



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0132340  
 (43) 공개일자 2014년11월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 4/00* (2006.01) *A61K 38/04* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7023251
- (22) 출원일자(국제) 2013년01월30일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년08월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/023808
- (87) 국제공개번호 WO 2013/116312  
 국제공개일자 2013년08월08일
- (30) 우선권주장  
 61/592,887 2012년01월31일 미국(US)

- (71) 출원인  
**트레베나, 인코포레이티드.**  
 미국, 펜실베니아 19406, 킹 오브 푸루시아, 슈이트 에이, 웨스트 8 애비뉴 1018
- (72) 발명자  
**야마시타, 테니스**  
 미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 애릭 스트리트 201  
**챈, 샤오-타오**  
 미국, 펜실베니아 18925, 필롱, 파우더 호른 드라이브 3708
- (74) 대리인  
**최덕규**

전체 청구항 수 : 총 70 항

(54) 발명의 명칭  $\beta$ -어레스틴 작동자 및 조성물과 이의 사용방법

### (57) 요 약

본 발명은 화합물에 관한 것으로서, 구체적으로 만성 및 급성 심장혈관계 질환에 있어서의  $\beta$ -어레스틴 작동자 및 그 용도에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25) 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic):

상기식에서,

Zz는 Arg 또는 Met이고;

Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고;

Xx는 Pro, NMeIle, Ile, cyHex, cyPen, AA01, AA02 또는 AA03이고;

Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et 또는 Pro-NH-Me이고;

Yy는 임의의 아미노산 잔기, D-Ala, AA01, AA02, AA03 또는 존재하지(null) 않고;

단 Aa가 Tyr이고, Xx가 Ile인 경우에, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et 또는 Pro-NH-Meo아님.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 Yy는 AA01, AA02, 또는 AA03인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 Yy는 존재하지 않는(null) 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 cyHex인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 cyPen인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 프롤린, N-메틸-이소류신, 또는 이소류신인 것을 특징으

로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 AA01인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 AA02인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 AA03인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Bb는 Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Bb는 Pro 또는 Cys인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 14

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 프롤린이고, 상기 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 15

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 cyHex이고, 상기 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 Yy는 AA01, AA02, 또는 AA03인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 상기 Yy는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

**청구항 18**

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $Xx$ 는 cyPen이고, 상기  $Yy$ 는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기  $Yy$ 는 AA01, AA02, 또는 AA03인 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 상기  $Yy$ 는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 21**

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $Xx$ 는 AA01이고, 상기  $Yy$ 는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기  $Yy$ 는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 23**

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $Xx$ 는 AA02이고, 상기  $Yy$ 는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기  $Yy$ 는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 25**

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $Xx$ 는 AA03이고, 상기  $Yy$ 는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 26**

제25 항에 있어서, 상기  $Yy$ 는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌인 것을 특징으로 하는 웨프티드 또는 웨프티드 유사체.

**청구항 27**

제1항 내지 제2항 및 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Xx는 Ile 또는 NMeIle이고, 상기 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 Yy는 D-알라닌 또는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 Bb는 시스테인인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Zz는 아르기닌인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 31**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Zz는 메티오닌인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aa는 타이로신인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 33**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aa는 D-시스테인인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 34**

제1항에 있어서, 상기 팝티드 또는 팝티드 유사체는 SEQ ID NOs: 1-24 및 29-60로 이루어진 군에서 선택되는 하나의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 35**

Sar-Arg-Val-Tyr-Pro-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 26)인 서열을 포함하고, 상기 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘인 것을 특징으로 하는 팝티드 또는 팝티드 유사체.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NOs: 1, 4-10, 및 60으로 이루어진 군에서 선택된 하나의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 37**

Sar-Zz-Val-Tyr-cyHex-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 27)인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서,

ZZ는 리신, 아르기닌 또는 메티오닌이고,

Bb는 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me<sup>o</sup>]고; 그리고

Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이거나 또는 존재하지 않음(null).

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 Bb는 Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me<sup>o</sup>이고, 상기 Yy는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NOs: 2, 11-17, 31-32, 34-39, 41-50, 및 54-57으로 이루어진 군에서 선택된 하나의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 40**

Sar-Arg-Val-Tyr-cyPen-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 28)인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘임.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NOs: 3, 18-24, 및 59로 이루어진 군에서 선택된 하나의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 42**

Sar-Arg-Val-Tyr-AA01-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 61)인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않음(null).

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘인 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 44**

제42항에 있어서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 40을 포함하는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 45**

Sar-Arg-Val-Tyr-AA02-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 62)인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이거나 또는 존재하지 않음(null).

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘인 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 47**

제45항에 있어서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NO: 29 또는 30을 포함하는 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 48**

Sar-Arg-Val-D-Cys-Ile-His-Cys-Yy (SEQ ID NO: 63)인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나 또는 존재하지 않음(null).

**청구항 49**

제48항에 있어서, 상기 Yy는 D-알라닌 또는 존재하지 않는(null) 것을 특징으로 하는 웨티드 또는 웨티드 유사체.

**청구항 50**

Sar-Arg-Val-Tyr-NMeIle-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 64) 인 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체:

상기식에서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘임.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 Yy는 D-알라닌인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체는 SEQ ID NO: 58을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체.

**청구항 53**

- a) 제 1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic);
- b) a)에 설명된 서열에 나타난 것처럼 펩티드 또는 펩티드 유사체 서열의 부재(member)가 그들의 상대적인 위치를 유지하고, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사체(analogue)의 스페이서는 a)에 설명된 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사체 사이에 삽입되고 그리고 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체의 총 길이는 8 내지 25 아미노산 및/또는 아미노산 유사체인 펩티드 또는 펩티드 유사체; 또는
- c) 적어도 a)에 설명된 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체와 85% 동일한 펩티드 또는 펩티드 유사체; 를 포함하는 조성물.

**청구항 54**

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 제53항의 조성물에 있어서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체는 고리형(cyclic)인 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 조성물.

**청구항 55**

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 제53항의 조성물에 있어서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체는 이량체화(dimerized)된 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 조성물.

**청구항 56**

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 제53항의 조성물에 있어서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체는 삼량체화(trimmerized)된 것을 특징으로 하는 펩티드 또는 펩티드 유사체 또는 조성물.

**청구항 57**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 펩티드 또는 펩티드 유사체 및 약제학적으로 허용가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 멸균된 순수한 물, 인산염 완충 식염수 또는 수성 글루코스 용액인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 59**

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 펩티드, 펩티드 유사체, 또는 조성물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계질환의 치료방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 심장혈관계질환은 만성고혈압, 고혈압성 위기(hypertensive crisis), 급성 심부전율형성 심부전, 협심증, 급성 심근 경색, 좌심실부전, 뇌혈관 부전(cerebrovascular insufficiency), 두개내두개골 내부의 출혈, 심부전, 급성 비대상성 심부전, 본태성 고혈압, 수술후 고혈압, 고혈압성 심장질환, 고혈압성 신장 질환, 신혈관성 고혈압, 악성 고혈압, 신장 이식후 환자 안정화(post-renal transplant patient stabilization), 확장성 심근증, 심근염, 심장 이식후 환자 안정화(post-cardiac transplant patient stabilization), 질환스텐트후 관리와 관련된 질환, 신경성고혈압, 전자간증(pre-eclampsia), 복부대동맥류(abdominal aortic aneurysm) 또는 혈역학적 구성요소를 포함하는 임의의 심장혈관계질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

**청구항 61**

제59항에 있어서, 상기 심장혈관계질환은 급성 심장혈관계질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 급성 심장혈관계질환은 급성고혈압위기 (hypertensive crisis), 임신 중독증, 급성 심근 경색, 급성 심부전, 급성 혀혈성 심장 질환(ischaemic heart disease), 폐 고혈압(pulmonary hypertension), 수술 후 고혈압(post-operative hypertension), 편두통(migraine), 망막 병증(retinopathy) 또는 수술 후 심장 /판막 수술(post-operative cardiac/valve surgery)인 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

**청구항 63**

AT1R과 연관된 바이러스 감염증의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 펩티드, 펩티드 유사체 또는 조성물의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 AT1R과 연관된 바이러스 감염증의 치료 방법.

**청구항 64**

Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)의 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드 유사체의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법:

상기식에서,

Zz는 Arg 또는 Met이고;

Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고;

Xx는 Pro, NMeIle, Ile, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고;

Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 그리고

Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 폐닐알라닌, 글라이신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘, AA01, AA02, 또는 AA03이거나 또는 존재하지 않고(null);

단 Aa가 Tyr이고, Xx가 Ile인 경우에, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고 아님.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 상기 하나 이상의 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NOs: 1-24 및 29-60로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

#### 청구항 66

제64항에 있어서, 상기 심장혈관계질환은 만성고혈압, 고혈압성 위기(hypertensive crisis), 급성 심부전율형성 심부전, 협심증, 급성 심근 경색, 좌심실부전, 뇌혈관 부전(cerebrovascular insufficiency), 두개내두개골 내부의 출혈, 심부전, 급성 비대상성 심부전, 본태성 고혈압, 수술후 고혈압, 고혈압성 심장질환, 고혈압성 신장 질환, 신혈관성 고혈압, 악성 고혈압, 신장 이식후 환자 안정화(post-renal transplant patient stabilization), 확장성 심근증, 심근염, 심장 이식후 환자 안정화(post-cardiac transplant patient stabilization), 질환스텐트후 관리와 관련된 질환, 신경성고혈압, 전자간증(pre-eclampsia), 복부대동맥류(abdominal aortic aneurysm) 또는 혈역학적 구성요소를 포함하는 임의의 심장혈관계질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

#### 청구항 67

제64항에 있어서, 상기 심장혈관계질환은 급성 심장혈관계질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계질환의 치료방법.

#### 청구항 68

Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)의 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 AT1R과 연관된 바이러스 감염증의 치료 방법:

상기식에서,

Zz는 Arg 또는 Met이고;

Aa 는 Tyr 또는 D-Cys이고;

Xx 는 Pro, NMeIle, Ile, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고;

Bb 는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 그리고

Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글라이신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘, AA01, AA02 또는 AA03이거나 또는 존재하지(null)않고;

단 Aa가 Tyr이고, Xx는 Ile인 경우에, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아님.

#### 청구항 69

제68항에 있어서, 상기 하나 이상의 웨티드 또는 웨티드 유사체는 SEQ ID NOs: 1-24 및 29-60로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 AT1R과 연관된 바이러스 감염증의 치료 방법.

## 청구항 70

$\beta$ -어레스틴을 애고나이징(agonizing)하는 방법으로서, 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 펩티드, 펩티드 유사체 또는 조성물의 치료 유효성을 필요로 하는 대상 또는 환자에게 투여하는  $\beta$ -어레스틴을 애고나이징(agonizing)하는 방법.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은  $\beta$ -어레스틴 작동자로서의 역할을 하는 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 급성 심부전 또는 급성 고혈압 위기와 같은 심장 혈관계 질환의 치료에 중요한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

## 배경기술

[0002]

GPCR를 표적으로 하는 약물은 작용제(예를 들어, 안지오텐신 II)가 헤테로트리메릭(heterotrimeric)한 “G 단백질”의 활성화를 이끌어내고, 이후 제 2 메신저/후속(down-stream) 신호(예를 들어, 글리세롤디아실글리세롤, 이노시톨이노시톨-트리포스페이트, 칼슘 등을 통해)와 생리학적 기능(예를 들어, 혈압 및 유체 항상성)의 변화를 이끌어냄으로써 수용체에 자극을 주는 신호 패러다임을 기반으로 하여 발전되어 왔다. 혈압 및 유체 항상성과 관련된 병리학의 치료를 위해 GPCR을 표적으로 하는 부가적인 의약품에 관한 요구가 있어 왔다. 앞서 언급한 출원중인 미국특허출원을 포함하여, 본명세서에 설명된 모든 문서가 허용됨에 있어서 어떤 방식으로든 의도되지 않은 관련 기술의 상세한 설명은 종래 기술로 볼 수 있다. 또한, 본원에 개시된 제품, 방법, 및/또는 장치와 관련된 어떤 불이익에 대한 상세한 설명은, 구체예 또는 청구항에 제한되지 않는다. 실제로, 상기 구체예 양상은 개시된 단점으로부터의 고통없이 상기 개시된 제품, 방법, 및/또는 장치의 특정한 특징을 포함한다.

## 발명의 내용

### 과제의 해결 수단

[0003]

본원에서 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)의 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Zz는 Arg 또는 Met이고; 여기서, Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고; 여기서, Xx는 Pro, Ile, NMeIle, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고; 여기서, Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고, 여기서, Yy는 어떤 아미노산 잔기, D-Ala, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)에서 상기 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사를 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사를에 삽입되고, 여기서, 펩티드 또는 펩티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사를인 펩티드 또는 펩티드 유사체이고; 또는 c) a)에서 설명된 펩티드 또는 펩티드 유사체와 적어도 85% 동일한 펩티드 또는 펩티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO.가 1-24 및 29-60로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고 Xx는 Ile이고, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me가 아니다. 일 구체예에서, Zz는 또한 리신일 수 있다.

[0004]

본원에서 설명된 구체예는 a) Sar-Arg-Val-Tyr-Pro-His-Pro-Yy (SEQ ID No.: 26)의 서열을 포함하는 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이고; b) 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)의 상기 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사를 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사를에 삽입되고, 여기서, 펩티드 또는 펩티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사를인 펩티드 또는 펩티드 유사체이고; 또는 c) a)에서 설명된 펩티드 또는 펩티드 유사체와 적어도 85% 동일한 펩티드 또는 펩티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 1, 4-10, 및 60으로 구성된 군으로

부터 선택된 서열을 포함한다.

[0005]

본원에서 설명된 구체예는 a) Sar-Zz-Val-Tyr-cyHex-His-Bb-Yy(SEQ ID NO: 27)의 서열을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, ZZ는 아르기닌, 리신, 또는 메티오닌이고; 여기서, Bb는 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 여기서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25 개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체; 또는 c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Bb는 Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고 Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 2, 11-17, 31-32, 34-39, 41-51, 및 54-57로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0006]

본원에서 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Arg-Val-Tyr-cyPen-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 28)을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로 구성된 군으로부터 선택된 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이고; b) 상기 웨티드 및 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대 위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체이고; 또는 c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 3, 18-24, 및 59로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0007]

본원에 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Arg-Val-Tyr-AA01-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 61)을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물의 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체이고; 또는, c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 40을 포함한다.

[0008]

본원에서 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Arg-Val-Tyr-AA02-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 62)를 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물의 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체이고; 또는 c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 29 또는 30을 포함한다.

[0009]

본원에서 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Arg-Val-D-Cys-Ile-His-Cys-Yy (SEQ ID No.: 63)을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알

라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라진, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물의 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체이고; 또는, c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Yy는 D-알라닌 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 52 또는 53을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체는 고리형 웨티드 형태인 SEQ ID NO: 63을 포함한다. 상기 고리형 웨티드는 2 개의 시스테인 (D-Cys 및 Cys) 잔기 사이에 형성된 이황화 결합에 의해 형성될 수 있다.

[0010] 본원에서 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Arg-Val-Tyr-NMeIle-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 64)을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라진, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않고(null); b) 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물의 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 웨티드 또는 웨티드 유사체의 전체길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 웨티드 또는 웨티드 유사체이고; 또는, c) a)에서 설명된 웨티드 또는 웨티드 유사체와 적어도 85% 동일한 웨티드 또는 웨티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Yy는 D-알라닌이다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 58을 포함한다.

[0011] 일 구체예에서, 본원에서 설명된 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 분리되거나 정제된 웨티드 또는 웨티드 유사체로 제공된다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 고리형이다. 일 구체예에서, 상기 고리형 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 이황화 결합에 의해 형성된다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 2 분자체이다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 3분자체이다.

[0012] 본원에 따른 구체예는 명세서에서 설명된 하나 이상의 조성물, 웨티드, 웨티드 유사체, 또는 약제학적 조성물의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여를 포함하는 심장혈관계질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 심장혈관계질환은 만성고혈압, 고혈압성 위기(hypertensive crisis), 급성 심부전율형성 심부전, 협심증, 급성 심근 경색, 좌심실부전, 뇌혈관 부전(cerebrovascular insufficiency), 두개 내 두개골 내부의 출혈, 심부전, 급성 비대상성 심부전, 본태성 고혈압, 수술후(post-operative)고혈압, 고혈압성 심장질환, 고혈압성 신장질환, 신혈관성 고혈압, 악성 고혈압, 신장 이식후 환자 안정화(post-renal transplant patient stabilization), 확장성 심근증, 심근염, 심장 이식후 환자 안정화(post-cardiac transplant patient stabilization), 질환스텐트후 관리와 관련된 질환, 신경성고혈압, 전자간증(pre-eclampsia), 복부대동맥, 또는 어떤 혈류역학의(hemodynamic) 성분을 가진 심장혈관계질환일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 심장혈관계질환은 급성 심장 혈관계 질환이다. 일 구체예에서, 상기 급성심장혈관계질환은 고혈압성 위기(hypertensive crisis) 급성고혈압위기, 임신 중독증, 급성 심근 경색, 급성 심부전율형성 심부전, 급성 허혈성 심장질환, 폐의 고혈압, 수술 후의 고혈압, 편두통, 망막증 또는 수술 후의 심장 판막 수술이다.

[0013] 본원에 설명된 구체예는 명세서에 설명된 하나 이상 조성물, 웨티드, 웨티드 유사체(mimetic), 또는 약제학적 조성물의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여를 포함한 AT1R 과 연결된 바이러스성 전염병의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.

[0014] 본원에서 설명된 구체예는 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)를 포함한 하나 이상의 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여를 포함하는 심장혈관계질환의 치료방법을 제공하는데, 여기서, Zz는 Arg 또는 Met이고; 여기서, Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고; 여기서, Xx는 Pro, Ile, NMeIle, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고; 여기서, Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 여기서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라진, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Aa가 Tyr이고 Xx가 Ile일 때, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, 또한 Zz는 리신일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 하나 이상의 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 1-24 또는

29-60를 포함한다.

[0015] 본원에서 설명된 구체예는 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)을 포함하는 하나 이상 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여를 포함하는 AT1R과 연결된 바이러스성 및 전염성 질병의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공하는데, 여기서, Zz는 Arg 또는 Met이고; 여기서, Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고; 여기서, Xx는 Pro, Ile, NMeIle, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고; 여기서, Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 여기서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Aa이 Tyr이고 Xx가 Ile일 때, Bb은 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, 또한 Zz는 리신일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 하나 이상의 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 1-24 또는 29-60를 포함한다.

[0016] 본원에 설명된 구체예는 여기에서 설명된 하나 이상 펩티드, 펩티드 유사체(mimetic), 조성물, 또는 약제학적 조성물의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여를 포함하는  $\beta$ -어레스틴의 작용 방법을 제공한다.

[0017] 본원에 설명된 구체예는 a) 서열 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy(SEQ ID NO: 25)를 포함하는 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)로, 여기서, Aa는 Tyr이고; 여기서, Xx는 NMeIle, 프롤린, cyHex, cyPen, AA01, AA02, AA03 또는 Ile이고; 여기서, Bb는 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, 또는 Cys이고; 여기서, Yy는 어떠한 아미노산 잔기, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않고(null); 여기서, Aa이 Tyr이고 Xx이 Ile일 때, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니라는 조건 하에 Zz는 Arg 또는 Met이고; b) 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)의 서열 구성은 자신의 상대위치를 상기 설명된 a) 순서대로 그들을 표시하여 유지하고, 여기서, 1 내지 3의 아미노산 또는 아미노산 유사물의 스페이서(spacer)는 a)에서 설명된 대로 하나 이상의 상기 아미노산 또는 아미노산 유사물에 삽입되고, 여기서, 펩티드 또는 펩티드 유사체의 전체 길이는 8 내지 25개의 아미노산 및/또는 아미노산 유사물인 펩티드 또는 펩티드 유사체이고; 또는 c) a)에서 설명된 펩티드 또는 펩티드 유사체와 적어도 85% 동일한 펩티드 또는 펩티드 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, Zz는 리신일 수 있다. 일 구체예에서, Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 D-알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 프롤린이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 cyPen이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 N-메틸-이소류신이고 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 N-메틸-이소류신, Zz는 아르기닌, Aa는 타이로신, Bb는 프롤린이고, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다.

[0018] 본원에 설명된 구체예는 여기에서 설명된 하나 이상 화합물 (즉, 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic))를 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반자(carrier)를 제공한다. 상기 화합물은 하기에 설명되는 것과 같이 고체 또는 용액(예를 들어, 수용액)과 같이 어떠한 형태로도 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 동결건조된 형태 단독 또는 적절한 첨가제와 함께 얻을 수 있거나 사용될 수 있다.

[0019] 또한 심장혈관계 질환 치료를 위한 방법이 제공된다. 이 같은 방법은 여기에서 설명된 하나이상의 화합물의 치료 유효량을 필요로 하는 대상 또는 환자로의 투여도 포함된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하 기술되는 모든 기술용어 및 과학용어는 달리 정의된 것을 제외하고는, 본원발명의 실시예에 개시된 기술분야의 통상의 지식을 가진자가 일반적으로 사용하는 것과 같은 의미를 갖는다. 이하에서 기술된 방법과 재료들과 유사하거나 또는 동등물인 경우로서 이 본 발명의 실시예의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있더라도, 적당한 방법 및 재료들이 이하에 기술되어 있다. 여기서 인용되는 모든 간행물, 특히출원, 특히 및 기타 참고문헌들은 그 전체 참조되어 인용된다. 용어의 정의를 포함하여 다툼이 있는 경우, 본원발명의 상세한 설명에 기재된 바에 따른다. 또한, 이하 기술된 재료, 방법 및 실시예에만 한정되는 것은 아니다. 다른 기술적 특징 및 실시예에 따른다.

장점은 이하 기술되는 발명의 상세한 설명 및 청구항에 의하여 보다 명확히 이해될 수 있다.

- [0021] 본원에 기재된 실시예의 이해를 증진하기 위한 목적으로 특정한 실시예가 작성될 것이고 특정한 용어가 이를 설명하기 위해 사용될 것이다. 본원에 기재된 용어는 단지 특정한 실시예를 묘사하기 위한 것일 뿐, 본원 발명이 개시하고자 하는 범위를 한정하려는 것은 아니다.
- [0022] 본 단백질, 뉴클레오티드서열, 펩티드 등 및 방법을 설명하기 전에, 이러한 실시예는 특정 방법론, 프로토콜, 세포주(cell lines), 백터 및 시약에 한하지 않으며, 달라질 수 있음이 전제된다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 특정한 실시예를 설명하기 위한 것일 뿐이며, 본원발명의 실시예 또는 청구범위를 한정하려는 것이 아님이 전제된다. 본원발명에 설명되는 조성물은 D 아미노산, L 아미노산, D 와 L 아미노산의 라세믹 백본(backbone), 또는 각 잔기에서의 이들의 혼합물일 수 있다. 즉, 각 위치에서, 상기 잔기는 D 아미노산 잔기 또는 L 아미노산 잔기일 수 있고, 문맥에 따라 달리 지정하지 않는 경우에는, 각 위치는 D 또는 L 서로 각각의 위치에서 독립적일 수 있다.
- [0023] 본 발명에서 사용된, “필요에 따라”의 표현은 동물 또는 포유동물이 특정 방법 또는 치료의 필요가 확인되거나 의심되는 경우를 의미한다. 일 구체예에서, 상기 확인의 경우 진단에 의할 수도 있다. 본 발명에서 설명되는 방법 및 치료 중 어느하나는, 상기 동물 또는 포유동물이 필요로 할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 동물 또는 포유동물은 특정 질병, 질환 또는 환경이 만연하는 환경에 있거나 있을 수 있다.
- [0024] 본 발명에서 사용된, “연구대상”, “개체” 또는 “환자”로 상호 교체되어 사용된 용어는 쥐, 랫트(rat), 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 양, 말 또는 인간에 해당할 수 있는 영장류와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 의미한다.
- [0025] 본 발명에서 사용된, 용어 “약”은 개시된 실시예의 실시상 크게 영향을 미치지 않는 대략적인 작은 변화의 수치 값을 의미한다. 수치 한정의 경우에, 별다른 명확한 정의가 없는한, “약”은 실시예의 개시된 범위 내로서 ±10% 범위 내에서 변동 가능함을 의미한다. 여기에서, “약”的 용어가 사용되는 경우, “약”的 표현이 없이도 또한 개시될 수 있고, “약”的 표현 없이도 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 사용된, 용어 “동물”은 인간 및 인간이 아닌 야생, 가정 및 농장 동물과 같은 척추동물을 포함하고, 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 본 발명에서 사용된, 용어 “포함하는(comprising)” (“포함하다” 및 “포함된”과 같은 임의의 형태 포함), “구비하는” (“구비하다”와 같은 임의의 형태 포함), “포함하는(including)” (“포함하다”와 같은 임의의 형태 포함) 또는 “포함하는(containing)” (“포함하다”와 같은 임의의 형태 포함)는 포함 또는 개방형이고 부가적인, 인용되지 않은 부재 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.
- [0028] 본 발명에서 사용된 “X 내지 Y의 정수”의 표현은 단점(endpoints)를 포함하는 임의의 정수를 의미한다. 즉, 수치 범위가 개시되는 경우, 단수를 포함하는 범위의 정수가 개시된다. 예를 들면, “X 내지 Y의 정수”는 1-5의 범위 뿐 아니라 1, 2, 3, 4 또는 5의 범위를 개시한다.
- [0029] 본 발명에서 사용된, 용어 “포유동물”은 설치류 (예, 쥐, 랫트 또는 기니 돼지), 원숭이, 고양이, 개, 소, 말, 돼지, 또는 인간을 의미한다. 일 구체예에서, 상기 포유동물은 인간을 말한다.
- [0030] 본 발명에서 사용된, 구문 “치료 유효량”은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의(clinician)을 통하여, 계(system), 동물, 개체 또는 인간에게서 생물학적 또는 의학적 반응을 발현하는 활성 화합물 또는 약제학적약제의 양을 의미한다. 치료효과는 치료되는 질환 또는 요구되는 생물학적 효과에 따라 달라질 수 있다. 질환에 연계된 증후군의 심각성을 감소시키거나 및/또는 질환의 진행을 억제 (국부적 또는 전체적) 또는 개선된 치료, 헐링(healing), 예방하거나 또는 질환 또는 부작용의 제거와 같은 치료효과와 같은 것이 될 수 있다. 치료 반응을 이끌어 내는데 필요한 양은 치료 대상의 나이, 건강상태, 성별 및 크기에 기초하여 결정될 수 있다. 최적량은 치료하는 대상의 반응을 모니터링 한 것을 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0031] 본 발명에서 사용된 사용된, 용어 “처방”, 처방된” 또는 “처방하는”은 치료적 처방 및/또는 예방, 예방 조치를 참조할 수 있으며, 여기서 그 목적은 바람직하지 않은 생리학적 조건, 질환, 질병을 예방 또는 느리게(감소)하거나 또는 유용하거나 바람직한 임상결과를 얻는 것이다. 본 명세서에 설명된 실시예들의 목적은 증상의 완화; 조건, 질환, 질환의 정도를 감소; 조건, 질환, 질병의 상태의 안정화(예, 악화시키지 않는); 발병의 조건, 질환, 질병의 진행의 저연 또는 저하; 감지되거나 감지되지 않는 조건, 질환, 질병 상태의 개선 또는 경감(부분 또는 전체 여부); 환자에 의해 인식될 수 있는 것이 필수적이지 않은 적어도 측정가능한 하나의 물리적

파라메터에 의한 개선; 또는 조건, 질환, 질병의 향상 또는 개선시개선시키는 등의 유용하거나 바람직한 임상 결과를 포함하지만, 이에 한정하는 것은 아니다. 처방은 또한 부작용의 과도한 수준이 없는 임상적으로 유의한 반응을 포함할 수 있다. 처방은 또한 치료를 받을 수 없는 경우 기대수명보다 수명을 연장하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, “심장혈관계질환의 처방” 또는 “심장 혈관계 질환의 치료”는 심장 혈관계 질환과 관련된 초기의 현상 또는 2차적 증상예방, 완화 또는 경감하는 활동을 의미한다.

[0032]

본 발명은 화합물,  $\beta$ -아레스틴 작동자에 대해 설명한다. 특정 이론에 제한하지 않고, 본 발명의 상기 화합물은 AT1 안지오텐신 수용체를 통해  $\beta$ -아레스틴/GRK-매개신호전달을 하는 작용제로서 기능한다. 따라서, 이러한 화합물은 급성심부전 및 고혈압성 위기(hypertensive crisis)와 같은 심장혈관계 질환 치료에 있어서 중요한 치료적 이점을 제공하는 것과 같은 신호 경로를 조절하지만, 이에 한정하는 것은 아니다.

[0033]

일 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 하기 식을 포함한다: 식 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)으로, 여기서, Aa는 타이로신 또는 D-시스테인이고; 여기서, Xx는 프롤린, cyHex, cyPen, AA01, AA02, AA03, NMeIle, 또는 Ile이고; 여기서, Bb는 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, 또는 Cys이고; 여기서, Yy는 임의의 아미노산 잔기, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않고; 여기서, Zz는 Arg 또는 Met이다. 또한, 일 구체예에서, Zz는 리신이다. 일 구체예에서, Xx는 프롤린이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이다. 일 구체예에서, Xx는 cyPen이다. 일 구체예에서, Xx는 AA01이다. 일 구체예에서, Xx는 AA02이다. 일 구체예에서, Xx는 AA03이다. 일 구체예에서, Xx는 AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex 또는 CyPen이다. 일 구체예에서, XX는 프롤린, 이소류신, 또는 N-메틸-이소류신이다. 일 구체예에서, Xx는 CyHex, 프롤린, 이소류신, 또는 N-메틸-이소류신이다. 일 구체예에서, Xx는 프롤린 또는 N-메틸-이소류신이다. 일 구체예에서, Xx는 AA01 또는 AA02이다. 일 구체예에서, Xx는 AA01 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Xx는 AA02 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Yy는 임의의 자연적으로 발생한 진핵생물 또는 원핵생물 아미노산 잔기이다. 일 구체예에서, Yy는 히스티딘, 알라닌, 이소류신, 아르기닌, 류신, 아스파라긴, 리신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루타민산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 글리신, 발린, 오르니틴, 프롤린, 셀레노시스테인, 파이로리신, 세린, 타우린, 또는 타이로신이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 글리신이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 아르기닌이다. 일 구체예에서, Yy는 아스파라긴이다. 일 구체예에서, Yy는 아스파르트산이다. 일 구체예에서, Yy는 시스테인이다. 일 구체예에서, Yy는 글루타민이다. 일 구체예에서, Yy는 글루타민산이다. 일 구체예에서, Yy는 이소류신이다. 일 구체예에서, Yy는 리신이다. 일 구체예에서, Yy는 메티오닌이다. 일 구체예에서, Yy는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 프롤린이다. 일 구체예에서, Yy는 세린이다. 일 구체예에서, Yy는 트레오닌이다. 일 구체예에서, Yy는 트립토판이다. 일 구체예에서, Yy는 타이로신이다. 일 구체예에서, Yy는 발린이다. 일 구체예에서, Yy는 페닐알라닌이 아니다. 일 구체예에서, Yy는 아미노산의 D-형태(form)이다. 일 구체예에서, Yy는 D-Ala이다. 일 구체예에서, Aa이 Tyr이고 Xx가 Ile일 때, Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다.

[0034]

일 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 하기 식을 포함한다: 식 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)으로, 여기서 Aa는 Tyr이고; 여기서 Xx는 프롤린, cyHex, cyPen, AA01, AA02, AA03, NMeIle, 또는 Ile이고; 여기서 Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, 또는 Cys이고; 여기서 Yy는 임의의 아미노산 잔기, AA01, AA02, AA03이거나 또는 존재하지 않고(null); 및 여기서 Zz는 Arg 또는 Met이다. 일 구체예에서, Aa이 Tyr이고 Xx가 Ile일 때, Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr, Zz는 Arg이고; Xx는 프롤린, cyHex, cyPen, AA01, AA02, AA03, NMeIle 또는 Ile이고; 여기서 Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, 또는 Cys이고; 여기서 Yy는 임의의 아미노산 잔기, AA01, AA02, 또는 AA03이고, 만약 Aa가 Tyr이고 Xx가 Ile이면, Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고; Zz는 Arg, Xx는 Pro이고, 여기서 Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, 또는 Cys이고; 여기서 Yy는 임의의 아미노산 잔기, D-Ala, AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고; Zz는 Arg이고; Xx는 Pro이고; Bb은 Pro이고; 및 Yy는 임의의 아미노산 잔기, AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고; Zz는 Met이고, 및 Xx는 cyHex이다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고, Zz는 Met이고, Xx는 Pro이다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고, Zz는 Met이고, Xx는 Tyr이다.

Pro이고, Yy는 L-Ala 또는 D-Ala이다. 일 구체예에서, Aa는 Tyr이고 Zz는 Lys이다.

[0035] 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NOs: 1-24 및 29-60로 구성된 군에서 선택된 서열을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 1을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 2를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 3을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 4를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 5를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 6을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 7을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 8을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 9를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 10을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 11을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 12를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 13을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 14를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 15를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 16을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 17을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 18을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 19를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 20을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 21을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 22를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 23을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 24를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 29를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 30을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 31을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 32를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 33을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 34를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 35를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 36을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 37을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 38을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 39를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 41을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 42를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 43을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 44를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 45를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 46을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 47를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 48을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 49를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 50을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 51을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 52를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 53을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 54를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 55를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 56을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 57를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 58을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 59를 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 60을 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 상기와 같은 조성물 둘 이상의 조합을 포함하지 않는다.

[0036] 일 구체예에서, Xx는 프롤린이고 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 cyPen이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다.

[0037] 일 구체예에서, 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 Sar-Zz-Val-Aa-Xx-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 25)을 포함하고, 여기서 Zz는 Arg 또는 Met이고; 여기서 Aa는 Tyr 또는 D-Cys이고; 여기서 Xx는 Pro, Ile, cyHex, cyPen, AA01, AA02, 또는 AA03이고; 여기서 Bb는 Pro, Cys, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; 여기서 Yy는 임의의 아미노산 잔기, AA01, AA02, AA03이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Zz는 또한 리신일 수 있다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린,

메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이다. 일 구체예에서, Xx는 cyPen이다. 일 구체예에서, Xx는 프롤린, N-메틸-이소류신, 또는 이소류신이고, 만약 Aa이 Tyr이고 Xx가 Ile라면, Bb은 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, Xx는 AA01이다. 일 구체예에서, Xx는 AA02이다. 일 구체예에서, Xx는 AA03이다. 일 구체예에서, Bb은 Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이다. 일 구체예에서, Bb는 Pro 또는 Cys이다. 일 구체예에서, Xx는 프롤린이고 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 cyHex이고 Yy는 AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Xx는 cyHex이고 Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 cyPen이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 cyPen이고 Yy는 AA01, AA02, 또는 AA03이다. 일 구체예에서, Xx는 cyPen이고 Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Aa가 Tyr이고 Xx가 Ile일 때, Bb는 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me 아니다.

[0038]

일 구체예에서, Xx는 AA01이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 AA01이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 AA02이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 AA02이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 AA03이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 AA03이고 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Xx는 Ile이고 Yy는 AA01, AA02, AA03, 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Xx는 Ile이고 Yy는 D-알라닌이거나 또는 존재하지 않고(null), 만약 Aa이 Tyr이고 Xx가 Ile이라면, Bb은 Pro, Pro-NH-iPr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이 아니다. 일 구체예에서, Xx는 Ile이고, Bb은 L-시스테인 또는 D-시스테인이다.

[0039]

일 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 하기 식을 포함한다: 식 Sar-Arg-Val-Tyr-Pro-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 26)으로, 여기서 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 D-알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NOs: 1, 4-10, 및 60으로 구성된 군에서 선택된 서열을 포함한다.

[0040]

일 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 하기 식을 포함한다: 식 Sar-Zz-Val-Tyr-cyHex-His-Bb-Yy (SEQ ID NO: 27)으로, 여기서 Zz는 아르기닌, 리신 또는 메티오닌이고; Bb은 Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고; Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Bb은 Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이다. 일 구체예에서, Bb은 Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-네오펜틸, Pro-NH-Et, 또는 Pro-NH-Me이고 Yy은 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NOs: 2 및 11-17로 구성된 군에서 선택된 서열을 포함한다.

[0041]

일 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 하기 식을 포함한다: 식 Sar-Arg-Val-Tyr-cyPen-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 28)으로, 여기서 Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌,

페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이 제공된다. 일 구체예에서, Yy는 알라닌, D-알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 또는 페닐알라닌이다. 일 구체예에서, Yy는 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NOs: 3, 18-24, 및 59로 구성된 군에서 선택된 서열을 포함한다.

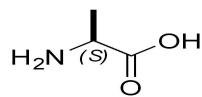
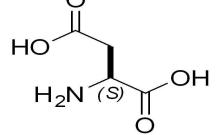
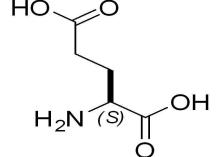
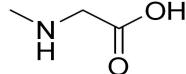
[0042] 일 구체예에서, 하기의 Sar-Arg-Val-Tyr-AA01-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 61) 화학식을 포함하는 화합물은, 여기서 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이 제공되거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 33 또는 40을 포함한다.

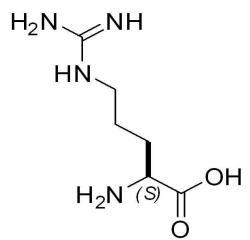
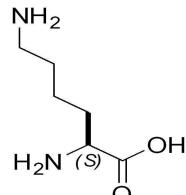
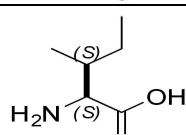
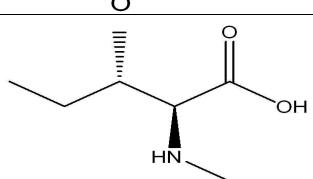
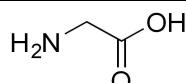
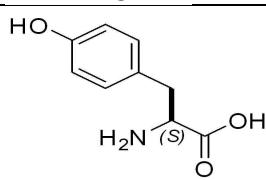
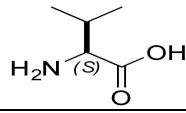
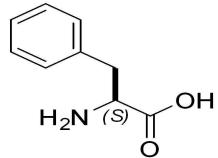
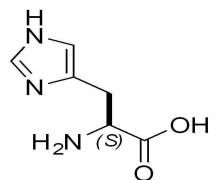
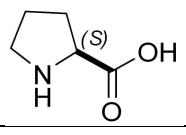
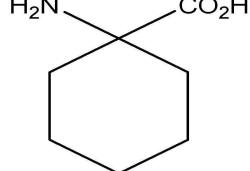
[0043] 일 구체예에서, 하기의 화학식 Sar-Arg-Val-Tyr-AA02-His-Pro-Yy (SEQ ID NO: 62)을 포함하는 화합물은, 여기서 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이 제공되거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 29 또는 30을 포함한다.

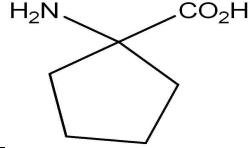
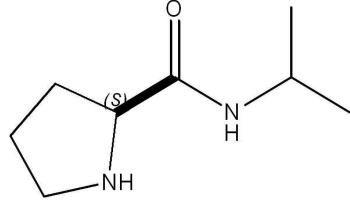
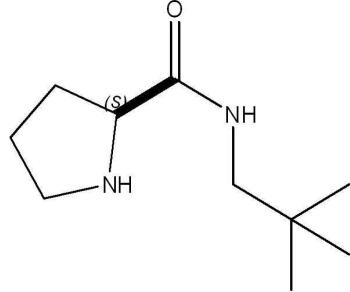
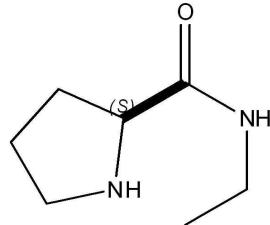
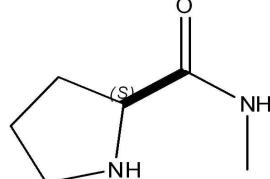
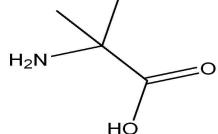
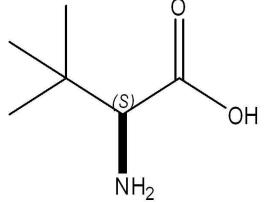
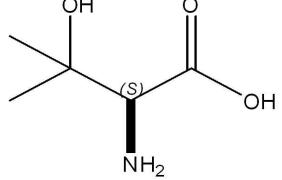
[0044] 일 구체예에서, 하기의 화학식 -Arg-Val-D-Cys-Ile-His-Cys-Yy (SEQ ID NO: 63)을 포함하는 화합물은, 여기서 Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 히스티딘이 제공되거나, 또는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 존재하지 않는다(null). 일 구체예에서, Yy는 알라닌, 이소류신, 류신, 발린, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 페닐알라닌, 글리신, 아스파르트산, 리신, 아스파라긴, 글루타민산, 트립토판, 프롤린, 타이로신, 또는 히스티딘이다. 일 구체예에서, Yy는 D-알라닌이다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 SEQ ID NO: 52 또는 53을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 SEQ ID NO: 52 또는 53을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 SEQ ID NO: 63을 포함하는 웨티드 또는 웨티드 유사체는 고리형 웨티드를 형성한다. 상기 고리형 웨티드는 2개의 시스테인 (D-Cys 및 Cys) 잔기사이에 형성된 이황화 결합에 의해 형성될 수 있다.

[0045] 본명세서에서 사용된 몇가지 약어의 정의는 아래와 같다. 본 명세서에 명시적으로 정의되지 않은 약어는 당업자에 의해 쓰이는 통상적인 용도에 따라 사용된다.

### 표 1

약어	아미노산의 화학명 또는 그의 유사체	아미노산의 구조 또는 그의 유사체
Ala	L-알라닌	
Asp	L-아스파르트산	
Glu	L-글루타민산	
Sar	사르코신	

Arg	L-아르기닌	
Lys	L-리신	
Ile	L-아이소류신	
NMeIle	N-메틸-L-아이소류신	
Gly	글리신	
Tyr	L-타이로신	
Val	L-발린	
Phe	L-페닐알라닌	
His	L-히스티딘	
Pro	L-프롤린	
cyHex	1-아미노시클로헥산카르복시산	

cyPen	1-아미노시클로펜탄카르복시산	
Pro-NH-i-Pr	(2S)-N-이소프로필파롤리딘-2-카르복스아미드	
Pro-NH-Neopentyl	(2S)-N-네오펜틸파롤리딘-2-카르복스아미드	
Pro-NH-Et	(2S)-N-에틸파롤리딘-2-카르복스아미드	
Pro-NH-Me	(2S)-N-메틸파롤리딘-2-카르복스아미드	
AA01	2-아미노-2-메틸프로파노익산	
AA02	(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄산	
AA03	(2S)-2-아미노-3-하이드록시-3-메틸부탄산	

[0047] 상기 화학식의 화합물은 공지된 방법을 이용하여 고리 형태, 절단된 고리 형태, 절단된 고리의 이합체 형태, 및 절단된 고리의 삼합체 형태로 제조될 수 있다. 절단된 형태는 본 명세서에서 설명된 웨პ티드 또는 웨პ티드 유사체의 단부 또는 둘 모두로부터 제거된 하나 이상의 아미노산 잔기를 가진다. 상기 웨პ티드는 독립적으로 각각의 끝으로부터 제거된 1 또는 2 개의 아미노산을 가질 수도 있다. 일 구체예에서, 상기 화학식의 화합물 고리 형태는

유리 아미노산 및 자유 카르복실기의 가교에 의해 제조될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 고리형 화합물의 형성은 필요한 경우, 보호에 적합하게 해당 기술분야에서 알려진 공지된 수단에 의한 탈수제로 처리함으로써 통상적으로 수행될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 고리 형태 반응을 위한 오픈 체인(선형 형태)는 프롤린의 시스(cis) 이성질체 트랜스를 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 고리 형태 반응을 위한 상기 오픈체인(선형 형태)은 분자내 고리화 반응(intramolecular-cyclization)과 관련될 수 있다.

[0048] 본원의 구체예에 포함된 상기 화합물의 예시는 하기의 표 2에 나열되어 있으나, 이에 제한되지 않는다.

표 2

SEQ ID#	잔기							
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8
1	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Ala
2	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Ala
3	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Ala
4	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Ile
5	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Leu
6	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Val
7	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Thr
8	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Ser
9	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Met
10	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	Phe
11	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Ile
12	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Leu
13	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Val
14	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Thr
15	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Ser
16	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Met
17	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Phe
18	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Ile
19	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Leu
20	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Val
21	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Thr
22	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Ser
23	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Met
24	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	Phe
29	Sar	Arg	Val	Tyr	AA02	His	Pro	Val
30	Sar	Arg	Val	Tyr	AA02	His	Pro	Thr
31	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	AA03
32	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Gly
33	Sar	Arg	Val	Tyr	AA01	His	Pro	Val
34	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Cys
35	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	AA01
36	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Asn
37	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	His
38	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Gln
39	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Pro
40	Sar	Arg	Val	Tyr	AA01	His	Pro	Thr
41	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	
42	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Arg
43	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Glu
44	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Asp
45	Sar	Met	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Ala
46	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro-NH-i-P r	
47	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro-NH-Neo pentyl	
48	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro-NH-Eth yl	

49	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro-NH-Methyl	
50	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Lys
51	Sar	Lys	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Ala
52 ‡	Sar	Arg	Val	D-Cys	Ile	His	Cys	D-Ala
53 ‡	Sar	Arg	Val	D-Cys	Ile	His	Cys	
54	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Trp
55	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	Tyr
56	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	AA02
57	Sar	Arg	Val	Tyr	cyHex	His	Pro	D-Ala
58	Sar	Arg	Val	Tyr	NMeIle	His	Pro	Ala
59	Sar	Arg	Val	Tyr	cyPen	His	Pro	D-Ala
60	Sar	Arg	Val	Tyr	Pro	His	Pro	D-Ala

[0050] ‡ 웨티드는 또한, S-S 가교된 고리형 웨티드일 수 있다.

[0051] 아미노산 또는 이의 유사체의 정의를 위하서, 약어 표를 참조하시오.

## [0052] GPCR 활성 결정

[0053] 구체예에서 상기 화합물은 AT1 안지오텐신 수용체를 통한  $\beta$ -아레스틴/GRK-매개신호전달의 작용제이다. G 단백질-매개신호에 영향 미치는 상기 화합물의 능력은 해당분야에서 G 단백질-매개신호검출 또는 GPCR 활성, 또는 이 같은 신호/활성 부재에서 사용되는 것으로 알려진 어떤 분석을 사용하여 측정될 수 있다. "GPCR 활성"은 신호를 전달하기 위한 GPCR의 능력을 나타낸다. 이 같은 활성은 예를 들어, 이종기원(heterologous) 세포에서 GPCR(또는 융합된(chimeric) GPCR)을 G-단백질과 PLC 또는 아데닐 시클라아제(adenylate cyclase)와 같은 후속(downstream) 작동자에 결합(coupling)하고, 세포내의 칼슘을 측정함으로써 측정될 수 있다(Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175 15180(1995) 참조). 수용체 활성은  $[Ca^{2+}]_i$ 에서 형광  $Ca^{2+}$ -지시 염료 및 형광 이미지(fluorometric imaging)를 사용하여 리간드-유도된 변화를 기록함으로써 효과적으로 측정할 수 있다. 본 발명에서 사용된 "자연 리간드-유도 활성"은 GPCR의 자연적인 리간드에 의한 GPCR의 활성화를 나타낸다. 활성은 GPCR 활성을 측정하기 위한 종료점 수를 이용하여 평가할 수 있다. 예를 들어, GPCR의 활성은 애큐오린(Aequorin) 발광 분석의 칼슘 가동화 같은 분석을 사용하여 평가될 수 있다.

[0054] 일반적으로, GPCR-매개신호전달을 조절하는 화합물 테스트를 위한 분석은 간접적 또는 직접적으로 GPCR의 영향, 예를 들어, 기능적, 물리적, 또는 화학적인 영향 아래에 있는 파라미터의 측정을 포함한다. 이것은 체외, 체내, 및 생체 밖에서의 리간드 결합, 이온 유속의 변화, 막전위(membrane potential), 유체흐름, 전사, G-단백질 결합, 유전자 증폭, 암세포의 발현, GPCR의 인산화 또는 탈인산화, 신호전달, 수용체-리간드 상호작용, 제2 메신저 농도(예를 들어, cAMP, cGMP, IP<sub>3</sub>, DAG, 또는 세포 내의  $Ca^{2+}$ )를 포함하고, 또한 신경전달물질 또는 호르몬 분비의 증가 또는 감소; 또는 트리글리세리드와 같은 특정한 화합물 합성에서의 증가와 같은 다른 생리적인 영향도 포함한다. 이 같은 파라미터들은 해당 기술분야의 당업자에게 알려진 수단에 의해서 측정될 수 있는데, 예를 들어, 분광학적 특성(예를 들어, 형광성, 흡광도, 굴절률)의 변화, 유체역학(예를 들어, 형태), 색증 분석, 또는 용해도, 패치 클램핑(patch clamping), 전압 민감성 염료, 전세포 전류 방사성 동위원소 유출, GPCR의 전사 활성화; 리간드 결합 분석; 전압, 막전위 및 전도도 변화; 이온 유속분석; cAMP 및 이노시톨 트리포스페이트(IP<sub>3</sub>)와 같은 세포 내의 제 2 메신저의 변화; 세포내 칼슘 수치의 변화; 신경전달물질의 방출, 및 기타 유사한 것들이다.

[0055] G-단백질 수용체가 활성화될 때, 그것은 G 단백질 (예를 들어, Gq, Gs, Gi, Go)에 결합하고 G단백질에 GTP의 결합을 촉진시킨다. 그 후 상기 G 단백질은 정상상태에서 GTP 가수분해효소(GTPase)로 작용하고, 이에 의해 수용체는 GTP를 GDP로 천천히 가수분해한 후 불활성화된다. G 단백질-매개신호 또는 GPCR 활성은 GTP결합 및/또는 GTP의 GDP로의 가수분해를 검출 및/또는 측정할 수 있는 분석 시스템에 의해 측정될 수 있다.

[0056] Gs는 효소 아데닐 시클라아제(adenylyl cyclase)를 자극한다. 반면, Gi (및 Go)는, 이 효소를 억제한다. 아데닐 시클라아제는 ATP의 cAMP로의 전환을 촉매한다. 따라서, Gs 단백질과 결합하여 본질적으로 활성화된 GPCR은

증가된 cAMP의 세포수치와 관련된다. 반면에, Gi(또는 Go) 단백질과 결합되어 활성화된 GPCR은 감소된 cAMP의 세포수치와 관련된다. 따라서, cAMP를 검출하는 분석은 후보 화합물이 수용체에 대한 역작용제(즉, 이와 같은 화합물은 cAMP의 수치를 감소시킬 수 있다)인지 아닌지를 결정하는데 이용될 수 있다. cAMP의 측정을 위해 기술분야에서 알려진 다양한 접근법이 이용될 수 있다; 한 접근법은 ELISA를 기반으로 한 포맷(format)에서 안티-cAMP 항체를 사용하는 것에 의존한다. 이용될 수 있는 다른 타입의 분석은 전체 세포 제2 메신저 리포터 시스템 분석이다. 유전자에 있는 프로모터(promoter)는 특정 유전자가 코딩하는 단백질의 발현을 구동(drive)한다. 고리형 AMP는 cAMP-대응 DNA 결합 단백질 또는 대응 성분이라 불리는 특정 자리에 상기 프로모터가 결합할 수 있는 전사요인(factor) (CREB)의 결합을 촉진함으로써 유전자 발현을 구동하고 상기 유전자의 발현을 구동한다. 리포터(Reporter) 시스템은 리포터 유전자(reporter gene) 전에 다수의 cAMP 대응 성분을 포함하는 프로모터를 가지는, 즉,  $\beta$ -갈락토시다아제 또는 루시페라아제로 구성될 수 있다. 따라서, 구조적으로 활성화된 Gs-연결된 수용체는 리포터 단백질의 발현 및 유전자를 활성시키는 cAMP의 측정을 야기한다.  $\beta$ -갈락토시다아제 또는 루시페라아제와 같은 상기 리포터 유전자는 이후 표준 생화학적 분석을 이용하여 검출될 수 있다.

[0057]

Gq 및 Go는 효소 포스포리파제 C의 활성화와 관계되는데, 이는 다시 2개의 세포내 메신저 다이아사이클로글리세롤(diacycloglycerol)(DAG) 및 이노시톨 1,4,5-트리포이스페이트(triophosphate)(IP3)를 방출하면서 포스포리피드 PIP2(phospholipid PIP2)를 가수분해한다. IP3의 증가된 측정은 Gq- 및 Go- 연관 수용체의 활성화와 관련된다. IP3의 측정을 검출하는 분석은 후보 화합물 예를 들어, Gq- 및 Go-연관 수용체(즉, 이와 같은 화합물은 IP3의 수치를 감소시킨다)로의 역 작용제인지 아닌지에 대한 확인을 위해 사용될 수 있다. Gq- 의존 수용체는 또한 Gq- 의존 포스포리파제C가 AP1 성분을 포함한 유전자의 활성화를 야기시키는 것에서 AP1 리포터 분석을 사용하여 조사될 수 있다.

[0058]

잠재적인 촉진자, 억제제, 또는 조절자로 처리된 GPCR을 포함한 샘플 또는 분석은 억제 정도를 검사하기 위한 억제제, 촉진제, 또는 조절자가 없는 컨트롤(control) 샘플들과 대조된다. 컨트롤 샘플들은(억제제로 처리되지 않은) 상대적인 GPCR 활성 값이 100%로 할당된다. GPCR의 억제는 컨트롤과 비교하여 GPCR 활성 값이 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 또는 25% 일 때 성취된다. GPCR의 활성화는 컨트롤(촉진제가 처리되지 않은)과 비교하여 GPCR 활성이 110%, 150%, 200-500% (즉, 컨트롤과 비교하여 2 내지 5배 높은 경우), 또는 1000-3000% 또는 그보다 높을 때 성취된다.

[0059]

폴리펩티드의 기능에 따라 화합물의 효과는 상기 설명된 임의의 파라미터를 조사함으로써 측정될 수 있다. GPCR의 활성에 영향을 미치는 임의의 적합한 생리학적 변화는 GPCR 및 리간드-매개 GPCR 활성에서 화합물의 영향을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 손상 없는 세포나 동물을 이용하여 기능적인 결과가 확인될 때, 그것은 또한 전달 물질 방출, 호르몬 방출, 알려지고 특정되지 않은 유전적 마커(즉, 노던 블랏(northern blots))에서의 전사변화, 세포 성장 또는 pH 변화와 같은 세포 대사에서의 변화, 및  $\text{Ca}^{2+}$ , IP3 또는 cAMP와 같은 세포내 제2 메신저의 변화와 같은 다양한 효과를 측정할 수 있다.

[0060]

GPCR 신호 전달의 일반적인 검토(review)와 신호 전달 분석의 방법을 위해, 예를 들어, Methods in Enzymology, vols. 237 및 238 (1994) 및 volume 96 (1983); Bourne et al., Nature 10:349:117 27 (1991); Bourne et al., Nature 348:125 32 (1990); Pitcher et al., Annu. Rev. Biochem. 67:653 92 (1998)을 참조할 수 있다.

[0061]

GPCR 활성의 조절자(Modulator)는 상기에서 설명된 것처럼 재조합 또는 자역적으로 발생된 것 어느 하나의 GPCR 폴리펩티드를 이용하여 테스트 된다. 상기 단백질은 추출되어, 세포, 세포에서 추출된 막, 조직 또는 동물에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 지방세포, 면역 체계의 세포, 형질전환 세포, 또는 막은 상기에서 설명된 GPCR 폴리펩티드를 테스트 하기 위해 사용될 수 있다. 조절(Modulation)은 본원에 기재된 시험관 또는 체내 분석 중 하나를 이용하여 테스트 된다. 신호 전달은 또한 이종기원의 신호 전달 도메인(domain)에 공유적으로 연결된 수용체의 세포 밖 도메인, 또는 수용체의 막 및/또는 세포질 영역에 공유적으로 연결된 이종기원의 세포 밖의 도메인과 같은 키메릭 분자를 이용하여 가용성 또는 고체 상태 반응을 포함한 시험관에서 측정될 수 있다. 게다가, 관심있는 상기 단백질의 리간드-결합 도메인은 리간드 결합을 위한 분석을 위해 가용성 또는 고체 상태의 반응에서 시험관을 이용할 수 있다.

[0062]

GPCR 도메인, 또는 융합된 단백질에 결합하는 리간드는 다수의 포맷(format)으로 평가될 수 있다. 결합은 용액, 고체상에 부착된 이중층 막, 지질 단층, 또는 소포에서 수행될 수 있다. 분석을 위한 일 구체예에서, 그것의 수용체와 천연 리간드의 결합은 후보 조절자의 존재 하에 측정된다. 대안적으로, 후보 조절자의 결합은 천연 리간드의 존재하에서 측정될 수 있다. 종종, 수용체에 천연 리간드의 결합과 경쟁하는 화합물의 능력을 측정하기 위

해 경쟁 분석법이 이용된다. 예를 들어, 결합은 분광 특성(예를 들어, 형광, 흡광도, 굴절률)의 변화, 유체역학적 변화(예를 들어, 형태), 또는 크로마토그래피 또는 용해도 특성에서의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0063] 또한 수용체-G-단백질 상호작용은 조절자 분석을 사용할 수 있다. 예를 들어, GTP의 부재(absence)하에, 천연 리간드와 같은 촉진제 결합은 G 단백질(세 개의 서브유닛(subunit))과 수용체의 단단한 복합체의 형성으로 이어진다. 이 복합체는 상기에 쓰여진 것과 같이 다양한 방법으로 탐지될 수 있다. 이와 같은 분석은 억제제 검색을 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, 상기 리간드는 단단한 복합체의 형성을 위해 GTP의 부재 하에 수용체 및 G 단백질에 부가될 수 있다. 억제제 또는 길항제는 수용체-G-단백질 복합체의 식별을 관찰함으로써 식별될 수 있다. GTP의 존재 하에, 다른 2개의 G 단백질 서브유닛으로부터 G 단백질의  $\alpha$  서브유닛의 활성화의 기준 역할을 한다.

[0064] 활성화 또는 억제된 G-단백질은 단백질, 효소, 및 채널(channel)과 같은 후속(downstream) 작동자의 성질을 차례로 변경시킬 것이다. 고전적인 예시로 시각적인 시스템에서의 트랜스듀신(transducin)에 의한 cGMP 인산디에스테르가수분해효소(phosphodiesterase)의 활성화, 촉진성 G-단백질에 의한 아데닐 시클라아제, Gq 및 다른 유사한 G 단백질에 의한 포스포리파제 C, 및 Gi 및 다른 G 단백질에 의한 다양한 채널의 조절이 있다. 또한 칼슘 가동화를 위해 포스포리파제 C에 의한 글리세롤 및 IP3(이하에서 논의됨)의 디아실글리세롤의 발생과 같은 후속 결과들을 차례로 조사할 수 있다. 그러므로, 조절자는 리간드-매개 후속 영향에 대해 촉진 또는 억제하는 능력을 평가받을 수 있다. 후보 조절자는 니코틴산 또는 수용체를 활성화하는 화합물에 의해 유도되는 칼슘 가동화를 억제하는 능력을 평가받을 수도 있다.

[0065] 다른 예시에서, GPCR의 활성을 억제하기 위한 화합물의 능력은 지방세포의 지방분해 측정, 지방 조직으로부터 유리된 지방산의 방출 및 지단백 리파아제 활성과 같은 후속분석을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 이것은 다양한 양의 화합물이 GPCR과 함께 배양된 경쟁분석을 이용함으로써 성취될 수 있다.

[0066] 따라서 조절자는  $\beta$ -어레스틴 보충과 관련된 분석을 이용하여 확인될 수 있다.  $\beta$ -어레스틴은 비활성화된 세포 세포질 전체에 걸쳐 분배된 조절(regulatory) 단백질을 제공한다. 적절한 GPCR에 결합한 리간드는 세포질에서 세포표면까지  $\beta$ -어레스틴의 재분배와 관련되는데, 여기서 그것은 GPCR과 관련된다. 따라서, 수용체 활성화와 후보 조절자가 리간드 유도된 수용체 활성화에 미치는 영향은 세포표면에  $\beta$ -어레스틴의 보충(recruitment)을 관찰함으로써 측정할 수 있다. 이것은 종종 표지된  $\beta$ -어레스틴 융합 단백질(예를 들어,  $\beta$ -어레스틴-그린형광 단백질(GFP))을 세포로 주입하고 그것의 분배를 공초점(confocal) 현미경으로 관찰함으로써 (예를 들어, Groarke et al., J. Biol. Chem. 274(33):23263 69 (1999) 참조) 수행될 수 있다.

[0067] 또한 수용체 내재화 분석은 수용체 융합을 측정하기 위해 사용할 수 있다. 리간드 결합시, 상기 수용체-리간드 복합체에 결합된 G-단백질은 원형질 막으로부터 클라트린 피복(clathrin-coated)된 소포체의 세포 내 이입 과정에 의해 내재화된다. 내재화 모티브(motif)는 수용체에 어댑터(adaptor) 단백질 복합체에 결합하고, 활성화된 수용체가 클라트린 피복된 소포 및 운반자로 보충되는 것을 중재하는 것이다. 오직 활성화된 수용체만 내재화되기 때문에, 내재화된 수용체를 확정함으로써 리간드-수용체 결합을 검출하는 것이 가능해진다. 한 분석 포맷에서는, 세포는 일시적으로 방사성 동위 원소 수용체가 주입되고 리간드 결합 및 수용체 내재화를 위해 적절한 기간동안 배양된다. 그 후, 표면-결합된 방사능은 산용액으로 수세됨으로써 제거되고, 상기 세포들은 가용되며, 상기 내재화된 방사능의 양은 리간드 결합의 퍼센트로 계산된다(예를 들어, Vrecl et al., Mol. Endocrinol. 12:1818 29 (1998) 및 Conway et al., J. Cell Physiol 189(3):341 55 (2001) 참조). 게다가, 수용체 내재화 접근은 생세포에서의 다른 세포 성분과 GPCR의 상호작용의 실시간 광학 측정을 허용해 왔다(예를 들어, Barak et al., Mol. Pharmacol. 51(2):177 84 (1997) 참조). 조절자는 컨트롤 세포 및 후보 화합물을 포함한 세포에서의 수용체 내재화 레벨과 비교함으로써 확인할 수 있다.

[0068] 생세포에서의 GPCR-단백질 상호작용을 측정하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 기술은 생물 발광 공명 에너지 전달(bioluminescence resonance energy transfer (BRET))과 관련된다. BRET와 관련된 상세한 설명은 Kroeger et al., J. Biol. Chem., 276(16):12736 43 (2001)에서 볼 수 있다.

[0069] 또한 단백질에 결합하는 수용체-촉진된 구아노신(guanosine) 5'-O-( $\gamma$ -티오)-삼인산( $^{35}$ S]GTP  $\gamma$ S)은 GPCR의 조절자를 측정하기 위한 분석에서 사용될 수 있다.  $^{35}$ S]GTP  $\gamma$ S은 G-단백질의 모든 타입에 높은 선호도를 가지는 방사성 표지된 GTP 아날로그로, 이것은 높고 특정된 활성을 가지며, 비록 비결합된 형태는 불안정하나 G-단백질에 결합되었을 때는 가수분해되지 않는다. 따라서 예를 들어, 촉진된  $^{35}$ S]GTP  $\gamma$ S와 비촉진된  $^{35}$ S]GTP  $\gamma$ S 결합을 액체 섭광 계수기 활용으로 비교함으로써, 리간드-결합 수용체를 정량적으로 측정하는 것은 가능하다. 수용체

체-리간드 상호작용의 억제제는 [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합감소를 초래한다. [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합 분석의 설명은 Traynor 및 Nahorski, Mol. Pharmacol. 47(4):848 54 (1995) 및 Bohn *et al.*, Nature 408:720 23 (2000)에서 설명되어 있다.

[0070] 리간드-유도된 이온 흐름에 영향을 주기 위한 조절자의 능력 또한 확인될 수 있다. 이온 흐름은 세포 또는 GPCR을 발현하는 막의 편광(즉, 전기적 포텐셜)의 변화를 확인함으로써 측정될 수 있다. 세포의 편광 변화를 확인하기 위한 하나의 수단은 전압고정(voltage-clamp)기술, 예를 들어, “세포-부착” 모드, “인사이드-아웃(inside-out)” 모드, 및 “전체 세포” 모드(예를 들어, Ackerman *et al.*, New Engl. J. Med. 336:1575 1595 (1997) 참조)를 포함한 전류(이에 의해 편광의 변화를 측정) 변화를 측정하는 것이다. 전체 세포 전류는 표준 방법론(예를 들어, Hamil *et al.*, Pflugers. Archiv. 391:85 (1981) 참조)을 사용하여 편리하게 확인될 수 있다. 그 외 알려진 분석으로 전압에 민감한 연료를 사용한 방사성 동위 원소 이온 흐름 분석 및 형광성 분석도 포함된다: 예를 들어, Vestergaard-Bogind *et al.*, J. Membrane Biol. 88:67 75 (1988); Gonzales & Tsien, Chem. Biol. 4:269 277 (1997); Daniel *et al.*, J. Pharmacol. Meth. 25:185 193 (1991); Holevinsky *et al.*, J. Membrane Biology 137:59 70 (1994) 참조할 수 있다. 일반적으로, 테스트된 상기 화합물은 1 mM 내지 100 μM의 범위에서 존재한다.

[0071] 수용체에 결합한 G-단백질을 위한 분석은 수용체 활성을 보고하기 위해 이온 또는 전압에 민감한 염료를 가진 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한 이 같은 수용체의 활성을 결정하기 위해 분석 수용체에 결합된 다른 G-단백질과 본명세서에 개시된 테스트된 화합물의 활성을 측정하기 위해 네가티브(negative) 또는 포지티브(positive)한 컨트롤과 같은 천연 리간드는 알려진 작용제 및 길항제로 사용될 수 있다. 조절 화합물(예를 들어, 작용제, 길항제)을 확인하기 위한 분석에서, 세포질 또는 막 전압에서의 이온 레벨 변화는 각각 이온 센서티브(sensitive) 또는 막 전압 형광 인디케이터(indicator)를 이용하여 관찰될 수 있다. 사용된 이온-센서티브 인디케이터와 전압 프로브(probe)는 Molecular Probes 1997 카탈로그에 개시되어 있다. 수용체에 결합된 G-단백질을 위해, Gα15 및 Gα16과 같은 다양한 G-단백질이 선택된 분석에서 사용될 수 있다(Wilkie *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. 미국 88:10049 10053 (1991) 참조). 이와 같이 다양한 G-단백질은 이종 기원의 세포의 신호 전달 경로를 위해 넓은 범위의 수용체에 결합하도록 허용된다.

[0072] 상기와 같은 리간드 결합에 의한 수용체 활성화는 전형적으로, 예를 들어, 칼슘 이온의 세포내 저장을 해제하는 IP3와 같은 제2 메신저의 증가와 같은 이후의 단계(event)를 시작한다. 수용체에 결합한 몇 가지 G-단백질의 활성화는 포스파티딜이노시톨(Berridge & Irvine, Nature 312:315 21 (1984) 참조)의 포스포리파제 C-매개 가수분해를 통한 이노시톨 트리포페이트(IP3)의 형성을 촉진한다. IP3는 차례로 세포내 칼슘이온 저장의 해제를 촉진한다. 따라서, 세포질 칼슘 이온수치의 변화, 또는 IP3와 같은 제2 메신저 수치의 변화는 수용체에 결합된 G-단백질의 기능을 측정하기 위해 사용된다. 이와 같은 수용체에 결합된 G-단백질을 발현하는 세포는 세포내 저장 및 이온 채널의 활성화를 원인으로 한 결과로서 세포질 칼슘 레벨의 증가를 발생시킬 수 있는데, 칼슘-프리 버퍼에서 이와 같은 분석을 수행하는 것은 반드시 필요한 것은 아닐지라도 어떤 경우에는 바람직할 수 있고, 선택적으로 내부 저장에서 칼슘 방출에 의한 형광 반응을 구별하기 위하여 EGTA와 같은 퀼레이트제로 보충될 수 있다.

[0073] 다른 분석들은 리간드 결합에 의해 촉진되었을 때 아데닐 시클라아제와 같은 후속 작동자를 촉진 또는 억제함으로써 cAMP 또는 cGMP와 같은 세포내 고리형 뉴클레오티드의 수치 변화를 일으키는 수용체의 활성을 결정하는 것과 관련될 수 있다. 일 구체예에서, cAMP 또는 cGMP의 세포내 변화는 면역학적 분석을 사용하여 측정될 수 있다. Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175 15180 (1995)에서 설명된 방법은 cAMP의 수치를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, Felley-Bosco *et al.*, Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol. 11:159 164 (1994)에서 설명된 방법은 cGMP의 수치를 결정하는데 사용될 수 있다. 게다가, cAMP 및/또는 cGMP를 측정하기 위한 분석 키트(kit)는 미국특허 제4,115,538호에 설명되어 있고, 본원에서 참조로 인용하였다.

[0074] 다른 구체예에서, 포스파티딜이노시톨(PI) 가수분해는 본원에서 인용으로 참조하고 있는 미국특허 제5,436,128 호의 방법에 따라 분석될 수 있다. 간단하게, 상기 분석은 48시간 또는 그 이상의 시간 동안 <sup>3</sup>H-미오 이노시톨을 포함한 세포의 라벨링(labeling)과 관련된다. 상기 라벨링된 세포는 한시간 동안 화합물로 처리된다. 상기 처리된 세포는 상기 이노시톨-포스페이트가 이온 교환 크로마토그래피에 의해 분리되고 섬광 계수에 의해 정량화된 후에 클로로폼-메탄올-물에서 용해 및 추출된다. 2배의 자극은 버퍼 컨트롤의 존재 하에서 cpm하기 위하여 작용제의 존재 하에 분당 카운트의 비율(cpm)을 계산함으로써 결정될 수 있다. 마찬가지로, 2배의 억제는 버퍼 컨트롤(작용제가 포함 또는 비포함될 수 있다)의 존재 하에 cpm하기 위하여 길항제의 존재 하에 cpm의 비율을 측

정함으로써 결정될 수 있다.

[0075] 다른 구체예에서, 리간드-유도 신호 전달에서 시험 화합물의 효과를 평가함하기 위해 전사수치가 측정될 수 있다. 관심있는 단백질을 포함하는 하나의 호스트(host) 세포는 임의의 상호작용에 영향을 주기 위해 천연 리간드의 존재하에 시험 화합물과 충분한 시간동안 접촉할 수 있고, 그 후 유전자 발현의 수치는 측정될 수 있다. 이와 같은 상호작용에 영향을 주는 시간은 시간 코스를 실행하거나 전사 수치를 시간 합수로 측정하는 것과 같이 경험적으로 결정된다. 전사의 양은 적합한 기술분야의 당업자에게 알려진 임의의 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들면, 관심있는 단백질의 mRNA 발현은 노던 블랏(northern blots)에 의해 측정될 수 있고, 그들의 폴리펩티드 산물은 면역분석을 이용하여 확인할 수 있다. 대안적으로, 리포터 유전자를 사용한 분석을 기반으로 한 전사는 본원에서 인용으로 참조된 미국특허 제5,436,128호에 설명된 것과 같이 사용될 수 있다. 상기 리포터 유전자는 예를 들어, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(chloramphenicol acetyltransferase), 파이어플라이 루시퍼라제(firefly luciferase), 박테리얼 루시퍼라제(bacterial luciferase),  $\beta$ -갈락토시데이즈 및 알칼리 포스파타제일 수 있다. 게다가, 관심있는 단백질은 녹색형광단백질과 같은 2차 리포터에 부착함으로써 간접적인 리포터로써 사용될 수 있다(예를 들어, Mistilli & Spector, Nature Biotechnology 15:961 964 (1997) 참조).

[0076] 그리고 난 후 전사의 양은 상기 시험 화합물의 부재하의 같은 세포에서의 전사의 양과 비교하거나, 또는 그것은 관심있는 단백질이 없어 실질적으로 동일한 세포에서의 전사의 양과 비교할 수 있다. 실질적으로 동일한 세포는 이종 DNA의 도입에 의해 변형된 것이 아닌 재조합 세포에 의해 제조된 같은 세포로부터 유래될 수 있다. 전사양의 차이는 시험 화합물이 어떤 방식으로 관심있는 단백질의 활성을 변화시킨다는 것을 나타낸다

[0077] 길항제로 처리된 샘플은 조절의 범위를 조사하기 위해 시험 화합물 없이 천연 리간드를 포함하는 컨트롤 샘플들과 비교된다. 컨트롤 샘플들(촉진제 또는 억제제로 처리되지 않은)은 상태적인 GPCR 활성 값으로 100을 할당받는다. 컨트롤과 비교하여 GPCR 활성값이 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 또는 25%일 때, GPCR의 억제가 성취된다. 컨트롤과 비교하여 GPCR 활성값이 110%, 150%, 200-500%, 또는 1000-2000%일 때, GPCR의 활성화가 성취된다.

#### **$\beta$ -어레스틴 /GRK-매개신호전달의 결정**

[0079] AT1 안지오텐신 수용체를 통해  $\beta$ -어레스틴/GRK-매개신호전달을 활성화시키기 위한 화합물의 능력은 AT1 안지오텐신 수용체, 또는 신호 전달의 부재를 통한  $\beta$ -어레스틴/GRK-매개신호전달을 측정하기 위해 사용되는 당업자에게 알려진 임의의 분석을 사용하여 측정된다. 일반적으로, 활성화된 GPCR은 상기 수용체(및 가능한 다른 부분)의 C-말단 꼬리를 인산화하는 카이네이즈(kinase)를 위한 기질(substrate)이 된다. 따라서, 하나의 길항제는 섬광 계수기로 정량할 수 있는 상기 수용체로 감마-부착된 GTP의 전사를 억제할 것이다. 상기 C-말단 꼬리의 인산화는 어레스틴-유사 단백질의 결합을 촉진할 것이고, G-단백질의 결합을 방해할 것이다. 상기 카이네이즈/어레스틴 경로는 많은 GPCR 수용체의 탈감각(desensitization)에서 중요한 키(key)역할로 작용된다.

[0080] GPCR에 의해 중재된  $\beta$ -어레스틴 기능에서의 중심 역할은 리간드 결합 및 GRK에 의한 수용체 인산화에 따른 수용체의 보충이다. 따라서,  $\beta$ -어레스틴 보충의 측정은  $\beta$ -어레스틴 기능을 위한 리간드 효능을 확정하기 위해 사용된다.

#### **펩티드 유도체 및 유사체**

[0082] 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 사용되는 용어 “펩ти딜(peptidyl)” 및 “펩티딕(peptidic)”은 활성적인 유도체, 변종, 및/또는 본원 구체예에 따른 펩티드의 유사체를 포함한다. 펩티딕 화합물은 본원 구체예에 따른 펩티드의 생리 활성 등가물과 구조적으로 유사하다. “구조적으로 유사한 생리활성 등가물”은 실질적으로 동등한 치료 효과를 가지기 위해 동일한 생리활성 펩티드와 충분히 유사한 구조를 가지는 펩티딜 화합물을 의미한다. 예를 들면, 펩티드, 또는 펩티드의 아미노산 서열 백본(backbone)의 아미노산 서열로부터 유래되는 펩티딕 화합물은, 펩티드의 생리활성 등가물과 구조적으로 유사한 것으로 간주된다.

[0083] 용어 “변종(variant)”은 단백질 또는 펩티드의 아미노산 서열과 비교할 때 하나 이상(즉, 1, 2, 3, 4, 등)의 아미노산 치환체, 삭제, 및/또는 삽입이 존재하는 단백질 또는 폴리펩티드를 나타내고, 자연적으로 발생한 대립 유전자 변종 또는 단백질 또는 펩티드의 대체 스플라이스(splice) 변종을 포함한다. 용어 “변종”은 유사하거나 상응하는 아미노산 또는 비유사한 아미노산을 포함하는 펩티드 서열에서 하나 이상의 아미노산이 대체된 것을

포함한다. 일부 변종은 하나 이상의 아미노산 위치에서 알라닌이 치환된 것을 포함한다. 다른 치환체는 전체 순전하(net charge), 극성, 또는 단백질의 소수성에 거의 또는 전혀 영향이 없는 보수적인(conservative) 치환체를 포함한다. 보수적 치환체는 하기 표에서 4가지로 명시되어 있다. 일 구체예에서, 상기 웨티드 또는 웨티드 유사체(mimetic)는 본원에서 설명된 구체예의 아미노산 또는 아미노 유사체 서열을 포함하여 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 88%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 가진다.

표 3

[0084]

보존적인(CONSERVATIVE) 아미노산 치환체	
염기성:	아르기닌 리신 히스티딘
산성:	글루타민산 아스파르트산
비하전된 극성(uncharged polar):	글루타민 아스파라긴 세린 트레오닌 타이로신
비-극성:	페닐알라닌 트립토판 시스테인 글리신 알라닌 발린 프랄린 메티오닌 류신 이소류신

[0085] 아래 표는 아미노산 치환체의 또 다른 방식을 제시한다:

표 4

[0086]

원 잔기(original residue)	치환체
Ala	Gly; Ser
Arg	Lys
Asn	Gln; His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Ala; Pro
His	Asn; Gln
Ile	Leu; Val
Leu	Ile; Val
Lys	Arg; Gln; Glu
Met	Leu; Tyr; Ile
Phe	Met; Leu; Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp; Phe
Val	Ile; Leu

[0087] 다른 변종들은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선형 형태와 같은 치환체의 지역에서 폴리웨티드 백본의 구조, (b)

목표 지점에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 별크(bulk)를 유지하기에 미치는 영향에서 더 크게 차이가 있는 선택 잔기와 같은 덜 보존적인 아미노산 치환체로 구성될 수 있다. 일반적으로 기능에 더 큰 영향을 미칠 것으로 예상되는 상기 치환체는 다음과 같은데, a) 글리신 및/또는 프롤린은 또 다른 아미노산에 의해 대체되거나 또는 삭제되거나 또는 삽입된다; (b) 예를 들어, 세릴 또는 트레오닐(threonyl)과 같은 친수성 잔기는, 예를 들어, 뤼실(leucyl), 아이소뤼실(isoleucyl), 페닐알라닐(phenylalanyl), 바닐(valyl), 또는 알라닐(alanyl)과 같은 소수성 잔기로(예 의해) 치환될 수 있다; (c) 시스테인 잔기는 또 다른 잔기로(또는 의해) 치환될 수 있다; (d) 예를 들어, 리실(lysyl), 아르기닐(arginyl), 또는 히스티딜(histidyl)과 같은 양전성의 측쇄를 가진 잔기는, 예를 들어, 글루타밀(glutamyl) 또는 아스파르틸(aspartyl)과 같은 음전하를 가지는 잔기로(또는 의해) 치환될 수 있다; 또는 (e), 예를 들어 페닐알라닌과 같은 벌키측쇄를 가지는 잔기는, 예를 들어, 글리신과 같은 하나의 측쇄가 없는 것으로(또는 의해) 치환될 수 있는 경우와 같다. 다른 변종들은 새로운 글리코실화 및/또는 인산화 부위(s)를 발생시키기 위해 계획된 것들, 또는 기준의 글리코실화 및/또는 인산화 부위(s)를 삭제하기 위해 계획된 것들을 포함한다. 변종들은 글리코실화 부위, 단백질 분해 절단 부위 및/또는 시스테인 잔기에 적어도 하나의 아미노산 치환체를 포함한다. 또한 변종들은 링커 웨프티드의 단백질 또는 웨프티드 아미노산 서열의 전 또는 후에 부가적인 아미노산 잔기를 포함한 단백질 및 웨프티드 아미노산 잔기를 포함한다. 용어 “변종”은 또한 적어도 하나 내지 25(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20)개의 아미노산 서열의 3' 또는 5'의 말단 또는 둘 다의 측면에 부가적인 L 아미노산을 포함하는 본원 구체예의 단백질/웨프티드의 아미노산 서열을 포함한 폴리웨프티드를 포함한다.

[0088]

또한 용어 “변종”은 본원의 구체예에 설명된 상기 단백질의 아미노산 서열에서 일반적으로 두 개의 폴리웨프티드의 아미노산 위치에서의 유사성을 비교하기 위해 사용되는 표준 방법으로 적어도 60 내지 99 퍼센트가 동일한 단백질(예를 들어, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98, 99가 포함된다)로 확인된 단백질을 의미한다. 두 개의 단백질 사이의 유사성 또는 동일성 정도는 알려진 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 동일성을 확인하는 방법은 상기 테스트 된 서열 사이에서 가장 큰 일치가 제공되도록 설계되어 있다. 동일성 및 유사성을 확인하는 방법은 공개적으로 사용할 수 있는 프로그램에서 성문화(codify) 된다. 변종은 일반적으로 비교 단백질 또는 웨프티드와 비교할 때 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 등.)의 아미노산 치환, 삭제, 및/또는 삽입을 가지는 경우가 될 수 있다.

[0089]

폴리웨프티드와 관련된 동일성 및 유사성은 기준에 알려진 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 이 같은 방법들은 Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., 옥스포드 대학 출판부, 뉴욕 (1988); Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., 아카데미 출판부, 뉴욕(1993); Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Human a Press, 뉴저지 (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press (1987); Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press, 뉴욕(1991); 및 Carillo et al., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988)에 개시되어 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0090]

일 구체예에서, 동일성 및/또는 유사성을 확인하기 위한 방법은 테스트된 서열 사이에서 많은 매치가 생기도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 확인하기 위한 방법은 공개적으로 사용 가능한 컴퓨터 프로그램에 개시되어 있다. 일 구체예에서, 두 개의 서열 사이의 동일성 및 유사성을 확인하는 방법은, 상기 GAP (Devereux et al., Nucl. Acid. Res., 12:387 (1984)를 포함하는 GCG 프로그램패키지; Genetics Computer Group, 위스콘신 대학, Madison, Wis., BLASTP, BLASTN, 및 FASTA (Altschul et al., J. Mol. Biol., 215:403 410 (1990))을 포함하나 이에 한정된 것은 아니다. 상기 BLASTX 프로그램은 공개적으로 생명공학 정보 국립센터 (NCBI) 및 다른 소스 (BLAST Manual, Altschul et al. NCB/NLM/NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul et al., supra (1990))로부터 사용 가능하다. 잘 알려진 Smith-Waterman 알고리즘은 또한 동일성 확인을 위해 사용될 수 있다. 웨프티드 사이의 유사성 확인을 위해, BLASTP는 웨프티드의 작은 크기가 고려된 디폴트 세팅(default setting)로 사용될 수 있다.

[0091]

두 개의 아미노산 서열을 정렬하기 위한 특정 정렬 방식은 2개의 서열의 오직 짧은 부분의 일치만 일어날 수 있고, 이 작은 정렬된 부분은 비록 상기 두개의 전체 길이 서열 사이에서는 상당한 관계라 없다 할지라도 매우 높은 서열 동일성을 가질 수 있다. 따라서, 일 구체예에서, 선택된 정렬 방법(GAP 프로그램)은 적어도 목표 폴리웨프티드의 8, 10, 20, 30, 40, 또는 50 개의 연속적인 아미노산의 폭(span)을 가지는 정렬을 초래할 것이다.

[0092]

예를 들어, 컴퓨터 알고리즘 GAP (Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.)를 사용하여, 백분율 서열 동일성이 확인되기 위한 두 개의 폴리웨프티드는 그들 각각의 아미노산(상기 알고리즘에 의해 확인된 상기 “일치범위”) 최적의 일치로 정렬된다. 갭 오픈닝 페널티(gap opening penalty)(이것은 3X 평균 대각선으로 계산된다; 상기 “평균 대각선”은 사용된 비교 행렬(matrix)의 대각선 평균 사용이다; 상기 “대각선”

은 특정한 비교 행렬에 의해 각각의 완벽한 아미노산 일치가 할당된 점수 또는 숫자이다)와 캡 익스텐션 페널티(gap extension penalty)(이것은 보통 캡 오프닝 페널티의 1/10 배이다) 뿐만 아니라, PAM 250 또는 BLOSUM 62와 같은 비교 행렬은 알고리즘과 함께 사용된다. 하나의 표준 비교 행렬(PAM 250 비교행렬을 위한 Dayhoff et al., *Atlas of Protein Sequence and Structure*, 5(3) (1978) ; BLOSUM 62 비교 행렬을 위한 Henikoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 89:10915 10919 (1992) 참조)은 또한 알고리즘에 의해 사용된다. 일 구체예에서, 폴리펩티드 서열 비교를 위한 파라미터는 다음을 포함한다: 알고리즘: Needleman et al., *J. Mol. Biol.*, 48:443 453 (1970); 비교 행렬: Henikoff et al., supra (1992)로부터 BLOSUM 62; 캡 페널티; 12 캡 길이 페널티(Gap Length Penalty); 4 유사성의 임계값; 0. 상기 GAP 프로그램은 상기 파라미터로 사용될 수 있다. 상기 언급된 파라미터는 GAP 알고리즘을 이용한 폴리펩티드 비교(엔드 캡에 따른 페널티가 없는)를 위한 기본 파라미터이다.

[0093]

다른 예시 알고리즘인, 캡 오프닝 페널티, 캡 익스텐션 페널티, 비교 행렬, 유사성의 임계값 등은 Program Manual, 위스콘실 패키지, 버전 9, 9월, 1997에 제시된 사람들을 포함하여 해당 분야의 사람들에 의해 사용될 수 있다. 상기에서 취해진 특정한 선택은 당업자에게 명백할 것이고, DNA-대-DNA, 단백질-대-단백질, 단백질-대-DNA; 그리고 부가적으로, 상기 비교가 주어진 서열 (그경우 GAP 또는 BestFit이 일반적으로 사용된다)쌍 (또는 하나의 서열과 서열(이 경우FASTA 또는 BLASTA 가 사용된다)의 큰 데이터베이스 사이인자와 같은 취해진 특정 비교에 의존할 것이다.

[0094]

본원 구체예의 화합물은 본원에 개시된 일반적인 화학식 중 하나를 포함한 화합물, 게다가 이에 따른 유도체 및/또는 유사체를 포함한다.

[0095]

용어 “유도체”는 예를 들어, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 분자, 설탕, 포스페이트, 및/또는 다른 분자들, 여기에서 상기 분자 또는 분자들은 천연적으로는 야생형 타입의 단백질에 부착되지 않는 분자의 부가와 같은 화학적인 변형 기술뿐만 아니라 처리 및 다른 전사 후 변형과 같은 자연적인 과정에 의해 화학적으로 변형되어 온 화학적으로 변형된 단백질 또는 폴리펩티드를 나타낸다. 유도체는 염도 포함한다. 이 같은 화학적인 변형은 방대한 연구 문헌뿐만 아니라, 기본 텍스트 및 자세한 논문에서도 잘 설명되고, 당업자들에게도 잘 알려져 있다. 변형과 동일한 타입은 주어진 단백질 또는 폴리펩티드의 여러 부위와 동일하거나 또는 그의 다양한 단계로 존재한다는 것은 알 수 있다. 또한, 주어진 단백질 또는 폴리펩티드는 많은 타입의 변형을 포함할 수 있다. 변형은 웹티드 백본, 아미노산 사이드 체인, 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함한 단백질 끝느 폴리펩티드 어느 곳에서나 일어날 수 있다. 예를 들면, 변형은 아세틸화, 아실화(acylation), ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈(flavin)의 공유결합, 헴 잔기(heme moiety)의 공유결합, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유결합, 지질 또는 지질 유도체의 공유결합, 포스포티딜이노시톨의 공유결합, 가교, 고리화반응, 이황화 결합 형성, 탈메틸화, 공유결합 가교의 형성, 시스테인의 형성, 피로글루타민산(pyroglutamate)의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 수산화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화(myristoylation), 산화, 단백질 가수분해 과정, 인산화, 프레닐레이션(prenylation), 라세미화(racemization), 글리코실화, 지질 부착, 황산화, 글루타민산 잔기의 감마-카르복실화, 수산화 및ADP-리보실화, 셀레노일레이션(selenoylation), 황산화, 아미노산의 전사-RNA 매개를 아르기닐화(arginylation) 및 유비퀴틴과 같은 단백질에 부가를 포함한다. 예를 들어, Proteins--Structure And Molecular Properties, 2판., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, 뉴욕(1993) 및 Wold, F., “Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects,” 페이지. 1-12 in Posttranslational Covalent Modification Of Proteins, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, 뉴욕(1983); Seifter et al., *Meth. Enzymol.* 182:626-646 (1990) and Rattan et al., “Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging,” *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 663: 48-62 (1992)를 참조할 수 있다. 용어 “유도체”는 단백질 또는 폴리펩티드가 분지(branching) 또는 분지를 포함하지 않고, 분지형태 또는 환형 형태로 될 수 있도록 하는 화학적인 변형을 포함한다. 고리형, 분지형 및 분지된 순환 단백질 또는 폴리펩티드는 폴리펩티드 전사 후 공정의 천연과정 및 전적으로 합성된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0096]

일 구체예에 따르면, 상기 화합물은 선택적으로 화합물을 포함하는데, 여기에서 상기 N-터미너스는 하나의  $-NRR'$  그룹; 하나의  $-NRC(=O)R$  그룹; 하나의  $-NRC(=O)OR$  그룹; 하나의  $-NRS(O)_2 R$  그룹; 하나의  $-NHC(=O)NHR$  그룹, 여기서 R 및  $R'$ 은 둘다 수소가 아니라는 단서를 포함한 수소 또는 저급 알킬이고; 석신이미드 그룹; 벤질옥시카보닐-NH-(CBz-CH-) 그룹; 또는 저급 알킬, 저급 알콕시, 클로로, 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가진 폐닐 렁을 포함한 벤질옥시카보닐-NE- 그룹으로부터 유도된다.

[0097]

일 구체예에 따르면, 상기 화합물은 선택적으로 화합물을 포함하는데, 여기에서 C 터미너스는  $-C(=O)R_2$ 로, 여기

서  $R^2$ 는 저급 알콕시이며, 및  $-NR^3 R^4$  이고, 여기서  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 것으로부터 유도될 수 있다.

[0098] 용어 “펩티드 유사체(mimetic)” 또는 “유사체”는 펩티드 또는 단백질의 생물학적 활성을 모방하나, 더 이상 펩티드의 화학적인 성질을 갖고 있지 않은, 즉, 더 이상 어떤 펩티드 결합(즉, 아미노산 사이의 아미노 결합)을 갖고 있지 않은 생물학적으로 활성화된 화합물을 의미한다. 여기에서, 용어 펩티드 유사체(mimetic)는 모조(pseudo)-펩티드, 세미(semi)-펩티드 및 펩토이드(peptoid)와 같이 더 이상 완벽히 펩티드의 성질을 갖지 않는 분자를 포함한 넓은 의미로 사용된다 이 넓은 의미(여기서 펩티드 부분은 펩티드 결합의 결여된 구조에 의해 대체됨)에서의 펩티드 유사체의 예시는 하기에 설명된다. 전체적으로 또는 부분적으로 비-펩티드인지 여부에 따라, 상기 구체예에 따른 펩티드 유사체(mimetic)는 펩티드 유사체에 입각한 위치인 펩티드 활성 그룹의 3차원적인 배열과 매우 유사한 반응 화학 잔기의 공간적인 배열을 제공한다. 이 유사한 활성 부위의 기하학적 구조로, 상기펩티드 유사체(mimetic)는 펩티드의 생물학적 활성과 유사한 생물학적 시스템에 효과가 있다.

[0099] 상기 펩티드 및 펩티드 유사체(mimetic)의 길이는 약 8 내지 약 25, 약 8 내지 약 20, 약 8 내지 약 15, 약 8 내지 약 12, 약 8 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 9 내지 약 25, 약 9 내지 약 20, 약 9 내지 약 18, 약 9 내지 약 15, 약 9 내지 약 14, 약 9 내지 약 12, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 14, 약 10 내지 약 12, 약 12 내지 약 25 또는 약 12 내지 약 20 아미노산 또는 아미노산 유사물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체(mimetic)는 본원에서 설명된 펩티드 또는 펩티드 유사체의 잔기 사이에 삽입된 스페이서(spacer)를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 스페이서는 본원에서 설명된 상기 펩티드 또는 펩티드 유사체에 존재하는 하나 이상의 아미노산 또는 아미노산 유사물 사이에 삽입된 1 내지 3 아미노산 또는 아미노산 유사물이다. 일 구체예에서, 상기 스페이서를 포함하는 펩티드의 전체 길이는 약 8 내지 약 25, 약 8 내지 약 20, 약 8 내지 약 15, 약 8 내지 약 12, 약 8 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 9 내지 약 25, 약 9 내지 약 20, 약 9 내지 약 18, 약 9 내지 약 15, 약 9 내지 약 14, 약 9 내지 약 12, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 14, 약 10 내지 약 12, 약 12 내지 약 25 또는 약 12 내지 약 20 아미노산 또는 아미노산 유사물의 길이이다.

[0100] 일 구체예에서, 상기 구체예의 펩티드 유사체(mimetic)는 본원에서 설명된 상기 펩티드와 3차원적인 형태와 생물학적 활성 둘 다가 상당히 유사하다. 일 구체예에 따라, 펩티드 유사체(mimetic)는 상기 화합물의 치환의 하나 또는 끝부분 둘 다, 및/또는 비 펩티드 결합을 포함한 하나 이상의 펩티드 결합에 포지티브 군을 갖는다. 이러한 조절은 화합물이 화합물 그 자체보다 단백질 가수분해에 덜 예민해지도록 만든다. 예를 들어, 하나 이상의 펩티드 결합은 공유결합(예를 들어, 탄소-탄소 결합 또는 아실(acyl)결합)의 다른 유형으로 치환될 수 있다. 또한 펩티드 유사체(mimetic)는 t-부틸옥시카르보닐(butyloxycarbonyl), 아세틸(acetyl), 알킬(alkyl), 숙시닐(succinyl), 메타옥시숙시닐(methoxysuccinyl), 수베릴(suberyl), 아디필(adipyl), 아제라일(azelayl), 텐실(dansyl), 벤질옥시카르보닐(benzylloxycarbonyl), 플루레닐메타옥시카르보닐(fluorenylmethoxycarbonyl), 메타옥시아제라일(methoxyazelayl), 메타옥시아디필(methoxyadipyl), 메타옥시수베릴(methoxysuberyl), 및 2,4,-디나이트로페닐(dinitrophenyl)과 같은 아미노 터미널 또는 카르복실 말단 차단 군과 통합시킬 수 있고, 이에 의해 단백질 분해에 덜 민감한 유사체를 제공할 수 있다. 비-펩티드 결합 및 카르복실- 또는 아미노- 터미널 차단 군은 상기 대응하는 펩티드 /화합물보다 단백질 가수분해에 덜 예민한 유사체를 제공하기 위해 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 부가적으로, D-아미노산의 치환체는 정상적인 L-입체 이성체 형성을 위하여 예를 들어, 상기 문자의 반감기 증가가 일어날 수 있다.

[0101] 따라서, 일부 구체예에 따라, 상기 화합물은 선택적으로 모조펩티드(pseudopeptide)결합을 포함할 수 있는데, 여기에서 하나 이상의 펩티딜 [-C(=O)NR-] 연결(결합)은  $-CH_2-NH-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2-SO_2-$ ,  $-NH-CO-$ , 또는 펩티드 결합 ( $-CO-NH-$ )을 치환한  $-CH=CH-$ 과 같은 비-펩티딜 연결에 의해 치환될 수 있다. 일부 구체예에 따라, 상기 화합물은 선택적으로 모조 펩티드 결합을 포함할 수 있는데, 여기에서 하나 이상의 펩티딜 [-C(=O)NR-] 연결(결합은)  $-CH_2-$ 카르바메이트(carbamate) 연결 [ $-CH_2-OC(=O)NR-$ ]; 포스포네이트(phosphonate) 연결;  $-CH_2-$ 설폰아미드 [- $CH_2-S(O)_2 NR-$ ] 연결; 요소 [- $NHC(=O)NH-$ ] 연결;  $-CH_2-$ 이차적인 아민 연결; 또는 알킬화 펩티딜 연결 [- $C(=O)NR^6-$  여기에서  $R^6$ 는 저급 알킬]과 같은 비-펩티딜 연결에 의해 치환될 수 있다. 일부 유사체는 0 내지 모조 펩티드에 의해 치환된 상기  $-C(=O)NH-$ 의 연결 모두를 포함한다.

[0102] 펩티드 유사체를 생성하기 위하여 해당 기술분야에서 알려진 구조적으로 펩티드를 변형시키는 방법의 예시는 특히 N-터미너스(terminus)의 경우, 불리하게 영향을 주는 활동 없이 단백질 가수분해 저하를 위해 향상된 안정성

을 일으키는 D-아미노산 잔기 구조와 연결된 백본 키랄(chiral) 센터의 도치를 포함한다. 예시는 논문 “Tritriated D-alal<sup>1</sup>-Peptide T Binding”, Smith C. S. et al., Drug Development Res., 15, pp. 371-379 (1988)에 기재되어 있다. 2번째 방법은 Ede et al. in Smith과 Rivier (Eds.)의 “Peptides: Chemistry and Biology”, Escom, Leiden (1991), pp. 268-270과 같이 안정성을 위해 N에서 C의 체인간 이미드 및 락탐(lactames)의 고리형 구조를 변경한다. 이러한 예시는 구조적으로 제한된 티모펜(thymopentin)과 같은 화합물에 나와 있고, 미국특허 제4,457,489호 (1985), Goldstein, G. et al.에 개시되어 있으며, 상기 전체 내용은 본원에서 참조로 인용되고 있다. 세번째 방법은 웨이드 웨이드 단백질 가수분해에 저항성을 부여하는 모조 웨이드 결합에 의한 웨이드에의 웨이드 결합을 치환할 수 있다. -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO- 또는 -CH=CH-와 같은 모조 웨이드 결합을 포함하는 웨이드의 합성은 액법 방법(solution method) 또는 유기 화학의 표준 방법을 이용한 고상 합성(solid-phase synthesis)을 포함한 결합 단계에서 수행된다. 따라서, 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-NH- 결합의 도입은 FEHRENTZ 및 CASTRO (Synthesis, 676-678, 1983)에 의해 설명된 기술에 따라 용액 알데하이드 Fmoc-NH-CHR-CHO에서 제조되고, SASAKI 및 COY (Peptides, 8, 119-121, 1988)에 의해 설명된 기술에 따른 고상(solid phase), 또는 용액에서 성장하는 웨이드와 함께 그것을 응축함으로써 성취된다.

#### [0103] 약제학적 조성물 / 제제

본명세서에 설명된 구체예에서의 사용을 위한 약제학적 조성물은 생리학적으로 수용 가능한 하나 이상의 캐리어(carrier) 또는 첨가제를 사용한 표준 기술에 의해 형성될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 제제는 버퍼 및/또는 방부제를 포함할 수 있다. 상기 화합물 및 그들의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화합물은 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 웨이드의 용해도 및 화학적 성질에 의해 결정된 비율, 투여 및 표준 생물학적 관행에서의 선택된 루트를 포함한 하나 이상의 전달매체로 흡입, 국소, 비강, 구두, 비경구(예를 들어, 정맥, 복강내, 방광내 또는 척수초내) 또는 직장내를 포함한 임의의 적절한 경로에 의한 투여로 형성될 수 있다.

일부 구체예에 따라, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 설명된 하나 이상의 화합물의 효과적인 양을 포함할 수 있도록 설정될 수 있는데, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 희석제, 방부제, 가용화제, 유화제, 보조제 및/또는 다른 캐리어와 함께할 수 있다. 이와 같은 조성물은 다양한 버퍼 내용(예를 들어, 트리스(TRIS) 또는 다른 아민, 카보네이트, 포스페이트, 아미노산, 예를 들면 아민, 카보네이트, 포스페이트, 아미노산, 예를 들면, 글리신아미드 하이드로클로라이드(특히 생리적인 pH 범위에서), N-글리실글리신, 소듐 또는 포타슘 인산염(이염기성, 삼염기성) 등. 또는 TRIS-HCl 또는 아세테이트)의 희석제, pH 및 이온의 세기; 세제 및 용해보조제(예를 들어, 플루로닉스(Pluronics)와 같은 계면활성제, 트윈(Tween) 20, 트윈 80(폴리소르베이트 80), 크레모포르, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올, 프로필렌 글리콜 등.)와 같은 첨가제, 산화 방지제(예를 들어, 아스코르브산, 메타중아황산나트륨), 보존제(예를 들어, 티메르솔, 벤질 알코올, 파라벤, 등.) 및 벌킹(bulking)물질(예를 들어, 수크로스와 같은 설탕, 락토스, 마니톨, 폴리비닐피롤리돈 또는 텍스트란과 같은 중합체 등.); 및/또는 폴리유산, 폴리글리콜산, 등과 같은 중합적 화합물의 미립자 제제 내 또는 리포좀으로 물질 혼입. 히알루론산 또한 사용될 수 있다. 이 같은 조성물은 본명세서에 설명된 화합물의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도, 및 생체 내 통관 속도에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, Reaston의 약제학적인 과학, 18판 (1990, 맥 출판사, Easton, Pa. 18042) 페이지 1435-1712는 본 명세서에 참고로 인용되었다. 예를 들어, 상기 조성물은 액체 형태, 또는 동결 건조된 형태인 건조 파우더 형태로 제조될 수 있다. 이러한 조성물을 투여하는 방법은 아래에 설명한다.

버퍼가 제제에 포함되는 경우 상기 버퍼는 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨, 구연산염, 글리실글리신, 히스티딘, 글리신, 리신, 아르기닌, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산 나트륨, 및 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 또는 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다. 이러한 특정 버퍼의 각각은 다른 구체예를 구성한다. 일 구체예에 있어서, 상기 버퍼는 글리실글리신, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산 나트륨 또는 이들의 혼합물이다.

상기 제제에 약제학적으로 허용가능한 방부제가 포함되는 경우, 상기 방부제는 폐놀, m-크레졸, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 2-페녹시에탄올, 부틸 p-하이드록시벤조에이트, 2-페녹시에탄올, 벤질 알코올, 클로부탄올, 및 티메로살, 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 특정 방부제 각각은 다른 구체예를 구성한다. 일 구체예에서, 상기 방부제는 폐놀 또는 m-크레졸이다.

일 구체예에서, 상기 방부제는 약 0.1 mg/ml 내지 약 50 mg/ml의 농도, 약 0.1 mg/ml 내지 약 25 mg/ml의

농도, 또는 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 농도로 포함된다.

[0109] 약제학적 조성물에서 방부제의 용도는 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington에 의해 만들어진 The Science and Practice of Pharmacy, 19판, 1995를 참조할 수 있다.

[0110] 일 구체예에서, 상기 제제는 칼레이트제(chelating agent)를 더 포함할 수 있는데, 여기에서 상기 칼레이트제는 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)의 염, 시트르산, 및 아스파르트산, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 이러한 특정 칼레이트제(chelating agent) 각각은 다른 구체예를 구성한다.

[0111] 일 구체예에서, 상기 칼레이트제는 0.1 mg/ml 내지 5 mg/ml 농도로 포함된다. 일 구체예에서, 상기 칼레이트제는 농도 0.1 mg/ml 내지 2 mg/ml의 농도로 포함된다. 일 구체예에서, 상기 칼레이트제는 2 mg/ml 내지 5 mg/ml의 농도로 포함된다.

[0112] 약제학적 조성물에서 칼레이트제의 용도는 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington에 의해 만들어진 The Science and Practice of Pharmacy, 19판, 1995를 참조할 수 있다.

[0113] 일 구체예에서, 상기 제제는 고분자량 중합체 또는 저분자량 화합물의 군으로부터 선택된 안정제(stabilizer)를 더 포함할 수 있는데, 여기에서 상기 안정제는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG 3350), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스, 그 외 염(예를 들어, 염화 나트륨), L-글리신, L-히스티딘, 이미다졸, 아르기닌, 리신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정된 것은 아니다. 이러한 특정 안정제 각각은 다른 구체예를 구성한다. 일 구체예에 있어서, 상기 L-히스티딘, 이미다졸 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0114] 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 0.1 mg/ml부터 50 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 0.1 mg/ml부터 5 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 5 mg/ml부터 10 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 10 mg/ml부터 20 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 20 mg/ml부터 30 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 고분자량 중합체는 30 mg/ml부터 50 mg/ml까지의 농도로 존재한다.

[0115] 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 0.1 mg/ml부터 50 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 0.1 mg/ml부터 5 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 5 mg/ml부터 10 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 10 mg/ml부터 20 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 20 mg/ml부터 30 mg/ml까지의 농도로 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 저분자량 화합물은 30 mg/ml부터 50 mg/ml까지의 농도로 존재한다.

[0116] 약제학적 조성물에 안정제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, 19판을 참고할 수 있다.

[0117] 일부 구체예에 있어서, 제제는 계면활성제를 더 포함할 수 있고, 그곳에서 계면활성제는 세제, 에톡실화에톡실화된 파자마유, 폴리글리콜라이즈드 (polyglycolyzed) 글리세리드, 아세틸화된 모노글리세리드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사미, 예를 들어 188 및 407, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 알킬화 및 알콕실화 유도체 (트윈, 예를 들어 트윈-20, 또는 트윈-80)와 같은 폴리옥시에틸렌 유도체, 모노글리세리드 또는 그것의 에톡실화 유도체, 디글리세리드 또는 그것의 폴리옥시에틸렌 유도체, 글리세롤, 콜린산 또는 그것의 유도체, 레시틴, 알코올 및 인지질, 글리세로인지질 (레시틴, 케팔린, 포스파티딜세린), 글리세로당지질 (갈락토피라노이드(galactopyranoside)), 스팽고인지질 (스팡고미엘린), 및 스팽고당지질 (세라미드, 강글리오사이드), DSS (도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 도쿠세이트 칼슘(docusate calcium), 도쿠세이트 칼륨(docusate potassium), SDS (소듐 도데실 살레이트 또는 소듐 라우릴 살레이트), 디팔미토일 포스파티딘산, 소듐 카프릴레이트, 담즙산 및 그것의 염 및 글리신 또는 타우린 결합체, 우루소데옥시콜린산(ursodeoxycholic acid), 소듐 콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 타우로콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, N-헥사데실-N,N-디메틸-3-암모니오-1-프로판설포네이트, 아니오닉 (알킬-아릴-설포네이트) 1가 계면활성제, 팔미토일 리소포스파티딜-L-세린, 리소인지질(예를 들어, 에탄올아민의 1-아실-sn-글리세로-3-포스페이트 에스테르, 콜린, 세린 또는 트레오닌), 알킬, 알콕실 (알킬 에스테르), 리소포스파티딜포스파티딜의 알콕시 (알킬 에테르)-유도체 및 포스파티딜콜린, 예를 들어 라우로일 및 리소포스파티딜콜린의 미리스토일유도체, 디팔미토일포스파티딜콜린, 및 극성머리부분의 변화, 즉, 콜린, 에탄올아민, 포스파티딘산, 세린, 트레오닌, 글리세롤, 이노시톨, 및 양전하 DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, 리소포스파티딜세린 및 리소포스파티딜트레오닌, 쯔비티이온 계면활성제 (예를 들어, N-알킬-N,N-디메틸암모니오-1-프로판설포네이트, 3-콜라미도-1-프로필디메틸암모니오-1-프로판설포네이트, 도데실포스

포콜린, 미리스토일 리소포스파티딜콜린, 계란 라이소레시틴), 양이온계면활성제 (4급 암모늄 기체) (예를 들어 세틸-트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸파리디늄 클로라이드), 비이온성의 계면활성제, 폴리에틸렌옥시드/폴리프로필렌옥시드 복록 혼성 중합체 (플루로닉스/테트로닉스, 트리톤 X-100, 도데실  $\beta$ -D-글루코파라노사이드) 또는 고분자 계면활성제 (트윈-40, 트윈-80, 부리지-35), 푸시딘산 유도체-(예를 들어, 타우로디히드로푸시딘산 낫트륨 등), 장쇄지방산 및 C6-C12그의 염 (예를 들어, 올레산 및 카프릴산), 아실카르틴 및 유도체, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘의  $\text{Na}^+$ -아실화된 유도체, 또는 리신 또는 아르기닌의 측쇄 아실화된 유도체, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘 및 중성 또는 산성 아미노산의 임의의 조합을 포함하는 디펩티드의  $\text{Na}^+$ -아실화된 유도체, 중성 아미노산 및 2가 아미노산의 임의의 조합을 포함하는 트리펩티드의  $\text{Na}^+$ -아실화된 유도체 또는 이미다졸린 유도체 또는 이들의 혼합물의 군으로부터 선택될 수 있는 계면활성제로부터 선택될 수 있다. 이들의 특정 계면활성제의 각각은 다른 실시예를 구성한다.

[0118] 약제학적 조성물에 계면활성제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, 19판을 참고할 수 있다.

[0119] 일부 구체예에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 감미료는 적어도 하나의 고강도 감미료, 예를 들어 사카린, 나트륨 또는 칼슘 사카린, 아스파르테임, 아세설팜칼륨, 소듐 시클라메이트, 알리탐, 디하이드칼콘 감미료, 모넬린, 스테비오사이드 또는 수크랄로스 (4,1',6'-트리클로로-4,1',6'-트리데옥시갈락토수크로스), 또는 사카린, 나트륨 또는 칼슘 사카린과 선택적으로 벌크 감미료, 예를 들어, 소르비톨, 마니톨, 프록토오스, 수크로스, 말토스, 이소말트, 글루코오스, 수소화된 글루코오스 시럽, 자일리톨, 캐러멜 또는 꿀을 포함할 수 있다.

[0120] 고강도 감미료는 편리하게 낮은 농도로 사용된다. 예를 들면, 소듐 사카린의 경우에 있어서, 최종 제제의 전체 부피에 기초한 농도는 0.04%부터 0.1% (w/v)까지의 범위일 수 있으며, 일부 구체예에 있어서, 저용량 제제에서 약 0.06%이고, 그리고 고용량 제제에서는 약 0.08% 일 수 있다. 벌크 감미료는 효율적으로 더 많은 양인 약 10% 내지 약 35%, 또는 약 10% 내지 15% (w/v)의 범위에서 사용될 수 있다.

[0121] 상기 제제는 종래의 기술에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19판, 1995, 여기서 제약업계의 종래기술은 원하는 최종 생성물을 얻기 위해서 적절한 성분을 용해하고 혼합하는 것을 포함하고 있다.

[0122] 구 “약제학적으로 허용가능한” 또는 “치료적으로 허용되는”은 분자체(molecular entities) 및 조성물이 생리학적으로 허용가능한 및/또는 인간에게 투여될 때 위장장애(gastric upset), 현기증 등과 같은, 통상적으로 알레르기 또는 유사한 부작용을 만들지 않는 것을 말한다. 본 발명에서 사용된, 용어 “약제학적으로 허용가능한”은 연방의 규제기관 또는 주정부에서 승인된 것 또는 동물 및 보다 구체적으로 인간에 사용하기 위하여 미국 약전 또는 기타 일반적으로 승인된 약전(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985))에 기재된 것을 의미한다.

[0123] 화합물의 투여는 해당 기술분야에서 잘 알려진 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 투여는 경피, 비경구, 정맥, 동맥, 피하, 근육내, 두개내, 안와내, 점안, 심실내, 관절내, 척수내, 조내, 복강내, 뇌실내, 척수초내, 비강내, 에어로졸, 좌약에 의하거나 경구투여일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 약제학적 조성물은 주사, 또는 경구, 폐, 비강, 경피, 안구 투여로 투여될 수 있다.

[0124] 경구 투여의 경우, 웨პ티드 또는 치료적으로 허용되는 염은 예를 들어, 캡슐 또는 타블릿과 같은 단위 투여 형태로 제형화 될 수 있다. 타블릿 또는 캡슐은 결합제(binding agents), 예를 들면, 알파 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스; 충전제, 예를 들면, 락토스, 미정질 셀룰로오스, 또는 인산수소칼슘; 감마제, 예를 들면, 마그네슘 스테아르산염, 탈크, 또는 실리카; 붕괴제, 예를 들면, 감자전분 또는 소듐 전분 글리콜산염; 또는 습윤제, 예를 들면, 소듐 라우릴 설페이트를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 타블릿은 해당 기술분야에서 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상제제는 예를 들면, 용액, 시럽, 또는 혼탁액 형태일 수 있으며, 또는 이들은 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 용매와 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공 될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어, 혼탁제, 예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방; 유효제, 예를 들어, 레시틴 또는 아카시아; 비수성 용매, 예를 들어, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별된 식물성 오일; 및 방부제, 예를 들어, 메틸 또는 프로필-P-하이드 록시벤조에이트 또는 소르브산과 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 완충 염, 향료, 색소, 및/또는 감미제를 적절하게 포함할 수 있다. 필요하다면, 경구 투여용 제제는 바람직하게 활성 화합물이 일정한 시간을 두고서 서서히 효과를 내기 위해서 제제화 될 수 있다.

- [0125] 국소 투여의 경우, 상기 조성물은 활성 화합물의 0.1 내지 10 퍼센트 또는 0.5 내지 5 퍼센트를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 용매로 제형화될 수 있다. 이러한 제제는 크림, 로션, 설하 정제, 에어로졸 및/또는 유제의 형태가 될 수 있으며, 이러한 목적을 위해 당해 기술분야에서 통상적인 것으로서, 경피 또는 매트릭스 또는 막제어형(reservoir type)의 구강 패치가 포함될 수 있다.
- [0126] 비경구 투여의 경우, 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 또는 운반체와 함께 조성물로, 정맥, 피하, 또는 근육내의 주사로 투여될 수 있다. 화합물은 주사에 의해서, 예를 들어, 정맥 주사(bolus injection) 또는 연속 주입(continuous infusion)에 의해서 비경구 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태, 예를 들면, 방부제가 첨가된 앰플 또는 다중-투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 용매로 혼탁액, 용액, 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 제형화제, 예를 들면, 혼탁제, 안정화제, 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 그렇지 않으면, 활성성분은 사용 전에 적합한 용매, 예를 들면, 멸균 주사용 중류수와 함께 조성을 위해 분말형태일 수 있다.
- [0127] 주사에 의한 투여의 경우, 멸균 수성 용매에 화합물(들)을 용해하여 사용하는 것이 일반적이고, 멸균 수성 용매는 또한 버퍼 또는 방부제와 같은 다른 용질뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한 염 또는 글루코스의 충분한 양을 등장용액을 만들기 위해서 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 주사 투여용 멸균용액 또는 혼탁액을 제공하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 운반체와 함께 제형화 될 수 있다. 특히, 주사제는 액체 용액 또는 혼탁액, 유제로서 또는 주사 전에 액체상태의 용액 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태 중 어느 하나로서, 종래의 형태로 제조 될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 엑스트로스, 만니톨, 락토오스, 레시틴, 알부민, 글루탐산나트륨, 시스테인 염산염, 등이 있다. 또한, 원하는 경우, 주사 가능한 약제학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 원하는 경우, 흡수 강화 제제(예를 들어, 리포좀)가 이용될 수 있다. 적절한 약제학적 운반체는 E.W. Martin 의 “Remington's pharmaceutical Sciences” 에 설명되어 있다.
- [0128] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 주진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압된 포장(pressurized packs) 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 전달의 형태로 쉽게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 쥐입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 믹스 및 적합한 분말 염기, 예를 들어 락토오스 또는 전분을 포함하는 것으로 제형화될 수 있다. 비강 내 투여용 화합물은 예를 들면, 분무액으로, 분말 또는 방울의 형태로 사용될 수 있다.
- [0129] 또한 화합물은 직장 조성물, 예를 들면, 좌제 또는 보류관장제, 예를 들면 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 염기를 포함하는 것으로 제형화될 수 있다.
- [0130] 또한, 화합물은 데포제로 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용하는 제제는 주입(예를 들어, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육 내 주사에 의해 투여 될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적당한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용 가능한 오일 중 에멀젼으로서) 또는 이온교환 수지, 또는 난용성 유도체, 예를 들면, 난용성 염과 함께 제형화 될 수 있다.
- [0131] 조성물은, 원한다면, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 포장(pack) 또는 분배 장치로 제공될 수 있다. 포장은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터 포장(blister pack)을 포함할 수 있다. 포장 또는 분배장치는 투여를 위한 지시 사항을 수반할 수 있다.
- [0132] **복용량**
- [0133] 화합물은 예방, 치료 또는 GPCR-리간드 상호작용에 의해서, 전체적으로 또는 부분적으로, 매개된 질병 및 장애의 관리를 위해서 치료학적 유효량으로 환자에게 투여될 수 있다. 화합물 중 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물은 환자의 효과적인 치료 또는 보호 반응을 유도하기에 충분한 양으로 환자에게 투여 될 수 있다. 환자에게 치료 또는 보호 반응을 달성하기 위한 적절한 양은 “치료학적 유효량”으로 정의된다.
- [0134] 독성 및 이러한 화합물의 치료 효과는 예를 들어, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해, 예를 들어, LD<sub>50</sub> (모집단의 50 %에 대한 치명적인 복용량) 및 ED<sub>50</sub> (모집단의 50 %에서 치료학적 유효량)을 결정함으로써 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이며, LD<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub>과 같은 비율로서

표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 사용될 수 있다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 그것에 의한 부작용을 줄이고, 정상세포의 잠재적 손상을 최소화하기 위해서는 영향을 받는 조직의 부위에 이러한 화합물을 대상으로 하는 전달 체계를 설계하기 위한 주의가 필요하다.

[0135] 세포 배양 분석과 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여량의 범위를 공식화하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 화합물의 투여량은 독성이 작거나 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다. 임의의 화합물을 사용하는 방법의 경우, 치료학적 유효량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 추정할 수 있다. 투여량은 세포 배양에서 결정된 것처럼 IC50 (증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위한 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 이러한 정보는 보다 정확하게 인간에서 유용한 투여량을 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장 내 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 측정될 수 있다. 일반적으로, 조절인자(modulator)의 선량당량은 전형적인 환자에 대하여 약 1 ng/kg부터 10 mg/kg까지이다.

[0136] 화합물 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염의 양과 투여 빈도는 연령, 상태 및 환자의 크기뿐만 아니라 치료되는 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 담당 임상의의 판단에 따라 조절될 것이다. 통상적으로 숙련된 의사나 수의사는 용이하게 상태의 진행을 저지 또는 정지, 예방하는데 필요한 약물의 유효량을 처방할 수 있다. 일반적으로는 유효량은 0.001 mg/kg부터 10 mg/kg까지의 체중으로 될 것이 고려되고, 특히 0.01mg/kg 부터 1mg/kg 체중이다. 보다 구체적으로 유효량은 14일 12시간 동안 0.01 micrograms/kg 체중/분부터 100 micrograms/kg 체중/분까지 정맥 투여에 의해 계속적으로 주입하는 것이라고 생각된다. 이는 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3, 4 또는 그 이상의 서브-투여량으로서 필요한 투여량을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 서브-투여량은 단위투여 형태, 예를 들면, 0.01 내지 500 mg을 포함하고, 특히 단위투여 형태 당 활성성분의 0.1 mg 내지 200 mg로 제형화될 수 있다.

[0137] 일부 구체예에 있어서, 펩티드 또는 유사체는 약 0.5 g/kg/분 내지 약 20 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 15 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 10 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 5 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 4 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 3 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 2 g/kg/분, 약 0.5 g/kg/분 내지 약 1 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 2 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 3 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 4 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 5 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 10 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 15 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 15 g/kg/분, 약 1 g/kg/분 내지 약 20 g/kg/분의 속도로 투여된다. 일부 구체예에 있어서, 본명세서에서 설명된 펩티드 또는 펩티드 유사체는 약, 또는 최소 0.5 g/kg/분, 1 g/kg/분, 2 g/kg/분, 3 g/kg/분, 4 g/kg/분, 5 g/kg/분, 6 g/kg/분, 7 g/kg/분, 8 g/kg/분, 9 g/kg/분, 10 g/kg/분, 15 g/kg/분, 또는 20 g/kg/분의 속도로 투여된다. 투여량은 약 또는 최소 1~24시간 또는 종료점을 포함하여, 이들의 임의의 시간당 증가 동안에 투여될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 투여량은 약 1 내지 약 7일, 약 2 내지 약 7일, 약 3 내지 약 7일, 약 4 내지 약 7일, 약 5 내지 약 7일, 또는 약 6 내지 약 7일 동안 투여된다. 일부 구체예에 있어서, 투여량은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 또는 약 7일 동안 투여된다.

[0138] 일부 실시예에서, 약제학적 제제는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 활성 성분의 적절한 양, 예를 들어, 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 포함하는 적절한 크기의 단위 투여량으로 세분된다. 제제의 단위 용량에서 활성 화합물의 양은 약 0.01 mg 부터 약 1000 mg까지, 약 0.01 mg 부터 약 750 mg까지, 약 0.01 mg 부터 약 500 mg까지, 및 약 0.01 mg 부터 약 250 mg까지 특정 적용에 따라서 변화되거나 조정될 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투여 요법의 결정은 당해 기술분야의 범위 내에 있다. 편의를 위해, 총 투여량은 하루 동안 부분으로 나누어 투여될 수 있다.

### [0139] 의료 용도

[0140] 조성물은 혈압의 감소에 양호하게 반응할 임의의 심혈관계 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 질환은 만성 고혈압, 고혈압성 위기(급성 고혈압성 긴급증), 급성 울혈성 심부전, 협심증, 급성 심근경색, 좌심실부전, 뇌혈관 폐쇄 부전(cerebrovascular insufficiency), 및 두개 내 출혈을 포함한다. 정맥 주사는 급성 심혈관계 질환을 치료하기 위한 하나의 비-제한적인 방법이다. 이러한 방법은 이를 필요로하는 대상 또는 환자에게 하나 이상의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함 할 것이다. 급성 심혈관계 질환의 예에는 고혈압성 위기, 임신 중독증, 및 급성 및 울혈성 심부전을 포함하며, 이에 한정되지 않는다.

[0141] **병용 요법(Combination Therapies)**

[0142] 또한 심장혈관계 및/또는 심장콩팥(cardiorenal) 질환의 치료를 위한 다른 약물과 조합하여 전술한 바와 같은 조성물 중 하나 이상을 투여함으로써 임의의 심장혈관계 또는 심장콩팥 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0143] 이러한 다른 약물은 푸로세미드와 같은 이뇨제; 니트로글리세린과 같은 혈관확장제, 니트로프루시드, 뇌 나트륨 이뇨펩티드(BNP), 또는 그의 유사체; 도부타민과 같은 근육수축제(inotrope); 캡토프릴 및 에날라프릴과 같은 안지오텐신 콘버턴 효소(ACE) 억제제; 카르베딜올 및 프로프라놀롤과 같은  $\beta$  차단제; 발사르탄 및 칸데사르탄과 같은 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs); 및/또는 스피로놀락톤과 같은 알도스테론 길항제를 포함한다.

[0144] 병용 요법에서, 하나 이상의 화합물 또는 조성물은 이 치료제의 고용량과 관련된 부작용을 줄이고 심장혈관계 및/또는 심장콩팥 질환의 치료 효능을 증가시키기 위해서 심장혈관계 및/또는 심장콩팥 질환의 치료를 위하여 하나 이상의 약제와 공통투여된다.

[0145] 상기 병용요법은 상승 및 부가 치료효과가 있다. 시너지는 그들의 결합 효과가 그들의 개별 효과의 합보다 큰 경우로서 둘 이상의 제제의 상호작용으로 정의된다. 예를 들어, 단독으로 질병을 치료하는데 약제 A의 효과는 25 %이고, 단독으로 질병을 치료하는데 약물 B의 효과는 25 %이지만, 이 약물이 결합될 때 질환을 치료하는데 효과가 75 %인 경우, A 및 B는의 효과는 시너지이다.

[0146] 첨가성(Additivity)은 2개 이상의 제제의 상호 작용으로서 그들의 결합된 효과가 그들의 개별 효과의 합과 동일하기 위한 것으로 정의된다. 예를 들어, 단독으로 질병을 치료하는데 약물 A의 효과는 25 %이고, 단독으로 질병을 치료하는데 약물 B의 효과는 25 %이지만, 이 약물이 결합될 때 질환을 치료하는데 효과가 50 %인 경우, A 및 B의 효과는 첨가성이다.

[0147] 약물 치료요법의 향상은 공동요법에서 사용되는 각각 또는 양쪽 제제의 이상반응(AE)의 발생을 줄이는 그들의 병용 효과로서 2 이상의 제제의 상호작용으로 설명될 수 있다. 역효과 발생의 감소는 예를 들어, 공동요법에서 사용되는 각각 또는 양쪽 제제의 더 낮은 투여량의 투여의 결과일 수 있다. 예를 들어, 만약 약물 A의 효과는 단독으로 25 %이며, 표시된 투여량의 45 % 이상 반응 발생률이 있는 경우; 그리고 약물 B의 효과는 단독으로 25 %이며, 표시된 투여량 30 %의 이상 반응 발생률이 있지만, 두 약물이 각각의 표시된 투여량 이하로 결합될 때, 만약 전체적인 효과가 35 %이고 (상승 또는 부가는 없는 향상) 이상 발생률이 20 %이면, 약물 치료 요법의 향상이 있다.

[0148] 하기 실시예는 예시적인 것이나, 본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물에 한정되지 않는다. 다른 적합한 변형 및 치료에 일반적으로 발생하는 조건과 매개 변수의 다양한 변형은 그 실시예들의 사상 및 범위 내에서 당업자에게 명백하다.

[0149] **실시예 1: 화합물의 합성**

[0150] 본 명세서에 기재된 펩티드 및 중간체는 펩티드 합성의 고체상 방법에 의해서 제조하였다.(R. Merrifield J. Am. Chem. Soc. 1964, 85, 2149; M. Bodansky, "Principles of Peptide Synthesis." Springer-Verlag, 1984. 참조) 사용된 펩티드 합성 및 정제 과정은 당해 기술분야에서 잘 사용되는 표준방법으로, 아미노산의 커플링 단계, 세척 단계, 탈보호 단계, 수지 분해 단계, 및 시판중인 펩티드 합성장치 및 상용 수지 및 보호된 아미노산을 사용하는 이온교환 및 HPLC 정제방법을 포함하고, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 펩티드는 Fmoc-보호된 아미노산(미리 활성화되었거나 그 자리에서(in situ) 활성화된)을 첨가하고 불용성 지지체 수지에 부착된 산 분해성 링커에 피페리딘을 가진 Fmoc기의 탈보호 단계에 의하여 그들의 C-말단으로부터 합성되었다. 합성 후, 수지 결합된 펩티드는 측쇄가-탈보호되고 트리플루오로아세트산 및 양이온 스케빈저와 함께 수지로부터 분리되었다. 펩티드는 수성 추출로써 또는 에테르 또는 t-부틸 메틸 에테르 등의 유기 용매에서 침전시킨 다음에 원심 분리 및 디肯딩(decanting)으로써 및/또는 HPLC 및 동결건조로써 정제되었다.

[0151] **실시예 2: B-어레스틴 점증분석(B-arrestin recruitment assay)**

[0152] GPCR에 의해 매개된  $\beta$ -어레스틴 함수의 근위부의 이벤트는 GRK에 의해 리간드 결합 및 수용체 인산화를 따라 수용체로 점증된다. 따라서,  $\beta$ -어레스틴 점증의 측정은  $\beta$ -어레스틴 기능에 대한 리간드의 효능을 결정하는데

사용되었다.

[0153] 인간과 쥐 안지오텐신 2 제1형 수용체 (각각 인간 AT1R 및 쥐 AT1aR)에 B-어레스틴-2 점증은 PathHunter™의  $\beta$ -어레스틴 분석 (DiscoveRx 법인, Fremont CA)으로 측정되었다. 세포, 플라스미드(들), 및 검출 시약(들)은 DiscoveRx에서 구입하고, 분석은 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 인간의 AT1R 및 쥐 AT1aR은 pCMV-ProLink 백터로 클로닝, 시퀀싱에 의해 검증 및 PathHunter의  $\beta$ -어레스틴 HEK293 세포로 형질 전환하였다. 안정적으로 형질전환된 클론 세포주는 하이그로마이신 및 G418로 선택되었다. 선택된 클론 세포주는 모든 실험에 사용되었다.

[0154] 분석을 위해서, 4,000~8,000 세포는 20  $\mu$ L 량으로 383-웰 마이크로플레이트 "HiBase" 소형 플레이트에서 웰 당 세포를 뿐이고 인큐베이터 ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$ , 포화 습도)에서 밤새 성장했다. 펩티드를 10 mM의 농도로 DMSO에 용해시켰다. 펩타이드는 추가로 100  $\mu\text{M}$  부터 1 pM까지의 범위에서 최종 농도에 도달하는 세포에 펩티드를 추가한 분석 완충액 (20 mM의 HEPES와 Hank 의 균형잡힌 염 용액)에 희석하였다. 세포는 5 %  $\text{CO}_2$  내  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 60 분 동안 배양한 다음에, 각 웰에 PathHunter 검출 시약의 2  $\mu\text{L}$  를 첨가하였다. 마이크로플레이트는 60분 동안 실온에서 인큐베이션 한 후, 발광은 BMG LABTECH로부터 PHERAstar 플러스 마이크로플레이트 리더를 이용하여 측정하였다. 수용체에 B-어레스틴-2 점증은 임의의 단위로 표시되는 상대적인 발광 강도로 나타냈다. 결과는 하기의 표 5에 표시된다.

#### 실시예 3: IP1 축적분석(IP1 accumulation assay)

[0155] G 단백질 커플링 효능의 이차 측정도 수행하였다. IP3는  $\text{G}_{\alpha-q}$ 에 의한 포스포리파제 C의 활성화에 의해 발생된다. IP3는 리튬클로라이드와 열화를 차단하여 세포에 축적하도록 강요될 수 있는 IP1로 저하된다. 따라서 우리는 G 단백질 활성화를 위한 리간드 효능을 결정하기 위해서 IP1의 축적을 측정하였다.

[0156] 인간과 랫트 안지오텐신 2 제1형 수용체 (각각, 인간 AT1R 및 랫트 AT1aR)에 의해 생성된 IP1 축적은 Cisbio에서 구입한 IP-1TB의 키트를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 측정하였다. 인간 AT1TR 또는 랫트 AT1aR를 안정하게 발현하는 클론 세포주의 형질 감염은 모든 실험에 사용하였다.

[0157] 분석의 경우, 4,000~8,000 세포는 20  $\mu\text{L}$ 의 양으로 384-웰 소량의 마이크로 플레이트 "HiBase" 소량 플레이트에서 웰 당 심어졌고, 5 %  $\text{CO}_2$  내  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 성장시켰다. 세포 성장 배지는 50 mM의 염화 리튬을 함유하는 Cisbio에 의해 공급된 자극 완충액으로 대체하였다. 펩티드 TRV0111318-336; 468-471; 479-482; 546-548; 847-860부터 TRV0111879-885는 10mM의 농도로 DMSO에 용해되었다. 작용제 탐지를 위해, 펩티드는 100  $\mu\text{M}$  부터 1 pM까지의 범위에서 최종 농도에 도달하기 위해 세포에 펩타이드를 추가한 자극 버퍼에 희석하였다. 펩타이드를 첨가한 다음에, 세포는 30 분 동안 5 %  $\text{CO}_2$ 에서  $37^{\circ}\text{C}$ 로 배양하고, 제조업체의 지침 (Cisbio) 당 희석된 미리 혼합된 HTRF IP-1 시약의 4  $\mu\text{L}$  와 용해된다. 마이크로플레이트는 실온에서 60-90분 동안 배양되었고, 그리고 나서 BMG LABTECH로부터 PHERAstar 플러스 마이크로플레이트 리더를 사용하여 시분해 형광 강도를 측정하였다. IP1 축적은 665 nm 내지 620 nm에서 측정된 시분해 형광 강도의 비율의 변화로 측정 하였다. 결과는 아래의 표 5, 3에 표시된다.

#### 표 5

표식 또는 SEQ ID NO:	IP1 G-단백질 분석					
	인간 AT1R			랫트 AT1aR		
	pEC50	EC50 (nM)	기간	pEC50	EC50 (nM)	기간
hAngII	9.2	0.6	103	9.2	0.6	104
losartan	>9.2	>10000	<103	>9.2	<0.6	<104
SEQ ID NO: 1	>9.2	>10000	n/a	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 2	<9.2	10000	<103	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO: 3	>9.2	>10000	n/a	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO:4	<9.2	2.5	<103	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO:5	<9.2	3.2	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:6	<9.2	63.1	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 7	>9.2	>10000	n/a	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO:8	<9.2	6310	<103	>9.2	>0.6	n/a

SEQ ID NO:9	<9.2	5	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:10	<9.2	1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:11	<9.2	>1.3	<103	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO:12	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 13	>9.2	>1.3	n/a	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO: 14	>9.2	>1.3	n/a	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO: 15	>9.2	>1.3	n/a	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:16	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:17	<9.2	<1.3	<103	<9.2	>0.6	>104
SEQ ID NO:18	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:19	<9.2	>1.3	<103	>9.2	>0.6	n/a
SEQ ID NO:20	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 21	>9.2	>1.3	n/a	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:22	>9.2	>1.3	n/a	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:23	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO:24	<9.2	<1.3	>103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 29	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 30	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 31	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 32	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 33	<9.2	>1.3	<103	N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 34	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 35	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 36	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 37	N.Q.	N.Q.		<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 38	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 39	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 40	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 41	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 42	<9.2	>1.3	<103	N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 43	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 44	N.Q.	N.Q.		<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 45	<9.2	>1.3	<103	N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 46	<9.2	>1.3	<103	N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 47	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 48	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 49	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 50	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 51	<9.2	>1.3	<103	N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 52	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 53	N.Q.	N.Q.		N.Q.	N.Q.	
SEQ ID NO: 54	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 55	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 56	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 57	Inactive	Inactive		Inactive	Inactive	
SEQ ID NO: 58	Inactive	Inactive		<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 59	Inactive	Inactive		<9.2	>0.6	<104
SEQ ID NO: 60	<9.2	>1.3	<103	<9.2	>0.6	<104

[0160] 기간 (hAngII에 대해); N.Q.=정량화되지 않은

### 표 6

베타-어레스틴2 분석						
표식 또는 SEQ ID NO:	인간 AT1R			랫트 AT1aR		
	pEC50	EC50 (nM)	기간	pEC50	EC50 (nM)	기간
hAngII	8.5	3.2	101	8.5	3.2	105
losartan	<8.5	>3.2	<101	Inactive	Inactive	



[0162] 기간 (hAngII에 대해); N.Q.=정량화되지 않은

**[0163] 실시예 4: 칼슘 가동화 분석(Calcium mobilization assay)**

[0164] G 단백질 효능은 여러 가지 방법으로 측정될 수 있다. GPCR는 작용제에 의해 활성화되면 헤테로트리메트릭 G 단백질 활성화의 Gq 서브 클래스에 대한 몇 가지 신호 전달의 다양한 분석이다. 가장 일반적으로 측정된 경로 중 하나는 Galpha-q에 의해서 포스포 리파제 C의 활성화; IP3가 배출한 분해된 포스파티딜 이노시톨 비스포스페이트; IP3 차례로 IP3 수용체를 통해 세포 내 저장소에서 세포질에 칼슘을 배출한다. 따라서 우리는 G 단백질의 활성화를 위한 리간드 효능을 결정하기 위해, 세포 내 자유 칼슘을 측정하였다.

[0165] 인간과 랫트 안지오텐신 2 제1형 수용체 (각각, 인간 AT1R 및 쥐 AT1aR)에 의해 생성된 세포내 자유 칼슘은 Fluo-4 NW 키트로 인비트로젠에서 구입한 제조업체의 지침에 따라 사용하여 측정하였다. 인간 AT1TR 또는 랫트 AT1aR을 안정하게 발현하는 클론 세포주의 형질 감염은 모든 실험에 사용하였다.

[0166] 분석의 경우, 25,000 세포는 90  $\mu$ L의 양으로 96-웰 마이크로 플레이트 당 심어졌고, 5 % CO<sub>2</sub>에서 37 °C에서 밤새 성장시켰다. Fluo-4 NW 염료가 프로베네시드 및 분석 완충액 (20 mM의 HEPES와 Hank의 균형 잡힌 염 용액)과 혼합되고, 그리고 세포 성장 배지는 이 혼합물에서 상기 혼합물과 교체한 다음, 5 % CO<sub>2</sub>에서 37 °C에서 30-45분 동안 배양하였다. 웨프티드를 1mM의 농도로 탈이온수에 용해시켰다. 웨프티드는 10  $\mu$ M부터 1 pM까지의 범위에서 최종 농도에 도달하는 세포에 웨프타이드를 추가하는 분석 완충액 (20 mM의 HEPES와 Hank의 균형 소금 용액)에 추가로 희석되었다. 형광 강도가 BMG LABTECH에서 구입한 NOVostar 마이크로 플레이트 리더를 이용하여 측정하는 동안에 웨프티드는 세포에 추가되었다. 리간드 첨가후 5초 및 20 초 이상을 기초로 접어서 상대 형광 강도가 표현된 칼슘 이동을 측정하였다.

**[0167] 실시예 5: 정상 랫트에서 웨프티드의 평가 (예언적 실시예)**

[0168] 혈관 및 심장 기능에 본원에 기재된 웨프티드의 효과는 랫트의 예비 투약 실험에서 0.1-10  $\mu$ m/kg/분의 범위에서 정맥에 투여량 주입하여 테스트된다. 다양한 혈류 역학적 측정은 평균 동맥압, 심박수 및 압력 체적의 관계를 포함하도록 만들어진다. 웨프티드는 HR에 영향이 거의 없는 평균 동맥압의 용량 의존적 감소를 생산할 것으로 예상된다. 또한, 웨프티드 단부 수축기 압력 볼륨의 관계의 기울기가 증가할 것으로 예상되며, 혈관 수축의 감소의 환경(background)에서 박출량의 보전 결과, 사전-동원성 박출 작업량이 보존된다.

**[0169] 실시예 6: 급성 심부전의 페이스 개 모델에서 웨프티드의 평가. (예언적 실시예)**

[0170] 본원에 기재된 웨프티드 (0.01, 0.1, 1, 10 및 100 mcg/kg/분 투여량 단계적 확대, 30 분마다 투여량)는 페이스 심부전 모델에 투여된다. 페이스 개 모델에서, 페이스 메이커는 주입되고, 개 심장이 분당 240 비트의 속도로 10일에 진행되고, 감소 좌심실 수축기 기능, 오른쪽 울혈의 결과이고, 레닌-안지오텐신 시스템 활동에 상승한다. 심부전 개에서 웨프티드 중 하나 이상은 평균 동맥압, 전신 혈관 저항, 폐 모세혈관 죄기압 및 적절한 동맥압으로 용량 의존적인 감소를 가져오게 되었고, 심박출량은 이들 동물에서 유지될 것으로 예상된다. 신장 수준에서, 신장 혈관 저항의 상당한 감소로 인한 신장 혈류에서 용량 의존적으로 증가하는 것으로 예상되고있다. 소변 나트륨 배출은 유지되는 요배설량, 소변 칼륨, 사구체 여과 속도로 드물게 증가할 수 있다.

[0171] 일부 실시예들은 특정예를 참조하여 설명하였지만, 다양한 변형이 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 당업자에 의하여 용이하게 실시될 수 있다.

[0172] 출원 데이터 시트에서 본 명세서에 언급된 및/또는 열거된 미국특허, 미국특허출원 공보, 미국특허출원, 외국특허, 외국특허출원 및 비특허문헌 모두 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

**서 열 목록**

SEQUENCE LISTING

<110> Trevena, Inc.

Yamashita, Dennis

Chen, Xiao Tao

<120> Beta-Arrestin Effectors And Compositions And Methods Of Use

Thereof

<130> 138851.00802

<150> 61/592,887

<151> 2012-01-31

<160> 64

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 1

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Ala

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 2

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ala

1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 3

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ala

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 4

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Ile

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 5

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Leu

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 6

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Val

1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 7

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Thr

1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 8

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Ser

1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 9

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Met

1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<400> 10

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Phe

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 11

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ile

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 12

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Leu

1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220

><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 13

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Val

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 14

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Thr

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 15

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ser

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 16

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Met

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 17

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Phe

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 18

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ile

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 19

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Leu

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 20

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Val

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 21

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Thr

1	5
---	---

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<400> 22

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ser

1	5
---	---

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

&lt;400&gt; 23

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Met

1 5

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic peptide

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Sarcosine

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

&lt;400&gt; 24

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Phe

1 5

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic peptide

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Sarcosine

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (2)..(2)

&lt;223&gt; Arg, Met

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (4)..(4)

&lt;223&gt; Tyr, D-Cys

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid, 1-aminocyclopentanecarboxylic acid, 2-amino-2-methylpropanoic acid, (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid,

(2S)-2-amino-3-hydroxy-3-methylbutanoic acid, NMeIle, or Ile

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-neopentyl, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, or Cys

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid residue, 2-amino-2-methylpropanoic acid,

(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid,

(2S)-2-amino-3-hydroxy-3-methylbutanoic acid, or null

<400> 25

Xaa Xaa Val Xaa Xaa His Xaa Xaa

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys, Asn, Glu, Trp, Pro, Tyr, His

<400> 26

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Xaa

1 5

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Arg, Met

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro, Pro-NH-i-Pr, Pro-NH-neopentyl, Pro-NH-Et, Pro-NH-Me, or Cys

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, D-Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys,

Asn, Glu, Trp, Pro, Tyr, His, or null

<400> 27

Xaa Xaa Val Tyr Xaa His Xaa Xaa

1	5
---	---

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213>

artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, D-Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys,  
Asn, Glu, Trp, Pro, or His

<400> 28

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid

<400> 29

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Val

1 5

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid

<400> 30

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Thr

1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> (2S)-2-amino-3-hydroxy-3-methylbutanoic acid

<400> 31

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 32

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Gly

1 5

<210> 33  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> artificial sequence  
<220><223> synthetic peptide  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Sarcosine  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> 2-amino-2-methylpropanoic acid  
<400> 33  
Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Val

1 5  
<210> 34  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> artificial sequence  
<220><223> synthetic peptide  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Sarcosine  
<220><221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid  
<400> 34  
Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Cys

1 5  
<210> 35  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> artificial sequence  
<220><223> synthetic peptide  
<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220>

><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> 2-amino-2-methylpropanoic acid

<400> 35

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 36

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Asn

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

&lt;400&gt; 37

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro His

1 5

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic peptide

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Sarcosine

&lt;220&gt;

&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

&lt;400&gt; 38

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Gln

1 5

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic peptide

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Sarcosine

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

&lt;400&gt; 39

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Pro

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 2-amino-2-methylpropanoic acid

<400> 40

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Thr

1 5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 41

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 42

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Arg

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<

222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 43

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Glu

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 44

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Asp

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 45

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ala

1 5

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro-NH-i-Pr

<400> 46

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Xaa

1 5

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro-NH-neopentyl

<400> 47

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Xaa

1 5

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro-NH-ethyl

<400> 48

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Xaa

1 5

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pro-NH-methyl

<400> 49

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Xaa

1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 50

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Lys

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 51

Xaa Lys Val Tyr Xaa His Pro Ala

1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220>

><221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Cys

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Ala

<400> 52

Xaa Arg Val Xaa Ile His Cys Xaa

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Cys

<400> 53

Xaa Arg Val Xaa Ile His Cys

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 54

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Trp

1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<400> 55

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Tyr

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid

<400> 56

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Ala

<400> 57

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-methyl-isoleucine

<400> 58

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Ala

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Ala

<400> 59

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Ala

<400> 60

Xaa Arg Val Tyr Pro His Pro Xaa

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 2-amino-2-methylpropanoic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys, Asn, Glu,

Trp, Pro, Tyr, His, or null

<400> 61

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys, Asn, Glu,  
Trp, Pro, Tyr, His, or null

<400> 62

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Cys

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys, Asn, Glu,  
Trp, Pro, Tyr, His, or null

<400> 63

Xaa Arg Val Xaa Ile His Pro Xaa

1

5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Sarcosine

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-methyl-isoleucine

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ile, Leu, Val, Thr, Ser, Met, Phe, Gly, Asp, Lys, Asn, Glu,  
Trp, Pro, Tyr, His, or null

<400> 64

Xaa Arg Val Tyr Xaa His Pro Xaa

1

5