



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0022435
(43) 공개일자 2020년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) A61K 31/185 (2017.01)
A61K 38/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07K 5/083 (2006.01) C07K 5/09 (2006.01)
C07K 5/093 (2006.01) C07K 5/097 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 31/185 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7001339
(22) 출원일자(국제) 2018년06월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/038365
(87) 국제공개번호 WO 2018/236931
국제공개일자 2018년12월27일
(30) 우선권주장
62/521,984 2017년06월19일 미국(US)

(71) 출원인
알레그로 파마슈티칼스, 엘엘씨
미국 캘리포니아주 92675 산 후안 카피스트라노
란초 비에조 로드 31103 #2249
(72) 발명자
파크, 존, 와이.
미국 92705 캘리포니아주 산타 아나 새스타 웨이
13122
카라지오지안, 햄파르, 엘.
미국 92675 캘리포니아주 산 후안 카피스트라노
마르베야 비스타 31021
카라지오지안, 빅켄, 에이치.
미국 92675 캘리포니아주 산 후안 카피스트라노
비아 프리오라토 27362
(74) 대리인
양영준, 이상남

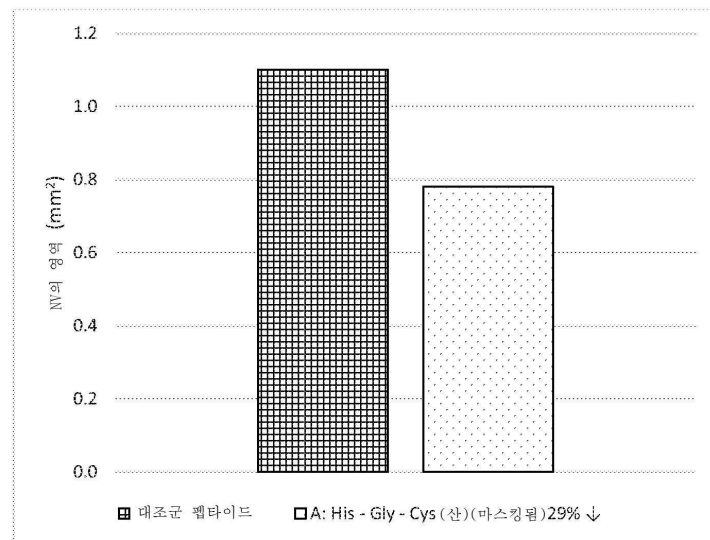
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 펩타이드 조성물 및 관련된 방법

(57) 요약

본 발명은 인간 또는 다른 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하기 위한 펩타이드 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/06 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

C07K 5/081 (2013.01)

C07K 5/0815 (2013.01)

C07K 5/0817 (2013.01)

C07K 5/0819 (2013.01)

C07K 5/0821 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식을 갖는 아미노산 서열로 이루어지거나 이를 포함하는 펩타이드를 포함하는 물질의 조성물(composition of matter):

$Y - X - Z$

[상기 식에서,

Y는 R, H, K, Cys(산), G 또는 D이며;

X는 G, A, Cys(산), R, G, D 또는 E이며;

Z는 Cys(산), G, C, R, D, N 또는 E임].

청구항 2

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-G-Cys(산)인 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 펩타이드가 R-G-Cys(산)를 포함하는 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 펩타이드가 R-G-Cys(산)를 포함하는 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 펩타이드가 R-G-Cys(산)-G-G-G-D-G를 포함하는 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 펩타이드가 사이클로-{R-G-Cys(산)-F-N-Me-V}를 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-A-Cys(산)인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-G-시스테인인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-Cys(산)-G인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 Cys(산)-R-G인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 Cys(산)-G-R인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-G-D인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 펩타이드가 사이클로-{R-G-D-D-F-NMe-V}를 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 H-G-Cys(산)인 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-G-N인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 D-G-R인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-D-G인 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 R-A-E인 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 아미노산 서열이 K-G-D인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드가 염을 포함하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 염이 트리플루오로아세테이트, 아세테이트 및 하이드로클로라이드 염 형태로부터 선택된 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 타우린을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 23

타우린과 조합하여 G-R-G-Cys(산)-T-P 또는 이의 염을 포함한 조성물.

청구항 24

병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달의 억제를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하는 방법으로서, 대상체에, 치료학적 유효량의, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 조성물이 타우린을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 방법이 안구에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하기 위해 수행되는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 방법이 당뇨병성 망막증, 신생혈관 연령-관련 황반 변성, 미숙아 망막증(ROP), 겸상 세포 망

막증, 망막 정맥 폐색, 허혈증-유도 망막증 및 안구의 염증 질병으로부터 선택된 질병 또는 장애를 치료하기 위해 수행되는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 방법이 안구 외측에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 발달을 억제하기 위해 수행되는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 방법이 혈관화 종양(vascularized tumor)의 성장 또는 전이를 억제하기 위해 수행되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 특허 출원은 2017년 6월 19일에 출원된 미국 가특허출원 제62/521,984호(발명의 명칭: Peptide Compositions and Related Method)를 우선권으로 주장하며, 이의 전체 개시내용은 본원에 참고로 명확히 포함된다.

발명의 분야

본 발명은 일반적으로, 생물학 및 의학 분야에 관한 것이고, 보다 특히, 펩타이드 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

37 CFR 1.71(e)에 따라, 이러한 특허 문헌은 저작권이 보호된 자료를 포함하며, 본 특허 문헌의 소유자는 모든 저작권 권리를 보유한다.

본 특허 출원 전반에 걸쳐, 아미노산은 하기 명칭, 3 문자 코드 및 단일 문자 코드를 이용하여 교체 가능하게 지칭될 수 있다.

아미노산	3 문자 코드	단일 문자 코드
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르트산	Asp	D
시스테인	Cys	C
시스테인산	Cys(산)	-
글루탐산	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글리신	Gly	G
히스티딘	His	H
이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
라이신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
티로신	Tyr	Y
발린	Val	V

출원인은 다수의 인테그린을 억제하고, 상당한 항혈관신생, 항염증, 신경보호 및 다른 효과를 갖는 것으로 나타난 합성 올리고펩타이드 글리시닐-아르기닐-글리시닐-시스테인(산)-트레오닐-프롤린(ALG-1001 또는 Luminate®),

Allegro Ophthalmics, LLC)을 개발 중에 있다. 안구에 투여될 때, ALG-1001은 유리체 분해, 후유리체-망막 박리(PVD)를 야기시킬 수 있고, 습성 황반 변성(WMD), 건성 황반 변성(DMD), 당뇨병성 망막증(PDR), 당뇨병성 황반 부종(DME) 및 유리체황반 견인(VMT)과 같은 안구 장애의 치료를 위해 이용 가능하다. ALG-1001 및 관련된 화합물과 관련된 추가 정보는 미국특허 제9,018,352호(발명의 명칭: Peptide Compositions and Therapeutic Uses Thereof), 미국특허 제9,872,886호(발명의 명칭: Compositions and Methods for Inhibiting Cellular Adhesion or Directing Diagnostic or Therapeutic Agents to RGD Binding Sites) 및 미국특허 제9,896,480호(발명의 명칭: Integrin Receptor Antagonists and Their Methods of Use)뿐만 아니라 계류 중인 미국특허출원 제 15/874,814호(발명의 명칭: Therapeutic and Neuroprotective Peptides)에서 확인되며, 각 이러한 특허 및 특허 출원의 전체 개시내용은 본원에 참고로 명확히 포함된다.

[0009] 하기에 기술되는 바와 같이, 본 출원인은 다수의 추가적인 신규한 펩타이드를 합성하고 이에 대한 초기 시험을 수행하였으며, 이 중 다수는 시험관내 시험에서 치료 효과를 나타낸다.

발명의 내용

[0010] 본 발명에 따르면, 인간 또는 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하기 위한 펩타이드 화합물 및 방법이 제공된다.

[0011] 본 발명의 일 양태에 따르면, 하기 식을 갖는 아미노산 서열로 이루어지거나 이를 포함하는 펩타이드를 포함하는 물질의 조성물이 제공된다:

[0012] $Y - X - Z$

[0013] [상기 식에서,

[0014] Y는 R, H, K, Cys(산), G 또는 D이며;

[0015] X는 G, A, Cys(산), R, G, D 또는 E이며;

[0016] Z는 Cys(산), G, C, R, D, N 또는 E임].

[0017] 이러한 펩타이드는 아미노산 서열: R-G-Cys(산), R-R-Cys, R-Cys(산)-G, Cys(산)-R-G, Cys(산)-G-R, R-G-D, R-G-Cys(산), H-G-Cys(산), R-G-N, D-G-R, R-D-G, R-A-E, K-G-D, R-G-Cys(산)-G-G-G-D-G, 사이클로-{R-G-Cys(산)-F-N-Me-V}, R-A-Cys(산), R-G-C, K-G-D, Cys(산)-R-G, Cys(산)-G-R, 사이클로-{R-G-D-D-F-NMe-V}, H-G-Cys(산) 및 이들의 염을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 가능한 염은 아세테이트, 트리플루오로아세테이트(TFA) 및 하이드로클로라이드 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 펩타이드는 적어도, 인간 또는 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하는데 유용하다.

[0018] 또한, 본 발명에 따르면, 본 발명의 펩타이드, 또는 합성 올리고펩타이드 글리시닐-아르기닐-글리시닐-시스테인(산)-트레오닐-프롤린은 타우린과 조합될 수 있고, 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달의 억제의 목적을 위하여 인간 또는 동물 대상체에 투여될 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명에 따르면, 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달의 억제를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하는 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 상기에 요약된 바와 같은 펩타이드를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 이러한 방법은 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달이 일어나는 안구의 질병 또는 장애를 치료하기 위해 수행될 수 있다. 이러한 안구의 질병 또는 장애는 당뇨병성 망막증, 신생혈관 연령-관련 황반 변성, 미숙아 망막증(ROP), 겸상 세포 망막증, 망막 정맥 폐색, 허혈증-유도 망막증 및 안구의 특정 염증 질병을 포함하지만, 반드시 이러한 것으로 제한되는 것은 아니다.

[0020] 또한, 본 발명에 따르면, 안구 외측의 위치에서 인간 또는 동물 대상체에서 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 이러한 방법은 혈관화 종양의 성장 또는 전이를 억제하기 위해 수행될 수 있다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양태 및 세부사항은 하기에 기술되는 상세한 설명 및 실시예를 읽을 때 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1은 His-Gly-Cys(산)(시험 화합물 번호 14) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 2는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Ala-Cys(시험 화합물 번호 3) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 3은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(시험 화합물 번호 1/양성 대조군), Arg-Ala-Asp(시험 화합물 번호 23) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 4는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Ala-Cys(산)(시험 화합물 번호 3) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 5는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Gly-Cys(시험 화합물 번호 4) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 6은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Gly-Cys(산)TFA(마스킹됨) (시험 화합물 번호 1) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 7은 Lys-Gly-Asp(시험 화합물 번호 20) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 8은 His-Gly-Cys(산)(시험 화합물 번호 14) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 9는 Lys-Gly-Cys(산)(시험 화합물 번호 6) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 10은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Cys(산)-Gly(시험 화합물 번호 5) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 11은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Gly-Cys(산) 아세테이트(시험 화합물 번호 2) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 CNV 마우스 안구에서의 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 12는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Arg-Gly-Cys(산) 아세테이트(시험 화합물 번호 2) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 13은 Asp-Gly-Arg(시험 화합물 번호 17) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 14는 Arg-Gly-Asp(시험 화합물 번호 15) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 15는 Arg-Cys(산)-Gly(시험 화합물 번호 18) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 16은 Arg-Gly-Cys(산)-Gly-Gly-Asp-Gly(시험 화합물 번호 7) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 17은 Arg-Ala-Glu(시험 화합물 번호 19) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 18은 Gly-Cys(산)-Arg(시험 화합물 번호 11) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 19는 Cys(산)-Ala-Arg(시험 화합물 번호 10) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 20은 Arg-Glu-Gly(시험 화합물 번호 22) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 21은 Cys(산)-Arg-Gly(시험 화합물 번호 8) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 22는 Arg-Gly-Asn(시험 화합물 번호 16) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 23은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), 사이클로-{R-G-D-D-F-NMe-V}(시험 화합물 번호 13) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 24는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), 사이클로-{R-G-Cys(산)-F-NMe-V}(시험 화합물 번호 12) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 25는 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), Cys(산)-Gly-Arg(시험 화합물 번호 9) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 26은 His-Gly-Cys(산)(시험 화합물 번호 14) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

도 27은 Arg-Gly-Cys(산)TFA(양성 대조군), 타우린(시험 화합물 번호 25), Arg-Gly-Cys(산).TFA + 타우린(시험 화합물 번호 24) 또는 대조군 펩타이드(Arg-Gly-Glu)로의 치료 후 ROP 마우스 안구에서 망막 신생혈관 영역의 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 하기 상세한 설명 및 이를 언급하는 첨부된 도면은 본 발명의 일부 예 또는 구현예(그러나, 반드시 모든 것은 아님)를 기술하도록 의도된다. 기술된 구현예에는 모든 면에서 단지 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 여겨져야 한다. 이러한 상세한 설명의 내용 및 첨부된 도면은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0024] 당뇨병성 망막증, 신생혈관 연령-관련 황반 변성, 미숙아 망막증(ROP), 검상 세포 망막증, 망막 정맥 폐색, 허혈증-유도 망막증, 안구의 특정 염증 질병 혈관화 종양의 성장 또는 전이를 포함하는 다수의 질병 및 장애는 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 야기시키는 것으로 알려져 있다. 출원인은 하기에 기술되는 바와 같이 항-혈관신생 마우스 ROP 모델에서 활성적인 것으로 나타난 다수의 화합물을 발견하였다. 이를 기초로 하여, 이러한 화합물은 상기에 나열된 질병 및 장애를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 병리학적 또는 비정상적인 혈관의 혈관신생 또는 발달을 야기시키는 것으로 알려진 질병 및 장애의 치료에서 잠재적으로 유용하다.

[0025] 각 시험 화합물은 0.08 mg/100 μ l의 나트륨 클로라이드 및 0.005 mg/100 μ l의 트리나트륨 시트레이트를 함유한 주사용 멸균수 중에서 제조되었으며, 펩타이드의 농도는 2.0 mg/100 μ l의 농도이며, pH는 2.7이었고, 멸균 바이알 내에 멸균 여과에 의해 분배되었다. 타우린 시험 화합물은 Sigma Aldrich 회사로부터 얻어졌으며, 이는 99% 초과 순도를 가지고, 이는 상기에 언급된 바와 동일한 방식으로, 3.0 mg/100 μ l의 농도를 갖도록 제조되었다. 2.0 mg/100 μ l의 R-G-Cys(산) + 3.0 mg/100 μ l의 타우린은 상기에 언급된 바와 동일한 방식으로 제조되었다.

[0026] 허혈증-유도 망막 혈관신생에 대한 활성에 대해 시험 화합물을 스크리닝하기 위해, 마우스에서 미숙아 망막증(ROP)의 잘 확립된 모델이 사용되었다. 한배새끼의 C57Bl/6 마우스는 출생후(P) 7일에 75% 산소에 배치되고, 출생후(P) 12일에 룸 공기(room air)로 바꾸어 주었다. 새끼는 그룹 당 4 내지 10마리의 동물의 치료 그룹으로 무작위적으로 할당되었다. 새끼는 하기와 같이 치료되었다: 치료 안구는 20 마이크로그램의 시험 화합물을 함유한 1.0 마이크로리터의 용액의 유리체내 주사에 의해 치료되었다.

[0027] 출생후 17일, 유리체내 주사 후 5일에, 동물은 희생되고, 망막은 평평하게 마운팅되었고, 각 망막에서 혈관신생의 영역은 플루오레세인-텍스트란 이미지 분석에 의해 결정되었다.

[0028] 출원인은 올리고펩타이드 글리시닐-아르기닐-글리시닐-시스테인(산)-트레오닐-프롤린(ALG-1001 또는 Luminate®, Allegro Ophthalmics, LLC)의 인테그린 결합 모티프로서 트리펩타이드 R-G-시스테인(산)을 식별하였다. R-G-시스테인(산) 트리펩타이드의 트리플루오로아세테이트(TFA) 및 아세테이트 염(시험 화합물 1 및 시험 화합물 2)은 일반적으로, 문헌[Lambert, V., et al., *Laser-Induced Choroidal Neovascularization Model to Study Age Related Macular Degeneration in Mice*, Nature Protocols, 8; 2197-2211 (2013)]에 기술된 바와 같이, 상술된 바와 같은 ROP 마우스 모델뿐만 아니라 레이저 광응고에 의해 유도된 맥락막 혈관신생의 마우스 모델("CNV 마우스 모델") 둘 모두에서 시험되었다. "대조군" 그룹으로 할당된 동물은 비활성인 것으로 알려진, Arg-Gly-Glu(대조군 펩타이드)의 유리체내 주사에 의해 치료되었다. 일부 실험에서, 추가적인 "양성 대조군" 그룹이 포함되었다. "양성 대조군" 그룹으로 할당된 동물은 활성인 것으로 알려진 Arg-Gly-Cys(산)TFA의 유리체내

주사에 의해 치료되었다.

[0029] 하기 표 1은 시험된 용량에서 각 시험 화합물의 혈관신생 억제 효과를 요약한 것이다. 각 경우에, 데이터는 "CNV"로 상세하게 라벨링된 2개의 테이블 엔트리를 제외하고, ROP 마우스 모델을 이용하여 얻어졌다. 단지 "CNV"로 라벨링된 테이블 엔트리는 CNV 마우스 모델로부터 얻어진 데이터를 나타낸 것이다. 표 1에서 요약된 시험 결과를 나타낸 막대 그래프는 또한, 도 1 내지 도 27로서 제공된다. 도면에 명시된 경우에, 시험은 시험을 수행하는 사람이 각 시험 화합물의 동일성 또는 구조를 알지 못하는 블라인드 방식으로 수행되었다.

[0030] **표 1**

[0031] **ROP(허혈성) 망막중의 마우스 모델에서 망막 혈관신생의 억제**

시험 화합물 번호	시험 화합물	ROP 모델에서 망막 혈관신생의 평균 % 감소	시험된 용량에서 활성
1	R - G - Cys(산).TFA -ROP	61	활성
1(CNV)	R- G - Cys(산).TFA - CNV	49 - 도 11	활성
2(CNV)	R- G - Cys(산).아세테이트 - CNV	56 - 도 11	활성
2	R- G - Cys(산).아세테이트 - ROP	72	활성
3	R - A - Cys (산).TFA	60	활성
4	R - G - 시스테인.TFA	66	활성
5	R - Cys(산) - G.TFA	33	약간 활성
6	K - G - Cys (산).TFA	0	활성적이지 않음
7	R - G - Cys(산)-G-G-D-G.TFA	62	활성
8	Cys(산) - R - G.TFA	21	약간 활성
9	Cys(산) - G - R.TFA	63	활성
10	Cys(산) - A - R.TFA	0	활성적이지 않음
11	G - Cys(산) - R.TFA	0	활성적이지 않음
12	사이클로{R-G-Cys(산)-F-N-Me-V} 아세테이트	57	활성
13	사이클로{R-G-D-D-F-NMe-V}.TFA	75	활성
14	H - G -Cys(산).TFA	28	약간 활성
15	R - G - D.TFA	37	약간 활성
16	R - G - N.TFA	64	활성
17	D - G - R.TFA	56	활성
18	R - D - G.TFA	44	활성
19	R - A - E.TFA	63	활성
20	K - G - D.TFA	40	활성
21	R - G - E.TFA	0	활성적이지 않음
22	R - E - G.TFA	0	활성적이지 않음
23	R - A - D.TFA	0	활성적이지 않음
24	R-G-Cys(산).TFA +타우린	58	활성
25	타우린	33	약간 활성

[0032]

[0033] 일부 시험 화합물에서, GRGCys(산)TP(ALG-1001)에서 결합 모티프 RGCys(산) 트리펩타이드의 아미노산 서열은 다른 염기성, 산성 및 중성 아미노산에 의해 대체되고/거나 대체되었다. 상기 요약된 ROP 및 CNV 시험의 결과를 기초로 하여, 결과는, GRGCys(산)TP 펩타이드(ALG-1001/Luminate)에서 아르기닌, 알라닌 및 시스테인산, 특히, R-G-Cys 및 R-A-Cys의 서열이 혈관신생의 억제에서 중요한 역할을 함을 나타낸다. 또한, 아르기닌의 존재 하에서, 중성 아미노산에 의한 시스테인(산)의 대체는 이러한 실험에서 강력한 억제 효과를 나타내었다.

[0034] **일반식 1**

[0035] **Y - X - Z**

[0036] [상기 식에서,

[0037] Y는 R*, H, K, Cys(산), G 또는 D이며;

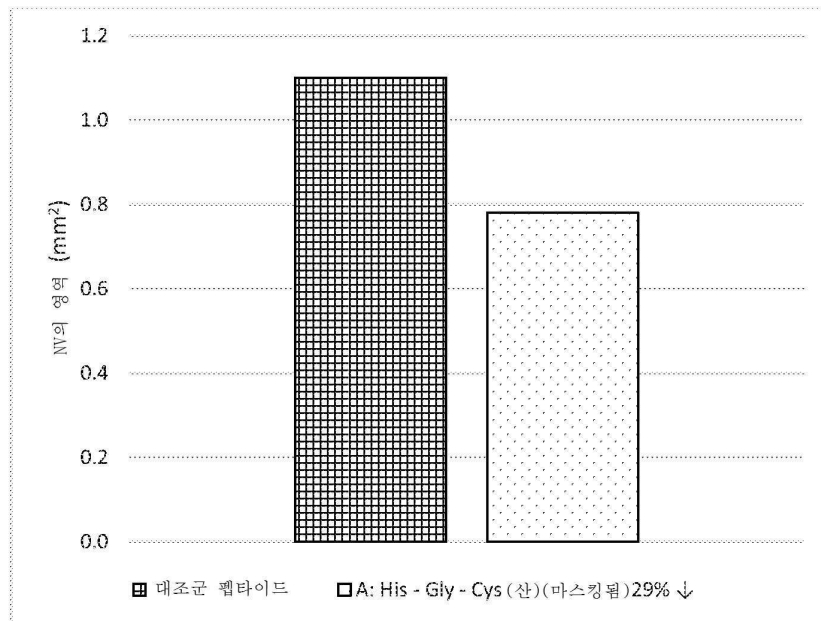
[0038] X는 G*, A, Cys(산), R, G, D 또는 E이며;

[0039] Z는 Cys*, G, 시스테인, R, D, N 또는 E이며,

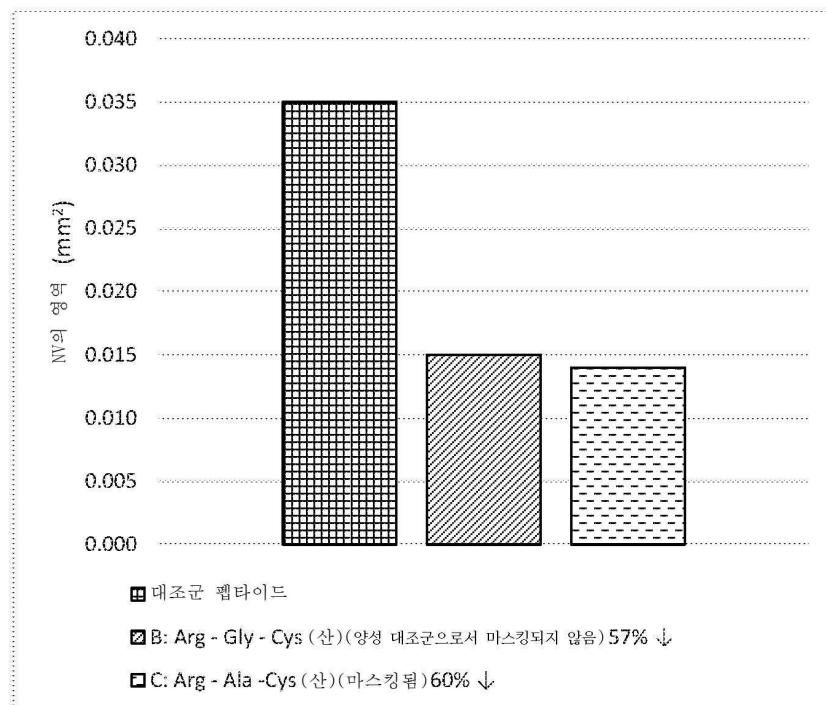
- [0040] *는 양성 대조군으로서 사용되었을 때, GRGCys(산)TP(ALG-1001)에서 트리펩타이드의 RGCys(산) 결합 모티프의 성분을 지시함].
- [0041] 본원에 기술된 초기 데이터를 기초로 하여, 특정 구조/활성 관계는 R-G-시스테인산 결합 모티프로 이루어진 특정 변화와 관련하여 제안되어 있다. 예를 들어, R-G-시스테인(산) 결합 모티프의 아미노산 R(즉, Y 성분)이 염기성 아미노산 또는 산성 아미노산에 의해 대체될 때, 펩타이드의 항-혈관신생 효과는 감소되며, 결합 모티프에 아르기닌의 존재 하에서, 성분 Y로서의 아스파르트산은 펩타이드의 항-혈관신생 효과를 증진시키는 것으로 나타난다.
- [0042] R-G-시스테인산 결합 모티프의 아미노산 G(즉, X 성분)이 염기성 또는 산성 아미노산에 의해 대체될 때, 펩타이드의 항-혈관신생 효과는 감소한다. 그러나, 아르기닌(강한 수소 결합)의 존재 하에서, 소수성 상호작용(알라닌 및 아스파르트산)에 대한 2개의 탄소 길이-공간은 펩타이드의 항-혈관신생 효과에 영향을 미치지 못할 수 있다.
- [0043] R-G-시스테인(산) 결합 모티프의 Cys(산)(즉, Z 성분)가 중성 아미노산에 의해 대체될 때, 펩타이드의 혈관신생 억제 활성은 증가하며, 산성 또는 염기성 아미노산에 의한 Z 성분의 대체는 혈관신생 억제 활성을 감소시킨다.
- [0044] 모든 지시는, 올리고펩타이드 글리시닐-아르기닐-글리시닐-시스테인(산)-트레오닐-프롤린(ALG-1001 또는 Luminate®, Allegro Ophthalmics, LLC)의 R-G-시스테인(산)이 혈관신생의 억제를 위해 중요하다는 것이다. 또한, 1부의 글리시닐-아르기닐-글리시닐-시스테인(산)-트레오닐-프롤린(ALG-1001)에 3부의 타우린의 첨가는 혈관신생 억제 활성을 개선시킨다.
- [0045] 본 발명이 본 발명의 특정 예 또는 구현예를 참조로 하여 상기에 기술되어 있지만, 다양한 첨가, 결실, 변경 및 개질이 본 발명의 의도된 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 실시예 및 구현예를 기술한 것으로 이루어질 수 있다는 것이 인식되어야 한다. 예를 들어, 일 구현예 또는 실시예의 임의의 구성요소, 단계, 구성원, 성분, 조성물, 반응물, 부, 또는 부분은 달리 기술하지 않는 한 또는 이의 의도된 사용을 위해 그러한 구현예 또는 예를 적합하지 않게 수행되지 않는 한, 다른 구현예 또는 예에 도입되거나 이와 함께 사용될 수 있다. 또한, 방법 또는 공정의 단계가 특정 순서로 기술되거나 나열된 경우에, 이러한 단계의 순서는 달리 기술하거나 방법 또는 공정이 이의 의도된 목적을 위해 적합하지 않게 수행되지 않는 한, 변경될 수 있다. 추가적으로, 본원에 기술된 임의의 발명 또는 예의 구성요소, 단계, 구성원, 성분, 조성물, 반응물, 부 또는 부분은 달리 주지하지 않는 한, 임의의 다른 구성요소, 단계, 구성원, 성분, 조성물, 반응물, 부 또는 부분의 부재 또는 실질적인 부재 하에서 선택적으로 존재하거나 사용될 수 있다. 모든 적절한 첨가, 결실, 개질 및 변경은 기술된 실시예 및 구현예와 균등한 것으로 여겨져야 하고, 하기 청구범위 내에 포함되어야 한다.

도면

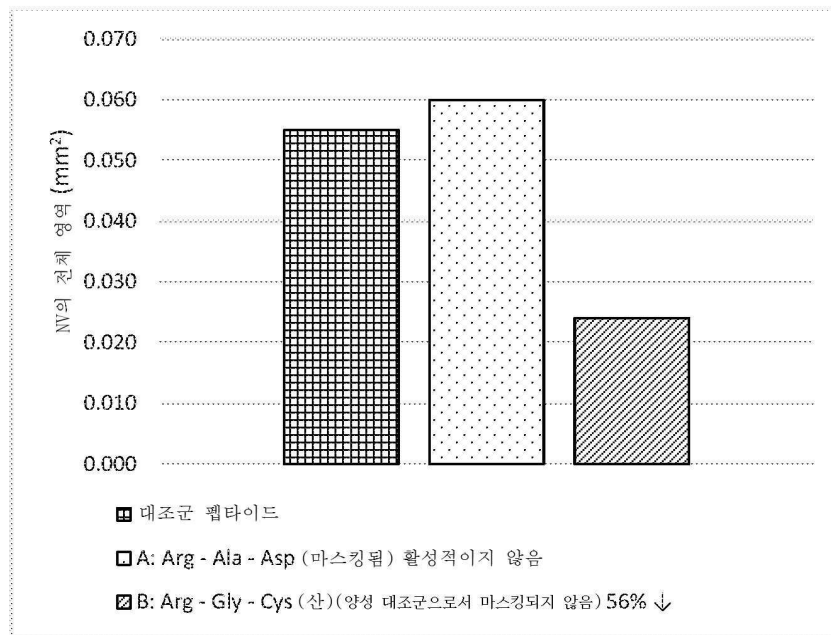
도면1



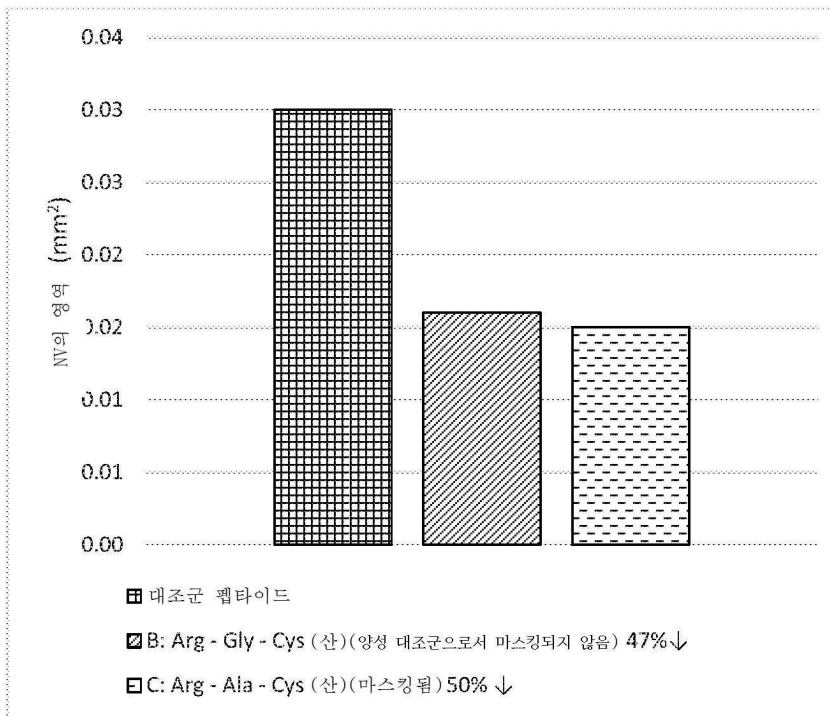
도면2



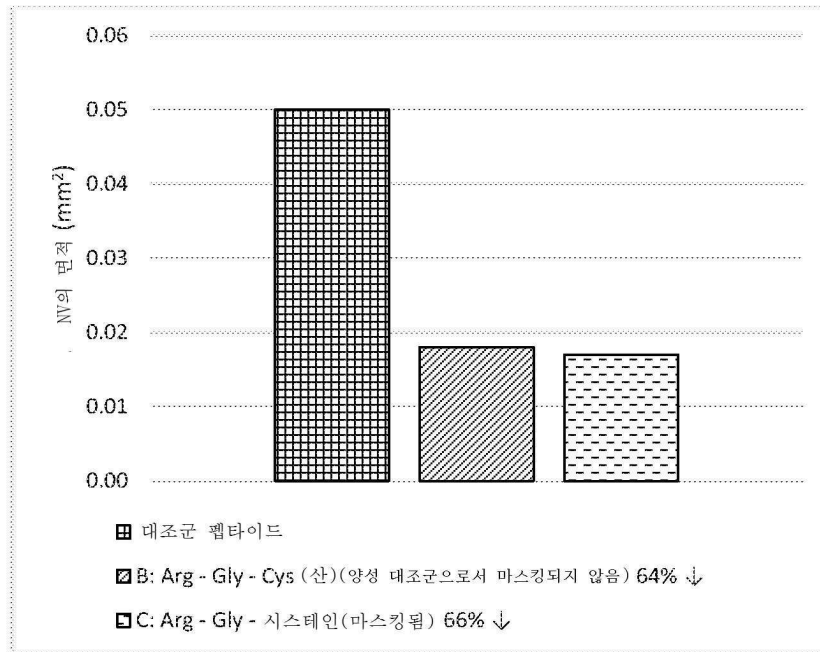
도면3



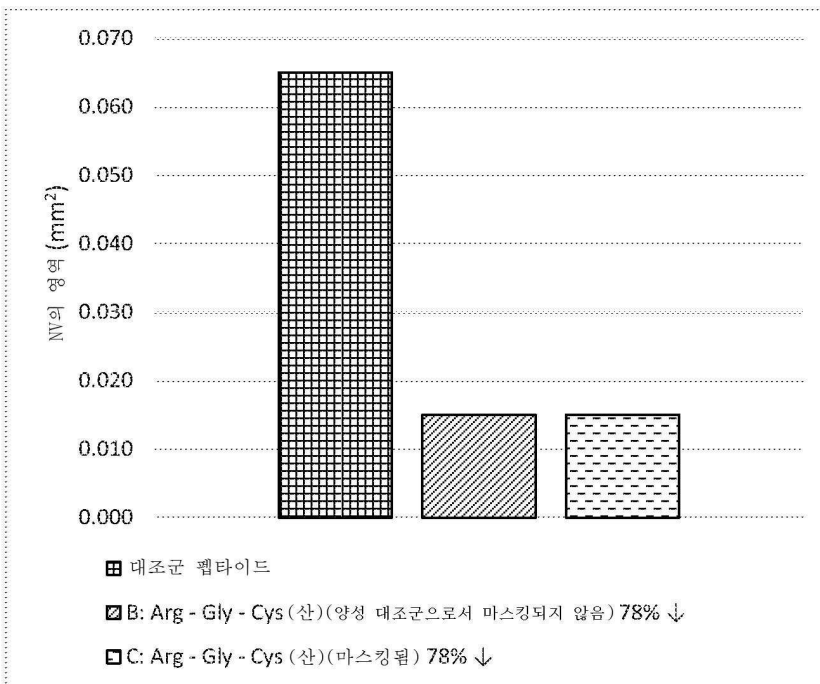
도면4



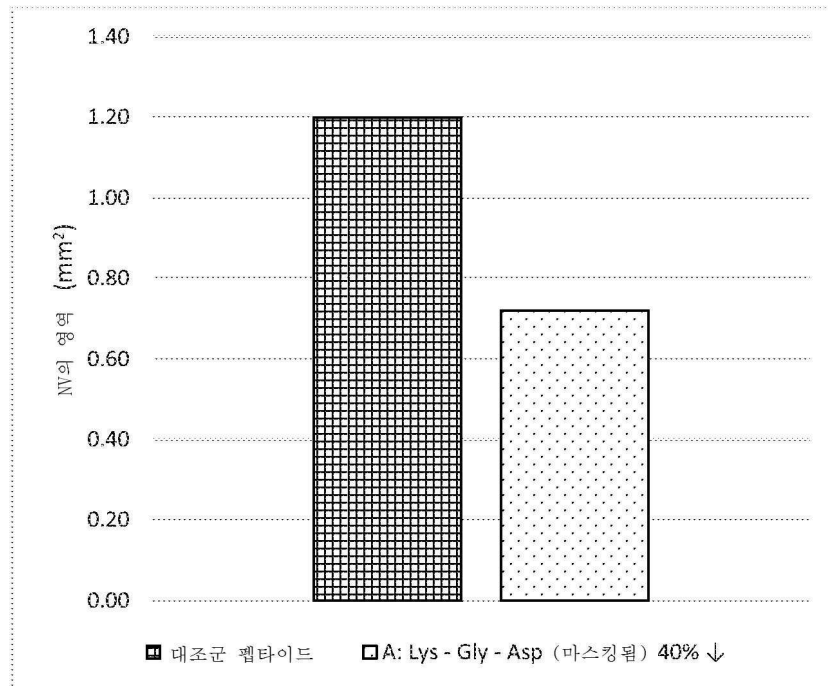
도면5



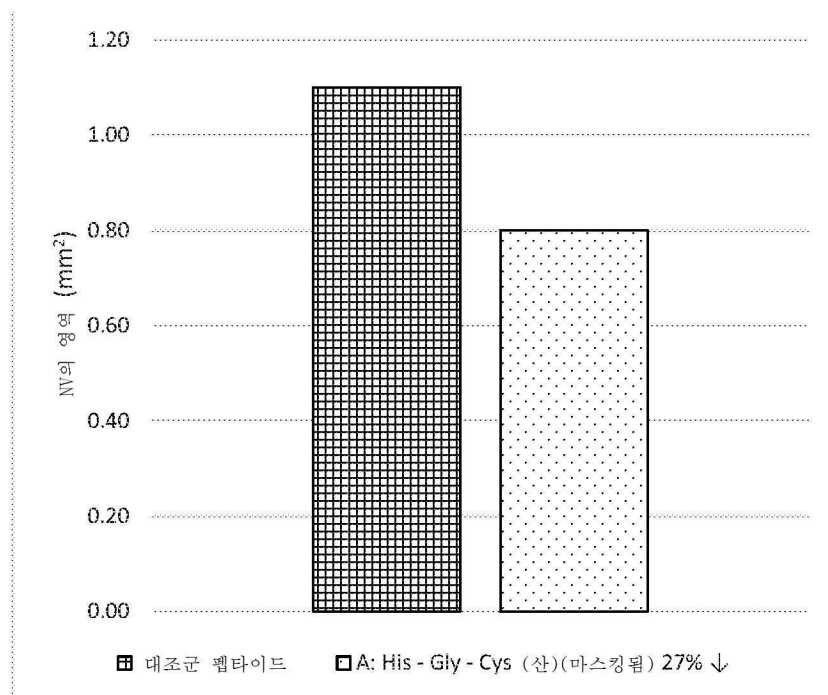
도면6



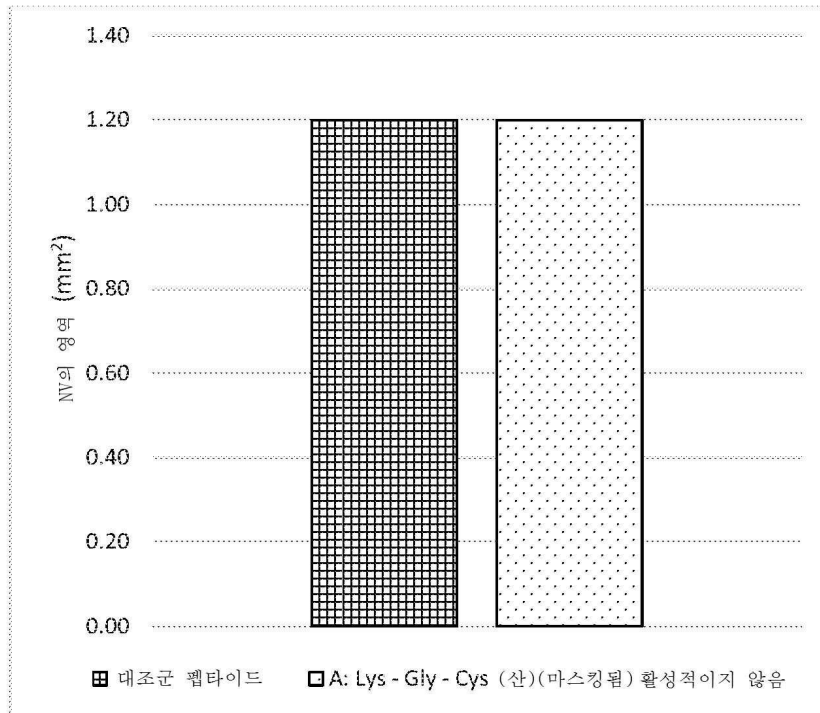
도면7



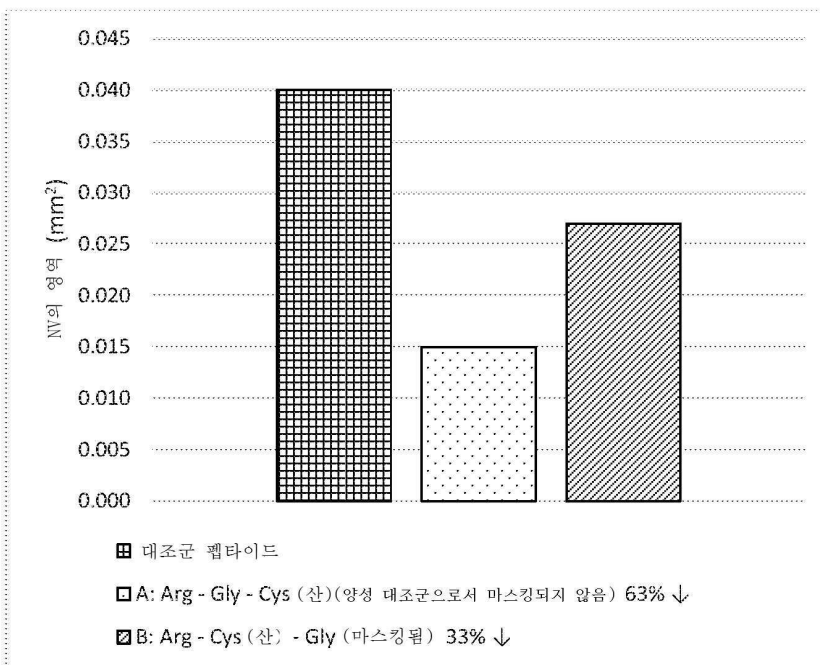
도면8



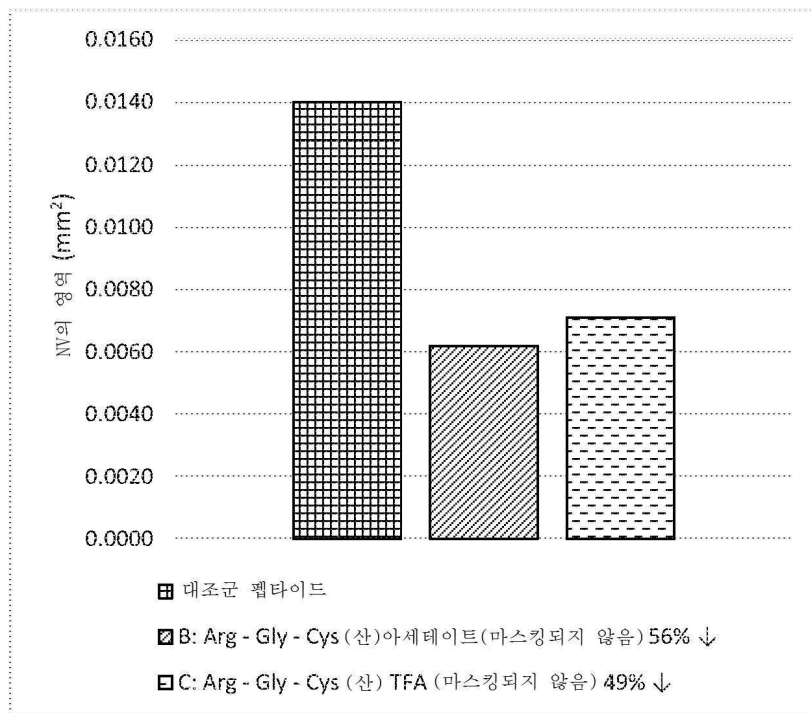
도면9



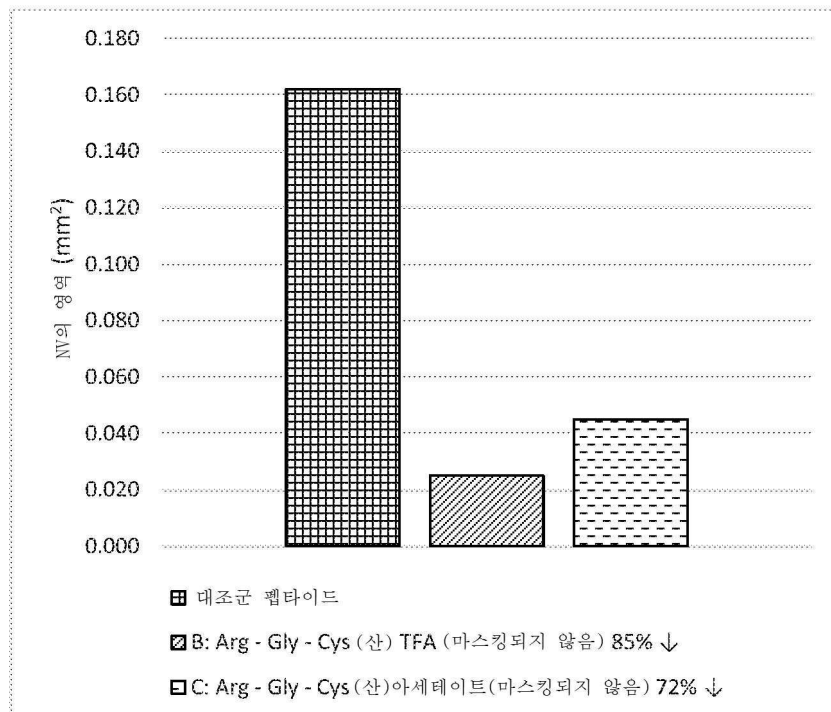
도면10



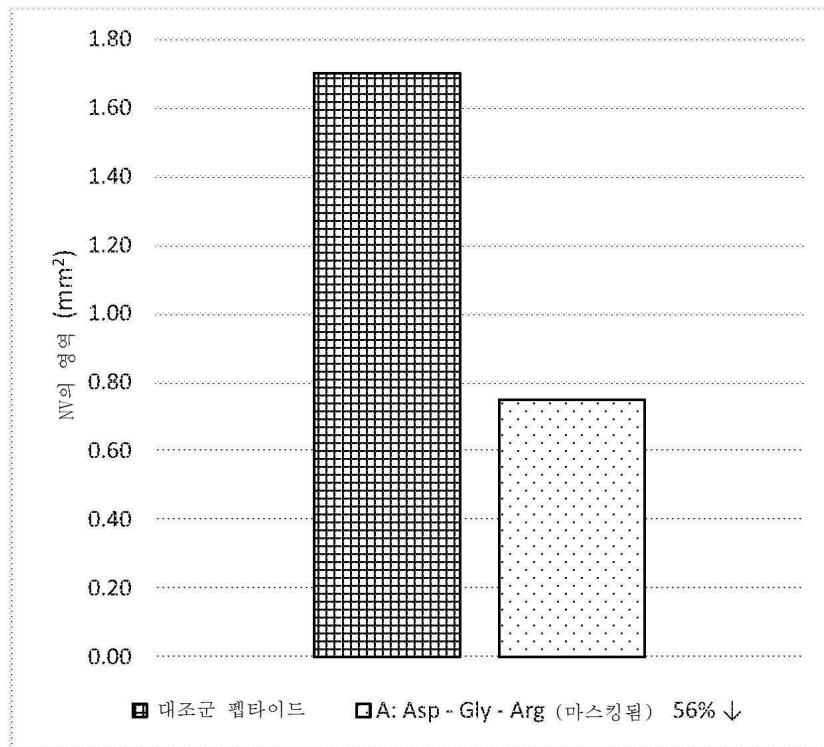
도면11



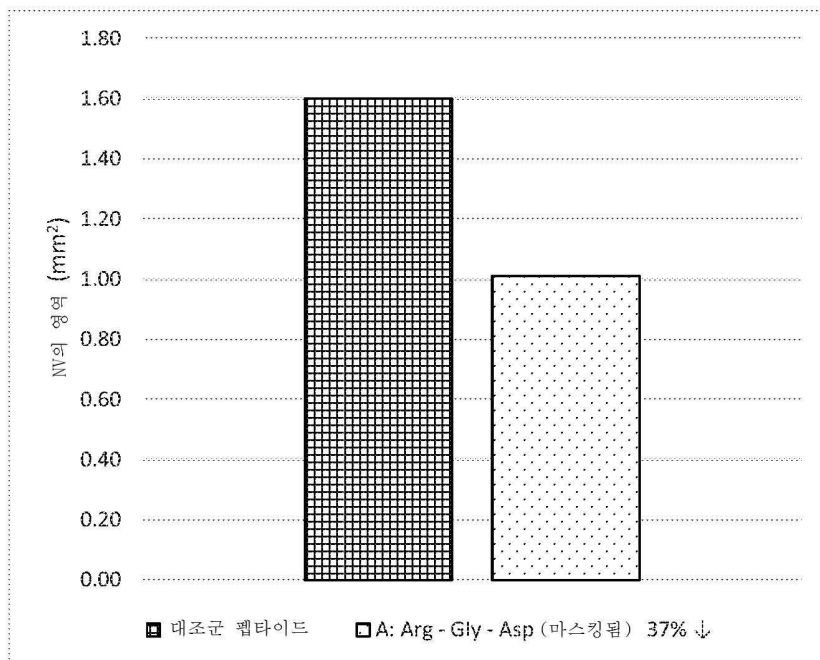
도면12



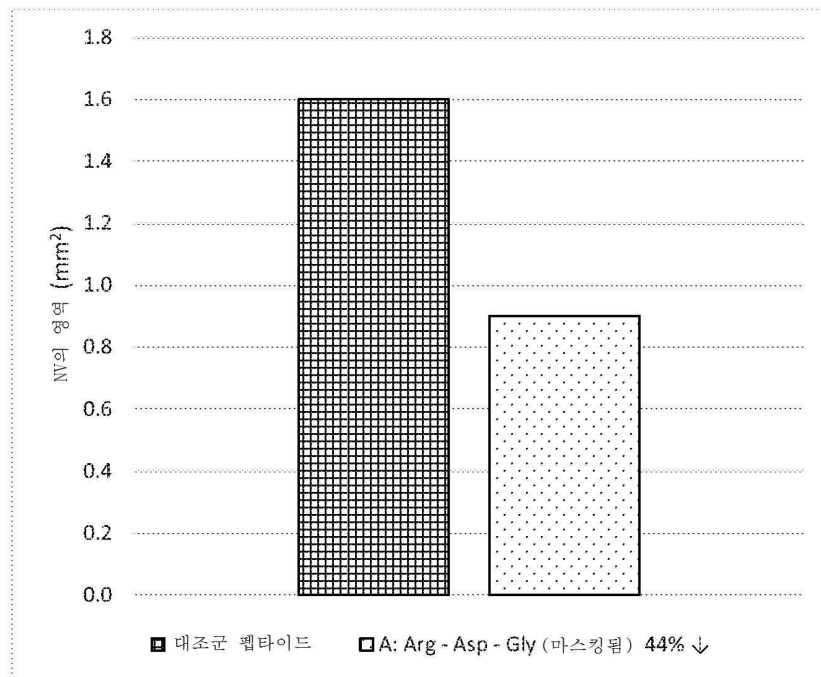
도면13



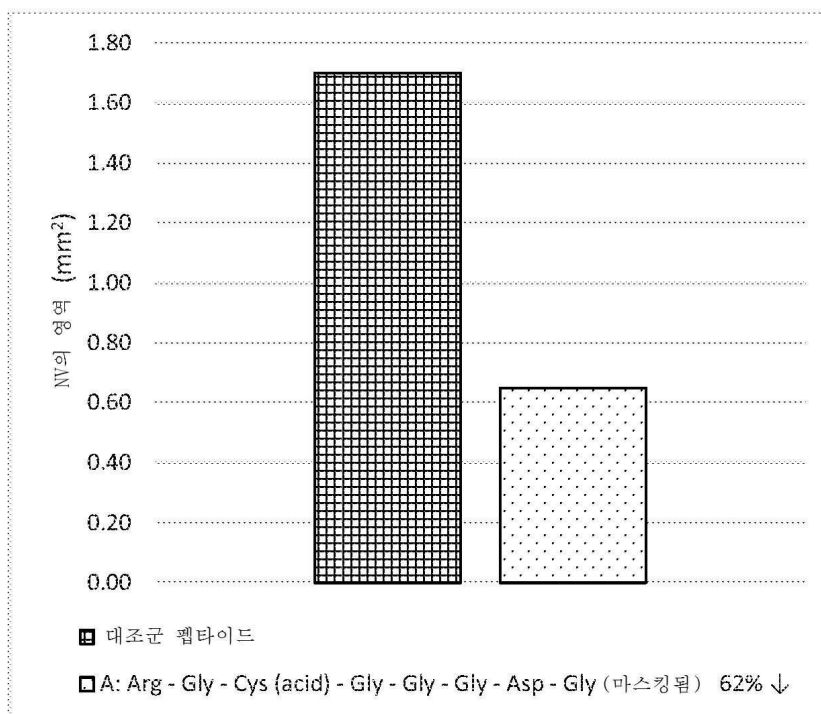
도면14



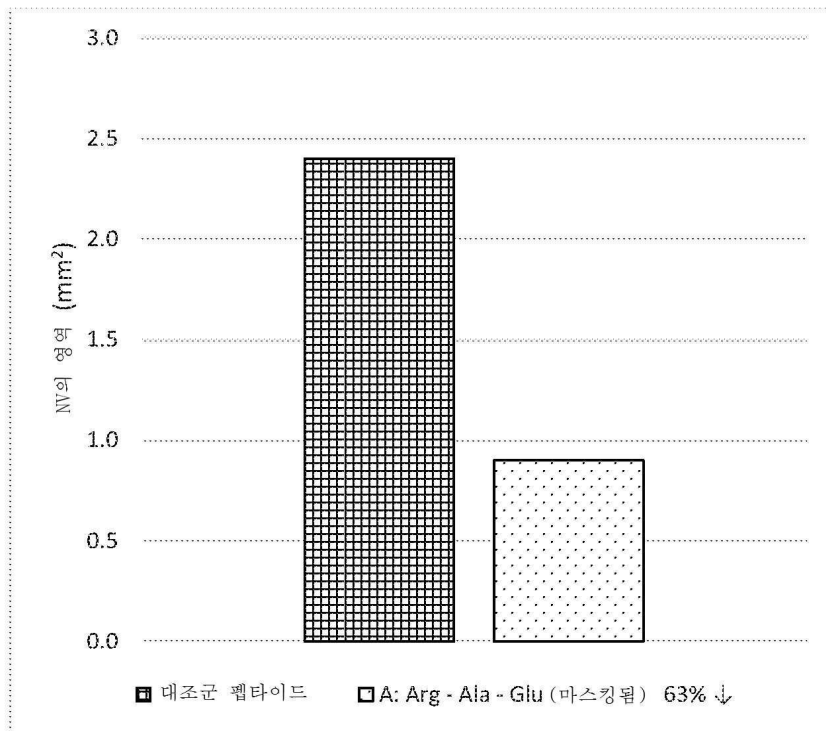
도면15



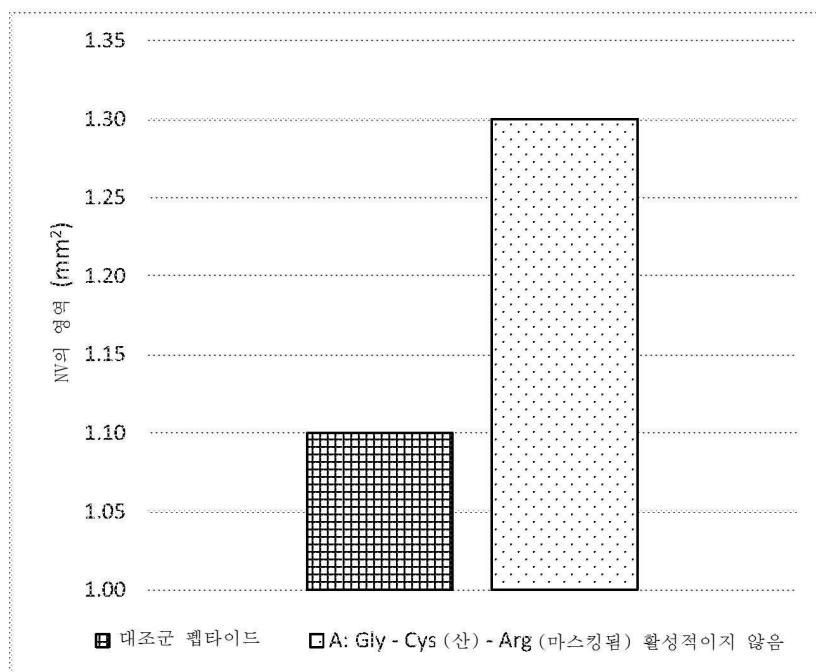
도면16



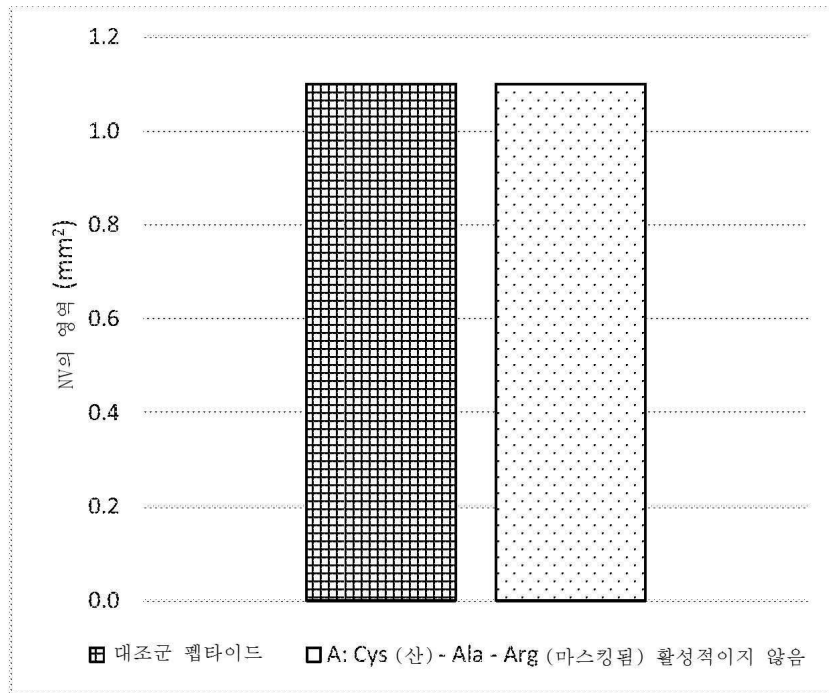
도면17



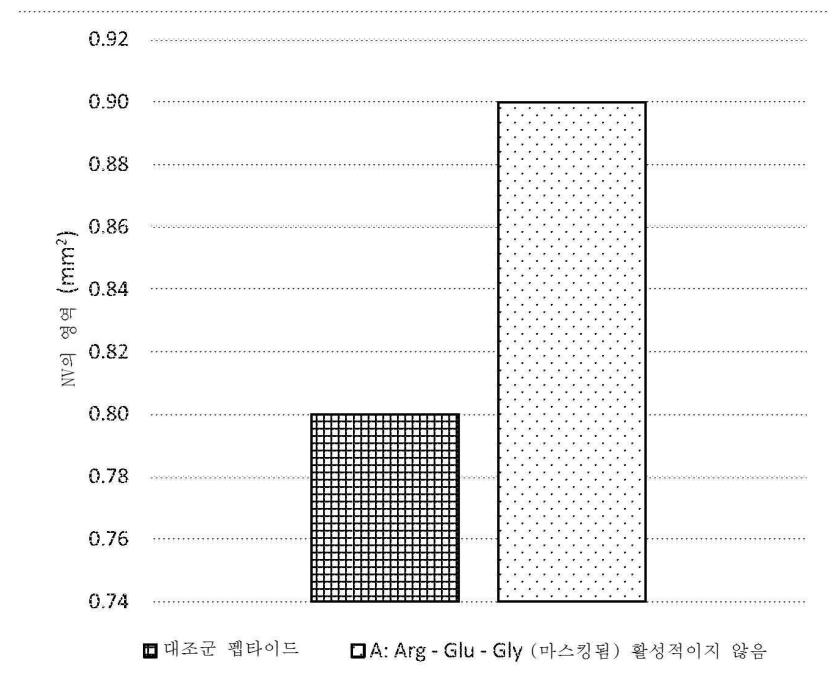
도면18



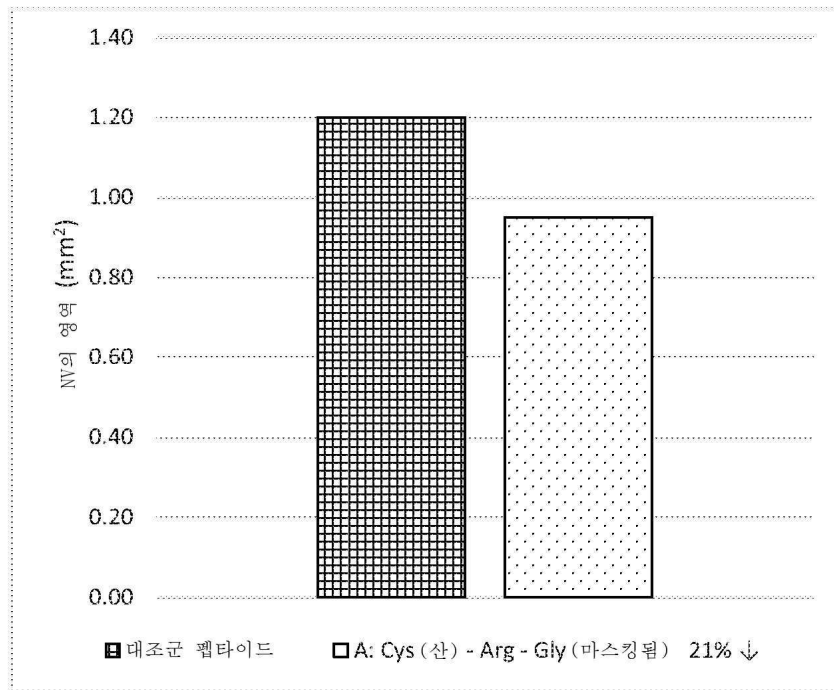
도면19



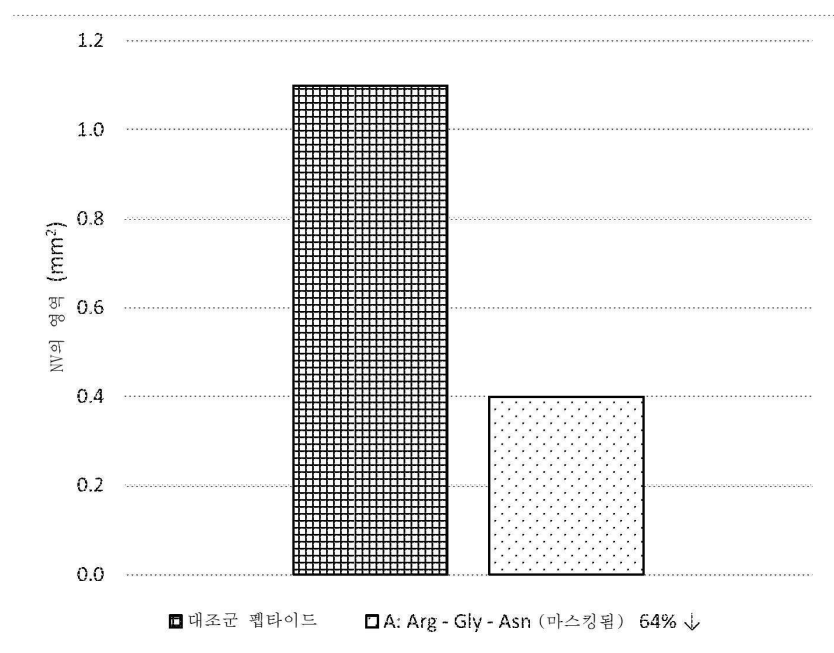
도면20



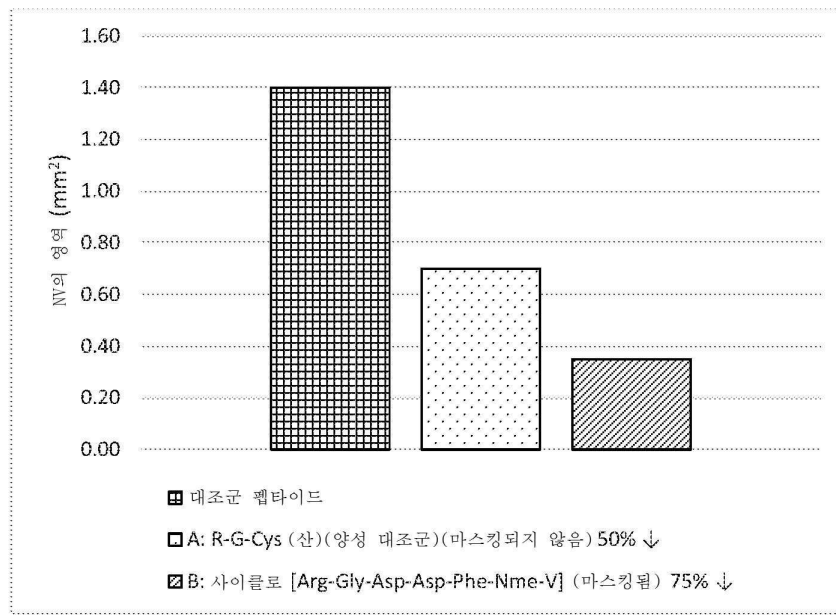
도면21



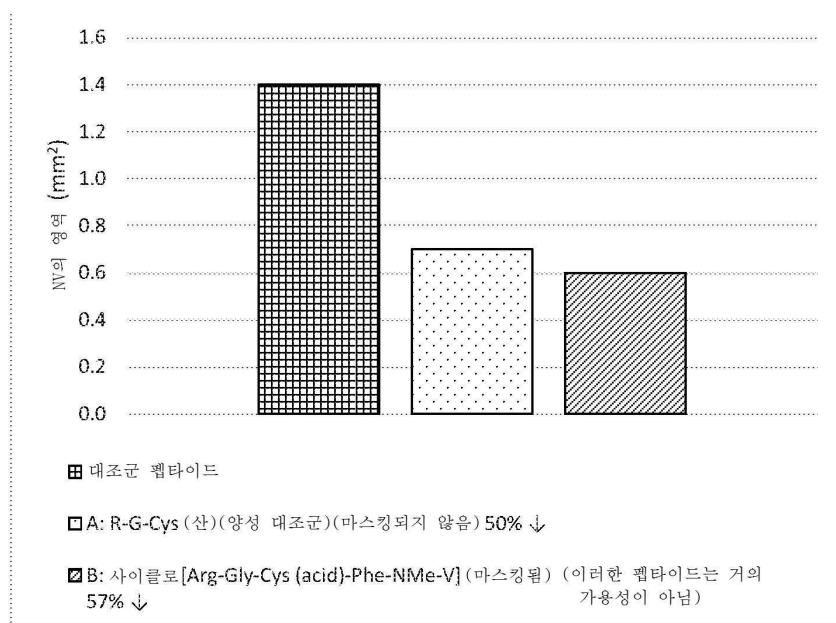
도면22



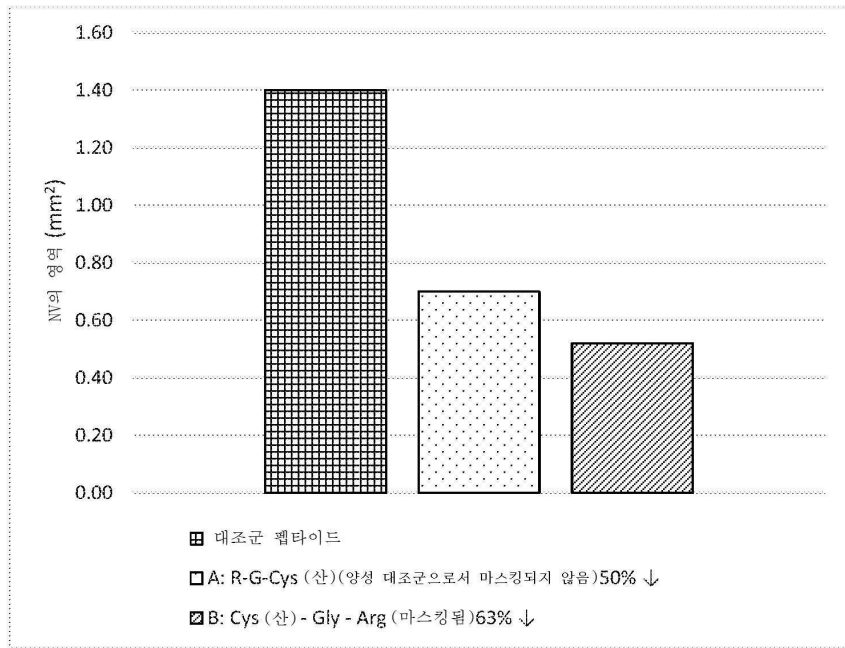
도면23



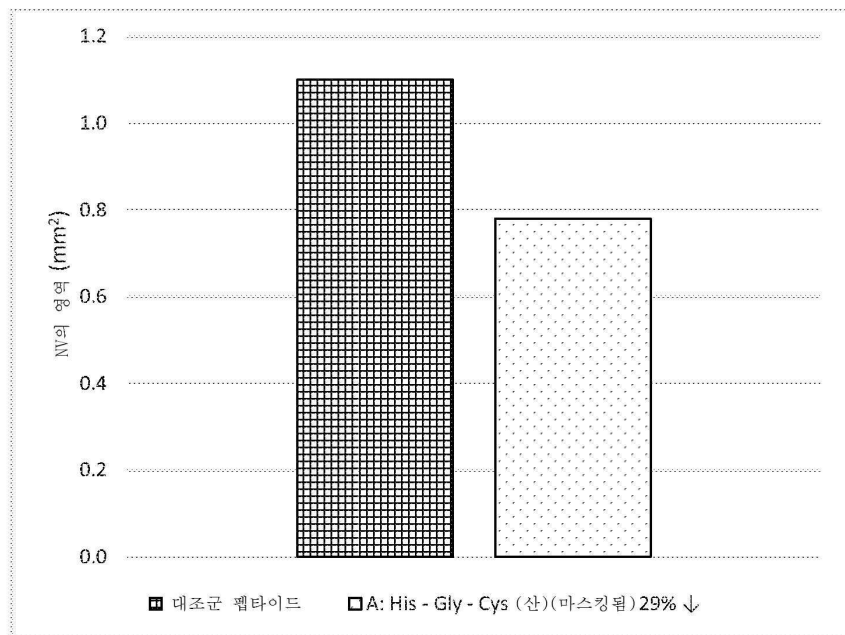
도면24



도면25



도면26



도면27

