하기 화학식으로 표현될 수 있는 부분을 포함한다:



[0057]

[0058] 상기 식에서,  $R_9$ ,  $R_{10}$ 은 상기 정의한 바와 같다. 아미드의 바람직한 구체예는 불안정할 수 있는 이미드를 포함하지 않는다.

[0059] 본 명세서에서 사용된 표현 "보호기"는 잠재적으로 반응성인 작용기를 요망되지 않는 화학적 변형으로부터 보호하는 일시적 치환기를 의미한다. 이러한 보호기의 예로는 카르복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에스테르, 및 각각 알데히드 및 케톤의 아세탈 및 케탈이 있다. 보호기 화학 분야는 검토된 바 있다 (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: New York, 1991).

[0060]

### III. 예시적 구체예

[0061]

### 화합물

[0062] 웨티도미메틱은 웨티드 및 단백질을 기초로 하거나 이들로부터 유래된 화합물이다. 본 발명의 웨티도미메틱은 전형적으로, 예를 들어 비천연 아미노산, 입체형태 제약, 등입체성 치환 등을 사용하여, 하나 이상의 천연 아미노산 잔기를 구조적으로 변형시킴으로써 수득될 수 있다. 본 발명의 웨티도미메틱은 웨티드 및 비-웨티드 합성 구조 사이의 구조적 공간의 연속체를 구성한다.

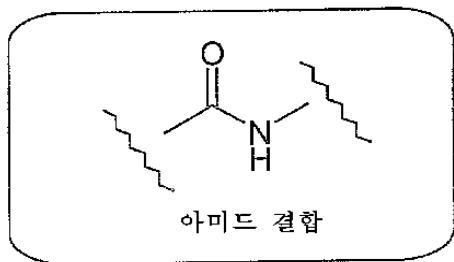
[0063]

이러한 웨티도미메틱은 비가수분해성 (예를 들어, 프로테아제 또는 상응하는 웨티드 공중합체를 분해시키는 다른 생리적 조건에 대한 증가된 안정성), 증가된 특이성 및/또는 효능과 같은 특성을 지닐 수 있다. 예시를 위해, 본 발명의 웨티드 유사체는 예를 들어 벤조디아제핀 (참조: Freidinger *et al.* in "Peptides: Chemistry and Biology," G.R. Marshall ed., ESCOM Publisher: Leiden, Netherlands, 1988), 치환된 감마 락탐 고리 (Garvey *et al.* in "Peptides: Chemistry and Biology," G.R. Marshall ed., ESCOM Publisher: Leiden, Netherlands, 1988, p123), C-7 미믹(mimic) (Huffman *et al.* in "Peptides: Chemistry and Biology," G.R. Marshall ed., ESCOM Publisher: Leiden, Netherlands, 1988, p. 105), 케토-메틸렌 슈도웨티드 (Ewenson *et al.* (1986) *J. Med. Chem.* 29:295; and Ewenson *et al.* in "Peptides: Structure and Function (Proceedings of the 9th American Peptide Symposium)," Pierce Chemical Co. Rockland, IL, 1985),  $\beta$ -탄 디웨티드 코어 (Nagai *et al.* (1985) *Tetrahedron Lett.* 26:647; and Sato *et al.* (1986) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1:1231),  $\beta$ -아미노알코올 (Gordon *et al.* (1985) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126:419; and Dann *et al.* (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 134:71), 디아미노케톤 (Natarajan *et al.* (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 124:141), 및 메틸렌아미노-개질 (Roark *et al.* in "Peptides: Chemistry and Biology," G.R. Marshall ed., ESCOM Publisher: Leiden, Netherlands, 1988, p134)를 사용하여 생성될 수 있다. 또한, 일반적인 참고문헌으로서 [Session III: Analytic and synthetic methods, in "Peptides: Chemistry and Biology," G.R. Marshall ed., ESCOM Publisher: Leiden, Netherlands, 1988]이 참조된다.

[0064]

웨티드의 아미드 결합에 대한 다수의 대용체가 개발되었다. 아미드 결합에 대해 자주 사용되는 대용체로는 하

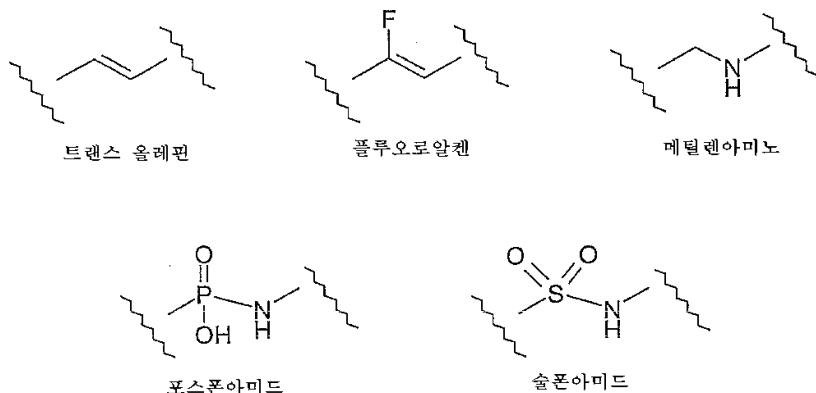
기 도시된 (i) 트랜스-올레핀, (ii) 플루오로알켄, (iii) 메틸렌아미노, (iv) 포스폰아미드, 및 (v) 술폰아미드가 있다.



[0065]

[0066]

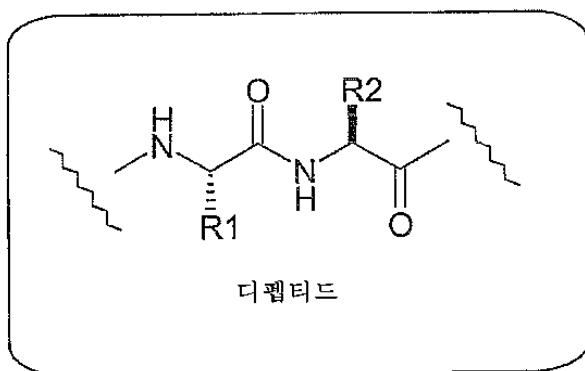
## 대용체의 예



[0067]

[0068]

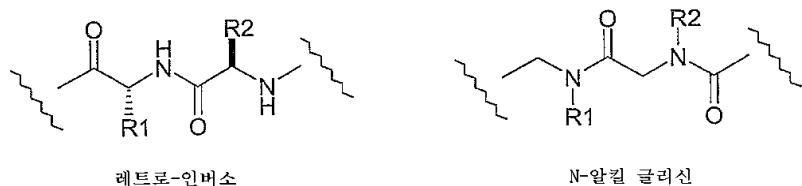
또한, 펩티드의 주쇄의 보다 실질적인 개질을 기초로 하는 펩티도미메틱이 사용될 수 있다. 이러한 범주에 속하는 펩티도미메틱으로는 하기 도시된 (i) 레트로-인버소 유사체, 및 (ii) N-알킬 글리신 유사체 (소위 펩토이드(peptoid)라고 일컬어짐)가 있다.



[0069]

[0070]

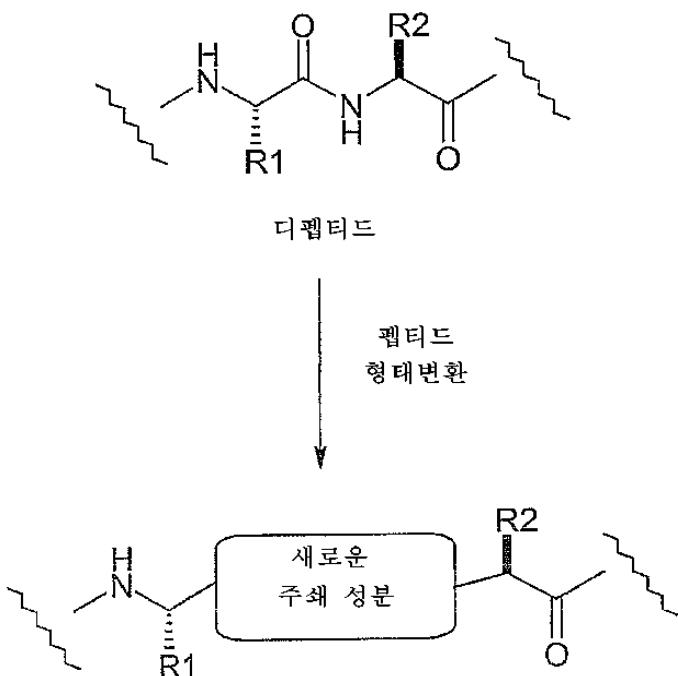
## 유사체의 예



[0071]

[0072]

또한, 조합 화학의 방법이 펩티도미메틱 공중합체의 개발을 위해 제시되고 있다. 예를 들어, 소위 "펩티드 형태변환(peptide morphing)" 전략의 한 가지 구체예는 광범위한 펩티드 결합 치환체를 포함하는 펩티드 유사체의 라이브러리의 무작위 생성에 초점을 맞춘다.



[0074] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 펩티도미메틱은 레트로-인버소 유사체이다. 레트로-인버소 유사체는 L-아미노산 기재 펩티드를 합성하는 방식과 유사한 방식으로 당 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 더욱 상세하게는, 시스토(Sisto) 등의 미국 특허 제 4,522,752호에 기재된 방법이 참조된다. 최종 생성물 또는 이의 중간체는 HPLC 또는 임의의 다른 적합한 크로마토그래피 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0075] 또 다른 예시적 구체예에서, 펩티도미메틱은 레트로-에난티오(retro-enantio) 유사체로서 유래될 수 있다. 이와 같은 레트로-에난티오 유사체는 시판되는 D-아미노산 (또는 이의 유사체) 및 표준 고형상 또는 용액상 펩티드-합성 기술로부터 합성될 수 있다.

[0076] 또 다른 예시적 구체예에서, 트랜스-올레핀 유도체가 제조될 수 있다. 펩티드의 트랜스-올레핀 유사체는 문헌 [Y.K. Shue et al. (1987) *Tetrahedron Lett.* 28:3225]의 방법 또는 당 분야에 공지된 그 밖의 방법에 따라 합성될 수 있다. 인용된 절차 또는 다른 이용 가능한 절차의 변화가 사용되는 시약의 성질에 따라 필요할 수 있음이 인식된다.

[0077] 상기 방법에 의해 합성된 슈도디펩티드를 다른 슈도디펩티드에 결합시켜서 아미드 작용기 대신 수 개의 올레핀 작용기를 지닌 슈도펩티드를 생성시키는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 특정 디-펩티드 서열에 상응하는 슈도디펩티드를 생성시킨 후, 표준 기술에 의해 함께 결합시켜서, 잔기들 사이에 교번적 올레핀 결합을 지닌 펩티드의 유사체를 수득할 수 있다.

[0078] 또 다른 부류의 펩티도미메틱 유도체는 포스포네이트 유도체를 포함한다. 이러한 포스포네이트 유도체의 합성은 공지된 합성 반응식으로부터 적합될 수 있다 (참조: Loots et al. in "Peptides: Chemistry and Biology," (Escom Science Publishers, Leiden, 1988, p. 118); Petrillo et al. in "Peptides: Structure and Function (Proceedings of the 9th American Peptide Symposium)," Pierce Chemical Co. Rockland, IL, 1985).

[0079] 다른 구체예에서, 개질은 탄수화물 또는 지질 부분의 도입일 수 있다. 이러한 개질은 또한 펩티드가 적합한 약제 조성물로서 유리하게 제조될 수 있도록 다양한 매질에서의 펩티드의 용해도를 변화시킨다. 개질성 지질기는 파네실기 및 미리스토일기를 포함한다. 개질성 탄수화물기는 단일 당 또는 임의의 천연 당 및/또는 합성 당 및 당 알코올, 예를 들어 글루코오스, 갈락토오스, 람노오스, 만노오스, 아라비노오스 및 다른 당, 및 이들의 각각의 알코올의 올리고사카라이드를 포함한다.

[0080] 본 발명의 화합물은 15개 이상의 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 18개의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0081] 특정 구체예에서, 본 발명의 펩티도미메틱은 D-아미노산 서열 F-A-E-K-F-K-E-A-V-K-D-Y-F-A-K-F-W-D (SEQ ID NO:3)를 포함하는 펩티드와 실질적으로 유사한 3차원 입체형태를 지닌다. 특정 구체예에서, 펩티드는 천연 펩티드에 대한 레트로-인버소 펩티드와 같이 아미노에서 카르복시 방향으로 아미드 결합이 아닌 하나 이상의 주체

결합 또는 아미드 결합이 아닌 하나 이상의 주쇄 결합을 포함한다.

[0082] 예시적 구체예에서, 펩티도미메틱은 SEQ ID NO:3 또는 SEQ ID NO:2와 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 동일성을 지닌다. 동일하지 않은 아미노산 잔기는 천연 또는 비천연일 수 있다. 용어 "동일성 퍼센트"는 두 개의 아미노산 서열 또는 두 개의 누클레오티드 서열 사이의 서열 동일성을 의미한다. 동일성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각각의 서열의 위치를 비교함으로써 각각 측정될 수 있다. 비교되는 서열들에서 동등한 위치가 동일한 염기 또는 아미노산에 의해 점유되어 있는 경우, 문자는 그 위치에서 동일하며; 동등한 위치가 동일하거나 유사한 아미노산 잔기 (예를 들어, 입체적 및/또는 전자적 성질 면에서 유사)에 의해 점유되어 있는 경우, 문자들은 그 위치에서 상동 (유사)인 것으로 언급될 수 있다. 상동성, 유사성 또는 동일성의 백분율로서의 표현은 비교되는 서열들에 의해 공유되는 위치에서 동일하거나 유사한 아미노산의 갯수에 따른 것임 의미한다. 상동성, 유사성 또는 동일성의 백분율로서의 표현은 비교되는 서열들에 의해 공유되는 위치에서 동일하거나 유사한 아미노산의 갯수에 따른 것임을 의미한다. 다양한 정렬 알고리듬 및/또는 프로그램이 사용될 수 있으며, 이의 예로는 FASTA, BLAST 또는 ENTREZ가 있다. FASTA 및 BLAST는 GCG 서열 분석 패키지 (University of Wisconsin, Madison, Wis.)의 일부로서 이용가능하고, 예를 들어 디플트 세팅과 함께 사용될 수 있다. ENTREZ는 생물공학 정보를 위한 국립 센터, 국립 의학 도서관, 국립 보건원 (Bethesda, MD)를 통해 이용가능하다. 한 가지 구체예에서, 두 개의 서열의 동일성 퍼센트는 1의 캡 중량을 사용하는 GCG 프로그램에 의해 측정될 수 있는데, 예를 들어 각각의 아미노산 캡은 이것이 두 개의 서열 사이의 단일 아미노산 또는 누클레오티드 미스매치인 것처럼 가중된다.

[0083] 상기 기재된 구체예와 중복될 수 있는 또 다른 예시적 구체예에서, SEQ ID NO:3 또는 SEQ ID NO:2의 펩티도미메틱에서 아미노산은 보존적 아미노산 잔기에 의해 치환된다. 용어 "보존적 아미노산 치환"은 하나의 그러한 그룹으로부터 아미노산을 동일한 그룹으로부터의 상이한 아미노산으로 치환하는 것을 의미한다 (개념적으로 또는 다른 방식으로). 개개의 아미노산 사이의 공통된 특성을 규정짓는 기능적 방법은 동종(homologous) 생물체의 상응하는 단백질 사이의 아미노산 변화의 정규화된 빈도를 분석하는 것이다 (Schulz, G.E. and R. H. Schirmer., Principles of Protein Structure, Springer-Verlag). 이러한 분석에 따르면, 아미노산의 그룹이 규정될 수 있으며, 여기서 그룹 내의 아미노산은 서로 우선적으로 교환되고, 이로써 전체 단백질 구조에 대한 이들의 영향에 있어서 서로 가장 유사하다 (Schulz, G.E. and R. H. Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag). 이러한 방식으로 규정된 아미노산 그룹의 세트의 한 가지 예는 (i) Glu 및 Asp, Lys, Arg 및 His로 구성된 하전 그룹, (ii) Lys, Arg 및 His로 구성된 양하전 그룹, (iii) Glu 및 Asp로 구성된 음하전 그룹, (iv) Phe, Tyr 및 Trp으로 구성된 방향족 그룹, (v) His 및 Trp으로 구성된 질소 고리 그룹, (vi) Val, Leu 및 Ile로 구성된 거대 지방족 비극성 그룹, (vii) Met 및 Cys로 구성된 약간 극성인 그룹, (viii) Ser, Thr, Asp, Asn, Gly, Ala, Glu, Gln 및 Pro로 구성된 작은-잔기 그룹, (ix) Val, Leu, Ile, Met 및 Cys로 구성된 지방족 그룹, 및 (x) Ser 및 Thr로 구성된 작은 히드록실 그룹을 포함한다.

[0084] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 펩티도미메틱은 하기 D-아미노산 서열의 레트로-인버소 펩티드이다:

[0085] F-A-E-K-F-K-E-A-V-K-D-Y-F-A-K-F-W-D (SEQ ID NO:3)

[0086] 상기 서열에서, 각각의 문자는 통상적인 1문자 아미노산 코드를 나타내지만, 이는 D-아미노산의 코드이다.

[0087] 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명의 펩티도미메틱은 하기 D-아미노산 서열의 레트로-인버소 펩티드이다:

[0088] Ac-F-A-E-K-F-K-E-A-V-K-D-Y-F-A-K-F-W-D-NH<sub>2</sub> (I) (SEQ ID NO:2)

[0089] 상기 서열에서, 각각의 문자는 통상적인 1문자 아미노산 코드를 나타내지만, 이는 D-아미노산의 코드이다.

[0090] 다른 구체예에서, 본 발명의 펩티도미메틱은 (I)의 유사체이며, 여기서 하나 이상의 D-아미노산 잔기가 치환시 이들이 치환하는 잔기의 공간적 및 이온성 또는 비이온성 특성을 보유하는 다른 D-아미노산 또는 다른 비천연 잔기에 의해 치환된다.

[0091] (I)의 레트로-인버소 펩티드를 포함하는 본 발명의 펩티도미메틱은 아미노 및/또는 카르복시 말단이 보호기에 의해 보호되도록 개질될 수 있으며, 보호기의 예로는 아세틸, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, 아미드, Fmoc, t-부톡시카르보닐 (t-BOC), 9-플루오렌아세틸기, 1-플루오렌카르복실기, 9-플루오렌카르복실기, 9-플루오레논-1-카르복실기, 벤질 옥시카르보닐, 크산틸 (Xan), 트리틸 (Trt), 4-메틸트리틸 (Mtt), 4-메톡시트리틸 (Mmt), 4-메톡시-2,3,6-트리메틸-벤젠술포닐 (Mtr), 메시틸렌-2-술포닐 (Mts), 4,4-디메톡시벤즈히드릴 (Mbh), 토실 (Tos), 2,2,5,7,8-펜

타메틸 크로만-6-술포닐 (Pmc), 4-메틸벤질 (MeBz1), 4-메톡시벤질 (MeOBz1), 벤질옥시 (Bz10), 벤질 (Bz1), 벤조일 (Bz), 3-니트로-2-파리딘술페닐 (Npys), 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)에틸 (Dde), 2,6-디클로로벤질 (2,6-DiCl-Bz1), 2-클로로벤질옥시카르보닐 (2-Cl-Z), 2-브로모벤질옥시카르보닐 (2-Br-Z), 벤질옥시메틸 (Bom), 시클로헥실옥시 (cHxO), t-부톡시메틸 (Bum), t-부톡시 (tBuO), t-부틸 (tBu) 및 트리플루오로아세틸 (TFA)이 있다. 변수 n은 0 내지 12, 전형적으로 0 내지 6, 예를 들어 0 내지 4의 정수이다.

[0092] 특정 구체예에서, 본 발명의 웨티도미메틱은 번역후 개질과 유사한 개질을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 개질로는 비제한적으로 아세틸화, 카르복실화, 글리코실화, 인산화, 지질화 및 아실화가 있다. 결과적으로, 개질된 웨티도미메틱은 비-아미노산 성분, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 지질, 폴리사카라이드 또는 모노사카라이드, 및 포스페이트를 함유할 수 있다. 웨티도미메틱의 작용기에 대한 이러한 비-아미노산 성분의 효과는 실시예에 기재된 방법과 같은 방법에 의해 시험될 수 있다.

#### 치료 조성물

[0094] 본 발명의 또 다른 양태는 약제학적 유효량의 본 발명의 웨티도미메틱 및 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 임의의 용매, 분산 매질, 또는 바람직하게는 웨티도미메틱의 활성을 간섭하지 않거나 다른 방식으로 억제하지 않는 생리적으로 적합한 코팅을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 정맥내, 근내, 경구, 복강내, 경피, 국소 또는 피하 투여를 위해 적합하다. 한 가지 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 생리적 식염수이다. 다른 약제학적으로 허용되는 담체 및 이들의 제형은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Science* (18<sup>th</sup> Ed., ed. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990)]에 일반적으로 기재되어 있다. 다양한 약제학적으로 허용되는 부형제가 당분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4<sup>th</sup> ed., Ed. Rowe et al. Pharmaceutical Press, Washington, D.C.)]에서 찾아볼 수 있다. 이러한 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 캡슐, 정제 또는 다른 적합한 형태로서 제형화될 수 있다. 활성 성분은 활성의 표적 부위에 도달하기 전에 환경에 의해 비활성화되는 것으로부터 이를 보호하기 위해 물질내에 코팅될 수 있다.

[0095] 본 발명의 특정 구체예에서, 약제 조성물은 지속 방출 제형이다. 본 발명의 웨티도미메틱은 인접 환경내로의 공중합체의 방출 속도를 조절하는 생물학적으로 적합한 중합체 또는 매트릭스와 혼합될 수 있다. 조절 또는 지속 방출 조성물은 친지성 데포(depot) (예를 들어, 지방산, 왁스, 오일)내의 제형을 포함한다. 또한, 중합체 (예를 들어, 폴록사머 또는 폴록사민)으로 코팅된 미립 조성물이 본 발명에 의해 고려된다. 본 발명의 조성물의 다른 구체예는 비경구, 폐, 비강 및 경구 투여를 포함하는 다양한 투여 경로를 위해 미립 형태, 보호 코팅, 프로테아제 억제제 또는 투과 향상제를 포함한다. 허용되는 담체는 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC) 및 개질된 CMC를 포함한다.

[0096] 본 발명의 약제 조성물은 바람직하게는 전달시 멸균성이고 비-발열원성이며, 바람직하게는 제조 및 저장 조건에서 안정하다.

[0097] 본 발명의 화합물은 별개의 단위로서 또는 하기 성분 중 하나 이상과의 고정된 조합물로서 조합되어 사용될 수 있다: 원치않는 염증 분자 또는 사이토카인, 예를 들어 인터류킨-6, 인터류킨-8, 과립구 대식구 콜로니 자극 인자 및 종양 괴사 인자-α에 결합하는 항체; 효소 억제제, 예를 들어 프로테아제 억제제 아프로티닌 또는 시클로옥시게나아제 억제제; 항생제, 예를 들어 아목시실린, 리팜피신, 에리트로마이신; 항바이러스제, 예를 들어 아시클로비어; 스테로이드성 항염증제, 예를 들어 글루코코르티코이드; 비-스테로이드성 항염증제, 예를 들어 아스피린, 이부프로펜 또는 아세트아미노펜; 또는 비-염증성 사이토카인, 예를 들어 인터류킨-4 또는 인터류킨-10. 다른 사이토카인 및 성장 인자, 예를 들어 인터페론-β, 종양 괴사 인자, 항혈관형성 인자, 에리트로포이에틴, 트롬보포이에틴, 인터류킨, 성숙 인자, 화학주성 단백질 및 유사한 생리적 활성을 보유하는 이들의 변이체 및 유도체가 또한 추가 성분으로서 사용될 수 있다.

[0098] 또한, 본 발명의 화합물은 당뇨병 환자에서 지질 장애를 치료하기 위해 일반적으로 사용되는 약물과 함께 사용될 수 있다. 이러한 약물로는 비제한적으로 HMG-CoA 환원효소 억제제, 니코틴산, 에제티미드, 담즙산 제거제, 피브린산 유도체, MTP 억제제, ACAT 억제제 및 CETP 억제제가 있다. HMG-CoA 환원효소 억제제의 예로는 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴 및 아토르바스타틴이 있다. 담즙산 제거제의 예로는 콜레스티라민, 콜레스티풀 및 콜레세밸람이 있다. 피브린산 유도체의 예로는 켐피브로질 및 폐노피브레이트가 있다.

[0099] 또한, 본 발명의 웨티도미메틱은 항고혈압제와 함께 사용될 수 있으며, 이러한 항고혈압제의 예로는 이뇨제, β

-차단제, 카텝신 S 억제제, 메틸도파,  $\alpha$ 2-아드레날린성 효능제, 구아나드렐, 레세르핀,  $\beta$ -아드레날린성 수용체 길항제,  $\alpha$ 1-아드레날린성 수용체 길항제, 히드랄라진, 미녹시딜, 칼슘 채널 길항제, ACE 억제제 및 안지오텐신 II-수용체 길항제가 있다.  $\beta$ -차단제의 예로는 아세부톨롤, 비소프롤롤, 에스몰롤, 프로파놀롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 카르베딜롤 및 메토플롤롤이 있다. ACE 억제제의 예로는 캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 포시노프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 트란돌라프릴 및 모액시프릴이 있다.

[0100] 또한, 본 발명의 펩티도미메틱은 심혈관약과 함께 사용될 수 있으며, 이러한 심혈관약의 예로는 칼슘 채널 길항제,  $\beta$ -아드레날린성 수용체 길항제 및 효능제, 알도스테론 길항제, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 니트로바소딜레이터(nitrovasodilator) 및 강심 배당제(cardiac glycoside)가 있다.

[0101] 또한, 본 발명의 펩티도미메틱은 항염증제와 함께 사용될 수 있으며, 이러한 항염증제의 예로는 H1-수용체 길항제, H2-수용체 매개된 효능제 및 길항제; COX-2 억제제, NSAID, 살리실레이트, 아세트아미노펜, 프로페온산 유도체, 에놀산, 디아릴 치환된 푸아논, 시클로옥시게나아제 억제제 및 브라디키닌 효능제 및 길항제가 있다.

## 치료 방법

[0103] 본 발명의 한 가지 양태는 하나 이상의 본 발명의 펩티도미메틱을 치료적 유효량으로 피검체에 투여함으로써 죽상경화증의 증상을 나타내거나 죽상경화증을 일으킬 위험이 있는 피검체를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0104] 일반적으로, 본 발명의 구체예는 치료 효과를 나타내기에, 예를 들어 증상을 완화시키지만 치료적으로 유효한 생체내 수준을 일관되게 제공하는, 최저 유효량인 적당한 용량(예를 들어, 1일 용량)의 치료 조성물을 투여하는 것이다. 치료용 펩티도미메틱은 바람직하게는 적합한 최소 출발 투여량으로서 약 2 mg 이상, 약 5 mg 이상, 약 10 mg 이상, 또는 약 20mg 이상의 일 당 피검체 당 용량으로 투여된다. 본 명세서에 기재된 방법의 한 가지 구체예에서, 약 0.01 내지 약 500 mg/kg의 용량이 투여될 수 있다. 일반적으로 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 일 당 피검체 킬로그램 당 약 50 내지 약 400 마이크로그램의 화합물이다. 그러나, 본 발명의 조성물의 용량은 피검체에 따라 및 사용되는 특정 투여 경로에 따라 달라진다. 개개의 피검체에 적합하도록 투여량을 조절하는 것은 당 분야에서 일상적인 작업이다. 또한, 유효량은 다른 것들 중에서 화합물의 크기, 화합물의 생체분해성, 화합물의 생체활성 및 화합물의 생체이용률을 기초로 할 수 있다. 화합물이 신속히 분해되지 않고, 생체이용 가능하고, 고도로 활성인 경우, 유효하게 되기 위해 소량이 필요하고/하거나 덜 빈번한 투여가 적합할 수 있다(예를 들어, 일 당 보다 적은 횟수, 일 당 1회 미만). 피검체에 대해 적합한 실제 투여량은 일반적 출발점이 주어진 경우 당업자, 예를 들어 의사 또는 수의사에 의해 정례적 실시로서 용이하게 측정될 수 있다.

[0105] 화합물은 매시간, 매일, 매주, 매월, 매년(예를 들어, 시간 방출형으로) 또는 1회 전달로서 전달될 수 있다. 전달은 일정 시간 동안 연속적 전달, 예를 들어 정맥내 전달일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법의 한 가지 구체예에서, 작용제는 일 당 1회 이상 투여된다. 한 가지 구체예에서, 작용제는 매일 투여된다. 한 가지 구체예에서, 작용제는 격일로 투여된다. 한 가지 구체예에서, 작용제는 6일 내지 8일 마다 투여된다. 한 가지 구체예에서, 작용제는 매주 투여된다.

[0106] 본 명세서에 기재된 방법의 한 가지 구체예에서, 투여 경로는 경구, 복강내, 피내, 피하, 정맥내 또는 근내 주사에 의해, 흡입에 의해, 국소, 병변내, 주입; 리포솜-매개된 전달; 국소, 경막내, 잇몸 주머니(gingival pocket), 직장, 기관지내, 비강, 경첨막, 장, 눈 또는 귀 전달, 또는 당업자가 용이하게 인식할 수 있는 당 분야에 공지된 임의의 다른 방법일 수 있다. 본 발명의 조성물의 다른 구체예는 비경구, 폐, 비강 및 경구 투여를 포함하는 다양한 투여 경로를 위해 미립 형태 보호 코팅, 프로테아제 억제제 또는 투과 향상제를 포함한다.

[0107] 본 발명의 방법의 구체예는 본 발명의 펩티도미메틱을 지속 방출 형태로 투여하는 것이다. 이러한 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 펩티도미메틱이 이러한 방법의 피검체에 지속적으로 전달되도록 지속 방출 경피 패치를 적용하거나 지속 방출 캡슐 또는 코팅된 이식성 의료 장치를 이식하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물 및/또는 작용제는 일정 시간에 걸쳐 작용제 또는 펩티드의 지속 방출을 가능하게 하는 캡슐을 통해 전달될 수 있다. 조절 또는 지속 방출 조성물은 친지성 데포(예를 들어, 지방산, 왁스, 오일) 내에 제형을 포함한다. 또한, 종합체(예를 들어, 폴록사미 또는 폴록사민)으로 코팅된 미립 조성물이 본 발명에 의해 고려된다.

[0108] 또 다른 관련 구체예에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이러한 작용제는 항체, 효소 억제제, 항균제, 항바이러스제, 스테로이드, 비스테로이드성 항염증제, 항대사물질, 사이토카인 또는 가용성 사이토카인 수용체일 수 있다. 효소 억제제는 프로테아제 억제제 또는 시클로옥시게나아제 억제제일 수 있다. 추가의 작용제가 약제 조성물의 일부로서 추가될 수 있거나, 이러한 작용제는 이의 생리적 효과가 본 발명의 화합물의 생리적 효과와 중복되는 경우 일정 시간내에 투여되거나 동시에 투여될 수 있

다. 더욱 상세하게는, 추가의 작용제는 동시에 투여되거나, 공중합체를 투여하기 1주일, 수 일, 24시간, 8시간 전에 투여되거나 공중합체의 투여 직전에 투여될 수 있다. 또한, 추가의 작용제는 공중합체를 투여한 후 1주일, 수 일, 24시간, 8시간째에 투여되거나, 공중합체의 투여 직후에 투여될 수 있다.

[0109] 본 발명의 또 다른 구체예는 본 발명의 화합물을 투여함으로써 자기면역 질병을 발생시킬 위험이 있는 피검체를 예방적으로 치료하는 방법이다. 위험이 있는 피검체는 예를 들어 가족력, 또는 죽상경화증과 상호관련되는 임의의 유전 마커를 기초로 하여 확인된다. 이러한 예방적 치료는 추가로 다른 약제학적 작용제를 포함할 수 있다.

## 연구 도구

[0111] 본 발명의 웹티도미메틱은 또한 연구 도구로서 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 웹티도미메틱은 다른 화합물(다른 웹티도미메틱을 포함함)의 항죽상경화성 잠재력을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0112] 또한, 본 발명의 웹티도미메틱은 특히 웹티도미메틱이 표지된 경우(예를 들어, 방사성 표지, 형광 표지), 동물 및 동물 모델에서 지질단백질-수용체 상호작용을 조사하기 위해 사용될 수 있다.

[0113] 또한, 본 발명의 웹티도미메틱은 지질 대사 경로의 해명을 위한 적합한 동물 모델을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 웹티도미메틱은 지질 과산화가 죽상경화증의 진행에 기여하는 동물 모델을 확인하는데 사용될 수 있다.

## 실시 예

### IV. 실시예

#### 실시예 1. 레트로-인버소 웹티도미메틱 Rev-D4F의 합성 및 정제

[0116] 레트로-인버소 웹티도미메틱 Rev-D4F를 표준 웹티드 합성 방법을 사용하여 합성하고, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0117] 정제된 Rev-D4F가 인지질과 상호작용하는 능력을 평가하기 위해, 정제된 웹티도미메틱을 콜레스테롤이 결합되는 막 지질이중층의 성분인 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC)과 혼합하고, 젤 여과 크로마토그래피에 의해 분별하였다. L4F 및 D4F와 유사하게 Rev-D4F는 DMPC와 자발적으로 효율적으로 결합하였고, 모든 웹티도미메틱이 인지질과 공-용리되었다(도 2B 내지 2D). 대조적으로, 온전한 Apo A-I 단백질은 이의 특정 부분만이 자발적으로 인지질과 결합하였다(도 2A).

#### 실시예 2. SR-BI-의존성 콜레스테롤 유출에 대한 Rev-D4F의 효과

[0119] 수용체-방식으로 콜레스테롤 유출에 대한 Rev-D4F의 효과를 조사하였다. 스캐빈저 수용체 B 부류 I형 ("SR-BI")은 간세포의 표면상에서 정상적으로 발현되는 HDL에 대한 수용체이다. 삼중수소화 콜레스테롤을 야생형 Apo A-I, L4F 웹티드, D4F 웹티드 또는 Rev-D4F 웹티도미메틱과 함께 SR-BI로 트랜스펙션된 세포에 첨가하고, 콜레스테롤 유출의 백분율을 측정하였다.

[0120] 중량 기준으로 Apo A-I와 비교한 경우, L4F, D4F 및 Rev-D4F는 모두 유출을 촉진시키는데 있어서 Apo A-I 단백질 보다 더욱 효율적이었다. 몰 기준으로 비교한 경우, 모든 미메틱 웹티드는 Apo A-I 단백질 보다 덜 효율적이었다(참조: 도 3A 및 3B).

#### 실시예 3. ABCA1-의존성 콜레스테롤 유출에 대한 Rev-D4F의 효과

[0122] ATP-결합 카세트 단백질 A1 ("ABCA1")이 트랜스펙션되는 것을 제외하고는 SR-BI에 대한 것과 동일한 방법을 이용하여 ABCA1에 의존적인 방식으로 콜레스테롤 유출에 대한 Rev-D4F의 효과를 또한 조사하였다. SR-BI-의존성 콜레스테롤 유출과 유사하게, L4F, D4F 및 Rev-D4F는 모두 중량 기준으로 콜레스테롤 유출을 촉진시키는데 있어서 Apo A-I 보다 더욱 효율적이었다. 또한, SR-BI-의존성 유출과 유사하게, 3개 모두 몰 기준으로 비교하는 경우 Apo A-I 보다 덜 효율적이었다(참조: 도 4A 및 4B).

#### 실시예 4. 혈장 지질 산화에 대한 웹티도미메틱의 효과

[0124] 본 실험은 티오바르비투르산-반응성 물질(TBARS)의 농도의 증가를 억제하는 것을 기초로 하여 인간 대동맥 내피 세포 및 황산 구리(II)에 의해 야기되는 지질 과산화를 억제하는 Rev-D4F, D-4F 및 L-4F 미메틱 웹티드의 능력을 측정하였다. 도 5 및 6에 도시된 바와 같이, 모든 3개의 미메틱은 산화체의 존재하에서 지질 과산화의 양

을 현저하게 감소시켰다. 더욱이, Rev-D4F와 관련된 지질 과산화의 억제는 D-4F와 관련된 억제 보다 현저히 높았다.

**[0125] 실시예 5. MCP-1 mRNA 발현에 대한 웨티도미메틱의 효과**

본 실험은 항염증 마커인 단핵구 화학주성 단백질-1 (MCP-1)의 수준을 감소시키는 Rev-D4F, D-4F 및 L-4F 미메틱 웨티드의 효과를 분석하였다. MCP-1 mRNA의 수준에 기초해 볼 때, 모든 3개의 웨티도미메틱은 MCP-1의 양을 감소시켰다.

**[0127] 실시예 6. ApoE-결여 마우스에 대한 Rev-D4F의 효과**

본 실험에서, apoE-결여 마우스에서 죽상경화증에 대한 Rev-D4F, D-4F 및 L-4F의 상대적 효과를 측정하였다. apoE-결여 마우스 (4주령, n=15)의 4개 그룹에 식이(chow diet)를 공급하였는데, 6주간 음용수 중에서 물 (대조표준), Rev-D4F, D-4F 또는 L-4F 미메틱 웨티드 (1.6 mg/일, n=12/그룹)를 경구적으로 투여하였다. 오일-레드 (oil-red) O로 염색시킨 대동맥 근부(aortic root) 횡단면의 정량적 형태계측을 NIH 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

Apo-AI 미메틱 웨티드는 전체 혈장 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 비-HDL-콜레스테롤 수준에 영향을 미치지 않았다. L-4F는 죽상경화성 병변에 대해 효과가 없었다. Rev-D4F 및 D-4F 둘 모두는 물 대조표준과 비교하여 병변 영역을 각각 46% 및 33% 만큼 현저하게 ( $p<0.02$ ) 감소시켰다. 데이터는 Rev-D4F가 apoE-결여 마우스에서 병변 형성의 초기 단계에서 죽상경화증을 예방하는데 있어서 적어도 D-4F 만큼 효과적이거나 이 보다 더 효과적임을 나타낸다.

**균등물**

상기 기재된 웨티도미메틱, 이의 서브유닛 및 다른 조성물의 고려되는 균등물은 다른 방식으로 이들에 상응하며 이들과 동일한 일반적 특성 (예를 들어, 생체적합성)을 지니는 물질을 포함하며, 여기서 의도된 목적을 달성하기 위해 이러한 분자의 효능에 유해한 영향을 미치지 않게 하는 치환기의 하나 이상의 단순한 변화가 이루어진다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 용이하게 이용가능한 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 절차를 사용하여 예를 들어 본 명세서에 기재된 일반적 반응식에 예시된 방법 또는 이의 변형법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응에서, 그 자체로는 공지되어 있지만 본 명세서에 언급되지 않은 변이체를 사용하는 것이 또한 가능하다.

상기 인용된 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다.

**도면의 간단한 설명**

[0016] 도 1은 Apo A-I로부터 유래된 웨티드 및 웨티도미메틱을 도시한다.

[0017] 도 2A 내지 2D는  $^{14}\text{C}$ -표지된 인지질 및 단백질 또는 웨티드의 용리 프로파일을 도시한다.

[0018] 도 3A 및 3B는 SR-BI-의존성 콜레스테롤 유출을 촉진하는 지질 결합된 웨티드 및 Apo A-I의 능력을 도시한다.

[0019] 도 4A 및 4B는 ABCA1-의존성 콜레스테롤 유출을 촉진하는 지질 비함유 웨티드 및 Apo A-I의 능력을 도시한다.

[0020] 도 5는 웨티도미메틱 L-4F, D-4F 및 Rev D4-F가 내피 세포에 의해 야기된 지질 과산화를 억제함을 도시한다.

[0021] 도 6은 웨티도미메틱 L-4F, D-4F 및 Rev D4-F가 황산 구리에 의해 야기된 지질 과산화를 억제함을 도시한다.

[0022] 도 7은 웨티도미메틱 L-4F, D-4F 및 Rev D4-F가 내피 세포에서 MCP-1 mRNA 발현을 억제함을 도시한다.

도면

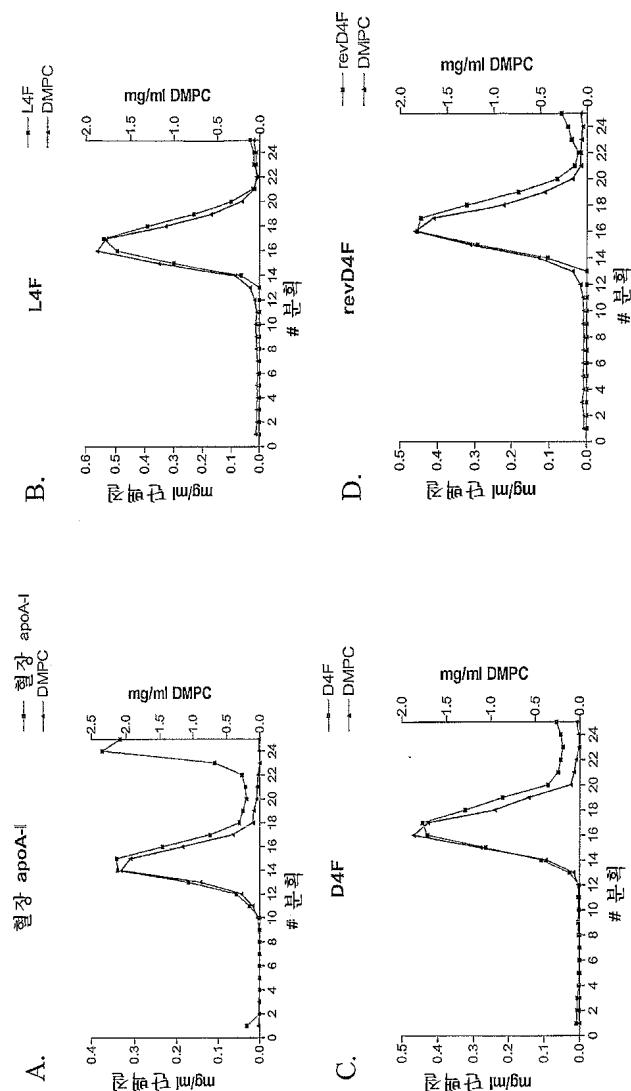
도면1

L4F:  
Ac-Asp-Trp-Phe-Lys-Ala-Phe-Tyr-Asp  
Lys-Val-Ala-Glu-Lys-Phe-Lys-Glu-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>

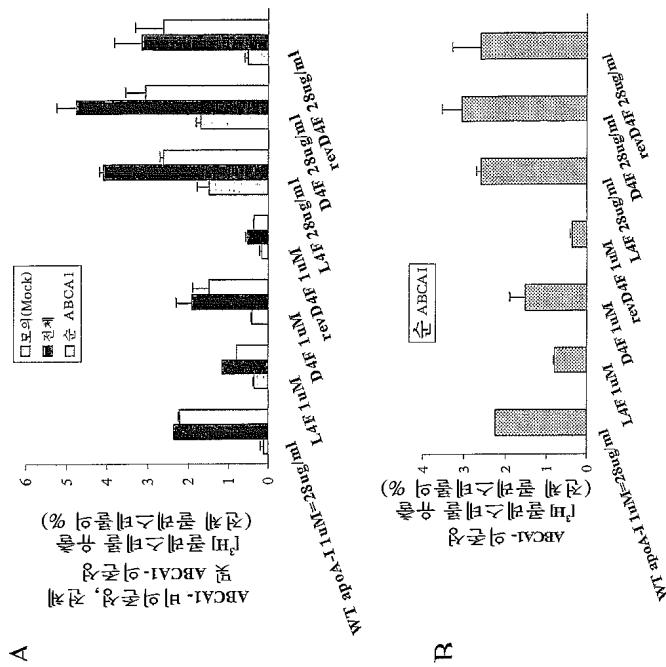
D4F:  
Ac-Asp-Trp-Phe-Lys-Ala-Phe-Tyr-Asp  
Lys-Val-Ala-Glu-Lys-Phe-Lys-Glu-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>

Rev D4F:  
Ac-Asp-Trp-Phe-Lys-Ala-Phe-Tyr-Asp  
Lys-Val-Ala-Glu-Lys-Phe-Lys-Glu-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>

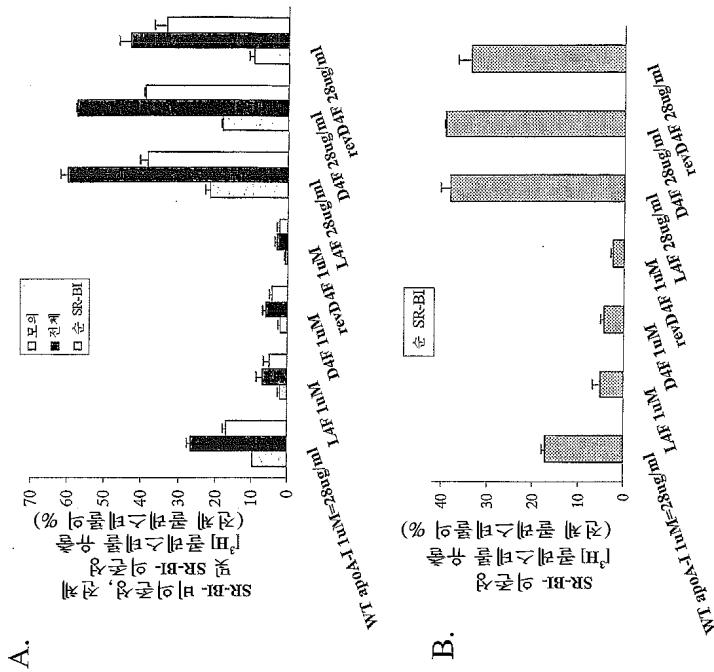
## 도면2



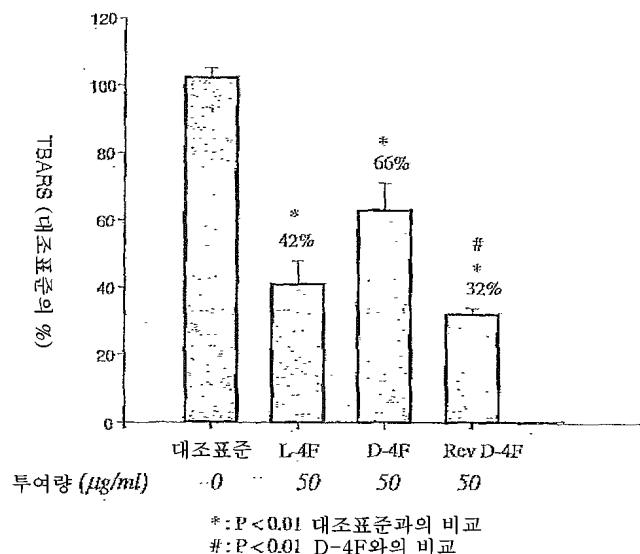
## 도면3



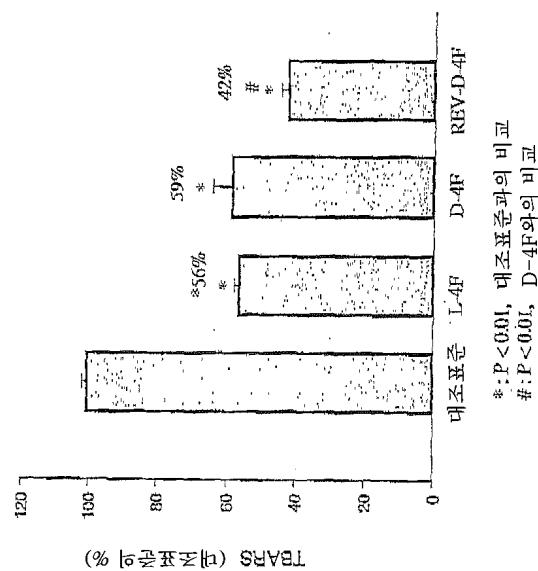
## 도면4



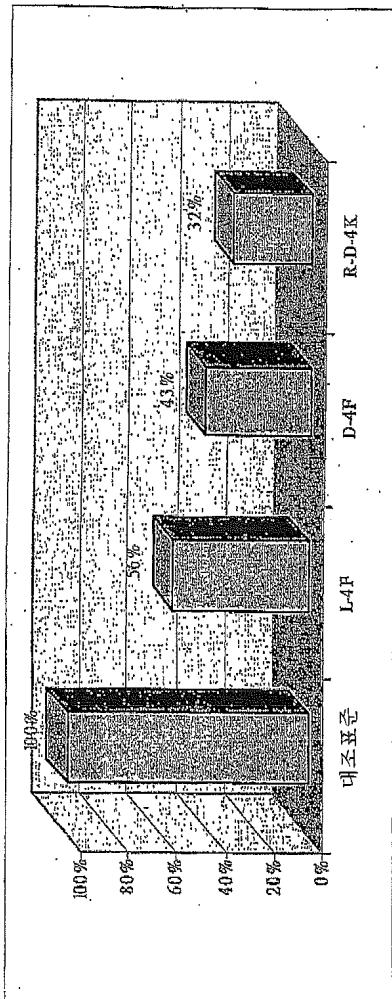
## 도면5



## 도면6



도면7



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Trustees of Tufts College  
Bachovchin, William W.

<120> APOLIPOPROTEIN A1 MIMETICS AND USES  
THEREOF

<130> TUU-PWO-035

<140> PCT/US05/025182

<141> 2005-07-15

<150> US 60/588,722  
<151> 2004-07-16

<160> 3

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Apo A-I mimetic peptide

<220>  
<221> ACETYLATION  
<222> 1

<220>  
<221> AMIDATION  
<222> 18

<400> 1  
Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu  
1 5 10 15  
Ala Phe

<210> 2  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Apo A-I mimetic peptide

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1, 5, 13, 16

<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2, 8, 14  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3, 7  
<223> Xaa = D-Glu

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4, 6, 10, 15  
<223> Xaa = D-Lys

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11, 18  
<223> Xaa = D-Asp

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (9)...(9)  
<223> Xaa = D-Val

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (12)...(12)  
<223> Xaa = D-Tyr

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (17)...(17)  
<223> Xaa = D-Trp

<220>  
<221> ACETYLATION  
<222> (1)...(1)

<220>  
<221> AMIDATION  
<222> (18)...(18)

<400> 2

Xaa  
 1                5                10                15  
 Xaa Xaa

<210> 3  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Apo A-I mimetic peptide

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> 1, 5, 13, 16  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> 2, 8, 14  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> 3, 7  
 <223> Xaa = D-Glu

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> 4, 6, 10, 15  
 <223> Xaa = D-Lys

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> 11, 18  
 <223> Xaa = D-Asp

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (9)...(9)  
 <223> Xaa = D-Val

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (12)...(12)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)...(17)

<223> Xaa = D-Trp

<400> 3

Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa