(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0051583
(43) 공개일자 2023년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/575 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/57509 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7009381
(22) 출원일자(국제) 2021년08월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/072923
(87) 국제공개번호 WO 2022/038179
국제공개일자 2022년02월24일
(30) 우선권주장
20315387.9 2020년08월19일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
사노피
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46
(72) 발명자
일리아노, 스테판
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 데파르트망 브레베 54
루카츠, 로렌스
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 데파르트망 브레베 54
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인정진

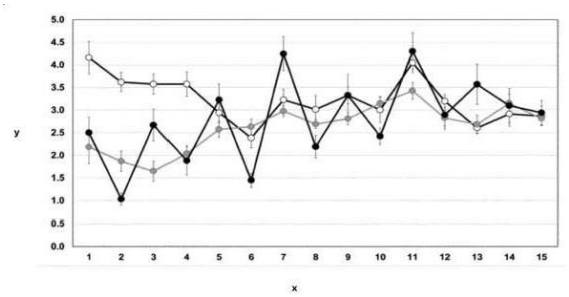
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **CRF2 수용체 작용제 및 치료에서의 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 본원에 개시된 화학식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 펩티드인 화합물을 제공한다. 이러한 화합물은 코르티코트로핀-방출 인자 수용체 2(CRF2)의 작용제로서 작용하며 요법, 특히 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서 유용하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07K 2319/31 (2013.01)
(72) 발명자
레데인, 라이티티아
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 데파르트망 브레베 54
보베르제, 필립
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 데파르트망 브레베 54
자니악, 필리프
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 코르테리아 파마슈티칼 128
오주윅스, 마리-로라
프랑스, 75008 파리, 뤼 드 라 보에띠, 코르테리아 파마슈티칼 128
홀란드, 니스
독일, 65926 프랑크푸르트 암 마인, 인더스트리파크 회흐스트
리, 지유
독일, 65926 프랑크푸르트 암 마인, 인더스트리파크 회흐스트
엘버트, 랄프
독일, 65926 프랑크푸르트 암 마인, 인더스트리파크 회흐스트
에버스, 안드레
독일, 65926 프랑크푸르트 암 마인, 인더스트리파크 회흐스트
비앙키, 엘리자베타
이탈리아, 00071 포메치아, 600, 비아 폰티나 케이엠 30
산토프레테, 앨리샤
이탈리아, 00071 포메치아, 600, 비아 폰티나 케이엠 30
로베르시, 다니엘라
이탈리아, 00071 포메치아, 600, 비아 폰티나 케이엠 30
트리페피, 마르티나
이탈리아, 00071 포메치아, 600, 비아 폰티나 케이엠 30

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38

(I)

상기 식에서,

X1은 이소류신(I) 또는 페닐알라닌(F)이고;

X2는 발린(V) 또는 트레오닌(T)이고;

X3은 류신(L)이고;

X4는 세린(S)이고;

X5는 류신(L)이고;

X6은 아스파테이트(D)이고;

X7은 발린(V) 또는 D-발린(V)이고;

X8은 프롤린(P)이고;

X9는 이소류신(I) 또는 트레오닌(T)이고;

X10은 리신(K), 글루타메이트(E), 히스티딘(H) 또는 글리신(G)이고;

X11은 이소류신(I) 또는 류신(L)이고;

X12는 리신(K)이고, 상기 식에서 리신 측쇄의 엡실론-아미노기는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되고;

X13은 글루타민(Q) 또는 리신(K)이고;

X14는 이소류신(I), 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

X15는 류신(L)이고;

X16은 류신(L) 또는 페닐알라닌(F)이고;

X17은 글루타메이트(E) 또는 리신(K)이고;

X18은 글루타민(Q)이고;

X19는 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

X20은 리신(K) 또는 아르기닌(R)이고;

X21은 글루타민(Q) 또는 리신(K)이고;

X22는 리신(K), 아르기닌(R) 또는 글루타메이트(E)이고;

X23은 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

X24는 글루타민(Q), 2-아미노이소부티르산(Aib), 류신(L) 또는 글루타메이트(E)이고;

X25는 아르기닌(R), 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E), 2-아미노이소부티르산(Aib) 또는 글루타민(Q)이고;

X27은 글루타민(Q), 2-아미노이소부티르산(Aib) 또는 리신(K)이고;

X28은 알라닌(A)이고;

X29는 글루타메이트(E) 또는 리신(K)이고;

X30은 리신(K) 또는 트레오닌(T)이고;

X31은 아스파라긴(N) 또는 알라닌(A)이고;

X32는 리신(K), 알라닌(A), 발린(V), 트레오닌(T), 글루타메이트(E) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

X33은 아르기닌(R), 리신(K) 또는 글루타민(Q)이고;

X34는 이소류신(I) 또는 류신(L)이고;

X35는 류신(L)이고;

X36은 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

X37은 글루타민(Q) 또는 아르기닌(R)이고;

X38은 이소류신(I) 또는 발린(V)이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X1은 이소류신(I)이고;

X2는 발린(V)이고;

X7은 발린(V) 또는 D-발린(V)이고

X9는 이소류신(I) 또는 트레오닌(T)이고;

X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이고;

X11은 류신(L)이고;

X13은 리신(K) 또는 글루타민(Q)이고;

X14는 리신(K) 또는 이소류신(I)이고;

X16은 류신(L)이고;

X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

X21은 글루타민(Q)이고;

X22는 글루타메이트(E), 아르기닌(R) 또는 리신(K)이고;

X23은 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib); 특히 리신(K)이고

X24는 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

X25는 리신(K) 또는 아르기닌(R)이고;

X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

X27은 2-아미노이소부티르산(Aib); 리신(K) 또는 글루타민(Q); 특히 리신(K) 또는 글루타민(Q); 보다 특히 글루타민(Q)이고;

X29는 글루타메이트(E)이고;

X30은 리신(K) 또는 트레오닌(T); 특히 리신(K)이고;

X31은 아스파라긴(N)이고;

X32는 리신(K) 또는 알라닌(A)이고;

X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q); 특히 아르기닌(R)이고;

X34는 이소류신(I)이고;

X35는 류신(L)이고;

X36은 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타메이트(E)이고;

X37은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)이고;

X38은 발린(V)인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X7은 D-발린(V)이고;

X10은 리신(K) 또는 글리신(G); 특히 리신(K)이고;

X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타메이트(E)이고;

X34는 2-아미노이소부티르산(Aib), 또는 리신(K); 특히 리신(K)이고;

X24는 2-아미노이소부티르산(Aib), 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)이고;

X25는 아르기닌(R)이고;

X26은 글루타민(Q), 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타민(Q) 또는 글루타메이트(E); 보다 특히 글루타메이트(E)이고;

X27은 글루타민(Q) 또는 리신(K); 특히 글루타민(Q)이고;

X30은 트레오닌(T) 또는 리신(K); 특히 리신(K)이고

X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)이고;

X36은 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 알라닌(A)이고;

X37은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)인, 화합물.

청구항 4

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서,

X10은 리신이고;

X19는 글루타메이트(E)이고;

X24는 글루타민(Q)이고;

X25는 아르기닌(R)이고;

X26은 글루타메이트(E)이고;

X27은 글루타민(Q)이고

X30은 리신(K)이고;

X33은 글루타민(Q)이고;

X36은 알라닌(A)이고;

X37은 글루타민(Q)인, 화합물.

청구항 5

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드이고, 선택적으로 상기 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고, 선택적으로 상기 X38의 아미노산 잔기는 아미드화되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

X38의 아미노산 잔기는 C-말단 1차 아미드로서 아미드화되는, 화합물.

청구항 7

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서,

알부민-결합 모이어티는 화학식 (II)의 기인, 화합물:

$-Y-Z-C(O)R^1$ (II)

상기 식에서,

Y는 AEEA, $\{AEEA\}_2$, $\{AEEA\}_3$, Gly, $\{Gly\}_2$, $\{Gly\}_3$, N-MeGly, $\{N\text{-}MeGly\}_2$, $\{N\text{-}MeGly\}_3$이거나 존재하지 않고, 상기 식에서 AEEA는 [2-(2-아미노에톡시)에톡시]-아세틸을 나타내고;

Z는 gGlu, $\{gGlu\}_2$이거나 존재하지 않고;

R^1은 $-(CH_2)_xCOOH$ 또는 $-(CH_2)_xCH_3$, 특히 $-(CH_2)_xCOOH$이고 상기 식에서 x는 12 내지 22의 정수인, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택되는, 화합물:

-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH;
-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH;
-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH;
-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)18COOH;
-C(O)(CH2)16COOH;
-gGlu-C(O)(CH2)16COOH;
-gGlu-C(O)(CH2)14COOH;
-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)14COOH; 및
-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)14COOH.

청구항 9

제7항에 있어서,

알부민-결합 모이어티는 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$; 또는 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{16}COOH$인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

화합물은 SEQ ID NO 1 내지 227 중 임의의 하나의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

화합물은 SEQ ID No 3, 7, 35, 83, 130, 135, 136, 137, 138, 139,140, 141, 142, 147, 149, 151, 152, 171, 172, 173 및 174 중 임의의 하나의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 12

선행하는 항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

치료에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항의 약학 조성물.

청구항 14

환자에서 심혈관 질환, 비만 또는 당뇨병의 치료 또는 예방 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항의 약학 조성물.

청구항 15

코르티코트로핀-방출 인자 수용체 2(CRF2)의 작용제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항의 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 코르티코트로핀-방출 인자 수용체 2(CRF2: corticotropin-releasing factor receptor 2)의 작용제인 화합물 및 치료, 특히 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 유로코르틴(UCN: Urocortins)은 2형 G 단백질-결합 수용체(GPCR: G protein-coupled receptor)인, 코르티코트로핀-방출 인자(CRF: corticotropin-releasing factor) 수용체를 통해 작용하는 내인성 펩티드이다. CRF 수용체 패밀리는 CRHR1 유전자에 의해 코딩된 CRF1 수용체, 및 CRHR2 유전자에 의해 코딩된 CRF2 수용체를 포함한다.

[0003] 포유류에서 발견되는 세 가지 알려진 내인성 유로코르틴이 존재한다: UCN1, UCN2 및 UCN3. 높은 수준의 서열 상동성에도 불구하고, CRF1 및 CRF2에 대한 이들 펩티드의 결합은 상이하다. CRF1 및 CRF2는 CRH 및 UCN1에 의해 비-선택적으로 활성화되는 반면, UCN2 및 UCN3은 CRF2-선택적 작용제이다. 특히, UCN2는 CRF2-알파(α), -베타(β) 및 -감마(γ)와 같은 알려진 이소형을 포함하여, CRF2 수용체를 선택적으로 활성화시키는 38개의 아미노산 펩티드이다.

[0004] 유로코르틴 및 이의 수용체는 다양한 스트레스와 병리학적 상황에 대한 신경호르몬(neurohumoral) 반응에 관여한다. 특히, 유로코르틴은 전임상 모델과 심부전 또는 고혈압 환자 모두에서 긍정적인 혈류역학적 효과를 나타낸다. 유로코르틴 및 CRF 수용체는 심장 및 혈관에서 발현되며, CRF2는 강력하게 발현되고 CRF1은 최소한으로 발현된다(문헌[Waser et al., Peptides, 2006, 27, 3029-3038] 참조). 실험 모델에서, CRF2 활성화를 통해 작용하는 유로코르틴은 혈관 저항의 완화와 심근 수축촉진(inotropic) 및 이완(lusitropic) 작용을 통해 심혈관 기능을 개선하는 것으로 나타났다. 임상 연구에서, UCN2 및 UCN3은 건강한 지원자 및 심부전 환자에서 직접적인 혈관확장 작용을 하는 것으로 나타난 반면(문헌[Stirrat et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2016, 82, 974-982] 참조), UCN2는 또한 심부전 환자에서 심박출량을 증가시키고 혈관 저항을 감소시키는 것으로 나타났다(문헌[Davis et al., Eur. Heart J., 2007, 28, 2589-2597]; 및 문헌[Chan et al., JACC: Heart Failure, 2013, 1, 433-441] 참조). UCN3의 재조합 아세테이트 염은 만성 안정성 심부전 환자의 다기관 연구에서 심박출량을 개선하고 혈관 저항을 감소시키는 것으로 나타났다(문헌[Gheorghiade et al., Eur. J. Heart Fail., 2013, 15, 679-89] 참조).

[0005] 최근 연구에서는 마우스에서 UCN2 및/또는 UCN3 유전자 전달이 심장 기능뿐만 아니라 글루코스 처리(glucose disposal)도 향상시키는 것으로 나타났다(문헌[Giamouridis et al., JACC: Basic to Translational Science, 2018, 3, 2] 참조). 또한, 페길화된 UCN2의 피하 전달은 글루코스 내성을 개선하고 골격근에서 글루코스 흡수를

증가시키면서 음식 섭취 제한을 통해 체중을 감소시키는 것으로 나타났다(문헌[Borg et al., Diabetes, 2019, 1403-1414] 참조). 이러한 결과는 유로코르틴이 심혈관 질환의 치료뿐만 아니라 당뇨병 및 비만과 같은 질병의 치료에도 유용할 수 있음을 시사한다.

[0006] 그럼에도 불구하고, 유로코르틴의 극도로 짧은 반감기는 이의 치료적 사용에 대한 주요 제한으로 남아있다(문헌[Davies et al., JACC, 2007, 49, 461-471] 참조). 현재까지, 유로코르틴 치료는 만성 정맥 주입 없이는 지속될 수 없다. 그러나, 만성 당뇨병 또는 심부전 환자의 관리는 장기 및 가정 자가-투여에 적합한 치료가 필요하다.

[0007] 이러한 한계를 극복하기 위한 시도로, 다양한 유로코르틴 유사체가 제안되었다. 예를 들어, 국제특허공개 WO2018013803호(Alsina-Fernandez; Eli Lilly and Company)에는 만성 신장 질환 및 II형 당뇨병과 같은 질병의 치료에 유용하다고 교시된 UCN2의 유사체가 개시되어 있다.

[0008] 그러나, 특히 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 및 예방에서 치료제로서 유용한 개선된 CRF2 수용체 작용제가 여전히 필요하다. 특히, 바람직한 효능, 약동학적 특성(예를 들어, 개선된 반감기) 및/또는 물리화학적 특성(예를 들어, 개선된 안정성 및/또는 용해도)을 갖는 CRF2 작용제가 필요하다.

발명의 내용

[0009] 제1 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 186)을 포함하는 펩티드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38 (I)

[0010]

[0011] 상기 식에서

[0012] X1은 이소류신(I) 또는 페닐알라닌(F)이고;

[0013] X2는 발린(V) 또는 트레오닌(T)이고;

[0014] X3은 류신(L)이고;

[0015] X4는 세린(S)이고;

[0016] X5는 류신(L)이고;

[0017] X6은 아스파테이트(D)이고;

[0018] X7은 발린(V) 또는 *D*-발린(V)이고;

[0019] X8은 프롤린(P)이고;

[0020] X9는 이소류신(I) 또는 트레오닌(T)이고;

[0021] X10은 리신(K), 글루타메이트(E), 히스티딘(H) 또는 글리신(G)이고;

[0022] X11은 이소류신(I) 또는 류신(L)이고;

[0023] X12는 리신(K)이고, 상기 리신 측쇄의 엡실론-아미노기는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되고;

[0024] X13은 글루타민(Q) 또는 리신(K)이고;

[0025] X14는 이소류신(I), 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0026] X15는 류신(L)이고;

[0027] X16은 류신(L) 또는 페닐알라닌(F)이고;

[0028] X17은 글루타메이트(E) 또는 리신(K)이고;

[0029] X18은 글루타민(Q)이고;

[0030] X19는 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

[0031] X20은 리신(K) 또는 아르기닌(R)이고;

[0032] X21은 글루타민(Q) 또는 리신(K)이고;

[0033] X22는 리신(K), 아르기닌(R) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0034] X23은 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0035] X24는 글루타민(Q), 2-아미노이소부티르산(Aib), 류신(L) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0036] X25는 아르기닌(R), 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0037] X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E), 2-아미노이소부티르산(Aib) 또는 글루타민(Q)이고;

[0038] X27은 글루타민(Q), 2-아미노이소부티르산(Aib) 또는 리신(K)이고;

[0039] X28은 알라닌(A)이고;

[0040] X29는 글루타메이트(E) 또는 리신(K)이고;

[0041] X30은 리신(K) 또는 트레오닌(T)이고;

[0042] X31은 아스파라긴(N) 또는 알라닌(A)이고;

[0043] X32는 리신(K), 알라닌(A), 발린(V), 트레오닌(T), 글루타메이트(E) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0044] X33은 아르기닌(R), 리신(K) 또는 글루타민(Q)이고;

[0045] X34는 이소류신(I) 또는 류신(L)이고;

[0046] X35는 류신(L)이고;

[0047] X36은 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0048] X37은 글루타민(Q) 또는 아르기닌(R)이고;

[0049] X38은 이소류신(I) 또는 발린(V)이다.

[0050] 본 개시내용의 제2 양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0051] 본원에 개시된 화합물 및 약학 조성물은 치료에 유용할 수 있으며 CRF2 수용체의 효능작용(agonism)을 통해 다양한 질환의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 따라서, 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료에서, 특히 심혈관 질환, 비만, 당뇨병, 근감소증(sarcopenia), 근이영양증(muscular dystrophy), 신장 질환, 폐 고혈압, 말초 동맥 질환, 염증, 알러지, 및 조직 허혈의 치료 또는 예방; 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서의 화합물 및 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 SEQ ID NO: 35의 화합물(흑색 원), 참조 화합물(회색 원) 또는 비히클(백색 원)로 격일로 피하로 처리한, 고지방 식이를 섭취한 C57BL/6N 마우스(DIO)의 투약 기간 동안 음식 섭취를 묘사한 그래프이다. x-축은 연구일을 나타내고 y-축은 음식 섭취량(그램 단위)을 나타낸다. 값을 평균 ± 평균의 표준 오차(SEM: standard error of the mean)로 나타냈다.

도 2는 SEQ ID NO: 35의 화합물(흑색 원), 참조 화합물(회색 원) 또는 비히클(백색 원)로 피하로 처리한, 고지방 식이를 섭취한 C57BL/6N 마우스(DIO)의 투약 기간 동안 상대적 체중 변화를 나타낸 그래프이다. x-축은 연구일을 나타내고 y-축은 상대적 체중 변화(% 단위)를 나타낸다. 값을 평균 ± 평균의 표준 오차(SEM)로 나타냈다.

도 3: 최적화된 안정성 프로파일을 갖는 본 발명에 따른 펩티드의 대표적인 서열로서, 여기서 K[sema]는 K[gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$]를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 개시내용은 UCN2의 유도체이고 CRF2 수용체 작용제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 화합물은 CRF2 수용체, 특히 CRF1 수용체와 관련하여 바람직한 활성 및 선택성을 나타낼뿐만 아니라, 관련 동물 모델에서 개선된 약동학적 특성 및 유익한 *생체 내* 효과를 나타낸다. 또한, 화합물은 바람직한 물리화학적 특성, 예를 들어 바람직한 용해도 및 안정성을 나타내어, 피하 전달을 위한 용액 제형에 대한 우수한 후보가 되게 한다. 화합물은 치료, 특히 심혈관 질환, 비만, 당뇨병, 근감소증, 근이영양증, 신장 질환, 폐 고혈압, 말초 동맥 질환, 염증, 알러지, 및 조직 허혈의 치료 또는 예방; 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서 유용하다.

[0054] 화합물

[0055] 본 개시내용의 화합물은 상기 언급된 화학식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 상기 펩티드의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0056] 본 개시내용에서, 아미노산은 이의 명칭인, IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회에서 권장하는 이의 일반적으로 알려진 3개 문자 기호 또는 1개 문자 기호로 지칭된다. 2-아미노이소부티르산에 대한 Aib와 같은, 다른 아미노산에 대해 일반적으로 허용되는 3개 문자 코드도 또한 사용될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물에 사용된 모든 아미노산은 L-아미노산이다. 따라서, 예를 들어, L-발린은 "발린", "V" 또는 "Val"로 지칭되는 반면, D-발린은 구체적으로 이와 같이 식별된다.

[0057] 일 실시형태에서, X1은 이소류신(I)이다.

[0058] 일 실시형태에서, X2는 발린(V)이다.

[0059] 일 실시형태에서, X9는 이소류신(I)이다.

[0060] 일 실시형태에서, X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이다.

[0061] 일 실시형태에서, X11은 류신(L)이다.

[0062] 일 실시형태에서, X14는 이소류신(I)이다.

[0063] 일 실시형태에서, X16은 류신(L)이다.

[0064] 일 실시형태에서, X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이다.

[0065] 일 실시형태에서, X21은 글루타민(Q)이다.

[0066] 일 실시형태에서, X22는 리신(K)이다.

[0067] 일 실시형태에서, X24는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이다.

[0068] 일 실시형태에서, X25는 아르기닌(R)이다.

[0069] 일 실시형태에서, X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이다.

[0070] 일 실시형태에서, X27은 글루타민(Q)이다.

[0071] 일 실시형태에서, X29는 글루타메이트(E)이다.

[0072] 일 실시형태에서, X31은 아스파라긴(N)이다.

[0073] 일 실시형태에서, X32는 리신(K)이다.

[0074] 일 실시형태에서, X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q)이다.

[0075] 일 실시형태에서, X34는 이소류신(I)이다.

[0076] 일 실시형태에서, X35는 류신(L)이다.

[0077] 일 실시형태에서, X38은 발린(V)이다.

[0078] 일 실시형태에서, X38의 아미노산 잔기는 아미드화된다.

[0079] 일 실시형태에서, X1의 아미노산 잔기는 아세틸화된다.

[0080] 일 실시형태에서:

[0081] X1은 이소류신(I)이고;

[0082] X2는 발린(V)이고;

[0083] X9는 이소류신(I)이고;

[0084] X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이고;

[0085] X11은 류신(L)이고;

[0086] X14는 이소류신(I)이고;

[0087] X16은 류신(L)이고;

[0088] X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0089] X21은 글루타민(Q)이고;

[0090] X22는 리신(K)이고;

[0091] X24는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0092] X25는 아르기닌(R)이고;

[0093] X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

[0094] X27은 글루타민(Q)이고;

[0095] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0096] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0097] X32는 리신(K)이고;

[0098] X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q)이고;

[0099] X34는 이소류신(I)이고;

[0100] X35는 류신(L)이고;

[0101] X38은 발린(V)이다.

[0102] 일 실시형태에서:

[0103] X10은 리신(K)이고;

[0104] X19는 글루타메이트(E)이고;

[0105] X24는 글루타민(Q)이고;

[0106] X26은 글루타메이트(E)이다.

[0107] 일 실시형태에서:

[0108] X33은 글루타민(Q)이고;

[0109] X37은 글루타민(Q)이다.

[0110] 일 실시형태에서:

[0111] X1은 이소류신(I)이고;

[0112] X2는 발린(V)이고;

[0113] X9는 이소류신(I)이고;

[0114] X10은 리신(K)이고;

[0115] X11은 류신(L)이고;

[0116] X14는 이소류신(I)이고;

[0117] X16은 류신(L)이고;

[0118] X19는 글루타메이트(E)이고;

[0119] X21은 글루타민(Q)이고;

[0120] X22는 리신(K)이고;

[0121] X24는 글루타민(Q)이고;

[0122] X25는 아르기닌(R)이고;

[0123] X26은 글루타메이트(E)이고;

[0124] X27은 글루타민(Q)이고;

[0125] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0126] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0127] X32는 리신(K)이고;

[0128] X33은 글루타민(Q)이고;

[0129] X34는 이소류신(I)이고;

[0130] X35는 류신(L)이고;

[0131] X37은 글루타민(Q)이고;

[0132] X38은 발린(V)이다.

[0133] 상기 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (I)에서 X12로 표시된 위치에 변형된 리신(K) 잔기를 포함하며, 여기서 알부민-결합 모이어티는 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 공유적으로 결합된다.

[0134] 본원에서 사용된 용어 "알부민-결합 모이어티"는 공유 또는 비-공유 결합에 의해 알부민에 결합할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 비-공유 결합에 의해 알부민에 결합할 수 있다. 알부민-결합 모이어티는 지방산, 프탈로시아닌, 쿠마린, 플라보노이드, 테트라사이클린, 나프탈렌, 아릴카복실산, 헤테로아릴카복실산, 지질, 알킬 아민, 환형 또는 선형 테트라피롤 및 이의 유기금속 화합물, 할로-치환 방향족 산 유도체, 유기 염료, 및 트립토판 및 티록신의 유도체로부터 선택되는 기를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[0135] 특정한 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 직접 결합에 의해 또는 링커에 의해 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 접합된 C14-C24 지방산기를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "C14-C24 지방산"은 14 내지 24개 탄소 원자를 갖는 카복실산을 의미한다. C14-C24 지방산은 포화 일산(monoacid) 또는 포화 이산(diacid)일 수 있다. "포화"는 지방산이 탄소-탄소 이중 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하지 않음을 의미한다.

[0136] 포화 C14-C24 지방산의 예는 미리스트산(테트라데카노산; C14 일산), 테트라데칸디오산(C14 이산), 펜타데실산(펜타데카노산; C15 일산), 펜타데카노산(C15 이산), 팔미트산(헥사데카노산; C16 일산), 헥사데칸디오산(C16 이산), 마르가르산(헵타데카노산; C17 일산), 헵타데칸디오산(C17 이산), 스테아르산(옥타데카노산; C18 일산), 옥타데칸디오산(C18 이산), 노나데실산(노나데카노산; C19 일산), 노나데칸디오산(C19 이산), 아라카드산(에이코산산; C20 일산), 에이코산이산(C20 이산), 헨에이코실산(헨에이코산산; C21 일산), 헨에이코산이산(C21 이산), 베헨산(도코산산; C22 일산), 도코산디오산(C22 이산), 리그노세르산(테트라코사노산; C24 일산), 트리코사노산(C23 일산), 트리코사노산(C23 이산) 및 테트라코산디오산(C24 이산)을 포함한다.

[0137] 일 실시형태에서, C14-C24 지방산기는 팔미트산(헥사데카노산; C16 일산), 헥사데칸디오산(C16 이산), 스테아르산(옥타데카노산; C18 일산), 옥타데칸디오산(C18 이산), 아라카드산(에이코산산; C20 일산) 및 에이코산이산(C20 이산)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] C14-C24 지방산은 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 직접적으로 결합될 수 있다. 대안적으로, C14-C24 지방산은 링커를 통해 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 결합될 수 있다. 링커는 [2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세틸(본원에

서 "AEEA"로 지칭됨), 글리신(Gly), N-메틸글리신(N-MeGly), 3-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-에톡시]-프로피온산(CAS N° 663921-15-1, 아미노-PEG4-산 또는 (PEO)4-아미노프로피온산으로 알려져 있음), 아미노-PEG6-산(CAS N° 905954-28-1), 아미노-PEG8-산(CAS N° 756526-04-2) 및 감마-글루타메이트(gGlu)로부터 선택되는; 특히 AEEA, Gly, N-MeGly, 및 gGlu로부터 선택되는; 보다 특히 AEEA, 및 gGlu로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함할 수 있다.

[0139] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 화학식 (II)의 기이다:

[0140] $-Z^1-Y-Z^2-C(O)R^1$ (II)

[0141] 상기 식에서

[0142] Y는 AEEA, $\{AEEA\}_2$, $\{AEEA\}_3$, Gly, $\{Gly\}_2$, $\{Gly\}_3$, N-MeGly, $\{N\text{-}MeGly\}_2$, $\{N\text{-}MeGly\}_3$이거나 존재하지 않고;

[0143] Z^1 및 Z^2는 각각 독립적으로 gGlu, $\{gGlu\}_2$, $\{gGlu\}_3$, $\{gGlu\}_4$로부터 선택되거나 존재하지 않고;

[0144] R^1은 $-(CH_2)_xCOOH$ 또는 $-(CH_2)_xCH_3$; 특히 $-(CH_2)_xCOOH$이고 상기 식에서 x는 12 내지 22의 정수이다.

[0145] 일 실시형태에서, Z^1은 존재하지 않고, Y는 $\{AEEA\}_2$이고 Z^2는 gGlu 또는 $\{gGlu\}_2$이다.

[0146] 일 실시형태에서 Z^1은 gGlu 또는 $\{gGlu\}_2$이고, Y는 $\{AEEA\}_2$이고 Z^2는 gGlu 또는 $\{gGlu\}_2$이다.

[0147] 일 실시형태에서, Z^1은 존재하지 않고, Y는 존재하지 않고 Z^2는 gGlu 또는 $\{gGlu\}_2$이다.

[0148] 일 실시형태에서, Y 및 Z^1 및 Z^2는 모두 존재하지 않는다.

[0149] 유리 카복실산을 포함하는 알부민 결합 모이어티가 개선된 CRF2 선택성을 갖는다는 것이 놀랍게도 발견되었고 하기 실시예로부터 명백하다. 따라서, 특정한 실시형태에서, R^1은 $-(CH_2)_xCOOH$이고, 상기 식에서 x는 14, 16 또는 18이고; 특히 16 또는 18이고; 보다 특히 14 또는 16이고; 보다 더 특히 14이다.

[0150] 일 실시형태에서, R^1은 $-(CH_2)_xCH_3$이고, 상기 식에서 x는 14, 16 또는 18이고; 특히 14 및 16이다.

[0151] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}\ -C(O)(CH_2)_{18}COOH$

$-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$

$-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}CH_3$

$-(AEEA)_{n=1,2}-\ -(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}CH_3$

$-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}\ (AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}-\ -(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}CH_3$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}COOH$

[0152]

[0153] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}\ -C(O)(CH_2)_{18}COOH$

[0154]

$-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(AEEA)_{n=1,2}-\ -(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}--(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}-\ -(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{16}COOH$

$-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{18}COOH$

[0155]

[0156] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH;
-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$; 및
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$.

[0157]

[0158] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH;
-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 및
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH.

[0159]

[0160] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

-(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-(AEEA)$_{n=1,2}$--(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-(AEEA)$_{n=1,2}$- -(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-(gGlu)$_{n=1-4}$-(AEEA)$_{n=1,2}$--(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 및
-(gGlu)$_{n=1-4}$-(AEEA)$_{n=1,2}$- -(gGlu)$_{n=1-4}$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH.

[0161]

[0162] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH;
-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH;
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH; 및
-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH.

[0163]

[0164] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

$-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$;

$-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$; 및

[0165] $-(gGlu)_{n=1-4}-(AEEA)_{n=1,2}-(gGlu)_{n=1-4}-C(O)(CH_2)_{14}COOH$.

[0166] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 하기 군으로부터 선택된다:

$-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$;

$-\{AEEA\}_2-\{gGlu\}_2-C(O)(CH_2)_{14}COOH$;

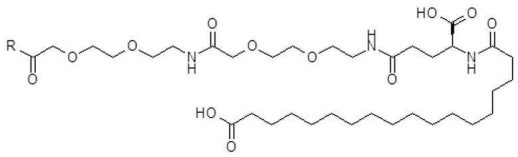
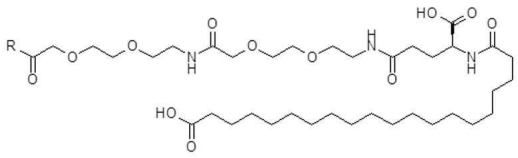
$-C(O)(CH_2)_{14}COOH$; 및

[0167] $-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$.

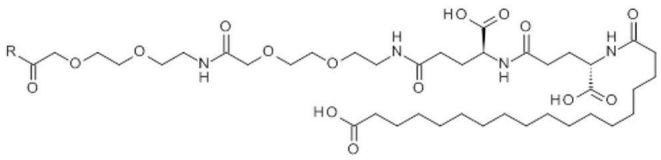
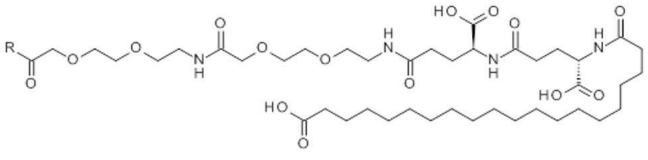
[0168] 일 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$; 또는 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{16}COOH$이다.

[0169] 이러한 기의 화학 구조 및 IUPAC 명칭은 하기 표 1에 나타나 있으며, 여기서 R은 X12에서 리신 잔기의 엡실론-아미노기에 대한 각 기의 부착점을 나타낸다:

[0170] [표 1]

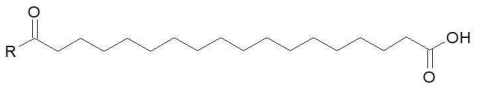
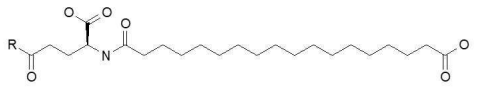
기	화학 구조 및 IUPAC 명칭
$-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{16}COOH$	 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]-아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸-
$-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{18}COOH$	 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-카복시-4-(19-카복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]-아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸-

[0171]

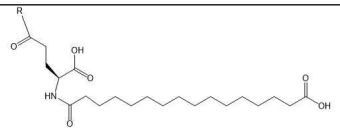
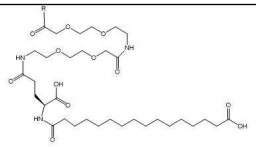
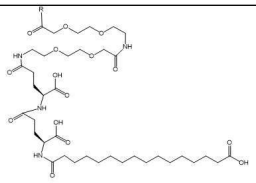
기	화학 구조 및 IUPAC 명칭
$-\{AEEA\}_2-\{gGlu\}_2-C(O)(CH_2)_{16}COOH$	 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-카복시-4-[[(4S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]-에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸-
$-\{AEEA\}_2-\{gGlu\}_2-C(O)(CH_2)_{18}COOH$	 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-카복시-4-[[(4S)-4-카복시-4-(19-카복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]-에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸-

[0172]

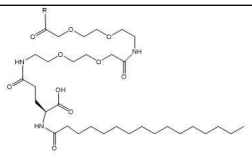
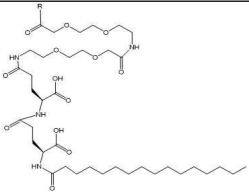
[0173]

기	화학 구조 및 IUPAC 명칭
-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH	 18-옥소옥타데카노산
-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH	 18-[[(1S)-1-카복시-4-옥소-부틸]아미노]-18-옥소-옥타데카노산
-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$	 (2S)-2-(헥사데카노일아미노)-5-옥소-펜타노산

[0174]

기	화학 구조 및 IUPAC 명칭
-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH	
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH	
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH	

[0175]

기	화학 구조 및 IUPAC 명칭
-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$	
-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$	

[0176] 특정한 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; 또는 -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH이다. 보다 특정한 실시형태에서, 알부민-결합 모이어티는 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH이다.

[0177] 일 실시형태에서, 화합물은 SEQ ID NO 1 내지 227 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0178] 일 실시형태에서, 화합물은 SEQ ID No 3, 7, 35, 83, 130, 135, 136, 137, 138, 139,140, 141, 142, 147, 149, 151, 152, 171, 172, 173 및 174 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 SEQ ID NO 35, 130, 135, 137, 140, 142, 149, 151 및 152 중

임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드이다. 일 실시형태에서, 화합물은 SEQ ID NO 35, 130, 83, 135, 136, 137, 138, 139, 147, 151, 174 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드이다. 보다 추가의 실시형태에서 화합물은 SEQ ID No 35, 130, 135, 137, 138, 139,140, 141, 142, 149, 151, 및 152 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0179] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드로서, 선택적으로 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 선택적으로 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 아미드화되거나; 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0180] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며; 상기 식에서:

[0181] X1은 이소류신(I)이고;

[0182] X2는 발린(V)이고;

[0183] X7은 발린(V) 또는 D-발린(V)이고

[0184] X9는 이소류신(I) 또는 트레오닌(T); 특히 이소류신(I)이고;

[0185] X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이고;

[0186] X11은 류신(L)이고;

[0187] X13은 리신(K) 또는 글루타민(Q)이고;

[0188] X14는 리신(K) 또는 이소류신(I); 특히 이소류신(I)이고

[0189] X16은 류신(L)이고;

[0190] X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0191] X21은 글루타민(Q)이고;

[0192] X22는 글루타메이트(E) 또는 아르기닌(R) 또는 리신(K); 특히 아르기닌(R) 또는 리신(K); 보다 특히 리신(K)이고;

[0193] X23은 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib); 특히 리신(K)이고

[0194] X24는 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib); 특히 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0195] X25는 리신(K) 또는 아르기닌(R); 특히 아르기닌(R)이고;

[0196] X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

[0197] X27은 리신(K) 또는 글루타민(Q); 특히 리신(K) 또는 글루타민(Q); 보다 특히 글루타민(Q)이고;

[0198] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0199] X30은 리신(K) 또는 트레오닌(T); 특히 리신(K)이고;

[0200] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0201] X32는 리신(K) 또는 알라닌(A); 특히 리신(K)이고

[0202] X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q)이고

[0203] X34는 이소류신(I)이고;

[0204] X35는 류신(L)이고;

[0205] X36은 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타메이트(E)이고;

[0206] X37은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)이고;

[0207] X38은 발린(V)이고;

[0208] 선택적으로 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 선택적으로 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 아미드화된다.

[0209] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0210] X1은 이소류신(I)이고;

[0211] X2는 발린(V)이고;

[0212] X7은 D-발린(V)이고;

[0213] X9는 이소류신(I)이고;

[0214] X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이고;

[0215] X11은 류신(L)이고;

[0216] X13은 글루타민(Q)이고;

[0217] X14는 이소류신(I)이고;

[0218] X16은 류신(L)이고;

[0219] X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0220] X21은 글루타민(Q)이고;

[0221] X22는 리신(K)이고;

[0222] X23은 리신(K) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고

[0223] X24는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0224] X25는 아르기닌(R)이고;

[0225] X26은 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q) 또는 알라닌(A)이고;

[0226] X27은 리신(K) 또는 글루타민(Q); 특히 글루타민(Q)이고

[0227] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0228] X30은 리신(K) 또는 트레오닌(T)이고;

[0229] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0230] X32는 리신(K)이고;

[0231] X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q)이고;

[0232] X34는 이소류신(I)이고;

[0233] X35는 류신(L)이고;

[0234] X36은 글루타메이트(E) 또는 알라닌(A)이고;

[0235] X37은 글루타민(Q) 또는 아르기닌(R)이고;

[0236] X38은 발린(V)이고;

[0237] 선택적으로 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 선택적으로 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 아미드화된다.

[0238] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0239] X1은 이소류신(I)이고;

[0240] X2는 발린(V)이고;

[0241] X9는 이소류신(I)이고;

[0242] X10은 리신(K)이고;

[0243] X11은 류신(L)이고;

[0244] X14는 이소류신(I)이고;

[0245] X16은 류신(L)이고;

[0246] X19는 글루타메이트(E)이고;

[0247] X21은 글루타민(Q)이고;

[0248] X22는 리신(K)이고;

[0249] X24는 글루타민(Q)이고;

[0250] X25는 아르기닌(R)이고;

[0251] X26은 글루타메이트(E)이고;

[0252] X27은 글루타민(Q)이고;

[0253] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0254] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0255] X32는 리신(K)이고;

[0256] X33은 글루타민(Q)이고;

[0257] X34는 이소류신(I)이고;

[0258] X35는 류신(L)이고;

[0259] X37은 글루타민(Q)이고;

[0260] X38은 발린(V)이고;

[0261] 선택적으로 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 선택적으로 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 아미드화된다.

[0262] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0263] X7은 D-발린(V)이고;

[0264] X10은 리신이고;

[0265] X19는 글루타메이트(E)이고;

[0266] X24는 글루타민(Q)이고;

[0267] X25는 아르기닌(R)이고;

[0268] X26은 글루타메이트(E)이고;

[0269] X27은 글루타민(Q)이고.

[0270] X30은 리신(K)이고;

[0271] X33은 글루타민(Q)이고;

[0272] X36은 알라닌(A)이고;

[0273] X37은 글루타민(Q)이고;

[0274] 선택적으로 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 선택적으로 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 아

미드화된다.

[0275] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 1차 아미드로 아미드화된다.

[0276] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0277] X1은 이소류신(I)이고;

[0278] X2는 발린(V)이고;

[0279] X9는 이소류신(I)이고;

[0280] X10은 리신(K) 또는 글리신(G)이고;

[0281] X11은 류신(L)이고;

[0282] X14는 이소류신(I)이고;

[0283] X16은 류신(L)이고;

[0284] X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0285] X21은 글루타민(Q)이고;

[0286] X22는 리신(K)이고;

[0287] X24는 글루타민(Q) 또는 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0288] X25는 아르기닌(R)이고;

[0289] X26은 알라닌(A), 글루타메이트(E) 또는 글루타민(Q)이고;

[0290] X27은 글루타민(Q)이고;

[0291] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0292] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0293] X32는 리신(K)이고;

[0294] X33은 아르기닌(R) 또는 글루타민(Q)이고;

[0295] X34는 이소류신(I)이고;

[0296] X35는 류신(L)이고;

[0297] X38은 발린(V)이고;

[0298] 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 1차 아미드로 아미드화된다.

[0299] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0300] X1은 이소류신(I)이고;

[0301] X2는 발린(V)이고;

[0302] X9는 이소류신(I)이고;

[0303] X10은 리신(K), 글루타메이트(E) 또는 글리신(G)이고;

[0304] X11은 류신(L)이고;

[0305] X14는 이소류신(I)이고;

[0306] X15는 류신(L)이고

[0307] X16은 류신(L)이고;

[0308] X19는 알라닌(A) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타메이트(E)이고;

[0309] X21은 글루타민(Q)이고;

[0310] X22는 리신(K) 또는 글루타메이트(E)이고;

[0311] X23은 2-아미노이소부티르산(Aib)이고;

[0312] X24는 글루타민(Q)이고;

[0313] X25는 아르기닌(R)이고;

[0314] X26은 글루타메이트(E)이고;

[0315] X27은 글루타민(Q)이고;

[0316] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0317] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0318] X32는 리신(K) 또는 글루타메이트(E); 특히 글루타메이트(E)이고;

[0319] X33은 글루타민(Q)이고;

[0320] X34는 이소류신(I)이고;

[0321] X35는 류신(L)이고;

[0322] X38은 발린(V)이고;

[0323] 상기 식에서 X1의 아미노산 잔기는 아세틸화되고 X38의 아미노산 잔기는 1차 아미드로 아미드화된다.

[0324] 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 아미노산 서열의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 식에서:

[0325] X1은 이소류신(I)이고;

[0326] X2는 발린(V)이고;

[0327] X9는 이소류신(I)이고;

[0328] X10은 리신(K)이고;

[0329] X11은 류신(L)이고;

[0330] X14는 이소류신(I)이고;

[0331] X16은 류신(L)이고;

[0332] X19는 글루타메이트(E)이고;

[0333] X21은 글루타민(Q)이고;

[0334] X22는 리신(K)이고;

[0335] X24는 글루타민(Q)이고;

[0336] X25는 아르기닌(R)이고;

[0337] X26은 글루타메이트(E)이고;

[0338] X27은 글루타민(Q)이고;

[0339] X29는 글루타메이트(E)이고;

[0340] X31은 아스파라긴(N)이고;

[0341] X32는 리신(K)이고;

[0342] X33은 글루타민(Q)이고;

[0343] X34는 이소류신(I)이고;

[0344] X35는 류신(L)이고;

[0345] X37은 글루타민(Q)이고;

[0346] X38은 발린(V)이고;

[0347] 상기 식에서 X38의 아미노산 잔기는 1차 아미드로 아미드화된다.

[0348] 일 실시형태에서, 화합물은 SEQ ID NO 1 내지 227 중 임의의 하나의 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 이러한 펩티드는 하기 표 2에 열거되어 있으며, 여기서 K*는 X12에서의 변형된 리신 잔기를 나타내고, R^a는 알부민-결합 모이어티를 나타내고, Ac-는 N-말단이 아세틸화된 것을 나타내고, -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다:

[0349] [표 2]

[0350]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
1	IVLSLDVPIGLK*QILLEQEKQEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
2	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
3	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQEKEKQQAEKNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
4	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQEKQEKEKQQAETNAKILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
5	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAETNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
6	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAEKNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
7	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
8	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKKQRQKAKTAAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
9	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKKQRQKAKTAKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
10	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKKQRQKAKTNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
11	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKKQRQKAKTNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
12	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQRKQKQQAKTNAKILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
13	FTLSLDVPTKIK*QILFKQQKQKKERQQAEKNKQLLEQI-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
14	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQRKQKQKAKTNAKILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$

[0351]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
15	FTLSLDVPTKIK*QKLFKQAKQKKQRQKAKTNAQILARV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
16	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAEKNARILARV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
17	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
18	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
19	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRAibEREQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
20	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKAibREQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
21	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEAibEQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
22	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
23	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKERAibQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
24	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
25	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREKAEKNARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
26	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREAibAEKNARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
27	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREQAEKNARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
28	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREKAEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
29	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREAibAEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
30	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRKEREQAEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
31	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNAibRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
32	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNVRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
33	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNTRILERV-NH2	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
34	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKKQRQKAKTNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
35	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
36	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKAibREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
37	IVLSLDVPTKLK*QKLLKQERQRKERQQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
38	IVLSLDVPTKLK*QKLLKQERQRAibERQQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
39	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRKERQQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
40	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRKERQQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
41	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRKERQQAEKNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
42	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRAibERQQAEKNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
43	IVLSLDVPIKLK*QILLEQAKQKKLRAQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
44	IVLSLDVPIKLK*QILLEQAKQKKERAQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH

[0352]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
45	IVLSLDVPIKLK*QILLEQAKQKAibLKAQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
46	IVLSLDVPIKLK*QILLEQAKQKAibLRAQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
47	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRAibEREKAEKAARILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{18}$COOH
48	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRAibERQQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
49	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQRAibERQQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
50	IVLSLDVPTKLK*QILLKQERQRAibERQQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
51	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAEKNKQLLEQI-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
52	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAEKNKQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
53	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAETNKQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
54	FTLSLDVPIKLK*QILLKQQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
55	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQKAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
56	FTLSLDVPIGLK*QILLKQQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
57	FTLSLDVPIGLK*QILLKQQKQKKERQKAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH
58	FTLSLDVPTKIK*QILFKQQKQKKERQQAEKNKQLLEQI-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{18}$COOH
59	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAEKNKQLLEQI-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{18}$COOH

[0353]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
60	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAEKNKQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
61	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQQAETNKQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
62	FTLSLDVPIKLK*QILLKQQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
63	FTLSLDVPIKLK*QILLEQQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
64	FTLSLDVPTKIK*QILLKQQKQKKERQKAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
65	FTLSLDVPIGLK*QILLKQQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
66	FTLSLDVPIGLK*QILLKQQKQKKERQKAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
67	IVLSLDVPIKLK*QILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
68	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
69	IVLSLDVPIKLK*KAibLLEQERQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
70	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
71	IVLSLDVPIKLK*KAibLLEQERQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
72	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKKQRQQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
73	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKKQRQKAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
74	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKKQREQAETNAibQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0354]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
75	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
76	IVLSLDVPIGLK*QILLEQERQKKQRQQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
77	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQRQKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
78	IVLSLDVPTKLK*QILLEQERQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
79	IVLSLDVPIKLK*QILLEQEKQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
80	IVLSLDVPTKLK*QILLEQERQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
81	IVLSLDVPIKLK*QILLEQEKQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
82	IVLSLDVPTKLK*QILLKQERQKKAibREQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
83	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
84	IVLSLDVPIKLK*QKLLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
85	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
86	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAKTNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
87	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREKAKTNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
88	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREKAKTNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
89	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAKTNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0355]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
90	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREKAKTNVQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
91	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKQREKAKTNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
92	IVLSLDVPIKLK*QKLLEQERQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
93	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKQREKAKTNVQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
94	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
95	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
96	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
97	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
98	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
99	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
100	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
101	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
102	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
103	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
104	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0356]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
105	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
106	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
107	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
108	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
109	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
110	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
111	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAETNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
112	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
113	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
114	IVLSLDVPIKLK*QILLEQARQKAibQRAQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
115	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
116	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
117	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
118	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQRQKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
119	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0357]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
120	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
121	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
122	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
123	IVLSLDVPIKLK*QILLEQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
124	IVLSLDVPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
125	IVLSLDVPIKLK*QILLEQARQKAibQREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
126	IVLSLDvPIKLK*QILLEQAKQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
127	IVLSLDvPIKLK*QILLEQAKQKAibQREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
128	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
129	IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
130	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
131	IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
132	IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
133	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
134	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0358]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
135	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
136	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
137	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
138	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREKAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
139	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
140	IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
141	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
142	IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
143	FTLSLDVPTKIK*QILLKQEKQKKQRQKAKTNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
144	FTLSLDVPTKIK*QILLKQERQKKQRQKAKTNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
145	FTLSLDVPTKIK*QILLKQERQKKQRQKAKKNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
146	FTLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQRQKAKKNKQILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
147	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
148	IVLSLDVPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
149	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0359]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
150	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibRQQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
151	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
152	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
153	Ac-IVLSLDVPIGLK*QILLEQEKQEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
154	IVLSLDVPIGLK*QILLEQEKQEKEKQQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
155	IVLSLDVPIGLK*QILLEQEKQEKEKQQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
156	IVLSLDVPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
157	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
158	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
159	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQEAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
160	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQEAibEREQAETNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
161	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQEAibEREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
162	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
163	Ac-IVLSLDvPIHLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
164	Ac-IVLSLDvPIGLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0360]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
165	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
166	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
167	Ac-IVLSLDvPIGLK*QILLEQERQKAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
168	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQKAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
169	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLEQERQEAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
170	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQEAibQREQAEKNEQILEQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
171	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
172	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
173	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
174	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
175	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
176	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
177	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
178	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
179	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH

[0361]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	R^a
180	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
181	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
182	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
183	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
184	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
185	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH
223	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
224	IVLSLDvPTKLK*KKLLKQERKRAibEREKAEKAARILERV-NH2	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{18}$COOH
225	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREAibAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
226	IVLSLDvPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
227	IVLSLDvPIKLK*QKLLKQQRQRKERQQAEKNKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$

[0362]

[0363] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 7)의 펩티드; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0364] IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNARILARV-NH2

[0365] 상기 식에서

[0366] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0367] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0368] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 32)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0369] IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNVRILERV-NH2

[0370] 상기 식에서

[0371] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0372] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0373] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 35)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0374] IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2

[0375] 상기 식에서

[0376] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0377] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0378] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 83)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0379] IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2

[0380] 상기 식에서

[0381] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; 및 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0382] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0383] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 130)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0384] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2

[0385] 상기 식에서

[0386] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH; -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$; 및 -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$; 특히 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH로부터

선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0387] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0388] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 135)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0389] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2

[0390] 상기 식에서

[0391] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH; 및 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 특히 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0392] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0393] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 136)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0394] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2

[0395] 상기 식에서

[0396] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$; 및 -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0397] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0398] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 137)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0399] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2

[0400] 상기 식에서

[0401] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$; 및 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH; 특히 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0402] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0403] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 138)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0404] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2

[0405] 상기 식에서

[0406] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 및 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0407] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0408] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 139)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

이다:

[0409] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2

[0410] 상기 식에서

[0411] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; 및 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0412] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0413] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 140)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0414] IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2

[0415] 상기 식에서

[0416] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0417] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0418] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 141)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0419] IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2

[0420] 상기 식에서

[0421] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0422] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0423] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 142)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0424] IVLSLDvPIKLK*QILLEQARQKAibQREQAEKNKRILERV-NH2

[0425] 상기 식에서

[0426] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{16}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0427] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0428] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 147)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0429] IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2

[0430] 상기 식에서

[0431] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH; -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$; -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$; 및 -{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0432] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0433] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 149)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0434] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2

[0435] 상기 식에서

[0436] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0437] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0438] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 150)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0439] IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibRQQAETNKRILERV-NH2

[0440] 상기 식에서

[0441] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 및 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0442] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0443] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 151)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0444] IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAEKNKRILERV-NH2

[0445] 상기 식에서

[0446] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$ 및 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH; 특히 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합되도록 화학적으로 변형되고;

[0447] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0448] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 152)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0449] IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2

[0450] 상기 식에서

[0451] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH에 공유적으로 결합하도록 화학적으로 변형되고;

[0452] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0453] 일 실시형태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열(SEQ ID NO: 174)의 펩티드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0454] IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2

[0455] 상기 식에서

[0456] 위치 12의 K 잔기(K*로 표시됨)는 이의 측쇄의 엡실론-아미노기가 -gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH; 및 -gGlu-

$C(O)(CH_2)_{14}CH_3$으로부터 선택되는 알부민-결합 모이어티에 공유적으로 결합하도록 화학적으로 변형되고;

[0457] -NH2는 C-말단 아미노산 잔기가 1차 아미드로 아미드화된 것을 나타낸다.

[0458] 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 제조되거나 이용될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염 및 이의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Stahl, et al. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Second Revised Edition, Wiley-VCH, 2011]; 및 문헌[Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1] 참조). 약학적으로 허용되는 염의 예는 트리플루오로아세테이트 염, 아세테이트 염 및 히드로클로라이드 염을 포함한다.

[0459] 화합물 합성

[0460] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있다. 화합물은 후속 단리 및 정제와 함께 용액에서 또는 고체 지지체에 의해 합성에 의해 제조 될 수 있다. 대안적으로, 펩티드는 펩티드를 코딩하는 DNA 서열이 도입된 숙주 세포에서 유전자 발현에 의해 제조될 수 있다. 유전자 발현은 또한 세포 시스템을 이용하지 않고 달성될 수 있다. 방법의 조합도 또한 사용될 수 있다.

[0461] 특히, 화합물은 적합한 수지에서 고상 합성에 의해 제조될 수 있다. 고상 펩티드 합성은 잘 확립된 방법론이다(예를 들어, 문헌[Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984]; 및 문헌[Atherton and Sheppard, "Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford-IRL Press, New York, 1989] 참조).

[0462] 표준 매뉴얼 또는 자동 고상 합성 절차를 사용하여 화합물을 제조할 수 있다. 자동화된 펩티드 합성기는 예를 들어 Applied Biosystems(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 및 Protein Technologies Inc.(미국 애리조나주 투크손 소재)로부터 상업적으로 이용 가능하다. 고상 합성을 위한 시약은 상업용 공급원에서 쉽게 이용 가능하다. 고상 합성기는 반응, 커플링, 탈보호 및 미반응 아미노산의 캡핑 동안 아미노산을 보호하기 위한, 간섭기(interfering group)의 차단을 위해 제조업체의 지침에 따라 사용될 수 있다.

[0463] 고상 합성은 카복시 말단을 갖는 N- 말단 보호된 아미노산을 절단가능한 링커를 지닌 불활성의 고체 지지체에 부착함으로써 개시될 수 있다. 고체 지지체는 초기 아미노산의 커플링을 허용하는 모든 중합체 일 수 있으며, 예를 들어 트리틸 수지, 클로로트리틸 수지, 왕(Wang) 수지 또는 링크(Rink) 수지일 수 있으며, 이들의 카복시기(또는 링크 수지의 경우 카복사미드기)의 수지로의 연결은 산에 민감하다(Fmoc 전략이 사용되는 경우). 지지체는 펩티드 합성 동안 α-아미노기를 탈보호하기 위해 사용되는 조건 하에서 안정적이어야 한다.

[0464] N-말단으로 보호된 제1 아미노산이 고체 지지체에 결합된 후, 이러한 아미노산의 α-아미노 보호기는 예를 들어 트리플루오로 아세트산(TFA) 또는 피페리딘 같은 시약을 사용하여 제거된다. 이어서 나머지 보호된 아미노산은 적절한 아미드 커플링 시약을 사용하여 펩티드 서열에 의해 표현된 순서대로 미리 형성된 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드로 첨가된다. 나머지 보호된 아미노산은 적절한 아미드 커플링 시약을 사용하여 펩티드 서열이 나타내는 순서대로 미리 형성된 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드로서 차례로 커플링되거나 첨가된다. 커플링제의 예는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 헥사플루오로포스페이트 벤조트리아졸 테트라메틸 유로늄(HBTU), 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 유로늄(HATU), 디이소프로필-카보디이미드(DIC), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 및 이들의 조합을 포함한다. 전형적으로, 커플링은 디메틸포름아미드(DMF), N-메틸피롤리돈(NMP) 또는 디클로로메탄(DCM)과 같은 불활성 용매에서 실온에서 수행된다.

[0465] 일반적으로, 아미노산의 반응성 측쇄기는 적합한 차단기로 보호된다. 이러한 보호기는 원하는 펩티드가 조립된 후에 제거되며 동일한 조건 하에서 수지로부터 원하는 생성물의 절단과 동시에 제거될 수 있다. 보호기 및 이들의 도입 절차는 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., 1999, Wiley & Sons] 참조). 보호기의 예는 tert-부틸옥시카보닐(tBoc) 및 플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)을 포함한다.

[0466] 알부민-결합 모이어티는 X12로 표시된 위치에서 리신(K) 잔기를 선택적으로 기능화함으로써 도입될 수 있다. 따라서, 리신 잔기는 선택적으로 제거될 수 있는 측쇄 보호기를 포함할 수 있는 반면 다른 측쇄 보호기는 온전한 상태를 유지하여, 탈보호된 리신 잔기가 알부민-결합 모이어티에 의해 선택적으로 기능화될 수 있다. 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 대한 알부민-결합 모이어티의 접합은 아실화 반응 또는 당업계에 공지된 다른 적합한 반응을 통해 달성될 수 있다.

[0467] 예를 들어, 리신 잔기는 DMF 중의 4% 히드라진과 같은 고도의 친핵성 염기에 불안정한, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸("ivDde") 보호기로 보호될 수 있다(문헌[Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1603]참조)). 따라서, N-말단 아미노기 및 모든 측쇄 기능성이 산 불안정 보호기로 보호되는 경우, ivDde 기는 고도의 친핵성 염기를 사용하여 선택적으로 제거될 수 있다. 이어서 생성된 유리 아미노기는 예를 들어 아실화에 의해 알부민-결합 모이어티에 접합될 수 있다. 대안적으로, 리신 잔기는, 아세트산 및 디클로로메탄 중의 트리플루오로에탄올과 같은 매우 약한 산에 불안정한, (4-메톡시페닐) 디페닐메틸("Mmt") 보호기로 보호될 수 있다(문헌[Dubowchik et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38(30), 5257]). 따라서, N-말단 아미노기 및 모든 측쇄 기능성이 강산에 불안정한 보호기만으로 보호되는 경우, Mmt기는 예를 들어 디클로로메탄 중의 아세트산과 트리플루오로에탄올의 혼합물(예를 들어, 1:2:7 비율로)을 사용하여 선택적으로 제거될 수 있다. 이어서 생성된 유리 아미노기는 예를 들어 아실화에 의해 알부민-결합 모이어티에 접합될 수 있다.

[0468] 대안적으로, 커플링 파트너로서 전기능화된 빌딩 블록을 사용함으로써 펩티드 합성 동안 알부민 결합 모이어티가 리신과 함께 도입될 수 있다. 이러한 전기능화된 빌딩 블록의 예는 Fmoc-L-Lys(Palm-L-Glu-OtBu)-OH 및 Fmoc-L-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$-C(O)OtBu]-OH를 포함한다.

[0469] 원하는 경우, 펩티드 사슬의 N-말단은, 예를 들어 아세틸화에 의해 변형될 수 있다. C-말단 아미드 펩티드의 합성의 경우, 링크(Rink) 아미드 4-메틸벤즈히드릴아민(MBHA) 또는 링크(Rink) 아미드 AM 링커를 포함하는 수지가 전형적으로 Fmoc 합성에 사용되는 반면, MBHA 수지는 일반적으로 tBoc 합성에 사용된다.

[0470] 합성 완료 후, 펩티드는 표준 처리 방법을 사용하여 동시 측쇄 탈보호와 함께 고상 지지체로부터 절단된다. 이는 킹(King)의 칵테일(문헌[King et al., Int. J. Peptide Protein Res., 1990, 36, 255-266]) 또는 당업계에 알려진 유사한 절단 칵테일을 사용하여 달성될 수 있다.

[0471] 원료는 필요한 경우 크로마토그래피(예를 들어 분취용 RP-HPLC)로 정제될 수 있다. 조 펩티드는 일반적으로 0.05 내지 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)에서 물-아세토니트릴 구배를 사용하는 C8 또는 C18 컬럼에서 RP-HPLC를 사용하여 정제된다. 펩티드의 순도는 분석용 RP-HPLC로 확인될 수 있다. 펩티드의 확인은 질량 분석법으로 확인될 수 있다. 화합물은 동결건조와 같은 기술을 사용하여 고체 형태(예를 들어, 건조 분말로서)로 단리될 수 있다.

[0472] 본 개시내용은 또한 본 화합물의 합성에서 사용하기 위한 중간체 화합물에 관한 것이다. 특히, 잔기 X1 내지 X11 및 X13 내지 X38이 화학식 (I)과 관련하여 언급된 의미를 갖고 X12는 리신(K)인 본원에 개시된 화학식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드; 또는 이의 염인 화합물이 제공된다. 상기 화합물은 본 개시내용의 화합물의 제조에서 중간체로서 사용될 수 있으며, 이는 알부민-결합 모이어티를 X12의 리신 측쇄의 엡실론-아미노기에 접합함으로써 수득될 수 있다. 알부민-결합 모이어티의 첨가는 펩티드가 고상에 여전히 부착되어 있는 동안 수행될 수 있다. 알부민-결합 모이어티를 첨가한 후, 펩티드는 수지로부터 방출되어 정제될 수 있다.

[0473] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 특정 공정이 하기 실시예에 기술되어 있다. 기술된 각각의 경로에 대한 특정 합성 단계는 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법에서 조합될 수 있다. 시약 및 출발 물질은 용이하게 이용 가능하거나 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0474] 약학 조성물

[0475] 본 개시내용의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 또한 본원에 개시된다. 약학 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 99.9중량%의 본 개시내용의 화합물 및 약 99.9중량% 내지 약 0.1중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 함유할 수 있다. 일례에서, 약학 조성물은 약 5 중량% 내지 약 75 중량%의 본 개시내용의 화합물을 포함하며, 나머지는 적합한 약학적인 담체, 희석제 또는 부형제이다. 약학 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press]과 같은 문헌으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0476] 일 실시형태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0477] 약학 조성물은 비경구 경로, 예를 들어, 경구, 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 폐 또는 경피 투여에 의해 투여에 적합할 수 있다. 특히, 약학 조성물은 피하 투여에 적합할 수 있다. 일 실시형태에서, 약학 조성물은 펜 또는 자가주사 장치에 의한 투여에 적합한 즉시 사용 가능한 조성물이다.

[0478] 화합물은 특히 생리학적 pH 값의 용매 및 페놀 또는 메타-크레졸과 같은 항미생물 보존제를 함유하는 용매에서

바람직한 용해도, 화학적 안정성 및/또는 물리적 안정성을 나타낼 수 있다. 그 결과, 화합물은 용액 형태의 약학 조성물에 사용하기에 특히 적합할 수 있다.

[0479] 특정한 실시형태에서, 약학 조성물은 용매, 및 그 안에 용해된 본 개시내용의 화합물 및 페놀 및 메타-크레졸로부터 선택되는 항미생물 보존제를 포함하는 용액이고; 여기서 본 개시내용의 화합물은 적어도 1 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 적어도 10 mg/ml 또는 적어도 20 mg/ml의 양으로 존재하고; 여기서 용액은 25℃에서 측정된 pH 6 내지 8(예를 들어, pH 7.0 또는 pH 7.4)의 pH를 갖는다.

[0480] 치료에서의 용도

[0481] 본 개시내용의 화합물은 치료에 유용하고 다양한 질병을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 따라서, 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료에서의 화합물의 용도 및 유효량의 본 개시내용의 화합물을 환자에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 화합물은 CRF2 수용체의 효능작용에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질병의 치료에 특히 유용하다.

[0482] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 환자의 질병의 치료 또는 예방을 의미한다.

[0483] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 환자의 기존 질병의 진행 또는 중증도를 금지, 제지, 늦춤, 중지 또는 역전시키는 것을 포함한다. 치료는 질병을 제거할 수 있거나; 환자의 질병을 멈추거나 늦출 수 있거나; 환자의 새로운 질병의 진행을 억제하거나 늦출 수 있거나; 현재 또는 이전에 질병을 앓았던 환자에서 증상의 빈도 또는 중증도 및/또는 재발을 감소시킬 수 있고/있거나; 환자의 수명을 연장, 즉 증가시킬 수 있다. 특히, 질병의 치료는 질병 또는 이의 증상의 치유, 기간 단축, 개선, 늦춤 또는 진행 또는 악화 억제를 초래할 수 있다.

[0484] 본원에서 사용되는 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 환자의 질병 또는 질환의 개시를 억제 또는 지연시키는 것을 의미한다.

[0485] 본원에서 사용되는 용어 "질병"은 세포, 조직 또는 기관의 정상 기능을 손상시키거나 방해하는 임의의 상태 또는 장애를 의미한다.

[0486] 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 인간, 마우스, 기니피그, 래트, 개 또는 고양이와 같은 포유류를 의미한다. 특정 실시형태에서, 환자는 인간 환자이다.

[0487] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 환자에게 단일 또는 다중 용량 투여 시 환자에게 원하는 효과를 제공하는 본 개시내용의 화합물의 양 또는 용량을 의미한다. 유효량은 주치의가 공지 기술을 사용하고 유사한 상황에서 얻은 결과를 관찰하여 쉽게 결정할 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정할 때, 주치의는 하기를 포함하되 이에 국한되지 않는 여러 가지 요인을 고려한다: 포유류의 종; 이의 크기, 연령 및 일반적인 건강; 관련된 특정 질병 또는 질환; 질병 또는 질환의 관여 정도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여된 특정 화합물; 투여 방식; 투여된 제제의 생체이용률 특성; 선택된 용량 요법; 병용 약물 사용; 및 기타 관련 상황.

[0488] 본 개시내용의 화합물은 넓은 용량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있다. 예를 들어, 일일 투여량은 체중의 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 범위에 속할 수 있다.

[0489] 본 개시내용의 화합물이 시험된 상이한 환경에서 우수한 안정성을 갖는 것으로 관찰되었다. 결과적으로, 본 개시내용의 화합물은, 상기 화합물이 1일 1회 투여, 1주 마다, 2개월 마다 또는 1개월 마다 1회 투여에 의해 투여되는 실시형태에서 특히 적합하다. 이는 특히 7번에 D-발린, 위치 12에서 반감기 연장을 위해 본원에서 제공되는 지방산으로 유도체화된 리신을 갖고, CRF2에 대한 우수한 효능 및 CRF1에 대한 공정한 선택성 프로파일을 갖는 본 개시내용의 화합물의 경우이다.

[0490] 화합물은 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "와 병용하여"는 본 개시내용의 화합물을 동시에, 순차적으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 단일 병용 제형으로 투여하는 것을 의미한다.

[0491] 본 개시내용의 화합물은 비경구 경로, 예를 들어 흡입, 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 폐 또는 경피 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0492] 특정한 실시형태에서, 화합물은 피하 투여에 의해 투여된다. 화합물은 의사에 의해 투여되거나 주사 장치를 사용하여 자가 투여될 수 있다. 주입 양의 게이지 크기 및 양은 숙련된 의사에 의해 결정되는 것으로 이해된다.

일 실시형태에서, 주입 부피의 양은 2 ml 이하, 예를 들어 1 ml 이하이다. 또 다른 실시형태에서, 27 이상, 예를 들어 29 이상의 바늘 게이지가 사용된다. 투여는 자동주사기 또는 다회 투여 전달 장치를 사용하여 수행될 수 있다.

[0493] 본 개시내용의 화합물은 CRF2 수용체의 효능작용에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질병의 치료에 유용할 수 있다.

[0494] 이러한 화합물은 근감소증, 폐 고혈압, 근이영양증, 신장 질환, 말초 동맥 질환(PAD: Peripheral Artery Disease), 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 및 당뇨병의 치료 또는 예방에 특히 유용하다. 따라서, 본 개시내용의 실시형태는 환자에서 근감소증, 폐 고혈압, 근이영양증, 신장 질환, 말초 동맥 질환(PAD), 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 또는 당뇨병의 치료 또는 예방에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 환자에서 근감소증, 폐 고혈압, 근이영양증, 신장 질환 말초 동맥 질환(PAD), 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 또는 당뇨병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것으로서 이는 유효량의 본 개시내용의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 개시내용은 환자에서 특히 심부전을 포함하는 심혈관 질환, 비만 또는 당뇨병의 치료 또는 예방를 위한 약제의 제조에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0495] 본 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 질환의 예는 심부전, 고혈압, 이상지질혈증, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 관상동맥 심장 질환 및 뇌졸중을 포함한다. 이러한 병태에서의 화합물의 효과는 체중에 대한 효과의 결과이거나 이와 관련될 수 있거나 독립적일 수 있다. 특정한 실시형태에서, 화합물은 심부전을 치료하거나 예방하기 위해 사용된다. 화합물은 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor), 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB: angiotensin II receptor blocker), 이뇨제, 나트륨 글루코스 공동수송체 억제제(SGLTi: sodium glucose co-transporters inhibitor), 베타-차단제, 미네랄로코르티코이드 길항제 또는 네프릴리신 억제제와 같은, 심부전 치료에 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0496] 화합물은 또한 비만 및 비만-관련 염증, 비만-관련 담낭 질환 및 비만-유발 수면 무호흡증과 같은 과체중에 의해 유발되거나 특징되는 다른 질병의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 인간 성인 환자의 측면에서, 비만은 체질량 지수(BMI: body mass index)가 30 kg/m^2 이상인 것으로 정의될 수 있다. BMI는 성인의 과체중과 비만을 분류하는데 일반적으로 사용되는 간단한 키 대비 체중 지수이다. 이는 사람의 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값으로 정의되며 kg/m^2 단위로 표시된다. 화합물은 비만 치료에 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 치료는 식이요법 및 운동과 병용될 수 있다.

[0497] 화합물은 또한 당뇨병, 특히 II형 당뇨병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 당뇨병 치료에 유용한 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어 메트포르민, 티아졸리딘디온(TZD), 설포닐우레아(SU), 디펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV) 억제제, 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP1) 작용제 및 나트륨 글루코스 공수송체(SGLT)로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 치료는 식이요법 및 운동과 병용될 수 있다. 화합물은 또한 고혈당증, I형 당뇨병 및 내당능 장애를 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 화합물은 또한 당뇨병의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0498] 화합물은 또한 근감소증, 폐 고혈압, 신장 질환, 말초 동맥 질환(PAD), 대사 증후군, 만성 신장 질환, 퇴행성 질환(예를 들어, 신경퇴행성 질환) 또는 메스꺼움 또는 구토를 동반한 질환과 같은 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0499] 본 발명은 예시 목적으로만 제공되는 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 실시예는 어떤 식으로든 본 발명의 범위 또는 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0500] 실시예

[0501] 약어

[0502] 특정 약어는 실시예 및 본원의 다른 곳에서 사용된다.

[0503] "AA"는 아미노산을 지칭한다;

[0504] "AEEA"는 [2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세틸을 지칭한다;

[0505] "Aib"는 2-아미노-이소부티르산을 지칭한다;

[0506] "AUC"는 곡선 하 면적을 지칭한다;

[0507] "cAMP"는 환형 아데노신 모노포스페이트를 지칭한다;

[0508] "Boc"는 tert-부틸옥시카보닐을 지칭한다;

[0509] "BOP"는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭한다;

[0510] "BSA"는 소 혈청 알부민을 지칭한다;

[0511] "tBu"는 3차 부틸을 지칭한다;

[0512] "DCM"은 디클로로메탄을 지칭한다;

[0513] "Dde"는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-에틸을 지칭한다;

[0514] "IvDde"는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸-부틸을 지칭한다;

[0515] "DIC"는 N,N'-디이소프로필카보디이미드를 지칭한다;

[0516] "DIPEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민을 지칭한다;

[0517] "DMEM"은 Dulbecco 변형 Eagle 배지를 지칭한다;

[0518] "DMF"는 디메틸 포름아미드를 지칭한다;

[0519] "DMSO"는 디메틸 설폭시드를 지칭한다;

[0520] "EDT"는 에탄 디티올을 지칭한다;

[0521] "FA"는 포름산을 지칭한다;

[0522] "FBS"는 우 태아 혈청을 지칭한다;

[0523] "Fmoc"는 플루오레닐메틸옥시카보닐을 지칭한다;

[0524] "gGlu"는 감마-글루타메이트(γE)를 지칭한다;

[0525] "HATU"는 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′-*N*′-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭한다;

[0526] "HBSS"는 행크스 균형 염 용액(Hanks' Balanced Salt Solution)을 지칭한다;

[0527] "HBTU"는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트를 지칭한다;

[0528] "HEPES"는 2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄설폰산을 지칭한다;

[0529] "HOAt"는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸을 지칭한다;

[0530] "HOBt"는 1-히드록시벤조트리아졸을 지칭한다;

[0531] "HOSu"는 N-히드록시숙신이미드를 지칭한다;

[0532] "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)를 지칭한다;

[0533] "hr"은 시간(hour)을 지칭한다;

[0534] "HTRF"는 균질 시간 분해 형광(Homogenous Time Resolved Fluorescence)을 지칭한다;

[0535] "IBMX"는 3-이소부틸-1-메틸잔틴을 지칭한다;

[0536] "i.v."는 정맥 내를 지칭한다;

[0537] "kDa"는 킬로달톤을 지칭한다;

[0538] "LC/MS"는 액체 크로마토그래피/질량 분석법(Liquid Chromatography/Mass Spectrometry)을 지칭한다;

[0539] "Mmt"는 모노메톡시-트리틸을 지칭한다;

[0540] "MS"는 질량 분석법을 지칭한다;

[0541] "OtBu"는 O-tert-부틸을 지칭한다;

[0542] "Palm"은 팔미토일을 지칭한다;

[0543] "Pbf"는 2,2,4,6,7-펜타메틸디히드로벤조퓨란-5-설포닐을 지칭한다;

[0544] "PBS"는 포스페이트 완충 염수를 지칭한다;

[0545] "PK"는 약동학을 지칭한다;

[0546] "RP-HPLC"는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 지칭한다;

[0547] "s.c."는 피하를 지칭한다;

[0548] "SEM"은 평균의 표준 오차를 지칭한다;

[0549] "Stea"는 스테아릴을 지칭한다;

[0550] "TIPS"는 트리이소프로필실란을 지칭한다;

[0551] "TFA"는 트리플루오로아세트산을 지칭한다;

[0552] "Trt"는 트리틸을 지칭한다; 그리고

[0553] "UV"는 자외선을 지칭한다.

[0554] 재료 및 방법

[0555] 하기 출발 물질 및 방법을 본 실시예에 기술된 합성 절차에서 사용하였다.

[0556] 링크(Rink)-아미드 수지(예를 들어, 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시 아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지, Merck Biosciences; 4-[(2,4-디메톡시페닐)(Fmoc-아미노)메틸]페녹시 아세트아미도 메틸 수지, Agilent Technologies)를 0.2 내지 0.7 mmol/g의 범위로 로딩하여 펩티드 아미드의 합성에 사용하였다. 대안적으로, 사전로딩된 왕(Wang) 수지(예를 들어 ((S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸(1-(tert-부톡시)-3-옥소프로판-2-일)카바메이트 수지, Fmoc-Ser(tBu)-왕(Wang) 수지, Bachem)를 0.2 내지 0.7 mmol/g 의 범위로 로딩하여 펩티드 산의 합성에 사용하였다.

[0557] Fmoc-보호된 중성 아미노산을 Protein Technologies Inc., Senn Chemicals, Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech, Bachem, Chem-Impex International 또는 MATRIX Innovation으로부터 구입하였다. 하기 표준 아미노산을 합성에서 사용하였다: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH. 또한, 하기 아미노산을 상기와 동일한 공급업체로부터 구입하였다: Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH, Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, 및 Boc-L-Tyr(tBu)-OH.

[0558] 하기 측쇄 빌딩 블록은 상업적 공급원으로부터 입수하거나 예를 들어 중국 특허 CN104356224호(Liu; Hangzhou Adlai Nortye Pharmaceutical Technology Co. Ltd.)에 기술된 바와 같이 단계적 합성 또는 고상 합성을 통해 합성하였다: Fmoc-L-Lys(Palm-L-Glu-OtBu)-OH; Fmoc-L-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu]-OH; Fmoc-AEEA-OH; Fmoc-AEEA-AEEA-OH; Fmoc-L-Ile-Aib-OH; 및 Boc-L-Tyr-Aib-OH.

[0559] 하기 측쇄 빌딩 블록은 상업적 공급원(예를 들어 Chengdu Pukang)으로부터 입수하거나 국제특허공개 WO2009022006호(Madsen; Novo Nordisk A/S), 국제특허공개WO2009115469호(Madsen; Novo Nordisk A/S) 또는 국제특허공개 WO2015028966호(Barlos; Chemical & Biopharmaceutical Laboratories of Patras S.A.)에 기술된 바와 같이 단계적 합성 또는 고상 합성을 통해 합성하였다: HO-{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu; HO-{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)-(CH$_2$)$_{18}$C(O)OtBu; HO-{AEEA}$_2$-{gGlu(OtBu)}$_2$C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu; HO-{AEEA}$_2$-{gGlu(OtBu)}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{18}$-C(O)OtBu; HO-C(O)(CH$_2$)$_{18}$C(O)OtBu; HO-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu; 및 HO-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{18}$C(O)OtBu.

[0560] 조 펩티드를 Akta Purifier System, Jasco semiprep HPLC System, Agilent 1100 HPLC 시스템 또는 유사한 HPLC

시스템에서 정제하였다. 정제할 조 펩티드의 양에 따라 상이한 크기와 상이한 유속의 분취용 RP-C18-HPLC 컬럼을 사용하였다. 구체적으로, 하기 컬럼을 사용하였다: Waters XSelect CSH C18 OBD Prep 5 μm 30×250mm, Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μm 30×250mm, Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μm 50×150mm, 및 Phenomenex Luna Prep C18 5 μm 21.2×250mm. 아세토니트릴(B) 및 물 + 0.1% TFA(A) 또는 물 + 0.1% FA(A)을 용리액으로서 사용하였다. 생성물-함유 분획을 수집하고 동결건조하여, 전형적으로 TFA 염으로서 정제된 생성물을 수득하였다.

[0561] 대안적으로, 하기 절차를 통해 아세테이트 염으로서 화합물을 단리하였다: 화합물을 물에 용해시키고 $NaHCO_3$을 사용하여 용액을 pH 7.05로 조정하였다. 이어서, 용해된 화합물을 RP Kinetex 21.2×250 mm(컬럼 부피 CV 88 ml, 5 μm, C18, 100A, Akta avant 25)로 정제하였다. 컬럼을 용매 A(3 × CV)로 평형화하고, 화합물을 주입한 다음 용매 A(95%)와 용매 B(5%)의 혼합물로 3 CV로 세척하였다. 이어서, 구배 용매 A:B(95:5)에서 A:B(20:80)까지 15 CV로 실행하였다. 정제된 펩티드를 수집하고 동결건조하였다. 컬럼: Kinetex AXIA 5 μm C18 21.2×250mm; 용매: A(H_2O+0.5% 아세트산) : B(ACN+H_2O+0.5% 아세트산) (유속 7 ml/부); 구배: 95:5(0 분)에서 95:5(37분)에서 20:80(180분)에서 0:100(6분) 까지.

[0562] 분석용 HPLC / UHPLC를 하기 방법 중 하나에 따라 수행하였다:

[0563] 방법 A:

[0564] 214 nm에서 검출

[0565] 컬럼: 50℃에서 Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μm(150×2.1mm)

[0566] 용매: H_2O+0.05%TFA : ACN+0.045%TFA(유속 0.5 ml/분)

[0567] 구배: 80:20(0분)에서 80:20(3분)에서 25:75(23분)에서 5:95(23.5분)에서 5:95(26.5분)에서 80:20(27분)에서 80:20(33분)

[0568] 선택적으로 질량 분석기 장착: LCT Premier, 전기 분무 양이온 모드

[0569] 방법 B:

[0570] 214 nm에서 검출

[0571] 컬럼: 50℃에서 Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μm(150×2.1mm)

[0572] 용매: H_2O+0.05%TFA : ACN+0.035%TFA(유속 0.5 ml/분)

[0573] 구배: 80:20(0분)에서 80:20(3분)에서 25:75(23분)에서 2:98(23.5분)에서 2:98(30.5분)에서 80:20(31분)에서 80:20(37분)

[0574] 질량 분석기: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF 또는 Agilent 6550 iFunnel Q-TOF; 둘 모두 Dual Agilent Jet Stream ESI 이온 공급원이 장착되어 있음.

[0575] 방법 C:

[0576] 214 nm에서 검출

[0577] 컬럼: 70℃에서 Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μm(150×2.1mm)

[0578] 용매: H_2O+0.05%TFA : ACN+0.035%TFA(유속 0.5 ml/분)

[0579] 구배: 63:37(0분)에서 63:37(3분)에서 45:55(23분)에서 2:98(23.5분)에서 2:98(30.5분)에서 63:37(31분)에서 63:37(38분)

[0580] 질량 분석기: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Jet Stream ESI

[0581] 실시예 1: 자동화된 고상 펩티드 절차에 의한 화합물의 합성

[0582] Prelude Peptide Synthesizer(Mesa Laboratories/Gyros Protein Technologies) 또는 CS Bio 자동화된 합성기를 사용하여 표준 Fmoc 화학 및 HBTU/DIPEA 또는 HATU/DIPEA 활성화를 사용하여 고상 합성에 의해 화합물을 제

조하였다. DMF를 용매로서 사용하였다.

[0583] 하기 조건을 사용하였다:

[0584] 탈보호: 2 × 2.5분 동안 20% 피페리딘/DMF.

[0585] 세척: 7 × DMF.

[0586] 커플링 20분 동안 2회 DMF 중의 2:5:10 200 mM AA / 500 mM HBTU / 2M DIPEA.

[0587] 세척: 5 × DMF.

[0588] HBTU/DIPEA 활성화를 모든 표준 커플링에 사용하였다. HATU/DIPEA 활성화를 하기 커플링에 사용하였다: Ile-Aib, Aib-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)- C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu], Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu]-Asp, Gln-Aib, 및 Leu-Leu. HATU 커플링은 일반적으로 40분 동안 2회, 때때로 1시간 동안 2회, 및 또한 최대 12시간 동안 반응하도록 두었다.

[0589] 변형된 리신 측쇄의 경우, Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH를 화학식 (I)의 X12로 표시된 위치에서 사용하였다. 합성 완료 후, 실온에서 15분 동안 AcOH/TFE/DCM(1/2/7)으로 반복 처리하여 Mmt기를 제거한 다음, 수지를 DCM, DCM 중의 5% DIPEA 및 DCM/DMF 중의 5% DIPEA로 반복적으로 세척하였다.

[0590] Mmt기를 제거한 후, 수지를 보호된 형태의 알부민-결합 모이어티의 용액으로 처리하였다. 예를 들어, HATU(3당량), HOAt(3당량), 및 DIPEA(4당량)로 사전활성화된 DMF 중의 HO-{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu(1당량) 용액으로 수지를 처리하여 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{16}$COOH 모이어티를 포함하는 펩티드를 제조하였다. 이어서 수지를 상기와 같이 세척하였다. OtBu 보호기를 수지로부터의 최종 펩티드 절단에서 절단하였다.

[0591] 82.5% TFA, 5% 페놀, 5% 물, 5% 티오아니솔, 및 2.5% EDT로 이루어진 킹(King)의 절단 칵테일 또는 82.5% TFA, 5% 페놀, 5% 물, 5% 티오아니솔, 및 2.5% DODT로 이루어진 변형된 절단 칵테일을 사용하여 수지로부터의 펩티드 절단을 수행하였다. 합성에 사용한 수지는 C-말단이 1차 아미드로서 수지로부터 절단되는 것이었다.

[0592] 이어서 조 펩티드를 디에틸 또는 디이소프로필 에터 중에 침전시키고, 원심분리하고, 동결건조하였다. 펩티드를 분석 HPLC로 분석하고 ESI 질량 분광법으로 확인하였다. 조 펩티드를 통상적인 분취용 RP-HPLC 정제 절차에 의해 정제하였다.

[0593] 실시예 2: 수동적인 고상 합성 절차에 의한 화합물의 합성

[0594] 수동적인 합성 절차에 의해 화합물을 또한 제조하였다. 예시적인 절차가 하기 기술되어 있다.

[0595] 건조된 링크(Rink) 아미드 MBHA 수지(0.3 g; 0.5 내지 0.8 mmol/g)를 폴리프로필렌 필터가 장착된 폴리에틸렌 용기에 넣었다. 수지를 DCM(15 ml)에서 1시간 동안 및 DMF(15 ml)에서 1시간 동안 팽윤시켰다. 수지의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 및 15분 동안 두 번 처리하여 탈보호하였다. 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 고체 지지체로부터의 Fmoc 제거를 확인하기 위해 카이저(Kaiser) 시험(정량적 방법; 문헌[Kaiser et al., Anal. Biochem., 1970, 34, 595-598] 참조)을 사용하였다. 건조 DMF의 C-말단 Fmoc-아미노산(수지 로딩에 해당하는 5당량 과량)을 탈보호된 수지에 첨가하고 다음 Fmoc-아미노산의 커플링을 DMF에서 5당량 과량의 DIC 및 HOBT로 시작하였다. 반응 혼합물에서 각 반응물의 농도는 약 0.4 M이었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 로터에서 회전시켰다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 커플링 완료 시 펩티드 수지 분취량에 대한 카이저 시험은 음성이었다(즉, 수지에 색상이 없음). 첫 번째 아미노산 부착 후, 수지에 있는 임의의 미반응 아미노기가 있는 경우, 아세트산 무수물/피리딘/DCM(1/8/8)을 사용하여 20분 동안 캡핑하여 서열의 삭제를 방지하였다. 캡핑 후, 수지를 DCM/DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6/6회)로 세척하였다. 펩티딜 수지에 부착된 C-말단 아미노산의 Fmoc기는 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 및 15분 동안 두 번 처리하여 탈보호하였다. 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량에 대한 카이저 시험은 양성이었다.

[0596] 링크(Rink) 아미드 MBHA 수지 상의 표적 서열의 나머지 아미노산을 DMF에서 수지 로딩에 해당하는 5 당량 과량을 사용하여 Fmoc AA/DIC/HOBt 방법을 사용하여 순차적으로 커플링시켰다. 반응 혼합물에서 각 반응물의 농도는 약 0.4 M이었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 로터에서 회전시켰다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 각각의 커플링 단계 및 Fmoc 탈보호 단계 후, 카이저 시험을 수행하여 반응의 완결성을 확인하였다.

[0597] 선형 서열의 완성 후, 리신의 엡실론-아미노기(Dde로 보호됨)를 DMF 중의 2.5% 히드라진 수화물을 사용하여 15분 동안 2회 탈보호하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. DMF 중에서 DIC/HOBt 방법(수지 로딩에 대해 5당량 과량)을 사용하여 Fmoc-Glu(OH)-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 Lys의 엡실론-아미노기에 부착시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 로터에서 회전시켰다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회, 각각 30 ml)로 세척하였다. 글루탐산의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 및 15분(각각 25 ml) 동안 두 번 처리하여 탈보호하였다. 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량에 대한 카이저 시험은 양성이었다.

[0598] 측쇄 분지가 추가의 γ-글루탐산을 포함하는 펩티드의 경우, DMF에서 DIC/HOBt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)을 사용하여 γ-글루탐산의 유리 아미노기로의 부착을 위해 제2 Fmoc-Glu(OH)-OtBu를 사용할 수 있다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 로터에서 회전시켰다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회, 각각 30 ml)로 세척하였다. γ-글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 및 15분(25 ml) 동안 2회 처리하여 탈보호하였다. 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량에 대한 카이저 시험은 양성이었다.

[0599] 알부민-결합 모이어티의 부착을 실시예 1에 기재된 바와 같이 수행하였다. t-부틸에스터 보호기를 수지로부터의 최종 펩티드 절단에서 절단하였다.

[0600] 대안적으로, 알부민 결합 모이어티를 펩티드 합성에서 커플링 파트너로서 리신에 이미 부착된 모이어티가 미리 기능화된 빌딩 블록을 사용하여 도입하였다. 이러한 절차는 선택적 탈보호 단계뿐만 아니라 매우 진보된 합성 중간체에 대한 측쇄 빌딩 블록의 선택적 부착의 필요성을 피한다. 예를 들어, Fmoc-L-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu]-OH를 펩티드에 통합하기 위해 다음 절차를 사용하였다. 0.67mmol의 아미노기 함유 펩티드 수지를 20 ml의 디메틸포름아미드로 세척하였다. Fmoc-L-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$-C(O)OtBu]-OH 2.93g을 310 mg의 히드록시벤조트리아졸 수화물 및 0.32 ml의 디이소프로필카보디이미드와 함께 디메틸포름아미드 20 ml에 용해하였다. 5분 동안 교반한 후 용액을 수지에 첨가하였다. 수지를 20시간 동안 교반한 다음 각각 20ml의 디메틸포름아미드로 3회 세척하였다. 소량의 수지 샘플을 채취하여 카이저 시험과 클로라닐(Chloranil) 시험을 수행하였다(문헌[Vojkovsky, Peptide Research 1995, 8, 236-237] 참조).

[0601] 알부민-결합 모이어티의 커플링 후, 펩티딜 수지를 DCM(6×10 ml), MeOH(6×10 ml) 및 에터(6×10 ml)로 세척하고 진공 데시케이터에서 밤새 건조시켰다. 고체 지지체로부터 펩티드의 절단은 실온에서 3 내지 4시간 동안 시약 칵테일(92% TFA, 2% 티오아니솔, 2% 페놀, 2% 물 및 2% TIPS)로 펩티드-수지를 처리함으로써 달성하였다. 절단 혼합물을 여과에 의해 수집하고 수지를 TFA(2 ml) 및 DCM(2 × 5 ml)으로 세척하였다. 과량의 TFA 및 DCM을 질소 하에서 소량으로 농축하고 소량의 DCM(5 내지 10 ml)을 잔류물에 첨가하고 질소 하에서 증발시켰다. 이 과정을 3 내지 4회 반복하여 대부분의 휘발성 불순물을 제거하였다. 잔류물을 0℃로 냉각하고 무수 에터를 첨가하여 펩티드를 침전시켰다. 침전된 펩티드를 원심분리하고, 상등액 에터를 제거하고, 신선한 에터를 펩티드에 첨가하고 재원심분리하였다. 조 샘플을 분취용 HPLC로 정제하고 동결건조하였다. 펩티드의 정체를 LCMS로 확인하였다.

[0602] 실시예 3: SEQ ID NO: 35의 펩티드의 합성

[0603] SEQ ID NO: 35의 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink)-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실-아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬, 0.36 mmol/g의 로딩을 사용하였다. 자동화된 Fmoc 합성 전략을 아미노산 서열에 따라 HBTU/DIPEA-활성화 또는 HATU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-Lys(Mmt)-OH를 고상 합성 프로토콜에 사용하였다. Mmt기를 실시예 1에 기술된 바와 같이 펩티드로부터 절단하였다. 이후 HO-{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH$_2$)$_{16}$C(O)OtBu를 DIPEA를 염기로 사용하고 HATU/HOAt를 커플링 시약으로 사용하여 유리된 아미노기에 커플링시켰다. 펩티드를 킹(King)의 칵테일을 사용하여 수지로부터 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 포함한 물)를 사용하여 Waters 컬럼(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μm 50×150 mm) 상에서 분취용 HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LCMS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 11.19분인 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 예상 값 5154.06과 일치하는 펩티드 질량 5154.09를 나타냈다.

[0604] 실시예 4: SEQ ID NO: 141의 펩티드의 합성

[0605] SEQ ID NO: 141의 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink)-아미드 수지

(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실-아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬, 0.34 mmol/g의 로딩을 사용하였다. 자동화된 Fmoc 합성 전략을 아미노산 서열에 따라 HBTU/DIPEA-활성화 또는 HATU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys[{AEEA}$_2$-gGlu(OtBu)-C(O)(CH_2)$_{16}$-C(O)OtBu]를 고상 합성 프로토콜에 사용하였다. 펩티드를 킹(King)의 칵테일을 사용하여 수지로부터 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 포함한 물)를 사용하여 Waters 컬럼(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μm 50×150 mm) 상에서 먼저 분취용 HPLC를 통해 조 생성물을 정제한 다음 아세토니트릴/물 구배(0.1% 포름산 포함 물)를 사용하여 Waters 컬럼(Waters Xselect CSH Prep C18 5 μm 30×250 mm) 상에서 분취용 HPLC를 통해 정제하였다. 정제된 펩티드를 수집하고 동결건조하였다. 정제된 펩티드를 LCMS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 9.97분인 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 예상 값 5163.17과 일치하는 펩티드 질량 5163.18을 나타냈다.

[0606] 실시예 5: SEQ ID NO: 171의 펩티드의 합성

[0607] SEQ ID NO: 171의 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink)-아미드 수지(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실-아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬, 0.35 mmol/g의 로딩을 사용하였다. 자동화된 Fmoc-합성 전략을 아미노산 서열에 따라 HBTU/DIPEA-활성화 또는 HATU/DIPEA-활성화와 함께 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-Lys(Mmt)-OH를 고상 합성 프로토콜에 사용하였다. Mmt기를 실시예 1에 기술된 바와 같이 펩티드로부터 절단하였다. 이후 HO-{AEEA}$_2$-{gGlu(OtBu)}$_2$-C(O)(CH_2)$_{16}$C(O)OtBu를 DIPEA를 염기로 사용하고 HATU/HOAt를 커플링 시약으로 사용하여 유리된 아미노기에 커플링시켰다. 펩티드를 킹(King)의 칵테일을 사용하여 수지로부터 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 포함한 물)를 사용하여 Waters 컬럼(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μm 50×150 mm) 상에서 분취용 HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LCMS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 9.94분인 피크 아래에서 발견된 질량 신호의 디콘볼루션은 예상 값 5294.13과 일치하는 펩티드 질량 5294.21을 나타냈다.

[0608] 실시예 6: 추가 펩티드의 합성

[0609] 실시예 1 내지 5에 기술된 절차에 따라 추가 펩티드를 합성하였다. 이들 펩티드의 계산 질량 및 실제 질량 및 체류 시간을 하기 표 3에 표시하였으며, 실시예 3 내지 5의 화합물의 계산 질량 및 실제 질량 및 체류 시간도 함께 표시되어 있다:

[0610] [표 3]

[0611]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
1	4650.68	4650.64	13.55
2	4721.75	4721.79	12.18
3	4748.80	4748.84	11.69
4	4664.78	4664.80	11.26
5	4802.92	4802.91	10.44
6	4829.96	4829.99	10.26
7	1224.49	1224.92 (M/4+H)+	13.50
8	4741.90	4741.93	10.13
9	1216,2	1216.33 (M/4+H)+	11.40
10	4899.97	4899.99	9.77

[0612]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
11	4784.91	4784.91	9.97
12	4812.95	4812.92	9.52
13	5309.07	5309.09	9.60
14	4812.99	4812.95	9.38
15	4788.93	4788.95	9.88
16	5280.15	5280.18	9.28
17	1203.23	1202.60 (M/4+H)+	11.96
18	5006.03	5006.03	9.81
19	1242.51	1243.5 (M/4+H)+	11.66
20	1242.28	1242.6 (M/4+H)+	11.52
21	1235.51	1236.4 (M/4+H)+	11.56
22	1292.84	1292.67 (M/4+H)+	10.60
23	1242.28	1242.8 (M/4+H)+	11.52
24	5354.19	5354.21	8.62
25	4949.08	4949.10	9.36
26	4906.04	4906.06	9.59
27	4949.05	4949.06	9.52
28	4906.08	4906.09	9.407

[0613]

29	4863.04	4863.04	9.80
30	4906.04	4906.05	9.62
31	4962.99	4962.99	10.11
32	4977.01	4977.02	10.04
33	4978.99	4978.99	10.04
34	5248.13	5248.15	8.39
35	5154.06	5154.09	11.19
36	1329.36	1329.05(M/4+H)+	9.93
37	5326.16	5326.18	8.33
38	5283.11	5283.16	8.54
39	1290.04	1289.95(M/4+H)+	10.82
40	1297.06	1296.96(M/4+H)+	10.87
41	1066.09	1065.90(M/5+H)+	10.56
42	1057.47	1057.29(M/5+H)+	10.76
43	1278.82	1278.82(M/4+H)+	10.81

[0614]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
44	1282.81	1282.67(M/4+H)+	10.77
45	1261.05	1260.94(M/4+H)+	11.14
46	1268.06	1267.94(M/4+H)+	11.08
47	5236.06	5236.09	11.42
48	5137.97	5137.99	11.14
49	5252.06	5252.12	10.37
50	5239.08	5239.07	9.68
51	5275.09	5275.13	9.42
52	5289.12	5289.15	9.11
53	5262.07	5262.10	9.31
54	5245.08	5245.12	9.98
55	5233.08	5233.07	9.31
56	5174.01	5174.00	10.20
57	5174.04	5174.07	9.93
58	1336.11	1336.00 (M/4+H)+	11.01
59	1327.61	1327.45 (M/4+H)+	10.92
60	1331.12	1330.92 (M/4+H)+	10.85
61	1324.35	1324.15 (M/4+H)+	10.94

[0615]

62	1320.1	1319.91 (M/4+H)+	11.1
63	1320.34	1320.17 (M/4+H)+	11.34
64	1755.8	1755.58 (M/3+H)+	10.99
65	1736.1	1735.83 (M/3+H)+	11.46
66	1302.33	1302.18 (M/4+H)+	11.32
67	5154.03	5154.01	10.11
68	5154.04	5154.02	10.13
69	5138.99	5138.98	9.49
70	5111.00	5111.04	10.68
71	5138.01	5138.06	9.94
72	5138.01	5138.05	10.66
73	5138.04	5138.02	10.31
74	5225.04	5224.99	10.20
75	5137.06	5137.09	10.26
76	5066.93	5066.97	11.09

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
77	5180.14	5180.13	9.61
78	5126.95	5126.95	10.19
79	5110.98	5111.01	10.46
80	1290,55	1290.39 (M/4+H)+	11.28
81	1286.56	1286.41 (M/4+H)+	11.52
82	5211.11	5211.07	9.12
83	5181.10	5181.06	10.03
84	1294.06	1293.90 (M/4+H)+	10.25
85	1297.08	1296.90 (M/4+H)+	10,60
86	1296.84	1296.70 (M/4+H)+	10.54
87	1296.85	1296.68 (M/4+H)+	10.43
88	1286.09	1285.89 (M/4+H)+	10.78
89	1286.08	1285.90 (M/4+H)+	10.87
90	1289.59	1289.43 (M/4+H)+	10.70
91	1289.84	1289.63 (M/4+H)+	10.35
92	1290.30	1290.14 (M/4+H)+	10.68
93	1293.35	1293.21 (M/4+H)+	10.46

[0616]

94	1297.33	1297.16 (M/4+H)+	10.44
95	1301.08	1300.85 (M/4+H)+	10.25
96	1297.32	1297.16 (M/4+H)+	10.88
97	1300.83	1300.70 (M/4+H)+	10.48
98	1290.07	1289.91 (M/4+H)+	10.54
99	5165.16	5165.20	9.71
100	5095.07	5095.07	9.86
101	5224.16	5224.17	9.09
102	1297.08	1296.92 (M/4+H)+	11.12
103	1286.55	1286.34 (M/4+H)+	11.14
104	1286.31	1286.13 (M/4+H)+	10.99
105	1286.30	1286.12 (M/4+H)+	10.98
106	1308.07	1307.85 (M/4+H)+	10.94
107	1307.83	1307.65 (M/4+H)+	10.87
108	1286.08	1285.86 (M/4+H)+	10.70
109	1286.32	1286.09 (M/4+H)+	10.68

[0617]

[0618]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
110	1286.07	1285.87 (M/4+H)+	10.81
111	1350.88	1350.70 (M/4+H)+	11.16
112	1336.38	1336.15 (M/4+H)+	-
113	1336.13	1335.92 (M/4+H)+	13.15
114	1325.35	1325.12 (M/4+H)+	11.49
115	1314.60	1314.40 (M/4+H)+	10.73
116	1293.09	1292.95 (M/4+H)+	10.63
117	1292.83	1292.64 (M/4+H)+	10.78
118	1292.84	1292.70 (M/4+H)+	10.86
119	1292.85	1292.66 (M/4+H)+	10.62
120	1318.36	1318.17 (M/4+H)+	-
121	1303.86	1303.68 (M/4+H)+	10.44
122	1303.60	1303.41 (M/4+H)+	10.59
123	1292.83	1292.63 (M/4+H)+	10.84
124	1292.59	1292.44 (M/4+H)+	-
125	1046.07	1045.90 (M/5+H)+	10.77
126	1028.86	1028.72 (M/5+H)+	11.02

[0619]

127	1040.47	1040.26 (M/5+H)+	11.05
128	1307.10	1306.94 (M/4+H)+	11.04
129	1034.85	1034.63 (M/5+H)+	11.11
130	5165.09	5165.11	10.09
131	5165.05	5165.07	10.50
132	5252.08	5252.09	10.22
133	5251.14	5251.14	10.01
134	5165.13	5165.11	10.13
135	5164.10	5164.09	10.19
136	5164.18	5164.16	9.73
137	5266.14	5266.15	9.95
138	5208.17	5208.16	9.64
139	5207.15	5207.14	9.82
140	5164.12	5164.11	10.36
141	5163.17	5163.18	9.97
142	5222.12	5222.15	10.61

[0620]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
143	5261.16	5261.17	8.97
144	5289.16	5289.21	9.43
145	5316.21	5316.27	9.28
146	5328.25	5328.24	9.62
147	5067.00	5067.01	10.82
148	5181.10	5181.14	10.86
149	5252.17	5252.21	9.82
150	5180.11	5180.10	10.37
151	5208.14	5208.15	10.06
152	5252.17	5252.18	9.54
153	5040.85	5040.82	13.61
154	5169.98	5170.00	10.41
155	5197.03	5197.07	10.13
156	5009.95	5009.91	10.67
157	5208.05	5208.08	12.36
158	5266.05	5266.11	12.20
159	5267.00	5267.07	12.93
160	5240.94	5240.96	13.57
161	5268.93	5268.97	13.36
162	5224.99	5225.02	11.31
163	5233.01	5233.03	10.55
164	5152.97	5153.01	11.42
165	5166.98	5166.98	11.06
166	5224.99	5224.97	10.86
167	5153.92	5153.95	11.54
168	5225.94	5225.96	11.53
169	5225.94	5225.96	11.58
170	5226.88	5226.92	12.42
171	5294.13	5294.21	9.94
172	5322.16	5322.17	10.63
173	5193.12	5193.15	10.82
174	5292.21	5292.24	9.71
175	5191.20	5191.23	10.89

[0621]

SEQ ID NO.	계산 질량	실제 질량	체류 시간 [분]
176	5336.19	5336.23	9.99
177	5364.22	5364.22	10.70
178	5235.18	5235.20	10.87
179	4874.94	4874.97	10.46
180	4873.02	4873.01	10.51
181	4917.00	4916.97	10.39
182	4745.90	4745.91	11.12
183	4743.98	4743.99	10.89
184	4787.96	4787.97	10.69
185	1325.38	1325.14 (M/4+H)+	-

[0622]

[0623] 실시예 7: 인간 CRF2 α 수용체에서 활성 평가

[0624] 인간 코르티코트로핀-방출 인자 2α(CRF2 α 수용체)에 대한 화합물의 효능작용을 인간 CRF2 α 수용체를 안정

적으로 발현하는 TeloHEAC 세포주의 cAMP 반응을 측정하는 기능적 분석으로 결정하였다.

[0625] 세포를 배지(DMEM/10% FBS)에서 거의 컨플루언스까지 37℃에 둔 T175 배양 플라스크에서 성장시키고 1000만 내지 5000만 세포/ml의 농도로 10% DMSO를 함유하는 세포 배양 배지에서 2 ml 바이알에 수집하였다. 각 바이알에는 1.8 ml의 세포가 들어 있다. 바이알을 이소프로판올에서 -80℃로 천천히 동결시킨 다음 보관을 위해 액체 질소로 옮겼다. 사용하기 전에, 동결된 세포를 37℃에서 빠르게 해동하고 20 ml 세포 완충액(1x HBSS; 20 mM HEPES; 0% 또는 0.1% HSA)으로 세척하였다(900 rpm에서 5분). 세포를 분석 완충액(세포 완충액 + 2 mM IBMX)에 재현탁하고 1백만 세포/ml의 세포 밀도로 조정하였다. 측정을 위해, 384-웰 플레이트에 5 μl 세포(최종 2000개 세포/웰) 및 5 μL의 시험 화합물을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0626] 세포의 cAMP 함량을 HTRF(균질 시간 분해 형광) 기반의 Cisbio Corp.(카탈로그 번호 62AM4PEC) 키트를 사용하여 결정하였다. 용해 완충액(키트 구성 요소)에 희석된 HTRF 시약을 첨가한 후, 플레이트를 1시간 동안 인큐베이션한 후, 665/620 nm에서 형광 비율을 측정하였다. 퍼센트 활성 값(E%)은 1000 nM의 유로코르틴 2(UCN2)를 100%로 설정하여 계산하였다. 최대 반응의 50% 활성화(EC50)를 유발하는 농도를 결정하여 화합물의 *시험관 내* 효능을 정량화하였다.

[0627] 대표적인 EC50 값을 하기 표 4에 제공하였다:

[0628] [표 4]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
1	0.01	-
2	0.01	0.01
3	0.01	-
4	0.04	-
5	0.04	-
6	0.16	0.18
7	0.02	0.03
8	0.20	-
11	0.02	-
12	0.09	-
13	0.98	64.1
14	0.18	-
15	0.88	-
16	0.30	-
17	0.02	-
18	0.03	-
19	0.01	-
20	0.01	-
21	0.02	-
22	0.12	-
23	0.02	-
24	6.95	-
25	0.09	-
26	0.01	-
27	0.01	-

[0629]

[0630]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
28	0.14	-
29	0.12	-
30	0.16	-
31	0.01	-
32	0.01	-
33	0.20	-
34	6.88	-
35	0.24	3.82
36	1.45	-
37	1.60	-
38	20.90	-
39	0.65	-
40	15.40	-
41	15.60	-
42	15.40	-
43	1.90	-
44	13.70	-
45	3.77	-
46	0.52	-
47	6.85	-
48	2.20	-
49	12.70	-
50	17.20	-
51	0.32	21.4
52	0.70	45.8
53	1.01	55.1
54	0.57	24.5
55	48.50	-
56	22.90	-
57	38.80	-
58	0.28	-
59	0.15	17.4

[0631]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
60	0.48	-
61	0.38	-
62	0.80	-
63	0.63	-
64	13.20	-
65	9.31	-
66	25.40	-
67	0.57	-
68	0.20	-
69	0.61	-
70	0.91	-
71	3.15	-
72	0.65	-
73	2.60	-
74	2.12	-
75	0.48	-
76	13.40	-
77	0.33	-
78	10.60	-
79	0.46	-
80	0.90	92.52
81	0.14	18.5
82	10.10	-
83	0.07	2.99
84	1.85	61.7
85	0.10	3.58
86	0.11	5.7
87	0.23	16.2
88	0.68	25.7
89	0.30	15.6
90	3.91	92.6
91	14.30	-

[0632]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
92	9.17	-
93	50.90	-
94	1.73	49.1
95	25.00	-
96	0.38	-
97	1.66	-
98	2.36	-
99	0.06	1.6
100	0.51	20.5
101	0.11	4.28
102	0.07	-
103	0.84	-
104	0.32	-
105	0.41	15.3
106	0.53	13.2
107	0.81	16.1
108	0.23	-
109	0.95	-
110	0.18	-
112	0.66	68.9
113	0.10	11.9
114	0.16	12.4
115	2.77	-
116	0.70	-
117	0.11	-
118	0.04	2.13
119	0.13	4.97
120	1.27	61.1
121	0.73	41.3
122	0.04	1.71
123	0.33	9.74
124	0.11	4.37

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
125	0.47	19.9
126	0.22	5.59
127	0.16	5.14
128	0.64	20.1
129	0.15	3.02
130	0.05	2.11
131	0.11	2.44
132	0.38	8.76
133	0.09	3.19
134	0.07	3.44
135	0.04	1.48
136	0.05	2.41
137	0.04	1.78
138	0.06	3.12
139	0.03	1.31
140	0.04	1.27
141	0.03	0.97
142	0.05	1.42
143	1.44	93.8
144	1.36	76.3
145	1.46	96.9
146	0.11	4.36
147	0.18	8.17
148	0.29	14.3
149	0.06	2.54
150	0.07	3.99
151	0.08	3.87
152	0.09	4.94
153	33.70	-
154	15.00	15.28
155	8.87	-
156	1.06	-

[0633]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
157	0.12	2.53
158	0.42	5.63
159	1.27	27.4
160	8.56	28.9
161	36.00	977
162	2.00	30.46
163	0.24	3.91
164	0.69	10.1
165	0.28	5.06
166	0.90	14
167	3.95	74.4
168	13.90	-
169	4.01	98.1
170	62.09	-
171	0.17	2.62
172	0.04	2.76
173	0.03	3.49
174	0.07	0.88
175	0.06	3.64
176	0.11	3.05
177	0.07	5.19
178	0.04	3.77
179	0.03	1.88
180	0.05	1.74
181	1.18	15.3
182	0.03	3.13
183	0.12	1.58
184	0.05	2.83
222	0.01	-
224	6.85	-

[0634]

[0635] 실시예 8: 래트 CRF2 α 수용체에서의 활성 평가

[0636] 실시예 7에 기술된 절차를 사용하여, 래트 CRF2R α 수용체에서 화합물의 활성을 평가하였다. A7R5 래트 대동맥 평활근 세포주를 본 연구에 사용하였다.

[0637] 대표적인 EC50 값을 하기 표 5에 제공하였다:

[0638] [표 5]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA
8	0.11
11	0.01
13	2.5
15	1.38
18	0.02
24	4.94
35	0.81
36	13.3
39	2.04
43	11.5
45	47.3
46	8.97
51	0.87
52	0.76
53	1.32
54	1.51
58	0.72
59	0.34
60	1.35
61	0.94
62	2.9
63	4.73
67	0.66

[0639]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA
68	1.74
69	7.33
70	8.72
72	4.31
75	1.71
77	3.26
79	3.99
80	5.2
81	0.94
83	1.83
85	0.73
86	0.69
87	1.49
99	0.62
100	7.52
101	1.02
130	0.13
131	0.39
132	0.79
135	0.13
136	0.38
137	0.14
138	0.26
139	0.1
140	0.1
141	0.05
142	0.2
146	0.22
147	2.53
151	0.49
157	1.14
158	5.29

[0640]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA
159	15.6
162	48.57
163	1.5
164	12.6
165	2.41
166	9.99
167	76.9
173	0.83
174	0.42
182	0.59
183	1.12
184	0.42
225	0.12
226	0.04
227	0.61

[0641]

[0642] 실시예 9: 항-표적 CFR1R 수용체에서의 활성 평가

[0643] 실시예 7에 기술된 절차를 사용하여, 항-표적 CRF1R 수용체에서 화합물의 활성을 평가하였다. ACRF1R-과발현 CHO 세포주를 본 연구에 사용하였다.

[0644] 대표적인 EC50 및 Emax 값을 하기 표 6에 제공하였다:

[0645] [표 6]

[0646]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	Emax (%)
4	>1000	17.45
5	>1000	37.41
6	830	47.16

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	Emax (%)
7	588	58.57
8	>1000	15.96
9	>1000	14.86
10	>1000	10.23
11	>1000	12.74
12	>1000	41.82
13	>1000	4.3
14	>1000	14.08
15	>1000	7.75
19	571	57.4
21	618	59.16
24	>1000	1.48
32	>1000	27.04
35	>1000	1.77
39	>1000	13.28
46	>1000	5.88
51	>1000	3.38
52	>1000	5.3
53	>1000	4.14
54	>1000	2.72
58	>1000	9.12
59	>1000	11.12
60	>1000	4.84
61	>1000	3.31
62	>1000	2.28
63	>1000	4.68
67	>1000	9.18
68	>1000	12.34
69	>1000	0.02
70	>1000	3.03

[0647]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	Emax (%)
72	>1000	2.58
75	>1000	2.7
77	>1000	1.56
79	>1000	8.74
80	>1000	12.68
81	>1000	23.34
83	>1000	7.51
85	>1000	0.14
86	>1000	15.9
87	>1000	-0.2
99	>1000	3.25
100	>1000	5.06
101	>1000	-0.34
130	>1000	20.3
132	>1000	36.94
135	>1000	28.4
136	>1000	21.75
137	>1000	22.5
138	>1000	4.38
139	>1000	37.61
146	>1000	1.03
147	>1000	4.54
151	>1000	9.07
160	>1000	20.76
161	>1000	3.42
164	>1000	25.82
165	>1000	26.95
166	>1000	5.94
167	>1000	-0.46
171	>1000	7.54
172	>1000	25.56

[0648]

[0649] 실시예 10: 내인성 인간 CRF2를 발현하는 세포에서의 활성 평가

[0650] 화합물의 작용 효과를 내인성 인간 CRF2를 발현하는 NCI-H82 세포에서 평가하였다.

[0651] 현탁액 중의 NCI-H82 세포를 5 μl의 시험 배지(RPMI + 1mM IBMX)에 30000개 세포/웰의 밀도로 저용량 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 플레이트를 800 rpm에서 간단히 원심분리하여 세포 현탁액이 웰의 바닥으로 이동하도록 한 다음 2시간 동안 37℃, 5% CO2에서 인큐베이션하였다. 이어서 시험 배지에 희석한 적절한 농도(10^{-11} 내지 3×10^{-7})의 시험 화합물 5 μl를 384웰 플레이트로 옮겼다. 활성화 5분 후, 멀티드롭 디스펜서로 HTRF 계시 시약을 첨가하여 반응을 중단하였다. 2개의 시약은 접합체 및 용해 완충액에서 20배 희석한 5 μl/웰의 항-cAMP-크립테이트 및 접합체 및 용해 완충액에서 20배 희석한 5 μl/웰의 cAMP-D2이었다. 어두운 곳에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 Clariostar 장치에서 판독하였다. HTRF 신호를 620 및 665 nm에서 판독하였고 다음과 같이 계산하였다: 비율 HTRF = [(신호 665 nm)/(신호 620 nm)]×104. cAMP 측정을 EC50 값

을 결정한 각 플레이트에 그려진 표준 cAMP 곡선(0.17 nM 내지 712 nM)을 사용하여 계산하였다.

[0652] 대표적인 EC50 값을 하기 표 7에 제공하였다:

[0653] [표 7]

[0654]

SEQ ID NO.	EC50 [nM]
35	23
59	6.8
81	110
101	4.1
130	4.3
135	110
137	120
138	8.4
139	18
141	12

[0655]

SEQ ID NO.	EC50 [nM]
143	93
147	13
151	7.4

[0656] 실시예 11: 재조합 CRF2를 발현하는 HEK 세포에서의 결합 연구

[0657] 화합물의 수용체 결합을 CRF2α(h)(작용제 방사성리간드) 분석을 사용하여 평가하였다.

[0658] 재조합 인간 CRF2를 발현하는 HEK 세포를 막 제조를 위한 수용체의 공급원으로 사용하였다. [125I]소비진(Sauvagine)을 CRF2 수용체에 대한 경쟁 리간드로서 사용하였다. 시험 화합물을 [125I]소비진(0.1 nM)과 경쟁하여 여러 농도에서 1시간 동안 인큐베이션하여 잔류 결합을 결정하였다. 화합물 결합을 CRF2에 특이적인 [125I]소비진 결합의 % 억제로 계산하였다.

[0659] IC50 값(대조군 특이적 결합의 절반 최대 억제를 유발하는 농도) 및 Hill 계수(nH)를 Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석에 의해 결정하였다. 억제 상수(Ki)를 Cheng Prusoff 방정식[Ki= IC50/(1+L/KD)을 사용하여 계산하였으며, 상기 식에서 L은 분석에서 방사성리간드의 농도이고, KD는 수용체에 대한 방사성리간드의 친화도이다). Scatchard 플롯을 사용하여 KD를 결정하였다.

[0660] 대표적인 Ki 및 nH 값을 하기 표 8에 제공하였다:

[0661] [표 8]

[0662]

SEQ ID NO.	Ki [nM]	nH
17	4.4	1.5
35	7.9	1.7
51	4.3	0.8

SEQ ID NO.	Ki [nM]	nH
59	7.2	0.6
68	5.4	0.8

[0663]

[0664] 실시예 12: 화학적 안정성 평가

[0665] 화합물의 화학적 안정성을 다양한 조건에서 화합물을 보관한 다음 UPLC-UV로 순도 손실을 측정하여 평가하였다.

[0666] 시험 화합물 배치의 화학적 안정성을 측정하기 전에, UPLC/MS를 통해 화합물의 순도를 결정하였다. 안정성 시험을 위한 목표 농도는 300 μM 순수 화합물이었다. 따라서 고체 샘플의 용액을 이전에 결정된 순도%를 기준으로 300 μM 화합물 농도의 pH 4.5, 20 mM 아세테이트 완충액 시스템에서 제조하였다:

[0667] 시험 화합물의 용액을 필터(공극 크기 0.22 μM)를 통해 여과하고 무균 조건에서 분취량에 채웠다. 시작점에서, UPLC-UV를 희석되지 않은 샘플 2 μl를 주입하여 수행하였다. 그런 다음 분취량을 5℃와 40℃의 온도에서 28일 동안 보관하였다. 이 시간 후, 샘플을 2500 RCF에서 15분 동안 원심분리하였다. 그런 다음 희석되지 않은 상등액의 2 μl 샘플을 UPLC-UV로 분석하였다. 화학적 안정성을 [(5℃에서 28일 후 순도) - (40℃에서 28일 후 순도)] / (5℃에서 28일 후 순도)] × 100% 방정식으로 계산하였다. 순도를 [(피크 면적 화합물)/(총 피크 면적)] × 100%로 계산하였다.

[0668] 대표적인 안정성 데이터를 하기 표 9에 제공하였다:

[0669] [표 9]

SEQ ID NO.	상대 순도 손실[%]
6	1.9
35	4.45
36	3.65
59	2.85
68	6.00
77	3.60
130	4.25
135	3.55
136	3.10
137	4.80
138	2.85
139	3.05
140	4.30
141	2.90

[0670]

[0671] 실시예 13: 용해도 평가

[0672] 화합물의 용해도를 하기 완충액 시스템에서 평가하였다: 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5(완충액 A); 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5, 2.7 mg/ml m-크레졸(완충액 B); 및 100 mM 인산염 완충액, pH 7.4(완충액 C).

[0673] 용해도 측정을 수행하기 전에, UPLC/MS를 통해 화합물의 순도를 결정하였다. 용해도 시험의 경우, 목표 농도는 10 mg 순수 화합물/ml이다. 따라서, 고체 샘플의 용액을 이전에 결정된 순도%를 기준으로 10 mg/mL 화합물 농도의 완충 시스템에서 제조하였다.

[0674] UPLC-UV를 2500 RCF(상대 원심 가속도(relative centrifugal acceleration))에서 15분 동안 원심분리한 후 얻은 상등액에서 1시간 동안 부드럽게 교반한 후에 수행하였다. 용해도를 1:10으로 희석된 완충 샘플의 2 μL-주입 UV 피크 면적과 농도를 알고 있는 참조 화합물의 표준 곡선을 비교하여 결정하였다. 샘플 및 참조 화합물의 상이한 UV 흡광 계수를 상이한 아미노산 서열에 기초하여 계산하였고 농도 계산에서 고려하였다.

[0675] 대표적인 용해도 데이터를 하기 표 10에 제공하였다:

[0676] [표 10]

SEQ ID NO.	완충액 A 중의 용해도[mg/ml]	완충액 B 중의 용해도 [mg/ml]	완충액 C 중의 용해도 [mg/ml]
2	-	>7.6	-
3	-	>8.8	-
4	-	>9.6	-
6	-	>8.5	>8.1
7	-	>8.9	-
10	-	-	>10.0
14	>9.1	-	>8.7
17	-	-	>10.7
18	>10.2	>9.3	-
19	>10.2	>10.8	5.7
20	>9.5	>9.1	6.8
23	-	-	9.1
24	-	-	>10.1
32	-	-	8.6
35	-	>8.7	>9.8
36	-	-	>9.7
39	-	-	10.3
43	-	-	>9.8
51	-	>8.8	>7.7
58	-	>9.5	>9.4
59	-	>9.4	>9.1
60	-	>11.5	>11.0
61	-	>10.6	>9.5
67	-	6.8	7.5
68	-	>9.8	>8.9
72	-	>10.7	-
75	-	>9.0	>7.9
77	-	>8.0	>9.0
79	-	18.9	>8.8
81	-	20.4	>9.6
99	>10.0	-	-
135	>8.4	>9.2	7.5

[0677]

SEQ ID NO.	완충액 A 중의 용해도[mg/ml]	완충액 B 중의 용해도 [mg/ml]	완충액 C 중의 용해도 [mg/ml]
136	>8.4	>8.6	7.8
137	>8.6	>8.4	>8.7
138	>8.6	>8.7	8.2
139	>9.1	>8.6	>8.8
141	-	>8.3	-
142	-	>8.7	-
146	-	-	>8.8

[0678]

[0679] 실시예 14: 티오플라빈 T 분석을 사용한 물리적 안정성 평가

[0680] 티오플라빈 T(ThT) 분석을 사용하여 화합물의 물리적 안정성을 평가하였다.

[0681] 펩티드 용액의 낮은 물리적 안정성은 아밀로이드 피브릴 형성으로 이어질 수 있으며, 이는 샘플에서 잘 정렬된 실 모양의 거대분자 구조로 관찰되며, 결국 겔 형성으로 이어질 수 있다. ThT는 잘못 폴딩된 단백질 응집체의 존재를 시각화하고 정량화하는데 널리 사용된다(문헌[Biancalana et al., Biochim. Biophys. Acta, 2010, 1804(7), 1405] 참조). 아밀로이드 응집체와 같이, 피브릴에 결합할 때, 염료는 뚜렷한 형광 특징을 나타낸다(문헌[Naiki et al., Anal. Biochem., 1989, 177, 244]; 및 문헌[LeVine et al., Methods. Enzymol., 1999, 309, 274] 참조). 피브릴 형성에 대한 시간 경과는 종종 S자형 곡선의 특징적인 모양을 따르며 지연기(lag phase), 빠른 성장기(fast growth phase) 및 정점 지속기(plateau phase)의 세 영역으로 구분될 수 있다. 전형적인 피브릴 형성 과정은 부분적으로 접힌 펩티드가 피브릴로 전환된 양이 검출될 만큼 충분히 중요하지 않은 지연기에서 시작된다. 지연 시간은 핵의 임계 질량이 생성되는 시간에 해당한다. 그 후, 급격한 신장 단계가 이어지고 피브릴 농도가 급격히 증가한다. 따라서, ThT에 기인한 형광 강도의 증가와 증가 지연 시간을 측정함으로써, 펩티드의 피브릴화 경향을 결정할 수 있으며, 이를 통해 펩티드의 물리적 안정성을 측정할 수 있다.

[0682] 본 연구에서, 시험 화합물을 3 mg/ml의 최종 농도로 완충액에서 희석하였다. 이어서, 20 μL의 10.1 mM ThT 수용액을 2 mL의 펩티드 용액에 첨가하여 100 μM ThT의 최종 농도를 얻었다. 실험은 2가지 완충액: 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5(완충액 A); 및 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5 및 2.7 mg/mL m-크레졸(완충액 B)을 사용하여 수행하였다.

[0683] Fluoroskan Ascent FL 또는 Fluoroskan Ascent 형광 측정기를 사용하여 스트레스 하에서 펩티드의 피브릴화 경향을 결정하였다. 200 μL 샘플을 96-웰 마이크로타이터 플레이트 PS, 평평한 바닥, Greiner Fluotrac No. 655076에 넣었다. 플레이트를 Scotch Tape(Quiagen)로 밀봉하였다. 샘플에 960 rpm에서 10초 동안 진탕하고 37℃에서 50초 동안 휴지하는 연속 주기로 스트레스를 주었다. 20분마다 형광 강도를 측정하여 피브릴 발달을 모니터링하였다. 각 샘플에 대해, 8개의 복제본을 시험하였다.

[0684] 완충액 A에서 수득한 대표적인 안정성 데이터가 하기 표 11에 제공되어 있으며, 여기서 "FI"는 형광 강도를 지칭한다:

[0685] [표 11]

SEQ ID NO.	FI 증가	지연 시간 [h]
4	있음	18
6	없음	>45
35	없음	>45
60	없음	>45
75	없음	>45
141	없음	>45
146	없음	>45

[0686]

[0687] 완충액 B에서 수득한 대표적인 안정성 데이터가 하기 표 12에 제공되어 있다:

[0688] [표 12]

SEQ ID NO.	FI 증가	지연 시간 [h]
6	없음	>45
7	없음	>45
35	없음	>45
60	없음	>45
72	있음	34.7-41.0
75	없음	>45
77	있음	23.0-29.7
83	없음	>45
99	없음	>45
130	없음	>45
131	없음	>45
132	없음	>45
135	없음	>45
141	없음	>45
142	없음	>45
146	없음	>45

[0689]

[0690] 실시예 15: 동적 광 산란 분석을 사용한 물리적 안정성 평가

[0691] 화합물의 물리적 안정성을 또한 동적 광산란 분석을 사용하여 평가하였다.

[0692] 동적 광 산란(DLS: Dynamic Light Scattering)은 브라운(Brownian) 운동을 겪는 입자(1 nm ≤ 반경 ≤ 1 μm)에서 산란된 빛을 측정한다. 이러한 운동은 입자와 용매 분자 사이의 충돌에 의해 유도되며, 입자 자체는 열 에너지로 인해 운동한다. 입자의 확산 운동은 산란광의 시간적 변동을 초래한다(문헌[Pecora, "Dynamic Light Scattering: Applications of Photon Correlation Spectroscopy", Plenum Press, 1985]). 산란광 강도 변동이 기록되고 자기상관 함수로 변환된다. 자기상관 곡선을 지수 함수에 피팅하면, 용액 내 입자의 확산 계수 D가 도출될 수 있다. 확산 계수는 구형 입자를 가정한 스톡스-아인슈타인(Stokes-Einstein) 방정식을 통해 유체역학적 반경 R_h(또는 겉보기 스톡스 반경)를 계산하는데 사용된다. 이러한 계산은 국제 표준 ISO13321, Methods for Determination of Particle Size Distribution Part 8: Photon Correlation Spectroscopy, International Organisation for Standardisation (ISO) 1996; 및 국제 표준 ISO22412 Particle Size Analysis - Dynamic Light Scattering, International Organisation for Standardisation (ISO) 2008에 정의되어 있다.

[0693] DLS 상호작용 매개변수(k_D)는 입자가 접힌 단백질 또는 펩티드인 입자간 상호작용을 설명하기 위한 척도이다(문헌[Yadav et al., J. Pharm. Sc. 2010, 99(3), 1152]; 및 문헌[Connolly et al., Biophys. J. 2012, 103, 69]). 높은 값은 강한 순(net)-반발력 상호 작용을 나타내고, 낮은 값은 순(net)-인력을 나타낸다. 따라서 k_D는 상대적, 정성적 비교 목적으로 사용될 수 있다.

[0694] 본 연구에서는, 합성 후(0주) 및 40℃에서 4주간 보관 후 겉보기 유체역학적 반경(R_h), 산란 강도(I) 및 질량 기여도(M)를 결정하여 시험 화합물의 물리적 안정성을 평가하였다.

[0695] 화합물의 안정성을 5개의 상이한 완충액 시스템에서 평가하였다: 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5(완충액 A); 100 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5, 2.7 mg/mL m-크레졸(완충액 B); 20 mM 인산염 완충액, pH 6.2(완충액 C); 20 mM 인산염 완충액, pH 7.4(완충액 D); 및 20 mM 아세테이트 완충액, pH 4.5(완충액 E).

[0696] 시험 화합물의 각 용액에 대해, 유체역학적 반경 R_h 및 확산 상수 D(스토크스-아인슈타인 방정식을 통해 관련됨)를 3회 중복에 대한 평균으로 결정하였다. 두 매개변수를 동일한 완충액 시스템에서 서로 다른 화합물 농도(예를 들어, R_{h1} 및 D_1: 1 mg/ml 및 R_{h5} 및 D_5: 5 mg/ml, R_{h10} 및 D_{10}: 10 mg/mL)에서 결정하였다. 낮은 펩티드 농도와 높은 펩티드 농도 사이의 이러한 매개변수의 차이는 DLS 상호작용 매개변수 k_D에 대한 대용물이다. 펩티드 농도가 증가함에 따라 D 값이 증가하거나 R_h 값이 감소하면 $k_D > 0$에 해당하므로 물리적(또는 콜로이드) 안정성을 향상시키는 반발성 입자 간 상호 작용에 해당한다. 또한, 유체역학적 반경 R_h 및 해당 산란 강도(%)를 2회 중복에 대한 평균으로 결정하였다. 목표 농도는 300 μM이었다. 따라서, 고체 샘플의 용액을 이전에 결정된 순도%를 기준으로 300 μM 화합물 농도의 완충액 시스템에서 제조하였다.

[0697] DLS 측정을 산란각 150° 에서 837 nm 레이저 광원을 사용하여 DynaPro Plate Reader I(Wyatt Technology, 미국 캘리포니아주 산타 바바라 소재)에서 수행하였다. 데이터를 Wyatt Technology에서 제공하는 Dynamics V 7.8.1.3 또는 7.8.2.18 소프트웨어로 수집 및 처리하였다.

[0698] 정규화 맞춤이 있는 DYNALS 알고리즘을 사용하여 비-음성 제약 최소 제곱(NNLS: non-negatively constrained least squares) 방법으로 유체역학적 반지름을 결정하였다. 비교를 위해, 물의 굴절률 n=1.330 및 η=0.89 cP를 모든 샘플에 사용하였다. 샘플을 +25℃에서 1시간 이상 템퍼링하고 분석 전에 육안으로 검사하였다.

[0699] 피펫 팁을 사용하여 샘플을 혼합하였다. 측정은 5회 반복하여 수행하였다. 따라서 15 μL의 5개 분취량을 투명한 바닥이 있는 폴리스티렌 384 분석 플레이트(Greiner Bio-One, 독일 소재)에 피펫팅하고 밀봉하였다. 플레이트를 600 rcf에서 2분 동안 원심분리하였다. 밀봉을 제거한 후, 샘플을 +25℃에서 측정하였다.

[0700] 대표적인 안정성 데이터가 하기 표 13에 제공되어 있다:

[0701] [표 13]

SEQ ID NO.	명백한 R_h [nm]		산란 강도 (I) [%]		질량 기여도(M)[%]		완충액
	0주	4주	0주	4주	0주	4주	
36	1.42±0.08	1.48±0.11	88±8	98±2	1.42±0.08	1.48±0.11	A
59	3.66±0.05	3.75±0.08	100±0	100±0	3.66±0.05	3.75±0.08	C
99	3.32±0.18	3.42±0.04	100±1	99±1	3.32±0.18	3.42±0.04	A
135	2.83±0.12	3.01±0.03	99±1	99±1	2.83±0.12	3.01±0.03	A
135	2.54±0.16	2.63±0.15	100±0	100±0	2.54±0.16	2.63±0.15	D
136	2.75±0.14	2.70±0.28	98±3	97±2	2.75±0.14	2.70±0.28	A
136	2.40±0.15	2.48±0.07	98±3	98±2	2.40±0.15	2.48±0.07	D
137	3.31±0.15	3.34±0.25	94±1	100±0	3.31±0.15	3.34±0.25	A
137	3.50±0.03	3.60±0.10	100±0	100±0	3.50±0.03	3.60±0.10	B
137	2.66±0.13	2.65±0.11	84±6	88±9	2.66±0.13	2.65±0.11	D
137	2.38±0.13	2.59±0.07	98±2	100±0	2.38±0.13	2.59±0.07	E
138	2.75±0.19	2.82±0.11	86±4	84±1	2.75±0.19	2.82±0.11	A
139	3.04±0.08	3.13±0.22	98±1	95±4	3.04±0.08	3.13±0.22	A
139	2.94±0.32	3.11±0.14	96±5	93±3	2.94±0.32	3.11±0.14	B
139	2.38±0.23	2.56±0.29	96±3	100±0	2.38±0.23	2.56±0.29	D
141	2.19±0.18	2.34±0.22	100±1	98±2	2.19±0.18	2.34±0.22	D
142	3.63±0.14	3.59±0.04	100±0	100±0	3.63±0.14	3.59±0.04	B

[0702]

[0703] 실시예 16: 약동학적 특성 평가

[0704] 예시적인 펩티드 SEQ ID NO: 35 및 SEQ ID NO: 24의 약동학적 특성을 마우스 및 래트에서 평가하였다.

[0705] 시험 화합물을 투여량, 종 및 투여 부피에 따라 0.05, 0.1, 0.5 또는 1 mg/ml의 농도의 적합한 완충 시스템(pH 7.4의 PBS 완충액 또는 DPBS 용액)에서 투여하였다. 암컷 C57Bl/6 마우스 및 수컷 SD 래트에 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg을 정맥 내 또는 피하로 투여하였다. 동물을 희생시키고, 각각 정맥 내로 투여 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 32, 및 48시간 후 및 피하 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 32, 및 48시간 후 혈액 샘플을 수집하였다. 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC/MS)을 통해 단백질 침전 후 혈장 샘플을 분석하였다. 비-구획 모델 및 선형 사다리꼴 보간 계산을 사용하여 Phoenix WinNonlin 8.1을 사용하여 약동학 매개변수 및 반감기를 계산하였다.

[0706] 이들 펩티드에 대한 본 연구의 결과가 하기 표 14에 제시되어 있다:

[0707] [표 14]

[0708]

SEQ ID NO:	종	처리	$T_{1/2}$ [h]	Cmax [ng/ml]	AUClast [h*ng/ml]	Cl [L/h/kg]	F [%]
35	마우스	0.3 mg/kg i.v.	6.4	4150	23700	0.0126	-
35	마우스	0.1 mg/kg s.c.	5.5	1410	18500	-	-
35	래트	0.1 mg/kg i.v.	3.0	1900	2790	0.0358	-
35	래트	0.1 mg/kg s.c.	6.1	131	1200	-	45.8
24	래트	0.1 mg/kg i.v.	4.81	1480	3790	0.0258	-
24	래트	0.3 mg/kg s.c.	5.51	171	2610	-	24.0

[0709] 실시예 17: 혈압에 대한 영향 평가

[0710] 혈압에 대한 화합물의 효과를 0.1 mg/kg SC 용량에서 Sprague Dawley 래트의 원격측정 연구에서 결정하였다.

[0711] 래트를 이전에 원격측정 장치(DSI, 미국 세인트폴 소재, HD-S10, HD-S11 또는 HD S21)를 이식하고 비히클 또는 상이한 펩티드로 치료하기 전에 최소 2주 동안 회복되도록 하였다. 혈압(BP: Blood pressure)은 복부 대동맥에 삽입된 카테터를 통해 기록하였다. 장치 본체를 복부에 넣었다. 수술이 끝날 때, 동물들을 연구가 끝날 때까지 개별 우리에 두었다.

[0712] 압력 신호를 치료 전 1시간 동안 기록하였다(기본 기간). 그 후, 48시간 동안 신호를 연속적으로 기록하면서 시험 화합물 또는 이의 비히클을 피하 투여하였다. 원격측정 장치에 연결된 Hem 4.3 수집 소프트웨어(Notocord®, 프랑스 르 페크 소재)를 사용하여 데이터 수집을 수행하였다. 혈류역학적 매개변수를 치료 전 2시간 동안 및 48시간에 걸쳐 피하 투여 후 4시간마다 기록하였다.

[0713] 조사된 매개변수(BP 신호에서 계산됨)는 분 당 심박수(bpm: beats per minute)의 심박수(HR: Heart Rate), mmHg의 확장기 및 수축기 혈압(DBP: Diastolic and Systolic Blood Pressure) 및 mmHg의 평균 혈압(MBP: Mean Blood Pressure)이었다.

[0714] Hem의 데이터를 Microsoft Excel®을 사용하여 조작하였다. 각 매개변수에 대해, 기저값을 전처리 순서 동안 1시간 동안 계산된 평균으로 결정하였으며, 처리 후 값을 투여 후 48시간을 포함하는 4시간 동안 계산하였다([0-4], [4-8], [8-12], [12-16], [16-20], [20-24], [24-28], [32-36], [36-40], [40-44] 및 [44-48] 시간).

[0715] 대표적인 데이터가 하기 표 15에 제시되어 있으며, 여기서 "n"은 개별 값을 얻은 동물의 수를 나타내고 "지속기간"은 BP에 대한 유의미한 영향이 여전히 관찰된 마지막 시점을 나타낸다:

[0716] [표 15]

화합물	n	기준선에서 수축기 혈압 % 변화에 대한 영향		
		8시간	24시간	지속기간(h)
비히클	29	1.3	1.0	-
SEQ ID NO: 35	8	-14.1	-5.0	30
SEQ ID NO: 130	4	-15.2	-9.9	30
SEQ ID NO: 135	4	-8.8	-4.8	30
SEQ ID NO: 137	4	-15.9	-6.5	28
SEQ ID NO: 140	4	-19.9	-3.0	32
SEQ ID NO: 142	4	-22.2	-6.5	30
SEQ ID NO: 149	3	-11.5	-2.5	30
SEQ ID NO: 151	3	-12.3	-3.8	28
SEQ ID NO: 152	3	-8.6	-6.0	20
SEQ ID NO: 141	5	-5.2	-4.2	24
SEQ ID NO: 138	4	-6.1	-3.6	30

[0717]

[0718] 실시예 18: 체질량 및 체지방량에 대한 영향 평가

[0719] SEQ ID NO: 35의 펩티드를 마우스에서 체질량 및 체지방 함량을 감소시키는 능력에 대해 평가하였다. 이의 효능을 본원에서 "화합물 A"로 지칭되는 참조 화합물, 즉 국제특허공개 WO2018013803호(Alsina-Fernandez; Eli Lilly and Company)의 실시예 4의 화합물과 비교하였다.

[0720] 암컷 C57BL/6N Crl 마우스를 12시간 명/암 주기 및 23±1℃의 실내 온도를 포함하는 동물 사육장 조건 하에 사육하였다. 모든 동물은 약리학적 개입(투여 단계) 전 18주 동안 물과 식이(Ssniff 조정 고지방식이: TD.97366, 독일 조스트 소재)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 사전 먹이공급 기간 후, 마우스를 단독으로 수용하고 체중에 따라 n=8인 처리군으로 무작위 배정하여, 각 군이 유사한 평균 체중을 갖도록 하였다. 연구 시작 시점에, 마우스는 42 내지 50 g의 체중을 가진 25 내지 26주령 이었다. 시험 화합물 또는 이의 비히클(인산염-완충된 염수(PBS))을 8 nmol/kg의 피하 주사로 불을 끄기 전 늦은 오후 시간 동안 마우스를 격일로 처리하였다. 투약 단계 전체에서 매일 체중과 음식 섭취량을 측정한 반면 체지방량은 치료 시작 전 0일차와 15일차에 측정하였다. 본 연구는 15일차에 종료하였다.

[0721] 통계 분석을 위해, SigmaStat 3.5를 사용하여 일원 분산 분석(ANOVA: One-Way Analysis of Variance)을 수행하였다. 본 시험을 0.050의 위험 알파로 수행하였으며 Dunnett의 시험으로 고지방식이-비히클군과의 비교를 수행하였다.

[0722] 본 연구의 결과는 도 1 및 2에 제시되어 있다. 도 1로부터 SEQ ID NO:35 및 화합물 A의 1차 투여가, 비히클로 처리된 마우스와 병행하여 2차 처리 후 정규화된 음식 섭취의 유의미한 감소를 유발하였음을 알 수 있다. 비히클 대조군과 비교하여 SEQ ID NO: 35 또는 화합물 A로 처리한 마우스에서 15일 처리 기간 후에 체중이 유의하게 감소하였다(P<0.001). 비히클로 처리한 마우스는 15일 동안 거의 일정한 체중을 가진 반면(2주 동안 -1.9 ± 1.6%), SEQ ID NO: 35로 처리한 마우스는 체중의 -10.8 ± 1.4%가 손실되었고 화합물 A로 처리한 마우스는 -7.1 ± 1.3%가 손실되었다(도 2 참조). 체중 감소는 체지방 함량의 현저한 감소에 해당한다: SEQ ID NO: 35의 경우 -34.2 ± 2.9% 및 화합물 A의 경우 -27.5 ± 1.9%. 또한 동일한 연구에서 격일로 10 nmol/kg으로 피하 투여된 세마글루타이드와 비교했을 때, SEQ ID NO.35는 비만을 유사한 정도까지 감소시켰지만 음식 섭취에 대한 발생률은 더 낮았고(15일 동안 누적 음식 섭취: SEQ ID NO: 35의 경우 39.3 ± 2.5 g 및 세마글루타이드의 경우 29.6 ± 0.9 g 대 비히클의 경우 43.7 ± 1.3 g) 희박 질량(lean mass)에 대한 보다 우수한 보존이 있었다: SEQ ID NO: 35의 경우 -6.3 ± 1.7% 및 세마글루타이드의 경우 -14.8 ± 0.7% 대 비히클의 경우 -8.6 ± 1.1%.

[0723] **실시예 19: 지방산 변형**

[0724] 지방산 변형의 효과를 hCRF2 < 0.2 nM에 대한 EC_{50}, hCRF1/hCRF2 > 500의 선택성 프로파일 및 공지된 대사 및

화학적 책임의 부재를 갖는 본원에 개시된 표 2의 펩티드에 대해 평가하였다. 우선적 서열은 7번 위치에 D-발린이 존재하고, 우선적으로 N31 측면에 부피가 큰 아미노산이 있는 것이 특징이다.

[0725] 전술한 프로파일을 갖는 10개의 최적화된 서열을 표 2의 목록으로부터 선택하였고 도 3에 나타내었다. 상기 펩티드에 대해 다음 추가 펩티드(표 16)를 합성하였다. 이들 화합물은 도 3의 특허 출원에서 이전에 개시된 화합물의 동일한 아미노산 서열을 공유하지만, 링커/지방산 유도체화에서 상이하다. 하기 표 16에서, 각각의 새로 제안된 화합물에 대해, 동일한 아미노산 서열을 공유하는, 출원된 특허 출원의 원래 Seq ID #도 또한 표시된다.

[0726] **펩티드 합성: 재료 및 방법**

[0727] 하기 출발 물질 및 방법을 실시예에 기술된 합성 절차에서 사용하였다. 링크(Rink) 아미드 AM 수지 LL 0.29 mmol/g(4-(2', 4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지, Novabiochem), 100 내지 200 메쉬를 모든 펩티드 아미드의 합성에서 사용하였다. Fmoc-보호된 중성 아미노산을 Novabiochem, Iris Biotech, Bachem 또는 Chem-Impex International에서 구입하였다. 하기 표준 아미노산을 합성에서 사용하였다: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OMpe)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Gly-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH.

[0728] 또한, 하기 아미노산을 상기와 동일한 공급업체로부터 구입하였다: Fmoc-L-Lys(Dde)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Val-OH.

[0729] [표 16]

[0730]

SEQ ID NO.	아미노산 서열	이전 Seq ID#의 동일한 AA 서열	R^a
187	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
188	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 135	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
189	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
190	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	Seq ID 137	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
191	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 138	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
192	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 139	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
193	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 83	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
194	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
195	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibRQQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 150	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
196	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAEKNKRILERV-NH2	Seq ID 151	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
197	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	Seq ID 174	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH

SEQ ID NO.	아미노산 서열	이전 Seq ID#의 동일한 AA 서열	R[a]
198	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
199	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
200	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
201	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
202	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
203	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
204	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
205	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
206	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
207	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 83	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
208	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 135	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
209	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
210	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
211	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
212	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	Seq ID 137	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
213	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 138	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
214	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRQQAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 139	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$

[0731]

215	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
216	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
217	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA}$_2$-{gGlu}$_2$-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
218	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibREQAEKNKRILERV-NH2	Seq ID 151	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
219	IVLSLDvPIKLK*QILLKQARQKAibQRAQAEKNKRILERV-NH2	Seq ID 174	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
220	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQKKAibRQQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 150	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$
221	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNARILARV-NH2	Seq ID 7	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH
222	IVLSLDvPTKLK*QKLLKQERQRKEREQAEKNVRILERV-NH2	Seq ID 32	-gGlu-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH

[0732]

[0733] **펩티드 합성: 재료 및 방법 - 계속**

[0734] 하기의 측쇄 빌딩 블록을 Iris Biotech, TCI, Merck로부터 입수하였다: Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-L-Glu-OtBu, 팔미트산(HO-C(O)(CH$_2$)$_{14}$CH$_3$), 헥사데칸디오산(HO-C(O)(CH$_2$)$_{14}$COOH).

[0735] 조 펩티드를 C4 컬럼이 있는 분취용 HPLC Waters 시스템에서 정제하였다. 구체적으로, 하기 컬럼을 사용하였다: Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 µm. 아세토니트릴 + 0.1% TFA 및 물 + 0.1% TFA를 용리액으로서 사용하였다. 분획을 함유하는 생성물을 수집하고 동결건조하여, 전형적으로 TFA 염으로서 정제된 생성물을 수득하였다.

[0736] 대안적으로, 하기 절차를 통해 아세테이트 염으로서 화합물을 단리하였다. HiTrap™ Q HP 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 이온 교환을 수행하였다. 순수한 펩티드를 2 mg/ml으로 0.16M 아세트산 용액에 용해하고, 컬럼에 서서히 로딩하고 0.16M의 아세트산 용액을 사용하여 용리하였다. 수집된 용액을 동결-건조하였다.

[0737] 조 및 정제된 펩티드를 UV 및 질량 분석 검출기가 있는 초고성능 액체 크로마토그래피(UPLC-UV-MS)로 분석하였다. 하기 방법 중 하나에 따라 분석용 UPLC를 수행하였다:

[0738] 방법 A:

[0739] 214 nm에서 검출

[0740] 컬럼: 45℃에서 Acquity Waters BEH130 C4, 1.7 μm(2.1×100 mm)

[0741] 용매: H_2O+0.1%TFA : ACN+0.1%TFA(유속 0.4 ml/분)

[0742] 구배: 70:30(0분)에서 70:30(1분)에서 50:50(5분)에서 10:90(5.2분)에서 10:90(5.5분)에서 70:30(5.7분)에서 70:30(6분)

[0743] 질량 분석기: 양이온 검출 모드에서 전자분무 이온화를 사용하는 Waters SQ 검출기

[0744] 방법 B:

[0745] 214 nm에서 검출

[0746] 컬럼: 45℃에서 Acquity Waters BEH130 C4, 1.7 μm(2.1×100 mm)

[0747] 용매: H_2O+0.1%TFA : ACN+0.1%TFA(유속 0.4 ml/분)

[0748] 구배: 65:35(0분)에서 65:35(1분)에서 45:55(5분)에서 10:90(5.2분)에서 10:90(5.5분)에서 65:35(5.7분)에서 65:35(6분)

[0749] 질량 분석기: 양이온 검출 모드에서 전자분무 이온화를 사용하는 Waters SQ 검출기

[0750] **실시예 19.1: SEQ ID NO: 187 내지 222의 일반적인 합성 절차**

[0751] 모든 펩티드(SEQ ID NO: 187 내지 222)의 합성을 Liberty Blue 마이크로파 합성기(CEM corp.)에서 표준 Fmoc 단계적 고상 합성(SPPS)에 의해 수행하였다. 어셈블리를 DIC/Oxyma 활성화와 함께 0.1 mmol 규모의 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g을 사용하여 수행하였다. DMF를 용매로서 사용하였다. 변형된 리신 측쇄의 경우, 위치 12에 Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 사용하였다.

[0752] 하기 조건을 사용하였다:

[0753] 표준 탈보호: DMF 중의 20% 피페리딘 120초 동안 2회, 90℃

[0754] 세척: 4 × DMF.

[0755] 표준 단일 커플링: 5 당량 AA 0.4 M / 5 당량 DIC 1M/ 5 당량 Oxyma 1M, 120초, 90℃

[0756] 세척: 4 × DMF.

[0757] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 DMF 중에서 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(수지 로딩에 대해 10당량 과량, FluoroChem)를 사용하여 보호하였고; 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다.

[0758] Lys12의 Dde군 제거는 2% 히드라진 일수화물을 떨어뜨리고 수지를 DMF/DCM/DMF로 세척(각각 6/6/6회)하여 이루어졌다.

[0759] Dde군을 제거한 후, 펩티드 서열 측쇄 유도체화에 따라 실시예 2 내지 7에 보고된 바와 같이 수지를 처리하였다.

[0760] 수지로부터 펩티드의 절단을 하기 절단 칵테일을 사용하여 수행하였다: 87.5% TFA, 5% 페놀, 5% 물, 2.5% TIPS를 2 내지 2.5시간 동안. 합성에 사용된 수지는 C-말단이 1차 아미드로서 수지로부터 절단되는 것이었다.

[0761] 절단 혼합물을 여과에 의해 수집하고, 미정제 펩티드를 메틸 *tert*-부틸 에터에 침전시키고, 원심분리하고, 상등액을 제거하고, 신선한 디에틸 에터를 펩티드에 첨가하고, 2회 재원심분리하였다; 그런 다음 조 펩티드를 동결건조하였다.

[0762] 펩티드를 분석적 UPLC에 의해 분석하였고 ESI^+ 질량 분석법에 의해 확인하였다. 조 펩티드를 통상적인 분취용 RP-HPLC 정제 절차에 의해 정제하였다.

[0763] **실시예 19.2: SEQ ID NO: 187의 펩티드의 합성**

[0764] 실시예 19.1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 186의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM

Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0765] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0766] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0767] NMP 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 헥사데칸디오산($HO-C(O)(CH_2)_{14}COOH$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0768] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 A)로 분석하였다. 체류 시간이 3.84분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1213.47과 일치하는 펩티드 질량 1213.97을 나타냈다.

[0769] **실시예 19.3: SEQ ID NO: 198의 펩티드의 합성**

[0770] 실시예 19.1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 197의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0771] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0772] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-AEEA-OH를 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. AEEA 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 수지를 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0773] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-AEEA-OH를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다.

[0774] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 탈보호된 아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0775] NMP 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 헥사데칸디오산($HO-C(O)(CH_2)_{14}COOH$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0776] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 A)로 분석하였다. 체류 시간이 3.66분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1286.05와 일치하는 펩티드 질량 1286.7을 나타냈다.

[0777] **실시예 19.4: SEQ ID NO: 199의 펩티드의 합성**

[0778] 실시예 19.1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 198의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0779] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0780] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-AEEA-OH를 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. AEEA 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 수지를 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0781] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-AEEA-OH를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다.

[0782] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 탈보호된 아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0783] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-L-Glu-OtBu를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다. 수지를 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0784] NMP 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 헥사데칸디오산($HO-C(O)(CH_2)_{14}COOH$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 NMP/DCM/NMP(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0785] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 A)로 분석하였다. 체류 시간이 3.50분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1318.33과 일치하는 펩티드 질량 1318.70을 나타냈다.

[0786] **실시예 19.5: SEQ ID NO: 204의 펩티드의 합성**

[0787] 실시예 19.1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 203의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0788] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0789] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0790] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 팔미트산($HO-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0791] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성

물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 3.84분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1205.98과 일치하는 펩티드 질량 1206.50을 나타냈다.

[0792] **실시예 19.6: SEQ ID NO: 205의 펩티드의 합성**

[0793] 실시예 1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 204의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0794] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0795] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-AEEA-OH를 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. AEEA 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 수지를 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0796] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-AEEA-OH를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다.

[0797] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0798] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 팔미트산($HO-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0799] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 3.45분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1278.56과 일치하는 펩티드 질량 1279.0을 나타냈다.

[0800] **실시예 19.7: SEQ ID NO: 206의 펩티드의 합성**

[0801] 실시예 19.1에 기술된 절차에 따라 SEQ ID NO: 205의 화합물을 제조하였다. Novabiochem 링크(Rink) 아미드 AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)-페녹시아세트아미도-노르류실아미노메틸 수지), 100 내지 200 메쉬를 사용하였다. DIC/Oxyma-활성화와 함께 자동화된 Fmoc-합성 전략을 적용하였다. 위치 12에서, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH를 고상 합성 프로토콜에서 사용하였다.

[0802] 어셈블리의 끝에서, 펩티드의 N-말단을 보호하였고 Lys12 상의 Dde 보호기를 실시예 19.1에 보고된 바와 같이 제거하였다.

[0803] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-AEEA-OH를 Lys의 엡실론-아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. AEEA 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 수지를 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0804] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-AEEA-OH를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다.

[0805] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 4당량 과량)으로 Fmoc-L-Glu-OtBu를 사용하여 글루탐산의 γ-카복실 말단을 탈보호된 아미노기에 부착하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 반응을 카이저 시험으로

모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. 글루탐산 상의 Fmoc기를 20%(v/v) 피페리딘/DMF 용액으로 5분 동안 2회 처리하여 제거하였다(각각 25 ml). 수지를 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다. Fmoc-탈보호 완료 시 펩티드 수지 분취량 상에서의 카이저 시험은 양성이었다.

[0806] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법으로 제2 Fmoc-L-Glu-OtBu를 탈보호된 아미노기에 부착한 다음 상기 보고된 바와 같이 Fmoc로부터 탈보호하였다.

[0807] DMF 중에서 DIC/HOAt 방법(수지 로딩에 대해 5 당량 과량)으로 팔미트산($HO-C(O)(CH_2)_{14}CH_3$)을 사용하여 알부민-결합 모이어티의 부착을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하고 카이저 시험으로 반응을 모니터링하였다. 수지를 여과하고 DMF/DCM/DMF(각각 6/6/6회)로 세척하였다.

[0808] 실시예 19.1에 기술된 바와 같이 수지로부터 펩티드를 절단하였다. 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA 포함)를 사용하여 Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch), 250×40 cm, 120 Å, 5 μm 상에서 분취용 RP-HPLC를 통해 조 생성물을 정제하였다. 정제된 펩티드를 LC/MS(방법 B)로 분석하였다. 체류 시간이 3.30분인 피크 아래에서 확인된 $(M/4+H)^+$ 질량 신호는 예상 값 1310.83과 일치하는 펩티드 질량 1311.35를 나타냈다.

[0809] **실시예 19.8: 추가 펩티드의 합성**

[0810] 실시예 19.1 내지 실시예 19.7에 기재된 절차에 따라 하기 펩티드를 합성하였다. 이들 펩티드의 계산 질량 및 실제 질량, 및 체류 시간은 실시예 19.2 내지 실시예 19.7의 화합물과 함께 하기 표 3에 표시되어 있다:

[0811] [표 17]

SEQ ID NO.	계산 질량 (M/4+H)+	실제 질량 (M/4+H)+	보유 시간 (분)	방법
187	1213.47	1213.97	3.84	A
188	1213.23	1213.69	3.82	A
189	1213.25	1213.60	3.61	A
190	1238.75	1239.24	3.71	A
191	1224.25	1224.70	3.63	A
192	1223.99	1224.54	3.7	A
193	1217.47	1217.89	3.99	A
194	1188.93	1189.40	4.08	A
195	1217.23	1217.70	3.91	A
196	1224.24	1224.70	3.87	A
197	1212.99	1213.4	3.89	A
198	1286.05	1286.7	3.66	A
199	1318.33	1318.7	3.50	A
200	1285.83	1286.4	3.49	A
201	1318.11	1318.6	3.35	A
202	1261.51	1261.9	3.87	A
203	1293.79	1294.2	3.74	A
204	1205.98	1206.5	3.67	B
205	1278.56	1279.0	3.45	B
206	1310.83	1311.35	3.30	B

[0812]

SEQ ID NO.	계산 질량 (M/4+H)+	실제 질량 (M/4+H)+	보유 시간 (분)	방법
207	1209.98	1210.5	3.87	B
208	1205.73	1206.3	3.63	B
209	1205.75	1206.3	3.44	B
210	1278.33	1278.87	3.22	B
211	1310.61	1311.07	3.12	B
212	1231.25	1231.8	3.52	B
213	1216.75	1217.2	3.51	B
214	1216.50	1217.0	3.52	B
215	1181.44	1181.9	3.98	B
216	1254.02	1254.5	3.76	B
217	1286.30	1286.8	3.62	B
218	1216.74	1217.3	3.76	B
219	1205.50	1205.9	3.63	B
220	1209.73	1210.3	3.82	B
221	1231.98	1232.2	3.09	A
222	1253.51	1253.9	3.11	A

[0813]

[0814] 약어

[0815] 특정 약어는 실시예 및 본 문서의 다른 곳에서 사용된다:

[0816] "AA"는 아미노산을 지칭한다;

[0817] "AEEA"는 [2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세틸을 지칭한다;

[0818] "Aib"는 2-아미노-이소부티르산을 지칭한다;

[0819] "Boc"는 tert-부틸옥시카보닐을 지칭한다;

[0820] "tBu"는 3차 부틸을 지칭한다;

[0821] "DCM"은 디클로로메탄을 지칭한다;

[0822] "Dde"는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-에틸을 지칭한다;

[0823] "DIC"는 N,N'-디이소프로필카보디이미드를 지칭한다;

[0824] "DMF"는 디메틸 포름아미드를 지칭한다;

[0825] "Fmoc"는 플루오레닐메틸옥시카보닐을 지칭한다;

[0826] "gGlu"는 감마-글루타메이트(γE)를 지칭한다;

[0827] "HOAt"는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸을 지칭한다;

[0828] "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)를 지칭한다;

[0829] "LC/MS"는 액체 크로마토그래피/질량 분석법(Liquid Chromatography/Mass Spectrometry)을 지칭한다;

[0830] "MS"는 질량 분석법을 지칭한다;

[0831] "NMP"는 N-메틸-2-피롤리돈을 지칭한다;

[0832] "OtBu"는 O-tert-부틸을 지칭한다;

[0833] "Oxyma"는 에틸 시아노히드록시이미노아세테이트를 지칭한다;

[0834] "Pbf"는 2,2,4,6,7-펜타메틸디히드로벤조퓨란-5-설포닐을 지칭한다;

[0835] "RP-HPLC"는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 지칭한다;

[0836] "TIPS"는 트리이소프로필실란을 지칭한다;

[0837] "TFA"는 트리플루오로아세트산을 지칭한다;

[0838] "Trt"는 트리틸을 지칭한다;

[0839] **실시예 19.9: 이들 FA 변형 펩티드의 인간 CRF2 α 수용체에서의 활성 평가**

[0840] 인간 코르티코트로핀-방출 인자 2α(CRF2α 수용체)에 대한 화합물의 효능작용을 인간 CRF2α 수용체를 안정적으로 발현하는 TeloHEAC 세포의 처리 시 cAMP 조절을 측정하는 기능적 분석으로 결정하였다.

[0841] 화합물을 100% DMSO 중에 0.5 mM로 용해시키고 100% DMSO에 16회 희석하여 연속 희석(1:2)하였다. 이어서 각 희석액 20 nL를 음향 액적 방출 기구를 사용하여 384-웰 분석 플레이트로 옮겼다. 이어서 5 μL의 화합물 완충액(1x HBSS; 20 mM HEPES, 2 mM IBMX, 0% 또는 0.2% HSA)을 각 웰에 첨가하였다.

[0842] 사용하기 전에, 동결된 세포를 37℃에서 빠르게 해동하고 20 mL 세포 완충액(1x HBSS; 20 mM HEPES)으로 세척하였다(900 rpm에서 5분). 세포를 세포 완충액에 재현탁하고 800,000개 세포/ml의 세포 밀도로 조정하였다.

[0843] 5 μL 세포(최종 세포 밀도: 4000개 세포/웰)를 화합물-함유 384-웰 분석 플레이트에 분배하고 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0844] 처리된 세포의 cAMP 수준을 제조업체의 지침에 따라 Cisbio 62AM4PEC 키트를 사용하여 결정하였다. 마지막으로, 665/620 nm 사이의 형광 비율을 측정하기 전에 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0845] 활성도 값(E%)은 100 nM의 유로코르틴 2(UCN2)를 100%로 설정하여 계산하였다. 유로코르틴 2에 비해 최대 반응(EC50)의 50% 활성화를 유발하는 농도를 결정하여 화합물의 *시험관 내* 효능을 정량화하였다.

[0846] 대표적인 EC50 값이 하기 **표 18**에 제공되어 있다:

[0847] [표 18]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA
187	0.44
188	0.46
189	3.49
190	2.47
191	2.68
192	0.83
193	0.82
194	0.11
195	0.34
196	1.08
197	2.27
198	0.49
199	1.39
200	8.70
201	4.66
202	0.87
203	4.70
204	0.14
205	0.32
206	0.09
207	0.68
208	0.90
209	8.62
210	2.98
211	0.94
212	1.23
213	4.48
214	4.15
215	0.15
216	0.19
217	0.16
218	1.58
219	5.98
220	1.48
221	2.71
222	7.38

[0848]

[0849] **실시예 19.10: 본 발명에 따른 화합물의 항-표적 CFR1R 수용체에서의 활성 평가**

[0850] CRF1R-과발현 CHO-K1 세포주 클론 2를 PerkinElmer에서 구입하였다.

[0851] 세포를 10 cm 접시에서 37℃/5% CO2 배지(F12(Hams)/10% FBS/400 μg/ml G418)에서 거의 컨플루언스까지 성장시켰다. 그 단계에서, 세포를 수확하고, G418 없이 10% DMSO를 포함하는 배양 배지에서 1천만/mL로 재현탁시켰다. 1mL 바이알 분취량을 이소프로판올에서 -80℃로 천천히 동결한 다음 저장을 위해 액체 질소로 옮겼다. 이러한 바이알을 100% 활성화(100 nM의 소비진(Sauvagine))를 정의하기 위해 대조군 웰에 사용한 화합물을 제외하고, 이전 단락에 보고된 절차에 따라 실험을 실행하는데 사용하였다.

[0852] 대표적인 EC50 및 Emax 값이 하기 표 19에 제공되어 있다:

[0853] [표 19]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	Emax (%)
16	>100	0.4
22	>100	1.2
25	>100	0.1
26	>100	0.6
27	>100	34.2
28	>100	8.4
29	>100	18.4
30	>100	14.5
88	>100	2.3
89	>100	3.7
96	>100	2.3
102	>100	9.0
103	>100	14.0
104	>100	3.7
105	>100	15.4
106	>100	5.1
108	>100	-2.0
109	>100	1.1
110	>100	5.4
116	>100	0.8
117	>100	-6.0
118	>100	1.5
119	>100	0.4
121	>100	-1.1
122	>100	6.9
123	>100	9.0

[0854]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	Emax (%)
124	>100	-2.5
125	>100	17.7
126	>100	36.5
134	>100	-8.6
148	>100	2.6
149	>100	6.6
150	>100	7.2
152	>100	4.9
156	>100	4.0
187	>100	43.79
189	>100	14.97
190	>100	11.96
191	>100	12.51
193	>100	8.77
194	>100	21.63
195	>100	17.15
196	>100	16.95
197	>100	24.40
198	>100	1.40
199	>100	-2.90
200	>100	1.90
201	>100	-2.80
202	>100	5.40
203	>100	4.70
221	>100	3.20
222	>100	6.20
223	82.81	57.3
224	>100	52.59
225	24.2	58.92
226	96.2	83.98

[0855]

[0856] 이 표에서 주목할 만한 것은 K12의 FA 변형에서 유리 카복실산의 존재에 대한 명백한 효과이다. 예를 들어 알부민 결합 모이어티 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$을 포함하는 펩티드 223, 225 및 226이 모두 예를 들어 알부민 결합 모이어티로서 각각 -gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH 및 -{AEEA}$_2$-gGlu-C(O)$(CH_2)_{18}$COOH를 포함하는 펩티드 222 및 224와 어떻게 비교되는지 참조한다. 이는 상기 유리 카복실산의 존재 하에 서로 단지 상이한 펩티드의 측면 비교(표 20)에 대해 훨씬 더 명백하다.

[0857] [표 20]

Seq ID	CRF2 EC50	CRF1 EC50	CRF1/CRF2 비율	펩티드 Seq id	RA
219	5,98	13,48	2	174	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
197	2,27	>100	>500	174	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
208	0,9	1,43	2	135	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
188	0,46	69,09	134	135	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
214	4,15	4,27	1	139	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
192	0,83	56,56	68	139	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
212	1,23	0,9	1	137	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
190	2,47	>100	>500	137	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
218	1,58	6,97	4	151	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
196	1,08	>100	>500	151	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
207	0,68	4,18	6	83	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
193	0,82	>100	>500	83	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
220	1,48	8,91	6	150	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
195	0,34	>100	>500	150	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
209	8,62	21,73	3	136	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$
189	3,49	>100	>500	136	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH
204	0,14	0,44	3	130	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}CH_3$

[0858]

[0859]

Seq ID	CRF2 EC50	CRF1 EC50	CRF1/CRF2 비율	펩티드 Seq id	RA
187	0,44	>100	>500	130	-gGlu-C(O)$(CH_2)_{14}$COOH

[0860] 또한, 유리 카복실산을 포함하는, 상기 알부민 결합 모이어티의 -{AEEA}$_2$-gGlu- 및 -{AEEA}$_2$-(gGlu)$_2$-와 같은 링커를 연장하는 것은 펩티드의 CRF2 선택성을 훨씬 더 향상시키는 것으로 관찰되었다(데이터는 제시되지 않음).

[0861] **실시예 19.11: 이러한 FA 변형 펩티드의 DMPK 프로토콜 및 결과**

[0862] *시험관 내* **혈장 안정성**

[0863] *시험관 내* 혈장 대사 안정성을 수컷 Sprague Dawley 래트와 인간에서 연구하였다. 시험 화합물을 37℃에서 2시간 동안 3 mM에서 인큐베이션하였다. 각 시점(0, 0.25, 1 및 2시간)에서, 150 μL의 에탄올, 0.1% 포름산을 혈

장 50 μL 분취량에 첨가하여 단일 단계 단백질 침전 기술을 통해 분석을 위한 샘플을 제조하였다. 샘플을 균질성을 위해 와동으로 혼합한 다음 14000 rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상등액(100 μL)을 수집하고, 100 μL의 물, 0.1% 포름산으로 희석하고 LC-HRMS(TripleTOF 6600+, AB Sciex)로 분석하였다. 각각의 시험 화합물에 대해, 각 시점에서의 면적 비율을 0시간 면적 비율과 비교하고 잔존율로 전환하였다.

[0864] 대표적인 혈장 안정성 데이터를 하기 **표 21**에 제공하였다:

[0865] [표 21]

Seq ID	종	2 시간에서의 잔여%
187	인간	97
	래트	102
188	인간	106
	래트	92
189	인간	97
	래트	101
190	인간	100
	래트	92
191	인간	96
	래트	85
192	인간	95
	래트	109
193	인간	80
	래트	84
194	인간	101
	래트	85

[0866]

[0867] **용해도 및 화학적 안정성**

[0868] 상기 실시예 15와 같이, 광 산란 대신에 LC-UV를 사용하여 이러한 FA 변형된 펩티드의 대표적인 예의 화학적 안정성도 평가하였다. 용해도 및 화학적 안정성을 100 mM 인산염 완충액(pH 7.4) 및 100 mM 아세테이트 완충액(pH 4.5)에서 연구하였다. 시험 화합물 분말을 10 mg/mL의 표적 농도로 두 완충액에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2500 rcf에서 15분 동안 원심분리한 후, 10 mL의 상등액을 190 mL의 인큐베이션 완충액으로 희석하고 LC-UV(Acquity UPLC-DAD, Waters)로 분석하였다. 용해도를 완충액 샘플에서 시험 화합물의 피크 면적을 물: 아세토니트릴 1:1, 0.1% 포름산에 0.5 mg/mL로 용해된 동일한 화합물의 피크 면적과 비교하여 계산하였다.

[0869] 원심분리된 상등액에서, 2개의 추가 80 mL 분취량을 수집하고 160 mL의 인큐베이션 완충액으로 희석하였다. 하나는 5℃에 보관하고 다른 하나는 40℃에 보관하였다. 28일 후, 샘플을 LC-UV로 분석하였다. 화학적 안정성을 다음 방정식을 사용하여 손실%로 계산하였다:

[0870] - 화학적 안정성(손실%) = [(5℃에서 28일 후 순도) - (40℃에서 28일 후 순도)] × 100/(5℃에서 28일 후 순도)

[0871] - 순도% = [(피크 면적 화합물) × 100/(총 피크 면적)]

[0872] 대표적인 완충액 용해도 데이터를 하기 **표 22**에 제공하였다:

[0873] [표 22]

Seq ID	pH	용해도 (mg/mL)
187	7.4	8.8
	4.5	8.2
188	7.4	7.9
	4.5	8.3
189	7.4	6.3
	4.5	9.0
190	7.4	8.5
	4.5	8.5
191	7.4	9.0
	4.5	8.5
192	7.4	7.9
	4.5	8.4
193	7.4	0.1
	4.5	8.6
194	7.4	0.7
	4.5	7.3

[0874]

[0875] 대표적인 화학적 안정성 데이터를 하기 **표 23**에 제공하였다:

[0876] [표 23]

Seq ID	pH	손실%
187	7.4	31
	4.5	0
188	7.4	40
	4.5	0
189	7.4	48
	4.5	0
190	7.4	35
	4.5	0
191	7.4	54
	4.5	0
192	7.4	49
	4.5	0

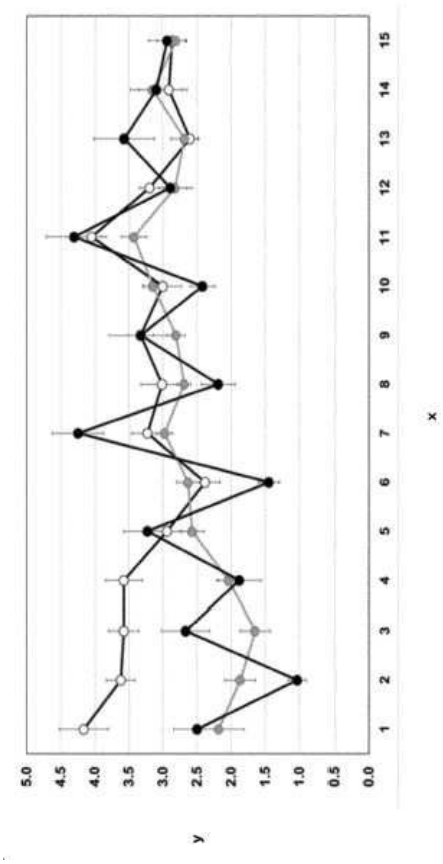
[0877]

[0878] 본원에 개시된 모든 서열은 첨부된 서열 목록에 나열되어 있으며, 이의 전체 내용은 본 명세서의 일부를 형성한다.

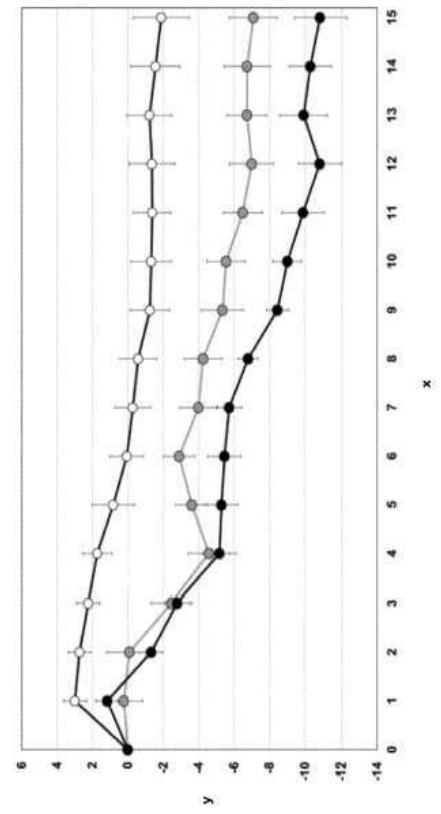
[0879] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 그 전체 내용이 인용되어 포함된다. 또한, 주어진 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용은 그의 상세한 설명과 함께 설명되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다른 양태, 장점 및 수정은 청구범위의 범주 내에 있다.

도면

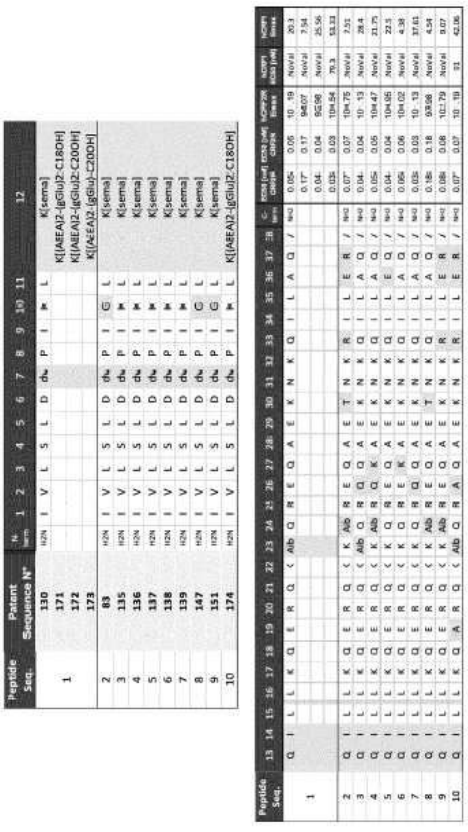
도면1



도면2



도면3



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI

<120> CRF2 RECEPTOR AGONISTS AND THEIR USE IN THERAPY

<130> PAT20043-EP-EPA

<160> 186

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_1

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400

> 1

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 2

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_2

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 2

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 3

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_3

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 3

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 4

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_4

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 4

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Lys Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 5

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_5

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<

220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 5

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 6

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_6

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 6

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 7

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_7

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 7

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 8

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_8

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<

220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 8

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Ala Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 9

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_9

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 9

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Ala Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 10

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_10

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 10

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_11

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 11

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 12

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_12

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 12

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Arg Lys Gln Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala

20 25 30

Lys Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 13

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_13

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 13

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Phe

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile

35

<210> 14

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_14

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 14

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Arg Lys Gln Lys Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala

20 25 30

Lys Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 15

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_15

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 15

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Phe
1 5 10 15

Lys Gln Ala Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 16

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_16

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 16

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 17

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_17

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 17

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 18

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_18

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<

221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 18

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 19

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_19

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 19

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 20

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_20

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<

221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 20

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 21

<211

> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_21

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 21

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Xaa Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 22
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_22
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>
<221> VARIANT
<222> 23
<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 22
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210>
23
<211> 38
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_23

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (D)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 26

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 23

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Xaa Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 24

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_24

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 24

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 25

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_25

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 25

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 26

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_26

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 26

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Xaa Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 27

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_27

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 27

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 28

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_28

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (d)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 28

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Ala Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_29

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 29

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Xaa Ala Glu Lys Ala Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 30

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_30

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 30

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Ala Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_31

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 31

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Xaa

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 32

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_32

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 32

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Val

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 33

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_33

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 33

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Thr

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 34

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_34

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 34

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_35

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 35

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 36

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_36

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 36

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 37

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_37

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 37

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 38

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_38

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 38

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210>

39

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_39

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 39

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 40

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_40

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 40

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 41

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_41

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 41

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Val
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 42

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_42

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 42

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Val

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 43

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_43

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 43

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Lys Leu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30
Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 44
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_44

<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 44
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Ala Lys Gln Lys Lys Glu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 45
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_45
<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 45

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Leu Lys Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 46

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_46

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 46

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Leu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210>

47

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_47

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 47

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Xaa Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Ala Ala

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 48

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_48

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 48

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210>

49

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_49

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 49

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 50

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_50

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 50

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210>

51

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_51

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 51

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile
35

<210> 52

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_52

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 52

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 53

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_53

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 53

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 54

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_54

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 54

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 55

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_55

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 55

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 56

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_56

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 56

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 57

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_57

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 57

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 58

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_58

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 58

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Phe
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile
35

<210> 59

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_59

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 59

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile

35

<210> 60

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_60

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 60

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 61

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_61

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 61

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 62

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_62

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 62

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 63

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_63

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 63

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 64

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_64

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 64

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 65

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_65

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 65

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 66

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_66

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 66

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val
20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val
35

<210> 67

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_67

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 67

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 68

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_68

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 68

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 69

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_69

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 14

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 69

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Xaa Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 70

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_70

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 70

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 71

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_71

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 14

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 71

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Xaa Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 72

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_72

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 72

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 73

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_73

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 73

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 74

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_74

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 74

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210>

75

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_75

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 75

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 76

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_76

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 76

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210>

77

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_77

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 77

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 78

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_78

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 78

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 79

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_79

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 79

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 80

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_80

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 80

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 81

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_81

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 81

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 82

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_82

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 82

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Val

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 83

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_83

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 83

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210>

84

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_84

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 84

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 85
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_85
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 85
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 86
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_86

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 86

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Lys Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 87

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_87

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 87

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 88

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_88

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 88

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 89

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_89

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 89

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Lys Thr Asn Xaa
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 90

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_90

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 90

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Val
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 91

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_91

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 91

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 92

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_92

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 92

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 93

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_93

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 93

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Val

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 94

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_94

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 94

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 95

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_95

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 95

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_96

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 96

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 97

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_97

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 97

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 98

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_98

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 98

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 99

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_99

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 99

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 100

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_100

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 100

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 101

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_101

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 101

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 102

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_102

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223>

K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 102

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 103

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_103

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 103

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 104

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_104

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 104

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 105

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_105

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 105

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 106

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_106

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 106

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 107

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_107

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 107

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_108

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 108

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 109
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_109
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> VARIANT
<222> 23
<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 109

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 110
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_110

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 110

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 111

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_111

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 111

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 112

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_112

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 112

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 113

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_113

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 113

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 114

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_114

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 114

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 115

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_115

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 115

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210

> 116

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_116

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 116

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 117

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_117

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 117

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210

> 118

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_118

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 118

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 119

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_119

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 119

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 120

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_120

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 120

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 121
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_121
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 121
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 122
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> compound Seq_122

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 122

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 123

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_123

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 123

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 124

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_124

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 124

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210

> 125

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_125

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 125

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 126

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_126

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 126

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210

> 127

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_127

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 127

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 128

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_128

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223>

K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 128

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 129

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_129

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 129

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 130

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_130

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 130

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 131

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_131

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 131

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210

> 132

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_132

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 132

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 133
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_133
<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> D-valine (v)
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223>
K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> VARIANT
<222> 23
<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 133
Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 134

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_134

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 134

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 135

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_135

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 135

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 136

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_136

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 136

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210

> 137

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_137

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 137

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 138

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_138

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 138
Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35
<210> 139
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
compound Seq_139
<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> D-valine (v)
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 139

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 140

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_140

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 140

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 141

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_141

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 141

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 142

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_142

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 142

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210

> 143

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_143

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 143

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 144

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_144

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 144

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 145

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_145

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 145

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 146

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_146

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 146

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 147

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_147

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 147

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 148

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_148

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 148

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 149

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_149

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 149

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30
Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210
> 150
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_150
<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> D-valine (v)
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221> VARIANT
<222> 24
<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)
<220>
<221> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 150

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 151

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_151

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223>

K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 151

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 152

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_152

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 152

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 153

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_153

<220>

<221> VARIANT

<222>

12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 153

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 154

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_154

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 154

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 155

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_155

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 155

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 156

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_156

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 156

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 157

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_157

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 157

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 158

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_158

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 158

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 159

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_159

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 159

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 160

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_160

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 160

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 161

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_161

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 161

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 162

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_162

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 162

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 163

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_163

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 163

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile His Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 164

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_164

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 164

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 165

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_165

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 165

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 166

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_166

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 166

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 167

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_167

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 167

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 168

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_168

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 168

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 169

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_169

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220

>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 169

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu
20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val
35

<210> 170

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetylation

<220>

<223> compound Seq_170

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 170

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu

20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 171

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_171

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the
albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 171

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210

> 172

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_172

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 172

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 173

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_173

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223>

K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 173

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 174

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_174

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 174

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 175

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_175

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 175

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 176

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_176

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 176

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 177

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_177

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-{gGlu}2-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 177

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 178

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_178

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 178

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 179

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_179

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222

> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the

albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 179

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 180

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_180

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 180

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 181

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

compound Seq_181

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 181

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 182

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_182

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 182

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 183

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_183

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 183

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val
35

<210> 184
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> compound Seq_184
<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> D-valine (v)
<220>
<221> VARIANT
<222> 12
<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-C(O)(CH2)16COOH
<220>
<221
> MOD_RES
<222> 38
<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide
<400> 184
Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 185

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_185

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> K* denotes the modified lysine residue at X12, Ra denotes the albumin-binding moiety, Ra is "-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 38

<223> C-terminal amino acid residue is amidated as a primary amide

<400> 185

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 186

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> compound Seq_186

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> isoleucine (I) or phenylalanine (F)

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> valine (V) or threonine (T)

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> valine (V) or D-valine (v)

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> isoleucine (I) or threonine (T)

<

220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> lysine (K), glutamate (E), histidine (H) or glycine (G)

<220>

<221> VARIANT

<222> 11

<223> isoleucine (I) or leucine (L)

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> lysine (K), wherein the epsilon-amino group of the lysine side chain is covalently bound to an albumin-binding moiety

<220>

<221> VARIANT

<222> 13

<223> glutamine (Q) or lysine (K)

<220>

<221> VARIANT

<222> 14

<223> isoleucine (I), lysine (K) or 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> leucine (L) or phenylalanine (F)

<220>

<221> VARIANT

<222> 17

<223> glutamate (E) or lysine (K)

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> alanine (A), glutamate (E) or glutamine (Q)

<220>

<221> VARIANT

<222> 20

<223> lysine (K) or arginine (R)

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> glutamine (Q) or lysine (K)

<220>

<221> VARIANT

<222> 22

<223> lysine (K), arginine (R) or glutamate (E)

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> lysine (K) or 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 24

<223> glutamine (Q), 2-aminoisobutyric acid (Aib), leucine (L) or

glutamate (E)

<220>

<221> VARIANT

<222> 25

<223> arginine (R), lysine (K) or 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 26

<223> alanine (A), glutamate (E), 2-aminoisobutyric acid (Aib) or glutamine (Q)

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> glutamine (Q), 2-aminoisobutyric acid (Aib) or lysine (K)

<220>

<221> VARIANT

<222> 29

<223> glutamate (E) or lysine (K)

<220>

<221> VARIANT

<222> 30

<223> lysine (K) or threonine (T)

<220>

<221> VARIANT

<222> 31

<223> asparagine (N) or alanine (A)

<220>

<221> VARIANT

<222> 32

<223> lysine (K), alanine (A), valine (V), threonine (T), glutamate (E) or 2-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>

<221> VARIANT

<222> 33

<223> arginine (R), lysine (K) or glutamine (Q)

<220>

<221> VARIANT

<222> 34

<223> isoleucine (I) or leucine (L)

<220>

<221> VARIANT

<222> 36

<223> alanine (A) or glutamate (E)

<220>

<221> VARIANT

<222> 37

<223> glutamine (Q) or arginine (R)

<220>

<221> VARIANT

<222> 38

<223> isoleucine (I) or valine (V)

<400> 186

Xaa Xaa Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa

1 5 10 15

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

35