(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0117256
(43) 공개일자 2022년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7022784
(22) 출원일자(국제) 2020년12월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/133436
(87) 국제공개번호 WO 2021/110061
국제공개일자 2021년06월10일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/122391 2019년12월02일 중국(CN)

(71) 출원인
엔리티사 (상하이) 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 푸동 뉴 디스트릭트 상하이 201318, 칭다이 로드, 넘버 800, 블록 1, 빌딩 에이, 룸 201, 202, 203
(72) 발명자
구, 밍
중국, 지앙수 214437, 장인, 둥성 웨스트 로드, 넘버 2, 비13
송, 마오치앤
중국, 지앙수 214437, 장인, 둥성 웨스트 로드, 넘버 2, 비13
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **펩타이드 및 염증 치료에서의 이의 용도**

(57) 요 약

하기 아미노산 서열을 포함하는 화합물, 및 상기 펩타이드 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염:

W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G

여기서, W, X^1, U, X^2, Y 및 G는 상세한 설명에 제시된 의미를 가짐. 상기 화합물은 상처, 화상, 및 점막 장애, 예컨대 항문직장질환, 염증성 장질환, 부인과 질환 및 치과 질환을 포함하는 염증을 특징으로 하는 병태의 치료에 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 8/64 (2013.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
(72) 발명자
잰슨, 잰-크리스터
스웨덴, 웁살라 에스-751 23, 후사르가탄 3
사무엘손, 벵트 잉에마르
스웨덴, 솔나 에스-171 65, 솔나바겐 9, 플로어 9, 9에이, 바이오메디쿰

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 아미노산 서열을 포함하는 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염:

W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G

여기서,

W는 1개 또는 2개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala 및 DOPA 기 중 하나 이상에서 선택되고, 이러한 서열은 선택적으로 3,4-디히드로신남산(HCA) 잔기로 N-말단화되고;

X^1은 Pro, Hyp 또는 diHyp를 나타내고;

U는 Tyr 또는 DOPA를 나타내고;

X^2는 Ser, Pro, Hyp 또는 diHyp를 나타내고;

Y는 1개 내지 5개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala, Pro, Hyp, diHyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기 중 하나 이상에서 선택되고;

G는 존재하지 않거나, DOPA 또는 도파민을 나타냄.

청구항 2

제1항에 있어서, G가 존재하지 않는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X^1이 Pro를 나타내는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X^2가 Hyp를 나타내는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W가 HCA, HCA-Ala-, Ala, DOPA, Lys-Ala- 및 DOPA-Ala- 기에서 선택되는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 4개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala, Hyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기 중 하나 이상에서 선택되는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, Y가 4개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 -Pro-Y^1-Y^2-Lys-, -Hyp-Y^1-Y^2-Lys- 및 -Thr-Y^1-Y^2-Lys- 기에서 선택되고, 여기서 Y^1과 Y^2는 각각 독립적으로 Ala, Hyp, Pro, Thr, DOPA 및 Tyr 기에서 선택되는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한

염.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, Y로 정의되는 아미노산 서열이 -Hyp-Thr-Tyr-Lys-, -Hyp-Thr-DOPA-Lys-, -Hyp-Thr-Ala-Lys-, -Thr-Tyr-Hyp-Lys-, -Thr-DOPA-Hyp-Lys- 및 -Thr-Ala-Hyp-Lys- 기에서 선택되는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y로 정의되는 아미노산 서열이 -Hyp-Thr-, -Thr-Tyr-, -Thr-DOPA-, -Hyp-Thr-Tyr-, -Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-, -Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA- 및 -Hyp-Thr-DOPA- 기에서 선택되는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 갖는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염:

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 5);

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 6);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 7);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 8);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 9);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 10);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 11);

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 12);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 13);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 14);

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 15);

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 16);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 17);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 18);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 19);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 20);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 21);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 22);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 23);

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 24);

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 25);

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 26);

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 27);

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 28);

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 29);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 30);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 31);

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 32);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 33);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 34);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 35); 또는

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 36).

청구항 11

제1항에 있어서, G가 DOPA 및/또는 도파민을 나타내는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 또는 제11항에 있어서, W가 Ala 또는 Lys-Ala를 나타내는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 갖는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염:

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 38);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 39);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-도파민 (서열번호 40);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA (서열번호 41);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 42);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA (서열번호 43);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 44);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 45);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-도파민 (서열번호 46);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 47);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 48);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 49);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 50);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 51);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 52);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 53);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 54);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 55);

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 56);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 57);

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 58); 또는

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 59).

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 Ala를 나타내고;

X^1이 Pro를 나타내고;

X^2가 Pro를 나타내고;

Y가 -Thr-Tyr-Pro-Lys-, -Thr-DOPA-Pro-Lys-, -Pro-Thr-DOPA-Lys-, -Pro-Thr-Tyr-Lys-, -Thr-Tyr-Lys-, -Tyr-Pro-Lys- 및 -DOPA-Pro-Lys- 기에서 선택되고/되거나;

G가 존재하지 않는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 갖는, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염:

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 60);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 61);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 62);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys (서열번호 63);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys (서열번호 64);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys (서열번호 65);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys (서열번호 66);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 67);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 68);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 69);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 70);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 71);

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 72);

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 73); 또는

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 74).

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 또는 동물 의약에 사용하기 위한, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 의약품에 사용하기 위한, 화합물, 및 상기 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물과, 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 국소 투여에 적합하고/하거나, 국소 투여용으로 조정되고/되거나, 국소 투여용으로 포장 및 제시되며, 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체가 국소 아쥬반트, 희석제 또는 담체인, 약학적 제형.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 겔, 스프레이, 크림, 연고 또는 건조 분말의 형태인, 약학적 제형.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 또 다른 항염증제, 또는 부작용으로 염증을 일으키는 것으로 알려진 작용제를 추가로 포함하는, 약학적 제형.

청구항 22

하기 구성요소 (A)와 (B)를 포함하고, 구성요소 (A)와 (B)가 각각 서로 병용투여하는 데 적합한 형태로 제공되는 부품 키트(kit of parts):

(A) 제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 약학적 제형; 및

(B) 또 다른 항염증제, 또는 부작용으로 염증을 일으키는 것으로 알려진 작용제를, 약학적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합된 형태로 포함하는 약학적 제형.

청구항 23

제1항 내지 제15항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 염증, 염증성 장애 및/또는 염증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물, 약학적 제형 또는 부품 키트.

청구항 24

염증, 염증성 장애 및/또는 염증을 특징으로 하는 장애의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 약학적 제형, 또는 제22항에 정의된 바와 같은 부품 키트의 용도.

청구항 25

염증, 염증성 장애 및/또는 염증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 약학적 제형, 또는 제22항에 정의된 바와 같은 부품 키트를, 이러한 치료를 필요를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증, 염증성 장애 및/또는 염증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법.

청구항 26

제23항, 제24항 또는 제25항에 있어서, 염증을 특징으로 하는 장애가 상처 또는 화상이거나, 상처 또는 화상을 유발하는, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상처를 유발하는 장애가 치핵(haemorrhoids) 또는 궤양성 대장염인, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

청구항 28

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항(적절한 경우)에 있어서, 상기 화합물(들) 또는 이의 염이 국소 제형의 형태로 국소 투여되는, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 관련 병태가 피부에의 직접 국소 투여에 의해 치료되는, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 관련 병태가 점막 표면에의 직접 국소 투여에 의해 치료되는, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

청구항 31

제16항 내지 제30항 중 어느 한 항(적절한 경우)에 있어서, 상기 화합물(들)이 경구, 정맥내, 피부 또는 피하, 비강, 근육내, 복강내, 폐 또는 항문직장 전달을 통해 투여되는, 화합물, 약학적 제형, 부품 키트, 용도 또는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 펩타이드, 인간 의약에서의 이러한 펩타이드의 용도, 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 예를 들어 염증 치료에서의 이러한 펩타이드 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 염증은 전형적으로, 예를 들어 미생물, 특정 항원, 손상된 세포, 또는 물리적 및/또는 화학적 인자의 침입에 대한 국소화된 조직 반응을 특징으로 한다. 염증 반응은 일반적으로 손상을 일으키는(injurious) 작용제와 손상된 조직 둘 모두를 파괴하거나, 희석시키거나 또는 격리시킬 뿐아니라, 조직 치유를 개시하는 작용을 하는 보호 메커니즘이다.

[0003] 염증은 물리적 외상, 감염, 일부 만성 질환(예를 들어, 건선, 및 류마티스 관절염과 같은 자가면역질환), 및/또는 외부 자극(예를 들어, 알레르기 반응의 일부로서)에 대한 화학적 및/또는 생리학적 반응으로 인해 발생할 수 있다. 염증 매개체가 혈류 및 국소 혈관의 확장을 증가시켜 발적 및 발열을 유발하고, 체액의 삼출을 증가시켜 종종 국소화된 종창, 염증 부위로의 백혈구 이동 및 통증을 유발하는, 일련의 복잡한 사건이 관련되어 있을 수 있다.

[0004] 다수의 병태/장애는 비정상적인 조직 손상성 염증을 특징으로 하고/하거나, 비정상적인 조직 손상성 염증에 의해 유발된다. 이러한 병태는 전형적으로 숙주에게 유익한 것보다 더 유해한 영향을 초래하는 면역 방어 메커니즘을 특징으로 하며, 일반적으로 다양한 정도의 조직 발적 또는 충혈, 종창, 고열, 통증, 가려움, 세포 사멸, 조직 파괴, 세포 증식 및/또는 기능 상실과 관련이 있다. 이의 예에는, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, 사구체신염 및 이식 거부반응이 포함된다.

[0005] 전형적으로, 일련의 복잡한 사건은 국소 혈관의 확장을 통한 혈류 증가(발적 및 발열을 유발함), 백혈구 및 혈장의 유출(종종 국소화된 종창을 유발함), 감각 신경의 활성화(일부 조직에서 통증을 유발함) 및 기능 상실과 같은 염증성 변화를 유발한다. 이러한 염증성 변화는 호중구, 단핵구, 대식세포 및 림프구와 같은 세포와, 혈관작용아민(vasoactive amine), 사이토카인, 보체인자 및 활성산소(reactive oxygen species)와 같은 염증 매개체가 함께 관여하는 일련의 세포 및 생화학적 사건에 의해 촉발된다.

[0006] 무엇보다도, 염증은 상처 치유 과정에서 핵심적인 역할을 한다. 따라서, 상처와 화상은 염증과 관련이 있는 병태로 분류될 수 있다. 당업계의 통상적인 생각은, 항염증제가 상처 치유 과정에 유해할 수 있기 때문에 열린상처(open wound)에 직접 적용되어서는 안된다는 것이다.

[0007] 섬유증은, 염증이 있거나 손상된 조직 내부 및 그 주변에 섬유성 결합조직(콜라겐 및 피브로넥틴과 같은 세포외 기질(ECM: extracellular matrix)의 구성요소)이 과도하게 축적되는 것으로 정의된다. 콜라겐 침착은 전형적으로 상처 치유의 가역적 부분이지만, 조직 손상이 심각하거나, 상처 치유 반응 자체가 조절되지 않는 경우, 이는 종종 점진적으로 비가역적인 섬유증 반응으로 발전할 수 있다. 나아가, 섬유생성(fibrogenesis)은 다수의 만성 염증성 질환뿐 아니라, 말기 간질환, 신장질환, 특발성 폐섬유증(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis) 및 심

부전에서 이환율과 사망률의 주요 원인인 것으로 알려져 있다. 이는 또한, 피부경화증, 류마티스 관절염, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 골수섬유증 및 전신성 홍반성 루푸스와 같은 다수의 만성 자가면역질환의 병리학적 특징이다. 섬유증은 또한 다수의 진행성 근병증, 전이 및 이식편 거부반응의 발병기전에 영향을 미칠 수 있다.

[0008] 미틸러스 에둘리스 족사 단백질(mefp: *Mytilus edulis* foot protein)로도 알려져 있는 홍합 접착 단백질(MAP: mussel adhesive protein)은, 미틸러스 에둘리스(*Mytilus edulis*), 미틸러스 코루스쿠스(*Mytilus coruscus*) 및 페르나 비리디스(*Perna viridis*)와 같은 해양 조개류 종에 의해 분비되는 단백질이다. 콜라겐인 pre-COL-P, pre-COL-D 및 pre-COL-NG; 홍합 족사 기질 단백질인 PTMP(근위 가닥 기질 단백질(proximal thread matrix protein)) 및 DTMP(원위 가닥 기질 단백질(distal thread matrix protein)); 및 mfp 단백질인 mfp-2(종종 "mefp-2"로도 지칭됨, 이하 상호 교환적으로 사용됨), mfp-3/mefp-3, mfp-4/mefp-4, mfp-5/mefp-5, mfp-6/mefp-6, 및 가장 바람직하게는 mfp-1/mefp-1을 포함하여, 11개의 확인된 개별 접착 단백질 하위유형이 홍합에서 유도되었다(예를 들어, 문헌[Zhu *et al.*, *Advances in Marine Science*, **32**, 560 (2014)] 및 문헌[Gao *et al.*, *Journal of Anhui Agr. Sci.*, **39**, 19860 (2011)] 참조).

[0009] mefp-1의 상당 부분은 데카펩타이드인 Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 1; 문헌[Waite, *Int. J. Adhesion and Adhesives*, **7**, 9 (1987)] 참조)의 70개 내지 90개 탠덤 반복부로 이루어져 있다. 이러한 데카펩타이드 서열은 자연 발생 MAP의 저분자량 유도체로 단리될 수 있거나, 예를 들어 문헌 [Yamamoto in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 613 (1987)]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 또한, 문헌 [Dalsin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4253 (2003)] 참조.

[0010] 데카펩타이드의 유사체, 특히 Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 2)가 또한 개시되어 있다. 예를 들어, US 5,616,311 및 WO 96/39128 참조.

[0011] 염증 및 이를 특징으로 하는 병태의 치료에 사용될 수 있는 신규한 및/또는 개선된 의약이 명백하게 필요하다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 하기 아미노산 서열의 (단리된) 펩타이드 화합물, 및 상기 펩타이드 화합물의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염(상기 화합물, 위치이성질체, 입체이성질체 및 염은 함께 이하에서 '본 발명의 화합물'로 지칭됨)이 제공된다:

[0013] W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G (서열번호 3)

[0014] 여기서,

[0015] W는 1개 또는 2개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala 및 DOPA 기 중 하나 이상에서 선택되고, 이러한 서열은 선택적으로 3,4-디히드로신남산(HCA) 잔기로 N-말단화되고;

[0016] X^1은 Pro, Hyp 또는 diHyp를 나타내고;

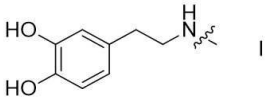
[0017] U는 Tyr 또는 DOPA를 나타내고;

[0018] X^2는 Ser, Pro, Hyp 또는 diHyp를 나타내고;

[0019] Y는 1개 내지 5개(예를 들어, 1개 내지 4개) 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala, Pro, Hyp, diHyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기 중 하나 이상에서 선택되고;

[0020] G는 존재하지 않을 수 있거나(이러한 경우, Y는 C-말단 아미노산임), G는 DOPA 또는 도파민(또는, 보다 적절하게는 '도파민 단편')을 나타낼 수 있음.

[0021] 본원에 사용된 '도파민' 및 '도파민 단편'이라는 용어는, 화학식 I의 구조 단편을 나타낸다:

[0022] 

I

[0023] [식 중, 구불구불한 선은 Y에 대한 부착 지점을 나타냄].

[0024] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0025] W가 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala 및 DOPA 기 중 하나 이상에서 선택되고;

[0026] X^1이 Pro를 나타내고;

[0027] X^2가 Ser, Pro 또는 Hyp를 나타내고;

[0028] Y가 1개 내지 5개(예를 들어, 1개 내지 4개) 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala, Pro, Hyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기 중 하나 이상에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0029] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은, G가 존재하지 않는, 즉, 하기 아미노산 서열을 갖는 화합물, 및 이의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염이다:

[0030] W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y (서열번호 4)

[0031] 여기서, W는 HCA, HCA-Ala-, HCA-Lys, HCA-Lys-Ala, 더욱 바람직하게는 DOPA-Lys- 또는 DOPA-Lys-Ala-, 또는 특히 DOPA 또는 DOPA-Ala-를 나타내고;

[0032] X^1, U, X^2 및 Y는 상기 정의된 바와 같음.

[0033] 본 발명의 바람직한 화합물에는,

[0034] X^1이 Hyp, 또는 더욱 바람직하게는 Pro를 나타내고;

[0035] X^2가 Pro, 또는 더욱 바람직하게는 Hyp를 나타내고;

[0036] W가 HCA, HCA-Ala-, 바람직하게는 Ala 또는 Lys-Ala-, 또는 더욱 바람직하게는 DOPA 또는 DOPA-Ala-를 나타내고/내거나;

[0037] Y가 5개, 바람직하게는 3개, 또는 더욱 바람직하게는 4개 아미노산 서열을 나타내며, 여기서 아미노산은 Lys, Ala, Hyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기 중 하나 이상에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0038] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 화합물에는 또한, Y가 -Pro-Y^1-Y^2-Lys-, 또는 더욱 바람직하게는 -Hyp-Y^1-Y^2-Lys- 및 -Thr-Y^1-Y^2-Lys- 기에서 선택되는 4개 아미노산 서열을 나타내고, 여기서 Y^1과 Y^2는 각각 독립적으로 Pro, 또는 더욱 바람직하게는 Ala, Hyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0039] Y가 4개 아미노산 서열을 나타내는 경우, 본 발명의 바람직한 화합물에는, Y로 정의되는 아미노산 서열이

[0040] -Pro-Thr-DOPA-Lys-;

[0041] -Pro-Thr-Tyr-Lys-;

[0042] -Thr-Tyr-Pro-Lys-; 및

[0043] -Thr-DOPA-Pro-Lys- 기; 및 더욱 바람직하게는,

[0044] -Hyp-Thr-Tyr-Lys-;

[0045] -Hyp-Thr-DOPA-Lys-;

[0046] -Hyp-Thr-Ala-Lys-;

[0047] -Thr-Tyr-Hyp-Lys-;

[0048] -Thr-DOPA-Hyp-Lys-; 및

[0049] -Thr-Ala-Hyp-Lys- 기에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0050] Y가 2개 아미노산 서열을 나타내는 경우, 본 발명의 바람직한 화합물에는, Y로 정의되는 아미노산 서열이 -Hyp-Thr-, -Thr-Tyr- 및 -Thr-DOPA- 기에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0051] 언급될 수 있는 본 발명의 다른 화합물에는, Y로 정의되는 아미노산 서열이 -Thr-Tyr-Lys-, -Tyr-Pro-Lys-, -DOPA-Pro-Lys-, -Hyp-Thr-Tyr-, -Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-, 및 더욱 바람직하게는 -Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA- 및 -Hyp-Thr-DOPA- 기에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0052] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0053] U가 Tyr를 나타내고;

[0054] W가 DOPA 또는 DOPA-Ala-를 나타내는 것들이 포함된다.

[0055] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0056] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 5);

[0057] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 6);

[0058] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 7);

[0059] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 8);

[0060] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 9);

[0061] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 10);

[0062] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 11);

[0063] HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 12).

[0064] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0065] U가 Tyr를 나타내고;

[0066] W가 HCA 또는 HCA-Ala-를 나타내는 것들이 포함된다.

[0067] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0068] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 13);

[0069] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 14);

[0070] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 15);

[0071] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 16);

[0072] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 17);

[0073] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 18);

[0074] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 19);

[0075] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 20);

[0076] HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 21);

[0077] HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 22); 및

[0078] HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 23).

[0079] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0080] U가 Tyr를 나타내고;

[0081] W가 Lys-Ala-를 나타내는 것들이 포함된다.

[0082] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0083] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 24);

[0084] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 25);

[0085] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 26);

[0086] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 27).

[0087] 상기 목록에서 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0088] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 26), 및 더욱 바람직하게는,

[0089] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 5);

[0090] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 6);

[0091] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 7); 및

[0092] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 8).

[0093] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0094] U가 DOPA를 나타내고;

[0095] W가 DOPA 또는 DOPA-Ala-를 나타내는 것들이 포함된다.

[0096] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0097] DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 28);

[0098] DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 29);

[0099] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 30);

[0100] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 31); 및

[0101] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 32).

[0102] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0103] W가 Ala를 나타내는 것들이 포함된다.

[0104] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0105] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 33);

[0106] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 34);

[0107] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 35); 및

[0108] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 36).

[0109] 본 발명의 추가의 양태에서, 하기 아미노산 서열의 (단리된) 펩타이드 화합물, 및 이의 위치이성질체, 입체이성질체, 및 약학적으로 또는 미용적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0110] W-Lys-Pro-Ser-U-X^2-Y-G (서열번호 37)

[0111] 여기서,

[0112] G는 DOPA, 또는 더욱 바람직하게는 '도파민 단편'을 나타내고;

[0113] W, U, X^2 및 Y는 상기 정의된 바와 같음.

[0114] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는,

[0115] W가 Ala 또는 Lys-Ala-를 나타내고/내거나;

[0116] G가 DOPA 또는 도파민을 나타내는 것들이 포함된다.

[0117] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0118] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 38);

[0119] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 39);

[0120] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-도파민 (서열번호 40);

[0121] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA (서열번호 41);

[0122] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 42);

[0123] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA (서열번호 43);

[0124] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 44);

[0125] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 45);

[0126] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-도파민 (서열번호 46);

[0127] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 47);

[0128] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 48);

[0129] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 49);

[0130] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 50);

[0131] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 51);

[0132] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 52);

[0133] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 53);

[0134] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 54);

[0135] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 55);

[0136] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 56);

[0137] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 57);

[0138] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 58); 및

[0139] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 59).

[0140] 상기 목록에서 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0141] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 38);

[0142] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 39);

[0143] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 54); 및

[0144] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 55).

[0145] 나아가, 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는, X^2가 Hyp, 또는 특히 Pro를 나타내는 것들이 포함된다.

[0146] 본 발명의 이러한 화합물에 있어서, Y는 -Pro-Y^1-Y^2-Lys-, -Hyp-Y^1-Y^2-Lys- 및 -Thr-Y^1-Y^2-Lys- 기에서 선택되는 4개 아미노산 서열을 나타낼 수 있으며, 여기서 Y^1과 Y^2는 각각 독립적으로 Pro, Ala, Hyp, Thr, DOPA 및 Tyr 기에서 선택된다.

[0147] Y가 화학식 -Hyp-Y^1-Y^2-Lys- 또는 -Thr-Y^1-Y^2-Lys-의 4개 아미노산 서열을 나타내는 경우, Y^1과 Y^2는 상기 정의된 바와 같거나, Y^1 및/또는 Y^2는 Pro를 나타낼 수 있으므로, Y로 정의되는 아미노산 서열은 -Thr-Tyr-Pro-Lys- 및 -Thr-DOPA-Pro-Lys- 기에서 선택된다.

[0148] Y가 화학식 -Pro-Y^1-Y^2-Lys-의 4개 아미노산 서열을 나타내는 경우, 본 발명의 바람직한 화합물에는, Y로 정의되는 아미노산 서열이 -Pro-Thr-DOPA-Lys- 및 -Pro-Thr-Tyr-Lys- 기에서 선택되는 것들이 포함된다.

[0149] 모든 이러한 화합물에서,

[0150] W는 바람직하게는 Ala를 나타내고;

[0151] X^1은 바람직하게는 Pro를 나타내고/내거나;

[0152] G는 바람직하게는 존재하지 않는다.

[0153] 이러한 양태에서, 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물에는, 하기 아미노산 서열을 갖는 것들이 포함된다:

[0154] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 60);

[0155] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 61);

[0156] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 62);

[0157] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys (서열번호 63);

[0158] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys (서열번호 64);

[0159] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys (서열번호 65);

[0160] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys (서열번호 66);

[0161] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 67);

[0162] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 68);

[0163] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 69);

[0164] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 70);

[0165] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 71);

[0166] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 72);

[0167] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys (서열번호 73); 및

[0168] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys (서열번호 74).

[0169] 본원에 사용된 바, Pro는 프롤린을 나타내고, Ala는 알라닌을 나타내고, Ser은 세린을 나타내고, Tyr은 티로신을 나타내고, Hyp는 히드록시프롤린(3-히드록시프롤린(3Hyp) 및 4-히드록시프롤린(4Hyp) 포함)을 나타내고, diHyp는 디히드록시프롤린(3,4-디히드록시프롤린(3,4diHyp), 3,5-디히드록시프롤린(3,5diHyp) 및 4,5-디히드록시프롤린(4,5diHyp) 포함)을 나타내고, Thr은 트레오닌을 나타내고, Lys는 리신을 나타내고, Ala는 알라닌을 나타내고, DOPA는 3,4-디히드록시페닐알라닌을 나타낸다. 3,4-디히드로신남산(HCA) 잔기는 본질적으로 DOPA 잔기이지만, N-말단 아미노산(Lys 또는 Ala)에 부착된 카르복실산에 대해 2-탄소 또는 α-탄소 위치에 $-NH_2$ 기가 없다.

[0170] 본 발명의 화합물은, 염의 형태이든 아니든, 펩타이드의 아미노산(예를 들어, diHyp, Hyp 및 Tyr 모이어티) 내 위치이성질체, 및 이러한 위치이성질체들의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, Tyr의 정의에는 티로신(4-히드록시페닐알라닌)뿐만 아니라, 2-히드록시페닐알라닌과 3-히드록시페닐알라닌도 포함된다. Hyp의 정의에는, 4-히드록시프롤린(4Hyp), 3-히드록시프롤린(3Hyp) 및 5-히드록시프롤린(5Hyp)이 포함된다. Hyp 잔기가 4-히드록시프롤린인 것이 더욱 바람직하다. 유사하게, diHyp의 정의에는, 3,4-디히드록시프롤린(3,4diHyp), 3,5-디히드록시프롤린(3,5diHyp) 및 4,5-디히드록시프롤린(4,5diHyp)이 포함된다. diHyp 잔기가 3,4-디히드록시프롤린(3,4diHyp)인 것이 더욱 바람직하다.

[0171] 또한, 본 발명의 화합물 내 아미노산의 표준 중심 탄소 원자(이는 통상적으로 L-입체배치이지만 반드시 그러한 것은 아님)에 더하여, 서열 내 특정 아미노산은 키랄 탄소 원자를 추가로 포함한다. 이러한 모든 입체이성질체 및 이들의 혼합물(라세미 혼합물 포함)은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이와 관련하여, Hyp의 정의에는, *트랜스*-4-히드록시-L-프롤린, *시스*-4-히드록시-L-프롤린, *트랜스*-3-히드록시-L-프롤린, *시스*-3-히드록시-L-프롤린, *트랜스*-5-히드록시-L-프롤린 및 *시스*-5-히드록시-L-프롤린이 포함되지만, 본 발명의 화합물에 이용된 Hyp이 4-히드록시-L-프롤린인 것이 바람직하다. 유사하게, diHyp에 상응하는 정의가 적용될 수 있으며, 여기서 2개의 히드록시기는 또한 서로에 대해 *시스* 또는 *트랜스*일 수 있다. 어떠한 경우에도, 본 발명의 화합물의 개별 거울상이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0172] 본 발명의 화합물은 염의 형태일 수 있다. 언급될 수 있는 염에는, 약학적으로 허용 가능한 및/또는 미용적으로 허용 가능한 염, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 및/또는 미용적으로 허용 가능한 산 부가 염 및 염기 부가 염이 포함된다. 이러한 염은, 예를 들어 본 발명의 화합물을, 선택적으로 용매, 또는 염이 용해되지 않는 매질 중에서, 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응시킨 후, 표준 기술(예를 들어, 진공, 동결건조 또는 여과)을 사용하여 상기 용매 또는 상기 매질을 제거하는 통상의 수단을 통해 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여, 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대이온을 또 다른 반대이온으로 교환하는 방식으로 제조될 수 있다.

[0173] 바람직한 염에는, 예를 들어 아세테이트, 히드로클로라이드, 바이설페이트, 말레에이트, 메실레이트, 토실레이트, 알칼리 토금속 염(예컨대, 칼슘 및 마그네슘) 또는 알칼리 금속 염(예컨대, 소듐 및 포타슘 염)이 포함된다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 아세테이트 염의 형태일 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 하기 기재되는 바와 같은 표준 커플링 시약과 용매를 사용하여, 통상의 기술을 통해, 예를 들어 표준 아미노산 커플링 기술을 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 적절한 시약과 반응 조건을 사용하여 입수 가능한 출발 물질로부터 합성될 수 있다. 이러한 양태에서, 당업자는 특히 문헌["*Comprehensive Organic Synthesis*" by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991]를 참조할 수 있다. 이용될 수 있는 추가의 참고문헌에는, 문헌["*Heterocyclic Chemistry*" by J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, 3rd edition, published by Chapman & Hall], 문헌 ["*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*" by A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996] 및 문헌 ["*Science of Synthesis*", Volumes 9-17 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006]이 포함된다.

[0175] 본 발명의 화합물은 반응 혼합물로부터 단리될 수 있고, 필요한 경우, 당업자에게 공지된 통상의 기술을 사용하여 정제될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조 공정에는, 최종 단계로서, 본 발명의 화합물의 단리, 및 선택적으로 정제가 포함된다.

[0176] 당업자는, 상기 및 하기 기재된 공정에서, 중간 화합물의 관능기가 보호기로 보호될 필요가 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 관능기의 보호 및 탈보호는 반응 전 또는 후에 이루어질 수 있다.

[0177] 보호기는 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라, 하기 기재되는 바와 같이 적용되고 제거될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 보호된 화합물/중간체는 표준 탈보호 기술을 사용하여 탈보호된 화합물로 화학적으로 전환될 수 있다. 관련 화학 유형에 따라 보호기의 필요성 및 유형뿐 아니라, 합성을 수행하는 순서가 좌우될 것이다. 보호기의 사용은 문헌['*Protective Groups in Organic Synthesis*', 5th edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (2014)]에 충분히 설명되어 있으며, 상기 문헌의 내용은 본원에 참조로서 인용된다.

[0178] 본 발명의 화합물은 인간 및 동물 의약에 유용하다. 따라서, 이들은 의약품(및/또는 수의학용)으로 표시되어 있지만, 화장품 및/또는 의료 기기의 일부로 사용될 수도 있다.

[0179] 본 발명의 화합물은 그 자체로 약리학적 활성을 보유할 수 있고, 이러한 활성을 보유하지 않을 수 있지만, 투여된 후 대사되거나 화학적으로 변환되어 본 발명의 화합물을 형성할 수 있는 본 발명의 화합물의 특정 약학적으로 허용 가능한(예를 들어, '보호된') 유도체로 존재하거나 제조될 수 있다. 따라서, 이러한 화합물(이는 일부 약리학적 활성을 보유할 수 있지만, 이러한 활성은 이들이 대사/변환된 활성 화합물의 활성보다 현저하게 더 낮음)은 본 발명의 화합물의 '전구약물(prodrug)'로 기재될 수 있다.

[0180] 본원에 사용된 전구약물에 대한 언급은, 투여 후 선결된 시간 내에 실험적으로 검출 가능한 양으로 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 포함할 것이다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0181] 본 발명의 화합물은 염증 치료에 특히 유용하다.

[0182] '염증 치료'라는 용어에는, 원인에 관계없이, 신체의 임의의 기관(연조직, 관절, 신경, 혈관계, 내부 기관, 특히 점막 표면, 및 특히 피부 포함)의 염증 치료가 포함되며, 모든 이러한 염증성 장애 또는 병태, 및/또는 (예를 들어, 증상으로서) 염증을 특징으로 하는 장애 또는 병태도 포함된다.

[0183] 염증성 장애 및/또는 병태는 숙주에게 유익한 것보다 더 유해한 영향을 초래하는 면역 방어 메커니즘의 활성화를 특징으로 할 수 있다(그리고 전형적으로 이를 특징으로 함). 이러한 병태는 일반적으로 다양한 정도의 조직 발적 또는 충혈, 종창, 부종, 고열, 통증(욱신거림(aching) 포함), 체액 삼출, 가려움(소양증), 세포 사멸 및

조직 파괴, 세포 증식, 및/또는 기능 상실과 관련이 있다.

[0184] 언급될 수 있는 염증성 병태에는, 동맥염, 당뇨병, 대사증후군, 장미증(rosacea), 천식 및 알레르기, 강직성 척추염, 만성 폐쇄성 폐질환, 통풍성 관절염, 염증성 장질환(예컨대, 크론병 및 궤양성 대장염), 다발성 경화증, 골관절염, 췌장염, 전립선염, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 건염, 윤활낭염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 전신성 홍반성 루푸스, 포도막염, 두드러기, 혈관염, 비만세포증, 당뇨병성 혈관 합병증, 편두통, 죽상동맥경화증 및 관련 심혈관 장애가 포함된다. 언급될 수 있는 염증을 특징으로 하는 질환 상태는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이다. 언급될 수 있는 염증을 특징으로 하는 추가의 질환 상태는, 크론병 및 특히 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환이다. 언급될 수 있는 염증을 특징으로 하는 다른 질환 상태는, 자궁경부염, 질염(vaginitis)(예를 들어, 방사선 질염) 및 질염(colpitis)과 같은 부인과 질환이다. 위장관에 영향을 미치는 질환, 예컨대 위궤양형성(gastrohelcosis)(예를 들어, 위염, 위궤양, 위암 및 기타 위점막질환)뿐 아니라, 위식도 역류질환(GERD), 변비, 위염, 암 및 감염(예를 들어, 감기 또는 인플루엔자와 같은 바이러스 감염)과 관련된 염증.

[0185] 더욱 특히 언급될 수 있는 염증성 병태에는, 피부 또는 점막(구강, 비강, 안구, 질, 자궁경부 및/또는 항문직장 점막, 더욱 특히 구강 또는 비강 점막 포함)의 염증, 예컨대 감염(예컨대 바이러스 및/또는 박테리아 감염), 또는 알레르기/아토피 병태(예컨대, 비염(예를 들어, 알레르기 비염), 인두염, 치주염, 치은염, 안구건조증, 결막염(예를 들어, 알레르기 결막염), 피부염, 두드러기(발진(hives)) 및 식품 알레르기)로 인한 염증; 및 기타 염증성 병태, 예컨대 헤르페스, 약물발진, 다형광발진, 일광화상, 피부암의 초기 징후(홍반 유사 피부 병변), 병리학적 모발 손실(피부 이식 후 포함), 화학발진(chemo rash), 건선, 다형홍반, 모낭염, 습진 및 외이도염이 포함된다. 언급될 수 있는 질환 상태는 다형광발진이다.

[0186] 더욱 특히, 화합물은 염증을 특징으로 하고/하거나 염증과 관련이 있는 특정 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 병태는, 상처(찰과상(생채기), 절상(수술적 절상 포함), 열상, 자창, 박리, 타박상 및 흉터형성 포함) 및 화상(피부 이식과 같은 화상 후 수술로 인한 염증 포함), 및 치핵과 같은 기타 병태를 포함할 수 있다. 상처는 급성 또는 만성일 수 있고/있거나, 본원에 정의된 바와 같은 1종 이상의 염증성 장애로 인해 발생할 수 있다.

[0187] 피부 또는 점막의 상처는 막 표면에 대한 내부 또는 외부의 물리적 손상으로 인해 발생할 수 있거나, 근본적인 생리학적 장애로 인해 유발될 수 있다(즉, 근본적인 생리학적 장애의 증상일 수 있음).

[0188] 물리적(예를 들어, '열린') 상처는 날카로운 물체(자상, 절상, 자창) 또는 뭉툭한 물체/기계적인 힘(열상, 찰과상, 박리), 물리적 타격(타박상), 열 또는 화학물질(화상 및 물집), 자외선(일광화상), 추위(동창 또는 동상)로 인해 발생할 수 있다. 상처는 표면적(표피 및/또는 진피만 손상)일 수 있거나, 전층(full thickness) 상처(표피 및/또는 진피 아래 손상)일 수 있다. 심각한 경우, 피하 및/또는 점막하 조직, 예컨대 근육, 뼈, 관절, 및 심지어 내부 기관이 손상될 수 있다.

[0189] 본 발명의 화합물은 염증 및/또는 상처와 관련된 통증(욱신거림 포함)을 완화시키는 데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 시술적 통증 및/또는 비(非)시술적 통증을 완화시키는 데 사용될 수 있다. 당업자는, '시술적 통증'(즉, 수술 통증)이라는 용어가 건강관리의 목적으로 수행되는 의학적 조사 및 처치와 관련된 급성 통증을 나타낸다는 것을 이해할 것이다. '비시술적'이라는 용어는, 염증 및/또는 상처와 관련된 일반적인 통증(예를 들어, 치과적 궤양, 화상 및/또는 흉터와 관련된 통증)을 나타내며, 특정 의학적 개입의 결과가 아니다.

[0190] 본 발명의 화합물은 상처 자체 및 치유 과정과 관련된 염증, 통증(욱신거림 포함) 및/또는 소양증(가려움)을 치료하는 데 사용될 수 있을 뿐 아니라, 상처로 인한 체액 삼출, 감염 위험을 예방하고, 흉터형성 및 멜라민 색소침착과 같은 염증 및/또는 상처 치유 과정에서 발생하는 생리학적 반응을 예방하는 데에도 사용될 수 있다.

[0191] 흉터형성은 염증 및/또는 상처 치유의 결과이며, 이러한 염증/치유의 결과인 섬유성 조직 형성에 대한 일반적인 용어이다.

[0192] 본 발명의 화합물은 또한 염증 및/또는 상처 치유로 인한 것일 수도 아닐 수도 있는, 멜라민 색소침착의 생성을 억제하는 데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 기미, 주근깨, 멜라닌증, 빰발진 및 기타 색소침착증과 같은 멜라민 색소침착과 관련된 장애, 흑색종 동반 피부암, 및 일광에의 노출 또는 여드름과 같은 피부질환으로 인해 유발되는 색소침착증을 억제하는 데 유용할 수 있다.

[0193] 상처는 또한 (예를 들어, 염증성) 질환 또는 장애의 결과로 발생할 수 있다. 이러한 상처는 피부 및 점막의 물집 및/또는 궤양을 포함할 수 있다. 이들은 종종 치료하기 어렵고 오래 지속되는 흔한 병태이다. 피부 조직은

종종 손상, 제거, 액화, 감염 및/또는 괴사될 수 있다. 궤양은, 특히 감염되고, 치료하기 어렵고, 치료하는 데 비용이 많이 드는 경우, 건강에 대한 부차적인 결과를 초래할 수 있다. 이는 또한 환자에게 심각한 심리적 스트레스와 경제적 손실을 일으켜, 전반적인 웰빙과 삶의 질 모두에 영향을 미칠 수 있다.

[0194] 대안적으로, 본 발명의 화합물이 특히 유용한 것으로 확인되는 염증성 피부 병태 또는 질환에는, 건선, 여드름, 습진, 및 피부염, 특히 알레르기/아토피 피부염뿐 아니라, 예를 들어 비염, 특히 알레르기 비염, 치핵, 만성 폐쇄성 폐질환 및 궤양성 대장염을 특징으로 하는 점막 염증의 치료가 포함된다.

[0195] 건선은 재발 경향이 있는 만성 염증성 피부질환이다(일부 환자는 평생 동안 치유되지 않음). 건선의 임상 징후에는 주로 홍반 및 인비늘(scale)이 포함된다. 이는 전신에 걸쳐 일어날 수 있지만, 두피와 팔다리에서 더 흔하게 관찰된다.

[0196] 여드름은 소포성(털피지샘 단위) 만성 염증성 피부질환이며, 이의 발생은, 얼굴의 다형성 피부 병변을 특징으로 하고 유년 시절 동안 발생하는 경향이 있는, 피지과다분비, 차단된 털피지샘관(폐쇄면포와 및 개방면포 포함), 박테리아 감염 및 염증성 반응과 같은 주요 요인과 밀접한 관련이 있다. 따라서, 여드름이라는 용어에는, 일반 여드름과 여드름장미증(acne rosacea)(즉, 딸기코(copper nose))이 포함된다.

[0197] 습진은 다양한 내부 및 외부 요인에 의해 유발되는 강한 가려움을 동반한 피부 염증성 반응이다. 이에는, 급성, 아급성 및 만성의 3단계가 있다. 급성기에는 삼출물이 생성되는 경향이 있지만, 만성기는 침윤과 비대를 포함한다. 피부 병변은 종종 가렵고, 쉽게 재발한다.

[0198] 피부염은 거칠어짐(coarseness), 발적, 가려움, 습진 및 건조를 특징으로 하는 흔한 피부질환이다. 피부염으로 인한 작은 덩어리, 불응성 궤양 및 색소침착된 반점들은, 즉시 치료되지 않으면, 기저세포암종, 편평세포암종 및 악성흑색종으로 발전할 수 있다. 피부염은 물질(접촉피부염) 또는 알레르기(알레르기/아토피 피부염)를 포함하는, 다양한 내부 및 외부 감염성 또는 비(非)감염성 요인에 의해 유발될 수 있다. 지루피부염(지루습진), 및 국소 코르티코스테로이드를 이용한 장기 치료(코르티코스테로이드의 제어되지 않은 사용, 남용 또는 오용 포함) 후 얼굴 영역의 홍조, 홍반, 모세혈관확장증, 위축증, 구진 및/또는 농포를 특징으로 하는, 모든 형태의 스테로이드 의존성 피부염(광감작성 지루성 입주위피부염, 장미증 유사 피부염, 스테로이드-장미증, 스테로이드-유도 장미증, 의인장미증(iatrosacea), 장미증 유사 스테로이드 피부염, 국소 코르티코스테로이드-유도 장미증 유사 피부염, 및 더욱 특히, 얼굴 코르티코스테로이드 중독성 피부염(FCAD) 또는 얼굴 코르티코스테로이드 의존성 피부염(FCDD) 포함)이 또한 포함된다: 예를 들어 문헌[Xiao *et al.*, *J. Dermatol.*, **2015**, *42*, 697-702] 및 문헌[Lu *et al.*, *Clin. Exp. Dermatol.*, **2009**, *35*, 618-621] 참조.

[0199] 비염은 코 내부 점막의 자극 및 염증이다. 비염의 흔한 증상에는, 코막힘, 콧물, 재채기 및 후비루가 포함된다. 가장 흔한 유형의 비염은 꽃가루, 먼지, 곰팡이 또는 특정 동물의 피부 박편과 같은 알레르기항원에 의해 유발되는 알레르기 비염이다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물이 비강으로(즉, 비강 점막으로) 투여된 경우에도, 본 발명의 화합물로 치료받은 알레르기 비염 환자가 눈 가려움의 완화를 경험한 것으로 밝혀졌다.

[0200] 치핵은 직장 및 항문 내부 또는 주변에서 발견되는 치핵성 혈관의 염증에 의해 유발되는 종창이다. 증상에는, 대변의 통과 후 출혈(즉, 상처형성), 치핵 탈출, 점액 배출, 및 항문 영역의 가려움, 쓰라림, 발적 및 종창이 포함된다. 치핵은, 예를 들어 변비 또는 설사의 결과로서, 복부 압력 증가의 결과인 것으로 여겨진다.

[0201] 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 폐기종(폐포 손상) 및 만성 기관지염(기도의 장기간 염증)을 포함하는, 호흡곤란을 야기하는 일련의 폐 병태를 나타내는 명칭이다. COPD는, 폐에 염증이 생기고, 폐가 손상되고, 폐가 좁아지는 경우에 발생한다. 폐 손상은 통상적으로 비가역적이며, 폐 안팎으로의 공기의 흐름이 손상된다. COPD의 증상에는, 숨참(breathlessness), 습성기침, 빈번한 흉부 감염 및 지속적인 천명이 포함된다. 상기 질환의 가장 흔한 원인은 흡연이지만, 다른 위험 인자에는, 높은 수준의 공기 오염, 및 직업상 먼지, 화학물질 및 매연에의 노출이 포함된다.

[0202] 본 발명의 화합물은 일반적으로 및 특히 본원에 언급된 것들을 포함하여 다양한 병태에 의해 유발되는 홍반, 발적 및 종창, 부종, 물집, 및 물집유사천포창을 경감시키는 긍정적인 효과가 있을 수 있으며, 피하 조직 유체의 삼출을 억제하고, 이러한 염증성 병태로 인한 가려움 및 통증을 억제할 수 있다.

[0203] 언급될 수 있는 기타 염증성 병태에는, 하기가 포함된다:

[0204] (a) 구강 점막염, 아프타성 궤양, 중이염, 후두염, 기관염(tracheitis), 식도염, 위염, 소장염 및 소장결장염(세균성 이질, 만성 아메바성 이질, 주혈흡충증, 비특이적 궤양성 대장염 및 국소성 장염 포함), 자궁경부염 및

자궁경관내막염, 자궁내막염, 흡입 손상 등으로 인한 염증과 같은 점막 염증뿐 아니라, 구강, 비인두, 귀, 인후, 기관(trachea), 위장관, 자궁경부 등과 같은 점막 표면에 영향을 미치는, 암 및 감염(예를 들어, 감기 또는 인플루엔자와 같은 바이러스 감염)과 관련된 점막 염증.

[0205] (b) 예를 들어 골절, 뼈 및 관절의 화농성 감염, 류마티스성 골질환으로 인한 염증뿐 아니라, 화농성 골수염(급성, 만성, 국소, 경화성, 외상후), 화농성 관절염과 관련된 정형외과적 염증; 골종양(골육종, 유골육종, 연골종), 골낭종(bone cyst), 파골세포종, 원발성 골육종(골육종, 연골육종, 골섬유육종, 유잉육종(Ewing's sarcoma), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 골수종, 척삭종), 전이성 골종양, 골종양 유사 병변(골낭종, 동맥류성 골낭종, 호산구성 육아종, 섬유이형성증); 및 류마티스 관절염.

[0206] (c) 말초 다발신경염, 안면신경염, 말초신경염, 피하신경염, 척골신경염, 늑간신경염 등과 같은 신경 염증.

[0207] (d) 근육, 인대, 근막, 힘줄, 윤활막, 지방, 관절낭 및 림프 조직의 손상, 타박상 또는 열상으로 인한 근육염, 인대염, 건염, 관절낭염, 림프절염, 서혜림프절염, 편도염, 윤활막염, 근막염 및 연조직 염증과 같은 피하 및 점막하 연조직 염증.

[0208] (e) 알레르기성 백혈구파괴혈관염, 알레르기성 피부혈관염, 결절성 다발동맥염, 혈전성 혈관염, 육아종성 혈관염, 림프구성 혈관염, 혈액 조성의 이상을 동반한 혈관염 및 류마티스 혈관염과 같은 혈관 염증뿐 아니라, 알레르기성 백혈구파괴혈관염, 결절성 다발동맥염, 혈전성 혈관염, 육아종성 혈관염, 림프구성 혈관염, 혈액 조성의 이상을 동반한 혈관염 및 류마티스 혈관염으로 인한 혈관암과 관련된 혈관 염증.

[0209] (f) 비제한적으로, 심낭염, 심근염, 심내막염, 폐렴, 간염, 비장염, 신장염, 췌장염, 방광염, 난소염, 전립선염 및 위궤양의 치료를 포함하는, 심장, 위, 장, 폐, 간, 비장, 신장, 췌장, 방광, 난소 및 전립선과 같은 내부 기관의 염증.

[0210] (g) 결막염, 각막염(예를 들어, 급성 상피각막염, 동전모양 각막염, 간질각막염, 원판형 각막염, 신경영양각막염, 점막판각막염, 단순헤르페스각막염, 대상포진각막염, 박테리아각막염, 진균각막염, 가시아메바각막염, 사상충각막염, 표층점상각막염, 궤양성 각막염, 노출성 각막염, 광각막염 및 콘택트렌즈 급성 충혈안), 시신경염 등과 같은 눈 및 주변 영역의 염증.

[0211] (h) 치주염, 치은염, 치과적 궤양 등과 같은 잇몸 및 구강의 염증.

[0212] (i) 류마티스 혈관염, 류마티스 관절염, 류마티스성 골질환, 강직성 척추염, 윤활낭염, 크론병, 통풍, 감염성 관절염, 소아 특발성 관절염, 골관절염, 골다골증, 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 건선성 관절염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 척추관절병증, 전신성 홍반성 루푸스, 건염 등과 같은 류마티즘과 관련된 염증.

[0213] 본 발명의 화합물은 또한 입안의 신맛, 역류, 속쓰림, 연하통 및/또는 인후통, 침 과다분비(수액성 가슴앓이(water brash)), 구역, 흉통 및 기침을 특징으로 할 수 있는, 위식도 역류질환(GERD)과 같은 소화계의 특정한 특정 질환의 치료에 사용될 수 있다. GERD는 역류식도염(즉, 위와 식도의 접합부 또는 그 주변에서 궤양을 유발할 수 있는 식도 상피의 염증), 식도협착(즉, 역류-유도 염증으로 인한 식도의 지속적인 협착), 바렛식도(Barrett's esophagus)(즉, 장화생(즉, 식도 원위부의 편평상피에서 장 원주상피로의 상피세포의 변화) 및/또는 식도 선암종(암의 한 형태))를 포함하는 식도의 상처를 유발할 수 있다.

[0214] 본 발명의 화합물은 또한 폐의 낭성섬유증, 통상성 간질성 폐렴, 알레르기성 폐렴, 석면증, 폐기종, 폐성심질환, 폐색전증 등과 같은 호흡계의 특정한 특정 질환의 치료에 사용될 수 있다. 언급될 수 있는 특정 질환 상태는 특발성 폐섬유증(IPF)이다.

[0215] IPF는 폐포 상피 손상, 폐 섬유아세포의 대량 증식, 세포외기질의 과도한 침착을 포함하는 병리학적 특징을 갖고, 궁극적으로 비가역적인 폐조직 손상을 초래하는 미만성 및 치명적 폐간질질환이다. 이러한 질환의 후기에, IPF를 앓고 있는 대상은 호흡부전과 사망을 경험한다. 본 발명의 화합물이 IPF의 치료 및/또는 상기 질환과 관련된 증상의 완화에 유용할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0216] 본 발명의 화합물은 하기 폐 및/또는 섬유증 병태의 치료에 특히 유용하다(본원에서 달리 언급되었는지 여부에 관계없이): 폐섬유증, 신장섬유증, 간섬유증, 규폐증, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관기관지염, 기관지천식, 천식지속증, 기관지확장증, 상기도 감염(감기 및 인플루엔자 포함), 알레르기성 기도 염증, 박테리아 폐렴, 바이러스 폐렴, 마이코플라즈마 폐렴, 리케차, 방사선 폐렴, 폐렴구균(포도구균, 연쇄구균 및 그람음성 바실러스균) 폐렴, 폐칸디다증(아스페르길루스증, 모균증, 히스토플라즈마증, 방선균증 및 노카르디아증 포함), 폐진균증, 크립토코쿠스증, 폐농양, 아나필락시스성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 폐호산구증가증(뢰플러증후군

(Loeffler's syndrome) 및 호산구증가증), 폐쇄성 폐기종, 폐부종, 폐결핵, 호흡성 알칼리증/산증, 급성 폐손상, 간질성 폐질환, 농흉, 폐섬유종 및 폐심장.

[0217] 본 발명의 화합물이 유용한 것으로 확인되는 특정 점막 장애 및 질환에는, 설사, 치핵, 농양, 누공, 열창, 항문 가려움증, 항문 부비동염, 사마귀 및 직장 탈출증과 같은 항문직장질환; 염증성 장질환(크론병 및 특히 궤양성 대장염 포함); 자궁경부염, 질염, 골반 통증 및 장애와 같은 부인과 질환; 및 예를 들어 치주염과 같은 치과 질환이 포함된다.

[0218] 본 발명의 화합물은 SOD(슈퍼옥시드 디스뮤타아제(superoxide dismutase)) 생산을 증가시키고 지질 산화를 감소시킴으로써 항산화 효과를 추가로 보유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 항산화 특성을 갖는 것으로 간주될 수 있다.

[0219] 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 대상의 체온을 저하시켜 발열을 감소시킴으로써, 발열의 치료를 가능하게 하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 해열 특성을 보유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 이를 포함하는 제형은 해열제로 간주될 수 있다.

[0220] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 염증, 염증성 장애 및/또는 (예를 들어, 증상으로서) 염증을 특징으로 하는 장애/병태를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0221] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 맥락에서, '치료', '요법' 및 '치료 방법'이라는 용어에는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자의 치료적 또는 완화적 치료뿐 아니라, 염증 및/또는 염증성 장애에 걸리기 쉬운 환자의 예방적 치료 및/또는 진단이 포함된다.

[0222] 본 발명의 화합물은 통증 및/또는 염증과 같은 임의의 바이러스 감염 또는 질환의 임의의 증상의 치료와 대조적으로, 바이러스 감염 자체의 치료, 즉, 숙주 내 바이러스 복제를 방해하는 방식으로 바이러스 감염 또는 바이러스 질환의 치료를 가능하게 할 수 있는 항바이러스 특성을 추가로 보유할 수 있다. 이러한 항바이러스 특성은 또한 이러한 감염 또는 질환의 발병 예방, (예를 들어, 추가) 바이러스 감염으로부터의 숙주 세포의 보호, (단일 숙주 내에서, 또는 하나의 숙주에서 새로운 숙주로의) 바이러스 감염 또는 질환의 확산 방지 또는 저지, 또는 숙주에서 잠복 후 바이러스의 재활성화 방지를 가능하게 할 수 있다.

[0223] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 바이러스 감염을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0224] 언급될 수 있는 바이러스 감염에는, 하기 과(family)의 바이러스에 의해 유발되는 바이러스 감염들이 포함된다: 아데노바이러스과(adenoviridae)(예를 들어, 아데노바이러스), 유두종바이러스과(papillomaviridae)(예를 들어, 인간 유두종바이러스), 폴리오마바이러스과(polyomaviridae)(예를 들어, BK 바이러스; JC 바이러스), 헤르페스바이러스과(herpesviridae)(예를 들어, 단순헤르페스 제1형; 단순헤르페스 제2형; 수두대상포진바이러스; 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus); 인간 거대세포바이러스; 인간 헤르페스바이러스 제8형), 폭스바이러스과(poxviridae)(예를 들어, 천연두), 헤파드나바이러스과(hepadnaviridae)(예를 들어, B형간염바이러스), 파르보바이러스과(parvoviridae)(예를 들어, 파르보바이러스 B19), 아스트로바이러스과(astroviridae)(예를 들어, 인간 아스트로바이러스), 칼리시바이러스과(예를 들어, 노로바이러스; 노워크바이러스(Norwalk virus)), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, A형간염바이러스; 폴리오바이러스; 리노바이러스), 코로노바이러스과(coronoviridae)(예를 들어, 중증급성호흡기증후군 바이러스), 플라비바이러스과(flaviviridae)(예를 들어, C형간염바이러스; 황열병 바이러스; 뎅기열 바이러스; 웨스트나일바이러스(West Nile virus); 진드기매개뇌염 바이러스), 레트로바이러스과(retroviridae)(예를 들어, 인간 면역결핍바이러스; HIV), 토가바이러스과(togaviridae)(예를 들어, 풍진바이러스(rubella virus)), 아레나바이러스과(arenaviridae)(예를 들어, 라싸바이러스(Lassa virus)), 분야바이러스과(bunyaviridae)(예를 들어, 한타바이러스; 크리미아-콩고 출혈열 바이러스(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus); 한탄바이러스(Hantaan virus)), 필로바이러스과(filoviridae)(예를 들어, 에볼라바이러스(Ebola virus); 마르부르크바이러스(Marburg virus); 라븐바이러스(Ravn virus)), 오르토믹소바이러스과(orthomyxoviridae)(예를 들어, 인플루엔자바이러스 A형(예를 들어, H1N1 및 H3N2 바이러스), 인플루엔자바이러스 B형 또는 인플루엔자바이러스 C형을 포함하는 인플루엔자바이러스), 파라믹소바이러스과(paramyxoviridae)(예를 들어, 홍역바이러스; 멈프스바이러스; 파라인플루엔자바이러스, 호흡기세포융합바이러스), 랍도바이러스과(rhabdoviridae)(예를 들어, 광견병바이러스), 헤페바이러스과(hepeviridae)(예를 들어, E형간염바이러스), 레오바이러스과(reoviridae)(예를 들어, 로타바이러스; 오르비바이러스; 콜티바이러스; 반나

바이러스(Banna virus)), 및 D형간염바이러스와 같은 과가 지정되지 않은 바이러스.

[0225] 더욱 특히 언급될 수 있는 바이러스에는, 단순헤르페스바이러스 제1형, 및 단순헤르페스바이러스 제2형, 인간 유두종바이러스, 인플루엔자바이러스 및 파라인플루엔자바이러스가 포함된다.

[0226] 본 발명의 화합물은 통증 및/또는 염증과 같은 임의의 박테리아 감염 또는 질환의 임의의 증상의 치료와 대조적으로, 박테리아 감염 자체의 치료, 즉, 숙주 내 박테리아 성장 또는 증식을 방해하는 방식으로 박테리아 감염 또는 박테리아 질환의 치료를 가능하게 할 수 있는 항균 및/또는 정균 특성을 추가로 보유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 살균제 및/또는 바람직하게는 정균제로 간주될 수 있다.

[0227] 이러한 항균 특성은 또한 이러한 감염 또는 질환의 발병 예방, (예를 들어, 추가) 박테리아 감염으로부터의 숙주 세포의 보호, (단일 숙주 내에서, 또는 하나의 숙주에서 새로운 숙주로의) 박테리아 감염 또는 질환의 확산 방지 또는 저지, 또는 숙주에서 잠복 후 박테리아의 재활성화 방지를 가능하게 할 수 있다.

[0228] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 박테리아 감염을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0229] 본원에 개시된 바, 본 발명의 화합물은 통증 및/또는 염증과 같은 암의 임의의 증상의 치료와 대조적으로, 암 자체의 치료, 즉, 암을 방해하는 방식으로 암의 치료를 가능하게 할 수 있는 항암 특성을 추가로 보유할 수 있다. 이러한 항암 특성은 또한, 예를 들어 염증을 치료하여 이러한 발병을 예방함으로써 이러한 질환을 예방하는 것을 포함할 수 있다.

[0230] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 암을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0231] 언급될 수 있는 특정 암에는, 구강 점막염, 비염, 중이염, 결막염, 인두염, 후두염, 기관염, 식도염, 위염, 소장결장염, 자궁경부염, 자궁내막염, 홍반 유사 피부 병변 등에 의해 유발되는 구강암, 비인두암, 중이암, 결막암, 인후암, 기관암, 식도암, 위암, 장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 피부암 등이 포함된다. 언급될 수 있는 특정 피부암은 기저세포암종이다.

[0232] '환자'에는, 파충류, 양서류, 및 바람직하게는 포유류(특히, 인간) 환자가 포함된다.

[0233] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은, 이러한 화합물(들)을 약학적으로 허용 가능한 투여 형태(들)로 포함하는 약학적 제제의 형태로, 바람직하게는 국소적으로 또는 전신적으로, 예를 들어 경구로, 정맥내로 또는 동맥내로(혈관내, 및 기타 혈관주위 장치/투여 형태(예를 들어, 스텐트) 포함), 근육내로, 피부로, 피하로, 경점막으로(예를 들어, 설하 또는 협측으로), 직장으로, 질내로, 피내로, 경피로, 비강으로, 폐로(예를 들어, 기관으로 또는 기관지로), 바람직하게는 국소적으로, 또는 임의의 다른 비경구 경로로 투여된다.

[0234] 흡입에 의한(예를 들어, 비강으로의) 투여는, 치료하고자 하는 병태가 기도의 바이러스 감염(예를 들어, 감기 및 인플루엔자와 같은 상기도 감염)으로 인해 발생한 비염 또는 염증인 경우에 특히 유용하다.

[0235] 폐 투여는, 치료하고자 하는 병태가 COPD 또는 IPF인 경우에 특히 유용하다. 국소 투여 형태는 본 발명의 화합물을 포함하는 스프레이를 형성하는 방식으로, 예를 들어 적절한 분무화 기술 또는 장비, 예컨대 네불라이저(nebulizer)를 사용하여 수성 미스트의 형태로 또는 분말 에어로졸을 사용하는 방식으로 증강될 수 있다.

[0236] 항문직장 투여는, 주사용 발포체 용액 또는 좌제와 같은 적절한 전달 수단을 사용하여, 치료하고자 하는 병태가 치핵 또는 궤양성 대장염인 경우에 특히 유용하다.

[0237] 하부 위장관으로의 투여는 또한 당업자에게 공지된 표준 지연 방출 또는 연장 방출 코팅 기술을 이용하여, 비경구 및 특히 경구 전달을 통해 달성될 수 있다. 특히, 상부 또는 하부 장의 별개의 부분이 표적이 될 수 있다. 예를 들어, 결장 투여는 또한, 초기에 경구로 또는 비경구로 투여되는 결장 표적화 전달 수단을 통해 달성될 수 있다.

[0238] 본 발명의 화합물은 대안적으로 직접 전신 비경구 투여를 통해 투여될 수 있다. 이러한 투여는 환자의 하나 이상의 내부 기관의 염증성 및/또는 섬유증 장애 또는 병태를 치료하는 방법에 유용할 수 있다.

[0239] 언급될 수 있는 내부 기관에는, 위, 장, 췌장, 간, 비장, 방광, 혈관계, 난소, 전립선, 바람직하게는 심장 및 신장, 및 더욱 바람직하게는 폐가 포함된다.

[0240] 언급될 수 있는 내부 기관의 섬유증 병태에는, 염증이 있거나 손상된 조직 내부 및 그 주변에 (상기 기재된 바

와 같은) 섬유성 결합조직이 과도하게 축적되는 것을 특징으로 하는 급성 및/또는 중증 내부 섬유증 병태가 포함된다. 따라서, 본 발명의 제형은 (상기 기재된 바와 같은) 섬유생성의 치료 또는 예방, 및 이와 관련이 있을 수 있는 이환율과 사망률에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 제형으로 치료될 수 있는 내부 기관의 (예를 들어, 급성 및/또는 중증) 섬유증 병태에는, 간, 신장, 폐, 심혈관계(심장 및 혈관계 포함), 췌장, 비장, 중추신경계(신경섬유증), 골수, 눈, 질, 자궁경부 등의 섬유증이 포함된다.

[0241] 내부 기관의 염증성 병태에는, 중증(즉, 집중적인 의학적 치료가 필요한 경우)이거나, 중증인 병태로 발달할 수 있으며, 검출 가능한 염증을 특징으로 할 수 있는 일부 유형의 염증 구성요소가 명백하고, 나아가 이환율이 나타나고/나거나(또는 예상되고/되거나) 생명을 위협하는 임의의 병태가 포함된다.

[0242] 언급될 수 있는 염증성 병태에는, 하나 이상의 내부 기관(상기 언급된 기관 중 임의의 것 포함)에서의, 급성 내부 손상과 같은, (예를 들어, 증상으로서) 염증을 특징으로 하는 내부 기관의 1종 이상의 급성 장애 또는 병태(즉, 즉각적인 의학적 개입을 필요로 하거나, 즉각적인 의학적 개입을 필요로 하는 병태로 발달할 수 있는 1종 이상의 병태)가 포함된다. 이러한 급성 염증성 장애를 치료하는 데 있어서, 본 발명의 제형은 이러한 병태와 관련이 있는 증상(급성 또는 만성)의 발달을 방지하거나 저지할 수 있으며, 또한 이러한 병태와 관련이 있는 이환율 및/또는 사망률의 진행을 저지할 수 있다.

[0243] 따라서, 언급될 수 있는 급성 염증성 병태에는, 복막염, 췌장염, 대장염, 직장염, 위염, 십이지장염, 인두염, GERD, 치주염 및 구내염과 같은 병태가 포함된다. 언급될 수 있는 특정 급성 염증성 병태에는, 급성 폐손상, 흡입 손상(예컨대, 화상), 급성호흡곤란증후군(ARDS), 중증급성호흡기증후군(SARS), 및 다기관 염증, 손상 및/또는 부전과 같은 하나 이상의 내부 기관(상기 언급된 것들 중 임의의 것 포함)에 대한 급성 손상이 포함된다.

[0244] 이러한 병태는 내부 또는 외부 외상(예를 들어, 손상 또는 화상), 또는 예를 들어 바이러스, 박테리아 또는 진균에 의한 감염에 의해 유발될 수 있다.

[0245] 예를 들어, 직장염(호산구성, 임균성 및/또는 궤양성 직장염 포함)은 염증성 장질환, 감염, 방사선(예를 들어, 암의 경우), 항생제와 같은 약물, 수술, 또는 식품 불내성과 같은 알레르기성 병태로 인해 유발될 수 있다.

[0246] 예를 들어, 다기관 염증, 손상 및/또는 부전은 외상성 및/또는 확장성 외부 화상을 포함하는 확장성 및/또는 외상성 외부 손상으로 인해 발생할 수 있다. 외상성 외부 화상은 2도 화상, 및 더욱 특히 3도 화상 및 4도 화상을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 확장성 외부 화상은 환자의 신체 면적의 적어도 약 20%를 포함하여, 적어도 약 10%, 예컨대 적어도 약 15%에 영향을 미치는 화상을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 외부(및 내부) 화상은 열, 화학물질 등에의 노출로 인해 발생할 수 있다.

[0247] 급성 염증성 및/또는 섬유증 병태는 또한 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염에 의해 유발될 수 있는, 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 인해 발생할 수 있다. 나아가, 급성 폐손상, ARDS 및 특히 SARS는, 신규한 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)를 포함하는 코로나바이러스와 같은 바이러스에 의해 유발될 수 있다.

[0248] 따라서, 추가로, 상기 언급된 (예를 들어, 급성) 염증성 병태 중 1종 이상은 일부 형태의 내부 조직 손상 및/또는 관련 내부 조직의 기능장애를 초래할 수 있다(실제로 일부 경우에 그럴 가능성이 있음). 따라서, 관련 조직에는, 호흡상피와 같은 (예를 들어, 점막) 조직이 포함된다. 이러한 조직 손상은 또한 상기 언급된 병태 중 1종 이상을 유발할 수 있다. 예를 들어, 신규한 코로나바이러스 SARS-CoV-2로 인한 SARS 질환(코로나바이러스 질환 2019 또는 COVID-19)은, 다수의 경우에, 염증을 포함한 다수의 요인 중 하나 이상에서 발생하는 섬유증을 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0249] 이러한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 염은, 이러한 병태가 종종 1종 이상의 동반이환을 특징으로 한다는 것에 기반하여, 관련 염증성 및/또는 섬유증 병태의 치료에서 특히 유용한 것으로 확인된다. '동반이환을 특징으로 하는' 병태라는 것은, 논의되는 주요 병태가 상기 언급된 것들을 포함하는(그리고 실제로 바람직하게는) 하나 이상의 추가 의학적 병태를 초래하며(또는 이로 인해 발생하며), 동시에 이러한 병태들이 어떠한 방식으로든 서로 상호작용하고/하거나 중첩될 수 있다는 것을 포함한다.

[0250] 따라서, 하기와 같은 방법이 제공된다:

[0251] · 환자의 하나 이상의 내부 기관의 적어도 1종의 염증성 및/또는 섬유증 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 직접 전신 비경구 투여하는 것을 포함하는 방법;

[0252] · 환자의 하나 이상의 내부 기관의 2종 이상의 염증성 및/또는 섬유증 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 직접 전신 비경구 투여하는 것을 포함하는 방법; 및

[0253] · 환자의 하나 이상의 내부 기관의 1종 이상의 염증성 및/또는 섬유증 장애 또는 병태와 관련이 있거나 관련이 있을 수 있는 이환율 및/또는 사망률의 발생률을 감소시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 직접 전신 비경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0254] 본 발명의 화합물/이의 염이 직접 및 비경구로 투여되는 경우, 이는 약학적으로 허용 가능한 투여 형태로의 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 형태로, 정맥내로, 동맥내로, 혈관내로, 혈관주위로, 근육내로, 피부로 및/또는 피하로, 예를 들어 직접 주사를 통해, 또는 임의의 다른 비경구 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0255] 따라서, 이러한 투여에 사용하기 위한 약학적으로 허용 가능한 제형은, 본 발명의 화합물을, 직접 비경구 투여의 의도된 경로와 표준 약학적 관행에 따라 선택될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합된 형태로 포함한다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성일 수 있으며, 사용 조건 하에서 유해한 부작용 또는 독성이 없을 수 있다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 또한 본 발명의 화합물의 즉각적인 또는 변형된 방출을 포함할 수 있다.

[0256] 따라서, 주사용 제형은 현탁액, 및/또는 더욱 바람직하게는 용액(예를 들어, (선택적으로) 완충된 수성 제형(예를 들어, 용액), 예컨대 생리식염수 함유 제형(예를 들어, 용액), 포스페이트 함유 제형(예를 들어, 용액), 아세테이트 함유 제형(예를 들어, 용액) 또는 보레이트 함유 제형(예를 들어, 용액), 또는 사용(예를 들어, 주사) 전 수성 비히클과 같은 비히클을 이용하여 재구성될 수 있는 동결건조된 분말)과 같은 수성 제형의 형태일 수 있다.

[0257] 주사용 제형은 용매(예를 들어, 물), 공용매, 가용화제(예를 들어, 시클로덱스트린), 습윤화제, 현탁화제, 유화제, 증점제, 킬레이트제, 항산화제, 환원제, 항균 보존제, 증량제 및/또는 보호제와 같은 당업자에게 공지된 다른 적합한 부형제를 포함할 수 있다.

[0258] 주사용 제형은 바람직하게는 표준 기술에 따라 본원에 기재된 바와 같은 완충제 및/또는 pH 조절제를 사용하여 생리학적으로 허용 가능한 pH 값(예를 들어, 약 4.5 내지 약 9.5, 예를 들어 약 6 내지 약 9, 예컨대 약 6.5 내지 약 8.5의 pH)으로 완충되고/되거나, 등장성 조절제(예컨대, 염화소듐)를 추가로 포함할 수 있다.

[0259] 상기에도 불구하고, 본 발명의 화합물의 바람직한 전달 방식은, 피부 및/또는 적절한 점막 표면에의 적용에 적합한 적절한(예를 들어, 약학적으로 및 국소적으로 허용 가능한) 비히클, 및/또는 상업적으로 입수 가능한 제형으로, 염증 부위(예를 들어, 점막(구강 및/또는 비강 점막 포함), 폐, 항문직장 영역 및/또는 결장, 또는 더욱 바람직하게는 피부)에의 국소 전달을 포함하지만, 경구, 정맥내, 피부 또는 피하, 비강, 근육내, 복강내 또는 폐 전달을 포함할 수도 있다.

[0260] 주사를 통한 투여는 본 발명의 화합물을 용액 또는 현탁액의 형태로, 예를 들어 진피(예를 들어, 피내 주사), 관절강 또는 눈에 투여하는 데 특히 유용하다.

[0261] 피내 주사를 통한(예를 들어, 피내로의) 투여는 본 발명의 화합물을 용액 또는 현탁액(예를 들어, 진피 충전제)의 형태로, 진피에 투여하는 데 특히 유용하다. 이는, 상기 기재된 바와 같은 멜라민 색소침착 요법을 위한 투여 수단으로서, 또는 예를 들어 주름살의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용을 위한 투여 수단으로서 특히 유용하다.

[0262] 주사를 통한 투여는, 예를 들어 비강, 치루, 치은과 치근 사이의 공간 또는 부비동의 수술 부위를 채우는 데 특히 유용하다.

[0263] 본 발명의 화합물은 일반적으로 의도된 투여 경로(예를 들어, 관련 점막(폐 포함) 또는 바람직하게는 피부에의 국소 투여)와 표준 약학적 또는 기타(예를 들어, 미용적) 관행에 따라 선택될 수 있는, (예를 들어, 약학적으로 허용 가능한) 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합된 1종 이상의 약학적 제형의 형태로 투여될 것이다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성일 수 있으며, 사용 조건 하에서 유해한 부작용 또는 독성이 없을 수 있다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 또한 본 발명의 화합물의 즉각적인 또는 변형된 방출을 부여할 수 있다.

[0264] 적합한 약학적 제형은 상업적으로 입수 가능하거나, 다르게는, 예를 들어 문헌[Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd edition, Pharmaceutical Press (2012)] 및 문헌[*Martindale - The Complete Drug*

Reference, 38th Edition, Pharmaceutical Press (2014)], 및 이들 문헌에 언급된 문헌에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있으며, 상기 모든 문헌의 관련 개시내용은 본원에 참조로서 인용된다. 다르게는, 본 발명의 화합물을 포함하는 적합한 제형의 제조는 통상의 기술을 사용하여 당업자에 의해 비(非)독창적으로 달성될 수 있다.

[0265] 본 발명의 화합물은 에멀젼, 현탁액 및/또는 용액(예를 들어, (선택적으로) 완충된 수성 제형(예를 들어, 용액), 예컨대 생리식염수 함유 제형(예를 들어, 용액), 포스페이트 함유 제형(예를 들어, 용액), 아세테이트 함유 제형(예를 들어, 용액) 또는 보레이트 함유 제형(예를 들어, 용액))과 같은 수성 제형, 또는 동결건조된 분말의 형태일 수 있다.

[0266] 본 발명의 화합물은, 추가로 및/또는 대안적으로, 하기를 제조하기 위해 적절한 부형제와 조합될 수 있다:

[0267] · 겔 제형(이에 적합한 겔 매트릭스 재료에는, 셀룰로오스 유도체, 카르보머 및 알기네이트, 트래거캔스검, 젤라틴, 펙틴, 카라기난, 젤란검, 전분, 잔탄검, 양이온성 구아검, 아가, 비(非)셀룰로오스계 다당류, 글루코오스와 같은 당류, 글리세린, 프로판디올, 비닐 중합체, 아크릴계 수지, 폴리비닐 알코올, 카르복시비닐 중합체, 및 특히 히알루론산이 포함됨);

[0268] · 로션(이에 적합한 매트릭스 재료에는, 셀룰로오스 유도체, 글리세린, 비셀룰로오스계 다당류, 상이한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 프로판디올이 포함됨);

[0269] · 페이스트 또는 연고(이에 적합한 페이스트 매트릭스 재료에는, 글리세린, 바셀린, 파라핀, 상이한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등이 포함됨);

[0270] · 크림 또는 발포체(이에 적합한 부형제(예를 들어, 발포제)에는, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 상이한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 도데실 설페이트, 소듐 지방 알코올 폴리옥시에틸렌 에테르 설포네이트, 옥수수 글루텐 분말 및 아크릴아미드가 포함됨);

[0271] · 분말 에어로졸(이에 적합한 부형제에는, 만니톨, 글리신, 덱스트린, 덱스트로오스, 수크로오스, 락토오스, 소르비톨 및 폴리소르베이트, 예를 들어 건조 분말 흡입제가 포함됨);

[0272] · 경구용 또는 흡입용 액체, 예를 들어 물(에어로졸) 스프레이(이에 적합한 부형제에는, 점도 개질제(예컨대, 히알루론산), 당류(예컨대, 글루코오스 및 락토오스), 유화제, 완충제, 알코올, 물, 보존제, 감미제, 향미제 등이 포함됨); 및/또는

[0273] · 주사용 용액 또는 현탁액(이는 수성 또는 다른 형태일 수 있으며, 이에 적합한 부형제에는, 용매 및 공용매, 가용화제, 습윤화제, 현탁화제, 유화제, 증점제, 킬레이트제, 항산화제, 환원제, 항균 보존제, 완충제 및/또는 pH 조절제, 증량제, 보호제 및 등장성 조절제가 포함됨), 언급될 수 있는 특정 주사용 용액 또는 현탁액에는, 특히 본 발명의 화합물이 히알루론산과 조합되는 경우, 진피 충전제(즉, 주사용 충전제 또는 연조직 충전제)가 포함됨.

[0274] 적절한 경우, 보습제, 예컨대 글리세롤, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 트레할로오스, 글리세롤, 페트롤레이텀(petrolatum), 파라핀 오일, 실리콘 오일, 히알루론산 및 이의 염(예를 들어, 소듐 및 포타슘 염), 옥탄산/카프르산 트리글리세리드 등; 및/또는 항산화제, 예컨대 비타민 및 글루타티온; 및/또는 pH 조절제, 예컨대 산, 염기 및 pH 완충제가 또한 이러한 제형에 포함될 수 있다. 나아가, 계면활성제/유화제, 예컨대 헥사데칸올(세틸 알코올), 지방산(예를 들어, 스테아르산), 소듐 도데실 설페이트(소듐 라우릴 설페이트), 소르비탄 에스테르(예를 들어, 소르비탄 스테아레이트, 소르비탄 올레에이트 등), 모노아실 글리세리드(예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트), 폴리에톡시화 알코올, 폴리비닐 알코올, 폴리올 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트), 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 에톡시화 지방산 에스테르, 폴리옥실글리세리드, 라우릴 디메틸 아민 옥시드, 담즙산염(예를 들어, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 콜레이트), 지질(예를 들어, 지방산, 글리세로지질, 글리세로인지질, 스핑고지질, 스테롤, 프레놀, 사카로지질(saccharolipid), 폴리케티드), 인지질, N,N-디메틸도데실아민-N-옥시드, 헥사데실트리메틸-암모늄 브로마이드, 폴록사머, 레시틴, 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤), 당 에스테르, 폴리소르베이트 등; 보존제, 예컨대 페녹시에탄올, 에틸헥실 글리세린 등; 및 증점제, 예컨대 아크릴로일디메틸타우레이트/VP 공중합체가 포함될 수 있다. 특히, 스테아르산, 글리세릴 모노스테아레이트, 헥사데칸올, 소르비탄 스테아레이트, 세틸 알코올, 옥탄산/카프르산 트리글리세리드 등이, 특히 크림 제형에 포함될 수 있다.

[0275] 본 발명의 화합물 및 이를 포함하는 (예를 들어, 약학적) 제형(예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 수용액, 겔, 크림, 연고, 로션, 발포체, 페이스트 및/또는 건조 분말)은, 피부 또는 점막 표면과 같은 생체 표면에의 적용을

위한 드레싱 또는 치료용 패치를 제조하기 위해 적절한 매트릭스 재료와 추가로 조합될 수 있다. 따라서, 이러한 제형은 거즈, 부직포 또는 견지(silk paper)와 같은 매트릭스 재료를 함침시키는 데 이용될 수 있다. 치료용 패치는 대안적으로, 예를 들어 반창고, 페이스 마스크(facial mask), 아이 마스크(eye mask), 핸드 마스크(hand mask), 풋 마스크(foot mask) 등일 수 있다.

[0276] 바셀린은 상처에 이러한 드레싱을 적용하는 데 이용될 수 있지만, 본 발명자들은 또한 바셀린을 사용할 필요없이 PEG(예를 들어, PEG 400) 기반 연고를 매트릭스 재료와 조합하여 드레싱을 제조할 수 있음을 발견하였다.

[0277] 본 발명의 화합물은 또한 고체 지지체(예컨대, 비강 드레싱(예를 들어, 비강 출혈 중지용), 피부 스캐폴드(예를 들어, 상처 치유용) 또는 인공 뼈(예를 들어, 뼈 이식/삽입의 경우)와 조합으로 사용될 수 있다.

[0278] 본 발명의 화합물은 현탁액, 건조 분말 또는 용액을 통해 흡입으로 투여될 수 있다. 적합한 흡입 장치에는, 손으로 또는 호흡으로 작동되며, 표준 스페이서 장치의 존재 유무 하에서 이용될 수 있는 가압된 계량 흡입기(pMDI: pressurized metered-dose inhaler), 단회 용량, 다회 용량일 수 있으며, 동력 보조식일 수 있는 건조 분말 흡입기(DPI: dry powder inhaler), 및 미세 미스트 내 에어로졸 약물이, 예를 들어 pMDI를 사용하여 전달되는 스프레이보다 더 느린 속도로 전달되는 연무 흡입기(SMI: soft mist inhaler) 또는 네불라이저가 포함된다.

[0279] pMDI에서, 본 발명의 화합물은, 매 작동 시 약 20 μL 내지 약 100 μL의 계량된 용량이 1회 이상 전달되도록, 추진제(예를 들어, 만니톨, 락토오스, 소르비톨 등과 같은 부형제와 함께인 HFA) 중에 분포된 미분화된 입자의 가압된 현탁액으로, 또는 에탄올계 용액으로 투여될 수 있다. 작동은 손(예를 들어, 누르기) 또는 흡입(호흡 작동)에 의해 이루어질 수 있으며, 스프링에 의해 구동되는 흐름 촉발 시스템(flow-triggered system)을 포함할 수 있다.

[0280] DPI에서, 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 더 큰 입자 크기의 불활성 부형제(예를 들어, 만니톨)와 블렌딩된 미분화된 약물 입자(크기 약 1 μm 내지 약 5 μm)의 형태로, 장치 내에 사전 로딩되어 있거나 수동으로 로딩될 수 있는 캡슐 내부에 투여될 수 있다. DPI를 흡입하면 약제 입자가 분해되어 기도 내에 분산될 수 있다.

[0281] SMI에서, 본 발명의 화합물은 장치에 로딩된 카트리지 내부에 용액으로 저장될 수 있다. 스프링은 마이크로펌프로 용량을 방출할 수 있으며, 버튼을 누르면 용량이 방출되어 약물 용액의 제트 스트림이 방출된다.

[0282] 본 발명의 화합물을 에어로졸화된 용액의 미세 미스트의 형태로 투여하기 위해 다양한 네불라이저가 또한 사용될 수 있다. 네불라이저는 호흡 증강식 제트 네불라이저(breath-enhanced jet nebulizer)(여기서, 압축기의 도움으로, 공기 흐름이 제트를 통해 이동하여 약물 용액이 에어로졸화됨); 호흡 작동식 제트 네불라이저(breath-actuated jet nebulizer)(여기서, 환자가 흡입한 후, 압축기의 도움으로, 공기 흐름이 튜브를 통해 이동하여 약물 용액이 에어로졸화됨); 초음파 네불라이저(여기서, 압전 결정이 진동함에 따라 가열로 인해 분무화되는 방식으로 에어로졸화가 유발됨); 진동 메쉬 네불라이저(여기서, 압전 결정이 메쉬 플레이트를 진동시키고, 이는 에어로졸화를 유발하여 분무화 동안 용액 온도의 유의한 변화 없이 매우 미세한 액적을 제공함)를 포함할 수 있다.

[0283] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물/제형을 제조하는 방법으로서, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을, 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 회합시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0284] 본 발명의 화합물은 또한 혈소판 유형 성장인자(혈소판유래성장인자, PDGF 포함); 골육종유래성장인자(ODGF), 표피성장인자(EGF), 형질전환성장인자(TGFα 및 TGFβ), 섬유아세포성장인자(αFGF, βFGF), 인슐린유사성장인자(IGF-I, IGF-II), 신경성장인자(NGF), 인터류킨 유형 성장인자(IL-1, IL-1, IL-3), 에리트로포이에틴(EPO), 및 집락자극인자(CSF)에서 선택되는 1종 이상의 성장인자를 이용한 치료에서 조합될 수 있다.

[0285] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 본 발명의 화합물과, 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 같은 약학적으로 허용 가능한 부형제 1종 이상을 포함하는 (예를 들어, 약학적) 조성물이 제공된다. 바람직한 제형은, 예를 들어 점막(구강 및/또는 비강 점막, 폐, 항문직장 영역 및/또는 결장 포함), 또는 더욱 바람직하게는 피부에의 국소 적용에 적합하기 때문에, 국소적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체를 포함한다.

[0286] 따라서, (예를 들어, 구강 및/또는 비강 점막, 폐, 항문직장 영역 및/또는 결장, 또는 바람직하게는 피부를 포함하는 점막에의) 국소 투여에 적합하고/하거나, 국소 투여용으로 조정되고/되거나, 국소 투여용으로 포장 및 제시되는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물뿐 아니라, (예를 들어, 구강 및/또는 비강 점막, 폐, 항

문직장 영역 및/또는 결장, 또는 바람직하게는 피부를 포함하는 점막에의) 상기 제형의 직접 국소 투여를 통한 염증, 염증성 장애 및/또는 (예를 들어, 증상으로서) 염증을 특징으로 하는 병태를 포함하는 장애의 치료에서의 이러한 제형의 용도가 추가로 제공된다.

[0287] 본 발명의 이러한 양태와 관련하여, 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 화합물을 포함하는 국소 제형은 상기 언급된, 정의된 또는 기재된 바와 같은 염증의 치료, 및 임의의 및 모든 염증성 장애(들)의 치료, 및/또는 염증을 특징으로 하는 임의의 및 모든 병태(들)의 치료를 포함하는 본원에 기재된 임의의 및 모든 병태의 치료에 사용될 수 있다. 유사하게, 언급될 수 있는 본 발명의 화합물을 포함하는 국소 제형에는, 본원에 언급된, 정의된 또는 기재된 것들 중 임의의 것 및 모두가 포함된다. 본원의 관련 개시내용 중 임의의 것 및 모두는 본 발명의 이러한 양태와 함께 본원에 참조로서 인용된다.

[0288] 본 발명의 화합물을 포함하는 국소(예를 들어, 액체 또는 (예를 들어, 수성) 용액 기반) 제형은 상처 회복에 특히 유용할 수 있으며, 통증(욱신거림 포함), 및 특히, 상처 자체 및 상처 치유 과정과 관련된 소양증/가려움을 완화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 이러한 국소 제형은, 특히 급성 염증 단계 동안, 예를 들어 화상 또는 상처가 가해진 후 처음 48시간 동안, 상처로부터의 체액 삼출을 방지 및/또는 억제하는 데 특히 유용할 수 있다. 이는 감염, 및 기타 생리학적 반응의 위험을 방지한다. 본 발명의 화합물을 포함하는 이러한 국소 제형은 또한 상처와 관련이 있든 없든, 흉터형성 및 멜라민 색소침착(상기 참조)을 방지 및/또는 억제하는 데 특히 유용할 수 있다.

[0289] 본 발명의 화합물의 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 투여 방식은 또한 투여 시기 및 빈도에 따라 결정될 수 있지만, 염증의 치료적 치료의 경우, 이는 또한 병태의 중증도에 따라 달라진다.

[0290] 치료하고자 하는 장애 및 환자뿐 아니라, 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 환자에게 다양한 치료적 유효 용량으로 투여될 수 있다.

[0291] 유사하게, 제형 중 본 발명의 화합물의 양은 치료하고자 하는 병태의 중증도 및 환자에 따라 달라질 수 있지만, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0292] 어떤 경우에도, 의사 또는 다른 당업자는, 병태의 중증도 및 투여 경로에 따라 개별 환자에게 가장 적합할 수 있는 실제 투여량을 통상적으로 결정할 수 있을 것이다. 본원에 언급된 투여량은 평균적인 사례의 예시이며; 물론 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 유리한 개별 경우가 존재할 수 있고, 이는 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0293] 용량은 1일 1회 내지 4회(예를 들어, 3회)로 투여될 수 있다.

[0294] 수용액 생성물 중 본 발명의 화합물의 적절한 농도는 약 0.01 mg/mL(예를 들어, 약 0.1 mg/mL) 내지 약 15.0 mg/mL일 수 있으며, 모든 경우에 유리된(염이 아닌) 화합물로 계산된다.

[0295] 본 발명의 화합물의 적절한 국소 용량은 치료 면적의 약 0.05 μg/cm^2 내지 약 50 μg/cm^2, 예컨대 치료 면적의 약 0.1 μg/cm^2(예를 들어, 약 0.5 μg/cm^2) 내지 약 20 μg/cm^2 범위이며, 이에는 치료 면적의 약 1 μg/cm^2 내지 약 10 μg/cm^2, 예컨대 치료 면적의 약 5 μg/cm^2가 포함되고, 모든 경우에 유리된(염이 아닌) 화합물로 계산된다.

[0296] 비강 투여(예를 들어, 흡입을 통한)를 위한 본 발명의 화합물의 적절한 용량은, 약 0.01 μg 내지 약 2000 mg, 예를 들어 약 0.1 μg 내지 약 500 mg, 또는 1 μg 내지 약 100 mg 범위이다. 언급될 수 있는 비강 투여를 위한 특정 용량에는, 약 10 μg 내지 약 1 mg, 특히 약 0.1 mg(즉, 약 100 μg)의 용량이 포함된다. 본 발명의 화합물의 1일 약 0.1 mg의 비강 투여는, 비염(예를 들어, 알레르기 비염)과 같은 비도(nasal passage) 및 점막의 염증과 관련된 병태, 및/또는 부비강염 수술과 관련된 병태의 치료에서 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0297] 폐 투여(예를 들어, 흡입을 통한)를 위한 본 발명의 화합물의 적절한 용량은, 약 0.01 μg 내지 약 2000 mg, 예를 들어 약 0.1 μg 내지 약 500 mg, 또는 1 μg 내지 약 100 mg 범위이다. 언급될 수 있는 폐 투여를 위한 특정 용량에는, 약 10 μg 내지 약 10 mg, 특히 약 0.6 mg(즉, 60 μg) 내지 6 mg의 용량(예를 들어, COPD 또는 IPF 치료에 사용되는 경우)이 포함된다.

[0298] 본 발명의 화합물을 포함하는 제형 pH 값이 약 1.0 내지 약 9.0(예를 들어, 약 3.0 내지 약 8.0) 범위인 것이 바람직하다.

[0299] 어떤 경우에도, 본 발명의 맥락에서 포유류, 특히 인간에게 투여되는 용량은 (상기 기재된 바와 같은) 합리적인

기간에 걸쳐 포유류에서 치료 반응을 이끌어내는 데 충분해야 한다. 당업자는, 정확한 용량 및 조성, 및 가장 적절한 전달 요법의 선택이, 특히, 제형의 약리학적 특성, 치료하고자 하는 병태의 특성 및 중증도, 및 수용자의 신체적 상태 및 정신적 예민함뿐 아니라, 치료하고자 하는 환자의 연령, 병태, 체중, 성별 및 반응, 및 질환의 단계/중증도, 및 환자들간 유전적 차이에 의해 영향을 받을 것임을 이해할 것이다.

[0300] 본 발명의 화합물은 인간 및/또는 동물 의약으로 사용될 수 있다.

[0301] 본원에 기재된 용도 및 방법에서, 본 발명의 화합물은 또한 염증 및/또는 염증성 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 약학적 활성 성분(다른 항염증제)과 조합될 수 있다.

[0302] 따라서, 이러한 환자는 또한 1종 이상의 이러한 다른 공지된 약학적 활성 성분의 투여를 기반으로 하는 요법을 받고 있을 수 있으며(그리고/또는 이미 받고 있을 수 있음), 이는 본 발명의 화합물을 이용한 치료 전, 이러한 치료에 더하여 및/또는 이러한 치료 후에, 본원에 언급된 1종 이상의 활성 성분의 처방된 용량을 투여받는 것을 의미한다.

[0303] 사용될 수 있는 다른 항염증제의 비제한적인 예에는 또한, 하기 질환의 치료에 사용되는 항염증제들이 포함된다: 류마티스 질환 및/또는 관절염(예컨대, 카타플람(cataflam), 베타메타손(betamethasone), 나프록센(naproxen), 시클로스포린(cyclosporin), 콘드로이틴(chondroitin), 셀레콕시브(celecoxib), 에토돌락(etodolac), 메클로페나메이트(meclofenamate), 살살레이트(salsalate), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 및 피록시캄(piroxicam)); 골관절염(예컨대, 설린닥(sulindac), 멜록시캄(meloxicam), 페노프로펜(fenoprofen), 에토리콕시브(etoricoxib) 및 나부메톤(nabumetone)); 염증 및 이의 증상, 예를 들어 발열, 통증, 가려움 및/또는 종창(예컨대, 메페남산(mefenamic acid), 인도메타신(indomethacin), 아스피린(aspirin), 케토롤락(ketorolac), 플루오로메톨론(fluorometholone), 로테프레드놀(loteprednol), 히드로코르티손, 플루오로메톨론, 브롬페낙(bromfenac), 프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신 및 이부프로펜(ibuprofen)); 알레르기 및 이의 증상(예컨대, 페니라민(pheniramine), 디펜히드라민(diphenhydramine), 나파졸린(naphazoline), 안타졸린(antazoline), 프레드니솔론, 로독사미드(lodoxamide), 페미로라스트(pemirolast), 옥시메타졸린(oxymetazoline), 케토티펜(ketotifen), 나파졸린, 에메스틴 푸마레이트(emestine fumarate), 올로파타딘(olopatadine), 아젤라스틴(azelastine), 트라닐라스트(tranilast), 레보카바스틴(levocabastine), 코르티손(cortisone), 에페드린(ephedrine), 세티리진(cetirizine), 레보세티리진(levocetirizine), 슈도페드린(pseudophedrine), 펙소페나딘(fexofenadine), 테르페나딘(terfenadine), 로라타딘(loratadine) 및 알렉시스(alexis)); 천식 및/또는 COPD를 포함하는 호흡기질환(예컨대, 부데소니드(budesonide), 시클레소니드(ciclesonide), 네도크로밀(nedocromil), 덱사메타손(dexamethasone), 암브록솔(ambroxol) 및 프란루카스트(pranlukast)); 피부질환(예컨대, 모메타손(mometasone), 트리암시놀론(triamcinolone), 데소니드(desonide), 설파세타미드(sulfacetamide), 타크로리무스(tacrolimus), 알란토인(allantoin) 및 트리암시놀론); 비만세포증(예컨대, 크로몰린(cromolyn)); 통풍(예컨대, 디클로페낙(diclofenac) 및 페북소스타트(febuxostat)); 결막염(예컨대, 히드로벤졸(hydrobenzole), 프라노프로펜(pranoprofen) 및 아연 설페이트); 안질환(예컨대, 덱스트란 70, 티록신(thyroxine)/리오티로닌(liothyronine) 및 안구 추출물), 전술한 것들 중 임의의 것의 공지된 또는 상업적으로 입수 가능한 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 화합물 및/또는 염 중 임의의 것들의 조합.

[0304] 언급될 수 있는 함염증제에는, 리폭신(lipoxin), 레졸빈(resolvin) 및 프로텍틴(protectin)과 같은 내인성(및/또는 외인성) 지질 기반 분해 촉진성 항염증 분자 또는 매개체가 포함된다. 언급될 수 있는 전염증성 작용제에는, 프로스타글란딘(예를 들어, 라타노프로스트(latanoprost), 프로스타글란딘 E1 및 프로스타글란딘 E2) 및 류코트리엔(예를 들어, 류코트리엔 B4)이 포함된다.

[0305] 특히 염증 치료에서 본 발명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 다른 항염증제에는, 상기 기재된 것들을 포함하여, 염증, 및/또는 증상의 하나로서 염증을 특징으로 하는 질환의 치료에 유용한 치료제가 포함된다. 치료하고자 하는 병태에 따라, 이러한 항염증제는, 예를 들어 하기 기재되는 바와 같은, NSAID(예를 들어, 아스피린), 아미노살리실레이트(예를 들어, 5-아미노살리실산(메살라진(mesalazine))), 류코트리엔 수용체 안타고니스트(예를 들어, 몬테루카스트(montelukast), 프란루카스트(pranlukast) 및 자피르루카스트(zafirlukast)), 코르티코스테로이드, 진통제, 및 트립신과 같은 특정 효소를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 류코트리엔(예를 들어, 시스테이닐 류코트리엔 및 류코트리엔 B4)과 조합될 수 있다.

[0306] 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 바람직한 작용제에는, LTB4(상처 및 화상 치료용), NSAIDS(예를 들어, 아스피린) 또는 몬테루카스트(일반적으로 염증 치료용), 및 트립신(예를 들어 바이러스 감염과 관련된 점막 염

증 치료용)이 포함된다.

[0307] 본 발명의 화합물은 또한, 투여되는 경우, 부작용으로서 염증을 일으키는 것으로 공지된 다른 치료제와 조합될 수 있다.

[0308] 본 발명의 화합물은 또한 줄기세포(예를 들어, 전능성(totipotent)(전능(omnipotent)), 만능성(예컨대, 배아 또는 유도된 만능성 줄기세포), 다능성(예컨대, 중간엽줄기세포), 올리고능(예컨대, 조혈줄기세포) 또는 단능성(예컨대, 근육줄기세포))와 조합될 수 있다.

[0309] 다른 공지된 약학적 활성(예를 들어, 항염증성) 성분이 또한 다양한 방식으로 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 수 있다.

[0310] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 동일한 (예를 들어, 약학적) 제형으로 함께 투여되거나, 상이한 (예를 들어, 약학적) 제형으로 별도로(동시에 또는 순차적으로) 투여되도록 다른 약학적 활성 성분(또는 '치료제')과 '조합'될 수 있다.

[0311] 따라서, 이러한 조합 제품은 본 발명의 화합물을 다른 치료제와 병용투여하는 것을 제공하기 때문에, 이는 별도의 제형(여기서 이들 제형 중 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 포함하고, 적어도 하나는 상기 (또는 다른) 치료제를 포함함)으로 제시되거나, 조합된 제제로 제시(즉, 제형화)될 수 있다(즉, 본 발명의 화합물 및 상기 (또는 다른) 치료제를 포함하는 단일 제형으로 제시됨).

[0312] 따라서, 추가로 하기가 제공된다:

[0313] (1) 본 발명의 화합물; 또 다른 항염증제, 또는 부작용으로 염증을 일으키는 것으로 알려진 작용제; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제(예를 들어, 아쥬반트, 희석제 또는 담체)를 포함하는 (예를 들어, 약학적) 제형, 이러한 제형은 이하 '조합 제제'로 지칭됨; 및

[0314] (2) 하기 구성요소 (A) 및 (B)를 포함하고, 구성요소 (A)와 (B)가 각각 서로와의 병용투여에 적합한 형태로 제공되는 부품 키트(kit of parts):

[0315] (A) 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 불활성 부형제(예를 들어, 아쥬반트, 희석제 또는 담체)와 혼합된 형태로 포함하는 약학적 제형; 및

[0316] (B) 또 다른 항염증제 또는 부작용으로 염증을 일으키는 것으로 알려진 작용제를, 약학적으로 허용 가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합된 형태로 포함하는 약학적 제형.

[0317] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기 정의된 바와 같은 조합 제제 (1)을 제조하는 방법으로서, 본 발명의 화합물, 다른 항염증제, 또는 부작용으로 염증을 일으키는 것으로 알려진 작용제를, 적어도 1종의 (예를 들어, 약학적으로 허용 가능한) 부형제와 회합시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0318] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기 정의된 바와 같은 부품 키트 (2)를 제조하는 방법으로서, 구성요소 (A)와 (B)를 회합시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 본원에 사용된 바, 회합시키는 단계에 대한 언급은, 2개의 구성요소가 서로 병용투여에 적합하게 되는 단계를 의미할 것이다.

[0319] 따라서, 상기 정의된 바와 같은 부품 키트를 제조하는 방법과 관련하여, 2개의 구성요소를 서로 '회합시키는' 것은, 부품 키트의 2개의 구성요소가 하기 (i) 또는 (ii)와 같이 될 수 있다는 것을 포함한다:

[0320] (i) 별도의 제형(즉, 서로 독립적으로)으로 제공될 수 있음, 이는 이후에 병용요법에서 서로 병용하기 위해 함께 결합됨; 또는

[0321] (ii) 병용요법에서 서로 병용하기 위해 '조합 팩(combination pack)'의 별도의 구성요소로서 함께 포장되고 제시될 수 있음.

[0322] 따라서, 하기 (I) 및 (II)를 포함하는 부품 키트가 추가로 제공된다:

[0323] (I) 본원에 정의된 바와 같은 구성요소 (A) 및 (B) 중 하나; 및

[0324] (II) 상기 하나의 구성요소를 2개의 구성요소 중 나머지 하나와 병용하기 위한 설명서.

[0325] 본원에 기재된 부품 키트는, 반복 투여를 제공하기 위해, 적절한 양/용량의 본 발명의 화합물을 포함하는 하나 초과의 제형, 및/또는 적절한 양/용량의 다른 항염증제를 포함하는 하나 초과의 제형을 포함할 수 있다. 활성 화합물 중 어느 하나를 포함하는 하나 초과의 제형, 또는 활성 화합물 중 어느 하나의 1회 초과의 양/용량이 존

재하는 경우, 이는 화합물, 화학적 조성물(들) 및/또는 물리적 형태(들) 중 어느 하나의 용량의 관점에서 동일하거나 상이할 수 있다.

[0326] 본원에 기재된 부품 키트에 관하여, '병용투여'라는 것은, 본 발명의 화합물과 다른 항염증제를 포함하는 각각의 제형이 관련 병태의 치료 과정에 걸쳐 순차적으로, 별도로 및/또는 동시에 투여되는 것을 포함한다.

[0327] 따라서, 본 발명에 따른 조합 제품에 관하여, '병용투여'라는 용어는, 본 발명의 화합물을 포함하는 제형, 또는 다른 작용제를 포함하는 제형 중 어느 하나가, 관련 병태의 치료 과정에 걸쳐 다른 하나의 구성요소의 부재 하에 단독으로 (선택적으로 반복적으로) 투여되는 것보다 더 큰 유익한 효과를 환자에게 제공할 수 있도록, 조합 제품의 2개의 구성요소(본 발명의 화합물과 다른 항염증제)가 관련 병태의 치료 과정에 걸쳐 함께 또는 충분히 근접한 시간 내에 (선택적으로 반복적으로) 투여되는 것을 포함한다. 조합이 특정 병태와 관련하여, 그리고 이의 치료 과정에 걸쳐 더 큰 유익한 효과를 제공하는지 여부를 결정하는 것은, 치료 또는 예방하고자 하는 병태에 따라 달라질 것이지만, 당업자에 의해 통상적으로 달성될 수 있다.

[0328] 나아가, 본 발명에 따른 부품 키트의 맥락에서, '~와 병용하여'라는 용어는, 2개의 구성요소 중 하나 또는 다른 하나가 다른 구성요소의 투여 전, 이러한 투여 후 및/또는 이러한 투여와 동시에 (선택적으로 반복적으로) 투여될 수 있음을 포함한다. 이러한 맥락에서 사용될 때, '동시에 투여되는' 및 '같은 시간에 투여되는'이라는 용어는, 본 발명의 관련 화합물과 다른 항염증제의 개별 양/용량이 서로 48시간(예를 들어, 24시간) 이내에 투여되는 것을 포함한다.

[0329] 예를 들어 본 발명의 화합물 및/또는 활성 성분의 농도 및/또는 용량, 분자량 또는 pH와 같은 양의 맥락에서, 본원에서 '약'이라는 단어가 사용되는 경우, 이러한 변수는 대략적인 것이기 때문에, 본원에 명시된 수에서 ± 10%, 예를 들어 ± 5% 및 바람직하게는 ± 2%(예를 들어, ± 1%)만큼 달라질 수 있다고 이해될 것이다. 이러한 양태에서, '약 10%'라는 용어는, 예를 들어 숫자 10에 대해 ±10%, 즉, 9% 내지 11%를 의미한다.

[0330] 본 발명의 화합물은, 병태가 기관의 염증성 질환 자체이거나, 염증과 관련이 있거나 염증을 특징으로 하는지(예를 들어, 상처 또는 화상)에 관계없이, 염증을 특징으로 하는 다양한 병태에 사용될 수 있고/있거나, 상기 기재된 바와 같이 수술 및/또는 미용적 적용에 사용될 수 있는 이점을 갖는다.

[0331] 본원에 기재된 화합물, 용도 및 방법은 또한, 상기 언급된 병태의 치료에서, 염증, 염증성 장애, 또는 증상으로서 염증을 특징으로 하는 장애(상처 포함)의 치료에 사용하기 위한 것인지 여부에 관계없이, 당업계에 공지된 유사한 화합물 또는 방법(치료)보다, 의사 및/또는 환자에게 더 편리할 수 있거나, 더 효과적일 수 있거나, 덜 독성일 수 있거나, 더 넓은 활성 범위를 가질 수 있거나, 더 강력할 수 있거나, 더 적은 부작용을 발생시킬 수 있거나, 또는 다른 유용한 약리학적 특성을 가질 수 있는 이점을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0332] 본 발명은, 비제한적으로, 하기 실시예에 따라 예시되며, 여기서 도 1은 시험 화합물의 혈관 투과성을 나타내는 직장 및 항문 조직 내 에반스 블루(Evans blue) 함량을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0333] **실시예**

[0334] 실시예 1

[0335] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 7)

[0336] Fmoc-Lys(Boc)-Wang 수지(9.15 g, 41301, GL Biochem, Shanghai, China)를 유리 반응 컬럼에 로딩하였다.

[0337] 컬럼에 메틸렌 클로라이드(DCM, 200 mL; Shandong Jinling Chemical Industry Co. Ltd., Shandong, China)를 첨가하고, 약 30분 동안 수지를 침지시켰다. 이어서, 진공 여과하여 DCM을 제거하였다.

[0338] 수지를 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF, 200 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd, Shandong, China)로 3회 세정하였다.

[0339] DMF 중 20% 피페리딘 용액(200 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd, Shandong, China)을 탈보호 용액으로 첨가하고, 20분 동안 반응시켰다. 이어서, 진공 여과하여 용액을 제거하고, 컬럼 내 수지를 DMF로 6회 세정하였다.

[0340] 수지에 Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH(3.68 g; 21303, GL Biochem, Shanghai, China)와 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(TBTU, 2.89 g; 00705, GL Biochem, Shanghai, China)를 첨가하였다. 반응 컬럼에 DMF(150 mL)를 첨가하고, 이어서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 2.33 g; Suzhou Highfine Biotech Co. Ltd, Jiangsu, China)을 첨가하였다. 30분 반응 후 약간의 수지를 이용하여 카이저 테스트(Kaiser Test)를 수행하였으며, 황색의 용액과 무색의 겔은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 진공 여과하여 용매를 제거하였다.

[0341] 상기 커플링 단계를 반복하여 하기와 같은 나머지 아미노산을 동일한 양(단위: 몰)으로 커플링시켰다: Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH 및 Fmoc-DOPA(아세토니드)-OH.

[0342] 별도의 절차로, Fmoc-DOPA(아세토니드)-OH를 수지에 커플링시킨 후, 탈보호 단계를 수행하여 Dopa 상의 Fmoc 보호를 제거하였다. 수지를 DMF(매회 200 mL)로 3회 세정하였다. DMF 중 20% 피페리딘 용액(200 mL)을 탈보호 용액으로 첨가하고, 20분 동안 반응시켰다. 이어서, 수지를 하기 용매로 각각 3회 세정하였다: DMF(매회 200 mL), DCM(매회 200 mL) 및 메탄올(매회 200 mL; Xilong Scientific Co., Ltd., Guangdong, China). 수지를 진공 하에서 약 2시간 동안 건조시켰다.

[0343] 95% 트리플루오로아세트산(TFA), 2.5% 물 및 2.5% 트리이소프로필실란(Tis)으로 구성된 용해물 130.0 mL(즉, 건조된 수지 1 g 당 10 mL)를 첨가하여 수지 결합된 펩타이드 함유 화합물을 침지시켰다. 약 2시간 동안의 절단 후, 여과하여 고체 지지체를 제거하고, 여과액을 감압 하에 수집하였다. 디에틸 에테르(Xilong Scientific Co., Ltd., Guangdong, China) 1300 mL(즉, 여과액 1 ml 당 10 mL)를 이용하여 여과액을 침전시키고, 여과하여 침전물을 수집하였다. 침전물을 진공에서 약 2시간 동안 건조시켜, 미정제 표제 화합물 4.53 g을 수득하였다.

[0344] 미정제 생성물을 먼저 순수한 물 중 1 mg/mL 샘플로 분석하고, Shimadzu LCMS-8050 시스템을 사용하여 검출하였다. 분석 컬럼은 Agilent ZORBAX Eclipse SB-C18(4.6 × 250 mm, 5 μm 컬럼; 검출: UV 220 nm; 용매 A: MeCN 중 0.1% TFA, 용매 B: 물 중 0.1% TFA, 50분 동안 용매 A 농도 5%→90%로의 선형 구배; 유속 1.0 mL/분; 샘플 부피: 10 μL)이었다.

[0345] 표적 피크는 예상 분자량으로 9.719분에 용출되었고, 순도는 79.363%였다.

[0346] *MS: m/z 1362.4*

[0347] 이어서, 미정제 생성물 4.5 g을 순수한 물 50 mL에 용해시키고, LC3000 반분취용(semi-preparation) 장비를 사용하여 정제하였다. 분취용 컬럼 모델은 Dubhe-C18 모델(Hanbon Sci. & Tech. Co., Ltd., Jiangsu, China)(50*250 mm, 100Å 컬럼; 검출: UV 220 nm)이었다. LCMS 검출 단계로부터 용리액의 적절한 구배를 계산하였다(용매 A: MeCN 중 0.1% TFA, 용매 B: 물 중 0.1% TFA, 30분 동안 용매 A 농도 5%→20%로의 선형 구배; 유속 60.0 mL/분). 분획을 수집하고, Shimadzu LC-20 HPLC 시스템(25분 동안 용매 A 농도 5%→30%로의 선형 구배인 것을 제외하고는 상기와 같은 컬럼)을 사용하여 분석하였다.

[0348] 이어서, 음이온 교환 단계를 위해 순도 98%의 분획을 함께 혼합하였다. 이는, LC3000 반분취용 장비(분취용 컬럼 모델: Dubhe-C18 모델(상기와 같음))를 사용하여 달성하였다. 분획을 순수한 물로 1회 희석하고, 직접 컬럼에 로딩한 후, 컬럼을 순수한 물 중 0.37% 암모늄 아세테이트로 약 20분 동안 세정하고, 이어서 유속 60 mL/분의 순수한 물로 추가 20분 동안 세정하고, 하기 구배로 용리하였다(용매 A: MeCN 중 0.1% HAc, 용매 B: 물 중 0.1% HAc, 30분 동안 용매 A 농도 5%→20%로의 선형 구배; 유속 60.0 mL/분). 분획을 수집하고, Shimadzu LC-20 HPLC 시스템(상기와 같은 컬럼 및 조건)을 사용하여 분석하였다. 순도 98%의 분획을 혼합하고, 동결건조시켜 순수한 표제 화합물 3.23 g을 수득하였다.

[0349] 실시예 2

[0350] 추가 펩타이드 I의 합성

[0351] 적절한 아미노산을 관련 펩타이드 커플링 서열에 적절하게 사용했다는 점을 제외하고는, 상기 실시예 1에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 하기 펩타이드들을 합성하였다:

[0352] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 33);

[0353] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 34);

[0354] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 36);

[0355] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 6);

[0356] DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 29);

[0357] DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 5);

[0358] DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 28);

[0359] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 9);

[0360] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 30);

[0361] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 8);

[0362] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 10); 및

[0363] DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 32).

[0364] 이들 펩타이드 합성에 대한 미정제물의 수율 및 순도, 머무름 시간, MS 값 및 최종 수율은 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

[0365]

서열번호	미정제물 양	미정제물 순도	머무름 시간	*MS*	최종 양
33	4.59 g	77.392%	9.395	*1183.3*	2.87 g
34	4.38 g	79.176%	9.957	*1199.5*	2.94 g
36	4.94 g	75.843%	9.764	*1215.2*	2.97 g
6	4.63 g	76.125%	9.356	*1199.3*	2.89 g
29	4.75 g	74.934%	9.798	*1215.1*	2.96 g
5	4.86 g	78.312%	9.456	*1199.4*	2.85 g
28	4.95 g	77.121%	9.334	*1215.5*	2.99 g
9	5.14 g	79.853%	9.562	*1378.3*	3.13 g
30	5.23 g	75.123%	9.556	*1395.6*	3.22 g
8	5.15 g	77.944%	9.662	*1362.5*	3.08 g
10	5.17 g	77.865%	9.635	*1378.4*	3.11 g
32	5.29 g	76.947%	9.593	*1395.6*	3.26 g

[0366] 실시예 3

[0367] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 54)

[0368] 펩타이드 합성의 시작 시에 Fmoc-Lys(Boc)-Wang 수지 대신 Fmoc-Dopa(아세토니드)-Wang 수지(9.72 g, USUN Pharma. Jiangyin, China)를 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 첫 번째 아미노산으로 Dopa를 이용하여 합성하고, 이어서 Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH, Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH 및 Fmoc-Lys(Boc)-OH를 상기 실시예 1에 기재된 바와 동일한 공정으로 커플링시켜, 표제 펩타이드를 합성하였다.

[0369] *MS: m/z 1199.3*

[0370] 본질적으로 동일한 절차를 반복하여, 미정제 표제 화합물의 추가 배치를 수득하였다(수율: 5.22 g). 분석에 따르면, 표적 피크가 예상 분자량(*MS: m/z 1199.3*)으로 10.012분에 용출되었다. 순도는 79.832%였다.

[0371] 이어서, 미정제 생성물 5.2 g을 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 정제하여, 동결건조 후 순수한 표제 화합물

3.3 g을 수득하였다.

[0372] 실시예 4

[0373] 추가 펩타이드 II의 합성

[0374] 적절한 아미노산을 관련 펩타이드 커플링 서열에 적절하게 사용했다는 점을 제외하고는, 상기 실시예 3에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 하기 펩타이드들을 합성하였다:

[0375] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 57);

[0376] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 56);

[0377] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (서열번호 59);

[0378] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 38);

[0379] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 48);

[0380] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA (서열번호 50);

[0381] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA (서열번호 41);

[0382] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 42); 및

[0383] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA (서열번호 44).

[0384] 이들 펩타이드 합성에 대한 미정제물의 수율 및 순도, 머무름 시간, MS 값 및 최종 수율은 하기 표 2에 제시되어 있다.

표 2

[0385]

서열번호	미정제물 양	미정제물 순도	머무름 시간	*MS*	최종 양
57	5.19 g	77.392%	10.195	*1215.3*	3.26 g
56	5.08 g	79.176%	10.057	*1215.5*	3.34 g
59	4.94 g	75.843%	10.164	*1231.3*	3.17 g
38	5.23 g	76.125%	10.156	*1362.5*	3.19 g
48	5.05 g	74.934%	10.198	*1378.3*	3.26 g
50	5.22 g	78.867%	10.037	*1394.2*	3.38 g
41	5.12 g	79.393%	10.129	*1362.3*	3.33 g
42	4.04 g	78.938%	10.321	*1378.2*	3.39 g
44	5.13 g	77.876%	10.235	*1394.4*	3.41 g

[0386] 실시예 5

[0387] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (서열번호 17)

[0388] 여기서 사용한 마지막 아미노산이 실시예 1에서 사용한 Fmoc-DOPA(아세토니드)-OH가 아닌 3,4-디히드록시히드로신남산(1.64 g, Macklin, Shanghai, China)이었다는 점을 제외하고는, 상기 실시예 1에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 3,4-디히드록시히드로신남산을 수지에 커플링시킨 후, 실시예 1에서의 탈보호 단계 없이 수지를 바로 DMF, DCM 및 메탄올로 세정하였다. 다른 절차를 실시예 1과 정확하게 동일하게 수행하여, 미정제 표제 화합물 4.89 g을 수득하였다.

[0389] *MS: m/z 1347.8*

[0390] 분석에 따르면, 표적 피크가 예상 분자량(*MS: m/z 1347.8*)으로 9.667분에 용출되었다. 순도는 77.957%였다.

[0391] 이어서, 미정제 생성물 4.8 g을 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 정제하여, 동결건조 후 순수한 표제 화합물 3.4 g을 수득하였다.

[0392] 실시예 6

[0393] 추가 펩타이드 III의 합성

[0394] 적절한 아미노산을 관련 펩타이드 커플링 서열에 적절하게 사용했다는 점을 제외하고는, 상기 실시예 5에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 하기 펩타이드들을 합성하였다:

[0395] HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 15);

[0396] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 18);

[0397] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (서열번호 19);

[0398] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (서열번호 20);

[0399] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 21);

[0400] HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (서열번호 22);

[0401] HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 25);

[0402] HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys (서열번호 26); 및

[0403] HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys (서열번호 27).

[0404] 이들 펩타이드 합성에 대한 미정제물의 수율 및 순도, 머무름 시간, MS 값 및 최종 수율은 하기 표 3에 제시되어 있다.

표 3

[0405]

서열번호	미정제물 양	미정제물 순도	머무름 시간	*MS*	최종 양
15	4.59 g	77.392%	9.395	*1184.3*	3.47 g
18	4.38 g	79.176%	9.957	*1363.6*	3.34 g
19	4.94 g	75.843%	9.764	*1379.7*	3.57 g
20	4.63 g	76.125%	9.356	*1347.3*	3.39 g
21	4.85 g	74.934%	9.798	*1363.5*	3.46 g
22	4.72 g	76.237%	9.798	*1379.8*	3.48 g
25	4.69 g	78.958%	9.798	*1184.4*	3.23 g
26	4.93 g	75.303%	9.798	*1200.3*	3.67 g
27	4.88 g	79.058%	9.798	*1200.2*	3.63 g

[0406] 실시예 7

[0407] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 39)

[0408] 상기 실시예 1에 기재된 바와 거의 동일한 공정을 사용하여, Fmoc-Lys(Boc)-Wang 수지와 첫 번째 아미노산으로 Lys을 사용하여 합성하고, 상기 실시예 1에 기재된 바와 동일한 공정으로 Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH 및 Boc-Ala-OH를 커플링시켜, 표제 화합물을 합성하였다.

[0409] Boc-Ala-OH를 수지에 커플링시킨 후, 수지를 하기 용매로 각각 3회 세정하였다: DMF(매회 200 mL), DCM(매회 200 mL) 및 메탄올(매회 200 mL). 이어서, 수지를 진공에서 약 2시간 동안 건조시켰다.

[0410] DCM 중 2% 트리플루오로아세트산(TFA)으로 구성된 용해물 120.0 mL(즉, 건조된 수지 1 g 당 10 mL)를 첨가하여 수지 결합된 펩타이드 함유 화합물을 침지시켰다. 약 2시간 동안의 절단 후, 여과하여 고체 지지체를 제거하고, 여과액을 감압 하에 수집하였다. 이어서, 감압 하에서 회전식 증류를 통해 여과액을 농축시켰다. 모든 용매가 제거된 후, 플라스크에 DMF(100 mL)를 첨가하여 고체를 용해시키고, 반응 용액에 도파민 히드로클로라이드(1.71

g, Aladdin, Shanghai, China), TBTU(2.89 g) 및 DIPEA(2.33 g)를 첨가하였다. 30분 반응 후, 반응이 완료되었다. 포화 시트르산(Aladdin, Shanghai, China) 수용액1200 mL(즉, 최종 용액 1 ml 당 10 mL)를 첨가하여 최종 용액을 침전시키고, 여과하여 침전물을 수집하였다. 이어서, 침전물에 95% 트리플루오로아세트산(TFA), 2.5% 물 및 2.5% 트리이소프로필실란(Tis)으로 구성된 용해물 120 mL(즉, 고체 1 g 당 10 mL)를 첨가하여 펩타이드 함유 고체를 용해시켰다. 절단 동안 측쇄를 탈보호하였다. 약 2시간 동안의 절단 후, 디에틸 에테르 1200 mL(즉, 여과액 1 ml 당 10 mL)를 이용하여 용액을 침전시키고, 여과하여 침전물을 수집하였다. 침전물을 진공에서 약 2시간 동안 건조시켰다. 최종적으로, 미정제 표제 화합물 4.28 g을 얻었다.

[0411] *MS: m/z 1318.5*

[0412] 분석에 따르면, 표적 피크가 예상 분자량(*MS: m/z 1318.2*)으로 10.509분에 용출되었다. 순도는 70.476%였다.

[0413] 이어서, 미정제 생성물 4.2 g을 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 정제하여, 동결건조 후 순수한 표제 화합물 2.8 g을 수득하였다.

[0414] 실시예 8

[0415] 추가 펩타이드 IV의 합성

[0416] 적절한 아미노산을 관련 펩타이드 커플링 서열에 적절하게 사용했다는 점을 제외하고는, 상기 실시예 7에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 하기 펩타이드들을 합성하였다:

[0417] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-도파민 (서열번호 40);

[0418] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 45);

[0419] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-도파민 (서열번호 47);

[0420] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 51); 및

[0421] Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-도파민 (서열번호 53).

[0422] 이들 펩타이드 합성에 대한 미정제물의 수율 및 순도, 머무름 시간, MS 값 및 최종 수율은 하기 표 4에 제시되어 있다.

표 4

[0423]

서열번호	미정제물 양	미정제물 순도	머무름 시간	*MS*	최종 양
40	4.29 g	70.392%	10.393	*1318.5*	2.55 g
45	4.31 g	69.173%	10.953	*1334.4*	2.34 g
47	4.23 g	70.822%	10.106	*1350.6*	2.67 g
51	4.33 g	68.948%	10.354	*1334.5*	2.66 g
53	4.19 g	69.532%	10.739	*1350.5*	2.36 g

[0424] 실시예 9

[0425] Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 55) 및 Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-도파민 (서열번호 58)

[0426] 상기 실시예 7에 기재된 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, Fmoc-Thr(tBu)-Wang 수지와 함께 첫 번째 아미노산으로 Thr을 사용하고, 적절한 펩타이드 커플링 서열에 적절한 아미노산을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다.

[0427] *MS (서열번호 20): m/z 1155.3* (서열번호 55)

[0428] *MS (서열번호 26): m/z 1171.3* (서열번호 58)

[0429] 실시예 10

[0430] Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 12), Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 16), Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 13) 및 Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (서열번호 14)

[0431] 상기 실시예 1에 기재된 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, Fmoc-Tyr(tBu)-Wang 수지와 함께 첫 번째 아미노산으로 Tyr을 사용하고, 적절한 펩타이드 커플링 서열에 적절한 아미노산을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다.

[0432] *MS (서열번호 12): m/z 1199.3* (서열번호 12)

[0433] *MS (서열번호 26): m/z 1215.3* (서열번호 16)

[0434] *MS (서열번호 20): m/z 1199.3* (서열번호 13)

[0435] *MS (서열번호 26): m/z 1183.3* (서열번호 14)

[0436] 실시예 11

[0437] 펩타이드 겔 제형의 일반적인 제조 방법

[0438] 적절한 양의 단리된 펩타이드 화합물을 메틸 셀룰로오스(2.5%), 프로판디올(11%) 및 글리세롤(11%)과 혼합하여, 상기 기재된 펩타이드 화합물(예를 들어, 서열번호 7, 서열번호 39, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 15, 서열번호 58, 서열번호 50, 서열번호 22, 서열번호 18, 서열번호 32 등)을 포함하는 다양한 겔을 제조하였다. 아세트산(pH 조절제; 0 내지 0.5 g)을 첨가하여 pH를 5.5로 조정하였다. 모든 부형제는 Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.에서 입수하였다. 겔은 주사용수를 이용하여 제조하였다.

[0439] 실시예 12

[0440] 마우스 귀 종창 모델

[0441] 평균 체중 18 g 내지 25 g의 6주령 내지 8주령의 건강한 수컷 BALB/c 마우스 35마리를 Changzhou Cvens Experimental Animal Co., Ltd.에서 공급받아, 실험 전 약 1주 동안 수용하고 관리하였다. 수용 온도는 약 25 ℃ 내지 27℃였고, 습도는 74%였으며, 12시간 주기로 명암을 교대하면서, 먹이와 물에 자유롭게 접근할 수 있게 하였다. 마우스를 하기 표 5에 기재된 바와 같이 무작위로 7개의 군으로 나누었으며, 각 군에는 5마리를 포함시켰다.

표 5

[0442]

군	약물 농도
모델	/
Dex 크림	10 μg/g
서열번호 58	0.5 mg/g
서열번호 50	0.5 mg/g
서열번호 22	0.5 mg/g
서열번호 18	0.5 mg/g
서열번호 32	0.5 mg/g

[0443] 덱사메타손 아세테이트 크림(Dex 크림; 5 mg/10 g(이는 크림 10 g 중에 Dex가 5 mg가 함유되어 있음을 의미함), Fuyuan Pharmaceutical Co. Ltd., Anhui, China)을 양성 대조군으로 사용하였다.

[0444] 각 마우스의 좌측 귀를 자가 대조군으로 사용하였다. 각 마우스의 우측 귀를 명시된 농도의 상기 화합물로 처리하였다.

[0445] 각종 겔 약 0.1 g과 Dex 크림을 각 군의 마우스 우측 귀 안쪽과 바깥쪽에 모두 도포하였다. 블랭크(blank) 겔 베이스를 모델 군의 귀에 도포하였다. 1시간 후, 자일렌(Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., Ltd.) 20

μL를 각 마우스의 동일한 귀에 도포하였다.

[0446] 자일렌 도포 40분 후 경추 탈구로 마우스를 희생시켰다. 좌측 귀와 우측 귀를 절단하였다. 직경 8 mm의 EMS 피부 생검 펀치를 사용하여 양쪽 귀의 동일한 부위에서 귀 조각을 채취하였다. 중량을 기록하고, 종창률(swelling rate)을 하기 식에 따라 백분율로 계산하였다:

[0447] (우측 귀 중량 - 좌측 귀 중량) / 좌측 귀 중량 × 100

[0448] 결과는 하기 표 6에 제시되어 있다.

표 6

[0449]

	모델	DEX	15	58	50	22	18
종창률	89%	38%	63%	43%	54%	40%	57%
SD	0.17	0.18	0.14	0.21	0.09	0.17	0.15

[0450] 결과는, 모든 펩타이드가 염증으로 인한 부종을 제거할 수 있음을 보여준다. 서열번호 58과 서열번호 22의 펩타이드 화합물의 항염증 효과가 시험된 다른 펩타이드 화합물보다 더 강력하였다.

[0451] 실시예 13

[0452] 래트의 크로톤 오일-유도 항문 종창 모델

[0453] 증류수 1부, 피리딘(Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd.) 4부, 에테르(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd) 5부 및 6% 크로톤 오일(Shanghai Yuanye Biotechnology Co., Ltd.) 에테르 용액 10부를 혼합하여, 크로톤 오일 혼합물을 제조하였다.

[0454] 평균 체중 180 g 내지 220 g의 6주령 내지 8주령의 SD 래트를 Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd.(Changzhou, Jiangsu Province, China)에서 공급받았다. 실험 수행 전, 래트를 표준화된 조건(상온 또는 22℃ ± 2℃, 12시간 주기로 명암 교대) 하에 수용하고, 약 1주 동안 물과 함께 표준 마우스 먹이를 공급하였다.

[0455] 80마리의 래트(수컷 40마리와 암컷 40마리)를 하기 표 7에 기재된 바와 같이 무작위로 8개의 군으로 나누었으며, 각 군에는 10마리를 포함시켰다.

[0456] 상기 실시예 3에 기재된 바와 같이 덱사메타손 아세테이트 크림을 제조하였다.

표 7

[0457]

군	처리	약물 농도	부피 (μL)
1	생리식염수 (모의군)	/	200
2	블랭크 겔 (모델)	/	200
3	덱사메타손 아세테이트 (Dex)	상업적으로 입수 가능한 크림	200
4	서열번호 7 겔 (A)	0.5 mg/g	200
5	서열번호 39 겔 (B)	0.5 mg/g	200
6	서열번호 33 겔 (C)	0.5 mg/g	200
7	서열번호 34 겔 (D)	0.5 mg/g	200
8	서열번호 15 겔 (E)	0.5 mg/g	200

[0458] 래트를 이소플루란(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd.) 흡입으로 마취시켰다. 75% 알코올 약솜을 사용하여 항문 주변 피부를 소독하였다. 이어서, 크로톤 오일 혼합물 0.16 mL를 면봉에 서서히 떨어

뜨리고, 마우스 항문에 0.5 cm 삽입하였다.

[0459] 래트를 들어올려 머리를 위로 향하게 한 후(이 자세를 10초 동안 유지시켰음), 면봉을 빼내고, 크로톤 오일 혼합물을 주변 피부에 고르게 도포하였다. 모의군에는 올리브 오일을 대신 동일한 부피로 제공하였다.

[0460] 모델링 1시간 후, 각 군의 래트를 표 7에 따라 처리하였다. 양성 대조군 약물은 덱사메타손 아세테이트 크림(Fuyuan Pharmaceutical Co. Ltd., Anhui, China)이었다. 각 화합물의 겔을 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조하였다. 약물을 연속 3일 동안 1일 1회 투여하였다.

[0461] 해당 약물 200 μL를 1 mL 시린지(바늘 제거된 것)로 뽑았다. 시린지를 항문관에 삽입하고, 각 시험 물질 약 160 mL를 항문관에 약 1.5 cm 밀어 넣었다. 나머지 각 시험 물질을 항문 근처 주변 피부에 도포하였다. 약물 방출을 방지하기 위해 항문 주변 피부를 1분 동안 단단히 잡고 있었다.

[0462] 4일차 아침에, 1% 에반스 블루(EB)를 꼬리 정맥에 주사하였다. 30분 후, 경추 탈구로 래트를 희생시켰다.

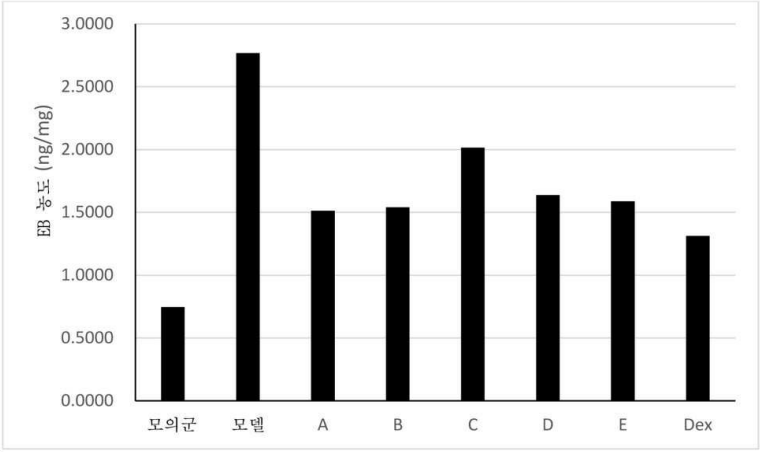
[0463] 래트를 해부판 위에 반드시 누운 자세로 배치하고, 복부를 열었다. 직장항문 조직(길이 15 mm)을 단리하고, 무게를 측정하고, 포름아미드 1 mL를 사용하여 조직에 존재하는 EB 염료를 추출하였다.

[0464] 모든 샘플을 55℃ 수조 또는 가열 블록(heat block)으로 옮겼다. 24시간 인큐베이션하여 조직에서 EB를 추출하였다. 포름아미드/EB 혼합물을 원심분리하여 임의의 남아있는 조직 단편을 펠릿화하였다. 블랭크로 포름아미드 500 μL를 사용하여 610 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0465] 혈관 투과성을 평가하기 위해, 조직 1 mg 당 유출된 EB의 양(단위: ng)을 사용하여 직장 및 항문 조직 내 EB의 함량을 계산하였다. 결과는 도 1에 제시되어 있으며, 상이한 처리에서의 EB 함량 변화로 나타나는 바와 같이, 모든 화합물이 크로톤 오일 도포에 의해 유발된 염증성 종창을 감소시킬 수 있었음을 보여준다. EB 농도의 감소는 혈관 투과성을 나타내는 것이었다.

도면

도면1



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Jiangyin USUN Biochemical Technology Co., Ltd.

<120> New Peptides and Their Use in the Treatment of Inflammation

<130> USUCZ/P75353PC

<140> CNPCT/2020/133436

<141> 2020-12-02

<150> PCT/CN2019/122391

<151> 2019-12-02

<160> 89

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Mytilus sp.

<220>

<223> mefp1- tandem repeat decapeptide

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 1

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Mytilus sp.

<220>

<223> Decapeptide analogue

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 2

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is optionally N-terminally modified with a
3,4-dihydrocinnamic acid group, or is not so modified

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine and
3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine and
3,4-dihydroxyphenylalanine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Wherein Xaa is proline, hydroxyproline, or dihydroxyproline

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Wherein Xaa is tyrosine or 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Wherein Xaa is serine, proline, hydroxyproline, or
dihydroxyproline

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,
hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,
3,4-dihydroxyphenylalanine, and tyrosine

<220>

<221> VARIANT

<222> 9..12

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,
hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,
3,4-dihydroxyphenylalanine, and tyrosine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Wherein Xaa is absent or is 3,4-dihydroxyphenylalanine, dopamine,
or a dopamine fragment

<400> 3

Xaa Xaa Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is optionally N-terminally modified with a
3,4-dihydrocinnamic acid group, or is not so modified

<220>

<223> Peptide compound

<

220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine and
3,4-dihydroxyphenylalanine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Wherein Xaa is lysine, alanine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Wherein Xaa is alanine or is absent

<220>

<221> SITE

<222> 4

<223> Wherein where Xaa at positions 1..3 is absent, Lys is optionally
N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid group, or
is not so modified

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Wherein Xaa represents proline, hydroxyproline, or
dihydroxyproline

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Wherein Xaa represents tyrosine or 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Wherein Xaa represents serine, proline, hydroxyproline, or
dihydroxyproline

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,

hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,

3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine

<220>

<221> VARIANT

<222> 10..13

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,

hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,

3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine, or is absent

<400> 4

Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 5

Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys

1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 6

Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys

1 5 10

<210

> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,10

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 7

Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 8

Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,10

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 9

Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 10

Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,6

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<

223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,10

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 11

Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Lys is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 12

Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Ala Lys

1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<400> 13

Ala Lys Pro Ser Tyr Thr Tyr Lys

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 8

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 14

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 15

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 16

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 17

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 18

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 19

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Ala is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic
acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 20

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Lys is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic

acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 21

Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Lys is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 22

Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Lys is N-terminally modified with a 3,4-dihydrocinnamic acid residue

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 5,6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 23

Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys

1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4,7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 24

Lys Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 25

Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 26

Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4,7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa in 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 27

Lys Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 28

Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 29

Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,6,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,10

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 30

Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,6

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 31

Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,6,10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 32

Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 33

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 34

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 35

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 36

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is optionally N-terminally modified with a

3,4-dihydrocinnamic acid residue, or is no so modified

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine and

3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine and

3,4-dihydroxyphenylalanine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Wherein Xaa represents tyrosine or 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Wherein Xaa represents serine, proline, hydroxyproline, or
dihydroxyproline

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,

hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,
3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine

<220>

<221> VARIANT

<222> 9..12

<223> Wherein Xaa is selected from the group lysine, alanine, proline,
hydroxyproline, dihydroxyproline, threonine,
3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine, or is absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Wherein Xaa is represents 3,4-dihydroxyphenylalanine or dopamine
or a dopamine fragment, or is absent

<400> 37

Xaa Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 38

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 39

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 40

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa

1 5 10

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 41

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 42

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 43

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa

1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 44

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221

> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 45

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222

> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 46

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa

1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 47

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 8,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 48

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 49

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8,11

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<

223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 50

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 51

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 52

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6,9

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 11

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 53

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa

1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 54

Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 10

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 55

Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210>

56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4,7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 56

Lys Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6,10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 57

Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 10

<223> Wherein Xaa is dopamine

<400> 58

Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 4,7,8

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 6,10

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 59

Lys Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa

1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<

222> 9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 60

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Pro Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 61

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Pro Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 62

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Pro Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<400> 63

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Thr Tyr Pro Lys

1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 64

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Thr Xaa Pro Lys

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 65

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Thr Tyr Pro Lys

1 5 10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,8

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 66

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Thr Xaa Pro Lys

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 67

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 68

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 69

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 70

Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Xaa Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<

400> 71

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Pro Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 72

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Pro Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 73

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Pro Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide compound

<220>

<221> SITE

<222> 5,9

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 6

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 74

Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Pro Thr Xaa Lys

1 5 10

<210> 75

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 2,3

<223> Wherein Xaa is selected from the group proline, alanine, hydroxyproline, threonine, 3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine

<400> 75

Pro Xaa Xaa Lys

1

<210> 76

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<

222> 1

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 2,3

<223> Wherein Xaa is selected from the group proline, alanine, hydroxyproline, threonine, 3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine

<400> 76

Xaa Xaa Xaa Lys

1

<210> 77

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 2,3

<223> Wherein Xaa is selected from the group proline, alanine, hydroxyproline, threonine, 3,4-dihydroxyphenylalanine and tyrosine

<400> 77

Thr Xaa Xaa Lys

1

<210> 78

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 78

Pro Thr Xaa Lys

1

<210> 79

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<400> 79

Pro Thr Tyr Lys

1

<210

> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<400> 80

Thr Tyr Pro Lys

1

<210> 81

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 2

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 81

Thr Xaa Pro Lys

1

<210> 82

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<223> Sequence defined by Y

<400> 82

Xaa Thr Tyr Lys

1

<210> 83

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 83

Xaa Thr Xaa Lys

1

<210> 84

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220

>

<223> Sequence defined by Y

<400> 84

Xaa Thr Ala Lys

1

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 85

Thr Tyr Xaa Lys

1

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 2

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 86

Thr Xaa Xaa Lys

1

<210> 87

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<400> 87

Thr Ala Xaa Lys

1

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> SITE

<222> 1,4

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<223> Sequence defined by Y

<400> 88

Xaa Thr Tyr Xaa Lys

1 5

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence defined by Y

<220>

<221> SITE

<222> 3

<223> Wherein Xaa is hydroxyproline

<220>

<221> SITE

<222> 5

<223> Wherein Xaa is 3,4-dihydroxyphenylalanine

<400> 89

Thr Tyr Xaa Lys Xaa

1 5