



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월11일
(11) 등록번호 10-2287226
(24) 등록일자 2021년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0056745
(22) 출원일자 2018년05월17일
심사청구일자 2019년01월24일
(65) 공개번호 10-2018-0126406
(43) 공개일자 2018년11월27일
(30) 우선권주장
1020170061250 2017년05월17일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
KR101690539 B1
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
주식회사 유유제약
충청북도 제천시 바이오밸리1로 94 (왕암동)
(72) 발명자
백태곤
서울특별시 은평구 통일로 1010, 1807호(진관동)
김택수
경기도 군포시 고산로677번길 12, 1309동 802호(산본동, 동백(우성)아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **신규한 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신규한 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 펩타이드를 안구에 점안할 경우 눈물 분비량을 증가시키고, 손상된 각막을 회복시키므로 안구질환 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1

No.	Seq Number	Peptide Name	Sequence	M.W	Purity (%)	Amount (μg/ml)	Solubility
1	K311389	Y0K-001	OGQKGLAGK (D) (Hydroxyproline)	969.1	>99.7%	5.0mg/100.0mg	Water
2	K311390	Y0K-002	OGQKGLAGK (E) (Hydroxyproline)	968.0	>99.7%	5.0mg/100.0mg	Water
3	K311391	Y0K-003	OGQKGLAGK (F) (Hydroxyproline)	968.1	>99.7%	5.0mg/100.0mg	Water
4	K311392	Y0K-004	OGQKGLAGK (G) (Hydroxyproline)	977.1	>99.7%	5.0mg/100.0mg	Water
5	K311393	Y0K-005	OGQKGLAGK (H) (Hydroxyproline)	968.1	>99.5%	5.0mg/100.0mg	Water
6	K311394	Y0K-006	OGQKGLAGK (I) (Hydroxyproline)	970.0	>98.9%	5.0mg/100.0mg	Water
7	K311395	Y0K-007	OGQKGLAGK (J) (Hydroxyproline)	941.0	>98.6%	5.0mg/100.0mg	Water
8	K311396	Y0K-008	OGQKGLAGK (K) (Hydroxyproline)	911.0	>98.8%	5.0mg/100.0mg	Water
9	K311397	Y0K-009	OGQKGLAGK (L) (Hydroxyproline)	939.1	>98.1%	5.0mg/100.0mg	Water
10	K311398	Y0K-010	OGQKGLAGK (M) (Hydroxyproline)	953.1	>99.0%	5.0mg/100.0mg	Water
11	K311399	Y0K-011	OGQKGLAGK (N) (Hydroxyproline)	953.1	>98.7%	5.0mg/100.0mg	Water
12	K311400	Y0K-012	OGQKGLAGK (O) (Hydroxyproline)	967.1	>98.9%	5.0mg/100.0mg	Water
13	K31401	Y0K-013	OGQKGLAGK (P) (Hydroxyproline)	1008.1	>98.7%	5.0mg/100.0mg	Water
14	K31402	Y0K-014	OGQKGLAGK (Q) (Hydroxyproline)	1026.2	>98.5%	5.0mg/100.0mg	Water
15	K31403	Y0K-015	OGQKGLAGK (R) (Hydroxyproline)	992.1	>99.1%	5.0mg/100.0mg	Water
16	K31404	Y0K-016	OGQKGLAGK (S) (Hydroxyproline)	1013.1	>99.4%	5.0mg/100.0mg	Water
17	K31405	Y0K-017	OGQKGLAGK (T) (Hydroxyproline)	1011.1	>99.0%	5.0mg/100.0mg	Water
18	K31406	Y0K-018	OGQKGLAGK (U) (Hydroxyproline)	969.1	>99.6%	5.0mg/100.0mg	Water
19	K31407	Y0K-019	OGQKGLAGK (V) (Hydroxyproline)	1045.2	>99.6%	5.0mg/100.0mg	Water
20	K31408	Y0K-020	OGQKGLAGK (W) (Hydroxyproline)	1063.0	>99.2%	5.0mg/100.0mg	Water
21	K31409	Y0K-021	OGQKGLAGK (X) (Hydroxyproline)	1086.2	>99.1%	5.0mg/100.0mg	Water
22	K31410	Y0K-022	OGQKGLAGK (Y) (Hydroxyproline)	1059.1	>98.3%	5.0mg/100.0mg	Water
23	K31411	Y0K-023	OGQKGLAGK (Z) (Hydroxyproline)	985.1	>98.1%	5.0mg/100.0mg	Water
24	K31412	Y0K-024	OGQKGLAGK (aa) (Hydroxyproline)	999.1	>98.9%	5.0mg/100.0mg	Water
25	K31413	Y0K-025	OGQD-Ser-LAGK (Ser-L-met) (E) (Hydroxyproline)	969.1	>99%	5.0mg/100.0mg	Water
26	K31414	Y0K-026	OGQKGLAGK (D'-N-met-Ser) (E) (Hydroxyproline)	941.1	>99%	5.0mg/100.0mg	Water
27	K31415	Y0K-027	OGQKGLAGK (E'-D-met) (E) (Hydroxyproline)	969.1	>99%	5.0mg/100.0mg	Water
28	K31416	Y0K-028	OGQKGLAGK (R'-N-met) (E) (Hydroxyproline)	968.1	>99%	5.0mg/100.0mg	Water

(52) CPC특허분류
Y10S 514/912 (2013.01)

(72) 발명자
임대성
서울특별시 도봉구 도봉로139길 80-6, 1층(쌍문동)
구득영
서울특별시 송파구 강동대로 65, 306호(풍납동)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020160079983 A*
KR1020170115729 A
US06037135 A*
KR1020140099526 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

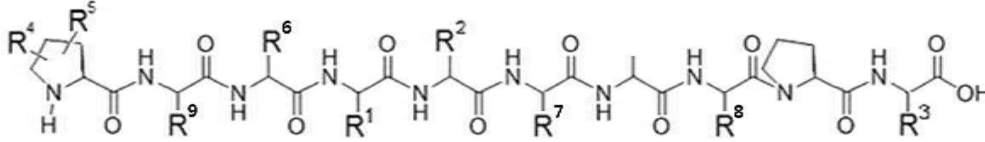
명세서

청구범위

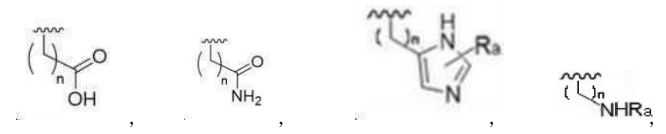
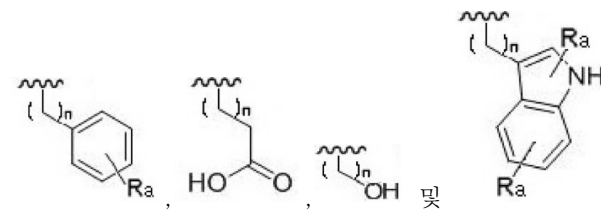
청구항 1


하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

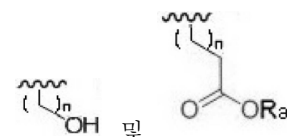
[화학식 1]



상기 식에서,

R¹은 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, , 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상이고, R_a는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, n은 1 내지 10의 정수이며,

R²는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬 및 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상이고,

R³는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상이고, R_a는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, n은 1 내지 10의 정수이며,

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR_b, -CH₂OR_b 및 할로겐으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상이고, R_b는 수소, 또는 C₁₋₆ 알킬이며, 이때, 상기 R⁴ 및 R⁵ 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 상기 치환은 비수소 치환기로 치환된 것으로, 비수소 치환기는 -X₁, -R_a, -O⁻, =O, -OR_a, -SR_a, -S⁻, -N(R_a)₂, -N⁺(R_a)₃, =NR_a, -C(X₁)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R_a, -C(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_a, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂OR_a, -S(=O)₂NR_a, -S(=O)R_a, -OP(=O)(OR_a)₂, -C(=O)R_a, 알킬렌-C(=O)R_a, -C(=S)R_a, -C(=O)OR_a, 알킬렌-C(=O)OR_a, -C(=O)O⁻, 알킬렌-C(=O)O⁻, -C(=S)OR_a, -C(=O)SR_a, -C(=S)SR_a, -C(=O)NR_aR_a, 알킬렌-C(=O)NR_aR_a, -C(=S)NR_aR_a 및 -C(-NR_a)NR_aR_a로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있고, X₁은 F, Cl, Br, 또는 I이고, R_a는 H, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₁₂ 아릴, C₇₋₁₂ 아릴알킬 또는 헤테로사이클이

고,

상기 R⁶ 내지 R⁹가 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이며, 상기 치환은 -C(=O)NH₂이고,

단, 상기 화합물은 HyP-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys가 아니다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

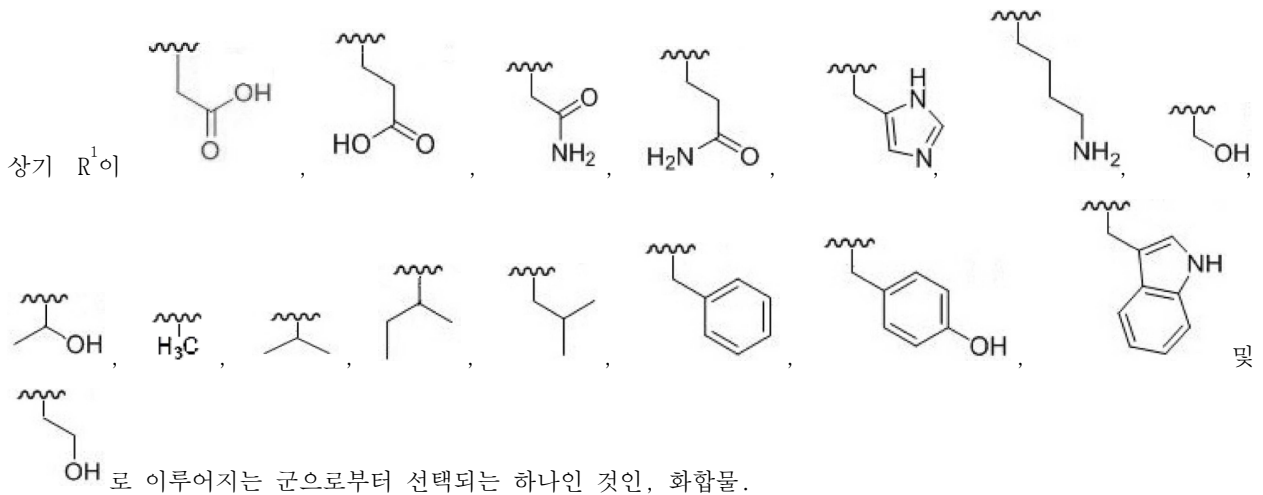
삭제

청구항 7

삭제

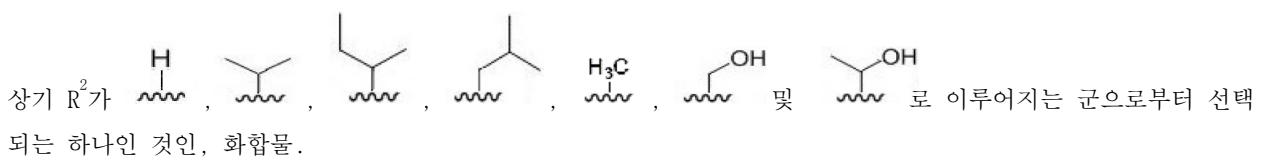
청구항 8

제 1항에 있어서,



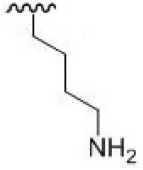
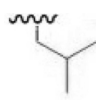
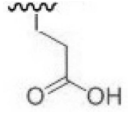

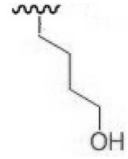
청구항 9

제 1항에 있어서,



청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 R³가 , , ,  및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 화합물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 R⁴가 H, -OH, F 및 -CH₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 화합물.

청구항 12

Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ile-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ser(Homo)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R,4S)-Gly-_D-Gln-_D-Leu-Gly-_D-Leu-_D-Ala-Gly-_D-Pro-_D-Lys, _D-Hyp(2R, 4R)-Gly-_D-Gln-_D-Leu-Gly-_D-Leu-_D-Ala-Gly-_D-Pro-_D-Lys,

Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, _D-Hyp(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,

Hyp(2S, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-hydroxyMe)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Fluoro)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Dimethyl)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys 및 _D-Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 화합물.

청구항 13

Hyp-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드로서, 상기 Xaa는 Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Leu, Phe, Tyr, Trp, 및 homo-Ser로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 펩타이드.

청구항 14

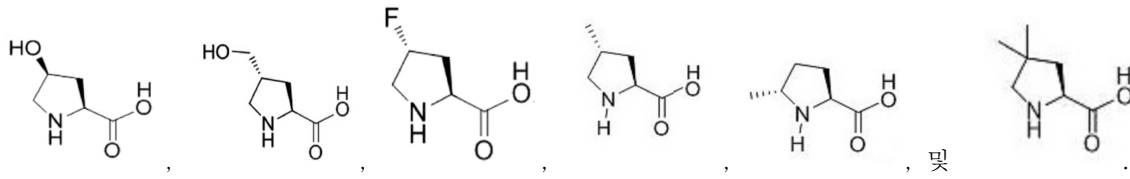
Hyp-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드로서, 상기 Xaa는 Val, Ile, Leu, Ala, Ser 및 Thr로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 펩타이드.

청구항 15

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드로서, 상기 Xaa는 Leu, Glu, 및 Ala로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 펩타이드.

청구항 16

PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드로서, 상기 PD는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 펩타이드:



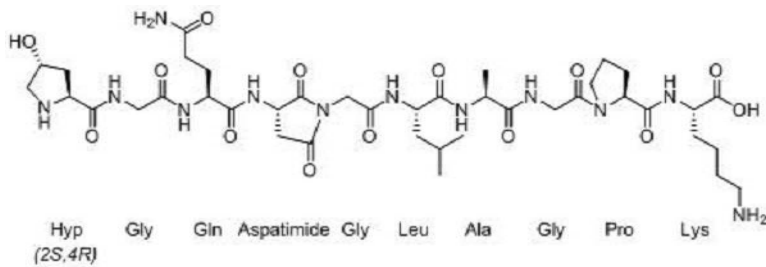
청구항 17

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys, HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Lys-Gly, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu, D_2 -Hyp(2R, 4S)-Gly- D_2 -Gln- D_2 -Leu-Gly- D_2 -Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln- D_2 -Leu-Gly 및 D_2 -Hyp(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드.

청구항 18

하기 화학식 8로 표시되는 화합물:

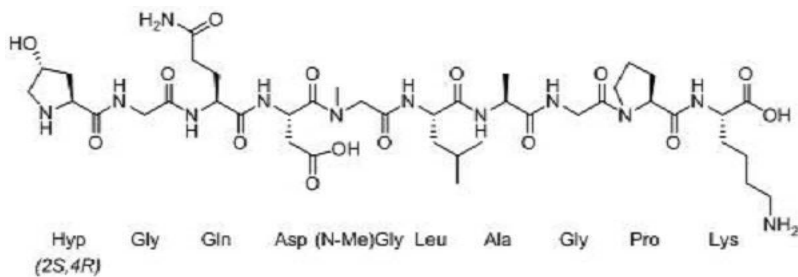
[화학식 8]



청구항 19

하기 화학식 10으로 표시되는 화합물:

[화학식 10]



청구항 20

제1항, 제8항 내지 제12항, 제18항 및 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물로서, 상기 안구질환은 망막증, 각막염, 건성 황반변성, 습성 황반변성, 안구건조증, 건성 각결막염(heratoconjunctivitis sicca) 및 각결막 상피 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 안구질환 치료용 약학 조성물.

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 안구건조증(dry eye syndrome) 또는 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca)은 넓은 의미로 눈물 분비의 장애에 따른 안구 표면의 손상으로 정의할 수 있다(Joossen C *et al.*, *Exp Eye Res*, 146:172-8, 2016). 안구건조증은 다양한 요인들이 복합적으로 작용하여 눈물 분비 장애, 안구의 손상 및 불편함을 유발하는 것으로 알려져 있다. 안구건조증의 발병은 연령과 밀접하게 관련되어 있으나, 콘택트 렌즈의 사용, 컴퓨터 및 스마트 기기의 사용 증가에 따라 건조환경에 장기간 노출됨에 따라 젊은 연령층에서도 발병이 증가되고 있다(Stern ME *et al.*, *Int Rev Immunol*, 32:19-41, 2013).

[0003] 구체적으로, 안구건조증은 각막 및 결막의 상피와 점액분비 술잔세포 (goblet cells)의 점액 분비를 감소시켜 안구의 윤활 작용이 급격히 감소된다. 또한, 안구건조증은 각막 표면의 손상을 초래하여, 형광염료(fluorescein dye)의 각막 침투를 증가시킨다. 이러한 안구건조증 증상은 염화 코발트 시험지(cobalt chloride paper)를 이용한 쉬르머 시험(Schirmer test)을 통해 눈물 분비량의 변화를 평가할 수 있다. 또한, 안구건조증시 수반될 수 있는 각막의 손상 역시 일반적인 형광염료와 틸새빛 형광 광도계 slit-lamp fluorophotometer)를 이용하여 손쉽게 평가할 수 있다.

[0004] 한편, 안구건조증에 대한 치료는 대부분 대증요법에 국한되어 있으며, 이마저도 그 치료 효율이 매우 낮은 편이다. 현재 인공눈물이 안구건조증 치료에 제일 먼저 선택되어 사용되고 있으나, 인공눈물은 단순히 부족한 눈물을 보충하는 대표적인 대증요법으로 자주 점안해야하는 단점이 있다(Kim CS *et al.*, *Nutrients*. 8. pii: E750, 2016). 히알론산 나트륨 및 자가 혈청 유래의 점안제가 개발되어 안구건조증 환자에 사용되고 있다. 또한, 눈물 및 점액의 분비를 촉진하는 레바미피드(rebamipide, OPC-127959) 또는 디쿠아포솔 나트륨(diquafosol sodium)과 같은 합성 화합물이 개발되어 이용되고 있다. 하지만, 이들 약물의 장기간 사용은 안구 충혈(ocular hyperemia), 각막 석화화 같은 다양한 부작용을 초래한다(Bernauer W *et al.*, *Br J Ophthalmol*, 90:285-8, 2006). 따라서 안전하고 효과적인 안구건조증 치료제의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) Joossen C *et al.*, *Exp Eye Res*, 146:172-8, 2016
- (비특허문헌 0002) Stern ME *et al.*, *Int Rev Immunol*, 32:19-41, 2013
- (비특허문헌 0003) Kim CS *et al.*, *Nutrients*, 8 pii: E750, 2016
- (비특허문헌 0004) Bernauer W *et al.*, *Br J Ophthalmol*, 90:285-8, 2006

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명자들은 안전하고 효과적인 안구질환 치료제를 개발하기 위해 연구한 결과, 신규한 펩타이드를 합성하여 안구건조증 유발 팻트의 눈에 점안하고, 쉬르머 시험 및 형광염료 침착 시험을 통해 안구 보호 효과를 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 일 측면은, 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0008] 나아가, 본 발명의 다른 측면은, HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열을 가지

는 펩타이드를 제공한다.

- [0009] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다.
- [0010] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면은, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다.
- [0011] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys으로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다.
- [0012] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면은, Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala, HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Lys-Gly, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu, _D-HyP(2R, 4S)-Gly-_D-Gln-_D-Leu-Gly-_D-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln-_D-Leu-Gly 및 _D-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다.
- [0013] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 8로 표시되는 화합물을 제공한다.
- [0014] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 화합물 또는 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0016] 본 발명의 신규한 펩타이드를 안구에 점안할 경우 눈물 분비량을 증가시키고, 손상된 각막을 회복시키므로 안구 질환 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 펩타이드들의 서열 및 특성을 나타낸 도면이다.
- 도 2는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 펩타이드들의 합성공정을 나타낸 도면이다.
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 펩타이드들의 정제과정을 나타낸 도면이다.
- 도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-001의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-002의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-003의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 7은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-004의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 8은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-005의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 9는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-006의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 10은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-007의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 11은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-008의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 12는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-009의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 13은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-010의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 14는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-011의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 15는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-012의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 16은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-013의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 17은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-014의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.
- 도 18은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-015의 순도를 HPLC를 통해 확인한 도면이다.

- 도 127은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-060의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 128은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-064의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 129는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-066의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 130은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-072의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 131은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-073의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 132는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-074의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 133은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 YDE-075의 분자량을 Ion-Mass를 통해 확인한 도면이다.
- 도 134는 외안와 눈물샘 적출술의 과정을 나타낸 사진이다.
- 도 135는 YDE-001 내지 YDE-028을 점안한 마우스 모델의 체중 변화를 나타낸 도면이다.
- 도 136은 YDE-029 내지 YDE-043을 점안한 마우스 모델의 체중 변화를 나타낸 도면이다.
- 도 137은 마우스 모델의 눈에 점안하는 과정을 나타낸 사진이다.
- 도 138은 마우스 모델의 눈물 분비량을 확인하기 위해 염화 코발트 종이를 이용해 측정하는 과정을 나타낸 사진이다.
- 도 139는 YDE-001 내지 YDE-028을 점안한 마우스 모델의 눈물 분비량을 염화 코발트 종이를 이용해 측정한 결과를 나타낸 사진이다.
- 도 140은 YDE-001 내지 YDE-028을 점안한 마우스 모델의 눈물 분비량 변화를 나타낸 도면이다.
- 도 141은 YDE-029 내지 YDE-043을 점안한 마우스 모델의 눈물 분비량을 염화 코발트 종이를 이용해 측정한 결과를 나타낸 사진이다.
- 도 142는 YDE-029 내지 YDE-043을 점안한 마우스 모델의 눈물 분비량 변화를 나타낸 도면이다.
- 도 143은 마우스 모델의 각막 손상을 확인하기 위해 형광물질을 점안하는 과정을 나타낸 사진이다.
- 도 144는 YDE-001 내지 YDE-028을 점안한 마우스 모델의 각막 손상을 형광 물질을 이용해 측정한 결과를 나타낸 사진이다.
- 도 145는 YDE-001 내지 YDE-028을 점안한 마우스 모델의 각막 손상 회복 정도를 확인하기 위해 형광염료 투과율을 나타낸 도면이다.
- 도 146은 YDE-029 내지 YDE-043을 점안한 마우스 모델의 각막 손상을 형광 물질을 이용해 측정한 결과를 나타낸 사진이다.
- 도 147은 YDE-029 내지 YDE-043을 점안한 마우스 모델의 각막 손상 회복 정도를 확인하기 위해 형광염료 투과율을 나타낸 도면이다.
- 도 148은 1번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 48시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.
- 도 149는 2번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 48시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.
- 도 150은 3번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 48시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.
- 도 151은 4번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 48시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.
- 도 152는 1번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.
- 도 153은 2번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

나타낸 도면이다.

도 154는 3번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 155는 4번 플레이트의 인간 각막 상피세포에 hEGF를 처리한 후, 48시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 156은 인간 각막 상피세포에 YY-101을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 157은 인간 각막 상피세포에 YY-102을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 158은 인간 각막 상피세포에 YDE-011을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 159는 인간 각막 상피세포에 YDE-038을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 160은 인간 각막 상피세포에 YDE-042를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 161은 인간 각막 상피세포에 YDE-043을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 162는 인간 각막 상피세포에 YDE-044를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 163은 인간 각막 상피세포에 YDE-045를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 164는 인간 각막 상피세포에 YDE-049를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 165는 인간 각막 상피세포에 YDE-054를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 166은 인간 각막 상피세포에 YDE-057을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 167은 인간 각막 상피세포에 YDE-058을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 168은 인간 각막 상피세포에 YDE-059를 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 169는 인간 각막 상피세포에 YDE-060을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 170은 인간 각막 상피세포에 YDE-072을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

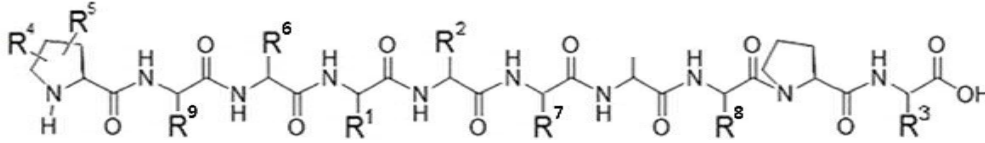
도 171은 인간 각막 상피세포에 YDE-073을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

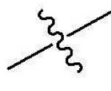
도 172는 인간 각막 상피세포에 YDE-074을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

도 173은 인간 각막 상피세포에 YDE-075을 처리한 후, (a) 48시간 또는 (b) 72시간이 경과 하였을 때의 세포 성장률을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0019] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.
- [0020] [화학식 1]



- [0021] 상기 식에서,
- [0022] 상기 식에서,
- [0023] R¹ 내지 R³는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₀ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₂ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₇₋₁₂ 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₄ 아릴알키닐, 치환 또는 비치환된 C₈₋₁₆ 아릴알케닐, 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₂ 헤테로아릴이며, 상기 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 N, O 또는 S가 적어도 하나 이상 포함되고,
- [0024] 상기 치환은 비수소 치환기로 치환된 것으로, 비수소 치환기는 -X₁, -R_a, -O⁻, =O, -OR_a, -SR_a, -S⁻, -N(R_a)₂, -N⁺(R_a)₃, =NR_a, -C(X₁)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R_a, -C(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_a, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂OR_a, -S(=O)₂NR_a, -S(=O)R_a, -OP(=O)(OR_a)₂, -C(=O)R_a, 알킬렌-C(=O)R_a, -C(=S)R_a, -C(=O)OR_a, 알킬렌-C(=O)OR_a, -C(=O)O⁻, 알킬렌-C(=O)O⁻, -C(=S)OR_a, -C(=O)SR_a, -C(=S)SR_a, -C(=O)NR_aR_a, 알킬렌-C(=O)NR_aR_a, -C(=S)NR_aR_a 및 -C(-NR_a)NR_aR_a로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있고, X₁은 F, Cl, Br, 또는 I이고, R_a는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₁₂ 아릴, C₇₋₁₂ 아릴알킬 또는 헤테로사이클이며,
- [0025] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -X₂, -R_b, -O⁻, =O, -CH₂OR_b 또는 -OR_b이며, X₂는 할로젠이고, R_b는 H, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₂ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₇₋₁₂ 아릴알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이며,
- [0026] R⁶은 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이며, 상기 치환은 -C(=O)NH₂이며, R⁷은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며,
- [0027] R⁸ 내지 R⁹는 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0028] 상기 R_b의 정의 중 치환은 상기 비수소 치환기로의 치환을 의미한다.
- [0029] 상기 X₂는 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0030] 당분야에서 사용되는 관례에 따라, 본원의 화학식에서  은 핵 또는 골격 구조에 대한 잔기 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 나타내기 위해 사용된다.
- [0031] "알킬"은 노말(normal), 2차(secondary), 3차(tertiary) 또는 사이클릭 탄소원자를 갖는 탄화수소이다. 예를

들면, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 10개의 탄소원자(즉, C₁-C₁₀ 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬기의 예는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 및 옥틸(-(CH₂)₇CH₃)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0032] "알콕시"는, 앞에 정의한 알킬기가 산소 원자를 통하여 모 화합물에 부착되어 있는, 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미한다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C₁-C₁₂ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는 메톡시(-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시(-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시(-O-C(CH₃)₃ 또는 -O-tBu) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0033] "할로알킬"은 앞에서 정의한 알킬기의 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠 원자로 치환된 알킬기이다. 할로알킬기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C₁-C₁₂ 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0034] "알케닐"은 하나 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 사이클릭 탄소 원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C₂-C₂₀ 알케닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C₂-C₁₂ 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C₂-C₆ 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐기의 예는 에틸렌 또는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 사이클로펜테닐(-C₅H₇), 및 5-헥세닐(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0035] "알키닐"은 두개 이상의 불포화 영역, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 사이클릭 탄소 원자를 갖는 탄화수소이다. 예를 들면, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소원자(즉, C₂-C₂₀ 알키닐), 2 내지 12개의 탄소원자(즉, C₂-C₁₂ 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소원자(즉, C₂-C₆ 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐기의 예는 아세틸렌(-C≡CH), 프로파길(-CH₂C≡CH) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0036] "알킬렌"은, 모(parent) 알칸의 동일하거나 상이한 2개의 탄소원자로부터 2개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형인 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면, 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬렌 라디칼은, 메틸렌(-CH₂-), 1,1-에틸(-CH(CH₃)-), 1,2-에틸(-CH₂CH₂-), 1,1-프로필(-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-프로필(-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-프로필(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0037] "알케닐렌"은 모 알켄의 동일하거나 상이한 2개의 탄소원자로부터 2개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형인 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 알케닐렌 기는 1,2-에틸렌(-CH=CH-)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0038] "알키닐렌"은 모 알킨의 동일하거나 상이한 2개의 탄소원자로부터 2개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형인 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면, 알

키랄렌 기는 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은 아세틸렌(-C≡C-), 프로파길(-CH₂C≡C-), 및 4-펜티닐(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0039] "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 6개의 탄소원자로부터 1개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소원자, 6 내지 14개의 탄소원자, 또는 6 내지 12개의 탄소원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는, 벤젠(예를 들면, 페닐), 치환된 벤젠, 치환되거나 비치환된 나프탈렌, 치환되거나 비치환된 안트라센, 치환되거나 비치환된 바이페닐 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0040] "아릴알킬"은 탄소원자, 통상적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자에 결합된 1개의 수소 원자가 아릴 라디칼로 치환된 비(非)고리형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등(이들 각각은 치환되거나 비치환됨)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아릴알킬기는 7 내지 20개의 탄소원자, 예를 들면, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소원자를 포함할 수 있다.

[0041] "아릴알케닐"은 탄소원자, sp² 탄소원자도 가능하지만, 통상적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 치환된 비고리형 알케닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알케닐의 아릴 부분은 예를 들면, 본원에 개시된, 임의의 아릴기일 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 부분은 예를 들면, 본원에 개시된 알케닐 기 중의 어떤 것을 포함할 수 있다. 아릴알케닐 기는 8 내지 20개의 탄소원자를 포함할 수 있는데, 예를 들면, 알케닐 부분은 2 내지 6개의 탄소원자이고, 아릴 부분은 6 내지 14개의 탄소원자이다.

[0042] "사이클로알킬"은 고리 중에 탄소원자만을 포함하는 포화 모노사이클 또는 폴리-사이클을 지칭한다. 사이클로알킬은, 모노사이클로서는 3 내지 7개의 탄소원자를, 바이사이클 사이클로알킬로서는 7 내지 12 탄소원자를, 폴리-사이클로서는 최대 약 20개의 탄소원자를 가질 수 있다. 모노사이클형 사이클로알킬은 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 전형적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이사이클형 사이클로알킬은, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템 또는 스피로-접합 고리로 배열된 9 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노사이클형 사이클로알킬의 비-제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실(이들은 각각 치환되거나 비치환될 수 있다)을 들 수 있다.

[0043] "아릴알키닐"은 탄소원자, sp 탄소원자도 가능하지만, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 치환된 비고리형 알키닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알키닐의 아릴 부분은, 예를 들면, 본원에 개시된 임의의 아릴 기를 포함할 수 있고, 아릴알키닐의 알키닐 부분은 예를 들면, 본원에 개시된 임의의 알키닐을 포함할 수 있다. 아릴알키닐 기는 8 내지 20개의 탄소원자를 포함할 수 있는데, 예를 들면, 알키닐 잔기가 2 내지 6개의 탄소원자이고, 아릴 잔기가 6 내지 14개의 탄소원자이다.

[0044] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴 등에 관하여 "치환된"이라는 용어, 예를 들면, "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클릴" 및 "치환된 카보사이클릴(예를 들어, 치환된 사이클로알킬)"은 각각 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비(非)수소 치환기로 치환된 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 카보사이클릴(예를 들어, 사이클로알킬)을 의미한다. 전형적인 치환기는 -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -NR₃, =NR, -C(X)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -C(=O)R, 알킬렌-C(=O)R, -C(S)R, -C(=O)OR, 알킬렌-C(=O)OR, -C(=O)O-, 알킬렌-C(=O)O-, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, 알킬렌-C(=O)NRR, -C(=S)NRR, -C(-NR)₂NRR(여기서, 각 X는 독립적으로 할로겐: F, Cl, Br, 또는 I이고, R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 치환될 수도 있다.

[0045] 당업계의 숙련자라면, "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등의 잔기가 하나 이상의 치환기에 의해 치환되는 경우, 이들은 선택적으로, "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등의 잔기로서 지칭될 수 있음(즉, 모체인 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 잔기의 하나 이상의 수소 원자가 언급한 치환기로 치환됨을 의미한다)을 인식할 것이다. "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등과 같은 잔기가 본원에서 "치환된" 것으로 지칭되거나, 도면상 치환된 것(또는 임의로 치환된 것, 예를 들어 치환기의 개수가 0 내지 양수인 경우)으로 도시한 경우, "알킬",

"아릴", "헤테로사이클릴" 등의 용어는 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등과 상호교환적인 것으로 이해되어야만 한다.

[0046] 당분야의 숙련자라면, 화학식 1의 화합물의 치환기 및 다른 잔기가 허용가능할 정도로 안정한 약학 조성물로 제형화될 수 있는, 약학적으로 유용한 화합물을 제공하는 데에 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화학식 1의 화합물은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 생각된다.

[0047] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소원자가 O, N 또는 S와 같은 헤테로 원자로 치환되어 있는 알킬기를 지칭한다. 예를 들면, 모 분자에 부착되어 있는 알킬기의 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알콕시 기(예를 들면, -OCH₃ 등), 아민(예를 들면, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ 등), 또는 티오알킬기(예를 들면, -SCH₃)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬기의 비(非)-말단 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 알킬 에터(예를 들면, -CH₂CH₂-O-CH₃ 등), 알킬 아민(예를 들면, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 등), 또는 티오알킬 에터(예를 들면, -CH₂-S-CH₃)이다. 알킬기의 말단 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 결과물인 헤테로알킬기는 각각 하이드록시알킬기(예를 들면, -CH₂CH₂-OH), 아미노알킬기(예를 들면, -CH₂NH₂), 또는 알킬 티올 기(예를 들면, -CH₂CH₂-SH)이다. 헤테로알킬기는 예를 들면, 1 내지 20개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다. C₁-C₆ 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 헤테로알킬기를 의미한다.

[0048] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은, 문헌[Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W.A. Benjamin, New York, 1968), 구체적으로 Chapters 1, 3, 4, 6, 7 및 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs](John Wiley & Sons, New York, 1950부터 현재까지), 구체적으로 Volumes 13, 14, 16, 19 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 것을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 하나의 구체적인 특정 실시양태에서, "헤테로사이클"은 하나 이상(예를 들면 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소원자가 헤테로 원자(예를 들면, O, N 또는 S)로 치환되어 있는, 본원에 정의된 "카보사이클"를 포함한다. "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"이라는 용어는 포화 고리, 부분적으로 불포화된 고리, 및 방향족 고리(즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로사이클은 예를 들면, 카보닐기를 비롯한, 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다.

[0049] 헤테로사이클의 예는, 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리(피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아다지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리(indazoly), 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라하이드로퓨라닐 등(이들은 각각 치환되거나 비치환될 수 있음)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0050] 예로서, 탄소 결합 헤테로사이클은 피라진의 2, 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오펜, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 4 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3, 4 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치, 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치에 결합되지만, 이에 한정되지는 않는다. 보다 더 전형적으로, 탄소 결합 헤테로사이클은 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다(이들은 각각 치환되거나 비치환될 수 있음).

- [0051] 예로서, 질소 결합 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2 위치, 모폴린의 4 위치, 및 카바졸 또는 β-카볼린의 9 위치에서 결합되지만, 이에 한정되는 것은 아니다(이들은 각각 치환되거나 비치환될 수 있음). 보다 더 전형적으로, 질소 결합 헤테로사이클은 1-아지리디닐, 1-아제티딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다(이들은 각각 치환되거나 비치환될 수 있음).
- [0052] "헤테로사이클릴알킬"은 탄소원자, 통상적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알킬렌-잔기)로 치환된 비사이클형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로사이클릴 알킬기는 헤테로사이클릴-CH₂-, 2-(헤테로사이클릴)에탄-1-일 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는데, 여기서 상기 "헤테로사이클릴" 부분은 문헌[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기술된 것들을 포함하여, 앞에서 설명한 임의의 헤테로사이클릴기를 포함한다. 당분야의 숙련자는, 결과물인 기가 화학적으로 안정하기만 하다면, 헤테로사이클릴 기는 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로 원자 결합에 의하여 헤테로사이클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있다는 것을 역시 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알킬기는 2 내지 20개의 탄소원자를 포함할 수 있고, 예를 들면, 아릴알킬기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소원자이고, 헤테로사이클릴 잔기는 1 내지 14개의 탄소원자이다. 헤테로사이클릴알킬의 예는 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸 등의 5-원의 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등의 6-원의 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다(상기 헤테로사이클릴알킬은 치환되거나 비치환될 수 있음).
- [0053] "헤테로사이클릴알케닐"은 탄소원자, 통상적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자(sp² 탄소원자도 가능함)에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알케닐렌-잔기)로 치환된 비고리형 알케닐 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 알케닐 기의 헤테로사이클릴 부분은 문헌[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기술된 것들을 포함하여, 본원에 기술된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함하고, 헤테로사이클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 본원에 개시된 임의의 알케닐 기를 포함한다. 당분야의 숙련자는, 결과물인 기가 화학적으로 안정하기만 하다면, 헤테로사이클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로 원자 결합에 의하여 헤테로사이클릴 알케닐의 알케닐 부분에 부착될 수 있다는 것 역시 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알케닐 기는 3 내지 20개의 탄소원자를 포함하는데, 예를 들면, 헤테로사이클릴 알케닐 기의 알케닐 부분이 2 내지 6개의 탄소원자이고, 헤테로사이클릴 잔기가 1 내지 14개의 탄소원자이다.
- [0054] "헤테로사이클릴알키닐"은 탄소원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소원자(sp 탄소원자도 가능함)에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알키닐렌-잔기)로 치환되어 있는 비고리형 알키닐 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 알키닐 기의 헤테로사이클릴 부분은 문헌[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기술된 것들을 포함하여, 본원에 개시된 임의의 헤테로사이클릴기를 포함하고, 헤테로사이클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 본원에 개시된 임의의 알키닐 기를 포함한다. 당분야의 숙련자는 결과물인 기가 화학적으로 안정하기만 하다면, 헤테로사이클릴 기는 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의하여 헤테로사이클릴 알키닐의 알키닐 부분에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알키닐 기는 3 내지 20개의 탄소원자를 포함하는데, 예를 들면, 헤테로사이클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 2 내지 6개의 탄소원자이고, 헤테로사이클릴 잔기는 1 내지 14개의 탄소원자이다.
- [0055] "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 퓨라닐, 티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜닐, 카바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질(이들은 치환되거나 비치환될 수 있음) 등을 비롯하여, "헤테로사이클릴"의 정의에 나열된 모든 것들을 포함한다.
- [0056] "카보사이클" 또는 "카보사이클릴"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소원자를, 바이사이클로서 7 내지 12 탄소원자를, 폴리사이클로서 최대 약 20개의 탄소원자를 갖는, 포화 고리, 부분적 불포화 고리 또는 방향족 고리를 지칭한다. 모노사이클형 카보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 전형적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이사이클형 카보사이클은, 예를 들면, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템과 같이 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리

원자를 갖는다. 모노사이클형 또는 바이사이클형 카보사이클의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 페닐 및 나프틸(이들은 치환되거나 비치환될 수 있음)을 포함한다.

[0057] "아실"은 -C(=O)-알킬, -C(=O)-카보사이클(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-헤테로사이클(치환되거나 비치환됨)을 지칭하되, 여기서 그의 알킬, 카보사이클, 또는 헤테로사이클 부분은 본원에서 정의한 바와 같다. "아실"의 비-제한적인 예로는 -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -C(=O)CH(CH₃)₂, -C(=O)C(CH₃)₃, -C(=O)-페닐(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-사이클로프로필(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-사이클로부틸(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-사이클로펜틸(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-사이클로헥실(치환되거나 비치환됨), -C(=O)-피리딜(치환되거나 비치환됨) 등을 포함한다.

[0058] "아릴헤테로알킬"은 수소 원자(탄소원자 또는 헤테로원자 중의 어느 한쪽에 부착되어 있을 수 있음)가 본원에 정의되어 있는 아릴 기로 치환되어 있는, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알킬을 지칭한다. 아릴 기는, 결과물인 아릴헤테로알킬기가 화학적으로 안정한 잔기를 제공한다면, 헤테로알킬기의 탄소원자 또는 헤테로알킬기의 헤테로원자에 결합될 수 있다. 예를 들면, 아릴헤테로알킬기는 화학식 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴, -알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴 등을 가질 수 있다. 또한, 상기 화학식 내의 임의의 알킬렌 잔기가 본원에 정의되거나 예시된 임의의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

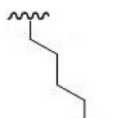
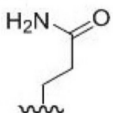
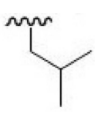
[0059] "헤테로아릴알킬"은, 수소 원자가 본원에 정의된 헤테로아릴 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적인 예는 -CH₂-피리디닐, -CH₂-피롤릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-인돌릴, -CH₂-이소인돌릴, -CH₂-퓨리닐, -CH₂-퓨라닐, -CH₂-티에닐, -CH₂-벤조퓨라닐, -CH₂-벤조티오펜닐, -CH₂-카바졸릴, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이속사졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-퀴놀릴, -CH₂-이소퀴놀릴, -CH₂-피리다질, -CH₂-피리미딜, -CH₂-피라질, -CH(CH₃)-피리디닐, -CH(CH₃)-피롤릴, -CH(CH₃)-옥사졸릴, -CH(CH₃)-인돌릴, -CH(CH₃)-이소인돌릴, -CH(CH₃)-퓨리닐, -CH(CH₃)-퓨라닐, -CH(CH₃)-티에닐, -CH(CH₃)-벤조퓨라닐, -CH(CH₃)-벤조티오펜닐, -CH(CH₃)-카바졸릴, -CH(CH₃)-이미다졸릴, -CH(CH₃)-티아졸릴, -CH(CH₃)-이속사졸릴, -CH(CH₃)-피라졸릴, -CH(CH₃)-이소티아졸릴, -CH(CH₃)-퀴놀릴, -CH(CH₃)-이소퀴놀릴, -CH(CH₃)-피리다질, -CH(CH₃)-피리미딜, -CH(CH₃)-피라질 등을 포함한다.

[0060] "실릴옥시"는 -O-SiR₃ 기를 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 아릴(치환되거나 비치환됨) 및 헤테로아릴(치환되거나 비치환됨), 또는 이의 조합을 포함한다. 실릴옥시기의 비-제한적인 예로는 -O-Si(CH₃)₃, -O-Si(CH₃)₂tBu, -O-Si(tBu)₂CH₃, -O-Si(tBu)₃, -O-Si(CH₃)₂Ph, -O-Si(Ph)₂CH₃, -O-Si(Ph)₃을 포함한다.

[0061] "임의로 치환된"은 1개, 2개, 또는 그 이상의 치환기를 갖는 화학식 1의 화합물의 특정 부분(예를 들면, 임의로 치환된 아릴 기)을 지칭한다.

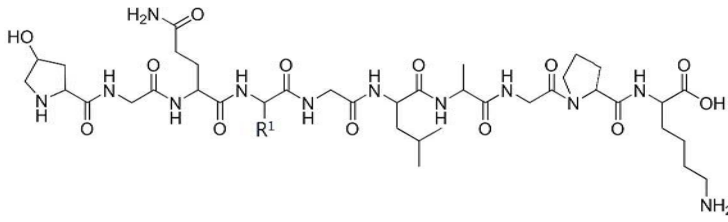
[0062] "그의 에스터"는 분자의 임의의 -COOH 작용기가 -COOR 작용기로 치환되거나, 또는 분자의 임의의 -OH 작용기가 -C(=O)OR로 치환된 화합물의 임의의 에스터를 의미하는데, 여기서 에스터의 R 잔기는 이로서 한정하는 것은 아니지만, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 그의 치환된 유도체들을 포함하는, 안정한 에스터 잔기를 형성하는 임의의 탄소-함유 기이다. 에스터는 또한 예를 들어 아래에서 도시하는 바와 같이 "토트머성 에놀"의 전술한 바와 같은 에스터를 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0064] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R³가  NH₂, R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁷이 , R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-1로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물은

광학 이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

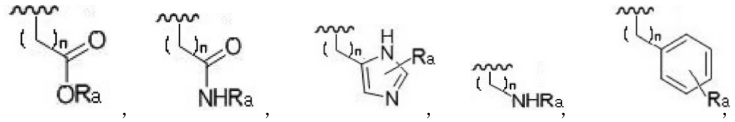
[0065] [화학식 1-1]



[0066]

[0067]

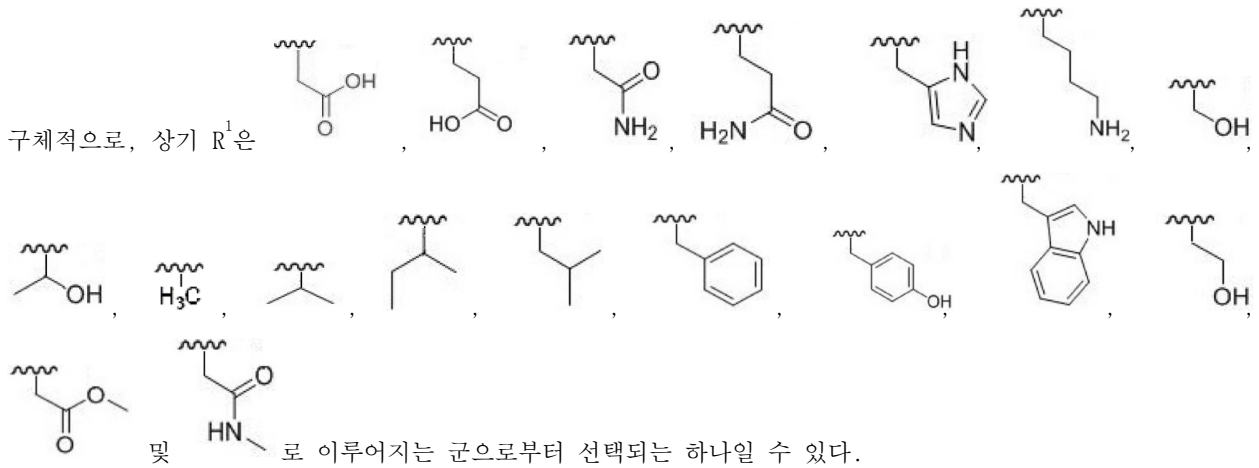
상기 R¹은 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬,



및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다. 상기 n 은 1 내지 10의 정수일 수 있지만, 이에 한정하는 것은 아니다. 상기 Ra는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

[0068]

구체적으로, 상기 R¹은



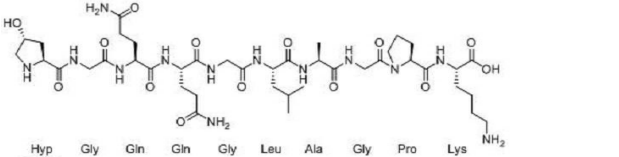
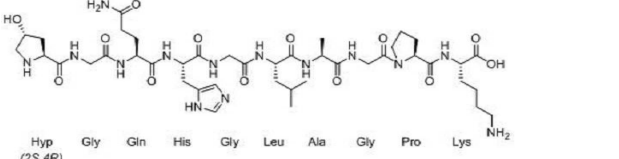
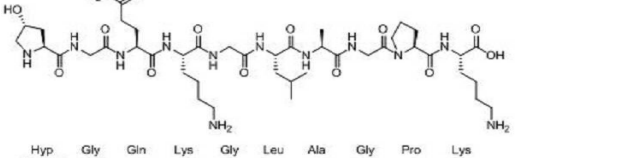
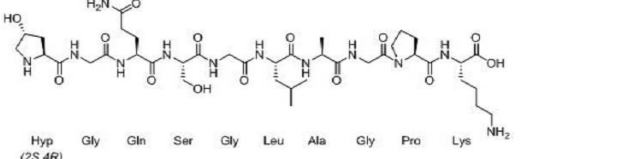
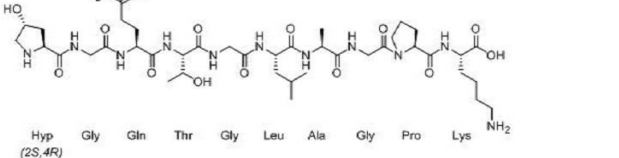
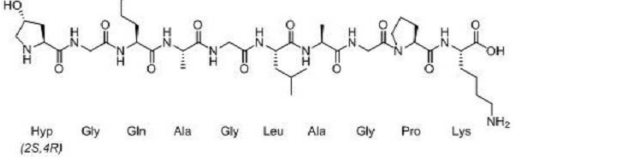
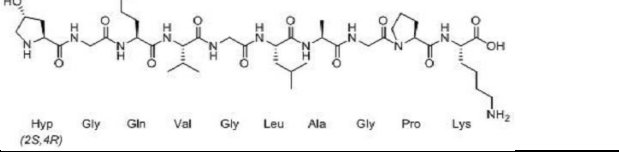
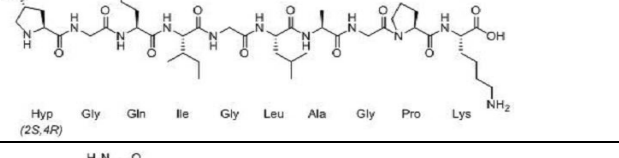
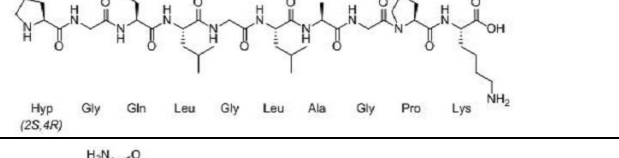
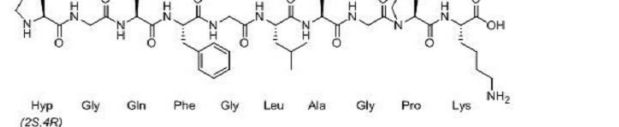
[0069]

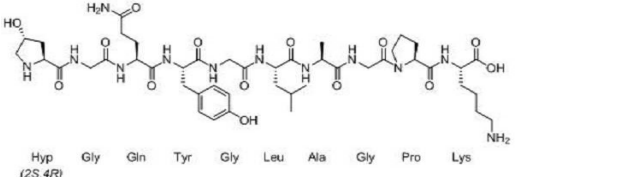
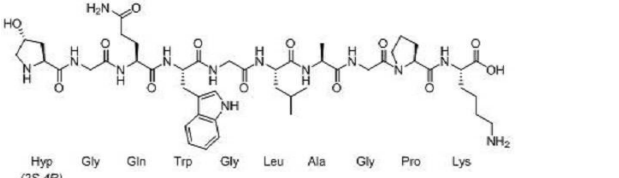
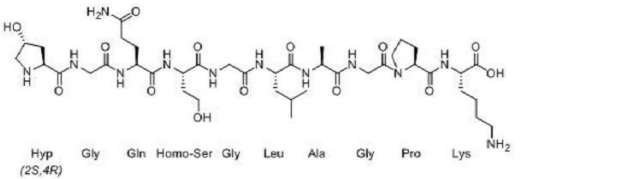
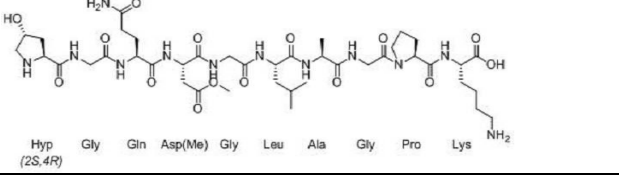
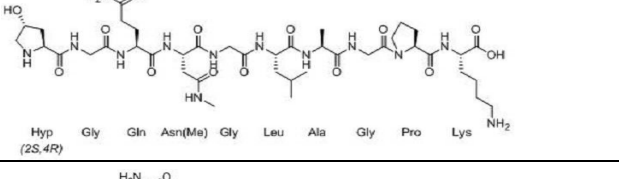
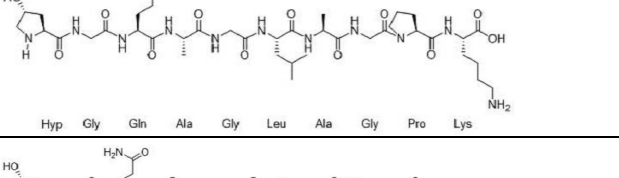
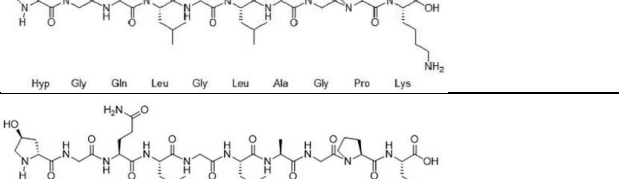
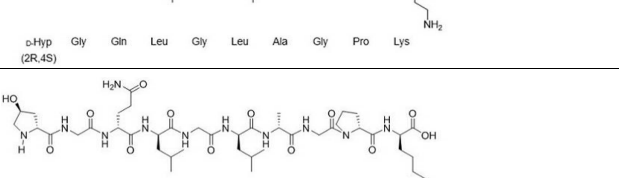
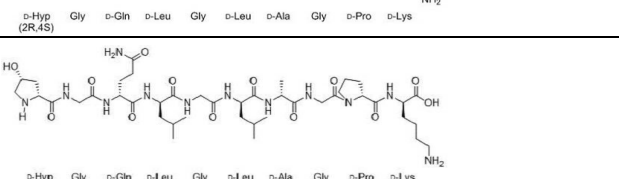
더욱 구체적으로는, 상기 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물일 수 있다.

표 1

[0070]

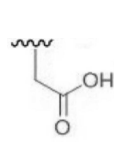
YDE-001	<p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 1
YDE-002	<p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 2

<p>YDE-003</p>	 <p>Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 3</p>
<p>YDE-004</p>	 <p>Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 4</p>
<p>YDE-005</p>	 <p>Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 5</p>
<p>YDE-006</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 6</p>
<p>YDE-007</p>	 <p>Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 7</p>
<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 8</p>
<p>YDE-009</p>	 <p>Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 9</p>
<p>YDE-010</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 10</p>
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 11</p>
<p>YDE-012</p>	 <p>Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>서열번호 12</p>

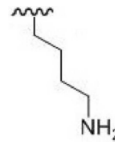
<p>YDE-013</p>	 <p>Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호 13</p>
<p>YDE-014</p>	 <p>Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호 14</p>
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호 15</p>
<p>YDE-027</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호 16</p>
<p>YDE-028</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호 17</p>
<p>YDE-050</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호 8</p>
<p>YDE-053</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호 11</p>
<p>YDE-057</p>	 <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>	<p>서열번호 18</p>
<p>YDE-058</p>	 <p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4S)</p>	<p>서열번호 19</p>
<p>YDE-060</p>	<p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4R)</p>	<p>서열번호 20</p>

[0071]

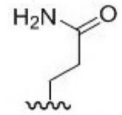
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R¹이



, R³가



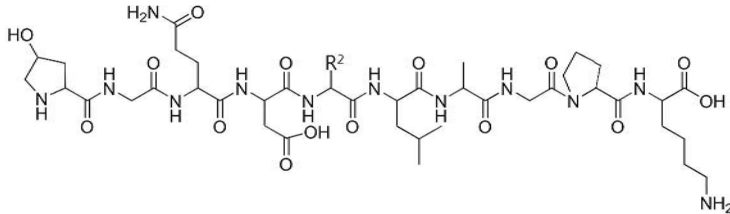
, R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이



R⁷이 , R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-2로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

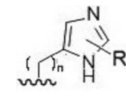
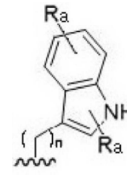
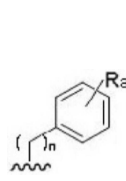
[0072]

[화학식 1-2]



[0073]

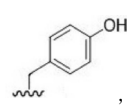
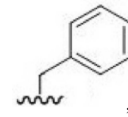
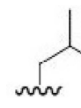
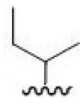
또한, 상기 R²는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬,



루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다. 상기 n은 1 내지 10의 정수일 수 있지만, 이에 한정하는 것은 아니다. 상기 R_a는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

[0075]

구체적으로, 상기 R²는



, , 및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다. 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 2에 기재된 화합물일 수 있다.

표 2

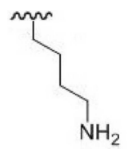
[0076]

<p>YDE-015</p>	<p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	<p>서열번호 21</p>
<p>YDE-016</p>	<p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	<p>서열번호 22</p>

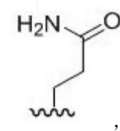
YDE-017	<p>Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 23
YDE-018	<p>Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 24
YDE-019	<p>Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 25
YDE-020	<p>Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 26
YDE-021	<p>Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 27
YDE-022	<p>Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 28
YDE-023	<p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 29
YDE-024	<p>Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	서열번호 30

[0077]

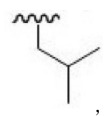
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R³가



, R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이



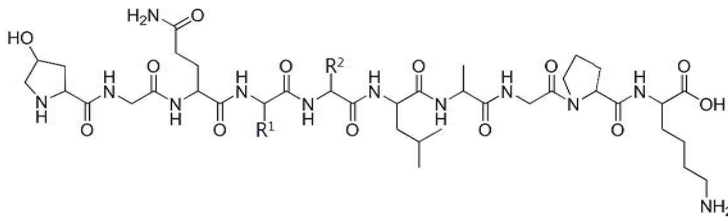
, R⁷이



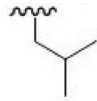
, R⁸


이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-3으로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-3로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0078] [화학식 1-3]



[0079]

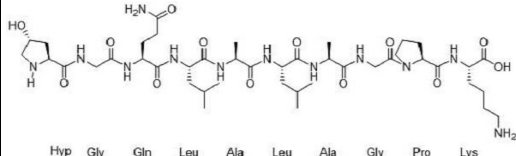
[0080] 상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.

[0081] 이때, 상기 R²는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R²는  일 수 있다.

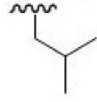
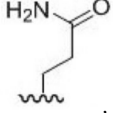
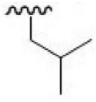
[0082] 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 3에 기재된 화합물일 수 있다.

표 3

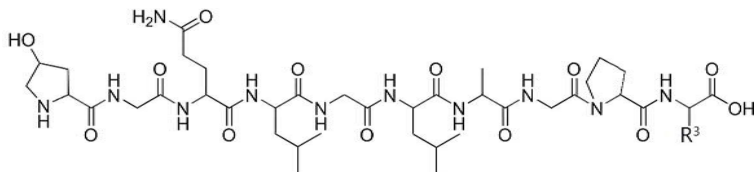
[0083]

YDE-051		서열번호 32
---------	--	---------

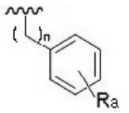
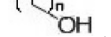
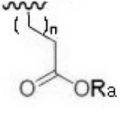
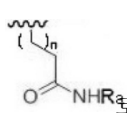
[0084]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R¹이 , R²가 H, R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁷이 , R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-4로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0085] [화학식 1-4]

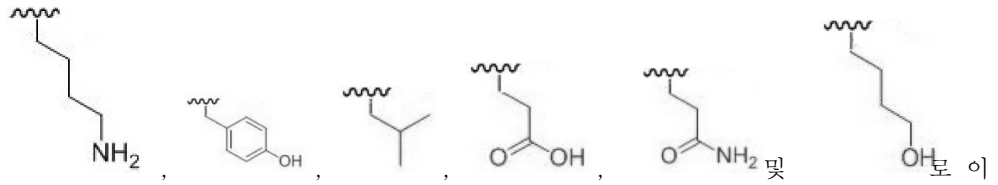


[0086]

[0087] 상기 R³는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, , ,  및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다. 상기 n은 1 내지 10의 정수일 수 있지만, 이에 한정하는 것은 아니다. 상기 R_a는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

[0088]

구체적으로, 상기 R³는



루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0089]

더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 4에 기재된 화합물일 수 있다.

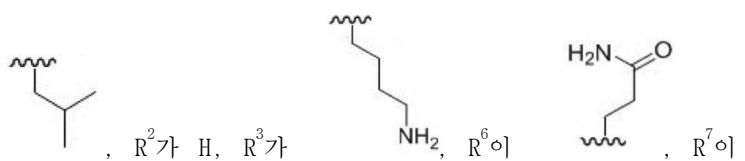
표 4

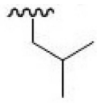
[0090]

YDE-029	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr (2S,4R)</p>	서열번호 33
YDE-030	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu (2S,4R)</p>	서열번호 34
YDE-031	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu (2S,4R)</p>	서열번호 35
YDE-032	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln (2S,4R)</p>	서열번호 36
YDE-033	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH) (2S,4R)</p>	서열번호 37
YDE-056	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	서열번호 38
YDE-073	<p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala (2R,4S)</p>	서열번호 39

[0091]

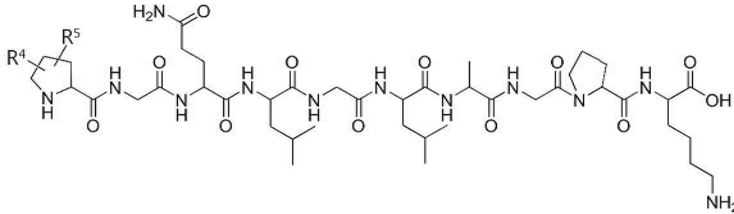
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R¹이





, R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-5로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0092] [화학식 1-5]



[0093]

[0094] 상기 R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR_b, =O, -CH₂OR_b 및 -X₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다. 상기 X₂는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 상기 R_b는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

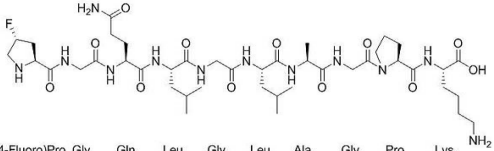
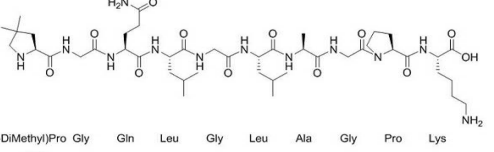
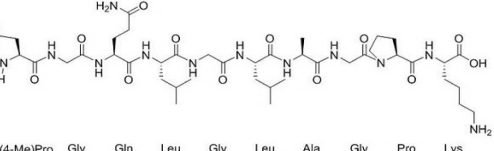
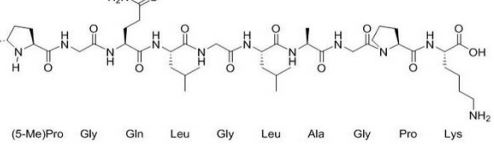
[0095] 구체적으로, 상기 R⁴는 H, -OH, =O, -CH₂OR_b 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나일 수 있으며, 이때 R⁵는 H일 수 있다. 또한, R⁴는 CH₃일 수 있으며, 이때 R⁵는 CH₃일 수 있다.

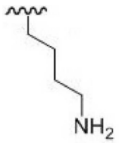
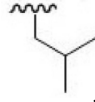
[0096] 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 5에 기재된 화합물일 수 있다.

표 5

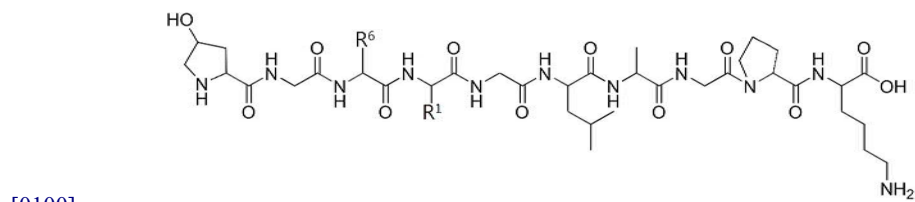
[0097]

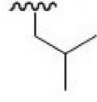
YDE-034	<p>Hyp (2S,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	서열번호 63
YDE-035	<p>(4-oxo)Pro (2S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	서열번호 40
YDE-036	<p>(5-oxo)Pro (2S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	서열번호 41
YDE-037	<p>Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	서열번호 42
YDE-038	<p>(4-hydroxyMe)Pro (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	서열번호 43

YDE-039	 <p>(4-Fluoro)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호 44
YDE-040	 <p>(4-Dimethyl)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S)</p>	서열번호 45
YDE-044	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 46
YDE-045	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 47

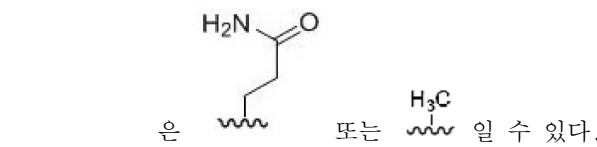
[0098] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R³가  , R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁷이  , R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-6으로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0099] [화학식 1-6]



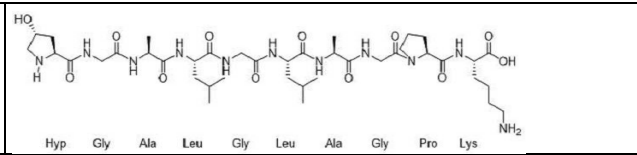
[0101] 상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.

[0102] 상기 R⁶은 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬일 수 있으며, 상기 치환은 -C(=O)NH₂일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R⁶



[0103] 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 6에 기재된 화합물일 수 있다.

표 6

YDE-049		서열번호 48
---------	--	---------

[0104]

[0105]

[0106]

[0107]



[0108]

[0109]

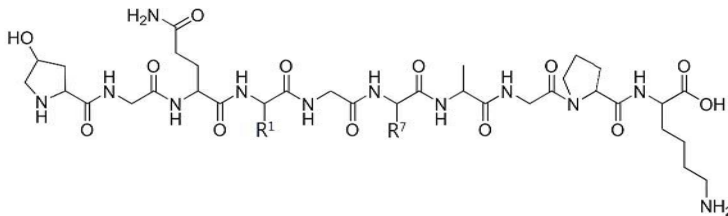
[0110]


[0111]



[0112]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R³가 , R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁸이 H, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-7로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[화학식 1-7]

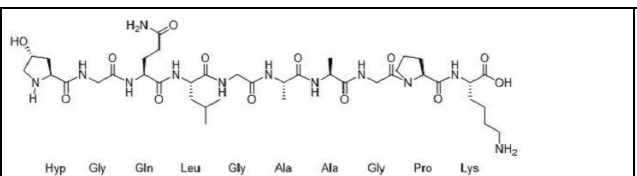


상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.


상기 R⁷은 비치환된 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R⁷은  또는  일 수 있다.

더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 7에 기재된 화합물일 수 있다.

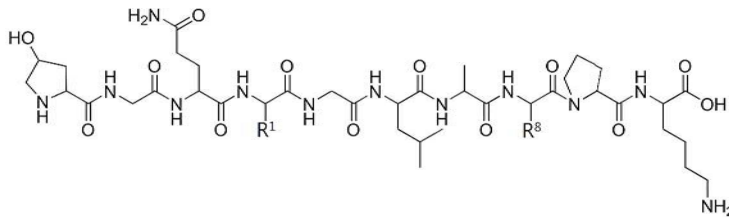
표 7

YDE-052		서열번호 49
---------	--	---------

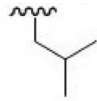
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R³가 , R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁷이 



, R⁹가 H인 경우, 화학식 1-8로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-8로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0113] [화학식 1-8]



[0114]

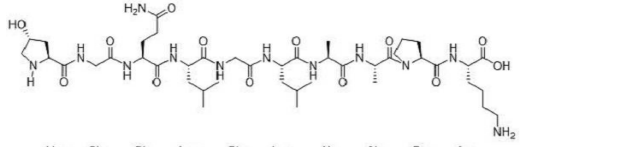
[0115] 상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.

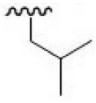
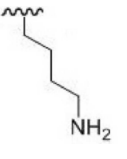
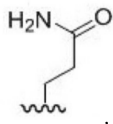
[0116] 상기 R⁸은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R⁸은  또는  일 수 있다.

[0117] 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 8에 기재된 화합물일 수 있다.

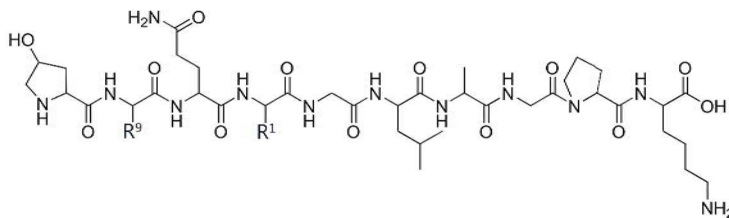
표 8

[0118]

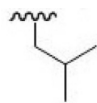
YDE-054	 <p style="text-align: center;">Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>	서열번호 50
---------	--	---------



[0119] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R³가 , R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁷이 , R⁸이 H인 경우, 화학식 1-9로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-9로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

[0120] [화학식 1-9]



[0121]

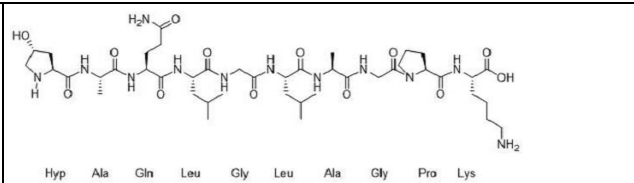
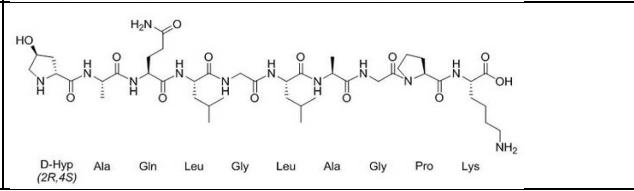
[0122] 상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.

[0123] 상기 R⁹은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R⁹은  또는  일 수 있다.

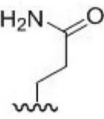
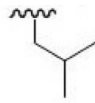
[0124] 더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 9에 기재된 화합물일 수 있다.

표 9

[0125]

YDE-048	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 51
YDE-072	 <p>D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	서열번호 53

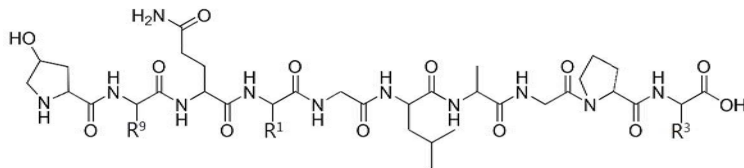
[0126]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R²가 H, R⁴가 -OH, R⁵가 H, R⁶이 , R⁷이 , R⁸이 H인 경우, 화학식 1-10으로 표시될 수 있다. 또한, 상기 화학식 1-10으로 표시되는 화합물은 광학이성질체 L형 또는 D형일 수 있다.

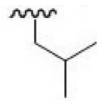
[0127]

[화학식 1-10]


[0128]




[0129]

상기 R¹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R¹은  일 수 있다.

[0130]

이때, 상기 R³은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R³은  일 수 있다.

[0131]

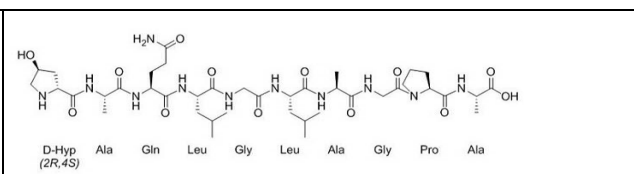
이때, 상기 R⁹은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 구체적으로는, 상기 R⁹은  일 수 있다.

[0132]

더욱 구체적으로, 상기 화합물은 하기 표 10에 기재된 화합물일 수 있다.

표 10

[0133]

YDE-074	 <p>D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	서열번호 52
---------	---	---------

[0134]

상기 화학식 1-1 내지 1-10으로 표시되는 화합물은 HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ile-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-

Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ser(Homo)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asn(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R, 4S)-Gly-_D-Gln-_D-Leu-Gly-_D-Leu-_D-Ala-Gly-_D-Pro-_D-Lys, _D-Hyp(2R, 4R)-Gly-_D-Gln-_D-Leu-Gly-_D-Leu-_D-Ala-Gly-_D-Pro-_D-Lys,

[0135] Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Phe-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Tyr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Trp-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-His-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

[0136] Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Tyr, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Gln, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Nle(6-OH), Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, _D-Hyp(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,

[0137] Hyp(2S, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-hydroxyMe)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Fluoro)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Dimethyl)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

[0138] Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, _D-Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys 및 _D-Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

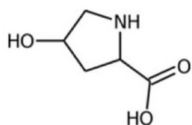
[0139] 본 발명의 다른 측면은 Hyp-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다. 상기 Xaa는 Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, homo-Ser, Asp(Me) 및 Asn(Me)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0140] 상기 펩타이드는 콜라겐 타입 II α1 유래된 펩타이드의 변이체일 수 있다. 상기 콜라겐 타입 II α1은 동물연골세포 유래의 세포의 기질에서 분리된 것일 수 있다.

[0141] 본 발명에서 사용하는 용어 '펩타이드'란, 2개 이상의 아미노산이 펩타이드 결합으로 연결된 형태의 화합물을 의미한다. 또한, 구성 아미노산의 수에 따라 디펩타이드, 트리펩타이드, 테트라펩타이드 등으로 분류되며, 약 10개 이하의 펩타이드 결합이 있는 것을 올리고펩타이드, 다수의 펩타이드 결합이 있는 것을 폴리펩타이드라고 한다. 또한, 본 발명에서 펩타이드는 펩타이드의 아미노산 잔기가 치환된 변이된 펩타이드도 포함한다.

[0142] 본 발명에서 사용하는 용어 'Hyp'는, 하이드록시 프롤린이라 불리며, 프롤린의 4번 위치의 탄소원자에 하이드록시기(-OH)가 결합된 아미노산을 의미한다. 상기 Hyp는 C₅H₉NO₃의 구조를 가지며, 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[0143] [화학식 2]



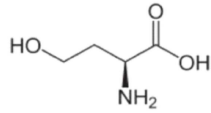
[0144] [0145] 상기 Hyp는 모든 이성질체를 포함할 수 있다. 또한, 상기 Hyp는 특별히 명명하지 않는 한 “2S, 4R”의 입체 배치로 표시되는 이성질체일 수 있다.

[0146] 상기 “2S, 4R”은 카이랄(chiral) 분자의 입체 배치를 표시하는 방법인 R, S 표시로 나타낸 것이다. 전형적인 카이랄 분자는 부제 탄소 원자와 같은 카이랄 중심을 갖고 있으며, 카이랄 중심은 4종류의 상이한 치환기(또는 치환 원자)를 갖고 있으므로 그 우선 순위를 정해진 수순으로 결정한다. 4개의 치환기의 순위가 (1), (2), (3),

(4)로 결정되면 가장 낮은 순위의 치환기 (4)를 눈으로 보는 방향에서 먼 위치에 놓고, 나머지 치환기를 순위가 높은 것에서부터 낮은 쪽으로 놓는다. (1)→(2)→(3), 이 순번이 우회전하는 배치를 R(라틴어의 rectus, 오른쪽), 좌회전하는 배치를 S(sinister, 왼쪽)로 표시한다.

[0147] 본 발명에서 사용하는 용어 'homo-Ser'은, 호모세린이라 불리며, 곁사슬에 수산기를 갖는 α-아미노산의 하나를 의미한다. homo-Ser은 단백질구성 아미노산이 아니며, 미생물 또는 식물에서 트레오닌 및 메티오닌 생합성의 중간체이다. 상기 homo-Ser은 하기 화학식 3을 가질 수 있다.

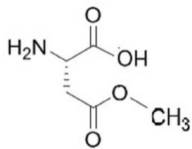
[0148] [화학식 3]



[0149]

[0150] 본 발명에서 사용하는 용어 'Asp(Me)'이란, 아스파르트산 4번 위치의 탄소원자에 결합된 하이드록시기(OH)의 수소원자를 메틸기(CH₃)로 치환된 것을 의미한다. 상기 Asp(Me)는 하기 화학식 4를 가질 수 있다.

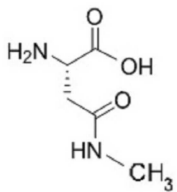
[0151] [화학식 4]



[0152]

[0153] 본 발명에서 사용하는 용어 'Asn(Me)'란, 아스파라긴 4번 위치의 탄소원자에 결합된 아민기(NH₂)의 수소원자 하나를 메틸기(CH₃)로 치환된 것을 의미한다. 상기 Asn(Me)는 하기 화학식 5를 가질 수 있다.

[0154] [화학식 5]

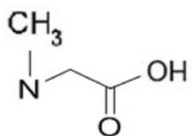


[0155]

[0156] 본 발명의 또 다른 측면은 HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다. 상기 Xaa는 Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr 및 (N-Me)Gly로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0157] 본 발명에서 사용하는 용어 '(N-Me)Gly'이란, 글리신 2번 위치의 탄소원자에 결합된 아민기(NH₂)의 수소원자 하나를 메틸기(CH₃)로 치환된 것을 의미한다. 상기 (N-Me)Gly는 하기 화학식 6을 가질 수 있다.

[0158] [화학식 6]

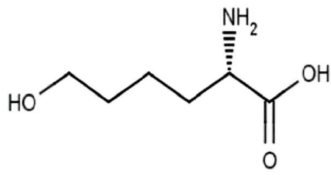


[0159]

[0161] 본 발명의 또 다른 측면은 HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다. 상기 Xaa는 Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala 및 Nle(6-OH)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0162] 본 발명에서 사용하는 용어 'Nle(6-OH)'란, 노르류신 6번 위치의 탄소원자에 하이드록시기(-OH)가 결합된 아미노산을 의미한다. 상기 Nle(6-OH)는 C₆H₁₁NO₃을 가지며, 하기 화학식 7을 가질 수 있다.

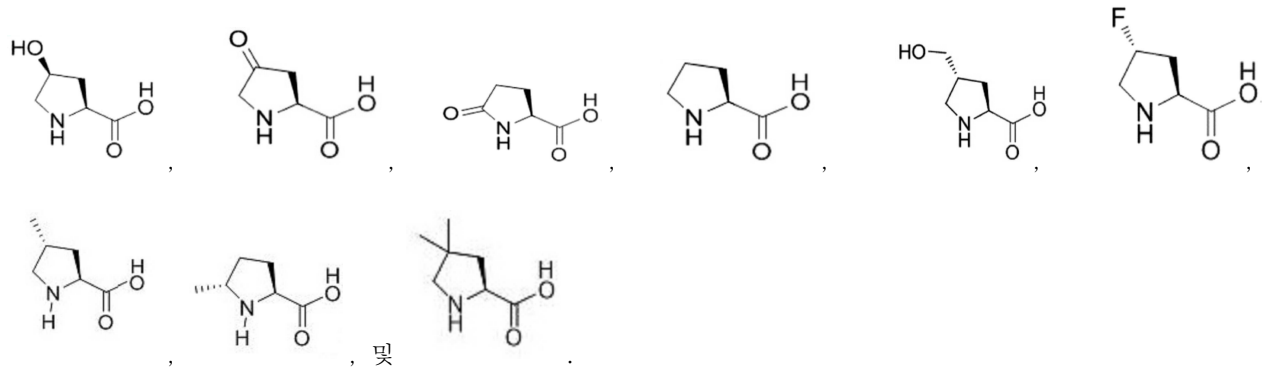
[0163] [화학식 7]



[0164]

[0165] 본 발명의 또 다른 측면은, PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys으로 표시되는 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다. 상기 PD는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

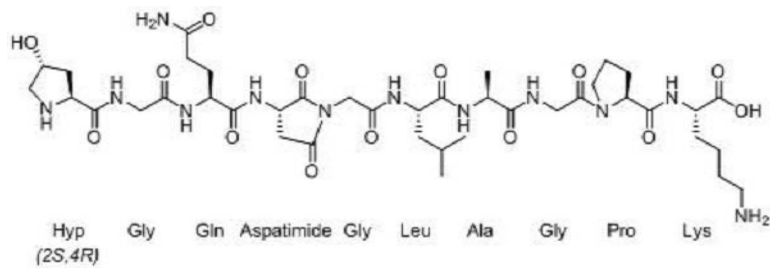
[0166]



[0167] 본 발명의 또 다른 측면은, Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(서열번호 54), Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys(서열번호 55), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala(서열번호 56), HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Lys-Gly(서열번호 57), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu(서열번호 58), $_D$ -HyP(2R, 4S)-Gly- $_D$ -Gln- $_D$ -Leu-Gly- $_D$ -Leu(서열번호 59), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly(서열번호 60), HyP-Gly-Gln- $_D$ -Leu-Gly(서열번호 61) 및 $_D$ -HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly(서열번호 62)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 펩타이드를 제공한다.

[0168] 본 발명의 또 다른 측면은, 하기 화학식 8로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0169] [화학식 8]

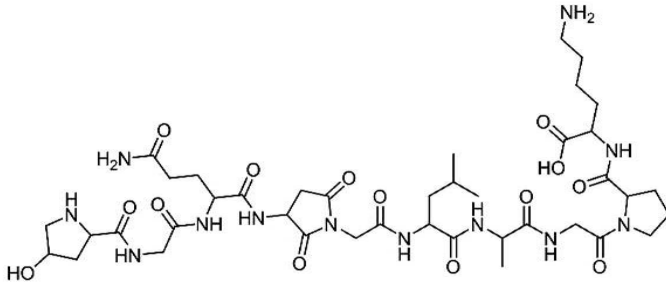


[0170]

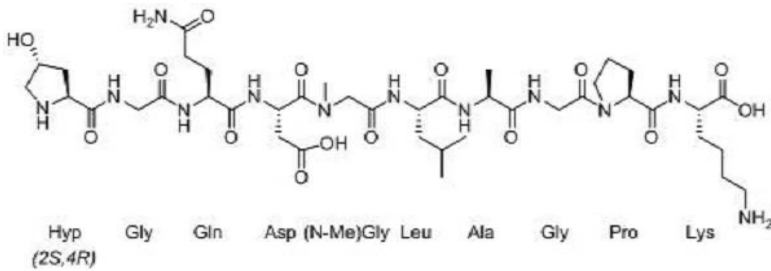
[0171] 상기 화학식 8로 표시되는 화합물은 HyP-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys으로 표시되는 아미노산 서열에서 Asp의 4번 위치의 탄소원자에 하이드록시기(-OH)와 Asp-Gly 펩티드결합의 탈수축합반응으로 Asp가 Aspartimide로 변형된 화합물을 의미한다.

[0172] 상기 변형된 화합물은 하기 화학식 9로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0173] [화학식 9]



[0174] 본 발명의 또 다른 측면은, 하기 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제공한다.
 [0175] [화학식 10]



[0177] 또한, 상기 화학식 10으로 표시되는 화합물은 서열번호 31의 아미노산 서열로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0179] 나아가, 본 발명은 상기 화합물 또는 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0180] 구체적으로, 상기 안구질환은 망막증, 각막염, 건성 황반변성, 습성 황반변성, 안구건조증, 각결막 상피 장애, 증식 유리체 망막병증, 색소성 망막증, 당뇨병성 망막증, 조숙아 망막증, 미숙아 망막증, 증식성 망막증, 허혈성 망막병증, 유행성 각결막염, 아토피성 각막염, 상각막윤부 각막염, 위상편 건선 각막염, 플릭텐성 각결막염, 공막염 및 각막 이식 거부, 맥락막 신생혈관, 신생혈관성 녹내장, 허혈성 시신경 장애, 후수정체 섬유증식증, 당뇨병 황반, 신생혈관성 홍채질환, 홍색증, 병적인 근시, 폰 히켈-린다우병, 눈의 히스토플라스마증, 망막 중심정맥 폐쇄, 쇼그렌 증후군 및 스티븐슨-존슨증후군일 수 있다. 바람직하게는 상기 안구질환은 망막증, 각막염, 황반 변성, 안구건조증 및 각결막 상피 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0181] 상기 각결막 상피 장애는 수술 후, 약제성, 외상 또는 콘택트렌즈 착용에 의한 것일 수 있다.

[0182] 본 발명의 펩타이드를 유효성분으로 포함하는 안구질환 치료용 조성물은 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 율활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 율활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함될 수 있다.

[0183] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 화합물 또는 펩타이드를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 안구질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0184] 상기 화합물 또는 펩타이드의 투여량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 약학 조성물에 함유된 유효성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 치료기간 및 동시에 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다.

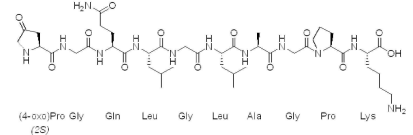
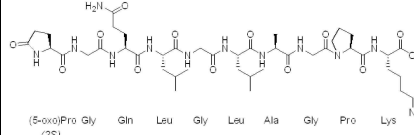
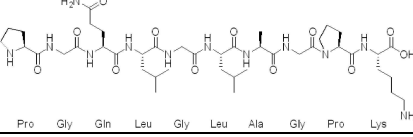
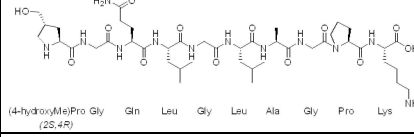
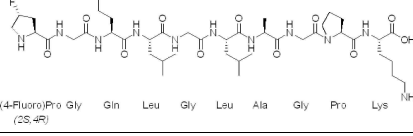
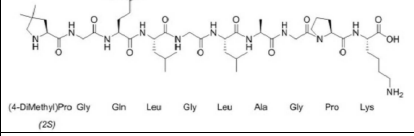
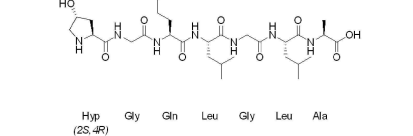
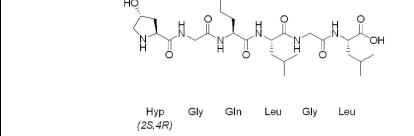
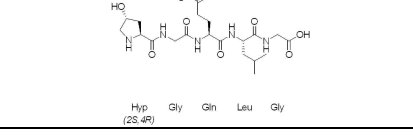
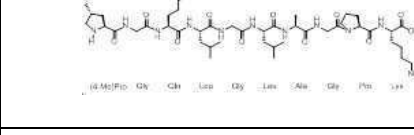
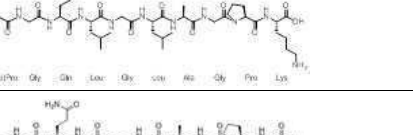
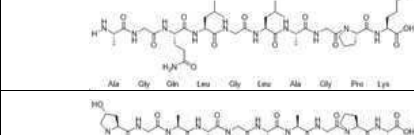
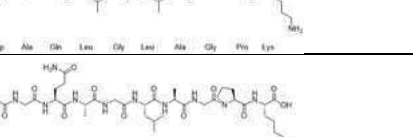
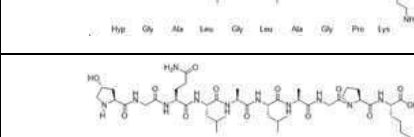
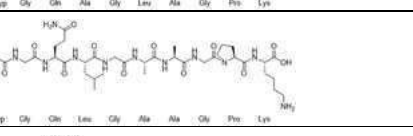
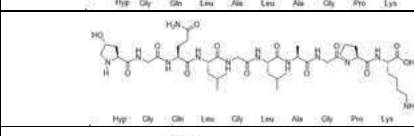
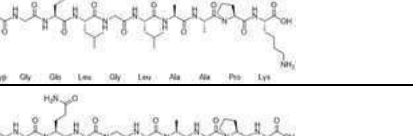
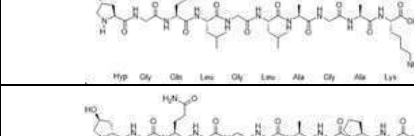
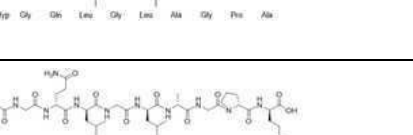
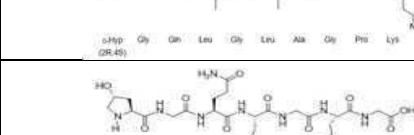
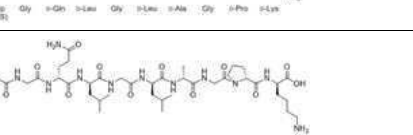
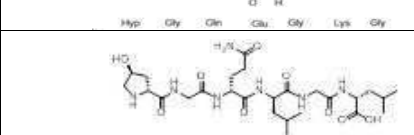
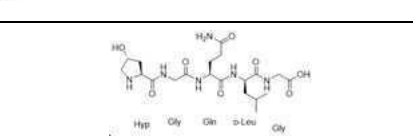
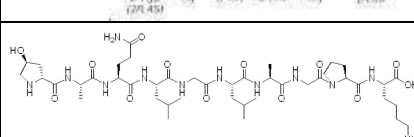

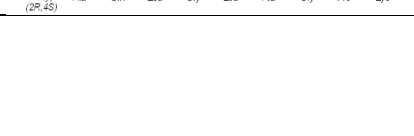


[0185] 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 상기 약학 조성물에 포함되는 화합물 또는 펩타이드의 유효량은 0.0001 $\mu\text{g/day}$ 내지 100 $\mu\text{g/day}$ 일 수 있다. 이때, 투여는 하루에 한번 투여할 수 있고, 수회에 나누어 투여할 수도 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물에 포함되는 화합물 또는 펩타이드의 농도는 1000 μM 내지 0.001 μM 일 수 있다. 또한, 상기 약학 조성물에 포함되는 화합물 또는 펩타이드의 농도는 100 μM 내지 0.005 μM 일 수 있으며, 50 μM 내지 0.02 μM 일 수 있다.

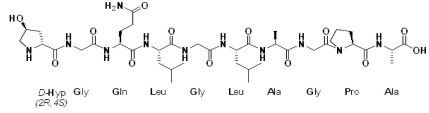
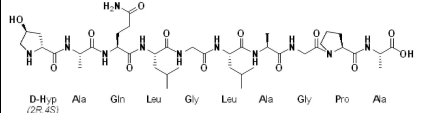
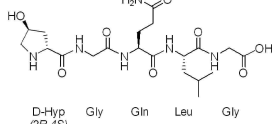
- [0186] 또한, 필요에 따라 상기 약학 조성물에 포함되는 화합물 또는 펩타이드의 농도는 30 μ M 내지 1 μ M일 수 있다. 또한, 상기 약학 조성물에 포함되는 화합물 또는 펩타이드의 농도는 0.01 μ M 내지 1 μ M일 수 있다.
- [0187] 또한, 상기 개체는 포유동물, 구체적으로 인간일 수 있다. 상기 투여 경로는 투여 방법, 체액의 부피, 점성도 등을 고려하여 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 구체적으로 상기 투여는 도포, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 및 피내로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 경로를 통해 수행될 수 있다. 특히, 점안액으로 사용하기 위해 안구에 적절히 도포될 수 있다.
- [0188] 본 발명의 또 다른 측면은, 안구질환을 치료하기 위한 상기 화합물 또는 펩타이드의 용도를 제공한다.
- [0189] 본 발명의 또 다른 측면은, 안구질환을 치료용 약학 조성물을 제조하기 위한 상기 화합물 또는 펩타이드의 용도를 제공한다
- [0190] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0191] **실시예 1. YDE 유도체 제조**
- [0192] Baik's group of Center of Biomedical Mass Sepctrometry(Diatech Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 동물 연골세포 유래 세포외기질의 단백질 분석을 수행하였다. 상기 단백질 분석을 통하여 콜라겐 타입 II α 1 단백질의 아미노산 서열의 일부분에 해당되는 프롤린-GQDGLAGPK(proline-GQDGLAGPK; P-GQDGLAGPK)를 얻었다. 상기 펩타이드의 일부를 치환하여 YDE-001 내지 YDE-075 펩타이드를 (주)애니젠 (ANYGEN; Gwangju, Korea)에서 합성하였다(도 1 및 표 11).
- [0193] 상기 애니젠에서 수행한 YDE-001 내지 YDE-075 펩타이드의 합성공정 및 정제과정을 도 2 및 도 3에 나타내었다.

표 11

번호	화합물 구조	번호	화합물 구조
YY-101		YY-102	
YDE-001		YDE-002	
YDE-003		YDE-004	
YDE-005		YDE-006	
YDE-007		YDE-008	
YDE-009		YDE-010	

<p>YDE-011</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-012</p> <p>Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-013</p> <p>Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-014</p> <p>Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-015</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-016</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-017</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-018</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-019</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-020</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-021</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-022</p> <p>Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-023</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-024</p> <p>Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-025</p> <p>Hyp Gly Gln Asp (H-Me)Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-026</p> <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-027</p> <p>Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-028</p> <p>Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-029</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-030</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-031</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-032</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-033</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)</p> <p>(2S,4R)</p>	<p>YDE-034</p> <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4S)</p>

YDE-035	 <p>(4-oxo)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S)</p>	YDE-036	 <p>(5-oxo)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S)</p>
YDE-037	 <p>Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-038	 <p>(4-hydroxy(Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>
YDE-039	 <p>(4-Fluoro)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	YDE-040	 <p>(4-Dimethyl)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S)</p>
YDE-041	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala (2S,4R)</p>	YDE-042	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2S,4R)</p>
YDE-043	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly (2S,4R)</p>	YDE-044	 <p>(S-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>
YDE-045	 <p>(S-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-047	 <p>Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>
YDE-048	 <p>Hyp Ala Gly Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-049	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>
YDE-050	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-051	 <p>Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>
YDE-052	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-053	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>
YDE-054	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	YDE-055	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys NH₂</p>
YDE-056	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	YDE-057	 <p>(S-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2R,4S)</p>
YDE-058	 <p>(S-Me)Pro Gly (S-Me)Leu Gly (S-Me)Ala Gly (S-Me)Lys (2R,4S)</p>	YDE-059	 <p>Hyp Gly Gln Gly Lys Gly</p>
YDE-060	 <p>(S-Me)Pro Gly (S-Me)Leu Gly (S-Me)Ala Gly (S-Me)Lys (2R,4S)</p>	YDE-064	 <p>D-Hyp Gly (1-Me)Leu Gly (1-Me)Lys (2R,4S)</p>
YDE-066	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly</p>	YDE-072	 <p>D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2R,4S)</p>

<p>YDE-073</p>	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	<p>YDE-074</p>	 <p>D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>
<p>YDE-075</p>	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly</p>		

실험예 1. YDE 유도체 분석

실시예 1.에서 제조된 YDE 유도체를 HPLC를 이용하여 분석하였다. 분석결과, 합성된 YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074 및 YDE-075의 순도가 각각 99.7%, 99.7%, 99.7%, 99.7%, 99.5%, 98.9%, 98.0%, 98.8%, 98.1%, 99.0%, 98.3%, 98.9%, 98.7%, 98.5%, 99.1%, 99.4%, 98.0%, 99.6%, 99.6%, 99.2%, 98.1%, 98.3%, 96.1%, 98.9%, 95.1%, 98.6%, 96.9%, 99.5%, 98.0%, 98.1%, 98.8%, 98.2%, 97.2%, 98.6%, 98.8%, 98.7%, 99.2%, 98.7%, 98.1%, 97.5%, 96.5%, 97.4%, 98.7%, 97.8%, 95.5%, 97.5%, 97.2%, 96.9%, 99.3%, 98.0%, 99.4%, 96.4%, 95.1%, 98.6%, 97.4%, 98.8%, 97.4%, 95.8%, 98.9%, 96.9%, 98.8%, 97.7%, 95.0%, 97.9%, 96.3%로 합성된 것을 확인하였다(도 4 내지 도 68).

또한, 실시예 1.에서 제조된 YDE 유도체를 Ion-Mass를 이용하여 분석하였다. 분석결과, 합성된 YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074 및 YDE-075의 분자량이 969.6, 954.8, 967.7, 977.1, 968.1, 926.9, 941.1, 910.7, 939.7, 953.0, 953.7, 987.8, 1003.8, 1025.9, 996.7, 1011.0, 1011.4, 968.7, 1044.4, 1061.4, 1084.5, 1035.0, 984.9, 999.1, 969.7, 942.0, 937.6, 967.3, 988.1, 960.6, 954.2, 991.1, 954.4, 990.7, 950.9, 937.6, 968.1, 955.4, 966.0, 709.3, 622.2, 486.8, 951.3, 951.3, 911.4, 967.5, 896.5, 911.0, 967.3, 911.2, 953.2, 967.2, 927.4, 896.4, 952.8, 953.4, 670.1, 953.3, 599.7, 486.5, 966.1, 895.8, 909.1, 486.4인 것으로 확인되었다(도 69 내지 도 133).

실험예 2. YDE 유도체에 따른 안구건조증에 대한 안구 보호 효과 확인

실험예 2.1. 안구건조증 유발 랫트 준비

실시예 1.에서 제작한 YDE-001 내지 YDE-028의 안구건조증에 대한 안구 보호 효과를 확인하기 위해, 총 320 마리의 Sprague-Dawley 계통의 수컷 랫트(OrientBio, Seungnam, Korea)를 7일간 순화 후, 264마리의 실험동물을 외안와 눈물샘 적출술(extraorbital lacrimal gland excision; 이하, ELGE)을 통해 안구건조증을 유발하였다. 안구에 이상이 없는 8 마리의 실험 동물을 위수술(sham operation)시켜 대조군 랫트를 준비하였다.

설치류용 흡입마취기(Surgivet, Waukesha, WI, USA)와 환기 장치(Model 687, Harvard Apparatus, Cambridge, UK)를 이용하여 2% 내지 3% 아이소플루레인(Hana Pharm.Co., Hwasung, Korea), 70% N₂O 및 28.5% O₂ 혼합가스로 전신 흡입 마취 시켰다. 그 후, 좌측 귀의 이주(tragus) 앞 부위에 가로로 10 mm의 피부절개를 통해 교근(masseter muscle) 상부 및 시신경 하부의 피하부위에 위치한 외안와 눈물샘을 적출하였다. 일반적인 방법으로 피부봉합을 실시하였다. 랫트 한 마리당 ELGE 수술시간은 5분이 넘지 않게 하였으며, ELGE 수술 6일 후 쉬머르 시험을 통해 눈물분비량을 평가하여 안구건조증의 유발을 확인하였다. 한편 위수술 대조군에서는 피부 절개를 통한 외안와 눈물샘의 존재와 위치만 확인하고, 적출하지 않고 피부를 봉합하였다(도 134).

ELGE 수술 전에 측정된 ELGE 실험군의 평균 체중은 241.59±13.56 g이었고, ELGE 수술 6일 후 측정된 평균 체중

은 297.38 ± 34.02 g 이었다. 위수술 전에 측정된 대조군의 평균 체중은 240.13 ± 25.63 g이었고, 위수술 6일 후 측정된 평균 체중은 297.38 ± 34.02 g이었다(도 135).

[0204] 대조군의 평균 눈물 분비량은 8.34 ± 0.73 mm이었고, ELGE 실험군의 평균 눈물 분비량은 3.55 ± 0.70 mm이었다. 평균 눈물 분비량을 기준으로 각 군당 8마리씩, 총 32개군으로 선별하여 실험을 진행하였다.

[0205] 대조약물로 현재 시판중인 3% 디쿠아포솔 나트륨(diquafosol sodium, Santen, Tokyo, Japan 이하 DS)를 대조약물로 선정하여 사용하였다.

[0206] 본 동물실험은 대구한의대학교 동물실험윤리 위원회의 사전 승인 하에 실시하였다(Approval No. DHU2017-003, January 12, 2017). 모든 실험동물은 ELGE 수술 및 최종 희생일 전 18 시간 동안 음수를 제외하고 절식을 실시하였다.

[0207] 상기 32개 군을 표 12에 나타내었다.

표 12

[0208]	군 분리	총 32개군: 군 당 8마리
	Sham 대조군	Sham 수술 후 생리식염수 점안군
	ELGE 대조군	ELGE 수술 후 생리식염수 점안군
	Reference	ELGE 수술 후 DS 점안군
	YY-102	ELGE 수술 후 YY-102 0.3% 용액 점안군
	YDE series	YDE-01 내지 YDE-28 0.3% 용액 점안군 (총 28군)

[0209] 또한, 실시예 1.에서 제작한 YDE-029 내지 YDE-043의 안구건조증에 대한 안구 보호 효과를 확인하기 위해, 총 200 마리의 Sprague-Dawley 계통의 수컷 랫트(OrientBio, Seungnam, Korea)를 7일간 순화 후, 165마리의 실험동물을 ELGE를 통해 안구건조증을 유발하였다. 안구에 이상이 없는 8 마리의 실험 동물을 위수술시켜 대조군 랫트를 준비하였다. ELGE는 상술한 바와 동일하게 진행하였다.

[0210] ELGE 수술 전에 측정된 ELGE 실험군의 평균 체중은 264.09 ± 11.53 g이었고, ELGE 수술 6일 후 측정된 평균 체중은 316.13 ± 15.77 g이었다. 위수술 전에 측정된 대조군의 평균 체중은 263.50 ± 9.24 g이었고, 위수술 6일 후 측정된 평균 체중은 315.25 ± 10.85 g이었다(도 136).

[0211] 대조군의 평균 눈물 분비량은 10.90 ± 1.69 mm이었고, ELGE 실험군의 평균 눈물 분비량은 4.83 ± 0.99 mm이었다. 평균 눈물 분비량을 기준으로 각 군당 8마리씩, 총 20개군으로 선별하여 실험을 진행하였다.

[0212] 대조약물로 현재 시판중인 3% DS를 대조약물로 선정하여 사용하였다.

[0213] 본 동물실험은 대구한의대학교 동물실험윤리 위원회의 사전 승인 하에 실시하였다(Approval No. DHU2017-050, June 08, 2017). 모든 실험동물은 ELGE 수술 및 최종 희생일 전 18 시간 동안 음수를 제외하고 절식을 실시하였다.

[0214] 상기 20개 군을 표 13에 나타내었다.

표 13

[0215]	군 분리	총 20개군: 군 당 8마리
	Sham 대조군	Sham 수술 후 생리식염수 점안군
	ELGE 대조군	ELGE 수술 후 생리식염수 점안군
	Reference	ELGE 수술 후 DS 점안군
	YY-101	ELGE 수술 후 YY-101 0.3% 용액 점안군
	YY-102	ELGE 수술 후 YY-102 0.3% 용액 점안군
	YDE series	YDE-01 내지 YDE-28 0.3% 용액 점안군 (총 15군)

[0216] 실험예 2.2. YDE 유도체 점안

[0217] YDE-001 내지 YDE-028은 ELGE 수술 7일 후부터 14일 동안 매일 오전 9시 30분 및 오후 3시 30분에 YY-102와 28종의 YDE-series를 각각 3 mg/ml 농도로 생리식염수에 용해시켜, 5 μ l/eye씩, 총 28회 점안하였다. DS 원액은 30 mg/ml 농도로 생리식염수에 용해시켜, 5 μ l/eye씩 ELGE 수술 7일 후부터 매일 2회씩 14일간, 총 28회 점안하

였다. Sham 대조군 및 ELGE 대조군에서는 점안에 따른 동일한 자극을 가하고, 과도한 안구건조를 막기 위해, 실험물질 대신 동일한 용량의 생리식염수를 동일한 방법으로 각각 점안하였다.

[0218] 또한, YDE-029 내지 YDE-043은 ELGE 수술 7일 후부터 14일 동안 매일 오전 9시 30분 및 오후 3시 30분에 YY-102와 15 종의 YDE-series를 각각 3 mg/ml 농도로 생리식염수에 용해시켜, 5 μ l/eye씩, 총 28회 점안하였다. DS 원액은 30 mg/ml 농도로 생리식염수에 용해시켜, 5 μ l/eye씩 ELGE 수술 7일 후부터 매일 2회씩 14일간, 총 28회 점안하였다. Sham 대조군 및 ELGE 대조군에서는 점안에 따른 동일한 자극을 가하고, 과도한 안구건조를 막기 위해, 실험물질 대신 동일한 용량의 생리식염수를 동일한 방법으로 각각 점안하였다(도 137).

[0219] **실험예 2.3. YDE 유도체에 따른 눈물 분비량 변화 확인**

[0220] ELGE 수술 6일 후, YDE-001 내지 YDE-043 점안 7일 및 14일 후의 눈물 분비량의 변화를 측정하였다. 눈물 분비량은 1x15 mm 염화 코발트 종이(Toyo Roshi Kaisha, Japan)를 이용하여 흡수한 눈물의 이동거리의 감소를 통해 측정하였다.

[0221] 염화 코발트 종이를 랫트의 측면 안각에 60초 동안 위치시켜 눈물을 흡수시켰다(도 138). 염화 코발트 종이 모서리부터 흡수한 면적의 길이는 디지털 캘리퍼스(electronic digital caliper, Mytutoyo, Tokyo, Japan)로 측정하였다(도 139).

[0222] 도 139는 A는 Sham 대조군, B는 ELGE 대조군, C는 DS 점안군, D는 YY-102 점안군, E 내지 AF는 순서대로 YDE-001 내지 YDE-028 점안군을 실험 결과이다.

[0223] 그 결과, ELGE 대조군에서는 Sham 대조군에 비해 눈물 분비량이 ELGE 수술 6일 후, 식염수 점안 7일 및 14일 후에 감소된 것을 확인하였다. DS 또는 YDE 유도체를 14일동안 점안한 후 ELGE 대조군에 비해 유의성 있는 눈물 분비량의 변화가 인정되지 않은 YDE-09, YDE-10, YDE-17, YDE-19, YDE-20, YDE-21, YDE-22, YDE-25, YDE-27 및 YDE-28 0.3% 용액 점안군을 제외하고, DS 점안군을 포함한 나머지 YDE 유도체군에서는 ELGE 대조군에 비해 눈물 분비량의 증가되었다. 특히 YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23 및 YY-102 0.3% 용액 점안군에서는 DS 점안군에 비해서도 20% 이상의 눈물 분비량의 증가를 각각 나타내었다.

[0224] 구체적인 눈물 분비량 값은 도 140 및 표 14에 나타내었다.

표 14

[0225]

번호	Tear Volumes (mm)	
	7일	14일
YY-101	7.66±0.61	6.00±0.69
YY-102	4.59±1.43	5.77±1.99
YDE-001	4.88±1.62	5.92±2.19
YDE-002	3.84±1.16	5.01±1.67
YDE-003	4.13±1.76	4.88±1.57
YDE-004	3.42±1.06	5.19±1.84
YDE-005	3.85±0.93	5.08±1.91
YDE-006	3.44±1.69	5.35±1.68
YDE-007	3.91±1.28	5.45±1.26
YDE-008	4.57±1.25	6.10±2.36
YDE-009	3.76±1.21	4.54±1.11
YDE-010	3.42±1.31	4.35±1.36
YDE-011	4.22±1.45	6.16±2.16
YDE-012	3.68±0.99	5.67±1.86
YDE-013	5.27±1.50	5.49±1.92
YDE-014	3.81±1.21	5.62±1.85
YDE-015	4.03±2.19	6.65±2.13
YDE-016	4.59±1.13	5.98±2.27
YDE-017	4.00±1.22	4.89±1.50
YDE-018	3.75±1.54	4.99±1.60
YDE-019	4.84±1.39	4.52±1.07
YDE-020	3.41±1.47	4.20±1.35
YDE-021	4.08±1.33	4.90±1.13
YDE-022	3.19±0.67	4.10±0.95

YDE-023	5.32±2.30	5.78±2.23
YDE-024	3.85±1.30	5.72±1.36
YDE-025	3.21±0.72	4.72±2.19
YDE-026	4.32±1.47	6.01±1.83
YDE-027	2.82±0.86	3.95±1.52
YDE-028	4.04±0.99	4.73±1.18

[0226] 도 141은 A는 Sham 대조군, B는 ELGE 대조군, C는 DS 점안군, D는 YY-102 점안군, E 내지 S는 순서대로 YDE-029 내지 YDE-043 점안군을 실험 결과이다.

[0227] 그 결과, ELGE 대조군에서는 Sham 대조군에 비해 눈물 분비량이 ELGE 수술 6일 후, 식염수 점안 7일 및 14일 후에 감소된 것을 확인하였다. DS 또는 YDE 유도체를 14일동안 점안한 후 ELGE 대조군에 비해 유의성 있는 눈물 분비량의 변화가 인정되지 않은 YDE-029, YDE-030, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-036, 및 YDE-41 0.3% 용액 점안군을 제외하고, DS 점안군을 포함한 나머지 YDE 유도체군에서는 ELGE 대조군에 비해 눈물 분비량의 증가되었다. 특히 YDE-040, YDE-043, YDE-042 0.3% 용액 점안군에서는 동일한 순서로 DS 점안군에 비해서도 20% 이상의 눈물 분비량의 증가를 각각 나타내었다.

[0228] 구체적인 눈물 분비량 값은 도 142 및 표 15에 나타내었다.

표 15

[0229]

번호	Tear Volumes (mm)	
	7일	14일
YY-101	5.36±0.68	6.25±0.68
YY-102	5.77±1.01	6.60±0.64
YDE-029	5.33±1.43	6.03±1.71
YDE-030	5.69±1.79	6.65±2.17
YDE-031	5.63±1.97	5.91±0.85
YDE-032	5.58±0.80	5.03±0.93
YDE-033	4.99±1.20	4.54±1.16
YDE-034	6.16±1.01	6.43±1.86
YDE-035	4.96±0.96	6.25±0.79
YDE-036	4.95±1.05	5.13±1.03
YDE-037	4.98±0.66	5.80±0.90
YDE-039	6.04±1.01	6.44±1.96
YDE-040	5.77±1.05	8.63±1.53
YDE-041	5.01±1.26	6.25±2.15
YDE-042	6.30±1.08	7.97±1.48
YDE-043	5.90±1.06	8.16±1.42

[0230] 실험예 2.4. YDE 유도체에 따른 각막 손상 변화 확인

[0231] YDE-001 내지 YDE-028을 14회 점안하고 각막 투과율의 변화를 확인하였다.

[0232] 각막 투과율을 측정하기 위해 25 mg/kg 농도로 동물용 마취제인 조레틸 혼합액(Zoletil 50TM; Virbac Lab., Carros, France)을 복강내주사하였다. 그 후, 1%(v/v) 형광용액(fluorescein sodium salt, Tokyo Kasei Kogyo Co., Tokyo, Japan)를 포함하는 식염수를 5 μl/eye씩 점안하였다. 점안한 눈을 감기고 테이프고 고정시켰다. 1시간 후, 면봉을 이용하여 남아있는 형광용액을 제거해주었다(도 142). 12시간 내지 24시간 후, 파란빛 텅스텐 램프 및 틸새빛 생체현미경(ophthalmic slit lamp table top model biomicroscope Model SM-70N, Takaci Seiko Co., Nakano, Japan)을 이용하여 측정하였다(도 143).

[0233] 도 144는 A는 Sham 대조군, B는 ELGE 대조군, C는 DS 점안군, D는 YY-102 점안군, E 내지 AF는 순서대로 YDE-001 내지 YDE-028 점안군을 실험 결과이다.

[0234] 그 결과, ELGE 대조군에서는 Sham 대조군에 비해 형광염료 투과율은 증가하였다. YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 및 YDE-28 0.3% 용액 점안군은 점안 14일 후 ELGE 대조군에 비해 형광염료 투과율의 감소되지 않았다. YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 및 YDE-28 0.3% 용액 점안군을 제외하고, DS 점안군을 포함

한 모든 YDE 유도체 점안군에서는 ELGE 대조군에 비해 각막 형광염료 투과율이 감소되었다. 특히 YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23 및 YY-102 0.3% 용액 점안군에서는 DS 점안군에 비해서도 20% 이상의 형광염료 투과율이 감소되었다.

[0235] 구체적인 형광염료 투과율 값은 도 145 및 표 16에 나타내었다.

표 16

[0236]

번호	형광 염료 투과율 (%)
YY-101	27.53±5.62
YY-102	27.48±14.37
YDE-001	25.49±11.62
YDE-002	38.26±11.25
YDE-003	40.45±6.46
YDE-004	35.05±11.74
YDE-005	37.98±11.53
YDE-006	33.23±13.26
YDE-007	32.79±10.77
YDE-008	20.32±11.87
YDE-009	41.50±7.86
YDE-010	49.29±12.06
YDE-011	18.11±11.61
YDE-012	31.01±11.38
YDE-013	32.24±7.84
YDE-014	31.15±10.87
YDE-015	15.95±6.48
YDE-016	24.57±10.34
YDE-017	39.76±7.42
YDE-018	38.19±10.96
YDE-019	40.39±12.57
YDE-020	47.84±13.47
YDE-021	37.00±10.49
YDE-022	47.82±10.01
YDE-023	26.51±8.18
YDE-024	30.63±10.41
YDE-025	47.10±11.45
YDE-026	22.63±11.23
YDE-027	50.24±11.94
YDE-028	41.17±10.25

[0237] 또한, YDE-029 내지 YDE-043을 14회 점안하고 각막 투과율의 변화를 확인하였다. 각막 투과율을 측정방법은 상술한 바와 동일하게 진행하였다(도 146).

[0238] 그 결과, ELGE 대조군에서는 Sham 대조군에 비해 형광염료 투과율은 증가하였다. YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 및 YDE-41 0.3% 용액 점안군은 점안 14일 후 ELGE 대조군에 비해 형광염료 투과율이 감소되지 않았다. YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 및 YDE-41 0.3% 용액 점안군을 제외하고, DS 점안군을 포함한 모든 YDE 유도체 점안군에서는 ELGE 대조군에 비해 각막 형광염료 투과율이 감소되었다. 특히 YDE-40, YDE-43 및 YDE-42 0.3% 점안군에서는 DS 점안군에 비해서도 20% 이상의 각막 형광염료 투과율이 감소되었다.

[0239] 구체적인 형광염료 투과율 값은 도 147 및 표 17에 나타내었다.

표 17

[0240]

번호	형광 염료 투과율 (%)
YY-101	33.80±11.11
YY-102	27.89±7.10
YDE-029	63.45±11.57
YDE-030	30.60±13.61

YDE-031	33.35±11.01
YDE-032	58.90±19.81
YDE-033	60.55±21.22
YDE-034	32.17±12.94
YDE-035	27.62±6.51
YDE-036	57.87±22.91
YDE-037	36.30±9.75
YDE-039	29.94±11.40
YDE-040	18.33±9.41
YDE-041	46.38±26.65
YDE-042	20.72±11.37
YDE-043	19.04±7.36

[0241] 실험예 3. YDE 유도체의 안정성 확인

[0242] 각 실험물질을 수용액상에서의 안정성을 확인하기 위하여 각각의 샘플 10 mg을 물 1 ml에 녹여 농도를 1 mg/ml로 하여, 이를 유리바이알에 충전하고 고무전으로 막은 후 알루미늄 캡으로 밀봉하여 장기보존조건(25, 75%RH)에 보관하였다. 장기보존조건 하에서 1주, 2주, 4주, 8주, 12주 경과 시점 마다 유연물질의 측정을 통해서 실험물질의 안정성을 확인하였다.

[0243] 그 결과, YY-101은 2주만에 66.5% 유연물질이 발생하였다. 반면에 YDE-001 내지 YDE-028의 경우 12주 경과 시 1.1% 내지 30.6%의 유연물질이 발생하였다. 구체적인 값은 표 18에 나타내었다.

표 18

[0244]

번호	유연물질발생 %(12주)
YY-101	66.51 (2주)
YDE-001	3.92
YDE-002	4.93
YDE-003	6.86
YDE-004	2.11
YDE-005	2.97
YDE-006	3.67
YDE-007	3.76
YDE-008	4.42
YDE-009	4.71
YDE-010	4.39
YDE-011	3.83
YDE-012	3.57
YDE-013	5.92
YDE-014	6.72
YDE-015	13.05
YDE-016	11.33
YDE-017	11.88
YDE-018	25.39
YDE-019	13.43
YDE-020	21.54
YDE-021	21.33
YDE-022	19.23
YDE-023	30.66
YDE-024	20.59
YDE-025	5.17
YDE-026	10.15
YDE-027	12.74
YDE-028	1.15

[0245] 실험예 4. YDE 유도체의 각막 손상 회복력 확인

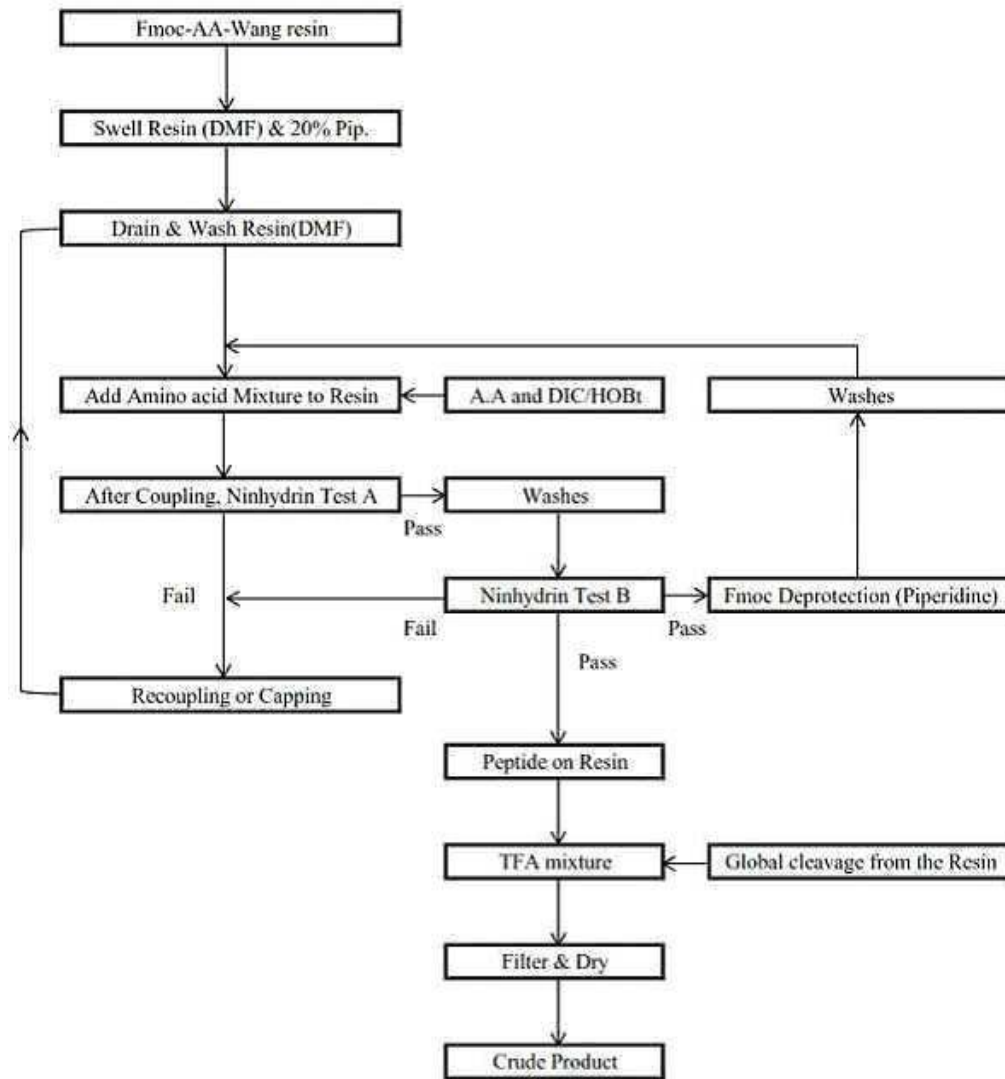
- [0246] YDE 유도체가 각막 손상을 회복시킬 수 있는지 확인하기 위하여 인간 각막 상피세포(Human primary corneal epithelial cell)를 이용하여 세포생장률을 확인하였다.
- [0247] 구체적으로, Corneal Epithelial Cell Growth Kit(ATCC, ATCC PCS-700-040)에 포함된 Corneal Epithelial Cell Basal Medium(ATCC, ATCC PCS-700-030)이 들어있는 96-웰-배양 플레이트(Perkin Elmer, 6005680)에 각 웰 당 5×10^3 개의 Primary corneal epithelial cell(ATCC, ATCC PCS-700-010)을 시딩(seeding)한 후, 37°C, 5% CO₂ 조건에서 24시간 동안 배양하였다.
- [0248] YDE-001 내지 YDE-075를 100% DMSO(Sigma, D2660)를 이용하여 10 mM이 되도록 녹인 후, 100% DMSO를 이용하여 화합물의 농도가 6, 1.9, 0.6, 0.2, 0.06, 0.02, 0.006, 0.002 mM이 되도록 희석시켰다. 희석시킨 YDE 유도체를 380 μ l의 각막 상피세포 기본배양액이 들어있는 96-웰-마이크로플레이트(Greiner Bio-One, 651201)에 20 μ l 씩 넣어 DMSO의 농도가 5%가 되도록 희석시켰다.
- [0249] 24시간 후, 세포가 들어있는 96-웰-배양 플레이트에 96-웰-마이크로플레이트에 희석되어 있는 YDE 유도체를 각각 20 μ l씩 넣어주었다. 대조군으로는 hEGF(Sigma, E9644)를 YDE 유도체와 동일한 농도로 처리하였다. YDE-유도체 또는 hEGF를 처리한 세포를 37°C, 5% CO₂ 조건에서 48시간 및 72시간 동안 배양하였다(도 148 내지 도 155).
- [0250] 배양된 세포에 CellTiter-Glo luminescent reagent(Promega, G7573)을 제조사의 매뉴얼에 따라 처리하여 30분 동안 상온에서 반응시켰다. 그 후, Envision2014 Multi-label plate reader을 이용하여 형광 시그널(Luminescence signal)을 확인하였다. 측정된 값을 vehicle control(100% Proliferation cell)을 이용하여 표준화하였다.
- [0251] 그 결과, YY-101, YY-102, YDE-011, YDE-038, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-049, YDE-054, YDE-057, YDE-058, YDE-059 및 YDE-060에서 0.3 μ M 이하의 농도에서도 세포 증식이 관찰되었다. 특히, YY-102, YDE-011, YDE-045, YDE-057 및 YDE-060에서 높은 세포 증식율을 나타내었다(도 156 내지 도 173).

도면

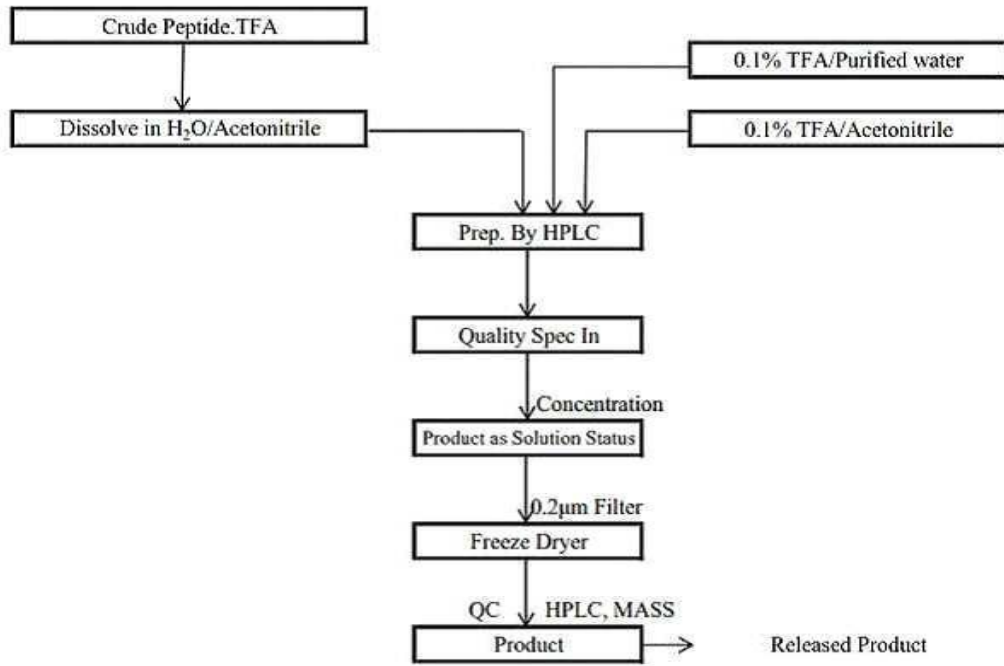
도면1

No.	Lot Number	Peptide Name	Sequence	M.W.	Purity (%)	Amount (mg)	Solubility (0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O : Hydroxyproline)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Water
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O : Hydroxyproline)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Water
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O : Hydroxyproline)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Water
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O : Hydroxyproline)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Water
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O : Hydroxyproline)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	Water
6	K161394	YDE-006	OGQ5GLAGPK (O : Hydroxyproline)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Water
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O : Hydroxyproline)	941.0	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Water
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O : Hydroxyproline)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	Water
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O : Hydroxyproline)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Water
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O : Hydroxyproline)	951.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	Water
11	K161399	YDE-011	OGQGLAGPK (O : Hydroxyproline)	953.1	>96.3%	5.0mg 10.0mg	Water
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O : Hydroxyproline)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Water
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O : Hydroxyproline)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	Water
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O : Hydroxyproline)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	Water
15	K161403	YDE-015	OGQDVLGAPK (O : Hydroxyproline)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	Water
16	K161404	YDE-016	OGQDILGAPK (O : Hydroxyproline)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	Water
17	K161405	YDE-017	OGQDILGAPK (O : Hydroxyproline)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Water
18	K161406	YDE-018	OGQDALGAPK (O : Hydroxyproline)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Water
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O : Hydroxyproline)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Water
20	K161408	YDE-020	OGQDYLAGPK (O : Hydroxyproline)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	Water
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O : Hydroxyproline)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Water
22	K161410	YDE-022	OGQDHLGAPK (O : Hydroxyproline)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	Water
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAPK (O : Hydroxyproline)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	Water
24	K161412	YDE-024	OGQDTEGAPK (O : Hydroxyproline)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Water
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar : me-Gly) (O : Hydroxyproline)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Water
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S* : homo-Ser) (O : Hydroxyproline)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Water
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D* : D(OMe)) (O : Hydroxyproline)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Water
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N* : N(NMe)) (O : Hydroxyproline)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Water

도면2



도면3

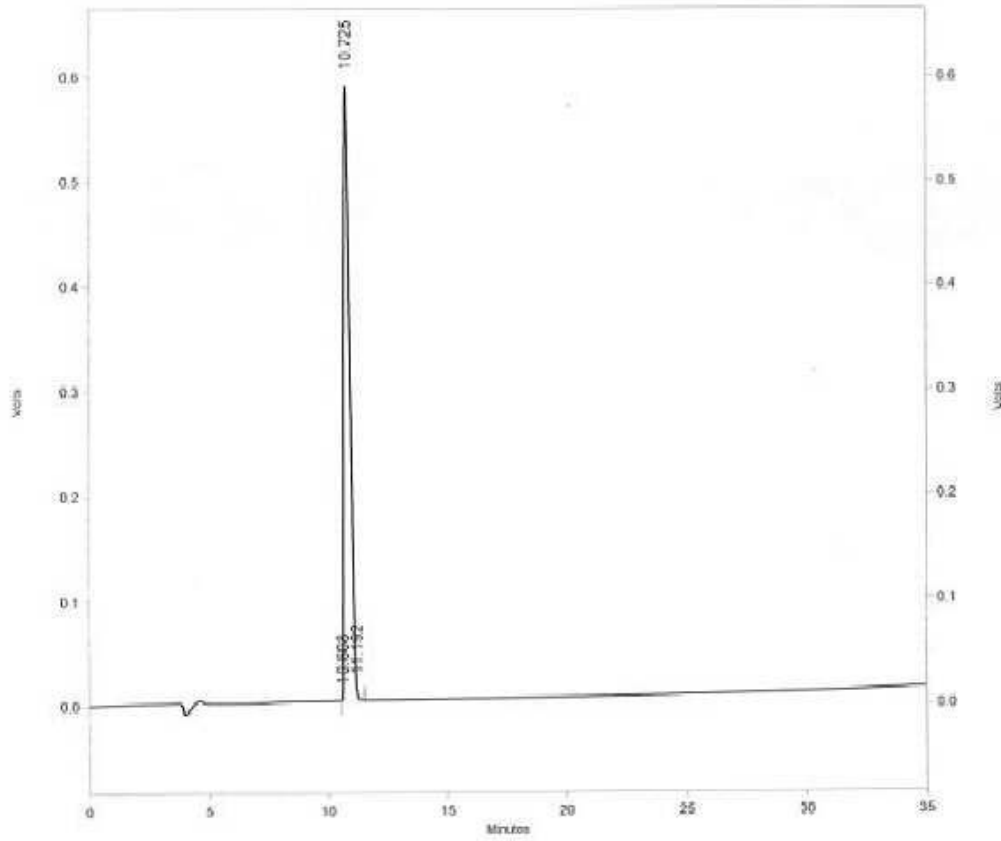


도면4

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID : K161389 (YDE-001)



Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	10.608	783	0.008
2	10.725	10120624	99.730
3	11.192	26396	0.262

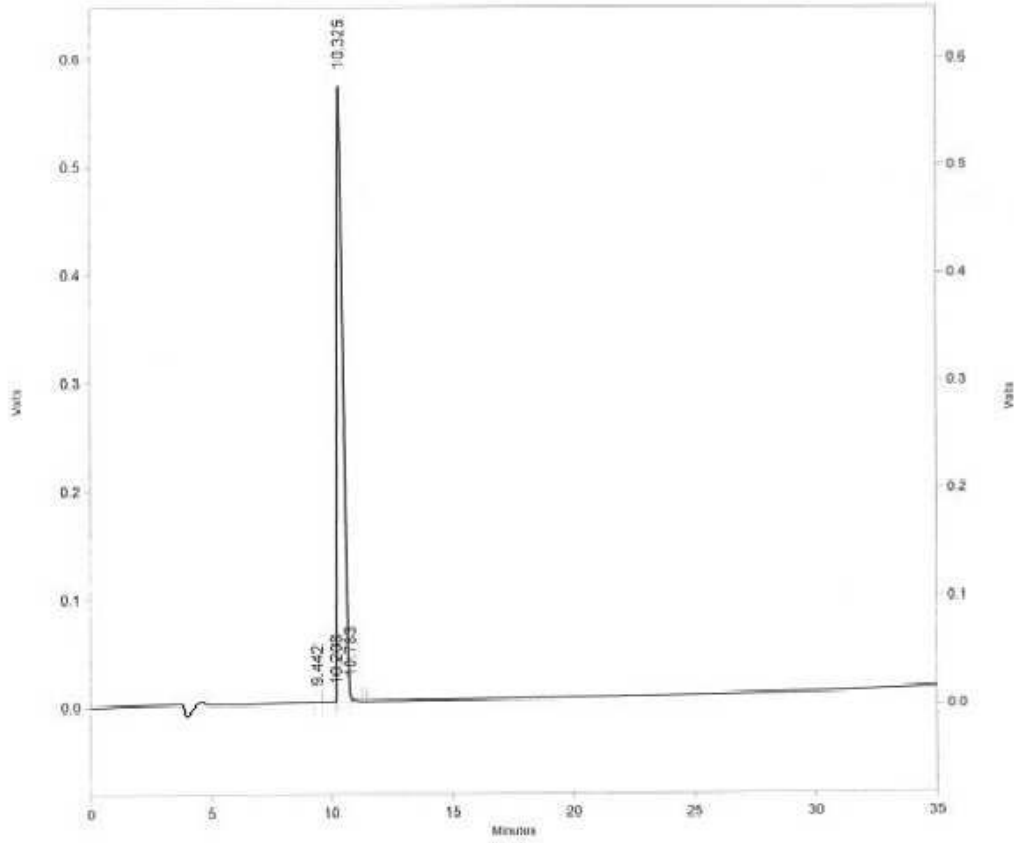
Totals		10148003	100.000
--------	--	----------	---------

도면5

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID: K161390 (YDE-002)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	9.442	290	0.003
2	10.208	456	0.005
3	10.325	9921099	99.715
4	10.783	27655	0.278

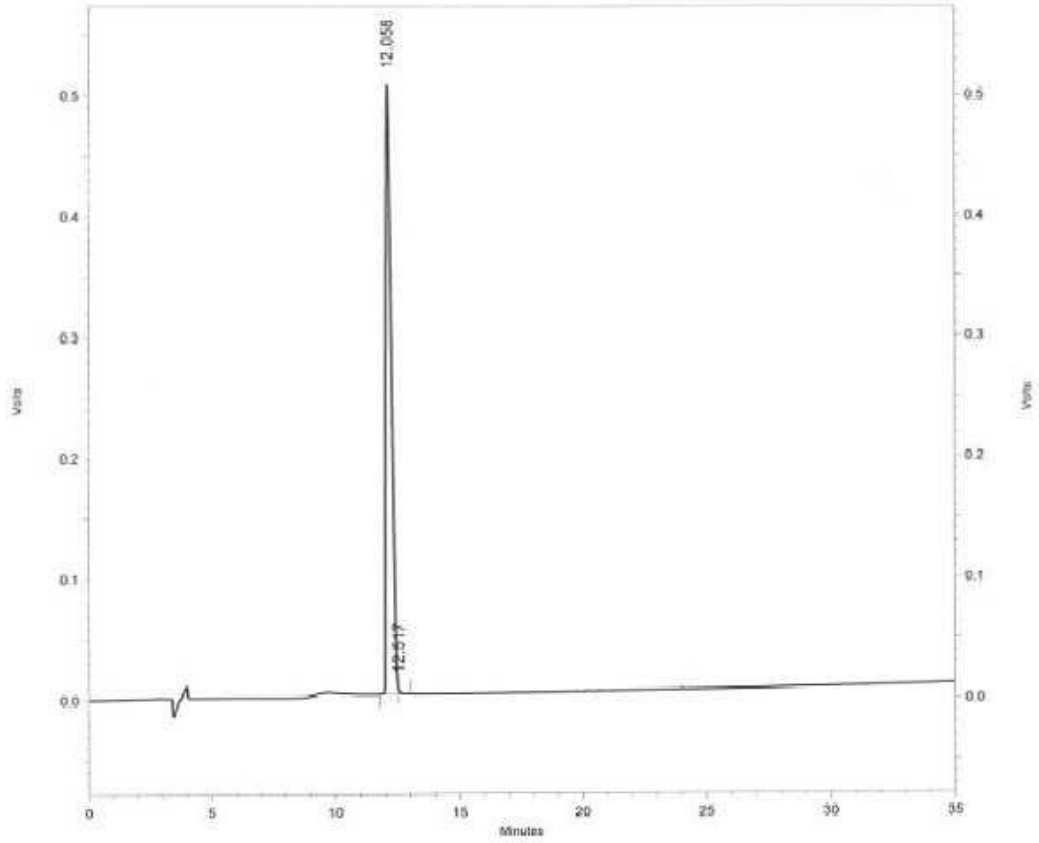
Totals		9949500	100.000
--------	--	---------	---------

도면6

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161391 (YDE-003)



Detector A
(230nm)

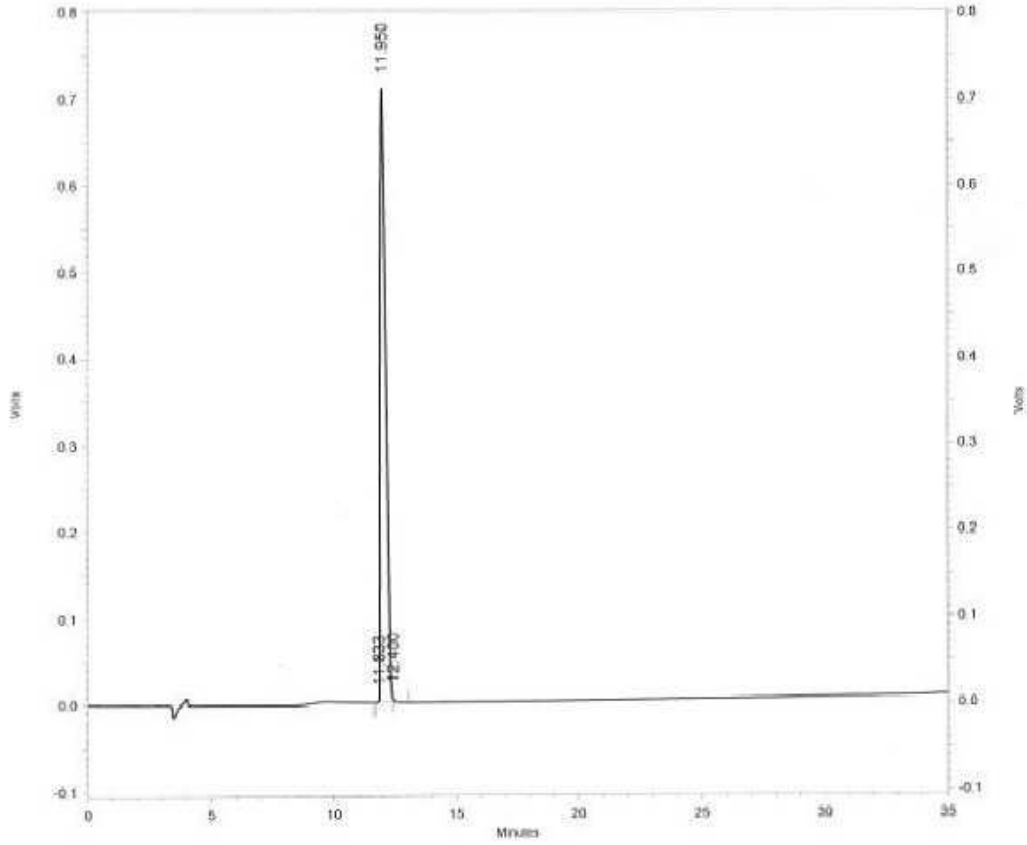
PK #	Retention Time	Area	Area %
1	12.058	7863599	99.774
2	12.517	17816	0.226
Totals		7881415	100.000

도면7

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161392 (YDE-004)



Detector A
(230nm)

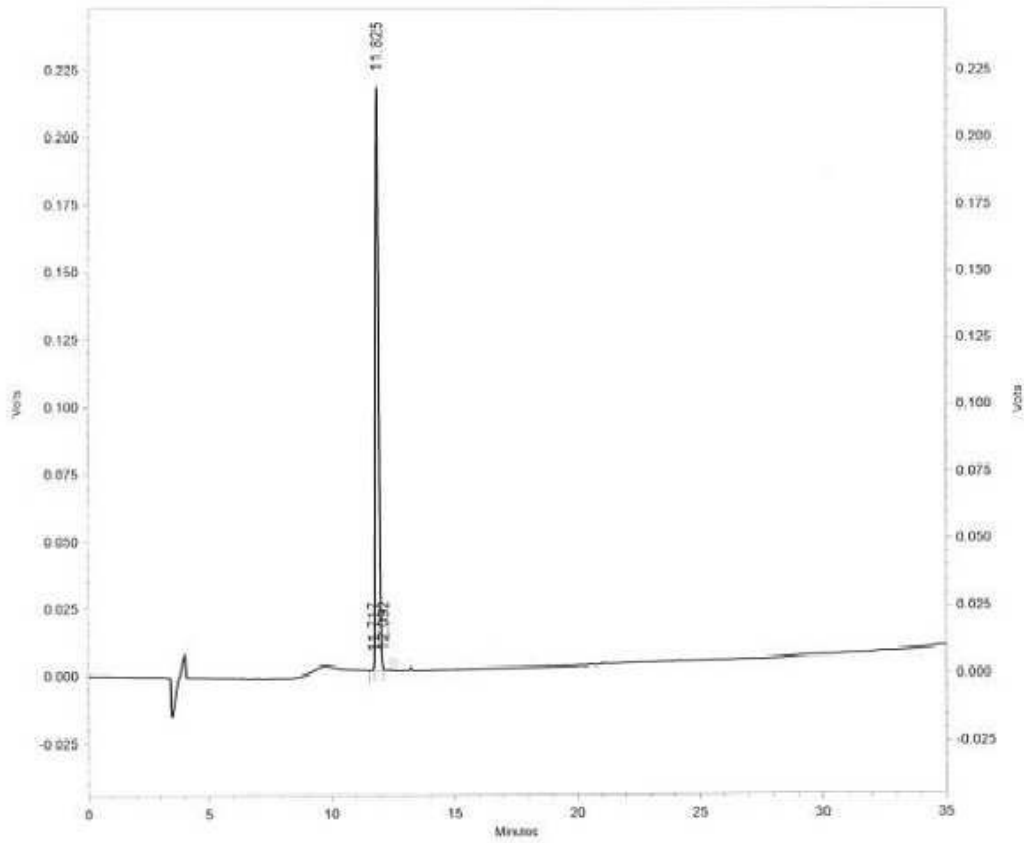
PK #	Retention Time	Area	Area %
1	11.833	4175	0.038
2	11.950	10864330	99.735
3	12.400	24696	0.227
Totals		10893201	100.000

도면8

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161393 (YDE-005)



Detector A
(230nm)

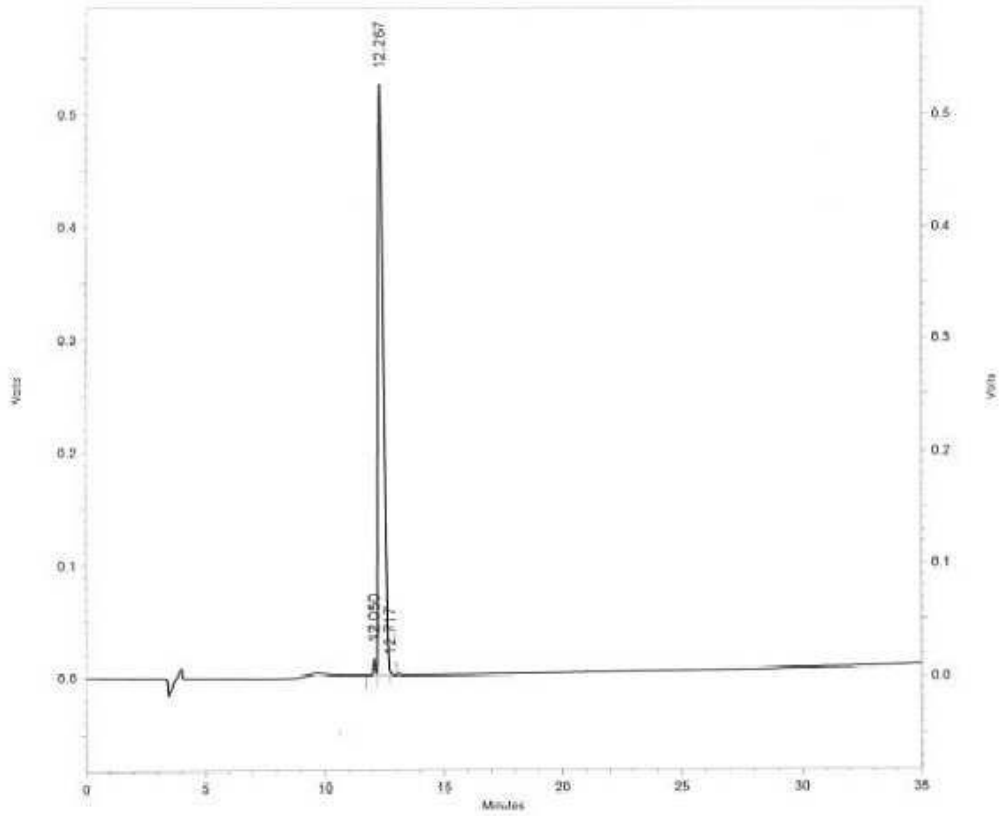
PK #	Retention Time	Area	Area %
1	11.717	2003	0.102
2	11.825	1950157	99.552
3	12.092	6778	0.346
Totals		1958938	100.000

도면9

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161394 (YDE-006)



Detector A
(230nm)

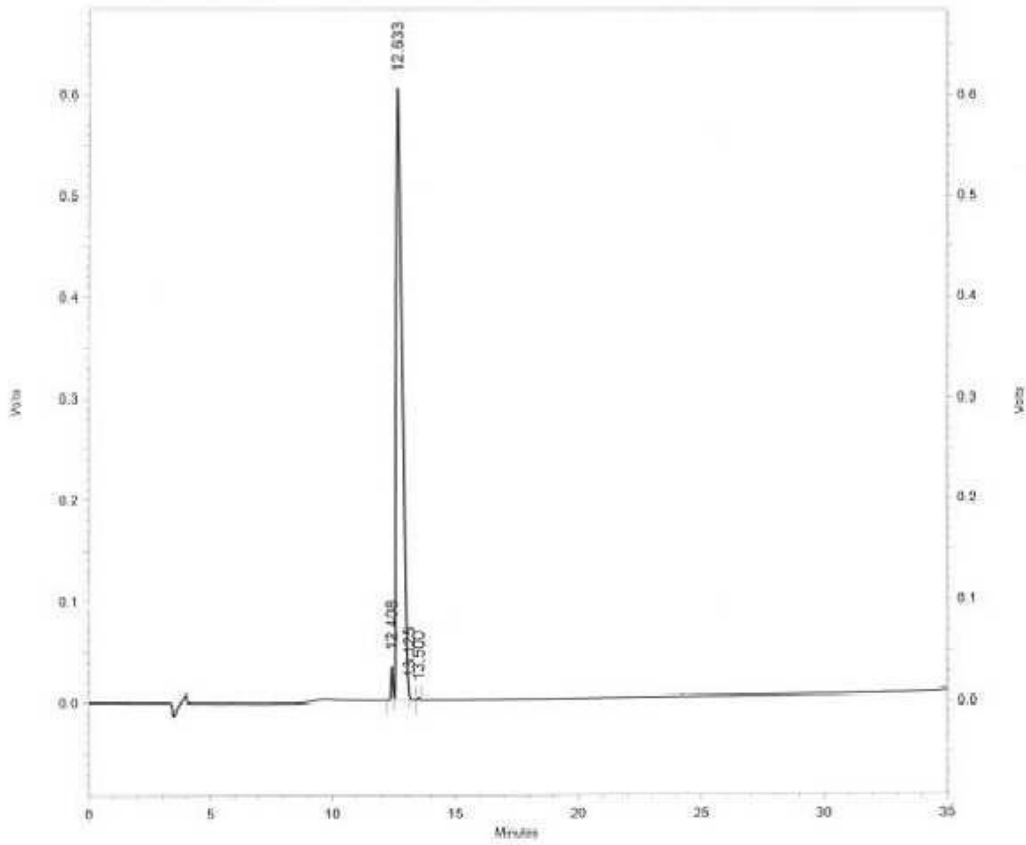
Peak #	Retention Time	Area	Area %
1	12.050	78741	0.961
2	12.267	8100790	98.903
3	12.717	11116	0.136
Totals		8190647	100.000

도면10

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161395 (YDE-007)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	12.408	171422	1.618
2	12.633	10390868	98.067
3	13.125	18102	0.171
4	13.500	15280	0.144

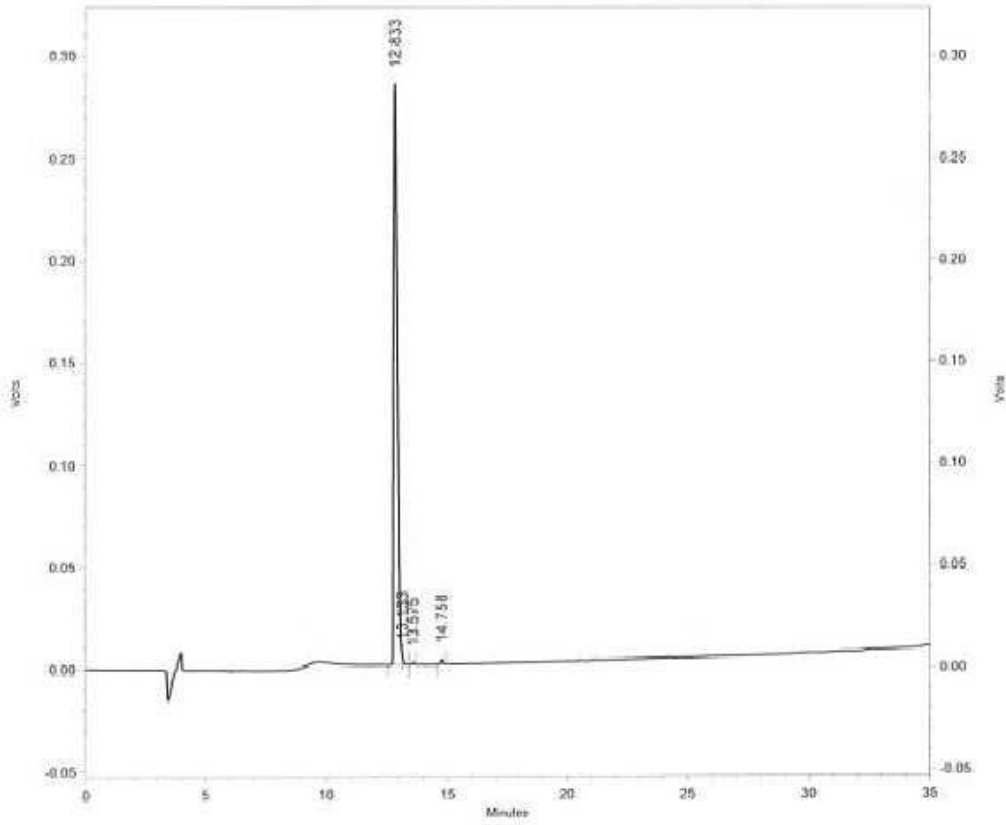
Totals		10595672	100.000
--------	--	----------	---------

도면11

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161396 (YDE-008)



Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	12.833	2920911	98.891
2	13.133	11156	0.378
3	13.575	6889	0.233
4	14.758	14724	0.498

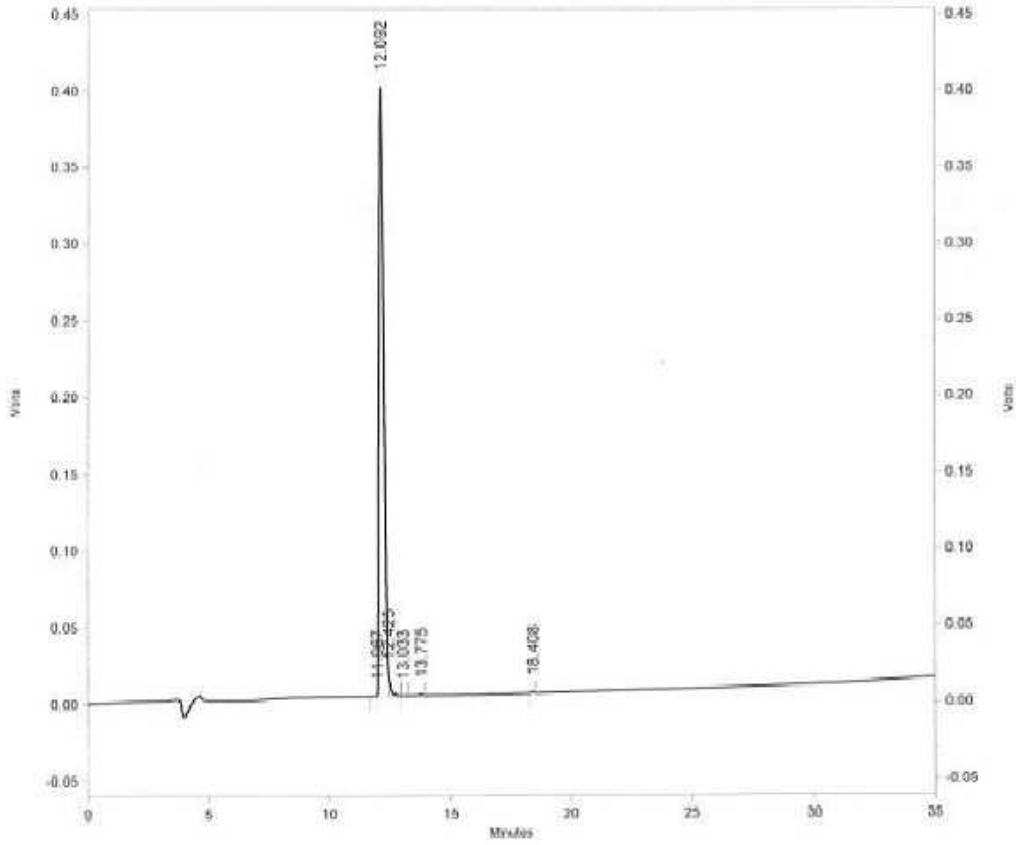
Totals		2953680	100.000
--------	--	---------	---------

도면12

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID : K161397 (YDE-009)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.967	1118	0.020
2	12.092	5394758	98.184
3	12.425	87049	1.584
4	13.033	706	0.013
5	13.775	5416	0.099
6	18.408	5476	0.100

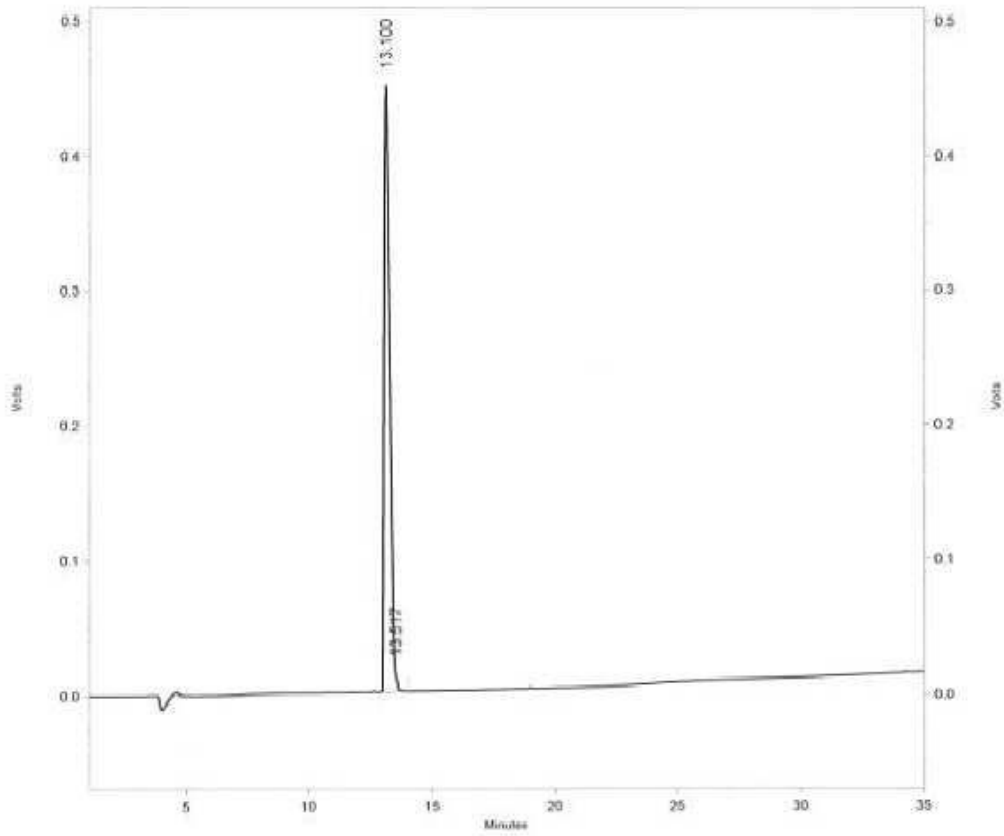
Totals		5494523	100.000
--------	--	---------	---------

도면13

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID : K161398 (YDE-010)



Detector A
(230nm)

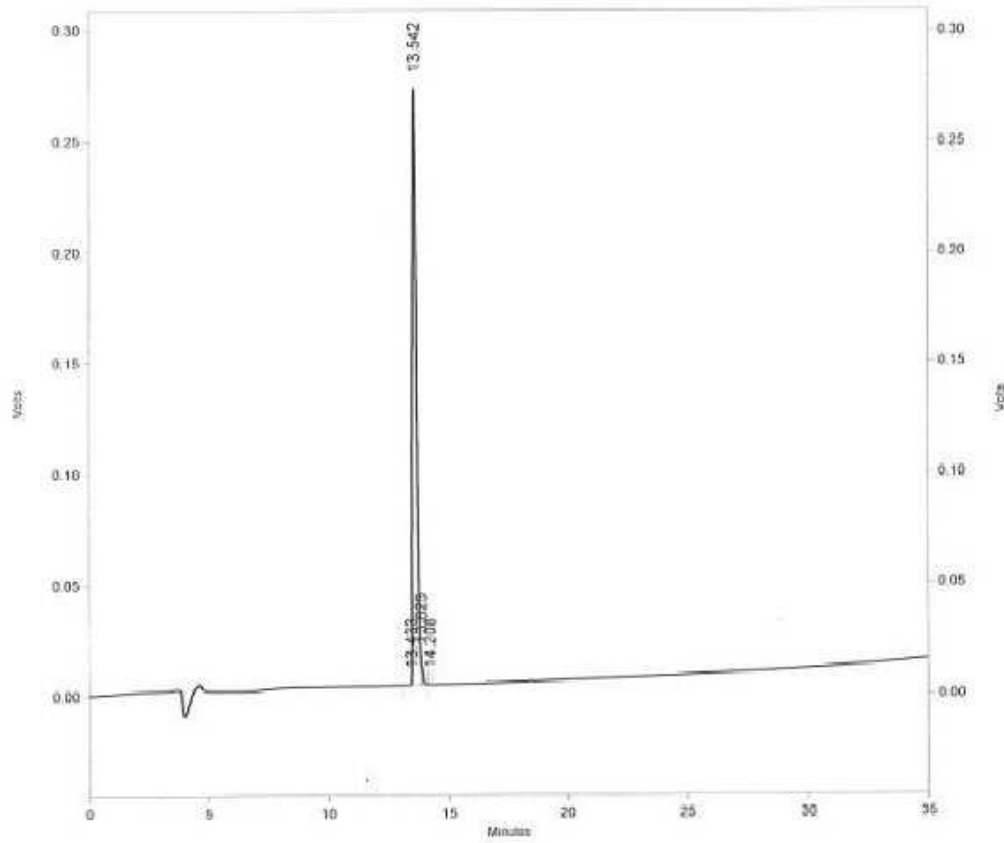
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.100	6966383	99.047
2	13.517	67028	0.953
Totals		7033411	100.000

도면14

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID : K161399 (YDE-011)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.433	857	0.027
2	13.542	3082773	98.389
3	13.825	48609	1.551
4	14.208	1010	0.032

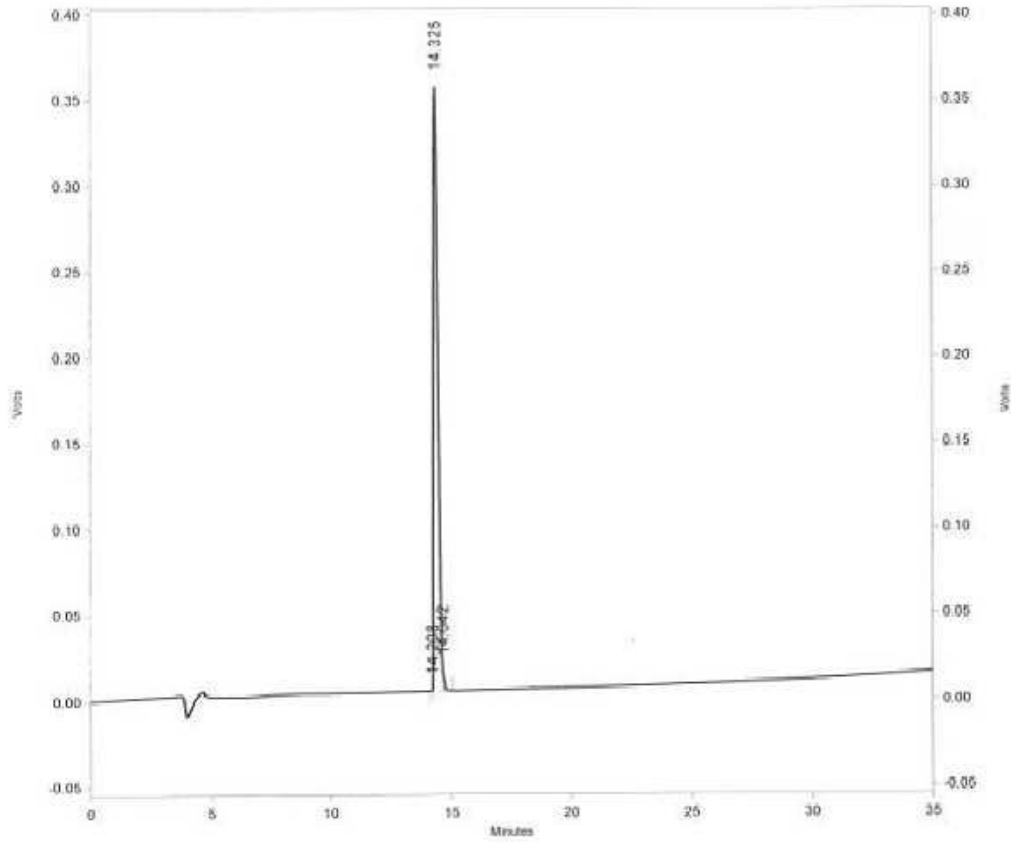
Totals		3133249	100.000
--------	--	---------	---------

도면15

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID : K161400 (YDE-012)



Detector A
(230nm)

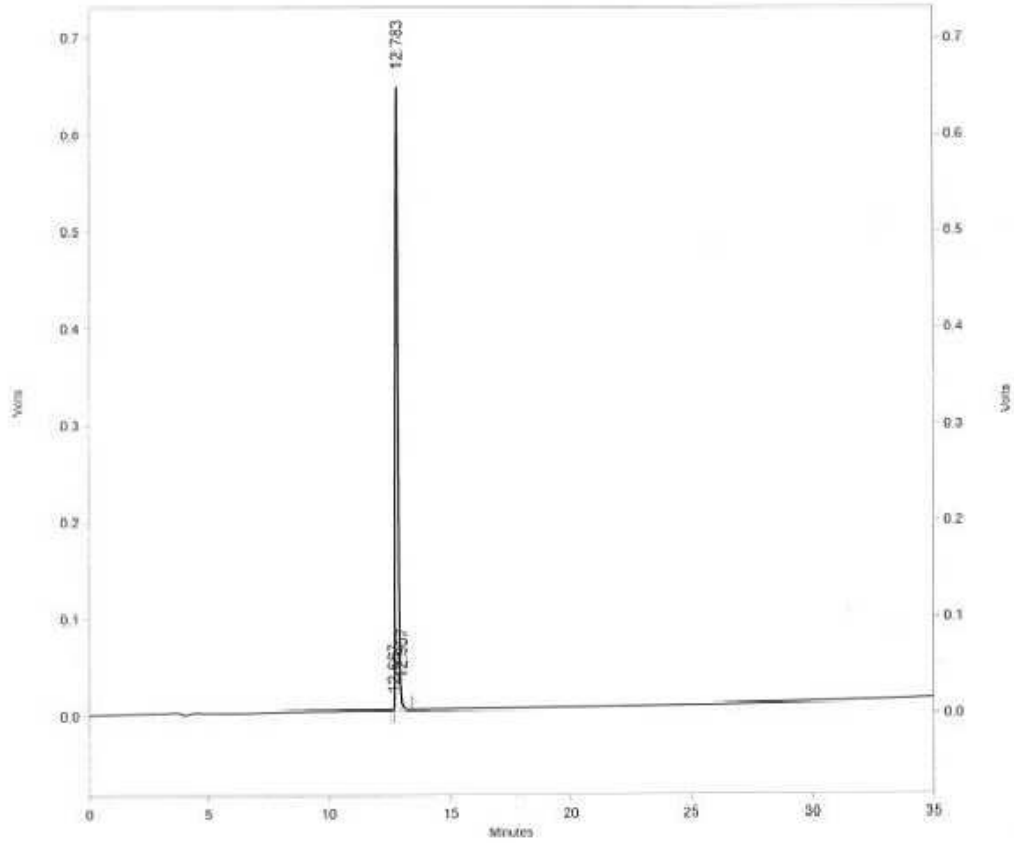
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	14.208	534	0.012
2	14.325	4465205	98.962
3	14.642	46297	1.026
Totals		4512036	100.000

도면16

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Area % Report

Sample ID : K161401 (YDE-013)



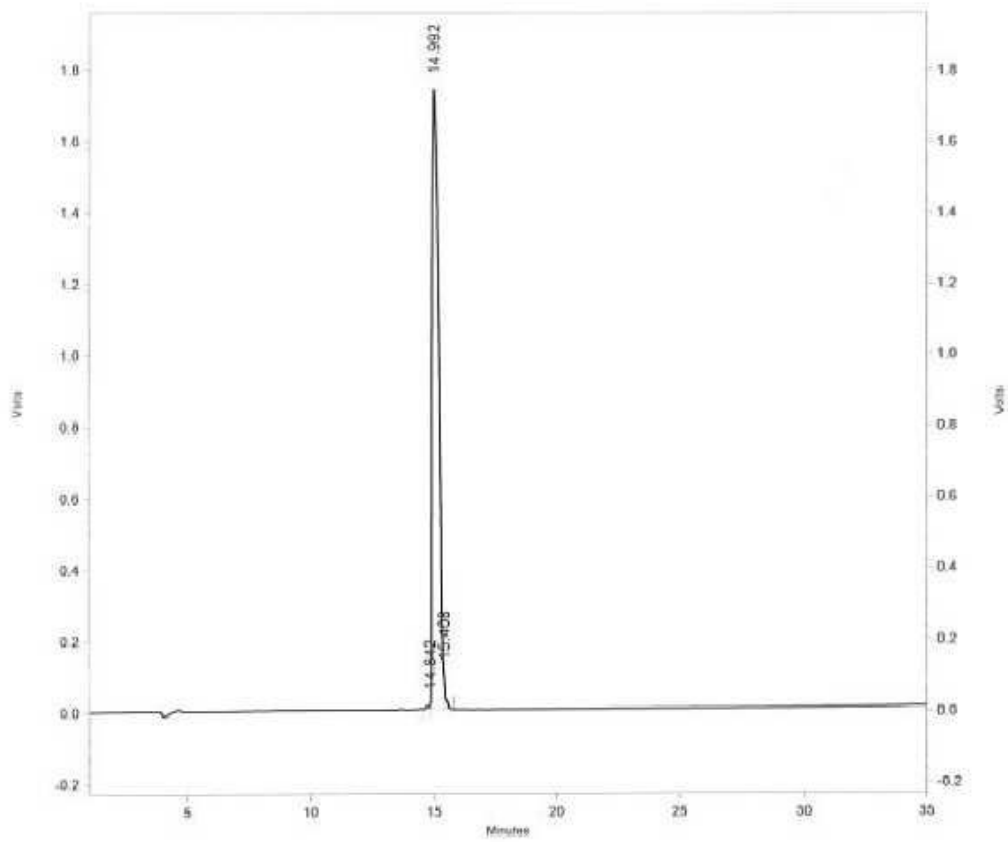
Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	12.667	1898	0.038
2	12.783	4896422	98.795
3	12.967	57848	1.167

Totals		4956168	100.000
--------	--	---------	---------

도면17

Sample ID : K161402 (YDE-014)



Detector A
(230nm)

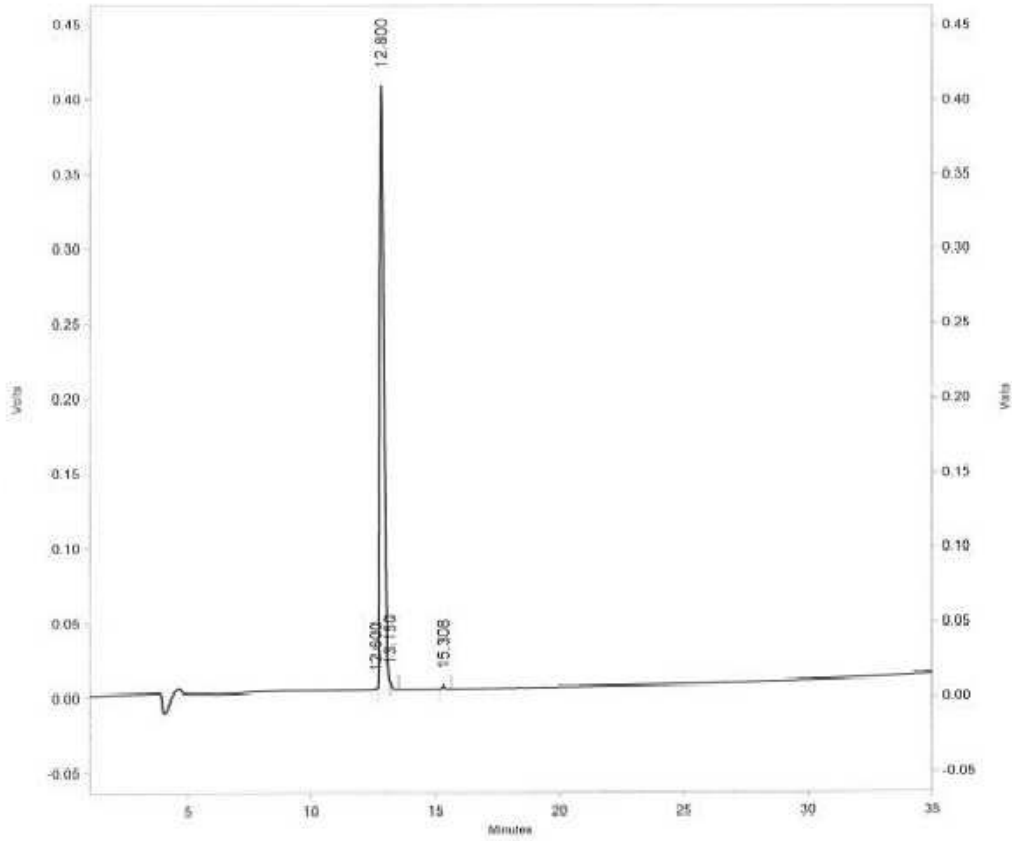
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	14.842	78055	0.241
2	14.992	31942847	98.537
3	15.408	396165	1.222
Totals		32417067	100.000

도면18

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID: K161403 (YDE-015)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	12.600	3628	0.074
2	12.800	4839852	99.167
3	13.150	23016	0.470
4	15.308	14170	0.289

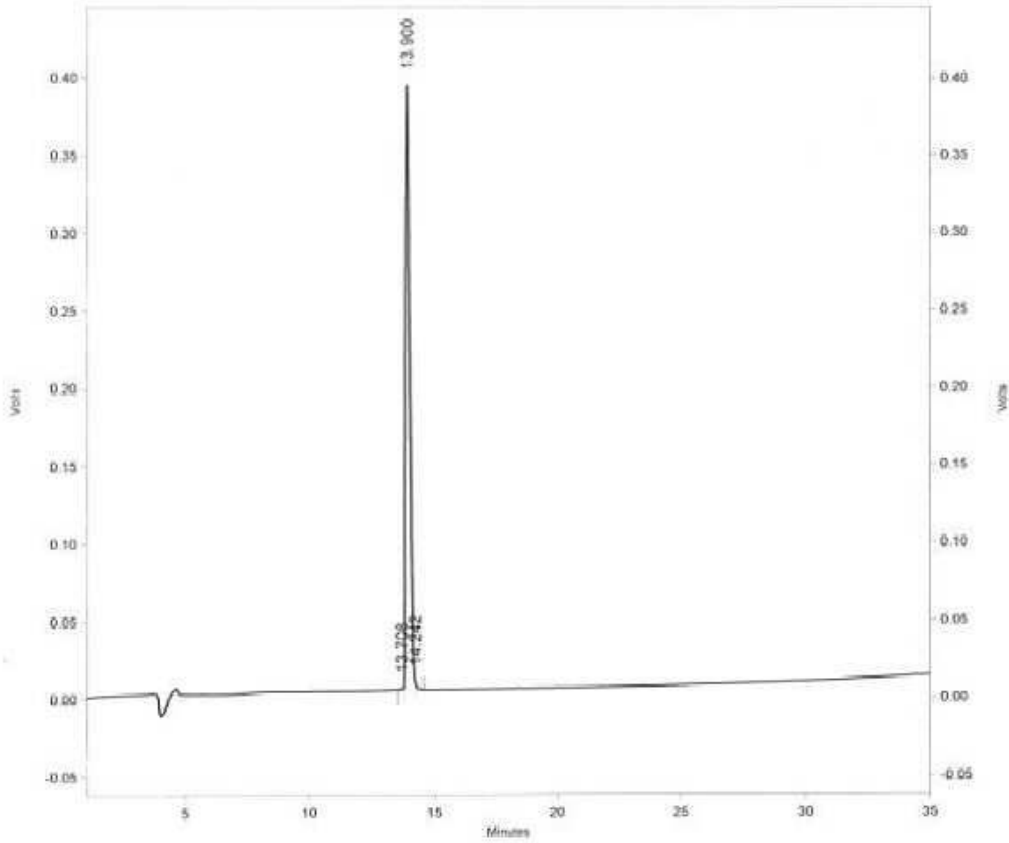
Totals		4900666	100.000
--------	--	---------	---------

도면19

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID : K161404 (YDE-016)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.708	6002	0.126
2	13.900	4752700	99.407
3	14.242	22362	0.468

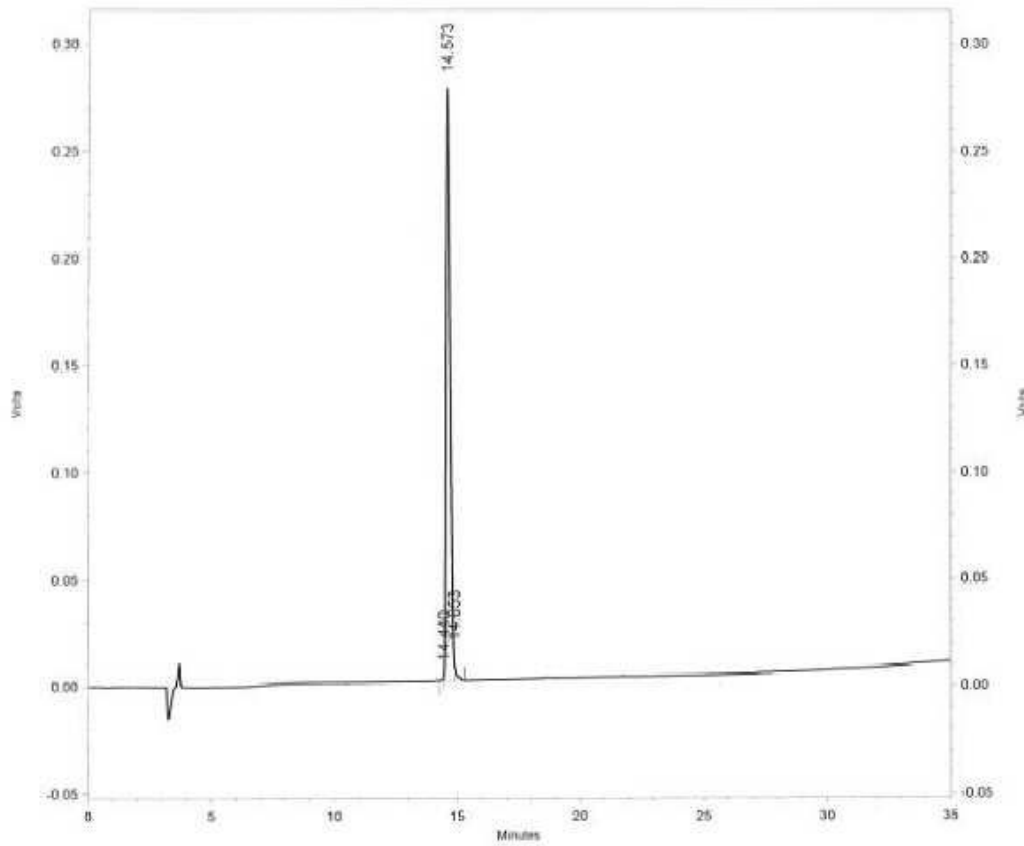
Totals		4781064	100.000
--------	--	---------	---------

도면20

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161405 (YDE-017)



Detector A
(230nm)

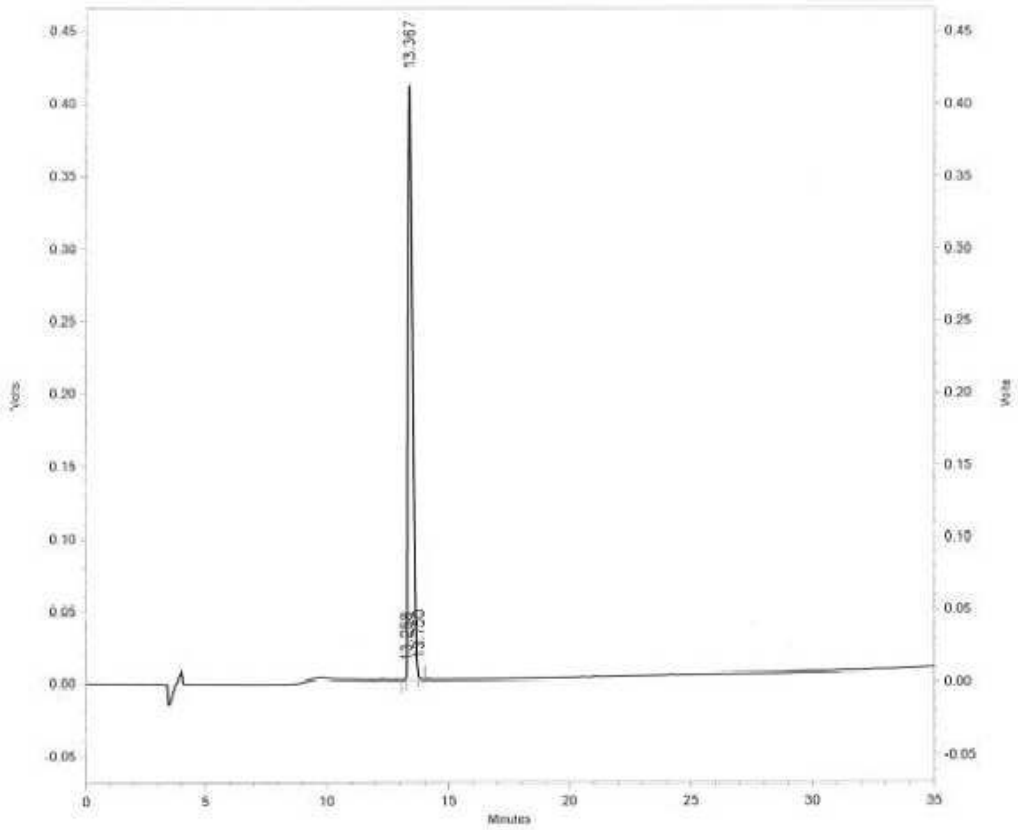
PK #	Retention Time	Area	Area %
1	14.440	5413	0.163
2	14.573	3259531	98.058
3	14.853	59145	1.779
Totals		3324089	100.000

도면21

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161406 (YDE-018)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.258	4690	0.089
2	13.367	5263105	99.679
3	13.750	12277	0.233

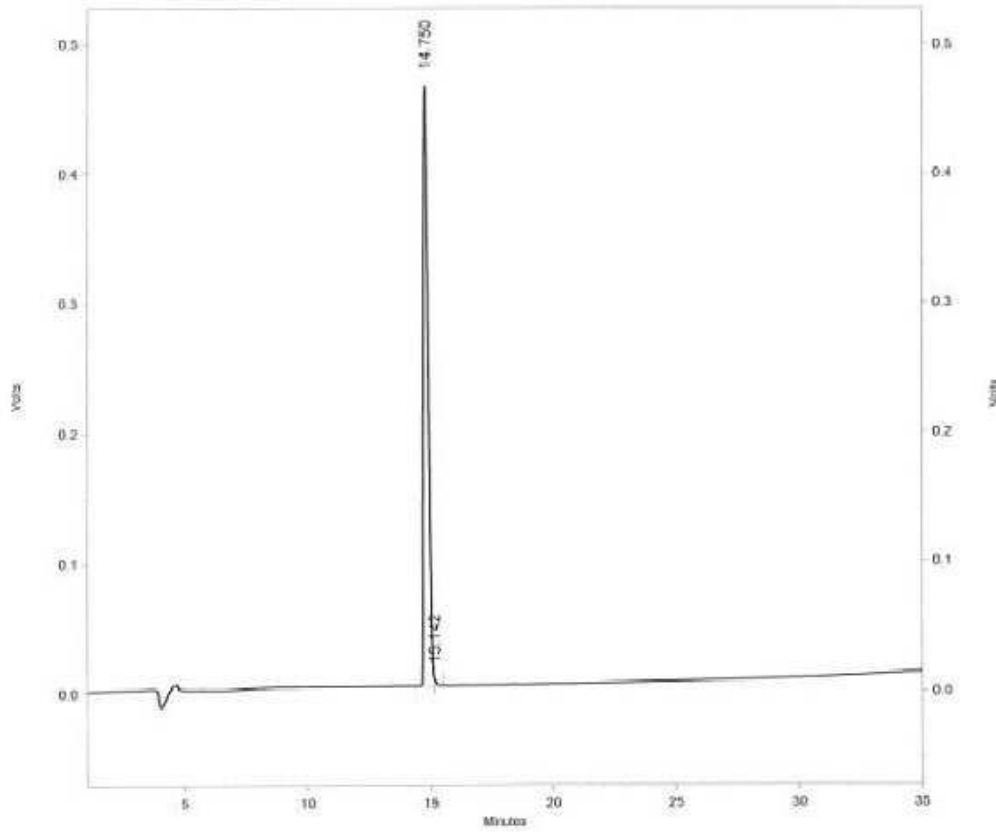
Totals		5280072	100.000
--------	--	---------	---------

도면22

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID: K161407 (YDE-019)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	14.750	6335299	99.670
2	15.142	20958	0.330

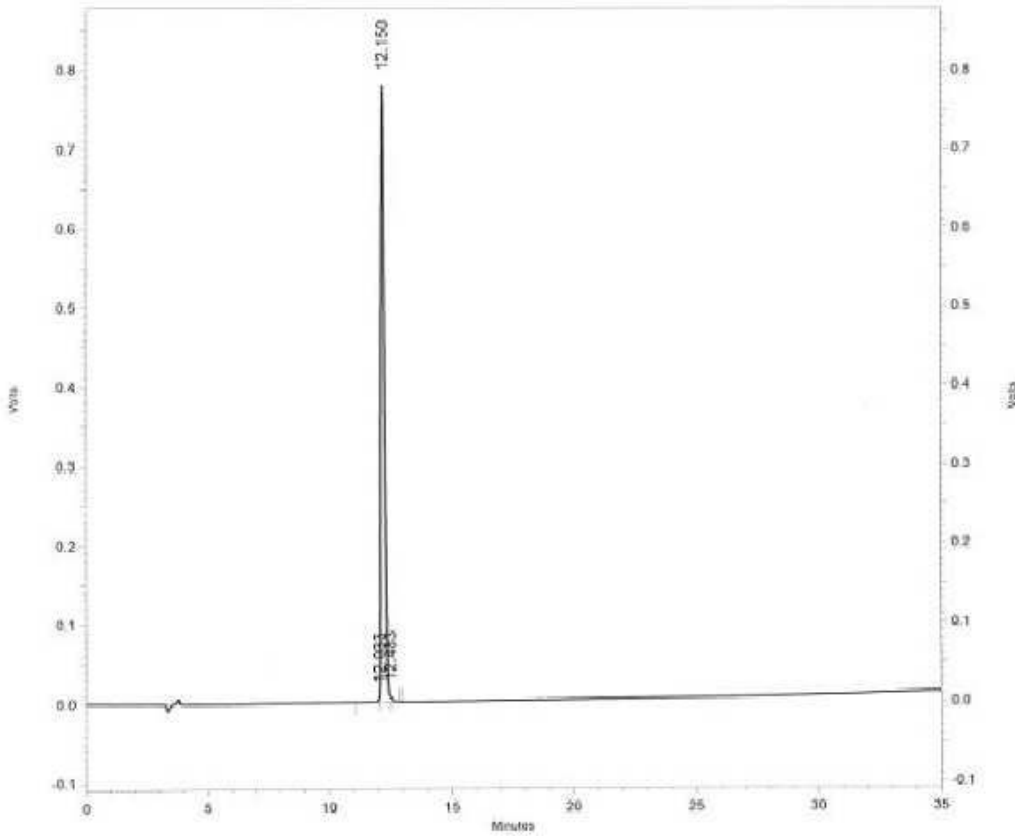
Totals		6356257	100.000
--------	--	---------	---------

도면23

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161408 (YDE-020)



Detector A
(230nm)

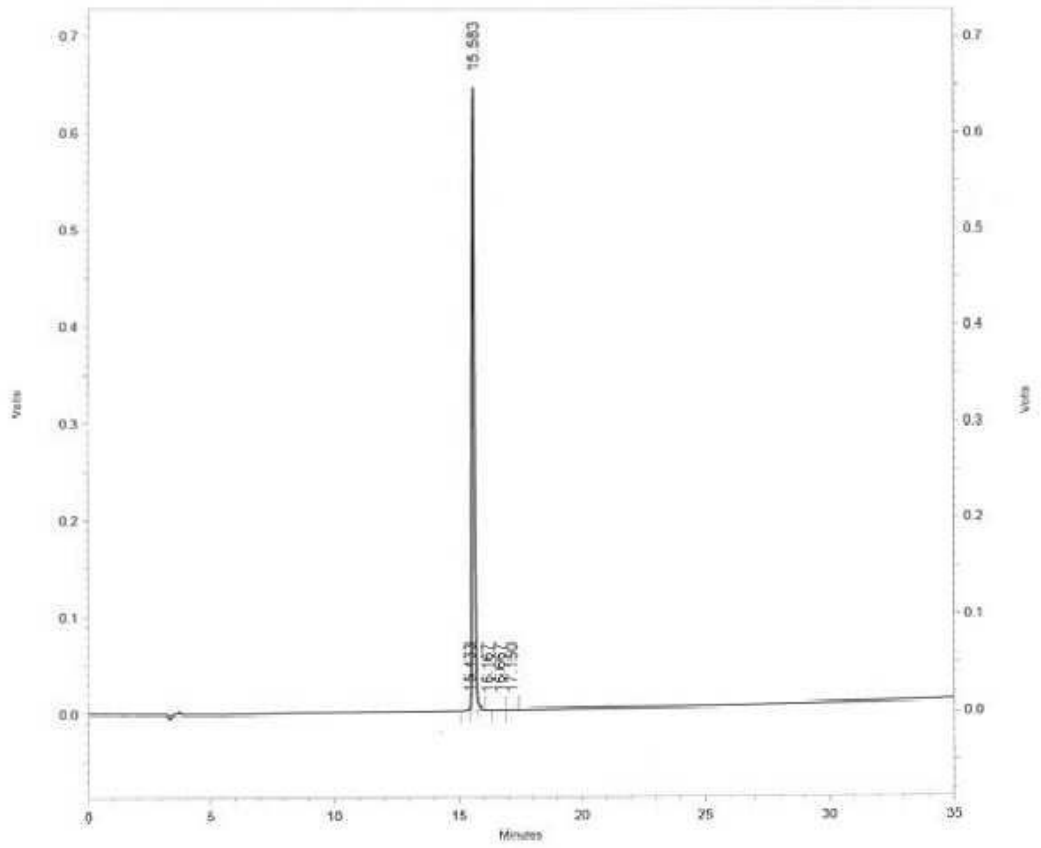
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	12.033	23465	0.300
2	12.150	7757581	99.214
3	12.483	38002	0.486
Totals		7819048	100.000

도면24

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161409 (YDE-021)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	15.433	12207	0.250
2	15.583	4793036	98.162
3	16.167	61475	1.259
4	16.667	8052	0.165
5	17.150	8010	0.164

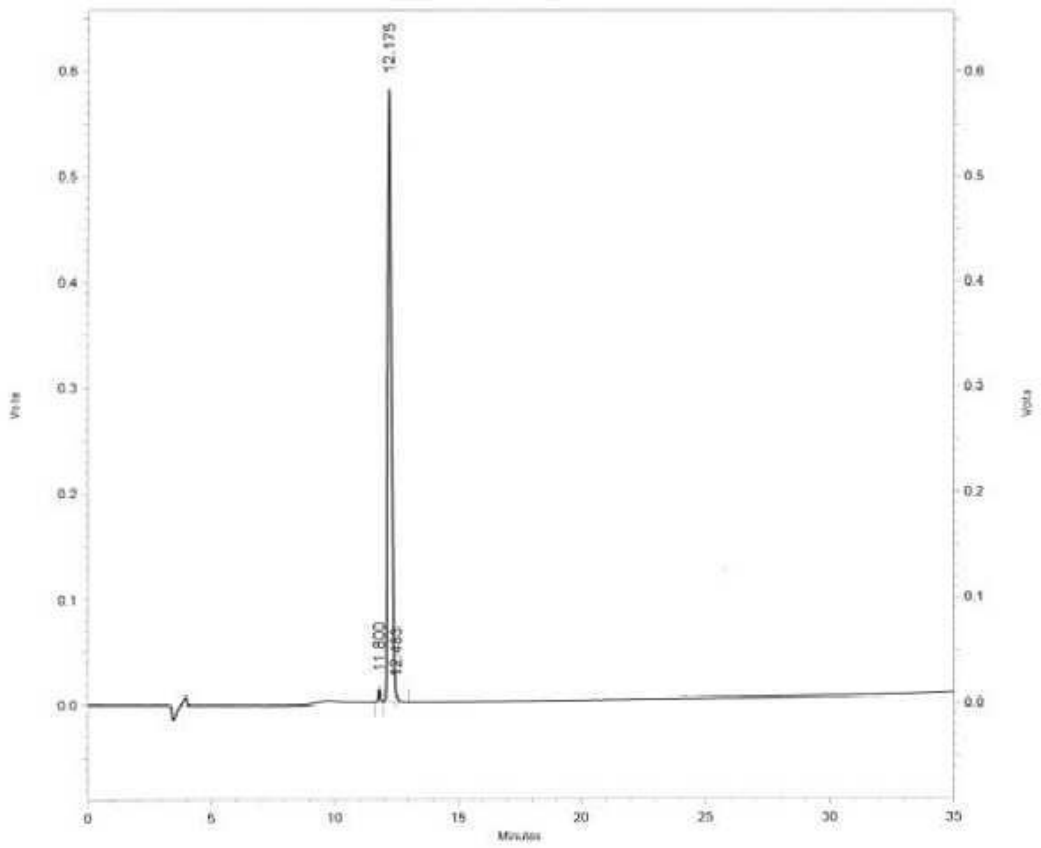
Totals		4882780	100.000
--------	--	---------	---------

도면25

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161410 (YDE-022)



Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	11.800	67819	1.041
2	12.175	6405639	98.306
3	12.483	42551	0.653

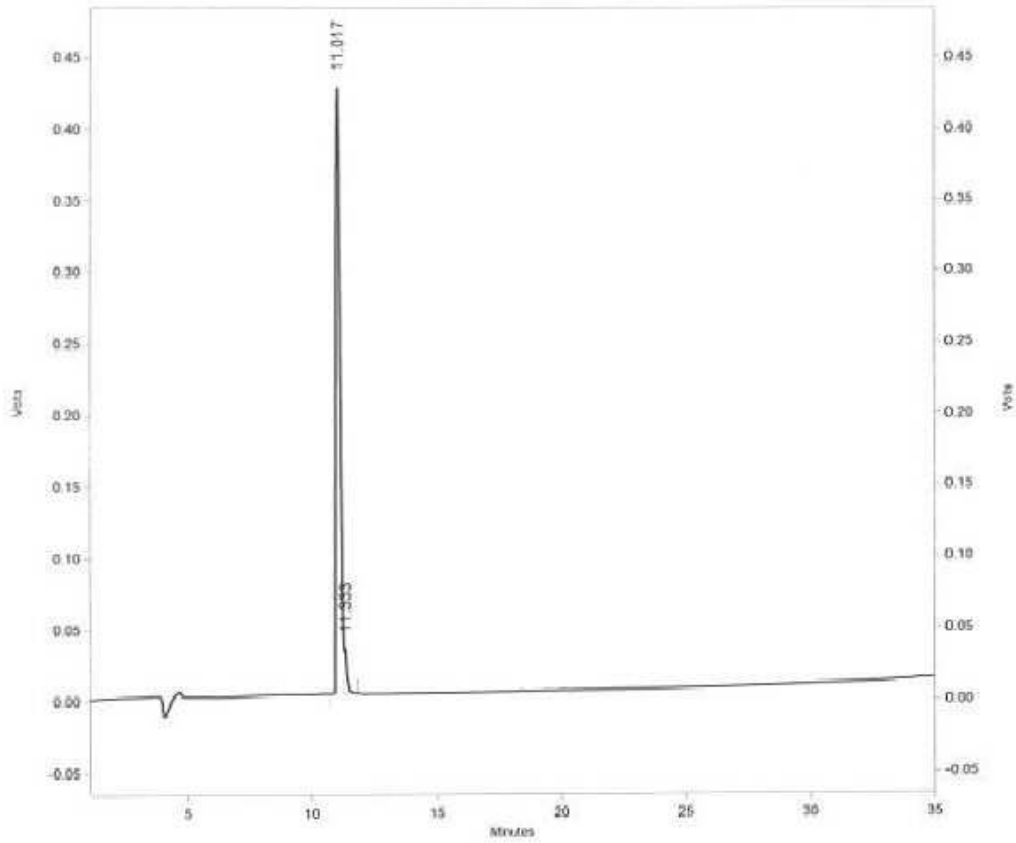
Totals		6516009	100.000
--------	--	---------	---------

도면26

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID: K161411 (YDE-023)



Detector A
(230nm)

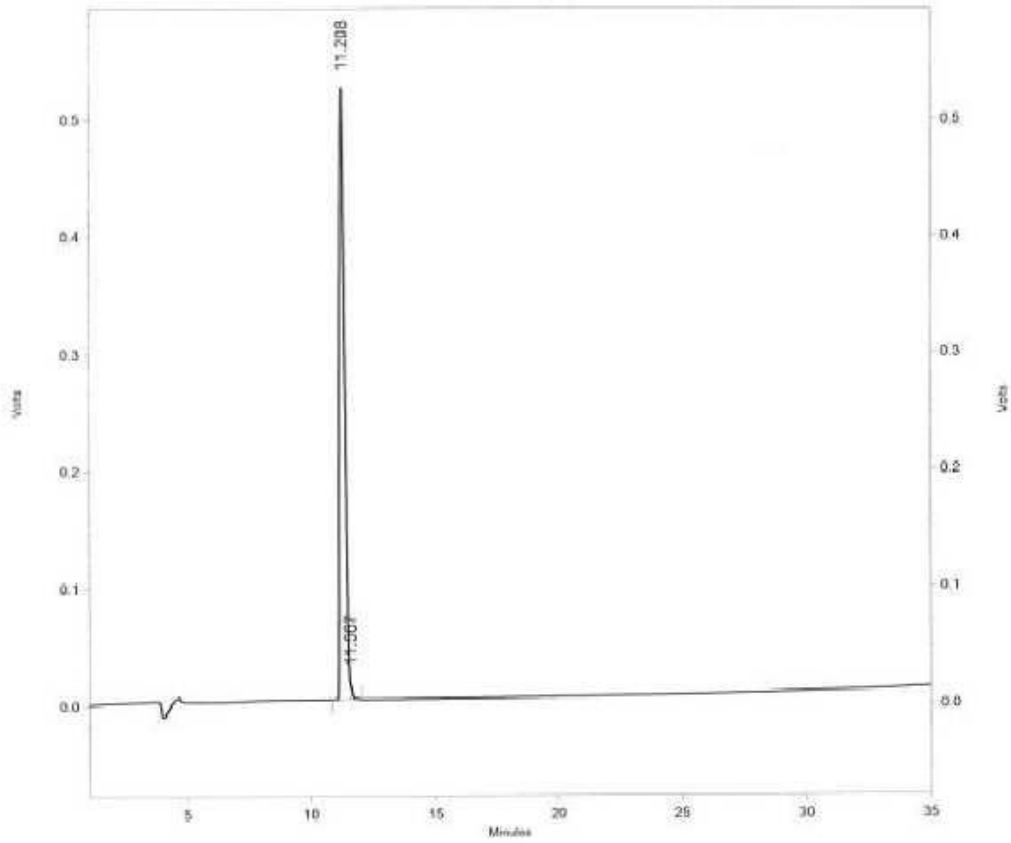
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.017	5051126	96.145
2	11.333	202520	3.855
Totals		5253646	100.000

도면27

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID: K161412 (YDE-024)



Detector A
(230nm)

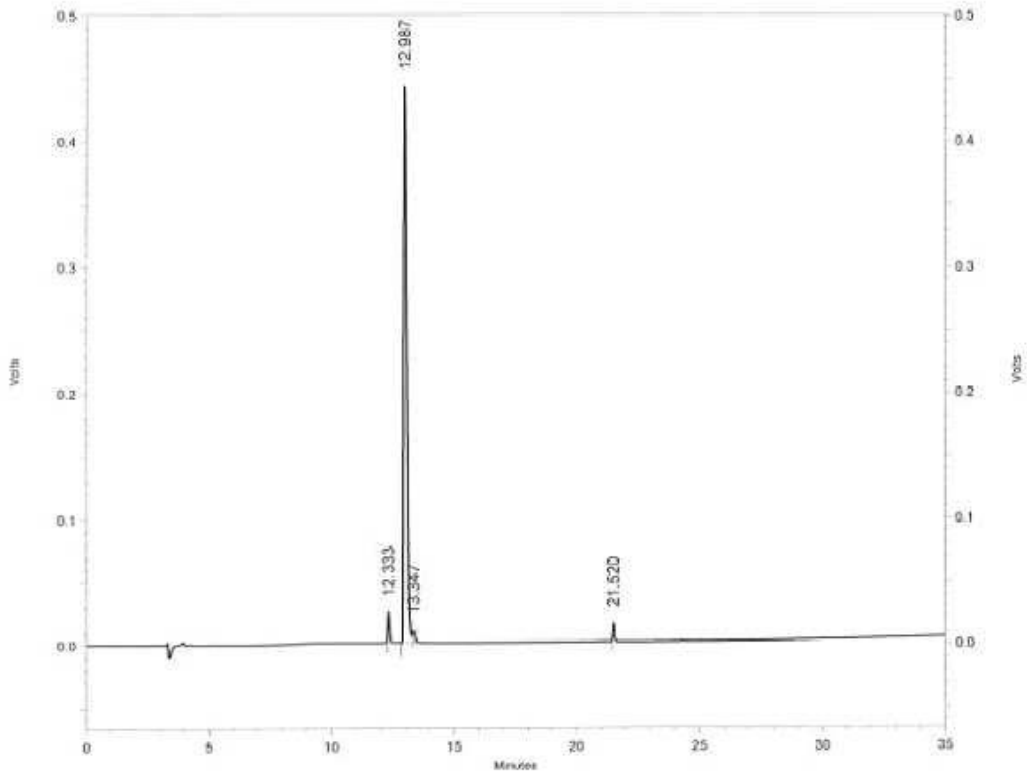
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.208	7214585	98.998
2	11.567	73036	1.002
Totals		7287621	100.000

도면28

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K161413 (YDE-025)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	12.333	89208	2.157
2	12.987	3936279	95.167
3	13.347	61019	1.475
4	21.520	49664	1.201
Totals		4136170	100.000

도면29

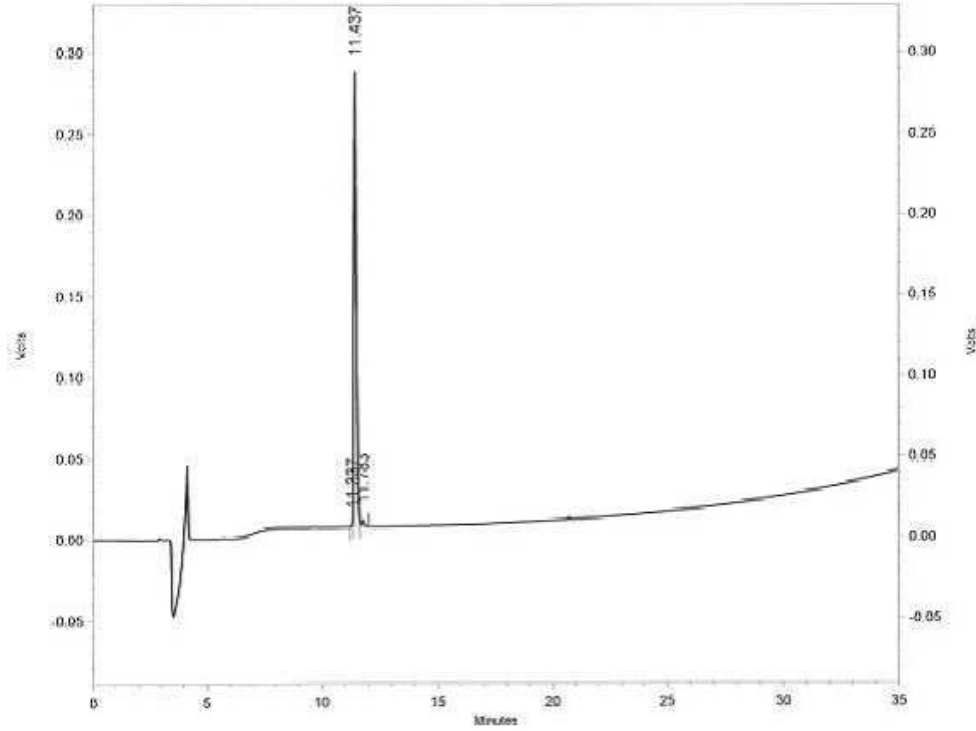
Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1

new 10AVP

Area % Report

Page 1 of 1

Sample ID : K161414 (YDE-026)



Detector A (230nm)

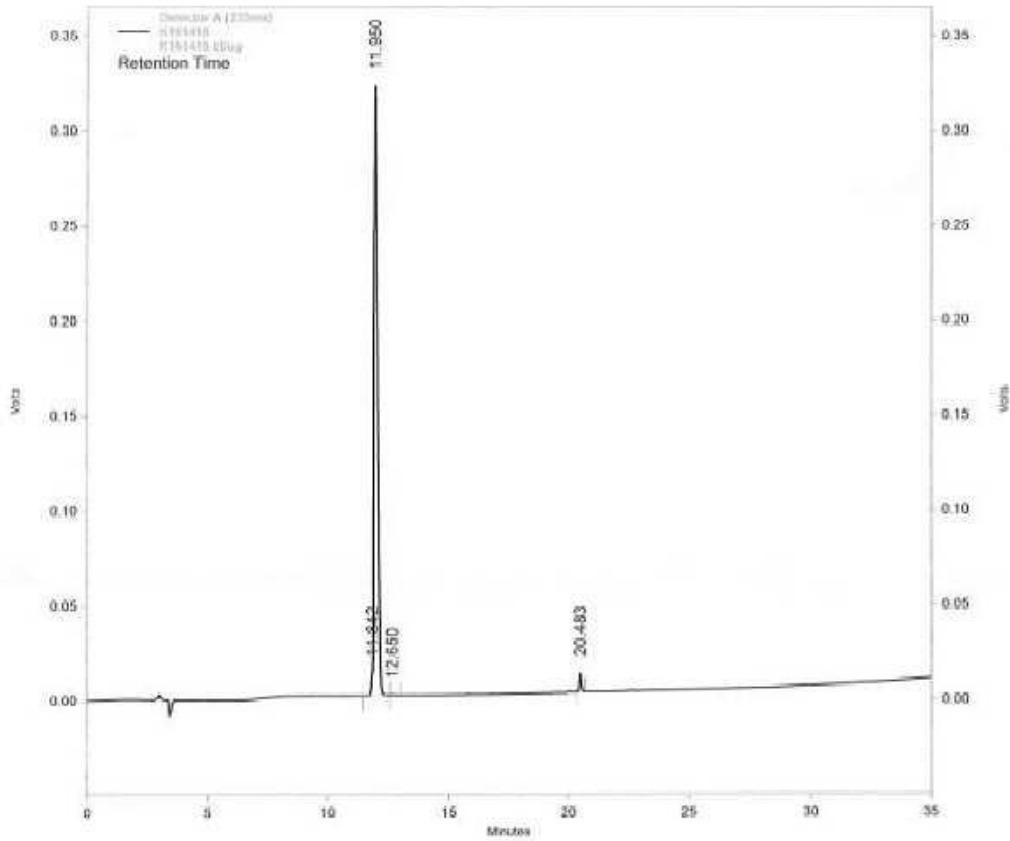
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.337	1455	0.068
2	11.437	2109578	98.675
3	11.783	26862	1.256
Totals		2137895	100.000

도면30

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 Manual(AUTO Sampler)

Area % Report

Sample ID: K161415 (YDE-027)



Detector A
(230nm)

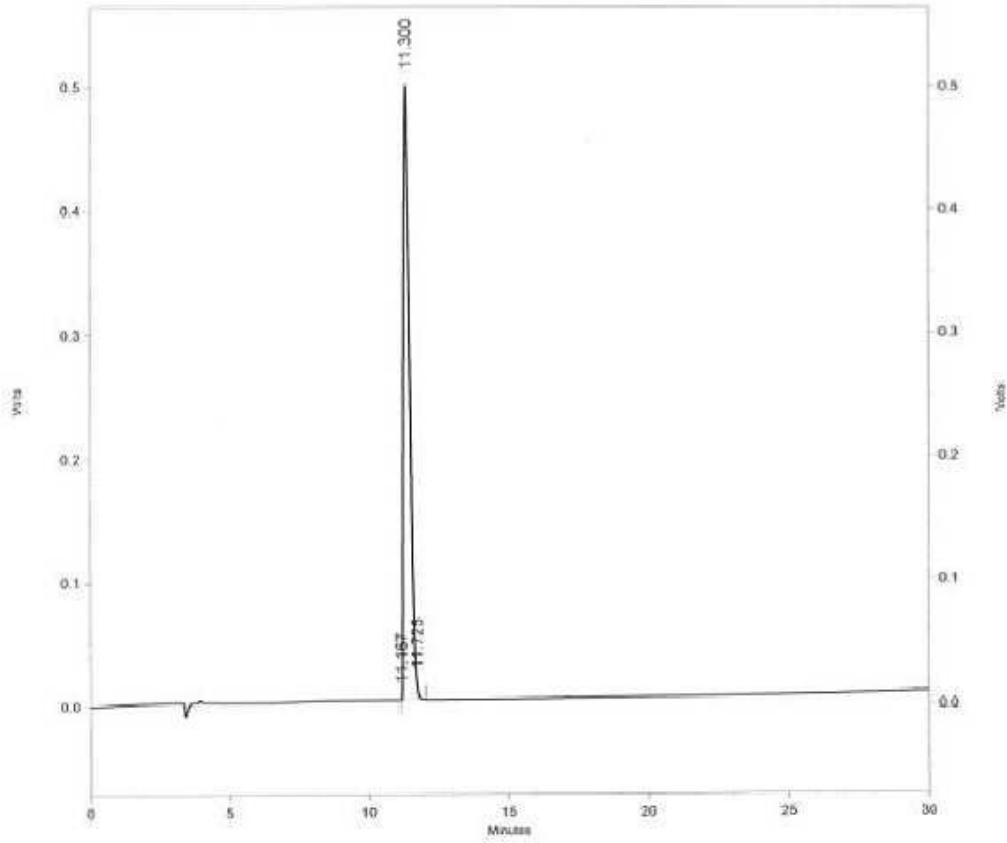
Plc #	Retention Time	Area	Area %
1	11.842	41052	1.200
2	11.950	3316998	96.933
3	12.650	4962	0.145
4	20.483	58920	1.722
Totals		3421932	100.000

도면31

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Area % Report

Sample ID : K161416 (YDE-028)



Detector A
(230nm)

Plk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.167	150	0.002
2	11.300	7430217	99.528
3	11.725	35093	0.470
Totals		7465460	100.000

도면32

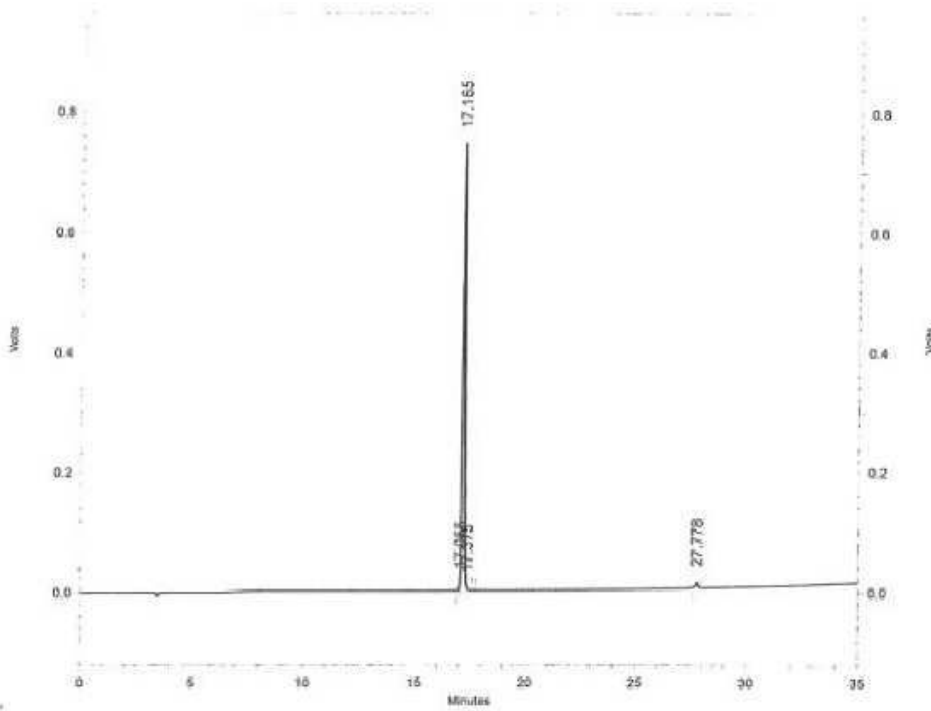
Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1

new 10AVP

Area % Report

Page 1 of 1

Sample ID: K170461 (YDE-029)



Detector A (230nm)

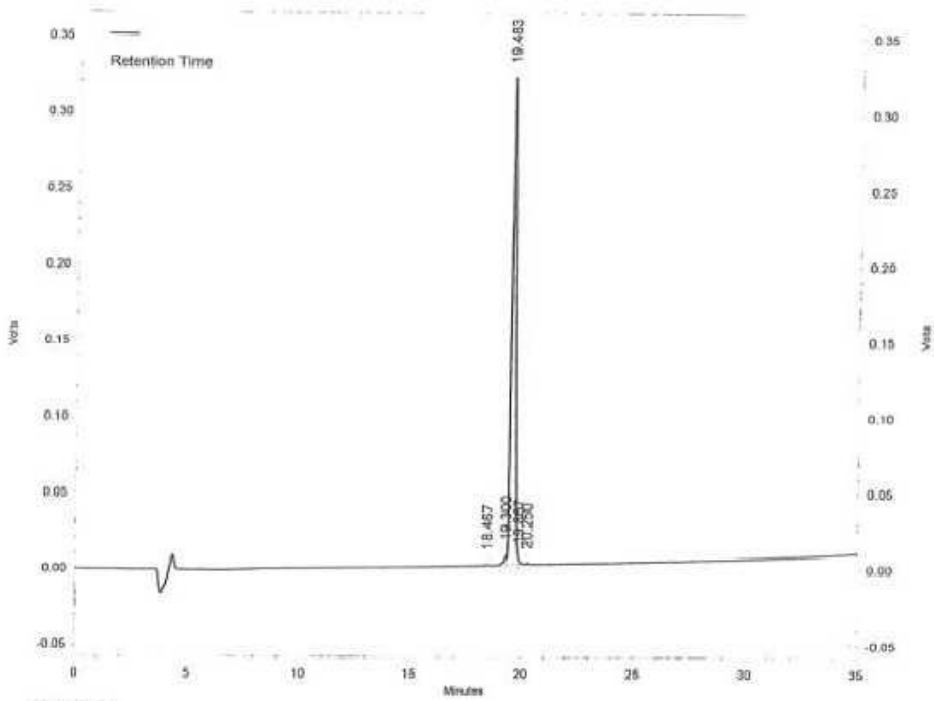
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	17.055	22757	0.455
2	17.165	4899267	98.005
3	17.375	14310	0.286
4	27.778	62641	1.253
Totals		4998975	100.000

도면33

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K170462 (YDE-030)



Detector A
(230nm)

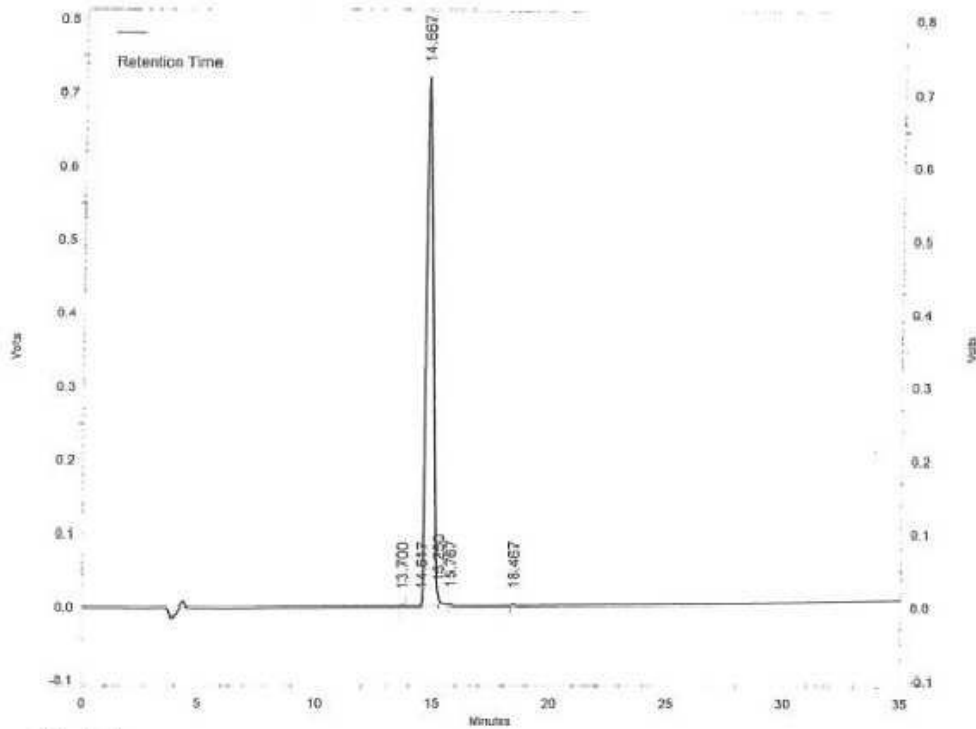
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	18.467	4767	0.118
2	19.300	50062	1.243
3	19.483	3953901	98.180
4	19.867	16280	0.404
5	20.250	2175	0.054
Totals		4027185	100.000

도면34

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K170463 (YDE-031)



Detector A
(230nm)

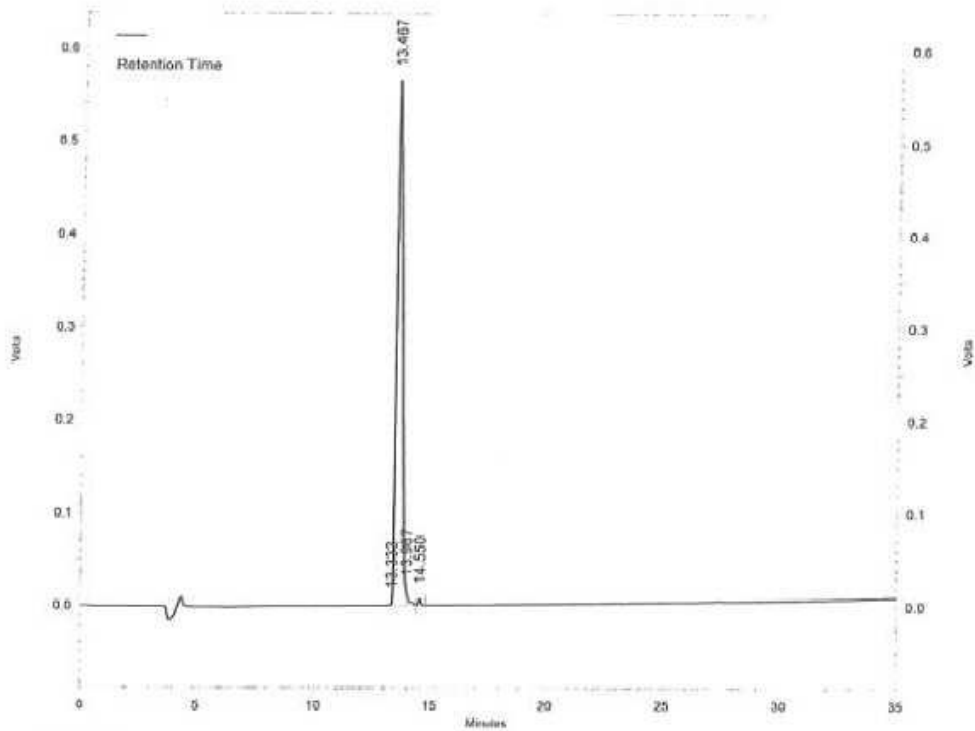
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.700	9470	0.066
2	14.517	3967	0.041
3	14.667	14223947	98.895
4	15.250	102756	0.714
5	15.767	25707	0.179
6	18.467	15003	0.104
Totals		14382850	100.000

도면35

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K170464 (YDE-032)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.333	9786	0.099
2	13.467	9733951	98.224
3	13.967	118058	1.191
4	14.550	48177	0.486
Totals		9909972	100.000

도면36

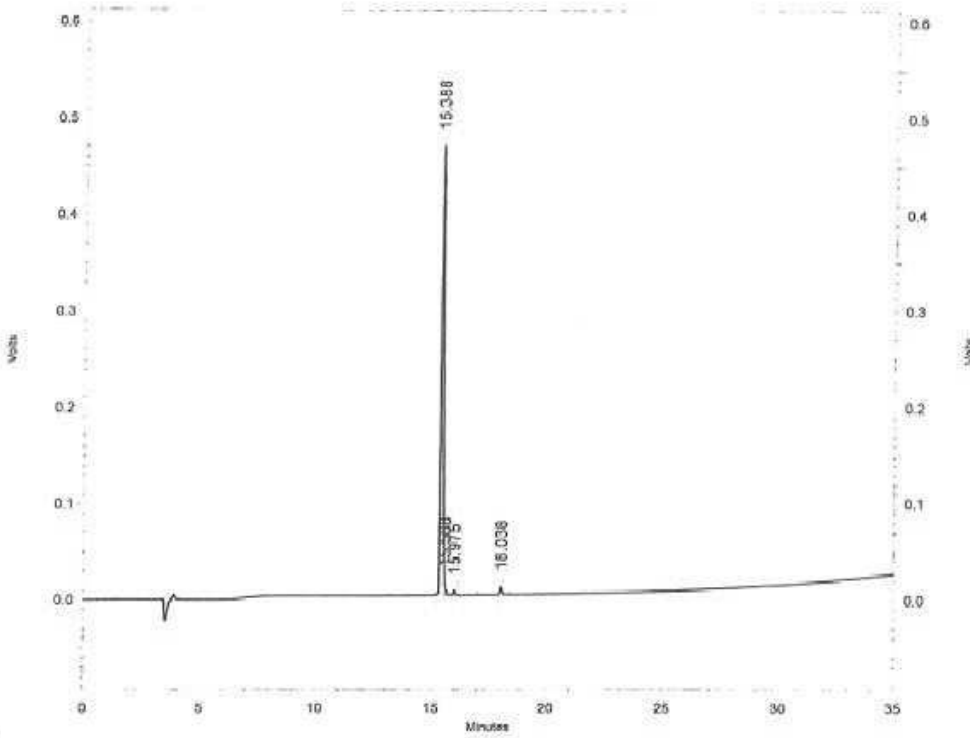
Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1

new 10AVP

Area % Report

Page 1 of 1

Sample ID: K170465 (YDE-033)



Detector A (230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	15.388	3503595	97.229
2	15.568	36015	0.999
3	15.975	25007	0.694
4	18.038	38811	1.077
Totals		3603428	100.000

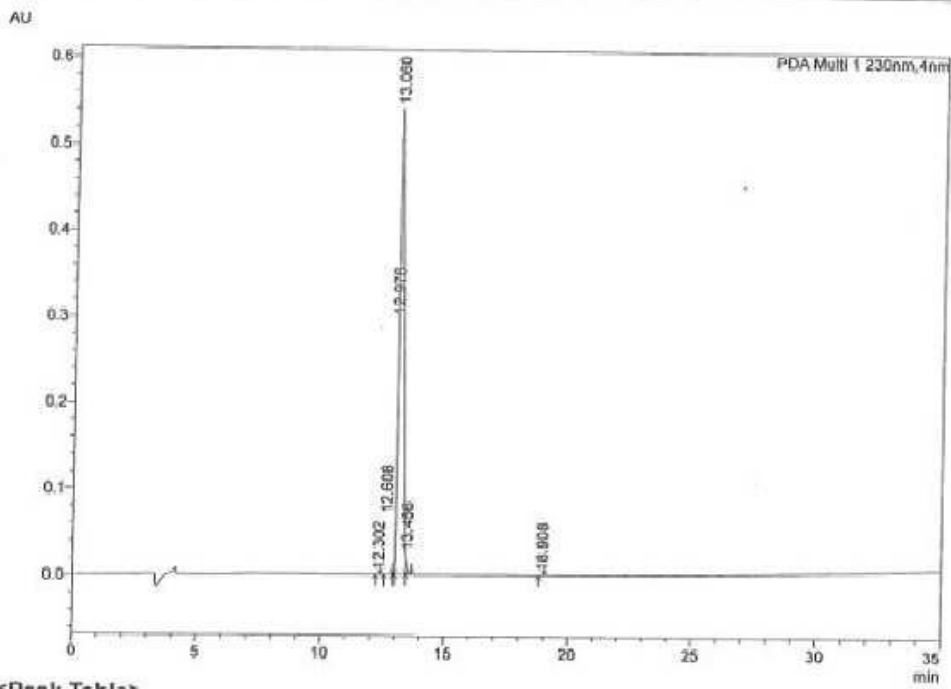
도면37

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170467 (YDE-034)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.302	3679	0.049
2	12.608	6351	0.084
3	12.976	21634	0.287
4	13.060	7431460	98.685
5	13.456	62871	0.835
6	18.908	4490	0.060
Total		7530474	100.000

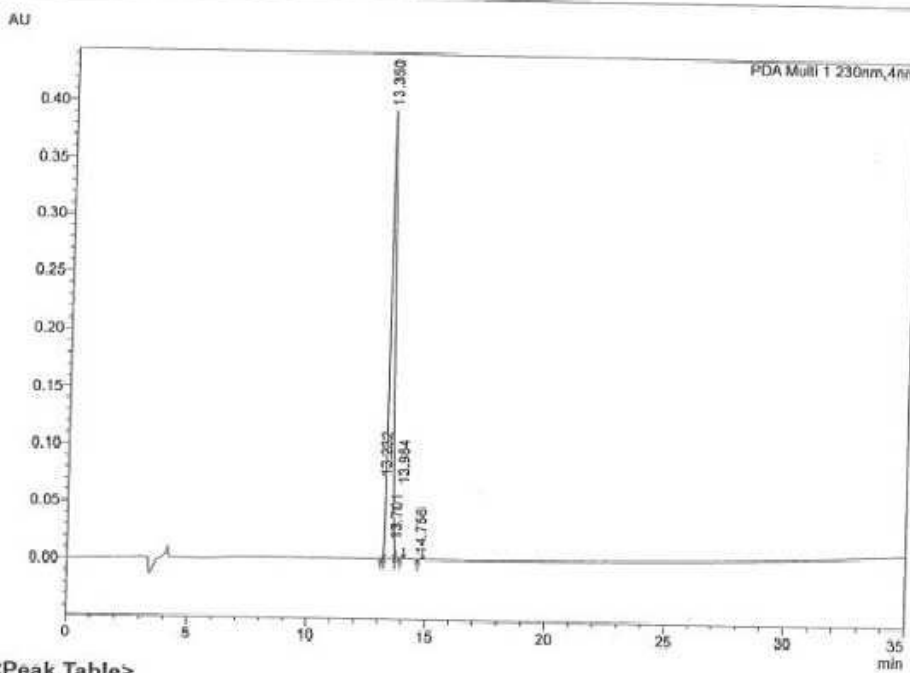
도면38

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170468 (YDE-035)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.232	12349	0.252
2	13.350	4845696	98.818
3	13.701	38529	0.796
4	13.984	2572	0.052
5	14.756	4526	0.092
Total		4903673	100.000

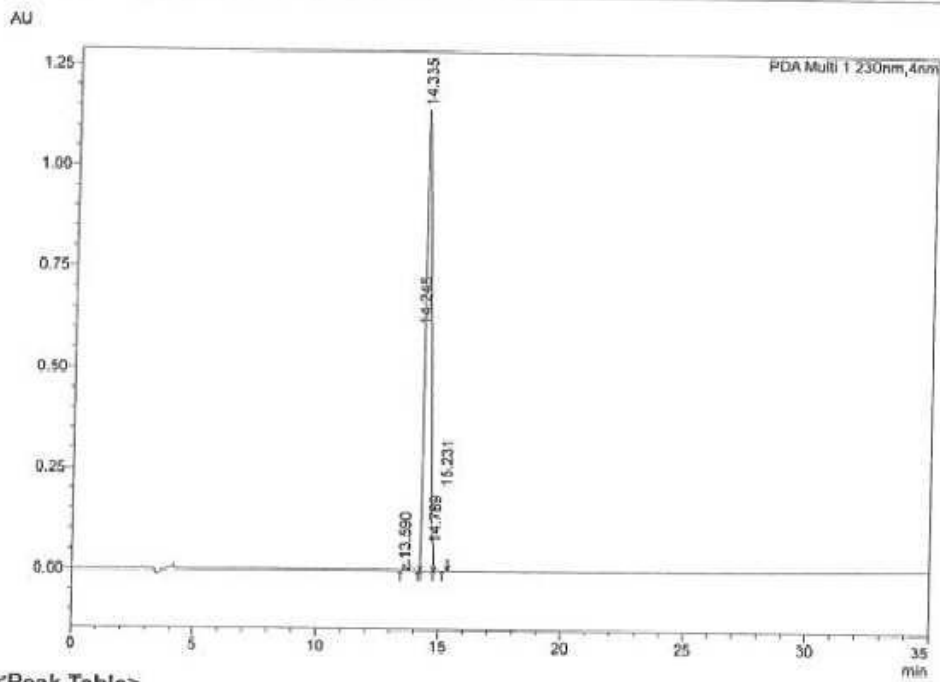
도면39

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170469 (YDE-036)

<Chromatogram>



<Peak Table>

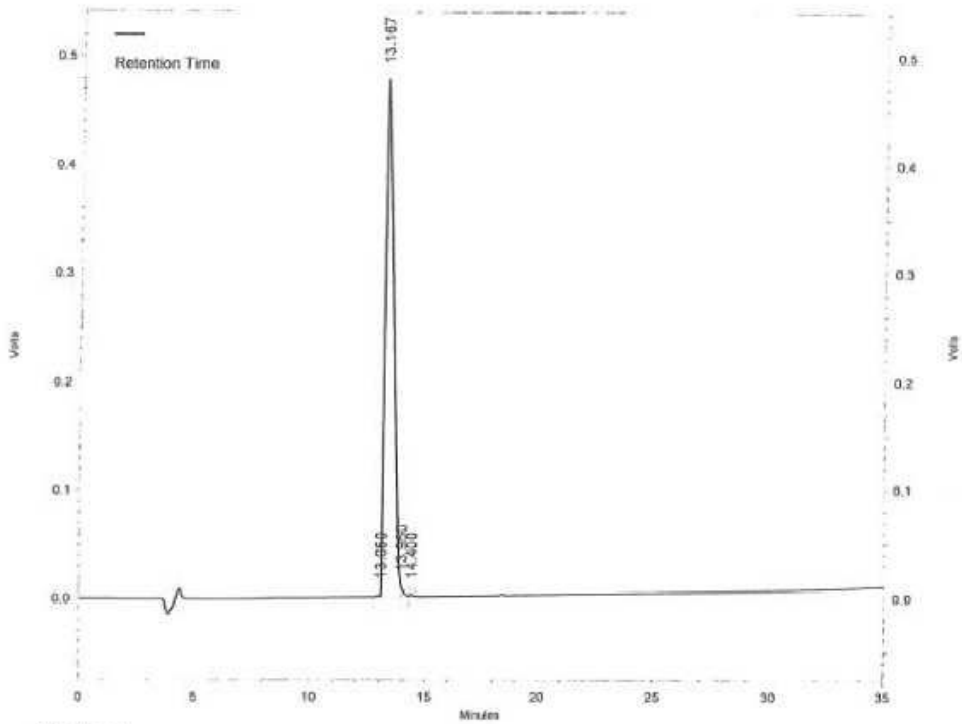
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.590	95741	0.502
2	14.245	21037	0.110
3	14.335	18844050	98.765
4	14.789	113179	0.593
5	15.231	5631	0.030
Total		19079638	100.000

도면40

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K170470 (YDE-037)



Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	13.050	18320	0.148
2	13.167	12318048	99.237
3	13.950	60854	0.490
4	14.400	15548	0.125
Totals		12412770	100.000

도면41

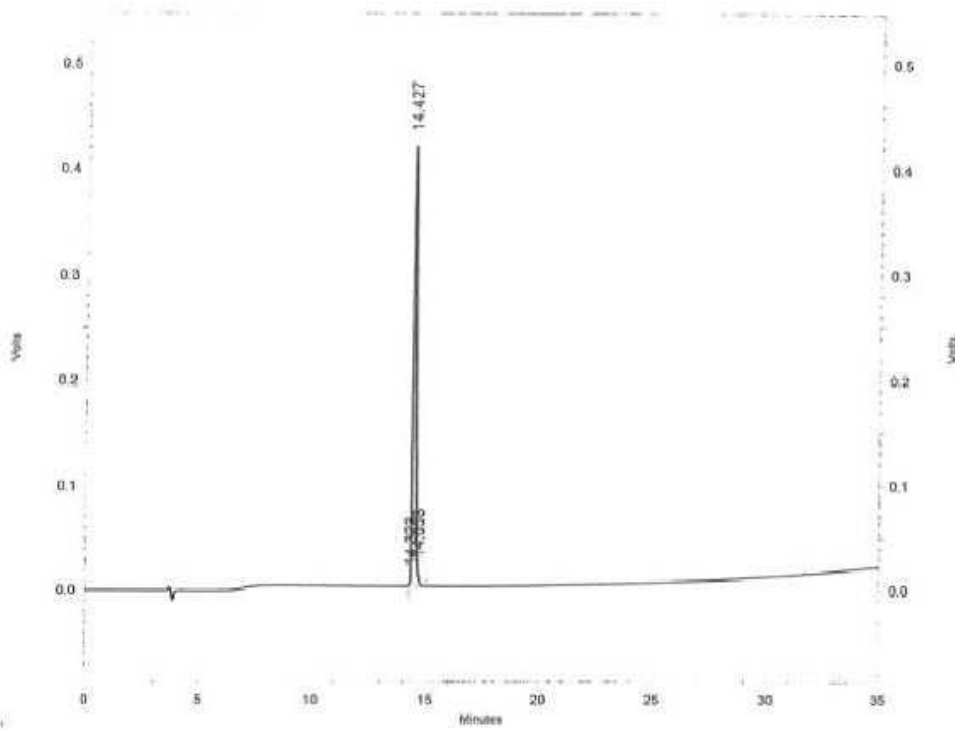
Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1

new 10AVP

Area % Report

Page 1 of 1

Sample ID: K170471 (YDE-038)



Detector A (230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	14.323	7412	0.197
2	14.427	3716173	98.767
3	14.658	38987	1.036
Totals		3762572	100.000

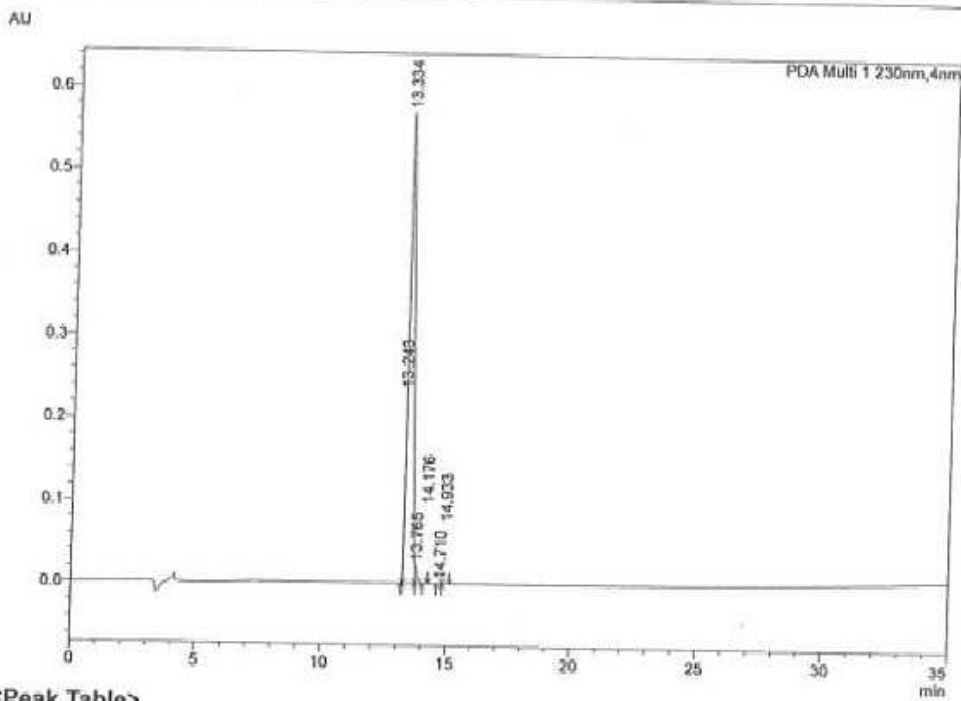
도면42

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170484 (YDE-039)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.243	10337	0.120
2	13.334	8471164	98.101
3	13.765	141934	1.644
4	14.176	1883	0.022
5	14.710	3097	0.036
6	14.933	6746	0.078
Total		8635161	100.000

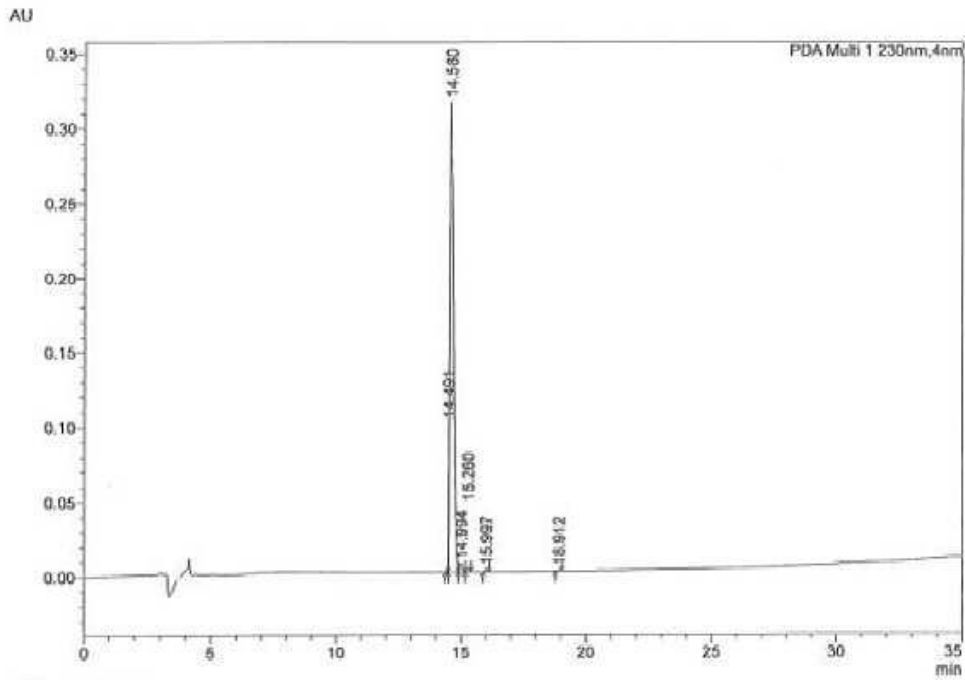
도면43

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170485 (YDE-040)

<Chromatogram>



<Peak Table>

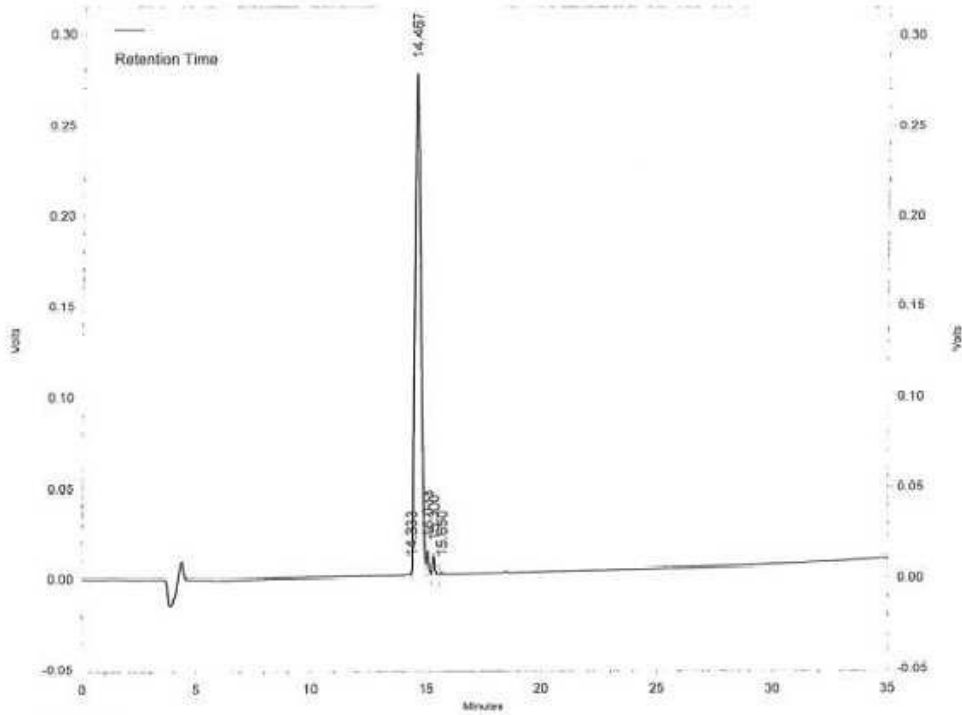
Peak#	Ref. Time	Area	Area%
1	14.491	8575	0.266
2	14.580	3145995	97.580
3	14.994	43744	1.357
4	15.260	10665	0.331
5	15.997	9068	0.281
6	18.912	5968	0.185
Total		3224014	100.000

도면44

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K170466 (YDE-041)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	14.333	8213	0.167
2	14.467	4742455	96.577
3	15.033	84778	1.726
4	15.300	67385	1.372
5	15.650	7689	0.157
Totals		4910520	100.000

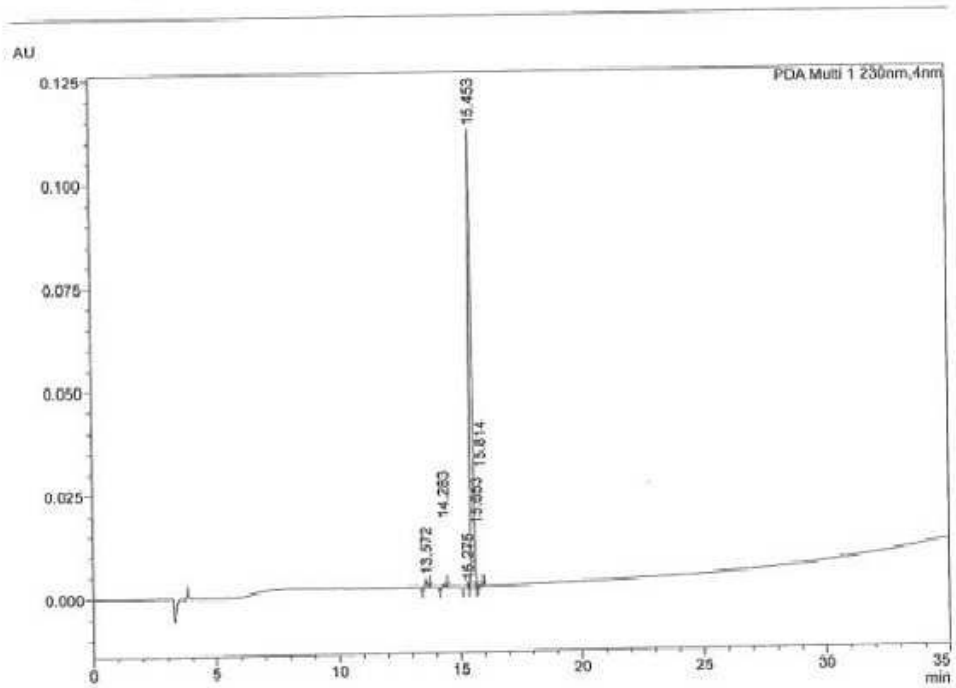
도면45

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170696 (YDE-042)

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.572	10672	1.287
2	14.283	3251	0.392
3	15.275	1984	0.239
4	15.453	808105	97.476
5	15.653	3981	0.480
6	15.814	1036	0.125
Total		829028	100.000

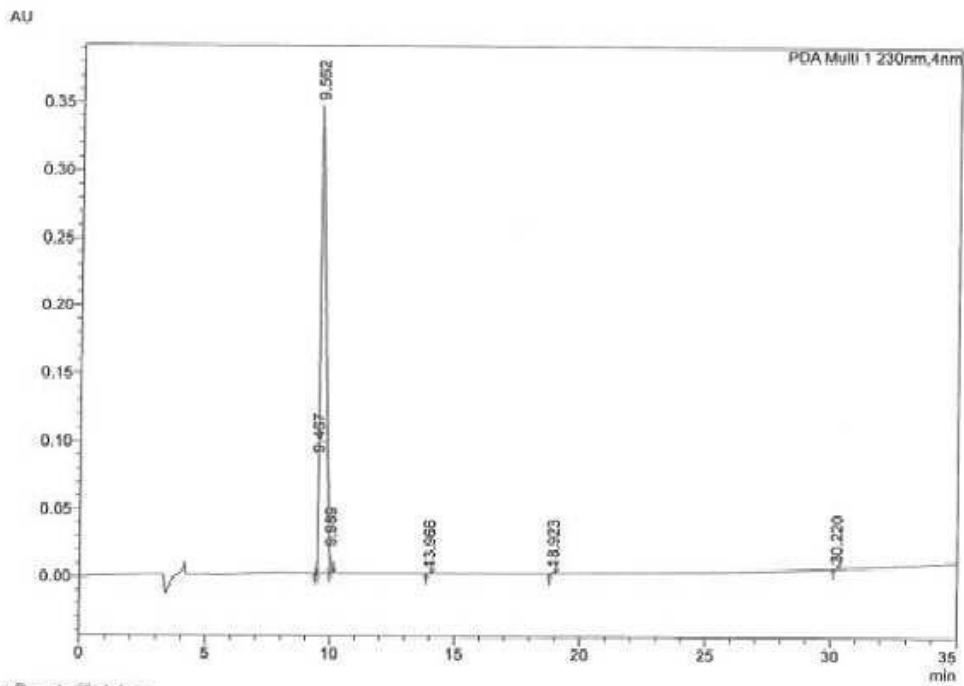
도면46

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K170695 (YDE-043)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

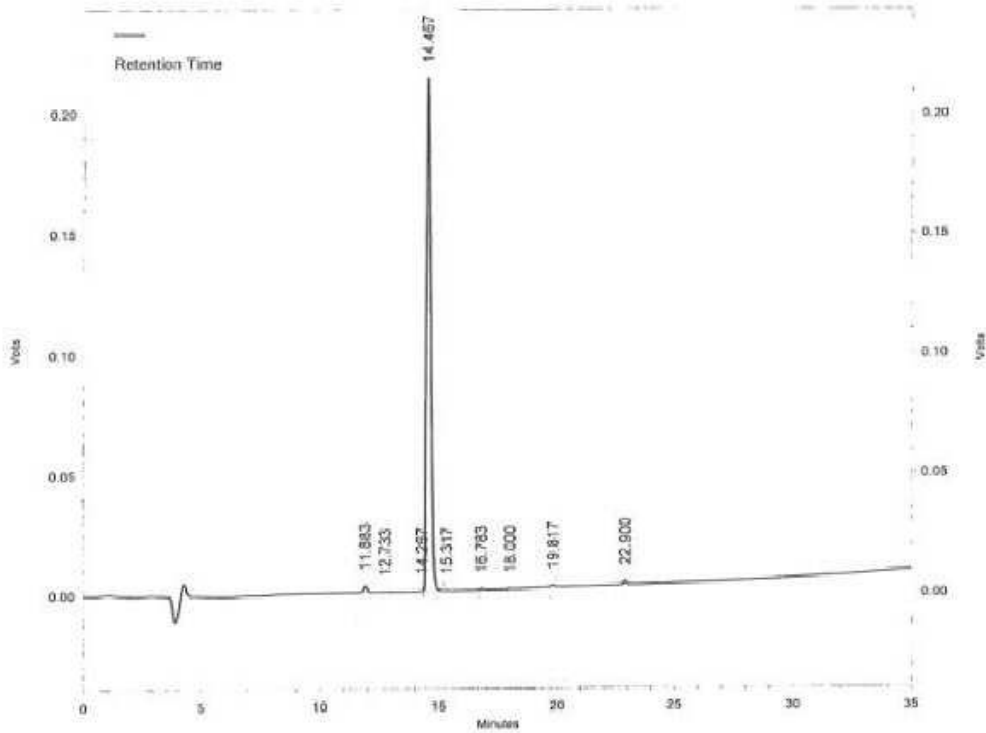
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.467	2371	0.045
2	9.562	5211379	98.719
3	9.989	47144	0.893
4	13.966	4274	0.081
5	18.923	8330	0.158
6	30.220	5506	0.104
Total		5279004	100.000

도면47

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K171020 (YDE-044)



Detector A (230nm)

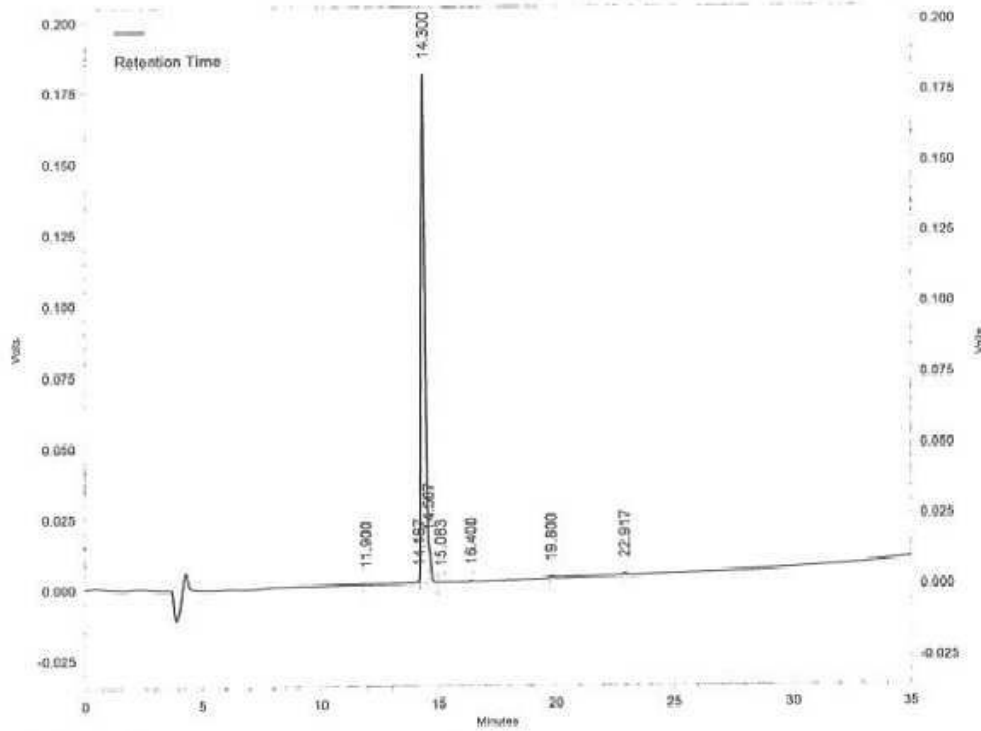
Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	11.883	27993	1.012
2	12.733	1286	0.047
3	14.267	2811	0.102
4	14.467	2704866	97.828
5	15.317	10992	0.398
6	16.783	4363	0.158
7	18.000	887	0.032
8	19.817	3279	0.119
9	22.900	8453	0.306
Totals		2764930	100.000

도면48

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K171021 (YDE-045)



Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	11.900	636	0.029
2	14.167	5291	0.242
3	14.300	2089275	95.561
4	14.567	80787	3.695
5	15.083	1596	0.073
6	16.400	2393	0.109
7	19.800	2986	0.137
8	22.917	3361	0.154

Totals		2186325	100.000
--------	--	---------	---------

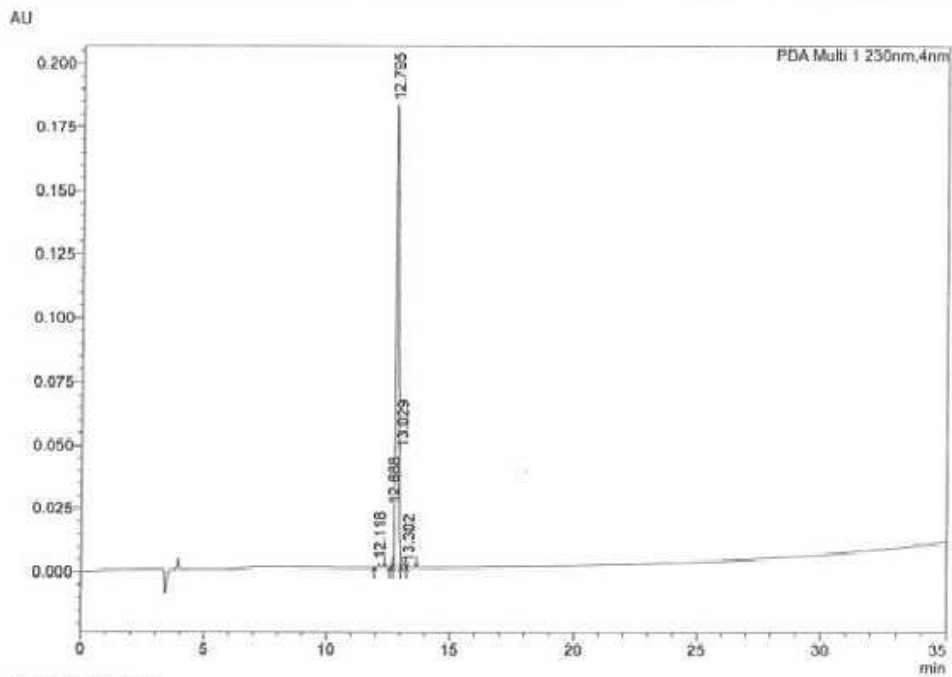
도면49

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name K171849 (YDE-047)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.118	8416	0.566
2	12.688	3751	0.252
3	12.795	1449638	97.513
4	13.029	22365	1.504
5	13.302	2443	0.164
Total		1486612	100.000

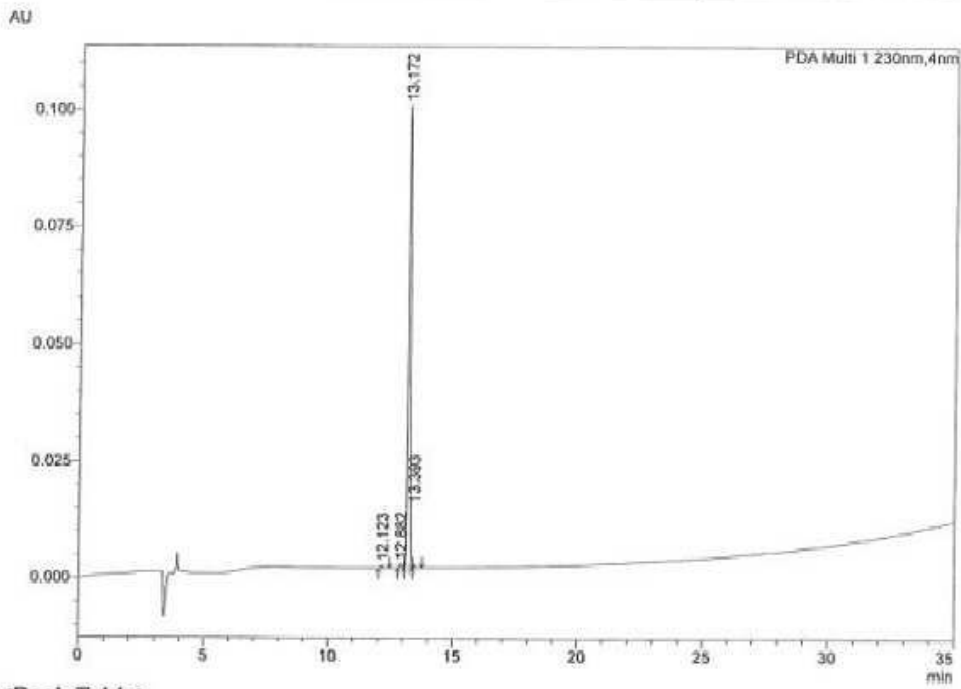
도면50

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171850 (YDE-048)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.123	3743	0.600
2	12.882	7696	1.234
3	13.172	606751	97.254
4	13.393	5695	0.913
Total		623885	100.000

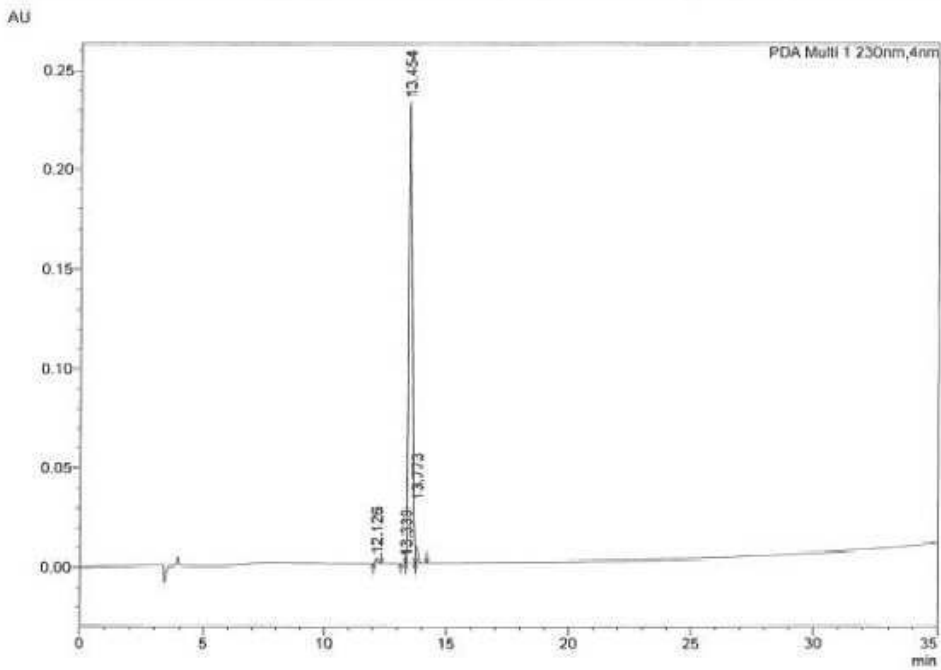
도면51

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171851 (YDE-049)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.126	12891	0.539
2	13.339	1756	0.073
3	13.454	2318972	96.924
4	13.773	58958	2.464
Total		2392577	100.000

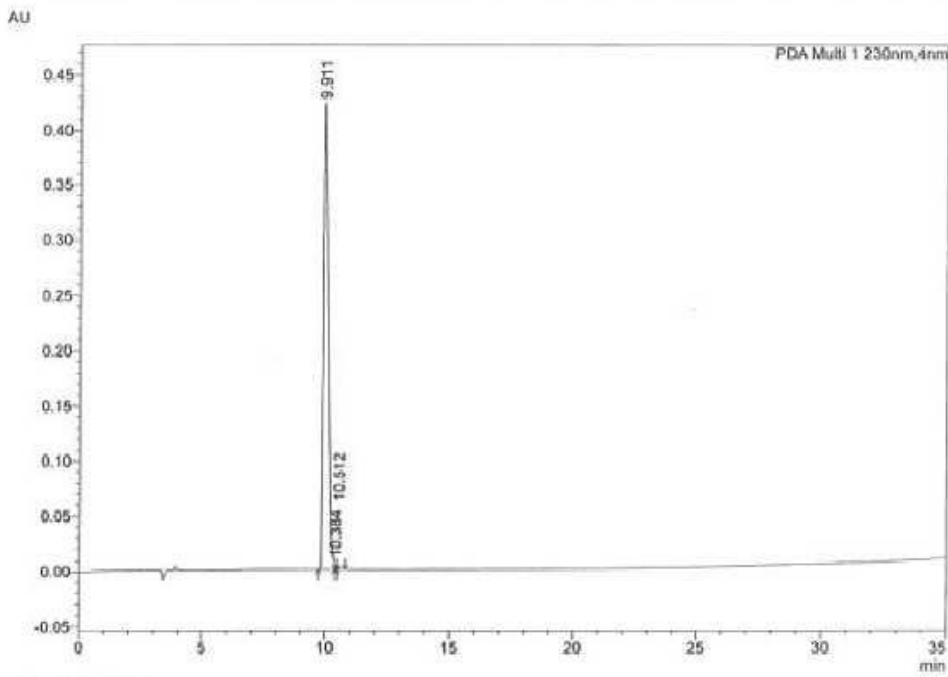
도면52

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171852 (YDE-050)

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.911	5450324	99.329
2	10.384	20990	0.383
3	10.512	15843	0.289
Total		5487158	100.000

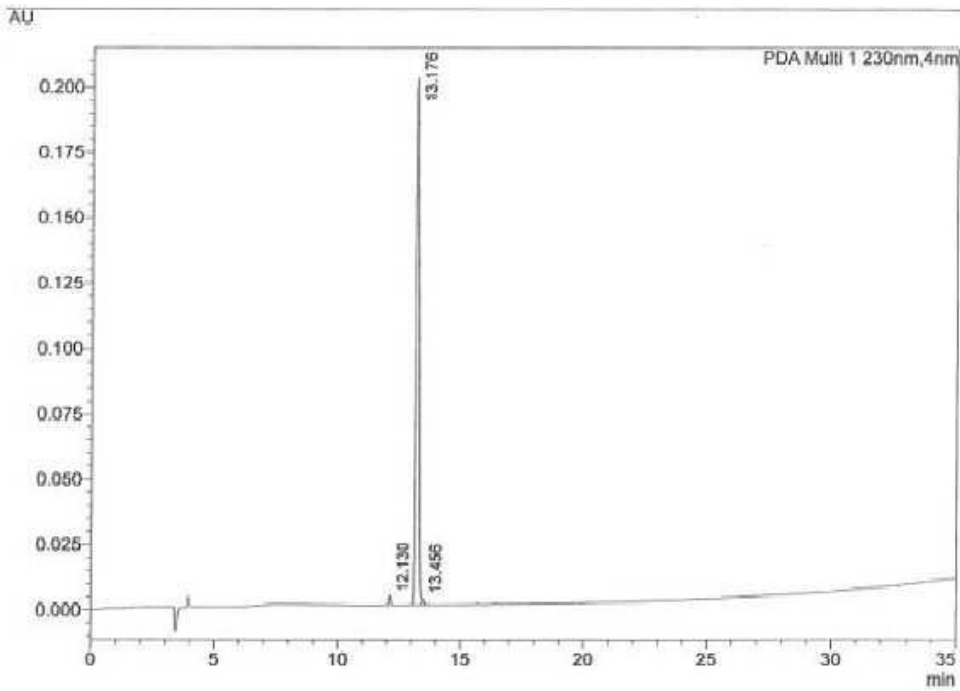
도면53

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171853 (YDE-051)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.130	18605	1.120
2	13.176	1627394	98.011
3	13.456	14421	0.869
Total		1660420	100.000

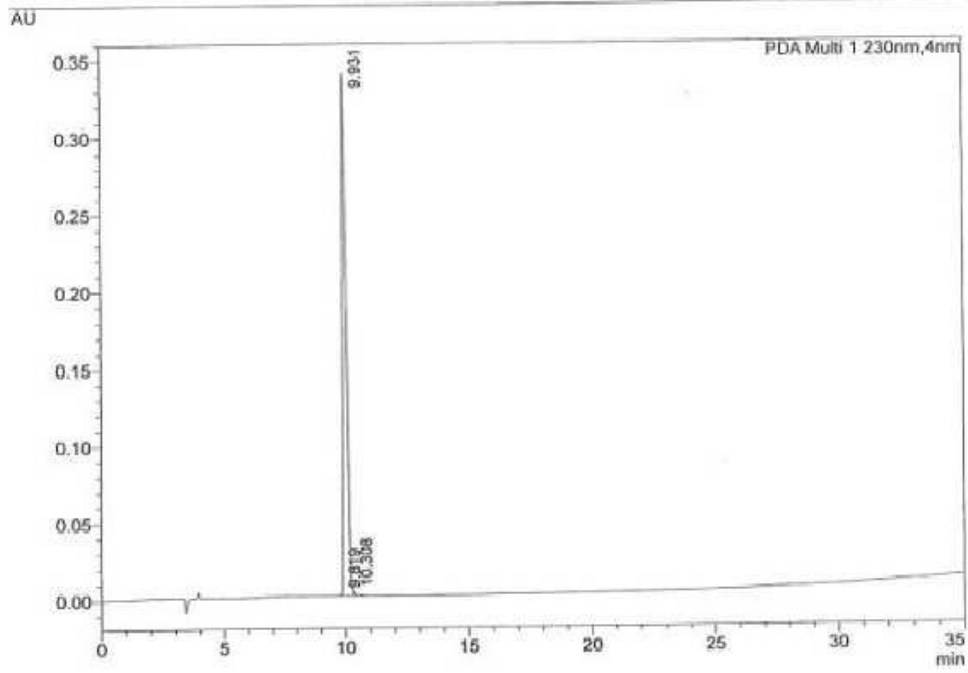
도면54

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171854 (YDE-052)

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.819	2280	0.065
2	9.931	3486152	99.456
3	10.308	16804	0.479
Total		3505236	100.000

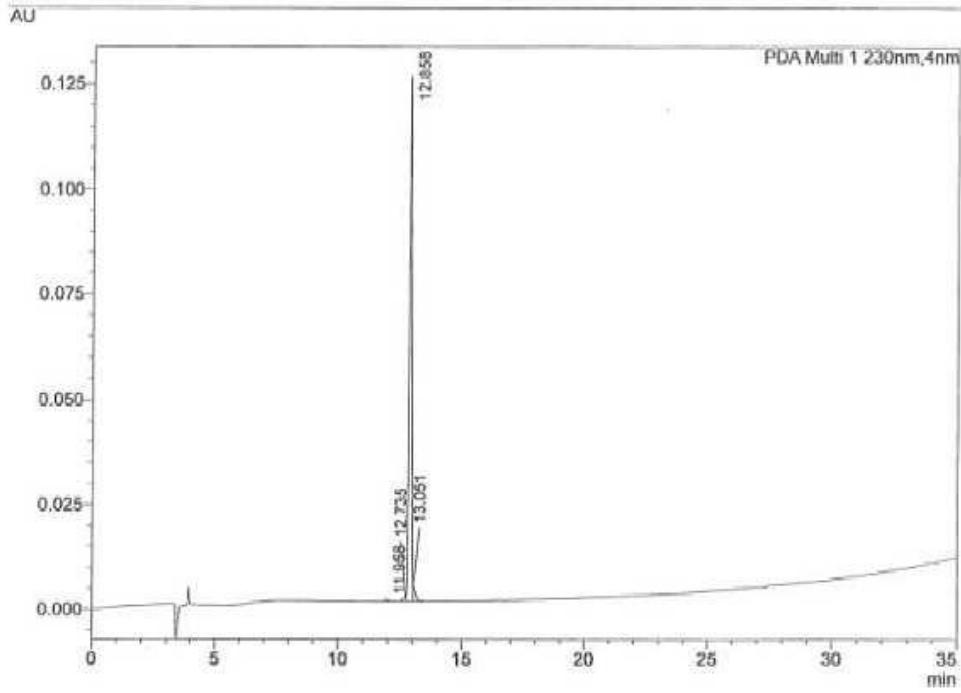
도면55

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171855 (YDE-053)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.958	3827	0.441
2	12.735	7134	0.822
3	12.858	836814	96.428
4	13.051	20034	2.309
Total		867809	100.000

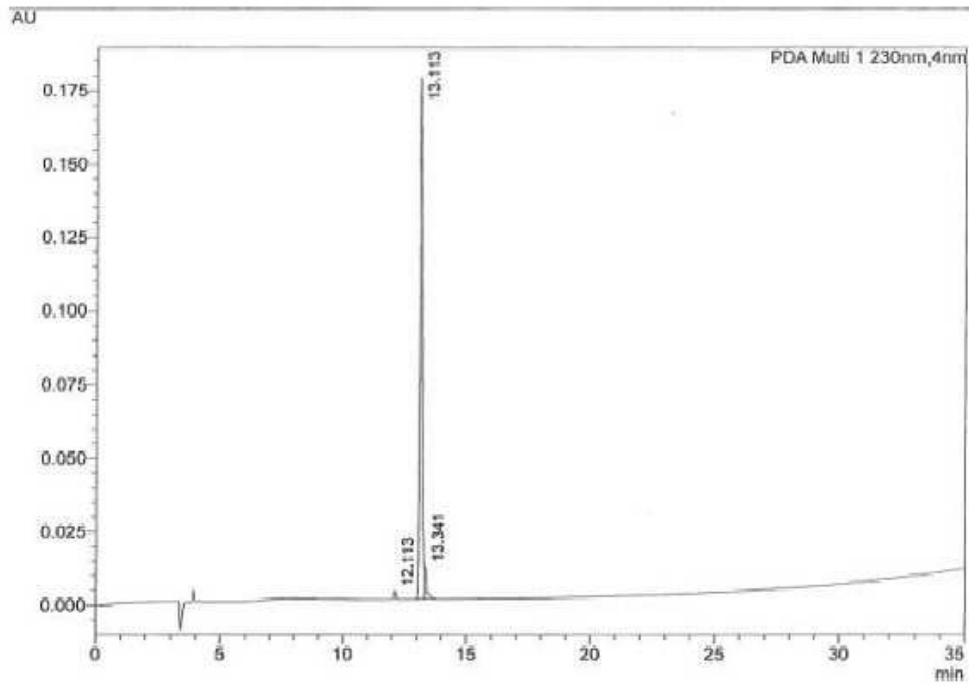
도면56

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171856 (YDE-054)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.113	9831	0.724
2	13.113	1291332	95.112
3	13.341	56534	4.164
Total		1357696	100.000

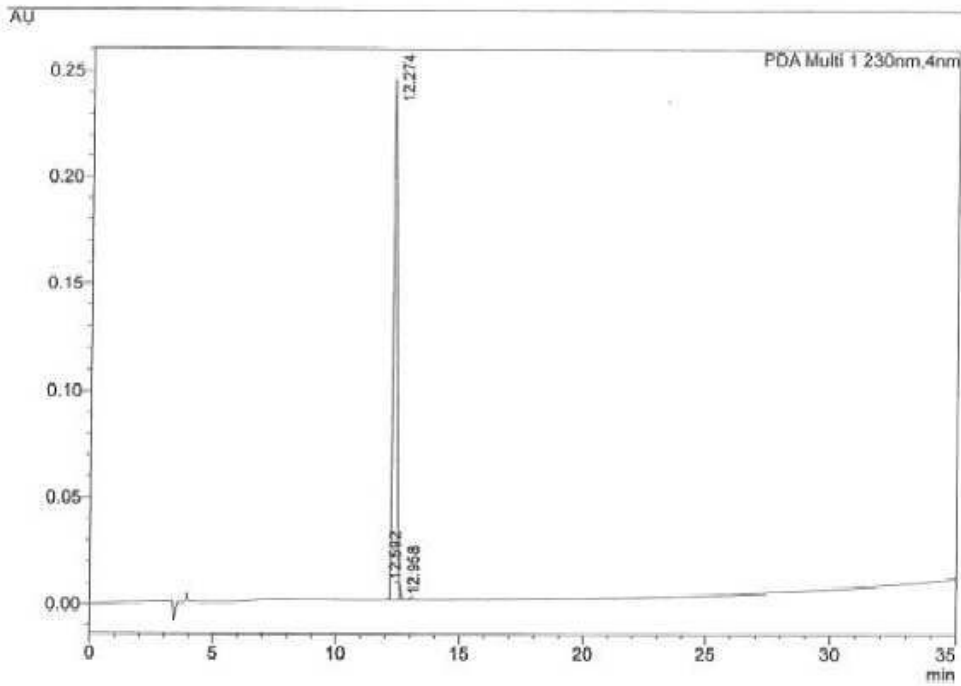
도면57

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171857 (YDE-055)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.274	2627179	98.689
2	12.582	31720	1.192
3	12.958	3175	0.119
Total		2662073	100.000

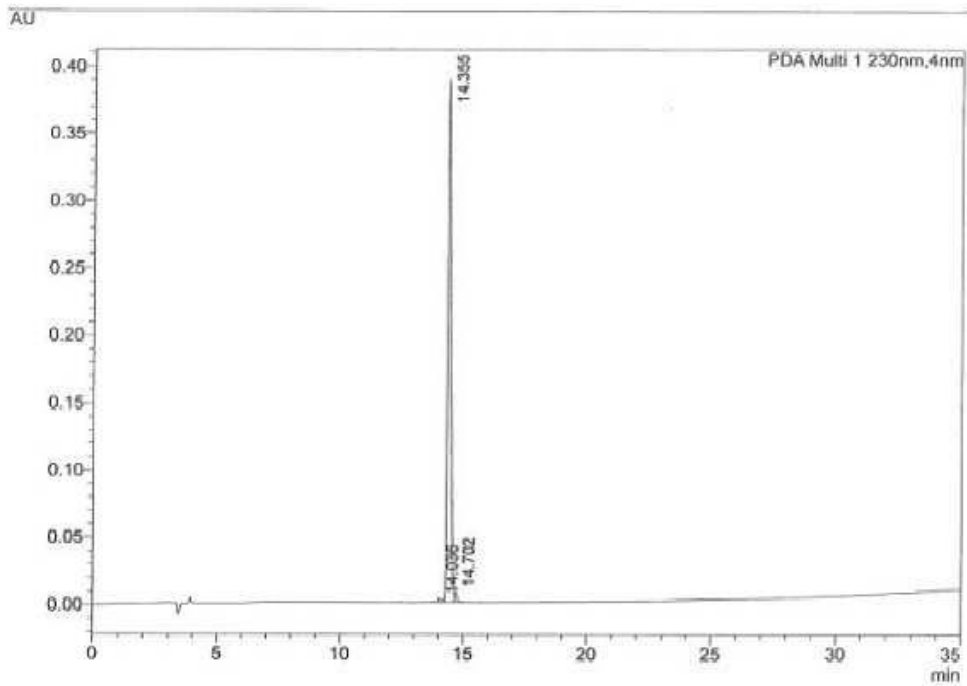
도면58

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : K171858 (YDE-056)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	14.036	36272	0.999
2	14.355	3537845	97.433
3	14.702	56951	1.568
Total		3631068	100.000

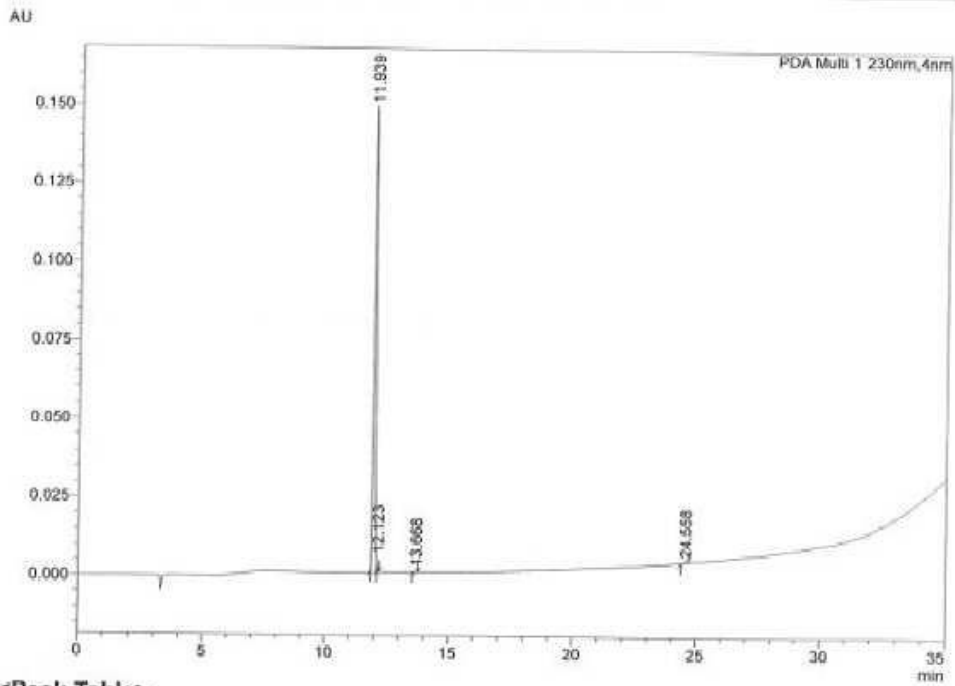
도면59

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171869 (YDE-057)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

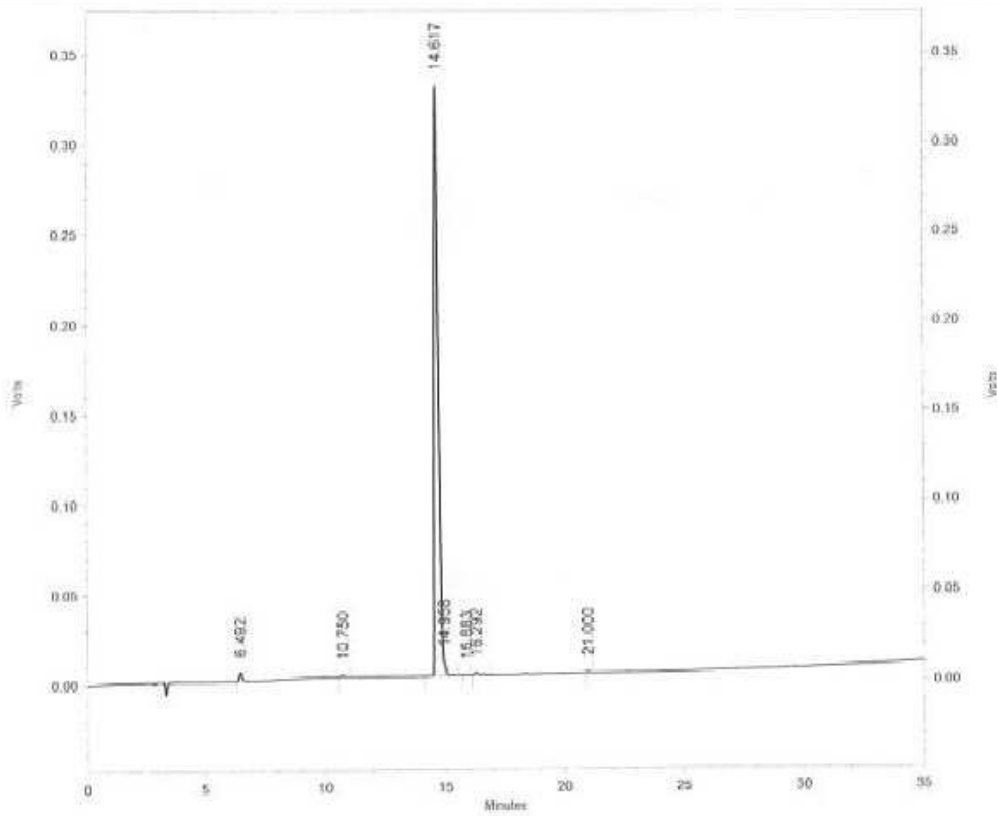
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.939	945100	98.813
2	12.123	6524	0.682
3	13.668	2176	0.227
4	24.558	2651	0.277
Total		956452	100.000

도면60

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID : K171870 (YDE-058)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	6.492	36263	0.915
2	10.750	9609	0.243
3	14.617	3861560	97.473
4	14.938	33751	0.852
5	15.883	2210	0.056
6	16.292	13260	0.335
7	21.000	5001	0.126

Totals		3961654	100.000
--------	--	---------	---------

도면61

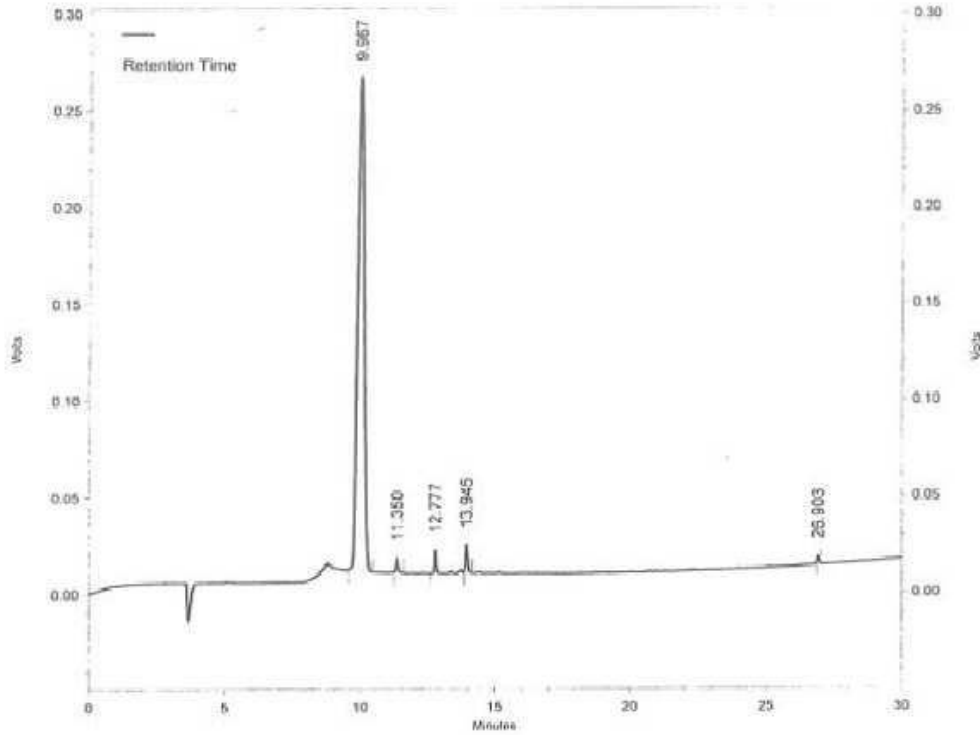
Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1

new 10AVP

Area % Report

Page 1 of 1

Sample ID: K171871 (YDE-059)



Detector A (230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	9.967	4241746	95.874
2	11.350	40399	0.913
3	12.777	52325	1.183
4	13.945	74918	1.693
5	26.903	14911	0.337
Totals		4424299	100.000

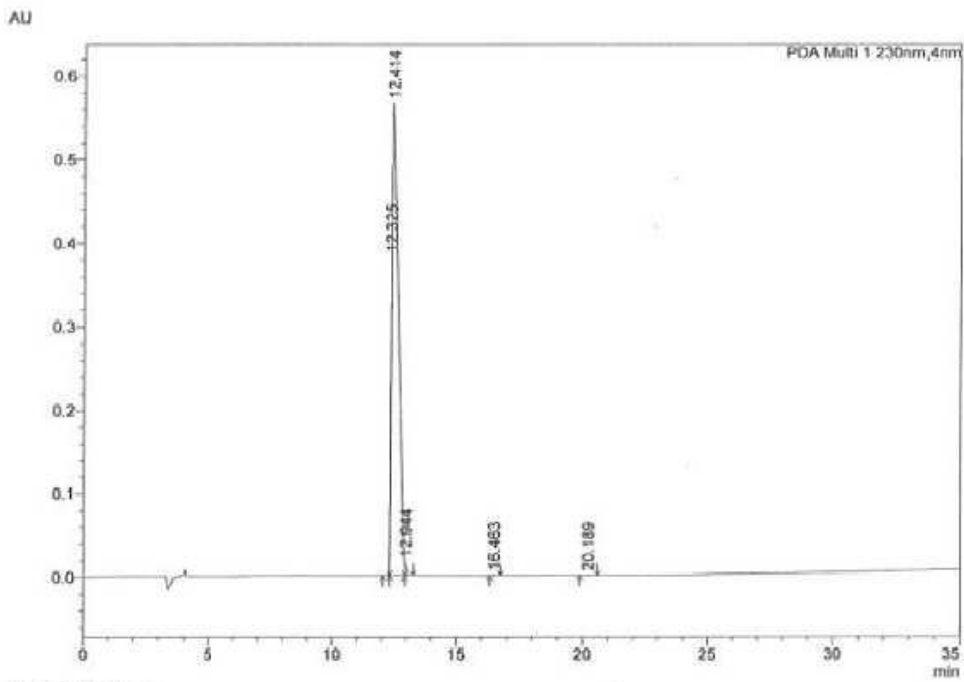
도면62

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171872 (YDE-060)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.325	21419	0.202
2	12.414	10477432	98.960
3	12.944	77001	0.727
4	16.463	6326	0.060
5	20.189	5396	0.051
Total		10587574	100.000

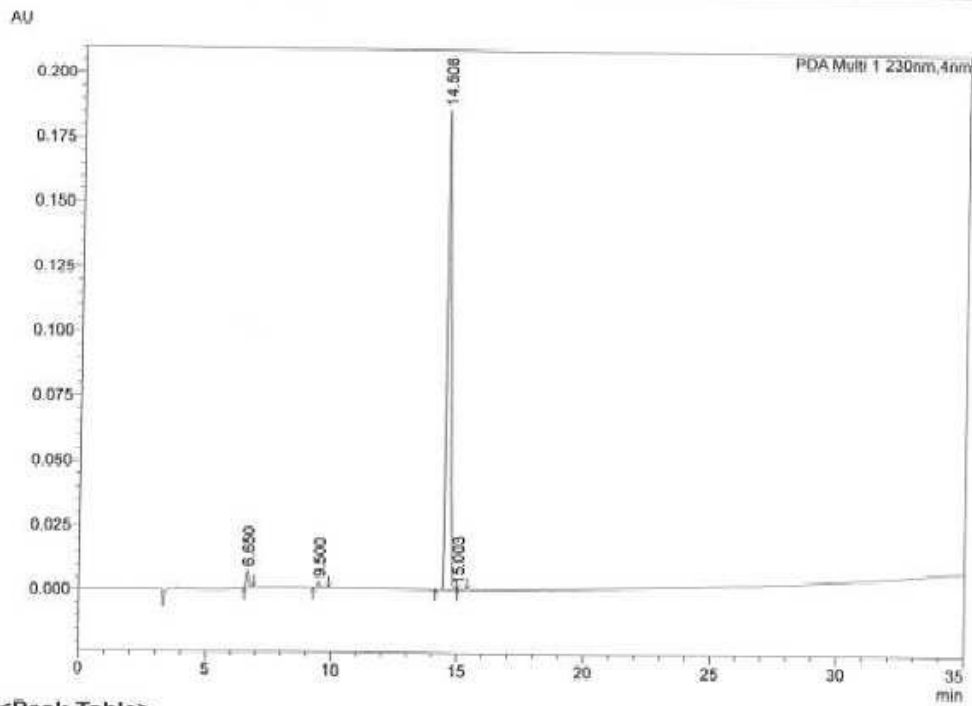
도면63

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171987(YDE-064)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.650	45425	2.187
2	9.500	15738	0.758
3	14.508	2014246	96.975
4	15.003	1669	0.080
Total		2077077	100.000

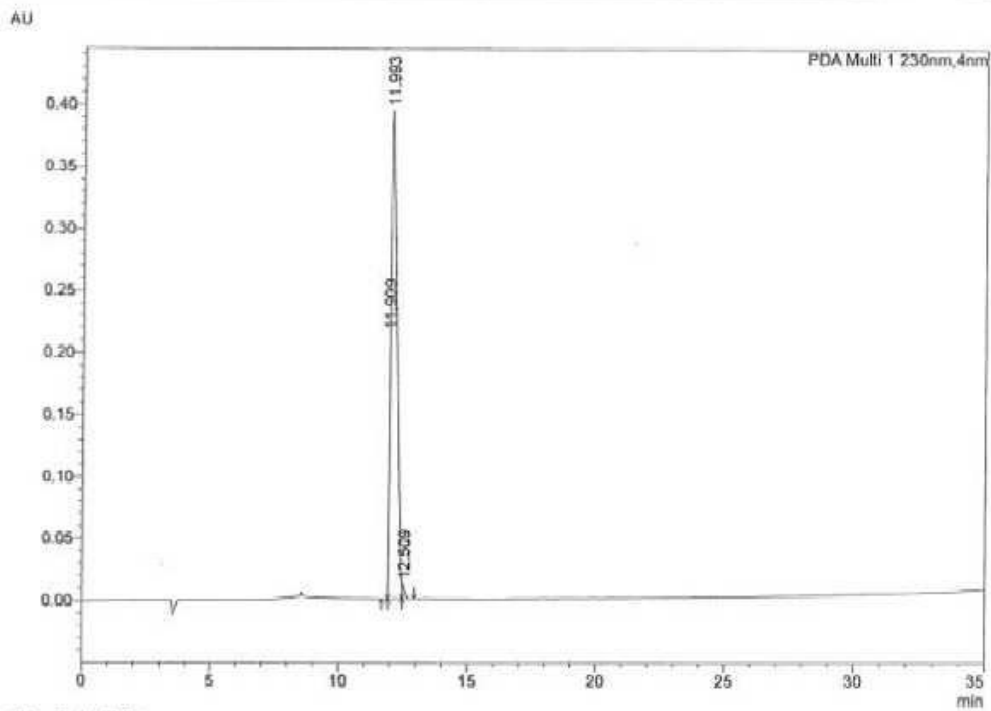
도면64

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K171989 (YDE-066)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

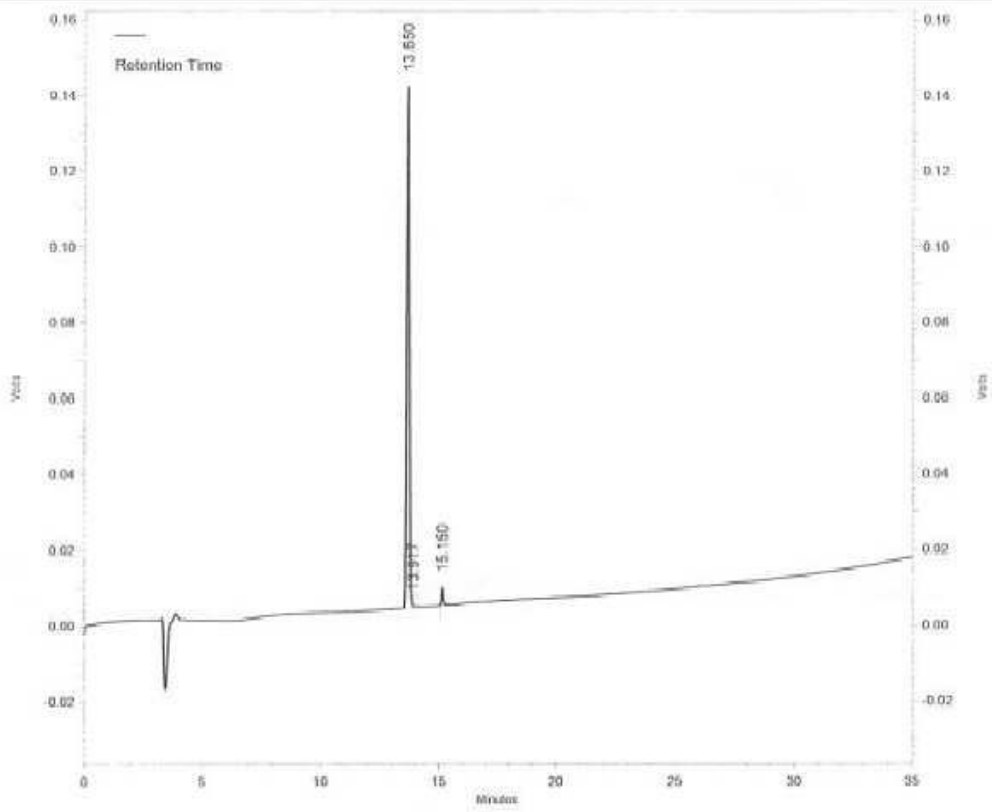
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.909	1016	0.016
2	11.993	6411284	98.801
3	12.509	76758	1.183
Total		6489058	100.000

도면65

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K180115 (YDE-072)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	13.650	1120198	97.732
2	13.917	1749	0.153
3	15.150	24243	2.115

Totals		1146190	100.000
--------	--	---------	---------

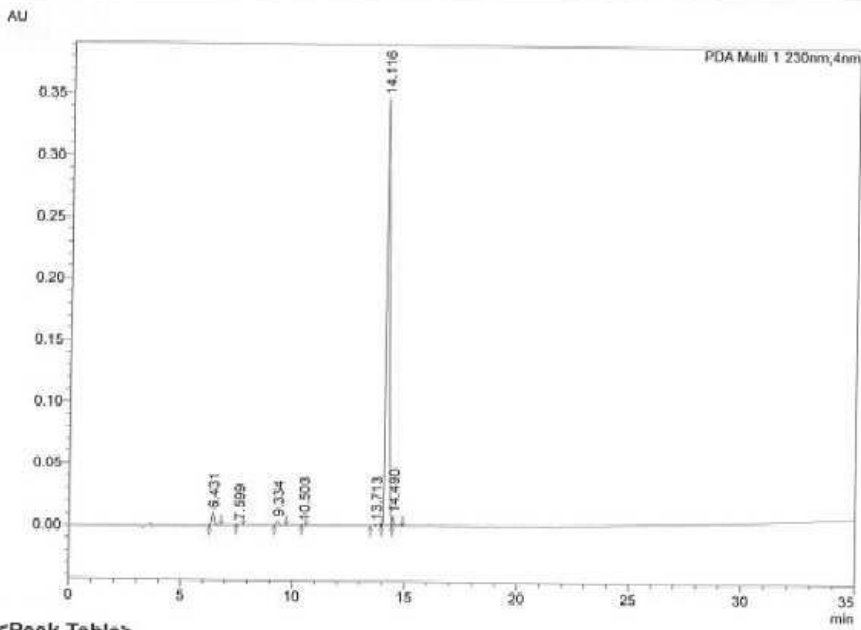
도면66

SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name :K180116 (YDE-073)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 230nm

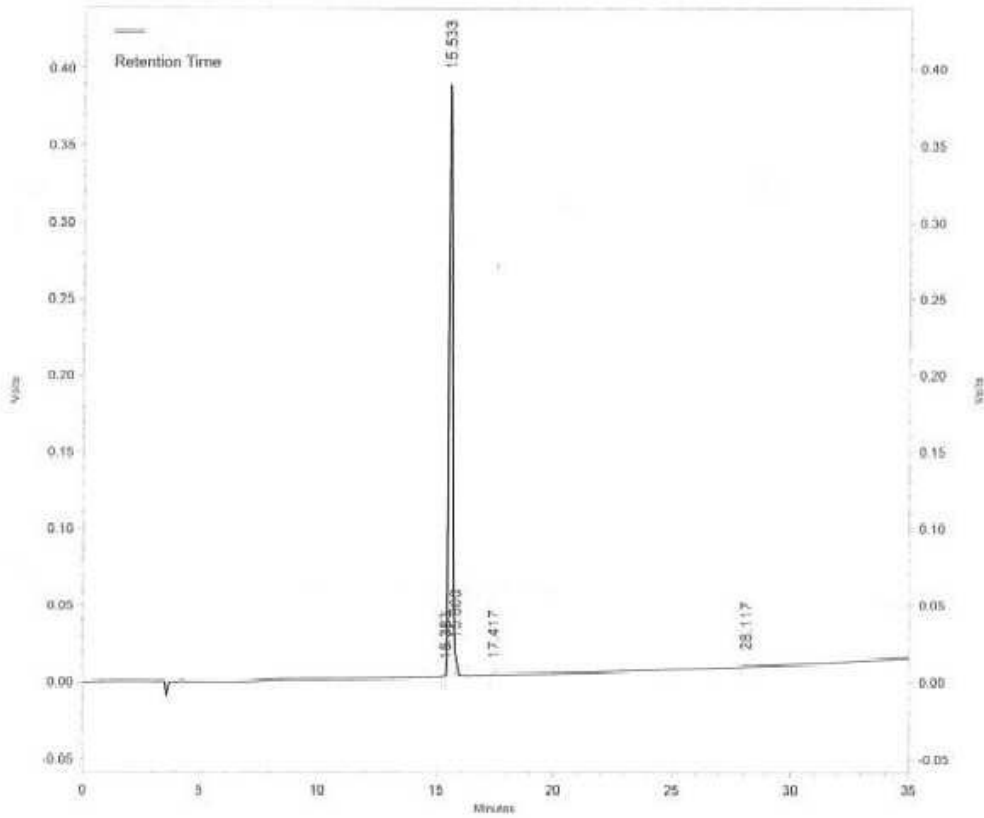
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.431	84808	2.497
2	7.599	2612	0.077
3	9.334	26801	0.789
4	10.503	2243	0.066
5	13.713	11180	0.329
6	14.116	3228240	95.033
7	14.490	41081	1.209
Total		3396964	100.000

도면67

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K180117 (YDE-074)



Detector A
(230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %
1	15.383	1715	0.042
2	15.533	3991816	97.947
3	15.800	78057	1.915
4	17.417	1505	0.037
5	28.117	2389	0.059

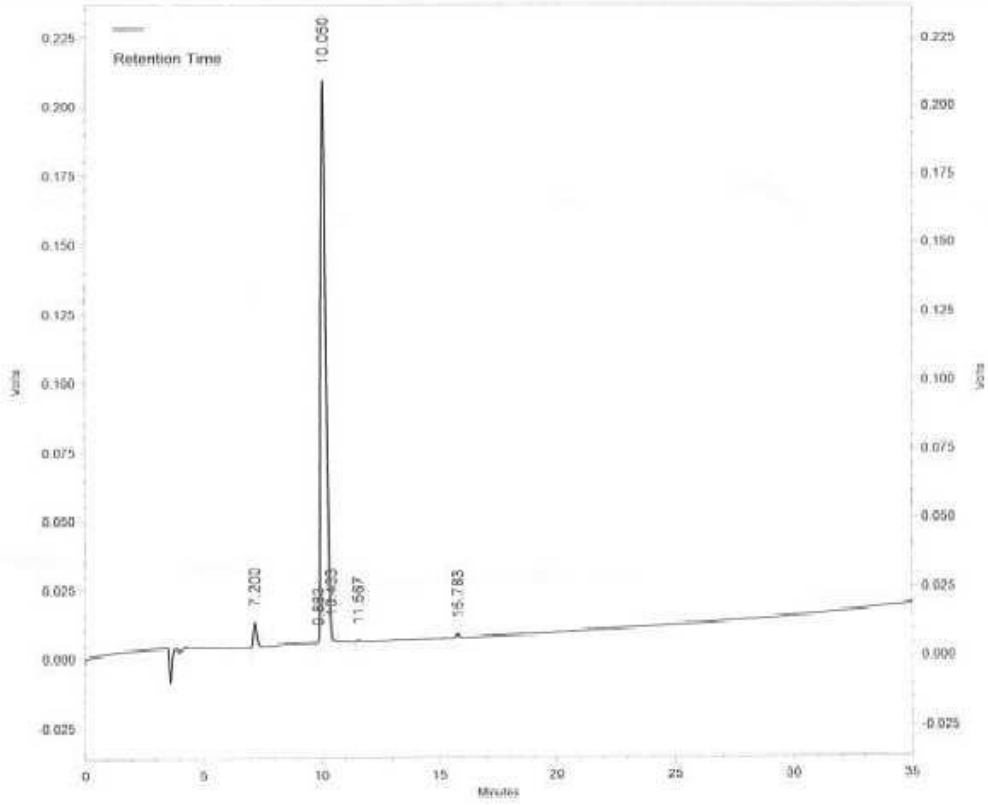
Totals		4075482	100.000
--------	--	---------	---------

도면68

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Area % Report

Sample ID: K180118 (YDE-075)



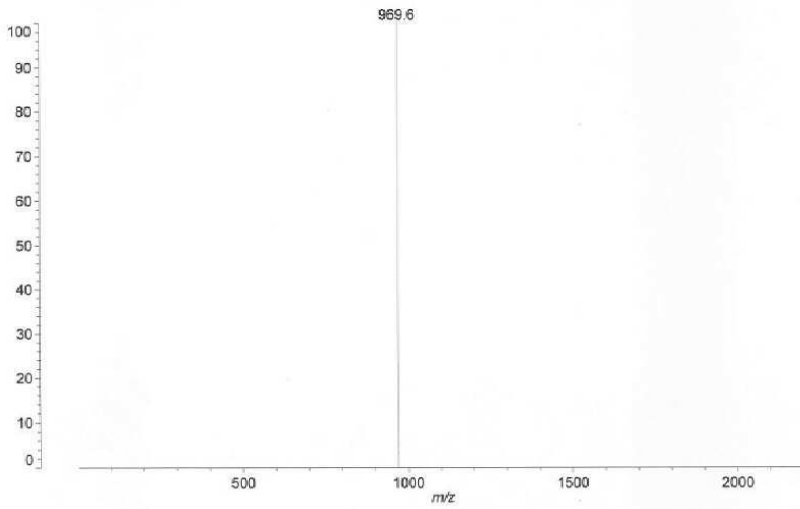
Detector A
(230nm)

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	7.200	87289	2.762
2	9.883	1976	0.063
3	10.050	3045468	96.361
4	10.433	11869	0.376
5	11.567	3797	0.120
6	15.783	10067	0.319

Totals:		3160466	100.000
---------	--	---------	---------

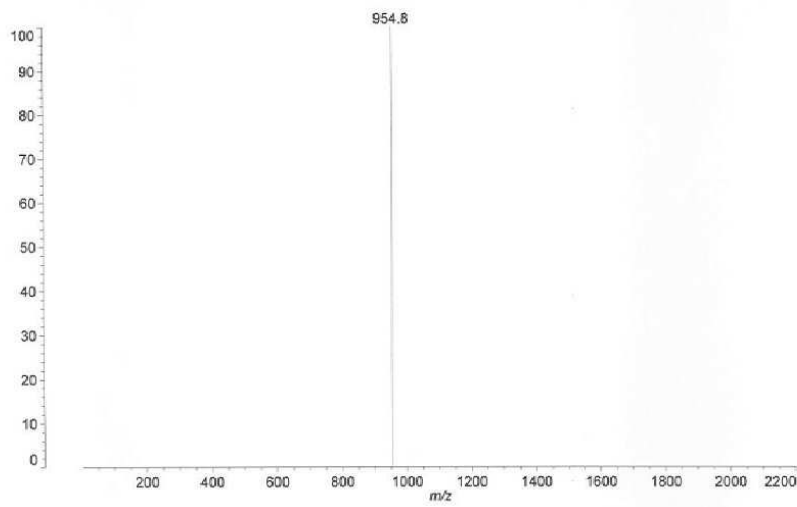
도면69

Anygen
K161389
Data: <Untitled>.L9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 223 mV Profiles 1-7: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



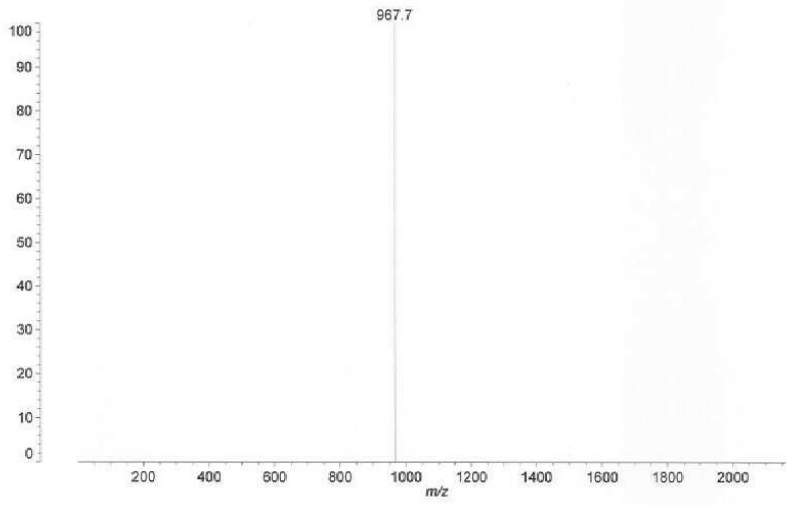
도면70

Anygen
K161390
Data: <Untitled>.K9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 196 mV Profiles 1-14: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



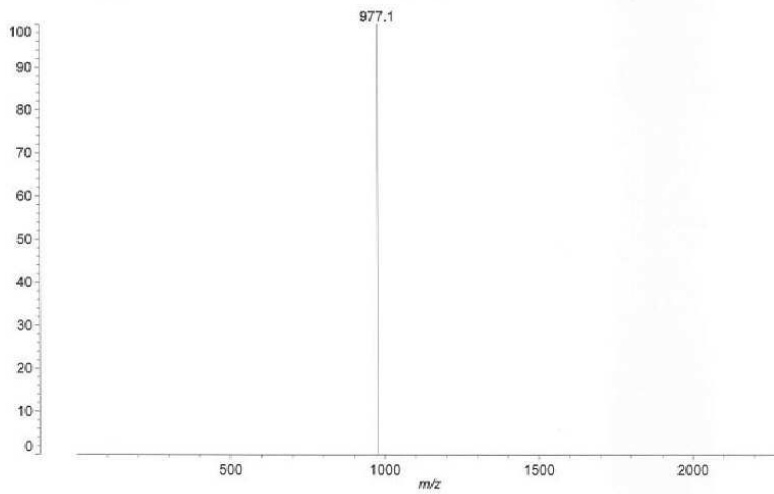
도면71

Anygen
K161391
Data: <Untitled>.E13[c] 27 Sep 2016 10:13 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 117 mV Profiles 1-15: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



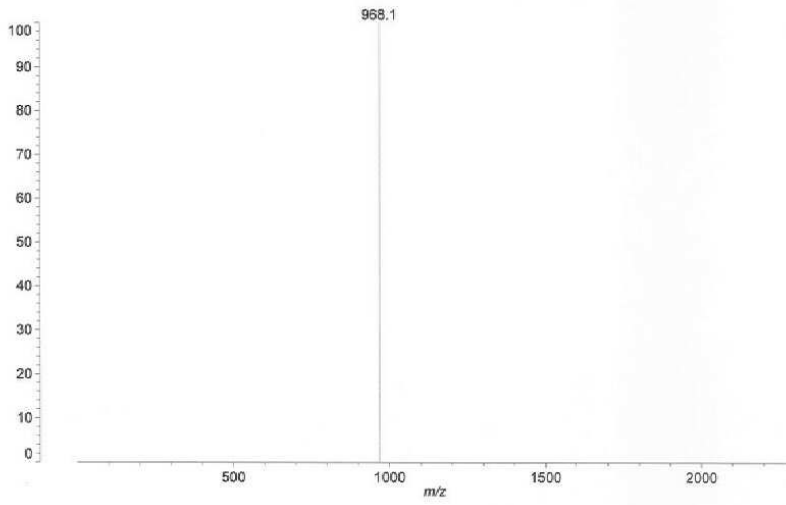
도면72

Anygen
K161392
Data: <Untitled>.F13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 1974 mV Profiles 1-6: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



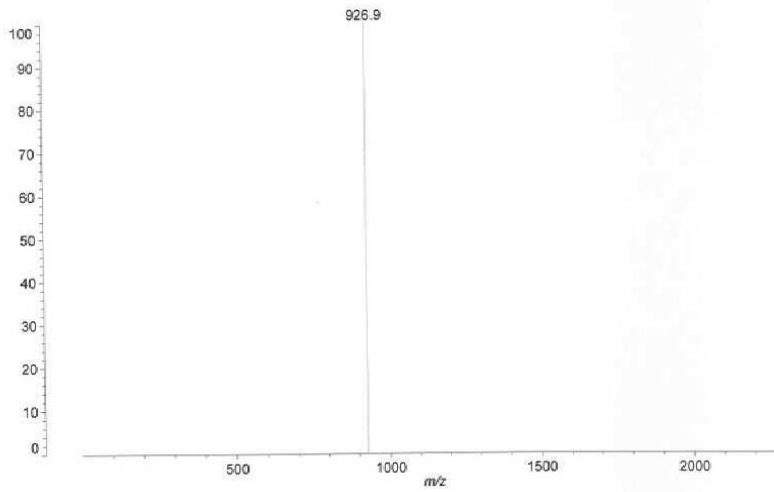
도면73

Anygen
K161393
Data: K161393-0002.G13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 147 mV Profiles 1-24: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



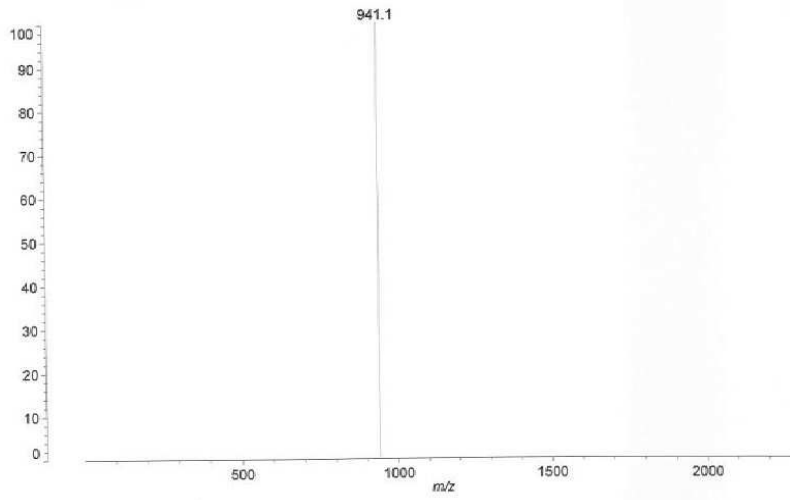
도면74

Anygen
K161394
Data: K161394-0002.H13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 168 mV Profiles 1-51: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



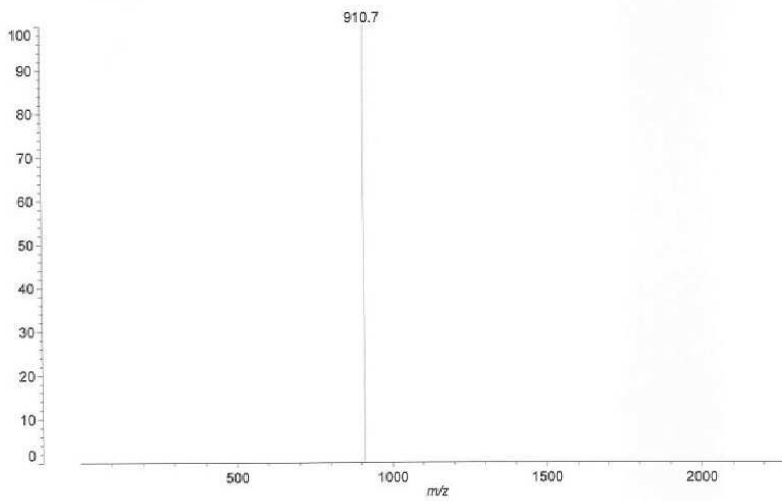
도면75

Anygen
K161395
Data: K161395-0002.I13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int: 303 mV Profiles 1-56: Threshold 25% Centroid [Adaptive]

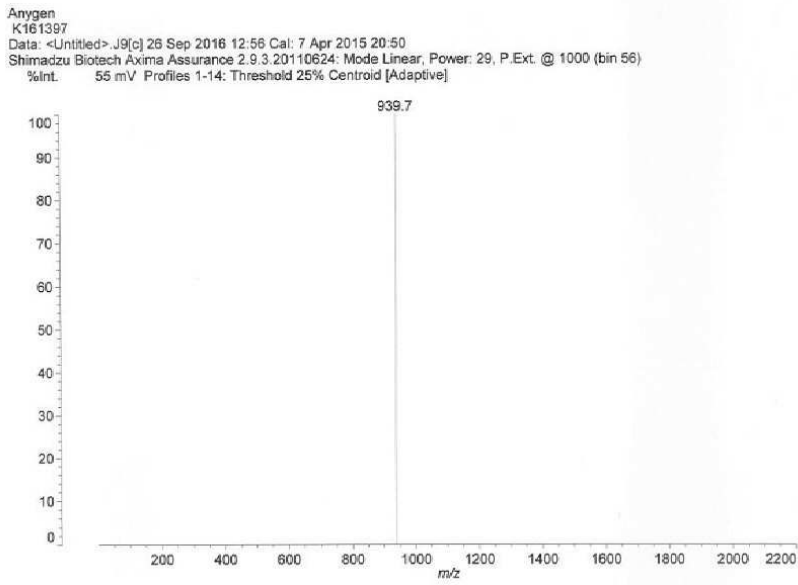


도면76

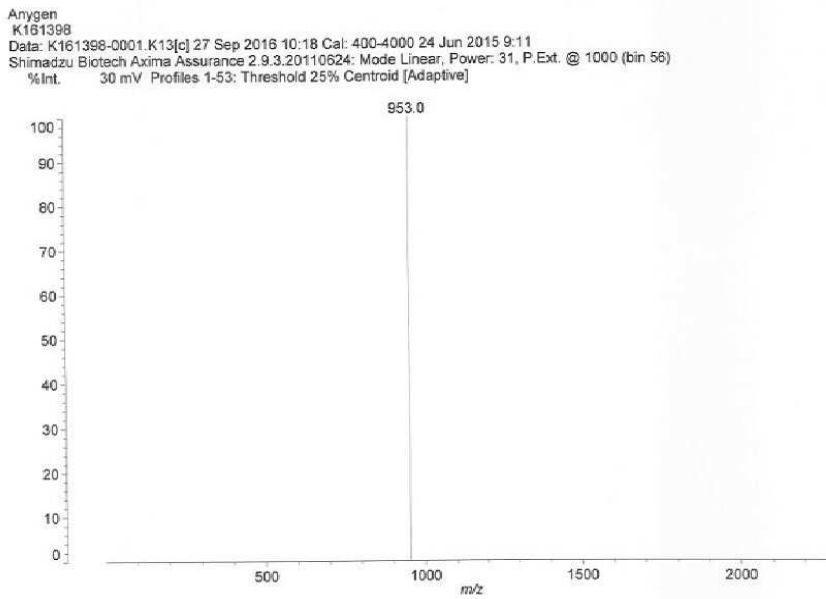
Anygen
K161396
Data: K161396-0002.I13[c] 27 Sep 2016 10:17 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int: 510 mV Profiles 1-10: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



도면77

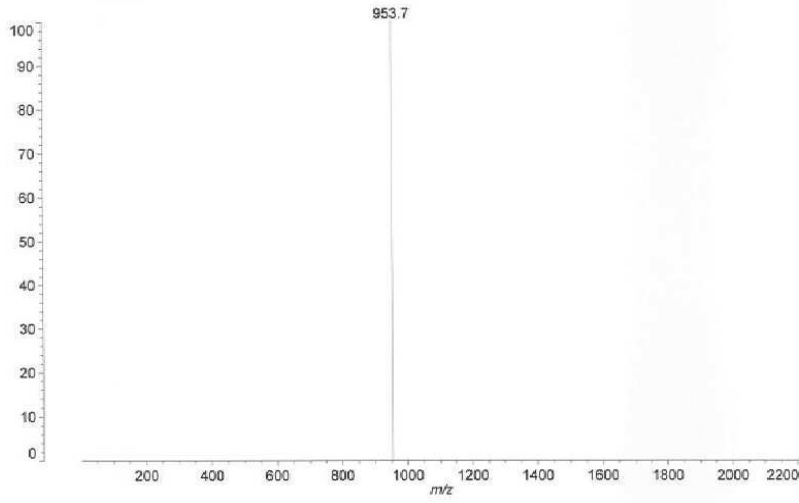


도면78



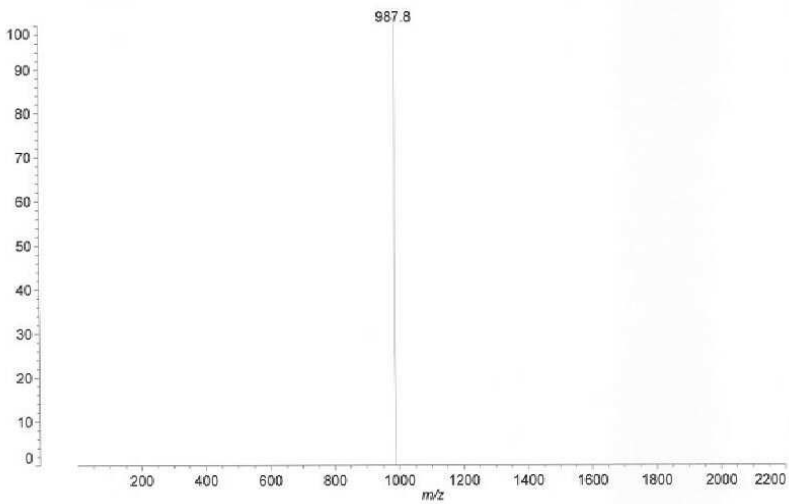
도면79

Anygen
K161399
Data: <Untitled>.I9[c] 26 Sep 2016 12:55 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 11 mV Profiles 1-52: Threshold 25% Centroid [Adaptive]

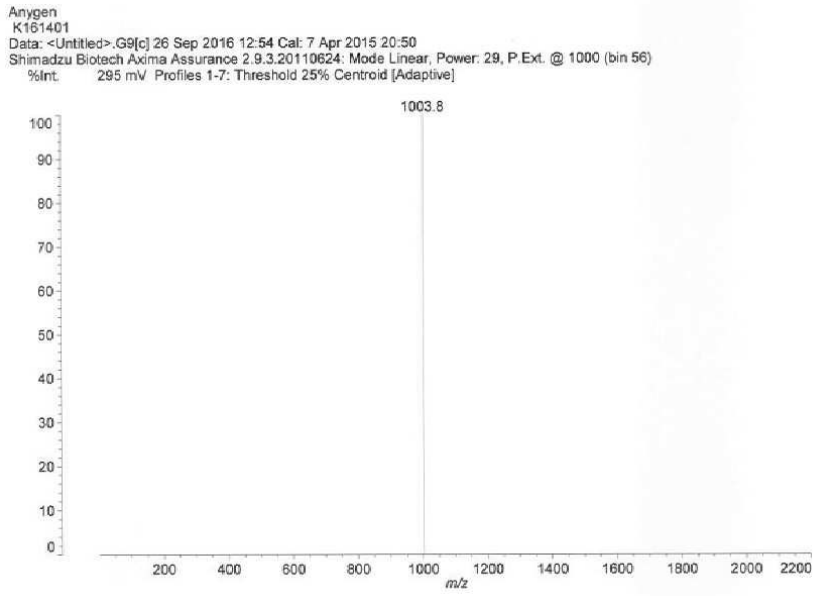


도면80

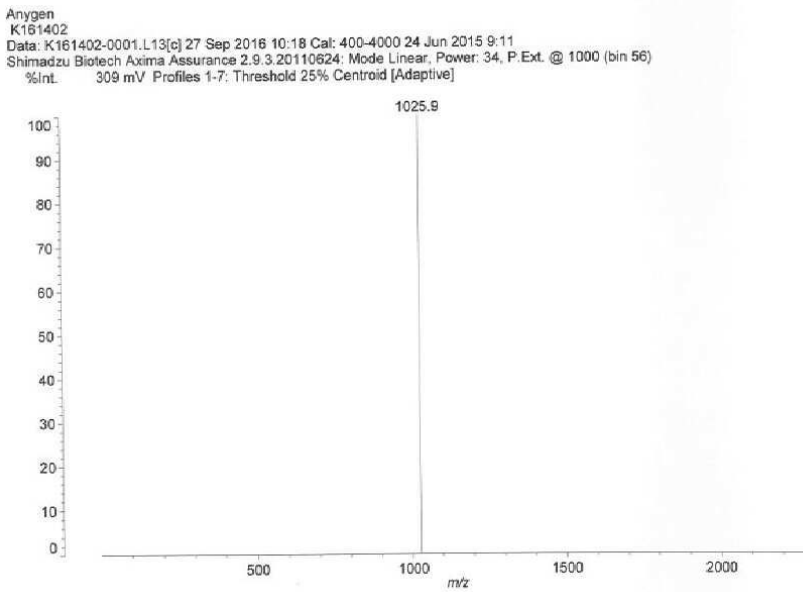
Anygen
K161400
Data: <Untitled>.H9[c] 26 Sep 2016 12:55 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 179 mV Profiles 1-73: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



도면81

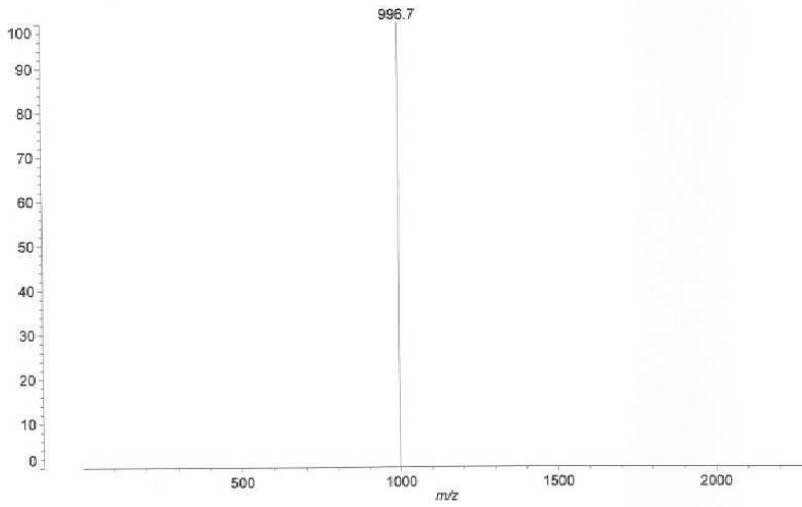


도면82



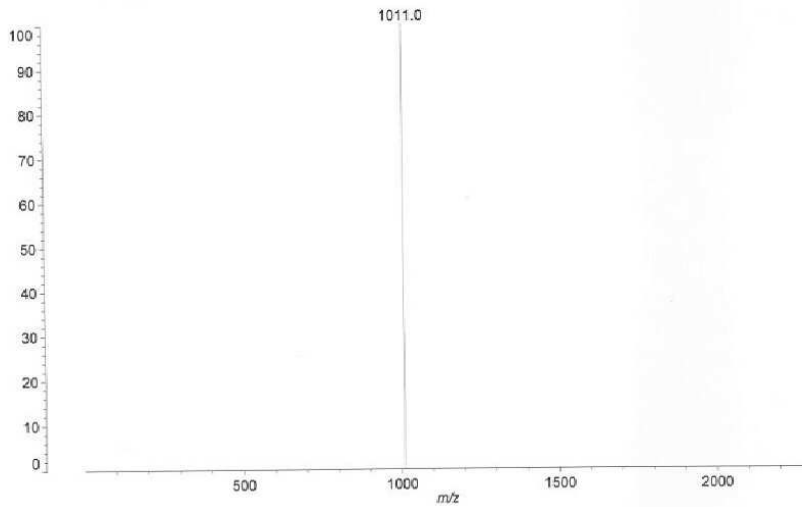
도면83

Anygen
K161403
Data: <Untitled>.M13[c] 27 Sep 2016 10:18 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 34, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 19 mV Profiles 1-101: Threshold 25% Centroid [Adaptive]

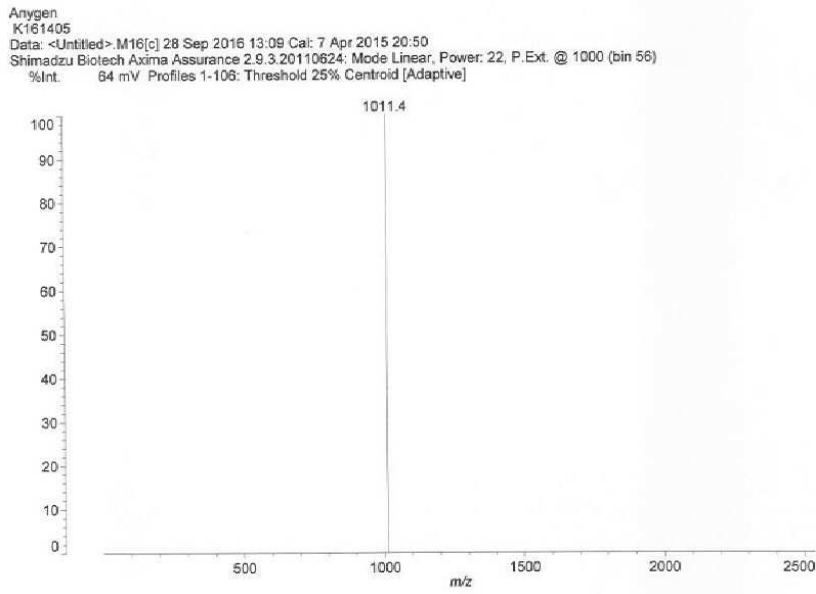


도면84

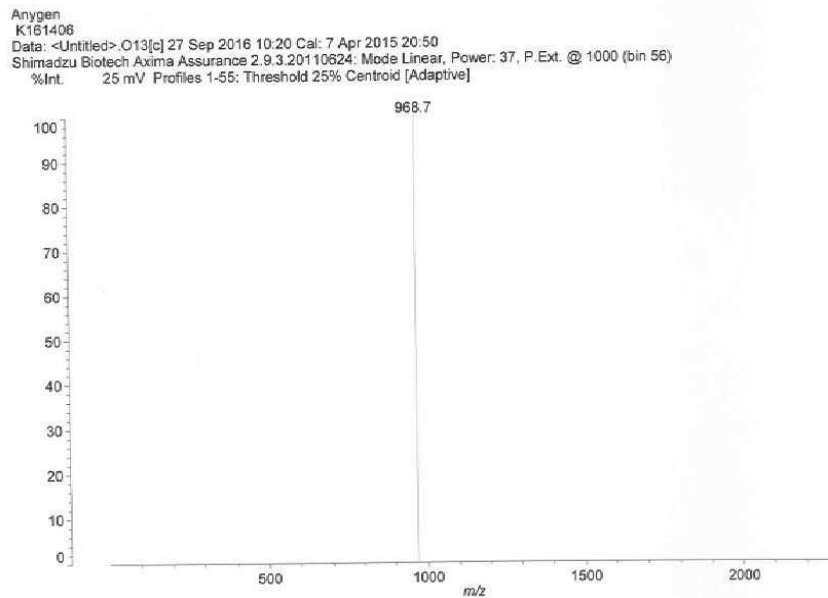
Anygen
K161404
Data: K161404-0001.N13[c] 27 Sep 2016 10:19 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 40, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 162 mV Profiles 1-85: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



도면85

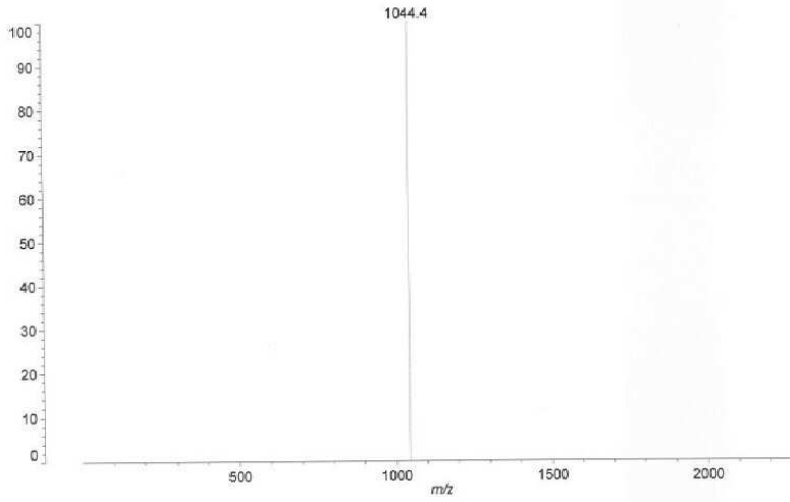


도면86



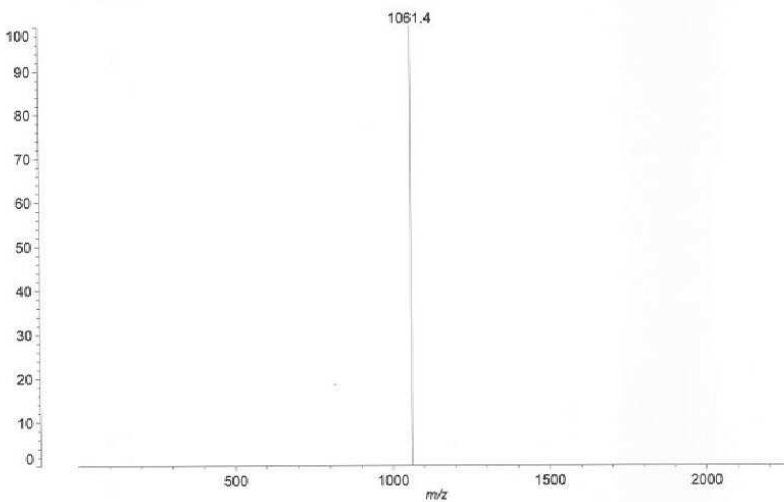
도면87

Anygen
K161407
Data: <Untitled>.P13[c] 27 Sep 2016 10:20 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 337 mV Profiles 1-132: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



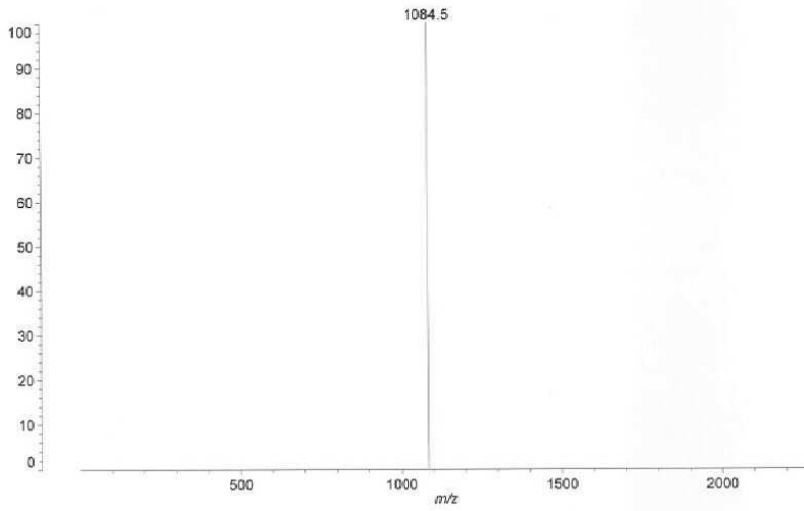
도면88

Anygen
K161408
Data: <Untitled>.O7[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 405 mV Profiles 1-40: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



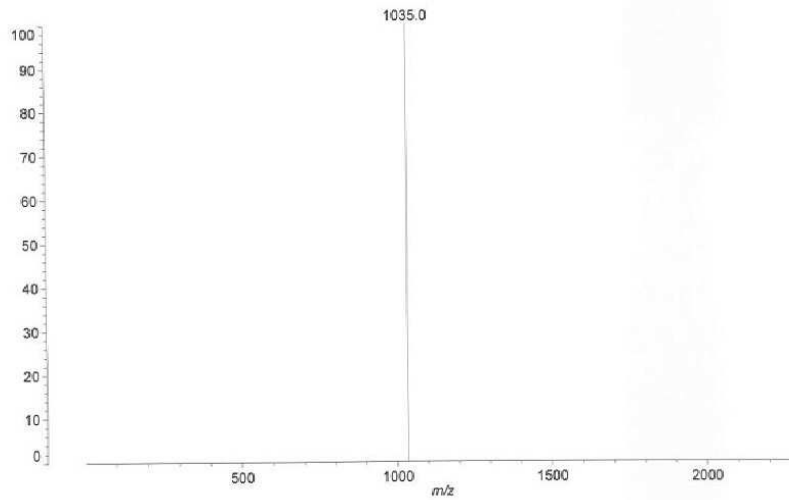
도면89

Anygen
K161409
Data: <Untitled>.N7[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 432 mV Profiles 1-25: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



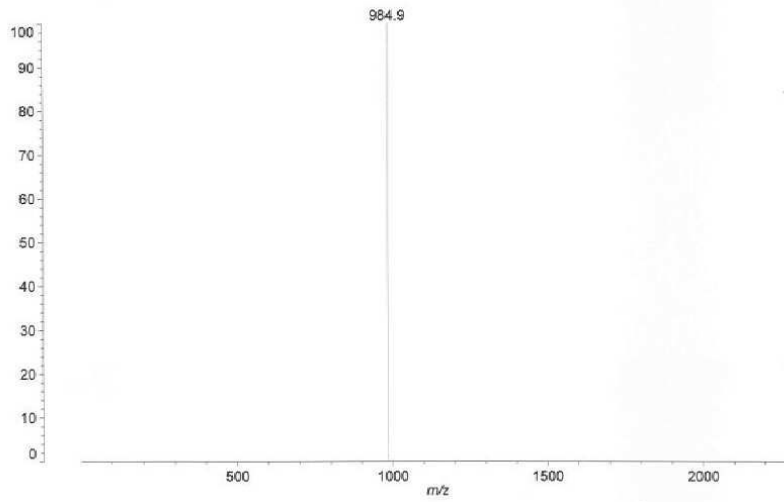
도면90

Anygen
K161410
Data: <Untitled>.E14[c] 27 Sep 2016 10:21 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 1132 mV Profiles 1-9: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



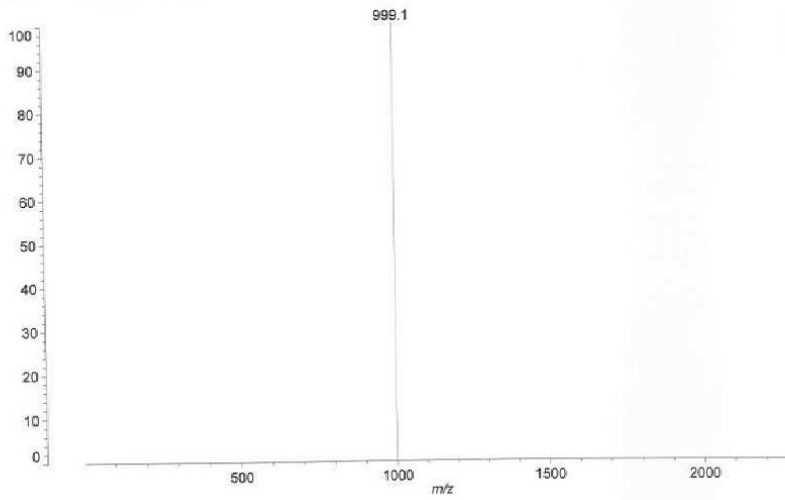
도면91

Anygen
K161411
Data: <Untitled>.F14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 45 mV Profiles 1-54: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



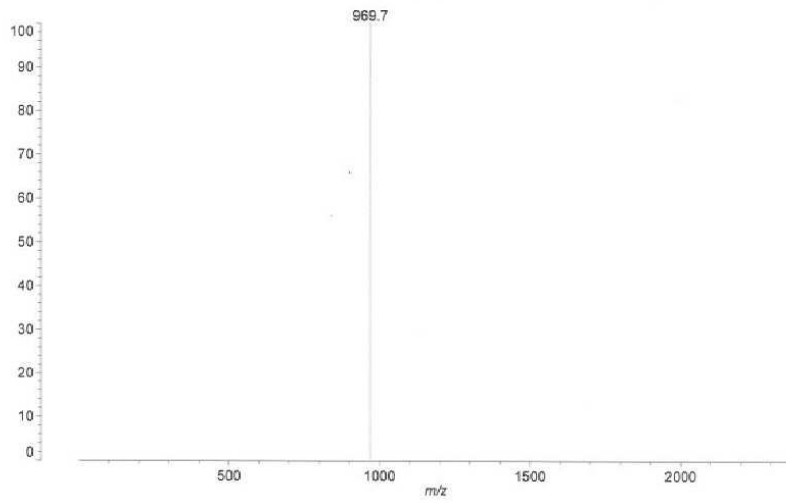
도면92

Anygen
K161412
Data: <Untitled>.G14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 134 mV Profiles 1-71: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



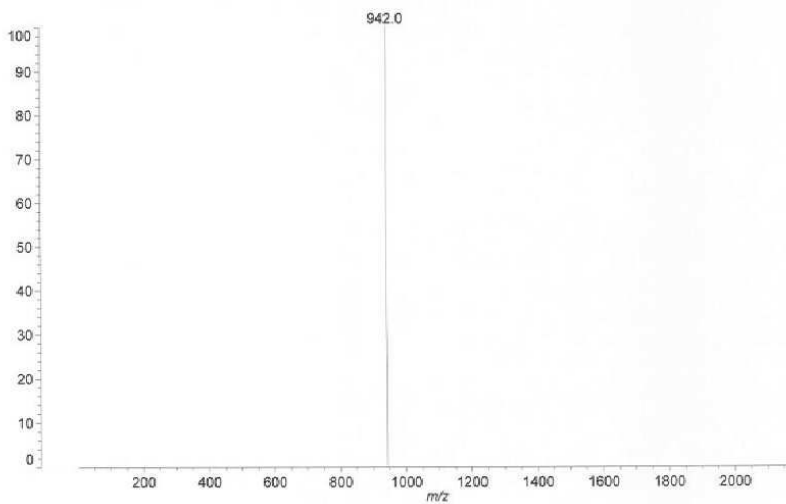
도면93

Anygen
K161413
Data: <Untitled>.I21[c] 13 Oct 2016 14:40 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 35, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
%Int. 33 mV Profiles 1-46: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



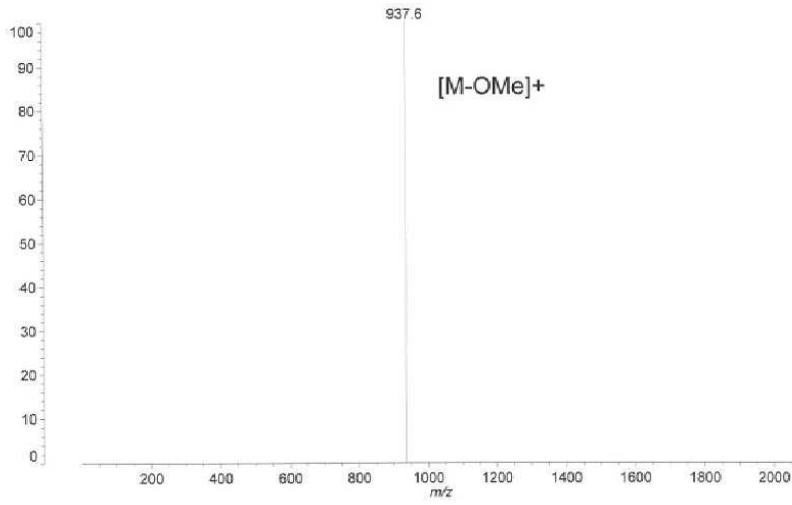
도면94

Anygen
K161414
Data: <Untitled>.M18[c] 27 Oct 2016 14:10 Cal: 7 Apr 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 37, Blanked, P.Ext. @ 2000 (bin 64)
%Int. 11 mV Profiles 1-27: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



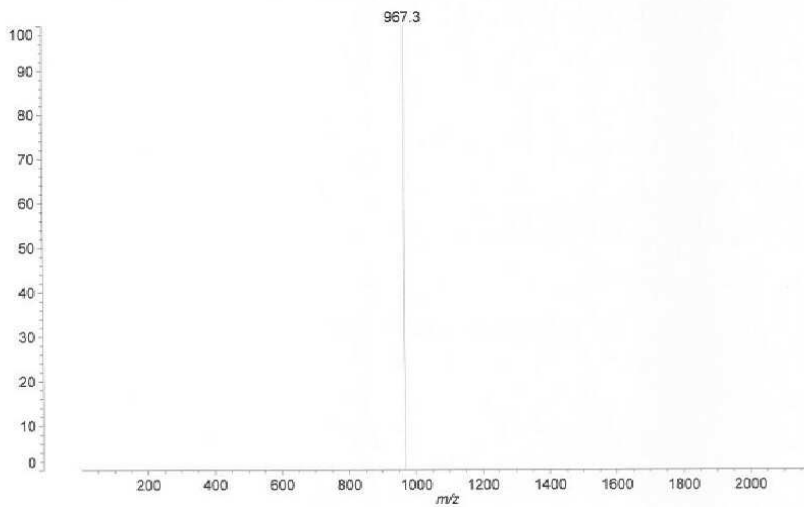
도면95

Anygen
 K161415
 Data: <Untitled> A20[c] 3 Nov 2016 15:16 Cal: peptide 25 Oct 2016 15:11
 Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 22, P.Ext. @ 1000 (bin 56)
 %Int. 422 mV Profiles 1-90: Threshold 25% Centroid [Adaptive]

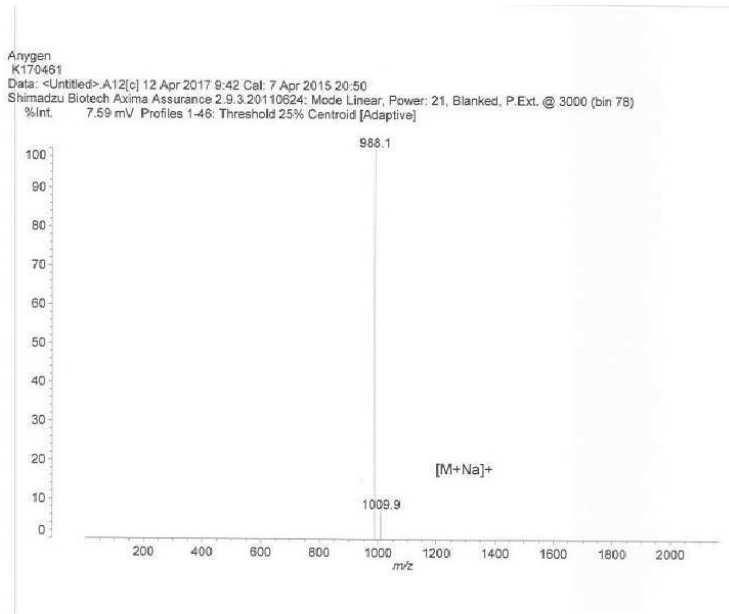


도면96

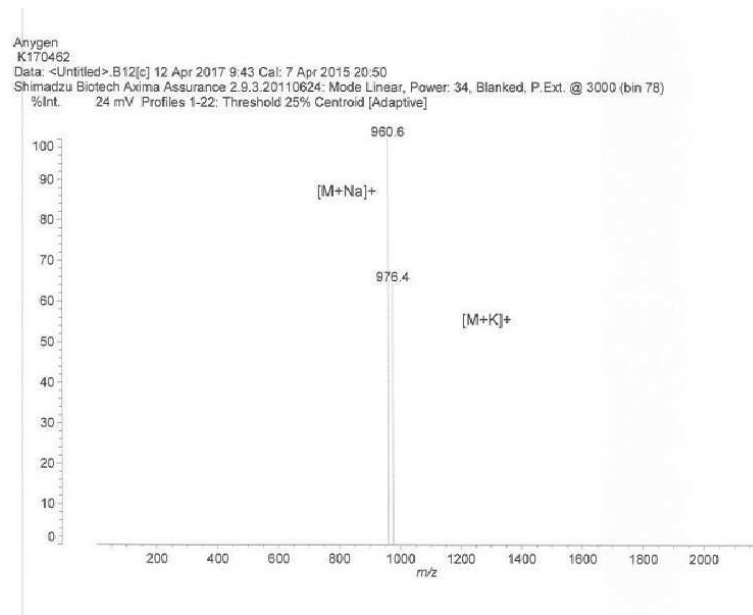
Anygen
 K161416
 Data: <Untitled> N18[c] 27 Oct 2016 14:10 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11
 Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Mode Linear, Power: 32, Blanked, P.Ext. @ 2000 (bin 64)
 %Int. 166 mV Profiles 1-39: Threshold 25% Centroid [Adaptive]



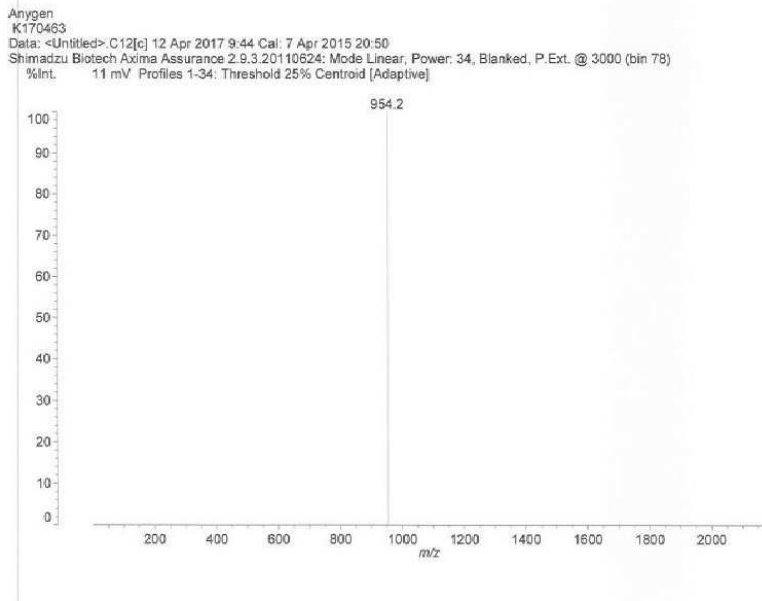
도면97



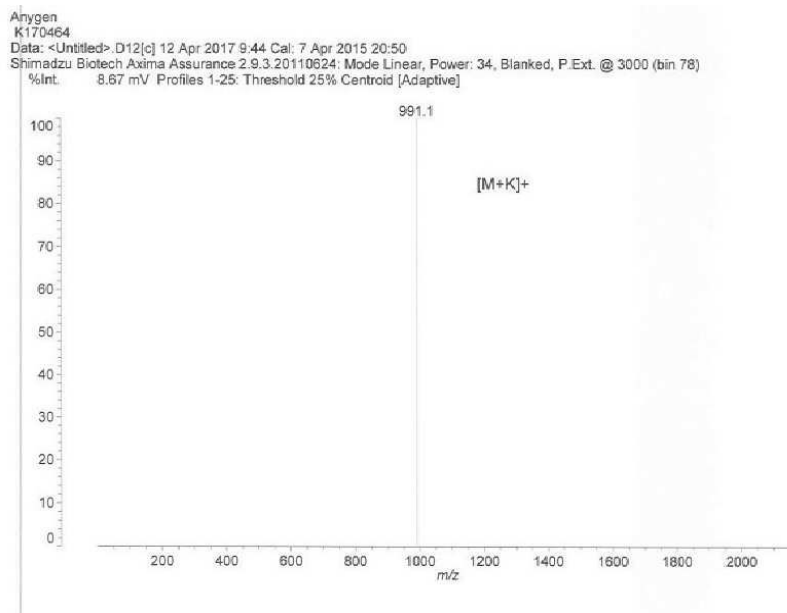
도면98



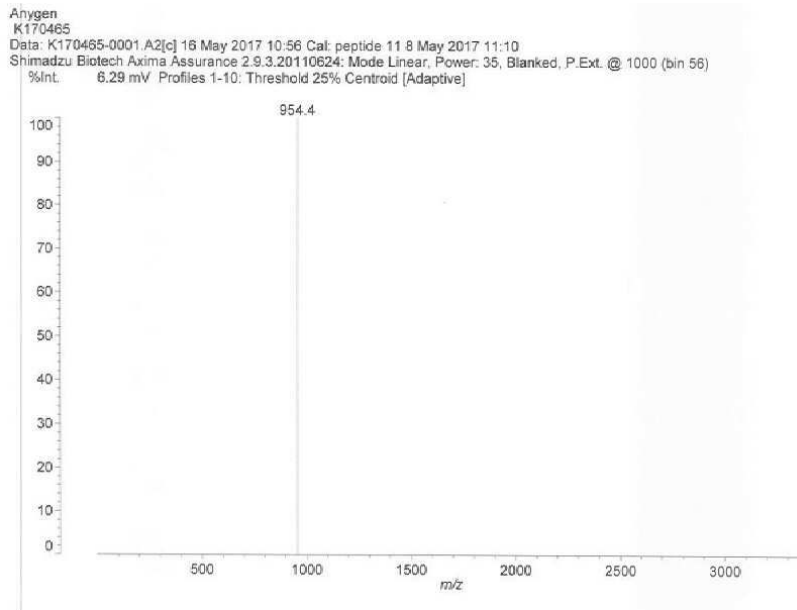
도면99



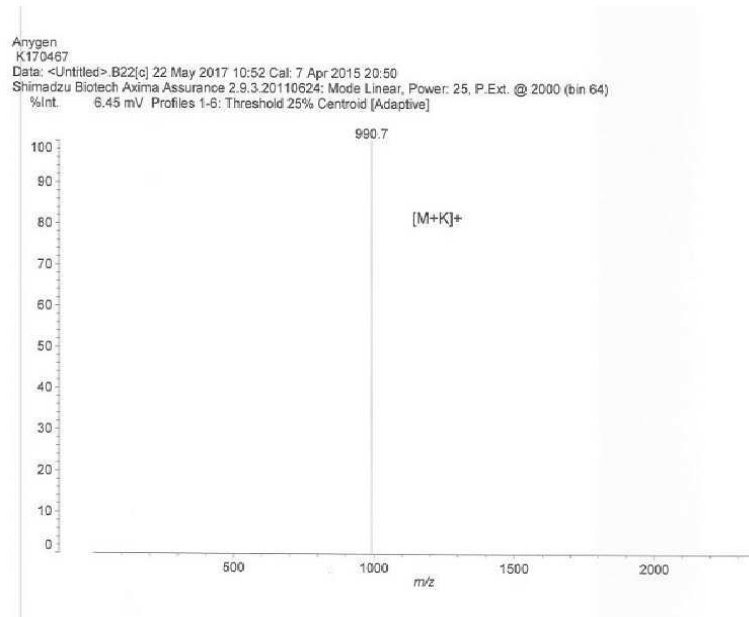
도면100



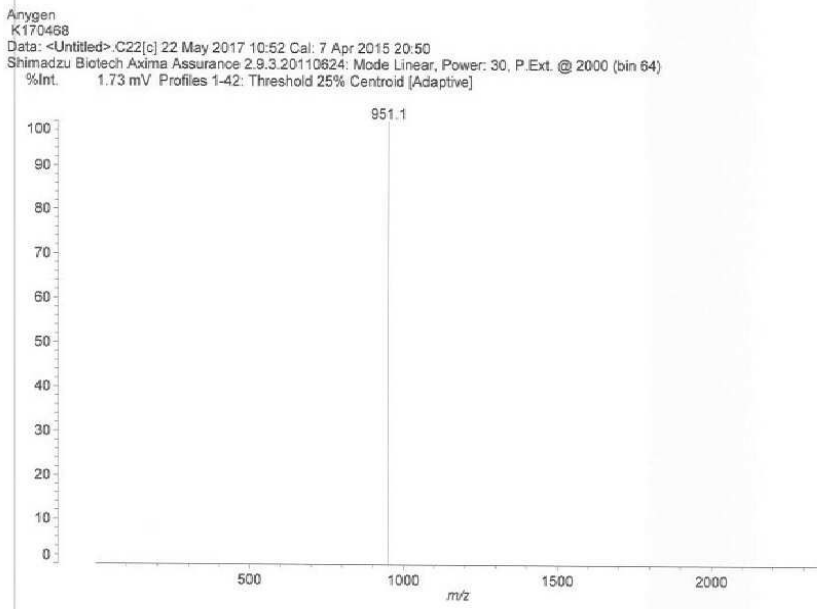
도면101



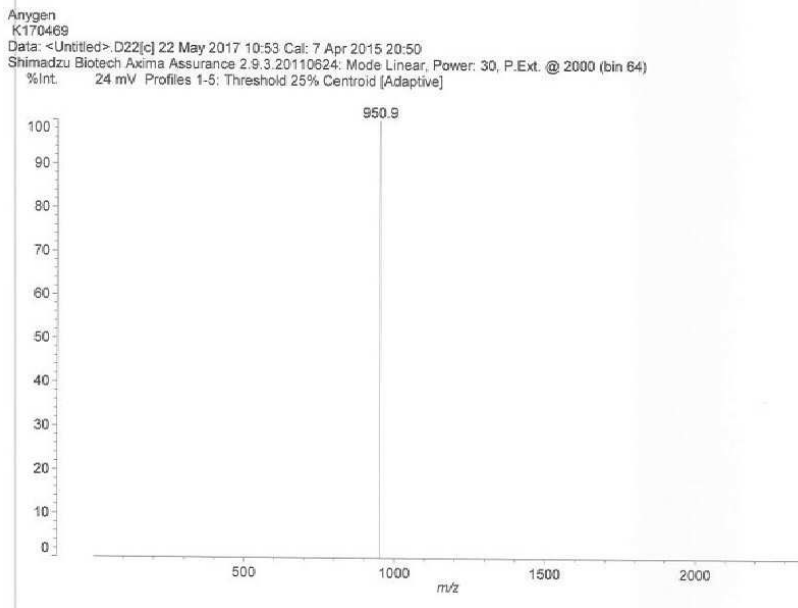
도면102



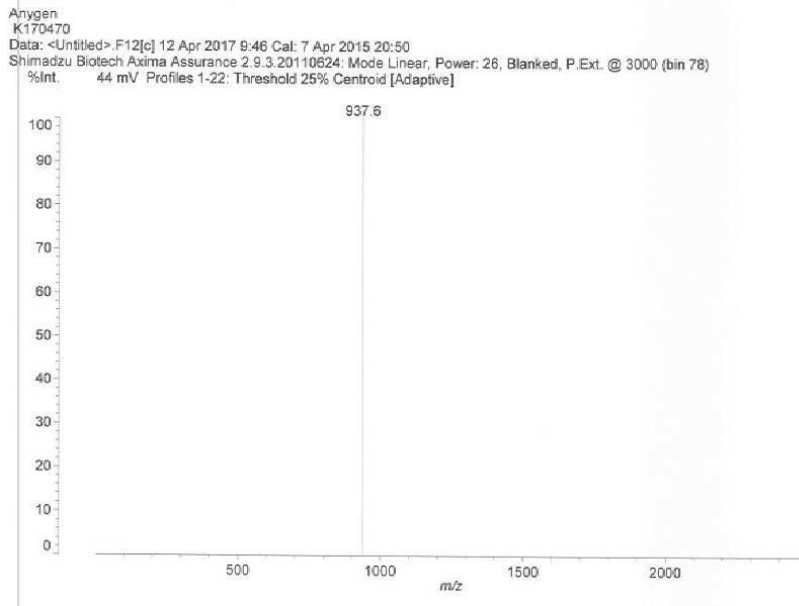
도면103



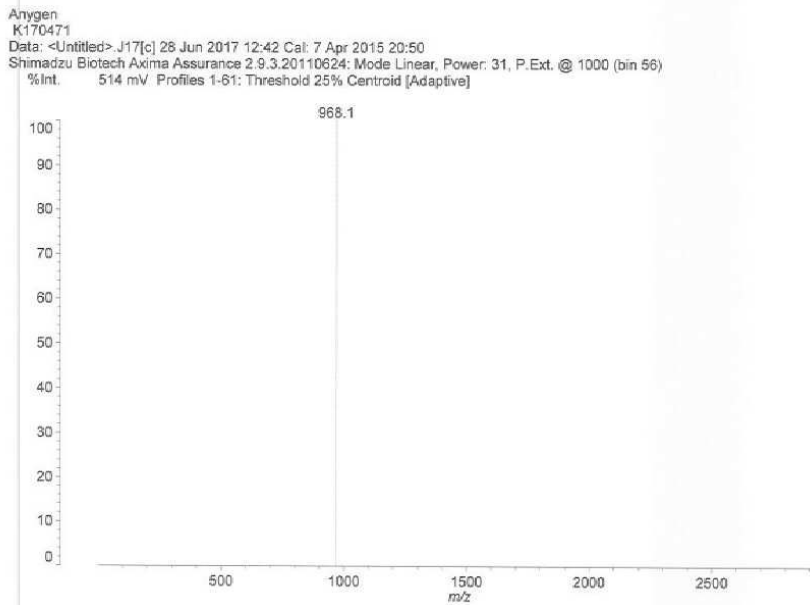
도면104



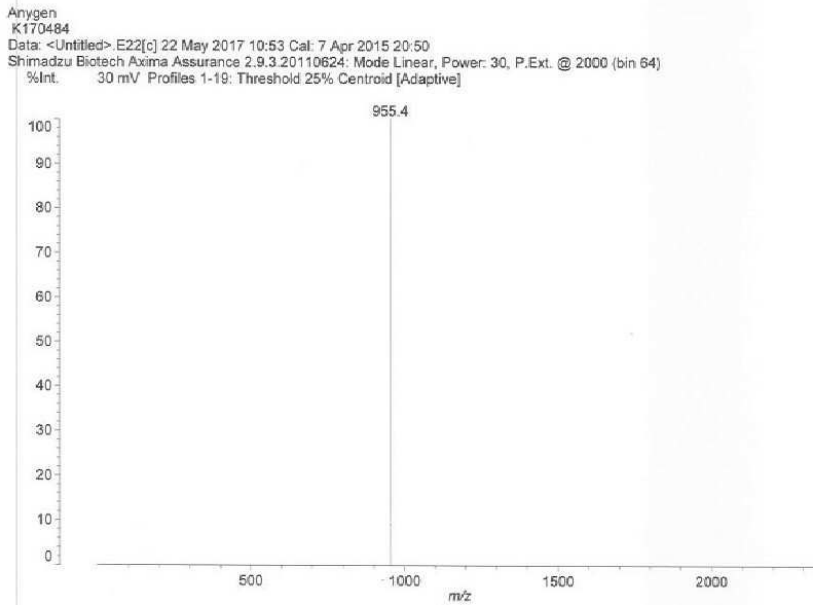
도면105



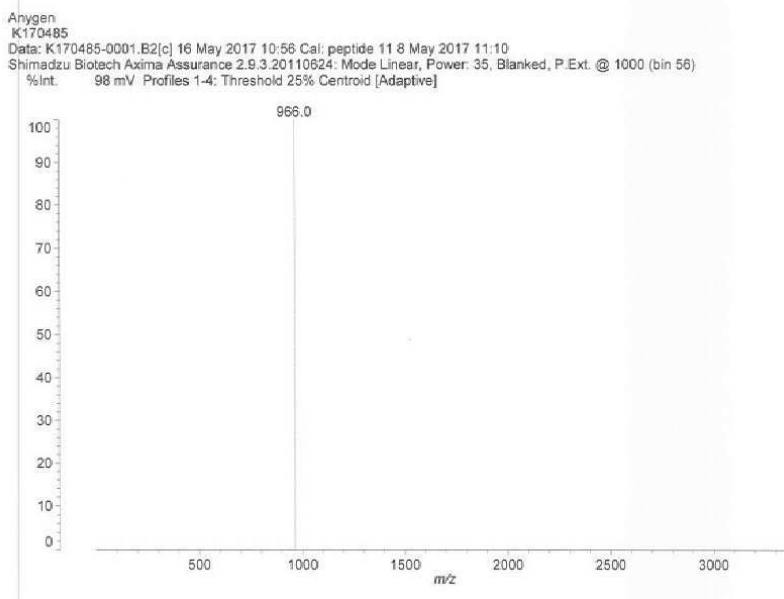
도면106



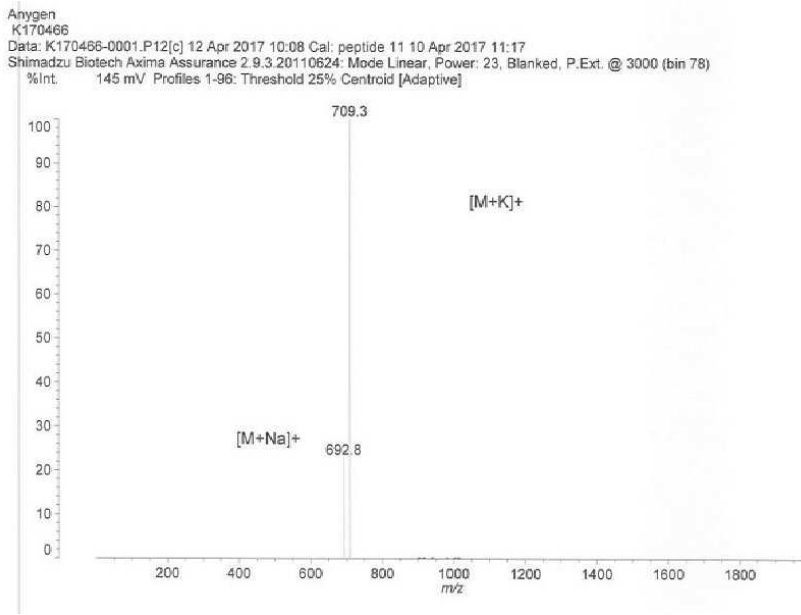
도면107



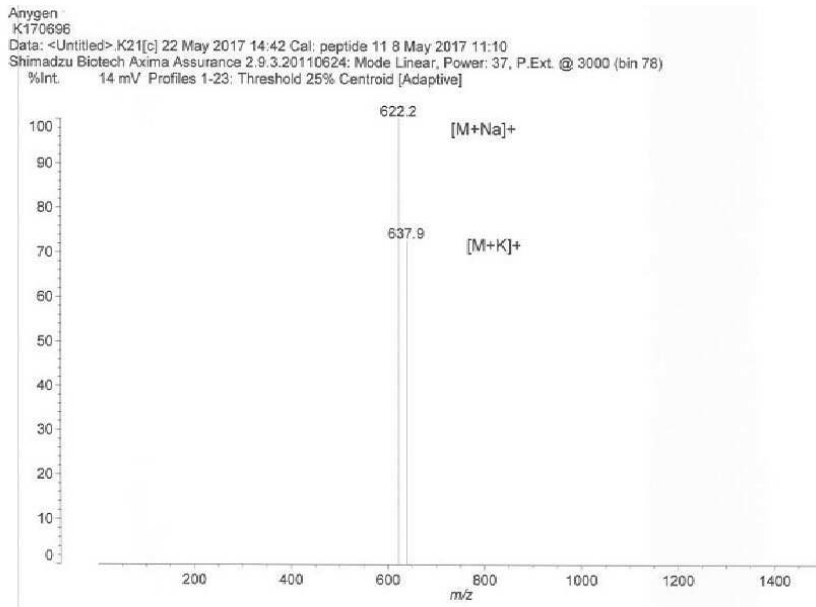
도면108



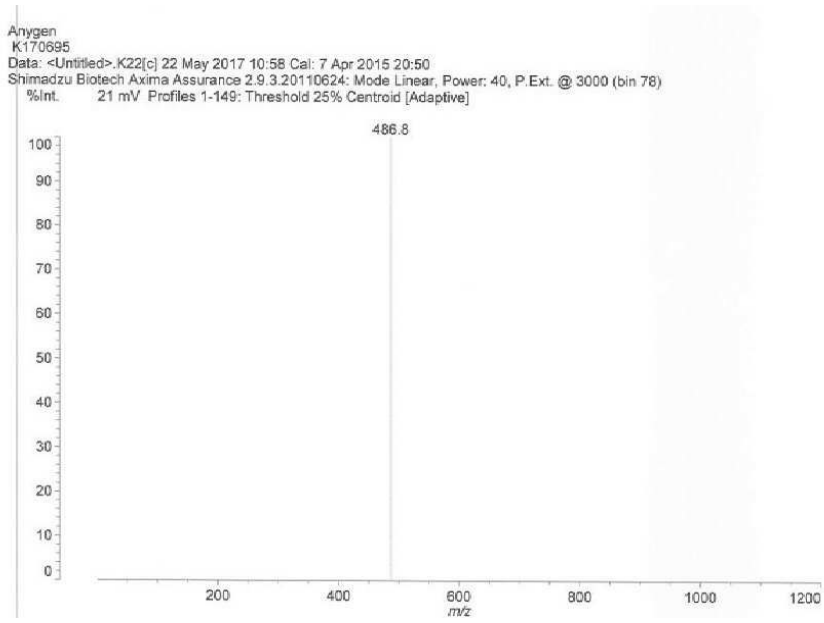
도면109



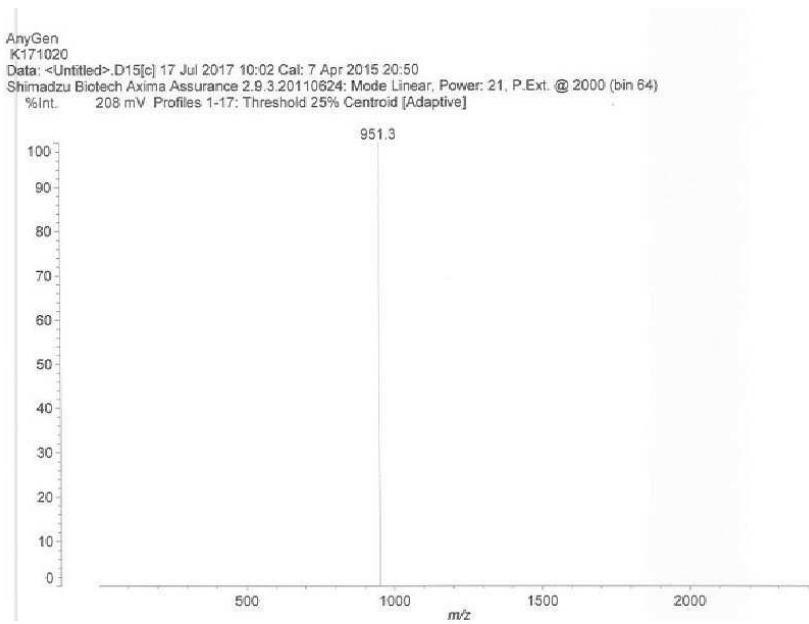
도면110



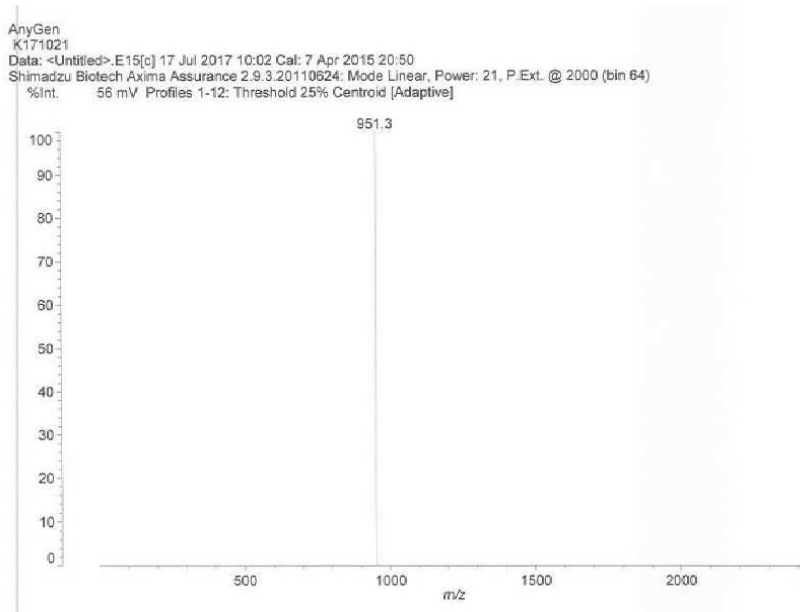
도면111



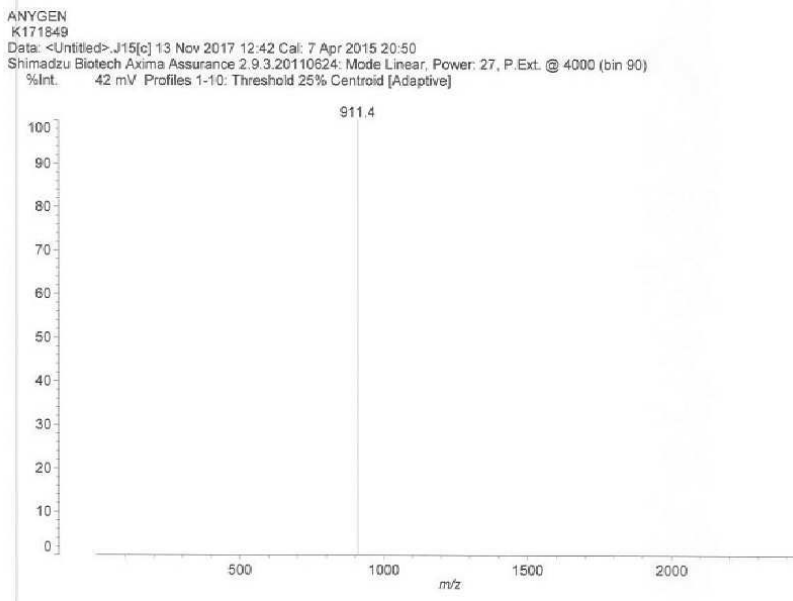
도면112



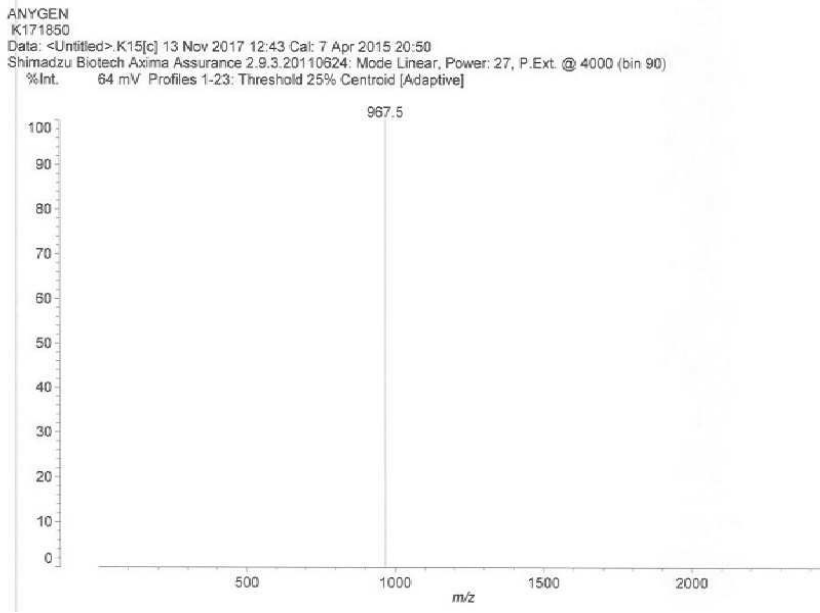
도면113



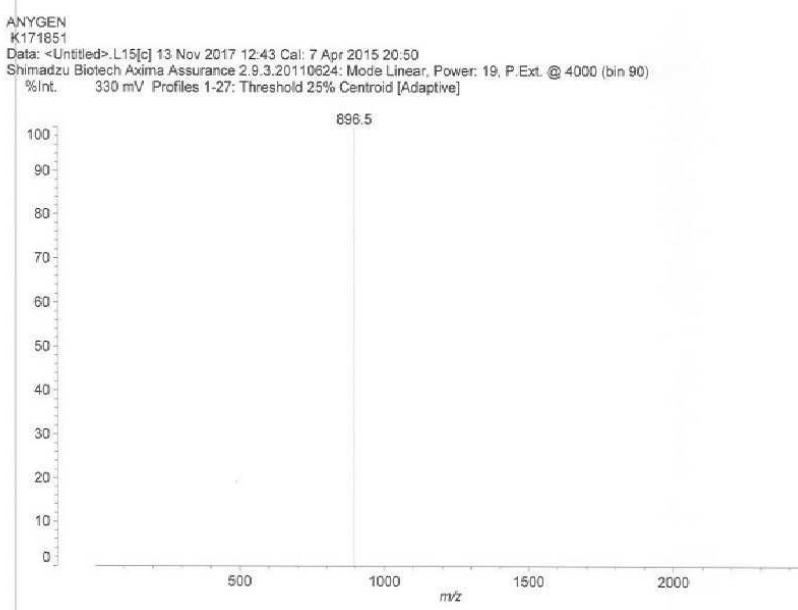
도면114



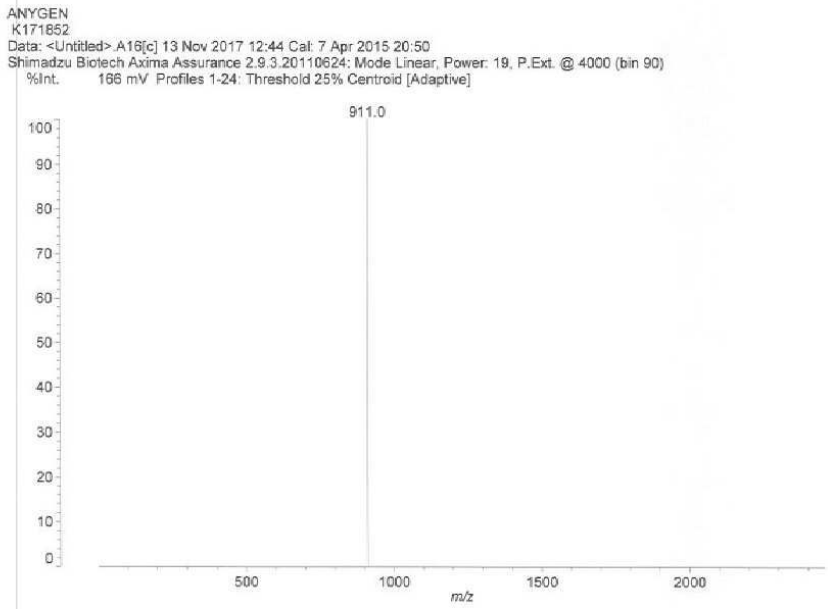
도면115



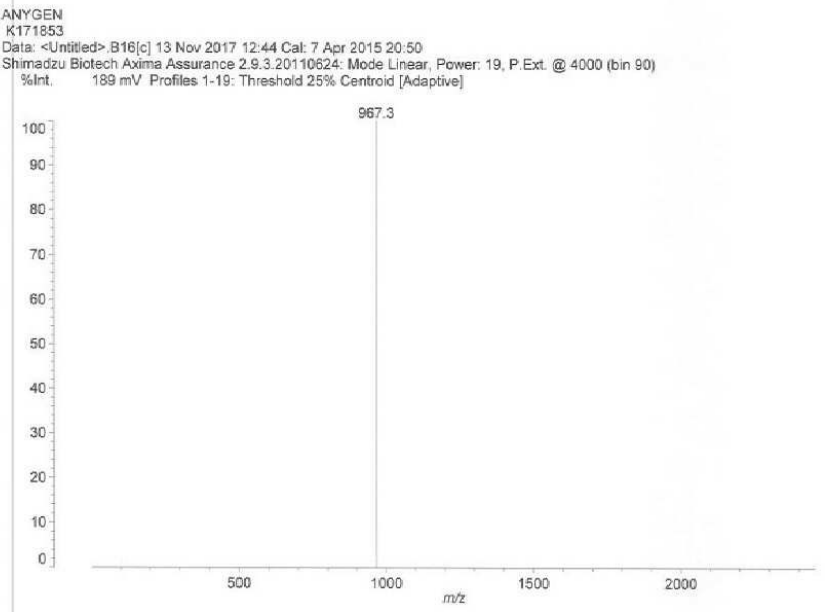
도면116



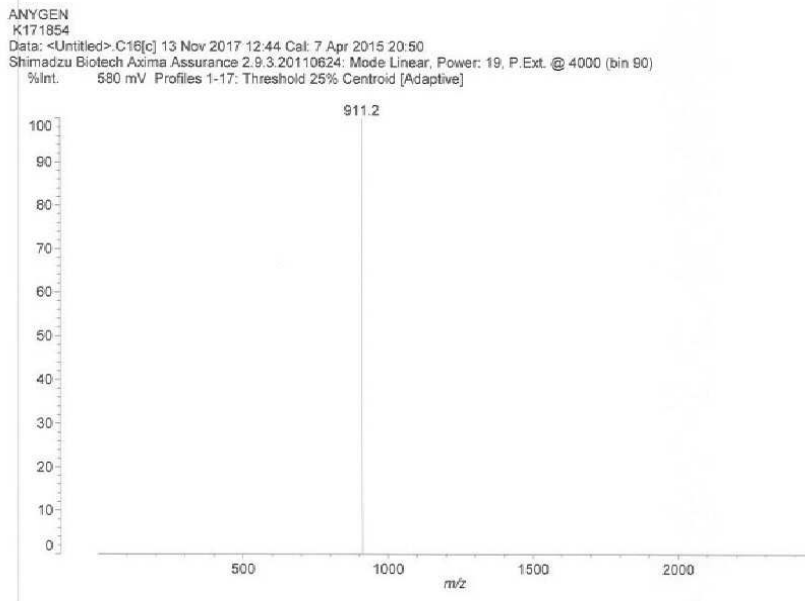
도면117



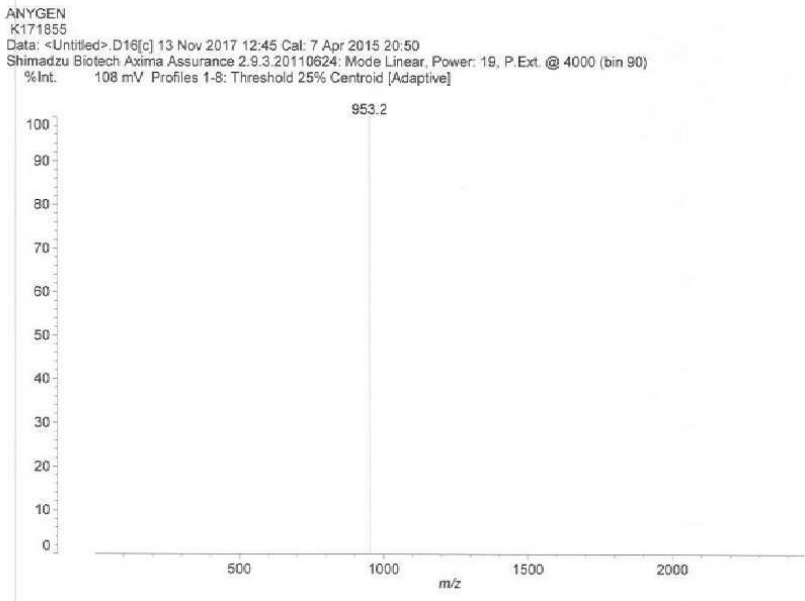
도면118



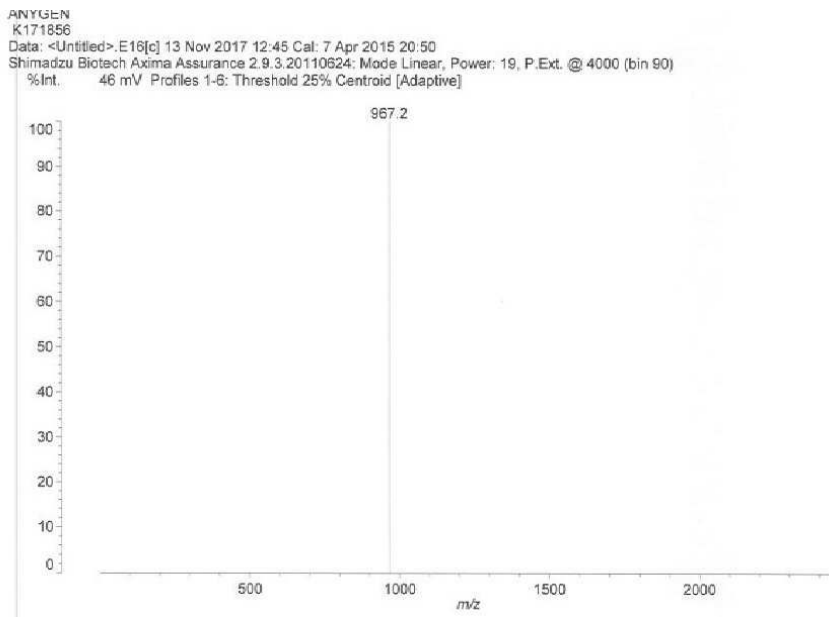
도면119



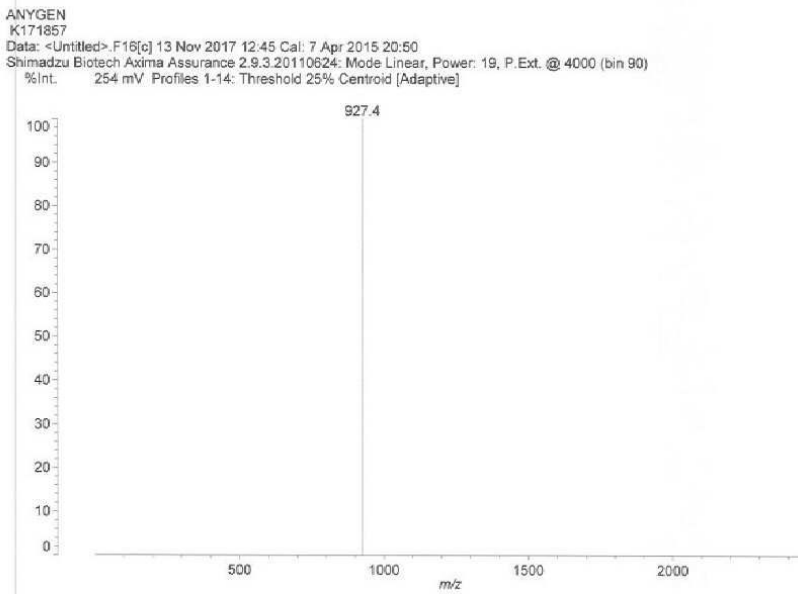
도면120



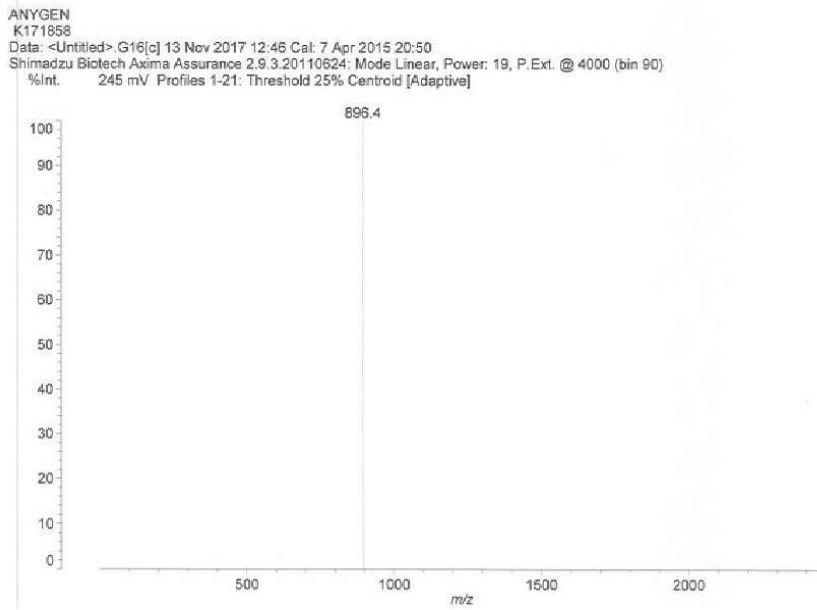
도면121



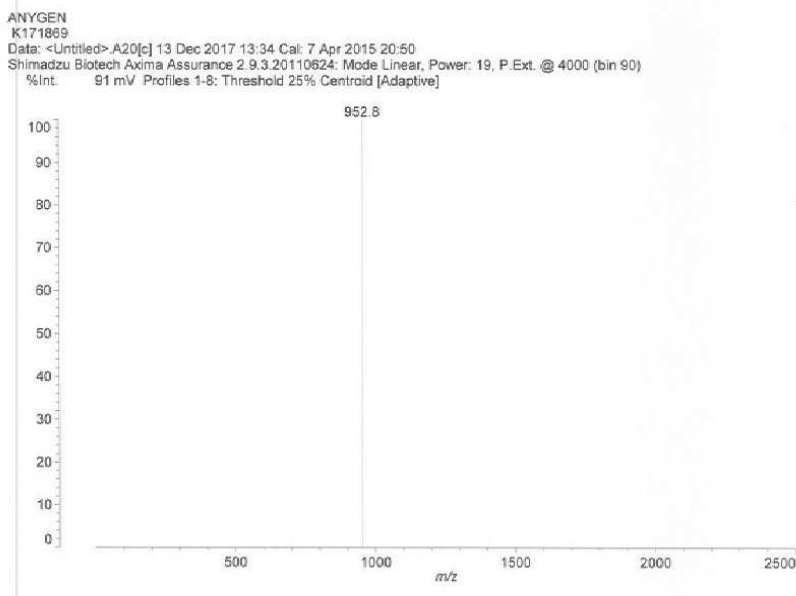
도면122



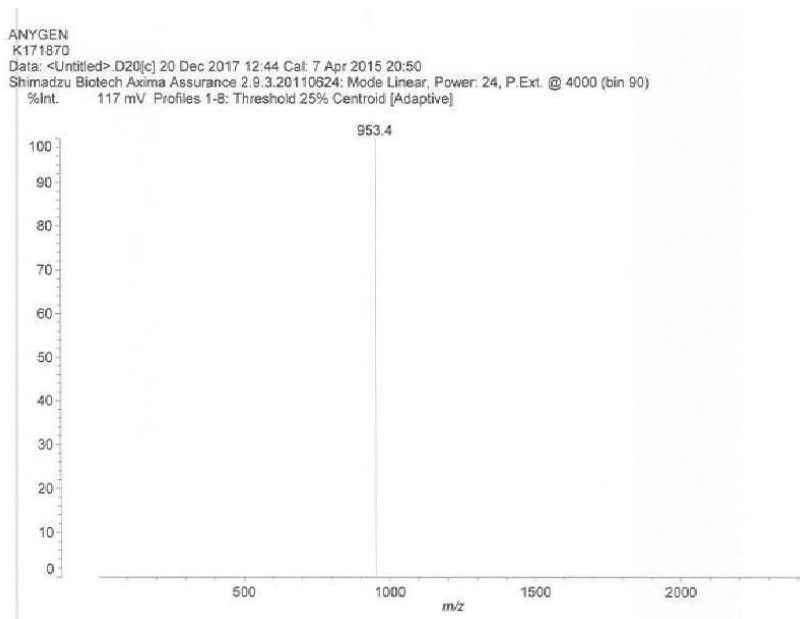
도면123



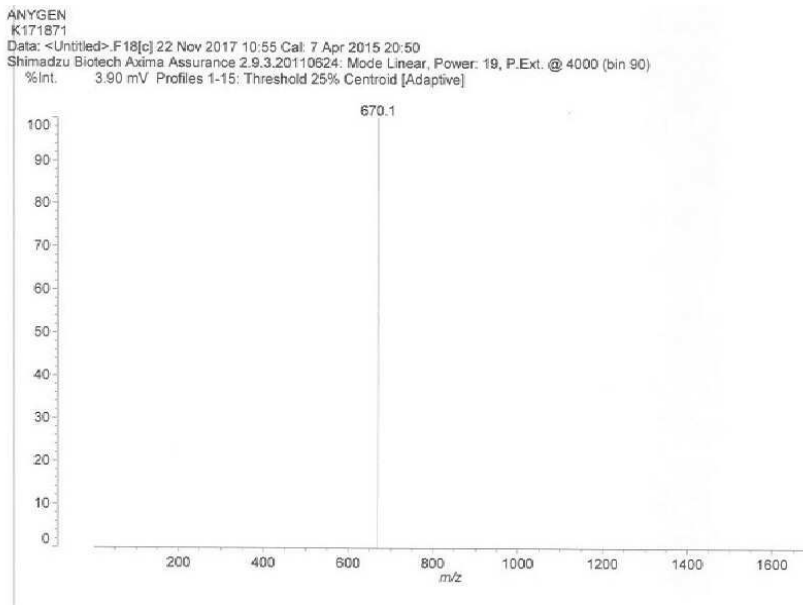
도면124



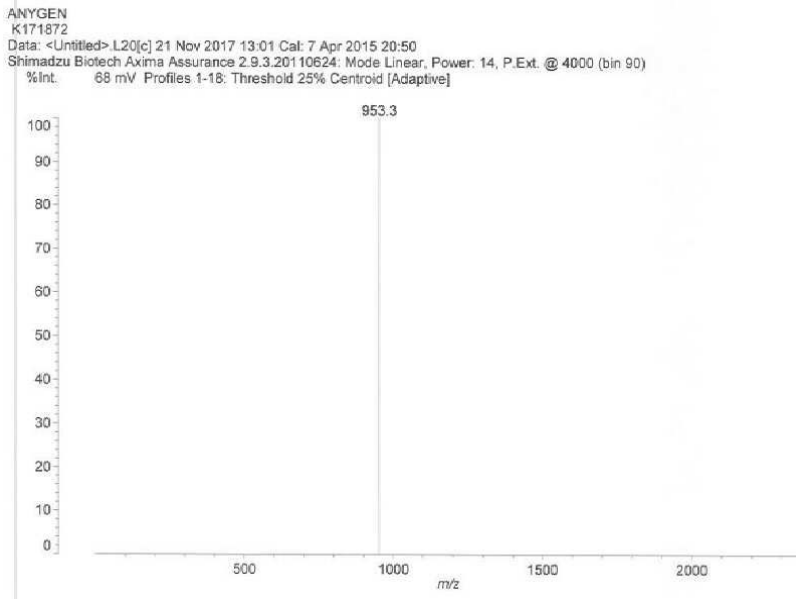
도면125



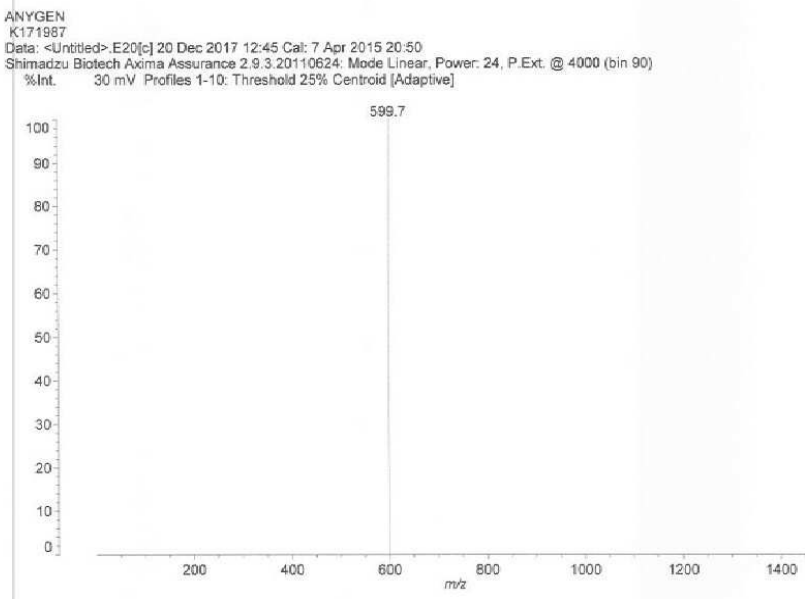
도면126



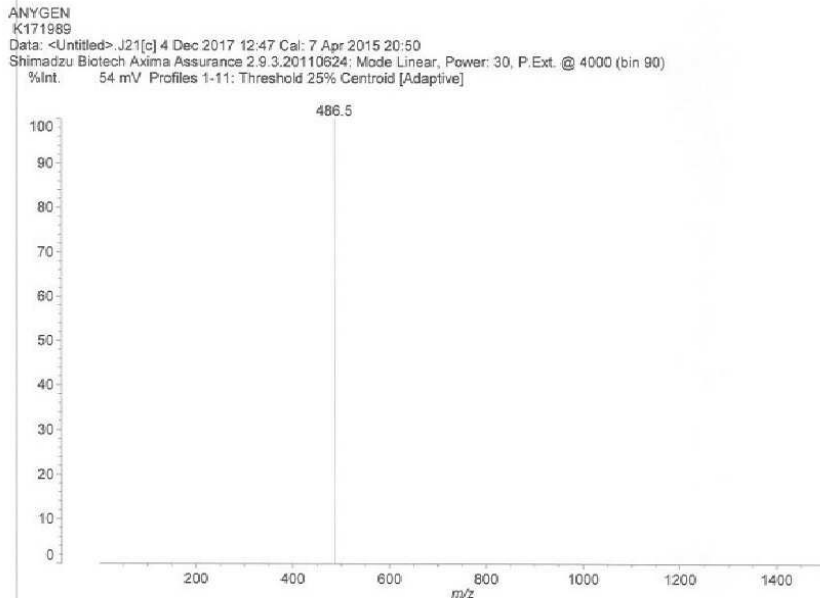
도면127



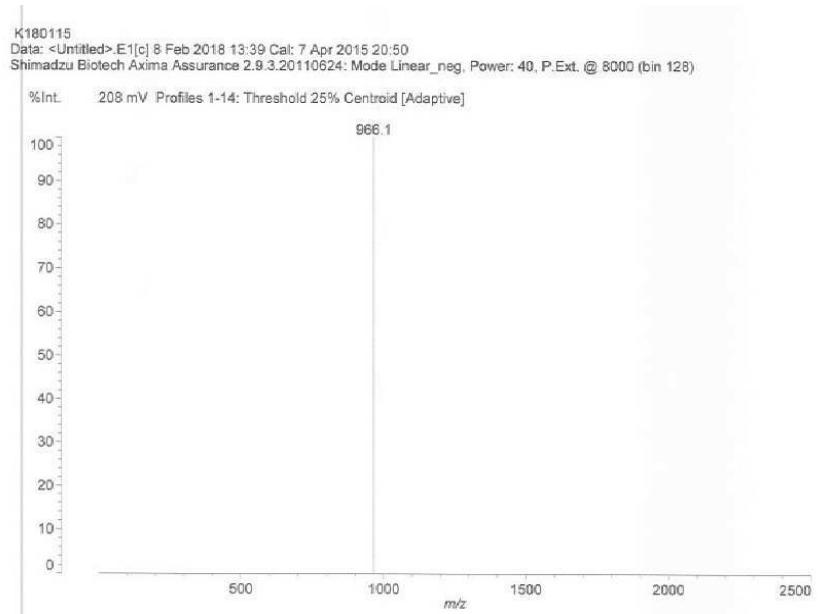
도면128



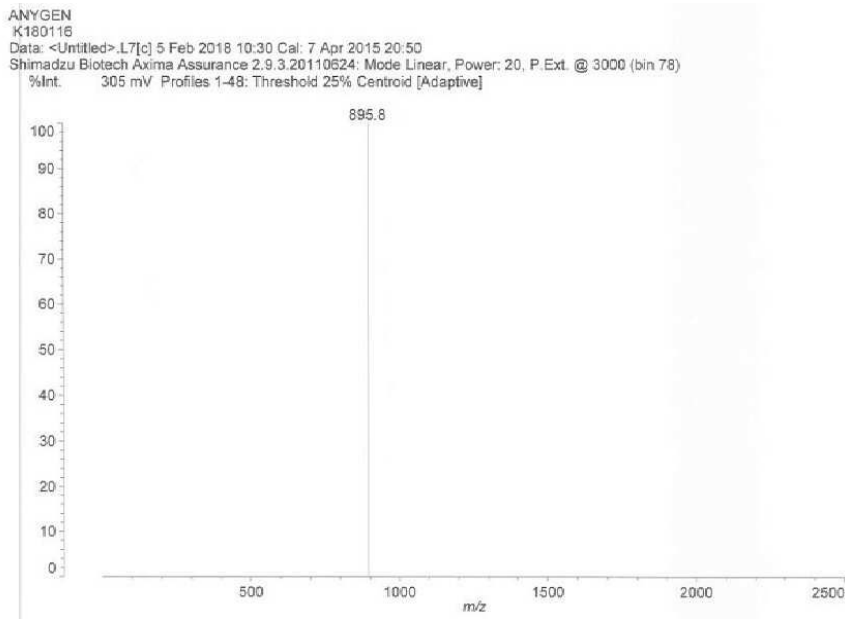
도면129



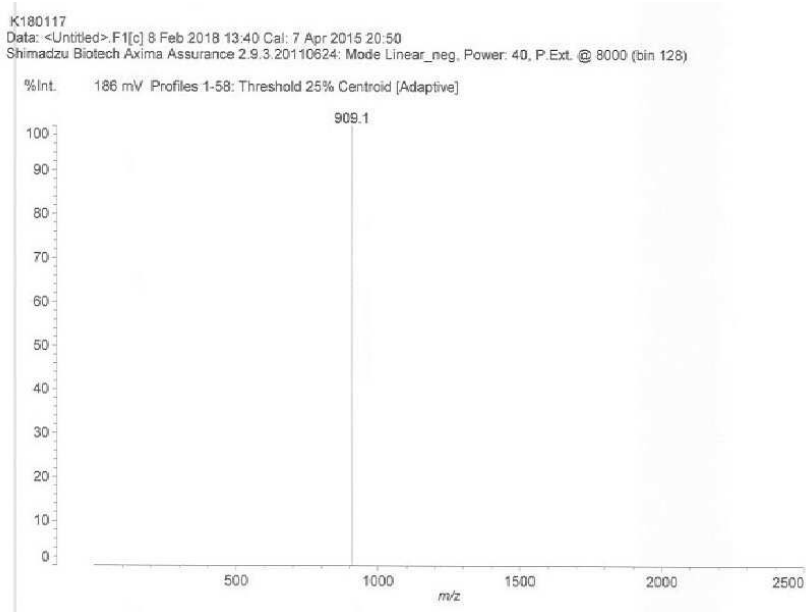
도면130



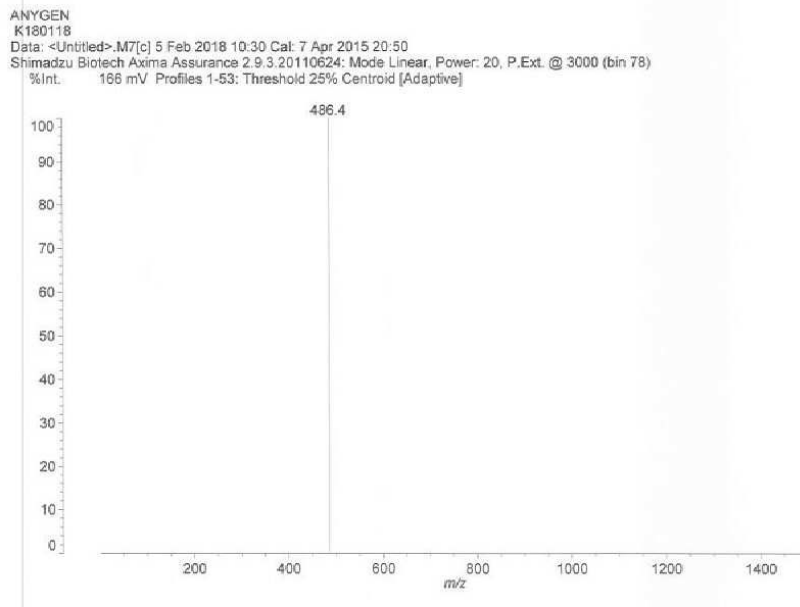
도면131



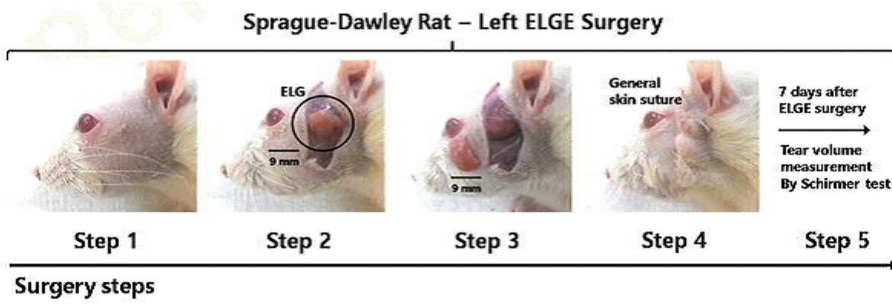
도면132



도면133



도면134



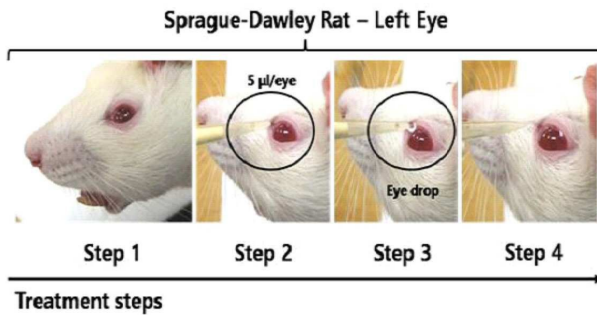
도면135

Groups	Items	Body weights at			Body weight gains [B-A]
		ELGE surgery*	First test material topical eye drop [A]	24 hrs after last treatment [B]*	
Control					
	Sham	213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
	ELGE	215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
Reference					
	DS	220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
Test materials (0.3% solutions)					
	YY-102	211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
	YDE-01	212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
	YDE-02	210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
	YDE-03	212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
	YDE-04	217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
	YDE-05	212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
	YDE-06	212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
	YDE-07	219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
	YDE-08	213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
	YDE-09	215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
	YDE-10	216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
	YDE-11	219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
	YDE-12	222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
	YDE-13	217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
	YDE-14	216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
	YDE-15	214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
	YDE-16	213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
	YDE-17	214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
	YDE-18	213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
	YDE-19	218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
	YDE-20	217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
	YDE-21	216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
	YDE-22	219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
	YDE-23	219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
	YDE-24	212.13±18.41	298.38±25.85	334.00±31.75	35.63±10.29
	YDE-25	213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
	YDE-26	213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
	YDE-27	214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
	YDE-28	212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

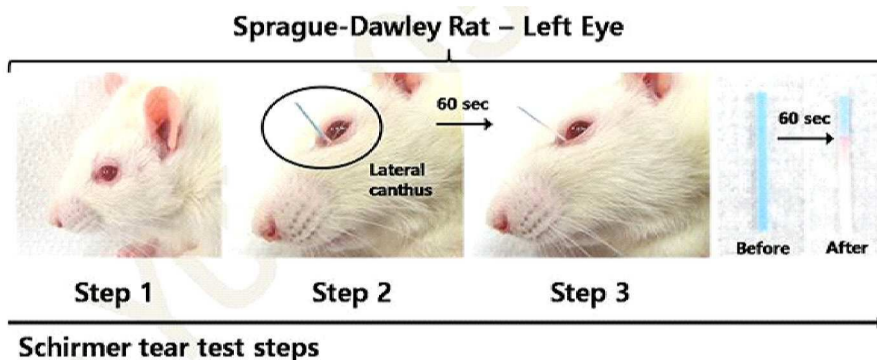
도면136

Groups	Items	Body weights at			Body weight gains [B-A]
		ELGE surgery*	First test material topical eye drop [A]	24 hrs after last treatment [B]*	
Control					
Sham		242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
ELGE		243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
Reference					
DS		246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
YY-101		241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
YY-102		242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
Test materials (0.3% solutions)					
YDE-029		242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
YDE-030		243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
YDE-031		241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
YDE-032		242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
YDE-033		243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
YDE-034		243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
YDE-035		240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
YDE-036		242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
YDE-037		244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
YDE-039		242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
YDE-040		241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
YDE-041		244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
YDE-042		239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
YDE-043		246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

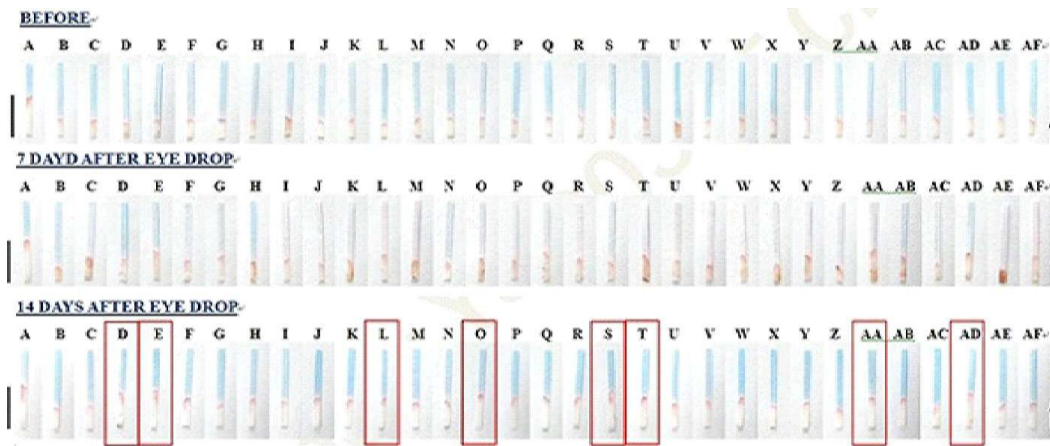
도면137



도면138



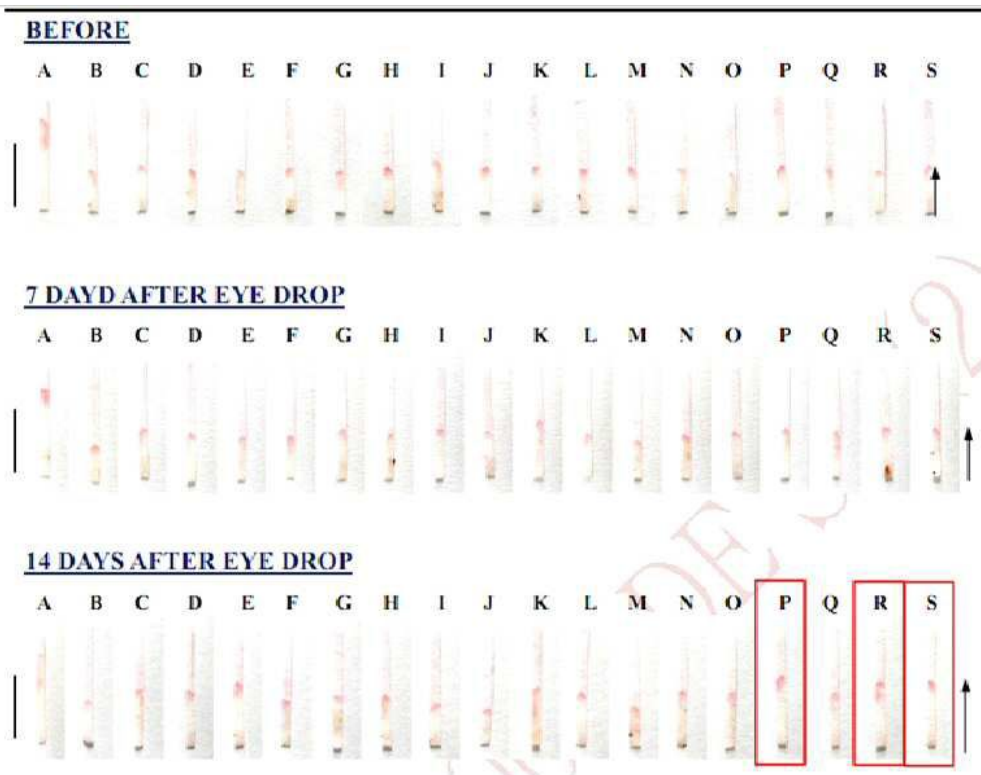
도면139



도면140

Items	Tear volumes (mm) after test material topical eye drop		
	-1 day	7 days	14 days
Control			
Sham	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE	3.54±0.78 ^a	2.65±0.85 ^a	3.27±1.06 ^a
Reference			
DS	3.53±0.66 ^a	4.10±1.07 ^{ad}	4.80±0.94 ^{ad}
Test materials (0.3% solutions)			
YY-102	3.58±0.93 ^a	4.59±1.43 ^{bc}	5.77±1.99 ^{bc}
YDE-01	3.55±0.93 ^a	4.88±1.62 ^{bc}	5.92±2.19 ^{bc}
YDE-02	3.59±0.75 ^a	3.84±1.16 ^a	5.01±1.67 ^{ad}
YDE-03	3.56±0.74 ^a	4.13±1.76 ^{bd}	4.88±1.57 ^{ad}
YDE-04	3.57±0.55 ^a	3.42±1.06 ^a	5.19±1.84 ^{ad}
YDE-05	3.56±0.86 ^a	3.85±0.93 ^a	5.08±1.91 ^{ad}
YDE-06	3.56±0.65 ^a	3.44±1.69 ^a	5.35±1.68 ^{ad}
YDE-07	3.53±0.68 ^a	3.91±1.28 ^a	5.45±1.26 ^{ad}
YDE-08	3.54±0.82 ^a	4.57±1.25 ^{bc}	6.10±2.36 ^{bc}
YDE-09	3.56±0.78 ^a	3.76±1.21 ^a	4.54±1.11 ^a
YDE-10	3.52±0.61 ^a	3.42±1.31 ^a	4.35±1.36 ^a
YDE-11	3.56±0.88 ^a	4.22±1.45 ^{bd}	6.16±2.16 ^{bc}
YDE-12	3.55±0.71 ^a	3.68±0.99 ^a	5.67±1.86 ^{bc}
YDE-13	3.55±0.49 ^a	5.27±1.50 ^{bc}	5.49±1.92 ^{bc}
YDE-14	3.55±0.66 ^a	3.81±1.21 ^a	5.62±1.85 ^{bc}
YDE-15	3.54±0.73 ^a	4.03±2.19 ^{bd}	6.65±2.13 ^{bc}
YDE-16	3.56±0.93 ^a	4.59±1.13 ^{bc}	5.98±2.27 ^{bc}
YDE-17	3.54±0.91 ^a	4.00±1.22 ^{bd}	4.89±1.50 ^a
YDE-18	3.58±0.68 ^a	3.75±1.54 ^a	4.99±1.60 ^{ad}
YDE-19	3.58±0.63 ^a	4.84±1.39 ^{bc}	4.52±1.07 ^a
YDE-20	3.56±0.86 ^a	3.41±1.47 ^a	4.20±1.35 ^a
YDE-21	3.55±0.72 ^a	4.08±1.33 ^{bd}	4.90±1.13 ^a
YDE-22	3.50±0.75 ^a	3.19±0.67 ^a	4.10±0.95 ^a
YDE-23	3.51±0.72 ^a	5.32±2.30 ^{bc}	5.78±2.23 ^{bc}
YDE-24	3.53±0.63 ^a	3.85±1.30 ^a	5.72±1.36 ^{bc}
YDE-25	3.56±0.75 ^a	3.21±0.72 ^a	4.72±2.19 ^a
YDE-26	3.57±0.57 ^a	4.32±1.47 ^{bd}	6.01±1.83 ^{bc}
YDE-27	3.57±0.64 ^a	2.82±0.86 ^a	3.95±1.52 ^a
YDE-28	3.56±0.91 ^a	4.04±0.99 ^{bd}	4.73±1.18 ^a

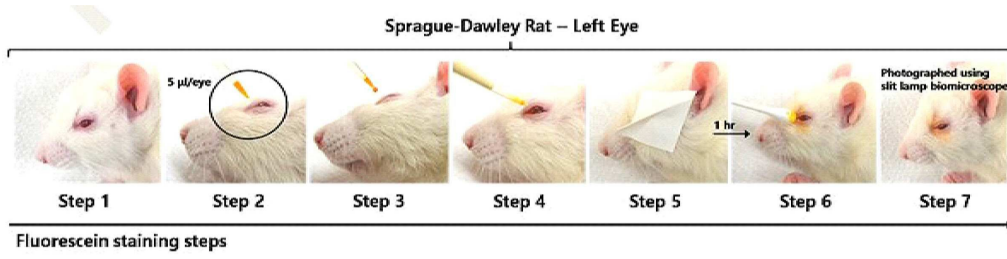
도면141



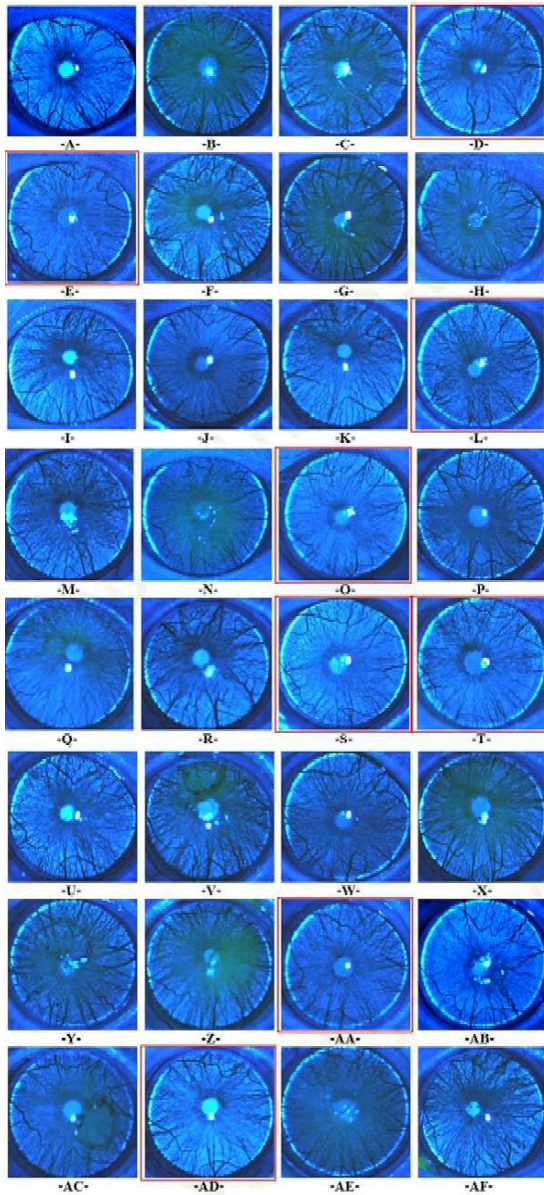
도면142

Groups	Items	Tear volumes (mm) after test material topical eye drop		
		-1 day	7 days	14 days
Control				
	Sham	10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
	ELGE	4.81±1.09 ^a	4.37±0.83 ^b	4.70±0.65 ^b
Reference				
	DS	4.74±1.30 ^a	5.72±1.28 ^{be}	6.56±1.15 ^{bd}
	YY-101	4.86±1.08 ^a	5.36±0.68 ^{be}	6.25±0.68 ^{bd}
	YY-102	4.94±0.71 ^a	5.77±1.01 ^{be}	6.60±0.64 ^{bd}
Test materials (0.3% solutions)				
	YDE-029	4.72±1.05 ^a	5.33±1.43 ^b	6.03±1.71 ^b
	YDE-030	4.93±1.15 ^a	5.69±1.79 ^b	6.65±2.17 ^b
	YDE-031	4.70±0.69 ^a	5.63±1.97 ^b	5.91±0.85 ^{be}
	YDE-032	4.94±1.04 ^a	5.58±0.80 ^{be}	5.03±0.93 ^b
	YDE-033	4.77±1.32 ^a	4.99±1.20 ^b	4.54±1.16 ^b
	YDE-034	4.88±1.07 ^a	6.16±1.01 ^{bd}	6.43±1.86 ^b
	YDE-035	4.92±1.18 ^a	4.96±0.96 ^b	6.25±0.79 ^{bd}
	YDE-036	4.83±1.07 ^a	4.95±1.05 ^b	5.13±1.03 ^b
	YDE-037	4.68±0.83 ^a	4.98±0.66 ^b	5.80±0.96 ^{be}
	YDE-039	4.81±1.27 ^a	6.04±1.01 ^{bd}	6.44±1.96 ^{be}
	YDE-040	4.77±0.91 ^a	5.77±1.05 ^{be}	8.63±1.53 ^{cd}
	YDE-041	4.87±1.19 ^a	5.01±1.26 ^b	6.25±2.15 ^b
	YDE-042	4.83±0.84 ^a	6.30±1.08 ^{bd}	7.97±1.48 ^{bd}
	YDE-043	4.86±0.81 ^a	5.90±1.06 ^{bd}	8.16±1.42 ^{bd}

도면143



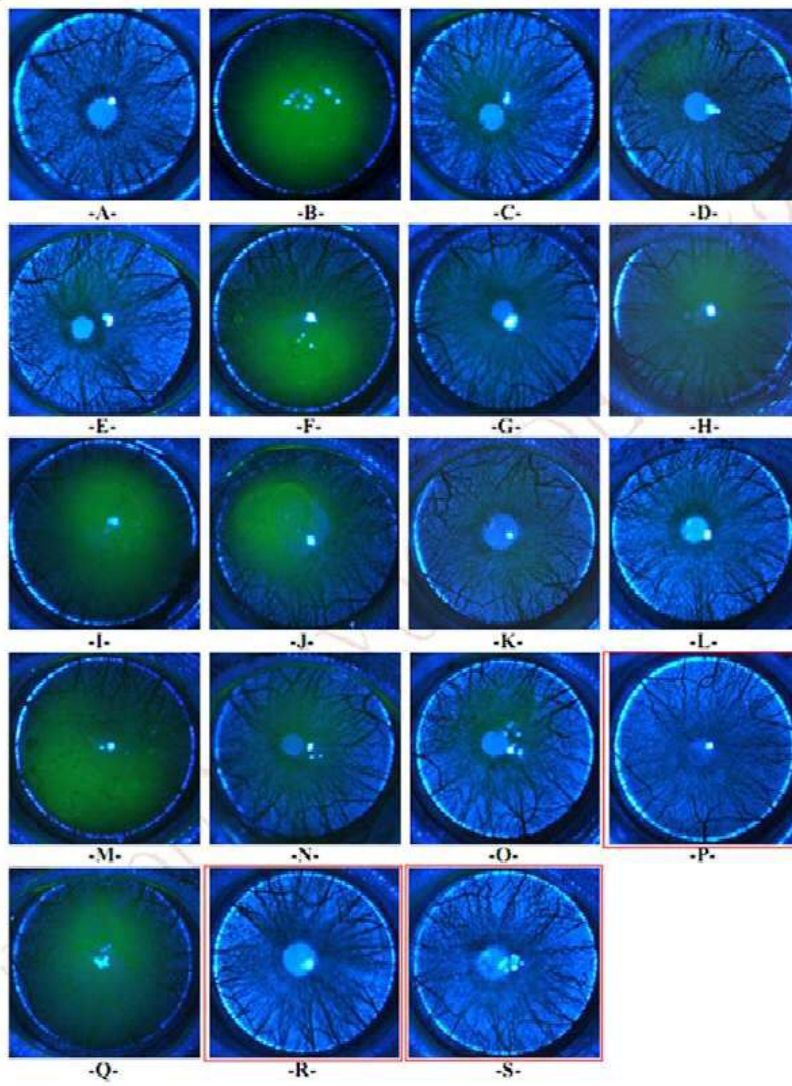
도면144



도면145

Items	Fluorescent stained cornea areas (%)
Control	
Sham	2.62±1.71
ELGE	57.34±12.83 ^a
Reference	
DS	35.40±13.32 ^a
Test materials (0.3% solutions)	
YY-102	27.48±14.37 ^{bc}
YDE-01	25.49±11.62 ^{bc}
YDE-02	38.26±11.25 ^{bc}
YDE-03	40.45±6.46 ^{bc}
YDE-04	35.05±11.74 ^{bc}
YDE-05	37.98±11.53 ^{bc}
YDE-06	33.23±13.26 ^{bc}
YDE-07	32.79±10.77 ^{bc}
YDE-08	20.32±11.87 ^{bc}
YDE-09	41.50±7.86 ^{bc}
YDE-10	49.29±12.06 ^a
YDE-11	18.11±11.61 ^{bc}
YDE-12	31.01±11.38 ^{bc}
YDE-13	32.24±7.84 ^{bc}
YDE-14	31.15±10.87 ^{bc}
YDE-15	15.95±6.48 ^{bc}
YDE-16	24.57±10.34 ^{bc}
YDE-17	39.76±7.42 ^{bc}
YDE-18	38.19±10.96 ^{bc}
YDE-19	40.39±12.57 ^{bc}
YDE-20	47.84±13.47 ^a
YDE-21	37.00±10.49 ^{bc}
YDE-22	47.82±10.01 ^a
YDE-23	26.51±8.18 ^{bc}
YDE-24	30.63±10.41 ^{bc}
YDE-25	47.10±11.45 ^a
YDE-26	22.63±11.23 ^{bc}
YDE-27	50.24±11.94 ^a
YDE-28	41.17±10.25 ^{bc}

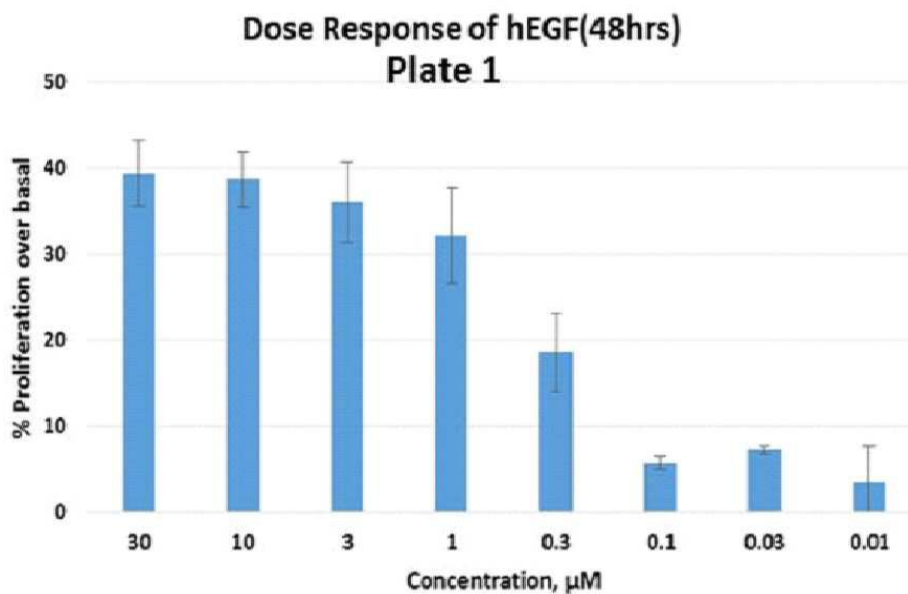
도면146



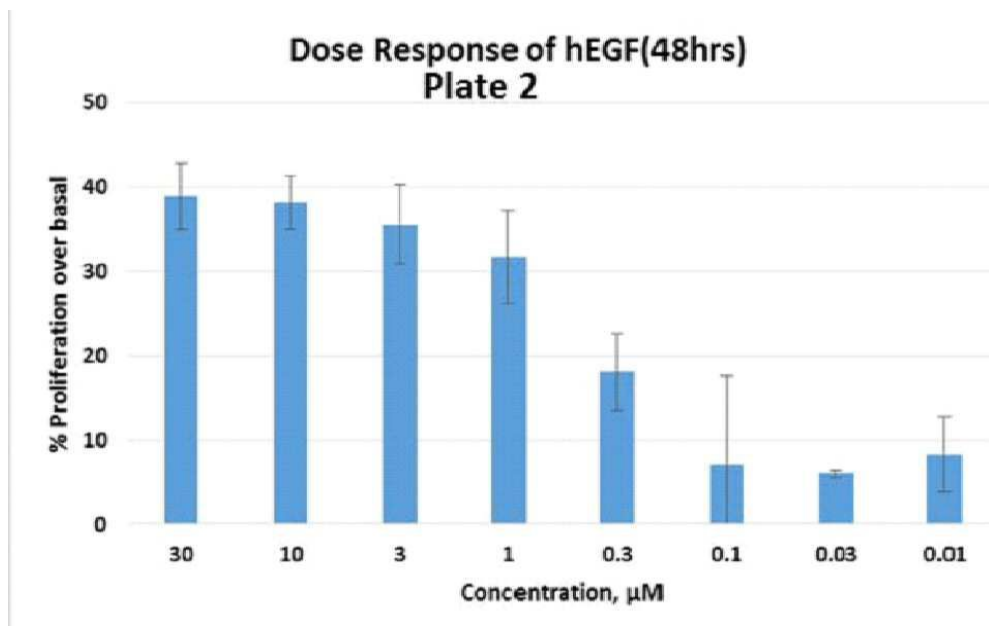
도면147

Groups	Items Fluorescent stained cornea areas (%)
Control	
Sham	1.53±0.65
ELGE	66.71±10.02 ^b
Reference	
DS	30.03±10.97 ^{bd}
YY-101	33.80±11.11 ^{bd}
YY-102	27.89±7.10 ^{bd}
Test materials (0.3% solutions)	
YDE-029	63.45±11.57 ^b
YDE-030	30.60±13.61 ^{bd}
YDE-031	33.35±11.01 ^{bd}
YDE-032	58.90±19.81 ^b
YDE-033	60.55±21.22 ^b
YDE-034	32.17±12.94 ^{bd}
YDE-035	27.62±6.51 ^{bd}
YDE-036	57.87±22.91 ^b
YDE-037	36.30±9.75 ^{bd}
YDE-039	29.94±11.40 ^{bd}
YDE-040	18.33±9.41 ^{bd}
YDE-041	46.38±26.65 ^b
YDE-042	20.72±11.37 ^{bd}
YDE-043	19.04±7.36 ^{bd}

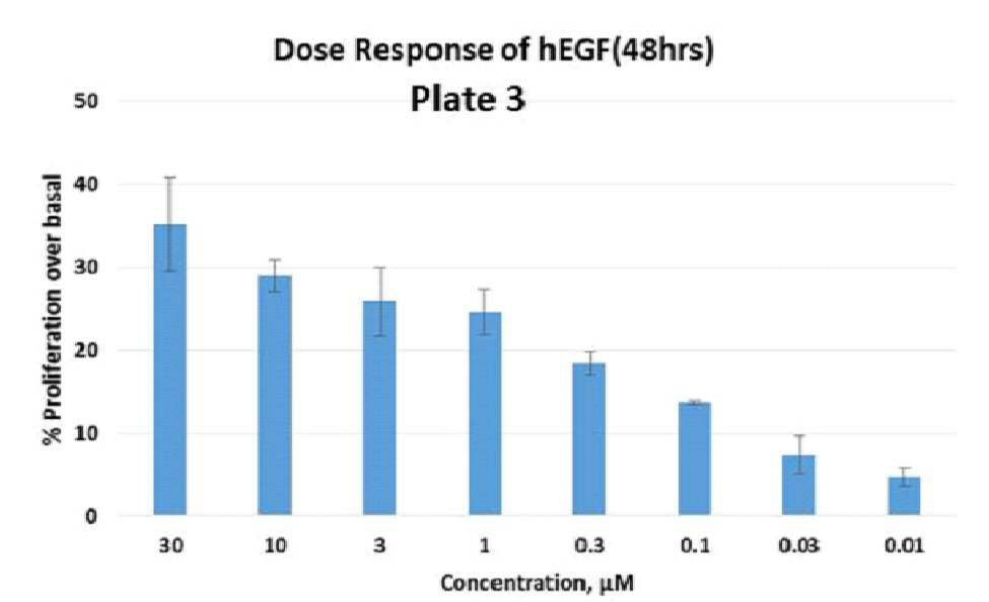
도면148



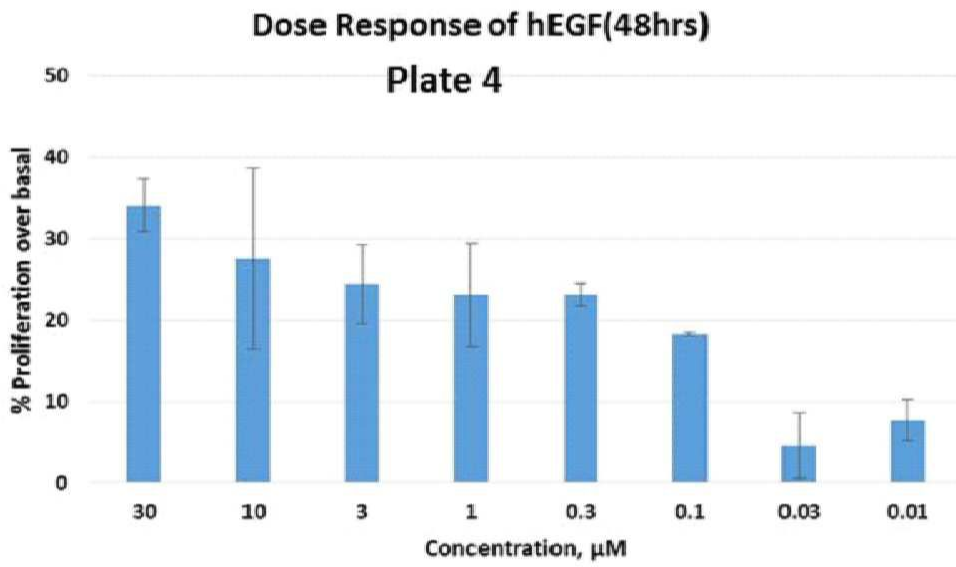
도면149



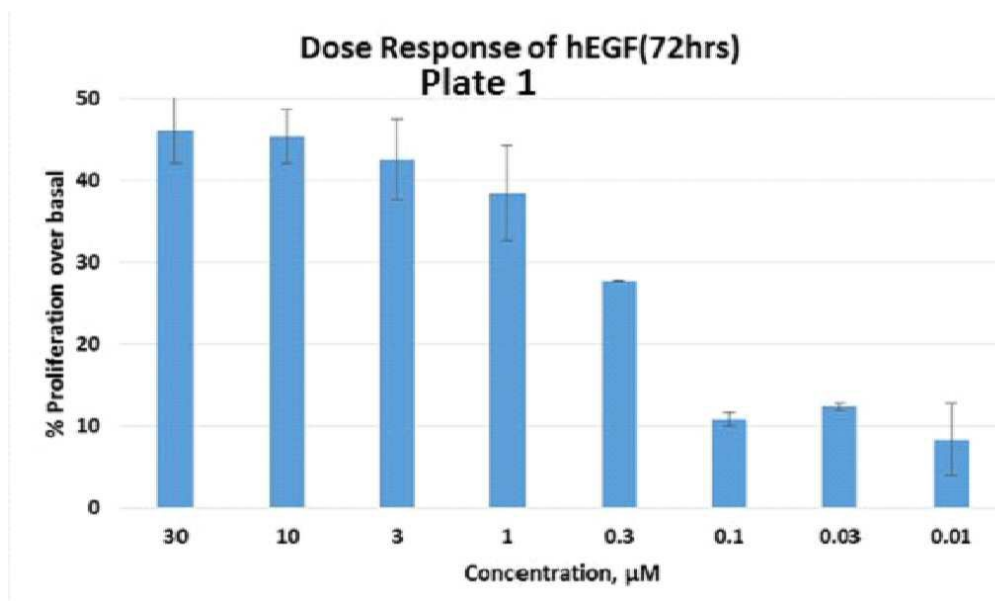
도면150



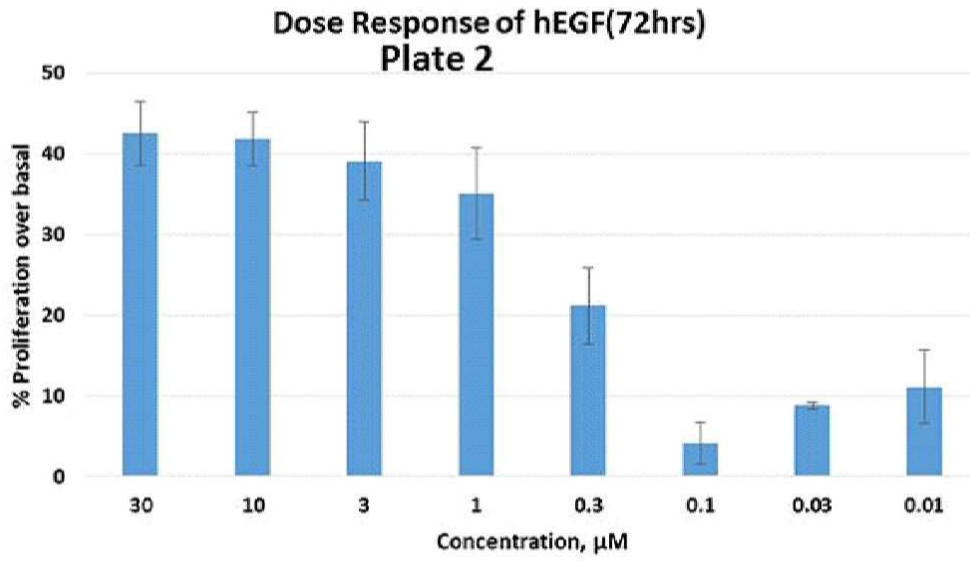
도면151



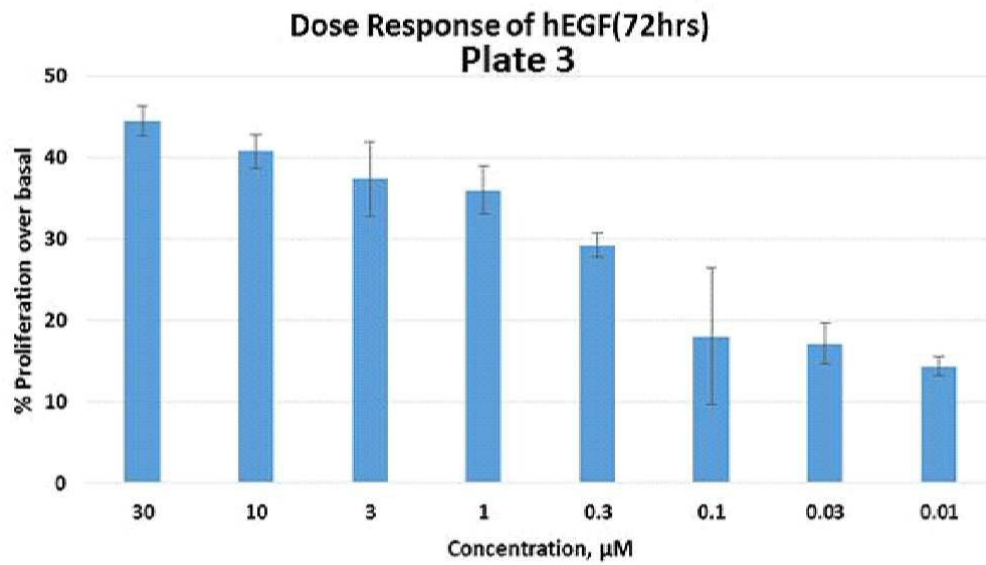
도면152



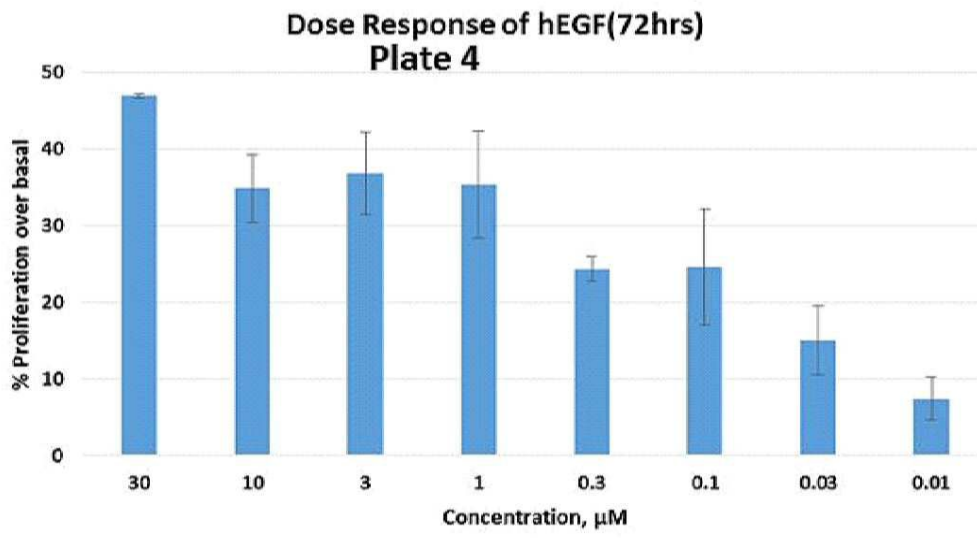
도면153



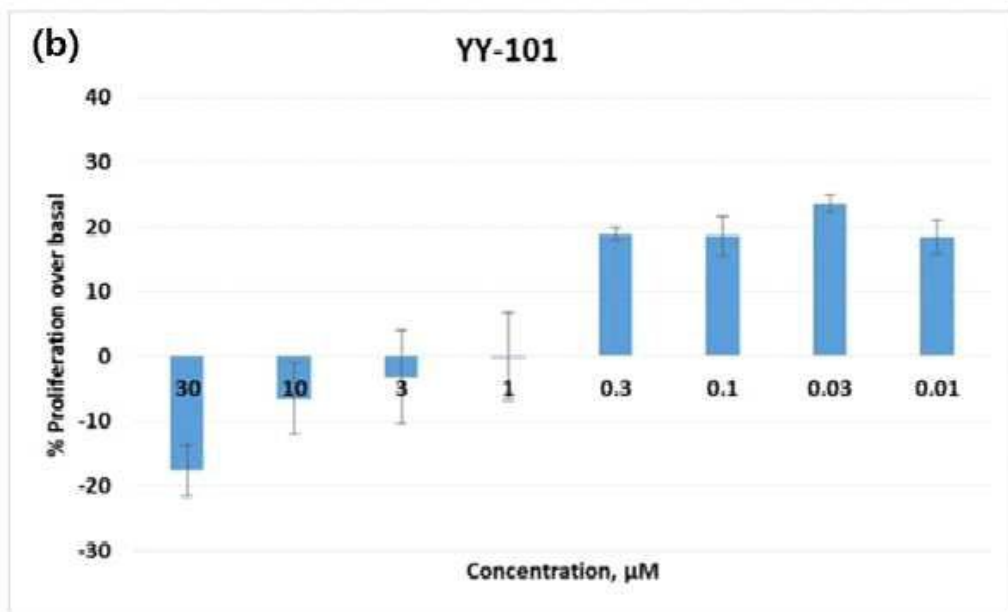
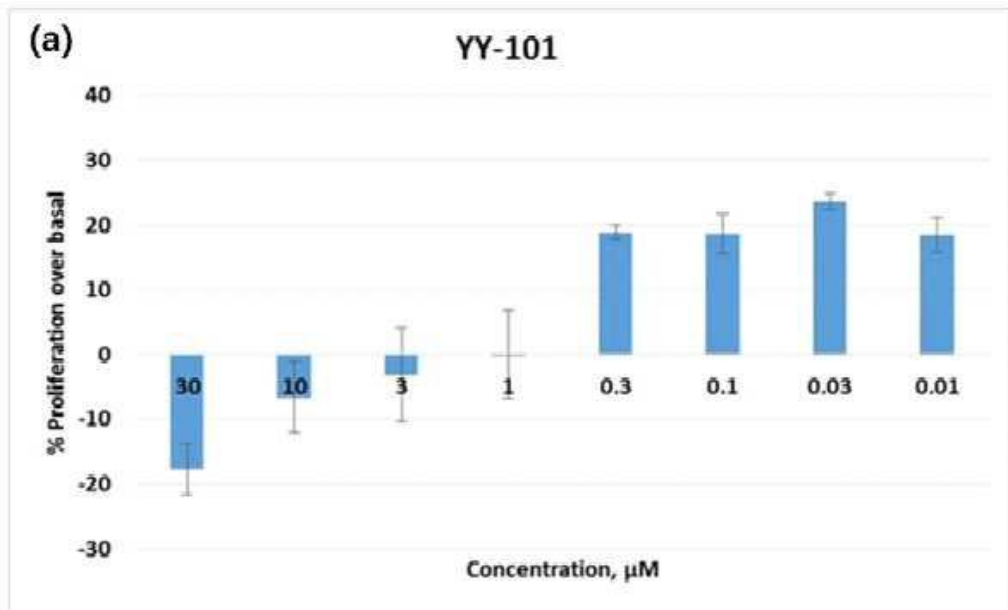
도면154



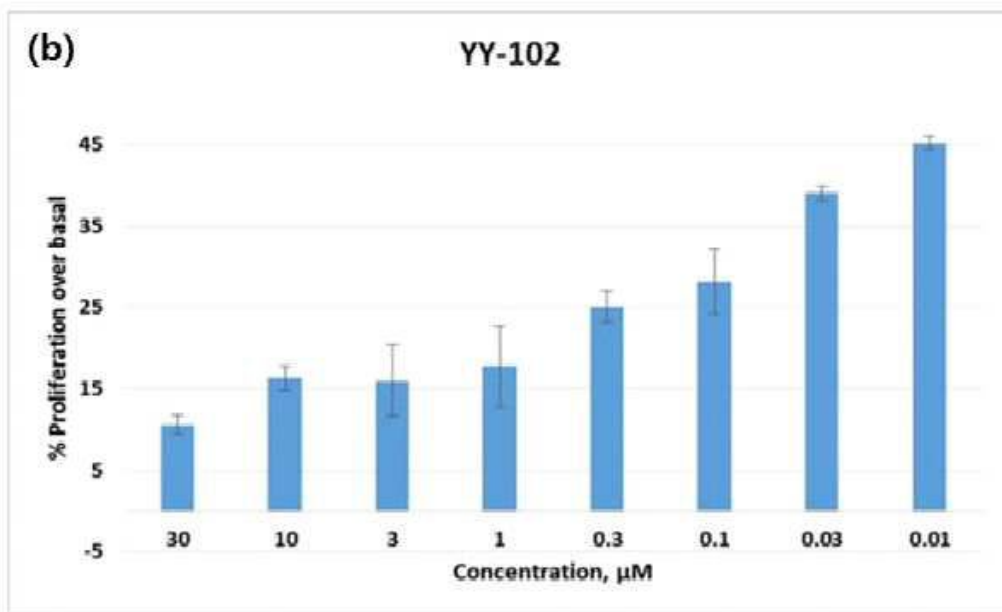
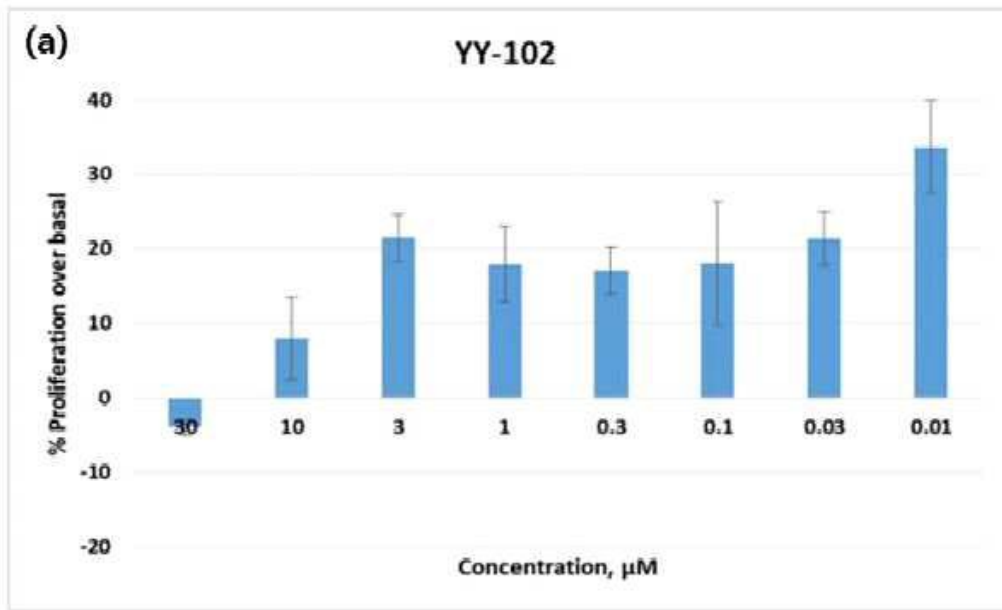
도면155



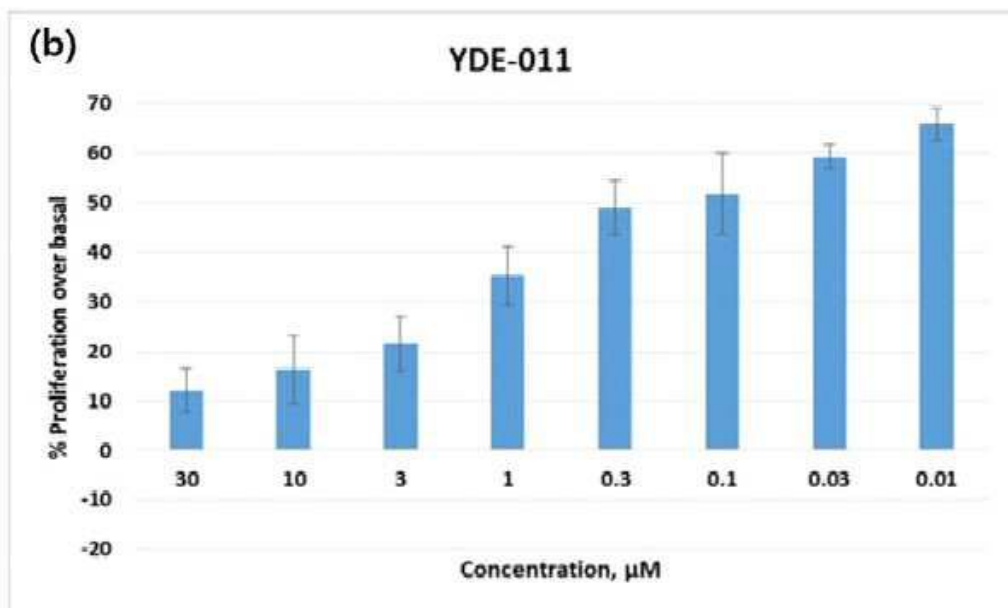
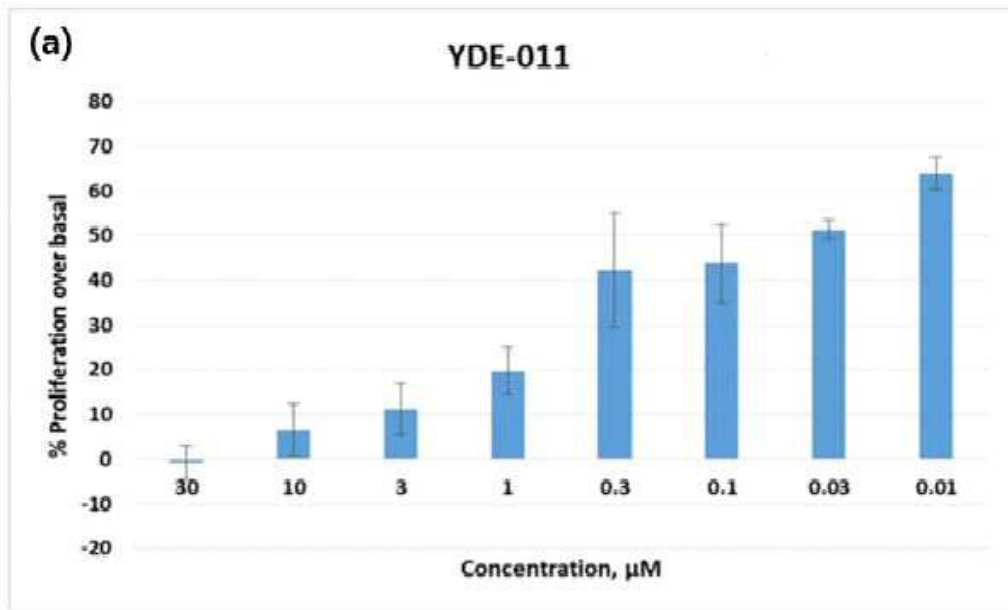
도면156



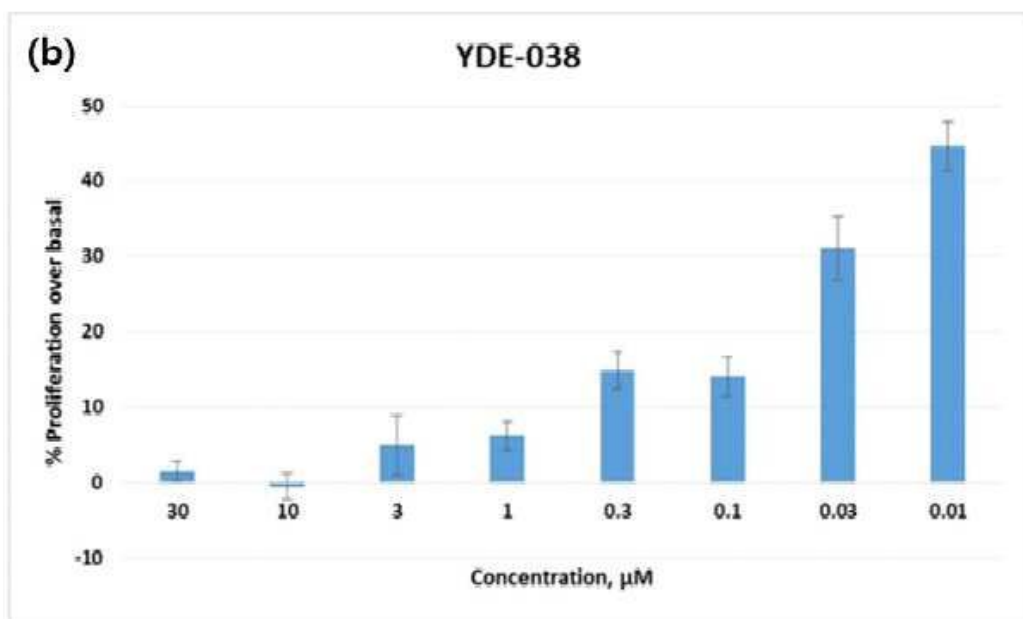
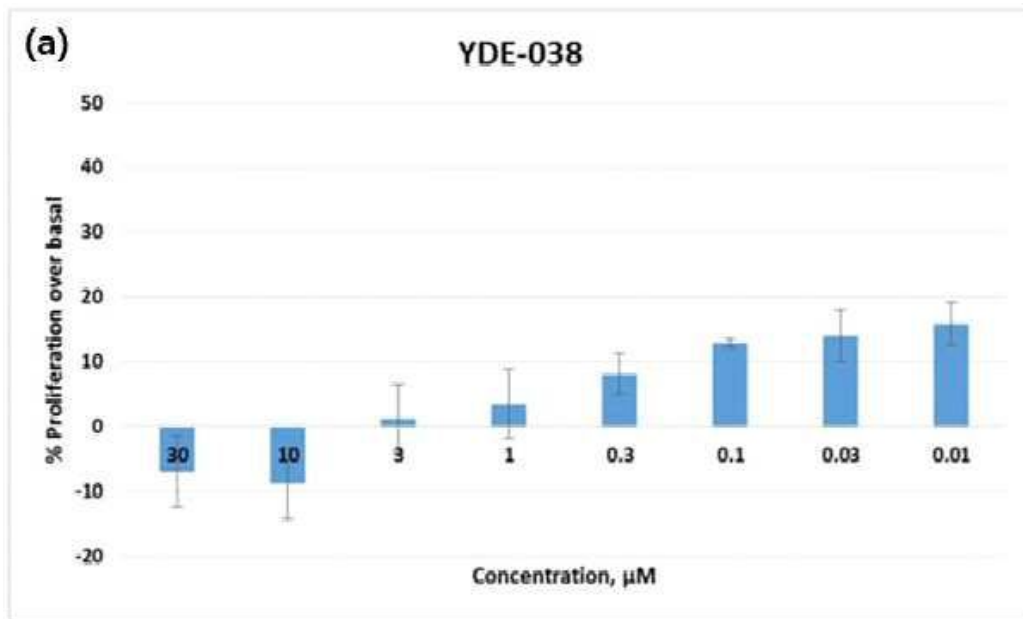
도면157



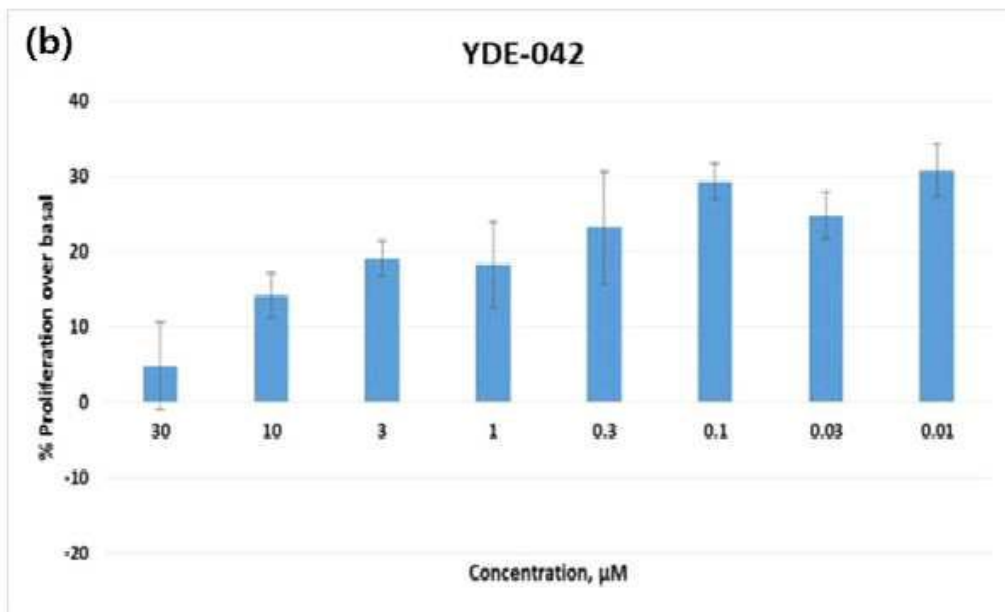
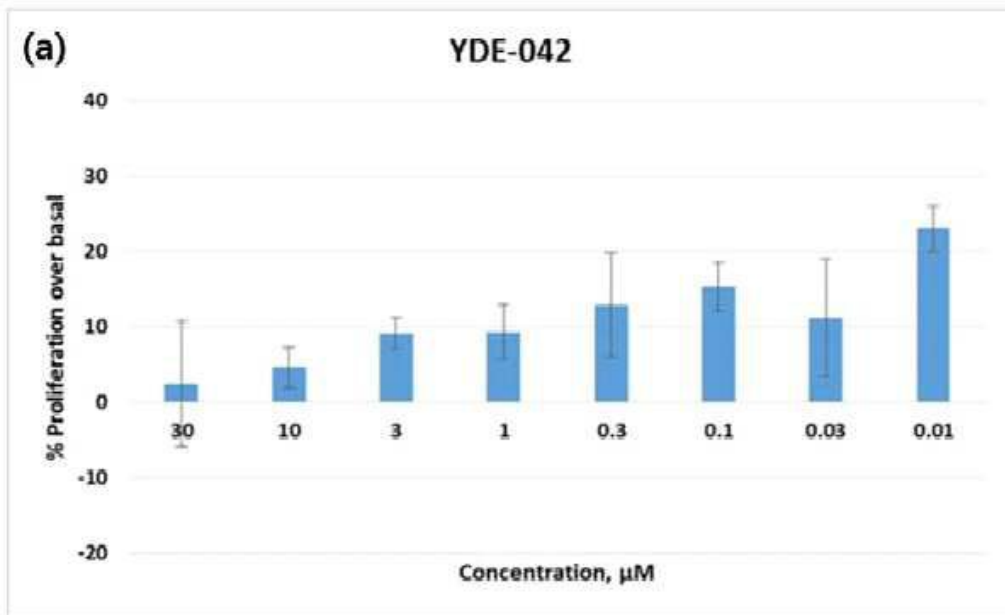
도면158



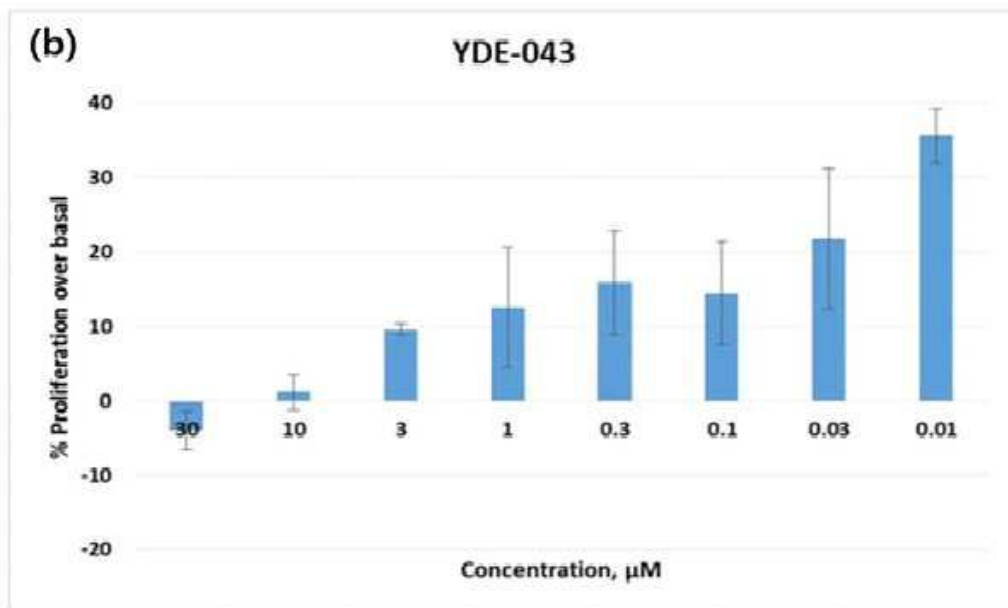
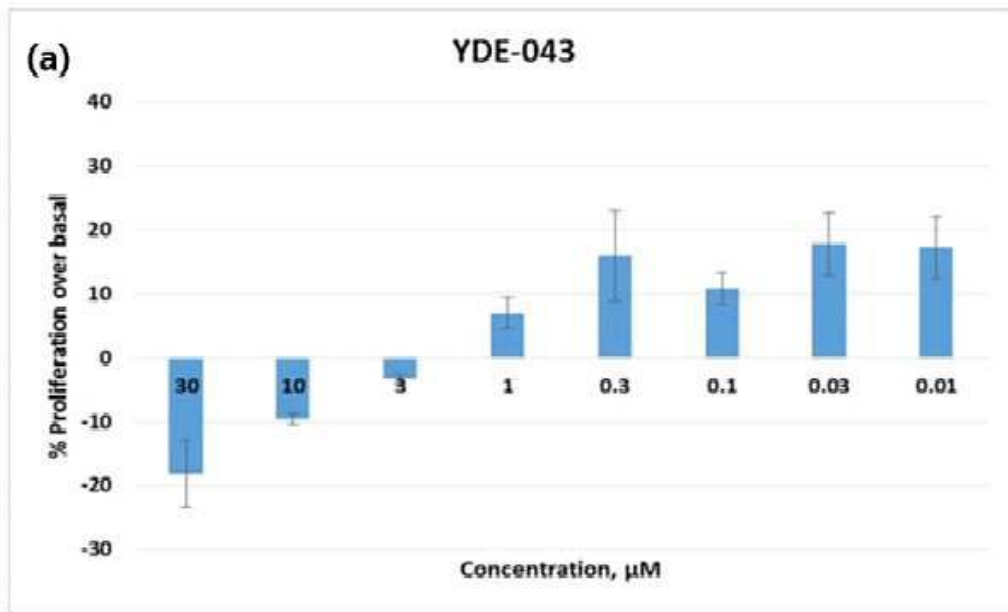
도면159



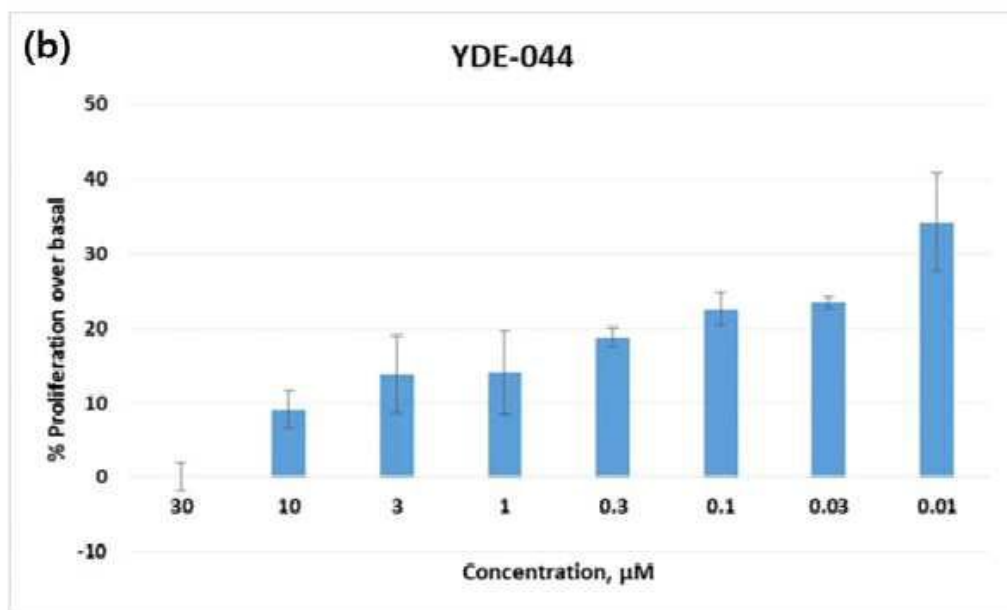
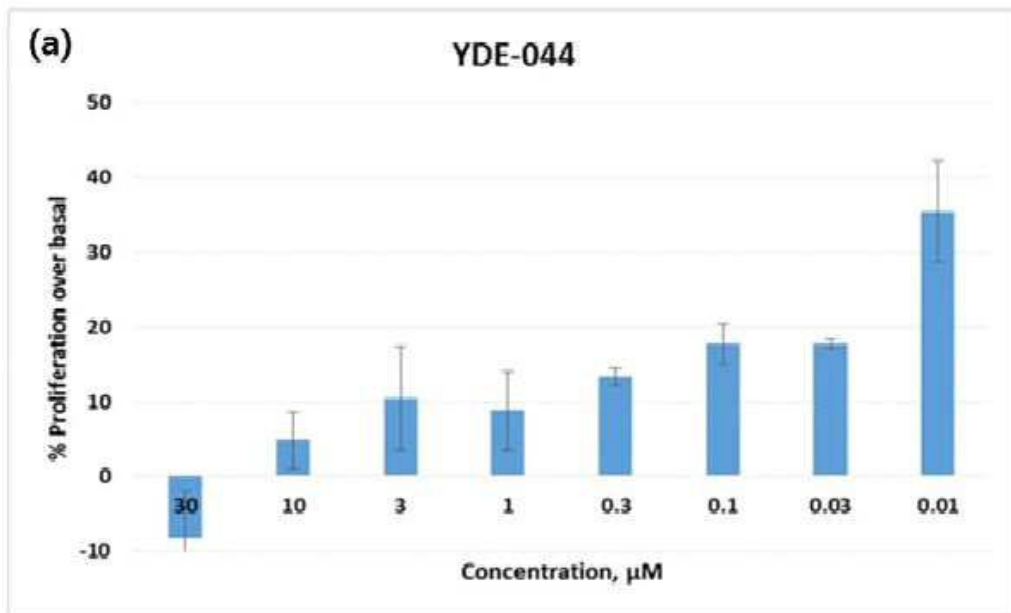
도면160



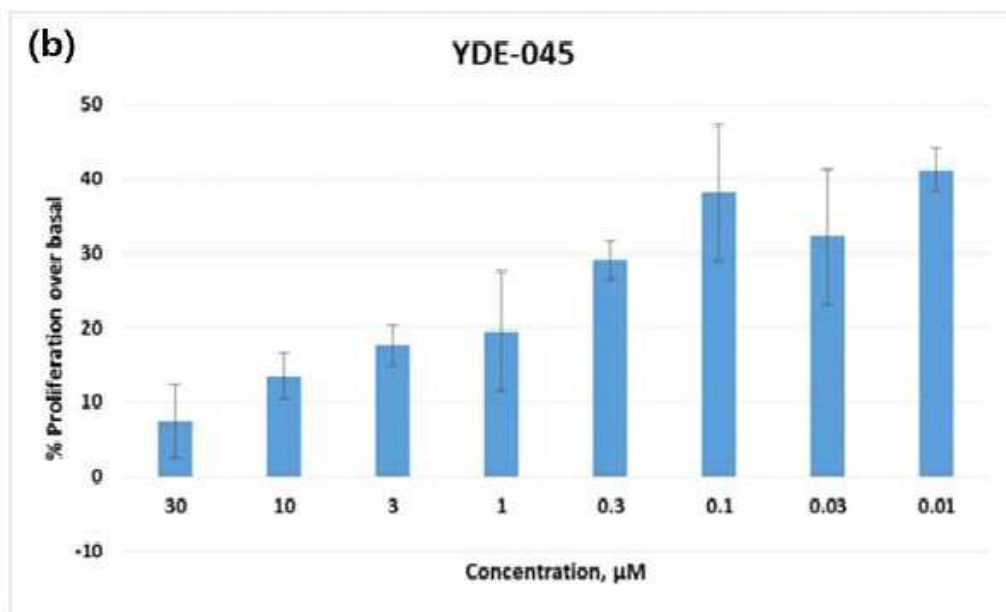
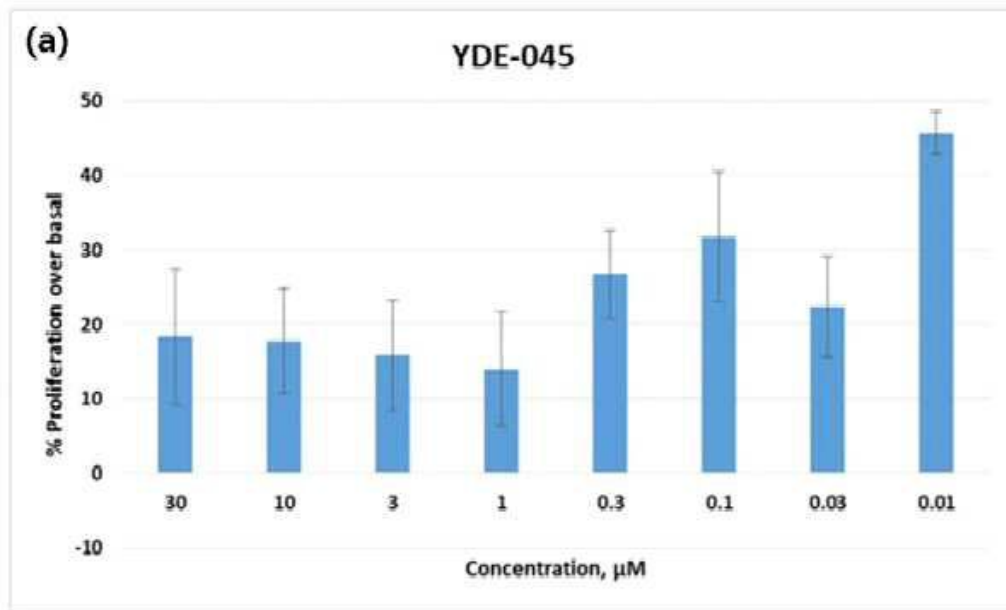
도면161



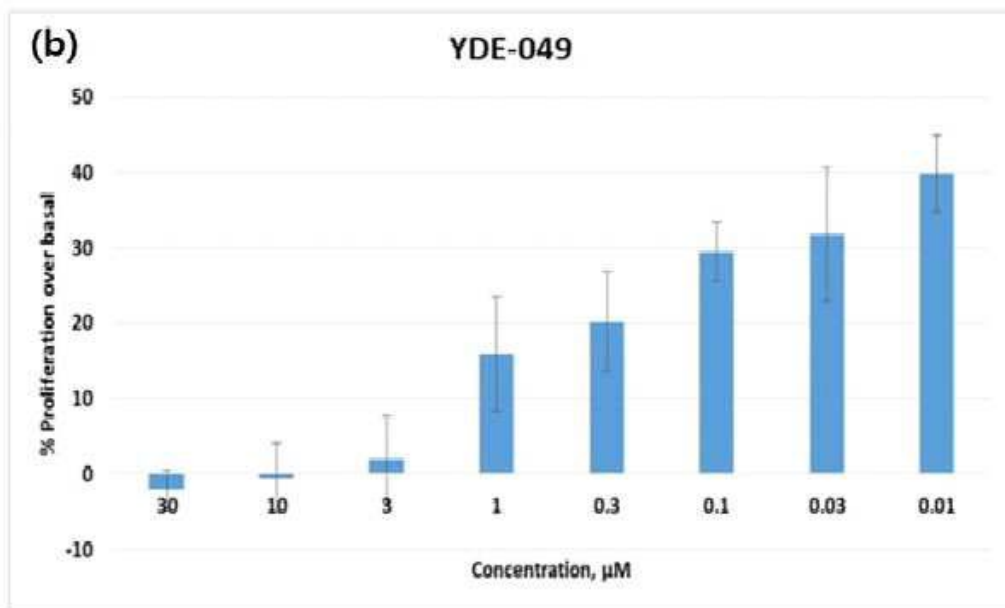
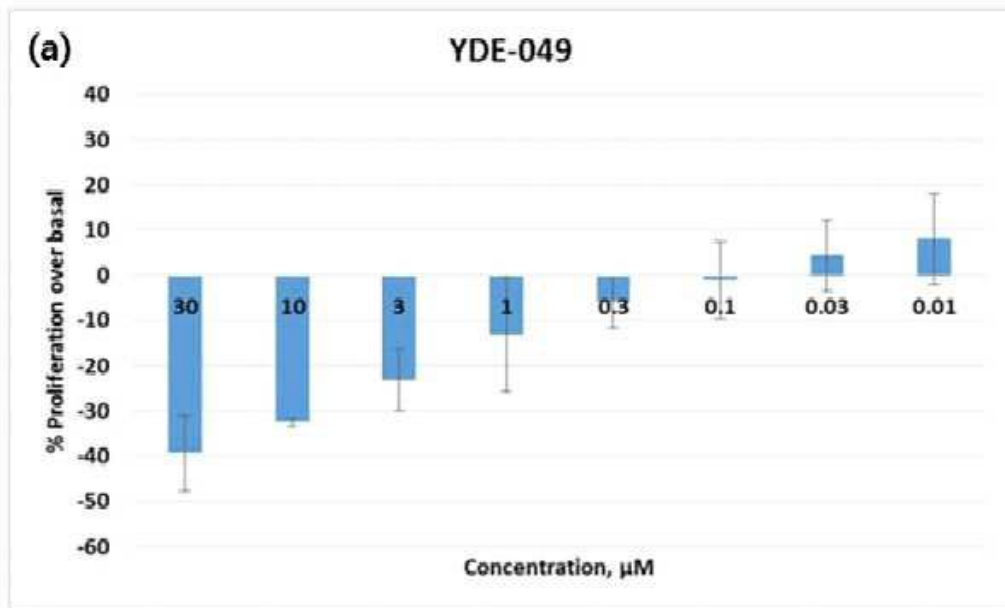
도면162



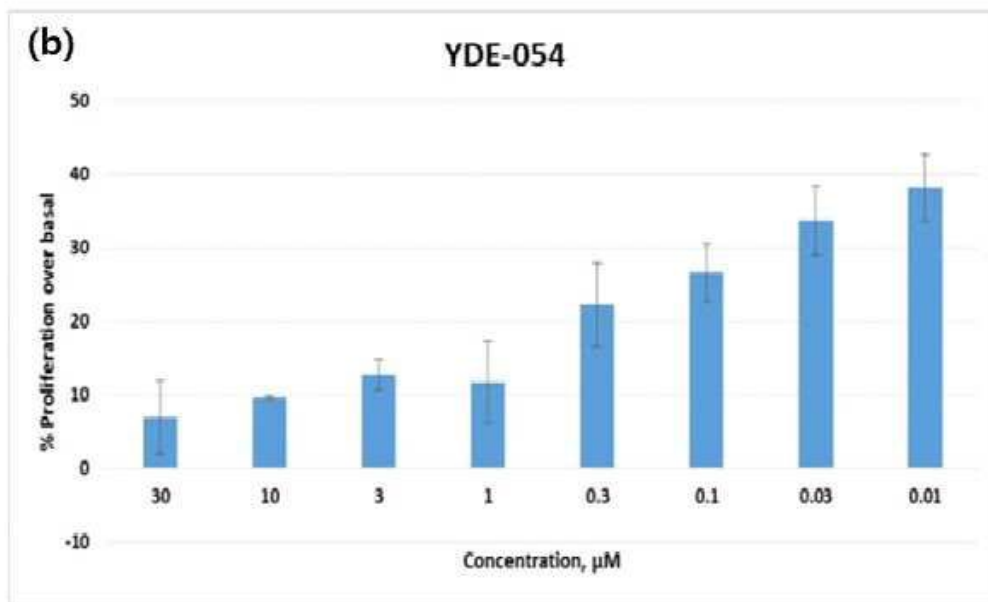
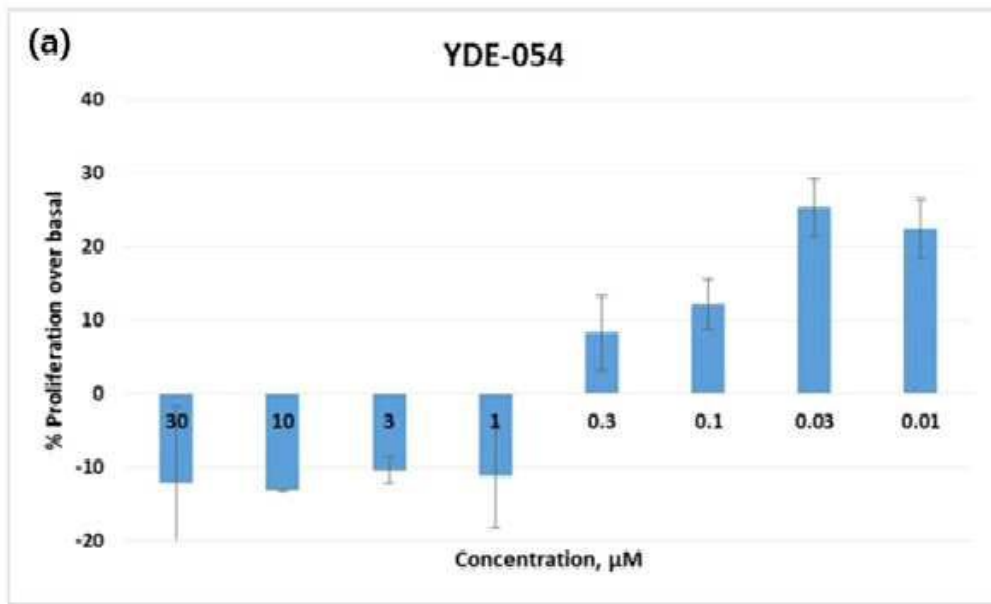
도면163



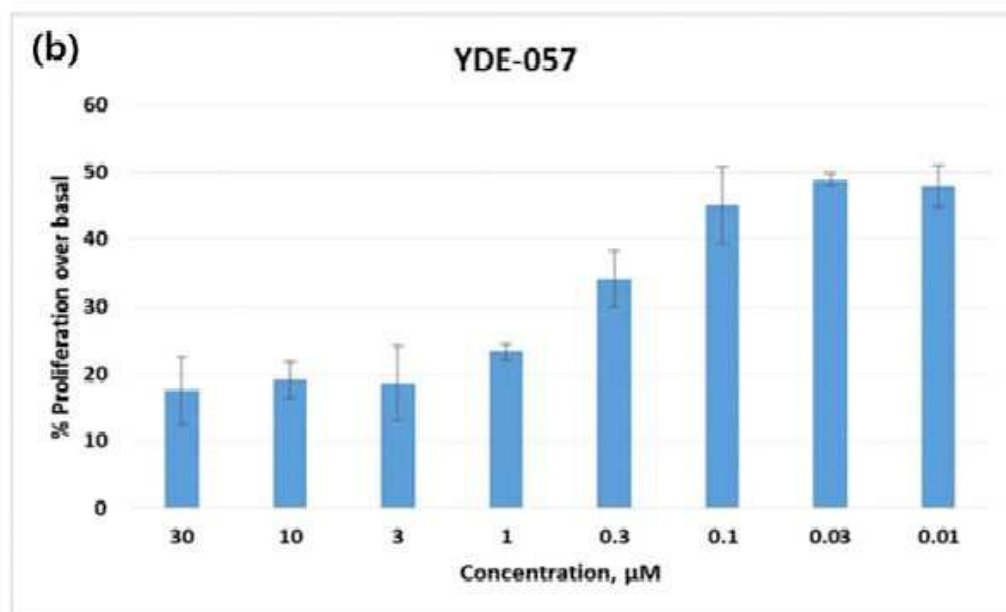
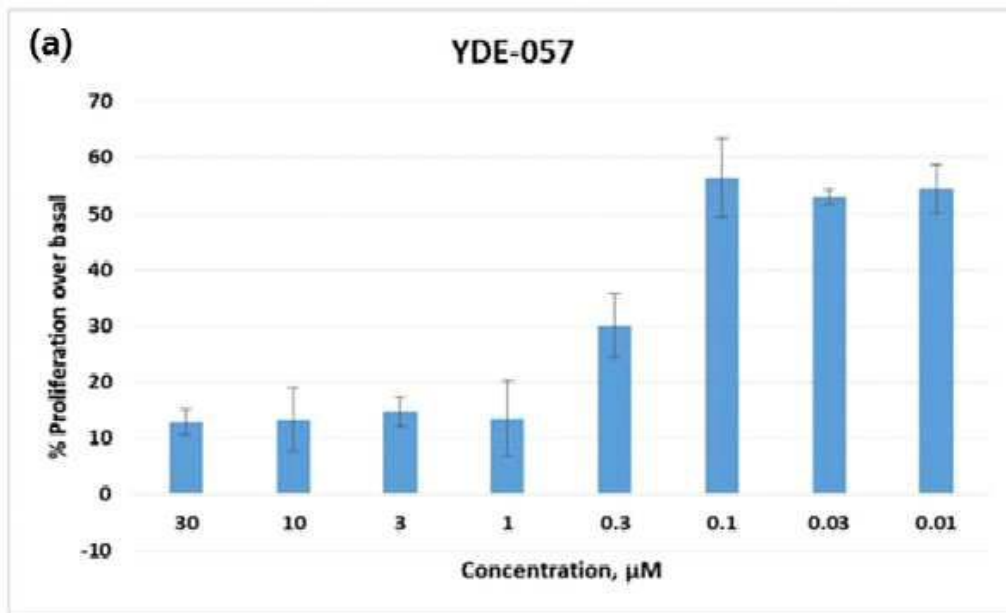
도면164



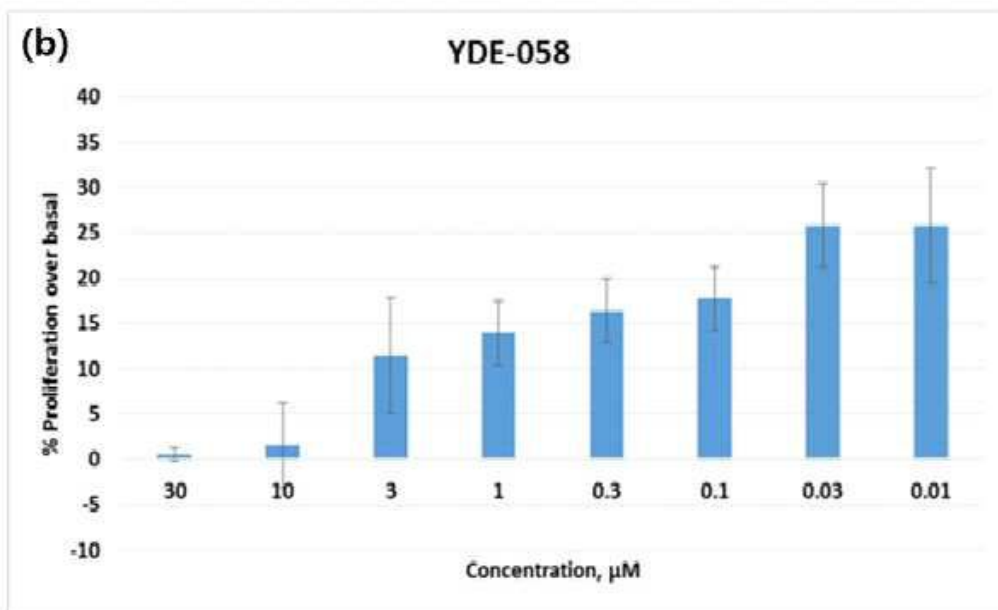
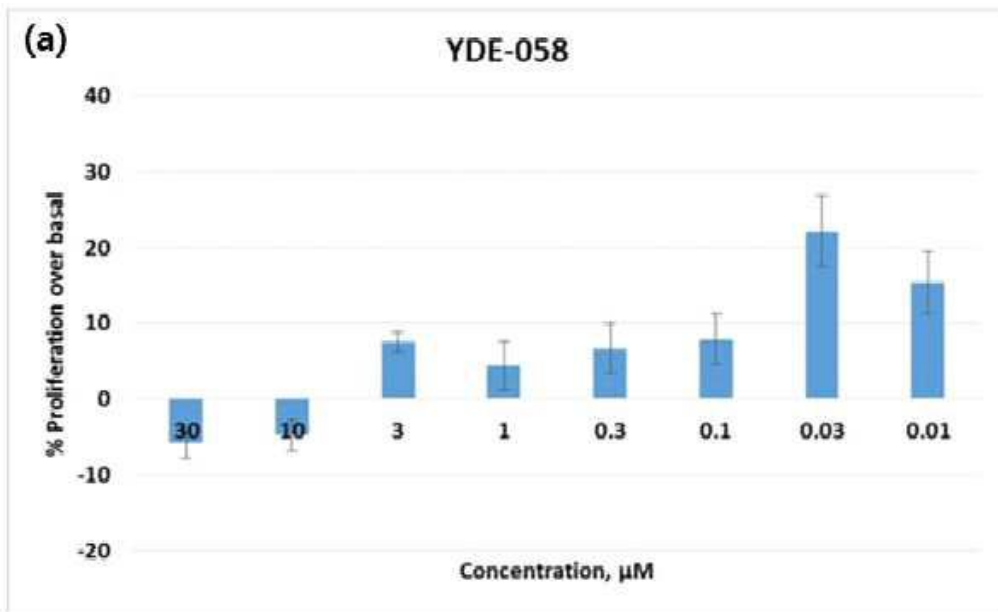
도면165



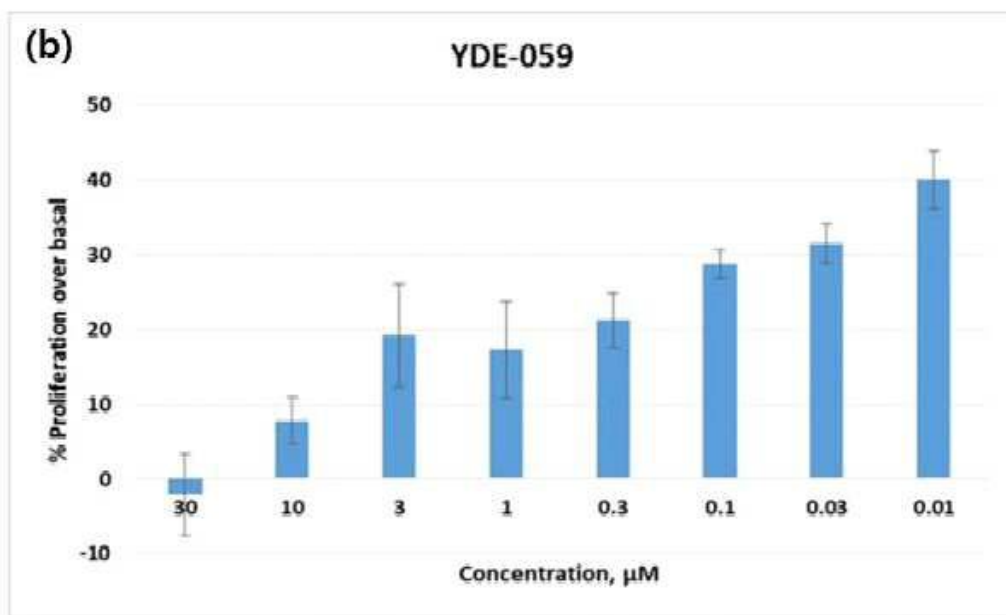
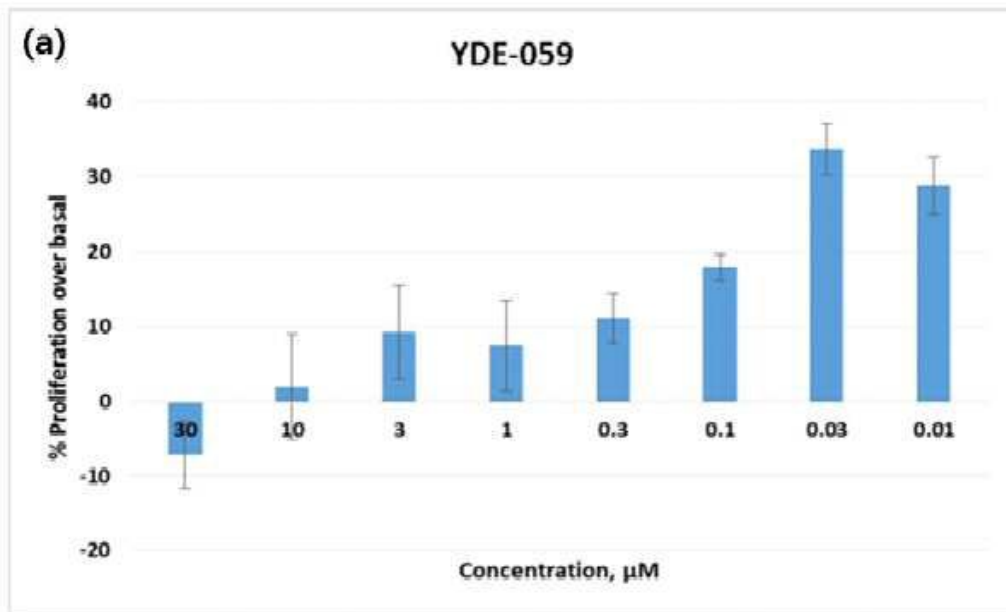
도면166



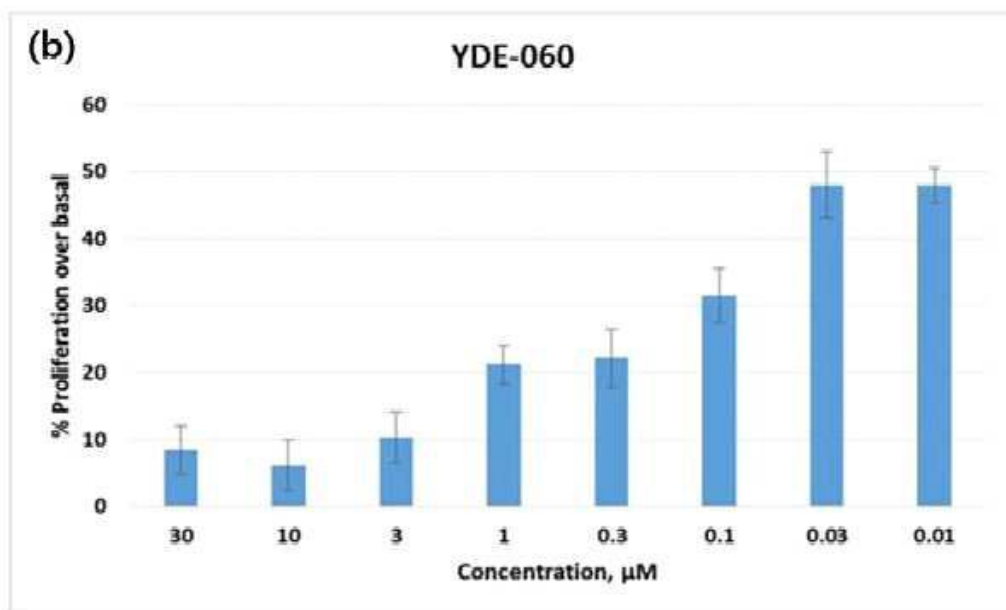
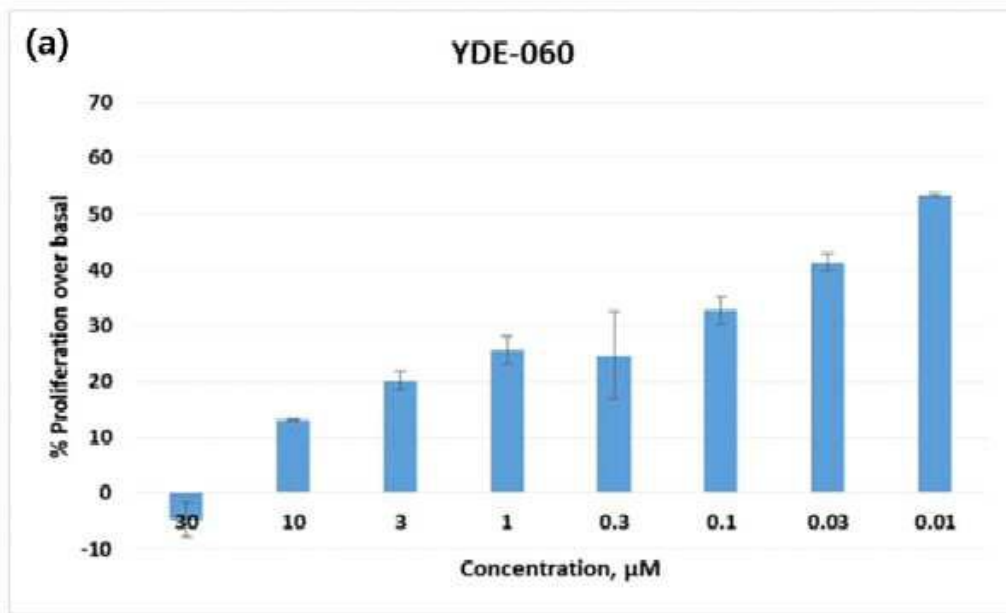
도면167



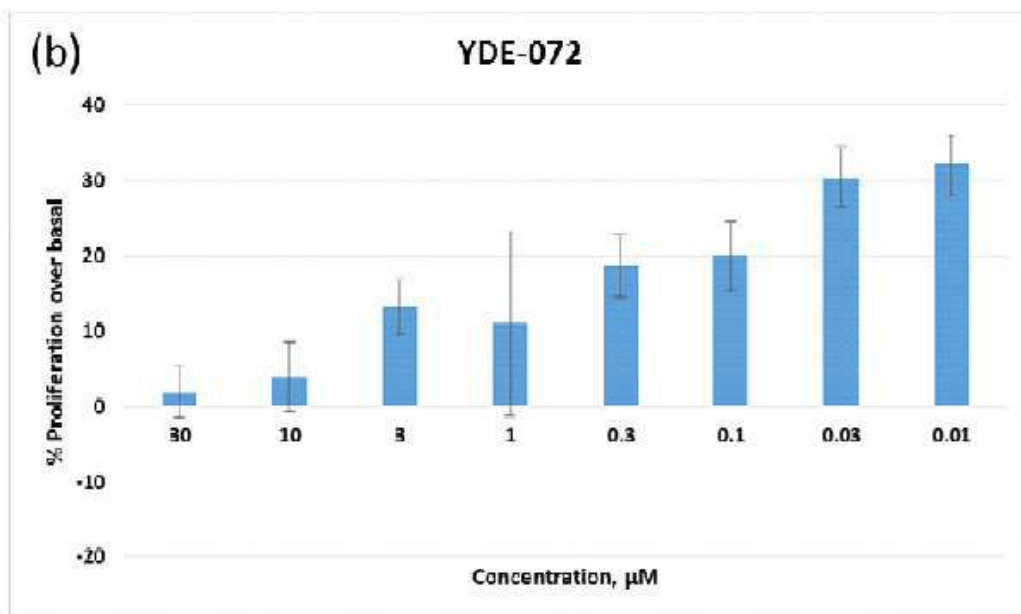
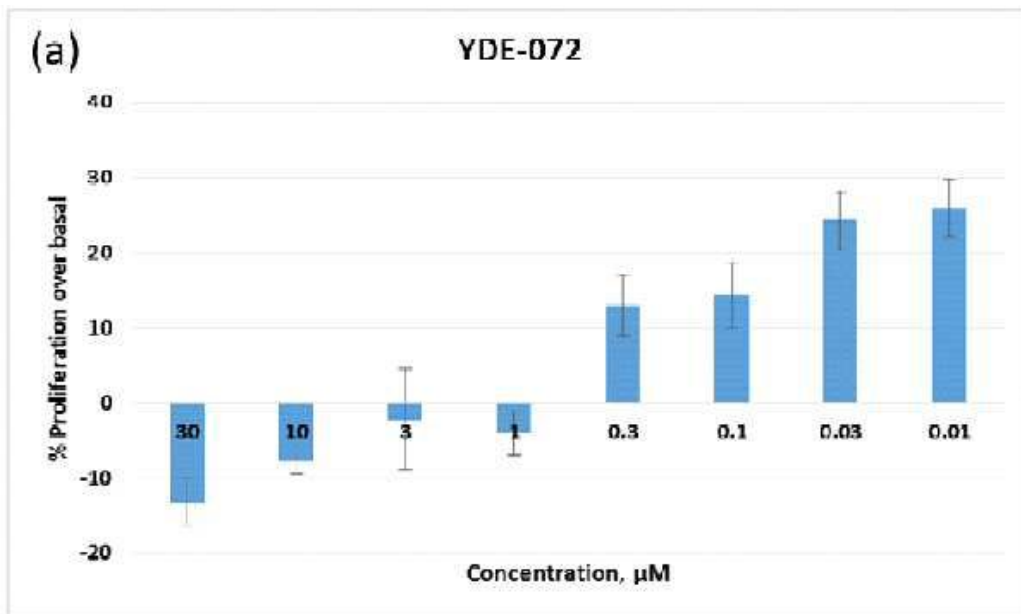
도면168



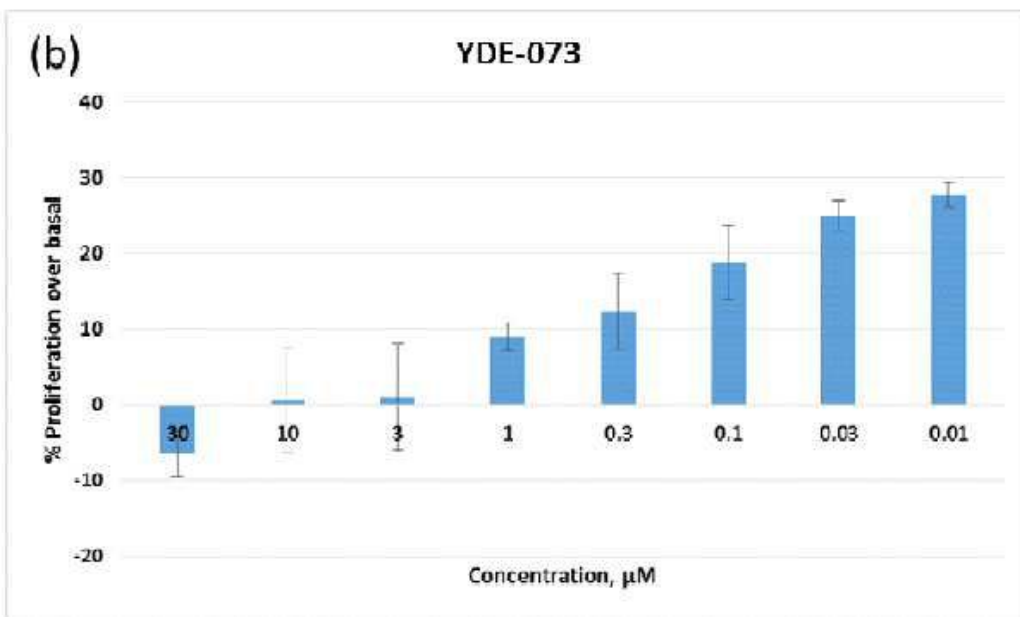
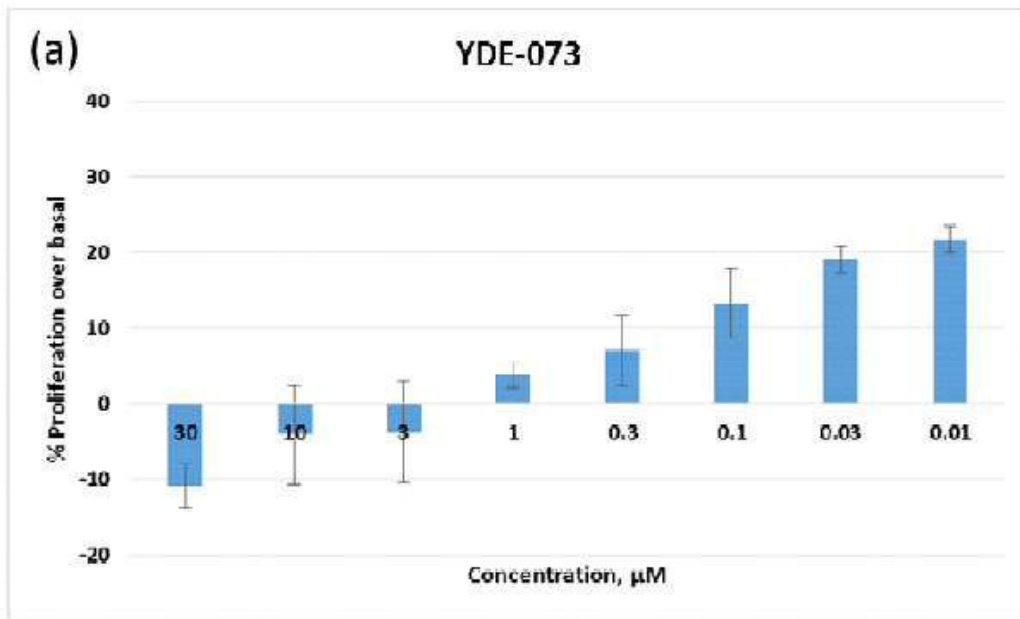
도면169



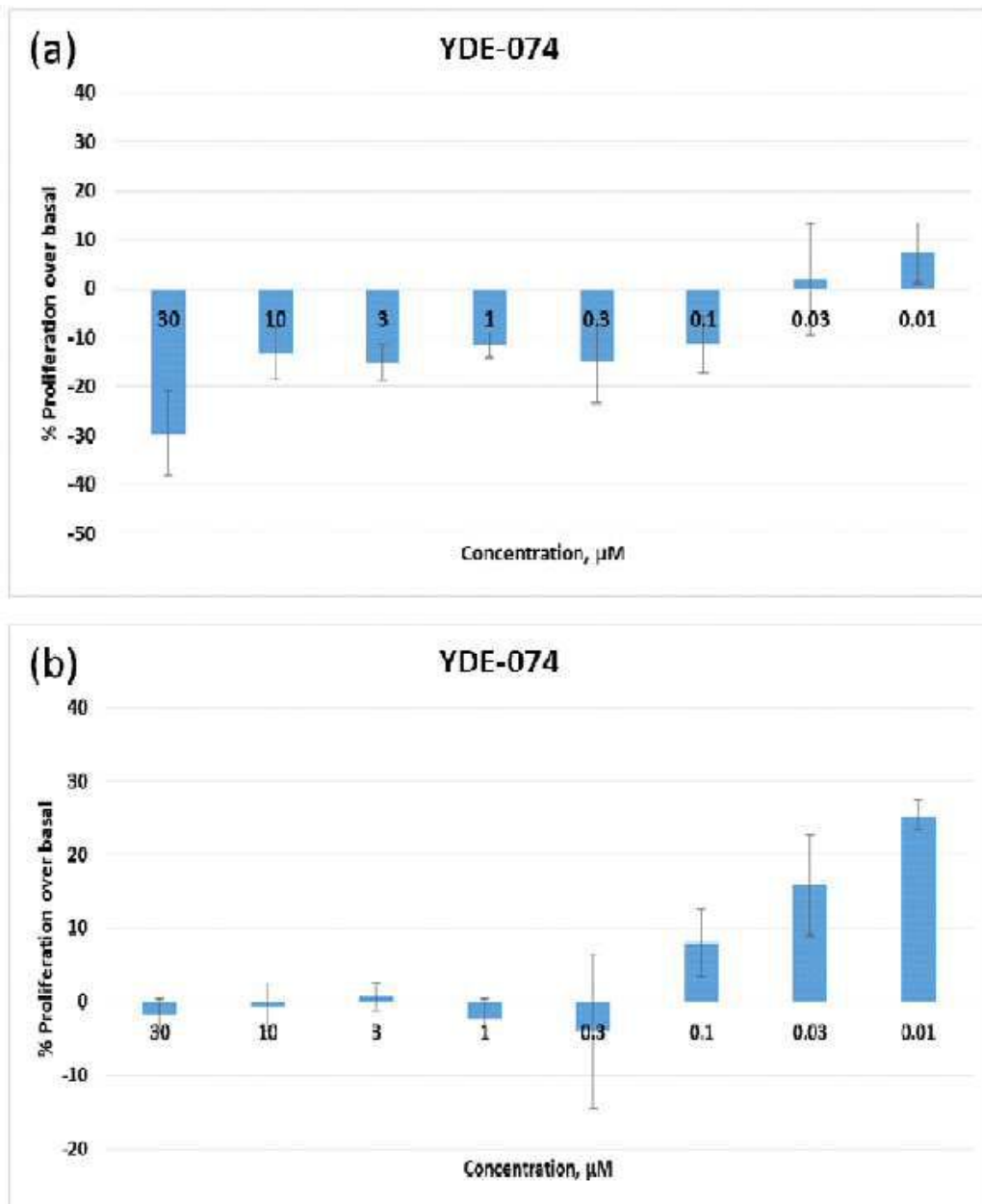
도면170



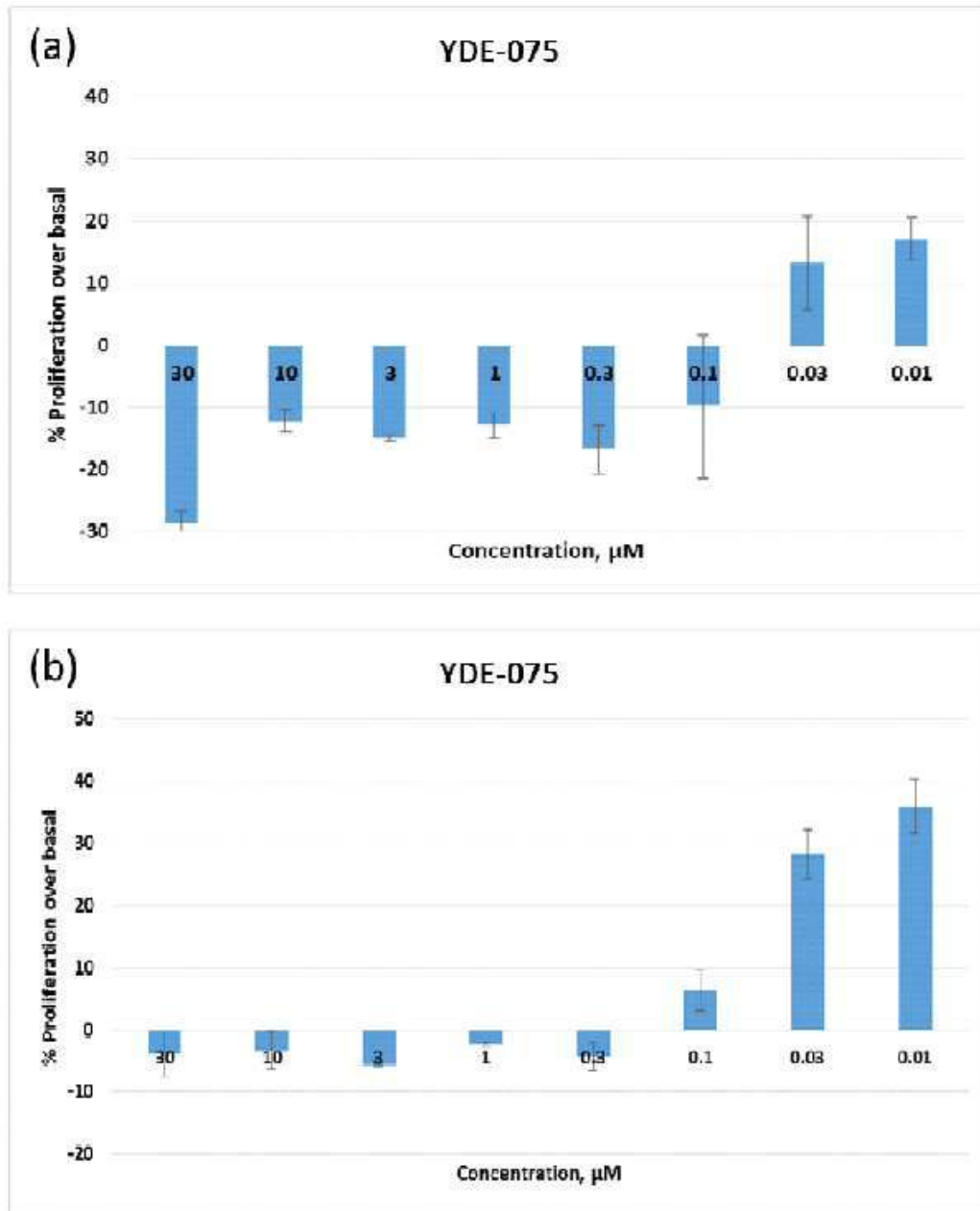
도면171



도면172



도면173



서열목록

- <110> Yuyu Pharma, Inc.
- <120> NOVEL PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING OCULAR DISEASES COMPRISING SAME
- <130> FPD/201804-0026
- <150> KR 10-2017-0061250
- <151> 2017-05-17
- <160> 63
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-001
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 1
 Pro Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-002
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 2
 Pro Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-003
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 3
 Pro Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 4

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-004
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 4

Pro Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-005
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 5

Pro Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-006
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 6

Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 7
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-007
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 7

Pro Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-008
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 8

Pro Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-009
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 9

Pro Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 10
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-010
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 10

Pro Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-011

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 11

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-012

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 12

Pro Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-013
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 13
 Pro Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-014
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 14
 Pro Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 15
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-026
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Homo-Ser
 <400>
 > 15

Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-027
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> METHYLATION, Asp(Me)
 <400> 16

Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-028
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> METHYLATION, Asn(Me)
 <400> 17

Pro Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 18
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-057
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> D-4Hyp(2R, 4S)

<400> 18

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-058

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> D-4Hyp(2R, 4S)

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> D-Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> D-Pro

<220

><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> D-Lys

<400> 19

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-060

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> D-4Hyp(2R, 4R)

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> D-Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

> MOD_RES

<222> (7)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> D-Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> D-Lys

<400> 20

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-015

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 21

Pro Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-016

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 22

Pro Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-017

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 23

Pro Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-018

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 24

Pro Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-019

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 25

Pro Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-020

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 26

Pro Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-021

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 27

Pro Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-022

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 28

Pro Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-023

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 29

Pro Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-024

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 30

Pro Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-025

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<220><221> MOD_RES

<222> (5)

<223> (N-Me)Gly

<

400> 31

Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-051

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 32

Pro Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-029
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 33

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
 1 5 10

<210> 34
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-030
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 34

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
 1 5 10

<210> 35
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-031

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 35

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
 1 5 10

<210> 36
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-032
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 36

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
 1 5 10

<210> 37
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-033

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Nle(6-OH)
 <400> 37

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Xaa
 1 5 10

<210> 38
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-056

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp

<400> 38

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-073

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> D-4Hyp(2R, 4S)

<400> 39

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-035

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> (4-oxo)Pro

<400> 40

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-036

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> (5-oxo)Pro

<400> 41

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 42

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-037
 <400> 42
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 43

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-038
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> (4-hydroxyMe)Pro
 <400> 43

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 44
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-039
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> (4-Fluoro)Pro
 <400> 44

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-040

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> (4-Dimethyl)Pro

<400> 45

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-044

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> (4-Me)Pro

<400>

> 46

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-045

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> (5-Me)Pro

<400> 47

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-049

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 48

Pro Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-052

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 49

Pro Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-054

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp

<400> 50

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-048

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 51
 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-074

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> D-4Hyp(2R, 4S)
 <400> 52
 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-072

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> D-4Hyp(2R, 4S)
 <400> 53
 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 1 5 10
 <210> 54
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-047

<400> 54
 Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-055
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 55
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys
 1 5 10
 <210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-041

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 56
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala
 1 5
 <210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-059
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 57

Pro Gly Gln Glu Gly Lys Gly

1 5
 <210> 58
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-042
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 58

Pro Gly Gln Leu Gly Leu

1 5
 <210> 59
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-064
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)
 <223> D-4Hyp(2R, 4S)
 <220><221> MOD_RES

<222> (3)
 <223> D-Gln
 <220><221> MOD_RES

<222> (4)
 <223> D-Leu
 <220><221> MOD_RES

<222> (6)
 <223> D-Leu
 <400> 59

Pro Gly Gln Leu Gly Leu

1 5

<210> 60
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-043
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <400> 60

Pro Gly Gln Leu Gly

1 5

<210> 61
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-066
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 4Hyp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> D-Leu
 <400> 61

Pro Gly Gln Leu Gly

1 5

<210> 62
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence for YDE-075
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> D-4Hyp(2R, 4S)
 <400> 62

Pro Gly Gln Leu Gly

1 5

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence for YDE-034

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> 4Hyp(2S, 4S)

<400> 63

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10