(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월20일
(11) 등록번호 10-2755938
(24) 등록일자 2025년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/64 (2006.01) *A61K 38/22* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 9/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/64 (2013.01)
A61K 38/2221 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7020681
(22) 출원일자(국제) 2019년01월30일
심사청구일자 2022년01월28일
(85) 번역문제출일자 2020년07월16일
(65) 공개번호 10-2020-0116085
(43) 공개일자 2020년10월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/052298
(87) 국제공개번호 WO 2019/149782
국제공개일자 2019년08월08일
(30) 우선권주장
18305094.7 2018년01월31일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015157829 A1
WO2013177529 A1

(73) 특허권자
사노피
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46
(72) 발명자
두클로, 올리비에
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 파텐 디파흐트멍 사노피 내
일리아노, 스테판
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 파텐 디파흐트멍 사노피 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 임근실

전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **변형된 지질화된 릴랙신 B 사슬 펩타이드 및 이들의 치료적 용도**

(57) 요 약

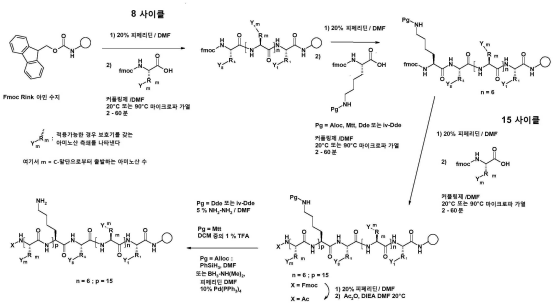
본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 생물학적 활성 단일 사슬 릴랙신 펩타이드:

N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

또는 이의 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

또한, 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물, 및 의약으로서 사용하기 위한 펩타이드 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 9/14 (2018.01)
(72) 발명자
말라, 세르지오
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 파텐 디파흐트멍 사노피 내
미놀레띠-오쉐삐에, 끌레르
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 파텐 디파흐트멍 사노피 내
비안키, 엘리사베타
이탈리아 00071 포메치아 (알엠) 비아 폰티나 케이엠 30,600 아이알비엠 사이언스 파크 에스.피.에이. 내
인제니토, 라파엘레
이탈리아 00071 포메치아 (알엠) 비아 폰티나 케이엠 30,600 아이알비엠 사이언스 파크 에스.피.에이. 내
마고티, 파올라
덴마크 2720 반로제 2티뷔 살링베이 3
산토프레테, 알레시아
이탈리아 00071 포메치아 (알엠) 비아 폰티나 케이엠 30,600 아이알비엠 사이언스 파크 에스.피.에이. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I:

N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

(식 중,

N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

Ac는 아세틸기를 나타내고;

X_{10}은 류신, 2-아미노-이소부티르산, Nε-아세틸-리신 및 α-메틸-류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

E는 글루탐산을 나타내고;

G는 글리신을 나타내고;

R은 아르기닌을 나타내고;

X_{15}는 리신, 아르기닌, 호모리신, 호모아르기닌, 오르니틴, 글루타민, 페닐알라닌 및 류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

V는 발린을 나타내고;

X_{18}은 알라닌, 2-아미노-이소부티르산, 류신, Nε-아세틸-리신 및 글루타민으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

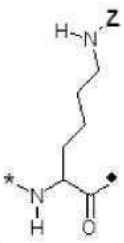
X_{19}는 리신, Nε-아세틸-리신, 시트룰린, 글루타민, 알라닌 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

I는 이소류신을 나타내고;

X_{21}은 2-아미노-이소부티르산 및 알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{22}는 2-아미노-이소부티르산 및 이소류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:



(식 중,

- *는 화학식 I에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

- ◆는 화학식 I에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

Z는 하기 화학식 II의 기를 나타내고:

$-[(PEGxx)_b(gE)_cC_d]$

b 및 c는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

PEGxx는 독립적으로 PEG_2, PEG_2DGA, 및 TTDS로 구성된 군으로부터 선택된 폴리에틸렌 글리콜 유도체를 나타내고;

gE는 감마-글루탐산을 나타내고;

C_d는 선형 포화된 C_{12}-C_{22} 아실기를 나타냄);

S는 세린을 나타내고;

X_{27}은 트레오닌, 리신, 아르기닌 및 글루타민으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{28}은 트립토판, 페닐알라닌, 5-플루오로-트립토판, 5-클로로-트립토판, 5-메톡시-트립토판, 티로신, 4-플루오로-페닐알라닌, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, α-메틸-트립토판, α-메틸-페닐알라닌 및 5-하이드록시-트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{29}는 세린, D-세린, 2-아미노-이소부티르산, 트레오닌, α-메틸-세린, Nε-아세틸-리신 및 발린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{30}은 2-아미노-이소부티르산, α-메틸-리신, D-리신, 리신, 호모리신, 오르니틴, 아르기닌 및 α-메틸-아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{31}은 아르기닌, Nω-메틸-아르기닌, 알라닌, Nω,Nω'-디메틸-아르기닌 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{32}는 리신, 알라닌, 아르기닌, Nε-아세틸-리신 및 Nε,Nε,Nε-트리-메틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{33}은 리신, Nε-아세틸-리신, 류신, 아르기닌 및 알라닌으로부터 선택된 아미노산을 나타냄)

을 갖는 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서,

b는 2, 3, 4 또는 5를 나타내고, c는 2, 3 또는 4를 나타내는, 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

C_d는 C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta), C_{18} (Stea), C_{20} (Eico) 및 C_{22} (Doco) 아실기로 구성된 군으로부터 선택되는 선형 포화된 아실기를 나타내는, 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서,

하기 화학식 Ib:

N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-R-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

(식 중,

N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

Ac는 아세틸기를 나타내고;

X_{10}은 류신, Nε-아세틸-리신 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

E는 글루탐산을 나타내고;

G는 글리신을 나타내고;

R은 아르기닌을 나타내고;

X_{15}는 리신, 아르기닌, 호모리신, 글루타민, 페닐알라닌 및 류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

V는 발린을 나타내고;

X_{18}은 알라닌, 2-아미노-이소부티르산 및 Nε-아세틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

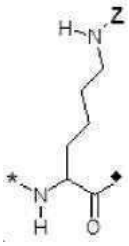
X_{19}는 리신, Nε-아세틸-리신, 글루타민 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

I는 이소류신을 나타내고;

X_{21}은 2-아미노-이소부티르산 및 알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{22}는 2-아미노-이소부티르산 및 이소류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:



(식 중,

- *는 화학식 Ib에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

- ◆는 화학식 Ib에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

Z는 $-(TTDS)_2-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_2-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_4-Stea$, $-(PEG_2)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2)_5-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_5-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_4-Stea$, $-(TTDS)_2-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_2-Stea$, $-(TTDS)_2-(gE)_4-Stea$, $-(TTDS)_4-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_4-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Myr$ 및 $-(TTDS)_3-(gE)_4-Myr$로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서

gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

Palm은 팔미토일을 나타내고,

Stea는 스테아로일을 나타냄);

S는 세린을 나타내고;

X_{27}은 트레오닌, 글루타민, 아르기닌 및 리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{28}은 트립토판, 페닐알라닌, 5-클로로트립토판, α-메틸-페닐알라닌, 4-플루오로-페닐알라닌 및 5-플루오로트립

토판으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{29}는 세린, D-세린, 2-아미노-이소부티르산, Nε-아세틸-리신, 트레오닌 및 발린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{30}은 2-아미노-이소부티르산, α-메틸-리신, D-리신, 리신, 호모리신 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{32}는 리신, 알라닌, 아르기닌 및 Nε-아세틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

X_{33}은 리신, Nε-아세틸-리신 및 아르기닌으로부터 선택된 아미노산을 나타냄)

을 갖는 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서,

서열 번호 1~97의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 6

제1항에 있어서,

Z는 $-(TTDS)_2-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_2$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_3$-Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2)_5-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Stea, $-(TTDS)_2-(gE)_4$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_4$-Stea, $-(TTDS)_4-(gE)_3$-Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Palm, $-(TTDS)_4-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Myr 및 $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Myr로 구성된 군으로부터 선택되는, 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서,

서열 번호 3, 6, 7, 9~12, 20~22, 26, 28, 30~34, 45, 47~49, 51, 54~62, 64, 67~69, 71~86, 91, 93, 및 96으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서,

서열 번호 3, 6, 7, 20, 26, 30~34, 45, 48, 49, 51, 54~61, 67, 71, 73, 75~79, 81, 83~92 및 97로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 9

제1항에 있어서,

서열 번호 3, 서열 번호 6, 서열 번호 7 및 서열 번호 20의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 10

제1항에 있어서,

서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물로서,

섬유증; 섬유성 질환, 전신 경화증, 경화증, 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물로서,

심장 및 혈관 질환, 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물로서,

신부전, 간경변의 신부전; 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 14

제3항에 있어서,

C_d는 C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta), 또는 C_{18} (Stea) 아실기로 구성된 군으로부터 선택된 선형 포화된 아실기를 나타내는, 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 15

제14항에 있어서,

C_d는 선형 C_{16} 또는 C_{18} 아실기를 나타내는, 펩타이드, 또는 이의 염 또는 용매화물.

청구항 16

제4항에 있어서,

서열 번호 1~97의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 펩타이드.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있는 릴랙신(Relaxin)-2의 B-사슬의 펩타이드 유사체에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있는 릴랙신-2의 B-사슬의 지질화된 펩타이드 유사체에 관한 것이다.

[0003] 더욱이, 본 발명은 의약으로서의 용도, 및 특히 RXFP1 수용체가 관련된 다양한 질환 또는 병태, 보다 구체적으

로 하기로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 있어서의 용도를 위한, 본 발명에 따른 적어도 상기 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 펩타이드 또는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0004] - 섬유증; 섬유성 질환, 특히 전신 경화증, 경화증 및 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 그룹;

[0005] - 심장 및 혈관 질환으로 구성된 그룹, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹; 및/또는

[0006] - 신부전, 특히 간경변의 신부전; 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 그룹.

배 경 기 술

[0007] 인간 릴랙신-2(H2 릴랙신)는 53개 아미노산의 6-kDa 펩타이드 호르몬이다. 이의 구조는 2개의 개별 폴리펩타이드 사슬, 즉 2개의 이황화 (S-S) 결합에 의해 가교된 H2 릴랙신 사슬 A(서열 번호 100) 및 H2 릴랙신 사슬 B(서열 번호 101)로 구성되며, 세번째 S-S 사슬간 결합은 하기와 같이 A 사슬에 위치되어 있다:

[0008] H2 릴랙신 A 사슬: H-Gln-Leu-Tyr-Ser-Ala-Leu-Ala-Asn-Lys-Cys*-Cys**-His-Val-Gly-Cys*-Thr-Lys-Arg-Ser-Leu-Ala-Arg-Phe-Cys***-OH(서열 번호 100)

[0009] H2 릴랙신 B 사슬: H-Asp-Ser-Trp-Met-Glu-Glu-Val-Ile-Lys-Leu-Cys**-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Cys***-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-OH(서열 번호 101)

[0010] 여기서, Cys*, Cys** 및 Cys***는 동일한 라벨을 갖는 시스테인 사이의 이황화 결합을 나타낸다.

[0011] 릴랙신-2는 여성의 임신 제1 삼분기 동안 혈액 순환이 피크인 황체에 의해 생성되는 자연 발생 펩타이드 호르몬이다. 릴랙신-2는 인슐린-유사 펩타이드 계열에 속하며, 구성원들은 릴랙신 계열 펩타이드(RXFP) 수용체(RXFP1, RXFP2, RXFP3, 및 RXFP4)로 분류된 상이한 종류의 수용체에 결합한 후 수많은 효과들을 발휘한다.

[0012] RXFP1은 릴랙신의 주요 수용체이다. RXFP1은 아미노 말단에 단일 저밀도 지단백질 클래스 A(LDLa) 모듈 및 10개의 세포외 류신-풍부 반복 도메인(LRR)을 갖는 큰 세포외 도메인을 포함하고, 7개의 막횡단(7TM) 나선형 도메인이 뒤따른다. RXFP1의 LDLa 모듈은 32-잔기 링커를 통해 LRR 도메인에 연결된다.

[0013] RXFP1의 활성화는 복잡한 다단계 프로세스이다. 이전의 연구는 H2 릴랙신 B-사슬의 아르기닌 카세트(RxxxRxxI/V, 여기서 x는 임의의 잔기임)의 Arg13, Arg17 및 Ile20이 RXFP1의 LRR 도메인의 LRR4-8에 위치한 Asp231, Asp279, Glu233 및 Glu277에 결합한다는 것을 입증했다. 리간드 결합만으로는 수용체를 활성화시키기에 충분하지 않다. LDLa 모듈의 절단 또는 치환은 세포외 도메인에 대한 결합에도 불구하고 불활성 수용체를 초래한다. RXFP1 및 RXFP2의 LDLa 모듈을 교환하는 연구(Bruell, S. *et al.*, Front. Endocrinol. (Lausanne) 4, 171 (2013))는 수용체 활성화에서 링커의 역할을 강조했다. 막횡단 도메인의 LRR(고친화도 부위) 및 제1 엑소루프(저친화도 부위)는 릴랙신 결합에 참여하는 반면, LDLa 모듈은 엑소루프 2와 관련된 수용체 활성화에 필요하다(Sethi A. *et al.* Nature Communications (2016)).

[0014] 일부 종에서, 릴랙신은 또한, 인슐린-유사 펩타이드 3 (INSL3)에 대한 GPCR을 함유하는 천연 류신-풍부 반복인 RXFP2를 활성화시킬 수 있다. 이는 현재 RXFP2를 통해서만 릴랙신이 작용하는 생리학적 역할의 증거는 없지만 잠재적 교차 반응이 릴랙신의 다양한 생물학적 활동과 연관될 수 있음을 시사한다.

[0015] 최근에 발표된 데이터에 따르면 인간과 설치류 사이의 ECL3 도메인에 특정한 차이로 작용제에서 RXFP1을 활성화시키는 능력에는 종간 차이가 있는 것으로 나타났다 (Huang *et al.* Frontiers in Endocrinology 2015 Aug 17;6:128). 동시에, 일부 릴랙신-유도된 단일 사슬 모방체에 대해 편향된 작용제 활성이 기술되었다(Hossain *et al.* Chem. Sci., 2016, 7, 3805). 그러나, IUPHAR 명명법에 기초하여, RXFP1은 Gs 결합 수용체이고, RXFP1의 주요 신호전달 경로는 cAMP(시클릭 아데노신 모노포스페이트) 축적을 초래한다.

[0016] 릴랙신은 자궁 재형성 및 배아 이식뿐만 아니라 임산부의 혈역학적 적응에 관여하는 임신 호르몬으로 먼저 확인되었다. 여기에는 혈관 저항 감소, 심박출량 증가 및 GFR 증가, 심장 후부하 개선을 목표로 하는 효과의 조합이 포함된다. 이러한 특성으로 인해 급성 심부전과 관련하여 여러 임상 시험에서 재조합 인간 릴랙신 2가 사용되었다.

[0017] 신장 및 전신 혈관구조의 변화에 기인한 릴랙신의 유익한 심혈관 효과는 또한 전임상 연구 및 II상 임상 시험에서 울혈성 및 급성 심부전 환자에서 입증되었다. 의식이 있는 정상혈압 및 고혈압 수컷 및 암컷 래트에서, 릴랙

신의 급성 정맥내 및 만성 피하 투여는 평균 동맥압에 영향을 미치지 않으면서 심박출량 및 전체 동맥 순응을 증가시키고 전신 혈관 저항을 감소시킨다.

[0018] 릴랙신은 또한 고혈압의 래트 모델에서 평균 동맥압을 감소시키는 것으로 나타났다. 릴랙신의 혈관 작용은 수동적 벽 순응의 변형으로 확장된다. 래트와 마우스에의 만성 피하 릴랙신 주입은 작은 신장, 장간막, 자궁 및 경동맥에서 동맥 순응을 증가시킨다. 또한 릴랙신은 심장 및 신장 섬유증의 동물 모델에서 항-섬유화 특성을 가지고 있다.

[0019] 따라서, 릴랙신은 로드 후 감소시키고 심장 활동을 완화하여 만성 심부전 환자 뿐만 아니라 감소된 또는 보전된 박출률에 의한 심부전을 갖는 폐 고혈압 환자 및 전신 경화증, 특발성 폐 섬유증 및 섬유증과 관련된 임의의 신장 질환을 포함하는 섬유성 질환 환자에게 유익할 수 있었다.

[0020] 릴랙신-2는 따라서 명백히 치료학적 관심이 높다.

[0021] 그럼에도 불구하고, H2-릴랙신 복합체 이종이량체 구조는 화학적 합성 및 정제를 어렵게 하여 최종 생성물의 수율을 낮춘다(Curr. Opin. Chem. Biol. 2014, 22, 47-55).

[0022] 따라서, RXFP1 수용체를 활성화시키는 릴랙신의 능력을 보유한 안정한 릴랙신 펩타이드, 보다 특히 천연 릴랙신보다 구조적으로 더 단순하면서 릴랙신의 생물학적 활성을 보유하는 펩타이드를 얻는데 관심이 있다.

[0023] 더 단순한 구조를 갖는 펩타이드는 H2-릴랙신보다 덜 복잡하고 보다 효율적인 합성을 필요로 할 수 있다. 이에 의해 H2-릴랙신 합성과 관련된 치료 비용이 감소된다.

[0024] 더욱이, 그들의 더 단순하고 더 작은 구조로 인해, 이러한 펩타이드는 천연 릴랙신에 비해 개선된 흡수를 나타내어, *생체내* 치료 활성을 향상시킬 수 있다.

[0025] 여러 단순화된 H2-릴랙신 유사체가 문헌에 기술되어있다. M.A. Hossain et al. (J. Biol. Chem. (2011), 43, 3755)은 H2-릴랙신의 최소 구조를 확인하여 그의 B-사슬이 역가의 최소 손실로 N-말단에서 최대 6개 또는 7개의 아미노산에 의해 절단될 수 있음을 보여 주었다. 이 공보에 기술된 구조는 여전히 합성하기 어렵고 천연 H2-릴랙신에 비해 이점을 제공하지 않는 이중 사슬 릴랙신 유사체이다.

[0026] 릴랙신 계열 펩타이드를 단순화하기 위한 추가의 시도가 이루어졌다. 최근에는, M.A. Hossain *et al.* in Chem. Sci. (2016),7, 3805-3819 및 WO2015/157829는 H2-릴랙신 B 사슬만을 포함하는 RXFP1 작용제 펩타이드를 제안하였다. 그러나, 본 명세서에 예시된 바와 같이, WO2015/157829의 펩타이드는 RXFP1 수용체를 활성화시키는 능력이 불충분하다.

[0027] 따라서, RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있는, 특히 RXFP1 수용체를 활성화시키는 능력이 개선된 릴랙신-2의 B-사슬의 새로운 펩타이드 유사체가 필요하다.

[0028] 또한, 간단한 구조, 특히 이미 공지된 릴랙신-펩타이드보다 간단한 구조를 갖고 RXFP1 수용체를 활성화시키는 개선된 능력을 갖는 새로운 변형된 릴랙신 펩타이드가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0029] 본 발명은 상기 지시된 요구를 충족시키는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0030] 본 발명자들은 하기 실시예에서 입증된 바와 같이, 종래 기술에서 제안된 제1 단순화된 릴랙신 계열 펩타이드에 비해, RXFP1 수용체를 활성화시키는 능력이 상당히 개선되었음을 입증하는 새로운 변형된 릴랙신 펩타이드, 특히 지질화된 펩타이드를 제공한다.

[0031] 이후에 설명되는 바와 같이, 본 발명자들은 천연 릴랙신 B-사슬 아미노산 서열에 몇 가지 결실 및 변형을 가져왔으며, 이는 천연 릴랙신 및 종래 기술에서 이미 제안된 릴랙신 펩타이드에 비해 개선된 특성을 갖는 더 짧은 펩타이드를 초래한다. 특히, 동봉된 실험은 펩타이드 B7-33 C11.23S(서열 번호 102) 및 WO2015/157829로부터의 유사한 펩타이드, AcB7-33 C11.23S(서열 번호 103) 및 KKKK(AcB7-29 C11.23S)(서열 번호 104)가 각각 1641 nM, 929 nM 및 206 nM의 RXFP1의 50% 활성화 농도(EC_{50})를 가지며, 본 발명의 펩타이드를 선택하는데 사용된 세포

분석에서, 본 발명에 따른 지질화된 펩타이드에 의해 수득된 EC_{50} 값이 36.4 nM에서 0.07 nM로 이동함을 입증하였다. 더욱이, 본 발명의 시험된 펩타이드의 대부분은 5 nM 이하의 EC_{50} 값을 갖는다.

[0032] 더욱이, 하기의 선행 기술은 효능의 현저한 감소없이 릴랙신의 B-사슬이 7개 초과의 아미노산에 의해 절단될 수 없음을 시사하는 반면(J. Biol. Chem. (2011), 43, 3755; WO2015/157829), 본 발명의 펩타이드는 N-말단(Nter)에서 9개의 아미노산에 의해 절단되고 RXFP1 수용체에서 여전히 높은 활성을 나타낸다.

[0033] WO2015/157829의 RXFP1 작용제 펩타이드와 비교하여, 본 발명의 펩타이드는 pH 4.5 또는 pH 7.5에서 개선된 용해도, 개선된 래트 및 인간 혈장 또는 혈액 안정성 및 *생체내* 반감기를 나타낸다.

[0034] 이들 특성은 본 발명의 펩타이드를 *생체내* 효능을 더 장기간 동안 유지시켜, 예를 들어 정맥내 또는 피하 경로로 1일 1회 투여할 수 있는 의약으로서 사용하기 위한 광범위한 농도 범위로 제형화할 수 있게 할 것이다.

[0035] 따라서, 본 발명의 목적 중 하나는 하기 화학식 I을 갖는 펩타이드:

[0036] N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

[0037] (식 중,

[0038] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0039] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0040] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0041] X_{10}은 류신, 2-아미노-이소부티르산 (Aib), Nε-아세틸-리신(K(Ac)) 및 α-메틸-류신(Mel)으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산을 나타내고;

[0042] E는 글루탐산(Glu)을 나타내고;

[0043] G는 글리신(Gly)을 나타내고;

[0044] R은 아르기닌(Arg)을 나타내고;

[0045] X_{15}는 리신(Lys), 아르기닌(Arg), 호모리신(Hly), 호모아르기닌(Har), 오르니틴(Orn), 글루타민(Gln), 페닐알라닌(Phe) 및 류신(Leu)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0046] V는 발린(Val)을 나타내고;

[0047] X_{18}은 알라닌(Ala), 2-아미노-이소부티르산(Aib), 류신(Leu), Nε-아세틸-리신(K(Ac)) 및 글루타민(Gln)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

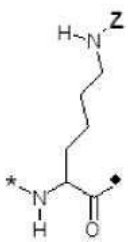
[0048] X_{19}는 리신(Lys), Nε-아세틸-리신(K(Ac)), 시트룰린(Cit), 글루타민(Gln), 알라닌(Ala) 및 2-아미노-이소부티르산(Aib)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0049] I는 이소류신(Ile)을 나타내고;

[0050] X_{21}은 2-아미노-이소부티르산(Aib) 및 알라닌(Ala)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0051] X_{22}는 2-아미노-이소부티르산(Aib) 및 이소류신(Ile)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0052] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0053] 

[0054] (식 중,

[0055] - *는 화학식 I에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0056] - ◆는 화학식 I에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0057] Z는 화학식 II의 군을 나타내고:

[0058] $-[(PEGxx)_b(gE)_cC_d]$,

[0059] b 및 c는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

[0060] PEGxx는 독립적으로 PEG_2, PEG_2DGA, 및 TTDS로 구성된 군으로부터 선택된 폴리에틸렌 글리콜 유도체를 나타내고;

[0061] gE는 감마-글루탐산을 나타내고;

[0062] C_d는 선형 포화된 C_{12}-C_{22} 아실기를 나타냄);

[0063] S는 세린(Ser)을 나타내고;

[0064] X_{27}은 트레오닌(Thr), 리신(Lys), 아르기닌(Arg) 및 글루타민(Gln)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0065] X_{28}은 트립토판(Trp), 페닐알라닌(Phe), 5-플루오로-트립토판(Trp(5F)), 5-클로로-트립토판(Trp(5Cl)), 5-메톡시-트립토판(Trp(5OMe)), 티로신(Tyr), 4-플루오로-페닐알라닌(Pfp), 1-나프틸알라닌(1-Nal), 2-나프틸알라닌(2-Nal), α-메틸-트립토판(Mtr), α-메틸-페닐알라닌(Mph) 및 5-하이드록시-트립토판(Wox)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0066] X_{29}는 세린(Ser), D-세린(Dser), 2-아미노-이소부티르산(Aib), 트레오닌(Thr), α-메틸-세린(Mse), Nε-아세틸-리신(K(Ac)) 및 발린(Val)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0067] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산(Aib), α-메틸-리신(Mly), D-리신(Dlys), 리신, 호모리신(Hly), 오르니틴(Orn), 아르기닌(Arg) 및 α-메틸-아르기닌(Mar)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0068] X_{31}은 아르기닌(Arg), Nω-메틸-아르기닌(Rme), 알라닌(Ala), Nω,Nω'-디메틸-아르기닌(Rds, 대칭 디메틸 아르기닌) 및 시트룰린(Cit)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0069] X_{32}는 리신(Lys), 알라닌(Ala), 아르기닌(Arg), Nε-아세틸-리신(K(Ac)) 및 Nε,Nε,Nε-트리-메틸-리신(Tml)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0070] X_{33}은 리신(Lys), Nε-아세틸-리신(K(Ac)), 류신(Leu), 아르기닌(Arg) 및 알라닌(Ala)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타냄);

[0071] 또는 이의 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0072] 특정 실시형태에서 본 발명은 화학식 I의 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩타이드는 RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있다.

[0073] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0074] 본 발명의 추가의 목적은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0075] 따라서, 본 발명은 또한 RXFP1 수용체가 관련된 다양한 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방, 보다 구체적으로 하기로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다:

[0076] - 섬유증; 섬유성 질환, 특히 전신 경화증, 경화증 및 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질

환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 그룹;

[0077] - 심장 및 혈관 질환으로 구성된 그룹, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹; 및/또는

[0078] - 신부전 특히 간경변의 신부전, 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 그룹.

[0079] 일 실시형태에서, 상기 질환 또는 병태는 심장 및 혈관 질환으로 구성된 그룹, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] **정의**

[0081] 본원에 사용된 바와 같이:

[0082] - 상이한 값을 갖는 y와 함께 본 발명의 화학식에 사용된 "X_y"는 상기 화학식의 정의에서 정의된 바와 같은 아미노산을 나타낸다. y는 릴랙신-2의 천연 B-사슬에서 상기 아미노산의 위치를 나타낸다. 예를 들어, X_{10}은 릴랙신-2의 천연 B-사슬의 아미노산 서열의 10번 위치의 아미노산을 나타낸다.

[0083] - "약제학적으로 허용가능한 담체"는 약제학적 조성물이 생리학적으로 허용가능하고, 즉 독성 또는 과도한 불편함없이 개체에 투여될 수 있도록 본 발명의 펩타이드를 포함하는 유체, 특히 액체를 의미한다.

[0084] - 본 발명에 따른 "생물학적으로 활성인" 펩타이드는 RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있는 펩타이드이다.

[0085] - 적용가능한 경우, 본 발명의 펩타이드에서의 아미노산은 각각 독립적으로 L-아미노산 또는 D-아미노산일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명에 따른 아미노산은 L-아미노산이다. 본 명세서에서, 주어진 아미노산의 L- 또는 D-형태에 관한 정보가 표시되지 않으면, 이 아미노산은 L-아미노산이다.

[0086] - N_{ter} 및 C_{ter}는 각각 본 발명의 펩타이드의 N-말단 단부 및 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내는데 사용되는 종래의 라벨이다.

[0087] - 본 발명에 따른 "펩타이드" 또는 "릴랙신 펩타이드"는 본 발명에 따른 변형된 지질화된 릴랙신 B 사슬 펩타이드이다. 특히, 상기 "펩타이드" 또는 "릴랙신 펩타이드"는 생물학적으로 활성인, 즉 릴랙신과 전형적으로 관련된 생물학적 활성을 나타내고 특히 상기 표시되는 바와 같이 RXFP1 수용체를 활성화시킬 수 있는 펩타이드를 의미한다. 본 발명에 따른 변형된 펩타이드에 의해 표시되는 이러한 릴랙신 생물학적 활성의 수준은 자연 발생 또는 천연 릴랙신의 활성과 비교할 때 또는 심지어 본 발명의 것과 상이한 이미 개시된 릴랙신 펩타이드와 비교할 때 동등하거나 유리하게 향상될 수 있다.

[0088] - 릴랙신과 관련하여 본 명세서에 사용된 용어 "천연"은 자연 발생 또는 야생형 분자를 지칭한다.

[0089] - "예방"은 고려 중인 현상의 발생 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 이러한 감소는 전체적이거나 부분적일 수 있으며, 즉 본 발명에 따른 기존의 사용보다 낮은 위험 정도를 초래할 수 있다.

[0090] - "치료"는 고려중인 바람직하지 않은 병태 또는 질환을 감소시키거나 심지어 제거하는 것을 의미한다.

[0091] - "개체" 또는 "환자"는 본 발명에 따라 고려되는 병태에 영향을 받거나 또는 영향을 받을 수 있는 인간 또는 비인간 포유동물을 의미한다. 상기 개체는 특히 인간이다.

[0092] 본 발명자들은 새로운 변형된 펩타이드, 특히 지질화된 펩타이드를 설계하였다.

[0093] 본 발명자들은 본원에서 본 발명에 따른 더 짧고 강력하게 변형된 펩타이드, 즉 본 발명에 따른 아미노산 서열이 우수한 생물학적 활성, 특히 당 업계에 공지된 단일 B-사슬 릴랙신과 비교하여 RXFP1 수용체를 활성화시키는 우수한 능력을 갖는다는 것을 예기치 않게 발견하였다.

[0094] **본 발명의 펩타이드**

[0095] 본 발명에 따른 펩타이드는 이들이 화학식 I인 것:

[0096] N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

[0097] (식 중,

[0098] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0099] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0100] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0101] X_{10}은 류신, 2-아미노-이소부티르산, Nε-아세틸-리신 및 α-메틸-류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0102] E는 글루탐산을 나타내고;

[0103] G는 글리신을 나타내고;

[0104] R은 아르기닌을 나타내고;

[0105] X_{15}는 리신, 아르기닌, 호모리신, 호모아르기닌, 오르니틴, 글루타민, 페닐알라닌 및 류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0106] V는 발린을 나타내고;

[0107] X_{18}은 알라닌, 2-아미노-이소부티르산, 류신, Nε-아세틸-리신 및 글루타민으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

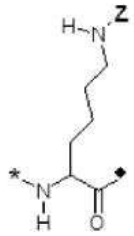
[0108] X_{19}는 리신, Nε-아세틸-리신, 시트룰린, 글루타민, 알라닌 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0109] I는 이소류신을 나타내고;

[0110] X_{21}은 2-아미노-이소부티르산 및 알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0111] X_{22}는 2-아미노-이소부티르산 및 이소류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0112] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0113] 

[0114] (식 중,

[0115] - *는 화학식 I에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0116] - ◆는 화학식 I에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0117] Z는 화학식 II의 군을 나타내고:

[0118] $-[(PEGxx)_b(gE)_cC_d]$,

[0119] b 및 c는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

[0120] PEGxx는 독립적으로 PEG_2, PEG_2DGA, 및 TTDS로 구성된 군으로부터 선택된 폴리에틸렌 글리콜 유도체를 나타내고;

[0121] gE는 감마-글루탐산을 나타내고;

[0122] C_d는 선형 포화된 C_{12}-C_{22} 아실기를 나타냄);

[0123] S는 세린을 나타내고;

[0124] X_{27}은 트레오닌, 리신, 아르기닌 및 글루타민으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0125] X_{28}은 트립토판, 페닐알라닌, 5-플루오로-트립토판, 5-클로로-트립토판, 5-메톡시-트립토판, 티로신, 4-플루오로-페닐알라닌, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, α-메틸-트립토판, α-메틸-페닐알라닌 및 5-하이드록시-트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0126] X_{29}는 세린, D-세린, 2-아미노-이소부티르산, 트레오닌, α-메틸-세린, Nε-아세틸-리신 및 발린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0127] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산, α-메틸-리신, D-리신, 리신, 호모리신, 오르니틴, 아르기닌 및 α-메틸-아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0128] X_{31}은 아르기닌, Nω-메틸-아르기닌, 알라닌, Nω,Nω'-디메틸-아르기닌 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0129] X_{32}는 리신, 알라닌, 아르기닌, Nε-아세틸-리신 및 Nε,Nε,Nε-트리-메틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0130] X_{33}은 리신, Nε-아세틸-리신, 류신, 아르기닌 및 알라닌으로부터 선택된 아미노산을 나타냄);

[0131] 또는 이의 염 또는 용매화물을 특징으로 한다.

[0132] 본 발명은 또한 본원에서 정의된 화학식 I 또는 Ia의 펩타이드의 염, 일 실시형태에서 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 무기 산 예컨대 염산, 황산, 질산, 브롬화 수소산, 인산, 과염소산, 티오시안산 및 붕산; 또는 유기 산 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 글루콘산, 락트산, 말론산, 푸마르산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산 및 설파닐산과의 산 부가물로서의 염; 및 금속 예컨대 알칼리 금속, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 아연, 및 알루미늄과의 염을 포함한다.

[0133] 일 실시형태에서 펩타이드의 염은 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 글루콘산, 락트산, 말론산, 푸마르산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌 설폰산 및 설파닐산과의 산 부가물; 및 금속 예컨대 알칼리 금속, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬 및 아연과의 염이다.

[0134] 본 발명은 또한 상기 화학식 I 또는 Ia의 펩타이드의 용매화물, 일 실시형태에서 약제학적으로 허용가능한 용매화물을 포함한다.

[0135] "용매화물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 염의, 용매 분자, 예를 들어, 유기 용매 분자 및/또는 물과의 복합체를 의미한다.

[0136] 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 본 발명은 또한 본 발명의 펩타이드의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0137] 예시된 바와 같이, 본 발명에 따른 펩타이드는 아미노산 서열이다.

[0138] 표준 폴리펩타이드 명명법(J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969))에 따라, 본 발명에서 사용되는 α-아미노산 잔기에 대한 약어는 하기와 같다:

[0139]

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

[0140] 비 천연 또는 변형 아미노산의 경우 하기 약어가 사용된다:

Aib	2-아미노-이소부티르산
Cit	시트룰린
Dser	D-세린
Dlys	D-리신
Har	호모아르기닌
Hly	호모리신
Hph	호모페닐알라닌
gE	γ-글루탐산(그의 γ-카르복실산 관능에 의해 연결된 글루탐산)
Nle	노르류신, 2-아미노 헥산산
K(Ac)	Nε-아세틸-리신, 2-아미노-4-아세트아미도-헥산산
Mar	α-메틸-아르기닌
Mel	α-메틸-류신
Mly	α-메틸-리신
Mph	α-메틸-페닐알라닌
Mse	α-메틸-세린
Mtr	α-메틸-트립토판
1-Nal	1-나프틸알라닌
2-Nal	2-나프틸알라닌
Orn	오르니틴
Pfp	4-플루오로-페닐알라닌
Rds	Nω,Nω'-디메틸-아르기닌(대칭)
Rme	Nω-메틸-아르기닌
Tml	Nε,Nε,Nε-트리메틸-리신
Trp(5-Cl) 또는 Trp(5Cl)	5-클로로트립토판
Trp(5-F) 또는 Trp(5F)	5-플루오로트립토판
Trp(5-OMe) 또는 Trp(5OMe)	5-메톡시트립토판
Wox	5-하이드록시-트립토판

[0141]

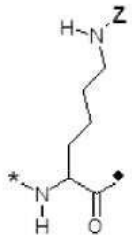
[0142] 아미노산 서열이 상기 언급된 약어 및 X_y 표현 예컨대 X_{18}을 사용하여 표시되는 본 발명에 따른 모든 화학식에서, 예를 들어, 좌우 방향은 아미노-말단에서 카르복시-말단으로의 통상적인 방향이다.

[0143] 따라서, 예를 들어, X_{28}은 트립토판, 5-플루오로-트립토판, 5-클로로-트립토판, 5-메톡시-트립토판, 티로신, 페닐알라닌, 4-플루오로-페닐알라닌, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, α-메틸-트립토판, α-메틸-페닐알라닌 및 5-하이드록시-트립토판의 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고, 상기 아미노산의 N-말단 또는 아민기는 X_{27}로 표시되는 아미노산에 연결되고, 상기 아미노산의 C-말단 또는 카르복실기는 X_{29}로 표시되는 아미노산에 연결된다.

[0144] 그의 N-말단(N_{ter}) 끝에서, 본 발명의 펩타이드는 아세틸기(Ac)로 치환된다: $CH_3C(O)$-.

[0145] 그의 C-말단(C_{ter}) 끝에서, 본 발명의 펩타이드는 $-NH_2$ 기로 치환된다.

[0146] 그의 위치 X_{25}에서, 본 발명의 펩타이드는 하기 구조식을 포함한다:

[0147] 

[0148] 이 구조식은 리신 아미노산에 해당하며, 식 중,

[0149] - 알파(α) 질소 원자(*)는 공유 결합을 통해, 특히 펩타이드 결합을 통해, 즉 24번 위치에서의 글리신(X_{24})과의 결합에 의해 본 발명에 따른 화학식으로 표시되는 N_{ter}-C_{ter} 배향에 기초하여 펩타이드의 이전 부분에, 즉 X_{25}의 N_{ter}의 기에 결합되고;

[0150] - 카르복실기(◆)의 탄소 원자는 공유 결합을 통해, 특히 펩타이드 결합을 통해, 즉 26번 위치에서의 세린(X_{26})과의 결합에 의해 본 발명에 따른 화학식으로 표시되는 N_{ter}-C_{ter} 배향에 기초하여 펩타이드 다음의 위치 X_{25}의 부분에, 즉 X_{25}의 C_{ter}의 기에 결합되고;

[0151] - 그의 측쇄의 질소 원자는 Z기에 결합된다.

[0152] 이 Z 기는 화학식 II로 정의된다:

[0153] $-[(PEGxx)_b(gE)_cC_d]$,

[0154] 화학식 II에서, -는 X_{25}에서 리신 구조의 측쇄의 질소 원자와의 공유 결합을 나타낸다.

[0155] b 및 c는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5, 특히 2, 3, 4 또는 5를 나타낸다.

[0156] 특정 실시형태에서, b는 2, 3, 4 또는 5를 나타낸다.

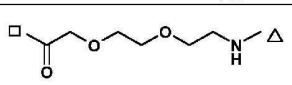
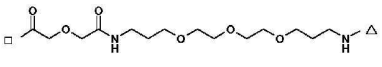
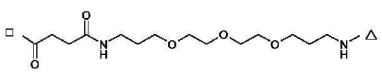
[0157] 특정 실시형태에서, c는 2, 3 또는 4를 나타낸다.

[0158] 바람직한 실시형태에서, b는 2, 3, 4 또는 5를 나타내고, c는 독립적으로 2, 3 또는 4를 나타낸다.

[0159] 본 발명의 화학식에서 PEGxx는 독립적으로 PEG_2, PEG_2DGA 및 TTDS로 구성된 군으로부터 선택된 폴리에틸렌 글리콜 유도체를 나타낸다.

[0160] 상기 기는 하기와 같이 정의된다:

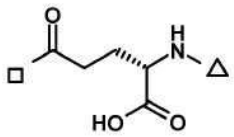
[0161]

약어	구조	IUPAC 명칭
PEG_2		2-[2-(2 아미노에톡시)에톡시]아세틸
PEG_2DGA		2-[2-[3-[2-[2-(3-아미노프로폭시)에톡시]에톡시]프로필아미노]-2-옥소-에톡시]아세틸
TTDS		4-[3-[2-[2-(3-아미노프로폭시)에톡시]에톡시]프로필아미노]-4-옥소-부타노일

[0162] 여기서, 화학식 II의 $(PEGxx)_b$에서, △는 $(gE)_c$ 기와의 공유 결합을 나타내고, □는 화학식 II의 기를 X_{25}의 리신 구조의 측쇄의 질소 원자와 연결하는 공유 결합을 나타낸다.

[0163] 특정 실시형태에서, $(PEGxx)_b$는 $(TTDS)_2$, $(TTDS)_3$, $(PEG_2DGA)_3$, $(PEG_2)_3$, $(PEG_2)_4$ 및 $(PEG_2)_5$로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리에틸렌 글리콜 유도체를 나타낸다.

[0164] 전술한 바와 같이, ɣE, gGlu 또는 ɣGlu로 나타낼 수 있는 gE는 감마-글루탐산을 나타낸다. 이 아미노산은 하기 구조를 갖는다:



[0165]

[0166] 여기서, 화학식 II에서 $(gE)_c$로 표시되는 경우, △는 C_d와의 공유 결합을 나타내고, □는 (PEGxx)b 기와의 공유 결합을 나타낸다.

[0167] C_d는 선형 포화된 C_{12}-C_{22} 아실기, 특히 C_{12}(Lau), C_{14}(Myr), C_{15}(Penta), C_{16}(Palm), C_{17}(Hepta), C_{18}(Stea), C_{20}(Eico) 및 C_{22}(Doco) 아실기로 구성된 군으로부터 선택된 선형 포화된 아실기를 나타낸다. 일 실시형태에서 C_k는 C_{12}(Lau), C_{14}(Myr), C_{15}(Penta), C_{16}(Palm), C_{17}(Hepta) 또는 C_{18}(Stea) 아실기로 구성된 군으로부터 선택된 선형 포화된 아실기, 특히 선형 포화된 C_{14}, C_{16} 또는 C_{18} 아실기, 및 더욱 특히 선형 C_{16} 또는 C_{18} 아실기를 나타낸다.

[0168] 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{12} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{12} 아실기는 라우로일기이다(본 명세서에서 "Lau"로도 나타냄).

[0169] 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{14} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{14} 아실기는 미리스토일기이다(본 명세서에서 "Myr"로도 나타냄).

[0170] 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{15} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{15} 아실기는 펜타데카노일기이다(본 명세서에서 "Penta"로도 나타냄).

[0171] 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{16} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{16} 아실기는 팔미토일기이다(본 명세서에서 "Palm"로도 나타냄).

[0172] 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{17} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{17} 아실기는 헵타데카노일기이다(본 명세서에서 "Hepta"로도 나타냄).

[0173] 또 다른 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{18} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{18} 아실기는 스테아로일기이다(본 명세서에서 "Stea"로도 나타냄).

[0174] 또 다른 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{20} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{20} 아실기는 에이코사노일기이다(본 명세서에서 "Eico"로도 나타냄).

[0175] 또 다른 특정 실시형태에서, C_d는 선형 포화된 C_{22} 아실기를 나타낸다. 본 발명의 선형 포화된 C_{22} 아실기는 도코사노일기이다(본 명세서에서 "Doco"로도 나타냄).

[0176] 특정 실시형태에서, Z는 $-(TTDS)_2-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Palm), $-(TTDS)_3-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Palm), $-(PEG_2DGA)_3-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_3$-Palm), $-(PEG_2)_4-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Palm), $-(TTDS)_2-(감마\ 글루탐산)_2-팔미토일$(-$(TTDS)_2$-$(gE)_2$-Palm), $-(TTDS)_2-(감마\ 글루탐산)_3-스테아로일$(-$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Stea), $-(TTDS)_3-(감마\ 글루탐산)_3-스테아로일$(-$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Stea), $-(PEG_2DGA)_3-(감마\ 글루탐산)_3-스테아로일$(-$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_3$-Stea), $-(PEG_2DGA)_3-(감마\ 글루탐산)_4-스테아로일$(-$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_4$-Stea), $-(PEG_2)_3-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(PEG_2)_3$-$(gE)_3$-Palm), $-(PEG_2)_4-(감마\ 글루탐산)_3-스테아로일$(-$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Stea), $-(PEG_2)_5-(감마\ 글루탐산)_3-팔미토일$(-$(PEG_2)_5$-$(gE)_3$-Palm), $-(PEG_2)_5-(감마\ 글루탐산)_4-팔미토일$(-$(PEG_2)_5$-$(gE)_4$-Palm), $-(TTDS)_3-(감마\ 글루탐산)_4-스테아로일$(-$(TTDS)_3$-$(gE)_4$-Stea), $-(TTDS)_2-(감마\ 글루탐산)_4-팔미토일$(-$(TTDS)_2$-$(gE)_4$-Palm), $-(TTDS)_3-(감마\ 글루탐산)_2-스테아로일$(-$(TTDS)_3$-$(gE)_2$-Stea) 및 $-(TTDS)_2-(감마\ 글루탐산)_4-스테아로일$(-$(TTDS)_2$-$(gE)_4$-Stea)로 구성된 군

으로부터 선택되며, 보다 특정한 실시형태에서 Z는 -$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_2$-$(gE)_2$-Palm, -$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Stea, -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Stea, -$(PEG_2)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Stea 및 -$(TTDS)_2$-$(gE)_4$-Palm로 구성된 군으로부터 선택되며, 특별한 실시형태에서 Z는 -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Stea 및 -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Stea, 예를 들어 -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Palm 및 -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Stea로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0177] 이러한 모든 Z 기에서, 첫 번째 - 기호는 리신 X_{25} 구조의 측쇄의 Z 기 및 질소 원자 사이의 공유 결합을 나타낸다.

[0178] 따라서, Z 기가 예를 들어 -$(TTDS)_2$-(감마 글루탐산)$_3$-팔미토일(-$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Palm으로도 표시됨)로 표시될 때, 제1 TTDS 기는 X_{25} 구조의 측쇄의 질소 원자에 결합된다. 공유 결합은 또한 제2 TTDS기에 결합하고, 또 다른 공유 결합은 이 제2 TTDS기를 제1 감마-글루탐산(gE)에 결합한다. 이 제1 감마-글루탐산(gE)은 그 자체로 제2 감마-글루탐산(gE)에 공유 결합을 통해 결합되고, 이 제2 감마-글루탐산(gE)은 제3 감마-글루탐산(gE)에 또 다른 공유 결합을 통해 결합되고, 이 제3 감마-글루탐산(gE) 기는 팔미토일(Palm) 기에 공유 결합에 의해 추가로 연결된다.

[0179] 또한, 본 출원에서 예를 들어 -$(TTDS)_2$-(감마 글루탐산)$_3$-팔미토일(-$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Palm으로도 표시됨)로 표시되는 본 발명에 따른 Z 기는 -TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm으로도 표시될 수 있었음을 이해해야 한다.

[0180] 본 발명에 따른 다른 표시된 Z 기에 대해서도 약간 수정하여 동일하게 적용된다.

[0181] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따른 펩타이드는 화학식 Ia의 화합물:

[0182] N_{ter}-Ac-L-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-Aib-Aib-E-G-X_{25}-S-T-X_{28}-X_{29}-X_{30}-R-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}

[0183] (식 중,

[0184] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0185] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0186] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0187] L은 류신을 나타내고;

[0188] E는 글루탐산을 나타내고;

[0189] G는 글리신을 나타내고;

[0190] R은 아르기닌을 나타내고;

[0191] X_{15}는 리신, 아르기닌, 호모리신, 글루타민, 페닐알라닌 및 류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0192] V는 발린을 나타내고;

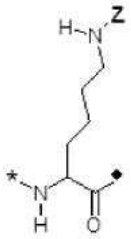
[0193] X_{18}은 알라닌 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0194] X_{19}는 리신, Nε-아세틸-리신, 글루타민 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0195] I는 이소류신을 나타내고;

[0196] Aib는 2-아미노-이소부티르산을 나타내고;

[0197] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0198] 

[0199] (식 중,

[0200] - *는 화학식 Ia에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0201] - ◆는 화학식 Ia에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0202] Z는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:

[0203] $-(TTDS)_2-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_2-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_4-Stea$, $-(PEG_2)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2)_5-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_5-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_4-Stea$, $-(TTDS)_2-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_2-Stea$ 및 $-(TTDS)_2-(gE)_4-Stea$, 여기서

[0204] gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

[0205] Palm은 팔미토일을 나타내고,

[0206] Stea는 스테아로일을 나타냄);

[0207] S는 세린을 나타내고;

[0208] T는 트레오닌을 나타내고;

[0209] X_{28}은 트립토판 및 페닐알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0210] X_{29}는 세린, D-세린 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0211] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산, α-메틸-리신, D-리신 및 리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0212] X_{32}는 리신, 알라닌 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0213] X_{33}은 리신 및 Nε-아세틸-리신으로부터 선택된 아미노산을 나타냄);

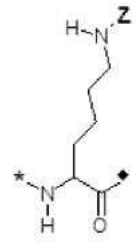
[0214] 또는 이의 염 또는 용매화물이다.

[0215] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따른 펩타이드는 참조 서열 번호 1~97의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다. 특히, 본 발명에 따른 펩타이드는 참조 서열 번호 1~32, 34~37, 39, 42, 44, 45, 47~49, 51 및 54~97의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0216] 상기 기재된 바와 같은 화학식 Ia를 갖는 펩타이드에 대한 특정 실시형태에서:

[0217] X_{19}는 Nε-아세틸-리신 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0218] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0219] 

[0220] (식 중,

[0221] - *는 화학식 Ia에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0222] - ◆는 화학식 Ia에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0223] Z는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:

[0224] $-(TTDS)_2-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_2-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$, $-(PEG_2)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$ 및 $-(TTDS)_2-(gE)_4-Palm$, 여기서

[0225] gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

[0226] Palm은 팔미토일을 나타내고,

[0227] Stea는 스테아로일을 나타냄);

[0228] X_{32}는 리신 및 알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0229] X_{33}은 Nε-아세틸-리신을 나타내거나,

[0230] 또는 이의 염 또는 용매화물을 나타낸다.

[0231] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명에 따른 펩타이드는 참조 서열 번호 1~30의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0232] 특정 실시형태에서, 화학식 Ia의 본 발명에 따른 펩타이드는 하기와 같다:

[0233] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0234] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0235] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0236] L은 류신을 나타내고;

[0237] E는 글루탐산을 나타내고;

[0238] G는 글리신을 나타내고;

[0239] R은 아르기닌을 나타내고;

[0240] X_{15}는 리신 및 호모리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0241] V는 발린을 나타내고;

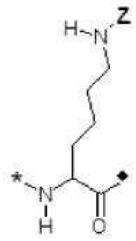
[0242] X_{18}은 알라닌을 나타내고;

[0243] X_{19}는 Nε-아세틸-리신 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0244] I는 이소류신을 나타내고;

[0245] Aib는 2-아미노-이소부티르산을 나타내고;

[0246] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0247] 

[0248] (식 중,

[0249] - *는 화학식 Ia에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0250] - ◆는 화학식 Ia에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0251] Z는 $-(TTDS)_2-(gE)_2-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_4-Palm$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$ 및 $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$로 구성된 군으로부터 선택되며,

[0252] gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

[0253] Palm은 팔미토일을 나타내고,

[0254] Stea는 스테아로일을 나타냄);

[0255] S는 세린을 나타내고;

[0256] T는 트레오닌을 나타내고;

[0257] X_{28}은 트립토판 및 페닐알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0258] X_{29}는 세린을 나타내고;

[0259] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산 및 α-메틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0260] X_{32}는 리신, 알라닌 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0261] X_{33}은 리신 및 Nε-아세틸-리신으로부터 선택된 아미노산을 나타내거나;

[0262] 또는 이의 염 또는 용매화물을 나타낸다.

[0263] 특별한 실시형태에서, 화학식 Ia의 본 발명에 따른 펩타이드는 하기와 같다:

[0264] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0265] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0266] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0267] L은 류신을 나타내고;

[0268] E는 글루탐산을 나타내고;

[0269] G는 글리신을 나타내고;

[0270] R은 아르기닌을 나타내고;

[0271] X_{15}는 리신을 나타내고;

[0272] V는 발린을 나타내고;

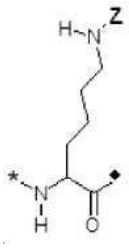
[0273] X_{18}은 알라닌을 나타내고;

[0274] X_{19}는 Nε-아세틸-리신을 나타내고;

[0275] I는 이소류신을 나타내고;

[0276] Aib는 2-아미노-이소부티르산을 나타내고;

[0277] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0278] 

[0279] (식 중,

[0280] - *는 화학식 Ia에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0281] - ◆는 화학식 Ia에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0282] Z는 $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$ 및 $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서

[0283] gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

[0284] Palm은 팔미토일을 나타내고,

[0285] Stea는 스테아로일을 나타냄);

[0286] S는 세린을 나타내고;

[0287] T는 트레오닌을 나타내고;

[0288] X_{28}은 트립토판 및 페닐알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0289] X_{29}는 세린을 나타내고;

[0290] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산 및 α-메틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0291] X_{32}는 리신, 알라닌 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0292] X_{33}은 리신 및 Nε-아세틸-리신으로부터 선택된 아미노산을 나타내거나;

[0293] 또는 이의 염 또는 용매화물을 나타낸다.

[0294] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따른 펩타이드는 화학식 Ib의 화합물:

[0295] $N_{ter}-Ac-X_{10}-E-G-R-E-X_{15}-V-R-X_{18}-X_{19}-I-X_{21}-X_{22}-E-G-X_{25}-S-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-R-X_{32}-X_{33}-NH_2-C_{ter}$

[0296] (식 중,

[0297] N_{ter}는 펩타이드의 N-말단 단부를 나타내고;

[0298] C_{ter}는 펩타이드의 C-말단 단부를 나타내고;

[0299] Ac는 아세틸기를 나타내고;

[0300] X_{10}은 류신, Nε-아세틸-리신 및 2-아미노-이소부티르산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0301] E는 글루탐산을 나타내고;

[0302] G는 글리신을 나타내고;

[0303] R은 아르기닌을 나타내고;

[0304] X_{15}는 리신, 아르기닌, 호모리신, 글루타민, 페닐알라닌 및 류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0305] V는 발린을 나타내고;

[0306] X_{18}은 알라닌, 2-아미노-이소부티르산 및 Nε-아세틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

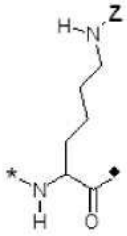
[0307] X_{19}는 리신, Nε-아세틸-리신, 글루타민 및 시트룰린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0308] I는 이소류신을 나타내고;

[0309] X_{21}은 2-아미노-이소부티르산 및 알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0310] X_{22}는 2-아미노-이소부티르산 및 이소류신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0311] X_{25}는 하기 구조식을 나타내고:

[0312] 

[0313] (식 중,

[0314] - *는 화학식 Ib에서 X_{25}에 선행하는 글리신과의 공유 결합을 나타내고;

[0315] - ◆는 화학식 Ib에서 X_{25} 다음의 세린과의 공유 결합을 나타내고;

[0316] Z는 -$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_2$-$(gE)_2$-Palm, -$(TTDS)_2$-$(gE)_3$-Stea, -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Stea, -$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_3$-Stea, -$(PEG_2DGA)_3$-$(gE)_4$-Stea, -$(PEG_2)_3$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2)_4$-$(gE)_3$-Stea, -$(PEG_2)_5$-$(gE)_3$-Palm, -$(PEG_2)_5$-$(gE)_4$-Palm, -$(TTDS)_3$-$(gE)_4$-Stea, -$(TTDS)_2$-$(gE)_4$-Palm, -$(TTDS)_3$-$(gE)_2$-Stea, -$(TTDS)_2$-$(gE)_4$-Stea, -$(TTDS)_4$-$(gE)_3$-Stea, -$(TTDS)_3$-$(gE)_4$-Palm, -$(TTDS)_4$-$(gE)_3$-Palm, -$(TTDS)_3$-$(gE)_3$-Myr 및 -$(TTDS)_3$-$(gE)_4$-Myr로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서

[0317] gE는 감마-글루탐산을 나타내고,

[0318] Palm은 팔미토일을 나타내고,

[0319] Stea는 스테아로일을 나타냄);

[0320] S는 세린을 나타내고;

[0321] X_{27}은 트레오닌, 글루타민, 아르기닌 및 리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0322] X_{28}은 트립토판, 페닐알라닌, 5-클로로트립토판, α-메틸-페닐알라닌, 4-플루오로-페닐알라닌 및 5-플루오로트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0323] X_{29}는 세린, D-세린, 2-아미노-이소부티르산, Nε-아세틸-리신, 트레오닌 및 발린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0324] X_{30}은 2-아미노-이소부티르산, α-메틸-리신, D-리신, 리신, 호모리신 및 아르기닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0325] X_{32}는 리신, 알라닌, 아르기닌 및 Nε-아세틸-리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 나타내고;

[0326] X_{33}은 리신, Nε-아세틸-리신 및 아르기닌으로부터 선택된 아미노산을 나타냄);

[0327] 또는 이의 염 또는 용매화물이다.

[0328] 특히, Z는 하기로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다: $-(TTDS)_2-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_2$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_3$-Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2)_3-(gE)_3$-Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$-Stea, $-(PEG_2)_5-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Stea, $-(TTDS)_2-(gE)_4$-Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_4$-Stea, $-(TTDS)_4-(gE)_3$-Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Palm, $-(TTDS)_4-(gE)_3$-Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$-Myr 및 $-(TTDS)_3-(gE)_4$-Myr.

[0329] 본 발명의 특정 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 21, 22, 26, 28 및 30으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0330] 본 발명의 특정 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 3, 6, 7, 9~12, 20~22, 26, 28, 30~34, 45, 47~49, 51, 54~62, 64, 67~69, 71~93, 96 및 97로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다. 상기 언급되고 첨부된 실시예에서 예시된 바와 같이, 이들 펩타이드는 모두 1 nM 이하의 EC_{50}을 갖는다는 점에서 특히 유리하다.

[0331] 특히, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 3, 6, 7, 13, 20, 26 및 30으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0332] 특히, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 3, 6, 7, 20, 26, 30~34, 45, 48, 49, 51, 54~61, 67, 71, 73, 75~79, 81, 83~92 및 97로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다. 첨부된 실시예에 예시된 바와 같이, 본 실시형태에 따른 펩타이드는 모두 0.5 nM 이하의 EC_{50}을 갖는다는 점에서 특히 유리하다.

[0333] 특정 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 참조 서열 번호 3, 서열 번호 6, 서열 번호 7 및 서열 번호 20의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 가지며, 특히 참조 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는다.

[0334] 본 발명의 펩타이드는 제한 없이, 임의의 화학적, 생물학적, 유전적 또는 효소적 기법과 같은, 당해 기술분야에 그 자체가 공지된 임의의 기법에 의해, 단독으로 또는 조합하여, 생산될 수 있다. 원하는 서열의 아미노산 서열을 알면, 당업자는 비-천연 아미노산이 사용되거나 본원에 기재된 방법에 따른 경우에도 폴리펩타이드의 생산을 위한 표준 기술에 의해 상기 폴리펩타이드를 용이하게 생성할 수 있다.

[0335] 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 특히, 상업적으로 이용 가능한 (미국 캘리포니아 주 포스터시티 소재 Applied Biosystems, 애리조나 주 투손 소재 Gyros Protein technologies, 또는 노스캐롤라이나 주 매튜 소재 CEM Corporation이 제조한 것과 같은) 펩타이드 합성 기구를 이용하고, 제조업체의 설명서에 따라, 잘 알려져 있는 고체상 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0336] 적당한 방법의 예는 첨부된 실시예에 설명되어 있다.

[0337] 본 발명의 펩타이드는, 특히 효소, 보철 그룹, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질 및 방사성 물질로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 검출가능한 분자 또는 물질로 표지될 수 있다.

[0338] 그러나, 상기 표지가 상기 정의된 바와 같이 상기 펩타이드가 그의 생물학적 관심 활성을 갖는 것을 변경 또는 방지하지 않는 것, 즉 RXFP1 수용체에 결합하여 활성화시키는 펩타이드 능력을 방지 또는 변경하지 않는 것이 중요하다.

[0339] 나노물질 지지체를 위한 바람직한 검출가능한 분자 또는 물질은 *생체내* 투여 후 비-침습적 방식으로 외부에서 검출될 수 있는 것들이다.

[0340] 검출가능한 분자 또는 물질은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0341] 본 발명의 이러한 표지된 펩타이드는 진단 및/또는 영상화 방법에 사용될 수 있다.

[0342] 게다가, 본 발명자들은 본 발명의 펩타이드의 반감기, 특히 *생체내* 반감기가 릴랙신의 반감기보다 상당히 우수하다는 것을 관찰하였다.

[0343] 실제로, 릴랙신은 신장에 의해 빠르게 제거되며, 만성 환경에서 사용될 수 없다. 재조합 호르몬은 *생체내*에서 반감기가 매우 짧고([the monkey and human in B.L. Ferraiolo *et al.* Pharm.Res. (1991), 8, 1032 및 in S.A. Chen *et al.* Pharm. Res. (1993), 10, 834]에 설명되어 있음), 정맥내 전달이 필요하다. 릴랙신의 반감기는 실제로 너무 짧아서 병원 환경에서 이를 필요로 하는 개체, 특히 급성 질환 또는 장애, 예컨대 예를 들어 급성 심부전을 앓고 있는 개체에게 투여하기 위해 몇시간 동안 연속 주입이 필요할 수 있다. 개선된 *생체내* 반감기를 갖는 릴랙신-펩타이드에 의한 이 치료에서의 릴랙신의 대체는 유리하게는, 예를 들어 정맥내 또는 피하 경로에 의한 단일 일일 투여와 같은 보다 간단한 것으로 이러한 제한적 치료를 대체할 수 있게 한다.

[0344] 따라서, RXFP1을 활성화시키는 릴랙신의 능력을 갖는 본 발명의 릴랙신 펩타이드, 및 보다 특히 RXFP1의 오래 지속되는 작용제인 펩타이드는 급성 또는 만성 심부전을 포함하는 더 넓은 치료적 적용에 대한 잠재력을 갖는다.

[0345] **조성물 및 의약**

[0346] 본 출원은 또한 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중 하나, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0347] 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드는 본 발명의 의약 또는 약제학적 조성물에 유효 성분으로서 존재한다.

[0348] 본 발명의 조성물 또는 의약은 포유동물 투여에 적합한 형태로 있다.

[0349] 본 발명의 조성물 또는 의약은 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 직장, 경피, 국소 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 조성물은 정맥내 또는 피하 경로로 투여된다.

[0350] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 조성물의 약제학적으로 허용가능한 담체는 주사용 멸균수와 같은 주사가능한 담체 액체; 및 식염수와 같은 수용액으로 구성된 군으로부터 적당하게 선택된다.

[0351] 본 발명의 조성물 또는 의약은 0.01 mg/mL 내지 30 mg/mL, 특히 0.3 mg/mL 내지 3 mg/mL를 포함하는 본 발명의 펩타이드의 함량을 포함할 수 있다.

[0352] 본 발명의 의약 또는 약제학적 조성물은 단독의 유효 성분으로서 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드를 포함할 수 있거나, 또는 상기 다른 유효 성분이 본 발명에 따른 펩타이드의 생물학적 활성을 방해하지 않는 한 적어도 하나의 다른 유효 성분을 포함할 수 있다.

[0353] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 의약은 이러한 추가 물질이 본 발명에 따른 펩타이드의 생물학적 특성을 방해하지 않는 한 적어도 하나의 항산화제, 분산제, 유화제, 소포제, 향미제, 보존제, 가용화제 및/또는 색소를 추가로 포함할 수 있다.

[0354] 비경구 투여를 위한 본 발명의 멸균 조성물은 특히 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 또는 에멀젼일 수 있다. 사용될 수 있는 용매 또는 비히클은 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물 오일, 특히 올리브 오일, 주사가능한 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트 또는 다른 적합한 유기 용매를 포함한다. 이들 조성물은 또한 보조제, 특히 습윤제, 등장화제, 유화제, 분산제 및 안정화제를 포함할 수 있다. 살균은 여러 방식으로, 예를 들어 무균 여과에 의해, 살균제를 조성물에 혼입함으로써, 조사 또는 가열에 의해 수행될 수 있다. 이들은 또한 사용시 멸균수 또는 임의의 기타 주입가능한 멸균 배지에 용해될 수 있는, 멸균 고형 조성물 형태로 제조될 수 있다.

[0355] 국소 투여용 조성물은 예를 들어 비강 점적 또는 에어로졸일 수 있다.

[0356] 피하, 근육내 또는 정맥내 투여의 경우, 사용되는 본 발명의 펩타이드는 원한다면, 이러한 목적에 통상적인 물질, 이를테면, 가용화제, 유화제 또는 다른 부형제와 함께, 용액, 현탁액 또는 유화액으로 전환된다. 적합한 용매의 예는: 물, 생리식염수 또는 알코올, 예를 들어, 에탄올, 프로판올, 글리세롤은 물론, 당 용액, 이를테면 글루코오스 또는 만니톨 용액, 또는 상기 언급한 다양한 용매의 혼합물이다.

[0357] 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 본 발명의 의약 또는 본 발명의 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용

가능한 염 또는 용매화물 중 하나는 비경구 경로에 의해 개체에게 투여되고, 특히 경피적으로, 정맥내로, 피하로 또는 근육내로, 특히 정맥내로 또는 피하로 투여된다.

[0358] 비경구 투여가능한 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 명백하며, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.]에 보다 상세하게 기술되어 있다.

[0359] 개체에게 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 펩타이드를 투여하는 것은 전신 투여 또는 예를 들어 섬유증의 존재가 알려졌거나, 예상되거나 결정될 필요가 있는 개별 유기체의 조직, 기관 및/또는 부위에 국한된 투여일 수 있다.

[0360] **펩타이드 및 조성물의 사용**

[0361] 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 펩타이드, 본 발명에 따른 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0362] 또한, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0363] 또한, 본 발명은 RXFP1 수용체가 관련된 다양한 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방, 보다 구체적으로 하기로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명의 약제학적 조성물에 관한 것이다:

[0364] - 섬유증; 섬유성 질환, 특히 전신 경화증, 경화증 및 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 그룹;

[0365] - 심장 및 혈관 질환으로 구성된 그룹, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹; 및/또는

[0366] - 신부전, 특히 간경변의 신부전; 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 그룹.

[0367] 일 양태에서, 이러한 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 하루에 한 번, 특히 정맥내 또는 피하 경로로 투여된다.

[0368] 투여되는 펩타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여용량, 및 투여 빈도는 원하는 효과, 사용되는 화합물의 효능 및 작용 기간에 의존하고; 부가적으로 또한 치료될 질환 또는 병태의 성질 및 중증도 및 치료될 포유동물의 성별, 연령, 체중 및 개별 반응성에 의존한다. 일반적으로, 의사는 연령과 체중 및 치료될 개체에 특정한 다른 모든 요인들의 함수로서 적절한 복용량을 결정할 것이다.

[0369] 개체에서 릴랙신 수용체 RXFP1이 관련된 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하기 위한 방법으로서, 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드 또는 치료적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 기재되어 있다.

[0370] 전술한 바와 같이, 상기 질환 또는 병태는 특히 하기로부터 선택된다:

[0371] - 섬유증; 섬유성 질환, 특히 전신 경화증, 경화증 및 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 그룹; - 심장 및 혈관 질환, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹; 및/또는

[0372] - 신부전, 특히 간경변의 신부전; 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 그룹.

[0373] 개체에서 릴랙신 수용체 RXFP1이 관련된 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, 본 발명의 적어도 하나의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드 또는 치료적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물의 용도가 추가로 기술되어 있다.

[0374] 하기로부터 선택된 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한, 본 발명에 따른 적어도 하나의 펩타이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도가 추가로 기술된

다:

[0375] - 섬유증; 섬유성 질환, 특히 전신 경화증, 경화증 및 섬유근육통; 특발성 폐 섬유증; 섬유증과 관련된 신장 질환; 폐 고혈압 및 자간전증으로 구성된 그룹;

[0376] - 심장 및 혈관 질환으로 구성된 그룹, 특히 급성 또는 만성 심부전, 수축기 또는 이완기 심부전, 관상 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 미세혈관 협심증 및 당뇨병의 심혈관 합병증으로 구성된 그룹; 및/또는

[0377] - 신부전, 특히 간경변의 신부전; 만성 신장 질환 및 급성 신장 손상으로 구성된 그룹.

[0378] 본 발명은 순전히 예시의 목적으로 제공된 하기 실시예에 의해 예시된다.

[0379] **실시예**

[0380] **실시예 1: 본 발명의 펩타이드의 합성**

[0381] 사용된 재료

[0382] 본 발명의 C-말단 아미드 펩타이드의 합성을 위해 다양한 rink 아미드 수지를 사용하였다:

[0383] - 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)페녹시 수지, Chem-Impex에 의해 시판됨; 또는

[0384] - 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)페녹시 아세트아미도 메틸 수지, Millipore Merck에 의해 시판됨;

[0385] 이들은 0.2 내지 0.4 mmol.g의 범위로 로딩되었다.

[0386] Fmoc(플루오레닐메틸옥시카르보닐) 보호된 천연 아미노산은 다른 공급업체, 즉 Protein Technologies Inc., Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech, Bachem, Chem-Impex International 또는 MATRIX Innovation에서 구입하였다.

[0387] 다음과 같은 표준 아미노산을 합성 전반에 걸쳐 이용하였다: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Glu-OtBu, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH 및 Fmoc-L-Val-OH.

[0388] 또한, 다음과 같은 특별한 아미노산을 위의 동일한 공급업체로부터 구매하였다: Fmoc-L-hArg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Arg(Me,Pbf)-OH, Fmoc-L-hLys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH, Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-L-Lys(aloc)-OH, Fmoc-L-Lys(Ac)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-L-α-Me-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-α-Me-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-α-Me-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-α-Me-Leu-OH, Fmoc-L-Nle-OH 및 Fmoc-L-1-Nal-OH, Fmoc-L-2-Nal-OH Fmoc-5-Wox-OH, Fmoc-Pfp-OH, Fmoc-L-α-Me-Trp-OH, Fmoc-L-α-Me-Phe-OH.

Ac	아세틸
Aloc	알릴옥시카르보닐
Boc	Tert-부틸옥시카르보닐
tBu	Tert-부틸
cAMP	고리형 아데노신 모노포스페이트
Dde	1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)에틸
ivDde	1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸
DCM	디클로로메탄
DIC	N,N' -디이소프로필카르보디이미드
DIEA, DIPEA	N,N-디이소프로필 에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DODT	2,2' -(에틸렌디옥시)디에탄티올
EDT	1,2-에탄디티올
Fmoc	플루오레닐메틸옥시카르보닐
TFA	트리플루오로아세트산
TIS, TIPS	트리-이소프로필 실란
HATU	(2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N' ,N' -테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트)
HCTU	O-(1H-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
HTRF	HTRF 균질성 시간 분해능 형광측정법
LC/MS	액체 크로마토그래피/질량 분광법
Laur	라우로일
Mmt	모노메톡시-트리틸
Mtt	4-메틸-트리틸
Myr	미리스토일
NMP	1-메틸피롤리딘-2-온
Oxyma	에틸 2-시아노-2-(히드록스이미노)아세테이트(oxyma pureTM)
Pbf	2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-설포닐
RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
RT	체류 시간
TFA	트리플루오로아세트산
Trt	트리틸, 트리페닐메틸
UV	자외선
UPLC	초 고성능 크로마토그래피

[0389]

[0390] 본 발명의 C-말단 지질화된 펩타이드를 합성하기 위해, 직교적으로 보호된 리신을 이후에 지시된 바와 같이 사용하였다.

[0391] 1. A. 본 발명의 펩타이드를 합성하기 위해 사용되는 일반적인 방법

[0392] 서열 번호 1~97의 본 발명에 따른 펩타이드는 도 1 및 2에 나타낸 방법에 기초하여 합성하였다.

[0393] 0.2 mmol의 Rink 아미드 AM 수지를 CEM Liberty 블루 마이크로파 펩타이드 합성기에 넣어, 전체 펩타이드 서열을 조립하였다(도 1 참조).

[0394] 전체 합성을 용매로서 DMF에서 수행하였다. 0.1 내지 0.2 mmol 스케일에 대한 표준 가열 프로토콜을 사용하여 펩타이드를 합성하였다:

[0395] 표준 가열 프로토콜: 170 와트, 75℃에서, 15초 조사 후, 30 와트, 90℃에서 120초 조사.

[0396] DMF에서 20% v/v 피페리딘으로 탈보호를 수행한 후, 3개의 DMF 세척 단계를 수행하였다.

[0397] 탈보호를 위한 가열 프로토콜: 170 와트, 75℃에서, 15초 조사 후, 30 와트, 90℃에서 50초 조사.

[0398] 5 당량 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 0.5 M 및 5 당량 Oxyma(에틸 2-시아노-2-(히드록스이미노)아세테이트 (oxyma pure™)) 1 M을 커플링 시약으로 사용하여, DMF 중의 0.2 M 용액으로서 5 당량의 Fmoc-AA를 사용하여 아미노산 커플링을 수행하였다.

[0399] 보다 나은 최종 수율을 위해, 각 아미노산은 120초 동안 90℃에서 이중 커플링을 필요로 했다. 본 발명에 따른 화학식 I의 위치 X_{21} 및 X_{22}의 2-아미노이소부티르산 및 위치 X_{29}의 세린의 경우, 90℃에서 2분 동안 삼중 커플링

을 사용하였다.

[0400] 고가의 아미노산 유도체, 예를 들어, Fmoc-α-메틸 리신(Boc)-OH의 경우, 실온에서 1 내지 18시간 동안 3 당량의 아미노산 및 3 당량의 커플링제 예컨대 HATU 또는 HCTU를 사용하여, 또는 120초 동안 마이크로파 가열과 함께 DIC 및 Oxyma Pure™을 사용하여, 수동 커플링을 수행하는 것이 유리할 수 있다.

[0401] 위치 X_{25}에서, 측쇄 질소 상에 직교 보호기를 함유하는 Fmoc-리신-OH의 유도체를 사용하였다. 선택적 탈보호는 이 아미노산 측쇄의 변형을 허용하였다.

[0402] 합성의 마지막에, Fmoc 탈보호는 DMF에서 20% v/v 피페리딘으로 실온에서 30분 동안 2회 수동으로 수행하였다.

[0403] 5~10 당량의 아세트산 무수물 및 DMF 중의 5~10 당량의 DIEA로 15분 동안 처리하여 N-말단에서 아세틸화를 수행하였다. 이어서, 완전히 보호된 펩타이드를 함유하는 수지를 DCM/DMF/DCM으로 각각 3회 세척하고 진공 건조시켰다.

[0404] 이어서, DCM (aloc) 중의 팔라듐(0) 촉매 또는 DCM (Mtt) 중의 1% TFA의 존재하에 DMF(Dde, ivDde) 중의 희석된 히드라진, 페닐실란 또는 디메틸 아미노 보란을 사용하여 위치 X_{25} (Dde, ivDde, Aloc, 또는 Mtt)에서의 리신의 Nε-보호기를 제거하였다.

[0405] 이어서, Z 기를 하기 단계에 따라 고체 지지체 상의 X_{25} 리신의 측쇄 질소에 부착시켰다:

[0406] 위치 X_{25}의 리신이 그의 측쇄 상에서 Dde 또는 iv-Dde에 의해 보호될 때, 수지-펩타이드를 50 ml 폴리프로필렌 주사기로 옮겼다. DMF 중의 히드라진 5%의 용액 80 ml를 수지를 통해 여과한(percolate) 후, DMF 세척(3회)하였다. 카이저 시험(Kaiser Test)에 의해 반응을 모니터링하였다.

[0407] 위치 X_{25}의 리신이 그의 측쇄 상에서 알릴-옥시-카르보닐기 (aloc)에 의해 보호될 때, 수지-펩타이드를 50 ml 폴리프로필렌 주사기로 옮기고, 디클로로메탄에서 팽윤시키고, 아르곤 하에 2시간 동안 20 당량의 페닐실란(PhSiH3) (또는 보란 디메틸아민 복합체($(CH_3)_2NH.BH_3$) 및 피페리딘) 및 10% (mol/mol) 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐($Pd(PPh_3)_4$)으로 처리하였다. 수지의 분취량 부분의 절단 후 UPLC/MS 분석에 의해 개시 aloc 보호된 펩타이드가 검출되지 않을 때까지 이 처리를 반복하였다.

[0408] 반응이 완료되면, 수지를 디클로로메탄, DMF 중의 1% DIEA, DMF 중의 5% 디에틸-디티오-카르바메이트, DMF, DMF 중의 10% DIEA, DMF 및 디클로로메탄으로 세척하였다 (각각 3회).

[0409] 위치 X_{25}의 리신이 그의 측쇄 상에서 메틸-트리틸 기 (Mtt)에 의해 보호될 때, 수지-펩타이드를 50 ml 폴리프로필렌 주사기로 옮기고, 디클로로메탄에서 팽윤시키고, 10 mL DCM/TIS/TFA (88/5/2) 혼합물로 처리하였다. 1시간 진탕 후, 용매를 배출시키고, 수지를 DCM으로 세척하고, 10 ml DCM/DIEA(90/10) 혼합물로 진탕시키고, DCM으로 수 회 세척하였다.

[0410] 본 발명의 주어진 펩타이드에 적용가능한 경우, 닌히드린 (카이저) 시험에 의해 반응을 모니터링하면서 3 당량의 DIC 및 3 당량의 HOAt와 함께 3 당량의 Fmoc-PEGxx-OH로 18시간 동안 단일 아실화하여 Z 기의 PEGxx 기(들)이 도입되었다. 이어서, 수지를 DMF 중의 20% v/v 피페리딘으로 처리하여 Fmoc 보호기를 제거하고(2 × 30분), DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-PEGxx-OH 커플링, Fmoc 제거 및 세척 단계를 x회 반복하였다(x = 0 내지 5).

[0411] 이어서, 본 발명의 펩타이드의 Z 기에 gE가 존재하는 경우, 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하면서 3 당량의 DIC 및 3 당량의 HOAt와 함께 18시간 동안 3 당량의 아미노산과의 단일 커플링을 수행하여, Fmoc-Glu-OtBu((4S)-5-tert-부톡시-4-(9H-플루오렌-9-일 메톡시 카르보닐 아미노)-5-옥소-펜탄산)을 도입하였다.

[0412] 이어서, 수지를 DMF 중의 20% v/v 피페리딘으로 처리하여 Fmoc 보호기를 제거하고(2 × 30분), DMF로 3회 세척하였다. Fmoc 제거 및 Fmoc-Glu-OtBu 커플링 단계를 y회 반복하였다(y = 1 내지 5).

[0413] 이어서, 3당량의 Ck 라우르 산(C_{12}), 미리스트 산(C_{14}), 펜타데칸 산(C_{15}), 팔미트 산(C_{16}), 헵타데칸 산(C_{17}), 스테아르 산(C_{18}), 에이코사노 산(C_{20}) 또는 도코 산(C_{22})을 사용하여, 3 당량의 DIC 및 NMP 중의 3 당량의 HOAt를 사용하여, 디클로로메탄 중의 염기로서 상응하는 아실 클로라이드 및 DIEA를 사용하여, 또는 DMF 중의 염기로서 상응하는 N-숙신이미딜 에스테르 및 DIEA를 사용하여 측쇄를 지질화시켰다.

[0414] 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하고 밤새 방치하였다.

[0415] 이어서 완전히 보호된 펩타이드를 함유하는 수지를 DCM/DMF/DCM으로 각각 3회 세척하고 진공 건조시켰다.

[0416] 1.B. 펩타이드-수지 절단

[0417] 고상 합성이 완료되면, 3시간 동안 하기 절단 시약 B로 처리하여 펩타이드를 고체 지지체로부터 절단하였다: TFA/페놀/H_2O/TIPS (87.5%/5%/5%/2.5%/ 25 ml)(TIPS는 트리-이소프로필실란을 나타냄)

[0418] 특정 예에서, 디티올 예컨대 1,2-에탄 디티올 또는 DODT (2,2'-(에틸렌디옥시)디에탄티올)의 첨가가 유리할 수 있다 (예를 들어, 절단 시약 K). 펩타이드를 함유하는 TFA 용액을 여과하고, T < 30℃에서 감압하에 농축시켰다.

[0419] 목적 생성물을 빙냉 MTBE (메틸 tert-부틸 에테르) 또는 디에틸 에테르로 침전시키고, 3000 rpm에서 30분 동안 원심분리하였다. 이어서 원심분리된 펠렛을 빙냉 디에틸 에테르로 세척하고 원심분리하였다. 이러한 과정을 3회 반복하였다.

[0420] 일부 경우에, 미정제 펩타이드를 가공하여 원하지 않는 부산물 예컨대 TFA 에스테르, 트립토판의 인돌 질소 (카르밤 산) 상의 CO_2 부가물 및 메티오닌 잔기 상의 2-t-부틸-설파닐에틸 부가물을 제거하는 것이 필요할 수 있다.

[0421] 트립토판의 인돌 질소 상의 CO_2 부가물을 제거하기 위해, 미정제 펩타이드를 10~20% CH_3CN, 5 mg/ml를 함유하는 물에 용해시키고, 동결건조시켰다.

[0422] Met 상의 2-t-부틸-설파닐에틸 부가물을 제거하기 위해, 0.1% 포름산을 함유하는 H_2O/CH_3CN(50:50 v/v)의 용액에 미정제 펩타이드를 용해시켰다(2 mg/ml).

[0423] 혼합물을 37℃에서 밤새 부드럽게 진탕시켰다.

[0424] TFA 에스테르를 제거하기 위해, 0.1% 포름산을 함유하는 H_2O/CH_3CN(50:50 v/v)의 용액에 미정제 펩타이드를 용해시켰다(2 mg/ml). 혼합물을 37℃에서 1~4시간 동안 부드럽게 진탕시켰다.

[0425] 두 경우 모두, 이렇게 얻어진 미정제 펩타이드 용액을 감압 및 T < 30℃에서 부분적으로 농축하고, 동결건조시켰다.

[0426] 1.C. 정제 단계

[0427] 본 발명의 펩타이드를 합성하기 위해 지시된 임의의 상기 방법에 따라, 상기 펩타이드는 사용되기 전에 정제되었다.

[0428] 펩타이드 80 mg을 1.5 mL DMSO에 용해시키고, 역상 고압 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)로 정제하였다. RP-HPLC는 이하에 기재되어 있다.

[0429] GX271 액체 처리기, 333/334 펌프, 및 UV/VIS 151 Gilson 시스템을 사용하였다.

[0430] 상기 펩타이드를 정제하기 위해 2개의 상이한 시스템을 사용하였다:

[0431] **시스템 A**

[0432] - 컬럼 워터스 델타-팩(Column Waters Delta-Pack) C4 15 μm, 300 Å, 250 × 20 mm;

[0433] - 용액 A: H_2O 중의 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA);

[0434] - 용액 B: 아세토니트릴 중의 0.1% TFA;

[0435] - 구배: 5분 동안 15% B; 20분 내에 15% B 내지 50% B;

[0436] - 유량: 80 ml/분.

[0437] **시스템 B**

[0438] - 컬럼 워터스 CSH C18 5 μm 250 × 50 mm, 또는 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18 10 μM 250 × 50 mm;

[0439] - 용액 A = 수 중 0.1% TFA;

[0440] - 용액 B = 아세토니트릴 중 0.1% TFA;

[0441] - 구배: 5분 내에 1% B 내지 18% B; 10분 내에 18% B 내지 28% B; 15분 내에 28% B; 10분 내에 28% B 내지 48% B; 이어서, 10분 내에 48% B 내지 90% B 컬럼 세척;

[0442] - 유량: 150 ml/분.

[0443] 관심 펩타이드를 35~40분 시간 창에서 용리시켰다.

[0444] 분석적 UHPLC 시스템에서의 체류 시간을 특징으로 하는 각 펩타이드의 극성에 따라 구배를 약간 조정하였다.

[0445] 순수한 펩타이드를 함유하는 분획을 T < 35℃에서 감압하에 부분적으로 농축하고, 일정한 중량이 될 때까지 동결건조시켰다.

[0446] 특정 용도 (예를 들어, *생체내* 시험)의 경우, TFA 염을 아세테이트 염으로 교환하는 것이 유리하다. 3개의 해당 방법이 사용되었으며, 다음 파트 1.D에 설명되어 있다.

[0447] 1.D. 아세테이트 교환

[0448] **(I) TOYOPEARL® DEAE 650 C (Tosoh Corporation)에 의한 아세테이트 교환**

[0449] TOYOPEARL® DEAE 650 C 등급 수지(약한 음이온 교환 수지)를 사용하여 이온 교환을 수행하였다.

[0450] 120 ml의 수지를 15 부피의 NaOH 1 M, 5 부피의 H_2O, 5 부피의 아세트산 1.6 M, 5 부피의 아세트산 0.16 M 및 최종적으로 5 부피의 H_2O로 순차적으로 세척하였다.

[0451] 41.8 mg의 펩타이드를 4 ml의 증류수에 용해하고, 수지로 다운로드한 후 2시간 동안 부드럽게 혼합하였다.

[0452] 최종적으로 펩타이드를 용출에 의해 수집하고 물로 세척하고 동결건조시켰다.

[0453] 펩타이드 회수: 35 mg (F19 NMR (400 MHz) ns 1028에 의한 아세테이트 염으로서).

[0454] **(ii) 세파로스 HiTrap Q HP 컬럼(강한 음이온 교환 컬럼)에 의한 아세테이트 교환**

[0455] 이 제2 방법에서, 이온 교환은 HiTrap Q HP를 사용하여 수행하였다.

[0456] 컬럼(5 ml 베드 부피)을 48(4.5 ml/분)로 설정된 연동 펌프에 연결하고, 펩타이드를 로딩하기 전에 50 ml(10 컬럼 부피)의 H_2O, 100 ml (20 컬럼 부피)의 아세트산 나트륨의 1 M 용액, 150 ml (30 컬럼 부피)의 H_2O 및 50 ml (10 컬럼 부피)의 아세트산의 0.16 M 용액으로 세척하였다.

[0457] 순수한 펩타이드를 0.16 M 아세트산 용액에 2 mg/ml로 용해시키고, 컬럼에 천천히 로딩하고, 4.5 ml/분으로 용리시켰다.

[0458] 수집된 용액을 동결건조시켰다.

[0459] 이온 교환의 효과는 F19 NMR (400 MHz) ns 1028에 의해 입증되었다.

[0460] **(iii) BIO RAD AG1X4® 음이온 교환 수지에 의한 아세테이트 교환**

[0461] 바닥에 소결 유리가 장착된 125 ml 반응기에 100~200 건식 메쉬 크기(OH-형태) 6.2 g BIO RAD AG1X4® 음이온 교환 수지를 채웠다.

[0462] 수지를 교반 플레이트상에서 3 × 100 ml 1.6 M 수성 아세트산 (10% v/v) 및 3 × 50 ml 0.16 M 수성 아세트산 (1% v/v)으로 각각 20분 동안 진탕시켰다.

[0463] TFA 염으로서 정제된 펩타이드(100 mg)를 증류수 50 ml에 용해시키고 교환 수지에 붓고 교반 플레이트에서 120분 동안 진탕시켰다.

[0464] 수용액을 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서 배수하고, 수지를 2 × 15 ml 0.16 M 수성 아세트산(1% v/v)으로 세척하였다.

[0465] 아세테이트 염으로서 펩타이드를 함유하는 합한 용액을 일정한 중량이 될 때까지 동결건조시켰다. 수율 = 아세테이트 염으로서의 펩타이드 80 mg

[0466] 이온 교환의 효과는 F19 NMR(400 MHz, ns 1028) 및/또는 이온 크로마토 그래피에 의해 입증되었다.

[0467] **실시예 2: 본 발명의 특정 펩타이드의 예시적 합성**

[0468] 2.A Rink 아미드 수지 상의 Fmoc-Lys(Ac)-OH의 로딩

[0469] 바닥에 소결 유리가 장착된 100 ml 반응기에서, 6 g의 Novabiochem 또는 ChemImpex Rink 아미드 AM 수지 (낮은 로딩 0.47 mmol/g)를 40 ml의 DMF에서 팽윤시켰다. 용매를 배출시키고 DMF 용액 중의 30 ml의 20% 피페리딘을 첨가하였다. 15분 진탕 후, 용매를 배출시켰다. 완전한 Fmoc 보호 기 제거를 보장하기 위해 이것을 2회 반복하였다. 수지를 5 × 30 ml DMF로 세척하였다.

[0470] 별도의 플라스크에서 30 ml DMF 중의 Fmoc-Lys(Ac)-OH(3.5 g, 8 mmol, 3 당량) HOBT.H_2O(1.3 g, 8.5 mmol)를 함유하는 용액을 제조하였다. 디이소프로필카르보디이미드(DIC)(1 g, 8.5 mmol)를 이 용액에 첨가하고, 5분 후 생성된 혼합물을 수지에 첨가하였다. 현탁액을 교반 플레이트에서 4시간 동안 또는 수지의 분취량 부분에서 카이저 시험(닌히드린 시험)에 의해 판단되는 바와 같이 반응이 완료될 때까지 진탕시켰다.

[0471] 이어서, 용매를 배출시키고 수지를 30 ml DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(Ac)-NH_2 로딩된 수지를 후속 단계에 즉시 사용하거나 필요할 때까지 4℃에서 습윤 저장하였다.

[0472] 2.B. 서열 번호 3을 갖는 펩타이드의 합성

[0473] 각각 0.2 mmol의 Fmoc-Lys(Ac)-NH_2에 해당하는, 단계 2.A에서 수득된 수지 량의 5배를 사용하여 하기 합성을 수행하였다. 펩타이드 서열의 제2 및 제3 잔기를 조립하기 위해 CEM Liberty Blue 마이크로파 펩타이드 합성기를 사용하여 각각의 개별 배치에 대해 개별적으로 합성을 수행하였다(C-말단으로부터 출발).

[0474] 펩타이드 합성은 DMF 중의 DIC 0.5M /Oxyma 1M을 사용하여 수행하였다.

[0475] 모든 아미노산은 표준 가열 프로토콜을 사용하여 이중 커플링으로 도입되었다.

[0476] 합성기로부터 수지를 제거하고 Fmoc-α-메틸-리신(Boc)-OH(3 당량)을 3 당량 Oxyma™ 및 3 당량 DIC을 사용하여 마이크로파 가열(75℃ 15초 및 90℃ 110초)에 의해 수동으로 커플링하였다. 카이저 시험에 의해 반응의 완료를 제어하였다. 긍정적인 경우, DIC 3 당량을 첨가한 후 상기와 같이 마이크로파 가열이 이어졌다.

[0477] Fmoc-α-메틸-리신(Boc)-OH의 커플링이 완료되었을 때 나머지 펩타이드 서열은 CEM Liberty Blue 마이크로파 펩타이드 합성기를 사용하여 조립되었다.

[0478] 21번 위치의 아미노-이소부티르산 및 29번 위치의 세린을 제외하고 모든 아미노산을 상기와 같이 90℃에서 이중 커플링으로 도입하여 90° 에서 2분 동안 3중 커플링을 수행하였다. Fmoc-Lys(Dde)-OH를 25번 위치에 사용하였다.

[0479] 5개의 합성의 말기에, 5개의 배치의 수지를 합하여 50 mL 폴리프로필렌 주사기로 옮기고 펩타이드를 DMF(30 mL) 중의 아세트산 무수물(944 μL, 10 mmol)에 의해 N-말단에서 20분 동안 아세틸화하고, 사이클을 2회 반복하였다.

[0480] 이어서, DMF 중 히드라진 5% w/v 용액 50 mL를 침투시킨 후 DMF 세척(5 × 20ml)하여 리신 25 측쇄상의 Dde 보호기를 제거하였다. 카이저 시험 및 수지의 분취량 부분의 절단 및 UPLC/MS 분석에 의해 반응을 모니터링하였다.

[0481] 하기 절차를 3회 수행함으로써 단일 커플링에 의해 3개의 TTDS 스페이서 유닛을 도입하였다: 수지에 30 mL의 DMF 중의 Fmoc-TTDS-OH(1.62 g, 3 mmol)의 용액을 첨가한 후 HOAt(DMF 중의 0.6 ml의 용액의 5 ml, 3 mmol) 및 DIC(1 ml, 6 mmol)를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 18시간 동안 교반하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 수지를 DMF (2 × 30 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 30 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0482] 각각의 Fmoc-Glu-OtBu의 이중 커플링을 수행함으로써 3개의 감마-글루탐산 스페이서를 도입하였다. 따라서 하기 절차가 3회 적용되었다:

[0483] 수지에 30 mL의 DMF 중의 (4S)-5-tert-부톡시-4-(9H-플루오렌-9-일 메톡시 카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산

(Fmoc-Glu-OtBu) (1.275 g, 3 mmol)의 용액을 첨가한 후 HOAt(DMF 3 mmol 중의 0.6 ml 용액의 5 ml) 및 DIC (1 ml, 6 mmol)를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 4시간 동안 교반하였다. 수지를 DMF (2 × 20 mL)로 세척하고 커플링을 두번째 반복하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 수지를 DMF(2 × 30 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 30 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(3 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0484] 최종적으로, DMF(30 mL) 중의 팔미트산(768 mg, 3 mmol), HOAt(DMF 중의 0.6 M 용액의 5 ml, 3 mmol) 및 DIC(1 ml, 6 mmol) 활성화에 의해 2.5시간 동안 펩타이드를 아실화하였다. 수지를 DMF (2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30mL)으로 세척하고 진공 건조시켰다.

[0485] 수지로부터 펩타이드의 절단은 실온에서 2.5시간 동안 TFA(QSP 125 mL) 중의 용액 페놀(6.25 g), 물(6.25 mL) 및 TIPS(3 mL)를 사용하여 수행되었다. 수지를 여과 제거하고, 2 × 30 mL TFA로 세척하였다. 합한 여과액을 250 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 T < 30℃에서 진공하에 부분적으로 농축하고, 100 mL 빙냉 MTBE를 첨가하여 펩타이드를 침전시키고, 3600 rpm에서 30분 동안 원심분리하였다.

[0486] 이어서 원심분리된 펠렛을 빙냉 디에틸 에테르로 세척하고 원심분리하였다. 이러한 과정을 3회 반복하였다. 4.3 g의 미정제 펩타이드를 수득하였다. 0.1% 포름산을 함유하는 H_2O/CH_3CN(50:50 v/v)의 용액에 미정제 펩타이드를 용해시키고(10 mg/mL), 혼합물을 37° 에서 1시간 동안 부드럽게 진탕시키고, 부분적으로 농축시키고 동결건조시켰다.

[0487] 각각 350 mg의 10회 주사에 정제 시스템 A를 사용하여 정제를 수행하고 순수한 원하는 펩타이드를 함유하는 분획을 동결건조시켰다. 트리플루오로아세테이트 염으로서의 펩타이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0488] m = 428 mg (17.5%)

[0489] UPLC/MS:

[0490] RT: 4.98분. (분석 조건 A), 순도 99%(UV)

[0491] 관찰된 질량 m/z(이온 타입): 1454.5(M+3H) ; 1091.1(M+4H) ; 873.1 (M+5H).

[0492] 2.C. 서열 번호 7을 갖는 펩타이드의 합성

[0493] 0.2 mmol의 Fmoc-Lys(Ac)-NH2에 상응하는 2.A.에서 수득된 2 배치의 수지 각각(총 0.4 mmol)을 예를 들어 2.B와 동일한 절차에 따라 병렬로 처리하였다. 제3 (4S)-5-tert-부톡시-4-(9H-플루오렌-9-일 메톡시 카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산(Fmoc-Glu-OtBu)을 커플링한 후, 2.6 g 중량의 조합된 수지 배치를 50 mL 폴리프로필렌 주사기에 옮겼다.

[0494] 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 30 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(3 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0495] 스테아로일 클로라이드(362 mg, 1.2 mmol) 및 20 ml의 DCM 중의 DIPEA(0.255 ml, 1.5 mmol)의 용액을 2.5시간 동안 첨가하여 펩타이드를 아실화하였다. 수지를 DMF(2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30mL)으로 세척하고, 진공 건조시켰다.

[0496] 수지로부터 펩타이드의 절단은 실온에서 2.5시간 동안 TFA(QSP 30 mL) 중의 용액 페놀(1.5 g), 물(1.5 mL) 및 TIPS(0.6 mL)를 사용하여 수행되었다. 수지를 여과 제거하고, 2 × 10 mL TFA로 세척하였다. 합한 여과액을 250 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 T < 30℃에서 진공하에 부분적으로 농축하고, 100 mL 빙냉 MTBE를 첨가하여 펩타이드를 침전시키고, 3600 rpm에서 30분 동안 원심분리하였다.

[0497] 이어서 원심분리된 펠렛을 빙냉 디에틸 에테르로 세척하고 원심분리하였다. 이러한 과정을 3회 더 반복하였다. 720 mg의 미정제 펩타이드를 수득하였다. 정제 시스템 B를 사용하여 각각 240 mg의 3회 주사로 정제를 수행하였다. 순수한 원하는 펩타이드를 함유하는 분획을 동결 건조시켰다. 트리플루오로아세테이트 염으로서의 펩타이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0498] m = 72 mg (3.6%)

[0499] UPLC/MS:

[0500] RT: 5.86분. (분석 조건 A), 순도 98%(UV)

[0501] 관찰된 질량 m/z(이온 타입): 1463.9(M+3H) ; 1098.2(M+4H) ; 878.7(M+5H).

[0502] 2.D. 서열 번호 6을 갖는 펩타이드의 합성

[0503] 0.1 mmol의 Fmoc-Lys(Ac)-NH2에 상응하는 2.A에서 수득된 수지의 배치를 CEM Liberty Blue 마이크로파 펩타이드 합성기의 반응기에 넣었다. 펩타이드 합성은 DMF 중의 DIC 0.5M /Oxyma 1M을 사용하여 수행하였다.

[0504] 21번 위치의 아미노-이소부티르산 및 29번 위치의 세린을 제외하고 모든 아미노산을 상기와 같이 90℃에서 이중 커플링으로 도입하여 90° 에서 2분 동안 3중 커플링을 수행하였다. Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 25번 위치에 사용하였다.

[0505] 펩타이드 조립 종료시, 수지를 20 ml 폴리프로필렌 주사기로 옮기고, 펩타이드를 N-말단에서 DMF(10 mL) 중의 아세트산 무수물(95 μL, 1 mmol) 및 DIPEA(174 μL, 1 mmol)로 20분 동안 아세틸화하여, 사이클을 2회 반복하였다.

[0506] 이어서, 수지의 분취 부분의 절단 및 UPLC/MS 분석 후 출발 물질이 검출되지 않을 때까지 필요한 만큼 많은 횟수로 20분 동안 DMF 중의 히드라진 5% w/v의 용액 10 mL와 함께 교반함으로써 리신 25 측쇄상의 ivDde 보호기를 제거하였다. 탈보호가 완료된 것으로 판단되면, 수지를 DMF(5 × 10 ml)로 세척하였다.

[0507] 하기 절차를 2회 수행함으로써 단일 커플링에 의해 2개의 TTDS 스페이서 유닛을 도입하였다: 7 mL의 DMF를 Fmoc-TTDS-OH(163 mg, 0.3 mmol) HOAt(42 mg, 0.3 mmol) 및 DIC(77 μL, 0.5 mmol)의 수지 용액에 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 18시간 동안 교반하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 필요할 때, 이중 결합이 수행되었다. 수지를 DMF(2 × 10 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 10 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(2 × 10 mL) 및 디클로로메탄(3 × 10 mL)으로 세척하였다.

[0508] 각각의 Fmoc-Glu-OtBu의 이중 커플링을 수행함으로써 3개의 감마-글루탐산 스페이서를 도입하였다. 따라서 하기 절차가 3회 적용되었다:

[0509] 수지에 (4S)-5-tert-부톡시-4-(9H-플루오렌-9-일 메톡시 카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산(Fmoc-Glu-OtBu)(127 mg, 0.3 mmol), HOAt(42 mg, 0.3 mmol) 및 7 mL의 DMF 중의 DIC(77 μL, 0.5 mmol)의 용액. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 18시간 동안 교반하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 수지를 DMF(2 × 10 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 10 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(3 × 10 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0510] 최종적으로, 5 ml의 DCM 중의 스테아로일 클로라이드(62 mg, 0.2 mmol) 및 DIPEA(54 μL, 0.3 mmol)로 2.5시간 동안 펩타이드를 아실화하였다. 수지를 DMF(2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30mL)으로 세척하고, 진공 건조시켰다.

[0511] 수지로부터 펩타이드의 절단은 실온에서 2.5시간 동안 TFA(QSP 10 mL) 중의 용액 페놀(0.5 g), 물(0.5 mL) 및 TIPS(0.2 mL)를 사용하여 수행되었다. 수지를 여과 제거하고, 2 × 4 mL TFA로 세척하였다. 합한 여과액을 100 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 T < 30℃에서 진공하에 부분적으로 농축하고,50 mL 빙냉 MTBE를 첨가하여 펩타이드를 침전시키고, 3600 rpm에서 30분 동안 원심분리하였다.

[0512] 이어서 원심분리된 펠렛을 빙냉 디에틸 에테르로 세척하고 원심분리하였다. 이러한 과정을 3회 더 반복하였다. 240 g의 미정제 펩타이드를 수득하였다. 정제 시스템 B를 사용하여 정제를 수행하고 순수한 원하는 펩타이드를 함유하는 분획을 동결건조시켰다. 트리플루오로아세테이트 염으로서의 펩타이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0513] m = 38 mg(8%)

[0514] UPLC/MS:

[0515] RT: 5.40분. (분석 조건 A), 순도 97%(UV)

[0516] 관찰된 질량 m/z(이온 타입): 1376.1(M+3H) ; 1032.0(M+4H) ; 826.0(M+5H).

[0517] 2.E. 서열 번호 20을 갖는 펩타이드의 합성

[0518] 이 화합물은 리신 25 측쇄 상에 3개의 TTDS가 도입된 것을 제외하고는 실시예 2.D에서 사용된 것과 동일한 절차에 따라 수득되었다.

[0519] 따라서, 0.1 mmol의 Fmoc-Lys(Ac)-NH2에 상응하는, 2.A.에서 수득된 250 mg의 수지로부터 백색 고체를 수득하였다.

[0520] m = 20 mg(4.5%)

[0521] UPLC/MS:

[0522] RT: 5.44분. (분석 조건 A), 순도 99%(UV)

[0523] 관찰된 질량 m/z(이온 타입): 2215.0(M+2H) ; 1476.8(M+3H) ; 1107.9(M+4H) ; 886.7(M+5H).

[0524] 2.F. 서열 번호 22을 갖는 펩타이드의 합성

[0525] 이 화합물은 Fmoc-Lys(Aloc)-OH가 Fmoc-Lys(Dde)-OH 대신에 25번 위치(X_{25})에 사용된 것을 제외하고는 실시예 2.B.에서 사용된 것과 동일한 절차에 따라 수득되었다.

[0526] 따라서, N-말단 아세틸화 단계까지 0.1 mmol의 Fmoc-Lys(Ac)-NH2에 상응하는, 2.A.에서 수득된 250 mg의 수지를 2.B에서와 같이 처리하였다.

[0527] 아르곤 분위기 하에서 2 ml의 탈기된 DCM 중의 1 ml(8.33 mmol)의 페닐 실란의 용액 및 4 ml DCM 중의 10 mg(25.96 μmoles)의 테트라키스-(트리페닐포스핀) 팔라듐의 용액을 수지에 첨가하여 Lys25 측쇄 상의 Aloc 기를 제거하였다. 수지를 오비탈 테이블 상에서 60분 동안 진탕시키고, 반응 매질을 새로운 시약으로 2회 교체하고, 매번 60분 진탕시켰다.

[0528] 반응이 완료되면, 수지를 디클로로메탄, DMF 중의 1% DIEA, DMF 중의 5% 디에틸-디티오-카르바메이트, DMF, DMF 중의 10% DIEA, DMF 및 디클로로메탄으로 세척하였다(각각 3회).

[0529] 하기 절차를 3회 수행함으로써 단일 커플링에 의해 3개의 PEG_2DGA 스페이서 유닛을 도입하였다: 수지에 8 mL의 DCM 중의 Fmoc-PEG_2DGA-OH(170mg, 0.3 mmol)의 용액을 첨가한 후 HOAt(DMF 중의 0.6 ml의 용액의 0.5 ml, 0.3 mmol) 및 DIC(100 μl, 0.642 mmol)를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 18시간 동안 교반하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 수지를 DMF(2 × 10 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 10 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0530] 각각의 Fmoc-Glu-OtBu의 이중 커플링을 수행함으로써 3개의 감마-글루탐산 스페이서를 도입하였다. 따라서 하기 절차가 3회 적용되었다:

[0531] 수지에 8 mL의 DMF 중의 (4S)-5-tert-부톡시-4-(9H-플루오렌-9-일 메톡시 카르보닐아미노)-5-옥소-펜탄산(Fmoc-Glu-OtBu)(0.13 g, 0.3 mmol)의 용액을 첨가한 후 HOAt(DMF 0.3 mmol 중의 0.6 ml 용액의 0.5 ml) 및 DIC(0.1 ml, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 4시간 동안 교반하였다. 수지를 DMF(2 × 20 mL)로 세척하고 커플링을 두번째 반복하였다. 카이저 시험에 의해 반응을 모니터링하였다. 수지를 DMF(2 × 10 mL)로 세척하였다. 이어서 수지에, DMF 중의 20% v/v의 피페리딘 10 mL를 첨가하였다. 주사기를 오비탈 테이블 상에서 20분 동안 교반하였다. 이 탈보호 절차를 두번째 반복하고 수지를 DMF(3 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 세척하였다.

[0532] 최종적으로, DMF(10 mL) 중의 팔미트산(80 mg, 0.3 mmol), HOAt(DMF 중의 0.6 M 용액의 0.5 ml, 3 mmol) 및 DIC(0.1 ml, 6 mmol) 활성화에 의해 2.5시간 동안 펩타이드를 아실화하였다. 수지를 DMF(2 × 30 mL) 및 디클로로메탄(3 × 30mL)으로 세척하고 진공 건조시켰다.

[0533] 수지로부터 펩타이드의 절단은 실온에서 2.5시간 동안 TFA(QSP 10 mL) 중의 용액 페놀(0.5 g), 물(0.5 mL) 및 TIPS(0.25 mL)를 사용하여 수행되었다. 수지를 여과 제거하고, 2 × 5 mL TFA로 세척하였다. 합한 여과액을 250 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 T < 30℃에서 진공하에 부분적으로 농축하고, 100 mL 빙냉 MTBE를 첨가하여 펩타이드를 침전시키고, 3600 rpm에서 30분 동안 원심분리하였다.

[0534] 이어서 원심분리된 펠렛을 빙냉 디에틸 에테르로 세척하고 원심분리하였다. 이러한 과정을 3회 반복하였다. 220 mg의 미정제 펩타이드를 수득하였다.

[0535] 정제 시스템 B를 사용하여 정제를 수행하였다. 순수한 원하는 펩타이드를 함유하는 분획을 동결건조시켰다. 트리플루오로아세테이트 염으로서의 펩타이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0536] m = 37 mg(8%)

[0537] UPLC/MS:

[0538] RT: 4.99분. (분석 조건 A), 순도 99%(UV)

[0539] 관찰된 질량 m/z(이온 타입): 2205.2(M+2H) ; 1470.5(M+3H) ; 1103.1(M+4H) ; 882.7(M+5H).

[0540] 2.G. 결과

[0541] 서열 번호 1~32, 34~37, 39, 44, 45, 47~49, 51 및 54~97의 본 발명의 펩타이드로 수득된 결과는 하기 표 1에 표시되어 있다.

[0542] [표 1]

[0543]

서열 번호	UPLC 체류 시간(분) (조건)	관찰된 질량 이온 타입				단일 동위 원소 질량
		M+5H	M+4H	M+3H	M+2H	
1	3.81 (C)	881.3	1101.3	1467.7		4397.54
2	3.85 (C)	861.9	1077.2	1436.3		4301.47
3	4.98 (A)	873.1	1091.1	1454.5	2181.5	4358.53
4	5.02(A)	820.5	1025.3	1366.7	2049.4	4095.36
5	4.82 (A)	815.7	1019.3	1358.8	2037.3	4071.28
6	5.40 (A)	826.0	1032.0	1376.1	2063.8	4123.39
7	5.86 (A)	878.7	1098.2	1463.9		4386.56
8	4.83 (A)	807.8	1009.5	1345.7	2018.3	4032.27
9	4.97 (A)	786.9	983.3	1310.7	1965.7	3927.30
10	4.90 (A)	838.5	1047.8	1396.8	2094.8	4185.39
11	5.03 (A)	880.9	1100.9	1467.5	2200.9	4397.54
12	4.98 (A)	870.5	1087.9	1450.2	2174.9	4345.5
13	4.99 (A)	870.3	1087.6	1449.8	2174.7	4344.5
14	4.96 (A)	870.3	1087.6	1449.8		4344.5
15	5.00 (A)	869.9	1087.1	1449.2	2173.3	4342.5
16	4.92 (A)	809.9	1012.1	1349.1	2023.2	4042.33
17	5.00 (A)	817.6	1021.8	1362.1	2042.6	4081.34
18	4.73 (A)	829.3	1036.1	1381.2		4138.40
19	4.88 (A)	786.6	983.0	1310.0	1965.3	3926.21
20	5.44 (A)	886.7	1107.9	1476.8	2215.0	4425.57
21	5.27 (A)	821.4	1026.3	1369.1	2051.6	4099.31
22	4.99 (A)	882.7	1103.1	1470.5	2205.2	4406.5
23	5.24 (A)	870.1	1087.4	1449.5	2173.8	4343.52
24	5.25 (A)	876.9	1095.1	1460.8	2190.8	4377.50
25	5.17 (A)	873.1	1091.4	1454.5	2181.3	4358.49
26	5.24 (A)	813.4	1016.5	1355.0	2032.1	4060.3

27	4.97 (A)	878.7	1098.1	1463.8	2194.9	4386.54
28	4.97 (A)	875.9	1094.6	1459.1	2188.2	4372.55
29	5.00 (A)	875.9	1094.6	1459.2	2188.3	4372.54
30	5.44 (A)	886.5	1107.9	1476.9		4425.57
31	5.07 (A)	886.5	1107.9	1476.8		4425.5
32	5.42 (A)	888.3	1110.3	1479.8	2219.5	4434.5
34	5.45 (A)	818.2	1022.5	1363.4		4084.4
35	5.03 (A)	877.8	1096.8	1462.4	2192.9	4381.5
36	4.96 (A)	870.1	1087.6	1450.1	2174.3	4344.5
37	5.1 (A)	883.3	1103.6	1471.5	2207.4	4410.5
39	5.20 (A)	890.1	112.8	1483.1	2224.6	4444.52
44	4.80 (A)	877.8	1097.1	1462.8		4383.5
45	4.81 (A)	836.6	1045.7	1393.7	2090.6	4177.3
47	4.85 (A)	864.6	1080.3	1440.4	2160.5	4316.5
48	9.23 (D)	864.6	1080.6	1440.8	2160.2	4316.5
49	9.00 (D)	864.6	1080.6	1440.4	2160.3	4316.5
51	5.38 (A)	912.3	1140.1	1519.8	2279.2	4554.6
54	5.41 (A)	851.8	1064.5	1419.1	2128.2	4252.4
55	5.03 (A)	892.1	1114.8	1486.1		4453.6
56	5.42 (A)	876.1	1094.8	1459.5		4373.5
57	4.90 (A)	880.9	1100.9	1467.1	2201.2	4316.5
58	5.48 (A)	946.8	1183.3	1577.5		4727.7
59	5.44 (A)	972.7	1215.6	1620.5		4856.8
60	5.34 (A)	818.2	1022.5	1363.0	2044.0	4084.4
61	5.41 (A)	878.4	1098.1	1463.7	2195.1	4386.6
62	5.34 (A)	906.6	1133.1	1510.5		4526.6
63	4.98 (A)	886.3	1107.6	1476.5		4424.6
64	4.8 (A)	891.9	1114.6	1485.9		4452.6
65	4.97 (A)	892.2	1115.1	1486.4	2228.7	4454.6
66	4.97 (A)	897.5	1121.7	1495.2		4480.6
67	4.98 (A)	886.3	1107.8	1476.8		4425.5
68	5.05 (A)	880.9	1100.9	1467.5		4397.5
69	5.06 (A)	886.5	1107.8	1476.8		4425.5
70	9.29 (D)	886.5	1107.8	1476.8		4425.6
71	4.84 (A)	860.9	1076.3	1434.4		4298.5
72	7.86 (D)	875.4	1094.1	1458.5	2187.4	4370.5
73	4.87 (A)	866.5	1082.8	1443.4		4325.5
74	5.12 (A)	946.9	1183.4	1577.5		4727.8
75	5.28 (A)	952.4	1190.6	1590.9		4755.7
76	5.28 (A)	884.2	1105.1	1473.1		4414.5
77	5.20 (A)	944.5	1180.7	1573.8		4716.7
78	4.09 (A)	933.5	1166.7	1554.9		4660.7
79	4.66 (A)	878.5	1098.1	1463.5		4385.6

[0544]

80	4.90 (A)	898.8	1123.5	1497.7		4487.5
81	4.84 (A)	884.5	1105.3	1473.4	2210.1	4415.6
82	4.90 (A)	883.7	1104.4	1472.1		4411.6
83	4.71 (A)	886.5	1107.6	1476.7	2214.4	4424.6
84	5.12 (A)	878.7	1097.9	1463.8	2195.1	4386.6
85	4.98 (A)	894.7	1118.6	1490.8		4467.6
86	5.14 (A)	873.1	1091.1	1454.4	2181.6	4358.5
87	4.81 (A)	875.7	1094.6	1459.1	2187.7	4372.5
88	4.82 (A)	873.1	1090.9	1454.2	2181.3	4358.5
89	4.28 (A)	732.4	878.7	1098.2	1436.9	4386.5
90	4.82(A)	870.1	1087.3	1449.5	2174.2	4344.5
91	4.89 (A)	887.7	1109.6	1479.2	2218.9	4432.5
92	4.20 (A)	895.7	1119.4	1492.2		4471.5
93	4.83 (A)	878.5	1097.7	1463.9	2194.9	4386.5
94	4.84 (A)	878.2	1097.5	1463.3	2194.5	4384.6
95	4.40 (A)	867.8	1084.2	1445.3	2167.9	4330.5
96	4.24 (A)	859.0	1073.5	1431.3	2146.5	4288.5
97	3.77 (A)	884.9	1105.9	1474.2		4417.5

[0545]

[0546] 조건 A는 하기와 같다:

[0547] - 컬럼: Acquity 퓁타이드 CSH, C18, 130 Å, 2.1 × 100 mm, 1.7 μm;

[0548] - 컬럼 온도: 50℃; 유량 = 0.6 ml/분;

[0549] - 용매 A: H_2O 중의 0.1% TFA;

[0550] - 용매 B: CH_3CN 중의 0.1% TFA;

[0551] - 구배: 0 내지 1분 B = 2%, 1 내지 7분 B = 2% 내지 70%, 7 내지 8분 B = 70% 내지 100%;

[0552] - UV 검출기: 파장: 220 nm; MS 입수: ESI + 200 내지 3000 uma.

[0553] 조건 B는 하기와 같다:

[0554] - 컬럼: Acquity BEH C18, 130 Å, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm

[0555] - 컬럼 온도 60℃; 유량 0.6 ml/mn

[0556] - 용매 A: H_2O 중의 0.05% TFA

[0557] - 용매 B: CH_3CN 중의 0.05% TFA

[0558] 구배: 0 내지 1분 B = 2%, 1 내지 16분 B = 2% 내지 100%, 16 내지 17분

[0559] B = 100%

[0560] UV 검출기: 파장: 220 nm; MS 입수: ESI + 200 내지 3000 uma

[0561] 조건 C는 하기와 같다:

[0562] - 컬럼: ACQUITY BEH C4, 130 Å, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm;

[0563] - 컬럼 온도 45℃; 유량: 0.4 ml/분;

[0564] - 용매 A: H_2O 중의 0.1% TFA;

[0565] - 용매 B: CH_3CN 중의 0.05% TFA

[0566] 구배: 0 내지 1분 B = 30%, 1 내지 5분 B = 30% 내지 50%, 5분 내지 6분

[0567] B = 80%

[0568] UV 검출기: 파장: 220 nm; MS 입수: ESI + 200 내지 3000 uma

[0569] 조건 D는 하기와 같다:

[0570] - 컬럼: Acquity 펩타이드 CSH, C18, 130 Å, 2.1 × 150 mm, 1.7 µm;

[0571] - 컬럼 온도: 60℃; 유량 = 0.4 ml/분;

[0572] - 용매 A: H_2O 중의 0.1% TFA;

[0573] - 용매 B: CH_3CN 중의 0.1% TFA;

[0574] - 구배: 0 내지 1분 B = 2%, 1 내지 14분 B = 2% 내지 70%, 14 내지 16분 B = 70% 내지 100%;

[0575] - UV 검출기: 파장: 220 nm; MS 입수: ESI + 200 내지 3000 uma.

[0576] 본 발명에 따른 하기 펩타이드는 상기 기재된 바와 같이 각각 제조될 수 있다: 서열번호 33, 38, 40, 41, 43, 46, 50, 52 및 53.

[0577] **실시예 3: RXFP1 수용체에 대한 본 발명의 펩타이드의 *시험관내* 분석 (OVCAR5 cAMP 분석)**

[0578] A. 방법

[0579] 내인성 RXFP1을 발현하는 OVCAR5 세포를 사용하여, 본 발명의 펩타이드, 및 특히 서열 번호 1~97의 서열의 펩타이드의 RXP1 작용제 특성을 시험하였다.

[0580] RXFP1은 Gs 커플링된 GPCR이므로, cAMP는 RXFP1 활성화의 판독 값으로 사용되었다.

[0581] 이소부틸 메틸 크산틴(IBMX)을 사용하여 cAMP 측정을 용이하게 하는 포스포디에스테라제 활성을 억제하였다. HTRF(균질성 시간 분해능 형광측정법) 기술은 감도가 높기 때문에 cAMP를 검출하는 데 사용하였다.

[0582] 요약하면, 10% 태아 송아지 혈청 (FCS) 및 1% 항생제(페니실린/스트렙토마이신)를 함유하는 정규 배지(RPMI)에서 OVCAR5를 성장시켰다.

[0583] 실험 전에, 세포를 아큐타제로 분리하고, 1 mM(3-이소부틸-1-메틸크산틴) IBMX와 함께 37℃에서 40분 동안 배양하였다.

[0584] 이어서, 고정 부피의 배지(FCS없이)에 증가하는 농도의 상이한 펩타이드를 함유하는 384개의 흑색 웰 플레이트에 세포를 분포시켰다.

[0585] 5% CO_2의 습한 인큐베이터에서 37℃에서 30분 인큐베이션한 후, 용해 완충제 및 cAMP-D2(염료 d2로 표지된 cAMP)를 함유하는 고정 부피의 용액 및, 유로퓸(Europium)에 연결되고 cAMP 검출에 사용되는 항 cAMP 항체를 첨가하여 반응을 정지시켰다.

[0586] HTRF 측정을 허용하는 형광계에서 실험의 판독을 수행하였다. cAMP의 세포내 값 대 화합물 농도의 log10을 플롯팅하여 활성화 곡선을 생성하였다.

[0587] 50% 활성화 농도 (EC_{50})는 프리즘 5 소프트웨어로 시그모이드 용량-반응(가변 기울기) 식을 사용하여 비선형 회귀에 의해 계산되었다.

[0588] Emax %는 시험 화합물에 대한 cAMP의 최대 세포내 값(cAMP 대 농도 곡선의 상한)을 동일한 시험 경우에 측정된 H2-릴랙신에 대한 cAMP의 최대 세포내 값으로 나누고 100을 곱한 값으로 결정되었다.

[0589] $Emax\% = 100 \times [cAMP_{test\ cpd}] / [cAMP_{H2\text{-}Rlx}]$

[0590] B. 결과

[0591] 본 발명의 펩타이드에 의해 수득된 결과는 하기 표 2에 나타낸다.

[0592] [표 2]

서열 번호	OVCAR 5 세포(cAMP)	
	EC50 (nM)	EMax
1	1.50	99%
2	2.40	99%
3	0.34	97%
4	1.50	89%
5	9.10	85%
6	0.27	95%

[0593]

7	0.07	95%
8	1.86	92%
9	0.70	93%
10	0.79	95%
11	0.83	93%
12	0.93	90%
13	2.12	91%
14	3.20	90%
15	2.10	85%
16	6.80	88%
17	4.60	91%
18	1.54	92%
19	11.5	94%
20	0.15	96%
21	0.65	93%
22	1.00	92%
23	11.1	92%
24	36.4	100%
25	28.7	100%
26	0.43	96%
27	1.80	98%
28	0.62	88%
29	1.60	88%
30	0.21	89%
31	0.19	94%
32	0.10	97%
34	0.14	90%
35	2.33	91%
36	3.60	93%
37	5.60	98%
39	8.70	93%
42	1.50	84%
44	2.2	97%
45	0.45	96%
47	0.64	95%
48	0.45	96%
49	0.19	97%
51	0.10	98%
54	0.16	96%

[0594]

55	0.18	93%
56	0.15	91%
57	0.44	98%
58	0.08	98%
59	0.09	99%
60	0.15	95%
61	0.10	97%
62	0.60	98%
63	1.45	97%
64	0.52	95%
65	1.19	95%
66	6.31	93%
67	0.48	95%
68	0.88	98%
69	0.78	97%
70	1.34	94%
71	0.36	95%
72	0.56	91%
73	0.20	95%
74	0.54	94%
75	0.19	97%
76	0.18	96%
77	0.11	98%
78	0.18	99%
79	0.45	95%
80	0.63	93%
81	0.16	98%
82	0.54	95%
83	0.25	94%
84	0.10	95%
85	0.30	92%
86	0.30	95%
87	0.10	96%
88	0.17	96%
89	0.10	97%
90	0.14	97%
91	0.09	97%
92	0.10	99%
93	0.77	86%
94	1.74	88%
95	1.80	91%
96	0.88	92%
97	0.29	98%

[0595]

[0596] 본 발명에 따른 펩타이드는 매우 흥미로운 RXP1 작용제 특성을 가지며, RXFP1에 결합하고 활성화시키는 데 매우 효과적인 것으로 보인다.

[0597] 이들은 RXFP1 수용체를 활성화시킬 때 종래 기술의 펩타이드보다 훨씬 현저하고 예상치 못하게 우수하다.

[0598] 명칭 B7-33 C11.23S, AcB7-33 C11.23S 및 KKKK(AcB7-29 C11.23S)로 알려진 선행 기술(WO2015/157829)로부터의 펩타이드로 동일한 실험을 수행하였다.

[0599] 이들 3개의 펩타이드에 대해 하기 EC_{50} 결과가 얻어졌다.

[0600] [표 3]

[0601]

명칭	OVCAR 5 세포에서 cAMP 분석	
	EC50 (nM)	Emax
B7-33 C11.23S	1641	90%
AcB7-33 C11.23S	929	70%
KKKK(AcB7-29 C11.23S)	206	84%

[0602] 상기 입증된 바와 같이, 본 발명에 따른 펩타이드는 매우 흥미로운 RXFP1 작용제 특성을 가지며, RXFP1을 활성화시키는 데 매우 효과적이다. 게다가 이들은 모두 종래 기술의 펩타이드보다 훨씬 현저하고 예상치 못하게 우수하다.

[0603] **실시예 4: 완충제 중의 본 발명의 펩타이드의 용해도 시험**

[0604] A. 방법

[0605] 펩타이드 배치의 용해도의 시험 이전에, 그의 순도(HPLC-UV)를 결정하였다.

[0606] 연구 매질:

[0607] 포스페이트 완충액 50 mM pH 6.5: 15.9 ml Na_2HPO_4 0.1 M (Carlo Erba 480087) + 34.1 ml NaH_2PO_4 0.1 M (Carlo Erba 480141) + H_2O MilliQ QSP 100 ml

[0608] 포스페이트 완충액 50 mM pH 7.4: 40.5 ml Na_2HPO_4 0.1 M (Carlo Erba 480087) + 9.5 ml NaH_2PO_4 0.1 M (Carlo Erba 480141) + H_2O MilliQ QSP 100 ml

[0609] 아세테이트 완충액 50 mM pH 4.5 : 0.75 g $C_2H_3CO_2Na,3H_2O$ (Sigma S7545) + 0.35ml CH_3CO_2H 100% 용액을 Millipore 물에 용해시키고, 희석된(1:1) CH_3CO_2H로 pH를 조정하고, Millipore 물에 의해 250 ml로 희석하였다.

[0610] 4 ml 에펜도르프 바이알에서, 정확하게 계량된 화합물 샘플을 연구 매질에서 희석하여 순수한 화합물의 2, 6 또는 10 mg/ml의 표적 농도를 수득하였다. 샘플 바이알을 약 19시간 동안 (록큰롤 셰이커(rock 'roll shaker)) 진탕하였다. Millipore "Solvinert" 플레이트 (0,45 µm - PTFE 친수성)를 통해 300 µL 분취량을 여과하였다. 그 다음, 0.2 내지 2 pL의 범위의 다양한 부피를 주사하여, DMSO 중의 1.2 mg/mℓ의 농도의 펩타이드의 스톡 용액으로 수득되는 UV 피크 영역을 여과액의 0.2 pL-주사와 비교하여 용해도를 결정하였다.

[0611] **분석:**

[0612] 미세 전극으로 pH를 측정하였다

[0613] HPLC 조건:

[0614] DAD 검출기를 갖춘 Waters Acquity UPLC 시스템

[0615] 컬럼: Waters 펩타이드 컬럼 CSH C18 (130 Å ; 1.7 µm ; 50*2.1 mm)

[0616] 컬럼 온도: 60℃

[0617] 유량: 0.3 ml/분

[0618] 풀 루프(Full loop)(약 5 µL) - 오버필 팩터(overfill factor) 5

[0619] 약한 강한 세척(Weak et Strong wash): H_2O/ACN(75/25; V/V) ; 씰(Seal) 세척: H_2O/IsOH(95/5; V/V).

[0620] 이동상 B:

[0621] 용매 A: H_2O 중의 0.05% TFA ; 용매 B : CH3CN 중의 0.035% TFA

[0622] 구배: 0 내지 12분 B = 2% 내지 60%, 12 내지 14분 B = 60% 내지 100%. 컬럼 세척 100% B 1분, 컬럼 평형화 2% B 2.5분.

[0623] UV 검출기: 파장 : 220 nm.

[0624] B. 결과

[0625] 수득된 용해도 결과는 하기 표 4에 나타나 있다.

[0626] [표 4]

서열 번호	용해도 아세테이트 완충액 pH 4.5*	용해도 포스페이트 완충액 pH 7.4*
3	11.1 mg/ml	11.5 mg/ml
4	9.63 mg/ml	7.71 mg/ml
5	6.24 mg/ml	6.41 mg/ml
7	11.45 mg/ml	11.83 mg/ml
13	ND	7.68 mg/ml
16	6.33 mg/ml	6.72 mg/ml
17	9.22 mg/ml	6.81 mg/ml
18	6.75 mg/ml	6.58 mg/ml
20	9.34 mg/ml	9.95 mg/ml
21	6.28 mg/ml	6.59 mg/ml
23	0.55 mg/ml	6.77 mg/ml
24	0.28 mg/ml	6.93 mg/ml
25	6.58 mg/ml	6.75 mg/ml
26	6.68 mg/ml	6.76 mg/ml
44	11.07 mg/ml	10.72 mg/ml
55	9.26 mg/ml	8.84 mg/ml
70	8.24 mg/ml	9.68 mg/ml
71	8.28 mg/ml	8.77 mg/ml
72	8.25 mg/ml	8.72 mg/ml
74	7.39 mg/ml	8.47 mg/ml
75	8.58 mg/ml	9.56 mg/ml

[0627] * 표적 용해도 : 10.0 mg/mL

[0628] 명칭 B7-33 C11.23S, AcB7-33 C11.23S 및 KKK(AcB7-29 C11.23S)로 알려진 선행 기술(WO2015/157829)로부터의 펩타이드로 동일한 실험을 수행하였다.

[0629] 이들 3개의 펩타이드에 대해 하기 용해도 결과가 얻어졌다.

[0630] [표 5]

명칭	용해도 아세테이트 완충액 pH 4.5**	용해도 포스페이트 완충액 pH 7.4**
B7-33 C11.23S	1.9 mg/ml	0.014 mg /ml
AcB7-33 C11.23S	1.54 mg/ml	<0.001 mg/ml
KKKK(AcB7-29 C11.23S)	2.3 mg/ml	0.177 mg/ml

[0631] ** 표적 용해도: 2.0 mg/mL

[0632] 본 발명의 펩타이드는 종래 기술의 화합물에 비해 개선된 용해도를 나타낸다. 이 특성은 주사용 용액을 제조할 때 보다 넓은 범위의 농도를 허용하여 *생체내* 투여량 범위를 확장시킨다.

[0633] **실시예 5: 래트 또는 인간 혈장 또는 혈액에서 펩타이드의 안정성 시험**

[0634] A. 방법

[0635] 펩타이드 배치의 혈장(또는 혈액) 중의 안정성의 시험 이전에, 그의 순도(HPLC-UV)를 결정하였다.

[0636] 연구 매질:

[0637] 래트 및 인간 혈장: 항응고제 나트륨 또는 리튬 헤파린.

[0638] 래트 및 인간 혈액: 항응고제 나트륨 또는 리튬 헤파린.

[0639] 스톡 용액:

[0640] 50 mM 포스페이트 완충액 pH 7.4에서 연구 화합물의 100 μM 용액.

[0641] 950 μL 혈장(또는 혈액)을 37℃에서 5분 동안 사전 배양하였다. 50 μL의 화합물 스톡 용액을 첨가하였다. 최종 화합물 농도 = 5 μM. 150 μL 혈장(또는 혈액)을 볼텍싱하고, 각 시점에서 에펜도르프로 옮겼다. 시점 0~1 및 ~4시간을 각각의 종에 대해 이중으로 수행하였다.

[0642] 인큐베이션 후, 150 μL 혈장(또는 혈액)을 1% TFA를 함유하는 600 μL 아세토니트릴로 추출했다. 이어서 상기 혼합물을 볼텍싱하고 14600 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 200 μL 상청액을 N_2 하에서 건조시켰다. 이어서, 샘플을 200 μL의 H_2O/CH_3CN 98/2 + 0.1% FA + 50 ng/ml 라베탈롤(Labetalol)에서 재구성하고, 용해도 및 안정성 연구에 사용된 분석 시스템을 사용하여 분석하였다.

[0643] 나머지 펩타이드의 양을 측정하기 위하여, t0와 각 시점일에서 표적 화합물의 피크 면적을 비교하여, 다음 식에 따라 "잔여 펩타이드 %"를 얻었다:

[0644] 잔여 펩타이드 % = [(피크 면적 펩타이드 시간) × 100]/피크 면적 펩타이드 t0. 안정성은 "잔여 펩타이드 %"로 표현된다.

[0645] 합격 기준: 정확도가 약 15%이고 회수율이 85~115% 범위 내에 있으면 시험 화합물이 안정적인 것으로 간주되었다.

[0646] B. 결과

[0647] 수득된 혈장 및 혈액 안정성 결과는 하기 표 6에 나타나 있다.

[0648] [표 6]

서열 번호	인간 혈장 안정성			래트 혈장 안정성		
	% 잔여			% 잔여		
	T=0	1h	4h	T=0	1h	4h
3	99	95	100	98	100	87
3*	100*	95*	95*	100*	95*	84*
4	100	100	100	100	100	59
4*	100*	100*	99*	100*	102*	86*
6	97	92	91	97	94	ND
7	92	94	87	77	100	66
13	100	91	89	89	100	ND
20	87	100	83	100	100	ND

[0649] * 혈액 안정성

[0650] 명칭 B7-33 C11.23S, AcB7-33, 및 KKKK(AcB7-29 C11.23S)로 알려진 선행 기술(WO2015/157829)로부터의 펩타이드로 동일한 실험을 수행하였다.

[0651] 이들 3개의 펩타이드에 대해 하기 혈장 안정성 결과가 얻어졌다.

[0652] [표 7]

명칭	인간 혈장 안정성			래트 혈장 안정성		
	% 잔여			% 잔여		
	T=0	1h	4h	T=0	1h	4h
B7-33 C11.23S	100	18	3	100	15	2
Ac B7-33	100	67	18	100	16	2
KKKK(AcB7-29 C11.23S)	100	41	31	100	23	14

[0653]

[0654] 본 발명의 펩타이드는 종래 기술의 화합물보다 혈장 및/또는 혈액에서 보다 안정한 것으로 보인다.

[0655] **실시예 6: 래트에 *생체내* 투여 후 펩타이드의 약동학적(PK) 측정.**

[0656] A. 방법:

[0657] 펩타이드 배치의 시험 전에, 그의 순도 (HPLC-UV)를 결정하였다. 투여량은 염, 용매 및 순도의 존재에 대해 보정하였다.

[0658] 래트에서 펩타이드의 정량화를 위한 생체분석 스크리닝 방법:

[0659] 스프라그 다울리 래트에게 PBS 용액 (각각 0.2 mg/ml 및 0.6 mg/ml)으로 1 mg/kg 정맥내 (i.v.) 또는 3 mg/kg 피하 (s.c.)의 용량으로 연구 펩타이드를 투여하였다.

[0660] 혈액 샘플을 하기 후에 수집하였다: 적용 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72시간(i.v. 경로) 및 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48 및 72시간(s.c 경로).

[0661] 단백질 침전 후 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LC/MS)을 통해 혈장 샘플을 분석하였다.

[0662] PK 매개변수 및 반감기는 Phoenix 64(WinNonlin 6.4) - Pharsight (CertaraTM)(비-구획 모델)을 사용하여 계산하였다. 정량 한계(BLQ) 미만의 값은 후속 계산 및 PK 분석을 위해 0으로 대체하였다.

[0663] B. 결과:

[0664] 수득된 PK 파라미터는 하기 표 8에 나타나 있다.

[0665] 하기 약어가 사용된다:

[0666] T½: *생체내* 반감기, 시험 화합물 혈장 농도가 PK 실험 동안 2로 나누어지는 데 필요한 시간.

[0667] C0: t=0 시점에서 외삽된 시험 화합물 혈장 농도 (i.v. 경로).

[0668] Cmax: 지시된 시점에서 최대 시험 화합물 혈장 농도(s.c. 경로).

[0669] Tmax: Cmax에 도달한 시점.

[0670] F%: s.c. vs i.v. 생체이용률, 용량-보정된 곡선하 면적(AUC) s.c. 경로를 AUC i.v로 나눈 값.

[0671] [표 8]

서열 번호	래트 PK, 1 mg/kg i.v.		래트 PK, 3 mg/kg s.c.		
	T½ (h)	C0 (μM)	Cmax (μM)	Tmax (h)	F%
3	7.8	3.2	2.3	8	83
4	8.71	2.75	1.99	8	69
6	5.59	5.17	2.71	8	72
7	6.34	4.16	1.53	10	61
20	5.13	3.09	1.99	10	80
55	4.89	4.91	2.07	6	65

[0672]

[0673] H2-릴랙신에 의해 동일한 실험을 수행하였다.

[0674] [표 9]

화합물	래트 PK, 1 mg/kg i.v.	
	T½ (h)	C0 (μM)
H2-릴랙신	0.46	0.87

[0675]

[0676] H2-릴랙신과 비교하여, 본 발명의 선택된 펩타이드는 개선된 약동학적 파라미터를 나타낸다. 특히, 래트에서의 *생체내* 반감기는 4시간 내지 9시간이다. 그런 다음, 이러한 펩타이드는 정맥 또는 피하 경로로 하루에 한 번 투여할 수 있도록 더 오랜 시간 동안 그 효능을 유지할 수 있다.

[0677] **서열 목록**

[0678] 서열 번호 1

[0679] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0680] 서열 번호 2

[0681] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-A-K(Ac)-NH_2

[0682] 서열 번호 3

[0683] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0684] 서열 번호 4

[0685] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0686] 서열 번호 5

[0687] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0688] 서열 번호 6

[0689] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0690] 서열 번호 7

[0691] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0692] 서열 번호 8

[0693] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0694] 서열 번호 9

[0695] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0696] 서열 번호 10

[0697] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0698] 서열 번호 11

[0699] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0700] 서열 번호 12

[0701] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Cit-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0702] 서열 번호 13

[0703] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-K-R-A-K(Ac)-NH_2

[0704] 서열 번호 14

[0705] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-Dser-K-R-A-K(Ac)-NH_2

[0706] 서열 번호 15

[0707] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-Aib-K-R-A-K(Ac)-NH_2

[0708] 서열 번호 16

[0709] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH_2

[0710] 서열 번호 17

[0711] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH_2

[0712] 서열 번호 18

[0713] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Dlys-R-K-K(Ac)-NH_2

[0714] 서열 번호 19

[0715] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0716] 서열 번호 20

[0717] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0718] 서열 번호 21

[0719] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0720] 서열 번호 22

[0721] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2DGA-PEG_2DGA-PEG_2DGA-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0722] 서열 번호 23

[0723] Ac-L-E-G-R-E-L-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0724] 서열 번호 24

[0725] Ac-L-E-G-R-E-F-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0726] 서열 번호 25

[0727] Ac-L-E-G-R-E-Q-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0728] 서열 번호 26

[0729] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0730] 서열 번호 27

[0731] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0732] 서열 번호 28

[0733] Ac-L-E-G-R-E-Hly-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0734] 서열 번호 29

[0735] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-Aib-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0736] 서열 번호 30

[0737] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0738] 서열 번호 31

[0739] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0740] 서열 번호 32

[0741] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2DGA-PEG_2DGA-PEG_2DGA-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0742] 서열 번호 33

[0743] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0744] 서열 번호 34

[0745] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0746] 서열 번호 35

[0747] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-Aib-K-R-A-K(Ac)-NH_2

[0748] 서열 번호 36

[0749] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH_2

[0750] 서열 번호 37

[0751] Ac-L-E-G-R-E-L-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0752] 서열 번호 38

[0753] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0754] 서열 번호 39

[0755] Ac-L-E-G-R-E-F-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0756] 서열 번호 40

[0757] Ac-L-E-G-R-E-Q-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0758] 서열 번호 41

[0759] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2DGA-PEG_2DGA-PEG_2DGA-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0760] 서열 번호 42

[0761] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0762] 서열 번호 43

[0763] Ac-L-E-G-R-E-Hly-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0764] 서열 번호 44

[0765] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-Dser-K-R-A-K(Ac)-NH_2

[0766] 서열 번호 45

[0767] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0768] 서열 번호 46

[0769] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-PEG_2-gE-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0770] 서열 번호 47

[0771] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0772] 서열 번호 48

[0773] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Q-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0774] 서열 번호 49

[0775] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH_2

[0776] 서열 번호 50

[0777] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2DGA-PEG_2DGA-PEG_2DGA-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-

K(Ac)-NH_2

[0778] 서열 번호 51

[0779] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0780] 서열 번호 52

[0781] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0782] 서열 번호 53

[0783] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG_2DGA-PEG_2DGA-PEG_2DGA-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0784] 서열 번호 54

[0785] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0786] 서열 번호 55

[0787] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0788] 서열 번호 56

[0789] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Cit-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0790] 서열 번호 57

[0791] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Hly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0792] 서열 번호 58

[0793] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0794] 서열 번호 59

[0795] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0796] 서열 번호 60

[0797] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0798] 서열 번호 61

[0799] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0800] 서열 번호 62

[0801] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0802] 서열 번호 63

[0803] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-Q-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0804] 서열 번호 64

[0805] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-R-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0806] 서열 번호 65

[0807] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-K(Ac)-Q-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0808] 서열 번호 66

[0809] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-K(Ac)-Aib-R-A-K(Ac)-NH_2

[0810] 서열 번호 67

[0811] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0812] 서열 번호 68

[0813] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K(Ac)-K-NH_2

[0814] 서열 번호 69

[0815] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K(Ac)-R-NH_2

[0816] 서열 번호 70

[0817] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0818] 서열 번호 71

[0819] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-A-K-NH_2

[0820] 서열 번호 72

[0821] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-Aib-R-R-A-K(Ac)-NH_2

[0822] 서열 번호 73

[0823] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-K-W-S-Aib-R-A-K-NH_2

[0824] 서열 번호 74

[0825] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0826] 서열 번호 75

[0827] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0828] 서열 번호 76

[0829] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0830] 서열 번호 77

[0831] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0832] 서열 번호 78

[0833] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0834] 서열 번호 79

[0835] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-K-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0836] 서열 번호 80

[0837] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Trp(5-Cl)-S-Aib-R-R-

K(Ac)-NH_2

[0838] 서열 번호 81

[0839] Ac-K(Ac)-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0840] 서열 번호 82

[0841] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-Aib-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-A-K(Ac)-NH_2

[0842] 서열 번호 83

[0843] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-K-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH_2

[0844] 서열 번호 84

[0845] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0846] 서열 번호 85

[0847] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-Aib-K(Ac) I Aib Aib E G K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm) S T W S Aib R R K(Ac)-NH_2

[0848] 서열 번호 86

[0849] Ac-Aib-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0850] 서열 번호 87

[0851] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-R-R-A-K(Ac)-NH_2

[0852] 서열 번호 88

[0853] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Hly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0854] 서열 번호 89

[0855] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Mph-S-R-R-A-K(Ac)-NH_2

[0856] 서열 번호 90

[0857] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-A-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0858] 서열 번호 91

[0859] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Pfp-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0860] 서열 번호 92

[0861] Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Trp(5-F)-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH_2

[0862] 서열 번호 93

[0863] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-T-R-R-A-K(Ac)-NH_2

[0864] 서열 번호 94

[0865] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-V-R-R-A-K(Ac)-NH_2

[0866] 서열 번호 95

[0867] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH_2

[0868] 서열 번호 96

[0869] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH_2

[0870] 서열 번호 97

[0871] Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH_2

[0872] 서열 번호 100 = H2-릴랙신 사슬 A

[0873] *H*-Gln-Leu-Tyr-Ser-Ala-Leu-Ala-Asn-Lys-Cys-Cys-His-Val-Gly-Cys-Thr-Lys-Arg-Ser-Leu-Ala-Arg-Phe-Cys-OH

[0874] 서열 번호 101 = H2-릴랙신 사슬 B

[0875] *H*-Asp-Ser-Trp-Met-Glu-Glu-Val-Ile-Lys-Leu-Cys-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Cys-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-OH

[0876] 서열 번호 102 = SEQ ID B7-33 C11.23S*

[0877] *H*-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Arg-Ser-Leu-NH_2

[0878] 서열 번호 103 = SEQ ID AcB7-33 C11.23S*

[0879] Ac-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Arg-Ser-Leu-NH_2

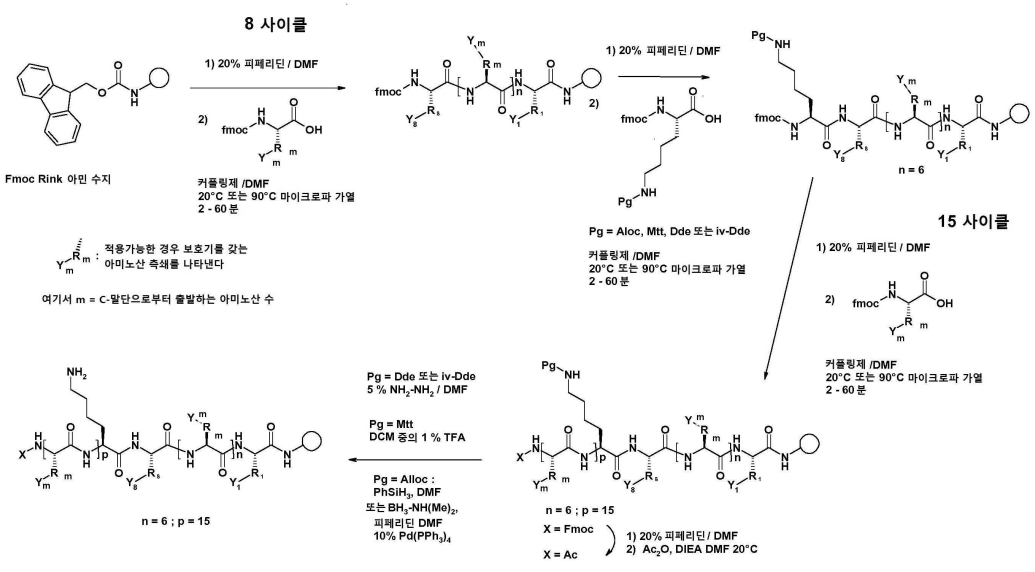
[0880] 서열 번호 104 = SEQ ID KKKK(AcB7-29 C11.23S)*

[0881] Ac-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-NH_2

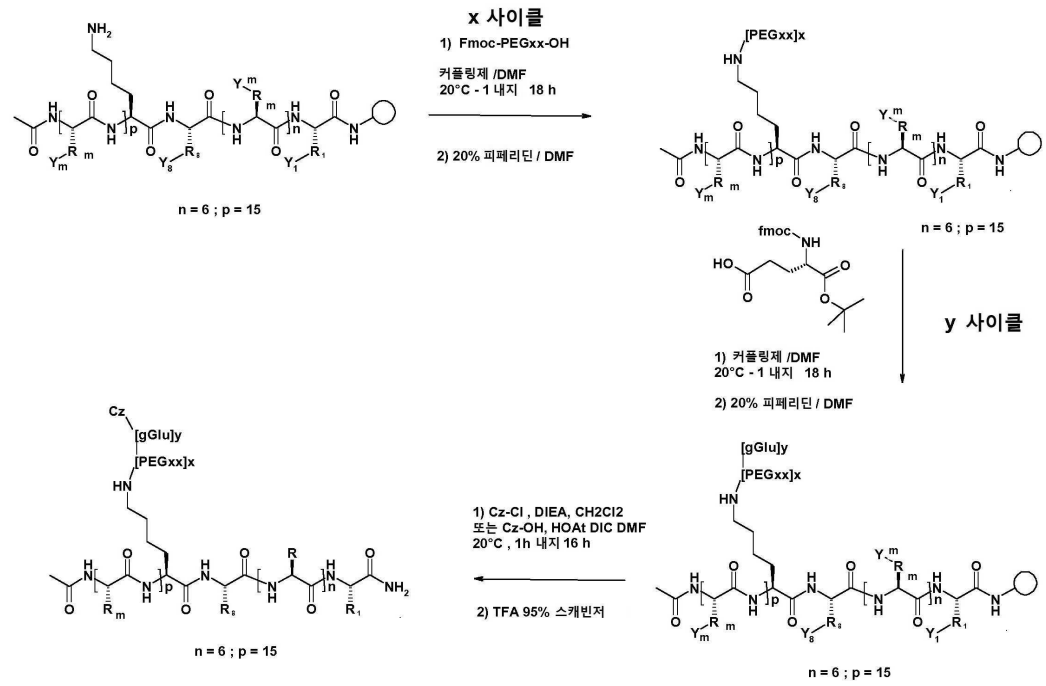
[0882] *비교예

도면

도면1



도면2



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI

<120> MODIFIED LIPIDATED RELAXIN B CHAIN PEPTIDES AND THEIR THERAPEUTIC USE

<130> PR82713/KLP/MGG/gg

<150> EP18305094

<151> 2018-01-31

<160> 104

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>
<221> VARIANT
<222> 16
<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
<221> VARIANT
<222> 21
<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>
<221> VARIANT
<222> 24
<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>
<221> VARIANT
<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 1

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 2

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 2

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 3

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 3

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 4

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222

> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 4

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 5

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)4-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 5

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 6

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 7

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic
acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 7

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 8

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222

> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)4-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 8

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 9

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)2-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)2-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 9

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 10

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)4-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)4-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 10

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 11

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 11

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents Citruline (Cit)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 12

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 13

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 13

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Lys Arg Ala Xaa
20

<210> 14

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents D-serine (Dser)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 14

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Xaa Lys Arg Ala Xaa

20

<210> 15

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 15

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Xaa Lys Arg Ala Xaa
20

<210> 16

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents D-lysine (Dlys)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 16

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 17

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents D-lysine (Dlys)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 17

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 18

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity
<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)
<220>
<221> VARIANT
<222> 16
<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic
acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)
<220>
<221> VARIANT
<222> 21
<223> Xaa in position 21 represents D-lysine (Dlys)
<220>
<221> VARIANT
<222> 24
<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))
<220>
<221> VARIANT
<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 18

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 19

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 reprsents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 19

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 20

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 21

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)4-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(PEG2)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<

223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 21

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 22

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2DGA)3-(gamma
glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 22

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 23

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 23

Leu Glu Gly Arg Glu Leu Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223
> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal
extremity

<400> 24

Leu Glu Gly Arg Glu Phe Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 25

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222
> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 25

Leu Glu Gly Arg Glu Gln Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 26

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)4-(gamma glutamic
acid)3-Stearoyl group (-(PEG2)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<

223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal
extremity

<400> 26

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 27

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 27

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 28

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa in position 6 represents homolysine (Hly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 28

Leu Glu Gly Arg Glu Xaa Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 29

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa in position 9 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 29

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 30

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 30

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 31

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<400> 31

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa

20

<210> 32

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2DGA)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 32

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 33

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic
acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 33

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 34

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)2-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 34

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 35

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 35

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Xaa Lys Arg Ala Xaa

20

<210> 36

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents D-lysine (Dlys)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 36

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 37

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 37

Leu Glu Gly Arg Glu Leu Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 38

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 38

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 39

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 39

Leu Glu Gly Arg Glu Phe Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa

20

<210> 40

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 40

Leu Glu Gly Arg Glu Gln Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 41

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2DGA)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 41

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 42

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)4-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<400> 42

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 43

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa in position 6 represents homolysine (Hly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 43

Leu Glu Gly Arg Glu Xaa Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 44

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents D-serine (Dser)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal
extremity

<400> 44

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Xaa Lys Arg Ala Xaa

20

<210> 45

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)5-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(PEG2)5-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 45

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 46
<211> 24
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2
<220>
<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2
<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity
<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)
<220>
<221> VARIANT
<222> 16
<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2)5-(gamma glutamic

acid)4-Palmitoyl group (-(PEG2)5-(gE)4-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 46

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 47

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 47

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Lys Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 48

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic
acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 48

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Gln Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 49

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl group (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 49

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Lys

20

<210> 50

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2DGA)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl group (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 50

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 51

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)4-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)4-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 51

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 52

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic
acid)2-Stearoyl group (-(TTDS)3-(gE)2-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 52

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 53

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223>

Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(PEG2DGA)3-(gamma glutamic acid)4-Stearoyl group (-(PEG2DGA)3-(gE)4-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222

> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 53

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 54

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)4-Stearoyl group (-(TTDS)2-(gE)4-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal
extremity

<400> 54

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 55

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 55

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 56

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents citruline (Cit)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 56

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 57

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents homolysine (Hly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 57

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 58

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 58

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 59

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 59

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 60

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)2-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl (-(TTDS)2-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 60

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 61

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 61

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 62

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)4-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)4-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 62

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 63

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 63

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Gln Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 64

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 64

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Arg Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 65

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa in position 9 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 65

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Xaa Gln Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 66

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223

> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 66

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Xaa Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 67

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 67

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 68

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> Xaa in position 23 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 68

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Xaa Lys
20

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> Xaa in position 23 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 69

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Xaa Arg
20

<210> 70

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 70

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Ile Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 71

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<400> 71

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Lys

20

<210> 72

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<

222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> Xaa in position 20 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 72

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Xaa Arg Arg Ala Xaa
20

<210> 73

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic
acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<400> 73

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Lys Trp Ser Xaa Arg Ala Lys

20

<210> 74

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<

222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 74

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Ile Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 75

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 75

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa

20

<210> 76

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 76

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 77

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 77

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 78

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)4-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 78

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 79

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 79

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Lys Phe Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 80

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa in position 19 represents 5-chloro-tryptophan (Trp(5Cl))

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal

extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 80

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Xaa Ser Xaa Arg Arg Xaa

20

<210> 81

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa in position 1 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 81

Xaa Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa

20

<210> 82

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa in position 9 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 82

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 83

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 83

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Lys Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 84

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 84

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Ile Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 85

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa in position 9 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 85

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Arg Xaa

20

<210> 86

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa in position 1 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 86

Xaa Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Ile Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 87

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 87

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Arg Arg Ala Xaa

20

<210> 88

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents homolysine (Hly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 88

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 89

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa in position 19 represents α-methyl-phenylalanine (Mph)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 89

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Xaa Ser Arg Arg Ala Xaa
20

<210> 90

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its
N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid
(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the
nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic
acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 90

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Ala Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 91

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa in position 19 represents 4-fluoro-phenylalanine (Pfp)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 91

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Xaa Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 92

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221>

VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the

nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa in position 19 represents 5-fluoro-tryptophan (Trp(5F))

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 92

Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Xaa Ser Xaa Arg Arg Xaa
20

<210> 93

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 93

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Thr Arg Arg Ala Xaa
20

<210> 94

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid

(Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 94

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa

1 5 10 15

Ser Thr Phe Val Arg Arg Ala Xaa

20

<210> 95

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic

acid)3-Myristoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Myr)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> Xaa in position 24 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<400> 95

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
20

<210> 96

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)3-Myristoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Myr)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 96

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Lys

20

<210> 97

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa in position 10 represents 2-amino-4-acetamido-hexanoic acid (Nε-Acetyl-lysine - K(Ac))

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa in position 12 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa in position 13 represents 2-amino-isobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa in position 16 represents a lysine amino acid bound on the nitrogen atom of its lateral chain to a -(TTDS)3-(gamma glutamic acid)4-Myristoyl (-(TTDS)3-(gE)4-Myr)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa in position 21 represents α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal
extremity

<400> 97

Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Lys
20

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H2-relaxin A chain

<220>

<223> H2-relaxin A chain

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with a hydrogen atom (H) on its
N-terminal extremity

<400> 100

Gln Leu Tyr Ser Ala Leu Ala Asn Lys Cys Cys His Val Gly Cys Thr

1 5 10 15

Lys Arg Ser Leu Ala Arg Phe Cys

20

<210> 101

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H2-relaxin B chain

<220>

<223> H2-relaxin B chain

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with a hydrogen atom (H) on its

N-terminal extremity

<400> 101

Asp Ser Trp Met Glu Glu Val Ile Lys Leu Cys Gly Arg Glu Leu Val

1 5 10 15

Arg Ala Gln Ile Ala Ile Cys Gly Met Ser Thr Trp Ser

20 25

<210> 102

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with a hydrogen atom (H) on its

N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 102

Val Ile Lys Leu Ser Gly Arg Glu Leu Val Arg Ala Gln Ile Ala Ile
1 5 10 15

Ser Gly Met Ser Thr Trp Ser Lys Arg Ser Leu
20 25

<210> 103

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 103

Val Ile Lys Leu Ser Gly Arg Glu Leu Val Arg Ala Gln Ile Ala Ile
1 5 10 15

Ser Gly Met Ser Thr Trp Ser Lys Arg Ser Leu

20 25

<210> 104

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<223> Peptide analogue of the B-chain of Relaxin-2 - comparison example

<220>

<221> VARIANT

<222

> 1

<223> The peptide is substituted with an acetyl (Ac) group on its N-terminal extremity

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> The peptide is substituted with an ?NH2 group on its C-terminal extremity

<400> 104

Val Ile Lys Leu Ser Gly Arg Glu Leu Val Arg Ala Gln Ile Ala Ile

1 5 10 15

Ser Gly Met Ser Thr Trp Ser Lys Lys Lys Lys

20 25